

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-540916
(P2024-540916A)

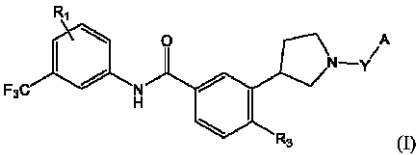
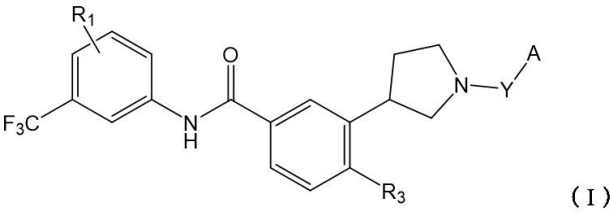
(43)公表日 令和6年11月6日(2024.11.6)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)		C 0 7 D 401/04		C S P 4 C 0 8 6	
A 6 1 K 31/4439(2006.01)		A 6 1 K 31/4439			
A 6 1 K 31/497(2006.01)		A 6 1 K 31/497			
A 6 1 K 31/5377(2006.01)		A 6 1 K 31/5377			
C 0 7 D 403/04 (2006.01)		C 0 7 D 403/04			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全102頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-523483(P2024-523483)	(71)出願人	591095465		
(86)(22)出願日	令和4年10月17日(2022.10.17)		キエシ・ファルマチエウティチ・ソチエ		
(85)翻訳文提出日	令和6年6月13日(2024.6.13)		タ・ペル・アチオニ		
(86)国際出願番号	PCT/EP2022/078767		イタリア・パルマ・ピアパレルモ26／		
(87)国際公開番号	WO2023/066834		エイ		
(87)国際公開日	令和5年4月27日(2023.4.27)	(74)代理人	100106518		
(31)優先権主張番号	21203367.4		弁理士 松谷 道子		
(32)優先日	令和3年10月19日(2021.10.19)	(74)代理人	100156144		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		弁理士 落合 康		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR, GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(72)発明者	カルツァニーガ, ラウラ		
			イタリア43122パルマ、ヴィア・パ		
			レルモ26／ア、キエージ・ファルマチ		
			エウティチ・ソチエタ・ペル・アツィオ		
			ーニ内		
		(72)発明者	ランカーティ, ファビオ		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 D D R阻害剤としてのピロリジン誘導体

(57)【要約】

本発明は、式(I)



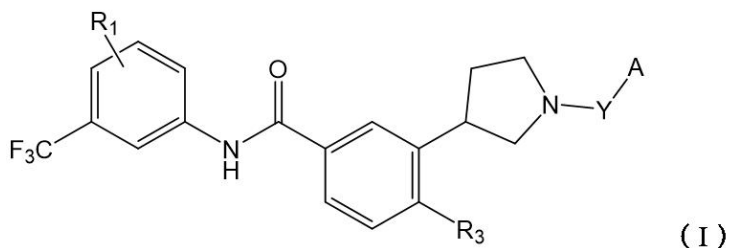
のジスコイジンドメイン受容体を阻害する化合物(D D R阻害剤)、そのような化合物を製造する方法、その製造に有用な中間体化合物、それを含む医薬組成物およびその治療用途に関する。本発明の化合物は、例えばD D R機構が関連する多くの障害の処置に有用であり得る。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



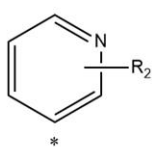
10

〔式中、

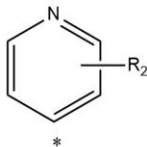
Y は存在しないかまたは $-C(O)-$ であり； R_1 は $-(C_1-C_6)$ アルキレン- $NR_A R_B$ または水素であり； R_3 は $-(C_1-C_4)$ アルキルであり；

A は A1、A2、A3

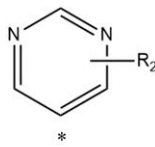
【化 2】



A1



A2



A3

20

および二環式ヘテロアリール B からなる群から選択され、

ここで*は Y への結合点を示し、B は R_2 で置換されており；ここで

R_2 は H であるかまたはハロゲン、シアノ、 $-NR_A R_B$ 、 $-C(O)NR_A R_B$ 、 $-C(O)NR_C-(C_1-C_6)$ アルキレン- $NR_A R_B$ 、 $-C(O)NR_C-(C_1-C_6)$ アルキレン- OR_A 、 $-NR_A C(O)R_B$ 、 $-OR_A$ 、 $-NR_C-(C_1-C_6)$ アルキレン- OR_A 、 $-NR_C-(C_1-C_6)$ アルキレン- $NR_A R_B$ 、 $-C(O)NR_A$ -ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $-NR_A$ -ヘテロアリール、 $-(C_1-C_6)$ アルキレン-ヘテロシクロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルキレン- OR_A 、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキレン- $NR_A R_B$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキレン- OR_A 、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキレン-ヘテロシクロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキルおよび $-(C_1-C_6)$ アルキルからなる群から選択され；

30

 R_A 、 R_B および R_C は独立して $-(C_1-C_6)$ アルキルまたは水素であり；

または R_A および R_B はそれらが結合している窒素と一体となってヘテロシクロアルキルを形成してよく；

40

そしてここで、 R_2 の各ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールは水素、ハロゲン、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルキレン- OR_A 、 $-OR_A$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキレン- $NR_A R_B$ および $-O-(C_1-C_6)$ アルキレン- OR_A からなる群から独立して選択される 1 以上、好ましくは 1~3 個の置換基で置換されている。]

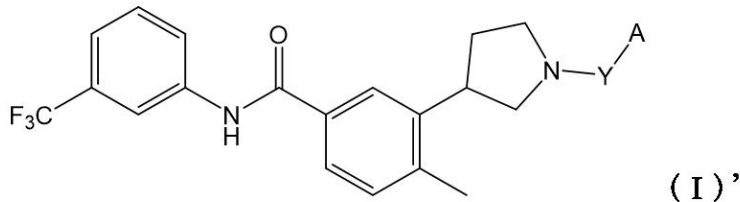
の化合物およびその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

 R_1 が水素であり、 R_3 がメチルである、式 (I)'

50

【化 3】



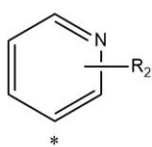
〔式中、

Y は存在しないかまたは $-C(O)-$ であり；

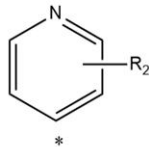
A は A 1、A 2 および A 3

10

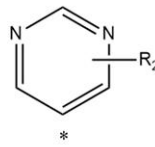
【化 4】



A1



A2



A3

20

からなる群から選択され、

ここで、* は Y への結合点を示し；そして

R_2 は H であるかまたはハロゲン原子、シアノ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ アルキレン- $NR_A R_B$ 、 $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ アルキレン- OR_A 、 $-NHC(O)R_B$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-NH-(C_1-C_6)$ アルキレン- OR_A 、 $-C(O)NH$ -ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルキレン-ヘテロシクロアルキルおよび $-O-(C_1-C_6)$ アルキレン-ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここで、該ヘテロシクロアルキルの各々は所望により 1 以上の $-(C_1-C_6)$ アルキルで置換されており；

30

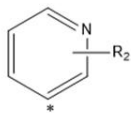
 R_A は $-(C_1-C_6)$ アルキルであり； R_B は $-(C_1-C_6)$ アルキルである。〕

請求項 1 の式 (I) の化合物およびその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

Y が存在せず、A が A 1

【化 5】



A 1

40

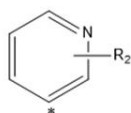
である、請求項 1 または請求項 2 の式 (I) の化合物。

【請求項 4】

Y が $-C(O)-$ であり、A が A 1

50

【化 6】



A 1

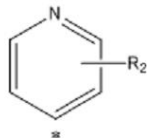
である、請求項 1 または請求項 2 の式 (I) の化合物。

【請求項 5】

Y が存在せず、A が A 2

10

【化 7】



A2

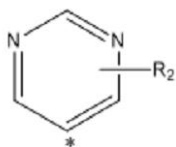
である、請求項 1 または請求項 2 の式 (I) の化合物。

【請求項 6】

20

Y が存在せず、A が A 3

【化 8】



A3

である、請求項 1 または請求項 2 の式 (I) の化合物。

30

【請求項 7】

Y が存在せず、A が R₂ で置換されている二環式ヘテロアリアルである、請求項 1 の式 (I) の化合物。

【請求項 8】

次の少なくとも 1 個から選択される、請求項 1 または請求項 2 の式 (I) の化合物：

N-メチル-4-(3-(2-メチル-5-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピコリンアミド(実施例 1)；

4-メチル-3-(1-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例 2)；

40

3-(1-(5-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例 3)；

3-(1-(5-シアノピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例 4)；

4-メチル-3-(1-(5-(2-モルホリノエトキシ)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例 5)；

4-メチル-3-(1-(5-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例 6)；

N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-(3-(2-メチル-5-((3-(トリフルオロ

50

メチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド(実施例 7);

4-メチル-3-(1-(5-モルホリノピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例 8);

N-(2-メトキシエチル)-5-(3-(2-メチル-5-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド(実施例 9);

N-メチル-5-(3-(2-メチル-5-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド(実施例 10);

4-メチル-3-(1-(5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例 11);

4-メチル-3-(1-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例 12);

3-(1-(5-ブromoピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例 13);

4-メチル-3-(1-ニコチノイルピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例 14);

(R)-4-メチル-3-(1-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例 15);

(S)-4-メチル-3-(1-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例 16);

5-(3-(2-メチル-5-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド(実施例 17);

(R)-5-(3-(2-メチル-5-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド(実施例 18);

(S)-5-(3-(2-メチル-5-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド(実施例 19);

(S)-4-メチル-3-(1-(ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例 20);

3-(1-(5-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例 21);

4-メチル-3-(1-(5-((2-モルホリノエチル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例 22);

3-(1-(5-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例 23);

3-(1-(2-シアノピリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例 24);

(S)-N-メチル-4-(3-(2-メチル-5-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピコリンアミド(実施例 25);

(S)-N-メチル-5-(3-(2-メチル-5-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド(実施例 26);

(R)-N-メチル-4-(3-(2-メチル-5-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピコリンアミド(実施例 27);

(R)-N-メチル-5-(3-(2-メチル-5-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド(実施例 28);

(S)-3-(1-(5-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例 30);

10

20

30

40

50

(S)-3-(1-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例31);

(S)-3-(1-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例32);

(S)-4-メチル-3-(1-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例33);

(S)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-(3-(2-メチル-5-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド(実施例34);

(S)-N-(2-メトキシエチル)-5-(3-(2-メチル-5-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド(実施例35);

3-((S)-1-(5-((R)-3-メトキシピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例36);

(S)-3-(1-(5-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタn-6-イル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例37);

(S)-3-(1-(5-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例38);

(S)-3-(1-(5-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例39);

(S)-3-(1-(5-アセトアミドピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例40);

(S)-3-(1-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例41);

(S)-3-(1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例42);

(S)-4-メチル-3-(1-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例43);

(S)-4-メチル-3-(1-(6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例44);

(S)-4-メチル-3-(1-(5-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例45);

(S)-3-(1-(5-((1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例46);

(S)-3-(1-(6-((1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例47);

(S)-4-メチル-3-(1-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例48);

(S)-4-メチル-3-(1-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-5-イル)ピロリジン-

10

20

30

40

50

3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例49);
 (S)-3-(1-(6-アミノピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-
 N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例50);
 (S)-3-(1-(2-アセトアミドピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)-4-
 メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例51);
 (S)-4-メチル-3-(1-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-
 3-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズア
 ミド(実施例52);
 4-(3-(2-メチル-5-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニ
 ル)ピロリジン-1-イル)ピコリンアミド(実施例53、54および55);
 (S)-5-(3-(2-メチル-5-((4-(モルホリノメチル)-3-(トリフルオロメチ
 ル)フェニル)カルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド(実施例56
);
 (S)-5-(3-(2-メチル-5-((3-(ピロリジン-1-イルメチル)-5-(トリフ
 ルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド(
 実施例57); and
 (S)-5-(3-(5-((4-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェ
 ニル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド(実施
 例58)。

10

【請求項9】

20

式(I)の化合物を1以上の薬学的に許容される担体または添加物と混合して含む、医薬組成物。

【請求項10】

吸入投与のための、請求項9の医薬組成物。

【請求項11】

医薬として使用するための、請求項1～8の何れかの式(I)の化合物または請求項9もしくは10の医薬組成物。

【請求項12】

DDRの調節不全と関連する疾患、障害または状態の予防および／または処置における、請求項11の使用のための式(I)の化合物または医薬組成物。

30

【請求項13】

線維症および／または線維症が関与する疾患、障害または状態の予防および／または処置における、請求項11または12の使用のための式(I)の化合物または医薬組成物。

【請求項14】

肺線維症、特発性肺線維症(IPF)、肝線維症、腎線維症、眼線維症、心線維症、動脈性線維症および全身性硬化症を含む線維症の予防および／または処置における、請求項13の使用のための式(I)の化合物または医薬組成物。

【請求項15】

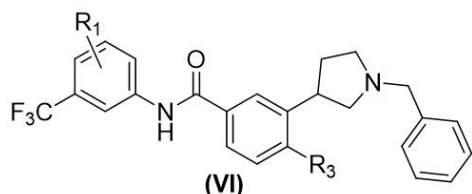
特発性肺線維症(IPF)の予防および／または処置における、請求項14の使用のための式(I)の化合物または医薬組成物。

40

【請求項16】

式(VI)

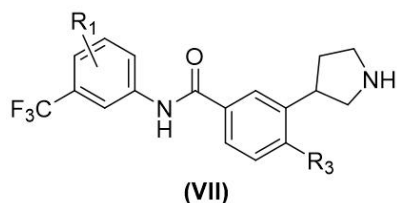
【化9】



の化合物および式(VII)

50

【化 1 0】



〔式中、 R_1 および R_3 は請求項 1 に定義するとおりである。〕

の化合物から選択される、化合物。

【請求項 1 7】

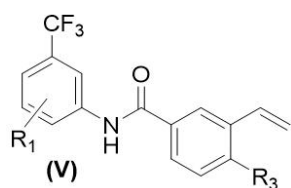
式 (I) の化合物の製造における、請求項 1 6 に定義する式 (VI) の化合物および／または式 (VII) の化合物の使用。

【請求項 1 8】

請求項 1 に定義する式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の製造方法であって：

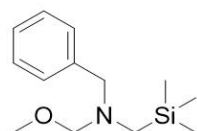
a) 式 (V)

【化 1 1】



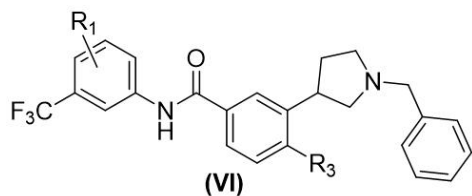
の化合物と N-ベンジル-1-メトキシ-N-((トリメチルシリル)メチル)メタンアミン

【化 1 2】



を、溶媒の存在下、酸触媒下に反応させ、例えば式 (VI)

【化 1 3】



〔式中、 R_1 および R_3 は請求項 1 に定義するとおりである。〕

の化合物を得て、式 (VI) の化合物を式 (I) の化合物に変換する工程を含む、方法。

【請求項 1 9】

さらに

b) Pd 触媒存在下、水素雰囲気下の還元により式 (VI) の化合物を開裂してベンジル基例えば式 (VII)：

10

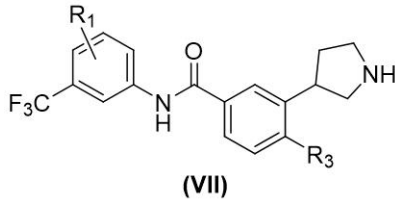
20

30

40

50

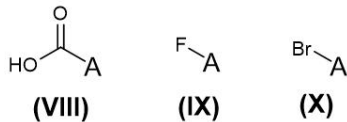
【化 1 4】



の化合物を得て；そして

c) 式(VII)の化合物と式(VIII)のカルボン酸化合物または式(IX)のフルオライド化合物または式(X)のプロマイド化合物

【化 1 5】



〔式中、Aは請求項1に定義するとおりである。〕

と反応させて、例えば式(I)の化合物を得る

工程を含む、請求項18の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、ジスコイジンドメイン受容体(Discoidin Domain Receptors)を阻害する化合物(DDR阻害剤)、そのような化合物を製造する方法、それを含む医薬組成物およびその治療用途に関する。

【0002】

本発明の化合物は、DDR機構が関連する多くの障害の処置に有用であり得る。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

ジスコイジンドメイン受容体(DDR)は、I型膜貫通受容体チロシンキナーゼ(RTK)である。DDRファミリーは、2個の異なるメンバー、DDR1およびDDR2を含む。

【0004】

DDRは、DDRがコラーゲンにより活性化されるのに対し、RTKスーパーファミリーの他のメンバーは典型的に可溶性ペプチド様増殖因子により活性化される点で、RTKスーパーファミリーの他のメンバーの中で独特な受容体である(Vogel, W. (1997) Mol. Cell 1, 13-23; Shrivastava A. Mol. Cell 1997; 1:25-34)参照。さらに、DDRは、非共有結合で連結しているリガンド非依存的な安定な二量体を形成するために、また珍しいRTKである(Noordeen, N. A. (2006) J. Biol. Chem. 281, 22744-22751; Mihai C. J Mol Biol. 2009; 385:432-445)。

【0005】

DDR1サブファミリーは、5個の膜アンカーアイソフォームからなり、DDR2サブファミリーは単一タンパク質により表される。5個のDDR1アイソフォームはすべて細胞外および膜貫通ドメインが共通するが、細胞質領域が異なる(Valiathan, R. R. (2012) Cancer Metastasis Rev. 31, 295-321; Alves, F. (2001) FASEB J. 15, 1321-1323参照)。

【0006】

DDR受容体ファミリーは、肺線維症、特に特発性肺線維症(IPF)などの一連の線維性疾患への関与が判明している。肺線維症におけるDDR1欠失の保護的役割の最初の証拠は、Vogel博士らの研究グループにより、2006年に最初にもたらされた(Avivi-G

10

20

30

40

50

reen C, Am J Respir Crit Care Med 2006;174:420-427参照)。著者らは、DDR1ヌルマウスがブレオマイシン(BLM)誘発傷害に対して大部分保護されたことを示した。さらに、筋線維芽細胞拡大およびアポトーシスは、野生型カウンターパートと比較して、これらの動物ではるかに低かった。ノックアウトマウスにおける炎症の欠如が洗浄細胞数およびサイトカインのELISAで確認された。これらの結果は、DDR1発現が肺炎症および線維症進展に必須であることを示した。

【0007】

DDR2欠損または下方制御はブレオマイシン誘発肺線維症を低減する(Zhao H, Bian H, Bu X, Zhang S, Zhang P, Yu J, et al Mol Ther 2016; 24:1734-1744参照)。Zhaoらは、DDR2が肺における線維症および血管形成の誘導に重要な役割を有すること、特にDDR2が筋線維芽細胞分化の誘導にトランスフォーミング増殖因子(TGF)- β と相乗作用することを示した。さらに、彼らは、DDR2に対する特定のsiRNAでの傷害を受けたマウスの処置が、肺線維症に対する治療有効性を示したことも示した。2番目の刊行物で、JiaらはDDR2を欠くマウスがブレオマイシン誘発肺線維症から保護されることを示した(Jia S, Am J Respir Cell Mol Biol 2018;59:295-305参照)。さらに、DDR2ヌル線維芽細胞は、野生型線維芽細胞より、顕著に、かつはるかにアポトーシスを受けやすく、アポトーシスに抵抗性の線維芽細胞が線維症の進行に重要であるとのパラダイムを支持する。

【0008】

いくつかの化合物は、文献にDDR1またはDDR2アンタゴニストとして記載されている。

【0009】

顕著なことに、DDR受容体の中和は、線維症ならびに線維症に起因する疾患、障害および状態の処置に有用であり得る。さらに、受容体DDR1およびDDR2両方の中和は、上記疾患、障害および状態の処置に特に効果的であり得る。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

いくつかの疾患の処置に有用な新規DDR1およびDDR2受容体アンタゴニストを開発するためのいくつかの努力が過去数年なされており、これらの化合物の一部は、ヒトでの有効性を示している。上記先行文献に関わらず、呼吸器分野で、吸入経路により投与し、全身暴露および関連する安全性問題を最小化するための肺における良好な活性、良好な肺保持および低代謝安定性に対応する良好な吸入プロファイルにより特徴づけられる、DDR受容体の調節不全と関連する疾患または状態、特に特発性肺線維症(IPF)の処置に有用な受容体DDR1およびDDR2両方の選択的阻害剤を開発する可能性が残されている。

【課題を解決するための手段】

【0011】

この方向で、我々は、他のヒトタンパク質キナーゼに対してDDR1およびDDR2受容体の選択的阻害剤として活性である、吸入により投与する受容体DDR1およびDDR2の阻害剤を提供するとの課題を解決する、下に示す新規な一連の一般式(I)の化合物を、驚くべきことに発見した。このような化合物は、高い効力、良好な吸入プロファイル、低代謝安定性、低全身暴露、改善された安全性および忍容性を示す。

【0012】

発明の概要

第一の態様において、本発明は式(I)

10

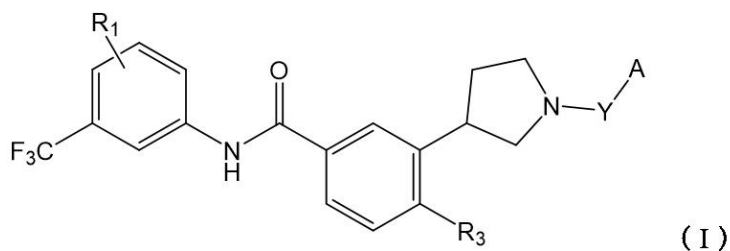
20

30

40

50

【化 1】



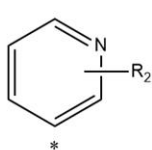
10

〔式中、

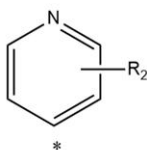
Y は存在しないかまたは $-C(O)-$ であり； R_1 は $-(C_1-C_6)$ アルキレン- $NR_A R_B$ または水素であり； R_3 は $-(C_1-C_4)$ アルキルであり；

A は A1、A2、A3

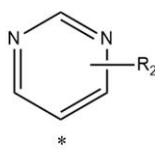
【化 2】



A1



A2



A3

20

および二環式ヘテロアリール B からなる群から選択され、

ここで*は Y への結合点を示し、B は R_2 で置換されており；ここで

R_2 は H であるかまたはハロゲン、シアノ、 $-NR_A R_B$ 、 $-C(O)NR_A R_B$ 、 $-C(O)NR_C-(C_1-C_6)$ アルキレン- $NR_A R_B$ 、 $-C(O)NR_C-(C_1-C_6)$ アルキレン- OR_A 、 $-NR_A C(O)R_B$ 、 $-OR_A$ 、 $-NR_C-(C_1-C_6)$ アルキレン- OR_A 、 $-NR_C-(C_1-C_6)$ アルキレン- $NR_A R_B$ 、 $-C(O)NR_A$ -ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $-NR_A$ -ヘテロアリール、 $-(C_1-C_6)$ アルキレン-ヘテロシクロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルキレン- OR_A 、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキレン- $NR_A R_B$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキレン- OR_A 、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキレン-ヘテロシクロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキルおよび $-(C_1-C_6)$ アルキルからなる群から選択され；

30

 R_A 、 R_B および R_C は独立して $-(C_1-C_6)$ アルキルまたは水素であり；または R_A および R_B はそれらが結合している窒素と一体となってヘテロシクロアルキルを形成してよく；

そしてここで、 R_2 の各ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールは水素、ハロゲン、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルキレン- OR_A 、 $-OR_A$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキレン- $NR_A R_B$ および $-O-(C_1-C_6)$ アルキレン- OR_A からなる群から独立して選択される 1 以上、好ましくは 1～3 個の置換基で置換されている。]

40

およびその薬学的に許容される塩に関する。

【0013】

第二の態様において、本発明は、式(I)の化合物およびその薬学的に許容される塩を 1 以上の薬学的に許容される担体または添加物と混合して含む、医薬組成物に関する。

【0014】

第三の態様において、本発明は、医薬として使用するための、式(I)の化合物および薬学的に許容される塩または式(I)の化合物およびその薬学的に許容される塩を含む医薬組

50

成物に関する。

【0015】

さらなる態様において、本発明は、DDRの調節不全に関連する疾患、障害または状態の予防および／または処置に使用するための、式(I)の化合物およびその薬学的に許容される塩または式(I)の化合物およびその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に関する。

【0016】

さらなる態様において、本発明は、線維症および／または線維症が関与する疾患、障害または状態の予防および／または処置に使用するための、式(I)の化合物およびその薬学的に許容される塩または式(I)の化合物およびその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に関する。

10

【0017】

さらなる態様において、本発明は、特発性肺線維症(IPF)の予防および／または処置に使用するための、式(I)の化合物およびその薬学的に許容される塩または式(I)の化合物およびその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に関する。

【発明を実施するための形態】

【0018】

発明の詳細な記載
定義

特に断らない限り、本発明の式(I)の化合物は、立体異性体、互変異性体、溶媒和物およびその薬学的に許容される塩を含むことを意図する。

20

【0019】

特に断らない限り、本発明の式(I)の化合物は、式(I)'、(Ia)、(Ia)'、(Iaa)、(Iaa)'、(Iab)、(Iab)'、(Ib)、(Ib)'、(Ic)、(Ic)'、(Ica)、(Ica)'、(Id)、(Id)'および(Ie)の化合物を含むことを意図する。

【0020】

ここで使用する用語「薬学的に許容される塩」は、親化合物が、存在するならば、遊離酸または塩基性基を、慣用的に薬学的に許容されるとされている任意の塩基または酸で対応する付加塩に変換することにより適切に修飾されている、式(I)の化合物の誘導体をいう。

30

【0021】

該塩の適当な例は、アミノ基などの塩基性残基の無機または有機酸付加塩およびカルボン酸基などの酸残基の無機または有機塩基性付加塩をいう。

【0022】

塩の製造に適切に使用できる無機塩基のカチオンは、カリウム、ナトリウム、カルシウムまたはマグネシウムなどのアルカリまたはアルカリ土類金属のイオンを含む。

【0023】

塩基として機能する主化合物と無機または有機酸の反応により得られる塩は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、カンファースルホン酸、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸およびクエン酸の塩を含む。

40

【0024】

用語「立体異性体」は、空間上の原子の配置が異なる、同一構成の異性体をいう。エナンチオマーおよびジアステレオマーは立体異性体の例である。

【0025】

用語「エナンチオマー」は、互いに鏡像であり、重ね合わせられない分子種の対の一方をいう。

【0026】

用語「ラセミ体」または「ラセミ混合物」は、当モル量の2個のエナンチオマー種からなる組成物をいい、ここで、組成物は光学活性がない。

【0027】

50

ここで使用する用語「ハロゲン」または「ハロゲン原子」または「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子を含む。

【0028】

用語「 $(C_x - C_y)$ アルキル」(ここで、 x および y は整数である)は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル基をいう。故に、 x が1であり、 y が4であるとき、例えば、本用語はメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチルおよび $tert$ -ブチルを含む。

【0029】

用語「 $(C_x - C_y)$ ハロアルキル」(ここで、 x および y は整数である)は、少なくとも1個のハロゲン置換基を含む、 $x \sim y$ 個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル基をいう。故に、 x が1であり、 y が6であるとき、例えば、本用語は、例えば、 CF_3 、 CHF_2 および $C(CH_3)_2CF_3$ を含む。

10

【0030】

用語「 $(C_x - C_y)$ アルキレン」(ここで、 x および y は整数である)は、異なる炭素原子からの2個の水素原子により、 $x \sim y$ 個の炭素原子を有するアルカンに由来する二価飽和脂肪族鎖；例えばメチレニルをいう。

【0031】

用語「ヘテロシクロアルキル」は、1以上のN、SまたはOから選択されるヘテロ原子を含む、3～12環原子の飽和または部分不飽和単、二またはスピロ環式環系をいう。ヘテロシクロアルキルの一例はピペラジニルである。

20

【0032】

用語「スピロ環式環系」は、1以上、例えば1～3の、N、SおよびOから選択されるヘテロ原子を含む5～12環原子の飽和または部分不飽和二環式環系をいい、ここで、2個の環は1個だけ共通の炭素原子を有する。スピロ環式環系の例は、スピロ[3.5]ノナニル、スピロ[2.3]ヘキサニル、スピロ[2.4]ヘプタニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、7-アザスピロ[3.5]ノナニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタニルおよび2-アザスピロ[3.5]ノナニルをいう。

【0033】

用語「ヘテロアリール」は、5～10個の環原子を含み、1～4個または1～3個または1～2個のN、SおよびOから独立して選択されるヘテロ原子を含む単または二環式芳香環系をいい、共通の結合を介して縮合したまたは単結合で連結されている2個のこのような単環式環または1個の単環式環と1個のフェニル環などの単環式アリール環を有する基を含む。ヘテロアリール環系は、ピラゾリル、フラニル、チオフェニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ベンゾフラニル、1H-ベンゾ[d]イミダゾリル、1H-インダゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾ[c]チオフェニル、キナゾリニル、プテリジニル、1H-ピラゾロ[5,1-c][1,2,4]トリアゾリル、ピロリジニル、インドリジニル、ベンゾチアゾリル、ピラゾロ[5,1-b]チアゾリル、1H-イミダゾ[1,2-b]ピラゾリル、1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、1,6-ジヒドロピロロ[2,3-b]ピロリル、1,4-ジヒドロピロロ[3,2-b]ピロリル、4H-チエノ[3,2-b]ピロリル、イソベンゾフラニル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、テトラゾリル、6H-フロ[2,3-b]ピロリル、6H-チエノ[2,3-b]ピロリル、4H-フロ[3,2-b]ピロリル、ベンゾ[d]イソチアゾリル、チアゾロ[4,5-b]ピリジニル、1,3,5-トリアジニル、1,2,3,4-チアトリアゾリル、1,2,3,4-オキサトリアゾリル、1,2,3,4-テトラジニル、1,2,4,5-テトラジニル、1,2,3,5-テトラジニル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル、7H-プリニル、1H-ピロリル、1-メチル-1H-ピロリル、1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾリル、1-メチル-1H-テトラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1,5-

30

40

50

a]ピラジニル、イミダゾ[1,2-a]ピラジニル、イミダゾ[1,2-a]ピラジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジニルおよび1H-ピロロ[2,3-b]ピリジニルを含む。

【0034】

置換基を参照するとき、2個の文字、単語または記号の間ではないダッシュ(「-」)は、そのような置換基の結合点を表すことを意味する。

【0035】

例えば「-NH-(C₁-C₆)アルキレン-OR_A」などのあらゆる複合用語は、それが由来する基；この例においては、示される順番で互いに連結されているOR_A基、(C₁-C₆)アルキレンおよび-NH-基により慣用的に解釈されるように意図されなければならない。ここで、この順番で最後にダッシュ「-」がある基、この例では-NH-が式(I)の化合物の残りの部分への結合点である。

【0036】

カルボニル基は、ここでは、好ましくは-CO、-(CO)-または-C(=O)-などの他の一般的表記に代えて、-C(O)-として表す。

【0037】

塩基性アミノ基が式(I)の化合物に存在するとき、クロライド、ブロマイド、アイオダイド、トリフルオロアセテート、ホルメート、スルフェート、ホスフェート、メタンスルホネート、ニトレート、マレアート、アセテート、シトレート、フマラート、タートレート、オキサレート、スクシネート、ベンゾエート、p-トルエンスルホネート、パモエートおよびナフタレンジスルホネートから選択される、生理学的に許容されるアニオンが存在し得る。同様に、酸性基存在下、例えば、アルカリまたはアルカリ土類金属イオンを含む対応する生理学的カチオンが存在し得る。

【0038】

用語「K_i」は、モル濃度単位で表す、酵素-阻害剤複合体の解離定数をいう。阻害剤とDDR1またはDDR2受容体の間の結合親和性の指標である。

【0039】

上に示すとおり、本発明は、受容体DDR1およびDDR2に対する阻害活性を有する、下に詳述する一般式(I)により表される一連の化合物に関する。受容体DDR1およびDDR2の中和は、線維症ならびに線維症に関連する何らかの他の疾患、障害および状態などのDDR受容体が役割を有する疾患の処置に特に有効である。

【0040】

実際、後記実施例部分に詳述するとおり、本発明の式(I)の化合物は、実質的かつ有効な方法で、DDR1およびDDR2受容体両方の阻害剤として作用できる。特に、下の表5は、本発明の化合物について、DDR1およびDDR2受容体何れかに対する阻害活性が、結合で60nM未満(K_iとして表す)であることを示す。これは、式(I)の化合物が、線維症および線維症に起因する疾患に主に関与するDDR受容体の2個のアイソフォームを阻害できることを確認する。従って、式(I)の化合物は、DDR1およびDDR2が関与するとき、線維症、特に肺線維症の処置に使用できる。

【0041】

実施例部分、比較化合物セクション、特に表6に示すとおり、ピロリジニル環の代わりにアジリジニルを有することを特徴とする比較化合物C1とは逆に、本発明の化合物におけるピロリジニル環の存在は、予想外にかつ顕著に、DDR1およびDDR2受容体に対する阻害活性の増強を決定付ける。

【0042】

さらに、実施例部分に示されるとおり、報告されるデータは、ピロリジニル環と基Aの間の-CH₂-リンカーにより特徴づけられる比較化合物C2とは逆に、本発明の化合物にこのようなリンカーがないことは、予想外にかつ顕著に、DDR1およびDDR2受容体に対する阻害活性の増強を決定付ける。

【0043】

10

20

30

40

50

有利に、本発明の化合物は先行文献の化合物に対して極めて高い効力を有し、低用量でヒトに投与でき、故に薬物を高投与量で投与したとき典型的に生じる有害事象を提言する。

【0044】

受容体DDR1およびDDR2両方に対する阻害活性に関して顕著に高いことに加えて、本発明の化合物はまた他のヒトタンパク質キナーゼに対してDDR1およびDDR2受容体の選択的阻害剤であることにより、肺区画で有効に作用することを可能とする良好な吸入プロファイルにより、そして同時に、安全性および忍容性問題などの全身暴露と関連する欠点の最小化を可能とする低代謝安定性を有することにより特徴付けられる。

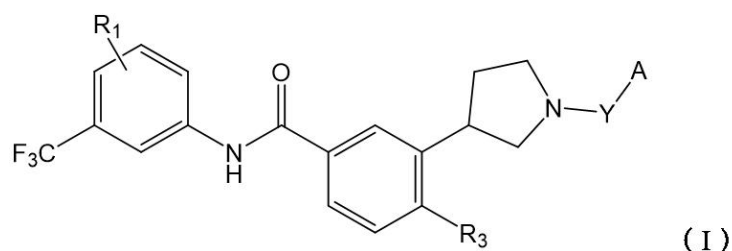
【0045】

よって、本発明の化合物は、吸入経路により投与され、肺での良好な活性、良好な肺保持ならびに全身暴露および関連する安全性問題を最小化する低代謝安定性に対応する良好な吸入プロファイルにより特徴付けられる、線維症、特に特発性肺線維症の処置に有用な適当なかつ効果的な化合物を探索するとき、特に評価され得る。

【0046】

故に、ある態様において、本発明は、一般式(I)

【化3】



〔式中、

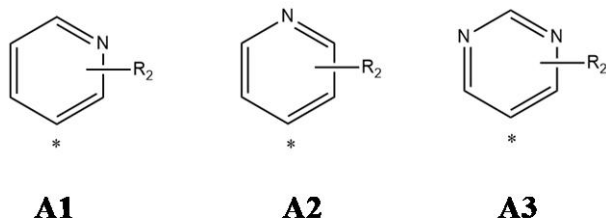
Yは存在しないかまたは-C(O)-であり；

R₁は-(C₁-C₆)アルキレン-NR_AR_Bまたは水素であり；

R₃は-(C₁-C₄)アルキル、好ましくはメチルであり；

AはA1、A2、A3

【化4】



および二環式ヘテロアリールBからなる群から選択され、

ここで*はYへの結合点を示し、BはR₂で置換されており；ここで

R₂はHであるかまたはハロゲン、シアノ、-NR_AR_B、-C(O)NR_AR_B、-C(O)NR_C-(C₁-C₆)アルキレン-NR_AR_B、-C(O)NR_C-(C₁-C₆)アルキレン-OR_A、-NR_AC(O)R_B、-OR_A、-NR_C-(C₁-C₆)アルキレン-OR_A、-NR_C-(C₁-C₆)アルキレン-NR_AR_B、-C(O)NR_A-ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、-NR_A-ヘテロアリール、-(C₁-C₆)アルキレン-ヘテロシクロアルキル、-(C₁-C₆)アルキレン-OR_A、-O-(C₁-C₆)アルキレン-NR_AR_B、-O-(C₁-C₆)アルキレン-OR_A、-O-(C₁-C₆)アルキレン-ヘテロシクロアルキル、-(C₁-C₆)ハロアルキルおよび-(C₁-C₆)アルキル

からなる群から選択され；

R_A 、 R_B および R_C は独立して $-(C_1-C_6)$ アルキルまたは水素であり；

または R_A および R_B はそれらが結合している窒素と一体となってヘテロシクロアルキルを形成してよく；

そしてここで、 R_2 の各ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールは水素、ハロゲン、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルキレン- OR_A 、 $-OR_A$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキレン- NR_AR_B および $-O-(C_1-C_6)$ アルキレン- OR_A からなる群から独立して選択される1以上、好ましくは1～3個の置換基で置換されている。]

およびその薬学的に許容される塩に関する。

10

【0047】

本発明の式(I)の化合物の可変部分Y、A、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_A 、 R_B および R_C の各々の列記されている全ての意味は選択肢として意図されるべきであり、本発明の範囲に含まれる実施態様において、互いに組み合わせ得る。

【0048】

好ましいハロゲンは、それ自体および $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル置換基において、フッ素および臭素であり、ここで、フッ素がより好ましい。

【0049】

本発明の好ましい実施態様において、 $-(C_1-C_6)$ アルキレン鎖は $-(C_1-C_3)$ アルキレン鎖である。

20

【0050】

本発明の好ましい実施態様において、 $-(C_1-C_6)$ アルキル置換基は $-(C_1-C_4)$ アルキル置換基である。

【0051】

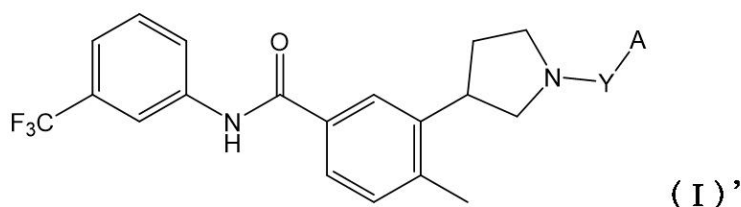
R_1 および R_2 は、それぞれ CF_3 置換フェニルおよびAの単独置換基であり、ここで、 R_1 および R_2 は、任意の利用可能な位置に結合できる。置換基 R_1 の好ましい位置は、 $-NH-C(O)-$ 置換基に対してパラまたはメタである。置換基 R_2 の好ましい位置は、さらに下に詳述するとおり、本発明の実施態様に概説される。

【0052】

好ましい実施態様において、本発明は、式(I)'

30

【化5】



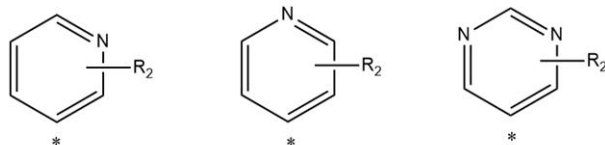
〔式中、

Yは存在しないかまたは $-C(O)-$ であり；

40

AはA1、A2およびA3

【化6】



A1

A2

A3

50

からなる群から選択され、

ここで*はYへの結合点を示し；ここで

R_2 はHであるかまたはハロゲン原子、シアノ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ アルキレン- NR_AR_B 、 $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ アルキレン- OR_A 、 $-NHC(O)R_B$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-NH-(C_1-C_6)$ アルキレン- OR_A 、 $-C(O)NH$ -ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルキレン-ヘテロシクロアルキルおよび $-O-(C_1-C_6)$ アルキレン-ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここで、該ヘテロシクロアルキルの各々は所望により1以上の $-(C_1-C_6)$ アルキルで置換されており；

R_A は $-(C_1-C_6)$ アルキルであり；

R_B は $-(C_1-C_6)$ アルキルである。]

により表される、 R_1 が水素であり、 R_3 がメチルである、一般式(I)の化合物およびその薬学的に許容される塩に関する。

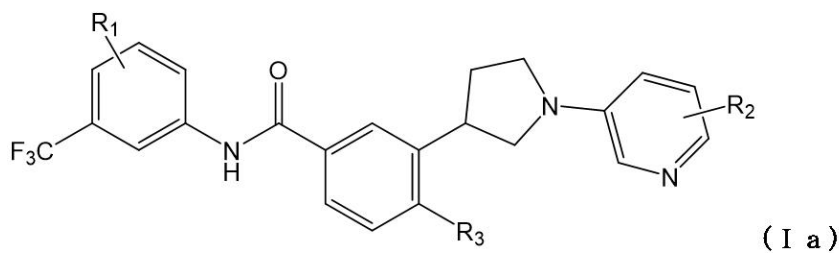
【0053】

好ましい実施態様において、本発明は、Yが存在しない式(I)の化合物に関する。

【0054】

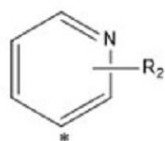
他の好ましい実施態様において、本発明は、式(Ia)

【化7】



により表される、Yが存在せず、AがA1

【化8】



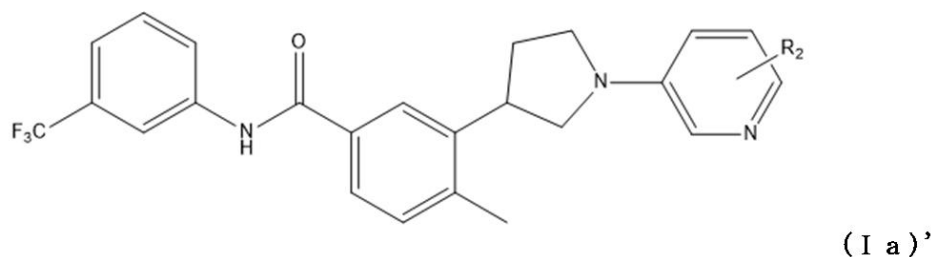
A1

である、式(I)の化合物に関する。

【0055】

より好ましい実施態様において、本発明は、式(Ia)'

【化9】



〔式中、

R_2 は H であるかまたはハロゲン原子、シアノ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ アルキレン- $NR_A R_B$ 、 $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ アルキレン- OR_A 、 $-NHC(O)R_B$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-NH-(C_1-C_6)$ アルキレン- OR_A 、 $-C(O)NH$ -ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルキレン-ヘテロシクロアルキルおよび $-O-(C_1-C_6)$ アルキレン-ヘテロシクロアルキル、ここで、該ヘテロシクロアルキルの各々は所望により 1 以上の (C_1-C_6) アルキルで置換されておりからなる群から選択され；

R_A は $-(C_1-C_6)$ アルキルであり；

R_B は $-(C_1-C_6)$ アルキルである。]

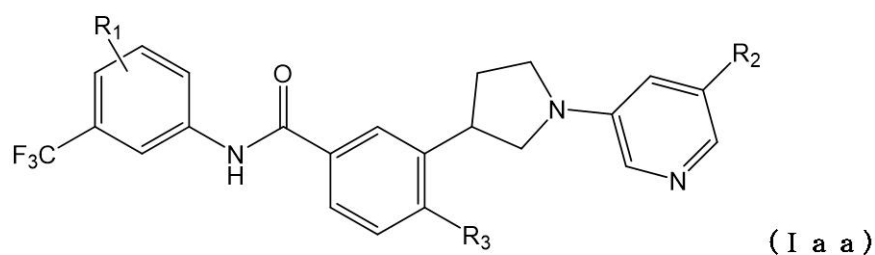
により表される、 R_1 が水素であり、 R_3 がメチルである、式 (I a) の化合物およびその薬学的に許容される塩に関する。

10

【0056】

他の好ましい実施態様において、本発明は、式 (I a a)

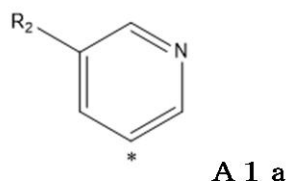
【化10】



20

により表される、Y が存在せず、A が A 1 a

【化11】



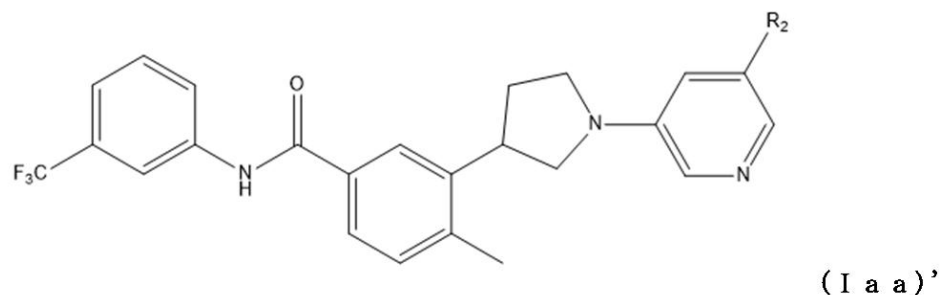
30

である、一般式 (I) の化合物に関する。

【0057】

より好ましい実施態様において、本発明は、式 (I a a) '、

【化12】



40

〔式中、

R_2 は H であるかまたはハロゲン原子、シアノ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ アルキレン- $NR_A R_B$ 、 $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ アルキレン- OR_A 、 $-NHC(O)R_B$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-NH$

50

-(C₁-C₆)アルキレン-OR_A、-C(O)NH-ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、-(C₁-C₆)アルキレン-ヘテロシクロアルキルおよび-O-(C₁-C₆)アルキレン-ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここで、該ヘテロシクロアルキルの各々は所望により1以上の(C₁-C₆)アルキルで置換されており；

R_Aは-(C₁-C₆)アルキルであり；

R_Bは-(C₁-C₆)アルキルである。]

により表される、R₁が水素であり、R₃がメチルである、式(I a a)の化合物およびその薬学的に許容される塩に関する。

【0058】

さらに好ましい実施態様において、本発明は、R₂がHであるかまたはメトキシ、シアノ、ブromo、2-モルホリノエトキシ、(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ、モルホリニル、2-(ジメチルアミノ)エチルカルバモイル、N-メチルカルバモイル、カルバモイル、モルホリノメチルおよび4-メチルピペラジン-1-イルからなる群から選択される、式(I a a)または(I a a)'の化合物に関する。本発明の他の好ましい実施態様は、R₂がHであるかまたは2-(ジメチルアミノ)エトキシ、2-メトキシエチルカルバモイル、アセトアミドおよび1-メチル-1H-3-ピラゾリルからなる群から選択される、式(I a a)の化合物である。

10

【0059】

最も好ましくは、本発明は、下表1に列記される式(I a a)の化合物およびその薬学的に許容される塩の少なくとも1個に関する。これらの化合物は、表5に示すとおり、受容体DDR1およびDDR2に特に活性である。

20

【0060】

30

40

50

【表 1】

表 1 : 式 (I a a) の化合物の一覧

実施例 番号	構造	化学名
2		4-メチル-3-(1-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド
3		3-(1-(5-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド
4		3-(1-(5-シアノピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド
5		4-メチル-3-(1-(5-(2-モルホリノエトキシ)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド
6		4-メチル-3-(1-(5-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド
7		N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-(3-(2-メチル-5-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド
8		4-メチル-3-(1-(5-モルホリノピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド

10

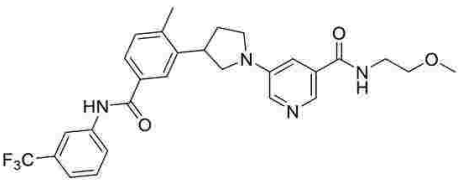
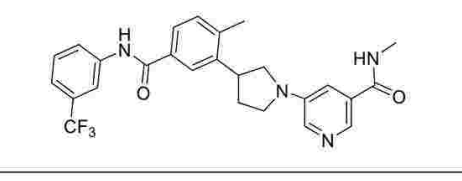
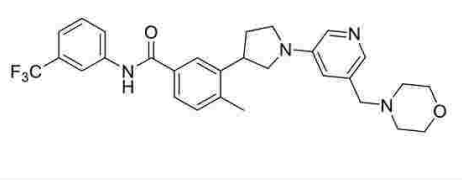
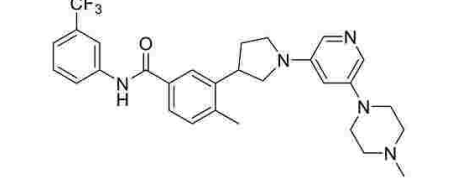
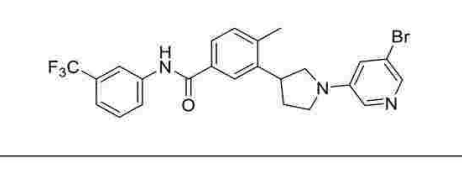
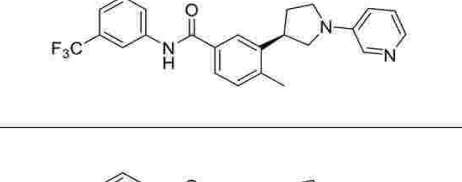
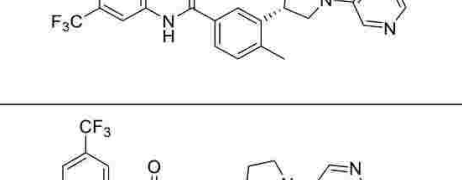
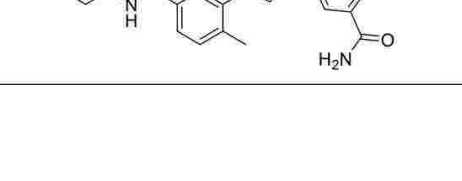
20

30

40

50

【表 2】

9		N-(2-メトキシエチル)-5-((3-(2-メチル-5-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド
10		N-メチル-5-((3-(2-メチル-5-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド
11		4-メチル-3-((1-(5-(モルホリノメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド
12		4-メチル-3-((1-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド
13		3-((1-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド
15		(R)-4-メチル-3-((1-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド
16		(S)-4-メチル-3-((1-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド
17		5-((3-(2-メチル-5-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド

10

20

30

40

50

【表 3】

18		(R)-5-(3-(2-メチル-5-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド
19		(S)-5-(3-(2-メチル-5-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド
21		3-(1-(5-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド
22		4-メチル-3-(1-(5-((2-モルホリノエチル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド
23		3-(1-(5-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド
26		(S)-N-メチル-5-(3-(2-メチル-5-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド
28		(R)-N-メチル-5-(3-(2-メチル-5-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド

10

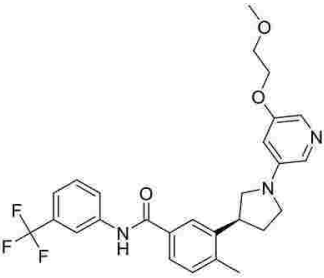
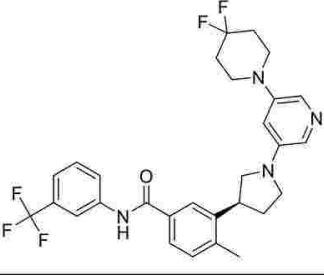
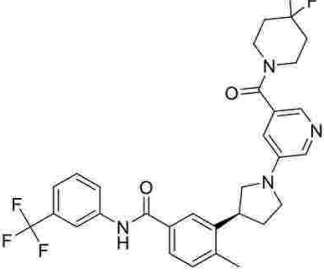
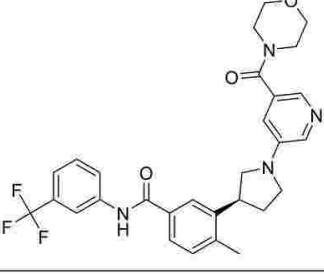
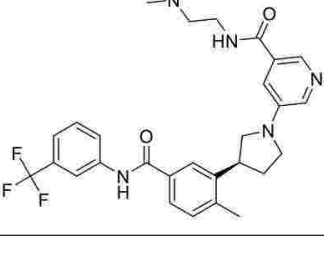
20

30

40

50

【表 4】

30		(S)-3-(1-(5-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド
31		(S)-3-(1-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド
32		(S)-3-(1-(5-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド
33		(S)-4-メチル-3-(1-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド
34		(S)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-(3-(2-メチル-5-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド

10

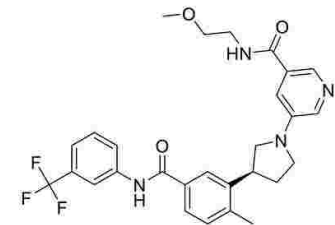
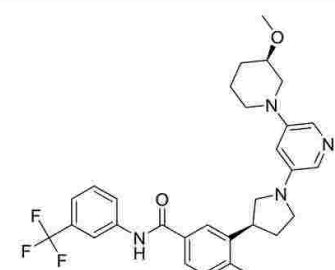
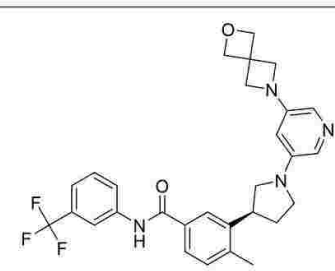
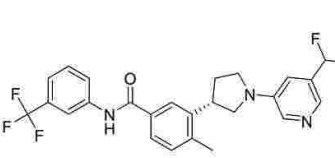
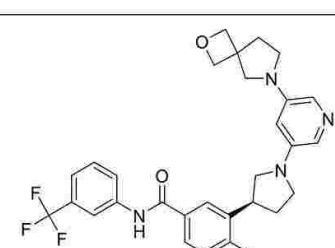
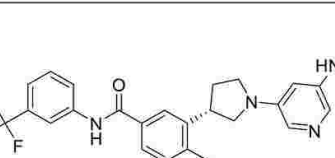
20

30

40

50

【表 5】

35		(S)-N-(2-メトキシエチル)-5-(3-(2-メチル-5-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド
36		3-((S)-1-(5-((R)-3-メトキシピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド
37		(S)-3-(1-(5-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド
38		(S)-3-(1-(5-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド
39		(S)-3-(1-(5-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド
40		(S)-3-(1-(5-アセトアミドピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド

10

20

30

40

50

【表 6】

4 5		(S)-4-メチル-3-(1-(5-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド
4 6		(S)-3-(1-(5-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド
5 2		(S)-4-メチル-3-(1-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド
5 6		(S)-5-(3-(2-メチル-5-((4-(モルホリノメチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド
5 7		(S)-5-(3-(2-メチル-5-((3-(ピロリジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド
5 8		(S)-5-(3-(5-((4-(ジメチルアミノ)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド

10

20

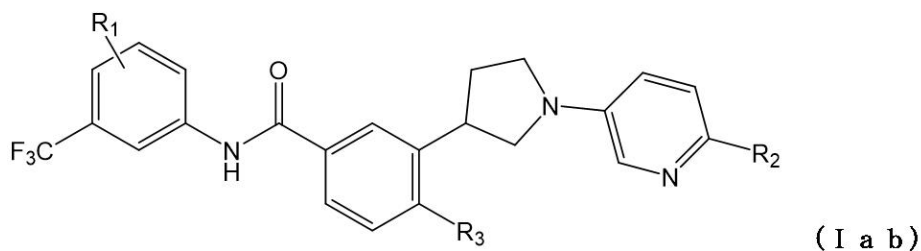
30

40

【0061】

他の好ましい実施態様において、本発明は、式(I a b)

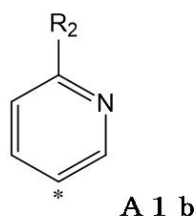
【化 1 3】



10

により表される、Y が存在せず、A が A 1 b

【化 1 4】



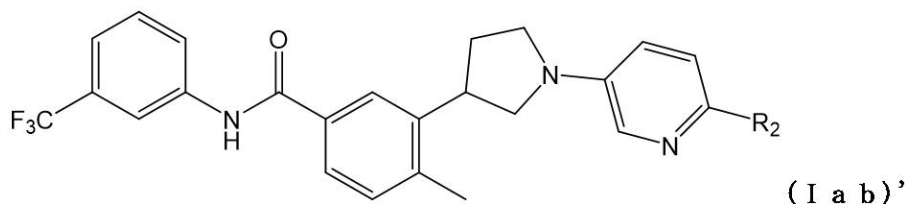
である、一般式 (I) の化合物に関する。

20

【 0 0 6 2】

より好ましい実施態様において、本発明は、式 (I a b) ’

【化 1 5】



30

〔式中、

R_2 は H であるかまたはハロゲン原子、シアノ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ アルキレン- $NR_A R_B$ 、 $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ アルキレン- OR_A 、 $-NHC(O)R_B$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-NH-(C_1-C_6)$ アルキレン- OR_A 、 $-C(O)NH$ -ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルキレン-ヘテロシクロアルキルおよび $-O-(C_1-C_6)$ アルキレン-ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここで、該ヘテロシクロアルキルの各々は所望により 1 以上の (C_1-C_6) アルキルで置換されており；

R_A は $-(C_1-C_6)$ アルキルであり；

R_B は $-(C_1-C_6)$ アルキルである。〕

40

により表される、 R_1 が水素であり、 R_3 がメチルである、式 (I a b) の化合物およびその薬学的に許容される塩に関する。

【 0 0 6 3】

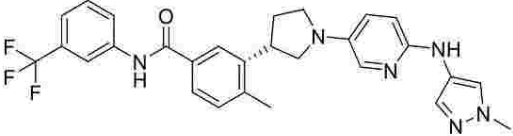
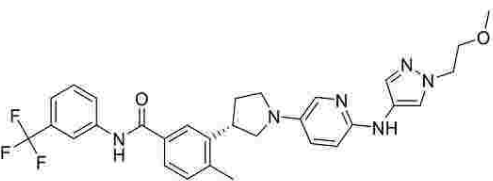
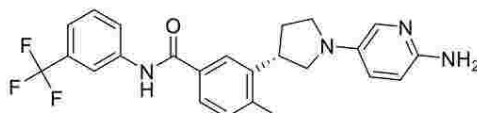
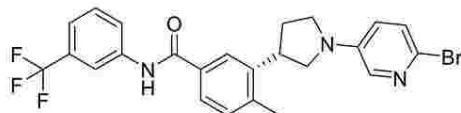
最も好ましくは、本発明は、下表 1 ’ に列記される式 (I a b) の化合物およびその薬学的に許容される塩の少なくとも 1 個に関する。これらの化合物は、表 5 に示すとおり、受容体 DDR 1 および DDR 2 に特に活性である。

【 0 0 6 4】

50

【表 7】

表 1' : 式(I a b)の化合物の一覧

実施例 番号	構造	化学名
4 4		(S)-4-メチル-3- (1-(6-((1-メチル- 1H-ピラゾール-4-イ ル)アミノ)ピリジン-3- イル)ピロリジン-3-イ ル)-N-(3-(トリフル オロメチル)フェニル)ベン ズアミド
4 7		(S)-3-((1-(6-((1- (2-メトキシエチル)- 1H-ピラゾール-4-イ ル)アミノ)ピリジン-3- イル)ピロリジン-3-イ ル)-4-メチル-N-(3- (トリフルオロメチル)フ ェニル)ベンズアミド
5 0		(S)-3-((1-(6-アミ ノピリジン-3-イル)ピ ロリジン-3-イル)-4- メチル-N-(3-(トリ フルオロメチル)フェニル) ベンズアミド
6 1		(S)-3-((1-(6-ブロ モピリジン-3-イル)ピ ロリジン-3-イル)-4- メチル-N-(3-(トリ フルオロメチル)フェニル) ベンズアミド

10

20

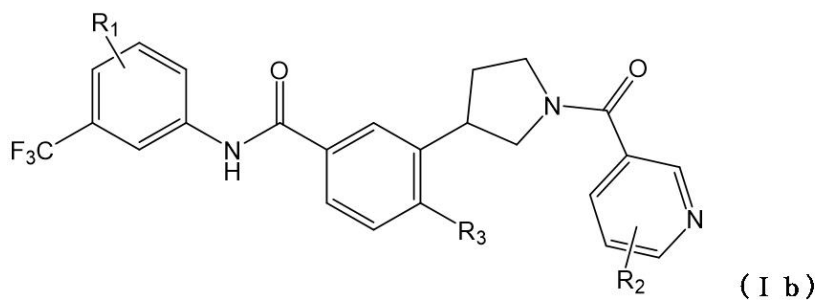
30

40

【0065】

他の好ましい実施態様において、本発明は、式(I b)

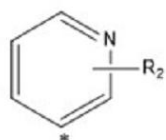
【化 1 6】



10

により表される、Y が $-C(O)-$ であり、A が A 1

【化 1 7】



A 1

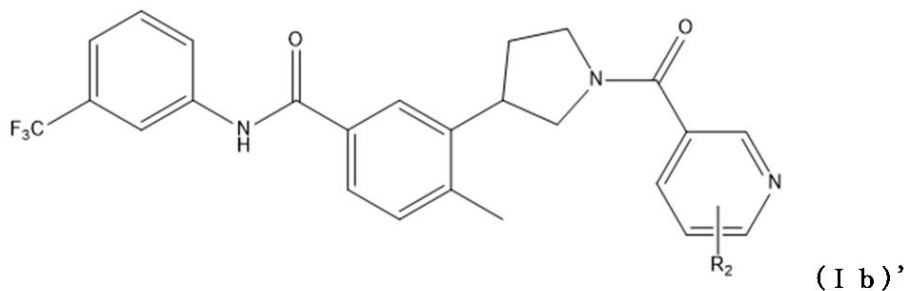
である、式 (I) の化合物に関する。

20

【0 0 6 6】

より好ましい実施態様において、本発明は、式 (I b) ’

【化 1 8】



30

〔式中、

R_2 は H であるかまたはハロゲン原子、シアノ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ アルキレン- $NR_A R_B$ 、 $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ アルキレン- OR_A 、 $-NHC(O)R_B$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-NH-(C_1-C_6)$ アルキレン- OR_A 、 $-C(O)NH$ -ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルキレン-ヘテロシクロアルキルおよび $-O-(C_1-C_6)$ アルキレン-ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここで、該ヘテロシクロアルキルの各々は所望によりヘテロシクロアルキルで置換されており；

40

R_A は $-(C_1-C_6)$ アルキルであり；

R_B は $-(C_1-C_6)$ アルキルである。〕

により表される、 R_1 が水素であり、 R_3 がメチルである、式 (I b) の化合物およびその薬学的に許容される塩に関する。

【0 0 6 7】

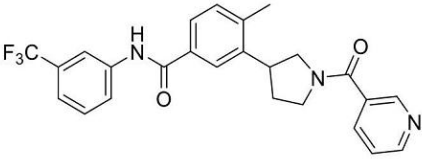
最も好ましくは、本発明は下表 2 の化合物およびその薬学的に許容される塩に関する。この化合物は、表 5 に示すとおり、受容体 DDR 1 および DDR 2 に特に活性である。

【0 0 6 8】

50

【表 8】

表 2：式(I b)の化合物の一覧

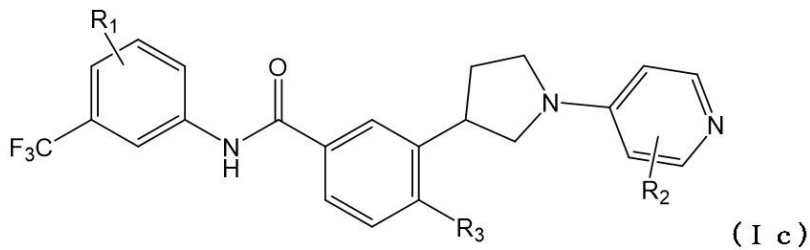
実施例 番号	構造	化学名
1 4		4-メチル-3-(1-ニコチノイルピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド

10

【0069】

他の好ましい実施態様において、本発明は、式(I c)

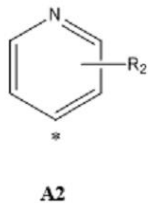
【化19】



20

により表される、Yが存在せず、AがA 2

【化20】



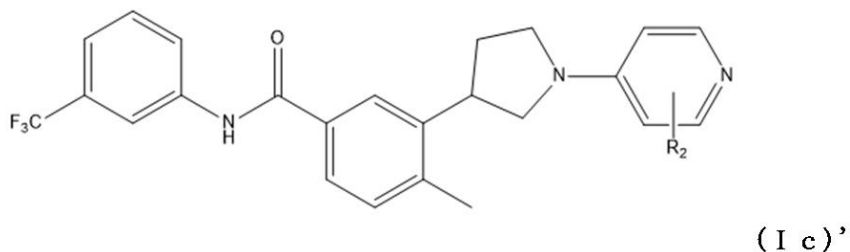
30

である、式(I)の化合物に関する。

【0070】

より好ましい実施態様において、本発明は、式(I c)'

【化21】



40

〔式中、

R₂はHであるかまたはハロゲン原子、シアノ、-C(O)NH₂、-C(O)NH-(C₁-C₆)アルキル、-C(O)NH-(C₁-C₆)アルキレン-NR_AR_B、-C(O)NH-(C₁-C₆)アルキレン-OR_A、-NHC(O)R_B、-O-(C₁-C₆)アルキル、-NH

50

−(C₁−C₆)アルキレン−OR_A、−C(O)NH−ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、−(C₁−C₆)アルキレン−ヘテロシクロアルキルおよび−O−(C₁−C₆)アルキレン−ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここで、該ヘテロシクロアルキルの各々は所望によりヘテロシクロアルキルで置換されており；

R_Aは−(C₁−C₆)アルキルであり；

R_Bは−(C₁−C₆)アルキルである。]

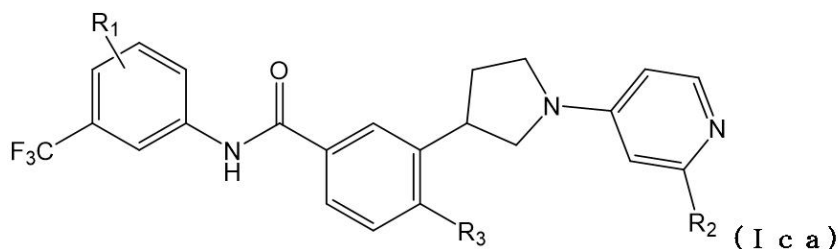
により表される、R₁が水素であり、R₃がメチルである、式(I c)の化合物およびその薬学的に許容される塩に関する。

【0071】

他の好ましい実施態様において、本発明は、式(I c a)

10

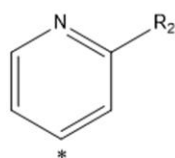
【化22】



20

により表される、AがA2 a

【化23】



A 2 a

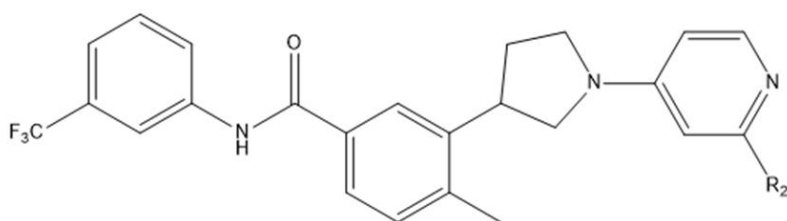
である、式(I c)の化合物に関する。

30

【0072】

より好ましい実施態様において、本発明は、式(I c a)'

【化24】



(I c a)'

40

〔式中、

R₂はHであるかまたはハロゲン原子、シアノ、−C(O)NH₂、−C(O)NH−(C₁−C₆)アルキル、−C(O)NH−(C₁−C₆)アルキレン−NR_AR_B、−C(O)NH−(C₁−C₆)アルキレン−OR_A、−NHC(O)R_B、−O−(C₁−C₆)アルキル、−NH−(C₁−C₆)アルキレン−OR_A、−C(O)NH−ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、−(C₁−C₆)アルキレン−ヘテロシクロアルキルおよび−O−(C₁−C₆)アルキレン−ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここで、該ヘテロシクロ

50

アルキルの各々は所望によりヘテロシクロアルキルで置換されており；

R_A は $-(C_1 - C_6)$ アルキルであり；

R_B は $-(C_1 - C_6)$ アルキルである。]

により表される、 R_1 が水素であり、 R_3 がメチルである、式 (I c a) の化合物およびその薬学的に許容される塩に関する。

【0073】

さらに好ましい実施態様において、本発明は、 R_2 が H、N-メチルカルバモイル、カルバモイル、シアノまたはアセトアミドである、式 (I c a) または (I c a)' の化合物に関する。

【0074】

最も好ましくは、本発明は、下表 3 に列記される式 (I c a) の化合物およびその薬学的に許容される塩の少なくとも 1 個に関する。これらの化合物は、表 5 に示すとおり、受容体 DDR1 および DDR2 に特に活性である。

【0075】

10

20

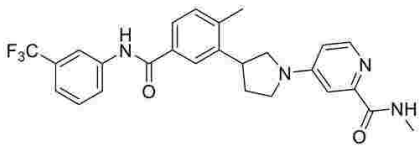
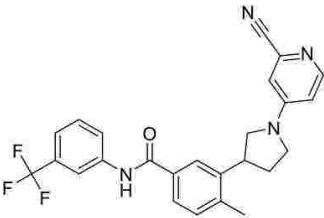
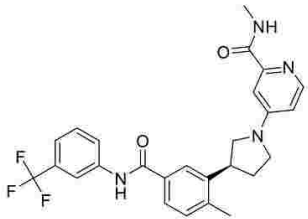
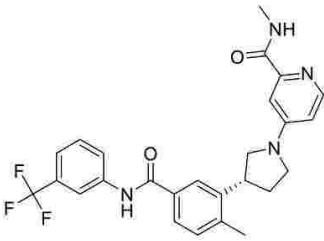
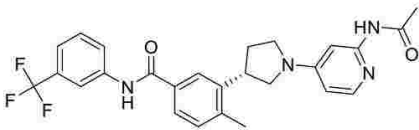
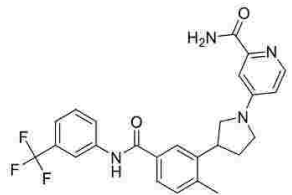
30

40

50

【表 9】

表 3：式(I c a)の化合物の一覧

実施例 番号	構造	化学名
1		N-メチル-4-(3-(2-メ チル-5-((3-(トリフルオ ロメチル)フェニル)カルバモイ ル)フェニル)ピロリジン-1- イル)ピコリンアミド
2 4		3-(1-(2-シアノピリジ ン-4-イル)ピロリジン-3- イル)-4-メチル-N-(3- (トリフルオロメチル)フェ ニル)ベンズアミド
2 5		(S)-N-メチル-4-(3- (2-メチル-5-((3-(トリ フルオロメチル)フェニル)カル バモイル)フェニル)ピロリジ ン-1-イル)ピコリンアミド
2 7		(R)-N-メチル-4-(3- (2-メチル-5-((3-(トリ フルオロメチル)フェニル)カル バモイル)フェニル)ピロリジ ン-1-イル)ピコリンアミド
4 1		(S)-3-(1-(2-アセトア ミドピリジン-4-イル)ピロ リジン-3-イル)-4-メチ ル-N-(3-(トリフルオロメ チル)フェニル)ベンズアミド
5 3		4-(3-(2-メチル-5- ((3-(トリフルオロメチル)フ ェニル)カルバモイル)フェ ニル)ピロリジン-1-イル)ピ コリンアミド

10

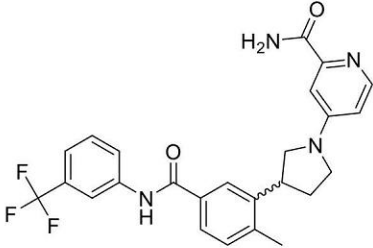
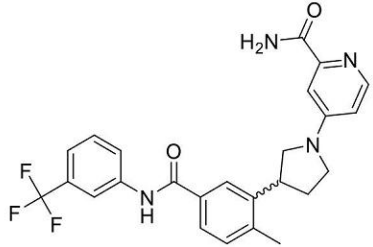
20

30

40

50

【表 10】

5 4		4-((3-((2-メチル-5- ((3-(トリフルオロメチル)フ ェニル)カルバモイル)フェニ ル)ピロリジン-1-イル)ピコ リンアミド 最初に溶出
5 5		4-((3-((2-メチル-5- ((3-(トリフルオロメチル)フ ェニル)カルバモイル)フェニ ル)ピロリジン-1-イル)ピコ リンアミド 2 番目に溶出

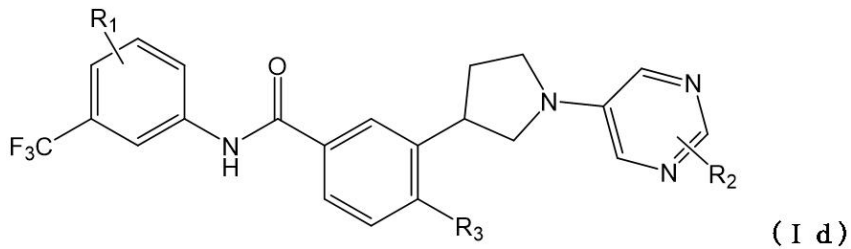
10

【0076】

他の好ましい実施態様において、本発明は、式(I d)

【化 2 5】

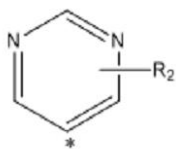
20



により表される、Y が存在せず、A が A 3

30

【化 2 6】



A3

である、式(I)の化合物に関する。

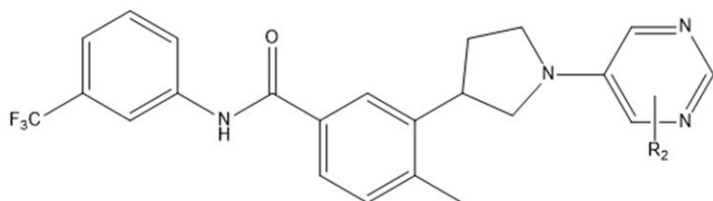
40

【0077】

より好ましい実施態様において、本発明は、式(I d)'

50

【化 2 7】



(I d)'

10

〔式中、

R_2 は H であるかまたはハロゲン原子、シアノ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ アルキレン- $NR_A R_B$ 、 $-C(O)NH-(C_1-C_6)$ アルキレン- OR_A 、 $-NHC(O)R_B$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-NH-(C_1-C_6)$ アルキレン- OR_A 、 $-C(O)NH$ -ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルキレン-ヘテロシクロアルキルおよび $-O-(C_1-C_6)$ アルキレン-ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここで、該ヘテロシクロアルキルの各々は所望によりヘテロシクロアルキルで置換されており；

20

R_A は $-(C_1-C_6)$ アルキルであり；

R_B は $-(C_1-C_6)$ アルキルである。〕

により表される、 R_1 が水素であり、 R_3 がメチルである、式(I d)の化合物およびその薬学的に許容される塩に関する。

【0078】

最も好ましくは、本発明は、下表4に列記される式(I d)の化合物およびその薬学的に許容される塩の少なくとも1個に関する。これらの化合物は、表5に示すとおり、受容体DDR1およびDDR2に特に活性である。

【0079】

30

40

50

【表 1 1】

表 4 : 式(I d)の化合物の一覧

実施例 番号	構造	化学名
20		(S)-4-メチル-3-(1-(ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド
48		(S)-4-メチル-3-(1-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド
49		(S)-4-メチル-3-(1-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド
51		(S)-3-(1-(2-アセトアミドピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド

10

20

30

【0080】

他の好ましい実施態様において、本発明は、式(I e)の化合物と称する、Yが存在せず、Aが上に定義するとおりR₂で置換された二環式ヘテロアリールである、式(I)の化合物に関する。

【0081】

より好ましくは、本発明は、下表4aに列記される式(I e)の化合物およびその薬学的に許容される塩の少なくとも1個に関する。これらの化合物は、表5に示すとおり、受容体DDR1およびDDR2に特に活性である。

【0082】

40

50

【表 1 2】

表 4 a : 式(I d)の化合物の一覧

実施例 番号	構造	化学名
20		(S)-4-メチル-3-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)ピロリジン-2-イル)ベンズアミド
48		(S)-4-メチル-3-(1-(2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)ピロリジン-2-イル)ベンズアミド
49		(S)-4-メチル-3-(1-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)ピロリジン-2-イル)ベンズアミド
51		(S)-3-(1-(2-アセトアミドピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)ピロリジン-2-イル)4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド

10

20

30

【0083】

上に列記した全化合物を含む本発明の化合物は、次の一般的方法および手順の使用によりまたは当業者に容易に利用可能であるわずかに改変した方法の使用により、容易に利用可能な出発物質から製造できる。本発明の特定の実施態様がここに示されまたは記載されているが、本発明の全実施態様または態様は、ここに記載する方法を使用してまたは他の既知方法、試薬および出発物質を使用して得られ得ることを当業者は認識する。典型的または好ましい方法条件(すなわち反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など)が示されるとき、特に断らない限り、他の方法条件も使用できる。最適反応条件は使用する特定の反応物または溶媒により変わるが、このような条件は、日常的最適化手順により、当業者は容易に決定できる。故に、下に示す方法は、本発明の化合物の製造に利用可能な合成方法の範囲を限定するとして見なしてはならない。

40

【0084】

いくつかの例で、化学の一般的原則に従い、感受性または反応性部分をマスクまたは保護する必要があるとき、一般に知られる保護基(PG)を用いる(Protective group in organic syntheses, 3rd ed. T. W. Greene, P. G. M. Wuts)。

【0085】

式(I)の化合物を、全実施例化合物の少なくとも1個の非限定的合成経路を提供する、後記スキーム1～5により製造できる。

【0086】

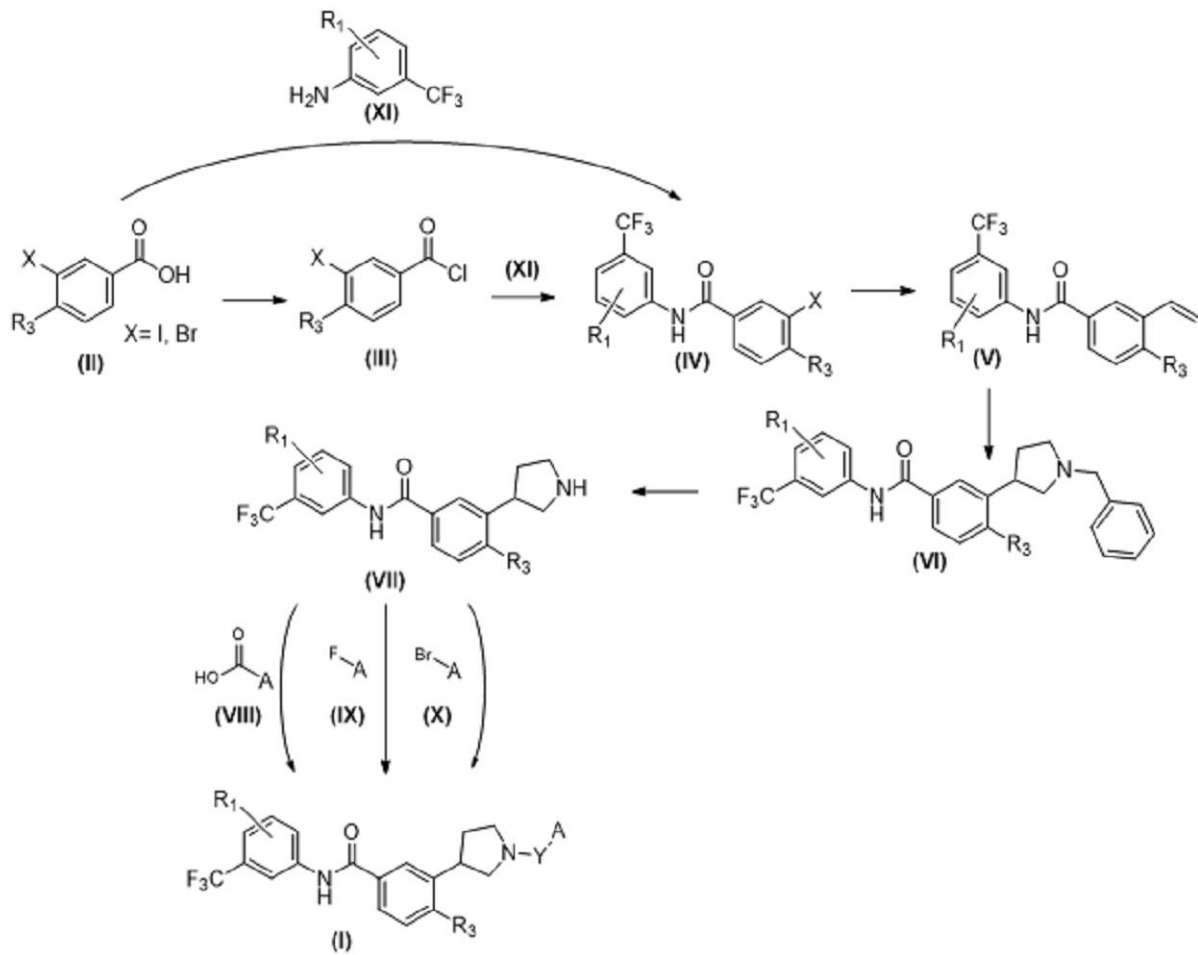
本発明のある実施態様において、式(I)の化合物を、市販の化合物(II)から出発して、

50

スキーム 1 に記載のとおり、製造し得る。

【化 2 8】

スキーム 1



10

20

30

40

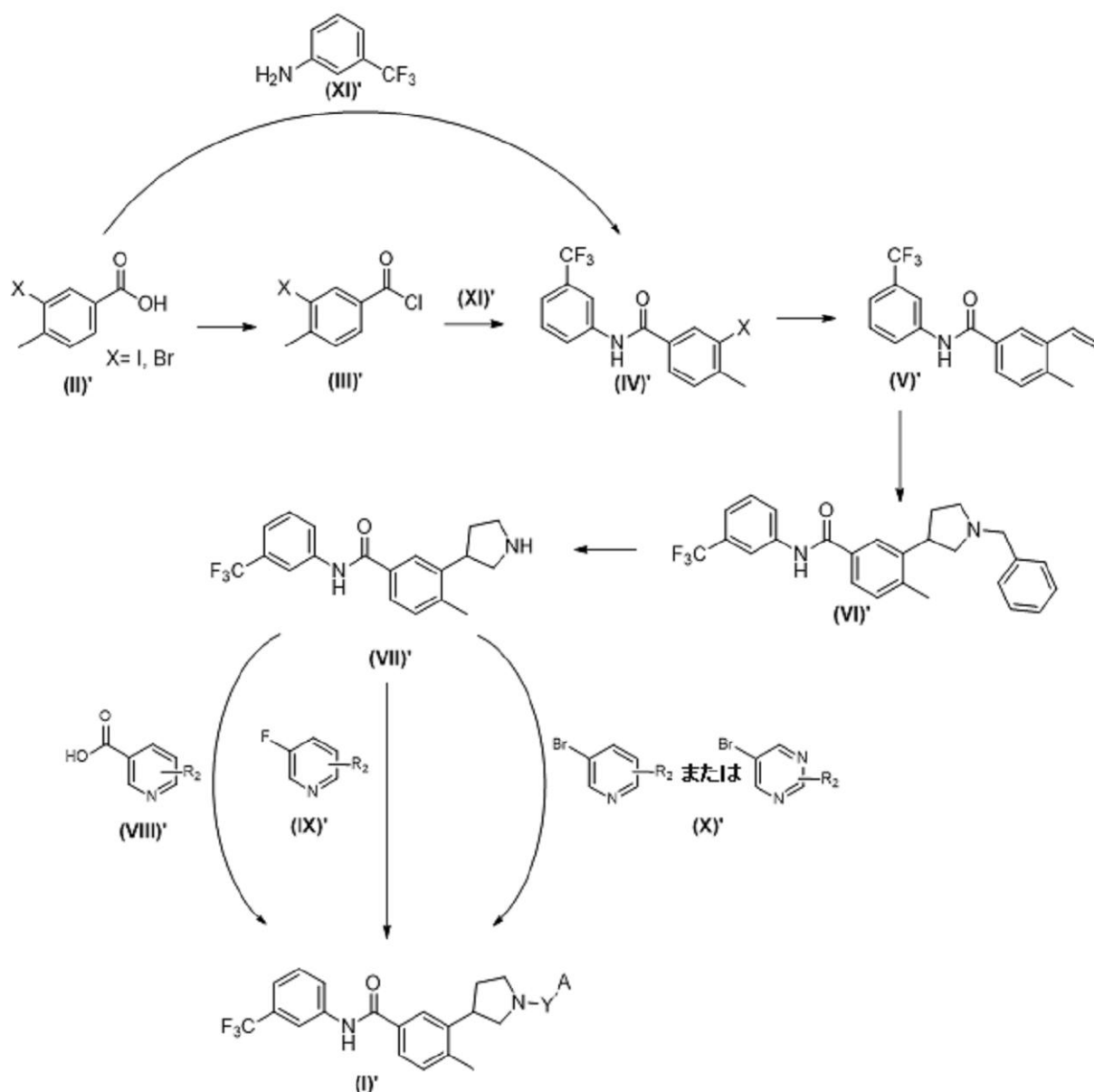
50

【0087】

ある好ましい実施態様において、上に定義する、式(I)'により表される R_1 が水素であり、 R_3 がメチルである、式(I)の化合物を、市販の化合物(II)'から出発して、スキーム 2 に記載のとおり、製造し得る。

【化 2 9】

スキーム 2



【0088】

式(IV)または(IV)'の化合物は、それぞれ式(II)または(II)'の化合物から、DMFまたはDCMなどの適当な溶媒中塩化オキサリルまたは塩化チオニルを使用してアシルクロライド(III)または(III)'に変換し、続いてDCMなどの適当な溶媒中、RTでDIEAなどの適当な塩基を使用して、アリールアミン(XI)または(XI)'とアミドカップリングすることにより、製造できる。異なるアプローチにおいて、式(IV)または(IV)'の化合物を、適当なアミドカップリング反応条件下、式(II)または(II)'の化合物から出発する1工程合成により製造できる。例えば、式(II)または(II)'の化合物およびアリールアミン(XI)または(XI)'を、HATUまたはTBTUなどの活性化剤存在下、DIEAまたはTEAなどの有機塩基と、DCMまたはDMFなどの適当な有機溶媒中、一般にほぼRTの温度で数時間から一夜の範囲の時間反応させ得る。

【0089】

式(V)または(V)'の化合物を、式(IV)または(IV)'の化合物から、脱離基Xのパラジウム触媒クロスカップリングを介して得ることができ、ここで、Xはプロマイドまたはアイオダイドであり得る。例えば、反応を、式(IV)または(IV)'の化合物とトリフルオロロ(ビ

ニル)ホウ酸カリウムを、古典的鈴木プロトコールに従い、ジオキサンまたはTHFなどの適当な有機溶媒中、 K_2PO_4 または Cs_2CO_3 などの無機塩基存在下、 $Pd_2(dppf)Cl_2$ などの適切なパラジウム触媒系または他のパラジウム源／ホスフィンベースのリガンドを用い、高温(約100℃)で数時間反応させることにより実施し得る。

【0090】

1,3-双極子付加環化を、式(V)または(V)'の α, β -不飽和化合物と1,3-双極子またはアゾメチンイリド、例えばN-ベンジル-1-メトキシ-N-((トリメチルシリル)メチル)メタンアミンなどの適当な前駆体を、TFAなどの酸触媒下、ジオキサンなどの溶媒中反応させることにより実施し得る。式(VI)または(VI)'の化合物を、Pd/Cなどの適当な触媒の存在下、EtOHまたはMeOHなどの、しかしこれらに限定されない適当な溶媒中、RT~60℃の範囲の温度で数時間、典型的に7~10バールの水素雰囲気下の還元により、式(VII)または(VII)'の脱ベンジル化化合物に変換できる。

10

【0091】

Yが-C(O)-である式(I)または(I)'の化合物は、式(VII)または(VII)'の化合物および式(VIII)または(VIII)'のカルボン酸化合物から出発して、適当なアミドカップリング反応条件下、HATUまたはTBTUなどの活性化剤存在下、DIPEAまたはTEAなどの有機塩基を用い、DCMまたはDMFなどの適当な有機溶媒中、一般にほぼRTの温度で数時間から一夜の範囲の時間の1工程合成により製造することができる。

【0092】

別に、式(VII)または(VII)'の化合物を、式(X)または(X)'のプロマイド化合物を使用して、ジオキサンまたはトルエンまたはDMAなどの適当な有機溶媒中、 K_2PO_4 または Cs_2CO_3 などの無機塩基存在下、 $Pd(dba)_2/RuPhos$ などの適当なパラジウム触媒系または他のパラジウム源／ホスフィンベースのリガンドを用い、100~150℃の種々の温度で、数時間~一夜の範囲の期間、バックワルドクロスカップリング反応を実施することにより、Yが存在しない式(I)または(I)'の化合物に変換し得る。

20

【0093】

異なるアプローチにおいて、式(VII)または(VII)'の化合物を、式(IX)または(IX)'のフルオライド化合物を使用して、DMSOなどの適当な有機溶媒中、 Cs_2CO_3 または K_2CO_3 などの無機塩基存在下、80~110℃で変わり得る温度で、数時間~一夜の範囲の期間、求核性芳香族置換を実施することにより、Yが存在しない式(I)または(I)'の化合物に変換し得る。

30

【0094】

本明細書において、式(I)'の化合物は式(I)の化合物の一実施態様であることが意図される。同様に、式(II)'または(III)'または(IV)'または(V)'または(VI)'または(VII)'または(VIII)'または(IX)'または(X)'の化合物は、それぞれ式(II)または(III)または(IV)または(V)または(VI)または(VII)または(VIII)または(IX)または(X)の化合物の一実施態様である。

【0095】

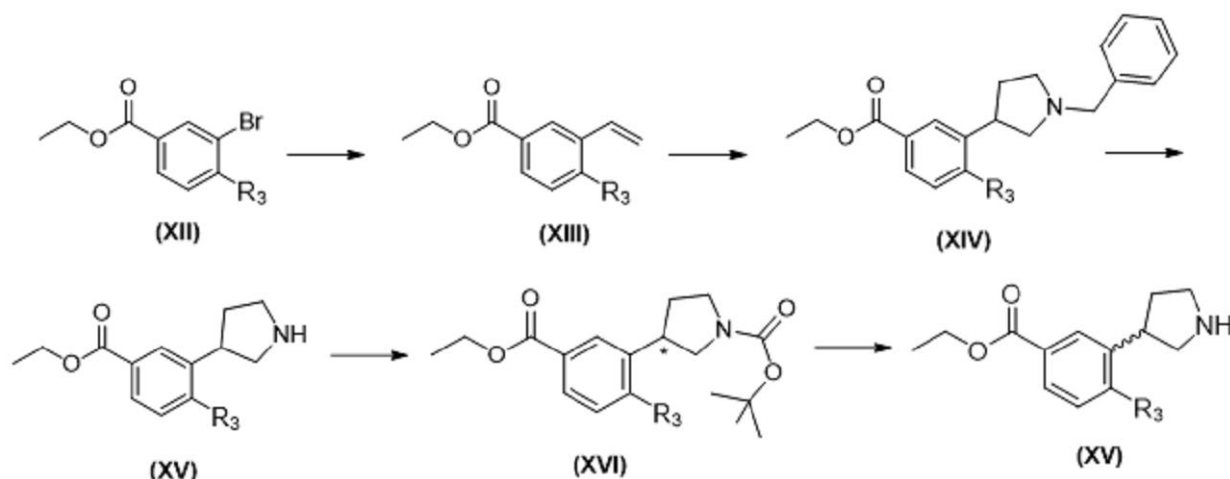
式(I)または(I)'の化合物は、フェニル部分に結合したピロリジン環の炭素原子である立体中心を含む。それぞれスキーム1または2に記載するアプローチにより製造した式(I)または(I)'の化合物は、ラセミ混合物として提供される。式(VI)または(VI)'および式(VII)または(VII)'の中間体化合物は、ラセミ混合物として提供される。ラセミ混合物の分離は、キラル精製などのキラル分割方法により達成され得る。式(I)または(I)'の化合物の両単一エナンチオマーおよびそのラセミ混合物は、本発明の範囲に含まれる。

40

【0096】

【化 3 0】

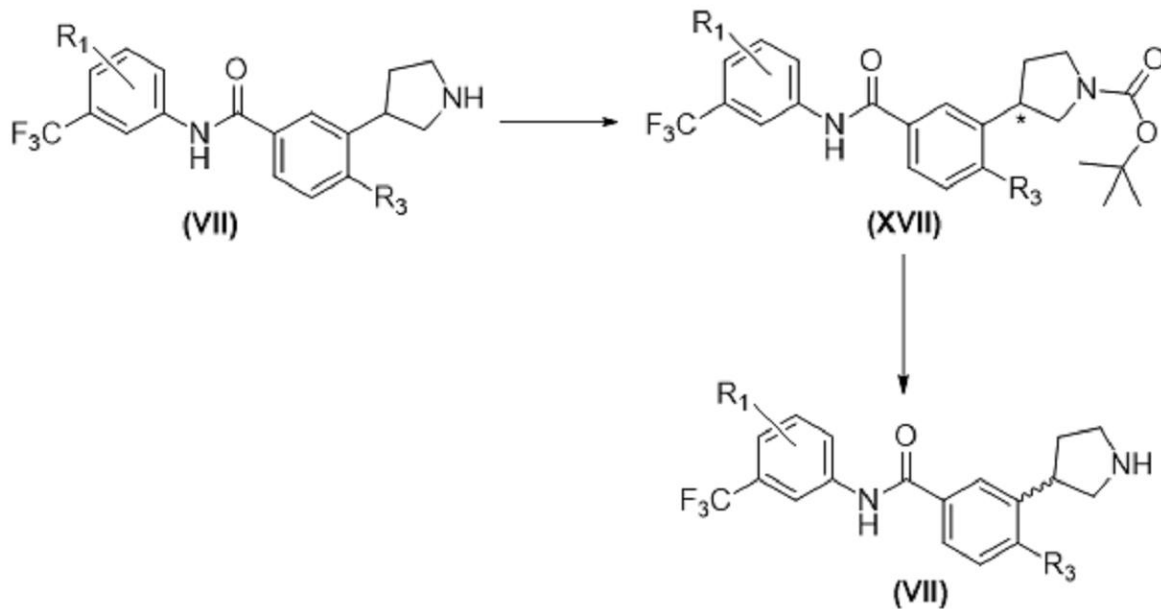
スキーム 3



異なるアプローチにおいて、スキーム 3 に記載するとおり、式 (XV) の中間体化合物を、市販の式 (XII) の化合物から出発して、得ることができる。式 (XIII) の化合物を、式 (XII) の化合物からパラジウム触媒クロスカップリング反応を介して、製造し得る。反応は、式 (XII) の化合物とトリフルオロ(ビニル)ホウ酸カリウムを、古典的鈴木プロトコールに従い、ジオキサンなどの適当な有機溶媒中、 Cs_2CO_3 などの無機塩基存在下、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ などの適切なパラジウム触媒系を用い、高温(約 100°C)で数時間反応させることにより実施し得る。1,3-双極子付加環化を、式 (XIII) の α, β -不飽和化合物と 1,3-双極子またはアゾメチンイリド、例えば N-ベンジル-1-メトキシ-N-((トリメチルシリル)メチル)メタンアミンなどの適当な前駆体を、TFA などの酸触媒下、ジオキサンなどの適当な溶媒中反応させることにより、実施し得る。得られた式 (XIV) の化合物を、式 (XV) の脱ベンジル化合物に、典型的に 4 バールの水素雰囲気下、 Pd/C などの適当な触媒の存在下、EtOH などであるが、これに限定されない適当な溶媒中、 $RT \sim 60^\circ\text{C}$ の範囲の温度で数時間還元することにより、変換し得る。式 (XVI) の Boc 保護化合物を、式 (XV) の化合物と二炭酸ジ-tert-ブチルを、塩基性条件下、TEA などの有機塩基を使用して、DCM などの適当な溶媒中で反応させて、製造し得る。式 (XIV)、(XV) および (XVI) の化合物はラセミ混合物として提供される(スキームには単結合として記載)。フェニル部分に結合したピロリジン環の炭素原子である立体中心は、スキーム 3 において式 (XVI) の化合物の * で示す。式 (XVI) の化合物のラセミ混合物の分離は、キラル精製などのキラル分割方法により達成され、単一エナンチオマーとして式 (XVI) の化合物をもたらす(スキーム 3 には記載せず)。単一エナンチオマーとしての式 (XV) の化合物(スキーム 3 には波線結合として記載)を、次いで、例えば TFA などの有機酸を使用する酸性条件などの非ラセミ化条件で、Boc 保護基を除去することにより、式 (XVI) の化合物の単一エナンチオマーから得ることができる。

【0097】

【化 3 1】
スキーム 4



10

同様に、スキーム 4 に記載のとおり、式 (XVII) の化合物を、式 (VII) の化合物と二炭酸ジ-tert-ブチルを、塩基性条件下、TEA などの有機塩基を使用して、DCM などの適当な溶媒中反応させることにより製造し得る。式 (XVII) の化合物はラセミ混合物として提供される (スキームには単結合として記載)。式 (XVII) の化合物のラセミ混合物の分離はキラル精製などのキラル分割方法により達成され、単一エナンチオマーとして式 (XVII) の化合物をもたらす (スキーム 3 には記載せず)。単一エナンチオマーとしての式 (VII) の化合物 (スキーム 4 には波線結合で記載)、次いで、例えば TFA などの有機酸を使用する酸性条件などの非ラセミ化条件で、Boc 保護基を除去することにより、式 (XVII) の化合物の単一エナンチオマーから得ることができる。

20

【0098】

単一エナンチオマーとしての式 (I) の化合物または式 (I)' の化合物を、次いで、それぞれ、上記のとおり得て、スキーム 3 およびスキーム 4 に記載のとおりである、式 (XV) の中間体化合物の単一エナンチオマーまたは式 (VII) の中間体化合物の単一エナンチオマーから出発して、得ることができる。

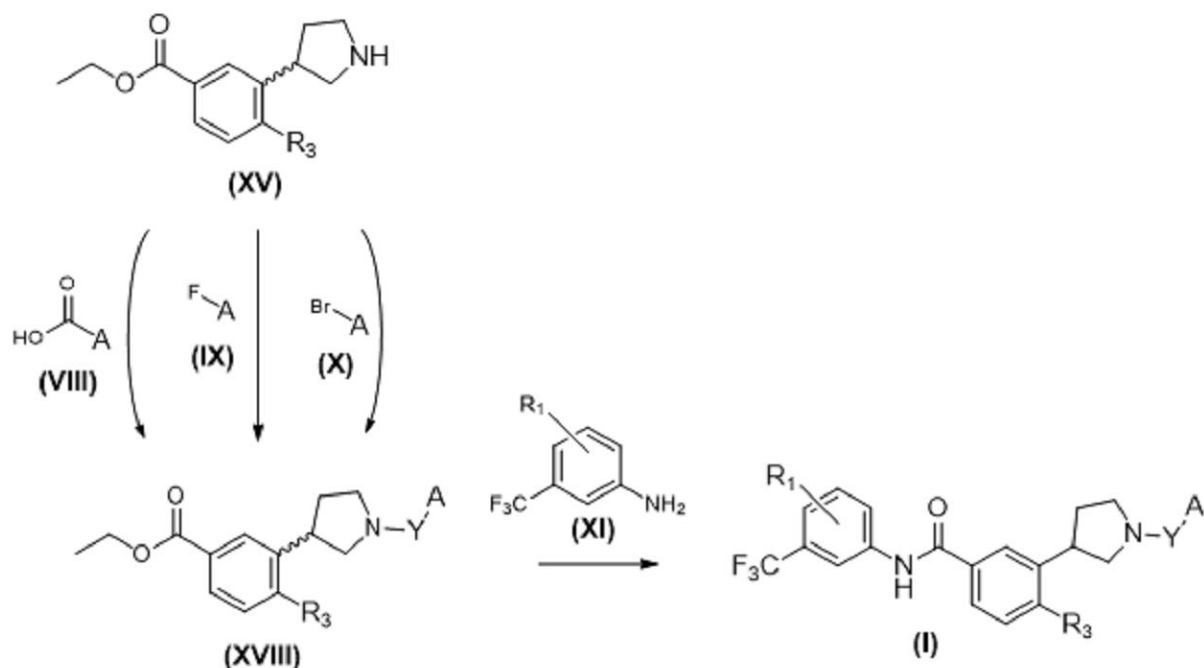
30

【0099】

40

50

【化 3 2】
スキーム 5



10

20

スキーム 1 に関して記載したのと同様に、式 (XV) の中間体化合物の単一エナンチオマーを、式 (VIII) のカルボン酸化合物または式 (IX) のフルオライド化合物または式 (X) のブロマイド化合物と、それぞれ上記条件で反応させて、単一エナンチオマーとして式 (XVIII) の化合物を得ることができる。最終工程として、式 (XVIII) の化合物と適当な式 (XI) のアリールアミンの、BuLi、LiHMDS または LDA などの強塩基存在下、THF などの適切な溶媒中のアミノ基転移反応により、単一エナンチオマーとして式 (I) の化合物を得る。

【0100】

異なるアプローチにおいて、単一エナンチオマーとしての式 (I) の化合物を、式 (VII) の化合物の単一エナンチオマーから、式 (VIII) のカルボン酸化合物または式 (IX) のフルオライド化合物または式 (X) のブロマイド化合物と、スキーム 1 に関して記載する条件で反応させることにより、得ることができる。

30

【0101】

式 (I) の化合物を、さらに反応させて、官能基を異なる官能基へ変換する反応を実施して、他の式 (I) の化合物を得ることができる。例えば、ニトリルまたはシアノ基をアミド基に、DMSO などの適当な有機溶媒中、過酸化水素などのペルオキシド存在下、変換できる (例えば実施例 4 の化合物から実施例 17 の化合物の製造参照)。

【0102】

異なるアプローチにおいて、官能基の異なる官能基への変換は、中間工程として、例えばスキーム 5 による式 (I) の化合物の製造において、式 (XVII) の中間体化合物の関与により、実施し得る。官能基のこのような変換後、最終工程として、式 (XVII) の化合物を、適当な式 (XI) のアリールアミンでのアミノ基転移反応に付して、故に式 (I) の化合物を提供し得る。

40

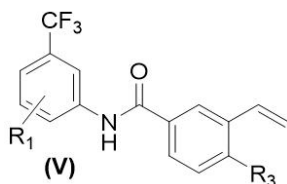
【0103】

従って、本発明は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩の製造方法であって：

a) 式 (V)

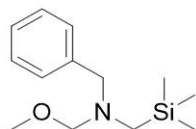
50

【化 3 3】



の化合物と N-ベンジル-1-メトキシ-N-((トリメチルシリル)メチル)メタンアミン

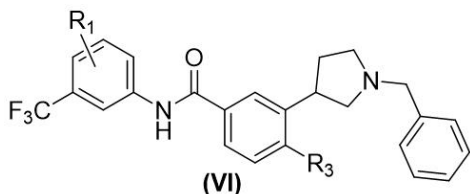
【化 3 4】



10

を、酸触媒下、溶媒存在下に反応させて、例えば式(VI)

【化 3 5】



20

〔式中、R₁およびR₃は上に定義するとおりである。〕

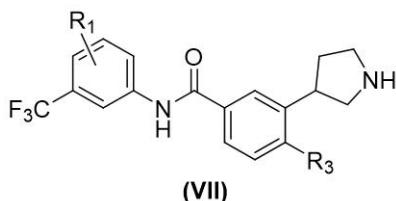
の化合物を得て、式(VI)の化合物を式(I)の化合物に変換する工程を含む、方法を提供する。

【0104】

好ましい実施態様において、方法は、さらに：

b) Pd触媒存在下、水素雰囲気下の還元により、式(VI)の化合物のベンジル基を開裂して、例えば式(VII)：

【化 3 6】



30

の化合物を得て；そして

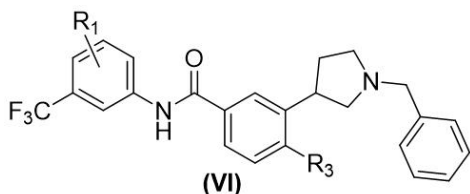
c) 式(VII)の化合物と(VIII)のカルボン酸化合物または式(IX)のフルオライド化合物または式(X)のプロマイド化合物を反応させて、例えば式(I)の化合物を得る、工程を含む。

40

【0105】

従って、本発明は、式(VI)

【化 3 7】



〔式中、R₁およびR₃は上に定義するとおりである。〕

50

の化合物を提供する。

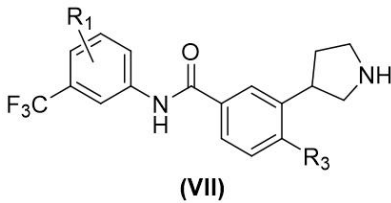
【0106】

本発明は、さらに、上に定義する式(VI)の化合物の、式(I)の化合物の製造における使用を提供する。

【0107】

本発明はまた式(VII)

【化38】



10

〔式中、R₁およびR₃は上に定義するとおりである。〕
の化合物を提供する。

【0108】

本発明は、さらに、上に定義する式(VII)の化合物の、式(I)の化合物の製造における使用を提供する。

【0109】

故に、本発明は、上にする式(VI)の化合物および／または式(VII)の化合物の、式(I)の化合物の製造における使用を提供する。

20

【0110】

本発明の式(I)の化合物は、驚くべきことに受容体DDR1およびDDR2両方を効果的に阻害することが判明した。有利なことに、受容体DDR1およびDDR2の阻害は、DDR受容体が関与する疾患または状態の効果的処置をもたらし得る。

【0111】

これに関連して、本発明の式(I)の化合物は、後記の薬物効果試験部分に示されるとおり、DDR1およびDDR2に60～25nMの阻害定数K_iとして表される、アンタゴニスト薬物効力をする。好ましくは、本発明の化合物は、DDR1およびDDR2に25～10nMのK_iを有することが本発明により判明した。さらに好ましくは、本発明の化合物は、DDR1およびDDR2に対して10nM未満のK_iを有する。

30

【0112】

ある態様において、本発明は、医薬として使用するための、上に開示する実施態様の何れかの式(I)の化合物を提供する。

【0113】

好ましい実施態様において、本発明は、DDRの調節不全と関連する疾患、障害または状態の処置に使用するための、式(I)の化合物およびその薬学的に許容される塩に関する。

【0114】

他の態様において、本発明は、DDRの調節不全と関連する障害の処置用医薬の製造における、上記式(I)の化合物およびその薬学的に許容される塩に関する。

40

【0115】

他の好ましい実施態様において、本発明は、DDR受容体機構が関与する疾患、障害または状態の予防および／または処置に使用するための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。より好ましい実施態様において、本発明は、線維症および／または線維症が関与する疾患、障害または状態の予防および／または処置に有用な式(I)の化合物に関する。

【0116】

ここで使用する用語「線維症」または「線維化障害」は、細胞および／またはフィブロネクチンおよび／またはコラーゲンの異常蓄積および／または線維芽細胞動員増加と関連

50

する状態をいい、心臓、腎臓、肝臓、関節、肺、胸膜組織、腹膜組織、皮膚、角膜、網膜、筋骨格および消化管などの個々の臓器または組織の線維症を含むが、これらに限定されない。

【0117】

好ましくは、上記式(I)の化合物は、肺線維症、特発性肺線維症(IPF)、肝線維症、腎線維症、眼線維症、心線維症、動脈線維症および全身硬化症などの線維症の処置および／または予防に有用である。

【0118】

より好ましくは、上記式(I)の化合物は、特発性肺線維症(IPF)の処置に有用である。

10

【0119】

ある態様において、本発明はまたDDR受容体機構と関連する障害を予防および／または処置する方法であって、そのような処置を必要とする患者に治療有効量の上記式(I)の化合物を投与することを含む、方法に関する。

【0120】

さらなる態様において、本発明は、DDR受容体機構と関連する障害の処置のための上記式(I)の化合物の使用に関する。

【0121】

他の態様において、本発明は、DDR受容体機構と関連する障害の処置用医薬の製造における、上記式(I)の化合物の使用に関する。

20

【0122】

さらなる態様において、本発明は、DDR受容体1および2の調節不全と関連する障害または状態を予防および／または処置する方法であって、そのような処置を必要とする患者に治療有効量の上記式(I)の化合物を投与することを含む、方法に関する。

【0123】

さらなる態様において、本発明は、DDRの調節不全と関連する疾患、障害または状態受容体1および2の処置のための上記式(I)の化合物の使用に関する。

【0124】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩または他の薬学的活性剤に関してここで使用する「安全かつ有効量」は、患者の状態の処置に十分であり、重篤な副作用の回避には十分に低い化合物の量を意味するが、当業者は日常的に決定し得る。

30

【0125】

式(I)の化合物は、1回または一定期間、数回種々の間隔で投与される投薬レジメンにより投与され得る。典型的1日投与量は、選択した投与経路により異なり得る。

【0126】

本発明はまた実施態様の何れかによる式(I)の化合物を少なくとも1以上の薬学的に許容される担体または添加物と混合して含む、医薬組成物に関する。

【0127】

ある実施態様において、本発明は、式(I)の化合物を、1以上の薬学的に許容される担体または添加物、例えばRemington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XV II Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A.に記載のものと混合して含む、医薬組成物に関する

40

【0128】

本発明の化合物およびその医薬組成物の投与は、患者の必要に応じて、例えば、経口、経鼻、非経腸(皮下、静脈内、筋肉内、胸骨内および注入)および吸入により達成され得る。

【0129】

好ましくは、本発明の化合物は経口または吸入により投与する。

【0130】

ある好ましい実施態様において、式(I)の化合物を含む医薬組成物は、錠剤、ジェルキャップ、カプセル、カプレット、顆粒、ロゼンジおよび原末などの固体経口剤型である。

50

【0131】

ある実施態様において、式(I)の化合物を含む医薬組成物は錠剤である。

【0132】

本発明の化合物を単独でまたは種々の薬学的に許容される担体、希釈剤(例えばスクロース、マンニトール、ラクトース、デンプン)および懸濁化剤、可溶化剤、緩衝剤、結合剤、崩壊剤、防腐剤、着色剤、風味剤、滑沢剤などを含む添加物と組み合わせて、投与し得る。

【0133】

さらなる実施態様において、式(I)の化合物を含む医薬組成物は、水性および非水性溶液、エマルジョン、懸濁液、シロップおよびエリキシルなどの液体経口剤型である。このような液体投与形態はまた水などの適当な既知不活性希釈剤ならびに防腐剤、湿潤剤、甘味剤、風味剤ならびに本発明の化合物を乳化および／または懸濁するための薬剤などの適当な既知添加物も含み得る。

10

【0134】

さらなる実施態様において、式(I)の化合物を含む医薬組成物は、吸入可能粉末、噴射剤含有定量エアロゾルまたは噴射剤不含吸入製剤などの吸入可能製剤である。

【0135】

乾燥粉末としての投与のために、先行技術から既知の単回または多回吸入器を利用し得る。この場合、粉末をゼラチン、プラスチックまたは他のカプセル、カートリッジまたはプリスターバックまたはリザーバーに充填し得る。

20

【0136】

本発明の化合物に対して化学的に不活性な希釈剤または担体、例えばラクトースまたは吸入性画分の改善に適する任意の他の添加剤を、本発明の粉末化合物に添加し得る。

【0137】

ヒドロフルオロアルカンなどの噴射剤ガスを含む吸入エアロゾルは、本発明の化合物を溶液または分散形態で含み得る。噴射剤駆動製剤はまた共溶媒、安定化剤および所望により他の添加物などの他の成分も含み得る。

【0138】

本発明の化合物を含む噴射剤不含吸入製剤は、水性、アルコール性またはヒドロアルコール性媒体中の溶液または懸濁液の形態であり得て、先行技術から既知のジェットまたは超音波ネブライザーまたはソフトミストネブライザーから送達され得る。

30

【0139】

本発明の化合物を唯一の活性剤としてまたは他の医薬活性成分と組み合わせて投与し得る。

【0140】

本発明の化合物の投与量は、とりわけ処置する特定の疾患、症状の重症度、投与経路などを含む、種々の因子による。

【0141】

本発明はまた単回または多回乾燥粉末吸入器または定量吸入器の形態の、本発明の式(I)の化合物を含む医薬組成物を含むデバイスにも関する。

40

【0142】

式(I)の化合物について上記した好ましい基または実施態様の全てを、互いに組み合わせて、しかるべき変更を加えた上で適用し得る。

【0143】

本明細書に記載する本発明の種々の態様を、本発明をいかなる方法でも限定することを意図しない次の実施例により説明する。

【実施例】

【0144】

実施態様部分

化合物の化学名は、PerkinElmer ChemDraw Professional 19.1.1.21によるSt

50

structure To Name Place IUPACにより付与た。実施態様部分で合成方法が記載されていない全試薬は、市販であるかまたは既知化合物であるかまたは当業者により既知化合物から既知方法で製造され得る。

【0145】

下の方法において、出発物質のいくつかは、「中間体」または「実施例」番号と工程番号の表示により特定される。これは、単に当分野の実施者への一助として提供する。

【0146】

「類似する」または「同様の」方法は、そのような方法が、微細な改変、例えば反応温度、試薬／溶媒量、反応時間、後処理条件またはクロマトグラフィー精製条件を含み得ることを意味する。

【0147】

略語

TEA=トリエチルアミン；CV=カラム体積；DMF=ジメチルホルムアミド；DMA=ジメチルアセトアミド；Et₂O=ジエチルエーテル；THF=テトラヒドロフラン；DCM=ジクロロメタン；ACN=アセトニトリル；MeOH=メチルアルコール；EtOH=エタノール；tBu=tert-ブチル；EtOAc=酢酸エチル；Boc=tert-ブチルオキシカルボニル；rt/RT=室温；LC-MS=液体クロマトグラフィー／マススペクトロメトリー；MW=マイクロ波；SCX=固体カチオン交換；DMSO-d₆=重水素化ジメチルスルホキシド；SFC=超臨界流体クロマトグラフィー；CDCl₃=重水素化クロロホルム；NMR=核磁気共鳴；DIPEA=ジイソプロピルエチルアミン；HCOOH=ギ酸；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ボレート；UPLC=超高速液体クロマトグラフィー；Pd(dppf)Cl₂=[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)；RuPhos=2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシビフェニル；BINAP=2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン；τ=保持時間；Pd(dba)₂=ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)；STAB=ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド；AcOH=酢酸；FCC=フラッシュカラムクロマトグラフィー；SM=出発物質；当量=当量；ee=エナンチオマー過剰；h=時間；min=分；Pd-171=RuPhosPd(クロチル)Cl；Pd-170=Pd(クロチル)(XPhos)Cl；XPhos=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；XPhosPdG3=(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-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート；H₂O₂=過酸化水素。

【0148】

一般実験詳細

NMR特徴づけ：

¹H NMRスペクトルを、逆検出のための自己遮蔽Z-勾配コイル5mm ¹H/nXブロードバンドプローブヘッド、重水素デジタルロックチャンネルユニット、トランスミッタオフセット周波数シフトを備えた直交デジタル検出ユニットを備えた、400MHz(プロトン周波数)で操作するVarian MR-400スペクトロメーターで記録した。化学シフトを、内部標準としてのテトラメチルシラン(TMS)に対するδ値(ppm)として報告する。カップリング定数(J値)をヘルツ(Hz)として示し、多重度を次の略語を使用して、報告する(s=一重項、d=二重項、t=三重項、q=四重項、dd=二重項の二重項、dt=三重項の二重項、m=多重項、br=ブロード、nd=決定せず)。

【0149】

LC/UV/MS分析方法

LC/MS保持時間は、±0.5分の実験誤差の影響があるとして推定する。

【0150】

方法1：Acquity CSH C18カラム50mm×2.1mm 1.7μm、40℃に維持；移

10

20

30

40

50

動相：溶離剤 A (水 / MeCN 95 : 5 + 0.05 % HCOOH) 中の溶離剤 B (MeCN / 水 95 : 5 + 0.05 % HCOOH) を 1.5 分以内に 1 % → 99.9 %。流速：1 mL / 分。波長：210 ~ 400 nm DAD。UPLC + WatersTM PDA + WatersTM QDA。
【0151】

方法 2：Acquity CSH C18 カラム 50 mm × 2.1 mm 1.7 μm、40 °C に維持；移動相：溶離剤 A (水 / MeCN 95 : 5 + 0.05 % HCOOH) 中の溶離剤 B (MeCN / 水 95 : 5 + 0.05 % HCOOH) を 3.5 分以内に 1 % → 99.9 %。流速：1 mL / 分。波長：210 ~ 400 nm DAD。UPLC + WatersTM PDA + WatersTM QDA。
【0152】

方法 3：WatersTM Acquity QSM, Acquity UPLC CSH C18 カラム 50 mm × 2.1 mm 1.7 μm、50 °C に維持；移動相：溶離剤 A (HCOONH₄ 0.025 M pH 3)、溶離剤 B (ACN + 0.1 % FA)。勾配モード：0 ~ 5.50 分、溶離剤 B を 20 % → 80 % に増加、5.50 ~ 7.50 分、80 % に維持、7.50 ~ 8 分、80 % → 20 % に減少、8 分から 10 分の終了まで 20 % に維持。流速：0.35 mL / 分。波長：210 ~ 400 nm DAD。UPLC + WatersTM PDA + Xevo TQS MS 装置。
【0153】

方法 4：WatersTM Acquity QSM, Kinetex C8 カラム 100 mm × 2.1 mm 1.7 μm、55 °C に維持；移動相：溶離剤 A (HCOONH₄ 0.025 M pH 3)、溶離剤 B (ACN + 0.1 % FA)。勾配モード：0 ~ 3 分、溶離剤 B を 1 % → 30 % に増加、3 ~ 6.50 分、30 % → 50 % に増加、6.50 ~ 7.50 分、50 % → 80 % に増加、7.50 ~ 8 分、80 % に維持、8 ~ 8.10 分、80 % → 1 % に減少、8.10 から 10 分の終了まで 1 % に維持。流速：0.5 mL / 分。波長：210 ~ 400 nm PAD。UPLC + WatersTM PDA + Xevo TQS MS 装置。
【0154】

キラル超臨界流体クロマトグラフィー (SFC) 分離プロトコール

化合物のジアステレオマー分離を、Gilson Preparative LC 系を使用する超臨界流体クロマトグラフィー (SFC) により達成した。

【0155】

あるいは、化合物のジアステレオマー分離を、WatersTM Thar Prep100 分取 SFC 系 (P200 CO₂ ポンプ、2545 モディファイヤーポンプ、2998 UV/VIS ディテクター、2767 液体ハンドラーと Stacked Injection Module) を使用する超臨界流体クロマトグラフィー (SFC) により実施した。

【0156】

2 個のエナンチオマー分析を、再構成した最終サンプルで実施した。

【0157】

超臨界流体クロマトグラフィー - マススペクトロメトリー分析条件

方法 5：SFC-MS を、Reprosil AMS (20 mm × 250 mm、5 μm) カラムを使用する Gilson 分取 LC 系 (Gilson ポンプ-333; Gilson 151; Gilson Valvemate 6 position) で、定組成ラン (20 : 80 MeOH : CO₂ (0.2 % v / v NH₃))、流速 50 mL / 分、BPR 100 BarG、ディテクター波長 210 nm、注入体積 1500 μL (213 mg)、40 °C カラム温度で実施した。

【0158】

方法 6：SFC-MS を、AMS (4.6 mm × 250 mm、5 μm) カラムを使用する Gilson 分取 LC 系で、定組成ラン (20 : 80 MeOH : CO₂ (0.2 % v / v NH₃))、ディテクター波長 210 ~ 400 nm、注入体積 1.0 μL、BPR 125 BarG、4 mL / 分、40 °C カラム温度で実施した。

【0159】

方法 7：Acquity BEH C18 (2.1 mm × 50 mm、1.7 μm)、60 °C に維持；流速 1.0 mL / 分；ディテクター波長 220 ~ 300 nm；注入体積 1.0 μL；移動相溶離剤 B MeCN 溶離剤 A 水 (0.1 % v / v TFA) を 2 分以内に 2 % → 98 %。流速：1 m

10

20

30

40

50

L/分。波長：220～300 nm。

【0160】

方法8：Acquity UPLC BEH Shield RP18カラム、100×2.1 mm、1.72 μm(プラスガードカートリッジ)、40℃に維持。移動相：MeCN水溶液+10 mM 重炭酸アンモニウムを5.6分以内に5%→95%。流速：0.4 mL/分。波長：210～400 nm DAD。UPLC+Waters™ DAD+Waters™ SQD2、単一四重極UPLC-MS。

【0161】

方法9：Acquity UPLC HSS C18カラム、100×2.1 mm、1.8 μm(プラスガードカートリッジ)、40℃に維持。移動相：MeCN(0.1%ギ酸)の水(0.1%ギ酸)溶液を5.6分以内に5%→95%。流速：0.4 mL/分。波長：210～400 nm DAD。UPLC+Waters™ DAD+Waters™ SQD2、単一四重極UPLC-MS。

10

【0162】

方法10：SFC-MSを、LUX Cellulose-1(20×250 mm、5 μm)カラムを用いるWaters™/Thar SFC系とWaters™ SQDで、定組成ラン(50:50 イソプロパノール(NH₄OH 0.1%):CO₂)、流速100 mL/分、120バール、40℃カラム温度、DAD波長265 nmで実施した。

【0163】

方法11：SFC-MSを、Chiralcel OD-H(30 mm×250 mm、5 μm)カラムを使用するGilson分取LC系(Gilsonポンプ-333; Gilson 151; Gilson Valvemate 6 position)で、定組成ラン(10:90 MeOH:CO₂)、流速180 mL/分、BPR 120 BarG、ディテクター波長237 nm、注入体積1500 μL(135 mg)、40℃カラム温度で実施した。

20

【0164】

方法12：SFC-MSを、Lux C1(4.6 mm×250 mm、5 μm)カラムを使用するGilson分取LC系で、定組成ラン(20:80 MeOH(0.2% v/v NH₃):CO₂)、ディテクター波長210～400 nm、注入体積1.0 mL、BPR 125 BarG、流速4 mL/分、40℃カラム温度で実施した。

【0165】

方法13：Waters™ Acquity CSH UPLCカラム、2.1×50 mm、1.7 μm 40℃に維持。移動相：MeCN(0.1%ギ酸)の水(0.1%ギ酸)溶液、1.5分以内に3%→99%；流速：1.0 mL/分；波長：200～400 nm DAD。PDAディテクターおよびQDaマスマススペクトロメーターを備えるAcquity H-Class UPLC。

30

【0166】

方法14：Acquity BEH UPLCカラム、2.1×50 mm、1.7 μm、40℃に維持。移動相：MeCN(0.03%アンモニア)の水(0.03%アンモニア)溶液、1.5分以内に8%→97%；流速：0.8 mL/分；波長：210～400 nm DAD。PDAディテクターおよびQDaを備えるAcquity H-Class UPLC。

【0167】

IRおよびVCDスペクトロスコピープロトコール

40

ter-ブチル 3-(2-メチル-5-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシラートの2個のエナンチオマーの立体化学を、振動円二色性(VCD)スペクトロスコピーを使用して決定した。測定で得たVCDスペクトルと計算によりシミュレートされたものの対比により、エナンチオマー対の絶対配置を、事前に相対的立体化学を知ることなく確実に決定できる。IRスペクトルを相対的立体化学推定での補助に使用する。IRおよびVCD差スペクトルは、さらに、2個のエナンチオマー決定に使用する。

【0168】

IRおよびVCDスペクトロスコピー

IRおよびVCDを、BioTools Inc.で、キラルIRとデュアルPEMスペクトロメ

50

ーターで、rtで記録した。PEMを 1400 cm^{-1} に最適化し、 4 cm^{-1} の解像度を全体にわたって使用した。全試験で、 $100\text{ }\mu\text{L}$ の CDCl_3 中 7.1 mg 濃度の溶液を、 BaF_2 ウィンドウを備えた $100\text{ }\mu\text{m}$ 経路長セルを使用した。溶液スペクトルを、エナンチオマーあたり24時間記録した。両エナンチオマーが利用可能であるため、実質上のラセミ体のスペクトルを使用して、ベースラインを補正した。

【0169】

出発物質の製造法が記載されていないとき、それらは業者から入手可能であるか、文献で知られているかまたは既知法を使用して当業者が容易に入手可能である。全溶媒は業者から購入し、さらに精製することなく使用した。特記しない限り、フラッシュクロマトグラフィー(FCC)をBiotage(登録商標)IsoleraTM(勾配A:B 溶離剤A:H₂O:ACN:HCOOH 95:5:0.1 溶離剤B:H₂O:ACN:HCOOH 5:95:0.1)で実施し、次いでSCX(NH)を利用して、生成物の遊離塩基を得た。「類似する」または「同様の」方法の使用が記載されるとき、当業者には認識されたとおり、そのような方法は、微細な改変、例えば反応温度、試薬/溶媒量、反応時間、後処理条件またはクロマトグラフィー精製条件を含み得る。全最終化合物は、特記しない限り、遊離塩基として得た。

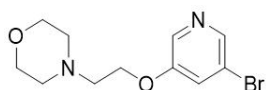
10

【0170】

中間体および実施例化合物の製造の一般法

中間体1の製造: 4-(2-((5-ブロモピリジン-3-イル)オキシ)エチル)モルホリン
【化39】

20



水素化ナトリウム鉱油60%(78 mg、3.25 mmol)を、不活性雰囲気下、攪拌中の2-モルホリノエタン-1-オール(354 mg、2.7 mmol)のACN(7 ml)溶液に添加した。反応混合物を1時間攪拌し、次いで3-ブロモ-5-フルオロピリジン(440 mg、2.500 mmol)を一度に添加した。反応混合物をLC-MSにより出発物質の消費が示されるまで、rtで攪拌した。反応混合物を水およびDCMに分配し、水相をDCM(10 ml×2)で再抽出した。合わせた有機相を疎水性フリットで濾過し、次いで減圧下濃縮して、表題化合物(546 mg、1.90 mmol、76%収率)を得て、それを直接次工程で使用した。

30

LC-MS (ESI): 方法1 $t_R = 0.16$ 分, m/z ($M+1$) = 288.82

【0171】

次の中間体2を、中間体1について記載した芳香族求核性置換を介して、対応するブロモ誘導体を適用して、製造した。

【表13】

中間体番号	構造	生成物量 (収率)
	分析データ/試薬量/精製	
2		315 mg(84%)
	LC-MS: 方法1 $t_R = 0.31$ 分; m/z ($M+1$) = 301.86 3-ブロモ-5-フルオロピリジン: 0.22 g(1当量) 2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エタン-1-オール: 0.217 g(1.2当量)	

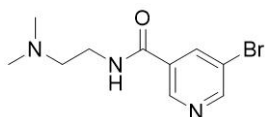
40

50

【0172】

中間体3の製造：5-ブロモ-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ニコチンアミド

【化40】



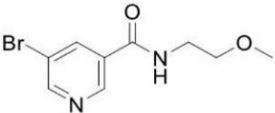
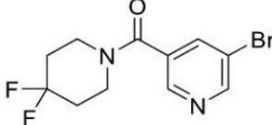
20 mLバイアル中、5-ブロモニコチン酸(200 mg、0.990 mmol)、N1,N1-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(131 mg、1.485 mmol)およびTBTU(477 mg、1.485 mmol)をDCM(2 ml)に溶解し、次いでDIPEA(0.345 ml、1.980 mmol)を一度に添加した。溶液を一夜、rtで撹拌した。粗製物を飽和NH₄Cl溶液(1×10 ml)、飽和NaHCO₃溶液(1×10 ml)および塩水(1×15 mL)で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、減圧下乾燥させた。粗製物を逆相FCCで精製した。関連するフラクションを合わせ、Isolute SCX-2カートリッジに充填し、MeOHで洗浄し、生成物を2 Nメタノール性アンモニアで溶出した。残渣を減圧下濃縮して、表題化合物(60 mg、0.220 mmol、22.27%収率)を得た。

LC-MS (ESI): 方法1 t_R = 0.21分, m/z (M+1) = 273.78

【0173】

次の中間体4および中間体22を、中間体3について記載するアミドカップリングを介して、対応するプロモ誘導体を適用して、製造した。

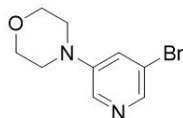
【表14】

中間体番号	構造	生成物量 (収率)
	分析データ	
4		150 mg (58%)
	LC-MS: 方法1 t _R = 0.56分; m/z (M+1) = 260.79 5-ブロモニコチン酸: 0.20 g (1当量) 2-メトキシエチルアミン: 0.089 g (1.2当量)	
22		150 mg (50%)
	LC-MS: 方法1 t _R = 0.79分; m/z (M+1) = 360.82 5-ブロモニコチン酸: 0.20 g (1当量) 4,4-ジフルオロピペリジン: 0.144 g (1.2当量)	

【0174】

中間体5の製造：4-(5-ブロモピリジン-3-イル)モルホリン

【化41】



40 mL丸底フラスコに、窒素下、3-ブロモ-5-フルオロピリジン(300 mg、1. 50

705 mmol)のDMSO(2 mL)溶液、モルホリン(220 mg、2.56 mmol)および K_2CO_3 (704 mg、5.09 mmol)を入れた。得られた溶液を一夜、80 °Cで攪拌し、水(10 mL)でクエンチした。得られた溶液をEtOAc(3×10 mL)で抽出し、有機層を合わせ、塩水(2×10 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣を、ヘプタン中のEtOAc 0～50%で溶出するFCCで精製して、表題化合物(170 mg、0.699 mmol、41%収率)を得た。

LC-MS (ESI, m/z): 方法1 t_R = 0.66分, m/z (M+1) = 245.05

【0175】

次の中間体6、23～27および29を、中間体5について記載する芳香族求核性置換を介して、対応するプロモ誘導体を適用して、製造した。

10

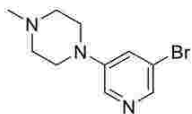
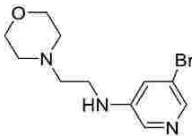
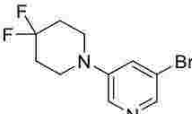
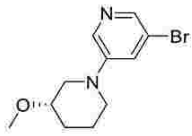
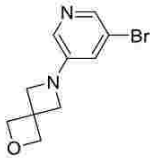
20

30

40

50

【表 1 5】

中間体番号	構造	生成物量 (収率)
	分析データ	
6		262 mg (60%)
	LCMS (ESI): 方法 1 $t_R = 0.16$ 分; m/z (M+2) = 258.05 3-ブロモ-5-フルオロピリジン: 0.30 g (1 当量) 1-メチル-ピペラジン: 0.254 g (1.5 当量)	
23		133 mg (82%)
	LCMS (ESI): 方法 1 $t_R = 0.19$ 分; m/z (M+1) = 288.10 3-ブロモ-5-フルオロピリジン: 0.10 g (1 当量) 2-モルホリノエタン-1-アミン: 0.081 g (1.1 当量)	
24		194 mg (41%)
	LCMS (ESI): 方法 1 $t_R = 0.98$ 分; m/z (M+1) = 278.8 3-ブロモ-5-フルオロピリジン: 0.30 g (1 当量) 4,4-ジフルオロピペリジン: 0.248 g (1.2 当量)	
25		171 mg (37%)
	LCMS (ESI): 方法 1 $t_R = 0.82$ 分; m/z (M+2) = 273.1 3-ブロモ-5-フルオロピリジン: 0.30 g (1 当量) (S)-3-メトキシ-ピペリジン: 0.234 g (1.2 当量)	
26		53 mg (31%)
	LCMS (ESI): 方法 1 $t_R = 0.62$ 分; m/z (M+2) = 257.1 3-ブロモ-5-フルオロピリジン: 0.116 g (1 当量) 2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンオキサレート: 0.125 g (1 当量)	

10

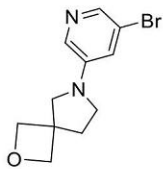
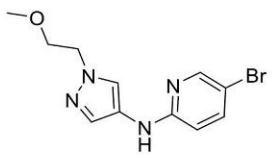
20

30

40

50

【表 16】

27		59 mg (56%)
	LCMS (ESI): 方法1 $t_R = 0.61$ 分; m/z (M+1) = 270.9 3-ブロモ-5-フルオロピリジン: 0.150 g (1当量) 2-オキサー-6-アザスピロ[3.4]オクタンヘミオキサレート	
29		55 mg (16%)
	LCMS (ESI): 方法1 $t_R = 0.73$ 分; m/z (M+1) = 298.08 5-ブロモ-2-フルオロピリジン: 0.2 g (1当量) 1-(2-メトキシエチル)ピラゾール-4-アミン: 0.16 (1当量)	

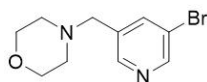
10

【0176】

中間体7の製造: 4-((5-ブロモピリジン-3-イル)メチル)モルホリン

20

【化42】



5-ブロモニコチンアルデヒド(300 mg、1.613 mmol)のDCM(3 ml)およびDMF(1 ml)の混液に、モルホリン(155 mg、1.774 mmol)、クロロトリイソプロポキシチタン(IV)(841 mg、3.23 mmol)およびAcOH(291 mg、4.84 mmol)を添加した。反応混合物をRTで1時間攪拌した。STAB(684 mg、3.23 mmol)を添加し、反応混合物をRTでLC-MSで出発物質の消費が示されるまで攪拌した。反応混合物をDCMおよび飽和NaHCO₃(水性)に分配し、混合物をセライト床で濾過した。水相を2 x DCMで抽出し、合わせた有機相を飽和NaCl水溶液(水性)で洗浄し、疎水性フリットを通し、減圧下濃縮して、表題化合物(92 mg、0.358 mmol、22.18%収率)を得た。

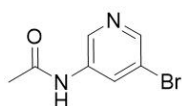
30

LC-MS (ESI, m/z): 方法1 $t_R = 0.16$ 分, m/z (M+1) = 258.80

【0177】

中間体28の製造: N-(5-ブロモピリジン-3-イル)アセトアミド

【化43】



40

5-ブロモピリジン-3-アミン(1 g、5.78 mmol)のDCM(30 ml)溶液に、酢酸無水物(1.745 ml、18.50 mmol)、続いてDIPEA(2.73 ml、15.61 mmol)を添加した。溶液をrtで一夜攪拌した。溶液をNaHCO₃飽和溶液で希釈し、DCMで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、減圧下。粗製物をシリカゲルFCC(EtOAcのヘプタン溶液0~80%)で精製して、表題化合物(1.1 g、5.12 mmol、88%)を得た。

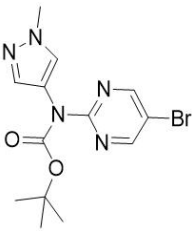
LC-MS (ESI, m/z): 方法1 $t_R = 0.56$ 分, m/z (M+1) = 216.83

【0178】

中間体30の製造: tert-ブチル(5-ブロモピリミジン-2-イル)(1-メチル-

50

1 H-ピラゾール-4-イル)カルバメート
【化 4 4】



5-ブロモ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン (315 mg、1.24 mmol)をDCM(3 ml)に溶解し、次いでBoc無水物(0.576 ml、2.48 mmol)、TEA(0.518 ml、3.72 mmol)およびDMAP(7.57 mg、0.062 mmol)の溶液を添加した。溶液をrtで一夜攪拌した。DCM(6 mL)で希釈し、水で洗浄した。精製をFCC(EtOAcのヘプタン溶液0~60%)で実施した。適切なフラクションを合わせ、減圧下蒸発させて、所望の化合物(333 mg、0.940 mmol、76%収率)を得た。

LC-MS (ESI, m/z): 方法1 t_R = 0.87分, m/z (M+1) = 355.87

【0179】

次の中間体を、中間体30に記載のとおり、対応するプロモ誘導体を適用して、製造した。

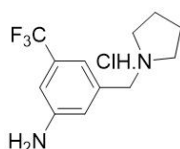
【表 1 7】

中間体番号	構造	生成物量 (収率)
	分析データ	
31		65 mg (88%)
	LCMS (ESI): 方法1 t _R = 1.02分; m/z (M+1) = 398.95 中間体29: 0.055 g (1当量) Boc無水物: 0.081 g (2当量)	
32		450 mg (98%)
	LCMS (ESI): 方法1 t _R = 1.5分; m/z (M+1) = 288.14 5-ブロモ-N-メチルピリミジン-2-アミン: 0.3 g (1当量) Boc無水物: 0.522 g (1.5当量)	

【0180】

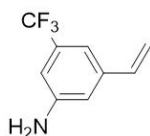
中間体33の製造: 3-(ピロリジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン塩酸塩

【化 4 5】



工程 1 ; 3-(トリフルオロメチル)-5-ビニル-アニリン(中間体 3 4)

【化 4 6】



3-アミノ-5-ブロモベンゾトリフルオライド(2.50 g、10.4 mmol)、ビニル
 ボロン酸ピナコールエステル(2.10 mL、12.5 mmol)、XPhos Pd G3(441 mg、
 0.521 mmol)、XPhos(497 mg、1.04 mmol)および K_3PO_4 (5527 m
 g、26.0 mmol)の混合物を1,4-ジオキサン(45 mL)および水(5 mL)に懸濁した。
 反応混合物をアルゴンで15分間スパージし、次いで80℃で1.5時間攪拌した。反応
 混合物をrtに到達させ、水およびEtOAcに分配した。有機相を飽和NaCl(水性)
 で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、濃縮した。残渣をシリカゲル上のFCC(0~30%
 EtOAcのシクロヘキサン溶液)で精製して、所望の化合物(1.54 g、79%)を得た
 。

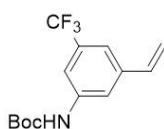
LC-MS (ESI, m/z): 方法13 t_R = 1.45分, m/z (M+1) = 188

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.04 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.
 64 (dd, J=11.0, 17.5 Hz, 1H), 5.75 (d, J=17.5 Hz, 1H), 5.30 (d, J=11.0
 Hz, 1H), 3.86 (br s, 2H)

【0181】

工程 2 ; tert-ブチル N-[3-(トリフルオロメチル)-5-ビニル-フェニル]カル
 バメート(中間体 3 5)

【化 4 7】



中間体 3 4(500 mg、2.67 mmol)および二炭酸ジ-tert-ブチル(0.77 m
 L、3.34 mmol)の混合物に、トルエン(5 mL)を添加した。反応混合物を100℃で1
 9時間攪拌し、次いでRTに冷却し、減圧下濃縮した。残渣をヘプタンで希釈し、濾過し
 、部分濃縮し、濃厚沈殿物の形成をもたらした。懸濁液を減圧下濾過して、表題化合物(
 488 mg、64%)を得た。

LC-MS (ESI, m/z): 方法14 t_R = 1.76分, m/z (M-1) = 286

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.69 (dd
 , J=11.0, 17.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.81 (d, J=17.5 Hz, 1H), 5.35 (d, J
 =11.0 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H)

【0182】

工程 3 ; tert-ブチル N-[3-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カル
 バメート(中間体 3 6)

10

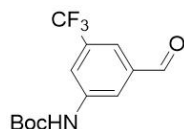
20

30

40

50

【化 4 8】



中間体 3 5 (4 8 8 mg、1.7 0 mmol) の D C M (2 0 mL) 溶液を、 -78°C オゾンで 3 0 分間スパージし、その時点で薄青色が観察された。ジメチルスルフィド (0.6 2 mL、8.4 9 mmol) を添加し、反応混合物を r t に温め、1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 2 0 % E t O A c のシクロヘキサン溶液) で精製して、表題化合物 (2 7 8 mg、5 7 %) を得た。

10

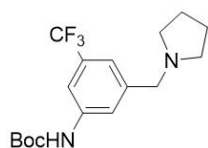
LC-MS (ESI, m/z): 方法 14 $t_R = 1.60$ 分, m/z (M-1) = 288

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.02 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 1.54 (s, 9H)

【0 1 8 3】

工程 4 ; t e r t -ブチル N - [3 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル]カルバメート (中間体 3 7)

【化 4 9】



20

中間体 3 6 (1 4 0 mg、0.4 8 4 mmol) の D C M (3.5 mL) 溶液に、ピロリジン (4 4 0 μL 、0.5 3 2 mmol)、酢酸 (8 3 μL 、1.4 5 mmol) およびチタン (IV) イソプロポキシド (2 9 0 μL 、0.9 6 8 mmol) を添加した。反応混合物を r t で 1 時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (2 0 5 mg、0.9 6 8 mmol) を添加し、反応混合物を r t でさらに 1.5 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 (水性) および E t O A c に分配した。有機相を水、次いで飽和 NaCl (水性) で洗浄し、疎水性フリットで濾過し、減圧下濃縮して、表題化合物を得て、それをさらに精製することなく次工程で使用した。

30

LC-MS (ESI, m/z): 方法 14 $t_R = 1.75$ 分, m/z (M+1) = 345

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.55 - 2.50 (m, 4H), 1.81 - 1.77 (m, 4H), 1.52 (s, 9H)

【0 1 8 4】

工程 5 ; 3 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 5 - (トリフルオロメチル) アニリン (中間体 3 3)

中間体 3 7 (1 8 6 mg、0.5 4 0 mmol) の M e O H (3.0 0 mL) 溶液に、4 M H C l のジオキサン溶液 (0.4 1 mL、1.6 2 mmol) を添加した。反応混合物を r t で一夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して、表題化合物の H C l 塩 (1 4 0 mg、9 0 %) を得た。

40

LC-MS (ESI, m/z): 方法 14 $t_R = 1.39$ 分, m/z (M+1) = 245

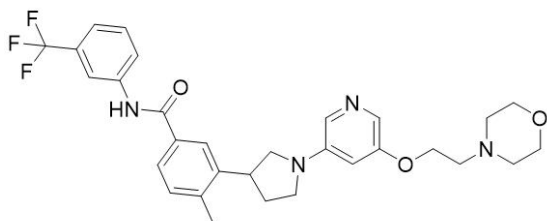
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.64 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.27 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.37 - 3.31 (m, 2H), 3.07 - 2.98 (m, 2H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.91 - 1.86 (m, 2H)

【0 1 8 5】

実施例 5 : 4 - メチル - 3 - (1 - (5 - (2 - モルホリノエトキシ)ピリジン - 3 - イル)ピロリジン - 3 - イル) - N - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの製造

50

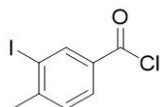
【化 5 0】



実施例 5

工程 1 ; 3-ヨード-4-メチルベンゾイルクロライド(中間体 8)

【化 5 1】

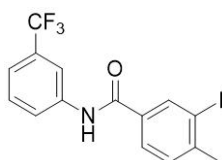


3-ヨード-4-メチル安息香酸(14.35 g、54.8 mmol)を、アルゴン雰囲気下、DCM(100 ml)に溶解した。DMF(0.085 ml)を添加し、続いて塩化オキサリル(6.95 ml、82 mmol)を0℃で滴下した。反応混合物をrtに温め、アルゴン雰囲気下、2時間攪拌した。反応の進行をLC-MSでモニターし(サンプルをMeOHでクエンチした後)、2時間後完全に変換した。溶媒を蒸発させ、粗製物をさらに精製することなく次工程で使用した。

【0186】

工程 2 ; 3-ヨード-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(中間体 9)

【化 5 2】



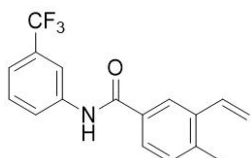
中間体 8(15.36 g、54.8 mmol)をTHF(50 ml)に溶解し、この溶液を3-(トリフルオロメチル)アニリン(6.84 ml、54.8 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(1.338 g、10.95 mmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(11.45 ml、65.7 mmol)のTHF(50 ml)溶液に添加した。反応混合物をRTで一晩攪拌した。混合物を減圧下濃縮した。粗製物質を水に溶解し、DCM(×3)で抽出した。合わせた有機層全てをNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をさらに精製することなく次工程で使用した(100%、54.8 mmol)。

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.87 (dt, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H)

【0187】

工程 3 ; 4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ビニルベンズアミド(中間体 10)

【化 5 3】



オーブン乾燥した400 mlリアクターに、中間体 9(15 g、37.0 mmol)、トリフ

10

20

30

40

50

ルオロ(ビニル)ホウ酸カリウム(5.95 g、44.4 mmol)、 K_2CO_3 (10.23 g、74.0 mmol)を入れ、1,4-ジオキサン(150 ml)を、アルゴン雰囲気下、シリンジを介して添加した。溶液にアルゴンを満たし(10分)、次に $Pd(dppf)Cl_2$ (0.361 g、0.494 mmol)を添加した。チューブを密閉し、110℃で18時間加熱した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、減圧下乾燥させた、残渣を200 mLのAcOEtに溶解し、 NH_4Cl (1×100 ml)、 $NaHCO_3$ (1×100 mL)および塩水(1×150 mL)で洗浄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下蒸発させた。粗製物をFCC(勾配10 CVで100:0→40:60 溶離剤A:n-ヘプタン 溶離剤B:AcOEt)で精製し、適切なフラクションを集め、乾燥させて、表題化合物(8 g、26.2 mmol、71%)を得た。

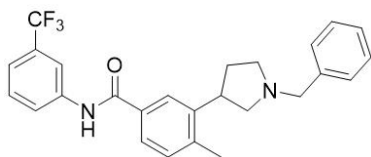
10

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.33 (dt, J = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 17.5, 1.2 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 11.0, 1.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)

【0188】

工程4；3-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(中間体11)

【化54】



20

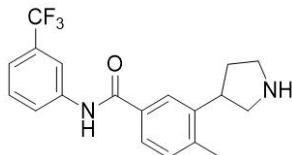
中間体10(14.00 g、45.9 mmol)、N-ベンジル-1-メトキシ-N-((トリメチルシリル)メチル)メタンアミン(10.89 g、45.9 mmol)、次いで0.01%のTFA(0.035 ml、0.459 mmol)を含むジオキサン(100 ml)の混合物を密閉容器に入れ、120℃で3時間加熱した。溶媒を減圧下除去した。反応混合物をAcOEtおよび水で希釈した。有機層を分離し、水層をAcOEt(2×)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濃縮して、粗製生成物を得た。粗製生成物を直接次工程で使用するか、または直接相FCC(ヘプタン100%→ヘプタン/AcOEt = 6:4)で精製して、表題生成物(7 g、16 mmol、35%収率)を得た。

30

【0189】

工程5；4-メチル-3-(ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(中間体12)

【化55】



40

Parrリアクターを窒素でパージし、パラジウム/C 5R39 JM 5%(4 g、0.940 mmol、2.5 wt%)を入れた。系をさらに1回窒素でパージし、減圧下に置いた。次いで、中間体11(10 g、22.81 mmol)のMeOH(300 ml)溶液を入れ、系をもう1回窒素でパージした。次いで、溶液を水素雰囲気下(7バール)に置き、40±℃に温め、2時間攪拌した。反応混合物およびリアクター洗浄液をセライトで濾過し、濃縮して、粗製物を得て、それをさらに精製することなく次工程で使用した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.55 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.10 (br d, J = 8.11 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 7.89, 1.75 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 3.61 - 3.71 (m, 1H), 3.55 (dd, J = 11.07, 8.00 Hz, 1H), 3.37 - 3.44

50

(m, 1 H), 3.19 - 3.26 (m, 1 H), 3.13 (dd, J=10.96, 9.21 Hz, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.29 - 2.38 (m, 1 H), 1.92 - 2.05 (m, 1 H)

【0190】

工程6；4-メチル-3-(1-(5-(2-モルホリノエトキシ)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例5)

磁気攪拌子およびシールキャップを備えた20mL MWバイアルに、4-(2-(5-ブロモピリジン-3-イル)オキシ)エチル)モルホリン(124mg、0.431mmol)、中間体12(100mg、0.287mmol)、CsCO₃(281mg、0.861mmol)、RuPhos(26.8mg、0.057mmol)、Pd(dppf)Cl₂(10.50mg、0.014mmol)の混合物を入れた。容器を排気し、Arで逆充填し、次いでDMA(4ml)をシリンジを介して添加した。溶液を120℃に加熱し、2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過物をEtOHで洗浄し、溶液を減圧下で減容し、残存粗製物を逆相FCC(勾配A:B 10CVで100:0→60:40、溶離剤A:H₂O:ACN:HCOOH 95:5:0.1 溶離剤B:H₂O:ACN:HCOOH 5:95:0.1)で精製した。関連するフラクションを合わせ、Isolute SCX-2カートリッジに充填し、MeOHで洗浄し、生成物を2Nメタノール性アンモニアで溶出した。残渣を減圧下濃縮して、表題化合物(11mg、0.020mmol、6.91%収率)を得た。

¹H NMR (アセトン, 400 MHz) δ 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.0-8.0 (m, 2H), 7.7-7.9 (m, 1H), 7.63 (dd, J=2.1, 10.0 Hz, 2H), 7.55 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.51 (t, J=2.1 Hz, 1H), 4.16 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.77 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.5-3.6 (m, 6H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.37 (t, J=8.7 Hz, 1H), 2.72 (t, J=5.7 Hz, 3H), 2.5-2.4 (m, 1H), 2.3-2.2 (m, 1H), 2.23-2.50 (m, 6H)

LC-MS (ESI): 方法4 t_R = 5.36分; m/z (M+1) = 555.2;

【0191】

次の化合物を、実施例5、工程1～6に記載の方法により、対応する、市販のブロー中間体を工程6で適用して、製造した；このような方法は、微細な改変、例えば反応温度、反応時間、後処理条件を含み得る。いくつかの例で、触媒、リガンド(例えば、Pd(dppf)Cl₂/RuPhosの代わりにPd(dba)₂/BINAP)または溶媒を改変するとき、そのような変更は表中に記載した。

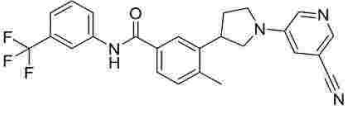
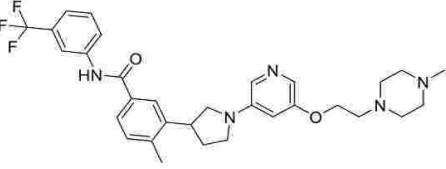
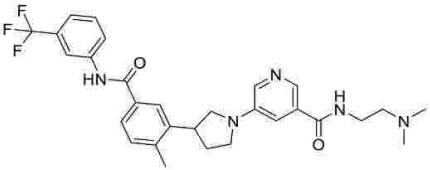
10

20

30

40

【表 19】

4		30 mg (19%)
6		13 mg (8%)
7		15 mg (19%)

LC-MS (ESI): 方法 1 $t_R = 1.29$ 分; m/z (M+1) = 451.27
 ^1H NMR (アセトン, 400 MHz) δ 9.75 (br s, 1H), 8.24 (br s, 2H), 8.12 (br s, 1H), 7.97 – 8.05 (m, 2H), 7.81 (br d, J=7.89 Hz, 1H), 7.55 (br t, J=7.89 Hz, 1H), 7.39–7.20 (m, 3H), 3.23–4.2 (m, 5H), 2.53 (s, 3H), 2.3–2.4 (m, 1H), 0.76–1.54 (m, 1H)
 5-ブロモニコチノニトリル: 63 mg (1.1 当量) 中間体 12: 120 mg (1 当量)
 RuPhos: 32 mg Pd(dba)₂: 63 mg DMA: 2 ml; FCC、SCX

LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 5.14$ 分; m/z (M+1) = 568.28
 ^1H NMR (アセトン, 400 MHz) δ 8.25 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.0–8.1 (m, 1H), 7.81 (dd, J=1.5, 7.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=2.3, 10.0 Hz, 2H), 7.5–7.6 (m, 1H), 7.41 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.3–7.4 (m, 1H), 6.52 (t, J=2.1 Hz, 1H), 4.15 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.86 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 3.76 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.59 (br dd, J=3.0, 8.4 Hz, 1H), 3.48 (br d, J=7.2 Hz, 1H), 3.3–3.4 (m, 2H), 2.74 (t, J=5.8 Hz, 3H), 2.58 (br s, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.4–2.5 (m, 3H), 2.27 (br d, J=9.6 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H)
 1-(2-((5-ブロモピリジン-3-イル)オキシ)エチル)-4-メチルピペラジン: 95 mg (1.1 当量) 中間体 12: 100 mg (1 当量); FCC、SCX

LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 5.45$ 分; m/z (M+1) = 540.20
 ^1H NMR (MeOH-d₄, 400 MHz) δ 8.22 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.8–7.9 (m, 2H), 7.73 (dd, J=1.9, 7.8 Hz, 1H), 7.50 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.3–7.5 (m, 2H), 3.8–3.9 (m, 2H), 3.63 (br dd, J=3.4, 8.2 Hz, 1H), 3.5–3.6 (m, 5H), 2.5–2.6 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.46 (s, 1H), 2.2–2.3 (s, 8H)

10

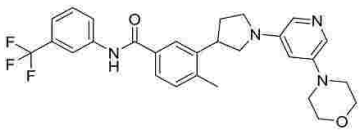
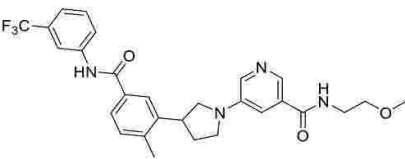
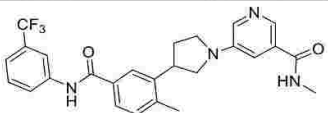
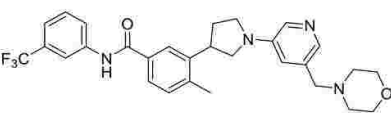
20

30

40

50

【表 20】

	5-ブロモ-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ニコチンアミド; 39mg(1.1当量) 中間体12:50mg(1当量); FCC、SCX	
8		15mg (16%)
	LC-MS (ESI): 方法3 $t_R = 4.09$ 分; m/z (M+1) = 511.30 ^1H NMR (MEOH- d_4 , 400 MHz) δ 8.46 (bs, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.74 (dd, J=1.8, 7.9 Hz, 1H), 7.6-7.6 (m, 1H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.40 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.7-3.9 (m, 6H), 3.4-3.6 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H) 4-(5-ブロモピリジン-3-イル)モルホリン: 70mg(1当量) 中間体12:100mg(1当量); FCC、SCX	
9		12mg (10%)
	LC-MS (ESI): 方法4 $t_R = 6.71$ 分; m/z (M+1) = 527.20 ^1H NMR (MEOH- d_4 , 400 MHz) δ 8.21 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.7-7.8 (m, 1H), 7.50 (br t, J=8.0 Hz, 1H), 7.3-7.4 (m, 3H), 3.40-3.94 (m, 9H), 3.35 (s, 3H), 2.42-2.57 (m, 4H), 2.26-2.29 (m, 1H) 5-ブロモ-N-(2-メトキシエチル)ニコチンアミド: 60mg(1当量) 中間体12:80mg(1当量); FCC、SCX	
10		15mg (15%)
	LC-MS (ESI): 方法3 $t_R = 4.54$ 分; m/z (M+1) = 483.17 ^1H NMR (アセトン, 400 MHz) δ 9.80 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.0-8.1 (m, 3H), 7.83 (dd, J=1.5, 7.9 Hz, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.56 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.3-7.4 (m, 3H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.65 (dt, J=3.1, 8.8 Hz, 1H), 3.4-3.6 (m, 2H), 2.89 (d, J=4.6 Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.5-2.5 (m, 1H), 2.29 (br dd, J=9.2, 12.1 Hz, 1H) 5-ブロモ-N-メチルニコチンアミド: 48mg(1当量) 中間体12:71mg(1当量); FCC、SCX	
11		14mg (12%)

10

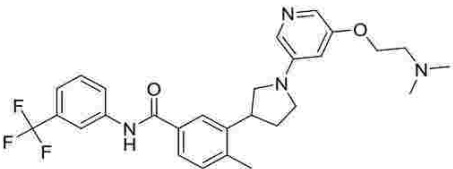
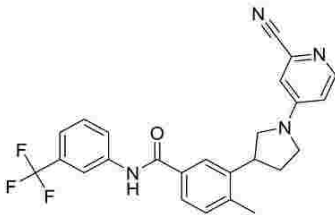
20

30

40

50

【表 2 2】

	LC-MS (ESI): 方法 1 $t_R = 0.6$ 分; m/z (M+1) = 554.4 ^1H NMR (MeOH- d_4 , 400 MHz) δ 8.33 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.73 (dd, 1H, J=1.8, 7.9 Hz), 7.51 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.30-7.40 (m, 4H), 6.50 (s, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.40-3.81 (m, 8H), 2.68 (t, 2H, J=6.5 Hz), 2.5-2.6 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.23 (br dd, 1H, J=8.3, 12.3 Hz) 中間体 2 3 : 7 2 mg (1 当量) 中間体 1 2 : 8 0 mg (1 当量); F C C、S C X	
2 3		4 5 mg (3 8 %)
	LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 5.06$ 分; m/z (M+1) = 513.2 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.38 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.0-8.0 (m, 1H, J=8.1 Hz), 7.89 (s, 1H), 7.7-7.8 (m, 1H, J=7.9 Hz), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.4-7.4 (m, 1H, J=7.9 Hz), 7.3-7.4 (m, 1H, J=8.1 Hz), 6.49 (s, 1H), 4.08 (t, 2H, J=5.7 Hz), 3.6-3.8 (m, 3H), 3.51 (br d, 1H, J=6.4 Hz), 3.3-3.4 (m, 1H), 2.67 (t, 2H, J=5.7 Hz), 2.44 (s, 3H), 2.3-2.4 (m, 2H), 2.22 (s, 6H) 2-((5-ブロモピリジン-3-イル)オキシ)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン: 5 6 mg (1 当量) 中間体 1 2 : 8 0 mg (1 当量); F C C、S C X	
2 4		1 1 mg (1 0 %)
	LC-MS (ESI): 方法 3 $t_R = 5.25$ 分; m/z (M+1) = 451.3 ^1H NMR (MeOH- d_4 , 400 MHz) δ 8.12 (d, 1H, J=6.1 Hz), 8.09 (s, 1H), 7.87-7.89 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H, J=1.5, 7.9 Hz), 7.51 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.04 (d, 1H, J=2.4 Hz), 6.73 (dd, 1H, J=2.4, 6.1 Hz), 3.8-3.9 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.4-3.6 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.27 (br dd, 1H, J=8.8, 12.3 Hz) 4-ブロモピコリノニトリル: 5 0 mg (1 当量) 中間体 1 2 : 8 0 mg (1 当量); F C C、S C X	

10

20

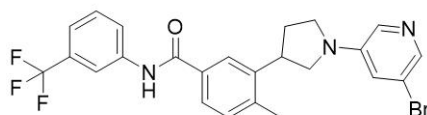
30

40

【0 1 9 2】

実施例 1 3 : 3-(1-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの製造

【化 5 6】



実施例 1 3

50

工程 1 ; 3-(1-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド

3-ブロモ-5-フルオロピリジン(672 mg、3.82 mmol)および中間体 12(133 mg、0.382 mmol)をDMSO(2 ml)に溶解し、Cs₂CO₃(249 mg、0.764 mmol)を一度に添加した。混合物を72時間、80℃で撹拌した。粗製物を50 mLの塩水で希釈し、溶液をTHFで抽出し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、減圧下濾過して、粗製物を得て、シリカゲルFCC(EtOAcのn-ヘプタン溶液 100:0→0:100)で精製して、表題生成物(173 mg、0.343 mmol、90%収率)を得た。

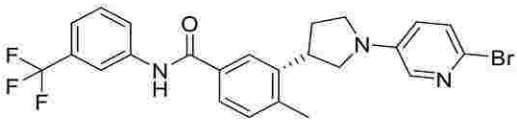
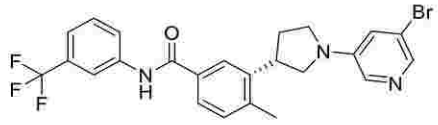
¹H NMR (アセトン, 400 MHz) δ 9.73 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.0-8.1 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H, J=1.8, 7.9 Hz), 7.57 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.43 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.38 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.12 (t, 1H, J=2.2 Hz), 3.91 (br d, 1H, J=8.1 Hz), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.42 (t, 1H, J=8.8 Hz), 2.52 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.32 (br d, 1H, J=9.4 Hz)

LC-MS ESI): 方法4 t_R = 6.04分; m/z (M+1) = 505.07

【0193】

次の化合物を実施例 13、工程 1に記載のとおり、製造した。

【表 23】

実施例番号	構造	生成物量 (収率)
	分析データ/試薬量	
61		54 mg (19%)
	LC-MS (ESI): 方法2 t _R = 2.73分; m/z (M+1) = 506.92 2-ブロモ-5-フルオロピリジン: 101 mg(1.5当量) 中間体 17: 200 mg(1当量)	
62		80 mg (55%)
	(S)-3-(1-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド LC-MS (ESI): 方法2 t _R = 2.73分; m/z (M+1) = 506.91 3-ブロモ-5-フルオロピリジン: 253 mg(5当量) 中間体 17: 100 mg(1当量)	

【0194】

次の中間体を実施例 13、工程 1に記載のとおり、製造した。

10

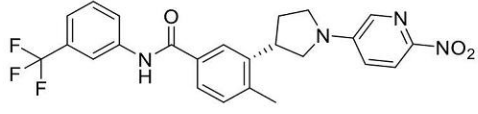
20

30

40

50

【表 2 4】

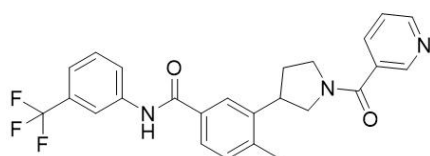
中間体番号	構造	生成物量 (収率)
	分析データ／試薬量	
3 8		8 9 mg (6 6 %)
	LC-MS (ESI): 方法 2 $t_R = 1.26$ 分; m/z (M+1) = 471.03 5-フルオロ-2-ニトロピリジン: 8 2 mg (2 当量) 中間体 1 7: 1 0 0 mg (1 当量)	

10

【0 1 9 5】

実施例 1 4: 4-メチル-3-(1-ニコチノイルピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの製造

【化 5 7】



実施例 1 4

20

工程 1: 4-メチル-3-(1-ニコチノイルピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド

塩化ニコチノイル塩酸塩 (3 8.3 mg、0.2 1 5 mmol) をピリジン (2 ml) に溶解し、次いで中間体 1 2 (7 5 mg、0.2 1 5 mmol) を添加し、混合物を R T で一夜攪拌した。反応混合物に、水および D C M を添加した。混合物を 1 0 分間攪拌し、次いで相を分離した。水層を D C M (3 ×) を使用して抽出した。合わせた有機層を、5 % クエン酸水溶液、2 ×、飽和 N a H C O₃ 水溶液、最後に水で洗浄した。合わせた有機相を N a₂ S O₄ で乾燥させ、次いで蒸発させて、残渣を得て、それを逆相 F C C (勾配 A : B 1 0 C V で 1 0 0 : 0 → 6 0 : 4 0、溶離剤 A : H₂O : A C N : H C O O H 9 5 : 5 : 0.1 溶離剤 B : H₂O : A C N : H C O O H 5 : 9 5 : 0.1) で精製した。関連するフラクションを合わせ、Isolute SCX-2 カートリッジに充填し、M e O H で洗浄し、生成物を 2 N メタノール性アンモニアで溶出した。残渣を減圧下濃縮して、表題化合物 (3 2 mg、0.0 7 1 mmol、3 2.8 % 収率) を得た。

30

¹H NMR (アセトン, 400 MHz) δ 9.6-9.9 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.62 (br d d, J=3.6, 15.7 Hz, 1H), 8.26 (br s, 1H), 7.9-8.2 (m, 3H), 7.80 (br dd, J=7.9, 18.6 Hz, 1H), 7.57 (br t, J=7.6 Hz, 1H), 7.2-7.5 (m, 3H), 3.54 - 4.1 5 (m, 5H), 2.51 (s, 2H), 2.09-2.40 (m, 3H)

40

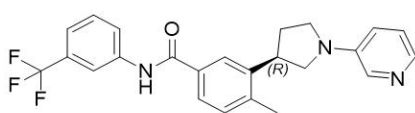
LC-MS (ESI): 方法 1 $t_R = 1.05$ 分; m/z (M+1) = 454.12

【0 1 9 6】

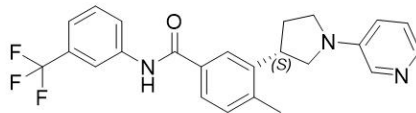
実施例 1 5 および実施例 1 6: (R)-4-メチル-3-(1-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドおよび (S)-4-メチル-3-(1-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの製造

50

【化 5 8】



実施例 1 5

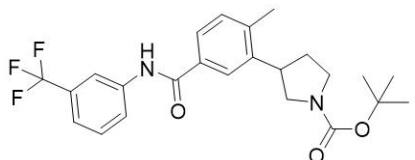


実施例 1 6

工程 1 ; *tert*-ブチル 3-(2-メチル-5-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシラート(中間体 1 3)

10

【化 5 9】



中間体 1 2 (6.40 g、18.37 mmol)の DCM (150 ml) 溶液に、*rt* で、二炭酸ジ-*tert*-ブチル (4.81 g、22.05 mmol) を添加した。反応混合物を一夜、*rt* で攪拌し、次いで減圧下濃縮した。残渣を FCC (0~30% EtOAc の *n*-ヘプタン溶液) で精製して、表題化合物 (3.93 g、8.76 mmol、47.7% 収率) を得た。

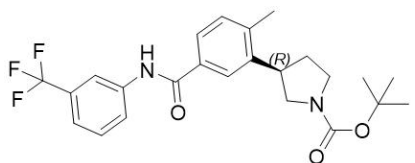
20

^1H NMR (アセトン, 400 MHz) δ 9.76 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.5-3.8 (m, 3H), 3.2-3.4 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.04-2.10 (m, 1H), 1.45 (s, 9H) LC-MS (ESI): 方法 2 $t_R = 2.67$ 分; m/z ($M+1-tBu$) = 393.0

【0197】

工程 2 ; *tert*-ブチル 3-(2-メチル-5-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシラート(中間体 1 4)

【化 6 0】



30

ラセミ混合物としての中間体 1 3 (3.93 g、8.76 mmol) を、MeOH 中 142 mg/mL 溶液に溶解し、次いで方法 5 によるキラル FC で精製した。次いで、最初に溶出したエナンチオマーのフラクションを合わせ、ほぼ乾固するまで、ロータリーエバポレーターを使用して蒸発させた。次いで、得られた固体を最終容器に MeOH で移し、それを 35 °C の圧縮空気流下に除去し、その後 35 °C および 5 mbar の真空オープンに重量が一定になるまで貯蔵して、表題化合物 (250 mg、0.557 mmol) を得た。

40

キラル分析 (SFC 方法 6) : t_R 1.16 分, ee 100%

LC-MS (ESI): 方法 7 $t_R = 1.79$ 分; m/z ($M+1-tBu$) = 393.3

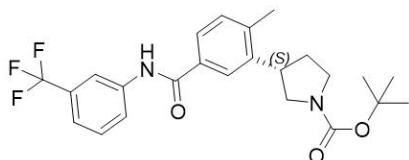
IR および VCD スペクトロスコピー : 配置 R が決定された。

【0198】

工程 3 ; *tert*-ブチル 3-(2-メチル-5-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシラート(中間体 1 5)

50

【化 6 1】



工程 2 に従う同じキラル F C 分離を実施して、2 番目に溶出したエナンチオマーの合わせたフラクションを蒸発させて、表題化合物 (1.88 g) を得た。

キラル分析 (SFC 方法 6) : t_R 2.46 分, ee 99.8 %

LC-MS (ESI): 方法 7 t_R = 1.79 分; m/z ($M+1$ -tBu) = 393.3

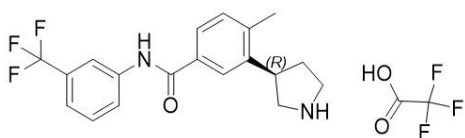
10

IR および VCD スペクトロスコピー : 配置 S が決定された。

【0199】

工程 4 ; (R)-4-メチル-3-(ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド 2,2,2-トリフルオロ酢酸塩 (中間体 16)

【化 6 2】



20

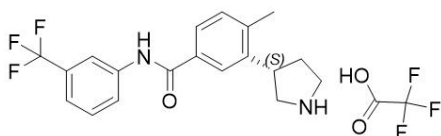
中間体 14 (250 mg、0.557 mmol) を 40 mL バイアルに入れ、次いでトリフルオロ酢酸 (500 μ l、6.49 mmol) を滴下した。

混合物を rt で 10 分間攪拌した。EtOH を添加し、溶媒を減圧下蒸発させて、さらに精製することなく所望の生成物を得た (215 mg、0.557 mmol、100 % 収率)。

【0200】

工程 5 ; (S)-4-メチル-3-(ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド 2,2,2-トリフルオロ酢酸塩 (中間体 17)

【化 6 3】



30

中間体 15 から出発して、工程 4 に記載の方法に従い、表題生成物 (250 mg、0.541 mmol、95 % 収率) を得た。

【0201】

工程 6 ; (R)-4-メチル-3-(1-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド (実施例 15)

中間体 16 (60 mg、0.156 mmol) および 3-ブロモピリジン (37.0 mg、0.234 mmol) を実施例 5、工程 6 に記載のとおり反応させて、表題化合物 (20.3 mg、0.048 mmol、30.6 % 収率) を得た。

40

^1H NMR (ACN- d_3 , 400 MHz) δ 8.88 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.8-7.9 (m, 3H), 7.73 (dd, J = 1.9, 8.0 Hz 1H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 4.6, 8.6 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J = 1.3, 3.0, 8.4 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 7.2, 9.0 Hz, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.4-3.6 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H)

LC-MS (ESI): 方法 4 t_R = 5.40 分; m/z ($M+1$) = 426.29

【0202】

工程 7 ; (S)-4-メチル-3-(1-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-N

50

-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(実施例16)

中間体17(70mg、0.151mmol)および3-ブロモピリジン(36.0mg、0.227mmol)を実施例5、工程6に記載のとおり反応させて、表題化合物(43.2mg、0.090mmol、59.9%収率)を得た。

^1H NMR (ACN- d_3 , 400 MHz) δ 8.91 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.8-7.9 (m, 3H), 7.73 (dd, $J=1.5, 7.9$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=4.7, 8.4$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=2.4, 8.1$ Hz, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.4-3.6 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.1-2.4 (m, 1H)

LC-MS (ESI): 方法3 $t_R = 3.82$ 分; m/z ($M+1$) = 426.20

10

【0203】

次の化合物を、実施例5、工程6に記載のとおり、対応する市販のまたは合成したブromo中間体を使用して、製造した。

使用した方法は、微細な改変、例えば反応温度、反応時間、後処理条件、いくつかの例で、触媒、リガンド(例えばPd(dppf)Cl₂/RuPhosの代わりにPd-171)または溶媒(DMAの代わりにジオキサン)の改変を含み得る。

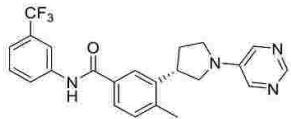
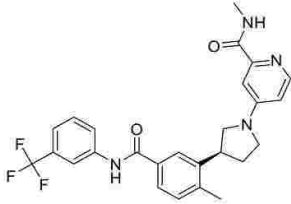
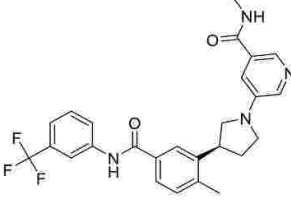
20

30

40

50

【表 2 5】

実施例番号	構造	生成物量 (収率)
	分析データ／試薬量／精製	
2 0		2 1 mg (2 0 %)
	LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 7.7$ m/z (M+1) = 427.40 ^1H NMR (MeOH- d_4 , 400 MHz) δ 8.41 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.88 - 7.90 (m, 2H), 7.73 (dd, J=2.0, 7.9 Hz, 1H), 7.51 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.3-7.4 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 2H), 3.63 (dt, J=3.5, 8.7 Hz, 1H), 3.4-3.5 (m, 2H), 2.4-2.5 (m, 4H), 2.2-2.3 (m, 1H) 5-ブロモピリミジン: 4 6 mg (1.0 当量) 中間体 1 7 : 8 5 mg (1 当量); FCC/SCX-2	
2 5		3 3 mg (2 6 %)
	LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 5.8$ m/z (M+1) = 483.30 ^1H NMR (MeOH- d_4 , 400 MHz) δ 8.12 (d, 1H, J=5.7 Hz), 8.08 (s, 1H), 7.87 (br s, 2H), 7.7-7.8 (m, 1H), 7.50 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.26 (d, 1H, J=2.2 Hz), 6.63 (dd, 1H, J=2.4, 5.7 Hz), 3.85 (td, 2H, J=7.6, 15.5 Hz), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.4-3.6 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.42-2.56 (m, 4H), 2.2-2.3 (m, 1H) 4-ブロモ-N-メチルピコリンアミド: 5 6 mg (1.0 当量) 中間体 1 7 : 1 2 0 mg (1 当量); FCC/SCX-2	
2 6		2 9 mg (2 9 %)
	LC-MS (ESI): 方法 3 $t_R = 4.1$ m/z (M+1) = 483.20 ^1H NMR (MeOH- d_4 , 400 MHz) δ 8.19 (br s, 1H), 8.00-8.12 (m, 2H), 7.88 (br s, 2H), 7.73 (br d, 1H, J=7.2 Hz), 7.50 (br t, 1H, J=7.6 Hz), 7.3-7.4 (m, 3H), 3.7-4.0 (m, 2H), 3.60-3.70 (m, 1H), 3.4-3.6 (m, 2H), 2.90 (br s, 3H), 2.40-2.62 (m, 4H), 2.28 (br d, 1H, J=8.3 Hz) 5-ブロモ-N-メチルニコチンアミド: 4 5 mg (1.0 当量) 中間体 1 7 : 9 7 mg (1 当量); FCC/SCX-2	

10

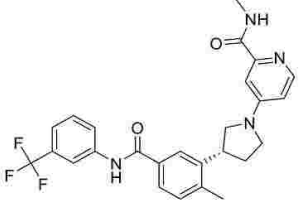
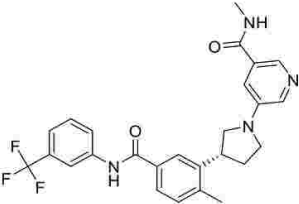
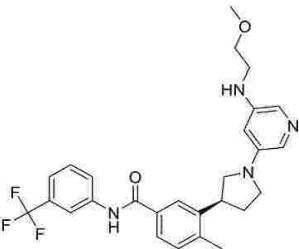
20

30

40

50

【表 2 6】

		3.5 mg (3.4%)
27	LC-MS (ESI): 方法 3 $t_R = 3.6$ m/z (M+1) = 483.30 ^1H NMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 8.15 (d, 1H, J=5.9 Hz), 8.10 (s, 1H), 7.9–7.9 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H, J=1.8, 7.9 Hz), 7.52 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.3–7.4 (m, 2H), 7.28 (d, 1H, J=2.4 Hz), 6.65 (dd, 1H, J=2.5, 5.8 Hz), 3.8–3.9 (m, 2H), 3.6–3.7 (m, 1H), 3.4–3.6 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.5–2.5 (m, 1H), 2.2–2.3 (m, 1H) 4-ブロモ-N-メチルピコリンアミド: 4.7 mg (1.0 当量) 中間体 16:100 mg (1 当量); FCC/SCX-2	
28	 LC-MS (ESI): 方法 3 $t_R = 4.1$ m/z (M+1) = 483.20 ^1H NMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 8.19 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.08 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, J=2.8 Hz), 7.8–7.9 (m, 2H), 7.73 (dd, 1H, J=1.8, 7.9 Hz), 7.50 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.3–7.4 (m, 3H), 3.8–3.9 (m, 2H), 3.63 (dt, 1H, J=3.7, 8.8 Hz), 3.5–3.6 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.45–2.58 (m, 4H), 2.2–2.3 (m, 1H) 5-ブロモ-N-メチルニコチンアミド: 5.1 mg (1.0 当量) 中間体 16:110 mg (1 当量); FCC/SCX-2	3.2 mg (2.8%)
29	 LC-MS (ESI): 方法 3 $t_R = 4.1$ m/z (M+1) = 499.30 ^1H NMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 8.09 (s, 1H), 7.8–7.9 (m, 2H), 7.72 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.51 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.39 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.34 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.30 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.26 (d, 1H, J=2.0 Hz), 6.27 (s, 1H), 3.8–3.9 (m, 1H), 3.71 (t, 1H, J=8.4 Hz), 3.3–3.6 (m, 5H), 3.35 (s, 3H), 3.2–3.3 (m, 2H), 2.32–2.53 (m, 4H), 2.2–2.3 (m, 1H)	1.9 mg (2.1%)

10

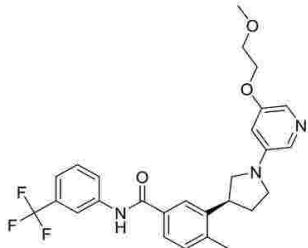
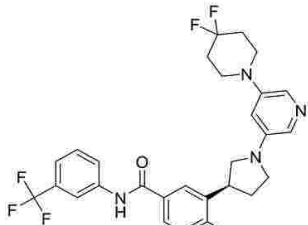
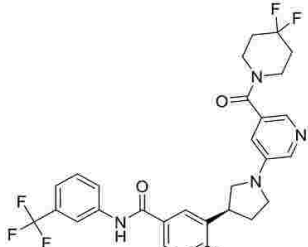
20

30

40

50

【表 2 7】

	5-ブロモ-N-(2-メトキシエチル)ピリジン-3-アミン：43 mg(1.0当量) 中間体17：85mg(1当量)；FCC/SCX-2	
30		19 mg (21%)
	LC-MS (ESI)：方法3 $t_R = 4.2$ m/z (M+1) = 500.30 ^1H NMR (MeOH- d_4 , 400 MHz) δ 8.09 (s, 1H), 7.87 (br s, 2H), 7.72 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.3-7.4 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.1-4.2 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 3H), 3.4-3.6 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H) 5-ブロモ-N-(2-メトキシエチル)ピリジン-3-アミン：43 mg(1.0当量) 中間体17：85mg(1当量)；FCC/SCX-2	
31		13 mg (13%)
	LC-MS (ESI)：方法3 $t_R = 4.7$ m/z (M+1) = 545.30 ^1H NMR (MeOH- d_4 , 400 MHz) δ 8.08 (s, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.71 (dd, 1H, J=1.5, 7.9 Hz), 7.59 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.33 (d, 1H, J=7.9 Hz), 6.56 (s, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.73 (t, 1H, J=8.3 Hz), 3.3-3.6 (m, 7H), 2.48 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 4H) 中間体24：51mg(1.0当量) 中間体17：85mg(1当量)； FCC/SCX-2	
32		20 mg (19%)

10

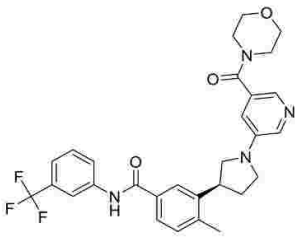
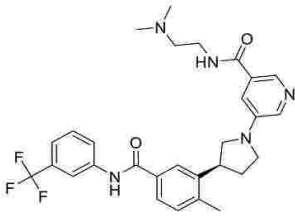
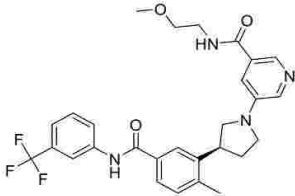
20

30

40

50

【表 2 8】

	LC-MS (ESI): 方法 3 $t_R = 5.0$ m/z (M+1) = 573.30 ^1H NMR (MEOH- d_4 , 400 MHz) δ 8.08 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.8-7.9 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H, J=1.8, 7.9 Hz), 7.51 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.05 (br s, 1H), 3.7-3.9 (m, 4H), 3.4-3.6 (m, 5H), 2.42-2.53 (m, 4H), 2.46 (br d, 1H, J=4.4 Hz), 2.2-2.4 (m, 1H), 1.9-2.1 (m, 4H) 中間体 2 2 : 56 mg (1.0 当量) 中間体 1 7 : 85 mg (1 当量); FCC/SCX-2	
		20 mg (20%)
33	LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 6.6$ m/z (M+1) = 539.30 ^1H NMR (MEOH- d_4 , 400 MHz) δ 8.42 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, J=2.6 Hz), 7.8-7.9 (m, 3H), 7.73 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.51 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 3.37-3.98 (m, 13H), 3.4-3.7 (m, 7H), 2.39-2.54 (m, 4H), 2.46 (br d, 1H, J=4.6 Hz), 2.25 (br dd, 1H, J=8.4, 12.2 Hz) (5-ブプロピリジン-3-イル)(モルホリノ)メタノン: 62 mg (1.0 当量) 中間体 1 7 : 85 mg (1 当量); FCC/SCX-2	
		15 mg (12%)
34	LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 5.6$ m/z (M+1) = 540.40 ^1H NMR (MEOH- d_4 , 400 MHz) δ 8.23 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, J=2.6 Hz), 7.88 (br s, 2H), 7.7-7.8 (m, 1H), 7.50 (br t, 1H, J=8.0 Hz), 7.3-7.4 (m, 3H), 3.8-3.9 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.5-3.6 (m, 4H), 2.59 (t, 2H, J=6.7 Hz), 2.50 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 2.2-2.3 (m, 2H) 中間体 3 : 94 mg (1.5 当量) 中間体 1 7 : 80 mg (1 当量); FCC/SCX-2	
		14 mg (12%)
35		

10

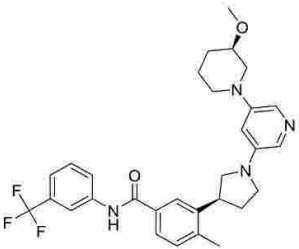
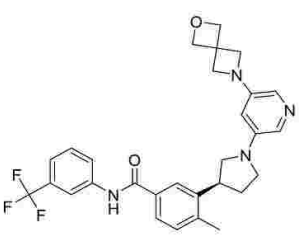
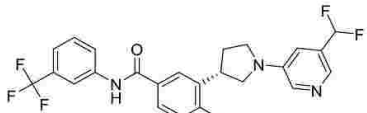
20

30

40

50

【表 2 9】

	LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 7.1$ m/z (M+1) = 527.30 ^1H NMR (MEOH- d_4 , 400 MHz) δ 8.21 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.73 (dd, 1H, J=1.5, 7.9 Hz), 7.51 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.3-7.4 (m, 3H), 3.8-3.9 (m, 2H), 3.44-3.71 (m, 7H), 3.35 (s, 3H), 2.42-2.56 (m, 4H), 2.2-2.4 (m, 1H) 中間体 4 : 59 mg (1 当量) 中間体 17 : 80 mg (1 当量); FCC/SCX-2	
		20 mg (20 %)
36	LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 7.0$ m/z (M+1) = 539.40 ^1H NMR (MEOH- d_4 , 400 MHz) δ 8.09 (s, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.71 (dd, 1H, J=1.4, 8.0 Hz), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 3.7-3.9 (m, 2H), 3.56 (br dd, 2H, J=4.2, 9.9 Hz), 3.3-3.5 (m, 7H), 2.8-3.0 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.21 (qd, 1H, J=8.4, 12.1 Hz), 1.9-2.0 (m, 1H), 1.8-1.9 (m, 1H), 1.4-1.7 (m, 2H) (S)-3-ブプロモ-5-(3-メトキシピペリジン-1-イル)ピリジン 中間体 25 : 50 mg (1.0 当量) 中間体 17 : 85 mg (1 当量); FCC/SCX-2	
		9 mg (9 %)
37	LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 6.2$ m/z (M+1) = 523.30 ^1H NMR (MEOH- d_4 , 400 MHz) δ 8.08 (s, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 1H), 7.51 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.12 (d, 1H, J=2.0 Hz), 6.05 (s, 1H), 4.81 (s, 4H), 4.03 (s, 4H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.54 (br d, 1H, J=3.9 Hz), 3.4-3.5 (m, 2H), 2.34-2.58 (m, 4H), 2.22 (br d, 1H, J=8.6 Hz) 6-(5-ブプロモピリジン-3-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン中間体 26 : 47 mg (1.0 当量) 中間体 17 : 85 mg (1 当量); FCC/SCX-2	
38		47 mg (43 %)

10

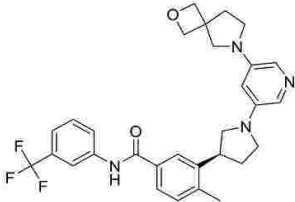
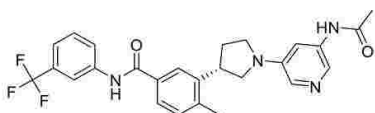
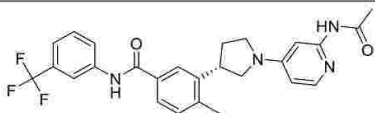
20

30

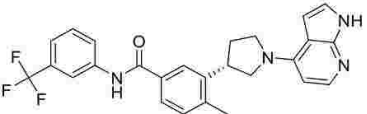
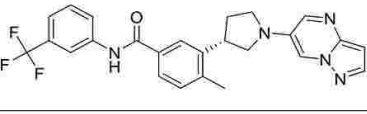
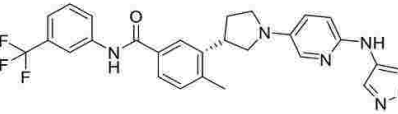
40

50

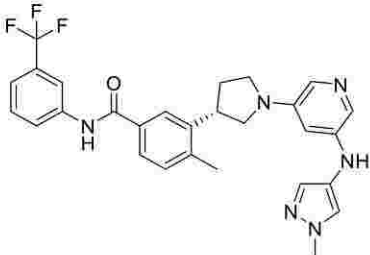
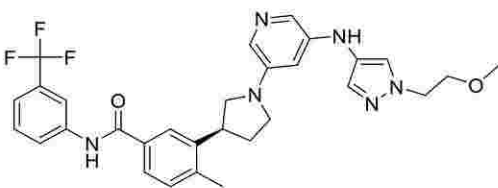
【表 3 0】

	LC-MS (ESI): 方法 3 $t_R = 5.4$ m/z (M+1) = 476.30 ^1H NMR (ACN-d_3, 400 MHz) δ 8.89 (br s, 1H), 8.14 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.8-7.9 (m, 1H), 7.73 (dd, 1H, J=1.8, 7.9 Hz), 7.54 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.43 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.37 (d, 1H, J=8.1 Hz), 6.79 (t, 1H, J=60.0 Hz), 3.8-3.9 (m, 2H), 3.60 (dd, 1H, J=3.5, 8.6 Hz), 3.4-3.5 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.26 (dd, 1H, J=8.7, 12.2 Hz) 3-ブromo-5-(ジフルオロメチル)ピリジン: 72mg(1.5当量) 中間体 17: 80mg(1当量); FCC/SCX-2	
39	 9 mg (9 %) LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 6.8$ m/z (M+1) = 537.40 ^1H NMR (MeOH-d_4, 400 MHz) δ 8.09 (s, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.72 (dd, 1H, J=1.8, 7.9 Hz), 7.50 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.21-7.43 (m, 4H), 6.18 (s, 1H), 4.5-4.8 (m, 4H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.4-3.6 (m, 5H), 3.3-3.3 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.37-2.44 (m, 2H), 2.2-2.4 (m, 2H) 6-(5-ブromoピリジン-3-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン中間体 27: 50mg(1.0当量) 中間体 17: 85 mg(1当量); FCC/SCX-2	10
40	 21 mg (22 %) LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 5.9$ m/z (M+1) = 483.30 ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.38 (s, 1H), 10.05 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (br d, 1H, J=8.3 Hz), 7.8-7.9 (m, 1H), 7.7-7.8 (m, 2H), 7.55 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.3-7.4 (m, 3H), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.1-2.3 (m, 1H), 2.02 (s, 3H) N-(5-ブromoピリジン-3-イル)アセトアミド中間体 28: 65 mg(1.5当量) 中間体 17: 70mg(1当量); FCC/SCX-2	20
41	 15 mg (15 %) LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 5.8$ m/z (M+1) = 483.40 ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10.38 (s, 1H), 10.07 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (br d, 1H, J=8.1 Hz), 7.83 (d, 1H, J=5.7 Hz), 7.76 (dd, 1H, J=1.5, 7.9 Hz), 7.55 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.41 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.3-7.4 (m, 2H), 6.3-6.3 (m, 1H), 3.7-3.8 (m,	30

【表 3 1】

	2H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.18 (br dd, 1H, J=9.0, 11.8 Hz), 2.01 (s, 3H) N-(4-ブプロモピリジン-2-イル)アセトアミド: 6.5 mg (1.5 当量) 中間体 17: 7.0 mg (1 当量); FCC/SCX-2	
4 2	 3.7 mg (2.8 %) LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 6.3$ m/z (M+1) = 465.30 ^1H NMR (ACN-d_3, 400 MHz) δ 9.47 および 9.65 (br s, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.9-8.0 (m, 2H), 7.89 (d, 1H, J=5.7 Hz), 7.78 (dd, 1H, J=2.0, 7.9 Hz), 7.53 (t, 1H, J=7.9 Hz), 7.3-7.5 (m, 2H), 7.04 (d, 1H, J=3.7 Hz), 6.67 (d, 1H, J=3.5 Hz), 6.09 (d, 1H, J=5.7 Hz), 4.0-4.1 (m, 1H), 3.7-3.9 (m, 3H), 3.4-3.6 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.3-2.4 (m, 2H) 4-ブプロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン: 8.5 mg (1.5 当量) 中間体 17: 1.00 mg (1 当量); FCC/SCX-2	10
4 3	 3.4 mg (2.6 %) LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 6.5$ m/z (M+1) = 466.30 ^1H NMR (ACN-d_3, 400 MHz) δ 8.94 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, J=5.3 Hz), 7.90 - 7.94 (m, 3H), 7.75 (dd, 1H, J=2.0, 7.9 Hz), 7.55 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.3-7.5 (m, 2H), 6.33 (d, 1H, J=2.2 Hz), 5.91 (d, 1H, J=5.3 Hz), 4.47 (br dd, 1H, J=8.0, 10.4 Hz), 4.2-4.3 (m, 1H), 4.0-4.1 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.43 (dtd, 1H, J=3.4, 6.5, 12.4 Hz), 2.27 (ddd, 2H, J=9.5, 12.1, 17.8 Hz) 6-ブプロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン: 8.5 mg (1.5 当量) 中間体 17: 1.00 mg (1 当量); FCC/SCX-2	20
4 4	 1.1 mg (2.0 %) LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 6.4$ m/z (M+1) = 521.20 ^1H NMR (アセトン, 400 MHz) δ 9.72 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.0-8.0 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H, J=1.8, 7.9 Hz), 7.62 (d, 1H, J=2.9 Hz), 7.54 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.2-7.4 (m, 4H), 7.0-7.0 (m, 1H), 6.64 (d, 1H, J=8.8 Hz), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.51 (dt, 1H, J=3.5, 8.6 Hz), 3.3-3.4 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.43 (br dd, 1H, J=3.5, 12.1 Hz), 2.1-2.3 (m, 1H) 1-メチルピラゾール-4-アミン: 1.6 mg (1.5 当量); 実施例 6 1: 5.4 mg (1 当量); FCC	30

【表 3 2】

		16 mg (39%)
45	LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 6.1$ m/z (M+1) = 521.30 ^1H NMR (アセトン, 400 MHz) δ 9.76 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.0–8.1 (m, 2H), 7.82 (dd, 1H, $J=2.0$, 7.9 Hz), 7.5–7.6 (m, 3H), 7.4–7.5 (m, 2H), 7.37 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.32 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.38 (t, 1H, $J=2.3$ Hz), 3.8–3.9 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.7–3.8 (m, 1H), 3.55 (dt, 1H, $J=3.3$, 8.8 Hz), 3.3–3.5 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.4–2.5 (m, 1H), 2.2–2.3 (m, 1H) 1-メチルピラゾール-4-アミン: 12 mg (1.5 当量) 実施例 6 2: 40 mg (1 当量); FCC	
		7 mg (16%)
46	LC-MS (ESI): 方法 4 $t_R = 6.2$ m/z (M+1) = 565.30 ^1H NMR (アセトン, 400 MHz) δ 9.76 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.0–8.1 (m, 2H), 7.82 (dd, 1H, $J=1.8$, 7.9 Hz), 7.60 (s, 1H), 7.5–7.6 (m, 2H), 7.4–7.5 (m, 2H), 7.3–7.4 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.38 (t, 1H, $J=2.3$ Hz), 4.22 (t, 2H, $J=5.4$ Hz), 3.8–3.9 (m, 1H), 3.6–3.8 (m, 3H), 3.5–3.6 (m, 1H), 3.4–3.5 (m, 1H), 3.2–3.3 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.4–2.5 (m, 1H), 2.2–2.3 (m, 1H) 1-(2-メトキシエチル)ピラゾール-4-アミン: 17 mg (1.5 当量) (S)-3-(1-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド: 40 mg (1 当量); FCC	

【0204】

次の中間体および／または実施例化合物を、実施例 5、工程 6 に記載のとおり、製造した。

10

20

30

40

50

【表 3 3】

化合物番号	構造	生成物量 (収率)
	分析データ／試薬量／精製	
中間体 1 8 / 実施例 6 3		3 3 mg (2 8 %)
	(R)-3-(1-(5-シアノピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド LC-MS (ESI): 方法 1 t_R = 1.29 分; m/z (M+1) = 451.27 ^1H NMR (アセトン, 400 MHz) δ 9.75 (br s, 1H), 8.24 (br s, 2 H), 8.12 (br s, 1 H), 7.97 - 8.05 (m, 2 H), 7.81 (br d, J=7.89 Hz, 1 H), 7.55 (br t, J=7.89 Hz, 1 H), 7.39-7.20 (m, 3 H), 3.23-4.2 (m, 5H), 2.53 (s, 3H), 2.3-2.4 (m, 1H), 0.76-1.54 (m, 1H) 5-ブロモニコチノニトリル: 7 1 mg (1.5 当量) 中間体 1 6 : 1 0 0 mg (1 当量); F C C / S C X - 2	
中間体 1 9 / 実施例 6 4		9 0 mg (9 2 %)
	(S)-3-(1-(5-シアノピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド LC-MS (ESI): 方法 1 t_R = 1.29 分; m/z (M+1) = 451.27 ^1H NMR (アセトン, 400 MHz) δ 9.75 (br s, 1H), 8.24 (br s, 2 H), 8.12 (br s, 1 H), 7.97 - 8.05 (m, 2 H), 7.81 (br d, J=7.89 Hz, 1 H), 7.55 (br t, J=7.89 Hz, 1 H), 7.39-7.20 (m, 3 H), 3.23-4.2 (m, 5H), 2.53 (s, 3H), 2.3-2.4 (m, 1H), 0.76-1.54 (m, 1H) 5-ブロモニコチノニトリル: 5 9 mg (1.5 当量) 中間体 1 7 : 1 0 0 mg (1 当量); F C C / S C X - 2	
中間体 3 9		5 3 mg (4 9 %)
	LC-MS (ESI): 方法 1 t_R = 1.33 分; m/z (M+1) = 665.48 中間体 3 1 : 6 5 mg (1.5 当量) : 中間体 1 7 : 5 7 mg (1 当量); F C C / S C X - 2	

10

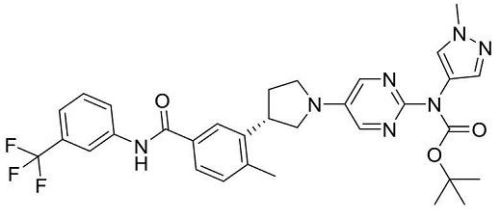
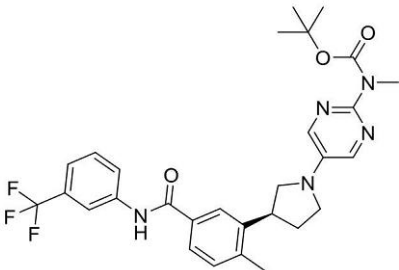
20

30

40

50

【表 3 4】

中間体 4 0		6 0 mg (3 4 %)
	LC-MS (ESI): 方法 1 $t_R = 1.26$ 分; m/z (M+1) = 622.16 中間体 3 0 : 6 5 mg (1.5 当量) : 中間体 1 7 : 1 0 0 mg (1 当量) ; F C C	
中間体 4 1		6 0 mg (3 8 %)
	LC-MS (ESI): 方法 1 $t_R = 1.26$ 分; m/z (M+1) = 566.09 中間体 3 2 : 0.1 2 4 g (1.5 当量) 中間体 1 7 : 1 0 0 mg (1 当量) ; F C C / S C X - 2	

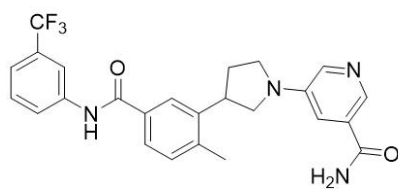
10

20

【0 2 0 5】

実施例 1 7 : 5 - (3 - (2 - メチル - 5 - ((3 - (トリフルオロメチル) フェニル) カルバモイル) フェニル) ピロリジン - 1 - イル) ニコチンアミドの製造

【化 6 4】



実施例 1 7

30

工程 1 ; 5 - (3 - (2 - メチル - 5 - ((3 - (トリフルオロメチル) フェニル) カルバモイル) フェニル) ピロリジン - 1 - イル) ニコチンアミド

丸底フラスコに実施例 4 の化合物 (3 0 mg、0.0 6 7 mmol) および K_2CO_3 (3 3 . 5 mg、0.2 4 3 mmol) を入れ、次いでアルゴンでフラッシュした。DMSO (0.5 0 ml) を添加し、続いて 3 0 wt% H_2O_2 水溶液 (8.9 9 μ l、0.0 8 8 mmol) を滴下した。反応混合物を rt で 2 時間攪拌した。水 (1 0 mL) および AcOEt (1 5 mL) を添加し、反応物を 1 5 分間攪拌し、層を分離し、水層を再び AcOEt ($2 \times 1 0$ mL) で抽出した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗製物質をシリカゲル上の FCC (DCM / MeOH 1 0 0 : 7 $\rightarrow$ 1 0 : 1) で精製して、表題生成物を得て、それを FCC (NH カラム 2 8 g、DCM / MeOH 9 5 : 5) で再び精製して、表題化合物 (9 mg、0.0 1 9 mmol、2 8 . 8 % 収率) を得た。

40

^1H NMR (アセトン, 400 MHz) δ 9.83 (br s, 1H), 8.41 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.0-8.2 (m, 3H), 7.83 (dd, $J=1.8, 7.9$ Hz, 1H), 7.52 - 7.60 (m, 2H), 7.3-7.5 (m, 3H), 6.72 (br s, 1H), 3.8-3.9 (m, 2H), 3.66 (dt, $J=3.1, 8.8$ Hz, 1H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.43 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.48 (ddd, $J=3.1, 6.1, 12.5$ Hz, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H)

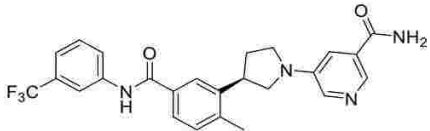
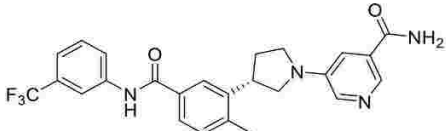
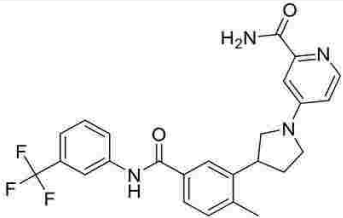
50

LC-MS ESI): 方法4 $t_R = 6.08$ 分; $m/z (M+1) = 469.2$

【0206】

次の化合物を、実施例17、工程1に記載のとおり、対応する中間体を使用して、単一エナンチオマーまたはラセミ混合物として得た；このような方法は、微細な改変、例えば反応温度、試薬／溶媒量、反応時間、後処理およびクロマトグラフィー精製条件(例えばS C Xのみ)を含み得る。

【表35】

実施例番号	構造	生成物量 (収率)
	分析データ／試薬量／精製	
18		27 mg (77%)
	LC-MS (ESI): 方法3 $t_R = 3.88$ 分; $m/z (M+1) = 469.10$ ^1H NMR (ACN- d_3 , 400 MHz) δ 8.93 (br s, 1H), 8.2-8.3 (m, 1H), 8.1-8.2 (m, 2H), 7.91 (br d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.8-7.9 (m, 1H), 7.73 (dd, $J=1.5, 7.9$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.43 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.81 (br s, 1H), 6.02 (br s, 1H), 3.8-3.9 (m, 2H), 3.4-3.7 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.1-2.1 (m, 1H) 中間体18 : 33 mg ; S C X	
19		21 mg (36%)
	LC-MS (ESI): 方法3 $t_R = 3.88$ 分; $m/z (M+1) = 469.10$ ^1H NMR (ACN- d_3 , 400 MHz) δ 8.93 (br s, 1H), 8.2-8.3 (m, 1H), 8.1-8.2 (m, 2H), 7.91 (br d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.8-7.9 (m, 1H), 7.73 (dd, $J=1.5, 7.9$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.43 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.81 (br s, 1H), 6.02 (br s, 1H), 3.8-3.9 (m, 2H), 3.4-3.7 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.1-2.1 (m, 1H) 中間体19 : 57 mg ; 水から沈殿	
53		10 mg (12%)
	LC-MS (ESI): 方法4 $t_R = 5.50$ 分; $m/z (M+1) = 469.20$ ^1H NMR (MeOH- d_4 , 400 MHz) δ 8.30 (br s, 1H), 8.09-8.13 (m, 2H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.74 (br d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.51 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.3-7.4 (m, 3H), 6.74 (br s, 1H), 3.90 (br s, 2H), 3.72 (br s, 1H), 3.5-3.7 (m, 2H), 2.42-2.55 (m, 4H), 2.2-2.4 (m, 1H) 実施例24 : 80 mg ; F C C	

【0207】

実施例47 : (S)-3-(1-(6-((1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(ト

10

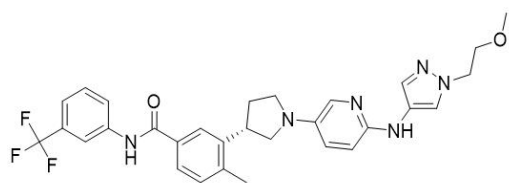
20

30

40

50

リフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの製造
【化 6 5】



実施例 4 7

中間体 3 9 (5 3 mg、0.0 8 0 mmol)をトリフルオロ酢酸(1 ml、1 2.9 8 mmol)に溶解し、混合物を 1 時間、rt で攪拌した。2 M NaOH (7.5 mL)および DCM を添加した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させた。蒸発後、表題化合物(3 3 mg、0.0 6 mol、7 3 %収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.38 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (br d, 1H, J=8.1 Hz), 7.90 (d, 1H, J=1.5 Hz), 7.84 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H, J=1.8, 7.9 Hz), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.40 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.3-7.4 (m, 2H), 6.99 (dd, 1H, J=2.8, 9.0 Hz), 6.59 (d, 1H, J=8.8 Hz), 4.14 (t, 1H, J=5.4 Hz), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.6-3.6 (m, 3H), 3.38-3.48 (m, 1H), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 1H), 3.19 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 2.3-2.4 (m, 1 H), 2.0-2.2 (m, 1 H)

LC-MS (ESI): 方法 4 t_R = 6.59 分; m/z (M+1) = 565.3

【0 2 0 8】

次の化合物を、実施例 4 7 の方法に従い、対応する保護中間体から出発して、製造した。

【表 3 6】

実施例番号	構造	生成物量 (収率)
	分析データ/試薬量	
4 8		2 1 mg (4 2 %)
	LC-MS (ESI): 方法 4 t _R = 7.7 m/z (M+1) = 522.30 ¹ H NMR (アセトン, 400 MHz) δ 9.74 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.0-8.1 (m, 2H), 7.98 (s, 2H), 7.89 (s, 2H), 7.82 (dd, 1H, J=1.8, 7.9 Hz), 7.56 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.46 (s, 1H), 7.42 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.37 (d, 1H, J=7.9 Hz), 3.88 (dd, 1H, J=7.6, 9.1 Hz), 3.81 (s, 3H), 3.72 (t, 1H, J=8.3 Hz), 3.57 (dt, 1H, J=3.5, 8.6 Hz), 3.3-3.5 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.48 (ddd, 1H, J=3.6, 7.1, 8.6 Hz), 2.2-2.3 (m, 1H) 中間体 4 0 : 6 0 mg (1.0 当量) TFA : 0.0 0 3 7 mL (5 当量)	

【0 2 0 9】

実施例 4 9 : (S)-4-メチル-3-(1-(2-(メチルアミノ)ピリジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの製造

10

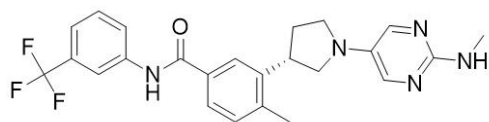
20

30

40

50

【化 6 6】



実施例 4 9

中間体 4 1 (6 0 m g、0 . 1 0 8 m m o l) を 1 m L の H C l 4 M のジオキサン溶液に溶解し、r t で撹拌した。

粗製物を乾固するまで蒸発させ、1 m L の M e O H (+ 2 0 % D M S O) に溶解し、分取 H P L C で精製した。関連フラクションを集め、S C X カラムに載せ、M e O H で洗浄し、生成物をメタノール性アンモニアで溶出した。溶液を乾燥させて、所望の生成物 (1 3 . 2 m g、0 . 0 2 9 m m o l、1 0 . 1 % 収率) を得た。

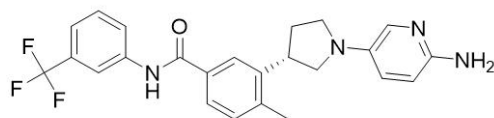
^1H NMR (ACN- d_3 , 400 MHz) δ 8.88 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.9-7.9 (m, 3H), 7.84 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 7.71 (dd, 1H, $J=2.0, 7.9$ Hz), 7.55 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.43 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.35 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 5.00 (br d, 1H, $J=4.2$ Hz), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.3-3.5 (m, 3H), 2.84 (d, 3H, $J=5.0$ Hz), 2.48 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H)

LC-MS ESI): 方法 4 t_R = 7.36 分; m/z ($M+1$) = 456.3

【0 2 1 0】

実施例 5 0 : (S)-3-(1-(6-アミノピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの製造

【化 6 7】



実施例 5 0

中間体 3 8 (8 9 m g、0 . 1 8 9 m m o l)、塩化アンモニウム (3 6 4 m g、6 . 8 1 m m o l) および鉄 (1 2 7 m g、2 . 2 7 0 m m o l) を 2-プロパノール (2 m L) および水 (1 . 0 m L) に溶解した。反応混合物を 1 時間、8 0 °C で撹拌した。次いで、E t O A c で希釈し、N a H C O ₃ 飽和溶液で洗浄した。有機相を減圧下蒸発させた。逆相 F C C での精製により、所望の生成物 (2 4 m g、0 . 0 5 4 m m o l、2 9 %) を得た。

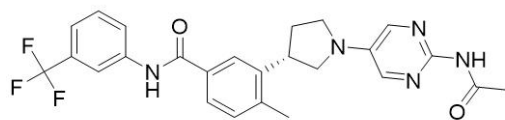
^1H NMR (アセトン, 400 MHz) δ 9.72 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.0-8.0 (m, 2H), 7.79 (br d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.55 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.47 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 7.40 (br d, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.34 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 6.91 (dd, 1H, $J=2.7, 8.9$ Hz), 6.50 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 4.59 (br s, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 3.61 (t, 1H, $J=8.2$ Hz), 3.47 (dt, 1H, $J=3.4, 8.5$ Hz), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.27 (t, 1H, $J=8.3$ Hz), 2.49 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H)

LC-MS ESI): 方法 4 t_R = 6.0 分; m/z ($M+1$) = 441.3

【0 2 1 1】

実施例 5 1 : (S)-3-(1-(2-アセトアミドピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの製造

【化 6 8】



実施例 5 1

実施例 5 0 の化合物 (4 0 m g、0 . 0 9 1 m m o l) を D C M (3 m l) に溶解し、次いで D I P E A (0 . 0 4 7 m l、0 . 2 7 2 m m o l) およびアセチルクロライド (7 . 1 1 m g、0 . 0 9

1 mmol)を添加した。混合物をrtで一晩撹拌した。

溶液を飽和NH₄Cl溶液、飽和NaHCO₃溶液および塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下蒸発させた。粗製生成物を逆相FCCで精製し、次いで関連フラクションをpH8~9まで塩基性化し、生成物をDCMで抽出して、表題化合物(11.1 mg、0.023 mmol、25.3%収率)を得た。

¹H NMR (ACN-d₃, 400 MHz) δ 8.90 (br s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.91 (br d, 1H, J=8.1 Hz), 7.84 (s, 1H), 7.73 (br d, 1H, J=7.7 Hz), 7.55 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.3-7.5 (m, 2H), 3.3-3.9 (m, 5H), 2.49 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.14 (s, 3H)

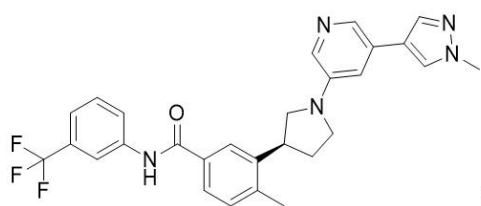
LC-MS ESI): 方法4 t_R = 6.6分; m/z (M+1) = 484.3

10

【0212】

実施例52: (S)-4-メチル-3-(1-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの製造

【化69】



実施例52

20

バイアルにK₃PO₄(211 mg、0.993 mmol)、実施例62の化合物(167 mg、0.331 mmol)、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(152 mg、0.73 mmol)、Pd-170(11.15 mg、0.017 mmol)、THF(2 ml)および水(2.0 ml)を入れた。溶液にArを逆充填し、次いで溶液を1時間、50℃で撹拌した。溶液を濾過し、EtOAcで希釈し、NaHCO₃飽和溶液で洗浄した。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.38 (s, 1H), 8.1-8.2 (m, 2H), 8.07 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.00 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.93 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, J=2.9 Hz), 7.77 (dd, 1H, J=1.8, 7.9 Hz), 7.55 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.40 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.35 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.07 (t, 1H, J=2.2 Hz), 3.82 (s, 3H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H)

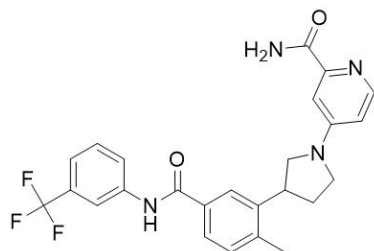
30

LC-MS ESI): 方法4 t_R = 6.4分; m/z (M+1) = 506.4

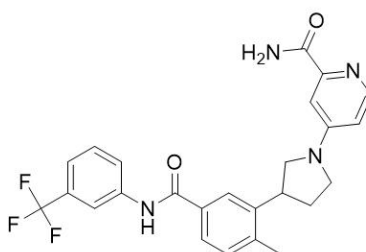
【0213】

実施例54および実施例55: 4-(3-(2-メチル-5-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ピコリンアミドの製造 - 最初に溶出および2番目に溶出する異性体

【化70】



実施例54(最初に溶出)



実施例55(2番目に溶出)

40

50

実施例 53 のラセミ混合物 (10 mg) の異性体を、キラル F C により分離した。次いで、単一エナンチオマーの合わせたフラクションを、ロータリーエバポレーターを使用して、次いで、真空オープンでほぼ乾固するまで蒸発させ、2 個の単一エナンチオマーを得た。

【0214】

実施例 54

最初に溶出する異性体 (1.0 mg、2.10 μ mol、10%)。

LC-MS (ESI): 方法 8 t_R = 4.95 分; m/z ($M+1$) = 469.4

キラル分析 (SFC 方法 10): t_R 2.36 分, ee 100%

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.41 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J=1.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.38 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J=2.5, 5.8$ Hz, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.65 - 3.60 (m, 1H), 3.53 - 3.42 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.26 - 2.19 (m, 1H)

10

【0215】

実施例 55

2 番目に溶出する異性体 (1.0 mg、2.10 μ mol、10%)。

LC-MS (ESI): 方法 9 t_R = 3.80 分; m/z ($M+1$) = 469.5

キラル分析 (SFC 方法 10): t_R 3.61 分, ee 99.78%

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.41 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J=1.6, 7.7$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.38 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J=2.4, 5.7$ Hz, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.68 - 3.40 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.26 - 2.19 (m, 1H)

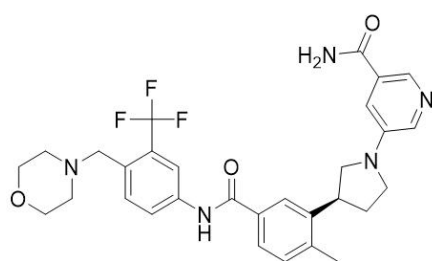
20

【0216】

実施例 56: (S)-5-(3-(2-メチル-5-((4-(モルホリノメチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ニコチンアミドの製造

30

【化 71】

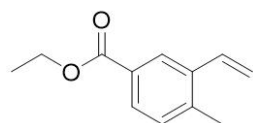


実施例 56

工程 1; 4-メチル-3-ビニル安息香酸エチル(中間体 42)

40

【化 72】



中間体 42 を、中間体 10 の方法により、3-ブロモ-4-メチル安息香酸エチル (100 g、411 mmol) から出発して製造した。＜シリカゲル上の F C C で精製後、表題化合物 (61.5 g、323 mmol、79% 収率) を得た。

＜LC-MS (ESI): (方法 2) t_R = 2.23 分; m/z ($M+1$) = 190.9

^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.15 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H, $J=1.5, 7$

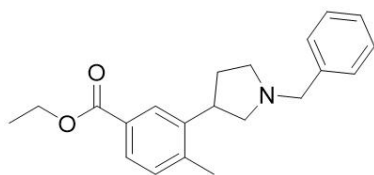
50

.9 Hz), 7.22 (d, 1H, J=7.9 Hz), 6.94 (dd, 1H, J=11.0, 17.5 Hz), 5.7-5.8 (m, 1H), 5.38 (dd, 1H, J=0.9, 11.0 Hz), 4.39 (q, 2H, J=7.0 Hz), 2.40 (s, 3H), 1.41 (t, 3H, J=7.1 Hz)

【0217】

工程2；3-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-4-メチル安息香酸エチル(中間体43)

【化73】



10

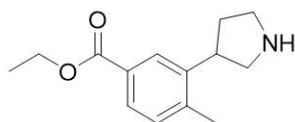
中間体43を、中間体11の方法により、中間体42(78.4 g、412 mmol)およびN-ベンジル-1-メトキシ-N-((トリメチルシリル)メチル)メタンアミン(73.4 g、309 mmol)から出発して、製造した。溶媒を減圧下除去し、粗製物をさらに精製することなく次工程で使用した。

LC-MS (ESI): (方法2) t_R = 1.07分; m/z (M+1) = 324.0

【0218】

工程3；エチル 4-メチル-3-(ピロリジン-3-イル)ベンゾエート(中間体44)

【化74】



20

1 Lリアクターを窒素でパージし、パラジウム/C 10(50%湿)(21.88 g、10.28 mmol)を入れた。系をさらに1回窒素でパージし、減圧下に置いた。次いで、中間体43(133 g、411 mmol)のEtOH(500 ml)溶液を添加した。次いで、溶液を水素雰囲気(4バール)下に置き、60℃に温め、8時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、濃縮し、次いで粗製物をEt₂Oに溶解し、1N HClで定量的収率で抽出した。

30

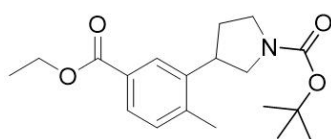
LC-MS (ESI): (方法2) t_R = 0.69分; m/z (M+1) = 233.9

¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 7.91 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H, J=1.5, 7.9 Hz), 7.22 (d, 1H, J=7.6 Hz), 4.37 (q, 2H, J=7.0 Hz), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.4-3.4 (m, 1H), 3.31 (ddd, 2H, J=4.6, 8.6, 11.0 Hz), 3.17 (td, 1H, J=7.6, 11.0 Hz), 2.93 (dd, 1H, J=8.1, 10.7 Hz), 2.42 (s, 3H), 2.2-2.3 (m, 1H), 1.9-2.0 (m, 1H), 1.40 (t, 3H, J=7.1 Hz)

【0219】

工程4；tert-ブチル 3-(5-(エトキシカルボニル)-2-メチルフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(中間体45)

【化75】



40

中間体45を、中間体13の方法に従い、中間体44(20.35 g、87 mmol)から出発して、製造した。シリカゲルFCCで精製後、表題化合物(24.5 g、73.5 mmol、84%収率)を得た。

LC-MS (ESI): (方法1) t_R = 1.35分; m/z (M+1-tBu): 277.9

50

【0220】

工程5；*tert*-ブチル(R)-3-(5-(エトキシカルボニル)-2-メチルフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(中間体46a)および*tert*-ブチル(S)-3-(5-(エトキシカルボニル)-2-メチルフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(中間体46b)

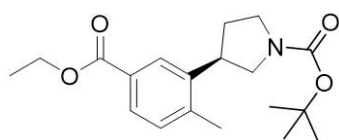
ラセミ混合物としての中間体45(20.1g、0.060mol)を、MeOHに90mg/mLまで溶解し、次いで方法11に従うSFCで精製した。次いで、合わせた最初に溶出する(中間体46a)および2番目に溶出する(中間体46b)各々のフラクションを、ロータリーエバポレーターを使用して、ほぼ乾固するまで蒸発させた。次いで、得られた固体をDCMで最終容器に移し、それを35℃の圧縮空気流下に静置し、その後35℃および5mbarの真空オーブンに重量が一定になるまで維持した。

10

【0221】

最初に溶出したエナンチオマー(中間体46a)

【化76】



量：9.6g

20

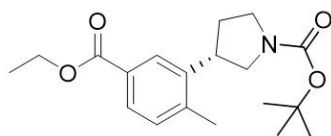
キラル分析(SFC方法12)： t_R 1.238分，ee 100%

LC-MS(ESI)：方法7 t_R = 1.723分； m/z ($M+1-tBu$) = 278.2

【0222】

2番目に溶出したエナンチオマー(中間体46b)

【化77】



量：9.2g

30

キラル分析(SFC方法12)： t_R 1.562分，ee 100%

LC-MS(ESI)：方法7 t_R = 1.722分； m/z ($M+1-tBu$) = 278.2

【0223】

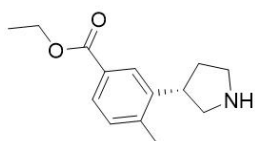
中間体14および15を、それぞれ、中間体46aおよび46bから出発して、非ラセミ化条件下、合成した。中間体14および15の絶対配置をIRおよびVCDスペクトロスコピーで確認し(実施例15および16参照)、それにより中間体46aおよび46bの絶対配置を明確に決定した。

【0224】

工程5；エチル(S)-4-メチル-3-(ピロリジン-3-イル)ベンゾエート(中間体47)

40

【化78】



中間体47を、中間体16の方法に従い、中間体46b(4.800g、14.40mmol)から出発して製造して、所望の生成物(3.40g、14.57mmol、100%収率)を得た。

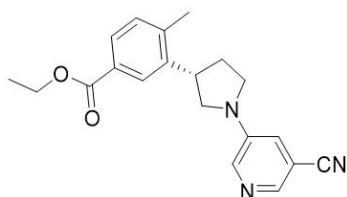
50

LC-MS (ESI): 方法1 $t_R = 0.5$ 分; $m/z (M+1) = 234.1$

【0225】

工程6; エチル (S)-3-(1-(5-シアノピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチルベンゾエート(中間体48)

【化79】



10

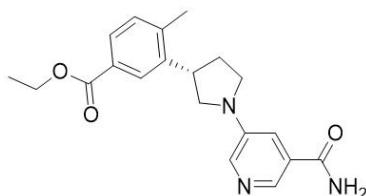
中間体48を、実施例5、工程6に従い、中間体47(3.4 g、14.57 mmol)および5-ブロモニコチンニトリル(4.00 g、21.86 mmol)から出発して製造した。FCC(0~40% EtOAcのヘプタン溶液)での精製により、表題化合物(3.3 g、9.84 mmol、68%収率)を得た。

LC-MS (ESI): 方法1 $t_R = 1.2$ 分; $m/z (M+1) = 336.0$

【0226】

工程7; エチル (S)-3-(1-(5-カルバモイルピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-4-メチルベンゾエート(中間体49)

【化80】



20

中間体49を、実施例17の方法に従い、中間体48(2 g、5.96 mmol)から出発して、製造した。水で反応をクエンチし、次いで沈殿した白色固体を濾取し、水で洗浄し、一夜乾燥させて、所望の生成物(2.14 g、6.06 mmol、100%収率)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.23 (t, $J=7.13$ Hz, 3 H) 2.04 - 2.17 (m, 1 H) 2.36 - 2.44 (m, 1 H) 2.46 (s, 3 H) 3.34 (br d, $J=2.41$ Hz, 1 H) 3.41 - 3.55 (m, 2 H) 3.73 - 3.82 (m, 2 H) 4.24 (q, $J=7.09$ Hz, 2 H) 7.33 - 7.35 (m, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.45 (br s, 1 H) 7.73 (dd, $J=7.89, 1.75$ Hz, 1 H) 7.81 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H) 8.03 (br s, 1 H) 8.10 (d, $J=2.85$ Hz, 1 H) 8.32 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H)

30

LC-MS (ESI): 方法1 $t_R = 0.69$ 分; $m/z (M+1) = 354.3$

【0227】

工程8; (S)-5-(3-(2-メチル-5-((4-(モルホリノメチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド(実施例56)

40

4-(モルホリン-4-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリン(184 mg、0.7 mmol)を窒素下に乾燥THF(5 ml)に溶解し、混合物を -78°C で15分間攪拌し、次いで2.5 M ブチルリチウムのヘキサン溶液(0.191 ml、0.478 mmol)を5分間滴下し、反応物を1時間、 -78°C で攪拌した。

中間体49(50 mg、0.14 mmol)のTHF(5 ml)溶液を10分間滴下し、温度を r_t に上げ、反応物を1時間攪拌した。水を添加して、反応をクエンチし、溶媒を減圧下蒸発させた。固体をEtOAcに溶解し、 NH_4Cl 飽和溶液で洗浄した。有機相を減圧下蒸発させた。FCCで精製後、関連するフラクションを合わせ、Isolute SCX-2カートリッジに充填し、MeOHで洗浄し、生成物を2 Nメタノール性アンモニアで溶出した。残渣を減圧下濃縮して、表題化合物(16 mg、0.028 mmol、20%収率)を得た。

50

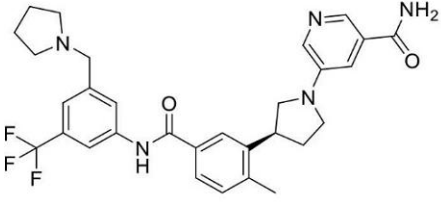
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.35 (s, 1H), 8.3-8.3 (m, 1H), 8.13 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 8.07 (d, 1H, $J=2.6$ Hz), 7.9-8.0 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.74-7.78 (m, 1H), 7.68 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.42 (s, 1H), 7.3-7.4 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.3-3.6 (m, 13H), 2.1-2.4 (m, 5H)

LC-MS (ESI): 方法4 t_R = 4.28分; m/z ($M+1$) = 568.3

【0228】

次の化合物を実施例56、工程8の方法により、対応するアミンから出発して、製造した。

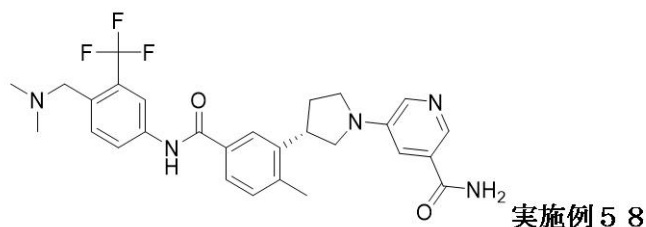
【表37】

実施例番号	構造	生成物量 (収率)
	分析データ／試薬量／精製	
57		40 mg (51%)
	LC-MS (ESI): 方法4 t_R = 4.6 m/z ($M+1$) = 552.40 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.1-8.2 (m, 1H), 8.08 (d, 1H, $J=2.6$ Hz), 8.0-8.0 (m, 1H), 7.9-8.0 (m, 2H), 7.77 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.43 (s, 1H), 7.35 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.31 (bs, 2H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.2-3.7 (m, 5H), 2.2-2.5 (m, 7H), 1.67 (br s, 4H) 中間体33 : 156 mg (4.5当量) 中間体49 : 50 mg (1.0当量); FCC/SCX-2	

【0229】

実施例58 : (S)-5-(3-(5-((4-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)ピロリジン-1-イル)ニコチンアミドの製造

【化81】



工程1 ; (S)-3-(1-(5-シアノピロリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-N-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチルベンズアミド(中間体50／実施例65)

10

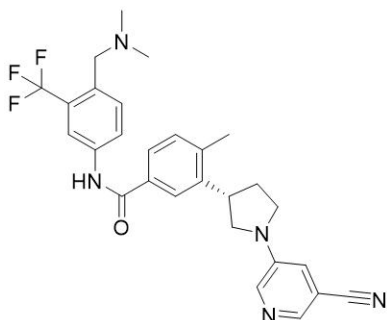
20

30

40

50

【化 8 2】



10

4-[(ジメチルアミノ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)アニリン(195 mg、0.89 mmol)を乾燥THF(2 ml)に溶解した。バイアルをアルゴンでパージし、逆充填した。次いで、LiHMDS(1.118 ml、1.118 mmol)溶液を添加し、混合物をrtで6時間攪拌した。次いで、中間体48(150 mg、0.447 mmol)をTHF(2 ml)に溶解し、溶液に添加した。得られた溶液をrtで攪拌した。溶媒を蒸発させ、得られた固体をEtOAcに溶解し、H₂OまたはNaHCO₃飽和溶液で洗浄した。FCCでの精製により、所望の生成物(126 mg、0.25 mmol、55%収率)を得た。

LC-MS (ESI): Method 1 t_R = 0.75分; m/z (M+1) = 508.4

【0230】

20

工程2; (S)-5-(3-(5-((4-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド(実施例58)

実施例58の化合物を、中間体49の製造法に従い、中間体50(126 mg、0.25 mmol)から出発して、製造した。水からの沈殿およびエチルエーテルでの洗浄後、所望の生成物(77 mg、0.147 mmol、59%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J=2.4 Hz), 8.0-8.0 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.65 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.43 (br s, 1H), 7.34 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.31 (br s, 1H), 3.76 (br d, 2H, J=4.4 Hz), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.3-3.5 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.4-2.4 (m, 1H), 2.2-2.2 (m, 1H), 2.14 (s, 6H)

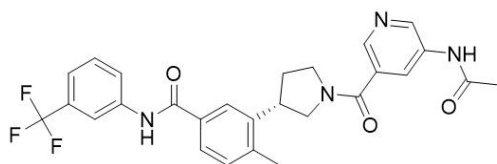
30

LC-MS (ESI): 方法4 t_R = 4.57分; m/z (M+1) = 526.3

【0231】

実施例59: (S)-3-(1-(5-アセトアミドニコチノイル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの製造

【化 8 3】



実施例59

40

実施例59の化合物を、中間体3の方法により、中間体17(100 mg、0.287 mmol)および5-アセトアミドニコチン酸(130 mg、0.722 mmol)から出発して、製造した。残渣を逆相FCCで精製し、SCXカラムに載せ、MeOHで洗浄し、メタノール性アンモニアで溶出して、所望の生成物(29.2 mg、0.057 mmol、20%収率)を得た。

¹H NMR (ACN-d₃, 600 MHz) δ 8.8-8.9 (m, 2H), 8.59 (dd, 2H, J=2.1, 8.2 Hz), 8.47 (br s, 2H), 8.36 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (br s, 2H), 7.87 (br d, 2H, J=8.2 Hz), 7.79 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, 1H,

50

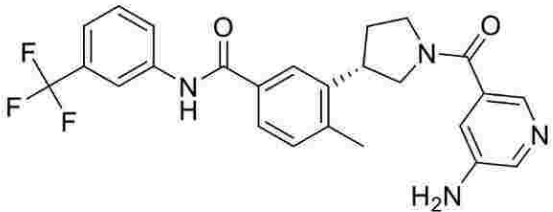
$J=7.8$ Hz), 7.61 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.48 (dt, 2H, $J=4.4, 7.9$ Hz), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.28 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.22 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 3.96 (dd, 1H, $J=7.6, 12.0$ Hz), 3.7-3.8 (m, 3H), 3.5-3.6 (m, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.2-2.3 (m, 4H), 1.98 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)

LC-MS (ESI): 方法4 $t_R = 6.25$ 分; m/z ($M+1$) = 511.2

【0232】

次の化合物を、実施例59の方法に従い、対応するカルボンさんから出発して、製造した。

【表38】

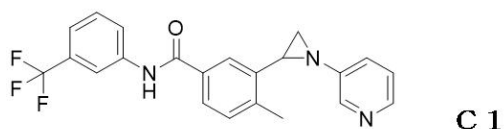
実施例番号	構造	生成物量 (収率)
	分析データ/試薬量	
60		15 mg (11%)
	(S)-3-(1-(5-アミノニコチノイル)ピロリジン-3-イル)-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド LC-MS (ESI): 方法4 $t_R = 5.68$分; m/z ($M+1$) = 469.3 ^1H NMR (ACN-d_3, 400 MHz) δ 8.95 (br d, 2H, $J=8.3$ Hz), 8.19 (s, 2H), 8.0-8.1 (m, 4H), 7.96 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.87 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.7-7.8 (m, 2H), 7.57 (t, 2H, $J=7.9$ Hz), 7.45 (br d, 2H, $J=7.9$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.32 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.10 (t, 2H, $J=2.2$ Hz), 4.01 (dd, 1H, $J=7.6, 11.7$ Hz), 3.8-3.8 (m, 3H), 3.6-3.7 (m, 6H), 2.48 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.2-2.4 (m, 2H), 2.1-2.2 (m, 2H) 5-アミノニコチン酸: 48 mg (1.2 当量) 中間体17: 100 mg (1.0 当量)	

【0233】

ピロリジニル環の代わりにアジリジニル(C1)またはピロリジニル環と基Aの間に-CH₂-リンカー(C2)を有する、比較的新たに合成した化合物を、次のとおり、製造した。

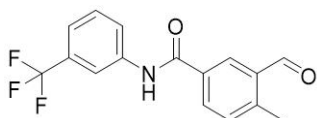
化合物C1: 4-メチル-3-(1-(ピリジン-3-イル)アジリジン-2-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド

【化84】



工程1; 3-ホルミル-4-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド(中間体20)

【化 8 5】



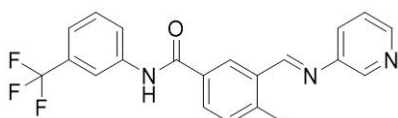
中間体 10 (4.00 g、13.10 mmol) を EtOH (50 ml) に溶解し、次いでオゾン (0.629 g、13.10 mmol) を -78°C で導入した。LC-MS で SM が消失後、AcOH (3.23 ml、56.3 mmol) および亜鉛 (0.857 g、13.10 mmol) を添加し、反応混合物を rt に温め、1 時間攪拌した。濾過および溶媒除去後、DCM および H_2O を添加した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。粗製生成物を FCC (勾配 A : B 100 : 0 $\rightarrow$ 50 : 50、溶離剤 A : n-ヘプタン 溶離剤 B : アセトン) で精製して、表題化合物 (2.3 g、7.49 mmol、57.1 % 収率) を得た。

10

【0234】

工程 2 ; (E)-4-メチル-3-((ピリジン-3-イルイミノ)メチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド (中間体 21)

【化 8 6】



20

3-アミノピリジンおよび中間体 20 (50 mg、0.163 mmol) を乾燥 DCM (2.0 ml) に溶解し、2 滴の酢酸 (0.00 mmol) を添加した。次いで、モレキュラーシーブ 4 Å を添加し、反応物を 80°C で 48 時間攪拌した。粗製物を濾過し、溶媒を減圧下蒸発させて、表題化合物を得て、それをさらに精製することなく次工程で使用した。

【0235】

工程 3 ; 4-メチル-3-(1-(ピリジン-3-イル)アジリジン-2-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド (化合物 C1)

イリドの溶液を、窒素下、トリメチルスルホニウムヨージド (48.1 mg、0.219 mmol)、水素化ナトリウム (5.24 mg、0.219 mmol) および乾燥 DMSO (3 ml) から製造した。攪拌しながら、中間体 21 (69.8 mg、0.182 mmol) の乾燥 DMSO (3 ml) 溶液を RT で添加し、次いで、溶液を rt で 1 時間、そして 60°C で 2 時間攪拌した。粗製物を直接相 FCC (勾配 A : B 100 : 0 $\rightarrow$ 60 : 40、溶離剤 A : n-ヘプタン 溶離剤 B : アセトン) で精製して、表題化合物 (58 mg、0.146 mmol、42.6 %) を得た。

30

^1H NMR (CAN- d_3 , 400 MHz) δ 8.95 (br s, 1H), 8.44 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J=1.3, 4.8$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.93 (br d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J=1.8, 7.9$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.37 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J=4.6, 8.1$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J=3.3, 6.6$ Hz, 1H), 2.6-2.6 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.37 (dd, $J=0.7, 3.3$ Hz, 1H)

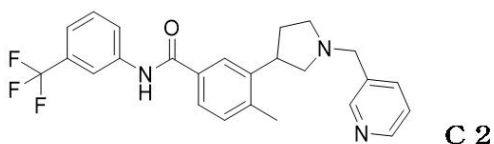
40

LC-MS (ESI): 方法 3 t_R = 7.65 分; m/z ($M+1$) = 398.2

【0236】

化合物 C2 : 4-メチル-3-(1-(ピリジン-3-イルメチル)ピロリジン-3-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド

【化 8 7】



C2

50

中間体 12 (50 mg、0.144 mmol) を DMF (1 ml) に溶解し、次いで 3-(ブロモメチル)ピリジン臭化水素酸塩 (37.0 mg、0.215 mmol) および TEA (0.080 ml、0.574 mmol) を添加した。反応物を rt で 4 時間攪拌した。粗製物を直接逆相 FCC (勾配 A : B 100 : 0 → 0 : 100。溶離剤 A : H₂O : ACN : HCOOH 95 : 5 : 0.1 溶離剤 B : H₂O : ACN : HCOOH 5 : 95 : 0.1) で精製した。関連するフラクションを合わせ、Isolute SCX-2 カートリッジに載せた、MeOH で洗浄し、生成物を 2 N メタノール性アンモニアで溶出した。残渣を減圧下濃縮して、表題化合物 (13 mg、0.030 mmol、20.6 % 収率) を得た。

¹H NMR (アセトン, 400 MHz) δ 7.21 - 8.69 (m, 12H), 3.7-4.3 (m, 3H), 2.99-3.33 (m, 4H), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.40 (s, 3H)

LC-MS (ESI): 方法 3 t_R = 5.25 分; m/z (M+1) = 440.2

【0237】

本発明の化合物の薬理活性

インビトロアッセイ

結合アッセイ

DDR1 および DDR2 結合アッセイを、Life Technologies LanthaScreen™ Europium Kinase Binding アッセイを使用して、実施した。化合物を 5 nM DDR1 (Carna Biosciences) または 5 nM DDR2 (Life Technologies) と 1 時間、rt で、アッセイ緩衝液 (50 mM HEPES pH 7.5、10 mM MgCl₂、1 mM EGTA および 0.01 % BRIJ 35) 中、それぞれ 20 nM または 10 nM Kinase Tracer 178 および 2 nM ユーロピウム標識抗 GST 抗体 (Life Technologies) を含む白色 384 ウェル OptiPlate (PerkinElmer) でインキュベートした。340 nm で励起後の蛍光放射 665 nm / 615 nm 比を、Tecan Spark 20M プレートリーダーを使用して、得た。IC₅₀ 値を、GraphPad Prism 7.0 ソフトウェアで、4 パラメータモデルを使用して得た：ログ(阻害剤)対応答。IC₅₀ 値をチェン・プルソフ式 ($K_i = IC_{50} / (1 + [トレーサー] / K_d)$) を使用して、K_i に変換した。

【0238】

個々の化合物の結果を下表 5 に示し、ここで、化合物は、DDR1 および DDR2 に対する阻害活性に関して、結合の強度 (nM) で位置づけされている。

10

20

30

40

50

【表 3 9】
表 5

実施例番号	K i DDR 1	K i DDR 2
1	+++	+++
2	+++	+++
3	+++	+++
4	++	+
5	+++	+
6	+++	+++
7	+++	+++
8	+++	+
9	+++	++
1 0	+++	++
1 1	+++	++
1 2	+++	++
1 3	++	+
1 4	+++	+++
1 5	++	+
1 6	+++	+++
1 7	+++	++
1 8	+++	++
1 9	+++	+++
2 0	+++	+++
2 1	+++	+
2 2	+++	++
2 3	+++	+++
2 4	+	—
2 5	+++	+++
2 6	+++	+++
2 7	+++	+

10

20

30

40

50

【表 40】

28	+++	++
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	+++	++

10

20

30

40

50

— : K_i 60 nM 超+ : K_i 25 ~ 60 nM++ : K_i 25 nM ~ 10 nM+++ : K_i 10 nM 未満。

【0239】

明らかなとおり、表5の化合物、すなわち、本発明の化合物は、DDR1およびDDR2のアンタゴニストとして良好な活性を示す。従って、本発明の化合物は、線維症、例えば肺線維症、特発性肺線維症(IPF)、肝線維症、腎線維症、眼線維症、心線維症、動脈性線維症および全身性硬化症などのDDR受容体と関連する疾患、障害または状態の処置に効果的に使用できる。

【0240】

比較化合物

化合物C1およびC2を上記と同じ結合アッセイで試験した。

【表 4 1】

表 6

実施例番号	DDR 1 K _i (nM)	DDR 2 K _i (nM)
C 1	1 7 4	3 0 5
C 2	5 7 1	7 6 4

表 5 に示すとおり、本発明の化合物は、6 0 nM 未満、大部分の化合物では 2 5 nM 未満または 1 0 nM 未満の K_i により位置づけされる、DDR 1 および DDR 2 受容体に対する結合親和性を有するのに対し、比較化合物 C 1 は、DDR 1 受容体に対して 1 7 0 nM を超える、C 2 では 5 7 1 nM、DDR 2 受容体に対して C 1 は 3 0 0 nM を超える、C 2 は 7 6 4 nM の結合親和性を有する。

10

【0 2 4 1】

これらのデータは、ピロリジニル環の代わりにアジリジニルを有することを特徴とする、比較化合物 C 1 とは逆に、本発明の化合物のピロリジニル環の存在は、予想外にかつ顕著に、DDR 1 および DDR 2 受容体に対する阻害活性を増強することを示す。

【0 2 4 2】

さらに明らかなおとおり、ピロリジニル環と基 A の間の -CH₂ リンカーにより特徴づけられる比較化合物 C 2 とは逆に、本発明化合物でそのようなリンカーがないことは、予想外にかつ顕著に、DDR 1 および DDR 2 受容体に対する阻害活性を増強する。

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/078767

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
INV.	C07D401/04	C07D401/06	C07D401/14	C07D403/04	A61P1/16
	A61P9/00	A61P11/00	A61P13/12	A61P27/02	A61K31/4025
ADD.					
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61P					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
A	JEFFRIES DANIEL E. ET AL: "Discovery of VU6015929: A Selective Discoidin Domain Receptor 1/2 (DDR1/2) Inhibitor to Explore the Role of DDR1 in Antifibrotic Therapy", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 11, no. 1, 25 November 2019 (2019-11-25), pages 29-33, XP055779178, US, ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/acsmchemlett.9b00382, Retrieved from the Internet: URL:https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acsmchemlett.9b00382 abstract, page 29; figure 1, page 30; figures 2, 3, page 31; table 1				1-19
-/--					
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.					
☒ See patent family annex.					
* Special categories of cited documents :					
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance			"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date			"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)			"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art		
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means			"&" document member of the same patent family		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed					
Date of the actual completion of the international search 1 February 2023			Date of mailing of the international search report 09/02/2023		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Dunet, Guillaume		

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/078767

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	----- YOSHIMORI ATSUSHI ET AL: "Design and Synthesis of DDR1 Inhibitors with a Desired Pharmacophore Using Deep Generative Models", CHEMMEDCHEM COMMUNICATIONS, vol. 16, no. 6, December 2020 (2020-12), pages 955-958, XP055867413, DE ISSN: 1860-7179, DOI: 10.1002/cmdc.202000786 Retrieved from the Internet: URL:https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full-xml/10.1002/cmdc.202000786 abstract page 957; figure 4 page 957; compounds 1-9a -----	1-19
A	----- ZHEN WANG ET AL: "Tetrahydroisoquinoline-7-carboxamide Derivatives as New Selective Discoidin Domain Receptor 1 (DDR1) Inhibitors", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 8, no. 3, 13 February 2017 (2017-02-13), pages 327-332, XP055553533, US ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/acsmmedchemlett.6b00497 abstract page 328; figure 1; table 1 page 329; table 2 page 330; figures 3, 4 -----	1-19
A	----- WO 2021/043245 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO [JP]; PHARMARON BEIJING CO LTD CHINA [CN]) 11 March 2021 (2021-03-11) abstract examples 1-43 claims 1-28 ----- -/--	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/078767

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WANG ZHEN ET AL: "Design, Synthesis, and Biological Evaluation of 3-(Imidazo[1,2- a]pyrazin-3-ylethynyl)-4-isopropyl- N -(3-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-5-(tr ifluoromethyl)phenyl)benzamide as a Dual Inhibitor of Discoidin Domain Receptors 1 and 2", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 61, no. 17, 3 August 2018 (2018-08-03), pages 7977-7990, XP093002828, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01045 Retrieved from the Internet: URL:http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ac s.jmedchem.8b01045> abstract page 7978; figure 1 page 7980; table 1 -----	1-19
A	MINGSHAN GAO ET AL: "Discovery and Optimization of 3-(2-(Pyrazolo[1,5- a]pyrimidin-6-yl)ethynyl)benzamides as Novel Selective and Orally Bioavailable Discoidin Domain Receptor 1 (DDR1) Inhibitors", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 56, no. 8, 10 April 2013 (2013-04-10) , pages 3281-3295, XP055542037, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm301824k abstract page 3282; figure 1 page 3283; table 1 page 3284; table 2 ----- -/--	1-19

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/078767

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GUO JING ET AL: "A patent review of discoidin domain receptor 1 (DDR1) modulators (2014-present)", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS , vol. 30, no. 5 3 May 2020 (2020-05-03), pages 341-350, XP055827937, GB ISSN: 1354-3776, DOI: 10.1080/13543776.2020.1732925 Retrieved from the Internet: URL:https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/13543776.2020.1732925?needAccess=true abstract page 344; figures 2, 3 page 345; figures 4, 5 page 346; figures 6, 7 page 347; figures 8, 9 -----	1-19
A	ELKAMHAWY AHMED ET AL: "The Journey of DDR1 and DDR2 Kinase Inhibitors as Rising Stars in the Fight Against Cancer", INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES , vol. 22, no. 12 18 June 2021 (2021-06-18), page 6535, XP055867412, DOI: 10.3390/ijms22126535 Retrieved from the Internet: URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8235339/pdf/ijms-22-06535.pdf abstract page 6; figures 2, 3 pages 7-10; figures 4-9 pages 11-19; figures 10-25 -----	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2022/078767

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021043245 A1	11-03-2021	EP 4025570 A1	13-07-2022
		JP 2022547777 A	16-11-2022
		TW 202122382 A	16-06-2021
		US 2022306640 A1	29-09-2022
		WO 2021043245 A1	11-03-2021

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506	
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14	
A 6 1 K	31/4545 (2006.01)	A 6 1 K	31/4545	
C 0 7 D	491/107 (2006.01)	C 0 7 D	491/107	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 4 Z
A 6 1 K	31/437 (2006.01)	A 6 1 K	31/437	
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 2
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. B R I J

イタリア 4 3 1 2 2 パルマ、ヴィア・パレルモ 2 6 / ア、キエージ・ファルマチェウティチ・ソチ
エタ・ペル・アツィオーニ内

(72)発明者

リッツィ、アンドレア

イタリア 4 3 1 2 2 パルマ、ヴィア・パレルモ 2 6 / ア、キエージ・ファルマチェウティチ・ソチ
エタ・ペル・アツィオーニ内

(72)発明者

ギディーニ、エレオノーラ

イタリア 4 3 1 2 2 パルマ、ヴィア・パレルモ 2 6 / ア、キエージ・ファルマチェウティチ・ソチ
エタ・ペル・アツィオーニ内

(72)発明者

イオッティ、ニコロ

イタリア 4 3 1 2 2 パルマ、ヴィア・パレルモ 2 6 / ア、キエージ・ファルマチェウティチ・ソチ
エタ・ペル・アツィオーニ内

(72)発明者

マッツカート、ロベルタ

イタリア 4 3 1 2 2 パルマ、ヴィア・パレルモ 2 6 / ア、キエージ・ファルマチェウティチ・ソチ
エタ・ペル・アツィオーニ内

(72)発明者

レヴァント、ステファノ

イタリア 4 3 1 2 2 パルマ、ヴィア・パレルモ 2 6 / ア、キエージ・ファルマチェウティチ・ソチ
エタ・ペル・アツィオーニ内

(72)発明者

ホイッタカー、ベン ポール

イタリア 4 3 1 2 2 パルマ、ヴィア・パレルモ 2 6 / ア、キエージ・ファルマチェウティチ・ソチ
エタ・ペル・アツィオーニ内

F ターム (参考)

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC17 BC21 BC36 BC42 BC50 BC73
CB05 CB22 GA07 GA08 GA09 GA12 GA13 GA16 MA01 MA04 MA57
NA14 ZA33 ZA36 ZA59 ZA75 ZA81 ZB21 ZC20 ZC42