

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7492597号
(P7492597)

(45)発行日 令和6年5月29日(2024.5.29)

(24)登録日 令和6年5月21日(2024.5.21)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D	401/04 (2006.01)	C 0 7 D	401/04 C S P
A 6 1 K	31/4439(2006.01)	A 6 1 K	31/4439
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	5/08 (2006.01)	A 6 1 P	5/08
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/00
		請求項の数 34 (全114頁) 最終頁に続く	
(21)出願番号	特願2022-555137(P2022-555137)	(73)特許権者	514120896
(86)(22)出願日	令和3年3月15日(2021.3.15)		ヘプタレス セラピューティクス リミテッド
(65)公表番号	特表2023-519666(P2023-519666 A)		Heptares Therapeutics Limited
(43)公表日	令和5年5月12日(2023.5.12)		イギリス国ケンブリッジ シービー21
(86)国際出願番号	PCT/GB2021/050638		6ディージー, グレート・アピントン,
(87)国際公開番号	WO2021/181122		グランタ・パーク
(87)国際公開日	令和3年9月16日(2021.9.16)	(74)代理人	100118902
審査請求日	令和6年3月15日(2024.3.15)		弁理士 山本 修
(31)優先権主張番号	2003668.7	(74)代理人	100106208
(32)優先日	令和2年3月13日(2020.3.13)		弁理士 宮前 徹
(33)優先権主張国・地域又は機関	英国(GB)	(74)代理人	100196508
早期審査対象出願			弁理士 松尾 淳一
		(74)代理人	100106080
			最終頁に続く

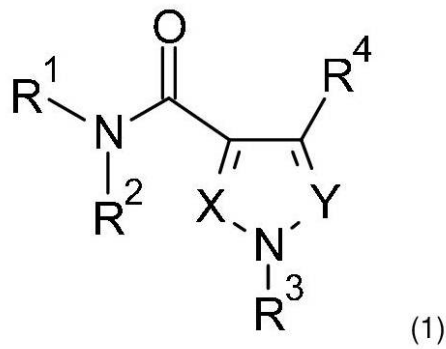
(54)【発明の名称】 G P R 5 2 モジュレーター化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)：

【化1】



の化合物またはその塩〔式中、

Xは、NまたはC R⁵であり、

Yは、NまたはC R⁶であり、

R¹は、H；OHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～₆アルキル；OHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₃～₆シクロアルキルで

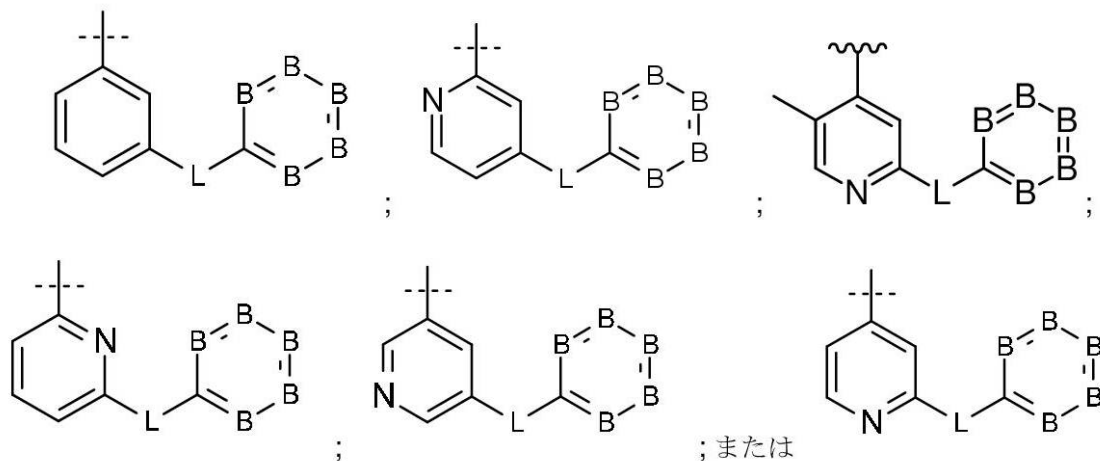
あり、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキルもしくは $C_3 \sim 6$ シクロアルキル基が、OHで置換されていない場合、 $C_1 \sim 6$ アルキルもしくは $C_3 \sim 6$ シクロアルキル基の1個の原子は、Nに直接結合していないO原子により交換されていてもよく、もしくはNに直接結合している炭素原子に結合していてもよく、または、 R^1 は、 R^2 と一緒に、OHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい4、5、6、もしくは7員環を形成し、

R^2 は、H；またはOHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_1 \sim 3$ アルキルであり、あるいは R^2 は、 R^1 と一緒に、OHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい4、5、6、もしくは7員環を形成し、

R^4 、 R^5 、および R^6 は、H；CN；ハロ；OHまたは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル；OHまたは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキル；および1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルコキシから独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_3 \sim 6$ シクロアルキル基がOHで置換されていない場合、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_3 \sim 6$ シクロアルキル基の1個の原子は、Oにより交換されていてもよく、

R^3 は、式：

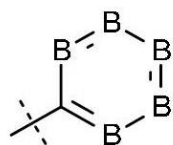
【化2】



の基であり、

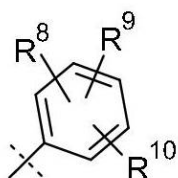
Lは、 CH_2 または $CHOH$ であり、
基

【化3】



は、

【化4】



であり、

R^8 、 R^9 、および R^{10} は、H；CN；ハロ；1～6個のフッ素原子で置換されていて

もよい $C_1 \sim 6$ アルキル；および 1～6 個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルコキシから独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル基の 1 個の原子は、O、N、S、およびこれらの酸化形態から選択されるヘテロ原子により交換されていてもよい】。

【請求項 2】

R^1 が、H、メチル、オキセタニル、 CH_2CH_2OH 、および $CH_2CH_2OCH_3$ から選択され、または R^1 が、 R^2 と一緒になって、5 員環を形成する、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

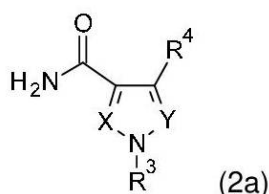
【請求項 3】

R^2 が、H もしくはメチルであり、または R^1 と一緒になって、5 員環を形成する、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 4】

式 (2a)：

【化 5】



の化合物である、請求項 1 に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 5】

X が、N、CH、 CH_3 、または CH_2OH である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 6】

Y が、N、CH、または CH_3 である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 7】

R^4 が、H、メチル、メトキシ、Cl、 CHF_2 、 CF_3 、エチル、CN、シクロプロピル、 CH_2OH 、および CH_2OCH_3 から選択される、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

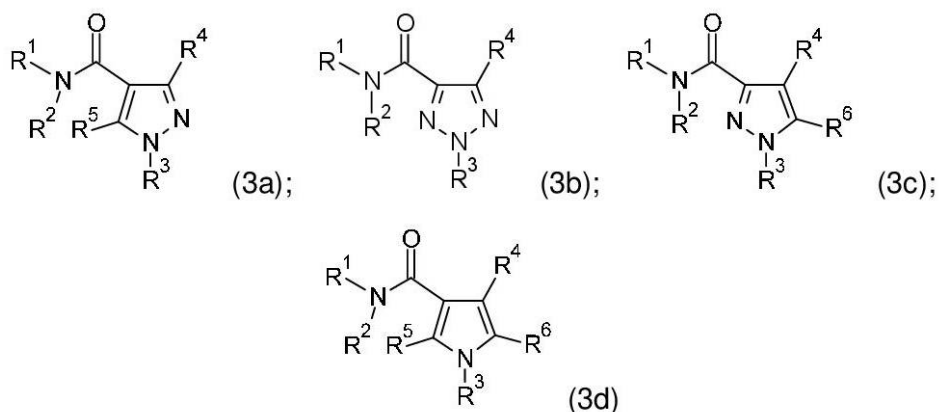
【請求項 8】

R^5 および R^6 が、H、メチル、および CH_2OH から独立して選択される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 9】

式 (3a)、(3b)、(3c)、または (3d)：

【化 6】

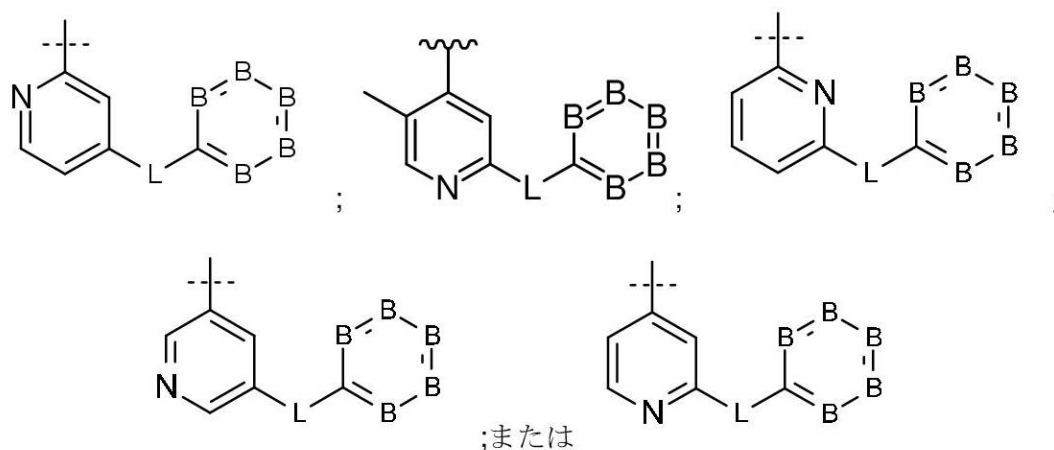


の化合物である、請求項 1 に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 10】

R³ が、

【化 7】



10

である、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

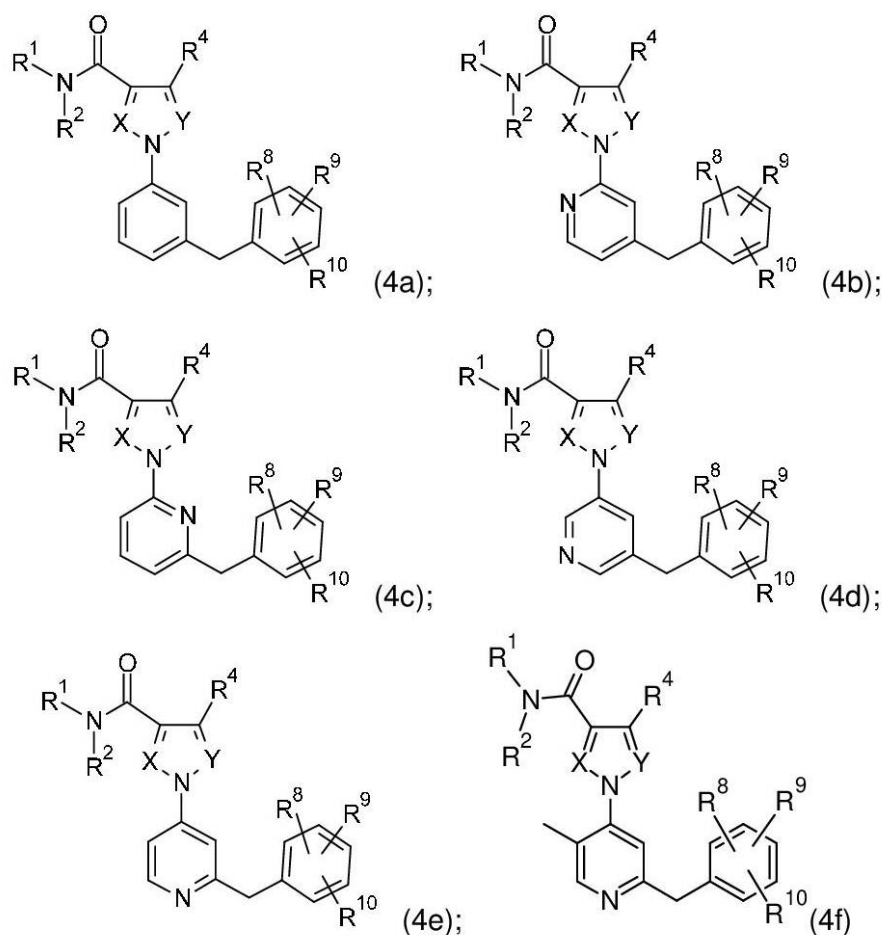
【請求項 11】

L が、CH₂ である、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 12】

式 (4a)、(4b)、(4c)、(4d)、(4e)、もしくは (4f) :

【化 8】



30

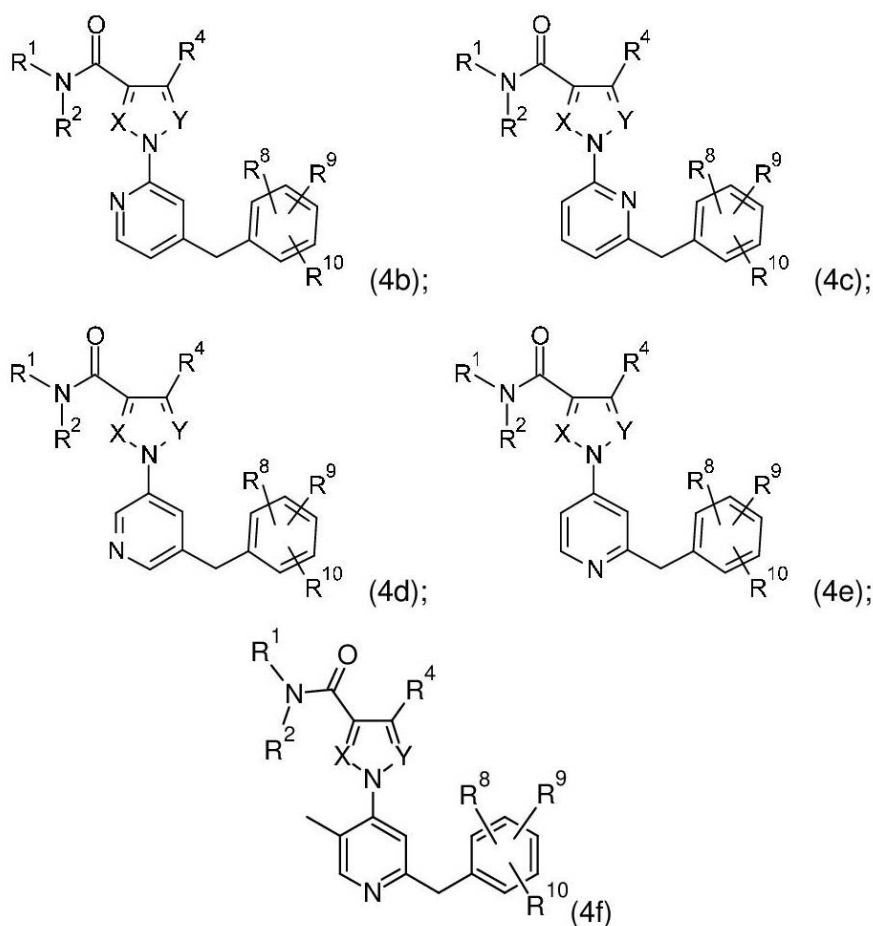
40

の化合物である、請求項 1 に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 13】

50

式(4b)、(4c)、(4d)、(4e)、もしくは(4f)：
【化9】



の化合物である、請求項1に記載の化合物、またはその塩。

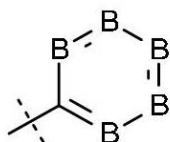
【請求項14】

R^8 、 R^9 、および R^{10} が、H、F、 CHF_2 、および CF_3 から独立して選択される、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項15】

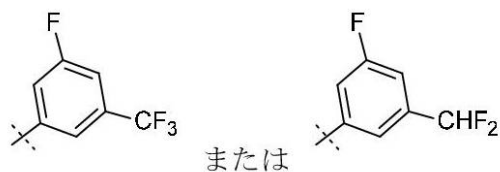
基：

【化10】



が、

【化11】



である、請求項1に記載の化合物またはその塩。

【請求項16】

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

- ル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 4 - イ
 ル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 1 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イ
 ル) - N - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 2 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イ
 ル) - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、
 1 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イ
 ル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 1 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イ
 ル) - 3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 1 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イ
 ル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 4 - イ
 ル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 1 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イ
 ル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、
 1 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イ
 ル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、
 1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 4 - イ
 ル) - 3 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 2 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 4 - イ
 ル) - 5 - メチル - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、
 2 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イ
 ル) - 5 - メチル - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、
 1 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イ
 ル) - 3 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 1 - (6 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イ
 ル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、
 (1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 4 - イ
 ル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) (ピロリジン - 1 - イル) メタノン、
 1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 4 - イ
 ル) - N, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 4 - イ
 ル) - N, N, 3 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 4 - イ
 ル) - 3 - メチル - N - (オキセタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサ
 ミド、
 1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 4 - イ
 ル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサ
 ミド、
 1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 4 - イ
 ル) - N - (2 - メトキシエチル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミ
 ド、
 3 - クロロ - 1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリ
 ジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)
 ベンジル) ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 4 - イ
 ル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

10

20

30

40

50

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

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

3-シクロプロピル-1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

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

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

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

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

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

(1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン、

1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-N-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-(4-{[3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル]メチル}ピリジン-2-イル)-N,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

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

1-(6-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-(6-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)

10

20

30

40

50

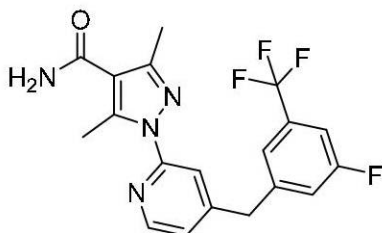
ル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - N - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 1 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イ
 ル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、
 1 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イ
 ル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - N - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、
 1 - (6 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イ
 ル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、
 1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 5 - メチルピリ
 ジン - 4 - イル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 1 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イ
 ル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 1 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イ
 ル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、
 1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 4 - イ
 ル) - N - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、
 2 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イ
 ル) - N - メチル - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、
 1 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イ
 ル) - N, 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、
 2 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イ
 ル) - N, 5 - ジメチル - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、
 1 - (2 - ((3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) (ヒドロキシ)
 メチル) ピリジン - 4 - イル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 またはその塩

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

前記化合物が、

【化 12】

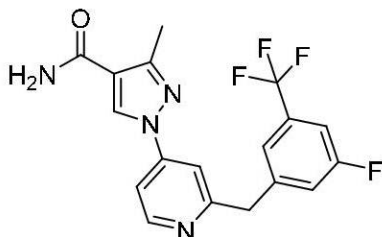


である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

前記化合物が、

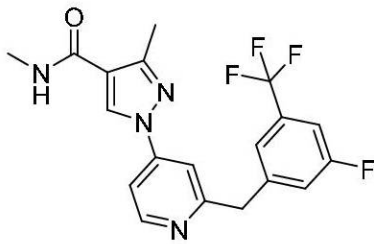
【化 13】



である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

前記化合物が、
【化 1 4】

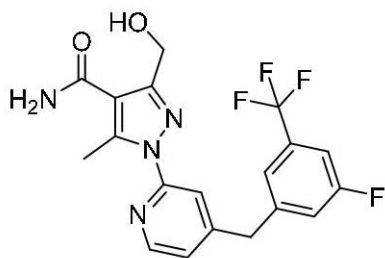


10

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

前記化合物が、
【化 1 5】

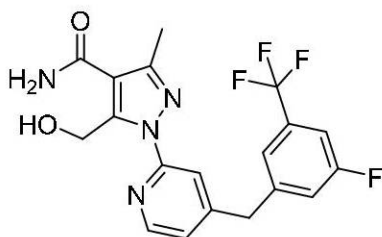


20

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

前記化合物が、
【化 1 6】

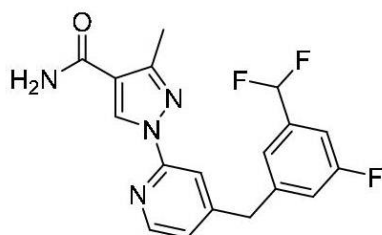


30

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

前記化合物が、
【化 1 7】



40

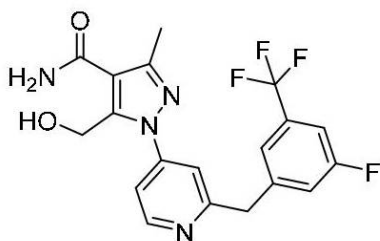
である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

前記化合物が、

50

【化 1 8】



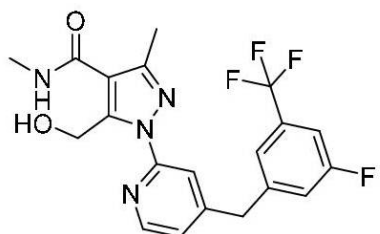
である、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 2 4】

前記化合物が、

【化 1 9】



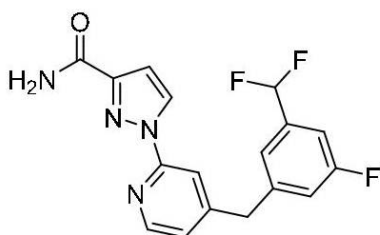
20

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

前記化合物が、

【化 2 0】



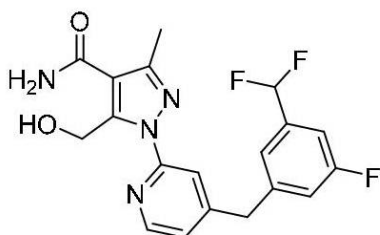
30

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

前記化合物が、

【化 2 1】



40

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

請求項 1 7 ～ 2 6 のいずれかに記載の化合物の塩。

【請求項 2 8】

GPR52 受容体モジュレーター活性を有する、請求項 1 から 2 7 のいずれか一項に記

50

載の化合物またはその塩。

【請求項 29】

GPR52 受容体アゴニストとしての使用のための、請求項 1 から 27 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 30】

請求項 1 から 27 のいずれか一項に定義されている化合物またはその塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 31】

医薬における使用のための、請求項 30 に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

精神障害；神経精神障害；神経変性障害；精神障害；認知障害；神経認知障害；錐体外路障害；運動障害；運動性障害；運動過剰障害；緊張病；気分障害；抑うつ障害；不安障害；強迫性障害（OCD）；自閉スペクトラム症；抑うつ障害；視床下部障害；下垂体障害；プロラクチン関連障害；外傷またはストレス要因関連障害；破壊的な衝動制御または行為障害；睡眠覚醒障害；物質関連障害；嗜癖障害；行動障害；前頭葉機能低下；隆起漏斗、中脳辺縁系、中脳皮質または黒質線条体経路における異常；線条体における活性の減少；皮質機能不全；神経認知機能不全；またはこれらに関連する状態もしくは症状の処置における使用のための、請求項 30 に記載の医薬組成物。

【請求項 33】

障害または症状が、統合失調症、統合失調症の陽性症状、統合失調症の陰性症状、統合失調症の認知症状、抑うつ、注意欠陥多動障害（ADHD）、全般性不安障害、強迫性障害（OCD）、パニック障害、双極性障害、嗜癖／衝動制御障害、自閉スペクトラム症、精神病、快感消失、激越、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、血管性認知症、レビー小体病、前頭側頭型認知症、トゥレット症候群、高プロラクチン血症、下垂体腺腫、プロラクチノーマ、頭蓋咽頭腫、クッシング病、尿崩症、非機能性腫瘍、肥満症、外傷後ストレス障害（PTSD）、アカシジアおよび関連する運動、アテトーシス、運動失調、バリスム、片側バリスム、舞踏病、舞踏病アテトーゼ、ジスキネジア、遅発性ジスキネジア、神経遮断薬誘発性ジスキネジア、ミオクローヌス、鏡像運動障害、発作性運動誘発性ジスキネジア、下肢静止不能症候群、攣縮、常同運動症、ステロタイピイ、チック症、振戦、ウィルソン病、統合失調型パーソナリティ障害、妄想性障害、短期精神病性障害、統合失調症様障害、統合失調感情障害、物質または服薬誘発性精神障害、妄想、幻覚、支離滅裂な思考、ひどく混乱した、または異常な運動行動、緊張病、大うつ病性障害、双極Ⅰ型障害、双極Ⅱ型障害、気分循環性障害、物質または服薬誘発性双極性および関連障害、別の医学的状態が原因の双極性および関連障害、分離不安障害、場面緘黙、限局性恐怖症、社交不安症、パニック障害、広場恐怖症、全般不安症、物質または服薬誘発性不安障害、別の医学的状態が原因の不安障害、せん妄、重度神経認知障害、軽度神経認知障害、健忘症、認知症、発達性協調運動症、常同運動症、卒中後の影響、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、感情表現の減少、意欲消失、アロギー、および非社交性から選択される、請求項 32 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 34】

障害または症状が、統合失調症、統合失調症の陽性症状、統合失調症の陰性症状、統合失調症の認知症状、抑うつ、注意欠陥多動障害（ADHD）、全般性不安障害、強迫性障害（OCD）、パニック障害、双極性障害、嗜癖／衝動制御障害、自閉スペクトラム症、精神病、神経認知障害、せん妄、快感消失、激越、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、血管性認知症、レビー小体病、前頭側頭型認知症、トゥレット症候群、高プロラクチン血症、肥満症、および外傷後ストレス障害（PTSD）から選択される、請求項 33 に記載の使用のための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、新規化合物、およびGタンパク質共役受容体52（GPR52）モジュレーターとしてこれらの使用に関する。本明細書に記載される化合物は、GPR52受容体が関与する、またはGPR52受容体の調節が有益でありうる疾患の処置または予防に有用でありうる。本出願は、これらの化合物を含む医薬組成物、ならびにGPR52受容体が関与する、またはGPR52受容体の調節が有益でありうる疾患の予防または処置におけるこれらの化合物および組成物の製造および使用も対象とする。

【背景技術】

【0002】

Gタンパク質共役受容体52（GPR52）は、線条体および皮質に高度に発現する構成的に活性なGs共役オーファン受容体である。線条体において、GPR52は、ドーパミンD2中型有棘ニューロン（dopamine D2 medium spiny neuron）に独占的に発現し、皮質では、ドーパミンD1受容体を発現する皮質錐体ニューロン（cortical pyramidal neuron）に見出される（Komatsu et al, 2014, PLoS One 9:e90134）。局在化および機能性共役に基づいてGPR52は、前頭線条体（fronto-striatal）および辺縁ドーパミンの調節に役割を果たすことが提案されており、したがって、神経精神障害の処置に有用性を有しうる。GPR52アゴニストは、統合失調症の処置に特に関連すると考えられ、線条体においてD1シグナル伝達を増強することによって認知および陰性症状を間接的に改善するが、D2媒介シグナル伝達を阻害することによって陽性症状を軽減すると仮定されている。

【0003】

GPR52アゴニストを使用して、中脳辺縁系経路および中脳皮質経路の機能不全に関連する精神障害を処置することができる。例には、統合失調症の陽性、陰性および認知症状、抑うつ、注意欠陥多動障害、不安障害（全般性不安障害、強迫性障害、パニック障害）、双極性障害、嗜癖／衝動制御障害、および自閉スペクトラム症の処置が含まれる。神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病など）の神経精神症状（例えば、精神病、快感消失、激越など）も、GPR52アゴニストにより処置することができる。脳下垂体および視床下部におけるGPR52発現は、下垂体障害および視床下部障害におけるGPR52モジュレーターの有用性を示唆しており、GPR52アゴニストが高プロラクチン血症の処置に有用でありうることを示唆する前臨床エビデンスがある（Xiong et al, 2016, WO2016/176571）。

【0004】

WO2019/053090は、成長因子の経路活性化物質としてのジフェニル化合物を開示する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、Gタンパク質共役受容体52（GPR52）モジュレーターとしての活性を有する化合物を提供する。

【0006】

したがって、本発明は、式（1）：

【0007】

10

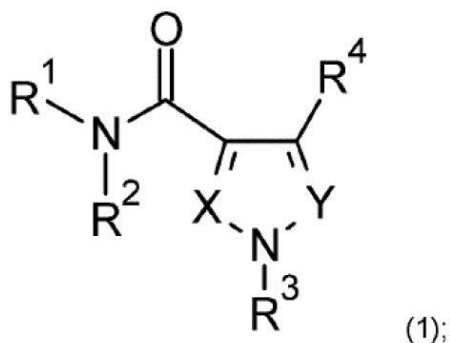
20

30

40

50

【化 1】



10

の化合物またはその塩を提供し、式中、

Xは、NまたはC R⁵であり、

Yは、NまたはC R⁶であり、

R¹は、H；OHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～6アルキル；OHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₃～6シクロアルキルであり、ここで、C₁～6アルキルもしくはC₃～6シクロアルキル基が、OHで置換されていない場合、C₁～6アルキルもしくはC₃～6シクロアルキル基の1個の原子は、Nに直接結合していないO原子により交換されていてもよく、もしくはNに直接結合している炭素原子に結合していてもよく、または、R¹は、R²と一緒に、OHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい4、5、6、もしくは7員環を形成し、

20

R²は、H；またはOHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～3アルキルであり、あるいはR²は、R¹と一緒に、OHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい4、5、6、もしくは7員環を形成し、

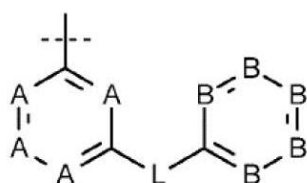
R⁴、R⁵、およびR⁶は、H；CN；ハロ；OHまたは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～6アルキル；OHまたは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₃～6シクロアルキル；および1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～6アルコキシから独立して選択され、ここで、C₁～6アルキルまたはC₃～6シクロアルキル基がOHで置換されていない場合、C₁～6アルキルまたはC₃～6シクロアルキル基の1個の原子は、Oにより交換されていてもよく、

30

R³は、式：

【0008】

【化 2】



40

の基であり、

式中、各Aは、独立して、NまたはC R⁷であり、

Lは、CH₂またはCHOHであり、

各Bは、独立して、N、C R⁸、C R⁹、またはC R¹⁰であり、

R⁷は、H；ハロ；CN；および1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～3アルキルから選択され、

R⁸、R⁹、およびR¹⁰は、H；CN；ハロ；1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～6アルキル；および1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～6アルコキシから独立して選択され、ここで、C₁～6アルキル基の1個の原子は、O、N、S

50

、およびこれらの酸化形態から選択されるヘテロ原子により交換されていてもよい。

【0009】

本発明の化合物を、GPR52モジュレーターとして使用することができる。本発明の化合物を、GPR52アゴニストとして使用することができる。本発明の化合物を、医薬の製造に使用することができる。化合物または医薬は、GPR52受容体が関与する疾患または障害のリスクを処置、予防、改善、制御、または低減するために使用されうる。化合物または医薬は、GPR52受容体の調節が有益でありうる疾患または障害のリスクを処置、予防、改善、制御、または低減するために使用されうる。本発明の化合物は、精神障害；神経精神障害；神経変性障害；精神障害；認知障害；神経認知障害；錐体外路障害；運動障害；運動性障害（motor disorder）；運動過剰障害；緊張病；気分障害；抑うつ障害；不安障害；強迫性障害（OCD）；自閉スペクトラム症；抑うつ障害；視床下部障害；下垂体障害；プロラクチン関連障害；外傷またはストレス要因関連障害；破壊的な衝動制御または行為障害（disruptive, impulse-control or conduct disorder）；睡眠覚醒障害；物質関連障害；嗜癖障害；行動障害；前頭葉機能低下；隆起漏斗、中脳辺縁系、中脳皮質または黒質線条体経路における異常；線条体における活性の減少；皮質機能不全；神経認知機能不全；またはこれらに関連する状態もしくは症状の処置に有用でありうる。

【0010】

本発明の化合物は、統合失調症、抑うつ、注意欠陥多動障害（ADHD）、全般性不安障害、強迫性障害（OCD）、パニック障害、双極性障害、嗜癖／衝動制御障害、自閉スペクトラム症、精神病、快感消失、激越、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、血管性認知症、レビー小体病、前頭側頭型認知症、トゥレット症候群、高プロラクチン血症、下垂体腺腫、プロラクチノーマ、頭蓋咽頭腫、クッシング病、尿崩症、非機能性腫瘍、肥満症、外傷後ストレス障害（PTSD）、アカシジアおよび関連する運動、アテトーシス、運動失調、バリズム、片側バリズム、舞踏病、舞踏病アテトーゼ、ジスキネジア、遅発性ジスキネジア、神経遮断薬誘発性ジスキネジア、ミオクロヌス、鏡像運動障害（mirror movement disorder）、発作性運動誘発性ジスキネジア（paroxysmal kinesigenic dyskinesia）、下脳静止不能症候群、攣縮、常同運動症、ステロタイプ（stereotypy）、チック症、振戦、ウィルソン病、統合失調型パーソナリティ障害、妄想性障害、短期精神病性障害（brief psychotic disorder）、統合失調症様障害、統合失調感情障害、物質または服薬誘発性精神障害、妄想、幻覚、支離滅裂な思考、ひどく混乱した、または異常な運動行動（grossly disorganized or abnormal motor behavior）、緊張病、大うつ病性障害、双極Ⅰ型障害、双極Ⅱ型障害、気分循環性障害、物質または服薬誘発性双極性および関連障害、別の医学的状態が原因の双極性および関連障害、分離不安障害、場面緘黙（selective mutism）、限局性恐怖症、社交不安症、パニック障害、広場恐怖症、全般不安症、物質または服薬誘発性不安障害、別の医学的状態が原因の不安障害、せん妄、重度神経認知障害、軽度神経認知障害、健忘症、認知症、発達性協調運動症、常同運動症、卒中後の影響、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、感情表現の減少、意欲消失、アロギー、および非社交性（asociality）の処置に有用でありうる。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明は、新規化合物に関する。本発明は、GPR52受容体のモジュレーターとしての新規化合物の使用にも関する。本発明は、GPR52モジュレーターとして使用するための、医薬の製造における新規化合物の使用にさらに関する。本発明の化合物を、GPR52アゴニストとして使用することができる。化合物または医薬は、GPR52受容体が関与する疾患または障害のリスクを処置、予防、改善、制御、または低減するために使用されうる。化合物または医薬は、GPR52受容体の調節が有益でありうる疾患または障害のリスクを処置、予防、改善、制御、または低減するために使用されうる。

【0012】

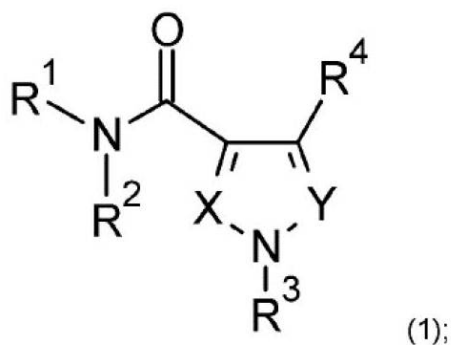
本発明は、精神障害；神経精神障害；神経変性障害；精神病性障害；認知障害；神経認知障害；錐体外路障害；運動障害；運動性障害；運動過剰障害；緊張病；気分障害；抑うつ障害；不安障害；強迫性障害（OCD）；自閉スペクトラム症；抑うつ障害；プロラクチン関連障害；外傷またはストレス要因関連障害；破壊的な衝動制御または行為障害；睡眠覚醒障害；物質関連障害；嗜癖障害；行動障害；前頭葉機能低下；隆起漏斗、中脳辺縁系、中脳皮質または黒質線条体経路における異常；線条体における活性の減少；皮質機能不全；神経認知機能不全；またはこれらに関連する状態もしくは症状の処置に有用でありうる化合物、組成物、および医薬にさらに関する。

【0013】

本発明は、式（1）：

【0014】

【化3】



の化合物またはその塩を提供し、式中、

Xは、NまたはC R⁵であり、

Yは、NまたはC R⁶であり、

R¹は、H；OHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～6アルキル；OHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₃～6シクロアルキルであり、ここで、C₁～6アルキルもしくはC₃～6シクロアルキル基が、OHで置換されていない場合、C₁～6アルキルもしくはC₃～6シクロアルキル基の1個の原子は、Nに直接結合していないO原子により交換されていてもよく、もしくはNに直接結合している炭素原子に結合していてもよく、または、R¹は、R²と一緒に、OHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい4、5、6、もしくは7員環を形成し、

R²は、H；またはOHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～3アルキルであり、あるいはR²は、R¹と一緒に、OHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい4、5、6、もしくは7員環を形成し、

R⁴、R⁵、およびR⁶は、H；CN；ハロ；OHまたは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～6アルキル；OHまたは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₃～6シクロアルキル；および1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～6アルコキシから独立して選択され、ここで、C₁～6アルキルまたはC₃～6シクロアルキル基がOHで置換されていない場合、C₁～6アルキルまたはC₃～6シクロアルキル基の1個の原子は、Oにより交換されていてもよく、

R³は、式：

【0015】

10

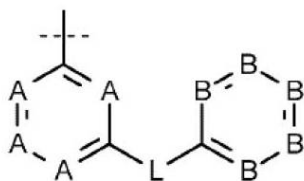
20

30

40

50

【化 4】



の基であり、

式中、各 A は、独立して、N または CR^7 であり、

L は、 CH_2 または $CHOH$ であり、

各 B は、独立して、N、 CR^8 、 CR^9 、または CR^{10} であり、

R^7 は、H；ハロ；CN；および 1～6 個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_1\sim 3$ アルキルから選択され、

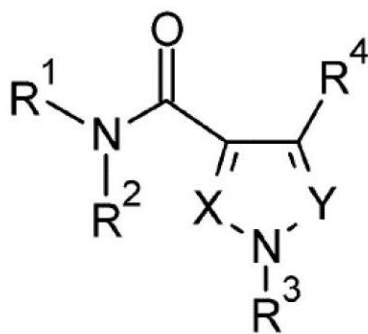
R^8 、 R^9 、および R^{10} は、H；CN；ハロ；1～6 個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル；および 1～6 個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルコキシから独立して選択され、ここで、 $C_1\sim 6$ アルキル基の 1 個の原子は、O、N、S、およびこれらの酸化形態から選択されるヘテロ原子により交換されていてもよい。

【0016】

また式 (1a)：

【0017】

【化 5】



(1a);

の化合物またはその塩が提供され、式中、

X は、N または CR^5 であり、

Y は、N または CR^6 であり、

R^1 は、H；OH もしくは 1～6 個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル；OH もしくは 1～6 個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_3\sim 6$ シクロアルキルであり、ここで、 $C_1\sim 6$ アルキルもしくは $C_3\sim 6$ シクロアルキル基の 1 個の原子は、O により交換されていてもよく、または、 R^1 は、 R^2 と一緒になって、OH もしくは 1～6 個のフッ素原子で置換されていてもよい 4、5、6、もしくは 7 員環を形成し、

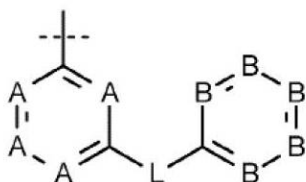
R^2 は、H；または OH もしくは 1～6 個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_1\sim 3$ アルキルであり、あるいは R^2 は、 R^1 と一緒になって、OH もしくは 1～6 個のフッ素原子で置換されていてもよい 4、5、6、もしくは 7 員環を形成し、

R^4 、 R^5 、および R^6 は、H；CN；ハロ；OH または 1～6 個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル；および OH または 1～6 個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルコキシから独立して選択され、ここで、 $C_1\sim 6$ アルキル基が OH で置換されていない場合、 $C_1\sim 6$ アルキル基のいずれか 1 個の原子は、O により交換されていてもよく、

R^3 は、式：

【0018】

【化6】



の基であり、

式中、各Aは、独立して、Nまたは CR^7 であり、

Lは、 CH_2 または $CHOH$ であり、

各Bは、独立して、N、 CR^8 、 CR^9 、または CR^{10} であり、

R^7 は、H；ハロ；CN；および1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_{1\sim3}$ アルキルから選択され、

R^8 、 R^9 、および R^{10} は、H；CN；ハロ；1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル；および1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルコキシから独立して選択され、ここで、 $C_{1\sim6}$ アルキル基の1個の原子は、O、N、S、およびこれらの酸化形態から選択されるヘテロ原子により交換されていてもよい。

【0019】

本明細書の化合物において、Xは、N、CH、 CH_3 、または CH_2OH でありうる。Xは、Nでありうる。Xは、 CR^5 でありうる。Xは、CHでありうる。Xは、 CH_3 でありうる。Xは、 CH_2OH でありうる。

【0020】

本明細書の化合物において、Yは、N、CH、 CH_3 、または CH_2OH でありうる。Yは、Nでありうる。Yは、 CR^6 でありうる。Yは、CHでありうる。Yは、 CH_3 でありうる。

【0021】

本明細書の化合物において、Xは、Nであり、Yは、 CR^5 でありうる。Xは、Nであり、Yは、Nでありうる。Xは、 CR^5 であり、Yは、 CR^6 でありうる。Xは、 CR^5 であり、Yは、Nでありうる。XおよびYのうちの少なくとも1つは、Nでありうる。XおよびYを含む環は、ピロール、ピラゾール、および1,2,3-トリアゾール環系から選択されうる。XおよびYを含む環は、ピロール環系でありうる。XおよびYを含む環は、ピラゾール環系でありうる。XおよびYを含む環は、1,2,3-トリアゾール環系でありうる。

【0022】

本明細書の化合物において、 R^1 は、H；OHまたは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル；OHまたは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_{3\sim6}$ シクロアルキルであり、ここで、 $C_{1\sim6}$ アルキルまたは $C_{3\sim6}$ シクロアルキル基が、OHで置換されていない場合、 $C_{1\sim6}$ アルキルまたは $C_{3\sim6}$ シクロアルキル基の1個の原子は、Nに直接結合していないO原子により交換されていてもよく、またはNに直接結合している炭素原子に結合していてもよい。 R^1 は、H；OHまたは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル；OHまたは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_{3\sim6}$ シクロアルキルであり、ここで、 $C_{1\sim6}$ アルキルまたは $C_{3\sim6}$ シクロアルキル基の1個の原子は、Oにより交換されていてもよい。 R^1 は、 R^2 と一緒にあって、OHまたは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい4、5、6、または7員環を形成しうる。 R^1 は、 R^2 と一緒にあって、4、5、6、または7員環を形成しうる。 R^1 は、H；OHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキル；またはOHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_{3\sim6}$ シクロアルキルでありうる。 R^1 は、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、または $C_{3\sim6}$ シクロアルキルで

10

20

30

40

50

ありうる。R¹は、H、メチル、オキセタニル、CH₂CH₂OH、およびCH₂CH₂OCH₃から選択され、またはR¹は、R²と一緒にあって、5員環を形成しうる。R¹は、R²と一緒にあって、ピロリジン環を形成しうる。R¹は、Hでありうる。R¹は、OHまたは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～6アルキルでありうる。R¹は、OHまたは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₃～6シクロアルキルでありうる。R¹は、1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～6アルキルでありうる。R¹は、1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₃～6シクロアルキルでありうる。R¹は、C₁～6アルキルでありうる。R¹は、C₃～6シクロアルキルでありうる。R¹は、メチルでありうる。R¹は、オキセタニルでありうる。R¹は、CH₂CH₂OHでありうる。R¹は、CH₂CH₂OCH₃でありうる。

【0023】

本明細書の化合物において、R²は、H、または、OHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～3アルキルでありうる。R²は、R¹と一緒にあって、OHまたは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい4、5、6、または7員環を形成しうる。R²は、Hもしくはメチルであり、またはR¹と一緒にあって、5員環を形成しうる。R²は、Hまたはメチルでありうる。R²は、R¹と一緒にあって、5員環を形成しうる。R²は、R¹と一緒にあって、ピロリジン環を形成しうる。R²は、Hでありうる。R²は、メチルでありうる。

【0024】

本明細書の化合物において、R⁴は、H；CN；ハロ；OHまたは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～6アルキル；OHまたは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₃～6シクロアルキル；および1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～6アルコキシから選択され、ここで、C₁～6アルキルまたはC₃～6シクロアルキル基がOHで置換されていない場合、C₁～6アルキルまたはC₃～6シクロアルキル基の1個の原子は、Oにより交換されていてもよい。R⁴は、H；CN；ハロ；OHまたは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～6アルキル；および1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～6アルコキシから選択され、ここで、C₁～6アルキル基がOHで置換されていない場合、C₁～6アルキル基のいずれか1個の原子は、Oにより交換されていてもよい。R⁴は、H；CN；ハロ；OHまたは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～6アルキル；および1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～6アルコキシから選択されうる。R⁴は、H；CN；ハロ；1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～6アルキル；および1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～6アルコキシから選択されうる。R⁴は、H、CN、ハロ、C₁～6アルキル、およびC₁～6アルコキシから選択されうる。R⁴は、H、メチル、メトキシ、Cl、CHF₂、CF₃、エチル、CN、シクロプロピル、CH₂OH、およびCH₂OCH₃から選択されうる。R⁴は、Hでありうる。R⁴は、メチルでありうる。

【0025】

本明細書の化合物において、R⁵は、H；CN；ハロ；OHまたは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～6アルキル；OHまたは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₃～6シクロアルキル；および1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～6アルコキシから選択され、ここで、C₁～6アルキルまたはC₃～6シクロアルキル基が、OHで置換されていない場合、C₁～6アルキルまたはC₃～6シクロアルキル基の1個の原子は、Oにより交換されていてもよい。R⁵は、H；CN；ハロ；OHまたは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～6アルキル；および1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～6アルコキシから選択され、ここで、C₁～6アルキル基がOHで置換されていない場合、C₁～6アルキル基のいずれか1個の原子は、Oにより交換されていてもよい。R⁵は、H；CN；ハロ；OHまたは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～6アルキル；および1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～6アルコキシから選択されうる。R⁵は、H；CN；ハロ；1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～6アルキル；および1～6個のフッ素原子で置換されてい

てもよい $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択されうる。 R^5 は、 H 、 CN 、 ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 および $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択されうる。 R^5 は、 H 、 メチル、 および CH_2OH から選択されうる。 R^5 は、 H でありうる。 R^5 は、 メチルでありうる。

【0026】

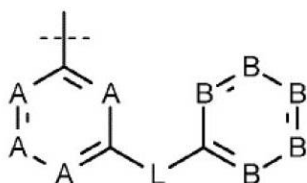
本明細書の化合物において、 R^6 は、 H ； CN ； ハロ； OH または 1～6 個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル； OH または 1～6 個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキル； および 1～6 個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、 ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_3 \sim 6$ シクロアルキル基が、 OH で置換されていない場合、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_3 \sim 6$ シクロアルキル基の 1 個の原子は、 O により交換されていてもよい。 R^6 は、 H ； CN ； ハロ； OH または 1～6 個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル； および 1～6 個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、 ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル基が OH で置換されていない場合、 $C_1 \sim 6$ アルキル基のいずれか 1 個の原子は、 O により交換されていてもよい。 R^6 は、 H ； CN ； ハロ； OH または 1～6 個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル； および 1～6 個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択されうる。 R^6 は、 H ； CN ； ハロ； 1～6 個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル； および 1～6 個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択されうる。 R^6 は、 H 、 CN 、 ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 および $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択されうる。 R^6 は、 H 、 メチル、 および CH_2OH から選択されうる。 R^6 は、 H でありうる。 R^6 は、 メチルでありうる。

【0027】

本明細書の化合物において、 R^3 は、 式：

【0028】

【化7】



の基であり、

式中、各 A は、独立して、 N または CR^7 であり、

L は、 CH_2 または $CHOH$ であり、

各 B は、独立して、 N 、 CR^8 、 CR^9 、 または CR^{10} であり、

R^7 、 R^8 、 R^9 、 および R^{10} は、 H ； ハロ； CN ； および 1～6 個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_1 \sim 3$ アルキルから独立して選択される。

【0029】

本明細書の化合物において、 A は、 N または CH でありうる。 A は、 N でありうる。 A は、 CR^7 でありうる。 A は、 CH でありうる。 各 A は、 CH であり、 または 1 つの A は、 N であり、 残りの各 A は、 CR^7 でありうる。 各 A は、 CH であり、 または 1 つの A は、 N であり、 残りの各 A は、 CH でありうる。

【0030】

本明細書の化合物において、 L は、 CH_2 でありうる。 L は、 $CHOH$ でありうる。

【0031】

本明細書の化合物において、 B は、 N でありうる。 B は、 CR^8 、 CR^9 、 または CR^{10} でありうる。 B は、 CH でありうる。 各 B は、 CR^8 、 CR^9 、 または CR^{10} でありうる。 各 B は、 CH でありうる。

【0032】

R^7 は、 H ； ハロ； CN ； および 1～6 個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_1 \sim 3$

アルキルから選択されうる。R⁷は、H、F、CHF₂、およびCF₃から選択されうる。R⁷は、Hでありうる。

【0033】

R⁸は、H；CN；ハロ；1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～6アルキル；および1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～6アルコキシから選択され、ここで、C₁～6アルキル基の1個の原子は、O、N、S、およびこれらの酸化形態から選択されるヘテロ原子により交換されていてもよい。R⁸は、H；ハロ；CN；および1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～3アルキルから選択されうる。R⁸は、H、F、CHF₂、およびCF₃から選択されうる。R⁸は、Hでありうる。R⁸は、Fでありうる。R⁸は、CHF₂でありうる。R⁸は、CF₃でありうる。

10

【0034】

R⁹は、H；CN；ハロ；1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～6アルキル；および1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～6アルコキシから選択され、ここで、C₁～6アルキル基の1個の原子は、O、N、S、およびこれらの酸化形態から選択されるヘテロ原子により交換されていてもよい。R⁹は、H；ハロ；CN；および1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～3アルキルから選択されうる。R⁹は、H、F、CHF₂、およびCF₃から選択されうる。R⁹は、Hでありうる。R⁹は、Fでありうる。R⁹は、CHF₂でありうる。R⁹は、CF₃でありうる。

【0035】

R¹⁰は、H；CN；ハロ；1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～6アルキル；および1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～6アルコキシから選択され、ここで、C₁～6アルキル基の1個の原子は、O、N、S、およびこれらの酸化形態から選択されるヘテロ原子により交換されていてもよい。R¹⁰は、H；ハロ；CN；および1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～3アルキルから選択されうる。R¹⁰は、H、F、CHF₂、およびCF₃から選択されうる。R¹⁰は、Hでありうる。R¹⁰は、Fでありうる。R¹⁰は、CHF₂でありうる。R¹⁰は、CF₃でありうる。

20

【0036】

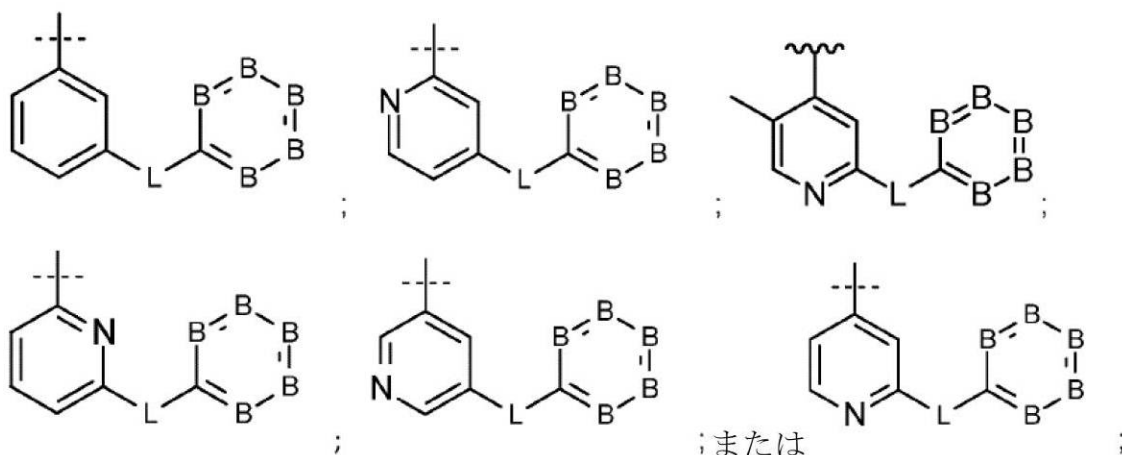
R⁸、R⁹、およびR¹⁰は、H、F、CHF₂、およびCF₃から独立して選択されうる。

【0037】

R³は、

【0038】

【化8】



40

であり、式中、LおよびBは、上記に定義されたとおりである。

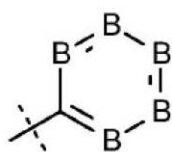
【0039】

本明細書の化合物において、基：

50

【 0 0 4 0 】

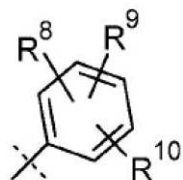
【 化 9 】



は、

【 0 0 4 1 】

【 化 1 0 】

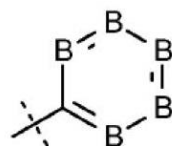
であり、式中、 R^8 、 R^9 、および R^{10} は、上記に定義されたとおりである。

【 0 0 4 2 】

本明細書の化合物において、基：

【 0 0 4 3 】

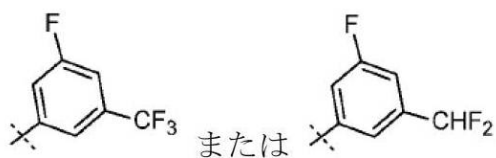
【 化 1 1 】



は、

【 0 0 4 4 】

【 化 1 2 】



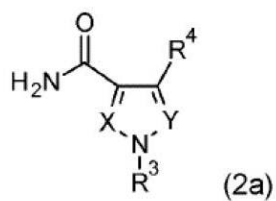
でありうる。

【 0 0 4 5 】

化合物は、式 (2 a)：

【 0 0 4 6 】

【 化 1 3 】

の化合物またはその塩であり、式中、 X 、 Y 、 R^3 、および R^4 は、上記に定義されたと

10

20

30

40

50

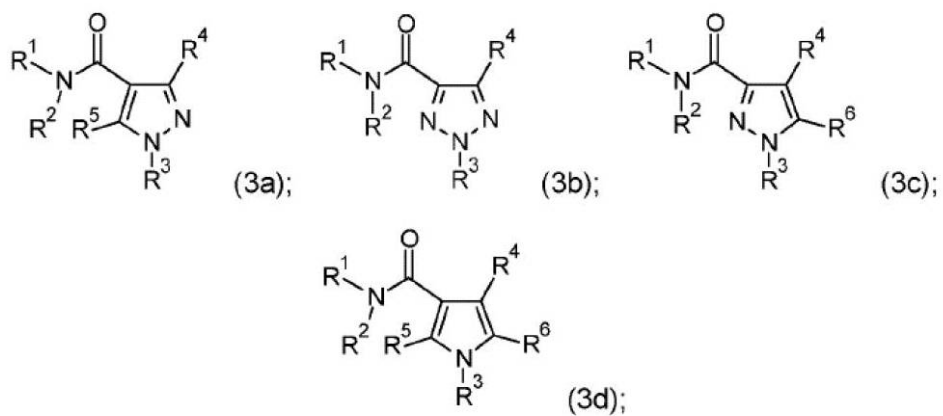
おりである。

【 0 0 4 7 】

化合物は、式 (3 a) 、 (3 b) 、 (3 c) 、もしくは (3 d) :

【 0 0 4 8 】

【 化 1 4 】



10

の化合物またはその塩であり、式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、およびR⁶は、上記に定義されたとおりである。

20

【 0 0 4 9 】

化合物は、式 (4 a) 、 (4 b) 、 (4 c) 、 (4 d) 、 (4 e) 、もしくは (4 f) :

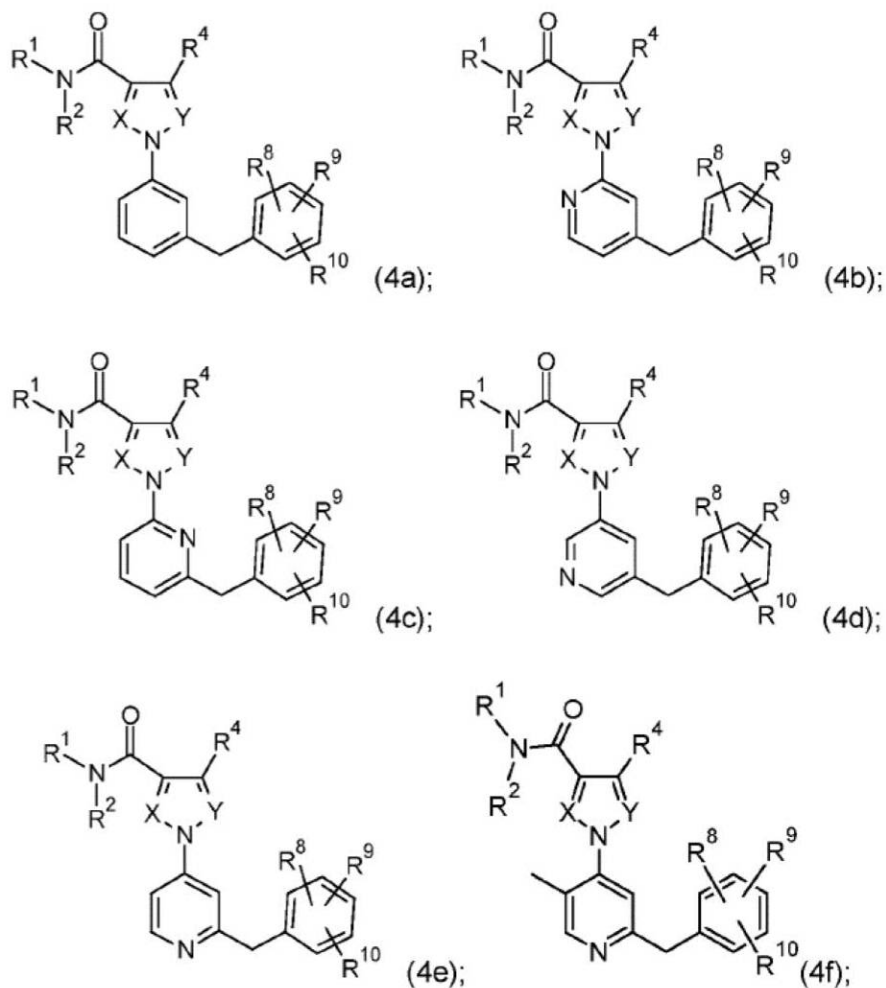
【 0 0 5 0 】

30

40

50

【化 1 5】



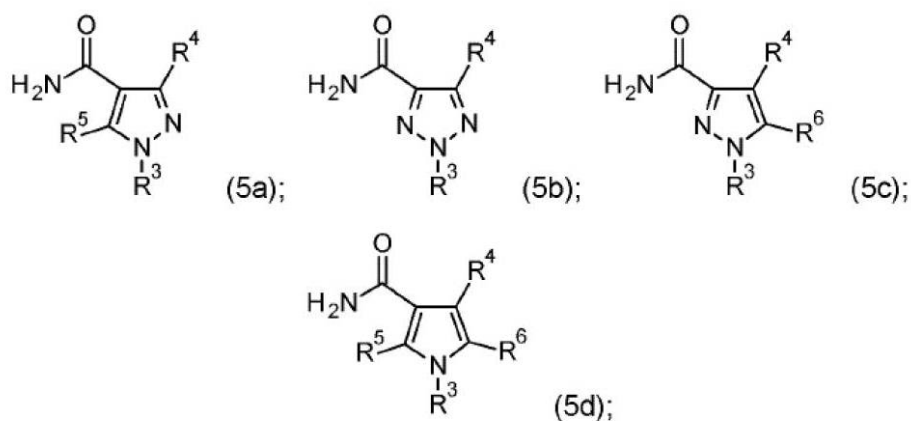
の化合物またはその塩であり、式中、X、Y、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^8 、 R^9 、および R^{10} は、上記に定義されたとおりである。

【0051】

化合物は、式(5a)、(5b)、(5c)、もしくは(5d)：

【0052】

【化 1 6】



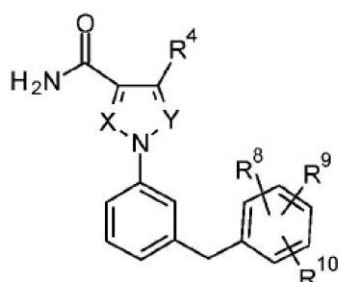
の化合物またはその塩であり、式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は、上記に定義されたとおりである。

【 0 0 5 3 】

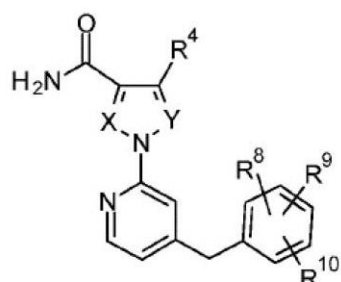
化合物は、式 (6 a) 、 (6 b) 、 (6 c) 、 (6 d) 、 (6 e) 、もしくは (6 f) :

【 0 0 5 4 】

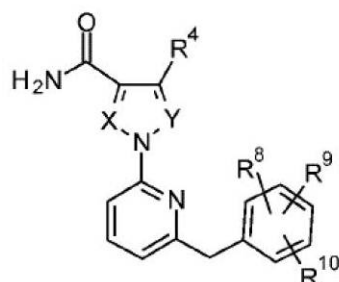
【 化 1 7 】



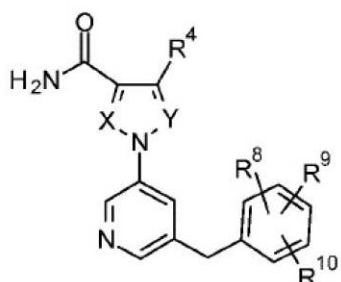
(6a);



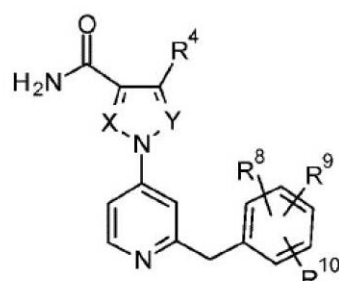
(6b);



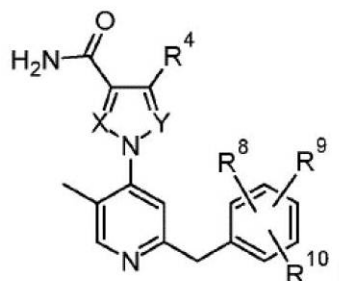
(6c);



(6d);



(6e);



(6f);

の化合物またはその塩であり、式中、X、Y、R⁴、R⁸、R⁹、およびR¹⁰は、上記に定義されたとおりである。

【 0 0 5 5 】

化合物は、式 (7 a) 、 (7 b) 、 (7 c) 、 (7 d) 、 (7 e) 、もしくは (7 f) :

【 0 0 5 6 】

10

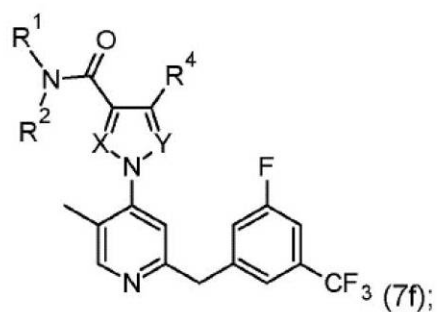
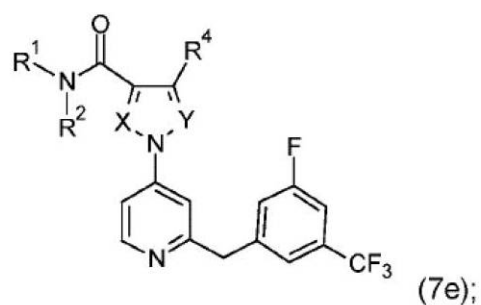
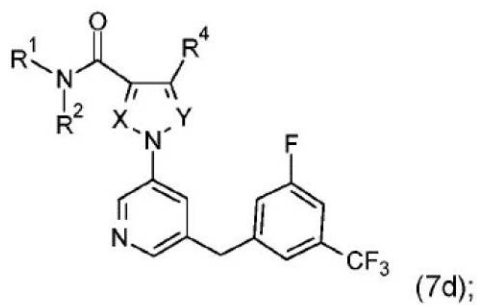
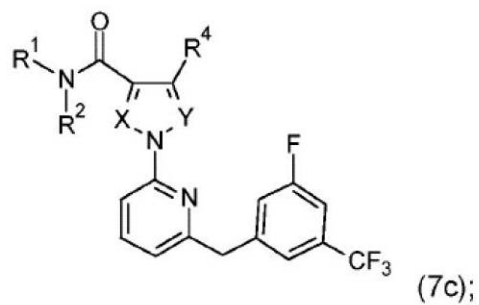
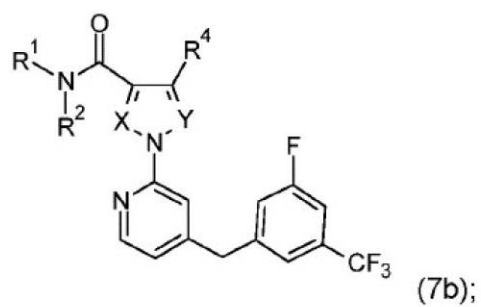
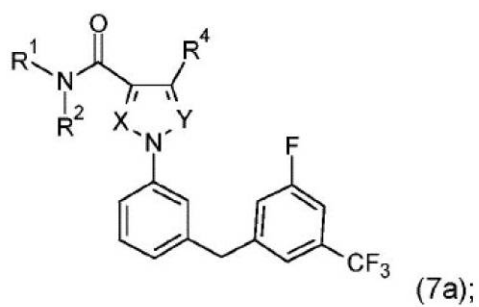
20

30

40

50

【化 18】



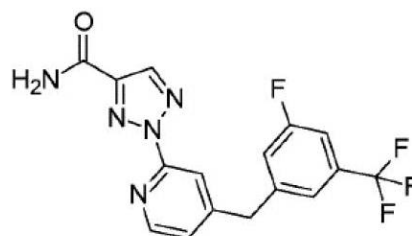
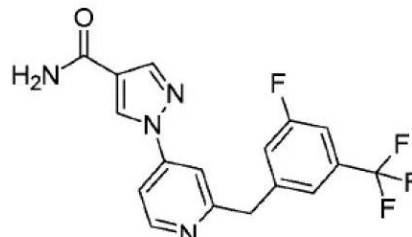
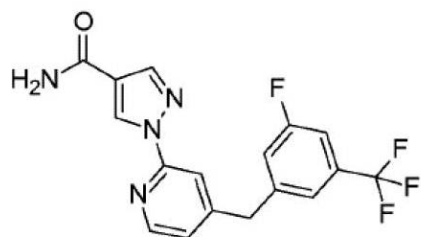
の化合物またはその塩であり、式中、X、Y、R¹、R²、およびR⁴は、上記に定義されたとおりである。

【0057】

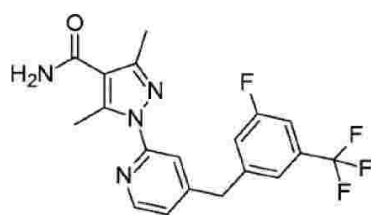
化合物は、

【0058】

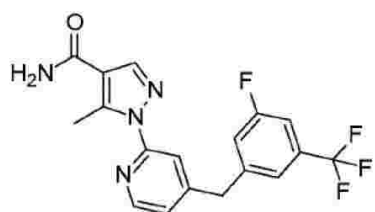
【化 19-1】



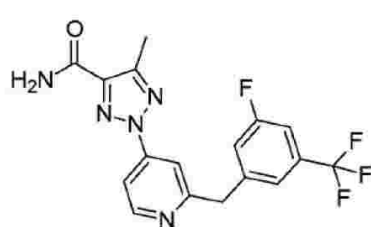
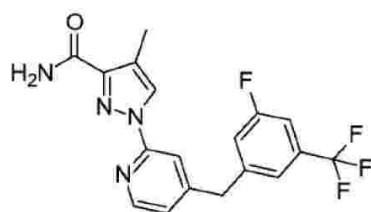
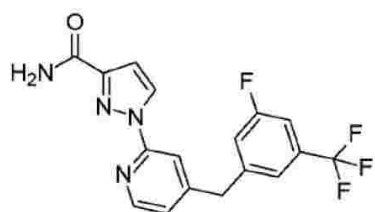
【 0 0 5 9 】
【 化 1 9 - 2 】



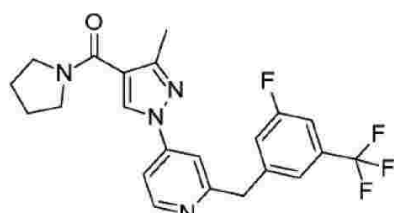
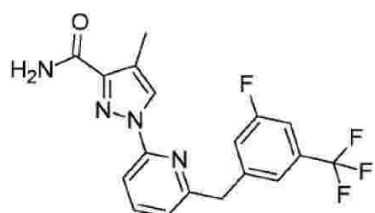
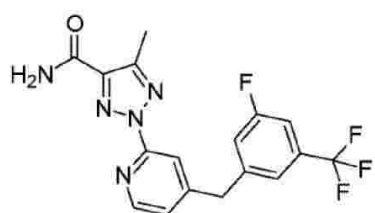
10



20



30

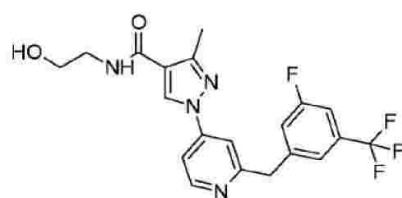
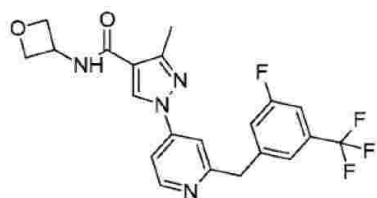
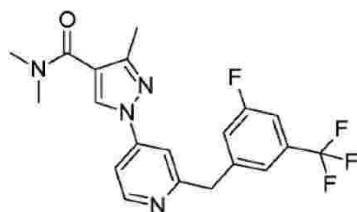


40

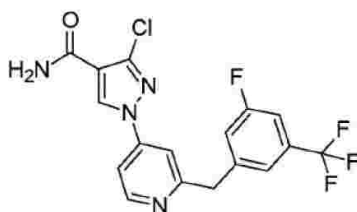
【 0 0 6 0 】

50

【化 19 - 3】



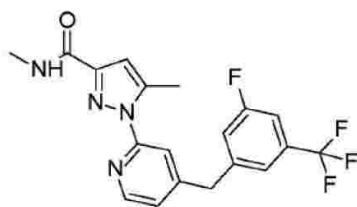
10



20



30

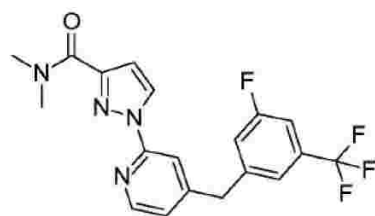
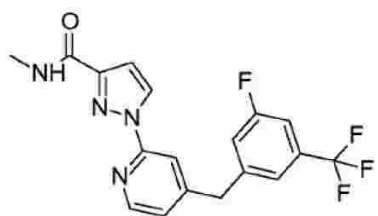
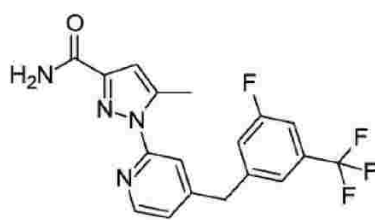


40

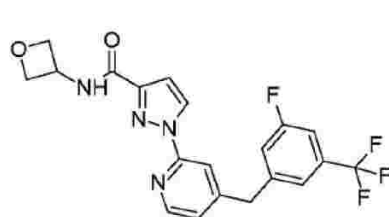
【0061】

50

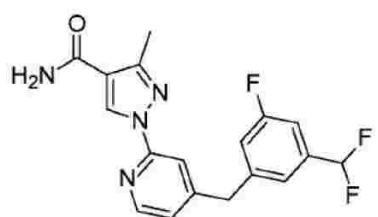
【化 19 - 4】



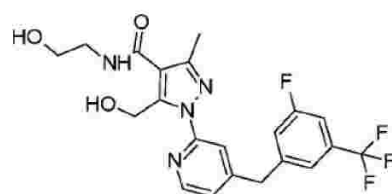
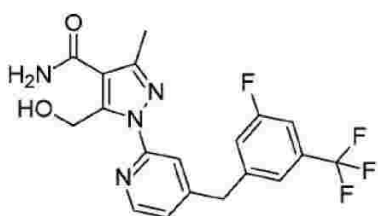
10



20



30

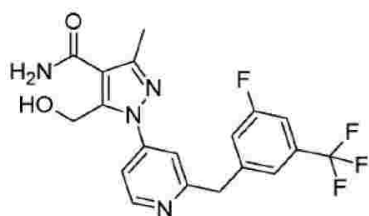


40

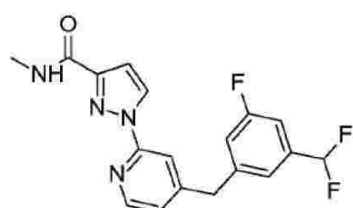
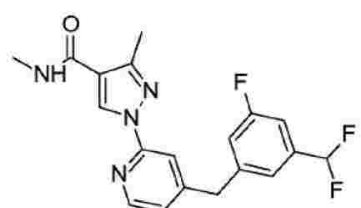
【0062】

50

【化 19 - 5】



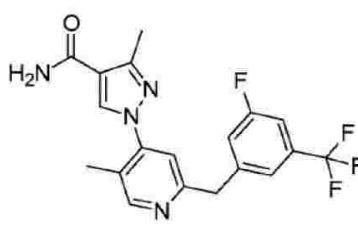
10



20



30

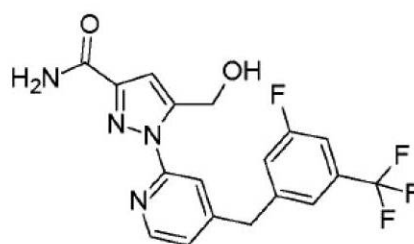
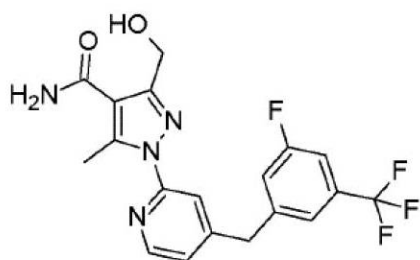


40

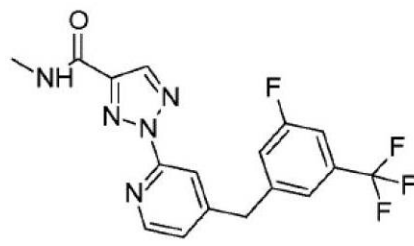
【0063】

50

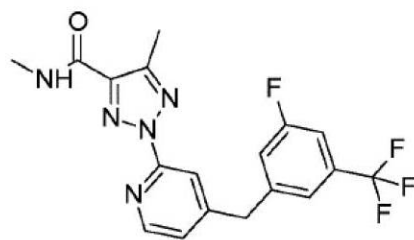
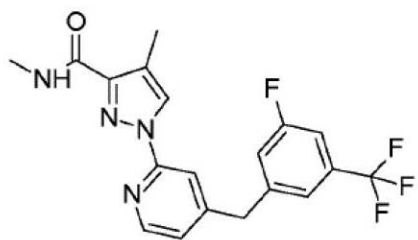
【化 19 - 6】



10



20



30



またはその塩
からなる群から選択されうる。

【0064】

化合物は、

1 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イ
ル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 4 - イ
ル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

40

1 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イ
ル) - N - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

2 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イ
ル) - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、

1 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イ
ル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

1 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イ
ル) - 3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

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

50

- ル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 4 - イ
 ル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 1 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イ
 ル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、
 1 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イ
 ル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、
 1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 4 - イ
 ル) - 3 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 2 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 4 - イ
 ル) - 5 - メチル - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、
 2 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イ
 ル) - 5 - メチル - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、
 1 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イ
 ル) - 3 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 1 - (6 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イ
 ル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、
 (1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 4 -
 イル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) (ピロリジン - 1 - イル) メタノン、
 1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 4 - イ
 ル) - N, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 4 - イ
 ル) - N, N, 3 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 4 - イ
 ル) - 3 - メチル - N - (オキセタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサ
 ミド、
 1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 4 - イ
 ル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサ
 ミド、
 1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 4 - イ
 ル) - N - (2 - メトキシエチル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミ
 ド、
 3 - クロロ - 1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリ
 ジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)
 ベンジル) ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 4 - イ
 ル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 3 - エチル - 1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリ
 ジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 3 - シアノ - 1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリ
 ジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 3 - シクロプロピル - 1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジ
 ル) ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
 1 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イ
 ル) - N, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、
 1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 4 - イ
 ル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、
 1 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イ
 ル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、

10

20

30

40

50

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

50

ル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、
1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 4 - イ
ル) - N - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、
2 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イ
ル) - N - メチル - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、
1 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イ
ル) - N, 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、
2 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イ
ル) - N, 5 - ジメチル - 2 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、
1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) (ヒドロキシ)
メチル) ピリジン - 4 - イル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
またはその塩
からなる群から選択されうる。

【0065】

本発明のさらなる実施形態は、GPR52受容体モジュレーターまたはGPR52受容
体アゴニストとしての、式(1)の化合物もしくはその塩、または式(1)の化合物を含
む医薬組成物の使用を含む。本発明の化合物を、GPR52モジュレーターとして使用す
ることができる。本発明の化合物を、GPR52アゴニストとして使用することができる。
本明細書の全体にわたって式(1)への一般的な参照は、式(1)および式(1a)の
すべての化合物を含む。

【0066】

本発明の化合物は、精神障害；神経精神障害；神経変性障害；精神障害；認知障害；神
経認知障害；錐体外路障害；運動障害；運動性障害；運動過剰障害；緊張病；気分障害；
抑うつ障害；不安障害；強迫性障害(OCD)；自閉スペクトラム症；抑うつ障害；視床
下部障害；下垂体障害；プロラクチン関連障害；外傷またはストレス要因関連障害；破壊
的な衝動制御または行為障害；睡眠覚醒障害；物質関連障害；嗜癖障害；行動障害；前頭
葉機能低下；隆起漏斗、中脳辺縁系、中脳皮質または黒質線条体経路における異常；線条
体における活性の減少；皮質機能不全；神経認知機能不全；またはこれらに関連する状態
もしくは症状の処置に使用されうる。

【0067】

本発明の化合物は、統合失調症、抑うつ、注意欠陥多動障害(ADHD)、全般性不安
障害、強迫性障害(OCD)、パニック障害、双極性障害、嗜癖／衝動制御障害、自閉ス
ペクトラム症、精神病、快感消失、激越、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチン
トン病、血管性認知症、レビー小体病、前頭側頭型認知症、トゥレット症候群、高プロラ
クチン血症、下垂体腺腫、プロラクチノーマ、頭蓋咽頭腫、クッシング病、尿崩症、非機
能性腫瘍、肥満症、外傷後ストレス障害(PTSD)、アカシジアおよび関連する運動、
アテトーシス、運動失調、バリスム、片側バリスム、舞踏病、舞踏病アテトーゼ、ジスキ
ネジア、遅発性ジスキネジア、神経遮断薬誘発性ジスキネジア、ミオクロヌス、鏡像運
動障害、発作性運動誘発性ジスキネジア、下肢静止不能症候群、攣縮、常同運動症、ステ
ロタイピイ、チック症、振戦、ウィルソン病、統合失調型パーソナリティ障害、妄想性障
害、短期精神病性障害、統合失調症様障害、統合失調感情障害、物質または服薬誘発性精
神障害、妄想、幻覚、支離滅裂な思考、ひどく混乱した、または異常な運動行動、緊張病
、大うつ病性障害、双極Ⅰ型障害、双極ⅠⅡ型障害、気分循環性障害、物質または服薬誘
発性双極性および関連障害、別の医学的状態が原因の双極性および関連障害、分離不安障
害、場面緘黙、限局性恐怖症、社交不安症、パニック障害、広場恐怖症、全般不安症、物
質または服薬誘発性不安障害、別の医学的状態が原因の不安障害、せん妄、重度神経認知
障害、軽度神経認知障害、健忘症、認知症、発達性協調運動症、常同運動症、卒中後の影
響、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、感情表現の減少、意欲消失、アロギー、および非社
交性の処置に使用されうる。

【0068】

本発明の化合物は、統合失調症、抑うつ、注意欠陥多動障害（ADHD）、全般性不安障害、強迫性障害（OCD）、パニック障害、双極性障害、嗜癖／衝動制御障害、自閉スペクトラム症、精神病、神経認知障害、せん妄、快感消失、激越、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、血管性認知症、レビー小体病、前頭側頭型認知症、トゥレット症候群、高プロラクチン血症、肥満症、および外傷後ストレス障害（PTSD）の処置に使用されうる。本発明の化合物は、統合失調症の処置に使用されうる。

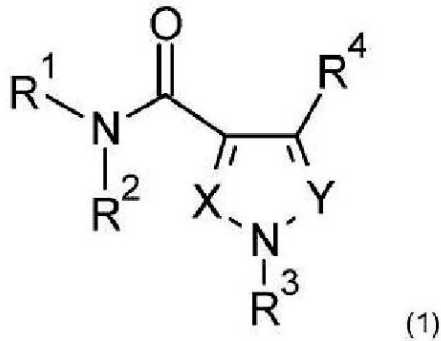
【0069】

本発明は、以下の態様も含まれる。

態様1

式(1)：

【化A】



の化合物またはその塩〔式中、

Xは、NまたはCR⁵であり、

Yは、NまたはCR⁶であり、

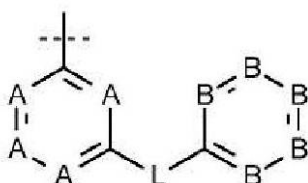
R¹は、H；OHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～6アルキル；OHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₃～6シクロアルキルであり、ここで、C₁～6アルキルもしくはC₃～6シクロアルキル基が、OHで置換されていない場合、C₁～6アルキルもしくはC₃～6シクロアルキル基の1個の原子は、Nに直接結合していないO原子により交換されていてもよく、もしくはNに直接結合している炭素原子に結合していてもよく、または、R¹は、R²と一緒に、OHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい4、5、6、もしくは7員環を形成し、

R²は、H；またはOHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～3アルキルであり、あるいはR²は、R¹と一緒に、OHもしくは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい4、5、6、もしくは7員環を形成し、

R⁴、R⁵、およびR⁶は、H；CN；ハロ；OHまたは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～6アルキル；OHまたは1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₃～6シクロアルキル；および1～6個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁～6アルコキシから独立して選択され、ここで、C₁～6アルキルまたはC₃～6シクロアルキル基がOHで置換されていない場合、C₁～6アルキルまたはC₃～6シクロアルキル基の1個の原子は、Oにより交換されていてもよく、

R³は、式：

【化B】



10

20

30

40

50

の基であり、

各Aは、独立して、Nまたは CR^7 であり、

Lは、 CH_2 または $CHOH$ であり、

各Bは、独立して、N、 CR^8 、 CR^9 、または CR^{10} であり、

R^7 は、H；ハロ；CN；および1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_1\sim 3$ アルキルから選択され、

R^8 、 R^9 、および R^{10} は、H；CN；ハロ；1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキル；および1～6個のフッ素原子で置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルコキシから独立して選択され、ここで、 $C_1\sim 6$ アルキル基の1個の原子は、O、N、S、およびこれらの酸化形態から選択されるヘテロ原子により交換されていてもよい]。

10

態様2

R^1 が、H、メチル、オキセタニル、 CH_2CH_2OH 、および $CH_2CH_2OCH_3$ から選択され、または R^1 が、 R^2 と一緒に、5員環を形成する、態様1に記載の化合物。

態様3

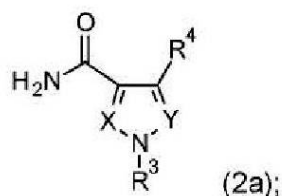
R^2 が、Hもしくはメチルであり、または R^1 と一緒に、5員環を形成する、態様1または2に記載の化合物。

態様4

式(2a)：

【化C】

20



の化合物である、態様1に記載の化合物、またはその塩。

態様5

Xが、N、 CH 、 CCH_3 、または CCH_2OH である、態様1から4のいずれかに記載の化合物。

30

態様6

Yが、N、 CH 、または CCH_3 である、態様1から5のいずれかに記載の化合物。

態様7

R^4 が、H、メチル、メトキシ、 Cl 、 CHF_2 、 CF_3 、エチル、CN、シクロプロピル、 CH_2OH 、および CH_2OCH_3 から選択される、態様1から6のいずれかに記載の化合物。

態様8

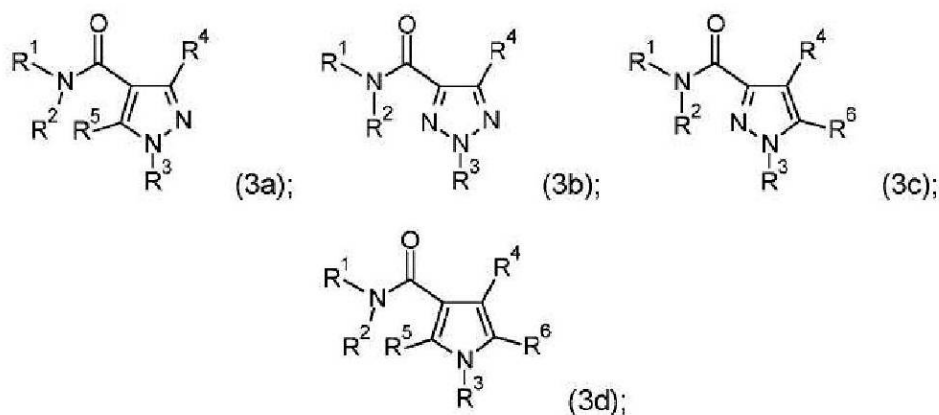
R^5 および R^6 が、H、メチル、および CH_2OH から独立して選択される、態様1から4のいずれかに記載の化合物。

40

態様9

式(3a)、(3b)、(3c)、または(3d)：

【化 D】



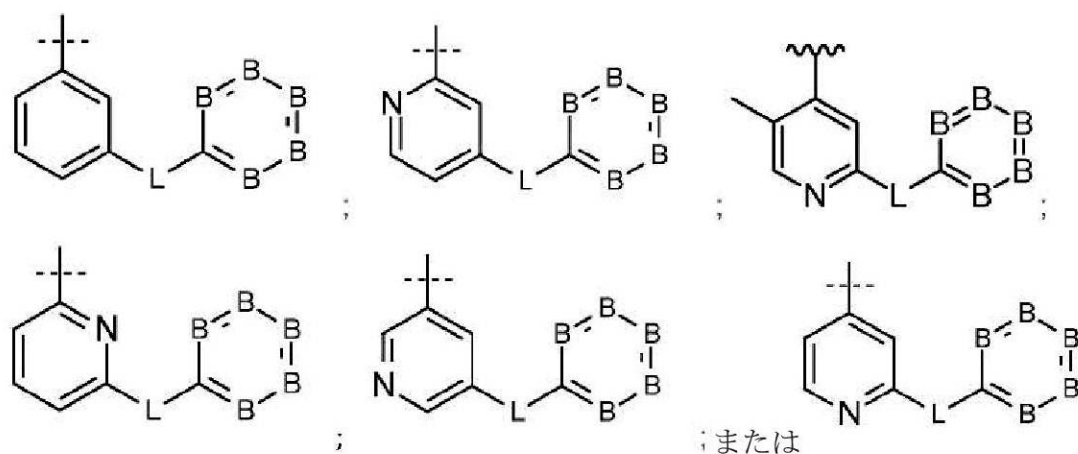
10

の化合物である、態様 1 に記載の化合物、またはその塩。

態様 1 0

R³が、

【化 E】



20

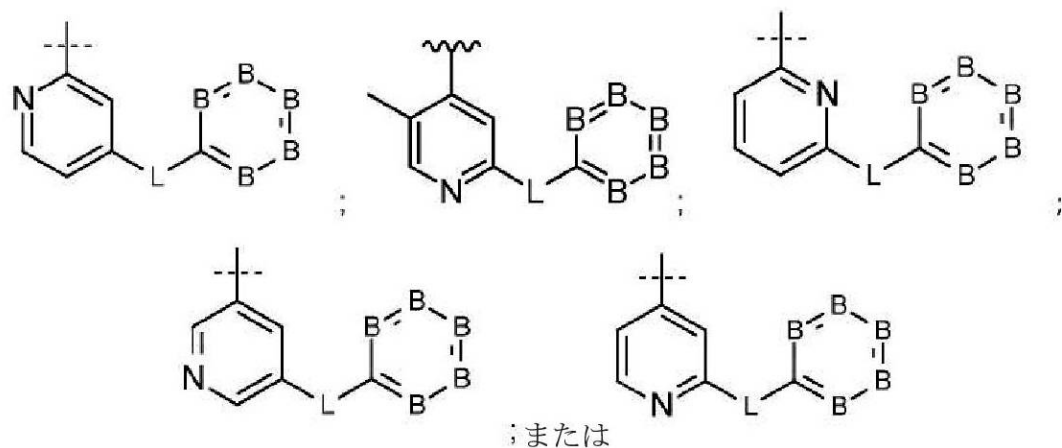
30

である、態様 1 から 9 のいずれかに記載の化合物。

態様 1 1

R³が、

【化 F】



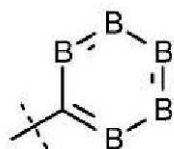
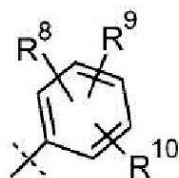
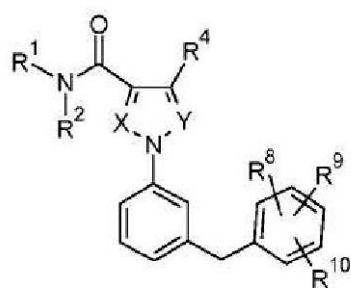
40

である、態様 1 から 9 のいずれかに記載の化合物。

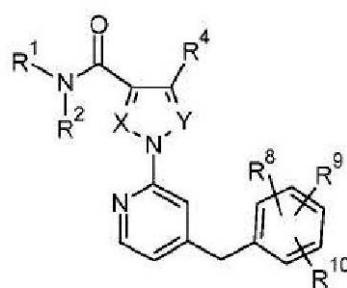
態様 1 2

L が、CH₂である、態様 1 から 1 1 のいずれかに記載の化合物。

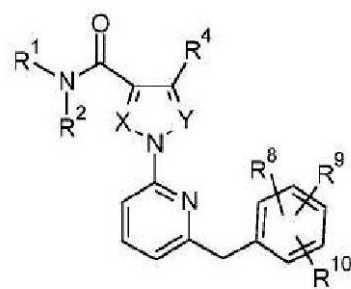
50

態様 1 3基：【化 G】が、【化 H】である、態様 1 から 1 2 のいずれかに記載の化合物。態様 1 4式 (4 a)、(4 b)、(4 c)、(4 d)、(4 e)、もしくは (4 f)：【化 I】

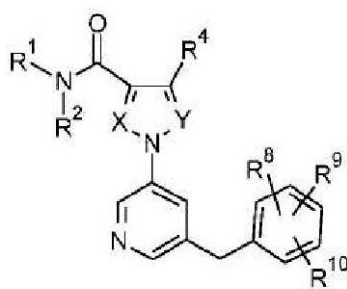
(4a);



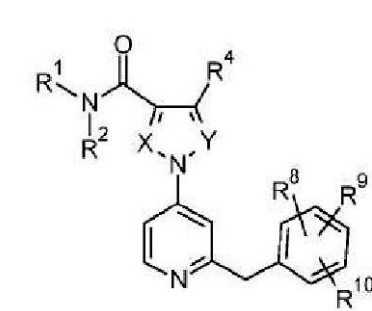
(4b);



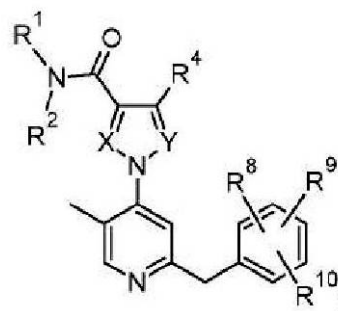
(4c);



(4d);



(4e);

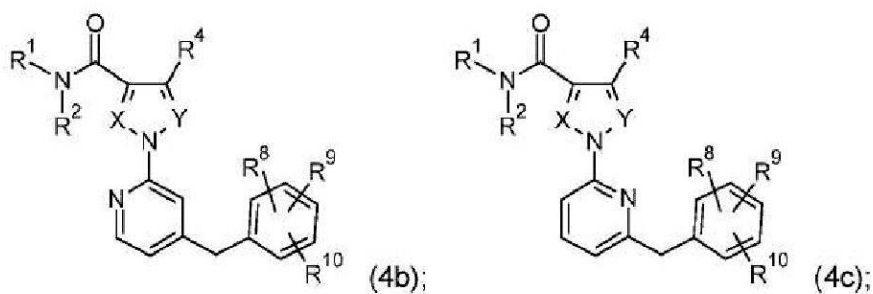


(4f);

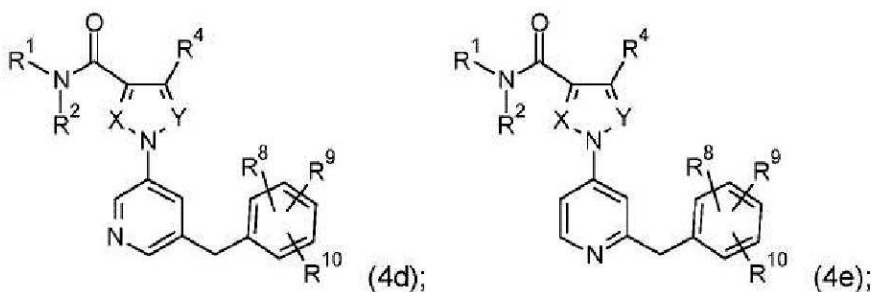
の化合物である、態様 1 に記載の化合物、またはその塩。態様 1 5

式 (4b)、(4c)、(4d)、(4e)、もしくは(4f) :

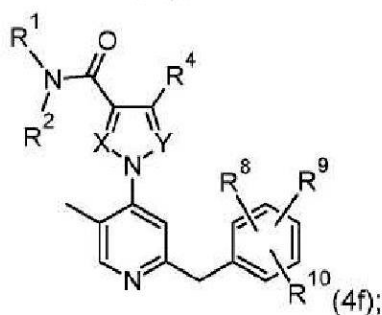
【化J】



10



20



の化合物である、態様1に記載の化合物、またはその塩。

態様16

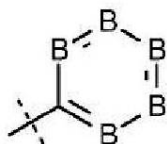
30

R⁸、R⁹、およびR¹⁰が、H、F、CHF₂、およびCF₃から独立して選択される、態様13から15のいずれかに記載の化合物。

態様17

基:

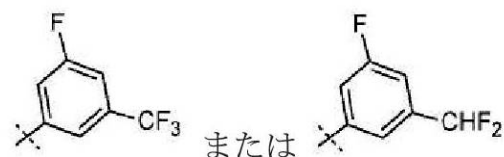
【化K】



40

が、

【化L】



である、態様1から12のいずれかに記載の化合物。

態様18

50

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

50

ル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 3-エチル-1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 3-シアノ-1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 3-シクロプロピル-1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル) - N, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
 1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル) - 1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル) - 5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル) - N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル) - N, N-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
 (1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-3-イル) (ピロリジン-1-イル) メタノン、
 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル) - N - (オキセタン-3-イル) - 1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル) - N - (2-ヒドロキシエチル) - 1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル) - N - (2-メトキシエチル) - 1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
 1-(4-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル) - 3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 1-(4-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル) - 1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル) - 5-(ヒドロキシメチル) - 3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル) - N - (2-ヒドロキシエチル) - 5-(ヒドロキシメチル) - 3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル) - 5-(ヒドロキシメチル) - 3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル) - N - (2-ヒドロキシエチル) - 5-(ヒドロキシメチル) - 3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル) - 5-(ヒドロキシメチル) - N, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 1-(4-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル) - 5-(ヒドロキシメチル) - 3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 1-(4-{[3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル]メチル}ピリジン-2-イル) - N, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、
 1-(4-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル) - N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
 1-(6-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル) - 3-(ヒドロキシメチル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

1 - (6 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - N - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
1 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、
1 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - N - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、
1 - (6 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、
1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
1 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
1 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、
1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 4 - イル) - N - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、
2 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イル) - N - メチル - 2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、
1 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イル) - N, 4 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、
2 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イル) - N, 5 - ジメチル - 2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、
1 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) (ヒドロキシ) メチル) ピリジン - 4 - イル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、
またはその塩
からなる群から選択される、態様 1 に記載の化合物。

態様 19

GPR52 受容体モジュレーター活性を有する、態様 1 から 18 のいずれかに記載の化合物。

態様 20

GPR52 受容体アゴニストとしての使用のための、態様 1 から 18 のいずれかに記載の化合物。

態様 21

態様 1 から 20 のいずれかに定義されている化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

態様 22

医薬における使用のための、態様 1 から 20 のいずれかに記載の化合物、または態様 21 に記載の医薬組成物。

態様 23

精神障害；神経精神障害；神経変性障害；精神障害；認知障害；神経認知障害；錐体外路障害；運動障害；運動性障害；運動過剰障害；緊張病；気分障害；抑うつ障害；不安障害；強迫性障害（OCD）；自閉スペクトラム症；抑うつ障害；視床下部障害；下垂体障害；プロラクチン関連障害；外傷またはストレス要因関連障害；破壊的な衝動制御または行為障害；睡眠覚醒障害；物質関連障害；嗜癮障害；行動障害；前頭葉機能低下；隆起漏斗、中脳辺縁系、中脳皮質または黒質線条体経路における異常；線条体における活性の減少；皮質機能不全；神経認知機能不全；またはこれらに関連する状態もしくは症状の処置における使用のための、態様 1 から 20 のいずれかに記載の化合物、または態様 21 に記載の医薬組成物。

態様 24

障害または症状が、統合失調症、抑うつ、注意欠陥多動障害（ADHD）、全般性不安

10

20

30

40

50

障害、強迫性障害（OCD）、パニック障害、双極性障害、嗜癇／衝動制御障害、自閉スペクトラム症、精神病、快感消失、激越、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、血管性認知症、レビー小体病、前頭側頭型認知症、トゥレット症候群、高プロラクチン血症、下垂体腺腫、プロラクチノーマ、頭蓋咽頭腫、クッシング病、尿崩症、非機能的腫瘍、肥満症、外傷後ストレス障害（PTSD）、アカシジアおよび関連する運動、アテトーシス、運動失調、バリズム、片側バリズム、舞踏病、舞踏病アテトーゼ、ジスキネジア、遅発性ジスキネジア、神経遮断薬誘発性ジスキネジア、ミオクロヌス、鏡像運動障害、発作性運動誘発性ジスキネジア、下肢静止不能症候群、攣縮、常同運動症、ステロタイピイ、チック症、振戦、ウィルソン病、統合失調型パーソナリティ障害、妄想性障害、短期精神病性障害、統合失調症様障害、統合失調感情障害、物質または服薬誘発性精神障害、妄想、幻覚、支離滅裂な思考、ひどく混乱した、または異常な運動行動、緊張病、大うつ病性障害、双極Ⅰ型障害、双極Ⅱ型障害、気分循環性障害、物質または服薬誘発性双極性および関連障害、別の医学的状態が原因の双極性および関連障害、分離不安障害、場面緘黙、限局性恐怖症、社交不安症、パニック障害、広場恐怖症、全般不安症、物質または服薬誘発性不安障害、別の医学的状態が原因の不安障害、せん妄、重度神経認知障害、軽度神経認知障害、健忘症、認知症、発達性協調運動症、常同運動症、卒中後の影響、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、感情表現の減少、意欲消失、アロギー、および非社交性から選択される、態様23に記載の使用のための化合物または医薬組成物。

10

態様25

障害または症状が、統合失調症、抑うつ、注意欠陥多動障害（ADHD）、全般性不安障害、強迫性障害（OCD）、パニック障害、双極性障害、嗜癇／衝動制御障害、自閉スペクトラム症、精神病、神経認知障害、せん妄、快感消失、激越、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、血管性認知症、レビー小体病、前頭側頭型認知症、トゥレット症候群、高プロラクチン血症、肥満症、および外傷後ストレス障害（PTSD）から選択される、態様23に記載の使用のための化合物または医薬組成物。

20

定義

本出願では、特に指示のない限り、以下の定義が適用される。

【0070】

用語「GPR52モジュレーター」は、本明細書で使用されるとき、GPR52受容体に結合する、およびGPR52受容体の機能を調節する任意の化合物を指す。用語「モジュレーター」は、アゴニスト、部分アゴニスト、およびインバースアゴニストが含まれるが、これらに限定されないモダリティによる調節を含むと解釈されるべきである。

30

【0071】

用語「処置」は、式（1）の化合物を含む本明細書に記載されている化合物のいずれかの使用に関して、化合物が当該の疾患または障害を患っている、または患うリスクがある、または潜在的に患うリスクがある対象に投与される、任意の形態の介入を記載するために使用される。ゆえに、用語「処置」は、予防（preventative）（予防（prophylactic））処置と、疾患または障害の測定可能または検出可能な症状が表れる処置の両方を網羅する。

【0072】

用語「有効治療量」（例えば、疾患または状態の処置の方法に関して）は、所望の治療効果を生じるのに有効である化合物の量を指す。例えば、状態が疼痛である場合、有効治療量は、所望のレベルの疼痛緩和を生じるのに十分な量である。疼痛緩和の所望レベルは、例えば、疼痛の完全な除去、または疼痛の重症度の低減でありうる。

40

【0073】

「アルキル」、「シクロアルキル」、「アルコキシ」、および「ハロ」などの用語は、特に指示のない限り、すべて従来の意味において（例えば、IUPAC Gold Bookに定義されているとおりに）使用される。「置換されていてもよい」は、任意の基に適用されるとき、前記基が、望ましい場合、同じであっても異なってもよい1つまたは複数の置換基で置換されうることを意味する。

50

【0074】

炭素原子のヘテロ原子交換の例には、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 鎖における炭素原子を酸素または硫黄に交換してエーテル $-CH_2-O-CH_2-$ またはチオエーテル $-CH_2-S-CH_2-$ を得ること、基 $CH_2-C\equiv C-H$ における炭素原子を窒素に交換してニトリル（シアノ）基 $CH_2-C\equiv N$ を得ること、基 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ における炭素原子を $C=O$ に交換してケトン $-CH_2-C(O)-CH_2-$ を得ること、基 $-CH_2-CH=CH_2$ における炭素原子を $C=O$ に交換してアルデヒド $-CH_2-C(O)H$ を得ること、基 $-CH_2-CH_2-CH_3$ における炭素原子を O に交換してアルコール $-CH_2-CH_2-CH_2OH$ を得ること、基 $-CH_2-CH_2-CH_3$ における炭素原子を O に交換してエーテル $-CH_2-O-CH_3$ を得ること、基 $-CH_2-CH_2-CH_3$ における炭素原子を S に交換してチオール $-CH_2-CH_2-CH_2SH$ を得ること、基 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ における炭素原子を $S=O$ または SO_2 に交換してスルホキシド $-CH_2-S(O)-CH_2-$ またはスルホン $-CH_2-S(O)_2-CH_2-$ を得ること、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 鎖における炭素原子を $C(O)NH$ に交換してアミド $-CH_2-CH_2-C(O)-NH-$ を得ること、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 鎖における炭素原子を窒素に交換してアミン $-CH_2-NH-CH_2-$ を得ること、および $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 鎖における炭素原子を $C(O)O$ に交換してエステル（または、カルボン酸） $-CH_2-C(O)-O-$ を得ることが含まれる。そのような交換のそれぞれにおいて、アルキル基の少なくとも1個の炭素原子は残存していなければならない。

【0075】

記載されている化合物のいずれかがキラル中心を有する程度まで、本発明は、そのような化合物の、ラセミ化合物または分割鏡像異性体の形態であろうと、すべての光学異性体に及ぶ。本明細書に記載されている発明は、そのように調製されても、開示されている化合物のいずれかのすべての結晶形態、溶媒和物、および水和物に関する。本明細書に開示されている化合物のいずれかが酸または塩基性中心、例えば、カルボン酸塩またはアミノ基を有する程度まで、前記化合物のすべての塩形態が本明細書に含まれる。薬学的使用の場合において、塩は薬学的に許容される塩と見なされるべきである。

【0076】

挙げることができる塩または薬学的に許容される塩には、酸付加塩および塩基付加塩が含まれる。そのような塩は、従来の方法により、例えば、化合物の遊離酸または遊離塩基形態を、任意選択で（optionally）溶媒中において、または塩が不溶性の媒体中において、1当量以上の適切な酸または塩基と反応させ、続いて標準的な技術を使用して（例えば、真空中において、フリーズドライにより、または濾過により）前記溶媒または前記媒体を除去することによって形成されうる。塩は、塩形態の化合物の対イオンを、例えば適切なイオン交換樹脂を使用して別の対イオンに取り替えることによって調製されうる。

【0077】

薬学的に許容される塩の例には、鉱酸および有機酸から誘導される酸付加塩、および金属、例えば、ナトリウム、マグネシウム、カリウム、およびカルシウムから誘導される塩が含まれる。

【0078】

酸付加塩の例には、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アリールスルホン酸（例えば、ベンゼンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸およびp-トルエンスルホン酸）、アスコルビン酸（例えば、L-アスコルビン酸）、L-アスパラギン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、ブタン酸、(+)-ショウノウ酸、ショウノウスルホン酸、(+)-(1S)-ショウノウ-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸（例えば、D-グルコン酸）、グルクロン酸（例えば、D-グルクロン酸）

、グルタミン酸（例えば、L-グルタミン酸）、 α -オキシグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、イセチオン酸、乳酸（例えば、（+）-L-乳酸および（±）-D,L-乳酸）、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸（例えば、（-）-L-リンゴ酸）、マロン酸、（±）-D,L-マンデル酸、メタリン酸、メタンスルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、L-ピログルタミン酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸（例えば、（+）-L-酒石酸）、チオシアン酸、ウンデシレン酸、ならびに吉草酸により形成される酸付加塩が含まれる。

【0079】

また包含されるものは、化合物およびこれらの塩の任意の溶媒和物である。好ましい溶媒和物は、本発明の化合物の固体構造（例えば、結晶構造）に、非毒性で薬学的に許容される溶媒の分子（以下、溶媒和溶媒と称される）を組み込むことによって形成される溶媒和物である。そのような溶媒の例には、水、アルコール（例えば、エタノール、イソプロパノールおよびブタノール）、ならびにジメチルスルホキシドが含まれる。溶媒和物は、本発明の化合物を、溶媒和溶媒を含有する溶媒または溶媒の混合物で再結晶化することによって調製されうる。任意の所定の場合に溶媒和物が形成されるか、されないかは、化合物の結晶を、周知の標準的な技術、例えば、熱重量分析（TGA）、示差走査熱量測定（DSC）、およびX線結晶学を使用する分析に供すことによって測定されうる。

【0080】

溶媒和物は、化学量論的または非化学量論的な溶媒和物でありうる。特定の溶媒和物は水和物であってもよく、水和物の例には、半水和物、一水和物、および二水和物が含まれる。溶媒和物について、ならびにこれらを作製する、および特徴づけるために使用される方法についてのより詳細な考察には、Bryn et al, Solid-State Chemistry of Drugs, Second Edition, published by SSCI, Inc of West Lafayette, IN, USA, 1999, ISBN 0-967-06710-3を参照されたい。

【0081】

用語「医薬組成物」は、本発明の文脈において、活性剤を含み、かつ追加の1つまたは複数の薬学的に許容される担体を含む組成物を意味する。組成物は、投与様式および剤形の性質に応じて、例えば、希釈剤、アジュバント、賦形剤、ビヒクル、防腐剤、充填剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味剤、香味剤、芳香剤、抗菌剤、抗真菌剤、滑沢剤および分散剤から選択される成分をさらに含有することができる。組成物は、例えば、錠剤、糖衣錠、散剤、エリキシル剤、シロップ剤、懸濁剤を含む液体調合剤、スプレー剤、吸入剤、錠剤、トローチ剤、乳剤、液剤、カシェ剤、顆粒剤、カプセル剤、および坐剤、ならびにリポソーム調合剤を含む、注射用液体調合剤の形態を取ることができる。

【0082】

本発明の化合物は、1つまたは複数の同位体置換基を含有してもよく、特定の元素への参照は、その範囲内に元素のすべての同位体を含む。例えば、水素への参照は、その範囲内に ^1H 、 ^2H （D）、および ^3H （T）を含む。同様に、炭素および酸素への参照は、それらの範囲内に、 ^{12}C 、 ^{13}C および ^{14}C 、ならびに ^{16}O および ^{18}O をそれぞれ含む。類似的に、特定の官能基への参照は、特に文脈から指示のない限り、その範囲内に同位体変形も含む。例えば、アルキル基、例えばエチル基、またはアルコキシ基、例えばメトキシ基への参照は、基における1個または複数の水素原子がジウテリウムまたはトリチウム同位体の形態である変形、例えば、5個すべての水素原子がジウテリウム同位体形態であるエチル基（ペルジウテロエチル基）、または3個すべての水素原子がジウテリウム同位体形態であるメトキシ基（トリジウテロエトキシ基）も網羅する。同位体は、放射性または非放射性でありうる。

【0083】

治療投与量は、患者の要件、処置される状態の重症度、および用いられる化合物に応じ

10

20

30

40

50

て変わりうる。特定の状況にとって正しい投与量の測定は、当該技術の技能の範囲内である。一般に、処置は化合物の最適用量未満であるより少ない投与量で開始される。その後、投与量は事情下で患者に最適な効果が達成されるまで少量ずつ増やして増加される。便宜上、望ましい場合に総1日投与量を分割して、1日にわたって少量ずつ投与してもよい。

【0084】

化合物の有効用量の大きさは、当然のことながら、処置される状態の重症度の性質、特定の化合物、およびその投与経路によって変わる。適切な投与量の選択は、過剰な負担を負うことなく、当業者の能力の範囲内である。一般に、1日用量の範囲は、ヒトおよび非ヒト動物の体重1kg当たり約10μg～約30mg、好ましくは、ヒトおよび非ヒト動物の体重1kg当たり約50μg～約30mg、例えば、ヒトおよび非ヒト動物の体重1kg当たり約50μg～約10mg、例えば、ヒトおよび非ヒト動物の体重1kg当たり約100μg～約30mg、例えば、ヒトおよび非ヒト動物の体重1kg当たり約100μg～約10mg、最も好ましくは、ヒトおよび非ヒト動物の体重1kg当たり約100μg～約1mgでありうる。

10

【0085】

医薬製剤

活性化合物を単独で投与することが可能であるが、医薬組成物（例えば、製剤）として提示されることが好ましい。

【0086】

したがって、本発明のいくつかの実施形態では、上記に定義された式（1）のうちの少なくとも1つの化合物を、少なくとも1種の薬学的に許容される賦形剤と一緒に含む医薬組成物が提供される。

20

【0087】

組成物は、錠剤組成物でありうる。

【0088】

組成物は、カプセル剤組成物でありうる。

【0089】

薬学的に許容される賦形剤は、例えば、担体（例えば、固体、液体、もしくは半固体の担体）、アジュバント、希釈剤（例えば、固体希釈剤、例えば、充填剤もしくは増量剤、ならびに液体希釈剤、例えば溶媒および共溶媒）、造粒剤、バインダー（binder）、流動助剤、コーティング剤、放出制御剤（例えば、放出減速もしくは遅延ポリマー、またはワックス）、結合剤、崩壊剤、緩衝剤、滑沢剤、防腐剤、抗真菌および抗菌剤、酸化防止剤、緩衝剤、等張化剤、増粘剤、香味剤、甘味剤、顔料、可塑剤、味覚遮蔽剤、安定剤、あるいは医薬組成物に慣例的に使用される任意の他の賦形剤から選択されうる。

30

【0090】

用語「薬学的に許容される」は、本明細書に使用されるとき、健全な医療判断の範囲内において、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症がなく、妥当なベネフィット／リスク比に相応する、対象（例えば、ヒト対象）の組織との接触に使用するのに適している化合物、物質、組成物、および／または剤形を意味する。それぞれの賦形剤は、また、製剤の他の成分と適合性があるという意味において「許容」されなければならない。

40

【0091】

式（1）の化合物を含有する医薬組成物は、既知の技術に従って処方されてもよく、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USAを参照されたい。医薬組成物は、経口、非経口、局所、鼻腔内、気管支内、舌下、眼内、耳内、直腸内、膈内、または経皮投与に適した任意の形態でありうる。

【0092】

経口投与に適した医薬剤形には、錠剤（コーティングもしくは非コーティング）、カプセル剤（ハードもしくはソフトシェル）、カプレット剤、丸剤、トローチ剤、シロップ剤

50

、液剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤および懸濁剤、舌下錠剤、ウエハ剤、またはパッチ剤、例えば口腔内パッチ剤（buccal patches）が含まれる。

【0093】

錠剤組成物は、単位投与量の活性化合物を、不活性希釈剤または担体と一緒に、例えば、糖または糖アルコール、例えば、ラクトース、スクロース、ソルビトールまたはマンニトール、ならびに／あるいは非糖由来希釈剤、例えば、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、またはセルロースもしくはその誘導体、例えば、微結晶性セルロース（MCC）、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびデンプン、例えばトウモロコシデンプンと一緒に含有することができる。錠剤は、結合剤および造粒剤、例えばポリビニルピロリドン、崩壊剤（例えば、膨張性架橋ポリマー、例えば架橋カルボキシメチルセルロース）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸塩）、防腐剤（例えば、パラベン）、酸化防止剤（例えば、BHT）、緩衝剤（例えば、リン酸塩またはクエン酸塩の緩衝液）、ならびに発泡剤、例えば、クエン酸塩／重炭酸塩混合物のような標準的な成分を含有することもできる。そのような賦形剤は、よく知られており、本明細書において詳細に考察する必要はない。

10

【0094】

錠剤は、胃液と接触して薬物を放出するように（即時放出錠剤）、または長時間にわたって、もしくはGI管の特定の領域において制御的に放出するように（制御放出錠剤）、設計されうる。

【0095】

医薬組成物は、典型的には、およそ1%（w/w）～およそ95%、好ましくは%（w/w）の活性成分、および99%（w/w）～5%（w/w）の薬学的に許容される賦形剤（例えば、上記に定義されたもの）またはそのような賦形剤の組合せを含む。好ましくは、組成物は、およそ20%（w/w）～およそ90%（w/w）の活性成分、および80%（w/w）～10%（w/w）の薬学的に許容される賦形剤または賦形剤の組合せを含む。医薬組成物は、およそ1%～およそ95%、好ましくは、およそ20%～およそ90%の活性成分を含む。本発明による医薬組成物は、例えば、単位用量形態、例えば、アンプル、バイアル、坐剤、充填済シリンジ、糖衣錠、散剤、錠剤、またはカプセル剤の形態でありうる。

20

【0096】

錠剤およびカプセル剤は、例えば、0～20%の崩壊剤、0～5%の滑沢剤、0～5%の流動助剤、および／または0～99%（w/w）の充填剤／もしくは増量剤を（薬物用量に応じて）含有しうる。また、0～10%（w/w）のポリマーバインダー、0～5%（w/w）の酸化防止剤、0～5%（w/w）の顔料も含有しうる。緩徐放出錠剤は、加えて、典型的には0～99%（w/w）の放出制御（例えば、遅延）ポリマーを（用量に応じて）含有する。錠剤またはカプセル剤のフィルムコートは、典型的には、0～10%（w/w）のポリマー、0～3%（w/w）の顔料、および／または0～2%（w/w）の可塑剤を含有する。

30

【0097】

非経口製剤は、典型的には、0～20%（w/w）の緩衝液、0～50%（w/w）の共溶媒、および／または0～99%（w/w）の注射用水（WFI）を（用量に応じて、フリーズドライの場合に）含有する。筋肉内貯蔵用製剤は、0～99%（w/w）の油も含有しうる。

40

【0098】

医薬製剤は、処置の全過程を単一パッケージに含有する「パシエントパック（patient pack）」によって、通常はブリスターパックで患者に提示されうる。

【0099】

式（1）の化合物は、一般に単位剤形で提示され、それは、典型的には、所望レベルの生物学的活性を提供するのに十分な化合物を含有する。例えば、製剤は、1ナノグラムから2グラムの活性成分、例えば、1ナノグラムから2ミリグラムの活性成分を含有しうる

50

。これらの範囲内において、化合物の特定の部分範囲は、0.1ミリグラムから2グラムの活性成分（より通常には10ミリグラムから1グラム、例えば、50ミリグラムから500ミリグラム）、または1マイクログラムから20ミリグラム（例えば、1マイクログラムから10ミリグラム、例えば0.1ミリグラムから2ミリグラムの活性成分）である。
【0100】

経口組成物では、単位剤形は、1ミリグラムから2グラム、より典型的には10ミリグラムから1グラム、例えば50ミリグラムから1グラム、例えば100ミリグラムから1グラムの活性化合物を含有しうる。

【0101】

活性化合物は、それを必要とする患者（例えば、ヒトまたは動物の患者）に、所望の治療効果を達成するのに十分な量（有効量）で投与される。投与される化合物の正確な量は、標準的な手順に従って担当医師により測定されうる。

【実施例】

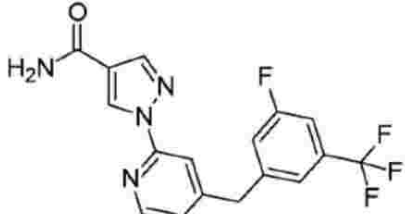
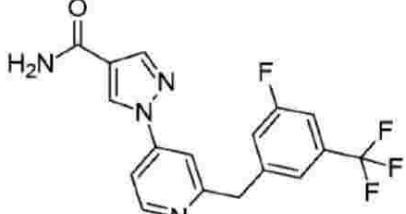
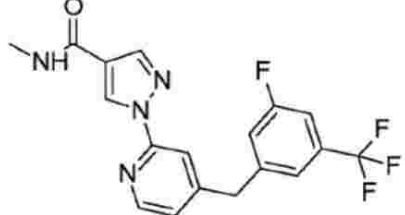
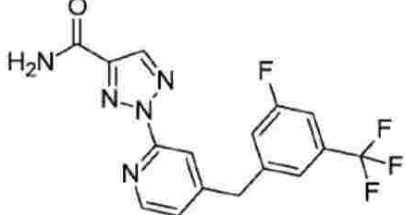
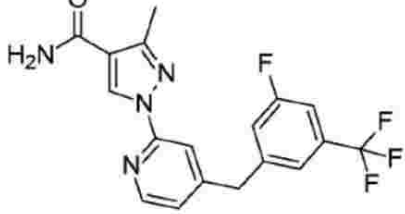
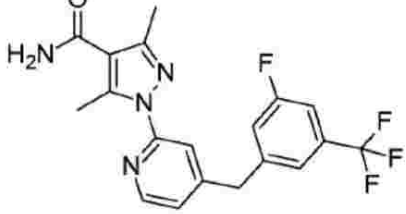
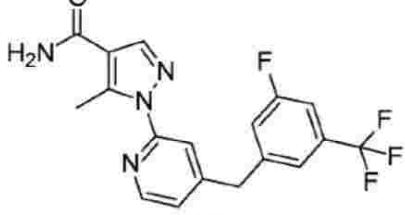
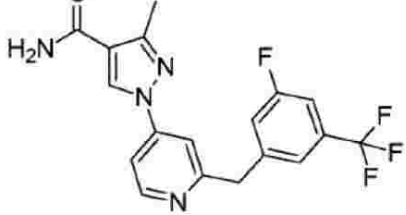
【0102】

ここで本発明は、表1に示されている以下の実施例を参照しながら説明されるが、これらに限定されるものではない。

【0103】

【表1-1】

表1-実施例

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

10

20

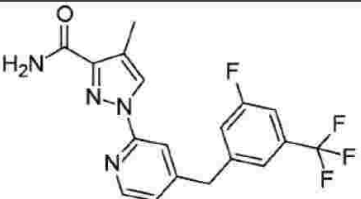
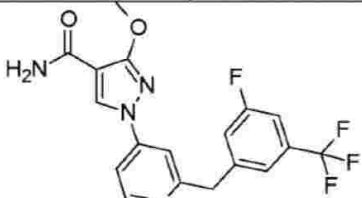
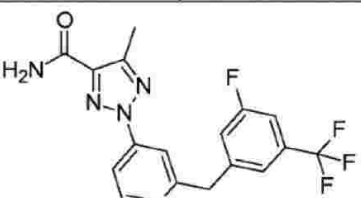
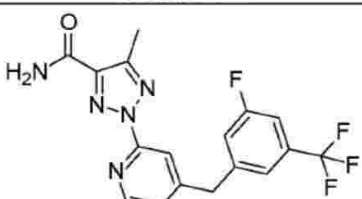
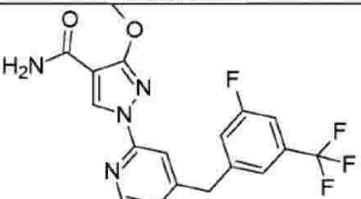
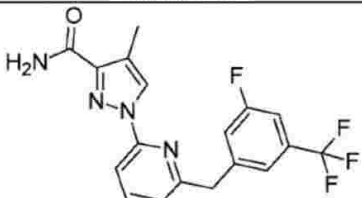
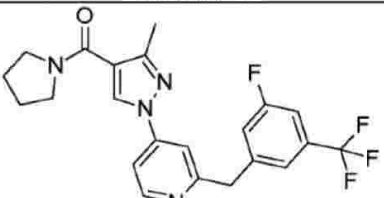
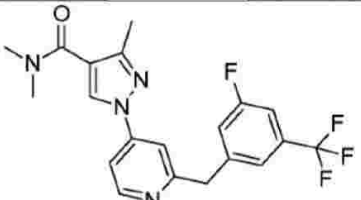
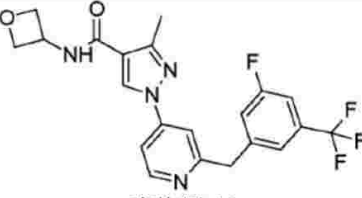
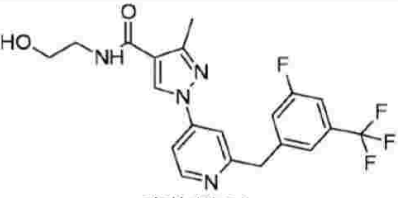
30

40

50

【0104】

【表1-2】

 实施例 9	 实施例 10
 实施例 11	 实施例 12
 实施例 13	 实施例 14
 实施例 15	 实施例 16
 实施例 17	 实施例 18
 实施例 19	 实施例 20

【0105】

10

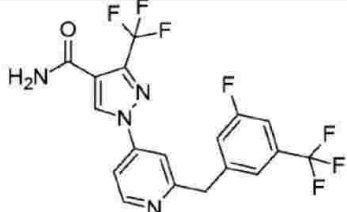
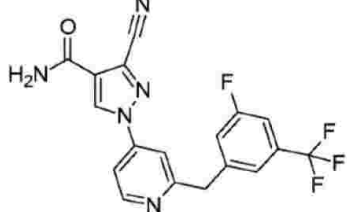
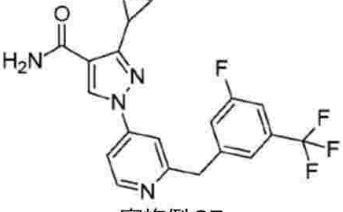
20

30

40

50

【表 1 - 3】

 实施例 21	 实施例 22
 实施例 23	 实施例 24
 实施例 25	 实施例 26
 实施例 27	 实施例 28
 实施例 29	 实施例 30
 实施例 31	 实施例 32

【 0 1 0 6 】

10

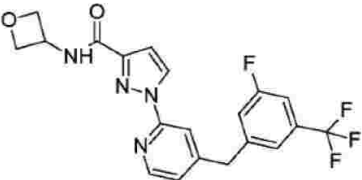
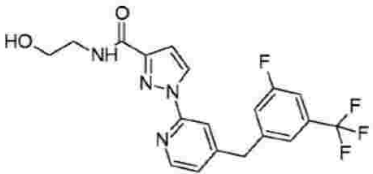
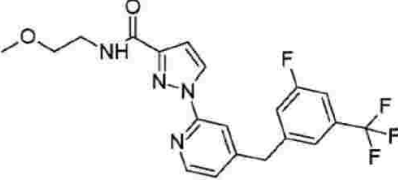
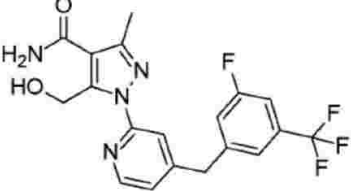
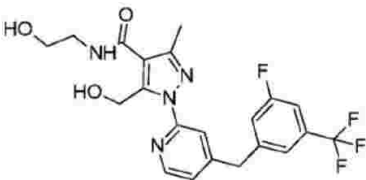
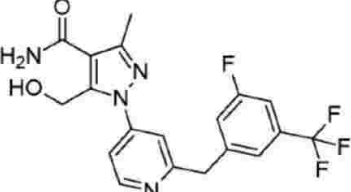
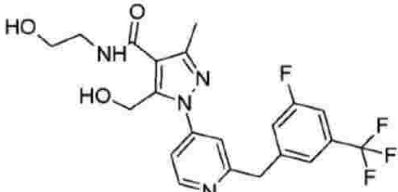
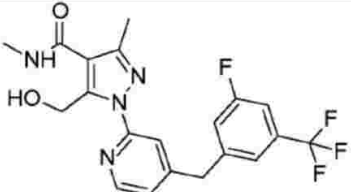
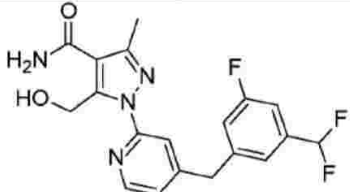
20

30

40

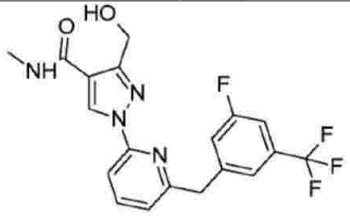
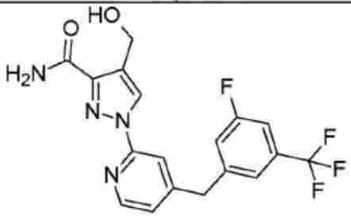
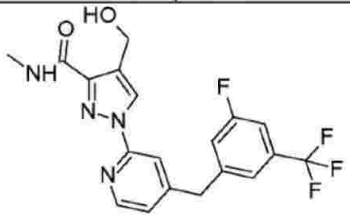
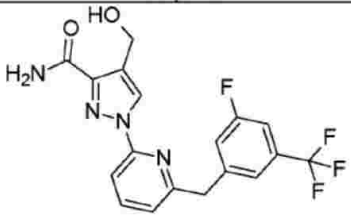
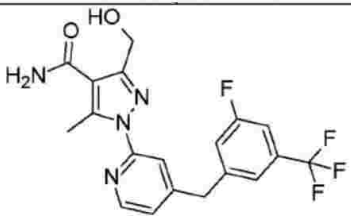
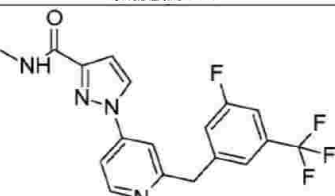
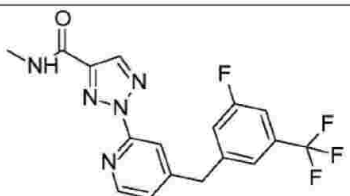
50

【表 1 - 4】

 实施例 33	 实施例 34
 实施例 35	 实施例 36
 实施例 37	 实施例 38
 实施例 39	 实施例 40
 实施例 41	 实施例 42
 实施例 43	 实施例 44

【 0 1 0 7 】

【表 1 - 5】

 实施例 45	 实施例 46
 实施例 47	 实施例 48
 实施例 49	 实施例 50
 实施例 51	 实施例 52
 实施例 53	 实施例 54
 实施例 55	 实施例 56

【 0 1 0 8 】

10

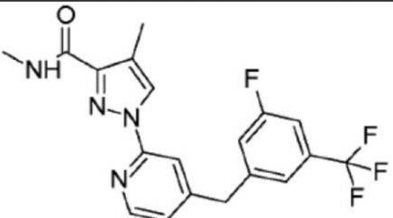
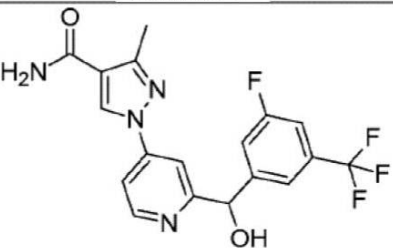
20

30

40

50

【表 1 - 6】

 実施例 57	 実施例 58
 実施例 59	

10

本発明の化合物の調製

式（１）の化合物は、当業者に公知の合成方法に従って調製することができる。本発明はまた、上記の式（１）に定義されている化合物の調製過程を提供する。中間体が市販されている場合は、表３のケミカル・アブストラクツ・サービス（chemical abstracts service）（CAS）参照番号によって同定され、市販されていない場合は、標準的変換を使用する中間体の合成が本明細書に詳述される。市販の試薬を、さらに精製することなく利用した。

20

【0109】

一般手順

室温（RT）は、およそ20～27℃を指す。¹H NMRスペクトルは、特定されない限り、典型的には400MHzにより周囲温度で記録した。化学シフト値は、百万分率（ppm）、すなわち、（δ）値で表す。標準的略語、またはこれらの組合せを、NMRシグナルの多重度のために使用し、例えば、s＝一重項、br＝広帯、d＝二重項、t＝三重項、q＝四重項、quin＝五重項またはp＝五重項（pentet）、h＝六重項、dd＝二重項の二重項、dt＝三重項の二重項、m＝多重項である。結合定数を、Hzで測定してJ値として列挙する。NMRおよび質量分析の結果は、バックグラウンドピークを説明するために修正した。クロマトグラフィーは、シリカまたはC18シリカを使用して実施され、かつ正圧（フラッシュクロマトグラフィー）条件下で実行されるカラムクロマトグラフィーを指す。

30

【0110】

LCMS方法

LCMS実験を、以下の条件下でエレクトロスプレー条件を使用して行った（溶媒：A1＝H₂O中0.1％TFA：MeCN（95：5）；A2＝H₂O中5mMの酢酸アンモニウム；A3＝2.5LのH₂O＋2.5mLのH₂O中28％アンモニア水；A4＝H₂O中0.1％HCO₂H：MeCN（95：5）；A5＝H₂O中10mMのNH₄HCO₃；A6＝H₂O中0.2％の28％アンモニア水；A7＝H₂O中0.1％のTFA；A8＝pH7.4の50mMの酢酸アンモニウム；A9＝H₂O中10mMの酢酸アンモニウム；B1＝MeCN中0.1％のTFA；B2＝MeCN；B3＝2.5LのMeCN＋135mLのH₂O＋2.5mLのH₂O中28％アンモニア水）。LCMSデータを、マスイオン、エレクトロスプレーモード（正または負）、滞留時間（実験テキストおよび表2）；マスイオン、エレクトロスプレーモード（正または負）、滞留時間、およびその純度（approximate purity）（表3）のフォーマットで提示する。

40

50

【0111】

方法1. 機器: Agilent Technologies 1290 Infinity II Series LC、6125 Quadrupole MSD SL; カラム: Zorbax XDB C18、5ミクロン; 勾配 [時間 (分) / 溶媒 A 4 中 B 2 (%)] : 0.00 / 5、2.50 / 95、4.00 / 95、4.50 / 5、6.00 / 5; 注入量 1 μ L; UV 検出 210 ~ 400 nm; カラム温度 25 $^{\circ}$ C; 流量 1.5 mL / 分。

【0112】

方法2. 機器: Waters Acquity UPLC、Waters 3100 PDA Detector、SQD; カラム: Acquity BEH C-18、1.7ミクロン、2.1 $\times$ 100 mm; 勾配 [時間 (分) / 溶媒 A 2 中 B 2 (%)] : 0.00 / 2、2.00 / 2、7.00 / 50、8.50 / 80、9.50 / 2、10.0 / 2; 注入量 1 μ L; 検出波長 214 nm; カラム温度 30 $^{\circ}$ C; 流量 1 分当たり 0.3 mL。

10

【0113】

方法3. 機器: G1315A DAD を備えた Hewlett Packard 1100、Micromass ZQ; カラム: Phenomenex Gemini-NX C18、3ミクロン、2.0 $\times$ 30 mm; 勾配 [時間 (分) / 溶媒 A 3 中 B 3 (%)] : 0.00 / 2、0.10 / 2、8.40 / 95、10.00 / 95; 注入量 1 μ L; UV 検出 230 ~ 400 nm; カラム温度 45 $^{\circ}$ C; 流量 1.5 mL / 分。

【0114】

方法4. 機器: Waters Acquity UPLC、Waters 3100 PDA Detector、SQD; カラム: Acquity BEH C-18、1.7ミクロン、2.1 $\times$ 100 mm; 勾配 [時間 (分) / 溶媒 A 2 中 B 2 (%)] : 0.00 / 5、0.25 / 5、1.50 / 35、2.50 / 95、3.20 / 95、3.60 / 5、4.00 / 5; 注入量 1 μ L; 検出波長 214 nm; カラム温度 35 $^{\circ}$ C; 流量 1 分当たり 0.6 mL で 3.20 分、次いで 1 分当たり 0.8 mL。

20

【0115】

方法5. 機器: Waters Acquity UPLC、Waters 3100 PDA Detector、SQD; カラム: Acquity HSS-T3、1.8ミクロン、2.1 $\times$ 100 mm; 勾配 [時間 (分) / 溶媒 A 7 中 B 2 (%)] : .00 / 10、1.00 / 10、2.00 / 15、4.50 / 55、6.00 / 90、8.00 / 90、9.00 / 10、10.00 / 10; 注入量 1 μ L; 検出波長 214 nm; カラム温度 30 $^{\circ}$ C; 流量 1 分当たり 0.3 mL。

30

【0116】

方法6. 機器: G1315A DAD を備えた Hewlett Packard 1100、Micromass ZQ; カラム: Phenomenex Gemini-NX C18、3ミクロン、2.0 $\times$ 30 mm; 勾配 [時間 (分) / 溶媒 A 3 中 B 3 (%)] : 0.00 / 2、0.10 / 2、2.5 / 95、3.5 / 95; 注入量 1 μ L; UV 検出 230 ~ 400 nm; カラム温度 45 $^{\circ}$ C; 流量 1.5 mL / 分。

【0117】

方法7. 機器: Agilent Technologies 1290 Infinity II Series LC、6125 Quadrupole MSD SL; カラム: Zorbax eclipse plus C18、1.8ミクロン、2.1 $\times$ 50 mm; 勾配 [時間 (分) / 溶媒 A 4 中 B 2 (%)] : 0.0 / 05、0.25 / 05、2.5 / 100、3.0 / 100、3.1 / 05、4.0 / 05; 注入量 1 μ L; UV 検出 210 ~ 400 nm; カラム温度 25 $^{\circ}$ C; 流量 0.8 mL / 分。

40

【0118】

方法8. 機器: Chemstation ソフトウェアを備えた Agilent Technologies 1260 LC、Diode Array Detector、APCI および ES ソースを備えた Agilent 6120 Quadrupole MS; カラム: Phenomenex Gemini-NX C18、3ミクロン、2 $\times$ 30 mm

50

；勾配〔時間（分）／溶媒A3中B3（%）〕：0.00／5、2.00／95、2.50／95、2.60／5、3.00／5；注入量0.5μL；UV検出190～400nm；カラム温度40℃；流量1.5mL／分。

【0119】

方法9. 機器：Chemstationソフトウェアを備えたAgilent Technologies 1260 LC、Diode Array Detector、APCIおよびESソースを備えたAgilent 6120 Quadrupole MS；カラム：Phenomenex Gemini-NX C18、3ミクロン、2×30mm；勾配〔時間（分）／溶媒A3中B3（%）〕：0.00／2、0.10／2、8.40／95、10.0／95、10.1／2、12.0／2；注入量0.5μL；UV検出190～400nm；カラム温度40℃；流量1.5mL／分。

10

【0120】

方法10. 機器：MassLynxソフトウェアを備えたWaters Acquity H-Class UPLC MSシステム、Photo Diode Array Detector (PDA)、エレクトロスプレーソースを備えたQDa Mass検出器；カラム：Phenomenex Gemini-NX C18、3ミクロン、2.1×50mm；勾配〔時間（分）／溶媒A8中B2（%）〕：0.00／0、1.3／100、1.55／100、1.6／0、3.0／0；注入量1μL；UV検出200～500nm；カラム温度40℃；流量0.5mL／分。

【0121】

20

方法11. 機器：Agilent Technologies 1290 Infinity II Series LC、6125 Quadrupole MSD SL；カラム：Waters XBridgeC8 3.5ミクロン、4.6×50mm；勾配〔時間（分）／溶媒A1中B1（%）〕：0.0／5、2.5／95、4.0／95、4.5／5、6.0／5；注入量1μL；UV検出210～400nm；カラム温度25℃；1.5mL／分。

【0122】

方法12. 機器：Agilent Technologies 1290 Infinity II Series LC、6125 Quadrupole MSD SL；カラム：Atlantis dC18 5ミクロン、4.6×50mm；勾配〔時間（分）／溶媒A1中B2（%）〕：0.0／5、2.5／95、4.0／95、4.5／5、6.0／5；注入量1μL；UV検出210～400nm；カラム温度25℃；1.5mL／分。

30

【0123】

方法13. 機器：Agilent Technologies 1290 Infinity II Series LC、6125 Quadrupole MSD SL；カラム：Waters XBridgeC8 3.5ミクロン、4.6×50mm；勾配〔時間（分）／溶媒A5中B2（%）〕：0.0／10、4.0／95、5.0／95、5.5／10、7.0／10；注入量1μL；UV検出210～400nm；カラム温度25℃；1.2mL／分。

【0124】

40

方法14. 機器：Agilent Technologies 1290 Infinity II Series LC、6125 Quadrupole MSD SL；カラム：Acquity BEH C18 1.7ミクロン、2.1×50mm；勾配〔時間（分）／溶媒A9中B2（%）〕：0.0／5、0.25／5、2.5／100、3.0／100、3.1／5、4.0／5；注入量1μL；UV検出210～400nm；カラム温度25℃；0.8mL／分。

【0125】

方法15. 機器：Agilent Technologies 1290 Infinity II Series LC、6125 Quadrupole MSD SL；カラム：Acquity BEH C8 1.7ミクロン、2.1×50mm；勾配〔時間（分）

50

／溶媒 A 9 中 B 2 (%)] : 0 . 0 / 5、0 . 2 5 / 5、2 . 5 / 1 0 0、3 . 0 / 1 0 0、3 . 1 / 5、4 . 0 / 5 . ; 注入量 1 μ L ; U V 検出 2 1 0 ~ 4 0 0 n M ; カラム温度 2 5 ° C ; 0 . 8 m L / 分。

【 0 1 2 6 】

G C M S 方法

G C M S データを、マスイオン、エレクトロスプレーモード（正または負）、滞留時間のフォーマットで提示する。

【 0 1 2 7 】

方法 1 . 機器 : A g i l e n t G C M S 7 8 9 0 B ; カラム : H P - 5 m s U I (3 0 m × 2 5 0 μ m × 0 . 2 5 μ m) ; 流入温度 : 2 5 0 ° C ; 分割比 : 7 5 : 1 ; オープン温度 : 5 0 ° C、保持時間 3 分 ; ランプ 1 : 4 0 ° C / 分から 3 0 0 ° C、保持時間 2 分 ; 検出器温度 : 3 1 0 ° C ; カラム流量 : 2 m L / 分 ; 空気流量 : 3 0 0 m L / 分 ; H ₂ 流量 : 4 0 m L / 分 ; メークアップフロー (M a k e u p f l o w) (H e) : 2 5 m L / 分 ; ソース温度 : 2 3 0 ° C。

10

【 0 1 2 8 】

方法 2 . 機器 : A g i l e n t G C M S 7 8 9 0 B ; カラム : H P - 5 m s U I (3 0 m × 2 5 0 μ m × 0 . 2 5 μ m) ; 流入温度 : 2 5 0 ° C ; 分割比 : 7 5 : 1 ; オープン温度 : 1 2 0 ° C、保持時間 1 分 ; ランプ 1 : 4 0 ° C / 分から 3 0 0 ° C、保持時間 4 分 ; 検出器温度 : 3 1 0 ° C ; カラム流量 : 2 m L / 分 ; 空気流量 : 3 0 0 m L / 分 ; H ₂ 流量 : 4 0 m L / 分 ; メークアップフロー (H e) : 2 5 m L / 分 ; ソース温度 : 2 3 0 ° C。

20

【 0 1 2 9 】

M S 方法

方法 1 . データは、緩衝液を使用して U P L C カラムで 4 ~ 6 分間実行した後に、W a t e r s Q D A または W a t e r s S Q D 機器から得た。

【 0 1 3 0 】

分取 H P L C 方法

溶媒条件による L C M S 方法のセクションを参照されたい。

【 0 1 3 1 】

方法 1 . 機器 : G i l s o n S e m i P r e p a r a t i v e H P L C S y s t e m - 3 2 1 P u m p / 1 7 1 D i o d e A r r a y D e t e c t o r / G X - 2 7 1 L i q u i d H a n d l e r ; カラム : P h e n o m e n e x G e m i n i - N X C 1 8 5 ミクロン 3 0 × 1 0 0 m m ; 勾配 1 2 . 5 分、溶媒 A 6 中 B 2 (%) は個々の実行毎に変わる（詳細については例示的な手順を参照されたい）。

30

【 0 1 3 2 】

方法 2 . 機器 : W a t e r s 2 7 6 7 A u t o p u r i f i c a t i o n ; カラム : X B r i d g e S h i e l d 1 0 ミクロン 1 9 × 2 5 0 m m ; 勾配 2 0 分、溶媒 A 2 中 B 2 (%) は個々の実行毎に変わる（詳細については例示的な手順を参照されたい）。

【 0 1 3 3 】

方法 3 . 機器 : A g i l e n t T e c h n o l o g i e s 1 2 6 0 I n f i n i t y I I S e r i e s L C / 6 1 2 5 Q u a d r u p o l e M S D ; カラム : W a t e r s X B r i d g e C 8 5 ミクロン 1 9 × 1 5 0 m m ; 勾配 [時間 (分) / 溶媒 A 5 中 B 2 (%)] : 0 . 0 / 1 0、1 5 / 9 5、1 8 / 9 5、1 9 / 1 0、2 1 / 1 0。

40

【 0 1 3 4 】

略語

a q = 水性

D A S T = (ジエチルアミノ) 硫酸トリフルオリド

d b a = ジベンジリデンアセトン

D C M = ジクロロメタン

50

D e s s - M a r t i n = 1, 1, 1-トリス (アセチルオキシ) - 1, 1-ジヒドロ
- 1, 2-ベンゾヨードキソール-3- (1H) -オン

D I P E A = N, N-ジイソプロピルエチルアミン

D M F = N, N-ジメチルホルムアミド

D M F - D M A = N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール

D M S O = ジメチルスルホキシド

d p p f = 1, 1'-フェロセンジイル-ビス (ジフェニルホスフィン)

E S = エレクトロスプレー

E t O A c = 酢酸エチル

E t O H = エタノール

h = 時間

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

I P A = i-プロピルアルコール

L = リットル

L C = 液体クロマトグラフィー

L C M S = 液体クロマトグラフィー質量分析

M e C N = アセトニトリル

M e O H = メタノール

m i n = 分

M S = 質量分析

N M P = 1-メチル-2-ピロリジノン

M M R = 核磁気共鳴

P e t - e t h e r = 石油エーテル

p i n = ピナコラト

R T = 室温

R u P h o s = 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシビフェ
ニル

T 3 P = 2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスホ
リナン-2, 4, 6-三酸化物

T F A = トリフルオロ酢酸

T H F = テトラヒドロフラン

接頭辞のn-, s-, i-, t-およびter t-は、通常の意味を有し、直鎖状、第
二級、イソ、および第三級である。

【0135】

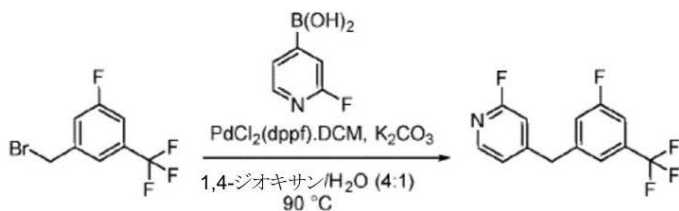
中間体の合成

置換フルオロピリジン中間体の調製

中間経路1 中間体1の2-フルオロ-4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチ
ル)ベンジル)ピリジンの調製によって例示する

【0136】

【化20】



10

20

30

40

50

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、 DCM (284 mg、0.38 mmol) を、1,4-ジオキサン (20 mL) / 水 (5 mL) 中の (2-フルオロピリジン-4-イル) ボロン酸 (1.3 g、7.77 mmol)、炭酸カリウム (3.2 g、22.3 mmol)、および 1-(ブロモメチル)-3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) ベンゼン (1.3 g、9.30 mmol) の脱ガス溶液に添加し、得られた反応混合物を 90℃ で 1 時間加熱した。反応混合物を水 (70 mL) と EtOAc (100 mL) に分配した。有機層を分離し、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、溶媒を真空下で除去した。残留物を、石油エーテル中 0~30% の EtOAc で溶出する勾配フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-フルオロ-4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジンを褐色の油状物 (1.8 g、86%) としてもたらし

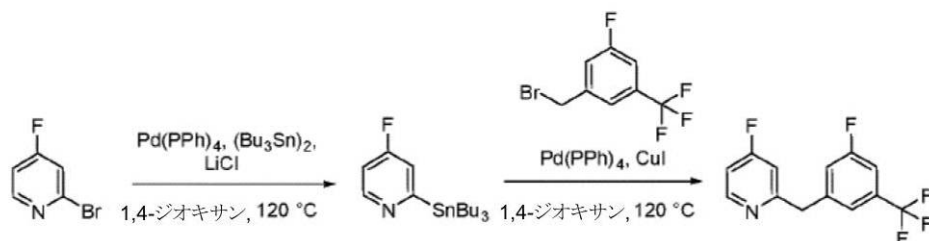
10

【0137】

中間経路 2 中間体 2 の 4-フルオロ-2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジンの調製によって例示する

【0138】

【化 21】



20

ステップ 1. 1,4-ジオキサン (60 mL) 中の 2-ブロモ-4-フルオロピリジン (4.0 g、22.7 mmol) の溶液をアルゴンで 10 分間脱ガスし、ビス(トリブチルスズ) (17.3 mL、34.0 mmol)、 LiCl (2.88 g、68.1 mmol)、および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.31 g、1.13 mmol) を添加した。反応混合物を 120℃ で 16 時間加熱した。反応を水 (100 mL) でクエンチし、水層を EtOAc (2×100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、乾燥し (Na_2SO_4)、溶媒を真空下で除去して、4-フルオロ-2-(トリブチルスタニル) ピリジンを黄色の液体 (14.3 g、粗物質) としてもたらし

30

粗生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。

MS (方法 1) : m/z 388 (ES+)

ステップ 2. 1-(ブロモメチル)-3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) ベンゼン (1.33 g、5.18 mmol) を、1,4-ジオキサン (30 mL) 中の 4-フルオロ-2-(トリブチルスタニル) ピリジン (14.3 g、5.18 mmol) の溶液に添加した。反応混合物をアルゴンで 10 分間脱ガスし、 CuI (98 mg、0.51 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (299 mg、0.26 mmol) を添加した。反応混合物を 120℃ で 16 時間加熱した。反応を水 (30 mL) でクエンチし、水層を EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、溶媒を真空下で除去した。残留物を、ヘキサン中 5~10% の EtOAc で溶出する勾配フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-フルオロ-2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジンを明黄色の液体 (400 mg、2つのステップで 6.4%) としてもたらし

40

表 2 のデータ。

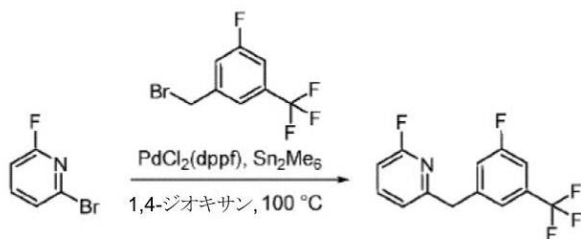
【0139】

中間経路 3 中間体 6 の 2-フルオロ-6-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジンの調製によって例示する

【0140】

50

【化 2 2】



Sn₂Me₆ (600mg、1.94mmol)を、1,4-ジオキサン(20mL)中の2-ブロモ-6-フルオロピリジン(340mg、1.94mmol)の攪拌溶液に室温で添加し、続いてPdCl₂(dppf)(150mg、0.19mmol)を添加し、反応混合物を100℃で15時間加熱した。次いで、1-(ブロモメチル)-3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン(500mg、1.94mmol)およびPdCl₂(dppf)(150mg、0.19mmol)を添加し、反応混合物を100℃で15時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、残留物を、石油エーテル中0～5%のEtOAc勾配で溶出する勾配フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-フルオロ-6-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジンを白色の半固体(400mg、75%)としてもたらした。表2のデータ。

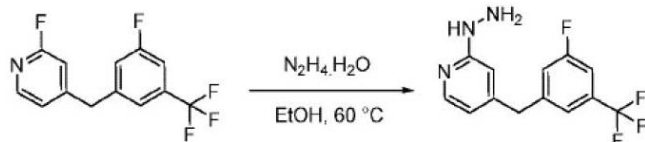
【0141】

置換ヒドラジンイル中間体の調製

中間経路4 中間体3の4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-ヒドラジンイルピリジンの調製によって例示する

【0142】

【化 2 3】



ヒドラジン水和物(0.17mL、3.52mmol)を、EtOH(10mL)中の2-フルオロ-4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン(中間体1、300mg、1.17mmol)の攪拌溶液に添加し、得られた反応混合物を60℃で16時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、残留物を水(50mL)とEtOAc(50mL)に分配した。有機層を分離し、ブライン(50mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、溶媒を真空下で除去して、4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-ヒドラジンイルピリジンを褐色の油状物(350mg、100%)としてもたらした。表2のデータ。

【0143】

中間体13 4-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンジル)-2-ヒドラジンイルピリジン

【0144】

10

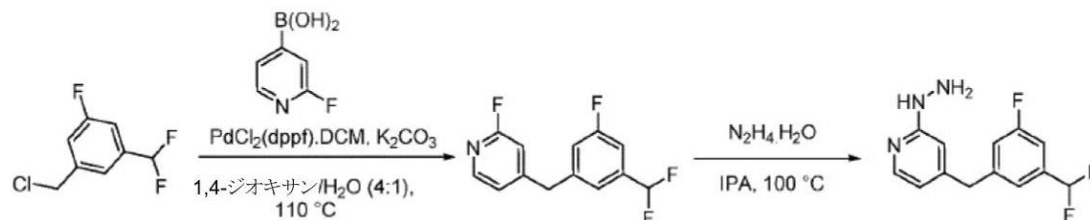
20

30

40

50

【化 2 4】



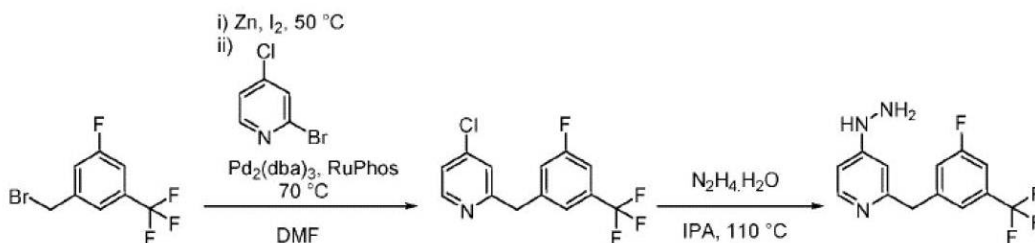
標記化合物（110mg、粗物質）は、中間体1および中間体3の方法を使用して、1, 4-ジオキサン（8mL）／水（2mL）中の（2-フルオロピリジン-4-イル）ボロン酸（145mg、1.03mmol）、1-（クロロメチル）-3-（ジフルオロメチル）-5-フルオロベンゼン（中間体12、200mg、1.03mmol）、PdCl₂（dppf）、DCM（84mg、0.103mmol）、およびK₂CO₃（426mg、3.09mmol）を110℃で16時間加熱し、IPA（10mL）中のヒドラジン水和物（0.5mL、9.77mmol）を100℃で48時間加熱する、2つのステップで調製した。ステップ2の完了後、標記化合物を、EtOAc（10mL）と水（10mL）に分配して、黄色のガムとして単離した。水層をEtOAc（10mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（10mL）で洗浄し、乾燥し（Na₂SO₄）、溶媒を真空下で除去した。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。表2のデータ。

【0145】

中間経路5 中間体14の2-（3-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）ベンジル）-4-ヒドラジンイルピリジンの調製によって例示する

【0146】

【化 2 5】



ステップ1．ひとつまみのヨウ素を、DMF（300mL）中の活性亜鉛（35g、583mmol）の攪拌溶液に添加し、溶液を50℃で5分間加熱し、続いてDMF（50mL）中の1-（ブロモメチル）-3-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）ベンゼン（32g、124mmol）を添加した。反応混合物を50℃で1時間加熱し、次いで室温に冷ました。残留亜鉛を沈降させ、上清の淡緑色DMF層を、DMF（50mL）中の2-ブロモ-4-クロロピリジン（16g、83.3mmol）およびRuPhos（2.3g、4.99mmol）の脱ガス懸濁液にカニューレで移し、続いてトリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウム（0）（3.8g、4.16mmol）を添加した。反応混合物を70℃で16時間加熱し、次いでセライトで濾過し、EtOAc（600mL）で洗浄した。濾液をブライン（3×300mL）で洗浄した。有機層を分離し、乾燥し（Na₂SO₄）、溶媒を真空下で除去した。残留物を、石油エーテル中0～5%のEtOAcで溶出する勾配フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-クロロ-2-（3-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジンを黄色の半固体（8g、33%）としてもたらした。

L C M S (方法1) : m/z 290.1 (E S +)、2.65分。

【0147】

【数1】

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

ステップ2. ヒドラジン水和物 (20 g、415 mmol) を、密閉管中にあるIPA (100 mL) 中の4-クロロ-2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン (8 g、27.68 mmol) の攪拌溶液に添加し、反応混合物を110℃で72時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、残留物を水 (200 mL) とEtOAc (200 mL) に分配した。有機層を分離し、ブライン (200 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、溶媒を真空下で除去して、2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-ヒドラジンイルピリジンを黄色のガム (5 g、63%) としてもたらした。表2のデータ。

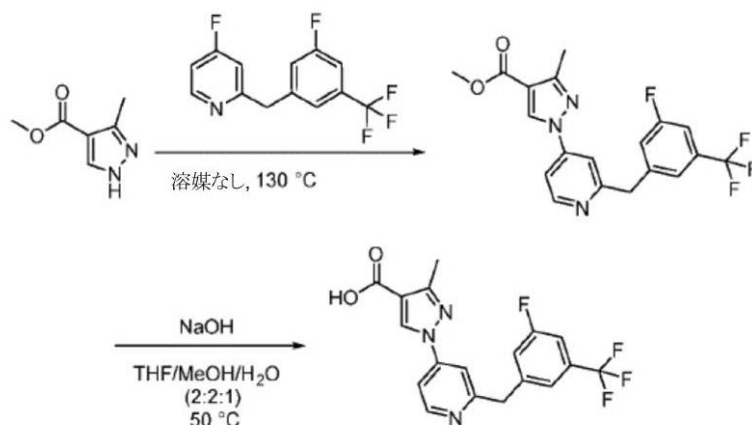
【0148】

置換アゾールカルボン酸中間体の調製

中間経路6 中間体4の1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の調製によって例示する

【0149】

【化26】



ステップ1. メチル3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (150 mg、1.07 mmol) および4-フルオロ-2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン (中間体2、292 mg、1.07 mmol) の混合物を、130℃で16時間加熱して、メチル1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートをオフホワイトの固体 (400 mg、95%) としてもたらした。

L C M S (方法4) : m/z 394.3 (E S +)、2.38分。

【0150】

ステップ2. 水 (1 mL) 中のNaOH (83 mg、2.03 mmol) を、THF (2 mL) およびMeOH (1 mL) 中のメチル1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (400 mg、1.02 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を50℃で2時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、残留物を水 (25 mL) で処置した。得

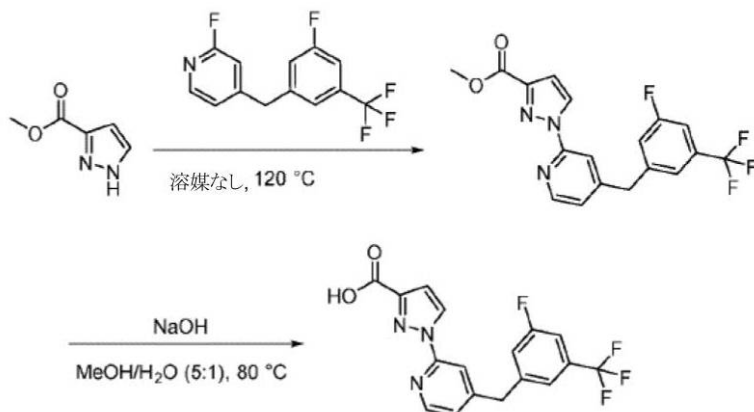
られた固体を濾過し、真空下で乾燥して、1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸をオフホワイトの固体(400mg、95%)としてもたらした。表2のデータ。

【0151】

中間経路7 中間体5の1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製によって例示する

【0152】

【化27】



ステップ1. メチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(100mg、0.79mmol)および2-フルオロ-4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン(中間体1、217mg、0.79mmol)の混合物を、120℃で48時間加熱した。反応混合物をDCM中の5%のMeOHで希釈し、溶媒を真空下で除去して、メチル1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを褐色の半固体(220mg、73%)としてもたらした。

LCMS(方法4): m/z 378.3(ES⁺)、2.36分。

【0153】

ステップ2. 水(2mL)中の水酸化ナトリウム(63mg、1.58mmol)の溶液を、MeOH(10mL)中のメチル1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(200mg、0.52mmol)の溶液に添加し、反応混合物を80℃で16時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、残留物をNaHSO₄水溶液(20mL)で酸性化した。水層をEtOAc(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、溶媒を真空下で除去した。残留物をヘプタン(10mL)およびEt₂O(10mL)で洗浄して、1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸をオフホワイトの固体(190mg、99%)としてもたらした。表2のデータ。

【0154】

中間体7 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0155】

10

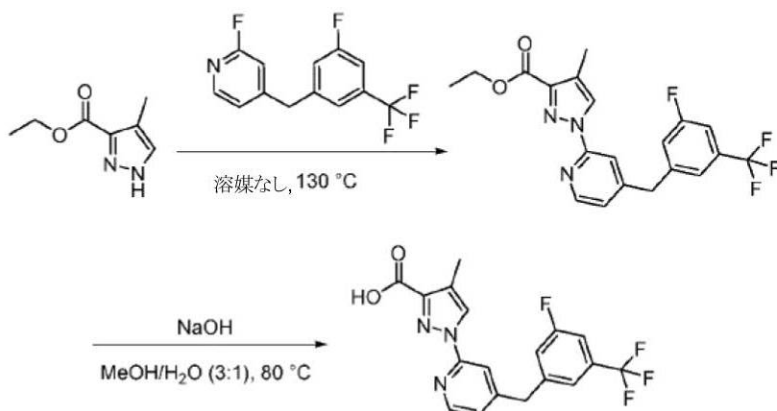
20

30

40

50

【化 2 8】



10

標記化合物（180 mg、68%）は、中間体5の方法を使用して、エチル4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（100 mg、0.64 mmol）および2-フルオロ-4-（3-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン（中間体1、177 mg、0.64 mmol）を130 °Cで16時間加熱し、MeOH（5 mL）中の水（1.5 mL）中のNaOH（73 mg、1.82 mmol）の溶液を80 °Cで2時間加熱する、2つのステップで調製した。ステップ2の完了後、標記化合物を、NaHSO₄水溶液（20 mL）で酸性化し、水層をEtOAc（3×30 mL）で抽出して、白色の固体として単離した。合わせた有機層を乾燥し（Na₂SO₄）、溶媒を真空下で除去した。表2のデータ。

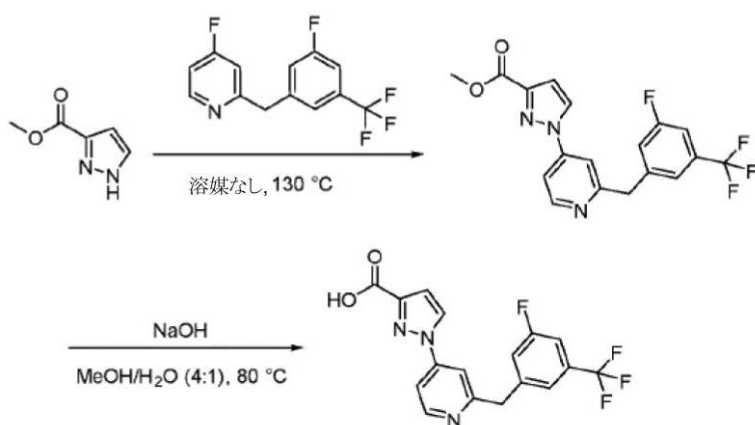
20

【0156】

中間体8 1-（2-（3-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン-4-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0157】

【化 2 9】



30

標記化合物（200 mg、69%）は、中間体5の方法を使用して、メチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（100 mg、0.79 mmol）および4-フルオロ-2-（3-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン（中間体2、217 mg、0.79 mmol）を130 °Cで16時間加熱し、MeOH（6 mL）中の水（1.5 mL）中のNaOH（153 mg、3.81 mmol）の溶液を80 °Cで4時間加熱する、2つのステップで調製した。ステップ2の完了後、標記化合物を、NaHSO₄水溶液（20 mL）で酸性化し、水層をEtOAc（3×30 mL）で抽出して、ピンク色の固体として単離した。合わせた有機層を乾燥し（Na₂SO₄）、溶媒を真空下で除

40

50

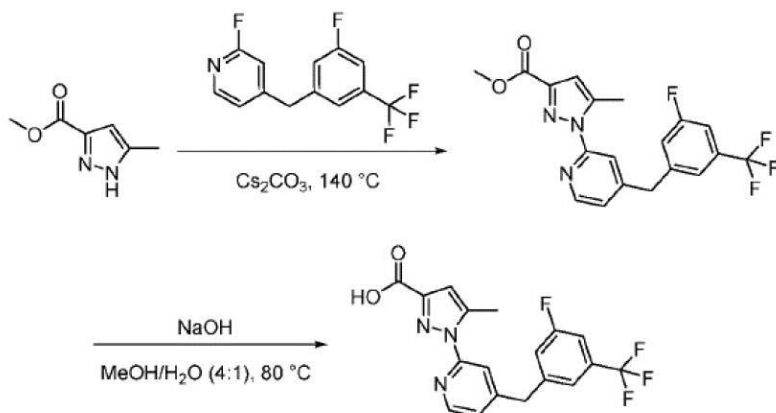
去した。表 2 のデータ。

【0158】

中間経路 8 中間体 9 の 1 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸の調製によって例示する

【0159】

【化 30】



ステップ 1. メチル 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (100 mg、0.71 mmol)、2 - フルオロ - 4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン (中間体 1、195 mg、0.71 mmol)、および炭酸セシウム (232 mg、0.71 mmol) の混合物を、140 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を、DCM 中の 10 % の MeOH で希釈し、濾過し、溶媒を真空下で除去して、メチル 1 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートを黄色の固体 (130 mg、粗物質) としてもたらした。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。

LCMS (方法 4) : m/z 394.0 (ES+)、2.32 分。

【0160】

ステップ 2. 標記化合物 (100 mg、粗物質) は、中間体 5、ステップ 2 の方法を使用し、MeOH (4 mL) 中のメチル 1 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (100 mg、0.33 mmol) および水 (1 mL) 中の NaOH (53 mg、1.32 mmol) の溶液を 80 °C で 16 時間加熱して調製した。標記化合物を、NaHSO₄ 水溶液 (20 mL) で酸性化し、水層を EtOAc (2 × 30 mL) で抽出して、黄色の半固体として単離した。合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空下で除去した。表 2 のデータ。

【0161】

中間経路 9 中間体 15 の 1 - (4 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロベンジル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸の調製によって例示する

【0162】

10

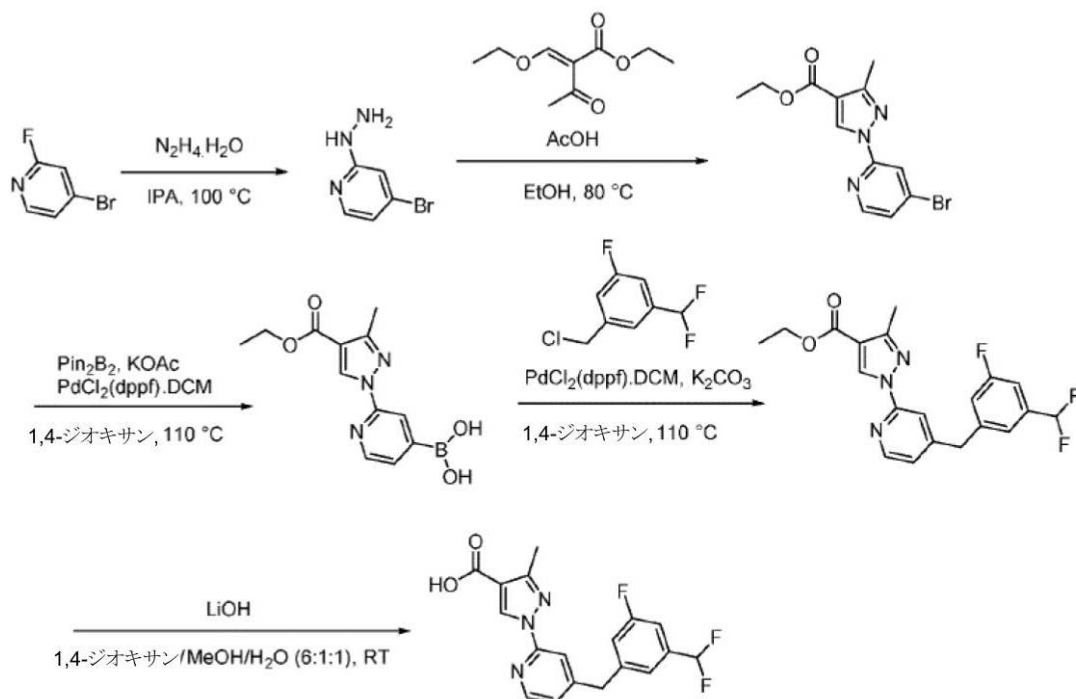
20

30

40

50

【化 3 1】



ステップ１．ヒドラジン水和物（５．６９ｇ、１１４ｍｍｏｌ）を、ＩＰＡ（１００ｍＬ）中の４－ブロモ－２－フルオロピリジン（２ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に室温で添加し、得られた反応混合物を１００℃で１６時間加熱した。溶媒を真空下で除去した。残留物を水（１００ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）に分配した。有機層を分離し、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、溶媒を真空下で除去して、４－ブロモ－２－ヒドラジンイルピリジンを褐色の固体（１．５ｇ、７０％）としてもたらした。

ＬＣＭＳ（方法１）： m/z １８７．９（ＥＳ－）、０．４１分。

【０１６３】

【数２】

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.85 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 5.4, 2.0$ Hz, 1H), 4.21 (s, 2H).

ステップ２．４－ブロモ－２－ヒドラジンイルピリジン（５２０ｍｇ、２．７７ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０５３ｍＬ、０．９２２ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中のエチル２－（エトキシメチレン）－３－オキソブタノエート（３４３ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ）の溶液に室温で添加し、反応物を８０℃で１５時間さらに加熱した。溶媒を真空下で除去した。残留物を１０％の NaHCO_3 水溶液（１５ｍＬ）で粉碎し、濾過し、真空下で乾燥して、エチル１－（４－ブロモピリジン－２－イル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートをオフホワイトの固体（３００ｍｇ、３５％）としてもたらした。

ＬＣＭＳ（方法１）： m/z ３１０．０（ＥＳ＋）、２．６４分。

【０１６４】

【数３】

10

20

30

40

50

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.47 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.25 (s, 3H), 1.31 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

ステップ3. 酢酸カリウム (285 mg、2.90 mmol) および pin₂B₂ (246 mg、0.97 mmol) を、1, 4-ジオキサン (5 mL) 中のエチル 1-(4-ブロモピリジン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (300 mg、0.97 mmol) の攪拌溶液に添加し、続いて PdCl₂(dppf)・DCM (39.5 mg、0.048 mmol) を添加し、得られた反応混合物を 110 °C で 16 時間加熱した。溶媒を真空下で除去して、(2-(4-(エトキシカルボニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-イル)ボロン酸を褐色の半固体 (300 mg、粗物質) としてもたらした。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。

LCMS (方法 11): *m/z* 276.1 (ES⁺)、1.75 分。

[0165]

ステップ4. K₂CO₃ (160 mg、1.156 mmol) および PdCl₂(dppf)・DCM (31.5 mg、0.039 mmol) を、1, 4-ジオキサン (10 mL) 中の (2-(4-(エトキシカルボニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-イル)ボロン酸 (254 mg、0.925 mmol) および 1-(クロロメチル)-3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンゼン (中間体 12、150 mg、0.771 mmol) の溶液に室温で添加し、得られた反応混合物を 110 °C で 15 時間加熱した。反応混合物を水 (10 mL) と EtOAc (10 mL) に分配した。有機層を分離し、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空下で除去した。残留物を、石油エーテル中 0~30% の EtOAc で溶出する勾配フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、エチル 1-(4-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートをオフホワイトの固体 (60 mg、17%) としてもたらした。

LCMS (方法 11): *m/z* 390.0 (ES⁺)、2.93 分。

[0166]

[数4]

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.48 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 55.5 Hz, 1H), 4.27-4.25 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.38-1.28 (m, 3H).

ステップ5. LiOH (11.07 mg、0.462 mmol)、水 (0.5 mL)、および MeOH (0.5 mL) を、1, 4-ジオキサン (3 mL) 中のエチル 1-(4-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (60 mg、0.15 mmol) の溶液に室温で添加し、得られた反応混合物を室温で 15 時間撹拌した。溶媒を真空下で除去した。残留物を 1.5 N HCl (5 mL) により pH 約 6 に酸性化し、水層を EtOAc (15 mL) で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空下で除去して、1-(4-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸をオフホワイトの固体 (40 mg、72%) としてもたらした。表 2 のデータ。

[0167]

中間体 16 1-(4-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンジル)ピリジ

10

20

30

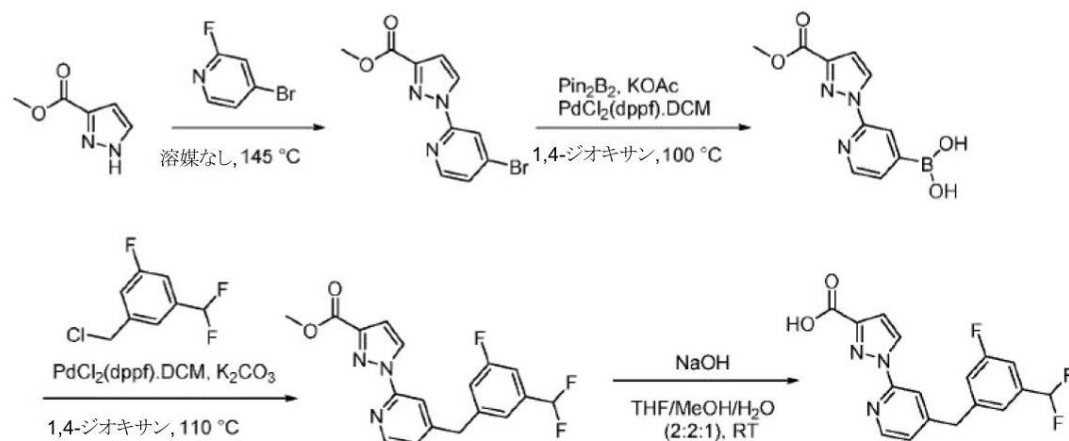
40

50

ン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0168】

【化32】



10

標記化合物（60 mg、6 %）を、中間体4、ステップ1、中間体15、ステップ3および4、ならびに中間体4ステップ2の方法を使用して、4-ブromo-2-フルオロピリジン（1.5 g、8.52 mmol）およびメチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（1.6 g、12.78 mmol）を145 °Cで16時間加熱し、1,4-ジオキサン（20 mL）中の酢酸カリウム（261 mg、2.66 mmol）、pin₂B₂（248 mg、0.97 mmol）、およびPdCl₂(dppf)・DCM（36.2 mg、0.04 mmol）を100 °Cで16時間加熱し、1,4-ジオキサン（10 mL）中のK₂CO₃（213 mg、1.54 mmol）、PdCl₂(dppf)・DCM（21 mg、0.026 mmol）、および1-(クロロメチル)-3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンゼン（中間体12、100 mg、0.51 mmol）を110 °Cで15時間加熱し、THF（1 mL）およびMeOH（1 mL）中の水（0.5 mL）中のNaOH（26.6 mg、0.664 mmol）の溶液を室温で1時間攪拌する、4つのステップで調製した。ステップ4の完了後、標記化合物を1.5 N HCl（5 mL）によりpH約6に酸性化し、水層をEtOAc（15 mL）で抽出して、オフホワイトの固体として単離した。有機層を分離し、乾燥し（Na₂SO₄）、溶媒を真空下で除去した。表2のデータ。

20

30

【0169】

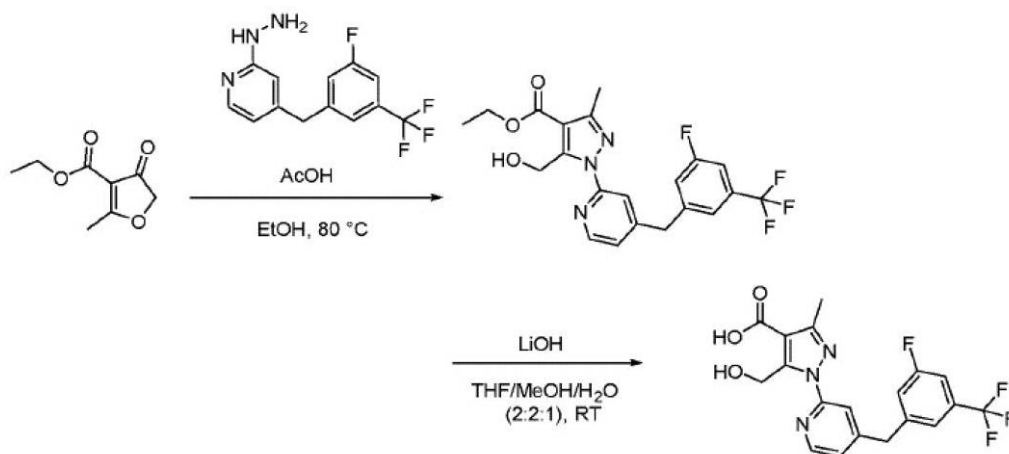
中間経路10 中間体17の1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の調製によって例示する

【0170】

40

50

【化 3 3】



ステップ 1. 4- (3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) ベンジル) -2-ヒド
ラジンイルピリジン (中間体 3、4.69 g、16.5 mmol) を、エタノール (50
mL) 中のエチル 2-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロフラン-3-カルボキシレ
ート (中間体 10、2.8 g、16.5 mmol) の攪拌溶液に室温で添加し、続いて触
媒量の酢酸 (0.094 mL、1.65 mmol) を添加し、得られた反応混合物を 80
°C で 16 時間加熱した。冷却した際、溶液から得られた固体を濾過し、EtOH (2×1
0 mL) ですすぎ、真空下で乾燥して、エチル 1- (4- (3-フルオロ-5- (トリフ
ルオロメチル) ベンジル) ピリジン-2-イル) -5- (ヒドロキシメチル) -3-メチ
ル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートを白色の固体 (1.95 g、27%) とし
てもたらした。

LCMS (方法 1) : m/z 438.0 (ES+), 2.80 分。

【0171】

【数 5】

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.67 (s, 1H),
7.61-7.59 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.27 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 8.8
Hz, 2H), 4.29-4.27 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 9.6 Hz, 3H).

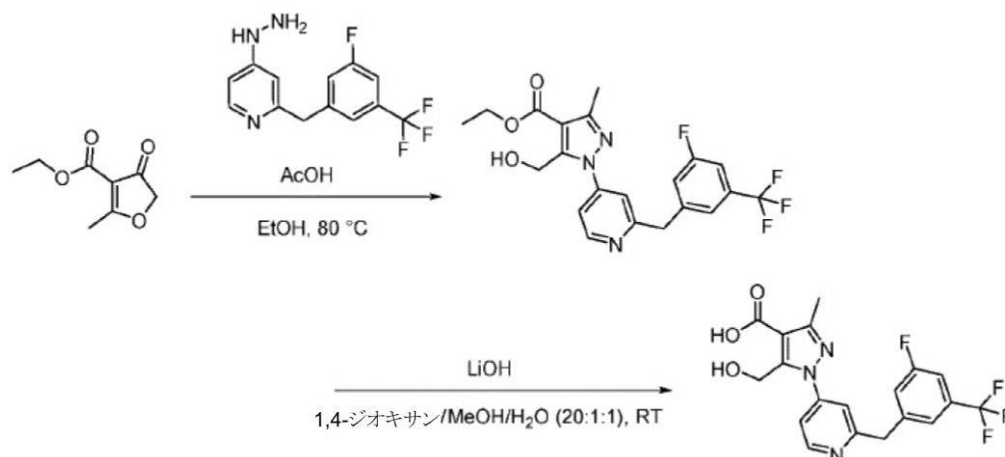
ステップ 2. 水酸化リチウム-水和物 (1.07 g、44.5 mmol) を、THF (1
0 mL)、MeOH (10 mL)、および水 (5 mL) 中のエチル 1- (4- (3-フル
オロ-5- (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン-2-イル) -5- (ヒドロキ
シメチル) -3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (1.95 g、4.
45 mmol) の攪拌溶液に添加し、得られた反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶
媒を真空下で除去した。得られた残留物を水 (30 mL) に溶解し、2N HCl により
pH 約 2 に酸性化し、水層を EtOAc (4×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を
分離し、ブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空下で除去
して、1- (4- (3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン-2
-イル) -5- (ヒドロキシメチル) -3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
を白色の固体 (1.81 g、99%) としてもたらした。表 2 のデータ。

【0172】

中間体 18 1- (2- (3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリ
ジン-4-イル) -5- (ヒドロキシメチル) -3-メチル-1H-ピラゾール-4-カル
ボン酸

【 0 1 7 3 】

【 化 3 4 】



10

標記化合物（230mg、26%）を、中間体17、ステップ1、および中間体15、ステップ5の方法を使用して、EtOH（20mL）中の2-（3-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）ベンジル）-4-ヒドラジンイルピリジン（中間体14、600mg、2.10mmol）、エチル2-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロフラン-3-カルボキシレート（中間体10、430mg、2.52mmol）、および酢酸（0.120mL、2.10mmol）を80℃で16時間加熱し、LiOH（109mg、4.57mmol）、水（1mL）、MeOH（1mL）、および1,4-ジオキサン（20mL）を室温で16時間攪拌する、2つのステップで調製した。ステップ2の完了後、標記化合物を、溶媒を真空下で除去し、1.5N HCl（5mL）によりpH約6に酸性化し、水（10mL）とEtOAc（15mL）に分配して、淡黄色の固体として単離した。有機層を分離し、乾燥し（Na₂SO₄）、溶媒を真空下で除去した。表2のデータ。

20

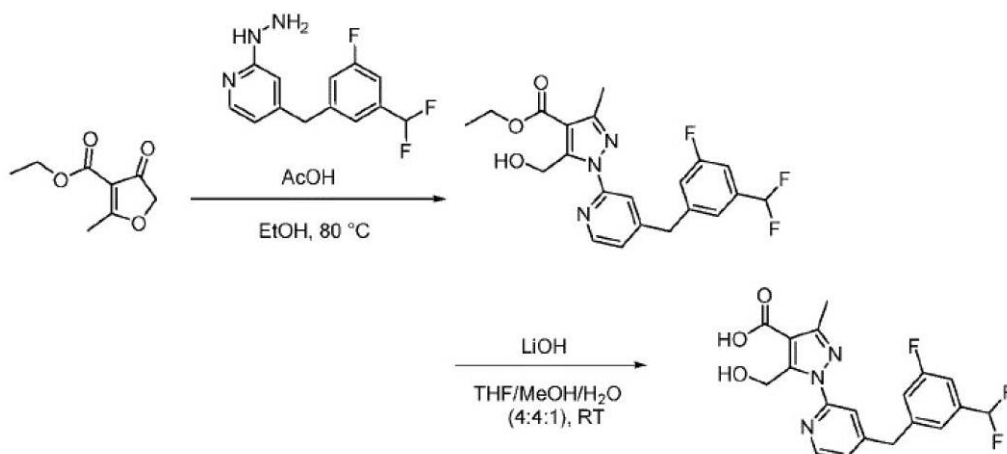
【 0 1 7 4 】

中間体19 1-（4-（3-（ジフルオロメチル）-5-フルオロベンジル）ピリジン-2-イル）-5-（ヒドロキシメチル）-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

30

【 0 1 7 5 】

【 化 3 5 】



40

標記化合物（1.1g、76%）を、中間体17の方法を使用して、EtOH（30mL）中の4-（3-（ジフルオロメチル）-5-フルオロベンジル）-2-ヒドラジンイ

50

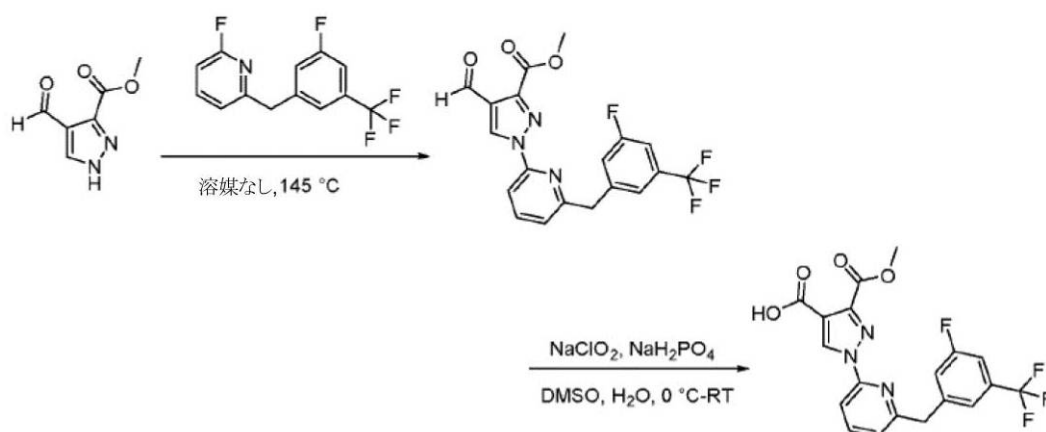
ルピリジン（中間体 13、1.0 g、3.74 mmol）、エチル 2-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロフラン-3-カルボキシレート（中間体 10、0.638 g、3.74 mmol）、および酢酸（0.021 mL、0.374 mmol）を 80℃で 16 時間加熱し、LiOH（0.756 g、31.6 mmol）、水（5 mL）、MeOH（20 mL）、および THF（20 mL）を室温で 16 時間攪拌する、2つのステップで調製した。ステップ 2 の完了後、標記化合物を、溶媒を真空下で除去し、水（50 mL）に溶解し、2 N HCl により pH 約 2 に酸性化して、白色の固体として単離した。水層を EtOAc（4×50 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、乾燥し（Na₂SO₄）、溶媒を真空下で除去した。表 2 のデータ。

【0176】

中間経路 11 中間体 20 の 1-(6-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-3-(メトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の調製によって例示する

【0177】

【化 36】



ステップ 1. 2-フルオロ-6-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン（中間体 6、0.8 g、2.93 mmol）およびメチル 4-ホルミル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（0.677 g、4.39 mmol）を 145℃で 16 時間加熱した。反応混合物を水（50 mL）と DCM（50 mL）に分配した。有機層を分離し、水層を DCM（50 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、乾燥し（Na₂SO₄）、溶媒を真空下で除去した。残留物を、石油エーテル中 0～40% の EtOAc で溶出する勾配フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル 1-(6-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-4-ホルミル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを褐色の液体（0.66 g、50%）としてもたらした。

LCMS（方法 14）：m/z 408.0（ES⁺）、2.11 分。

【0178】

【数 6】

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.29 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.05 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

ステップ 2. 水（5 mL）中のリン酸二水素ナトリウム（0.147 g、1.23 mmol）を、DMSO（30 mL）中のメチル 1-(6-(3-フルオロ-5-(トリフル

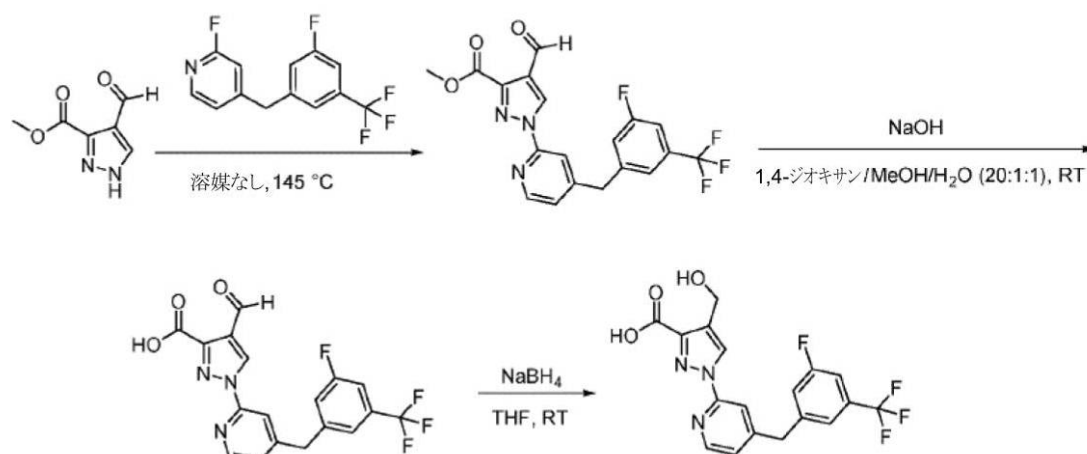
オロメチル) ベンジル) ピリジン-2-イル) - 4-ホルミル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (0.25 g, 0.61 mmol) の攪拌溶液に室温で添加し、続いて水 (5 mL) 中の亜塩素酸ナトリウム (0.222 g, 2.46 mmol) を 0℃で30分間にわたって添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、1N HCl 溶液により pH 約 5 に酸性化し、DCM (50 mL) で抽出した。有機層を除去し、水層を DCM (50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空下で除去した。残留物を、石油エーテル中 0~45% の EtOAc で溶出する勾配フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-(6-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-3-(メトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸を白色の固体 (0.17 g, 65%) としてもたらした。表 2 のデータ。

【0179】

中間経路 12 中間体 21 の 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製によって例示する

【0180】

【化 37】



ステップ 1. 2-フルオロ-4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン (中間体 1、1 g、3.66 mmol) およびメチル 4-ホルミル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (0.846 g、5.49 mmol) を、145℃で16時間加熱した。反応混合物を、石油エーテル中 0~20% の EtOAc で溶出する勾配フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-4-ホルミル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートをオフホワイトの固体 (970 mg、65%) としてもたらした。

LCMS (方法 12) : m/z 408.0 (ES⁺)、2.77 分。

【0181】

【数 7】

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.28 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.49 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.96 (s, 3H).

ステップ２． NaOH （ 95 mg 、 2.38 mmol ）、水（ 1 mL ）、および MeOH （ 1 mL ）を、 1 、 4 －ジオキサン（ 20 mL ）中のメチル 1 －（ 4 －（ 3 －フルオロ－ 5 －（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－ 2 －イル）－ 4 －ホルミル－ 1H －ピラゾール－ 3 －カルボキシレート（ 970 mg 、 2.38 mmol ）の攪拌溶液に添加し、得られた反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去した。得られた残留物を 1.5 N HCl により pH 約 6 に酸性化し、水（ 10 mL ）と EtOAc （ 15 mL ）に分配した。有機層を分離し、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、溶媒を真空下で除去して、 1 －（ 4 －（ 3 －フルオロ－ 5 －（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－ 2 －イル）－ 4 －ホルミル－ 1H －ピラゾール－ 3 －カルボン酸をオフホワイトの固体（ 800 mg 、 85% ）としてもたらした。

【 0182 】

【数 8 】

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.07 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.67 – 7.63 (m, 3H), 7.37 (d, $J = 4.8\text{ Hz}$, 1H), 4.67 (s, 2H).

1 個の交換可能なプロトンが観察されない。

【 0183 】

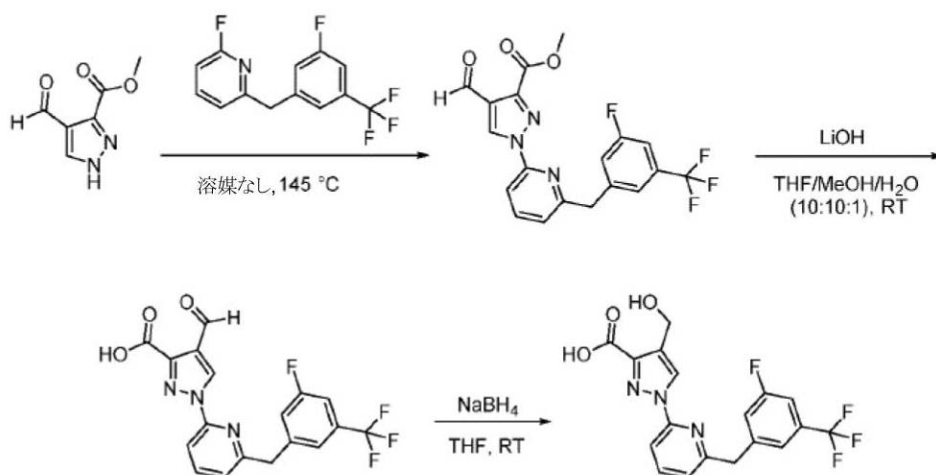
ステップ３． NaBH_4 （ 231 mg 、 6.10 mmol ）を、 THF （ 20 mL ）中の 1 －（ 4 －（ 3 －フルオロ－ 5 －（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－ 2 －イル）－ 4 －ホルミル－ 1H －ピラゾール－ 3 －カルボン酸（ 800 mg 、 2.03 mmol ）の攪拌溶液に添加し、得られた反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 1 N HCl （ 10 mL ）で中和し、水層を DCM （ 20 mL ）中の 20% の MeOH で抽出した。有機層を分離し、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、溶媒を真空下で除去した。残留物を、分取 HPLC （方法 3 ）により精製して、 1 －（ 4 －（ 3 －フルオロ－ 5 －（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－ 2 －イル）－ 4 －（ヒドロキシメチル）－ 1H －ピラゾール－ 3 －カルボン酸を白色の固体（ 100 mg 、 12% ）としてもたらした。表 2 のデータ。

【 0184 】

中間体 22 1 －（ 6 －（ 3 －フルオロ－ 5 －（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－ 2 －イル）－ 4 －（ヒドロキシメチル）－ 1H －ピラゾール－ 3 －カルボン酸

【 0185 】

【化 38 】



10

20

30

40

50

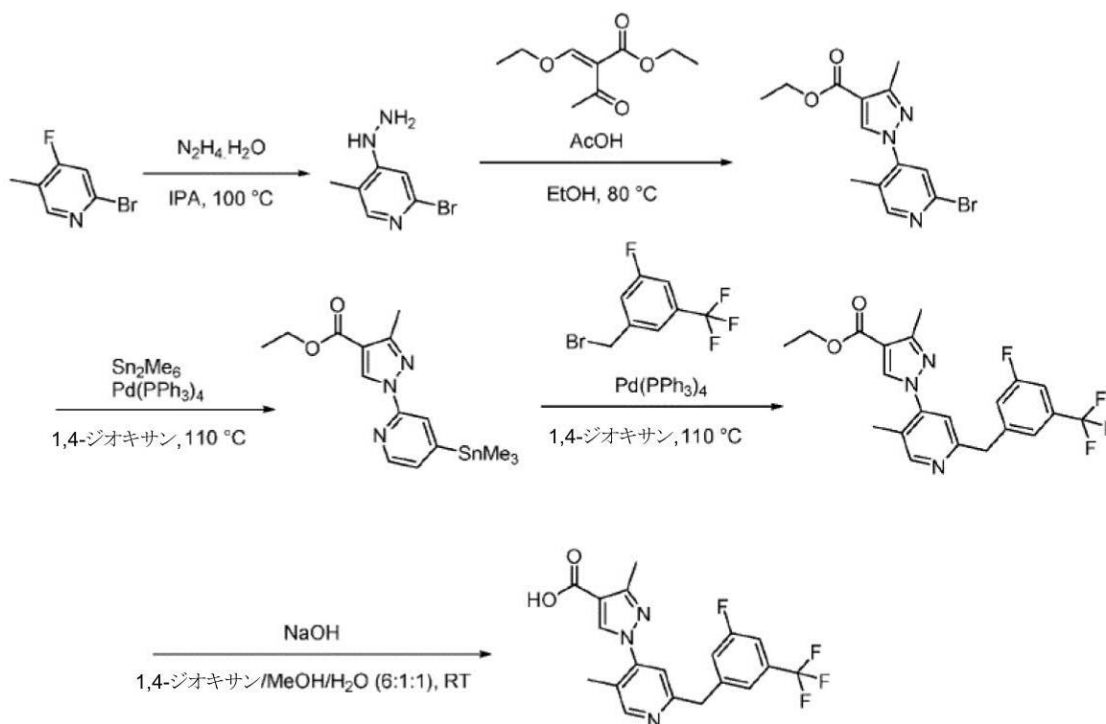
標記化合物（35 mg、15%）を、中間体21、ステップ1、中間体17、ステップ2、および中間体21、ステップ3の方法を使用して、2-フルオロ-6-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン（中間体6、0.8 g、2.93 mmol）およびメチル4-ホルミル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（0.677 g、4.39 mmol）を145℃で16時間加熱し、LiOH・H₂O（8.8 mg、0.37 mmol）、水（0.2 mL）、MeOH（2 mL）、およびTHF（2 mL）を室温で2時間攪拌し、MeOH（10 mL）中のNaBH₄（0.024 g、0.636 mmol）を0℃で添加し、室温で24時間攪拌する、3つのステップで調製した。ステップ3の完了後、標記化合物を、溶媒を真空下で除去し、水（30 mL）に溶解して、黄色のガムとして単離した。水層をDCM（5×20 mL）中の20%のMeOHで抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、乾燥し（Na₂SO₄）、溶媒を真空下で除去した。表2のデータ。

【0186】

中間経路13 中間体23の1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-メチルピリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の調製によって例示する

【0187】

【化39】



ステップ1および2. エチル1-(2-ブロモ-5-メチルピリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート（300 mg、46%）は、中間体15、ステップ1および2の方法を使用して、IPA（10 mL）中の2-ブロモ-4-フルオロ-5-メチルピリジン（400 mg、2.11 mmol）およびヒドラジン水和物（1.06 mL、21.1 mmol）を100℃で16時間加熱し、EtOH（5 mL）中のエチル2-(エトキシメチレン)-3-オキソブタノエート（157 mg、0.85 mmol）および酢酸（25 mg、0.42 mmol）を80℃で15時間加熱する、2つのステップで調製した。ステップ2の完了後、生成物を、水（15 mL）およびEtOAc（20 mL）に分配して、オフホワイトの固体として単離した。有機層を分離し、乾燥し（Na₂SO₄）、溶媒を真空下で除去した。

LCMS（方法13）：m/z 324.0（ES⁺）、2.22分。

【0188】

【数9】

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.55 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.30-4.24 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

ステップ3. Sn₂Me₆ (455 mg、1.39 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (53.5 mg、0.046 mmol) を、1, 4-ジオキサン (10 mL) 中のエチル 1- (2-ブロモ-5-メチルピリジン-4-イル) -3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (300 mg、0.93 mmol) の溶液に添加し、得られた反応混合物を 110℃ で 15 時間加熱した。溶媒を真空下で除去した。残留物を石油エーテル (10 mL) で粉碎し、真空下で乾燥して、エチル 3-メチル-1- (5-メチル-2- (トリメチルスタンニル) ピリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキシレートを褐色の半固体 (300 mg、粗物質) としてもたらした。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。

LCMS (方法1): *m/z* 410.0 (ES⁺)、1.38 分。

【0189】

ステップ4. Pd (PPh₃)₄ (33.7 mg、0.029 mmol) を、1, 4-ジオキサン (10 mL) 中のエチル 3-メチル-1- (5-メチル-2- (トリメチルスタンニル) ピリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (286 mg、0.70 mmol) および 1- (ブロモメチル) -3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) ベンゼン (150 mg、0.58 mmol) の溶液に添加し、得られた反応混合物を 110℃ で 15 時間加熱した。溶媒を真空下で除去した。残留物を、石油エーテル中 0~30% の EtOAc で溶出する勾配フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、エチル 1- (2- (3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) ベンジル) -5-メチルピリジン-4-イル) -3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートを黄色のガム (20 mg、7%) としてもたらした。

LCMS (方法1): *m/z* 422.0 (ES⁺)、2.73 分。

【0190】

ステップ5. 標記化合物 (30 mg、粗物質) は、中間体 15、ステップ5の方法を使用し、1, 4-ジオキサン (3 mL) 中のエチル 1- (2- (3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) ベンジル) -5-メチルピリジン-4-イル) -3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (20 mg、0.047 mmol)、ならびに水酸化ナトリウム (5.69 mg、0.142 mmol)、水 (0.5 mL)、および MeOH (0.5 mL) を室温で 15 時間攪拌して調製した。標記化合物を 1.5 N HCl (5 mL) により pH 約 6 に酸性化し、水層を EtOAc (15 mL) で抽出して、オフホワイトの固体として単離した。有機層を分離し、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空下で除去した。表2のデータ。

【0191】

中間経路 14 中間体 24 の 1- (4- (3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン-2-イル) -5- (ヒドロキシメチル) -1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製によって例示する

【0192】

10

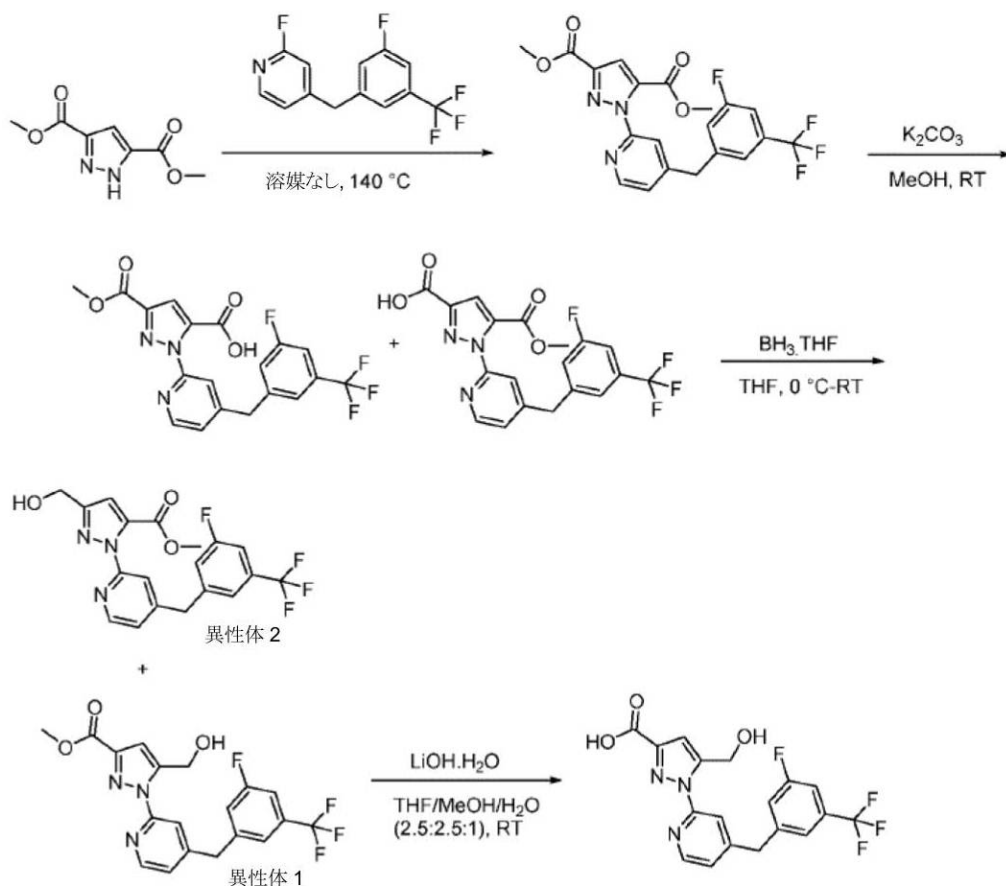
20

30

40

50

【化 40】



ステップ１．２－フルオロ－４－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン（中間体１、３００ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）およびジメチル１Ｈ－ピラゾール－３，５－ジカルボキシレート（２０２ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）を１４０℃で１６時間加熱した。反応混合物を水（５０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）に分配した。有機層を分離し、ブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、溶媒を真空下で除去した。残留物を、石油エーテル中０～５０％のＥｔＯＡｃで溶出する勾配フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、ジメチル１－（４－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３，５－ジカルボキシレートを白色の固体（２００ｍｇ、４１％）としてもたらした。

ＬＣＭＳ（方法１１）： m/z ４３７．９（ＥＳ＋）、２．８６分。

【０１９３】

【数１０】

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67-7.51 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

ステップ２． K_2CO_3 （９０ｍｇ、０．６５２ｍｍｏｌ）を、 MeOH （２ｍＬ）中のジメチル１－（４－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３，５－ジカルボキシレート（１９０ｍｇ、０．４３４ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に添加し、得られた反応混合物を室温で１６時間攪拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、２Ｎ HCl （５ｍＬ）によりｐＨ約２に酸性化した

。水層をEtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空下で除去して、位置異性体1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-3-(メトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(メトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の混合物を白色のガム (140 mg、76%) としてもたらしした。

LCMS (方法15) : m/z 423.9 (ES⁺)、1.78および1.81分。

【0194】

ステップ3. BH₃・THF (THF中1M、1.65 mL、1.65 mmol) を、THF (3 mL) 中の1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-3-(メトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(メトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.140 g、0.33 mmol) の混合物の攪拌溶液に0℃で添加し、得られた反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をMeOH (4 mL) の滴加により0℃でクエンチし、室温で1時間攪拌した。溶媒を真空下で除去した。残留物を、石油エーテル中0~50%のEtOAcで溶出する勾配フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (異性体1、30 mg、22%) およびメチル1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (異性体2、22 mg、16%) を白色の固体としてもたらしした。

異性体1:

LCMS (方法11) : m/z 409.9 (ES⁺)、2.74分。

【0195】

【数11】

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.45 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.52 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

異性体2:

LCMS (方法1) : m/z 410.0 (ES⁺)、2.25分。

【0196】

【数12】

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.37 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.31 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.73 (s, 3H).

ステップ4. 水酸化リチウム一水和物 (13 mg、0.305 mmol) を、THF (0.4 mL)、MeOH (0.4 mL)、および水 (0.16 mL) 中のメチル1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (前ステップからの異

性体 1) (25 mg、0.061 mmol) の攪拌溶液に添加し、得られた反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、2 N HCl (5 mL) により pH 約 2 に酸性化した。水層を EtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空下で除去して、1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を白色の固体 (20 mg、82%) としてもたらした。表 2 のデータ。

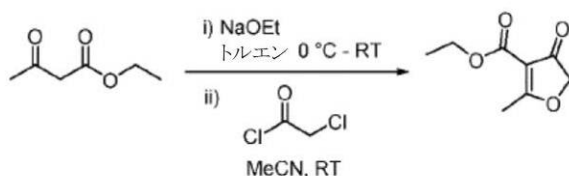
【0197】

置換ケトエステル中間体の調製

中間経路 15 中間体 10 のエチル 2-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロフラン-3-カルボキシレート の調製によって例示する

【0198】

【化 4 1】



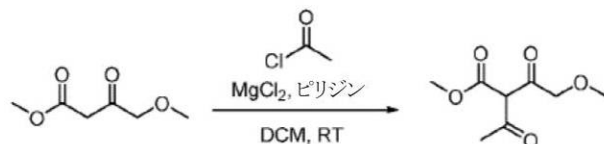
ナトリウムエトキシド (7.84 g、115 mmol) を、トルエン (50 mL) 中のエチル 3-オキソブタノエート (10 g、76.8 mmol) の懸濁液に 0°C で添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。MeCN (20 mL) および 2-クロロアセチルクロリド (6.15 mL、38.4 mmol) を添加し、得られた反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を 6 N H₂SO₄ 水溶液 (60 mL) で酸性化し、有機層を除去し、水層を EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空下で除去した。残留物を、石油エーテル中 0~10% の EtOAc で溶出する勾配フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、エチル 2-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロフラン-3-カルボキシレートを黄色の液体 (2.8 g、21%) としてもたらした。表 2 のデータ。

【0199】

中間経路 16 中間体 11 のメチル 2-アセチル-4-メトキシ-3-オキソブタノエートの調製によって例示する

【0200】

【化 4 2】



塩化アセチル (0.533 g、6.84 mmol) およびピリジン (1.08 g、13.69 mmol) を、DCM (10 mL) 中のメチル 4-メトキシ-3-オキソブタノエート (1 g、6.84 mmol) および塩化マグネシウム (0.646 g、6.84 mmol) の攪拌溶液に室温で添加し、得られた反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) と DCM (2 × 100 mL) に分配した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空下で除去した。残留物を、石油エーテル中 0~10% の EtOAc で溶出する勾配フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル 2-アセチル-4-メトキシ-3-オキソブタノエ

ートを黄色の液体（1 g、77%）としてもたらした。表2のデータ。

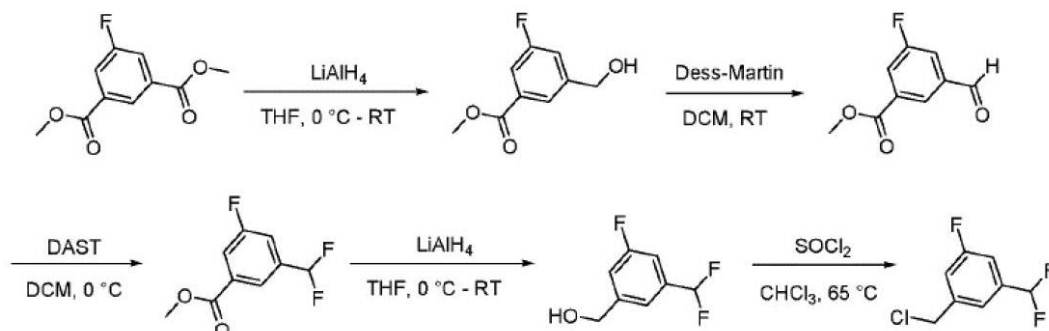
【0201】

置換塩化ベンジル中間体の調製

中間経路17 中間体12の1-（クロロメチル）-3-（ジフルオロメチル）-5-フルオロベンゼンの調製によって例示する

【0202】

【化43】



10

ステップ1. LiAlH_4 (THF中1.0M、7.0mL、7.0mmol)を、THF (10mL)中のジメチル5-フルオロイソフタレート (3g、14.1mmol)の攪拌溶液に0°Cで添加し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を1.5N HCl (50mL)でpH約7に中和し、反応混合物を水 (100mL)とEtOAc (50mL)に分配した。有機層を分離し、乾燥し (Na_2SO_4)、溶媒を真空下で除去して、メチル3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)ベンゾエートを無色の液体 (1.12g、43%)としてもたらした。

20

GCMS (方法1): m/z 184.0 (ES+), 7.34分。

【0203】

【数13】

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.79 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.49 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.87 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H).

30

ステップ2. Dess-Martinペルヨージナン (2.3g、5.54mmol)を、DCM (10mL)中のメチル3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)ベンゾエート (510mg、2.77mmol)の溶液に添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残留物を、ヘキサン中0~30%のEtOAcで溶出する勾配フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル3-フルオロ-5-ホルミルベンゾエートを白色の固体 (410mg、81%)としてもたらした。

40

GCMS (方法1): m/z 182.0 (ES+), 6.76分。

【0204】

【数14】

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

50

ステップ3. DAST (0.44 mL、3.37 mmol) を、メチル3-フルオロ-5-ホルミルベンゾエート (410 mg、2.25 mmol) の溶液に0℃で添加し、反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を10% NaHCO₃ (20 mL) でpH約7に中和し、反応混合物を水 (100 mL) とDCM (50 mL) に分配した。有機層を分離し、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空下で除去した。残留物を、ヘキサン中0~30%のEtOAcで溶出する勾配フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンゾエートを無色の液体 (400 mg、87%) としてもたらした。

GCMS (方法2): m/z 204.0 (ES⁺)、2.36分。

【0205】

【数15】

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.99 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.35-6.98 (m, 1H), 3.91 (s, 3H).

10

ステップ4. LiAlH₄ (THF中2.0M、0.45 mL、0.90 mmol) を、THF (10 mL) 中のメチル3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンゾエート (390 mg、1.81 mmol) の溶液に0℃で添加し、反応混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を1.5N HCl (50 mL) でpH約7に中和し、次いで水 (100 mL) とEtOAc (50 mL) に分配した。有機層を分離し、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空下で除去して、(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル) メタノールを無色の液体 (230 mg、72%) としてもたらした。

GCMS (方法2): m/z 176.0 (ES⁺)、6.36分。

【0206】

【数16】

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.39 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 3H), 5.46 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.57 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H).

20

30

ステップ5. 塩化チオニル (3 mL、43.2 mmol) を、クロロホルム (10 mL) 中の(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル) メタノール (170 mg、0.96 mmol) の溶液に室温で添加し、反応混合物を65℃で12時間加熱した。反応混合物を10% NaHCO₃ (20 mL) でpH約7に中和し、次いで水 (50 mL) とEtOAc (50 mL) に分配した。有機層を分離し、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空下で除去して、1-(クロロメチル)-3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンゼンを無色の液体 (170 mg、粗物質) としてもたらした。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。表2のデータ。

【0207】

40

50

【表 2 - 1】

中間体	名称	構造	データ
1	2-フルオロ-4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン		LCMS (方法 1): m/z 274.0 (ES+), 2.54 分 ¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.17 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 3H), 7.29 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.17 (d, J = 3.6 Hz, 2H). LCMS (方法 2): m/z 274.1 (ES+), 6.26 分 ¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.54 (dd, J = 9.1, 5.7 Hz, 1H), 7.60-7.45 (m, 3H), 7.36 (dd, J = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J = 8.6, 5.7, 2.5 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H). LCMS (方法 1): m/z 286.2 (ES+), 1.37 分 ¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 7.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.45 - 6.44 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.95 (s, 2H).
2	4-フルオロ-2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン		LCMS (方法 1): m/z 286.2 (ES+), 1.37 分 ¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 7.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.45 - 6.44 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.95 (s, 2H).
3	4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-ピトラジンイルピリジン		LCMS (方法 1): m/z 286.2 (ES+), 1.37 分 ¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 7.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.45 - 6.44 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.95 (s, 2H).
4	1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸		LCMS (方法 4): m/z 380.3 (ES+), 1.67 分 ¹ H NMR: 記録されず
5	1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		LCMS (方法 4): m/z 366.0 (ES+), 1.76 分 ¹ H NMR: 記録されず

表 2 - 中間体の表

【 0 2 0 8 】

10

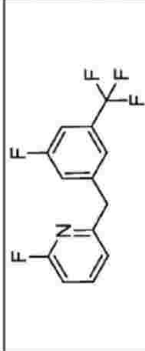
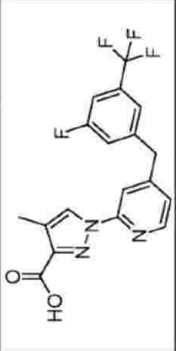
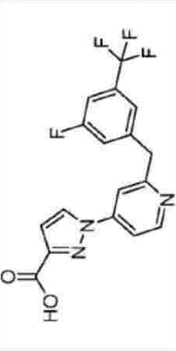
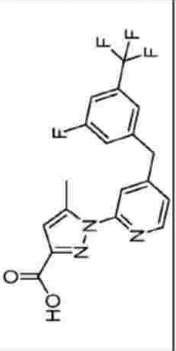
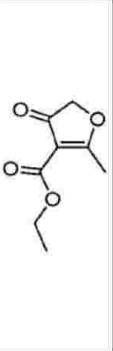
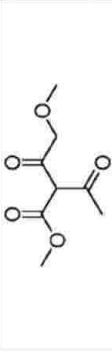
20

30

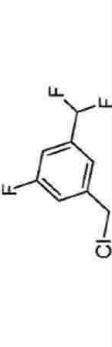
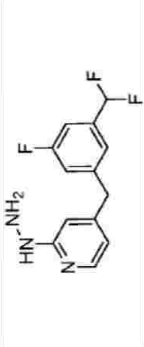
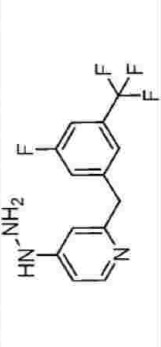
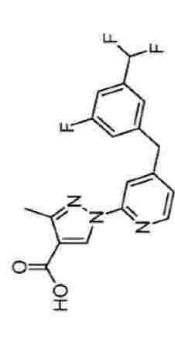
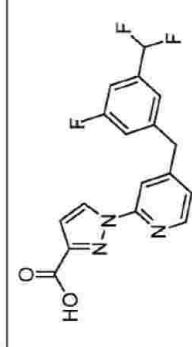
40

50

【表 2 - 2】

6	2-フルオロ-6-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン		LCMS (方法 7): m/z 274.0 (ES+), 2.48 分 ¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 7.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 3H), 7.33 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H).
7	1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		LCMS (方法 4): m/z 380.2 (ES+), 1.83 分 ¹ H NMR: 記録されず
8	1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		LCMS (方法 8): m/z 366.2 (ES+), 0.67 分 ¹ H NMR: 記録されず
9	1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		LCMS (方法 4): m/z 380.4 (ES+), 1.75 分 ¹ H NMR: 記録されず
10	エチル 2-メチル-4-オキソ-5-ジヒドロフラン-3-カルボキシレート		LCMS (方法 11): m/z 171.0 (ES+), 1.94 分 ¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 4.78 (s, 2H), 4.17 (q, J = 3.6 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.22 (t, J = 9.6 Hz, 3H).
11	メチル 2-アセチル-4-メトキシ-3-オキソブタノエート		LCMS (方法 1): m/z 187.1 (ES-), 1.41 分 ¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 4.49 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). 1個の交換可能なプロトンが観察されない。

【表 2 - 3】

12	1-(クロロメチル)-3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンゼン		GCMS (方法 2): m/z 193.9 (ES+), 2.25 分 ¹ H NMR: 記録されず
13	4-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンジル)-2-ヒドラジンイルピリジン		LCMS (方法 11): m/z 267.9 (ES+), 3.00 分 ¹ H NMR: 記録されず
14	2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-ヒドラジンイルピリジン		LCMS (方法 1): m/z 286.1 (ES+), 1.19 分 ¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 7.95 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.56-7.21 (m, 4H), 6.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.51-6.49 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.99 (s, 2H).
15	1-(4-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸		LCMS (方法 11): m/z 362.1 (ES+), 2.23 分 ¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 12.57 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.32 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 55.8 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.74 (s, 3H).
16	1-(4-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		LCMS (方法 11): m/z 348.0 (ES+), 2.55 分 ¹ H NMR: (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 13.10 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.46-7.30 (m, 4H), 7.03 (t, J = 55.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H).

【 0 2 1 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

17	1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸		LCMS (方法 12): m/z 410.0 (ES+), 2.49 分 ¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.46 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.66-7.55 (m, 3H), 7.41 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.44 (s, 3H). 2個の交換可能なプロトンが観察されない。
18	1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸		LCMS (方法 1): m/z 410.0 (ES+), 2.03 分 ¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.57 (s, 1H), 2.41 (s, 3H). 1個の交換可能なプロトンが観察されない。
19	1-(4-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸		LCMS (方法 1): m/z 392.0 (ES+), 2.48 分 ¹ H NMR: (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 2H), 7.03 (t, J = 55.5 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.38 (s, 3H). 2個の交換可能なプロトンが観察されない。
20	1-(6-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-3-(メトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸		LCMS (方法 1): m/z 424.0 (ES+), 2.50 分 ¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 13.08 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.02 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.88 (s, 3H).

【 0 2 1 1 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

21	1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		LCMS (方法 1): m/z 396.0 (ES+), 2.01 分 ¹ H NMR: (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.53 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.66-7.59 (m, 3H), 7.37 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.26 (s, 2H). 2個の交換可能なプロトンが観察されない。
22	1-(6-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		LCMS (方法 11): m/z 395.9 (ES+), 2.52 分 ¹ H NMR: 記録されず
23	1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-メチルピリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸		LCMS (方法 1): m/z 394.0 (ES+), 2.24 分 ¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.65 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). 1個の交換可能なプロトンが観察されない。
24	1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸		LCMS (方法 12): m/z 396.0 (ES+), 2.22 分 ¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 13.03 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.39-7.38 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.48 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H).

合成例
調製例の典型的手順 下記の手順 1 ～ 1 5 による調製例によって例示する
手順 1 :
実施例 1 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
【0 2 1 2】

10

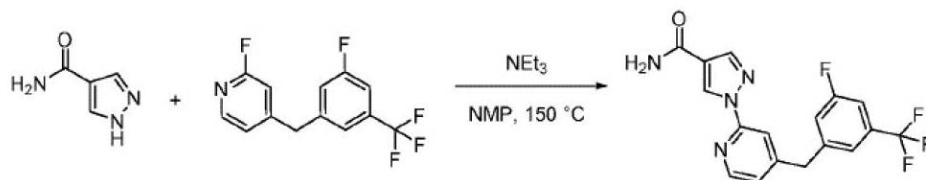
20

30

40

50

【化 4 4】



1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (49 mg、0.44 mmol) を、NMP (2 mL) 中の2-フルオロ-4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン (中間体1、30 mg、0.11 mmol) およびトリエチルアミン (0.12 mL、0.88 mmol) の溶液に添加し、得られた反応混合物を150 °Cで4日間加熱した。反応混合物をEtOAc (2 mL) および水 (4 mL) に分配し、有機層を分離した。水層をEtOAc (2×3 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥し (相分離器)、溶媒を真空下で除去した。残留物を、i-ヘキサン中12~100%のEtOAcで溶出する勾配フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを白色の固体 (7 mg、17%) としてもたらした。表3のデータ。

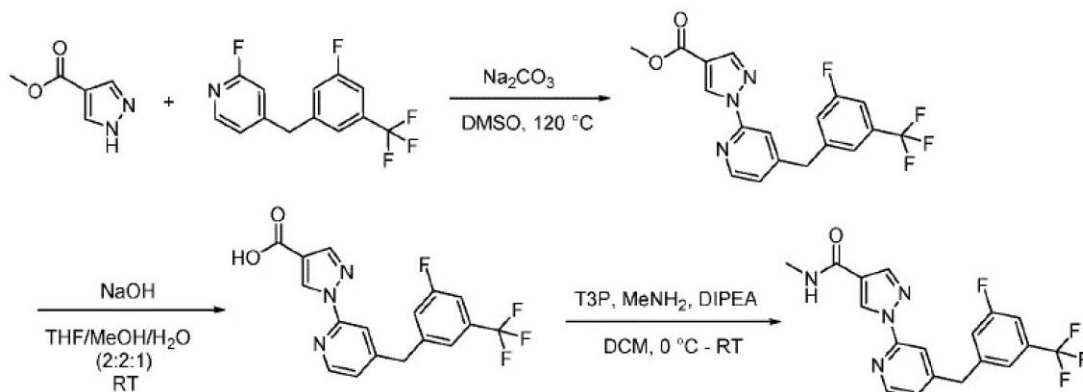
【0213】

手順2:

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

【0214】

【化 4 5】



ステップ1. DMSO (3 mL) 中のメチル1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (92 mg、0.73 mmol)、2-フルオロ-4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン (中間体1、200 mg、0.73 mmol) およびNa₂CO₃ (155 mg、1.46 mmol) の溶液を、120 °Cで12時間加熱した。反応混合物を水 (20 mL) に注ぎ、水層をEtOAc (3×30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、溶媒を真空下で除去して、メチル1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートを褐色の半固体 (210 mg、76%) としてもたらした。

LCMS (方法4): m/z 380.1 (ES⁺)、2.38分。

【0215】

ステップ2. 水 (1 mL) 中の水酸化ナトリウム (68 mg、1.66 mmol) の溶液を、THF (2 mL) およびMeOH (2 mL) 中のメチル1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (210 mg、0.55 mmol) の溶液に添加し、反応混合物を室

温で16時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物をNaHSO₄水溶液(20mL)で酸性化した。水層をEtOAc(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、溶媒を真空下で除去して、1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸をオフホワイトの半固体(180mg、90%)としてもたらした。

LCMS(方法4): m/z 366.0 (ES⁺)、1.71分。

【0216】

ステップ3. 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(180mg、0.49mmol)、DIPEA(0.26mL、1.47mmol)、およびメチルアミン(10mL、THF中2M)を、DCM(2.00mL)中、0℃で10分間撹拌し、T3P(0.9mL、1.47mmol、EtOAc中の50%の溶液)を0℃で添加した。反応混合物を室温で16時間撹拌した。NaHCO₃水溶液(10mL)を反応混合物に添加し、水層を酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、溶媒を真空下で除去して、1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-N-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドをオフホワイトの固体(6mg、3%)としてもたらした。表3のデータ。

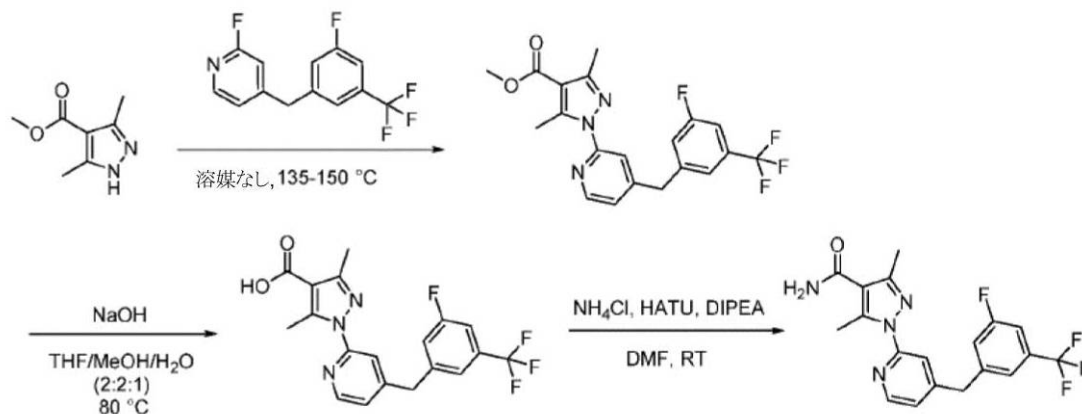
【0217】

手順3:

実施例6 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0218】

【化46】



ステップ1. メチル3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(100mg、0.64mmol)および2-フルオロ-4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン(中間体1、177mg、0.65mmol)の混合物を、135℃で16時間、次いで150℃で24時間、反応容器で加熱した。反応混合物をDCM(10mL)中の5%MeOHに溶解し、溶媒を真空下で除去した。残留物を、ヘキサン中14~20%のEtOAcで溶出する勾配フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートを白色の固体(90mg、34%)としてもたらした。

LCMS(方法4): m/z 408.4 (ES⁺)、2.45分。

【0219】

【数17】

10

20

30

40

50

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.41 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.23-7.01 (m, 3H), 4.04 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

ステップ2. NaOH (36 mg、0.88 mmol) を、THF (4 mL)、MeOH (4 mL)、および水 (2 mL) 中のメチル 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (0.12 g、0.295 mmol) の攪拌溶液に添加した。反応混合物を 80 °C で 16 時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、残留物を NaHSO₄ 水溶液 (10 mL) で酸性化し、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空下で除去した。残留物を Et₂O (10 mL) で粉碎して、1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (100 mg) を白色の固体としてもたらした。

LCMS (方法4): *m/z* 394.3 (ES⁺)、1.88 分。

【0220】

【数18】

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.47 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

ステップ3. DIPEA (0.14 mL、0.76 mmol) および HATU (116 mg、30 mmol) を、DMF (2 mL) 中の 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (100 mg、0.25 mmol) の混合物に順次添加した。室温で 10 分間攪拌した後、NH₄Cl (68 mg、1.27 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で 20 分間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、得られた固体を濾過し、水 (50 mL) で洗浄した。固体の物質を真空下で乾燥し、次いで Et₂O (20 mL) で粉碎して、1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (11 mg、11%) を白色の固体としてもたらした。表3のデータ。

【0221】

手順4:

実施例7 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0222】

10

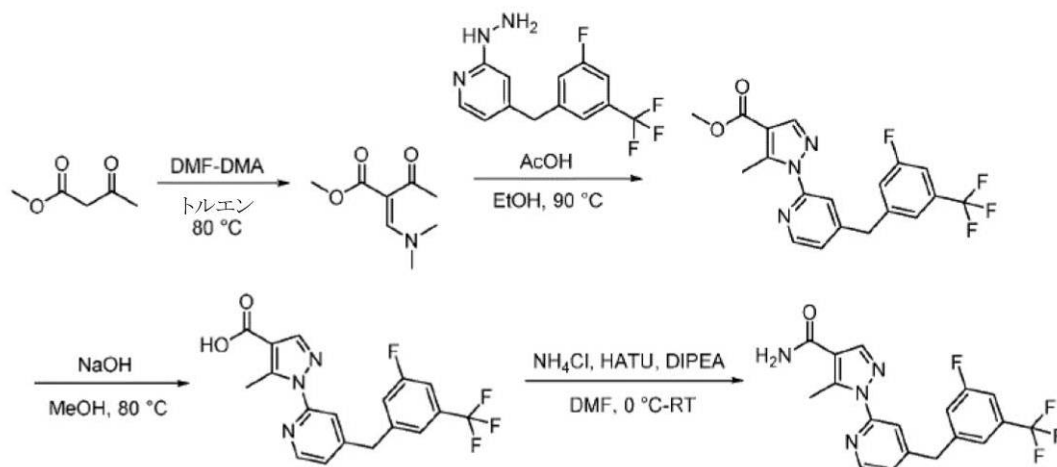
20

30

40

50

【化 4 7】



ステップ１．トルエン中のメチル 3-オキソブタノエート（2.00 g、17.2 mmol）および DMF-DMA（3.08 g、25.8 mmol）の溶液を、80 °C で 2.5 時間加熱した。溶媒を真空下で除去して、メチル（2E）-2-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-3-オキソブタノエートを褐色の半固体（2.90 g、粗物質）としてもたらしした。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。

【0223】

ステップ２．メチル（2E）-2-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-3-オキソブタノエート（2.180 mg、1.05 mmol）および AcOH（2 mL）を、EtOH 中の 4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-ヒドラジンイルピリジン（中間体 3、150 mg、0.526 mmol）の攪拌溶液に添加した。反応混合物を 90 °C で 2 時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、残留物を、ヘキサン中 20～30 % の EtOAc で溶出する勾配フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、メチル 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートをお白の固体（200 mg、粗物質）としてもたらしした。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。

LCMS（方法 4）：m/z 394.0（ES+）、2.51 分。

【0224】

ステップ３．水酸化ナトリウム（62.5 mg、1.53 mmol）を、MeOH（4 mL）中のメチル 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート（200 mg、0.508 mmol）の溶液に添加し、反応混合物を 80 °C で 5 時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、残留物を NaHSO₄ 水溶液（20 mL）で酸性化した。水層を EtOAc（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し（Na₂SO₄）、溶媒を真空下で除去した。残留物を Et₂O（10 mL）で粉碎して、1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸を褐色の固体（150 mg、粗物質）としてもたらしした。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。

LCMS（方法 4）：m/z 380.3（ES+）、1.76 分。

【0225】

ステップ４．HATU（301 mg、0.791 mmol）および DIPEA（0.37 mL、1.98 mmol）を、DMF（5 mL）中の 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（150 mg、0.395 mmol）の溶液に 0 °C で添加した。反応

混合物を同じ温度で15分間攪拌し、塩化アンモニウム(106mg、1.98mmol)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(20mL)で希釈し、氷冷水(20mL)で洗浄した。有機層を分離し、水層をEtOAc(2×20mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、溶媒を真空下で除去した。残留物を、DCM中0~10%のMeOHで溶出する勾配フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドをオフホワイトの固体(30mg、20%)としてもたらした。表3のデータ。

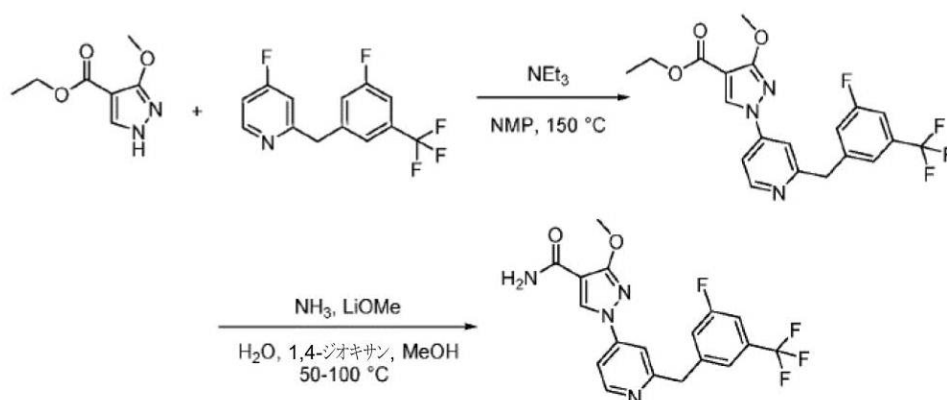
【0226】

手順5:

実施例11 1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0227】

【化48】



ステップ1. エチル1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(36mg、46%)は、手順1の方法を使用し、NMP(1.8mL)中の4-フルオロ-2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン(50mg、0.18mmol)、エチル-3-メトキシ-1H-ピラゾール(pyazole)-4-カルボキシレート(62mg、0.37mmol)、およびトリエチルアミン(0.15mL、1.10mmol)を160℃で26時間加熱して調製した。残留物を、i-ヘキサン中0~100%のEtOAcで溶出する勾配フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物を得た。

LCMS(方法6): m/z 424.2(ES⁺)、2.45分。

【0228】

【数19】

¹H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.12 (s, 1H), 8.56 (dd, J = 5.6, 0.6 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 7.59 (td, J = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 4.30-4.20 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

ステップ2. 水酸化アンモニウム溶液(H₂O中28%、3mL)を、MeOH(1.5mL)中のエチル1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(15

mg、0.04 mmol) の懸濁液に添加した。反応混合物を 50℃で 16 時間加熱した。さらに水酸化アンモニウム溶液 (H₂O 中 28%、1 mL) を添加し、反応混合物を 80℃で 3 時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、残留物を 1,4-ジオキサン溶液 (0.5 M、3 mL) 中の NH₃ に溶解し、反応混合物を 90℃で 16 時間加熱した。水酸化アンモニウム溶液 (H₂O 中 28%、1 mL) を添加し、反応混合物を 100℃で 4 時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、残留物を MeOH 溶液 (7 N、2.5 mL) 中の NH₃ および 1,4-ジオキサン (1 mL) に溶解した。反応混合物を 100℃で 18 時間加熱した。リチウムメトキシド (18 mg、0.47 mmol) およびさらなる MeOH 溶液 (7 N、2.5 mL) 中の NH₃ を添加し、反応混合物を 100℃で 68 時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、残留物を、分取 HPLC (方法 1 – 5~95% の勾配) により精製して、1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (3 mg、18%) をもたらした。表 3 のデータ。

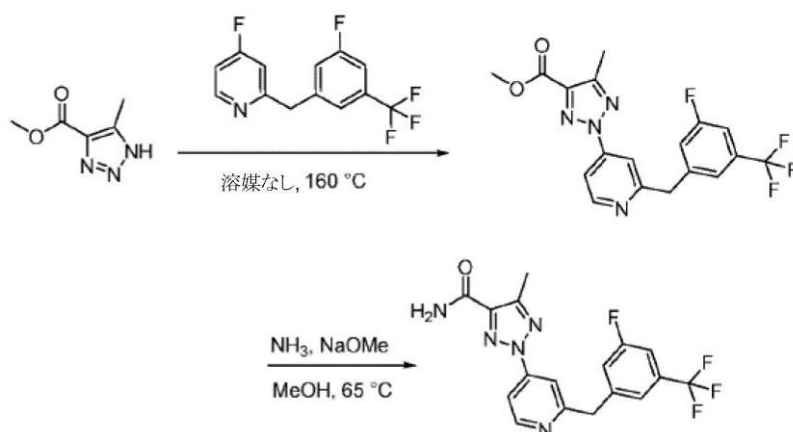
【0229】

手順 6:

実施例 12 2-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-5-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド

【0230】

【化 49】



ステップ 1. メチル 2-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-5-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート (30 mg、42%) は、手順 3、ステップ 1 の方法を使用し、4-フルオロ-2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン (中間体 2、50 mg、0.18 mmol) およびメチル 5-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート (31 mg、0.22 mmol) を 160℃で 72 時間加熱して調製した。残留物を、i-ヘキサン中 0~50% の EtOAc で溶出する勾配フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物を得た。

LCMS (方法 6): m/z 395.1 (ES+), 2.47 分。

【0231】

【数 20】

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.61 (dd, J = 5.5, 0.7 Hz, 1H), 7.94-7.75 (m, 2H), 7.30 (td, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.13 (tt, J = 8.7, 2.1 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).

ステップ２．メチル２－（２－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－４－イル）－５－メチル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキシレート（２３ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ溶液（７Ｎ、１．６ｍＬ）中のＮＨ₃およびＭｅＯＨ溶液（０．４Ｍ、０．１６ｍＬ、０．０６ｍｍｏｌ）中のナトリウムメトキシドに添加した。反応混合物を６５℃で１８時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、残留物を、ＤＣＭ中の０～１００％のＭｅＯＨ中ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／２Ｍ ＮＨ₃（８９：１０：１）で溶出する勾配フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、２－（２－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－４－イル）－５－メチル－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドを白色の固体（１７ｍｇ、７７％）としてもたらした。表３のデータ。

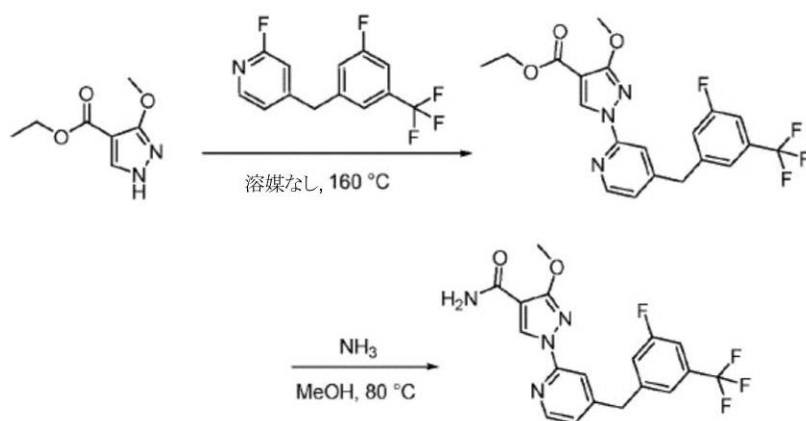
【０２３２】

手順７：

実施例１４ １－（４－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－２－イル）－３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

【０２３３】

【化５０】



ステップ１．エチル１－（４－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－２－イル）－３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（４４ｍｇ、２８％）は、手順３、ステップ１の方法を使用し、２－フルオロ－４－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン（中間体１、１００ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）およびエチル３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（６２ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）を１６０℃で２９時間加熱して調製した。残留物を、ＤＣＭ中０～１０％のＭｅＯＨで溶出する勾配フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物を得た。

ＬＣＭＳ（方法６）：ｍ／ｚ ４２４．１（ＥＳ＋）、２．６３分。

【０２３４】

【数２１】

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.87 (s, 1H), 8.32 (dd, *J* = 5.0, 0.7 Hz, 1H), 7.71 (dt, *J* = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 1.9, 1.1 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (ddd, *J* = 5.1, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

ステップ２．ＭｅＯＨ溶液（７Ｎ、２．９ｍＬ）中のＮＨ₃を、エチル１－（４－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－２－イル）－３－メトキ

シー１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（４４ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）に添加し、反応混合物を８０℃で７２時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、残留物を、ＤＣＭ中０～１０％のＭｅＯＨで溶出する勾配フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、１－（４－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－２－イル）－３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドを白色の固体（７ｍｇ、１７％）としてもたらした。表３のデータ。

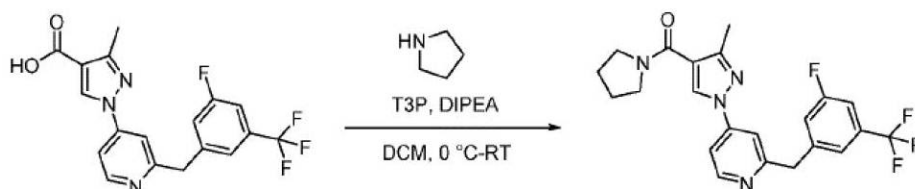
【０２３５】

手順８：

実施例１６ １－（２－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－４－イル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（ピロリジン－１－イル）メタノン

【０２３６】

【化５１】



DIPEA（０．０９ｍＬ、０．５２ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１．３ｍＬ）中の１－（２－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－４－イル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（中間体４、５０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）およびピロリジン（２８ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）の溶液に０℃で添加した。反応混合物を０℃で１０分間攪拌し、Ｔ３Ｐ（０．１６ｍＬ、０．２６ｍｍｏｌ、ＥｔＯＡｃ中５０％の溶液）をこれに添加した。反応混合物を室温で１６時間攪拌した。水（５ｍＬ）を反応混合物に添加し、水層をＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し（ Na_2SO_4 ）、溶媒を真空下で除去した。残留物を、分取ＨＰＬＣ（方法２－１０～８０％の勾配）により精製して、（１－（２－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－４－イル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）（ピロリジン－１－イル）メタノンを白色の固体（１５ｍｇ、２７％）としてもたらした。表３のデータ。

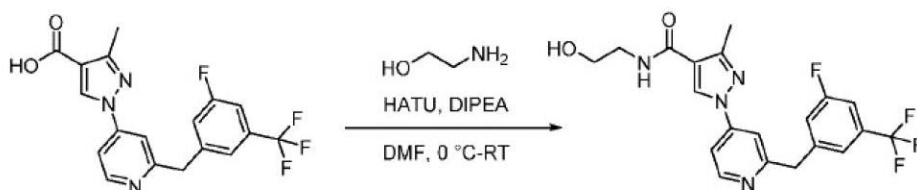
【０２３７】

手順９：

実施例２０ １－（２－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピリジン－４－イル）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

【０２３８】

【化５２】



DIPEA（０．０９ｍＬ、０．５２ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（６２ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の１－（２－（３－フルオロ－５－（トリフルオロメ

チル) ベンジル) ピリジン-4-イル) - 3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (中間体4、50 mg、0.13 mmol) の攪拌溶液に0℃で順次添加した。10分後、2-アミノエタン-1-オール (16 mg、0.26 mmol) を0℃で添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、氷冷水 (20 mL) で洗浄した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (2×20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空下で除去した。残留物を、分取HPLC (方法2 - 20~80%の勾配) により精製して、1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン-4-イル) -N-(2-ヒドロキシエチル) -3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを白色の固体 (5 mg、9%) としてもたらした。表3のデータ。

10

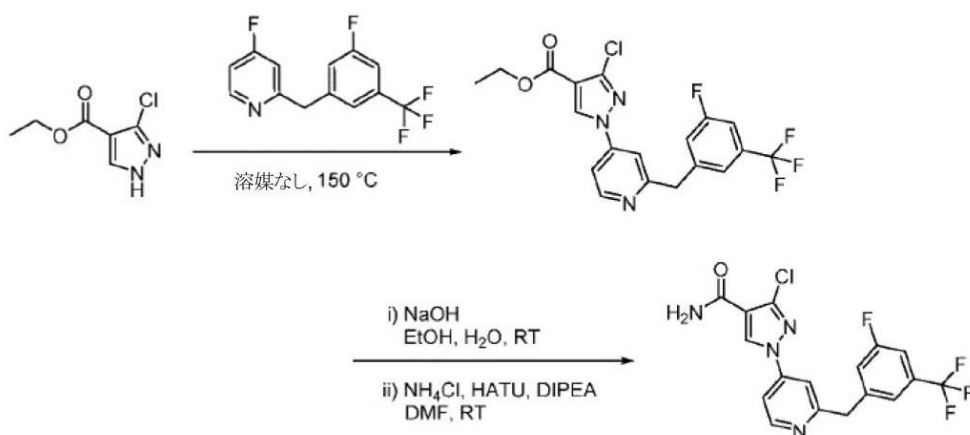
【0239】

手順10:

実施例22 3-クロロ-1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0240】

【化53】



20

ステップ1. 4-フルオロ-2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン (中間体2、150 mg、0.55 mmol) およびエチル3-クロロ-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (125 mg、0.71 mmol) を一緒に添加し、次いで150℃で30分間加熱した。反応混合物を室温に冷まし、i-ヘキサン中0~80%のEtOAcで溶出する勾配フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、エチル3-クロロ-1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (180 mg、77%) をもたらした。

30

LCMS (方法8): m/z 428.2 (ES⁺)、1.85分。

【0241】

【数22】

40

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.69 (dd, J = 5.6, 0.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (tt, J = 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 2H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

ステップ2. エチル3-クロロ-1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) ベンジル) ピリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (18

50

0 mg、0.42 mmol) を EtOH (5 mL) に溶解した。水酸化ナトリウム (水中 1 N、2 mL、2.0 mmol) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を EtOAc (30 mL) と 1 N HCl (20 mL) に分配した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO₄)、溶媒を真空下で除去した。残留物を DMF (5 mL) に溶解した。HATU (481 mg、1.26 mmol)、塩化アンモニウム (68 mg、1.26 mmol)、および DIPEA (0.22 mL、1.26 mmol) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を EtOAc (50 mL) と水 (50 mL) に分配した。有機層を分離し、水 (30 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、溶媒を真空下で除去した。残留物を DCM 中 0~8% の MeOH で溶出する勾配フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。残留物を、分取 HPLC (方法 1 – 35~65% の勾配) によりさらに精製して、3-クロロ-1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを白色の固体 (74 mg、44%) としてもたらした。表 3 のデータ。

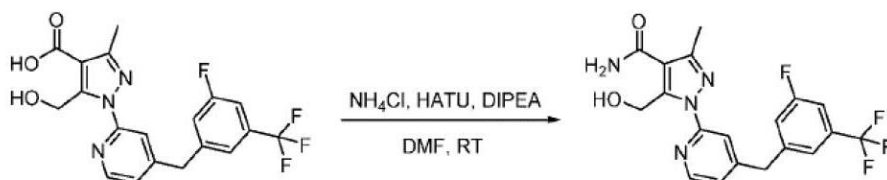
【0242】

手順 11:

実施例 39 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0243】

【化 54】



DIPEA (3.06 mL、17.68 mmol) を、DMF (50 mL) 中の 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (中間体 17、1.81 g、4.42 mmol) および塩化アンモニウム (0.354 g、6.63 mmol) の攪拌溶液に添加し、続いて HATU (3.36 g、8.84 mmol) を添加し、得られた反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (100 mL) と水 (100 mL) に分配した。有機層を分離し、水層を EtOAc (100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空下で除去した。残留物を、石油エーテル中 0~85% の EtOAc で溶出する勾配フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。化合物を MeOH (35 mL) に溶解し、加熱還流した。得られた透明溶液を室温に冷まし、48 時間そのままにしておいた。再結晶した固体を濾過し、MeOH (2×10 mL) ですすぎ、真空下で乾燥して、1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを白色の結晶性固体 (0.52 g) としてもたらした。残りの母液から、再結晶化の過程を繰り返し、さらに 0.208 g の物質を得た。合わせた収率 0.728 g、40%。表 3 のデータ。

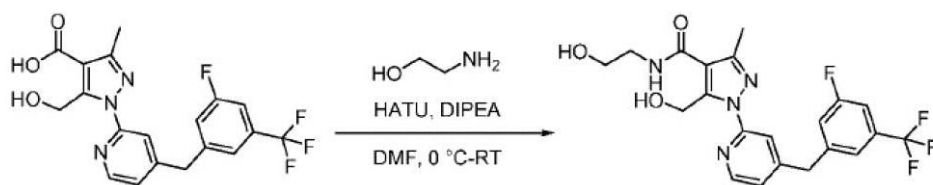
【0244】

手順 12:

実施例 40 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0245】

【化 5 5】



HATU (0.11 g、0.293 mmol) を、DMF (3 mL) 中の 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (中間体 17、0.06 g、0.15 mmol) および 2-アミノエタン-1-オール (0.012 g、0.22 mmol) の攪拌溶液に 0 °C で添加し、続いて DIPEA (0.038 mg、0.29 mmol) を添加し、得られた反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (30 mL) と水 (30 mL) に分配した。有機層を分離し、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空下で除去した。残留物を、石油エーテル中 0~50% の EtOAc で溶出する勾配フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを白色の固体 (18 mg、27%) としてもたらしめた。表 3 のデータ。

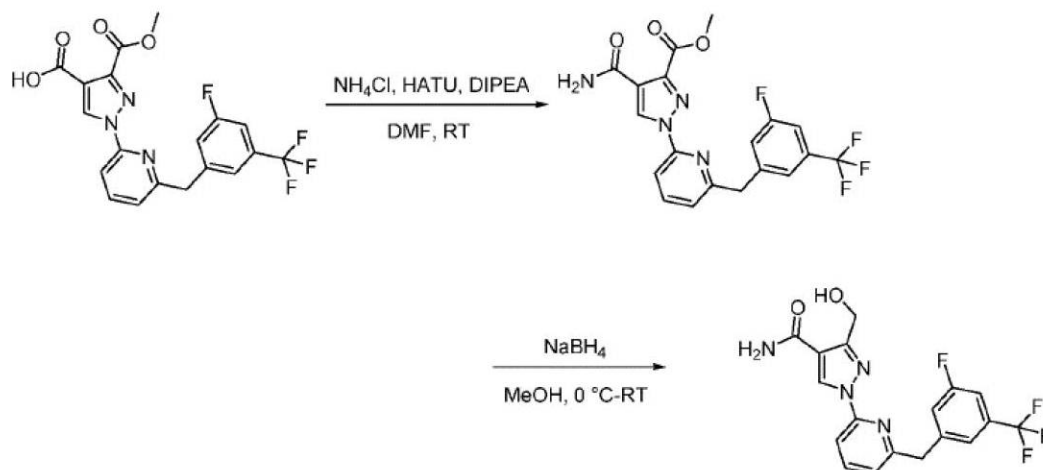
【0246】

手順 13:

実施例 47 1-(6-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0247】

【化 5 6】



ステップ 1. DIPEA (0.279 mL、1.61 mmol) を、DMF (30 mL) 中の 1-(6-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-3-(メトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (中間体 20、0.17 g、0.40 mmol) および塩化アンモニウム (0.021 g、0.40 mmol) の攪拌溶液に添加し、続いて HATU (0.305 g、0.80 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を氷冷水 (30 mL) でクエンチした。析出した固体を濾過し、水 (2×20 mL) で洗浄し、真空下で乾燥して

、メチル 4-カルバモイル-1-(6-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート白色の固体 (0.165 g、97%) としてもたらした。

L C M S (方法 1) : m/z 423.0 (E S +)、2.26 分。

【0248】

【数23】

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.02 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.03 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).

10

ステップ 2. 水素化ホウ素ナトリウム (0.076 g、2.01 mmol) を、MeOH (30 mL) 中のメチル 4-カルバモイル-1-(6-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (0.17 g、0.40 mmol) の攪拌溶液に 0°C で添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去した。残留物を水 (40 mL) に溶解し、DCM (40 mL) で抽出した。有機層を除去し、水層を DCM (40 mL) で抽出した。合わせた有機層を分離し、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空下で除去した。残留物を、石油エーテル中 0~58% の EtOAc で溶出する勾配フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-(6-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド白色の固体 (0.112 g、70%) としてもたらした。表 3 のデータ。

20

【0249】

手順 14:

実施例 53 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、実施例 39 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

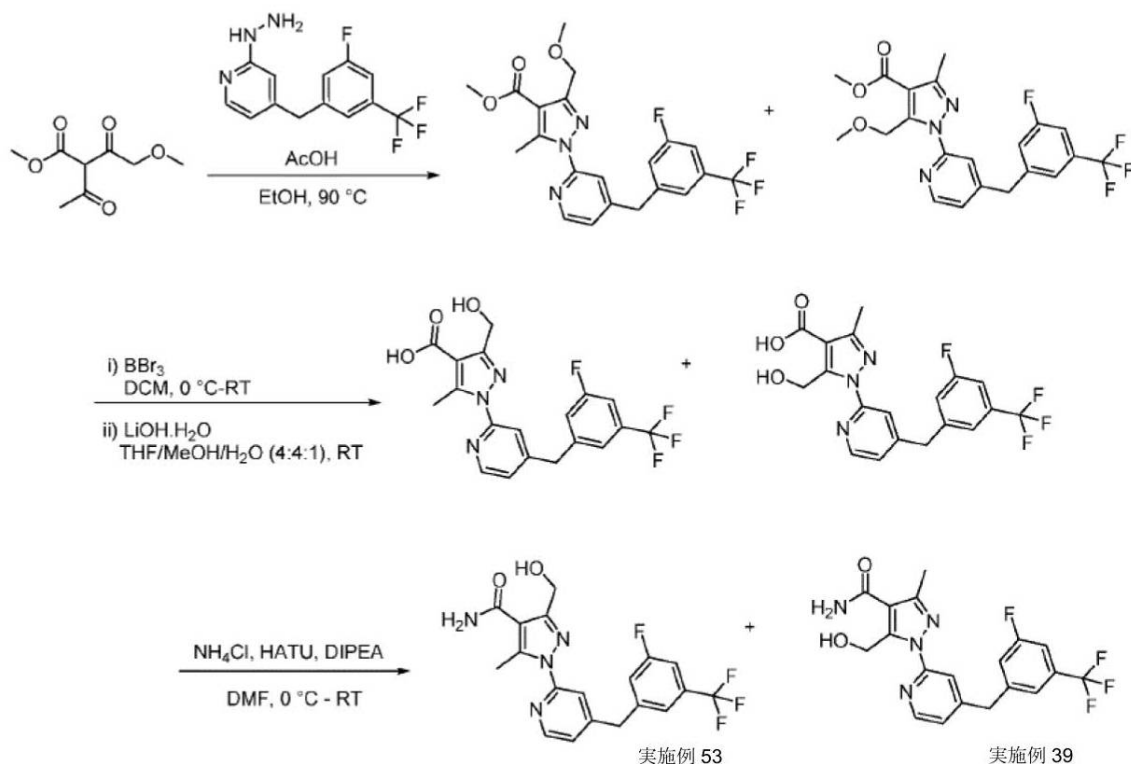
30

【0250】

40

50

【化 5 7】



ステップ 1. 4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-ヒドラジンイルピリジン (中間体 3、1.5 g、5.26 mmol) および酢酸 (0.03 mL、0.526 mmol) を、EtOH (15 mL) 中のメチル 2-アセチル-4-メトキシ-3-オキソブタノエート (中間体 11、0.99 g、5.26 mmol) の攪拌溶液に添加し、得られた反応混合物を 90 °C で 16 時間加熱した。溶媒を真空下で除去した。残留物を水 (50 mL) と EtOAc (50 mL) に分配した。有機層を除去し、水層を EtOAc (50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空下で除去した。残留物を、石油エーテル中 0~30 % の EtOAc で溶出する勾配フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、位置異性体メチル 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-3-(メトキシメチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートおよびメチル 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(メトキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートの混合物を赤色のガム (0.25 g、10 %) としてもたらし

た。LCMS (方法 1) : m/z 438.0 (ES⁺)、2.64 分。

【0251】

ステップ 2. BBr₃ (DCM 中 1 M、5.72 mL、5.72 mmol) を、DCM (5 mL) 中のメチル 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-3-(メトキシメチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートおよびメチル 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(メトキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (0.25 g、0.572 mmol) の混合物の攪拌溶液に 0 °C で添加し、得られた反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去した。残留物を水 (30 mL) と EtOAc (30 mL) に分配した。有機層を除去し、水層を EtOAc (30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄

し、乾燥し (Na_2SO_4)、溶媒を真空下で除去した。残留物を、THF (2 mL)、MeOH (2 mL)、および水 (0.5 mL) に溶解し、水酸化リチウム水和物 (41 mg、0.99 mmol) を添加し、得られた反応混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を真空下で除去した。残留物を水 (30 mL) に溶解し、2N HClによりpH約2に酸性化した。水層をEtOAc (4×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、溶媒を真空下で除去して、位置異性体 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸および 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の混合物をオフホワイトの固体 (0.2 g、粗物質) としてもたらした。粗生成物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。

LCMS (方法11) : m/z 409.9 (ES⁺)、2.36および2.40分。

【0252】

ステップ3. HATU (0.279 g、0.735 mmol) を、1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸および 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.2 g、0.49 mmol) の混合物、ならびにDMF (5 mL) 中の NH_4Cl (0.033 g、0.62 mmol) の攪拌溶液に添加し、続いてDIPEA (0.21 mL、0.12 mmol) を0℃で添加し、得られた反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をEtOAc (30 mL) と水 (30 mL) に分配した。有機層を分離し、ブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、溶媒を真空下で除去した。残留物を、分取HPLC (方法3) により精製して、1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (実施例53、11 mg、5%) および 1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (実施例39、22 mg、11%) を白色の固体としてもたらした。表3のデータ。

【0253】

手順15:

実施例59 1-(2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)(ヒドロキシ)メチル)ピリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0254】

10

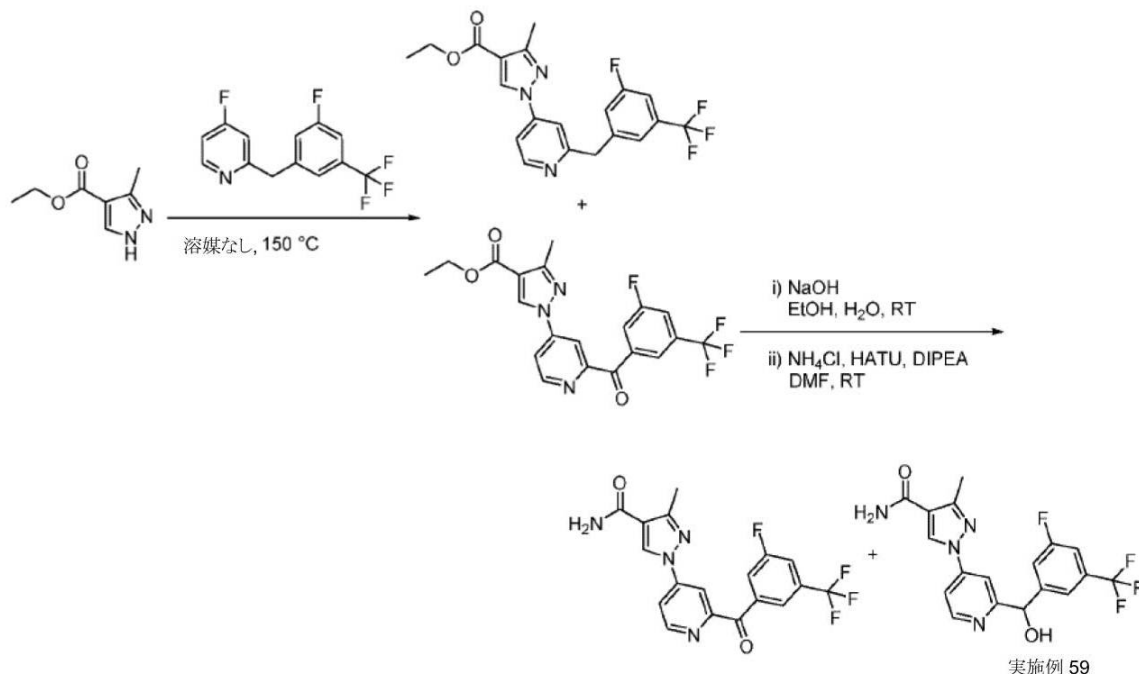
20

30

40

50

【化 58】



ステップ 1. 4-フルオロ-2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン(中間体 2、300mg、1.10mmol)およびエチル 3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(169mg、1.10mmol)を150℃で5日間加熱した。残留物を、i-ヘキサン中0~80%のEtOAcで溶出する勾配フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、エチル 1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(生成物 1、150mg、34%)およびエチル 1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ピリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(生成物 2、300mg、65%)をもたらした。

生成物 2:

LCMS(方法 8): m/z 422.2 (ES+), 1.92分。

【0255】

ステップ 2. 水酸化ナトリウム(水中1N、2mL、2.0mmol)を、EtOH(5mL)中のエチル 1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ピリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(300mg、0.71mmol)の溶液に添加し、反応混合物を室温で16時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物をEtOAc(30mL)と1N HCl(20mL)に分配した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO₄)、溶媒を真空下で除去した。残留物をDMF(5mL)に溶解した。HATU(814mg、2.14mmol)、塩化アンモニウム(114mg、2.14mmol)、およびDIPEA(0.37mL、2.14mmol)を添加し、反応混合物を室温で3時間撹拌した。反応混合物をEtOAc(50mL)と水(50mL)に分配した。有機層を分離し、水(30mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、溶媒を真空下で除去した。残留物を、DCM中0~8%のMeOHで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ピリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドおよび1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)(ヒドロキシ)メチル)ピリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(実施例 59)をもたらした。

。得られた1-(2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)(ヒドロキシ)メチル)ピリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを、分取HPLC(方法1-25~50%の勾配)によりさらに精製して、白色の固体(33mg、12%)をもたらした。表3のデータ。

【0256】

上記の手順により調製されたさらなる実施例を表3に詳述する。

【0257】

【表3-1】

実施例番号	名称	中間体/手順	¹ H NMR	LCMS
1	1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	中間体1 および手順1 CAS: 437701-80-9	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.11 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63-7.52 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.24 (s, 2H).	m/z 365.6 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 4.15分, 96% (方法3)
2	1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	中間体2 および手順1 CAS: 437701-80-9	(400 MHz, メタノール-d ₄) δ: 8.88 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 9.4, 2.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H). 2個の交換可能なプロトンが観察されない。	m/z 363.3 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 365.2 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 3.75分, 100% (方法3)
3	1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-N-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	中間体1 および手順2 CAS: 51105-90-9	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.06 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.74 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	m/z 379.2 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 5.84分, 94% (方法2)
4	2-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド	中間体1 および手順3 CAS: 4967-77-5	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.52 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H).	m/z 366.1 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 5.50分, 97% (方法2)
5	1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	中間体1 および手順3 CAS: 23170-45-8	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.15 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79-7.47 (m, 4H), 7.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.44 (s, 3H).	m/z 379.2 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 5.91分, 99% (方法2)
6	1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	中間体1 および手順3 CAS: 25016-18-6	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.41 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).	m/z 393.2 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 5.69分, 99% (方法2)
7	1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	中間体3 および手順4 CAS: 105-45-3	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70-7.52 (m, 4H), 7.39 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.77 (s, 3H).	m/z 379.1 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 5.67分, 99% (方法2)

【0258】

【表 3 - 2】

8	1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	中間体 4 および 手順 9	CAS: 12125-02-9	(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.00 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.53 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).	m/z 379.2 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 4. 98分, (方法 5)
9	1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	中間体 5 および 手順 9	CAS: 12125-02-9	(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.63 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65-7.46 (m, 4H), 7.40-7.24 (m, 1H), 6.89 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H).	m/z 365.2 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 5. 77分, (方法 2)
10	1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	中間体 7 および 12125-02-9 手順 9	CAS: 12125-02-9	(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.44 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.69-7.49 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.26 (s, 3H).	m/z 379.1 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 6. 24分, (方法 2)
11	1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	中間体 2 および 手順 5	CAS: 478968-48-8	(400 MHz, メタノール- d_4) δ : 8.66 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 5.8, 0.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (td, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.05 (s, 3H). 2個の交換可能なプロトンが観察されない。	m/z 395.2 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 3. 92分, (方法 3)
12	2-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-5-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド	中間体 2 および 手順 6	CAS: 60419-70-7	(400 MHz, メタノール- d_4) δ : 8.53 (dd, J = 5.6, 0.7 Hz, 1H), 7.97 (dq, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 5.6, 2.1 Hz, 1H), 7.39 (qt, J = 1.3, 0.6 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 4.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H). 2個の交換可能なプロトンが観察されない。	m/z 380.1 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 4. 25分, (方法 3)
13	2-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド	中間体 1 および 手順 6	CAS: 60419-70-7	(400 MHz, メタノール- d_4) δ : 8.37 (dd, J = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 7.96 (dq, J = 1.3, 0.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33-7.19 (m, 3H), 4.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H). 2個の交換可能なプロトンが観察されない。	m/z 380.1 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 4. 13分, (方法 3)
14	1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	中間体 1 および 手順 7	CAS: 478968-48-8	(400 MHz, メタノール- d_4) δ : 8.77 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 7.67 (dq, J = 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.31-7.18 (m, 2H), 7.06 (ddd, J = 5.1, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 4.02 (s, 3H). 2個の交換可能なプロトンが観察されない。	m/z 395.2 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 4. 52分, (方法 3)

【 0 2 5 9 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

15	1-(6-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	中間体 6 手順 6	および CAS: 6076-12-6	(400 MHz, メタノール- d_4) δ : 8.27 (q, J = 0.9 Hz, 1H), 7.88-7.69 (m, 2H), 7.44 (dq, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.24 (d, J = 0.9 Hz, 3H). 2 個の交換可能なプロトンが観察されない。	m/z 379.1 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 4.94分, (方法 3)
16	1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) (ピロリジン-1-イル) メタン	中間体 4 手順 8	および CAS: 123-75-1	(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.88 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 2.0 Hz, 5.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.83-1.88 (m, 4H).	m/z 433.2 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 5.27分, (方法 5)
17	1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-N, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	中間体 4 手順 8	および CAS: 593-51-1	(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.94 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.01 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.59 (q, J = 2.5 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 2.74 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H).	m/z 393.2 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 5.01分, (方法 5)
18	1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-N, 3-トリメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	中間体 4 手順 8	および CAS: 124-40-3	(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.83 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.06 (br s, 3H), 3.00 (br s, 3H), 2.30 (s, 3H).	m/z 407.1 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 5.06分, (方法 5)
19	1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-3-メチル-N-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	中間体 4 手順 8	および CAS: 21635-88-1	(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.05 (s, 1H), 8.77 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.69-7.57 (m, 2H), 7.54 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.08-4.88 (m, 1H), 4.79 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.53 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).	m/z 435.2 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 5.02分, (方法 5)
20	1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	中間体 4 手順 9	および CAS: 141-43-5	(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.04 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.58 (q, J = 2.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.75 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.49 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.29 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H).	m/z 423.2 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 5.29分, (方法 2)

【 0 2 6 0 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

21	1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-N-(2-メトキシエチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	中間体4 および 手順8	CAS: 109-85-3	(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.03 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.10 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.59 (q, J = 2.5 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.44 (dd, J = 6.1, 4.0 Hz, 2H), 3.39 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).	m/z 437.2 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 5. 19分, (方法 5)
22	3-クロロ-1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	中間体2, ならびに 8および12125-02-9 手順10	CAS: 1393667-83-8	(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.16 (s, 1H), 8.63 (dd, J = 5.6, 0.6 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 2.3, 0.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.59 (tt, J = 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.58-7.43 (m, 4H), 4.30 (s, 2H).	m/z 399.2 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1. 41分, (方法 8)
23	3-(ジフルオロメチル)-1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	中間体2, ならびに 8および12125-02-9 手順10	CAS: 151733-96-9	(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.18 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 5.5, 0.6 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (tt, J = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.43 (t, J = 53.7 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H). 1個の交換可能なプロトンが観察されない。	m/z 415.2 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1. 43分, (方法 8)
24	1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	中間体2, ならびに 8および12125-02-9 手順10	CAS: 155377-19-8	(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.24 (q, J = 1.1 Hz, 1H), 8.69 (dd, J = 5.6, 0.6 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (tt, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.57-7.41 (m, 3H), 4.34 (s, 2H).	m/z 433.2 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1. 50分, (方法 8)
25	3-エチル-1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	中間体2, ならびに 8および12125-02-9 手順10	CAS: 73981-23-4	(400 MHz, CDCl ₃) δ : 8.62 (dd, J = 5.6, 0.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 5.6, 2.1 Hz, 1H), 7.36 (tq, J = 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.24-7.14 (m, 2H), 5.68 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.96 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	m/z 393.2 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 3. 95分, (方法 9)
26	3-シアノ-1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	中間体2, ならびに 8および12125-02-9 手順10	CAS: 119741-57-0	(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.29 (s, 1H), 8.72 (dd, J = 5.6, 0.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68 (dt, J = 5.4, 2.7 Hz, 2H), 7.60 (dq, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 4.34 (s, 2H).	m/z 390.2 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 3. 83分, (方法 9)
27	3-シクロプロピル-1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	中間体2, ならびに 8および12125-02-9 手順10	CAS: 119741-57-0	(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.96 (s, 1H), 8.57 (dd, J = 5.6, 0.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 7.57 (td, J = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.56-7.42 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.65 (t, J = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 1.00-0.86 (m, 4H). 1個の交換可能なプロトンが観察されない。	m/z 405.2 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 4. 10分, (方法 9)

【0261】

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

28	1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-N, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	中間体1、ならびに および74-89-5 手順 1 0	CAS: 4027-57-0	(400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.40 (dd, J = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 7.70 (dt, J = 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.71 (q, J = 0.8 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.67 (d, J = 0.8 Hz, 3H). 1 個の交換可能なプロトンが観察されない。	m/z 393.3 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1. 74分, (方法 1 0)
29	1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	中間体 8 および 12125-02-9 手順 9	CAS: 12125-02-9	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.72 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.54-7.50 (m, 3H), 6.95 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H).	m/z 365.2 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 5. 41分, (方法 2)
30	1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	中間体 9 および 12125-02-9 手順 9	CAS: 12125-02-9	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.66 (s, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.58 (s, 3H).	m/z 379.2 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1. 72分, (方法 1 0)
31	1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	中間体 5 および CAS: 593-51-1 手順 8	CAS: 593-51-1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.64 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67-7.50 (m, 3H), 7.33 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.80 (d, J = 4.7 Hz, 3H).	m/z 379.1 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 6. 33分, (方法 5)
32	1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-N, N-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	中間体 5 および CAS: 124-40-3 手順 8	CAS: 124-40-3	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.62 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (t, J = 9.9 Hz, 2H), 7.33 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.02 (s, 3H).	m/z 393.2 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 6. 19分, (方法 2)
33	1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタノン	中間体 5 および CAS: 123-75-1 手順 8	CAS: 123-75-1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.61 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.85 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.89 (dq, J = 23.0, 6.8 Hz, 4H).	m/z 419.2 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 6. 49分, (方法 2)
34	1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-N-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	中間体 5 および CAS: 21635-88-1 手順 8	CAS: 21635-88-1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.07 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.65 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H).	m/z 421.2 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 5. 99分, (方法 2)

【 0 2 6 2 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 6】

35	1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	中間体 5 手順 9	CAS: 141-43-5	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.65 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.24 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.60-7.49 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.52 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 6.1 Hz, 2H).	m/z 409.2 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 5.66分, (方法 2)
36	1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	中間体 5 手順 8	CAS: 109-85-3	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.65 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.30 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.60-7.49 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.52-3.40 (m, 4H), 3.28 (s, 3H).	m/z 423.2 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 6.20分, (方法 2)
37	1-(4-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	中間体 1 5 手順 1 1	CAS: 12125-02-9	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.45 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 4H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.78 (s, 3H).	m/z 360.9 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.38分, (方法 1 1)
38	1-(4-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	中間体 1 6 手順 1 1	CAS: 12125-02-9	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43-7.32 (m, 4H), 7.03 (t, J = 55.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H).	m/z 347.0 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.47分, (方法 1 1)
39	1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	中間体 1 7 手順 1 1 ; または ; 中間体 3 および 11、ならびに CAS: 12125-02-9 手順 1 4	CAS: 12125-02-9	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.44 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66-7.55 (m, 4H), 7.42-7.37 (m, 2H), 5.63 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.36 (s, 3H).	m/z 409.0 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.08分, (方法 1)
40	1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	中間体 1 7 手順 1 2	CAS: 141-43-5	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.39 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.62 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.74 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.53-3.52 (m, 2H), 3.34-3.30 (m, 2H), 2.34 (s, 3H).	m/z 453.0 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.08分, (方法 1 3)

【 0 2 6 3 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 7】

41	1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	中間体 1 8 および CAS: 12125-02-9 手順 1 1	(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.64 (dd, J = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.89 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 2.37 (s, 3H).	m/z 409.0 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1. 77分, (方法 1 1)
42	1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	中間体 1 8 および CAS: 141-43-5 手順 1 1	(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.63 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64-7.63 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 2H), 5.87 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.52 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.37-3.33 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).	m/z 453.0 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1. 99分, (方法 1 1)
43	1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-N, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	中間体 1 7 および CAS: 74-89-5 手順 1 1	(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67-7.56 (m, 3H), 7.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.58 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.78 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H).	m/z 422.9 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2. 29分, (方法 1 1)
44	1-(4-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	中間体 1 9 および CAS: 12125-02-9 手順 1 1	(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 3H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.03 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 5.64 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.37 (s, 3H).	m/z 391.0 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1. 88分, (方法 1 1)
45	1-(4-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-N, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	中間体 1 5 および CAS: 74-89-5 手順 1 1	(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.45-7.31 (m, 4H), 7.03 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.74 (d, J = 4.6 Hz, 3H).	m/z 374.9 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2. 45分, (方法 1 1)
46	1-(4-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロベンジル)ピリジン-2-イル)-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	中間体 1 6 および CAS: 74-89-5 手順 1 1	(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.66 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.35-8.34 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.33-7.32 (m, 2H), 7.17 (t, J = 58.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.80 (d, J = 4.0 Hz, 3H).	m/z 361.0 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2. 56分, (方法 1 1)
47	1-(6-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	中間体 2 0 および CAS: 12125-02-9 手順 1 3	(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.15 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63-7.55 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.77 (m, 1H), 4.66 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H).	m/z 394.9 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2. 18分, (方法 1 1)

10

20

30

40

【 0 2 6 4 】

50

【表 3 - 8】

48	1-(6-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-N-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	中間体2 0 および 手順 1 3	CAS: 74-89-5	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.11 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.97 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 3H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.75 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 2.79 (d, J = 3.2 Hz, 3H).	m/z 409.0 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2. 27分, 98% (方法 1)
49	1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	中間体2 1 および 手順 1 1	CAS: 12125-02-9	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.51 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 4H), 7.32 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H).	m/z 395.0 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2. 06分, 99% (方法 1)
50	1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-4-(ヒドロキシメチル)-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	中間体2 1 および 手順 1 1	CAS: 74-89-5	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.52 (s, 1H), 8.44-8.39 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.60-7.53 (m, 3H), 7.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.26 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.81 (s, 3H).	m/z 409.1 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2. 34分, 100% (方法 1)
51	1-(6-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-4-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	中間体2 2 および 手順 1 1	CAS: 12125-02-9	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.49 (s, 1H), 8.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 3H), 7.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.26 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H).	m/z 394.9 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2. 57分, 98% (方法 1)
52	1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-メチルピリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	中間体2 3 および 手順 1 1	CAS: 12125-02-9	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.60 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).	m/z 393.0 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2. 22分, 95% (方法 1)
53	1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	中間体3および11、ならびに 12125-02-9 手順 1 4	CAS: 12125-02-9	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.44 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65-7.56 (m, 3H), 7.39-7.36 (m, 2H), 5.99 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.72 (s, 3H).	m/z 409.0 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2. 00分, 99% (方法 1)
54	1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	中間体2 4 および 手順 1 1	CAS: 12125-02-9	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.49 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H).	m/z 395.0 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2. 20分, 100% (方法 1)

【 0 2 6 5 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 9】

55	1-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-4-イル)-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	中間体2、ならびに および74-89-5 手順10 (ステップ2、i部でMeOHを使用)	(400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.64 (dd, J = 5.5, 0.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (tq, J = 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.21 (ddq, J = 9.1, 1.3, 0.6 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.03 (d, J = 5.0 Hz, 3H).	m/z 379.4 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1.64分, (方法10)
56	2-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-N-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド	中間体1、ならびに および74-89-5 手順10 (ステップ2、i部でMeOHを使用)	(400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.56 (dd, J = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.96 (dq, J = 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.29 (tt, J = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 5.7, 1.4 Hz, 1H), 7.19 (ddt, J = 5.0, 1.3, 0.6 Hz, 1H), 7.10 (dt, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.02 (d, J = 5.0 Hz, 3H).	m/z 380.3 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1.64分, (方法10)
57	1-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-N,4-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	中間体1、ならびに および74-89-5 手順10 (ステップ2、i部でMeOHを使用)	(400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.34 (dd, J = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 8.33 (q, J = 0.9 Hz, 1H), 7.78 (dq, J = 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.29 (tq, J = 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 7.00 (ddd, J = 5.0, 1.3, 0.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.00 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.41 (d, J = 1.0 Hz, 3H).	m/z 393.2 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 4.54分, (方法9)
58	2-(4-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリジン-2-イル)-N,5-ジメチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド	中間体1、ならびに および74-89-5 手順10 (ステップ2、i部でMeOHを使用)	(400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.54 (dd, J = 5.0, 0.7 Hz, 1H), 7.91 (dq, J = 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.29 (dq, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.14 (ddd, J = 5.1, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.13-7.06 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.00 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.68 (s, 3H).	m/z 394.3 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1.69分, (方法10)
59	1-(2-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)(ヒドロキシ)メチル)ピリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	中間体2、ならびに および12125-02-9 手順15	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.10 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 5.5, 0.6 Hz, 1H), 8.01 (dt, J = 2.3, 0.6 Hz, 1H), 7.67 (tt, J = 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 2.44 (s, 3H).	m/z 395.2 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1.21分, (方法8)

生物学的活性

GPR52アゴニストの機能性cAMPアッセイ

HEKf懸濁細胞を、哺乳類遺伝子発現用に設計された修飾バキュロウイルスである0.1% v/vのヒトGPR52発現BacMamウイルスで24時間感染させた。BacMam感染の後、細胞を遠心分離(335g、5分間)してペレット化し、細胞凍結培地(Sigma)に再懸濁し、必要になるまで-150℃で凍結させた。実験の当日、DMISOで調製した25nLのGPR52化合物希釈液を、LabCyte ECHOアコースティックディスペンサーによりプロキシプレート(proxiplate)(PerkinElmer)にスタンプした。凍結細胞を解凍し、0.5mMの3-イソブチル-

10

20

30

40

50

1-メチルキサンチン (IBMX, Sigma) を含有するアッセイ刺激緩衝液 (Cisbio) に再懸濁して、ウェル1つ当たり2000個の細胞密度を達成した。10 μ l の細胞を、遠心分離 (335 g、1分間) する前に、Multidrop Combi Reagent Dispenser (ThermoFisher) を使用してアッセイプレートに添加した。製造会社の取扱説明書に従って調製したcAMP検出試薬 (HiRange cAMPキット, Cisbio) を添加する前に、細胞を化合物と共に37℃で30分間インキュベートした。プレートを、標準HTRF設定を使用するPHERAstar FSプレートリーダー (BMG Labtech) で読み取る前に、室温で1時間振とうした。HTRF比は、アクセプター発光 (665 nm) をドナー発光 (620 nm) で割り、10,000を掛けることによって得た。データを、DMSO (0%) および最大3- (2- (3-クロロ-5-フルオロベンジル) ベンゾ [b] チオフェン-7-イル) -N- (2-メトキシエチル) ベンズアミド (J. Med. Chem., 2014, 57, 5226の化合物7m) の応答 (100%) に対して正規化し、4パラメーターロジスティックフィット (4-parameter logistical fit) に適合させて、アゴニストのpEC₅₀Sおよび最大応答を生成し、下記の表4に提示する。

【0266】

【表4】

表4-GPR52のpEC₅₀データ

実施例 番号	pEC ₅₀ 平均値	E _{max} (%)
1	6.9	90
2	6.3	90
3	6.5	86
4	6.5	84
5	7.8	94
6	7.9	97
7	6.9	93
8	7.7	96
9	7.0	85
10	7.1	83
11	6.6	86
12	7.3	95
13	7.4	93
14	7.5	95
15	7.1	92
16	7.5	93
17	8.0	93
18	7.1	92
19	7.8	99
20	7.8	96
21	7.4	96
22	7.8	96
23	7.6	87
24	7.6	91
25	8.0	99
26	7.0	87
27	7.6	97
28	7.5	95
29	5.9	86
30	6.8	93

実施例 番号	pEC ₅₀ 平均値	E _{max} (%)
31	7.7	87
32	6.7	75
33	6.9	87
34	6.2	77
35	6.4	83
36	6.9	87
37	7.1	96
38	7.7	93
39	8.2	101
40	8.6	101
41	7.5	98
42	7.5	100
43	8.0	101
44	8.4	101
45	6.7	91
46	7.3	88
47	6.3	52
48	5.8	36
49	7.2	93
50	8.0	82
51	6.3	83
52	7.0	100
53	7.1	97
54	7.1	92
55	6.9	83
56	7.0	84
57	8.5	87
58	7.8	92
59	6.7	79

薬物動態プロファイル

実施例39の薬物動態プロファイルを、静脈内 (IV) および経口 (per os、P

10

20

30

40

50

O) 送達経路を介して雄 Sprague-Dawley ラットで査定した。本発明の実施例 39 の薬物動態データ (平均値 ± 標準偏差) を表 5 に詳述する。

【0267】

方法：薬物動態分析では、体重が 200～230 g の範囲の 3 匹の雄 Sprague-Dawley ラットの群に、表 5 に特定された投薬 (dose)、投薬容量 (dose volume)、およびビヒクルを使用して、IV または PO 経路を介して実施例 39 の単回用量を投与した。投薬後に、血液試料を、いくつかの時点 (IV 投与では投薬前、2 分、5 分、15 分、30 分、1 時間、3 時間、6 時間、12 時間、および 24 時間、PO 投与では投薬前、5 分、15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、8 時間、12 時間、および 24 時間) で連続尾静脈出血により採取し、遠心分離して、血漿を LC-MS/MS の分析のために分離した。WinNonlin v8.2 統計ソフトウェア (Pharsight Corporation, California, USA) を使用し、ノンコンパートメント解析 (non-compartmental analysis) を使用して薬物動態パラメーターを生成した。

【0268】

脳浸透性

血漿および脳曝露を、IV 投与後の実施例 39 の脳浸透性を査定するために評価した。非結合脳/血漿比 (unbound brain-to-plasma ratio) ($K_{p,uu}$) を、ラットの血漿および脳ホモジネートにおける結合を実験的に測定した後に計算し、表 5 に詳述した。

【0269】

方法：脳浸透性を査定するため、雄 Sprague-Dawley ラット ($n=3$) に、1 mg/kg の単回用量 (10% DMAC + 10% Solutol HS15 + 80% 食塩水により処方) を IV 経路で投与した。投薬の 10 分後、動物を殺処分し、脳を抽出し、2 容積 (w/v) の 50 mM リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.4) でホモジナイズし、LC-MS/MS で分析した。血液試料を同じ時点で尾静脈出血により取り出し、遠心分離し、血漿を LC-MS/MS で分析した。

【0270】

非結合脳/血漿比 ($K_{p,uu}$) の計算ができるように、ラットの血漿および脳ホモジネートにおける試験化合物の結合を、Rapid Equilibrium Dialysis (RED) を使用して実施した。DMSO (最終 1 μ M, 0.2% DMSO) で調製した試験化合物を、(i) 未希釈の雄 Sprague-Dawley ラット血漿、および (ii) 2 容積 (w/v) のリン酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.4) でホモジナイズしたラットの脳組織に添加し、リン酸塩緩衝液により 37°C で 5 時間透析した。インキュベートした後、血漿/脳および緩衝液のそれぞれのコンパートメントの内容物を取り出し、等量の対照透析緩衝液または血漿/脳と混合して、分析のためにマトリックスの類似性を維持した。次いで、分析用内部標準 (試験化合物、対、内部標準の比を導き出すことを可能にする) を含有するアセトニトリルの添加によりタンパク質を沈殿させ、遠心分離し、上清を LC-MS/MS の分析のために取り出した。血漿および脳の非結合画分 (F_u) を、以下の式を使用して計算し、次いで血漿および脳の総濃度を修正して、 $K_{p,uu}$ を導き出すために使用した。

結合画分 = (合計血漿または脳比) - (合計緩衝液比) / 合計血漿または脳比

非結合画分 (F_u 脳または血漿) = 1 - 結合画分

脳結合アッセイにおける希釈の修正：

未希釈 F_u 脳 = (1 / 希釈係数) / ((1 / 希釈 F_u) - 1) + (1 / 希釈係数)

式中、希釈係数 = 4 である。

【0271】

10

20

30

40

50

【表 5】

表 5ーラットにおけるカフェイン誘発性自発運動活性

ラットの I V 薬物動態 (n=3)				
	投薬 (mg/kg)	投薬容量 (mL/kg)	投薬ビヒクル	クリアランス (mL/min/kg)
実施例 39	3	5	10% DMAC + 10% Solutol HS15 + 80%食塩水	8.8 ± 1.1
ラットの P O 薬物動態 (n=3)				
	投薬 (mg/kg)	投薬容量 (mL/kg)	投薬ビヒクル	バイオアベイラビリティ (%)
実施例 39	3	5	10% DMAC + 10% Solutol HS15 + 80%食塩水	77.4 ± 14.9
ラットの I V 脳浸透性、10分 (n=3)				
	投薬 (mg/kg)	投薬容量 (mL/kg)	投薬ビヒクル	K _{p,uu}
実施例 39	1	5	10% DMAC + 10% Solutol HS15 + 食塩水	0.48 ± 0.08

カフェインは、非選択的アデノシン受容体アンタゴニストであるが、主に A_{2A} 受容体の遮断を介して齧歯類の自発運動活性を高める精神興奮剤である (Br. J. Pharmacol., 2000, 129, 1465)。これらの受容体は、基底核の間接的経路における GABA 作動性線条体淡蒼球系神経細胞の末端で密に発現され、ドーパミン D₂ 受容体は共発現される (J. Comp. Neurol., 1998, 401, 163; J. Comp. Neurol., 2001, 431, 331)。A_{2A} 受容体の持続性活性化は、ドーパミンに対して D₂ 受容体の親和性を低減し、A_{2A} 受容体のアンタゴニズムはドーパミン作動性シグナル伝達を容易にする (Curr. Pharm. Des., 2008, 14, 1468)。いくつかの抗精神病剤は、カフェインによって誘発された自発運動亢進 (hyperlocomotion) を遮断することが示されている (Pharmacol. Biochem. Behav., 1994, 47, 89; Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 2016, 389, 11)。

【0272】

雄 Sprague-Dawley ラット (200~250g) を、21±2℃の周囲温度で12時間の明／暗サイクル (07:00に照明) により、標準ペレット食および水を適宜に与えながら一群を収容した。試験を明期で行った。実験の当日、動物を60分間かけて自発運動ケージに慣らした。続いて、ビヒクルまたは実施例39 (0.1、0.3、1、および3mg/kg) を経口経路により投薬し、適切な自発運動ケージに戻した。実施例39を10%DMAC、10% solutol (Kolliphor HS15)、および80%水 (v/v/v) のビヒクルで処方した。60分後、動物にビヒクル (食塩水) またはカフェイン (15mg/kg) を皮下経路で投薬した。自発運動活性を、カフェイン処置の2時間後に査定した。データは、試験化合物またはビヒクルによる処置前の30分間の活性における処置群 (n=10~12匹) 間の差について調整した逆変換平均 (back-transformed means) である。分析は、処置、コホートおよびラックを関数として用いる一般線形モデルによるものであった。SEMを、統計モデ

ルの残差から計算した。実施例 39 を W i l l i a m s 検定によりカフェインと比較した。
【0273】

図 1 に示されているように、実施例 39 による処置は、カフェイン誘発性自発運動亢進
応答の用量依存性低減を引き起こし、1 および 3 m g / k g で統計的有意性に達した。

【図面の簡単な説明】

【0274】

【図 1】実施例 39 (0.1、0.3、1、および 3 m g / k g、P O) の急性処置によ
る、カフェイン誘発性自発運動亢進活性への効果である。カフェインに対する有意な差を
* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$ と表す。

10

20

30

40

50

【図面】
【図 1】

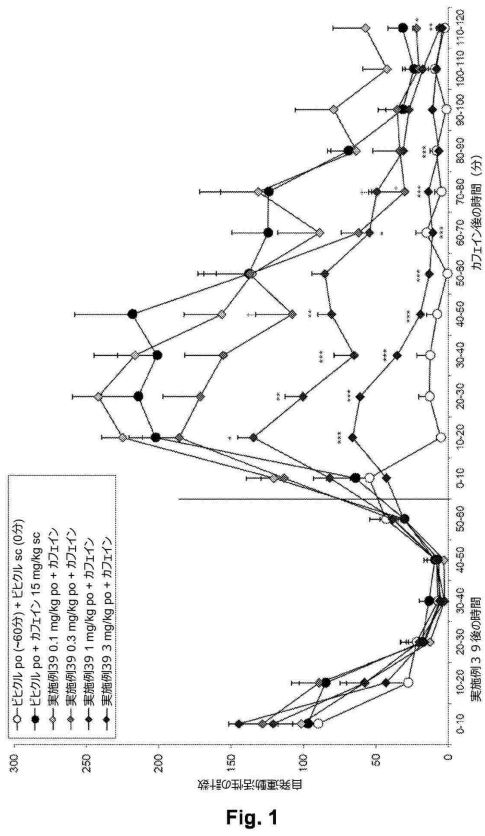


Fig. 1

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/20	(2006.01)	A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/30	(2006.01)	A 6 1 P	25/30	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	39/02	(2006.01)	A 6 1 P	39/02	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	401/14	(2006.01)	C 0 7 D	401/14	
C 0 7 D	405/14	(2006.01)	C 0 7 D	405/14	

弁理士 山口 晶子

(72)発明者

バックネル, サラ・ジョアン

イギリス国ケンブリッジ シービー２１ ６ディージー, グレート・アビントン, グランタ・パーク
, ケア・オブ・ヘプタレス セラピューティクス リミテッド

(72)発明者

ワトソン, スティーブン・ポール

イギリス国ケンブリッジ シービー２１ ６ディージー, グレート・アビントン, グランタ・パーク
, ケア・オブ・ヘプタレス セラピューティクス リミテッド

(72)発明者

オブライエ, マイケル・アリスティア

イギリス国ケンブリッジ シービー２１ ６ディージー, グレート・アビントン, グランタ・パーク
, ケア・オブ・ヘプタレス セラピューティクス リミテッド

審査官

早川 裕之

(56)参考文献

国際公開第２０１９／０５３０９０ (WO, A 1)

国際公開第２００９／１０７３９１ (WO, A 1)

特表２０１８－５１９２５３ (JP, A)

国際公開第２０１１／０７８３６０ (WO, A 1)

国際公開第２０１１／０９３３５２ (WO, A 1)

NAKAHATA, T. et al., Design and synthesis of 1-(1-benzothiophen-7-yl)-1H-pyrazole, a novel series of G protein-coupled receptor 52 (GPR52) agonists, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2018年02月10日, Vol.26, pp.1598-1608

SETOH, M. et al., Discovery of the First Potent and Orally Available Agonist of the Orphan G-Protein-Coupled Receptor 52, Journal of Medicinal Chemistry, Vol.57, 2014年06月02日, pp.5226-5237

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 0 1 / 0 4

A 6 1 P 4 3 / 0 0

A 6 1 P 2 5 / 2 4

A 6 1 P 2 5 / 1 4

A 6 1 P 2 5 / 2 2

A 6 1 P 2 5 / 2 0

A 6 1 P 2 5 / 1 8

A 6 1 P 2 5 / 1 6

A 6 1 P 2 5 / 2 8

A 6 1 P 2 5 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 3 7 / 0 6
A 6 1 P 2 5 / 0 8
A 6 1 P 2 5 / 3 0
A 6 1 P 7 / 0 0
A 6 1 P 3 9 / 0 2
C 0 7 D 4 0 5 / 1 4
A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 9
A 6 1 P 5 / 0 8
A 6 1 P 3 / 0 4
C 0 7 D 4 0 1 / 1 4
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)