

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-535860

(P2024-535860A)

(43)公表日 令和6年10月2日(2024.10.2)

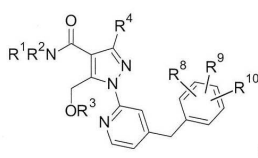
(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	C S P 4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4439(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	4 H 0 5 0
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
審査請求 未請求	予備審査請求 未請求	(全51頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-516935(P2024-516935)	(71)出願人	514120896
(86)(22)出願日	令和4年9月15日(2022.9.15)		ネクセラ・ファーマ・ユーケイ・リミテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年5月14日(2024.5.14)		Nxera Pharma UK Limited
(86)国際出願番号	PCT/GB2022/052328		イギリス国ケンブリッジ シービー21
(87)国際公開番号	WO2023/041909		6ディージー, グレート・アビントン,
(87)国際公開日	令和5年3月23日(2023.3.23)		グランタ・パーク
(31)優先権主張番号	2113186.7	(74)代理人	100118902
(32)優先日	令和3年9月15日(2021.9.15)		弁理士 山本 修
(33)優先権主張国・地域又は機関	英国(GB)	(74)代理人	100106208
(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	(74)代理人	100196508
		(74)代理人	弁理士 宮前 徹
		(74)代理人	100106080
		(74)代理人	弁理士 松尾 淳一
			最終頁に続く

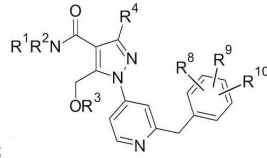
(54)【発明の名称】 G P R 5 2 モジュレーター化合物

(57)【要約】

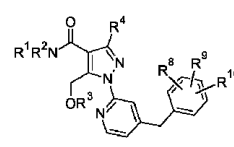
本明細書における開示は、式(1a)又は(1b)：



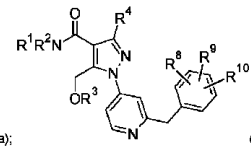
(1a);



(1b)



(1a);



(1b);

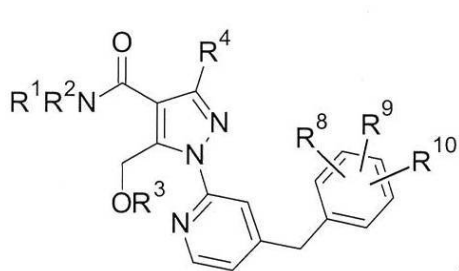
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は、本明細書中に定義されている]の新規化合物又はそれらの塩、及びGPR52受容体と関連する障害の治療、予防、改善、制御又はリスク低減におけるそれらの使用に関する。

【特許請求の範囲】

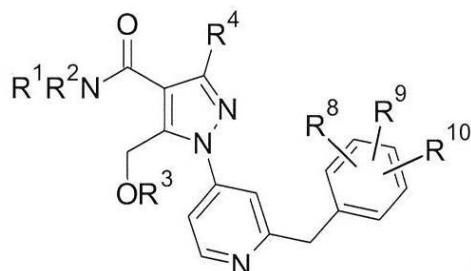
【請求項 1】

式 (1 a) 又は (1 b) :

【化 1】



(1a);



(1b)

10

【式中、

R^1 及び R^2 は、独立に、H、又はOHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであるか；又は R^1 及び R^2 は一緒になって、OHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい4、5、6又は7員環を形成し；

R^3 は、インビボで切断されて R^3 がHである化合物を提供できる官能基であり；

R^4 は、H、CN、ハロ、又はOHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり；

20

R^8 、 R^9 及び R^{10} は、独立に、H、CN、ハロ、又は1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルである]

の化合物、又はその塩。

【請求項 2】

R^3 が、 $-P(O)OR^6OR^7$ 又は $-COR^5$ であり；

ここで、 R^5 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい3～6員のヘテロサイクリル又は置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルであり；そして R^6 及び R^7 は、独立に、H、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい3～6員のヘテロサイクリル又は置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルであるか；又は R^6 及び R^7 は一緒になって、置換されていてもよい5又は6員環を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 3】

R^1 及び R^2 がどちらもHである、請求項 1 又は請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^4 がH又はメチルである、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

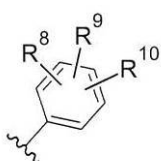
R^8 、 R^9 及び R^{10} が、H、F、 CHF_2 及び CF_3 から独立に選ばれる、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

基：

40

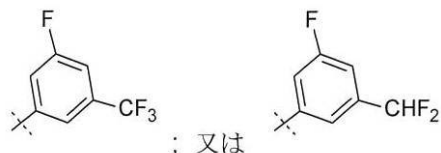
【化 2】



が、

50

【化 3】

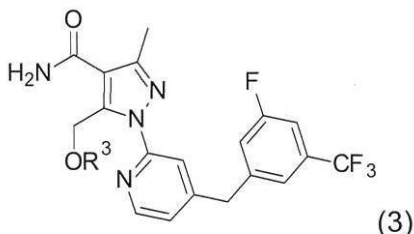


である、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

式 (3)：

【化 4】



の化合物又はその塩である、請求項 1 又は請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 8】

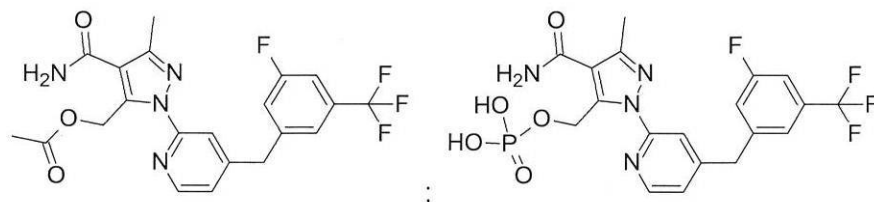
R³ が、-PO₃H₂、又はその塩である、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

R³ が -COMe である、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

【化 5】



又はそれらの塩からなる群から選ばれる、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

請求項 1～10 のいずれか 1 項に定義の化合物と薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 12】

医薬に使用するための、請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の化合物又は請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

精神障害；神経精神障害；神経変性障害；精神病性障害；認知障害；神経認知障害；錐体外路障害；運動(movement)障害；運動(motor)障害；多動性運動障害；緊張病（カタトニア）；気分障害；抑鬱障害；不安障害；強迫性障害（OCD）；自閉症スペクトラム障害；抑鬱障害；視床下部障害；下垂体障害；プロラクチン関連障害；心的外傷又はストレス関連障害；秩序破壊的・衝動制御又は素行障害；睡眠覚醒障害；物質関連障害；嗜癖障害；行動障害；前頭葉の機能低下；漏斗下垂体神経路、中脳辺縁系神経路、中脳皮質神経路、又は黒質線条体神経路の異常；線条体の活性低下；皮質機能障害；神経認知機能障害又はそれに関連する状態もしくは症状の治療に使用するための、請求項 1～10 のい

10

20

30

40

50

れか 1 項に記載の化合物又は請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

障害又は症状が、統合失調症、鬱病、注意欠陥多動性障害（ADHD）、全般性不安障害、強迫性障害（OCD）、パニック障害、双極性障害、依存症／衝動制御障害、自閉症スペクトラム障害、サイコシス、アンヘドニア、激越、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、血管性認知症、レビー小体病、前頭側頭型認知症、トゥレット症候群、高プロラクチン血症、下垂体腺腫、プロラクチノーマ、頭蓋咽頭腫、クッシング病、尿崩症、非機能性腫瘍、肥満、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、アカシジア（静座不能）及び連合運動、アテトーゼ、運動失調、バリスムス（バリズム）、片側バリズム、舞踏病、舞踏病アテトーゼ、ジスキネジア、遅発性ジスキネジア、神経遮断薬誘発性ジスキネジア、ミオクロヌス、ミラー運動障害(mirror movement disorder)、発作性運動誘発性ジスキネジア、むずむず脚症候群、けいれん、常同運動障害、常同症、チック症、振戦、ウィルソン病、統合失調型パーソナリティ障害、妄想性障害、短期精神病性障害、統合失調症様障害、統合失調感情障害、物質又は医薬品誘発性精神病性障害、妄想、幻覚、支離滅裂な思考、ひどく混乱した行動又は異常運動行動、緊張病（カタトニア）、大うつ病性障害、双極性Ⅰ型障害、双極性Ⅱ型障害、気分循環性障害、物質又は医薬品誘発性の双極性障害及び関連障害、別の医学的状态による双極性障害及び関連障害、分離不安障害、場面緘黙症、限局性恐怖症、社会不安障害、パニック障害、広場恐怖症、全般性不安障害、物質又は医薬品誘発性不安障害、別の医学的状态による不安障害、譫妄、認知症(major neurocognitive disorder)、軽度認知障害、健忘症、認知症(dementia)、発達性協調運動障害、常同運動障害、脳卒中後の影響、歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症、感情表現の減退、意欲消失、失語症及び非社会性（社会的引きこもり）から選ばれる、請求項 1 3 に記載の使用のための化合物又は組成物。

10

20

【請求項 1 5】

障害又は症状が、統合失調症、鬱病、注意欠陥多動性障害（ADHD）、全般性不安障害、強迫性障害（OCD）、パニック障害、双極性障害、依存症／衝動制御障害、自閉症スペクトラム障害、サイコシス、神経認知障害、譫妄、アンヘドニア、激越、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、血管性認知症、レビー小体病、前頭側頭型認知症、トゥレット症候群、高プロラクチン血症、肥満、及び心的外傷後ストレス障害（PTSD）から選ばれる、請求項 1 3 に記載の使用のための化合物又は組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、新規化合物、及び G タンパク質共役型受容体 5 2（GPR52）モジュレーターのプロドラッグとしてのそれらの使用に関する。本明細書中に記載の化合物は、GPR52 受容体が関与している又は GPR52 受容体の調節が有益でありうる疾患の治療又は予防に有用でありうる。本願はまた、これらの化合物を含む医薬組成物ならびに GPR52 受容体が関与している又は GPR52 受容体の調節が有益でありうる疾患の予防又は治療におけるこれらの化合物及び組成物の製造及び使用にも向けられる。

【背景技術】

40

【0002】

G タンパク質共役型受容体 5 2（GPR52）は、恒常的（構成的）活性型の Gs 共役型オファン受容体で、線条体及び皮質に高発現している。線条体では、GPR52 は、ドーパミン D 2 中型有棘ニューロン上だけに発現し、皮質では、ドーパミン D 1 受容体を発現している皮質錐体ニューロン上に見られる（Komatsuら，2014，PLoS One 9：e90134）。その局在性と機能的カップリングに基づいて、GPR52 は、前頭葉－線条体及び辺縁系ドーパミンの調節に役割を果たしていることが提案されているため、神経精神障害の治療に有用性を有するとみられる。GPR52 アゴニストは、統合失調症の治療に特に適切であると考えられており、D 1 シグナリングを増強することによって間接的に認知及び陰性症状を改善するが、線条体で D 2 媒介シグナリングの阻害

50

を通じて陽性症状を緩和するという仮説が立てられている。

【0003】

GPR52アゴニストは、中脳辺縁系神経路及び中脳皮質神経路の機能不全に関連する精神障害の治療に使用できる。例を挙げると、統合失調症の陽性症状、陰性症状及び認知症状、鬱病、注意欠陥多動性障害、不安障害（全般性不安障害、強迫性障害、パニック障害）、双極性障害、依存症／衝動制御障害及び自閉症スペクトラム障害の治療などである。神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病など）の神経精神症状（例えば、サイコシス（精神症）、アンヘドニア（快感消失）、激越など）もGPR52アゴニストで治療できる。下垂体及び視床下部におけるGPR52の発現は、下垂体及び視床下部の障害におけるGPR52モジュレーターの有用性を示唆しており、GPR52アゴニストが高プロラクチン血症の治療に有用でありうることを示唆する前臨床エビデンスがある（Xiongら，2016，WO2016／176571）。

10

【0004】

GPR52モジュレーターの物理化学的特性を変更することが望ましい。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】国際特許公開第WO2016／176571号

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Komatsuら，2014，PLOS One 9：e90134

20

【発明の概要】

【0007】

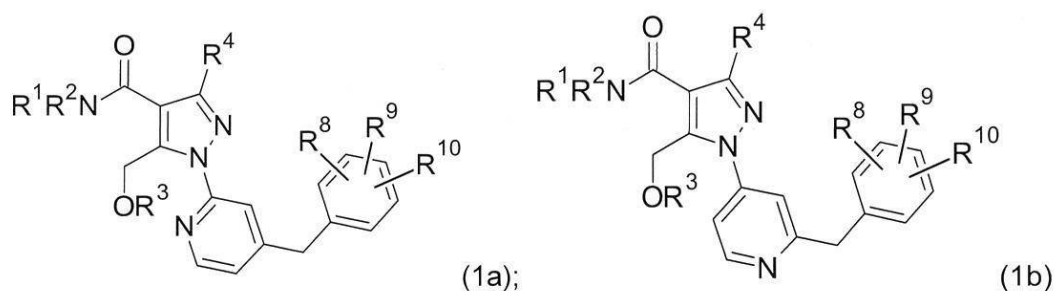
本発明は、Gタンパク質共役型受容体52（GPR52）モジュレーターのプロドラッグである化合物を提供する。

【0008】

従って、本発明は、式（1a）又は（1b）：

【0009】

【化1】



30

【式中、

R¹及びR²は、独立に、H、又はOHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～₃アルキルであるか；又はR¹及びR²は一緒になって、OHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい4、5、6又は7員環を形成し；

40

R³は、インビボで切断されてR³がHである化合物を提供できる官能基であり；

R⁴は、H、CN、ハロ、又はOHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～₃アルキルであり；

R⁸、R⁹及びR¹⁰は、独立に、H、CN、ハロ、又は1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～₃アルキルである】の化合物、又はその塩を提供する。

【0010】

本発明の化合物はGPR52モジュレーターのプロドラッグとして使用できる。本発明

50

の化合物はGPR52アゴニストのプロドラッグとして使用できる。本発明の化合物は医薬の製造に使用できる。本化合物又は医薬は、GPR52受容体が関与する疾患又は障害の治療、予防、改善、制御又はリスク低減に使用するためのものでありうる。本化合物又は医薬は、GPR52受容体の調節が有益でありうる疾患又は障害の治療、予防、改善、制御又はリスク低減に使用するためのものでありうる。本発明の化合物は、精神障害(psychiatric disorders)；神経精神障害；神経変性障害；精神病性障害(psychotic disorders)；認知障害；神経認知障害；錐体外路障害；運動障害(movement disorders)；運動障害(motor disorders)；多動性運動障害(hyperkinetic movement disorders)；緊張病（カタトニア）；気分障害；抑鬱障害；不安障害；強迫性障害（OCD）；自閉症スペクトラム障害；抑鬱障害；視床下部障害；下垂体障害；プロラクチン関連障害；心的外傷又はストレス関連障害；秩序破壊的・衝動制御又は素行障害；睡眠覚醒障害；物質関連障害；嗜癖障害；行動障害；前頭葉の機能低下；漏斗下垂体神経路、中脳辺縁系神経路、中脳皮質神経路、又は黒質線条体神経路の異常；線条体の活性低下；皮質機能障害；神経認知機能障害又はそれに関連する状態もしくは症状の治療に有用でありうる。

【0011】

本発明の化合物は、統合失調症、鬱病、注意欠陥多動性障害（ADHD）、全般性不安障害、強迫性障害（OCD）、パニック障害、双極性障害、依存症／衝動制御障害、自閉症スペクトラム障害、サイコシス、アンヘドニア、激越、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、血管性認知症、レビー小体病、前頭側頭型認知症、トゥレット症候群、高プロラクチン血症、下垂体腺腫、プロラクチノーマ、頭蓋咽頭腫、クッシング病、尿崩症、非機能性腫瘍、肥満、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、アカシジア（静座不能）及び連合運動、アテトーゼ、運動失調、バリスムス（バリズム）、片側バリズム、舞蹈病、舞蹈病アテトーゼ、ジスキネジア、遅発性ジスキネジア、神経遮断薬誘発性ジスキネジア、ミオクロヌス、ミラー運動障害(mirror movement disorder)、発作性運動誘発性ジスキネジア、むずむず脚症候群、けいれん、常同運動障害、常同症、チック症、振戦、ウィルソン病、統合失調型パーソナリティ障害、妄想性障害、短期精神病性障害、統合失調症様障害、統合失調感情障害、物質又は医薬品誘発性精神病性障害、妄想、幻覚、支離滅裂な思考、ひどく混乱した行動又は異常運動行動、緊張病（カタトニア）、大うつ病性障害、双極性Ⅰ型障害、双極性Ⅱ型障害、気分循環性障害、物質又は医薬品誘発性の双極性障害及び関連障害、別の医学的状态による双極性障害及び関連障害、分離不安障害、場面緘黙症、限局性恐怖症、社会不安障害、パニック障害、広場恐怖症、全般性不安障害、物質又は医薬品誘発性不安障害、別の医学的状态による不安障害、譫妄、認知症(major neurocognitive disorder)、軽度認知障害、健忘症、認知症(dementia)、発達性協調運動障害、常同運動障害、脳卒中後の影響、歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症、感情表現の減退、意欲消失、失語症及び非社会性（社会的引きこもり）の治療に有用でありうる。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】図1は、カフェイン誘発性の自発運動亢進活性に及ぼす中間体6（WO2021/181122A1の実施例39）（0.1、0.3、1及び3mg/kg、PO）による急性処置の効果を示す。カフェインに対する有意差は、* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$ として表されている。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明は新規化合物に関する。本発明の新規化合物はGPR52モジュレーターのプロドラッグである。本発明はまた、GPR52受容体のモジュレーターのプロドラッグとしての新規化合物の使用にも関する。本発明はまた、GPR52受容体のアゴニストのプロドラッグとしての新規化合物の使用にも関する。本発明はさらに、GPR52モジュレーターとして使用するための医薬の製造における新規化合物の使用にも関する。本発明の化合物はGPR52アゴニストのプロドラッグである。本化合物又は医薬は、GPR52受

容体が関与する疾患又は障害の治療、予防、改善、制御又はリスク低減に使用するためのものでありうる。本化合物又は医薬は、GPR52受容体の調節が有益でありうる疾患又は障害の治療、予防、改善、制御又はリスク低減に使用するためのものでありうる。

【0014】

本発明はさらに、精神障害(psychiatric disorders)；神経精神障害；神経変性障害；精神病性障害(psychotic disorders)；認知障害；神経認知障害；錐体外路障害；運動障害(movement disorders)；運動障害(motor disorders)；多動性運動障害(hyperkinetic movement disorders)；緊張病(カタトニア)；気分障害；抑鬱障害；不安障害；強迫性障害(OCD)；自閉症スペクトラム障害；抑鬱障害；プロラクチン関連障害；心的外傷又はストレス関連障害；秩序破壊的・衝動制御又は素行障害；睡眠覚醒障害；物質関連障害；嗜癖障害；行動障害；前頭葉の機能低下；漏斗下垂体神経路、中脳辺縁系神経路、中脳皮質神経路、又は黒質線条体神経路の異常；線条体の活性低下；皮質機能障害；神経認知機能障害又はそれに関連する状態もしくは症状の治療に有用でありうる化合物、組成物及び医薬に関する。

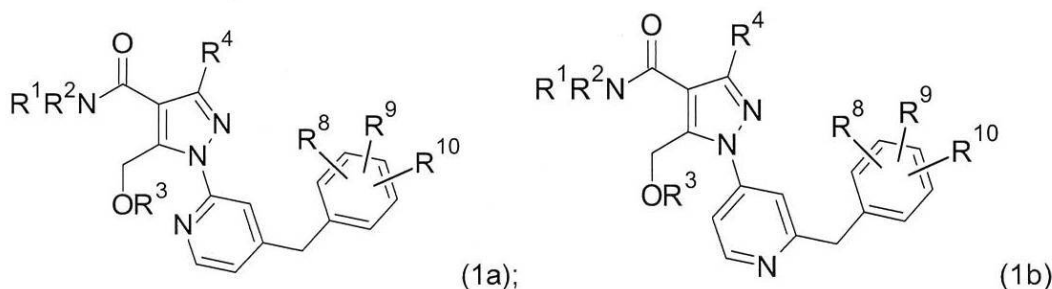
10

【0015】

本発明は、式(1a)又は(1b)：

【0016】

【化2】



20

【式中、

R^1 及び R^2 は、独立に、H、又はOHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであるか；又は R^1 及び R^2 は一緒になって、OHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい4、5、6又は7員環を形成し；

30

R^3 は、インビボで切断されて R^3 がHである化合物を提供できる官能基であり；

R^4 は、H、CN、ハロ、又はOHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり；

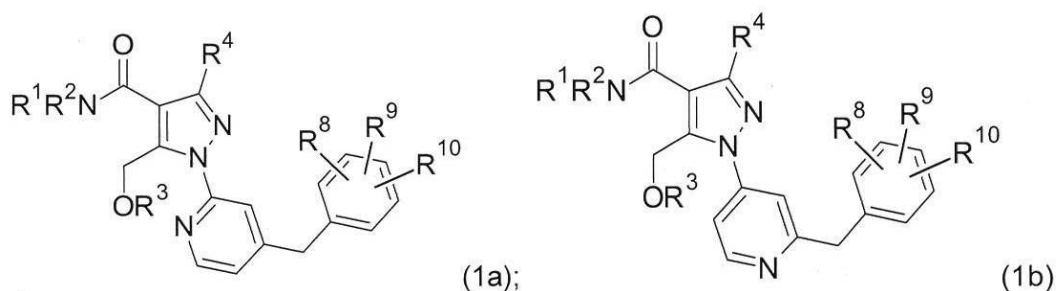
R^8 、 R^9 及び R^{10} は、独立に、H、CN、ハロ、又は1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルである」の化合物、又はその塩を提供する。

【0017】

本発明は、式(1a)又は(1b)：

【0018】

【化3】



40

50

[式中、

R^1 及び R^2 は独立に、H、又はOHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであるか；又は R^1 及び R^2 は一緒になって、OHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい4、5、6又は7員環を形成し；

R^3 は、 $-P(O)OR^6OR^7$ 又は $-COR^5$ であり；

R^4 は、H、CN、ハロ、又はOHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルであり；

R^5 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい3～6員のヘテロサイクリル又は置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^6 及び R^7 は、独立に、H、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい3～6員のヘテロサイクリル又は置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルであるか；又は R^6 及び R^7 は一緒になって、置換されていてもよい5又は6員環を形成し；

R^8 、 R^9 及び R^{10} は、独立に、H、CN、ハロ、又は1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルである]の化合物、又はその塩を提供する。

[0019]

本明細書中の化合物において、 R^1 及び R^2 は、独立に、H、又はOHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルでありうる。 R^1 及び R^2 は一緒になって、OH又は1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい4、5、6又は7員環を形成してもよい。 R^1 及び R^2 はどちらもHでありうる。 R^1 及び R^2 はどちらもメチルでありうる。 R^1 はメチルであり得、 R^2 はHでありうる。

[0020]

R^1 は、H、又はOHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルでありうる。 R^1 はHでありうる。 R^1 は、OH又は1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルでありうる。 R^1 は C_{1-3} アルキルでありうる。 R^1 はメチルでありうる。 R^1 はエチルでありうる。 R^1 はn-プロピルでありうる。 R^1 はイソプロピルでありうる。 R^1 は CH_2CH_2OH でありうる。 R^1 は、 R^2 と一緒に、OH又は1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい4、5、6又は7員環を形成してもよい。 R^1 は、 R^2 と一緒に、OH又は1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい4、5、6又は7員炭素環を形成してもよい。 R^1 は、 R^2 と一緒に、4、5、6又は7員炭素環を形成してもよい。 R^1 は、 R^2 と一緒に、アゼチジン環を形成してもよい。 R^1 は、 R^2 と一緒に、ピロリジン環を形成してもよい。 R^1 は、 R^2 と一緒に、ピペリジン環を形成してもよい。 R^1 は、 R^2 と一緒に、アゼパン環を形成してもよい。

[0021]

R^2 は、H、又はOHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルでありうる。 R^2 はHでありうる。 R^2 は、OH又は1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルでありうる。 R^2 は C_{1-3} アルキルでありうる。 R^2 はメチルでありうる。 R^2 はエチルでありうる。 R^2 はn-プロピルでありうる。 R^2 はイソプロピルでありうる。 R^2 は CH_2CH_2OH でありうる。 R^2 は、 R^1 と一緒に、OH又は1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい4、5、6又は7員環を形成してもよい。 R^2 は、 R^1 と一緒に、OH又は1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい4、5、6又は7員炭素環を形成してもよい。 R^2 は、 R^1 と一緒に、4、5、6又は7員炭素環を形成してもよい。 R^2 は、 R^1 と一緒に、アゼチジン環を形成してもよい。 R^2 は、 R^1 と一緒に、ピロリジン環を形成してもよい。 R^2 は、 R^1 と一緒に、ピペリジン環を形成してもよい。 R^2 は、 R^1 と一緒に、アゼパン環を形成してもよい。

[0022]

R^3 は、インビボで切断されうるプロドラッグ部分を表す。 R^3 は、インビボで切断されて R^3 がHである化合物を提供できる官能基でありうる。そのような官能基の例は、それが結合しているO原子とカーボネート、カルバメート、エステル、ホスフェート及びホスホオキシメチルエーテルを形成する基などである。適切でありうる特定の基の例は、

Rautio, J. らによる Nat. Rev. Drug Discov. 17, 559–587 (2018) に見出すことができる。

【0023】

R^3 は、 $-P(O)OR^6OR^7$ 又は $-COR^5$ でありうる。 R^3 は、 $-PO_3H_2$ 又は $-COR^5$ でありうる。 R^3 は、 $-PO_3H_2$ 、又はその塩でありうる。 R^3 は、 $-PO_3H_2$ でありうる。 R^3 は、 $-COR^5$ でありうる。 R^3 は、 $-COMe$ でありうる。 R^3 は、 $-COEt$ でありうる。 R^3 は、 $-PO_3H_2$ の塩でありうる。 R^3 は、 $-PO_3HX$ 、 $-PO_3X$ 又は $-PO_3X_2$ でありうる。式中、 X は適切な対イオンである。 X は、 Na 、 K 、 Li 、 Mg 、 Ca (これらに限定されない) などを含む任意の適切な対イオンでありうる。

10

【0024】

R^4 は、 H 、 CN 、ハロ、又は OH もしくは 1～6 個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルでありうる。 R^4 は H でありうる。 R^4 は CN でありうる。 R^4 はハロでありうる。 R^4 は Cl でありうる。 R^4 は F でありうる。 R^4 は Br でありうる。 R^4 は OH 又は 1～6 個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルでありうる。 R^4 は C_{1-3} アルキルでありうる。 R^4 はメチルでありうる。 R^4 はエチルでありうる。 R^4 は n -プロピルでありうる。 R^4 はイソプロピルでありうる。 R^4 は CH_2OH でありうる。 R^4 は CF_3 でありうる。 R^4 は CHF_2 でありうる。

【0025】

R^5 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい 3～6 員のヘテロサイクリル又は置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルでありうる。 R^5 は、1～6 個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルでありうる。 R^5 はメチルでありうる。 R^5 はエチルでありうる。

20

【0026】

R^6 及び R^7 は、独立に、 H 、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい 3～6 員のヘテロサイクリル又は置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルでありうるか；又は R^6 及び R^7 は一緒になって、置換されていてもよい 5 又は 6 員環を形成しうる。 R^6 及び R^7 は共に、ホスフェートプロドラッグでの使用に適切な任意の官能基を表す。例えば、Top. Curr. Chem. 2015; 360; 115–160 に記載されているような基が適切でありうる。 R^6 及び R^7 は、独立に、 H 、又は 1～6 個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルでありうる。 R^6 及び R^7 はどちらも H でありうる。

30

【0027】

R^6 は、 H 、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい 3～6 員のヘテロサイクリル又は置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルでありうるか；又は R^6 は、 R^7 と一緒に、置換されていてもよい 5 又は 6 員環を形成しうる。 R^6 は、1～6 個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルでありうる。 R^6 はメチルでありうる。 R^6 はエチルでありうる。 R^6 は H でありうる。

【0028】

R^7 は、 H 、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい 3～6 員のヘテロサイクリル又は置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルでありうるか；又は R^7 は、 R^6 と一緒に、置換されていてもよい 5 又は 6 員環を形成しうる。 R^7 は、1～6 個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルでありうる。 R^7 はメチルでありうる。 R^7 はエチルでありうる。 R^7 は H でありうる。

40

【0029】

R^8 、 R^9 及び R^{10} は、独立に、 H 、 CN 、ハロ、又は 1～6 個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルでありうる。 R^8 、 R^9 及び R^{10} は、独立に、 H 、 F 、 CHF_2 及び CF_3 から選ばれうる。

【0030】

R^8 は、 H 、 CN 、ハロ、又は 1～6 個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3}

50

アルキルでありうる。R⁸は、H、F、CHF₂又はCF₃でありうる。R⁸はHでありうる。R⁸はFでありうる。R⁸はCHF₂でありうる。R⁸はCF₃でありうる。

【0031】

R⁹は、H、CN、ハロ、又は1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～3アルキルでありうる。R⁹は、H、F、CHF₂又はCF₃でありうる。R⁹はHでありうる。R⁹はFでありうる。R⁹はCHF₂でありうる。R⁹はCF₃でありうる。

【0032】

R¹⁰は、H、CN、ハロ、又は1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～3アルキルでありうる。R¹⁰は、H、F、CHF₂又はCF₃でありうる。R¹⁰はHでありうる。R¹⁰はFでありうる。R¹⁰はCHF₂でありうる。R¹⁰はCF₃でありうる。

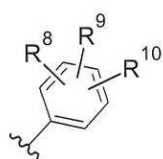
10

【0033】

基：

【0034】

【化4】

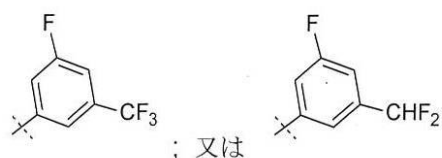


20

は、

【0035】

【化5】



；又は

30

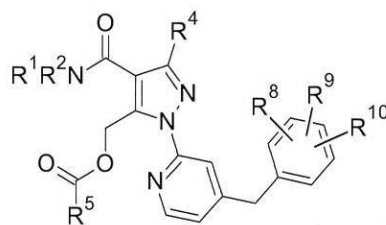
でありうる。

【0036】

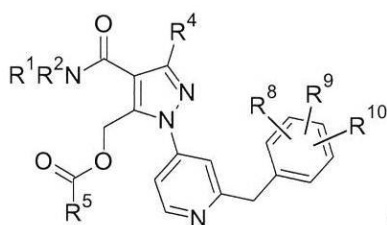
本化合物は、式(2a)、(2b)、(2c)又は(2d)：

【0037】

【化6】

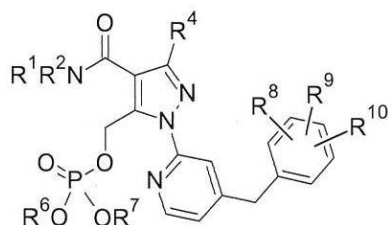


(2a);

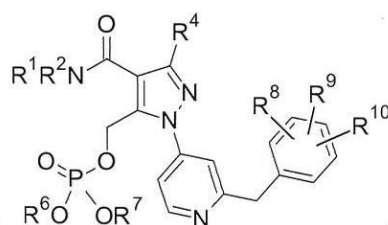


(2b);

40



(2c);



(2d)

50

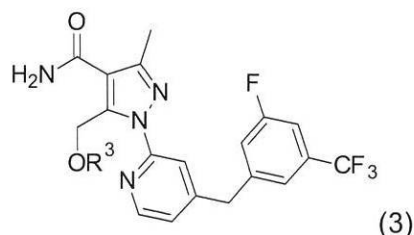
〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は上記定義の通り〕
の化合物又はそれらの塩でありうる。

【0038】

本化合物は、式(3)：

【0039】

【化7】



10

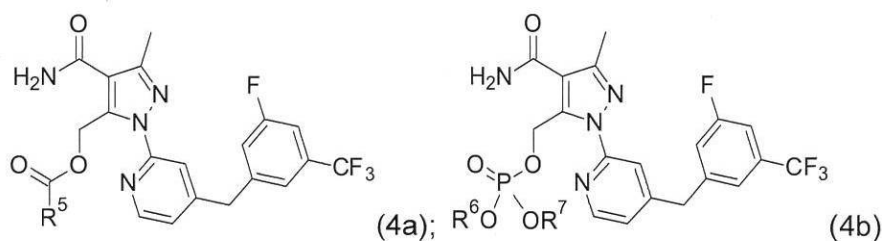
〔式中、 R^3 は上記定義の通り〕の化合物又はその塩でありうる。

【0040】

本化合物は、式(4a)又は(4b)：

【0041】

【化8】



20

〔式中、 R^5 、 R^6 及び R^7 は上記定義の通り〕の化合物又はそれらの塩でありうる。

【0042】

投与されると、本明細書に記載のプロドラッグ化合物は、GPR52モジュレーターとして特に活性な化合物に代謝される。代謝は、 R^3 を含む基の切断が関与しうる。特に、代謝された化合物はGPR52アゴニストとして活性でありうる。

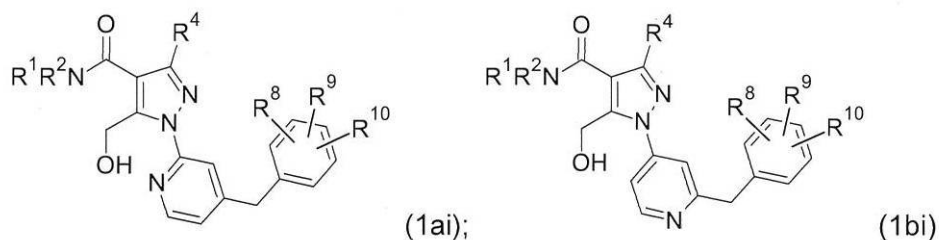
30

【0043】

上記の式(1a)及び(1b)の化合物の前記代謝は、それぞれ式(1ai)及び(1bi)の化合物への変換を含むうる。

【0044】

【化9】



40

式(1ai)及び(1bi)の化合物は、出願人の以前の出願PCT/GB2021/050638(WO2021/181122A1)に示されているように、GPR52モジュレーターとして、特にGPR52アゴニストとして特に活性である。

【0045】

50

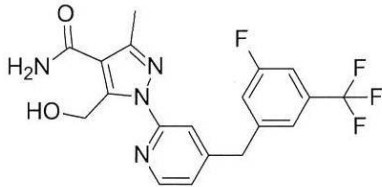
本化合物は、1-（4-（3-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン-2-イル）-5-（ヒドロキシメチル）-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドのプロドラッグでありうる。

【0046】

本化合物は、

【0047】

【化10】



10

のプロドラッグでありうる。

【0048】

本化合物は、

（4-カルボミル-1-（4-（3-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン-2-イル）-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）メチルアセテート；
（4-カルバモイル-1-（4-（3-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン-2-イル）-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）二水素ホスフェート；

20

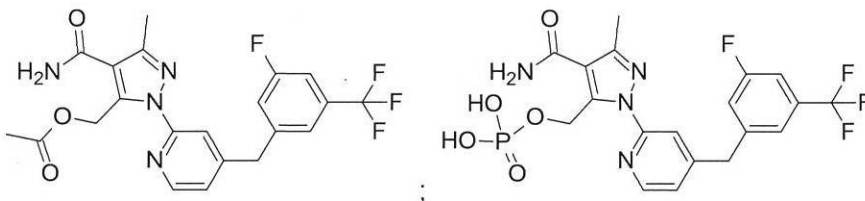
又はそれらの塩からなる群から選ぶことができる。

【0049】

本化合物は、

【0050】

【化11】



30

又はそれらの塩からなる群から選ぶことができる。

【0051】

本化合物は、

1-（4-（3-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン-2-イル）-N-（2-ヒドロキシエチル）-5-（ヒドロキシメチル）-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド；

40

1-（2-（3-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン-4-イル）-5-（ヒドロキシメチル）-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド；

1-（2-（3-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン-4-イル）-N-（2-ヒドロキシエチル）-5-（ヒドロキシメチル）-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド；

1-（4-（3-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン-2-イル）-5-（ヒドロキシメチル）-N, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド；又は

1-（4-（3-（ジフルオロメチル）-5-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-5-（ヒドロキシメチル）-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

50

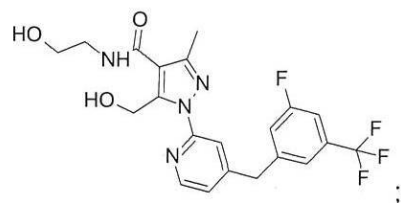
のプロドラッグでありうる。

【0052】

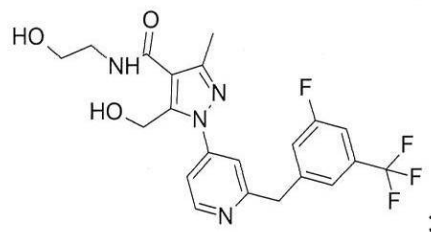
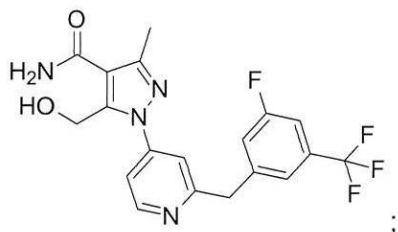
本化合物は、

【0053】

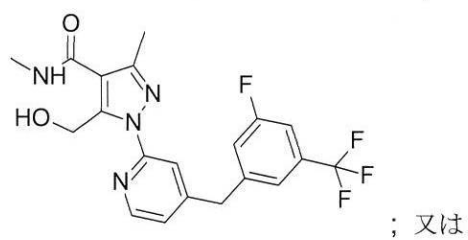
【化12】



10



20



；又は

のプロドラッグでありうる。

【0054】

本化合物は、

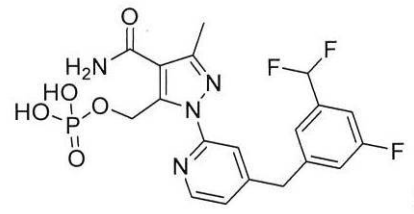
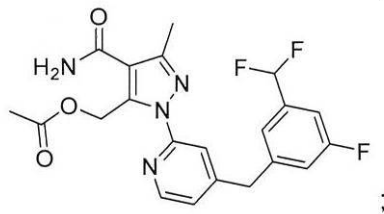
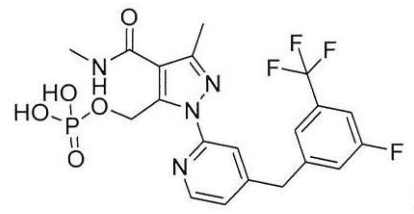
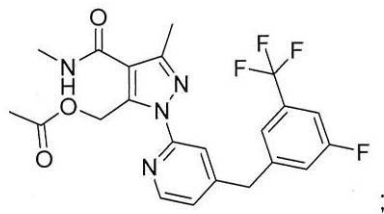
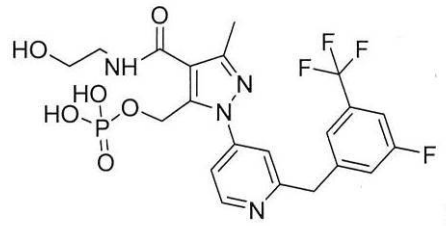
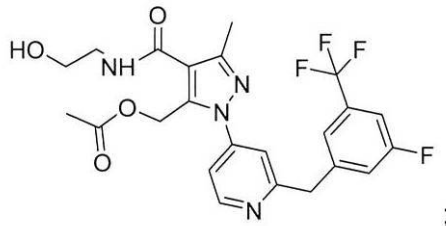
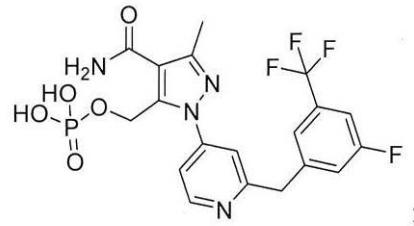
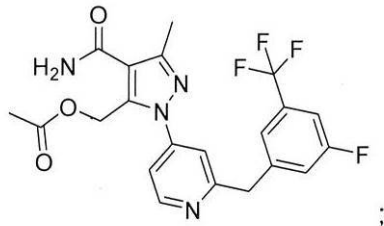
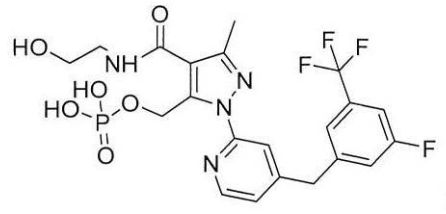
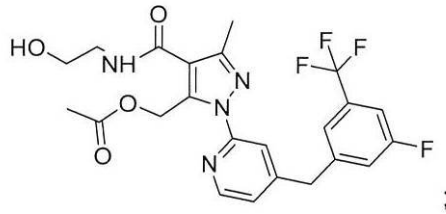
【0055】

30

40

50

【化 1 3】



又はそれらの塩からなる群から選ぶことができる。

【0056】

本化合物は、

(1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-4-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチルアセテート；

(4-カルバモイル-1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチルアセテート；

(1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-4-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチルアセテート；

(1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-4-(メチルカルバモイル)-1H-ピラゾール-5-イル)メチルアセテート；

(4-カルバモイル-1-(4-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチルアセテート；

(1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)

10

20

30

40

50

ル) - 4 - ((2 - ヒドロキシエチル) カルバモイル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチルニ水素ホスフェート ;

(4 - カルバモイル - 1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 4 - イル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチルニ水素ホスフェート ;

(1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 4 - イル) - 4 - ((2 - ヒドロキシエチル) カルバモイル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチルニ水素ホスフェート ;

(1 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 4 - (メチルカルバモイル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチルニ水素ホスフェート ;

(4 - カルバモイル - 1 - (4 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロベンジル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチルニ水素ホスフェート ;

又はそれらの塩からなる群から選ぶことができる。

【 0 0 5 7 】

本発明の更なる態様は、式 (1 a)、(1 b)、(2 a)、(2 b)、(2 c)、(2 d)、(3)、(4 a)、(4 b) の化合物もしくはそれらの塩又は式 (1 a)、(1 b)、(2 a)、(2 b)、(2 c)、(2 d)、(3)、(4 a)、(4 b) の化合物もしくはそれらの塩を含む医薬組成物の、G P R 5 2 受容体が関与する又はG P R 5 2 受容体の調節が有益でありうる疾患の治療又は予防における使用を含む。本発明の化合物はG P R 5 2 モジュレーターのプロドラッグとして使用できる。本発明の化合物はG P R 5 2 アゴニストのプロドラッグとして使用できる。

【 0 0 5 8 】

本発明の化合物は、精神障害(psychiatric disorders) ; 神経精神障害 ; 神経変性障害 ; 精神病性障害(psychotic disorders) ; 認知障害 ; 神経認知障害 ; 錐体外路障害 ; 運動障害(movement disorders) ; 運動障害(motor disorders) ; 多動性運動障害(hyperkinetic movement disorders) ; 緊張病 (カタトニア) ; 気分障害 ; 抑鬱障害 ; 不安障害 ; 強迫性障害 (O C D) ; 自閉症スペクトラム障害 ; 抑鬱障害 ; 視床下部障害 ; 下垂体障害 ; プロラクチン関連障害 ; 心的外傷又はストレス関連障害 ; 秩序破壊的・衝動制御又は素行障害 ; 睡眠覚醒障害 ; 物質関連障害 ; 嗜癖障害 ; 行動障害 ; 前頭葉の機能低下 ; 漏斗下垂体神経路、中脳辺縁系神経路、中脳皮質神経路、又は黒質線条体神経路の異常 ; 線条体の活性低下 ; 皮質機能障害 ; 神経認知機能障害又はそれに関連する状態もしくはは症状の治療に使用できる。

【 0 0 5 9 】

本発明の化合物は、統合失調症、鬱病、注意欠陥多動性障害 (A D H D)、全般性不安障害、強迫性障害 (O C D)、パニック障害、双極性障害、依存症 / 衝動制御障害、自閉症スペクトラム障害、サイコシス、アンヘドニア、激越、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、血管性認知症、レビー小体病、前頭側頭型認知症、トゥレット症候群、高プロラクチン血症、下垂体腺腫、プロラクチノーマ、頭蓋咽頭腫、クッシング病、尿崩症、非機能性腫瘍、肥満、心的外傷後ストレス障害 (P T S D)、アカシジア (静座不能) 及び連合運動、アテトーゼ、運動失調、バリスムス (バリズム)、片側バリズム、舞踏病、舞踏病アテトーゼ、ジスキネジア、遅発性ジスキネジア、神経遮断薬誘発性ジスキネジア、ミオクローヌス、ミラー運動障害(mirror movement disorder)、発作性運動誘発性ジスキネジア、むずむず脚症候群、けいれん、常同運動障害、常同症、チック症、振戦、ウィルソン病、統合失調型パーソナリティ障害、妄想性障害、短期精神病性障害、統合失調症様障害、統合失調感情障害、物質又は医薬品誘発性精神病性障害、妄想、幻覚、支離滅裂な思考、ひどく混乱した行動又は異常運動行動、緊張病 (カタトニア)、大うつ病性障害、双極性 I 型障害、双極性 II 型障害、気分循環性障害、物質又は医薬品誘発性の双極性障害及び関連障害、別の医学的状态による双極性障害及び関連障害、分離

10

20

30

40

50

不安障害、場面緘黙症、限局性恐怖症、社会不安障害、パニック障害、広場恐怖症、全般性不安障害、物質又は医薬品誘発性不安障害、別の医学的状态による不安障害、譫妄、認知症(major neurocognitive disorder)、軽度認知障害、健忘症、認知症(dementia)、発達性協調運動障害、常同運動障害、脳卒中後の影響、歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症、感情表現の減退、意欲消失、失語症及び非社会性（社会的引きこもり）の治療に使用できる。

【0060】

本発明の化合物は、統合失調症、鬱病、注意欠陥多動性障害（ADHD）、全般性不安障害、強迫性障害（OCD）、パニック障害、双極性障害、依存症／衝動制御障害、自閉症スペクトラム障害、サイコシス、神経認知障害、譫妄、アンヘドニア、激越、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、血管性認知症、レビー小体病、前頭側頭型認知症、トゥレット症候群、高プロラクチン血症、肥満及び心的外傷後ストレス障害（PTSD）の治療に使用できる。本発明の化合物は、統合失調症の治療に使用できる。

10

【0061】

定義

本願においては、別段の指示がない限り、下記の定義が適用される。

【0062】

本明細書中で使用されている用語“GPR52モジュレーター”は、GPR52受容体に結合し、その機能を調節する任意の化合物を指す。用語“モジュレーター”は、アゴニスト、部分アゴニスト及び逆アゴニスト（これらに限定されない）を含む様式による調節を含むと解釈されるべきである。

20

【0063】

本明細書中で使用されている用語“プロドラッグ”は、インビボで代謝的又は化学的に活性化されて、治療的薬理効果を提供する活性な親薬物分子を提供する化合物を指す。本明細書中に記載のプロドラッグは、インビボで一つ又は複数の代謝過程によって変換され、GPR52モジュレーターとして活性な化合物を提供できる。本明細書中に記載のプロドラッグは、インビボで一つ又は複数の代謝過程によって変換され、GPR52アゴニストとして活性な化合物を提供できる。代謝されなかったプロドラッグ化合物自体は、GPR52活性を持つことも持たないこともある。プロドラッグの使用は十分に先例があり、実際多くの市販薬はプロドラッグである（Rautio, J.ら. Nat. Rev. Drug Discov. 17, 559–587 (2018)）。

30

【0064】

式(1a)、(1b)、(2a)、(2b)、(2c)、(2d)、(3)、(4a)、(4b)の化合物を含む本明細書中に記載の化合物のいずれかの使用に関連して、用語“治療”は、問題の疾患又は障害に罹患している、又は罹患するリスクがある、又は潜在的に罹患するリスクがある対象に化合物を投与する何らかの形態の介入を説明するために使用される。従って、用語“治療”は、予防的(preventative, prophylactic)治療と、疾患又は障害の測定可能な又は検出可能な症状が呈示されている場合の治療の両方をカバーする。

【0065】

用語“有効治療量”（例えば、疾患又は状態の治療法に関連して）は、所望の治療効果を生ずるために有効な化合物の量のことを言う。例えば、状態が疼痛の場合、有効治療量は、所望レベルの疼痛緩和を提供するのに足る量である。所望レベルの疼痛緩和は、例えば、疼痛の完全除去又は疼痛の重症度の軽減でありうる。

40

【0066】

“アルキル”及び“ハロ”などの用語は、別段の指示がない限り、すべてそれらの従来の意味で使用される（例えば、IUPAC Gold Bookに定義のような）。任意の基に適用される“置換されていてよい”とは、所望であれば前記基が、同じでも又は異なっていてよい一つ又は複数の置換基で置換されていてよいことを意味する。

【0067】

50

記載されている任意の化合物がキラル中心を有する限り、本発明は、そのような化合物のすべての光学異性体にまで及び、それがラセミ化合物の形態であるか又は分割されたエナンチオマーの形態であるかを問わない。本明細書中に記載されている発明は、開示化合物のいずれかのすべての結晶形、溶媒和物及び水和物に関する（どのように製造されようとも）。本明細書中に開示された任意の化合物がカルボン酸又はアミノ基などの酸又は塩基中心を有する限り、前記化合物のすべての塩形は本発明に包含される。製薬学的用途の場合、その塩は薬学的に許容可能な塩と見なされるべきである。

【0068】

言及されうる塩又は薬学的に許容可能な塩は、酸付加塩及び塩基付加塩を含む。そのような塩は従来手段によって形成できる。例えば、化合物の遊離酸又は遊離塩基形を、1当量以上の適当な酸又は塩基と、任意に溶媒中、又は塩が不溶性の媒体中で反応させた後、前記溶媒又は前記媒体を標準技術を用いて（例えば、真空下で、凍結乾燥により、又はろ過により）除去することによる。塩は、塩の形態の化合物の対イオンを、例えば適切なイオン交換樹脂を用いて、別の対イオンと交換することによって製造することもできる。

10

【0069】

薬学的に許容可能な塩の例は、鉱酸及び有機酸から誘導される酸付加塩、及びナトリウム、マグネシウム、カリウム及びカルシウムなどの金属から誘導される塩を含む。

【0070】

酸付加塩の例は、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アリールスルホン酸（例えば、ベンゼンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸及びp-トルエンスルホン酸）、アスコルビン酸（例えばL-アスコルビン酸）、L-アスパラギン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、ブタン酸、（+）樟脳酸、樟脳-スルホン酸、（+）-（1S）-樟脳-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸（例えばD-グルコン酸）、グルクロン酸（例えばD-グルクロン酸）、グルタミン酸（例えばL-グルタミン酸）、 α -オキシグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、イセチオン酸、乳酸（例えば（+）-L-乳酸及び（±）-DL-乳酸）、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸（例えば（-）-L-リンゴ酸）、マロン酸、（±）-DL-マンデル酸、メタリン酸、メタンスルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、L-ピログルタミン酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸（例えば（+）-L-酒石酸）、チオシアン酸、ウンデシレン酸及び吉草酸と形成される酸付加塩を含む。

20

30

【0071】

化合物の任意の溶媒和物及びそれらの塩も包含される。好適な溶媒和物は、本発明の化合物の固体構造（例えば結晶構造）に、非毒性の薬学的に許容可能な溶媒（以下、溶媒和溶媒と呼ぶ）の分子を組み込むことによって形成される溶媒和物である。そのような溶媒の例は、水、アルコール（例えば、エタノール、イソプロパノール及びブタノール）及びジメチルスルホキシドなどである。溶媒和物は、本発明の化合物を溶媒又は溶媒和溶媒を含有する溶媒の混合物で再結晶化することによって製造できる。溶媒和物が任意の所与の場合に形成されたかどうかは、化合物の結晶を、熱重量分析（TGA）、示差走査熱量測定（DSC）及びX線結晶構造解析などの周知の標準的な技術を用いて分析に付すことによって決定できる。

40

【0072】

溶媒和物は、化学量論的又は非化学量論的溶媒和物でありうる。特別な溶媒和物は水和物であり得、水和物の例は、半水和物、一水和物及び二水和物を含む。溶媒和物ならびにその製造及び特徴付けに使用される方法のより詳細な解説については、Brynら、Solid-State Chemistry of Drugs、第2版、出版SSCI、

50

Inc, 米国インディアナ州ウェストラファイエット、1999、ISBN 0-967-06710-3 参照。

【0073】

本発明の文脈において、用語“医薬組成物”は、活性薬を含み、追加的に一つ又は複数の薬学的に許容可能な担体も含む組成物を意味する。該組成物はさらに、投与様式及び剤形の性質に応じて、例えば、希釈剤、アジュバント、賦形剤、ビヒクル、保存剤、充填剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味剤、フレーバー剤、芳香剤、抗菌剤、抗真菌剤、滑沢剤及び分散剤から選ばれる成分も含有しうる。該組成物は、例えば、錠剤、糖衣錠、散剤、エリキシル剤、シロップ剤、懸濁液を含む液体製剤、スプレー剤、吸入剤、錠剤、トローチ剤、エマルション剤、溶液剤、カシェ剤、顆粒剤、カプセル剤及び坐剤、なら

10

【0074】

本発明の化合物は一つ又は複数の同位体置換を含有していてもよく、特定の元素への言及は、その元素のすべての同位体をその範囲内に含む。例えば、水素への言及は、 ^1H 、 ^2H (D)、及び ^3H (T) をその範囲内に含む。同様に、炭素及び酸素への言及は、それぞれ ^{12}C 、 ^{13}C 及び ^{14}C ならびに ^{16}O 及び ^{18}O をそれらの範囲内に含む。同様に、特定の官能基への言及も、文脈上別の指示がない限り、同位体変化をその範囲内に含む。例えば、エチル基などのアルキル基又はメトキシ基などのアルコキシ基への言及も、例えば、全5個の水素原子がジュウテリウム同位体形であるエチル基（ペルジュウテロエチル基）又は全3個の水素原子がジュウテリウム同位体形であるメトキシ基（トリジュウテロメトキシ基）のように、基内の1個又は複数個の水素原子がジュウテリウム又はトリチウム同位体の形態である変化をカバーする。同位体は放射性でも又は非放射性でもよい。

20

【0075】

治療用量は、患者の要件、治療される状態の重症度、及び使用される化合物に応じて変動しうる。特定の状況に対する適正な用量の決定は当該技術分野の技能の範囲内である。一般的に、治療は、化合物の最適用量より少ない用量で開始される。その後、用量は、状況下での最適効果に到達するまで少しずつ増量される。便宜上、総日用量は、所望であれば、その一日の中で分割し、分割量で投与されてもよい。

【0076】

化合物の有効量の大きさは、当然ながら、治療される状態の重症度の性質、ならびに特定の化合物及びその投与経路に応じて変動する。適切な投与量の選択は、過度の負担なく当業者の能力の範囲内である。一般に、日用量範囲は、ヒト及びヒト以外の動物の体重1 kg あたり約10 μg ～約30 mg、好ましくはヒト及びヒト以外の動物の体重1 kg あたり約50 μg ～約30 mg、例えばヒト及びヒト以外の動物の体重1 kg あたり約50 μg ～約10 mg、例えばヒト及びヒト以外の動物の体重1 kg あたり約100 μg ～約30 mg、例えばヒト及びヒト以外の動物の体重1 kg あたり約100 μg ～約10 mg、最も好ましくはヒト及びヒト以外の動物の体重1 kg あたり約100 μg ～約1 mg でありうる。

30

【0077】

医薬製剤

活性化合物は、単独で投与することも可能であるが、医薬組成物（例えば製剤）として提供するのが好ましい。

【0078】

そこで、本発明の一部の態様において、上記定義の式(1a)、(1b)、(2a)、(2b)、(2c)、(2d)、(3)、(4a)、(4b)の少なくとも一つの化合物と共に少なくとも一つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0079】

本組成物は錠剤組成物でありうる。本組成物はカプセル組成物でありうる。

【0080】

40

50

薬学的に許容可能な賦形剤（一つ又は複数）は、例えば、担体（例えば、固体、液体又は半固体の担体）、アジュバント、希釈剤（例えば、充填剤又は増量剤などの固体希釈剤；溶媒及び共溶媒などの液体希釈剤）、造粒剤、バインダ、流動助剤、コーティング剤、放出制御剤（例えば、放出遅延（retarding又はdelaying）ポリマー又はワックス）、結合剤、崩壊剤、緩衝剤、滑沢剤、保存剤、抗真菌剤及び抗菌剤、抗酸化剤、緩衝剤、張度調整剤、増粘剤、フレーバー剤、甘味剤、色素、可塑剤、味マスキング剤、安定剤、又は医薬組成物に從來使用される任意のその他の賦形剤から選ぶことができる。

【0081】

本明細書中で使用されている用語“薬学的に許容可能な”とは、健全な医学的判断の範囲内で、過剰の毒性、刺激、アレルギー反応、又はその他の問題もしくは合併症なしに対象（例えばヒト対象）の組織と接触させて使用するのに適切な、合理的な利益／リスク比に見合う化合物、材料、組成物、及び／又は剤形を意味する。各賦形剤は、製剤のその他の成分とも適合性があるという意味においても“許容可能”でなければならない。

10

【0082】

式（1a）、（1b）、（2a）、（2b）、（2c）、（2d）、（3）、（4a）、（4b）の化合物を含有する医薬組成物は公知技術に従って製剤化できる。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、Mack Publishing Company（米国ペンシルベニア州イーストン）参照。医薬組成物は、経口、非経口、局所、鼻腔内、気管支内、舌下、眼内、耳内、直腸内、膈内、又は経皮投与に適切な任意の形態でありうる。

20

【0083】

経口投与に適切な医薬剤形は、錠剤（コーティング錠又は非コーティング錠（素錠））、カプセル剤（硬質又は軟質シェル）、タブレット剤、ピル剤、トローチ剤、シロップ剤、溶液剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤及び懸濁液剤、舌下錠、ウェハース剤又はバツカル（口内）パッチのようなパッチ剤などである。

【0084】

錠剤組成物は、単位用量の活性化合物と共に、不活性希釈剤又は担体、例えば、ラクトース、スクロース、ソルビトール又はマンニトールなどの糖又は糖アルコール；及び／又は非糖由来希釈剤、例えば、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、又はセルロースもしくはその誘導体、例えば、微結晶セルロース（MCC）、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びコーンスターチなどのデンプンを含むことができる。錠剤は、結合剤及び顆粒化剤、例えばポリビニルピロリドン、崩壊剤（例えば架橋カルボキシメチルセルロースのような膨潤性架橋ポリマー）、滑沢剤（例えばステアリン酸塩）、保存剤（例えばパラベン）、抗酸化剤（例えばBHT）、緩衝剤（例えばリン酸又はクエン酸緩衝液）、及び発泡剤、例えばクエン酸塩／炭酸水素塩混合物のような標準成分も含有しうる。そのような賦形剤は周知であるので、本明細書で詳細に解説する必要はない。

30

【0085】

錠剤は、薬物を、胃液に接触するとすぐに放出するか（即時放出錠）又は長時間にわたってもしくはGI管の特定領域で制御された様式で放出する（制御放出錠）ように設計することができる。

40

【0086】

医薬組成物は、典型的にはおよそ1%（w/w）～およそ95%、好ましくは%（w/w）の活性成分と、99%（w/w）～5%（w/w）の薬学的に許容可能な賦形剤（例えば上記定義のような）又はそのような賦形剤の組合せを含む。好ましくは、該組成物は、およそ20%（w/w）～およそ90%（w/w）の活性成分と、80%（w/w）～10%（w/w）の薬学的に許容可能な賦形剤又は賦形剤の組合せを含む。医薬組成物は、およそ1%～およそ95%、好ましくはおよそ20%～およそ90%の活性成分を含む。本発明による医薬組成物は、例えば、アンプル、バイアル、坐剤、充填済みシリンジ、糖衣錠、散剤、錠剤又はカプセル剤の形態などの単位剤形でありうる。

50

【0087】

錠剤及びカプセル剤は、例えば、0～20%の崩壊剤、0～5%の滑沢剤、0～5%の流動助剤及び／又は0～99% (w/w) の充填剤／又は増量剤（投薬量に応じて）を含有する。それらは、0～10% (w/w) のポリマーバインダ、0～5% (w/w) の抗酸化剤、0～5% (w/w) の色素も含有する。徐放性錠剤はさらに、典型的には0～99% (w/w) の放出制御（例えば遅延）ポリマー（投薬量に応じて）を含有することになる。錠剤又はカプセル剤のフィルムコートは、典型的には、0～10% (w/w) のポリマー、0～3% (w/w) の色素、及び／又は0～2% (w/w) の可塑剤を含有する。

【0088】

非経口製剤は、典型的には、0～20% (w/w) の緩衝液、0～50% (w/w) の共溶媒、及び／又は0～99% (w/w) の注射用水 (WFI) を含有する（用量に応じて、及び凍結乾燥されている場合）。筋肉内デポ製剤は0～99% (w/w) のオイルも含有する。

【0089】

医薬製剤は、単一パッケージ、通常ブリストアパックに治療の全コースを含有する“患者パック(patient packs)”にして患者に提供されてもよい。

【0090】

式(1a)、(1b)、(2a)、(2b)、(2c)、(2d)、(3)、(4a)、(4b)の化合物は、一般的に単一剤形中に提供され、従って典型的には所望の生物活性レベルを提供するのに足る化合物を含有する。例えば、製剤は、1ナノグラム～2グラムの活性成分、例えば1ナノグラム～2ミリグラムの活性成分を含有する。これらの範囲内で化合物の特定の部分範囲は、0.1ミリグラム～2グラムの活性成分（より通常的には10ミリグラム～1グラム、例えば50ミリグラム～500ミリグラム）、又は1マイクログラム～20ミリグラム（例えば1マイクログラム～10ミリグラム、例えば0.1ミリグラム～2ミリグラムの活性成分）である。

【0091】

経口組成物の場合、単位剤形は1ミリグラム～2グラム、さらに典型的には10ミリグラム～1グラム、例えば50ミリグラム～1グラム、例えば100ミリグラム～1グラムの活性化合物を含有する。

【0092】

活性化合物は、それを必要とする患者（例えばヒト又は動物患者）に、所望の治療効果を達成するのに足る量（有効量）で投与される。投与される化合物の正確な量は、標準的な手順に従って監督医師が決定できる。

【実施例】

【0093】

次に、本発明を表1に示された下記実施例を参照しながら非制限的に説明する。

【0094】

表1 – 実施例

【0095】

10

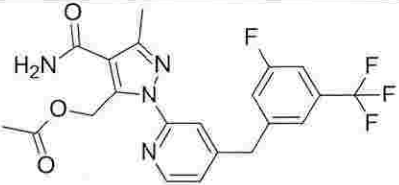
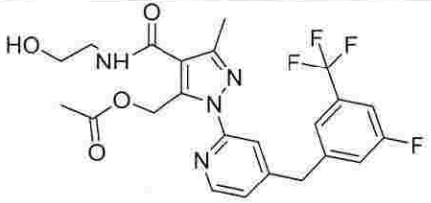
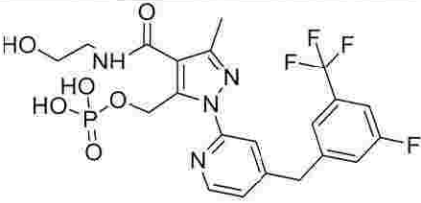
20

30

40

50

【表 1 - 1】

 实施例 1	 实施例 2
 实施例 3	 实施例 4
 实施例 5	 实施例 6
 实施例 7	 实施例 8

【 0 0 9 6 】

10

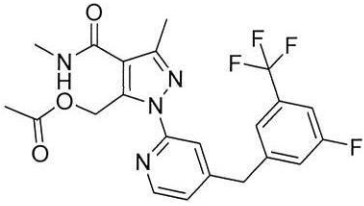
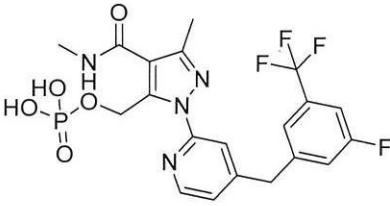
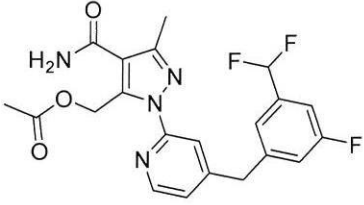
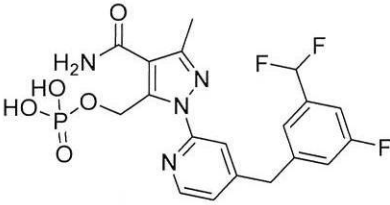
20

30

40

50

【表 1 - 2】

 実施例 9	 実施例 10
 実施例 11	 実施例 12

10

本発明の化合物の製造

20

式 (1 a)、(1 b)、(2 a)、(2 b)、(2 c)、(2 d)、(3)、(4 a)、(4 b) の化合物は当業者に公知の合成法に従って製造できる。本発明でも上記式 (1 a)、(1 b) 及び (2) に定義された化合物の製造法を提供する。市販試薬はそれ以上の精製をせずに利用した。

【0097】

略語

AcOH = 酢酸

aq = 水性

DCM = ジクロロメタン

DIPEA = N, N-ジイソプロピルエチルアミン

30

DMAP = 4-ジメチルアミノピリジン

DMF = N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO = ジメチルスルホキシド

dppf = 1, 1'-フェロセンジイル-ビス (ジフェニルホスフィン)

EDCI = 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド

ES = エレクトロスプレー

EtOAc = 酢酸エチル

EtOH = エタノール

h = 時間

40

HATU = N-[(ジメチルアミノ)-1H-1, 2, 3-トリアゾロー [4, 5-b]ピリジン-1-イルメチレン]-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェート N-オキシド

L = リットル

LC = 液体クロマトグラフィー

LCMS = 液体クロマトグラフィー質量分析

MeCN = アセトニトリル

MeOH = メタノール

min = 分

MS = 質量分析

50

NMR = 核磁気共鳴

Pet-ether = 石油エーテル

RT = 室温

TFA = トリフルオロ酢酸

THF = テトラヒドロフラン

UV = 紫外線

LCMS法

LCMS実験は、エレクトロスプレー条件を用い、下記条件下で実施された（溶媒：A1 = H₂O : MeCN (95 : 5) 中 0.1% TFA ; A2 = H₂O 中 5 mM 酢酸アンモニウム ; A3 = 2.5 L の H₂O + 2.5 mL の H₂O 中 28% アンモニア溶液 ; A4 = H₂O : MeCN (95 : 5) 中 0.1% HCO₂H ; A5 = H₂O 中 10 mM の NH₄HCO₃ ; A6 = 0.2% の H₂O 中 28% アンモニア溶液 ; A7 = H₂O 中 0.1% TFA ; A8 = 50 mM 酢酸アンモニウム、pH 7.4 ; A9 = H₂O 中 10 mM 酢酸アンモニウム ; A10 = H₂O 中 0.1% ギ酸 ; B1 = MeCN 中 0.1% TFA ; B2 = MeCN ; B3 = 2.5 L の MeCN + 135 mL の H₂O + 2.5 mL の H₂O 中 28% アンモニア溶液 ; B4 = MeCN 中 0.1% ギ酸)。LCMSデータは、質量イオン、エレクトロスプレーモード（ポジティブ又はネガティブ）、リテンションタイム；質量イオン、エレクトロスプレーモード（ポジティブ又はネガティブ）、リテンションタイム、およその純度のフォーマットで示される。

10

20

【0098】

方法1. 機器：Agilent Technologies 1290 Infinity II Series LC、6125 四重極 MSD SL；カラム：Atlantis dC18 5ミクロン、4.6×50mm；グラジエント [時間 (分) / 溶媒 A1 中 B2 (%)] : 0.0 / 5、2.5 / 95、4.0 / 95、4.5 / 5、6.0 / 5；注入量 1 μL；UV 検出 210 から 400 nm；カラム温度 25℃；1.5 mL / 分。

【0099】

方法2. 機器：Agilent Technologies 1290 Infinity II Series LC、6125 四重極 MSD SL；カラム：Zorbax XDB C18、5ミクロン；グラジエント [時間 (分) / 溶媒 A4 中 B2 (%)] : 0.00 / 5、2.50 / 95、4.00 / 95、4.50 / 5、6.00 / 5；注入量 1 μL；UV 検出 210 - 400 nm；カラム温度 25℃；流速 1.5 mL / 分。

30

【0100】

方法3. 機器：Agilent Technologies 1290 Infinity II Series LC、6125 四重極 MSD SL；カラム：Waters XBridge C8 3.5ミクロン、4.6×50mm；グラジエント [時間 (分) / 溶媒 A1 中 B1 (%)] : 0.0 / 5、2.5 / 95、4.0 / 95、4.5 / 5、6.0 / 5；注入量 1 μL；UV 検出 210 から 400 nm；カラム温度 25℃；1.5 mL / 分。

【0101】

方法4. 機器：Agilent Technologies 1260 LC、Chemstationソフトウェア付き、ダイオードアレイ検出器、Agilent 6120 四重極 MS、APCI及びESソース付き；カラム：Phenomenex Gemini-NX C18、3ミクロン、2×30mm；グラジエント [時間 (分) / 溶媒 A3 中 B3 (%)] : 0.00 / 5、2.00 / 95、2.50 / 95、2.60 / 5、3.00 / 5；注入量 0.5 μL；UV 検出 190 - 400 nm；カラム温度 40℃；流速 1.5 mL / 分。

40

【0102】

方法5. 機器：Agilent Technologies 1260 LC、Chemstationソフトウェア付き、ダイオードアレイ検出器、Agilent 6120 四重極 MS、APCI及びESソース付き；カラム：Phenomenex Gemi

50

n i - N X C 1 8、3ミクロン、2×30mm；グラジエント [時間 (分) / 溶媒 A 3 中 B 3 (%)] : 0.00 / 2、0.10 / 2、8.40 / 95、10.0 / 95、10.1 / 2、12.0 / 2；注入量 0.5 μL；UV 検出 190-400 nm；カラム温度 40℃；流速 1.5 mL / 分。

【0103】

方法 6. 機器: Waters Acquity H-Class UPLC MS システム、Mass Lynx ソフトウェア付き、フォトダイオードアレイ検出器 (PDA)、QDa 質量検出器、エレクトロスプレーソース付き；カラム: Phenomenex Luna PFP、5ミクロン、2.1×50mm；グラジエント [時間 (分) / 溶媒 A 10 中 B 4 (%)] : 0.0 / 5、0.1 / 5、8.5 / 95、8.8 / 100、9.6 / 100、9.8 / 5、10.0 / 5；注入量 1 μL；UV 検出 200-400 nm；カラム温度 40℃；流速 0.5 mL / 分。

10

【0104】

方法 7. 機器: Agilent Technologies 1290 Infinity II Series LC、6125 四重極 MSD SL；カラム: Waters XBridge C8 3.5ミクロン、4.6×50mm；グラジエント [時間 (分) / 溶媒 A 5 中 B 2 (%)] : 0.0 / 10、4.0 / 95、5.0 / 95、5.5 / 10、7.0 / 10；注入量 1 μL；UV 検出 210 から 400 nm；カラム温度 25℃；1.2 mL / 分。

20

【0105】

GCMS 法

GCMS データは、質量イオン、エレクトロスプレーモード (ポジティブ又はネガティブ)、リテンションタイムのフォーマットで示される。

【0106】

方法 1. 機器: Agilent GCMS 7890B；カラム: HP-5ms UI (30m×250 μm×0.25 μm)；入口温度: 250℃；スプリット比: 75:1；オープン温度: 50℃、保持時間 3 分；ランプ 1: 300℃まで 40℃ / 分、保持時間 2 分；検出器温度: 310℃；カラムフロー: 2 mL / 分；エアフロー: 300 mL / 分；H₂ フロー: 40 mL / 分；メイクアップフロー (He): 25 mL / 分；ソース温度: 230℃。

30

【0107】

方法 2. 機器: Agilent GCMS 7890B；カラム: HP-5ms UI (30m×250 μm×0.25 μm)；入口温度: 250℃；スプリット比: 75:1；オープン温度: 120℃、保持時間 1 分；ランプ 1: 300℃まで 40℃ / 分、保持時間 4 分；検出器温度: 310℃；カラムフロー: 2 mL / 分；エアフロー: 300 mL / 分；H₂ フロー: 40 mL / 分；メイクアップフロー (He): 25 mL / 分；ソース温度: 230℃。

【0108】

中間体の製造

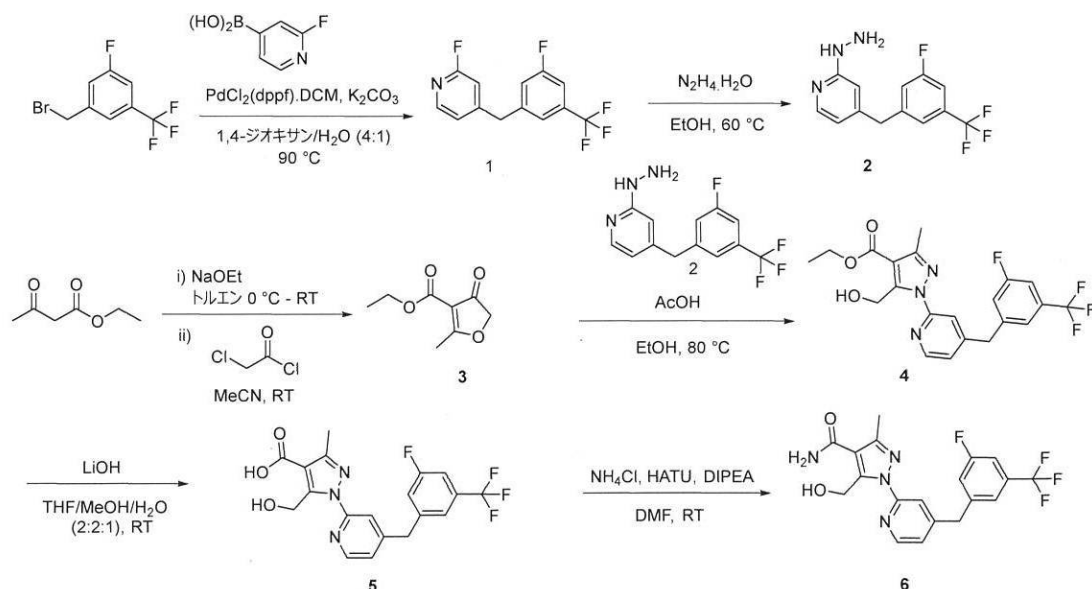
スキーム 1

40

【0109】

50

【化 1 4】



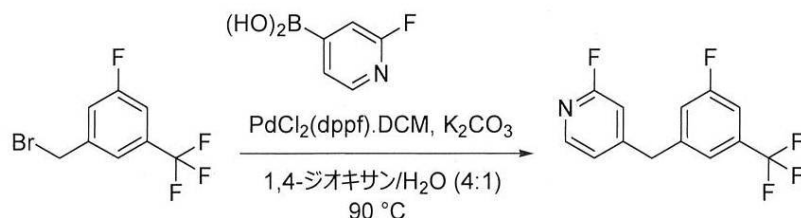
10

中間体 1：2-フルオロ-4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジンの製造

20

【0 1 1 0】

【化 1 5】



30

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (284 mg, 0.38 mmol) を、(2-フルオロピリジン-4-イル) ボロン酸 (1.3 g, 7.77 mmol)、炭酸カリウム (3.2 g, 22.3 mmol) 及び 1-(ブロモメチル)-3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) ベンゼン (1.3 g, 9.30 mmol) の 1, 4-ジオキサン (20 mL) / 水 (5 mL) 中脱気溶液に加え、得られた反応混合物を 90°C で 1 時間加熱した。反応混合物を水 (70 mL) と EtOAc (100 mL) との間で分配させた。有機層を分離し、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、そして溶媒を真空下で除去した。残渣をグラジエントフラッシュカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル中 0-30% EtOAc で溶出して精製し、2-フルオロ-4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジンを褐色油として得た (1.8 g, 86%)。

40

LCMS (方法 2): m/z 274.0 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES+), 2.54 分時。

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.17 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.61 (s, 3H), 7.29 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.17 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H)。

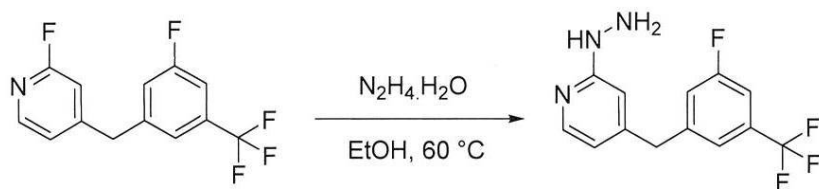
【0 1 1 1】

中間体 2：4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-ヒドラジンイルピリジンの製造

【0 1 1 2】

50

【化 1 6】



ヒドラジン水和物（0.17 mL、3.52 mmol）を、2-フルオロ-4-（3-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン（中間体 1、300 mg、1.17 mmol）の EtOH（10 mL）中攪拌溶液に加え、得られた反応混合物を 60 °C で 16 時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、残渣を水（50 mL）と EtOAc（50 mL）との間で分配させた。有機層を分離し、ブライン（50 mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、そして溶媒を真空下で除去して、4-（3-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）ベンジル）-2-ヒドラジンイルピリジンを褐色油として得た（350 mg、100%）。

LCMS（方法 2）: m/z 286.2 ($M+H$)⁺ (ES⁺), 1.37 分時。

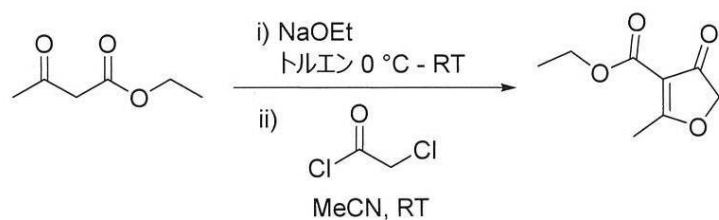
¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.45 - 6.44 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.95 (s, 2H)。

【0113】

中間体 3：エチル 2-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロフラン-3-カルボキシレート

【0114】

【化 1 7】



ナトリウムエトキシド（7.84 g、115 mmol）を、エチル 3-オキソブタノエート（10 g、76.8 mmol）のトルエン（50 mL）中懸濁液に 0 °C で加え、反応混合物を RT で 1 時間攪拌した。MeCN（20 mL）及び 2-クロロアセチルクロリド（6.15 mL、38.4 mmol）を加え、得られた反応混合物を RT で 2 時間攪拌した。反応混合物を 6 N の H₂SO₄ 水溶液（60 mL）で酸性化し、有機層を除去し、水性層を EtOAc（2 x 100 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、そして溶媒を真空下で除去した。残渣をグラジエントフラッシュカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル中 0-10% EtOAc で溶出して精製し、エチル 2-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロフラン-3-カルボキシレートを黄色液体として得た（2.8 g、21%）。

LCMS（方法 3）: m/z 171.0 ($M+H$)⁺ (ES⁺), 1.94 分時。

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 4.78 (s, 2H), 4.17 (q, J = 3.6 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.22 (t, J = 9.6 Hz, 3H)。

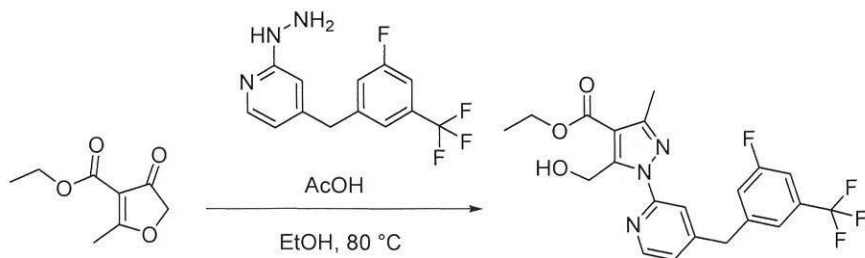
【0115】

中間体 4：エチル 1-（4-（3-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン-2-イル）-5-（ヒドロキシメチル）-3-メチル-1H-ピラゾール

4-カルボキシレートの製造

【0116】

【化18】



10

4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-ヒドラジンイルピリジン(中間体2、4.69 g、16.5 mmol)を、エチル 2-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロフラン-3-カルボキシレート(中間体3、2.8 g、16.5 mmol)のエタノール(50 mL)中攪拌溶液にRTで加え、次いで触媒量の酢酸(0.094 mL、1.65 mmol)を加え、得られた反応混合物を80 °Cで16時間加熱した。冷却すると、溶液から析出した固体をろ過し、EtOH(2 x 10 mL)で濯ぎ、真空下で乾燥させて、エチル 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートを白色固体として得た(1.95 g、27%)。

20

LCMS(方法2): m/z 438.0 ($M+H$)⁺ (ES⁺), 2.80分時。

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.43 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.29-4.27 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.32 (t, J = 9.6 Hz, 3H)。

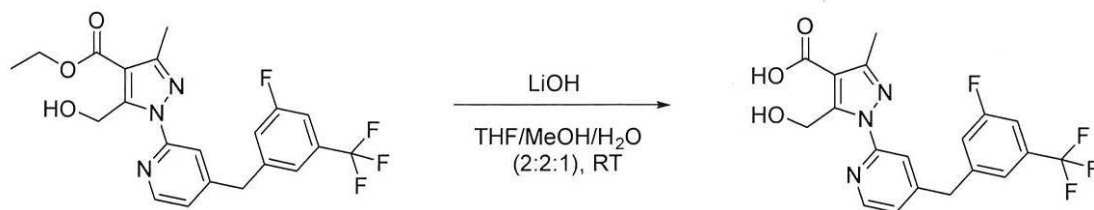
【0117】

中間体5: 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の製造

30

【0118】

【化19】



40

水酸化リチウム水和物(1.07 g、44.5 mmol)を、エチル 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(中間体4、1.95 g、4.45 mmol)のTHF(10 mL)、MeOH(10 mL)及び水(5 mL)中攪拌溶液に加え、得られた反応混合物をRTで16時間攪拌した。溶媒を真空下で除去した。得られた残渣を水(30 mL)に溶解し、2N HClでpH約2に酸性化し、水性層をEtOAc(4 x 50 mL)で抽出した。合わせた有機層を分離し、ブライン(30 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、そして溶媒を真空下で除去し、1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸を白色

50

固体として得た (1.81 g、99%)。

LCMS (方法1): m/z 410.0 ($M+H$)⁺ (ES+), 2.49分時。

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.46 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.66-7.55 (m, 3H), 7.41 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.44 (s, 3H)。2個の交換可能なプロトン観察されず。

【0119】

中間体6 (WO2021/181122A1の実施例39): 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの製造

【0120】

【化20】



DIPEA (3.06 mL、17.68 mmol)を、1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (中間体5、1.81 g、4.42 mmol) と塩化アンモニウム (0.354 g、6.63 mmol) のDMF (50 mL) 中攪拌溶液に加え、次いでHATU (3.36 g、8.84 mmol) を加え、得られた反応混合物をRTで16時間攪拌した。反応混合物をEtOAc (100 mL) と水 (100 mL) との間で分配させた。有機層を分離し、水性層をEtOAc (100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして溶媒を真空下で除去した。残渣をグラジエントフラッシュカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル中0-85% EtOAcで溶出して精製した。化合物をMeOH (35 mL) 中に溶解し、加熱還流した。得られた透明溶液をRTに放冷し、48時間静置した。再結晶固体をろ過し、MeOH (2 x 10 mL) で濯ぎ、真空下で乾燥させて、1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを白色結晶性固体として得た (0.52 g)。残りの母液から再結晶化工程を繰り返し、さらに0.208 gの物質を得た。合計収量0.728 g、40%。

LCMS (方法2): m/z 409.0 ($M+H$)⁺ (ES+), 2.08分時。

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.44 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66-7.55 (m, 4H), 7.42-7.37 (m, 2H), 5.63 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.36 (s, 3H)。

【0121】

中間体7 (WO2021/181122A1の実施例40): 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの製造

【0122】

10

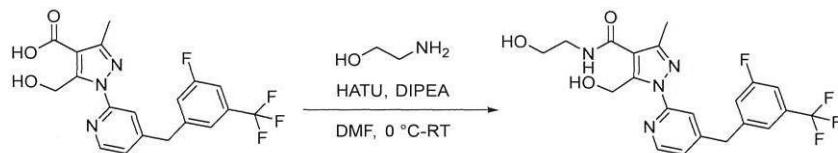
20

30

40

50

【化 2 1】



HATU (0.11 g、0.293 mmol) を、1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (中間体 5、0.06 g、0.15 mmol) 及び 2-アミノエタン-1-オール (0.012 g、0.22 mmol) の DMF (3 mL) 中攪拌溶液に 0 °C で加え、次いで DIPEA (0.038 mg、0.29 mmol) を加え、得られた反応混合物を RT で 16 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (30 mL) と水 (30 mL) との間で分配させた。有機層を分離し、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして溶媒を真空下で除去した。残渣をグラジエントフラッシュカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル中 0-50% EtOAc で溶出して精製し、1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを白色固体として得た (18 mg、27%)。

LCMS (方法 7): m/z 453.0 (M+H)⁺ (ES⁺), 2.08 分時, 95%。

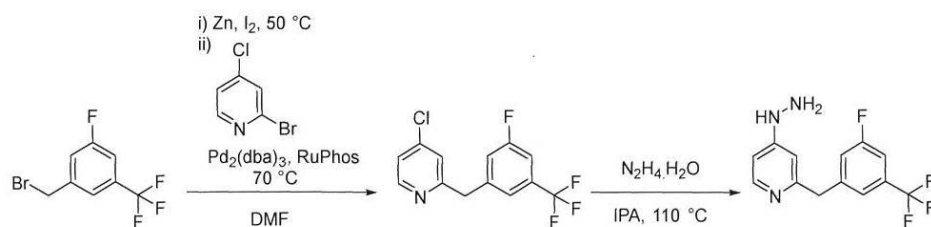
¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.39 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.62 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.74 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.53-3.52 (m, 2H), 3.34-3.30 (m, 2H), 2.34 (s, 3H)。

【0123】

中間体 8: 2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-ヒドラジンイルピリジンの製造

【0124】

【化 2 2】



工程 1. ひとつまみのヨウ素を、活性亜鉛 (35 g、583 mmol) の DMF (300 mL) 中攪拌溶液に加え、その溶液を 50 °C で 5 分間加熱後、DMF (50 mL) 中 1-(プロモメチル)-3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン (32 g、124 mmol) を加えた。反応混合物を 50 °C で 1 時間加熱後、RT に放冷した。残留亜鉛を沈降させ、上清の淡緑色 DMF 層をカニユーレを介して 2-ブromo-4-クロロピリジン (16 g、83.3 mmol) と RuPhos (2.3 g、4.99 mmol) の DMF (50 mL) 中脱気懸濁液に移し、次いでトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (3.8 g、4.16 mmol) を加えた。反応混合物を 70 °C で 16 時間加熱した後、Celite を通してろ過し、EtOAc (600 mL) で洗浄した。ろ液をブライン (3 x 300 mL) で洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、溶媒を真空下で除去した。残渣をグラジエントフラッシュカラムクロマトグラフィーに

より石油エーテル中 0-5% EtOAc で溶出して精製し、4-クロロ-2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジンを黄色半固体として得た (8 g、33%)。

LCMS (方法2): m/z 290.1 (ES+), 2.65 分時。

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.49 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.61-7.41 (m, 4H), 4.23 (s, 2H)。

【0125】

工程2. ヒドラジン水和物 (20 g、415 mmol) を、封管中の 4-クロロ-2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン (8 g、27.68 mmol) の IPA (100 mL) 中攪拌溶液に加え、反応混合物を 110°C で 72 時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、残渣を水 (200 mL) と EtOAc (200 mL) との間で分配させた。有機層を分離し、ブライン (200 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして溶媒を真空下で除去して、2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-ヒドラジンイルピリジンを黄色ガムとして得た (5 g、63%)。

LCMS (方法2): m/z 286.1 (ES+), 1.19 分時。

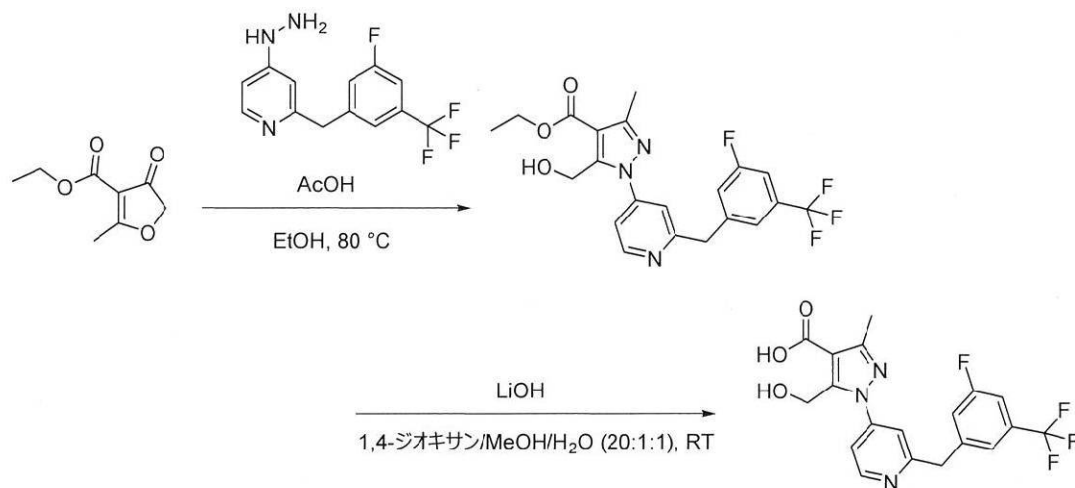
^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.95 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.56-7.21 (m, 4H), 6.59 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.51-6.49 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.99 (s, 2H)。

【0126】

中間体9: 1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の製造

【0127】

【化23】



工程1. 2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-ヒドラジンイルピリジン (中間体8、600 mg、2.10 mmol) を、エチル 2-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロフラン-3-カルボキシレート (中間体3、430 mg、2.52 mmol) のエタノール (20 mL) 中攪拌溶液に RT で加え、次いで触媒量の酢酸 (0.120 mL、2.10 mmol) を加え、得られた反応混合物を 80°C で 16 時間加熱した。冷却すると、溶液から析出した固体をろ過し、EtOH (2 x 10 mL) で濯ぎ、真空下で乾燥させて、エチル 1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートを得た。

【0128】

10

20

30

40

50

工程 2. LiOH (11.07 mg、0.462 mmol)、水 (0.5 mL) 及び MeOH (0.5 mL) を、エチル 1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (60 mg、0.15 mmol) の 1, 4-ジオキサン (20 mL) 中溶液に RT で加え、得られた反応混合物を RT で 16 時間撹拌した。

【0129】

工程 2 の完了後、溶媒を真空下で除去し、1.5 N HCl (5 mL) で pH 約 6 に酸性化し、水 (10 mL) と EtOAc (15 mL) との間で分配させることにより、標記化合物 (230 mg、26%) を淡黄色固体として単離した。有機層を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、溶媒を真空下で除去した。

10

LCMS (方法 2): m/z 410.0 (ES+), 2.03 分時。

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.57 (s, 1H), 2.41 (s, 3H)。1 個の交換可能なプロトン観察されず。

【0130】

中間体 10 (WO 2021/181122 A1 の実施例 41): 1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの製造

【0131】

20

【化 24】



DIPEA (3.06 mL、17.68 mmol) を、1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (中間体 9、1.81 g、4.42 mmol) と塩化アンモニウム (0.354 g、6.63 mmol) の DMF (50 mL) 中撹拌溶液に加え、次いで HATU (3.36 g、8.84 mmol) を加え、得られた反応混合物を RT で 16 時間撹拌した。反応混合物を EtOAc (100 mL) と水 (100 mL) との間で分配させた。有機層を分離し、水性層を EtOAc (100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして溶媒を真空下で除去した。残渣をグラジエントフラッシュカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル中 0-85% EtOAc で溶出して精製した。化合物を MeOH (35 mL) 中に溶解し、加熱還流した。得られた透明溶液を RT に放冷し、48 時間静置した。再結晶固体をろ過し、MeOH (2 x 10 mL) で濯ぎ、真空下で乾燥させて、1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを得た。

30

LCMS (方法 3): m/z 409.0 (M+H)⁺ (ES+), 1.77 分時, 96%。

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.64 (dd, J = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.89 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 2.37 (s, 3H)。

40

【0132】

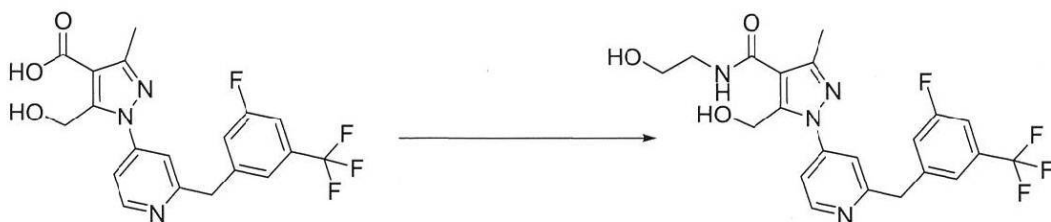
中間体 11 (WO 2021/181122 A1 の実施例 42): 1-(2-(3-フル

50

オロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの製造

【0133】

【化25】



10

DIPEA (3.06 mL、17.68 mmol)を、1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (中間体9、1.81 g、4.42 mmol) とエタノールアミン (0.354 g、6.63 mmol) のDMF (50 mL) 中攪拌溶液に加え、次いでHATU (3.36 g、8.84 mmol) を加え、得られた反応混合物をRTで16時間攪拌した。反応混合物をEtOAc (100 mL) と水 (100 mL) との間で分配させた。有機層を分離し、水性層をEtOAc (100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして溶媒を真空下で除去した。残渣をグラジエントフラッシュカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル中0-85% EtOAcで溶出して精製した。化合物をMeOH (35 mL) 中に溶解し、加熱還流した。得られた透明溶液をRTに放冷し、48時間静置した。再結晶固体をろ過し、MeOH (2 x 10 mL) で濯ぎ、真空下で乾燥させて、1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを得た。

20

LCMS (方法3): m/z 453.0 (M+H)⁺ (ES⁺), 1.99分時, 99%。

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.63 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64-7.63 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 2H), 5.87 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.52 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.37-3.33 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)。

30

【0134】

中間体12 (WO2021/181122 A1の実施例43): 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-N,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの製造

【0135】

【化26】



40

DIPEA (3.06 mL、17.68 mmol)を、1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (中間体5、1.81 g、4.42 mmol) とメチルアミン (0.354 g、6.63 mmol) のDMF (50 mL) 中攪

50

拌溶液に加え、次いでHATU (3.36 g、8.84 mmol) を加え、得られた反応混合物をRTで16時間攪拌した。反応混合物をEtOAc (100 mL) と水 (100 mL) との間で分配させた。有機層を分離し、水性層をEtOAc (100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして溶媒を真空下で除去した。残渣をグラジエントフラッシュカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル中0-85% EtOAcで溶出して精製した。化合物をMeOH (35 mL) 中に溶解し、加熱還流した。得られた透明溶液をRTに放冷し、48時間静置した。再結晶固体をろ過し、MeOH (2 x 10 mL) で濯ぎ、真空下で乾燥させて、1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-N, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを得た。

10

LCMS (方法3): m/z 422.9 (M+H)⁺ (ES⁺), 2.29分時, 99%。

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67-7.56 (m, 3H), 7.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.58 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.78 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H)。

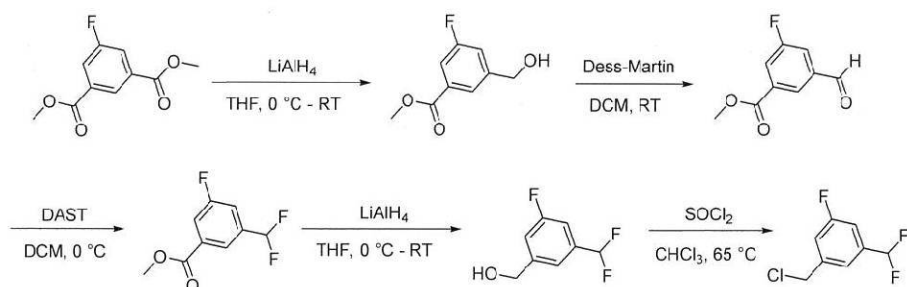
【0136】

中間体13: 1-(クロロメチル)-3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンゼンの製造

【0137】

20

【化27】



30

工程1. LiAlH₄ (THF中1.0 M、7.0 mL、7.0 mmol) を、ジメチル 5-フルオロイソフタレート (3 g、14.1 mmol) のTHF (10 mL) 中攪拌溶液に0 °Cで加え、反応混合物をRTで3時間攪拌した。反応混合物を1.5 N HCl (50 mL) でpH約7に中和し、反応混合物を水 (100 mL) とEtOAc (50 mL) との間で分配させた。有機層を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして溶媒を真空下で除去して、メチル 3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)ベンゾエートを無色液体として得た (1.12 g、43%)。

GCMS (方法1): m/z 184.0 (ES⁺), 7.34分時。

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.79 (s, 1H), 7.55 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 2.4 Hz, 3H)。

40

【0138】

工程2. Dess-Martinペルヨージナン (2.3 g、5.54 mmol) を、メチル 3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)ベンゾエート (510 mg、2.77 mmol) のDCM (10 mL) 中溶液に加え、反応混合物をRTで2時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。残渣をグラジエントフラッシュカラムクロマトグラフィーによりヘキサン中0-30% EtOAcで溶出して精製し、メチル 3-フルオロ-5-ホルミルベンゾエートを白色固体として得た (410 mg、81%)。

GCMS (方法1): m/z 182.0 (ES⁺), 6.76分時。

50

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.05-8.04 (m, 2H), 3.92 (s, 3H)。

【0139】

工程3. DAST (0.44 mL、3.37 mmol) を、メチル 3-フルオロ-5-ホルミルベンゾエート (410 mg、2.25 mmol) の溶液に 0℃で加え、反応混合物を RT で2時間攪拌した。反応混合物を 10% NaHCO₃ (20 mL) で pH 約7に中和し、反応混合物を水 (100 mL) と DCM (50 mL) との間で分配させた。有機層を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして溶媒を真空下で除去した。残渣をグラジエントフラッシュカラムクロマトグラフィーによりヘキサン中 0-30% EtOAc で溶出して精製し、メチル 3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンゾエートを無色液体として得た (400 mg、87%)。

10

GCMS (方法2): m/z 204.0 (ES+), 2.36分時。

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.99 (s, 1H), 7.89 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.35-6.98 (m, 1H), 3.91 (s, 3H)。

【0140】

工程4. LiAlH₄ (THF 中 2.0 M、0.45 mL、0.90 mmol) を、メチル 3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンゾエート (390 mg、1.81 mmol) の THF (10 mL) 中溶液に 0℃で加え、反応混合物を RT で1時間攪拌した。反応混合物を 1.5 N HCl (50 mL) で pH 約7に中和した後、水 (100 mL) と EtOAc (50 mL) との間で分配させた。有機層を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして溶媒を真空下で除去して、(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル)メタノールを無色液体として得た (230 mg、72%)。

20

GCMS (方法2): m/z 176.0 (ES+), 6.36分時。

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.39 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 3H), 5.46 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 6.4 Hz, 2H)。

【0141】

工程5. 塩化チオニル (3 mL、43.2 mmol) を、(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル)メタノール (170 mg、0.96 mmol) のクロロホルム (10 mL) 中溶液に RT で加え、反応混合物を 65℃で12時間加熱した。反応混合物を 10% NaHCO₃ (20 mL) で pH 約7に中和した後、水 (50 mL) と EtOAc (50 mL) との間で分配させた。有機層を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして溶媒を真空下で除去して、1-(クロロメチル)-3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンゼンを無色液体として得た (170 mg、粗製物)。この粗生成物はそれ以上精製せずに次の工程で使用した。

30

GCMS (方法2): m/z 193.9 (ES+), 2.25分時。

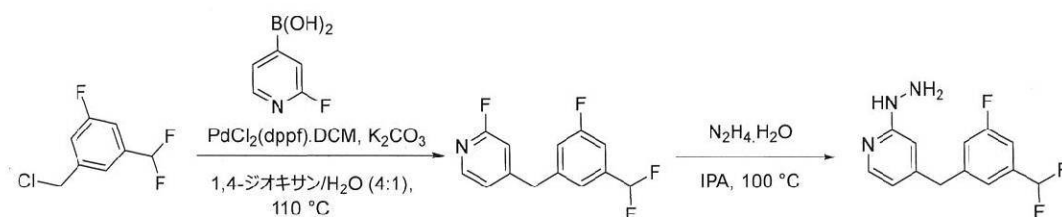
【0142】

中間体14: 4-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンジル)-2-ヒドラジンイルピリジンの製造

【0143】

【化28】

40



工程1. PdCl₂ (dppf) . DCM (84 mg、0.103 mmol) を、(2-フルオロピリジン-4-イル) ボロン酸 (145 mg、1.03 mmol)、炭酸カリ

50

ウム (426 mg、3.09 mmol) 及び 1-(クロロメチル)-3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンゼン (中間体 13、200 mg、1.03 mmol) の 1, 4-ジオキサン (8 mL) / 水 (2 mL) 中脱気溶液に加え、得られた反応混合物を 110 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を水 (70 mL) と EtOAc (100 mL) との間で分配させた。有機層を分離し、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして溶媒を真空下で除去した。残渣をグラジエントフラッシュカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル中 0-30 % EtOAc で溶出して精製し、2-フルオロ-4-(3-フルオロ-5-(ジフルオロメチル)ベンジル)ピリジンを得た。

【0144】

工程 2. ヒドラジン水和物 (0.5 mL、9.77 mmol) を、2-フルオロ-4-(3-フルオロ-5-(ジフルオロメチル)ベンジル)ピリジンの IPA (10 mL) 中攪拌溶液に加え、得られた反応混合物を 100 °C で 48 時間加熱した。

10

【0145】

工程 2 の完了後、標記化合物 (110 mg、粗製物) を、EtOAc (10 mL) と水 (10 mL) との間で分配させることにより、黄色ゴムとして単離した。水性層を EtOAc (10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液 (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして溶媒を真空下で除去した。この粗生成物はそれ以上精製せずに次の工程で使用した。

LCMS (方法 3): m/z 267.9 (ES⁺), 3.00 分。

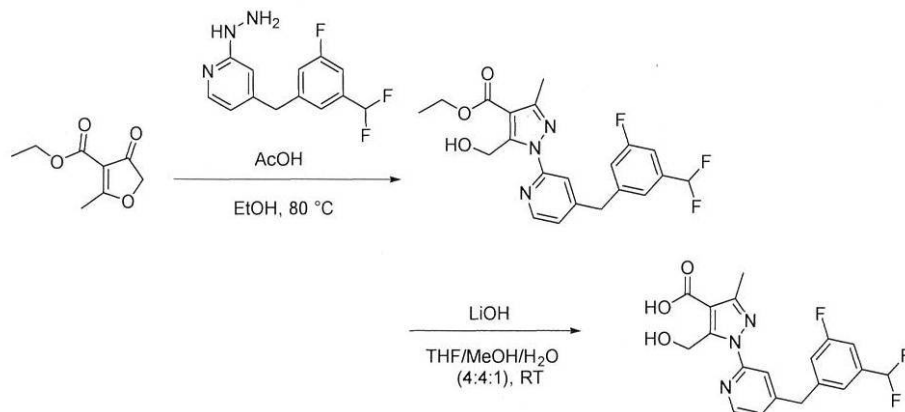
20

【0146】

中間体 15: 1-(4-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の製造

【0147】

【化 29】



30

工程 1. 4-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンジル)-2-ヒドラジニルピリジン (中間体 14、1.0 g、3.74 mmol) を、エチル 2-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロフラン-3-カルボキシレート (中間体 3、0.638 g、3.74 mmol) のエタノール (30 mL) 中攪拌溶液に RT で加え、次いで触媒量の酢酸 (0.021 mL、0.374 mmol) を加え、得られた反応混合物を 80 °C で 16 時間加熱した。冷却すると、溶液から析出した固体をろ過し、EtOH (2 x 10 mL) で濯ぎ、真空下で乾燥させて、エチル 1-(4-(3-フルオロ-5-(ジフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートを得た。

40

【0148】

工程 2. 水酸化リチウム水和物 (0.756 g、31.6 mmol) を、エチル 1-(4-(3-フルオロ-5-(ジフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-

50

5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (1.95 g、4.45 mmol) の THF (20 mL)、MeOH (20 mL) 及び水 (5 mL) 中攪拌溶液に加え、得られた反応混合物を RT で 16 時間攪拌した。

【0149】

工程 2 の完了後、標記化合物を、真空下で溶媒を除去し、水 (50 mL) 中に溶解し、そして 2N HCl で pH 約 2 に酸性化することにより、白色固体として単離した。水性層を EtOAc (4 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして溶媒を真空下で除去した。

LCMS (方法 2): m/z 392.0 (ES⁺), 2.48 分時。

¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 2H), 7.03 (t, J = 55.5 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.38 (s, 3H)。2 個の交換可能なプロトン観察されず。

10

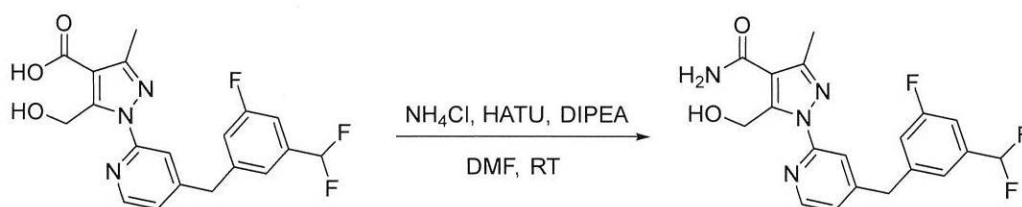
【0150】

中間体 16 (WO 2021/181122 A1 の実施例 44): 1-(4-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの製造

【0151】

【化 30】

20



DIPEA (3.06 mL、17.68 mmol) を、1-(4-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (中間体 15、1.81 g、4.42 mmol) と塩化アンモニウム (0.354 g、6.63 mmol) の DMF (50 mL) 中攪拌溶液に加え、次いで HATU (3.36 g、8.84 mmol) を加え、得られた反応混合物を RT で 16 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (100 mL) と水 (100 mL) との間で分配させた。有機層を分離し、水性層を EtOAc (100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして溶媒を真空下で除去した。残渣をグラジエントフラッシュカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル中 0-85% EtOAc で溶出して精製した。化合物を MeOH (35 mL) 中に溶解し、加熱還流した。得られた透明溶液を RT に放冷し、48 時間静置した。再結晶固体をろ過し、MeOH (2 x 10 mL) で濯ぎ、真空下で乾燥させて、1-(4-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを得た。

30

LCMS (方法 2): m/z 391.0 (M+H)⁺ (ES⁺), 1.88 分時, 97%。

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 3H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.03 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 5.64 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.37 (s, 3H)。

40

【0152】

実施例の製造

実施例 1: (4-カルバモイル-1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)-

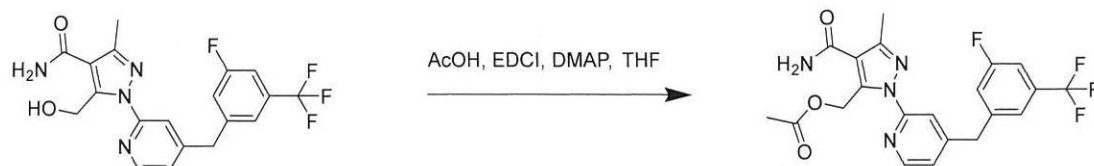
50

ル) ベンジル) ピリジン-2-イル) -3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) メチルアセテートの製造

スキーム 2

【0153】

【化31】



10

1- [4- [[3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] -2-ピリジル] -5- (ヒドロキシメチル) -3-メチル-ピラゾール-4-カルボキサミド (中間体6、100mg、0.24mmol)、酢酸 (0.03mL、0.49mmol)、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (93.89mg、0.49mmol)、及びDMAP (59.84mg、0.49mmol) をTHF (10mL) に加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (40mL) と水 (40mL) との間で分配させた。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (順相、[5.9x2.0cm (10g)]、Biotage (登録商標) SNAP KP-Sil-50µm不定形シリカ、45mL/分、[グラジエント、イソヘキサン中0%から100%酢酸エチル]、0-100psi、[残渣を少量のDCMに導入]) により精製し、2- (4-カルバモイル-1- (4- (3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン-2-イル) -3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) メチルニ水素ホスフェートを無色固体として得た (79mg、72%)。

20

【0154】

[4-カルバモイル-2- [4- [[3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] -2-ピリジル] -5-メチル-ピラゾール-3-イル] メチルアセテート (53mg、0.1200mmol) を沸点に近い最少量の酢酸エチル中に溶解した。溶液を室温に放冷し、一晩放置した。溶媒蒸発後の固体残余物は結晶性に見える。40℃の真空オーブン中で3時間乾燥させ、2- (4-カルバモイル-1- (4- (3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン-2-イル) -3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) メチルニ水素ホスフェートを無色結晶性固体として得た (41mg、77%)。

30

LCMS (方法5): m/z 451.2. (M+H)⁺ (ES⁺), 4.11分時。

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.30 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.04-6.97 (m, 4H), 7.21-7.16 (m, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)。

40

【0155】

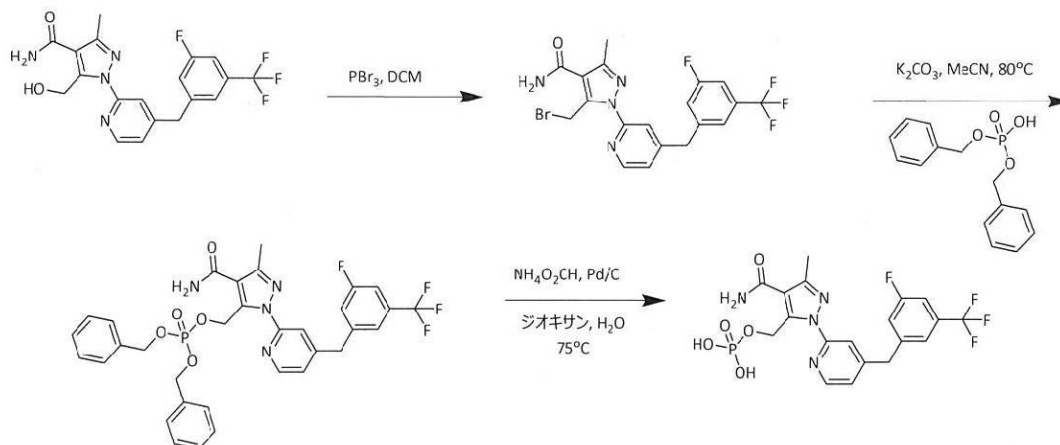
実施例2: (4-カルバモイル-1- (4- (3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン-2-イル) -3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) ニ水素ホスフェートの製造

スキーム 3

【0156】

50

【化 3 2】



10

工程 1：5－（ブロモメチル）－1－（4－（3－フルオロ－5－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－2－イル）－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボキサミド

1－[4－[[3－フルオロ－5－（トリフルオロメチル）フェニル]メチル]－2－ピリジル]－5－（ヒドロキシメチル）－3－メチル－ピラゾール－4－カルボキサミド（中間体 6、2500mg、6.12mmol）を DCM（20mL）に加えた。三臭化リン（1.74mL、18.37mmol）を反応混合物に加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（40mL）と水（40mL）との間で分配させた。有機層を乾燥させ（MgSO₄）、溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をエーテル：イソヘキサン（1：1、2x25mL）で粉砕し、固体をろ過し、該固体をエーテル：イソヘキサン（1：1、2x25mL）で 2 回洗浄し、5－（ブロモメチル）－1－（4－（3－フルオロ－5－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－2－イル）－3－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボキサミドを無色固体として得た（2200mg、76%）。

20

LCMS（方法 4）：m/z 471.2 (⁷⁹Br), 473.2 (⁸¹Br) (M+H)⁺ (ES⁺), 1.66 分
1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.40-8.32 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.56-7.27 (m, 6H), 5.30 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.34 (s, 3H)。

30

【0157】

工程 2：ジベンジル（（4－カルバモイル－1－（4－（3－フルオロ－5－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－2－イル）－3－メチル－1H－ピラゾール－5－イル）メチル）ホスフェート

5－（ブロモメチル）－1－[4－[[3－フルオロ－5－（トリフルオロメチル）フェニル]メチル]－2－ピリジル]－3－メチル－ピラゾール－4－カルボキサミド（2100mg、4.46mmol）、リン酸水素ジベンジル（1487.88mg、5.35mmol）、及び炭酸カリウム（1231.79mg、8.91mmol）を MeCN（10mL）に加えた。反応混合物を 80℃で 2 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル（50mL）と水（50mL）との間で分配させた。有機物を乾燥させ（MgSO₄）、真空中で蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（順相、[5.9x2.0cm（10g）]、Biotage（登録商標）SNAP KP-SiL-50μm 不定形シリカ、50mL/分、[グラジエント、DCM 中 0% から 5% MeOH]、0-100psi/7bar、[残渣を少量の DCM に導入]）により精製し、ジベンジル（（4－カルバモイル－1－（4－（3－フルオロ－5－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－2－イル）－3－メチル－1H－ピラゾール－5－イル）メチル）ホスフェートを無色固体として得た（2700mg、87%）。

40

LCMS（方法 4）：m/z 669.2 (M+H)⁺ (ES⁺), 1.81 分。

1H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.22 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H),

50

7.24-7.10 (m, 12H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.88-6.86 (m, 1H), 5.74 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.79 (s, 4H), 4.05 (s, 2H), 2.41 (s, 3H)。2個の交換可能なプロトン見られず。

【0158】

工程3：実施例2の(4-カルバモイル-1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ニ水素ホスフェート

ジベンジル [4-カルバモイル-2-[4-[[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2-ピリジル]-5-メチル-ピラゾール-3-イル]メチルホスフェート (2700.00mg、4.04mmol)をIPA (200mL)と水 (10mL)に溶解した。ギ酸アンモニウム (2546.66mg、40.38mmol)を溶液に加え、該溶液を窒素でフラッシュした。活性炭上パラジウム (49.46mg、0.40mmol)を反応混合物に窒素雰囲気下に加え、75℃で2時間加熱した。パラジウム触媒をBiotage Isolute Celite 545カートリッジ (2.5g/25mL)を用いてろ過除去した。母液中の溶媒を真空下で蒸発させた。残渣を逆相キラルクロマトグラフィーにより、下記方法機器：Gilsonセミ分取HPLCシステム-321ポンプ/171ダイオードアレイ検出器/GX-271液体ハンドラー；カラム：Phenomenex Luna PFP 5ミクロン 30x100mm；グラジエント12.5分、溶媒Aはアセトニトリル、溶媒Bはトリフルオロ酢酸の0.1%水溶液、12.5分かけてAの30%からAの60%のグラジエントを用いて精製し、(4-カルバモイル-1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ニ水素ホスフェートを無色固体として得た (310mg、16%)。

LCMS (方法6): m/z 489.0 (M+H)⁺ (ES⁺), 2.64分時。

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.40 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.66-7.55 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.52 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.34 (s, 3H)。2個の交換可能なプロトン観察されず。

【0159】

上記手順によって製造された更なる実施例を表2に詳細に示す。当業者であれば、適切な場合、例えば、適切な場合、保護基の使用を通じて方法を修正できる。

【0160】

表2：実施例表

【0161】

10

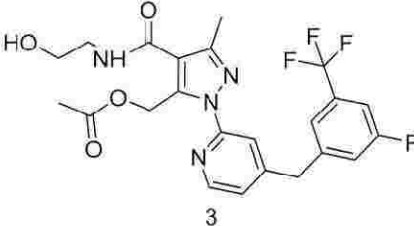
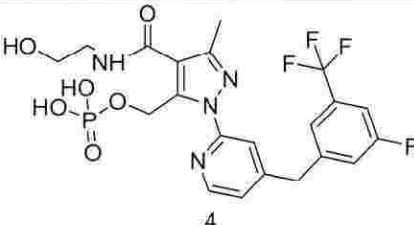
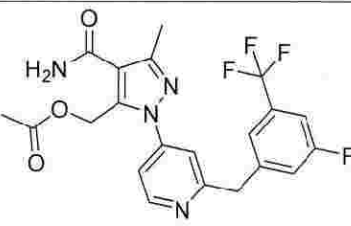
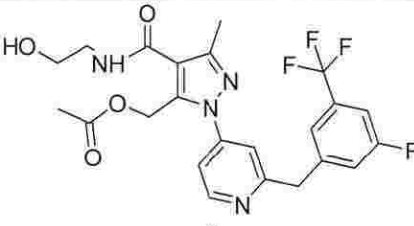
20

30

40

50

【表 2 - 1】

実施例	名称	中間体/手順
 3	(1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-4-((2-ヒドロキシエチル)カルバモイル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチルアセテート	中間体 7 実施例 1 の方法を使用
 4	(1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-4-((2-ヒドロキシエチル)カルバモイル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル二水素ホスフェート	中間体 7 実施例 2 の方法を使用
 5	(4-カルバモイル-1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチルアセテート	中間体 10 実施例 1 の方法を使用
 6	(4-カルバモイル-1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル二水素ホスフェート	中間体 10 実施例 2 の方法を使用
 7	(1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-4-((2-ヒドロキシエチル)カルバモイル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチルアセテート	中間体 11 実施例 1 の方法を使用

【 0 1 6 2 】

10

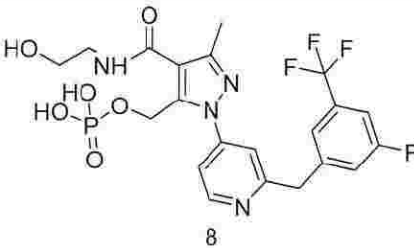
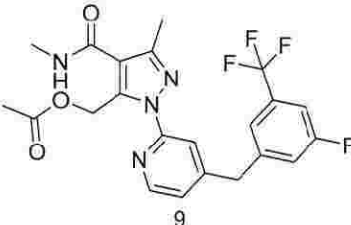
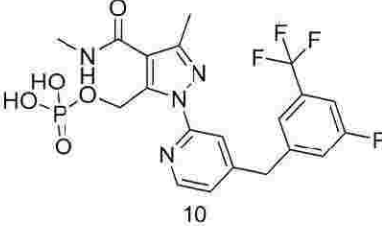
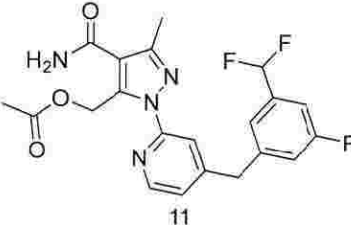
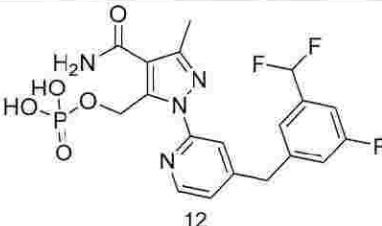
20

30

40

50

【表 2 - 2】

 8	(1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-4-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル二水素ホスフェート	中間体 11 実施例 2 の方法を使用
 9	(1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-4-(メチルカルバモイル)-1H-ピラゾール-5-イル)メチルアセテート	中間体 12 実施例 1 の方法を使用
 10	(1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-4-(メチルカルバモイル)-1H-ピラゾール-5-イル)メチル二水素ホスフェート	中間体 12 実施例 2 の方法を使用
 11	(4-カルバモイル-1-(4-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチルアセテート	中間体 16 実施例 1 の方法を使用
 12	(4-カルバモイル-1-(4-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル二水素ホスフェート	中間体 16 実施例 2 の方法を使用

生物活性

GPR52 アゴニストの機能的 cAMP アッセイ

HEKf 懸濁細胞に、0.1% v/v のヒト GPR52 発現 BacMam ウイルス（哺乳動物の遺伝子発現用に設計された改変バキュロウイルス）を 24 時間感染させた。BacMam 感染後、細胞を遠心分離（335g、5 分）によりペレット化し、細胞凍結培地（Sigma）中に再懸濁し、必要になるまで -150℃ で凍結した。実験当日、DMSO 中に調製された 25 nL の GPR52 化合物希釈液を LabCytte ECHO 音響ディスペンサーによりプロキシプレート（PerkinElmer）にスタンピングした。凍結細胞を解冻し、0.5 mM の 3-イソブチル-1-メチルキサンチン（IBMX、Sigma）を含有するアッセイ刺激緩衝液（Cisbio）中に再懸濁し、ウェルあたり 2000 細胞の密度を達成した。Multidrop Combi Reagent Dispenser（ThermoFisher）を用いて 10 μL の細胞をアッセイプレートに加えた後、遠心分離にかけた（1 分）。細胞を化合物と共に 37℃ で 30 分間インキュベートした後、製造業者の説明書に従って調製された cAMP 検出試薬（Hira

ng e cAMPキット、C i s b i o)を加えた。プレート室温で1時間振盪した後、PHERAstar FSプレートリーダー(BMG Labtech)で標準的なHTRF設定を用いて読み取った。HTRF比は、アクセプター発光(665 nm)をドナー発光(620 nm)で割って10,000をかけることによって求めた。データをDM SO(0%)及び最大の3-(2-(3-クロロ-5-フルオロベンジル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド(化合物7m、J. Med. Chem., 2014, 57, 5226 掲載) 応答(100%)に対して正規化し、4パラメータロジスティックフィットに当てはめて、アゴニストのpEC₅₀及び最大応答を生成した。これらを以下の表3に示す。中間体6の更なる薬物動態データは、出願人の先の出願PCT/GB2021/050638(実施例39参照)に提供されている。

10

【0163】

表3 - GPR52 pEC₅₀データ

【0164】

【表3】

化合物	pEC ₅₀ 平均	E _{max} (%)
中間体6 (WO2021/181122A1の実施例39)	8.2	101
中間体7 (WO2021/181122A1の実施例40)	8.6	101
中間体10 (WO2021/181122A1の実施例41)	7.5	98
中間体11 (WO2021/181122A1の実施例42)	7.5	100
中間体12 (WO2021/181122A1の実施例43)	8.0	101
中間体16 (WO2021/181122A1の実施例44)	8.4	101

20

中間体6 (WO2021/181122A1の実施例39)のラットにおけるカフェイン誘発性の自発運動活性

非選択的アデノシン受容体アンタゴニストであるカフェインは、主にA_{2A}受容体の遮断によって齧歯類の自発運動活性(locomotor activity)を増大させる精神刺激薬である(Br. J. Pharmacol., 2000, 129, 1465)。これらの受容体は、大脳基底核の間接経路のGABA作動性線条体淡蒼球ニューロンの終末に密に発現しており、そこにはドーパミンD₂受容体も共発現している(J. Comp. Neurol., 1998, 401, 163; J. Comp. Neurol., 2001, 431, 331)。A_{2A}受容体の強直活性化(Tonic activation)は、D₂受容体のドーパミンに対する親和性を低下させるので、A_{2A}受容体のアンタゴニズムはドーパミン作動性シグナリングを促進する(Curr. Pharm. Des., 2008, 14, 1468)。いくつかの抗精神病薬は、カフェインによって誘発される自発運動亢進(hyperlocomotion)を遮断することが示されている(Pharmacol. Biochem. Behav., 1994, 47, 89; Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 2016, 389, 11)。

30

【0165】

雄のSprague-Dawleyラット(200~250g)をグループに分け、12時間の明/暗サイクル(07:00に点灯)、21±2℃の周囲温度で、標準的なペレット飼料及び水を自由に与えて飼育した。試験は(明暗サイクルの)明期に実施した。実験当日、動物を60分間自発運動ケージに慣らした。その後、動物にビヒクル又は中間体6 (WO2021/181122A1の実施例39)(0.1、0.3、1及び3mg/kg)を経口経路により投与し、適切な自発運動ケージに戻した。中間体6 (WO2021/181122A1の実施例39)は、10%DMAC、10%solutol(Kolliphor HS15)及び80%水(v/v/v)のビヒクル中に調剤された。60分後、動物にビヒクル(生理食塩水)又はカフェイン(15mg/kg)を皮下経路により投与した。自発運動活性はカフェイン処置後2時間の間評価した。データは、逆変換平均(back-transformed means)であり、試験化合物又はビヒクルによる処置前30

40

50

分間の（運動）活性における処置群間の差を調整した（ $n = 10 \sim 12$ ）。解析は、一般線形モデルにより、処置、コホート及びラックを因子として用いて実施した。SEMは統計モデルの残差から計算した。中間体6（WO2021/181122A1の実施例39）をウィリアムズ検定によりカフェインと比較した。

【0166】

図1に示されているように、中間体6（WO2021/181122A1の実施例39）による処置は、カフェイン誘発性の自発運動亢進応答に用量依存的低下を引き起こし、1及び3mg/kgで統計学的有意に達していた。

【0167】

実施例2の薬物動態プロファイル

実施例2及び中間体6（出願人の先の出願PCT/GB2021/050638（WO2021/181122A1）の実施例39）の全身暴露を、雄のSprague-Dawleyラットと雄のBeagle犬で、実施例2の経口（per os、PO）投与後に評価した。血漿中濃度－時間データ（平均値±標準偏差）の詳細は表4及び5に示す。実施例2の血漿中濃度は、ラット及びイヌとも全時点で定量限界（1ng/mL）未満で、検出可能な経口バイオアベイラビリティを示さなかった。反対に、中間体6の平均最大血漿中濃度（C_{max}）は、ラット及びイヌでそれぞれ240ng/mL及び1079ng/mLで、インビボで実施例2の中間体6への変換及びバイオアベイラビリティを示した。

【0168】

方法：

3匹の雄のSprague-Dawleyラット（体重269～270g）と3匹の雄のBeagle犬（体重7～10kg）に、表#に明記されている用量及びビヒクルを用いて、実施例2をPO経路により単回投与した。投与後、血液サンプルを数回の時点（兩種で、投与前、5分、15分、30分、1時間、2時間、4時間、8時間、12時間及び24時間、加えてイヌで追加サンプルを32時間及び48時間）で、頸静脈（ラット）又は桡側皮静脈（イヌ）の連続採血により採取し、遠心分離にかけて、LC-MS/MSによる実施例2と中間体6の定量的生物分析のために血漿を分離した。

【0169】

表4：Beagle犬における実施例2のPO投与後の血漿中濃度－時間データ

【0170】

【表4】

				実施例2		中間体6	
用量 (mg/kg)	投与 経路	投与ビヒクル	サンプリ ング時間 (h)	平均 濃度 (ng/mL)	SD	平均 濃度 (ng/mL)	SD
3	PO	水中1%メチルセルロース (400 cP)	投与前	BQL	-	BQL	
BQL = 1 ng/mL の定量限界未満			0.083	BQL	-	6	5
			0.25	BQL	-	589	427
			0.5	BQL	-	1079	244
			1	BQL	-	1010	130
			2	BQL	-	737	183
			4	BQL	-	437	91
			8	BQL	-	199	89
			12	BQL	-	126	54
			24	BQL	-	175	96
			32	BQL	-	84	49
			48	BQL	-	50	58

10

20

30

40

50

表 5 : Sprague-Dawley ラットにおける実施例 2 の P O 投与後の血漿中濃度－時間データ

【 0 1 7 1 】

【 表 5 】

				実施例 2		中間体 6	
用量 (mg/kg)	投与 経路	投与ビヒクル	サンプリ ング時間 (h)	平均 濃度 (ng/mL)	SD	平均 濃度 (ng/mL)	SD
3	PO	水中 1%メチルセルロース (400 cP)	投与前	BQL	-	BQL	
BQL = 1 ng/mL の定量限界未満			0.083	BQL	-	8	6
			0.25	BQL	-	107	65
			0.5	BQL	-	206	116
			1	BQL	-	240	70
			2	BQL	-	239	37
			4	BQL	-	221	45
			8	BQL	-	68	19
			12	BQL	-	32	19
			24	BQL	-	BQL	58

10

20

実施例 2 の溶解度

本実験は、様々な生体関連媒体(biorelevant media) (ブランクの空腹時人工腸液(B l a n k F a s t e d S t a t e S i m u l a t e d I n t e s t i n a l F l u i d) (F a S S I F) (p H 6 . 5) 、 F a S S I F (p H 6 . 5) 、及び酵素を含まない人工胃液 (S G F) (p H 1 . 2)) 中の実施例 2 の熱力学的溶解度を評価するために設計された。

【 0 1 7 2 】

実施例 2 のジメチルスルホキシド (D M S O) 中 1 0 m M ストック溶液を調製した。 1 0 m M ストック溶液から、実施例 2 の D M S O 中 1 m M 中間溶液を調製した。中間溶液を移動相溶液 (メタノール : 2 m M 酢酸アンモニウム、適切な内部標準－カルバマゼピンを含有) 中に希釈することにより、実施例 2 の 1 μ M 希釈標準溶液 (w o r k i n g s o l u t i o n) を調製した。希釈標準溶液を移動相溶液中に 8 点の直線性 (8 l i n e a r i t y p o i n t s) が得られるまで段階希釈し、検量線をプロットするための標準溶液を調製した。各標準曲線の面積は L C M S / M S を用いて分析した。正規化された面積値を濃度に対してプロットし、校正式 (c a l i b r a t i o n e q u a t i o n) を得た。

30

【 0 1 7 3 】

実施例 2 (1 m g) を、それぞれ 1 m L の所望の生体関連媒体 (酵素を含まない S G F (p H 1 . 2) 、ブランク F a S S I F (p H 6 . 5) 及び F a S S I F (p H 6 . 5)) に加え、 1 m g / m L に相当する理論的濃度を達成した。

【 0 1 7 4 】

次に、得られた溶液を R o t o S p i n (シェーカー) 上に 5 0 r p m で 4 時間、室温 (2 5 ° C) で保持した。インキュベーション時間終了後、内容物を 0 . 4 5 μ m の P V D F (親水性) シリンジフィルターを通してろ過し、ろ液を L C M S / M S による定量のために採取した。ろ液を移動相中に希釈し、その後、希釈サンプルについて曲線下面積 (A U C) を L C M S / M S を用いて確かめた。試験サンプルの A U C から、対応する濃度を 6 ～ 8 点の直線性 / 検量線を用いて算出した。

40

【 0 1 7 5 】

実施例 2 の様々な生体関連媒体中の溶解度を表 6 に示す。

【 0 1 7 6 】

表 6 : 生体関連媒体中の実施例 2 の溶解度

50

【0177】

【表6】

媒体	溶解度 (μM)
ブランク FaSSIF, pH 6.5	1887.5
FaSSIF, pH 6.5	1831
SGF, pH 1.2	13.069

10

中間体6 (WO2021/181122A1の実施例39)の薬物動態プロファイル

中間体6 (WO2021/181122A1の実施例39)の薬物動態プロファイルを雄のSprague-Dawleyラットで静脈内(IV)送達により評価した。中間体6 (WO2021/181122A1の実施例39)の薬物動態データ(平均値±標準偏差)の詳細は表7に示す。

【0178】

方法：

薬物動態分析のために、体重200～230gの範囲の3匹の雄Sprague-Dawleyラットの群に、表7に明記されている用量、用量体積及びビヒクルを用いて、中間体6 (WO2021/181122A1の実施例39)をIVにより単回投与した。投与後、血液サンプルを、連続的な尾静脈採血により、数回の時点(IVの場合、投与前、2分、5分、15分、30分、1時間、3時間、6時間、12時間及び24時間)で採取し、遠心分離して血漿を分離し、LC-MS/MSにより分析した。WinNonlin v8.2統計ソフトウェア(Pharsight Corporation、米国カリフォルニア州)を用い、ノンコンパートメント解析を用いて薬物動態パラメーターを生成した。

20

【0179】

中間体6 (WO2021/181122A1の実施例39)の脳移行性

IV投与後の中間体6 (WO2021/181122A1の実施例39)の脳移行性を評価するために、血漿と脳暴露について評価した。ラットの血漿及び脳ホモジネートにおける結合を実験的に決定した後、脳血漿間非結合型薬物濃度比(unbound brain-to-plasma ratio) ($K_{p, u}$)を計算した。詳細を表7に示す。

30

【0180】

方法：

脳移行性を評価するために、雄のSprague-Dawleyラット($n=3$)に、IV経路で1mg/kg用量(10%DMAC+10%Solutol HS15+80%生理食塩水中に調剤)を1回投与した。投与10分後、動物を殺し、脳を摘出して2体積(w/v)の50mMリン酸ナトリウム緩衝液(pH7.4)でホモジナイズし、LC-MS/MSによって分析した。血液サンプルも同じ時点で尾静脈採血により取り出し、遠心分離してLC-MS/MSにより血漿を分析した。

40

【0181】

脳血漿間非結合型薬物濃度比($K_{p, u}$)の計算を可能にするために、ラットの血漿及び脳ホモジネート中の試験化合物の結合を迅速平衡透析法(Rapid Equilibrium Dialysis) (RED)を用いて実施した。DMSO中に調製された試験化合物(最終1 μM 、0.2%DMSO)を、(i)希釈されていない雄Sprague-Dawleyラット血漿及び(ii)2体積(w/v)のリン酸ナトリウム緩衝液(pH7.4)でホモジナイズされたラット脳組織に加え、リン酸緩衝液に対して37℃で5時間透析した。インキュベーション後、各血漿/脳及び緩衝液コンパートメントの中身を取り出し、等量の対照透析緩衝液又は血漿/脳と混合して、分析のためにマトリックス類似性を維持した。次に、

50

分析用内部標準（試験化合物対内部標準の比率の導出を可能にする）を含有するアセトニトリルを添加してタンパク質を沈殿させ、遠心分離して上清を取り出し、LC-MS/MSにより分析した。血漿及び脳の非結合型分率（ F_u ）を下記式を用いて計算した後、それを使用して全血漿及び脳濃度を補正し、 $K_{p,uu}$ を導出した。

結合型分率 = (全血漿又は脳比率) - (全緩衝液比率) / 全血漿又は脳比率

非結合型分率（ F_u ，脳又は血漿） = 1 - 結合型分率

脳結合アッセイにおける希釈の補正：

非希釈 F_u ，脳 = (1 / 希釈倍率) / ((1 / F_u 希釈) - 1) + (1 / 希釈倍率)

ここで、希釈倍率 = 4

表 7：Sprague-Dawley ラットにおける中間体 6（WO2021/181122A1 の実施例 39）の IV 投与後の血漿薬物動態及び脳移行性データ
【0182】

【表 7】

Rat IV 薬物動態 (n=3)				
	用量 (mg/kg)	用量体積 (mL/kg)	投与ビヒクル	クリアランス (mL/分/kg)
中間体 6	1	5	10% DMAC + 10% Solutol HS15 + 80% 生理食塩水	8.8 ± 1.1
Rat IV 脳移行性, 10 分 (n=3)				
	用量 (mg/kg)	用量体積 (mL/kg)	投与ビヒクル	$K_{p,uu}$
中間体 6	1	5	10% DMAC + 10% Solutol HS15 + 生理食塩水	0.42 ± 0.08

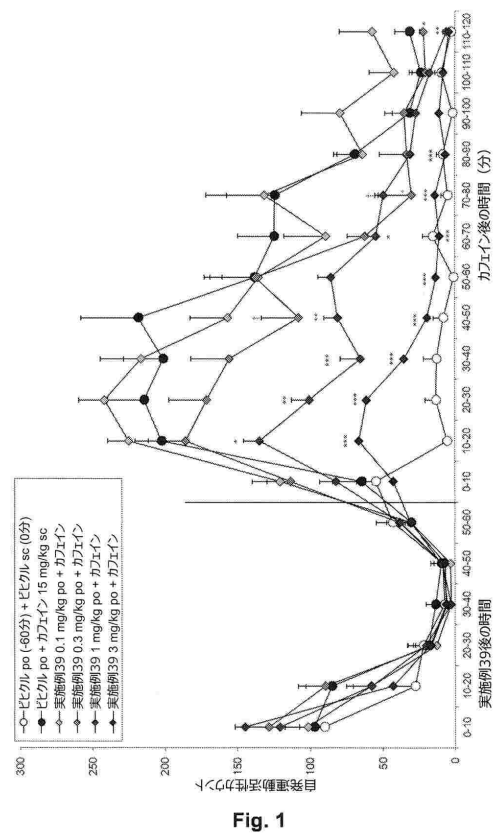
20

30

40

50

【図面】
【図 1】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2022/052328

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61P25/00 C07D401/04 C07F9/09 A61K31/4439 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61P C07F C07D A61K 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		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021/090030 A1 (HEPTARES THERAPEUTICS LTD [GB]) 14 May 2021 (2021-05-14) the whole document -----	1-15
A	WO 2016/176571 A1 (ARENA PHARM INC [US]) 3 November 2016 (2016-11-03) cited in the application the whole document -----	1-15
A	WO 2019/053090 A1 (NOVARTIS AG [CH]) 21 March 2019 (2019-03-21) the whole document ----- -/--	1-15
☒ 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 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 October 2022		Date of mailing of the international search report 28/10/2022
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 Sarakinos, Georgios

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2022/052328

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NAKAHATA TAKASHI ET AL: "Design and synthesis of 1-(1-benzothiophen-7-yl)-1H-pyrazole, a novel series of G protein-coupled receptor 52 (GPR52) agonists", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 26, no. 8, 1 May 2018 (2018-05-01), pages 1598-1608, XP055973257, AMSTERDAM, NL ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/j.bmc.2018.02.005 the whole document -----	1-15

1

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2022/052328

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021090030 A1	A1	14-05-2021	AU 2020381168 A1	14-04-2022
			BR 112022008685 A2	26-07-2022
			CA 3156474 A1	14-05-2021
			CN 114650992 A	21-06-2022
			EP 4055016 A1	14-09-2022
			KR 20220098156 A	11-07-2022
			WO 2021090030 A1	14-05-2021

WO 2016176571 A1	A1	03-11-2016	AU 2016255510 A1	23-11-2017
			BR 112017022987 A2	24-07-2018
			CA 2984153 A1	03-11-2016
			CL 2017002738 A1	01-06-2018
			CN 108174603 A	15-06-2018
			EA 201792375 A1	31-05-2018
			EP 3292114 A1	14-03-2018
			ES 2784316 T3	24-09-2020
			JP 6673939 B2	01-04-2020
			JP 2018519253 A	19-07-2018
			KR 20180004193 A	10-01-2018
			PH 12017501961 A1	26-03-2018
			US 2016318911 A1	03-11-2016
			WO 2016176571 A1	03-11-2016

WO 2019053090 A1	A1	21-03-2019	CN 111094278 A	01-05-2020
			EP 3681883 A1	22-07-2020
			JP 2020533345 A	19-11-2020
			TW 201920112 A	01-06-2019
			US 2019077773 A1	14-03-2019
			UY 37872 A	30-04-2019
			WO 2019053090 A1	21-03-2019

10

20

30

40

50

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 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 K	31/675 (2006.01)	A 6 1 K	31/675	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 3
C 0 7 F	9/09 (2006.01)	C 0 7 F	9/09	U

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,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,IT,J
M,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,T
H,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 山口 晶子

- (72)発明者 ワトソン, スティーブン・ポール
イギリス国ケンブリッジ・ケンブリッジシャー シービー2 1 6ディージャー, グレート・アビント
ン, グランタ・パーク, ケア・オブ・ヘプタレス セラピューティクス リミテッド
- (72)発明者 スウェイン, ナイジェル・アラン
イギリス国ケンブリッジ・ケンブリッジシャー シービー2 1 6ディージャー, グレート・アビント
ン, グランタ・パーク, ケア・オブ・ヘプタレス セラピューティクス リミテッド
- (72)発明者 オブライエン, マイケル・アリスティア
イギリス国ケンブリッジ・ケンブリッジシャー シービー2 1 6ディージャー, グレート・アビント
ン, グランタ・パーク, ケア・オブ・ヘプタレス セラピューティクス リミテッド

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 DA38 GA07 GA08 MA01 MA04 NA14
 NA15 ZA02 ZA12 ZA15 ZA16
 4H050 AA01 AA03 AB21