

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-543973

(P2024-543973A)

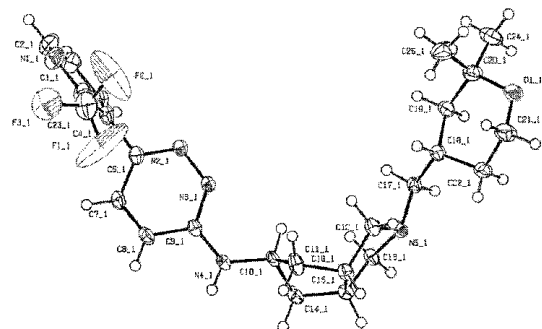
(43)公表日 令和6年11月26日(2024.11.26)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)		C 0 7 D 401/14		4 C 0 8 6	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00		1 1 1	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/00			
A 6 1 P 25/14 (2006.01)		A 6 1 P 25/14			
A 6 1 P 25/16 (2006.01)		A 6 1 P 25/16			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全160頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-532491(P2024-532491)	(71)出願人	502073245		
(86)(22)出願日	令和4年12月1日(2022.12.1)		ヴァンダービルト ユニヴァーシティ		
(85)翻訳文提出日	令和6年7月29日(2024.7.29)		アメリカ合衆国 3 7 2 4 0 テネシー州		
(86)国際出願番号	PCT/US2022/051493		ナッシュビル ウェスト エンド アベニ		
(87)国際公開番号	WO2023/102100		ュー 2 2 0 1 カーランド ホール 3		
(87)国際公開日	令和5年6月8日(2023.6.8)		0 5		
(31)優先権主張番号	63/284,750	(74)代理人	100092783		
(32)優先日	令和3年12月1日(2021.12.1)		弁理士 小林 浩		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100120134		
			弁理士 大森 規雄		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100141195		
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(		弁理士 西澤 恵美子		
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A	(72)発明者	ベンダー, アロン, エム.		
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		アメリカ合衆国 3 7 1 7 4 テネシー州		
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,		, スプリング ヒル, ジョアン ドライブ		
	最終頁に続く		最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 ムスカリン性アセチルコリン受容体M4のアンタゴニスト

(57)【要約】

本明細書において開示されているのは、ムスカリン性アセチルコリン受容体M4 (mAChR M4) のアンタゴニストとして有用な (6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン、(6-(4-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン、及び (6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン化合物である。本明細書においてまた開示されているのは、化合物、化合物を含む医薬組成物を作製する方法、並びに化合物及び組成物を使用して障害を処置する方法である。



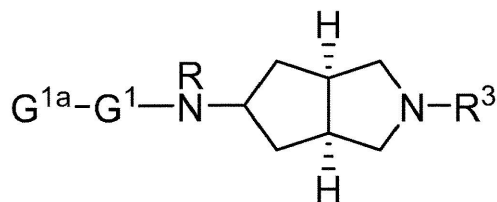
Figure

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (V) の化合物：

【化 1】



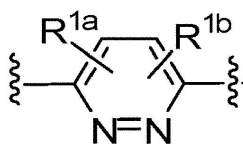
(V)

10

(式中：

G¹は、

【化 2】

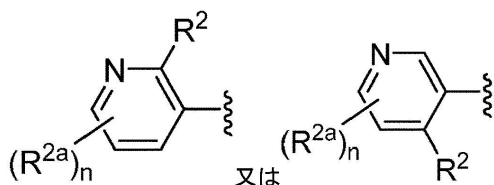


20

であり；

G¹ᵃは、

【化 3】



30

であり；

Rは、水素、C₁～4アルキル、C₃～4シクロアルキル、又は-C₁～3アルキレン-C₃～4シクロアルキルであり；

R¹ᵃは、水素、C₁～4アルキル、C₁～4フルオロアルキル、-OC₁～4アルキル、-OC₁～4フルオロアルキル、-OC₃～6シクロアルキル、-OCH₂C₃～6シクロアルキル、-SO₂C₁～4アルキル、-SO₂C₃～6シクロアルキル、フェニル、又はC₃～6シクロアルキルであり、ここで、前記フェニル及び各C₃～6シクロアルキルは、ハロゲン、シアノ、C₁～4アルキル、C₁～4ハロアルキル、-OC₁～4アルキル、及び-OC₁～4ハロアルキルからなる群から独立に選択される1～4個の置換基で任意選択で置換されており；

40

R¹ᵇは、水素、ハロゲン、シアノ、C₁～4アルキル、C₁～4フルオロアルキル、又はC₃～6シクロアルキルであり；

或いは代わりに、R¹ᵃ及びR¹ᵇは、それらが付着している原子と一緒に、5員若しくは6員の不飽和若しくは部分不飽和の炭素環式環若しくは複素環式環を形成し、前記炭素環式環若しくは複素環式環は、非置換であるか、又はハロゲン、シアノ、C₁～4アルキル、C₁～4フルオロアルキル、C₂～4アルケニル、C₃～6シクロアルキル、及び-C₁～3アルキレン-C₃～4シクロアルキルからなる群から独立に選択される1～4個の置換基で置換されており；

R²は、CF₃又はCHF₂であり；

50

R^{2a} は、出現する毎に独立に、ハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ フルオロアルキル、 $-OC_{1\sim4}$ アルキル、又は $-OC_{1\sim4}$ フルオロアルキルであり；

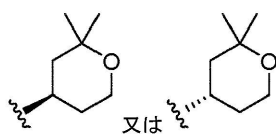
n は、0、1、又は2であり、

R^3 は、 $-L^1-G^2$ であり；

L^1 は、 CH_2 であり；

G^2 は、

【化4】



10

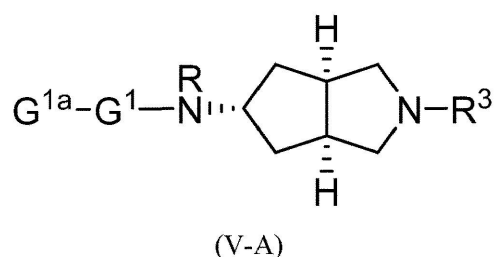
である)

又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項2】

式(V-A)：

【化5】



20

を有する、請求項1に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項3】

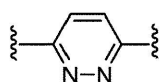
L^1 における前記 CH_2 が、 CD_2 である、請求項1又は2に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項4】

G^1 が、

【化6】

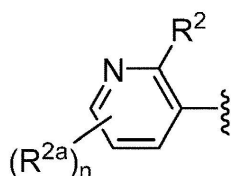


である、請求項1～3のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項5】

G^{1a} が、

【化7】



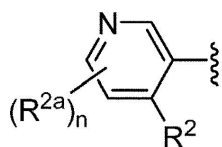
40

である、請求項1～4のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項6】

50

G^{1a}が、
【化 8】



である、請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 7】

10

n が、0 である、請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 8】

R² が、C F₃ である、請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

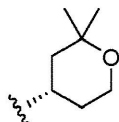
【請求項 9】

R が、水素である、請求項 1 ～ 8 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 10】

20

G²が、
【化 9】

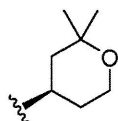


である、請求項 1 ～ 9 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 11】

G²が、
【化 10】

30

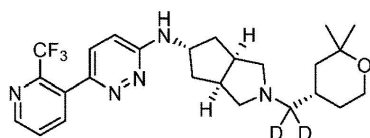


である、請求項 1 ～ 9 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 12】

【化 11】

40

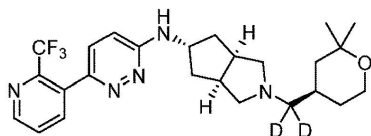


である、請求項 1 ～ 5 若しくは 7 ～ 10 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 13】

50

【化 1 2】



である、請求項 1～5、7～9、若しくは 11 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 14】

キラル炭素原子において 90% と等しいか若しくはそれより多い鏡像体過剰率を有する形態の、請求項 1～13 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 15】

そのエナンチオマーが実質的に非含有である形態の、請求項 1～13 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 16】

各重水素標識において少なくとも 50% の重水素取り込みを有する形態の、請求項 1～15 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 17】

請求項 1～16 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 18】

対象に治療的有効量の請求項 1～16 のいずれかに記載の化合物、若しくは薬学的に許容されるその塩、又は請求項 17 に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記対象において mAChR M₄ に拮抗する方法。

【請求項 19】

対象において障害を処置する方法であって、前記対象が、mAChR M₄ の拮抗作用から恩恵を受け、方法が、哺乳動物に治療的有効量の請求項 1～16 のいずれかに記載の化合物、若しくは薬学的に許容されるその塩、又は請求項 17 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 20】

前記障害が、神経変性障害、運動障害、又は脳障害である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記障害が、運動障害である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記障害が、パーキンソン病、薬物誘発性パーキンソニズム、ジストニア、トゥレット症候群、ジスキネジア、統合失調症、統合失調症に関連する認知欠損、日中の過度の眠気、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、ハンチントン病、舞踏病、脳性麻痺、及び進行性核上性麻痺から選択される、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 23】

治療的有効量の請求項 1～16 のいずれかに記載の化合物、若しくは薬学的に許容されるその塩、又は請求項 17 に記載の医薬組成物をそれを必要とする対象に投与することを含む、対象において運動症状を処置する方法。

【請求項 24】

前記対象が、パーキンソン病、薬物誘発性パーキンソニズム、ジストニア、トゥレット症候群、ジスキネジア、統合失調症、統合失調症に関連する認知欠損、日中の過度の眠気、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、ハンチントン病、舞踏病、脳性麻痺、及び進行性核上性麻痺から選択される障害を有する、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

神経変性障害、運動障害、又は脳障害の処置において使用するための、請求項 1～16

10

20

30

40

50

のいずれかに記載の化合物、若しくは薬学的に許容されるその塩、又は請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

神経変性障害、運動障害、又は脳障害の処置のための医薬の調製のための、請求項 1 ～ 16 のいずれかに記載の化合物、若しくは薬学的に許容されるその塩、又は請求項 17 に記載の医薬組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、参照により本明細書にその全体が組み込まれている 2021 年 12 月 1 日に
出願された米国仮特許出願第 63 / 284, 750 号明細書に対する優先権を主張する。

【0002】

政府の利益についての声明

本発明は、国防総省 (Department of Defense) から交付された
助成金 W81XWH-19-1-0355 の下で、政府の支援を受けて実施された。政府
は本発明に関して一定の権利を有する。

【0003】

技術分野

本開示は、ムスカリン性アセチルコリン受容体機能不全に関連する障害を治療するため
の化合物、組成物及び方法に関する。

【背景技術】

【0004】

パーキンソン病 (PD) は、年齢の関数として有病率が増加する、2 番目に最も一般的
な神経変性疾患である。さらに、早期発症 PD も増加している。PD の顕著な特徴は、黒
質 (SN) 及び基底核 (BG) におけるドーパミン作動性ニューロンの進行性変性及び損
失であり、寡動、振戦、硬直、歩行機能障害及び姿勢不安定を含む顕著な運動症状をもた
らす。現在、レボドパ (L-DOPA) は、運動症状を治療するための標準治療であるが
、それは、治癒的ではなく、長期使用により L-DOPA 誘発性ジスキネジア (LD)

【0005】

L-DOPA 以前には、抗コリン作動性を有する化合物が好ましい PD 治療方法であっ
た。コリン作動性ニューロンは、BG 運動回路の重要な神経調節制御を提供する。基底核
経路に対するコリン作動性経路の作用は、複雑であるが、ムスカリン性アセチルコリン受
容体 (mAChR) の活性化は、一般に、ドーパミン (DA) シグナル伝達に対抗する作
用を有する。例えば、mAChR アゴニストは、DA 放出を阻害し、DA レベル及びシグ
ナル伝達を増加させる薬物の複数の行動効果を阻害する。興味深いことに、ムスカリン性
アセチルコリン受容体 (mAChR) アンタゴニストは、PD のための最初に利用可能な
治療であり、この障害の治療のために依然として広く使用されている。mAChR アンタ
ゴニストの作用に関する多くの研究は、ランダム化比較試験が導入される前に実施された
が、最近の十分に制御された二重盲検クロスオーバー設計研究は、mAChR アンタゴニ
ストを受けている患者での運動機能の複数の局面における有意な改善を実証する。残念な
がら、mAChR アンタゴニストは、多数の末梢性有害作用並びに錯乱及び重度の認知障
害を含む、それらの臨床的有用性を厳しく制限する多数の用量制限有害作用を有する。

【0006】

mAChR アンタゴニストに関連した有害作用は、許容され得る用量を制限するため、
以前の臨床研究は、mAChR アンタゴニストの用量が、これらの薬剤の抗パーキンソン
病効果に関与する特異的 mAChR サブタイプのより完全な遮断を達成するために増加さ
れ得る場合に達成され得る効力を過小評価し得る。mAChR は、M₁ ~ M₅ と呼ばれる
5 つのサブタイプを含む。スコポラミンなどの利用可能な mAChR アンタゴニストは、

10

20

30

40

50

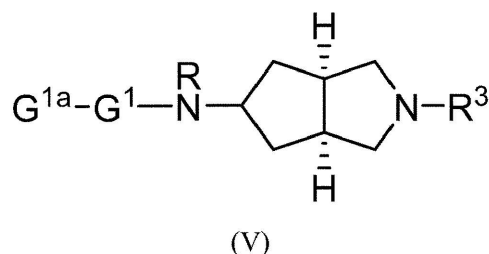
これらのサブタイプにわたって非選択的であり、それらの有害作用の多くは、抗パーキンソン病活性に関与しないmAChRサブタイプによって媒介される可能性が高い。したがって、個々のmAChRに対してより選択的なプロファイルを有する化合物は、PD及びジストニアなどの関連障害において利点を提供し得る。例えば、いくつかの研究は、M₄ mAChRサブタイプが基底核運動機能のmAChR調節において支配的な役割を果たし得ることを示している。

【発明の概要】

【0007】

本発明の一態様は、式(V)の化合物、

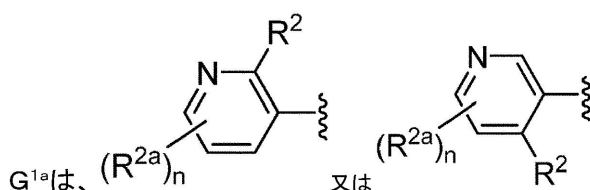
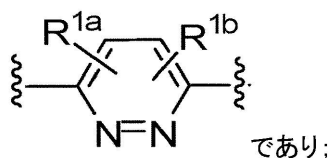
【化1】



又は薬学的に許容されるその塩を提供し、式中：

G¹は、

【化2】



であり；

Rは、水素、C₁~4アルキル、C₃~4シクロアルキル、又は-C₁~3アルキレン-C₃~4シクロアルキルであり；

R^{1a}は、水素、C₁~4アルキル、C₁~4フルオロアルキル、-OC₁~4アルキル、-OC₁~4フルオロアルキル、-OC₃~6シクロアルキル、-OCH₂C₃~6シクロアルキル、-SO₂C₁~4アルキル、-SO₂C₃~6シクロアルキル、フェニル、又はC₃~6シクロアルキルであり、ここで、フェニル及び各C₃~6シクロアルキルは、ハロゲン、シアノ、C₁~4アルキル、C₁~4ハロアルキル、-OC₁~4アルキル、及び-OC₁~4ハロアルキルからなる群から独立に選択される1~4個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{1b}は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁~4アルキル、C₁~4フルオロアルキル、又はC₃~6シクロアルキルであり；

或いは代わりに、R^{1a}及びR^{1b}は、それらが付着している原子と一緒に、5員若しくは6員の不飽和若しくは部分不飽和の炭素環式環若しくは複素環式環を形成し、炭素環式環若しくは複素環式環は、非置換であるか、又はハロゲン、シアノ、C₁~4アルキル、C₁~4フルオロアルキル、C₂~4アルケニル、C₃~6シクロアルキル、及び-C₁~3アルキレン-C₃~4シクロアルキルからなる群から独立に選択される1~4個の置換

10

20

30

40

50

基で置換されており；

R^2 は、 CF_3 又は CHF_2 であり；

R^{2a} は、出現する毎に独立に、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、 $-OC_1 \sim 4$ アルキル、又は $-OC_1 \sim 4$ フルオロアルキルであり；

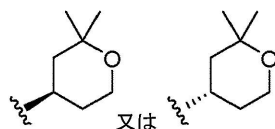
n は、0、1、又は2であり、

R^3 は、 $-L^1-G^2$ であり；

L^1 は、 CH_2 であり；

G^2 は、

【化3】



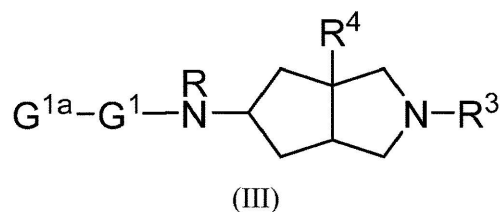
10

である。

【0008】

また開示されているのは、式 (III) の化合物、

【化4】

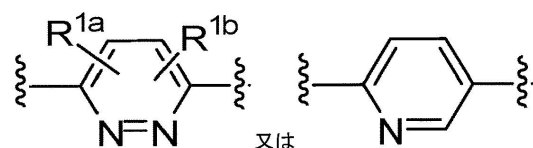


20

又は薬学的に許容されるその塩であり、式中：

G^1 は、

【化5】

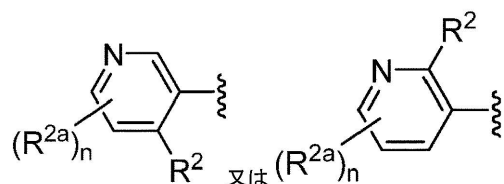


30

であり；

G^{1a} は、

【化6】



40

であり；

R は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキル、又は $-C_1 \sim 3$ アルキレン- $C_3 \sim 4$ シクロアルキルであり；

R^{1a} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、 $-OC_1 \sim 4$ アルキル、 $-OC_1 \sim 4$ フルオロアルキル、 $-OC_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-OCH_2C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-SO_2C_1 \sim 4$ アルキル、 $-SO_2C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、又は $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり、ここで、フェニル及び各 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、ハ

50

ロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 4$ アルキル、及び
 $-OC_1 \sim 4$ ハロアルキルからなる群から独立に選択される1～4個の置換基で任意選択
 で置換されており；

R^{1b} は、水素、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、又は
 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり；

或いは代わりに、 R^{1a} 及び R^{1b} は、それらが付着している原子と一緒に、5員若しくは
 6員の不飽和若しくは部分不飽和の炭素環式環若しくは複素環式環を形成し、炭素環式
 環若しくは複素環式環は、非置換であるか、又はハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、
 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び $-C_1 \sim$
 3 アルキレン $-C_3 \sim 4$ シクロアルキルからなる群から独立に選択される1～4個の置換
 基で置換されており；

10

R^2 は、 CF_3 又は CHF_2 であり；

R^{2a} は、出現する毎に独立に、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル
 、 $-OC_1 \sim 4$ アルキル、又は $-OC_1 \sim 4$ フルオロアルキルであり；

n は、0、1、又は2であり、

R^3 は、 G^2 、 $-L^1-G^2$ 、 $-L^2-G^2$ 、 $-L^2-L^1-G^2$ 、 $-C_2 \sim 6$ アルキレン
 $-R^{3a}$ 、 $C_3 \sim 7$ アルキル、又は $C_3 \sim 7$ ハロアルキルであり；

R^4 は、水素又はメチルであり；

L^1 は、 $C_1 \sim 5$ アルキレン又は $C_1 \sim 5$ フルオロアルキレンであり；

L^2 は、1、1-シクロプロピレンであり；

20

G^2 は、6～12員アリール、5～12員ヘテロアリール、4～12員ヘテロシクリル、
 又は6員芳香族炭化水素に任意選択で縮合している $C_3 \sim 12$ カルボシクリルであり、こ
 こで、 G^2 は、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、
 $-OR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C_1 \sim 3$ アルキレン $-OR^{13}$ 、及び $-C_1 \sim 3$ アルキ
 レン $-N(R^{13})_2$ からなる群から独立に選択される1～5個の置換基で任意選択で置
 換されており；

R^{3a} は、 $-OR^{14}$ 又は $-N(R^{14})_2$ であり；

R^{13} は、出現する毎に独立に、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim$
 4 シクロアルキル、又は $-C_1 \sim 3$ アルキレン $-C_3 \sim 4$ シクロアルキルであり、ここで
 代わりに、2個の R^{13} は、2個の R^{13} が付着している窒素と一緒に、ハロゲン及び C
 $1 \sim 4$ アルキルからなる群から独立に選択される1～4個の置換基で任意選択で置換され
 ている4～6員複素環式環を形成し；

30

R^{14} は、出現する毎に独立に、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 G^3 、
 又は $-C_1 \sim 3$ アルキレン $-G^3$ であり、ここで代わりに、2個の R^{14} は、2個の R^{14}
 が付着している窒素と一緒に、ハロゲン及び $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から独立に選択
 される1～4個の置換基で任意選択で置換されている4～6員複素環式環を形成し；

G^3 は、フェニル、単環式5～6員ヘテロアリール、単環式4～8員ヘテロシクリル、又
 は単環式 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルであり、ここで、 G^3 は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 4$
 アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、オキソ、 $-OR^{15}$ 、及び $-N(R^{15})_2$ からなる群
 から独立に選択される1～5個の置換基で任意選択で置換されており；

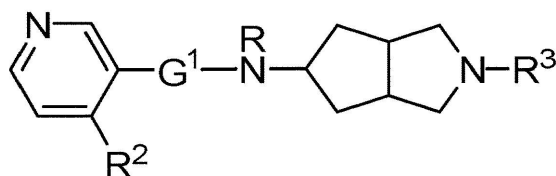
40

R^{15} は、出現する毎に独立に、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim$
 4 シクロアルキル、又は $-C_1 \sim 3$ アルキレン $-C_3 \sim 4$ シクロアルキルであり、ここで
 代わりに、2個の R^{15} は、2個の R^{15} が付着している窒素と一緒に、ハロゲン及び C
 $1 \sim 4$ アルキルからなる群から独立に選択される1～4個の置換基で任意選択で置換され
 ている4～6員複素環式環を形成する。

【0009】

式(I)の化合物、

【化 7】



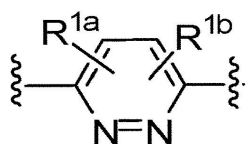
(I)

又は薬学的に許容されるその塩も開示され、式中：

 G^1 は、

10

【化 8】



であり、

R は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキル、又は $-C_1 \sim 3$ アルキレン $-C_3 \sim 4$ シクロアルキルであり；

20

R^{1a} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ジフルオロアルキル、 $-OC_1 \sim 4$ アルキル、 $-OC_1 \sim 4$ フルオロアルキル、 $-OC_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-OCH_2C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-SO_2C_1 \sim 4$ アルキル、 $-SO_2C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、又は $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり、ここで、フェニル及び各 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 4$ アルキル、及び $-OC_1 \sim 4$ ハロアルキルからなる群から独立に選択される 1 ～ 4 個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{1b} は、水素、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、又は $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり；

或いは代わりに、 R^{1a} 及び R^{1b} は、それらが付着している原子と一緒に、5 員若しくは 6 員の不飽和若しくは部分不飽和の炭素環式環若しくは複素環式環を形成し、炭素環式環若しくは複素環式環は、非置換であるか、又はハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び $-C_1 \sim 3$ アルキレン $-C_3 \sim 4$ シクロアルキルからなる群から独立に選択される 1 ～ 4 個の置換基で置換されており；

30

R^2 は、 CF_3 又は CHF_2 であり；

R^3 は、 G^2 、 $-L^1-G^2$ 、 $-L^2-G^2$ 、 $-L^2-L^1-G^2$ 、 $-C_2 \sim 6$ アルキレン $-R^{3a}$ 、 $C_3 \sim 7$ アルキル、又は $C_3 \sim 7$ ハロアルキルであり；

L^1 は、 $C_1 \sim 5$ アルキレンであり；

L^2 は、1、1-シクロプロピレンであり；

40

G^2 は、6 ～ 12 員アリール、5 ～ 12 員ヘテロアリール、4 ～ 12 員ヘテロシクリル、又は 6 員芳香族炭化水素に任意選択で縮合している $C_3 \sim 12$ カルボシクリルであり、ここで、 G^2 は、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $-OR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C_1 \sim 3$ アルキレン $-OR^{13}$ 、及び $-C_1 \sim 3$ アルキレン $-N(R^{13})_2$ からなる群から独立に選択される 1 ～ 5 個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{3a} は、 $-OR^{14}$ 又は $-N(R^{14})_2$ であり；

R^{13} は、出現する毎に独立に、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキル、又は $-C_1 \sim 3$ アルキレン $-C_3 \sim 4$ シクロアルキルであり、ここで、代わりに、2 個の R^{13} は、2 個の R^{13} が付着している窒素と一緒に、ハロゲン及び

50

C₁～4アルキルからなる群から独立に選択される1～4個の置換基で任意選択で置換されている4～6員複素環式環を形成し；

R¹⁴は、出現する毎に独立に、水素、C₁～4アルキル、C₁～4ハロアルキル、G³、又は-C₁～3アルキレン-G³であり、代わりに、2個のR¹⁴は、2個のR¹⁴が付着している窒素と一緒に、ハロゲン及びC₁～4アルキルからなる群から独立に選択される1～4個の置換基で任意選択で置換されている4～6員複素環式環を形成し；

G³は、フェニル、単環式5～6員ヘテロアリール、単環式4～8員ヘテロシクリル、又は単環式C₃～8シクロアルキルであり、ここで、G³は、ハロゲン、シアノ、C₁～4アルキル、C₁～4ハロアルキル、オキソ、-OR¹⁵、及び-N(R¹⁵)₂からなる群から独立に選択される1～5個の置換基で任意選択で置換されており；

R¹⁵は、出現する毎に独立に、水素、C₁～4アルキル、C₁～4ハロアルキル、C₃～4シクロアルキル、又は-C₁～3アルキレン-C₃～4シクロアルキルであり、ここで、代わりに、2個のR¹⁵は、2個のR¹⁵が付着している窒素と一緒に、ハロゲン及びC₁～4アルキルからなる群から独立に選択される1～4個の置換基で任意選択で置換されている4～6員複素環式環を形成する。

10

【0010】

別の態様では、本発明は、式(V)の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。

【0011】

別の態様では、本発明は、mAChR M₄の拮抗から利益を受ける対象の障害の治療方法であって、治療有効量の式(V)の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは組成物を、上記対象に投与することを含む方法を提供する。

20

【0012】

別の態様では、本発明は、対象においてmAChR M₄に拮抗する方法であって、治療有効量の式(V)の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは組成物を対象に投与する工程を含む方法を提供する。

【0013】

別の態様では、本発明は、神経変性疾患、運動障害、又は脳障害の治療方法であって、治療有効量の式(V)の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは組成物を、それが必要な対象に投与する工程を含む方法を提供する。

30

【0014】

別の態様では、本発明は、神経変性疾患、運動障害、又は脳障害の治療方法に使用するための、式(V)の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは組成物を提供する。

【0015】

別の態様では、本発明は、対象におけるmAChR M₄の拮抗に使用するための、式(V)の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは組成物を提供する。

【0016】

別の態様では、本発明は、神経変性疾患、運動障害、又は脳障害の治療を目的とする医薬の製造における、式(I)又は(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは組成物の使用を提供する。

40

【0017】

別の態様では、本発明は、対象においてmAChR M₄に拮抗するための医薬の製造における、式(I)又は(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは組成物の使用を提供する。

【0018】

別の態様では、本発明は、式(I)又は(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは組成物、及び使用説明書を含むキットを提供する。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】化合物番号61のX線結晶構造分析からのOak Ridge Thermal

50

Ellipsoid Plot (ORTEP) を示す。

【発明を実施するための形態】

【0020】

1. 定義

別段の定義がない限り、本明細書で使用されるすべての技術及び科学用語は、当業者によって普通に理解されるものと同じ意味を有する。矛盾する場合、本明細書が定義を含めて優先される。好ましい方法及び材料が以下に記載されるが、本明細書に記載したものと類似の又は均等な方法及び材料を本明細書の実施又は試験において使用することができる。本明細書で言及したすべての刊行物、特許出願、特許及び他の参考文献の全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に開示した材料、方法及び実施例は、事例に過ぎず、限定的であることを意図されない。

10

【0021】

用語「含む」、「含まれる」、「有すること」、「有する」、「することができる」、「含有する」及びその異形は、本明細書で使用する場合、追加の作用又は構造の可能性を排除しない、制約のない移行する句、用語又は単語であることが意図される。単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」及び「その(the)」には、文脈によって他に明確に指示しない限り複数の指示内容が含まれる。本開示は、明確に説明してもしなくても、本明細書で提供される実施形態又は要素を「含む」、「それからなる」及び「それから本質的になる」他の実施形態も意図する。

20

【0022】

量に関連して使用される修飾語句「約」は、表示された値を含んでおり、文脈によって決まる意味を有する（例えば、これは、特定の量の測定に伴う最小の程度の誤差を含む）。修飾語句「約」はまた、2つの端点の絶対値によって定義される範囲を明らかにするものとみなされるべきである。例えば、表現「約2～約4」は、範囲「2～4」も開示する。用語「約」は、示された数のプラスマイナス10%を指すことができる。例えば、「約10%」は、9%～11%の範囲を示すことができ、「約1」は、0.9～1.1を意味することができる。四捨五入などの「約」の他の意味は、文脈から明らかであり得、したがって、例えば、「約1」は、0.5～1.4も意味することができる。

【0023】

具体的な官能基及び化学用語の定義を以下により詳細に記載する。本開示の目的では、化学元素は、Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. (表紙裏)に従って同定され、具体的な官能基は、概して、その中に記載されている通りに定義される。さらに、有機化学の一般原則並びに具体的な官能基及び反応性は、Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987 (これらのそれぞれの内容全体が参照により本明細書に組み込まれる)に記載されている。

30

40

【0024】

用語「アルコキシ」は、本明細書で使用する場合、基-O-アルキルを指す。アルコキシの代表例としては、限定はされないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ及びtert-ブトキシが挙げられる。

【0025】

50

用語「アルキル」は、本明細書で使用する場合、直鎖又は分枝の飽和炭化水素鎖を意味する。用語「低級アルキル」又は「 C_{1-6} アルキル」は、1～6個の炭素原子を含有する直鎖又は分枝鎖炭化水素を意味する。用語「 C_{1-4} アルキル」は、1～4個の炭素原子を含有する直鎖又は分枝鎖炭化水素を意味する。アルキルの代表例としては、限定はされないが、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、 n -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、 n -ヘキシル、3-メチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルペンチル、 n -ヘプチル、 n -オクチル、 n -ノニル及び n -デシルが挙げられる。

【0026】

用語「アルケニル」は、本明細書で使用する場合、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含有する直鎖又は分枝の炭化水素鎖を意味する。

10

【0027】

用語「アルコキシアルキル」は、本明細書で使用する場合、本明細書で定義する通りのアルキル基を介して親分子部分に付加される、本明細書で定義する通りのアルコキシ基を指す。

【0028】

用語「アルコキシフルオロアルキル」は、本明細書で使用する場合、本明細書で定義する通りのフルオロアルキル基を介して親分子部分に付加される、本明細書で定義する通りのアルコキシ基を指す。

【0029】

20

用語「アルキレン」は、本明細書で使用する場合、直鎖又は分枝鎖飽和炭化水素に由来する二価の基を指す。アルキレンの代表例としては、限定はされないが、 $-CH_2-$ 、 $-CD_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-C(CH_3)(H)-$ 、 $-C(CH_3)(D)-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、及び $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ が挙げられる。

【0030】

用語「アルキルアミノ」は、本明細書で使用する場合、本明細書で定義する通りのアミノ基を介して親分子部分に付加される、本明細書で定義する通りの少なくとも1個のアルキル基を意味する。

【0031】

30

用語「アミド」は、本明細書で使用する場合、 $-C(O)NR-$ 又は $NR C(O)-$ （式中、 R は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アルケニル又はヘテロアルキルであり得る）を意味する。

【0032】

用語「アミノアルキル」は、本明細書で使用する場合、本明細書で定義する通りのアルキレン基を介して親分子部分に付加される、本明細書で定義する通りの少なくとも1個のアミノ基を意味する。

【0033】

用語「アミノ」は、本明細書で使用する場合、 $-NR_xR_y$ （式中、 R_x 及び R_y は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アルケニル又はヘテロアルキルであり得る）を意味する。アミノアルキル基又はアミノが2つの他の部分を共に付加するいずれかの他の部分の場合、アミノは、 $-NR_x-$ （式中、 R_x は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アルケニル又はヘテロアルキルであり得る）であり得る。

40

【0034】

用語「アリール」は、本明細書で使用する場合、フェニル、又は親分子部分に付加され、且つシクロアルカン基と縮合した（例えば、アリールは、インダン-4-イルであり得る）、6員アレン基と縮合した（即ち、アリールは、ナフチルである）、又は非芳香族複素環と縮合した（例えば、アリールは、ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イルであり得る）フェニルを指す。用語「フェニル」は、置換基を指す場合に用いられ、用語

50

「6員アレン」は、縮合環を指す場合に用いられる。6員アレンは、単環式（例えば、ベンゼン又はベンゾ）である。アリールは、単環式（フェニル）又は二環式（例えば、9～12員融合二環系）であり得る。

【0035】

用語「シアノアルキル」は、本明細書で使用する場合、本明細書で定義する通りのアルキレン基を介して親分子部分に付加される少なくとも1個の-CN基を意味する。

【0036】

用語「シアノフルオロアルキル」は、本明細書で使用する場合、本明細書で定義する通りのフルオロアルキル基を介して親分子部分に付加される少なくとも1個の-CN基を意味する。

10

【0037】

用語「シクロアルコキシ」は、本明細書で使用する場合、酸素原子を介して親分子部分に付加された、本明細書で定義されるシクロアルキル基を指す。

【0038】

用語「シクロアルキル」又は「シクロアルカン」は、本明細書で使用する場合、環員としてすべて炭素原子と、0個の二重結合を含む飽和環系を指す。用語「シクロアルキル」は、本明細書では、置換基として存在する場合のシクロアルカンを指すために用いられる。シクロアルキルは、単環式シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、縮合二環式シクロアルキル（例えば、デカヒドロナフタレニル）、又は架橋シクロアルキル（環の2つの非隣接原子が、1、2、3、若しくは4個の炭素原子のアルキレン架橋により連結されている）（例えば、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニル）であり得る。シクロアルキルの代表例としては、限定はされないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、アダマンチル、及びビスシクロ[1.1.1]ペンタニルが挙げられる。

20

【0039】

用語「シクロアルケニル」又は「シクロアルケン」は、本明細書で使用する場合、環員としてすべて炭素原子と、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含有し、且つ、環毎に5～10個の炭素原子を好ましくは有する非芳香族単環式又は多環式環系を意味する。用語「シクロアルケニル」は、本明細書では、置換基として存在する場合のシクロアルケンに指すために用いられる。シクロアルケニルは、単環式シクロアルケニル（例えば、シクロペンテニル）、縮合二環式（例えば、オクタヒドロナフタレニル）、又は架橋シクロアルケニル（環の2つの非隣接原子が、1、2、3、若しくは4個の炭素原子のアルキレン架橋により連結されている）（例えば、ビスシクロ[2.2.1]ヘプテニル）であり得る。例示的な単環式シクロアルケニル環としては、シクロペンテニル、シクロヘキセニル又はシクロヘプテニルが挙げられる。例示的な単環式シクロアルケニル環としては、シクロペンテニル、シクロヘキセニル又はシクロヘプテニルが挙げられる。

30

【0040】

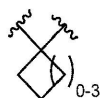
用語「カルボシクリル」は、「シクロアルキル」又は「シクロアルケニル」を意味する。用語「炭素環」は、「シクロアルカン」又は「シクロアルケン」を意味する。用語「カルボシクリル」は、置換基として存在する場合の「炭素環」を指す。

40

【0041】

用語「1,1-カルボシクリレン」は、シクロアルキルに由来するジェミナル二価基を指す。代表例として、1,1-C_{3~6}シクロアルキレン（即ち、

【化9】



）がある。別の例は、1,1-シクロプロピレン（即ち、

50

【化 10】



）である。

【0042】

用語「フルオロアルキル」は、本明細書で使用する場合、1、2、3、4、5、6、7又は8個の水素原子がフッ素によって置き換えられている、本明細書で定義する通りのアルキル基を意味する。フルオロアルキルの代表例としては、限定はされないが、2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、ペンタフルオロエチル及びトリフルオロプロピル（3, 3, 3-トリフルオロプロピルなど）が挙げられる。

10

【0043】

用語「ジフルオロアルキル」は、本明細書において使用する場合、2個の水素原子がフッ素によって置き換えられている本明細書に定義されているようなアルキル基を意味する。ジフルオロアルキルの代表例は、ジフルオロメチル及びジフルオロエチルを含む。

【0044】

用語「フルオロアルキレン」は、本明細書において使用する場合、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個若しくは8個の水素原子がフッ素によって置き換えられている本明細書に定義されているようなアルキレン基を意味する。フルオロアルキレンの代表例には、これらに限定されないが、 $-CF_2-$ 、 $-CH_2CF_2-$ 、1, 2-ジフルオロエチレン、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチレン、1, 3, 3, 3-テトラフルオロプロピレン、1, 1, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピレン、及びペルフルオロプロピレン、例えば、1, 1, 2, 2, 3, 3-ヘキサフルオロプロピレンが含まれる。

20

【0045】

用語「フルオロアルコキシ」は、本明細書で使用する場合、酸素原子を介して親分子部分に付加される、本明細書で定義する通りの少なくとも1個のフルオロアルキル基を意味する。フルオロアルコキシの代表例としては、限定はされないが、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ及び2, 2, 2-トリフルオロエトキシが挙げられる。

30

【0046】

用語「ハロゲン」又は「ハロ」は、本明細書で使用する場合、Cl、Br、I又はFを意味する。

【0047】

用語「ハロアルキル」は、本明細書で使用する場合、1、2、3、4、5、6、7又は8個の水素原子がハロゲンによって置き換えられている、本明細書で定義する通りのアルキル基を意味する。

【0048】

用語「ハロアルコキシ」は、本明細書で使用する場合、酸素原子を介して親分子部分に付加される、本明細書で定義する通りの少なくとも1個のハロアルキル基を意味する。

40

【0049】

用語「ハロシクロアルキル」は、本明細書で使用する場合、1個以上の水素原子がハロゲンによって置き換えられている、本明細書で定義する通りのシクロアルキル基を意味する。

【0050】

用語「ヘテロアルキル」は、本明細書で使用する場合、1個以上の炭素原子が、S、O、P及びNから選択されるヘテロ原子によって置き換えられている、本明細書で定義する通りのアルキル基を意味する。ヘテロアルキルの代表例としては、限定はされないが、アルキルエーテル、二級及び三級アルキルアミン、アミド及び硫化アルキルが挙げられる。

50

【0051】

用語「ヘテロアリアル」は、本明細書で使用する場合、芳香族単環式ヘテロ原子含有環（単環式ヘテロアリアル）又は少なくとも1つの単環式ヘテロ芳香環を含む二環式環系（二環式ヘテロアリアル）を指す。用語「ヘテロアリアル」は、本明細書では、置換基として存在する場合のヘテロアレンを指すために用いられる。単環式ヘテロアリアルは、N、O及びSからなる群から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子（例えば、O、S及びNからなる群から独立して選択される1、2、3若しくは4個のヘテロ原子）を含有する5又は6員環である。5員の芳香族単環式環は、2つの二重結合を有し、6員の芳香族単環式環は、3つの二重結合を有する。二環式ヘテロアリアル基は、8～12員環系であり、そうしたものとして、縮合二環式ヘテロ芳香環系（即ち、10 π 電子系）、例えば、6員アレンと縮合した単環式ヘテロアリアル環（例えば、キノリン-4-イル、インドール-1-イル）、単環式ヘテロアレンと縮合した単環式ヘテロアリアル環（例えば、ナフチリジニル）、及び単環式ヘテロアレンと縮合したフェニル（例えば、キノリン-5-イル、インドール-4-イル）が挙げられる。二環式ヘテロアリアル／ヘテロアレン基は、4つの二重結合を有し、且つ、完全芳香族10 π 電子系に孤立電子対を付与する少なくとも1つのヘテロ原子を有する9員縮合二環式ヘテロ芳香環系、例えば、環接合部に窒素原子を有する環系（例えば、イミダゾピリジン）及びベンゾオキサジアゾリルなどを含む。二環式ヘテロアリアルはまた、1つのヘテロ芳香環と1つの非芳香環からなる縮合二環系、例えば、単環式炭素環に縮合した単環式ヘテロアリアル環（例えば、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジニル）、又は単環式複素環と縮合した単環式ヘテロアリアル環（例えば、2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジニル）なども含む。二環式ヘテロアリアルは、芳香環原子において親分子部分に付着される。ヘテロアリアルの他の代表的な例としては、限定はされないが、インドリル（例えば、インドール-1-イル、インドール-2-イル、インドール-4-イル）、ピリジニル（ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イルが含まれる）、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル（例えば、ピラゾール-4-イル）、ピロリル、ベンゾピラゾリル、1,2,3-トリアゾリル（例えば、トリアゾール-4-イル）、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、イミダゾリル、チアゾリル（例えば、チアゾール-4-イル）、イソチアゾリル、チエニル、ベンズイミダゾリル（例えば、ベンズイミダゾール-5-イル）、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、プリニル、イソインドリル、キノキサリニル、インダゾリル（例えば、インダゾール-4-イル、インダゾール-5-イル）、キナゾリニル、1,2,4-トリアジニル、1,3,5-トリアジニル、イソキノリニル、キノリニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル（例えば、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル）、ナフチリジニル、ピリドイミダゾリル、チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル、及びチアゾロ[5,4-d]ピリミジン-2-イルが挙げられる。

【0052】

用語「複素環」又は「複素環の」は、本明細書で使用する場合、単環式複素環、二環式複素環、又は三環式複素環を意味する。用語「ヘテロシクリル」は、本明細書では、置換基として存在する場合の複素環を指すために用いられる。単環式複素環は、O、N及びSからなる群から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する3、4、5、6、7又は8員環である。3又は4員環は、0又は1個の二重結合と、O、N及びSからなる群から選択される1個のヘテロ原子とを含有する。5員環は、0又は1個の二重結合と、O、N及びSからなる群から選択される1、2又は3個のヘテロ原子とを含有する。6員環は、0、1又は2個の二重結合と、O、N及びSからなる群から選択される1、2又は3個のヘテロ原子とを含有する。7及び8員環は、0、1、2又は3個の二重結合と、O、N及びSからなる群から選択される1、2又は3個のヘテロ原子とを含有する。単環式複素環の代表例としては、限定はされないが、アゼチジニル、アゼパニル、アジリジ

10

20

30

40

50

ニル、ジアゼパニル、1, 3-ジオキサニル、1, 3-ジオキサソラニル、1, 3-ジチオラニル、1, 3-ジチアニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、2-オキソ-3-ペリジニル、2-オキサアゼパン-3-イル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、オキセタニル、オキセパニル、オキソカニル、ペラジニル、ペリジニル、ピラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピロリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチエニル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、1, 2-チアジナニル、1, 3-チアジナニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル（チオモルホリンスルホン）、チオピラニル、及びトリチアニルが挙げられる。二環式複素環は、6員アレンと縮合した単環式複素環、又は単環式シクロアルカンと縮合した単環式複素環、又は単環式シクロアルケンと縮合した単環式複素環、又は単環式複素環と縮合した単環式複素環、又は単環式ヘテロアレン、若しくはスピロ複素環基、若しくは架橋単環式複素環系（ここで、環の2個の非隣接原子は、1, 2, 3若しくは4個の炭素原子のアルキレン架橋、又は2, 3若しくは4個の炭素原子のアルケニレン架橋によって連結されている）と縮合した単環式複素環である。二環式ヘテロシクリルは、非芳香環原子（例えば、インドリン-1-イル）において親分子部分に結合されている。二環式ヘテロシクリルの代表例としては、限定はされないが、クロマン-4-イル、2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル、2, 3-ジヒドロベンゾチン-2-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル、アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル（2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルを含む）、アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル（3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルを含む）、2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル、イソインドリン-2-イル、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリル、オクタヒドロピロロピリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ[b]フラニル、2-オキサスピロ[3.3]ヘプタニル、3-オキサスピロ[5.5]ウンデカニル、6-オキサスピロ[2.5]オクタン-1-イル、及び3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルが挙げられる。三環式複素環は、6員アレンと縮合した二環式複素環、又は単環式シクロアルカンと縮合した二環式複素環、又は単環式シクロアルケンと縮合した二環式複素環、又は単環式複素環と縮合した二環式複素環、又は二環式環の2個の非隣接原子が1, 2, 3若しくは4個の炭素原子のアルキレン架橋、又は2, 3若しくは4個の炭素原子のアルケニレン架橋によって連結された二環式複素環によって例示される。三環式複素環の例としては、限定はされないが、オクタヒドロ-2, 5-エポキシペンタレン、ヘキサヒドロ-2H-2, 5-メタノシクロペンタ[b]フラン、ヘキサヒドロ-1H-1, 4-メタノシクロペンタ[c]フラン、アザアダマンタン（1-アザトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカン）、及びオキサアダマンタン（2-オキサトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカン）が挙げられる。これらの単環式、二環式及び三環式ヘテロシクリルは、非芳香環原子において親分子部分に連結される。

10

20

30

40

【0053】

用語「ヒドロキシル」又は「ヒドロキシ」は、本明細書で使用する場合、-OH基を意味する。

【0054】

用語「ヒドロキシアルキル」は、本明細書で使用する場合、本明細書で定義する通りのアルキレン基を介して親分子部分に付加される少なくとも1個の-OH基を意味する。

【0055】

用語「ヒドロキシフルオロアルキル」は、本明細書で使用する場合、本明細書で定義する通りのフルオロアルキル基を介して親分子部分に付加される少なくとも1個の-OH基を意味する。

50

【0056】

「アルキル」、「シクロアルキル」、「アルキレン」などの用語は、具体的な事例において当該基に存在する原子の数を示す記号（例えば、「C_{1~4}アルキル」、「C_{3~6}シクロアルキル」、「C_{1~4}アルキレン」）がその前に置かれる場合がある。これらの記号は、当業者により一般に理解されていると同様に使用される。例えば、添え字の数字が続く「C」という表現は、それに続く基に存在する原子の数を示す。従って、「C₃アルキル」は、3つの炭素原子を含むアルキル基である（即ち、n-プロピル、イソプロピル）。「C_{1~4}」のように、範囲が付与される場合には、それに続く基のメンバーは、示される範囲内の任意の数の炭素原子を有し得る。「C_{1~4}アルキル」は、例えば、どのような構成（即ち、直鎖又は分岐）であっても、1~4個の炭素原子を有するアルキル基である。

10

【0057】

用語「置換される」は、水素ではない1個以上の置換基でさらに置換される可能性がある基を指す。置換基としては、限定はされないが、ハロゲン、=O（オキソ）、=S（チオキソ）、シアノ、ニトロ、フルオロアルキル、アルコキシフルオロアルキル、フルオロアルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキレン、アリールオキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニルアミノ、スルフィニルアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、スルフィニル、-COOH、ケトン、アミド、カルバメート及びアシルが挙げられる。

20

【0058】

本明細書に記載した化合物について、原子及び置換基の認められた価数に従って、選択及び置換により、安定な化合物（例えば、これは、再編成、環化、脱離などによるものなどの転換を自然発生的に受けない）がもたらされるように、その基及び置換基を選択することができる。

【0059】

本明細書で使用される用語「mACHR M₄受容体アンタゴニスト」は、例えば、動物、特に哺乳動物（例えば、ヒト）において、mACHR M₄に直接的又は間接的に拮抗する任意の外因的に投与される化合物又は薬剤を指す。

30

【0060】

本明細書の数値範囲の列挙について、それぞれその間にある数が同じ程度の精度で明確に意図される。例えば、6~9の範囲について、6及び9に加えて、数値7及び8が意図され、範囲6.0~7.0について、数値6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9及び7.0が明確に意図される。

【0061】

2. 化合物

一態様では、本発明は、式(I)又は(III)の化合物を提供し、ここで、R、R²、R³、R⁴、G¹及びG^{1a}は、本明細書に定義される通りである。以下に記載されるように、式(I)は、部分式：(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-B)、(I-B1)、(I-B2)、(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-A2)、(II-B1)、又は(II-B2)のいずれかを有し得、それらのすべては式(III)の部分式である。式(III)もまた部分式、(I-C)、(I-C1)、(I-C2)、(I-D)、(I-D1)、(I-D2)、(III-A)、(III-B)、(III-A1)、(III-B1)、(III-A2)、(III-B2)、(IV)、(IV-A)、(IV-A1)、(IV-A2)、(IV-B)、(IV-B1)、(IV-B2)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、及び(VI-B)のいずれかを有し得る。

40

50

【0062】

アリール、ヘテロアリールなど、置換されていないか、又は置換された環（即ち、置換されていてもよい）は、環系と環系の任意の置換基から構成される。従って、環系は、その置換基とは独立して定義され得るため、環系のみを再定義することによって、以前のあらゆる任意の置換基が存在したまま残るようにする。例えば、任意の置換基を有する5～12員ヘテロアリールは、5～12員ヘテロアリールの環系が、5～6員ヘテロアリール（即ち、5～6員ヘテロアリール環系）であることを明示することによってさらに定義することができ、この場合、別に指示のない限り、5～12員ヘテロアリールの任意の置換基は、5～6員ヘテロアリールに依然として存在している。

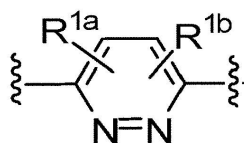
【0063】

複素環式環及びヘテロ芳香族環系が、特定のヘテロ原子（例えば、O、N、及びSからなる群から独立に選択される1～3個のヘテロ原子）を「含有する」か、又は「含有している」として定義されている場合、特定のヘテロ原子の1つではない複素環式環及びヘテロ芳香族環系の任意の環原子は、炭素原子である。

【0064】

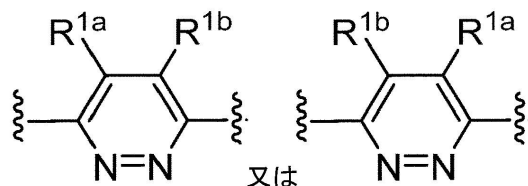
G¹ 基

【化11】



において、R^{1a} 及び R^{1b} は、不特定の付着点と共に示し、置換に利用可能であるいずれかの環炭素原子において付着し得、すなわち、

【化12】



である。

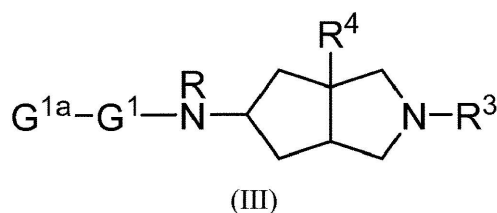
【0065】

下記において、本発明の番号付けされた実施形態を開示する。第1の実施形態は、E1aと表示し、それに続く実施形態は、E1b、E1.1、E2などに表示する。

【0066】

E1a。式(III)の化合物：

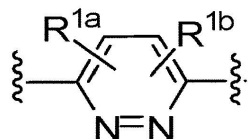
【化13】



又は薬学的に許容されるその塩（式中：

G¹ は、

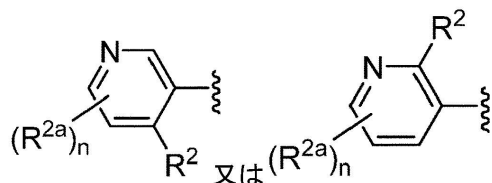
【化 1 4】



であり、

G^{1a} は、

【化 1 5】



10

であり、

R は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキル、又は $-C_1 \sim 3$ アルキレン $-C_3 \sim 4$ シクロアルキルであり；

R^{1a} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、 $-OC_1 \sim 4$ アルキル、 $-OC_1 \sim 4$ フルオロアルキル、 $-OC_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-OCH_2C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-SO_2C_1 \sim 4$ アルキル、 $-SO_2C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、又は $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり、ここで、フェニル及び各 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 4$ アルキル、及び $-OC_1 \sim 4$ ハロアルキルからなる群から独立に選択される 1～4 個の置換基で任意選択で置換されており；

20

R^{1b} は、水素、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、又は $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり；

或いは代わりに、 R^{1a} 及び R^{1b} は、それらが付着している原子と一緒に、5 員若しくは 6 員の不飽和若しくは部分不飽和の炭素環式環若しくは複素環式環を形成し、炭素環式環若しくは複素環式環は、非置換であるか、又はハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び $-C_1 \sim 3$ アルキレン $-C_3 \sim 4$ シクロアルキルからなる群から独立に選択される 1～4 個の置換基で置換されており；

30

R^2 は、 CF_3 又は CHF_2 であり；

R^{2a} は、出現する毎に独立に、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、 $-OC_1 \sim 4$ アルキル、又は $-OC_1 \sim 4$ フルオロアルキルであり；

n は、0、1、又は 2 であり、

R^3 は、 G^2 、 $-L^1-G^2$ 、 $-L^2-G^2$ 、 $-L^2-L^1-G^2$ 、 $-C_2 \sim 6$ アルキレン $-R^{3a}$ 、 $C_3 \sim 7$ アルキル、又は $C_3 \sim 7$ ハロアルキルであり；

40

R^4 は、水素又はメチルであり；

L^1 は、 $C_1 \sim 5$ アルキレン又は $C_1 \sim 5$ フルオロアルキレンであり；

L^2 は、1、1-シクロプロピレンであり；

G^2 は、6～12 員アリール、5～12 員ヘテロアリール、4～12 員ヘテロシクリル、又は 6 員芳香族炭化水素に任意選択で縮合している $C_3 \sim 12$ カルボシクリルであり、ここで、 G^2 は、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $-OR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C_1 \sim 3$ アルキレン $-OR^{13}$ 、及び $-C_1 \sim 3$ アルキレン $-N(R^{13})_2$ からなる群から独立に選択される 1～5 個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{3a} は、 $-OR^{14}$ 又は $-N(R^{14})_2$ であり；

50

R^{13} は、出現する毎に独立に、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキル、又は $-C_1 \sim 3$ アルキレン- $C_3 \sim 4$ シクロアルキルであり、ここで、代わりに、2 個の R^{13} は、2 個の R^{13} が付着している窒素と一緒に、ハロゲン及び $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 ～ 4 個の置換基で任意選択で置換されている 4 ～ 6 員複素環式環を形成し；

R^{14} は、出現する毎に独立に、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 G^3 、又は $-C_1 \sim 3$ アルキレン- G^3 であり、代わりに、2 個の R^{14} は、2 個の R^{14} が付着している窒素と一緒に、ハロゲン及び $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 ～ 4 個の置換基で任意選択で置換されている 4 ～ 6 員複素環式環を形成し；

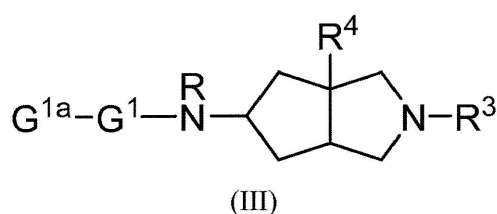
G^3 は、フェニル、単環式 5 ～ 6 員ヘテロアリール、単環式 4 ～ 8 員ヘテロシクリル、又は単環式 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルであり、ここで、 G^3 は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、オキソ、 $-OR^{15}$ 、及び $-N(R^{15})_2$ からなる群から独立に選択される 1 ～ 5 個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{15} は、出現する毎に独立に、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキル、又は $-C_1 \sim 3$ アルキレン- $C_3 \sim 4$ シクロアルキルであり、ここで、代わりに、2 個の R^{15} は、2 個の R^{15} が付着している窒素と一緒に、ハロゲン及び $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 ～ 4 個の置換基で任意選択で置換されている 4 ～ 6 員複素環式環を形成する）。

【0067】

E1b。式 (III) の化合物：

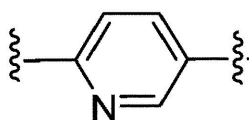
【化16】



又は薬学的に許容されるその塩（式中：

G^1 は、

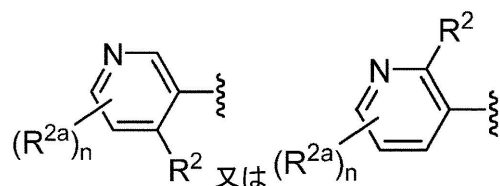
【化17】



であり、

G^{1a} は、

【化18】



であり、

R は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキル、又は $-C_1 \sim 3$ アルキレン- $C_3 \sim 4$ シクロアルキルであり；

R^2 は、 CF_3 又は CHF_2 であり；

10

20

30

40

50

R^{2a} は、出現する毎に独立に、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、 $-OC_1 \sim 4$ アルキル、又は $-OC_1 \sim 4$ フルオロアルキルであり；

n は、0、1、又は2であり、

R^3 は、 G^2 、 $-L^1-G^2$ 、 $-L^2-G^2$ 、 $-L^2-L^1-G^2$ 、 $-C_2 \sim 6$ アルキレン
 $-R^{3a}$ 、 $C_3 \sim 7$ アルキル、又は $C_3 \sim 7$ ハロアルキルであり；

R^4 は、水素又はメチルであり；

L^1 は、 $C_1 \sim 5$ アルキレン又は $C_1 \sim 5$ フルオロアルキレンであり；

L^2 は、1、1-シクロプロピレンであり；

G^2 は、6～12員アリアル、5～12員ヘテロアリアル、4～12員ヘテロシクリル、
 又は6員芳香族炭化水素に任意選択で縮合している $C_3 \sim 12$ カルボシクリルであり、こ
 10
 こで、 G^2 は、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、
 $-OR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C_1 \sim 3$ アルキレン- OR^{13} 、及び $-C_1 \sim 3$ アルキ
 レン- $N(R^{13})_2$ からなる群から独立に選択される1～5個の置換基で任意選択で置換
 されており；

R^{3a} は、 $-OR^{14}$ 又は $-N(R^{14})_2$ であり；

R^{13} は、出現する毎に独立に、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 4$
 シクロアルキル、又は $-C_1 \sim 3$ アルキレン- $C_3 \sim 4$ シクロアルキルであり、ここで
 、代わりに、2個の R^{13} は、2個の R^{13} が付着している窒素と一緒に、ハロゲン及び
 $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から独立に選択される1～4個の置換基で任意選択で置換さ
 れている4～6員複素環式環を形成し；

R^{14} は、出現する毎に独立に、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 G^3 、
 又は $-C_1 \sim 3$ アルキレン- G^3 であり、代わりに、2個の R^{14} は、2個の R^{14} が付着
 している窒素と一緒に、ハロゲン及び $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から独立に選択される
 1～4個の置換基で任意選択で置換されている4～6員複素環式環を形成し；

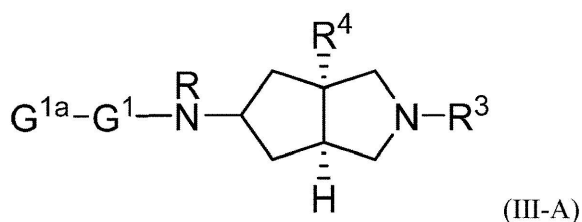
G^3 は、フェニル、単環式5～6員ヘテロアリアル、単環式4～8員ヘテロシクリル、又
 は単環式 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルであり、ここで、 G^3 は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 4$
 アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、オキソ、 $-OR^{15}$ 、及び $-N(R^{15})_2$ からなる群
 から独立に選択される1～5個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{15} は、出現する毎に独立に、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 4$
 シクロアルキル、又は $-C_1 \sim 3$ アルキレン- $C_3 \sim 4$ シクロアルキルであり、ここで
 、代わりに、2個の R^{15} は、2個の R^{15} が付着している窒素と一緒に、ハロゲン及び
 $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から独立に選択される1～4個の置換基で任意選択で置換さ
 れている4～6員複素環式環を形成する)。

【0068】

E1.1. 式(III-A)のE1a若しくはE1bに記載の化合物、又は薬学的に許
 容されるその塩。

【化19】



【0069】

E1.2. 式(III-B)のE1a若しくはE1bに記載の化合物、又は薬学的に許
 容されるその塩。

10

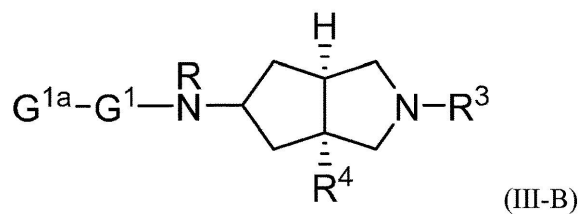
20

30

40

50

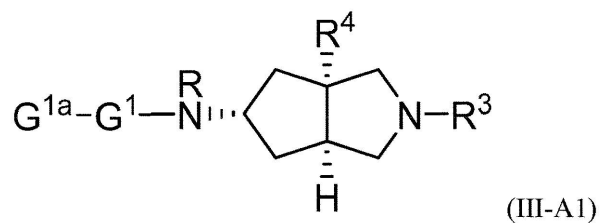
【化 2 0】



【0 0 7 0】

E 1 . 3。式 (I I I - A 1) の E 1 . 1 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。 10

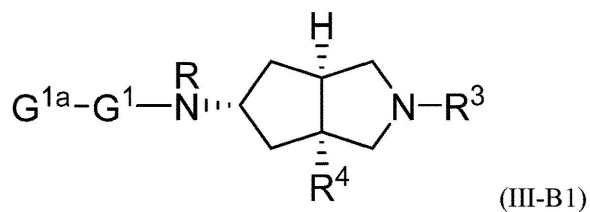
【化 2 1】



【0 0 7 1】

E 1 . 4。式 (I I I - B 1) の E 1 . 2 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。 20

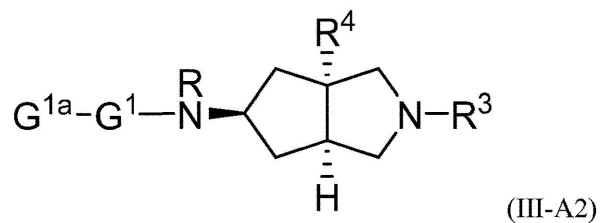
【化 2 2】



【0 0 7 2】

E 1 . 5。式 (I I I - A 2) の E 1 . 1 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。 30

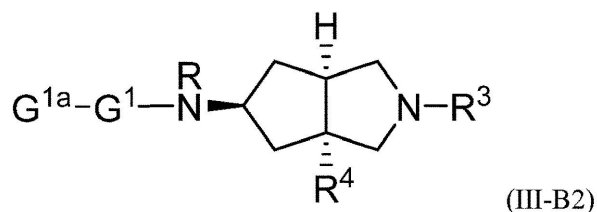
【化 2 3】



【0 0 7 3】

E 1 . 6。式 (I I I - B 2) の E 1 . 2 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。 40

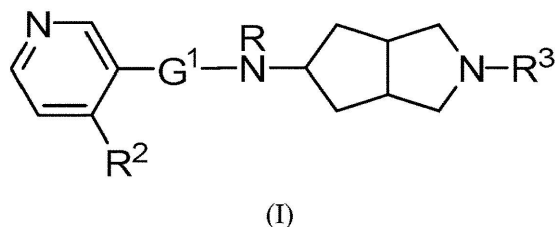
【化 2 4】



【0074】

E 2。式 (I) の E 1 a 若しくは E 1 b の化合物、又は薬学的に許容されるその塩
【化 2 5】

10



(式中：

20

R^{1a} は、水素、C₁～4 アルキル、C₁～4 ジフルオロアルキル、-OC₁～4 アルキル、-OC₁～4 フルオロアルキル、-OC₃～6 シクロアルキル、-OCH₂C₃～6 シクロアルキル、-SO₂C₁～4 アルキル、-SO₂C₃～6 シクロアルキル、フェニル、又は C₃～6 シクロアルキルであり、ここで、フェニル及び各 C₃～6 シクロアルキルは、ハロゲン、シアノ、C₁～4 アルキル、C₁～4 ハロアルキル、-OC₁～4 アルキル、及び -OC₁～4 ハロアルキルからなる群から独立に選択される 1～4 個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{1b} は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁～4 アルキル、C₁～4 フルオロアルキル、又は C₃～6 シクロアルキルであり；

或いは代わりに、R^{1a} 及び R^{1b} は、それらが付着している原子と一緒に、5 員若しくは 6 員の不飽和若しくは部分不飽和の炭素環式環若しくは複素環式環を形成し、炭素環式環若しくは複素環式環は、非置換であるか、又はハロゲン、シアノ、C₁～4 アルキル、C₁～4 フルオロアルキル、C₂～4 アルケニル、C₃～6 シクロアルキル、及び -C₁～3 アルキレン-C₃～4 シクロアルキルからなる群から独立に選択される 1～4 個の置換基で置換されており；

30

R² は、CF₃ 又は CHF₂ であり；

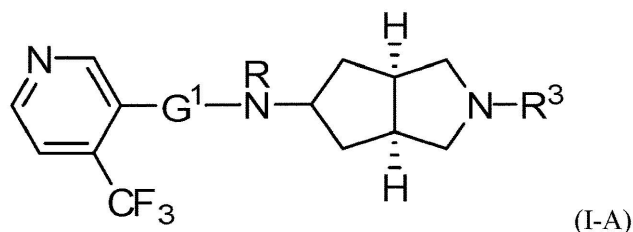
L¹ は、C₁～5 アルキレンである）。

【0075】

E 2. 1。式 (I-A) の E 1 a、E 1 b、若しくは E 2 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【化 2 6】

40

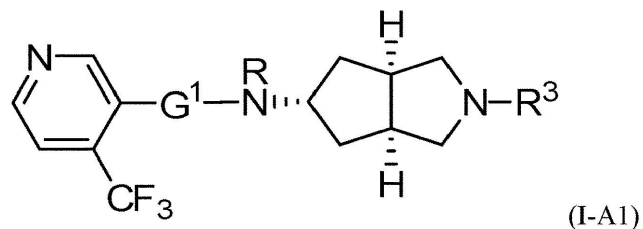


【0076】

E 2. 2。式 (I-A 1) の E 2. 1 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

50

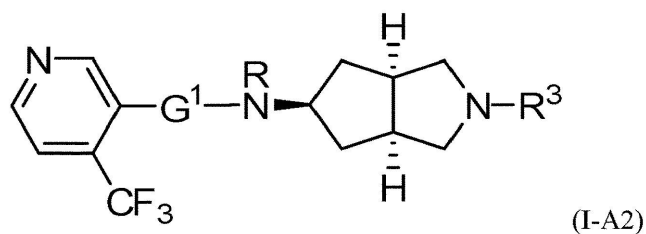
【化 2 7】



【0077】

E 2 . 3。式 (I - A 2) の E 2 . 1 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩 10
。

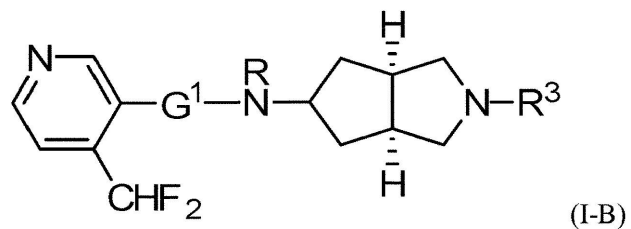
【化 2 8】



【0078】

E 2 . 4。式 (I - B) の E 1 a、E 1 b、若しくは E 2 のいずれかに記載の化合物、
又は薬学的に許容されるその塩。 20

【化 2 9】

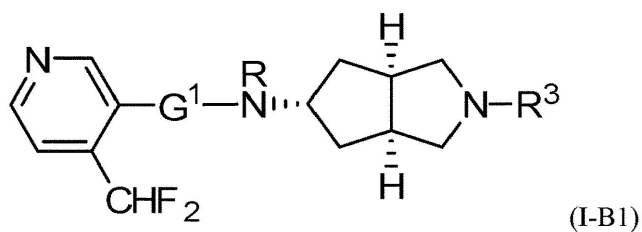


30

【0079】

E 2 . 5。式 (I - B 1) の E 2 . 4 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩 。

【化 3 0】

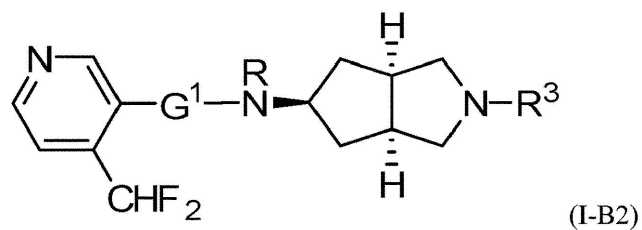


40

【0080】

E 2 . 6。式 (I - B 2) の E 2 . 4 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩 。

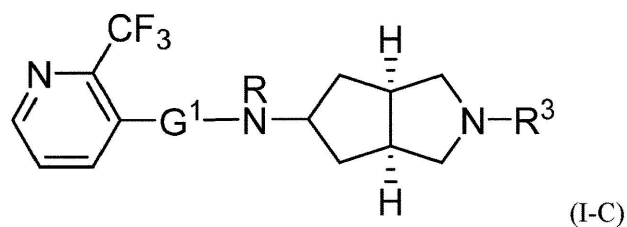
【化 3 1】



【0081】

E 2 . 7 . 式 (I - C) の E 1 a 若しくは E 1 b に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。 10

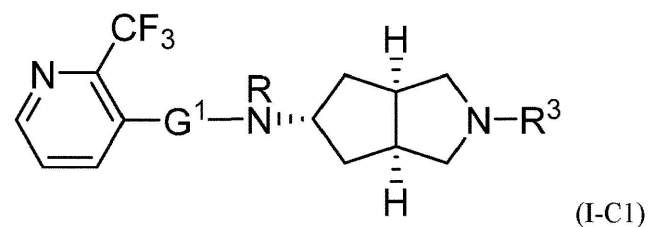
【化 3 2】



【0082】

E 2 . 8 . 式 (I - C 1) の E 2 . 7 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。 20

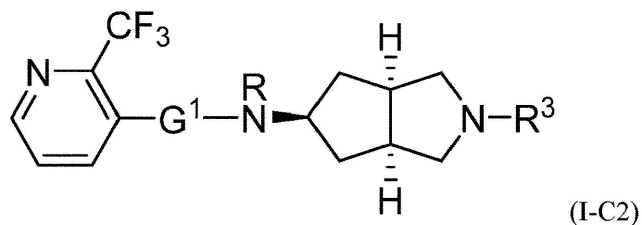
【化 3 3】



【0083】

E 2 . 9 . 式 (I - C 2) の E 2 . 7 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。 30

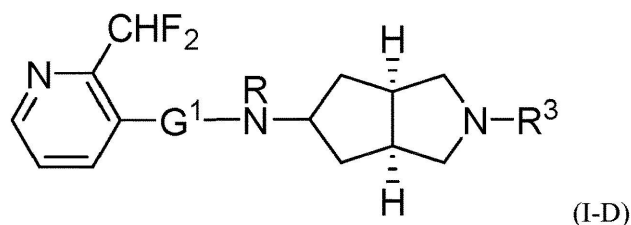
【化 3 4】



【0084】

E 2 . 1 0 . 式 (I - D) の E 1 a 若しくは E 1 b に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。 40

【化 3 5】

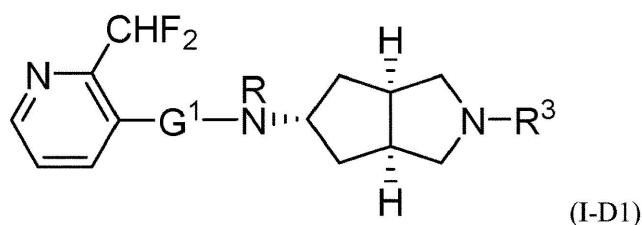


【0085】

E 2. 11. 式 (I-D1) の E 2. 10 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

10

【化 3 6】

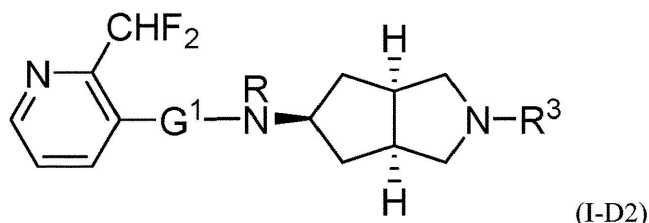


【0086】

E 2. 12. 式 (I-D2) の E 2. 10 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

20

【化 3 7】



30

【0087】

E 3. R³ が、-L¹-G²である、E 1 a ~ E 2. 12 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0088】

E 4. R³ が、G²である、E 1 a ~ E 2. 12 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0089】

E 5. G² が、任意選択で置換されている 4 ~ 12 員ヘテロシクリルである、E 1 a ~ E 4 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0090】

E 6. G² における任意選択で置換されている 4 ~ 12 員ヘテロシクリルの環系が、4 ~ 8 員単環式ヘテロシクリル環系、6 ~ 10 員架橋二環式ヘテロシクリル環系、7 ~ 12 員縮合二環式ヘテロシクリル環系、又は 7 ~ 12 員スピロヘテロシクリル環系であり、ここで、ヘテロシクリル環系が、O、N、及び S から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含有する、E 5 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

40

【0091】

E 6. 1. G² における任意選択で置換されている 4 ~ 12 員ヘテロシクリルの環系が、4 ~ 8 員単環式ヘテロシクリル環系である、E 6 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0092】

50

E 6 . 2 . G^2 における任意選択で置換されている 4 ～ 12 員ヘテロシクリルの環系が、7 ～ 12 員縮合二環式ヘテロシクリル環系である、E 6 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0093】

E 6 . 3 . G^2 における任意選択で置換されている 4 ～ 12 員ヘテロシクリルの環系が、6 ～ 10 員架橋二環式ヘテロシクリル環系である、E 6 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0094】

E 6 . 4 . G^2 における任意選択で置換されている 4 ～ 12 員ヘテロシクリルの環系が、7 ～ 12 員スピロヘテロシクリル環系である、E 6 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

10

【0095】

E 6 . 5 . G^2 におけるヘテロシクリル環系が、1 ～ 2 個の環酸素原子を含有する、E 5 ～ E 6 . 4 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0096】

E 7 . G^2 における任意選択で置換されている 4 ～ 12 員ヘテロシクリルの環系が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセパニル、テトラヒドロチオピラニル、7-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、1, 4-ジオキサニル、ヘキサヒドロ-2 H-シクロペンタ [b] フラニル、オクタヒドロ-3 a H-シクロヘプタ [b] フラニル、3-オキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニル、2-オキサスピロ [3. 3] ヘプタニル、3-オキサスピロ [5. 5] ウンデカニル、6-オキサスピロ [2. 5] オクタニル、5-オキサスピロ [2. 4] ヘプタニル、2-オキサビシクロ [2. 1. 1] ヘキサニル、又は5-オキサスピロ [3. 5] ノナニルである、E 5 若しくは E 6 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

20

【0097】

E 7 . 1 . G^2 における任意選択で置換されている 4 ～ 12 員ヘテロシクリルの環系が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセパニル、テトラヒドロチオピラニル、7-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、1, 4-ジオキサニル、ヘキサヒドロ-2 H-シクロペンタ [b] フラニル、オクタヒドロ-3 a H-シクロヘプタ [b] フラニル、3-オキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニル、2-オキサスピロ [3. 3] ヘプタニル、3-オキサスピロ [5. 5] ウンデカニル、6-オキサスピロ [2. 5] オクタニル、5-オキサスピロ [2. 4] ヘプタニル、又は2-オキサビシクロ [2. 1. 1] ヘキサニルである、E 5、E 6、若しくは E 7 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

30

【0098】

E 7 . 2 . G^2 における任意選択で置換されている 4 ～ 12 員ヘテロシクリルの環系が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセパニル、テトラヒドロチオピラニル、7-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、1, 4-ジオキサニル、ヘキサヒドロ-2 H-シクロペンタ [b] フラニル、オクタヒドロ-3 a H-シクロヘプタ [b] フラニル、3-オキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニル、2-オキサスピロ [3. 3] ヘプタニル、3-オキサスピロ [5. 5] ウンデカニル、又は6-オキサスピロ [2. 5] オクタニルである、E 7 . 1 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

40

【0099】

E 7 . 3 . G^2 における任意選択で置換されている 4 ～ 12 員ヘテロシクリルの環系が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセパニル、テトラヒドロチオピラニル、7-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、1, 4-ジオキサニル、ヘキサヒドロ-2 H-シクロペンタ [b] フラニル、3-オキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニル、2-オキサスピロ [3. 3] ヘプタニル、3-オキサスピロ [5. 5] ウンデカニル、又は6-オキサスピロ [2. 5] オクタニルである、E 7 . 2 に記載の

50

化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0100】

E7. 4. G^2 における任意選択で置換されている4～12員ヘテロシクリルの環系が、オクタヒドロ-3aH-シクロヘプタ[b]フラニルである、E7. 2に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0101】

E7. 5. G^2 における任意選択で置換されている4～12員ヘテロシクリルの環系が、テトラヒドロピラニル、オキセパニル、1, 4-ジオキサニル、ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ[b]フラニル、又はオクタヒドロ-3aH-シクロヘプタ[b]フラニルである、E7. 2に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

10

【0102】

E7. 6. G^2 における任意選択で置換されている4～12員ヘテロシクリルの環系が、5-オキサスピロ[2. 4]ヘプタニル又は2-オキサビシクロ[2. 1. 1]ヘキサニルである、E7. 1に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0103】

E7. 7. G^2 における任意選択で置換されている4～12員ヘテロシクリルの環系が、5-オキサスピロ[3. 5]ノナニルである、E7に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0104】

E8. G^2 における任意選択で置換されている4～12員ヘテロシクリルの環系が、オキセタン-3-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロピラン-2-イル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、オキセパン-4-イル、7-オキサビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル、1, 4-ジオキサン-2-イル、ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ[b]フラン-3-イル、オクタヒドロ-3aH-シクロヘプタ[b]フラン-3a-イル、3-オキサビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-6-イル、2-オキサスピロ[3. 3]ヘプタン-6-イル、3-オキサスピロ[5. 5]ウンデカン-9-イル、6-オキサスピロ[2. 5]オクタン-1-イル、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル、5-オキサスピロ[2. 4]ヘプタン-6-イル、又は2-オキサビシクロ[2. 1. 1]ヘキサン-4-イル、又は5-オキサスピロ[3. 5]ノナン-8-イルである、E5～E7のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

20

30

【0105】

E8. 1. G^2 における任意選択で置換されている4～12員ヘテロシクリルの環系が、オキセタン-3-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロピラン-2-イル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、オキセパン-4-イル、7-オキサビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル、1, 4-ジオキサン-2-イル、ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ[b]フラン-3-イル、オクタヒドロ-3aH-シクロヘプタ[b]フラン-3a-イル、3-オキサビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-6-イル、2-オキサスピロ[3. 3]ヘプタン-6-イル、3-オキサスピロ[5. 5]ウンデカン-9-イル、6-オキサスピロ[2. 5]オクタン-1-イル、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル、5-オキサスピロ[2. 4]ヘプタン-6-イル、又は2-オキサビシクロ[2. 1. 1]ヘキサン-4-イルである、E5～E7. 1若しくはE8のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

40

【0106】

E8. 2. G^2 における任意選択で置換されている4～12員ヘテロシクリルの環系が、オキセタン-3-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロピラン-2-イル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、オキセパン-4-イル、7-オキサビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル、1, 4-ジオキサン-2-イル、ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ[b]フラン-3-イル、オクタヒドロ-3aH-シクロヘプタ[b]フラン-3a-イル、3-オキサビシクロ[3. 1. 0]ヘキ

50

サン-6-イル、2-オキサスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル、3-オキサスピロ〔5.5〕ウンデカン-9-イル、6-オキサスピロ〔2.5〕オクタン-1-イル、又はテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルである、E 8. 1に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0107】

E 8. 3。G²における任意選択で置換されている4～12員ヘテロシクリルの環系が、オキセタン-3-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロピラン-2-イル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、オキセパン-4-イル、7-オキサビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-2-イル、1,4-ジオキサン-2-イル、ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ〔b〕フラン-3-イル、3-オキサビシクロ〔3.1.0〕ヘキサン-6-イル、2-オキサスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル、3-オキサスピロ〔5.5〕ウンデカン-9-イル、6-オキサスピロ〔2.5〕オクタン-1-イル、又はテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルである、E 8. 2に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

10

【0108】

E 8. 4。G²における任意選択で置換されている4～12員ヘテロシクリルの環系が、オクタヒドロ-3aH-シクロヘプタ〔b〕フラン-3a-イルである、E 8. 2に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0109】

E 8. 5。G²における任意選択で置換されている4～12員ヘテロシクリルの環系が、テトラヒドロピラン-2-イル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、オキセパン-4-イル、1,4-ジオキサン-2-イル、ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ〔b〕フラン-3-イル、又はオクタヒドロ-3aH-シクロヘプタ〔b〕フラン-3a-イルである、E 8. 2に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

20

【0110】

E 8. 6。G²における任意選択で置換されている4～12員ヘテロシクリルの環系が、5-オキサスピロ〔2.4〕ヘプタン-6-イル又は2-オキサビシクロ〔2.1.1〕ヘキサン-4-イルである、E 8. 1に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

30

【0111】

E 8. 7。G²における任意選択で置換されている4～12員ヘテロシクリルの環系が、5-オキサスピロ〔3.5〕ノナン-8-イルである、E 8に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0112】

E 9。G²が、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、C₁～4アルキル、及び-OC₁～4アルキルからなる群から独立に選択される1～4個の置換基で任意選択で置換されている、E 5～E 8. 7のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0113】

E 9. 1。G²が、フルオロ及びメチルからなる群から独立に選択される1～4個の置換基で任意選択で置換されている、E 9に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

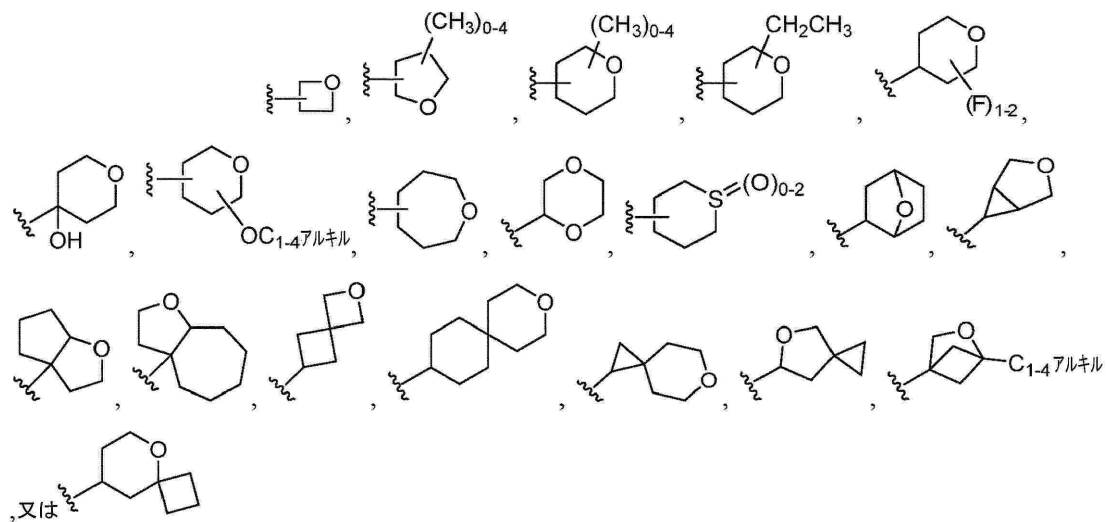
40

【0114】

E 10。G²が、

50

【化 3 8】



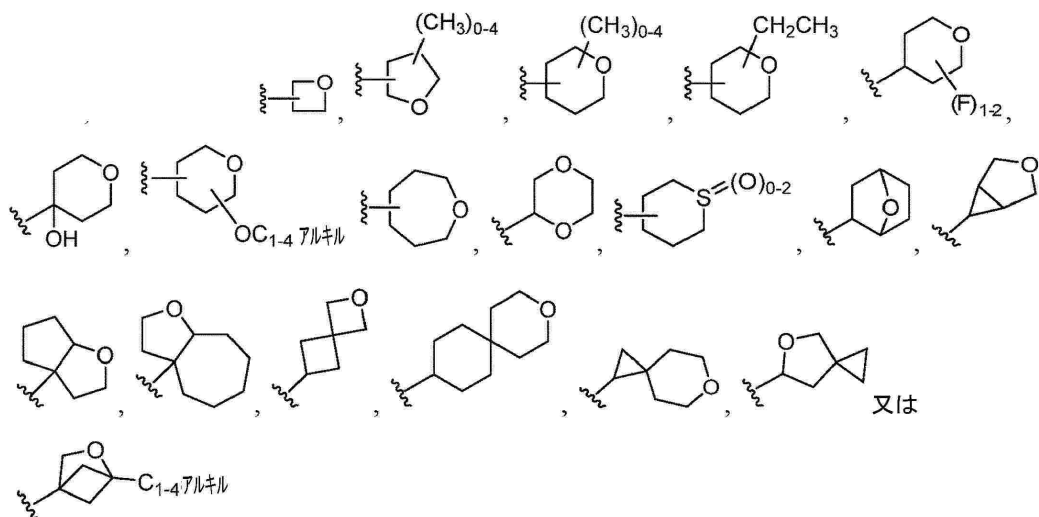
10

である、E 1 a ~ E 9 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 1 5】

E 1 0 . 1。G²が、

【化 3 9】



20

30

である、E 1 a ~ E 1 0 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 1 6】

E 1 0 . 2。G²が、

40

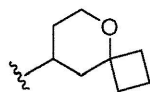
50

である、E 1 a ~ E 1 0 . 1 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【 0 1 2 0 】

E 1 0 . 6 。 G ² が、

【化 4 4】



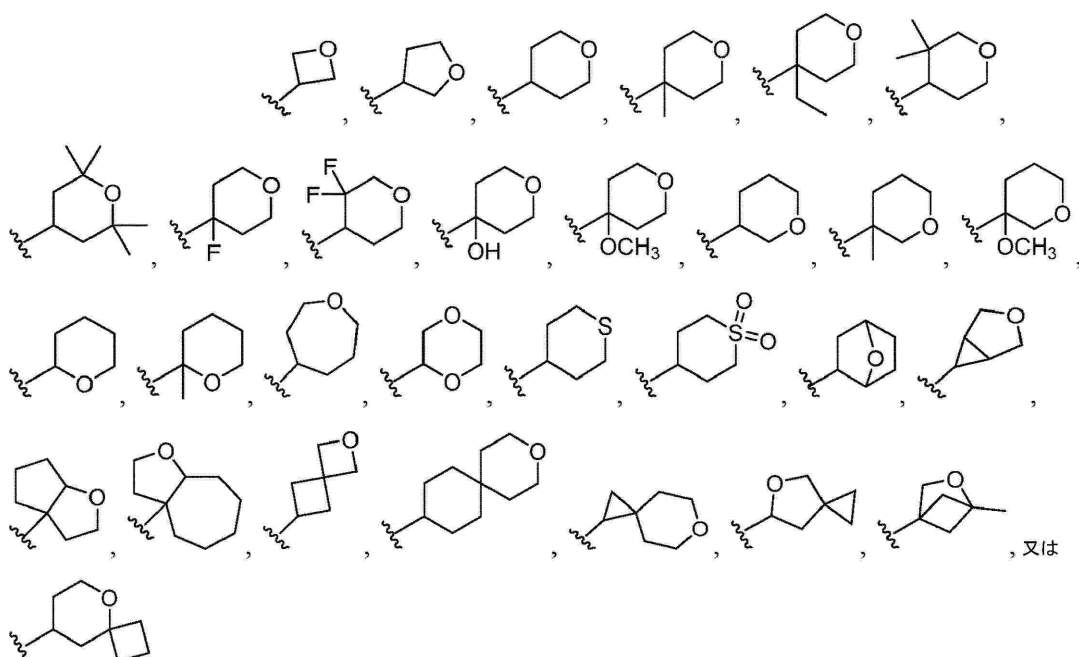
10

である、E 1 a ~ E 1 0 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【 0 1 2 1 】

E 1 1 。 G ² が、

【化 4 5】



20

30

である、E 1 a ~ E 1 0 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

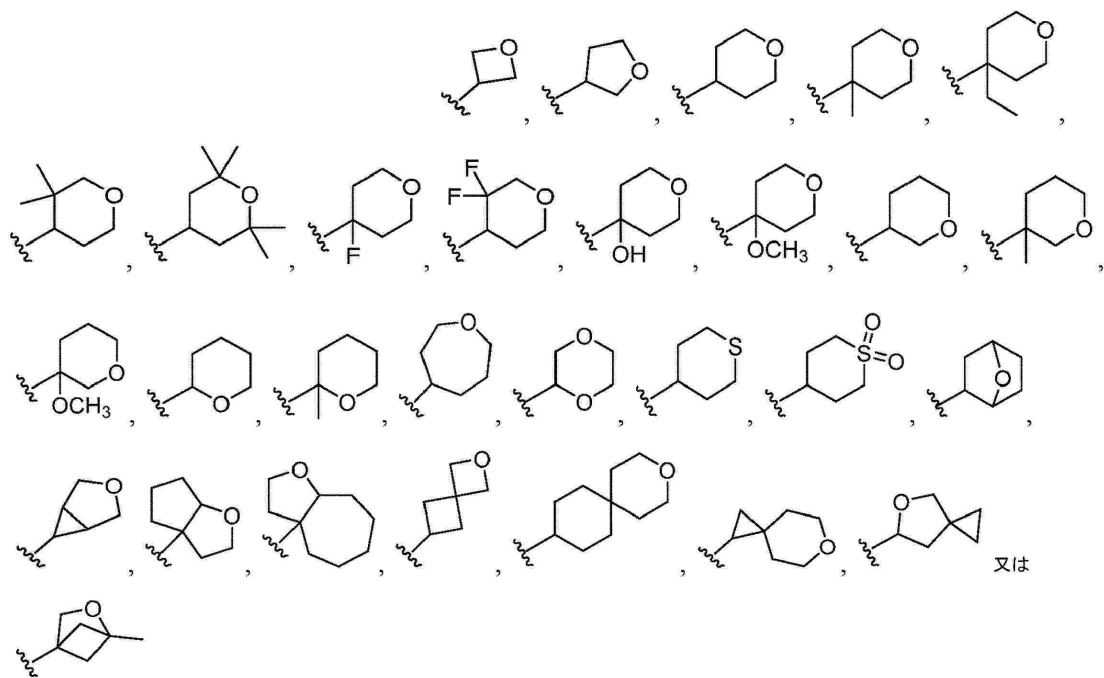
【 0 1 2 2 】

E 1 1 . 1 。 G ² が、

40

50

【化 4 6】



10

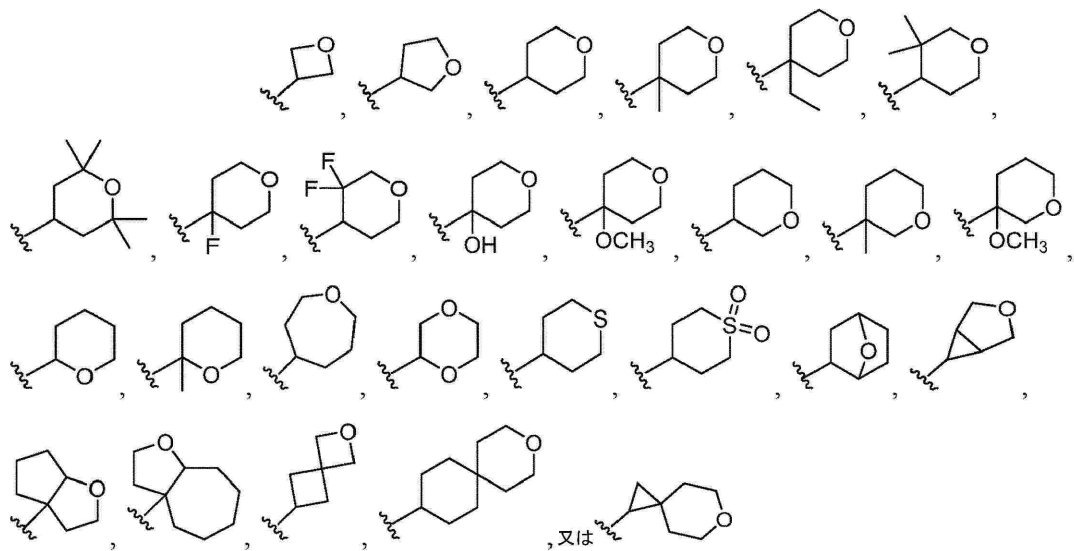
20

である、E 1 a ~ E 1 0 . 1 若しくは E 1 1 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【 0 1 2 3】

E 1 1 . 2 。 G ² が、

【化 4 7】



30

40

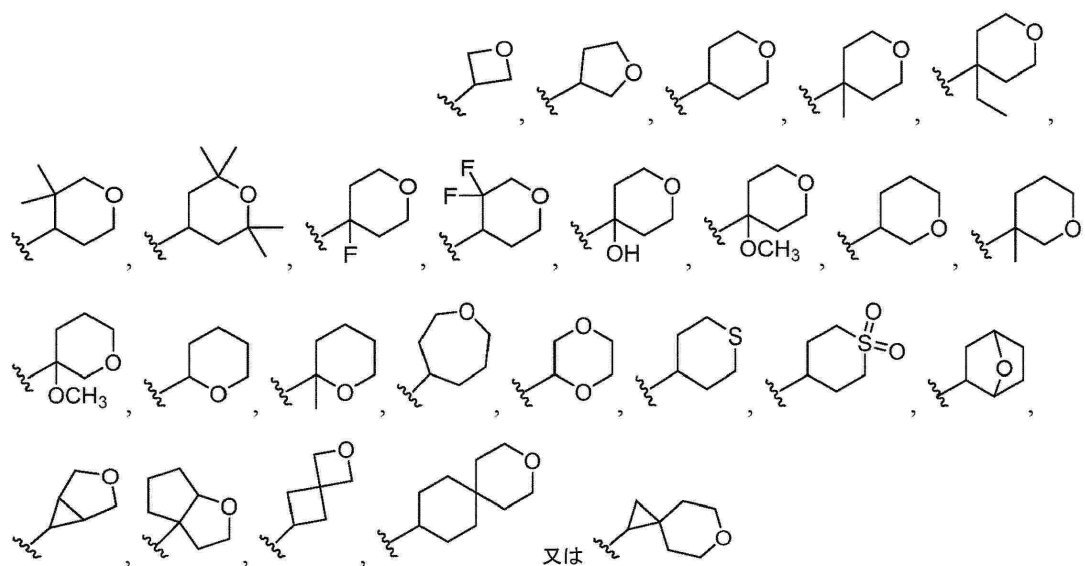
である、E 1 a ~ E 1 1 . 1 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【 0 1 2 4】

E 1 1 . 3 。 G ² が、

50

【化 4 8】



10

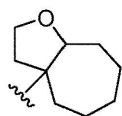
である、E 1 a ~ E 1 0 . 3 若しくは E 1 1 ~ E 1 1 . 2 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 2 5】

20

E 1 1 . 4。G²が、

【化 4 9】



である、E 1 1 . 2 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 2 6】

30

E 1 1 . 5。G²が、

【化 5 0】



である、E 1 1 . 1 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

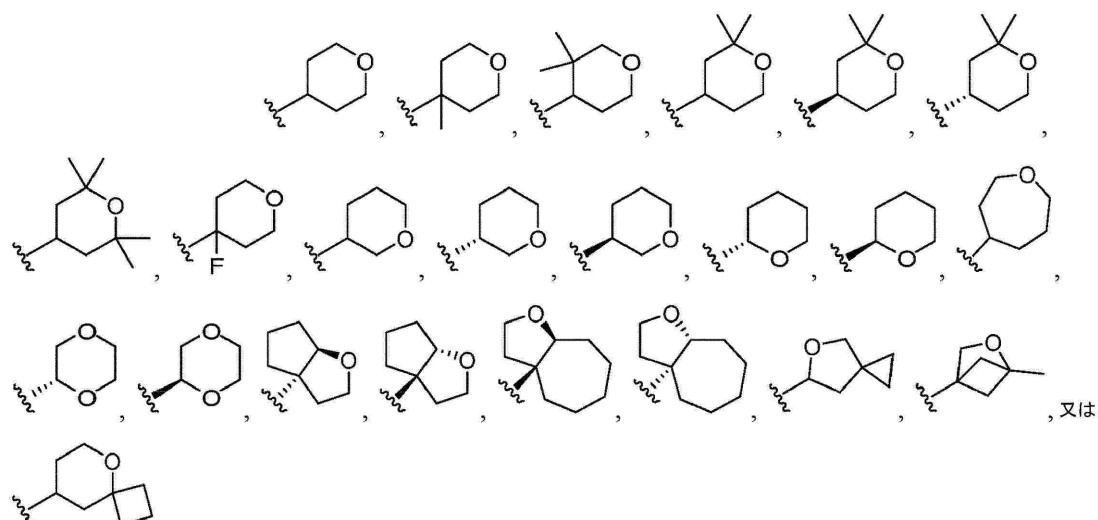
【0 1 2 7】

E 1 2。G²が、

40

50

【化 5 1】



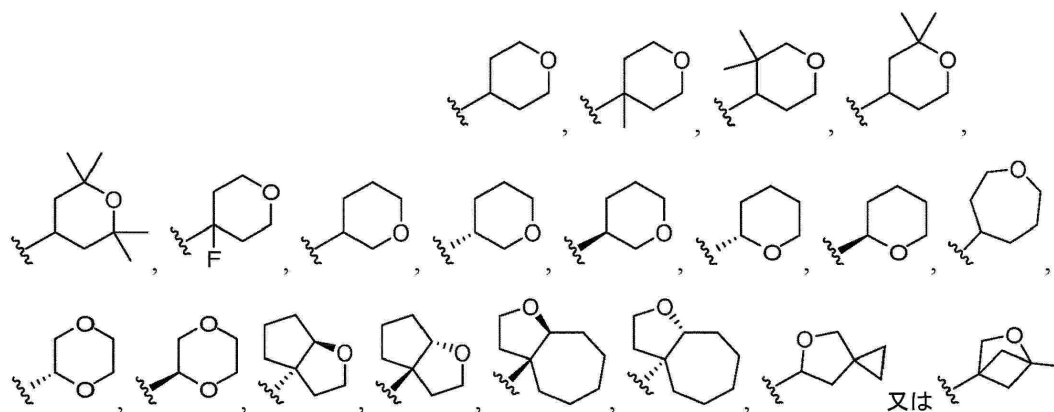
10

である、E 1 a ~ E 1 1 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 2 8】

E 1 2 . 1。G²が、

【化 5 2】



20

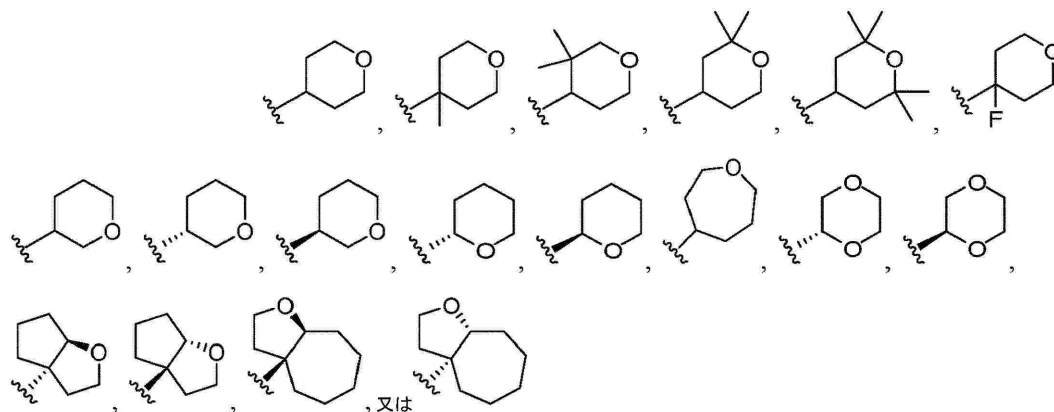
30

である、E 1 a ~ E 1 1 . 1 若しくは E 1 2 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 2 9】

E 1 2 . 2。G²が、

【化 5 3】



40

である、E 1 a ~ E 1 1 . 2 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩

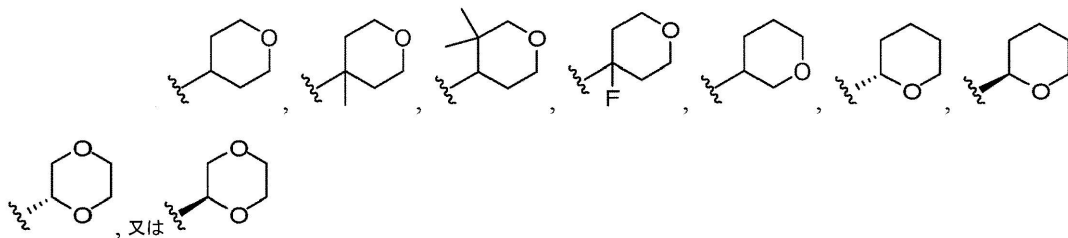
50

。

【0130】

E12.3。G²が、

【化54】



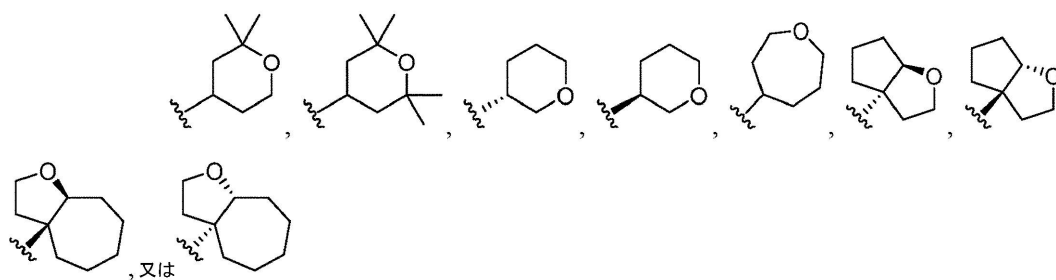
10

である、E12.2に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0131】

E12.4。G²が、

【化55】



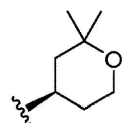
20

である、E12.2に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0132】

E12.5。G²が、

【化56】



30

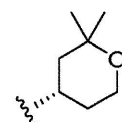
である、E12.2～E12.4のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩

。

【0133】

E12.6。G²が、

【化57】



40

である、E12.2～E12.4のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩

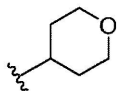
。

【0134】

E13。G²が、

50

【化 5 8】



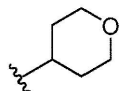
である、E 1 a ~ E 1 2 . 3 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 3 5】

E 1 4。G²における

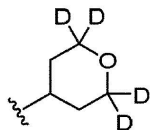
10

【化 5 9】



が、

【化 6 0】



20

である、E 1 3 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 3 6】

E 1 5。G²が、任意選択で置換されている6 ~ 12員アリールである、E 1 a ~ E 4 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 3 7】

E 1 6。G²が、任意選択で置換されている5 ~ 12員ヘテロアリールである、E 1 a ~ E 4 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

30

【0 1 3 8】

E 1 7。G²が、6員芳香族炭化水素に任意選択で縮合している任意選択で置換されているC₃ ~ 12カルボシクリルである。E 1 a ~ E 4 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 3 9】

E 1 8。6員芳香族炭化水素に任意選択で縮合している任意選択で置換されているC₃ ~ 12カルボシクリルの環系が、単環式C₃ ~ 8シクロアルキルである、E 1 a ~ E 4 若しくはE 1 7のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 4 0】

40

E 1 8 . 1。6員芳香族炭化水素に任意選択で縮合している任意選択で置換されているC₃ ~ 12カルボシクリルの環系が、シクロヘキシルである、E 1 8 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 4 1】

E 1 9。G²が、シクロヘキシルである、E 1 a ~ E 4 若しくはE 1 7 ~ E 1 8 . 1 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 4 2】

E 2 0。L¹が、C₁ ~ 5アルキレンである、E 1 a ~ E 3 若しくはE 5 ~ E 1 9 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 4 3】

50

E 2 1。L¹が、CH₂、CH₂CH₂、又はC(CH₃)(H)である、E 1 a～E 3 若しくはE 5～E 2 0のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 4 4】

E 2 2。L¹が、CH₂である、E 2 1に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 4 5】

E 2 3。L¹におけるCH₂が、CD₂である、E 2 2に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 4 6】

E 2 4。L¹が、CH₂CH₂である、E 2 1に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 4 7】

E 2 5。L¹におけるCH₂CH₂が、CD₂CH₂である（すなわち、-L¹-G²が、-CD₂CH₂-G²である）、E 2 4に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 4 8】

E 2 6。L¹が、C₁～5フルオロアルキレンである、E 1 a～E 1. 6、E 2. 1～E 3、若しくはE 5～E 1 9のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 4 9】

E 2 7。L¹が、CH₂CF₂である（すなわち、-L¹-G²が、-CH₂CF₂-G²である）、E 2 6に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 5 0】

E 2 8。L¹におけるCH₂CF₂が、CD₂CF₂である（すなわち、-L¹-G²が、-CD₂CF₂-G²である）、E 2 7に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 5 1】

E 2 9。R^{1 a}が、水素、C₁～4アルキル、C₁～4ジフルオロアルキル、-OC₁～4アルキル、-OC₁～4フルオロアルキル、-OC₃～6シクロアルキル、-OCH₂C₃～6シクロアルキル、-SO₂C₁～4アルキル、-SO₂C₃～6シクロアルキル、フェニル、又はC₃～6シクロアルキルであり、ここで、フェニル及び各C₃～6シクロアルキルが、ハロゲン、シアノ、C₁～4アルキル、C₁～4ハロアルキル、-OC₁～4アルキル、及び-OC₁～4ハロアルキルからなる群から独立に選択される1～4個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{1 b}が、水素、ハロゲン、シアノ、C₁～4アルキル、C₁～4フルオロアルキル、又はC₃～6シクロアルキルである、E 1 a～E 2 8のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 5 2】

E 3 0。R^{1 a}が、水素、-CH₃、-C(CH₃)₃、-CHF₂、-C(CH₃)F₂、-OCH₃、-SO₂CH₃、5-フルオロ-2-メチルフェニル、シクロプロピル、2, 2-ジフルオロシクロプロピル、1-トリフルオロメチルシクロプロピル、又はシクロブチルであり；R^{1 b}が、水素、シアノ、CH₃、又はCF₃である、E 1 a～E 2 9のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 5 3】

E 3 0. 1。R^{1 a}が、水素、-CH₃、-CHF₂、-OCH₃、又はシクロプロピルであり；R^{1 b}が、水素、シアノ、CH₃、又はCF₃である、E 3 0に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 5 4】

E 3 0. 2。R^{1 b}が、水素である、E 3 0. 1に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

10

20

30

40

50

E 3 1。 G^1 が、
【化 6 1】

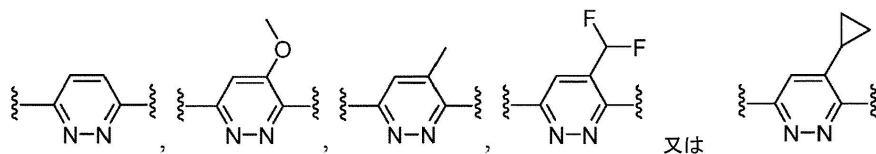


E 3 2。 G ¹ が、
【化 6 2】

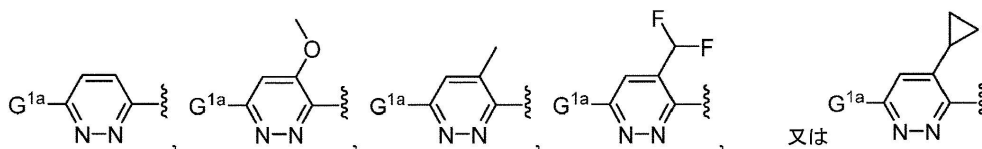


E 3 3。 G^1 が、

【化 6 3】

である（すなわち、 $G^{1a} - G^1$ が、

【化 6 4】



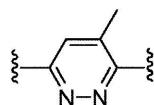
10

である）、E 1 a ～ E 3 2 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 5 8】

E 3 3 . 1。 G^1 が、

【化 6 5】



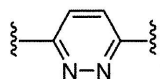
20

である、E 3 3 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 5 9】

E 3 4 . 1。 R^{1a} 及び R^{1b} が、水素である（すなわち、 G^1 が、

【化 6 6】



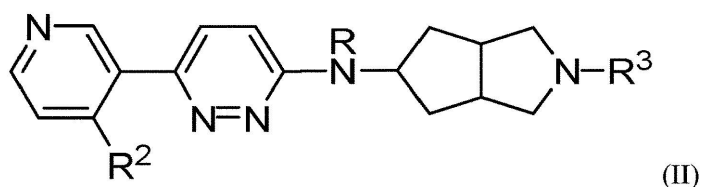
30

である）、E 1 a ～ E 3 3 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 6 0】

E 3 4 . 1。式 (I I)

【化 6 7】



(II)

40

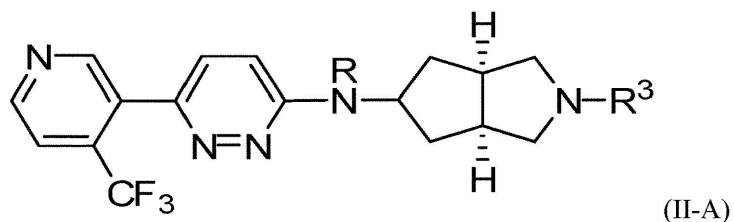
を有する、E 3 4 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 6 1】

E 3 4 . 2。式 (I I - A) の E 3 4 . 1 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

50

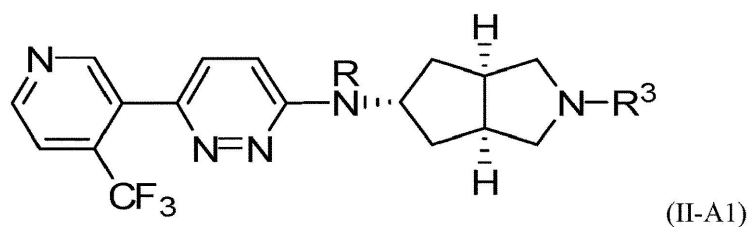
【化 6 8】



【0162】

E 3 4 . 3。式 (I I - A 1) の E 3 4 . 2 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。 10

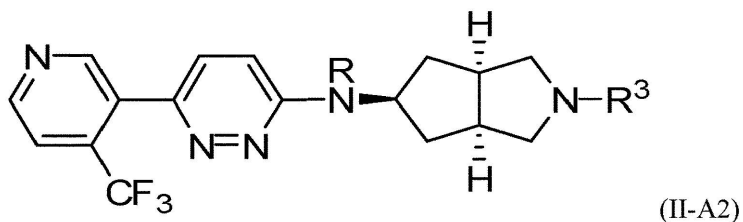
【化 6 9】



【0163】

E 3 4 . 4。式 (I I - A 2) の E 3 4 . 2 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。 20

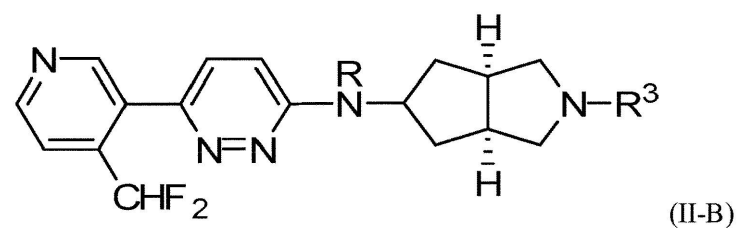
【化 7 0】



【0164】

E 3 4 . 5。式 (I I - B) の E 3 4 . 1 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。 30

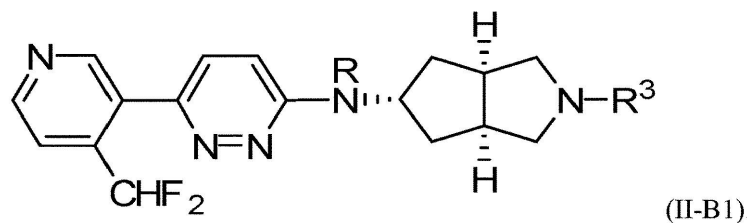
【化 7 1】



【0165】

E 3 4 . 6。式 (I I - B 1) の E 3 4 . 5 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。 40

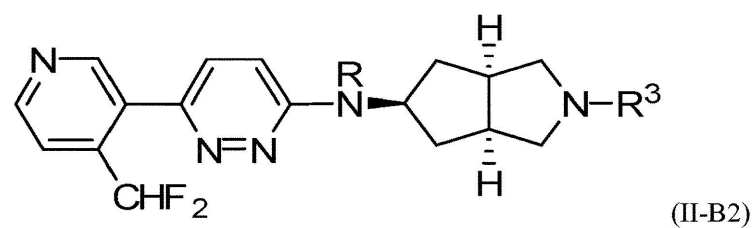
【化 7 2】



【0166】

E 3 4 . 7。式 (I I - B 2) の E 3 4 . 5 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。 10

【化 7 3】

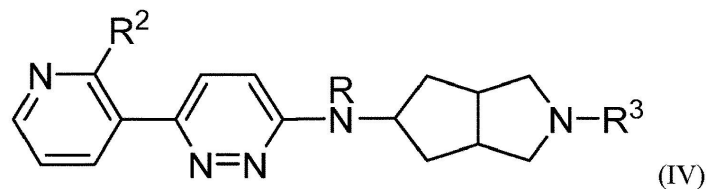


【0167】

20

E 3 4 . 8。式 (I V)

【化 7 4】



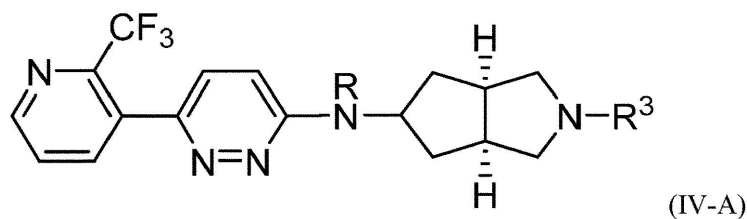
を有する、E 3 4 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0168】

30

E 3 4 . 9。式 (I V - A) の E 3 4 . 8 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【化 7 5】

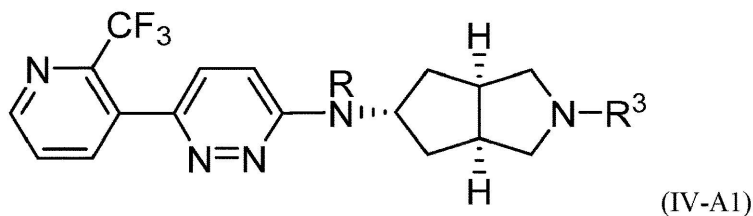


40

【0169】

E 3 4 . 1 0。式 (I V - A 1) の E 3 4 . 9 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

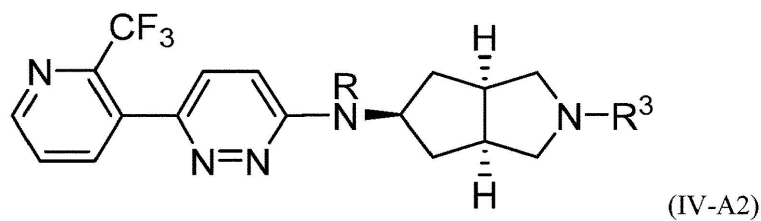
【化 7 6】



【0170】

E 3 4 . 1 1 . 式 (I V - A 2) の E 3 4 . 9 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。 10

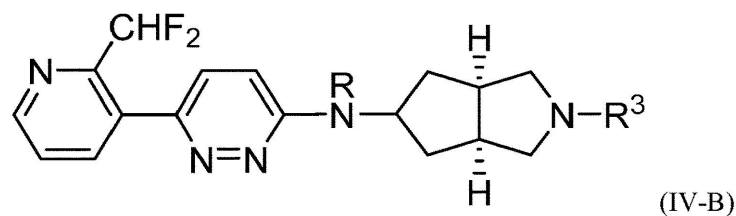
【化 7 7】



【0171】

E 3 4 . 1 2 . 式 (I V - B) の E 3 4 . 8 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。 20

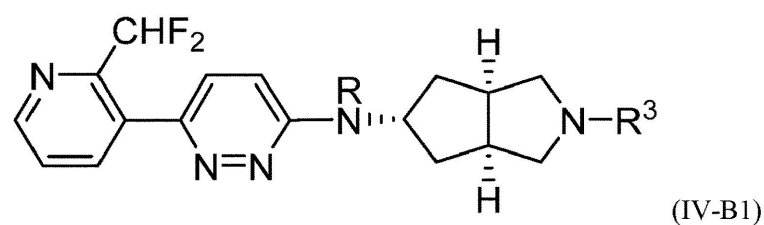
【化 7 8】



【0172】

E 3 4 . 1 3 . 式 (I V - B 1) の E 3 4 . 1 2 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。 30

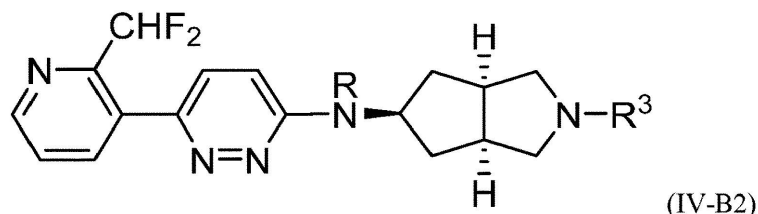
【化 7 9】



【0173】

E 3 4 . 1 4 . 式 (I V - B 2) の E 3 4 . 1 2 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。 40

【化 8 0】



【0 1 7 4】

E 3 5。R^{1 a} 及び R^{1 b} が、それらが付着している原子と一緒に、5 員若しくは 6 員の不飽和若しくは部分不飽和の炭素環式環若しくは複素環式環を形成し、炭素環式環若しくは複素環式環が、非置換であるか、又はハロゲン、シアノ、C₁～4 アルキル、C₁～4 フルオロアルキル、C₂～4 アルケニル、C₃～6 シクロアルキル、及びーC₁～3 アルキレンーC₃～4 シクロアルキルからなる群から独立に選択される 1～4 個の置換基で置換されている、E 1 a～E 2 8 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

10

【0 1 7 5】

E 3 6。R^{1 a} 及び R^{1 b} が、それらが付着している原子と一緒に、非置換若しくは置換 5 員不飽和複素環式環を形成する、E 3 5 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

20

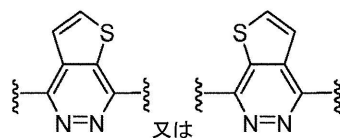
【0 1 7 6】

E 3 7。非置換若しくは置換 5 員不飽和複素環式環の環系が、チオフェンである、E 3 6 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 7 7】

E 3 8。G¹ が、

【化 8 1】



30

である、請求項 3 7 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

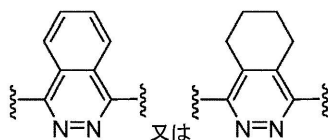
【0 1 7 8】

E 3 9。R^{1 a} 及び R^{1 b} が、それらが付着している原子と一緒に、非置換若しくは置換 6 員不飽和若しくは部分不飽和の炭素環式環を形成する、E 3 5 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 7 9】

E 4 0。G¹ が、

【化 8 2】



40

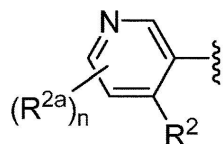
である、E 3 9 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 8 0】

E 4 1。G^{1 a} が、

50

【化 8 3】



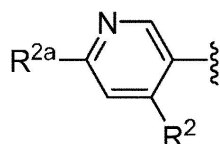
である、E 1 a ~ E 1 . 6、E 3 ~ E 3 4、若しくは E 3 5 ~ E 4 0 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 8 1】

10

E 4 1 . 1。G^{1 a}が、

【化 8 4】



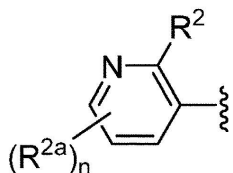
である、E 4 1 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 8 2】

20

E 4 2。G^{1 a}が、

【化 8 5】



である、E 1 a ~ E 1 . 6、E 3 ~ E 3 4、若しくは E 3 5 ~ E 4 0 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 8 3】

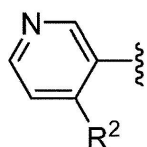
30

E 4 3。n が、0 である、E 1 a ~ E 1 . 6、E 3 ~ E 3 4、若しくは E 3 5 ~ E 4 2 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 8 4】

E 4 3 . 1。G^{1 a}が、

【化 8 6】



40

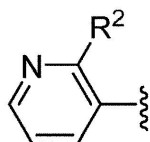
である、E 4 3 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 8 5】

E 4 3 . 2。G^{1 a}が、

50

【化 8 7】



である、E 4 3 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 8 6】

E 4 4. n が、1 である、E 1 a ~ E 1 . 6、E 3 ~ E 3 4、若しくは E 3 5 ~ E 4 2 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。 10

【0 1 8 7】

E 4 5. R^{2a} が、 CF_3 である、E 1 a ~ E 1 . 6、E 3 ~ E 3 4、若しくは E 3 5 ~ E 4 4 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 8 8】

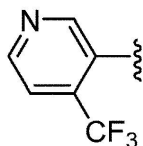
E 4 6. R^2 が、 CF_3 である、E 1 a ~ E 4 5 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 8 9】

E 4 6 . 1. G^{1a} が、

【化 8 8】

20



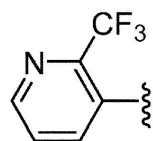
である、E 4 6 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 9 0】

E 4 6 . 2. G^{1a} が、

【化 8 9】

30



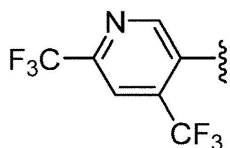
である、E 4 6 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0 1 9 1】

E 4 6 . 3. G^{1a} が、

【化 9 0】

40



である、E 4 6 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

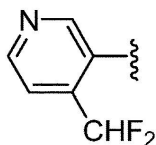
【0 1 9 2】

E 4 7. R^2 が、 CHF_2 である、E 1 a ~ E 4 5 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。 50

【0193】

E 47. 1。G^{1a}が、

【化91】



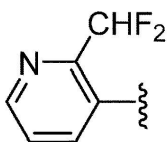
である、E 47に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

10

【0194】

E 47. 2。G^{1a}が、

【化92】



である、E 47に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

20

【0195】

E 48。Rが、水素である、E 1a～E 47. 2のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

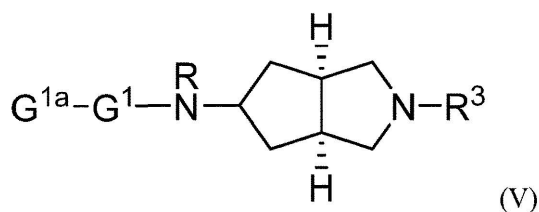
【0196】

E 49。R⁴が、水素である、E 1a～E 1. 6若しくはE 3～E 48のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0197】

E 49. 1。式(V)のE 49に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【化93】

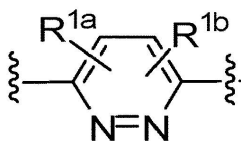


30

【0198】

E 49. 1a。G¹が、

【化94】

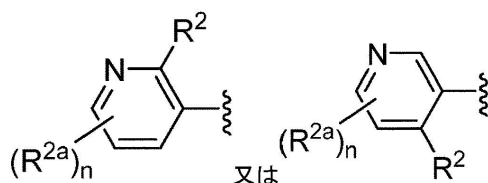


40

であり、
G^{1a}が、

50

【化 9 5】



であり、

R が、水素、C₁～4 アルキル、C₃～4 シクロアルキル、又は－C₁～3 アルキレン－C₃～4 シクロアルキルであり；

R^{1a} が、水素、C₁～4 アルキル、C₁～4 フルオロアルキル、－OC₁～4 アルキル、－OC₁～4 フルオロアルキル、－OC₃～6 シクロアルキル、－OCH₂C₃～6 シクロアルキル、－SO₂C₁～4 アルキル、－SO₂C₃～6 シクロアルキル、フェニル、又は C₃～6 シクロアルキルであり、ここで、フェニル及び各 C₃～6 シクロアルキルが、ハロゲン、シアノ、C₁～4 アルキル、C₁～4 ハロアルキル、－OC₁～4 アルキル、及び－OC₁～4 ハロアルキルからなる群から独立に選択される 1～4 個の置換基で任意選択で置換されており；

R^{1b} が、水素、ハロゲン、シアノ、C₁～4 アルキル、C₁～4 フルオロアルキル、又は C₃～6 シクロアルキルであり；

或いは代わりに、R^{1a} 及び R^{1b} が、それらが付着している原子と一緒に、5 員若しくは 6 員の不飽和若しくは部分不飽和の炭素環式環若しくは複素環式環を形成し、炭素環式環若しくは複素環式環が、非置換であるか、又はハロゲン、シアノ、C₁～4 アルキル、C₁～4 フルオロアルキル、C₂～4 アルケニル、C₃～6 シクロアルキル、及び－C₁～3 アルキレン－C₃～4 シクロアルキルからなる群から独立に選択される 1～4 個の置換基で置換されており；

R² が、CF₃ 又は CHF₂ であり；

R^{2a} が、出現する毎に独立に、ハロゲン、C₁～4 アルキル、C₁～4 フルオロアルキル、－OC₁～4 アルキル、又は－OC₁～4 フルオロアルキルであり；

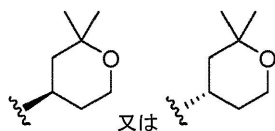
n が、0、1、又は 2 であり、

R³ が、－L¹－G² であり；

L¹ が、CH₂ であり；

G² が、

【化 9 6】

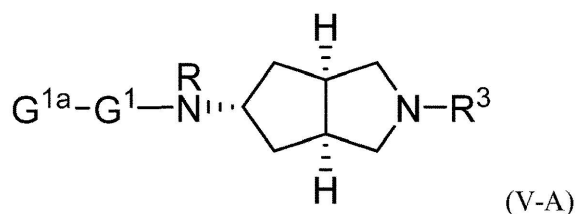


である、E 49. 1 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0199】

E 49. 1 b。式 (V-A)：

【化 9 7】



を有する、E 49. 1 a に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

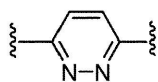
【0200】

E 49 . 1 c。L¹におけるCH₂が、CD₂である、E 49 . 1 a若しくは49 . 1 bに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0201】

E 49 . 1 d。G¹が、

【化98】



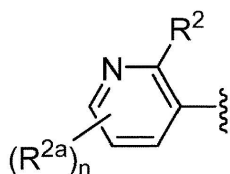
10

である、E 49 . 1 a～E 49 . 1 cのいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0202】

E 49 . 1 e。G^{1a}が、

【化99】



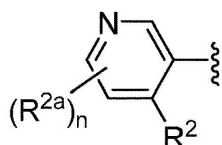
20

である、E 49 . 1 a～E 49 . 1 dのいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0203】

E 49 . 1 f。G^{1a}が、

【化100】



30

である、E 49 . 1 a～E 49 . 1 dのいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0204】

E 49 . 1 g。nが、0である、E 49 . 1 a～E 49 . 1 fのいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0205】

E 49 . 1 h。R²が、CF₃である、E 49 . 1 a～E 49 . 1 gのいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

40

【0206】

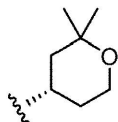
E 49 . 1 i。Rが、水素である、E 49 . 1 a～E 49 . 1 hのいずれかの化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0207】

E 49 . 1 j。G²が、

50

【化 1 0 1】



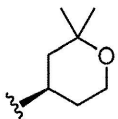
である、E 4 9 . 1 a ~ E 4 9 . 1 i のいずれかの化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【 0 2 0 8】

E 4 9 . 1 k。G²が、

10

【化 1 0 2】



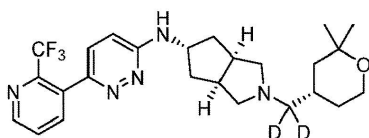
である、E 4 9 . 1 a ~ E 4 9 . 1 i のいずれかの化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【 0 2 0 9】

E 4 9 . 1 m。

20

【化 1 0 3】



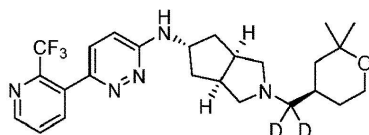
である、E 4 9 . 1 a ~ E 4 9 . 1 e 若しくは E 4 9 . 1 g ~ E 4 9 . 1 j のいずれかの化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【 0 2 1 0】

E 4 9 . 1 n。

30

【化 1 0 4】



である、E 4 9 . 1 a ~ E 4 9 . 1 e、E 4 9 . 1 g ~ E 4 9 . 1 i、若しくは E 4 9 . 1 k の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

40

【 0 2 1 1】

E 4 9 . 1 o。キラル炭素原子において90%と等しいか若しくはそれより多い鏡像体過剰率を有する形態の、E 4 9 . 1 a ~ E 4 9 . 1 n のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【 0 2 1 2】

E 4 9 . 1 p。そのエナンチオマーが実質的に非含有 (free) である形態の、E 4 9 . 1 a ~ E 4 9 . 1 n のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【 0 2 1 3】

E 4 9 . 1 q。各重水素標識において少なくとも50%の重水素取り込みを有する形態の、E 4 9 . 1 a ~ E 4 9 . 1 p のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるそ

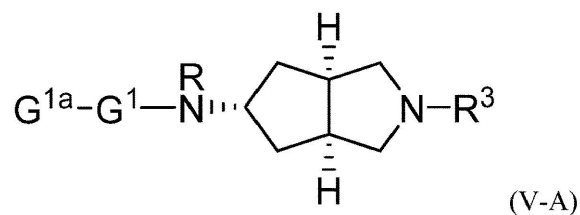
50

の塩。

【 0 2 1 4 】

E 4 9 . 2。式 (V - A) の E 4 9 . 1 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【 化 1 0 5 】

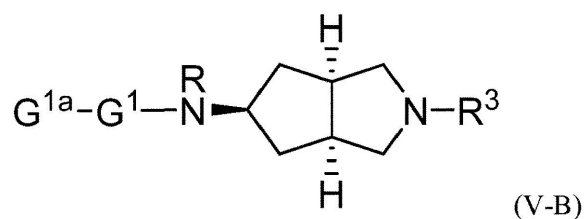


10

【 0 2 1 5 】

E 4 9 . 3。式 (V - B) の E 4 9 . 1 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【 化 1 0 6 】

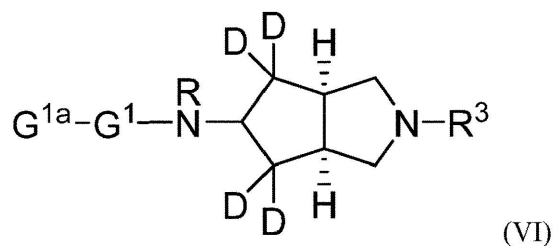


20

【 0 2 1 6 】

E 4 9 . 4。式 (V) が、式 (V I)

【 化 1 0 7 】



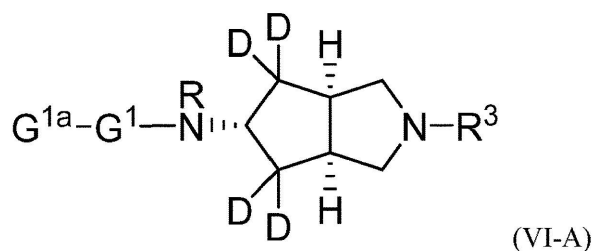
30

を有する、E 4 9 . 1 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【 0 2 1 7 】

E 4 9 . 5。式 (V - A) が、式 (V I - A)

【 化 1 0 8 】



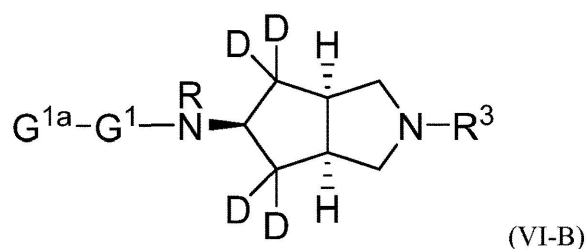
40

を有する、E 4 9 . 2 に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【 0 2 1 8 】

50

E 49 . 6。式 (V-B) が、式 (VI-B)
【化 109】



10

を有する、E 49 . 3に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0219】

E 50。R⁴が、メチルである、E 1 a～E 1 . 6若しくはE 3～E 48のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0220】

E 51。(3 a R, 5 s, 6 a S) - 2 - ((テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) メチル) - N - (6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

20

(3 a R, 5 s, 6 a S) - 2 - ((テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) メチル-d₂) - N - (6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

(3 a R, 5 s, 6 a S) - 2 - ((3, 3-ジメチルテトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) メチル-d₂) - N - (6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

(3 a R, 5 s, 6 a S) - 2 - ((4-メチルテトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) メチル-d₂) - N - (6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

30

(3 a R, 5 s, 6 a S) - 2 - (((S) - 1, 4-ジオキサン-2-イル) メチル-d₂) - N - (6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

(3 a R, 5 s, 6 a S) - 2 - (((R) - 1, 4-ジオキサン-2-イル) メチル-d₂) - N - (6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

(3 a R, 5 s, 6 a S) - 2 - (((R) - テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル) メチル-d₂) - N - (6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

(3 a R, 5 s, 6 a S) - 2 - (((S) - テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル) メチル-d₂) - N - (6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

40

(3 a R, 5 s, 6 a S) - 2 - ((テトラヒドロ-2 H-ピラン-3-イル) メチル-d₂) - N - (6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

(3 a R, 5 s, 6 a S) - 2 - (シクロヘキシルメチル-d₂) - N - (6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

(3 a R, 5 s, 6 a S) - 2 - ((4-フルオロテトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) メチル-d₂) - N - (6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

50

(3 a R, 5 s, 6 a S) - 2 - ((テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル-2, 2,

6, 6-d₄) メチル-d₂) -N-(6-(4-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン ;

(3 a R, 5 s, 6 a S) -N-(6-(4-(ジフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) -2-((テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) メチル-d₂) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン ;

(3 a R, 5 s, 6 a S) -N-(4-シクロプロピル-6-(4-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) -2-((テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) メチル-d₂) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン ;

(3 a R, 5 s, 6 a S) -N-(4-メトキシ-6-(4-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) -2-((テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) メチル-d₂) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン ;

(3 a R, 5 s, 6 a S) -N-(4-メチル-6-(4-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) -2-((テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) メチル-d₂) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン ;

(3 a R, 5 s, 6 a S) -N-(6-(4, 6-ビス (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) -2-((テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) メチル-d₂) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン ;

(3 a R, 5 s, 6 a S) -N-(4-メチル-6-(4-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) -2-((テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル-2, 2, 6, 6-d₄) メチル-d₂) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン ;

(3 a R, 5 s, 6 a S) -N-(4-メチル-6-(4-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) -2-((テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル-2, 2, 6, 6-d₄) メチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン ;

(3 a R, 5 s, 6 a S) -2-((3, 3-ジメチルテトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) メチル-d₂) -N-(4-メチル-6-(4-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン ;

(3 a R, 5 s, 6 a S) -2-((3, 3-ジメチルテトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) メチル-d₂) -N-(4-メトキシ-6-(4-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン ;

(3 a R, 5 s, 6 a S) -N-(4-メトキシ-6-(4-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) -2-((テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル-2, 2, 6, 6-d₄) メチル-d₂) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン ;

(3 a R, 5 s, 6 a S) -N-(4-メトキシ-6-(4-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) -2-((テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル-2, 2, 6, 6-d₄) メチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン ;

(3 a R, 5 s, 6 a S) -2-(((S) -テトラヒドロ-2 H-ピラン-3-イル) メチル-d₂) -N-(6-(4-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン ;

(3 a R, 5 s, 6 a S) -2-(((R) -テトラヒドロ-2 H-ピラン-3-イル) メチル-d₂) -N-(6-(4-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン ;

(3 a R, 5 s, 6 a S) -N-(4-(ジフルオロメチル) -6-(4-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) -2-((テトラヒドロ-2 H

10

20

30

40

50

ーピランー４－イル) メチル－ d_2) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールー５－アミン；

(3 a R, 5 S, 6 a S)－３ a－メチル－２－((テトラヒドロ－２ H－ピランー４－イル－２, ２, ６, ６－ d_4) メチル－ d_2)－N－(６－(４－(トリフルオロメチル) ピリジン－３－イル) ピリダジン－３－イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールー５－アミン；

(3 a S, 5 R, 6 a R)－３ a－メチル－２－((テトラヒドロ－２ H－ピランー４－イル－２, ２, ６, ６－ d_4) メチル－ d_2)－N－(６－(４－(トリフルオロメチル) ピリジン－３－イル) ピリダジン－３－イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールー５－アミン；

(3 a R, 5 s, 6 a S)－２－(オキセパンー４－イルメチル－ d_2)－N－(６－(４－(トリフルオロメチル) ピリジン－３－イル) ピリダジン－３－イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールー５－アミン；

(3 a R, 5 s, 6 a S)－２－(((3 a R, 6 a R)－ヘキサヒドロ－３ a H－シクロペンタ [b] フラン－３ a－イル) メチル－ d_2)－N－(６－(４－(トリフルオロメチル) ピリジン－３－イル) ピリダジン－３－イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールー５－アミン；

(3 a R, 5 s, 6 a S)－２－(((3 a S, 6 a S)－ヘキサヒドロ－３ a H－シクロペンタ [b] フラン－３ a－イル) メチル－ d_2)－N－(６－(４－(トリフルオロメチル) ピリジン－３－イル) ピリダジン－３－イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールー５－アミン；

(3 a R, 5 s, 6 a S)－２－(((3 a S, 8 a R)－オクタヒドロ－３ a H－シクロヘプタ [b] フラン－３ a－イル) メチル－ d_2)－N－(６－(４－(トリフルオロメチル) ピリジン－３－イル) ピリダジン－３－イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールー５－アミン；

(3 a R, 5 s, 6 a S)－２－(((3 a R, 8 a S)－オクタヒドロ－３ a H－シクロヘプタ [b] フラン－３ a－イル) メチル－ d_2)－N－(６－(４－(トリフルオロメチル) ピリジン－３－イル) ピリダジン－３－イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールー５－アミン；

(3 a R, 5 s, 6 a S)－２－(２－(テトラヒドロ－２ H－ピランー４－イル) エチル－１, １－ d_2)－N－(６－(４－(トリフルオロメチル) ピリジン－３－イル) ピリダジン－３－イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールー５－アミン；

(3 a R, 5 s, 6 a S)－２－(２, ２, ６, ６－テトラメチルテトラヒドロ－２ H－ピランー４－イル) メチル－ d_2)－N－(６－(４－(トリフルオロメチル) ピリジン－３－イル) ピリダジン－３－イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールー５－アミン；

(3 a R, 5 s, 6 a S)－２－(２, ２－ジメチルテトラヒドロ－２ H－ピランー４－イル) メチル－ d_2)－N－(６－(４－(トリフルオロメチル) ピリジン－３－イル) ピリダジン－３－イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールー５－アミン；

N－((3 a R, 5 s, 6 a S)－２－(テトラヒドロ－２ H－ピランー４－イル) メチル－ d_2) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールー５－イル)－７－(４－(トリフルオロメチル) ピリジン－３－イル) チエノ [2, 3－d] ピリダジン－４－アミン；

N－((3 a R, 5 s, 6 a S)－２－(テトラヒドロ－２ H－ピランー４－イル) メチル－ d_2) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールー５－イル)－４－(４－(トリフルオロメチル) ピリジン－３－イル) チエノ [2, 3－d] ピリダジン－７－アミン；

(3 a R, 5 s, 6 a S)－２－(２, ２－ジフルオロ－２－(テトラヒドロ－２ H－ピランー４－イル) エチル－１, １－ d_2)－N－(６－(４－(トリフルオロメチル) ピリジン－３－イル) ピリダジン－３－イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロールー５－アミン；

(3 a R, 5 s, 6 a S)－２－(２, ２－ジフルオロ－２－(テトラヒドロ－２ H－ピ

10

20

30

40

50

ラン-4-イル) エチル-1, 1-d₂) -N-(4-メチル-6-(4-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

(3 a R, 5 s, 6 a S) -N-(6-(2-(ジフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) -2-((テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) メチル-d₂) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

(3 a R, 5 s, 6 a S) -2-((テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) メチル-d₂) -N-(6-(2-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

(3 a R, 5 s, 6 a S) -2-((テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) メチル) -N-(6-(2-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

(3 a R, 5 s, 6 a S) -2-((テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) メチル-d₂) -N-(2'-(トリフルオロメチル) -[2, 3'-ビピリジン]-5-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

(3 a R, 5 s, 6 a S) -2-(2-(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) エチル-1, 1-d₂) -N-(6-(2-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

(3 a R, 5 s, 6 a S) -2-((2, 2-ジメチルテトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) メチル-d₂) -N-(6-(2-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

(3 a R, 5 s, 6 a S) -2-((テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル-2, 2, 6, 6-d₄) メチル-d₂) -N-(6-(2-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

(3 a R, 5 s, 6 a S) -2-((2, 2, 6, 6-テトラメチルテトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) メチル-d₂) -N-(6-(2-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

(3 a R, 5 s, 6 a S) -2-(((R) -テトラヒドロ-2 H-ピラン-3-イル) メチル-d₂) -N-(6-(2-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

(3 a R, 5 s, 6 a S) -2-(((S) -テトラヒドロ-2 H-ピラン-3-イル) メチル-d₂) -N-(6-(2-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

(3 a R, 5 s, 6 a S) -2-(((S) -テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル) メチル-d₂) -N-(6-(2-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

(3 a R, 5 s, 6 a S) -2-(((R) -テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イル) メチル-d₂) -N-(6-(2-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

(3 a R, 5 s, 6 a S) -N-(4-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) -2-((テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) メチル-d₂) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

(3 a R, 5 s, 6 a S) -2-(((S) -1, 4-ジオキサン-2-イル) メチル-d₂) -N-(6-(2-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

(3 a R, 5 s, 6 a S) -2-(オキセパン-4-イルメチル-d₂) -N-(6-(2-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

10

20

30

40

50

(3 a R, 5 s, 6 a S) - 2 - ((3, 3-ジメチルテトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) メチル-d₂) - N - (6 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

(3 a R, 5 s, 6 a S) - 2 - ((5-オキサスピロ [2. 4] ヘプタン-6-イル) メチル-d₂) - N - (6 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

(3 a R, 5 s, 6 a S) - 2 - ((1-メチル-2-オキサビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-4-イル) メチル-d₂) - N - (6 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

10

(3 a R, 5 S, 6 a S) - 3 a - メチル-2 - ((テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) メチル-d₂) - N - (6 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

(3 a S, 5 R, 6 a R) - 3 a - メチル-2 - ((テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) メチル-d₂) - N - (6 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

(3 a R, 5 S, 6 a S) - 3 a - メチル-2 - ((テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル-2, 2, 6, 6-d₄) メチル-d₂) - N - (6 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

20

(3 a S, 5 R, 6 a R) - 3 a - メチル-2 - ((テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル-2, 2, 6, 6-d₄) メチル-d₂) - N - (6 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

(3 a R, 5 s, 6 a S) - 2 - (((S) - 2, 2-ジメチルテトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) メチル-d₂) - N - (6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

(3 a R, 5 s, 6 a S) - 2 - (((R) - 2, 2-ジメチルテトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) メチル-d₂) - N - (6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

30

(3 a R, 5 s, 6 a S) - 2 - ((5-オキサスピロ [3. 5] ノナン-8-イル) メチル-d₂) - N - (6 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

(3 a R, 5 s, 6 a S) - 2 - (((S) - 2, 2-ジメチルテトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) メチル-d₂) - N - (6 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

(3 a R, 5 s, 6 a S) - 2 - (((R) - 2, 2-ジメチルテトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) メチル-d₂) - N - (6 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン;

40

からなる群から選択される、E 1 a に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0221】

E 5 2。同位体的に標識されている、E 1 a ~ E 5 1 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0222】

E 5 2. 1。各重水素標識において少なくとも50%の重水素取り込みを有する、E 1 a ~ E 5 2 のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

50

【0223】

E 52. 2. 各重水素標識において少なくとも75%の重水素取り込みを有する、E 52. 1に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0224】

E 52. 3. 各重水素標識において少なくとも90%の重水素取り込みを有する、E 52. 1に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0225】

E 52. 4. 各重水素標識において少なくとも99%の重水素取り込みを有する、E 52. 1に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0226】

E 52. 5. 各重水素標識において少なくとも99.5%の重水素取り込みを有する、E 52. 1に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

10

【0227】

E 53. キラル炭素原子において90%と等しいか若しくはそれより多い鏡像体過剰率を有する形態の、E 1a～E 52. 5のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0228】

E 53. 1. キラル炭素原子において95%と等しいか若しくはそれより多い鏡像体過剰率を有する形態の、E 53に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

20

【0229】

E 53. 2. キラル炭素原子において98%と等しいか若しくはそれより多い鏡像体過剰率を有する形態の、E 53. 1に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0230】

E 53. 3. キラル炭素原子において99%と等しいか若しくはそれより多い鏡像体過剰率を有する形態の、E 53. 2に記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0231】

E 54. そのエナンチオマーが実質的に非含有である形態の、E 1a～E 52. 5のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩。

【0232】

E 55. E 1a～E 54のいずれかに記載の化合物、又は薬学的に許容されるその塩、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

30

【0233】

E 56. 対象においてmAChR M₄をアンタゴナイズする方法であって、対象に治療的有効量のE 1a～E 54のいずれかに記載の化合物、若しくは薬学的に許容されるその塩、又はE 55に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【0234】

E 57. 対象において障害を処置する方法であって、対象は、mAChR M₄の拮抗作用から恩恵を受け、哺乳動物に治療的有効量のE 1a～E 54のいずれかに記載の化合物、若しくは薬学的に許容されるその塩、又はE 55に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

40

【0235】

E 58. 障害が、神経変性障害、運動障害、又は脳障害である、E 57に記載の方法。

【0236】

E 59. 障害が、運動障害である、E 58に記載の方法。

【0237】

E 60. 障害が、パーキンソン病、薬物誘発性パーキンソニズム、ジストニア、トゥレット症候群、ジスキネジア、統合失調症、統合失調症に関連する認知欠損 (cognitive deficits)、日中の過度の眠気 (excessive daytime sleepiness)、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、ハンチントン病、舞蹈病、脳性麻痺、及び進行性核上性麻痺から選択される、E 58に記載の方法。

50

【0238】

E 6 1. 対象において運動症状を処置する方法であって、それを必要とする対象に治療的有効量の E 1 a ~ E 5 4 のいずれかに記載の化合物、若しくは薬学的に許容されるその塩、又は E 5 5 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【0239】

E 6 2. 対象が、パーキンソン病、薬物誘発性パーキンソニズム、ジストニア、トゥレット症候群、ジスキネジア、統合失調症、統合失調症に関連する認知欠損、日中の過度の眠気、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、ハンチントン病、舞踏病、脳性麻痺、及び進行性核上性麻痺から選択される障害を有する、E 6 1 に記載の方法。

【0240】

E 6 3. 神経変性障害、運動障害、又は脳障害の処置において使用するための、E 1 a ~ E 5 4 のいずれかに記載の化合物、若しくは薬学的に許容されるその塩、又は E 5 5 に記載の医薬組成物。

【0241】

E 6 4. 神経変性障害、運動障害、又は脳障害の処置のための医薬の調製のための、E 1 a ~ E 5 4 のいずれかに記載の化合物、若しくは薬学的に許容されるその塩、又は E 5 5 に記載の医薬組成物の使用。

【0242】

本発明の化合物の実施形態及び記載内容を通して、ハロアルキルの全ての事例は、フルオロアルキルであり得る (例えば、任意の C₁ ~ 4 ハロアルキルは、C₁ ~ 4 フルオロアルキルであり得る)。

【0243】

化合物名及び／又は構造は、CHEMDRAW (登録商標) ULTRA の部分として Struct = Name 命名アルゴリズムを使用することによって割り当て／決定することができる。

【0244】

化合物は、不斉中心又はキラル中心が存在する立体異性体として存在し得る。化合物は、鏡像異性的に濃縮された形態を含めた立体化学的に濃縮された形態で存在し得る。化合物の鏡像異性的に濃縮された形態は、特定のエナンチオマーの鏡像体過剰率パーセントによって定義し得る。鏡像異性的に濃縮された化合物は、そのエナンチオマーが実質的に非含有であり得る。立体異性体は、キラル炭素原子の周囲の置換基の立体配置に応じて、「R」又は「S」である。本明細書で使用する用語「R」及び「S」は、Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30 内、IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry に定義される通りの立体配置である。本開示は、様々な立体異性体及びそれらの混合物を意図し、これらは、本発明の範囲内に明確に含まれる。立体異性体には、鏡像異性体及びジアステレオマー並びに鏡像異性体又はジアステレオマーの混合物が含まれる。この化合物のそれぞれの立体異性体は、不斉中心又はキラル中心を含有する市販品として入手可能な出発材料から、合成によって又はラセミ混合物の調製、それに続く当業者に周知の分割の方法によって調製することができる。これらの分割の方法は、(1) 鏡像異性体の混合物のキラル補助剤への付着、再結晶又はクロマトグラフィーによる得られたジアステレオマーの混合物の分離及び補助剤からの光学的に純粋な生成物の任意選択の遊離 (Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry," 5th edition (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England に記載されている通り)、又は (2) キラルクロマトグラフィーカラムでの光学的鏡像異性体の混合物の直接的な分離、又は (3) 分別再結晶方法によって例示される。

【0245】

化合物は、3, 3a, 4, 5, 6, 6a-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピ

10

20

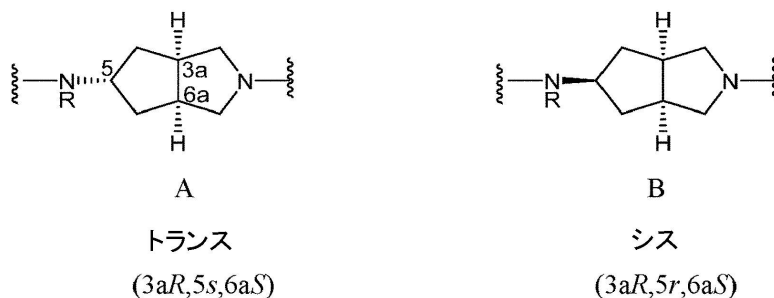
30

40

50

ロールコア構造を有し、これは、以下の2つの代表的な構造に示すように対称面を有し得る。

【化110】



10

これらの構造は、A及びBが、それぞれの鏡像と重ね合わせ可能であることから、メソとみなされる。A及びBタイプの対称構造について、環縮合と5位との間の相対立体化学を示すために、本明細書では、3a、5、及び6aの立体化学記号を使用する。従って、上に示した方向で描かれる場合、3aR、5s、6aSは、5位の置換基と環縮合との間のトランス相対立体化学を指し、3aR、5r、6aSは、5位の置換基と環縮合との間のシス相対立体化学を指す。5位の小文字のs及びr記号は、Pure and Applied Chemistry (1996), 68 (12) 2193-2222内の“Basic terminology of stereochemistry (IUPAC Recommendations)”においてG. P. Mossにより記載される通り、偽不斉を指す。当業者は、構造A及びBが鏡像として描かれている場合、化学命名プログラムは、プログラムに応じて、3a及び6位の立体化学記号をRからSへ、SからRへとそれぞれ反転し得るが、優先規則及びR及びS記号を有する炭素の反転に従って、RはSよりも優先されるために、5位の偽不斉は不変のままであることを理解されよう。式(I)、(III)、(V)又はそのいずれかの部分式の化合物は、トランス配置又はシス配置の5位置換基を有してもよいし、又はトランス及びシスの混合物として調製することもできる。

20

【0246】

この化合物が互変異性型並びに幾何異性体を有し得ること、またこれらも本開示の実施形態を構成することを理解するべきである。

30

【0247】

式(I)、(III)又は(V)、及び任意の部分式の化合物において、任意の「水素」又は「H」は、明示的であろうと、又は構造において暗に示されていようと、水素同位体¹H (プロチウム) 及び²H (重水素) を包含する。

【0248】

本開示はまた、同位体的に標識された化合物 (例えば、重水素標識された) を含み、ここで、同位体的に標識された化合物における原子は、原子の特定の同位体として特定される。本発明の化合物への包含に適した同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素及び塩素、例えば、限定はされないが、それぞれ²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F及び³⁶Clが挙げられる。重水素、すなわち²Hなどのより重い同位体での置換は、より大きい代謝安定性に起因するある種の治療的利点、例えばインビボ半減期の延長又は投薬量の必要性の低下をもたらすことができるため、状況によっては好ましい可能性がある。この化合物は、受容体の分布を決定するために、医用画像及び陽電子放射断層撮影法 (PET) 研究のための陽電子放射同位体を組み込むことができる。式(I)、(III)又は(V)の化合物に組み込むことができる適切な陽電子放射同位体は、¹¹C、¹³N、¹⁵O及び¹⁸Fである。

40

【0249】

50

式 (I)、(III) 若しくは (V) の、又は任意の部分式の化合物の同位体的に濃縮された形態は一般に、当業者には公知の従来の技術によって、又は非同位体的に濃縮された試薬の代わりに適当な同位体的に濃縮された試薬を使用した、添付の実施例において記載されているものと類似のプロセスによって調製し得る。同位体濃縮の程度は、同位体標識された原子における特定の同位体の取り込みパーセント（例えば、重水素標識における重水素取り込み%）として特性決定することができる。

【0250】

薬学的に許容される塩

開示する化合物は、薬学的に許容される塩として存在することができる。用語「薬学的に許容される塩」は、妥当なベネフィット／リスク比に見合い、且つその意図される使用に有効な、必要以上の毒性、刺激性及びアレルギー反応なしの障害の治療に適した、水若しくは油溶性又は分散可能であるこの化合物の塩又は双性イオンを指す。これらの塩は、この化合物の最終の単離及び精製中に又は別途この化合物のアミノ基を適切な酸と反応させることによって調製することができる。例えば、化合物は、限定はされないが、メタノール及び水などの適切な溶媒に溶解し、塩酸のような少なくとも1種の酸均等物で処理することができる。得られた塩を沈殿させ、濾過によって単離し、減圧下で乾燥させることができる。代わりに、溶媒及び過剰な酸を減圧下で除去して、塩を提供することができる。代表的な塩としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、ジグルコン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、ギ酸塩、イセチオン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチニン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、グルタミン酸塩、パラートルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などが挙げられる。この化合物のアミノ基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ラウリル、ミリスチル、ステアリルなどの塩化、臭化及びヨウ化アルキルで四級化することもできる。

【0251】

塩基付加塩は、カルボキシル基と、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム若しくはアルミニウムなどの金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、又は炭酸水素塩、又は一級、二級若しくは三級有機アミンなどの適切な塩基との反応により、開示する化合物の最終の単離及び精製中に調製することができる。メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N,N-ジベンジルフェネチルアミン、1-エフェナミン及びN,N'-ジベンジリエチレンジアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン、ピペラジンなど由来するものなどの四級アミン塩も調製することができる。

【0252】

b. 一般的合成

式 (I)、(III) 若しくは (V) 又はいずれかの部分式の化合物は、合成プロセス又は代謝プロセスによって調製することができる。代謝プロセスによるこの化合物の調製には、ヒト又は動物体内で（インビボで）起こるもの又はインビトロで起こるプロセスが含まれる。

【0253】

略語：AcOHは、酢酸であり；BMSは、ボランジメチルスルフィド錯体であり；Bocは、tert-ブチルオキシカルボニルであり；BrettPhos-Pd-G3は、[(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-3,6-ジメトキシ-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 (I I) メタンスルホネート (C A S 番号 1 4 7 0 3 7 2 - 5 9 - 8) であり ; t - B u X P h o s は、2 - ジ - t e r t - ブチルホスフィノ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピルピフェニルであり ; D A S T は、三フッ化ジエチルアミノイオウであり ; D C E は、1 , 2 - ジクロロエタンであり ; D C M は、ジクロロメタンであり ; D I A D は、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートであり ; D I B A L は、水素化ジイソブチルアルミニウムであり ; D I E A 及び D I P E A はいずれも、N , N - ジイソプロピルエチルアミンを指し ; D M F は、N , N - ジメチルホルムアミドであり ; E t ₃ S i C l は、クロロトリエチルシランであり ; H A T U は、2 - (7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートであり ; L i A l H (O t B u) ₃ は、水素化リチウムトリ - t e r t - ブトキシアルミニウムであり ; m - C P B A は、メタ - クロロペルオキシ安息香酸であり ; M e O H は、メタノールであり ; M s C l は、塩化メタンスルホニルであり ; N a B H (O A c) ₃ 及び S T A B はいずれも、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを指し ; r t 又は r . t . は、室温であり ; N M P は、N - メチル - 2 - ピロリドンであり ; P d (d p p f) C l ₂ は、[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 (I I) であり ; P d ₂ (d b a) ₃ は、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) であり ; P P h ₃ は、トリフェニルホスフィンであり ; R u P h o s - P d - G 3 は、(2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 6 ' - ジイソプロポキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル) [2 - (2 ' - アミノ - 1 , 1 ' - ビフェニル)] パラジウム (I I) メタンスルホネート (C A S 番号 1 4 4 5 0 8 5 - 7 7 - 7) であり ; S e l e c t f u o r (商標) は、1 - クロロメチル - 4 - フルオロ - 1 , 4 - ジアゾニアビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンビス (テトラフルオロボレート) であり ; t - B u O H は、t e r t - ブチルアルコールであり ; t - B u O K は、カリウム t e r t - ブトキシドであり ; T B A I は、テトラブチルアンモニウムヨードであり ; T H F は、テトラヒドロフランであり ; T o s M I C は、トルエンスルホニルメチルイソシアニドである。

10

20

【 0 2 5 4 】

式 (I) 、 (I I I) 若しくは (V) 又はいずれかの部分式の化合物は、以下のスキームに示すように合成することができる。

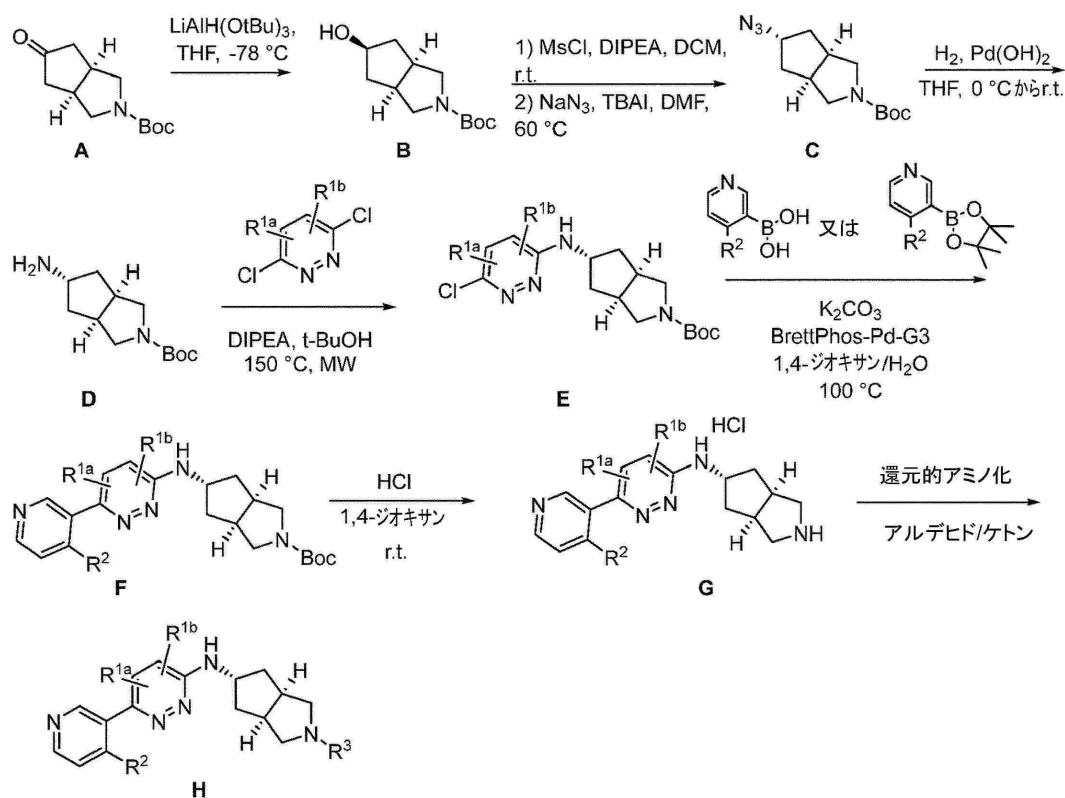
30

40

50

【化 1 1 1】

スキーム1



スキーム1に示すように、シス-tert-ブチル5-オキソヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート（化合物A；CAS # 146231-54-1, SynthoNix, カタログ # B8253）を還元して（例えば、水素化リチウムトリ-tert-ブトキシアルミニウム）、化合物Bを形成することができ、これを、対応するアジド化合物Cに変換することができる。アミンへの還元によって化合物Dが得られ、これを3, 6-ジクロロピリダジンと反応させて化合物Eを生成することができる。好適なボロン酸又はエステルとのカップリングにより、化合物Fを取得し、これを脱保護して（例えば、塩酸を用いて）、化合物Gを生成し得る。化合物Gを、R³に対応する好適なアルデヒド又はケトンと反応させて、還元的アミノ化により、Hを得ることができ、ここで、R³は、G^{2'}、-L¹-G²、-C_{2~6}アルキレン-R^{3a}、又はC_{3~7}アルキルであり、G^{2'}は、G²のカルボシクリル又はヘテロシクリルである。

【0255】

化合物Aはまた、重水素化ホウ素ナトリウムで還元して、ヒドロキシル基の付着点におけるBへと重水素を導入し得る。

【0256】

10

20

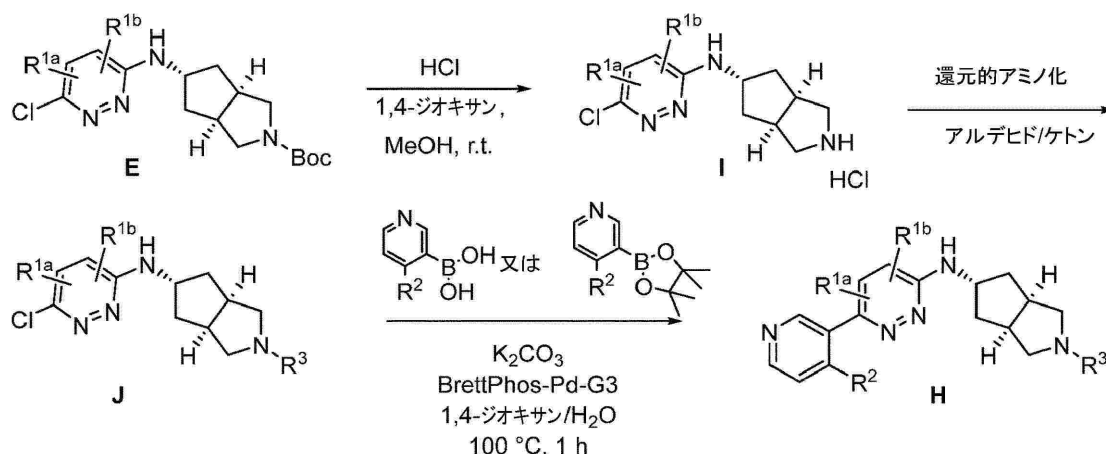
30

40

50

【化 1 1 2】

スキーム2



10

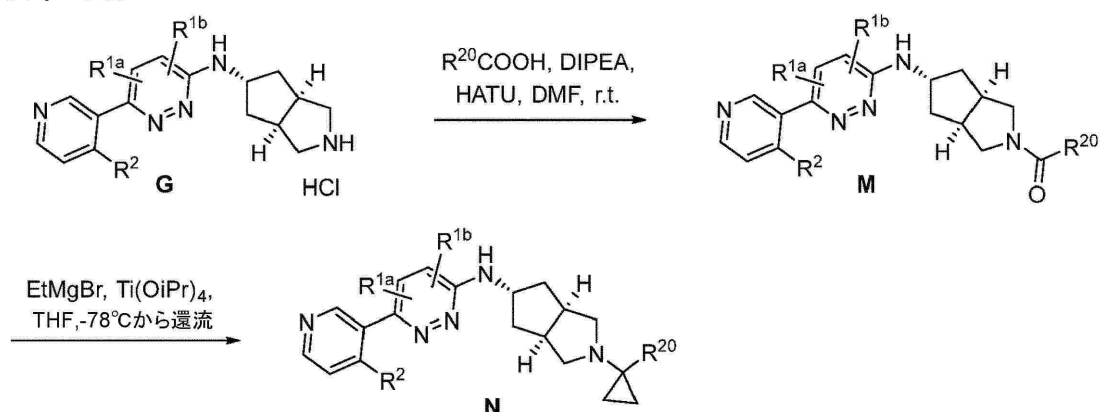
スキーム2は、式Hの化合物への代替の合成経路を例示し、ここで、還元的アミノ化及びボロン酸カップリングステップは逆転する。酸条件下での化合物Eの脱保護は、化合物Iを提供し、これは還元的アミノ化によってR³に対応する適切なアルデヒド又はケトンと反応して、化合物J（式中、R³は、G²′、−L¹−G²、−C₂~₆アルキレン−R^{3a}、又はC₃~₇アルキルである）を提供し得る。そして次に、適切なボロン酸又はエステルとの化合物Jの反応は、化合物Hを提供し得る。中間体Jはまた、スキーム4のアルキル化プロセスを使用して調製し得る。

20

【0 2 5 7】

【化 1 1 3】

スキーム3



30

スキーム3に示すように、標準的なアミド結合形成条件下で、化合物Gをカルボン酸R²⁰CO₂Hと反応させて、アミドMを得ることができる。好適な反応条件は、室温で、DME中のDIPEA（3当量）及びHATU（1.5当量）の存在下、G（1当量）をカルボン酸（1.2当量）と反応させることを含む。アミドMは、エチルグリニャール及びTi(OiPr)₄（クーリンコビッチ・デ・メイエル（Kulinkovich-de Meijere）反応）からインサイチュで生成されたチタンシクロプロパン（titanacyclopropane）と反応して、式Nのシクロプロピル化合物をもたらすことができる。好適な反応条件は、不活性雰囲気下、−78 °Cで、THF中の臭化エチルマグネシウム（5当量、1.0 M溶液）の溶液とチタン（IV）イソプロポキシド（2.1当量）を30分反応させ、化合物M（THF中1当量）を添加した後、室温まで昇温させてから、還流下で1 h 攪拌することを含む。スキーム3において、R²⁰は、G²

40

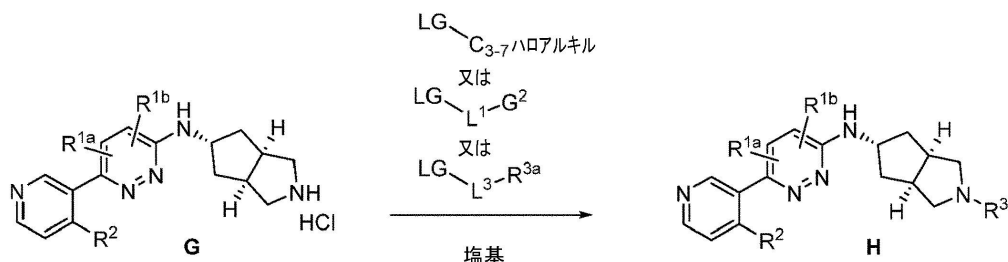
50

、 $-L^1-G^2$ 、アルキル基（例えば、 $C_1\sim 4$ アルキル）、 $-C_1\sim 3$ アルキレン- OR^{13} 、又は $-C_1\sim 3$ アルキレン- $N(R^{13})_2$ であり、ここで、 G^2 、 L^1 、及び R^{13} は、本明細書に定義される通りである。

【0258】

【化114】

スキーム4



10

スキーム4に示すように、標準的な第2級アミンアルキル化条件を用いて、式Gの化合物をアルキル化して、第3級アミンHを得ることができ、ここで、 R^3 は、 $-L^1-G^2$ 、 $-C_2\sim 6$ アルキレン- R^{3a} 、又は $C_3\sim 7$ ハロアルキルであり； L^3 は、 $C_2\sim 6$ アルキレン基であり； LG は、脱離基（例えば、 Cl 、 Br 、 I 、メシレート、トシレート、トリフレート）であり； R^{3a} 、 L^1 、及び G^2 は、本明細書に定義される通りである。アルキル化のための例示的な一連の条件は、 Cs_2CO_3 などの塩基の存在下、DMF又はDMSOなどの溶媒中で、反応物質を約70℃まで加熱するものである。別の例示的な一連のアルキル化条件は、DIPEAなどの第3級塩基の存在下、アセトニトリル、DMF又はDMSOなどの溶媒を用いて、マイクロ波反応器内の密閉容器中、約>100℃まで反応物質を加熱するものである。

20

【0259】

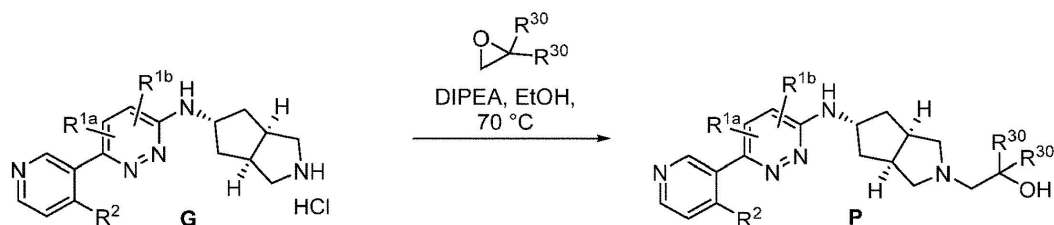
スキーム4のアルキル化プロセスは、化合物Iに適応し得る。Iのアルキル化に続いて、鈴木反応によって化合物Hを提供し得る。適切な鈴木反応条件は、スキーム1及び2において一般に概要を述べられており、且つ本明細書の実施例において記載されているものを含む。

30

【0260】

【化115】

スキーム5



40

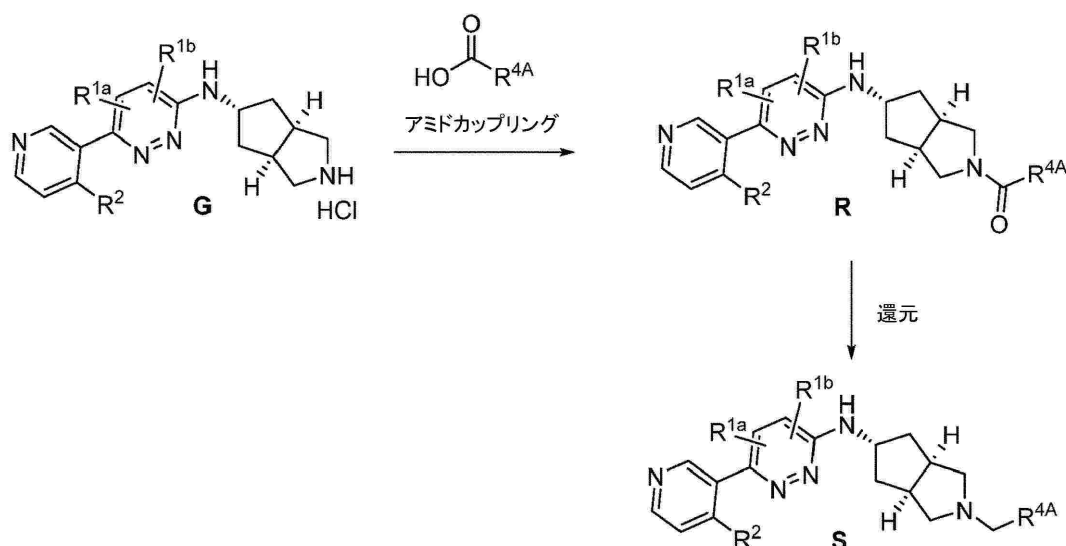
スキーム5に示すように、第2級アミン化合物Gを塩基性条件下でエポキシドと反応させて、ヒドロキシ化合物Pを得ることができ、ここで、 R^{30} は、合わせて2～4個の炭素を有するアルキル基であるか、又は2つの R^{30} は、それらが結合する炭素と一緒に、 G^2 のカルボシクリル又はヘテロシクリル（例えば、テトラヒドロピラニル、シクロヘキシル）を形成する。

【0261】

50

【化 1 1 6】

スキーム6



10

スキーム6に示すように、化合物Gを適切なカルボン酸と反応させて、アミド化合物Rを形成することができ、これを還元して、化合物Sを生成することができ、ここで、 R^4 は、 G^2 、 $-\text{C}_{1\sim 2}$ アルキレン- G^2 、 $-\text{C}_{1\sim 5}$ アルキレン- $\text{R}^{3\text{a}}$ 、又は $\text{C}_{2\sim 6}$ アルキルであり、ここで、 G^2 及び $\text{R}^{3\text{a}}$ は、本明細書に定義される通りである。アミドカップリング条件は、当技術分野で公知であり、DMF若しくはDCMなどの溶媒中、塩基（例えば、DIPEA）の存在下、HATUなどのカップリング剤で反応物質を処理することを含む。アミド還元条件は、当技術分野で公知であり、DCM中のLiAlH₄又はTHF中のLiAlH₄のような還元剤でアミド基質を処理することを含む。反応は、 -78°C から室温までのいずれで実施してもよい。また、化合物RをLiAlD₄で処理して、カルボニルの代わりに重水素原子を導入してもよい。

20

【0262】

スキーム6のアミド結合工程は、 R^2 置換ピリジン置換基がクロロにより置換される化合物（化合物I）に使用することができる。クロロ置換中間体を鈴木反応に付す前、又は付した後、カルボニル還元を実施してもよい。好適な鈴木反応条件は、スキーム1及び2で概略的に描いたもの、並びに本明細書の実施例に記載されるものを含む。

30

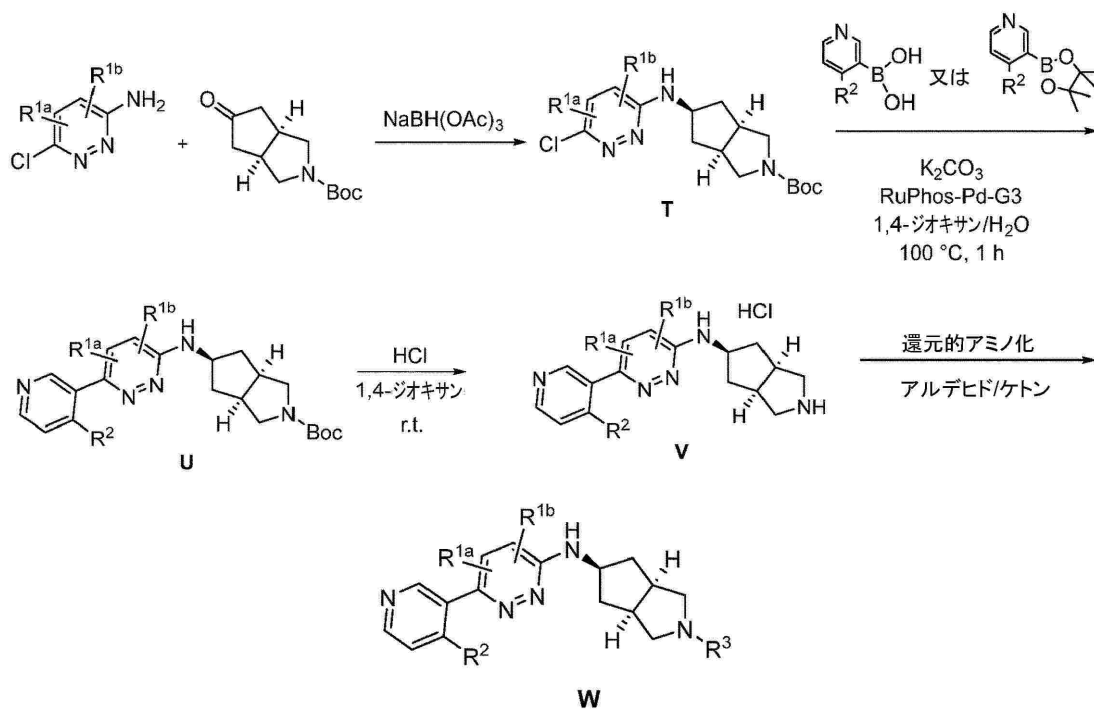
【0263】

40

50

【化 1 1 7】

スキーム7



10

20

スキーム7に示すように、7,3-アミノ-6-クロロピリダジンをシス-N-Boc-5-オキソオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロールと反応させて、化合物Tを生成することができ、これを適切なボロン酸又はエステルとカップリングして、化合物Uを形成することができる。脱保護（例えば、塩酸を用いて）により、化合物Vが生成され、好適なアルデヒド又はケトンとの反応により、化合物Wが生成される（R³は、G^{2'}（上に定義される通り）、-L¹-G²、-C₂~₆アルキレン-R^{3a}、又はC₃~₇アルキルであり、L¹、G²、及びR^{3a}は、本明細書に定義される通りである）。

【0264】

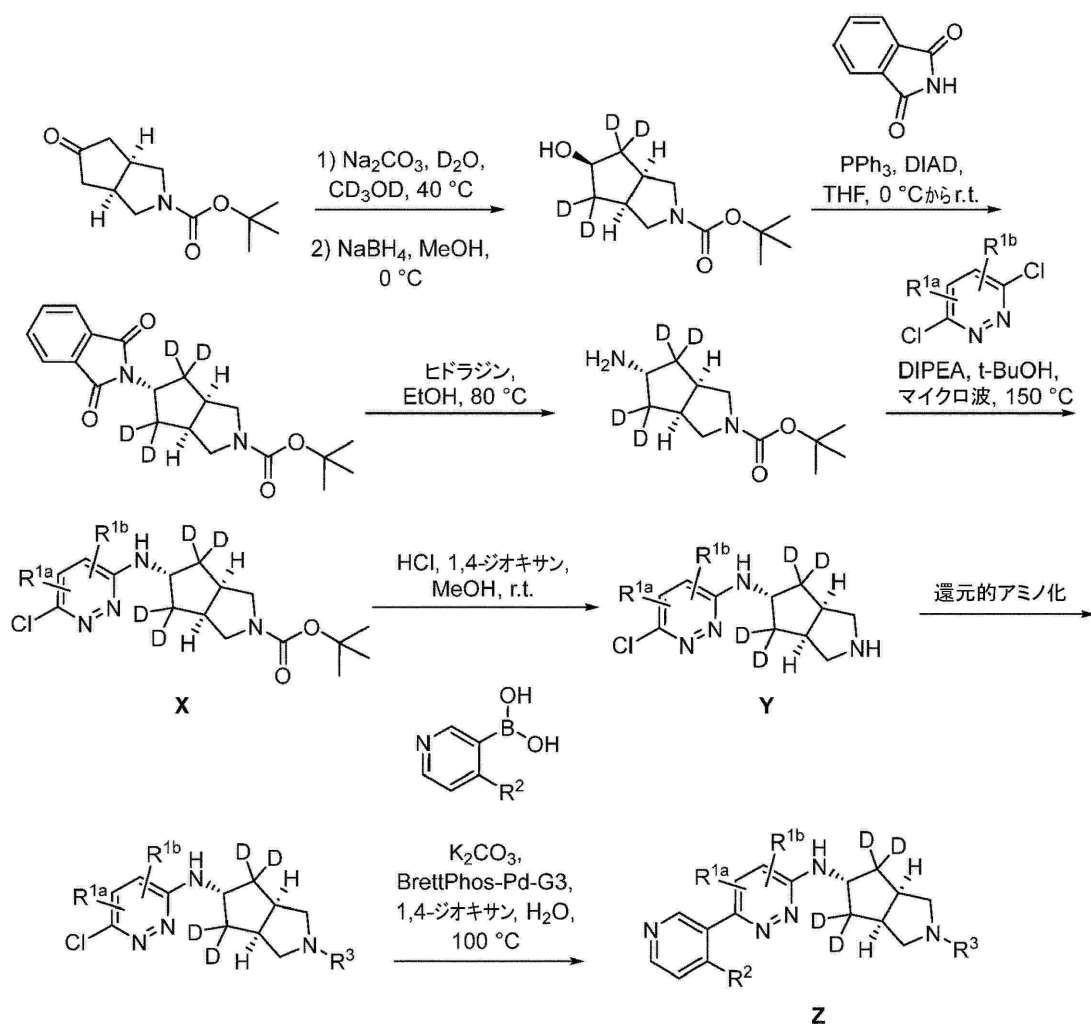
30

40

50

【化 1 1 8】

スキーム8

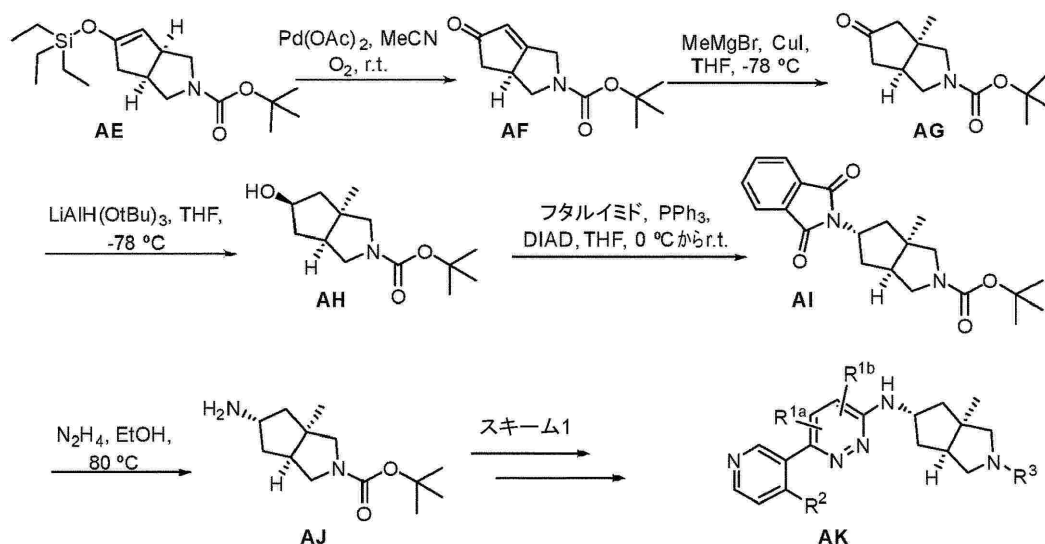


スキーム 8 は、中間体 X 及び Y を調製する工程、還元的アミノ化による Y から Z への変換、それに続く鈴木カップリングを示す。Y の還元的アミノ化は、好適なアルデヒド又はケトンとの反応を含み得る (R^3 は、 G^2 (上に定義される通り)、 $-\text{L}^1-\text{G}^2$ 、 $-\text{C}_{2\sim 6}$ アルキレン- R^{3a} 、又は $\text{C}_3\sim 7$ アルキルであり、 L^1 、 G^2 、及び R^{3a} は、本明細書に定義される通りである)。或いは、中間体 X をスキーム 1 に従って処理して、最終化合物 Z を得ることもできる。また、化合物 X をスキーム 1 及び 3～6 に従って処理して、本発明のさらに別の化合物を得ることもできる。

【0 2 6 5】

【化 1 1 9】

スキーム9



10

20

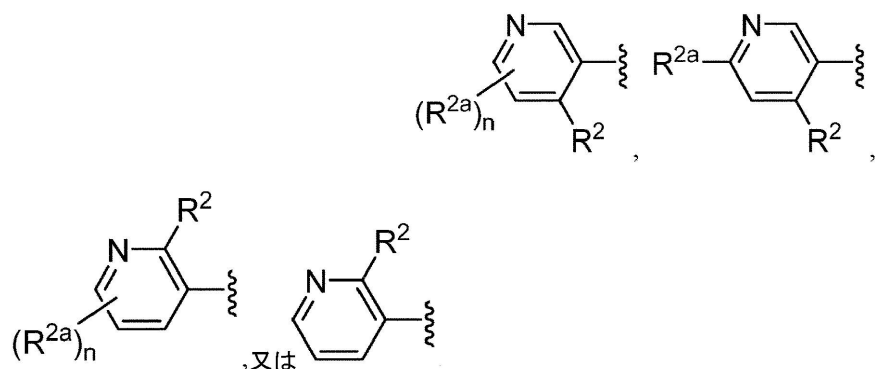
スキーム9は、ラセミ体の中間体AG、AH、及びAJを調製するプロセス、並びにスキーム1のプロセスを使用したAKへのAJの変換を示す。化合物AGはまた、スキーム2～7によって処理して、本発明のさらなる化合物を得てもよい。

【0 2 6 6】

スキーム1～9のプロセスを使用して、市販であるか、又は公知の文献の手順を使用して調製し得る適当な置換ピリジン試薬を選択することによって、式(III)のさらなる化合物(式中、G^{1a}は、

【0 2 6 7】

【化 1 2 0】



30

40

のいずれかである)を調製し得る。例えば、(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ボロン酸(又は対応するエステル試薬)は、本明細書に記載されているスキーム及び合成プロセスにおいて使用して、本発明の化合物、例えば、表1における化合物39～57を調製し得る。

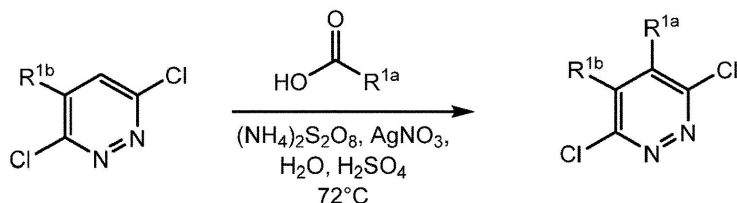
【0 2 6 8】

50

【化 1 2 1】

スキーム10

ミニッシ反応



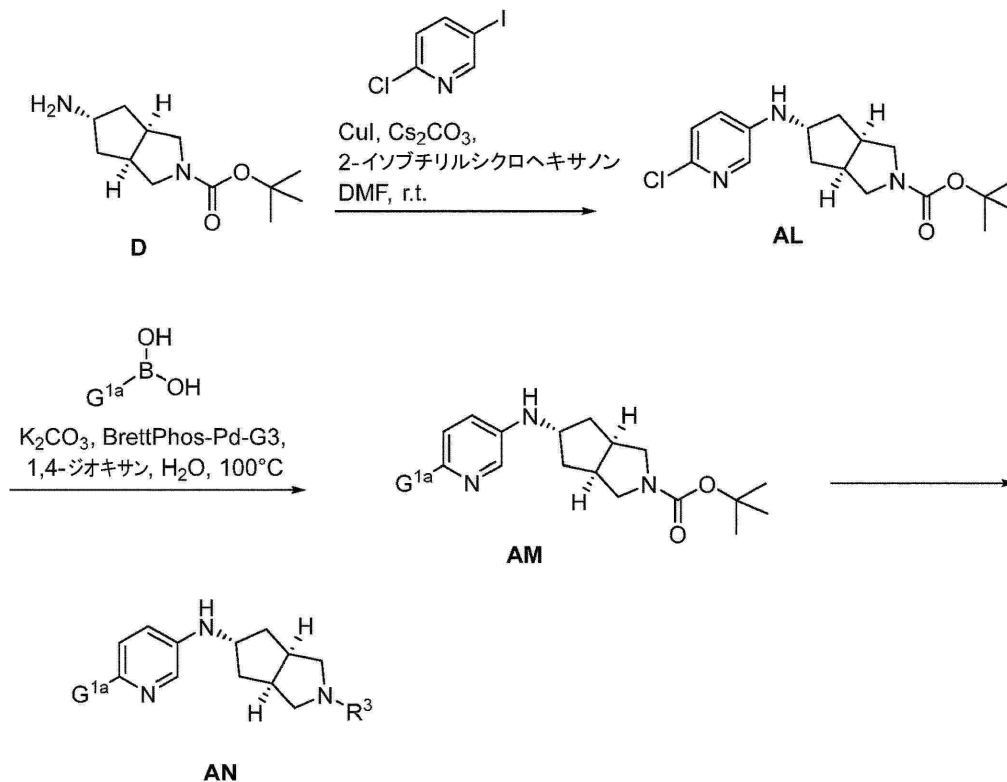
10

様々な置換ジクロロピリダジン中間体は、スキーム10において概略を述べたミニッシ反応を使用して調製して、置換基 R^{1a} を導入し得、ここで、 R^{1a} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ジフルオロアルキル、又は任意選択で置換されている $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり、 R^{1b} は、本明細書に定義されている通りである。

【0 2 6 9】

【化 1 2 2】

スキーム11



20

30

40

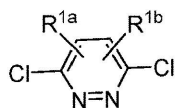
スキーム11において示すように、化合物Dは2-クロロ-5-ヨードピリジンとカップリングして、化合物ALを提供し得、これはボロン酸 $G^{1a}B(OH)_2$ (又は対応するエステル) との鈴木カップリングに供して、化合物AM (式中、 G^{1a} は、本明細書に定義されている通りである) を定義し得る。化合物AMは、スキーム1又は3～6において記載される方法によって処理して、 R^3 基を付加し、一般式ANの化合物を提供し得る。

【0 2 7 0】

本発明の化合物を調製するのに使用し得る置換ピリダジン試薬

50

【化 1 2 3】



は、3, 6-ジクロロ-4-メチルピリダジン、3, 6-ジクロロ-4-シクロプロピルピリダジン、3, 6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン、3, 6-ジクロロ-4-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリダジン、4-(tert-ブチル)-3, 6-ジクロロピリダジン、3, 6-ジクロロ-4-(1, 1-ジフルオロエチル)ピリダジン、3, 6-ジクロロ-4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ピリダジン、3, 6-ジクロロ-4-(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)ピリダジン、3, 6-ジクロロ-4-(ジフルオロメチル)ピリダジン、3, 6-ジクロロ-4-シクロブチルピリダジン、3, 6-ジクロロ-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリダジン、3, 6-ジクロロ-5-メチルピリダジン-4-カルボニトリル、3, 6-ジクロロ-4-メトキシピリダジン、及び3, 6-ジクロロ-4-(メチルスルホニル)ピリダジン、4, 7-ジクロロチエノ[2, 3-d]ピリダジン、1, 4-ジクロロフタラジン、及び1, 4-ジクロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジンを含む。置換ピリダジン試薬は市販であるか、文献において公知であるか、又は本明細書に記載されている合成プロセスを使用して調製し得る。

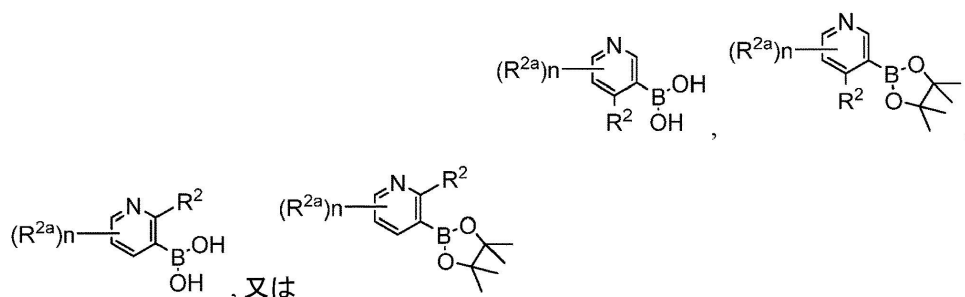
【0 2 7 1】

スキーム1～9のプロセスで使用するのに好適な還元的アミノ化条件は、当技術分野で公知である。アルデヒド還元的アミノ化のための例示的な反応条件は、任意選択で塩基（例えば、DIPEA）の存在下、DCM、THF、及びMeOH、並びにそれらの混合物などの溶媒中で、反応物質をNaBH(OAc)₃で処理することを含む。アルデヒド還元的アミノ化はまた、加熱しながら（例えば、約80℃まで）EtOH中のNaBH₃CNで処理することにより実施してもよい。ケトン還元的アミノ化は、溶媒混合物（例えば、DCM-THF）への酢酸などの酸の添加及び40℃までの約1時間の加熱により促進することができる。DCM:THF:AcOHの代表的な溶媒比は、(3:3:0.5)である。また、ケトン還元的アミノ化は、室温から80℃までの温度で、EtOH中のTi(OiPr)₄及びNaBH₃CN又はNaBH₄で処理することにより実施してもよい。NaBH₃CNの代わりにNaBD₃CNを用いて、重水素を取り込み、プロチウムに対して重水素が豊富な化合物を取得することができる。

【0 2 7 2】

ボロン酸及びエステル試薬

【化 1 2 4】



は、公知の手順を使用して対応するハライド（例えば、ブロミド）から調製し得る。

【0 2 7 3】

化合物及び中間体は、有機合成の分野の当業者に周知の方法によって単離及び精製することができる。化合物を単離及び精製するための従来の方法の例としては、限定はされな

いが、例えば、「Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry」5th edition (1989), by Furniss, Hannaford, Smith及びTatchell, pub. Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Englandに記載されている通りの活性炭での任意選択の前処理を伴う、高温又は低温での再結晶によってアルキルシラン基を用いて誘導体化されたシリカゲル、アルミナ又はシリカなどの固形状支持体上でのクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、様々な圧力での蒸留、真空中での昇華及び研和 (trituration) を挙げることができる。

【0274】

開示する化合物は、少なくとも1つの塩基性窒素（それにより、この化合物が酸で処理されて所望の塩を形成することができる）を有し得る。例えば、化合物を室温又は室温を超える温度で酸と反応させて、所望の塩（これは、沈殿し、冷却後に濾過によって収集される）を提供することができる。この反応に適した酸の例としては、限定はされないが、酒石酸、乳酸、コハク酸並びにマンデル酸、アトロ乳酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、炭酸、フマル酸、マレイン酸、グルコン酸、酢酸、プロピオン酸、サリチル酸、塩酸、臭化水素のリン酸、硫酸、クエン酸、ヒドロキシ酪酸、カンファースルホン酸、リンゴ酸、フェニル酢酸、アスパラギン酸又はグルタミン酸などが挙げられる。

【0275】

それぞれ個々のステップについての反応条件及び反応時間は、用いられる特定の反応物及び使用される反応物内に存在する置換基に応じて変動し得る。実施例セクションにおいて、具体的な手順を提供する。反応は、従来の方式で、例えば、残留物から溶媒を取り除くことによって後処理し、限定はされないが、結晶化、蒸留、抽出、研和及びクロマトグラフィーなど、当技術分野で一般に知られている方法論に従ってさらに精製することができる。他に記載しない限り、出発材料及び試薬は、市販品として入手可能であるか、又は化学文献に記載されている方法を使用して、市販品として入手可能な材料から当業者によって調製することができる。市販品として入手可能ではない場合、出発材料は、標準の有機化学技術、公知の構造的に類似の化合物の合成と類似の技術、上に記載したスキーム又は合成例セクションに記載されている手順と類似の技術から選択される手順によって調製することができる。

【0276】

反応条件、試薬及び合成経路の順序、反応条件に適合する可能性がないいずれかの化学的官能性の保護及びその方法の反応順序における適切な時点での脱保護の適切な操作を含めた通例の実験法は、本発明の範囲に含まれる。適切な保護基並びにこうした適切な保護基を使用して様々な置換基を保護及び脱保護するための方法は、当業者に周知であり、その例は、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる、Protective Groups in Organic Synthesis (4th ed.) という名称の Greene の書籍における PGM Wuts and TW Greene, John Wiley & Sons, NY (2006) で参照することができる。本発明の化合物の合成は、上で及び具体例において記載した合成スキームに記載された方法と類似の方法によって実現することができる。

【0277】

光学活性型の開示する化合物が必要とされる場合、これは、光学活性な出発材料（例えば、適切な反応ステップの不斉誘導によって調製される）を使用する本明細書に記載した手順の1つを実施することにより、又は標準の手順（クロマトグラフィー分離、再結晶又は酵素分割など）を使用する化合物又は中間体の立体異性体の混合物の分割により得ることができる。

【0278】

同様に、この化合物の純粋な幾何異性体が必要とされる場合、これは、出発材料として

純粋な幾何異性体を使用する上の手順の1つを実施することにより、又はクロマトグラフィー分離などの標準の手順を使用する化合物又は中間体の幾何異性体の混合物の分割により得ることができる。

【0279】

記載した合成スキーム及び具体例は、例示的であり、添付の特許請求の範囲において定義される本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではないことが理解され得る。合成方法及び具体例のすべての代替形態、改変形態及び均等物が特許請求の範囲の範囲内に含まれる。

【0280】

ムスカリン性アセチルコリン受容体 M_4 活性

M_4 は、線条体において最も高度に発現される $mACHR$ サブタイプであり、その発現は、げっ歯類及び霊長類において類似している。選択的 M_4 アンタゴニストがないため、 M_4 のメカニズムの解明は、生化学的及び遺伝学的研究並びに高度に選択的な M_4 ポジティブアロステリックモジュレーター (PAM) の使用によって導かれてきた。高度に選択的な M_4 PAM は、線条体 DA レベルを増加させることによって作用する精神運動刺激薬に対する行動応答の強力な減少を誘導する。さらに、 M_4 の遺伝的欠失は、探索的自発運動活性を増加させ、アンフェタミン及び他の刺激物質に対する自発運動応答を増強し、自発運動活性に対する M_4 PAM の効果を排除し、これらの効果はまた、 DA 受容体の D_1 サブタイプ (D_1-SPN) を発現する線条体脊髄投射ニューロンからの M_4 の選択的欠失と共に観察される。インビボ微小透析研究は、 M_4 PAM の投与が背側及び腹側線条体におけるアンフェタミン誘発性 DA 放出を減少させることを明らかにし、fMRI 研究は、 M_4 PAM が線条体及び他の基底核における脳血流 (CBV) のアンフェタミン誘発増加を逆転させることを示す。さらに、近年、高速走査サイクリックボルタンメトリ (FSCV) 及び遺伝子研究は、 M_4 PAM が少なくとも部分的に、線条体脊髄突起ニューロン (SPN) からのエンドカンナビノイドの放出及び DA 末端上の CB_2 カンナビノイド受容体の活性化を通して、線条体におけるシナプス前 DA 末端からの DA 放出の抑制によって作用することを実証した。

【0281】

M_4 は、 DA 受容体 (D_1DR) の D_1 サブタイプも発現する SPN のサブセットにおいて強く発現され、これは、黒質網状部 (SNr) に阻害投射を送る直接経路 (D_1-SPN) を形成する。興味深いことに、 D_1DR は、 D_1-SPN 中の特異な GTP 結合タンパク質を活性化し、これは、 D_1R をアデニル酸シクラーゼの活性化、 $cAMP$ の生成及びプロテインキナーゼ A (PKA) の活性化に結合する $G_{\alpha o l f}$ と称される。このシグナル伝達経路は、運動活性の DA 介在性活性化の多くの行動にとって重要である。興味深いことに、 M_4 は、アデニル酸シクラーゼを阻害し、 D_1 受容体シグナル伝達及び運動機能に対する効果を直接的に阻害する能力を有する $G_{\alpha i} / o G$ タンパク質に結合する。これらの研究は、 DA 放出の阻害に加えて、 M_4 PAM が $cAMP$ 形成の直接阻害により D_1-SPN における D_1R 媒介シグナル伝達を直接阻害する可能性を提起し、これは、基底核における DA シグナル伝達の選択的 M_4 活性化の強力な阻害作用にも寄与し得る。これと一致して、 M_4 PAM は、直接作用性 D_1 アゴニストの自発運動刺激効果を阻害する。さらに、一連の薬理学的、遺伝学的及び分子／細胞学的研究は、この反応が D_1-SPN における D_1DR シグナル伝達の阻害によって媒介されることを明らかにしている。したがって、 D_1DR シグナル伝達に対する M_4 PAM の主な作用は、線条体ではなく、SNr における D_1-SPN の $GABA$ 作動性末端であり、ここで、 D_1DR の活性化は、 $GABA$ 放出の強力な増加を誘導する。これは、線条体機能のコリン作動性調節が持続的に活性な線条体コリン作動性介在ニューロン (ChI) から放出される ACh を介してほとんど排他的に媒介されるという広範な見解に挑戦し、脚橋核からのコリン作動性投射からの SNr のコリン作動性神経支配が基底核直接経路の運動活性及び他の機能の調節でも重要な役割を果たし得る可能性を高める。総合すると、これらのデータは、 DA 放出を阻害することに加えて、 M_4 活性化が D_1 発現 SPN においてシナプス後に作用し

10

20

30

40

50

て運動機能も阻害することを示唆する。

【0282】

運動機能の調節に関与する主要なmAChRサブタイプとしてのM₄の顕著な役割と一致して、mAChRアンタゴニストスコポラミンの自発運動活性化作用は、M₄ノックアウトマウスでは劇的に低下するが、他の4つのmAChRサブタイプ(M₁~3、5)では低下しないことが多数の報告で示されている。さらに、ハロペリドール誘発性カタレプシー(パーキンソン運動障害の模型)は、野生型対照と比較してM₄ノックアウトマウスにおいて減少する。DA受容体アンタゴニストハロペリドールによって誘導されるカタレプシーに対するこの化合物の効果を評価することによるスコポラミンの抗パーキンソン作用の評価は、WTマウスにおいてスコポラミンによって完全に逆転された強力なカタレプシーを示す。スコポラミンによる逆転は、代謝型グルタミン酸(mGlu)受容体mGlu₄又はmGlu₅、A₂Aアデノシン受容体及びNMDA受容体を含む、潜在的な抗パーキンソン作用について評価されている他の多くの標的を標的とする薬剤で観察されるものよりも並外れて強固であり、より顕著であった。重要なことに、スコポラミンは、M₄KOマウスにおけるカタレプシーを減少させるのに効果がなく、スコポラミンの抗カタレプシー作用がmAChR M₄に対する作用を必要とすることを示唆している。基底核及び運動機能のM₄調節に関する広範な研究と合わせて、これらの研究は、M₄が非選択的mAChRアンタゴニストの抗パーキンソン作用に関与する優勢なmAChRサブタイプであることの説得力のあるエビデンスを提供し、PD、ジストニア、遅発性ジスキネジア及び他の運動障害のような神経変性疾病の治療のための選択的M₄アンタゴニストの発見及び発展のための支持を提供する。

10

20

【0283】

mAChRリサーチの進歩にもかかわらず、M₄ mAChRの強力で有効で選択的なアンタゴニストである化合物は、依然として不足している。高度に選択的なM₄アンタゴニストは、PD、ジストニア、遅発性ジスキネジア及び他の運動障害を含む神経変性疾患の治療のための新しい治療的手法であり、パン-mAChR阻害によって媒介される有害作用なしにスコポラミンの臨床的利益を提供し得る。

【0284】

いくつかの実施形態では、開示される化合物は、mAChR M₄のアンタゴニストである。このような活性は、当技術分野で公知の方法論によって実証され得る。例えば、mAChR M₄活性の拮抗作用は、Ca²⁺感受性蛍光色素(例えば、Fluo-4)を負荷した細胞におけるアゴニスト、例えばアセチルコリンに反応するカルシウムフラックスの計測及びキメラ又は乱雑(promiscuous)Gタンパク質の共発現によって決定することができる。いくつかの実施形態では、カルシウムフラックスは、蛍光静止比の増加として測定することができる。いくつかの実施形態では、アンタゴニスト活性は、EC₈₀アセチルコリン応答(すなわち最大応答の80%を生じるアセチルコリン濃度でのmAChR M₄の応答)の濃度依存性増加として分析することができる。

30

【0285】

いくつかの実施形態では、開示する化合物は、化合物の非存在下での同等のCHO-K1細胞の反応と比較して、化合物の存在下でのmAChR M₄トランスフェクトCHO-K1細胞におけるカルシウム蛍光の低下としてmAChR M₄に拮抗する。いくつかの実施形態では、開示する化合物は、約10 µM未満、約5 µM未満、約1 µM未満、約500 nM未満、約100 nM未満又は約50 nM未満のIC₅₀でmAChR M₄反応に拮抗する。いくつかの実施形態では、mAChR M₄トランスフェクトCHO-K1細胞は、ヒトmAChR M₄でトランスフェクトされる。いくつかの実施形態では、mAChR M₄トランスフェクトCHO-K1細胞は、ラットmAChR M₄でトランスフェクトされる。いくつかの実施形態では、mAChR M₄トランスフェクトCHO-K1細胞は、イヌ又はカニクイザル由来のmAChR M₄でトランスフェクトされる。

40

【0286】

50

開示する化合物は、mAChR M₁、M₂、M₃又はM₅トランスフェクトCHO-K1細胞の1つ以上に対するIC₅₀未満のIC₅₀でmAChR M₄トランスフェクトCHO-K1細胞におけるmAChR M₄反応に拮抗し得る。すなわち開示する化合物は、mAChR M₁、M₂、M₃又はM₅受容体の1つ以上に対して、mAChR M₄受容体に対する選択性を有することができる。例えば、いくつかの実施形態では、開示する化合物は、mAChR M₁に対するものよりも約5倍低い、約10倍低い、約20倍低い、約30倍低い、約50倍低い、約100倍低い、約200倍低い、約300倍低い、約400倍低い、又は約500倍超低いIC₅₀でmAChR M₄反応に拮抗することができる。いくつかの実施形態では、開示する化合物は、mAChR M₂に対するものよりも約5倍低い、約10倍低い、約20倍低い、約30倍低い、約50倍低い、約100倍低い、約200倍低い、約300倍低い、約400倍低い、又は約500倍超低いIC₅₀でmAChR M₄反応に拮抗することができる。いくつかの実施形態では、開示する化合物は、mAChR M₃に対するものよりも約5倍低い、約10倍低い、約20倍低い、約30倍低い、約50倍低い、約100倍低い、約200倍低い、約300倍低い、約400倍低い、又は約500倍超低いIC₅₀でmAChR M₄反応に拮抗することができる。いくつかの実施形態では、開示する化合物は、mAChR M₅に対するものよりも約5倍低い、約10倍低い、約20倍低い、約30倍低い、約50倍低い、約100倍低い、約200倍低い、約300倍低い、約400倍低い、又は約500倍超低いIC₅₀でmAChR M₄反応に拮抗することができる。いくつかの実施形態では、開示する化合物は、M₂～M₅受容体に対するものよりも5倍低い、約10倍低い、約20倍低い、約30倍低い、mAChR M₁、M₂、M₃又はM₅受容体に対するものよりも約50倍低い、約100倍低い、約200倍低い、約300倍低い、約400倍低い、又は約500倍超低いIC₅₀でmAChR M₄反応に拮抗することができる。

10

20

30

40

50

【0287】

開示する化合物は、約10 µM未満のIC₅₀でM₄トランスフェクトCHO-K1細胞におけるmAChR M₄反応に拮抗し、mAChR M₁、M₂、M₃又はM₅受容体の1つ以上に対してM₄受容体に対する選択性を示すことができる。例えば、いくつかの実施形態では、化合物は、約10 µM未満、約5 µM未満、約1 µM未満、約500 nM未満、約100 nM未満又は約50 nM未満のIC₅₀を有することができ；化合物は、mAChR M₁に対するものより約5倍低い、10倍低い、20倍低い、30倍低い、50倍低い、100倍低い、200倍低い、300倍低い、400倍低い、又は約500倍超低いIC₅₀でmAChR M₄反応にも拮抗することができる。いくつかの実施形態では、化合物は、約10 µM未満、約5 µM未満、約1 µM未満、約500 nM未満、約100 nM未満又は約50 nM未満のIC₅₀を有することができ；化合物は、mAChR M₂に対するものより約5倍低い、約10倍低い、約20倍低い、約30倍低い、約50倍低い、約100倍低い、約200倍低い、約300倍低い、約400倍低い、又は約500倍超低いIC₅₀でmAChR M₄反応にも拮抗することができる。いくつかの実施形態では、化合物は、約10 µM未満、約5 µM未満、約1 µM未満、約500 nM未満、約100 nM未満又は約50 nM未満のIC₅₀を有することができ；化合物は、mAChR M₃に対するものより約5倍低い、約10倍低い、約20倍低い、約30倍低い、約50倍低い、約100倍低い、約200倍低い、約300倍低い、約400倍低い、又は約500倍超低いIC₅₀でmAChR M₄反応にも拮抗することができる。いくつかの実施形態では、化合物は、約10 µM未満、約5 µM未満、約1 µM未満、約500 nM未満、約100 nM未満又は約50 nM未満のIC₅₀を有することができ；化合物は、mAChR M₅に対するものより約5倍低い、約10倍低い、約20倍低い、約30倍低い、約50倍低い、約100倍低い、約200倍低い、約300倍低い、約400倍低い、又は約500倍超低いIC₅₀でmAChR M₄反応にも拮抗することができる。いくつかの実施形態では、化合物は、約10 µM未満、約5 µM未満、約1 µM未満、約500 nM未満、約100 nM未満又は約50 nM未満のIC₅₀を有することができ；化合物は、M₂～M₅受容体に対するものより約5倍低い、約10倍低

い、約 20 倍低い、約 30 倍低い、 M_2 、 M_3 又は M_5 に対するものより約 50 倍低い、約 100 倍低い、約 200 倍低い、約 300 倍低い、約 400 倍低い、又は $mACHR$ M_1 、 M_2 、 M_3 又は M_5 受容体に対するものより約 500 倍超低い IC_{50} で、 $mACHR$ M_4 反応にも拮抗することができる。

【0288】

抗パーキンソン病活性を予測するモデルにおける、開示する化合物のインビボ効力は、多数の前臨床ラットモデルにおいて測定することができる。例えば、開示する化合物は、マウス又はラットにおけるドーパミン受容体アンタゴニストによって誘導される運動機能の欠損を逆転させ得る。また、これらの化合物は、ドーパミンニューロンの選択的病変など、ドーパミン作動性シグナル伝達を低下させる他の操作で観察される運動機能の欠損を逆転させることができる。さらに、これらの化合物は、ジストニアの動物モデルにおいて効力を有し、動物モデルにおける注意力、認知機能及び動機付けの尺度を増加させ得ることが可能である。

10

【0289】

3. 医薬組成物及び製剤

開示する化合物は、対象（ヒト又は非ヒトであり得る患者など）への投与に適した医薬組成物に組み込むことができる。開示する化合物は、噴霧乾燥分散製剤などの製剤として提供することもできる。

【0290】

これらの医薬組成物及び製剤は、「治療有効量」又は「予防有効量」の薬剤を含み得る。「治療有効量」は、所望の治療的結果を達成するのに必要な投薬量及び期間で有効な量を指す。この組成物の治療有効量は、当業者によって決定することができ、個人の疾患状態、年齢、性別及び体重並びにこの組成物が個人における所望の反応を引き出す能力などの因子に応じて変動し得る。治療有効量は、本発明の化合物（例えば、式、(III) 若しくは (V) 又はそのいずれかの部分式の化合物）のいずれかの治療的に有益な影響が毒性又は有害な影響を上回る量でもある。「予防有効量」は、所望の予防的結果を達成するのに必要な投薬量及び期間で有効な量を指す。一般的に、予防的用量は、疾患よりも前又は初期段階の対象に使用されるため、予防有効量は、治療有効量よりも低いであろう。

20

【0291】

例えば、式、(III) 若しくは (V) 又はそのいずれかの部分式の化合物の治療有効量は、約 1 mg/kg ~ 約 1000 mg/kg、約 5 mg/kg ~ 約 950 mg/kg、約 10 mg/kg ~ 約 900 mg/kg、約 15 mg/kg ~ 約 850 mg/kg、約 20 mg/kg ~ 約 800 mg/kg、約 25 mg/kg ~ 約 750 mg/kg、約 30 mg/kg ~ 約 700 mg/kg、約 35 mg/kg ~ 約 650 mg/kg、約 40 mg/kg ~ 約 600 mg/kg、約 45 mg/kg ~ 約 550 mg/kg、約 50 mg/kg ~ 約 500 mg/kg、約 55 mg/kg ~ 約 450 mg/kg、約 60 mg/kg ~ 約 400 mg/kg、約 65 mg/kg ~ 約 350 mg/kg、約 70 mg/kg ~ 約 300 mg/kg、約 75 mg/kg ~ 約 250 mg/kg、約 80 mg/kg ~ 約 200 mg/kg、約 85 mg/kg ~ 約 150 mg/kg 及び約 90 mg/kg ~ 約 100 mg/kg であり得る。

30

【0292】

この医薬組成物及び製剤は、薬学的に許容される担体を含み得る。用語「薬学的に許容される担体」は、本明細書で使用する場合、あらゆる種類の非毒性の不活性な固体、半固体又は液体の充填剤、希釈剤、封入材料或いは製剤補助剤を意味する。薬学的に許容される担体としての役割を果たし得る材料のいくつかの例は、糖、例えば、限定はされないが、ラクトース、グルコース及びスクロース；デンプン、例えば、限定はされないが、トウモロコシデンプン及びバレイショデンプン；セルロース及びその誘導体、例えば、限定はされないが、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロース；粉末状のトラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えば、限定はされないが、カカオ脂及び座剤用ワックス；油、例えば、限定はされないが、ピーナッツ油、

40

50

綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及びダイズ油；グリコール；例えば、プロピレングリコール；エステル、例えば、限定はされないが、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル；寒天；緩衝薬、例えば、限定はされないが、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコール及びリン酸緩衝液であり、また、他の非毒性の適合性のある滑沢剤、例えば、限定はされないが、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム並びに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味料、香味及び芳香剤、保存剤及び酸化防止剤も調剤者の判断に従って組成物中に存在することができる。

【0293】

したがって、この化合物及びその生理学的に許容される塩を、例えば固体投薬、点眼薬、油を基剤とする局所用製剤中、注射、（口若しくは鼻を通した）吸入、植込錠による投与又は経口、頬側、非経口若しくは直腸内投与のために製剤化することができる。技術及び製剤は、一般に、「Remington's Pharmaceutical Sciences」（Meade Publishing Co., Easton, Pa.）で参照することができる。治療用組成物は、一般的に無菌であり、且つ製造及び保管の条件下で安定でなければならない。

【0294】

開示する化合物が投与される経路及びその組成物の形態は、使用される担体の種類を決定する。この組成物は、例えば、全身投与（例えば、経口、直腸内、経鼻、舌下、頬側、植込若しくは非経口）又は局所投与（例えば、皮膚、肺、鼻、耳、目、リポソーム送達系若しくはイオントフォーシス）に適した様々な形態であり得る。

【0295】

全身投与のための担体としては、一般的に、希釈剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、着色料、フレーバー、甘味料、酸化防止剤、保存剤、流動化剤、溶媒、懸濁化剤、湿潤剤、界面活性剤、それらの組み合わせなどの少なくとも1種挙げられる。すべての担体は、組成物内で任意選択である。

【0296】

適切な希釈剤としては、糖、例えばグルコース、ラクトース、デキストロース及びスクロース；ジオール、例えばプロピレングリコール；炭酸カルシウム；炭酸ナトリウム；糖アルコール、例えばグリセリン；マンニトール；及びソルビトールが挙げられる。全身又は局所用組成物中の希釈剤の量は、一般的に約50～約90%である。

【0297】

適切な滑沢剤としては、シリカ、タルク、ステアリン酸及びそのマグネシウム塩及びカルシウム塩、硫酸カルシウム；並びに液体滑沢剤、例えばポリエチレングリコール及び植物油、例えばピーナッツ油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及びカカオの油が挙げられる。全身又は局所用組成物中の滑沢剤の量は、一般的に約5～約10%である。

【0298】

適切な結合剤としては、ポリビニルピロリドン；ケイ酸アルミニウムマグネシウム；デンプン、例えばトウモロコシデンプン及びバレイショデンプン；ゼラチン；トラガカント；並びにセルロース及びその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、メチルセルロース、微結晶セルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムが挙げられる。全身組成物中の結合剤の量は、一般的に約5～約50%である。

【0299】

適切な崩壊剤としては、寒天、アルギン酸及びそのナトリウム塩、発泡性混合物、クロスカルメロース、クロスポピドン、カルボキシメチルデンプンナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、粘土及びイオン交換樹脂が挙げられる。全身又は局所用組成物中の崩壊剤の量は、一般的に約0.1～約10%である。

【0300】

10

20

30

40

50

適切な着色料としては、FD & C色素などの着色料が挙げられる。使用される場合、全身又は局所用組成物中の着色料の量は、一般的に約0.005～約0.1%である。

【0301】

適切なフレーバーとしては、メントール、ペパーミント及び果実フレーバーが挙げられる。使用される場合、全身又は局所用組成物中のフレーバーの量は、一般的に約0.1～約1.0%である。

【0302】

適切な甘味料としては、アスパルテーム及びサッカリンが挙げられる。全身又は局所用組成物中の甘味料の量は、一般的に約0.001～約1%である。

【0303】

適切な酸化防止剤としては、ブチルヒドロキシアニソール（「BHA」）、ブチルヒドロキシトルエン（「BHT」）及びビタミンEが挙げられる。全身又は局所用組成物中の酸化防止剤の量は、一般的に約0.1～約5%である。

【0304】

適切な保存剤としては、塩化ベンザルコニウム、メチルパラベン及び安息香酸ナトリウムが挙げられる。全身又は局所用組成物中の保存剤の量は、一般的に約0.01～約5%である。

【0305】

適切な流動化剤としては、二酸化ケイ素が挙げられる。全身又は局所用組成物中の流動化剤の量は、一般的に約1～約5%である。

【0306】

適切な溶媒としては、水、等張食塩水、オレイン酸エチル、グリセリン、水酸化ヒマシ油、エタノールなどのアルコール及びリン酸緩衝液が挙げられる。全身又は局所用組成物中の溶媒の量は、一般的に約0～約100%である。

【0307】

適切な懸濁化剤としては、AVICEL RC-591（FMC Corporation of Philadelphia, PAより）及びアルギン酸ナトリウムが挙げられる。全身又は局所用組成物中の懸濁化剤の量は、一般的に約1～約8%である。

【0308】

適切な界面活性剤としては、レシチン、ポリソルベート80、及びラウリル硫酸ナトリウム、及びTWEENS（Atlas Powder Company of Wilmington, Delawareより）が挙げられる。適切な界面活性剤としては、C. T. F. A. Cosmetic Ingredient Handbook, 1992, pp. 587-592; Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed. 1975, pp. 335-337; 及びMcCutcheon's Volume 1, Emulsifiers & Detergents, 1994, North American Edition, pp. 236-239に開示されているものが挙げられる。全身又は局所用組成物中の界面活性剤の量は、一般的に約0.1%～約5%である。

【0309】

全身用組成物中の構成成分の量は、調製される全身用組成物の種類に応じて変動し得るが、一般に、全身用組成物は、0.01%～50%の活性な化合物（例えば、式（I）、（III）若しくは（V）又はそのいずれかの部分式の化合物）と、50%～99.99%の1種以上の担体とを含む。非経口投与のための組成物は、一般的に、0.1%～10%の活性物質と、90%～99.9%の担体（希釈剤及び溶媒が含まれる）とを含む。

【0310】

経口投与のための組成物は、様々な剤形を有し得る。例えば、固体剤形としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤及び混合散剤（bulk powder）が挙げられる。これらの経口用剤形は、安全且つ有効な量の、通常、少なくとも約5%、より具体的には約25%～約50%の活性物質を含む。これらの経口投薬組成物は、約50%～約95%、より具

10

20

30

40

50

体的には約 50%～約 75%の担体を含む。

【0311】

錠剤は、圧縮、湿製錠剤化 (tablet triturate)、腸溶コーティング、糖衣コーティング、フィルムコーティング又は多重圧縮することができる。錠剤は、一般的に、活性な成分と、希釈剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、着色料、フレーバー、甘味料、流動化剤及びそれらの組み合わせから選択される成分を含む担体とを含む。具体的な希釈剤としては、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、マンニトール、ラクトース及びセルロースが挙げられる。具体的な結合剤としては、デンプン、ゼラチン及びスクロースが挙げられる。具体的な崩壊剤としては、アルギン酸及びクロスカルメロースが挙げられる。具体的な滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸及びタルクが挙げられる。具体的な着色料は、外観のために添加することができる FD & C 色素である。咀嚼錠は、アスパルテム及びサッカリンなどの甘味料若しくはメントール、ペパーミント、果実フレーバーなどのフレーバー又はそれらの組み合わせを含有することが好ましい。

10

【0312】

カプセル剤 (植込錠、徐放性及び持続製剤が含まれる) は、一般的に、活性な化合物 (例えば、式 (I)、(III) 若しくは (V) 又はそのいずれかの部分式の化合物) と、ゼラチンを含むカプセル剤中の上で開示した 1 種以上の希釈剤を含む担体とを含む。顆粒剤は、一般的に、開示する化合物と、好ましくは流動特性を向上させるための二酸化ケイ素などの流動化剤とを含む。植込錠は、生分解性又は非生分解性型のものであり得る。

20

【0313】

経口用組成物のための担体中の成分の選択は、本発明の目的にとって重要でない味、費用及び貯蔵安定性のような補助的考慮事項に依存する。

【0314】

固体組成物は、所望の作用を継続するために、開示する化合物が胃腸管内若しくは所望の適用場所付近で又は様々な場所及び時点で放出されるように、一般的に pH 又は時間依存性のコーティングで従来の方法によってコーティングすることができる。コーティングは、一般的に、酢酸フタル酸セルロース、ポリ酢酸フタル酸ビニル、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、EUDRAGIT (登録商標) コーティング (Evonik Industries of Essen, Germany から入手可能)、ワックス及びセラックからなる群から選択される 1 種以上の構成成分を含む。

30

【0315】

経口投与のための組成物は、液体形態をとることができる。例えば、適切な液体形態としては、水溶液、乳濁液、懸濁液、非発泡性顆粒剤から再構成された溶液、非発泡性顆粒剤から再構成された懸濁液、発泡性顆粒剤から再構成された発泡性調製物、エリキシル、チンキ、シロップなどが挙げられる。液体の経口投与される組成物は、一般的に、開示する化合物と、担体、すなわち希釈剤、着色料、フレーバー、甘味料、保存剤、溶媒、懸濁化剤及び界面活性剤から選択される担体とを含む。経口液体組成物は、着色料、フレーバー及び甘味料から選択される 1 種以上の成分を含むことが好ましい。

【0316】

対象化合物の全身送達を達成するのに有用な他の組成物としては、舌下、頬側及び経鼻剤形が挙げられる。こうした組成物は、一般的に、スクロース、ソルビトール及びマンニトールを含めた希釈剤；並びにアラビアゴム、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの結合剤などの 1 種以上の可溶性の充填物質を含む。こうした組成物は、滑沢剤、着色料、フレーバー、甘味料、酸化防止剤及び流動化剤をさらに含み得る。

40

【0317】

開示する化合物は、局所的に投与することができる。皮膚に局所的に適用することができる局所用組成物は、固形物、溶液、油、クリーム、軟膏、ゲル、ローション、シャンプー、洗い流さない及び洗い流すヘアコンディショナー、乳状液、洗浄剤 (cleanser)、保湿剤、スプレー、皮膚貼付剤などを含めたあらゆる形態であり得る。局所用組成

50

物は、開示する化合物（例えば、式（I）、（III）若しくは（V）又はそのいずれかの部分式の化合物）と、担体とを含む。局所用組成物の担体は、化合物の皮膚への浸透を促進することが好ましい。この担体は、1種以上の任意選択の構成成分をさらに含み得る。

【0318】

開示する化合物と共に用いられる担体の量は、この化合物の単位用量あたりの、投与に有用な量の組成物を提供するのに十分である。本発明の方法において有用な剤形を作るための技術及び組成物は、次の参考文献：Modern Pharmaceuticals, Chapters 9 and 10, Banker & Rhodes, eds. (1979) ; Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981) ; 及び Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 2nd Ed., (1976) に記載されている。

10

【0319】

担体は、単一の成分又は2種以上の成分の組み合わせを含み得る。局所用組成物では、この担体には局所用担体が含まれる。適切な局所用担体としては、リン酸緩衝生理食塩水、等張水、脱イオン水、単官能性アルコール、対称性アルコール、アロエベラゲル、アラントイン、グリセリン、ビタミンA及びE油、鉱油、プロピレングリコール、プロピオン酸PPG-2ミリスチル、ジメチルイソソルビド、ヒマシ油、それらの組み合わせなどから選択される1種以上の成分が挙げられる。より具体的には、皮膚適用のための担体としては、プロピレングリコール、ジメチルイソソルビド及び水、さらに具体的には、リン酸緩衝生理食塩水、等張水、脱イオン水、単官能性アルコール及び対称性アルコールが挙げられる。

20

【0320】

局所用組成物の担体としては、皮膚軟化薬、噴射剤、溶媒、湿潤剤、増粘剤、散剤、香料、色素及び保存剤（これらはすべて任意選択である）から選択される1種以上の成分をさらに挙げるができる。

【0321】

適切な皮膚軟化薬としては、ステアリルアルコール、モノリシノール酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、プロパン-1, 2-ジオール、ブタン-1, 3-ジオール、ミンクオイル、セチルアルコール、イソステアリン酸イソプロピル、ステアリン酸、パルミチン酸イソブチル、ステアリン酸イソセチル、オレイルアルコール、ラウリン酸イソプロピル、ラウリン酸ヘキシル、オレイン酸デシル、オクタデカン-2-オール、イソセチルアルコール、パルミチン酸セチル、セバシン酸ジ-n-ブチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、ポリエチレングリコール、トリエチレングリコール、ラノリン、ゴマ油、ヤシ油、ラッカセイ油、ヒマシ油、アセチル化ラノリンアルコール、石油、鉱油、ミリスチン酸ブチル、イソステアリン酸、パルミチン酸、リノール酸イソプロピル、乳酸ラウリル、乳酸ミリスチル、オレイン酸デシル、ミリスチン酸ミリスチル及びそれらの組み合わせが挙げられる。皮膚のための具体的な皮膚軟化薬としては、ステアリルアルコール及びポリジメチルシロキサンが挙げられる。皮膚対応の局所用組成物中の皮膚軟化薬の量は、一般的に約5%～約95%である。

30

40

【0322】

適切な噴射剤としては、プロパン、ブタン、イソブタン、ジメチルエーテル、二酸化炭素、亜酸化窒素及びそれらの組み合わせが挙げられる。局所用組成物中の噴射剤の量は、一般的に約0%～約95%である。

【0323】

適切な溶媒としては、水、エチルアルコール、塩化メチレン、イソプロパノール、ヒマシ油、エチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルム

50

アミド、テトラヒドロフラン及びそれらの組み合わせが挙げられる。具体的な溶媒としては、エチルアルコール及びホモトピック (homotopic) アルコールが挙げられる。局所用組成物中の溶媒の量は、一般的に約 0 % ~ 約 95 % である。

【0324】

適切な湿潤剤としては、グリセリン、ソルビトール、2-ピロリドン-5-カルボン酸ナトリウム、可溶性コラーゲン、フタル酸ジブチル、ゼラチン及びそれらの組み合わせが挙げられる。具体的な湿潤剤としては、グリセリンが挙げられる。局所用組成物中の湿潤剤の量は、一般的に 0 % ~ 95 % である。

【0325】

局所用組成物中の増粘剤の量は、一般的に約 0 % ~ 約 95 % である。

10

【0326】

適切な粉末としては、 β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、チョーク、タルク、フーラー土、カオリン、デンプン、ゴム、コロイド状二酸化ケイ素、ポリアクリル酸ナトリウム、テトラアルキルアンモニウムスメクタイト、トリアルキルアリアルアンモニウムスメクタイト、化学修飾されたケイ酸マグネシウムアルミニウム、有機変性モンモリロナイト粘土、ケイ酸アルミニウム水和物、フュームドシリカ、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、モノステアリン酸エチレングリコール及びそれらの組み合わせが挙げられる。局所用組成物中の粉末の量は、一般的に 0 % ~ 95 % である。

【0327】

20

局所用組成物香料の量は、一般的に約 0 % ~ 約 0.5 %、特に約 0.001 % ~ 約 0.1 % である。

【0328】

適切な pH 調整添加剤としては、局所用医薬組成物の pH を調整するのに十分な量の HCl 又は NaOH が挙げられる。

【0329】

医薬組成物又は製剤は、約 10 μ M 未満、約 5 μ M 未満、約 1 μ M 未満、約 500 nM 未満又は約 100 nM 未満の IC₅₀ で mAChR M₄ に拮抗することができる。医薬組成物又は製剤は、約 10 μ M ~ 約 1 nM、約 1 μ M ~ 約 1 nM、約 100 nM ~ 約 1 nM 又は約 10 nM ~ 約 1 nM の IC₅₀ で mAChR M₄ に拮抗することができる。

30

【0330】

a. 噴霧乾燥分散製剤

開示する化合物は、噴霧乾燥分散 (SDD) として製剤化することができる。SDD は、ポリマーマトリックス中の薬物の単相の非晶質分子分散である。これは、固体マトリックスに分子的に「溶解」された化合物を含む固体溶液である。SDD は、薬物及びポリマーを有機溶媒に溶解し、次いでこの溶液を噴霧乾燥させることによって得られる。医薬用途のための噴霧乾燥の使用は、生物薬剤学分類システム (BCS) クラス II (高透過性、低溶解度) 及びクラス IV (低透過性、低溶解度) 薬物の溶解度が増大された非晶質分散をもたらすことができる。配合及び操作条件は、溶媒が液滴から急速に蒸発することにより、与えられる時間が相分離又は結晶化に不十分となるように選択される。SDD は、長期安定性及び製造可能性を示す。例えば、SDD では、2 年を超える貯蔵寿命が実証されている。SDD の利点としては、限定はされないが、水に溶けにくい化合物の経口的バイオアベイラビリティの増進、従来の固体剤形 (例えば、錠剤及びカプセル剤) を使用する送達、再現可能、制御可能、且つ拡大縮小可能な製造工程並びに幅広い物性を有する構造的に異なる不溶性化合物への広い適用可能性が挙げられる。

40

【0331】

したがって、一実施形態では、本開示は、式 (I)、(III) 若しくは (V) 又はいずれかの部分式の化合物を含む噴霧乾燥分散製剤を提供することができる。

【0332】

4. 使用方法

50

開示する化合物、医薬組成物及び製剤は、ムスカリン性アセチルコリン受容体機能不全に関連する、神経障害及び／又は精神障害などの障害の治療のための方法において使用することができる。開示する化合物及び医薬組成物は、哺乳動物におけるムスカリン性アセチルコリン受容体活性を低下させるための方法でも使用することができる。本方法は、治療結果を改善するための共治療方法をさらに含む。本明細書に記載された使用方法において、さらなる治療剤は、開示する化合物及び組成物と同時に又は連続して投与され得る。

【0333】

a. 障害の治療

開示する化合物、医薬組成物及び製剤は、患者がmAChR M₄の拮抗作用から恩恵を受けるであろう様々な障害又は障害の症状を治療、予防、改善、制御、軽減又はそのリスクを低減するための方法において使用することができる。いくつかの実施形態では、障害は、神経変性障害、運動障害又は脳障害であり得る。本方法は、このような治療を必要とする対象に、治療有効量の式(I)、(III)若しくは(V)又はいずれかの部分式の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は治療有効量の式(I)、(III)若しくは(V)又はいずれかの部分式の化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することを含み得る。

10

【0334】

患者がmAChR M₄の拮抗作用から恩恵を受けるであろう障害には、神経変性障害及び運動障害が含まれ得る。例えば、例示的な障害には、パーキンソン病、薬物誘発性パーキンソニズム、ジストニア、トゥレット症候群、ジスキネジア（例えば、遅発性ジスキネジア又はレボドパ誘発性ジスキネジア）、統合失調症、統合失調症に関連する認知障害、過剰な日中の眠気（例えば、ナルコレプシー）、注意欠陥多動障害(ADHD)、ハンチントン病、舞蹈病（例えば、ハンチントン病に関連する舞蹈病）、脳性麻痺及び進行性核上性麻痺が含まれ得る。

20

【0335】

いくつかの実施形態では、本開示は、パーキンソン病を有する対象において運動症状を治療するための方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式(I)、(III)若しくは(V)又はいずれかの部分式の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は治療有効量の式(I)、(III)若しくは(V)又はいずれかの部分式の化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、運動症状は、寡動、振戦、硬直、歩行機能障害及び姿勢不安定から選択される。本方法は、対象における運動症状を治療し、運動症状を制御し、且つ／又は運動症状を減少させることができる。

30

【0336】

いくつかの実施形態では、本開示は、ジストニアを有する対象において運動症状を治療するための方法であって、治療有効量の式(I)、(III)若しくは(V)又はいずれかの部分式の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は治療有効量の式(I)、(III)若しくは(V)又はいずれかの部分式の化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を対象に投与することを含む方法を提供する。本方法は、対象における運動症状を治療し、運動症状を制御し、且つ／又は運動症状を減少させることができる。例えば、治療は、ジストニアを有する対象における筋肉収縮又は痙攣を減少させることができる。

40

【0337】

いくつかの実施形態では、本開示は、遅発性ジスキネジアを有する対象において運動症状を治療するための方法であって、治療有効量の式(I)、(III)若しくは(V)又はいずれかの部分式の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は治療有効量の式(I)、(III)若しくは(V)又はいずれかの部分式の化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を対象に投与することを含む方法を提供する。本方法は、対象における運動症状を治療し、運動症状を制御し、且つ／又は運動症状を減少させることができる。例えば、治療は、遅発性ジスキネジアを有する対象における不随意運動を減少さ

50

せることができる。

【0338】

いくつかの実施形態では、本開示は、遅発性ジスキネジアを発症する危険性のある対象において遅発性ジスキネジアを予防又は遅延させる方法であって、治療有効量の式（I）、（III）若しくは（V）又はいずれかの部分式の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は治療有効量の式（I）、（III）若しくは（V）又はいずれかの部分式の化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を対象に投与することを含む方法を提供する。例えば、対象は、神経遮断薬物（例えば、典型的な抗精神病薬又は非典型的な抗精神病薬）、ドーパミンアンタゴニスト又は制吐薬で治療されている対象であり得る。

10

【0339】

いくつかの実施形態では、本開示は、統合失調症に罹患している対象においてカタレプシーを治療する方法であって、治療有効量の式（I）、（III）若しくは（V）又はいずれかの部分式の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は治療有効量の式（I）、（III）若しくは（V）又はいずれかの部分式の化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を対象に投与することを含む方法を提供する。例えば、統合失調症に罹患している対象は、神経遮断薬（例えば、典型的な抗精神病薬又は非典型的な抗精神病薬）によって誘導されるカタレプシーを有し得る。

【0340】

いくつかの実施形態では、本開示は、mAChR M₄の拮抗作用から恩恵を受けることができるドーパミン及びコリン作動性シグナル伝達の変化を特徴とする脳障害を治療する方法であって、治療有効量の式（I）、（III）若しくは（V）又はいずれかの部分式の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は治療有効量の式（I）、（III）若しくは（V）又はいずれかの部分式の化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を対象に投与することを含む方法を提供する。例えば、治療は、統合失調症及び他の脳障害のような、目標指向行動に対するモチベーションの低下を特徴とする障害に罹患している患者におけるモチベーション又は目標指向行動を増加させることができる。

20

【0341】

いくつかの実施形態では、本開示は、覚醒の増加及び／又は過剰な日中の眠気の減少を、それを必要とする対象において行うための方法であって、治療有効量の式（I）、（III）若しくは（V）又はいずれかの部分式の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は治療有効量の式（I）、（III）若しくは（V）又はいずれかの部分式の化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を対象に投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、対象は、ナルコレプシーに罹患している対象である。

30

【0342】

いくつかの実施形態では、本開示は、注意の増大を、それを必要とする対象（例えば、ADHDなどの注意欠陥障害を患っている対象）において行う方法であって、治療有効量の式（I）、（III）若しくは（V）又はいずれかの部分式の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は治療有効量の式（I）、（III）若しくは（V）又はいずれかの部分式の化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を対象に投与することを含む方法を提供する。

40

【0343】

いくつかの実施形態では、本開示は、薬物誘発性運動障害を有する対象において運動症状を治療するための方法であって、治療有効量の式（I）、（III）若しくは（V）又はいずれかの部分式の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は治療有効量の式（I）、（III）若しくは（V）又はいずれかの部分式の化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を対象に投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、薬物誘発性運動障害は、薬物誘発性パーキンソンニズム、遅発性ジスキネジア、遅発性ジストニア、アカシジア、ミオクロヌス及び振戦から選択される。本方法は、対象における運動症状を治療し、運動症状を制御し、且つ／又は運動症状を減少させること

50

ができる。

【0344】

この化合物及び組成物は、本明細書に言及した疾患、障害及び状態の予防、治療、制御、改善又はリスクの低下においてさらに有用であり得る。この化合物及び組成物は、他の薬剤と組み合わせて、前述の疾患、障害及び状態の予防、治療、制御、改善又はリスクの低下のための方法においてさらに有用であり得る。

【0345】

mAChR M₄の拮抗作用から恩恵を受けるであろう状態などの状態の治療において、適切な投与量レベルは、約0.01~500mg/kg患者体重/日であり得、これは、単回又は多回用量で投与され得る。好適な投与量レベルは、約0.1~約250mg/kg/日又は約0.5~約100mg/kg/日であり得る。好適な投与量レベルは、約0.01~250mg/kg/日、約0.05~100mg/kg/日又は約0.1~50mg/kg/日であり得る。この範囲内で、投与量は、0.05~0.5、0.5~5又は5~50mg/kg/日であり得る。経口投与のために、組成物は、1.0~1000ミリグラムの活性成分、特に1.0、5.0、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900又は1000ミリグラムの活性成分を含有する錠剤の形態で提供されて、治療される患者への投薬量を症候的に調節することができる。化合物は、1日に1~4回、好ましくは1日に1回又は2回のレジメンで投与することができる。この投薬レジメンは、最適な治療応答を提供するように調整され得る。しかしながら、任意の特定の患者に対する投与量の特定の用量レベル及び頻度は、変化させることができ、使用される特定の化合物の活性、その化合物の代謝安定性及び作用の長さ、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与の様式及び時間、排泄速度、薬物の組み合わせ、特定の状態の重篤度並びに治療を受けている宿主を含む様々な因子に依存することが理解されるであろう。

【0346】

したがって、いくつかの実施形態では、本開示は、少なくとも1つの細胞においてmAChR M₄受容体に拮抗する方法であって、少なくとも1つの細胞においてmAChR M₄に拮抗するのに有効な量で、少なくとも1つの細胞を少なくとも1つの開示する化合物又は開示する方法の少なくとも1つの産物と接触させる工程を含む方法に関する。いくつかの実施形態では、細胞は、哺乳動物、例えばヒトである。いくつかの実施形態では、細胞は、接触工程前に対象から単離されている。いくつかの実施形態では、接触は、対象への投与を介する。

【0347】

いくつかの実施形態では、本発明は、対象においてmAChR M₄受容体に拮抗する方法であって、対象においてmAChR M₄受容体に拮抗するのに有効な投与量及び量で、少なくとも1つの開示する化合物又は開示する方法の少なくとも1つの産物を対象に投与する工程を含む方法に関する。いくつかの実施形態では、対象は、哺乳動物、例えばヒトである。いくつかの実施形態では、哺乳動物は、投与工程前にmAChR M₄拮抗作用が必要であると診断されている。いくつかの実施形態では、哺乳動物は、投与工程前にmAChR M₄拮抗作用が必要であると診断されている。いくつかの実施形態では、この方法は、mAChR M₄拮抗作用を必要とする対象を同定する工程をさらに含む。

【0348】

ムスカリン性アセチルコリン受容体の拮抗作用

いくつかの実施形態では、本開示は、哺乳動物においてmAChR M₄に拮抗するための方法であって、有効量の少なくとも1つの開示する化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は少なくとも1つの開示する化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を哺乳動物に投与する工程を含む方法に関する。

【0349】

いくつかの実施形態では、ムスカリン性アセチルコリン受容体の拮抗作用は、ムスカリン性アセチルコリン受容体活性を低下させる。

【0350】

いくつかの実施形態では、投与される化合物は、約10 μ M未満、約5 μ M未満、約1 μ M未満、約500 nM未満又は約100 nM未満のIC₅₀でmAChR M₄に拮抗する。いくつかの実施形態では、投与される化合物は、約10 μ M～約1 nM、約1 μ M～約1 nM、約100 nM～約1 nM又は約10 nM～約1 nMのIC₅₀でmAChR M₄に拮抗する。

【0351】

いくつかの実施形態では、哺乳動物は、ヒトである。いくつかの実施形態では、哺乳動物は、投与工程前にムスカリン性アセチルコリン受容体活性を低下させる必要があると診断されている。いくつかの実施形態では、この方法は、ムスカリン性アセチルコリン受容体活性を低下させる必要がある哺乳動物を同定する工程をさらに含む。いくつかの実施形態では、ムスカリン性アセチルコリン受容体の拮抗作用は、哺乳動物におけるムスカリン性アセチルコリン受容体活性に関連する障害を治療する。いくつかの実施形態では、ムスカリン性アセチルコリン受容体は、mAChR M₄である。

10

【0352】

いくつかの実施形態では、哺乳動物におけるムスカリン性アセチルコリン受容体の拮抗作用は、ムスカリン性受容体機能不全に関連する障害、例えば本明細書に開示される障害の治療に関連する。いくつかの実施形態では、ムスカリン受容体は、mAChR M₄である。

20

【0353】

いくつかの実施形態では、本開示は、細胞中のムスカリン性アセチルコリン受容体に拮抗するための方法であって、細胞を有効量の少なくとも1つの開示する化合物又はその薬学的に許容される塩と接触させる工程を含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、細胞は、哺乳動物（例えば、ヒト）である。いくつかの実施形態では、細胞は、接触工程前に哺乳動物から単離されている。いくつかの実施形態では、接触は、哺乳動物への投与を介する。

30

【0354】

共治療方法

本発明は、治療結果を改善するための、選択的mAChR M₄アンタゴニストなどのmAChR M₄アンタゴニストの投与にさらに関する。すなわち、いくつかの実施形態では、本開示は、有効量及び用量の少なくとも1つの開示する化合物又はその薬学的に許容される塩を哺乳動物に投与する工程を含む共治療方法に関する。

【0355】

いくつかの実施形態では、投与は、認知療法又は行動療法との関連で治療結果を改善する。認知又は行動療法に関連した投与は、連続的又は断続的であり得る。投与は、療法と同時である必要はなく、療法前、療法中及び／又は療法後であり得る。例えば、認知又は行動療法は、化合物の投与前又は後の1、2、3、4、5、6、7日以内に提供することができる。さらなる例として、認知又は行動療法は、化合物の投与前又は後の1、2、3又は4週以内に提供することができる。なおもさらなる例として、認知又は行動療法は、投与する化合物の1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10半減期の時間以内において投与前又は後に提供することができる。

40

【0356】

いくつかの実施形態では、投与は、理学療法又は作業療法の状況下で治療結果を改善することができる。理学療法又は作業療法に関連する投与は、連続的又は断続的であり得る。投与は、療法と同時である必要はなく、療法前、その間及び／又はその後であり得る。例えば、理学療法又は作業療法は、化合物の投与前又は投与後1、2、3、4、5、6、7日以内に提供することができる。さらなる例として、理学療法又は作業療法は、化合物の投与前又は投与後1、2、3又は4週間以内に提供することができる。なおさらなる例として、理学療法又は作業療法は、投与された化合物の1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10半減期の期間内において投与前又は後に提供することができる。

50

【0357】

開示する共治療方法は、開示する化合物、組成物、キット及び使用に関連して使用され得ることが理解される。

【0358】

併用療法

本明細書に記載される使用方法において、さらなる治療剤は、開示する化合物及び組成物と同時に又は連続して投与され得る。連続投与は、開示する化合物及び組成物の前又は後の投与を含む。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、開示する化合物と同じ組成物で投与され得る。他の実施形態では、追加の治療薬の投与と、開示する化合物の投与との間に時間隔があり得る。いくつかの実施形態では、開示する化合物との追加の治療薬の投与は、より低い用量の他の治療薬及び／又はより少ない頻度の間隔での投与を可能にし得る。1つ以上の他の活性成分と併用される場合、本発明の化合物及び他の活性成分は、各々が単独で使用される場合よりも低い用量で使用され得る。したがって、本発明の医薬組成物は、式(I)、(III)若しくは(V)又はいずれかの部分式の化合物に加えて、1つ以上の他の活性成分を含有するものを含む。上記の組み合わせには、本発明の化合物と、1つの他の活性化合物との組み合わせだけでなく、2つ以上の他の活性化合物との組み合わせも含まれる。

10

【0359】

開示する化合物は、化合物又は他の薬物が有用性を有する前述の疾患、障害及び状態の治療、予防、制御、改善又はリスクの低減において、単一の薬剤として又は1つ以上の他の薬物と組み合わせて使用され得、ここで、薬物の組み合わせは、いずれかの薬物単独よりも安全であるか又はより有効である。他の薬物は、開示する化合物と同時に又は連続して、そのために一般的に使用される経路及び量で投与することができる。開示する化合物が1つ以上の他の薬物と同時に使用される場合、このような薬物及び開示する化合物を含む単位剤形の医薬組成物が使用され得る。しかしながら、併用療法は、重複するスケジュールで投与することもできる。また、1つ以上の活性成分と、開示する化合物との組み合わせは、単一の薬剤としてのいずれよりも有効であり得ることも想定される。したがって、1つ以上の他の活性成分と併用される場合、開示する化合物及び他の活性成分は、各々が単独で使用される場合よりも低い用量で使用され得る。

20

【0360】

本発明の医薬組成物及び方法は、上記の病的状態の治療に通常適用される、本明細書に記載の他の治療活性化合物をさらに含むことができる。

30

【0361】

上記の組み合わせには、開示する化合物と、1種の他の活性な化合物との組み合わせだけでなく、2種以上の他の活性な化合物との組み合わせも含まれる。同様に、開示する化合物は、開示する化合物が有用である疾患又は状態の予防、治療、制御、改善又はリスクの低下において使用される他の薬物と組み合わせて使用することができる。こうした他の薬物は、そのために一般的に使用される経路及び量で本発明の化合物と同時に又は逐次的に投与することができる。本発明の化合物が1種以上の他の薬物と同時に使用される場合、開示する化合物に加えてこうした他の薬物を含有する医薬組成物が好ましい。したがって、この医薬組成物には、本発明の化合物に加えて、1種以上の他の活性成分も含有するものが含まれる。

40

【0362】

開示する化合物と第2の活性成分との重量比は、変動する可能性があり、各成分の有効な用量に依存する。一般に、それぞれの有効な用量が使用される。したがって、例えば、本発明の化合物が別の薬剤と組み合わせられる場合、開示する化合物と他の薬剤との重量比は、一般に、約1000:1～約1:1000、好ましくは約200:1～約1:200の範囲となる。本発明の化合物と他の活性成分との組み合わせはまた、一般に、前述の範囲の範囲内となるが、その都度、有効な用量の各活性成分が使用されるべきである。

【0363】

50

こうした組み合わせでは、開示する化合物と他の活性な薬剤は、別々に又は一緒に投与することができる。さらに、一方の要素の投与は、他の薬剤の投与前、それと同時又はその後であり得る。

【0364】

したがって、開示する化合物は、単独で、或いは対象適応症において有益であることが公知である他の薬剤又は開示する化合物の有効性、安全性、利便性を増大させるか、又は所望されない副作用若しくは毒性を低下させる、受容体若しくは酵素に影響を与える他の薬物と組み合わせて使用することができる。対象化合物及び他の薬剤は、併用療法で又は一定量の組み合わせで同時投与することができる。

【0365】

いくつかの実施形態では、化合物は、本明細書に記載される障害を治療するために使用される任意の他の薬剤、例えば本明細書に記載される障害のような、mAChR M₄拮抗作用から恩恵を受けるであろう障害のための標準治療法と組み合わせて使用され得る。例えば、いくつかの実施形態では、化合物は、パーキンソン病薬（例えば、L-DOPA又はカルビドパ／レボドパ）、mGlu₄ポジティブアロステリックモジュレーター、mGlu₅ネガティブアロステリックモジュレーター、A₂Aインヒビター、T型カルシウムチャンネルアンタゴニスト、VMAT2インヒビター、筋弛緩薬（例えば、バクロフェン）、抗コリン薬、制吐薬、典型的又は非典型的な神経遮断薬（例えば、リスペリドン、ジブラシドン、ハロペリドール、ピモジド、フルフェナジン）、抗高血圧薬（例えば、クロニジン又はguanfacine）、三環系抗うつ薬（例えば、アミトリプチリン、ブトリプチリン、クロミプラミン、デシプラミン、ドスレピン、ドキシピン、イミプラミン、イプリンドール、ロフェプラミン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン又はトリミプラミン）、細胞外ドーパミン濃度を上昇させる薬剤（例えば、アンフェタミン、メチルフェニデート又はリスデキサンフェタミン）、過剰な日中の眠気を治療する薬剤（例えば、ナトリウムオキシベート又はアルモダフィニル若しくはモダフィニルなどの覚醒促進剤）及びノルエピネフリン再取り込み阻害剤（選択的NRI、例えばアトモキセチン及び非選択的NRI、例えばブプロピオンを含む）と併用することができる。

【0366】

投与の様式

治療方法は、開示する組成物を投与する任意の数の様式を含み得る。投与の様式には、錠剤、丸剤、糖衣錠、硬質及び軟質ゲルカプセル、顆粒、ペレット、水性、脂質、油性若しくは他の溶液、水中油型エマルジョンなどのエマルジョン、リポソーム、水性若しくは油性懸濁液、シロップ、エリキシル、固体エマルジョン、固体分散液又は分散性粉末が含まれ得る。経口投与のための医薬組成物の調製のために、薬剤は、例えば、アラビアゴム、タルク、デンプン、糖（例えば、マンニトース、メチルセルロース、ラクトースなど）、ゼラチン、界面活性剤、ステアリン酸マグネシウム、水性若しくは非水性溶媒、パラフィン誘導体、架橋剤、分散剤、乳化剤、滑沢剤、保存剤、香味剤（例えば、エーテル性油）、溶解度増強剤（例えば、安息香酸ベンジル又はベンジルアルコール）又はバイオアベイラビリティ増強剤（例えば、Gelucire（商標））など、一般に知られており使用されているアジュバント及び賦形剤と混合することができる。医薬組成物において、薬剤は、微粒子、例えばナノ粒子組成物中にも分散され得る。

【0367】

非経口投与のために、薬剤は、生理学的に許容される希釈剤、例えば水、緩衝液、可溶化剤を含む又は含まない油、界面活性剤、分散剤又は乳化剤に溶解又は懸濁され得る。油としては、例えば、限定するものではないが、オリーブ油、落花生油、綿実油、大豆油、ヒマシ油及びゴマ油を使用することができる。より一般的に言えば、非経口投与のために、薬剤は、水性、脂質、油性若しくは他の種類の溶液若しくは懸濁液の形態であり得るか、又はさらにリポソーム若しくはナノ懸濁液の形態で投与され得る。

【0368】

用語「非経口的」は、本明細書で使用する場合、静脈内、筋肉内、腹腔内、胸骨内、皮

10

20

30

40

50

下及び関節内注射及び注入を含む投与様式を指す。

【0369】

5. キット

一態様では、本開示は、少なくとも1つの開示する化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は少なくとも1つの開示する化合物若しくはその薬学的に許容される塩と、以下の1つ以上を含む医薬組成物とを含むキットを提供する：

- (a) mAChR M₄ 活性を増大させることが知られている少なくとも1つの薬剤；
- (b) mAChR M₄ 活性を低下させることが知られている少なくとも1つの薬剤；
- (c) mAChR M₄ に関連する障害（例えば、本明細書に記載される障害）を処置することが知られている少なくとも1つの薬剤；及び
- (d) 化合物を投与するための説明書。

10

【0370】

いくつかの実施形態では、少なくとも1種の開示する化合物と少なくとも1種の薬剤とは、同時製剤化される。いくつかの実施形態では、少なくとも1種の開示する化合物と少なくとも1種の薬剤とは、同時包装される。これらのキットは、他の構成成分と共に同時包装、同時製剤化及び／又は同時送達される化合物及び／又は生成物も含み得る。例えば、薬物製造者、薬物販売代理店、医師、調剤店又は薬剤師は、開示する化合物及び／又は生成物と、患者への送達のための別の成分とを含むキットを提供することができる。

【0371】

開示するキットは、開示する使用の方法と共に用いることができる。

20

【0372】

これらのキットは、キットの使用が、哺乳類（特にヒト）における身体疾患に対する治療を提供するという情報、説明又はその両方を含み得る。これらの情報及び説明は、言葉、画像又はその両方などの形態であり得る。キットは、さらに又は選択的に、哺乳類（例えば、ヒト）における身体疾患を治療又は予防するという利点を好ましくは有する化合物、組成物又はその両方；及び化合物又は組成物の適用の方法に関する情報、説明又はその両方を含み得る。

【0373】

本発明の化合物及びプロセスは、本発明の範囲の例示を目的とするが限定を目的としない以下の実施例を参照することにより、より良く理解されるであろう。

30

【実施例】

【0374】

6. 実施例

すべてのNMRスペクトルは、400MHz AMX Bruker NMR分光計で記録した。¹H化学シフトは、重水素化された溶媒を内部標準として用いて、ppm（低磁場）におけるδ値で報告する。データは、次の通りに報告する：化学シフト、多重度（s＝一重線、bs＝広い一重線、d＝二重線、t＝三重線、q＝四重線、dd＝二重線の二重線、m＝多重線、ABq＝AB四重線）、結合定数、積分値。逆相LCMS分析は、以下のパラメータを用いて、デガッサを備え付けたバイナリポンプ、高性能オートサンプラー、サーモスタット付きカラムコンパートメント、C18カラム、ダイオードアレイ検出器（DAD）及びAgilent 6150 MSDから構成される、Agilent 1200システムを使用して実施した。グラジエント条件は、1.4分かけて5%から95%までのアセトニトリル（水相は、0.1% TFA（水中））であった。試料を、カラム及び溶媒温度を55℃に維持しながら、0.5mL／分においてWaters Acquity UPLC BEH C18 カラム（1.7µm、1.0×50mm）で分離した。DADを、190～300nmでスキャンするように設定し、使用したシグナルは、220nm及び254nm（いずれも4nmの幅のバンドを用いる）であった。MS検出器を、エレクトロスプレーイオン化源を用いて設定し、低分解能マスペクトルを、0.13サイクル／秒での0.2AMUのステップサイズ及び0.008分のピーク幅を用いて140～700AMUでスキャンすることによって得た。乾燥ガス流（dry in

40

50

g a s f l o w) は、300℃で13リットル／分に設定し、ネブライザー圧力は、30psiに設定した。キャピラリーニードル電圧は、3000Vに設定し、フラグメンター電圧は、100Vに設定した。Agilent Chemstation及びAnalytical Studio Reviewerソフトウェアを用いてデータ取得を行った。

【0375】

下記の実施例において使用し得る略語は、以下である：

A c O H は、酢酸であり；
 B I N A P は、2，2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1，1'-ビナフチルであり；
 B o c は、tert-ブチルオキシカルボニルであり；
 B r e t t P h o s - P d - G 3 は、〔（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-3，6-ジメトキシ-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（CAS番号1470372-59-8）であり；
 t B u O H は、tert-ブチルアルコールであり；
 C e l i t e（登録商標）は、珪藻土であり；
 D C E は、1，2-ジクロロエタンであり；
 D C M は、ジクロロメタンであり；
 D I A D は、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートであり；
 D I P E A は、N，N-ジイソプロピルエチルアミンであり；
 D M F は、N，N-ジメチルホルムアミドであり；
 D M S O は、ジメチルスルホキシドであり；
 e q、e q.、又はe q u i v は、当量であり；
 E t₂O は、ジエチルエーテルであり；
 E t O A c は、酢酸エチルであり；
 E t O H は、エタノールであり；
 E t₃N は、トリエチルアミンであり；
 H A T U は、2-（7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル）-1，1，3，3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートであり；
 h又はh. は、時間であり；
 h e x は、ヘキサンであり；
 I P A は、イソプロピルアルコールであり；
 L C M S は、液体クロマトグラフィー質量分析法であり；
 L i A l D₄ は、重水素化リチウムアルミニウムであり；
 L i A l H（O t B u）₃ は、リチウムスルフェートトリ-tert-ブトキシアルミニウムヒドリドであり；
 m-C P B A は、メタクロロ過安息香酸であり；
 M e C N は、アセトニトリルであり；
 M e M g B r は、臭化メチルマグネシウムであり；
 M e O H は、メタノールであり；
 M e O D は、重水素化メタノールであり；
 m i n又はm i n. は、分であり；
 M T B E は、メチルtert-ブチルエーテルであり；
 N M P は、N-メチル-2-ピロリドンであり；
 P d（O A c）₂ は、酢酸パラジウム（II）であり；
 P d（d p p f）C l₂ は、〔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）であり；
 P P h₃ は、トリフェニルホスフィンであり；
 R P-H P L C は、逆相高速液体クロマトグラフィーであり；
 R u P h o s - P d - G 3 は、（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'，6'-ジイソプ

10

20

30

40

50

ロボキシ-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート (CAS 番号 1445085-77-7) であり;

rt、RT、又はr. t. は、室温であり;

sat. は、飽和であり;

SFCは、超臨界流体クロマトグラフィーであり;

soln. は、溶液であり;

TESCLは、クロロトリエチルシランであり;

TFAは、トリフルオロ酢酸であり;

THFは、テトラヒドロフランであり;

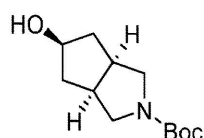
tosyl は、トルエンスルホニルである。

10

【0376】

実施例1. tert-ブチル (3aR, 5s, 6aS) -5-((6-クロロピリダジン-3-イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート

【化125】

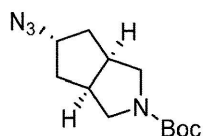


20

tert-ブチル (3aR, 5r, 6aS) -5-ヒドロキシ-3, 3a, 4, 5, 6, 6a-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキシレート。-78℃のTHF (300mL) 中のtert-ブチル (3aR, 6aS) -5-オキソヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート (10.0g、44.4mmol) の溶液に、1.0M水素化リチウムトリ-tert-ブトキシアルミニウム溶液 (53.3mL、53.3mmol) を滴下しながら添加した。得られた溶液を-78℃で2h攪拌した後、反応混合物を0℃まで昇温させて、H₂O (17.0mL)、1M NaOH溶液 (17.0mL) 及びH₂O (51.0mL) の順次のゆっくりとした添加によりクエンチングした。混合物を0℃で1h攪拌した後、ジエチルエーテル (3×200mL) を用いた濾過により固形分を除去した。濾過物をEtOAc (500mL) 及びsat. NH₄Cl溶液 (300mL) で希釈し、水層をEtOAc (3×500mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物の粗混合物を黄色の油として取得し、これをそれ以上精製せずに次のステップに送った。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.30 (pent, J=6.4Hz, 1H), 3.54-3.46 (m, 2H), 3.34 (dd, J=11.2, 3.7Hz, 2H), 2.65-2.56 (m, 2H), 2.20-2.13 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 2H), 1.45 (s, 9H); d. r. = 97:3; ESI-MS = [M+H]⁺-tert-ブチル=172.0.

30

【化126】



40

【0377】

tert-ブチル (3aR, 5s, 6aS) -5-アジド-3, 3a, 4, 5, 6, 6a-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-2-カルボキシレート。tert-ブチル (3aR, 5r, 6aS) -5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート (10.1g、44.4mmol) のDCM (250mL) 中の溶液に、塩化メシル (4.12mL、53.3mmol)、4-ジメチ

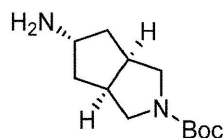
50

ルアミノピリジン（0.06 mL、0.44 mmol）、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（11.6 mL、66.6 mmol）を添加した。反応混合物をr. t.で一晩攪拌した。完了後、反応混合物をsat. NaHCO₃（100 mL）でクエンチングした後、DCM（3×200 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、メシレート中間体の粗混合物を油として取得し、これをそれ以上精製せずに次のステップに送った。ES-MS = [M+H]⁺-tert-ブチル = 250.0.

【0378】

DMF（200 mL）中のtert-ブチル（3aR, 5r, 6aS）-5-（（メチルスルホニル）オキシ）ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2（1H）-カルボキシレート（13.6 g、44.4 mmol）、アジ化ナトリウム（7.2 g、111.0 mmol）、及びヨウ化テトラブチルアンモニウム（16.4 mg、0.04 mmol）の混合物を60℃で攪拌した。一晩攪拌した後、反応物をr. t.まで冷却させてから、EtOAc（200 mL）及びH₂O（100 mL）で希釈した。有機層をH₂Oで洗浄し、水層をEtOAc（200 mL）で1×逆抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、溶媒を濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0～100% EtOAc）により精製して、標題化合物を透明な油として得た（6.9 g、3ステップで62%）。¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 4.14–4.10（m, 1H）, 3.50–3.48（m, 2H）, 3.22–3.16（m, 2H）, 2.84–2.78（m, 2H）, 2.03–1.97（m, 2H）, 1.76–1.68（m, 2H）, 1.45（s, 9H）; ES-MS = [M+H]⁺-tert-ブチル = 197.0.

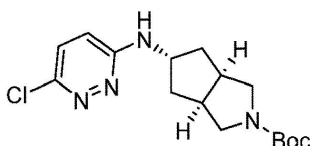
【化127】



【0379】

tert-ブチル（3aR, 5s, 6aS）-5-アミノ-3,3a,4,5,6,6a-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキシレート。tert-ブチル（3aR, 5s, 6aS）-5-アジド-3,3a,4,5,6,6a-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-2-カルボキシレート（6.4 g、25.3 mmol）をTHF（400 mL）に溶解させてから、20% w/w Pd(OH)₂/C（1.8 g、2.5 mmol）を添加した。得られた混合物をH₂（バルーン）下、0℃で8 h攪拌し、続いてr. t.までゆっくりと昇温させ、一晩攪拌した後、反応混合物をEtOAcと一緒にセライト（登録商標）のパッドで濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（DCM中0～100% DCM、MeOH、NH₄OH（89:10:1））により精製して、標題化合物を個体として得た（5.3 g、93%）。¹H-NMR（400 MHz, MeOD）δ 3.54–3.43（m, 3H）, 3.33–3.32（m, 2H）, 3.17–3.12（m, 2H）, 2.86–2.80（m, 2H）, 1.81–1.75（m, 2H）, 1.70–1.62（m, 2H）, 1.47（s, 9H）; ES-MS [M+H]⁺ = 227.0.

【化128】



10

20

30

40

50

【0380】

tert-ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((6-クロロピリダジン-3-イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート。3, 6-ジクロロピリダジン (3.95 g、26.5 mmol、3 eq.)、tert-ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5 - アミノヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート (2 g、8.84 mmol、1 eq.)、及び DIPEA (4.62 mL、26.5 mmol、3 eq.) をマイクロ波バイアル内の tert-ブタノール (40 mL) に懸濁させ、150°C のマイクロ波照射下で 2 h 加熱した。反応物を真空下で濃縮した後、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~80% EtOAc) により精製して、標題化合物を得た (967 mg、32%)。¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.27 (d, J=9.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J=9.4 Hz, 1H), 4.41 (p, J=6.3 Hz, 1H), 3.55 (dd, J=11.4, 8.0 Hz, 2H), 3.19 (dd, J=11.4, 3.9 Hz, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。ES-MS [M+H]⁺ (tert-ブチル) = 283.4。

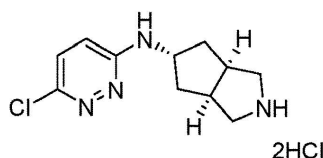
10

【0381】

実施例 1.1. (3aR, 5s, 6aS) - N - (6-クロロピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミンジヒドロクロリド

【化129】

20



tert-ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((6-クロロピリダジン-3-イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート (2.22 g、6.55 mmol) を 1,4-ジオキサン (22 mL) 及び MeOH (2 mL) に溶解し、ジオキサン溶液 (16 mL) 中の 4 M の HCl を滴下で加えた。このように得られた混合物を r.t. にて一晩攪拌し、この時間の後で、溶媒を減圧下で濃縮し、このように得られた白色の固体を真空下で乾燥させ、それ以上精製することなく直接使用した (2.04 g、100%)。ES-MS [M+H]⁺ = 239.4。

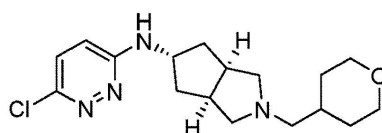
30

【0382】

実施例 1.2. (3aR, 5s, 6aS) - N - (6-クロロピリダジン-3-イル) - 2 - ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン

【化130】

40



(3aR, 5s, 6aS) - N - (6-クロロピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミンジヒドロクロリド (2.04 g、6.55 mmol) を DCM (30 mL) 及び THF (30 mL) に溶解し、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルバルデヒド (2.05 mL、19.7 mmol) を加え、このように得られた溶液を 10 分間攪拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (4.17 g、19.7 mmol) を加えた。このように得られた溶液を r.t. にて 2 h 攪拌し、

50

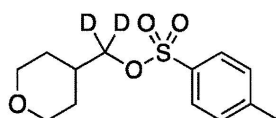
この時間の後で、反応物を sat. NaHCO_3 をゆっくり加えることによってクエンチし、水層を 3 : 1 のクロロホルム / IPA で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、溶媒を濾過し、減圧下で濃縮し、このように得られた黄色の固体をそれ以上精製することなく使用した (1.75 g、79%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.32–4.24 (m, 1H), 3.96 (dd, $J=10.9, 3.7$ Hz, 2H), 3.38 (td, $J=11.9, 1.9$ Hz, 2H), 2.78–2.54 (m, 4H), 2.36–2.27 (m, 4H), 1.95–1.91 (m, 2H), 1.72–1.65 (m, 5H), 1.33–1.23 (m, 2H). ES-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 337.2$.

10

【0383】

実施例 2. (3aR, 5s, 6aS)–2–((テトラヒドロ–2H–ピラン–4–イル)メチル– d_2)–N–(6–(4–(トリフルオロメチル)ピリジン–3–イル)ピリダジン–3–イル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール–5–アミン

【化131】



20

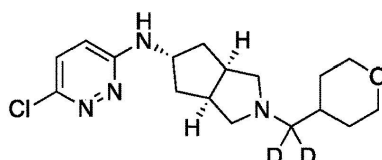
(テトラヒドロ–2H–ピラン–4–イル)メチル– d_2 4–メチルベンゼンスルホネート。重水素化リチウムアルミニウム (2.0 g、53 mmol、2.5 eq) を THF (60 mL) に 0 °C にて加えた。このように得られた溶液を不活性雰囲気下に置き、それに続いてメチルスルフェートテトラヒドロ–2H–ピラン–4–カルボキシレート (3.0 g、21 mmol、1 eq) を滴下で加えた。このように得られた溶液を r. t. へと 2 h 温めている間に攪拌し、この時間の後で、反応物を 0 °C に冷却し、2 mL の水及び 5 mL の NaOH 溶液を加えるまで、0.05 mL の水及び 0.15 mL の 1 N の NaOH 溶液をゆっくりと繰返し加えることによってクエンチした。次いで、混合物を r. t. にて 1 h 攪拌し、この時間の後で、アルミニウムスルフェート沈殿物を濾別し、THF 及び DCM で数回洗浄した。有機層を MgSO_4 上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した (2.46 g、100%)。このように得られたアルコールを DCM (30 mL) に懸濁させ、それに続いてトリエチルアミン (6.4 mL、2.2 eq) 及び塩化トシル (5.1 g、27 mmol、1.3 eq) を加え、40 °C に一晚加熱した。溶媒を除去し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 3 ~ 70 % EtOAc) によって精製した。生成物を含有する画分を濃縮し、表題化合物を白色の結晶性固体 (2 ステップに亘り 3.55 g、63%) として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 3.92 (dd, $J=11.6, 3.9$ Hz, 2H), 3.32 (td, $J=11.8, 2.1$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.91 (tt, $J=11.7, 3.9$ Hz, 1H), 1.59–1.52 (m, 2H), 1.31–1.19 (m, 2H). ES-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 273.2$.

30

40

【0384】

【化132】

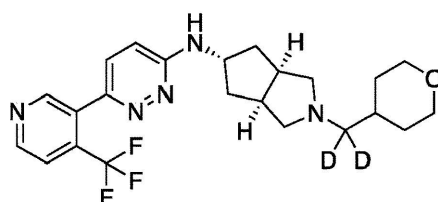


50

(3 a R, 5 s, 6 a S) - N - (6 - クロロピリダジン - 3 - イル) - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル - d₂) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - アミン。T e r t - ブチル (3 a R, 5 s, 6 a S) - 5 - ((6 - クロロピリダジン - 3 - イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート (760 mg、2.2 mmol、1 eq) を MeOH (5 mL) に溶解し、ジオキサン溶液 (17 mL) 中の 4 M の HCl を滴下で加えた。このように得られた溶液を r. t. にて 1 h 攪拌し、この時間の後で、溶媒を減圧下で濃縮し、HCl 塩を白色の固体として得て、これを真空下で乾燥させ、さらなる精製を伴わずに使用した (620 mg、100%)。HCl アミンを THF (6 mL) に懸濁させ、それに続いて H₂O (6 mL) 中の NaOH (650 mg、16 mmol、7 eq) をゆっくりと加えた。溶液を r. t. にて 5 min 間攪拌し、それに続いて (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル - d₂ 4 - メチルベンゼンスルホネート (1800 mg、6.7 mmol、3 eq) を加えた。このように得られた溶液を密封し、80 °C に 18 h 加熱した。溶媒を除去し、このように得られた固体を EtOAc で複数回洗浄した。有機層を濃縮し、このように得られた粗残渣を RP - HPLC (20 min. に亘り 0.05 % NH₄OH 水溶液中の 20 ~ 55 % MeCN) によって精製した。生成物を含有する画分を DCM で抽出し、MgSO₄ 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で濃縮し、表題化合物を白色の固体 (395 mg、52%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 3.96 (dd, J = 11.5, 3.6 Hz, 2H), 3.38 (td, J = 11.7, 1.9 Hz, 2H), 2.85 - 2.68 (m, 4H), 2.45 - 2.35 (m, 2H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 5H), 1.35 - 1.24 (m, 2H). ES - MS [M + H]⁺ = 339.2.

【0385】

【化133】



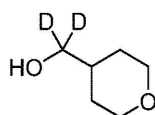
(3 a R, 5 s, 6 a S) - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル - d₂) - N - (6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - アミン。(3 a R, 5 s, 6 a S) - N - (6 - クロロピリダジン - 3 - イル) - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル - d₂) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - アミン (2.50 g、7.38 mmol、1 eq)、炭酸カリウム (3.10 g、22.1 mmol、3 eq)、3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン (4.03 g、14.8 mmol、2 eq)、及び B r e t t P h o s - P d - G 3 (1.00 g、1.11 mmol、0.15 eq) をフラスコに加え、これを密封し、不活性雰囲気下に置いた。次いで、5 : 1 の 1, 4 - ジオキサン / H₂O 溶液 (全部で 40 mL、真空下で脱気) をシリンジによって加えた。このように得られた溶液を 100 °C にて 4 h 攪拌し、この時間の後で、反応混合物を r. t. に冷却し、H₂O 及び DCM で希釈した。水層を DCM で抽出し、合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させた。溶媒を濾過し、減圧下で濃縮し、粗残渣を RP - HPLC (20 分に亘り 0.1 % TFA 水溶液中の 5 ~ 35 % MeCN) によって精製した。生成物を含有する画分を s a t. NaHCO₃ 溶液で塩基性化し、DCM で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させた。溶媒を濾過し、減圧下で濃縮し、表題

化合物を黄色の固体 (614 mg、19%) として得た。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.87 (d, $J=5.2$, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.84 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 4.57–4.48 (m, 1H), 3.93 (dd, $J=11.5$, 5.1 Hz, 2H), 3.42 (td, $J=11.8$, 2.0 Hz, 2H), 2.86–2.74 (m, 4H), 2.27–2.21 (m, 2H), 2.00–1.93 (m, 2H), 1.81–1.69 (m, 5H), 1.32–1.20 (m, 2H). ES-MS $[\text{M}+\text{H}]^+=450.4$.

【0386】

実施例 2.1. (3aR, 5s, 6aS)–N–(6–クロロピリダジン–3–イル)–2–((テトラヒドロ–2H–ピラン–4–イル)メチル–d2)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール–5–アミン (代替の合成)

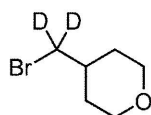
【化134】



(テトラヒドロ–2H–ピラン–4–イル)メタン–d₂–オール。重水素化リチウムアルミニウム (1.45 g、38.1 mmol、1.1 eq) の THF (30 mL) 溶液に、メチルテトラヒドロ–2H–ピラン–4–カルボキシレート (5.00 g、34.7 mmol、1 eq) の THF (70 mL) 溶液を滴下で 0 °C にて不活性雰囲気下で加えた。このように得られた反応混合物を r. t. に温め、1.5 h 攪拌し、この時間の後で、反応物を 0 °C に再び冷却し、H₂O (1 mL)、1 M の NaOH (1 mL) 及び H₂O (3 mL) を逐次的に加えた。反応混合物を r. t. に温め、5 min 間攪拌し、この時間の後で、MgSO₄ をさらに攪拌しながら加えた。反応混合物を Celite (登録商標) のパッドを通して EtOAc と共に濾過した。濾液を濃縮し、表題化合物を僅かに黄色の油として得て、これをそれ以上精製することなく直接使用した (4.10 g、100%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.02–3.92 (m, 2H), 3.39 (td, $J=11.8$, 2.2 Hz, 2H), 1.78–1.72 (m, 1H), 1.64 (ddd, $J=13.3$, 4.1, 2.1 Hz, 2H), 1.39–1.20 (m, 2H).

【0387】

【化135】

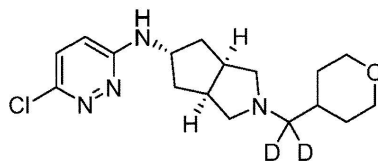


4–(ブロモメチル–d₂)テトラヒドロ–2H–ピラン。(テトラヒドロ–2H–ピラン–4–イル)メタン–d₂–オール (4.10 g、34.7 mmol、1 eq) 及びトリフェニルホスフィン (11.8 g、45.1 mmol、1.3 eq) を DCM (100 mL) に溶解し、0 °C に冷却した。次いで、四臭化炭素 (15.0 g、45.1 mmol、1.3 eq) を加えた。このように得られた溶液を r. t. に温め、不活性雰囲気下で一晩攪拌し、この時間の後で、H₂O を加えた。水層を DCM で抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、溶媒を濾過し、除去した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 3–20% EtOAc) によって精製し、表題化合物を無色の液体 (4.61 g、73%) として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.01–3.96 (m, 2H), 3.37 (td, $J=11.9$, 2.1 Hz, 2H), 1.91–1.84 (m, 1H), 1.76 (ddd, $J=13.3$, 4.1, 2.1 Hz, 2H).

1, 4.0, 2.0 Hz, 2H), 1.40–1.30 (m, 2H).

【0388】

【化136】



(3aR, 5s, 6aS)-N-(6-chloropyridazin-3-yl)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl-d₂)octahydrocyclopenta[c]pyrrole-5-amine. (3aR, 5s, 6aS)-N-(6-chloropyridazin-3-yl)octahydrocyclopenta[c]pyrrole-5-amine (1.00 g, 4.19 mmol, 1 eq) and 4-(protonomethyl-d₂)tetrahydro-2H-pyran (1.02 g, 5.66 mmol, 1.35 eq) were added to 1,4-dioxane (3.5 mL) and suspended in H₂O (1.5 mL) containing NaOH (859 mg, 20.9 mmol, 5 eq). The reaction mixture was stirred overnight at 100 °C, then the solvent was concentrated, the residue was dissolved in DCM and H₂O, the aqueous layer was extracted with DCM, the combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered, concentrated, and the crude product was purified by column chromatography to give the title compound as a yellow-brown solid (1.04 g, 73%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.22–4.32 (m, 1H), 3.94–3.99 (m, 2H), 3.35–3.42 (m, 2H), 2.65–2.79 (m, 2H), 2.51–2.62 (m, 2H), 2.30–2.37 (m, 2H), 1.89–1.96 (m, 2H), 1.63–1.74 (m, 5H), 1.22–1.34 (m, 2H). ES-MS [M+H]⁺ = 339.2.

10

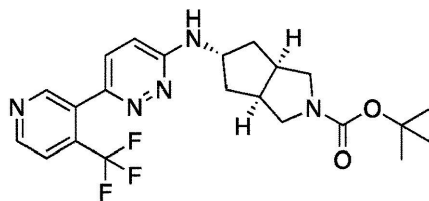
20

【0389】

実施例 3. (3aR, 5s, 6aS)-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,2,6,6-d₄)methyl-d₂-N-(6-(4-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)pyridazin-3-yl)octahydrocyclopenta[c]pyrrole-5-amine

30

【化137】



tert-butyl (3aR, 5s, 6aS)-5-((6-(4-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)pyridazin-3-yl)amino)hexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2-carboxylate. tert-butyl (3aR, 5s, 6aS)-5-((6-chloropyridazin-3-yl)amino)hexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2-carboxylate (644 mg, 1.90 mmol, 1 eq), potassium carbonate (800 mg, 5.70 mmol, 3 eq), 3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasaborolan-2-yl)-4-(trifluoromethyl)pyridine (2.08 g, 7.60 mmol, 4 eq), and Brett Phos-Pd-G3 (345 mg, 0.38 mmol, 0.2 eq) were added to a flask, sealed, and placed under nitrogen. Then, a 5:1 1,4-dioxane/H₂O solution (total 10 mL, degassed under vacuum) was added via syringe. The reaction mixture was stirred at 100 °C for 24 hours.

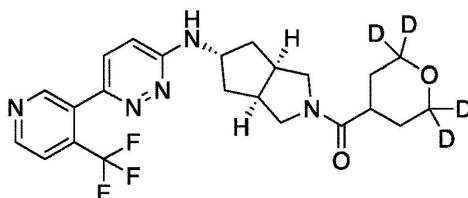
40

50

℃にて2.5 h 攪拌し、この時間の後で、反応混合物を r. t. に冷却し、H₂O 及び DCM で希釈した。水層を DCM で抽出し、合わせた有機抽出物を、相分離器を通して濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc 中の 0~5% MeOH) によって精製し、表題化合物を白色の固体 (669 mg、78%) として得た。ES-MS [M+H]⁺-t-ブチル=394.2。

【0390】

【化138】



10

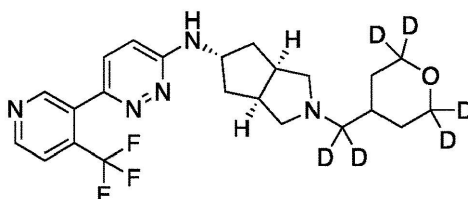
(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-2,2,6,6-d₄) ((3aR, 5s, 6aS)-5-((6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)メタノン。tert-ブチル(3aR, 5s, 6aS)-5-((6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(669 mg、1.49 mmol、1 eq)を1,4-ジオキサン(6 mL)及びMeOH(2 mL)に溶解し、ジオキサン溶液(5 mL)中の4 MのHClを滴下で加えた。このように得られた濁った混合物を r. t. にて1 h 攪拌し、この時間の後で、溶媒を減圧下で濃縮し、このように得られたHCl塩を真空下で乾燥させ、それ以上精製することなく使用した(629 mg、100%)。ES-MS [M+H]⁺=350.2。HClアミン(350 mg、0.83 mmol、1 eq)及びテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシ-2,2,6,6-d₄酸(133 mg、0.99 mmol、1.2 eq)のDMF(5 mL)溶液に、DIP EA(0.43 mL、2.49 mmol、3 eq)、それに続いてHATU(473 mg、1.24 mmol、1.5 eq)を加えた。このように得られた溶液を r. t. にて1 h 攪拌し、この時間の後で、反応混合物をRP-HPLC(20 minに亘り0.05% NH₄OH水溶液中の10~50% MeCN)によって直接精製した。生成物を含む画分を濃縮し、表題化合物を無色の油(274 mg、71%)として得た。ES-MS [M+H]⁺=466.3。

20

30

【0391】

【化139】



40

(3aR, 5s, 6aS)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-2,2,6,6-d₄)メチル-d₂)-N-((6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン。(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-2,2,6,6-d₄) ((3aR, 5s, 6aS)-5-((6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)メタノン(274 mg、0.59 mmol、1 eq)をTHF(5 mL)に溶解し、不活性雰囲気下に置いた。次いで、重水素化リチウムアルミニウム(112 mg、2.94

50

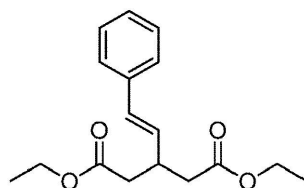
mmol、5 eq)を加えた。このように得られた黄色の反応混合物をr.t.にて15 min間攪拌し、この時間の後で、反応混合物を0℃に冷却し、Et₂Oで希釈した。H₂O (0.1 mL)、1 MのNaOH (0.1 mL) 及びH₂O (0.3 mL)を逐次的に加えた。反応混合物をr.t.に温め、MgSO₄を加え、それに続いて15 min攪拌した。固体を濾過によって除去し、濾液を濃縮した。粗残渣をRP-HPLC (20 minに亘り0.1 TFA水溶液中の5～25% MeCN)によって精製した。生成物を含む画分をsat. NaHCO₃で塩基性化し、DCMで抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させた。溶媒を濾過し、濃縮し、表題化合物を僅かに黄色の固体 (123 mg、46%)として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.87 (d, J=5.3, Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.84 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J=9.3, 1H), 6.94 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.57–4.48 (m, 1H), 2.86–2.73 (m, 4H), 2.27–2.21 (m, 2H), 2.00–1.94 (m, 2H), 1.81–1.68 (m, 5H), 1.30–1.20 (m, 2H)。

10

【0392】

実施例4. テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシ-2, 2, 6, 6-d₄酸

【化140】



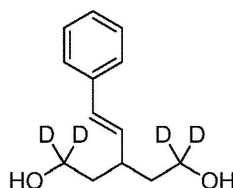
20

(E)-ジエチル3-スチリルペンタンジオエート。ピリジン (210 mL) 中のシナムアルデヒド (60 g、456 mmol、57.4 mL、1 eq)、3-エトキシ-3-オキソプロパン酸 (301.4 g、2281 mmol、5 eq)、及びDMAP (11.2 g、91.3 mmol、0.2 eq)の混合物を脱気し、N₂でパージし、混合物を不活性雰囲気下で60℃にて20 h攪拌した。次いで、混合物を140℃にて48 h攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ピリジンを除去した。次いで、残渣をH₂Oで希釈し、MTBEで抽出した。合わせた有機層をHCl (15%)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1/0～10/1)によって精製し、表題化合物を黄色の固体 (27 g、61%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27–7.37 (m, 4H) 7.17–7.25 (m, 1H) 6.48 (d, J=15.9 Hz, 1H) 6.12 (dd, J=15.8, 8.4 Hz, 1H) 4.13 (q, J=7.1 Hz, 4H) 3.23 (dq, J=14.6, 7.2 Hz, 1H) 2.52 (qd, J=15.4, 7.1 Hz, 4H) 1.23 (t, J=7.1 Hz, 6H)。

30

【0393】

【化141】



40

1, 1, 5, 5-テトラジュウテリオ-3-[(E)-スチリル]ペンタン-1, 5-ジオール。重水素化リチウムアルミニウム (7.60 g、180.8 mmol、1.5 e

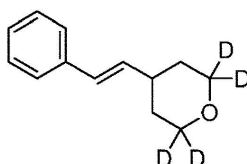
50

q) の THF (80 mL) 溶液に、THF (350 mL) 中の (E) - ジエチル 3 - スチリルペンタンジオエート (35 g、120.5 mmol、1 eq) を 0℃ にて滴下で加えた。このように得られた混合物を 20℃ にて 1 h 攪拌した。反応混合物に、H₂O (76 mL)、15% NaOH 水溶液 (76 mL) 及び H₂O (227 mL) を攪拌しながら逐次的に加えた。MgSO₄ を攪拌しながら加え、反応混合物を Celite (登録商標) のパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、表題化合物を白色の固体 (20.4 g、80%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27–7.37 (m, 4H) 7.17–7.23 (m, 1H) 6.43 (d, J=15.8 Hz, 1H) 5.96 (dd, J=15.9, 9.1 Hz, 1H) 2.54 (qt, J=9.2, 4.8 Hz, 1H) 1.72 (dd, J=13.8, 4.9 Hz, 2H) 1.52–1.64 (m, 2H) .

10

【0394】

【化142】



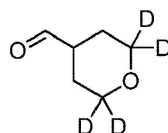
2, 2, 6, 6 - テトラジュウテリオ - 4 - [(E) - スチリル] テトラヒドロピラン。トルエン (140 mL) 中の 1, 1, 5, 5 - テトラジュウテリオ - 3 - [(E) - スチリル] ペンタン - 1, 5 - ジオール (14 g、66.6 mmol、1 eq)、及び TsOH (2.29 g、13.3 mmol、0.2 eq) の混合物を、ディーンスタークトラップを伴って 140℃ にて 12 h 加熱還流させた。このように得られた残渣を sat. NaHCO₃ 溶液中に注いだ。水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 20 / 1 ~ 5 / 1) によって精製し、表題化合物を無色の油 (7.23 g、56%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28–7.41 (m, 4H) 7.20–7.26 (m, 1H) 6.41 (d, J=16.0 Hz, 1H) 6.18 (dd, J=16.0, 6.8 Hz, 1H) 2.34–2.46 (m, 1H) 1.68–1.75 (m, 2H) 1.52–1.63 (m, 2H) .

20

30

【0395】

【化143】



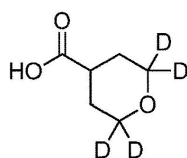
40

2, 2, 6, 6 - テトラジュウテリオテトラヒドロピラン - 4 - カルバルデヒド。オゾン を 2, 2, 6, 6 - テトラジュウテリオ - 4 - [(E) - スチリル] テトラヒドロピラン (6.0 g、31.2 mmol、1 eq) の DCM (90 mL) 及び MeOH (18 mL) 溶液中に -78℃ にて 30 min 間泡立てた。過剰な O₃ を N₂ によってパージした後、Me₂S (22 mL) を 20℃ にて 2 h 加えた。反応混合物を濃縮し、粗生成物を得た。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 10 / 1 ~ 1 / 1) によって精製し、表題化合物を無色の油 (3.05 g、83%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.64 (s, 1H) 2.43–2.55 (m, 1H) 1.83 (dd, J=13.8, 4.1 Hz, 2H) 1.63–1.71 (m, 2H) .

50

【0396】

【化144】



2, 2, 6, 6-テトラジュウテリオテトラヒドロピラン-4-カルボン酸。2, 2, 6, 6-テトラジュウテリオテトラヒドロピラン-4-カルバルデヒド (3.0 g、25.4 mmol、1 eq) の *t*-BuOH (30 mL)、H₂O (10 mL) 及び THF (15 mL) 溶液に、NaClO₂ (6.89 g、76.2 mmol、3 eq)、NaH₂PO₄ (9.14 g、76.2 mmol、3 eq) 及び 2-メチルブタ-2-エン (14.2 g、203 mmol、21.5 mL、8 eq) を加えた。このように得られた混合物を 25℃ にて 12 h 攪拌した。次いで、反応混合物を 20℃ にて H₂O を加えることによってクエンチし、次いで、1 M の HCl によって pH 2 に調節し、抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒を濾過し、減圧下で濃縮し、表題化合物を白色の固体 (2.1 g、62%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.76–12.28 (m, 1H) 2.58 (tt, J = 10.8, 4.3 Hz, 1H) 1.83–1.91 (m, 2H) 1.73–1.83 (m, 2H) .

10

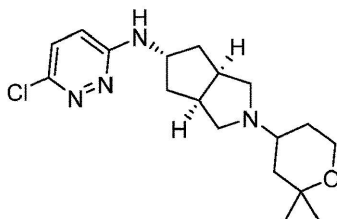
20

【0397】

実施例 5. 代表的な合成手順

代表的な合成 1。

【化145】



30

(3aR, 5s, 6aS)-N-(6-クロロピリダジン-3-イル)-2-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン。(3aR, 5s, 6aS)-N-(6-クロロピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン二塩酸塩 (300 mg、0.96 mmol) を DCM (3 mL)、THF (3 mL) 及び AcOH (0.5 mL) に溶解させ、2,2-ジメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン (370 mg、2.89 mmol)、続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (612 mg、2.89 mmol) を添加した。得られた溶液を 40℃ で 1 h 攪拌した後、反応物を sat. NaHCO₃ でクエンチングし、3:1 のクロロホルム/IPA (v/v) で抽出した。合わせた有機抽出物を相分離器により濾過し、濃縮した。粗残留物を DMSO に溶解させてから、RP-HPLC (0.1% TFA 水溶液中 5~35% MeCN で 20 min) により直接精製した。生成物を含有する画分を sat. NaHCO₃ で塩基性にし、3:1 のクロロホルム/IPA (v/v) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を濾過し、減圧下で濃縮して、白色の固体として標題化合物を取得した (138 mg、41%)。ES-MS [M+H]⁺ = 351.3.

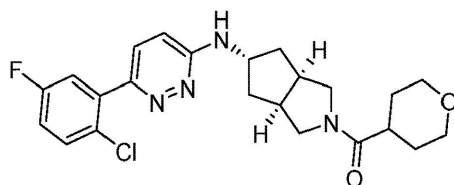
40

【0398】

代表的な合成 2. (3aR, 5s, 6aS)-N-(6-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピリダジン-3-イル)-2-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル

50

シクロプロピル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン
【化146】



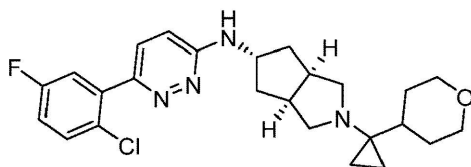
((3aR, 5s, 6aS) - N - ((6 - (2-クロロ-5-フルオロフェニル) ピリダジン-3-イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メタノン。 (3aR, 5s, 6aS) - N - (6 - (2-クロロ-5-フルオロフェニル) ピリダジン-3-イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン塩酸塩 (53.4 mg、0.14 mmol) 及び 4-オキサン酸 (22.6 mg、0.17 mmol) を DMF (1 mL) に溶解させ、DIPEA (0.076 mL、0.43 mmol)、続いて HATU (82.5 mg、0.22 mmol) を添加した。得られた溶液を r. t. で 1 h 攪拌した後、反応混合物を RP-HPLC (0.05% NH₄OH 水溶液中 25~65% MeCN で 10 min) により直接精製した。生成物を含有する画分を濃縮して、標題の化合物を無色の油として取得した (39 mg、61%)。ES-MS [M+H]⁺ = 445.0.

10

20

【0399】

【化147】



(3aR, 5s, 6aS) - N - (6 - (2-クロロ-5-フルオロフェニル) ピリダジン-3-イル) - 2 - (1-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) シクロプロピル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン。-78℃で、THF (0.2 mL) 中の臭化エチルマグネシウム (0.062 mL、0.062 mmol、1.0 M 溶液) の溶液に、0.1 mL の THF 中のチタン (IV) イソプロポキシド (0.008 mL、0.026 mmol) を添加した。得られた溶液を不活性雰囲気下、-78℃で 30 min 攪拌した後、((3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((6 - (2-クロロ-5-フルオロフェニル) ピリダジン-3-イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メタノン (11 mg、0.025 mmol (THF 中 0.3 mL)) を滴下しながら添加した。得られた溶液を r. t. まで昇温させた後、還流で 1 h 攪拌した後、反応混合物を 0℃まで冷却させてから、さらに 2.5 eq の臭化エチルマグネシウム (1.0 M 溶液、計 5 eq) 及び 1.05 eq のチタン (IV) イソプロポキシド (0.1 mL THF 中、計 2.1 eq) を滴下しながら添加した。得られた褐色の溶液を r. t. まで昇温させ、1 h 攪拌した後、反応物を H₂O でクエンチングし、3:1 のクロロホルム / IPA (v/v) で希釈した。水層を 3:1 のクロロホルム / IPA (v/v) で抽出し、合わせた有機抽出物を相分離器により濾過し、濃縮した。粗残留物を RP-HPLC (0.05% NH₄OH 水溶液中 65~95% MeCN で 5 min) により精製し、生成物を含有する画分を濃縮して、黄褐色の固体として標題化合物を取得した (1.1 mg、10%)。¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.58 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 7.

30

40

50

2.4 – 7.19 (m, 1H), 6.94 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.54 – 4.48 (m, 1H), 3.99 – 3.95 (m, 2H), 3.45 – 3.39 (m, 2H), 2.67 – 2.64 (m, 4H), 2.46 – 2.42 (m, 2H), 1.94 – 1.83 (m, 4H), 1.63 – 1.49 (m, 5H), 0.70 (dd, $J = 6.5, 5.0$ Hz, 2H), 0.44 (dd, $J = 6.2, 4.8$ Hz, 2H). ES-MS $[M + H]^+ = 457.4$.

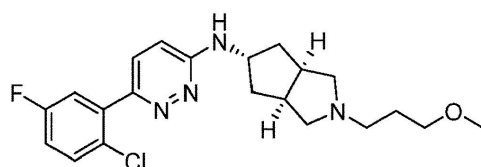
【0400】

代表的な合成3. (3aR, 5s, 6aS) – N – (6 – (2 – クロロ – 5 – フルオロフェニル) ピリダジン – 3 – イル) – 2 – (3 – メトキシプロピル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール – 5 – アミン

10

【0401】

【化148】



(3aR, 5s, 6aS) – N – (6 – (2 – クロロ – 5 – フルオロフェニル) ピリダジン – 3 – イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール – 5 – アミン塩酸塩 (20.3 mg, 0.050 mmol) を DMF (1 mL) に溶解させた後、炭酸セシウム (49 mg, 0.15 mmol)、続いて 1 – ブロモ – 3 – メトキシプロパン (38 mg, 0.25 mmol) を添加した。得られた溶液を 70 °C で一晩攪拌した後、固形分をシリンジ濾過により除去し、粗残留物を RP-HPLC (0.1% TFA 水溶液中 5 ~ 35% MeCN で 5 min) により精製した。生成物を含む画分を sat. NaHCO₃ で塩基性にし、3 : 1 のクロロホルム / IPA (v / v) で抽出した。合わせた有機抽出物を相分離器により濾過し、濃縮して、白色の固体として標題化合物を取得した (3.2 mg, 16%)。¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.46 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.8, 5.0$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 9.0, 3.1$ Hz, 1H), 7.12 – 7.07 (m, 1H), 6.82 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.45 – 4.38 (m, 1H), 3.35 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.92 – 2.87 (m, 2H), 2.74 – 2.69 (m, 2H), 2.49 – 2.45 (m, 2H), 2.17 – 2.14 (m, 2H), 1.91 – 1.85 (m, 2H), 1.74 – 1.61 (m, 4H). ES-MS $[M + H]^+ = 405.4$.

20

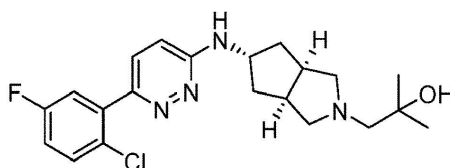
30

【0402】

代表的な合成4. 1 – ((3aR, 5s, 6aS) – 5 – ((6 – (2 – クロロ – 5 – フルオロフェニル) ピリダジン – 3 – イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール – 2 (1H) – イル) – 2 – メチルプロパン – 2 – オール

【化149】

40



(3aR, 5s, 6aS) – N – (6 – (2 – クロロ – 5 – フルオロフェニル) ピリダジン – 3 – イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール – 5 – アミン塩酸塩 (19.7 mg, 0.053 mmol) を EtOH (1 mL) に溶解させた後、DIPEA (0.028 mg, 0.16 mmol)、続いて イソブチレンオキシド (0.014 mL, 0.

50

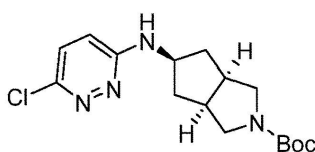
16 mmol) を添加した。得られた溶液を 70 °C で 4 h 攪拌した後、反応混合物を r. t. まで冷却させてから、溶媒を濃縮した。粗残留物を RP-HPLC (0.1% TFA 水溶液中 5~35% MeCN で 5 min) により精製した。生成物を含有する画分を sat. NaHCO₃ で塩基性にし、3:1 のクロロホルム / IPA (v/v) で抽出した。合わせた有機抽出物を相分離器により濾過し、濃縮して、標題化合物を白色の固体として取得した (11 mg、51%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 1H), 7.07–7.02 (m, 1H), 6.71 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.41 (br, 1H), 2.96 (br, 2H), 2.85 (br, 2H), 2.67 (br, 2H), 2.55 (br, 2H), 2.04–1.96 (m, 2H), 1.86–1.79 (m, 2H), 1.24 (m, 6H); ES-MS [M+H]⁺ = 405.4.

10

【0403】

代表的な合成 5. N-[4-[6-[[(3aR, 5r, 6aS) -2-(3,3-ジメチルブチル)-3,3a,4,5,6,6a-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ [c] ピロール-5-イル] アミノ] ピリダジン-3-イル] フェニル] アセトアミド

【化150】



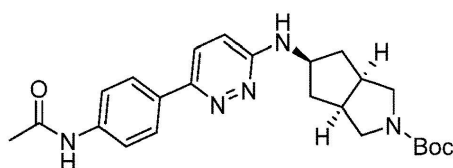
20

tert-ブチル (3aR, 5r, 6aS) -5-((6-クロロピリダジン-3-イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート。シス-N-Boc-5-オキソオクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール (100 mg、0.44 mmol) を THF (1 mL) 及び DCE (1 mL) に溶解させた後、3-アミノ-6-クロロピリダジン (288 mg、2.22 mmol) を添加し、得られた溶液を 10 分間攪拌した。次に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (376 mg、1.78 mmol) を添加し、得られた溶液を 60 °C に加熱してから、一晚攪拌し、その後、反応物を DCM 及び 3:1 クロロホルム / IPA 溶液で希釈し、水層を 3:1 クロロホルム / IPA 溶液で抽出した。合わせた有機抽出物を相分離器で濾過し、濃縮した後、粗残留物を RP-HPLC により精製した。生成物を含む画分を sat. NaHCO₃ で塩基性化してから、3:1 クロロホルム / IPA で抽出し、合わせた有機抽出物を相分離器で濾過し、濃縮して、標題化合物を褐色の油として得た (15.1 mg、10%)。ES-MS [M+H]⁺ = 339.3.

30

【0404】

【化151】



40

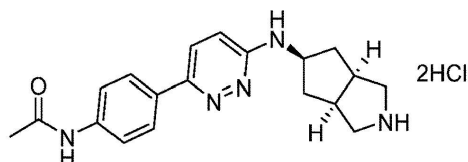
tert-ブチル (3aR, 5r, 6aS) -5-((6-(4-アセトアミドフェニル) ピリダジン-3-イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート。tert-ブチル (3aR, 5r, 6aS) -5-((6-クロロピリダジン-3-イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート (15.1 mg、0.045 mmol)、K₂CO₃ (18.7 mg、0.13 mmol)、4-アセチルアミノフェニルボロン酸 (9.6 mg、0.0

50

53 mmol) 及び RuPhos-Pd-G3 (3.7 mg、0.004 mmol) を密閉バイアル内で合わせ、不活性雰囲気下に置いた。次に、シリンジを介して、5:1の1,4-ジオキサン/H₂O溶液(0.6 mL、脱気済)を添加した。得られた混合物をマイクロ波照射下で、120℃に30分間加熱した後、反応物をr.t.まで冷却してから、sat. NaHCO₃、及びDCMで希釈した。水層をDCMで抽出し、合わせた抽出物を相分離器で濾過し、濃縮した。粗残留物をカラムクロマトグラフィー(hex/EtOAc)により精製して、標題化合物を褐色の油として得た(3.9 mg、20%)。ES-MS [M+H]⁺ = 438.4.

【0405】

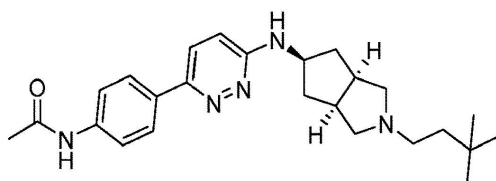
【化152】



N-(4-(6-((3aR, 5r, 6aS)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)フェニル)アセトアミドジヒドロクロリド。tert-ブチル(3aR, 5r, 6aS)-5-((6-(4-アセトアミドフェニル)ピリダジン-3-イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(3.9 mg、0.009 mmol)を1,4-ジオキサン(0.5 mL)に溶解させてから、4M HClのジオキサン溶液(0.5 mL)を滴下した。得られた溶液をr.t.で30分間攪拌した後、溶媒を減圧下で濃縮し、得られた白色固体をそれ以上精製せずに直接使用した(3.9 mg、100%)。ES-MS [M+H]⁺ = 338.4.

【0406】

【化153】



N-(4-(6-((3aR, 5r, 6aS)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル)アミノ)ピリダジン-3-イル)フェニル)アセトアミドジヒドロクロリド(3.3 mg、0.009 mmol)をTHF(0.25 mL)及びDCE(0.25 mL)に溶解させてから、3,3-ジメチルブチルアルデヒド(4.3 mg、0.004 mmol)を添加した。得られた混合物をr.t.で6h攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(9.2 mg、0.044 mmol)を添加し、得られた溶液をr.t.で一晩攪拌し、その後、溶媒を濃縮し、粗残留物をRP-HPLCにより直接精製した。生成物を含む画分をsat. NaHCO₃で塩基性化してから、3:1クロロホルム/iPAで抽出した。合わせた有機抽出物を相分離器で濾過し、濃縮して、標題化合物を白色固体として得た(1.8 mg、49%)。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.67-4.62 (m, 1H), 2.81 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.75-2.67 (m, 2H), 2.47-2.43 (m, 2H), 2.22-2.15 (m, 7H), 1.74-1.44 (m, 4H), 0.94 (s, 9H). ES-MS [M+H]⁺ = 422.4.

【0407】

10

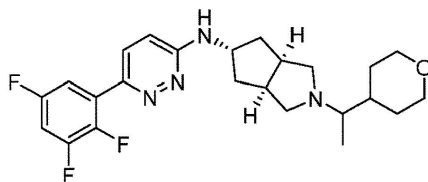
20

30

40

50

代表的な合成 6. (3 a R, 5 s, 6 a S) - 2 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル) - N - (6 - (2, 3, 5 - トリフルオロフェニル) ピリダジン - 3 - イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - アミン
【化 1 5 4】

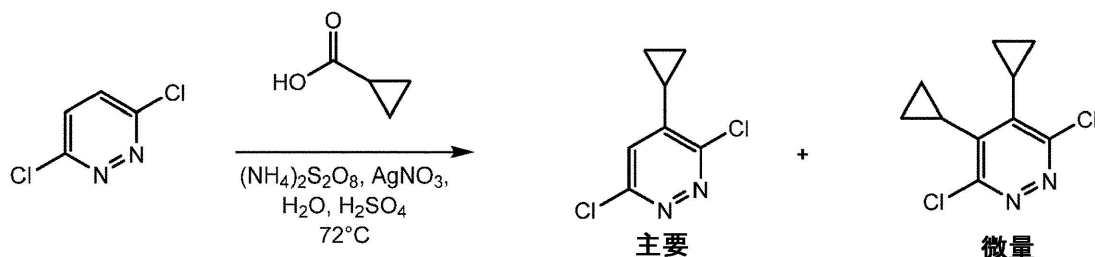


(3 a R, 5 s, 6 a S) - N - (6 - (2, 3, 5 - トリフルオロフェニル) ピリダジン - 3 - イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - アミンヒドロクロリド (10 mg, 0.027 mmol, 1 eq) 及び 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エタン - 1 - オン (17 mg, 0.13 mmol, 5 eq) を EtOH (0.5 mL) に懸濁させ、チタン (IV) イソプロポキシド (40 μ L, 0.13 mmol, 5 eq) を加えた。このように得られた溶液を 45 $^{\circ}$ C にて 2 h 攪拌し、この時間の後で、NaBH₄ (5.1 mg, 0.13 mmol, 5 eq) を加えた。このように得られた溶液を r. t. にて 1 h 攪拌し、この時間の後で、反応混合物を sat. NaHCO₃ でクエンチし、DCM で抽出した。合わせた有機抽出物を、相分離器を通して濾過し、濃縮し、粗残渣を RP-HPLC (5 min に亘り 0.1% TFA 水溶液中の 5 ~ 35% MeCN) によって精製した。生成物を含む画分を sat. NaHCO₃ で塩基性化し、3 : 1 のクロロホルム / IPA で抽出した。合わせた有機抽出物を、相分離器を通して濾過し、濃縮し、表題化合物を白色の固体 (1.9 mg, 16%) として得た。ES-MS [M + H]⁺ = 447.4。

【0408】

実施例 6. 3, 6 - ジクロロ - 4 - シクロプロピルピリダジン及び 3, 6 - ジクロロ - 4, 5 - ジシクロプロピルピリダジン

【化 1 5 5】



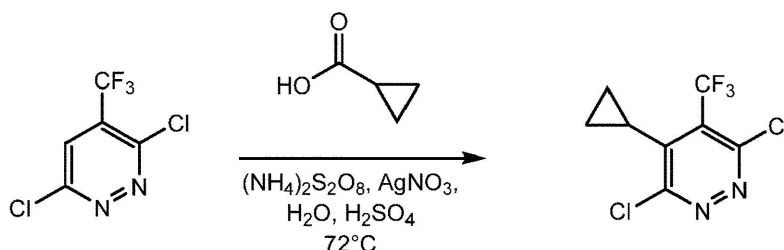
水 (90 mL) 中の 3, 6 - ジクロロピリダジン (3000 mg, 20.1 mmol, 1 eq)、シクロプロパンカルボン酸 (2770 mg, 32.2 mmol, 1.6 eq)、硝酸銀 (342 mg, 2.0 mmol, 0.1 eq)、及び硫酸 (1.6 mL, 1.5 eq) を 72 $^{\circ}$ C に加熱し、それに続いて過硫酸アンモニウム (6890 mg, 30.2 mmol, 1.5 eq) を加えた。20 min 後、反応物を冷却し、1 M の NaOH 溶液 (20 mL) でクエンチし、それに続いて DCM で抽出し、濃縮した。残渣を RP-HPLC (20 min に亘り 0.05 NH₄OH 水溶液中の 20 ~ 60% MeCN) によって精製した。生成物を含む画分を減圧下で濃縮し、表題化合物を得た。主要な生成物：(1665.4 mg, 44%) ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.94 (s, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 1.34 - 1.27 (m, 2H), 0.90 - 0.84 (m, 2H)。ES-MS [M + H]⁺ = 189.4、微量な生成物：(355.1 mg, 8%) ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.29 - 1.23 (m, 4H), 0.83 - 0.77 (m, 4H)

・ E S - M S [M + H] ⁺ = 230.4.

【0409】

実施例 7. 3, 6-ジクロロ-4-シクロプロピル-5-(トリフルオロメチル)ピリダジン

【化156】



10

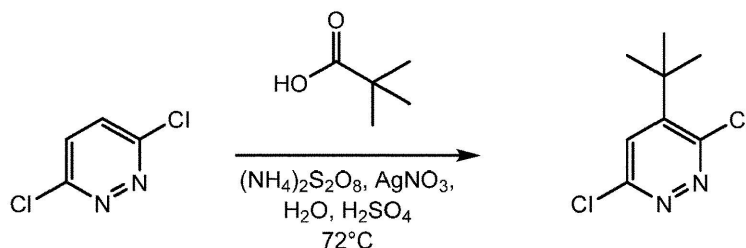
3, 6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン (1000mg、4.61mmol、1eq)、シクロプロパンカルボン酸 (600mg、6.91mmol、1.5eq)、過硫酸アンモニウム (1100mg、4.82mmol、1.1eq)、及び硝酸銀 (235mg、1.38mmol、0.3eq) を 72°C に加熱し、それに続いて硫酸 (0.37mL、1.2eq) を加えた。1h 後、反応物を冷却し、1M の NaOH (10mL) で中和し、DCM で抽出し、濃縮した。残渣を RP-HPLC (20min に亘り 0.1% TFA 溶液中の 50~80% MeCN) によって精製した。生成物を含む画分を sat. NaHCO_3 溶液で塩基性化し、DCM で抽出し、濃縮し、表題化合物をオフホワイト色の油 (639.2mg、54%) として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.07-1.98 (m, 1H), 1.40-1.32 (m, 2H), 0.81-0.74 (m, 2H). E S - M S [M + H] ⁺ = 257.0.

20

【0410】

実施例 8. 4-(tert-ブチル)-3, 6-ジクロロピリダジン

【化157】



30

水 (30mL) 中の 3, 6-ジクロロピリダジン (1000mg、6.7mmol、1eq)、ピバル酸 (1370mg、13.4mmol、2eq)、過硫酸アンモニウム (2300mg、10.1mmol、1.5eq)、及び硝酸銀 (285mg、1.7mmol、0.25eq) に、 72°C にて硫酸 (0.54mL、1.5eq) を加えた。1h 後、反応物を冷却し、1M の NaOH (10mL) で中和し、DCM で抽出し、濃縮した。残渣を RP-HPLC (20min に亘り 0.05% NH_4OH 溶液中の 30~70% MeCN) によって精製した。生成物を含む画分を DCM で抽出し、濃縮し、表題化合物を白色の固体 (753.7mg、55%) として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.46 (s, 1H), 1.48 (s, 9H). E S - M S [M + H] ⁺ = 205.2.

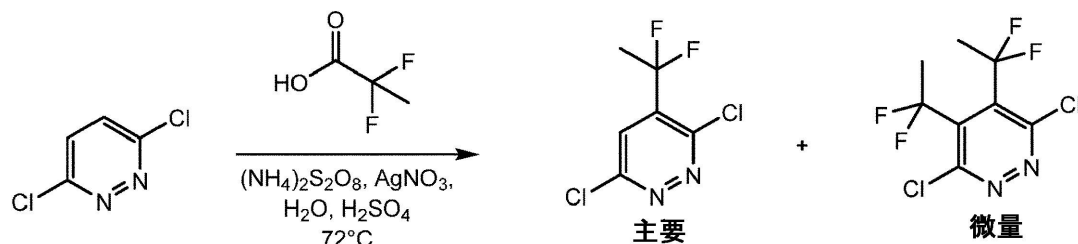
40

【0411】

実施例 9. 3, 6-ジクロロ-4-(1, 1-ジフルオロエチル)ピリダジン及び 3, 6-ジクロロ-4, 5-ビス(1, 1-ジフルオロエチル)ピリダジン

50

【化 1 5 8】



10

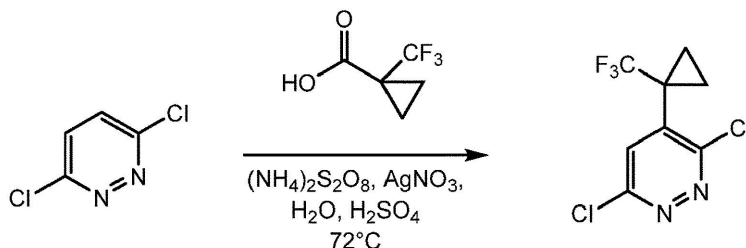
水 (40 mL) 中の 3, 6-ジクロロピリダジン (1000 mg、6.7 mmol、1 eq)、2, 2-ジフルオロプロパン酸 (1293 mg、11.7 mmol、1.75 eq)、過硫酸アンモニウム (2300 mg、10.1 mmol、1.5 eq)、及び硝酸銀 (400 mg、2.3 mmol、0.35 eq) に、72℃にて硫酸 (0.54 mL、1.5 eq) を加えた。30 min 後、反応物を冷却し、1 M の NaOH (5 mL) で中和し、DCM で抽出し、濃縮した。残渣を RP-HPLC (20 min に亘り 0.05% NH₄OH 溶液中の 30~70% MeCN) によって精製した。生成物を含有する画分を DCM で抽出し、濃縮し、表題化合物を両方とも白色の固体として得た。主要な生成物：(767.2 mg、54%) ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (s, 1H), 2.13-2.04 (m, 3H)。ES-MS [M+H]⁺ = 213.0。微量な生成物：(153.3 mg、8%) ES-MS [M+H]⁺ = 277.0。

20

【0 4 1 2】

実施例 10. 3, 6-ジクロロ-4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ピリダジン

【化 1 5 9】



30

水 (30 mL) 中の 3, 6-ジクロロピリダジン (1000 mg、6.7 mmol、1 eq)、1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (2070 mg、13.4 mmol、2 eq)、過硫酸アンモニウム (2300 mg、10.1 mmol、1.5 eq)、及び硝酸銀 (285 mg、1.7 mmol、0.25 eq) に、72℃にて硫酸 (0.54 mL、1.5 eq) を加えた。1 h 後、反応物を冷却し、1 M の NaOH (10 mL) で中和し、DCM で抽出し、濃縮した。残渣を RP-HPLC (20 min に亘り 0.05% NH₄OH 中の 30~70% MeCN) によって精製した。生成物を含有する画分を DCM で抽出し、濃縮し、表題化合物を白色の固体 (474.1 mg、28%) として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (s, 1H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.22-1.16 (m, 2H)。ES-MS [M+H]⁺ = 257.0。

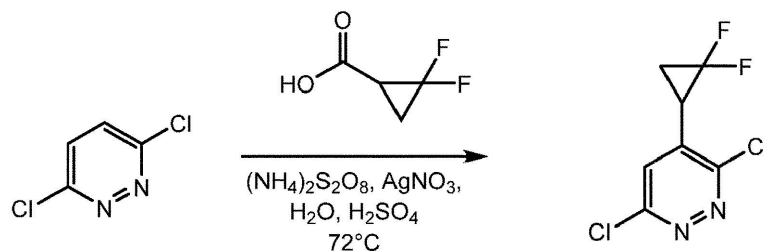
40

【0 4 1 3】

実施例 11. 3, 6-ジクロロ-4-(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)ピリダジン

50

【化 1 6 0】

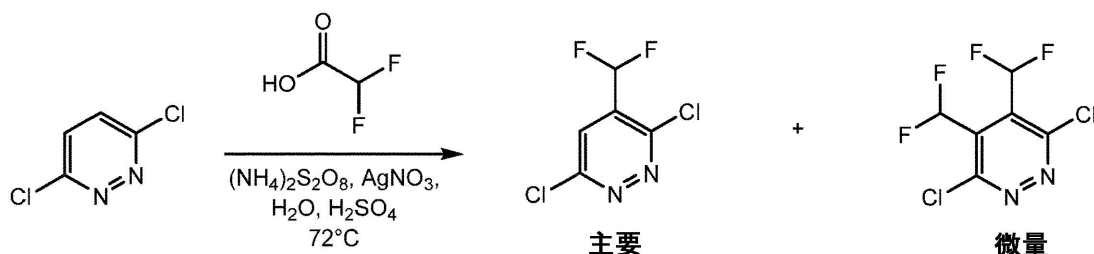


水（18 mL）中の 3，6－ジクロロピリダジン（600 mg、4.0 mmol、1 eq）、2，2－ジフルオロシクロプロパン－1－カルボン酸（790 mg、6.4 mmol、1.6 eq）、及び硝酸銀（170 mg、1.0 mmol、0.25 eq）に、硫酸（0.53 mL、1.5 eq）を加えた。反応物を 72℃ に加熱し、それに続いて水（6 mL）中の過硫酸アンモニウム（1380 mg、6.0 mmol、1.5 eq）を加えた。30 min 後、反応物を冷却し、1 M の NaOH（5 mL）で中和し、DCM で抽出し、濃縮した。残渣を RP-HPLC（20 min に亘り 0.1% TFA 溶液中の 25～65% MeCN）によって精製した。生成物を含む画分を DCM で抽出し、濃縮し、表題化合物（261.2 mg、29%）を得た。ES-MS $[M+H]^+ = 225.0$ 。

【0 4 1 4】

実施例 12.3，6－ジクロロ－4－（ジフルオロメチル）ピリダジン及び 3，6－ジクロロ－4，5－ビス（ジフルオロメチル）ピリダジン

【化 1 6 1】



3，6－ジクロロピリダジン（3000 mg、20.1 mmol、1 eq）を水（120 mL）及び硫酸（1.6 mL）に溶解し、それに続いて過硫酸アンモニウム（6900 mg、30.2 mmol、1.5 eq）、硝酸銀（2000 mg、11.7 mmol、0.58 eq）、及びジフルオロ酢酸（2.4 mL、40.3 mmol、2 eq）を加えた。このように得られた灰色の溶液を 72℃ にて 45 min. 間攪拌し、r. t. に冷却し、1 M の NaOH（10 mL）で中和し、DCM で抽出した。有機物を濃縮し、残渣を RP-HPLC（20 min に亘り 0.05 NH₄OH 水溶液中の 30～70% MeCN）によって精製した。生成物を含む画分を DCM で抽出し、濃縮し、表題化合物を得た。主要な生成物（朽葉色の油）：（848.4 mg、21%）¹H-NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 7.80（s，1H），6.97－6.7（t，J = 53.8 Hz，1H），ES-MS $[M+H]^+ = 199.2$ 。微量な生成物（茶色の固体）：（331.8 mg、7%）¹H-NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 7.38－7.07（m，2H）。ES-MS $[M+H]^+ = 249.0$ 。

【0 4 1 5】

実施例 13.3，6－ジクロロ－4－シクロブチルピリダジン及び 3，6－ジクロロ－4，5－ジシクロブチルピリダジン

10

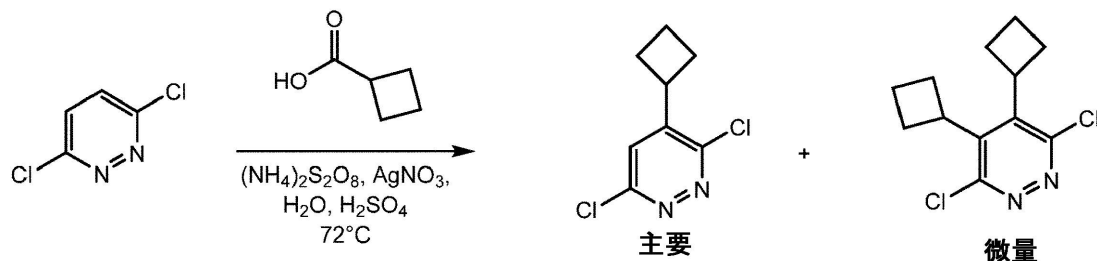
20

30

40

50

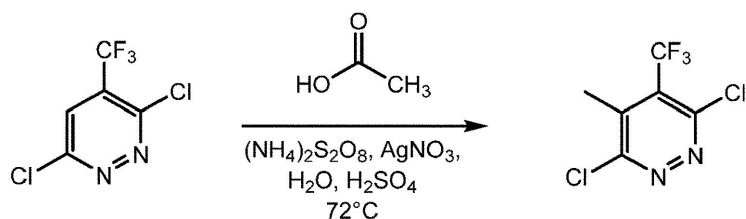
【化 1 6 2】



水 (90 mL) 中の 3, 6-ジクロロピリダジン (2000 mg、13.4 mmol、1 eq)、シクロブタンカルボン酸 (1613 mg、16.1 mmol、1.2 eq)、硝酸銀 (228 mg、1.34 mmol、0.1 eq)、及び硫酸 (1.6 mL、1.5 eq) を 72℃ に加熱し、それに続いて過硫酸アンモニウム (4595 mg、20.1 mmol、1.5 eq) を加えた。30 min 後、反応物を冷却し、1 M の NaOH 溶液 (10 mL) でクエンチし、それに続いて DCM で抽出し、濃縮した。残渣を RP-HPLC (20 min に亘り 0.05 NH₄OH 水溶液中の 25~75% MeCN) によって精製した。生成物を含む画分を減圧下で濃縮し、表題化合物を得た。主要な生成物：(1583.5 mg、58%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (s, 1H), 3.74–3.63 (m, 1H), 2.53–2.43 (m, 2H), 2.19–2.07 (m, 3H), 1.97–1.88 (m, 1H)。ES-MS [M+H]⁺ = 203.2。微量な生成物：(377.8 mg、11%)、¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.85–3.74 (m, 2H), 2.56–2.37 (m, 8H), 2.09–1.85 (m, 4H)。ES-MS [M+H]⁺ = 257.2。

【0 4 1 6】

実施例 14.3, 3, 6-ジクロロ-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリダジン
【化 1 6 3】



水 (40 mL) 中の 3, 6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリダジン (1500 mg、6.9 mmol、1 eq)、酢酸 (1245 mg、20.7 mmol、3 eq)、硝酸銀 (352.3 mg、2.07 mmol、0.3 eq)、及び過硫酸アンモニウム (2366 mg、10.4 mmol、1.5 eq) を 72℃ に加熱し、それに続いて硫酸 (0.55 mL、1.5 eq) を加えた。1 h 後、反応物を冷却し、1 M の NaOH (10 mL) で中和し、DCM で抽出し、濃縮した。残渣を RP-HPLC (20 min に亘り 0.1% TFA 溶液中の 25~65% MeCN) によって精製した。生成物を含む画分を sat. NaHCO₃ 溶液で塩基性化し、DCM で抽出し、濃縮し、表題化合物 (807.2 mg、51%) を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.67–2.64 (m, 3H)。ES-MS [M+H]⁺ = 231.0。

【0 4 1 7】

実施例 15.3, 3, 6-ジクロロ-5-メチルピリダジン-4-カルボニトリル

10

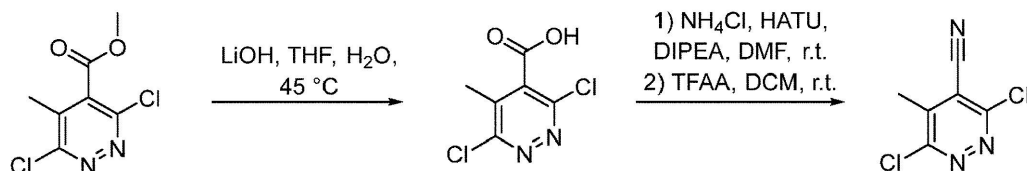
20

30

40

50

【化 1 6 4】



3,6-ジクロロ-5-メチルピリダジン-4-カルボン酸。メチル3,6-ジクロロ-5-メチルピリダジン-4-カルボキシレート (1.0 g、4.52 mmol、1 eq) 及び LiOH (135 mg、5.66 mmol、1.25 eq) を THF (15 mL) 及び H₂O (15 mL) 中で合わせ、このように得られた混合物を 45 °C に 2 h 加熱し、この時間の後で、反応混合物を r. t. に冷却し、EtOAc 及び H₂O で希釈した。水層を 1 M の HCl 溶液で pH 2 に酸性化し、EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を濾過し、減圧下で濃縮し、表題化合物を黄褐色の固体 (691 mg、74 %) として得た。ES-MS [M+H]⁺ = 207.4。

【0418】

3,6-ジクロロ-5-メチルピリダジン-4-カルボニトリル。攪拌した 3,6-ジクロロ-5-メチルピリダジン-4-カルボン酸 (691 mg、3.34 mmol、1 eq) 及び塩化アンモニウム (357 mg、6.68 mmol、2 eq) の DMF (11 mL) 溶液に、DIPEA (2.91 mL、16.70 mmol、5 eq) を滴下で、それに続いて HATU (3.81 g、10.02 mmol、3 eq) を加えた。このように得られた溶液を r. t. にて 72 h 攪拌し、この時間の後で、反応混合物を H₂O で希釈し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。溶媒を濾過し、減圧下で濃縮し、表題化合物を黄色の油として得て、これをそれ以上精製することなく直接使用した (688 mg、100 %)。ES-MS [M+H]⁺ = 206.2。攪拌した 3,6-ジクロロ-5-メチルピリダジン-4-カルボキサミド (688 mg、3.34 mmol、1 eq) の DCM (22 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸無水物 (1.62 mL、11.69 mmol、3.5 eq) を加えた。このように得られた溶液を r. t. にて 15 min 間攪拌し、この時間の後で、反応混合物を H₂O でゆっくり希釈し、水層を DCM で抽出した。合わせた有機抽出物を sat. NaHCO₃ 溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。溶媒を濾過し、減圧下で濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 50 % EtOAc) によって精製し、表題化合物を白色の固体 (2 ステップに亘り 251 mg、40 %) として得た。ES-MS [M+H]⁺ = 188.2。

【0419】

実施例 16. (3aR, 5s, 6aS) - N - (4-シクロプロピル-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d2)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン

10

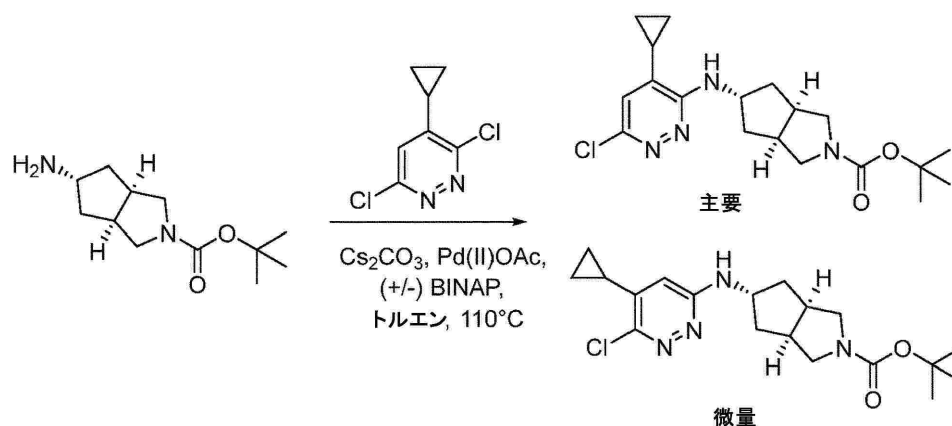
20

30

40

50

【化 1 6 5】



10

tert-ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((6-クロロ-4-シクロプロピルピリダジン-3-イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート及びtert-ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((6-クロロ-5-シクロプロピルピリダジン-3-イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート。Tert-ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5 - アミノヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート (650mg、2.9mmol、1eq)、3,6-ジクロロ-4-シクロプロピルピリダジン (814mg、4.3mmol、1.5eq)、炭酸セシウム (2044mg、6.2mmol、2.2eq)、酢酸パラジウム (II) (32.5mg、0.14mmol、0.05eq)、及びラセミBINAP (268.3mg、0.43mmol、0.15eq) をバイアル中で密封し、不活性雰囲気下に置き、それに続いてトルエン (14mL) を加えた。反応物を110℃にて一晩加熱し、熱から取り出し、Celite (登録商標) プラグを通してDCM及びEtOAcと共に濾過した。溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の3~80% EtOAc) によって精製し、表題化合物を得た。主要な生成物：(542.8mg、50%) ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.87 (s, 1H), 4.95-4.85 (m, 1H), 4.74-4.65 (m, 1H), 3.62-3.52 (m, 2H), 3.23-3.12 (m, 2H), 2.88-2.77 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 2H), 1.59-1.52 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.08-1.02 (m, 2H), 0.68-0.63 (m, 2H)。ES-MS [M+H]⁺ - tert-ブチル = 323.4。微量な生成物：(75mg、7%) ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.15 (s, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 3.59-3.50 (m, 2H), 3.23-3.13 (m, 2H), 2.85-2.76 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.16-1.10 (m, 2H), 0.75-0.69 (m, 2H)。ES-MS [M+H]⁺ - tert-ブチル = 323.4。

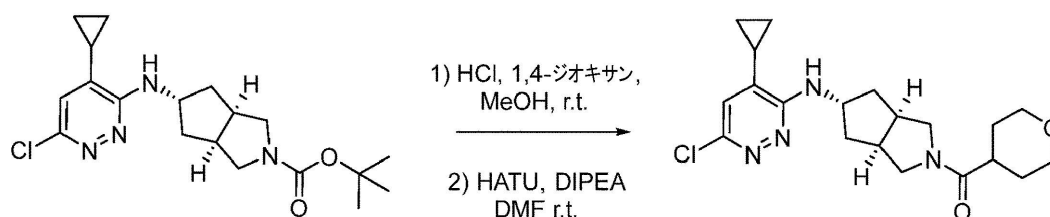
20

30

40

【0 4 2 0】

【化 1 6 6】



((3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((6-クロロ-4-シクロプロピルピリダジン-

50

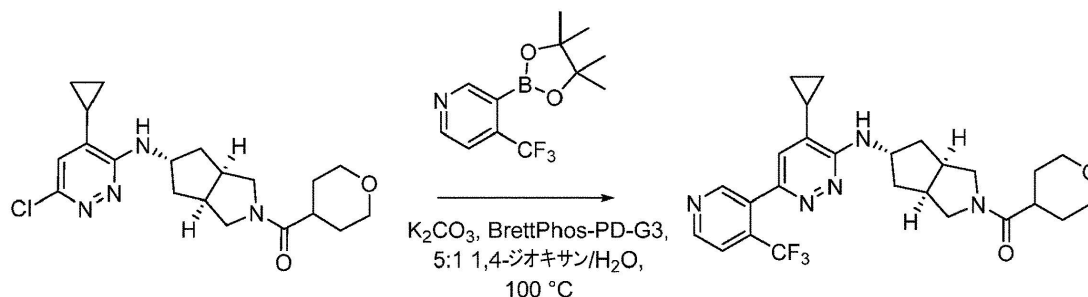
3-イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メタノン。tert-ブチル (3aR, 5s, 6aS) -5- ((6-クロロ-4-シクロプロピルピリダジン-3-イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート (542.8mg、1.43mmol、1eq) のメタノール (2mL) 及び1,4-ジオキサン (6mL) 溶液に、ジオキサン (7.2mL、20eq) 中の4MのHClを滴下で加えた。rt.にて1.5h後、反応物を減圧下で濃縮し、それ以上精製することなく使用した (452mg、100%)。DMF (8mL) 中の塩酸塩 (452mg、1.43mmol、1eq) に、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸 (233mg、1.79mmol、1.25eq) 及びDIPEA (1.25mL、5eq) を加え、それに続いてHATU (816mg、2.15mmol、1.5eq) を加えた。2h後、反応物をRP-HPLC (20minに亘り0.05% NH₄OH溶液中の5~60% MeCN) によって精製した。生成物を含有する画分を濃縮し、表題化合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.87 (s, 1H), 5.10-4.92 (m, 1H), 4.74-4.61 (m, 1H), 4.06-3.95 (m, 2H), 3.78-3.67 (m, 2H), 3.48-3.30 (m, 4H), 3.01-2.89 (m, 1H), 2.89-2.79 (m, 1H) 2.63-2.53 (m, 1H), 2.24-2.14 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 4H), 1.68-1.53 (m, 3H), 1.10-1.01 (m, 2H), 0.69-0.62 (m, 2H). ES-MS [M+H]⁺=391.5.

10

20

[0421]

[化167]



30

((3aR, 5s, 6aS) -5- ((4-シクロプロピル-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メタノン。((3aR, 5s, 6aS) -5- ((6-クロロ-4-シクロプロピルピリダジン-3-イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メタノン (111mg、0.28mmol、1eq)、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (116mg、0.43mmol、1.5eq)、炭酸カリウム (119mg、0.85mmol、3eq)、及びBrettPhos-Pd-G3 (38.7mg、0.043mmol、0.15eq) をバイアル中で密封し、不活性雰囲気下に置いた。5:1の1,4-ジオキサン/H₂O (全部で3mL、真空下で脱気) をシリンジによって加えた。100°Cにて3h後、反応物を冷却し、H₂Oで希釈し、DCMで抽出し、相分離器を通過させた。濃縮した粗製物を順相クロマトグラフィー (DCM中の0~10% MeOH) によって精製し、表題化合物を淡黄色の固体 (42mg、30%) として得た。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.86 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.83 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.82-4.73 (m, 1H), 4.00-3.94 (m, 2H), 3.87 (dd, J=10.9, 8.5Hz, 2H), 3.70

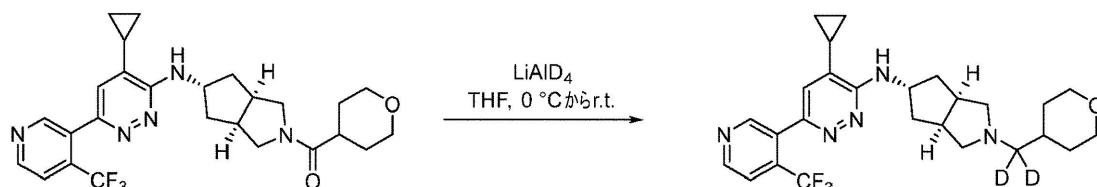
40

50

(dd, $J=12.4, 8.6\text{ Hz}$, 1H), 3.56–3.45 (m, 3H), 3.40 (dd, $J=12.6, 4.7\text{ Hz}$, 1H), 3.09–2.99 (m, 1H), 2.99–2.89 (m, 1H), 2.83 (tt, $J=11.3, 3.9\text{ Hz}$, 1H), 2.19 (ddd, $J=13.4, 6.8, 4.0\text{ Hz}$, 1H), 2.10–1.95 (m, 3H), 1.87–1.71 (m, 3H), 1.71–1.61 (m, 1H), 1.14–1.08 (m, 2H), 0.74–0.69 (m, 2H). ES-MS $[M+H]^+ = 502.2$.

【0422】

【化168】



10

(3aR, 5s, 6aS)–N–(4–シクロプロピル–6–(4–(トリフルオロメチル)ピリジン–3–イル)ピリダジン–3–イル)–2–((テトラヒドロ–2H–ピラン–4–イル)メチル–d₂)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール–5–アミン。
(3aR, 5s, 6aS)–5–((4–シクロプロピル–6–(4–(トリフルオロメチル)ピリジン–3–イル)ピリダジン–3–イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール–2–(1H)–イル)(テトラヒドロ–2H–ピラン–4–イル)メタノン(42mg、0.084mmol、1eq)のTHF(3mL)溶液に、0℃にて重水素化リチウムアルミニウム(16mg、0.42mmol、5eq)を加えた。このように得られた黄色–オレンジ色の溶液をr. t.へと温める間に1h攪拌し、次いで、H₂O(0.05mL)でクエンチした。15min.後、水性混合物をMgSO₄で乾燥させ、DCMですすぎ、濃縮した。濃縮した残渣をRP–HPLC(4minに亘り0.1%TFA溶液中の10~40%MeCN)によって精製した。生成物を含有する画分をsat. NaHCO₃ soln.で塩基性化し、DCMで抽出した。有機物を、相分離器を通して濾過し、濃縮し、表題化合物をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.86(d, $J=5.3$, 1H), 8.77(s, 1H), 7.84(d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H), 7.14(s, 1H), 4.82–4.73(m, 1H), 3.93(dd, $J=11.5, 4.9\text{ Hz}$, 2H), 3.42(td, $J=11.9, 2.0\text{ Hz}$, 2H), 2.98–2.91(m, 2H), 2.83–2.76(m, 2H), 2.18(dd, $J=9.2, 5.7\text{ Hz}$, 1H), 2.04(dd, $J=12.5, 6.1\text{ Hz}$, 2H), 1.86–1.70(m, 6H), 1.33–1.21(m, 2H), 1.13–1.07(m, 2H), 0.73–0.68(m, 2H). ES-MS $[M+H]^+ = 490.2$.

20

30

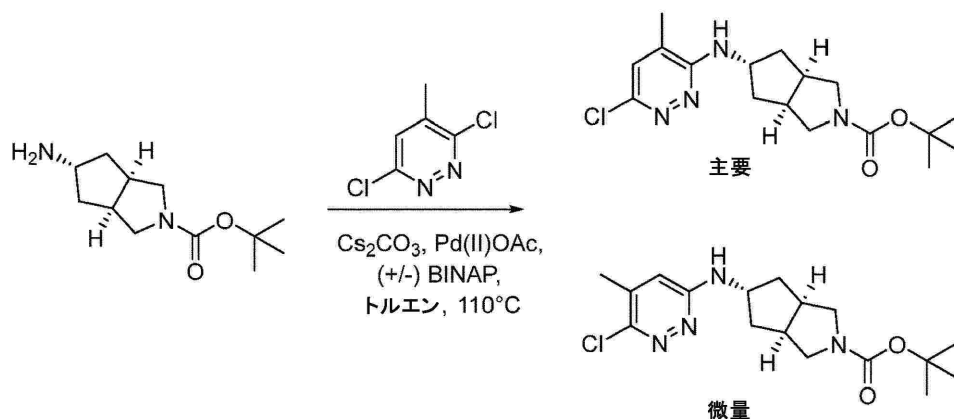
【0423】

実施例17. (3aR, 5s, 6aS)–N–(4–メチル–6–(4–(トリフルオロメチル)ピリジン–3–イル)ピリダジン–3–イル)–2–((テトラヒドロ–2H–ピラン–4–イル)メチル–d₂)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール–5–アミン

40

50

【化 1 6 9】



10

tert-ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((6-クロロ-4-メチルピリダジン-3-イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート及びtert-ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((6-クロロ-5-メチルピリダジン-3-イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート。tert-ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5 - アミノヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート (2500 mg、11 mmol、1 eq)、3, 6-ジクロロ-4-メチルピリダジン (2520 mg、15 mmol、1.4 eq)、炭酸セシウム (7200 mg、22 mmol、2 eq)、パラジウム (II) アセテート (125 mg、0.55 mmol、0.05 eq)、及びラセミBINAP (1000 mg、1.7 mmol、0.15 eq) をバイアル中に密封し、不活性雰囲気下に置いた。トルエン (40 mL) をシリンジによって加えた。110°Cにて一晚加熱した後、反応物を冷却し、Celite (登録商標) を通してEtOAcと共に濾過した。溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の3~80% EtOAc) によって精製し、表題化合物を黄褐色の固体として得た。主要な生成物: (259.7 mg、22%) ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.0 (s, 1H), 4.73-4.64 (m, 1H), 4.12 (d, J=5.7 Hz, 1H), 3.64-3.53 (m, 2H), 3.48 (d, J=5.3 Hz), 3.18-3.13 (m, 2H), 2.86-2.76 (m, 2H), 2.19-2.06 (m, 5H), 1.83-1.71 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。ES-MS [M+H]⁺ - tert-ブチル = 297.4。微量な生成物: (43.5 mg、4%) ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.49 (s, 1H), 4.80-4.71 (m, 1H), 4.31-4.21 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 2H), 3.25-3.13 (m, 2H), 2.86-2.76 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。ES-MS [M+H]⁺ - tert-ブチル = 297.4。

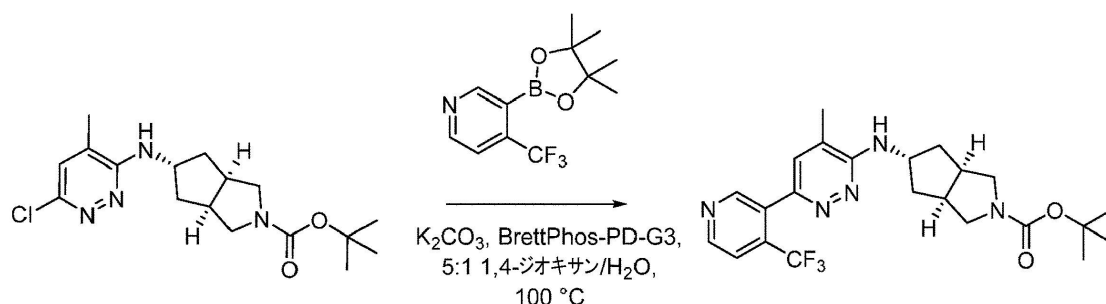
20

30

【0424】

【化 1 7 0】

40

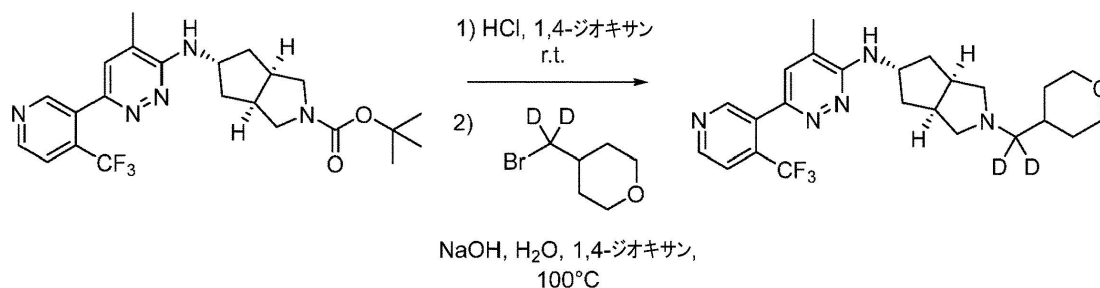


50

tert-ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((4-メチル-6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート。tert-ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((6-クロロ-4-メチルピリダジン-3-イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート (1200mg、3.4mmol、1eq)、3 - (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン (2800mg、10mmol、3eq)、炭酸カリウム (1400mg、10mmol、3eq)、及び BrettPhos-Pd-G3 (620mg、0.68mmol、0.2eq) をバイアル中で密封し、不活性雰囲気下に置いた。5 : 1 の 1, 4-ジオキサン / H₂O (全部で 15mL、真空下で脱気) をシリンジによって加えた。100℃にて4h後、反応物を冷却し、H₂Oに希釈し、DCMで抽出した。粗残渣を順相クロマトグラフィー (ヘキサン中の3~100% EtOAc、次いで、DCM中の0~10% MeOH) によって精製し、表題化合物を黄褐色の固体 (1087mg、69%) として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.84 (s, 1H), 8.78 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.59 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.87-4.78 (m, 1H), 4.62-4.55 (m, 1H), 3.62-3.51 (m, 2H), 3.20-3.13 (d, J=11.3Hz, 2H), 2.85-2.78 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.42 (s, 9H). ES-MS [M+H]⁺ = 464.1.

[0425]

[化171]



(3aR, 5s, 6aS) - N - (4-メチル-6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) - 2 - ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル-d₂) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン。MeOH (2mL) 中の tert-ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((4-メチル-6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート (900mg、1.9mmol、1eq) に、4MのHCl (10mL、21eq) を滴下で加えた。r.t.にて30min. 後、溶媒を減圧下で濃縮し、このように得られた白色の固体をそれ以上精製することなく使用した (776mg、100%)。1, 4-ジオキサン (8mL) 中の塩酸塩 (776mg、1.9mmol、1eq) に、4 - (プロモメチル-d₂) テトラヒドロ-2H-ピラン (530mg、2.9mmol、1.5eq) を加え、それに続いてH₂O (2mL) に懸濁させたNaOH (640mg、16mmol、8eq) を滴下で加えた。100℃にて18h後、反応物を冷却し、H₂Oに希釈し、DCMで抽出した。粗残渣をRP-HPLC (20min. に亘り0.1% TFA溶液中の3~33% MeCN) によって精製した。生成物を含有する画分をsat. NaHCO₃ soln. で塩基性化し、DCMで抽出し、表題化合物を白色の固体 (570mg、63%) として得た。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.86 (d, J=5.2, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.83 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.32 (s

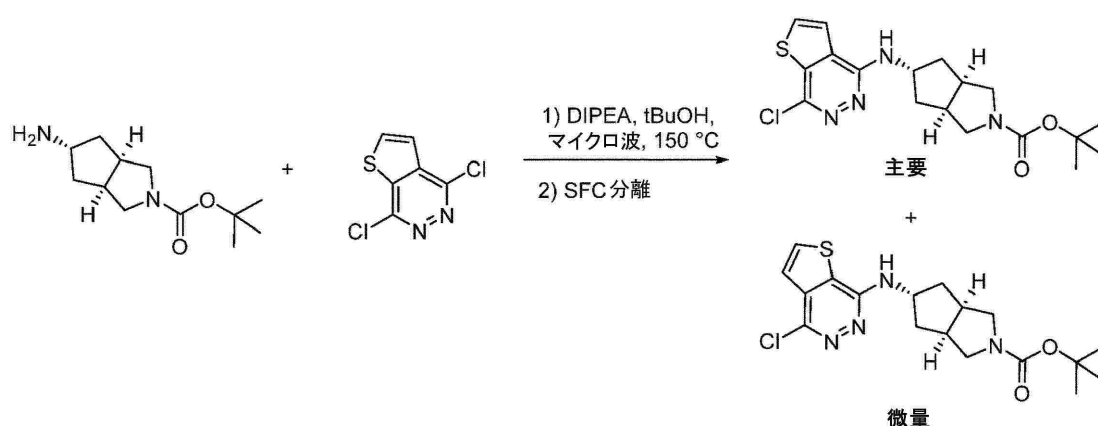
, 1 H), 4.80–4.72 (m, 1 H), 3.93 (dd, $J=11.6$, 4.7, 2 H), 3.42 (td, $J=11.8$, 2.0 Hz, 2 H), 3.00–2.93 (m, 2 H), 2.83–2.75 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 2.19–2.14 (m, 2 H), 2.07–2.00 (m, 2 H), 1.83–1.70 (m, 5 H), 1.31–1.20 (m, 2 H). ES-MS $[M+H]^+=464.2$.

【0426】

実施例 18. N-((3aR, 5s, 6aS)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル- d_2)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル)-7-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4-アミン及び N-((3aR, 5s, 6aS)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル- d_2)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル)-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-7-アミン

10

【化172】



20

tert-ブチル(3aR, 5s, 6aS)-5-((7-クロロチエノ[2,3-d]ピリダジン-4-イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート及び tert-ブチル(3aR, 5s, 6aS)-5-((4-クロロチエノ[2,3-d]ピリダジン-7-イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート。tert-ブチル(3aR, 5s, 6aS)-5-アミノヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(250 mg、1.10 mmol、1 eq)及び 4,7-ジクロロチエノ[2,3-d]ピリダジン(453 mg、2.21 mmol、2 eq)の t-ブタノール(2 mL)溶液に、DIPEA(0.58 mL、3.31 mmol、3 eq)を加えた。このように得られた溶液をマイクロ波照射下で 150 °C にて 2 h 加熱し、この時間の後で、溶媒を濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の 3~80% EtOAc)によって精製し、クロロチエノピリダジン位置異性体の混合物を得て、これを超臨界流体クロマトグラフィー(4.6×250 mm の Lux Cellulose-4 カラム; エタノール共溶媒を伴う 25% の無勾配、40 °C にて 80 mL/min)によってさらに分離し、両方の表題化合物をオフホワイト色の固体として得た。主要な生成物:(183 mg、42%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H), 4.86–4.77 (m, 2 H), 3.65–3.55 (m, 2 H), 3.27–3.15 (m, 2 H), 2.89–2.80 (m, 2 H), 2.24–2.09 (m, 2 H), 1.94–1.81 (m, 2 H), 1.46 (s, 9 H). ES-MS $[M+H]^+=395.4$. 微量な生成物:(92 mg、21%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H), 7.50 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H), 4.87–4.78 (m, 1 H), 4.53 (d, $J=6.5$ Hz, 1 H), 3.65–3.55 (m, 2 H), 3.28–3.16 (m, 2 H), 2.90–2.81 (m, 2 H), 2.23–2.09 (

30

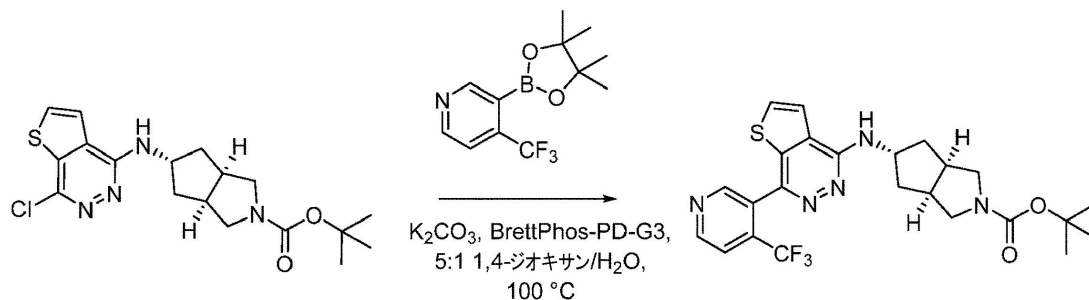
40

50

m, 2 H), 1.95–1.83 (m, 2 H), 1.47 (s, 9 H). ES-MS [M + H]⁺ = 395.4.

【0427】

【化173】



10

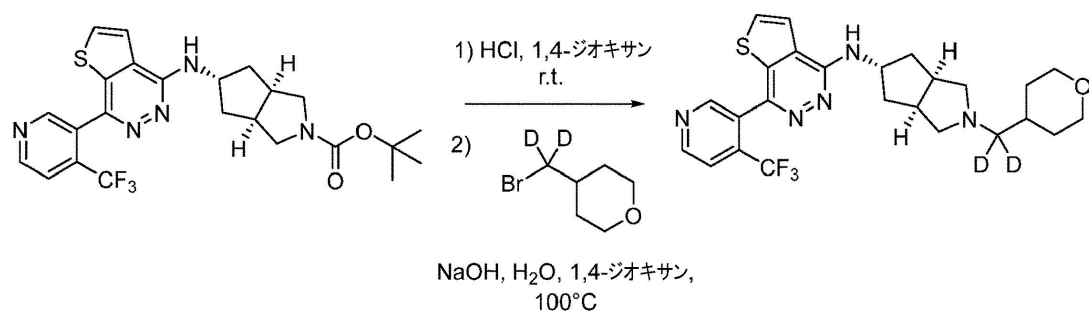
tert-ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((7 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) チエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 - イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - カルボキシレート。tert-ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((7 - クロロチエノ [2, 3 - d] ピリダジン - 4 - イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - カルボキシレート (250 mg、0.63 mmol、1 eq)、3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン (520 mg、1.9 mmol、3 eq)、炭酸カリウム (270 mg、1.9 mmol、3 eq)、及び BrettPhos-Pd-G3 (110 mg、0.13 mmol、0.2 eq) をバイアル中で密封し、不活性雰囲気下に置いた。5 : 1 の 1, 4 - ジオキサン / H₂O (全部で 4 mL、真空下で脱気) をシリンジによって加えた。100 °C にて 4 h 後、反応物を冷却し、H₂O に希釈し、DCM で抽出した。粗残渣を RP-HPLC (12 min. に亘り 0.1% TFA 水溶液中の 20 ~ 70% MeCN) によって精製した。生成物を含む画分を sat. NaHCO₃ で遊離塩基に変換し、DCM で抽出し、表題化合物を白色の固体 (22.3 mg、7%) として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.98 (d, J = 5.3, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 7.98 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 4.89–4.81 (m, 1 H), 3.61 (dd, J = 11.2, 8.1 Hz, 2 H), 3.25 (dd, J = 11.4, 4.1 Hz, 2 H), 2.97–2.90 (dq, J = 8.1, 4.4 Hz, 2 H), 2.16–2.07 (m, 2 H), 2.07–1.98 (m, 2 H), 1.47 (s, 9 H). ES-MS [M + H]⁺ = 506.2.

20

30

【0428】

【化174】



40

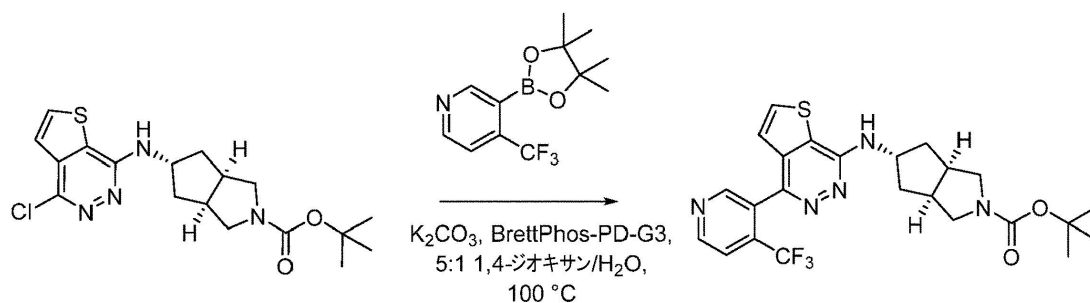
N - ((3aR, 5s, 6aS) - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル - d₂) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イル) - 7 - (4 - (ト

50

リフルオロメチル)ピリジン-3-イル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4-アミン。tert-ブチル(3aR, 5s, 6aS)-5-((7-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4-イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(22.3mg、0.044mmol、1eq)に、ジオキサnsoln.(0.33mL、30eq)中の4MのHClを加えた。r.t.にて1h攪拌した後、溶媒を除去し、それ以上精製することなく使用した(19.5mg、100%)。1,4-ジオキサン(1mL)中の塩酸塩(19.5mg、0.044mmol、1eq)に、4-(ブロモメチル-d2)テトラヒドロ-2H-ピラン(12mg、0.066mmol、1.5eq)を加え、それに続いてH₂O(0.2mL)中のNaOH(14mg、0.35mmol、8eq)を滴下で加えた。100℃にて一晩攪拌した後、反応物を冷却し、H₂Oに希釈し、DCMで抽出した。粗残渣をRP-HPLC(5minに亘り0.1%TFA溶液中の3~35%MeCN)によって精製した。生成物を含有する画分をsat. NaHCO₃で塩基性化し、DCMで抽出し、表題化合物を白色の固体(10mg、45%)として得た。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.98(d, J=5.3Hz, 1H), 8.87(s, 1H), 7.96(d, J=5.3Hz, 1H), 7.93(d, J=5.2Hz, 1H), 7.87(d, J=5.4Hz, 1H), 4.89-4.80(m, 1H), 3.93(dd, J=11.5, 5.0Hz, 2H), 3.42(td, J=11.9, 2.0Hz, 2H), 2.96-2.90(m, 2H), 2.84-2.78(m, 2H), 2.21(dd, J=9.3, 5.7Hz, 2H), 2.07(dd, J=13.0, 6.0Hz, 2H), 1.88-1.71(m, 5H), 1.32-1.21(m, 2H). ES-MS [M+H]⁺=506.2.

【0429】

【化175】

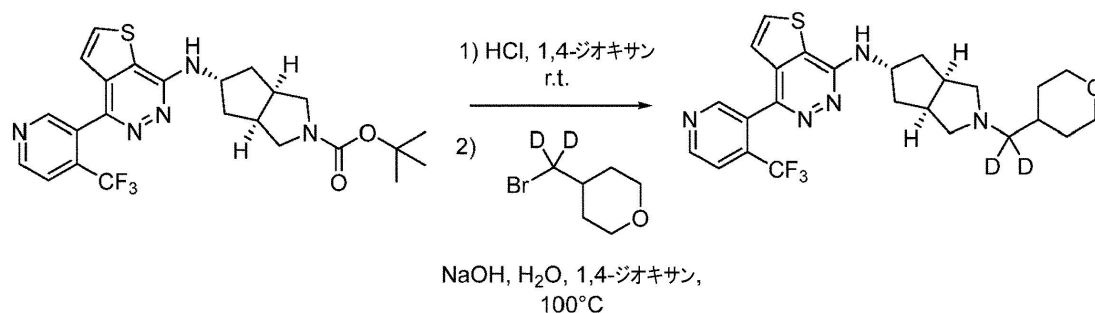


tert-ブチル(3aR, 5s, 6aS)-5-((4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-7-イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート。tert-ブチル(3aR, 5s, 6aS)-5-((4-クロロチエノ[2,3-d]ピリダジン-7-イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(100mg、0.25mmol、1eq)、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン(210mg、0.76mmol、3eq)、炭酸カリウム(110mg、0.76mmol、3eq)、及びBrettPhos-Pd-G3(46mg、0.051mmol、0.2eq)をバイアル中で密封し、不活性雰囲気下に置いた。5:1の1,4-ジオキサン/H₂O(全部で4mL、真空下で脱気)をシリンジによって加えた。100℃にて4h後、反応物を冷却し、H₂Oに希釈し、DCMで抽出した。粗残渣をRP-HPLC(12min.に亘り0.1%TFA水溶液中の20~70%MeCN)によって精製した。生成物を含有する画分をsat. NaHCO₃で塩基性化し、DCMで抽出し、表題化合物を白色の固体(28.9mg、23%)として得た。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.96(d, J=5.3Hz, 1H), 8.78(s, 1H), 7.9

8 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.93–4.85 (s, 1H), 3.60 (dd, $J = 11.3, 8.2 \text{ Hz}$, 2H), 3.25 (dd, $J = 11.4, 4.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.98–2.90 (m, 2H), 2.15–1.99 (m, 4H), 1.47 (s, 9H). ES-MS $[M+H]^+ = 506.1$.

【0430】

【化176】



10

N-((3aR, 5s, 6aS)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d₂)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル)-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-7-アミン。tert-ブチル(3aR, 5s, 6aS)-5-((4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-7-イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(28.9mg、0.057mmol、1eq)に、ジオキサン溶液(0.43mL、30eq)中の4MのHClを加えた。r.t.にて1h攪拌した後、溶媒を除去し、それ以上精製することなく使用した(25.3mg、100%)。1,4-ジオキサン(1mL)中の塩酸塩(19.5mg、0.044mmol、1eq)に、4-(ブロモメチル-d₂)テトラヒドロ-2H-ピラン(16mg、0.086mmol、1.5eq)を加え、それに続いてH₂O(0.2mL)中のNaOH(19mg、0.46mmol、8eq)を滴下で加えた。100°Cにて一晩攪拌した後、反応物を冷却し、H₂Oに希釈し、DCMで抽出した。粗残渣をRP-HPLC(5minに亘り0.1%TFA溶液中の5~35%MeCN)によって精製した。生成物を含有する画分をsat. NaHCO₃で塩基性化し、DCMで抽出し、表題化合物を白色の固体(10.9mg、38%)として得た。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.96 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.92–4.84 (m, 1H), 3.93 (dd, $J = 11.2, 3.9 \text{ Hz}$, 2H), 3.43 (td, $J = 11.8, 2.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.96–2.90 (m, 2H), 2.85–2.77 (s, 2H), 2.21 (dd, $J = 8.6, 5.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.07 (dd, $J = 12.5, 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 1.90–1.70 (m, 5H), 1.33–1.21 (m, 2H). ES-MS $[M+H]^+ = 506.2$.

20

30

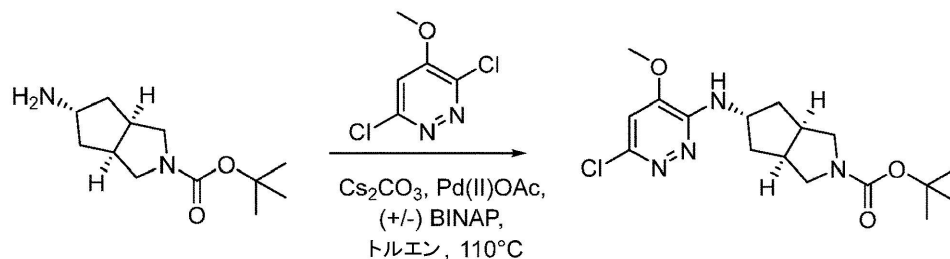
40

【0431】

実施例19. (3aR, 5s, 6aS)-N-(4-メトキシ-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d₂)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン

50

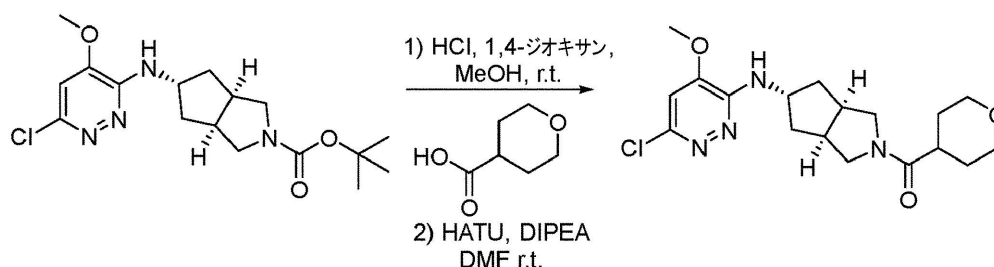
【化 1 7 7】



tert-ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((6-クロロ-4-メトキシピリダジン-3-イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート。tert-ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5-アミノヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート (350mg、1.55mmol、1eq)、3,6-ジクロロ-4-メトキシピリダジン (291mg、1.62mmol、1.05eq)、Pd(OAc)₂ (17.5mg、0.077mmol、0.05eq)、ラセミーBINAP (144mg、0.23mmol、0.15eq) 及び炭酸セシウム (1.01g、3.09mmol、2eq) を密封バイアル中で合わせ、不活性雰囲気下に置いた。次いで、トルエン (7mL) をシリンジによって加え、このように得られた混合物を真空下で5min間攪拌し、この時間の後で、反応混合物を不活性雰囲気下に置き、110℃にて一晩攪拌した。反応混合物をr.t.に冷却し、Celite (登録商標) のプラグを通してDCMと共に濾過した。溶媒を減圧下で濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の3~100% EtOAc) によって精製し、表題化合物を白色の固体 (260mg、46%) として得た。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.53 (s, 1H), 4.81 (d, J=6.6Hz, 1H), 4.67-4.59 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.57 (br s, 2H), 3.18 (br s, 2H), 2.86-2.76 (m, 2H), 2.05 (br s, 2H), 1.81 (br s, 2H), 1.45 (s, 9H)。ES-MS [M+H]⁺-tert-ブチル=313.4。

【0 4 3 2】

【化 1 7 8】



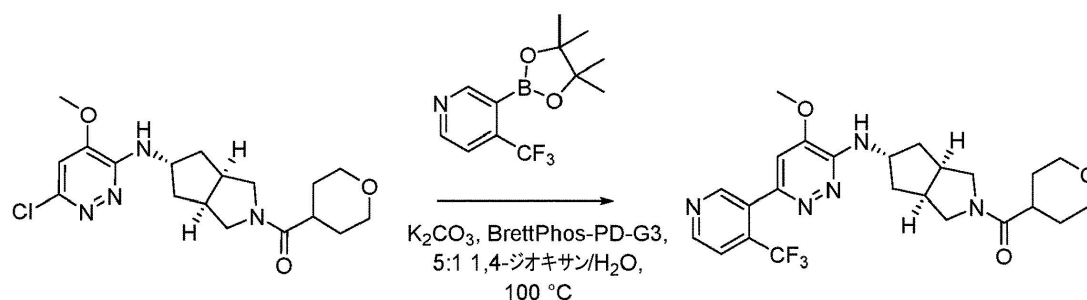
((3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((6-クロロ-4-メトキシピリダジン-3-イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メタノン。tert-ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((6-クロロ-4-メトキシピリダジン-3-イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート (375mg、1.0mmol、1eq) に、ジオキサン溶液 (7.6mL、30eq) 中の4MのHClを加えた。30min後、溶媒を除去し、このように得られた白色の固体をそれ以上精製することなく使用した (309mg、100%)。DMF (5mL) 中の塩酸塩に、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸 (200mg、1.5mmol、1.5eq) 及びDIPEA (0.88mL、5eq)、それに続いてHATU (580mg、1.5mmol、1

． 5 eq) を加えた。 r . t . にて 1 h 後、粗製物を RP-HPLC (20 min に亘り 0 . 05 % NH₄OH 水溶液中の 5 ~ 60 % MeCN) によって精製した。生成物を含有する画分を濃縮し、表題化合物を白色の固体 (319 . 1 mg、82 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6 . 58 (s, 1H), 5 . 26–5 . 05 (m, 1H), 4 . 71–4 . 62 (m, 1H), 4 . 05–3 . 99 (m, 2H), 3 . 93 (s, 3H), 3 . 77–3 . 69 (m, 2H), 3 . 49–3 . 35 (m, 4H), 2 . 99–2 . 89 (m, 1H), 2 . 89–2 . 79 (m, 1H), 2 . 60 (tt, J=11 . 4, 3 . 8 Hz, 1H), 2 . 22–2 . 15 (m, 1H), 2 . 09–2 . 02 (m, 1H), 1 . 96–1 . 80 (m, 4H), 1 . 70–1 . 55 (m, 2H) . ES-MS [M+H]⁺=381 . 2 .

10

【0433】

【化179】



20

【0434】

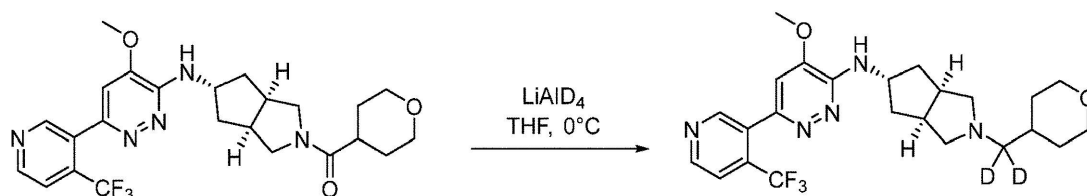
((3aR, 5s, 6aS) -5- ((4-メトキシ-6- (4- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メタノン . ((3aR, 5s, 6aS) -5- ((6-クロロ-4-メトキシピリダジン-3-イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メタノン (200 mg、0 . 53 mmol、1 eq)、3- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -4- (トリフルオロメチル) ピリジン (430 mg、1 . 6 mmol、3 eq)、炭酸カリウム (220 mg、1 . 6 mmol、3 eq)、及び BrettPhos-Pd-G3 (95 mg、0 . 11 mmol、0 . 2 eq) をバイアル中に密封し、不活性雰囲気下に置いた。5 : 1 の 1, 4-ジオキサン / H₂O (全部で 4 mL、真空下で脱気) をシリンジによって加えた。100 °C にて 4 h 後、反応物を冷却し、H₂O に希釈し、DCM で抽出した。粗残渣を順相クロマトグラフィー (DCM 中の 0 ~ 10 % MeOH) によって精製し、表題化合物をオフホワイト色の固体 (173 . 8 mg、67 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8 . 88 (d, J=5 . 2 Hz, 1H), 8 . 79 (s, 1H), 7 . 84 (d, J=5 . 2 Hz, 1H), 7 . 01 (s, 1H), 4 . 72–4 . 63 (m, 1H), 3 . 98 (s, 3H), 4 . 01–3 . 94 (m, 2H), 3 . 85 (dd, J=11 . 1, 8 . 4 Hz, 1H), 3 . 68 (dd, J=12 . 5, 8 . 7 Hz, 1H), 3 . 54–3 . 45 (m, 3H), 3 . 38 (dd, J=12 . 7, 4 . 7 Hz, 1H), 3 . 06–2 . 96 (m, 1H), 2 . 96–2 . 86 (m, 1H), 2 . 82 (tt, J=11 . 3, 3 . 9 Hz, 1H), 2 . 16–2 . 09 (m, 1H), 2 . 04–1 . 90 (m, 3H), 1 . 85–1 . 70 (m, 3H), 1 . 70–1 . 60 (m, 1H) . ES-MS [M+H]⁺=492 . 2 .

30

40

50

【化 180】

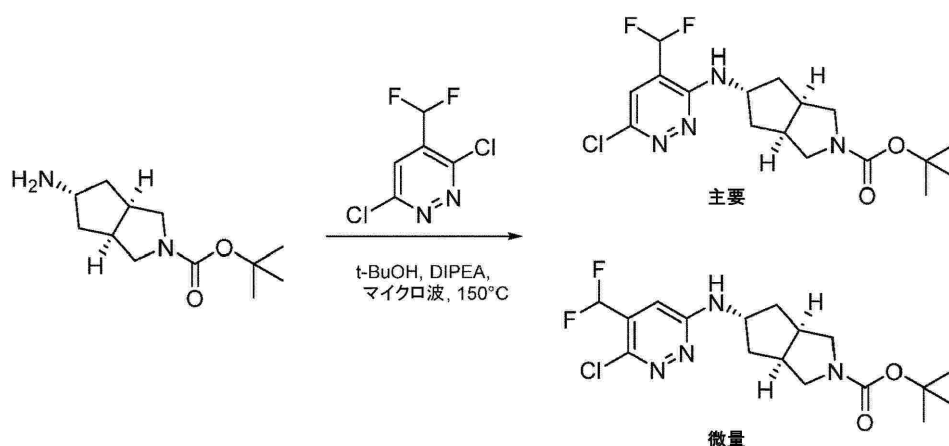


(3aR, 5s, 6aS) - N - (4-メトキシ-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル) - 2 - ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d₂)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン。((3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((4-メトキシ-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノン(170mg、0.35mmol、1eq)をTHF(3mL)に懸濁させ、0℃に冷却した。重水素化リチウムアルミニウム(45mg、1.2mmol、3.4eq)を加えた。1h後r. t.へと温める間に、反応物をH₂O(50μL)でクエンチし、それに続いて15min攪拌した。反応混合物をMgSO₄上で乾燥させ、DCMですすぎ、濃縮した。粗残渣をRP-HPLC(12minに亘り0.1%TFA水溶液中5~35%MeCN)によって精製した。生成物を含有する画分をsat. NaHCO₃ soln. で塩基性化し、DCMで抽出し、表題化合物を淡黄色の固体(25.4mg、15%)として得た。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.88(d, J=5.3, 1H), 8.80(s, 1H), 7.85(d, J=5.2Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 4.71-4.63(m, 1H), 3.97(s, 3H), 3.93(d, J=11.3, 4.0Hz, 2H), 3.42(td, J=11.9, 1.9Hz, 2H), 2.94-2.88(m, 2H), 2.80-2.73(m, 2H), 2.16(dd, J=9.1, 5.6Hz, 2H), 1.99(dd, J=13.0, 6.0Hz, 2H), 1.81-1.69(m, 5H), 1.32-1.20(m, 2H). ES-MS [M+H]⁺=480.2

【0435】

実施例20. (3aR, 5s, 6aS) - N - (4-(ジフルオロメチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル) - 2 - ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d₂)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン

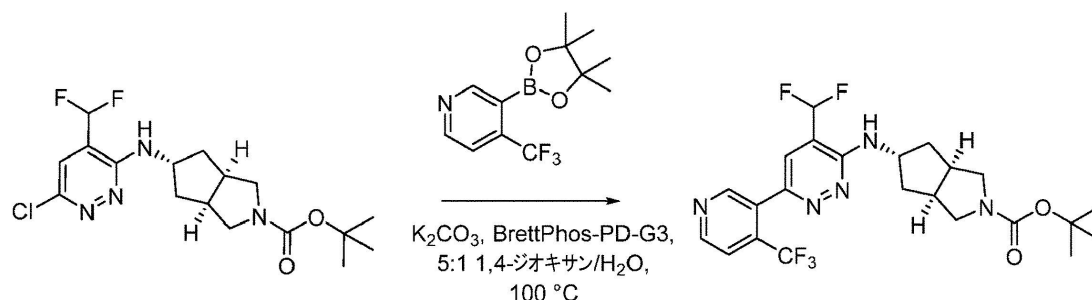
【化 181】



tert-ブチル(3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((6-クロロ-4-(ジフルオロ

メチル) ピリダジン-3-イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-カルボキシレート及びtert-ブチル (3aR, 5s, 6aS)-5-((6-クロロ-5-(ジフルオロメチル) ピリダジン-3-イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-カルボキシレート。tert-ブチル (3aR, 5s, 6aS)-5-アミノヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-カルボキシレート (700mg、3.1mmol、1eq) 及び3, 6-ジクロロ-4-(ジフルオロメチル) ピリダジン (770mg、3.9mmol、1.25eq) のt-ブタノール (8mL) 溶液に、DIPEA (1.6mL、9.28mmol、3eq) を加えた。このように得られた溶液をマイクロ波照射下で150℃にて4h加熱し、この時間の後で、溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、両方の表題化合物を赤茶色の油として得た。主要な生成物：¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.26 (s, 1H), 6.68-6.4 (t, J=51.0Hz, 1H), 4.92-4.82 (m, 1H), 4.81-4.71 (m, 1H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.25-3.17 (m, 2H), 2.90-2.71 (m, 2H), 2.19-2.09 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), ES-MS [M+H]⁺-t-ブチル= 333.2。微量な生成物：(383.8mg、32%) ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.99 (s, 1H), 6.87-6.6 (t, J=52.5Hz, 1H), 5.87-5.76 (m, 1H), 4.43-4.34 (m, 2H), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.47 (s, 9H) ES-MS [M+H]⁺-t-ブチル= 333.2。

【化182】

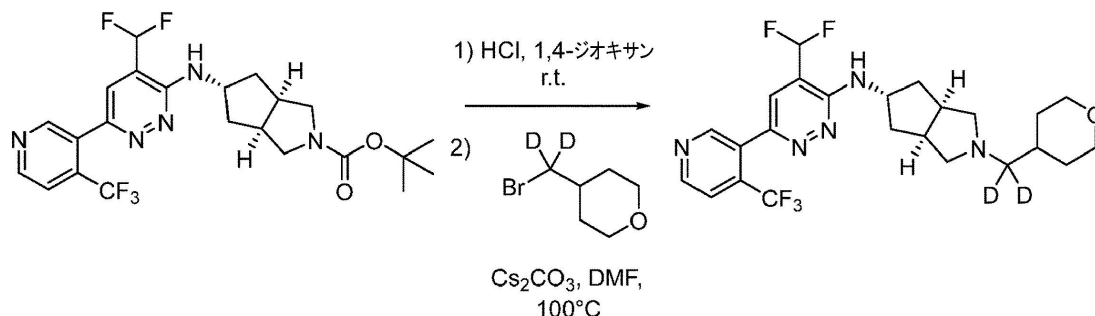


tert-ブチル (3aR, 5s, 6aS)-5-((4-(ジフルオロメチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-カルボキシレート。tert-ブチル (3aR, 5s, 6aS)-5-((6-クロロ-4-(ジフルオロメチル)ピリダジン-3-イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-カルボキシレート (145mg、0.37mmol、1eq)、3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (305mg、1.1mmol、3eq)、炭酸カリウム (160mg、1.1mmol、3eq)、及びBrettPhos-Pd-G3 (68mg、0.075mmol、0.2eq) をバイアル中で密封し、不活性雰囲気下に置いた。5:1の1, 4-ジオキサン/ H_2O (全部で4mL、真空下で脱気) をシリンジによって加えた。100℃にて4h後、反応物を冷却し、 H_2O に希釈し、DCMで抽出した。粗残渣を順相クロマトグラフィー (ヘキサン中の3~100% EtOAc、次いでDCM中の0~10% MeOH) によって精製し、表題化合物を淡黄色-緑色の固体 (153.2mg、78%) として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.91 (s, 1H), 8.89 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.68 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.68 (t, J=53.8Hz, 1H), 5.34-5.20 (m,

1 H), 4.97–4.88 (m, 1 H), 3.60 (dd, $J=11.4$, 7.8 Hz, 2 H), 3.22 (d, $J=11.2$ Hz, 2 H), 2.91–2.84 (m, 2 H), 2.21–2.14 (m, 2 H), 1.95–1.87 (m, 2 H), 1.46 (s, 9 H). ES-MS $[M+H]^+ = 444.2$.

【0436】

【化183】



10

(3aR, 5s, 6aS)–N–(4–(ジフルオロメチル)–6–(4–(トリフルオロメチル)ピリジン–3–イル)ピリダジン–3–イル)–2–((テトラヒドロ–2H–ピラン–4–イル)メチル–d₂)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール–5–アミン。MeOH (1 mL) 中の tert–ブチル (3aR, 5s, 6aS)–5–((4–(ジフルオロメチル)–6–(4–(トリフルオロメチル)ピリジン–3–イル)ピリダジン–3–イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール–2(1H)–カルボキシレート (138 mg、0.28 mmol、1 eq) に、ジオキサン (1.4 mL、21 eq) 中の 4 M の HCl を加えた。r.t. にて 30 min 後、溶媒を除去し、このように得られたオフホワイト色の固体をそれ以上精製することなく使用した (120 mg、100%)。DMF (1 mL) 中の塩酸塩 (30 mg、0.069 mmol、1 eq) に、4–(ブロモメチル–d₂)テトラヒドロ–2H–ピラン (25 mg、0.14 mmol、2 eq) 及び炭酸セシウム (45 mg、0.14 mmol、2 eq) を加えた。100°C にて一晩攪拌した後、粗製物を RP–HPLC (6 min に亘り 0.1% TFA 水溶液中の 5~45% MeCN) によって精製した。生成物を含有する画分を sat. NaHCO₃ soln. で塩基性化し、DCM で抽出し、表題化合物をオフホワイト色の固体 (5.7 mg、17%) として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.90 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 7.87 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 6.97 (t, $J=53.8$ Hz, 1 H), 4.87–4.80 (m, 1 H), 3.93 (dd, $J=11.4$, 3.9 Hz, 2 H), 3.42 (td, $J=11.9$, 2.0 Hz, 2 H), 2.95–2.87 (m, 2 H), 2.84–2.75 (m, 2 H), 2.25 (dd, $J=8.8$, 4.7 Hz, 2 H), 2.04 (dd, $J=12.7$, 6.0 Hz, 2 H), 1.84–1.70 (m, 5 H), 1.33–1.21 (m, 2 H). ES-MS $[M+H]^+ = 500.2$.

20

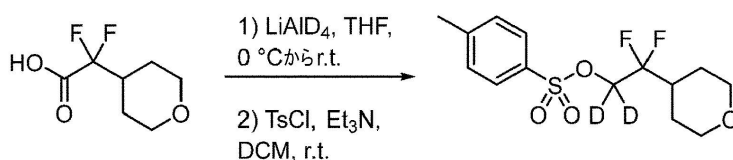
30

【0437】

40

実施例 2.1.2, 2–ジフルオロ–2–(テトラヒドロ–2H–ピラン–4–イル)エチル–1, 1–d₂ 4–メチルベンゼンスルホネート

【化184】



2, 2–ジフルオロ–2–(テトラヒドロ–2H–ピラン–4–イル)エチル–1, 1

50

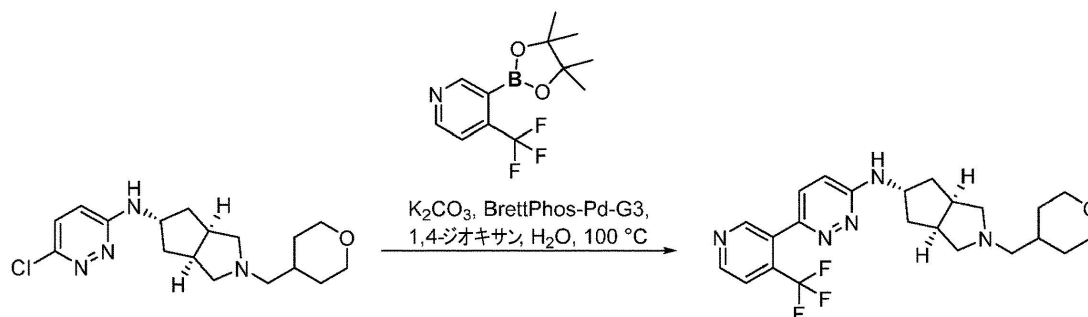
—d₂4—メチルベンゼンスルホネート。重水素化リチウムアルミニウム（208mg、5.48mmol、2.1eq）のTHF（20mL）溶液を0℃に冷却し、2,2-ジフルオロ-2-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）酢酸（470mg、2.61mmol、1eq）を加えた。反応混合物を0℃にて15min間攪拌し、次いで、r.t.に温めた。2h後、反応混合物をH₂O（0.05mL）及び1MのNaOH（0.15mL）をゆっくりと加えることによってクエンチした。さらに30min攪拌した後、沈殿物を濾過によって除去し、THFですすいだ。約10mLの溶液が残存するまで溶媒を殆ど濃縮乾燥させた。この溶液に、DCM（30mL）及びトリメチルアミン（0.8mL、5.74mmol、2.2eq）を攪拌しながら加えた。次いで、塩化トシル（597mg、3.13mmol、1.2eq）を加え、反応混合物を一晩攪拌した。溶媒を濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の3～80% EtOAc）によって精製し、表題化合物を白色の固体（2ステップに亘り362mg、43%）として得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 7.81（d, J=8.3Hz, 2H）, 7.38（d, J=8.0Hz, 2H）, 4.01（dt, J=11.4, 3.3Hz, 2H）, 3.35（ddd, J=11.6, 8.7, 5.6Hz, 2H）, 2.47（s, 3H）, 2.27–2.12（m, 1H）, 1.64–1.52（m, 4H）。ES-MS [M+H]⁺=323.0。

10

【0438】

実施例22.（3aR, 5s, 6aS）-2-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メチル）-N-（6-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）ピリダジン-3-イル）オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン
【化185】

20



30

（3aR, 5s, 6aS）-N-（6-クロロピリダジン-3-イル）-2-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メチル）オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン（65mg、0.19mmol、1eq）、3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-4-（トリフルオロメチル）ピリジン（63mg、0.23mmol、1.2eq）、炭酸カリウム（81mg、0.58mmol、3eq）及びBrettPhos-Pd-G3（18mg、0.019mmol、0.1eq）をバイアル中で合わせ、これを密封し、不活性雰囲気下に置いた。次いで、5：1の1,4-ジオキサン／H₂O溶液（全部で1mL、真空下で脱気）をシリンジによって加えた。このように得られた反応混合物を100℃にて1h攪拌し、この時間の後で、反応物をr.t.に冷却し、DCM及びH₂Oで希釈した。水層をDCMで抽出し、合わせた有機抽出物を、相分離器を通して濾過し、濃縮した。粗残渣をRP-HPLC（10minに亘り0.1% TFA水溶液中の2～32% MeCN）によって精製した。生成物を含む画分をsat. NaHCO₃で塩基性化し、DCMで抽出した。合わせた有機抽出物を、相分離器を通して濾過し、濃縮し、表題化合物を白色の固体（11mg、13%）として得た。¹H NMR（400MHz, MeOD）δ 8.77（dd, J=5.3, 0.8Hz, 1H）, 8.69（s, 1H）, 7.74（d, J=5.2Hz, 1H）, 7.32（dd, J=9.3, 0.7Hz, 1H）, 6.84（d, J=9.3Hz, 1H）, 4.47–4.39（m, 1H）, 3.83（dd, J=11.7

40

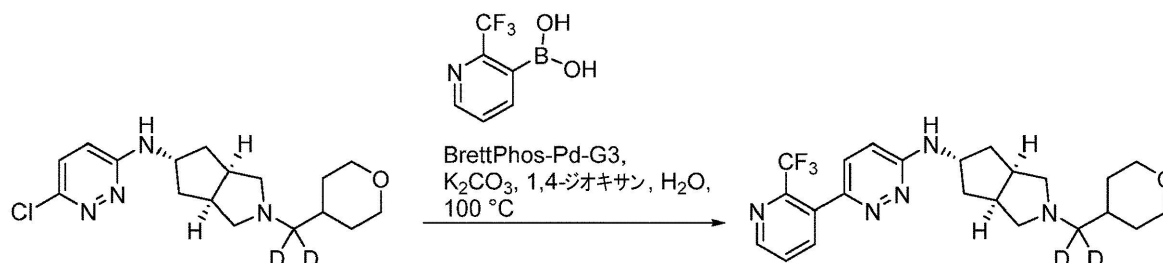
50

, 4.2 Hz, 2H), 3.32 (td, J=11.9, 2.0 Hz, 2H), 2.78–2.63 (m, 4H), 2.23 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.16 (d, J=7.6 Hz, 2H), 1.88 (dd, J=12.6, 5.9 Hz, 2H), 1.73–1.59 (m, 5H), 1.25–1.08 (m, 2H). ES-MS [M+H]⁺=448.2.

【0439】

実施例23. (3aR, 5s, 6aS)–2–((テトラヒドロ–2H–ピラン–4–イル)メチル–d₂)–N–(6–(2–(トリフルオロメチル)ピリジン–3–イル)ピリダジン–3–イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール–5–アミン

【化186】



(3aR, 5s, 6aS)–N–(6–クロロピリダジン–3–イル)–2–((テトラヒドロ–2H–ピラン–4–イル)メチル–d₂)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール–5–アミン (500mg、1.48mmol、1eq)、(2–(トリフルオロメチル)ピリジン–3–イル)ボロン酸 (423mg、2.21mmol、1.5eq)、炭酸カリウム (620mg、4.43mmol、3eq) 及び BrettPhos–Pd–G3 (134mg、0.148mmol、0.1eq) をバイアル中で合わせ、これを密封し、不活性雰囲気下に置いた。次いで、5：1の1，4–ジオキサン／H₂O溶液 (全部で10mL、真空下で脱気) をシリンジによって加えた。このように得られた反応混合物を100℃にて22h攪拌し、この時間の後で、反応混合物をr.t.に冷却し、H₂Oで希釈し、DCMで抽出した。溶媒を除去し、粗残渣をRP–HPLC (20minに亘り0.1% TFA水溶液中の2～35% MeCN) によって精製した。生成物を含む画分をsat. NaHCO₃溶液で塩基性化し、DCMで抽出し、有機溶媒を濃縮した。化合物をRP–HPLC (10minに亘り0.05% NH₄OH水溶液中の20～50% MeCN) によるさらなる精製に供した。生成物を含む画分をDCMで抽出し、有機溶媒を濃縮し、表題化合物を白色の固体 (165.6mg、25%) として得た。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.76 (dd, J=4.7, 0.9 Hz, 1H), 8.03 (dd, J=7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.57–4.47 (m, 1H), 3.93 (dd, J=11.1, 3.3 Hz, 2H), 3.42 (td, J=11.9, 2.0 Hz, 2H), 2.86–2.72 (m, 4H), 2.28–2.20 (m, 2H), 2.01–1.93 (m, 2H), 1.81–1.67 (m, 5H), 1.36–1.19 (m, 2H). ES–MS [M+H]⁺=450.2.

【0440】

実施例24. (3aR, 5S, 6aS)–2–(((R)–1,4–ジオキサン–2–イル)メチル–d₂)–N–(6–(4–(トリフルオロメチル)ピリジン–3–イル)ピリダジン–3–イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール–5–アミン

10

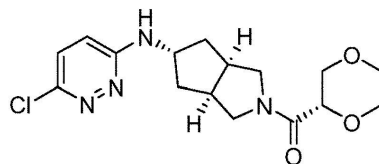
20

30

40

50

【化 1 8 7】



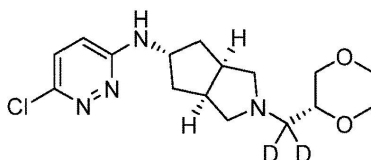
((3 a R, 5 s, 6 a S) - 5 - ((6 -クロロピリダジン - 3 -イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) -イル) ((S) - 1, 4 -ジオキサン - 2 -イル) メタノン。 (3 a R, 5 s, 6 a S) - N - (6 -クロロピリダジン - 3 -イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 -アミン (310 mg、1.30 mmol、1 eq) 及び (S) - 1, 4 -ジオキサン - 2 -カルボン酸 (223 mg、1.69 mmol、1.3 eq) を、DMF (10 mL) に溶解した。DIPEA (0.68 mL、3.90 mmol、3 eq)、次いで、HATU (741 mg、1.95 mmol、1.5 eq) を反応混合物に加え、r. t. にて2 h 攪拌した。反応混合物をH₂Oで希釈し、DCMで抽出した。溶媒を濃縮し、粗残渣をRP-HPLC (20 min に亘り0.1% TFA水溶液中の2~22% MeCN) によって精製した。生成物を含有する画分をsat. NaHCO₃ 溶液で塩基性化し、DCMで抽出し、有機溶媒を濃縮し、表題化合物を白色の固体 (458.2 mg、38%) として得た。ES-MS [M+H]⁺ = 353.1。

10

20

【0 4 4 1】

【化 1 8 8】



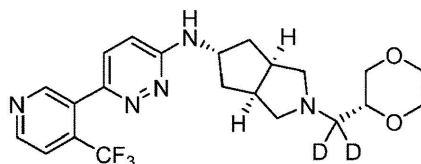
(3 a R, 5 s, 6 a S) - 2 - (((R) - 1, 4 -ジオキサン - 2 -イル) メチル - d₂) - N - (6 -クロロピリダジン - 3 -イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 -アミン。((3 a R, 5 s, 6 a S) - 5 - ((6 -クロロピリダジン - 3 -イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) -イル) ((S) - 1, 4 -ジオキサン - 2 -イル) メタノン (172 mg、0.49 mmol、1 eq) をTHF (4 mL) に溶解した。重水素化リチウムアルミニウム (93 mg、2.44 mmol、5 eq) をゆっくりと加え、反応混合物をr. t. にて1 h 攪拌した。逐次的に、H₂O (92 µL)、1 MのNaOH (92 µL)、H₂O (92 µL) それに続いてMgSO₄を混合物に加え、これをさらに5 min間攪拌した。固体をEt₂Oで複数回洗浄し、溶媒を濾過し、濃縮し、表題化合物を白色の固体 (166.1 mg、100%) として得た。ES-MS [M+H]⁺ = 341.2。

30

40

【0 4 4 2】

【化 1 8 9】



(3 a R, 5 s, 6 a S) - 2 - (((R) - 1, 4 -ジオキサン - 2 -イル) メチル - d₂) - N - (6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 -イル) ピリダジン - 3 -イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 -アミン。(3 a R, 5 s, 6

50

a S) - 2 - (((R) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) メチル - d₂) - N - (6 - クロロピリダジン - 3 - イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - アミン (166 mg、0.49 mmol、1 eq)、3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン (0.17 mL、0.73 mmol、1.5 eq)、炭酸カリウム (205 mg、1.46 mmol、3 eq) 及び Brett Phos - Pd - G3 (44 mg、0.049 mmol、0.1 eq) をバイアル中で合わせ、これを密封し、不活性雰囲気下に置いた。次いで、5 : 1 の 1 , 4 - ジオキサン / H₂O 溶液 (全部で 3 mL、真空下で脱気) をシリンジによって加えた。このように得られた反応混合物を 100 °C にて 5 日間攪拌し、この時間の後で、反応混合物を r. t. に冷却し、H₂O で希釈し、DCM で抽出した。溶媒を除去し、粗残渣を RP - HPLC (10 min に亘り 0.1 % TFA 水溶液中の 2 ~ 27 % MeCN) によって精製した。生成物を含有する画分を sat. NaHCO₃ 溶液で塩基性化し、DCM で抽出し、有機溶媒を濃縮し、表題化合物を白色の固体 (23.6 mg、11 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.87 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.84 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.56 - 4.47 (m, 1H), 3.80 - 3.65 (m, 5H), 3.58 (dd, J = 11.5, 2.7 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.93 (dt, J = 16.0, 8.3 Hz, 2H), 2.84 - 2.72 (m, 2H), 2.26 (dt, J = 9.4, 6.2 Hz, 2H), 1.97 (dd, J = 13.2, 5.8 Hz, 2H), 1.75 (dt, J = 12.8, 8.2 Hz, 2H), ES - MS [M + H]⁺ = 452.1.

10

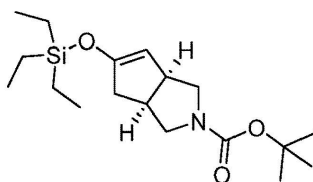
20

【 0 4 4 3 】

実施例 25. (3 a R, 5 S, 6 a S) - 3 a - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル - 2 , 2 , 6 , 6 - d₄) メチル - d₂) - N - (6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - アミン及び (3 a S, 5 R, 6 a R) - 3 a - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル - 2 , 2 , 6 , 6 - d₄) メチル - d₂) - N - (6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - アミン

30

【 化 1 9 0 】



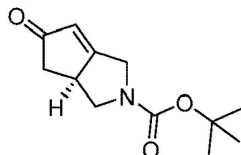
tert - ブチル 5 - ((トリエチルシリル) オキシ) - 3 , 3 a , 4 , 6 a - テトラヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート。tert - ブチル (3 a R, 6 a S) - 5 - オキソヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート (1.0 g、4.4 mmol、1.0 eq) の DMF (17.8 mL) 溶液に、クロロトリエチルシラン (0.89 mL、5.3 mmol、1.2 eq) を滴下で加えた。次いで、トリエチルアミン (1.48 mL、10.7 mmol、2.4 eq) を不活性雰囲気下にて滴下で加えた。反応は 80 °C にて一晩進行し、この時間の後で、反応物を r. t. に冷却し、DCM (50 mL) 及び sat. NaHCO₃ (50 mL) で希釈した。水層を DCM (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 1 ~ 10 % EtOAc) によって精製し、表題化合物を無色の油 (723.6 mg、48 %) として得た。ES - MS [M + H]⁺ - tert - ブチル = 284.4.

40

【 0 4 4 4 】

50

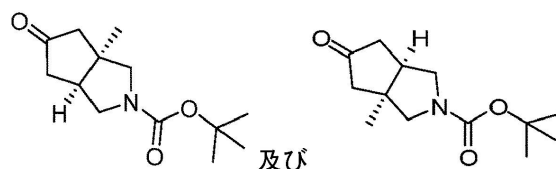
【化 1 9 1】



tert-ブチル 5-オキソ-3, 3a, 4, 5-テトラヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-カルボキシレート。攪拌した tert-ブチル 5-((トリエチルシリル)オキシ)-3, 3a, 4, 6a-テトラヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-カルボキシレート (724mg、2.1mmol、1.0eq) の MeCN (15mL) 溶液に、酢酸パラジウム (II) (531mg、2.3mmol、1.1eq) を加えた。反応物をオープンエアで 2h 攪拌し、この時間の後で、過剰な触媒をシリンジ濾過によって除去し、溶媒を減圧下で蒸発させ、粗残渣を得た。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0~60% EtOAc) によって精製し、表題化合物を茶色の結晶性固体 (422mg、89%) として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.07 (d, J=10.5Hz, 1H), 4.25 (t, J=10.3Hz, 2H), 4.06 (dt, J=34.8, 8.4Hz, 1H), 3.22 (d, J=35.8Hz, 2H), 2.87 (dd, J=10.9, 7.0Hz, 1H), 2.66 (dd, J=17.6, 8.3Hz, 1H), 2.18 (dt, J=19.4, 6.7Hz, 1H), 1.48 (s, 9H). ES-MS [M+H]⁺-tert-ブチル=168.4.

【0445】

【化 1 9 2】



tert-ブチル (3aR, 6aS)-3a-メチル-5-オキソヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-カルボキシレート及び tert-ブチル (3aS, 6aR)-3a-メチル-5-オキソヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-カルボキシレート。攪拌した CuI (719mg、3.78mmol、2.0eq) の THF (2.5mL) 懸濁液に、-78℃にて Et₂O 中の MeMgBr の 3.0M 溶液 (1.9mL、5.7mmol、3.0eq) を不活性雰囲気下にて滴下で加えた。このように得られた溶液を -78℃にて 30min. 間攪拌し、この時間の後で、tert-ブチル 5-オキソ-3, 3a, 4, 5-テトラヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H)-カルボキシレート (422mg、1.88mmol、1.0eq) の THF (2.5mL) 溶液を滴下で加えた。30分間攪拌した後、反応混合物を r. t. に温め、sat. NH₄Cl (5.0mL) でクエンチした。反応物を EtOAc (50mL) 及び H₂O (50mL) で希釈した。水層を EtOAc (3×50mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を濾過し、次いで、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0~50% EtOAc) によって精製し、表題化合物を白色の固体 (310mg、69%) として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.73 (d, J=7.2Hz, 1H), 3.45-3.10 (m, 3H), 2.59-2.43 (m, 2H), 2.39-2.12 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.23 (s, 3H). ES-MS [M+H]⁺-tert-ブチル=184.4.

【0446】

10

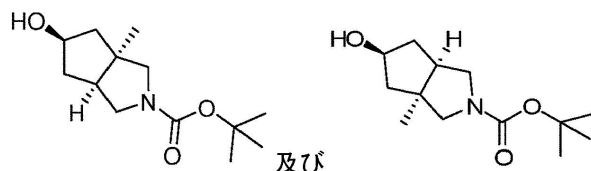
20

30

40

50

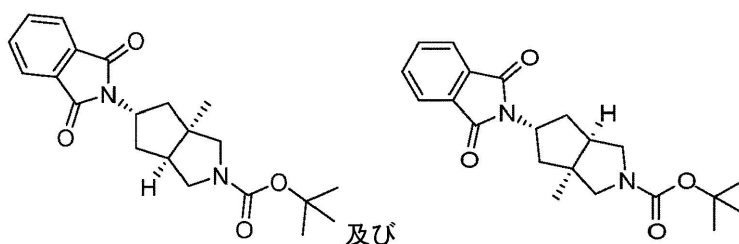
【化 1 9 3】



tert-ブチル (3aR, 5R, 6aS) - 5-ヒドロキシ-3a-メチルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート及びtert-ブチル (3aS, 5S, 6aR) - 5-ヒドロキシ-3a-メチルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート。攪拌した立体異性体であるtert-ブチル (3aR, 6aS) - 3a-メチル-5-オキソヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート / tert-ブチル (3aS, 6aR) - 3a-メチル-5-オキソヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート (310mg、1.3mmol、1.0eq) の混合物のTHF (6.4mL、0.2M) 溶液に、-78℃にてLiAlH (OtBu)₃ (1.9mL、1.9mmol、1.3eq) の溶液をシリンジによって滴下で加えた。このように得られた溶液を-78℃にて1h攪拌し、この後で、反応物をH₂O (0.5mL)、それに続いて1MのNaOH (0.5mL) を-78℃にてゆっくりと加えてクエンチした。反応物をr. t. に温め、15min間攪拌した。MgSO₄を加え、スラリーを生じさせた。さらに15min. の攪拌後、スラリーをDCM (20mL) で希釈し、固体を濾過によって除去した。次いで、濾液をDCM及びsat. NH₄Cl (50mL) に分配した。水層をEtOAc (3×50mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を濾過し、濃縮し、無色の粗液体を得て、これはさらなる精製を必要としなかった。ES-MS [M+H]⁺-tert-ブチル=184.4。

【0447】

【化 1 9 4】

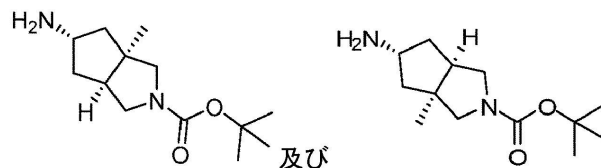


tert-ブチル (3aR, 5S, 6aS) - 5-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-3a-メチルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート及びtert-ブチル (3aS, 5R, 6aR) - 5-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-3a-メチルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート。立体異性体であるtert-ブチル (3aR, 5R, 6aS) - 5-ヒドロキシ-3a-メチルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート / tert-ブチル (3aS, 5S, 6aR) - 5-ヒドロキシ-3a-メチルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート (433mg、2.9mmol、1.0eq.) 及びトリフェニルホスフィン (772mg、2.9mmol、1.0eq) の混合物のTHF (5.0mL、0.45M) 溶液に、0℃にてジイソプロピルアゾジカルボキシレート (0.58mL、2.94mmol) のTHF (1mL) 溶液を滴下で加えた。フラスコを氷浴から取り出し、r. t. にて1h攪拌し、この時間の後で、反応物をMeOH (0.25mL) でクエンチし、有機物を減圧下で蒸発させた。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の5~30

% E t O A c) によって精製し、表題化合物を白色の固体 (422 mg、50%) として得た。E S - M S [M + H]⁺ - t - ブチル = 315.2。

【0448】

【化195】



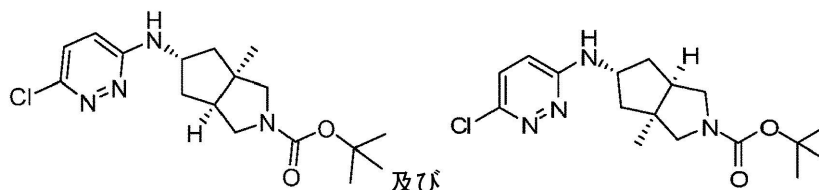
10

t e r t - ブチル (3 a R, 5 S, 6 a S) - 5 - アミノ - 3 a - メチルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート及び t e r t - ブチル (3 a S, 5 R, 6 a R) - 5 - アミノ - 3 a - メチルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート。攪拌した立体異性体である t e r t - ブチル (3 a R, 5 S, 6 a S) - 5 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 3 a - メチルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート / t e r t - ブチル (3 a S, 5 R, 6 a R) - 5 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 3 a - メチルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート (423 mg、1.1 mmol、1.0 eq) の混合物の E t O H (6 mL、0.19 M) 溶液に、r. t. にてヒドラジン (0.18 mL、5.7 mmol、5.0 eq) を加えた。次いで、反応物を 80℃ にて 1 h 還流させ、この時間の後で、反応混合物を r. t. に冷却した。固体を濾過によって除去し、E t₂O (10 mL)、次いで D C M (10 mL) で洗浄した。有機溶媒を減圧下で蒸発させ、表題化合物を粗液体として得て、これをそれ以上精製することなく使用した (228 mg、83%)。E S - M S [M + H]⁺ = 241.4。

20

【0449】

【化196】



30

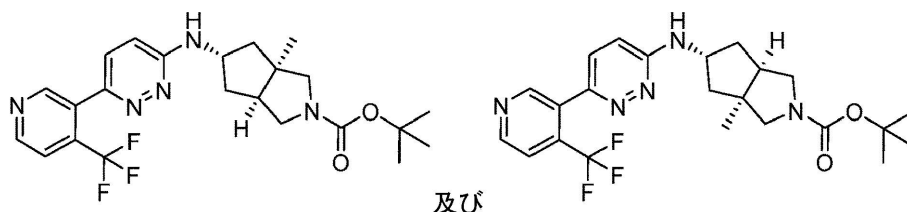
t e r t - ブチル (3 a R, 5 S, 6 a S) - 5 - ((6 - クロロピリダジン - 3 - イル) アミノ) - 3 a - メチルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート及び t e r t - ブチル (3 a S, 5 R, 6 a R) - 5 - ((6 - クロロピリダジン - 3 - イル) アミノ) - 3 a - メチルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート。立体異性体である t e r t - ブチル (3 a R, 5 S, 6 a S) - 5 - アミノ - 3 a - メチルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート / t e r t - ブチル (3 a S, 5 R, 6 a R) - 5 - アミノ - 3 a - メチルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート (490 mg、3.8 mmol、1.0 eq) の混合物の t B u O H (3.2 mL) 溶液に、固体 3, 6 - ジクロロピリダジン (239 mg、1.6 mmol、1.7 eq) 及び D I P E A (0.66 mL、3.79 mmol、4 eq) を加えた。反応槽を 150℃ での 4 h のマイクロ波照射に供した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 ~ 80% E t O A c) によって精製し、表題化合物を白色の固体 (153 mg、46%) として得た。E S - M S [M + H]⁺ - t - ブチル = 297.4

40

【0450】

50

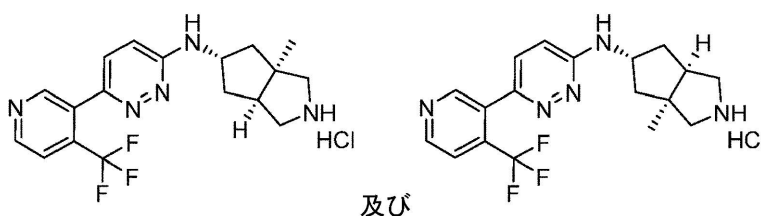
【化 1 9 7】



tert-ブチル (3aR, 5S, 6aS) - 3a-メチル-5-((6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート及びtert-ブチル (3aS, 5R, 6aR) - 3a-メチル-5-((6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート。攪拌棒を有する丸底フラスコに、立体異性体であるtert-ブチル (3aR, 5S, 6aS) - 5-((6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ) - 3a-メチルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート / tert-ブチル (3aS, 5R, 6aR) - 5-((6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ) - 3a-メチルヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート (153.3mg、0.43mmol、1.0eq)、BrettPhos-Pd-G3 (98.6mg、0.11mmol、0.25eq)、4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステル (355mg、1.3mmol、3.0eq)、及び炭酸カリウム (0.08mL、1.3mmol、3.0eq) の混合物を加えた。フラスコを密封し、次いで、固体を脱気した1,4-ジオキサン / H₂O 溶液 (全部で3.6mL) に懸濁させた。次いで、反応物を100℃にて2h。攪拌し、この時間の後で、反応混合物をr.t.に冷却し、DCM (5.0mL) 及びH₂O (5.0mL) で希釈した。有機層を、相分離器を通して濾過し、有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM中の0~90% EtOAc) によって精製し、表題化合物を黄色 / 茶色の固体 (94.5mg、47%) として得た。ES-MS [M+H]⁺ = 464.4。

【0451】

【化 1 9 8】

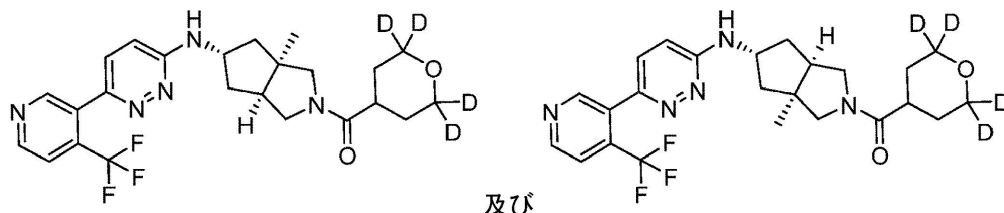


(3aR, 5S, 6aS) - 3a-メチル-N-((6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミンヒドロクロリド及び(3aS, 5R, 6aR) - 3a-メチル-N-((6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミンヒドロクロリド。攪拌した立体異性体であるtert-ブチル (3aR, 5S, 6aS) - 3a-メチル-5-((6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート / tert-ブチル (3aS, 5R, 6aR) - 3a-メチル-5-((6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート (94.5mg、0.20mmol、1.0eq) の混合物のMeOH (0.5mL) 溶液に、ジオキサン (0.68mL) 中の4MのHClを

加えた。このように得られた濁った混合物を r. t. にて 1 h. 攪拌し、この時間の後で、有機溶媒を減圧下で蒸発させ、このように得られた HCl 塩を真空下で乾燥させ、表題化合物を白色の固体 (88.0 mg、100% 収率) として得た。ES-MS [M+H]⁺ = 364.0。

【0452】

【化199】



10

((3aR, 5S, 6aS) - 3a-メチル-5-((6-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-2, 2, 6, 6-d₄)メタノン及び((3aS, 5R, 6aR) - 3a-メチル-5-((6-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-2, 2, 6, 6-d₄)メタノン。攪拌した立体異性体である(3aR, 5S, 6aS) - 3a-メチル-N-(6-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミンヒドロクロリド / ((3aS, 5R, 6aR) - 3a-メチル-N-(6-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミンヒドロクロリド (112 mg、0.26 mmol、1.0 eq) 及び 2, 2, 6, 6-テトラジュウテリオテトラヒドロピラン-4-カルボン酸 (41.3 mg、0.31 mmol、1.2 eq) の混合物の DMF (5.0 mL) 溶液に、r. t. にて DIPEA (0.13 mL、0.77 mmol、3 eq)、それに続いて HATU (146 mg、0.38 mmol、1.5 eq) を加えた。反応物を r. t. にて 1 h. 攪拌し、この時間の後で、反応混合物を RP-HPLC (10 min. に亘り 0.1% TFA 水溶液中の 5~40% MeCN) によって直接精製した。生成物を含有する画分を sat. NaHCO₃ で塩基性化し、DCM で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、表題化合物を白色の固体 (55.2 mg、45% 収率) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 9.4, 3.1 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.49 (dq, J = 18.8, 7.2 Hz, 1H), 3.83-3.71 (m, 1H), 3.60-3.26 (m, 3H), 2.58 (qt, J = 11.6, 3.9 Hz, 1H), 2.52-2.35 (m, 2H), 2.17 (dddd, J = 16.5, 12.6, 7.4, 5.0 Hz, 1H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.67-1.55 (m, 2H), 1.27 (d, J = 7.1 Hz, 3H). ES-MS [M+H]⁺ = 480.0。

20

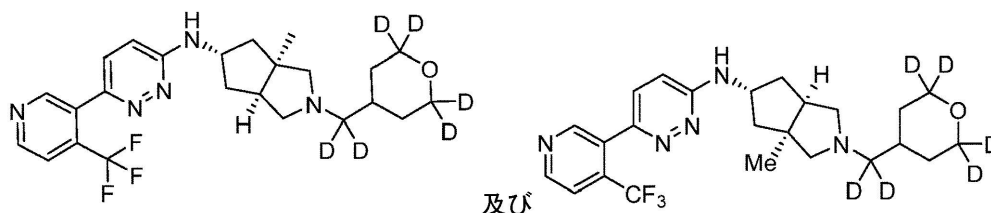
30

40

【0453】

50

【化 2 0 0】



及び

(3aR, 5S, 6aS) - 3a-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-2, 2, 6, 6-d₄)メチル-d₂)-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン及び(3aS, 5R, 6aR) - 3a-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-2, 2, 6, 6-d₄)メチル-d₂)-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン。立体異性体である((3aR, 5S, 6aS) - 3a-メチル-5-((6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-2, 2, 6, 6-d₄)メタノン／((3aS, 5R, 6aR) - 3a-メチル-5-((6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-2, 2, 6, 6-d₄)メタノン(55.2mg、0.12mmol、1.0eq)の混合物の攪拌した溶液に、r. t. にて重水素化リチウムアルミニウム(21.9mg、0.58mmol、5.0eq)を1回で加えた。反応物をr. t. にて20min. 間攪拌を続け、この時間の後で、反応物をEt₂Oで希釈し、1MのNaOH(0.5mL)でクエンチし、30分間攪拌した。次いで、MgSO₄を加え、スラリーを生じさせた。さらに15min. の攪拌後、スラリーをEt₂O(20mL)で希釈し、固体を濾過によって除去した。溶媒を減圧下で蒸発させ、このように得られた粗残渣をRP-HPLC(10min. に亘り0.1%TFA水溶液中の5~40%MeCN)によって精製した。生成物を含有する画分をsat. NaHCO₃で塩基性化し、DCMで抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、表題化合物を白色の固体(19.2mg、36%収率)として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.89(s, 1H), 8.83(d, J=5.2Hz, 1H), 7.63(d, J=5.2Hz, 1H), 7.34(d, J=9.2Hz, 1H), 6.75(d, J=9.3Hz, 1H), 5.16(s, 1H), 4.50(s, 1H), 3.11-2.18(m, 8H), 2.08(dd, J=13.0, 5.8Hz, 1H), 1.86-1.60(m, 4H), 1.44(dd, J=12.6, 9.8Hz, 1H), 1.29(d, J=7.9Hz, 3H)。ES-MS[M+H]⁺=468.1。

【0454】

実施例26. (3aR, 5s, 6aS) - 2-(2,2-ジフルオロ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル-1,1-d₂)-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン

10

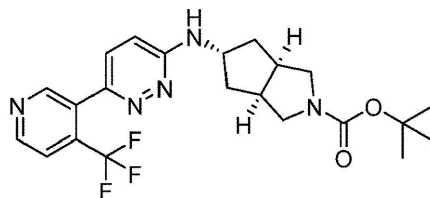
20

30

40

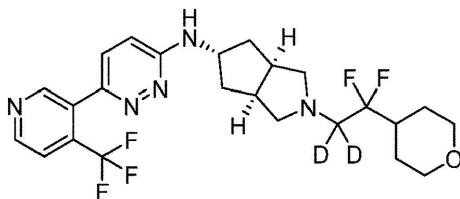
50

【化 2 0 1】



tert-ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - カルボキシレート。tert-ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((6 - クロロピリダジン - 3 - イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - カルボキシレート (660mg、1.95mmol、1eq)、3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン (1.60g、5.84mmol、3eq)、炭酸カリウム (819mg、5.84mmol、3eq) 及び Brett Phos - Pd - G3 (354mg、0.39mmol、0.2eq) をバイアル中で合わせ、これを密封し、不活性雰囲気下に置いた。次いで、5 : 1 の 1, 4 - ジオキサン / H₂O 溶液 (全部で 12mL、真空下で脱気) をシリンジによって加えた。このように得られた反応混合物を 100℃ にて 4h 攪拌し、この時間の後で、反応混合物を r. t. に冷却し、H₂O で希釈し、DCM で抽出した。合わせた有機抽出物を除去し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 3 ~ 100% EtOAc、次いで、DCM 中の 0 ~ 10% MeOH) によって精製し、表題化合物を淡黄色の固体 (620mg、71%) として得た。ES - MS [M + H]⁺ = 450.3。

【化 2 0 2】



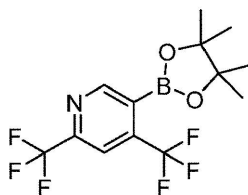
(3aR, 5s, 6aS) - 2 - (2, 2 - ジフルオロ - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) エチル - 1, 1 - d₂) - N - (6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - アミン。tert-ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((6 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - カルボキシレート (400mg、0.89mmol、1eq) を MeOH (1mL) に溶解し、ジオキサン溶液 (4.6mL) 中の 4M の HCl を滴下で加えた。このように得られた黄色の溶液を r. t. にて 30min 間攪拌し、この時間の後で、溶媒を濃縮し、HCl 塩を黄色の固体として得て、これを乾燥させ、それ以上精製することなく使用した (343mg、100%)。ES - MS [M + H]⁺ = 350.1。HCl アミン (20mg、0.052mmol、1eq) 及び 2, 2 - ジフルオロ - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) エチル - 1, 1 - d₂ 4 - メチルベンゼンスルホネート (25mg、0.078mmol、1.5eq) を、1, 4 - ジオキサン (1mL) に懸濁させ、それに続いて H₂O (0.2mL) 中の NaOH (17mg、0.41mmol、8eq) を滴下で加えた。反応混合物を 100℃ にて 18h 攪拌し、次いで、マイクロ波照射下で 180℃ にて 4h 攪拌し、この時間の後で、溶媒を除去し、粗残渣を RP - HPLC (5min に亘り 0.1% TFA 水溶液中の 5 ~ 35% MeCN) によって精製した。生成物を含む画分を sat. NaHCO₃ で塩

基性化し、DCMで抽出した。合わせた有機抽出物を、相分離器を通して濾過し、濃縮し、表題化合物（1.3 mg、5%）を得た。 ^1H NMR（400 MHz, MeOD） δ 8.87（dd, $J=5.2, 0.8$ Hz, 1H）, 8.79（s, 1H）, 7.84（d, $J=5.2$ Hz, 1H）, 7.42（d, $J=9.3$ Hz, 1H）, 6.93（d, $J=9.3$ Hz, 1H）, 4.64–4.47（m, 1H）, 3.97（dd, $J=11.5, 4.5$ Hz, 2H）, 3.44（td, $J=12.0, 2.1$ Hz, 2H）, 2.78–2.67（m, 4H）, 2.55（dd, $J=9.1, 2.8$ Hz, 2H）, 2.45–2.26（m, 1H）, 1.97（dddd, $J=12.3, 5.8, 2.2$ Hz, 2H）, 1.86–1.69（m, 4H）, 1.63–1.53（m, 2H）。ES-MS $[\text{M}+\text{H}]^+=500.0$ 。

10

【0455】

実施例27.（3aR, 5s, 6aS）-N-（6-（4, 6-ビス（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）ピリダジン-3-イル）-2-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メチル- d_2 ）オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン
【化203】



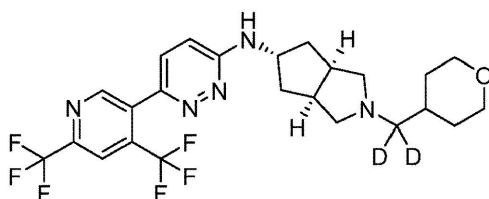
20

5-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-2, 4-ビス（トリフルオロメチル）ピリジン。5-ブromo-2, 4-ビス（トリフルオロメチル）ピリジン（50 mg、0.17 mmol、1 eq）、酢酸カリウム（50 mg、0.51 mmol、3 eq）、ビス（ピナコラト）ジボロン（65 mg、0.26 mmol、1.5 eq）及びPd（dppf）Cl₂・DCM（14 mg、0.017 mmol、0.1 eq）をバイアル中で合わせ、これを密封し、不活性雰囲気下に置いた。次いで、1, 4-ジオキサン（1.7 mL）をシリンジによって加えた。このように得られた反応混合物を150℃にてマイクロ波照射下で1 h 攪拌し、この時間の後で、反応混合物をCelite（登録商標）のプラグを通してDCMと共に濾過し、溶媒を濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（DCM中の0～10% MeOH）によって精製し、表題化合物をオレンジ色の油（50 mg、86%）として得た。ES-MS $[\text{M}+\text{H}]^+=260.6$ （ボロン酸の質量が観察される）。

30

【0456】

【化204】



40

（3aR, 5s, 6aS）-N-（6-（4, 6-ビス（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）ピリダジン-3-イル）-2-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メチル- d_2 ）オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン。（3aR, 5s, 6aS）-N-（6-クロロピリダジン-3-イル）-2-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メチル- d_2 ）オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン（25 mg、0.074 mmol、1 eq）、5-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-2, 4-ビス（トリフルオロメチル）

50

ピリジン (75 mg、0.22 mmol、3 eq)、炭酸カリウム (31 mg、0.22 mmol、3 eq) 及び Brett Phos-Pd-G3 (17 mg、0.018 mmol、0.25 eq) をフラスコ中で合わせ、これを密封し、不活性雰囲気下に置いた。次いで、5:1の1,4-ジオキサン/H₂O (全部で1 mL、真空下で脱気) を加えた。このように得られた反応混合物を100℃にて4 h 攪拌し、この時間の後で、反応物を r.t に冷却し、水層を DCM で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、粗残渣を RP-HPLC (5 min に亘り 0.1% TFA 水溶液中の 5~35% MeCN) によって精製した。生成物を含有する画分を sat. NaHCO₃ で塩基性化し、DCM で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を濾過し、除去し、表題化合物 (4.9 mg、13%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.39 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.73 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.10 (d, J=9.9 Hz, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.97 (dd, J=10.8, 3.6 Hz, 2H), 3.39 (td, J=11.9, 1.9 Hz, 2H), 2.85-2.71 (m, 2H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.44-2.32 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 5H), 1.36-1.20 (m, 2H). ES-MS [M+H]⁺ = 518.3.

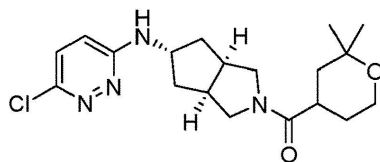
10

【0457】

実施例 28. (3aR, 5s, 6aS) - 2 - ((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d₂) - N - (6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミン

20

【化205】



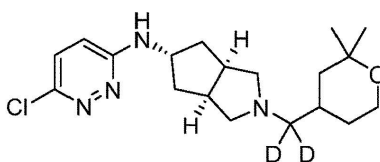
((3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -イル) (2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノン。 (3aR, 5s, 6aS) - N - (6-クロロピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-アミンヒドロクロリド (50 mg、0.18 mmol、1 eq) 及び 2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸 (32 mg、0.20 mmol、1.1 eq) を DMF (2 mL) に溶解し、DIPEA (0.095 mL、0.55 mmol、3 eq) 及び HATU (104 mg、0.27 mmol、1.5 eq) を加えた。このように得られた反応混合物を r.t. にて 1 h 攪拌し、この時間の後で、反応物を H₂O 及び DCM で希釈した。水層を DCM で抽出し、合わせた有機抽出物を、相分離器を通して濾過し、濃縮し、残渣を得て、これを真空下で乾燥させ、さらなる精製を伴わずに使用した (69 mg、100%)。ES-MS [M+H]⁺ = 379.2。

30

40

【0458】

【化206】



(3aR, 5s, 6aS) - N - (6-クロロピリダジン-3-イル) - 2 - ((2,

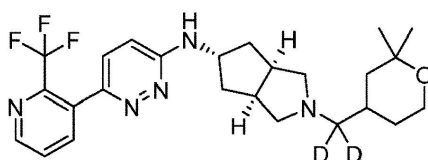
50

2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d₂)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン。(3aR, 5s, 6aS)-5-((6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)(2, 2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノン(69 mg、0.18 mmol、1 eq)をTHF(1 mL)に溶解し、0℃に冷却した。次いで、重水素化リチウムアルミニウム(34 mg、0.91 mmol、5 eq)を加え、このように得られた反応混合物をr. t.に温め、2 h 攪拌し、この時間の後で、H₂O(34 μL)、1 MのNaOH(34 μL)及びH₂O(34 μL)を逐次的に加えた。Na₂SO₄を加え、このように得られた混合物を5 min間攪拌した。固体をジエチルエーテルと共に濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を得て、これを真空下で乾燥させ、さらなる精製を伴わずに使用した(67 mg、100%)。ES-MS [M+H]⁺=367.2。

10

【0459】

【化207】



20

(3aR, 5s, 6aS)-2-((2, 2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d₂)-N-(6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン。(3aR, 5s, 6aS)-N-(6-クロロピリダジン-3-イル)-2-((2, 2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d₂)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン(67 mg、0.18 mmol、1 eq)、炭酸カリウム(76 mg、0.55 mmol、3 eq)、(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ボロン酸(52 mg、0.27 mmol、1.5 eq)及びBrettPhos-Pd-G3(16 mg、0.018 mmol、0.1 eq)をバイアル中で合わせ、不活性雰囲気下に置いた。次いで、5:1の1, 4-ジオキサン/H₂O溶液(全部で1 mL、真空下で脱気)をシリンジによって加え、このように得られた反応混合物を100℃にて15 h 攪拌した。次いで、反応混合物をr. t.に冷却し、DCM及びH₂Oで希釈した。水層をDCMで抽出し、合わせた有機抽出物を、相分離器を通して濾過し、濃縮した。粗残渣をRP-HPLC(10 minに亘り0.05% NH₄OH水溶液中の34~69% MeCN)によって精製した。生成物を含有する画分を3:1のクロロホルム/IPA溶液(v/v)で抽出した。合わせた有機抽出物を、相分離器を通して濾過し、濃縮し、表題化合物(3ステップに亘り5.5 mg、6%)を得た。¹H NMR(400 MHz, MeOD) δ 8.76(dd, J=4.7, 0.9 Hz, 1H), 8.03(dd, J=8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.76(dd, J=7.9, 4.7 Hz, 1H), 7.39(d, J=9.3 Hz, 1H), 6.93(d, J=9.3 Hz, 1H), 4.56-4.49(m, 1H), 3.72-3.69(m, 2H), 2.90-2.83(m, 2H), 2.82-2.75(m, 2H), 2.28-2.21(m, 2H), 2.00-1.91(m, 3H), 1.78-1.66(m, 4H), 1.24(s, 3H), 1.20(s, 3H), 1.18-1.02(m, 2H)。ES-MS [M+H]⁺=478.2。

30

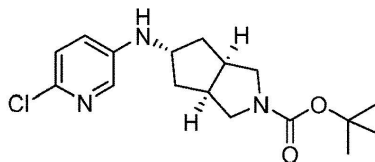
40

【0460】

実施例29。(3aR, 5s, 6aS)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d₂)-N-(2'-(トリフルオロメチル)-[2, 3'-ビピリジン]-5-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン

50

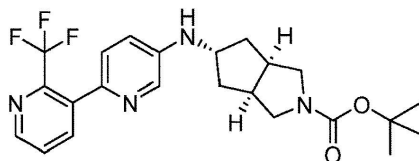
【化208】



tert-ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((6-クロロピリジン-3-イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート。2-クロロ-5-ヨードピリジン (200mg、0.84mmol、1eq)、tert-ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5-アミノヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート (246mg、1.09mmol、1.3eq)、ヨウ化銅 (I) (8.0mg、0.042mmol、0.05eq)、及び炭酸セシウム (548mg、1.67mmol、2eq) を、不活性雰囲気下で密封した。DMF (0.5mL) を加え、それに続いて2-イソブチリルシクロヘキサノン (28.1mg、0.17mmol、0.2eq) を加えた。r. t. にて80h後、反応混合物を濾過し、有機相をsat. NaHCO₃ soln. で希釈し、DCMで抽出した。濃縮した粗製物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の3~100% EtOAc) によって精製し、表題化合物を無色の油 (194.3mg、69%) として得た¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.83 (dd, J=8.6, 3.1Hz, 1H), 3.96-3.87 (m, 1H), 3.76 (d, J=6.2Hz, 1H), 3.60-3.48 (m, 2H), 3.25-3.12 (s, 2H), 2.85-2.75 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.45 (s, 9H). ES-MS [M+H-tert-ブチル]⁺=282.0。

【0461】

【化209】

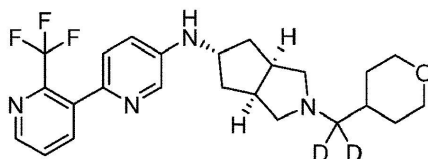


tert-ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((2'-(トリフルオロメチル) - [2,3'-ビピリジン] - 5-イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート。tert-ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((6-クロロピリジン-3-イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2 (1H) -カルボキシレート (180mg、0.53mmol、1eq)、(2-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ボロン酸 (295mg、1.55mmol、2.9eq)、炭酸カリウム (224mg、1.60mmol、3eq)、及び BrettPhos-Pd-G3 (73mg、0.08mmol、0.15eq) をバイアル中で合わせ、不活性雰囲気下で密封した。5:1の1,4-ジオキサン/H₂O (全部で4mL、真空下で脱気) をシリンジによって加え、このように得られた混合物を100℃に加熱した。2h後、反応混合物を冷却し、H₂Oに希釈し、DCMで抽出した。濃縮した後、このように得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の3~100% EtOAc) によって精製し、表題化合物を淡黄色の油 (206mg、86%) として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.68 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.07 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.0, 4.6Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.91 (dd, J=8.5, 2.9Hz, 1H), 4.05-3.97 (m, 1

H), 3.94 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.60–3.51 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.28–3.15 (m, 2H), 2.89–2.78 (m, 2H), 2.02–1.95 (m, 2H), 1.87–1.80 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). ES-MS [M+H]⁺ = 449.1.

【0462】

【化210】



10

(3aR, 5s, 6aS)–2–((テトラヒドロ–2H–ピラン–4–イル)メチル–d₂)–N–(2′–(トリフルオロメチル)–[2, 3′–ビピリジン]–5–イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール–5–アミン。tert–ブチル(3aR, 5s, 6aS)–5–((2′–(トリフルオロメチル)–[2, 3′–ビピリジン]–5–イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール–2(1H)–カルボキシレート(100mg、0.22mmol、1eq)を、ジオキサン溶液(1.67mL)中の4MのHClに懸濁させた。このように得られた混合物をr.t.にて30min間攪拌し、この時間の後で、溶媒を濃縮し、塩酸塩を白色の固体(85.8mg、100%)として得た。塩酸塩(85.8mg、0.22mmol、1eq)のNMP(3mL)溶液に、炭酸セシウム(292mg、0.89mmol、4eq)及び4–(ブロモメチル–d₂)テトラヒドロ–2H–ピラン(60.6mg、0.33mmol、1.5eq)を加えた。このように得られた反応混合物を100℃にて16h攪拌し、この時間の後で、反応物をr.t.に冷却し、RP–HPLC(11minに亘り0.1% TFA水溶液中の3~33% MeCN)によって直接精製した。生成物を含む画分をsat. NaHCO₃ soln.で塩基性化し、DCMで抽出し、表題化合物を白色の固体(5.2mg、5%)として得た。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.68 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.9, 1H), 7.96 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 4.04–3.97 (m, 1H), 3.94 (dd, J = 11.4, 4.3 Hz, 2H), 3.43 (td, J = 11.8, 2.1 Hz, 2H), 2.80–2.72 (m, 2H), 2.73–2.66 (m, 2H), 2.32 (dd, J = 8.9, 3.6 Hz, 2H), 1.91 (ddd, J = 12.6, 5.8, 2.4 Hz, 2H), 1.81–1.70 (m, 5H), 1.34–1.21 (m, 2H). ES-MS [M+H]⁺ = 449.1.

20

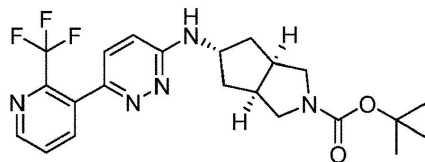
30

【0463】

実施例30. (3aR, 5s, 6aS)–2–(((S)–2, 2–ジメチルテトラヒドロ–2H–ピラン–4–イル)メチル–d₂)–N–(6–(2–(トリフルオロメチル)ピリジン–3–イル)ピリダジン–3–イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール–5–アミン及び(3aR, 5s, 6aS)–2–(((R)–2, 2–ジメチルテトラヒドロ–2H–ピラン–4–イル)メチル–d₂)–N–(6–(2–(トリフルオロメチル)ピリジン–3–イル)ピリダジン–3–イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール–5–アミン

40

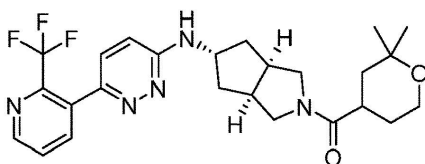
【化 2 1 1】



tert-ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((6 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - カルボキシレート。tert-ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((6 - クロロピリダジン - 3 - イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - カルボキシレート (38.0 g、112 mmol、1 eq)、炭酸カリウム (47.2 g、336 mmol、3 eq)、(2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ボロン酸 (42.8 g、224 mmol、2 eq) 及び Brett Phos - Pd - G3 (15.3 g、16.8 mmol、0.15 eq) をフラスコ中で合わせ、1,4-ジオキサン (300 mL) 及び H₂O (60 mL) を加えた。このように得られた反応混合物を真空下で攪拌し、N₂ でパージした。反応混合物を 100 °C に加熱し、5 h 攪拌し、この時間の後で、これを r. t. に冷却し、固体を濾過によって DCM と共に除去した。濾液を濃縮し、DCM 及び H₂O に溶解した。水層を DCM で抽出し、合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させた。溶媒を濾過し、減圧下で除去し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 3 ~ 100 % EtOAc) によって精製し、表題化合物を淡褐色の固体 (25.8 g、51%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (dd, J = 4.7, 1.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 2H), 3.27 - 3.16 (m, 2H), 2.91 - 2.82 (m, 2H), 2.10 - 2.04 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。ES-MS [M+H]⁺ = 394.2 (tert-ブチル)。

【0464】

【化 2 1 2】



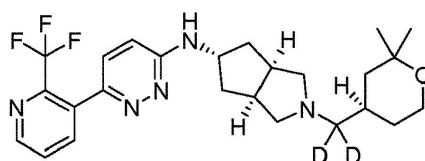
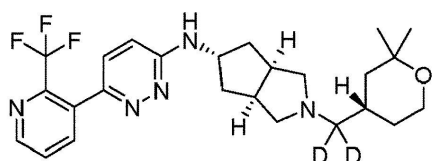
(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ((3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((6 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - イル) メタノン。tert-ブチル (3aR, 5s, 6aS) - 5 - ((6 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) アミノ) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - カルボキシレートを 1,4-ジオキサン (300 mL) に溶解し、1,4-ジオキサン溶液 (200 mL) 中の 4 M の HCl を 0 °C にて加えた。このように得られた反応混合物を r. t. に温め、2 h 攪拌し、この時間の後で、固体を濾過によって集め、それに続いてジエチルエーテルで洗浄し、HCl 塩を黄褐色の固体として得て、これを真空下で乾燥させ、それ以上精製することなく使用した (29.1 g、99% ; ES-MS [M+H]⁺ = 350.2)。HCl 塩 (3.46 g、8.19 mmol、1 eq) 及び 2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸 (1.56 g、9.83 mmol、1.2 eq) の DCM (45 mL) 懸濁液に、DIPEA (

4.28 mL、24.6 mmol、3 eq)、それに続いてHATU (4.67 g、12.3 mmol、1.5 eq)を加えた。このように得られた反応混合物をr.t.にて一晩攪拌し、この時間の後で、これをsat. NaHCO₃溶液で希釈し、水層をDCMで抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させた。溶媒を濾過し、減圧下で濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM中0~7% MeOH)によって精製し、表題化合物を白色のスポンジ状の固体 (3.02 g、75%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (dd, J=4.7, 1.1 Hz, 1H), 8.03 (dd, J=8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=7.9, 4.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, J=9.4, 3.3 Hz, 1H), 5.58 (d, J=26.4 Hz, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 3.84-3.64 (m, 4H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.88-1.51 (m, 4H), 1.25 (dd, J=5.1, 2.3 Hz, 6H). ES-MS [M+H]⁺=490.1.

10

【0465】

【化213】



20

(3aR, 5s, 6aS)-2-(((S)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d₂)-N-(6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン及び(3aR, 5s, 6aS)-2-(((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d₂)-N-(6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン。(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)((3aR, 5s, 6aS)-5-(6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)メタノン (3.02 g、6.17 mmol、1 eq)のTHF (35 mL)溶液に、重水素化リチウムアルミニウム (702 mg、18.5 mmol、3 eq)を加えた。このように得られた溶液をr.t.にて20 min間攪拌し、この時間の後で、反応混合物を0℃に冷却し、ジエチルエーテルで希釈した。H₂O (0.7 mL)、10% NaOH溶液 (0.7 mL)及びH₂O (2.1 mL)を逐次的に滴下で加えた。このように得られた混合物をr.t.に温め、MgSO₄を加え、それに続いて10 min間攪拌した。固体を濾過によってDCM及びジエチルエーテルと共に除去し、濾液を減圧下で濃縮し、ラセミ表題化合物を黄色の固体として得た。ES-MS [M+H]⁺=478.1.

30

40

【0466】

ラセミ材料を、分取超臨界流体 (SFC) キラルクロマトグラフィー (4.6×250 mm Chiralpak (登録商標) IAカラム、0.1%ジエチルアミン調節剤を伴うMeOH共溶媒; 40℃にて20%の無勾配)を使用して精製し、各エナンチオマーを>98% eeで白色の固体として得た。早期の溶出ピークのMeOH/EtOAc中で成長した結晶を、X線結晶解析によって(3aR, 5s, 6aS)-2-(((S)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d₂)-N-(6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミンとして同定した (図)。

【0467】

50

(3aR, 5s, 6aS) - 2 - ((S) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル - d₂) - N - (6 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - アミン (937 mg、32%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 3.75 (dddd, J = 11.8, 5.2, 1.6 Hz, 1H), 3.66 (td, J = 12.2, 2.3 Hz, 1H), 2.79 - 2.70 (m, 2H), 2.67 - 2.54 (m, 2H), 2.31 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.00 - 1.96 (m, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.69 - 1.59 (m, 2H), 1.21 (d, J = 2.1 Hz, 6H), 1.21 - 1.03 (m, 2H). ES-MS [M+H]⁺ = 478.1.

10

(3aR, 5s, 6aS) - 2 - ((R) - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル - d₂) - N - (6 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - アミン (906 mg、31%)。ES-MS [M+H]⁺ = 478.1.

【0468】

表1において示す化合物は、適当な出発材料を伴って上記の化合物と同様に調製し得る。本発明の化合物を調製するために使用し得るさらなる出発材料は、3-ブromo-4-(ジフルオロメチル)ピリジン、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルバルデヒド、(S)-(1, 4-ジオキサ-2-イル)メタノール、(R)-(1, 4-ジオキサ-2-イル)メタノール、(S)-1, 4-ジオキサ-2-カルボン酸、(R)-1, 4-ジオキサ-2-カルボン酸、(S)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸、(R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸、(S)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルボン酸、(R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルボン酸、4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸、4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸、3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルボン酸、2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸、4-エチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸、2, 2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸、3, 3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸、2, 2, 6, 6-テトラメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸、(S)-テトラヒドロフラン-3-カルボン酸、(R)-テトラヒドロフラン-3-カルボン酸、(R)-(テトラヒドロフラン-3-イル)メタノール、2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトアルデヒド、4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルバルデヒド、4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸、rac-(1R, 2S, 4S)-2-(ブromoメチル)-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン、rac-(1R, 2R, 4S)-2-(ブromoメチル)-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン、rac-(3aR, 6aS)-ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ[b]フラン-3a-カルボン酸、オクタヒドロ-3aH-シクロヘプタ[b]フラン-3a-カルボン酸、5-オキサスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボン酸、1-メチル-2-オキサビシクロ[2.1.1]ヘキサン-4-カルボン酸、5-オキサスピロ[3.5]ノナン-8-カルボン酸、2, 2, 6, 6-テトラメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン、2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-オン、1, 6-ジオキサスピロ[2.5]オクタン、シクロヘキサノールカルバルデヒド、シクロヘプタンカルバルデヒド、シクロヘキサノン、ピコリンアルデヒド、6-メチルピコリンアルデヒド、6-メトキシピコリンアルデヒド、4-クロロピコリンアルデヒド、6-クロロピコリンアルデヒド、5-フルオロピコリンアルデヒド、6-フルオロピコリンアルデヒド、3-メチルピコリンアルデヒド、1-(ピリジン-2-イル)エタン-1-オン、6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾ

20

30

40

50

ロ [5, 1-c] [1, 4] オキサジン-2-カルバルデヒド、2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-カルバルデヒド、ピリダジン-4-カルバルデヒド、1-フルオロシクロヘキサン-1-カルボン酸、2-フルオロベンズアルデヒド、2, 3-ジフルオロベンズアルデヒド、2, 4-ジフルオロベンズアルデヒド、2, 6-ジフルオロ安息香酸及び3, 3-ジフルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸を含む。

【表 1-1】

表 1

化合物番号	名称	構造	ES-MS [M+1] +
1	(3aR,5s,6aS)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		448.2
2	(3aR,5s,6aS)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		450.2
3	(3aR,5s,6aS)-2-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		478.4
4	(3aR,5s,6aS)-2-((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		464.3
5	(3aR,5s,6aS)-2-(((S)-1,4-ジオキサン-2-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		452.2
6	(3aR,5s,6aS)-2-(((R)-1,4-ジオキサン-2-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		452.3
7	(3aR,5s,6aS)-2-(((R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		450.3
8	(3aR,5s,6aS)-2-(((S)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		450.4

【0469】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

化合物番号	名称	構造	ES-MS [M+1] ⁺
9	(3aR,5s,6aS)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		450.2
10	(3aR,5s,6aS)-2-(シクロヘキシルメチル-d ₂)-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		448.2
11	(3aR,5s,6aS)-2-((4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		468.2
12	(3aR,5s,6aS)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-2,2,6,6-d ₄)メチル-d ₂)-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		454.2
13	(3aR,5s,6aS)-N-(6-(4-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d ₂)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		432.2
14	(3aR,5s,6aS)-N-(4-シクロプロピル-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d ₂)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		490.2
15	(3aR,5s,6aS)-N-(4-メトキシ-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d ₂)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		480.2
16	(3aR,5s,6aS)-N-(4-メチル-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d ₂)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		464.2

【 0 4 7 0 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

化合物番号	名称	構造	ES-MS [M+1] +
17	(3aR,5s,6aS)-N-(6-(4,6-ビス(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d ₂)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		518.2
18	(3aR,5s,6aS)-N-(4-メチル-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-2,2,6,6-d ₄)メチル-d ₂)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		468.2
19	(3aR,5s,6aS)-N-(4-メチル-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-2,2,6,6-d ₄)メチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		466.2
20	(3aR,5s,6aS)-2-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d ₂)-N-(4-メチル-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		492.3
21	(3aR,5s,6aS)-2-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d ₂)-N-(4-メトキシ-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		508.4
22	(3aR,5s,6aS)-N-(4-メトキシ-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-2,2,6,6-d ₄)メチル-d ₂)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		484.4
23	(3aR,5s,6aS)-N-(4-メトキシ-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-2,2,6,6-d ₄)メチル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		482.3
24	(3aR,5s,6aS)-2-(((S)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		450.1

【 0 4 7 1 】

10

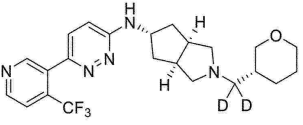
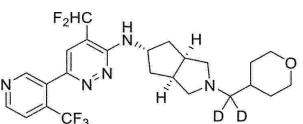
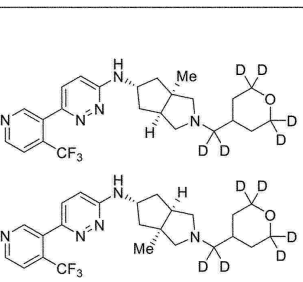
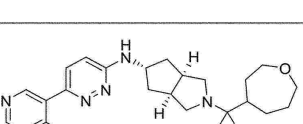
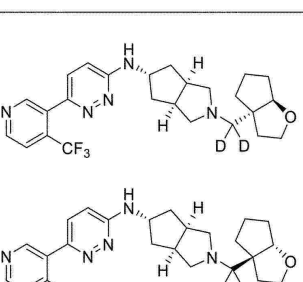
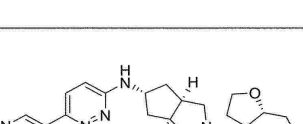
20

30

40

50

【表 1 - 4】

化合物番号	名称	構造	ES-MS [M+1] +
25	(3aR,5s,6aS)-2-(((R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		450.1
26	(3aR,5s,6aS)-N-(4-(ジフルオロメチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d ₂)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		500.2
27	(3aR,5S,6aS)-3a-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-2,2,6,6-d ₄)メチル-d ₂)-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン 及び (3aS,5R,6aR)-3a-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-2,2,6,6-d ₄)メチル-d ₂)-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		468.3
28	(3aR,5s,6aS)-2-(オキセパン-4-イルメチル-d ₂)-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		464.2
29	(3aR,5s,6aS)-2-(((3aR,6aR)-ヘキサヒドロ-3aH-シクロペンタ[b]フラン-3a-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン 及び (3aR,5s,6aS)-2-(((3aS,6aS)-ヘキサヒドロ-3aH-シクロペンタ[b]フラン-3a-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		476.3
30	(3aR,5s,6aS)-2-(((3aS,8aR)-オクタヒドロ-3aH-シクロヘプタ[b]フラン-3a-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン 及び		504.2

【 0 4 7 2 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

化合物番号	名称	構造	ES-MS [M+1] +
	(3aR,5s,6aS)-2-(((3aR,8aS)-オクタヒドロ-3aH-シクロヘプタ[b]フラン-3a-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		
31	(3aR,5s,6aS)-2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル-1,1-d ₂)-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		464.2
32	(3aR,5s,6aS)-2-((2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		506.2
33	(3aR,5s,6aS)-2-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		478.2
34	N-((3aR,5s,6aS)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d ₂)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル)-7-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-4-アミン		506.2
35	N-((3aR,5s,6aS)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d ₂)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル)-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)チエノ[2,3-d]ピリダジン-7-アミン		506.2
36	(3aR,5s,6aS)-2-(2,2-ジフルオロ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル-1,1-d ₂)-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		500.0
37	(3aR,5s,6aS)-2-(2,2-ジフルオロ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル-1,1-d ₂)-N-(4-メチル-6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		514.1

【 0 4 7 3 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

化合物番号	名称	構造	ES-MS [M+1] +
38	(3aR,5s,6aS)-N-(6-(2-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d ₂)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		432.1
39	(3aR,5s,6aS)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		450.2
40	(3aR,5s,6aS)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-N-(6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		448.4
41	(3aR,5s,6aS)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d ₂)-N-(2'-(トリフルオロメチル)-[2,3'-ビピリジン]-5-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		449.1
42	(3aR,5s,6aS)-2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル-1,1-d ₂)-N-(6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		464.2
43	(3aR,5s,6aS)-2-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		478.2
44	(3aR,5s,6aS)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2,2,6,6-d ₄)メチル-d ₂)-N-(6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		454.2
45	(3aR,5s,6aS)-2-((2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		506.2
46	(3aR,5s,6aS)-2-(((R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		450.2

【 0 4 7 4 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

化合物番号	名称	構造	ES-MS [M+1] +
47	(3aR,5s,6aS)-2-(((S)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		450.2
48	(3aR,5s,6aS)-2-(((S)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		450.2
49	(3aR,5s,6aS)-2-(((R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		450.2
50	(3aR,5s,6aS)-N-(4-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d ₂)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		464.2
51	(3aR,5s,6aS)-2-(((S)-1,4-ジオキサン-2-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		452.1
52	(3aR,5s,6aS)-2-(オキセパン-4-イルメチル-d ₂)-N-(6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		464.1
53	(3aR,5s,6aS)-2-((3,3-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		478.1
54	(3aR,5s,6aS)-2-((5-オキサスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		462.1
55	(3aR,5s,6aS)-2-((1-メチル-2-オキサビシクロ[2.1.1]ヘキサン-4-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		462.1

【 0 4 7 5 】

10

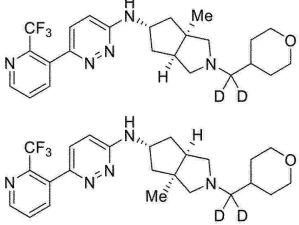
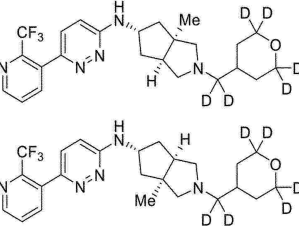
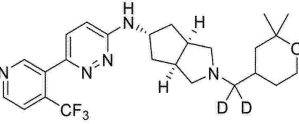
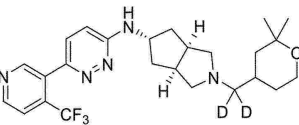
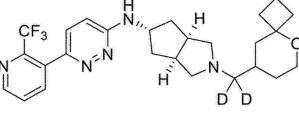
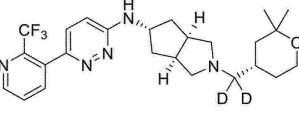
20

30

40

50

【表 1 - 8】

化合物番号	名称	構造	ES-MS [M+1] +
56	(3aR,5S,6aS)-3a-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン 及び (3aS,5R,6aR)-3a-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		464.1
57	(3aR,5S,6aS)-3a-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-2,2,6,6-d ₄)メチル-d ₂)-N-(6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン 及び (3aS,5R,6aR)-3a-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-2,2,6,6-d ₄)メチル-d ₂)-N-(6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		468.2
58 ^a	(3aR,5s,6aS)-2-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		478.2
59 ^b	(3aR,5s,6aS)-2-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		478.2
60	(3aR,5s,6aS)-2-((5-オキサスピロ[3.5]ノナン-8-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		490.1
61	(3aR,5s,6aS)-2-(((S)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		478.3

【 0 4 7 6 】

10

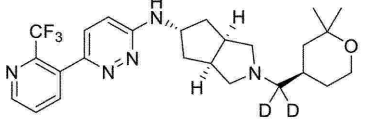
20

30

40

50

【表 1 - 9】

化合物番号	名称	構造	ES-MS [M+1] +
62	(3aR,5s,6aS)-2-(((R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル-d ₂)-N-(6-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-アミン		478.3

^a 実施例 30 において記載されている SFC キラルクロマトグラフィー法を使用して先に溶出するエナンチオマーとして 99.3%ee で得た。

^b 実施例 30 において記載されている SFC キラルクロマトグラフィー法を使用して後に溶出するエナンチオマーとして 92.9%ee で得た。

【0477】

生物活性

A. ムスカリン性アセチルコリン受容体 M₄ を発現している細胞株

ヒト又はラット M₄ cDNA を、キメラ G タンパク質 G_{q i 5} と共に、リポフェクタミン 2000 を用いて、American Type Culture Collection から購入したチャイニーズハムスター卵巣 (CHO-K1) 細胞にトランスフェクトした。M₄ / G_{q i 5} / CHO 細胞を、10% 熱不活化ウシ胎児血清 (FBS)、20 mM HEPES、500 µg / mL G418 スルフェート及び 200 µg / mL ヒグロマイシン B を含む Ham' s F-12 培地で増殖させた。

【0478】

B. ムスカリン性アセチルコリン受容体 M₄ 活性の細胞ベースの機能的アッセイ

細胞内カルシウムのアゴニスト誘発増加のハイスループット測定のために、ムスカリン受容体を安定に発現する CHO-K1 細胞を、Greiner 384 ウェル黒壁組織培養 (TC) 処理透明底プレート (VWR) 中の 15,000 細胞 / 20 µL / ウェルで、G418 及びハイグロマイシンを欠く増殖培地中にプレーティングした。細胞を 37°C 及び 5% CO₂ で一晩インキュベートした。翌日、ELX405 (BioTek) を用いてアッセイ緩衝液で細胞を洗浄し、次いで最終容量を 20 µL まで吸引した。次に、DMSO 中の 2.3 mM ストックとして調製し、10% (w / v) Pluronic F-127 と 1 : 1 の比で混合し、アッセイ緩衝液で希釈した Fluo-4 / アセトキシメチルエステル (Invitrogen, Carlsbad, CA) の 2.3 µM ストック 20 µL をウェルに加え、細胞プレートを 37°C 及び 5% CO₂ で 50 分間インキュベートした。ELX405 で洗浄することによって色素を除去し、最終容量を 20 µL まで吸引した。化合物マスタープレートを、BRAVO 液体ハンドラー (Agilent) を使用して、10 又は 1 mM の出発濃度を有する 100% DMSO 中の 10 点濃度-応答曲線 (CRC) フォーマット (1 : 3 希釈) でフォーマットした。次いで、試験化合物 CRC を、Echo アコースティックプレート再フォーマッター (Labcyte, Sunnyvale, CA) を使用してドータープレート (240 nL) に移し、次いで Thermo Fisher Combi (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) を使用して、アッセイ緩衝液 (40 µL) に希釈して 2 × ストックとした。

【0479】

カルシウム流入を静的蛍光比の増大として、Functional Drug Scr

een ing System (FDSS) 6000又は7000 (Hamamatsu Corporation, Tokyo, Japan) を使用して測定した。化合物は、FDSSの自動システムを使用して、プロトコルのうちの2秒で細胞に適用し(20 μ L、2 $\times$)、データを1Hzで収集した。143秒で10 μ LのEC₂₀濃度のムスカリン受容体アゴニスト・アセチルコリンを添加し(5 $\times$)、続いて268秒時点で12 μ LのEC₈₀濃度のアセチルコリンを添加した(5 $\times$)。アゴニスト活性は、化合物添加時のカルシウム動員の濃度依存的増大として分析した。ポジティブアロステリックモジュレーター活性は、EC₂₀アセチルコリン反応の濃度依存的増大として分析した。アンタゴニスト活性は、EC₈₀アセチルコリン応答における濃度依存性の減少として分析された。本明細書の表の目的のために、IC₅₀(阻害濃度50)は、アセチルコリンのEC₈₀濃度によって誘発される応答の濃度依存性の減少として計算された。Excel (Microsoft, Redmond, WA) 又はPrism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) 又はDotmaticsソフトウェアプラットフォーム(Dotmatics, Bishop's Stortford, UK) のためのXLFit曲線適合ソフトウェア(IDBS, Bridgewater, NJ) における4パラメータロジスティック方程式を使用して、濃度応答曲線を生成した。

10

【0480】

上記のアッセイは、蛍光ベースラインの確立後、約3秒間、適切な固定濃度の本発明の化合物を細胞に加え、細胞における応答を測定する第2のモードでも操作した。140秒後、漸増濃度のアゴニストからなる全濃度-応答範囲を加え、カルシウム応答(最大-極小応答)を測定した。試験化合物の存在下又は非存在下でのアゴニストのEC₅₀値を非線形曲線適合によって決定した。本発明化合物の濃度増大に伴うアゴニストのEC₅₀値の低下(アゴニスト濃度-反応曲線の左へのシフト)は、本発明化合物の所与の濃度でのムスカリン性ポジティブアロステリック調節の程度の指標である。本発明化合物の濃度増大に伴うアゴニストのEC₅₀値の増大(アゴニスト濃度-反応曲線の右へのシフト)は、本発明化合物の所与の濃度でのムスカリン性アンタゴニズムの程度の指標である。第2の様式は、本発明化合物がムスカリン受容体のアゴニストへの最大反応に影響を与えるかどうかを示す。

20

【0481】

C. mAChR M₄細胞ベースのアッセイにおける化合物の活性

30

化合物を上記のように合成した。活性(IC₅₀及びE_{min})は、上記のようにmAChR M₄細胞に基づく機能的アッセイで測定した。データを表2に示す。

【0482】

40

50

【表 2 - 1】

表 2.

化合物番号	ヒト M ₄	
	IC ₅₀ (nM)	E _{min} (%)*
1	0.28	4
2	0.41	3
3	4.6	2
4	15	2
5	0.91	2
6	33	3
7	0.13	2
8	0.086	3
9	1.0	2
10	0.56	3
11	0.86	2
12	0.77	2
13	1.2	4
14	3.1	4
15	2.4	7
16	1.5	4
17	2.8	26
18	1.1	4
19	1.3	3
20	6.4	2
21	11	2
22	4.5	2
23	3.9	2
24	5.5	3
25	35	6
26	1.3	6
27	3.2	3
28	2.7	4
29	44	4
30	4000	31
31	0.80	5
32	24	14
33	4.2	7
34	0.70	3
35	0.52	4
36	39	6
37	21	4
38	0.48	5
39	0.80	23
40	0.74	3
41	8.7	2

10

20

30

40

【 0 4 8 3 】

50

【表 2 - 2】

化合物番号	ヒト M ₄	
	IC ₅₀ (nM)	E _{min} (%)*
42	1.3	2
43	2.6	2
44	1.4	2
45	14.7	2
46	21.7	2
47	4.0	2
48	0.87	2
49	0.55	2
50	0.88	1
51	1.4	2
52	0.58	2
53	2.9	3
54	0.69	2
55	5.5	3
56	1.9	2
57	1.5	3
58	9.4	3
59	1.0	3
60	1.4	4
61	3.1	8
62	1.1	4

*30μMでの最大 ACh%。

【0484】

D. ムスカリン性アセチルコリン受容体M1を発現している細胞系

hM₁ cDNAはMissouri S&T cDNA Resourceから購入し、Lipofectamine 2000を使用してアメリカ培養細胞系統保存機関から購入したCHO-K1細胞を安定にトランスフェクトするために使用した。10%熱不活性化ウシ胎仔血清(FBS)、20mMのHEPES、及び50μg/mLのG418スルフェートを含有するHamのF-1培地中でhM₁細胞を成長させた。

【0485】

E. ムスカリン性アセチルコリン受容体M1活性のセルベース機能アッセイ

細胞内カルシウムにおけるアゴニストが誘起する増加のハイスループット測定のために、ムスカリン受容体を安定に発現しているCHO-K1細胞を、Greiner 384ウェルブラックウォール組織培養(TC)処理したクリアボトムプレート(VWR)においてG418及びハイグロマイシンを欠いている成長培地中に15,000個の細胞/20μL/ウェルで蒔いた。細胞を37℃及び5%CO₂で一晩インキュベートした。翌日、細胞をアッセイ緩衝液の4回の洗浄(80μL)を伴うELX405(BioTek)を使用して洗浄し、次いで、20μLまで吸引した。次に、20μLの16μMのFluor-4/アセトキシメチルエステル(Invitrogen、Carlsbad、CA)(DMSO中の2.3mMのストックとして調製し、10%(w/v)Pluronic F-127と1:1比で混合し、アッセイ緩衝液に希釈)をウェルに加え、細胞プレート

を 37℃及び 5%CO₂で 50min 間インキュベートした。染料は、ELX405（アッセイ緩衝液の 4 回の洗浄（80μL））による洗浄によって除去し、次いで、20μL まで吸引した。化合物マスタープレートは、BRAVOリキッドハンドラー（Agilent）を使用して 10mM の開始濃度を伴う 100% DMSO 中で 11 ポイント CRC フォーマット（1：3 希釈）でフォーマットした。次いで、試験化合物 CRC を、Echo アコースティックプレートリフォーマッター（Labcyte、Sunnyvale、CA）を使用して娘プレート（240nL）に移し、次いで、Thermo Fisher Combi（Thermo Fisher Scientific、Waltham、MA）を使用してアッセイ緩衝液（40μL）中で 2×ストックへと希釈した。

【0486】

カルシウム流を、Functional Drug Screening System（FDSS）6000（浜松ホトニクス、東京、日本）を使用して蛍光静態比率における増加として測定した。300 秒のプロトコルの 4 秒目に FDSS 6000 の自動システムを使用して化合物を細胞に加え（20μL、2×）、データを 1Hz で収集した。300 秒のプロトコルの 144 秒目に、10μL の EC₂₀ 濃度のムスカリン受容体アゴニストであるアセチルコリンを加え（5×）、それに続いて 12μL の EC₈₀ 濃度のアセチルコリンを 230 秒の時点において加えた（5×）。アゴニスト活性を、化合物添加によるカルシウム動員における濃度依存的増加として分析した。アゴニスト活性についての E_{max} 値は、アセチルコリンについての最大に対して表す。ポジティブアロステリックモジュレーター活性を、EC₂₀ アセチルコリン応答における濃度依存的増加として分析した。アンタゴニスト活性は、EC₈₀ アセチルコリン応答における濃度依存的減少として分析した；本明細書において表の目的のために、IC₅₀（阻害濃度スルフェート 50）は、アセチルコリンの EC₈₀ 濃度によって誘発される応答の濃度依存的減少として計算した。濃度応答曲線は、Excel（Microsoft、Redmond、WA）又は Prism（GraphPad Software, Inc.、San Diego、CA）のための X_L fit 曲線の当てはめソフトウェア（IDBS、Bridgewater、NJ）において 4 パラメーターロジスティック方程式を使用して作製した。

【0487】

上記のアッセイはまた第 2 のモードで動作したが、ここで、約 3 秒間の蛍光ベースラインの確立の後に、適当な固定濃度の本化合物を細胞に加えた、細胞における応答を測定した。140 秒後、適当な濃度のアゴニストを加え、読み取り値をさらに 106 秒間取得した。データを上記のように換算し、試験化合物の存在下でのアゴニストについての EC₅₀ 値を非線形曲線の当てはめによって決定した。増加する濃度の本化合物によるアゴニストの EC₅₀ 値における増加（アゴニスト濃度応答曲線の右へのシフト）は、所与の濃度の本化合物でのムスカリン拮抗作用の程度の指標である。第 2 のモードはまた、本化合物がまたアゴニストへのムスカリン受容体の最大応答に影響を与えるかどうかを示す。

【0488】

F.mAChR M₁セルベースアッセイにおける化合物の活性

活性（IC₅₀ 及び E_{min}）を上記のような mAChR M₁セルベース機能アッセイにおいて決定し、データを表 3 において示す。表 3 におけるデータは、化合物 61 が化合物 62 より少ないヒト mAChR M₁ アンタゴニスト活性を有することを示す。

【0489】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3.

化合物番号	ヒト M ₁	
	IC ₅₀ (μM)	E _{min} (%)*
61	>10	20
62	0.61	6

*30μM での最大 ACh%。

10

【0490】

上記の詳細な記載内容及び添付の実施例は単に例示であり、添付の特許請求の範囲及びそれらの同等物によってのみ定義される本発明の範囲に対する制限としては見なさないことが理解される。

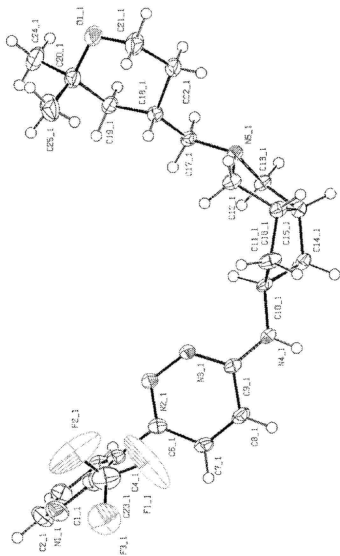
【0491】

開示された実施形態への様々な変更及び修正は当業者には明らかであろう。これらに限定されないが、化学構造、置換基、誘導体、中間体、合成、組成物、配合物、又は本発明の使用の方法に関するものを含めたこのような変更及び修正は、その精神及び範囲を逸脱することなく行い得る。

20

【図面】

【図 1】



30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/051493

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D405/14 A61K31/501 A61P25/00 A61P25/14 A61P25/28 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		
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.
X	WO 2019/079783 A1 (UNIV VANDERBILT [US]) 25 April 2019 (2019-04-25) claim 1	1-26
X	WO 2021/216951 A1 (UNIV VANDERBILT [US]) 28 October 2021 (2021-10-28) claim 1	1-26
X	WO 2021/216949 A1 (UNIV VANDERBILT [US]) 28 October 2021 (2021-10-28) claim 1	1-26
X	WO 2021/119254 A1 (UNIV VANDERBILT [US]) 17 June 2021 (2021-06-17) claim 1	1-26
A	WO 2019/032654 A1 (UNIV VANDERBILT [US]) 14 February 2019 (2019-02-14) claim 1	1-26
☐ 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 26 January 2023		Date of mailing of the international search report 03/02/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bérillon, Laurent

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/051493

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019079783 A1	25-04-2019	AU 2018351651 A1	04-06-2020
		CA 3079617 A1	25-04-2019
		CN 111491920 A	04-08-2020
		EP 3697759 A1	26-08-2020
		IL 273924 A	31-05-2020
		JP 2021500345 A	07-01-2021
		KR 20200074164 A	24-06-2020
		US 2021188820 A1	24-06-2021
		US 2022213069 A1	07-07-2022
		WO 2019079783 A1	25-04-2019
WO 2021216951 A1	28-10-2021	AU 2021261002 A1	17-11-2022
		CA 3180803 A1	28-10-2021
		WO 2021216951 A1	28-10-2021
WO 2021216949 A1	28-10-2021	AU 2021259841 A1	17-11-2022
		CA 3180717 A1	28-10-2021
		WO 2021216949 A1	28-10-2021
WO 2021119254 A1	17-06-2021	AU 2020401560 A1	23-06-2022
		CA 3163933 A1	17-06-2021
		EP 4072679 A1	19-10-2022
		WO 2021119254 A1	17-06-2021
WO 2019032654 A1	14-02-2019	AU 2018313802 A1	20-02-2020
		CA 3072081 A1	14-02-2019
		EP 3665175 A1	17-06-2020
		JP 2020530451 A	22-10-2020
		US 2020369666 A1	26-11-2020
		WO 2019032654 A1	14-02-2019

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 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	C S P
A 6 1 K 31/5025 (2006.01)	A 6 1 K 31/5025	
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	C 0 7 D 495/04	1 0 5 Z
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	

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. PLURONIC

2 2 7 5

(72)発明者 スポック, マシュー

アメリカ合衆国 3 7 2 4 0 テネシー州, ナッシュビル, ウェスト エンド アベニュー 2 2 0 1
, カークランド ホール 3 0 5, ヴァンダービルト ユニヴァーシティ内

(72)発明者 コルクマズーヴァイシス, メリッサ, エー.

アメリカ合衆国 3 7 2 4 0 テネシー州, ナッシュビル, ウェスト エンド アベニュー 2 2 0 1
, カークランド ホール 3 0 5, ヴァンダービルト ユニヴァーシティ内

(72)発明者 マリンキー, コリ, エー.

アメリカ合衆国 3 7 2 4 0 テネシー州, ナッシュビル, ウェスト エンド アベニュー 2 2 0 1
, カークランド ホール 3 0 5, ヴァンダービルト ユニヴァーシティ内

(72)発明者 コン, ピー., ジェフリー

アメリカ合衆国 3 7 2 1 2 テネシー州, ナッシュビル, アクレン アベニュー 2 8 0 6

(72)発明者 リンズレー, クレイグ, ダブリュー.

アメリカ合衆国 3 7 0 2 7 テネシー州, ブレントウッド, ワードリー パーク レーン 9 2 8 1

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC41 CB26 GA02 GA07 GA08 GA13

GA16 MA01 MA02 MA04 MA05 NA14 ZA01 ZA05 ZA15 ZA18 ZA22

ZC42