

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6959252号
(P6959252)

(45) 発行日 令和3年11月2日 (2021.11.2)

(24) 登録日 令和3年10月11日 (2021.10.11)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 207/09 (2006.01)

C O 7 D 207/09 C S P

C O 7 D 403/04 (2006.01)

C O 7 D 403/04

A 6 1 K 31/4155 (2006.01)

A 6 1 K 31/4155

C O 7 D 401/14 (2006.01)

C O 7 D 401/14

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439

請求項の数 19 (全 167 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-549534 (P2018-549534)
 (86) (22) 出願日 平成29年3月23日 (2017.3.23)
 (65) 公表番号 特表2019-513135 (P2019-513135A)
 (43) 公表日 令和1年5月23日 (2019.5.23)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2017/050830
 (87) 国際公開番号 W02017/163078
 (87) 国際公開日 平成29年9月28日 (2017.9.28)
 審査請求日 令和2年1月16日 (2020.1.16)
 (31) 優先権主張番号 1605059.3
 (32) 優先日 平成28年3月24日 (2016.3.24)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 1700839.2
 (32) 優先日 平成29年1月18日 (2017.1.18)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 英国 (GB)

(73) 特許権者 517299582
 ミッション セラピューティクス リミテ
 イド
 イギリス国, ケンブリッジ シービー22
 3エーティー, バブラハム, バブラハム
 ホール
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100123582
 弁理士 三橋 真二
 (74) 代理人 100117019
 弁理士 渡辺 陽一
 (74) 代理人 100141977
 弁理士 中島 勝

最終頁に続く

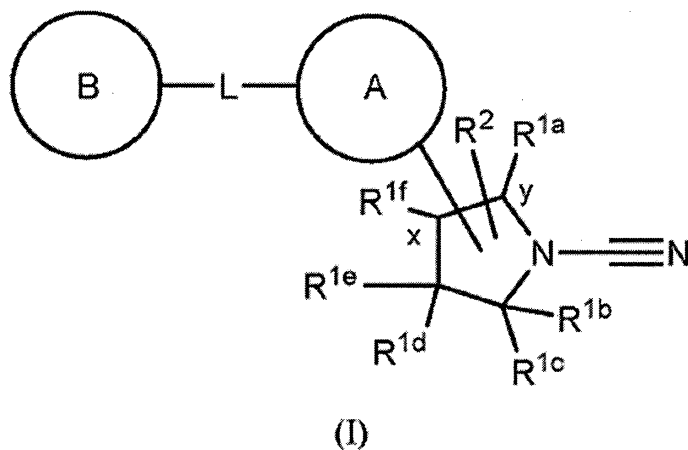
(54) 【発明の名称】 DUB阻害剤としての1-シアノピロリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化1】



10

[式中、

20

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} および R^{1f} は各々独立して水素、場合により置換されていてよい C_1 - C_6 アルキルまたは場合により置換されていてよい C_3 - C_4 シクロアルキルであるか、あるいは R^{1b} と R^{1c} が一緒になって場合により置換されていてよい C_3 - C_6 シクロアルキル環を形成し、または R^{1d} と R^{1e} が一緒になって場合により置換されていてよい C_3 - C_6 シクロアルキル環を形成し；

R^2 は水素または場合により置換されていてよい C_1 - C_6 アルキルを表し；

Aは場合によりさらに置換されていてよい5～10員の単環式もしくは二環式のヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアリール環を表し；

Lは共有結合、酸素原子、硫黄原子、 $-OR^8$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(O)O-$ 、 C_0 - C_3 アルキレン- $CONR^6$ - C_0 - C_3 アルキレン-、 $-C_0$ - C_3 アルキレン- NR^6 - C_0 - C_3 アルキレン、 $-C_0$ - C_3 アルキレン- NR^6CO - C_0 - C_3 アルキレン、 $-C_0$ - C_3 アルキレン- NR^6CO - C_0 - C_3 アルキレン、 $-C_0$ - C_3 アルキレン- NR^6CONR^7 - C_0 - C_3 アルキレン、 $-C_0$ - C_3 アルキレン- SO_2NR^6 - C_0 - C_3 アルキレン、 $-C_0$ - C_3 アルキレン- NR^6SO_2 - C_0 - C_3 アルキレン、 $-C_0$ - C_3 アルキレン- $NR^6SO_2NR^7$ - C_0 - C_3 アルキレン、 $-C_0$ - C_3 アルキレン- $NR^6C(O)O$ - C_0 - C_3 アルキレン、 $-C_0$ - C_3 アルキレン- $NR^6C(O)OR^7$ - C_0 - C_3 アルキレン、場合により置換されていてよい $-C_1$ - C_6 アルキレン、または場合により置換されていてよい $-C_2$ - C_6 アルケニレンを表し；

Bは場合により置換されていてよい3～10員の単環式もしくは二環式のヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはアリール環を表し；そして

-A-L-Bが位置xにある時はAへの結合がAの炭素環原子経由であり；ただし、

Aはトリアゾロピリダジニル、トリアゾロピリジニル、イミダゾトリアジニル、イミダゾピラジニル、ピロロピリミジニル、または[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジニルであることはできず；または

Bはフェノキシルで置換されることはできず；または

Lが酸素原子である場合、Bはシクロペンチルであることはできず；

Aは、ハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、 $-SR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^3COR^4$ 、 $-NR^3CONR^4R^5$ 、 $-COR^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^3SO_2R^4$ 、 $-NR^3SO_2NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)OR^4$ 、場合により置換されていてよい $-C_1$ - C_6 アルキル、場合により置換されていてよい $-C_1$ - C_6 アルコキシ、場合により置換されていてよい $-C_2$ - C_6 アルケニル、場合により置換されていてよい $-C_2$ - C_6 アルキニルおよび場合により置換されていてよい $-C_3$ - C_4 シクロアルキルから選ばれる、1～4個の置換基によりさらに置換されていてよく；

Bは、ハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、 $-SR^9$ 、場合により置換されていてよい C_1 - C_6 アルキル、場合により置換されていてよい C_1 - C_6 アルコキシ、場合により置換されていてよい C_2 - C_6 アルケニル、場合により置換されていてよい C_2 - C_6 アルキニル、 $-Q^{1a}-R^{12}$ 、 $-Q^{1a}-O-Q^{1b}-R^{12}$ 、 $-Q^{1a}-S-Q^{1b}-R^{12}$ 、 $-Q^{1a}-SO-Q^{1b}-R^{12}$ 、 $-Q^{1a}-NR^9CONR^{10}R^{11}$ 、 $-Q^{1a}-NR^9CONR^{10}-Q^{1b}-R^{12}$ 、 $-Q^{1a}-NR^9R^{10}$ 、 $-Q^{1a}-NR^9-Q^{1b}-R^{12}$ 、 $-Q^{1a}-COR^9$ 、 $-Q^{1a}-CO-Q^{1b}-R^{12}$ 、 $-Q^{1a}-NR^9COR^{10}$ 、 $-Q^{1a}-NR^9CO-Q^{1b}-R^{12}$ 、 $-Q^{1a}-NR^9C(O)OR^{10}$ 、 $-Q^{1a}-NR^9C(O)O-Q^{1b}-R^{12}$ 、 $-Q^{1a}-SO_2R^9$ 、 $-Q^{1a}-SO_2-Q^{1b}-R^{12}$ 、 $-Q^{1a}-CONR^9R^{10}$ 、 $-Q^{1a}-CONR^9-Q^{1b}-R^{12}$ 、 $-Q^{1a}-CO_2R^9$ 、 $-Q^{1a}-CO_2-Q^{1b}-R^{12}$ 、 $-Q^{1a}-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-Q^{1a}-SO_2NR^9-Q^{1b}-R^{12}$ 、 $-Q^{1a}-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-Q^{1a}-NR^9SO_2-Q^{1b}-R^{12}$ 、 $-Q^{1a}-NR^9SO_2NR^{10}R^{11}$ および $-Q^{1a}-NR^9SO_2NR^{10}-Q^{1b}-R^{12}$ から選ばれた1～4個の置換基により置換されていてよく；

Q^{1a} および Q^{1b} は各々独立に共有結合、場合により置換されていてよい C_1 - C_6 アルキレン、または場合により置換されていてよい C_2 - C_6 アルケニレンを表し；

R^3 、 R^4 および R^5 は各々独立に、水素または場合により置換されていてよい C_1 - C_6 アルキルを表し；

R^6 および R^7 は各々独立に水素または場合により置換されていてよい C_1 - C_6 アルキルを表し；

R^8 は場合により置換されていてよい C_1 - C_6 アルキレンまたは場合により置換されていてよい C_2 - C_6 アルケニレンを表し；

R^9 、 R^{10} および R^{11} は各々独立に、水素または場合により置換されていてよい C_1 - C_6 アルキルを表し；

10

20

30

40

50

R^{12} は、場合により置換されていてよい、3～10員のヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリールまたはシクロアルキルを表し；

R^{12} は、ハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、 $-SR^3$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^3COR^4$ 、 $-NR^3CONR^4R^5$ 、 $-COR^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^3SO_2R^4$ 、 $-NR^3SO_2NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)OR^4$ 、場合により置換されていてよい $-C_1-C_3$ アルキル、および場合により置換されていてよい $-C_1-C_3$ アルコキシから選ばれる1～3個の置換基により場合により置換されていてよく；

当該アルキルまたは当該アルコキシは、1～4個のハロゲンにより場合により置換されていてよく；

ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 A 、 B 、 L 、 Q^{1a} および Q^{1b} の C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 アルキレンおよび C_2-C_6 アルケニレン、並びに R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} および R^{1f} の C_3-C_4 シクロアルキルは、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロおよび SF_5 から独立に選択される1～4個の置換基より場合により置換されていてよい。

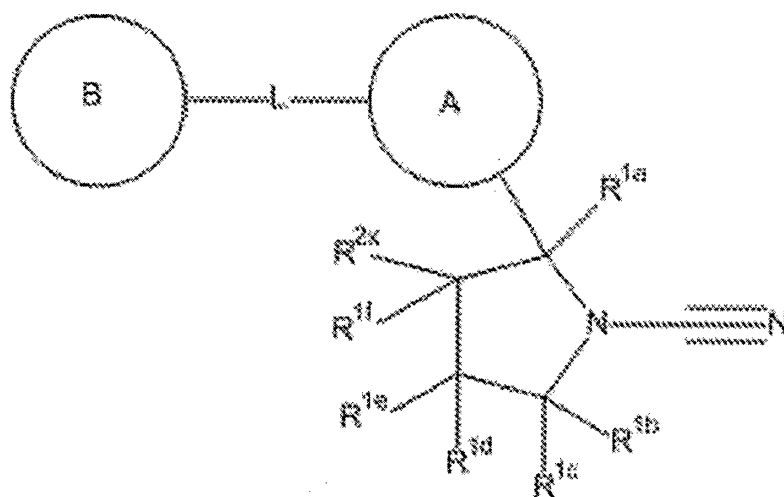
ただし、アルキレンは介在ヘテロ原子を含まない。]

の化合物もしくはその互変異性体、または当該化合物もしくは当該互変異性体の医薬上許容される塩。

【請求項2】

式(IA)を有する、請求項1記載の化合物もしくはその互変異性体、または当該化合物もしくは当該互変異性体の医薬上許容される塩；

【化2】



(IA)

[式中、

R^{2x} は水素または場合により置換されていてよい C_1-C_6 アルキルを表し；

A は場合によりさらに置換されていてよい5～10員の単環式もしくは二環式のヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアリール環を表し；

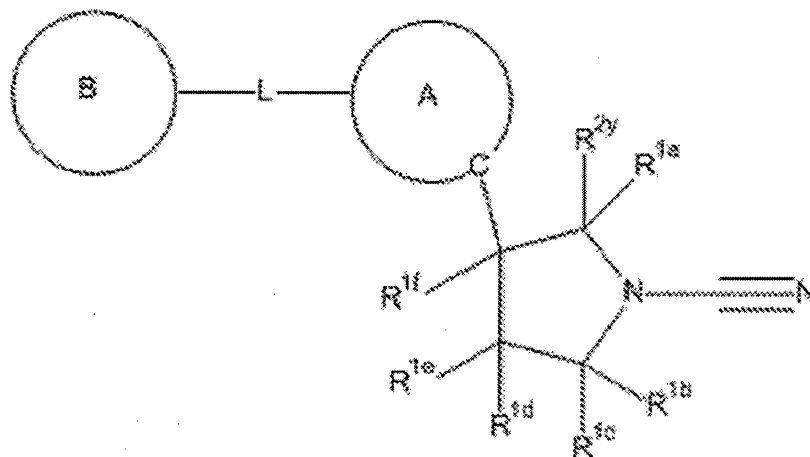
B は場合により置換されていてよい3～10員の単環式もしくは二環式のヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはアリール環を表し；

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 、 L 、および環 A および B の任意の置換基は請求項1で定義されたとおりであり、 R^{2x} の C_1-C_6 アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロおよび SF_5 から独立に選択される1～4個の置換基により場合により置換される。]

【請求項 3】

式(1B)を有する、請求項 1 記載の化合物もしくはその互変異性体、または当該化合物もしくは当該互変異性体の医薬上許容される塩：

【化 3】



(1B)

[式中、

R^{2y} は水素または場合により置換されていてよい C_1 - C_6 アルキルを表し；

Aは場合によりさらに置換されていてよい5～10員の単環式もしくは二環式のヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアリール環を表し、ただし前記環はトリアゾロピリダジニル、トリアゾロピリジニル、イミダゾトリアジニル、イミダゾピラジニル、ピロロピリミジニル、または[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジニルではなく；

Bは場合により置換されていてよい3～10員の単環式もしくは二環式のヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはアリール環を表すが、ただしBはフェノキシルにより置換されないか；またはLが酸素原子である場合Bはシクロペンチルではないか、のいずれかの前提を有し；

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 、L、および環AおよびBの任意の置換基は請求項 1 で定義されたとおりであり、 R^{2y} の C_1 - C_6 アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロおよび SF_5 から独立に選択される1～4個の置換基により場合により置換される。]

【請求項 4】

Aが、場合により置換された、ベンズイミダゾリル、トリアゾリル、イミダゾピリジニル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、ピリミジニル、テトラヒドロピリドピラジニル、イソオキサゾリル、フェニルおよびベンゾオキサゾリルから選ばれる、請求項 1～3のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 5】

Aがハロゲン、オキソ、場合により置換されていてよい C_1 - C_6 アルキル、 $-NR^3R^4$ および $-CONR^3R^4$ から独立に選ばれる1～4個の置換基により場合により置換されていてよい、請求項 1～4のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 6】

Lが共有結合、 $-C_0$ - C_3 アルキレン- NR^6CO - C_0 - C_3 アルキレンを表す、請求項 1～5のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 7】

Bが、場合により置換された、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、インダゾリル、キノリニル、ベンゾチアゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾ

リル、ピペリジニル、ピロリジニル、イミダゾピリジニル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾリル、アゼチジニルおよびナフタレニルから選ばれる、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 8】

Bが、ハロゲン、シアノ、ニトロ、場合により置換されていてよいC₁-C₆アルキル、場合により置換されていてよいC₁-C₆アルコキシ、-Q^{1a}-CONR⁹R¹⁰、-Q^{1a}-NR⁹COR¹⁰、-Q^{1a}-R¹²、-Q^{1a}-O-Q^{1b}-R¹²、-Q^{1a}-CONR⁹-Q^{1b}-R¹²、-Q^{1a}-SO₂-Q^{1b}-R¹²から独立に選択される 1 ~ 4 個の置換基により場合により置換されてよく、ここでQ^{1a}、Q^{1b}、R⁹、R¹⁰およびR¹²は請求項 1 に定義されたとおりである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 9】

R¹²が場合により置換されていてよく、そしてフェニル、モルホリニル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピロリジニル、ピリジニル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピペラジニル、インドリル、インダゾリル、フラニル、チオフェニル、ジヒドロイソキノリニルおよびピペリジニルから選ばれる、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 10】

R¹²が、フッ素、塩素、メチル、メトキシ、OCF₃、シアノ、ニトロ、CONH₂、CONHMe、S(O)₂N(Me)₂、S(O₂)MeおよびC(O)OMeから独立に選択される 1 ~ 4 個の置換基により場合により置換されていてよい、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 11】

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}およびR^{1f}が各々水素である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 12】

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}およびR^{1f}のうちのいずれか 1 つがメチル、エチルまたはシクロプロピルを表す、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 13】

3-(3-(3-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；
 3-(3-(4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；
 5-(5-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-N-メチルピコリンアミド；
 ；
 4-(5-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド；
 3-(3-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；
 3-(5-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド；
 N-(3-(5-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)アセトアミド；
 ；
 3-(5-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド；
 N-(4-(5-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)アセトアミド；
 ；
 3-(3-(4-モルホリノスルホニル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；
 3-(3-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；
 3-(3-(3-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；
 3-(3-(3-モルホリノスルホニル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；
 3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；
 3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-

10

20

30

40

50

-カルボニトリル；

(R)-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

(S)-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(5-(ナフタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；
trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボニトリル；

trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 1；

trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 2；

trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 1；

trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 2；

trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボニトリル；

trans-3-(5-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(3-(3-(ピリジン-3-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

4-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-メチルピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(3-(3-(ピリジン-4-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(3-(4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(3-(4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(5-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(5-(3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン)-1-カルボニトリル；

3-(5-(3-(イソオキサゾール-4-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(5-(3-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(5-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(5-(5-フェニルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(5-(6-フェニルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(5-(2-フェニルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(5-(4-フェニルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(5-(6-フェニルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

10

20

30

40

50

3-(5-(6-フェニルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；エナンチオマー 1；

3-(5-(6-フェニルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；エナンチオマー 2；

trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-エチルピロリジン-1-カルボニトリル；

trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-エチルピロリジン-1-カルボニトリル；エナンチオマー 1；

trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-エチルピロリジン-1-カルボニトリル；エナンチオマー 2；

trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-シクロプロピルピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(3-([2,3'-ビピリジン]-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

trans-3-メチル-4-(3-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

trans-3-メチル-4-(3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

N-(3-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ベンズアミド；

N-(3-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フェニルアセトアミド；

3-(5-(2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(5-(2-フェニルキノリン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(5-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(5-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(5-(2-メチルキノリン-6-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(5-(3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(5-(4-メトキシキノリン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(5-(2-(ベンジルオキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(5-(4-ブロモフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(5-(4-ホルキノフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(5-(4-((R)-3-メトキシピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

(R)-3-(5-(4-フェニルピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

(R)-3-(5-(1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

(R)-3-(5-(2-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(5-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル

10

20

30

40

50

) ピロリジン-1-カルボニトリル ;

2-(5-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

2-(5-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

3-(5-(1-フェニルピロリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

(R)-3-(5-(4-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

(R)-3-(5-(3-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

3-(6-(3-シアノフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

3-(6-(2-(ベンジルオキシ)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

4-(2-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ベンズアミド ;

4-(2-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-メチルベンズアミド ;

3-(6-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

3-(6-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

3-(6-(1-イソブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

N-ベンジル-4-(2-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ベンズアミド ;

3-(6-(ピリジン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

(S)-3-(6-(ピリジン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

(R)-3-(6-(ピリジン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

3-(6-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

3-(6-(4-シアノフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

3-(6-(3-シアノフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

3-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

3-(6-(1H-インダゾール-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

3-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

3-(2-(1-シアノピロリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-メチルベンズアミド ;

3-(6-(4-シアノフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル : エナンチオマー 1 ;

3-(6-(4-シアノフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル : エナンチオマー 2 ;

10

20

30

40

50

3-(2-(1-シアノピロリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-メチルベンズアミド：エナンチオマー 1；

3-(2-(1-シアノピロリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-メチルベンズアミド：エナンチオマー 2；

(S)-2-(6-フェニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(5-フェニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

(S)-2-(1-メチル-5-フェニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(5-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル； 10

3-(7-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(5-メチル-6-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(7-メチル-6-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(3-メチル-6-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

trans-3-メチル-4-(6-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 1；

trans-3-メチル-4-(6-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 2； 20

trans-3-メチル-4-(5-フェニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 1；

3-(5-(ピリジン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(5-フェニル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル； 30

3-(5-(4-フェニルピリジン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(5-(6-フェニルピリジン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(3-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

trans-3-メチル-4-(3-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル； 40

trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボニトリル；

trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 1；

trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 2；

3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)イソオキサゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)イソオキサゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 1； 50

3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)イソオキサゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；エナンチオマー 2；

3-(6-オキソ-5-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

(R)-3-(7-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-1,6-ジオキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

(S)-2-(1-シアノピロリジン-2-イル)-N-メチル-6-フェニルベンゾ[d]オキサゾール-4-カルボキサミド；

3-(2-アミノ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(7-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

(S)-2-(5-(3-シアノフェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

(S)-6-(2-(1-シアノピロリジン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)ピコリノニトリル；

(S)-2-(6-(3-シアノフェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

(S)-2-(5-(3-エチルフェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

(S)-2-(6-(3-エチルフェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

(S)-2-(1-シアノピロリジン-2-イル)-6-(3-エチルフェニル)-N-メチルベンゾ[d]オキサゾール-4-カルボキサミド；

(S)-6-(2-(1-シアノピロリジン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)ピコリノニトリル；

(S)-2-(5-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

(S)-2-(5-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

(S)-2-(5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

(S)-2-(5-(3-ニトロフェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

(S)-2-(5-(3-シアノ-2-フルオロフェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

(S)-2-(5-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

(S)-N-ベンジル-3-(2-(1-シアノピロリジン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド；

2-(5-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

(S)-2-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

2-(5-(6-フェニルピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

2-(5-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

2-(5-(3-(2-メトキシピリジン-4-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

10

20

30

40

50

2-(5-(3'-シアノ-2'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

2-(5-(5'-シアノ-2'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

2-(5-(3-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

2-(5-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

3'-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;

3'-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド ;

2-(5-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

2-(5-(3-(ピリジン-3-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

2-(5-(4'-(メチルスルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

2-(5-(3-(6-メチルピリジン-3-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

2-(5-(2'-シアノ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

メチル=3'-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキシレート ;

2-(5-(4'-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

2-(5-(3-(6-メトキシピリジン-3-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

2-(5-(3-(ピリミジン-5-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

2-(5-(3-(フラン-3-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

2-(5-(3'-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

2-(5-(3-(2-メトキシピリジン-3-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

2-(5-(3'-シアノ-5'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

2-(5-(3-(5-メチルピリジン-3-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

2-(5-(3-(7-メチル-1H-インドール-2-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

2-(5-(3-(5-シアノチオフェン-2-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

2-(5-(2-フェニルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

2-(5-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

2-(5-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル ;

10

20

30

40

50

3-(4-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド；

3-(4-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N-メチルベンズアミド；

2-(5-(4-(3-シアノフェニル)ピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

4'-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-[2,2'-ビピリジン]-4-カルボニトリル；

(S)-2-(5-(4'-(1,1'-ビフェニル)-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

(S)-2-(5-(6-(4-シアノフェニル)ピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

(S)-2-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

(S)-2-(5-(2-(4-シアノフェニル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

(S)-2-(5-(7-シアノナフタレン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

7-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)キノリン-2-カルボニトリル；

4'-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-[2,2'-ビピリジン]-6-カルボニトリル；

(S)-4-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-[2,4'-ビピリジン]-2'-カルボニトリル；

(S)-2'-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-[4,4'-ビピリジン]-2-カルボニトリル；

(S)-6-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-[2,4'-ビピリジン]-2'-カルボニトリル；

2-(5-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

(S)-2-(5-(2-(4-シアノフェニル)ピリミジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

(S)-2-(5-(2-(3-シアノフェニル)ピリミジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

(S)-1-(4-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル；

(S)-4-(4-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)ピコリノニトリル；

2-(5-(6-(3-シアノフェニル)ピリミジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

(S)-1-(3-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル；

(S)-1-(2-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル；

(S)-1-(6-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル；

(S)-1-(4-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル；

3-(5-(5-フェニルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

10

20

30

40

50

3-(3-(5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(4-フルオロ-3-(6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(3-(3-(3-シアノフェニル)アゼチジン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(3-(3-(4-シアノフェニル)アゼチジン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

3-(3-(2-フェニルピリジン-4-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

(S)-2-(5-(2-(3-シアノフェニル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル；

(S)-5-(4-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)ピコリノニトリル；

(S)-1-(6-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル；

(S)-4-(6-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピラジン-2-イル)ピコリノニトリル、および

(S)-4-(5-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピコリノニトリル

からなる群より選ばれる、化合物もしくはその互変異性体、または当該化合物もしくは当該互変異性体の医薬上許容される塩。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項記載の化合物もしくはその互変異性体、または当該化合物もしくは当該互変異性体の医薬上許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項 1 5】

神経変性疾患；多発性硬化症（MS）、ミトコンドリアミオパシー、脳症、乳酸アシドーシスおよび脳卒中様発作（MELAS）症候群；Leber 遺伝性視神経症（LHON）；癌；神経障害、運動失調、色素性網膜炎 - 母体遺伝 Leigh 症候群（NARP-MILS）；ダノン病；糖尿病；糖尿病性腎症；代謝障害；心不全；心筋梗塞を引き起こす虚血性心臓病；精神医学疾患、統合失調症；多発性スルファターゼ欠損症（MSD）；ムコ脂質症 II 型（ML II）、ムコ脂質症 III 型（ML III）、ムコ脂質症 IV 型（ML IV）；GMI-ガングリオシド蓄積症（GMI）；神経セロイドリポフスチン症（NCL1）；アルパーズ（Alpers）病；Barth 症候群； - 酸化欠損症；カルニチン - アシル - カルニチン欠損症；カルニチン欠損症；クレアチン欠損症候群；補酵素 Q10 欠損症；複合体 I 欠損症、複合体 II 欠損症；複合体 III 欠損症；複合体 V 欠損症；COX 欠損症；慢性進行性外眼筋麻痺症候群（CPEO）；CPT 1 欠損症；CPT II 欠損症；グルタル酸尿症 II 型；カーンズ・セイヤー（Kearns-Sayre）症候群；乳酸アシドーシス；長鎖アシル CoA デヒドロゲナーゼ欠損症（LCHAD）；リー（Leigh）病または症候群；致死的小児心筋症（LIC）；Luft 病；グルタル酸尿症 II 型；中鎖アシル-CoA デヒドロゲナーゼ欠損症（MCAD）；ミオクロニー性てんかんおよび赤色ぼろ線維症（MERRF）症候群；ミトコンドリア細胞症；ミトコンドリア劣性運動失調症候群；ミトコンドリア DNA 枯渇症候群；筋神経胃腸障害および脳症；ピアソン症候群；ピルビン酸デヒドロゲナーゼ欠損症；ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症；POLG 突然変異；中鎖 / 単鎖 3 - ヒドロキシアシル CoA デヒドロゲナーゼ（M/SCHAD）欠損症；長鎖アシル CoA デヒドロゲナーゼ（VLCAD）欠損症；認識機能および筋力における年齢依存性衰退から選ばれる、ミトコンドリア障害関連の状態を治療するための、請求項 1 4 記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

神経変性疾患が、パーキンソン病；アルツハイマー病；筋萎縮性側索硬化症（ALS）；ハンチントン病；虚血；発作；レビー小体を有する認知症；前頭側頭型認知症； - シヌクレイン、Parkin および PINK1 における変異に関連付けられるパーキンソン病（PD）；お

10

20

30

40

50

よび、Parkin変異を有する染色体劣性若年性パーキンソン病（AR-JP）から選ばれる、請求項 1 5 記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

癌関連の状態を治療するための、請求項 1 4 記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

癌が、胸部、卵巣、前立腺、肺、腎臓、胃、結腸、精巣、頭部および頸部、脾臓、脳、黒色腫、骨、組織臓器の癌、血液細胞の癌、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、アポトーシス経路が制御不能である癌、および、BCL-2ファミリーのタンパク質に変異を有するか、または該タンパク質が過剰もしくは過少発現される癌から選ばれる、請求項 1 7 記載の医薬組成物。

10

【請求項 1 9】

1 種以上の医薬上許容される賦形剤を更に含有する、請求項 1 4 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は新規化合物および脱ユビキチン化酵素（DUB）阻害剤の製造方法に関する。特に、本発明はユビキチン C 末端ヒドロラーゼ30またはユビキチン特異的ペプチダーゼ30（USP30）の阻害剤に関する。本発明は更に、ミトコンドリア機能障害に関連付けられる疾患の治療や癌治療におけるDUB阻害剤の使用に関する。

【背景技術】

20

【0 0 0 2】

本明細書における明らかな先行公開文献の列举や論考は、必ずしも当該文献が技術の現状の一部であると一般的に認められると解釈すべきではなく、またはそれが通常の技術常識であると解釈すべきではない。

【0 0 0 3】

ユビキチンは、細胞内タンパク質機能の制御に重要である76個のアミノ酸残基から成る小さなタンパク質である。ユビキチン化と脱ユビキチン化は、脱ユビキチン化酵素（DUB）によりユビキチンが共有結合する過程またはユビキチンが標的タンパク質から開裂される過程である、酵素が介在する過程である。ユビキチンのうち、約95種のDUBがヒト細胞に存在し、それらは配列相同性に基づいてサブファミリーに分類される。USPファミリーは、DUB活性に重要なCys残基とHis残基を含む、共通のCys・Hisボックスにより特徴づけられる。ユビキチン化および脱ユビキチン化過程は、細胞周期の進行、アポトーシス、細胞表面レセプターの変性、DNA転写およびDNA修復の調節をはじめとする多数の細胞機能の制御に関連付けられている。それ故、ユビキチン機構は、炎症、ウイルス感染、代謝障害、CNS障害および腫瘍形成をはじめとする様々な疾病の発病に関連付けられている。

30

【0 0 0 4】

ユビキチンはミトコンドリア動態の主要な制御因子である。ミトコンドリアは、その発生、融合および分裂現象がマイトフジンのような多数の鍵となる因子のユビキチン化を介する翻訳後調節によって制御される動的細胞小器官である。Parkinのようなユビキチンリガーゼは多数のミトコンドリアタンパク質をユビキチン化することが知られているが、最近まで、脱ユビキチン化酵素は捕らえどころのないままであった。USP30はミトコンドリアの外膜に見つかる517アミノ酸残基のタンパク質である。それはミトコンドリアのアドレスシグナルを有する唯一の脱ユビキチン化酵素であり、多数のミトコンドリアタンパク質を脱ユビキチン化することが示されている。USP30はParkin介在マイトファジーを抑制するため、USP30活性を低下させることが、Parkin介在マイトファジーの欠陥から救済すると証明されている。

40

【0 0 0 5】

ミトコンドリア障害は、ミトコンドリア活性および酸化的リン酸化の減少のような、減退したミトコンドリア機能（マイトファジーまたはミトコンドリアの生物発生）として定義することができ、また、反応性酸素種（ROS）生成の変性としても定義することができ

50

る。よって、非常に多数の老化過程や病因、例えば非限定的に、神経損傷疾患（例えばパーキンソン病（PD）、アルツハイマー病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、多発性硬化症）、癌、糖尿病、代謝性障害、心臓血管疾患、精神疾患（例えば統合失調症）、炎症疾患および自己免疫疾患、繊維症、並びに変形性関節症においてミトコンドリア障害が役割を果たしている。

【 0 0 0 6 】

例えば、パーキンソン病は世界中の1000万人近い人々が罹患しており（パーキンソン病財団Parkinson's Disease Foundation）、黒質ドーパミン作動性ニューロンの欠乏により特徴づけられる。PDの原因となる正確なメカニズムは不明であるが、ミトコンドリア障害は、PDにおけるドーパミン作動性ニューロンの感受性の重要な決定因子であると次第に理解されてきており、家族性と特発性疾患、並びに毒素誘発性のパーキンソニズムの特徴でもある。Parkinは早発性PDと関係づけられている多数のタンパク質のうちの1種である。大部分のPD症例は - シヌクレインの欠陥に関係があるが、パーキンソン症例の10%が特定の遺伝的欠陥に関係があり、その一例がユビキチンE3リガーゼであるParkinにおける欠陥である。ParkinとPINK1（PTEN-induced putative kinase 1; プロテインキナーゼPTENにより誘導される推定キナーゼ1）とが共同して、損傷したミトコンドリアの膜タンパク質をユビキチン化し、マイトファジー機構を生じさせる。マイトファジーの制御不能が酸化ストレスの亢進を引き起こし、それがPDの特徴であると記載されている。従って、USP30の障害がPDの治療に有力な戦略となりうる。例えば、活性の減少を引き起こすようなParkinの突然変異を有するPD患者を、USP30の障害によって治療的に補償することが可能である。

【 0 0 0 7 】

USP30の枯渇はミトコンドリアのマイトファジークリアランスを亢進し、Parkin誘導性細胞死も亢進させる。USP30は、Parkinの過剰発現に非依存性であるBAX/BAK依存性アポトーシスを制御することも知られている。USP30の枯渇は、Parkin過剰発現の必要なしに、ABT-737のようなBH-3模倣剤に対して癌細胞を感受性にする。このように、USP30の抗アポトーシス機能が証明され、USP30が抗癌療法の有力なターゲットとなっている。

【 0 0 0 8 】

ユビキチン - プロテアソーム機構は、多発性骨髄腫の治療用のプロテアソーム阻害剤ボルテゾミブ（Velcade（登録商標））の承認後、癌治療のためのターゲットとして注目されている。ボルテゾミブでの長期治療は、それに付随する毒性と薬剤耐性のために制限される。しかしながら、プロテアソーム上流のユビキチン - プロテアソーム経路の中の特定の局面、例えばDUBをターゲットとする治療法は、より寛容されると考えられる。よって、DUB活性が観察されるような症状、非限定的例としてはミトコンドリア障害や癌を含む症状、の治療のためにUSP30のようなDUBを阻害する化合物および医薬組成物が必要とされる。

【 発明の概要 】

【 0 0 0 9 】

発明の概要

本発明の第一の態様によれば、式(1)の化合物またはその医薬上許容される塩が提供される：

【 0 0 1 0 】

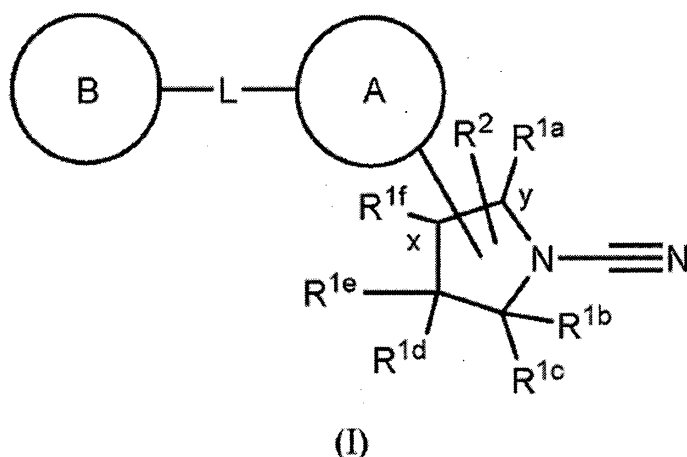
10

20

30

40

【化 1】



10

【 0 0 1 1】

〔式中、

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} および R^{1f} は各々独立して水素、場合により置換されていてよい C_1 - C_6 アルキルまたは場合により置換されていてよい C_3 - C_4 シクロアルキルであるか、あるいは R^{1b} と R^{1c} が一緒になって場合により置換されていてよい C_3 - C_6 シクロアルキル環を形成し、または R^{1d} と R^{1e} が一緒になって場合により置換されていてよい C_3 - C_6 シクロアルキル環を形成し；

20

R^2 は水素または場合により置換されていてよい C_1 - C_6 アルキルを表し；

Aは場合によりさらに置換されていてよい5～10員の単環式もしくは二環式のヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアリール環を表し；

Lは共有結合またはリンカーを表し；

Bは場合により置換されていてよい3～10員の単環式もしくは二環式のヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはアリール環を表し；そして

-A-L-Bが位置xにある時はAへの結合がAの炭素環原子経由であり；ただし、

30

Aはトリアゾロピリダジニル、トリアゾロピリジニル、イミダゾトリアジニル、イミダゾピラジニルまたはピロロピリミジニルであることはできず；または

Bはフェノキシルで置換されることはできず；または

Lが酸素原子である場合、Bはシクロペンチルであることはできない〕。

【 0 0 1 2】

一態様では、本発明は、本発明の化合物と1つ以上の医薬上許容される賦形剤とを含有する医薬組成物にも関する。

【 0 0 1 3】

別の態様では、本発明の化合物は、ミトコンドリア障害に関連する症状の治療および癌治療に有用である。

40

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 4】

【図 1】図 1 は蛍光偏光アッセイを使って測定したUSP30のタンパク質分解活性を示したグラフである。指示された通りの様々な容量の精製USP30を、イソペプチド結合を介してユビキチンに連結されたTAMRA標識ペプチドと共にインキュベートした。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 5】

発明の詳細な説明

下記の定義および説明は、明細書と特許請求の範囲の両方を含む本明細書全体に使用する用語のためのものである。本明細書に記載の化合物への言及（例えば式(I)の化合物）

50

は、その下位の態様を含む、式(I)と式(II)への言及を包含する。

【0016】

式(I)の化合物のいずれかの基が「場合により置換されていてよい」と言及されている場合、この基は置換されていてもよくまたは置換されていなくてもよい。置換は特定の置換基の1つまたは複数による置換であることができ、それは同一であっても異なってもよい。置換基の数と性質は、立体的に望ましくない任意の組み合わせを避けるように選択されるだろう。

【0017】

本明細書の範囲内では、異なって言及されない限り、アルキル、アルキレン、アルコキシ、アルケニルまたはアルキニル置換基（またはリンカー）基、または一置換基の中のアルキル、アルケニル成分は、直鎖状であっても分枝状であってもよい。アルキル、アルキレン、アルケニルおよびアルケニレン鎖は、酸素のような介在ヘテロ原子を含んでもよい。

【0018】

C_x - C_y アルキルとは、直鎖状または分枝状の $x \sim y$ 個の炭素原子を有する脂肪族飽和炭化水素基のことを言う。例えば C_1 - C_6 アルキルは、1～6個の炭素原子を含み、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 および C_6 を包含する。「分枝」とは、基の中に少なくとも1つの炭素分岐点が存在することを意味する。例えば、tert-ブチルおよびイソプロピルはともに分枝状の基である。 C_1 - C_6 アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2,2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルおよびn-ヘキシルが挙げられる。 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 、 R^2 、 R^{2x} 、 R^{2y} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} の定義並びに環AおよびBについての置換基の定義の中の C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_4 アルキルおよび C_1 - C_3 アルキル基は、ここに定義される置換基の1つもしくは複数により置換されてもよく置換されなくてもよい。従って、置換された C_1 - C_6 アルキルの例としては、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CN 、 CH_2OH および CH_2CH_2OH が挙げられる。

【0019】

C_x - C_y アルキレン基または成分とは、直鎖状であっても分枝状であってもよく、上記に定義したような C_x - C_y アルキルから1つ少ない数の水素原子を有する二価の炭化水素基のことを言う。 C_1 - C_6 アルキレンは酸素のような介在ヘテロ原子を含んでもよく、従って例としてアルキレンオキシ基が挙げられる。ここで使用するアルキレンオキシは、特定のまたは任意の酸素原子（例えば1個の炭素原子）がアルキレン鎖の中に置かれている態様、例えば $CH_2CH_2OCH_2$ または CH_2OCH_2 にも及ぶ。 C_1 - C_6 アルキレン基の例としては、メチレン、メチレンオキシ、エチレン、エチレンオキシ、n-プロピレン、n-プロピレンオキシ、n-ブチレン、n-ブチレンオキシ、メチルメチレンおよびジメチルメチレンが挙げられる。特に断らない限り、 R^8 、 Q^{1a} 、 Q^{1b} 、Lの定義の中の C_1 - C_6 アルキレン、 C_1 - C_4 アルキレンおよび C_1 - C_3 アルキレンは、ここに定義される1以上の置換基により置換されていてもよく置換されていなくてもよい。

【0020】

C_2 - C_6 アルケニルとは、少なくとも2個の炭素原子と少なくとも1個の二重結合を含む直鎖状もしくは分枝状炭化水素鎖基のことを指し、 C_2 - C_4 アルケニルを包含する。アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-ヘキセニル、2-メチル-1-プロペニル、1,2-ブタジエニル、1,3-ペンタジエニル、1,4-ペンタジエニルおよび1-ヘキサジエニルが挙げられる。特に断らない限り、環AおよびBについての置換基の定義内の C_2 - C_6 アルケニルおよび C_2 - C_4 アルケニルは、ここに定義される置換基の1つまたは複数により置換されていてもよく置換されていなくてもよい。

【0021】

10

20

30

40

50

C₂-C₆アルケニレンは、上記に定義したC₂-C₆アルケニルより水素原子が1つ少ない直鎖状または分枝状炭化水素基を指す。C₂-C₆アルケニレンの例としては、エテニレン、プロペニレンおよびブテニレンが挙げられる。特に断らない限り、Q^{1a}、Q^{1b}およびLの定義におけるC₂-C₆アルケニレンおよびC₂-C₄アルケニレンは、本明細書に記載の1種以上の置換基により置換されていてもよく置換されていなくてもよい。

【0022】

C₂-C₆アルキニルは、少なくとも2つの炭素原子と少なくとも1つの三重結合を含む直鎖状または分枝状炭化水素基を指す。アルケニル基の例としては、エチニル、プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニルおよび1-ヘキシニルが挙げられる。特に断らない限り、環AおよびBの置換基の定義内でのC₂-C₆アルキニルは、本明細書に記載の1種以上の置換基により置換されていてもよく置換されていなくてもよい。

【0023】

C₁-C₆アルコキシは、上記のC_x-C_yアルキルの定義に従って-O-C_x-C_yアルキル基を有する基またはその一部を指す。C₁-C₆アルコキシは1~6個の炭素原子を含み、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅およびC₆を包含する。C₁-C₆アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペントキシおよびヘキソキシが挙げられる。本明細書で使用するアルコキシは、特定のまたは任意の(the or an)酸素原子(例えば単一の酸素原子)がアルキル鎖の中に置かれている態様、例えばCH₂CH₂OCH₃またはCH₂OCH₃にも及ぶ。アルコキシは炭素を介して分子の残余部分に結合することができ(例えば-CH₂CH₂OCH₃)、あるいは、アルコキシは酸素を介して分子の残余部分に結合することができる(例えば-OC₁₋₆アルキル)。場合により、アルコキシは酸素を介して分子の残余部分に結合することができるが更に追加の酸素原子を含有することがある(例えば-OCH₂CH₂OCH₃)。特に断らない限り、環Aおよび環Bの置換基の定義内でのC₁-C₆アルコキシおよびC₁-C₃アルコキシは、本明細書に記載の1以上の置換基により置換されていてもよく置換されていなくてもよい。従って置換されたC₁-C₆アルコキシの例としては、OCF₃、OCHF₂、OCH₂CF₃、CH₂CH₂OCH₃およびCH₂CH₂OCH₂CH₃が挙げられる。

【0024】

用語「ハロゲン」または「ハロ」は、塩素、臭素、フッ素またはヨウ素原子、特に塩素またはフッ素原子を指す。

【0025】

用語「オキソ」は=Oを意味する。

【0026】

疑義を避けるため、本明細書に開示されるもの、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R¹²、環AおよびBの定義内のもの、並びに環Aについての置換基の定義内のものである、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアルおよびヘテロアリアル環は、いずれも不安定な環構造を含まず、ヘテロアリアルおよび複素環系の場合にはいずれもO-O、O-SまたはS-S結合を含まない。環系は単環式または二環式であってよい。二環式の環系は、架橋、縮合およびスピロ環系を包含する。特に、当該二環式環系は縮合環系である。置換基は、存在する場合には、任意の適当な環原子に結合してよく、その環原子は炭素原子であるか、またはヘテロアリアルと複素環系の場合には、ヘテロ原子であることができる。環上の置換は、置換位置のところの環原子の交換を含んでもよい。例えば、フェニル環上の置換が、置換位置のところの環原子の炭素から窒素への置換を含み、結果としてピリジン環を形成してもよい。

【0027】

「シクロアルキル」は、単環式の飽和または部分不飽和の非芳香環を指し、ここで環原子の全てが炭素であり、指摘した個数の環原子を有する。例えばC₃-C₁₀シクロアルキルは、3~10個の炭素原子を含む単環式または二環式の炭化水素環を指す。C₃-C₁₀シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、およびデカヒドロナフタレニルが挙げられる。二環式シクロアルキル基の例としては、橋架け環系、例えばビスシクロヘプタンおよびビスシクロオ

クタンが挙げられる。特に断らない限り、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 、 R^{12} 、環Aおよび環Bの定義内のシクロアルキルは、本明細書に定義される1種以上の置換基により置換されていてもよく置換されていなくてもよい。

【0028】

「アリール」基/成分は、少なくとも1個の芳香族基を有しかつ5～10個の炭素原子環員を有する任意の単環式または二環式の炭化水素基を指す。アリール基の例としては、フェニル、ナフチルおよびテトラヒドロナフタレニルが挙げられる。二環は縮合芳香環であることができ、その2つの環が芳香環、例えばナフタレニルであるか、または1つの環のみが芳香環、例えばテトラヒドロナフタレニルであることができる。好ましいアリール基はフェニル、ナフチルおよびテトラヒドロナフタレニル、より好ましくはフェニルおよびテトラヒドロナフタレニルであり、さらにより好ましくはフェニルである。特に断らない限り、 R^{12} 、環Aおよび環Bの定義内のアリールは、本明細書に定義される1以上の置換基により置換されていてもよく置換されていなくてもよい。

【0029】

ここで使用する「ヘテロアリール」は、当業者に公知の安定な組み合わせにおいて、N、OおよびSから選ばれる少なくとも1個でかつ5個以下のヘテロ原子、特に1、2または3個のヘテロ原子を含有し、そして残りの環原子が炭素原子である、5～10員の多不飽和、単環式または二環式の芳香族成分を意味する。ヘテロアリール環窒素および硫黄原子が場合により酸化されることがあり、1もしくは複数の窒素原子が場合により四級化される（四価になる）ことがある。ヘテロアリール環は単一芳香環であるか縮合二環系であることができ、ここで後者の場合は縮合環の一方の環が芳香環でありもう一方が少なくとも部分的に飽和される。一方の環が芳香環であり他方が少なくとも部分飽和された環である縮合環の例としては、テトラヒドロピリドピラジニル、テトラヒドロキノリニルおよびテトラヒドロイソキノリニルが挙げられる。そのような場合、特定の基への二環系の結合は、二環の芳香環経由である。例えばシアノピロリジンコアの置換基である基への二環系の結合は、芳香環経由である。一例として、二環式ヘテロアリールは、縮合環系全体が芳香族性であるものである。二環式ヘテロアリールは、縮合環のいずれか一方に少なくとも1つのヘテロ原子を有することができる。例えば、部分飽和環に縮合した芳香環を有する二環系は、芳香環中または部分飽和環中に少なくとも1つのヘテロ原子を含むことができる。置換基となっている基への二環の結合は、ヘテロ原子含有環が炭素のみ含有する環のいずれかを經由することができる。置換基となっている基へのヘテロアリールの結合の箇所は、炭素原子経由であるかまたはヘテロ原子（例えば窒素）経由であることができる。ヘテロアリール環の例としては、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、フラニル、チオフェニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、プリニル、フラザニル、イミダゾリル、インダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ナフチリジニル、プテリジニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、トリアジニル、ジヒドロフィリジニル、ジヒドロピロロピリジニル、キノオキサリニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、テトラヒドロピリドピラジニル、テトラヒドロキノリニル、およびテトラヒドロイソキノリニルが挙げられる。特に断らない限り、 R^{12} 、環Aおよび環Bの定義内のヘテロアリールは、ここに定義される1以上の置換基により置換されていてもよく置換されていなくてもよい。

【0030】

環を記載する際に使用する「ヘテロシクリル」または「複素環」は、特に断らない限り、単環式の飽和もしくは部分飽和、非芳香環または二環式の飽和もしくは部分不飽和の環を意味し、ここで二環式環系は非芳香族であり、単環または二環は当業者に公知の安定な組み合わせにおいて、例えば3～10員を有し、ここで前記環の少なくとも1員でかつ5員

10

20

30

40

50

以下、特に 1, 2 または 3 員が N, O および S から選択されたヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素原子である。複素環窒素および硫黄原子は場合により酸化されてもよく、1 以上の窒素原子が場合により四級化されてもよい（四価になってもよい）。本明細書で使用する時、複素環は別の環系に縮合され二環を形成する環であることができ、すなわち複素環炭素の 1 個または 2 個が追加の環系のものと共有である。ヘテロシクリル環が二環である場合、第二の環は芳香環、例えば縮合フェニル、ピリジル、ピラゾリル等であることができる。二環式複素環は縮合環の一方の環に少なくとも 1 個のヘテロ原子を有することができる。ヘテロシクリルは炭素またはヘテロ原子経由で分子の残り部分に結合してもよく、そしてヘテロシクリルが二環である場合には、結合はヘテロ原子含有環または縮合環経由であることができる。ヘテロシクリルが、第二の環が芳香環である二環系、例えば

テトラヒドロピリドピラジニル、テトラヒドロキノリニルまたはテトラヒドロイソキノリニルの場合、例えばシアノピロリジンコアの置換基となっている基への二環の結合は、ヘテロシクリル環経由である。ヘテロシクリル基の例としては、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、ジヒドロフラニル（例えば 2,3-ジヒドロフラニル、2,5-ジヒドロフラニル）、ジオキサニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、オキサジナニル、インドリニル、イソインドリニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、チオモルホリニル、ジヒドロピラニル（例えば 3,4-ジヒドロピラニル、3,6-ジヒドロピラニル）、ホモピペラジニル、ジオキサニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、4H-キノリジニル、キヌクリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、チアゾリジニル、ベンゾピラニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロピロロピリジニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ピロロピリジニル、ジヒドロナフチリジニル、ジヒドロイソキノリニルおよびテトラヒドロイソキノリニルが挙げられる。特に断らない限り、R¹²、環 A および環 B の定義内のヘテロシクリルは、本明細書に定義される 1 以上の置換基により置換されていてよく置換されていないなくてもよい。置換されたヘテロシクリル環の例としては、例えば 4,5-ジヒドロ-1H-マレイミド、テトラメチレンスルホキシドおよびヒダントイニルが挙げられる。-A-L-B が位置 x にある場合、環 A はトリアゾロピリダジニル、トリアゾロピリジニル、イミダゾトリアジニル、イミダゾピラジニルまたはピロロピリミジニルであることはできない。

【0031】

「場合により置換されていてよい」とは、前記基が、所望により同一または異なることができる 1 個以上の置換基（例えば 1、2、3 または 4 個の置換基）により置換されていてよいことを意味する。

【0032】

「置換された」または「場合により置換されていてよい」C₁-C₆アルキル（C₁-C₄アルキル、C₁-C₃アルキルおよびC₁-C₂アルキルを含む）およびC₁-C₆アルコキシ（C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₃アルコキシおよびC₁-C₂アルコキシ）およびC₂-C₆アルケニル（C₂-C₄アルケニルを含む）およびC₂-C₆アルキニル（C₂-C₄アルキニルを含む）のための適当な置換基、例えばR^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R²、R^{2x}、R^{2y}、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁹、R¹⁰、R¹¹の定義内のもの、並びに環Aおよび環Bのための置換基の定義内のもの、並びにC₁-C₆アルキレン（C₁-C₃アルキレンを含む）およびC₂-C₆アルケニレン、例えばR⁸、Q^{1a}、Q^{1b}およびLの定義内のものの例としては、ハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、アミノ、アミド、ヒドロキシ、C₁-C₆アルキルまたはC₁-C₃アルキル、C₁-C₆アルコキシまたはC₁₋₃アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、C₃-C₆シクロアルキル、C₁₋₃アルキルアミノ、C₂₋₆アルケニルアミノ、ジ-C₁-C₃アルキルアミノ、C₁-C₃アシルアミノ、ジ-C₁-C₃アシルアミノ、カルボキシ、C₁-C₃アルコキシカルボニル、カルボキサミジル、カルバモイル、モノ-C₁₋₃カルバモイル、ジ-C₁₋₃カルバモイル、またはヒドロカルビル成分がそれぞれ自体ハロゲン（例えばフッ素）、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、ニトロもしくはSF₅（ニトロの公知模倣剤）により置換されている上記置換基のいずれかが挙げられる。特に、適当な置換基はハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロお

よびSF₅（ニトロの公知模倣剤）から選ばれ、特にハロゲン（好ましくはフッ素または塩素）、ヒドロキシルおよびシアノから選ばれる。

【0033】

残りの全ての「置換された」および「場合により置換されていてよい」成分、例えばシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール環に対する適当な置換基の例としては、例えばR^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R¹²、環AおよびBの定義内のもの並びに環Aの置換基の定義内のものについては、ハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、アミノ、アミド、ヒドロキシ、アミド、C₁-C₆アルキルもしくはC₁-C₃アルキル、C₁-C₆アルコキシもしくはC₁-C₃アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、C₃-C₆シクロアルキル、C₁₋₃アルキルアミノ、C₂₋₆アルケニルアミノ、ジC₁-C₃アルキルアミノ、C₁-C₃アシルアミノ、ジC₁-C₃アシルアミノ、カルボキシ、C₁-C₃アルコキシカルボニル、カルボキサミジル、カルバモイル、モノC₁₋₃カルバモイル、ジC₁₋₃カルバモイル、またはヒドロカルビル成分が自体ハロゲン（例えばフッ素）により、ヒドロキシルにより、シアノにより、アミノにより、アミドにより、ニトロによりもしくはSF₅（ニトロの公知模倣剤）により置換されている上記の基のいずれかが挙げられる。

10

【0034】

「置換された」および「場合により置換されていてよい」環に対する適当な置換基の例としては、特に、フッ素、塩素、オキソ、シアノ、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃アルコキシ、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはアリールが挙げられ、ここで前記アルキルまたはアルコキシはハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロおよびSF₅から選ばれた1個以上（例えば1，2または3個）の置換基により置換されていてよい。

20

【0035】

このような置換基としては、例えばBr、Cl、F、CN、Me、Et、Pr、Bu、i-Bu、OMe、OEt、OPr、C(CH₃)₃、CH(CH₃)₂、CF₃、OCF₃、C(O)NHCH₃、シクロプロピル、フェニル等が挙げられる。アリール基の場合、置換基はアリール環中の隣接炭素原子からの環状の形、例えば環状アセタール、例えばO-CH₂-Oであることができる。

【0036】

酸素原子を含む置換基、例えばヒドロキシおよびアルコキシでは、酸素原子を硫黄に置き換えてチオ（SH）やチオアルキル（S-アルキル）のような基とすることができる。従って任意の置換基としてS-メチルのような基を包含する。チオアルキル基では、硫黄原子をさらに酸化させてスルホキシドまたはスルホンとすることができ、従って任意の置換基としてS(O)-アルキルおよびS(O)₂-アルキルのような基を包含する。

30

【0037】

用語「治療する（treat）」または「治療の（treating）」または「治療（treatment）」は予防を包含し、一時的または永続的に、症状を緩和する、症状を軽減する、症状の原因を取り除くこと、あるいは言及した障害または疾患の症状の出現を予防するまたは遅らせることを意味する。本発明の化合物はヒトまたは非ヒト動物の治療に有用である。

【0038】

化合物の用量は、患者が罹患している障害の何らかの症状の発生を予防するまたは該障害の何らかの症状を治療するのに有効な量である。「有効な量」または「治療上有効な量」または「有効量」は、所望の薬理効果または治療効果を引き出すのに十分であり、障害の効果的予防または治療をもたらすような量を意味する。障害の予防は、該障害の症状の発生を医学的に有意な程度にまで遅らせることにより示される。障害の治療は、該障害に関連する症状の減少または該障害の症状の再発の緩和により示される。

40

【0039】

本発明の化合物の医薬上許容される塩としては、非限定的に、付加塩（例えばリン酸塩、硝酸塩、硫酸塩、ホウ酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩およびハロゲン化水素酸塩）、有機塩基から誘導される塩（例えばリチウム、カリウムおよびナトリウム塩）、アミノ酸（

50

例えばグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、システイン、メチオニンおよびプロリン)の塩、無機塩基(例えばトリエチルアミン、ヒドロキシド、コリン、チアミンおよびN,N'-ジアセチルエチレンジアミン)の塩が挙げられる。別の医薬上許容される塩としては、アンモニウム塩、置換アンモニウム塩およびアルミニウム塩が挙げられる。更に医薬上許容される塩としては本発明の化合物の第四級アンモニウム塩が挙げられる。

【0040】

塩類の一般的製造方法は当業者に周知である。そのような塩は常用手段により、例えばある化合物の遊離酸または遊離塩基形を、所望により溶媒中で、または当該塩が不溶性であるような媒質中で、1以上の当量の適当な酸または塩基と反応させ、次いで標準技術(例えば真空中で、凍結乾燥により、またはろ過により)を使って前記溶媒または前記媒質を除去することにより形成させることができる。塩は、例えば適当なイオン交換樹脂を使って、塩の形である化合物の対イオンを別の対イオンと交換することにより、調製することもできる。

【0041】

本発明の化合物が異なるエナンチオマーおよび/またはジアステレオマー形で存在する場合、本発明は、光学的に純粋な形で存在するかまたは別の異性体との混合物として存在するかに関係なく、異性体混合物またはラセミ体として調製されたそれらの化合物に関する。エナンチオマーは、反対方向で同量な分だけ平面偏光を回転させる性質の点においてのみ異なり、それぞれ(+) / (S)または(-) / (R)形として表記される。個々のエナンチオマーまたは異性体は、当業界で既知の方法、例えば生成物または中間体の光学分割(例えばキラルクロマトグラフィー分離、例えばキラルHPLC、または非対称合成アプローチ)により調製することができる。本発明の化合物が他の互換異性体形、例えばケト/エノール、アミド/イミド酸として存在する場合も同様、本発明は、単離状態での個々の互換異性体、および全ての割合での互換異性体の混合物に関する。

【0042】

同位体

本明細書に記載の化合物は1種以上の同位体置換を含んでもよく、特定の元素への言及はその元素の全ての同位体をその範囲に包含する。例えば、水素への言及はその範囲内に ^1H 、 $^2\text{H(D)}$ および $^3\text{H(T)}$ を包含する。同様に、炭素および酸素への言及はそれらの範囲内にそれぞれ ^{12}C 、 ^{13}C および ^{14}C 、並びに ^{16}O および ^{18}O を包含する。同位体の例としては ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{36}Cl 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P および ^{35}S が挙げられる。

【0043】

同様に、特定の官能基への言及は、文脈が他のものを指示しない限り、その範囲内に同位体の変形を包含する。例えば、エチル基などのアルキル基への言及は、その基の中の1個以上の水素原子が重水素または三重水素同位体の形であるような変形、例えば5個の水素原子の全てが重水素同位体の形であるエチル基(ペルデューテロエチル(perdeuteroethyl)基)も含む。

【0044】

異性体は放射性であってよく非放射性であってもよい。一態様では、当該化合物は全く放射性同位体を含まない。そのような化合物は治療用途に好ましい。しかしながら、別の態様では、化合物は1種以上の放射性同位体を含むことができる。そういった放射性同位体を含む化合物は診断上有用であるだろう。

【0045】

ある種の同位体標識された式(I)の化合物、例えば、放射性同位体を含んでいるものは、医薬品および/または基質組織分布実験に有用である。取り込みやすさと準備しやすさの観点から、放射性同位体例えば ^3H および ^{14}C がこの目的に特に有用である。より重い同位体、すなわち ^2H での置換は、代謝安定性の増大、例えばインピボの半減期の増加または投薬要件の削減などの一定の治療上の有利性を提供するので、ある状況下では好ましいだ

ろう。ポジトロン放出同位体、例えば ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O および ^{13}N での置換は、レセプター占有分析のためのPET（ポジトロン放出断層撮影法）試験において有用でありうる。式(1)の同位体標識化合物は、従来使用していた未標識の試薬の代わりに適当な同位体標識試薬を使って、一般に当業者に公知の常用技術によりまたは付随の実施例および調製例に記載のものと同様な手法により、調製することができる。

【0046】

結晶および非晶質形

式(1)の化合物は結晶形または非晶質形で存在してよく、また結晶形の幾つかは多形体として存在してよく、それらは本発明の範囲内に含まれる。式(1)の化合物の多形は、限定するわけではないが、赤外線スペクトル法、ラマンスペクトル法、X線粉末回折法、示差走査熱量測定法、熱重量分析法及び固相核磁気共鳴法をはじめとする多様な従来の分析技術を用いて特徴づけることができる。

【0047】

したがって、さらなる実施態様では、本発明は記載の実施態様に係る化合物を結晶形で提供する。化合物は50%～100%結晶質、より特定のには少なくとも50%結晶質、または少なくとも60%結晶質、または少なくとも70%結晶質、または少なくとも80%結晶質、または少なくとも90%結晶質、または少なくとも95%結晶質、または少なくとも98%結晶質、または少なくとも99%結晶質、または少なくとも99.5%結晶質、または少なくとも99.9%結晶質、例えば100%結晶質である。あるいは、当該化合物は非晶質形であってもよい。

【0048】

本明細書に記載の発明は、そのように調製されたいずれかの開示化合物の結晶形、溶媒和物および水和物のすべてに関する。本明細書に開示される化合物のいずれかがカルボキシレートやアミノ基などの酸性中心または塩基性中心を有する限り、前記化合物のすべての塩形態は本発明に含まれる。医薬用途の場合には、塩は医薬上許容される塩であると見なされるべきである。

【0049】

本発明は、化合物およびその塩の任意の溶媒和物に関する。好ましい溶媒和物は、本発明の化合物の固体状態構造（例えば結晶構造）に、医薬上許容される非毒性溶媒（以下、溶媒和用溶媒という）分子が取り囲むことによって形成される溶媒和物である。このような溶媒の例としては、水、アルコール（例えばエタノール、イソプロパノールおよびブタノール）およびジメチルスルホキシドが挙げられる。溶媒和物は、当該溶媒和用溶媒を含有する単一溶媒または溶媒混合物とともに本発明化合物を再結晶化することによって調製することができる。所定の場合に溶媒和物が形成されたか否かは、熱重量分析法（TGE）、示差走査熱量測定法（DSC）及びX線結晶学などの周知の標準技術を用いて分析することによって決定することができる。

【0050】

溶媒和物は化学量論的または非化学量論的溶媒和物であることができる。特定の溶媒和物は水和物であってよく、水和物の例としては半水和物、一水和物及び二水和物が挙げられる。溶媒和物並びにそれらの製造及び特徴付けに使用される方法の更に詳細な議論については、Bryn他、Solid State Chemistry of Drugs、Second Edition、1999年、米国インディアナ州、West LafayetteのSSCI, Incにより出版、ISBN 0-967-06710-3を参照されたい。

【0051】

本発明は、エステル誘導体、および/または、本発明のいずれかの関連化合物と同じ生物学的機能および/または活性を有するかまたは提供するような誘導体を含む、本明細書に規定される化合物の医薬上機能的な誘導体に関する。したがって、本発明の目的上、この用語はまた、本明細書に規定される化合物のプロドラッグも含む。

【0052】

関連化合物の用語「プロドラッグ」は、経口または非経口投与後にインビボで代謝され

10

20

30

40

50

て実験的に検出可能な量で所定の時間内に（例えば、6～24時間の投与間隔（すなわち1日に1回～4回））当該化合物を形成するような任意の化合物を含む。

【0053】

化合物のプロドラッグは、そのようなプロドラッグが哺乳動物検体に投与されるとインビボで修飾物が切断されるような形で該化合物に存在する官能基を修飾することによって調製することができる。修飾は、典型的には、プロドラッグ置換基を有する親化合物を合成することによって達成される。プロドラッグは、ある化合物中のヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、カルボキシルまたはカルボニル基がインビボで切断されると遊離のヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、カルボキシルまたはカルボニル基をそれぞれ再生することができるような任意の基に結合されている化合物を包含する。

10

【0054】

プロドラッグの例としては、限定するわけではないが、ヒドロキシシル官能基のエステルおよびカルバメート、カルボキシル官能基のエステル基、N-アシル誘導体およびN-マンニヒ塩基が挙げられる。プロドラッグに関する一般情報は、例えばBundegaard, H. "Design of Prodrugs" p. 1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985)に見ることができる。

【0055】

本発明の化合物はインビボで代謝されうる。式(1)の化合物の代謝産物も本発明の範囲内である。用語「代謝産物」は、細胞または生物体、好ましくは哺乳動物において、いずれかの本発明化合物から誘導されるすべての分子を指す。好ましくは、この用語は、生理学的条件下でそのような細胞内または生物体内に存在するいずれの分子とも異なる分子に関する。

20

【0056】

本明細書中に規定される治療は、単剤療法として施されてもよく、又は、本発明の化合物に加えて、従来の外科手術または放射線療法もしくは化学療法を伴ってもよい。さらに、式(1)の化合物は、小分子治療薬または抗体治療薬をはじめとする、ミトコンドリア障害関連の疾患および癌を治療するための既存の治療薬と組み合わせて使用することもできる。

【0057】

本明細書に記載の化合物は、アリールまたはヘテロアリール環が位置xまたはyに結合されたシアノピロリジンコアであって、前記アリールまたはヘテロアリール環が、さらに置換されていてよい環によって（場合によりリンカーを介して）置換されている、シアノピロリジンコアを特徴とする。

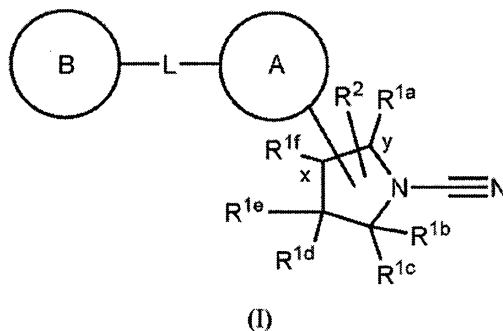
30

【0058】

式(1)を有する化合物又は医療上許容される塩が開示される：

【0059】

【化2】



40

50

【 0 0 6 0 】

[式中、

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} および R^{1f} は各々独立して水素、場合により置換されていてよい C_1 - C_6 アルキルまたは場合により置換されていてよい C_3 - C_4 シクロアルキルであるか、あるいは R^{1b} と R^{1c} が一緒になって場合により置換されていてよい C_3 - C_6 シクロアルキル環を形成し、または R^{1d} と R^{1e} が一緒になって場合により置換されていてよい C_3 - C_6 シクロアルキル環を形成し；

R^2 は水素または場合により置換されていてよい C_1 - C_6 アルキルを表し；

Aは場合によりさらに置換されていてよい5～10員の単環式もしくは二環式のヘテオアリール、ヘテロシクリルまたはアリール環を表し；

Lは共有結合またはリンカーを表し；

Bは場合により置換されていてよい3～10員の単環式もしくは二環式のヘテロシクリル、ヘテオアリール、シクロアルキルまたはアリール環を表す]。

10

【 0 0 6 1 】

-A-L-Bは位置yにおいてシアノピロリジンコアに結合することができる。あるいは-A-L-Bは位置xにおいてシアノピロリジンコアに結合することができる。

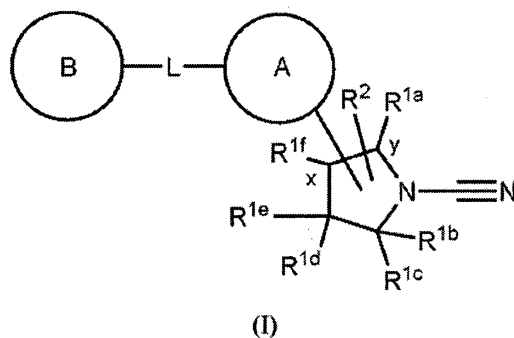
【 0 0 6 2 】

本発明の第一の態様によれば、式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩が提供される；

【 0 0 6 3 】

【 化 3 】

20



(I)

30

【 0 0 6 4 】

[式中、

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} および R^{1f} は各々独立して水素、場合により置換されていてよい C_1 - C_6 アルキルまたは場合により置換されていてよい C_3 - C_4 シクロアルキルであるか、あるいは R^{1b} と R^{1c} が一緒になって場合により置換されていてよい C_3 - C_6 シクロアルキル環を形成し、または R^{1d} と R^{1e} が一緒になって場合により置換されていてよい C_3 - C_6 シクロアルキル環を形成し；

R^2 は水素または場合により置換されていてよい C_1 - C_6 アルキルを表し；

Aは場合によりさらに置換されていてよい5～10員の単環式もしくは二環式のヘテオアリール、ヘテロシクリルまたはアリール環を表し；

Lは共有結合またはリンカーを表し；

Bは場合により置換されていてよい3～10員の単環式もしくは二環式のヘテロシクリル、ヘテオアリール、シクロアルキルまたはアリール環を表し；

そして-A-L-Bが位置xにある時はAへの結合がAの炭素環原子経由であり；ただし、

Aはトリアゾロピリダジニル、トリアゾロピリジニル、イミダゾトリアジニル、イミダゾピラジニルまたはピロロピリミジニルであることはできず；または

Bはフェノキシルで置換されることはできず；または

40

50

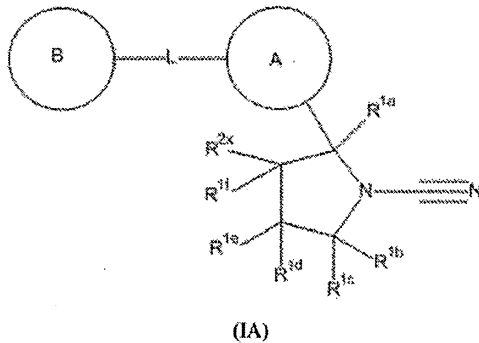
Lが酸素原子である場合、Bはシクロペンチルであることはできない】。

【 0 0 6 5 】

前記化合物は、-A-L-Bが位置 y にある形であってもよい。そのような場合、該化合物は下式 (IA) の化合物またはその医薬上許容される塩であることができる：

【 0 0 6 6 】

【化 4】



10

【 0 0 6 7 】

[式中、

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} および R^{1f} は各々独立して水素、場合により置換されていてよい C_1 - C_6 アルキルまたは場合により置換されていてよい C_3 - C_4 シクロアルキルであるか、あるいは R^{1b} と R^{1c} が一緒になって場合により置換されていてよい C_3 - C_6 シクロアルキル環を形成し、または R^{1d} と R^{1e} が一緒になって場合により置換されていてよい C_3 - C_6 シクロアルキル環を形成し；

R^{2x} は水素または場合により置換されていてよい C_1 - C_6 アルキルを表し；

Aは場合によりさらに置換されていてよい5～10員の単環式もしくは二環式のヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアリール環を表し；

Lは共有結合またはリンカーを表し；

Bは場合により置換されていてよい3～10員の単環式もしくは二環式のヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはアリール環を表す】。

【 0 0 6 8 】

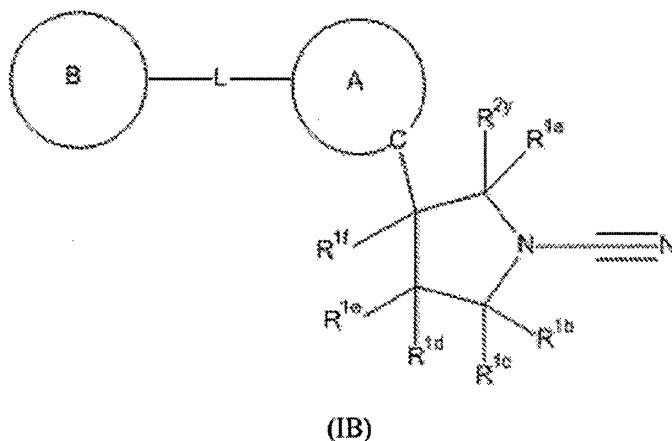
あるいは、前記化合物は、-A-L-Bが位置 x にある形であることができる。そのような場合、該化合物は下式 (IA) の化合物またはその医薬上許容される塩であることができる：

【 0 0 6 9 】

20

30

【化 5】



10

【0070】

〔式中、

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} および R^{1f} は各々独立して水素、場合により置換されていてよい C_1 - C_6 アルキルまたは場合により置換されていてよい C_3 - C_4 シクロアルキルであるか、あるいは R^{1b} と R^{1c} が一緒になって場合により置換されていてよい C_3 - C_6 シクロアルキル環を形成し、または R^{1d} と R^{1e} が一緒になって場合により置換されていてよい C_3 - C_6 シクロアルキル環を形成し；

20

R^{2y} は水素または場合により置換されていてよい C_1 - C_6 アルキルを表し；

Aは場合によりさらに置換されていてよい5～10員の単環式もしくは二環式のヘテロアリアル、ヘテロシクリルまたはアリアル環を表すが、ただし前記環はトリアゾロピリダジニル、トリアゾロピリジニル、イミダゾトリアジニル、イミダゾピラジニルまたはピロロピリミジニルであることはなく；

Lは共有結合またはリンカーを表し；

Bは場合により置換されていてよい3～10員の単環式もしくは二環式のヘテロシクリル、ヘテロアリアル、シクロアルキルまたはアリアル環を表すが、ただしBはフェノキシルで置換されず；またはLが酸素原子である場合、Bはシクロペンチルではないといういずれか一つの前提を有する〕。

30

【0071】

一態様では、式(IB)に規定される環Aは NH_2 で置換されない。

【0072】

本明細書に記載の全ての場合において、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} および R^{1f} は各々独立して水素、場合により置換されていてよい C_1 - C_6 アルキルまたは場合により置換されていてよい C_3 - C_4 シクロアルキルであるか、あるいは R^{1b} と R^{1c} が一緒になって場合により置換されていてよい C_3 - C_6 シクロアルキル環を形成し、または R^{1d} と R^{1e} が一緒になって場合により置換されていてよい C_3 - C_6 シクロアルキル環を形成する。特に、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} および R^{1f} は各々独立して水素、メチル、エチルまたはシクロプロピルを表す。 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} および R^{1f} の定義内でのアルキルおよびシクロアルキルは、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロおよび SF_5 から選ばれた1以上の置換基により置換されていてもよく置換されていなくてもよい。特に、アルキルはフッ素で置換されること

40

がある。

【0073】

R^{1a} は水素を表すことができる。 R^{1a} は C_1 - C_6 アルキルを表すことができる。 R^{1a} は C_1 - C_4

50

アルキルを表すことができる。 R^{1a} は C_1 - C_3 アルキルを表すことができる。 R^{1a} は C_1 - C_2 アルキル（例えばメチルまたはエチル）を表すことができる。 R^{1a} はメチルまたは置換されたメチルを表すことができる。 R^{1a} が C_1 - C_6 アルキルを表すとき、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} および R^{1f} は各々水素を表すことができる。一態様では、 R^{1a} がメチルを表しそして R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} および R^{1f} が各々水素を表す。 $-A-L-B$ が位置 y にあるとき、 R^{1a} は好ましくは水素である。 $-A-L-B$ が位置 x にあるとき、 R^{1a} は水素またはメチルであることができる。 R^{1a} の定義内でのアルキルは、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロおよび SF_5 から選ばれた 1 以上の置換基により置換されていてもよく置換されていなくてもよい。特に、アルキルは場合によりフッ素により置換される。

【0074】

10

R^{1b} は水素を表すことができる。 R^{1b} は C_1 - C_6 アルキルを表すことができる。 R^{1b} は C_1 - C_4 アルキルを表すことができる。 R^{1b} は C_1 - C_3 アルキルを表すことができる。 R^{1b} は C_1 - C_2 アルキル（例えばメチルまたはエチル）を表すことができる。 R^{1b} はメチルまたは置換されたメチルを表すことができる。 R^{1b} が C_1 - C_6 アルキルを表すとき、 R^{1a} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} および R^{1f} は各々水素を表すことができる。 R^{1b} の定義内でのアルキルは、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロおよび SF_5 から選ばれた 1 以上の置換基により置換されていてもよく置換されていなくてもよい。特に、アルキルは場合によりフッ素により置換される。

【0075】

20

R^{1d} は水素を表すことができる。 R^{1d} は C_1 - C_6 アルキルを表すことができる。 R^{1d} は C_1 - C_4 アルキルを表すことができる。 R^{1d} は C_1 - C_3 アルキルを表すことができる。 R^{1d} は C_1 - C_2 アルキル（例えばメチルまたはエチル）を表すことができる。 R^{1d} はメチルまたは置換されたメチルを表すことができる。 R^{1d} は C_3 - C_4 シクロアルキルを表すことができる。 R^{1d} はシクロプロピルを表すことができる。 R^{1c} が C_1 - C_6 アルキルまたは C_3 - C_4 シクロアルキルを表すとき、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1e} および R^{1f} は各々水素を表すことができる。 R^{1d} の定義内でのアルキルおよびシクロアルキルは、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロおよび SF_5 から選ばれた 1 以上の置換基により置換されていてもよく置換されていなくてもよい。特に、該アルキルまたはシクロアルキルは場合によりフッ素により置換される。

【0076】

30

あるいは、 R^{1b} と R^{1c} が一緒になってシクロアルキル環を形成することができる。その上更にまたはそれに代わり、 R^{1d} と R^{1e} が一緒になってシクロアルキル環を形成することができる。 R^{1b} と R^{1c} が一緒になってシクロアルキル環を形成するとき、 R^{1d} および R^{1e} は各々独立に水素または場合により置換されていてもよい C_1 - C_6 アルキルを表すことができる。 R^{1d} と R^{1e} が一緒になってシクロアルキル環を形成するとき、 R^{1b} および R^{1c} は各々独立に水素または場合により置換されていてもよい C_1 - C_6 アルキルを表す。 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} および R^{1e} の定義内でのシクロアルキル環は、3, 4, 5または6個の炭素環原子、特に3または4個の炭素環原子を含むことができる。シクロアルキル環は、スピロ環としてシアノピロリジンコアに結合され、すなわち、両者は1つの環原子を共有する。シクロアルキル環は C_1 - C_3 アルキル、 C_1 - C_3 アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロおよび SF_5 から選ばれる1個の置換基により置換されていてもよく置換されていなくてもよい。

【0077】

さらに別の態様では、 R^{1a} はメチルを表す。一態様では、 R^{1a} がメチルを表しそして R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} および R^{1f} が各々水素を表す。

【0078】

さらに別の態様では、 R^{1b} がメチルを表す。一態様では、 R^{1b} がメチルを表しそして R^{1a} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} および R^{1f} が各々水素を表す。別の態様では、 R^{1b} が水素以外であり、 R^{1c} が水素である。 R^{1c} が水素以外であるとき、 R^{1b} は水素であり、そのため R^{1b} または R^{1c} のいずれか一方が水素でなければならない。

50

【 0 0 7 9 】

さらに別の態様では、 R^{1d} がメチル、エチルまたはシクロプロピルを表す。一態様では、 R^{1d} がメチルを表しそして R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1e} および R^{1f} が各々水素を表す。一態様では、 R^{1d} がエチルを表しそして R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1e} および R^{1f} が各々水素を表す。一態様では、 R^{1d} がシクロプロピルを表しそして R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1e} および R^{1f} が各々水素を表す。さらに別の態様では、 R^{1d} が水素以外であるとき R^{1e} は水素である。 R^{1e} が水素以外であるとき、 R^{1d} は水素であり、そのため R^{1d} または R^{1e} のいずれか一方が水素でなければならない。

【 0 0 8 0 】

一態様では、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} および R^{1f} は各々水素である。

10

【 0 0 8 1 】

R^2 、 R^{2x} または R^{2y} の各々の存在は、水素または場合により置換されていてよい C_1 - C_6 アルキルを表す。 R^2 、 R^{2x} および R^{2y} は水素であることができる。 R^2 、 R^{2x} および R^{2y} は C_1 - C_6 アルキルを表すことができる。 R^2 、 R^{2x} および R^{2y} は C_1 - C_4 アルキルを表すことができる。 R^2 、 R^{2x} および R^{2y} は C_1 - C_3 アルキルを表すことができる。 R^2 、 R^{2x} および R^{2y} は C_1 - C_2 アルキル（例えばメチルまたはエチル）を表すことができる。 $-A-L-B$ が位置 x にあるとき、 R^2 はシアノピロリジン環上の位置 y に存在する。 $-A-L-B$ が位置 y にあるとき、 R^2 はシアノピロリジン環上の位置 x に存在する。位置 x に存在するとき、 R^2 は R^{2x} と呼ばれる。位置 y に存在するとき、 R^2 は R^{2y} と呼ばれる。 R^{2x} と R^{2y} は R^2 と同じ定義を有する。

【 0 0 8 2 】

20

R^2 が位置 x にあり R^{2x} と表記され、かつ R^{1f} が水素以外であるとき、 R^{2x} は好ましくは水素である。 R^{2x} が水素以外であるとき、 R^{1f} は好ましくは水素であり、そのため R^{2x} と R^{1f} のいずれか一方が水素でなければならない。 R^2 が位置 y にあり R^{2y} と表記され、かつ R^{1a} が水素以外、例えばメチルであるとき、 R^{2y} は好ましくは水素である。 R^{2y} が水素以外であるとき、 R^{1a} は好ましくは水素であり、そのため R^{2y} が R^{1a} のいずれか一方が水素でなければならない。

【 0 0 8 3 】

一態様では、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} および R^2 、 R^{2x} または R^{2y} が各々水素である。別の態様では、 R^{1a} がメチルであり、そして R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} および R^2 、 R^{2x} または R^{2y} が各々水素である。一態様では、 R^{1d} がメチルであり、そして R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1e} 、 R^{1f} および R^2 、 R^{2x} または R^{2y} が各々水素である。さらに別の態様では、 R^{1d} がエチルであり、そして R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1e} 、 R^{1f} および R^2 、 R^{2x} または R^{2y} が各々水素である。別の態様では、 R^{1d} がシクロプロピルであり、そして R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1e} 、 R^{1f} および R^2 、 R^{2x} または R^{2y} が各々水素である。

30

【 0 0 8 4 】

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} および R^2 のうちの1つが水素以外であることができ、残りが各々水素である。

【 0 0 8 5 】

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} および R^2 のうちの2つが水素以外であることができ、残りが各々水素である。

40

【 0 0 8 6 】

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} および R^2 のうちの3つが水素以外であることができ、残りが各々水素である。

【 0 0 8 7 】

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} および R^2 のうちの4つが水素以外であることができ、残りが各々水素である。

【 0 0 8 8 】

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} および R^2 のうちの5つが水素以外であることができ、残りが各々水素である。

【 0 0 8 9 】

50

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} および R^2 のうちの6つが水素以外であることができ、残りが各々水素である。

【0090】

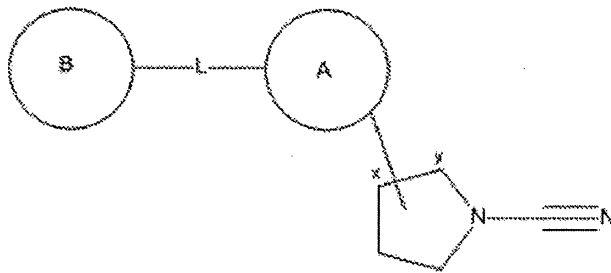
R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} および R^2 のうちの1、2、3、4、5または6つが水素以外であるとき、残りのR基は上記定義に従った基を表す。特に、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} および R^2 のうちの1、2、3または4つが水素以外であり、残りが各々水素を表す。さらに特別には、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} および R^2 のうちの1つまたは2つが水素以外であり、残りが各々水素を表す。

【0091】

当該化合物は、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} および R^2 が各々水素である形であることができる。そのような場合、該化合物は下式の化合物またはその医薬上許容される塩であることができる：

【0092】

【化6】



(II)

【0093】

[式中、

Aは場合によりさらに置換されていてよい5～10員の単環式もしくは二環式のヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアリール環を表し；

Lは任意に存在するリンカーを表し；

Bは場合により置換されていてよい3～10員の単環式もしくは二環式のヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはアリール環を表し；そして

-A-L-Bが位置xにあるとき、その結合はAの炭素原子への結合であり、そして

Aはトリアゾロピリダジニル、トリアゾロピリジニル、イミダゾピラジニル、イミダゾピラジニルまたはピロロピリミジニルであることはできず；または

Bはフェノキシルで置換されず；または

Lが酸素原子である場合、Bはシクロペンチルではない
といういずれか1つの前提を有する]。

【0094】

本明細書に記載の全ての場合、環Aは、場合により置換されていてよい5～10員（例えば5、6、7、8、9または10員）の単環式または縮合二環式のヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアリール環を表す。ある場合には、環Aは、場合により置換されていてよい5～10員（例えば5、6、7、8、9または10員）の単環式または縮合二環式のヘテロアリールまたはアリール環を表す。

【0095】

環Aは、場合により置換されていてよい5員または6員の単環式のヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアリール環を表す。例えば、環Aは場合により置換されていてよい5員または6員のヘテロアリールまたはアリール環を表す。

【0096】

あるいは、環Aは場合により置換されていてよい9員または10員の二環式のヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアリール環を表す。例えば、環Aは場合により置換されていてよい9員または10員の二環式のヘテロアリールまたはアリール環を表す。

【0097】

一態様では、環Aは、場合により置換されていてよい5～10員の単環式または二環式のアリール、または窒素含有ヘテロアリール、または窒素含有ヘテロシクリル環を表す。例えば、環Aは場合により置換されていてよい5～10員の単環式または二環式のアリールまたは窒素含有ヘテロアリール環を表す。

【0098】

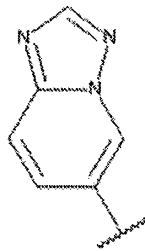
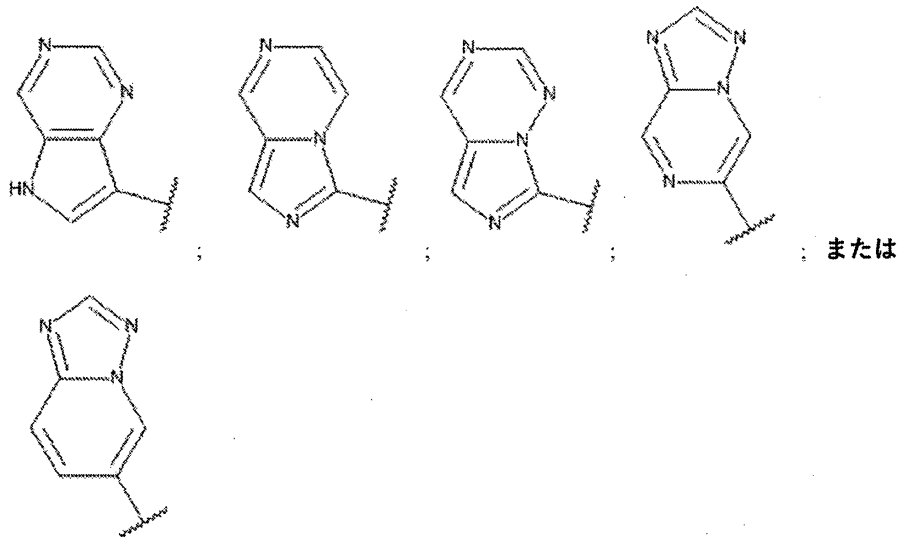
ある場合には、環Aが位置xのところでシアノピロリジンコアに結合されているとき、環Aは3または4個の窒素原子を含む二環式ヘテロアリール環であることはできない。例えば、環Aは3または4個の窒素原子を含む9員の二環式ヘテロアリール環であることはできない。

【0099】

特に、環Aが位置xのところでシアノピロリジンコアに結合されているとき、その環はトリアゾロピリダジニル、トリアゾロピリジニル、イミダゾトリアジニル、イミダゾピラジニルまたはピロロピリジニルであることはできない。特に、環Aは下記の環のうちのいずれか1つであることはできない：

【0100】

【化7】



ここで、

【0101】

【化8】



【0102】

は位置xのところでのシアノピロリジンコアへの直接結合を示す。

【0103】

ある場合には、環Aは位置xのところでシアノピロリジンコアに結合されるとき、環AはNH₂で置換されることはできない。特に、環Aが二環式ヘテロアリール環であるときNH₂で

置換されることはできない。より詳しくは、環Aが3または4個の窒素原子を含む二環式ヘテロアリアル環であるとき、その環AはNH₂で置換されることはできない。さらにより詳しくは、環Aがトリアゾロピリダジニル、トリアゾロピリジニル、イミダゾトリアジニル、イミダゾピラジニルおよびピロロピリミジニルから選ばれる二環式ヘテロアリアル環であるとき、環AはNH₂で置換されることはできない。

【0104】

環Aが位置xのところでシアノピロリジンコアに結合されるとき、その結合は環Aの炭素環原子経由である。環Aが位置yのところでシアノピロリジンコアに結合されるとき、その結合は環Aの炭素環原子またはヘテロ環原子経由であることができる。好ましくは、結合は環Aのヘテロ環原子経由であり、特に結合は窒素環原子経由である。

10

【0105】

環Aはアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、ジヒドロフラニル、ジオキサニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、オキサジナニル、インドリニル、イソインドリニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、チオモルホリニル、ジヒドロピラニル、ホモピペラジニル、ジオキサニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、4H-キノリジニル、キヌクリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフエニル、チアゾリジニル、ベンゾピラニル、ピロロピリジニル、ジヒドロナフチリジニル、ジヒドロイソキノリニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、フラニル、チオフエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、プリニル、フラザニル、イミダゾリル、インダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、イソベンゾチオフエニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ナフチリジニル、プテリジニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、トリアジニル、ジヒドロフィリジニル、ジヒドロピロロピリジニル、キノオキサリニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、テトラヒドロピリドピラジニル、テトラヒドロキノリニルおよびテトラヒドロイソキノリニルから選択することができる。

20

【0106】

特に、環Aはピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、フラニル、チオフエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、プリニル、フラザニル、イミダゾリル、インダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、イソベンゾチオフエニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ナフチリジニル、プテリジニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、トリアジニル、ジヒドロフィリジニル、ジヒドロピロロピリジニル、キノオキサリニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、テトラヒドロピリドピラジニル、テトラヒドロキノリニルおよびテトラヒドロイソキノリニルから選ぶことができる。

30

40

【0107】

より特定のには、環Aはフェニル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、イミダゾピリジニル、テトラヒドロピリドピラジニルおよびベンゾオキサゾリルから選ばれる。

【0108】

より特定のには、環Aはフェニル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、イミダゾピリジニルおよびベンゾオキサゾリルから選ばれる。

【0109】

50

環Aは1個以上の置換基でさらに置換されていてよい(すなわち環Bでの置換に加えて)

。

【0110】

前記1個以上の(例えば1、2または3個の)さらなる置換基は、ハロゲン(例えばフッ素、塩素または臭素)、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、 $-SR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^3COR^4$ 、 $-NR^3CONR^4R^5$ 、 $-COR^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^3SO_2R^4$ 、 $-NR^3SO_2NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)OR^4$ 、場合により置換されていてよい $-C_1-C_6$ アルキル、場合により置換されていてよい $-C_1-C_6$ アルコキシ、場合により置換されていてよい $-C_2-C_6$ アルケニル、場合により置換されていてよい $-C_2-C_6$ アルキニルおよび場合により置換されていてよい C_3-C_4 シクロアルキルから選ぶことができる。

10

【0111】

前記1個以上の(例えば1、2または3個の)さらなる置換基は、ハロゲン(例えばフッ素、塩素または臭素)、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、 $-SR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^3COR^4$ 、 $-NR^3CONR^4R^5$ 、 $-COR^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^3SO_2R^4$ 、 $-NR^3SO_2NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)OR^4$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-C_1-C_2$ アルキル、 $-C_1-C_6$ アルコキシ、 $-C_1-C_4$ アルコキシ、 $-C_1-C_2$ アルコキシ、 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_2-C_4$ アルケニル、 $-C_2-C_6$ アルキニル、 $-C_2-C_4$ アルキニルおよび場合により置換されていてよい C_3-C_4 シクロアルキルから選ぶことができる。

【0112】

特に、前記さらなる置換基は、ハロゲン(例えばフッ素、塩素または臭素)、オキソ、 C_1-C_4 アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、tert-ブチル)、 $-NR^3R^4$ (例えばアミノ)および $-CONR^3R^4$ (例えばアミド)から選ぶことができる。より特定的には、前記さらなる置換基はフッ素、オキソ、メチル、 $-NH_2$ および $-CONHMe$ から選ばれる。

20

【0113】

ある場合には、環Aはフェニル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾピリジニル、テトラヒドロピリドピラジニルおよびベンゾオキサゾリルから選ばれ、そして場合によりハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、 $-SR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^3COR^4$ 、 $-NR^3CONR^4R^5$ 、 $-COR^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^3SO_2R^4$ 、 $-NR^3SO_2NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)OR^4$ 、場合により置換されていてよい $-C_1-C_6$ アルキル、場合により置換されていてよい $-C_1-C_6$ アルコキシ、場合により置換されていてよい $-C_2-C_6$ アルケニル、場合により置換されていてよい $-C_2-C_6$ アルキニルおよび場合により置換されていてよい C_3-C_4 シクロアルキルから選ばれた1個以上の置換基によりさらに置換されていてよい。

30

【0114】

環Aはフェニル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾピリジニル、テトラヒドロピリドピラジニルおよびベンゾオキサゾリルから選ぶことができ、そして場合によりフッ素、オキソ、メチル、 $-NH_2$ および $-CONHMe$ から選ばれた1個以上の置換基によりさらに置換されていてよい。

【0115】

R^3 、 R^4 および R^5 は各々独立に水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_4 アルキルまたは C_1-C_2 アルキルを表す。

40

R^3 、 R^4 および R^5 は各々独立に水素または C_1-C_2 アルキル(例えばメチルまたはエチル)を表す。

R^3 、 R^4 および R^5 の定義内のアルキルは、場合によりハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロおよび SF_5 により置換されていてよい。特に、前記アルキルは場合によりフッ素で置換されていてよい。

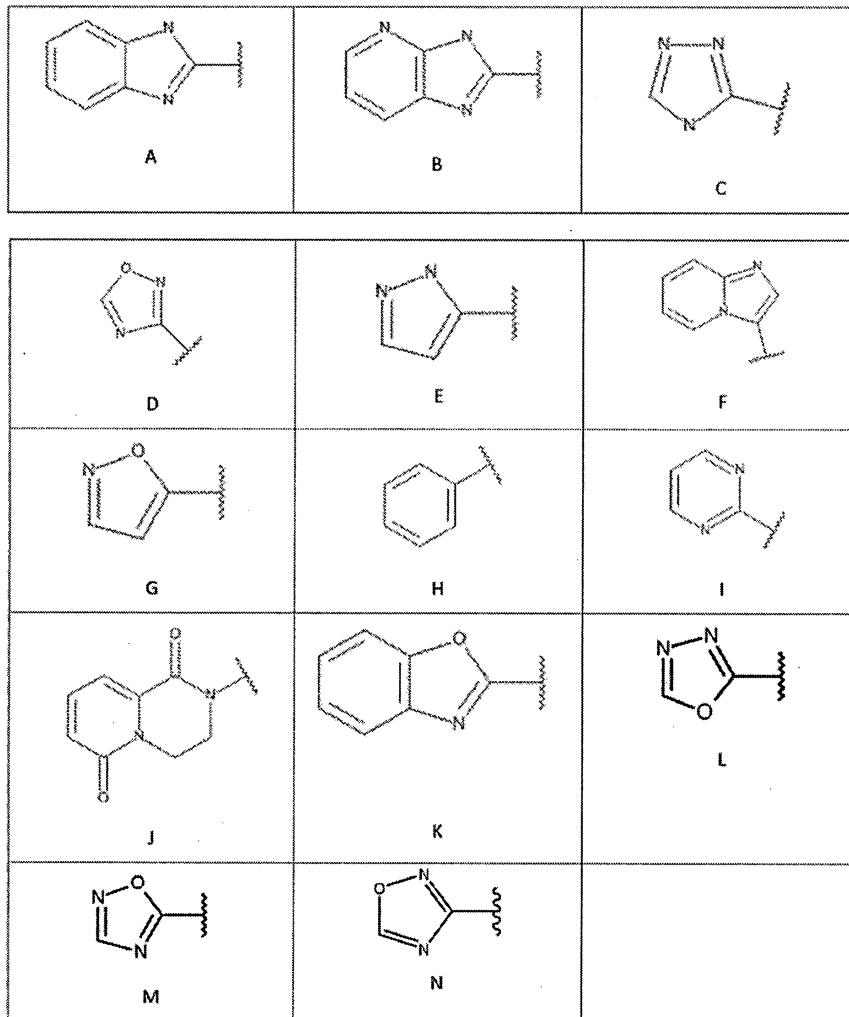
【0116】

環Aの例として下記に示すものが挙げられる：

【0117】

50

【化 9】



10

20

30

【 0 1 1 8 】

ここで、

【 0 1 1 9 】

【化 1 0】



40

【 0 1 2 0 】

は位置 x または y のところでのシアノピロリジンコアへの直接結合を示す。

【 0 1 2 1 】

上記に示した各環は、-L-Bで置換され、ここでLは共有結合または任意に存在するリンカーでありそしてBは場合により置換されていてよい3～10員のヘテロシクリル、ヘテロアリアル、シクロアルキルまたはアリアル環である。環窒素原子に結合した水素原子は示していない。当業者は、どの環窒素原子が置換に適するか、そして置換されない場合には適宜その窒素が1つの水素原子に結合されてその原子価を完全に満たすことを理解するだろう。

【 0 1 2 2 】

50

本明細書に記載の全ての場合、Lは共有結合、酸素原子、硫黄原子、 $-OR^8-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(O)O-$ 、 C_0-C_3 アルキレン- $CONR^6-C_0-C_3$ アルキレン-、 $-C_0-C_3$ アルキレン- $NR^6-C_0-C_3$ アルキレン、 $-C_0-C_3$ アルキレン- $NR^6CO-C_0-C_3$ アルキレン、 $-C_0-C_3$ アルキレン- $NR^6CONR^7-C_0-C_3$ アルキレン、 $-C_0-C_3$ アルキレン- $SO_2R^6-C_0-C_3$ アルキレン、 $-C_0-C_3$ アルキレン- $NR^6SO_2-C_0-C_3$ アルキレン、 $-C_0-C_3$ アルキレン- $NR^6SO_2NR^7-C_0-C_3$ アルキレン、 $-C_0-C_3$ アルキレン- $NR^6C(O)O-C_0-C_3$ アルキレン、 $-C_0-C_3$ アルキレン- $NR^6C(O)OR^7-C_0-C_3$ アルキレン、場合により置換されていてよい $-C_1-C_6$ アルキレン、または場合により置換されていてよい $-C_2-C_6$ アルケニレンから選ぶことができる。

【0123】

Lは共有結合、硫黄原子、 $-OR^8-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(O)O-$ 、 C_0-C_3 アルキレン- $CONR^6-C_0-C_3$ アルキレン-、 $-C_0-C_3$ アルキレン- $NR^6-C_0-C_3$ アルキレン、 $-C_0-C_3$ アルキレン- $NR^6CO-C_0-C_3$ アルキレン、 $-C_0-C_3$ アルキレン- $NR^6CONR^7-C_0-C_3$ アルキレン、 $-C_0-C_3$ アルキレン- $SO_2R^6-C_0-C_3$ アルキレン、 $-C_0-C_3$ アルキレン- $NR^6SO_2-C_0-C_3$ アルキレン、 $-C_0-C_3$ アルキレン- $NR^6SO_2NR^7-C_0-C_3$ アルキレン、 $-C_0-C_3$ アルキレン- $NR^6C(O)O-C_0-C_3$ アルキレン、 $-C_0-C_3$ アルキレン- $NR^6C(O)OR^7-C_0-C_3$ アルキレン、場合により置換されていてよい C_1-C_6 アルキレン、または場合により置換されていてよい $-C_2-C_6$ アルケニレンから選ぶことができる。

10

【0124】

特に、Lは共有結合または $-C_0-C_3$ アルキレン- $NR^6C(O)-C_0-C_3$ アルキレンから選ぶことができる。Lは共有結合を表すことができる。あるいは、Lは $-C_0-C_3$ アルキレン- $NR^6C(O)-C_0-C_3$ アルキレン、例えば $-C_0-C_3$ アルキレン- $NR^6C(O)-$ 、 $-NR^6C(O)-$ 、または $-NR^6C(O)-C_0-C_3$ アルキレンを表すことができる。Lは $-NR^6C(O)-$ 、例えば $-NHCO-$ を表すことができる。あるいは、Lは $-NHC(O)-$ メチレンを表すことができる。

20

【0125】

ある場合には、環BがシクロペンチルであるときLは酸素原子ではない。特に、例えば式(IIB)の化合物について、 $-A-L-B$ が位置xにあるとき、Bがシクロペンチルであるとき、特に置換されていないシクロペンチルであるとき、Lは酸素原子であることはできない。

【0126】

R^6 および R^7 は各々独立に水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_4 アルキルまたは C_1-C_2 アルキルを表す。特に、 R^6 および R^7 は各々独立に水素または C_1-C_2 アルキルを表す。 R^6 および R^7 の定義内でのアルキルは、場合によりハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロまたは SF_5 により置換されていてよい。特に、この任意置換基はフッ素およびヒドロキシルから選ぶことができる。

30

【0127】

R^8 は C_1-C_6 アルキレン、 C_1-C_4 アルキレン、 C_1-C_2 アルキレン、 C_2-C_6 アルケニレン、または C_2-C_4 アルケニレンを表す。特に、 R^8 は C_1-C_2 アルキレンを表す。 R^8 の定義内でのアルキレンまたはアルケニレンは、場合によりハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロまたは SF_5 により置換されていてよい。特に、この任意に存在する置換基はフッ素およびヒドロキシルから選ぶことができる。

【0128】

本明細書に記載の全ての場合において、Bは場合により置換されていてよい単環式または二環式の3～10員の(例えば3、4、5、6、7、8、9または10員の)ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはアリール環を表す。

40

【0129】

Bは場合により置換されていてよい3～6員の単環式または二環式のヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはアリール環を表す。Bは場合により置換されていてよい5または6員の単環式のヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはアリール環を表すことができる。

【0130】

あるいは、Bは場合により置換されていてよい9または10員の二環式のヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリール環を表すことができる。

50

【0131】

Bは場合により置換されていてよい単環式または二環式の5～10員のアリールまたは窒素含有ヘテロアリールまたはヘテロシクリル環を表すことができる。

【0132】

Bはフェニル、ナフチル、ナフタレニル、テトラヒドロナフタレニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、フラニル、チオフェニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、インドリニル、プリニル、フラザニル、イミダゾリル、インダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ナフチリジニル、プテリジニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、イソインドリニル、トリアジニル、ジヒドロフィリジニル、キノオキサリニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ジヒドロピロロピリジニル、テトラヒドロピリドピラジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、デカヒドロナフタレニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、ジヒドロフラニル（例えば2,3-ジヒドロフラニル、2,5-ジヒドロフラニル）、ジオキサニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、オキサジナニル、インドリニル、イソインドリニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、チオモルホリニル、ジヒドロピラニル（例えば3,4-ジヒドロピラニル、3,6-ジヒドロピラニル）、ホモピペラジニル、ジオキサニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、4H-キノリジニル、キヌクリジニル、テトラピドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、チアゾリジニル、ベンゾピラニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ピロロピリジニル、ジヒドロイソキノリニル、ジヒドロナフチリジニル、およびテトラヒドロイソキノリニルから選ぶことができる。

【0133】

より詳しくは、Bはフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、アゼチジニル、インダゾリル、キノリニル、ベンゾチアゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、ピペリジニル、ピロリジニル、イミダゾピリジニル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾリルおよびナフタレニルから選ばれる。

【0134】

特に、Bはフェニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、インダゾリル、キノリニル、ベンゾチアゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、イソオキサゾリル、ピペリジニル、ピロリジニル、イミダゾピリジニル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾリルおよびナフタレニルから選ばれる。より特定のには、Bはピリジニル、ピラジニル、ピリダジニルおよびフェニルから選ばれる。

【0135】

ある場合には、Bはシクロプロパニルではない。特に、Lが酸素原子であるときにはBはシクロプロピルであることはできない。より特定のには、-A-L-Bが位置xにある時、例えば式(II B)の化合物に関して、Lが酸素原子であるときにはBはシクロプロピルであることはできない。さらにより特定のには、Lが酸素原子であるときにはBは非置換のシクロプロピルであることはできない。

【0136】

本明細書に記載の全ての場合において、Bは1個以上の非環状置換基および/または環状置換基により置換されていてよく置換されていなくてもよい。Bが環状置換基で置換される場合、通常Bはただ1個だけの環で置換されるだろう。しかしながら、-A-L-Bが位置xのところでシアノピロリジン環に結合されるとき、例えば式(II B)の化合物について、環Bはフェノキシルで置換されることはできず、すなわち Q^{1a} と Q^{1b} が両方とも共有結合でありかつ R^{12} がフェニルである $-Q^{1a}-O-Q^{1b}-R^{12}$ で置換されることはできない。

【 0 1 3 7 】

Bはハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、-SR⁹、場合により置換されていてよいC₁-C₆アルキル、場合により置換されていてよいC₁-C₆アルコキシ、場合により置換されていてよいC₂-C₆アルケニル、場合により置換されていてよいC₂-C₆アルキニル、-Q^{1a}-R¹²、-Q^{1a}-O-Q^{1b}-R¹²、-Q^{1a}-S-Q^{1b}-R¹²、-Q^{1a}-SO-Q^{1b}-R¹²、-Q^{1a}-NR⁹CONR¹⁰R¹¹、-Q^{1a}-NR⁹CONR¹⁰-Q^{1b}-R¹²、-Q^{1a}-NR⁹R¹⁰、-Q^{1a}-NR⁹-Q^{1b}-R¹²、-Q^{1a}-COR⁹、-Q^{1a}-CO-Q^{1b}-R¹²、-Q^{1a}-NR⁹COR¹⁰、-Q^{1a}-NR⁹CO-Q^{1b}-R¹²、-Q^{1a}-NR⁹C(O)OR¹⁰、-Q^{1a}-NR⁹C(O)O-Q^{1b}-R¹²、-Q^{1a}-SO₂R⁹、-Q^{1a}-SO₂-Q^{1b}-R¹²、-Q^{1a}-CONR⁹R¹⁰、-Q^{1a}-CONR⁹-Q^{1b}-R¹²、-Q^{1a}-CO₂R⁹、-Q^{1a}-CO₂-Q^{1b}-R¹²、-Q^{1a}-SO₂NR⁹R¹⁰、-Q^{1a}-SO₂NR⁹-Q^{1b}-R¹²、-Q^{1a}-NR⁹SO₂R¹⁰、-Q^{1a}-NR⁹SO₂-Q^{1b}-R¹²、-Q^{1a}-NR⁹SO₂NR¹⁰R¹¹および-Q^{1a}-NR⁹SO₂NR¹⁰-Q^{1b}-R¹²から選ばれた1個以上の置換基により置換されていてよく置換されていなくてもよく、ただし-A-L-Bが位置xのところではシアノピロリジン環に結合されるときには環Bはフェノキシルで置換されることはできない。

10

【 0 1 3 8 】

非環状置換基は、ハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、-SR⁹、場合により置換されていてよいC₁-C₆アルキル、場合により置換されていてよいC₁-C₆アルコキシ、場合により置換されていてよいC₂-C₆アルケニル、場合により置換されていてよいC₂-C₆アルキニル、-Q^{1a}-NR⁹CONR¹⁰R¹¹、-Q^{1a}-NR⁹R¹⁰、-Q^{1a}-COR⁹、-Q^{1a}-NR⁹COR¹⁰、-Q^{1a}-NR⁹C(O)OR¹⁰、-Q^{1a}-SO₂R⁹、-Q^{1a}-CONR⁹R¹⁰、-Q^{1a}-CO₂R⁹、-Q^{1a}-SO₂NR⁹R¹⁰、-Q^{1a}-NR⁹SO₂R¹⁰、および-Q^{1a}-NR⁹SO₂NR¹⁰R¹¹から選ぶことができる。

20

【 0 1 3 9 】

環状置換基は、-Q^{1a}-R¹²、-Q^{1a}-O-Q^{1b}-R¹²、-Q^{1a}-S-Q^{1b}-R¹²、-Q^{1a}-SO-Q^{1b}-R¹²、-Q^{1a}-NR⁹CONR¹⁰-Q^{1b}-R¹²、-Q^{1a}-NR⁹-Q^{1b}-R¹²、-Q^{1a}-CO-Q^{1b}-R¹²、-Q^{1a}-NR⁹CO-Q^{1b}-R¹²、-Q^{1a}-NR⁹C(O)O-Q^{1b}-R¹²、-Q^{1a}-SO₂-Q^{1b}-R¹²、-Q^{1a}-CONR⁹-Q^{1b}-R¹²、-Q^{1a}-CO₂-Q^{1b}-R¹²、-Q^{1a}-SO₂NR⁹-Q^{1b}-R¹²、-Q^{1a}-NR⁹SO₂-Q^{1b}-R¹²および-Q^{1a}-NR⁹SO₂NR¹⁰-Q^{1b}-R¹²から選ぶことができる。

【 0 1 4 0 】

Bはハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₄アルキル、C₁-C₂アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₂アルコキシ、-Q^{1a}-CONR⁹R¹⁰、-Q^{1a}-NR⁹COR¹⁰、-Q^{1a}-R¹²、-Q^{1a}-O-Q^{1b}-R¹²、-Q^{1a}-CONR⁹-Q^{1b}-R¹²、-Q^{1a}-CONR⁹-Q^{1b}-R¹²および-Q^{1a}-SO₂-Q^{1b}-R¹²から選ばれた1個以上の置換基により置換されていてよい。

30

【 0 1 4 1 】

特に、Bはハロゲン、シアノ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₄アルキル、C₁-C₂アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₂アルコキシ、-Q^{1a}-CONR⁹R¹⁰、-Q^{1a}-NR⁹COR¹⁰、-Q^{1a}-R¹²、-Q^{1a}-O-Q^{1b}-R¹²、-Q^{1a}-CONR⁹-Q^{1b}-R¹²、-Q^{1a}-SO₂-Q^{1b}-R¹²から選ばれた1個以上の置換基により置換されていてよい。

【 0 1 4 2 】

より詳しくは、Bはフッ素、塩素、臭素、シアノ、ニトロ、メチル、ブチル、メトキシ、OCF₃、O-プロピル、-CONHMe、CONH₂および-NHCOMeから選ばれた1以上の非環状置換基により置換されていてよい。

40

【 0 1 4 3 】

より詳しくは、Bはフッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル、ブチル、メトキシ、OCF₃、O-プロピル、-CONHMe、CONH₂および-NHCOMeから選ばれた1以上の非環状置換基により置換されていてよい。

【 0 1 4 4 】

一態様では、Bは非置換である。別の態様では、Bは環により置換される。

【 0 1 4 5 】

Q^{1a}およびQ^{1b}は各々独立に共有結合、C₁-C₆アルキレン、C₁-C₄アルキレン、C₁-C₂アルキレン、C₂-C₆アルケニレンまたはC₂-C₄アルケニレンを表す。Q^{1a}およびQ^{1b}の定義内でのアルキレンおよびアルケニレンは、場合によりハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シア

50

ノ、アミノ、アミド、ニトロおよびSF₅により置換されていてよい。特に、前記任意に存在する置換基はフッ素およびヒドロキシルから選ぶことができる。

【0146】

R⁹、R¹⁰およびR¹¹は各々独立に、水素、C₁-C₆アルキル、C₁-C₄アルキルまたはC₁-C₂アルキルを表す。R⁹、R¹⁰およびR¹¹の定義内でのアルキルは、場合によりハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロおよびSF₅により置換されていてよい。特に、この任意に存在する置換基はフッ素およびヒドロキシルから選ぶことができる。

【0147】

R¹²は3～10員のヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリールまたはシクロアルキル環を表す。R¹²は3～6員または5～6員のヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリールまたはシクロアルキル環を表す。

10

【0148】

R¹²は場合により、ハロゲン（フッ素、塩素または臭素）、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、-SR³、-NR³R⁴、-CONR³R⁴、-NR³COR⁴、-NR³CONR⁴R⁵、-COR³、-C(O)OR³、-SO₂R³、-SO₂NR³R⁴、-NR³SO₂R⁴、-NR³SO₂NR⁴R⁵、-NR³C(O)OR⁴、場合により置換されていてよい-C₁-C₆アルキル、場合により置換されていてよい-C₁-C₆アルコキシ、場合により置換されていてよい-C₂-C₆アルケニル、場合により置換されていてよい-C₂-C₆アルキニルおよび場合により置換されていてよいC₃-C₄シクロアルキルから選ばれた1個以上（例えば1個、2個または3個）の置換基により置換されていてよい。

20

【0149】

R³、R⁴およびR⁵は各々独立に、水素、C₁-C₆アルキル、C₁-C₄アルキルまたはC₁-C₂アルキルを表す。

【0150】

R³、R⁴およびR⁵は各々独立に、水素またはC₁-C₂アルキル（例えばメチルまたはエチル）を表すことができる。

【0151】

R³、R⁴およびR⁵の定義内でのアルキルは、場合によりハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、アミド、ニトロおよびSF₅により置換されていてよい。特に、前記アルキルは場合によりフッ素により置換されることがある。

30

【0152】

例えば、前記R¹²環はハロゲン、ニトロ、-NR³R⁴、-SO₂NR³R⁴、C₁-C₃アルキルまたはC₁-C₃アルコキシ、-S(O)₂R³、C(O)OR³により置換されていてよく置換されていなくてもよく、ここで前記アルキルまたはアルコキシは場合によりハロゲンにより置換されてよく、そしてR³およびR⁴は各々独立に水素またはC₁-C₂アルキルを表す。

【0153】

前記環はハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、アミド、C₁-C₆アルキルもしくはC₁-C₃アルキル、C₁-C₆アルコキシもしくはC₁-C₃アルコキシ、またはC₃-C₄シクロアルキル、から選ばれた1個以上の置換基により置換されていてよい。特に、R¹²はハロゲン、アミド、C₁-C₃アルキルまたはC₁-C₃アルコキシにより置換されてよく置換されていなくてもよく、ここで前記アルキルまたはアルコキシは場合によりハロゲンにより置換されていてよい。

40

【0154】

より詳しくは、R¹²はフッ素、塩素、メチル、メトキシ、OCF₃、シアノ、ニトロ、CONH₂、CONHMe、S(O)₂N(Me)₂、S(O)₂MeおよびC(O)OMeにより置換されてよく置換されなくてもよい。

【0155】

R¹²はフェニル、モルホリニル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピロリジニル、ピリジニル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピペラジニル、インドリル、インダゾリル、フランニル、チオフェニル、ジヒドロイソキノリニルおよびピペリジニルから選ぶことができる。

50

。

【 0 1 5 6 】

特に、 R^{12} はフェニル、モルホリニル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピロリジニル、ピリジニル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピペラジニル、ジヒドロイソキノリニルおよびピペリジニルから選ぶことができる。

【 0 1 5 7 】

一態様では、Bは非置換、単置換、二置換または三置換である。特にBは非置換、単置換または二置換である。Bは非置換であってよい。Bは単置換であってよい。Bは二置換であってよい。

【 0 1 5 8 】

ある場合には、Bはフェニル、モルホリニル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピロリジニル、ピリジニル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピペラジニルおよびピペリジニルから選ばれた基であって、前記基はハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、 $-SR^9$ 、場合により置換されていてよい C_1 - C_6 アルキル、場合により置換されていてよい C_1 - C_6 アルコキシ、場合により置換されていてよい C_2 - C_6 アルケニル、場合により置換されていてよい C_2 - C_6 アルキニル、 $-Q^{1a}-R^{12}$ 、 $-Q^{1a}-O-Q^{1b}-R^{12}$ 、 $-Q^{1a}-S-Q^{1b}-R^{12}$ 、 $-Q^{1a}-SO-Q^{1b}-R^{12}$ 、 $-Q^{1a}-NR^9CONR^{10}R^{11}$ 、 $-Q^{1a}-NR^9CONR^{10}-Q^{1b}-R^{12}$ 、 $-Q^{1a}-NR^9R^{10}$ 、 $-Q^{1a}-NR^9-Q^{1b}-R^{12}$ 、 $-Q^{1a}-COR^9$ 、 $-Q^{1a}-CO-Q^{1b}-R^{12}$ 、 $-Q^{1a}-NR^9COR^{10}$ 、 $-Q^{1a}-NR^9CO-Q^{1b}-R^{12}$ 、 $-Q^{1a}-NR^9C(O)OR^{10}$ 、 $-Q^{1a}-NR^9C(O)O-Q^{1b}-R^{12}$ 、 $-Q^{1a}-SO_2R^9$ 、 $-Q^{1a}-SO_2-Q^{1b}-R^{12}$ 、 $-Q^{1a}-CONR^9R^{10}$ 、 $-Q^{1a}-CONR^9-Q^{1b}-R^{12}$ 、 $-Q^{1a}-CO_2R^9$ 、 $-Q^{1a}-CO_2-Q^{1b}-R^{12}$ 、 $-Q^{1a}-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-Q^{1a}-SO_2NR^9-Q^{1b}-R^{12}$ 、 $-Q^{1a}-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-Q^{1a}-NR^9SO_2-Q^{1b}-R^{12}$ 、 $-Q^{1a}-NR^9SO_2NR^{10}R^{11}$ および $-Q^{1a}-NR^9SO_2NR^{10}-Q^{1b}-R^{12}$ から選ばれた 1 個以上の置換基により置換されているか置換されていない。

【 0 1 5 9 】

Bはフェニル、モルホリニル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピロリジニル、ピリジニル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピペラジニルおよびピペリジニルから選ばれた基であって、前記基はハロゲン、シアノ、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_2 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_4 アルコキシ、 C_1 - C_2 アルコキシ、 $-Q^{1a}-CONR^9R^{10}$ 、 $-Q^{1a}-NR^9COR^{10}$ 、 $-Q^{1a}-R^{12}$ 、 $-Q^{1a}-O-Q^{1b}-R^{12}$ 、 $-Q^{1a}-CONR^9-Q^{1b}-R^{12}$ 、 $-Q^{1a}-SO_2-Q^{1b}-R^{12}$ から選ばれた 1 個以上の置換基により置換されているか置換されていない。

【 0 1 6 0 】

本発明は、さらに

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} および R^{1f} が各々独立に水素、場合により置換されていてよい C_1 - C_6 アルキルまたは場合により置換されていてよい C_3 - C_4 シクロアルキルを表し；

R^2 が水素を表し；

環Aが前に定義した通りであり；

Lが共有結合または $-C_0-C_3$ アルキレン - $NR^6C(O)-C_0-C_3$ アルキレンを表し；

環Bが前に定義した通りである、

式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩に関する。

【 0 1 6 1 】

本発明はさらに、

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} および R^{1f} が各々独立に水素、場合により置換されていてよい C_1 - C_6 アルキルまたは場合により置換されていてよい C_3 - C_4 シクロアルキルを表し；

R^{2x} が水素を表し；

環Aが場合によりさらに置換される 5 員 ~ 10 員の単環式または二環式のヘテロアリアルまたはアリアル環を表し；

Lが共有結合を表し；

環Bが場合により置換される 3 ~ 10 員の単環式または二環式のヘテロシクリル、ヘテロアリアル、シクロアルキルまたはアリアル環を表す、

式(IA)の化合物またはその医薬上許容される塩に関する。

【 0 1 6 2 】

特に、環Aは場合によりさらに置換される5～10員の窒素含有単環式または二環式のヘテロアリール環を表す。

【0163】

本発明はさらに、

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} および R^{1f} が各々独立に水素、場合により置換されていてよい C_1 - C_6 アルキルまたは場合により置換されていてよい C_3 - C_4 シクロアルキルを表し；

R^{2x} が水素を表し；

環Aが場合によりさらに置換される5員～10員の単環式または二環式のヘテロアリールまたはアリール環を表し、ここで前記環はトリアゾロピリダジニル、トリアゾロピリジニル、イミダゾトリアジニル、イミダゾピラジニルまたはピロロピリミジニルであることは

10

できず；
Lが共有結合または $-C_0-C_3$ アルキレン - $NR^6C(O)-C_0-C_3$ アルキレンを表し；

環Bが場合により置換される3～10員の単環式または二環式のヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはアリール環を表し、ただし環Bはフェノキシルにより置換されない、
式(1B)の化合物またはその医薬上許容される塩に関する。

【0164】

式(1)の新規化合物の例として以下のものが挙げられる：

3-(3-(3-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
3-(3-(4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
5-(5-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-N-メチルピコリンアミド、
4-(5-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、
3-(3-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

20

【0165】

3-(5-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、
N-(3-(5-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)アセトアミド、
3-(5-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド、
N-(4-(5-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)アセトアミド、
3-(3-(4-モルホリノスルホニル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

30

【0166】

3-(3-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
3-(3-(3-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
3-(3-(3-モルホリノスルホニル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

40

【0167】

(R)-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
(S)-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
3-(5-(ナフタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチルピロリジン-

50

1-カルボニトリル、
trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチルピロリジン-
1-カルボニトリル：エナンチオマー 1、

【0168】

trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチルピロリジン-
1-カルボニトリル：エナンチオマー 2、

trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチル
ピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 1、

trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチル
ピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 2、

10

trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチルピ
ロリジン-1-カルボニトリル、

trans-3-(5-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4-メチルピ
ロリジン-1-カルボニトリル、

【0169】

3-(3-(3-(ピリジン-3-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニト
リル、

4-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-メチルピロリジン-1-カル
ボニトリル、

3-(3-(3-(ピリジン-4-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニト
リル、

20

3-(3-(4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カ
ルボニトリル、

3-(3-(4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-
カルボニトリル、

【0170】

3-(5-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン
-1-カルボニトリル、

3-(5-(3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニト
リル、

30

3-(5-(3-(イソオキサゾール-4-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カ
ルボニトリル、

3-(5-(3-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジ
ン-1-カルボニトリル、

3-(5-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリ
ル、

【0171】

3-(5-(5-フェニルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリ
ル、

3-(5-(6-フェニルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリ
ル、

40

3-(5-(2-フェニルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリ
ル、

3-(5-(4-フェニルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリ
ル、

3-(5-(6-フェニルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリ
ル、

【0172】

3-(5-(6-フェニルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリ
ル：エナンチオマー 1、

50

3-(5-(6-フェニルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 2、

trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-エチルピロリジン-1-カルボニトリル、

trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-エチルピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 1、

trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-エチルピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 2、

【0173】

trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-シクロプロピルピロリジン-1-カルボニトリル、

10

3-(3-([2,3'-ビピリジン]-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

trans-3-メチル-4-(3-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

trans-3-メチル-4-(3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
N-(3-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ベンズアミド、

【0174】

N-(3-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フェニルアセトアミド、
3-(5-(2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

20

3-(5-(2-フェニルキノリン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(5-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(5-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

【0175】

3-(5-(2-メチルキノリン-6-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

30

3-(5-(3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(5-(4-メトキシキノリン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(5-(2-(ベンジルオキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(5-(4-ブromoフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

【0176】

3-(5-(4-ホルキノフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

40

3-(5-(4-((R)-3-メトキシピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

(R)-3-(5-(4-フェニルピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

(R)-3-(5-(1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

(R)-3-(5-(2-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

【0177】

50

3-(5-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

2-(5-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

2-(5-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(5-(1-フェニルピロリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

(R)-3-(5-(4-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

10

【 0 1 7 8 】

(R)-3-(5-(3-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(6-(3-シアノフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(6-(2-(ベンジルオキシ)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

4-(2-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ベンズアミド、

4-(2-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-メチルベンズアミド、

20

【 0 1 7 9 】

3-(6-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(6-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(6-(1-イソブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

N-ベンジル-4-(2-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ベンズアミド、

3-(6-(ピリジン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

30

【 0 1 8 0 】

(S)-3-(6-(ピリジン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

(R)-3-(6-(ピリジン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(6-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(6-(4-シアノフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(6-(3-シアノフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

40

【 0 1 8 1 】

3-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(6-(1H-インダゾール-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(2-(1-シアノピロリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-メチルベンズアミド、

50

3-(6-(4-シアノフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニ
トリル：エナンチオマー 1、

【 0 1 8 2 】

3-(6-(4-シアノフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニ
トリル：エナンチオマー 2、

3-(2-(1-シアノピロリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-メチルベン
ズアミド：エナンチオマー 1、

3-(2-(1-シアノピロリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-メチルベン
ズアミド：エナンチオマー 2、

(S)-2-(6-フェニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
3-(5-フェニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

10

【 0 1 8 3 】

(S)-2-(1-メチル-5-フェニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニ
トリル、

3-(5-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(7-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(5-メチル-6-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニ
トリル、

3-(7-メチル-6-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニ
トリル、

20

【 0 1 8 4 】

3-(3-メチル-6-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニ
トリル、

trans-3-メチル-4-(6-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カル
ボニトリル：エナンチオマー 1、

trans-3-メチル-4-(6-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カル
ボニトリル：エナンチオマー 2、

trans-3-メチル-4-(5-フェニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボ
ニトリル：エナンチオマー 1、

3-(5-(ピリジン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル
、

30

【 0 1 8 5 】

3-(5-フェニル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1
-カルボニトリル、

3-(5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-
カルボニトリル、

3-(5-(4-フェニルピリジン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カル
ボニトリル、

3-(5-(6-フェニルピリジン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カル
ボニトリル、

40

【 0 1 8 6 】

3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カル
ボニトリル、

3-(3-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カル
ボニトリル、

trans-3-メチル-4-(3-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニ
トリル、

trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4-メチルピ
ロリジン-1-カルボニトリル、

50

trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 1、

【0187】

trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 2、

3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)イソオキサゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)イソオキサゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 1、

3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)イソオキサゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 2、

3-(6-オキソ-5-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

【0188】

(R)-3-(7-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-1,6-ジオキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

(S)-2-(1-シアノピロリジン-2-イル)-N-メチル-6-フェニルベンゾ[d]オキサゾール-4-カルボキサミド、

3-(2-アミノ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(7-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

【0189】

3-(3-(3-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(3-(4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

5-(5-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-N-メチルピコリンアミド、

4-(5-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、

3-(3-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

【0190】

3-(5-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、

N-(3-(5-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)アセトアミド、

3-(5-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド、

N-(4-(5-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)アセトアミド、

3-(3-(4-(モルホリノスルホニル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

【0191】

3-(3-(2-メチルピルジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(3-(3-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(3-(3-(モルホリノスルホニル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

【0192】

(R)-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-

10

20

30

40

50

- 1-カルボニトリル、
 (S)-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-
 1-カルボニトリル、
 3-(5-(ナフタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチルピロリジン-
 1-カルボニトリル、
 trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチルピロリジン-
 1-カルボニトリル：エナンチオマー 1、
 【 0 1 9 3 】
 trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチルピロリジン-
 1-カルボニトリル：エナンチオマー 2、
 trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチル
 ピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 1、
 trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチル
 ピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 2、
 trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチルピ
 ロリジン-1-カルボニトリル、
 trans-3-(5-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4-メチルピ
 ロリジン-1-カルボニトリル、
 【 0 1 9 4 】
 3-(3-(3-(ピリジン-3-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニト
 リル、
 4-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-メチルピロリジン-1-カル
 ボニトリル、
 3-(3-(3-(ピリジン-4-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニト
 リル、
 3-(3-(4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カ
 ルボニトリル、
 3-(3-(4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-
 カルボニトリル、
 【 0 1 9 5 】
 3-(5-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン
 -1-カルボニトリル、
 3-(5-(3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニト
 リル、
 3-(5-(3-(イソオキサゾール-4-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カ
 ルボニトリル、
 3-(5-(3-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジ
 ン-1-カルボニトリル、
 3-(5-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-4-メチルピロリジン-1-カル
 ボニトリル、
 【 0 1 9 6 】
 3-(5-(5-フェニルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリ
 ル、
 3-(5-(6-フェニルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリ
 ル、
 3-(5-(2-フェニルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリ
 ル、
 3-(5-(4-フェニルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリ
 ル、

3-(5-(6-フェニルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

【 0 1 9 7 】

3-(5-(6-フェニルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 1、

3-(5-(6-フェニルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 2、

trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-エチルピロリジン-1-カルボニトリル、

trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-エチルピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 1、

trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-エチルピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 2、

【 0 1 9 8 】

trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-シクロプロピルピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(3-([2,3'-ビピリジン]-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

trans-3-メチル-4-(3-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

trans-3-メチル-4-(3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
N-(3-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

【 0 1 9 9 】

N-(3-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-フェニルアセトアミド、

3-(5-(2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(5-(2-フェニルキノリン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(5-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(5-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

【 0 2 0 0 】

3-(5-(2-メチルキノリン-6-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(5-(3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(5-(4-メトキシキノリン-6-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(5-(2-(ベンジルオキシ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(5-(4-ブロモフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

【 0 2 0 1 】

3-(5-(4-モルホリノフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(5-(4-(R)-3-メトキシピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

(R)-3-(5-(4-フェニルピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-

10

20

30

40

50

カルボニトリル、

(R)-3-(5-(1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

(R)-3-(5-(2-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(H)-イル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

【 0 2 0 2 】

3-(5-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

2-(5-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

2-(5-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(5-(1-フェニルピロリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

(R)-3-(5-(4-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

【 0 2 0 3 】

(R)-3-(5-(3-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(6-(3-シアノフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(6-(2-(ベンジルオキシ)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

4-(2-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ベンズアミド、

4-(2-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-メチルベンズアミド、

【 0 2 0 4 】

3-(6-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(6-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(6-(1-イソブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

N-ベンジル-4-(2-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ベンズアミド、

3-(6-(ピリジン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

【 0 2 0 5 】

(S)-3-(6-(ピリジン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

(R)-3-(6-(ピリジン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(6-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(6-(4-シアノフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(6-(3-シアノフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

【 0 2 0 6 】

3-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

- 3-(6-(1H-イミダゾール-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 3-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 3-(2-(1-シアノピロリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-メチルベンズアミド、
 3-(6-(4-シアノフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 1、
 【 0 2 0 7 】
 3-(6-(4-シアノフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 2、
 3-(2-(1-シアノピロリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-メチルベンズアミド：エナンチオマー 1、
 3-(2-(1-シアノピロリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-メチルベンズアミド：エナンチオマー 2、
 (S)-2-(6-フェニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 3-(5-フェニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 【 0 2 0 8 】
 (S)-2-(1-メチル-5-フェニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 3-(5-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 3-(7-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-カルボニトリル、
 3-(5-メチル-6-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 3-(7-メチル-6-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 【 0 2 0 9 】
 3-(3-メチル-6-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 trans-3-メチル-4-(6-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 1、
 trans-3-メチル-4-(6-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 2、
 trans-3-メチル-4-(5-フェニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 1、
 3-(5-(ピリジン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 【 0 2 1 0 】
 3-(5-フェニル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 3-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 3-(5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 3-(5-(4-フェニルピリジン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 3-(5-(6-フェニルピリジン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 【 0 2 1 1 】
 3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

- 3-(3-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 trans-3-メチル-4-(3-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボニトリル、
 trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 1、
 【 0 2 1 2 】
 trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 2、
 3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)イソオキサゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)イソオキサゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 1、
 3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)イソオキサゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 2、
 3-(6-オキソ-5-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 【 0 2 1 3 】
 (R)-3-(7-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-1,6-ジオキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 (S)-2-(1-シアノピロリジン-2-イル)-N-メチル-6-フェニルベンゾ[d]オキサゾール-4-カルボキサミド、
 3-(2-アミノ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 3-(7-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 3-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 【 0 2 1 4 】
 (S)-2-(5-(3-シアノフェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 (S)-6-(2-(1-シアノピロリジン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)ピコリノニトリル、
 (S)-2-(6-(3-シアノフェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 (S)-2-(5-(3-エチルフェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 (S)-2-(6-(3-エチルフェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 【 0 2 1 5 】
 (S)-2-(1-シアノピロリジン-2-イル)-6-(3-エチルフェニル)-N-メチルベンゾ[d]オキサゾール-4-カルボキサミド、
 (S)-6-(2-(1-シアノピロリジン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)ピコリノニトリル、
 (S)-2-(5-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 (S)-2-(5-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 (S)-2-(5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

10

20

30

40

50

【 0 2 1 6 】

(S)-2-(5-(3-ニトロフェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 (S)-2-(5-(3-シアノ-2-フルオロフェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 (S)-2-(5-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 (S)-N-ベンジル-3-(2-(1-シアノピロリジン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド、
 2-(5-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

10

【 0 2 1 7 】

(S)-2-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 2-(5-(6-フェニルピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 2-(5-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 2-(5-(3-(2-メトキシピリジン-4-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 2-(5-(3'-シアノ-2'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

20

【 0 2 1 8 】

2-(5-(5'-シアノ-2'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 2-(5-(3-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 2-(5-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 3'-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド、
 3'-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド、

30

【 0 2 1 9 】

2-(5-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 2-(5-(3-(ピリジン-3-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 2-(5-(4'-(メチルスルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 2-(5-(3-(6-メチルピリジン-3-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 2-(5-(2'-シアノ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

40

【 0 2 2 0 】

メチル=3'-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキシレート、
 2-(5-(4'-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、
 2-(5-(3-(6-メトキシピリジン-3-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロ

50

リジン-1-カルボニトリル、

2-(5-(3-(ピリミジン-5-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

2-(5-(3-(フラン-3-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

【 0 2 2 1 】

2-(5-(3'-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

2-(5-(3-(2-メトキシピリジン-3-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

2-(5-(3'-シアノ-5'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

2-(5-(3-(5-メチルピリジン-3-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

2-(5-(3-(7-メチル-1H-インドール-2-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

【 0 2 2 2 】

2-(5-(3-(5-シアノチオフェン-2-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

2-(5-(2-フェニルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

2-(5-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

2-(5-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(4-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド、

【 0 2 2 3 】

3-(4-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N-メチルベンズアミド、

2-(5-(4-(3-シアノフェニル)ピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

4'-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-[2,2'-ビピリジン]-4-カルボニトリル、

(S)-2-(5-(4'-シアノ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

(S)-2-(5-(6-(4-シアノフェニル)ピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

【 0 2 2 4 】

(S)-2-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

(S)-2-(5-(2-(4-シアノフェニル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

(S)-2-(5-(7-シアノナフタレン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

7-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)キノリン-2-カルボニトリル、

4'-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-[2,2'-ビピリジン]-6-カルボニトリル、

【 0 2 2 5 】

10

20

30

40

50

(S)-4-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-[2,4'-ビピリジン]-2'-カルボニトリル、

(S)-2'-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-[4,4'-ビピリジン]-2-カルボニトリル、

(S)-6-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-[2,4'-ビピリジン]-2'-カルボニトリル、

2-(5-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

(S)-2-(5-(2-(4-シアノフェニル)ピリミジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

10

【 0 2 2 6 】

(S)-2-(5-(2-(3-シアノフェニル)ピリミジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

(S)-1-(4-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル、

(S)-4-(4-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)ピコリノニトリル、

2-(5-(6-(3-シアノフェニル)ピリミジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

(S)-1-(3-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル、

20

【 0 2 2 7 】

(S)-1-(2-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル、

(S)-1-(6-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル、

(S)-1-(4-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル、

3-(5-(5-フェニルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

30

3-(3-(5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

【 0 2 2 8 】

3-(4-フルオロ-3-(6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(3-(3-(3-シアノフェニル)アゼチジン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(3-(3-(4-シアノフェニル)アゼチジン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

3-(3-(2-フェニルピリジン-4-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

40

(S)-2-(5-(2-(3-シアノフェニル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル、

【 0 2 2 9 】

(S)-5-(4-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)ピコリノニトリル、

(S)-1-(6-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル、

(S)-4-(6-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピラジン-2-イル)ピコリノニトリル、

50

(S)-4-(5-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピコリノニトリル

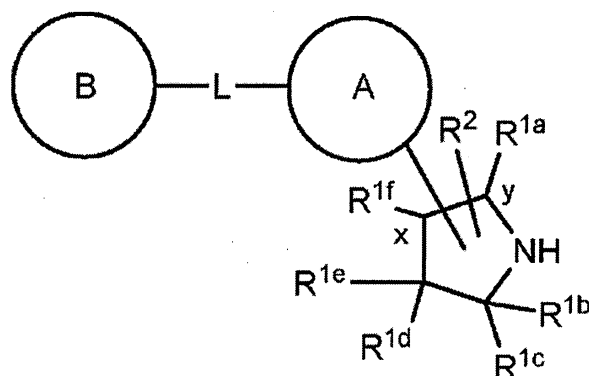
からなる群より選ばれる式(II)の化合物、またはその医薬上許容される塩に関する。

【0230】

本発明の別の態様によれば、式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩の調製方法であって、式(III)のアミン：

【0231】

【化11】



(III)

【0232】

[式中、

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} および R^{1f} は各々独立に水素、場合により置換されていてよい C_1 - C_6 アルキルまたは場合により置換されていてよい C_3 - C_4 シクロアルキルであるか、あるいは R^{1b} と R^{1c} が一緒になって場合により置換されていてよい C_3 - C_6 シクロアルキル環を形成し、または R^{1d} と R^{1e} が一緒になって場合により置換されていてよい C_3 - C_6 シクロアルキル環を形成し；

R^2 は水素または場合により置換されていてよい C_1 - C_6 アルキルを表し；

Aは場合によりさらに置換されていてよい5～10員の単環式もしくは二環式のヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアリール環を表し；

Lは共有結合またはリンカーを表し；

Bは場合により置換されていてよい3～10員の単環式もしくは二環式のヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはアリール環を表し；そして

-A-L-Bが位置xにある時はAへの結合がAの炭素環原子経由であり；ただし、

Aはトリアゾロピリダジニル、トリアゾロピリジニル、イミダゾトリアジニル、イミダゾピラジニルまたはピロロピリミジニルであることはできず；または

Bはフェノキシルで置換されることはできず；または

Lが酸素原子である場合、Bはシクロペンチルであることはできない]

を、臭化シアンと反応させて、N-CN化合物を形成させる工程を含む方法が提供される。

【0233】

本発明の別の態様によれば、本発明の化合物を含有する医薬組成物が提供される。

【0234】

本発明の医薬組成物は、医薬上許容される担体、アジュバントまたは賦形剤と組み合わせて本発明の化合物のいずれかを含有する。医薬上許容される担体の例は、当業者に公知のものであり、例えば非限定的に、保存剤、充てん剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味剤、香味剤、着香剤、抗菌剤、抗真菌剤、滑沢剤および分散剤が挙げられ、それらは投与形態および剤形の性質に依存する。当該組成物は例えば、錠剤、カプセル剤、粉剤、粒剤、エリキシル剤、ロゼンジ(トローチ剤)、坐剤、シロップ剤、および懸濁剤や

10

20

30

40

50

液剤を含む液体製剤の形であることができる。本発明に関連する用語「医薬組成物」は、活性成分を含有しかつ追加の１種以上の医薬上許容される担体をさらに含有することを意味する。該組成物は、投与形態および剤形の性質に依存して、例えば、希釈剤、アジュバント、賦形剤、補助剤、保存剤、充てん剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味剤、矯味矯臭剤、着香剤、抗菌剤、抗真菌剤、滑沢剤および分散剤から選ばれた成分をさらに含有することができる。

【 0 2 3 5 】

本発明の化合物は、DUB阻害関連の障害と疾患、特にUSB30およびCezanne 1阻害関連の障害と疾患の治療に使用することができる。

【 0 2 3 6 】

ミトコンドリア障害

本発明の化合物は、ミトコンドリア障害に関連する成分を有する障害または疾病の治療特にDUB活性に関連する障害または疾病に使用することができる。より詳しくは、該障害または疾病はUSB30活性に関連付けられる。

【 0 2 3 7 】

本明細書に記載の化合物は、ミトコンドリア障害関連の症状の治療用医薬の製造において使用することができる。

【 0 2 3 8 】

本発明の別の態様によれば、ミトコンドリア障害関連の疾患の治療または予防方法であって、医薬として有効な量の本発明化合物またはその医薬組成物を、ミトコンドリア障害関連の疾患と診断された個体に投与することを含む方法が提供される。

【 0 2 3 9 】

ミトコンドリア障害は、赤血球を除く体内の全ての細胞に存在する特殊な区画であるミトコンドリアの欠陥に起因する。ミトコンドリアが機能不全になると、細胞内でのエネルギー産生が次第に衰弱し、細胞傷害または細胞死に至るだろう。この過程が体全体で繰り返されると、この状態が起こっている患者の生命が深刻に損なわれる。ミトコンドリアの疾患は、非常にエネルギー需要の高い脳、心臓、肝臓、骨格筋、腎臓並びに内分泌系および呼吸系のような器官において最高頻度で認められる。

【 0 2 4 0 】

ミトコンドリア障害関連の疾患は、マイトファジー欠陥、ミトコンドリアDNAの突然変異に関連する疾患、ミトコンドリアの酸化ストレスに関連する疾患、ミトコンドリア膜電位の欠陥、ミトコンドリアの生物発生の欠陥、ミトコンドリアの形状または形態の欠陥、およびリソソーム内蓄積の欠陥に関連する疾患から選択されうる。

【 0 2 4 1 】

特に、ミトコンドリア障害関連の疾患は、神経変性疾患；多発性硬化症（MS）、ミトコンドリアミオパシー、脳症、乳酸アシドーシスおよび脳卒中様発作（MELAS）症候群；Leber遺伝性視神経症（LHON）；癌；神経障害、運動失調、色素性網膜炎 - 母体遺伝Leigh症候群（NARP-MILS）；ダノン病；糖尿病；糖尿病性腎症；代謝障害；心不全；心筋梗塞を引き起こす虚血性心臓病；精神医学疾患、例えば統合失調症；多発性スルファターゼ欠損症（MSD）；ムコ脂質症II型（ML II）、ムコ脂質症III型（ML III）、ムコ脂質症IV型（ML IV）；GMI-ガングリオシド蓄積症（GMI）；神経セロイドリポフスチン症（NCL1）；アルパーズ（Alpers）病；Barth症候群； - 酸化欠損症；カルニチン - アシル - カルニチン欠損症；カルニチン欠損症；クレアチン欠損症候群；補酵素Q10欠損症；複合体I欠損症、複合体II欠損症；複合体III欠損症；複合体V欠損症；COX欠損症；慢性進行性外眼筋麻痺症候群（CPEO）；CPT 1欠損症；CPT II欠損症；グルタル酸尿症II型；カーンズ・セイヤー（Kearns-Sayre）症候群；乳酸アシドーシス；長鎖アシルCoAデヒドロゲナーゼ欠損症（LCHAD）；リー（Leigh）病または症候群；致死的小児心筋症（LIC）；Luft病；グルタル酸尿症II型；中鎖アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症（MCAD）；ミオクロニー性てんかんおよび赤色ぼろ線維症（MERRF）症候群；ミトコンドリア細胞症；ミトコンドリア劣性運動失調症候群；ミトコンドリアDNA枯渇症候群；筋神経胃腸障害および脳症；ピアソ

10

20

30

40

50

ン症候群；ピルビン酸デヒドロゲナーゼ欠損症；ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症；POLG突然変異；中鎖／単鎖3-ヒドロキシアシルCoAデヒドロゲナーゼ（M/SCHAD）欠損症；長鎖アシルCoAデヒドロゲナーゼ（VLCAD）欠損症；認識機能および筋力における年齢依存性衰退から選択されうる。

【0242】

ミトコンドリア障害関連の疾患はCNS障害、例えば神経変性疾患であることができる。

神経変性疾患としては、非限定的に、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ハンチントン病、虚血、発作、レビー小体を有する認知症、および前頭側頭型認知症が挙げられる。

【0243】

特定の態様では、本発明化合物は、非限定的に、 α -シヌクレイン、ParkinおよびPINK1における変異に関連付けられるPD、Parkin変異を有する染色体劣性若年性パーキンソン病（AR-JP）をはじめとするパーキンソン病の治療に有用である。

【0244】

本明細書に記載の本発明化合物またはその医薬組成物は、ミトコンドリア障害関連の疾患の治療に使用する際に1以上の追加の剤と組み合わせることができる。本発明化合物は、レボドパ（levodopa）、ドーパミンアゴニスト、モノアミノオキシゲナーゼ（MAO）B阻害剤、カテコールO-メチルトランスフェラーゼ（COMT）阻害剤、抗コリン作用薬、リルゾール、アマンタジン、コリンエステラーゼ阻害剤、メマンチン、テトラベナジン、抗精神病薬、ジアゼパム、クロナゼパム、抗うつ薬および抗けいれん薬から選ばれる1種以上の追加の剤と組み合わせることができる。

【0245】

癌

本発明化合物は癌の治療における用途も有し、より詳しくはDUB活性に関連する癌、特にUSP30またはCezanne 1活性に関連付けられる癌の治療における用途も有する。

【0246】

本明細書に記載の化合物は、癌の治療用医薬の製造において使用することもできる。本発明のさらに別の態様では、癌の治療または予防方法であって、医薬として有効な量の本発明化合物またはその医薬組成物を、癌に罹患している個体に投与することを含む方法が提供される。

【0247】

本発明化合物はミトコンドリア障害に関連する癌の治療における用途も有する。

【0248】

一態様では、本発明化合物は、アポトーシス経路が制御不能である癌、さらに詳しくはBCL-2ファミリーのタンパク質に変異を有するか、または該タンパク質が過剰もしくは過少発現される癌の治療において使用される。

【0249】

「癌」または「腫瘍」への言及は、胸部、卵巣、前立腺、肺、腎臓、胃、結腸、精巣、頭部および頸部、脾臓、脳、黒色腫、骨または他の臓器の癌、並びにリンパ腫や白血病などの血液の癌を指すが、それに限定されない。特定の癌としては、リンパ腫、多発性骨髄腫、結腸直腸癌、および非小細胞肺癌が挙げられる。

【0250】

本明細書に記載の本発明化合物またはその医薬組成物は、癌の治療に用いる場合に1種以上の追加の剤と組み合わせることができる。当該化合物は、追加の抗腫瘍治療薬、例えば化学療法剤または他の調節タンパク質の阻害剤と組み合わせることができる。一態様では、前記追加の抗腫瘍治療剤がBH-3模倣剤である。別の態様では、BH-3模倣剤が非限定的にABT-737、ABT-199、ABT-263およびオバトクラックス（Obatoclax）のうちの1つまたは複数から選択することができる。さらに別の態様では、追加の抗腫瘍剤が化学療法剤である。化学療法剤は非限定的に、オラパリブ、ミトマイシンC、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、イオン化放射線（IR）、カンプトセシン、イリノテカン、トポ

10

20

30

40

50

テカン、テモゾロミド、タキサン、5 - フルオロピリミジン、ゲンシタピンおよびドキシルピシンから選択することができる。

【0251】

剤形

ミトコンドリア障害を治療するためには、本発明の医薬組成物は経口、非経口、粘膜経路による投与に合わせて設計することができ、組成物の選択または特定の形態は投与経路に依存する。経口投与用には、組成物は例えば錠剤、ロゼンジ（トローチ剤）、糖衣錠、フィルム、粉剤、エリキシル剤、シロップ剤；分散剤、懸濁剤、乳剤、液剤または噴霧剤、カシェー、顆粒剤、カプセル剤等の形であることができる。粘膜投与用には、該組成物は噴霧剤などの液体製剤；吸入剤、分散剤、懸濁剤、乳剤、液剤、ゲル、パッチ、フィルム、軟膏、クリーム、ローション剤、坐剤等の形であることができる。非経口投与用には、該組成物は液体製剤、例えば液剤、分散液剤、乳剤または懸濁剤、例えばリポソーム組成物の形である。

10

【0252】

CNS障害の治療には、本発明化合物は脳血管関門を通過する能力を持っていないなければならない。それ自体、そのような化合物は患者の中枢神経系に入ることができる。あるいは、本発明医薬組成物は、脳血管関門をバイパスすることが技術の現状において公知であるかまたは脳に直接注入することができる組成物や方法の使用により、脳血管関門をバイパスすることができる。注入に適した領域としては、大脳皮質、小脳、中脳、脳幹、視床下部、脊髄および心室組織、並びに頸動脈小体および副腎髄質を含むPNSの領域が挙げられる。さらなる剤形としては、経口投与に適するもの、例えば非限定的に、錠剤、糖衣錠、粉剤、エリキシル剤、シロップ剤、液体製剤、例えば懸濁液剤、スプレー剤、吸入剤、錠剤、ロゼンジ錠、乳剤、液剤、カシェー、顆粒剤およびカプセル剤が挙げられる。非経口投与用製剤としては、無菌の水性、水性 - 有機性、および有機性の液剤、懸濁液剤および乳剤が挙げられる。

20

【0253】

癌の治療には、本発明組成物は、癌細胞を標的するのに効果的な任意の方法、例えば、非限定的に錠剤、糖衣錠、粉剤、エリキシル剤、シロップ剤、液体製剤、例えば懸濁液剤、スプレー剤、吸入剤、錠剤、ロゼンジ（トローチ剤）、乳剤、液剤、カシェー、顆粒剤およびカプセル剤をはじめとする任意の経口的に許容される剤形で経口的に投与することができる。

30

本発明にかかる非経口投与用製剤としては、無菌の、水性、水性 - 有機性および有機性の液剤、懸濁液剤および乳剤が挙げられる。

【0254】

そのような剤形は、医薬製剤の分野において既知である技術に従って調製される。スプレー剤または吸入剤の形の医薬組成物は、経鼻的に投与することができる。この目的に適切な製剤は当業者に周知である。

【0255】

本発明の医薬組成物は、注射により投与でき、注射用の無菌液体製剤、例えばリポソーム製剤の形であることができる。本発明の医薬組成物は、直腸投与用の坐剤の形であってもよい。それらの製剤は、医薬組成物が室温では固体であり、活性化合物の放出を可能にするように体温では液体であるように製剤化される。

40

【0256】

用量（投与量）は患者の要件、治療すべき疾患の重篤さ、および使用する化合物に依存して異なるだろう。特定の状況での正確な用量の決定は、当業者の技術の範囲内である。一般に、治療は当該化合物の最適用量より少ない少量で開始される。その後、その状況下で最適な効果が達成されるまで小さな増分をもって増加される。

【0257】

化合物の有効量の大きさは、もちろん、治療すべき疾患の重篤さ、特定の化合物およびその投与経路の性質によって異なるだろう。適当な用量の選択は、過度の負担なしに当

50

業者の通常的能力の範囲内である。1日量範囲はヒトおよび非ヒト動物の体重1 kgあたり約10 µg ~ 約100 mgであり、一般に1回投与あたり約10 µg ~ 30 mg/kg体重であることができる。前記用量は1日1回 ~ 3回の頻度で投与することができる。

【実施例】

【0258】

合成方法論

本発明化合物は、様々な合成経路で調製することができる。本発明のいくつかの化合物についての代表的な経路を下記に示す。本発明の代表的化合物は、下記に記載されそしてそれに続いてスキームとしてより詳細に例示される一般的な合成方法に従って合成することができる。このスキームは例示のためであるので、本発明が表示された化学反応や条件により限定されると解釈してはならない。このスキームに使用される様々な出発物質の調製は当業者に周知であろう。当業者は、適宜、スキーム内にある個々の変換が別の順序で完結できることを知っている。以下のスキームは、本発明の中間体化合物および標的化合物を調製することができる一般的な合成方法を記載するものである。追加の代表的化合物および立体異性体、ラセミ体混合物、ジアステレオマーおよびエナンチオマーは、当業者に周知の一般的なスキームに従って調製した中間体、および別の材料、化合物および試薬を使って合成することができる。そのような化合物、立体異性体、ラセミ体混合物、ジアステレオマーおよびエナンチオマーは全て、本発明の範囲内に包含されるものである。

すべての化合物は液体クロマトグラフィー - 質量分析法 (LC-MS) もしくは¹H-NMRのいずれか一方またはその両方により特徴づけた。

【0259】

略号：

ABPR 自動背圧レギュレーター

BOC tert-ブトキシカルボニル

br ブロード (NMRシグナル)

BuLi n-ブチルリチウム

CDI 1,1'-カルボニルジイミダゾール

d 二重線 (NMRシグナル)

dba ジベンジリデンアセトン

DCM ジクロロメタン

DEA ジエチルアミン

DIAD ジエチルアゾジカルボキシレート

DIPEA ジイソプロピルエチルアミン

DME 1,2-ジメトキシエタン

DMF N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

dppf 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン

EDCI N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩

ES エレクトロスプレー

EtOAc 酢酸エチル

EtOH エタノール

h 時間

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リン酸塩

HOBt ヒドロキシベンゾトリアゾール

HPLC 高性能液体クロマトグラフィー

IPA イソプロピルアルコール

LCMS 液体クロマトグラフィー - 質量分析法

m 多重線 (NMRシグナル)

min 分

MeCN アセトニトリル

MeOH メタノール

PPh₃ トリフェニルホスフィン

PE 石油エーテル

RT 保持時間

rt 室温

s 一重線 (NMRシグナル)

SFC 超臨界流体クロマトグラフィー

t 三重線 (NMRシグナル)

TBTU O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフル
オロホウ酸塩 10

TLC 薄層クロマトグラフィー

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

Xantphos 4,5-ビス(ジフェニルホルフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン

X-Phos 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル

【 0 2 6 0 】

【表 1】

| 方法A | | |
|--------|--------------------------------------|----|
| カラム | X-Bridge C18, 50×4.6mm, 3.5μm または同等物 | |
| 移動相 | (A) 0.1 %アンモニア／水、(B) 0.1%アンモニア／MeCN | |
| 流速 | 1.0 mL／分 | |
| グラジエント | 時間 (分) | %B |
| | 0.01 | 5 |
| | 5.00 | 90 |
| | 5.80 | 95 |
| | 7.20 | 95 |
| | 7.21 | 5 |
| | 10.00 | 5 |

10

| 方法B | | |
|--------|--|----|
| カラム | BEH C18, 50×2.1mm, 1.7μmまたは同等物 | |
| 移動相 | (A) 5mM酢酸アンモニウム+0.1%ギ酸／水、 (B) 0.1%ギ酸／MeCN | |
| 流速 | 0.45 mL／分 | |
| グラジエント | 時間 (分) | %B |
| | 0.01 | 2 |
| | 0.50 | 2 |
| | 5.00 | 90 |
| | 6.00 | 95 |
| | 7.00 | 95 |
| | 7.01 | 2 |
| | 8.00 | 2 |

20

| 方法C | | |
|--------|--|-----|
| カラム | BEH C18, 50×2.1mm, 1.7μmまたは同等物 | |
| 移動相 | (A) 5mM酢酸アンモニウム+0.1 %ギ酸／水、 (B) 0.1 %ギ酸／MeCN | |
| 流速 | 0.55 mL／分 | |
| グラジエント | 時間 (分) | %B |
| | 0.01 | 5 |
| | 0.40 | 5 |
| | 0.80 | 35 |
| | 1.20 | 55 |
| | 2.50 | 100 |
| | 3.30 | 100 |
| | 3.31 | 5 |
| | 4.00 | 5 |

30

40

【 0 2 6 1 】

【表 2】

| 方法D | | |
|--------|-------------------------------------|-----|
| カラム | Agilent TC-C18, 50×2.1mm, 5μmまたは同等物 | |
| 移動相 | (A) 0.04 % TFA／水、(B) 0.02%TFA／MeCN | |
| 流速 | 1 mL／分 | |
| グラジエント | 時間 (分) | %B |
| | 0.1 | 10 |
| | 5.00 | 90 |
| | 7.00 | 100 |
| | 11.00 | 100 |
| | 11.01 | 10 |
| | 12.00 | 10 |
| 方法E | | |
| カラム | X-Bridge C18, 250×4.6mm, 5μmまたは同等物 | |
| 移動相 | (A) 10mM0.1酢酸アンモニウム／水、(B) 0.1% MeCN | |
| 流速 | 1 mL／分 | |
| グラジエント | 時間 (分) | %B |
| | 0.1 | 10 |
| | 10 | 40 |
| | 20 | 70 |
| | 25 | 90 |
| | 30 | 90 |
| | 30.01 | 10 |
| 方法F | | |
| カラム | X-Bridge C18, 250×4.6mm, 5μmまたは同等物 | |
| 移動相 | (A) 0.1%アンモニア／水、(B) 0.1%アンモニア／MeCN | |
| 流速 | 1 mL／分 | |
| グラジエント | 時間 (分) | %B |
| | 0.01 | 5 |
| | 5.00 | 5 |
| | 10.00 | 30 |
| | 15.00 | 30 |
| | 25.00 | 60 |
| | 30.00 | 90 |
| | 35.00 | 90 |
| | 35.01 | 5 |
| | 40.00 | 5 |

【表 3】

| 方法G | | |
|--------|---|-----|
| カラム | X-Bridge C18, 250×4.6mm, 5μmまたは同等物 | |
| 移動相 | (A) 0.04% TFA／水、(B) 0.02% TFA／MeCN | |
| 流速 | 1 mL／分 | |
| グラジエント | 時間 (分) | %B |
| | 0.01 | 5 |
| | 5.00 | 5 |
| | 10.00 | 30 |
| | 15.00 | 30 |
| | 25.00 | 60 |
| | 30.00 | 90 |
| | 35.00 | 90 |
| | 35.01 | 5 |
| | 40.00 | 5 |
| 方法H | | |
| カラム | Agilent TC-C18, 50×2.1mm, 5μmまたは同等物 | |
| 移動相 | (A) 0.04% TFA／水、(B) 0.02% TFA／MeCN | |
| 流速 | 0.8mL／分 | |
| グラジエント | 時間 (分) | %B |
| | 0.00 | 1 |
| | 0.40 | 1 |
| | 3.40 | 100 |
| | 4.00 | 100 |
| | 4.01 | 1 |
| | 4.50 | 1 |
| 方法I | | |
| カラム | X-Bridge ShieldRP18, 50×2.1mm, 5μm または同等物 | |
| 移動相 | (A) 0.05 % アンモニア /水、(B) MeCN | |
| 流速 | 0.80 mL／分 | |
| グラジエント | 時間 (分) | %B |
| | 0.00 | 0 |
| | 0.40 | 5 |
| | 3.40 | 100 |
| | 4.00 | 100 |
| | 4.01 | 5 |
| | 4.50 | 5 |

【 0 2 6 3 】

【表 4】

| 方法J | | |
|--------|-------------------------------------|-----|
| カラム | Agilent TC-C18, 50×2.1mm, 5μmまたは同等物 | |
| 移動相 | (A) 0.04 % TFA／水、(B) 0.02% TFA／MeCN | |
| 流速 | 0.8 mL／分 | |
| グラジエント | 時間 (分) | %B |
| | 0 | 0 |
| | 0.4 | 0 |
| | 3.4 | 100 |
| | 4 | 100 |
| 温度 | 40℃ | |

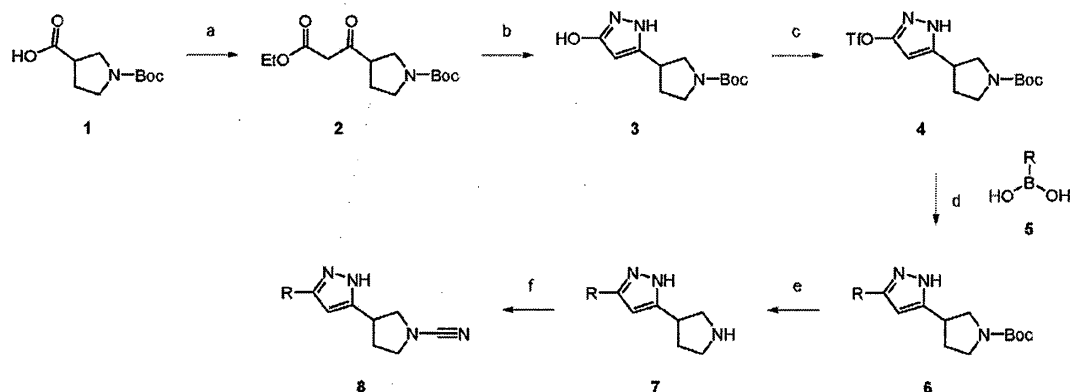
| 方法K | | |
|--------|-------------------------------------|-----|
| カラム | Agilent TC-C18, 50×2.1mm, 5μmまたは同等物 | |
| 移動相 | (A) 0.04 % TFA／水、(B) 0.02% TFA／MeCN | |
| 流速 | 0.80 mL／分 | |
| グラジエント | 時間 (分) | %B |
| | 0.01 | 10 |
| | 3.40 | 100 |
| | 4.00 | 100 |
| | 4.01 | 10 |
| | 4.50 | 10 |

| キラルHPLC 方法Y | | |
|-------------|-------------------------------------|----|
| カラム | Chiralpak IC, 250×4.6mm, 5μmまたは同等物 | |
| 移動相 | (A) 0.1 % TFA／ヘキサン、(B) 0.1% TFA／IPA | |
| 流速 | 1.0 mL／分 | |
| グラジエント | 時間 (分) | %B |
| | 0.01 | 20 |
| | 3.0 | 20 |
| | 5.0 | 55 |
| | 15.0 | 70 |
| | 25.0 | 70 |

| キラルHPLC 方法Z | | |
|-------------|--------------------------------------|----|
| カラム | Chiralpak ID, 250×4.6mm, 5μmまたは同等物 | |
| 移動相 | (A) 0.1 % DEA／ヘキサン、(B) 0.1% DEA／EtOH | |
| 流速 | 1.0 mL／分 | |
| グラジエント | 時間 (分) | %B |
| | 0.01 | 20 |
| | 3.0 | 20 |
| | 5.0 | 55 |
| | 15.0 | 85 |
| | 25.0 | 85 |

【化 1 2】

スキーム1



【0 2 6 5】

試薬と条件：a) 3-エトキシ-3-オキソプロパン酸、CDI、i-PrMgCl、THF、0-40℃、34 h；b) 無水ヒドラジン、EtOH、rt、2 h；c) N,N-ビス(トリフルオロメチルスルホニル)アニリン、DIPEA、DCM、rt~40℃、4 h；d) Pd(dppf)Cl₂、dppf、K₃PO₄、1,4-ジオキサン、水、110℃、16 h；e) HCl/EtOAc、rt、2 h；f) 臭化シアン、NaHCO₃、EtOH、rt、16 h。

【0 2 6 6】

工程 a . (i) THF (100 mL) 中の1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-カルボン酸 (62.92ミリモル) の混合物をCDI (111.5ミリモル) に加え、反応混合物をrtで16 h攪拌して粗製中間体を得た。(ii) THF (100 mL) 中の3-エトキシ-3-オキソプロパン酸 (139.4ミリモル) の溶液をN₂下で0℃に冷却し、次いでこの温度でi-PrMgCl (278.8ミリモル) を滴下添加した。添加後、混合物を0℃で30 min、rtで30 min、そして40℃で30 min攪拌した。(iii) 前記項目(ii)からの溶液を0℃に冷却し、前記項目(i)からの溶液で処理し、生じた混合物をrtで16 h攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、次いで氷冷1.0 M H₃PO₄ (400 mL) を混合物に加えた。5分後、該混合物をEtOAcで抽出した (3 × 400 mL)。合わせた有機抽出液を飽和NaHCO₃ (400 mL) とブライン (400 mL) で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮して粗製tert-ブチル=3-(3-エトキシ-3-オキソプロパノイル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (101.63ミリモル) を得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

【0 2 6 7】

工程 b . EtOH (300 mL) 中のtert-ブチル=3-(3-エトキシ-3-オキソプロパノイル)ピロリジン-1-カルボキシレート (70.1ミリモル) の溶液に、無水ヒドラジン (77.1 ミリモル) を滴下添加し、反応混合物をrtで2 h攪拌した。この反応混合物を濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標) ; 220 g SepaFlash Silica Flash Column、0~5% MeOH/DCMグラジェントの溶離液、流速65 mL/min) により精製し、tert-ブチル=3-(3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (31.6ミリモル) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.52 (brs, 2 H), 5.29 (s, 1 H), 3.60-3.56 (m, 1 H), 3.39-3.33 (m, 1 H), 3.28-3.13 (m, 3 H), 2.14-2.11 (m, 1 H), 1.92-1.85 (m, 1 H), 1.40 (s, 9 H)。

【0 2 6 8】

工程 c . DCM (80 mL) 中のtert-ブチル=3-(3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (31.58ミリモル) とDIPEA (94.74ミリモル) の攪拌溶液に、N,N-ビス(トリフルオロメチルスルホニル)アニリンをrtで添加し、次いで反応混合物を40℃に加熱し、4 h攪拌した。この反応混合物を減圧濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシ

リカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標); 220 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、20~30% EtOAc/PEグラジェントの溶離液、流速70 mL/分) により精製し、tert-ブチル=3-(3-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (22.06ミリモル) を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 13.07 (s, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 3.70-3.65 (m, 1 H), 3.45-3.20 (m, 4 H), 2.20-2.18 (m, 1 H), 1.99-1.92 (m, 1 H), 1.40 (s, 9H)。

【0269】

工程 d . 1,4-ジオキサン (1 mL) と水 (0.2 mL) の混合物中の化合物 5 (0.2ミリモル)、tert-ブチル=3-(3-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.2ミリモル) および K₃PO₄ (0.6ミリモル、3 当量) の溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (0.2当量) と dppf (0.2当量) を窒素下で rt にて添加した。反応混合物を 110 ° で 16 h 攪拌した。得られた混合物を減圧濃縮した。生じた残渣を調製用 TLC (PE/EtOAc = 3:1) により精製し、化合物 6 を得た。

10

【0270】

工程 e . EtOAc (1 mL) 中の化合物 6 の溶液に 4 M HCl/EtOAc (1 mL) を添加した。反応混合物を rt で 2 h 攪拌した。得られた混合物を減圧濃縮した。残渣の化合物 7 を更に精製することなくそのまま次の工程に使用した。

【0271】

工程 f . EtOH (2 mL) 中の化合物 7 の溶液に臭化シアン (0.2ミリモル) と NaHCO₃ (0.6ミリモル) を加えた。反応混合物を rt で 16 h 攪拌した。得られた混合物を減圧濃縮した。粗製物を調製用逆相 HPLC (A: 0.078% CH₃COONH₄ / 水、B: MeCN) により精製し、所望の化合物 8 を得た。

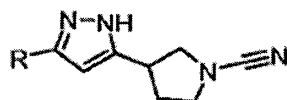
20

【0272】

下記第 1 表の化合物をスキーム 1 に例示した方法を用いて合成した。

【0273】

【化 13】

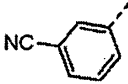
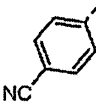
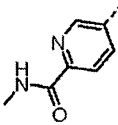
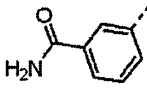


30


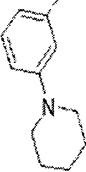
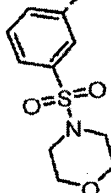
【0274】

【表 5】

第 1 表

| 実施例 | R | 名称 | LCMS 方法 | LCMS RT (min) | MS (+ES) |
|-----|---|--|------------|------------------|-------------|
| 1 |  | 3-(3-(3-シアノフェニル)- 1H-ピラゾール-5-イル)- ピロリジン-1-カルボニトリル | H | 2.34 | 264 |
| 2 |  | 3-(3-(4-シアノフェニル)-1H- ピラゾール-5-イル)ピロリジ ン-1-カルボニトリル | H | 2.30 | 264 |
| 3 |  | 5-(5-(1-シアノピロリジン-3- イル)-1H-ピラゾール-3-イル) -N-メチルピコリンアミド | I | 1.92 | 297 |
| 4 |  | 4-(5-(1-シアノピロリジン-3- イル)-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド | I | 1.51 | 282 |
| 5 |  | 3-(3-(4-(4-メチルピペラジン -1-イル)フェニル)-1H-ピラゾ ール-5-イル)ピロリジン-1-カ ルボニトリル | H | 1.89 | 337 |
| 6 |  | 3-(5-(1-シアノピロリジン-3- イル)-1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド | I | 1.95 | 282 |
| 7 |  | N-(3-(5-(1-シアノピロリジン -3-イル)-1H-ピラゾール-3-イ ル)フェニル)アセトアミド | I | 1.76 | 296 |
| 8 |  | 3-(5-(1-シアノピロリジン-3- イル)-1H-ピラゾール-3-イル) -N,N-ジメチルベンズアミド | I | 1.79 | 310 |
| 9 |  | N-(4-(5-(1-シアノピロリジン -3-イル)-1H-ピラゾール-3-イ ル)フェニル)アセトアミド | I | 1.69 | 296 |
| 10 |  | 3-(3-(4-(モルホリノスルホニ ル)フェニル)-1H-ピラゾール- 5-イル)ピロリジン-1-カルボ ニトリル | I | 2.02 | 388 |

【表 6】

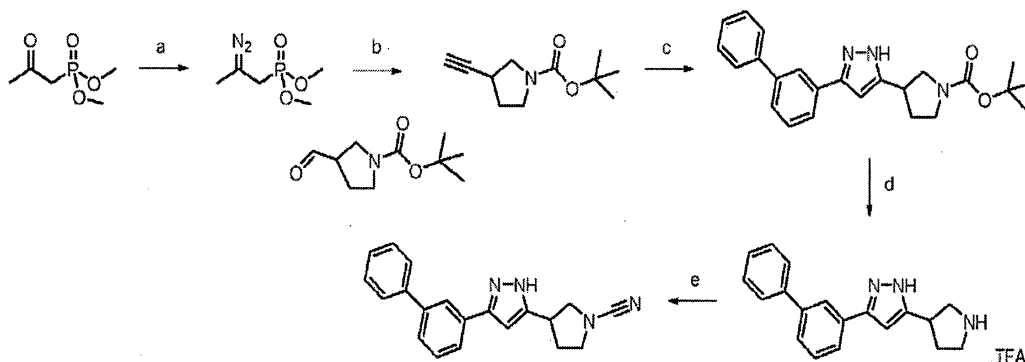
| 実施例 | R | 名称 | LCMS 方法 | LCMS RT (min) | MS (+ES) |
|-----|---|---|------------|------------------|-------------|
| 11 |  | 3-(3-(2-メチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | I | 2.02 | 254 |
| 12 |  | 3-(3-(3-ピペリジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | H | 1.91 | 322 |
| 13 |  | 3-(3-(3-(モルホリノスルホニル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | I | 2.29 | 388 |

【0276】

実施例14 3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【0277】

【化14】



【0278】

工程 a . THF (125 mL) 中の水素化ナトリウム (鉱油中60%分散体、2.1 g、53.0ミリモル) の懸濁液に、THF (125 mL) 中のジメチル(2-オキソプロピル)ホスホネート (CAS番号 4202-14-6; 8 g、48.2ミリモル) の溶液に0 にて滴下添加した。反応混合物を0 にて1 h 攪拌した。4-メチルベンゼンスルホニルアジド (CAS番号941-55-9; 10 g、51.0ミリモル) を0 で反応混合物に添加した。この混合物を0 で1 h 攪拌した。生じた反応混合物をセライトハイフローを通してろ過し、そのろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (4~5% EtOAc / ヘキサン) により精製し、ジメチル(1-ジアゾ-2-オキソプロピル)ホスホネート (6.0 g、31.2ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、1.234 min, MS: ES+ 193.09; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

【0279】

10

20

30

40

50

工程 b . MeOH (20 mL) 中の3-ホルミルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (CAS番号59379-02-1; 1 g、5.02ミリモル) の溶液に、K₂CO₃ (1.38 g、10.0ミリモル)、ジメチル(1-ジアゾ-2-オキソプロピル)ホスホネート (1.15 g、6.02ミリモル) およびシリカ (60-120メッシュ、2 g) を0 で添加した。反応混合物をrtで2 h攪拌した。得られた反応混合物を、同じスケールで同じ方法により調製した別のもう1つのバッチと組み合わせた。得られた反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー (4~5%EtOAc / ヘキサン) により精製し、tert-ブチル=3-エチニルピロリジン-1-カルボキシレート (1.2 g、6.150ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.189 min、MS: ES+ 196.3;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 3.45-3.71 (m, 2H), 3.23-3.40 (m, 2H), 2.92-2.991 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 2H), 1.91-2.00 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

10

【 0 2 8 0 】

工程 c . MeCN (10 mL) 中のピフェニル-3-カルボキシアルデヒド (CAS番号 1204-60-0; 0.2 g、1.097ミリモル) と4-メチルベンゼンスルホノヒドラジド (CAS番号 1576-35-8; 0.204 g、1.097ミリモル) の溶液をrtで2 h攪拌した。反応混合物に5 M NaOH (0.23 mL、1.10ミリモル) を加えた。この反応混合物をrtで20 min攪拌した。その反応混合物にtert-ブチル=3-エチニルピロリジン-1-カルボキシレート (0.43 g、2.19ミリモル) をrtにて加えた。その反応混合物を50 で15 h加熱した。次いでその反応混合物をrtに冷却し、水 (20 mL) に注いだ。得られた混合物をEtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相を収集し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (35%EtOAc / ヘキサン) により精製し、tert-ブチル=3-(3-([1,1'-ピフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.105 g、0.269ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.667 min、MS: ES+ 390.4; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) ppm 12.78 - 13.08 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.68 - 7.81 (m, 3H), 7.53 - 7.63 (m, 1H), 7.48 - 7.55 (m, 3H), 7.40 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.63 - 3.71 (m, 1H), 3.32 - 3.45 (m, 4H), 2.24 - 2.35 (m, 1H), 1.99 - 2.03 (m, 1H), 1.421 (s, 9H)

20

【 0 2 8 1 】

工程 d . DCM (10 mL) 中のtert-ブチル 3-(3-([1,1'-ピフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.1 g、0.256ミリモル) の溶液に、rtにてTFA (0.5 mL) を加えた。反応混合物をrtで5 h攪拌した。得られた反応混合物を減圧濃縮して3-([1,1'-ピフェニル]-3-イル)-5-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾールTFA塩 (0.11 g、定量的) を得た。この生成物は更に精製せずにそのまま次の工程に使用した。

30

【 0 2 8 2 】

工程 e . THF (3 mL) 中の3-([1,1'-ピフェニル]-3-イル)-5-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾールTFA塩 (0.1 g、0.248ミリモル) の溶液に、rtでK₂CO₃ (0.14 g、0.992ミリモル) を添加した。生じた反応混合物をrtで15 min攪拌した。反応混合物にrtにて臭化シアン (0.04 g、0.372ミリモル) を加えた。その混合物をrtで30 min攪拌した。生じた反応混合物を水 (25 mL) に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した (3 × 25 mL)。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (50 %EtOAc / ヘキサン) により精製し、表記化合物を得た (0.075 g、0.238ミリモル)。LCMS: 方法 B、4.360 min、MS: ES+ 315; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) ppm 12.70 - 13.02 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.70 - 7.78 (m, 3H), 7.58 - 7.63 (m, 1H), 7.47 - 7.55 (m, 3H), 7.40 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.71 - 3.81 (m, 1H), 3.45 - 3.61 (m, 4H), 2.25 - 2.38 (m, 1H), 2.04 - 2.18 (m, 1H)

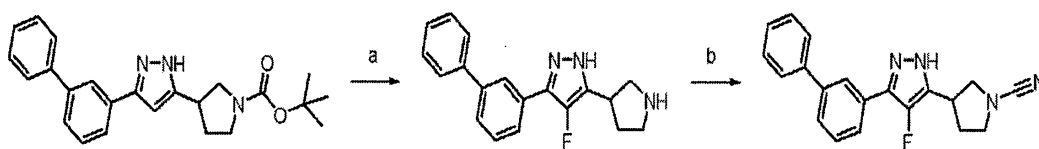
40

【 0 2 8 3 】

実施例15 3-(3-([1,1'-ピフェニル]-3-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【 0 2 8 4 】

【化 15】



【 0 2 8 5 】

工程 a . MeCN (5 mL) 中の tert-ブチル=3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (実施例14、工程 c) (0.26 g, 0.67ミリモル) および1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビスクロ[2.2.2.]オクタンビス(テトラフルオロボレート) (CAS番号140681-55-6; 0.24 g, 0.67ミリモル) の溶液をマイクロ波中90 で1 h加熱した。得られた反応混合物をrtに冷却し、減圧濃縮して 3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-フルオロ-5-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール (0.49 g, 定量的) を得た。LCMS: 方法 C、1.945 min、MS: ES+ 308.23。この生成物をさらに精製せずに次の工程に使用した。

10

【 0 2 8 6 】

工程 b . 実施例14の工程 e に記載したものと同様な手順を使って上記中間体から標記化合物を合成した。LCMS: 方法 A、4.944 min、MS: ES+ 333.14; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) ppm 12.81 - 13.11 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.49 - 7.73 (m, 7H), 7.40 - 7.43 (m, 1H), 3.71 - 3.80 (m, 1H), 3.47 - 3.61 (m, 4H), 2.30 - 2.33 (m, 1H), 2.11 - 2.17 (m, 1H)

20

【 0 2 8 7 】

得られたラセミ体を、0.1%DEA / ヘキサンと0.1%DEA / EtOHを使った調製用キラルHPLCによるエナンチオマー分離にかけ、以下のエナンチオマーを得た (絶対立体化学は決定しなかった) :

【 0 2 8 8 】

実施例16 3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル: エナンチオマー 1
LCMS: 方法 A、5.028 min、MS: ES+ 333.08; キラルSFC: CHIRALPAK IF 250×4.6 mm, 5 μm, 移動相: (A)液体二酸化炭素; (B) MeOH、カラム流速は4.0 mL/minでありABPRは150 bar、50%Bで12 min 間の定組成グラジェント、RT 7.7 min; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.86 - 13.20 (m, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.66 - 7.72 (m, 4 H), 7.57 - 7.60 (m, 1 H), 7.49 - 7.53 (m, 2 H), 7.41 - 7.43 (m, 1 H), 3.76 - 3.80 (m, 1 H), 3.49 - 3.61 (m, 4 H), 2.28 - 2.33 (m, 1 H), 2.08 - 2.13 (m, 1 H).

30

【 0 2 8 9 】

実施例17 3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル: エナンチオマー 2
LCMS: 方法 A、5.019 min、MS: ES+ 333.08; キラルSFC: CHIRALPAK IF 250×4.6 mm, 5 μm, 移動相: (A)液体二酸化炭素; (B) MeOH、カラム流速は4.0 mL/minでありABPRは150 bar、50%Bで12 min 間の定組成グラジェント、RT 5.17 min; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.86 - 13.20 (m, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.66 - 7.72 (m, 4 H), 7.57 - 7.60 (m, 1 H), 7.49 - 7.53 (m, 2 H), 7.39 - 7.43 (m, 1 H), 3.76 - 3.80 (m, 1 H), 3.47 - 3.61 (m, 4 H), 2.26 - 2.33 (m, 1 H), 2.08 - 2.13 (m, 1 H)

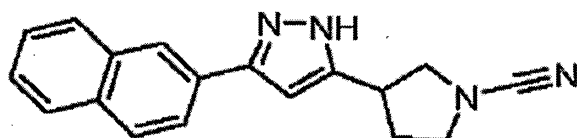
40

【 0 2 9 0 】

実施例18 3-(3-(ナフタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【 0 2 9 1 】

【化 16】



【0292】

10

実施例14に記載したのと同様な手順を使って表記化合物を合成した。

LCMS: 方法 B、4.174 min、MS: ES+ 289.19; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.89 - 13.24 (m, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.92 - 8.08 (m, 4 H), 7.52 (br s, 2 H), 6.79 (s, 1 H), 3.74 - 3.78 (m, 1 H), 3.42 - 3.53 (m, 4 H), 2.29 - 2.33 (m, 1 H), 1.99 - 2.12 (m, 1 H).

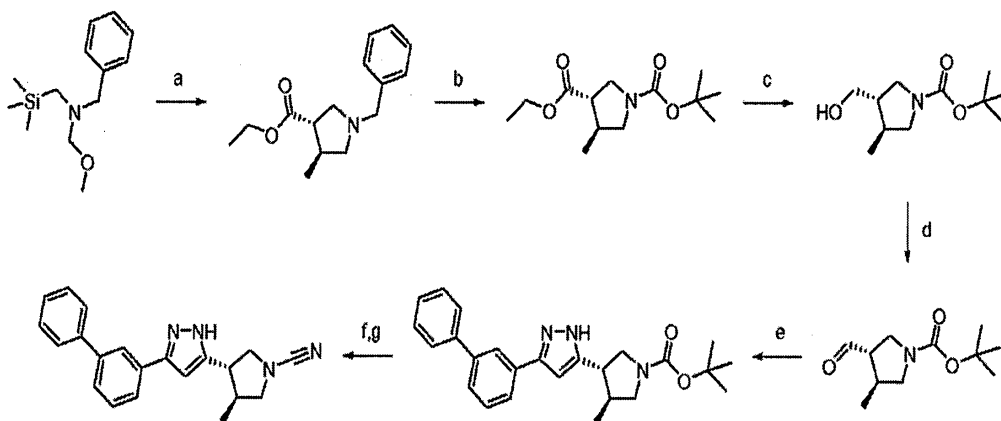
【0293】

実施例19 trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボニトリル

【0294】

【化 17】

20



30

【0295】

工程 a . トルエン (40 mL) 中のクロトン酸エチル (CAS番号623-70-1; 2.0 g, 17.5ミリモル) と N-ベンジル-O-エチル-N-((トリメチルシリル)メチル)ヒドロキシシルアミン (CAS番号93102-05-7; 4.5 g, 19.3ミリモル) の溶液を rt で 5 min 攪拌した。rt で反応混合物に TFA (1.9 g, 17.54ミリモル) を滴下添加した。その反応混合物を 50 ° で 16 h 攪拌した。得られた反応混合物を水 (100 mL) に注ぎ入れ、固体 NaHCO₃ で塩基性にした。生じた混合物を EtOAc (2 × 180 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生じた残渣をカラムクロマトグラフィー (90% EtOAc / ヘキサン) により精製し、transエチル=1-ベンジル-4-メチルピロリジン-3-カルボキシレート (2.5 g, 10.121ミリモル) を得た。

40

LCMS: 方法 C、1.503 min、MS: ES+ 248.33; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.24 - 7.36 (m, 5 H), 4.12 - 4.15 (m, 2 H), 3.57 - 3.74 (m, 2 H), 2.77 - 2.92 (m, 3 H), 2.48 - 2.59 (m, 2 H), 2.21 - 2.26 (m, 1 H), 1.27 (t, J=6.4 Hz, 3 H), 1.16 (d, J=6.4 Hz, 3 H)

【0296】

工程 b . EtOH (30 mL) 中の trans エチル=1-ベンジル-4-メチルピロリジン-3-カルボキシ

50

レート (2.5 g, 10.121ミリモル) の溶液に、ポリメチルヒドロシロキサン (2.5 g, 1.0 w/w)、炭素上20%Pd(OH)₂ (乾燥重量に基づく) (1.25 g, 0.5% w/w) およびBOC無水物 (4.4 g, 20.24ミリモル) を0 にて添加した。反応混合物をrtで1.5 hr攪拌した。生じた反応混合物をセライトハイフローを通して注意深くろ過し、そのろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (9%EtOAc / ヘキサン) により精製し、trans 1-(tert-ブチル)=3-エチル=4-メチルピロリジン-1,3-ジカルボキシレート (2.2 g, 8.56ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.277 min、MS: ES+ 202.2(M-56); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 4.15 - 4.21 (m, 2 H), 3.61 - 3.77 (m, 2 H), 3.47 - 3.55 (m, 1 H), 2.89 - 2.97 (m, 1 H), 2.57 - 2.67 (m, 1 H), 2.44 - 2.53 (m, 1 H), 1.47 (s, 9 H), 1.27 - 1.31 (m, 3 H), 1.23 (t, J=5.2 Hz, 3 H)

10

【 0 2 9 7 】

工程 c . THF (20 mL) 中のtrans 1-(tert-ブチル)=3-エチル=4-メチルピロリジン-1,3-ジカルボキシレート (2.0 g, 7.78ミリモル) の攪拌溶液に、水素化リチウムアルミニウム (THF中1 M) (3.89 mL, 3.89ミリモル) を0 にて滴下添加した。生じた反応混合物をrtにて16 h攪拌した。反応混合物をEtOAc (100 mL) 中に注ぎ、次いで水 (100 mL) で希釈した。生じた反応混合物をセライトベッドを通してろ過した。有機相を分離し、水性相をEtOAc (50 mL) で再抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して、trans tert-ブチル=3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (1.59 g, 7.39ミリモル) を得た。この物質は更に精製せずにそのまま次の工程に使用した。LCMS: 方法 C、1.792 min、MS: ES+ 160.14(M-56); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 4.61 - 4.64 (m, 1 H), 3.28 - 3.31 (m, 1 H), 3.35 - 3.51 (m, 3 H), 2.99 (q, J=8.8 Hz, 1 H), 2.76 (q, J=10.8 Hz, 1 H), 1.88 - 1.96 (m, 1 H), 1.77 - 1.83 (m, 1 H), 1.34 (s, 9 H), 0.96 (d, J=6.4 Hz, 3 H)

20

【 0 2 9 8 】

工程 d . DCM (20 mL) 中のtrans tert-ブチル=3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (1.59 g, 7.39ミリモル) の攪拌溶液に、Dess-Martinペリオジナン (6.29 g, 14.79ミリモル) を0 で少しずつ添加した。反応混合物をrtで48 h攪拌した。生じた反応混合物をセライトハイフローを通してろ過し、DCM (50 mL) で洗浄し、ろ液を真空下で濃縮した。生じた残渣をカラムクロマトグラフィー (8%EtOAc / ヘキサン) により精製し、trans tert-ブチル=3-ホルミル-4-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (1.59 g, 7.39ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、1.720 min、MS: ES+ 158.14 (M-56)。

30

【 0 2 9 9 】

工程 e . MeCN (10 mL) 中のtrans tert-ブチル=3-ホルミル-4-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (0.35 g, 1.643ミリモル) とp-トルエンスルホニルヒドラジン (CAS番号1576-35-8; 0.305 g, 1.643ミリモル) の混合物をrtで2 h攪拌した。水酸化ナトリウム (0.131 g, 3.286ミリモル) をrtにて反応混合物に添加した。この反応混合物をrtにて20 min攪拌した。1-エチル-3-フェニルベンゼン (CAS番号58650-11-6; 0.872 g, 4.929ミリモル) の溶液を前記反応混合物にrtにて滴下添加した。その反応混合物を80 で16 h加熱した。得られた反応混合物をrtに冷却し、水 (200 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生じた残渣をカラムクロマトグラフィー (30%EtOAc / ヘキサン) により精製し、trans tert-ブチル=3-(3-([1,1'-ピフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (0.19 g, 0.471ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.744 min、MS: ES+ 404.65; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 13.13 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.72 - 7.80 (m, 3 H), 7.48 - 7.62 (m, 4 H), 7.40 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 3.62 - 3.74 (m, 2 H), 3.34 - 3.36 (m, 1 H), 2.92 - 2.97 (m, 2 H), 2.32 - 2.33 (m, 1 H), 1.41 (d, J=4.8 Hz, 9 H), 0.98 (s, 3 H)

40

【 0 3 0 0 】

工程 f , g . 実施例14の工程 d , e に記載したものと同様な手順を使って、前記中間体から表記化合物を合成した。LCMS: 方法 A、4.808 min、MS: ES+ 329.08; ¹H NMR (400 MHz

50

, DMSO-d₆) ppm 13.18 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.70 - 7.80 (m, 3 H), 7.56 - 7.65 (m, 1 H), 7.45 - 7.53 (m, 3 H), 7.37 - 7.42 (m, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 3.78 - 4.04 (m, 1 H), 3.68 - 3.72 (m, 1 H), 3.52 - 3.57 (m, 1 H), 3.10 - 3.14 (m, 1 H), 3.02 - 3.07 (m, 1 H), 2.33 - 2.37 (m, 1 H), 1.00 (s, 3 H)

【0301】

得られたラセミ体をキラルHPLCによるエナンチオマー分離にかけた：CHIRALPAK AD-H 250×21.0 mm, 5 μm、移動相：(A) 液体二酸化炭素；(B) MeOH、カラム流速は60.0mL/minでありABPRは100 barであり、次のエナンチオマーを与えた（絶対立体化学は決定しなかった）：

【0302】

実施例20 trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 1

LCMS：方法 A、4.906 min、MS：ES+ 329.02；キラルSFC：CHIRALART SA 250×4.6 mm, 5 μm、移動相：(A) 液体二酸化炭素；(B) 0.1%DEA / MeOH、カラム流速は4.0 mL/minでABPRは150 barで、5 min間に渡り5% 50%B、その後5 min間に渡り50% Bの定組成グラジエント、RT=6.2 min；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 13.18 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.72 - 7.80 (m, 3 H), 7.49 - 7.65 (m, 4 H), 7.37 - 7.45 (m, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 3.78 - 3.82 (m, 1 H), 3.68 - 3.72 (m, 1 H), 3.53 - 3.57 (m, 1 H), 3.02 - 3.14 (m, 2 H), 2.32 - 2.40 (m, 1 H), 1.02 (d, J=6.0 Hz, 3 H).

【0303】

実施例21 trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 2

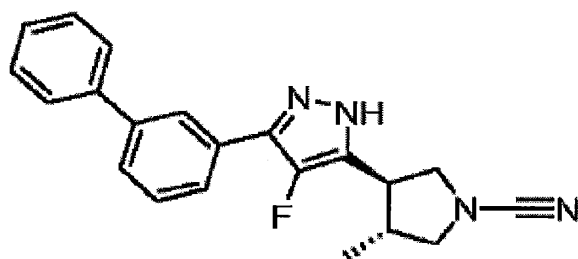
LCMS：方法 A、4.906 min、MS：ES+ 329.02；キラルSFC：CHIRALART SA 250×4.6 mm, 5 μm、移動相：(A) 液体二酸化炭素；(B) 0.1%DEA / MeOH、カラム流速は4.0 mL/minでABPRは150 barで、5 min間に渡り5% 50%B、その後5 min間に渡り定組成グラジエントで50% B、RT 6.61 min；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 13.19 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.72 - 7.77 (m, 3 H), 7.49 - 7.65 (m, 4 H), 7.37 - 7.43 (m, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 3.78 - 3.82 (m, 1 H), 3.68 - 3.72 (m, 1 H), 3.50 - 3.57 (m, 1 H), 3.02 - 3.12 (m, 2 H), 2.33 - 2.37 (m, 1 H), 1.02 (d, J=4.8 Hz, 3 H)

【0304】

trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボニトリル

【0305】

【化18】



【0306】

実施例15に記載したのと同様な手順を使って、tert-ブチル=3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボキシレート（実施例19、工程 e）から表記化合物を合成した。得られたラセミ体を調製用キラルHPLCによるエナンチオマー分離にかけて、下記のエナンチオマーを得た（絶対立体化学は決定しなかった）：

：

【0307】

実施例22 trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 1

LCMS: 方法 A、5.243 min、MS: ES+ 347.18; キラルSFC: CHIRALART SA 250×4.6 mm, 5 μm、移動相: (A) 液体二酸化炭素; (B) 0.1%DEA / MeOH、カラム流速は3.0 mL/minでABPRは130 barで、10 min間に渡り50%Bの定組成グラジエント、RT 3.78 min。

【0308】

実施例23 trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 2

LCMS: 方法 A、5.282 min、MS: ES+ 347.11; キラルSFC: CHIRALART SA 250×4.6 mm, 5 μm、移動相: (A) 液体二酸化炭素; (B) 0.1%DEA / MeOH、カラム流速は3.0 mL/minでABPRは130 barで、10 min間に渡り35%Bの定組成グラジエント、RT 4.7 min。

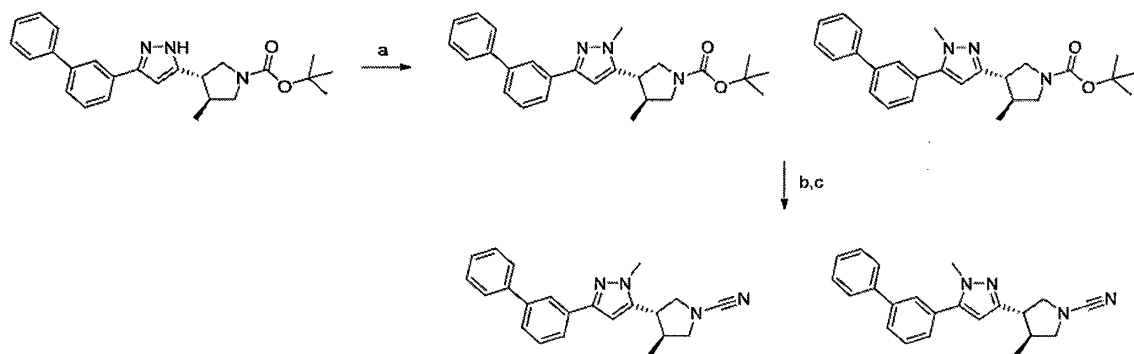
【0309】

実施例24 trans tert-ブチル=3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボキシレート

実施例25 trans tert-ブチル=3-(5-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボキシレート

【0310】

【化19】



実施例 24

実施例 25

【0311】

工程 a . THF (6 mL) 中の tert-ブチル=3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (実施例19の工程 e ; 0.14 g, 0.347ミリモル) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60%分散体; 0.042 g, 1.042ミリモル) を0 で添加した。反応混合物を60 で2 h攪拌した。次いで反応混合物をrtに冷却した。THF (1 mL) 中のヨウ化メチル (0.148 g, 1.042ミリモル) の溶液を反応混合物に加え、2 h攪拌した。生じた反応混合物をEtOAc (15 mL) で希釈し、即座に水 (100 mL) に注ぎ入れた。有機相を分離し、水性相をEtOAc (2 × 25 mL) で再抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮してtrans tert-ブチル=3-(5-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボキシレートとtrans tert-ブチル=3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボキシレートの混合物 (0.15 g, 定量的) を得た。この物質を更に精製せずにそのまま次の工程に使用した。LCMS: 方法 C、2.987 min, 3.038 min; MS : ES+ 417.2。

【0312】

工程 b , c . 実施例14の工程 d , e に記載したものと同様な手順を使って、前記中間体から表記化合物を合成した。位置異性体の混合物を調製用HPLCにより分離し、下記の化合物を

得た：

実施例24 LCMS: 方法 A、5.109 min; MS: ES+ 343.05; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.02 (s, 1 H), 7.76 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.71 (d, J=7.2 Hz, 2 H), 7.57 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.46 - 7.51 (m, 3 H), 7.37 - 7.41 (m, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 3.92 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.72 - 3.76 (m, 1 H), 3.32 - 3.34 (m, 1 H), 3.22 - 3.29 (m, 2 H), 3.12 - 3.16 (m, 1 H), 1.03 (d, J=6.8 Hz, 3 H).

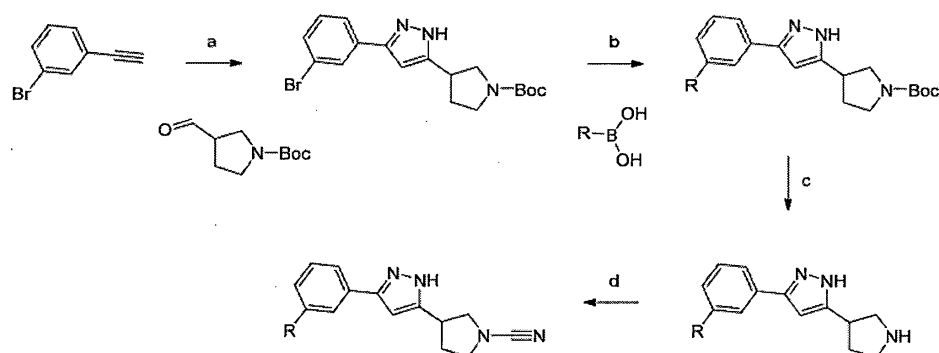
【0313】

実施例25 LCMS: 方法 A、5.184 min, MS: ES+ 343.05; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.71 - 7.77 (m, 4 H), 7.59 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.47 - 7.53 (m, 3 H), 7.38 - 7.42 (m, 1 H), 6.48 (s, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.78 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 3.68 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 3.51 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 3.10 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 2.95 - 3.02 (m, 1 H), 2.33 - 2.37 (m, 1 H), 1.01 (d, J=6.4 Hz, 3 H).

【0314】

【化20】

スキーム 2



【0315】

試薬と条件：a) (i) 1-Boc-ピロリジン-3-カルボキシアルデヒド、p-トルエンスルホンヒドラジン、MeCN、rt、2 h (ii) NaOH、rt、20 min (iii) アルキン、80 °C、16 h; b) CsCO₃, Pd(PPh₃)₄, THF, 水, 100 °C, 16 h; c) TFA/DCM, rt, 1h; d) 臭化シアン、K₂CO₃, THF、rt、1 h。

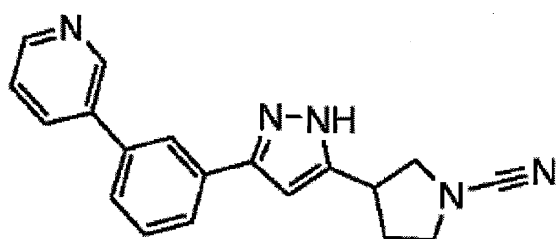
【0316】

実施例26 3-(3-(3-(ピリジン-3-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

(スキーム 2 に従って調製)

【0317】

【化21】



【0318】

10

20

30

40

50

工程 a . MeCN (10 mL) 中の1-BOC-ピロリジン-3-カルボキシアルデヒド (CAS番号 59379-02-1; 0.36 g, 1.81ミリモル) およびp - トルエンスルホニルヒドラジン (CAS番号1576-35-8; 0.336 g, 1.81ミリモル) の混合物をrtにて2 h攪拌した。水酸化ナトリウム (0.144 g, 3.62ミリモル) をrtにて反応混合物に添加した。反応混合物をrtにて20 min攪拌した。MeCN (2 mL) 中の1-ブromo-3-エチニルベンゼン (CAS番号766-81-4; 0.491 g, 2.71ミリモル) の溶液をrtにて前記反応混合物に滴下添加した。反応混合物を80 ℃に16 h加熱した。得られた反応混合物をrtに冷却し、水 (200 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (35%EtOAc / ヘキサン) により精製し、tert-ブチル=3-(3-(3-ブromoフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.45 g, 1.15ミリモル) を得た。LCMS: 方法 A、5.240 min; MS: ES+ 392.0, 390.4; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.89 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.72 - 7.80 (m, 1 H), 7.33-7.53 (m, 2 H), 6.70 (d, J = 17.2, 1 H), 3.69 - 3.73 (m, 1 H), 3.40 - 3.44 (m, 2 H), 3.25 - 3.29 (m, 2 H), 2.15 - 2.30 (m, 1 H), 1.94 - 2.03 (m, 1 H), 1.41 (s, 9 H) .

10

【 0 3 1 9 】

工程 b . THF : 水 (4:1; 10 mL) 中のtert-ブチル=3-(3-(3-ブromoフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.15 g, 0.384ミリモル) の攪拌溶液に、Cs₂CO₃ (0.374 g, 1.151ミリモル) をrtにて添加した。反応混合物を10 min脱気した後、ピロリジン-3-ボロン酸 (CAS番号1692-25-7; 0.094 g, 0.767ミリモル) とPd(PPh₃)₄ (0.022 g, 0.019ミリモル) を添加した。反応混合物を100 ℃で16 h加熱した。生じた反応混合物をrtに冷却し、水 (50 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生じた残渣をカラムクロマトグラフィー (中性酸化アルミニウム ; ヘキサン中に充填されたカラムを徐々に100%EtOAcにグラジエントをかけた) により精製し、tert-ブチル=3-(3-(3-(ピロリジン-3-イル)フェニル)-1H-ピラゾール - 5-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.18 g, 定量的) 。LCMS: 方法 C、2.044 min; MS: ES+ 391.30; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.78 (br s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.60 (d, J=3.6 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.81 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.51 - 7.56 (m, 2 H), 6.77 (s, 1 H), 3.65 - 3.73 (m, 1 H), 3.43 - 3.50 (m, 2 H), 3.27 - 3.32 (m, 2 H), 2.20 - 2.28 (m, 1 H), 2.02 - 2.06 (m, 1 H), 1.42 (s, 9 H) .

20

30

【 0 3 2 0 】

工程 c , d . 実施例14の工程 d , e に記載のものと同様な手順を使って、前記中間体から表記化合物を合成した。LCMS: 方法 A、3.658 min, MS: ES+ 315.98; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 13.18 (s, 1H), 8.98 (d, J=18.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.10-8.18 (m, 2H), 7.64-7.87 (m, 2H), 7.53-7.60 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 3.71-3.80 (m, 1H), 3.41-3.57 (m, 4H), 2.23-2.33 (m, 1H), 2.03-2.10 (m, 1H) .

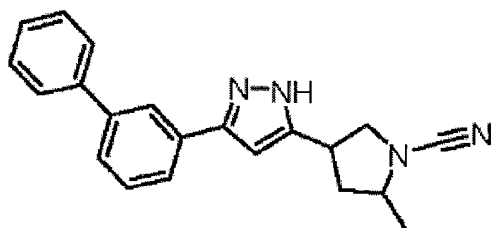
【 0 3 2 1 】

実施例27 4-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-2-メチルピロリジン-1-カルボニトリル

40

【 0 3 2 2 】

【化 2 2】



10

【 0 3 2 3】

tert-ブチル=4-ホルミル-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (CAS番号 1374657-82-5) を使って、実施例26に記載したのと同様な手順により表記化合物を合成した。LCMS: 方法 E、5.25 min; MS: ES+ 352.01; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.15 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.70 (t, $J=6.0$ Hz, 1 H), 7.62 - 7.63 (m, 2 H), 7.53 - 7.56 (m, 1 H), 7.46 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 4.23 (t, $J=8.8$ Hz, 2 H), 3.57 - 3.67 (m, 2 H), 3.44 - 3.49 (m, 3 H), 3.23 (t, $J=8.4$ Hz, 2 H), 1.18 - 2.25 (m, 1 H), 2.05 - 2.12 (m, 1 H).

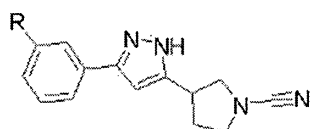
【 0 3 2 4】

第 2 表に記載の化合物を、実施例26に例示される手順を使って合成した。

20

【 0 3 2 5】

【化 2 3】



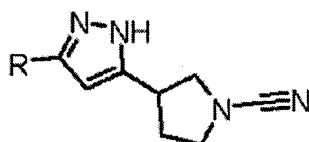
【 0 3 2 6】

第 3 表に記載の化合物を、実施例26に例示される手順を使って合成した。

30

【 0 3 2 7】

【化 2 4】



40








【 0 3 2 8】

【表 7】

(77)

JP 6959252 B2 2021.11.2

第2表

| 実施例 | R | 名称 | LCMS 方法 | LCMS RT (min) | MS (ES+) | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm |
|-----|---|---|------------|------------------|-------------|--|
| 28 |  | 3-(3-(3-(ピリジン-4-イル)- フェニル-1H-ピラゾール-5- イル)ピロリジン-1- カルボニトリル | A | 3.594 | 315.98 | 12.86 - 13.22 (m, 1 H), 8.68 (s, 2 H), 8.17 (s, 1 H), 7.70 - 7.79 (m, 4 H), 7.58 - 7.63 (m, 1 H), 6.48 (s, 1 H), 3.76 (s, 1 H), 3.43 - 3.52 (m, 4 H), 2.28 - 2.32 (m, 1 H), 1.91 - 2.09 (m, 1 H). |
| 29 |  | 3-(3-(4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5- イル)ピロリジン-1- カルボニトリル | A | 5.001 | 348.98 | 12.85 - 13.18 (m, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.71 - 7.80 (m, 3 H), 7.56 - 7.63 (m, 4 H), 6.78 (s, 1 H), 3.74 - 3.77 (m, 1 H), 3.45 - 3.54 (m, 4 H), 2.28 - 2.33 (m, 1 H), 2.01 - 2.09 (m, 1 H). |
| 30 |  | 3-(3-(4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1- カルボニトリル | A | 4.574 | 344.98 | 12.82 - 13.15 (m, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.44 - 7.71 (m, 6 H), 7.05 - 7.07 (m, 1 H), 6.75 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.73 - 3.77 (m, 1 H), 3.45 - 3.56 (m, 4 H), 2.24 - 2.33 (m, 1 H), 2.02 - 2.07 (m, 1 H). |
| 31 |  | 3-(3-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1- カルボニトリル | A | 3.557 | 319.04 | 12.80 - 13.08 (m, 1 H), 8.19 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.90 - 7.94 (m, 2 H), 7.55 - 7.61 (m, 3 H), 6.71 (s, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.73 - 3.77 (m, 1 H), 3.43 - 3.56 (m, 4 H), 2.24 - 2.33 (m, 1 H), 2.06 - 2.08 (m, 1 H). |
| 32 |  | 3-(3-(3-(イソキサゾール-4-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1- カルボニトリル | B | 3.291 | 316.00 | 12.86 - 13.20 (m, 1 H), 8.71 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 8.43 - 8.49 (m, 1 H), 7.79 - 8.05 (m, 4 H), 7.51 - 7.56 (m, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 3.74 - 3.76 (m, 1 H), 3.47 - 3.60 (m, 4 H), 2.29 - 2.33 (m, 1 H), 2.01 - 2.08 (m, 1 H). |
| 33 |  | 3-(3-(3-(イソキサゾール-4-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1- カルボニトリル | B | 3.627 | 306.52 | 12.86 - 13.13 (m, 1 H), 9.51 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 9.23 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.61 - 7.76 (m, 2 H), 7.46 - 7.51 (m, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 3.73 - 3.77 (m, 1 H), 3.34 - 3.51 (m, 4 H), 2.28 - 2.33 (m, 1 H), 2.05 - 2.08 (m, 1 H). |
| 34 |  | 3-(3-(3-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1- カルボニトリル | A | 3.402 | 319.24 | 12.79 - 13.09 (s, 1 H), 8.10 - 8.16 (m, 1 H), 7.52 - 7.66 (m, 4 H), 7.35 - 7.40 (m, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 3.71 - 3.80 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.41 - 3.49 (m, 3 H), 2.25 - 2.33 (m, 1 H), 2.03 - 2.08 (m, 1 H). |

【 0 3 2 9 】

10

20

30

40

【表 8】

第3表

| 実施例 | R | 名称 | アルキン CAS 番号 | LCMS 方法 | LCMS RT (min) | MS (ES+) | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm |
|-----|---|--|----------------|------------|------------------|-------------|---|
| 35 | | 3-(5-(1,1'-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | 766-96-1 | B | 4.436 | 315.25 | 12.83 - 13.14 (m, 1H), 7.81 - 7.85 (m, 2H), 7.71 - 7.73 (m, 4H), 7.48 (t, J=7.2 Hz, 2H), 7.36 - 7.39 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.73 - 3.76 (m, 1H), 3.48 - 3.52 (m, 4H), 2.28 - 2.33 (m, 1H), 2.07 - 2.11 (m, 1H). |
| 36 | | 3-(5-(6-フェニルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | 866683-52-5 | B | 3.562 | 316.10 | 13.03 - 13.33 (m, 1H), 8.95 - 9.00 (m, 1H), 8.89 - 8.85 (m, 1H), 8.36 - 8.42 (m, 1H), 7.79 - 7.81 (m, 2H), 7.46 - 7.54 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 3.77 - 3.79 (m, 1H), 3.37 - 3.57 (m, 4H), 2.28 - 2.33 (m, 1H), 2.07 - 2.11 (m, 1H). |
| 37 | | 3-(5-(6-フェニルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | 445468-63-3 | A | 4.349 | 316.11 | 12.99 - 13.39 (m, 1H), 8.31 - 8.33 (m, 1H), 8.18 - 8.23 (m, 1H), 7.89 - 7.96 (m, 2H), 7.74 - 7.75 (m, 1H), 7.46 - 7.54 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 3.76 - 3.79 (m, 1H), 3.42 - 3.59 (m, 4H), 2.27 - 2.33 (m, 1H), 2.01 - 2.14 (m, 1H). |
| 38 | | 3-(5-(2-フェニルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | 1196156-17-8 | A | 4.670 | 315.98 | 13.13 - 13.50 (m, 1H), 8.66 - 8.71 (m, 1H), 8.27 - 8.31 (m, 1H), 8.16 (brs, 2H), 7.67 - 7.73 (m, 1H), 7.48 - 7.52 (m, 3H), 7.01 - 7.05 (m, 1H), 3.77 - 3.79 (m, 1H), 3.50 - 3.58 (m, 4H), 2.30 - 2.35 (m, 1H), 2.06 - 2.08 (m, 1H). |
| 39 | | 3-(5-(6-フェニルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | 1196155-22-2 | A | 4.106 | 316.05 | 13.011 - 13.36 (m, 1H), 8.60 - 8.66 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.82 - 7.91 (m, 2H), 7.55 - 7.67 (m, 4H), 6.79 - 6.99 (m, 1H), 3.71 - 3.75 (m, 1H), 3.50 - 3.52 (m, 4H), 2.26 - 2.33 (m, 1H), 2.02 - 2.10 (m, 1H). |
| 40 | | 3-(5-(2-フェニルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | 569672-28-2 | A | 4.017 | 316.05 | 12.99 - 13.30 (m, 1H), 9.04 - 9.08 (m, 1H), 8.00 - 8.23 (m, 4H), 7.44 - 7.52 (m, 3H), 6.80 - 6.83 (m, 1H), 3.74 - 3.81 (m, 1H), 3.43 - 3.60 (m, 4H), 2.27 - 2.33 (m, 1H), 2.03 - 2.11 (m, 1H). |

【0330】

ラセミ体の実施例37化合物を調製用キラルHPLCによるエナンチオマー分離にかけ、次のエナンチオマーを得た（絶対立体化学は決定しなかった）：

【0331】

実施例41 3-(5-(6-フェニルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー1

LCMS：方法A、4.502 min、MS：ES+ 315.98；キラルSFC：CHIRALART SA 250×4.6 mm, 5 μm、移動相：(A) 液体二酸化炭素；(B) IPA、カラム流速は4.0 mL/minでABPRは150 barで、15 min間に渡り40%Bの定組成グラジエント、RT 9.01 min；¹H NMR (400 MHz, DMSO-

10

20

30

40

50

d6) ppm 13.10 - 13.40 (m, 1 H), 8.27 (br s, 2 H), 7.92 - 7.94 (m, 2 H), 7.81 (br s, 1 H), 7.45 - 7.54 (m, 3 H), 6.90 (s, 1 H), 3.76 - 3.77 (m, 1 H), 3.47 - 3.56 (m, 4 H), 2.28 - 2.33 (m, 1 H), 2.07 - 2.12 (m, 1 H)

【0332】

実施例42 3-(5-(6-フェニルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 2

LCMS: 方法 A、(A) 4.471 min、MS: ES+ 315.98; キラルSFC: CHIRALART SA 250 × 4.6 mm, 5 μm、移動相: (A) 液体二酸化炭素; (B) IPA、カラム流速は4.0 mL/minでABPRは150 barで、15 min間に渡り40%Bの定組成グラジエント、RT 10.43 min; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 13.10 - 13.40 (m, 1 H), 8.27 (br s, 2 H), 7.92 - 7.94 (m, 2 H), 7.81 (br s, 1 H), 7.45 - 7.54 (m, 3 H), 6.90 (s, 1 H), 3.76 - 3.77 (m, 1 H), 3.47 - 3.56 (m, 4 H), 2.28 - 2.33 (m, 1 H), 2.07 - 2.12 (m, 1 H).

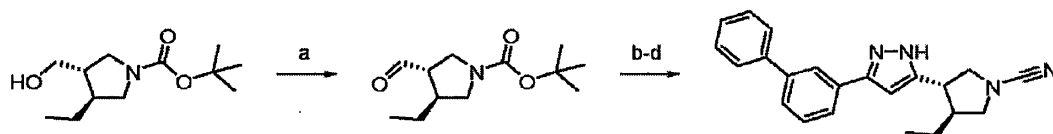
10

【0333】

実施例43 trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-エチルピロリジン-1-カルボニトリル

【0334】

【化25】



20

【0335】

工程 a . DCM (8 mL) 中のtrans tert-ブチル=3-エチル-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.425 g, 1.86ミリモル) の攪拌溶液に、デス・マーチン(Dess-Martin)ペルヨージナン (3.9 g, 9.28ミリモル) を窒素雰囲気下で0 にて少しずつ添加した。反応混合物をrtで16 h攪拌した。生じた反応混合物をセライトベッドを通してろ過し、DCM (20 mL) で洗浄した。ろ液を飽和NaHCO₃溶液 (20 mL) 中に注いだ。有機相を分離し、水 (20 mL) で洗浄した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。生じた残渣をカラムクロマトグラフィー (58% EtOAc / ヘキサン) により精製し、trans tert-ブチル=3-エチル-4-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレート (0.182 g, 1.064ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、1.941 min、MS: ES+ 172.1。

30

【0336】

工程 b ~ d . 実施例19の工程 e ~ g について記載したのと同様な手順を使って前記中間体から標記化合物を合成した。LCMS: 方法 B、4.787 min、MS: ES+ 343.88; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.86 - 13.17 (m, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.72 - 7.77 (m, 3 H), 7.48 - 7.63 (m, 4 H), 7.40 - 7.42 (m, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 3.43 - 3.82 (m, 3 H), 3.05 - 3.20 (m, 2 H), 2.22 - 2.33 (m, 1 H), 1.51 - 1.55 (m, 1 H), 1.23 - 1.34 (m, 1 H), 0.78 - 0.86 (m, 3 H).

40

【0337】

得られたラセミ体を調製用キラルHPLCによるエナンチオマー分離にかけ、下記のエナンチオマーを得た (絶対立体化学は決定しなかった) :

【0338】

実施例44 trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-エチルピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 1

LCMS: 方法 B、4.803 min; MS: ES+ 343.51; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.86 - 13.17 (m, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.73 - 7.75 (m, 3 H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 3 H), 7.38 - 7.41 (m, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 3.43 - 3.82 (m, 3 H)

50

, 3.05 - 3.20 (m, 2 H), 2.22 - 2.33 (m, 1 H), 1.51 - 1.55 (m, 1 H), 1.23 - 1.34 (m, 1 H), 0.83 - 0.87 (m, 3 H).

【 0 3 3 9 】

実施例45 trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-エチルピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 2

LCMS: 方法 B、4.575 min; MS: ES+ 343.51; キラルSFC: CHIRALART SA 250×4.6 mm, 5 μm、移動相: (A) 液体二酸化炭素; (B) MeOH、カラム流速は3.0 mL/minでABPRは150 barで、20 min間に渡り30%Bの定組成グラジエント、RT 8.65 min; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.86 - 13.17 (m, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.73 - 7.75 (m, 3 H), 7.61 (d, J= 7.6 Hz, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 3 H), 7.38 - 7.42 (m, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 3.7 7 - 3.82 (m, 1 H), 3.70 - 3.74 (m, 1 H), 3.50 - 3.55 (m, 1 H), 3.11 - 3.20 (m, 2 H), 2.23 - 2.33 (m, 1 H), 1.50 - 1.56 (m, 1 H), 1.23 - 1.34 (m, 1 H), 0.84 (t, J= 7.6 Hz, 3 H).

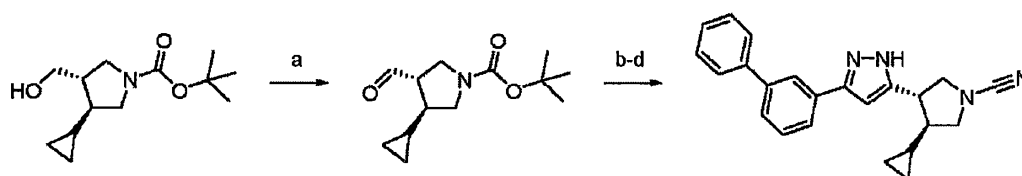
10

【 0 3 4 0 】

実施例46 trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-シクロプロピルピロリジン-1-カルボニトリル

【 0 3 4 1 】

【 化 2 6 】



20

【 0 3 4 2 】

工程 a . DCM (3 mL) 中の tert-ブチル = 3-シクロプロピル-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.065 g, 0.270ミリモル) の攪拌溶液に、デス・マーチン(Dess-Martin)ペルヨージナン (0.572 g, 1.348ミリモル) を0 にて少しずつ添加した。反応混合物を rt で 8 h 攪拌した。過剰の Dess-Martin ペリヨジナン (1.71 g, 4.046ミリモル) を反応混合物に加え、次いで rt にて 16 h 攪拌した。反応混合物をセライトベッドを通してろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (2% Me OH / DCM) により精製し、trans tert-ブチル = 3-シクロプロピル-4-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレート (0.04 g, 0.167ミリモル) を得た。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.59 (s, 1 H), 3.39 - 3.51 (m, 4 H), 3.02 - 3.09 (m, 2 H), 1.74 - 1.85 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H), 0.77 - 0.83 (m, 1 H), 0.19 - 0.21 (m, 1 H) 0.03- 0.15 (s, 1 H).

30

【 0 3 4 3 】

工程 b ~ d . 実施例19の工程 e ~ g に記載したのと同様な手順を使って前記中間体から表記化合物を合成した。LCMS: 方法 B、4.839 min、MS: ES+ 355.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 13.14 - 12.84 (m, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.71 - 7.80 (m, 3 H), 7.48 - 7.58 (m, 4 H), 7.39 - 7.41 (m, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 3.79 - 3.84 (m, 1 H), 3.62 - 3.67 (m, 1 H), 3.50 - 3.56 (m, 1 H), 3.24 - 3.31 (m, 2 H), 1.76 - 1.89 (m, 1 H), 1.34 - 1.46 (m, 1 H), 0.78 - 0.86 (m, 1 H), 0.34 - 0.36 (m, 2 H), 0.07 - 0.12 (m, 2 H).

40

【 0 3 4 4 】

NMRにおいて観察されるピークの二重線化は、この物質が位置異性体の混合物であることを示す。

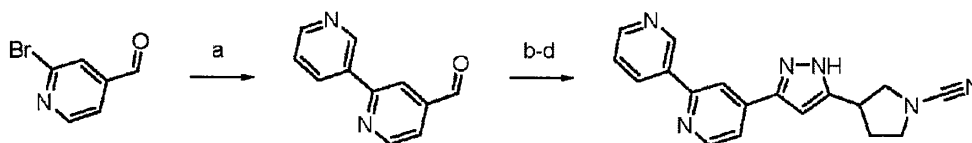
【 0 3 4 5 】

50

実施例47 3-(3-([2,3'-ビピリジン]-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【0346】

【化27】



10

【0347】

工程 a . 1,4-ジオキサン (9 mL) 中の2-ブロモイソニコチンアルデヒド (CAS番号 118289-17-1; 0.6 g, 3.243ミリモル) とピリジン-3-イルボロン酸 (CAS番号 1692-25-7; 0.59 g, 4.864ミリモル) の溶液に、水 (1 mL) に溶かした Na_2CO_3 (0.68 g, 6.486ミリモル) の溶液を rt にて添加した。反応混合物を 20 min 脱気した後、rt にて $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.23 g, 0.324ミリモル) を添加した。生じた反応混合物を 100 ° で 3 h 加熱した。得られた反応混合物を rt に冷まし、水 (50 mL) に注ぎ、 EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (2% MeOH / DCM) により精製して、[2,3'-ビピリジン]-4-カルバルデヒド (0.22 g, 1.195ミリモル) を得た。MS: ES+ 185.0; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 10.17 (s, 1H), 9.34 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 9.0 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.83 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.51-7.59 (m, 1H).

20

【0348】

工程 b ~ d . 実施例14の工程 c ~ e に記載のものと同様な手順を使って、前記中間体から表記化合物を合成した。LCMS: 方法 A、3.213 min; MS: ES+ 317.31; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 + 1 drop TFA) ppm 9.59 (s, 1H), 9.23 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 9.00 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.18 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.78 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.43 - 3.61 (m, 4H), 3.31 - 2.33 (m, 1H), 2.03 - 2.08 (m, 1H).

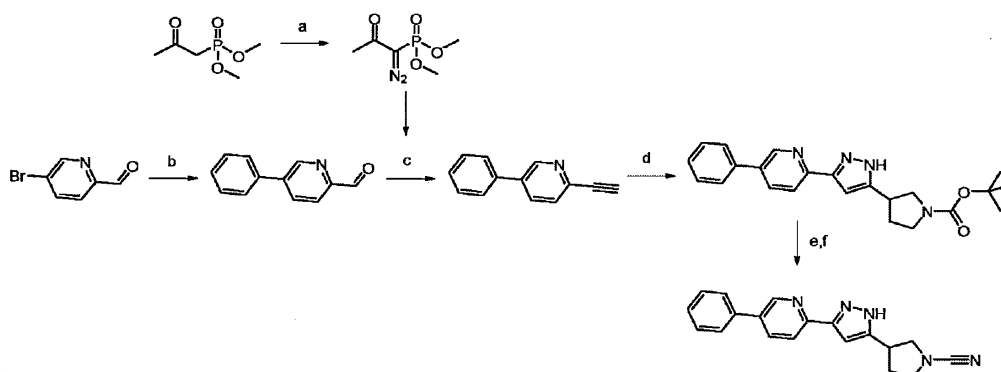
30

【0349】

実施例194 3-(5-(5-フェニルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【0350】

【化28】



40

【0351】

工程 a . THF (20 mL) 中の NaH (鉱油中 60% 分散体; 0.265 g, 6.63ミリモル) の攪拌懸濁

50

液に、不活性雰囲気下で0 にてTHF (5 mL) 中のジメチル-2-オキソプロピルホスホネート (1.000 g, 6.024ミリモル) の溶液を滴下添加した。得られた反応混合物を0 にて1 h 攪拌した。THF (5 mL) 中のp-トルエンスルホニルアジド (1.18 g, 6.02ミリモル) の溶液を0 で滴下添加した。その反応混合物を0 で3 h攪拌した。得られた反応混合物をセライトベッドを通してろ過し、そのろ液を減圧濃縮して、ジメチル (1-ジアゾ-2-オキソプロピル) ホスホネート (1.23 g) を得た。LCMS: 方法 C、1.273 min; MS: ES+ 193.09。この生成物は更に精製せずに工程 c に使用した。

【 0 3 5 2 】

工程 b . トルエン : MeOH : 水 (2:0.2:1、16 mL) 中の5-プロモ-2-ピリジンカルボキシアルデヒド (0.700 g, 3.76ミリモル) とフェニルボロン酸 (0.551 g, 4.52ミリモル) の混合物に、rtにてNa₂CO₃ (0.997 g, 9.41ミリモル) を加えた。反応混合物を30 min脱気した後、Pd(PPh₃)₄ (0.217 g, 0.188ミリモル) を添加した。反応混合物を80 で1 h加熱した。それをrtに冷まし、水 (25 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 25 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (6%EtOAc / ヘキサン) により精製し、5-フェニルピコリンアルデヒド (0.440 g, 2.40ミリモル) を得た。MS: ES+ 184; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 10.16 (s, 1 H), 9.04-9.04 (m, 1H), 8.06-8.10 (m, 2H), 7.66-7.68 (m, 2H), 7.485-7.579 (m, 3H)。

10

【 0 3 5 3 】

工程 c . MeOH (15 mL) 中の5-フェニルピコリンアルデヒド (0.435 g, 2.38ミリモル) の攪拌溶液に、0 にてK₂CO₃ (0.656 g, 4.75ミリモル) を添加した。MeOH (5 mL) 中のジメチル (1-ジアゾ-2-オキソプロピル) ホスホネート (工程aで調製したもの; 0.684 g, 3.565ミリモル) の溶液を0 にて反応混合物に加えた。生じた反応混合物をrtにて30 min攪拌した。その混合物を減圧濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (7%EtOAc / ヘキサン) により精製し、2-エチニル-5-フェニルピリジン (0.300 g, 1.68ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.191 min; MS: ES+ 180.40; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.91 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 8.12 (dd, J=8.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.76 - 7.78 (m, 2 H), 7.66 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.51 - 7.54 (m, 2 H), 7.45 - 7.47 (m, 1 H), 4.40 (s, 1 H)。

20

【 0 3 5 4 】

工程 d . MeCN (10 mL) 中の1-BOC-3-ピロリジンカルバルデヒド (0.265 g, 1.33ミリモル) の攪拌溶液に、rtにてp-トルエンスルホニルヒドラジド (0.247 g, 1.33ミリモル) を添加した。反応混合物をrtにて2 h攪拌した。その反応混合物にrtにてNaOH (0.106 g, 2.66ミリモル) を加えた。得られた反応混合物をrtで30 min攪拌した後、2-エチニル-5-フェニルピリジン (0.286 g, 1.597ミリモル) を加えた。反応混合物を80 に18 h加熱した。その反応混合物をrtにまで冷まし、水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (60%EtOAc / ヘキサン) により精製して、tert-ブチル=3-(3-(5-フェニルピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.440 g, 1.14ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.379 min, MS: ES+ 391.30; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 13.05 (s, 1 H), 8.89 - 8.92 (m, 1 H), 8.15 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.77 - 7.78 (m, 2 H), 7.50 - 7.53 (m, 2 H), 7.41 - 7.45 (m, 1 H), 6.77 (brs, 1 H), 3.67 - 3.71 (m, 1 H), 3.40 - 3.45 (m, 4 H), 2.21 - 2.24 (m, 1 H), 2.01 - 2.04 (m, 1 H), 1.41 (s, 9 H)。

30

40

【 0 3 5 5 】

工程 e , f . 実施例14の工程 d , e に記載したのと同様な手順を使って、前記中間体から表記化合物を合成した。LCMS: 方法 B、3.809 min; MS: ES+ 316.20; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.99 - 13.37 (m, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.09 - 8.16 (m, 1 H), 7.92 - 7.95 (m, 1 H), 7.77 - 7.79 (m, 2 H), 7.50 - 7.54 (m, 2 H), 7.42 - 7.45 (m, 1 H), 6.82 - 6.85 (m, 1 H), 3.72 - 3.76 (m, 1 H), 3.41 - 3.54 (m, 4 H), 2.21 - 2.

50

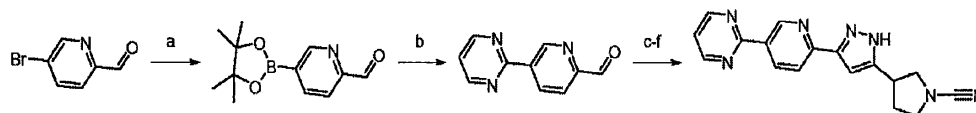
33 (m, 1 H), 2.02 - 2.09 (m, 1 H).

【 0 3 5 6 】

実施例195 3-(3-(5-(ピリミジン-2-イル)ピリジン-2-イル)-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【 0 3 5 7 】

【 化 2 9 】



10

【 0 3 5 8 】

工程 a . THF (50 mL) 中の5-ブromo-2-ピリジンカルボキシアリデヒド (5.00 g, 26.9ミリモル) の攪拌溶液に、ビス (ピナコラート) ジボロン (10.23 g, 40.3ミリモル) と酢酸カリウム (7.91 g, 80.6ミリモル) をrtにて添加した。反応混合物を30 min脱気した後、Pd₂(dba)₃ (1.230 g, 1.34ミリモル) とX-phos (1.28 g, 26.88ミリモル) をrtにて添加した。反応混合物を75 °Cで5 h加熱した。生じた反応混合物をrtに冷まし、セライトベッドを通してろ過し、EtOAc (2 × 100 mL) で洗浄した。合わせたろ液を減圧濃縮して5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピコリンアルデヒド (15.2 g) を得た。この物質を更に精製せずにそのまま次の工程に使用した。MS: ES+ 152 (M-82)。

20

【 0 3 5 9 】

工程 b . 1,4-ジオキサン : 水 (4:1, 96 mL) 中の5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピコリンアルデヒド (15.00 g, 64.4ミリモル) と2-クロロピリミジン (3.680 g, 32.2ミリモル) の混合物に、rtにてK₂CO₃ (26.65 g, 19.3ミリモル) を加えた。反応混合物を30 min脱気した後、rtにてPdCl₂(dppf) (1.170 g, 1.61ミリモル) を加えた。その混合物を80 °Cで2 h加熱した。生じた反応混合物をrtに冷まし、水 (200 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 250 mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (30%EtOAc / ヘキサン) により精製し、5-(ピリミジン-2-イル)ピコリンアルデヒド (1.510 g, 8.11ミリモル) を得た。LCMS: 方法 A、2.724 min, MS: ES+ 184。

30

【 0 3 6 0 】

工程 c ~ f . 実施例194、工程 c ~ f に記載したのと同様な手順を使って、前記中間体から表記化合物を合成した。LCMS: 方法 A , 3.181 min; MS: ES+ 318.06; ¹H NMR (400 MHz , DMSO-d₆) ppm 13.11 - 13.51 (m, 1 H), 9.50 - 9.54 (m, 1 H), 8.95 - 8.98 (m, 2 H), 8.69 - 8.76 (m, 1 H), 7.96 - 8.11 (m, 1 H), 7.50 - 7.54 (m, 1 H), 6.84 - 6.94 (m, 1 H), 3.72 - 3.80 (m, 1 H), 3.45 - 3.59 (m, 4 H), 2.24 - 2.33 (m, 1 H), 2.04 - 2.09 (m, 1 H)。

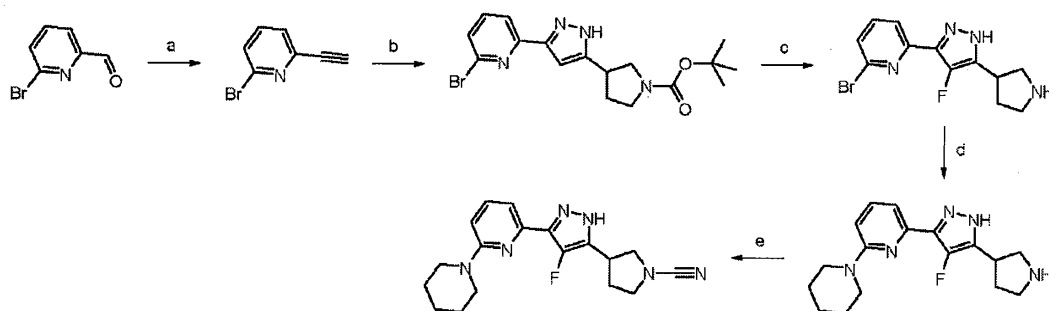
【 0 3 6 1 】

実施例196 3-(4-フルオロ-3-(6-ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

40

【 0 3 6 2 】

【化 3 0】



10

【 0 3 6 3】

工程 a . MeOH (7 mL) 中の 6 - ブロモ-2-ホルミルピリジン (0.700 g , 3.76ミリモル) の溶液に、0 において K_2CO_3 (1.030 g , 7.52ミリモル) を加えた。反応混合物にジメチル (1-ジアゾ-2-オキソプロピル) ホスホネート (実施例 90942 の工程 a に従って調製した ; 0.890 g , 4.70ミリモル) を 0 にて加えた。この反応混合物を rt で 1 h 攪拌した。生じた反応混合物を、同じ方法により同スケールで調製したもう 1 つの別のバッチと混合した。その反応混合物をセライトベッドを通してろ過し、MeOH (10 mL) で洗浄した。合わせたろ液を減圧濃縮して 2-ブロモ-6-エチニルピリジン (2.50 g) を得た。この物質を更に精製せず、そのまま次の工程に使用した。LCMS: 方法 C、1.73 min, MS: ES+ 182.0, 184.0。

20

【 0 3 6 4】

工程 b . MeCN (10 mL) 中の 1-BOC-ピロリジン-3-カルボキシアリド (1.000 g , 5.025ミリモル) の溶液に、rt にて p-トルエンスルホニルヒドラジド (0.934 g , 5.025ミリモル) を添加した。反応混合物を rt にて 1 h 攪拌した。その反応混合物に rt にて水 (2 mL) 中の NaOH 溶液 (0.603 g , 15.075ミリモル) を添加した。反応混合物を rt にて 30 min 攪拌した後、2-ブロモ-6-エチニルピリジン (1.097 g , 6.030ミリモル) を加えた。この反応混合物を 80 で 5 h 加熱した。生じた混合物を rt に冷まし、水 (50 mL) に注いだ。生じた混合物を EtOAc (3 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (40% EtOAc / ヘキサン) により精製して、tert-ブチル=3-(3-(6-ブロモピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (1.100 g , 2.79ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.65 min; MS: ES+ 393.20, 395.20。

30

【 0 3 6 5】

工程 c . MeCN (10 mL) 中の tert-ブチル=3-(3-(6-ブロモピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.350 g , 0.892ミリモル) の溶液に、マイクロ波管中の Selectfluor (0.395 g , 1.12ミリモル) を rt にて添加した。反応混合物にマイクロ波条件下で 90 にて 45 min 照射した。得られた混合物を、同じ方法を使って同スケールで調製した別の 2 つのバッチと一緒にした。一緒にした反応混合物を減圧濃縮し、2-ブロモ-6-(4-フルオロ-5-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン (2.100 g) を得た。この生成物を更に精製せず、そのまま次の工程に使用した。LCMS: 方法 C、1.77 min, MS: ES+ 311.0, 313.0。

40

【 0 3 6 6】

工程 d . 1,4-ジオキサン (10 mL) 中の 2-ブロモ-6-(4-フルオロ-5-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン (0.590 g , 1.90ミリモル) の溶液に、rt にてピペリジン (1.61 g , 19.0ミリモル) と K_3PO_4 (2.010 g , 9.48ミリモル) を加えた。反応混合物を 110 で 36 h 加熱した。生じた混合物を rt に冷まし、ろ過し、DCM (20 mL) で洗浄した。合わせたろ液を減圧濃縮した。粗生成物をジエチルエーテル (2 × 5 mL) で粉砕し、減圧濃縮して 2-(4-フルオロ-5-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(ピペリジン-1-

50

イル)ピリジン (1.300 g) を得た。この生成物を更に精製せずにそのまま次の工程に使用した。LCMS: 方法 C、1.608 min; MS: ES+ 316.53 [M+1]。

【0367】

工程 e . THF (5 mL) 中の 2-(4-フルオロ-5-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン (0.597 g, 1.895 ミリモル) の溶液に、0 において K_2CO_3 (0.328 g, 2.38 ミリモル) を加えた。0 にて臭化シアン (0.084 g, 0.793 ミリモル) を反応混合物に加えた。この反応混合物を rt にて 1 h 攪拌した。生じた反応混合物を水 (25 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン溶液 (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を調製用 TLC (10% MeOH / DCM) により精製し、表記化合物を得た (0.015 g, 0.044 ミリモル)。LCMS: 方法 A、5.491 min; MS: ES+ 341.0 [M+1]。

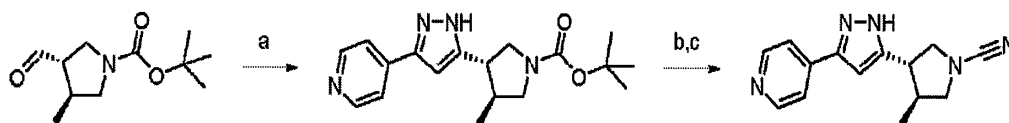
10

【0368】

実施例 48 trans-3-メチル-4-(3-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【0369】

【化 31】



20

【0370】

工程 a . MeCN (15 mL) 中の trans tert-ブチル=3-ホルミル-4-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (実施例 19、工程 d) (0.10 g, 0.47 ミリモル) と p-トルエンスルホニルヒドラジド (CAS 番号 1576-35-8; 0.09 g, 0.47 ミリモル) の混合物を、rt にて 2 h 攪拌した。この反応混合物に rt にて 5 M NaOH 溶液 (0.1 g, 2.34 ミリモル) を加え、25 min 攪拌した。4-エチニルピリジン塩酸塩 (0.20 g, 1.41 ミリモル) を rt にて反応混合物に添加した。この反応混合物を 50 で 24 h 加熱した。この混合物を同じ方法を使って調製した同スケールの別の 2 つのバッチと一緒にした。この混合物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (5% MeOH / DCM) により精製し、trans tert-ブチル=3-メチル-4-(3-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.25 g, 0.761 ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、1.665 min; MS: ES+ 329.34。

30

【0371】

工程 b . DCM (3 mL) 中の trans tert-ブチル=3-メチル-4-(3-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.25 g, 0.761 ミリモル) の溶液に、rt において TFA (0.5 mL) を加えた。反応混合物を rt にて 2 h 攪拌した。生じた反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣を DCM (5 mL) で共沸蒸留し、最終的に高真空乾燥して trans 4-(5-(4-メチルピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン TFA 塩 (0.3 g, 定量的) を得た。この生成物を更に精製せずにそのまま次の工程に使用した。

40

【0372】

工程 c . THF (10 mL) 中の trans 4-(5-(4-メチルピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン TFA 塩 (0.30 g, 0.877 ミリモル) の溶液に、rt において K_2CO_3 (0.35 g, 2.631 ミリモル) を加えた。その反応混合物に rt にて臭化シアン (0.12 g, 1.052 ミリモル) を加えた。この反応混合物を rt で 30 min 攪拌した。生じた反応混合物を飽和 $NaHCO_3$ 溶液 (50 mL) 中に注ぎ、EtOAc (2 × 35 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2 × 30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生じた残渣をフラッシュク

50

ロマトグラフィー (5~7% MeOH / DCM) により精製して表記化合物を得た (0.025 g, 0.098ミリモル)。LCMS: 方法 A、3.045 min; MS: ES+ 253.93; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) ppm 12.95 - 13.28 (m, 1H), 8.56 - 8.63 (m, 2H), 7.69 - 7.74 (m, 2H), 6.77 - 6.79 (m, 1H), 3.79 - 3.84 (m, 1H), 3.69 - 3.73 (m, 1H), 3.48 - 3.53 (m, 1H), 3.11 - 3.18 (m, 2H), 2.33 - 2.38 (m, 1H), 1.04 - 1.05 (m, 3H)。

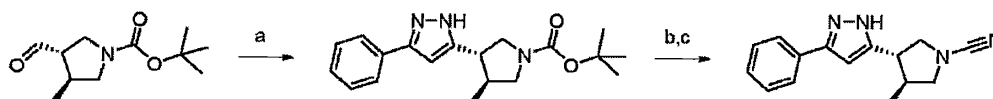
【0373】

実施例49 trans-3-メチル-4-(3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【0374】

【化32】

10



【0375】

工程 a . MeCN (15 mL) 中の trans tert-ブチル=3-ホルミル-4-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (実施例19、工程 d) (0.20 g, 0.94ミリモル) と p-トルエンスルホニルヒドラジド (CAS番号1576-35-8; 0.18 g, 0.94ミリモル) の混合物を、rtにて2 h 攪拌した。反応混合物に rtにて5 M NaOH 溶液 (0.04 g, 0.94ミリモル) を加え、25 min 攪拌した。rtにおいてフェニルアセチレン (0.28 g, 2.81ミリモル) を加えた。その反応混合物を60 °Cで72 h 加熱した。生じた反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (40 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン) により精製して、trans tert-ブチル=3-メチル-4-(3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.19 g, 0.580ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.301 min、MS: ES+ 328.25。

20

【0376】

工程 b , c . 実施例14の工程 d , e に記載したのと同様な手順を使って前記中間体から表記化合物を合成した。LCMS: 方法 A、4.024 min, MS: ES+ 252.9; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) ppm 12.64 - 12.87 (m, 1H), 7.74 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.30 - 7.33 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.79 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.67 - 3.71 (m, 1H), 3.53 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.06 - 3.11 (m, 2H), 2.32 - 2.39 (m, 1H), 1.05 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

30

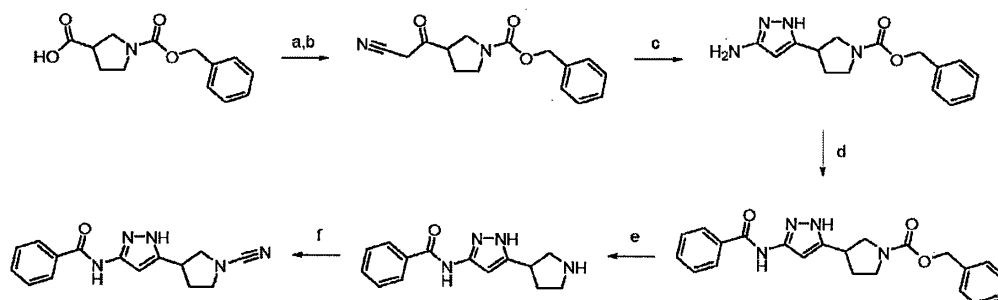
【0377】

実施例50 N-(3-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ベンズアミド

【0378】

【化33】

40



50

【 0 3 7 9 】

工程 a . DMF (20 mL) 中の1-((ベンジルオキシ)カルボニル)ピロリジン-3-カルボン酸 (C AS番号188527-21-1; 2.0 g, 8.03ミリモル)とヨウ化メチル (2.27 g, 16.05ミリモル) の攪拌溶液に、rtにおいてKHCO₃ (1.6 g, 16.05ミリモル)を加えた。反応混合物をrtにて5 h攪拌した。生じた混合物を氷水 (400 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を分離し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生じた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (25%EtOAc / ヘキサン) により精製して、1-ベンジル=3-メチル=ピロリジン-1,3-ジカルボキシレート (2.0 g, 7.604ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.029 min, MS: ES+ 264.3; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.31-7.39 (m, 5H), 5.15 (d, J=1.6 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.54-3.70 (m, 3H), 3.44-3.49 (m, 1H), 3.06-3.12 (m, 1H), 2.15-2.19 (m, 2H).

10

【 0 3 8 0 】

工程 b . 乾燥THF (20 mL) 中のMeCN (0.374 g, 9.125ミリモル) の攪拌溶液に、-78 °Cにおいて窒素雰囲気下でn-BuLi (ヘキサン中1.6 M; 4.75 mL, 7.60ミリモル)を滴下添加した。反応混合物を-78 °Cで10 min攪拌した。乾燥THF (mL) 中の1-ベンジル=3-メチル=ピロリジン-1,3-ジカルボキシレート (2.0 g, 7.60ミリモル) の溶液を-78 °Cで反応混合物に滴下添加した。この反応混合物を-78 °Cで1 h攪拌した。その混合物を-20 °Cにまで温め、3 h攪拌した。生じた反応混合物を水 (300 mL) に注ぎ、2 M HClで酸性化し (pH 3)、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生じた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (62%EtOAc / ヘキサン) により精製し、ベンジル=3-(2-シアノアセチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (1.2 g, 4.41ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、1.947 min, MS: ES+ 271.28; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.33-7.38 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 3.67-3.74 (m, 2H), 3.49-3.59 (m, 4H), 3.40-3.46 (m, 1H), 2.06-2.25 (m, 2H).

20

【 0 3 8 1 】

工程 c . EtOH (10 mL) 中のベンジル=3-(2-シアノアセチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.6 g, 2.21ミリモル) とヒドラジン水和物 (0.11 g, 2.21ミリモル) の混合物を80 °Cで4 h攪拌した。生じた反応混合物をrtに冷まし、減圧濃縮した。得られた粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (10%MeOH / DCM) により精製し、ベンジル=3-(5-アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.45 g, 1.573ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、1.668 min, MS: ES+ 287.33; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.21 (br s, 1 H), 7.30 - 7.40 (m, 5 H), 5.22 (br s, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 4.57 (br s, 2 H), 3.63 - 3.67 (m, 1 H), 3.40 - 3.50 (m, 2 H), 3.25 - 3.33 (m, 2 H), 2.10 - 2.20 (m, 1H), 1.87 - 1.95 (m, 1 H).

30

【 0 3 8 2 】

工程 d . THF (12 mL) 中の安息香酸エチル (0.225 g, 1.5ミリモル) とベンジル=3-(5-アミノ-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.257 g, 0.257ミリモル) の攪拌溶液に、rtにおいてトリメチルアルミニウム (トルエン中2 M) (1.57 mL, ミリモル)を加えた。反応混合物を80 °Cで16 h加熱した。この反応混合物をrtに冷まし、MeOH (20 mL) で希釈し、2M HCl溶液を使って酸性化した。この反応混合物をEtOAc (3 × 40 mL) で抽出した。得られた粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (中性酸化アルミニウム; 5%MeOH / DCM) により精製し、ベンジル=3-(5-ベンズアミド-1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.15 g, 0.385ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.011 min; MS: ES+ 391.54; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.34 (br s, 1 H), 10.75 (br s, 1 H), 7.98 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 7.47 - 7.56 (m, 3 H), 7.37 - 7.38 (m, 3 H), 7.31 - 7.33 (m, 1 H), 6.52 (br s, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 3.73 - 3.82 (m, 1 H), 3.34 - 3.50 (m, 3 H), 2.22 - 2.33 (m, 1 H), 1.96 - 2.05 (m, 1 H), 1.23 - 1.29 (m, 1 H), 0.85 - 0.95 (m, 1 H).

40

【 0 3 8 3 】

工程 e . DCM:MeOH (1:1, 30 mL) 中のベンジル=3-(5-ベンズアミド-1H-ピラゾール-3-イ

50

ル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.15 g, 0.385ミリモル) の攪拌溶液に、rtにて10 %乾燥Pd/Cを注意深く添加した。rtにおいて反応混合物に3.5 h水素をパージした。その反応混合物をセライトハイフローを通してろ過し、ろ液を減圧蒸留してN-(3-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ベンズアミド (0.1 g, 0.390ミリモル) を得た。LCMS: 方法 A、3.526 min, MS: ES+ 257.12; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.49 (br s, 1 H), 10.88 (br s, 1H), 9.10 (br s, 1H), 7.99 (dd, J=1.2 Hz, 8.4 Hz, 2H), 7.48-7.60 (m, 3H), 6.63 (br s, 1H), 3.49-3.60 (m, 3H), 3.23-3.27 (m, 2H), 2.28-2.49 (m, 1H), 1.97-2.02 (m, 1H)。

【 0 3 8 4 】

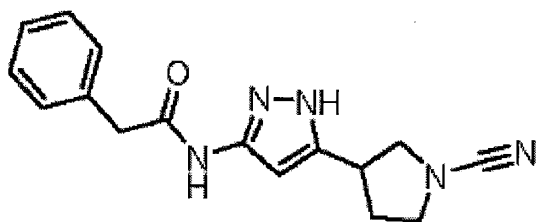
工程 f . THF:DMF (7:0.5 mL) 中のN-(3-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ベンズアミド (0.09 g, 0.351ミリモル) の攪拌溶液に-78 °CにてK₂CO₃ (0.145 g, 1.054ミリモル) を加えた。反応混合物を-78 °Cで5 min攪拌した。その反応混合物に臭化シアン (0.037 g, 0.351ミリモル) を加えた。その混合物を-78 °Cで1.5 h攪拌した。その反応混合物を水 (100 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (3 × 35 mL) で抽出した。合わせた有機相を分離し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (中性酸化アルミニウム; 3% MeOH / DCM) により精製し、N-(3-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)ベンズアミド (0.033 g, 0.117ミリモル) を得た。LCMS: 方法 A、3.263 min, MS: ES+ 282.12; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.37 (s, 1 H), 10.77 (s, 1 H), 7.98 (d, J=7.2 Hz, 2 H), 7.49 - 7.56 (m, 3 H), 6.57 (s, 1 H), 3.74 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 3.44 - 3.53 (m, 3 H), 3.37 - 3.41 (m, 1 H), 2.22 - 2.28 (m, 1 H), 1.98 - 2.04 (m, 1 H)。

【 0 3 8 5 】

実施例51 3-(5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【 0 3 8 6 】

【 化 3 4 】



【 0 3 8 7 】

実施例50に記載したのと同様な手順を使って、表記化合物を合成した。LCMS: 方法 A、3.352 min, MS: ES+ 296.09; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.25 (s, 1 H), 10.58 (s, 1 H), 7.22 - 7.31 (m, 5 H), 6.37 (s, 1 H), 3.64 - 3.71 (m, 1 H), 3.58 (s, 2 H), 3.40 - 3.51 (m, 3 H), 3.30 - 3.32 (m, 1 H), 2.19 - 2.23 (m, 1 H), 1.89 - 1.99 (m, 1 H)。

【 0 3 8 8 】

10

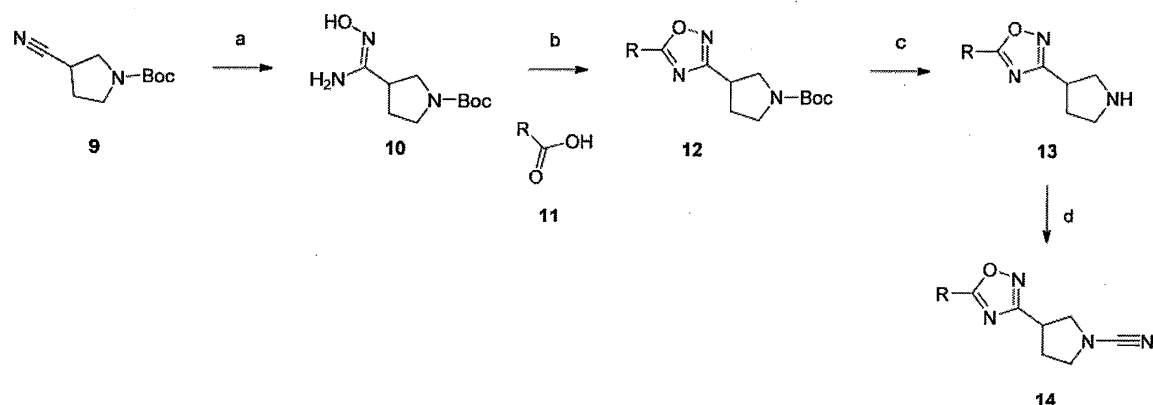
20

30

40

【化 3 5】

スキーム 3



10

【 0 3 8 9 】

試薬と条件：a) K_2CO_3 , EtOH, $NH_2OH \cdot HCl$, rt, 3 h; b) HATU, DIPEA, DMF, 120 , 19 h ; c) $HCl/EtOAc$, rt, 2 h; d) 臭化シアン, $NaHCO_3$, EtOH, rt, 16 h。

【 0 3 9 0 】

20

工程 a . 無水 EtOH (50 mL) 中の 1-BOC-3-シアノピロリジン (CAS 番号 476493-40-0 ; 2.80 g , 14.2 ミリモル) 、 ヒドロキシカルバミド塩酸塩 (1.98 g , 28.4 ミリモル) および K_2CO_3 (3.92 g , 28.4 ミリモル) の溶液を還流させながら 3 h 加熱し、次いで室温で一晩攪拌し、ろ過した。ろ液を蒸発させると tert-ブチル=3-(N'-ヒドロキシカルバミドイル)ピロリジン-1-カルボキシレート (2.50 g , 粗製) が白色オイルとして得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【 0 3 9 1 】

工程 b . tert-ブチル=3-(N'-ヒドロキシカルバミドイル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.2 ミリモル) 、 HATU (0.4 ミリモル) および DIPEA (0.6 ミリモル) の溶液を窒素下で DMF (1 mL) に溶かした。化合物 11 (0.2 ミリモル) をその反応混合物に添加した。その混合物を 120 で 19 h 攪拌した。生じた混合物を減圧濃縮した。得られた残差を調製用 TLC (PE/EtOAc=1:1) により精製して化合物 12 を得た。

30

【 0 3 9 2 】

工程 c . EtOAc (1 mL) 中の化合物 12 の溶液に $HCl/EtOAc$ (4 M , 1 mL) を加えた。反応混合物を rt で 2 h 攪拌した。その混合物を減圧濃縮した。残渣の化合物 13 をさらに精製せずにそのまま次の工程に使用した。

【 0 3 9 3 】

工程 d . EtOH (2 mL) 中の化合物 13 の溶液に、臭化シアン (0.2 ミリモル) と $NaHCO_3$ (0.6 ミリモル) を加えた。その反応混合物を rt で 16 h 攪拌した。その混合物を減圧濃縮した。粗製物を調製用逆相 HPLC (A:0.078 % CH_3COONH_4 / 水 ; B:MeCN) により精製し、化合物 14 を得た。

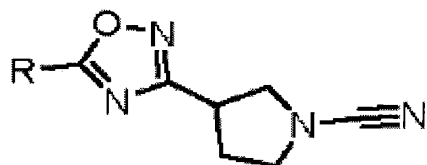
40

【 0 3 9 4 】

スキーム 3 により例示される方法を使って、第 4 表に記載の化合物を合成した。

【 0 3 9 5 】

【化 3 6】



【 0 3 9 6】

【表 9】

第 4 表

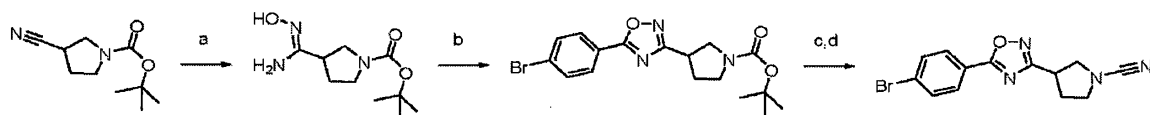
| 実施例 | R | 名称 | LCMS 方法 | LCMS RT (min) | MS (ES+) |
|-----|---|--|------------|------------------|-------------|
| 52 | | 3-(5-(2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロ ピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール- 3-イル) ピロリジン-1-カルボニトリル | I | 1.85 | 334 |
| 53 | | 3-(5-(2-フェニルキノリン-4-イル)-1,2,4- オキサジアゾール-3-イル) ピロリジン-1- カルボニトリル | I | 3.39 | 368 |
| 54 | | 3-(5-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)- 1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)- ピロリジン-1-カルボニトリル | I | 2.53 | 298 |
| 55 | | 3-(5-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4- オキサジアゾール-3-イル) ピロリジン- 1-カルボニトリル | H | 3.25 | 317 |
| 56 | | 3-(5-(2-メチルキノリン-6-イル)-1,2,4- オキサジアゾール-3-イル) ピロリジン- 1-カルボニトリル | H | 2.07 | 306 |
| 57 | | 3-(5-(3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)- フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3- イル) ピロリジン-1-カルボニトリル | H | 3.32 | 359 |
| 58 | | 3-(5-(4-メトキシキノリン-2-イル)-1,2,4- オキサジアゾール-3-イル) ピロリジン- 1-カルボニトリル | H | 2.79 | 322 |
| 59 | | 3-(5-(2-(ベンジルオキシ)フェニル)-1,2,4- オキサジアゾール-3-イル) ピロリジン-1- カルボニトリル | H | 3.15 | 347 |

【 0 3 9 7】

実施例60 3-(5-(4-ブロモフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【 0 3 9 8】

【化 3 7】



【 0 3 9 9 】

工程 a . EtOH (5 mL) 中の 1-BOC-3-シアノピロリジン (CAS 番号 476493-40-0; 1.0 g, 5.10 ミリモル) の溶液に、ヒドロキシカルバムイミド (0.71 g, 10.2 ミリモル) と DIPEA (1.98 g, 15.3 ミリモル) を rt にて添加した。反応混合物を 85 ° で 1 h 加熱した。生じた混合物を rt に冷まし、蒸発乾固させて tert-ブチル=3-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)ピロリジン-1-カルボキシレート (1.0 g, 4.36 ミリモル) を得た。この生成物をさらに精製せずにそのまま次の工程に使用した。LCMS: 方法 C、1.543 min, MS: ES+230.3。

【 0 4 0 0 】

工程 b . DMF (8 mL) 中の 4-ブromo安息香酸 (0.6 g, 2.98 ミリモル) の溶液に CDI (0.531 g, 3.28 ミリモル) を加え、rt にて 30 min 攪拌した。その反応混合物に tert-ブチル=3-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)ピロリジン-1-カルボキシレート (1.72 g, 7.46 ミリモル) を加え、rt にて 30 min 攪拌した。反応混合物に追加の CDI (0.531 g, 3.28 ミリモル) を加え、次いで 120 ° で 1.2 h 加熱した。生じた反応混合物を rt に冷まし、氷水 (100 mL) に注いだ。得られた混合物を EtOAc (3 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (15% EtOAc / ヘキサン) を使って精製し、tert-ブチル=3-(5-(4-ブromoフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.85 g, 2.15 ミリモル) を得た。LCMS: 方法 A、5.863 min, MS: ES+ 339.86 (M-56); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.02-8.04 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.84-7.86 (d, J=1.60 Hz, 2 H), 3.68-3.72 (m, 2 H), 3.41-3.53 (m, 4 H), 3.34-3.38 (m, 1 H), 2.28-2.33 (m, 1 H), 2.11-2.15 (m, 1 H), 1.43 (s, 9 H)。

【 0 4 0 1 】

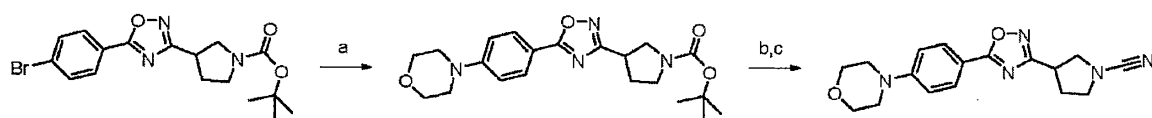
工程 c, d . 実施例 14, の工程 d, e に記載したのと同様な手順を使って前記中間体から標記化合物を合成した。LCMS: 方法 A、4.832 min; MS: ES+ 318.84; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 3.76-3.84 (m, 2 H), 3.60-3.63 (m, 1 H), 3.51-3.57 (m, 2 H), 2.32-2.37 (m, 1 H), 2.16-2.22 (m, 1 H)。

【 0 4 0 2 】

実施例 61 3-(5-(4-モルホリノフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【 0 4 0 3 】

【化 3 8】



【 0 4 0 4 】

工程 a . tert-ブチル=3-(5-(4-ブromoフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (実施例 60、工程 a, b; 0.2 g, 0.51 ミリモル) とモルホリン (1.5 mL) の溶液を 140 ° で 34 h 攪拌した。生じた反応混合物を rt に冷まし、水 (50 mL) に注ぎ入れた。この混合物を 5 M HCl 溶液で酸性にした。得られた固形沈殿物をろ過し、熱

湯 (50 mL) で洗浄した。固体を真空乾燥して *tert*-ブチル=3-(5-(4-ホルホリノフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.1 g, 0.249ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.424 min, MS: ES+ 401.42。

【0405】

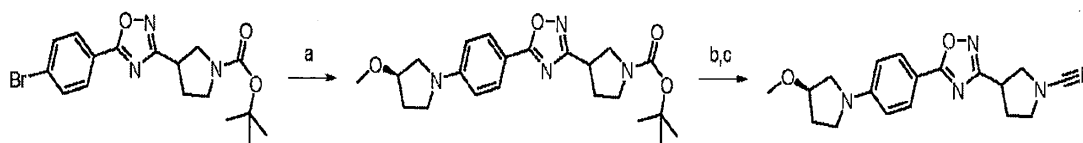
工程 b, c . 実施例14の工程 d, e に記載したのと同様な手順を使って前記中間体から標記化合物を合成した。LCMS: 方法 A, 4.050 min; MS: ES+ 325.96; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.67 - 3.81 (m, 6 H), 3.50 - 3.61 (m, 3 H), 3.31 - 3.34 (m, 4 H), 2.28 - 2.36 (m, 1 H), 2.12 - 2.21 (m, 1 H) .

【0406】

実施例62 3-(5-(4-((R)-3-メトキシピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【0407】

【化39】



【0408】

工程 a . 乾燥トルエン (5 mL) 中の *tert*-ブチル=3-(5-(4-ブロモフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (実施例60、工程 a, b ; 0.350 g, 0.88ミリモル) の溶液に、(R)-3-メトキシピロリジン塩酸塩 (CAS番号 474707-30-7; 0.181 g, 1.32ミリモル) と Cs₂CO₃ (0.717 g, 2.20ミリモル) を窒素雰囲気下で rt にて添加した。反応混合物を rt にて 10 min 脱気した後、Pd₂(dba)₃ (0.040 g, 0.044ミリモル) と Xantphos (0.015 g, 0.026ミリモル) を添加した。反応混合物を 110 ° で 16 h 加熱した。生じた混合物を rt に冷まし、水 (100 mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を分離し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (5% MeOH / DCM) により精製し、*tert*-ブチル=3-(5-(4-((R)-3-メトキシピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.4 g, 0.964ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.695 min, MS: ES+ 359.65 (M-56)。

【0409】

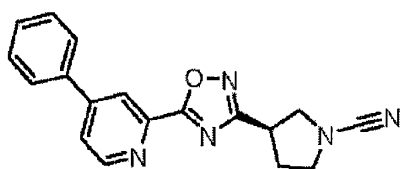
工程 b, c . 実施例14の工程 d, e に記載したのと同様な手順を使って前記中間体から標記化合物を合成した。LCMS: 方法 B、4.224 min, MS: ES+ 310.51; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.69 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 4.09 - 4.14 (m, 1 H), 3.76 - 3.80 (m, 1 H), 3.65 - 3.71 (m, 1 H), 3.47 - 3.51 (m, 4 H), 3.36 - 3.45 (m, 3 H), 3.28 (s, 3 H), 2.27 - 2.35 (m, 1 H), 2.05 - 2.20 (m, 3 H) .

【0410】

実施例63 (R)-3-(5-(4-フェニルピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【0411】

【化 4 0】



【 0 4 1 2 】

実施例60に記載したのと同様な手順により、工程 b で4-フェニル-2-ピリジンカルボン酸 (CAS番号52565-56-7) を使って標記化合物を合成した。LCMS: 方法 A、4.326 min, MS: ES+ 318.04; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.88 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.48 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.06 (dd, J=2 Hz, 5.2 Hz, 1H), 7.91 - 7.94 (m, 2H), 7.53 - 7.61 (m, 3H), 3.80 - 3.87 (m, 2H), 3.60 - 3.69 (m, 1H), 3.52 - 3.59 (m, 2H), 2.35 - 2.45 (m, 1H), 2.21 - 2.33 (m, 1H).

10

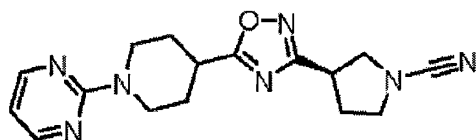
【 0 4 1 3 】

実施例64 (R)-3-(5-(1-(ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【 0 4 1 4 】

【化 4 1】

20



【 0 4 1 5 】

実施例60に記載したのと同様な手順により、工程 b で1-(2-ピリミジニル)ピペリジン-4-カルボン酸 (CAS番号 303144-44-7) を使って標記化合物を合成した。LCMS: 方法 A、3.748 min, MS: ES+ 326.09; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.37 (d, J=4.4 Hz, 2 H), 6.61 - 6.64 (t, J=4.4 Hz, 1 H), 4.55 - 4.60 (m, 2 H), 3.73 - 3.77 (m, 1 H), 3.64 - 3.68 (m, 1 H), 3.47 - 3.53 (m, 3 H), 3.35 - 3.41 (m, 1 H), 3.14 - 3.20 (m, 2 H), 2.26 - 2.30 (m, 1 H), 2.04 - 2.13 (m, 3 H), 1.68 - 1.71 (m, 2 H).

30

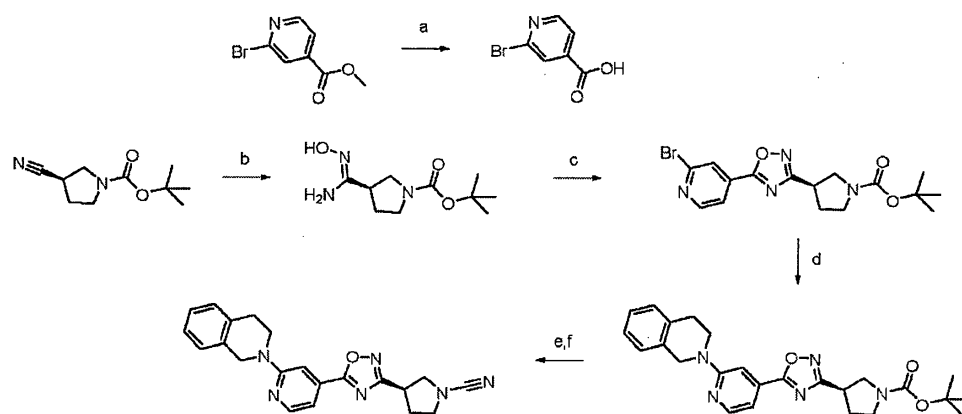
【 0 4 1 6 】

実施例65 (R)-3-(5-(2-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【 0 4 1 7 】

40

【化 4 2】



10

【0 4 1 8】

工程 a . THF:水 (1:1, 8.9 mL) 中の2-ブロモイソニコチン酸メチル (0.300 g, 1.39ミリモル) の溶液にrtにおいてLiOH・H₂O (0.233 g, 5.55ミリモル) を加えた。反応混合物をrtで16 h攪拌した。生じた反応混合物を濃塩酸 (conc.HCl; 1 mL) で酸性にし、rtにて10 min攪拌した。得られた沈殿をろ過により集め、高真空下で乾燥し、2-ブロモイソニコチン酸 (0.246 g, 1.22ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、1.650 min, MS: ES+ 202.10, 204.10。

20

【0 4 1 9】

工程 b . EtOH (5.6 mL) 中のtert-ブチル=(R)-3-シアノピロリジン-1-カルボキシレート (CAS番号132945-76-7; 1.00 g, 5.10ミリモル) の溶液にrtにてNH₂OH・HCl (0.709 g, 10.20ミリモル) とDIPEA (1.97 g, 15.3ミリモル) を加えた。反応混合物を85 °Cに加熱し、rtにて1 h攪拌した。反応混合物をrtに冷まし、減圧濃縮してtert-ブチル=(R,Z)-3-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)ピロリジン-1-カルボキシレート (1.000 g, 4.367ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、1.542 min, MS: ES+ 230.35。

【0 4 2 0】

工程 c . DMF (7 mL) 中の2-ブロモイソニコチン酸 (0.215 g, 1.064ミリモル) の溶液に、rtにてCDI (0.192 g, 1.170ミリモル) を添加した。反応混合物をrtで30 min攪拌した。tert-ブチル=(R)-3-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.613 g, 2.665ミリモル) とCDI (0.192 g, 1.170ミリモル) を反応混合物に加えた。その反応混合物を125 °Cに1 h加熱した。反応混合物をrtに冷まし、水 (20 mL) で希釈した。生じた混合物をEtOAc (4 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生じた残渣をカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン) により精製し、tert-ブチル=(R)-3-(5-(2-ブロモピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.230 g, 0.582ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.65 min; MS: ES+ 339.34, 341.30 (M-56)。

30

40

【0 4 2 1】

工程 d . DMF (7 mL) 中のtert-ブチル=(R)-3-(5-(2-ブロモピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.190 g, 0.482ミリモル) の溶液にrtにてK₂CO₃ (0.133 g, 0.963ミリモル) を加えた。反応混合物をrtにて30 min攪拌し、次いで1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (0.084 g, 0.631ミリモル) で処理した。反応混合物を120 °Cに6 h加熱した。その反応混合物をrtに冷まし、水 (10 mL) に注いだ。生じた混合物をEtOAc (4 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮しtert-ブチル=(R)-3-(5-(2-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.200 g, 0.446ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、3.005 min; MS: ES+ 448.51。

50

【 0 4 2 2 】

工程 e, f . 実施例14の工程 d, e に記載したのと同様な手順を使って前記中間体から標記化合物を合成した。LCMS: 方法 D , 7.268 min; MS: ES+ 373.05; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.40 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.30 - 7.31 (m, 1 H), 7.21 - 7.22 (m, 4 H), 4.78 (s, 2 H), 3.85 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 3.79 - 3.82 (m, 2 H), 3.63 - 3.65 (m, 1 H), 3.53 - 3.57 (m, 2 H), 2.92 - 2.95 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 2.33 - 2.39 (m, 1 H), 2.18 - 2.24 (m, 1 H) .

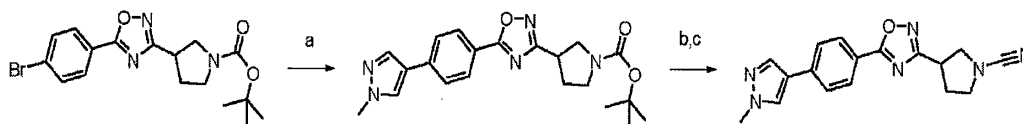
【 0 4 2 3 】

実施例66 3-(5-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

10

【 0 4 2 4 】

【 化 4 3 】



【 0 4 2 5 】

工程 a . トルエン:EtOH:水 (1:0.5:0.5; 4 mL) 中の tert-ブチル=3-(5-(4-ブロモフェニル)-1,2,4-ジオキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (実施例60, 工程 a, b; 0.250 g, 0.634ミリモル) の溶液に、rtにおいて1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-オキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (CAS番号761446-44-0; 0.197 g, 0.947ミリモル) を加え、次いでNaHCO₃ (0.213 g, 2.535ミリモル) を加えた。反応混合物を10 min脱気した後、PdCl₂(dppf) (0.040 g, 0.054ミリモル) を加えた。反応混合物を110 °Cで8 h加熱した。生じた反応混合物をrtに冷まし、水 (100 mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (100%EtOAc) により精製し、tert-ブチル=3-(5-(4-ブロモフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.100 g, 0.253ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C , 2.316 min, MS: ES+ 396.50。

20

30

【 0 4 2 6 】

工程 b, c . 実施例14の工程 d, e に記載したのと同様な手順を使って前記中間体から標記化合物を合成した。LCMS: 方法 A , 3.842 min。MS: ES+ 320.97; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.35 (s, 1 H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.03 (s, 1 H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.75 - 3.84 (m, 2 H), 3.59 - 3.64 (m, 1 H), 3.52 - 3.57 (m, 2 H), 2.33 - 2.37 (m, 1 H), 2.17 - 2.22 (m, 1 H) .

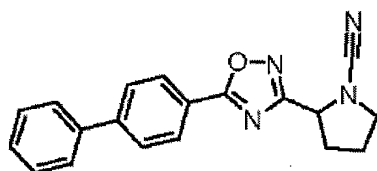
【 0 4 2 7 】

実施例67 2-(5-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【 0 4 2 8 】

【 化 4 4 】

40



【 0 4 2 9 】

50

実施例66に記載したのと同様な手順を使って標記化合物を合成した。LCMS: 方法 A, 4.01 6 min, MS: ES+ 350.97; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.30 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.69 - 7.71 (m, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 3.75 - 3.84 (m, 2 H), 3.62 - 3.65 (m, 1 H), 3.52 - 3.57 (m, 2 H), 2.33 - 2.38 (m, 1 H), 2.18 - 2.22 (m, 1 H).

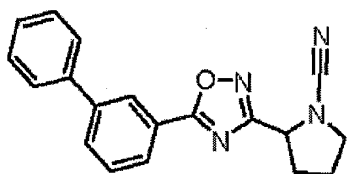
【0430】

実施例68 2-(5-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【0431】

【化45】

10



【0432】

実施例66に記載したのと同様な手順を使って標記化合物を合成した。LCMS: 方法 A, 4.01 6 min, MS: ES+ 350.97; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.30 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.69 - 7.71 (m, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 3.75 - 3.84 (m, 2 H), 3.62 - 3.65 (m, 1 H), 3.52 - 3.57 (m, 2 H), 2.33 - 2.38 (m, 1 H), 2.18 - 2.22 (m, 1 H).

20

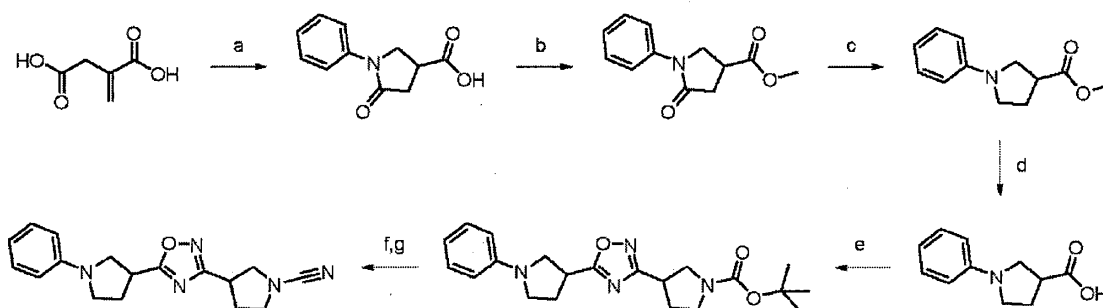
【0433】

実施例69 3-(5-(1-フェニルピロリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【0434】

【化46】

30



40

【0435】

工程a. 水 (9 mL) 中の2-メチレンコハク酸 (CAS番号 97-65-4; 5 g, 38.45ミリモル) の混合物に、rtにおいてアニリン (3 g, 31.9ミリモル) を加えた。反応混合物を115 °で30 h加熱した。生じた混合物をrtに冷まし、6 M NaOH溶液 (10 mL) 中に注いだ。得られた混合物をrtにて15 min攪拌し、生成した固体沈殿物を減圧濾過により収集し、ろ液を6 M HClで酸性にした。生成した固体沈殿物をろ過し、真空乾燥し、5-オキソ-1-フェニルピロリジン-3-カルボン酸 (6.5 g, 31.7ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、1.701 min, MS: ES+ 206.18; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 12.79 (s, 1H), 7.63-7.66 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 2 H), 7.12-7.16 (t, 1H), 4.03-4.08 (m, 1H), 3.94-3.98 (m, 1H), 3.32-

50

3.39 (m, 1H), 2.76-2.83 (m, 1H), 2.66-2.77 (m, 1H).

【0436】

工程 b . MeOH (20 mL) 中の5-オキソ-1-フェニルピロリジン-3-カルボン酸 (3 g, 14.629 ミリモル) の溶液に、塩化チオニル (1.51 mL, 21.94 ミリモル) を0 で添加した。反応混合物を rt で 1.5 h 攪拌した。生じた反応混合物を減圧濃縮して5-オキソ-1-フェニルピロリジン-3-カルボン酸メチル (2.5 g, 11.41 ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C, 1.907 min; MS: ES+ 221.24。この物質を精製せずに次の工程に使用した。

【0437】

工程 c . THF (4 mL) 中の5-オキソ-1-フェニルピロリジン-3-カルボン酸メチル (1 g, 4.566 ミリモル) の溶液に、rt において THF (18 mL) 中の9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン (0.5 M) 溶液を添加した。反応混合物を rt で 16 h 攪拌した。生じた反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (50~70% EtOAc / ヘキサン) により精製し、1-フェニルピロリジン-3-カルボン酸メチル (0.3 g, 1.462 ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C, 2.441 min, MS: ES+ 207.13。

【0438】

工程 d . THF (3 mL) 中の1-フェニルピロリジン-3-カルボン酸メチル (0.3 g, 1.462 ミリモル) の溶液に、rt において水 (3 mL) 中の LiOH·H₂O (0.307 g, 7.31 ミリモル) の溶液を加えた。反応混合物を rt にて 16 h 攪拌した。この反応混合物を減圧濃縮し、1 M HCl 溶液で pH 3 になるまで酸性にした。この混合物を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣は1-フェニルピロリジン-3-カルボン酸 (0.2 g, 1.046 ミリモル) を与えた。この生成物を更に精製せずにそのまま次の工程に使用した。

【0439】

工程 e . DMF (3 mL) 中の1-フェニルピロリジン-3-カルボン酸 (0.2 g, 1.04 ミリモル) の溶液に rt にて CDI (0.186 g, 1.15 ミリモル) を加えた。反応混合物を rt にて 30 min 攪拌した。その反応混合物に tert-ブチル=3-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)ピロリジン-1-カルボキシレート (実施例60、工程 a ; 0.6 g, 2.61 ミリモル) と CDI (0.186 g, 1.15 ミリモル) を添加した。反応混合物を 120 で 45 min 加熱した。その反応混合物を rt に冷まし、冷水 (150 mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (15% EtOAc / ヘキサン) により精製し、tert-ブチル=3-(5-(1-フェニルピロリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.1 g, 0.260 ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C, 2.808 min, MS: ES+ 385.60。

【0440】

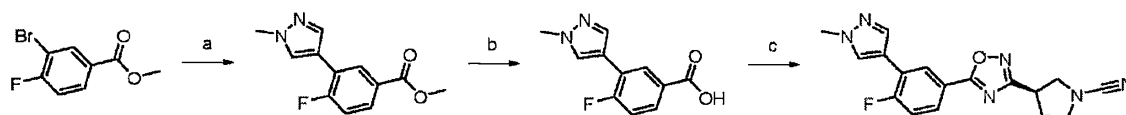
工程 f, g . 実施例14の工 d, e に記載したのと同様な手順を使って前記中間体から標記化合物を合成した。LCMS: 方法 B, 4.450 min, MS: ES+ 310.51; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.19 (t, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.62 - 6.69 (m, 3 H), 3.91 - 3.94 (m, 1 H), 3.70 - 3.83 (m, 2 H), 3.56 - 3.69 (m, 5 H), 3.41 - 3.54 (m, 2 H), 2.51 - 2.60 (m, 1 H), 2.48 - 2.33 (m, 2 H), 2.24 - 2.30 (m, 1 H)。

【0441】

実施例70 (R)-3-(5-(4-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【0442】

【化47】



10

20

30

40

50

【 0 4 4 3 】

工程 a . DMF:水 (7:3, 10 mL) 中の3-ブromo-4-フルオロ安息香酸メチル (CAS番号82702-31-6; 0.5 g, 2.14ミリモル) と1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (CAS番号 761446-44-0; 0.639 g, 3.22ミリモル) の溶液に、rtにおいてNa₂CO₃ (0.682 g, 6.43ミリモル) を添加した。生じた反応混合物を15 min 脱気した後、Pd(dppf)Cl₂ (0.078 g, 0.107ミリモル) を添加した。その反応混合物をマイクロ波中で120 °Cに1 h加熱した。生じた反応混合物をrtに冷まし、水 (100 mL) に注いだ。得られた混合物をEtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相をカラムクロマトグラフィー (3.5% MeOH / DCM) を使って精製して、4-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸メチル (0.3 g, 1.28ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.092 min, MS: ES+ 235.35。

10

【 0 4 4 4 】

工程 b . THF (5 mL) 中の4-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸メチル (0.6 g, 2.564ミリモル) の溶液に、rtにおいて水 (5 mL) に溶かしたLiOH·H₂O (0.753 g, 17.95ミリモル) の溶液を添加した。反応混合物をrtで16 h攪拌した。生じた反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を水 (50 mL) で希釈した。その混合物を1 M HCl溶液でpH 3にまで酸性化した。生成した固体沈殿物をろ過により収集し、真空乾燥して4-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸 (0.3 g, 1.36ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、1.819 min, MS: ES+ 221.29。この生成物を精製せずに次の工程に使用した。

工程 c ~ e . 実施例60の工程 b ~ d に記載したのと同様な手順を使って前記中間体から標記化合物を合成した。LCMS: 方法 B, 4.450 min, MS: ES+ 310.51; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.46 (dd, J = 2.4, 7.2 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.02 - 8.06 (m, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.85 - 3.88 (m, 1 H), 3.76 - 3.81 (m, 2 H), 3.62 - 3.68 (m, 2 H), 2.42 - 2.46 (m, 1 H), 2.36 - 2.39 (m, 1 H)。

20

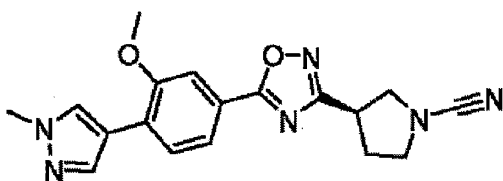
【 0 4 4 5 】

実施例71 (R)-3-(5-(3-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【 0 4 4 6 】

【 化 4 8 】

30



【 0 4 4 7 】

実施例70に記載のものと同様な手順により、4-ブromo-3-メトキシ安息香酸メチル (CAS番号17100-63-9) を使って標記化合物を合成した。LCMS: 方法 A, 4.016 min, MS: ES+ 350.97; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.30 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.87 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.69 - 7.71 (m, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 3.75 - 3.84 (m, 2 H), 3.62 - 3.65 (m, 1 H), 3.52 - 3.57 (m, 2 H), 2.33 - 2.38 (m, 1 H), 2.18 - 2.22 (m, 1 H)。

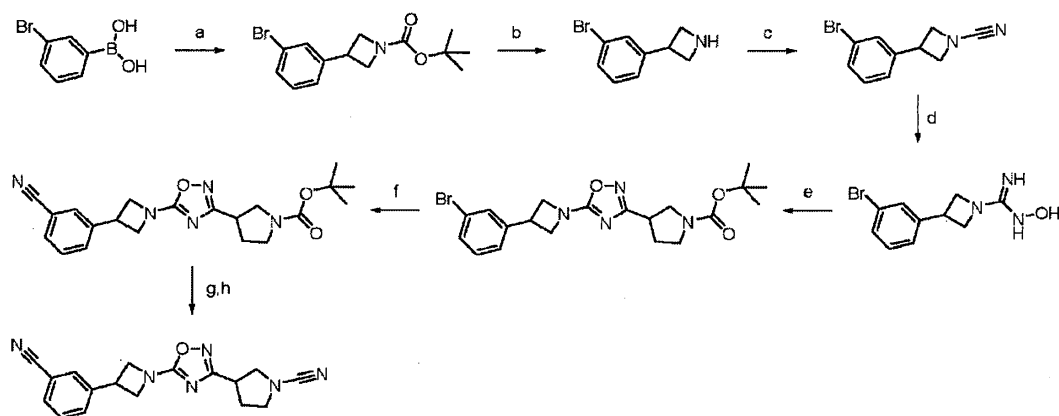
40

【 0 4 4 8 】

実施例197 3-(3-(3-(3-シアノフェニル)アゼチジン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【 0 4 4 9 】

【化 4 9】



10

【 0 4 5 0 】

工程 a . IPA (20 mL) 中の (3 - ブロモフェニル) ボロン酸 (2.830 g , 14.13ミリモル) の溶液に、rtにて NiI_2 (0.132 g , 0.423ミリモル) と trans-2-アミノシクロヘキサノールHCl (0.064 g , 0.423ミリモル) を添加した。その反応混合物にrtにてNaHMDS溶液 (THF中1 M) (14 mL , 14ミリモル) を滴下添加した。その反応混合物を30 min脱気した後、tert-ブチル-3-ヨードアゼチジン-1-カルボキシレート (CAS番号 254454-54-1; 2.00 g , 7.06ミリモル) を加えた。反応混合物を90 ° で2 h加熱した。生成した混合物を減圧濃縮し、水 (100 mL) で希釈した。その混合物をEtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧蒸発させた。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (5% EtOAc / ヘキサン) により精製して、tert-ブチル=3-(3-ブロモフェニル)アゼチジン-1-カルボキシレート (1.780 g , 5.705ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.455 min; MS: ES+ 312.00, 314.00。

20

【 0 4 5 1 】

工程 b . DCM (50 mL) 中のtert-ブチル=3-(3-ブロモフェニル)アゼチジン-1-カルボキシレート (1.70 g , 5.45ミリモル) の溶液に、0 ° にてTFA (8.5 mL) を加えた。反応混合物をrtで2 h攪拌した。生じた混合物を減圧濃縮し、DCMと共沸蒸留させた (3 × 100 mL) 。残渣をn-ペンタン (2 × 10 mL) で粉碎し、高真空乾燥して3-(3-ブロモフェニル)アゼチジンTFA塩 (2.55 g) を得た。この生成物を更に精製せずにそのまま次の工程に使用した。LCMS: 方法 C、1.394 min, MS: ES+ 212.20, 214.20。

30

【 0 4 5 2 】

工程 c . THF (25 mL) 中の3-(3-ブロモフェニル)アゼチジンTFA塩 (2.50 g , 7.67ミリモル) の溶液に K_2CO_3 (3.170 g , 27.3ミリモル) を加えた。反応混合物をrtにて10 min攪拌し、0 ° に冷却し、臭化シアン (0.812 g , 7.67ミリモル) で処理した。その反応混合物をrtで1 h攪拌した。その混合物を水 (100 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (80% EtOAc / ヘキサン) により精製して、3-(3-ブロモフェニル)アゼチジン-1-カルボニトリル (1.050 g , 4.43ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.072 min, MS: ES+ 237.10, 239.10。

40

【 0 4 5 3 】

工程 d . EtOH (8 mL) 中の3-(3-ブロモフェニル)アゼチジン-1-カルボニトリル (1.00 g , 4.22ミリモル) の溶液に、rtにおいて NaHCO_3 (1.41 g , 16.9ミリモル) と $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (0.586 g , 8.43ミリモル) を加えた。その反応混合物を80 ° で2 h加熱した。生じた反応混合物をrtに冷まし、セライトを通してろ過し、EtOH (5 mL) で洗浄した。合わせたろ液を減圧蒸発させて3-(3-ブロモフェニル)-N'-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシイミダミド (1.00 g , 3.70ミリモル) を得た。この物質を更に精製せずに次の工程に使用した。LC

50

MS: 方法 C、1.520 min, MS: ES+ 270.30, 272.30。

【0454】

工程 e . マイクロ波管中において rt にて DMF (8 mL) 中の 1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-カルボン酸 (0.665 g, 3.09 ミリモル) の溶液に CDI (1.002 g, 6.182 ミリモル) を加えた。反応混合物を rt で 30 min 攪拌した後、3-(3-ブロモフェニル)-N'-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシイミダミド (1.000 g, 3.703 ミリモル) を加えた。反応混合物をマイクロ波照射下で 120 にて 30 min 加熱した。生じた混合物を rt に冷まし、水 (100 mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (15% EtOAc / ヘキサン) により精製して、tert-ブチル=3-(3-(3-(3-ブロモフェニル)アゼチジン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.490 g, 1.090 ミリモル) を得た。LCMS: 方法 A, 5.146 min, MS: ES+ 449.0, 451.0。

10

【0455】

工程 f . NMP (3 mL) 中の tert-ブチル=3-(3-(3-(3-ブロモフェニル)アゼチジン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.480 g, 1.07 ミリモル) の溶液に、マイクロ波管中 rt において亜鉛粉末 (0.035 g, 0.534 ミリモル)、Zn(CN)₂ (0.313 g, 2.67 ミリモル) および tri-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボラート (0.062 g, 0.213 ミリモル) を添加した。反応混合物を 20 min 脱気した後、Pd₂(dba)₃ (0.195 g, 0.213 ミリモル) を添加した。マイクロ波照射下で反応混合物を 155 で 1 h 加熱した。得られた混合物を rt に冷却し、氷水 (60 mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧蒸発させた。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (80% EtOAc / ヘキサン) により精製し、tert-ブチル=3-(3-(3-(3-シアノフェニル)アゼチジン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.118 g, 0.298 ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.167 min, MS: ES+ 396.50。

20

【0456】

工程 g, h . 実施例 14 の工程 d, e に記載したのと同様な手順を使って前記中間体から標記化合物を合成した。LCMS: 方法 B、3.689 min, MS: ES+ 321.38; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.92 (s, 1 H), 7.74 - 7.78 (m, 2 H), 7.58 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 4.35 - 4.39 (m, 2 H), 4.05 - 4.14 (m, 1 H), 4.00 - 4.03 (m, 2 H), 3.75 - 3.80 (m, 2 H), 3.59 - 3.62 (m, 1 H), 3.47 - 3.51 (m, 2 H), 2.30 - 2.35 (m, 1 H), 2.12 - 2.18 (m, 1 H)。

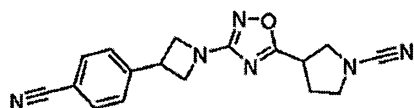
30

【0457】

実施例 198 3-(3-(3-(4-シアノフェニル)アゼチジン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【0458】

【化 50】



40

【0459】

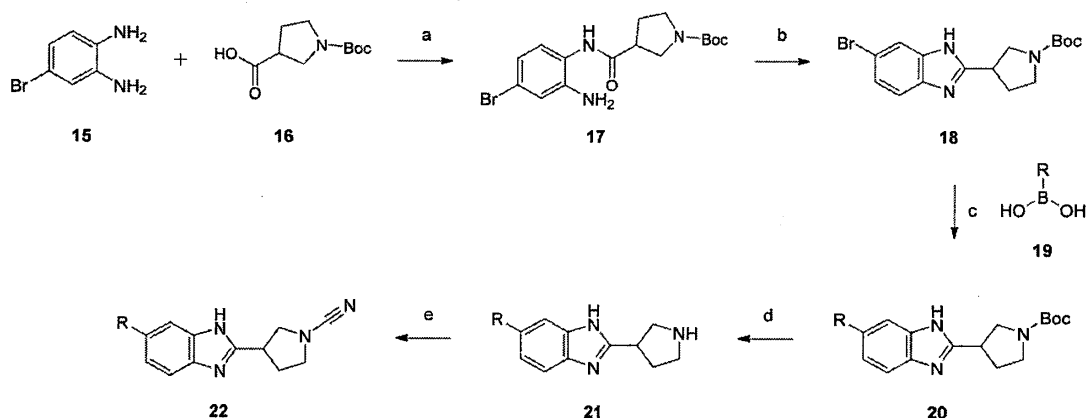
実施例 198 に記載したのと同様な手順を使って標記化合物を合成した。LCMS: 方法 B、3.581 min, MS: ES+ 321.28; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.85 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.62 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 4.38 - 4.42 (m, 2 H), 4.13 - 4.16 (m, 1 H), 3.97 - 4.01 (m, 2 H), 3.76 - 3.78 (m, 2 H), 3.56 - 3.61 (m, 1 H), 3.47 - 3.50 (m, 2 H), 2.29 - 2.33 (m, 1 H), 2.11 - 2.16 (m, 1 H)。

50

【 0 4 6 0 】

【 化 5 1 】

スキーム 4



【 0 4 6 1 】

試薬と条件： a) EDCI, DCM, rt, 16 h; b) 酢酸, 60 °C, 16 h; c) Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, 1,4-ジオキサン, 水, 100 °C, 16 h; d) HCl/EtOAc, rt, 2h; e) 臭化シアン, NaHCO₃, EtOH, rt, 16 h。

【 0 4 6 2 】

工程 a . DCM (240 mL) 中の4-ブロモベンゼン-1,2-ジアミン (10.00 g, 53.46ミリモル) の溶液にEDCI (11.27 g, 58.8ミリモル) を添加した。この混合物をrtにて16 h攪拌した。反応混合物をDCM (100 mL) と水 (200 mL) の間に分配させた。有機相を分離し、ブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して残渣を得た。この残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標) ; 220 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、60 mL/minでの35 ~ 65% EtOAc / PEグラジエントの溶液) により精製して、褐色固体としてtert-ブチル=3-((2-アミノ-4-ブロモフェニル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート (9.10 g, 16.34ミリモル, 収率30.57%, 純度69%) を得た。MS: ES+ 385.2。

【 0 4 6 3 】

工程 b . tert-ブチル=3-((2-アミノ-4-ブロモフェニル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート (9.10 g, 23.68ミリモル) を酢酸 (15 mL) に溶かした。この混合物を60 °Cで16 h攪拌した。LCMSは出発材料が完全に消費されたことを示した。この混合物を減圧濃縮して残渣を得た。その残渣を調製用HPLCにより精製してtert-ブチル=3-(6-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (1.60 g, 4.32ミリモル, 収率18.26%, 純度99%) を白色固体として得た。MS: ES+ 367.2。

【 0 4 6 4 】

工程 c . 1,4-ジオキサン (1 mL) と水 (0.2 mL) に溶かしたtert-ブチル=3-(6-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.2ミリモル)、化合物19 (0.2ミリモル) およびK₂CO₃ (0.6ミリモル) の溶液に、窒素下rtにおいてPd(PPh₃)₄ (0.2当量) を添加した。反応混合物を100 °Cで16 h攪拌した。その混合物を減圧濃縮した。得られた残渣を調製用TLC (50% EtOAc / PE) により精製して、化合物20を得た。

【 0 4 6 5 】

工程 d . EtOAc (1 mL) 中の化合物20の溶液にHCl/EtOAc (4 M, 1 mL) を加えた。反応混合物をrtにて2 h攪拌した。生じた混合物を減圧濃縮した。残渣の化合物21を更に精製せずにそのまま次の工程に使用した。

【 0 4 6 6 】

工程 e . EtOH (2 mL) 中の化合物21の溶液に臭化シアン (0.2ミリモル) とNaHCO₃ (0.6ミ

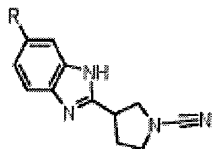
リモル)を添加した。反応混合物をrtで16 h攪拌した。生じた混合物を減圧濃縮した。粗生成物を調製用逆相HPLC (A : 0.078 %CH₃COONH₄/水 ; B : MeCN) により精製して化合物22を得た。

【 0 4 6 7 】

スキーム 4 に例示されるような方法を使って第 5 表に記載の化合物を合成した :

【 0 4 6 8 】


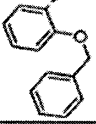
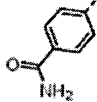
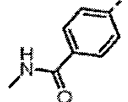
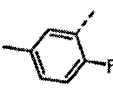
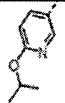

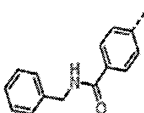
【 化 5 2 】



【 0 4 6 9 】

【表 10】

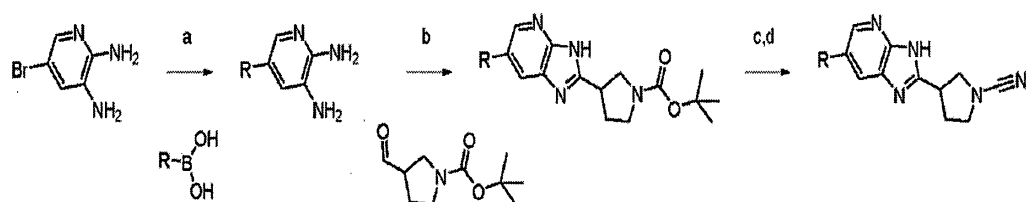
第5表

| 実施例 | R1 | 名称 | LCMS方法 | LCMS RT(min) | MS (ES+) |
|-----|---|---|--------|--------------|----------|
| 72 |  | 3-(6-(3-シアノフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | 2.61 | J | 314 |
| 73 |  | 3-(6-(2-ベンジルオキシ)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | 2.22 | K | 395 |
| 74 |  | 4-(2-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ベンズアミド | 1.83 | H | 332 |
| 75 |  | 4-(2-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-メチルベンズアミド | 1.92 | H | 346 |
| 76 |  | 3-(6-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | 2.18 | K | 321 |
| 77 |  | 3-(6-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | 2.38 | J | 348 |
| 78 |  | 3-(6-(1-イソブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | 2.41 | H | 335 |
| 79 |  | N-ベンジル-4-(2-(1-シアノピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ベンズアミド | 2.09 | H | 422 |

【0470】

【化53】

スキーム 5



【0471】

試薬と条件：a) NaHCO_3 、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 、1,4-ジオキサン、水、80℃、16 h；b) メタ重

10

20

30

40

50

亜硫酸ナトリウム、DMF、120℃、4 h；c) TFA / DCM、rt、1 h；d) 臭化シアン、K₂CO₃、THF、rt、1h。

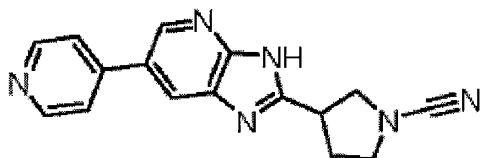
【0472】

実施例80 3-(6-(ピリジン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

(スキーム5に従って調製)

【0473】

【化54】



【0474】

工程a. 1,4-ジオキサン：水(3:1; 8 mL)中の2,3-ジアミノ-5-ブロモピリジン(CAS番号 38875-53-5; 0.5 g, 2.66ミリモル)の攪拌溶液に、rtにてNa₂CO₃(0.56 g, 5.32ミリモル)を添加した。反応混合物を15 min脱気した後、ピリジン-4-ボロン酸(CAS番号 169 2-15-5; 0.39 g, 3.19ミリモル)とPd(PPh₃)₄(0.15 g, 0.133ミリモル)を加えた。反応混合物を80℃で16 h加熱した。生じた混合物をrtに冷却し、水(300 mL)に注ぎ、EtOAc(2×200 mL)で抽出した。合わせた有機相を分離し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(10% MeOH / DCM)により精製し、[3,4'-ビピリジン]-5,6-ジアミン(0.525 g, 定量的)を得た。LCMS: 方法A, 2.292 min, MS: ES+ 187.10; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.50 (dd, J=2.0 Hz, 4.8 Hz, 2 H), 7.80 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J=1.6 Hz, 4.8 Hz, 2 H), 7.10 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 5.88 (br s, 2 H), 4.93 (br s, 2 H)。

【0475】

工程b. DMF(5 mL)中の[3,4'-ビピリジン]-5,6-ジアミン(0.25 g, 1.344ミリモル)と1-BOC-ピロリジン-3-カルボキシアルデヒド(0.27 g, 1.344ミリモル)の攪拌溶液に、rtにてメタ重亜硫酸ナトリウム(0.255 g, 1.344ミリモル)を加えた。反応混合物を120℃で4 h加熱した。生じた反応混合物をrtに冷まし、水(300 mL)に注ぎ、EtOAc(2×150 mL)で抽出した。合わせた有機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、tert-ブチル=3-(6-(ピリジン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(0.45 g, 1.232ミリモル)を得た。この生成物をさらに精製せずにそのまま次の工程に使用した。LCMS: 方法C、1.568 min、MS: ES+ 366.14。

【0476】

工程c, d. 実施例14の工程d, eに記載のものと同様な手順を使って、前記中間体から標記化合物を調製した。粗生成物を調製用HPLC[YMC ActusTriart C18 250×20 mm, 5μm, 移動相:(A) 0.1%ギ酸/水および(B) 100%MeCN、流速17.0 mL/min]により精製して、標記化合物: 3-(6-(ピリジン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル(0.024 g, 0.083ミリモル)を得た。LCMS: 方法B, 2.079 min; MS: ES+ 291.24; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.76 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.65 (d, J=6.0 Hz, 2 H), 8.47 (br s, 1 H), 8.38 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.82 (dd, J=1.6 Hz, 4.8 Hz, 2 H), 3.79 - 3.87 (m, 3 H), 3.51 - 3.56 (m, 2 H), 2.35 - 2.41 (m, 1 H), 2.27 - 2.35 (m, 1 H)。

【0477】

得られたラセミ体を、調製用キラルHPLC: CHIRALPAK AD-H 250×20.0 mm, 5μm, 移動相:(A) 100%ヘキサン;(B) IPA:MeCN (50:50); 流速は15.0 mL/min、によるエナンチオ

10

20

30

40

50

マー分離にかけ、次のエナンチオマーを得た（絶対立体化学は決定しなかった）：

【 0 4 7 8 】

実施例81 3-(6-(ピリジン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 1

LCMS: 方法 B, 2.198 min, MS: ES+ 291.28; キラルSFC: CHIRALPAK IA 250×4.6 mm, 5 μm, 移動相: (A) 液体二酸化炭素; (B) MeOH、カラム流速は3.0 mL/minでありABPRは130 barであり、20 minにわたる40% Bの定組成グラジエント、RT 9.55 min; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.75 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.65 (dd, J=2.0 Hz, 4.8 Hz, 2 H), 8.36 (s, 1 H), 7.82 (dd, J=1.6 Hz, 4.4 Hz, 2 H), 3.79 - 3.85 (m, 3 H), 3.53 - 3.58 (m, 2 H), 2.29 - 2.41 (m, 2 H).

10

【 0 4 7 9 】

実施例82 3-(6-(ピリジン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 2

LCMS: 方法 B, 2.210 min, MS: ES+ 291.28; キラルSFC: CHIRALPAK IA 250×4.6 mm, 5 μm, 移動相: (A) 液体二酸化炭素; (B) MeOH、カラム流速は3.0 mL/minでありABPRは130 barであり、20 minにわたる40% Bの定組成グラジエント、RT 17.25 min; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.75 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 8.65 (dd, J=1.6 Hz, 4.4 Hz, 2 H), 8.36 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.82 (dd, J=1.6 Hz, 4.4 Hz, 2 H), 3.76 - 3.87 (m, 3 H), 3.48 - 3.60 (m, 2 H), 2.27 - 2.43 (m, 2 H).

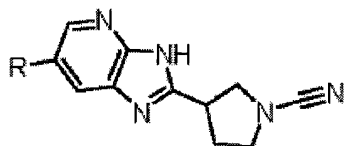
20

【 0 4 8 0 】

実施例80のスキーム 5 に例示される一般法を使って、第 6 表に記載の化合物を合成した。

【 0 4 8 1 】

【 化 5 5 】










30

【 0 4 8 2 】

【表 11】

第6表

| 実施例 | R | 名称 | LCMS 方法 | LCMS RT (min) | MS (ES+) | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm |
|-----|--|---|------------|------------------|-------------|--|
| 83 |  | 3-(6-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | A | 3.32 | 290.1 | 12.83 - 13.11 (m, 1H), 8.58 - 8.63 (m, 1H), 8.01 - 8.25 (s, 1H), 7.74 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.48 - 7.52 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.38 - 7.41 (m, 1H), 3.75 - 3.97 (m, 3H), 3.48 - 3.66 (m, 2H), 2.36 - 2.44 (m, 2H). |
| 84 |  | 3-(6-(4-シアノフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | B | 3.37 | 315.2 | 12.89 - 13.21 (m, 1H), 8.67 - 8.75 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.94 - 8.00 (m, 4H), 3.77 - 3.84 (m, 3H), 3.50 - 3.59 (m, 2H), 2.26 - 2.47 (m, 2H). |
| 85 |  | 3-(6-(3-シアノフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | A | 3.039 | 314.91 | 13.18 - 13.25 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.27 - 8.34 (m, 2H), 8.12 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.76 (m, 1H), 3.80 - 3.93 (m, 3H), 3.54 - 3.56 (m, 2H), 2.29 - 2.37 (m, 2H). |
| 86 |  | 3-(6-(4-メトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | A | 2.737 | 321.03 | 12.83 - 13.15 (m, 1H), 8.54 - 8.58 (m, 2H), 8.19 (d, J=2 Hz, 1H), 8.08 - 8.11 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.76 - 3.84 (m, 3H), 3.54 - 3.59 (m, 2H), 2.26 - 2.40 (m, 2H). |
| 87 |  | 3-(6-(1H-インダゾール-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | A | 2.605 | 330.02 | 13.14 (s, 1H), 12.74 - 13.06 (m, 1H), 8.59 - 8.68 (m, 1H), 8.08 - 8.25 (m, 3H), 7.71 - 7.73 (m, 1H), 7.64 - 7.67 (m, 1H), 3.76 - 3.86 (m, 3H), 3.50 - 3.62 (m, 2H), 2.27 - 2.44 (m, 2H). |
| 88 |  | 3-(6-(1H-ピラゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | A | 2.222 | 280.00 | 8.86 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 3.95 - 4.01 (m, 1H), 3.87 - 3.91 (m, 1H), 3.76 - 3.79 (m, 1H), 3.49 - 3.64 (m, 2H), 2.43 - 2.48 (m, 1H), 2.28 - 2.35 (m, 1H). |
| 89 |  | 3-(2-(シアノベンゾイル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-メチルベンズアミド | B | 2.602 | 347.26 | 13.15 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (br s, 1H), 7.90 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.80 - 3.89 (m, 3H), 3.53 - 3.62 (m, 2H), 2.83 (d, J=4.4 Hz, 3H), 2.37 - 2.40 (m, 1H), 2.27 - 2.32 (m, 1H). |

【0483】

ラセミ体の実施例84化合物を、調製用キラルHPLCによるエナンチオマー分離にかけて次のエナンチオマーを得た（絶対立体化学は決定しなかった）：

【0484】

実施例90 3-(6-(4-シアノフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー1

LCMS：方法B、3.291 min, MS：ES- 313.25；キラルSFC：CHIRALPAK IC 250×4.6 mm, 5 μ

m, 移動相：(A)液体二酸化炭素；(B) MeOH；カラム流速は3.0 mL/minでABPRは130 barであり、10 min間にわたる45% Bの定組成グラジエント、RT 5.07 min；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 12.83 - 13.15 (m, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.33 (br s, 1 H), 7.94 - 8.00 (m, 4 H), 3.74 - 3.87 (m, 3 H), 3.50 - 3.57 (m, 2 H), 2.24 - 2.49 (m, 2 H).

【0485】

実施例91 3-(6-(4-シアノフェニル)-3H-イミダゾ([4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル：エナンチオマー 2

LCMS：方法 B、3.294 min, MS：ES- 313.25；キラルSFC：CHIRALPAK IC 250×4.6 mm, 5 μm, 移動相：(A)液体二酸化炭素；(B) MeOH；カラム流速は3.0 mL/minでABPRは130 barであり、10 minにわたる45% Bの定組成グラジエント、RT 5.91 min；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 12.83 - 13.15 (m, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.33 (br s, 1 H), 7.94 - 8.00 (m, 4 H), 3.74 - 3.87 (m, 3 H), 3.50 - 3.57 (m, 2 H), 2.24 - 2.49 (m, 2 H).

【0486】

ラセミ体の実施例89化合物を、調製用キラルHPLCによるエナンチオマー分離にかけて次のエナンチオマーを得た（絶対立体化学は決定しなかった）：

【0487】

実施例92 3-(2-(1-シアノピロリジン-3-イル)-3H-イミダゾ([4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-メチルベンズアミド：エナンチオマー 1

LCMS：方法 B、2.623 min, MS：ES+ 347.22；キラルSFC：CHIRALPAK IC 250×4.6 mm, 5 μm, 移動相：(A)液体二酸化炭素；(B) MeOH；カラム流速は3.0 mL/minでABPRは130 barであり、3 minにわたる20% Bの定組成グラジエントに続いて7 minにわたる20%～50% Bのグラジエント、次いで5 minにわたる50% Bの定組成グラジエント、RT 11.12 min；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 12.83 - 13.15 (m, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.59 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 8.27 (br s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.90 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 7.58 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 4.45 - 4.48 (m, 1 H), 3.79 - 3.85 (m, 2 H), 3.51 - 3.58 (m, 2 H), 2.83 (d, J=4.8 Hz, 3 H), 2.36 - 2.41 (m, 1 H), 2.29 - 2.34 (m, 1 H).

【0488】

実施例93 3-(2-(1-シアノピロリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-N-メチルベンズアミド：エナンチオマー 2

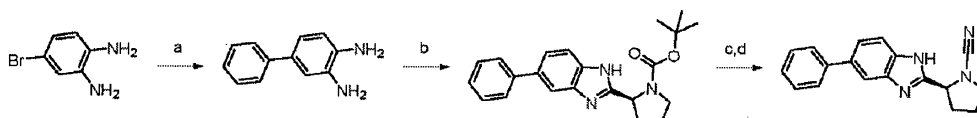
LCMS：方法 B、2.621 min, MS：ES+ 347.22；キラルSFC：CHIRALPAK IC 250×4.6 mm, 5 μm, 移動相：(A)液体二酸化炭素；(B) MeOH；カラム流速は3.0 mL/minでABPRは130 barであり、3 min間にわたる20% Bの定組成グラジエントに続いて7 min間の20%～50% Bのグラジエント、次いで5 min間の50% Bの定組成グラジエント、RT 11.59 min；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 12.83 - 13.15 (m, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.59 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 8.27 (br s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.90 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 7.58 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 4.45 - 4.48 (m, 1 H), 3.79 - 3.85 (m, 2 H), 3.51 - 3.58 (m, 2 H), 2.83 (d, J=4.8 Hz, 3 H), 2.36 - 2.41 (m, 1 H), 2.29 - 2.34 (m, 1 H).

【0489】

実施例94 (S)-2-(6-フェニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【0490】

【化56】



10

20

30

40

50

【 0 4 9 1 】

工程 a . 1,4-ジオキサン：水（8:2）（20 mL）中の4-ブロモベンゼン-1,2-ジアミン（CAS番号 1575-37-7; 0.60 g, 3.21ミリモル）、フェニルボロン酸（0.47 g, 3.85ミリモル）および K_2CO_3 （0.89 g, 6.42ミリモル）の混合物をrtにて30 min脱気した後、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン - 二塩化パラジウム(II)DCM錯体（0.26 g, 0.320ミリモル）を添加した。反応混合物を120 °Cで2 h加熱した。その反応混合物をrtに冷まし、水（20 mL）に注いだ。その混合物をEtOAc（6 × 10 mL）で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（10%EtOAc / ヘキサン）により精製し、[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン（0.22 g, 1.195ミリモル）を得た。LCMS: 方法 C、1.671 min, MS: ES+ 185.05。

10

【 0 4 9 2 】

工程 b . DMF（3 mL）中の[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン（0.22 g, 1.195ミリモル）の溶液に、rtにてtert-ブチル=(S)-2-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレート（CAS番号 9610-41-9; 0.24 g, 1.195ミリモル）とメタ重亜硫酸ナトリウム（0.23 g, 1.195ミリモル）を添加した。反応混合物を120 °Cで2 h加熱した。その反応混合物をrtに冷ました。その混合物を水（20 mL）に注ぎ、EtOAc（3 × 10 mL）で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（1%MeOH / DCM）により精製し、tert-ブチル=(S)-2-(6-フェニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート（0.16 g, 0.441ミリモル）を得た。LCMS: 方法 C、1.989 min; MS: ES+ 364。

20

【 0 4 9 3 】

工程 c . DCM（3 mL）中のtert-ブチル=(S)-2-(6-フェニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート（0.14 g, 0.385ミリモル）の溶液に、rtにてTFA（0.50 mL）を加えた。反応混合物をrtにて1 h攪拌した。生じた反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣をDCM（3 × 5 mL）とともに共沸蒸留し、ジエチルエーテル（5 mL）で粉砕し、最後に真空乾燥して(S)-6-フェニル-2-(ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールTFA塩（0.14 g, 0.371ミリモル）を得た。LCMS: 方法 C、1.747 min、MS: ES+ 264.27。この物質をさらに精製せずにそのまま次の工程に使用した。

【 0 4 9 4 】

工程 d . THF（3 mL）中の(S)-6-フェニル-2-(ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールTFA塩（0.14 g, 0.371ミリモル）の溶液に、rtにて K_2CO_3 （0.10 g, 0.742ミリモル）を加えた。その反応混合物にrtにて臭化シアン（0.05 g, 0.445ミリモル）を添加した。反応混合物をrtにおいて30 min攪拌した。その反応混合物を水（20 mL）に注ぎ、EtOAc（3 × 10 mL）で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（0.5%MeOH / DCM）により精製して、標記化合物（0.040 g, 0.138ミリモル）を得た。LCMS: 方法 A、3.993 min; MS: ES+ 288.97; 1H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） ppm 12.69 -12.72 (m, 1H), 7.33 - 7.77 (m, 8H), 4.97 - 5.01 (m, 1H), 3.42 - 3.71 (m, 2H), 2.32 - 4.41 (m, 1H), 1.98 - 2.18 (m, 3H)。

30

【 0 4 9 5 】

NMRは妥当な(plausible)互変異性体のために二重線のピークを示した。

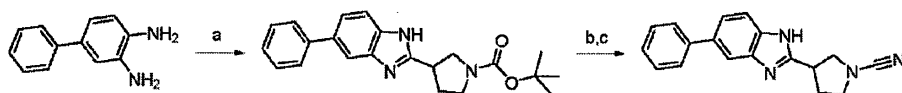
40

【 0 4 9 6 】

実施例95 3-(5-フェニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【 0 4 9 7 】

【化57】



【0498】

工程 a . THF (10 mL) 中の N-BOC-ピロリジン-3-カルボン酸 (CAS 番号 59378-75-5; 0.467 g, 2.17 ミリモル) と TEA (0.6 mL, 4.35 ミリモル) の攪拌溶液に、0 においてプロピルホスフィン酸無水物溶液 (EtOAc 中 50%) (1.6 mL, 2.61 ミリモル) を加えた。反応混合物を 0 で 30 min 攪拌した後、[1,1'-ビフェニル]-3,4-ジアミン (実施例 94、工程 a; 0.4 g, 2.17 ミリモル) を加えた。反応混合物を rt に温め、8 h 攪拌した。その反応混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、水 (3 × 50 mL) で洗浄した。有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (3 ~ 50 % MeOH / DCM) により精製し、tert-ブチル=3-((3-アミノ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.3 g, ミリモル) を得た。LCMS: 方法 B、4.178 min, MS: ES+ 382.28。

【0499】

工程 b . MeOH (5 mL) 中の tert-ブチル=3-((3-アミノ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.25 g, 0.656 ミリモル) と濃 HCl (0.1 mL) の混合物を 90 で 2 h 加熱した。生じた混合物を rt に冷まし、減圧濃縮して 5-フェニル-2-(ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.115 g, 0.437 ミリモル) を得た。この生成物をさらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS: 方法 D, 6.195 min, MS: ES+ 264.20。

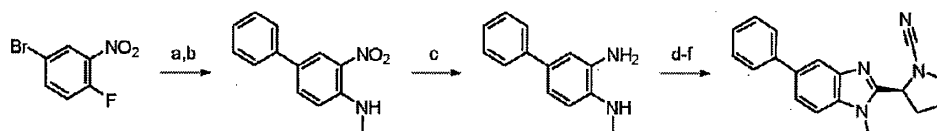
【0500】

工程 c . DMF (5 mL) 中の 5-フェニル-2-(ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.1 g, 0.38 ミリモル) の攪拌溶液に、0 にて K₂CO₃ (0.078 g, 0.5703 ミリモル) を加えた。反応混合物を 0 で 30 min 攪拌した。その反応混合物に 0 にて臭化シアン (0.044 g, 0.418 ミリモル) を添加した。反応混合物を rt で 2 h 攪拌した。その反応混合物を水 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた粗生成物を調製用 HPLC [移動相: (A) 0.1% ギ酸 / 水; (B) 0.1% ギ酸 / MeCN、カラム: YMC Actus C8 250 × 20 mm, 5 μm、流速 20 mL/min] により精製して、3-(5-フェニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリルギ酸塩 (0.009 g, 0.031 ミリモル) を得た。LCMS: 方法 D、6.407 min, MS: ES+ 289.20; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.65 (br s, 2 H), 8.41 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.68 (d, J=7.2 Hz, 2 H), 7.58 (d, H=7.6 Hz, 1 H), 7.46 (s, 3 H), 7.34 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 3.76 - 3.84 (m, 3 H), 3.41 - 3.60 (m, 2 H), 2.34 - 2.39 (m, 1 H), 2.25 - 2.30 (m, 1 H)。

【0501】

実施例 96 (S)-2-(1-メチル-5-フェニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【化58】



10

20

30

40

50

【0502】

工程 a . 4-ブロモ - 1-フルオロ - 2-ニトロベンゼン (CAS番号364-73-8; 1.5 g, 6.85ミリモル) とメチルアミン溶液 (THF中2 M) (9 mL) の混合物を rt で 1 h 攪拌した。生じた反応混合物を水 (200 mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、4-ブロモ-N-メチル-2-ニトロアニリン (1.54 g, 6.70ミリモル) を得た。この生成物をさらに精製せずにそのまま次の工程に使用した。LCMS: 方法 C、2.268 min。

【0503】

工程 b . 1,2-ジメトキシエタン (15 mL) 中の4-ブロモ - N-メチル-2-ニトロアニリン (1.50 g, 6.52ミリモル) の攪拌溶液に、rt にてフェニルボロン酸 (0.87 g, 7.18ミリモル) と Cs₂CO₃ (4.3 g, 13.05ミリモル) を添加した。反応混合物を 15 min 脱気した後、Pd(PPh₃)₄ (0.38 g, 0.33ミリモル) を加えた。反応混合物を 80 ° で 3 h 加熱した。生じた反応混合物を rt に冷まし、水 (200 mL) に注ぎ、EtOAc (200 mL) で抽出した。反応混合物をセライトベッドを通してろ過し、有機相を分離し、水性相を EtOAc (2 × 100 mL) で再抽出した。合わせた有機相をブライン (100 mL) で洗浄した。有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (10% EtOAc / ヘキサン) により精製して、N-メチル-3-ニトロ-[1,1' - ビフェニル]-4-アミン (1.0g、4.38ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.500 min, MS: ES+ 229.15。

【0504】

工程 c . MeOH (15 mL) 中の N-メチル-3-ニトロ-[1,1' - ビフェニル]-4-アミン (1.0 g, 4.38ミリモル) の攪拌溶液に、rt にて 10% 乾燥 Pd/C (0.1 g, 0.1 w/w) を添加した。反応混合物に rt において水素を 2 h パージした。得られた反応混合物をセライトハイフローを通して注意深くろ過し、MeOH (50 mL) で洗浄した。合わせたろ液を減圧濃縮して N4-メチル-[1,1' - ビフェニル]-3,4-ジアミン (0.79 g, 3.99ミリモル) を得た。この生成物を更に精製せずにそのまま次の工程に使用した。LCMS: 方法 C、1.872 min, MS: ES+ 199.13。

【0505】

工程 d . DMF (7.9 mL) 中の N4-メチル-[1,1' - ビフェニル]-3,4-ジアミン (0.79 g, 3.99ミリモル) の攪拌溶液に、rt にて (S)-BOC-ピロリジン-2-カルボキシアルデヒド (CAS番号 69610-41-9) (0.79 g, 3.99ミリモル) とメタ重亜硫酸ナトリウム (0.76 g, 3.99ミリモル) を加えた。反応混合物を 110 ° で 2 h 攪拌した。生じた反応混合物を rt に冷まし、氷水 (100 mL) に注いだ。固体沈殿物をろ過し、真空乾燥した。生じた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (35% EtOAc / ヘキサン) により精製して、tert-ブチル=(S)-2-(1-メチル-5-フェニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (1.2 g, 3.18ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.014 min, MS: ES+ 378.10。

【0506】

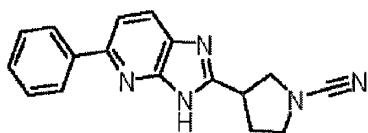
工程 e, f . 実施例14の工程 d, e に記載のものと同様な手順を使って前記中間体から標記化合物を合成した。LCMS: 方法 A、4.214 min、MS: ES+ 302.94; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.92 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.71 - 7.73 (m, 2 H), 7.65 - 7.67 (m, 1 H), 7.58 - 7.61 (m, 1 H), 7.45 - 7.49 (m, 2 H), 7.32 - 7.36 (m, 1 H), 5.30 - 5.33 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.64 - 3.70 (m, 1 H), 3.55 - 3.60 (m, 1 H), 2.33 - 2.40 (m, 1 H), 2.22 - 2.31 (m, 1 H), 2.10 - 2.18 (m, 1 H), 1.98 - 2.08 (m, 1 H)。

【0507】

実施例97 3-(5-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【0508】

【化 5 9】



【 0 5 0 9】

工程 a において6-ブロモピリジン-2,3-ジアミン (CAS番号129012-04-0) を使って、実施例80に記載したのと同様な手順により標記化合物を合成した。LCMS: 方法 B、3.184 min, MS: ES+ 289.90; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 12.83 - 13.15 (m, 1 H), 8.09 - 8.11 (m, 2 H), 8.03 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.48 - 7.52 (m, 2 H), 7.39 - 7.43 (m, 1 H), 3.76 - 3.84 (m, 3 H), 3.50 - 3.58 (m, 2 H), 2.28 - 2.41 (m, 2 H).

10

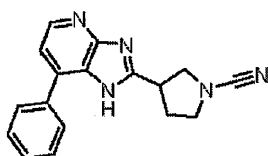
【 0 5 1 0】

実施例98 3-(7-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【 0 5 1 1】

【化 6 0】

20



【 0 5 1 2】

工程aにおいて4-ブロモピリジン-2,3-ジアミン (CAS番号1232431-75-2) を使って、実施例80に記載したのと同様な手順により標記化合物を合成した。LCMS: 方法 B、3.23 min, MS: ES- 288.16; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 12.83 - 13.15 (m, 1 H), 8.30 - 8.33 (m, 2 H), 7.47 - 7.61 (m, 5 H), 3.75 - 3.86 (m, 2 H), 3.50 - 3.61 (m, 3 H), 2.27 - 2.41 (m, 2 H).

30

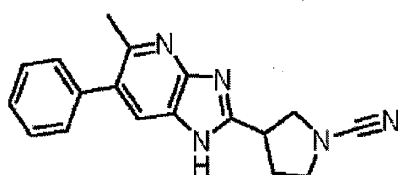
【 0 5 1 3】

実施例99 3-(5-メチル-6-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【 0 5 1 4】

【化 6 1】

40



【 0 5 1 5】

工程 a において5-ブロモ-6-メチルピリジン-2,3-ジアミン (CAS番号59352-90-8) を使って、実施例80に記載したのと同様な手順により標記化合物を合成した。LCMS: 方法 A、3.

50

510 min, MS: ES+ 304.01; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 12.60 - 12.90 (m, 1 H), 7.72 (br s, 1 H), 7.45 - 7.49 (m, 2 H), 7.38 - 7.41 (m, 3 H), 3.73 - 3.82 (m, 3 H), 3.51 - 3.56 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.24 - 2.38 (m, 2 H).

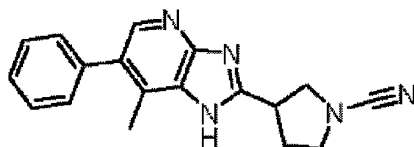
【0516】

実施例100 3-(7-メチル-6-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【0517】

【化62】

10



【0518】

工程 a において5-ブromo-4-メチルピリジン-2,3-ジアミン (CAS番号41230-93-7) を使って、実施例80に記載したのと同様な手順により標記化合物を合成した。LCMS: 方法 G、20 .301 min, MS: ES+ 304.01; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 12.68 - 12.99 (m, 1 H), 8.10 - 8.18 (m, 1 H), 7.47 - 7.51 (m, 2 H), 7.39 - 7.42 (m, 3 H), 3.78 - 3.87 (m, 3 H), 3.53 - 3.59 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.25 - 2.42 (m, 2 H).

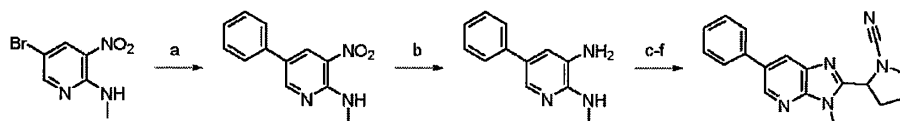
20

【0519】

実施例101 3-(3-メチル-6-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【0520】

【化63】



30

【0521】

工程 a . DMF : 水 (5:1 mL) 中の5-ブromo-N-メチル-3-ニトロピリジン-2-アミン (CAS番号70232-59-6; 0.5 g, 2.16ミリモル) の溶液に、rtにてフェニルボロン酸 (0.52 g, 4.32ミリモル) とNaHCO₃ (0.54 g, 6.49ミリモル) を加えた。反応混合物を15 min脱気した後、PdCl₂(dppf) (0.176 g, 0.216ミリモル) を加えた。反応混合物をマイクロ波中で120 に1 h加熱した。生じた反応混合物をrtに冷まし、水 (100 mL) に注いだ。得られた混合物をEtOAc (2 × 75 mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (5%MeOH / DCM) により精製して、N-メチル-3-ニトロ-5-フェニルピリジン-2-アミン (0.72 g, 3.14ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.357 min, MS: ES+ 230.13.

40

【0522】

工程 b . THF (5 mL) 中のN-メチル-3-ニトロ-5-フェニルピリジン-2-アミン (0.850 g, 3.71ミリモル) の溶液に、0 において10%Pd/C (乾燥重量に基づく) (0.1 g) を加えた。Rtにおいて反応混合物に水素ガスを1 h パージした。その反応混合物をセライトハイフローを通して注意深くろ過し、ろ液を減圧濃縮してN-2-メチル-5-フェニルピリジン-2,3-ジアミン (0.7 g, 3.51ミリモル) を得た。この生成物を更に精製せずにそのまま次の工程に使用した。

50

【 0 5 2 3 】

工程 c ~ e . 実施例80の工程 b ~ d に記載したのと同様な手順を使って前記中間体から標記化合物を合成した。LCMS: 方法 B、3.557 min, MS: ES+ 304.18; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 8.63 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.29 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.75 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.50 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H), 7.37 - 7.41 (m, 1 H), 3.95 - 4.00 (m, 1 H), 3.87 - 3.90 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.77 - 3.81 (m, 1 H), 3.52 - 3.65 (m, 2 H), 2.36 - 2.44 (m, 1 H), 2.21 - 2.29 (m, 1 H).

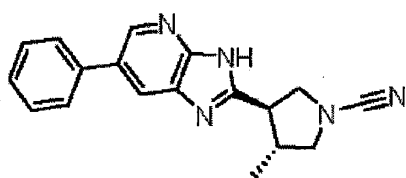
【 0 5 2 4 】

(trans)-3-メチル-4-(6-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

10

【 0 5 2 5 】

【 化 6 4 】



20

【 0 5 2 6 】

1-シアノ-4-メチルピロリジン-3-カルボン酸を使って、実施例80に記載したのと同様な手順を使って標記化合物を合成した。得られたラセミ体を調製用キラルHPLCによるエナンチオマー分離にかけて下記のエナンチオマーを得た(絶対立体化学は決定しなかった)

【 0 5 2 7 】

実施例102 trans-3-メチル4-(6-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル: エナンチオマー 1

LCMS: 方法 B, 3.275 min, MS: ES+ 304.27; キラルHPLC: 方法 Y, 18.85 min; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 12.83-13.15 (m, 1H), 8.57-8.86 (m, 1H), 8.09-8.24 (m, 1H), 7.73-7.75 (m, 2H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.39-7.42 (m, 1H), 3.89-3.92 (m, 1H), 3.73 - 3.81 (m, 2H), 3.29-3.32 (m, 1H), 3.16-3.21 (m, 1H), 2.65-2.67 (m, 1H), 1.03-1.08 (m, 3H).

30

【 0 5 2 8 】

実施例103 trans-3-メチル-4-(6-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル: エナンチオマー 2

LCMS: 方法 B, 3.274 min, MS: ES+ 304.27; キラルHPLC: 方法 Y, 21.02 min; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 12.83 - 13.15 (m, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.74 (d, $J=7.2$ Hz, 2 H), 7.48 - 7.52 (m, 2 H), 7.38 - 7.41 (m, 1 H), 3.90 - 3.94 (m, 1 H), 3.72 - 3.81 (m, 2 H), 3.31 - 3.38 (m, 1H), 3.17 - 3.21 (m, 1 H), 2.61 - 2.69 (m, 1H), 1.07 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H).

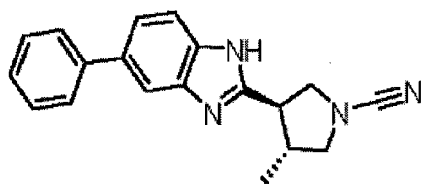
40

【 0 5 2 9 】

実施例104 trans-3-メチル-4-(5-フェニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル: エナンチオマー 1

【 0 5 3 0 】

【化 6 5】



【 0 5 3 1】

10

工程 b において trans tert-ブチル=3-ホルミル-4-メチルピロリジン-1-カルボキシレート（実施例19、工程 a ~ d）と4-ブロモベンゼン-1,2-ジアミンを使って、実施例80に記載したのと同様な手順により標記化合物を合成し、そして調製用キラルHPLCにより精製した。LCMS: 方法 B, 3.283 min, MS: ES+ 303.27; キラルHPLC: 方法 Z, 6.35 min; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 12.40 - 12.80 (m, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.66 - 7.68 (m, 2 H), 7.59 - 7.61 (m, 1 H), 7.44 - 7.50 (m, 3 H), 7.32 - 7.36 (m, 1 H), 3.88 - 3.93 (m, 1 H), 3.71 - 3.79 (m, 2 H), 3.29 - 3.31 (m, 1 H), 3.16 - 3.20 (m, 1 H), 2.62 - 2.68 (m, 1 H), 1.06 (d, J=6.8 Hz, 3 H).

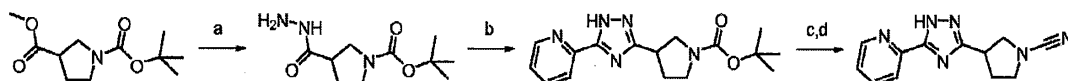
【 0 5 3 2】

実施例105 3-(5-(ピリジン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

20

【 0 5 3 3】

【化 6 6】



【 0 5 3 4】

30

工程 a . EtOH (10 mL) 中の tert-ブチル=メチル=ピロリジン-1,3-ジカルボキシレート (CAS番号122684-33-7) (0.5 g, 1.695ミリモル)とヒドラジン水和物 (99%) (0.424 g, 8.47ミリモル)の混合物を80 °Cで3 h 加熱した。反応混合物をrtに冷まし、余分な溶媒を減圧蒸発させ、その残渣をEtOAc: 水 (1:1, 200 mL) の混合物中に希釈した。有機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して tert-ブチル=3-(ヒドラジンカルボニル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.5 g, 定量的) を得た。この生成物を更に精製せずに次の工程に使用した。LCMS: 方法 C, 1.499 min, MS: ES+ 174.09 (M-56); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.13 (s, 1 H), 4.22 (s, 2 H), 3.34 - 3.42 (m, 2 H), 3.16 - 3.25 (m, 2 H), 2.78 - 2.86 (m, 1 H), 1.85 - 1.97 (m, 2 H), 1.39 (s, 9 H).

【 0 5 3 5】

40

工程 b . エチレングリコール (5 mL) 中の tert-ブチル=3-(ヒドラジンカルボニル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.5 g, 2.18ミリモル) と2-シアノピリジン (0.25 g, 2.40ミリモル) の攪拌溶液に、rtにおいてナトリウムメトキシド (0.058 g, 1.091ミリモル) を添加した。反応混合物を130 °Cで4 h 加熱した。生じた反応混合物をrtに冷まし、水 (100 mL) 中に注ぎ、EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。有機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (50% EtOAc / ヘキサン) により精製して、tert-ブチル=3-(5-(ピリジン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.7 g, 2.22ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C, 1.76 min, MS: ES+ 316.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 14.51 (s, 1 H), 8.69 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 8.05 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.98 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.52 (t, J=6.0

50

Hz, 1 H), 3.63 - 3.69 (m, 1 H), 3.48 - 3.52 (m, 2 H), 3.33 - 3.54 (m, 2 H), 2.18 - 2.24 (m, 1 H), 2.12 - 2.18 (m, 1 H), 1.41 (s, 9 H).

【0536】

工程 c . DCM (10 mL) 中の tert-ブチル=3-(5-(ピロリジン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.5 g, 1.59ミリモル) の攪拌溶液に、0 において TFA (1 mL) を添加した。反応混合物を rt で 1.5 h 攪拌した。生じた反応混合物を減圧濃縮して 2-(5-(ピロリジン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン TFA 塩を得た。この生成物を更に精製せずにそのまま次の工程に使用した。LCMS: 方法 C、0.649 min、MS: ES+ 216.39。

【0537】

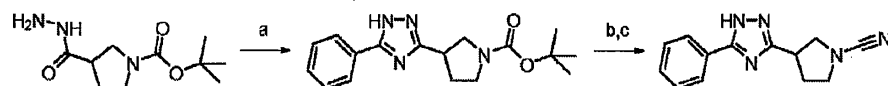
工程 d . THF (5 mL) 中の 2-(5-(ピロリジン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン TFA 塩 (0.3 g, 1.395ミリモル) の攪拌溶液に、rt にて K_2CO_3 (0.962 g, 6.976ミリモル) を加えた。反応混合物を rt にて 10 min 攪拌した。その反応混合物に 0 において臭化シアン (0.147 g, 1.395ミリモル) を添加した。反応混合物を rt で 0.5 h 攪拌した。生じた反応混合物を水 (100 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (80% EtOAc / ヘキサン) により精製して、3-(5-(ピロリジン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル (0.05 g, 0.208ミリモル) を得た。この生成物を調製用 TLC (移動相: 50% EtOAc / ヘキサン; 300 mL) により精製して、3-(5-(ピロリジン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル (0.009 g, 0.037ミリモル) を得た。LCMS: 方法 B、2.391 min, MS: ES+ 241.3; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 14.6 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.06 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.99 (m, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 3.78 - 3.81 (m, 1 H), 3.62 - 3.68 (m, 2 H), 3.49 - 3.53 (m, 2 H), 2.23 - 2.33 (m, 1 H), 2.15 - 2.17 (m, 1 H)。

【0538】

実施例106 3-(5-フェニル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【0539】

【化67】



【0540】

工程 a . IPA (5 mL) 中のベンズイミド酸エチル塩酸塩 (CAS番号 5333-86-8; 0.13 g, 0.59ミリモル) の溶液に、rt にて tert-ブチル=3-(ヒドラジンカルボニル)ピロリジン-1-カルボキシレート (実施例105、工程a; 0.2 g, 0.87ミリモル) と DIPEA (1.05 mL, 6.09ミリモル) を添加した。反応混合物をマイクロ波下 130 で 25 min 加熱した。生じた反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (5% MeOH / DCM) により精製し、tert-ブチル=3-(5-フェニル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.09 g, 0.28ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、1.980 min, MS: ES+ 315.5。

【0541】

工程 b . DCM (20 mL) 中の tert-ブチル=3-(5-フェニル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.09 g, 0.28ミリモル) の溶液に、rt にて TFA (0.22 mL, 2.86ミリモル) を添加した。反応混合物を rt にて 45 min 攪拌した。生じた反応混合物を減圧濃縮した。得られた混合物を DCM (2 × 10 mL) と共に共沸蒸留し、ジエチルエーテル (15 mL) で粉碎し、真空乾燥して、3-フェニル-5-(ピロリジン-3-イル)-4H-1,2,4-ト

リアゾールTFA塩 (0.12 g, 0.36ミリモル, 定量的) を得た。LCMS: 方法 C、1.355 min, MS: ES+ 215.28。

【 0 5 4 2 】

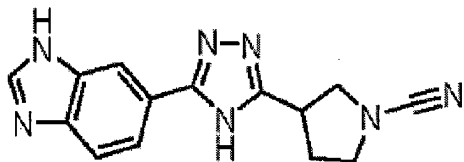
工程 c . THF (20 mL) 中の3-フェニル-5-(ピロリジン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール (0.12 g, 0.56ミリモル) の溶液に-78 °CにてK₂CO₃ (0.30 g, 2.24ミリモル) を加えた。反応混合物を-78 °Cで15 min攪拌した。その反応混合物に-78 °Cで臭化シアン (0.060 g, 0.56ミリモル) を添加した。反応混合物をrtにて30 min攪拌した。その反応混合物を水 (35 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 35 mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生じた残渣を調製用TLC (5 %MeOH / DCM) により精製し、3-(5-フェニル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル (0.027 g, 0.11ミリモル) を得た。LCMS: 方法 B、3.000 min、MS: ES+ 240.33; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 14.3 (brs, 1 H), 7.98 (m, 2 H), 7.43 - 7.56 (m, 3 H), 3.75 - 3.78 (m, 1 H), 3.55 - 3.62 (m, 2 H), 3.40 - 3.55 (m, 2 H), 2.28 - 2.33 (m, 1 H), 2.14 - 2.22 (m 1 H)。

【 0 5 4 3 】

実施例107 3-(5-(1-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【 0 5 4 4 】

【 化 6 8 】



【 0 5 4 5 】

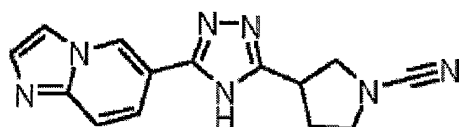
工程 b においてベンズイミダゾール-6-カルボニトリル (CAS番号 6287-83-8) を使って、実施例105に記載したのと同様な手順により標記化合物を合成した。LCMS: 方法 C、1.515 min、MS: ES+ 280.33; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 13.98 - 14.14 (m, 1 H), 12.67 (br s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.94 (br s, 1 H), 7.74 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 3.72 - 3.79 (m, 1 H), 3.63 - 3.64 (m, 2 H), 3.48 - 3.57 (m, 2 H), 2.24 - 2.30 (m, 1 H), 2.17 - 2.22 (m, 1 H)。

【 0 5 4 6 】

実施例108 3-(5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【 0 5 4 7 】

【 化 6 9 】



【 0 5 4 8 】

工程 b において6-シアノイミダゾ[1,2-a]ピリジン (CAS番号 106850-34-4) を使って、実施例105に記載したのと同様な手順により標記化合物を合成した。LCMS: 方法 A、1.901 m

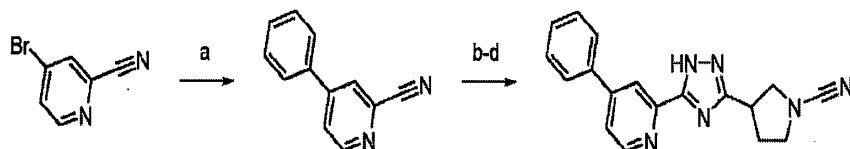
in、MS: ES+ 280.00; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 14.06 - 14.40 (m, 1 H), 9.18 - 9.24 (m, 1 H), 8.10 - 8.15 (s, 1 H), 7.74 - 7.81 (m, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 2 H), 3.45 - 3.80 (m, 5 H), 2.32 - 2.35 (m, 1 H), 2.09 - 2.18 (m, 1 H).

【0549】

実施例109 3-(5-(4-フェニルピリジン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【0550】

【化70】



【0551】

工程 a . 1,4-ジオキサン : 水 (8:2, 10 mL) 中の4-ブロモピコリノニトリル (CAS番号 62150-45-2; 0.400 g, 2.185ミリモル) の溶液に、rtにおいてフェニルボロン酸 (0.266 g, 2.18ミリモル) と Cs_2CO_3 (2.137 g, 6.56ミリモル) を添加した。生じた反応混合物を30 min脱気した後、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.126 g, 0.109ミリモル) を加えた。反応混合物を80 °Cで1 h加熱した。生じた反応混合物をrtに冷まし、減圧濃縮した。得られた残渣を水 (10 mL) で希釈し、 EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生じた残渣をカラムクロマトグラフィー (5% EtOAc / ヘキサン) により精製して、4-フェニルピコリノニトリル (0.380 g, 2.11ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.229 min, MS: ES+ 181.11。

【0552】

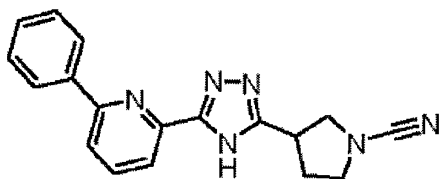
工程 b ~ d . 実施例105の工程 b ~ d に記載したのと同様な手順を使って、前記中間体から標記化合物を合成した。LCMS: 方法 B、3.482 min, MS: ES+ 317.34; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 14.15 - 14.70 (m, 1 H), 8.76 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.87 - 7.89 (m, 3 H), 7.51 - 7.59 (m, 3 H), 3.77 - 3.79 (m, 1 H), 3.64 - 3.67 (m, 2 H), 3.48 - 3.53 (m, 2 H), 2.19 - 2.32 (m, 2 H)。

【0553】

実施例110 3-(5-(6-フェニルピリジン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【0554】

【化71】



【0555】

工程 a において6-ブロモピコリノニトリル (CAS番号 122918-25-6) を使って、実施例109に記載したのと同様な手順により標記化合物を合成した。LCMS: 方法 A、2.947 min, MS: ES+ 317.04; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 14.20 - 14.57 (m, 1 H), 8.37 (d, $J=7.2$ Hz, 2 H), 7.98 - 8.13 (m, 3 H), 7.49 - 7.56 (m, 3 H), 3.77 - 3.82 (m, 1

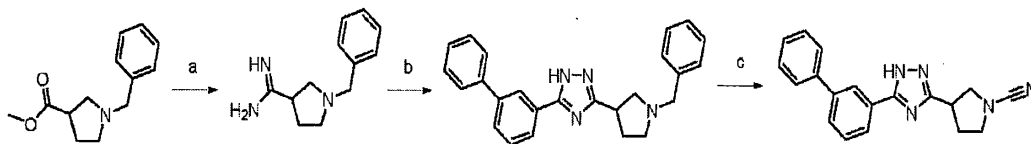
H), 3.64 - 3.67 (m, 2 H), 3.50 - 3.55 (m, 2 H), 2.19 - 2.33 (m, 2 H).

【0556】

実施例111 3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【0557】

【化72】



10

【0558】

工程 a . トルエン中の NH_4Cl (2.46 g, 45.67ミリモル) の混合物に、窒素雰囲気下で0においてトリメチルアルミニウム溶液 (ヘプタン中2 M; 22.8 mL, 45.6ミリモル) を2 hに渡り添加した。反応混合物をrtにて1 h攪拌した。その反応混合物にrtにてN-ベンジル-3-ピロリジンカルボン酸メチル (CAS番号 17012-21-4; 2.0 g, 9.13ミリモル) を添加し、それを30 min攪拌し、次いで85 で18 h加熱した。その反応混合物をrtに冷ました。冷MeOH (150 mL) をゆっくり反応混合物に添加し、rtにて1 h攪拌した。その混合物をろ過し、MeOH (2 × 50 mL) で洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をジエチルエーテル:DCM (1:1) (50 mL) で粉碎し、最後に高真空下で乾燥して、1-ベンジルピロリジン-3-カルボキシイミダミド塩酸塩 (2.8 g, 定量的) を得た。LCMS: 方法 D、4.456 min; MS: ES+ 204.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 7.44 - 7.48 (m, 1H), 7.32 - 7.39 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.22 - 3.31 (m, 2H), 2.96 - 3.05 (m, 3H), 2.29 - 2.36 (m, 1H), 1.89 - 2.04 (m, 1H).

20

【0559】

工程 b . EtOH (15 mL) 中の1-ベンジルピロリジン-3-カルボキシイミダミド塩酸塩 (0.42 g, 1.75ミリモル) の攪拌溶液にナトリウムメトキシド (0.33 g, 6.207ミリモル) を加えた。反応混合物をrtにて45 min攪拌し、次いで固体沈殿物を除去した。rtにおいて反応混合物に3-ビフェニルカルボン酸ヒドラジド (CAS番号 709653-55-4; 0.29 g, 1.39ミリモル) を添加した。その反応混合物を105 で64 h加熱した。その反応混合物をrtに冷まし、減圧濃縮し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (中性水酸化アルミニウム; 1% MeOH / DCM) により精製し、3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール (0.2 g, 0.53ミリモル) を得た。LCMS: 方法 D、7.095 min; MS: ES+ 381.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 13.73 (br s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.97 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J=7.6$ Hz, 3 H), 7.49 - 7.57 (m, 3 H), 7.39 - 7.43 (m, 1 H), 7.31 - 7.35 (m, 4 H), 7.23 - 7.30 (m, 1 H), 3.65 (s, 2 H), 3.47 - 3.54 (m, 2 H), 2.97 - 3.01 (m, 1 H), 2.65 - 2.76 (m, 2 H), 2.13 - 2.31 (m, 2 H).

30

40

【0560】

工程 c . THF (4 mL) 中の3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール (0.77 g, 0.184ミリモル) の攪拌溶液に、rtにおいて K_2CO_3 (0.025 g, 0.184ミリモル) を加えた。rtにおいてその反応混合物に臭化シアン (0.039 g, 0.368ミリモル) を加えた。反応混合物をrtで2 h攪拌した。その反応混合物を水 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 15 mL) により抽出した。合わせた有機相を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣を調製用TLC (30% MeOH / DCM, 300 mL) により精製して、3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル (0.018 g, 0.057ミリモル) を得た。LCMS: 方法 B、4.039 min, MS: ES+ 316.25; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 14.03 (s, 1 H), 8.27 (br s, 1

50

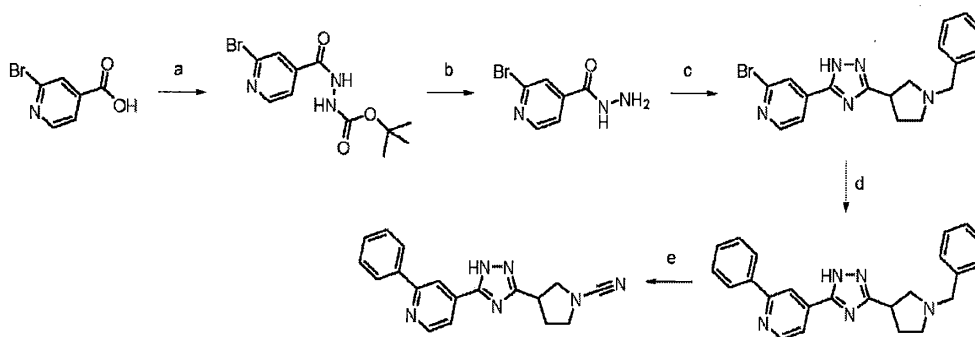
H), 7.98 (br s, 1 H), 7.72 - 7.82 (m, 3 H), 7.52 - 7.63 (m, 3 H), 7.35 - 7.43 (m, 1 H), 3.73 - 3.82 (m, 1 H), 3.60 - 3.71 (m, 2 H), 3.48 - 3.60 (m, 2 H) 2.18 - 2.34 (m, 2 H).

【0561】

実施例199 3-(3-(2-フェニルピロリジン-4-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【0562】

【化73】



【0563】

工程 a . DCM (50 mL) 中の5-ブロモニコチン酸 (5.00 g, 24.7ミリモル) の溶液に、0 においてEDCI (4.727 g, 24.7ミリモル) とHOBt (3.787 g, 24.7ミリモル) を添加した。反応混合物を0 で1 h攪拌した。その反応混合物に0 にてDIPEA (15.2 mL, 89.1ミリモル) とtert-ブチルヒドラジンカルボキシレート (2.940 g, 22.3ミリモル) を滴下添加した。反応混合物をrt にて16 h攪拌した。その反応混合物を水 (200 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和NaHCO₃ 溶液 (2 × 40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (2% MeOH / DCM) により精製して、tert-ブチル 2-(5-ブロモニコチノイル)ヒドラジン-1-カルボキシレート (4.00 g, 12.7ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、1.783 min; MS: ES+ 316.22, 318.22.

【0564】

工程 b . DCM (20 mL) 中のtert-ブチル 2-(5-ブロモニコチノイル)ヒドラジン-1-カルボキシレート (4.00 g, 12.7ミリモル) の溶液に、rtにてTFA (2 mL) を添加した。反応混合物をrtにて16 h攪拌した。生じた反応混合物を減圧濃縮した。得られた粗生成物をDCM (3 × 50 mL) と共沸蒸留し、得られた粗製物質を高真空中で乾燥して5-ブロモニコチノヒドラジドTFA塩 (3.9 g) を得た。この生成物を更に精製せずにそのまま次の工程に使用した。LCMS: 方法 C、1.188 min, MS: ES+ 215.9, 218.1.

【0565】

工程 c . EtOH (10 mL) 中の5-ブロモニコチノヒドラジドTFA塩 (1.210 g, 3.676ミリモル) と1-ベンジルピロリジン-3-カルボキシイミダミド (実施例111の工程 a に従って調製; 0.886 g, 3.676ミリモル) の混合物に、rtにてナトリウムメトキシド (1.190 g, 22.20ミリモル) を加えた。反応混合物を90 で16 h攪拌した。生じた反応混合物をrtに冷まし、高真空下で濃縮した。得られた残渣をDCM (3 × 20 mL) と共に共沸蒸留した。得られた残渣をEtOAc (50 mL) で希釈した。有機相を水 (2 × 40 mL) で洗浄した。有機相をNa₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (6% MeOH / DCM) により精製して、3-(5-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-ブロモピロリジン (0.320 g, 0.832ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、1.748 min, MS: ES+ 384.13, 386.13.

【0566】

工程 d . DMF : 水 (9 : 1 ; 10 mL) 中の 3-(5-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-プロモピリジン (0.500 g , 1.302 ミリモル) の溶液に、rt にてフェニルボロン酸と Cs_2CO_3 (1.270 g , 3.906 ミリモル) を添加した。反応混合物を rt で 20 min 脱気した後、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.095 g , 0.130 ミリモル) を加えた。その反応混合物を 130 °C で 2 h 加熱した。その反応混合物を rt に冷まし、水 (100 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。粗製物質をカラムクロマトグラフィー (7% MeOH / DCM) により精製して、3-(5-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-フェニルピリジン (0.120 g , 0.314 ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、1.824 min, MS: ES+ 382.38 [M+1]。 10

【 0 5 6 7 】

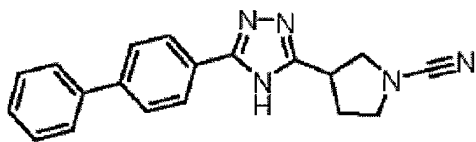
工程 e . DMF : THF (1 : 1 , 4 mL) 中の 3-(5-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-フェニルピリジン (0.120 g , 0.314 ミリモル) の攪拌溶液に、0 °C において K_2CO_3 (0.130 g , 0.943 ミリモル) を加えた。反応混合物を 0 °C で 30 min 攪拌した。その反応混合物に 0 °C にて臭化シアン (0.066 g , 0.629 ミリモル) を加えた。反応混合物を rt で 5 h 攪拌した。その反応混合物を水 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機相を冷水 (3 × 20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。粗生成物を調製用 HPLC : Kinetic Evo C18 250 × 21.2 mm, 5 μm カラム, 移動相 : (A) 水および (B) 100% MeCN、流速 15.0 mL/min により精製して、標記化合物 (0.016 g , 0.050 ミリモル) を得た。LCMS: 方法 A、2.662 min, MS: ES+ 316.99 [M+1]; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 14.22 (s, 1 H), 9.14 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 8.95 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 7.80 (d, J=7.2 Hz, 2 H), 7.55 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 7.45 - 7.49 (m, 1 H), 3.79 - 3.82 (m, 1 H), 3.63 - 3.73 (m, 2 H), 3.48 - 3.57 (m, 2 H), 2.29 - 2.35 (m, 1 H), 2.19 - 2.25 (m, 1 H)。 20

【 0 5 6 8 】

実施例 112 3-(3-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【 0 5 6 9 】

【 化 7 4 】



【 0 5 7 0 】

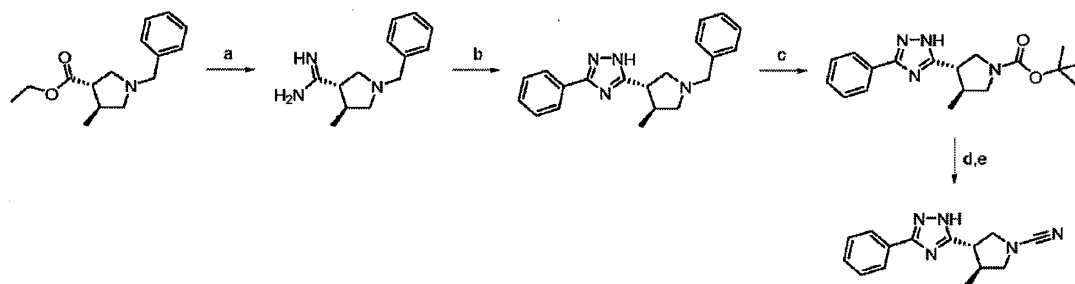
工程 b において 4-ビフェニルカルボン酸ヒドラジド (CAS 番号 18622-23-6) を使って、実施例 111 に記載したのと同様な手順により標記化合物を合成した。LCMS: 方法 B、4.103 min, MS: ES+ 316.45; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 13.96 (s, 1 H), 8.08 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 7.72 - 7.87 (m, 3 H), 7.48 - 7.53 (m, 2 H), 7.36 - 7.43 (m, 2 H), 3.73 - 3.82 (m, 1 H), 3.50 - 3.70 (m, 4 H), 2.18 - 2.39 (m, 2 H)。 40

【 0 5 7 1 】

実施例 113 trans 3-メチル-4-(3-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【 0 5 7 2 】

【化 75】



10

【0573】

工程 a . トルエン (50 mL) 中の塩化アンモニウム (1.6 g, 29.9ミリモル) の懸濁液に、rtにおいてトリメチルアルミニウム (トルエン中 2 M; 15 mL, 30ミリモル) を滴下添加した。生じた反応混合物を、ガス発生がやむまで rt にて攪拌した。その反応混合物に trans 1-ベンジル-4-メチルピロリジン-3-カルボン酸エチル (実施例19、工程 a; 1.5 g, 6.07ミリモル) を添加した。反応混合物を 80 で 24 h 加熱した。生じた反応混合物を同一法により同スケールで調製した別のもう 1 つのバッチと混合した。生じた混合物を水 (800 mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 250 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して、trans 1-ベンジル-4-メチルピロリジン-3-カルボキシイミダミド (4.1 g, 18.9ミリモル) を得た。この生成物をさらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS: 方法 D、5.476 min, MS: ES+ 206.18; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.795 (s, 1 H), 7.63-7.66 (m, 2 H), 7.35-7.39 (m, 2 H), 7.12-7.16 (t, 1 H), 4.03-4.08 (m, 1 H), 3.94-3.98 (m, 1 H), 3.32-3.39 (m, 1 H), 2.76-2.83 (m, 1 H), 2.66-2.77 (m, 1 H).

20

【0574】

工程 b . DMSO (15 mL) 中の trans 1-ベンジル-4-メチルピロリジン-3-カルボキシイミダミド (0.5g, 2.3ミリモル) の溶液に、ベンゾニトリル (0.166 g, 1.61ミリモル)、Cs₂CO₃ (1.49 g, 4.6ミリモル) および臭化銅 (0.009 g, 0.069ミリモル) を rt にて添加した。反応混合物を 120 で 2 h 攪拌した。生じた反応混合物を同一法により同スケールで調製した別のもう 1 つのバッチと混合した。生じた混合物を水 (700 mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 300 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (75% EtOAc / ヘキサン) を使って精製し、trans 5-(1-ベンジル-4-メチルピロリジン-3-イル)-3-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール (0.21 g, 0.66ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、1.640 min, MS ES+ 319.28。

30

【0575】

工程 c . EtOH (10 mL) 中の trans 5-(1-ベンジル-4-メチルピロリジン-3-イル)-3-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール (0.08 g, 0.251ミリモル) の溶液に、0 にてポリメチルヒドロキシシロキサン (0.08 g, w/w) を添加した。反応混合物を 0 で 10 min 攪拌した後、BOC無水物 (0.109 g, 0.502ミリモル) を添加した。反応混合物を rt に温めた。rt において反応混合物に水素ガスを 1 h パージした。その反応混合物をセライトハイフローを通して注意深くろ過し、EtOH (5 mL) で洗浄した。得られたろ液を水 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (5% MeOH / DCM) を使って精製し、tert-ブチル=3-メチル-4-(3-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.08 g, 0.243ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.895 min, MS: ES+ 329.33。

40

【0576】

工程 d , e . 実施例14の工程 d , e に記載したのと同様な手順を使って前記中間体から標記化合物を合成した。LCMS: 方法 A、2.761 min, MS: ES+ 253.97。

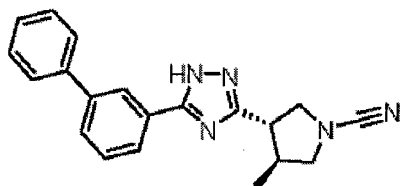
50

【 0 5 7 7 】

実施例114 trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボニトリル

【 0 5 7 8 】

【 化 7 6 】



10

【 0 5 7 9 】

工程 a)においてtrans 1-ベンジル-4-メチルピロリジン-3-カルボン酸エチル（実施例19、工程 a）を使って、実施例111と同様な手順に従って標記化合物を合成した。LCMS: 方法 B、4.301 min、MS: ES+ 330.28; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 14.06 - 14.37 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.98 (d, J= 6.8 Hz, 1 H), 7.70 - 7.76 (m, 4 H), 7.50 - 7.60 (m, 2 H), 7.36 - 7.44 (m, 1 H), 3.84 - 3.87 (m, 1 H), 3.66 - 3.72 (m, 2 H), 3.15 - 3.17 (m, 2 H), 2.40 - 2.45 (m, 1 H), 1.05 (d, J= 6.4 Hz, 3 H).

20

【 0 5 8 0 】

得られたラセミ体を調製用キラルSFC: CHIRALART SA 250×4.6 mm, 5 μm, 移動相: (A) 液体二酸化炭素; (B) 0.1%DEA / MeOHによるエナンチオマー分離にかけ、次のエナンチオマーを得た（絶対立体化学は決定しなかった）:

【 0 5 8 1 】

実施例115 trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボニトリル: エナンチオマー 1

【 0 5 8 2 】

LCMS: 方法 B, 4.314 min, MS: ES+ 330.23; キラルSFC: CHIRALPAK IC 250×4.6 mm, 5 μm, 移動相: (A) 液体二酸化炭素; (B) IPA, カラム流速は4.0 mL/minでありABPRは150 barであり、10 min間にわたる40% Bの定組成グラジエント、RT 2.99 min; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 14.00 - 14.37 (m, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.98 (d, J= 8 Hz, 1 H), 7.72 - 7.74 (m, 3 H), 7.60 - 7.61 (m, 1 H), 7.50 - 7.54 (m, 2 H), 7.42 - 7.44 (m, 1 H), 3.85 - 3.89 (m, 1 H), 3.66 - 3.74 (m, 2 H), 3.22 - 3.23 (m, 1 H), 3.13 - 3.17 (m, 1 H), 2.40 - 2.45 (m, 1 H), 1.05 (d, J= 6.4 Hz, 3 H).

30

【 0 5 8 3 】

実施例116 trans-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボニトリル: エナンチオマー 2

LCMS: 方法 B、4.314 min、MS: ES+ 330.23; キラルSFC: CHIRALPAK IC 250×4.6 mm, 5 μm, 移動相: (A) 液体二酸化炭素; (B) IPA, カラム流速は4.0 mL/minでありABPRは150 barであり、10 min間にわたる40% Bの定組成グラジエント、RT 6.36 min; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 14.00 - 14.37 (m, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.98 (d, J= 8 Hz, 1 H), 7.72 - 7.74 (m, 3 H), 7.59 - 7.62 (m, 1 H), 7.50 - 7.54 (m, 2 H), 7.40 - 7.44 (m, 1 H), 3.85 - 3.89 (m, 1 H), 3.66 - 3.74 (m, 2 H), 3.22 - 3.23 (m, 1 H), 3.13 - 3.17 (m, 1 H), 2.40 - 2.45 (m, 1 H), 1.05 (d, J= 6.4 Hz, 3 H).

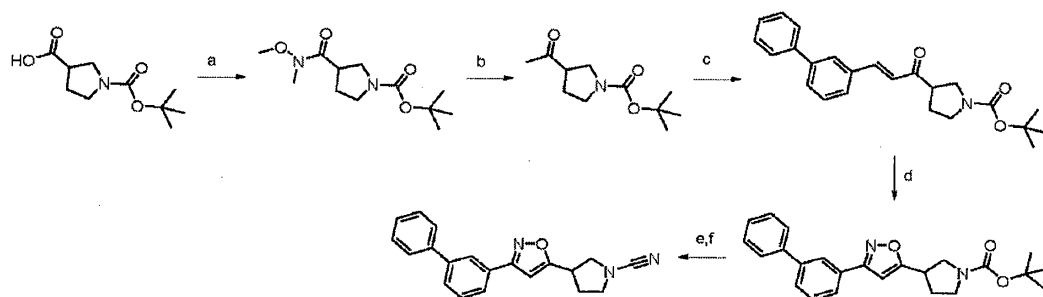
40

【 0 5 8 4 】

実施例117 3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)イソオキサゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【 0 5 8 5 】

【化 7 7】



10

【 0 5 8 6】

工程 a . DCM (80 mL) 中の N-BOC-ピロリジン-3-カルボン酸 (CAS番号 59378-75-5; 3.0 g , 13.9ミリモル) の攪拌溶液に、0 にて CDI (2.26 g , 13.9ミリモル) を加えた。反応混合物を 0 で 1 h 攪拌した後、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン HCl (2.03 g , 20.9ミリモル) を添加した。その反応混合物を rt にて 16 h 攪拌した。その反応混合物を水 (250 mL) に注ぎ、固体 NaHCO₃ で塩基性にし、EtOAc (2 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、tert-ブチル=3-(メトキシ(メチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート (3.1 g , 12.0ミリモル) を得た。この生成物をさらに精製せずにそのまま次の工程に使用した。LCMS: 方法 C、2.018 min, MS: ES+ 258.9; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 3.69 (s, 3 H), 3.44 - 3.47 (m, 3 H), 3.23 - 3.27 (m, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 2.00-2.06 (m, 1 H), 1.85 - 1.96 (m, 1 H), 1.40 (s, 9 H).

20

【 0 5 8 7】

工程 b . THF (50 mL) 中の tert-ブチル=3-(メトキシ(メチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート (3.0 g , 11.63ミリモル) の攪拌溶液に、0 にて MeMgBr 溶液 (ジエチルエーテル中 3 M; 19.3 mL, 57.9ミリモル) を滴下添加した。反応混合物を 0 にて 1 h 攪拌した。生じた反応混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液 (500 mL) 中に注いだ。得られた固体をろ過し、ろ液を EtOAc (2 × 300 mL) で抽出した。合わせた有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して、tert-ブチル=3-アセチルピロリジン-1-カルボキシレート (1.8 g , 8.45ミリモル) を得た。この生成物を更に精製せずにそのまま次の段階に使用した。LCMS: 方法 C、1.929 min, MS: ES+ 158.08 (M-56); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 3.17 - 3.38 (m, 5 H), 2.19 (s, 3 H), 2.03 - 2.11 (m, 1 H), 1.85 - 1.94 (m, 1 H), 1.4 (s, 9 H).

30

【 0 5 8 8】

工程 c . MeOH (7 mL) 中の tert-ブチル=3-アセチルピロリジン-1-カルボキシレート (0.3 g , 1.408ミリモル) の攪拌溶液に、rt にて ナトリウムメトキシド (0.152 g , 2.82ミリモル) を添加した。反応混合物を 30 min 攪拌した後、3-フェニルベンズアルデヒド (CAS番号 1204-60-0; 0.256 g , 1.41ミリモル) を添加し、反応混合物を rt にて 16 h 攪拌した。生じた反応混合物を DCM (100 mL) で希釈し、水 (100 mL) に注いだ。有機相を分離し、水性相を DCM (100 mL) で抽出した。合わせた有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (10% EtOAc / ヘキサン) により精製して、tert-ブチル=(E)-3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)アクリロイル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.22 g , 0.583ミリモル) を得た。MS: ES+ 322.0 (M-56); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.07 (s, 1 H), 7.74 - 7.78 (m, 5 H), 7.48 - 7.56 (m, 3 H), 7.41 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.18 (d, J=16 Hz, 1 H), 3.46 - 3.66 (m, 2 H), 3.4 - 3.44 (m, 1 H), 3.29 - 3.34 (m, 2 H), 2.16 - 2.21 (m, 1 H), 1.96 - 1.98 (m, 1 H), 1.4 (s, 9 H).

40

【 0 5 8 9】

50

工程 d . MeOH : 水 (5 : 1 ; 6 mL) 中の tert - ブチル = N - ヒドロキシ - 4 - トルエンスルホンアミド (CAS 番号 1593 - 60 - 8 ; 0.595 g , 3.18 ミリモル) の攪拌溶液に、 K_2CO_3 (0.527 g , 3.82 ミリモル) 、次いで tert - ブチル = (E) - 3 - (3 - ([1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) アクリロイル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (0.12 g , 0.32 ミリモル) を添加した。反応混合物を 60 で 16 h 加熱した。生じた反応混合物を rt に冷まし、DCM (70 mL) で希釈し、水 (100 mL) に注いだ。有機相を分離し、水性相を DCM (70 mL) で抽出した。合わせた有機相を分離し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生じた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (10 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、tert - ブチル = (E) - 3 - (3 - ([1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) アクリロイル) ピロリジン - 1 - カルボキシレートと tert - ブチル = 3 - (3 - ([1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) イソオキサゾール - 5 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレートの混合物 (0.108 g , 定量的) を得た。LCMS: 方法 B、5.577 min、5.697 min、MS: ES+ 335.27 (M - 56) 。この物質を更に精製せずにそのまま次の工程に使用した。

【 0 5 9 0 】

工程 e , f . 実施例 14 の工程 d , e に記載のものと同様な手順を使って、前記中間体から標記化合物を合成した。粗生成物を調製用 HPLC [Phenomenex Kinetex EVO C18 250 × 21.2 mm , 5 μ m , 移動相 : (A) 水および (B) MeCN、流速 15.0 mL/min] により精製し、3 - (3 - ([1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) イソオキサゾール - 5 - イル) ピロリジン - 1 - カルボニトリルを得た。LCMS: 方法 B、4.649 min、MS: ES+ 316.44; キラル SFC: Chiralpak IC 250 × 4.6 mm , 5 μ m , 移動相 : (A) 液体二酸化炭素; (B) IPA:MeCN (50 : 50) 、カラム流速は 3.0 mL/min で ABPR は 130 bar であり、15 min 間にわたる 25 % B の定組成グラジエント、RT 8.77 及び 10 . 27 分 ; 1H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) ppm 8.11 (t , J = 1.6 Hz , 1 H) , 7.87 (d , J = 8.0 Hz , 1 H) , 7.81 (d , J = 8.4 Hz , 1 H) , 7.76 (d , J = 7.2 Hz , 2 H) , 7.62 (t , J = 8.0 Hz , 1 H) , 7.52 (t , J = 8.0 Hz , 2 H) , 7.42 (t , J = 7.2 Hz , 1 H) , 7.21 (s , 1 H) , 3.76 - 3.85 (m , 2 H) , 3.54 - 3.60 (m , 3 H) , 2.33 - 2.41 (m , 1 H) , 2.11 - 2.18 (m , 1 H) .

【 0 5 9 1 】

得られたラセミ体を調製用キラル SFC [Chiralpak IC , 250 × 21.0 min , 5 μ m , 移動相 : (A) 液体二酸化炭素; (B) IPA:MeCN (50 : 50) , カラム流速は 70.0 mL/min で ABPR は 100 bar であった] によるエナンチオマー分離にかけ、その結果次のエナンチオマーを得た (絶対立体化学は決定しなかった) :

【 0 5 9 2 】

実施例 118 3 - (3 - ([1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) イソオキサゾール - 5 - イル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル : エナンチオマー 1

LCMS: 方法 B、4.890 min、MS: ES+ 316.40; 1H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) ppm 8.11 (s , 1 H) , 7.87 (d , J = 8.0 Hz , 1 H) , 7.80 (d , J = 8.0 Hz , 1 H) , 7.76 (d , J = 7.2 Hz , 2 H) , 7.62 (t , J = 7.6 Hz , 1 H) , 7.51 (t , J = 7.2 Hz , 2 H) , 7.40 - 7.44 (m , 1 H) , 7.20 (s , 1 H) , 3.76 - 3.85 (m , 2 H) , 3.51 - 3.59 (m , 3 H) , 2.33 - 2.41 (m , 1 H) , 2.11 - 2.16 (m , 1 H) .

【 0 5 9 3 】

実施例 119 3 - (3 - ([1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) イソオキサゾール - 5 - イル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル : エナンチオマー 2

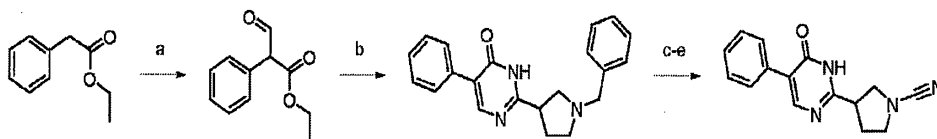
LCMS: 方法 B、4.889 min、MS: ES+ 315.80; 1H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) ppm 8.11 (s , 1 H) , 7.87 (d , J = 8.0 Hz , 1 H) , 7.80 (d , J = 8.0 Hz , 1 H) , 7.76 (d , J = 7.2 Hz , 2 H) , 7.62 (t , J = 7.6 Hz , 1 H) , 7.51 (t , J = 7.2 Hz , 2 H) , 7.40 - 7.44 (m , 1 H) , 7.20 (s , 1 H) , 3.76 - 3.85 (m , 2 H) , 3.51 - 3.59 (m , 3 H) , 2.33 - 2.41 (m , 1 H) , 2.11 - 2.16 (m , 1 H) .

【 0 5 9 4 】

実施例 120 3 - (6 - オキソ - 5 - フェニル - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル

【 0 5 9 5 】

【化 7 8】



【 0 5 9 6 】

工程 a . THF (15 mL) 中のフェニル酢酸エチル (1.5 g , 9.15ミリモル) とギ酸エチル (4 . 74 g , 64.0ミリモル) の溶液に、0 においてNaH (鉱油中60%分散体 ; 0.73 g , 18.3ミリモル) をゆっくり添加した。反応混合物をrtにて3 h攪拌した。生じた反応混合物を冷水 (50 mL) に注ぎ、1 M HClを使ってpH 5に調整した。生じた反応混合物をDCM (2 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して3-オキソ-2-フェニルプロパン酸エチル (1.8 g , 定量的) を得た。LCMS: 方法 C、2.062 min; MS: ES+ 193.19; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 12.14 (d, J=12.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.38 (m, 6H), 4.31 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.32 (t, J=3.6 Hz, 3H).

【 0 5 9 7 】

工程 b . THF : 水 (1:1) (10 mL) 中の3-オキソ-2-フェニルプロパン酸エチル (0.8 g , 4.17ミリモル) の溶液に、rtにて1-ベンジルピロリジン-3-カルボキシイミダミド塩酸塩 (実施例111、工程 a ; 1 g , 4.17ミリモル) とNa₂CO₃ (4.34 g , 41.7ミリモル) を加えた。その反応混合物を70 で8 h加熱した。その反応混合物をrtに冷却し、同一法により同じスケールで調製した別のもう1つのバッチと混合した。得られた反応混合物を減圧濃縮し、水 (20 mL) に注いだ。その混合物をEtOAc (2 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (2% MeOH / DCM) により精製して、2-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-5-フェニルピリミジン-4(3H)-オン (0.35 g , 1.056ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、1.774 min; MS: ES+ 332.38。

【 0 5 9 8 】

工程 c . MeOH (10 mL) 中の2-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-5-フェニルピリミジン-4(3H)-オン (0.3 g , 0.91ミリモル) の溶液に、0 において20% Pd(OH)₂ (含水率50% ; 1.0 g) とポリ(メチルヒドロシロキサン) (1.5 g) を加え、5 min攪拌した。その反応混合物に0 にてBOC無水物 (0.217 g , 0.996ミリモル) を添加した。生じた反応混合物をrtにて3 h攪拌した。その混合物をセライトハイフローを通してろ過し、MeOH (50 mL) で洗浄した。得られたろ液を減圧濃縮した。生じた残渣をDCM (20 mL) に溶かし、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (3.5% MeOH / DCM) により精製して、tert-ブチル=3-(6-オキソ-5-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.18 g , 0.527ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.199 min; MS: ES+ 342.38。

【 0 5 9 9 】

工程 d . DCM (5 mL) 中のtert-ブチル=3-(6-オキソ-5-フェニル-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.1 g , 0.293ミリモル) の溶液に、0 にてTFA (1.0 mL) を加えた。反応混合物をrtにて1h攪拌した。生じた反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテル : ヘキサン (1:1) (5 mL) で粉碎し、最後に高真空下で乾燥し、5-フェニル-2-(ピロリジン-3-イル)ピリミジン-4(3H)-オンTFA塩 (0.08 g , 0.225ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、1.536 min, MS: ES+ 242.28。

【 0 6 0 0 】

工程 e . THF (5 mL) 中の5-フェニル-2-(ピロリジン-3-イル)ピリミジン-4(3H)-オンTFA塩 (0.08 g , 0.225ミリモル) の溶液に、0 にてK₂CO₃ (0.16 g , 1.126ミリモル) を加え

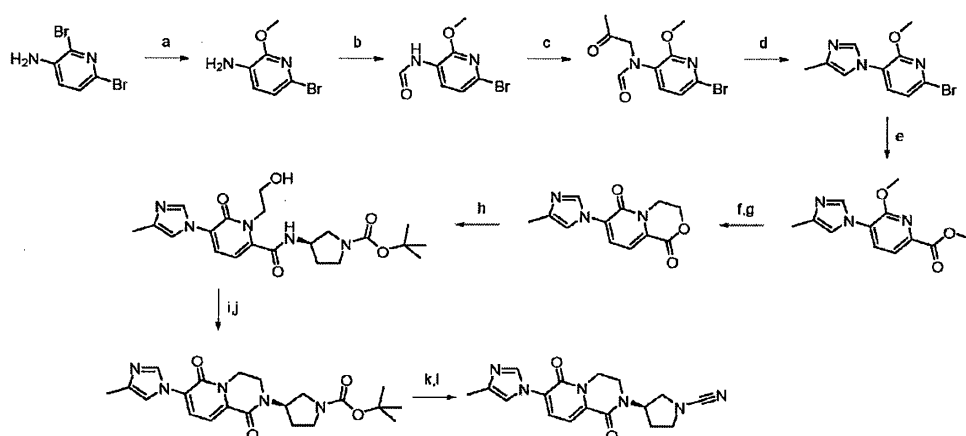
た。その反応混合物に0 にて臭化シアン (0.024 g, 0.225ミリモル) を加えた。反応混合物をrtにて30 min攪拌した。その反応混合物を減圧濃縮した。その残渣に水 (10 mL) を加え、DCM (2 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルとヘキサン (1:1) (2 × 2 mL) で粉碎し、最後に高真空中で乾燥し、標記化合物 (0.046 g, 0.172ミリモル) を得た。LCMS: 方法 A、2.14 7 min, MS: ES+ 267.09; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 13.79 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.68 - 7.72 (m, 2H), 7.41 (t, J=6.8 Hz, 2H), 7.32 - 7.37 (m, 1H), 3.64 - 3.73 (m, 2H), 3.43 - 3.55 (m 3H), 2.25 - 2.33 (m, 1H), 2.13 - 2.20 (m, 1H)。

【0601】

実施例121 (R)-3-(7-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-1,6-ジオキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【0602】

【化79】



【0603】

工程 a . 1,4-ジオキサン (100 mL) 中の2,6-ジプロモピリジン-3-アミン (CAS番号 39856-57-0; 5.00 g, 19.84ミリモル) の溶液に、rtにてナトリウムメトキシド (1.60 g, 29.76ミリモル) を滴下添加した。反応混合物を110 で24 h加熱した。その反応混合物をrtに冷まし、飽和塩化アンモニウム (200 mL) 中に注いだ。得られた混合物をEtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生じた残渣をカラムクロマトグラフィー (5% EtOAc / ヘキサン) により精製して、6-プロモ-2-メトキシピリジン-3-アミン (3.00 g, 14.77ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.072 min, MS: ES+ 203.18。

【0604】

工程 b . ギ酸 (7.50 mL, 2.5容) と無水酢酸 (5.55 mL, 3.76ミリモル) の混合物をrtにて30 min攪拌した。THF (15.0 mL) 中の6-プロモ-2-メトキシピリジン-3-アミン (3.00 g, 14.8ミリモル) の溶液をrtにて反応混合物に滴下添加した。その反応混合物を60 で16 h加熱した。その反応混合物をrtに冷まし、氷水 (200 mL) に注ぎ、30 min攪拌した。得られた固体をろ過して採取し、水洗し (20 mL)、真空乾燥してN-(6-プロモ-2-メトキシピリジン-3-イル)ホルムアミド (2.6 g, 11.25ミリモル) を得た。この生成物を更に精製せずにそのまま次の工程に使用した。LCMS: 方法 C、2.019 min; MS ES+ 233.08; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.99 (s, 1 H), 8.40 (d, J=8 Hz, 1 H), 8.34 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.21 (d, J=8 Hz, 1 H), 3.94 (s, 3 H)。

【0605】

工程 c . DMF (25 mL) 中のN-(6-プロモ-2-メトキシピリジン-3-イル)ホルムアミド (2.6 g, 11.2ミリモル) の溶液に、rtにてKI (0.186 g, 1.12ミリモル) とK₂CO₃ (5.43 g, 39.4ミリモル) を添加した。その反応混合物にrtにてクロロアセトン (2.60 g, 28.1ミリモ

ル)を滴下添加した。反応混合物をrtで16 h攪拌した。生じた反応混合物を氷水(200 mL)に注ぎ、30 min攪拌した。得られた固体をろ過して採取し、水洗し(20 mL)、真空乾燥してN-(6-ブロモ-2-メトキシピリジン-3-イル)-N-(2-オキソプロピル)ホルムアミド(2.5 g, 8.74ミリモル)。この生成物を更に精製せずにそのまま次の工程に使用した。LCMS: 方法C、2.032 min、MS: ES+ 288; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.28 (s, 1 H), 7.60 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=8 Hz, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 2.09 (s, 3H)。

【0606】

工程d. 酢酸(31.5 mL)中のN-(6-ブロモ-2-メトキシピリジン-3-イル)-N-(2-オキソプロピル)ホルムアミド(2.5 g, 8.74ミリモル)の溶液に、rtにおいて酢酸アンモニウム(3.55 g, 46.1ミリモル)を加えた。反応混合物を130 °Cで4 h加熱した。生じた反応混合物をrtに冷まし、氷水(150 mL)に注いだ。生じた反応混合物を25%アンモニア溶液でpH 8まで塩基性にした。水層をEtOAc(2 × 100 mL)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(15%EtOAc/ヘキサン)により精製して、6-ブロモ-2-メトキシ-3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン(2.3 g, 5.24ミリモル)を得た。LCMS: 方法C、1.689 min, MS: ES+ 268.270; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.88 (s, 1 H), 7.82-7.80 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.39-7.37 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1H), 3.93 (s, 3 H), 2.14(s, 3H)。

【0607】

工程e. MeOH(15 mL)中の6-ブロモ-2-メトキシ-3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン(2.3 g, 5.24ミリモル)の溶液をオートクレーブ中で調製した。その反応混合物にrtにてTEA(1.45 mL, 10.48ミリモル)を添加した。反応混合物を10 min脱気した後、PdCl₂(dppf).DCM錯体(0.213 g, 0.26ミリモル)を添加した。その混合物を60 psiの一酸化炭素の下で60 °Cに4 h加熱した。生じた反応混合物をrtに冷まし、減圧濃縮した。得られた残渣を水(150 mL)で希釈した。水層をDCM(3 × 100 mL)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(40%EtOAc/ヘキサン)により精製して、6-メトキシ-5-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピコリン酸メチル(0.90 g, 3.64ミリモル)を得た。LCMS: 方法C、1.545 min, MS: ES+ 248; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.04-8.02 (d, J=8 Hz, 2 H), 7.81-7.79 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H)。

【0608】

工程f. 濃HCl(3.0 mL)中の6-メトキシ-5-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピコリン酸メチル(0.90 g, 3.64ミリモル)の混合物を16 h還流させた。生じた反応混合物をrtに冷まし、減圧濃縮した。得られた生成物をDCM(2 × 10 mL)と一緒に共沸蒸留し、真空乾燥した。得られた残渣を1,4-ジオキサン(20 mL)で粉碎し、ろ過し、真空乾燥して5-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸HCl塩(0.70 g, 2.75ミリモル)を得た。LCMS: 方法C、0.708 min, MS: ES+ 220; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 14.64 (br s, 1 H), 12.64 (br s, 1 H), 9.53 (s, 1 H), 8.04 (d, J= 8 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.10 (d, J=8 Hz, 1 H), 2.34 (s, 3 H)。

【0609】

工程g. DMF中の5-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-6-オキソ-5,6-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸HCl塩(0.70 g, 2.75ミリモル)の溶液に、rtにてCs₂CO₃(1.36 g, 4.19ミリモル)と1,2-ジブロモエタン(0.579 g, 3.09ミリモル)を加えた。反応混合物を90 °Cで6 h加熱した。生じた反応混合物をrtに冷まし、セライトハイフローを通してろ過した。セライトベッドをDCM(20 mL)で洗浄した。得られたろ液を減圧濃縮した。生じた残渣をDCM(100 mL)で希釈し、ブライン溶液(50 mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をMeCN(10 mL)で粉碎し、ろ過し、真空乾燥して7-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,1-c][1,4]オキサジン-1,6-ジオン(0.30 g, 1.224ミリモル)を得た。LCMS: 方法C、0.522 min, MS: ES+ 246

10

20

30

40

50

; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.34 (s, 1 H), 7.85-7.83 (d, J = 8 Hz 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.25-7.23(d, J = 8 Hz, 1H), 4.69 (t, J =4 Hz 2 H), 4.29 (t, J =8 Hz, 2 H), 2.16 (s, 3 H).

【0610】

工程 h . THF (10 mL) 中の tert-ブチル=(R)-3-アミノピロリジン-1-カルボキシレート (CAS番号 147081-49-0; 0.273 g, 1.469ミリモル) の溶液に、rtにおいてビス(トリメチルアルミニウム)-1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン付加物 (CAS番号 137203-34-0; 0.507 g, 1.98ミリモル) を加えた。反応混合物を 55 ° で 30 min 加熱した後、55 ° にて 7-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-3,4-ジヒドロピリド[2,1-c][1,4]オキサジン-1,6-ジオン (0.30 g, 1.224ミリモル) を注意深く添加した。反応混合物をさらに 3 h 還流させた。生じた反応混合物を rt に冷まし、0.5 M NaOH 溶液 (100 mL) で希釈した。得られた混合物を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (2 % MeOH / DCM) により精製して、tert-ブチル=(R)-3-(1-(2-ヒドロキシエチル)-5-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-カルボキサミド)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.38 g, 0.881ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、1.665 min, MS: ES+ 432。

10

【0611】

工程 i . THF (10 mL) 中の tert-ブチル=(R)-3-(1-(2-ヒドロキシエチル)-5-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-カルボキサミド)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.25 g, 0.580ミリモル) の溶液に、0 ° にて TEA (0.24 mL, 1.74ミリモル) とメタンスルホニルクロリド (0.099 g, 0.87ミリモル) を添加した。反応混合物を rt にて 16 h 攪拌した。その反応混合物を冷水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテル (10 mL) で粉碎し、ろ過し、真空乾燥して tert-ブチル=(R)-3-(1-(2-クロロエチル)-5-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-カルボキサミド)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.15 g, 0.334ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、1.813 min、MS: ES+ 450。この生成物を精製せずに次の工程に使用した。

20

【0612】

工程 j . THF (3 mL) 中の tert-ブチル=(R)-3-(1-(2-クロロエチル)-5-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-カルボキサミド)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.15 g, 0.33ミリモル) の溶液に、0 ° においてリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (THF 中 1 M、0.83 mL, 0.83ミリモル) を加えた。反応混合物を rt にて 5 h 攪拌した。その反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液 (100 mL) 中に注ぎ、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテル (10 mL) で粉碎し、ろ過し、真空乾燥して、tert-ブチル=(R)-3-(7-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-1,6-ジオキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.11 g, 0.266ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、1.727 min、MS: ES+ 414。この生成物を精製せずに次の工程に使用した。

30

40

【0613】

工程 k, l . 実施例 14 の工程 d, e に記載したのと同様な手順を使って前記中間体から標記化合物を合成した。LCMS: 方法 A、2.662 min、MS: ES+ 339.20; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.27 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 5.10 - 5.12 (m, 1 H), 4.25 - 4.30 (m, 1 H), 4.17 - 4.22 (m, 1 H), 3.69 - 3.71 (m, 2 H), 3.55 - 3.61 (m, 2 H), 3.50 - 3.70 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.02 - 2.12 (m, 1 H)。

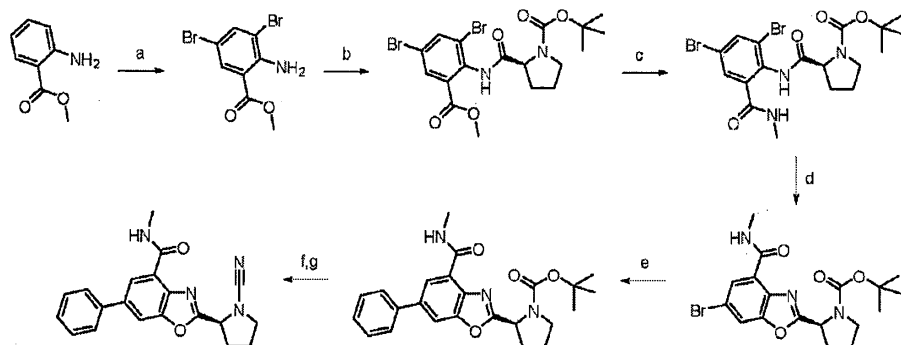
【0614】

実施例 122 (S)-2-(1-シアノピロリジン-2-イル)-N-メチル-6-フェニルベンゾ[d]オキサゾール-4-カルボキサミド

50

【 0 6 1 5 】

【 化 8 0 】



10

【 0 6 1 6 】

工程 a . 酢酸 (30 mL) 中のアルトラニル酸メチル (CAS番号 134-20-3; 2.5 g, 16.54ミリモル) の懸濁液に、rtにおいて10 min間にわたり、臭素 (7.92 g, 49.6ミリモル) をゆっくり添加した。反応混合物をrtにて2 h攪拌した。その反応混合物を同一法により同一スケールで調製した別のもう1つのバッチと一緒にした。一緒にした反応混合物をDCM (300 mL) で希釈し、亜硫酸水素ナトリウム溶液 (3 × 100 mL) と水 (2 × 100 mL) で洗浄した。生じた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー (2.5% EtOAc / ヘキサン) により精製して、2-アミノ-3,5-ジブプロモ安息香酸メチル (7.0 g, 22.8ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.792 min, MS: ES+ 310.3, 312.3; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.99 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.38 (br s, 2H), 3.91 (s, 3H) .

20

【 0 6 1 7 】

工程 b . DCM (30 mL) 中の2-アミノ-3,5-ジブプロモ安息香酸メチル (2.5 g, 8.16ミリモル) と(2S)-1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]ピロリジン-2-カルボン酸 (CAS番号 15761-39-4; 3.51 g, 16.32ミリモル) の溶液に、0 °Cにてピロリジン (19.34 g, 245ミリモル) を添加した。反応混合物を0 °Cで10 min攪拌した後、POCl₃ (12.51 g, 81.6ミリモル) を滴下添加した。生じた反応混合物をrtにて2 h攪拌した。その反応混合物を、同一法により同じスケールで調製した別のもう1つのバッチと混合した。得られた反応混合物を冷クエン酸溶液 (200 mL) によりクエンチングし、EtOAc (3 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機相をクエン酸溶液 (200 mL) 、ブライン溶液 (100 mL) で順次洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、生じた残渣をカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン) により精製して、tert-ブチル=(S)-2-((2,4-ジブプロモ-6-(メトキシカルボニル)フェニル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート (3.0 g, 5.95ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.391 min, MS: ES+ 505.4, 507.4。

30

【 0 6 1 8 】

工程 c . THF (15 mL) 中のtert-ブチル=(S)-2-((2,4-ジブプロモ-6-(メトキシカルボニル)フェニル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート (1.5 g, 2.98ミリモル) の溶液に、rtにて1,5,7- トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン (CAS番号 5807-14-7; 0.83 g, 5.96ミリモル) を加えた。反応混合物をrtで5 min攪拌した後、メチルアミン (THF中2 M; 3.0 mL, 6.0ミリモル) を添加した。反応混合物をrtにて2 h攪拌した。その反応混合物を水 (80 mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 80 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン溶液 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生成残渣をフラッシュクロマトグラフィー (2% MeOH / DCM) により精製し、tert-ブチル=(S)-2-((2,4-ジブプロモ-6-(メチルカルバモイル)フェニル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.8 g, 1.59ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.081 min, MS: ES+ 504.5, 506.5。

40

【 0 6 1 9 】

50

工程 d . DME (1 mL) 中の tert-ブチル=(S)-2-((2,4-ジブromo-6-(メチルカルバモイル)フェニル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.1 g, 0.198ミリモル) の溶液に、rtにおいてCs₂CO₃ (0.096 g, 0.297ミリモル)、1,10-フェナントロリン (0.0089 g, 0.049ミリモル) およびCuI (0.0018 g, 0.009ミリモル) を添加した。反応混合物をマイクロ波中110 °で2 h加熱した。生じた反応混合物を、同一法により同じスケールで調製した別の7つのバッチと混合した。得られた反応混合物を即座に水 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2 × 30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生成した残渣をフラッシュクロマトグラフィー (30% EtOAc / ヘキサン) により精製して、tert-ブチル=(S)-2-(6-ブromo-4-(メチルカルバモイル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.42 g, 0.992ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.363 min、MS: ES+ 424.4、426.4。

10

【 0 6 2 0 】

工程 e . 1,4-ジオキサン : 水 (8:2) (6 mL) 中の tert-ブチル=(S)-2-(6-ブromo-4-(メチルカルバモイル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.42 g, 0.99ミリモル) の溶液に、rtにてフェニルボロン酸 (0.15 g, 1.19ミリモル) とNa₂CO₃ (0.21 g, 1.985ミリモル) を加えた。反応混合物を30 min脱気した後、rtにてPdCl₂(dppf) (0.036 g, 0.049ミリモル) を加えた。その反応混合物を90 °で1 h加熱した。生じた反応混合物をrtに冷まし、水 (70 mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生成した残渣をフラッシュクロマトグラフィー (38% EtOAc / ヘキサン) により精製して、tert-ブチル=(S)-2-(4-(メチルカルバモイル)-6-フェニルベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.21 g, 0.498ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.549 min、MS: ES+ 422.65。

20

【 0 6 2 1 】

工程 f . DCM (5 mL) 中の tert-ブチル=(S)-2-(4-(メチルカルバモイル)-6-フェニルベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.21 g, 0.498ミリモル) の溶液に、0 °においてTFA (1 mL) を添加した。反応混合物を40 °で2 h攪拌した。その反応混合物を減圧濃縮した。生成した残渣をジエチルエーテルで粉碎し、真空乾燥して、(S)-N-メチル-6-フェニル-2-(ピロリジン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-4-カルボキサミドTFA塩 (0.2 g, 0.459ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、1.660 min、MS: ES+ 322.44。この生成物を更に精製せずにそのまま次の工程に使用した。

30

【 0 6 2 2 】

工程 g . THF (5 mL) 中の (S)-N-メチル-6-フェニル-2-(ピロリジン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-4-カルボキサミドTFA塩 (0.2 g, 0.46ミリモル) の溶液に、0 °においてK₂CO₃ (0.32 g, 2.30ミリモル) を加えた。生じた反応混合物を5 min攪拌した。その反応混合物に0 °にて臭化シアン (0.06 g, 0.551ミリモル) を加えた。反応混合物を40 °で30 min攪拌した。その反応混合物を水 (30 mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生成した残渣をフラッシュクロマトグラフィー (60% EtOAc / ヘキサン) により精製して標記化合物 (0.050 g, 0.144ミリモル) を得た。LCMS: 方法 A、4.362 min、MS: ES+ 346.98; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.62 - 6.69 (m, 1H), 8.32 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.53 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.43 (t, J=7.2 Hz, 1H), 5.28 - 5.31 (m, 1H), 3.67 - 3.72 (m, 1H), 3.55 - 3.61 (m, 1H), 2.97 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.37 - 2.47 (m, 2H), 2.05 - 2.10 (m, 2H)。

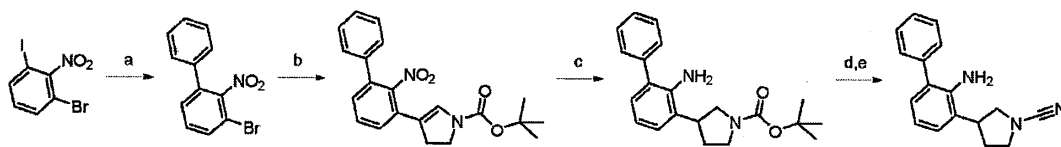
40

【 0 6 2 3 】

実施例123 3-(2-アミノ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【 0 6 2 4 】

【化 8 1】



【 0 6 2 5 】

工程 a . 1,4-ジオキサン (5 mL) 中の2-ブromo-6-ヨードニトロベンゼン (CAS番号 11264 25-84-0; 0.25 g, 0.765ミリモル) とフェニルボロン酸 (0.12 g, 0.994ミリモル) の溶液に、rtにおいて水 (1 mL) に溶かしたNa₂CO₃ (0.162 g, 1.532ミリモル) の溶液を添加した。反応混合物を30 min脱気した後、Pd(PPh₃)₄ (0.044 g, 0.038ミリモル) を添加した。反応混合物を90 °で15 h加熱した。生成した反応混合物をrtに冷まし、飽和NaHCO₃溶液 (10 mL) 中に注ぎ、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生成した残渣をフラッシュクロマトグラフィー (10%EtOAc / ヘキサン) により精製して、3-ブromo-2-ニトロ-1,1'-ビフェニル (0.13 g, 0.469ミリモル) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.68-7.70 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 5H), 7.35-7.39 (m, 2H)。

【 0 6 2 6 】

工程 b . DMF : 水 (8:2; 4 mL) 中の3-ブromo-2-ニトロ-1,1'-ビフェニル (0.13 g, 0.469ミリモル)、1-BOC-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-ボロン酸ピナコールエステル (CAS番号 212127-83-8; 0.7 g, 2.372ミリモル) およびNa₂CO₃ (0.09 g, 0.938ミリモル) の混合物を30 min脱気した後、rtにおいてPd(PPh₃)₄ (0.027 g, 0.023ミリモル) を添加した。反応混合物を80 °で15 h加熱した。生成した反応混合物をrtに冷まし、水 (10 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生成した残渣をフラッシュクロマトグラフィー (5%EtOAc / ヘキサン) により精製して、tert-ブチル=4-(2-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート (0.06 g, 0.163ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.909 min、MS: ES+ 311.2 (M-56)。

【 0 6 2 7 】

工程 c . MeOH (5 mL) 中のtert-ブチル=4-(2-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート (0.06 g, 0.163ミリモル) の溶液に、rtにおいて10%Pd / C (含水率50%; 0.02 g) を添加した。反応混合物にrtにて水素を3 hパージした。生じた混合物をセライトハイフローを通してろ過し、セライトベッドをMeOH (10 mL) で洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、tert-ブチル=3-(2-アミノ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.05 g, 0.147ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.792 min、MS: ES+ 283.4 (M-56)。

【 0 6 2 8 】

工程 d . DCM (5 mL) 中のtert-ブチル=3-(2-アミノ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.05 g, 0.147ミリモル) の溶液に、rtにてTFA (0.5 mL) を加えた。反応混合物をrtで1 h攪拌した。生じた反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣をDCM (5 mL) で粉砕し、最後に高真空下で乾燥し、3-(ピロリジン-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2-アミンTFA塩 (0.05 g, 0.142ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、1.801 min、MS: ES+ 239.58。この生成物を更に精製せずにそのまま次の工程に使用した。

【 0 6 2 9 】

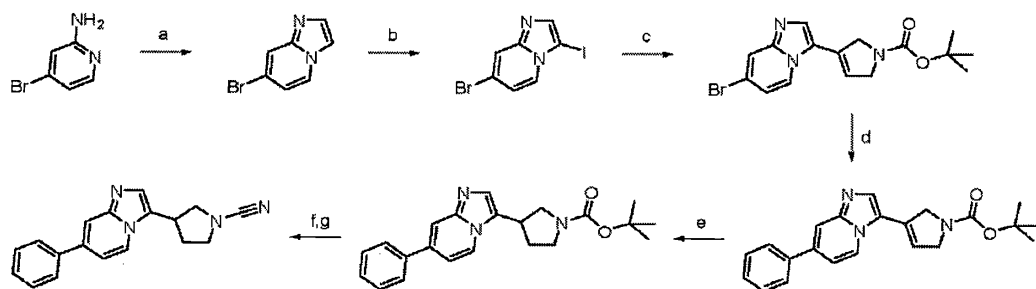
工程 e . THF (5 mL) 中の3-(ピロリジン-3-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2-アミンTFA塩 (0.05 g, 0.142ミリモル) の溶液に、rtにおいてNaHCO₃ (0.059 g, 0.710ミリモル) を添加した。この反応混合物にrtにて臭化シアン (0.018 g, 0.170ミリモル) を加えた。その反応混合物をrtにて1 h攪拌した。その反応混合物を水 (10 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 25 mL

）で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生成した残渣をフラッシュクロマトグラフィー（50%EtOAc / ヘキサン）により精製して、標記化合物（0.005 g, 0.019ミリモル）を得た。LCMS: 方法A、4.807 min、MS: ES+ 264.30; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 7.47 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.35 - 7.39 (m, 3H), 7.09 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.88 - 6.93 (m, 1H), 6.69 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.79 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.42 - 3.57 (m, 3H), 3.27 - 3.33 (m, 1H), 2.21 - 2.29 (m, 1H), 1.95 - 2.00 (m, 1H)。

【0630】

実施例124 3-(7-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【化82】



【0631】

工程 a . EtOH (20 mL) 中の4-ブロモピリジン-2-アミン (2.500 g, 14.45ミリモル) の溶液に、rtにてクロロアセトアルデヒド (2.55 mL, 36.0ミリモル) を加えた。反応混合物を100 で8 h加熱した。その反応混合物をrtに冷まし、同一法により同じスケールで調製した別のもう1つのバッチと混合した。混合した反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣を飽和水性 NaHCO_3 溶液 (400 mL) 中に注ぎ、EtOAc (3 x 300 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生成した残渣をフラッシュクロマトグラフィー (30-40%EtOAc / ヘキサン) により精製して、7-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン (4.200 g, 21.54ミリモル) を得た。LCMS: 方法C, 0.418 min, MS: ES+ 196.92; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 8.024 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.61 (d, $J=16.8$ Hz, 2H), 6.90 (dd, $J=7.2, 1.6$ Hz, 1H)。

【0632】

工程 b . MeOH (70 mL) 中の7-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン (4.100 g 20.9ミリモル) の溶液に、0 にて酢酸ナトリウム (7.810 g, 57.4ミリモル) とヨウ素 (9.200 g, 36.2ミリモル) を添加した。反応混合物をrtにて5 h攪拌した。生じた混合物を減圧濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (15%EtOAc / ヘキサン) により精製して7-ブロモ-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン (4.70 g, 14.55ミリモル) を得た。LCMS: 方法C、1.815 min、MS: ES+ 324.99; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 8.02 (dd, $J=7.2, 0.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.05 (dd, $J=7.2, 1.2$ Hz, 1H)。

【0633】

工程 c . 1,4-ジオキサン (100 mL) 中の7-ブロモ-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン (2.610 g, 8.082ミリモル) とtert-ブチル=3-(4,4,5,5-トリメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート (CAS番号 212127-83-8; 2.820 g, 8.92ミリモル) の溶液に、rtにおいて Na_2CO_3 (2.390 g, 22.55ミリモル) を添加した。反応混合物を15 min脱気した後、rtにてPd(dppf) Cl_2 (0.660 g, 0.90ミリモル) を加えた。この反応混合物を95 で20 h加熱した。それを水 (500 mL) に注ぎ、EtOAc (3 x 400 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (33%EtOAc / ヘキサン) により精製して、tert-ブチル=3-(7-ブロモインドリジン-3-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレー

10

20

30

40

50

ト (1.800 g, 4.955ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.067 min、MS: ES+ 364.2, 366.2。

【0634】

工程 d . 1,4-ジオキサン: 水 (2:1, 3 mL) 中の tert-ブチル=3-(7-プロモインドリジン-3-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート (0.100 g, 0.275ミリモル) の溶液に、rt にてフェニル硼酸 (0.100 g, 0.820ミリモル) と K_2CO_3 (0.113 g, 0.818ミリモル) を加えた。反応混合物を 75 °C で 1 h 加熱した。その反応混合物を rt に冷まし、同一法により同じスケールで調製した別の 3 つのバッチと混合した。混合した反応混合物を水 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (20-30% EtOAc / ヘキサン) により精製して、tert-ブチル=3-(7-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート (0.082 g, 0.226ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.120 min、MS: ES+ 362.31。

10

【0635】

工程 e . MeOH (4 mL) 中の tert-ブチル=3-(7-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート (0.080 g, 0.221ミリモル) の溶液に、rt にて 10% Pd/C (乾燥; 0.040 g, 50% w/w) を添加した。rt において反応混合物に水素を 3 h パージした。生じた混合物をセラライトハイフローを通して注意深くろ過し、MeOH (2 × 2 mL) で洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、tert-ブチル=3-(7-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.073 g, 0.200ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、1.870 min、MS: ES+ 364.29。この物質を更に精製せずにそのまま次の工程に使用した。

20

【0636】

工程 f . DCM (3 mL) 中の tert-ブチル=3-(7-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.070 g, 0.192ミリモル) の溶液に、0 °C にて TFA (1.0 mL) を加えた。反応混合物を rt で 1 h 攪拌した。生じた反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣を DCM (2 × 2 mL) とともに蒸発させた。その生成物をジエチルエーテル (2 × 2 mL) で粉砕し、高真空下で乾燥し、7-フェニル-3-(ピロリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン TFA 塩 (0.080 g, 定量的) を得た。LCMS: 方法 C、1.439 min、MS: ES+ 264.27。この生成物を更に精製せずにそのまま次の工程に使用した。

30

【0637】

工程 g . THF (5 mL) 中の 7-フェニル-3-(ピロリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン TFA 塩 (0.078 g, 0.296ミリモル) の溶液に、0 °C において K_2CO_3 (0.122 g, 0.889ミリモル) を加えた。その反応混合物に 0 °C において臭化シアン (0.031 g, 0.296ミリモル) を添加した。反応混合物を rt で 1 h 攪拌した。その反応混合物を氷水 (25 mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。粗生成物を調製用 HPLC [移動相: (A) 0.1% ギ酸 / 水; (B) 100% MeCN、カラム: YMC Actus Triart C18 250 × 20 mm, 5 μm, 流速 17 mL/min] により精製して、3-(7-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル (0.010 g, 0.034ミリモル) を得た。LCMS: 方法 B、2.887 min、MS: ES+ 289.39; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.56 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.84 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.49 - 7.55 (m, 2 H), 7.40 - 7.43 (m, 1 H), 7.34 - 7.36 (m, 1 H), 3.88 - 3.97 (m, 2 H), 3.34 - 3.63 (m, 3 H), 2.06 - 2.11 (m, 2 H)。

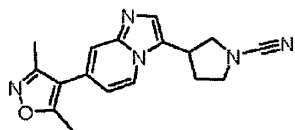
40

【0638】

実施例 125 3-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【0639】

【化 8 3】



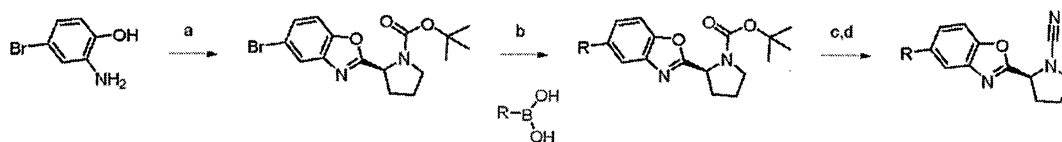
【 0 6 4 0】

工程 d において3,5-ジメチルイソキサゾール-4-ボロン酸 (CAS番号 16114-47-9) を使
 10
 11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65
 66
 67
 68
 69
 70
 71
 72
 73
 74
 75
 76
 77
 78
 79
 80
 81
 82
 83
 84
 85
 86
 87
 88
 89
 90
 91
 92
 93
 94
 95
 96
 97
 98
 99
 100
 101
 102
 103
 104
 105
 106
 107
 108
 109
 110
 111
 112
 113
 114
 115
 116
 117
 118
 119
 120
 121
 122
 123
 124
 125
 126
 127
 128
 129
 130
 131
 132
 133
 134
 135
 136
 137
 138
 139
 140
 141
 142
 143
 144
 145
 146
 147
 148
 149
 150
 151
 152
 153
 154
 155
 156
 157
 158
 159
 160
 161
 162
 163
 164
 165
 166
 167
 168
 169
 170
 171
 172
 173
 174
 175
 176
 177
 178
 179
 180
 181
 182
 183
 184
 185
 186
 187
 188
 189
 190
 191
 192
 193
 194
 195
 196
 197
 198
 199
 200
 201
 202
 203
 204
 205
 206
 207
 208
 209
 210
 211
 212
 213
 214
 215
 216
 217
 218
 219
 220
 221
 222
 223
 224
 225
 226
 227
 228
 229
 230
 231
 232
 233
 234
 235
 236
 237
 238
 239
 240
 241
 242
 243
 244
 245
 246
 247
 248
 249
 250
 251
 252
 253
 254
 255
 256
 257
 258
 259
 260
 261
 262
 263
 264
 265
 266
 267
 268
 269
 270
 271
 272
 273
 274
 275
 276
 277
 278
 279
 280
 281
 282
 283
 284
 285
 286
 287
 288
 289
 290
 291
 292
 293
 294
 295
 296
 297
 298
 299
 300
 301
 302
 303
 304
 305
 306
 307
 308
 309
 310
 311
 312
 313
 314
 315
 316
 317
 318
 319
 320
 321
 322
 323
 324
 325
 326
 327
 328
 329
 330
 331
 332
 333
 334
 335
 336
 337
 338
 339
 340
 341
 342
 343
 344
 345
 346
 347
 348
 349
 350
 351
 352
 353
 354
 355
 356
 357
 358
 359
 360
 361
 362
 363
 364
 365
 366
 367
 368
 369
 370
 371
 372
 373
 374
 375
 376
 377
 378
 379
 380
 381
 382
 383
 384
 385
 386
 387
 388
 389
 390
 391
 392
 393
 394
 395
 396
 397
 398
 399
 400
 401
 402
 403
 404
 405
 406
 407
 408
 409
 410
 411
 412
 413
 414
 415
 416
 417
 418
 419
 420
 421
 422
 423
 424
 425
 426
 427
 428
 429
 430
 431
 432
 433
 434
 435
 436
 437
 438
 439
 440
 441
 442
 443
 444
 445
 446
 447
 448
 449
 450
 451
 452
 453
 454
 455
 456
 457
 458
 459
 460
 461
 462
 463
 464
 465
 466
 467
 468
 469
 470
 471
 472
 473
 474
 475
 476
 477
 478
 479
 480
 481
 482
 483
 484
 485
 486
 487
 488
 489
 490
 491
 492
 493
 494
 495
 496
 497
 498
 499
 500
 501
 502
 503
 504
 505
 506
 507
 508
 509
 510
 511
 512
 513
 514
 515
 516
 517
 518
 519
 520
 521
 522
 523
 524
 525
 526
 527
 528
 529
 530
 531
 532
 533
 534
 535
 536
 537
 538
 539
 540
 541
 542
 543
 544
 545
 546
 547
 548
 549
 550
 551
 552
 553
 554
 555
 556
 557
 558
 559
 560
 561
 562
 563
 564
 565
 566
 567
 568
 569
 570
 571
 572
 573
 574
 575
 576
 577
 578
 579
 580
 581
 582
 583
 584
 585
 586
 587
 588
 589
 590
 591
 592
 593
 594
 595
 596
 597
 598
 599
 600
 601
 602
 603
 604
 605
 606
 607
 608
 609
 610
 611
 612
 613
 614
 615
 616
 617
 618
 619
 620
 621
 622
 623
 624
 625
 626
 627
 628
 629
 630
 631
 632
 633
 634
 635
 636
 637
 638
 639
 640
 641
 642
 643
 644
 645
 646
 647
 648
 649
 650
 651
 652
 653
 654
 655
 656
 657
 658
 659
 660
 661
 662
 663
 664
 665
 666
 667
 668
 669
 670
 671
 672
 673
 674
 675
 676
 677
 678
 679
 680
 681
 682
 683
 684
 685
 686
 687
 688
 689
 690
 691
 692
 693
 694
 695
 696
 697
 698
 699
 700
 701
 702
 703
 704
 705
 706
 707
 708
 709
 710
 711
 712
 713
 714
 715
 716
 717
 718
 719
 720
 721
 722
 723
 724
 725
 726
 727
 728
 729
 730
 731
 732
 733
 734
 735
 736
 737
 738
 739
 740
 741
 742
 743
 744
 745
 746
 747
 748
 749
 750
 751
 752
 753
 754
 755
 756
 757
 758
 759
 760
 761
 762
 763
 764
 765
 766
 767
 768
 769
 770
 771
 772
 773
 774
 775
 776
 777
 778
 779
 780
 781
 782
 783
 784
 785
 786
 787
 788
 789
 790
 791
 792
 793
 794
 795
 796
 797
 798
 799
 800
 801
 802
 803
 804
 805
 806
 807
 808
 809
 810
 811
 812
 813
 814
 815
 816
 817
 818
 819
 820
 821
 822
 823
 824
 825
 826
 827
 828
 829
 830
 831
 832
 833
 834
 835
 836
 837
 838
 839
 840
 841
 842
 843
 844
 845
 846
 847
 848
 849
 850
 851
 852
 853
 854
 855
 856
 857
 858
 859
 860
 861
 862
 863
 864
 865
 866
 867
 868
 869
 870
 871
 872
 873
 874
 875
 876
 877
 878
 879
 880
 881
 882
 883
 884
 885
 886
 887
 888
 889
 890
 891
 892
 893
 894
 895
 896
 897
 898
 899
 900
 901
 902
 903
 904
 905
 906
 907
 908
 909
 910
 911
 912
 913
 914
 915
 916
 917
 918
 919
 920
 921
 922
 923
 924
 925
 926
 927
 928
 929
 930
 931
 932
 933
 934
 935
 936
 937
 938
 939
 940
 941
 942
 943
 944
 945
 946
 947
 948
 949
 950
 951
 952
 953
 954
 955
 956
 957
 958
 959
 960
 961
 962
 963
 964
 965
 966
 967
 968
 969
 970
 971
 972
 973
 974
 975
 976
 977
 978
 979
 980
 981
 982
 983
 984
 985
 986
 987
 988
 989
 990
 991
 992
 993
 994
 995
 996
 997
 998
 999
 1000

【 0 6 4 1】

【化 8 4】

スキーム6



【 0 6 4 2】

試薬と条件：a) (i) (2S)-1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]ピロリジン-2-カルボン酸、HO
 Bt、EDCI、rt、20 h；(ii) PPh₃、DIAD、THF、rt、24 h；b) PdCl₂(dppf)、K₂CO₃、1,4-
 ジオキサン、80℃、4 h；c) TFA/DCM、rt、1 h；d) 臭化シアン、K₂CO₃、THF、rt、1 h。

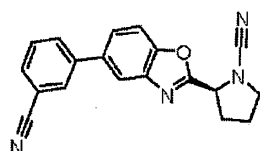
【 0 6 4 3】

実施例126 (S)-2-(5-(3-シアノフェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン1-
 カルボニトリル

(スキーム 6 に従って調製)

【 0 6 4 4】

【化 8 5】



【 0 6 4 5】

工程 a . DCM (2 mL) 中の2-アミノ-4-ブロモフェノール (CAS番号 40925-68-6; 1.000 g,
 5.31ミリモル)、(2S)-1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]ピロリジン-2-カルボン酸 (1.140
 g, 5.31ミリモル) およびHOBt (0.776 g, 5.74ミリモル) の混合物に、rtにおいてEDCI
 (1.100 g, 5.74ミリモル) を添加した。反応混合物をrtで20 h攪拌した。その反応混合
 物を水 (50 mL) で希釈し、DCM (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で
 乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生じた残渣をTHF (20 mL) に溶かし、トリフェニルホス
 50

フィン (1.500 g, 5.74ミリモル) で処理し、次いでrtにおいてDIAD (1.12 mL, 5.74ミリモル) をゆっくり添加した。反応混合物をrtにて24 h攪拌した。生じた反応混合物を減圧濃縮した。その残渣をジエチルエーテル (2 × 10 mL) に続いてヘキサン (2 × 10 mL) で粉砕した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (10% EtOAc / ヘキサン) により精製して、tert-ブチル=(S)-2-(5-プロモベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.977 g, 2.66ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.514 min; MS: ES+ 367.20、369.20。

【 0 6 4 6 】

工程 b . 1,4-ジオキササン (8 mL) 中のtert-ブチル=(S)-2-(5-プロモベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.300 g, 0.819ミリモル) と3-シアノフェニルボロン酸 (0.120 g, 0.819ミリモル) の混合物に、水 (2 mL) に溶かしたK₂CO₃ (0.339 g, 2.40ミリモル) 溶液をrtにて添加した。反応混合物を30 min脱気した後、rtにてPdCl₂(dppf) (0.059 g, 0.082ミリモル) を添加した。生じた反応混合物を80 °で4 h加熱した。それをrtに冷まし、水 (75 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (22% EtOAc / ヘキサン) により精製して、tert-ブチル=(S)-2-(5-(3-シアノフェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.236 g, 0.606ミリモル) を得た。MS: ES+ 290.20。

【 0 6 4 7 】

工程 c . DCM (8 mL) 中のtert-ブチル=(S)-2-(5-(3-シアノフェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.230 g, 0.591ミリモル) の溶液に、0 °においてTFA (2.3 mL) を添加した。反応混合物をrtにて2 h攪拌した。生じた反応混合物を減圧蒸発させた。得られた残渣をDCM (3 × 5 mL) と共に共沸蒸留した。その残渣をジエチルエーテル (2 × 5 mL) で粉砕し、高真空下で乾燥して、(S)-3-(2-(ピロリジン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)ベンゾニトリルTFA塩 (0.247 g, 定量的) を得た。この生成物を更に精製せずにそのまま次の工程に使用した。LCMS: 方法 C、1.680 min、MS: ES+ 290.25。

【 0 6 4 8 】

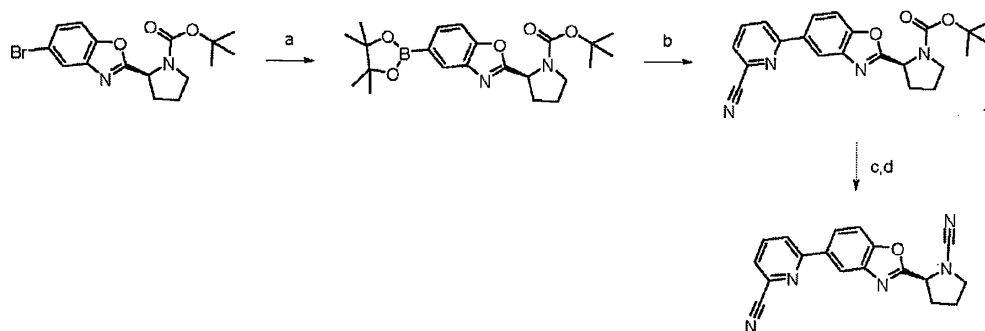
工程 d . THF (8 mL) 中の(S)-3-(2-(ピロリジン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)ベンゾニトリルTFA塩 (0.242 g, 0.600ミリモル) の溶液に、rtにおいてK₂CO₃ (0.248 g, 1.801ミリモル) を添加した。反応混合物をrtにて15 min攪拌した。その反応混合物に0 °にて臭化シアン (0.076 g, 0.720ミリモル) を加えた。その反応混合物をrtで45 min攪拌した。それを氷水 (75 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (52% EtOAc / ヘキサン) により精製して、標記化合物 (0.101 g, 0.321ミリモル) を得た。LCMS: 方法 A、4.614 min、MS: ES+ 314.99; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.24 (s, 1 H), 8.19 (d, J= 1.2 Hz, 1 H), 8.09 - 8.11 (m, 1 H), 7.81 - 7.90 (m, 3 H), 7.69 (t, J= 8.0 Hz, 1 H), 5.20 - 5.23 (m, 1 H), 3.65 - 3.69 (m, 1 H), 3.53 - 3.63 (m, 1 H), 2.28 - 2.43 (m, 2 H), 2.02 - 2.08 (m, 2 H)。

【 0 6 4 9 】

実施例127 (S)-6-(2-(1-シアノピロリジン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)ピコリノニトリル

【 0 6 5 0 】

【化 8 6】



10

【 0 6 5 1】

工程 a . DMF (8 mL) 中の tert-ブチル=(S)-2-(5-ブロモベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (実施例126、工程a; 0.300 g, 0.82ミリモル) とビス(ピナコラート)ジボロン (0.416 g, 1.64ミリモル) の混合物に、rtにて水 (2 mL) に溶かした酢酸カリウム (0.160 g, 1.64ミリモル) の溶液を加えた。反応混合物を15 min脱気した後、rtにてPdCl₂(dppf) (0.089 g, 0.122ミリモル) を添加した。生じた反応混合物を100 で16 h加熱した。その反応混合物をrtに冷まし、水 (75 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (53%EtOAc / ヘキサン) により精製し、tert-ブチル=(S)-2-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.311 g, 0.75ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.812 min、MS: ES+ 415.52。

20

【 0 6 5 2】

工程 b . 1,4-ジオキサン : 水 (4:1; 10 mL) 中の tert-ブチル=(S)-2-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.300 g, 0.724ミリモル) と6-ブロモピコリノニトリル (CAS番号 12 2918-25-6; 0.132 g, 0.724ミリモル) の混合物に、rtにてCs₂CO₃ (0.706 g, 2.173ミリモル) を添加した。反応混合物を30 min脱気した後、rtにてPdCl₂(dppf) (0.052 g, 0.072ミリモル) を加えた。その反応混合物を80 で4 h加熱した。その反応混合物をrtに冷まし、水 (100 mL) で希釈した。生じた混合物をEtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (52%EtOAc / ヘキサン) により精製して、tert-ブチル=(S)-2-(5-(6-シアノピリジン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.095 g, 0.243ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.398 min、MS: ES+ 391.40。

30

【 0 6 5 3】

工程 c . DCM (5 mL) 中の tert-ブチル=(S)-2-(5-(6-シアノピリジン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.090 g, 0.230ミリモル) の溶液に、0 においてTFA (0.9 mL) を添加した。反応混合物をrtで1.5 h撹拌した。その反応混合物を減圧蒸発させた。得られた残渣をDCM (3 × 5 mL) と共沸蒸留した。得られた残渣をジエチルエーテル (2 × 5 mL) を使って粉碎し、高真空乾燥して(S)-6-(2-(ピロリジン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)ピコリノニトリルTFA塩 (0.099 g, 定量的) を得た。この生成物を更に精製せずにそのまま次の工程に使用した。LCMS: 方法 C、1.600 min、MS: ES+ 291.28。

40

【 0 6 5 4】

工程 d . THF (5 mL) 中の(S)-6-(2-(ピロリジン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)ピコリノニトリルTFA塩 (0.098 g, 0.242ミリモル) の溶液に、rtにてK₂CO₃ (0.100 g, 0.727ミリモル) を加えた。反応混合物をrtで5 min撹拌した。その反応混合物に0 にて臭

50

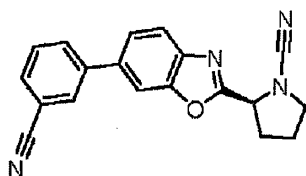
化シアン (0.030 g, 0.291ミリモル) を加えた。反応混合物を rt で 1 h 攪拌した。それを水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (63% EtOAc / ヘキサン) により精製して標記化合物 (0.037 g, 0.117ミリモル) を得た。LCMS: 方法 A、4.258 min、MS: ES+ 315.92; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.52 (s, 1 H), 8.44 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.22 - 8.22 (m, 1 H), 8.17 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.21 - 5.24 (m, 1 H), 3.63 - 3.69 (m, 1 H), 3.53 - 3.59 (m, 1 H), 2.29 - 2.43 (m, 2 H), 2.02 - 2.08 (m, 2 H)。

【0655】

実施例128 (S)-2-(6-(3-シアノフェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【0656】

【化87】



【0657】

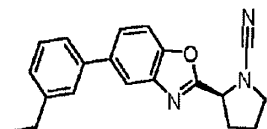
工程 a において 2-アミノ-5-ブロモフェノール (CAS 番号 38191-34-3) を使って、実施例 126 に記載したのと同様な方法により、標記化合物を合成した。LCMS: 方法 A、4.516 min、MS: ES+ 314.99; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.27 (s, 1 H), 8.22 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.85 - 7.90 (m, 2 H), 7.80 - 7.82 (m, 1 H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.21 - 5.24 (m, 1 H), 3.63 - 3.68 (m, 1 H), 3.53 - 3.59 (m, 1 H), 2.28 - 2.43 (m, 2 H), 2.01 - 2.08 (m, 2 H)。

【0658】

実施例129 (S)-2-(5-(3-エチルフェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【0659】

【化88】



【0660】

実施例126に記載したのと同様な手順を使って標記化合物を合成した。LCMS: 方法 A、5.483 min、MS: ES+ 318.05; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.04 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.72 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.52 (d, J = 8.0, 1 H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 5.18 - 5.22 (m, 1 H), 3.63 - 3.68 (m, 1 H), 3.53 - 3.59 (m, 1 H), 2.66 - 2.71 (m, 2 H), 2.27 - 2.42 (m, 2 H), 2.01 - 2.08 (m, 2 H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)。

【0661】

実施例130 (S)-2-(6-(3-エチルフェニル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

10

20

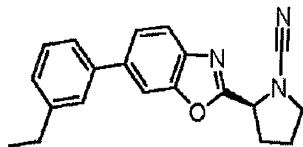
30

40

50

【 0 6 6 2 】

【 化 8 9 】



10

【 0 6 6 3 】

実施例128に記載したのと同様な手順を使って標記化合物を合成した。LCMS: 方法 A、5.207 min、MS: ES+ 318.20; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.07 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.71 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 5.18 - 5.22 (m, 1 H), 3.62 - 3.68 (m, 1 H), 3.53 - 3.59 (m, 1 H), 2.66 - 2.72 (m, 2 H), 2.37 - 2.43 (m, 1 H), 2.29 - 2.35 (m, 1 H), 2.01 - 2.08 (m, 2 H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3 H).

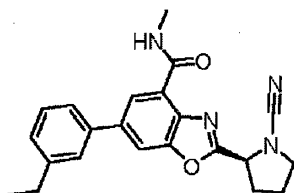
【 0 6 6 4 】

実施例131 (S)-2-(1-シアノピロリジン-2-イル)-6-(3-エチルフェニル)-N-メチルベンゾ[d]オキサゾール-4-カルボキサミド

20

【 0 6 6 5 】

【 化 9 0 】



30

【 0 6 6 6 】

実施例122に記載したのと同様な手順を使って標記化合物を合成した。LCMS: 方法 A、5.005 min、MS: ES+ 375.05; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.65 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.18 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.58 (d, J = 7.6, 1 H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 5.28 - 5.31 (m, 1 H), 3.67 - 3.72 (m, 1 H), 3.55 - 3.61 (m, 1 H), 2.97 (d, J = 3.6 Hz, 3 H), 2.68 - 2.73 (m, 2 H), 2.33 - 2.43 (m, 2 H), 2.04 - 2.10 (m, 2 H), 1.25 (t, J = 8.0 Hz, 3 H).

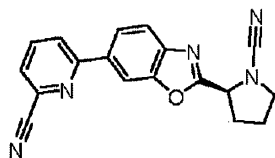
【 0 6 6 7 】

実施例132 (S)-6-(2-(1-シアノピロリジン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)ピコリノニトリル

40

【 0 6 6 8 】

【化 9 1】



【 0 6 6 9 】

10

実施例127に記載したのと同様な手順を使って標記化合物を合成した。LCMS: 方法 A、3.9 23 min、MS: ES+ 316.20; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.51 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.44 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.16 - 8.22 (m, 2 H), 8.03 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 5.22 - 5.25 (m, 1 H), 3.63 - 3.69 (m, 1 H), 3.53 - 3.59 (m, 1 H), 2.29 - 2.43 (m, 2 H), 2.02 - 2.08 (m, 2 H).

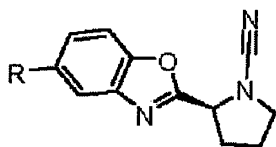
【 0 6 7 0 】

実施例126に記載したのと同様な手順を使って、第 7 表に記載の化合物を合成した。

【 0 6 7 1 】

【化 9 2】

20



【 0 6 7 2 】

【表 12】

第7表

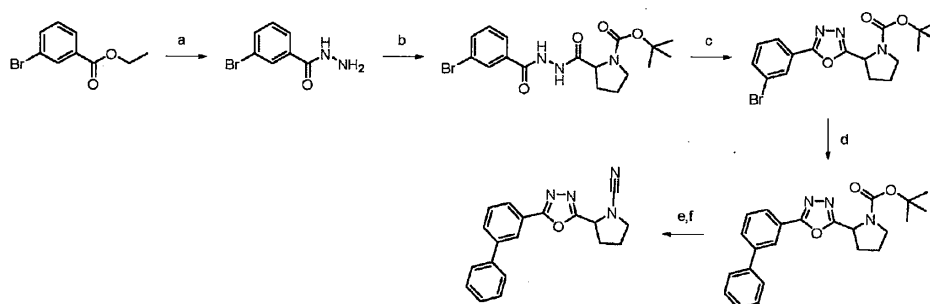
| Ex | R | 名称 | LCMS 方法 | LCMS RT (min) | MS (ES+) |
|-----|---|--|------------|------------------|-------------|
| 133 | | (S)-2-(5-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | K | 3.199 | 374.0 |
| 134 | | (S)-2-(5-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | H | 2.731 | 344.2 |
| 135 | | (S)-2-(5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | H | 2.796 | 344.1 |
| 136 | | (S)-2-(5-(3-ニトロフェニル)-ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | I | 3.006 | 335.0 |
| 137 | | (S)-2-(5-(3-シアノ-2-フルオロフェニル)-ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | H | 3.092 | 333.0 |
| 138 | | (S)-2-(5-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | H | 3.147 | 333.0 |
| 139 | | (S)-N-ベンジル-3-(2-(1-シアノピロリジン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド | K | 3.090 | 473.0 |

【0673】

実施例140 2-(5-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【0674】

【化93】



【0675】

工程 a . EtOH (10 mL) 中の3-ブロモ安息香酸エチル (0.750 g, 3.270ミリモル) の溶液に、rtにおいてヒドラジン水和物 (0.982 g, 19.6ミリモル check this) を加えた。反応混合物を80 で2 h加熱した。その混合物を減圧濃縮し、残渣をDCM (2 x 5 mL) から再蒸留した。得られた残渣を高真空中で乾燥して3-ブロモベンゾヒドラジド (0.500 g, 2.325ミリモル) を得た。この生成物を更に精製せずにそのまま次の工程に使用した。LCMS: 方法C、1.564 min、MS: ES+ 215.10, 217.10。

【0676】

工程 b . THF (10 mL) 中の1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]ピロリジン-2-カルボン酸 (0.

10

20

30

40

50

450 g, 2.09ミリモル)の溶液に、0 においてTBTU (1.000 g, 3.14ミリモル)に続いてDIPEA (0.539 g, 4.19ミリモル)を添加した。反応混合物をrtにて30 min攪拌した後、0 にて3-プロモベンゾヒドラジド (0.450 g, 2.093ミリモル)を添加した。反応混合物をrtで2 h攪拌した。その反応混合物を飽和NaHCO₃溶液 (20 mL)で希釈し、EtOAc (2 × 20 mL)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (40%EtOAc / ヘキサン)により精製して、tert-ブチル 2-(2-(3-プロモベンゾイル)ヒドラジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.425 g, 1.031ミリモル)を得た。LCMS: 方法C、1.987 min、MS: ES+ 412.20, 414.20。

【0677】

10

工程c. DCM (5 mL)中のtert-ブチル 2-(2-(3-プロモベンゾイル)ヒドラジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.420 g, 1.02ミリモル)の混合物に、rtにおいてDIPEA (0.394 g, 3.06ミリモル)、p-トルエンスルホニルクロリド (0.290 g, 1.53ミリモル)およびNa₂SO₄ (0.289 g, 2.04ミリモル)を添加した。反応混合物をrtにて30 min攪拌した。生じた反応混合物を水 (20 mL)で希釈し、DCM (2 × 20 mL)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して、tert-ブチル 2-(5-(3-プロモフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.360 g, 0.913ミリモル)を得た。LCMS: 方法C、2.514、MS: ES+ 394.20、396.20。

【0678】

20

工程d. 1,4-ジオキサン:水 (4:1, 10 mL)中のtert-ブチル 2-(5-(3-プロモフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.350 g, 0.888ミリモル)とフェニルボロン酸 (0.162 g, 1.93ミリモル)の混合物に、K₂CO₃ (0.367 g, 2.66ミリモル)を添加した。反応混合物を30 min脱気した後、rtにおいてPd(PPh₃)₄ (0.051 g, 0.044ミリモル)を加えた。生じた反応混合物を90 °で2 h加熱した。反応混合物をrtに冷まし、水 (25 mL)で希釈し、EtOAc (2 × 25 mL)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (20%EtOAc / ヘキサン)により精製し、tert-ブチル 2-(5-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.285 g, 0.728ミリモル)を得た。LCMS: 方法C、2.675 min、MS: ES+ 392.41。

【0679】

30

工程e. DCM (5 mL)中のtert-ブチル 2-(5-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.280 g, 0.715ミリモル)の溶液に、0 においてTFA (1 mL)を加えた。反応混合物をrtにて2 h攪拌した。その混合物を減圧蒸発させた。得られた残渣をジエチルエーテル:ヘキサン (1:1, 5 mL)の混合物で粉砕し、高真空下で乾燥し、2-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-(ピロリジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾールTFA塩 (0.250 g, 0.617ミリモル)を得た。この生成物を更に精製せずにそのまま次の工程に使用した。LCMS: 方法C、1.792 min、MS: ES+ 292.27。

【0680】

40

工程f. THF (5 mL)中の2-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-(ピロリジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾールTFA塩 (0.250 g, 0.617ミリモル)の溶液に、0 においてK₂CO₃ (0.255 g, 1.850ミリモル)に続いて臭化シアン (0.065 g, 0.617ミリモル)を添加した。反応混合物をrtにて30 min攪拌した。その反応混合物を水 (20 mL)で希釈し、EtOAc (2 × 20 mL)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (30%EtOAc / ヘキサン)により精製して標記化合物 (0.120 g, 0.379ミリモル)を得た。LCMS: 方法A、4.791 min、MS: ES+ 316.99; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.23 (s, 1 H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.70 - 7.76 (m, 3 H), 7.51 - 7.55 (m, 2 H), 7.42 - 7.46 (m, 1 H), 5.25 - 5.28 (m, 1 H), 3.63 - 3.68 (m, 1 H), 3.51 - 3.57 (m, 1 H), 2.32 - 2.41 (m, 2 H), 2.02 - 2.09 (m, 2 H)。

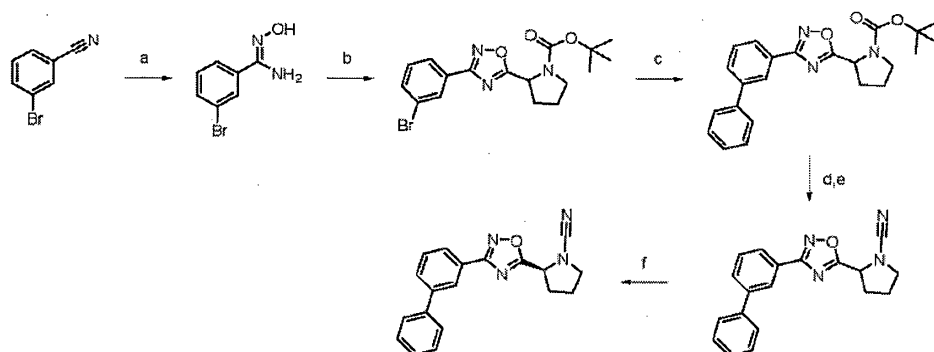
【0681】

50

実施例141 (S)-2-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【0682】

【化94】



10

【0683】

工程 a . MeOH (10 mL) 中の3-ブロモベンゾニトリル (1.00 g, 5.49ミリモル) の溶液に、rtにてNaHCO₃ (1.840 g, 22.0ミリモル) に続いてNH₂OH.HCl (0.750 g, 11.0ミリモル) を添加した。反応混合物を70 °Cで1 h加熱した。生じた反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣を氷水 (50 mL) で希釈した。生成した沈殿物をろ過により集め、水 (25 mL) で洗浄した。得られた固形物を高真空乾燥し、3-ブロモ-N'-ヒドロキシベンズイミダミド (1.050 g, 4.88ミリモル) を得た。この生成物をさらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS: 方法 C、1.386 min、MS: ES+ 215.10、217.10。

20

【0684】

工程 b . DMF (10 mL) 中の1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]ピロリジン-2-カルボン酸 (0.950 g, 6.627ミリモル) の溶液に、0 °CにおいてEDCI (1.270 g, 6.627ミリモル) とHOBt (0.895 g, 4.418ミリモル) を加えた。反応混合物をrtにて30 min攪拌した後、0 °Cにて3-ブロモ-N'-ヒドロキシベンズイミダミド (0.950 g, 4.42ミリモル) を加えた。反応混合物をrtにて30 min攪拌し、次いで90 °Cで18 h加熱した。その反応混合物をrtに冷まし、飽和NaHCO₃溶液 (50 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生成した残渣をフラッシュクロマトグラフィー (18% EtOAc / ヘキサン) により精製して、tert-ブチル 2-(3-(3-ブロモフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.580 g, 1.472ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.869 min、MS: ES+ 394.30、396.30。

30

【0685】

工程 c . 1,4-ジオキサン : 水 (4:1, 15 mL) 中のtert-ブチル 2-(3-(3-ブロモフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.550 g, 1.39ミリモル) とフェニルボロン酸 (0.255 g, 2.09ミリモル) の混合物に、rtにてK₂CO₃ (0.577 g, 4.18ミリモル) を加えた。反応混合物を30 min脱気した後、rtにてPd(PPh₃)₄ (0.080 g, 0.069ミリモル) を加えた。反応混合物を90 °Cで2 h加熱した。生じた混合物をrtに冷まし、水 (25 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生成した残渣をフラッシュクロマトグラフィー (18% EtOAc / ヘキサン) により精製して、tert-ブチル 2-(3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.500 g, 1.278ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.972 min、MS: ES+ 336.20 [M-56]。

40

【0686】

工程 d . DCM (5 mL) 中のtert-ブチル 2-(3-(3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.500 g, 1.28ミリモル) の溶液に、0 °CにてTFA (2 mL) を添加した。反応混合物をrtで2 h攪拌した。生じた反応混合

50

物を減圧蒸発させた。得られた残渣をジエチルエーテル：ヘキサンの混合物（1:1, 5 mL）を使って粉碎し、高真空乾燥し、3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-(ピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾールTFA塩（0.500 g, 1.23ミリモル）を得た。この物質をさらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS: 方法 C、1.883 min, MS: ES+ 292.31。

【0687】

工程 e. THF（10 mL）中の3-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-(ピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾールTFA塩（0.500 g, 1.23ミリモル）の溶液に、0 において K_2CO_3 （0.510 g, 3.70ミリモル）に続いて臭化シアン（0.129 g, 1.23ミリモル）を添加した。反応混合物をrtにて30 min攪拌した。その混合物を水（25 mL）で希釈し、EtOAc（2 × 25 mL）で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生じた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（30%EtOAc / ヘキサン）により精製し、標記化合物（0.250 g, 0.791ミリモル）を得た。LCMS: 方法 A、5.337、MS: ES+ 316.90; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.23 (s, 1 H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.91 - 7.93 (m, 1 H), 7.67 - 7.75 (m, 3 H), 7.50 - 7.54 (m, 2 H), 7.42 - 7.45 (m, 1 H), 5.34 - 5.37 (m, 1 H), 3.64 - 3.70 (m, 1 H), 3.52 - 3.58 (m, 1 H), 2.39 - 2.43 (m, 1 H), 2.27 - 2.33 (m, 1 H), 2.05 - 2.08 (m, 2 H).

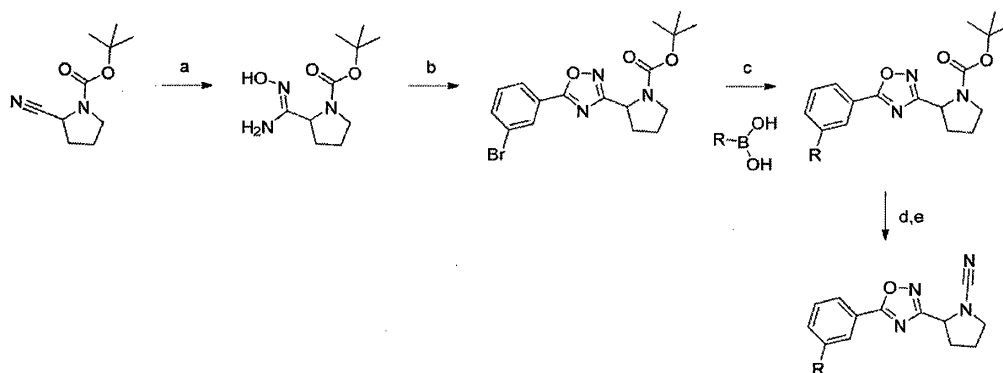
【0688】

工程 f. 単離したラセミ体を調製用キラルSFC精製〔Chiralcel OX-H 250 × 21.0 mm, 5 μ m, 移動相: (A) 液体二酸化炭素; (B) IPA:MeCN (30:70)、カラム流速は70.0 mL/minでABPRは100 bar〕、LCMS: 方法 A、5.328 min, MS: ES+ 316.90; Chiral SFC: Chiralcel OX-H 250 × 4.6 mm, 5 μ m, 移動相: (A) 液体二酸化炭素; (B) IPA:MeCN (30:70), カラム流速は3.0 mL/minでABPRは130 barであり、10 min間にわたる15%Bの定組成グラジエント、RT 6.35 min; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.23 (s, 1 H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.91 - 7.93 (m, 1 H), 7.67 - 7.75 (m, 3 H), 7.50 - 7.54 (m, 2 H), 7.42 - 7.45 (m, 1 H), 5.34 - 5.37 (m, 1 H), 3.64 - 3.70 (m, 1 H), 3.52 - 3.58 (m, 1 H), 2.39 - 2.43 (m, 1 H), 2.27 - 2.33 (m, 1 H), 2.05 - 2.08 (m, 2 H).

【0689】

【化95】

スキーム 7



【0690】

試薬と条件: a) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 90 , 4 h; b) $ArCO_2H$, CDI, DMF, rt ~ 90 , 3 h; c) $PdCl_2(dppf)$, $NaHCO_3$, DMF, 水, 100 , 1 h; d) TFA, DCM, rt, 1 h; e) 臭化シアン, K_2CO_3 , THF, rt, 1 h.

【0691】

実施例142 2-(5-(6-フェニルピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

(スキーム 7 に従って調製)

10

20

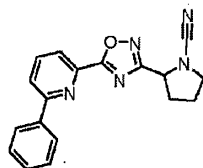
30

40

50

【 0 6 9 2 】

【 化 9 6 】



【 0 6 9 3 】

工程 a . EtOH (8 mL) 中の 2-シアノピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.00 g , 5.095 ミリモル) の溶液に、 rt において NH₂OH·HCl (0.708 g , 10.19 ミリモル) に続いて DIPEA (2.6 mL , 15.3 ミリモル) を加えた。反応混合物を 90 ° で 4 h 加熱した。その反応混合物を冷却し、減圧濃縮した。得られた残渣を水 (20 mL) で希釈した。生成した沈殿物をろ過により集め、ヘキサン (10 mL) で洗浄した。生成した固形物を高真空乾燥して、tert-ブチル 2-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.630 g , 2.751 ミリモル) を得た。この生成物を更に精製せずにそのまま次の工程に使用した。LCMS: 方法 A、1.502 min、MS: ES+ 230.28。

【 0 6 9 4 】

工程 b . DMF (3 mL) 中の 6-ブロモピコリン酸 (CAS 番号 21190-87-4; 0.200 g , 0.990 ミリモル) の溶液に、 0 ° において CDI (0.176 g , 1.09 ミリモル) を加えた。反応混合物を 30 min 攪拌した後、rt にて tert-ブチル 2-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.273 g , 1.19 ミリモル) を加えた。次いで反応混合物を 0 ° に冷却し、CDI (0.176 g , 1.09 ミリモル) を加えた。その混合物を 120 ° で 3 h 加熱した。その反応混合物を rt に冷まし、氷水 (30 mL) で希釈した。生成した沈殿物をろ過により集め、高真空乾燥して tert-ブチル 2-(5-(6-ブロモピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.235 g , 0.594 ミリモル) を得た。この生成物を更に精製せずにそのまま次の工程に使用した。LCMS: 方法 C、2.413 min、MS: ES+ 395.13、397.13。

【 0 6 9 5 】

工程 c . DMF : 水 (4 : 1 , 4 mL) 中の tert-ブチル 2-(5-(6-ブロモピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.180 g , 0.456 ミリモル) とフェニルボロン酸 (0.111 g , 0.913 ミリモル) の混合物に、 rt において NaHCO₃ (0.115 g , 1.37 ミリモル) を加えた。反応混合物を rt で 10 min 脱気した後、PdCl₂(dppf) (0.033 g , 0.045 ミリモル) を加えた。その反応混合物を 100 ° で 1 h 加熱した。反応混合物を rt に冷ました。Rt にて反応混合物中に沈殿が見られた。その沈殿物をろ過により集め、フラッシュクロマトグラフィー (35% EtOAc / ヘキサン) により精製して、tert-ブチル 2-(5-(6-フェニルピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.160 g , 0.408 ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.622 min、MS: ES+ 393.40。

【 0 6 9 6 】

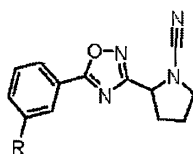
工程 d . DCM (2 mL) 中の tert-ブチル 2-(5-(6-フェニルピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.150 g , 0.382 ミリモル) の溶液に 0 ° において TFA (1 mL) を加えた。反応混合物を rt にて 1 h 攪拌した。生じた反応混合物を減圧蒸発させた。得られた残渣をジエチルエーテル (10 mL) を使って粉砕し、高真空中で乾燥し、5-(6-フェニルピリジン-2-イル)-3-(ピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール TFA 塩 (0.145 g , 0.357 ミリモル) を得た。この生成物を更に精製せずにそのまま次の工程に使用した。LCMS: 方法 A、4.431 min、MS: ES+ 292.92。

【 0 6 9 7 】

工程 e. THF (4 mL) 中の 5-(6-フェニルピリジン-2-イル)-3-(ピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール TFA 塩 (0.145 g, 0.357 ミリモル) の溶液に、rt にて K_2CO_3 (0.147 g, 1.071 ミリモル) を加えた。反応混合物を rt にて 10 min 攪拌した後、0 にて臭化シアン (0.056 g, 0.535 ミリモル) を添加した。反応混合物を 0 で 1 h 攪拌した。その反応混合物を氷水 (15 mL) で希釈し、EtOAc (5 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生成した残渣をフラッシュクロマトグラフィー (50% EtOAc / ヘキサン) により精製して、標記化合物 (0.090 g, 0.283 ミリモル) を得た。LCMS: 方法 A、4.819; MS: ES+ 317.92; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.31 - 8.33 (m, 1 H), 8.17 - 8.23 (m, 4 H), 7.51 - 7.60 (m, 3 H), 5.13 - 5.16 (m, 1 H), 3.62 - 3.68 (m, 1 H), 3.53 - 3.59 (m, 1 H), 2.33 - 2.43 (m, 1 H), 2.20 - 2.23 (m, 1 H), 2.02 - 2.17 (m, 2 H).

【0698】

【化97】



【0699】

【表13】

第8表

| 実施例 | R | 名称 | LCMS 方法 | LCMS RT (min) | MS (ES+) |
|-----|---|---|------------|------------------|-------------|
| 143 | | 2-(5-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | H | 2.518 | 321.0 |
| 144 | | 2-(5-(3-(2-メトキシピリジン-4-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | H | 2.765 | 348.0 |
| 145 | | 2-(5-(3'-シアノ-2'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | I | 2.931 | 377.0 |
| 146 | | 2-(5-(5'-シアノ-2'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | I | 2.910 | 389.0 |
| 147 | | 2-(5-(3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | H | 2.937 | 336.1 |
| 148 | | 2-(5-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | H | 2.687 | 321.1 |

【0700】

【表 14】

第8表(続き)

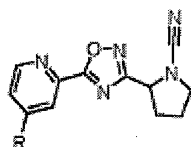
| 実施例 | R | 名称 | LCMS 方法 | LCMS RT (min) | MS (ES+) |
|-----|---|---|------------|------------------|-------------|
| 149 | | 3'-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド | H | 2.605 | 360.1 |
| 150 | | 3'-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-スルホナミド | H | 3.108 | 424.0 |
| 151 | | 2-(5-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-ピロリジン-1-カルボニトリル | H | 3.091 | 371.1 |
| 152 | | 2-(5-(3-(ピリジン-3-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | H | 2.054 | 318.2 |
| 153 | | 2-(5-(4'-(メチルスルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-ピロリジン-1-カルボニトリル | H | 2.861 | 395.0 |
| 154 | | 2-(5-(3-(6-メチルピリジン-3-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | H | 2.077 | 332.1 |
| 155 | | 2-(5-(2'-シアノ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | H | 3.088 | 342.1 |
| 156 | | メチル=3'-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキシレート | H | 3.202 | 375.0 |
| 157 | | 2-(5-(4'-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | I | 2.976 | 362.0 |
| 158 | | 2-(5-(3-(6-メトキシピリジン-3-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | H | 3.081 | 348.1 |
| 159 | | 2-(5-(3-(ピリジン-5-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | I | 2.236 | 319.1 |
| 160 | | 2-(5-(3-(フラン-3-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | H | 3.045 | 307.1 |
| 161 | | 2-(5-(3'-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | I | 3.160 | 379.2 |
| 162 | | 2-(5-(3-(2-メトキシピリジン-3-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | H | 3.052 | 348.2 |
| 163 | | 2-(5-(3'-シアノ-5'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | H | 3.170 | 360.1 |
| 164 | | 2-(5-(3-(5-メチルピリジン-3-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | H | 2.164 | 332.1 |
| 165 | | 2-(5-(3-(7-メチル-1H-インドール-2-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | K | 3.056 | 370.2 |
| 166 | | 2-(5-(3-(5-シアノチオフェン-2-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | H | 3.171 | 348.0 |

【0701】

実施例142に記載したのと同様な手順を使って第9表の化合物を合成した。

【0702】

【化 9 8】



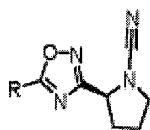
【 0 7 0 3】

10

実施例142に記載したのと同様な手順により、工程 a において(S)-tert-ブチル 2-シアノピロリジン-1-カルボキシレート (CAS番号 228244-04-0) を使って、第10表の化合物を合成した。

【 0 7 0 4】

【化 9 9】










20

【 0 7 0 5】

【表 15】

第9表

| 実施例 | R | 名称 | LCMS 方法 | LCMS RT (min) | MS (ES+) | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm |
|-----|---|--|------------|------------------|-------------|--|
| 167 |  | 2-(5-(2-フェニルピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | A | 4.625 | 317.99 | 8.98 (dd, J=4.8, 0.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.19 - 8.21 (m, 2H), 8.00 (dd, J=9.2, 1.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.58 (m, 3H), 5.15 - 5.18 (m, 1H), 3.64 - 3.68 (m, 1H), 3.54 - 3.59 (m, 1H), 2.35 - 2.44 (m, 1H), 2.15 - 2.22 (m, 1H), 2.03 - 2.13 (m, 2H) |
| 168 |  | 2-(5-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | A | 5.368 | 402.06 | 9.00 (dd, J=4.8, 0.8 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (dd, J=4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.70 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.15 - 5.18 (m, 1H), 3.63 - 3.69 (m, 1H), 3.54 - 3.60 (m, 1H), 2.33 - 2.43 (m, 1H), 2.15 - 2.21 (m, 1H), 2.03 - 2.13 (m, 2H) |
| 169 |  | 2-(5-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | C | 2.416 | 402.53 | 8.97 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.32 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.01 (dd, J=5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.12 - 5.15 (m, 1H), 3.62 - 3.65 (m, 1H), 3.53 - 3.56 (m, 1H), 2.30 - 2.43 (m, 1H), 2.12 - 2.19 (m, 1H), 2.00 - 2.10 (m, 2H) |
| 170 |  | 3-(4-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド | B | 3.254 | 361.58 | 9.01 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.37 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 - 8.05 (m, 2H), 7.64 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.15 - 5.18 (m, 1H), 3.63 - 3.69 (m, 1H), 3.54 - 3.59 (m, 1H), 2.33 - 2.43 (m, 1H), 2.15 - 2.23 (m, 1H), 2.03 - 2.13 (m, 2H) |
| 171 |  | 3-(4-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)N-メチルベンズアミド | B | 3.391 | 375.68 | 9.01 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.68 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.61 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.36 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.65 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.15 - 5.18 (m, 1H), 3.63 - 3.69 (m, 1H), 3.54 - 3.60 (m, 1H), 2.85 (d, J=4.4 Hz, 3H), 2.36 - 2.43 (m, 1H), 2.15 - 2.22 (m, 1H), 2.04 - 2.12 (m, 2H) |
| 172 |  | 2-(5-(4-(3-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル | A | 3.908 | 343.10 | 8.95 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.91 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.13 - 5.16 (m, 1H), 3.63 - 3.68 (m, 1H), 3.54 - 3.59 (m, 1H), 2.33 - 2.42 (m, 1H), 2.16 - 2.21 (m, 1H), 2.03 - 2.13 (m, 2H) |
| 173 |  | 4'-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1,2,2'-ピロリジン-1'-カルボニトリル | A | 4.000 | 344.05 | 9.03 - 9.06 (m, 2H), 8.97 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.20 (dd, J=5.2, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (dd, J=4.8, 1.6 Hz, 1H), 5.15 - 5.18 (m, 1H), 3.63 - 3.72 (m, 1H), 3.55 - 3.59 (m, 1H), 2.37 - 2.43 (m, 1H), 2.17 - 2.21 (m, 1H), 2.05 - 2.09 (m, 2H) |

【 0 7 0 6 】

10

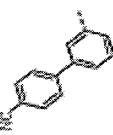
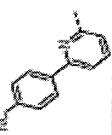
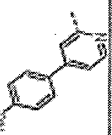
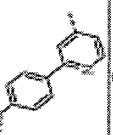
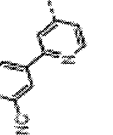
20

30

40

【表 16】

第10表

| 実施例 | R | 名称 | LCMS 方法 | LCMS RT (min) | MS (ES+) | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm |
|-----|--|---|------------|------------------|-------------|--|
| 174 |  | (S)-2-(5-(4'-シアノ-[1,1'- ピフェニル]-3-イル)-1,2,4- オキサジアゾール-3-イル)ピロリ ジン-1-カルボニトリル | A | 4.771 | 342.06 | 8.40 (s, 1H), 8.20 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.98 - 8.02 (m, 4H), 7.80 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.09 - 5.12 (m, 1H), 3.61 - 3.67 (m, 1H), 3.54 - 3.58 (m, 1H), 2.35 - 2.40 (m, 1H), 2.11 - 2.19 (m, 1H), 1.99 - 2.09 (m, 2H) |
| 175 |  | (S)-2-(5-(6-(4-シアノノフェニル) ピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサ ジアゾール-3-イル)ピロリジン- 1-カルボニトリル | A | 3.887 | 343.10 | 8.39 - 8.45 (m, 2H), 8.24 - 8.31 (m, 2H), 8.05 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.13 - 5.17 (m, 1H), 3.62 - 3.68 (m, 1H), 3.54 - 3.59 (m, 1H), 2.33 - 2.44 (m, 1H), 2.15 - 2.22 (m, 1H), 2.02 - 2.13 (m, 2H) |
| 176 |  | (S)-2-(5-(4-(4-シアノノフェニル) ピリジン-2-イル)-1,2,4- オキサジアゾール-3-イル)- ピロリジン-1-カルボニトリル | B | 3.737 | 343.53 | 8.96 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.14 - 8.17 (m, 3H), 8.05 - 8.07 (m, 2H), 5.13 - 5.16 (m, 1H), 3.62 - 3.66 (m, 1H), 3.55 - 3.59 (m, 1H), 2.37 - 2.42 (m, 1H), 2.16 - 2.21 (m, 1H), 2.05 - 2.11 (m, 2 H) |
| 177 |  | (S)-2-(5-(2-(4-シアノノフェニル) ピリジン-4-イル)-1,2,4- オキサジアゾール-3-イル)-ピロ リジン-1-カルボニトリル | A | 4.004 | 343 | 9.04 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.42 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.11 (dd, J=5.2, 1.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.15 - 5.18 (m, 1 H), 3.63 - 3.68 (m, 1H), 3.54 - 3.59 (m, 1H), 2.33 - 2.44 (m, 1H), 2.15 - 2.22 (m, 1H), 2.02 - 2.14 (m, 2H) |
| 200 |  | (S)-2-(5-(2-(3-シアノノフェニル) ピリジン-4-イル)-1,2,4- オキサジアゾール-3-イル)- ピロリジン-1-カルボニトリル | A | 3.925 | 384.10 | 9.01 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.70 (d, J=5.6 Hz, 2H), 8.57 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.09 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.77 (t, J=8.0 Hz, 1H), 5.15 - 5.18 (m, 1H), 3.44 - 3.68 (m, 2H), 2.36 - 2.44 (m, 1 H), 2.04 - 2.22 (m, 3H) |

【0707】

実施例178 (S)-2-(5-(7-シアノナフタレン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【0708】

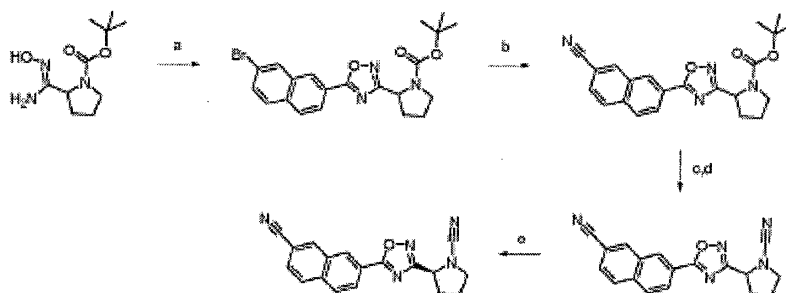
10

20

30

40

【化 100】



10

【0709】

工程 a. DMF (12 mL) 中の tert-ブチル 2-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)ピロリジン-1-カルボキシレート (実施例142、工程 a; 0.300 g, 1.31ミリモル) と 7-プロモ-2-ナフトエ酸 (CAS番号 5043-14-1; 0.328 g, 1.31ミリモル) の混合物に、rtにおいて HATU (0.746 g, 1.96ミリモル) および DIPEA (0.337 g, 2.62ミリモル) を添加した。反応混合物を 100 °C で 16 h 撹拌した。生じた反応混合物を rt に冷まし、氷水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (5 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生成した残渣をフラッシュクロマトグラフィー (8% EtOAc / ヘキサン) により精製して、tert-ブチル 2-(5-(7-プロモナフタレン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.630 g, 定量的収率) を得た。LCMS: 方法 C、2.930 min、MS: ES+ 444.40、446.50。

20

【0710】

工程 b. DMA (3 mL) 中の tert-ブチル 2-(5-(7-プロモナフタレン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.300 g, 0.677ミリモル) の溶液に、マイクロ波管中 rt において亜鉛粉末 (0.017 g, 0.27ミリモル) と Zn(CN)₂ (0.159 g, 1.35ミリモル) を添加した。反応混合物を 20 min 脱気した後、Pd₂(dba)₃ (0.062 g, 0.067ミリモル) と dppe (0.037 g, 0.060ミリモル) を添加した。この反応混合物をマイクロ波条件下で 160 °C にて 220 min 加熱した。得られた反応混合物を rt に冷まし、氷水 (200 mL) で希釈し、EtOAc (5 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生成した残渣をフラッシュクロマトグラフィー (7.5% EtOAc / ヘキサン) により精製して、tert-ブチル 2-(5-(7-シアノナフタレン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.130 g, 0.333ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.493 min、MS: ES+ 391.48。

30

【0711】

工程 c. DCM (2 mL) 中の tert-ブチル 2-(5-(7-シアノナフタレン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.190 g, 0.428ミリモル) の溶液に、0 °C にて TFA (0.4 mL) を加えた。反応混合物を rt にて 3 h 撹拌した。生じた反応混合物を減圧蒸発させた。ヘキサン (3 × 50 mL) を使って残渣を粉砕し、高真空中で乾燥して 7-(3-(ピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-ナフトニトリル TFA 塩 (0.170 g, 0.420ミリモル) を得た。この生成物を更に精製せずにそのまま次の工程に使用した。LCMS: 方法 C、1.510 min、MS: ES+ 291.33。

40

【0712】

工程 d. THF (15 mL) 中の 7-(3-(ピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-ナフトニトリル TFA 塩 (0.165 g, 0.407ミリモル) の溶液に、0 °C において K₂CO₃ (0.49 g, 3.25ミリモル) に続いて臭化シアン (0.051 g, 0.49ミリモル) を加えた。反応混合物を rt にて 1.2 h 撹拌した。この反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (5 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (34% EtOAc / ヘキサン) により精製して標記化合物 (0.060 g, 0.190ミリモル) を得た。LCMS: 方法 A、4.308 min、MS: ES+ 316.2; ¹H NMR (400 MHz, D

50

MSO-d₆) ppm 8.98 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.32 - 8.35 (m, 2 H), 8.26 - 8.30 (m, 1 H), 8.00 (dd, J= 8.8, 1.2 Hz, 1 H), 5.11 - 5.15 (m, 1 H), 3.63 - 3.68 (m, 1 H), 3.53 - 3.63 (m, 1 H), 2.32 - 2.42 (m, 1 H), 2.15 - 2.23 (m, 1 H), 2.02 - 2.12 (m, 2 H).

【 0 7 1 3 】

工程 e . 単離したラセミ体を調製用キラルSFC精製にかけた : Chiralpak AD-H 250 × 21.0 mm, 5 μm, 移動相 : (A) 液体二酸化炭素 ; (B) IPA:MeCN (50:50)、カラム流速は70.0 mL/minでありABPRは100 barであり、12 minにわたる20%Bの定組成グラジエント。LCMS : 方法 B、4.281 min, MS: ES+ 316.48; キラルSFC : Chiralpak AD-H 250 × 4.6 mm, 5 μm, 移動相 : (A) 液体二酸化炭素 ; (B) IPA:MeCN (50:50), カラム流速は3.0 mL/minでありABPRは150 barであり、9 minにわたる25%Bの定組成グラジエント、RT 5.16 min; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.98 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.32 - 8.35 (m, 2 H), 8.26 - 8.30 (m, 1 H), 8.00 (dd, J= 8.8, 1.2 Hz, 1 H), 5.11 - 5.15 (m, 1 H), 3.63 - 3.68 (m, 1 H), 3.53 - 3.63 (m, 1 H), 2.32 - 2.42 (m, 1 H), 2.15 - 2.23 (m, 1 H), 2.02 - 2.12 (m, 2 H).

10

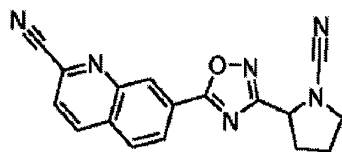
【 0 7 1 4 】

実施例179 7-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)キノリン-2-カルボニトリル

【 0 7 1 5 】

【 化 1 0 1 】

20



【 0 7 1 6 】

工程 a において2-クロロキノリン-7-カルボン酸 (CAS番号109287-40-5) を使って、実施例178に記載したのと同様な手順により標記化合物を合成した。LCMS : 方法 A、4.223 min, MS: ES+ 317.06; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.83 - 8.85 (m, 2 H), 8.41 - 8.43 (m, 2 H), 8.23 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 5.14 - 5.17 (m, 1 H), 3.56 - 3.67 (m, 2 H), 2.38 - 2.42 (m, 1 H), 2.17 - 2.22 (m, 1 H), 2.05 - 2.11 (m, 2 H).

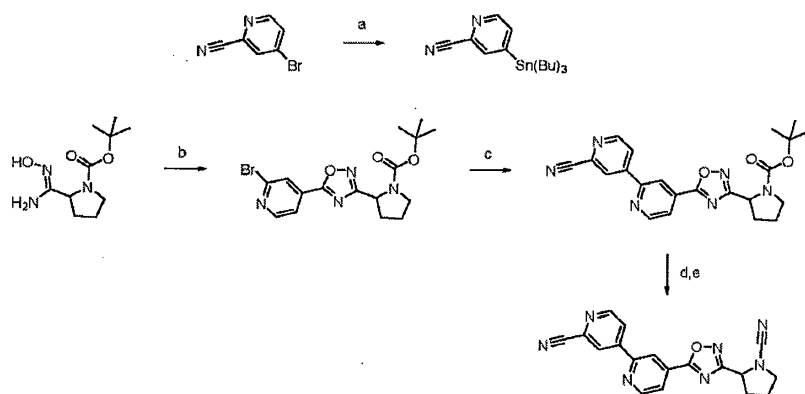
30

【 0 7 1 7 】

実施例180 4'-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-[2,2'-ビピリジン]-6-カルボニトリル

【 0 7 1 8 】

【化 102】



10

【0719】

工程 a . DME:DMF (8:1, 9 mL) 中の 6-ブロモピコリノニトリル (CAS 番号 122918-25-6; 0.400 g, 2.18 ミリモル) の溶液に、rt にてヘキサブチル錫 (1.90 g, 3.28 ミリモル) を加えた。反応混合物を 30 min 脱気した後、rt にて Pd(PPh₃)₄ (0.224 g, 0.194 ミリモル) を加えた。その反応混合物を 100 ° で 8 h 加熱した。その反応混合物を rt に冷まし、氷水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc / ヘキサン) により精製して、6-(トリブチルスタンニル)ピコリノニトリル (0.350 g, 0.888 ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、3.515 min、MS: ES+ 395.58。

20

【0720】

工程 b . DMF (100 mL) 中の 2-ブロモイソニコチン酸 (CAS 番号 66572-56-3; 5.00 g, 24.8 ミリモル) の溶液に、rt にて CDI (4.30 g, 27.2 ミリモル) を添加した。反応混合物を rt で 1 h 攪拌した後、rt にて tert-ブチル=(Z)-2-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)ピロリジン-1-カルボキシレート (実施例 142、工程 a; 11.30 g, 49.5 ミリモル) と分子篩を加えた。追加の部分の CDI (4.30 g, 27.2 ミリモル) を加え、次いで 90 ° で 16 h 加熱した。生じた混合物を rt に冷却し、氷水 (500 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 400 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc / ヘキサン) により精製して、tert-ブチル 2-(5-(2-ブロモピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (3.70 g, 9.37 ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.258 min、MS: ES+ 395.40、397.40。

30

【0721】

工程 c . DMF (6 mL) 中の tert-ブチル 2-(5-(2-ブロモピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.280 g, 0.71 ミリモル) の溶液に、rt にて 6-(トリブチルスタンニル)ピコリノニトリル (0.252 g, 0.639 ミリモル) と CsF (0.270 g, 1.776 ミリモル) を加えた。反応混合物を 15 min 脱気した後、rt において Pd₂(dba)₃ (0.032 g, 0.035 ミリモル)、CuI (0.013 g, 0.071 ミリモル) およびビス[トリス(tert-ブチル)ホスフィン]パラジウム (0.036 g, 0.071 ミリモル) を加えた。反応混合物を 90 ° で 1.5 h 加熱した。その反応混合物を rt に冷まし、水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (10% EtOAc / ヘキサン) により精製して、tert-ブチル 2-(5-(2'-シアノ-[2,4'-ビピリジン]-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.180 g, 0.430 ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.308, MS: ES+ 419.60。

40

【0722】

工程 d , e . 実施例 14 の工程 d , e に記載したのと同様な手順を使って、前記中間体から

50

標記化合物を合成した。LCMS: 方法 A、4.290 min、MS: ES+ 344.10; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 9.02 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.71 (d, J =8.0 Hz, 1 H), 8.27 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.17 - 8.18 (m, 2 H), 5.13 - 5.16 (m, 1 H), 3.62 - 3.67 (m, 1 H), 3.51 - 3.57 (m, 1 H), 2.34 - 2.41 (m, 1 H), 2.13 - 2.19 (m, 1 H), 2.04 - 2.06 (m, 2 H).

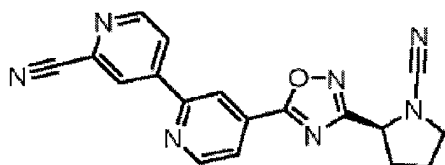
【 0 7 2 3 】

実施例181 (S)-4-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-[2,4'-ビピリジン]-2'-カルボニトリル

【 0 7 2 4 】

【 化 1 0 3 】

10



【 0 7 2 5 】

工程 a において4-クロロピリジン-2-カルボニトリル (CAS番号 19235-89-3) を使って、
実施例180に記載したのと同様な方法により、標記化合物を合成した。LCMS: 方法 B、3.74 min、MS: ES+ 344.38; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 9.09 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.94 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.55 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1 H), 8.21 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1 H), 5.16 - 5.18 (m, 1 H), 3.63 - 3.69 (m, 1 H), 3.54 - 3.60 (m, 1 H), 2.38 - 2.45 (m, 1 H), 2.15 - 2.20 (m, 1 H), 2.04 - 2.14 (m, 2 H).

20

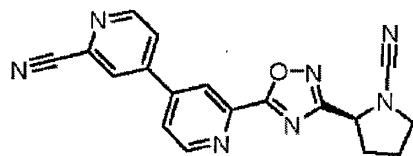
【 0 7 2 6 】

実施例182 (S)-2'-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-[4,4'-ビピリジン]-2-カルボニトリル

【 0 7 2 7 】

【 化 1 0 4 】

30



【 0 7 2 8 】

工程 a において4-クロロピリジン-2-カルボニトリルを使って、実施例180に記載したのと同様な方法により、標記化合物を合成した。LCMS: 方法 A、3.212 min、MS: ES+ 344.00; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.94 - 9.03 (m, 2 H), 8.71 - 8.74 (m, 2 H), 8.26 - 8.34 (m, 2 H), 5.18 - 5.22 (m, 1 H), 3.63 - 3.66 (m, 1 H), 3.54 - 3.59 (m, 1 H), 2.36 - 2.45 (m, 1 H), 2.14 - 2.20 (m, 1 H), 2.05 - 2.09 (m, 2 H).

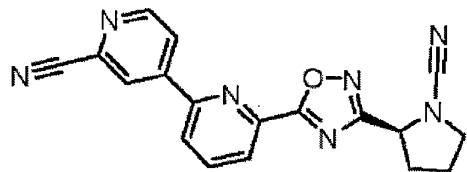
40

【 0 7 2 9 】

実施例183 (S)-6-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-[2,4'-ビピリジン]-2'-カルボニトリル

【 0 7 3 0 】

【化 1 0 5】



【 0 7 3 1】

10

工程 a において4-クロロピリジン-2-カルボニトリルを使って、実施例180に記載したのと同様な手順により、標記化合物を合成した。LCMS: 方法 A、3.526 min、MS: ES+ 344.00; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.97 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.57 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.50 - 8.51 (m, 1 H), 8.32 - 8.40 (m, 2 H), 5.14 - 5.17 (m, 1 H), 3.63 - 3.68 (m, 1 H), 3.54 - 3.60 (m, 1 H), 2.36 - 2.45 (m, 1 H), 2.16 - 2.23 (m, 1 H), 2.04 - 2.13 (m, 2 H).

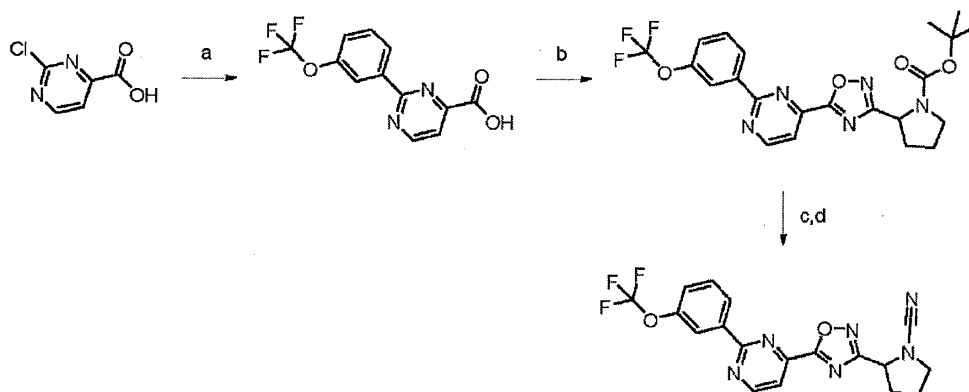
【 0 7 3 2】

実施例184 2-(5-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【 0 7 3 3】

20

【化 1 0 6】



30

【 0 7 3 4】

工程 a. DME (15 mL) 中の2-クロロピリミジン-4-カルボン酸 (CAS番号14984-92-3; 0.300 g, 1.89ミリモル) と3-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンボロン酸 (CAS番号179113-90-7; 0.506 g, 2.46ミリモル) の混合物に、rtにて水 (4 mL) に溶かした Na_2CO_3 (0.601 g, 5.68ミリモル) の溶液を加えた。反応混合物を20 min脱気した後、rtにて $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ 錯体 (0.077 g, 0.094ミリモル) を加えた。その反応混合物を110 °Cで3 h加熱した。その反応混合物をrtに冷まし、水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 20 mL) で洗浄した。水性層を希HCl (10 mL) で酸性にし、EtOAc (2 × 20 mL) 中に抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-4-カルボン酸 (0.330 g, 1.16ミリモル) を得た。この生成物を更に精製せずにそのまま次の工程に使用した。LCMS: 方法 C、1.883 min, MS: ES+ 283.33.

40

【 0 7 3 5】

工程 b. DMF (10 mL) 中の2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-4-カルボン酸 (0.300 g, 1.055ミリモル) の溶液にrtにてCDI (0.205 g, 1.27ミリモル) を加えた。反応混合物をrtにて1 h攪拌した後、rtにてtert-ブチル=(Z)-2-(N'-ヒドロキシカルバ

50

ムイミドイル)ピロリジン-1-カルボキシレート(実施例142、工程 a ; 0.483 g, 2.11ミリモル)を添加した。反応混合物を100 で3 h加熱した。その混合物をrtに冷まし、水(50 mL)で希釈し、EtOAc(2 × 20 mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(20%EtOAc/ヘキサン)により精製して、2-(5-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(0.180 g, 0.377ミリモル)を得た。LCMS: 方法 C、2.686 min, MS: ES+ 478.70。

【0736】

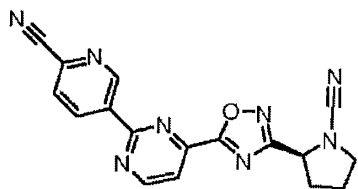
工程 c, d. 実施例14の工程 d, e に記載したのと同様な手順を使って前記中間体から標記化合物を合成した。LCMS: 方法 B、4.747 min, MS: ES+ 403.63; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.30 (d, J= 5.2 Hz, 1 H), 8.51 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.24 (d, J= 5.2 Hz, 1 H), 7.77 (t, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.64 - 7.66 (m, 1 H), 5.18 - 5.21 (m, 1 H), 3.63 - 3.68 (m, 1 H), 3.54 - 3.60 (m, 1 H), 2.36 - 2.43 (m, 1 H), 2.15 - 2.22 (m, 1 H), 2.06 - 2.12 (m, 2 H).

【0737】

実施例201 (S)-5-(4-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)ピコリノニトリル

【0738】

【化107】



【0739】

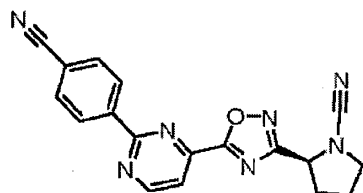
実施例184に記載したのと同様な手順を使って標記化合物を合成した。LCMS: 方法 B、3.667 min、MS: ES+ 345.33; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.68 (s, 1 H), 9.37 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 8.94 - 8.96 (m, 1 H), 8.28 - 8.33 (m, 2 H), 5.19 - 5.22 (m, 1 H), 3.63 - 3.68 (m, 1 H), 3.54 - 3.60 (m, 1 H), 2.37 - 2.44 (m, 1 H), 2.15 - 2.21 (m, 1 H), 2.06 - 2.09 (m, 2 H).

【0740】

実施例185 (S)-2-(5-(2-(4-シアノフェニル)ピリミジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【0741】

【化108】



【0742】

実施例184に記載したのと同様な手順を使って標記化合物を合成した。LCMS: 方法 B、4.008 min、MS: ES+ 344.58; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.33 (d, J= 4.8 Hz, 1 H), 8.63 (d, J= 8.4 Hz, 2 H), 8.27 (d, J= 4.8 Hz, 1 H), 8.09 (d, J= 8.0 Hz, 2 H),

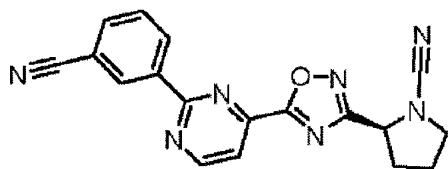
5.18 - 5.21 (m, 1 H), 3.63 - 3.68 (m, 1 H), 3.54 - 3.60 (m, 1 H), 2.37 - 2.44 (m, 1 H), 2.15 - 2.22 (m, 1 H), 2.06 - 2.09 (m, 2 H).

【 0 7 4 3 】

実施例186 (S)-2-(5-(2-(3-シアノフェニル)ピリミジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【 0 7 4 4 】

【 化 1 0 9 】



10

【 0 7 4 5 】

実施例184に記載したのと同様な手順を使って標記化合物を合成した。LCMS: 方法 A、4.4 29 min, MS: ES+ 344.00; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.32 (d, J= 4.8 Hz, 1 H), 8.76 - 8.77 (m, 2 H), 8.26 (d, J= 4.8 Hz, 1 H), 8.11 (d, J= 7.6 Hz, 1 H), 7.8 3 - 7.87 (m, 1 H), 5.18 - 5.22 (m, 1 H), 3.63 - 3.69 (m, 1 H), 3.54 - 3.60 (m, 1 H), 2.37 - 2.44 (m, 1 H), 2.15 - 2.23 (m, 1 H), 2.06 - 2.11 (m, 2 H).

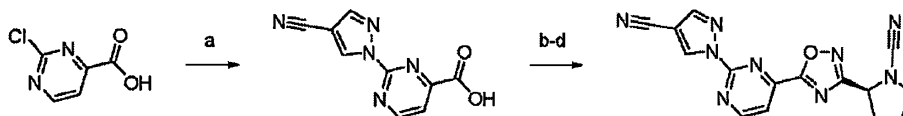
20

【 0 7 4 6 】

実施例187 (S)-1-(4-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

【 0 7 4 7 】

【 化 1 1 0 】



30

【 0 7 4 8 】

工程 a . DMF (9 mL) 中の2-クロロピリミジン-4-カルボン酸 (CAS番号149849-92-3; 0.35 0 g, 2.21ミリモル) の溶液に、rtにおいて4-シアノピラゾール (CAS番号 31108-57-3; 0 .410 g, 4.42ミリモル) とK₂CO₃ (0.914 g, 6.62ミリモル) を加えた。反応混合物を15 m in脱気した後、KI (0.549 g, 3.31ミリモル) を加えた。その混合物を110 で5 h加熱した。その反応混合物をrtに冷まし、水 (150 mL) で希釈し、希HClを使って酸性にした。生成した沈殿物をろ過により集め、水 (20 mL) に続いてヘキサン (50 mL) で洗浄した。得られた固形物をヘキサン (4 × 20 mL) を使って粉碎し、高真空乾燥し、2-(4-シアノ-1 H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-カルボン酸 (0.440 g, 2.05ミリモル) を得た。この生成物を更に精製せずにそのまま次の工程に使用した。LCMS: 方法 C、1.259 min, MS: E S+ 216.28。

40

【 0 7 4 9 】

工程 b ~ d . 実施例184の工程 b ~ d に記載したのと同様な手順により、前記中間体から標記化合物を合成した。LCMS: 方法 B、3.210 min, MS: ES+ 334.33; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.59 (s, 1 H), 9.28 (d, J= 4.8 Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.31 (d, J= 4.8 Hz, 1 H), 5.18 - 5.22 (m, 1 H), 3.63 - 3.66 (m, 1 H), 3.54 - 3.59 (m, 1 H), 2.36 - 2.45 (m, 1 H), 2.14 - 2.20 (m, 1 H), 2.05 - 2.09 (m, 2 H).

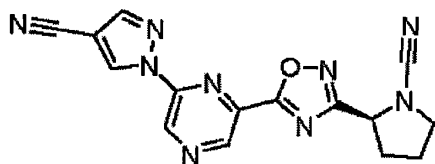
50

【 0 7 5 0 】

実施例202 (S)-1-(6-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

【 0 7 5 1 】

【 化 1 1 1 】



10

【 0 7 5 2 】

実施例187に記載したのと同様な手順を使って標題化合物を合成した。LCMS: 方法 B , 3.5 69 min、MS: ES+ 334.30; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.55 (s, 1 H), 9.52 (s, 1 H), 9.44 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 5.16 - 5.19 (m, 1 H), 3.54 - 3.64 (m, 2 H), 2.37 - 2.42 (m, 1 H), 2.04 - 2.18 (m, 3 H).

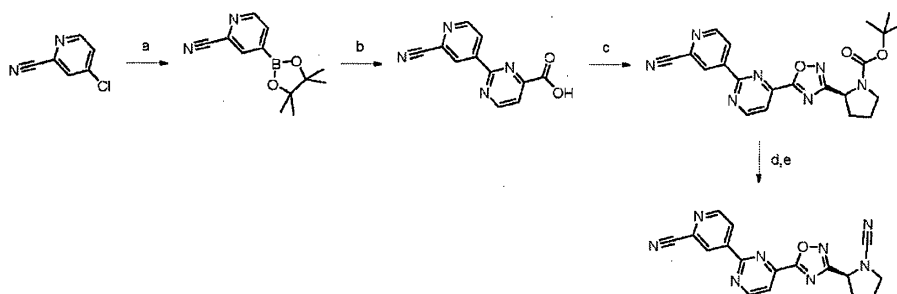
【 0 7 5 3 】

実施例188 (S)-4-(4-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)ピコリノニトリル

20

【 0 7 5 4 】

【 化 1 1 2 】



30

【 0 7 5 5 】

工程 a . 1,4-ジオキサン (14 mL) 中の4-クロロ-2-ピリジンカルボニトリル (0.700 g, 5.05ミリモル) の溶液に、rtにてビス(ピナコラート)ジボロン (1.920 g, 7.57ミリモル) と酢酸カリウム (1.53 g, 15.7ミリモル) を添加した。反応混合物を15 min脱気した後、Pd(dppf)Cl₂ (0.184 g, 0.252ミリモル) を添加した。反応液を100 °で2 h加熱した。生じた反応混合物をrtに冷まし、同一法により同じスケールで調製した別のもう1つのバッチと混合し、水 (40 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 40 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (5% EtOAc / ヘキサン) により精製して、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピコリノニトリル (1.200 g, 5.22ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、1.136、MS: ES+ 149.20 [M-81]。

40

【 0 7 5 6 】

工程 b . DMF:水 (4:1, 5 mL) 中の2-クロロピリミジン-4-カルボン酸 (0.110 g, 0.694ミリモル) と4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピコリノニトリル (0.478 g, 2.08ミリモル) の混合物に、rtにおいてNaHCO₃ (0.174 g, 2.08ミリモル) を加えた。反応混合物を15 min脱気した後、Pd(dppf)Cl₂ (0.051 g, 0.069ミリモル) を加えた。生じた混合物を110 °で2 h加熱した。反応液をrtに冷まし、水 (30 mL) で希釈し、E

50

tOAc (2 × 20 mL) で抽出した。水性層を希HClで酸性にし、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して2-(2-シアノピリジン-4-イル)ピリミジン-4-カルボン酸 (0.130 g, 0.575ミリモル) を得た。この生成物を更に精製せずにそのまま次の工程に使用した。LCMS: 方法 C、1.473、MS: ES- 225.20。

【0757】

工程 b ~ d. 実施例184、工程 b ~ d に記載したのと同様な手順を使って前記中間体から標題化合物を合成した。LCMS: 方法 B、3.851 min; MS ES+ 345.33; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.40 (d, J= 5.2 Hz, 1 H), 9.04 (dd, J= 4.8, 0.8 Hz, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.65 (dd, J= 5.2, 2.0 Hz, 1 H), 8.38 (d, J= 5.2 Hz, 1 H), 5.19 - 5.22 (m, 1 H), 3.63 - 3.70 (m, 1 H), 3.56 - 3.60 (m, 1 H), 2.35 - 2.42 (m, 1 H), 2.15 - 2.21 (m, 1 H), 2.04 - 2.10 (m, 2 H).

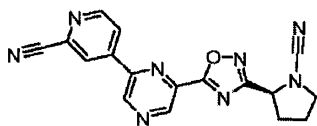
10

【0758】

実施例203 (S)-4-(6-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピラジン-2-イル)ピコリノニトリル

【0759】

【化113】



20

【0760】

実施例188に記載したの同様な手順を使って標記化合物を合成した: LCMS: 方法 B、3.382 min, MS: ES+ 345.28; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.76 (s, 1 H), 9.55 (s, 1 H), 9.00 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.53 (dd, J=5.2, 1.6 Hz, 1 H), 5.16 - 5.19 (m, 1 H), 3.61 - 3.67 (m, 1 H), 3.52 - 3.58 (m, 1 H), 2.35 - 2.42 (m, 1 H), 2.04 - 2.21 (m, 3 H).

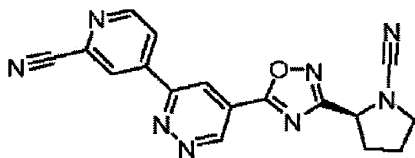
【0761】

30

実施例204 (S)-4-(5-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)ピコリノニトリル

【0762】

【化114】



40

【0763】

実施例188に記載したの同様な手順を使って標記化合物を合成した: LCMS: 方法 A、3.324 min、MS: ES+ 345.00; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.93 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 9.10 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.98 - 8.99 (m, 2 H), 8.65 (dd, J=4.8, 1.6 Hz, 1 H), 5.19 - 5.22 (m, 1 H), 3.61 - 3.67 (m, 1 H), 3.53 - 3.58 (m, 1 H), 2.36 - 2.42 (m, 1 H), 2.03 - 2.19 (m, 3 H).

【0764】

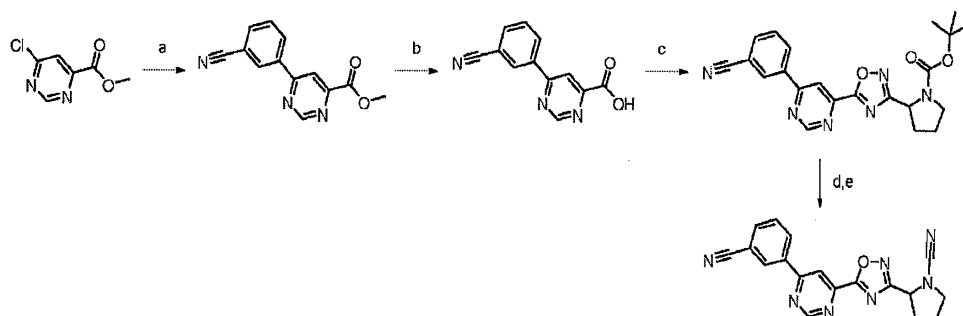
実施例189 2-(5-(6-(3-シアノフェニル)ピリミジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3

50

-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル

【 0 7 6 5 】

【 化 1 1 5 】



10

【 0 7 6 6 】

工程 a. DMF (5 mL) 中の 6-クロロピリミジン-4-カルボン酸メチル (CAS 番号 6627-22-1; 0.500 g, 2.90 ミリモル) と 3-シアノフェニルボロン酸 (CAS 番号 150255-96-2; 0.510 g, 3.48 ミリモル) の混合物に、rt において K_3PO_4 (0.921 g, 4.35 ミリモル) を加えた。反応混合物を 15 min 脱気した後、 $PdCl_2(dppf)$ (0.106 g, 0.144 ミリモル) を加えた。その反応混合物を 60 °C で 3 h 加熱した。この混合物を rt に冷まし、水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (30% EtOAc / ヘキサン) により精製して、6-(3-シアノフェニル)ピリミジン-4-カルボン酸メチル (0.497 g, 2.08 ミリモル) を得た。この生成物を更に精製せずにそのまま次の工程に使用した。LCMS: 方法 C、1.674、MS: ES+ 240.60。

20

【 0 7 6 7 】

工程 b. THF (15 mL) 中の 6-(3-シアノフェニル)ピリミジン-4-カルボン酸メチル (0.330 g, 1.38 ミリモル) の溶液に、rt にて水 (5 mL) 中の $LiOH \cdot H_2O$ (0.232 g, 5.52 ミリモル) の溶液を加えた。反応混合物を rt で 1.5 h 攪拌した。この混合物を 1 M HCl (15 mL) で酸性にし、EtOAc (3 × 25 mL) 中に抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-4-カルボン酸 (0.350 g, 定量的収率) を得た。この生成物を更に精製せずにそのまま次の工程に使用した。LCMS: 方法 C、1.479 min、MS: ES+ 226.33。

30

【 0 7 6 8 】

工程 c. DMF (4 mL) 中の 2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-4-カルボン酸 (0.350 g, 1.55 ミリモル) の溶液に rt にて CDI (0.277 g, 1.71 ミリモル) を加えた。反応混合物を rt にて 30 min 攪拌した後、rt で tert-ブチル 2-(N'-ヒドロキシカルバミイミドイル)ピロリジン-1-カルボキシレート (実施例 142、工程 a; 0.712 g, 3.11 ミリモル) と分子篩 (0.1 g) を添加した。追加の部分の CDI (0.277 g, 1.71 ミリモル) を反応混合物に加え、次いで 80 °C に 3 h 加熱した。この反応混合物を rt に冷まし、セライトベッドを通してろ過し、EtOAc (20 mL) で洗浄した。一緒にしたろ液を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (33% EtOAc / ヘキサン) により精製して、tert-ブチル 2-(5-(6-(3-シアノフェニル)ピリミジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.099 g, 0.24 ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.220 min、MS: ES+ 419.60。

40

【 0 7 6 9 】

工程 d, e. 実施例 14 の工程 d, e に記載したのと同様な手順を使って前記中間体から標記化合物を合成した。LCMS: 方法 B、3.967 min、MS: ES+ 344.50; 1H NMR (400 MHz, $DMF-d_6$) ppm 9.59 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.70 (d, J = 8.0 Hz, 1

50

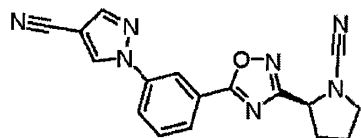
H), 8.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 8.83 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 5.18 - 5.21 (m, 1 H), 3.64 - 3.69 (m, 1 H), 3.57 - 3.61 (m, 1 H), 2.36 - 2.43 (m, 1 H), 2.16 - 2.22 (m, 1 H), 2.05 - 2.12 (m, 2 H).

【0770】

実施例190 (S)-1-(3-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

【0771】

【化116】



【0772】

工程 a. ピリジン (10 mL) 中の4-シアノピラゾール (0.500 g, 5.38ミリモル) と3-メトキシカルボニルフェニルボロン酸 (CAS番号 99769-19-4; 1.161 g, 6.45ミリモル) の混合物に、rtにおいて K_2CO_3 (1.112 g, 8.06ミリモル) を加えた。反応混合物を30 min脱気した後、 $Cu(OAc)_2$ (1.450 g, 8.06ミリモル) を添加した。生じた混合物を80 で16 h加熱した。その反応混合物をrtに冷まし、同一法により同じスケールで調製した別のもう1つのバッチと混合し、氷水 (200 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (18% EtOAc / ヘキサン) により精製して、3-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)安息香酸メチル (0.850 g, 3.74ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、1.916 min、MS: ES+ 228.31。

【0773】

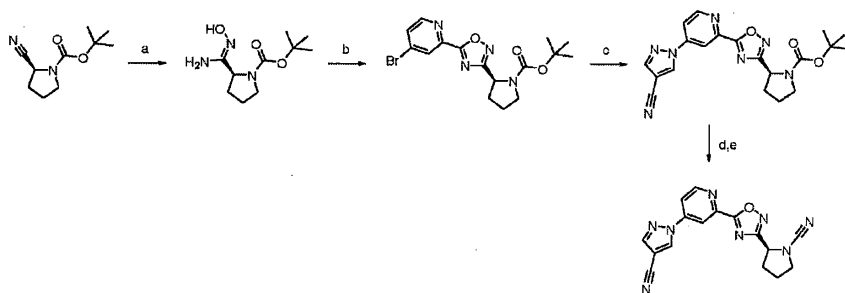
工程 b ~ e. 実施例189の工程 b ~ e に記載したのと同様な手順を使って前記中間体から表記化合物を合成した。LCMS: 方法 A、3.861 min、MS: ES+ 350.15; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 9.56 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 8.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.85 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 5.10 - 5.13 (m, 1 H), 3.62 - 3.67 (m, 1 H), 3.53 - 3.58 (m, 1 H), 2.34 - 2.43 (m, 1 H), 2.15 - 2.21 (m, 1 H), 1.99 - 2.13 (m, 2 H)。

【0774】

実施例191 (S)-1-(2-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

【0775】

【化117】



【0776】

工程 a. EtOH (20 mL) 中の (S)-1-Boc-2-シアノピロリジン (CAS番号 228244-04-0; 4.00 g, 20.4ミリモル) の溶液に、rtにおいて $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (2.80 g, 40.8ミリモル) に続いて TEA (8.5 mL, 61.2ミリモル) を加えた。反応混合物を 80 ° で 16 h 加熱した。その反応混合物を減圧濃縮し、残渣を EtOH (2 x 50 mL) で粉砕した。得られた固形物を高真空中で乾燥させて、tert-ブチル=(S)-2-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)ピロリジン-1-カルボキシレート (9.200 g, 定量的収率) を得た。この生成物を更に精製せずにそのまま次の工程に使用した。LCMS: 方法 C、1.464 min, MS: ES+ 230.31。

【 0 7 7 7 】

工程 b. DMF (10 mL) 中の 4-ブromoピコリン酸 (CAS番号 30766-03-1; 0.500 g, 2.47ミリモル) の溶液に rt にて CDI (0.441 g, 2.72ミリモル) を添加した。反応混合物を rt で 1 h 攪拌した後、tert-ブチル=(S)-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)ピロリジン-1-カルボキシレート (1.130 g, 4.95ミリモル) と分子篩 (300 mg) を添加した。追加の部分の CDI (0.441 g, 2.72ミリモル) を加え、反応混合物を 90 ° で 16 h 加熱した。その混合物を rt に冷まし、氷水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc / ヘキサン) により精製して、tert-ブチル=(S)-2-(5-(4-ブromoピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.460 g, 1.17ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.159 min, MS: ES+ 395.50、397.50。

【 0 7 7 8 】

工程 c. DMF (5 mL) 中の tert-ブチル=(S)-2-(5-(4-ブromoピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.300 g, 0.761ミリモル) と 4-シアノピラゾール (0.212 g, 2.28ミリモル) の混合物に、rtにおいて K_2CO_3 (0.315 g, 2.28ミリモル) を添加した。その反応混合物を 10 min 脱気した後、KI (0.189 g, 1.14ミリモル) を添加した。生じた反応混合物を 110 ° で 16 h 加熱した。その混合物を rt に冷まし、氷水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (40% EtOAc / ヘキサン) により精製して、tert-ブチル=(S)-2-(5-(4-(4-シアノ-1H-ピラゾール)ピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.265 g, 0.65ミリモル) を得た。LCMS: 方法 C、2.010、MS: ES+ 408.50。

【 0 7 7 9 】

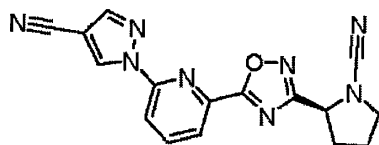
工程 d, e. 実施例 14 の工程 d, e に記載した手順を使って前記中間体から標記化合物を合成した。LCMS: 方法 A、3.627 min, MS: ES+ 333.10; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 9.77 (s, 1 H), 8.99 (d, J= 5.6 Hz, 1 H), 8.70 (d, J= 1.6 Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.23 (dd, J= 5.6, 2.0 Hz, 1 H), 5.14 - 5.17 (m, 1 H), 3.63 - 3.68 (m, 1 H), 3.54 - 3.59 (m, 1 H), 2.33 - 2.44 (m, 1 H), 2.18 - 2.22 (m, 1 H), 2.09 - 2.16 (m, 2 H)。

【 0 7 8 0 】

実施例 192 (S)-1-(6-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

【 0 7 8 1 】

【 化 1 1 8 】



【 0 7 8 2 】

実施例191に記載したのと同様な手順を使って標記化合物を合成した。LCMS:

方法 A、3.598 min、MS: ES+ 333.00; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.49 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.28 - 8.39 (m, 3 H), 5.14 - 5.17 (m, 1 H), 3.62 - 3.68 (m, 1 H), 3.54 - 3.59 (m, 1 H), 2.33 - 2.44 (m, 1 H), 2.13 - 2.22 (m, 1 H), 2.03 - 2.11 (m, 2 H).

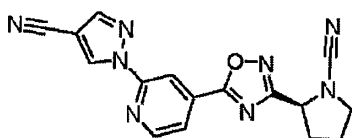
【 0 7 8 3 】

実施例193 (S)-1-(4-(3-(1-シアノピロリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

【 0 7 8 4 】

【 化 1 1 9 】

10



【 0 7 8 5 】

実施例191に記載したのと同様な手順を使って標記化合物を合成した。LCMS:

方法 B、3.863 min、MS: ES+ 333.43; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.53 (s, 1 H), 8.85 (d, J= 4.8 Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.13 (d, J= 5.2 Hz, 1 H), 5.15 - 5.18 (m, 1 H), 3.62 - 3.68 (m, 1 H), 3.53 - 3.59 (m, 1 H), 2.35 - 2.42 (m, 1 H), 2.14 - 2.20 (m, 1 H), 2.05 - 2.08 (m, 2 H).

20

【 0 7 8 6 】

本発明化合物の生物活性

略号:

TAMRA カルボキシテトラメチルローダミン

PCR ポリメラーゼ連鎖反応

PBS リン酸緩衝生理食塩水

EDTA エチレンジアミン四酢酸

30

Tris 2-アミノ-2-(ヒドロキシエチル)-1,3-プロパンジオール

NP-40 Nonidet P-40、オクチルフェノキシポリエトキシエタノール

BSA ウシ血清アルブミン

PNS 末梢神経系

BH3 Bcl-2相同性領域 3

PTEN ピーテン (phosphatase and tensin homologue)

【 0 7 8 7 】

インビトロUSP30阻害アッセイ

USP30生化学動態アッセイ。反応は黒色384ウェルプレート (小容量、Greiner 784076) 中で、21 μLの最終反応容量において正副二通りに実施した。USP30 CD (57-517, # 64-00 57-050, Ubiquigent) を反応バッファー (40 mM Tris, pH 7.5, 0.005% Tween 20, 0.5 mg/mL BSA, 5 mM β-メルカプトエタノール) 中に、0、0.005、0.01、0.05、0.1および0.5 μL/ウェルの当量になるように希釈した。バッファーは最適な温度、pH、還元剤、塩類、インキュベーション時間および界面活性剤に合わせて最適化した。蛍光偏光基質としてのイソペプチド結合を介してユビキチンに連結された50 nMのTAMRA標識ペプチドの添加により、反応を開始した。室温で反応液をインキュベーションし、120 min間にわたって2 min毎に読み取った。測定はPherastar Plus (BMG Labtech) 上で行った。励起波長540 nm; 発光波長590 nm。

40

【 0 7 8 8 】

USP30生化学IC50アッセイによる代表的化合物の活性

50

IC50範圍：

A < 0.1 μ M;

0.1 < B < 1 μ M;

1 < C < 10 μ M;

10 < D < 100 μ M

【 0 7 8 9 】

【 表 1 7 】

| 実施例 | IC50範圍 |
|-----|--------|
| 1 | B |
| 2 | C |
| 3 | C |
| 4 | C |
| 5 | B |
| 6 | C |
| 7 | C |
| 8 | B |
| 9 | C |
| 10 | C |
| 11 | C |
| 12 | B |
| 13 | C |
| 14 | B |
| 15 | A |
| 16 | B |
| 17 | A |
| 18 | B |
| 19 | B |
| 20 | B |
| 21 | B |
| 22 | A |
| 23 | B |
| 24 | B |
| 25 | B |
| 26 | B |
| 27 | C |
| 28 | B |
| 29 | B |
| 30 | B |
| 31 | C |
| 32 | C |
| 33 | B |
| 34 | C |
| 35 | B |
| 36 | B |
| 37 | B |

| | |
|----|---|
| 38 | B |
| 39 | B |
| 40 | B |
| 41 | B |
| 42 | B |
| 43 | B |
| 44 | C |
| 45 | B |
| 46 | B |
| 47 | B |
| 48 | C |
| 49 | C |
| 50 | B |
| 51 | B |
| 52 | C |
| 53 | B |
| 54 | B |
| 55 | A |
| 56 | C |
| 57 | B |
| 58 | C |
| 59 | C |
| 60 | C |
| 61 | C |
| 62 | C |
| 63 | B |
| 64 | C |
| 65 | C |
| 66 | B |
| 67 | C |
| 68 | B |
| 69 | B |
| 70 | B |
| 71 | B |
| 72 | B |
| 73 | B |
| 74 | B |
| 75 | B |
| 76 | A |

| | |
|-----|---|
| 77 | B |
| 78 | C |
| 79 | B |
| 80 | B |
| 81 | B |
| 82 | C |
| 83 | B |
| 84 | B |
| 85 | B |
| 86 | B |
| 87 | B |
| 88 | C |
| 89 | C |
| 90 | B |
| 91 | B |
| 92 | C |
| 93 | B |
| 94 | C |
| 95 | B |
| 96 | D |
| 97 | C |
| 98 | C |
| 99 | B |
| 100 | B |
| 101 | B |
| 102 | B |
| 103 | B |
| 104 | B |
| 105 | C |
| 106 | C |
| 107 | C |
| 108 | C |
| 109 | B |
| 110 | B |
| 111 | A |
| 112 | B |
| 113 | C |
| 114 | A |
| 115 | A |

10

20

30

40

50

【 0 7 9 0 】

【表 1 8】

| | |
|-----|---|
| 116 | B |
| 117 | A |
| 118 | A |
| 119 | A |
| 120 | C |
| 121 | C |
| 122 | D |
| 123 | B |
| 124 | B |
| 125 | C |
| 126 | B |
| 127 | C |
| 128 | B |
| 129 | B |
| 130 | B |
| 131 | C |
| 132 | C |
| 133 | B |
| 134 | C |
| 135 | C |
| 136 | B |
| 137 | C |
| 138 | B |
| 139 | C |
| 140 | C |
| 141 | B |
| 142 | C |
| 143 | C |
| 144 | C |
| 145 | A |
| 146 | B |

| | |
|-----|---|
| 147 | C |
| 148 | C |
| 149 | C |
| 150 | C |
| 151 | B |
| 152 | B |
| 153 | B |
| 154 | B |
| 155 | B |
| 156 | B |
| 157 | A |
| 158 | C |
| 159 | C |
| 160 | B |
| 161 | A |
| 162 | B |
| 163 | A |
| 164 | C |
| 165 | B |
| 166 | A |
| 167 | B |
| 168 | B |
| 169 | C |
| 170 | C |
| 171 | C |
| 172 | B |
| 173 | C |
| 174 | A |
| 175 | A |
| 176 | B |
| 177 | B |

| | |
|-----|---|
| 178 | B |
| 179 | C |
| 180 | B |
| 181 | A |
| 182 | B |
| 183 | A |
| 184 | A |
| 185 | B |
| 186 | A |
| 187 | B |
| 188 | A |
| 189 | B |
| 190 | B |
| 191 | C |
| 192 | A |
| 193 | C |
| 194 | A |
| 195 | A |
| 196 | B |
| 197 | B |
| 198 | B |
| 199 | B |
| 200 | A |
| 201 | B |
| 202 | B |
| 203 | A |
| 204 | B |

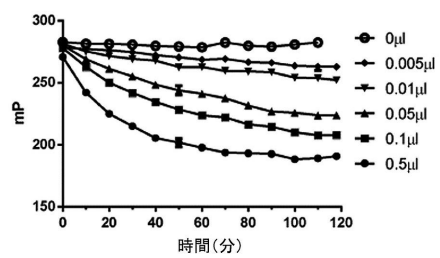
10

20

30

【図 1】

図 1 イソペプチド結合基質を用いる化合物のハイスループットスクリーニングのための USP30 動態アッセイ



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

| | | | | | |
|---------|---------|-----------|---------|---------|---------|
| A 6 1 K | 31/496 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/496 | |
| A 6 1 K | 31/5377 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/5377 | |
| A 6 1 K | 31/454 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/454 | |
| C 0 7 D | 403/14 | (2006.01) | C 0 7 D | 403/14 | |
| C 0 7 D | 413/14 | (2006.01) | C 0 7 D | 413/14 | |
| A 6 1 K | 31/422 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/422 | |
| A 6 1 K | 31/4178 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/4178 | |
| A 6 1 K | 31/444 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/444 | |
| A 6 1 K | 31/506 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/506 | |
| A 6 1 K | 31/4545 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/4545 | |
| C 0 7 D | 471/04 | (2006.01) | C 0 7 D | 471/04 | 1 0 8 Q |
| A 6 1 K | 31/437 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/437 | |
| C 0 7 D | 413/04 | (2006.01) | C 0 7 D | 413/04 | |
| A 6 1 K | 31/4709 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/4709 | |
| C 0 7 D | 417/14 | (2006.01) | C 0 7 D | 417/14 | |
| A 6 1 K | 31/428 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/428 | |
| A 6 1 K | 31/4725 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/4725 | |
| A 6 1 K | 31/4245 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/4245 | |
| A 6 1 K | 31/4184 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/4184 | |
| A 6 1 K | 31/4196 | (2006.01) | C 0 7 D | 471/04 | 1 0 7 Z |
| A 6 1 K | 31/4985 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/4196 | |
| A 6 1 K | 31/423 | (2006.01) | C 0 7 D | 471/04 | 1 2 0 |
| A 6 1 K | 31/40 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/4985 | |
| A 6 1 P | 35/00 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/423 | |
| A 6 1 P | 43/00 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/40 | |
| A 6 1 P | 25/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 35/00 | |
| A 6 1 P | 3/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 43/00 | 1 1 1 |
| A 6 1 P | 9/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/00 | |
| A 6 1 P | 29/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 3/00 | |
| A 6 1 P | 37/06 | (2006.01) | A 6 1 P | 9/00 | |
| A 6 1 K | 31/497 | (2006.01) | A 6 1 P | 29/00 | |
| A 6 1 K | 31/501 | (2006.01) | A 6 1 P | 37/06 | |
| | | | A 6 1 K | 31/497 | |
| | | | A 6 1 K | 31/501 | |

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100164563

弁理士 佐々木 貴英

(72)発明者 アリソン ジョーンズ

イギリス国, ケンブリッジ ケンブリッジシャー シービー 2 2 3 エーティー, バブラハム リサーチ キャンパス, モネータ ビルディング (ビルディング 2 8 0), シーノオー ミッション セラピューティクス リミティド

(72)発明者 マーク イアン ケンプ

イギリス国, ケンブリッジ ケンブリッジシャー シービー 2 2 3 エーティー, バブラハム リサーチ キャンパス, モネータ ビルディング (ビルディング 2 8 0), ミッション セラピューティクス リミティド

- (72)発明者 マーティン リー ストックリー
イギリス国, ケンブリッジ ケンブリッジシャー シービー22 3エーティー, バブラハム リ
サーチ キャンパス, モネータ ビルディング(ビルディング 280), ミッション セラピュ
ーティクス リミティド
- (72)発明者 マイケル ディー・ウッドロー
イギリス国, ケンブリッジ ケンブリッジシャー シービー22 3エーティー, バブラハム リ
サーチ キャンパス, モネータ ビルディング(ビルディング 280), ミッション セラピュ
ーティクス リミティド

審査官 伊佐地 公美

- (56)参考文献 特表2016-534056(JP, A)
国際公開第2015/158283(WO, A1)
国際公開第2017/123695(WO, A1)
KEMP, M., Progress in Medicinal Chemistry, 2016年, Vol. 55, pp. 149-192

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D
A61K
A61P
CAplus/REGISTRY(STN)