

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-508903
(P2024-508903A)

(43)公表日 令和6年2月28日(2024.2.28)

(51)国際特許分類			F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	471/04	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 1	2 G 0 4 5
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5	4 B 0 6 5
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28		4 C 0 5 0
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00		4 C 0 6 5
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16		4 C 0 7 2
			審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全217頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2023-553432(P2023-553432)	(71)出願人	503115205
(86)(22)出願日	令和4年3月3日(2022.3.3)		ザ ボード オブ トラスティーズ オブ
(85)翻訳文提出日	令和5年10月27日(2023.10.27)		ザ レランド スタンフォード ジュニア
(86)国際出願番号	PCT/US2022/018682		ユニバーシティー
(87)国際公開番号	WO2022/216386		アメリカ合衆国 9 4 3 0 5-2 0 3 8
(87)国際公開日	令和4年10月13日(2022.10.13)		カリフォルニア州 スタンフォード メイ
(31)優先権主張番号	63/156,806		ン クワッド ビルディング 1 7 0 サード
(32)優先日	令和3年3月4日(2021.3.4)		フロア ビー. オー. ボックス 2 0
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		3 8 6 オフィス オブ ザ ジェネラル
(31)優先権主張番号	63/228,505	(71)出願人	523332080
(32)優先日	令和3年8月2日(2021.8.2)		アキュレックス バイオサイエンス コ
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		ーポレイション
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4
	最終頁に続く		0 7 0-4 0 0 2, サン カルロス, ブ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 T型カルシウムチャネルアンタゴニストおよびその使用

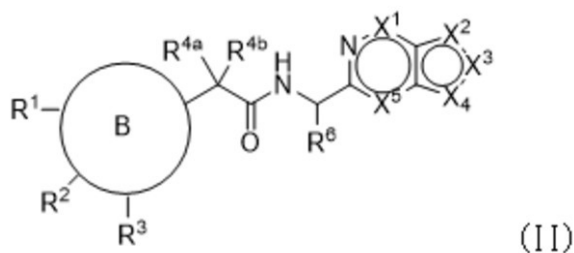
(57)【要約】
細胞中のM i r o 1レベルを低下させる方法であって、該細胞を有効量のT型カルシウムチャネルアンタゴニストと接触させることを含む方法が開示される。
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (II) の化合物：

【化 1】



10

20

30

40

50

または薬学的に許容されるその塩であって、式中

環 B は、C₆～C₁₀アリールまたは 5～10 員ヘテロアリールであり；

R¹、R²および R³は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、CN、OR¹¹、NR^{12a}R^{12b}、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルコキシアルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、C₃～C₇シクロアルキル、－(CH₂)_n－(C₃～C₇シクロアルキル)、4～7 員ヘテロシクリル、または－(CH₂)_n－(4～7 員ヘテロシクリル)であり、ここで前記フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、任意選択的に 1、2 もしくは 3 個のハロゲン、CN、OR¹¹、NR^{12a}R^{12b}、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆アルキルアミノ、または C₁～C₆ハロアルキルにより置換されていてよく；

R^{4a}および R^{4b}は、それぞれ独立に、H または C₁～C₆アルキルであるか、または R^{4a}と R^{4b}とそれらが結合している炭素原子とが C₃～C₅シクロアルキルを形成し；

R⁶は、H、C₁～C₆アルキル、または C₁～C₆ハロアルキルであり；

X¹および X⁵は、それぞれ独立に、N または CR⁸であり、ただし X¹と X⁵の少なくとも一方が CR⁸であり；

X²、X³および X⁴は、それぞれ独立に、N、NR⁹、O、S または CR⁹であり、ただし X²、X³および X⁴のうちの少なくとも 1 つが N、NR⁹、O、または S であり；

R⁸は、H、ハロゲン、CN、OR¹¹、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルコキシアルキル、または C₁～C₆ハロアルキルであり；

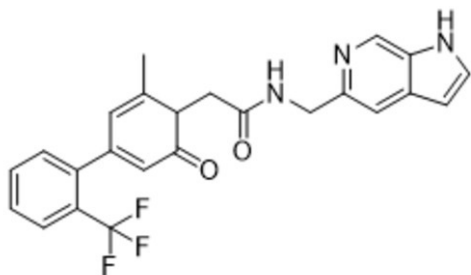
R⁹は、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルコキシアルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₇シクロアルキル、または 4～7 員のヘテロシクリルであり、前記シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、任意選択的に 1、2 もしくは 3 個のハロゲン、CN、OH、NH₂、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆アルキルアミノ、または C₁～C₆ハロアルキルにより置換されてよく；

各 R¹¹、R^{12a}および R^{12b}は、それぞれ独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルコキシアルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₇シクロアルキル、または 4～7 員のヘテロシクリルであり、前記シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、任意選択的に 1、2 もしくは 3 個のハロゲンまたは CN により置換されてよく；そして

n は 1、2 または 3 であり；

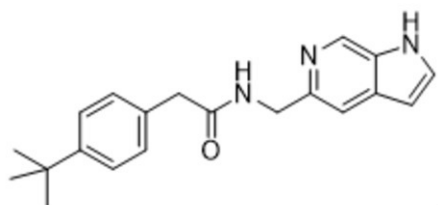
ただし、前記化合物が、下記構造：

【化 2】



10

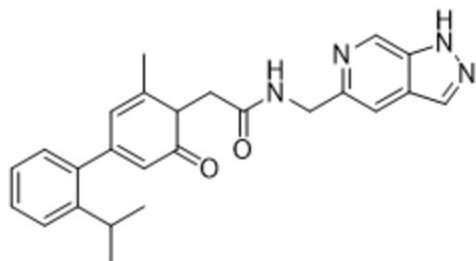
【化 3】



20

もしくは

【化 4】



30

またはその薬学的に許容される塩
を有していないことを条件とする化合物。

【請求項 2】

X^1 が CR^8 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^8 が H である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

X^2 、 X^3 、および X^4 が、それぞれ独立に、N、 NR^9 、または CR^9 であり、ただし X^2 、 X^3 、および X^4 のうちの少なくとも 1 つが N または NR^9 であることを条件とする、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

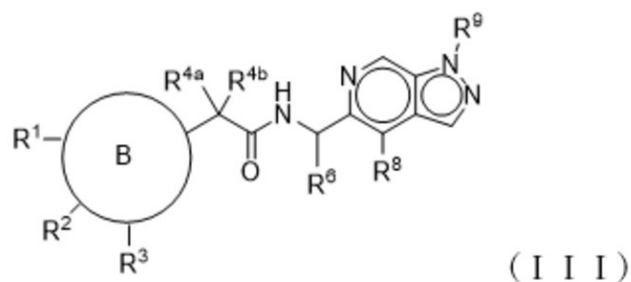
40

【請求項 5】

式 (I I I) の構造：

50

【化 5】



10

を有する、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 6】

R^1 、 R^2 および R^3 が、それぞれ独立に、H、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、ここで前記シクロアルキルは、任意選択的に 1、2 もしくは 3 個のハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルにより置換されていてもよい、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 7】

R^1 および R^2 が、それぞれ独立に、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、前記シクロアルキルが、任意選択的に 1、2、もしくは 3 個のハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルにより置換されていてもよい、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R^1 および R^2 が、それぞれ独立に、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_3$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、または $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、前記シクロアルキルが、1、2 もしくは 3 個のハロゲン、CN、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルにより置換されていてもよい、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 9】

R^{4a} および R^{4b} が、それぞれ独立に、H または CH_3 である、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R^6 が H または $C_1 \sim C_3$ アルキルである、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 11】

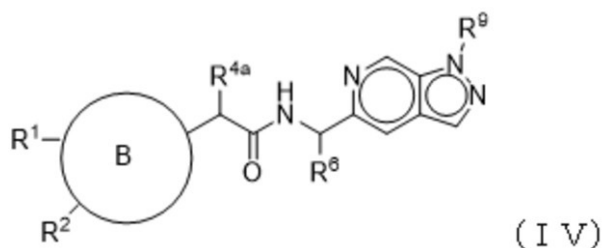
R^6 が CH_3 である、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

式 (IV) の構造：

50

【化 6】



10

を有する、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

R^9 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または 4 ～ 7 員のヘテロシクリルであり、前記シクロアルキルまたはヘテロシクリルが、任意選択的に 1、2 または 3 個のハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルにより置換されていてよい、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 14】

R^9 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または 4 ～ 7 員ヘテロシクリルであり、前記シクロアルキルまたはヘテロシクリルが、任意選択的に 1、2、または 3 個のハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルにより置換されていてよい、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

環 B が、フェニルまたは 5 ～ 6 員ヘテロアリールである、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

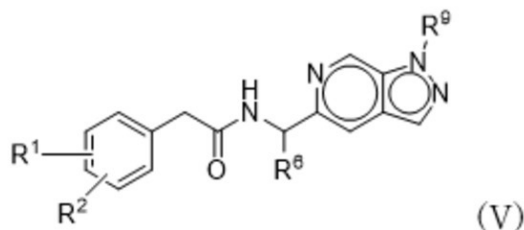
30

環 B がフェニルまたはピリジルである、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

式 (V) の構造：

【化 7】



40

を有する、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 18】

表 1 または表 2 に記載の化合物のいずれか 1 つの構造を有する、請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

50

請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 20】

必要とする被験者に、請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、被験者において神経変性疾患を治療する方法。

【請求項 21】

細胞内の *Mir* 1 レベルを低下させる方法であって、細胞を有効量の T 型カルシウムチャネルアンタゴニストと接触させることを含む方法。

【請求項 22】

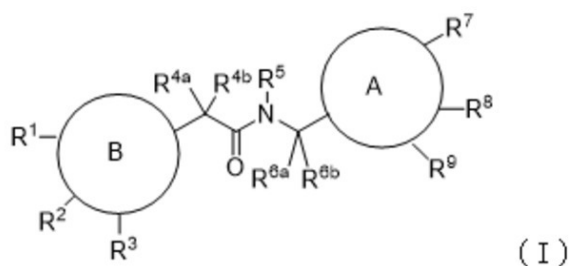
前記 T 型カルシウムチャネルアンタゴニストが、L 型、N 型、P 型、および／または R 型カルシウムチャネルのうちの 1 つもしくは複数に対してよりも、少なくとも約 1.2 倍以上の T 型カルシウムチャネルに対する選択性を有する、請求項 21 に記載の方法。

10

【請求項 23】

前記 T 型カルシウムチャネルアンタゴニストが、式 (I) の構造：

【化 8】



20

または薬学的に許容されるその塩を有し、式中

環 A および環 B は、それぞれ独立に、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールまたは 5 ～ 10 員のヘテロアリールであり；

R^1 、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、CN、 OR^{11} 、 $NR^{12a}R^{12b}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、フェニル、5 ～ 6 員のヘテロアリール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または 4 ～ 7 員のヘテロシクリルであり、前記フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、任意選択的に 1、2 または 3 個のハロゲン、CN、 OR^{11} 、 $NR^{12a}R^{12b}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルにより置換されてよく；

30

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立に、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^5 は、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{6a} および R^{6b} は、それぞれ独立に、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^7 は、H、ハロゲン、CN、 OR^{11} 、 $NR^{12a}R^{12b}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、フェニル、5 ～ 6 員のヘテロアリール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または 4 ～ 7 員のヘテロシクリルであり、前記フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、任意選択的に 1、2、または 3 個のハロゲン、CN、 OR^{11} 、 $NR^{12a}R^{12b}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルにより置換されてよく；

40

R^8 は H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または 4 ～ 7 員のヘテロシクリルであり、前記シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、任意選択的に 1、2、または 3 個のハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルにより置

50

換されていてよく；

R^9 は H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または 4～7 員のヘテロシクリルであり、前記シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、1、2、または 3 個のハロゲン、 CN 、 OH 、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルにより置換されていてよく；そして

各 R^{11} 、 R^{12a} および R^{12b} は、それぞれ独立に、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または 4～7 員のヘテロシクリルであり、前記シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、任意選択的に 1、2 または 3 個のハロゲンまたは CN で置換されていてよい、請求項 21 または 22 に記載の方法。

10

【請求項 24】

環 A が、9～10 員のヘテロアリールである、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

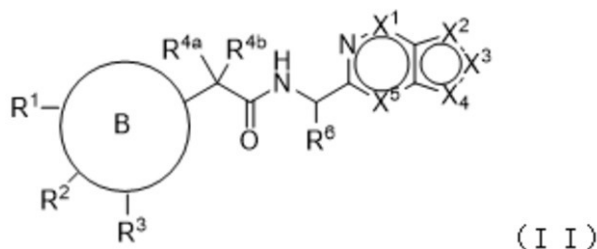
環 B が、フェニルまたは 5～6 員のヘテロアリールである、請求項 23 または 24 に記載の方法。

【請求項 26】

T 型カルシウムチャネルアンタゴニストが、式 (II) の構造：

【化 9】

20



を有するかまたはその薬学的に許容される塩であり、ここで

30

環 B は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールまたは 5～10 員ヘテロアリールであり；

R^1 、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立に、 H 、ハロゲン、 CN 、 OR^{11} 、 NR^{12a} 、 R^{12b} 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n-$ ($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、4～7 員ヘテロシクリル、または $-(CH_2)_n-$ (4～7 員ヘテロシクリル) であり、ここで前記フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、任意選択的に 1、2 もしくは 3 個のハロゲン、 CN 、 OR^{11} 、 NR^{12a} 、 R^{12b} 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルにより置換されていてよく；

40

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立に、 H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または R^{4a} と R^{4b} とそれらが結合されている炭素原子とが一緒に $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルを形成し；

R^6 は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり；

X^1 および X^5 は、それぞれ独立に、 N または CR^8 であり、ただし X^1 と X^5 の少なくとも一方が CR^8 であり；

X^2 、 X^3 および X^4 は、それぞれ独立に、 N 、 NR^9 、 O 、 S または CR^9 であり、ただし X^2 、 X^3 および X^4 のうちの少なくとも 1 つが N 、 NR^9 、 O 、または S であり；

R^8 は、 H 、ハロゲン、 CN 、 OR^{11} 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコシアルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり；

50

R^9 は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または 4 ～ 7 員のヘテロシクリルであり、前記シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、任意選択的に 1、2 もしくは 3 個のハロゲン、 CN 、 OH 、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルにより置換されてよく；

各 R^{11} 、 R^{12a} および R^{12b} は、それぞれ独立に、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または 4 ～ 7 員のヘテロシクリルであり、前記シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、任意選択的に 1、2 もしくは 3 個のハロゲンまたは CN により置換されてよく；そして

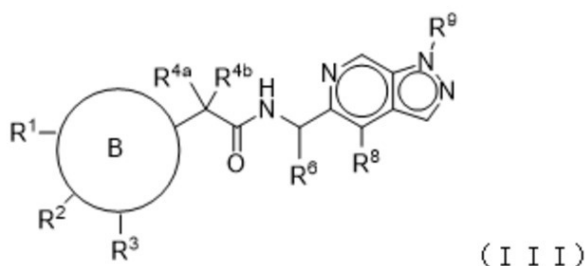
10

n は 1、2 または 3 である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 27】

T 型カルシウムチャネルアンタゴニストが、式 (III) の構造：

【化 10】



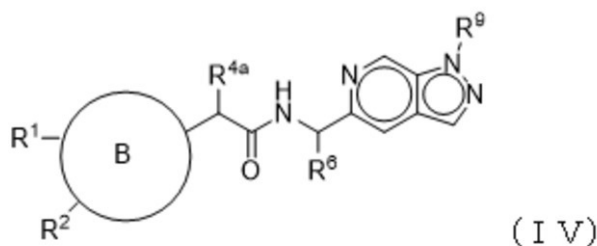
20

を有するかまたは薬学的に許容されるその塩である、請求項 21 ～ 26 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 28】

T 型カルシウムチャネルアンタゴニストが、式 (IV) の構造：

【化 11】



30

を有するかまたは薬学的に許容されるその塩である、請求項 21 ～ 27 のいずれか一項に記載の方法。

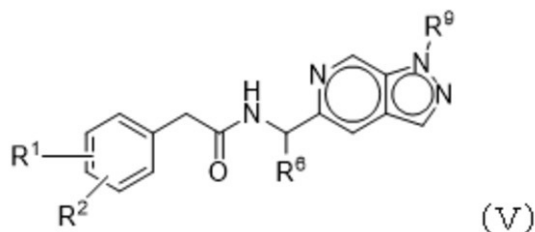
40

【請求項 29】

T 型カルシウムチャネルアンタゴニストが、式 (V) の構造：

50

【化 1 2】



10

を有するかまたは薬学的に許容されるその塩である、請求項 2 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記細胞が筋細胞である、請求項 2 1 ～ 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記細胞が神経細胞である、請求項 2 1 ～ 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 2】

低下する M i r o 1 レベルが、試験管内（インビトロ）または生体外（エクスピボ）である、請求項 2 1 ～ 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 3】

低下する M i r o 1 レベルが、生体内（インビボ）である、請求項 2 1 ～ 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 3 4】

M i r o 1 関連障害を発症するリスクのある被験者を識別する方法であって、

a) 被験者から得られたミトコンドリアのストレス応答因子で処置された生体試料中の M i r o 1 レベルが、該被験者から得られた対照生体試料における対照 M i r o 1 レベルと比較して、同等またはそれ以上であるか否かを検出し、そして

b) 前記生体試料の M i r o 1 レベルが同等またはそれ以上である場合、M i r o 1 関連障害を発症するリスクのある被験者であるとして識別することを含み、

ここで前記生体試料と対照生体試料は、i P S C または i P S C から分化した細胞を含んでいることを特徴とする方法。

30

【請求項 3 5】

前記対照 M i r o 1 レベルに対する前記 M i r o 1 レベルの比が、約 0 . 5 ～ 約 1 0 である、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記対照 M i r o 1 レベルに対する前記 M i r o 1 レベルの比が、約 0 . 7 ～ 約 4 である、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記ミトコンドリアのストレス応答因子が、シアン化 3 - クロロフェニルヒドラゾン（C C C P）である、請求項 3 4 に記載の方法。

40

【請求項 3 8】

M i r o 1 関連障害を発症するリスクのある被験者を識別する方法であって、

a) 被験者から得られたミトコンドリアのストレス応答因子で処置された生体試料中の M i r o 1 レベルが、該被験者から得られた対照生体試料における対照 M i r o 1 レベルと比較して、同等またはそれ以上であるか否かを検出し；

b) M i r o 1 レベルが前記生体試料において同等またはそれ以上である場合、M i r o 1 関連障害を発症するリスクのある被験者であるとして識別し；そして

c) 請求項 1 ～ 1 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することにより、前記 M i r o 1 関連障害を発症するリスクのある被験者を治療する

50

ことを含んでなる方法。

【請求項 39】

前記対照 M i r o 1 レベルに対する前記 M i r o 1 レベルの比が、約 0.5 ～ 約 10 である、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

前記対照 M i r o 1 レベルに対する前記 M i r o 1 レベルの比が、約 0.7 ～ 約 4 である、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 41】

前記ミトコンドリアのストレス応答因子が、シアン化カルボニル 3-クロロフェニルヒドラゾン (C C C P) である、請求項 38 に記載の方法。

10

【請求項 42】

前記生体試料および前記対照生体試料が線維芽細胞を含む、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 43】

治療を必要とする被験者において神経変性疾患を治療する方法であって、

a) 被験者から得られかつミトコンドリアのストレス応答因子で処置された生体試料の M i r o 1 レベルが、該被験者から得られかつ未処置である対照生体試料の対照 M i r o 1 レベルと比較して、同等またはそれ以上であるか否かを検出し；

b) 対照生体試料の対照 M i r o 1 レベルと比較して、前記生体試料の前記 M i r o 1 レベルが同等またはそれ以上である場合、M i r o 1 関連障害を発症するリスクのある被験者であるとして識別し；そして

c) 請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を前記被験者に投与する

ことを含んでなる方法。

20

【請求項 44】

前記対照 M i r o 1 レベルに対する前記 M i r o 1 レベルの比が、約 0.5 ～ 約 10 である、請求項 43 に記載の方法。

【請求項 45】

前記対照 M i r o 1 レベルに対する前記 M i r o 1 レベルの比が、約 0.7 ～ 約 4 である、請求項 43 に記載の方法。

【請求項 46】

前記ミトコンドリアのストレス応答因子がシアン化カルボニル 3-クロロフェニルヒドラゾン (C C C P) である、請求項 43 に記載の方法。

30

【請求項 47】

前記生体試料および前記対照生体試料が線維芽細胞を含む、請求項 43 に記載の方法。

【請求項 48】

前記神経変性疾患が、薬物誘発性パーキンソニズム、進行性核上性麻痺、血管性パーキンソニズム、レビー小体型認知症、びまん性レビー小体疾患、大脳皮質基底核変性症、多系統変性症 (シャイ・ドラーガー (S h y - d r a g e r) 症候群)、パーキンソン病、アルツハイマー病、ピック病、前頭側頭型認知症、多系統萎縮症、血管性認知症、または進行性核上性麻痺 (スティーラー・リチャードソン (S t e e l - R i c h a r d s o n) 症候群) である、請求項 43 ～ 47 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 49】

前記被験者が、神経変性障害に関して無症候である、請求項 43 ～ 48 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

〔関連出願への相互参照〕

この出願は、2021年3月4日に出願された米国仮出願第 63 / 156,806 号、および 2021年8月2日に出願された同 63 / 228,505 号に対する優先権を主張

50

し、その各出願は、あらゆる目的で、全体として本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

ニューロンは、細胞体から離れた場所で高エネルギー需要を有する代謝活性細胞である。その結果として、これらの細胞は、特にミトコンドリアの機能不全疾患がしばしば神経変性の構成要素を有するという知見に反映されるように、ミトコンドリア機能に特に依存している。最近の発見は、ニューロンが特にミトコンドリアの動的特性に依存することを強調している。ミトコンドリアは、いくつかの基準により動的なオルガネラである。それらは、融合と核分裂の繰り返しサイクルに関与しており、これは、ミトコンドリア集団の内容物と脂質とを混合する役割を果たす。加えて、ミトコンドリアは、ニューロンの軸索および樹状突起等の細胞レベル以下の部位に能動的に動員される。最終的に、欠陥のあるミトコンドリアが選択的に分解されるオートファジーという自己食機構の一形態であるマイトファジーを介して、ミトコンドリア集団の品質が維持される（ミトコンドリアの品質管理）。ミトコンドリア融合、核分裂、輸送、およびマイトファジーのようなミトコンドリア動態の主たる特徴に欠陥があることが、神経変性障害と関連づけられている。パーキンソン病、アルツハイマー病およびハンチントン病を含むいくつかの主要な神経変性障害は、ミトコンドリア動態の破壊を伴う。

10

【0003】

ミトコンドリアの運動は、エネルギー恒常性を維持し、酸化ストレスを防止するように緊密に制御されている。ミトコンドリアの運動は、脱分極したミトコンドリアがオートファゴソーム（隔離膜）とリソソームを介して分解・消化される重要な細胞機構である、マイトファジーの開始の前に停止する。運動の停止は、傷害ミトコンドリアを封鎖して、これらを動けなくするため、他の健常なミトコンドリアへの傷害の再導入を防止することができる。

20

【0004】

Miroは、微小管原動力（モーター）であるキネシンとダイニンとをミトコンドリアに係留するミトコンドリア外膜（OMM）タンパク質である（Glater他、“Axonal transport of mitochondria requires milton to recruit kinesin heavy chain and is light chain independent,” *The Journal of cell biology* (2006) 173:545–557; および Koutsopoulos 他、“Human Miltons associate with mitochondria and induce microtubule-dependent remodeling of mitochondrial networks,” *Biochimica et biophysica acta* (2010) 1803:564–574)。この脱分極によって誘発されたミトコンドリア停止は、損傷したミトコンドリア表面からMiroを除去することによって達成される（Wang 他、“PINK1 and Parkin target Miro for phosphorylation and degradation to arrest mitochondrial motility,” *Cell* (2011) 147:893–906)。その後、Miroはプロテアソームによって分解される（Wang 他、2011）。PINK1（PTEN誘導性推定キナーゼ1）およびParkin（パーキン）という2つのPD結合タンパク質が、Miroを分解の標的とするように両者が協同して作用するという証拠が示されている（Ashrafi 他、“Mitophagy of damaged mitochondria occurs locally in distal neuronal axons and requires PINK1 and Parkin,” *The Journal of cell biology* (2014) 206:655–670; Liu 他、“Parkinson’s disease-associated kinase PINK1 regulates Miro protein level and axonal transport of mitochondria,” *PLoS genetics* (2012) 8:e1002537

30

40

50

；およびWang他、2011）。PINK1またはParkinにおける突然変異は、稀な形態の劣性早期発症PDに関連付けられている。

【0005】

ミトコンドリアの輸送機能の改変は、主要な成人発症神経変性疾患における病原性変化の1つである（Sheng ZH, Cai Q, “Mitochondrial transport in neurons: impact on synaptic homeostasis and neurodegeneration,” Nat.Rev.Neurosci., (2012) Jan 5; 13 (2) : 77-93）。突然変異型LRRK2 G52019細胞では、ミトコンドリア外膜タンパク質Miroが安定化され、損傷したミトコンドリア上に正常よりも長くとどまり、能動輸送を延長し、ミトコンドリアの分解を阻害する（Hsieh他、“Functional Impairment in Miro Degradation and Mitophagy Is a Shared Feature in Familial and Sporadic Parkinson's Disease,” Cell Stem Cell (2016) Dec 1; 19 (6) : 709-724）。Miro分解およびミトコンドリアの運動機能は、散発性PD患者においても損傷される（Hsieh他、2016）。Miroの持続的保持およびそれに続いて導かれる下流の結果は、PD病因の中心的要素を構成しうる。

10

【0006】

T型電圧依存性カルシウムチャネルないしT型カルシウムチャネルは、細胞膜の過分極中には不活性化された状態になるが、その後、脱分極させると開口状態になる、低電圧活性化カルシウムチャネルである。3つの既知のT型カルシウムチャネルのサブタイプ：Cav1.3、Cav1.2、およびCav1.1が存在する。様々な細胞へのカルシウムの流入は、それに関連する多数の異なる生理学的応答をもたらす。心筋細胞および平滑筋細胞内での電圧依存性カルシウムチャネル活性化は、細胞質濃度を増加させることによって直接収縮を開始させる。T型カルシウムチャネルは、心臓と平滑筋内だけでなく、中枢神経系内の多くのニューロン細胞内にも存在している。

20

【0007】

例えばパーキンソン病などの神経変性疾患を治療するために、細胞内のMiro1レベルを低下させる新規な化合物および方法が必要とされている。

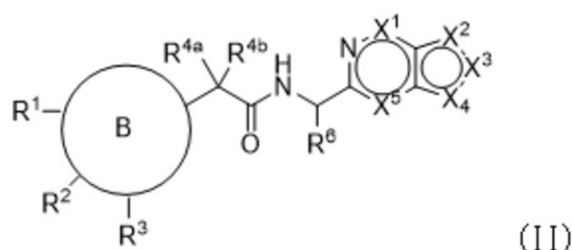
【発明の概要】

30

【0008】

一態様では、本開示は、式（II）の化合物：

【化1】



40

または薬学的に許容されるその塩であって、式中

環Bは、C₆～C₁₀アリールまたは5～10員ヘテロアリールであり；

R¹、R²およびR³は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、CN、OR¹¹、NR^{12a}R^{12b}、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルコキシアルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、C₃～C₇シクロアルキル、－(CH₂)_n－(C₃～C₇シクロアルキル)、4～7員ヘテロシクリル、または－(CH₂)_n－(4～7員ヘテロシクリル)であり、ここで前記

50

フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、任意選択的に 1、2 もしくは 3 個のハロゲン、CN、OR¹¹、NR^{12a}R^{12b}、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆アルキルアミノ、または C₁～C₆ハロアルキルにより置換されていてよく；

R^{4a}およびR^{4b}は、それぞれ独立に、HもしくはC₁～C₆アルキルであるか、またはR^{4a}とR^{4b}とそれらが結合している炭素原子とが一緒にC₃～C₅シクロアルキルを形成し；

R⁶は、H、C₁～C₆アルキル、またはC₁～C₆ハロアルキルであり；

X¹およびX⁵は、それぞれ独立に、NまたはCR⁸であり、ただしX¹とX⁵の少なくとも一方がCR⁸であり；

10

X²、X³およびX⁴は、それぞれ独立に、N、NR⁹、O、SまたはCR⁹であり、ただしX²、X³およびX⁴のうちの少なくとも1つがN、NR⁹、O、またはSであり；

R⁸は、H、ハロゲン、CN、OR¹¹、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルコシアルキル、またはC₁～C₆ハロアルキルであり；

R⁹は、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルコシアルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₇シクロアルキル、または4～7員のヘテロシクリルであり、前記シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、任意選択的に1、2 もしくは 3 個のハロゲン、CN、OH、NH₂、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆アルキルアミノ、またはC₁～C₆ハロアルキルにより置換されていてよく；

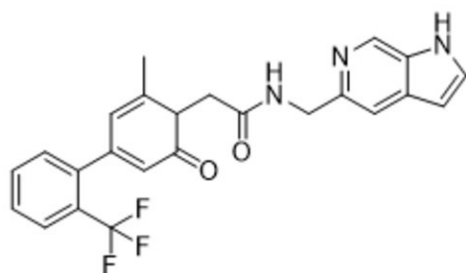
20

各R¹¹、R^{12a}およびR^{12b}は、それぞれ独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルコシアルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₇シクロアルキル、または4～7員のヘテロシクリルであり、前記シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、任意選択的に1、2 もしくは 3 個のハロゲンまたはCNにより置換されていてよく；そして

nは1、2または3であり；

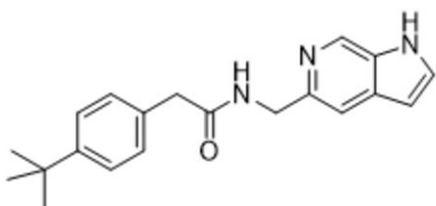
ただし、前記化合物が、下記構造：

【化2】



30

【化3】

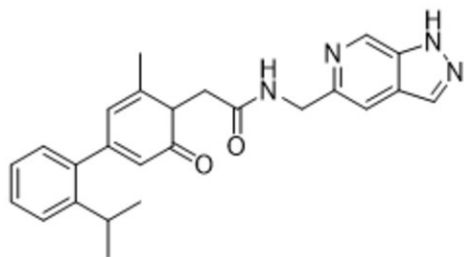


40

もしくは

50

【化 4】



10

またはその薬学的に許容される塩
を有していないことを条件とする化合物を提供する。

【0009】

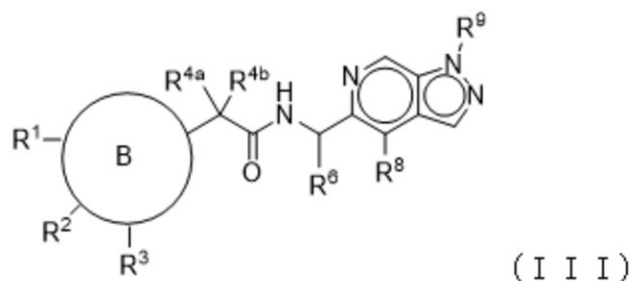
式 (I I) の化合物は、 X^1 が $C R^8$ である構造を有することができる。例えば、 R^8 は H であることができる。式 (I I) の化合物は、それぞれ独立に N、 $N R^9$ 、または $C R^9$ である X^2 、 X^3 、および X^4 を含むことができるが、ただし X^2 、 X^3 、および X^4 のうちの少なくとも 1 つが N または $N R^9$ であることを条件とする。

【0010】

本開示はまた、式 (I I I) の化合物：

【化 5】

20



30

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^6 、 R^8 、および R^9 は、本明細書中のいずれかの箇所で定義されるとおりである)
または薬学的に許容されるその塩も提供する。

【0011】

式 (I I) もしくは (I I I) の化合物、またはその医薬塩は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルである R^1 、 R^2 および R^3 を有することができるが、ここで前記シクロアルキルは、任意選択的に 1、2 もしくは 3 個のハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルによって置換されていてもよい。

40

【0012】

式 (I I) もしくは (I I I) の化合物またはその医薬塩は、 R^1 および R^2 が、それぞれ独立に、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであることができ、前記シクロアルキルが、任意選択的に 1、2、もしくは 3 個のハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルにより置換されていてもよい。例えば、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_3$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、または $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル

50

であることができ、前記シクロアルキルが、1、2もしくは3個のハロゲン、CN、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃アルコキシ、C₁～C₃アルキルアミノ、またはC₁～C₃ハロアルキルにより置換されていてよい。

【0013】

式(II)もしくは(III)の化合物またはその医薬塩は、それぞれ独立に、HまたはCH₃であるR^{4a}およびR^{4b}を有することができる。

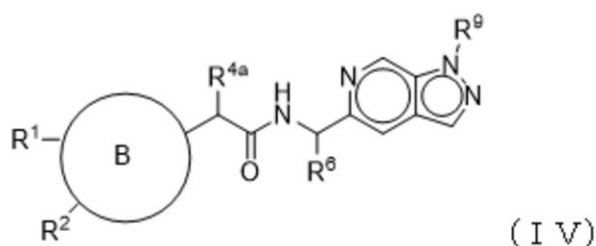
【0014】

式(II)もしくは(III)の化合物またはその医薬塩は、HまたはC₁～C₃アルキルであるR⁶を有することができる。例えば、R⁶はCH₃でありうる。

【0015】

本開示はまた、式(IV)の化合物：

【化6】



(式中、R¹、R²、R^{4a}、R⁶およびR⁹は、本明細書のいずれかの箇所で定義されるとおりである) またはその薬学的に許容される塩も提供する。

【0016】

式(II)、(III)もしくは(IV)の化合物またはその医薬塩は、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルコキシアルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₇シクロアルキル、または4～7員のヘテロシクリルであるR⁹を有することができ、ここで前記シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、任意選択的に1、2または3個のハロゲン、CN、OH、NH₂、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆アルキルアミノ、またはC₁～C₆ハロアルキルにより置換されていてよい。例えば、R⁹は、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルコキシアルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₇シクロアルキル、または4～7員ヘテロシクリルであることができ、前記シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、任意選択的に1、2、または3個のハロゲン、CN、OH、NH₂、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆アルキルアミノ、またはC₁～C₆ハロアルキルにより置換されていてよい。

【0017】

式(II)、(III)もしくは(IV)の化合物またはその医薬塩は、フェニルまたは5～6員ヘテロアリールである環Bを有することができる。例えば、環Bは、フェニルまたはピリジルであり得る。

【0018】

本開示はまた、式(V)の化合物：

10

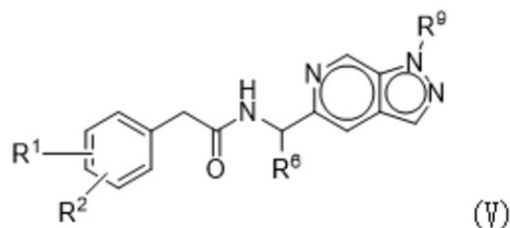
20

30

40

50

【化 7】



10

または薬学的に許容される塩も提供し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 、および R^9 は、本明細書のいずれかの箇所で定義されるとおりである。

【0019】

本開示の例示的なT型カルシウムチャネルアンタゴニスト（拮抗薬）は、表1の化合物のいずれか1つの構造を有することができる。本開示の化合物の追加の構造は、表2に見ることができる。

【0020】

本開示は、本明細書に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩の医薬組成物を包含する。

【0021】

20

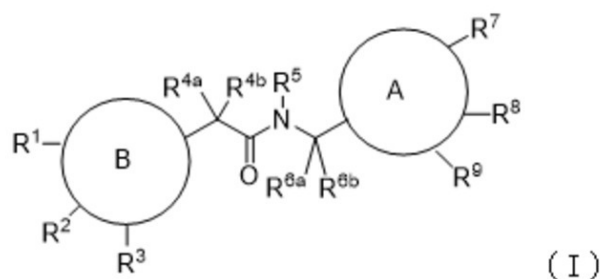
本明細書では、本明細書に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、被験者（対象者ないし患者とも称する）において神経変性疾患を治療する方法がさらに提供される。

【0022】

別の態様では、細胞内のMirr1レベルを低下させる方法であって、細胞を有効量のT型カルシウムチャネルアンタゴニストと接触させることを含む方法が記載される。T型カルシウムチャネルアンタゴニストは、L型、N型、P型、および／またはR型カルシウムチャネルのうちの1つもしくは複数に対してよりも、少なくとも約1.2倍以上のT型カルシウムチャネルに対する選択性を有することができる。本方法は、式(I)の構造を有するT型カルシウムチャネルアンタゴニスト：

30

【化 8】



40

または薬学的に許容されるその塩を含むことができ、式中

環Aおよび環Bは、それぞれ独立に、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールまたは5～10員のヘテロアリールであり；

R^1 、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、CN、 OR^{11} 、 $NR^{12a}R^{12b}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、フェニル、5～6員のヘテロアリール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または4～7員のヘテロシクリルであり、前記フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、任意選択的に1、2または3個のハロゲン、CN、 OR^{11} 、 $NR^{12a}R^{12b}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルにより置換されてい

50

てよく；

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立に、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^5 は、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{6a} および R^{6b} は、それぞれ独立に、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^7 は、H、ハロゲン、CN、 OR^{11} 、 $NR^{12a}R^{12b}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、フェニル、5～6員のヘテロアリアル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または4～7員のヘテロシクリルであり、前記フェニル、ヘテロアリアル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、任意選択的に1、2、または3個のハロゲン、CN、 OR^{11} 、 $NR^{12a}R^{12b}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルにより置換されていてよく；

R^8 はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または4～7員のヘテロシクリルであり、前記シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、任意選択的に1、2、または3個のハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルにより置換されていてよく；

R^9 はH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または4～7員のヘテロシクリルであり、前記シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、1、2、または3個のハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルにより置換されていてよく；そして

各 R^{11} 、 R^{12a} および R^{12b} は、それぞれ独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または4～7員のヘテロシクリルであり、前記シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、任意選択的に1、2または3個のハロゲンまたはCNで置換されていてよい。

環Aは、9～10員のヘテロアリアルとすることができる。環Bは、フェニルまたは5～6員のヘテロアリアルであり得る。例えば、T型カルシウムチャンネルアンタゴニストは、式(I I)、(I I I)、(I V)または(V)の構造を有することができ、またはその薬学的に許容される塩でありうる。

【0023】

本明細書に記載のMir o 1レベルを低下させる方法は、任意の適切な細胞において実施することができる。例えば、細胞は、筋細胞であることができる。別例では、細胞は神経細胞でありうる。低減するMir o 1レベルは、試験管内（インビトロ）または生体外（エクスピボ）であり得る。あるいは、低下するMir o 1レベルは生体内（インビボ）であってもよい。

【0024】

別の態様において、本明細書で提供されるのは、Mir o 1関連障害を発症するリスクのある被験者（対象者ないし患者）を識別するための方法が提供され、該方法は、a）該被験者から取得され未処置である対照生体試料における対照Mir o 1レベルと比較して、該被験者から取得されてミトコンドリアのストレス応答因子（ストレッサー）で処置された生体試料におけるMir o 1レベルが同等またはそれより高いかどうかを検出し；そしてb）前記Mir o 1レベルが、対照生体試料の対照Mir o 1レベルと比較して同等またはそれより高い場合、その被験者をMir o 1関連障害を発症するリスクがあるとして識別することを含み、ここで前記生体試料および対照生体試料は、i P S Cまたはi P S Cから分化した細胞を含む。ミトコンドリアのストレス応答因子は、シアン化カルボニル3-クロロフェニルヒドラゾン（CCCP）であり得る。当該方法は、本明細書に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩の治療有効量を投与することにより、Mir o

10

20

30

40

50

1 関連障害を発症するリスクのある被験者を治療することをさらに含むことができる。

【0025】

別の態様では、M i r o 1 関連障害を発症するリスクのある被験者を識別する方法が提供され、該方法は、a) 被験者から取得されミトコンドリアのストレス応答因子で処置された生体試料におけるM i r o 1 レベルが、該被験者から取得され未処置である生体試料における対照M i r o 1 レベルと比較して、同等またはそれより高いかどうかを検出し；そしてb) 前記生体試料におけるM i r o 1 レベルが、対照生体試料のM i r o 1 レベルと比較して同等またはそれより高い場合、該被験者をM i r o 1 関連障害を発症するリスクがあるとして識別し、ここで前記ミトコンドリアのストレス応答因子は、シアン化カルボニル3-クロロフェニルヒドラゾン (C C C P) であり得；そしてc) 本明細書に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩の治療有効量を投与することにより、M i r o 1 関連障害を発症するリスクのある被験者を治療することを含む。前記生体試料および対照生体試料は、線維芽細胞を含むことができる。

10

【0026】

本開示はさらに、治療を必要とする被験者における神経変性障害を治療するための方法を記載しており、該方法は、a) 被験者から取得されミトコンドリアのストレス応答因子で処置された生体試料におけるM i r o 1 レベルが、対照生体試料中の対照M i r o 1 レベルと比較して同等またはそれより高いかどうかを検出し；b) 前記生体試料のM i r o 1 レベルが、対照M i r o 1 レベルと比較して同等またはそれより高い場合、該被験者を治療対象に同定し；そしてc) 本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を前記対象者に投与することを含む。前記ミトコンドリアのストレス応答因子は、シアン化カルボニル3-クロロフェニルヒドラゾン (C C C P) であり得る。前記生体試料および対照生体試料は、線維芽細胞を含むことができる。神経変性障害としては、薬物誘発性パーキンソニズム、進行性核上性麻痺、血管性パーキンソニズム、レビー小体型認知症、びまん性レビー小体病、大脳皮質基底核変性症、多系統変性症 (シャイ・ドレーガー (S h y - D r a g e r) 症候群)、パーキンソン病、アルツハイマー病、ピック病、前頭側頭型認知症、多系統萎縮症、血管性認知症、進行性核上性麻痺 (スティーブル・リチャードソン (S t e e l - R i c h a r d s o n) 症候群) が挙げられる。被験者は、神経変性障害に対して無症候性でありうる。

20

【0027】

対照M i r o 1 レベルと比較したM i r o 1 レベルは、当技術分野の任意の方法、例えば本明細書でさらに説明される方法によって決定することができる。例えば、当該M i r o 1 レベルと対照M i r o 1 レベルとの比は、約0.5~約10でありうる。別の例では、当該M i r o 1 レベルと対照M i r o 1 レベルとの比は、約0.7~約4でありうる。

30

【図面の簡単な説明】

【0028】

【図1】図1は、パーキンソン病ショウジョウバエ (f l y) モデルにおける自発運動の低下に対する、給餌したベニジピンの効果を示す。

【図2-1】図2は、人工多能性幹細胞 (i P S C) 中のシアン化カルボニル3-クロロフェニルヒドラゾン (C C C P) に対するM i r o 1 応答を示す。(A) 読み出しの概略図。(B) 健常-2、PD-29、およびリスク-39を用いた読み出しの例。指示されたとおり、細胞溶解物をブロッティングした。

40

【図2-2】図2 (C) ウェスタンブロッティング結果の概要。同一被験者内の「D M S O 処置」と「C C C P 処置」との正規化M i r o 1 強度を、スチューデントT検定により比較し、C C C P 後に有意なM i r o 1 アップレギュレーションを示した被験者と合わせた $P > 0.05$ を有する被験者の数、またはC C C P 後にM i r o 1 の低下について $P < 0.05$ を有する被験者の数が、「No. (M i r o 1 D M S O 対 C C C P、 $P > 0.05$ または < 0.05)」の欄に示されている。特定の被験者群のP値を、「健常」に比較して求めるために、フィッシャー正確度検定を使用した。

【図2-3】図2 (D) ヒートマップは、ウェスタンブロット法により測定された同一被

50

験者の平均の正規化 *Mir o 1* 強度の相対比（「*C C C P* 処置」を「*D M S O* 処置」で割った値）を示したものである。 $n = 3 \sim 55$ 。

【図 2-4】図 2（E~G）*Mir o 1* に対する *E L I S A* のバリデーション。（E）代表的な標準曲線を示す。 $L L O D = 0.112 \text{ ng/mL}$ 。ダイナミックレンジ $= 0.625 \sim 40 \text{ ng/mL}$ 。（F）4 種類の異なるプレートで同一サンプル（健常-1）を測定することによって、プレート間変動（ばらつき）を実証した。

【図 2-5】図 2（G）同一プレート中で同一サンプル（健常-1）を 4 回測定することにより、プレート内変動（ばらつき）を実証した。（H）ヒートマップは、*E L I S A* により測定された同一被験者の平均 *Mir o 1* 値の相対比（「*C C C P* 処置」を「*D M S O* 処置」により割った値）を示す。 $n = 3 \sim 4$ 。* $P < 0.05$ ；** $P < 0.01$ ；*** $P < 0.001$ 。

10

【図 3-1】図 3 は、*i P S C* における *Mir o 1* 比の相関分析を示す。（A）一方向 *A N O V A*（一元配置分散分析）を用いて、全ての被験者群の有意差を判定した。（B）両方向 *A N O V A*（二元配置分散分析）を用いて、*Mir o 1* 比を応答変数とし、性別と遺伝的背景との相互作用を判定した。

【図 3-2】図 3（C、D）多変数回帰を用いて、年齢と遺伝的背景との間（C）、または年齢と性別との間（D）の相互作用を、*Mir o 1* 比を応答変数として決定した。全ての *P* 値を線形適合により算出した。

【図 4-1】図 4 は、線維芽細胞における *Mir o 1* 比の相関分析を示す。（A）一方向 *A N O V A*（一元配置分散分析）を用いた。（B）両方向 *A N O V A*（二元配置分散分析）を用いて、*Mir o 1* 比を応答変数とし、性別と遺伝的背景との相互作用を判定した。

20

【図 4-2】図 4（C、D）多変数回帰を用いて、年齢と遺伝的背景との間（C）、または年齢と性別との間（D）の相互作用を、*Mir o 1* 比を応答変数として決定した。全ての *P* 値を線形適合により算出した。

【図 5-1】図 5 は、人口統計学と臨床変数との間の相互作用を示す。（A）代表的な部分回帰プロットは、*Mir o 1* 比に対する、単一変数のミニ・メンタル・ステート検査（*M M S E*）の影響を示す。図 5（B~D）代表的な部分回帰プロットは、*Mir o 1* 比に影響を与える 2 つの変数間の相互作用を示す。（B）*H o e h n & Y a h r* スケール（*h y s*）と発症年齢。（C）*M M S E* と *h y s*。（D）発症年齢と *M M S E*。

【図 5-2】図 5 は、人口統計学と臨床変数との間の相互作用を示す。（A）代表的な部分回帰プロットは、*Mir o 1* 比に対する、単一変数のミニ・メンタル・ステート検査（*M M S E*）の影響を示す。図 5（B~D）代表的な部分回帰プロットは、*Mir o 1* 比に影響を与える 2 つの変数間の相互作用を示す。（B）*H o e h n & Y a h r* スケール（*h y s*）と発症年齢。（C）*M M S E* と *h y s*。（D）発症年齢と *M M S E*。

30

【発明を実施するための形態】

【0029】

本開示は、とりわけ、選択的 T 型カルシウムチャネルアンタゴニスト（拮抗薬ともいう）であって、選択的 L 型または N 型カルシウムチャネルアンタゴニストでなく、混合 L 型／N 型または L 型／N 型／P 型カルシウムチャネルアンタゴニストでもない、選択的 T 型カルシウムチャネルアンタゴニストが、細胞内の *Mir o 1* レベルを低下させることができる方法および組成物を提供する。従って、選択的な T 型電圧依存性カルシウムチャネルアンタゴニスト、または T 型アンタゴニスト活性を有する混合選択性カルシウムチャネルアンタゴニストは、例えば、神経細胞における *Mir o 1* レベルの低下から利益を得るであろう疾患または状態において、*Mir o 1* レベルを低下させるのに有用であり得る。かかる疾患または状態には、パーキンソン病などの神経変性疾患が含まれる。

40

【0030】

また、式（II）のアミド化合物も開示される。実施例 1~55 を参照されたい。かかる化合物は、T 型カルシウムチャネルアンタゴニスト活性を示した（実施例 60）。従って、式（II）の化合物は、細胞内の *Mir o 1* レベルを低下させることができ、パーキンソン病などの神経変性疾患の治療に有用であり得る。

50

【0031】

さらに、ミトコンドリアのストレス応答因子で処置された被験者の生体試料から *Mir o 1* レベルを測定することにより、対応する未処置の生体試料から測定された対照 *Mir o 1* レベルと比較して、*Mir o 1* 関連障害を発症するリスクのある被験者を識別する方法を提供する。*Mir o 1* 関連障害は、本明細書に記載の神経変性疾患のいずれか、例えばパーキンソン病を含む。実施例 64 に示すように、正常な被験者では、ミトコンドリアのストレス応答因子 C C C P で処置された人工多能性幹細胞 (i P S C) または皮膚線維芽細胞などの、被験者から得られた生体試料由来の細胞における *Mir o 1* レベルが、未処置の細胞における対照 *Mir o 1* レベルよりも低かった。しかしながら、パーキンソン病患者およびパーキンソン病発症リスクのある被験者では、*Mir o 1* レベルは対照 *Mir o 1* レベルと同等またはそれ以上であった (図 2 ~ 4)。従って、*Mir o 1* レベルは、パーキンソン病の症候性および無症候性個体といった *Mir o 1* 関連障害を発症するリスクのある被験者をマーキングするために使用することができる。さらに、M M S E スコア (図 5) によって測定されるような認知低下に相関する、より高い *Mir o 1* レベルは、認知機能障害と組み合わせてパーキンソン病の進行を監視するために利用できることを示唆する。これらの結果は、*Mir o 1* レベルを利用して、パーキンソン病を含む未病性 *Mir o 1* 関連障害を有する被験者を識別し、症状が現れる前に *Mir o 1* レベルを低下させることができる化合物によって被験者を治療することができることを示唆する。

10

I. 定義

【0032】

「アルキル」は、直鎖状または分岐状の飽和一価炭化水素である。例えば、アルキル基は、1 ~ 18 個の炭素原子 (すなわち、 C_{1-18} アルキル) または 1 ~ 8 個の炭素原子 (すなわち、 C_{1-8} アルキル) または 1 ~ 6 個の炭素原子 (すなわち、 C_{1-6} アルキル) または 1 ~ 4 個の炭素原子 (すなわち、 C_{1-4} アルキル) を有することができる。アルキル基の例としては、限定されるものではないが、メチル (Me、 $-CH_3$)、エチル (Et、 $-CH_2CH_3$)、1-プロピル ($n-Pr$ 、 n -プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$)、2-プロピル ($i-Pr$ 、 i -プロピル、 $-CH(CH_3)_2$)、1-ブチル ($n-Bu$ 、 n -ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-メチル-1-プロピル ($i-Bu$ 、 i -ブチル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-ブチル ($s-Bu$ 、 s -ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-メチル-2-プロピル ($t-Bu$ 、 t -ブチル、 $-C(CH_3)_3$)、1-ペンチル (n -ペンチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-2-ブチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ブチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-メチル-1-ブチル ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-メチル-1-ブチル ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-ヘキシル ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ヘキシル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-ヘキシル ($-CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、2-メチル-2-ペンチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-メチル-2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-メチル-3-ペンチル ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-3-ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-ジメチル-2-ブチル ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、および 3,3-ジメチル-2-ブチル ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$) が挙げられる。他のアルキル基としては、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシルが挙げられる。

20

30

40

【0033】

「アルケニル」は、少なくとも 2 個の炭素原子と少なくとも 1 個の二重結合を有する直鎖状または分岐状の炭化水素である。アルケニルは、 C_2 、 C_{2-3} 、 C_{2-4} 、 C_{2-5} 、 C_{2-6} 、 C_{2-7} 、 C_{2-8} 、 C_{2-9} 、 C_{2-10} 、 C_3 、 C_{3-4} 、 C_{3-5} 、 C_{3-6} 、 C_{3-7} 、 C_{3-8} 、 C_{3-9} 、 C_{3-10} 、 C_4 、 C_{4-5} 、 C_{4-6} 、 C_{4-7} 、 C_{4-8} 、 C_{4-9} 、 C_{4-10} 、 C_5 、 C_{5-6} 、 C_{5-7} 、 C_{5-8} 、 C_{5-9} 、 C_{5-10} 、 C_6 、 C_{6-7} 、 C_{6-8} 、 C_{6-9} 、 C_{6-10} 、 C_7 、 C_{7-8} 、 C_{7-9} 、 C_{7-10} 、 C_8 、 C_{8-9} 、 C_{8-10} 、 C_9 、 C_{9-10} 、 C_{10} 、 C_{11} 、 C_{12} 、 C_{13} 、 C_{14} 、 C_{15} 、 C_{16} 、 C_{17} 、 C_{18} 、 C_{19} 、 C_{20} 、 C_{21} 、 C_{22} 、 C_{23} 、 C_{24} 、 C_{25} 、 C_{26} 、 C_{27} 、 C_{28} 、 C_{29} 、 C_{30} 、 C_{31} 、 C_{32} 、 C_{33} 、 C_{34} 、 C_{35} 、 C_{36} 、 C_{37} 、 C_{38} 、 C_{39} 、 C_{40} 、 C_{41} 、 C_{42} 、 C_{43} 、 C_{44} 、 C_{45} 、 C_{46} 、 C_{47} 、 C_{48} 、 C_{49} 、 C_{50} 、 C_{51} 、 C_{52} 、 C_{53} 、 C_{54} 、 C_{55} 、 C_{56} 、 C_{57} 、 C_{58} 、 C_{59} 、 C_{60} 、 C_{61} 、 C_{62} 、 C_{63} 、 C_{64} 、 C_{65} 、 C_{66} 、 C_{67} 、 C_{68} 、 C_{69} 、 C_{70} 、 C_{71} 、 C_{72} 、 C_{73} 、 C_{74} 、 C_{75} 、 C_{76} 、 C_{77} 、 C_{78} 、 C_{79} 、 C_{80} 、 C_{81} 、 C_{82} 、 C_{83} 、 C_{84} 、 C_{85} 、 C_{86} 、 C_{87} 、 C_{88} 、 C_{89} 、 C_{90} 、 C_{91} 、 C_{92} 、 C_{93} 、 C_{94} 、 C_{95} 、 C_{96} 、 C_{97} 、 C_{98} 、 C_{99} 、 C_{100} 、 C_{101} 、 C_{102} 、 C_{103} 、 C_{104} 、 C_{105} 、 C_{106} 、 C_{107} 、 C_{108} 、 C_{109} 、 C_{110} 、 C_{111} 、 C_{112} 、 C_{113} 、 C_{114} 、 C_{115} 、 C_{116} 、 C_{117} 、 C_{118} 、 C_{119} 、 C_{120} 、 C_{121} 、 C_{122} 、 C_{123} 、 C_{124} 、 C_{125} 、 C_{126} 、 C_{127} 、 C_{128} 、 C_{129} 、 C_{130} 、 C_{131} 、 C_{132} 、 C_{133} 、 C_{134} 、 C_{135} 、 C_{136} 、 C_{137} 、 C_{138} 、 C_{139} 、 C_{140} 、 C_{141} 、 C_{142} 、 C_{143} 、 C_{144} 、 C_{145} 、 C_{146} 、 C_{147} 、 C_{148} 、 C_{149} 、 C_{150} 、 C_{151} 、 C_{152} 、 C_{153} 、 C_{154} 、 C_{155} 、 C_{156} 、 C_{157} 、 C_{158} 、 C_{159} 、 C_{160} 、 C_{161} 、 C_{162} 、 C_{163} 、 C_{164} 、 C_{165} 、 C_{166} 、 C_{167} 、 C_{168} 、 C_{169} 、 C_{170} 、 C_{171} 、 C_{172} 、 C_{173} 、 C_{174} 、 C_{175} 、 C_{176} 、 C_{177} 、 C_{178} 、 C_{179} 、 C_{180} 、 C_{181} 、 C_{182} 、 C_{183} 、 C_{184} 、 C_{185} 、 C_{186} 、 C_{187} 、 C_{188} 、 C_{189} 、 C_{190} 、 C_{191} 、 C_{192} 、 C_{193} 、 C_{194} 、 C_{195} 、 C_{196} 、 C_{197} 、 C_{198} 、 C_{199} 、 C_{200} 、 C_{201} 、 C_{202} 、 C_{203} 、 C_{204} 、 C_{205} 、 C_{206} 、 C_{207} 、 C_{208} 、 C_{209} 、 C_{210} 、 C_{211} 、 C_{212} 、 C_{213} 、 C_{214} 、 C_{215} 、 C_{216} 、 C_{217} 、 C_{218} 、 C_{219} 、 C_{220} 、 C_{221} 、 C_{222} 、 C_{223} 、 C_{224} 、 C_{225} 、 C_{226} 、 C_{227} 、 C_{228} 、 C_{229} 、 C_{230} 、 C_{231} 、 C_{232} 、 C_{233} 、 C_{234} 、 C_{235} 、 C_{236} 、 C_{237} 、 C_{238} 、 C_{239} 、 C_{240} 、 C_{241} 、 C_{242} 、 C_{243} 、 C_{244} 、 C_{245} 、 C_{246} 、 C_{247} 、 C_{248} 、 C_{249} 、 C_{250} 、 C_{251} 、 C_{252} 、 C_{253} 、 C_{254} 、 C_{255} 、 C_{256} 、 C_{257} 、 C_{258} 、 C_{259} 、 C_{260} 、 C_{261} 、 C_{262} 、 C_{263} 、 C_{264} 、 C_{265} 、 C_{266} 、 C_{267} 、 C_{268} 、 C_{269} 、 C_{270} 、 C_{271} 、 C_{272} 、 C_{273} 、 C_{274} 、 C_{275} 、 C_{276} 、 C_{277} 、 C_{278} 、 C_{279} 、 C_{280} 、 C_{281} 、 C_{282} 、 C_{283} 、 C_{284} 、 C_{285} 、 C_{286} 、 C_{287} 、 C_{288} 、 C_{289} 、 C_{290} 、 C_{291} 、 C_{292} 、 C_{293} 、 C_{294} 、 C_{295} 、 C_{296} 、 C_{297} 、 C_{298} 、 C_{299} 、 C_{300} 、 C_{301} 、 C_{302} 、 C_{303} 、 C_{304} 、 C_{305} 、 C_{306} 、 C_{307} 、 C_{308} 、 C_{309} 、 C_{310} 、 C_{311} 、 C_{312} 、 C_{313} 、 C_{314} 、 C_{315} 、 C_{316} 、 C_{317} 、 C_{318} 、 C_{319} 、 C_{320} 、 C_{321} 、 C_{322} 、 C_{323} 、 C_{324} 、 C_{325} 、 C_{326} 、 C_{327} 、 C_{328} 、 C_{329} 、 C_{330} 、 C_{331} 、 C_{332} 、 C_{333} 、 C_{334} 、 C_{335} 、 C_{336} 、 C_{337} 、 C_{338} 、 C_{339} 、 C_{340} 、 C_{341} 、 C_{342} 、 C_{343} 、 C_{344} 、 C_{345} 、 C_{346} 、 C_{347} 、 C_{348} 、 C_{349} 、 C_{350} 、 C_{351} 、 C_{352} 、 C_{353} 、 C_{354} 、 C_{355} 、 C_{356} 、 C_{357} 、 C_{358} 、 C_{359} 、 C_{360} 、 C_{361} 、 C_{362} 、 C_{363} 、 C_{364} 、 C_{365} 、 C_{366} 、 C_{367} 、 C_{368} 、 C_{369} 、 C_{370} 、 C_{371} 、 C_{372} 、 C_{373} 、 C_{374} 、 C_{375} 、 C_{376} 、 C_{377} 、 C_{378} 、 C_{379} 、 C_{380} 、 C_{381} 、 C_{382} 、 C_{383} 、 C_{384} 、 C_{385} 、 C_{386} 、 C_{387} 、 C_{388} 、 C_{389} 、 C_{390} 、 C_{391} 、 C_{392} 、 C_{393} 、 C_{394} 、 C_{395} 、 C_{396} 、 C_{397} 、 C_{398} 、 C_{399} 、 C_{400} 、 C_{401} 、 C_{402} 、 C_{403} 、 C_{404} 、 C_{405} 、 C_{406} 、 C_{407} 、 C_{408} 、 C_{409} 、 C_{410} 、 C_{411} 、 C_{412} 、 C_{413} 、 C_{414} 、 C_{415} 、 C_{416} 、 C_{417} 、 C_{418} 、 C_{419} 、 C_{420} 、 C_{421} 、 C_{422} 、 C_{423} 、 C_{424} 、 C_{425} 、 C_{426} 、 C_{427} 、 C_{428} 、 C_{429} 、 C_{430} 、 C_{431} 、 C_{432} 、 C_{433} 、 C_{434} 、 C_{435} 、 C_{436} 、 C_{437} 、 C_{438} 、 C_{439} 、 C_{440} 、 C_{441} 、 C_{442} 、 C_{443} 、 C_{444} 、 C_{445} 、 C_{446} 、 C_{447} 、 C_{448} 、 C_{449} 、 C_{450} 、 C_{451} 、 C_{452} 、 C_{453} 、 C_{454} 、 C_{455} 、 C_{456} 、 C_{457} 、 C_{458} 、 C_{459} 、 C_{460} 、 C_{461} 、 C_{462} 、 C_{463} 、 C_{464} 、 C_{465} 、 C_{466} 、 C_{467} 、 C_{468} 、 C_{469} 、 C_{470} 、 C_{471} 、 C_{472} 、 C_{473} 、 C_{474} 、 C_{475} 、 C_{476} 、 C_{477} 、 C_{478} 、 C_{479} 、 C_{480} 、 C_{481} 、 C_{482} 、 C_{483} 、 C_{484} 、 C_{485} 、 C_{486} 、 C_{487} 、 C_{488} 、 C_{489} 、 C_{490} 、 C_{491} 、 C_{492} 、 C_{493} 、 C_{494} 、 C_{495} 、 C_{496} 、 C_{497} 、 C_{498} 、 C_{499} 、 C_{500} 、 C_{501} 、 C_{502} 、 C_{503} 、 C_{504} 、 C_{505} 、 C_{506} 、 C_{507} 、 C_{508} 、 C_{509} 、 C_{510} 、 C_{511} 、 C_{512} 、 C_{513} 、 C_{514} 、 C_{515} 、 C_{516} 、 C_{517} 、 C_{518} 、 C_{519} 、 C_{520} 、 C_{521} 、 C_{522} 、 C_{523} 、 C_{524} 、 C_{525} 、 C_{526} 、 C_{527} 、 C_{528} 、 C_{529} 、 C_{530} 、 C_{531} 、 C_{532} 、 C_{533} 、 C_{534} 、 C_{535} 、 C_{536} 、 C_{537} 、 C_{538} 、 C_{539} 、 C_{540} 、 C_{541} 、 C_{542} 、 C_{543} 、 C_{544} 、 C_{545} 、 C_{546} 、 C_{547} 、 C_{548} 、 C_{549} 、 C_{550} 、 C_{551} 、 C_{552} 、 C_{553} 、 C_{554} 、 C_{555} 、 C_{556} 、 C_{557} 、 C_{558} 、 C_{559} 、 C_{560} 、 C_{561} 、 C_{562} 、 C_{563} 、 C_{564} 、 C_{565} 、 C_{566} 、 C_{567} 、 C_{568} 、 C_{569} 、 C_{570} 、 C_{571} 、 C_{572} 、 C_{573} 、 C_{574} 、 C_{575} 、 C_{576} 、 C_{577} 、 C_{578} 、 C_{579} 、 C_{580} 、 C_{581} 、 C_{582} 、 C_{583} 、 C_{584} 、 C_{585} 、 C_{586} 、 C_{587} 、 C_{588} 、 C_{589} 、 C_{590} 、 C_{591} 、 C_{592} 、 C_{593} 、 C_{594} 、 C_{595} 、 C_{596} 、 C_{597} 、 C_{598} 、 C_{599} 、 C_{600} 、 C_{601} 、 C_{602} 、 C_{603} 、 C_{604} 、 C_{605} 、 C_{606} 、 C_{607} 、 C_{608} 、 C_{609} 、 C_{610} 、 C_{611} 、 C_{612} 、 C_{613} 、 C_{614} 、 C_{615} 、 C_{616} 、 C_{617} 、 C_{618} 、 C_{619} 、 C_{620} 、 C_{621} 、 C_{622} 、 C_{623} 、 C_{624} 、 C_{625} 、 C_{626} 、 C_{627} 、 C_{628} 、 C_{629} 、 C_{630} 、 C_{631} 、 C_{632} 、 C_{633} 、 C_{634} 、 C_{635} 、 C_{636} 、 C_{637} 、 C_{638} 、 C_{639} 、 C_{640} 、 C_{641} 、 C_{642} 、 C_{643} 、 C_{644} 、 C_{645} 、 C_{646} 、 C_{647} 、 C_{648} 、 C_{649} 、 C_{650} 、 C_{651} 、 C_{652} 、 C_{653} 、 C_{654} 、 C_{655} 、 C_{656} 、 C_{657} 、 C_{658} 、 C_{659} 、 C_{660} 、 C_{661} 、 C_{662} 、 C_{663} 、 C_{664} 、 C_{665} 、 C_{666} 、 C_{667} 、 C_{668} 、 C_{669} 、 C_{670} 、 C_{671} 、 C_{672} 、 C_{673} 、 C_{674} 、 C_{675} 、 C_{676} 、 C_{677} 、 C_{678} 、 C_{679} 、 C_{680} 、 C_{681} 、 C_{682} 、 C_{683} 、 C_{684} 、 C_{685} 、 C_{686} 、 C_{687} 、 C_{688} 、 C_{689} 、 C_{690} 、 C_{691} 、 C_{692} 、 C_{693} 、 C_{694} 、 C_{695} 、 C_{696} 、 C_{697} 、 C_{698} 、 C_{699} 、 C_{700} 、 C_{701} 、 C_{702} 、 C_{703} 、 C_{704} 、 C_{705} 、 C_{706} 、 C_{707} 、 C_{708} 、 C_{709} 、 C_{710} 、 C_{711} 、 C_{712} 、 C_{713} 、 C_{714} 、 C_{715} 、 C_{716} 、 C_{717} 、 C_{718} 、 C_{719} 、 C_{720} 、 C_{721} 、 C_{722} 、 C_{723} 、 C_{724} 、 C_{725} 、 C_{726} 、 C_{727} 、 C_{728} 、 C_{729} 、 C_{730} 、 C_{731} 、 C_{732} 、 C_{733} 、 C_{734} 、 C_{735} 、 C_{736} 、 C_{737} 、 C_{738} 、 C_{739} 、 C_{740} 、 C_{741} 、 C_{742} 、 C_{743} 、 C_{744} 、 C_{745} 、 C_{746} 、 C_{747} 、 C_{748} 、 C_{749} 、 C_{750} 、 C_{751} 、 C_{752} 、 C_{753} 、 C_{754} 、 C_{755} 、 C_{756} 、 C_{757} 、 C_{758} 、 C_{759} 、 C_{760} 、 C_{761} 、 C_{762} 、 C_{763} 、 C_{764} 、 C_{765} 、 C_{766} 、 C_{767} 、 C_{768} 、 C_{769} 、 C_{770} 、 C_{771} 、 C_{772} 、 C_{773} 、 C_{774} 、 C_{775} 、 C_{776} 、 C_{777} 、 C_{778} 、 C_{779} 、 C_{780} 、 C_{781} 、 C_{782} 、 C_{783} 、 C_{784} 、 C_{785} 、 C_{786} 、 C_{787} 、 C_{788} 、 C_{789} 、 C_{790} 、 C_{791} 、 C_{792} 、 C_{793} 、 C_{794} 、 C_{795} 、 C_{796} 、 C_{797} 、 C_{798} 、 C_{799} 、 C_{800} 、 C_{801} 、 C_{802} 、 C_{803} 、 C_{804} 、 C_{805} 、 C_{806} 、 C_{807} 、 C_{808} 、 C_{809} 、 C_{810} 、 C_{811} 、 C_{812} 、 C_{813} 、 C_{814} 、 C_{815} 、 C_{816} 、 C_{817} 、 C_{818} 、 C_{819} 、 C_{820} 、 C_{821} 、 C_{822} 、 C_{823} 、 C_{824} 、 C_{825} 、 C_{826} 、 C_{827} 、 C_{828} 、 C_{829} 、 C_{830} 、 C_{831} 、 C_{832} 、 C_{833} 、 C_{834} 、 C_{835} 、 C_{836} 、 C_{837} 、 C_{838} 、 C_{839} 、 C_{840} 、 C_{841} 、 C_{842} 、 C_{843} 、 C_{844} 、 C_{845} 、 C_{846} 、 C_{847} 、 C_{848} 、 C_{849} 、 C_{850} 、 C_{851} 、 C_{852} 、 C_{853} 、 C_{854} 、 C_{855} 、 C_{856} 、 C_{857} 、 C_{858} 、 C_{859} 、 C_{860} 、 C_{861} 、 C_{862} 、 C_{863} 、 C_{864} 、 C_{865} 、 C_{866} 、 C_{867} 、 C_{868} 、 C_{869} 、 C_{870} 、 C_{871} 、 C_{872} 、 C_{873} 、 C_{874} 、 C_{875} 、 C_{876} 、 C_{877} 、 C_{878} 、 C_{879} 、 C_{880} 、 C_{881} 、 C_{882} 、 C_{883} 、 C_{884} 、 C_{885} 、 C_{886} 、 C_{887} 、 C_{888} 、 C_{889} 、 C_{890} 、 C_{891} 、 C_{892} 、 C_{893} 、 C_{894} 、 C_{895} 、 C_{896} 、 C_{897} 、 C_{898} 、 C_{899} 、 C_{900} 、 C_{901} 、 C_{902} 、 C_{903} 、 C_{904} 、 C_{905} 、 C_{906} 、 C_{907} 、 C_{908} 、 C_{909} 、 C_{910} 、 C_{911} 、 C_{912} 、 C_{913} 、 C_{914} 、 C_{9

6、C₄、C₄₋₅、C₄₋₆、C₅、C₅₋₆およびC₆などの任意の数の炭素原子を含むことができる。アルケニル基は、限定されないが、1、2、3、4、5以上を含む任意の好適な数の二重結合を有することができる。アルケニル基の例には、限定されないが、ビニル（エテニル）、プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、イソブテニル、ブタジエニル、

1-ペンテニル、2-ペンテニル、イソペンテニル、1,3-ペンタジエニル、1,4-ペンタジエニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、1,3-ヘキサジエニル、1,4-ヘキサジエニル、1,5-ヘキサジエニル、2,4-ヘキサジエニル、または、1,3,5-ヘキサトリエニルが含まれる。アルケニル基は、置換されていてもよいし、非置換であってもよい。

10

【0034】

「アルキニル」は、少なくとも2個の炭素原子と少なくとも1個の三重結合とを有する直鎖状または分岐状の炭化水素のいずれかを意味する。アルキニルは、C₂、C₂₋₃、C₂₋₄、C₂₋₅、C₂₋₆、C₂₋₇、C₂₋₈、C₂₋₉、C₂₋₁₀、C₃、C₃₋₄、C₃₋₅、C₃₋₆、C₄、C₄₋₅、C₄₋₆、C₅、C₅₋₆およびC₆などの任意の数の炭素を含むことができる。アルキニル基の例には、限定されないが、アセチレニル、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、ブタジイニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、イソペンチニル、1,3-ペンタジイニル、1,4-ペンタジイニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、1,3-ヘキサジイニル、1,4-ヘキサジイニル、1,5-ヘキサジイニル、2,4-ヘキサジイニル、または1,3,5-ヘキサトリイニルがある。アルキニル基は、置換されていてもよいし、非置換であってもよい。

20

【0035】

「アルコキシ」は、アルキル基と結合点とを連結する酸素原子を有するアルキル基、すなわちアルキル-O-を指す。アルキル基の場合と同様に、アルコキシ基はC₁₋₆などの任意の適切な数の炭素原子を有することができる。アルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、2-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ等が挙げられる。アルコキシ基は、内に記載された種々の置換基でさらに置換され得る。アルコキシ基は、置換されていてもよいし、非置換であってもよい。

【0036】

「アルコキシアルキル」は、アルキル基が二価になるように、化合物の残部に連結したアルキル基に連結しているアルコキシ基を指す。アルコキシアルキルは、炭素数2~6（C₂₋₆アルコキシアルキル）、2~5（C₂₋₅アルコキシアルキル）、2~4（C₂₋₄アルコキシアルキル）、または2~3（C₂₋₃アルコキシアルキル）など、任意の適切な数の炭素を有することができる。ここでの炭素数は、アルコキシ基およびアルキル基に含まれる総炭素数を指す。例えば、C₆アルコキシアルキルは、ブチル（C₄アルキル）に連結されたエトキシ（C₂アルコキシ）、およびイソプロピル（C₃アルキル）に連結されたn-プロポキシ（C₃アルコキシ）を指す。ここでのアルコキシおよびアルキルは、上記で定義したとおりであり、アルキルが二価である場合、限定されるものではないが、メトキシメチル（CH₃OCH₂-）、メトキシエチル（CH₃OCH₂CH₂-）等を含む。

30

【0037】

本明細書中で使用する場合の「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ（-F）、クロロ（-Cl）、ブロモ（-Br）、およびヨード（-I）を指す。

【0038】

本明細書で使用する場合の「ハロアルキル」は、アルキルの1つ以上の水素原子が独立にハロ置換基によって置換されており、該置換基は同一であっても異なってもよい、本明細書に定義されるアルキルを指す。例えば、C₁₋₄ハロアルキルは、C₁₋₄アルキルの水素原子のうちの1つ以上がハロ置換基により置き換えられたC₁₋₄アルキルである。ハロアルキル基の例としては、フルオロメチル、フルオロクロロメチル、ジフルオ

40

50

ロメチル、ジフルオロクロロメチル、トリフルオロメチル、1,1,1-トリフルオロエチルおよびペンタフルオロエチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0039】

「シクロアルキル」は、3～20個の環炭素原子を有する単環式の飽和または部分不飽和の全炭素環（すなわち、 C_{3-20} シクロアルキル）、例えば、3～12個の環原子、例えば3～10個の環原子、または3～8個の環原子、または3～6個の環原子、または3～5個の環原子、または3～4個の環原子を有する、単環式の飽和または部分不飽和の全炭素環を指す。用語「シクロアルキル」はまた、多縮合の飽和および部分不飽和の全炭素環系（例えば、2、3または4個の炭素環式環を含む環系）を含む。したがって、シクロアルキルは、多環式炭素環、例えば二環式炭素環（例えば、ビスクロ[3.1.0]ヘキサ

10

【0040】

本明細書で使用する場合の「ヘテロシクリル」または「複素環」または「ヘテロシクロアルキル」は、飽和もしくは部分不飽和の非芳香族単環系、または環中に少なくとも1つのヘテロ原子（すなわち酸素、窒素および硫黄から選択された少なくとも1つの環ヘテロ原子）を有する多環系を指し、前記多環系は、少なくとも1つのヘテロ原子を含有する少なくとも非芳香環を包含する。多環系はまた、他の芳香環および非芳香環も含みうる。特に断りのない限り、ヘテロシクリル基は、3～20個の環原子、例えば3～12個の環原子、例えば3～10個の環原子、または3～8個の環原子、または3～6個の環原子、または3～5個の環原子、または4～6個の環原子、または4～5個の環原子を含む。したがって、この用語は、環中に1～6個の環炭素原子と、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択された1～3個の環ヘテロ原子とを有する、飽和または部分不飽和の単環（例えば3、4、5、6または7員環）を含む。ヘテロ原子は、任意選択的に、 $-N(-OH)-$ 、 $=N(-O^-)-$ 、 $-S(=O)-$ 、または $-S(=O)_2-$ を形成するように酸化され得る。縮合多環（例えば二環式ヘテロシクリル）系の環は、例えば、原子価要件によって許容される場合、縮合、スピロおよび架橋結合を介して互いに接続され得る。複素環としては、限定されるものではないが、アゼチジン、アジリジン、イミダゾリジン、モルホリン、オキシラン（エポキシド）、オキセタン、チエタン、ピペラジン、ピペリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピロリジン、ピロリジノン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、キヌクリジン、2-オキサー6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル、6-オキサー1-アザスピロ[3.3]ヘプタン-1-イル、2-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル、2-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル、3-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサニル、2-アザビスクロ[2.1.1]ヘキサニル、2-アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、4-アザスピロ[2.4]ヘプタニル、5-アザスピロ[2.4]ヘプタニル等が挙げられる。

20

30

40

【0041】

「アリール」は、本明細書で使用される場合、少なくとも1つの環が芳香族である、全炭素芳香族単環系または全炭素縮合多環系を指す。例えば、いくつかの実施形態では、アリール基は、6～20個の炭素原子、6～14個の炭素原子、または6～12個の炭素原子を有する。アリールは、フェニルラジカルを含む。アリールはまた、9～20個の炭素原子、例えば9～16個の炭素原子を有し、少なくとも1つの環が芳香族であり、かつ他の環が芳香族であっても芳香族でなくてもよい（すなわち炭素環）、縮合多環系（例えば

50

2、3または4個の環を含む環系)も含む。このような縮合多環系は、縮合多環系の任意の炭素環部分において1個以上(例えば、1、2または3個)のオキソ基で任意選択的に置換されていてもよい。縮合多環系の環は、原子価要件によって許容される場合、縮合、スピロおよび架橋結合を介して互いに接続され得る。また、特定の原子数範囲の員で構成されるアリール、例えば6~10員のアリールを指すと理解されるべきであり、ここで原子数範囲とはアリールの全環原子数である。例えば、6員のアリールはフェニルを含み、10員のアリールはナフチルおよび1,2,3,4-テトラヒドロナフチルを含む。アリール基の非限定的な例としては、フェニル、インデニル、ナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、アントラセニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0042】

本明細書中で用いられる「ヘテロアリール」とは、環中に炭素以外の少なくとも1つの原子を有する芳香族単環を指し、ここで前記原子は、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される;「ヘテロアリール」はまた、少なくとも1つの前記のような芳香環を有する縮合多環系も含み、その縮合多環系は、さらに下記に記載される。よって、「ヘテロアリール」は、1~6個の炭素原子と、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択された1~4個のヘテロ原子とを有する芳香族単環を含む。硫黄および窒素原子は、環が芳香族であることを前提として酸化形態で存在してもよい。典型的なヘテロアリール環系としては、限定されないが、ピリジル、ピリミジニル、オキサゾリル、またはフリルが挙げられる。「ヘテロアリール」はまた、縮合多環系(例えば2,3または4個の環を含む環系)も包含し、ここで上記に定義したとおりのヘテロアリール基は、ヘテロアリール(例えば1,8-ナフチリジニルを形成する)、複素環(例えば1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジニルを形成する)、炭素環(例えば5,6,7,8-テトラヒドロキノリルを形成する)およびアリール(例えばインダゾリルを形成する)から選択された1つ以上の環と縮合されて、縮合多環系を形成する。よって、ヘテロアリール(芳香族単環または縮合多環系)は、ヘテロアリール環中に1~20個の炭素原子と1~6個のヘテロ原子とを有する。かかる縮合多環系は、任意選択的に、炭素環またはヘテロ環部分が1つ以上(例えば1,2,3,または4個)のオキソ基で置換されていてもよい。縮合多環系の環は、原子価要件により許容される場合、縮合、スピロおよび架橋結合を介して互いに接合させることができる。縮合多環系の個々の環が互いに任意の順位で接合され得ることは、理解しておくべきである。ヘテロアリールまたはヘテロアリール縮合多環系の結合点は、炭素原子とヘテロ原子(例えば窒素)を含む、ヘテロアリールまたはヘテロアリール縮合多環系の任意の適当な原子の位置であり得ることは理解されるべきである。また、ヘテロアリールの構成員である特定の原子範囲について言及が行われる場合(例えば5~10員のヘテロアリール)、その原子範囲は、ヘテロアリールの合計環原子数についてであり、炭素原子とヘテロ原子を包含することも理解すべきである。例えば、5員のヘテロアリールは、チアゾリルを含み、10員のヘテロアリールはキノリニルを含むであろう。例示的なヘテロアリールとしては、限定されるものではないが、ピリジル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、チエニル、インドリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、フリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、インダゾリル、キノキサリル、キナゾリル、5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、チアナフテニル、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、キナゾリニル-4(3H)-オン、およびトリアゾリルが含まれる。

【0043】

同様に提供されるのは、1個の炭素原子に結合された1~n個の水素原子が、重水素またはDによって置換されている本明細書に記載の化合物または薬学的に許容される塩、同位体、またはそれらの混合物である(ここでnは分子中の水素原子の数である)。当業界で既知のように、重水素原子は、水素原子の非放射性同位体である。かかる化合物は、代謝に対する耐性を高めることができ、そのため、哺乳動物に投与したときに、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、同位体もしくはその混合物の半減期を増

10

20

30

40

50

加させるのに有用であり得る。例えば、Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”, Trends Pharmacol. Sci., 5 (12) : 524-527 (1984) を参照されたい。かかる化合物は、当業界で周知の手段により、例えば、1つ以上の水素原子が重水素で置換されている出発材料を使用することにより、合成することができる。

【0044】

開示された化合物に組み込むことができる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素、およびヨウ素の同位体、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、のそれぞれも含みうる。同位体を発生するポジトロンでの置換、例えば、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O および ^{13}N は、基質受容体占有を調べるための陽電子放出トポグラフィー (PET) 研究に有用であり得る。一般に、式 (I) の同位体標識化合物は、当業者に知られている従来技術によって、または以下に与えられる実施例に記載されたものと同様のプロセスによって、従来使用されている非標識試薬の代わりに、適切な同位体標識試薬を使って調製することができる。

10

【0045】

本開示の化合物は、本明細書に記載の化合物を含み、例えば、本開示の化合物は、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、および (V) の化合物を含み、実施例の化合物を含む。

【0046】

本明細書で使用する場合の「組成物」は、特定の成分を特定の量で含有する生成物、並びに直接的もしくは間接的に特定の成分を特定の量で組み合わせることから生じる任意の生成物を包含することを意図している。「薬学的に許容される」とは、担体、希釈剤または賦形剤が、製剤の他の成分と相溶でなければならず、そのレシピエント (受容者) にとって有害である必要がある。

20

【0047】

「薬学的に有効な量」は、所望の治療結果または薬理結果を提供する、製剤またはその組み合わせにおける本開示の化合物の量を指す。

【0048】

「薬学的に許容される賦形剤」は、限定されないが、米国食品医薬品局 (FDA) によりヒトまたは家畜動物における使用に関して許容できるとして承認されている、任意のアジュバント、担体 (キャリア)、賦形剤、光沢剤、甘味剤、希釈剤、保存剤、染料/着色剤、風味増強剤、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁化剤、安定化剤、等張化剤、溶剤、または乳化剤を含む。

30

【0049】

本明細書中で使用する「治療 (処置)」または「治療 (処置) する」または「治療 (処置) すること」とは、有益なまたは所望の結果を得るためのアプローチを指す。本開示の目的上、有益なまたは所望の結果は、限定されないが、疾患もしくは状態に関連する症状の緩和および/または症状の程度の軽減および/または症状の悪化を防止することを含む。いくつかの実施形態では、「治療 (処置)」または「治療 (処置) すること」は、以下：a) 疾患もしくは状態を抑制すること (例えば、疾患もしくは状態に起因する1つ以上の症状の低減、および/または疾患もしくは状態の程度の縮小)；b) 疾患もしくは状態に関連する1つ以上の症状の発展を遅くするかまたは停止すること (例えば、疾患もしくは状態の安定化、疾患もしくは状態の悪化または進行の減速)；およびc) 例えば、疾患もしくは状態を緩和すること、例えば臨床症状の回帰、疾患状態の改善、病態の緩和、疾患の進行の減速、生活の質の向上、および/または生存の延長、の1つ以上を含む。

40

【0050】

本明細書で使用する「治療有効量」または「有効量」は、所望の生物学的または医学的応答を誘発するのに有効な量であり、疾患を治療するために被験者 (対象者) に投与されると、このような疾患の治療を果たすのに十分である化合物の量を含む。有効量は、化

50

合物、疾患、およびその重症度、並びに年齢、体重などに応じて変化しうる。有効量は、量の範囲を含むことができる。当技術分野で理解されるように、有効量は、1回量または複数回量の用量であってもよく、単回投与量または複数回投与量は、所望の治療エンドポイント（評価項目）を達成するために必要とされる量でありうる。有効量は、1つ以上の治療薬を投与する文脈において考慮される場合があり、1つ以上の他の薬剤と協同して、望ましい結果または有益な結果が達成され得るかまたは達成されるならば、有効量で投与されていると見なされ得る。任意の併用投与される化合物の適切な用量は、任意選択で、化合物の複合作用（例えば、付加効果または相乗効果）によって少なくすることが可能である。

【0051】

「投与する」とは、経口投与、坐剤としての投与、局所接触、非経口、静脈内、腹腔内、筋肉内、病巣内、鼻腔内もしくは皮下投与、髄腔内投与、または徐放性デバイス、例えば、ミニ浸透圧ポンプの被検者への移植などを指す。投与は、投与頻度、投与用量、および他の因子を指定するスケジュールに従って実行することができる。

【0052】

本明細書で使用する「併用投与（co-administration）」とは、1つ以上の追加の治療薬の単位用量の投与前または投与後の、本明細書に開示された化合物の単位用量の投与、例えば、1つ以上の追加の治療薬の投与から数秒、数分、または数時間以内の、本明細書に開示された化合物の投与を指す。いくつかの実施形態では、本開示の化合物の単位用量は、最初に投与され、続いて、数秒または数分以内に1つ以上の追加の治療薬の単位用量が投与される。あるいは、他の実施形態では、1つ以上の追加の治療薬の単位用量が最初に投与され、続いて、数秒または数分以内に本開示の化合物の単位用量が投与される。いくつかの実施形態では、本開示の化合物の単位用量が最初に投与され、続いて、数時間（例えば1～12時間）後に1つ以上の追加の治療薬の単位用量が投与される。他の実施形態では、1つ以上の追加の治療薬の単位用量が最初に投与され、続いて、数時間（例えば1～12時間）後に、本開示の化合物の単位用量が投与される。本明細書に開示される化合物の併用投与は、一般に、治療有効量の各薬剤が患者の体内に存在するようにする本明細書に開示される化合物と1つ以上の追加の治療薬との同時または逐次的投与を指す。

【0053】

「被験者（または対象者または患者）」は、哺乳動物などの動物を指し、霊長類（例えば、ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス等を含むがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、被験者はヒトである。

【0054】

「疾患」または「状態」は、本明細書に提供される化合物、医薬組成物、または方法によって処置することが可能な患者または被検者の状態または健康状態を指す。

【0055】

II. 化合物

本開示は、T型電圧依存性カルシウムチャネルアンタゴニスト（拮抗薬）として有用な化合物を提供する。

【0056】

いくつかの実施形態では、当該化合物は式（I）の構造：

10

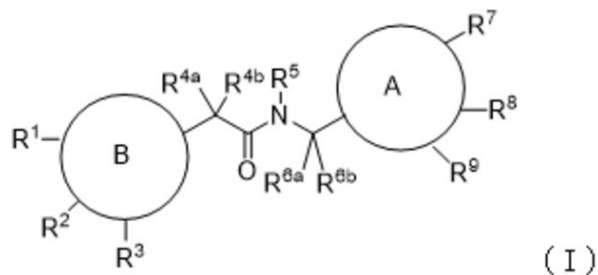
20

30

40

50

【化 9】



10

を有するかまたは薬学的に許容されるその塩であり、上式中、

環 A および環 B は、それぞれ独立に、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールまたは 5 ～ 10 員のヘテロアリールであり；

R^1 、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、CN、 OR^{11} 、 $NR^{12a}R^{12b}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、フェニル、5 ～ 6 員のヘテロアリール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または 4 ～ 7 員のヘテロシクリルであり、前記フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、任意選択的に 1、2 または 3 個のハロゲン、CN、 OR^{11} 、 $NR^{12a}R^{12b}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルにより置換されていてよく；

20

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立に、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^5 は、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{6a} および R^{6b} は、それぞれ独立に、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^7 は、H、ハロゲン、CN、 OR^{11} 、 $NR^{12a}R^{12b}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、フェニル、5 ～ 6 員のヘテロアリール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または 4 ～ 7 員のヘテロシクリルであり、前記フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、任意選択的に 1、2 または 3 個のハロゲン、CN、 OR^{11} 、 $NR^{12a}R^{12b}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルにより置換されていてよく；

30

R^8 は H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、前記シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、任意選択的に 1、2、または 3 個のハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルにより置換されていてよく；

R^9 は H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または 4 ～ 7 員のヘテロシクリルであり、前記シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、任意選択的に 1、2、または 3 個のハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルにより置換されていてよく；そして

40

各 R^{11} 、 R^{12a} および R^{12b} は、それぞれ独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または 4 ～ 7 員のヘテロシクリルであり、前記シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、任意選択的に 1、2 または 3 個のハロゲンまたは CN で置換されていてよい。

【0057】

いくつかの実施形態では、環 A は、9 ～ 10 員のヘテロアリールである。

50

【0058】

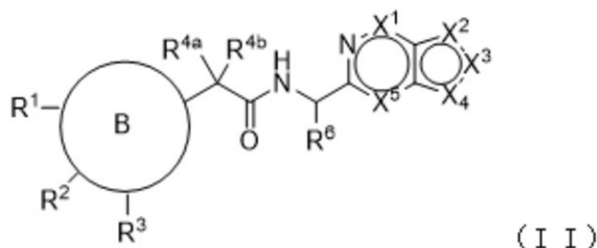
いくつかの実施形態では、環Aは、ピロロピリジン、イソオキサゾロピリジン、ピラゾロピリジン、ピラゾロピリダジン、またはトリアゾロピリジンである。いくつかの実施形態では、環Aはピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル、ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル、イソオキサゾロ[4,5-c]ピリジン-6-イル、イソオキサゾロ[5,4-c]ピリジン-5-イル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル、ピラゾロ[3,4-c]ピリダジン-5-イル、[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-イル、またはピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イルである。いくつかの実施形態では、環Aはピラゾロピリジンである。

【0059】

10

いくつかの実施形態では、当該化合物は、式(II)の構造：

【化10】



20

を有するかまたはその薬学的に許容される塩であり、ここで

環Bは、C₆～C₁₀アリールまたは5～10員ヘテロアリールであり；

R¹、R²およびR³は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、CN、OR¹¹、NR^{12a}R^{12b}、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルコシアルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、C₃～C₇シクロアルキル、-(CH₂)_n-(C₃～C₇シクロアルキル)、4～7員ヘテロシクリル、または-(CH₂)_n-(4～7員ヘテロシクリル)であり、ここで前記フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、任意選択的に1、2もしくは3個のハロゲン、CN、OR¹¹、NR^{12a}R^{12b}、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆アルキルアミノ、またはC₁～C₆ハロアルキルにより置換されていてよく；

30

R^{4a}およびR^{4b}は、それぞれ独立に、HもしくはC₁～C₆アルキルであるか、またはR^{4a}とR^{4b}とそれらが結合されている炭素原子とが一緒にC₃～C₅シクロアルキルを形成し；

R⁶は、H、C₁～C₆アルキル、またはC₁～C₆ハロアルキルであり；

X¹およびX⁵は、それぞれ独立に、NまたはCR⁸であり、ただしX¹とX⁵の少なくとも一方がCR⁸であり；

X²、X³およびX⁴は、それぞれ独立に、N、NR⁹、O、SまたはCR⁹であり、ただしX²、X³およびX⁴のうちの少なくとも1つがN、NR⁹、O、またはSであり；

40

R⁸は、H、ハロゲン、CN、OR¹¹、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルコシアルキル、またはC₁～C₆ハロアルキルであり；

R⁹は、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルコシアルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₇シクロアルキル、または4～7員のヘテロシクリルであり、前記シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、任意選択的に1、2もしくは3個のハロゲン、CN、OH、NH₂、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆アルキルアミノ、またはC₁～C₆ハロアルキルにより置換されていてよく；

各R¹¹、R^{12a}およびR^{12b}は、それぞれ独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～

50

C₆ アルコキシアルキル、C₁～C₆ ハロアルキル、C₂～C₆ アルケニル、C₂～C₆ アルキニル、C₃～C₇ シクロアルキル、または 4～7 員のヘテロシクリルであり、前記シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、任意選択的に 1、2 もしくは 3 個のハロゲンまたは CN により置換されてよく；そして

n は 1、2 または 3 である。

【0060】

いくつかの実施形態では、X¹ は CR⁸ である。

【0061】

いくつかの実施形態では、R⁸ は H である。

【0062】

いくつかの実施形態では、X²、X³、および X⁴ はそれぞれ独立に、N、NR⁹ または CR⁹ であり、ただし X²、X³ および X⁴ の少なくとも 1 つが N または NR⁹ であることを条件とする。

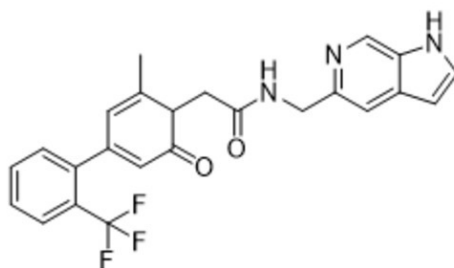
【0063】

いくつかの実施形態では、X¹ は N または CR⁸ であり、X² および X³ はそれぞれ独立に N または NR⁹ であり、X⁴ は N、NR⁹、または CR⁹ であり、X⁵ は CR⁸ である。例えば、X¹ は CR⁸ であり、X² および X³ はそれぞれ独立に N または NR⁹ であることができ、X⁴ は N、NR⁹、または CR⁹ であることができ、X⁵ は CR⁸ であることができる。いくつかの実施形態では、X¹ は N または CR⁸ であり；X² は N または NR⁹ であり；X³ は N、NR⁹ または CR⁹ であり；X⁴ は N または CR⁹ であり；X⁵ は CR⁹ である。いくつかの実施形態では、X¹ は CR⁸ であり；X² は N または NR⁹ であり；X³ は N、NR⁹、または CR⁹ であり；X⁴ は N または CR⁹ であり；X⁵ は CR⁹ である。

【0064】

式 (I) および／または (II) の化合物のいくつかの実施形態では、当該化合物は、以下の構造：

【化 11】

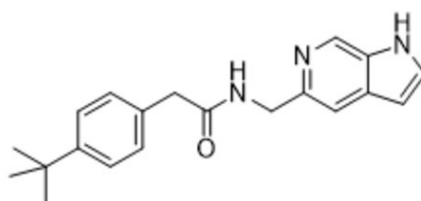


またはその薬学的に許容される塩を有さない。

【0065】

式 (I) および／または (II) の化合物のいくつかの実施形態では、当該化合物は、以下の構造：

【化 12】

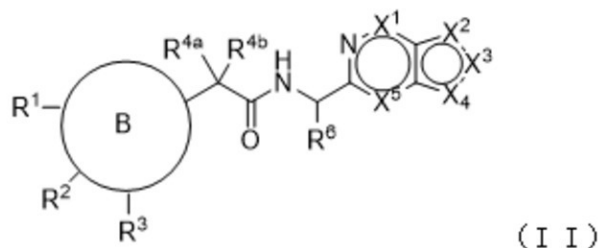


またはその薬学的に許容される塩を有さない。

【 0 0 6 6 】

式 (I I) の化合物のいくつかの実施形態において、当該化合物は、以下の構造：

【 化 1 3 】



10

を有するかまたは薬学的に許容されるその塩であり、上式中、

環 B は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールまたは 5 ～ 10 員ヘテロアリールであり；

R^1 、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、CN、 OR^{11} 、 NR^{12a} R^{12b} 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、フェニル、5 ～ 6 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n-$ ($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、4 ～ 7 員ヘテロシクリル、または $-(CH_2)_n-$ (4 ～ 7 員ヘテロシクリル) であり、ここで前記フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、任意選択的に 1、2 もしくは 3 個のハロゲン、CN、 OR^{11} 、 NR^{12a} R^{12b} 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルにより置換されていてよく；

20

R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ独立に、H もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または R^{4a} と R^{4b} とそれらが結合している炭素原子とが一緒に $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルを形成し；

 R^6 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり；

X^1 および X^5 は、それぞれ独立に、N または CR^8 であり、ただし X^1 と X^5 の少なくとも一方が CR^8 であり；

30

X^2 、 X^3 および X^4 は、それぞれ独立に、N、 NR^9 、O、S または CR^9 であり、ただし X^2 、 X^3 および X^4 のうちの少なくとも 1 つが N、 NR^9 、O、または S であり；
 R^8 は、H、ハロゲン、CN、 OR^{11} 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコシアルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり；

R^9 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または 4 ～ 7 員のヘテロシクリルであり、前記シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、任意選択的に 1、2 もしくは 3 個のハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルにより置換されてよく；

40

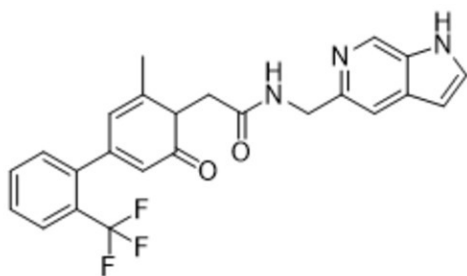
各 R^{11} 、 R^{12a} および R^{12b} は、独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または 4 ～ 7 員のヘテロシクリルであり、前記シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、任意選択的に 1、2 もしくは 3 個のハロゲンまたは CN により置換されてよく；そして

n は 1、2 または 3 であり；

ただし、該化合物は次の構造：

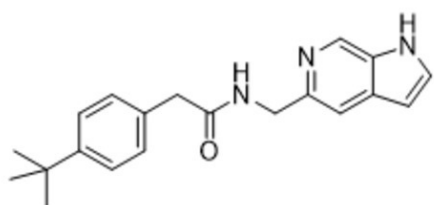
50

【化 1 4】



10

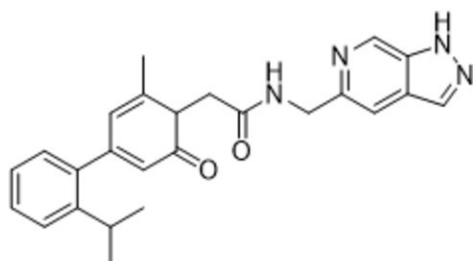
【化 1 5】



20

もしくは

【化 1 6】



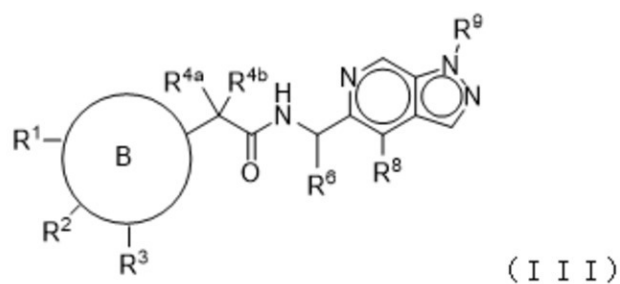
30

または薬学的に許容されるその塩
を有さないことを条件とする。

【0067】

いくつかの実施形態では、当該化合物は、式（III）の構造：

【化 1 7】



40

を有するかまたは薬学的に許容されるその塩である。

【0068】

式（I）、（II）、および／または（III）の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 $C_1 \sim$

50

C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆アルキルアミノ、C₂～C₆アルコキシアルキル、C₁～C₆ハロアルキル、またはC₃～C₇シクロアルキルであり、前記シクロアルキルは、任意選択的に1個、2個または3個のハロゲン、CN、OH、NH₂、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆アルキルアミノ、またはC₁～C₆ハロアルキルで置換されていてもよい。

【0069】

式(I)、(II)および／または(III)の化合物のいくつかの実施形態では、R³はH、ハロゲンまたはCNである。いくつかの実施形態では、R³はHまたはハロゲンである。いくつかの実施形態では、R³はHである。

【0070】

式(I)、(II)、および／または(III)の化合物のいくつかの実施形態では、R^{4b}はHまたはCH₃である。

【0071】

式(I)、(II)、および／または(III)の化合物のいくつかの実施形態では、R^{4a}およびR^{4b}は、それぞれ独立に、HまたはCH₃である。

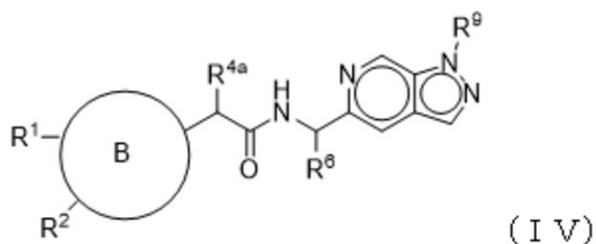
【0072】

式(I)、(II)、および／または(III)の化合物のいくつかの実施形態では、環Bはフェニル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル、1H-インダゾール-5-イル、ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル、2H-インダゾール-6-イル、チオフェン-2-イル、ピリジン-2-イル、またはピリジン-3-イルであり；R¹はF、Me、iPr、CF₃、CF₂CH₃、シクロプロピル、1-フルオロシクロプロピル、1-シアノシクロプロピル、2,2-ジフルオロシクロプロピル、1-トリフルオロメチルシクロプロピル、1,1-ジフルオロメチルシクロプロピルであり；R²はH、F、Cl、CN、またはCH₃であり；R³はHまたはCH₃である。

【0073】

いくつかの実施形態では、当該化合物は、式(IV)の構造：

【化18】



を有するかまたは薬学的に許容されるその塩である。

【0074】

式(I)、(II)、(III)、および／または(IV)の化合物のいくつかの実施形態では、環Bは、フェニルまたは5～6員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、環Bはフェニルまたはピリジルである。

【0075】

式(I)、(II)、および／または(III)の化合物のいくつかの実施形態では、R^{4a}はHまたはCH₃である。

【0076】

いくつかの実施形態では、化合物は式(V)の構造：

10

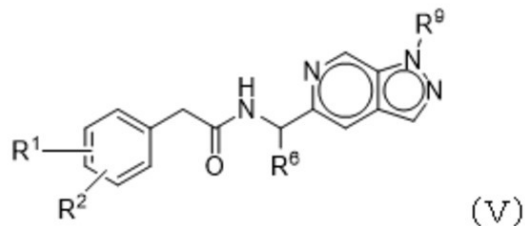
20

30

40

50

【化 19】



を有するかまたは薬学的に許容されるその塩である。

10

【0077】

式 (I)、(II)、(III)、(IV) および／または (V) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_2 \sim C_6$ アルコシアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、または $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は H または ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^1 は $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は CF_3 である。

【0078】

式 (I)、(II)、(III)、(IV)、および／または (V) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_2 \sim C_6$ アルコシアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、または $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は H または ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^2 は H である。

20

【0079】

式 (I)、(II)、(III)、(IV)、および／または (V) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルコシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、前記シクロアルキルは、任意選択的に 1 個、2 個、または 3 個のハロゲン、CN、OH、 NH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルにより置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_3$ アルコシアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、または $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、前記シクロアルキルは、任意選択的に 1 個、2 個または 3 個のハロゲン、CN、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルにより置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、または $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、H または ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、または $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、H または $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルである。

30

40

【0080】

式 (I)、(II)、(III)、(IV)、および／または (V) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は H または $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルであり、 R^2 は H または ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^1 は $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルであり、 R^2 は H である。いくつかの実施形態では、 R^1 は CF_3 であり、 R^2 は H である。

【0081】

式 (I)、(II)、(III)、(IV)、および／または (V) の化合物のいくつかの実施形態において、 R^6 は、H または $C_1 \sim C_3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は CH_3 である。

50

【0082】

式（Ⅰ）、（Ⅱ）、（Ⅲ）、（Ⅳ）、および／または（Ⅴ）の化合物のいくつかの実施形態において、 R^9 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシアリル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または4～7員のヘテロシクリルであり、前記シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、任意選択的に1個、2個または3個のハロゲン、CN、OH、NH₂、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルにより置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^9 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシアリル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、または4～7員のヘテロシクリルであり、ここで、前記シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、任意選択的に0個、1個、2個、または3個のハロゲン、CN、OH、NH₂、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルで置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^9 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_3$ アルコキシアリル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルであり、前記シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、任意選択的に0個、1個、2個、または3個のF、Cl、CN、OH、NH₂、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルにより置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^9 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_3$ アルコキシアリル、または $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^9 は CH_2CF_3 である。

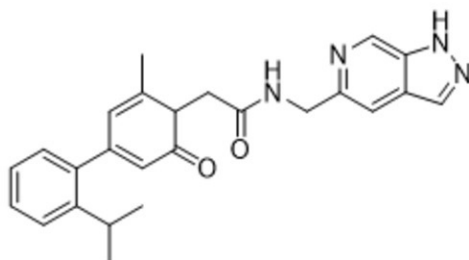
10

20

【0083】

式（Ⅰ）、（Ⅱ）、（Ⅲ）、（Ⅳ）、および／または（Ⅴ）の化合物のいくつかの実施形態では、当該化合物は、以下の構造：

【化20】



30

を有していないかまたは薬学的に許容されるその塩ではない。

【0084】

特定の置換パターンに応じて、式（Ⅰ）、（Ⅱ）、（Ⅲ）、（Ⅳ）、および／または（Ⅴ）の化合物、または薬学的に許容されるその塩は、1つ以上の立体中心を有する場合がある。特定の例では、化合物評価を容易にするために、個々の鏡像異性体（エナンチオマー）および／またはジアステレオマーを分離することおよび評価することが有利であり得る。個々のジアステレオマーおよび／またはエナンチオマー（鏡像異性体）を生成する方法は、当技術分野で知られており、例えば、限定されるものではないが、キラルクロマトグラフィー、例えばキラルアミロースカラム上での超臨界流体クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー、並びにキラル補助剤を使用したジアステレオ選択的および／またはエナンチオ選択的合成、例えば、キラルスルフィニミンへの有機金属付加が挙げられる。例えば、実施例8に記載された手順を参照されたい。従って、いくつかの実施形態では、化合物は鏡像異性的に濃縮され、約90%から約99.999%の鏡像異性体過剰（ee）、例えば約90%～約99.99%鏡像異性体過剰、約93%～99.99%、約95%～約99.99%、約95%～約99.9%、約97%～約99.9%、約98%～約99.9%、または約99%～約99.99% eeで存在する。他の表示が存在しない場合、主要な異性体は、本明細書の化合物構造に示される立体化学のものである

40

50

。いくつかの実施形態では、化合物は主に R 異性体である。いくつかの実施形態では、化合物は主に S 異性体である。

【0085】

式 (I)、(II)、(III)、(IV) および／または (V) の化合物のいくつかの実施形態では、当該化合物は表 1 と表 2 の化合物のいずれか 1 つの構造を有するか、または薬学的に許容されるその塩である。

【0086】

式 (I)、(II)、(III)、(IV) および／または (V) の化合物のいくつかの実施形態では、当該化合物は表 1 の化合物のいずれか 1 つの構造を有するか、または薬学的に許容されるその塩である。

10

20

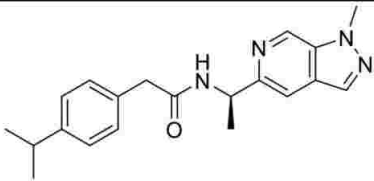
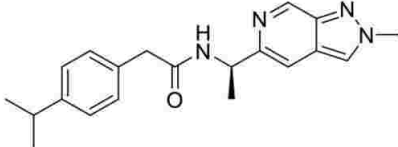
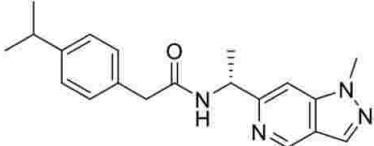
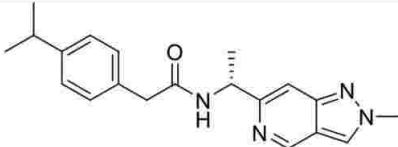
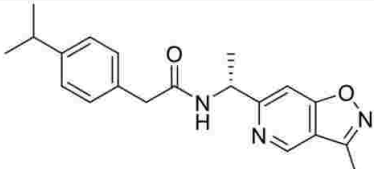
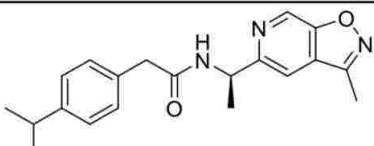
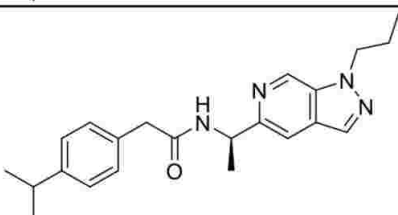
30

40

50

【表 1 - 1】

表 1

実施例	構造
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

10

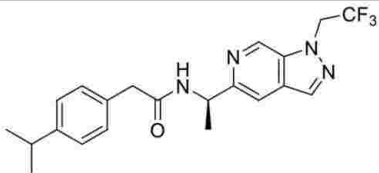
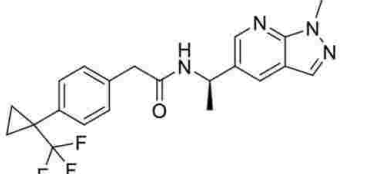
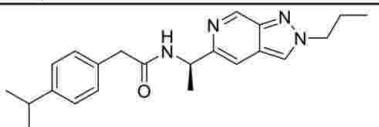
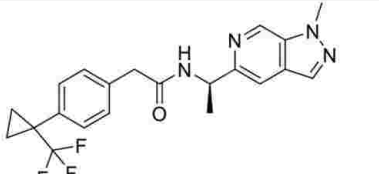
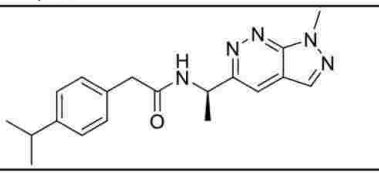
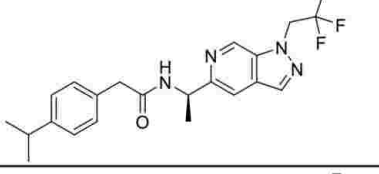
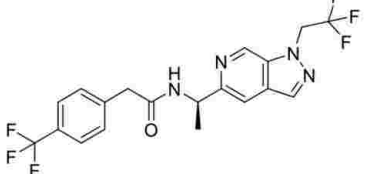
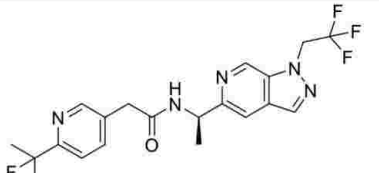
20

30

40

50

【表 1 - 2】

実施例	構造
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

実施例	構造
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	

10

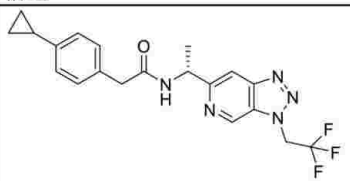
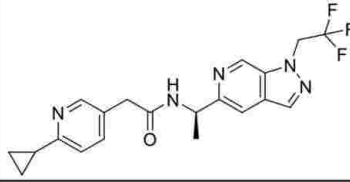
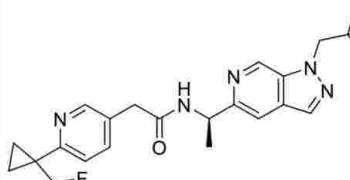
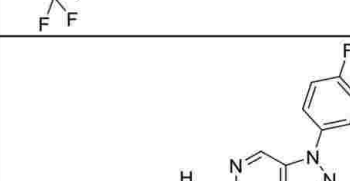
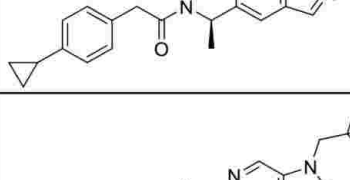
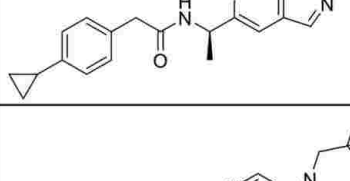
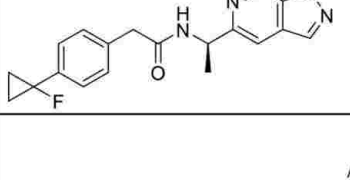
20

30

40

50

【表 1 - 4】

実施例	構造
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	 ジアステレオマー A

10

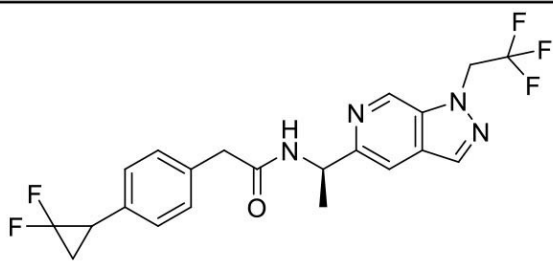
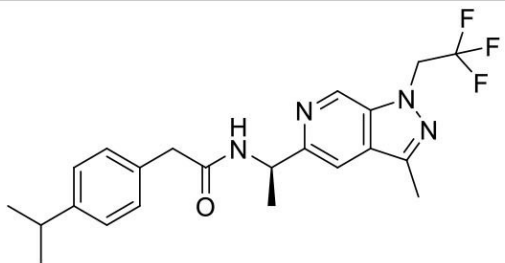
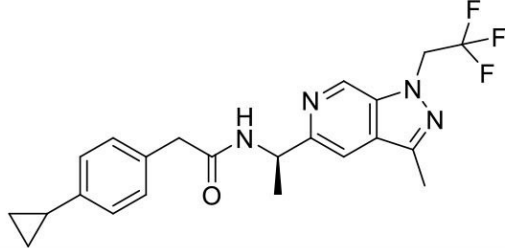
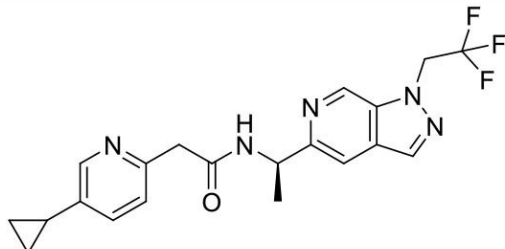
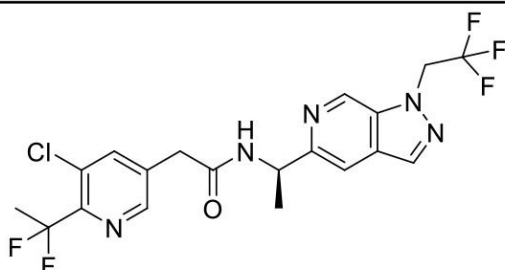
20

30

40

50

【表 1 - 5】

実施例	構造
31	 ジアステレオマーB
32	
33	
34	
35	

10

20

30

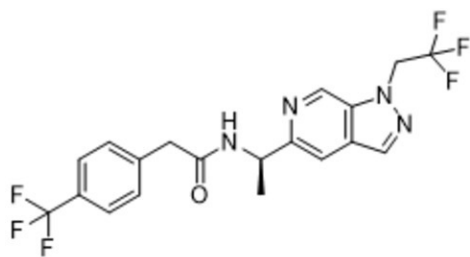
40

【0087】

例えば、いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、次の構造：

50

【化 2 1】



10

を有するかまたは薬学的に許容されるその塩である。

【0088】

式（I）、（II）、（III）、（IV）および／または（V）の化合物の幾つかの実施形態では、化合物は、表2に記載の化合物のいずれか1つの構造を有するか、または薬学的に許容されるその塩である。

20

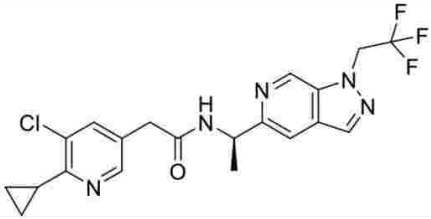
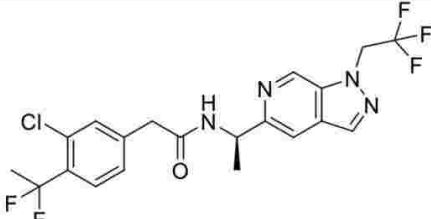
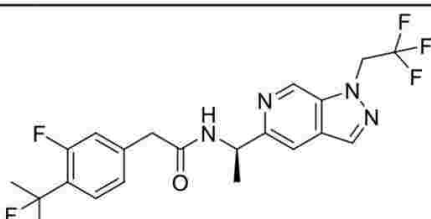
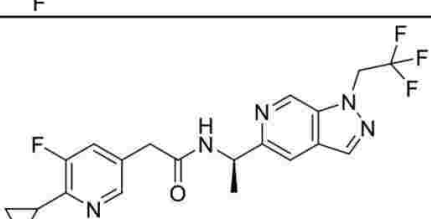
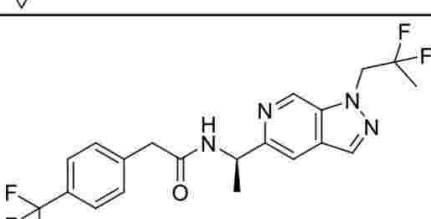
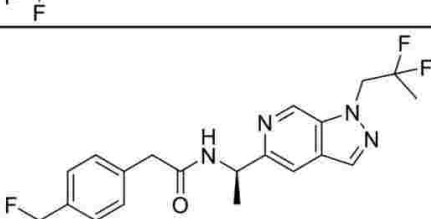
30

40

50

【表 2 - 1】

表 2

実施例	構造
36	
37	
38	
39	
40	
41	

10

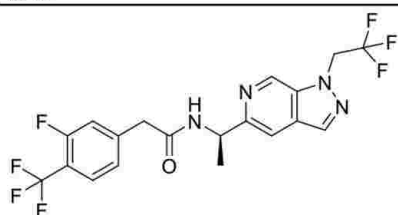
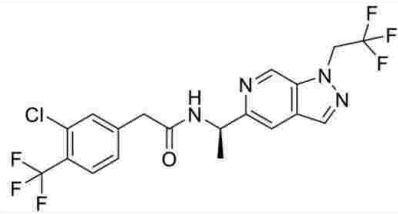
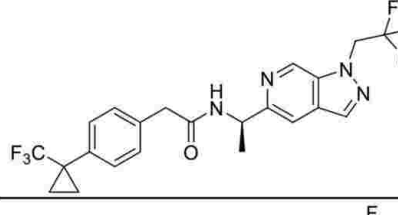
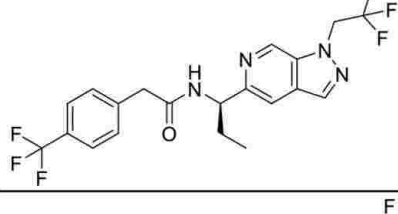
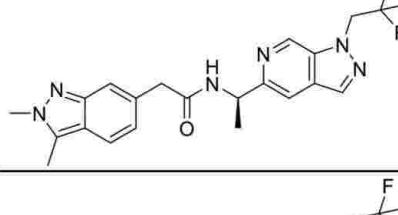
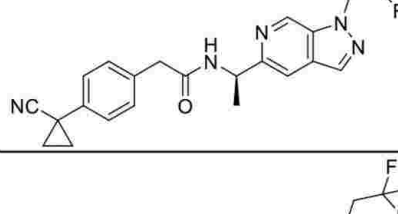
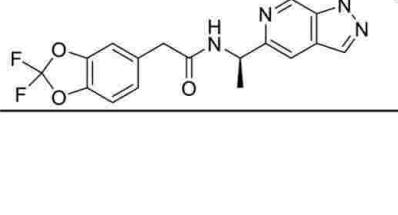
20

30

40

50

【表 2 - 2】

実施例	構造
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

実施例	構造
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	

10

20

30

40

【0089】

式（I）の化合物のいくつかの実施形態では、化合物は、表 3 の化合物のいずれかの構造を有するかまたは薬学的に許容されるその塩である。

50

【表 3】

表 3

実施例	構造
56	
57	
58	
59	

10

20

【0090】

本明細書に記載の化合物は、T型カルシウムチャネルアンタゴニストまたはT型電圧依存性カルシウムチャネルアンタゴニストである。従って、本開示の化合物は、当業界で既知であるかまたは本明細書に記載の1つ以上のアッセイにおいて、T型カルシウムチャネルアンタゴニスト活性を示すことができる。

30

〔化合物活性〕

【0091】

本開示の化合物は、一般に、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野で既知である1つ以上のT型カルシウムチャネルアンタゴニストアッセイにおいて、活性を有する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、パッチクランプアッセイにおいてT型カルシウムチャネルアンタゴニスト活性を有する。いくつかの実施形態では、当該化合物は、パッチクランプアッセイにおいて $IC_{50} < 20 \mu M$ を有する。いくつかの実施形態では、当該化合物は、パッチクランプアッセイにおいて $IC_{50} < 10 \mu M$ を有する。いくつかの実施形態では、当該化合物は、パッチクランプアッセイにおいて、 $IC_{50} < 1 \mu M$ を有する。いくつかの実施形態では、当該化合物は、パッチクランプアッセイにおいて、 $IC_{50} < 100 nM$ を有する。いくつかの実施形態では、当該化合物は、パッチクランプアッセイにおいて $IC_{50} < 10 nM$ を有する。いくつかの実施形態では、化合物は、パッチクランプアッセイにおいて $IC_{50} < 1 nM$ を有する。いくつかの実施形態では、化合物は、パッチクランプアッセイにおいて、 $IC_{50} < 0.1 nM$ を有する。いくつかの実施形態では、化合物は、パッチクランプアッセイにおいて、 $IC_{50} < 0.01 nM$ を有する。

40

【0092】

いくつかの実施形態では、当該化合物は、パッチクランプアッセイにおいて約 $0.01 nM \sim$ 約 $20 \mu M$ の範囲の IC_{50} を有する。いくつかの実施形態では、当該化合物は、

50

パッチクランプアッセイにおいて約0.01 nM～約10 μMの範囲のIC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、当該化合物は、パッチクランプアッセイにおいて約0.01 nM～約1 μMの範囲のIC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、当該化合物は、パッチクランプアッセイにおいて約0.01 nM～約100 nMの範囲のIC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、当該化合物は、パッチクランプアッセイにおいて約0.01 nM～約10 nMの範囲のIC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、当該化合物は、パッチクランプアッセイにおいて、約0.1 nM～約100 nMの範囲のIC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、当該化合物は、パッチクランプアッセイにおいて、約0.1 nM～約10 nMの範囲のIC₅₀を有する。

〔他のイオンチャネルより高い化合物選択性〕

10

【0093】

望ましくないオフターゲット効果の影響を低減しながら、所望の薬理効果をもたらすために、一般に化合物の選択性が好ましい。従って、いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、L型、N型、P型および／またはR型カルシウムチャネルを含む、他のタイプのT型カルシウムチャネルに対比してT型カルシウムチャネルに選択性がある。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、L型カルシウムチャネルよりもT型カルシウムチャネルに対して選択的である。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、N型カルシウムチャネルよりもT型カルシウムチャネルに対して選択的である。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、P型カルシウムチャネルよりもT型カルシウムチャネルに対して選択的である。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、R型カルシウムチャネルよりもT型カルシウムチャネルに対してより選択的である。

20

【0094】

選択性判定用の比較基準（コンパレータ）イオンチャネルとしては、Cav1.2（L型）、Cav1.3（L型）、Cav2.1（P型）、Cav2.2（N型）、Cav2.3（L型）、Kv1.5、Kv4.3、KChIP2、Kv7.1、KCNE1（minK）、Kv7.2、Kv7.3、Kv11.1（HERG）、HCN4、Kir2.1、Kir3.1、Kir3.4、Nav1.1、Nav1.2、Nav1.5、およびNav1.6が挙げられる。

【0095】

選択性は、所定の化合物のアンタゴニスト活性を、比較アッセイ形式で少なくとも2つの異なるイオンチャネル型において比較することによって決定することができる。カルシウムチャネルアンタゴニスト活性を測定することができる、任意の適切なアッセイを選択性の決定に使用することができる。いくつかの実施形態では、選択性は、IC₅₀または%阻害値を比較することによって決定することができる。活性および選択性を決定するために使用することができる例示的なアッセイを以下にさらに説明する。例えば、パッチクランプアッセイにより各カルシウムチャネルについて得られた化合物のアンタゴニストIC₅₀値を比較することにより、R型カルシウムチャネルCav2よりも高いT型カルシウムチャネルCav3.1に対する化合物選択性を測定することができる。Cav3.1についてIC₅₀=100 nMおよびCav2.3についてIC₅₀=1000 nMを有する所与の化合物は、Cav2.3よりもCav3.1に対して10倍大きい活性であり、従ってR型カルシウムチャネルよりもT型カルシウムチャネルに対して10倍の選択性を有することになる。

30

40

【0096】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、L型、N型、P型、および／またはR型カルシウムチャネルを含む1もしくは複数（例えば2、3またはそれ以上）の別のカルシウムチャネルタイプに対するよりも、少なくとも約1.2、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、1000、2000、3000、4000、5000、10000、100000倍またはそれ以上の、T型カルシウムチャネルに対する選択性を有する。L型、N型、P型、および／またはR型カルシウムチャネルを含む別のカ

50

ルシウムチャンネル型を上回る、T型カルシウムチャンネルに対する選択性は、例えば、パッチクランプアッセイにより、当業界で既知の任意アッセイにより決定することができる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、L型、N型、P型および／またはR型カルシウムチャンネルを含む、1もしくは複数の、例えば2、3またはそれ以上の、別のカルシウムチャンネル型に対するよりも、少なくとも約1.2倍以上のT型カルシウムチャンネルに対する選択性を有する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、L型、N型、P型および／またはR型カルシウムチャンネルを含む、1もしくは複数の、例えば2、3またはそれ以上の別のカルシウムチャンネル型よりも、少なくとも約1.5倍以上のT型カルシウムチャンネルに対する選択性を有する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、L型、N型、P型および／またはR型カルシウムチャンネルを含む、1もしくは複数の、例えば2、3またはそれ以上の、別のカルシウムチャンネル型に対するよりも、少なくとも約10倍以上のT型カルシウムチャンネルに対する選択性を有する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、L型、N型、P型および／またはR型カルシウムチャンネルを含む、1もしくは複数の、例えば2、3またはそれ以上の、別のカルシウムチャンネル型に対するよりも、少なくとも約100倍以上大きい、T型カルシウムチャンネルに対する選択性を有する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、L型、N型、P型および／またはR型カルシウムチャンネルを含む、1もしくは複数の、例えば2、3またはそれ以上の、別のカルシウムチャンネル型に対するよりも、少なくとも約1000倍以上のT型カルシウムチャンネルに対する選択性を有する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、L型、N型、P型および／またはR型カルシウムチャンネルを含む、1もしくは複数の、例えば2、3またはそれ以上の、別のカルシウムチャンネル型に対するよりも、少なくとも約10000倍以上のT型カルシウムチャンネルに対する選択性を有する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、L型、N型、P型および／またはR型カルシウムチャンネルを含む、1もしくは複数の、例えば2、3またはそれ以上の、別のカルシウムチャンネル型に対するよりも、少なくとも約100000倍以上のT型カルシウムチャンネルに対する選択性を有する。

10

20

【0097】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、本開示の化合物は、L型、N型、P型および／またはR型カルシウムチャンネルを含む、1もしくは複数の、例えば2、3またはそれ以上の種の別のカルシウムチャンネル型に対するよりも、約1.2倍～約100000倍の範囲のT型カルシウムチャンネルに対する選択性を有する。L型、N型、P型および／またはR型カルシウムチャンネルを含む別のカルシウムチャンネルを上回るT型カルシウムチャンネルに対する選択性は、当業界で既知の任意アッセイにより、例えばパッチクランプアッセイにより決定することができる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、1もしくは複数の、例えば2、3またはそれ以上の、L型、N型、P型および／またはR型カルシウムチャンネルを含む別のカルシウムチャンネルに対するよりも、約1.2倍から約100000倍までの範囲のT型カルシウムチャンネルに対する選択性を有する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、1もしくは複数の、例えば2、3またはそれ以上の、L型、N型、P型および／またはR型カルシウムチャンネルを含む別のカルシウムチャンネルに対するよりも、約1.2倍から約100倍までの範囲のT型カルシウムチャンネルに対する選択性を有する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、1もしくは複数の、例えば2、3またはそれ以上の、L型、N型、P型および／またはR型カルシウムチャンネルを含む別のカルシウムチャンネルに対するよりも、約10倍から約100000倍までの範囲のT型カルシウムチャンネルに対する選択性を有する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、1もしくは複数の、例えば2、3またはそれ以上の、L型、N型、P型および／またはR型カルシウムチャンネルを含む別のカルシウムチャンネルよりも、約100倍から約100000倍までの範囲のT型カルシウムチャンネルに対する選択性を有する。

30

40

50

III. 組成物

【0098】

本開示は、とりわけ、本明細書に開示されるようなT型カルシウムチャネルアンタゴニストである1種以上の化合物の組成物等を提供する。1種以上の化合物の組成物は、T型カルシウムチャネルを介して作用することによって、細胞内のMir o 1のレベルを低下させることができる。

【0099】

いくつかの実施形態では、組成物は、本開示の化合物、またはその塩を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、担体（キャリア）または賦形剤をさらに含む。

【0100】

いくつかの実施形態では、本開示は、薬学的に有効な量の本開示の化合物、または薬学的に許容されるその塩、および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む、医薬組成物または医薬製剤を提供する。医薬組成物は、下記にさらに記載されるような治療的に有効な処置を生じさせるのに十分な本開示の化合物の量を送達することができる。また、式（I）、（II）、（III）、（IV）および／または（V）の化合物、または薬学的に許容されるその塩の薬学的に有効な量と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、医薬製剤も提供される。

【0101】

本明細書の化合物は、通常の実施に従って選択される従来の担体および賦形剤と配合される。錠剤は、賦形剤、光沢剤、充填剤、結合剤などを含有する。水性製剤は無菌形態で調製され、経口投与以外の送達が意図される場合、一般に等張である。全ての製剤は、任意選択で、「Handbook of Pharmaceutical Excipients」（1986）に記載されたものなどの賦形剤を含有するであろう。賦形剤は、アスコルビン酸および他の抗酸化剤、EDTA等のキレート剤、デキストラン、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロース、ステアリン酸等の炭水化物を含む。製剤のpHは、約3～約11の範囲であるが、通常は約7～10である。

【0102】

有効成分を単独で投与することが可能であるけれども、それらを医薬製剤として提供することがより好ましいだろう。獣医用とヒト用の両製剤とも、1つ以上の許容される担体と、任意の他の治療成分、特に本明細書中で検討されるような追加の治療成分と共に、少なくとも1つの上記に定義されるとおりの少なくとも1つの有効成分を含む。担体は、該製剤の他の成分、および受容者（レシピエント）に対して生理学的に適合できるという意味で「許容可能」でなければならない。

【0103】

製剤は、上記の投与経路に適したものを含む。製剤は、単位投与形態で簡便に提示することができ、製薬の技術分野で周知の方法のいずれかによって調製することができる。一般に、製剤技術と製剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences（Mack Publishing Co、Easton、PA）に見られる。かかる方法は、有効成分を、1つ以上の補助成分を構成する担体と組み合わせる工程を含む。一般に、製剤は、有効成分を、液体担体または微粉碎された固体担体もしくはその両方に均一かつ密接に接触させ、次いで必要に応じて製品を成形することによって調製される。

【0104】

経口投与に適した製剤は、それぞれ所定量の有効成分を含有するカプセル、サッシェ、または錠剤などの個別のユニットとして；粉末または顆粒として；水性または非水性液体中の溶液または懸濁液として；または水中油型液状乳剤または油中水型乳剤として提供することができる。有効成分はまた、ボラス、舐剤またはペーストとして投与されてもよい。

【0105】

錠剤は、任意選択で、1種以上の副成分と共に、圧縮または成形によって製造される。

10

20

30

40

50

圧縮錠剤は、粉末または顆粒などの自由流動形態において有効成分を適切な機械で圧縮することによって調製することができる。任意選択的に、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、界面活性剤または分散剤、希釈剤と混合される。成形された錠剤は、粉末状の活性成分を不活性液体で湿らせた混合物を、適切な機械で成形することによって製造することができる。錠剤は、任意選択的に、被膜コーティングまたは刻み目を提供してもよく、任意選択的に、そこから活性成分の徐放または制御放出を提供するように製剤化されてもよい。

【0106】

本明細書の医薬製剤は、1種以上の薬学的に許容される担体または賦形剤と、任意選択的に他の治療剤との組み合わせを含む。有効成分を含有する医薬製剤は、目的の投与方法に適している任意の形態であってよい。例えば、経口用に使用される場合、錠剤、トローチ、ロゼンジ錠、水性または油性懸濁液、分散性粉剤または粒剤、エマルジョン、硬質または軟質カプセル剤、液剤、シロップまたはエリキシル剤を調製することができる。経口使用のための組成物は、医薬組成物の製造のための当技術分野で公知の任意の方法に従って調製することができ、かかる組成物は、嗜好性のある製剤を提供するために1種以上の剤、例えば甘味料、香料、着色剤、および保存剤を含むことができる。錠剤の製造に適切である非毒性の薬学的に許容される賦形剤との混合物において有効成分を含有する錠剤は、好適である。これらの賦形剤としては、例えば、炭酸カルシウムまたはナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはナトリウムなどの不活性希釈剤；トウモロコシデンプン、またはアルギン酸などの造粒剤および崩壊剤；例えばデンプン、ゼラチンまたはアカシアなどの結合剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクなどの潤滑剤が挙げられる。錠剤は、コーティングされていなくてもよく、または消化管における崩壊と吸着を遅らせるためにマイクロカプセル化をはじめとする公知の技術によってコーティングされてよく、それによってより長い期間にわたって持続作用を提供してもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリル、ジステアリン酸グリセリル等の時間遅延材料を単独でまたはワックスと共に用いることができる。

【0107】

眼への局所投与に適した製剤は、適当な担体、特に有効成分の水性溶媒に溶解または懸濁された点眼剤も含む。有効成分は、約0.5～約20%の濃度、例えば約0.5～約10%、例えば約1.5% (w/w) の濃度で存在することができる。

IV. 方法

(A) アッセイ

【0108】

T型カルシウムチャネルアンタゴニスト活性を含むカルシウムチャネルアンタゴニスト活性は、当技術分野で公知のパッチクランプアッセイまたは蛍光イメージングプレートリーダー (FLIPR) アッセイを使用して評価することができる。例えば、Leech, C. A. および Holz, G. G., *IV. Methods Cell Biol.* (1994) 40:135-151; Bell, D. C. および Dallas, M. L., *Br. J. Pharmacology* (2018) 175:2312-2321; Bezencon 他, *J. Med. Chem.* (2017) 60:9769; Uebelle 他, *Cell Biochem Biophys* (2009) 55:81; Xiang 他, *ACS Chemical Neuroscience* (2011) 2:730; および米国特許第10,562,857号明細書を参照されたい。

【0109】

Miro1 レベルおよび／または活性を低下させることができるT型カルシウムチャネルアンタゴニストは、T型カルシウムチャネルアンタゴニストの存在下と非存在下でのMiro1のレベルおよび／または活性を検出するための、任意の当技術分野の簡便な方法によるなどで立証することができる。例えば、Miroタンパク質のレベルおよび／またはリン酸化状態 (Miro1またはMiro2のSer156、Thr298またはThr299; 例えばWang 他, *Cell* (2011) 147(4):893-906を参

照のこと)は、例えば、ミトコンドリア輸送タンパク質特異的抗体を用いた免疫沈降に続き、リン特異的抗体または通常抗体を用いたウエスタンブロット法によって検出することができ、その場合にMiroタンパク質のリン酸化および／または総Miroタンパク質レベルの低下、または薬剤との接触後にKhcのリン酸化の減少が認められると、該薬剤がパーキンソン病を治療するであろうことを示しうる。一例として、Miroタンパク質のレベルおよび／またはユビキチン化を、例えばミトコンドリア輸送タンパク質特異的抗体での免疫沈降に続くユビキチン特異的抗体での免疫ブロッティングによって検出することができ、その場合に、候補薬剤との接触後にユビキチン化の増加が認められると、該薬剤がパーキンソン病を治療するであろうことを示しうる。別の例として、細胞内でミトコンドリアを輸送する標的ミトコンドリアタンパク質の能力は、例えば、培養細胞（例えばニューロン）のT型カルシウムチャネルアンタゴニストで処置し、次いでT型カルシウムチャネルアンタゴニストで処置しない細胞に比較した場合の細胞内ミトコンドリア輸送を、例えば生存細胞イメージング技術〔例えばBrickleyおよびStephenson、J. Biol. Chem. 286 (20) : 8079-92 (2011) ; Misko他J. Neurosci. 30 (19) : 4232-40 (2010) ; Russo、G J他、J. Neurosci. 29 (17) : 5443-55 (2009)を参照〕を使って観察することにより、評価することができる。別の例として、Miro（例えばMiro1およびMiro2）、TRAK（例えばTRAK1およびTRAK2）およびKhcの間での複合体の形成がニューロン内でのミトコンドリア輸送に不可欠である〔例えば、Brickley & Stephenson、J. Biol. Chem. 286 (20) : 18079-92 (2011) 参照〕ため、Miro、TRAKおよびKhcがT型カルシウムチャネルアンタゴニストの存在下で複合体を形成する能力を評価することにより、Miro機能に対するT型カルシウムチャネルアンタゴニストの効果を評価することができる。かかる評価法は、限定されるものではないが、免疫共沈降およびアフィニティー精製技術をはじめとするタンパク質-タンパク質間相互作用を測定する任意技術を用いて実施することができる。かかる能力は、家族性PD変異、例えばPINK1またはLRRK2変異を有する細胞において評価される。

10

20

30

40

50

【0110】

しばしば免疫測定法（イムノアッセイ）であるアフィニティーアッセイは、標的分子、すなわちMiro1の、受容体、抗体または別の高分子への結合に依存するアッセイまたは分析手順である。検出方法は、形成される結合複合体の存在および程度を決定するために使用される。かかるアッセイのための多くの形式が当技術分野で知られており、ミトコンドリア脱結合または脱分極に伴うMiro1分解の検出に適している。いくつかの実施形態では、アッセイ形式は、ハイスループット分析に適している。

【0111】

適切なアッセイ形式に含まれる免疫アッセイは、Miro1に特異的な抗体を利用するイムノアッセイである。この目的に適切な抗体は、例えば、ポリクローナルまたはモノクローナル組成物として知られ、市販されており、例えばInvitrogen社からのモノクローナルCL1095、CL1083など；SigmaAldrich社からのクローン4H4など；Santa Cruz Biotechnology社からの抗RhoT1抗体（A-8）などを含む。

【0112】

着目のアッセイとしては、例えば、ウエスタンブロット、免疫組織化学、免疫沈降などが挙げられ、特に、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）、放射性免疫測定（RIA）、酵素免疫測定（EIA）などのイムノアッセイが挙げられる。

【0113】

酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）は、細胞溶解物などの液体試料中のMiro1等の特定の可溶性抗原の存在または濃度を定性的かつ定量的に分析するために使用されている。これらのアッセイは、一般に、同族抗原を捕捉する抗体を結合するマルチウェルプレート等の能力を利用する。通常、比色エンドポイント法が用いられ、これは吸光度波

長によって検出することができ、抗原または抗体希釈液の既知標準曲線から定量することができる。検出抗体は、西洋ワサビペルオキシダーゼやアルカリホスファターゼなどの酵素、蛍光タグ、電気化学発光ラベル、ビオチン等の中間標識で標識されることが多い。

【0114】

通常のELISA形式はサンドイッチELISAを含み、これは、分析対象が2つの異なる抗体の間に挟まれているためにそのように命名された。この形式の捕捉基質は、捕捉抗体、しばしばモノクローナル抗体であり、アッセイの特異性を増加させ、バックグラウンドノイズを低減する。分析対象は捕捉抗体に結合され、次いで検出抗体に結合することによって検出される。単一分子アッセイ（Simoa）と呼ばれるモノクローナルELISAアッセイの変形は、捕捉抗体でコーティングされたビーズを使用し；各ビーズを1または0の標的分子に結合させ、個々のビーズを別の抗体（検出抗体）と標識用酵素を用いて検出する。

10

【0115】

他のELISA形式は、間接ELISAを含み、捕捉基質は、試験されるべき特定の抗原であり、検出工程は、一次抗体と、それと反応性である酵素複合二次抗体とによって媒介される。したがって、抗原を認識する一次抗体は標識されない。直接ELISAでは、捕捉基質は、試験されるべき特定の抗原である。呈色（変色）反応を触媒する酵素は、抗原検出抗体とコンジュゲート（結合）される。

【0116】

免疫PCR（I-PCR）は、PCRによる核酸増幅の感度と、抗体ベースのアッセイの特異性とを組み合わせ、検出感度を高める技術である。

20

【0117】

化合物投与後のMiro1の減少を測定するための例示的な方法は、Hsieh, C-H, Li, L, Vanhauwaert, R, Nguyen, KT, Davis, MD, Bu, G他、Miro1 Marks Parkinson's Disease Subset and Miro1 Reducer Rescues Neuron Loss in Parkinson's Models. Cell Metab. (2019) 1131-1140に記載されている。

【0118】

B. Miro1を低下させる方法

30

本明細書では、細胞をT型カルシウムチャネルアンタゴニストの有効量と接触させることを含む、細胞内のMiro1レベルを低下させる方法が提供される。いくつかの実施形態では、T型カルシウムチャネルアンタゴニストは、本明細書に記載の式（I）、（II）、（III）、（IV）、および／または（V）の1つ以上の化合物の構造を有する。例えば、細胞内のMiro1レベルを低下させる方法は、表1、表2および表3のいずれか1つの化合物、または薬学的に許容されるその塩を用いて実施することができる。本開示はさらに、T型カルシウムチャネルに対する少なくともいくつかの活性を有するカルシウムチャネルアンタゴニストが、ウエスタンブロット法および線維芽細胞アッセイ（実施例61および62）におけるMiro1レベルの用量依存性低下をもたらすことができることをさらに示す。T型カルシウムチャネルアンタゴニスト活性を有し、Miro1低下能力を示す化合物としては、ベニジピン（1，4-ジヒドロ-2，6-ジメチル-4-（3-ニトロフェニル）-3，5-ピリジンジカルボン酸メチル1-（フェニルメチル）-3-ピペリジニルエステル）；MK-8998（（R）-2-（4-イソプロピルフェニル）-N-（1-（5-（2，2，2-トリフルオロエトキシ）ピリジン-2-イル）エチル）アセトアミド）；ABT-639（5-〔（8aR）-3，4，6，7，8，8a-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ〔1，2-a〕ピラジン-2-カルボニル〕-4-クロロ-2-フルオロ-N-（2-フルオロフェニル）ベンゼンスルホンアミド）；ACT-709478（N-（1-（（5-シアノピリジン-2-イル）メチル）-1H-ピラゾール-3-イル）-2-（4-（1-（トリフルオロメチル）シクロプロピル）フェニル）アセトアミド）；およびゾニサミド（1，2-ベンズイソオキサゾール-3-メタンスルホ

40

50

ンアミド)が挙げられる。1つの例示的な化合物、ベニジピンは、パーキンソン病ショウジョウバエモデルにおいて運動器欠陥を救済する生体内活性(レスキュー効果)を示す(実施例63)。

【0119】

T型カルシウムチャネル拮抗剤は、米国特許第8,377,968号;同9,403,798号;同10,562,857号;米国出願公開第20120264804号;同20150329533号;同20160340322号明細書;欧州特許EP3572403号明細書;PCT公開WO2011022315号;WO2012094615号;WO2013148640号;WO2018200850号;WO2019175395号;WO2020072773号;およびWO021007487号公報に記載されており、各々が参照により、その全体が本明細書に組み込まれる。前記刊行物中のT型カルシウムチャネルアンタゴニストのいずれか1つを、本明細書に記載の方法で使用するこ

10

【0120】

本明細書に記載での方法におけるMir o 1レベルの低下は、Mir o 1タンパク質の量の減少および/またはMir o 1タンパク質の活性の低下である。いくつかの実施形態では、Mir o 1レベルの低下は、当技術分野で既知のアッセイおよび本開示で説明されたアッセイを含む、任意のアッセイ法によって決定される、Mir o 1タンパク質の量の減少であり、その結果、Mir o 1活性の低下をもたらす。本明細書に記載の実施例37~39では、T型カルシウムチャネルアンタゴニストは、ナイーブの健常線維芽細胞または対照のiPSC DAニューロン細胞において観察されたMir o 1レベルを、疾患由来の線維芽細胞またはiPSC DAニューロン細胞においては誘導しなかった。さらに、T型カルシウムチャネルアンタゴニストは、ナイーブの健常な線維芽細胞または対照のiPSC DAニューロン細胞において観察された対照レベルより低いレベルへと、疾患由来線維芽細胞またはiPSC DAニューロン細胞におけるMir o 1レベルを低下させなかった。

20

【0121】

本明細書に記載のMir o 1レベルを低下させる、またはダウンレギュレートする方法において、任意の適切な細胞を使用することができる。培養細胞は、患者または対照試料に由来してもよく、遺伝子改変細胞、インビトロで分化した細胞、候補治療薬に曝露された細胞などを生じるように改変されてもよい。いくつかの実施形態では、細胞は筋細胞である。例えば、筋細胞は、心臓細胞、すなわち心筋細胞とすることができる。いくつかの実施形態では、細胞は腎細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は肝細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は神経細胞である。この方法は、試験管内(in vitro)、生体外(ex vivo)、または生体内(in vivo)の細胞において実施することができる。いくつかの実施形態では、低下するMir o 1レベルは、試験管内または生体外である。いくつかの実施形態では、低下するMir o 1レベルは生体内である。

30

【0122】

本明細書に記載の方法において、細胞を含む任意の適切な生体試料を使用することができる。本方法は、線維芽細胞などの生体試料を限定せずに、被験者から得られた生体試料を用いて実施することができる。例えば、皮膚線維芽細胞、末梢血リンパ球、iPSC等が挙げられる。

40

【0123】

本明細書に記載の方法で測定されたMir o 1レベルは、当該技術分野で知られている任意の方法による対照Mir o 1レベルと比較することができる。例えば、Hsieh, C-H他、Cell Meta(2019)1131-1140に記載のELISAアッセイを参照されたい。

【0124】

いくつかの実施形態では、T型カルシウムチャネルアンタゴニストは、Mir o 1レベ

50

ルを正常範囲に低下させる。例えば、いくつかの実施形態では、M i r o 1 正常範囲は、未処置のもしくはナイーブの健常な線維芽細胞または i P S C D A ニューロン細胞（該正常範囲の最高値）と、ミトコンドリアのストレス応答因子でチャレンジ処置された健常線維芽細胞または i P S C D A ニューロン細胞（該範囲の最低値）との間で観察される範囲であることができる。

【0125】

いくつかの実施形態では、T型カルシウムチャネルアンタゴニストは、M i r o 1 の対照レベルに対して約50%、約40%、約30%、または約20%以内にM i r o 1 のレベルを低下させまたはダウンレギュレートする。いくつかの実施形態では、M i r o 1 の対照レベルは、異常なM i r o 1 レベルによって媒介される疾患もしくは障害を有さないかまたは有する疑いのない、対照被験者由来の対照細胞において測定される。例えば、T型カルシウムチャネルアンタゴニストは、パーキンソン病を有していないかまたは有する疑いのない、年齢が一致した患者からの対照ニューロン細胞におけるM i r o 1 の対照レベルに対して約50%以内へと、パーキンソン病患者由来のニューロン細胞におけるM i r o 1 レベルをダウンレギュレートすることができる。

【0126】

T型カルシウムチャネルアンタゴニストと接触した後の細胞内のM i r o 1 レベルは、対照細胞におけるM i r o 1 の対照レベルより高くても低くてもよい。いくつかの実施形態では、T型カルシウムチャネルアンタゴニストと接触した後の細胞におけるM i r o 1 のレベルは、対照細胞における対照M i r o 1 レベルよりも約20%、約30%、約40%、または約50%高い。いくつかの実施形態では、T型カルシウムチャネルアンタゴニストと接触した後の細胞におけるM i r o 1 レベルは、対照細胞における対照M i r o 1 レベルよりも約20%～約50%高い。いくつかの実施形態では、T型カルシウムチャネルアンタゴニストと接触した後の細胞におけるM i r o 1 のレベルは、対照細胞における対照M i r o 1 レベルよりも約20%、約30%、約40%、または約50%低い。いくつかの実施形態では、T型カルシウムチャネルアンタゴニストと接触した後の細胞におけるM i r o 1 のレベルは、対照細胞における対照M i r o 1 レベルよりも約20%～約50%低い。

【0127】

細胞内のT型カルシウムチャネルアンタゴニストの任意の適切な濃度を使用して、細胞内のM i r o 1 レベルを所望のレベルへと低下させることができる。いくつかの実施形態では、細胞内のT型カルシウムチャネルアンタゴニストの濃度は、約1 nM～約100 μM、例えば約1 nM～約10 μM、約1 nM～約1 μM、約10 nM～約100 μM、約10 nM～約10 μM、約10 nM～約1 μM、約100 nM～約100 μM、約100 nM～約10 μM、約100 nM～約1 μM、約1 μM～約100 μM、または約1 μM～約10 μMであることができる。

【0128】

いくつかの実施形態において、T型カルシウムチャネルアンタゴニストは、M i r o 1 のレベルまたは生物活性を、T型カルシウムチャネルアンタゴニストと接触させない未処置対照に対して約20%以上、例えば、約30%以上、約40%以上、または約50%以上、約60%以上、約70%以上、または約80%以上、例えば約90%、約95%、または約100%低下させる。いくつかの実施形態では、T型カルシウムチャネルアンタゴニストは、T型カルシウムチャネルアンタゴニストと接触させない未処置対照に対してM i r o 1 のレベルまたは生物活性を約20%低下させる。いくつかの実施形態では、T型カルシウムチャネルアンタゴニストは、T型カルシウムチャネルアンタゴニストと接触させない未処置対照に対してM i r o 1 のレベルまたは生物活性を約25%低下させる。いくつかの実施形態では、T型カルシウムチャネルアンタゴニストは、T型カルシウムチャネルアンタゴニストと接触させない未処置対照に対してM i r o 1 のレベルまたは生物活性を約30%低下させる。いくつかの実施形態では、T型カルシウムチャネルアンタゴニストは、T型カルシウムチャネルアンタゴニストと接触させない未処置対照に対して約3

20

30

50

ネルアンタゴニストは、T型カルシウムチャネルアンタゴニストと接触させない未処置対照に対してM i r o 1レベルまたは生物活性を約40%～約60%低下させる。

【0130】

C. M i r o 1関連障害を発症するリスクのある被験者を識別する方法

細胞からM i r o 1を分解または浄化（排斥）する能力の欠損は、例えば、被験者（患者）が本明細書に記載の症状の1つ以上などの神経変性障害の明白な症状を現す以前に、M i r o 1関連障害、例えばパーキンソン病などの神経変性障害の発症と相関すると考えられる。したがって、いくつかの実施形態では、被験者は神経変性障害に対して無症候性である。実施例64は、パーキンソン病患者由来の細胞またはパーキンソン病を発症するリスクのある者由来の細胞からM i r o 1を排斥する能力の欠損の相関関係を裏付ける実験データを示す。また、患者由来の皮膚線維芽細胞およびi P S C細胞における、パーキンソン病に対する高M i r o 1比の相関性を示す、図2～5も参照されたい。したがって、M i r o 1は、例えば、症状が現れる前に神経変性疾患を治療する際の初期段階として、このような障害を発症するリスクのある被験者において神経変性疾患の予測バイオマーカーとして使用することが可能である。リスクのある被験者は、神経変性障害を発症する家族歴を有する場合があります、例えば、神経変性障害を発症するリスクの増加に関連する遺伝子マーカー、例えばパーキンソン病に関連するL R R K 2 G 2 0 1 9 S変異を提示することがあり、または神経変性疾患を発症する既知のリスクを全く持たない場合もあり得る。

10

20

【0131】

H s i e h, C-H他、C e l l M e t a (2019) 1131-1140、P C T 公報W O 2 0 2 1 / 0 4 6 3 6 8に記載されているように、ミトコンドリアのストレス応答因子で処置された細胞におけるM i r o 1レベルは、未処置対照の対照M i r o 1レベルよりも低いことが予想される。これは、マイトファジー過程がミトコンドリアのストレス応答因子により誘発されるからである。被験者に由来する生体試料細胞では、ミトコンドリアのストレス応答因子で処置された細胞において、対照M i r o 1レベルと比較して同等またはそれ以上のM i r o 1レベルが、欠陥のあるマイトファジー過程と相関する神経変性障害を示唆することができる。

【0132】

いくつかの実施形態では、M i r o 1関連障害を発症するリスクのある被験者を識別する方法であって、該方法は、a) 被験者から得られたミトコンドリアストレス応答因子で処置された生体試料中のM i r o 1レベルが、対照生体試料における対照M i r o 1レベルと比較して、同等またはそれ以上であるか否かを検出し、そしてb) M i r o 1レベルが前記生体試料において同等またはそれ以上である場合、M i r o 1関連障害を発症するリスクのある被験者であるとして識別することを含み、ここで前記生体試料と対照生体試料は、i P S Cまたはi P S Cから分化した細胞を含んでいる。いくつかの実施形態では、該方法はさらに、本明細書に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩の治療有効量を投与することによって、M i r o 1関連障害を発症するリスクのある被験者を治療することを含む。特定の実施形態では、化合物は、表1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩である。

30

40

【0133】

いくつかの実施形態では、M i r o 1関連障害を発症するリスクのある被験者を識別する方法であって、該方法は、a) 被験者から得られたミトコンドリアストレス応答因子で処置された生体試料中のM i r o 1レベルが、同被験者から得られかつ未処置である対照生体試料中の対照M i r o 1レベルと比較して、同等またはそれ以上であるか否かを検出し；b) 対照生体試料中の対照M i r o 1レベルと比較して、前記生体試料においてM i r o 1レベルが同等またはそれ以上である場合、M i r o 1関連障害を発症するリスクのある被験者であるとして識別し；そしてc) 治療有効量の本明細書に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することによって、M i r o 1関連障害を発症するリスクのある被験者を治療することを含む。いくつかの実施形態では、化合物は、式(I)、

50

(I I)、(I I I)、(I V)、および／または(V)の化合物、または薬学的に許容されるその塩である。特定の実施形態では、化合物は、表1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩である。

【0134】

M i r o o 1 関連障害は、M i r o 1 タンパク質の異常な分解および／またはクリアランスと相関する任意の疾患または障害であり、本明細書に記載の神経変性疾患のいずれか1つを含む。いくつかの実施形態では、M i r o 1 関連障害は、薬物誘発性パーキンソニズム、進行性核上性麻痺、血管性パーキンソニズム、レビー小体型認知症、びまん性レビー小体疾患、大脳皮質基底核変性症、多系統変性症（シャイ・ドラーガー（S h y e d r a g e r）症候群）、パーキンソン病、アルツハイマー病、ピック病、前頭側頭型認知症、多系統萎縮症、血管性認知症、または進行性核上性麻痺（スティール・リチャードソン（S t e e l e R i c h a r d s o n）症候群）である。いくつかの実施形態では、M i r o o 1 関連障害はパーキンソン病である。いくつかの実施形態では、M i r o 1 関連障害はアルツハイマー病である。いくつかの実施形態では、M i r o 1 関連障害は、ピック病である。いくつかの実施形態では、M i r o 1 関連障害は、前頭側頭型認知症である。いくつかの実施形態では、M i r o 1 関連障害は、多系統萎縮症である。

10

【0135】

さらに提供されるのは、治療を必要とする被験者において神経変性疾患を治療する方法であって、該方法はa)前記被験者から取得されそしてミコトンドリアのストレス応答因子で処置された生体試料において、前記被験者から得られそして未処置である対照生体試料の対照M i r o 1 レベルに比較して、M i r o 1 レベルが同等であるかまたはそれより高いかどうかを検出し；b)前記被験者を治療のために、対照生体試料の対照M i r o 1 レベルに比較して前記生体試料のM i r o 1 レベルが同等またはそれより高いかどうかを判定し；そしてc)本明細書に記載のとおり治療上有効な量の化合物、または薬学的に許容されるその塩を、前記被験者に投与することを含む。いくつかの実施形態では、神経変性疾患が、薬物誘発性パーキンソニズム、進行性核上性麻痺、血管性パーキンソニズム、レビー小体型認知症、びまん性レビー小体病、大脳皮質基底核変性症、多系統変性症（シャイ・ドラーガー（S h y e d r a g e r）症候群）、パーキンソン病、アルツハイマー病、ピック病、前頭側頭型認知症、多系統萎縮症、血管性認知症、または進行性核上性麻痺（スティール・リチャードソン（S t e e l e R i c h a r d s o n）症候群）である。いくつかの実施形態では、化合物は、式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)および／または(V)の化合物、または薬学的に許容されるその塩である。いくつかの実施形態では、化合物は表1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩である。実施例65は、本開示の1つの化合物を例示しており、実施例15は前頭側頭型認知症(F I D)を発症するリスクのあるタウP301Lドナーの線維芽細胞におけるM i r o 1 欠陥の用量依存型救済(レスキュー効果)を示している。

20

30

【0136】

本明細書に記載の任意の適切な生体試料を、この方法で使用するすることができる。いくつかの実施形態では、生体試料および対照の生体試料は、線維芽細胞を含む。例えば、被験者から直接皮膚線維芽細胞を得ることができる。いくつかの実施形態では、生体試料および対照の生体試料は、i P S Cまたはi P S Cから分化した細胞を含む。

40

【0137】

i P S Cは、当技術分野で公知の任意の方法に従って、被験者から直接取得されるか、または被験者から取得された他の細胞型から培養することができる。S h i, Y他、A L N a t u r e R e v i e w 第16巻、115-130(2017)、およびこれらに引用された参考文献を参照のこと。例えば、i P S Cは、被験者から直接取得された線維芽細胞から脱分化することができる。さらに、i P S Cは、神経細胞、皮膚細胞、血球、および肝細胞を含む様々な異なる細胞型に再分化することができる。

【0138】

被験者のi P S Cから分化したこのような細胞を使用して、被験者から直接標的細胞型

50

を得ることなく、簡便な方法で個別化された治療を決定することができる。例示的な実施例において、皮膚線維芽細胞は、パーキンソン病を発症するリスクのある被験者から取得することができる。皮膚線維芽細胞は、iPSCに脱分化することができ、これは次いで、運動ニューロンに再分化することができる。iPSCから分化された運動ニューロンは、被験者が、本開示の化合物を含有するものなどMir o 1低下療法に応答し得るかどうかを識別するために、ミトコンドリアストレス応答因子で処置したまたは未処置のMir o 1欠陥について、本明細書に記載のアッセイにおいて試験することができる。

【0139】

Mir o 1レベルと対照Mir o 1レベルとを比較する方法が技術の現状において知られている。被験者から得られミトコンドリアストレス応答因子で処置された生体試料におけるMir o 1レベルが、同被験者から得られた未処置の対照生体試料における対照Mir o 1レベルと比較して、同等またはそれ以上であるか否かを検出する時に、対照Mir o 1レベルに対する前記Mir o 1レベルの比を比較することができる。いくつかの実施形態では、対照Mir o 1レベルに対するMir o 1レベルの比は、約0.5～約10、例えば約0.5～約5、約0.6～約6、約0.7～約4、約0.7～約3、約0.8～約3、または約0.9～約2である。例えば、対照Mir o 1レベルに対するMir o 1レベルの比は、約0.5～約10であり得、別の例では、Mir o 1レベルと対照Mir o 1レベルとの比は、約0.7～約4でありうる。

【0140】

本明細書に記載の方法において、当技術分野で知られている任意のミトコンドリアストレス応答因子を使用することができる。適切なミトコンドリアストレス応答因子には、ミトコンドリア脱分極剤、例えばシアン化カルボニル4-(トリフルオロオキシ)フェニルヒドラゾン(FCCP)およびシアン化カルボニル3-クロロフェニルヒドラゾン(CCCP)；ミトコンドリア電子輸送連鎖阻害剤、例えば複合体I阻害剤、例えばロテノン、ピエリシジンA、1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(MPTP)およびパラコート、複合体III阻害剤、例えばアンチマイシンA、複合体V阻害剤、例えばオリゴマイシンA、およびミトコンドリア膜カリウムイオノフォア、例えばバリノマイシン；代謝モジュレーター、例えばインスリンシグナル伝達のモジュレーター、例えばメトフォルミン、および細胞増殖と代謝に必要なmTOR主シグナル伝達経路の阻害剤、例えばラパマイシンが含まれる。

【0141】

D. 治療方法

ここに提供されるのは、神経変性障害を治療する方法であって、本明細書に記載のT型カルシウムチャネルアンタゴニスト、またはその医薬組成物の治療有効量を被験者に投与することを含む方法が提供される。いくつかの実施形態では、T型カルシウムチャネルアンタゴニストは、式(I)、(II)、(III)、(IV)、および/または(V)の化合物、または薬学的に許容されるその塩である。いくつかの実施形態では、本方法は、以下に記載される状態の1つ以上の症状を治療するのに十分な、本開示の化合物またはその医薬組成物の治療有効量を送達する。

【0142】

本開示の方法に含まれる神経変性障害は、パーキンソン病関連障害と同様の症状を共有する神経疾患を含むが、これらに限定されない。場合によっては、神経疾患は、パーキンソン病、非典型的パーキンソン病またはパーキンソンプラス病に類似した症状を示し得る。実施例には、限定されないが、薬物誘発性パーキンソニズム、進行性核上性麻痺、血管性パーキンソニズム、レビー小体型認知症、びまん性レビー小体病、大脳皮質基底変性症、多系統変性症(シャイ・ドラーガー(Shy-dra-ger)症候群)、アルツハイマー病、ピック病、前頭側頭型認知症、多系統萎縮症、血管性認知症、および進行性核上性麻痺(スティール・リチャードソン(Steel-Richardson)症候群)が挙げられるが、これらに限定されない。また、本発明の方法に含まれる他の疾患には、加齢に伴う認知症、血管性認知症、びまん性白質疾患(ビンスワンガー(Binswange

r) 病)、内分泌または代謝由来の認知症、頭部外傷の認知症、およびびまん性脳損傷、ボクサー認知症、および前頭葉性認知症も含まれる。場合によっては、神経疾患は、ドーパミン作動性処置にうまく応答せず、様々な血管性、薬物関連、感染性、毒性、構造的および他の既知の二次的原因の結果として引き起こされ得る。薬剤誘発性パーキンソン病は、高親和性を有するシナプス後ドーパミンD2受容体を遮断する薬剤、例えば抗精神病および制吐薬、並びにバルプロ酸ナトリウム、抗うつ薬、レセルピン、テトラベナジンなどによって引き起こされ得る。

【0143】

本開示のT型カルシウムチャネルアンタゴニストによる治療には、様々な被験者（患者）が適している。適切な被験者には、パーキンソン病の症状、例えば、動作緩慢、反復運動、振戦（ふるえ）、四肢硬直、歩行および平衡感覚（バランス）の問題、目の筋力低下による照準能力の欠失、衰弱、感覚損失、レム睡眠行動障害などの非運動的な徴候、気分障害および認知変化を含む精神神経症状、不安、無関心、思考能力、注意または覚醒のレベルの変化、並びに視覚幻視、知覚および機能的劣化、失念、人格的变化、心臓血管系、呼吸器、尿生殖器、胃腸管および発汗機能に影響を及ぼす自律神経の機能障害、呼吸および嚥下の困難、発汗不能、起立性低血圧、疼痛、便秘、および嗅覚の低下、例えば嗅覚障害が含まれる。いくつかの実施形態では、患者（対象者）は、顕著な音声または言語障害、顕著な前頭葉性徴候（frontal presentation; PSP-F）およびすくみ足（歩行）を経験し得る。

【0144】

いくつかの実施形態では、被験者はパーキンソン病のいずれかの顕性症状を現していなくてもよい。場合によっては、必要な被験者は、感染症、低体温、もろい骨、関節のこわばり、関節炎、前屈姿勢、緩慢な動き、全エネルギーの低下、便秘、尿失禁、記憶損失、より遅い思考、反射障害、体のバランスをうまく取れない（平衡感覚の欠失）、視力の低下、周辺視野の減縮、聴覚損失、皮膚のしわ、べたつきのある毛髪、体重減少、筋肉組織の損失を示し得る。

【0145】

いくつかの実施形態では、被験者は、アルツハイマー病を有すると診断された者；1以上の発作を経験した被験者；外傷性頭部損傷を受けた被験者；血清コレステロール値が高い個体；脳組織中に沈着物を含むタンパク性病変を有する被験者；1以上の心臓事象を有していた被験者；心臓手術を受けている被験者；および多発性硬化症を有する被験者、から選択される。

【0146】

いくつかの実施形態では、被験者は、筋萎縮性側索硬化症、変性運動失調、皮質基底変性などの運動ニューロン疾患を含む神経疾患、グアム島のALS-パーキンソン認知症複合（ALS-PDC）疾患、亜急性硬化性全脳炎腎強膜炎、ハンチントン病、パーキンソン病、シヌクレイノパチー、原発性進行性失語症、線条体黒質変性症、マシャド・ジョセフ（Machado-Joseph）病／3型脊髄小脳失調症およびオリブ橋樟脳変性症、ジル・デラ・トゥレット（Gilles De La Tourette）症候群、球麻痺および仮性球麻痺、脊髄および球脊髄性筋萎縮症（ケネディ病）、原発性側索硬化症、家族性痙性対麻痺、ウェルドニッヒ・ホフマン（Werdnicher-Hoffmann）病、クーゲルベルグ・ヴェランダー（Kugelberg-Welander）病、テイ・サックス（Tay-Sachs）病、サンドホフ（Sandohoff）病、家族性痙性疾患、ウォーファルト・クーゲルベルグ・ヴェランダー（Wulfart-Kugelberg-Welander）病、痙性対麻痺、進行性多巣性白質脳症、およびプリオン病〔クロイツフェルト・ヤコブ（Creutzfeldt-Jakob）病、ゲストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、Kuruおよび致死性家族性不眠症を含む〕などの運動ニューロン疾患を含む神経学的疾患に関連する症状を示してもよい。また、脳虚血または脳梗塞から生じる他の神経変性障害であって、塞栓性閉塞および血栓性閉塞、並びに任意の種類の頭蓋内出血（硬膜外、硬膜下、クモ膜下および脳内出血を含むがこれらに限

定されない)、並びに頭蓋内および脊椎内病変(挫傷、貫通、せん断、圧迫、および裂傷を含むがこれらに限定されない)を含む神経変性障害を示してもよい。

【実施例】

【0147】

V. 実施例

略語

特定の略語と略号を実験の詳細の記載に使用する。その大部分は当業者の理解されるところであろうが、下記の表にそれらの略語と略号の一部を列挙する。

略語	意味
ACN	アセトニトリル
Bn	ベンジル
Boc	tert-ブトキシカルボニル
Bu	ブチル
nBuLi	n-ブチルリチウム
cBu	シクロブチル
CDCl ₃	クロロホルム-d
cHex	シクロヘキシル
cPr	シクロプロピル
DCM	ジクロロメタン
DMAp	4-ジメチルアミノピリジン
DMSO	ジメチルスルホキシド
DMF	ジメチルホルムアミド
EA	酢酸エチル
EDCI	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩
Et	エチル
iBu	イソブチル
iPr	イソプロピル
LC	液体クロマトグラフィー
Me	メチル
m/z	質量対電荷比
MSまたはms	質量スペクトル
NMP	N-メチル-2-ピロリドン
Ph	フェニル
Ph ₃ P	トリフェニルホスフィン
prep. HPLC	分取用高速液体クロマトグラフィー(分取HPLCとも称する)
RT	室温
tBu	tert-ブチル
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー
TMS	トリメチルシリル
TMSCl	トリメチルシリルクロリド
δ	非重水素化溶媒ピークに対して参照される百万分率

10

20

30

40

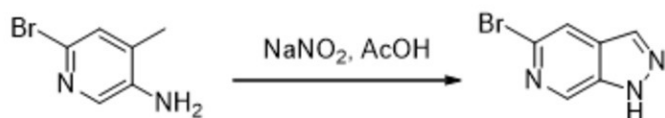
【0148】

実施例 1

(R)-2-(4-イソプロピルフェニル)-N-(1-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド

50

工程 1： 5-ブロモ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジンの合成
【化 2 2】



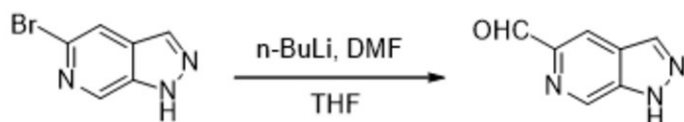
【0149】

酢酸（60 mL）中の 6-ブロモ-4-メチルピリジン-3-アミン（1.0 g）の溶液に、氷浴中で冷却しながら、亜硝酸ナトリウム（0.37 mL）を添加した。反応液を室温で一晩攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で処理した。水性混合物を EA で抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、5-ブロモ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン（442 mg）を得た。LC/MS ESI (m/z) : 198 [M+H]⁺。

10

【0150】

工程 2： 1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒドの合成
【化 2 3】



20

【0151】

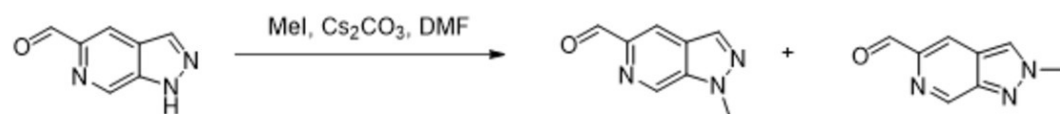
無水 THF（100 mL）中の 5-ブロモ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン（3.3 g）の溶液に、-78℃で n-BuLi（20.0 mL、THF 中 2 N）を加えた。混合物を -78℃で 1 時間攪拌した。次いで、混合物に -78℃で DMF（3.87 mL）を加え、-78℃で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温に温め、NH₄Cl 溶液でクエンチした。二相を分離し、水相を DCM（10 mL × 3）で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（DCM : MeOH = 1 : 0 ~ 20 : 1）によって精製して、1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド（1.0 g）を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z) : 148 [M+H]⁺。

30

【0152】

工程 3： 1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒドの合成

【化 2 4】



40

【0153】

DMF（15 mL）中の 1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド（1 g）の溶液に、Cs₂CO₃（4.4 g）とヨードメタン（1.1 g）を加えた。混合物を 25℃で 12 時間攪拌した。次いで、混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ、濾過し、濃縮して、1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド（1.0 g）を得た。LC/MS ESI (m/z) : 162 [M+H]⁺。

50

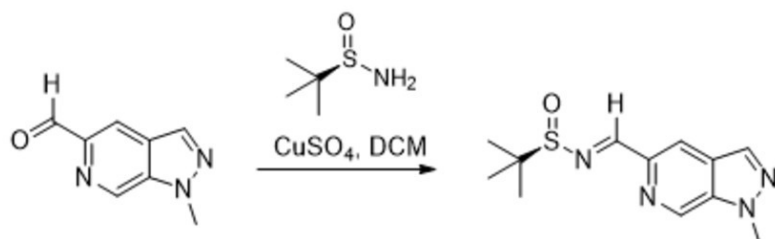
－c] ピリジン－5－カルバルデヒド (400 mg) [$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.12 (s, 1H); 9.35 (s, 1H); 8.43 (s, 2H); 4.25 (s, 3H)] および 2-メチル-2H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン－5－カルバルデヒド (200 mg) [$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.05 (s, 1H); 9.27 (s, 1H); 8.80 (s, 1H); 8.43 (d, $J=1.2$ Hz, 1H); 4.31 (s, 3H)] を黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 162 [$M+H$]⁺。

【0154】

工程4: (R, E)－2－メチル－N－((1－メチル－1H－ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン－5－イル) メチレン) プロパン－2－スルフィンアミドの合成

10

【化25】



【0155】

20

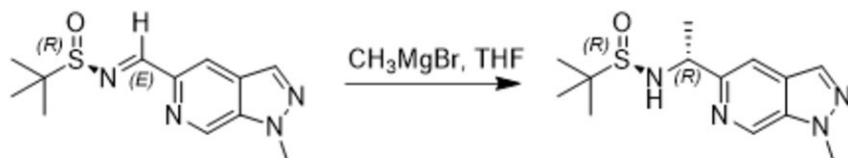
DCM (15 mL) 中の 1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン－5－カルバルデヒド (235 mg) の溶液に、(R)－2－メチルプロパン－2－スルフィンアミド (230 mg) および CuSO_4 (349 mg) を加えた。反応液を室温で一晩攪拌した。該溶液をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより精製して、(R, E)－2－メチル－N－((1－メチル－1H－ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン－5－イル) メチレン) プロパン－2－スルフィンアミド (340 mg) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.06 (s, 1H); 8.83 (s, 1H); 8.34 (s, 1H); 8.17 (s, 1H); 4.25 (s, 3H); 1.31 (s, 9H) ppm。LC/MS ESI (m/z): 265 [$M+H$]⁺。

30

【0156】

工程5: (R)－2－メチル－N－((R)－1－(1－メチル－1H－ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン－5－イル) エチル) プロパン－2－スルフィンアミドの合成

【化26】



40

無水THF (20 mL) 中の (R, E)－2－メチル－N－((1－メチル－1H－ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン－5－イル) メチレン) プロパン－2－スルフィンアミド (347 mg) の溶液に、 CH_3MgBr (エーテル中 3.0 M、2.2 mL) を滴下添加した。反応液を－60℃で2時間攪拌した。次いで、反応液を飽和 NH_4Cl でクエンチし、 EtOAc で抽出した。有機層を分離し、追加の飽和 NaCl で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。次いで、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(R)－2－メチル－N－((R)－1－(1－メチル－1H－ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン－5－イル) エチル) プロパン－2－スルフィンアミド (314 mg) を淡黄色油として得た。LC/MS ESI (m/z): 281 [M

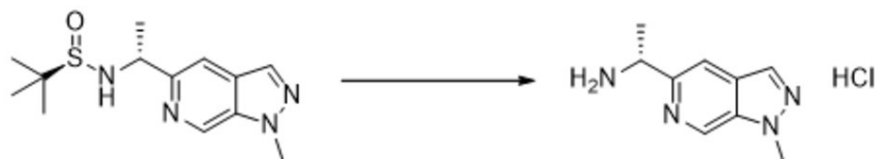
50

+ H]⁺。

【0157】

工程6： (R)-1-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩の合成

【化27】



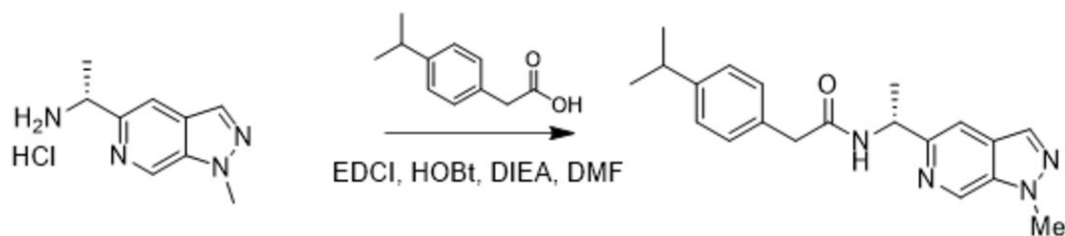
10

ジオキサン(2.0 mL)中の(R)-2-メチル-N-((R)-1-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)プロパン-2-スルフィナムイド(57 mg)溶液に、HCl-ジオキサン(ジオキサン中4 M、1.0 mL)を加え、反応混合物を室温で30分間攪拌した。次いで、混合物を濃縮して、粗製(R)-1-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩を得、これを次の工程に使用した。LC/MS ESI (m/z): 177 [M+H]⁺。

【0158】

工程7： (R)-2-(4-イソプロピルフェニル)-N-((1-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド)の合成

【化28】



30

【0159】

DMF(5 mL)中の粗製(R)-1-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩(70 mg)、2-[4-(プロパン-2-イル)フェニル]酢酸(77.88 mg)、EDCI(91.38 mg)、HOBT(64.41 mg)およびDIEA(0.08 mL)の溶液を25℃で3時間攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣を分取HPLC[カラム: YMC-Actus Triart C18、250×21 mm; 移動相: 20%~95% MeCN/H₂O(0.1% NH₃・H₂O); 流速: 15 mL/分; 波長: 220 nm/254 nm]およびSFC(カラム: Chiralpak(登録商標) IA、250×21.3 mm内径(ID)、5 μm; 移動相: AがCO₂、BがMeOH+0.1% NH₃・H₂O、グラジエント: B35%、波長: 220 nm)により精製して、(R)-2-(4-イソプロピルフェニル)-N-((1-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド(17.1 mg)を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 337 (M+H)⁺。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.83(s, 1H); 7.98(s, 1H); 7.50(s, 1H); 7.20(s, 4H); 6.62(d, J=7.6 Hz, 1H); 5.30-5.23(m, 1H); 4.18(s, 3H); 3.60-3.52(m, 2H); 2.95-2.88(m, 1H); 1.46(d, J=

40

50

6.8 Hz, 3H); 1.26 (d, J = 8.0 Hz, 6H) ppm.

実施例 2

(R)-2-(4-イソプロピルフェニル)-N-(1-(2-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド

【0160】

工程 1: (R, E)-2-メチル-N-((2-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミドの合成

【化 29】



10

【0161】

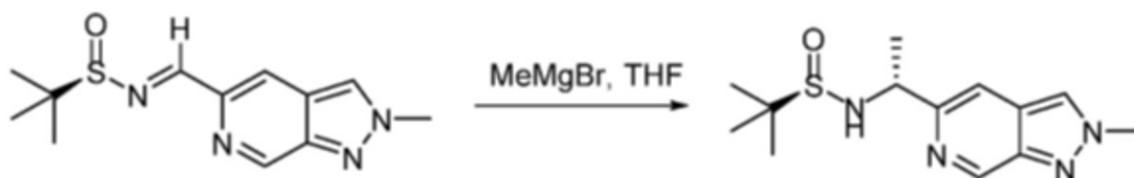
無水ジクロロメタン (10 mL) 中の 2-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド (210 mg) の溶液に、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (190 mg) および CuSO₄ (520 mg) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、該混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより精製して、(R, E)-2-メチル-N-((2-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド (421 mg、粗製) を白色固体として得た。LC/MS ESI: 265 (M+H)⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.25 (s, 1H); 8.71 (s, 1H); 8.59 (s, 1H); 8.49 (s, 1H); 4.31 (s, 3H); 1.21 (s, 9H)。

20

【0162】

工程 2: (R)-2-メチル-N-((R)-1-(2-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミドの合成

【化 30】



30

【0163】

THF (8.0 mL) 中の (R, E)-2-メチル-N-((2-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド (274 mg) の溶液に、臭化メチルマグネシウム (1.38 mL、エーテル中 3 M) を -78°C で加え、混合物を -78°C で 4 時間攪拌した。次いで、混合物を NH₄Cl 溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ、濾過し、濃縮して、(R)-2-メチル-N-((R)-1-(2-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド (285 mg) を得た。LC/MS ESI: 281 (M+H)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.20 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 7.49 (d, J = 0.8 Hz, 1H); 4.65-4.62 (m, 1H); 4.43 (d, J = 6.0 Hz, 1H); 4.28 (d, J = 3.0 Hz, 3H); 1.57 (d, J = 6.7 Hz, 3H); 1.25 (s

40

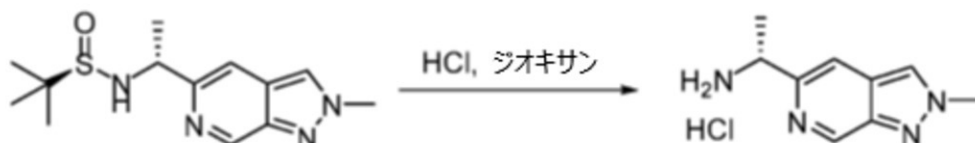
50

, 9 H)。

【0164】

工程3： (R)-1-(2-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩の合成

【化31】



10

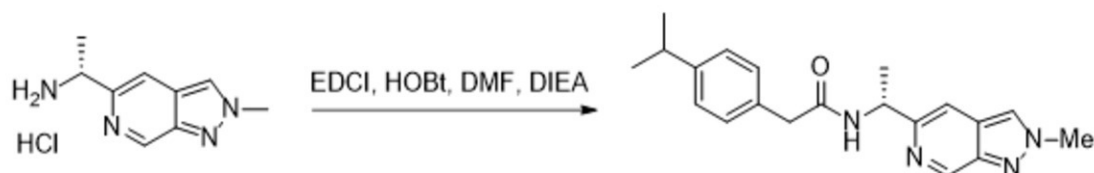
【0165】

ジオキサン(6 mL)中の(R)-2-メチル-N-((R)-1-(2-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)プロパン-2-スルフィナムイド(215 mg)溶液に、4 N HCl-ジオキサン(2 mL)を加え、反応液を室温で1時間攪拌した。次いで、反応液を濃縮し、次の工程にそのまま使用した。LC/MS ESI: 177 (M+H)⁺。

【0166】

工程4： (R)-2-(4-イソプロピルフェニル)-N-((1-(2-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミドの合成

【化32】



20

【0167】

(R)-1-(2-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩(135 mg)、EDCI(177 mg)、HOBT(125 mg)および2-(4-イソプロピルフェニル)酢酸(151 mg)を無水N,N-ジメチルホルムアミド(5.0 mL)に溶解し、次いでDIEA(0.51 mL、3.064)をその溶液に添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、酢酸エチルで水から抽出した。有機層を分離し、飽和NaCl水溶液で洗浄し、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLC[カラム: YMC-Actus Triart C18、250×21 mm; 移動相: 20%~95% MeCN/H₂O(0.1% NH₃·H₂O); 流速: 15 mL/分; 波長: 220 nm/254 nm]およびSFC(カラム: Chiralpak (登録商標) IA、250×21.3 mm内径(ID)、5 μm; 移動相: A相はCO₂、B相はMeOH+0.1% NH₃·H₂O; グラジエント: B 40%; 流速: 50 mL/分; 背圧: 1000 bar; カラム温度: 35℃; 波長: 220 nm)により精製して、(R)-2-(4-イソプロピルフェニル)-N-((1-(2-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド(46.5 mg)を得た。LC/MS ESI: 337 (M+H)⁺。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.11(s, 1H); 7.89(s, 1H); 7.38(s, 1H); 7.18(s, 4H); 6.64(d, J=6.8 Hz, 1H); 5.24-5.16(m, 1H); 4.27(s, 3H); 3.54-3.52(m, 2H); 2.93-2.86(m, 1H); 1.45(d, J=6.8 Hz, 3H); 1.24(d, J=6.9 Hz, 6H)。

30

40

実施例3

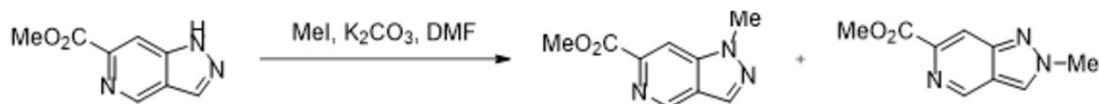
50

(R) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) - N - (1 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 6 - イル) エチル) アセトアミド

【0168】

工程 1 : 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸メチルおよび 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸メチルの合成

【化 3 3】



10

【0169】

無水 DMF (20 mL) 中の 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸メチル (2.0 g) の溶液に、Cs₂CO₃ (5.5 g) およびヨードメタン (1.8 g) を加え、反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。次いで、水と EtOAc を反応混合物に加えた。二相を分離し、水相を DCM (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸メチル (1.2 g) および 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸メチル (0.54 g) を得た。

20

【0170】

1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸メチル : LC / MS ESI (m/z) = 192 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (d, J = 1.2 Hz, 1H); 8.44 (t, J = 1.0 Hz, 1H); 8.41 (d, J = 0.9 Hz, 1H); 4.17 (s, 3H); 3.92 (s, 3H)。

【0171】

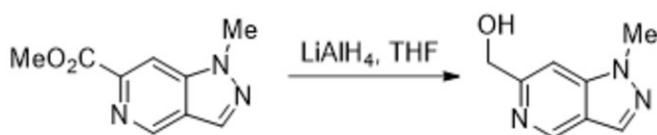
2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸メチル : LC / MS ESI (m/z) = 192 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.23 (d, J = 1.2 Hz, 1H); 8.78 (s, 1H); 8.28 (t, J = 1.0 Hz, 1H); 4.28 (s, 3H); 3.89 (s, 3H)。

30

【0172】

工程 2 : (1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 6 - イル) メタノールの合成

【化 3 4】



40

【0173】

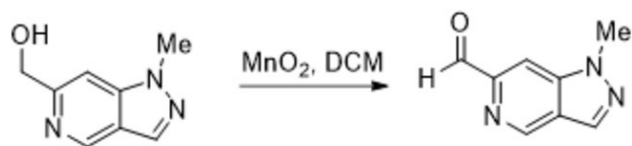
THF (5 mL) 中の 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸メチル (350 mg) の溶液に、水素化リチウムアルミニウム (208.42 mg) を 0 °C で添加し、混合物を 25 °C で 2 時間攪拌した。次いで、混合物を NaOH 水溶液 (2 M) でクエンチし、DCM で抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ、濾過し、濃縮して、(1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 6 - イル) メタノール (160 mg) を黄色油として得、これを次の工程にそのまま使用した。LC / MS ESI (m/z) : 164 [M+H]⁺。

50

【0174】

工程3： 1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルバルデヒドの合成

【化35】



10

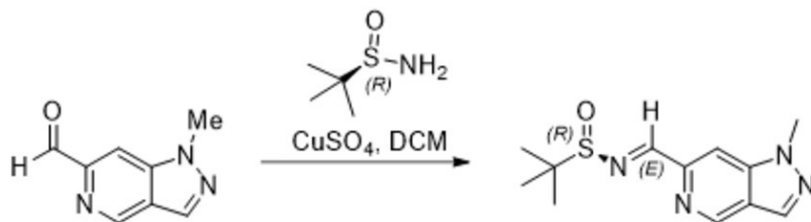
【0175】

DCM (5 mL) 中の (1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル) メタノール (160 mg) の溶液に、二酸化マンガン (426.3 mg) を加えた。混合物を 25℃ で 3 時間攪拌した。次いで、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して残留物を得、これを次の反応にそのまま使用した。LC/MS ESI (m/z) : 265 [M+H]⁺。

【0176】

工程4： メチル (R, E) - 2-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル) メチレン) プロパン-2-スルフィンアミドの合成

【化36】



20

【0177】

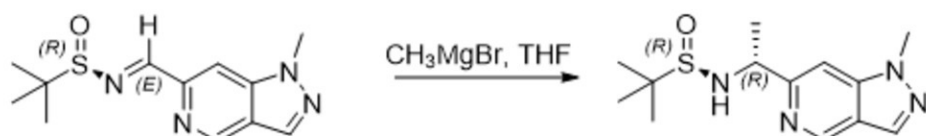
CH₂Cl₂ (10 mL) 中の (1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル) メタノール (140 mg) の溶液に、室温にて (R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (105.3 mg) および硫酸銅 (II) (693.3 mg) を室温で加え、混合物を室温で一晩攪拌した。LC/MS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を氷水でクエンチし、次いで EtOAc で 2 回抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 2 : 1) により精製して、(R, E)-2-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル) メチレン) プロパン-2-スルフィンアミド (110 mg) を黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z) : 265 [M+H]⁺。

30

【0178】

工程5： (R)-2-メチル-N-((R)-1-((1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル) エチル) プロパン-2-スルフィンアミドの合成

【化37】



40

【0179】

THF (5 mL) 中の (R, E)-2-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾロ

50

〔4, 3-c〕ピリジン-6-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド(110 mg)の溶液に、 N_2 下、 $-78^\circ C$ で CH_3MgBr (0.41 mL、エーテル中3 M)を加え、混合物を $-78^\circ C$ で1時間攪拌した。LC/MSは、反応が完了したことを示した。次いで、反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAcで2回抽出した。合わせた抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=10:1)により精製して、(R)-2-メチル-N-((R)-1-(1-メチル-1H-ピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-6-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド(80 mg)を淡黄色油状物として得た。LC/MS ESI (m/z): 281 [M+H]⁺。

【0180】

工程6: (R)-1-(1-メチル-1H-ピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-6-イル)エタン-1-アミン塩酸塩の合成

【化38】



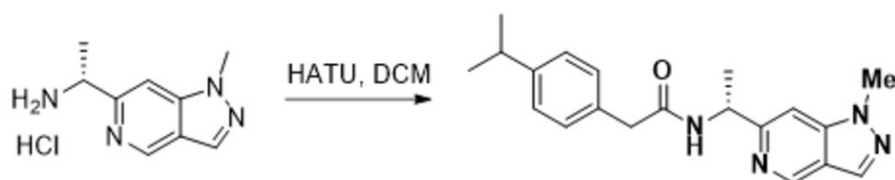
【0181】

ジオキサン(3.0 mL)中の(R)-2-メチル-N-((R)-1-(1-メチル-1H-ピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-6-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド(85 mg)の溶液に、ジオキサン中4 N HCl溶液(253.9 mg)を室温に加え、混合物を室温で2時間攪拌した。LC/MSは、反応が完了したことを示した。溶媒を除去して、(R)-1-(1-メチル-1H-ピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-6-イル)エタン-1-アミン塩酸塩(85 mg)を得た。LC/MS ESI (m/z): 177 [M+H]⁺。

【0182】

工程7: (R)-2-(4-イソプロピルフェニル)-N-(1-(1-メチル-1H-ピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-6-イル)エチル)アセトアミドの合成

【化39】



【0183】

CH_2Cl_2 (5 mL)中の(R)-1-(1-メチル-1H-ピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-6-イル)エタン-1-アミン塩酸塩(91 mg)の溶液に、2-(4-イソプロピルフェニル)酢酸(92 mg)、HATU(392 mg)およびトリエチルアミン(156 mg)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。LC/MSは、反応が完了したことを示した。次いで、反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAcで2回抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA=3:1)、次いで分取HPLC[カラム:YMC-Actus Triart C18、250×21 mm; 移動相:20%~95% MeCN/ H_2O (0.1% FA); 流速:15 mL/分; 波長220 nm/254 nm]およびSFC(移動相:A相が CO_2 およびB相がMeOH+0.1% $NH_3 \cdot H_2O$; グラジエント:B40%]により精製して、(R)-2-(4-イソプロピルフェニル)-N-(1-(1-メチル-1H-ピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-6-イル)エチル)アセトアミドを得た。

实施例 4

工程 1: (2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)メタノール
【化 40】



20

30

【 0 1 8 6 】

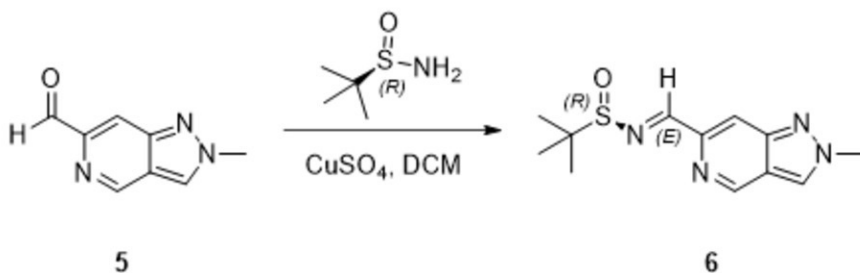
工程 2 : 2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルバルデヒド
【化 41】



【 0 1 8 8 】

50

【化 4 2】



10

【0189】

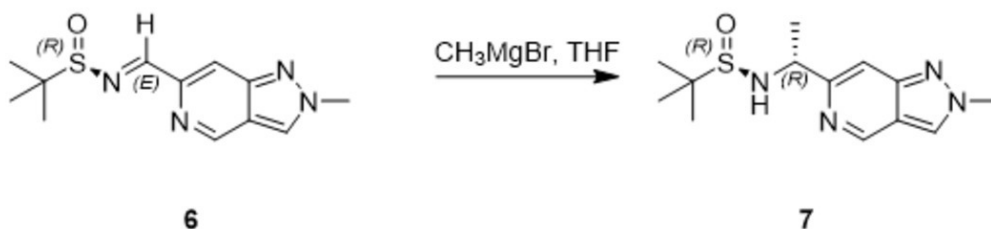
DCM (5.0 mL) 中の 2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-カルバルデヒド (280 mg)、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (316 mg) および硫酸銅五水和物 (465 mg) の溶液を、25℃で3時間攪拌した。次いで、混合物を濾過し、濃縮して黄色油を得、これをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 50:1 ~ 20:1) により精製して、(R,E)-2-メチル-N-((2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド (400 mg) を黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 265 [M+H]⁺。

20

【0190】

工程 4: (R)-2-メチル-N-((R)-1-((2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド

【化 4 3】



30

【0191】

THF (5 mL) 中の (R,E)-2-メチル-N-((2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド (180 mg) の溶液に、-70℃で CH₃MgBr (エーテル中 3 M、2.0 mL) を加え、混合物を -70℃で2時間攪拌した。次いで、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL) で抽出した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して黄色油を得、これをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 50:1 → 20:1) により精製して、(R)-2-メチル-N-((R)-1-((2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド (40 mg) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 281 [M+H]⁺。

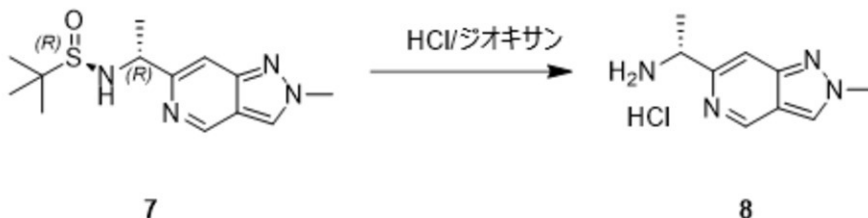
40

【0192】

工程 5: (R)-1-((2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)エタン-1-アミン塩酸塩

50

【化 4 4】



【0193】

10

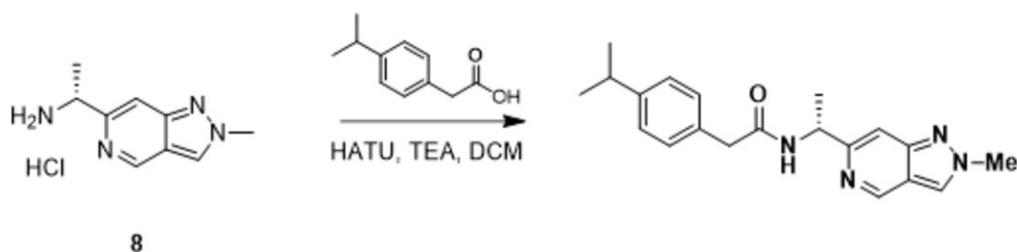
ジオキサン（2 mL）中の 2-メチル-N-[(1R)-1-{2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル}エチル]プロパン-2-スルフィンアミド（40 mg）の溶液に、HCl/ジオキサン（ジオキサン中 4 N、1 mL）を加え、混合物を 25℃で 30 分間攪拌した。次いで、混合物を濃縮して、(R)-1-(2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)エタン-1-アミン塩酸塩（30 mg、粗製物）を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z) : 177 [M+H]⁺。

【0194】

工程 6 : (R)-2-(4-イソプロピルフェニル)-N-(1-(2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)エチル)アセトアミド

20

【化 4 5】



30

【0195】

DCM（2.0 mL）中の (R)-1-(2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)エタン-1-アミン塩酸塩（30 mg）、2-[4-(プロパン-2-イル)フェニル]酢酸（33.4 mg）、HATU（97 mg）および TEA（0.07 mL）の溶液を 25℃で 12 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣生成物を得、これを分取 HPLC [カラム : Shim-pack GIST C18、250×21 mm ; 移動相 : 10% ~ 85% MeCN / H₂O (0.1% NH₃·H₂O) ; 流速 : 1.5 mL / 分 ; 波長 : 220 nm / 254 nm] により精製し、(R)-2-(4-イソプロピルフェニル)-N-(1-(2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)エチル)アセトアミド（14 mg）を無色油状物として得た。LC/MS ESI (m/z) : 337 (M+H)⁺。

40

【0196】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (s, 1H) ; 7.40 (s, 1H) ; 7.20 (s, 4H) ; 6.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H) ; 5.26-6.19 (m, 1H) ; 4.25 (s, 3H) ; 3.57-3.56 (m, 2H) ; 2.94-2.87 (m, 1H) ; 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ; 1.25 (d, J = 8.0 Hz, 6H)。

実施例 5

(R)-2-(4-イソプロピルフェニル)-N-(1-(3-メチルイソキサゾロ[

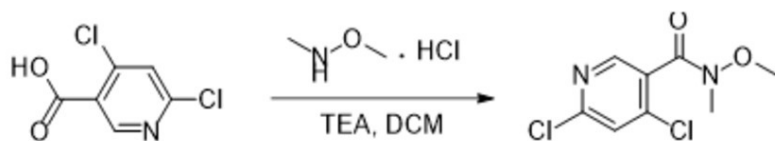
50

4, 5-c]ピリジン-6-イル)エチル)アセトアミド

【0197】

4, 6-ジクロロ-N-メトキシ-N-メチルニコチンアミドの合成

【化46】



10

【0198】

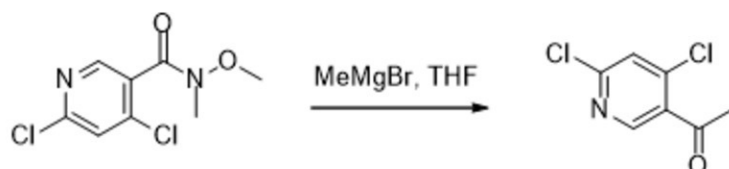
DCM (70 mL) 中の 4, 6-ジクロロニコチン酸 (5.0 g) の溶液に、HATU (10.9 g、28.6) を室温で添加し、反応混合物を 10 分間攪拌した。次いで、N-メトキシメタンアミン・HCl (3.0 g) および TEA (10.8 mL) を室温で添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで、混合物を水でクエンチし、EA で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、4, 6-ジクロロ-N-メトキシ-N-メチルニコチンアミド (6.0 g) を黄色油として得た。LC/MS ESI: 234 (M+H)⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (s, 1H); 7.96 (s, 1H); 3.49 (s, 3H); 3.32 (s, 3H)。

20

【0199】

1-(4, 6-ジクロロピリジン-3-イル)エタン-1-オンの合成

【化47】



30

【0200】

4, 6-ジクロロ-N-メトキシ-N-メチルニコチンアミド (6.0 g) を無水 THF (86 mL) に溶解し、0~5℃で 10 分間攪拌した。次いで、MeMgBr (14 mL、エーテル中 3 M) を前記溶液にゆっくりと加えた。0~5℃で 2 時間後、出発物質が消費され、反応を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、蒸発させて油を得た。この油をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-(4, 6-ジクロロピリジン-3-イル)エタン-1-オン (4.3 g) を得た。LC/MS ESI: 190 (M+H)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H); 7.46 (s, 1H); 2.68 (s, 3H)。

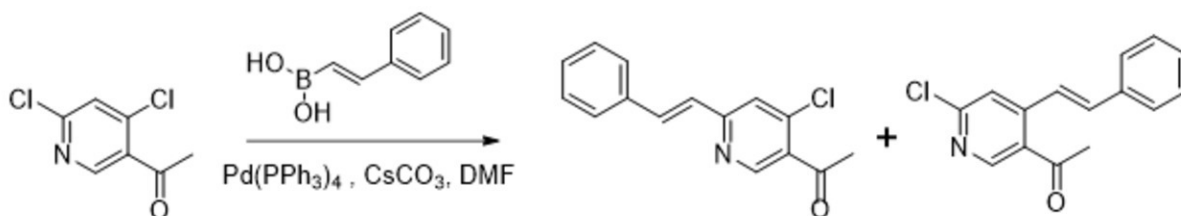
40

【0201】

工程 3: (E)-1-(4-クロロ-6-スチリルピリジン-3-イル)エタン-1-オンおよび (E)-1-(6-クロロ-4-スチリルピリジン-3-イル)エタン-1-オンの合成

50

【化 4 8】



【0202】

10

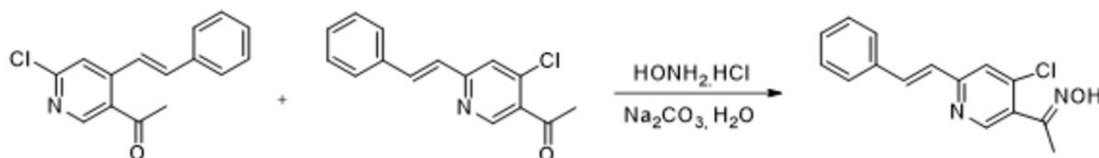
DMF (6.0 mL) 中の 1-(4,6-ジクロロピリジン-3-イル)エタン-1-オン (228 mg) および (E)-スチリルボロン酸 (266 mg) の混合物に、Pd(PPh₃)₄ (100 mg) および 2N Cs₂CO₃ (1.8 mL) を加えた。反応混合物に N₂ を 3 回充填し、80℃で 6 時間攪拌し、50 mL の EA を反応混合物に加えた。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE 中 10% EA) により精製して、異性体の混合物として (E)-1-(4-クロロ-6-スチリルピリジン-3-イル)エタン-1-オンおよび (E)-1-(6-クロロ-4-スチリルピリジン-3-イル)エタン-1-オンを得た。LC/MS ESI (m/z): 258 (M+H)⁺。

【0203】

20

1-(4-クロロ-6-((E)-スチリル)ピリジン-3-イル)エタン-1-オンオキシム (N201201-118) の合成

【化 4 9】



30

EtOH (25 mL) と H₂O (5 mL) 中の (E)-1-(4-クロロ-6-スチリルピリジン-3-イル)エタン-1-オンおよび (E)-1-(6-クロロ-4-スチリルピリジン-3-イル)エタン-1-オンの溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.80 g) と Na₂CO₃ (1.2 g) を加えた。反応混合物を 65℃で一晩攪拌した。反応物を EA と水で希釈した。二相を分離し、水相を DCM (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-(4-クロロ-6-((E)-スチリル)ピリジン-3-イル)エタン-1-オンオキシム (307 mg) を得た。LC/MS ESI: 273 (M+H)⁺。

【0204】

40

(E)-3-メチル-6-スチリルイソオキサゾロ[4,5-c]ピリジン (N201201-122) の合成

【化 5 0】



50

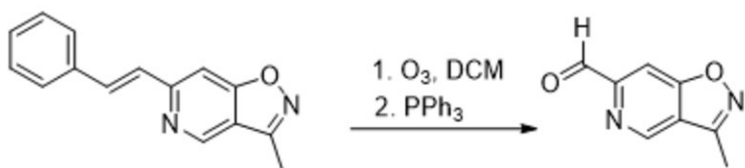
【0205】

DMSO (15 mL) 中の 1-(4-クロロ-6-((E)-スチリル)ピリジン-3-イル)エタン-1-オンオキシム (307 mg) 溶液に、 K_2CO_3 (466.741 mg) を加え、反応物を 100°C で 2 時間攪拌した。室温まで冷却した後、水および EtOAc を加えた。二相を分離し、水相を DCM (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(E)-3-メチル-6-スチリルイソオキサゾロ [4, 5-c] ピリジン (235 mg) を得た。LC/MS ESI: 237 (M+H)⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (d, J=0.7 Hz, 1H); 7.87-7.83 (m, 2H); 7.70 (d, J=7.3 Hz, 2H); 7.46-7.42 (m, 3H); 7.36 (d, J=7.3 Hz, 1H); 2.64 (s, 3H)。

10

【0206】

3-メチルイソオキサゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルバルデヒドの合成
【化51】



20

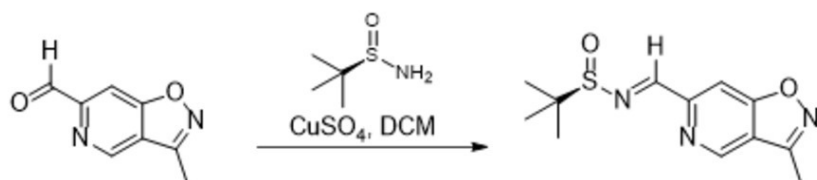
【0207】

無水 DCM (20 mL) 中の (E)-3-メチル-6-スチリルイソオキサゾロ [4, 5-c] ピリジン (486 mg) の溶液に、オゾンを一78°C で 10 分間吹き込んだ。次いで、オゾンガスを窒素で 10 分間パージし、PPh₃ (644 mg) を室温で加えた。反応混合物をさらに 40 分間攪拌した。溶媒を濾過し、濾液を真空中で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、3-メチルイソオキサゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルバルデヒド (150 mg) を得た。LC/MS ESI: 163 (M+H)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.27 (s, 1H); 9.15 (d, J=0.4 Hz, 1H); 8.14 (d, J=0.8 Hz, 1H); 2.74 (s, 3H)。

30

【0208】

(R, E)-2-メチル-N-((3-メチルイソオキサゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミドの合成
【化52】



40

【0209】

無水 DCM (15 mL) 中の 3-メチルイソオキサゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルバルデヒド (150 mg) の溶液に、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (145.8 mg) および $CuSO_4$ (738 mg) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(R, E)-2-メチル-N-((3-メチルイソオキサゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-イル)メチレン)プロパン-2-スルフ

50

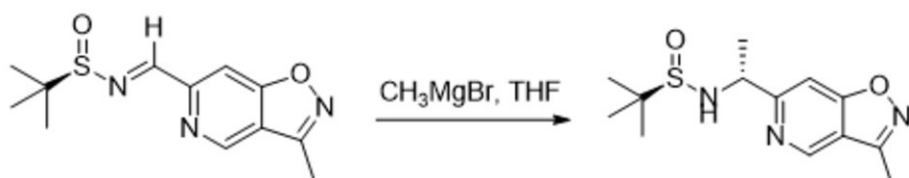
インアミド (197 mg) を白色固体として得た。LC/MS ESI: 266 (M+H)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.10 (d, J=0.9 Hz, 1H); 8.86 (s, 1H); 8.19 (d, J=0.9 Hz, 1H); 2.72 (s, 3H); 1.32 (s, 9H) ppm。

【0210】

(R)-2-メチル-N-((R)-1-(3-メチルイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-6-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド (N201201-131) の合成

【化53】

10



【0211】

無水THF (10 mL) 中の (R, E)-2-メチル-N-((3-メチルイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-6-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド (197 mg) の溶液に、N₂下、-78℃でCH₃MgBr (1.2 mL、エーテル中3.0 M) を滴下添加した。グリニャール試薬は、内部反応温度が-60℃を超えないような速度で添加した。添加後、反応混合物を-78℃で2時間攪拌し、次いで室温に温め、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで1回抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(R)-2-メチル-N-((R)-1-(3-メチルイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-6-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド (187 mg) を得た。LC/MS ESI: 282 (M+H)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.93 (d, J=1.0 Hz, 1H); 7.47 (d, J=1.2 Hz, 1H); 4.72-4.63 (m, 2H); 2.64 (s, 3H); 1.57 (d, J=6.5 Hz, 3H); 1.26 (s, 9H)。

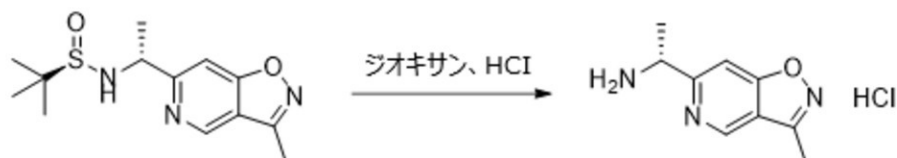
20

30

【0212】

(R)-1-(3-メチルイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-6-イル)エタン-1-アミン塩酸塩の合成

【化54】



40

【0213】

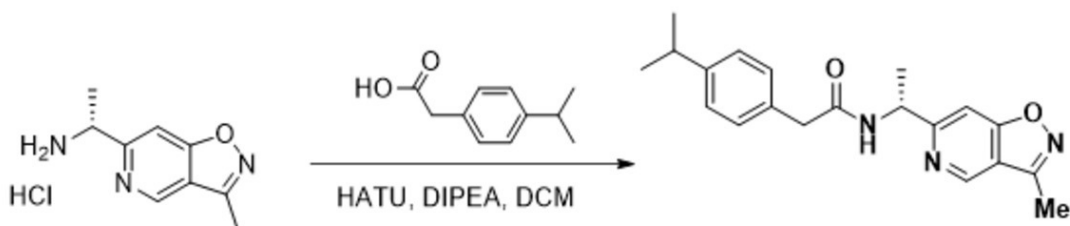
ジオキサソ (6.0 mL) 中の (R)-2-メチル-N-((R)-1-(3-メチルイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-6-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド (172 mg) の溶液に、4N HCl-ジオキサソ (2.0 mL) を加えた。反応混合物を室温で20分間攪拌し、混合物を濃縮して、(R)-1-(3-メチルイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-6-イル)エタン-1-アミン塩酸塩を残渣として得た。その残渣を次の工程でそのまま使用した。LC/MS ESI: 178 (M+H)⁺。

【0214】

(R)-2-(4-イソプロピルフェニル)-N-(1-(3-メチルイソキサゾ

50

□ [4, 5-c] ピリジン-6-イル) エチル) アセトアミドの合成
【化55】



10

【0215】

(R)-1-(3-メチルイソオキサゾロ[4,5-c]ピリジン-6-イル)エタン-1-アミン塩酸塩(108mg)を無水DCM(10mL)に溶解し、次いで2-(4-イソプロピルフェニル)酢酸(119.5mg)、HATU(347.6mg)およびDIPEA(0.2mL)を加えた。反応物を室温で1時間攪拌し、混合物を水で希釈した。二相を分離し、水相をDCM(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これを分取用HPLC[カラム: Shim-pack GIST C18、250×21mm; 移動相: 10%~95% MeCN/H₂O(0.1% NH₃·H₂O); 流速: 15mL/分; 波長: 220nm/254nm]により精製して、(R)-2-(4-イソプロピルフェニル)-N-(1-(3-メチルイソオキサゾロ[4,5-c]ピリジン-6-イル)エチル)アセトアミド(93.7mg)を白色固体として得た。LC/MS ESI: 338 (M+H)⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.83(s, 1H); 7.34(s, 1H); 7.23-7.18(m, 4H); 6.60(d, J=7.3Hz, 1H); 5.29-5.22(m, 1H); 3.57(s, 2H); 2.95-2.90(m, 1H); 2.63(s, 3H); 1.46(d, J=6.9Hz, 3H); 1.26(d, J=6.9Hz, 6H)。

20

実施例6

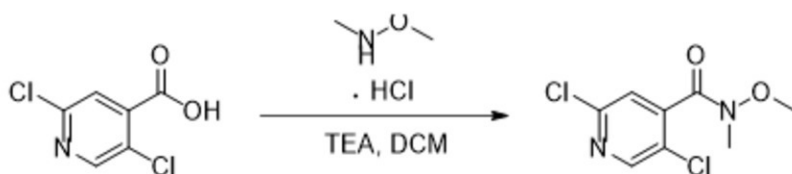
(R)-2-(4-イソプロピルフェニル)-N-(1-(3-メチルイソオキサゾロ[4,5-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド

30

【0216】

2,5-ジクロロ-N-メトキシ-N-メチルイソニコチンアミドの合成。

【化56】



40

【0217】

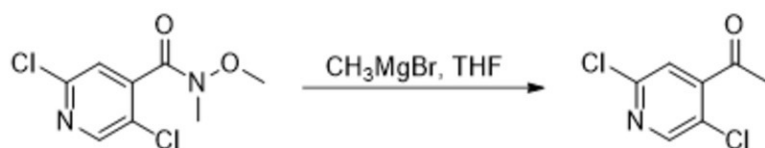
DCM(70mL)中の2,5-ジクロロイソニコチン酸(5.0g)溶液にHATU(10.9g)を室温に加え、反応混合物を室温で10分間攪拌した。次いで、N-メトキシメタンアミン塩酸塩(3.0g)およびTEA(10.8mL)を反応混合物に加え、混合溶液を室温で2時間攪拌した。反応を水でクエンチし、EAで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、2,5-ジクロロ-N-メトキシ-N-メチルイソニコチンアミド(6.0g)を白色固体として得た。

【0218】

50

1-(2,5-ジクロロピリジン-4-イル)エタン-1-オン(N201201-101)の合成。

【化57】



10

【0219】

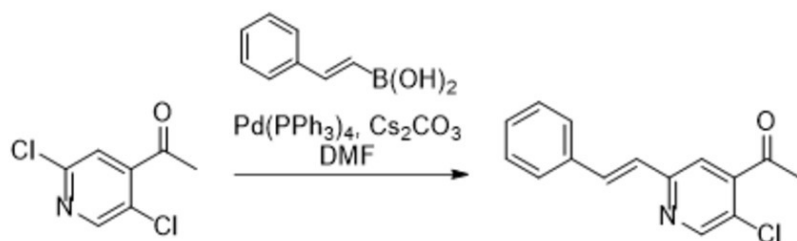
2,5-ジクロロ-N-メトキシ-N-メチルイソニコチンアミド(5.0g)を無水テトラヒドロフラン(71mL)にN₂下で添加し、0~5℃で10分間攪拌した。次に、CH₃MgBr(11mL、エーテル中3.0M)を前記溶液にゆっくり加え、反応物を0~5℃で2時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させて油を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して1-(2,5-ジクロロピリジン-4-イル)エタン-1-オンを得た(3.4g)。LC/MS ESI(m/z):189.9[M+H]⁺。

20

【0220】

(E)-1-(5-クロロ-2-スチリルピリジン-4-イル)エタン-1-オンの合成

【化58】



30

【0221】

DMF中の1-(2,5-ジクロロピリジン-4-イル)エタン-1-オン(1.1g)、(E)-スチリルボロン酸(1.3g)の溶液に、2.0NのCs₂CO₃(6.0mL)およびPd(PPh₃)₄(420mg)を加えた。反応混合物を80℃で5時間攪拌した。EA(50mL)およびH₂O(40mL)を加えた。二相を分離し、水相をDCM(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE中10%EAで溶出)により精製して、(E)-1-(5-クロロ-2-スチリルピリジン-4-イル)エタン-1-オンを黄色の固体として得た(900mg)。

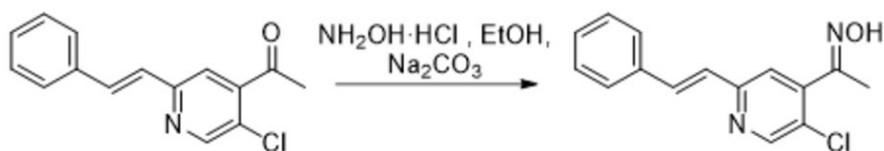
40

【0222】

1-(5-クロロ-2-((E)-スチリル)ピリジン-4-イル)エタン-1-オンオキシムの合成

50

【化 5 9】



【0223】

EtOH (25 mL) と H_2O (5 mL) 中の 1-(5-クロロ-2-スチリルピリジン-4-イル)エタン-1-オン (1.48 g) 溶液に、 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0.8 g) および Na_2CO_3 (1.21 g) を加えた。反応物を 65°C で一晩攪拌した。次いで、反応物を EA および水で希釈した。二相を分離し、水相を DCM (10 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-(5-クロロ-2-(E-スチリル)ピリジン-4-イル)エタン-1-オンオキシム (294 mg) を得た。LC/MS ESI (m/z): 273 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H); 8.71 (s, 1H); 7.76–7.70 (m, 3H); 7.57 (s, 1H); 7.49 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H); 7.40 (t, $J=11.7\text{ Hz}$, 2H); 2.18 (s, 3H) ppm.

【0224】

(E)-3-メチル-5-スチリルイソオキサゾロ[5,4-c]ピリジンの合成
【化 6 0】



【0225】

DMSO (10 mL) 中の 1-(5-クロロ-2-(E-スチリル)ピリジン-4-イル)エタン-1-オンオキシム (294 mg) 溶液に、 K_2CO_3 (448.2 mg) を加えた。反応物を 100°C で 2 時間攪拌した。室温まで冷ました後、水および EtOAc を反応混合物に加えた。二相を分離し、水相を DCM (10 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(E)-3-メチル-5-スチリルイソオキサゾロ[5,4-c]ピリジン (231 mg) を黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 237 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (s, 1H); 8.06 (s, 1H); 7.69 (t, $J=11.2\text{ Hz}$, 3H); 7.50–7.39 (m, 3H); 7.33 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H); 2.63 (s, 3H)。

【0226】

3-メチルイソオキサゾロ[5,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド (N201201-109/115) の合成

10

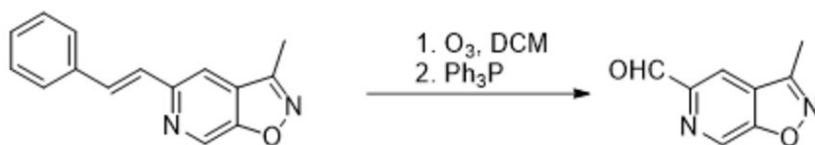
20

30

40

50

【化 6 1】



【0227】

オゾンが無水DCM (10 mL) 中の (E)-3-メチル-5-スチリルイソオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン (483 mg) の溶液に通して -78 °C で 10 分間バブリングした。次いで、過剰のオゾンガスを窒素でパージし、続いてトリフェニルホスフィン (644 mg) を添加した。混合物をさらに 40 分間攪拌し、次いで真空中で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、3-メチルイソオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-5-カルバルデヒド (200 mg) を得た。LC/MS ESI (m/z) : 163 [M+H]⁺。

10

【0228】

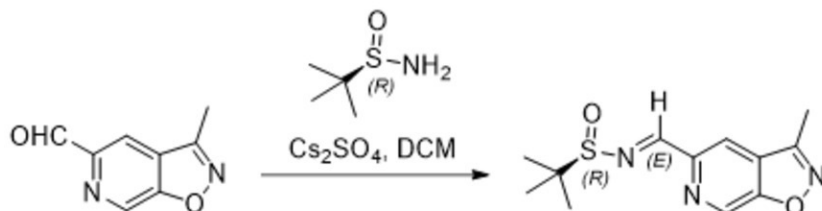
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.23 (s, 1H) ; 9.16 (s, 1H) ; 8.35 (d, J = 0.9 Hz, 1H) ; 2.70 (s, 3H) 。

20

【0229】

(R, E)-2-メチル-N-((3-メチルイソオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-5-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミドの合成

【化 6 2】



30

【0230】

無水ジクロロメタン (10 mL) 中の 3-メチルイソオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-5-カルバルデヒド (0.23 g) の溶液に、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (0.26 g) および CuSO₄ (1.15 g) を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。次いで、反応溶液を濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(R, E)-2-メチル-N-((3-メチルイソオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-5-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド (309 mg) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z) : 266 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (d, J = 1.1 Hz, 1H) ; 8.69-8.62 (m, 2H) ; 2.69 (s, 3H) ; 1.24 (s, 9H) ppm。

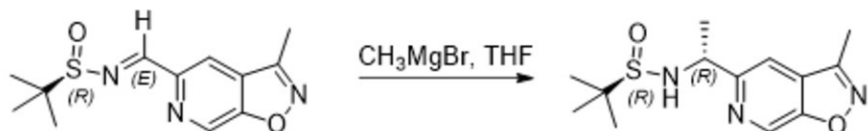
40

【0231】

(R)-2-メチル-N-((R)-1-(3-メチルイソオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-5-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミドの合成

50

【化 6 3】



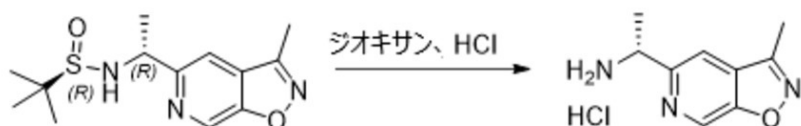
【0 2 3 2】

無水テトラヒドロフラン（5.0 mL）中の（R，E）－2－メチル－N－（（3－メチルイソオキサゾロ〔5，4－c〕ピリジン－5－イル）メチレン）プロパン－2－スルフィンアミド（337 mg）の溶液に、 CH_3MgBr （1.7 mL、 Et_2O 中3.0 M）を－78℃で滴下添加した。グリニャール試薬は、内部反応温度が－60℃を超えないような速度で添加した。添加後、混合物を－78℃で3時間攪拌し、次に室温まで温めた。反応を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。二相を分離し、水相をDCM（10 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、（R）－2－メチル－N－（（R）－1－（3－メチルイソオキサゾロ〔5，4－c〕ピリジン－5－イル）エチル）プロパン－2－スルフィンアミド（226 mg）を得た。LC/MS ESI（ m/z ）：282 [M+H]⁺。

【0 2 3 3】

（R）－1－（3－メチルイソオキサゾロ〔5，4－c〕ピリジン－5－イル）エタン－1－アミン塩酸塩の合成

【化 6 4】



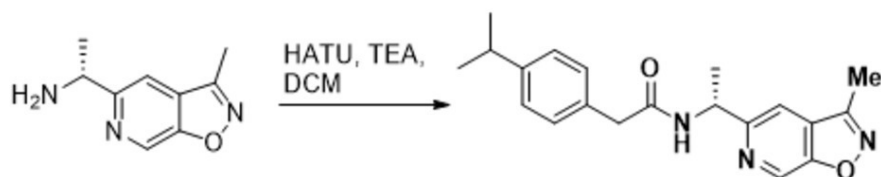
【0 2 3 4】

ジオキサン（3 mL）中の（R）－2－メチル－N－（（R）－1－（3－メチルイソオキサゾロ〔5，4－c〕ピリジン－5－イル）エチル）プロパン－2－スルフィンアミド（219 mg）の溶液に4 N HCl－ジオキサン（1 mL）を加え、反応物を室温で30分間攪拌した。次いで、混合物を真空中で濃縮して、（R）－1－（3－メチルイソオキサゾロ〔5，4－c〕ピリジン－5－イル）エタン－1－アミン塩酸塩の粗生成物を得、これをそのまま次の工程に使用した。LC/MS ESI（ m/z ）：178 [M+H]⁺。

【0 2 3 5】

（R）－2－（4－イソプロピルフェニル）－N－（1－（3－メチルイソオキサゾロ〔5，4－c〕ピリジン－5－イル）エチル）アセトアミドの合成

【化 6 5】



【0 2 3 6】

10

20

30

40

50

(R) - 1 - (3 - メチルイソオキサゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 5 - イル) エタン - 1 - アミンの塩酸塩 (137 mg) を無水 DCM (15 mL) に溶解し、次いで 2 - [4 - (プロパン - 2 - イル) フェニル] 酢酸 (151.6 mg)、HATU (587.9 mg) および TEA (0.32 mL) をその溶液に加えた。反応物を室温で 1 時間攪拌し、次いで水で希釈した。二相を分離し、水相を DCM (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して残渣を得、これを分取 HPLC [カラム: YMC - Actus Triart C18、250 × 21 mm; 移動相: 20% ~ 95% MeCN / H₂O (0.1% NH₃ · H₂O); 流速: 15 mL / 分; 波長: 220 nm / 254 nm] により精製し、無色油として (R) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) - N - (1 - (3 - メチルイソオキサゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 5 - イル) エチル) アセトアミド (146.8 mg) を得た。LC / MS ESI (m / z): 338 [M + H]⁺。 ¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (s, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.20 - 7.16 (m, 4H); 6.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 5.32 - 5.25 (m, 1H); 3.55 (s, 2H); 2.92 - 2.89 (m, 1H); 2.60 (s, 3H); 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H); 1.25 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。

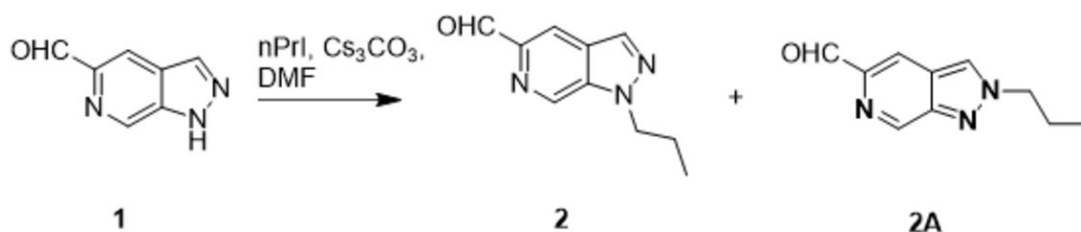
実施例 7

(R) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) - N - (1 - (1 - プロピル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 5 - イル) エチル) アセトアミド

[0237]

メチル 1 - プロピル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 5 - カルバルデヒドの合成

[化 66]



[0238]

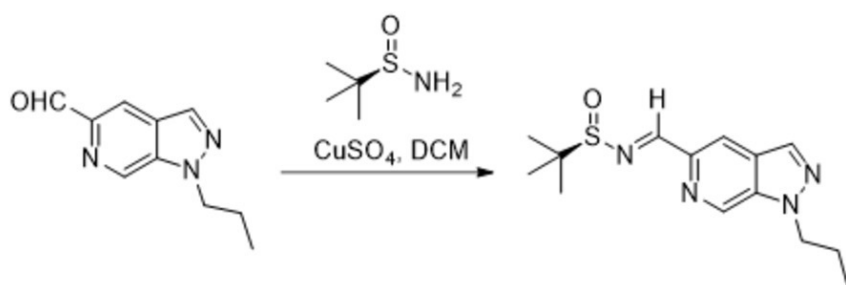
DMF (1.0 mL) 中の 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 5 - カルバルデヒド (480 mg)、1 - ヨードプロパン (0.35 mL) および Cs₂CO₃ (1.6 g) の溶液を 25 °C で 12 時間攪拌した。その混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 1 : 0 ~ 20 : 1) により精製して、1 - プロピル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 5 - カルバルデヒド (185 mg) を白色固体として得た。 ¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.22 (s, 1H); 9.06 (s, 1H); 8.39 (d, J = 1.2 Hz, 1H); 8.24 (s, 1H); 4.51 (t, J = 7.2 Hz, 2H); 2.06 - 2.04 (m, 2H); 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。および 2 - プロピル - 2 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 5 - カルバルデヒド (125 mg) を白色固体として得た。 ¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.18 (s, 1H); 9.32 (s, 1H); 8.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H); 8.20 (s, 1H); 4.49 (t, J = 7.2 Hz, 2H); 2.12 - 2.08 (m, 2H); 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

[0239]

(R, E) - 2 - メチル - N - ((1 - プロピル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 5 - イル) メチレン) プロパン - 2 - スルフィンアミド (N201201-161

) の合成)

【化 6 7】



10

【0240】

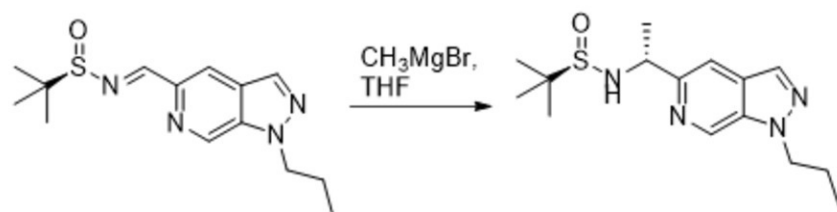
無水DCM (11 mL) 中の1-プロピル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド (185 mg) の溶液に、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (154.0 mg) およびCuSO₄ (234.1 mg) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。固体をセライトを通して濾過した。次に、濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(R,E)-2-メチル-N-((1-プロピル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド (233 mg) を得た。LC/MS ESI (m/z): 293 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.36 (s, 1H); 8.64 (s, 1H); 8.54 (s, 1H); 8.40 (s, 1H); 4.57 (t, J=6.9 Hz, 2H); 1.94-1.89 (m, 2H); 1.22 (s, 9H); 0.84 (t, J=7.4 Hz, 3H)。

20

【0241】

(R)-2-メチル-N-((R)-1-((1-プロピル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド (N201201-166) の合成

【化 6 8】



30

【0242】

無水THF (10 mL) 中の(R,E)-2-メチル-N-((1-プロピル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド (233 mg) の溶液に、3 MのCH₃MgBr (1.328 mL、エーテル中3 M) をN₂下で滴下し、反応混合物を-60℃で2時間攪拌した。反応混合物を水性NH₄Clで洗浄し、EAで抽出した。合わせた抽出物を飽和NaClで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。次いで、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(R)-2-メチル-N-((R)-1-((1-プロピル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド (146 mg) を得た。LC/MS ESI (m/z): 309 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (s, 1H); 8.19 (d, J=0.6 Hz, 1H); 7.80 (d, J=0.6 Hz, 1H); 5.63 (d, J=7.5 Hz, 1H); 4.62-4.44 (m, 2H); 1.93-1.84 (m, 2H); 1.48 (d, J=6.8 Hz, 3H); 1.14 (s, 9H); 0.83 (t, J=7.

40

50

4 H z , 3 H) p p m。

【 0 2 4 3 】

(R) - 1 - (1 - プロピル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - イル) エタンアミン塩酸塩の合成

【 化 6 9 】



10

【 0 2 4 4 】

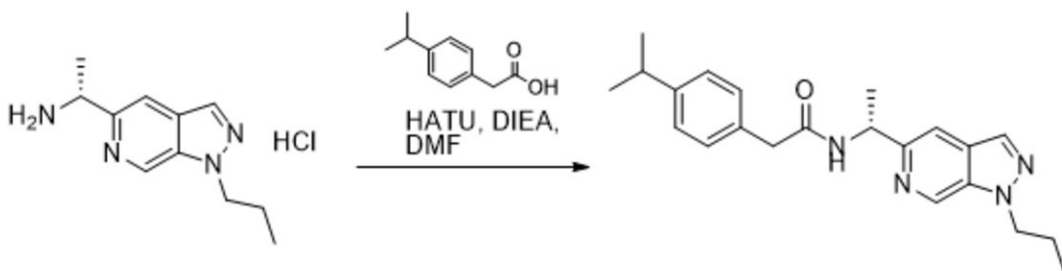
ジオキサン (3 m L) 中の (R) - 2 - メチル - N - ((R) - 1 - (1 - プロピル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - イル) エチル) プロパン - 2 - スルフィニアミド (9 5 m g) の溶液に、 4 N H C l - ジオキサン (1 . 0 m L) を加えた。反応物を室温で 3 0 分間攪拌した。次いで、混合物を濃縮して、(R) - 1 - (1 - プロピル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - イル) エタンアミン塩酸塩を得、これを次の工程にそのまま使用した。LC / MS ESI (m / z) : 2 0 5 [M + H] ⁺。

20

【 0 2 4 5 】

(R) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) - N - (1 - (1 - プロピル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - イル) エチル) アセトアミドの合成

【 化 7 0 】



30

【 0 2 4 6 】

無水 DMF 中の (R) - 1 - (1 - プロピル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - イル) エタンアミン塩酸塩 (8 2 m g) の溶液に、DIEA (0 . 1 2 m L) を添加した (溶液 A) 。無水 DMF 中の 2 - (4 - イソプロピルフェニル) 酢酸 (7 8 . 7 m g) の溶液に HATU (1 6 7 . 9 m g) を加え、室温で 3 分間攪拌した (溶液 B) 。溶液 A を溶液 B に加え、室温で 1 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、水相を DCM (1 0 m L × 3) で抽出した。合わせた抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これを分取 HPLC [カラム : YMC Triart C18、250 × 20 mm ID、5 μm ; 移動相 : 10 % → 95 % MeCN / H₂O (0 . 1 % FA) ; 流速 : 1 4 m L / 分 ; 波長 : 220 nm / 254 nm] により精製し、(R) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) - N - (1 - (1 - プロピル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - イル) エチル) アセトアミドを得た。LC / MS ESI (m / z) : 3 6 5 [M + H] ⁺。 ¹ H - NMR (400 MHz , CDCl₃) δ 8 . 8 2 (s , 1 H) ; 7 . 9 8 (s , 1 H) ; 7 . 4 9 (s , 1 H) ; 7 . 1 9 (s , 4 H) ; 6 . 6 2 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) ; 5 . 2 8 - 5 . 2 1 (m , 1 H) ; 4 . 4 2 (t , J = 7 . 0 H z , 2 H) ; 3 . 5 6 - 3 . 5 5 (m , 2 H) ; 2 . 9 2 - 2 . 8 8 (m , 1 H) ; 2 . 0 0 - 1 . 9 6 (m , 2 H) ; 1 . 4 6 (d , J = 6 . 8 H z , 3 H) ; 1 . 2 5 (d , J = 6

40

50

・ 9 H z , 6 H) ; 0 . 9 3 (t , J = 7 . 4 H z , 3 H) 。

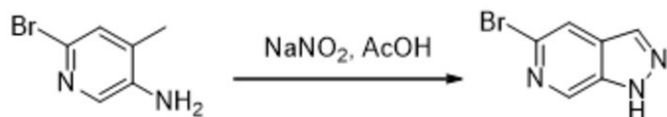
実施例 8

(R) - N - (1 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - イル)
エチル) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) アセトアミド

【 0 2 4 7 】

5 - ブロモ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジンの合成

【 化 7 1 】



10

【 0 2 4 8 】

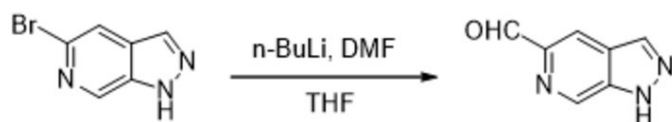
酢酸 (6 0 m L) 中の 6 - ブロモ - 4 - メチルピリジン - 3 - アミン (1 . 0 g) の溶液に、氷浴中で亜硝酸ナトリウム (0 . 3 7 m L) を加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。次いで、反応物を濃縮し、飽和 Na H C O ₃ 水溶液で処理した。水性混合物を E A で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5 - ブロモ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン (4 4 2 m g) を得た。LC / MS ESI (m / z) : 1 9 8 [M + H] ⁺。

20

【 0 2 4 9 】

1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - カルバルデヒドの合成

【 化 7 2 】



30

【 0 2 5 0 】

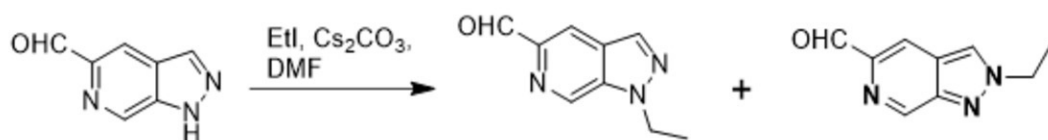
無水 THF (1 0 0 m L) 中の 5 - ブロモ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン (3 . 3 g) の溶液に、- 7 8 ° C で n - B u L i (2 0 . 0 m L 、 THF 中 2 N) を加えた。その混合物を - 7 8 ° C で 1 時間攪拌した。次いで、混合物に - 7 8 ° C で DMF (3 . 8 7 m L) を加え、混合物を - 7 8 ° C で 1 時間攪拌した。反応物を室温に温め、NH ₄ Cl 溶液でクエンチした。二相を分離し、水相を D C M (1 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (D C M : M e O H = 1 : 0 ~ 2 0 : 1) によって精製して、1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - カルバルデヒド (1 . 0 g) を白色固体として得た。LC / MS ESI (m / z) : 1 4 8 [M + H] ⁺。

40

【 0 2 5 1 】

1 - エチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - カルバルデヒドの合成

【 化 7 3 】



【 0 2 5 2 】

50

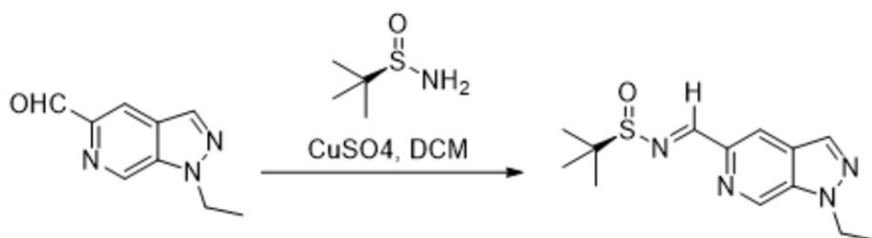
DMF (1.0 mL) 中の 1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド (480 mg)、ヨウ化エチル (0.35 mL) および Cs₂CO₃ (1.6 g) の溶液を、25℃で12時間撹拌した。次いで、混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH=1:0~20:1) によって精製して、1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド (185 mg) を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.11 (s, 1H); 9.39 (s, 1H); 8.53–8.39 (m, 2H); 4.65 (q, J=7.2 Hz, 2H); 1.47 (t, J=7.2 Hz, 3H)。および 2-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド (125 mg) を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO) : 10.05 (s, 1H); 9.36–9.23 (m, 1H); 8.85 (s, 1H); 8.43 (d, J=1.2 Hz, 1H); 4.60 (q, J=7.2 Hz, 2H); 1.55 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

10

【0253】

(R, E)-N-((1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成

【化74】



20

【0254】

DCM (10 mL) 中の 1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド (186 mg) の溶液に、2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (157.6 mg) および CuSO₄ (239.4 mg) を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して残渣を得、これをシリカにより精製して、(R, E)-N-((1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン)-5-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (207 mg) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 279 [M+H]⁺。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.35 (s, 1H); 8.64 (s, 1H); 8.54 (d, J=1.2 Hz, 1H); 8.39 (d, J=0.6 Hz, 1H); 4.66–4.61 (m, 2H); 1.47 (t, J=7.2 Hz, 3H); 1.22 (s, 9H) ppm。

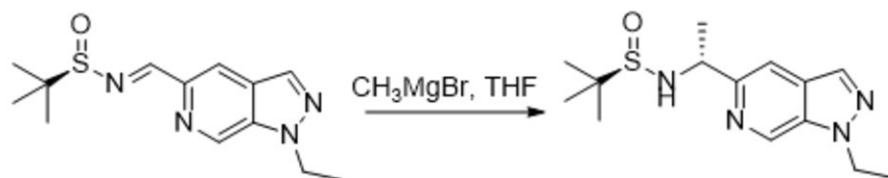
30

【0255】

(R)-N-((R)-1-((1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成

40

【化75】



【0256】

50

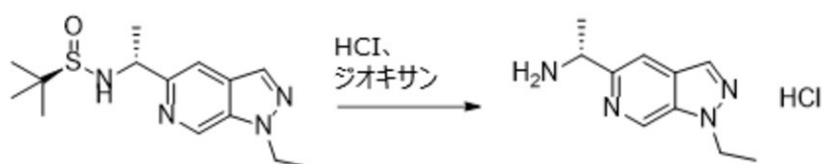
THF (15 mL) 中の (R, E) - N - ((1-エチル-1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-5-イル) メチレン) - 2-メチルプロパン-2-スルフィナムド (207 mg) 溶液に、CH₃MgBr (1.24 mL、エーテル中 3.0 M) を滴下添加した。反応混合物を -60 °C で 2 時間攪拌した。次いで、反応混合物を飽和 NH₄Cl 溶液でクエンチした。二相を分離し、水相を DCM (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(R) - N - ((R) - 1 - (1-エチル-1H) -ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-5-イル) エチル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィナムド (103 mg) を黄色油として得た：LC/MS ESI (m/z) : 295 [M+H]⁺。

10

【0257】

(R) - 1 - (1-エチル-1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-5-イル) エタン-1-アミン塩酸塩の合成

【化76】



20

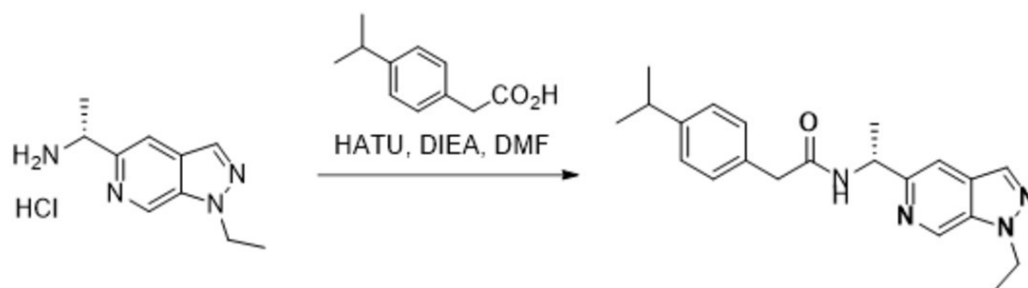
【0258】

ジオキサン (3 mL) 中の (R) - N - ((R) - 1 - (1-エチル-1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-5-イル) エチル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィナムド (142 mg) の溶液に、4 N HCl-ジオキサン (1 mL) を加え、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。次いで、混合物を濃縮して、(R) - 1 - (1-エチル-1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-5-イル) エタン-1-アミン塩酸塩を得、これを次の工程にそのまま使用した。LC/MS ESI (m/z) : 191 [M+H]⁺。

【0259】

(R) - N - (1 - (1-エチル-1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-5-イル) エチル) - 2 - (4-イソプロピルフェニル) アセトアミドの合成

【化77】



40

【0260】

無水 DMF 中の (R) - 1 - (1-エチル-1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-5-イル) エタンアミン塩酸塩 (134 mg) の溶液に、DIEA (0.5 mL) を加えて溶液 A とした。無水 DMF 中の 2 - (4-イソプロピルフェニル) 酢酸 (95.9 mg) 溶液に HATU (225 mg) を加え、室温で 3 分間攪拌して溶液 B を得た。溶液 A を溶液 B に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を EA および水で希釈した。二相を分離し、水相を DCM (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これを分取 HPLC によって精製した [カラム：Xbudge prep C18、250 × 19 mm、5 μm OBD；移動相：10% ~ 95

50

% MeCN / H₂O (0.1% FA) ; 流速 : 20 mL / 分 ; 波長 : 205 nm / 254 nm] および SFC (カラム : ChiralPak (登録商標) IA、250 × 21.3 mm ID、5 μm、移動相 : A 相は CO₂ および B 相は MeOH + 0.1% NH₃ · H₂O、グラジエント : B 40%、波長 : 220 nm) により精製して、(R)-N-(1-(1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)-2-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミド (44.8 mg) を白色個体として得た。LC/MS ESI (m/z) : 351 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (s, 1H) ; 7.97 (s, 1H) ; 7.49 (s, 1H) ; 7.19 (s, 4H) ; 6.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H) ; 5.28-5.21 (m, 1H) ; 4.52 (q, J = 7.3 Hz, 2H) ; 3.55 (s, 2H) ; 2.92-2.87 (m, 1H) ; 1.56 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ; 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ; 1.25 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。

10

実施例 9

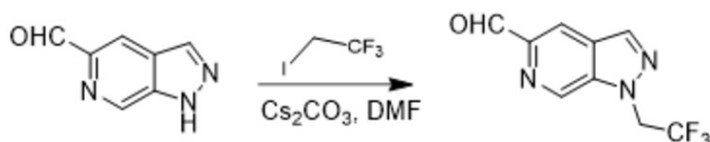
(R)-N-(1-(1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)-2-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミド

【0261】

工程 1 : 1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒドの合成

【化 7 8】

20



【0262】

DMF (10 mL) 中の 1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド (760 mg)、1,1,1-トリフルオロ-2-ヨードエタン (0.51 mL) および Cs₂CO₃ (2.5 g) の溶液を 100 °C で 12 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 1 : 0 ~ 20 : 1) により精製して、1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド (500 mg) を黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z) : 230 [M+H]⁺。

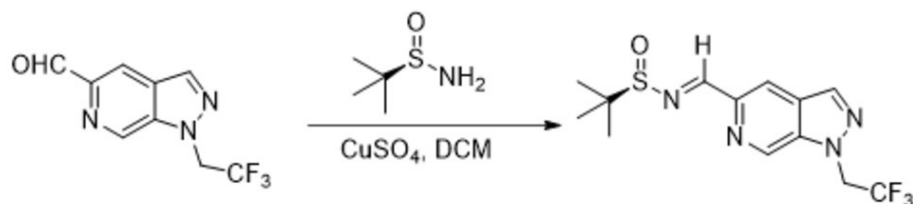
30

【0263】

工程 2 : (R,E)-2-メチル-N-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィニアミドの合成

【化 7 9】

40



【0264】

DCM (15 mL) 中の 1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド (500 mg)、(R)-2-メチルプロパ

50

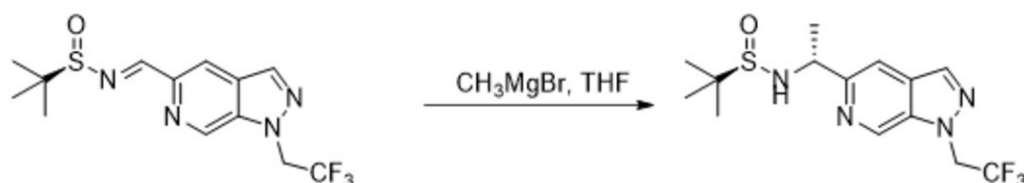
ン-2-スルフィンアミド (396.7 mg) および硫酸銅五水和物 (1.0 g) の溶液を 25℃ で 12 時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 1 : 0 ~ 20 : 1) により精製し、(R, E)-2-メチル-N-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル))-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド (450 mg) を黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z) : 333 [M+H]⁺。

【0265】

工程3： (R)-2-メチル-N-((R)-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル))-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミドの合成

10

【化80】



【0266】

20

THF (5 mL) 中の (R, E)-2-メチル-N-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル))-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド (450 mg) 溶液に、-78℃ で CH₃MgBr (エーテル中 3.0 M、1.35 mL) を加えた。混合物を -78℃ で 2 時間攪拌した。混合物を NH₄Cl 溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 1 : 0 ~ 20 : 1) により精製して、(R)-2-メチル-N-((R)-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル))-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド (350 mg) を黄色固体として得た。LC/MS ESI (m/z) : 349 [M+H]⁺。

30

【0267】

工程4： (R)-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル))-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩の合成

【化81】



40

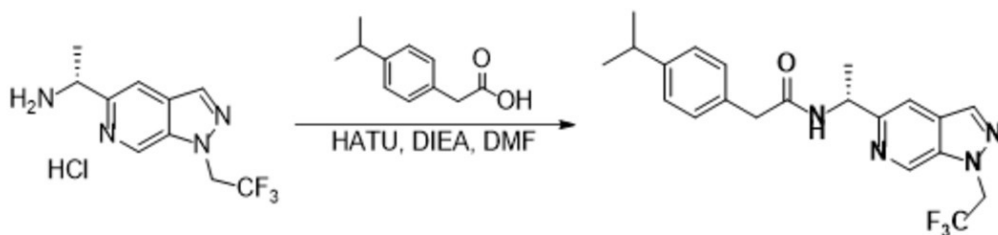
【0268】

ジオキサン (2.0 mL) 中の (R)-2-メチル-N-((R)-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル))-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド (300 mg) の溶液に、HCl/ジオキサン (ジオキサン中 4 N、2.0 mL) を加えた。混合物を 25℃ で 30 分間攪拌した。混合物を濃縮して、(R)-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル))-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩 (300 mg、粗製) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z) : 245 [M+H]⁺。

50

【0269】

工程5： (R)-2-(4-イソプロピルフェニル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミドの合成
【化82】



10

【0270】

DCM (10 mL) 中の (R)-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩 (300 mg)、2-[4-(プロパン-2-イル)フェニル]酢酸 (240.8 mg)、HATU (560.49 mg) および DIEA (0.41 mL) の溶液を、25℃で12時間攪拌した。混合物を水で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣を分取HPLCにより精製した [カラム：YMC-Actus Triart C18、250×21mm；移動相：50%～95% MeCN/H₂O (0.1% FA)；流速：20 mL/分；波長：220 nm/254 nm] および SFC (カラム：Chiral Pak (登録商標) IA、250×21.3 mm ID、5 μm、移動相：A相はCO₂およびB相はMeOH+0.1% NH₃·H₂O；グラジエント：B 40%、波長：220 nm) により精製して、(R)-2-(4-イソプロピルフェニル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド (128.6 mg) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z)：405 (M+H)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (s, 1H)；8.08 (s, 1H)；7.54 (s, 1H)；7.24-7.12 (m, 4H)；6.58 (d, J=7.6 Hz, 1H)；5.27-5.24 (m, 1H)；5.03 (q, J=8.4 Hz, 2H)；3.59-3.51 (m, 2H)；2.95-2.85 (m, 1H)；1.46 (d, J=6.8 Hz, 3H)；1.25 (d, J=6.6 Hz, 3H)。¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -70.8 ppm。

20

30

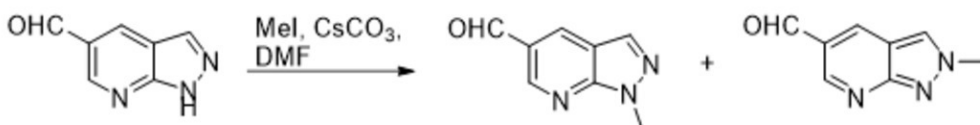
実施例10

(R)-N-(1-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチル)-2-(4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)アセトアミド

【0271】

工程1： 1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルバルアルデヒドの合成

【化83】



40

【0272】

無水DMF (10 mL) 中の1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルバルデ

50

ヒド (594 mg) の溶液に、 Cs_2CO_3 (1.97 g) およびヨードメタン (630.3 mg) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を EA および水で希釈した。有機層を分離し、飽和 NaCl 溶液で洗浄し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルバルデヒド (285 mg) を得た。1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルバルデヒド: LC/MS ESI (m/z): 162 [$M+H$]⁺. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.15 (d, $J=1.3$ Hz, 1H); 9.06 (s, 1H); 8.81 (s, 1H); 8.41 (d, $J=2.1$ Hz, 1H); 4.12 (d, $J=1.2$ Hz, 3H)。

【0273】

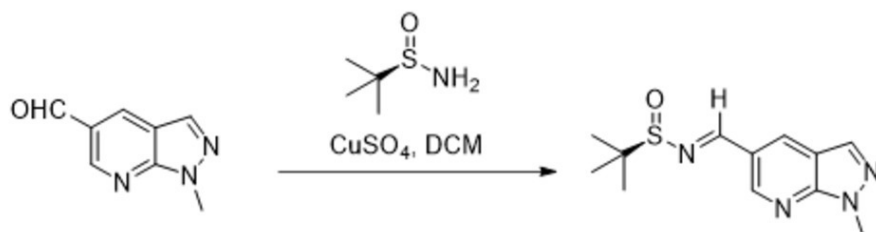
10

2-メチル-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルバルデヒド: LC/MS ESI (m/z): 162 [$M+H$]⁺. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.07 (s, 1H); 9.01 (d, $J=2.1$ Hz, 1H); 8.86 (d, $J=2.1$ Hz, 1H); 8.75 (s, 1H); 4.25 (s, 3H)。

【0274】

工程2: (R, E)-2-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミドの合成

【化84】



20

【0275】

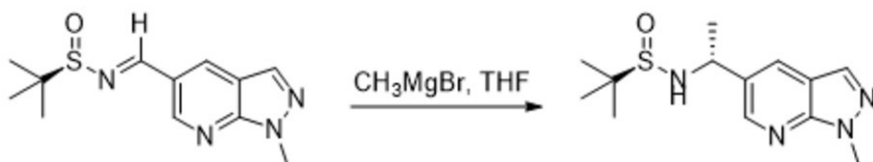
無水 DCM (15 mL) 中の 1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルバルデヒド (285 mg) の溶液に、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (278.6 mg) および CuSO_4 (423.4 mg) を加え、反応液を室温で一晩攪拌した。この溶液をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより精製し、(R, E)-2-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド (158 mg) を得た。LC/MS ESI (m/z): 265 [$M+H$]⁺. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.06 (d, $J=1.9$ Hz, 1H); 8.74 (s, 1H); 8.51 (d, $J=1.9$ Hz, 1H); 8.13 (s, 1H); 4.20 (s, 3H); 1.29 (s, 9H) ppm。

30

【0276】

工程3: (R)-2-メチル-N-((R)-1-((1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミドの合成

【化85】



40

【0277】

無水 THF (30 mL) 中の (R, E)-2-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラ

50

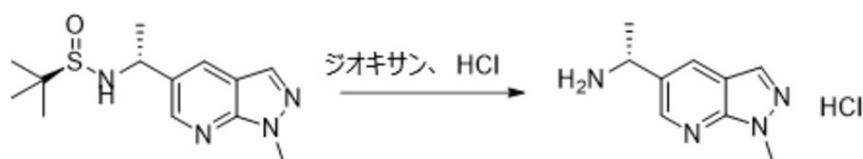
ゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル) メチレン) プロパン-2-スルフィンアミド (407 mg) の溶液に、 CH_3MgBr (9.0 mL、エーテル中 3.0 M) を滴下添加し、反応混合物を -78°C で 6 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチし、 EtOAc で抽出した。合わせた抽出液を分離し、飽和 NaCl 溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(R)-2-メチル-N-((R)-1-(1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル) エチル) プロパン-2-スルフィンアミド (236 mg) を得た。LC/MS ESI (m/z): 281 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H); 8.04-7.95 (m, 2H); 4.79-4.73 (m, 1H); 4.16 (s, 3H); 3.43 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H); 1.63 (d, $J=6.7\text{ Hz}$, 3H); 1.21 (s, 9H)。

10

【0278】

工程4: (R)-1-(1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル) エタン-1-アミン塩酸塩の合成

【化86】



20

【0279】

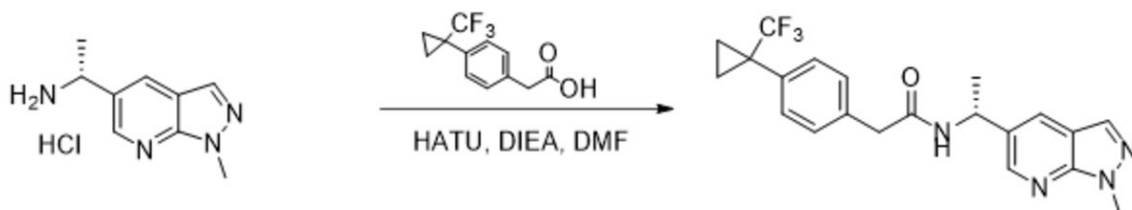
ジオキサン (3 mL) 中の (R)-2-メチル-N-((R)-1-(1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル) エチル) プロパン-2-スルフィンアミド (77 mg) の溶液に、4N HCl -ジオキサン (1.0 mL) を加え、反応液を室温で 30 分間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮して、(R)-1-(1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル) エタン-1-アミン塩酸塩を得、これを次の工程にそのまま使用した。LC/MS ESI (m/z): 177 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

【0280】

工程5: (R)-N-(1-(1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル) エチル)-2-(4-(1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル) フェニル) アセトアミドの合成

【化87】



40

【0281】

無水 DMF (4.0 mL) 中の (R)-1-(1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-イル) エタン-1-アミン塩酸塩 (107 mg) の溶液に、DIEA (0.5 mL) を加えて溶液 A を得た。2-(4-(1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル) フェニル) 酢酸 (134.8 mg) の無水 DMF (4.0 mL) 溶液に HATU (230.9 mg) を加え、室温で 10 分間攪拌し、溶液 B とした。次いで、前記溶液 B を溶液 A に添加し、室温で 1 時間攪拌した。次いで、反応物を EA および水で希釈した。有機層を分離し、飽和 NaCl 溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮

50

した。次いで残渣を分取HPLC（カラム：YMC-Triart C18、250×20mm ID、5μm；移動相：20%～95% MeCN/H₂O（0.1% FA）；流速：15mL／分；波長：220nm／254nm）により精製し、（R）-N-（1-（1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル）エチル）-2-（4-（1-（トリフルオロメチル）シクロプロピル）フェニル）アセトアミド（67.3mg）を得た。LC/MS ESI（m/z）：403 [M+H]⁺。¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.48（s, 1H）；7.94（s, 1H）；7.88（s, 1H）；7.43（d, J=8.0 Hz, 2H）；7.22（d, J=8.2 Hz, 2H）；5.71（d, J=7.4 Hz, 1H）；5.30-5.23（m, 1H）；4.14（s, 3H）；3.56（s, 2H）；1.52（d, J=7.0 Hz, 3H）；1.37-1.34（m, 2H）；1.02-1.01（m, 2H）。¹⁹F-NMR（377 MHz, CDCl₃）δ -70.08（s）。

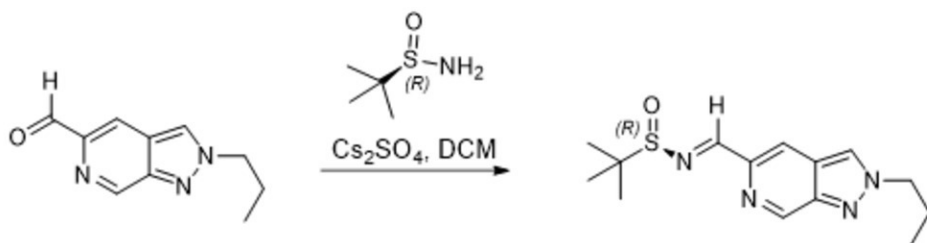
実施例 11

（R）-2-（4-イソプロピルフェニル）-N-（1-（2-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル）エチル）アセトアミド

【0282】

（R, E）-2-メチル-N-（（2-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル）メチレン）プロパン-2-スルフィンアミドの合成

【化88】



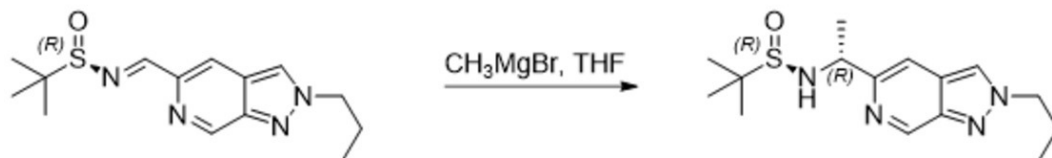
【0283】

CH₂Cl₂（2mL）中の2-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド（34mg）の溶液に、（R）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（28.3mg）および硫酸銅五水和物（129.5mg）を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、LC/MSは反応が完了したことを示した。反応混合物を氷水でクエンチし、次いで、EtOAcで抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE：EA=3：1）により精製して、（R, E）-2-メチル-N-（（2-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル）メチレン）プロパン-2-スルフィンアミド（25mg、黄色固体）を得た。LC/MS ESI（m/z）：293 [M+H]⁺。

【0284】

（R）-2-メチル-N-（（R）-1-（2-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル）エチル）プロパン-2-スルフィンアミドの合成

【化89】



【0285】

THF (3.0 mL) 中の (R, E) - 2 - メチル - N - ((2 - プロピル - 2 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 5 - イル) メチレン) プロパン - 2 - スルフィンアミド (100 mg) の溶液に、窒素下、 -78°C で CH_3MgBr (0.45 mL; エーテル中 3 M) を加えた。混合物を -78°C で 2 時間攪拌し、LC/MS は反応が完了したことを示した。反応混合物を氷水でクエンチし、次いで EtOAc で 2 回抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 3 : 1) により精製して、(R) - 2 - メチル - N - ((R) - 1 - (2 - プロピル - 2 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 5 - イル) エチル) プロパン - 2 - スルフィンアミド (80 mg) を黄色の固体として得た。LC/MS ESI (m/z) : 309 [M+H]⁺。

【0286】

10

(R) - 1 - (2 - プロピル - 2 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 5 - イル) エタン - 1 - アミン塩酸塩の合成

【化90】



20

【0287】

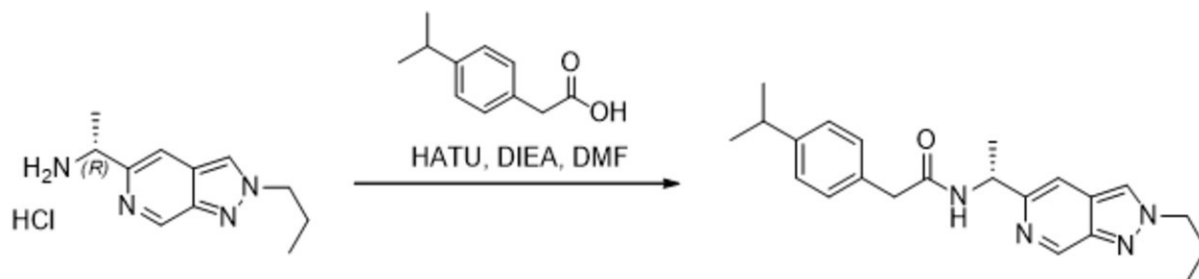
ジオキサン (3 mL) 中の (R) - 2 - メチル - N - ((R) - 1 - (2 - プロピル - 2 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 5 - イル) エチル) プロパン - 2 - スルフィンアミド (80 mg) のジオキサン (3 mL) 溶液に、HCl - ジオキサン (0.18 mL、ジオキサン中 4 N) を室温で加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、LC/MS は反応が完了したことを示した。溶媒を濃縮して、(R) - 1 - (2 - プロピル - 2 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 5 - イル) エタン - 1 - アミン塩酸塩 (120 mg、黄色固体) を得た。それを次の工程にそのまま使用した。LC/MS ESI (m/z) : 204 [M+H]⁺。

【0288】

30

工程 4 : (R) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) - N - (1 - (2 - プロピル - 2 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 5 - イル) エチル) アセトアミドの合成

【化91】



40

【0289】

DMF (3.0 mL) 中の 2 - (4 - イソプロピルフェニル) 酢酸 (50 mg) 溶液に、(R) - 1 - (2 - プロピル - 2 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン) - 5 - イル) エタン - 1 - アミン塩酸塩 (57.0 mg)、HATU (160 mg) および DIEA (108.6 mg) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、LC/MS は反応が完了したことを示した。反応混合物を氷水でクエンチし、次いで EtOAc で 2 回抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 1 : 1) によって精製し、分取 HPLC [カラム : YMC - Triart C18、250

50

× 20.0 mm; 移動相: 80% ~ 5% H₂O (0.1% FA)、20% ~ 95% MeCN; 流速: 20 mL/分; 波長: 220 nm / 254 nm] および SFC (カラム: Chiral Pak (登録商標) IA、250 × 21.3 mm 内径 (ID)、5 μm、移動相: A 相は CO₂、B 相は MeOH + 0.1% NH₃ · H₂O、グラジエント: B 40%、波長: 220 nm) によりさらに精製して、(R)-2-(4-イソプロピルフェニル)-N-(1-(2-プロピル-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド (6.7 mg) を無色油として得た。LC/MS ESI (m/z): 365 [M+H]⁺。

【0290】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.12 (s, 1H); 7.89 (s, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.17 (s, 4H); 6.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H); 5.23-5.15 (m, 1H); 4.42 (t, J = 7.1 Hz, 2H); 3.53-3.52 (m, 2H); 2.90-2.85 (m, 1H); 2.08-2.02 (m, 2H); 1.44 (t, J = 6.9 Hz, 3H); 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 6H); 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

10

実施例 12

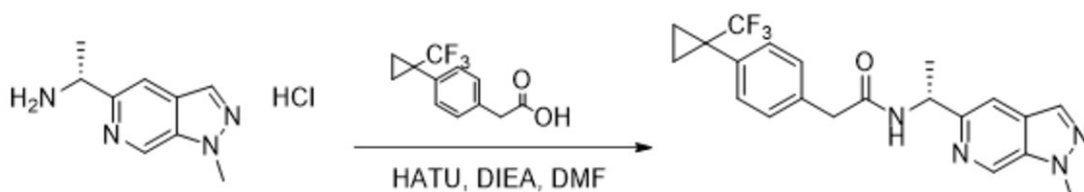
(R)-N-(1-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)-2-(4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)アセトアミド

【0291】

(R)-N-(1-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)-2-(4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)アセトアミドの合成

20

【化92】



30

【0292】

無水 DMF (5.0 mL) 中の (R)-1-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩 (41.2 mg) の溶液に、DIEA (0.21 mL) を加えて溶液 A を得た。無水 DMF (5.0 mL) 中の 2-(4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)酢酸 (51.9 mg) 溶液に、HATU (88.9 mg) を加え、室温で 5 分間攪拌して、溶液 B とした。溶液 A を溶液 B に添加し、室温で 1 時間攪拌した。次いで、反応物を EA および水で希釈した。有機層を分離し、飽和 NaCl で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して残渣を得て、これを精製した。(カラム: YMC-Actus Triart C18、250 × 21 mm; 移動相: 20% ~ 95% MeCN / H₂O (0.1% FA); 流速: 14 mL/分; 波長: 220 nm / 254 nm) および SFC (カラム: Chiral Pak (登録商標) IA、250 × 21.3 mm ID、5 μm、移動相: A 相 CO₂、B 相 MeOH + 0.1% NH₃ · H₂O、グラジエント: B 40%、波長: 220 nm) により精製して、(R)-N-(1-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)-2-(4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)アセトアミド (28.5 mg) を得た。LC/MS ESI (m/z): 403 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H); 7.97 (s

40

50

, 1 H) ; 7.49 (s, 1 H) ; 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2 H) ; 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2 H) ; 6.74 (d, J = 7.6 Hz, 1 H) ; 5.27 – 5.20 (m, 1 H) ; 4.17 (s, 3 H) ; 3.57 (s, 2 H) ; 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3 H) ; 1.36 – 1.34 (m, 2 H) ; 1.04 – 1.00 (m, 2 H) 。 ^{19}F -NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -70.07 (s) 。

実施例 13

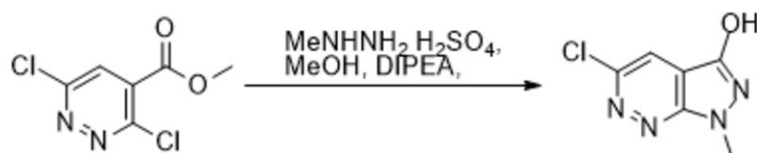
(R)-2-(4-イソプロピルフェニル)-N-(1-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリダジン-5-イル)エチル)アセトアミド

【0293】

5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリダジン-3-オールの合成

10

【化93】



【0294】

MeOH (20 mL) 中の 3,6-ジクロロピリダジン-4-カルボン酸メチル (500 mg)、硫酸メチルヒドラジン (417 g) および DIEA (1.1 g) の溶液を 70 °C で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 50 : 1 ~ 10 : 1) により精製して、5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリダジン-3-オール (400 mg) を橙色固体として得た。LC/MS ESI (m/z) : 185 (M+H)⁺。 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.90 (s, 1 H) ; 8.23 (s, 1 H) ; 3.96 (s, 3 H) 。

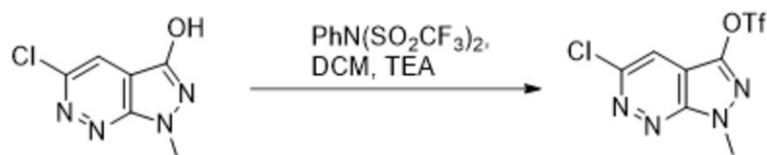
20

【0295】

5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリダジン-3-イルトリフルオロメタンスルホネートの合成

30

【化94】



40

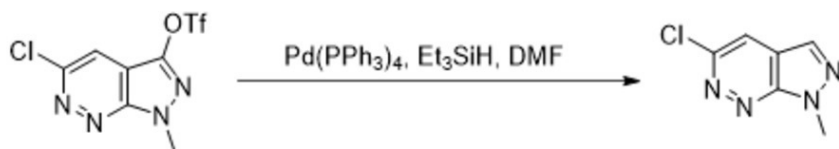
【0296】

DCM (30 mL) 中の 5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリダジン-3-オール (2.0 g) の溶液に、N-ビス(トリフルオロメタンスルホニル)アニリン (7.7 g)、TEA (4.5 mL) および DMAP (264.7 mg) を加えた。混合物を 25 °C で 12 時間攪拌し、その後水洗した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE : DCM = 50 : 1 ~ 0 : 1) によって精製して、5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリダジン-3-イルトリフルオロメタンスルホネート (600 mg) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z) : 317 [M+H]⁺。

【0297】

50

5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリダジンの合成
【化95】



【0298】

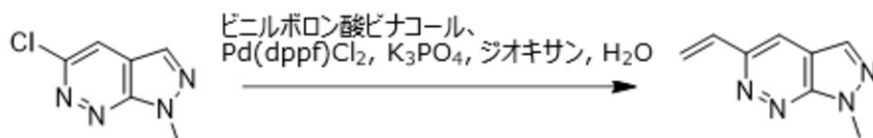
DMF (2 mL) 中の 5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリダジン-3-イルトリフルオロメタンスルホネート (1.1 g)、Pd(PPh₃)₄ (0.20 g) およびトリエチルシラン (1.12 mL) の溶液を、60℃で12時間撹拌した。混合物を水およびDCMで希釈し、二相を分離し、水相をDCM (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE:DCM=50:1~0:1) により精製して、5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリダジン (400 mg) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 169 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 4.28 (s, 3H)。

10

【0299】

1-メチル-5-ビニル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリダジンの合成
【化96】

20



【0300】

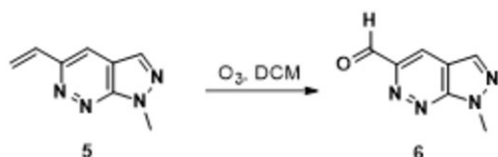
ジオキサン (20 mL) と H₂O (4 mL) 中の 5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリダジン (400 mg)、ビニルボロン酸ピナコール (0.80 mL)、K₃PO₄ (1.2 g) およびジクロロ[1,1'-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II) (179.3 mg) の溶液に、N₂を吹き付け、N₂下で100℃にて12時間撹拌した。混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、それをクロマトグラフィー (PE:DCM=50:1~0:1) により精製して、1-メチル-5-ビニル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリダジン (400 mg、粗製) を黄色固体として得、これを次の工程に使用した。LC/MS ESI (m/z): 161 [M+H]⁺。

30

【0301】

1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリダジン-5-カルバルデヒドの合成
【化97】

40



【0302】

無水DCM (10 mL) 中の 1-メチル-5-ビニル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリダジン (382 mg) の溶液に、-78℃で10分間、オゾンを通気して発泡させた

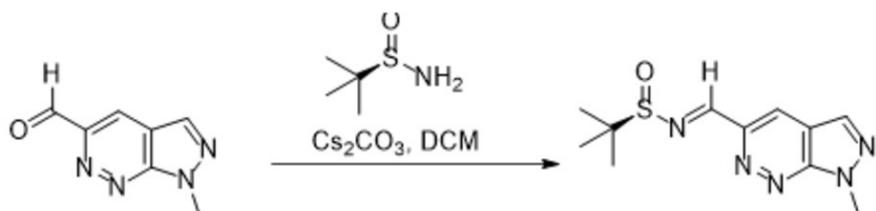
50

。過剰なオゾンを経素で10分間パージし、その後 PPh_3 (751mg)を加え、室温で40分間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、粗生成物を得、それを次の工程に使用した。LC/MS ESI (m/z): 163 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0303】

(R, E)-2-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリダジン-5-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミドの合成

【化98】



10

【0304】

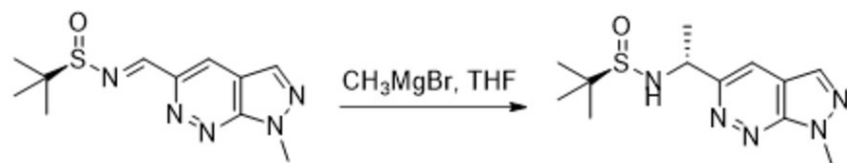
DCM (10mL)中の1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリダジン-5-カルバルデヒド (400mg)の溶液に、 CuSO_4 (1.18g)および(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (358.8mg)を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。その溶液をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより精製して、(R, E)-2-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリダジン-5-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド (255mg)を得た。LC/MS ESI (m/z): 266 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.26 (s, 1H); 8.59 (s, 1H); 8.24 (s, 1H); 4.42 (s, 3H); 1.32 (s, 9H)。

20

【0305】

(R)-2-メチル-N-((R)-1-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリダジン-5-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミドの合成

【化99】



30

【0306】

無水THF (15mL)中の(R, E)-2-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリダジン-5-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド (205mg)の溶液に、窒素下-78℃で3Mの CH_3MgBr (1.29mL、エーテル中3.0M)を加えた。反応混合物を-78℃で2時間攪拌した。その後、反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチし、EAで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(R)-2-メチル-N-((R)-1-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリダジン-5-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド (50mg)を得た。LC/MS ESI (m/z): 282 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.08 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 4.95 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H); 4.35 (s, 3H); 1.71 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H); 1.26 (s, 9H) ppm。

40

50

【0307】

(R)-1-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリダジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩の合成

【化100】



10

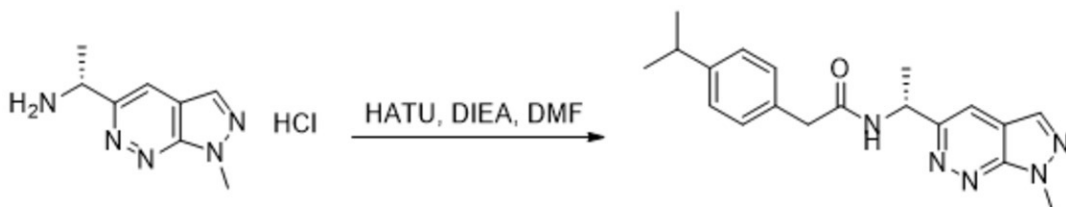
【0308】

ジオキサン(1.5mL)中の(R)-2-メチル-N-((R)-1-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリダジン-5-イル)エチル)プロパン-2-スルフィナムイド(55mg)の溶液に、4MHCl-ジオキサン(1mL)を加え、反応混合物を室温で30分間攪拌した。次いで、混合物を濃縮して、(R)-1-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリダジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩を残渣として得、これを次の工程に使用した。LC/MS ESI(m/z):178[M+H]⁺。

【0309】

(R)-2-(4-イソプロピルフェニル)-N-((1-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリダジン-5-イル)エチル)アセトアミド(N201201-266)の合成)

【化101】



30

【0310】

DMF(1mL)中の(R)-1-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリダジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩(61mg)の溶液に、DIEA(242.6mg、0.31mL)を加えて溶液Aを得た。DMF(1mL)中の2-(4-イソプロピルフェニル)酢酸(55.8mg)溶液にHATU(13.1mg)を加え、室温で5分間攪拌して溶液Bとした。溶液Bを溶液Aに添加し、室温で1時間攪拌した。次いで、反応物をEAおよび水で希釈した。二相を分離し、水相をDCM(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得た。分取HPLC(カラム:YMC-Actus Triart C18、250×21mm;移動相:20%~95%MeCN/H₂O(0.1%TFA);流速:15mL/分;波長:220nm/254nm)により精製して、(R)-2-(4-イソプロピルフェニル)-N-((1-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリダジン-5-イル)エチル)アセトアミド(14.6mg)を得た。LC/MS ESI(m/z):338[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃)δ8.06(s,1H);7.75(s,1H);7.19(s,4H);6.68(d,J=7.6Hz,1H);5.48-5.41(m,1H);4.34(s,3H);3.55-3.54(m,2H);2.93-2.86(m,1H);1.60(d,J=6.9Hz,3H);1.24(d,J=6.9Hz,6H)ppm。

40

50

実施例 14

(R)-N-(1-(1-(2,2-ジフルオロプロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)-2-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミド
【0311】

2,2-ジフルオロプロピル 4-メチルベンゼンスルホネートの合成

【化102】



10

【0312】

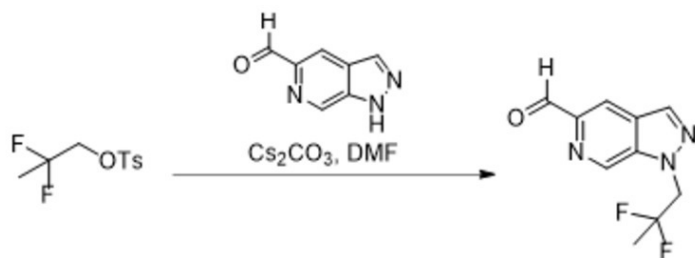
無水DCM (40 mL) 中の2,2-ジフルオロプロパン-1-オール (2.0 g) の溶液に、TEA (8.7 mL) を加えた。TsCl (11.9 g) を反応溶液に0℃で加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、反応混合物を水で希釈し、二相を分離し、水相をDCM (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、2,2-ジフルオロプロピル 4-メチルベンゼンスルホネート (5 g) を得た。LC/MS ESI (m/z): 251 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H); 4.09 (t, J = 11.1 Hz, 2H); 2.47 (s, 3H); 1.64 (t, J = 18.7 Hz, 3H) ppm。¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -98.43 (s)。

20

【0313】

(2,2-ジフルオロプロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒドの合成

【化103】



30

【0314】

無水DMF (30 mL) 中の1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド (498 mg) の溶液に、Cs₂CO₃ (1.3 g) および2,2-ジフルオロプロピル 4-メチルベンゼンスルホネート (1.0 g) を添加した。反応混合物を100℃で一晩攪拌し、次いで反応混合物をEAと水で希釈した。二相を分離し、水相をDCM (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-(2,2-ジフルオロプロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド (181 mg) を得た。LC/MS ESI (m/z): 226 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.23 (s, 1H); 9.13 (s, 1H); 8.41 (d, J = 1.2 Hz, 1H); 8.29 (s, 1H); 4.88 (t, J = 12.1 Hz, 2H); 1.67 (t, J = 18.7 Hz, 3H) ppm。¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -93.83 (s)。

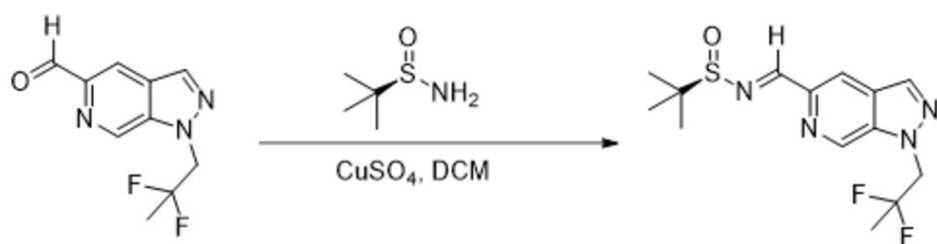
40

【0315】

50

(R, E) - N - ((1 - (2 , 2 - ジフルオロプロピル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - イル) メチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドの合成

【化 1 0 4】



10

【 0 3 1 6】

無水 DCM (1 4 m L) 中の 1 - (2 , 2 - ジフルオロプロピル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - カルバルデヒド (2 0 9 m g) の溶液に、CuSO₄ (4 4 4 . 4 m g) および (R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (1 4 6 . 2 m g) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで溶液をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより精製して、(R , E) - N - ((1 - (2 , 2 - ジフルオロプロピル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - イル) メチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (2 2 9 m g) を得た。LC/MS ESI (m / z) : 3 2 9 [M + H] ⁺。¹H-NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 9 . 1 2 (s , 1 H) ; 8 . 8 4 (s , 1 H) ; 8 . 3 6 (d , J = 1 . 1 H z , 1 H) ; 8 . 2 3 (d , J = 0 . 6 H z , 1 H) ; 4 . 8 6 (t , J = 1 2 . 1 H z , 2 H) ; 1 . 6 6 (t , J = 1 8 . 4 H z , 3 H) ; 1 . 3 1 (s , 9 H) p p m 。¹⁹F-NMR (3 7 7 M H z , C D C l ₃) δ - 9 3 . 8 3 (s) 。

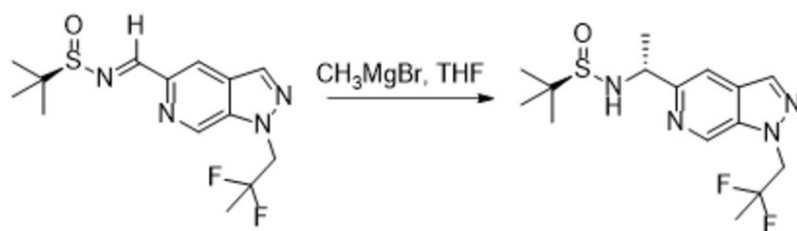
20

【 0 3 1 7】

(R) - N - ((R) - 1 - (1 - (2 , 2 - ジフルオロプロピル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - イル) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドの合成

30

【化 1 0 5】



【 0 3 1 8】

無水 THF (9 . 0 m L) 中の (R , E) - N - ((1 - (2 , 2 - ジフルオロプロピル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - イル) メチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (2 2 9 m g) 溶液に、窒素下 - 7 8 ° C で、CH₃MgBr (1 . 2 m L 、エーテル中 3 . 0 M) を滴下添加した。反応液を - 7 8 ° C で 2 時間攪拌した。次いで、反応液を NH₄Cl 水溶液でクエンチし、EA で抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(R) - N - ((R) - 1 - (1 - (2 , 2 - ジフルオロプロピル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - イル) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (1 9 3 m g) を黄色油として得た。LC/MS ESI (m / z) : 3 4 5 [M + H] ⁺。¹H-NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 8 . 9 7 (

40

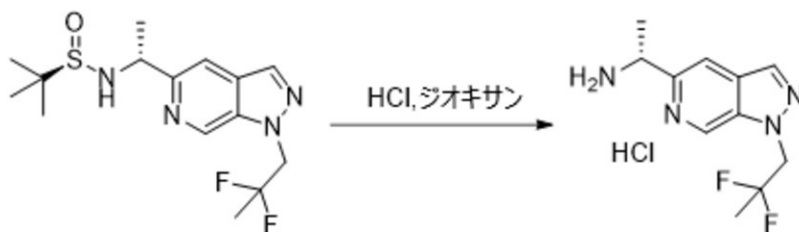
50

s, 1H); 8.06 (d, J=0.5 Hz, 1H); 7.62 (d, J=0.9 Hz, 1H); 4.79 (t, J=12.0 Hz, 2H); 4.73–4.66 (m, 1H); 4.49 (d, J=6.2 Hz, 1H); 1.68–1.56 (m, 6H); 1.25 (s, 9H) ppm. ^{19}F -NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -93.56 (d, J=5.5 Hz)。

【0319】

(R)-1-(1-(2,2-ジフルオロプロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩の合成

【化106】



10

【0320】

ジオキサン (3.0 mL) 中の (R)-N-(1-(1-(2,2-ジフルオロプロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (153 mg) の溶液に、4N HCl-ジオキサン (1.5 mL) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いで混合物を濃縮して、粗製の (R)-1-(1-(2,2-ジフルオロプロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩を得、これを次の工程にそのまま使用した。LC/MS ESI (m/z): 241 [M+H]⁺。

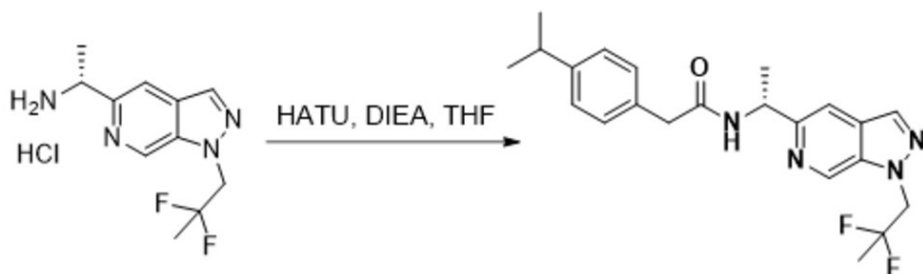
20

【0321】

(R)-N-(1-(1-(2,2-ジフルオロプロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)-2-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミドの合成

30

【化107】



40

【0322】

無水DMF (3 mL) 中の (R)-1-(1-(2,2-ジフルオロプロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩 (123 mg) の溶液に、DIEAを加えて溶液Aとした。無水DMF中の2-(4-イソプロピルフェニル)酢酸 (80.75 mg) の溶液にHATU (156 mg) を加え、室温で15分間攪拌して、溶液Bとした。溶液Bを溶液Aに添加し、室温で1時間攪拌した。次いで、反応混合物をEAと水で希釈した。二相を分離し、水相をDCM (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これを [カラム: YMC-Actus Triart C18, 250 × 21 mm; 移動相: 20% ~ 95% MeCN / H_2O (0.1% FA); 流速: 15 mL / 分; 波長: 220 nm /

50

254 nm] および SFC (カラム: Chiral Pak (登録商標) IA、250×21.3 mm ID、5 μm; 移動相: A 相は CO₂、B 相は MeOH + 0.1% NH₃・H₂O; グラジエント: B 40%; 波長: 220 nm) により精製して、(R)-N-(1-(1-(2,2-ジフルオロプロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)-2-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミド (98.6 mg) を得た。LC/MS ESI (m/z): 401 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (s, 1H); 8.04 (s, 1H); 7.51 (s, 1H); 7.19 (s, 4H); 6.61 (d, J=7.4 Hz, 1H); 5.29-5.22 (m, 1H); 4.78 (t, J=12.0 Hz, 2H); 3.55-3.54 (m, 2H); 2.94-2.87 (m, 1H); 1.66-1.56 (m, 3H); 1.46 (d, J=6.8 Hz, 3H); 1.25 (d, J=6.9 Hz, 6H)。¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -93.56 (s)。

10

実施例 15

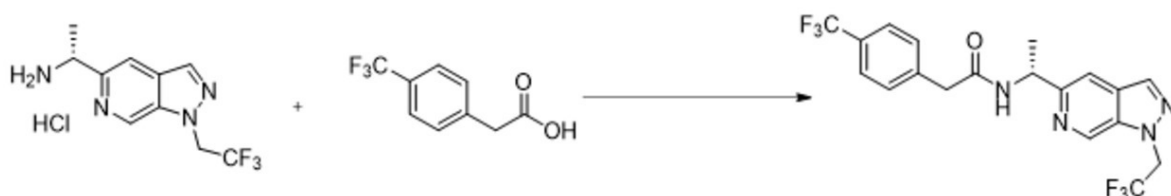
(R)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド

[0323]

(R)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミドの合成

20

[化108]



[0324]

3 mL の DMF 中の 2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸 (96.4 mg) および HATU (269.5 mg) の溶液を、室温で 15 分間攪拌した (溶液 A)。湿らせた pH 試験紙を用いて溶液の pH が 7 より高くなるまで、2 mL の DMF 中の (R)-1-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル]エタン-1-アミン塩酸塩 (実施例 9 参照、150 mg) に DIEA (0.48 mL) を添加した (溶液 B)。溶液 B を溶液 A に加え、反応物を 1 時間攪拌し、その時点で LCMS は反応が完了したことを示した。反応物を EA および水で希釈した。二相を分離し、水相を DCM (10 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、DCM 中のメタノール (0~7%) で溶出させて粗生成物を得、これを分取 HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18、250×20 mm; 移動相: 28%~95% MeCN/H₂O (0.1% FA); 流速: 15 mL/分; 波長: 220 nm/254 nm) および SFC (カラム: Chiral PakTM IA、250×21.2 mm ID、5 μm; 移動相: A 相 CO₂、B 相 MeOH + 0.1% NH₃・H₂O; グラジエント: B 40%; 流速: 50 mL/分; 波長: 210 nm) により精製して、N-[(1R)-1-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)]]-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル]エチル]-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (92.1 mg) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 431 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.87 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.63-7.51 (m, 3H); 7.40 (

30

40

50

d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2 H) ; 6.72 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1 H) ; 5.26 – 5.24 (m, 1 H) ; 5.04 (q, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2 H) ; 3.63 (s, 2 H) ; 1.48 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3 H)。 ^{19}F -NMR (377 MHz, CDCl_3) : δ –62.54、–70.81。

実施例 16

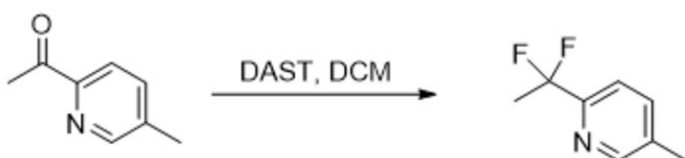
(R) – 2 – (6 – (1, 1 – ジフルオロエチル) ピリジン – 3 – イル) – N – (1 – (1 – (2, 2, 2 – トリフルオロエチル) – 1 H – ピラゾロ [3, 4 – c] ピリジン – 5 – イル) エチル) アセトアミド

【0325】

2 – (1, 1 – ジフルオロエチル) – 5 – メチルピリジンの合成

10

【化109】



【0326】

DCM (30 mL) 中の 1 – (5 – メチルピリジン – 2 – イル) エタン – 1 – オン (2.0 g) の溶液に、DAST (19.6 mL) を 0 °C で加えた。混合物を 25 °C で 48 時間攪拌した。混合物を NaHCO_3 溶液でクエンチした。二相を分離し、水相を DCM (10 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EA = 1 : 0 ~ 20 : 1) によって精製して、2 – (1, 1 – ジフルオロエチル) – 5 – メチルピリジン (1.1 g) を無色油として得た。LC/MS ESI (m/z) : 158 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

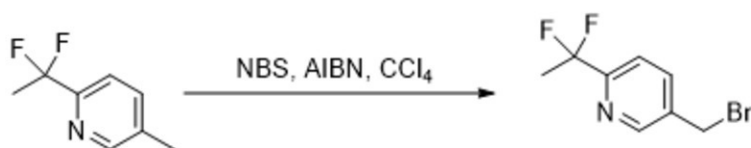
20

【0327】

5 – (プロモメチル) – 2 – (1, 1 – ジフルオロエチル) ピリジンの合成

【化110】

30



【0328】

CCl_4 (30 mL) 中の 2 – (1, 1 – ジフルオロエチル) – 5 – メチルピリジン (1.02 g) の溶液に、NBS (1.28 g) と AIBN (0.048 mL) を加えた。反応液を 80 °C で一晩攪拌した。反応物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 1 : 0 ~ 10 : 1) で精製して、5 – (プロモメチル) – 2 – (1, 1 – ジフルオロエチル) ピリジン (780 mg) を得た。 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (d, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1 H) ; 7.85 – 7.83 (m, 1 H) ; 7.66 – 7.64 (m, 1 H) ; 4.49 (s, 2 H) ; 2.07 – 1.97 (m, 3 H)。LC/MS ESI (m/z) : 237 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

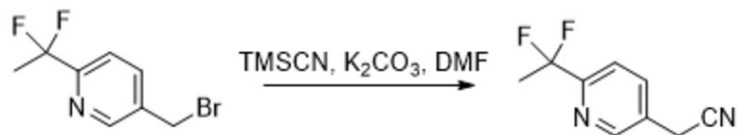
40

【0329】

2 – (6 – (1, 1 – ジフルオロエチル) ピリジン – 3 – イル) アセトニトリルの合成

50

【化 1 1 1】



【0 3 3 0】

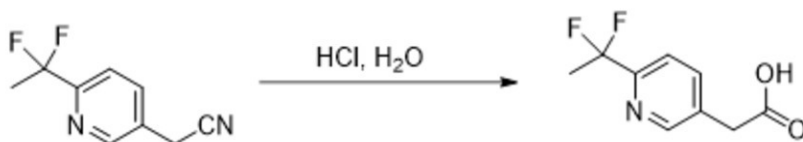
DMF (15 mL) 中の 5-(ブロモメチル)-2-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン (780 mg) の溶液に、TMSCN (1.6 mL) および K_2CO_3 (685 mg) を加えた。反応物を 50℃で一晩攪拌した。反応物を DCM および水で希釈した。二相を分離し、水相を DCM (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:EA=10:1) により精製して、2-[6-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-3-イル]アセトニトリル (194 mg) を得た。LC/MS ESI (m/z): 183 [M+H]⁺。

10

【0 3 3 1】

2-(6-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-3-イル)酢酸の合成

【化 1 1 2】



20

【0 3 3 2】

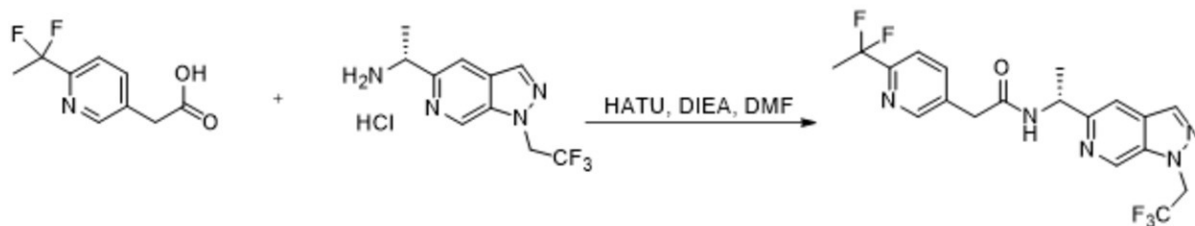
濃 HCl 水溶液 (3.0 mL) 中の 2-[6-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-3-イル]アセトニトリル (194 mg) の溶液を 100℃で 2 時間攪拌した。混合物を水に加え、EA で抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-(6-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-3-イル)酢酸 (110 mg、粗製) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 200 [MH]⁻。

30

【0 3 3 3】

(R)-2-(6-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-3-イル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミドの合成

【化 1 1 3】



40

【0 3 3 4】

DMF (2.0 mL) 中の 2-[6-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-3-イル]酢酸 (110 mg) および HATU (312 mg) の溶液を、室温で 15 分間攪拌した。次に、(R)-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩 (173.6 mg) および DIEA (0.542 mL、3.281) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、LC

50

／MSは反応が完了したことを示した。反応液をEAと水で希釈し、二層を分離し、水相をDCM（10mL×3）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これを分取HPLCで精製した〔カラム：YMC-Actus Triart C18、250×20mm；移動相：15%～95% MeCN／H₂O（1%FA）；流速：15mL／分；波長：220nm／254nm〕およびSFC（カラム：ChiralPak IA、250×21.3mm ID、5μm、移動相：A相CO₂、B相IPA+0.1%NH₃・H₂O、グラジエント：B40%、流速：50mL／分；波長：210nm）により精製して、(R)-2-(6-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-3-イル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル))-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド（121mg）を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z)：428 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.93 (s, 1H)；8.54 (s, 1H)；8.13 (s, 1H)；7.78 (dd, J=8.1Hz, 2.1Hz, 1H)；7.60 (dd, J=4.2Hz, 3.2Hz, 2H)；6.96 (t, J=14.2Hz, 1H)；5.28-5.24 (m, 1H)；5.07 (q, J=8.3Hz, 2H)；3.62 (s, 2H)；2.05-1.95 (m, 3H)；1.52 (t, J=6.3Hz, 3H)。¹⁹F-NMR (377MHz, CDCl₃) δ -70.76、-90.68。

10

実施例 17

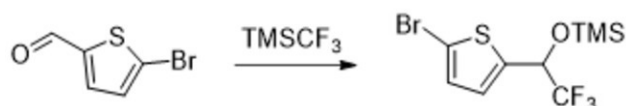
(R)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル))-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)-2-(5-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)チオフェン-2-イル)アセトアミド

20

【0335】

工程1： (1-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)トリメチルシランの合成

【化114】



30

【0336】

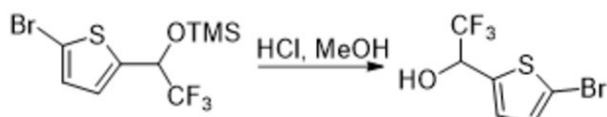
5-ブロモチオフェン-2-カルバルデヒド（8.4mL、70.7ミリモル）の1,2-ジメトキシエタン（30mL）中溶液に、(トリフルオロメチル)トリメチルシラン（13.7mL、91.9ミリモル）およびフッ化セシウム（0.26mL、7.01ミリモル）を0℃で添加した。混合物を室温で3時間攪拌したところ、TLCは反応が完了したことを示した。反応混合物を氷水でクエンチし、次いでEtOAcで2回抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE：EA=3：1）により精製して、(1-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)トリメチルシラン（19.6g）を無色の油状物として得た。

40

【0337】

工程2： 1-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール

【化115】



50

【0338】

MeOH (20 mL) 中の 1-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ)トリメチルシラン (19.4 g、58.2 ミリモル) の溶液に、HCl (9.7 mL、116.4 ミリモル、12 モル/L) を 0℃ で加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌したところ、TLC は反応が完了したことを示した。反応混合物を氷水でクエンチし、次いで EtOAc で 2 回抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:EA=5:1) により精製して、1-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール (14.8 g) を無色油状物として得た。

【0339】

工程 3: 1-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オンの合成

【化116】



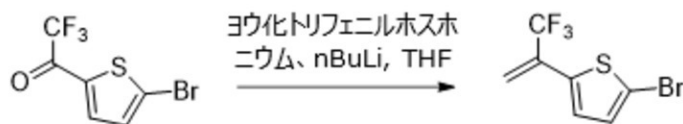
【0340】

CH₂Cl₂ (30 mL) 中の 1-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール (17.3 g、66.3 ミリモル) 溶液に、デス・マーチン (Dess-Martin) ペルヨージナン (30.9 mL、99.4 ミリモル) を 0℃ で加えた。混合物を室温に温め、3 時間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。反応混合物を氷水でクエンチし、次いで EtOAc で 2 回抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100% PE) で精製して、1-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オン (10.4 g) を淡黄色油として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (dd, J=2.5, 1.3 Hz, 1H); 7.17-7.12 (m, 1H)。¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃): δ -72.2。

【0341】

工程 4: 2-ブロモ-5-(3,3,3-トリフルオロプロパー-1-エン-2-イル)チオフェンの合成

【化117】



【0342】

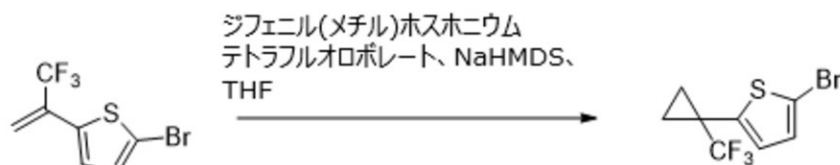
ヨウ化メチルトリフェニルホスホニウム (1.8 g、4.6 ミリモル) をアルゴン雰囲気下で THF (25 mL) に溶解した。懸濁液を 0℃ に冷却し、続いて n-BuLi (2.5 mL、2.5 N) を滴下した。混合物を 0℃ で 10 分間攪拌し、次いで反応物を -78℃ に冷却した。THF (1.0 mL) 中の 1-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエタノン (1.0 g、3.9 ミリモル) を加えた。混合物を -78℃ で 30 分間攪拌し、次いで室温で一晩攪拌した。反応を飽和 NaHCO₃ でクエンチした。NH₄Cl で洗浄し、石油エーテル (10 mL) で抽出した。有機層を飽和 NaCl で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:EA=10:1) で精製して、2-ブロモ-5-(

3,3,3-トリフルオロプロパー-1-エン-2-イル)チオフェンを無色油として得た(435mg)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.00–6.98 (m, 1H); 6.96–6.93 (m, 1H); 5.82 (s, 1H); 5.75 (s, 1H)。 $^{19}\text{F-NMR}$ (377MHz, CDCl_3): δ –65.9。

【0343】

工程5: 2-ブロモ-5-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)チオフェンの合成

【化118】



10

【0344】

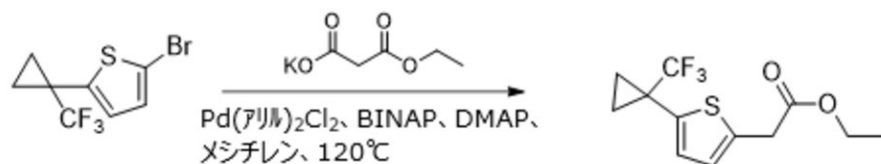
無水テトラヒドロフラン(5mL)中に2-ブロモ-5-(3,3,3-トリフルオロプロパー-1-エン-2-イル)チオフェン(200mg、0.78ミリモル)およびメチルジフェニルスルホニウムテトラフルオロボレート(291mg、1.0ミリモル)を含む、オープンで乾燥させた20mLバイアルに、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド(THF中1M、1.2mL)を窒素下0℃で加えた。反応混合物を0℃で10分間、次いで室温で1時間攪拌した。反応をメタノール250μLでクエンチし、粗混合物を真空中で濃縮して残留物を得、これを自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離液: EA中100PE%→50%PE)で精製して、2-ブロモ-5-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)チオフェンを無色の油状物(70mg)として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 6.90 (d、J=3.6Hz, 1H); 6.86 (d、J=4.0Hz, 1H); 1.42–1.39 (m, 2H); 1.15–1.11 (m, 2H)。 $^{19}\text{F-NMR}$ (377MHz, CDCl_3): δ –70.4。

20

【0345】

工程6: 2-(5-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)チオフェン-2-イル)酢酸エチルの合成

【化119】



30

【0346】

攪拌棒を備えたシュレンク管を真空にし、窒素を再充填した。 $\text{Pd}_2(\text{アリル})_2\text{Cl}_2$ (3.65mg、0.01ミリモル)、BINAP (18.7mg、0.03ミリモル)、DMAP (6.1mg、0.05ミリモル)およびマロン酸エチルカリウム(128mg、0.75ミリモル)を加えた。次いで、2-ブロモ-5-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)チオフェン(136mg、0.5ミリモル)およびメシチレン(2mL)を加えた。反応混合物を、密閉した管内で N_2 下、室温で10分間攪拌し、次いで120℃で一晩加熱した。完了したら、反応物を室温まで冷却し、EA(30mL)で希釈した。得られた混合物を飽和 NaCl で洗浄し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(EA中5%~10%のPEで溶出)で精製して、2-(5-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)チオフェン-2-イル)酢酸エチルを黄色液

40

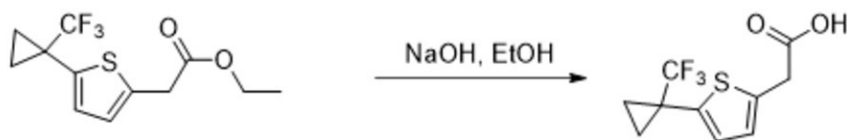
50

体として得た (50 mg)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 6.95 (d, $J=3.6\text{ Hz}$, 1H) ; 6.78 (d, $J=4.0\text{ Hz}$, 1H) ; 4.21–4.16 (m, 2H) ; 3.76 (s, 2H) ; 1.40–1.37 (m, 2H) ; 1.28 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H) ; 1.16–1.12 (m, 2H) ppm。 $^{19}\text{F-NMR}$ (377 MHz, CDCl_3) : δ -70.34 ppm。

【0347】

工程7： 2- (5- (1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル) チオフェン-2-イル) 酢酸の合成

【化120】



10

【0348】

エタノール (10 mL) 中の 2- (5- (1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル) チオフェン-2-イル) 酢酸エチル (50 mg、0.18 ミリモル) の混合物に、NaOH (7.2 mg、0.18 ミリモル) を加え、混合物を還流下で 16 時間攪拌した。室温に冷却した後、1 N 塩化水素を添加することによって反応混合物の pH を 2 に調整した。次いで、反応混合物を酢酸エチル (2×20 mL) で抽出し、合わせた抽出物を飽和 NaCl で洗浄した。有機相を濃縮して、2- (5- (1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル) チオフェン-2-イル) 酢酸を褐色固体として得た (40 mg)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 6.96 (d, $J=3.6\text{ Hz}$, 1H) ; 6.80 (d, $J=3.6\text{ Hz}$, 1H) ; 3.82 (s, 2H) ; 1.41–1.38 (m, 2H) ; 1.16–1.14 (m, 2H)。 $^{19}\text{F-NMR}$ (377 MHz, CDCl_3) : δ -70.4。

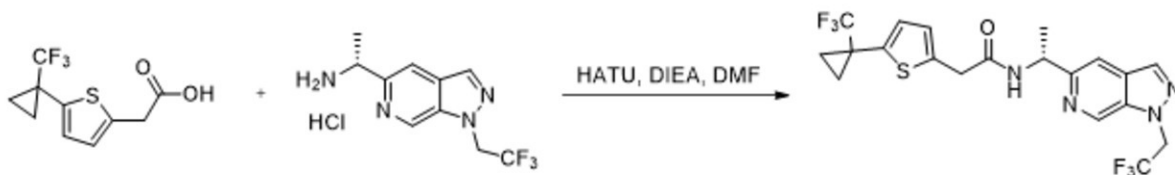
20

【0349】

工程8： (R)-N- (1- (1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-5-イル) エチル) -2- (5- (1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル) チオフェン-2-イル) アセトアミドの合成

30

【化121】



【0350】

DMF (2.5 mL) 中の 2- (5- (1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル) チオフェン-2-イル) 酢酸 (158 mg) と HATU (360 mg) の溶液を室温で 15 分間攪拌した。次に、(R)-1- [1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-5-イル] エタン-1-アミン塩酸塩 (200 mg) および DIEA (0.63 mL) を加え、混合物を 1 時間攪拌した。LC/MS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を EA および水で希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC [カラム：YMC-Actus Triart C18、250×21 mm；移動相： H_2O (0.1% FA) を含む 30%~95% MeCN；流量：15 mL/分；波長：220 nm/254 nm] および SFC (カラム：Chiral Pak (登録商標) IA、

40

50

250×21.3mmID、5μm、移動相：A相CO₂、B相MeOH+0.1%NH₃・H₂O、グラジエント：B40%、流速：50mL/分；波長：210nm）により精製して、(R)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)-2-(5-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)チオフェン-2-イル)アセトアミド(80.9mg)を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z)：477 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.90 (s, 1H)；8.12 (s, 1H)；7.60 (s, 1H)；6.97 (d, J=3.5Hz, 2H)；6.79 (d, J)=3.5Hz, 1H)；5.28-5.24 (m, 1H)；5.05 (q, J=8.3Hz, 2H)；3.78-3.68 (m, 2H)；1.51 (d, J=6.8Hz, 3H)；1.39-1.35 (m, 2H)；1.13-1.11 (m, 2H)。¹⁹F-NMR (377MHz, CDCl₃) δ -70.32、-70.81。

10

実施例 18

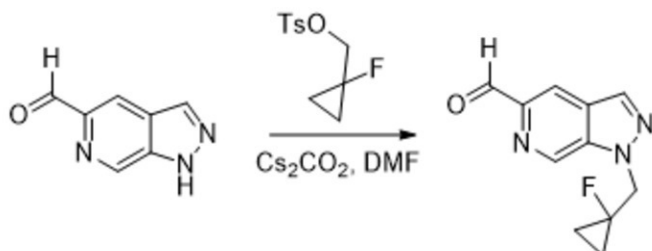
(R)-N-(1-(1-(1-フルオロシクロプロピル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)-2-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミド

【0351】

工程1： 1-(1-フルオロシクロプロピル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒドの合成

【化122】

20



【0352】

30

1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド(546mg)の無水DMF(1.5mL)溶液に、Cs₂CO₃(1.45g)および(1-フルオロシクロプロピル)メチル4-メチルベンゼンスルホネート(1.09g)を加え、反応物を室温で4時間攪拌した。反応物をEAおよび水で希釈した。二相を分離し、水相をDCM(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムで精製して、1-(1-(1-フルオロシクロプロピル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド(192mg)を得た。LC/MS ESI (m/z)：230 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.23 (s, 1H)；9.18 (d, J=0.7Hz, 1H)；8.41 (d, J=1.1Hz, 1H)；8.27 (s, 1H)；4.88 (d, J=21.2Hz, 2H)；1.29-1.10 (m, 2H)；1.05-0.91 (m, 2H)。

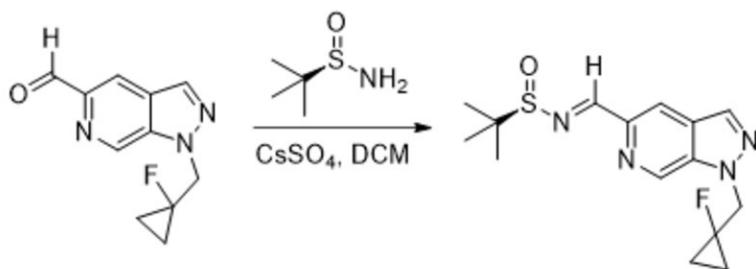
40

【0353】

(R,E)-N-(1-(1-(1-フルオロシクロプロピル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドの合成

50

【化 1 2 3】



10

【0 3 5 4】

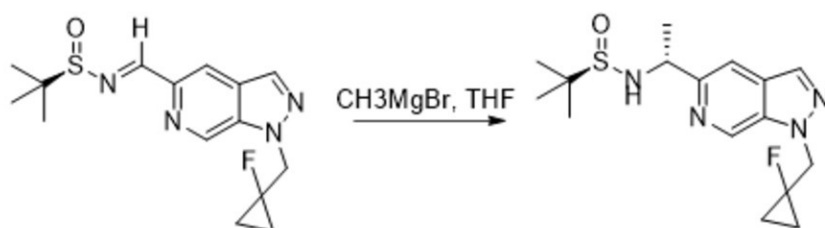
無水DCM (8.0 mL) 中の1-(1-(1-フルオロシクロプロピル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド (192 mg) 溶液に、CuSO₄ (419.4 mg) および(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (138.0 mg) を加えた。反応液を室温で一晩攪拌した。次いで、該溶液をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製して、(R,E)-N-(1-(1-(1-フルオロシクロプロピル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (294 mg) を得た。LC/MS ESI (m/z): 323 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.17 (d, J=0.8 Hz, 1H); 8.83 (s, 1H); 8.35 (d, J=1.1 Hz, 1H); 8.20 (d, J=0.5 Hz, 1H); 4.86 (d, J=21.0 Hz, 2H); 1.31 (s, 9H); 1.22-1.13 (m, 2H); 1.01-0.93 (m, 2H) ppm。

20

【0 3 5 5】

(R)-N-(1-(1-(1-フルオロシクロプロピル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成

【化 1 2 4】



30

【0 3 5 6】

無水THF (12 mL) 中の(R,E)-N-(1-(1-(1-フルオロシクロプロピル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (290 mg) の溶液に、窒素下、-78°CでCH₃MgBr (1.499 mL、エーテル中3.0 M) を滴下添加し、反応液を-78°Cで2時間攪拌した。次いで、反応液をNH₄Cl水溶液でクエンチした。二相を分離し、水相をEAで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(R)-N-(1-(1-(1-フルオロシクロプロピル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (228 mg) を得た。LC/MS ESI (m/z): 339 [M+H]⁺。

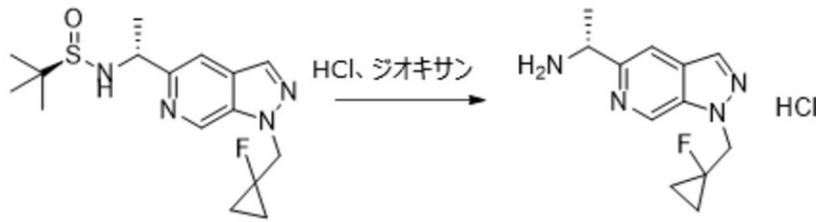
40

【0 3 5 7】

(R)-1-(1-(1-(1-フルオロシクロプロピル)メチル)-1H-ピラゾロ[3

50

， 4 - c] ピリジン - 5 - イル) エタン - 1 - アミン塩酸塩の合成
【化 1 2 5】



10

【0 3 5 8】

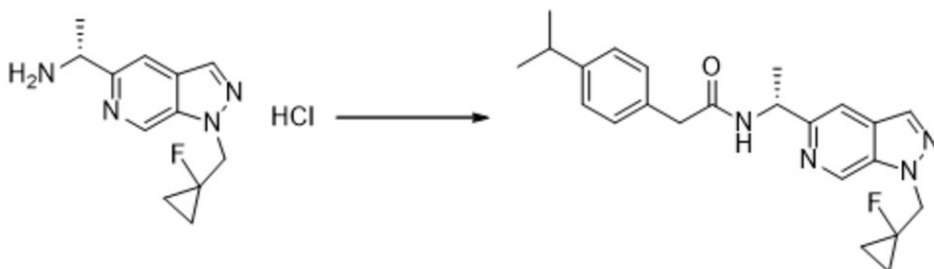
ジオキサン (5 mL) 中の (R) - N - ((R) - 1 - (1 - ((1 - フルオロシクロプロピル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - イル) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (2 1 2 m g) の溶液に、 4 N H C l - ジオキサン (2 . 5 m L) を加えた。反応物を室温で 3 0 分間攪拌した。混合物を濃縮し、次の工程にそのまま使用した。L C / M S E S I (m / z) : 2 3 5 [M + H] ⁺。

【0 3 5 9】

(R) - N - (1 - (1 - ((1 - フルオロシクロプロピル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - イル) エチル) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) アセトアミドの合成

20

【化 1 2 6】



30

【0 3 6 0】

無水 D M F 中の (R) - 1 - (1 - ((1 - フルオロシクロプロピル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - イル) エタン - 1 - アミン塩酸塩 (1 7 0 m g) の溶液に、 D I E A (4 8 7 m g) を加えて溶液 A を得た。無水 D M F 中の 2 - (4 - イソプロピルフェニル) 酢酸 (1 0 7 . 8 m g) の溶液に、 H A T U (2 5 2 . 9 m g) を加え、室温で 1 5 分間攪拌して溶液 B を得た。溶液 B を溶液 A に添加し、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、反応混合物を E A および水で希釈した。二相を分離し、水相を D C M (1 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これを分取 H P L C (カラム : Y M C - A c t u s T r i a r t C 1 8 、 2 5 0 × 2 1 m m ; 移動相 : 2 0 % ~ 9 5 % M e C N / H ₂ O (1 % N H ₃ · H ₂ O) ; 流速 : 1 5 m L / 分 ; 波長 : 2 2 0 n m / 2 5 4 n m) により精製して、 (R) - N - (1 - (1 - ((1 - フルオロシクロプロピル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - イル) エチル) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) アセトアミド (1 6 2 . 2 m g) を得た。L C / M S E S I (m / z) : 3 9 5 [M + H] ⁺。 ¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 8 . 9 5 (s , 1 H) ; 8 . 0 3 (s , 1 H) ; 7 . 5 4 (s , 1 H) ; 7 . 1 9 (s , 4 H) ; 6 . 7 4 (d , J = 6 . 9 H z , 1 H) ; 5 . 3 0 - 5 . 2 3 (m , 1 H) ; 4 . 8 0 (d , J = 2 1 . 1 H z , 2 H) ; 3 . 5 5 (s , 2 H) ; 2 . 9 3 - 2 . 8 6 (m , 1 H) ; 1 . 4 9 (d , J = 6 . 8 H z , 3 H) ; 1 . 2 4 (d , J = 6 . 9 H z , 6 H) ; 1 . 1 8 - 1 . 1 3 (m , 2 H) 、 0 . 9 5 - 0 . 9 3 (m , 2 H) p p m ; ¹⁹ F - N M R (3 7 7 M H z ,

40

50

CDCl_3) δ -183.10 (s)。

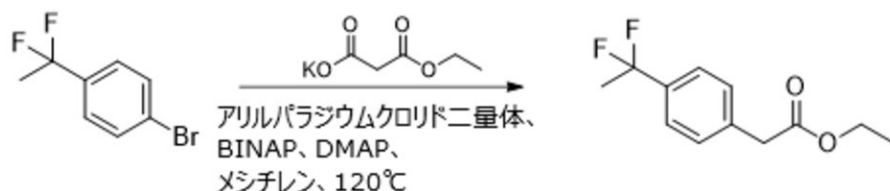
実施例 19

(R)-2-(4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド

【0361】

工程 1: 2-(4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)酢酸エチル

【化127】



10

【0362】

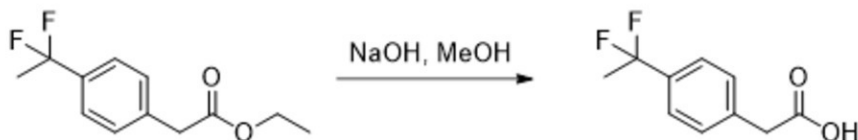
1,3,5-トリメチルベンゼン (10 mL) 中の 1-ブロモ-4-(1,1-ジフルオロエチル)ベンゼン (0.54 mL)、マロン酸エチルカリウム (924.0 mg)、塩化アリルパラジウム二量体 (26.5 mg)、BINAP (135.2 mg) および DMAP (442.2 mg) の溶液に、 N_2 を加え、 140°C で 1 時間攪拌した。次いで、混合物を 120°C でさらに 12 時間攪拌した。反応物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (PE:EA=20:1) により精製して、2-[4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル]酢酸エチル 180 mg を無色油として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, $J=8.4$ Hz, 2H); 7.34 (d, $J=8.0$ Hz, 2H); 4.20-4.12 (m, 2H); 3.64 (s, 2H); 1.91 (t, $J=18.4$ Hz, 3H); 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

20

【0363】

工程 2: 2-(4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)酢酸

【化128】



30

2-[4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル]酢酸エチル (150 mg) の MeOH (0.5 mL) 中溶液に、NaOH (H_2O 中 2 M, 2.0 mL) を加え、混合物を室温で攪拌した。25°C で 12 時間。混合物を pH=3 に調整し、EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-[4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル]酢酸 (110 mg) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 199 [MH] $^-$ 。

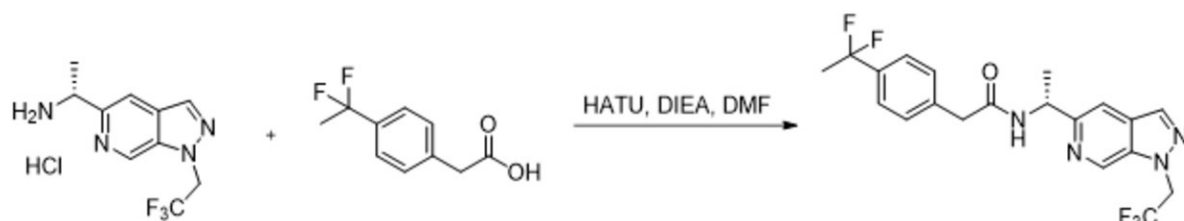
40

【0364】

工程 3: (R)-2-(4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド

50

【化 1 2 9】



【0 3 6 5】

(1R)-1-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル]エタン-1-アミン塩酸塩(140mg)、2-[4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル]酢酸(114.8mg)、HATU(239.8mg)およびDIEA(0.28mL)のDMF(5.0mL)溶液を、25℃で1時間攪拌した。混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣を分取HPLC[カラム：YMC-Actus Triart C18、250×20mm；移動相：25%~95%MeCN/H₂O(0.1%FA)；流速：15mL/分；波長：220nm/254nm]により精製し、(R)-2-(4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)-N-((1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド(109.9mg)を白色固体として得た。LC/MS ESI(m/z)：427(M+H)⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.91(s, 1H)；8.12(s, 1H)；7.59(s, 1H)；7.46(d, J=8.0Hz, 2H)；7.33(d, J=8.0Hz, 2H)；6.77(s, 1H)；5.28-5.24(m, 1H)；5.05(q, J=8.4Hz, 2H)；3.61(s, 2H)；1.91(t, J=18.0Hz, 3H)；1.50(d, J=6.8Hz, 3H) ppm。¹⁹F-NMR(377MHz, CDCl₃) δ -70.78；-87.35 ppm。

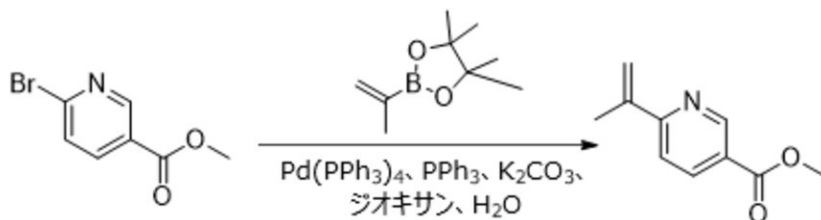
実施例 2 0

(R)-2-(6-イソプロピルピリジン-3-イル)-N-((1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド

【0 3 6 6】

6-(プロパ-1-エン-2-イル)ニコチン酸メチルの合成

【化 1 3 0】



【0 3 6 7】

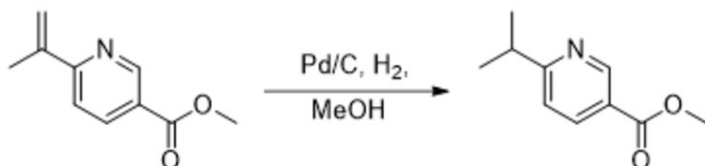
6-ブロモニコチン酸メチル(7.0g)のジオキサン/水(20mL、9:1)中溶液に、4,4,5,5-テトラメチル-2-(プロパ-1-エン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(6.1mL)、Pd(PPh₃)₄(0.75g)、PPh₃(1.70g)およびK₂CO₃(13.44g)。混合物にN₂を充填し、窒素下、80℃で一晩攪拌し、その時点でLC/MSは反応が完了したことを示した。反応混合物を氷水でクエンチし、次いでEtOAcで2回抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA=10:1)で精製して、6-(プロパ

－1－エン－2－イル）ニコチン酸メチル（4.9 g）を白色として得た。固体。 $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ 9.36–8.82（m, 1H）；8.24（dd, $J=8.3, 2.2$ Hz, 1H）；7.54（d, $J=8.3$ Hz, 1H）；6.00（d, $J=0.5$ Hz, 1H）；5.53–5.02（m, 1H）；3.94（s, 3H）；2.23（d, $J=0.5$ Hz, 3H）ppm。

【0368】

6－イソプロピルニコチン酸メチルの合成

【化131】



10

【0369】

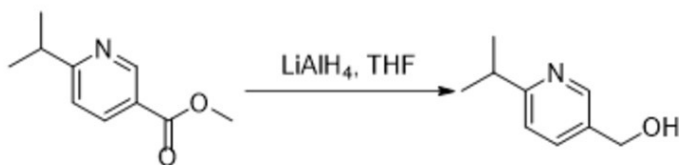
MeOH（20 mL）中の6－（プロパー1－エン－2－イル）ニコチン酸メチル（2.5 g）の溶液に、10% Pd/C（1.46 mL）を加えた。混合物を水素下、室温で2時間攪拌したところ、LC/MSは反応が完了したことを示した。反応物を濾過し、溶媒を濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE：EA＝5：1）で精製して、6－イソプロピルニコチン酸メチル（2.0 g）を無色油状物として得た。 $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CD_3OD ） δ 9.01（d, $J=2.1$ Hz, 1H）；8.29（dd, $J=8.2, 2.1$ Hz, 1H）；7.44（d, $J=8.2$ Hz, 1H）；3.93（s, 3H）；3.13（m, 1H）；1.32（d, $J=6.9$ Hz, 6H）ppm。

20

【0370】

（6－イソプロピルピリジン－3－イル）メタノールの合成

【化132】



30

【0371】

6－イソプロピルニコチン酸メチル（1.5 g）のTHF（10 mL）溶液にLiAlH₄（0.95 g）を加え、混合物を室温で4時間攪拌した。LC/MSは、反応が完了したことを示した。次いで、反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAcで2回抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE：EA＝1：1）により精製して、（6－イソプロピルピリジン－3－イル）メタノール（1.0 g）を無色油状物として得た。 $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 8.41（d, $J=1.7$ Hz, 1H）；7.63（dd, $J=8.0, 2.3$ Hz, 1H）；7.23（d, $J=8.0$ Hz, 1H）；5.24（t, $J=5.7$ Hz, 1H）；4.48（d, $J=5.6$ Hz, 2H）；3.05–2.95（m, 1H）；1.22（d, $J=6.9$ Hz, 6H）。LC/MS ESI（m/z）：152 [M+H]⁺。

40

【0372】

工程4：5－（プロモメチル）－2－イソプロピルピリジンの合成

50

【化 1 3 3】



【0 3 7 3】

(6-イソプロピルピリジン-3-イル)メタノール(1.0 g)のCH₂Cl₂(10 mL)中溶液に、三臭化リン(1.24 mL)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、その時点でLC/MSは反応が完了したことを示した。反応混合物を氷水でクエンチし、次いでEtOAcで2回抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA=5:1)により精製して、5-(プロモメチル)-2-イソプロピルピリジン(1.1 g)を無色油状物として得た。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61-8.47 (m, 1H); 7.86-7.69 (m, 1H); 7.30 (t, J=11.2 Hz, 1H); 4.72 (s, 2H); 3.12-2.90 (m, 1H); 1.22 (d, J=6.9 Hz, 6H)。LC/MS ESI (m/z): 214 [M+H]⁺。

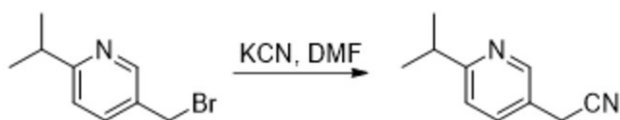
10

【0 3 7 4】

工程5: 2-(6-イソプロピルピリジン-3-イル)アセトニトリルの合成

20

【化 1 3 4】



【0 3 7 5】

5-(プロモメチル)-2-イソプロピルピリジン(1.1 g)のDMF(15 mL)溶液に、KCN(1.67 g)を加えた。混合物を50℃で3時間攪拌した。LC/MSおよびTLCは、反応が完了したことを示した。反応混合物を氷水でクエンチし、次いでEtOAcで2回抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA=5:1)により精製して、2-(6-イソプロピルピリジン-3-イル)アセトニトリル(120 mg)を無色油状物として得た。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (d, J=1.7 Hz, 1H); 7.65 (d, J=8.1 Hz, 1H); 7.23 (d, J=8.1 Hz, 1H); 3.74 (s, 2H); 3.21-2.91 (m, 1H); 1.31 (d, J=6.9 Hz, 6H) ppm。LC/MS ESI (m/z): 161 [M+H]⁺。

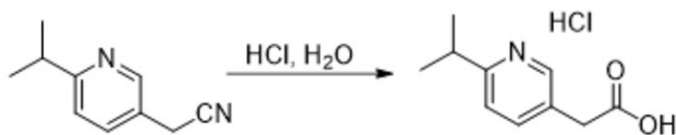
30

【0 3 7 6】

工程6: 2-(6-イソプロピルピリジン-3-イル)酢酸塩酸塩の合成

40

【化 1 3 5】



【0 3 7 7】

水(3.0 mL)中の2-(6-イソプロピルピリジン-3-イル)アセトニトリル(120 mg)の溶液に、12 N HCl(1.4 g)を加えた。混合物を100℃で2時

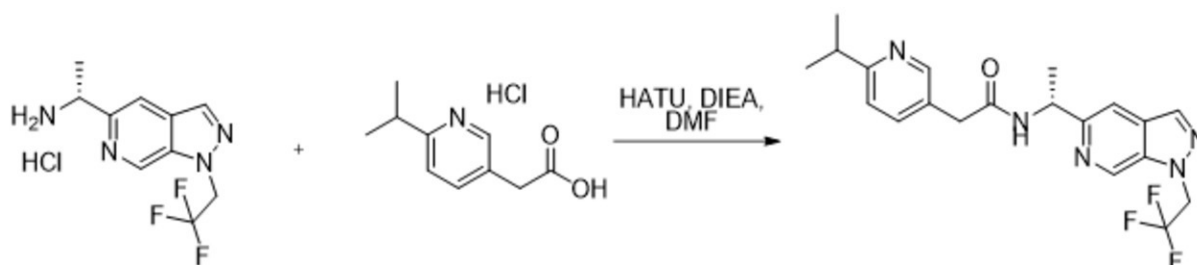
50

間攪拌したところ、LC/MSは反応が完了したことを示した。反応混合物を氷水でクエンチし、次いでEtOAcで2回抽出した。水相を蒸発乾固させて、2-(6-イソプロピルピリジン-3-イル)酢酸塩酸塩(130mg)を褐色固体として得、これを次の工程で使用した。LC/MS ESI (m/z): 180 [M+H]⁺。

【0378】

工程7: (R)-2-(6-イソプロピルピリジン-3-イル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミドの合成

【化136】



10

【0379】

DMF (4.0 mL) 中の (1R)-1-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル]エタン-1-アミン塩酸塩(140mg)、2-(6-イソプロピルピリジン-3-イル)酢酸塩酸塩(102.0mg)、HATU(239.8mg)およびDIEA(0.28mL)の溶液を、25℃で1時間攪拌した。混合物を水およびDCMで希釈した。二相を分離し、水相をDCM(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これを分取HPLC[カラム: YMC-Actus Triart C18、250×21mm; 移動相: 10%~85% MeCN/H₂O (0.1% NH₃·H₂O); 流速: 15mL/分; 波長: 220nm/254nm] およびSFC(カラム: Chiral Pak (登録商標) IA、250×21.3mm ID、5μm、移動相: A相CO₂、B相MeOH+0.1% NH₃·H₂O、グラジエント: B40%、波長: 220nm)により精製して、(R)-2-(6-イソプロピルピリジン-3-イル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド(67.9mg)を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 406 (M+H)⁺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.87 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 8.09 (s, 1H); 7.81-7.74 (m, 1H); 7.56 (s, 1H); 7.27 (s, 1H)、6.98-6.90 (m, 1H); 5.29-5.22 (m, 1H); 5.11-5.02 (m, 2H); 3.60 (s, 2H); 3.27-3.17 (m, 1H); 1.50 (d, J=6.8Hz, 3H); 1.34-1.32 (m, 6H)。¹⁹F-NMR (377MHz, CDCl₃) δ -70.79。

20

30

40

実施例21

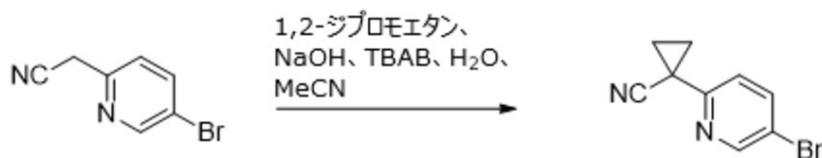
(R)-2-(6-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)ピリジン-3-イル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド

【0380】

工程1: 1-(5-ブロモピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニトリル

50

【化 1 3 7】



【0 3 8 1】

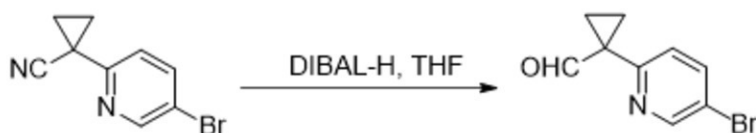
NaOH (10.1 g) の H₂O (20 mL) 溶液 2- (5-ブロモピリジン-2-イル) アセトニトリル (5.0 g)、1, 2-ジブロモエタン (2.2 mL)、臭化テトラブチルアンモニウム (7.9 mL) および CH₃CN (80 mL) を加えた。混合物を 25℃ で 12 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製した。(PE:EA=1:0 から 50:1)、1- (5-ブロモピリジン-2-イル) シクロプロパン-1-カルボニトリル (4.5 g) を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66-8.62 (m, 1H)、8.08 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H)、7.51 (dd, J=8.4, 0.6 Hz, 1H)、1.91-1.78 (m, 2H)、1.73-1.61 (m, 2H)。

10

【0 3 8 2】

工程 2: 1- (5-ブロモピリジン-2-イル) シクロプロパン-1-カルバルデヒド
【化 1 3 8】

20



【0 3 8 3】

1- (5-ブロモピリジン-2-イル) シクロプロパン-1-カルボニトリル (4.5 g) の THF (80 mL) 溶液に、0℃ で水素化ジイソブチルアルミニウム (THF 中 1.0 M、40.3 mL) を加え、反応混合物を 0℃ で 2 時間攪拌した。反応を MeOH (20 mL) および 1 N HCl でクエンチした (30 mL) を加え、EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ、濾過し、濃縮して、1- (5-ブロモピリジン-2-イル) シクロプロパン-1-カルバルデヒド (1.8 g) を得た。黄色の油として。LC/MS ESI (m/z): 246 [M+H]⁺。

30

【0 3 8 4】

工程 3: 5-ブロモ-2- (1- (ジフルオロメチル) シクロプロピル) ピリジン
【化 1 3 9】

40



【0 3 8 5】

1- (5-ブロモピリジン-2-イル) シクロプロパン-1-カルバルデヒド (1.8 g) の DCM (30 mL) 溶液に、DAST (3.2 mL) を加えた。混合物を 25℃ で 12 時間攪拌した。次いで、0℃ で NaHCO₃ 溶液を用いて反応を停止させ、水で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフ

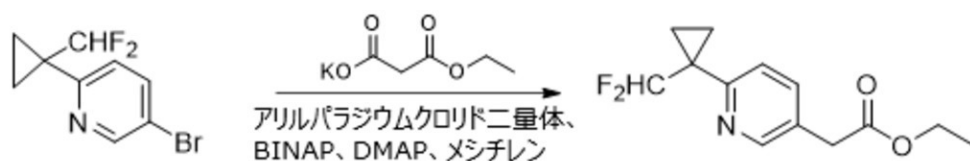
50

ィー (PE : EtOAc = 1 : 0 ~ 50 : 1) で精製して、5-ブロモ-2-[1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル]ピリジン (700 mg) 無色の油として。
LC/MS ESI (m/z) : 248 [M+H]⁺。

【0386】

工程4： 2-(6-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)ピリジン-3-イル)酢酸エチル

【化140】



10

【0387】

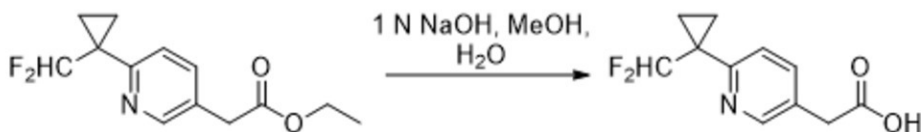
[1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル]ピリジン (700 mg)、1-エチル3-プロパン二酸カリウム (720 mg) の溶液、アリルパラジウムクロリドダイマー (103.2 mg)、BINAP (527.1 mg) および DMAP (344.7 mg) のメシチレン (10 mL) 溶液に N₂ を3回充填し、140℃で1時間攪拌した。次いで、混合物を120℃でさらに12時間攪拌した。混合物を濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 1 : 0 から 20 : 1) を加えて、2-{6-[1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル]ピリジン-3-イル}酢酸エチル (430 mg) を黄色油状物として得た。LC/MS ESI (m/z) : 256 [M+H]⁺。

20

【0388】

工程5： 2-(6-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)ピリジン-3-イル)酢酸

【化141】



30

【0389】

2-{6-[1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル]ピリジン-3-イル}酢酸エチル (430 mg) の MeOH (1.0 mL) 中溶液に、NaOH (H₂O 中 1 M、4.0 mL) を加え、25℃で30分間攪拌した。次いで、混合物を濃縮し、水で希釈し、EtOAc で抽出した。水相を次のように調整した。1N HCl 水溶液で pH = 4 にし、次いで凍結乾燥して、2-(6-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)ピリジン-3-イル)酢酸 (230 mg) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z) : 226 [M]⁻。

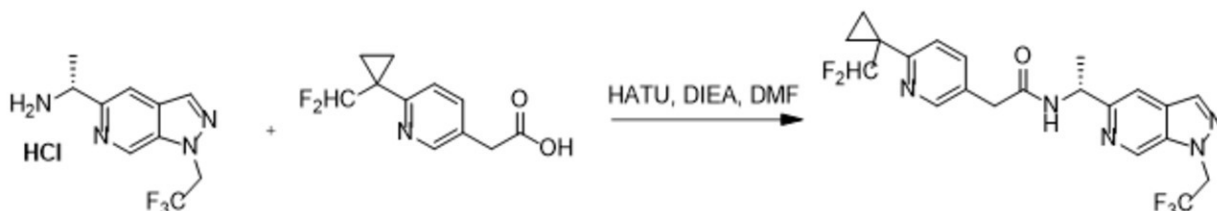
40

【0390】

工程6： ((R)-2-(6-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)ピリジン-3-イル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H)-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド

50

【化 1 4 2】



【0 3 9 1】

メチル)シクロプロピル)ピリジン-3-イル)酢酸(130mg)の溶液、(R)-1-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル]エタン-1-アミン塩酸塩(153.7mg)、HATU(239.3mg)およびDIEA(0.284mL)のDMF(5mL)溶液を25℃で12時間攪拌した。混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これを分取HPLCにより精製した[カラム:シムパックGISTC18250*20mm;移動相:10%~95%MeCNとH₂O(0.1%NH₃H₂O);流量:15mL/分;波長:220nm/254nm]を与えて(R)-2-(6-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)ピリジン-3-イル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド(89.4mg)を白色固体として得た。LC/MS ESI(m/z):454(M+H)⁺;¹H-NMR(400MHz,CDCl₃)δ8.90(s,1H)、8.43(s,1H)、8.11(s,1H)、7.62(dd,J=8.2,2.3Hz,1H)、7.58(s,1H)、7.32(d,J=8.0Hz,1H)、6.82(d,J=7.4Hz,1H)、6.18(t,J=57.1Hz,1H)、5.27-5.24(m,1H)、5.06(q,J=8.3Hz,2H)、3.55(s,2H)、1.51(d,J=6.8Hz,3H)、1.40~1.11(m,4H);¹⁹F-NMR(377MHz,CDCl₃)δ-70.80、-119.76。

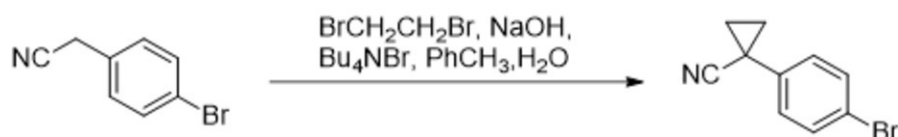
実施例 2 2

(R)-2-(4-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド

【0 3 9 2】

1-(4-ブロモフェニル)シクロプロパン-1-カルボニトリルの合成

【化 1 4 3】



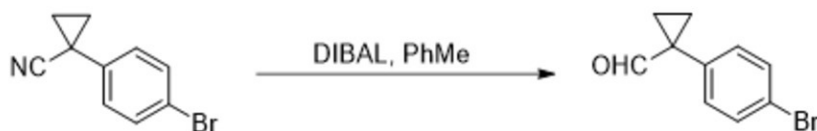
【0 3 9 3】

1,2-ジブロモエタン(6.17mL)および2-(4-ブロモフェニル)アセトニトリル(10g)のトルエン溶液(40mL)を含む250mLの丸底フラスコに、50%NaOH水溶液(40mL)および臭化テトラブチルアンモニウム(3.17mL)を室温に加えた。反応混合物を室温で24時間激しく攪拌した。次いで、反応混合物物を450mLの氷水溶液中に注ぎ、この溶液をEA(130mL×3)で抽出した。合わせた抽出物を水(150mL×2)で洗浄し、ブライン(150mL)で洗浄し、最後に無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を真空下で除去して粗生成物を得、これをシリカゲルフ

ラッシュクロマトグラフィーにより精製して、1-(4-ブロモフェニル)シクロプロパン-1-カルボニトリルを黄色油(7.75 g)として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51–7.44 (m, 2H); 7.21–7.11 (m, 2H); 1.81–1.67 (m, 2H); 1.45–1.31 (m, 2H) ppm。

【0394】

1-(4-ブロモフェニル)シクロプロパン-1-カルバルデヒドの合成
【化144】



10

【0395】

THF (4.0 mL) 中の 1-(4-ブロモフェニル)シクロプロパン-1-カルボニトリル (4.0 g) と水素化ジイソブチルアルミニウム (36.02 mL) の混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、反応混合物を室温まで温めた。反応が完了したら、反応混合物を 0℃ に冷却し、MeOH でクエンチした。反応物を 15 分かけてゆっくりと室温まで温め、次いで 1 M HCl を加えた。反応物を EA で抽出し、NaCl 溶液で洗浄した。有機相を濃縮して、1-(4-ブロモフェニル)シクロプロパン-1-カルバルデヒドを黄色の油として得た (3.79 g、粗製)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.16 (s, 1H); 7.51–7.46 (m, 2H); 7.20–7.15 (m, 2H); 1.60–1.56 (m, 2H); 1.41–1.37 (m, 2H) ppm。

20

【0396】

1-ブロモ-4-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゼンの合成
【化145】



30

【0397】

DCM (40 mL) 中の 1-(4-ブロモフェニル)シクロプロパン-1-カルバルデヒド (3.79 g) の溶液に DAST (22 g) を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。反応物を DCM および水で希釈した。二相を分離し、水相を DCM (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:EA=10:1) により精製して、1-ブロモ-4-[1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル]ベンゼンを黄色油として得た (2.2 g)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56–7.35 (m, 2H); 7.29–7.26 (m, 2H); 5.58 (t, $J=56.0$ Hz, 1H); 1.21–1.07 (m, 2H); 0.99–0.86 (m, 2H) ppm。 $^{19}\text{F-NMR}$ (377 MHz, CDCl_3) δ -117.06 ppm。

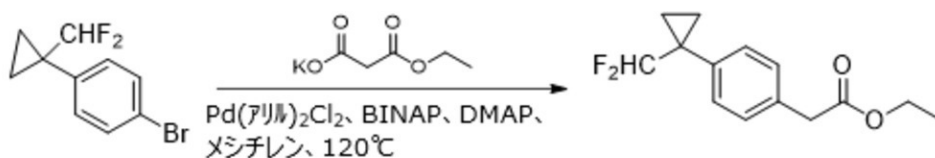
40

【0398】

2-(4-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)酢酸エチルの合成

50

【化 1 4 6】



【0 3 9 9】

メシチレン（10 mL）中の1-ブromo-4-[1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル]ベンゼン（636 mg）の溶液に、ジアリルパラジウムジクロリド（18.8 mg）、BINAP（96.2 mg）、DMAP（31.4 mg）およびマロン酸エチルカリウム（657.2 mg）を加えた。反応混合物にN₂を3回充填し、120℃で一晩撹拌した。反応混合物をEAおよび水で希釈した。二相を分離し、水相をDCM（10 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE：EA＝10：1）により精製して、2-(4-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)酢酸エチル（267 mg）を黄色油状物として得た。¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.36（d, J＝8.0 Hz, 2H）；7.26－7.20（m, 2H）；5.64（t, J＝56.0 Hz, 1H）；4.20－4.10（m, 2H）；3.60（s, 2H）；1.26（t, J＝4.0 Hz, 3H）；1.16－1.12（m, 2H）；0.98－0.92（m, 2H）ppm。¹⁹F-NMR（377 MHz, CDCl₃）δ -117.51 ppm。

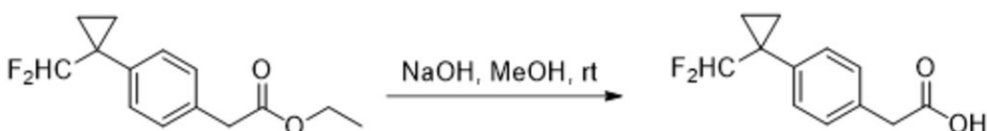
10

20

【0 4 0 0】

2-(4-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)酢酸の合成

【化 1 4 7】



30

【0 4 0 1】

25 mLの丸底フラスコ中で、2-(4-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)酢酸エチル（66 mg）と1 M水性NaOH（2.0 mL）およびMeOH（2.0 mL）を混合して無色溶液を得た。反応混合物を室温で1時間撹拌した。次いで、水（20 mL）を加え、水層をEAで洗浄した。水層を1 M HCl水溶液でpH<3に酸性化し、混合物をEAで抽出した。酸性水層からの合わせたEtOAc抽出物を、飽和NaClで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、2-(4-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)酢酸を白色固体として得た（244 mg、粗製）。¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.37（d, J＝8.0 Hz, 2H）；7.25（d, J＝8.0 Hz, 2H）；5.63（t, J＝56.0 Hz, 1H）；3.64（s, 2H）；1.16－1.11（m, 2H）；0.97－0.92（m, 2H）ppm。¹⁹F-NMR（377 MHz, CDCl₃）δ -117.43 ppm。

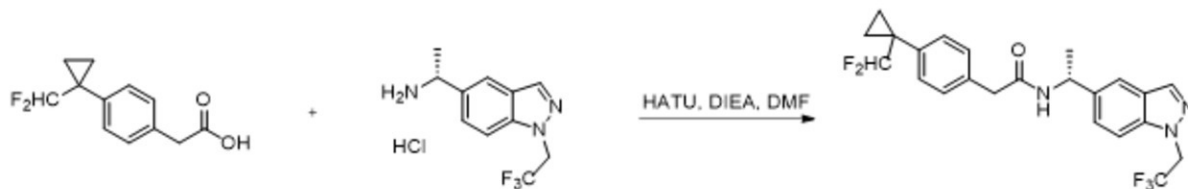
40

【0 4 0 2】

(R)-2-(4-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-5-イルエチル)アセトアミドの合成

50

【化 1 4 8】



【0 4 0 3】

DMF (5.0 mL) 中の 2-(4-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)シクロプロピル)フェニル)酢酸 (164 mg) および HATU (413.5 mg) の溶液を室温で 15 分間攪拌した。次に、(R)-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩 (230.2 mg) および DIEA (0.7 × 2 mL) を加えた。反応混合物を 1 時間攪拌し、LC/MS は反応が完了したことを示した。反応物を EA および水で希釈した。二相を分離し、水相を DCM (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これを分取 HPLC によって精製した。YMC-Actus Triart C18、250 × 20 mm; 移動相: 25% ~ 95% MeCN / H₂O (0.1% FA); 流速: 15 mL / 分; 波長: 220 nm / 254 nm] により精製して、(R)-2-(4-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)シクロプロピル)フェニル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インダゾール-5-イル)エチル)アセトアミド (160 mg) を黄褐色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 453 (M+H)⁺; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.88 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.57 (s, 1H); 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H); 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 6.75 (s, 1H); 5.63 (t, J = 57.3 Hz, 1H); 5.26-5.23 (m, 1H); 5.04 (q, J = 8.3 Hz, 2H); 3.57 (s, 2H); 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 3H); 1.14 (dd, J = 6.3 Hz, 4.7 Hz, 2H); 0.95 (d, J = 2.1 Hz, 2H)。¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -70.81、-117.15。

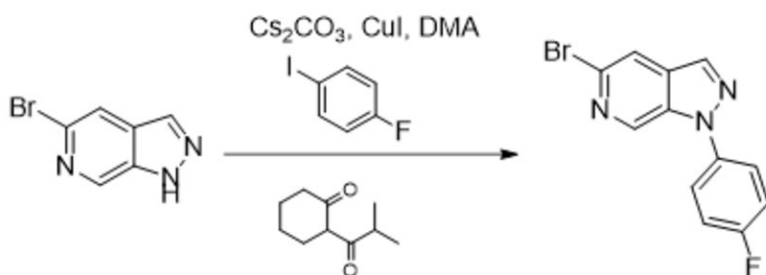
実施例 23

(R)-2-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)-N-(1-(1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド

【0 4 0 4】

工程 1: 5-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジンの合成

【化 1 4 9】



【0 4 0 5】

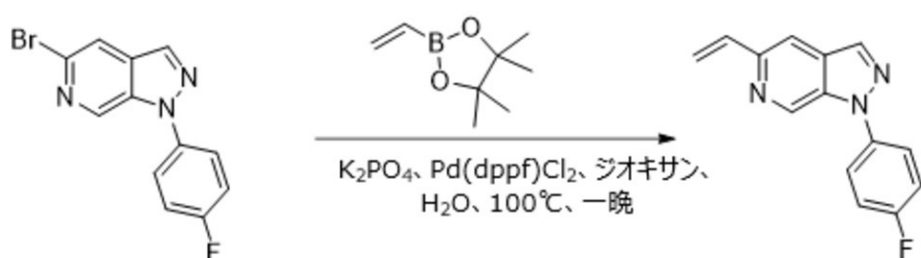
30 mL 中の 5-ブロモ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン (4.0 g)、4-フルオロ-1-ヨードベンゼン (6.95 g)、2-イソブチリルシクロヘキサノン (1.69 mL)、CuI (0.77 g) および Cs₂CO₃ (12.5 g) の懸濁液を、窒

素で30分間脱気した。次いで、反応混合物を100℃に加熱し、一晩攪拌した。次いで、反応混合物を冷却し、DCMで希釈した。有機相を1N NaOH水溶液および水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮乾固した。固体残渣をエーテル中に懸濁し、30分間攪拌し、濾過して、所望の生成物5-ブromo-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン白色固体(1.66g)として収集した。LC/MS ESI (m/z): 292 (M+H)⁺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.93 (s, 1H); 8.24-8.14 (m, 1H); 7.91 (d, J=4.0Hz, 1H); 7.76-7.63 (m, 2H); 7.33-7.27 (m, 2H) ppm。¹⁹F-NMR (377MHz, CDCl₃) δ -113.02。

【0406】

工程2: 1-(4-フルオロフェニル)-5-ビニル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジンの合成

【化150】



【0407】

ジオキサソラン/水5:1(100mL)中の5-ブromo-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン(2.24g)溶液に、2-エテニル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(1.95mL)、K₃PO₄(4.07g)、およびPd(dppf)Cl₂(0.56g)を加えた。反応混合物にN₂を充填し(3回)、100℃で一晩攪拌した。反応混合物物をEAおよび水で希釈した。二相を分離し、水相をDCM(10mL×3)で抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して残渣を得、これを石油エーテル中の10%酢酸エチルを用いて溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使って精製し、1-(4-フルオロフェニル)-5-ビニル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン(1.21g)を得た。LC/MS ESI (m/z): 240 (M+H)⁺。¹H-NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 9.17 (s, 1H); 8.26 (d, J=10.0Hz, 1H); 7.76-7.65 (m, 3H); 7.32-7.27 (m, 2H); 7.03-6.88 (m, 1H); 6.31 (d, J=16.0Hz, 1H); 5.50 (d, J=12.0Hz, 1H) ppm。

【0408】

工程3: 1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒドの合成

10

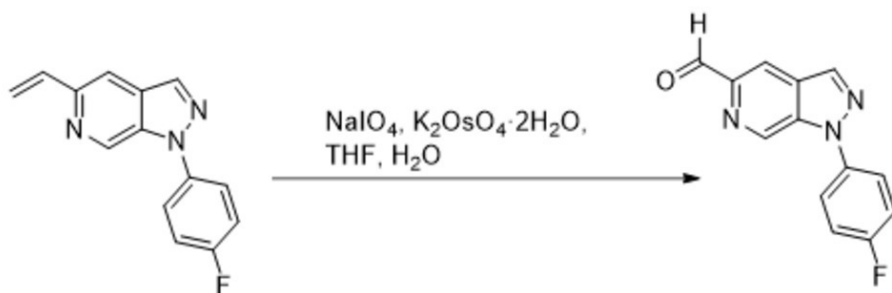
20

30

40

50

【化 1 5 1】



10

【0 4 0 9】

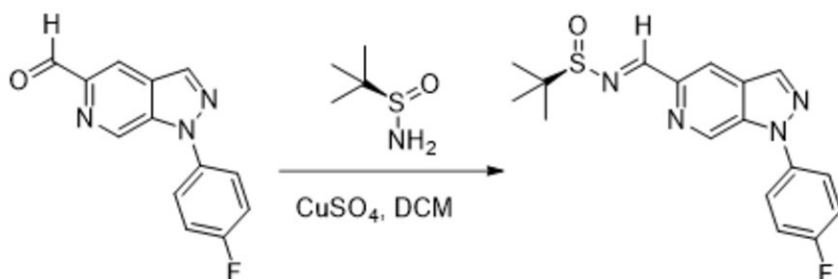
THF (80 mL) と H_2O (10 mL) 中の 1-(4-フルオロフェニル)-5-ビニル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン (1.2 g) の溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム (6.4 g) およびオスmium酸カリウム二水和物 (0.18 g) を加えた。反応混合物を室温で 0.5 時間攪拌し、次いで EA および水で希釈した。二相を分離し、水相を DCM (10 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、石油エーテル中の 14% 酢酸エチルを用いて溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使って精製し、1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド (701 mg) を得た。LC/MS ESI (m/z): 242 ($M+H$)⁺。

20

【0 4 1 0】

工程 4: (R, E)-N-((1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成

【化 1 5 2】



30

【0 4 1 1】

DCM (20 mL) 中の 1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド (700 mg)、(R)-(+)-2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド (457 mg) および CuSO_4 (1.4 g) の溶液を、室温で一晩攪拌した。LC/MS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を DCM および水で希釈した。二相を分離し、水相を DCM (10 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。シリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE:EA=5:1) により精製して、(R, E)-N-((1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (811 mg) を得た。LC/MS ESI (m/z): 345 ($M+H$)⁺。

40

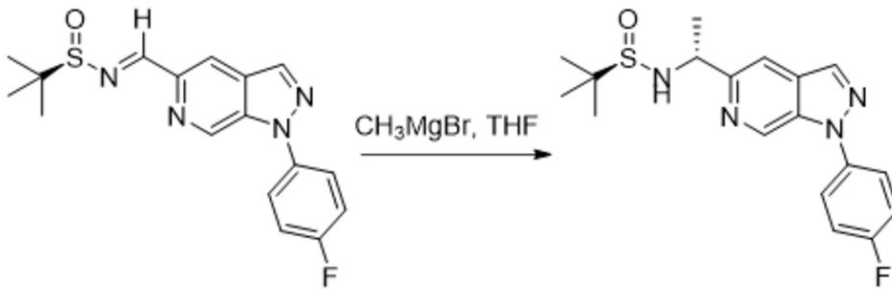
【0 4 1 2】

工程 5: (R)-N-((R)-1-(1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィン

50

アミド

【化 1 5 3】



10

【0 4 1 3】

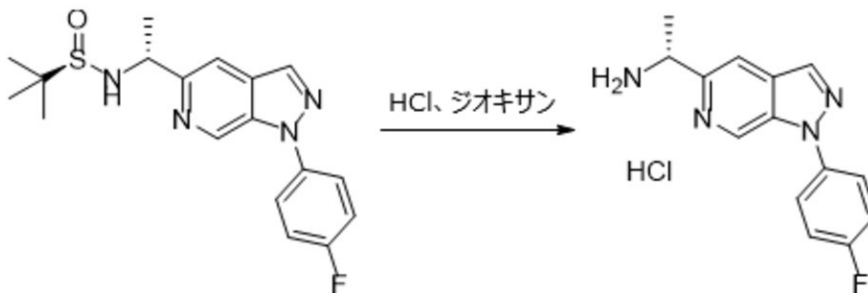
THF (10 mL) 中の (R, E) - N - ((1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - イル) メチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (300 mg) に、CH₃MgBr (4 . 1 mL、Et₂O 中 3 . 0 M) を加えた。反応混合物を - 78 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を DCM および水で希釈した。二相を分離し、水相を DCM (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 15 : 1) により精製して、(R) - N - ((R) - 1 - (1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - イル) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドを黄色固体として得た (602 mg) 。 LC / MS ESI (m / z) : 361 (M + H) ⁺。

20

【0 4 1 4】

工程 6 : (R) - 1 - (1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - イル) エタン - 1 - アミン塩酸塩の合成

【化 1 5 4】



30

【0 4 1 5】

ジオキサン (10 mL) 中の (R) - N - ((R) - 1 - (1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - イル) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (602 mg) に、4 N HCl - ジオキサン (5 . 0 mL) を加え、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を真空中で蒸発させた。得られた固体を濾過し、EtOAc で洗浄し、次いで真空下で乾燥させて、(R) - 1 - (1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - イル) エタン - 1 - アミン塩酸塩を白色固体として得た (545 mg、粗製) 。 LC / MS ESI (m / z) : 257 (M + H) ⁺。

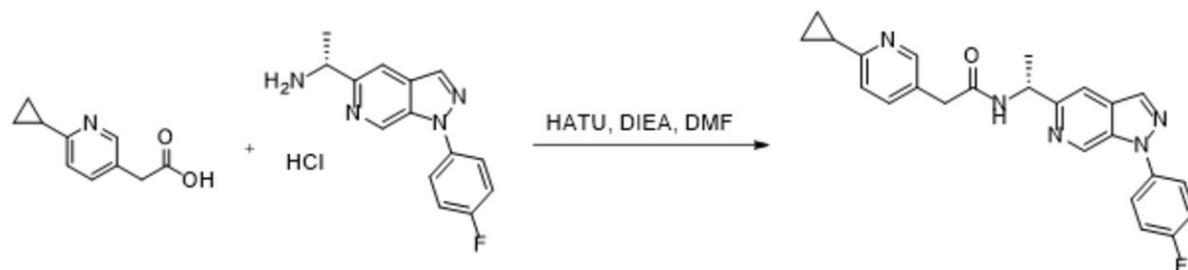
40

【0 4 1 6】

工程 7 : (R) - 2 - (6 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - N - (1 - (1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - イル) エチル) アセトアミドの合成

50

【化 1 5 5】



10

【0 4 1 7】

DMF (5.0 mL) 中の 2-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)酢酸 (250 mg、粗製) および HATU (321.9 mg) の溶液を室温で 15 分間攪拌した。次に、pH 試験紙を使って、溶液の pH が 7 より高くなるまで、(R)-1-(1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩 (205.4 mg、粗製) および DIEA (0.56 mL) を加えた。1 時間攪拌した後、LC/MS は反応が完了したことを示した。反応物を EA および水で希釈し、二相を分離した。水相を DCM (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。その残渣を CH₃CN 中で沈殿させ、CH₃CN で洗浄して、149.8 mg の生成物を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z) : 416 (M+H)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.07 (s, 1H) ; 8.34 (s, 1H) ; 8.20 (s, 1H) ; 7.74-7.67 (m, 2H) ; 7.58-7.50 (m, 2H) ; 7.33-7.26 (m, 2H) ; 7.10 (d, J=8.0 Hz, 1H) ; 6.74 (d, J=7.0 Hz, 1H) ; 5.35-5.17 (m, 1H) ; 3.53 (s, 2H) ; 2.11-2.02 (m, 1H) ; 1.49 (d, J=6.8 Hz, 3H) ; 1.04-0.97 (m, 4H)。¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -113.66。

20

実施例 2 4

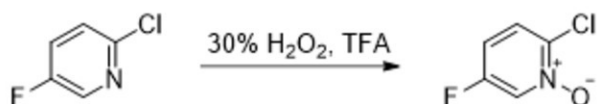
(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-イル)エチル)アセトアミド

30

【0 4 1 8】

2-クロロ-5-フルオロピリジン 1-オキシドの合成

【化 1 5 6】



40

【0 4 1 9】

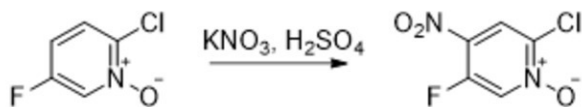
30% H₂O₂ (96 mL) 中の 2-クロロ-5-フルオロピリジン (19.28 mL) の溶液に TFA (175 mL) を加え、反応混合物を 70 °C で一晩攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、トルエンで希釈した。次いで、反応溶液を再び真空中で濃縮し、DCM および水で希釈した。二相を分離し、水相を DCM (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、2-クロロ-5-フルオロピリジン 1-オキシド (26.2 g) を粗生成物として得た。LC/MS ESI (m/z) : 148 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35-8.28 (m, 1H) ; 7.52-7.43 (m, 1H) ; 7.11-7.01 (m, 1H) ppm。

50

【0420】

2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロピリジン1-オキシドの合成

【化157】



【0421】

H₂SO₄ (102 mL) 中の2-クロロ-5-フルオロピリジン1-オキシド (10 g) の溶液に、KNO₃ (27.4 g) を室温でゆっくり加えた。反応混合物を窒素下、110℃で16時間攪拌した。反応混合物を0℃の氷に注ぎ、氷浴を使って温度を15℃未満に維持しながら30%水酸化アンモニウムを滴下添加して中和した。析出した淡黄色結晶を濾取した。次いで沈殿物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロピリジン1-オキシド (1.6 g) を得た。LC/MS ESI (m/z) : 193 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, J = 5.7 Hz, 1H) ; 8.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H)。

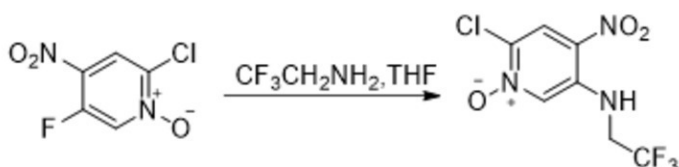
10

【0422】

2-クロロ-4-ニトロ-5-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)ピリジン1-オキシドの合成

20

【化158】



【0423】

THF (24 mL) 中の2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロピリジン1-オキシド (1.89 g) の溶液に、2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミン (1.568 mL) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、反応混合物をDCMおよび水で希釈した。二相を分離し、水相をDCM (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これを高真空下でさらに濃縮して、2-クロロ-4-ニトロ-5-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)ピリジン1-オキシド (2.1 g) を得た。LC/MS ESI (m/z) : 272 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.33 (s, 1H) ; 8.16 (s, 1H) ; 7.98 (brs, 1H) ; 3.98-3.87 (m, 2H)。

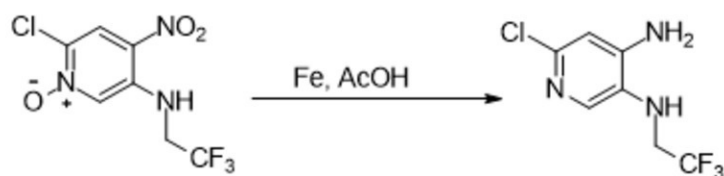
30

【0424】

6-クロロ-N³-((2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-3,4-ジアミンの合成

40

【化159】



50

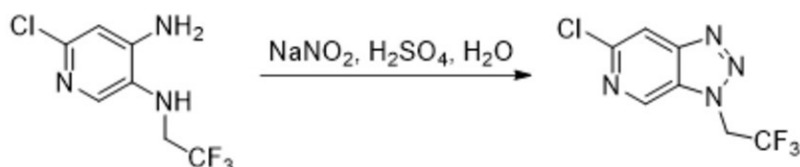
【0425】

氷酢酸（21 mL）中の2-クロロ-4-ニトロ-5-（（2，2，2-トリフルオロエチル）アミノ）ピリジン1-オキシド（2.0 g）の溶液に、Fe（0.209 mL）を0℃でゆっくり加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、EAおよび水で希釈した。二相を分離し、水相をDCM（10 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これを真空中で濃縮して、6-クロロ-N³-（2，2，2-トリフルオロエチル）ピリジン-3，4-ジアミン（2.28 g、粗製）を得た。LC/MS ESI（m/z）：226 [M+H]⁺。

【0426】

6-クロロ-3-（2，2，2-トリフルオロエチル）-3H-[1，2，3]トリアゾロ[4，5-c]ピリジンの合成

【化160】



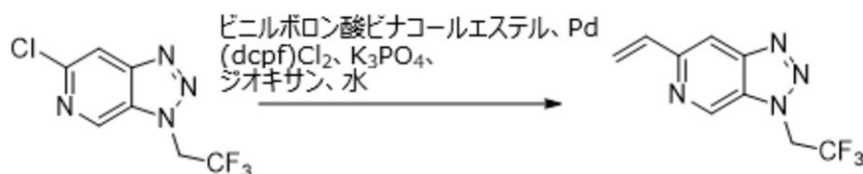
【0427】

30 mLの水中の6-クロロ-N³-（2，2，2-トリフルオロエチル）ピリジン-3，4-ジアミン（2.67 g）およびH₂SO₄（1.8 mL）溶液に、窒素下0℃にてNaNO₂（1.63 g）をゆっくり加えた。反応混合物を0℃で4時間攪拌し、次いで反応混合物を飽和NaHCO₃でpH 8に中和した。生成した固体を収集し、シリカゲルカラムにより精製して、6-クロロ-3-（2，2，2-トリフルオロエチル）-3H-[1，2，3]トリアゾロ[4，5-c]ピリジン（872 mg）を得た。LC/MS ESI（m/z）：237 [M+H]⁺。¹H-NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 8.96（s，1H）；8.06（s，1H）；5.38-5.32（m，2H）。¹⁹F-NMR（377 MHz，CDCl₃）δ -70.30（s）。

【0428】

3-（2，2，2-トリフルオロエチル）-6-ビニル-3H-[1，2，3]トリアゾロ[4，5-c]ピリジンの合成

【化161】



【0429】

ジオキサン-水（25 mL）中の6-クロロ-3-（2，2，2-トリフルオロエチル）-3H-[1，2，3]トリアゾロ[4，5-c]ピリジン（872 mg）の溶液に、ビニルボロン酸ピナコールエステル（149.55 mg）、K₃PO₄（1.9 g）およびPd（dcpf）Cl₂（276.38 mg）を添加した。反応混合物にN₂を充填し、窒素下100℃で一晩攪拌した。反応物をEAおよび水で希釈し、セライトを通して濾過した。二相を分離し、水相をDCM（10 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、3-（2，2，2-トリフルオロエチル）-6-ビニル-3H-[1，2，3]トリアゾロ[4，5-c]ピリジン（807 mg）を得た。LC/MS

10

20

30

40

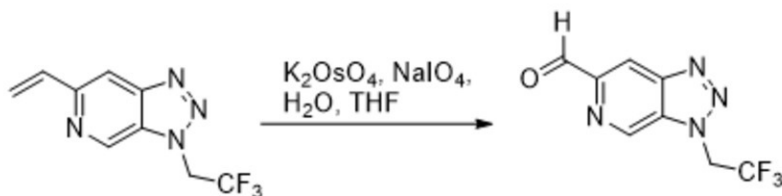
50

ESI (m/z) : 229 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.12 (s, 1H); 7.93 (d, J=0.9 Hz, 1H); 7.01–6.94 (m, 1H); 6.38–6.33 (m, 1H); 5.57–5.54 (s, 1H); 5.38–5.32 (s, 2H)。

【0430】

3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルバルデヒドの合成

【化162】



10

【0431】

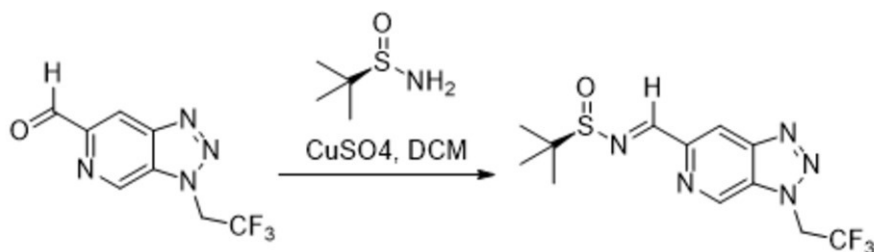
3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-6-ビニル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン(802 mg)のTHF-水(8:1、30 mL)中溶液に、NaIO₄(4.5 g)およびオスmium酸カリウム(1.3 g)を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、DCMおよび水で希釈した。二相を分離し、水相をDCM(10 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルバルデヒド(584 mg)を得た。LC/MS ESI (m/z) : 231 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.29 (s, 1H); 9.29 (s, 1H); 8.72 (s, 1H); 5.46–5.40 (m, 2H)。

20

【0432】

(R,E)-2-メチル-N-((3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-イルメチレン)プロパン-2-スルフィナムドの合成

【化163】



40

【0433】

無水DCM(15 mL)中の3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルバルデヒド(584 mg)溶液に、CuSO₄(1.2 g)および(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド(399.8 mg)を加えた。反応液を室温で一晩攪拌した。溶液をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上で精製して、(R,E)-2-メチル-N-((3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィナムド(840 mg)を得た。LC/MS ESI (m/z) : 334 [M+H]⁺. ¹H-

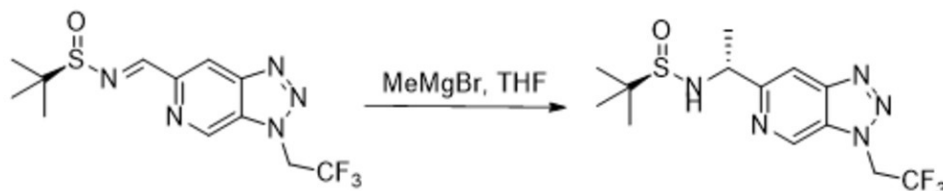
50

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.26 (s, 1H); 8.90 (s, 1H); 8.74 (d, J = 0.8 Hz, 1H); 5.45–5.36 (m, 2H); 1.32 (s, 9H)。

【0434】

(R)-2-メチル-N-((R)-1-(3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-イル)エチル)プロパン-2-スルフィアミドの合成

【化164】



10

【0435】

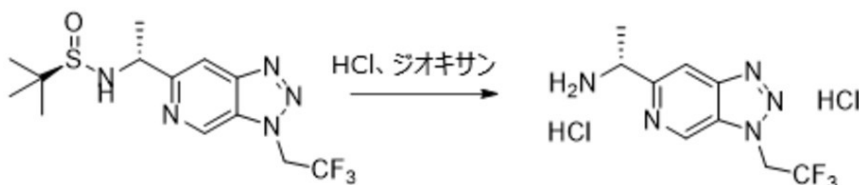
無水THF (26 mL) 中の (R, E)-2-メチル-N-((3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィアミドの溶液に、MeMgBr (4.20 mL、エーテル中 3.0 M) を窒素下 -78℃ にて滴下添加した。反応混合物物を -78℃ で 2 時間攪拌した。次いで、反応溶液を NH₄Cl 水溶液でクエンチし、EA で抽出した。合わせた抽出物を分離し、ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。次いで残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(R)-2-メチル-N-((R)-1-(3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-イル)エチル)プロパン-2-スルフィアミド (690 mg) を得た。LC/MS ESI (m/z): 350 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.12 (s, 1H); 7.98 (d, J = 0.7 Hz, 1H); 5.43–5.31 (m, 2H); 4.80–4.72 (m, 1H); 4.51 (d, J = 6.7 Hz, 1H); 1.61 (d, J = 6.7 Hz, 3H); 1.25 (s, 9H)。

20

【0436】

(R)-1-(3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-イル)エタン-1-アミン塩酸塩の合成

【化165】



40

【0437】

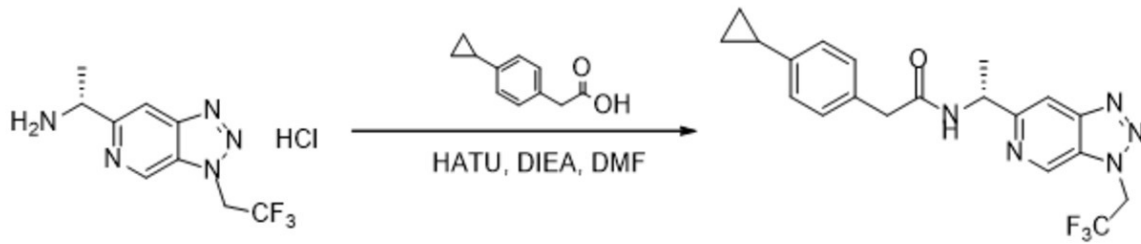
ジオキサン (6.0 mL) 中の (R)-2-メチル-N-((R)-1-(3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-イル)エチル)プロパン-2-スルフィアミド (680 mg) の溶液に、4N HCl-ジオキサン (2.0 mL) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、混合物を真空中で濃縮し、次の工程にそのまま使用した。LC/MS ESI (m/z): 246 [M+H]⁺。

【0438】

(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-イル)

50

エチル) アセトアミド (N201201-361) の合成
【化166】



10

【0439】

無水DMF中の(R)-1-[3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-イル]エタン-1-アミン塩酸塩(150mg)の溶液に、DIEA(0.607mL)を加えて、溶液Aを得た。DMF(1mL)中の2-(4-シクロプロピルフェニル)酢酸(129.3mg)の溶液にHATU(255.85mg)を加え、室温で15分間攪拌して溶液Bを得た。溶液Bを溶液Aに加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応物をEAおよび水で希釈した。二相を分離し、水相をDCM(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して残渣を得、これを分取HPLC[カラム:YMC-Actus Triart C18、250×21mm;移動相:20%~95%MeCN/H₂O(1%NH₃・H₂O);流速:15mL/分;波長:220nm/254nm]およびSFC(カラム:ChiralPakTM(商標)IA、250×21.3mmID、5μm;移動相:A相はCO₂およびB相はMeOH+0.1%NH₃・H₂O;グラジエント:B35%;波長:220nm)により精製して、(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-イル)エチル)アセトアミド(89.3mg)を得た。LC/MS ESI(m/z):404[M+H]⁺;¹H-NMR(400MHz,CDCl₃):δ9.06(s,1H);7.90(s,1H);7.16(d,J=8.1Hz,2H);7.05(d,J=8.1Hz,2H);6.48(d,J=7.6Hz,1H);5.37-5.31(m,3H);3.56(s,2H);1.92-1.86(m,1H);1.48(d,J=6.9Hz,3H);0.98-0.96(m,2H);0.70-0.68(m,2H)ppm。¹⁹F-NMR(377MHz,CDCl₃)δ-70.30(s)。

20

30

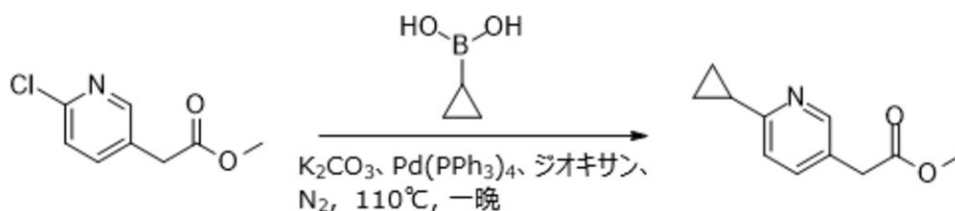
実施例25

(R)-2-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド

【0440】

2-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)酢酸エチルの合成
【化167】

40



【0441】

2-(6-クロロピリジン-3-イル)酢酸エチル(1.5g)、シクロプロピルボロ

50

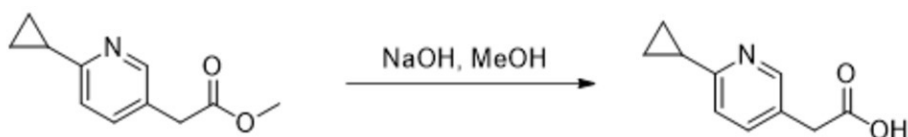
ン酸（１．９４ｇ）および炭酸カリウム（１．０４ｇ）のジオキサン（４０ｍＬ）中溶液に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （０．８７ｇ）を加え、混合物に N_2 を３回充填し、 110°C で撹拌した。一晩中。室温まで冷却した後、反応物を EA （３０ｍＬ）および水（４０ｍＬ）で希釈し、二層を分離した。次いで、水層を EA （３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水およびブライン（それぞれ４０ｍＬ）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（５～１８％ EA/PE ）によって精製して、２－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）酢酸エチル（１．２１ｇ）を無色油として得た。LC/MS ESI (m/z): 192 ($M+H$)⁺。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (d, $J=4.0\text{ Hz}$, 1H); 7.51–7.48 (m, 1H); 7.09 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H); 3.70 (s, 3H); 3.57 (s, 2H); 2.06–2.01 (m, 1H); 1.05–0.92 (m, 4H)。

10

【０４４２】

２－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）酢酸の合成

【化１６８】



20

【０４４３】

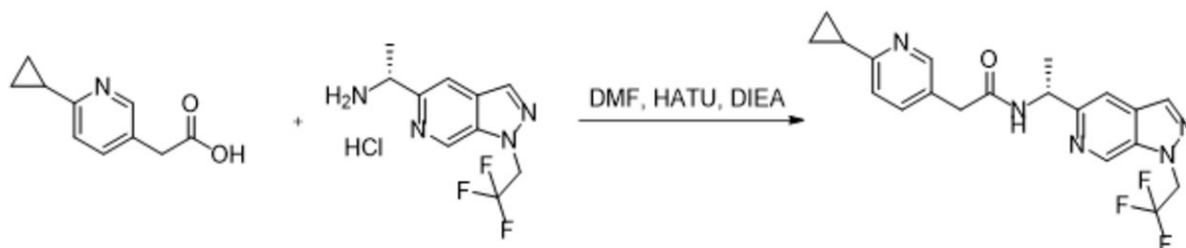
２５０ｍＬの丸底フラスコに、２－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）酢酸メチル（１．２ｇ）および５０ｍＬの MeOH を加えた。水性 NaOH （１ N 、５０ｍＬ）を混合物に添加して無色溶液を得た。反応混合物を室温で１時間撹拌し、水層を EA で抽出した。水層を１ N 水性 HCl で $\text{pH}<3$ に酸性化した。次いで、水相を EA で抽出した。酸性にした水相からの EtOAc 抽出物を、飽和 NaCl 溶液で洗浄し、濾過し、濃縮して、２－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）酢酸を白色固体として得た（２．３１ｇ、粗製）。

30

【０４４４】

(R)-２－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）- N -（１-（１-（２，２，２-トリフルオロエチル）-１ H -ピラゾロ[３，４- c]ピリジン-５-イル）エチル）アセトアミドの合成

【化１６９】



40

【０４４５】

DMF （５．０ｍＬ）中の２－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）酢酸（２５０ｍｇ、粗製）および HATU （３２１．９ｍｇ）を室温で１５分間撹拌した。次に、(R)-１-（１-（２，２，２-トリフルオロエチル）-１ H -ピラゾロ[３，４- c]ピリジン-５-イル）エタン-１-アミン塩酸塩（１７９．２ｍｇ）および DIEA （０．５６ｍＬ）を加えた。混合物を１時間撹拌し、LC/MSは反応が完了したことを示した。反応物を EA および水で希釈した。二相を分離し、水相を DCM （１０ｍＬ×２）で

50

抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、これを分取 HPLC [カラム: YMC-Actus Triart C18、 $250 \times 20 \text{ mm}$; 移動相: $10\% \sim 95\% \text{ MeCN} / \text{H}_2\text{O}$ ($1\% \text{ NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$); 流速: $1.5 \text{ mL} / \text{分}$; 波長: $220 \text{ nm} / 254 \text{ nm}$] によって精製し、(R)-2-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド (141.8 mg) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 404 (M+H)^+ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3): δ 8.86 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.08 (s, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.54 (d, $J=4.0 \text{ Hz}$, 1H); 7.10 (d, $J=8.0 \text{ Hz}$, 1H); 6.84 (s, 1H); 5.32-5.20 (m, 1H); 5.14-4.95 (m, 2H); 3.65-3.47 (m, 2H); 2.17 (s, 1H); 1.49 (d, $J=8.0 \text{ Hz}$, 3H); 1.11-1.01 (m, 4H)。 $^{19}\text{F-NMR}$ (377 MHz , CDCl_3) δ -70.78。

10

実施例 26

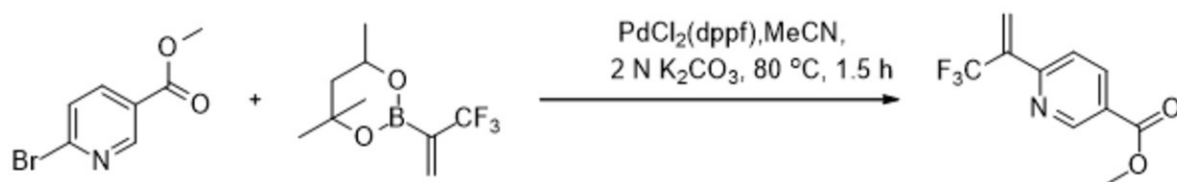
(R)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)-2-(6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ピリジン-3-イル)アセトアミド

【0446】

6-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エン-2-イル)ニコチン酸メチルの合成

20

【化170】



【0447】

アセトニトリル (104 mL) 中の 6-ブロモニコチン酸メチル (5.47 g)、4,4,6-トリメチル-2-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボリオナン (7.87 g)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (1.85 g)、 K_2CO_3 (2M水溶液、 26.8 mL) の混合物に、 N_2 を3回充填し、 80°C で90分間加熱した。LC/MSは、所望の生成物の形成を示した。反応混合物を室温まで冷却し、水と酢酸エチルとに分配した。二相を分離し、水相をDCM ($10 \text{ mL} \times 3$) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($0 \sim 20\% \text{ 酢酸エチル} / \text{PE}$) で精製した。6-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エン-2-イル)ニコチン酸メチルを無色油として得た (3.6 g)。LC/MS ESI (m/z): 232 [M+H]^+ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3): δ 9.22 (d, $J=2.4 \text{ Hz}$, 1H); 8.75-8.74 (m, 1H); 8.34-8.31 (m, 1H); 8.25 (d, $J=1.2 \text{ Hz}$, 1H); 7.58 (d, $J=11.6 \text{ Hz}$, 1H); 3.97 (s, 3H)。 $^{19}\text{F-NMR}$ (376.48 MHz , CDCl_3) δ -63.98 ppm。

30

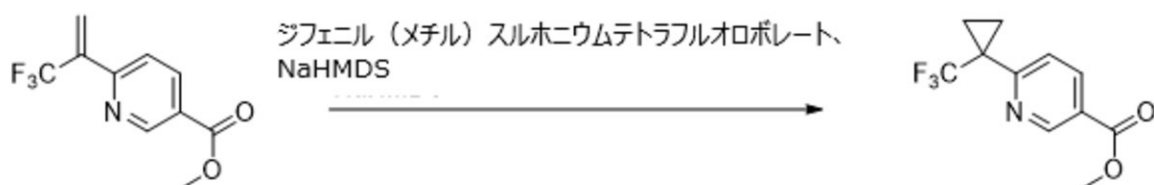
40

【0448】

6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ニコチン酸メチルの合成

50

【化 1 7 1】



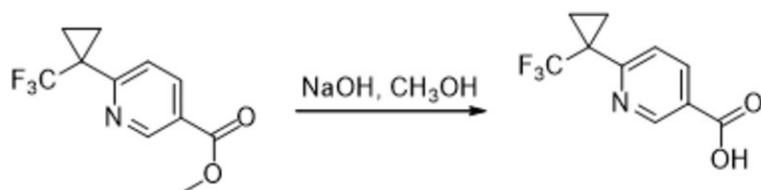
【0 4 4 9】

無水テトラヒドロフラン（30 mL）中の6-（3，3，3-トリフルオロプロパー1-エン-2-イル）ニコチン酸メチル（2.47 g）およびメチルジフェニルスルホニウムテトラフルオロボレート（4.0 g）の懸濁液に、窒素下0℃にてナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド（THF中2 M）を添加した。反応混合物を0℃で10分間、次いで室温で1時間攪拌した。メタノール（250 μL）を加えて反応を停止させた。粗混合物を真空中で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（10% PE/E A）によって精製し、6-（1-（トリフルオロメチル）シクロプロピル）ニコチン酸メチルを白色固体として得た（1.3 mg）。LC/MS ESI（m/z）：246 [M+H]⁺。¹H-NMR（400 MHz，CDCl₃）：δ 9.09（d，J = 2.4 Hz，1H）；8.26-8.23（m，1H）；7.64（d，J = 8.4 Hz，1H）；3.95（s，3H）；1.54-1.53（m，2H）；1.50-1.49（m，2H）ppm。¹⁹F-NMR（376.48 MHz，CDCl₃）：δ -67 ppm。

【0 4 5 0】

6-（1-（トリフルオロメチル）シクロプロピル）ニコチン酸の合成

【化 1 7 2】



【0 4 5 1】

6-（1-（トリフルオロメチル）シクロプロピル）ニコチン酸メチル（345 mg）のMeOH（20 mL）中溶液に、4.0 mLのNaOH（2.0 M）を加えた。混合物を65℃で2時間攪拌すると、TLCは反応が完了したことを示した。溶媒を真空中で濃縮し、反応混合物を1 N HClでpH 2～3に調整した。反応混合物をEA（50 mL）で抽出し、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、6-（1-（トリフルオロメチル）シクロプロピル）ニコチン酸を白色固体として得た（300 mg）。LC/MS ESI（m/z）：232 [M+H]⁺。

【0 4 5 2】

2-ジアゾ-1-（6-（1-（トリフルオロメチル）シクロプロピル）ピリジン-3-イル）エタノールの合成

10

20

30

40

50

【化 1 7 3】



【0 4 5 3】

10

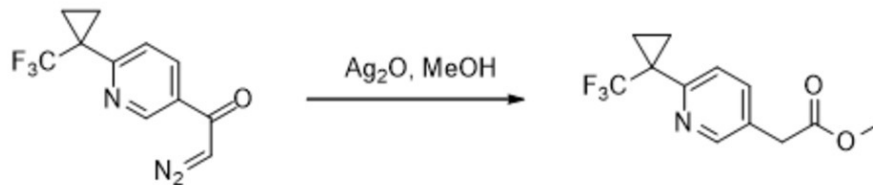
DCM (10 mL) 中の 6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ニコチン酸 (300 mg) を 0℃ に冷却した。塩化オキサリル (1.1 mL) および DMF (2 滴) を加え、得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。次いで、揮発性物質を真空下で除去した。残渣を DCM (10 mL) に再溶解し、0℃ に冷却した。TMSCHN₂ (1.28 mL、ヘキサン中 2 M 溶液) および TEA (0.33 mL) をゆっくり加え、得られた溶液を 5℃ で 12 時間維持した。次いで、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、2-ジアゾ-1-(6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ピリジン-3-イル)エテノンを褐色残渣として得、これを次の工程にそのまま使用した。LC/MS ESI (m/z): 256 [M+H]⁺。

【0 4 5 4】

20

工程 5: 2-(6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ピリジン-3-イル)酢酸メチルの合成

【化 1 7 4】



【0 4 5 5】

30

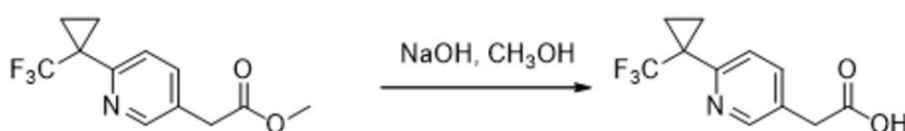
メタノール (20 mL) 中の 2-ジアゾ-1-(6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ピリジン-3-イル)エタノン (600 mg、粗製) の混合物に、Ag₂O (175 mg) を加えた。反応物混合を 65℃ で 2 時間攪拌した。TLC は、微量の生成物が形成されたことを示したので、追加の 142 mg の Ag₂O を加えた。混合物を 65℃ でさらに 2 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE 中 10% EA ~ 20% EA) により精製して、2-(6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ピリジン-3-イル)酢酸メチルを黄色油状物 (100 mg) として得た。LC/MS ESI (m/z): 260 [M+H]⁺。

【0 4 5 6】

40

工程 6: 2-(6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ピリジン-3-イル)酢酸の合成

【化 1 7 5】



【0 4 5 7】

50

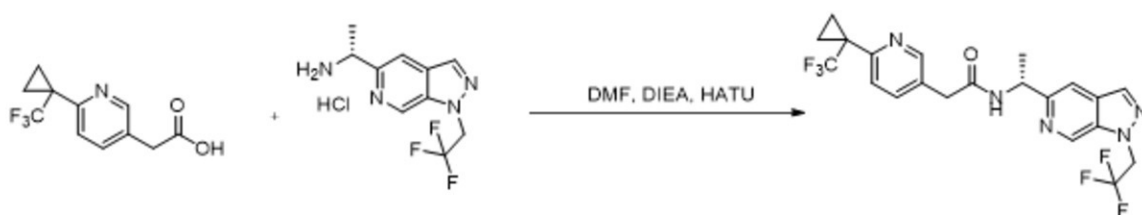
MeOH (10 mL) 中の 2-((6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ピリジン-3-イル)酢酸メチル (100 mg) の溶液に、2.0 mL の NaOH (2.0 M) を加えた。混合物を 65 °C で 2 時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で除去し、1 N HCl によって反応混合物の pH を 2~3 に調整した。反応混合物を EA (50 mL × 3) で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、2-((6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ピリジン-3-イル)酢酸を白色固体として得た (70 mg)。LC/MS ESI (m/z) : 246 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H) ; 7.78-7.75 (m, 1H) ; 7.59-7.56 (m, 1H) ; 3.69 (s, 2H) ; 1.43-1.40 (m, 2H) ; 1.32-1.29 (m, 2H) ppm。¹⁹F-NMR (CDCl₃, -376.48) : δ -69.78 ppm。

10

【0458】

工程 7 : (R)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)-2-((6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ピリジン-3-イル)アセトアミドの合成

【化176】



20

【0459】

DMF (1.0 mL) 中の 2-((6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ピリジン-3-イル)酢酸 (125.0 mg) の混合物に、HATU (213 mg) を加え、混合物を室温で 5 分間混合して溶液 A を得た。(R)-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エタナミン塩酸塩 (186 mg) の入った別の丸底フラスコに、DMF (1.0 mL) および DIEA (197 mg) を加え、混合物を 1 分間撹拌した (溶液 B)。溶液 B を溶液 A に加え、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。EA (50 mL) および水 (40 mL) を加え、有機層を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取 HPLC [カラム : YMC-Actus Triart C18、250 × 21 mm ; 移動相 : 10%~85% MeCN/H₂O (0.1% FA) ; 流量 : 15 mL/分 ; 波長 : 220 nm/254 nm] により精製して、白色固体 (106.9 mg) を得た。LC/MS ESI (m/z) : 472 (M+H)⁺ ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.90 (s, 1H) ; 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H) ; 8.11 (s, 1H) ; 7.64-7.62 (m, 1H) ; 7.58 (s, 1H) ; 7.52-7.49 (m, 1H) ; 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H) ; 5.30-5.23 (m, 1H) ; 5.08-5.02 (m, 2H) ; 3.56 (s, 2H) ; 1.51 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ; 1.41-1.37 (m, 4H)。¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃) : δ -67.70 ; -70.79 ppm。

30

40

実施例 27

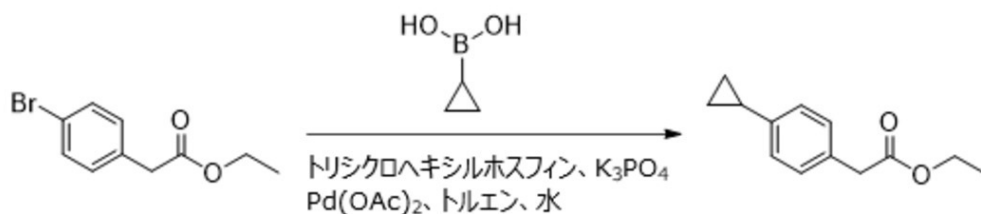
(R)-2-((4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド

【0460】

工程 1 : 2-((4-シクロプロピルフェニル)酢酸エチルの合成

50

【化 1 7 7】



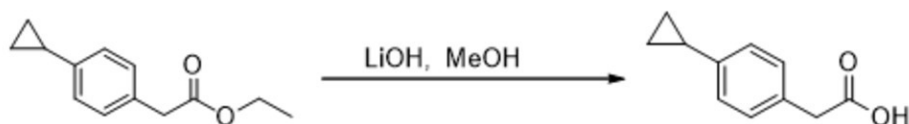
【0 4 6 1】

トルエン／水（40 mL、20：1）中の4-ブロモフェニル酢酸エチル（2.0 g）、シクロプロピルボロン酸（0.92 g）、トリシクロヘキシルホスフィン（0.23 g）および K_3PO_4 （6.11 g）の溶液に、酢酸パラジウム（II）（0.09 g）を加えた。反応混合物に N_2 を充填し、100℃で一晩攪拌した。室温に冷却した後、反応物をEAおよび水で希釈し、2層を分離した。水層をEA（20 mL）で抽出した。合わせた有機層を水およびブライン（それぞれ40 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（5～18% EA／PE）により精製して、2-（4-シクロプロピルフェニル）酢酸エチル（1.368 g）を淡黄色油状物として得た。 $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.16（d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H）；7.02（d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H）；4.15（q, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H）；3.56（s, 2H）；1.90–1.84（m, 1H）；1.24（t, $J=8.0\text{ Hz}$, 3H）；0.95–0.92（m, 2H）；0.7–0.63（m, 2H）。

【0 4 6 2】

工程2： 2-（4-シクロプロピルフェニル）酢酸の合成

【化 1 7 8】



【0 4 6 3】

THF（20.0 mL）とMeOH（8.0 mL）中の2-（4-シクロプロピルフェニル）酢酸エチルの溶液に、2.5 Mの LiOH 水溶液（12 mL）を加え、得られた溶液を室温で2時間攪拌した。完了後、混合物を1 N HCl水溶液で酸性化し、水相をDCMで抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して、2-（4-シクロプロピルフェニル）酢酸（1.04 g）を黄色固体として得、これを次の工程に使用した。

【0 4 6 4】

工程3：（R）-2-（4-シクロプロピルフェニル）-N-（1-（1-（4-フルオロフェニル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル）アセトアミド

10

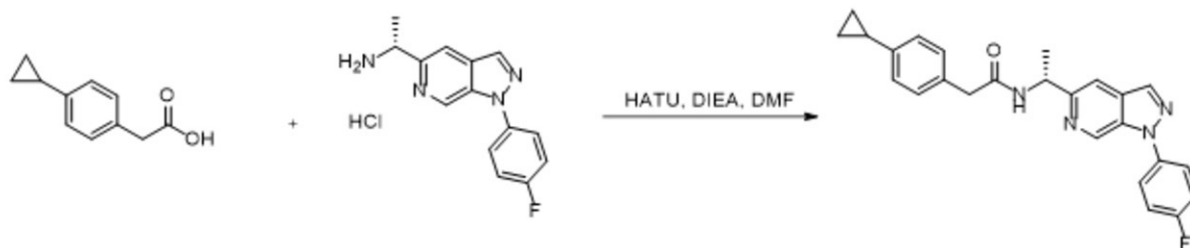
20

30

40

50

【化 1 7 9】



10

【0 4 6 5】

DMF (5.0 mL) 中の 2-(4-シクロプロピルフェニル)酢酸 (100 mg) および HATU (323.7 mg) の溶液を、室温で 15 分間攪拌した。次いで、(R)-1-(1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩 (206.6 mg) および DIEA (0.56 mL) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌したのち、LC/MS は反応が完了したことを示した。反応混合物を EA および水で希釈した。次いで、二相を分離した。水相を EA (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC [カラム: YMC-Actus Triart C18、250 × 20 mm; 移動相: 20% ~ 80% MeCN/H₂O (0.1% FA); 流量: 15 mL/分; 波長: 220 nm/254 nm] により精製して、化合物 (R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド (140 mg) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 415 (M+H)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.06 (s, 1H); 8.20 (s, 1H); 7.76-7.65 (m, 2H); 7.60 (s, 1H); 7.32-7.26 (m, 2H); 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H); 7.07-7.01 (m, 2H); 6.61 (s, 1H); 5.29-5.24 (m, 1H); 3.64-3.44 (m, 2H); 1.93-1.82 (m, 1H); 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 3H); 1.02-0.88 (m, 2H); 0.75-0.61 (m, 2H)。¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -113.57。

20

30

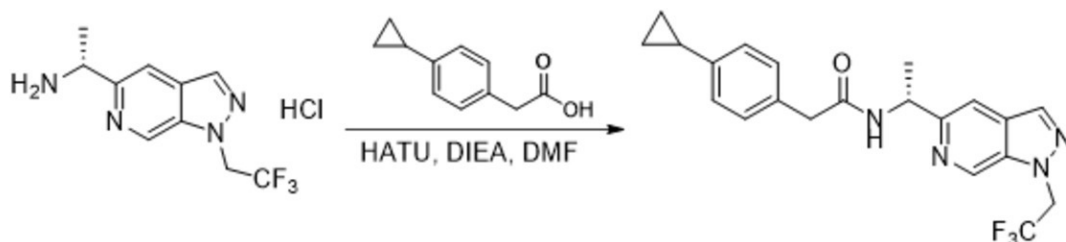
実施例 28

(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド

【0 4 6 6】

(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミドの合成

【化 1 8 0】



40

【0 4 6 7】

無水 DMF (1 mL) 中の (R)-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-

50

1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩(151 mg)の溶液に、DIEA(0.61 mL、3.71ミリモル)を加えて溶液Aを得た。2-(4-シクロプロピルフェニル)酢酸(130.8 mg)のDMF溶液にHATU(258.6 mg)を加え、室温で5分間攪拌して溶液Bを得た。溶液Bを溶液Aに添加し、室温で1時間攪拌した。反応物をEAおよび水で希釈し、2相を分離し、水相をDCM(10 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これを分取HPLC[カラム:YMC-Actus Triart C18、250×20 mm; Na₂SO₄; 移動相:20%~95% MeCN/H₂O(0.1% FA); 流速:15 mL/分; 波長:220 nm/254 nm]およびSFC(カラム:Chiral Pak(登録商標)IA、250×21.3 mm ID、5 μm; 移動相:A相CO₂およびB相MeOH+0.1% NH₃·H₂O; グラジエント:B40%; 波長:220 nm)により精製して、(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミドを白色固体として得た(97 mg)。LC/MS ESI(m/z):403 [M+H]⁺。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.86(s, 1H); 8.08(s, 1H); 7.53(s, 1H); 7.16-7.03(m, 4H); 6.53(d, J=7.6 Hz, 1H); 5.30-5.23(m, 1H); 5.06-5.00(m, 2H); 3.54-3.53(m, 2H); 1.93-1.86(m, 1H); 1.45(d, J=6.8 Hz, 3H); 1.03-0.90(m, 2H); 0.69-0.68(m, 2H)。¹⁹F-NMR(377 MHz, CDCl₃) δ -70.81(s)。

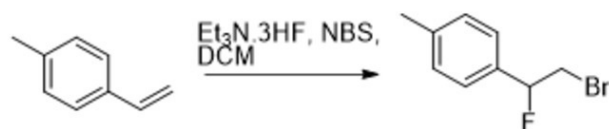
実施例 29

(R)-2-(4-(1-フルオロシクロプロピル)フェニル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド

【0468】

1-(2-ブロモ-1-フルオロエチル)-4-メチルベンゼンの合成

【化181】



【0469】

DCM(80.0 mL)中の1-エチニル-4-メチルベンゼン(9.45 g)の氷冷溶液に、トリエチルアミン三フッ化水素酸塩(40 mL)およびN-ブロモスクシンイミド(17.0 g)を加えた。0℃で30分間攪拌した後、反応混合物を室温まで温め、一晚攪拌した。反応混合物を氷水(500 mL)に注ぎ、NH₄OH水溶液で中和した。二相を分離し、水相をDCM(600 mL)で抽出した。合わせた有機層を0.1 M HCl(600 mL)、5% NaHCO₃および水(200 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。次いで、有機層を濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(PE中5% EA)で精製して、1-(2-ブロモ-1-フルオロエチル)-4-メチルベンゼン(13.69 g)を無色油状物として得た。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.26(d, J=8.0, 2H); 7.16(d, J=8.0 Hz, 2H); 5.66-5.63(m, 1H); 5.54-5.51(m, 1H); 3.70-3.61(m, 3H); 2.35-2.32(m, 1H)。¹⁹F-NMR(377 MHz, CDCl₃) δ -172.35(s)。

【0470】

1-(1-フルオロビニル)-4-メチルベンゼンの合成

10

20

30

40

50

【化 1 8 2】



【0 4 7 1】

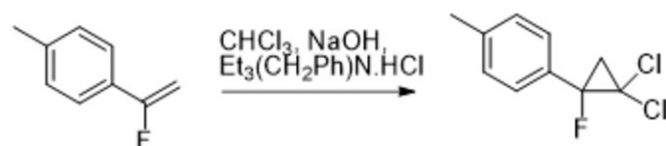
1-(2-ブロモ-1-フルオロエチル)-4-メチルベンゼン (2.0 g) をペンタン (60 mL) に溶解し、 $t\text{BuOK}$ (2.09 g) を 0°C でゆっくり加えた。反応混合物を還流下で 1 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を氷水 (50 mL) に注いだ。相分離後、水相をペンタン (300 mL) で抽出した。合わせた有機層を 5% NaHCO_3 (50 mL)、0.05 M HCl (25 mL)、および水 (50 mL) で洗浄した。有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過した。濾液を真空濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラム (PE 中 5% EA) で精製して、1-(1-フルオロビニル)-4-メチルベンゼン (711 mg) を無色液体として得た。 $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.51 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H); 7.26 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H); 5.36–5.22 (m, 1H); 4.90–4.85 (m, 1H); 2.33 (s, 3H)。 $^{19}\text{F-NMR}$ (377 MHz, DMSO) δ -107.97。

10

20

【0 4 7 2】

1-(2, 2-ジクロロ-1-フルオロシクロプロピル)-4-メチルベンゼンの合成
【化 1 8 3】



【0 4 7 3】

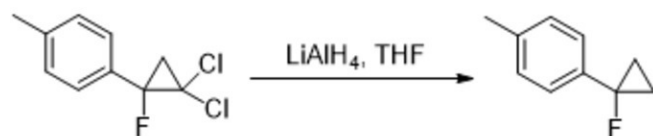
1-(1-フルオロビニル)-4-メチルベンゼン (500 mg)、 CHCl_3 (10 mL)、 NaOH (40%、10 mL) および塩化ベンジルトリエチルアンモニウム (30 mg) の混合物を、室温で一晩攪拌した。その混合物を H_2O (50 mL) に注ぎ、次いで CHCl_3 ($3 \times 20\text{ mL}$) で抽出した。 CHCl_3 層を H_2O ($3 \times 20\text{ mL}$) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、粗製 1-(2, 2-ジクロロ-1-フルオロシクロプロピル)-4-メチルベンゼン (500 mg) を無色液体として得、これを次の反応にそのまま使用した。 $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.40 (t, $J=12.7\text{ Hz}$, 2H); 7.28 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H); 2.86–2.63 (m, 1H); 2.39–2.35 (m, 1H); 2.33 (s, 3H)。

30

40

【0 4 7 4】

1-(1-フルオロシクロプロピル)-4-メチルベンゼンの合成
【化 1 8 4】



50

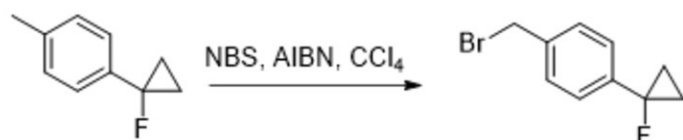
【0475】

THF (10 mL) 中の 1-(2,2-ジクロロ-1-フルオロシクロプロピル)-4-メチルベンゼン (500 mg) の混合物に、四水素化アルミニウムリチウム (436 mg) を 0℃ で加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を H₂O (50 mL) に注ぎ、次いで EA (3×20 mL) で抽出した。合わせた EA 層を H₂O (3×20 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、粗製 1-(1-フルオロシクロプロピル)-4-メチルベンゼン (250 mg) を無色液体として得、これを次の工程で直接使用した。¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.25–7.04 (m, 4H); 2.38–2.25 (m, 3H); 1.51–1.33 (m, 2H); 1.10–1.01 (m, 2H)。

10

【0476】

工程 5: 1-(ブロモメチル)-4-(1-フルオロシクロプロピル)ベンゼンの合成
【化185】



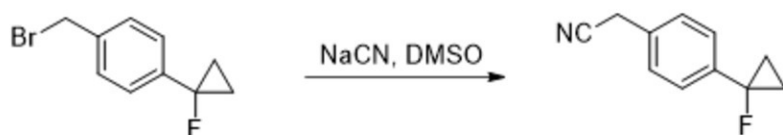
【0477】

CCl₄ (4 mL) 中の 1-(1-フルオロシクロプロピル)-4-メチルベンゼン (200 mg) の溶液に、AIBN (0.02 mL) および NBS (355.5 mg) を加えた。反応物を 80℃ で 16 時間攪拌した。反応物を DCM および水で希釈した。有機層を分離し、真空中で濃縮して油を得、それをカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-(ブロモメチル)-4-(1-フルオロシクロプロピル)ベンゼン (170 mg) を無色油として得た。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 4.55 (s, 2H); 1.52–1.37 (m, 2H); 1.14–1.04 (m, 2H)。

20

【0478】

工程 6: 2-(4-(1-フルオロシクロプロピル)フェニル)アセトニトリルの合成
【化186】



【0479】

DMSO (5.0 mL) 中の 1-(ブロモメチル)-4-(1-フルオロシクロプロピル)ベンゼン (100.0 mg、粗製) の溶液に、NaCN (107.0 mg) を加え、反応混合物を 40℃ で一晩攪拌した。次いで、反応混合物を水 (10 mL) に注ぎ、EA (20 mL) で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (NaSO₄)、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラム (PE 中 5% EA) で精製して、2-(4-(1-フルオロシクロプロピル)フェニル)アセトニトリル (30 mg) を無色油として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (dd, J = 2.6 Hz, 8.2 Hz, 4H); 3.75 (s, 2H); 1.55–1.43 (m, 2H); 1.11–1.00 (m, 2H)。

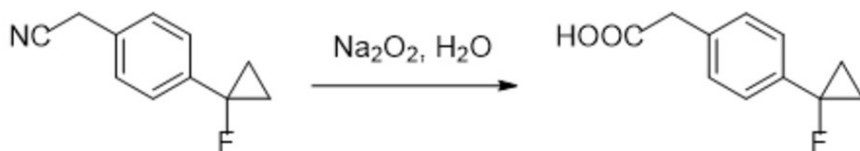
40

【0480】

工程 7: 2-(4-(1-フルオロシクロプロピル)フェニル)酢酸の合成

50

【化 1 8 7】



【0 4 8 1】

H₂O (3 mL) 中の 2-[4-(1-フルオロシクロプロピル)フェニル]アセトニトリル (30 mg) の溶液に、過酸化ナトリウム (40 mg) を加えた。混合物を 50℃ で 24 時間攪拌した。次いで、混合物を 60℃ で 24 時間攪拌した。混合物の pH を 1 N HCl 溶液で 4 に調整し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-[4-(1-フルオロシクロプロピル)フェニル]酢酸 (30 mg) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 193 [MH]⁻。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 3.66 (s, 1H); 1.53-1.48 (m, 1H); 1.48-1.42 (m, 2H); 1.10-1.01 (m, 2H)。

10

【0 4 8 2】

工程 8: (R)-2-(4-(1-フルオロシクロプロピル)フェニル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミドの合成

20

【化 1 8 8】



30

【0 4 8 3】

DMF (5 mL) 中の 2-[4-(1-フルオロシクロプロピル)フェニル]酢酸 (30 mg)、(R)-1-[[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル]エタン-1-アミン塩酸塩 (49.0 mg)、HATU (64.6 mg) および DIEA (0.077 mL) の溶液を、25℃ で 12 時間攪拌した。その混合物を水で希釈し、DCM で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。残留物を分取 HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18、250×21 mm; 移動相: 25%~95% MeCN/H₂O (0.1% FA); 流速: 15 mL/分; 波長: 220 nm/254 nm) により精製して、(R)-2-(4-(1-フルオロシクロプロピル)フェニル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド (26.9 mg) を白色固体として得た。LCMS ESI (m/z): 421 (M+H)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (s, 1H); 8.12 (s, 1H); 7.59 (s, 1H); 7.31-7.27 (m, 2H); 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 6.71 (s, 1H); 5.35-5.20 (m, 1H); 5.18-4.93 (m, 2H); 3.59 (s, 2H); 1.52-1.46 (m, 5H); 1.10-1.02 (s, 2H)。¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -70.78; -179.26。

40

実施例 30

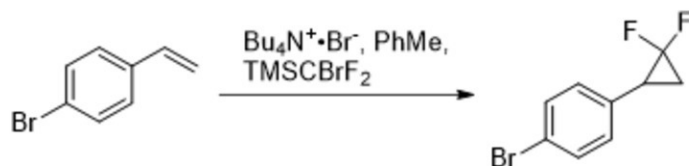
50

2-〔4-〔2,2-ジフルオロシクロプロピル〕フェニル〕-N-〔(R)-1-〔1-〔2,2,2-トリフルオロエチル〕-1H-ピラゾロ〔3,4-c〕ピリジン-5-イル〕エチル〕アセトアミドのジアステレオマーA

【0484】

工程1： 1-ブロモ-4-〔2,2-ジフルオロシクロプロピル〕ベンゼン

【化189】



10

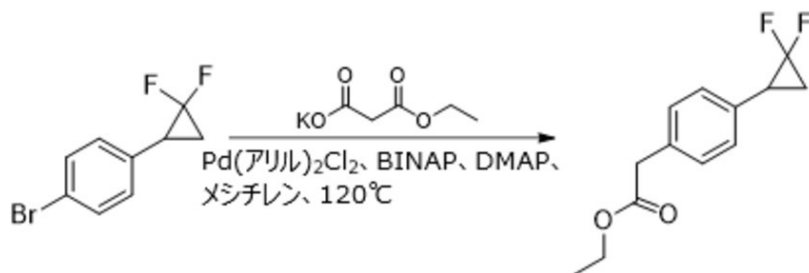
トルエン（50 mL）中の1-ブロモ-4-エテニルベンゼン（2.50 mL）、トリメチル（プロモジフルオロメチル）シラン（4.46 mL）および臭化テトラブチルアンモニウム（0.178 mL）の溶液を、110℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮して残渣とし、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（PE：EA＝1：0～50：1）により精製して、ラセミ体の1-ブロモ-4-〔2,2-ジフルオロシクロプロピル〕ベンゼン（4.2 g）を無色油として得た。¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.50-7.43（d, J＝8.5 Hz, 2H）；7.10（d, J＝8.5 Hz, 2H）；2.78-2.61（m, 1H）；1.92-1.74（m, 1H）；1.66-1.56（m, 1H）。

20

【0485】

工程2： 2-〔4-〔2,2-ジフルオロシクロプロピル〕フェニル〕酢酸エチルの合成

【化190】



30

1-ブロモ-4-〔2,2-ジフルオロシクロプロピル〕ベンゼン（4 g）、1-エチル3-ブロパン二酸カリウム（4.38 g）、塩化アリルパラジウム二量体（0.13 g）、BINAP（0.64 g）およびDMAP（2.10 g）のメシチレン（10 mL）溶液にN₂を充填した。混合物を140℃で1時間、次いで120℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮して残渣を得、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝1：0～50：1）により精製し、2-〔4-〔2,2-ジフルオロシクロプロピル〕フェニル〕酢酸エチルを白色固体として得た（1.54 g）。LCMS ESI（m/z）：241（M+H）⁺。

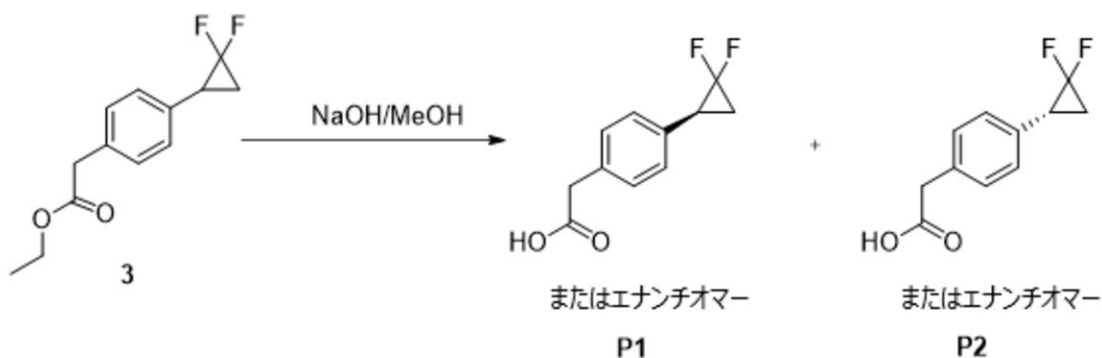
40

【0486】

工程3： 2-〔4-〔2,2-ジフルオロシクロプロピル〕フェニル〕酢酸

50

【化 1 9 1】



10

【0 4 8 7】

ラセミ体の 2-〔4-（2，2-ジフルオロシクロプロピル）フェニル〕酢酸エチル（1.3 g）の MeOH（4.0 mL）中溶液に、NaOH（H₂O 中 1 M、30 mL）を加えた。混合物を 25℃で 12 時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、H₂O で希釈し、EtOAc で洗浄した。水相を 1 N HCl で pH = 3 に調整し、EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ、濾過し、濃縮して、ラセミ体の 2-（4-（2，2-ジフルオロシクロプロピル）フェニル）酢酸を白色固体として得た。〔LC/MS ESI（m/z）：211 [MH]⁻。¹H-NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 7.27-7.23（d，J = 8.4 Hz，2 H）；7.20（d，J = 8.4 Hz，2 H）；3.64（s，2 H）；2.81-2.64（m，1 H）；1.90-1.71（m，1 H）；1.65-1.60（m，1 H）。ラセミ体 2-（4-（2，2-ジフルオロシクロプロピル）フェニル）酢酸をキラル分取 SFC（カラム：Chiral PakTM（商標）AD、250 × 2.1 mm ID、5 μm、移動相：A が CO₂、B が MeOH、グラジエント）：B 15%；波長：220 nm）により分割して、2-〔4-（2，2-ジフルオロシクロプロピル）フェニル〕酢酸エナンチオマー P1（200 mg）および 2-〔4-（2，2-ジフルオロシクロプロピル）フェニル〕酢酸エナンチオマー P2（240 mg）を白色固体として得た。

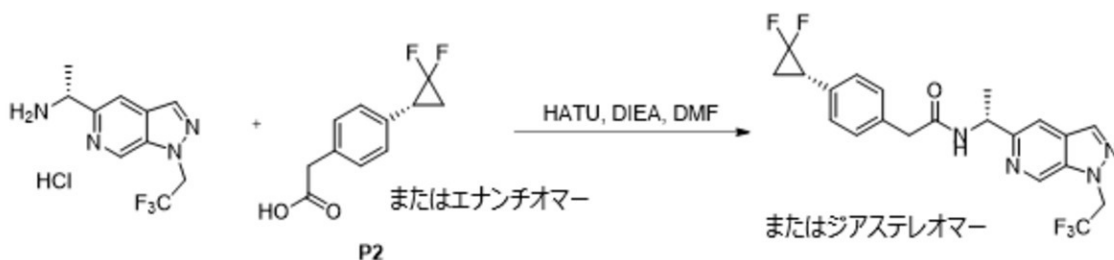
20

30

【0 4 8 8】

工程 4 A： 2-（4-（（R または S）-2，2-ジフルオロシクロプロピル）フェニル）-N-（（R）-1-（1-（2，2，2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-c〕ピリジン-5-イル）エチル）アセトアミド

【化 1 9 2】



40

【0 4 8 9】

DMF（5 mL）中の 2-〔4-（2，2-ジフルオロシクロプロピル）フェニル〕酢酸エナンチオマー P2（120 mg）、（R）-1-〔1-（2，2，2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾロ〔3，4-c〕ピリジン-5-イル〕エタン-1-アミン塩酸塩（165.7 mg）、HATU（236.5 mg）および DIEA（0.28 mL）の溶液を、25℃で 12 時間攪拌した。その混合物を水で希釈し、DCM で抽出した。合わ

50

せた有機抽出物を乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。その残渣を分取HPLC（カラム：GEMINI™（商標）C18、250×21.2mm×5μm；移動相：25%～95%MeCN/H₂O（0.1%FA）；流速：15mL/分；波長：220nm/254nm）により精製して、2-（4-（（RまたはS）-2，2-ジフルオロシクロプロピル）フェニル）-N-（（R）-1-（1-（2，2，2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-c]ピリジン-5-イル）エチル）アセトアミド（79.6mg）を白色固体として得た。LCMS ESI（m/z）：439（M+H）⁺。¹H-NMR（400MHz，CDCl₃）δ 8.88（s，1H）；8.12（s，1H）；7.59（s，1H）；7.25（d，J=8.4Hz，2H）；7.19（d，J=8.4Hz，2H）；6.70（d，J=7.2Hz，1H）；5.33-5.16（m，1H）；5.15-4.93（m，2H）；3.58（s，2H）；2.88-2.60（m，1H）；1.92-1.75（m，1H）；1.70-1.58（m，1H）；1.50（d，J=6.8Hz，3H）。¹⁹F-NMR（377MHz，CDCl₃）δ -70.79；-125.90；-142.41。

10

実施例 3 1

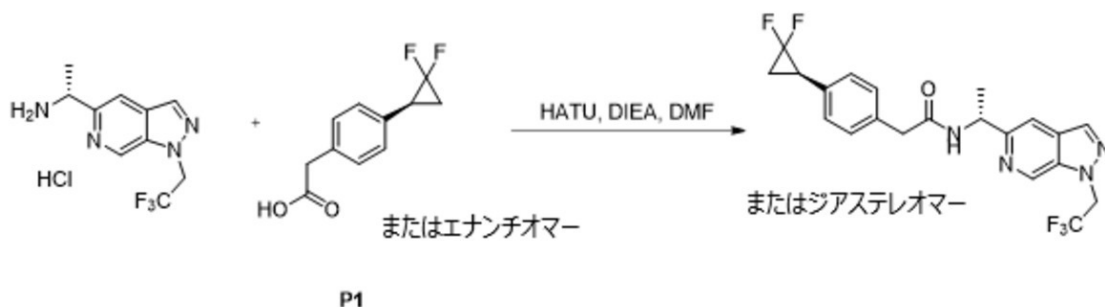
2-（4-（2，2-ジフルオロシクロプロピル）フェニル）-N-（（R）-1-（1-（2，2，2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-c]ピリジン-5-イル）エチル）アセトアミドジアステレオマーB

【0490】

工程 4 B： 2-（4-（（RまたはS）-2，2-ジフルオロシクロプロピル）フェニル）-N-（（R）-1-（1-（2，2，2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-c]ピリジン-5-イル）エチル）アセトアミド

20

【化193】



30

【0491】

DMF（5mL）中の4-（2，2-ジフルオロシクロプロピル）フェニル]酢酸エナンチオマーP1（100mg）、（R）-1-〔1-（2，2，2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-c]ピリジン-5-イル〕エタン-1-アミン塩酸塩（138.1mg）、HATU（197.1mg）およびDIEA（0.23mL）の溶液を、25℃で12時間攪拌した。その混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得て、これを分取HPLC（カラム：YMC-Actus Triart C18、250×21mm；移動相：55%～95%MeCN/H₂O（0.1%FA）；流速：20mL/分；波長：220nm/254nm）により精製して、2-（4-（（RまたはS）-2，2-ジフルオロシクロプロピル）フェニル）-N-（（R）-1-（1-（2，2，2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-c]ピリジン-5-イル）エチル）アセトアミド（50.7mg、白色固体）を得た。LCMS ESI（m/z）：439（M+H）⁺。¹H-NMR（400MHz，CDCl₃）δ 8.88（s，1H）；8.12（s，1H）；7.58（s，1H）；7.25（d，J=8.4Hz，2H）；7.20（d，J=8.4Hz，2H）；6.72（s，1H）；5.38-5.20（m，1H）；5.14-4.95（m，2H）；3.58（s，2H）；2.86-2.62（m，1H）；1.95-1.

40

50

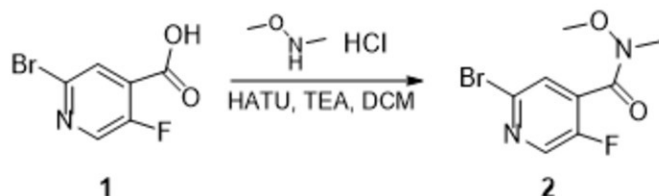
7.6 (m, 1H); 1.70–1.58 (m, 1H); 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 3H). ^{19}F -NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -70.80; -125.92; -142.30.

実施例 3.2

(R)-2-(4-イソプロピルフェニル)-N-(1-(3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド

【0492】

2-ブロモ-5-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルイソニコチンアミドの合成
【化194】

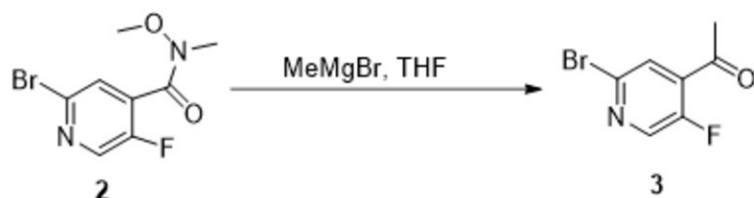


【0493】

DCM (400 mL) 中の 2-ブロモ-5-フルオロイソニコチン酸 (10 g) の溶液に、HATU (22.47 g)、TEA (18.9 mL) および N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (4.8 g) を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下 20 °C で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて残渣を得た。その残渣を EA (500 mL) に溶解し、水 (500 mL) で 2 回洗浄し、次にブライン (500 mL) で洗浄した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これを Biota ge (バイオタージ; 登録商標) カラム (PE を含む 0% から 15% の EA) により精製して、2-ブロモ-5-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルイソニコチンアミド (10.3 g) を黄色油状物として得た: LCMS ESI (m/z): 262.9 (M+H)⁺.

【0494】

1-(2-ブロモ-5-フルオロピリジン-4-イル)エタン-1-オンの合成
【化195】



【0495】

2-ブロモ-5-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルイソニコチンアミド (10.3 g) を THF (200 mL) に懸濁し、0 °C で 5 分間攪拌した。臭化メチルマグネシウム (19.58 mL, 3.0 エーテル中 M) を窒素雰囲気下で反応混合物にゆっくり加え、反応物を 20 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウムでクエンチした。二相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これを Biota ge (登録商標) カラム (0% ~ 10% EA/PE) で精製して、1-(2-ブロモ-5-フルオロピリジン-4-イル)エタン-1-オン (8.3 g) を無色油として得た。LCMS ESI (m/z): 218.0 (M+H)⁺.

【0496】

10

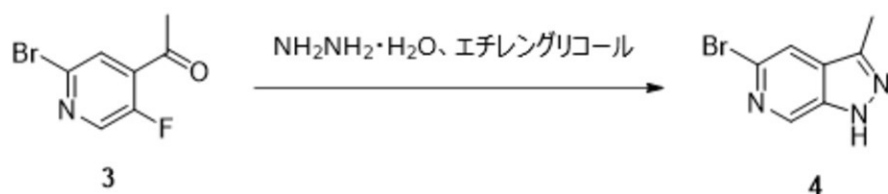
20

30

40

50

5-ブロモ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジンの合成
【化196】



10

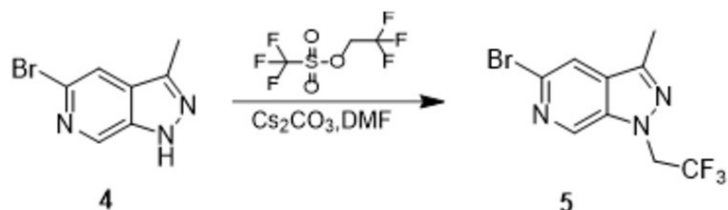
【0497】

エチレングリコール (50 mL) 中の 1-(2-ブロモ-5-フルオロピリジン-4-イル) エタン-1-オン (8.3 g) の溶液に、ヒドラジン水和物 (4.793 mL) を添加し、反応混合物を窒素雰囲気下 120℃ で 72 時間攪拌した。完了したら、反応混合物を EA (200 mL) で希釈し、得られた混合物を水 (2 L) およびブライン (500 mL) で 2 回洗浄した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させて残渣を得、これを Biotage (登録商標) カラム (0%~20% の EA/PE) により精製して、5-ブロモ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン (2.7 g) を白色固体として得た。LCMS ESI (m/z): 212 ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.80 (d, $J=0.9$ Hz, 1H); 7.80 (d, $J=0.9$ Hz, 1H); 2.60 (s, 3H)。

20

【0498】

5-ブロモ-3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジンの合成
【化197】



30

【0499】

無水 DMF (26 mL) 中の 5-ブロモ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン (5.30 g) の無水 DMF (26 mL) 溶液に、2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (4.3 mL) および Cs_2CO_3 (9.82 g) を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下で 25℃ で 16 時間攪拌した。完了したら、反応混合物を H_2O に注ぎ、EA で 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させた。残留物を Biotage (登録商標) カラム (0%~10% EA/PE; 80 g カートリッジカラム) によって精製して、5-ブロモ-3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン (5.72 g) を白色固体として得た。LCMS ESI (m/z): 294 ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (s, 1H); 7.79 (d, $J=0.9$ Hz, 1H); 5.02-4.87 (m, 2H); 2.57 (s, 3H). ¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -70.91 (s)。

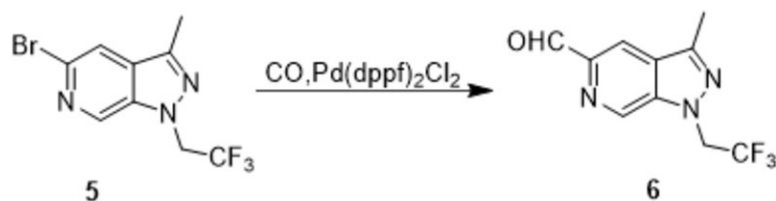
40

【0500】

3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒドの合成

50

【化198】



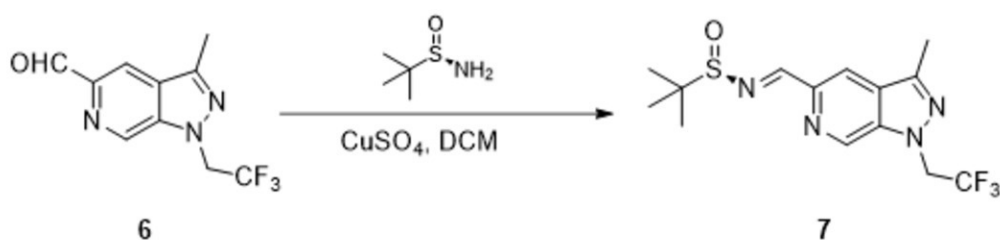
【0501】

無水DMF（60 mL）中の5-ブromo-3-メチル-1-（2，2，2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-c]ピリジン（2 g）の溶液に、 Na_2CO_3 （1.082 g）、 $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ （498 mg）および Et_3SiH （2.2 mL）を添加した。反応混合物に N_2 を充填し、 CO （7 バール）雰囲気下で 100°C で16時間攪拌した。完了後、水を反応混合物に添加し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して黒色油状物として得、これをBiotage（登録商標）カラム（PEを含む0%～20% EA；40 g カートリッジカラム）によって精製した。画分を集め、蒸発させて、3-メチル-1-（2，2，2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド（1.2 g）を黄色固体として得た。LCMS ESI (m/z): 244 ($M+H$)⁺. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10.24 (s, 1H); 9.04 (s, 1H); 8.37 (d, $J=0.6$ Hz, 1H); 5.10–4.98 (m, 2H); 2.66 (s, 3H). $^{19}\text{F-NMR}$ (377 MHz, CDCl_3) δ -70.80 (s).

【0502】

(R, E)-2-メチル-N-（（3-メチル-1-（2，2，2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-c]ピリジン-5-イル）メチレン）プロパン-2-スルフィンアミドの合成

【化199】

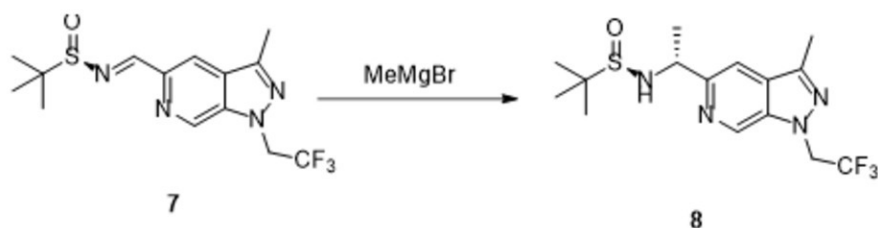


【0503】

無水DCM（15 mL）中の3-メチル-1-（2，2，2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド（1.2 g）溶液に、 CuSO_4 （2.36 g）および(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（0.78 g）を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶液をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製して、(R, E)-2-メチル-N-（（3-メチル-1-（2，2，2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-c]ピリジン-5-イル）メチレン）プロパン-2-スルフィンアミド（1.5 g）を得た。LCMS ESI (m/z): 347 ($M+H$)⁺. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.02 (s, 1H); 8.85 (s, 1H); 8.31 (d, $J=1.1$ Hz, 1H); 5.07–4.95 (m, 2H); 2.66 (s, 3H); 1.31 (s, 9H).

【0504】

(R)-2-メチル-N-((R)-1-(3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミドの合成
【化200】



10

【0505】

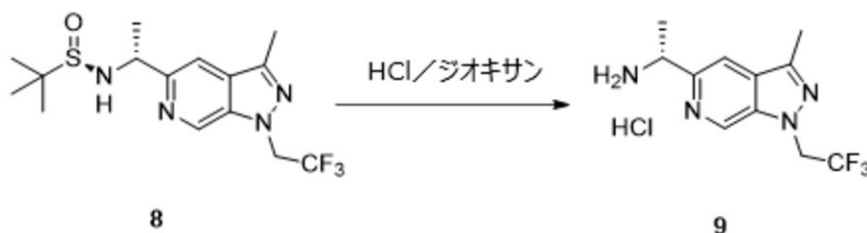
無水THF(17mL)中の(R,E)-2-メチル-N-((3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド(1.6g、4.62ミリモル)の溶液に、臭化メチルマグネシウム(7.699mL、エーテル中3.0M)を窒素下-78℃にて滴下添加した。反応混合物を-78℃で2時間攪拌した。次いで反応溶液を水性NH₄Clでクエンチした。二相を分離し、水相をEAで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-2-メチル-N-((R)-1-(3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド(1.5g、4.139ミリモル)を白色固体として得た。LCMS ESI(m/z):363(M+H)⁺。

20

【0506】

(R)-1-(3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩の合成
【化201】

30



40

【0507】

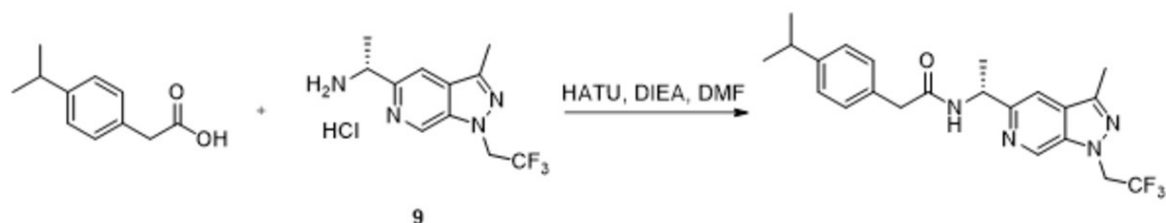
ジオキサン(4.0mL)中の(R)-2-メチル-N-[(R)-1-[3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル]エチル]プロパン-2-スルフィンアミド(1.0g、2.76ミリモル)溶液に、4N HCl-ジオキサン(2.0mL)を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。次に、混合物を濃縮して残留物を得て、これを次の工程にそのまま使用した。LCMS ESI(m/z):259(M+H)⁺。

【0508】

(R)-2-(4-イソプロピルフェニル)-N-((R)-1-(3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミドの合成

50

【化 2 0 2】



【0 5 0 9】

無水DMF（1.5 mL）中の（R）-1-（3-メチル-1-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル）エタン-1-アミン塩酸塩（238 mg）に、DIEA（0.6 mL）を加えて溶液Aを得た。DMF（1 mL）中の2-（4-イソプロピルフェニル）酢酸（126.4 mg）の溶液に、HATU（296.5 mg）を加え、室温で15分間攪拌して溶液Bを得た。溶液Aを溶液に加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物をEAおよび水で希釈した。二相を分離し、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLC（カラム：AZZOTA C18、30×250 mm×10 μm；移動相：25%～95% MeCN/H₂O（1% FA）；流速：15 mL/分；波長：220 nm/254 nm）およびSFC（カラム：Chiral Pak（登録商標）IG、250×21.2 mm ID、5 μm；移動相：A相CO₂、B相MeOH+0.1% NH₃・H₂O；グラジエント：B 40%；波長：220 nm）により精製して、（R）-2-（4-イソプロピルフェニル）-N-（1-（3-メチル-1-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル）エチル）アセトアミドを白色固体として得た（100.2 mg）。LCMS ESI（m/z）：419.5（M+H）⁺。¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.78（s, 1H）；7.47（s, 1H）；7.19（s, 4H）；6.58（s, 1H）；5.34-5.20（m, 1H）；5.01-4.87（m, 2H）；3.55（d, J=1.8 Hz, 2H）；2.95-2.85（m, 1H）；2.56（s, 3H）；1.48（d, J=6.8 Hz, 3H）；1.25（d, J=6.9 Hz, 6H）。¹⁹F-NMR（377 MHz, CDCl₃）δ -70.92。

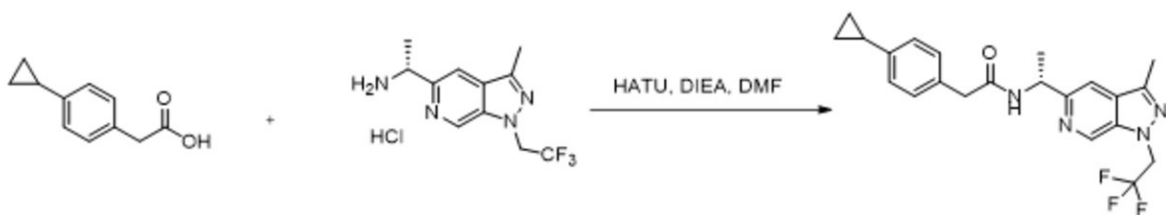
実施例 33

（R）-2-（4-シクロプロピルフェニル）-N-（1-（3-メチル-1-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル）エチル）アセトアミド

【0 5 1 0】

（R）-2-（4-シクロプロピルフェニル）-N-（1-（3-メチル-1-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル）エチル）アセトアミド

【化 2 0 3】



【0 5 1 1】

無水DMF（1.5 mL）中の（R）-1-〔3-メチル-1-（2,2,2-トリフ

ルオロエチル) - 1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-5-イル]エタン-1-アミン塩酸塩(242 mg)の溶液に、DIEA(0.6 mL)を加えて溶液Aを得た。DMF(1.0 mL)中の2-(4-シクロプロピルフェニル)酢酸(111.58 mg)の溶液にHATU(264.83 mg)を加え、室温で15分間攪拌して、溶液Bを得た。溶液Aを溶液Bに加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物をEAおよび水で希釈した。有機層をNaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム: YMC-Actus Triart C18、250×21 mm; 移動相: 40%~90% MeCN/H₂O(0.1% NH₃·H₂O); 流速: 15 mL/分; 波長: 220 nm/254 nm)およびSFC(カラム: Chiralpak(登録商標) IG、250×21.2 mm ID、5 μm; 移動相: A相CO₂、B相MeOH+0.1% NH₃·H₂O; グラジエント: B45%; 流速: 50 mL/分; 波長: 220 nm)により精製して、(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(3-メチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル))-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミドを白色固体として得た(86.7 mg)。LCMS ESI(m/z): 417.5 (M+H)⁺。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.78(s, 1H); 7.44(d, J=0.9 Hz, 1H); 7.15(d, J=8.1 Hz, 2H); 7.04(d, J=8.1 Hz, 2H); 6.52(d, J=7.4 Hz, 1H); 5.31-5.22(m, 1H); 5.00-4.87(m, 2H); 3.54(d, J=2.4 Hz, 2H); 2.55(s, 3H); 1.93-1.84(m, 1H); 1.46(d, J=6.8 Hz, 3H); 1.00-0.92(m, 2H); 0.72-0.64(m, 2H)。¹⁹F-NMR(377 MHz, CDCl₃) δ -70.92(s)。

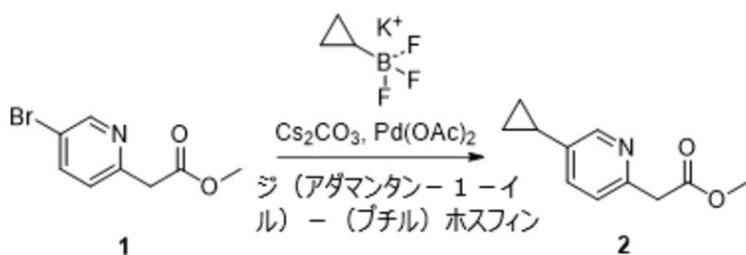
実施例 3.4

(R)-2-(5-シクロプロピルピリジン-2-イル)-N-(1-(1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル))-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド

[0512]

2-(5-シクロプロピルピリジン-2-イル)酢酸メチルの合成

[化204]



[0513]

トルエン-水(10:1、16.5 mL)中の2-(5-ブロモピリジン-2-イル)酢酸メチル(1 g)の溶液に、シクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウム(1.29 g)、CsCO₃(4.25 g)、Pd(OAc)₂(0.20 g)およびジ(アダマンタン-1-イル)-(ブチル)ホスフィン(0.31 g)を添加した。反応混合物にN₂を充填し、110℃で一晩攪拌した。反応混合物をEAおよび水で希釈した。二相を分離し、有機層を飽和NaClで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2-(5-シクロプロピルピリジン-2-イル)酢酸メチル(582 mg)を油状物として得た。LCMS ESI(m/z): 192 (M+H)⁺。

[0514]

2-(5-シクロプロピルピリジン-2-イル)酢酸の合成

10

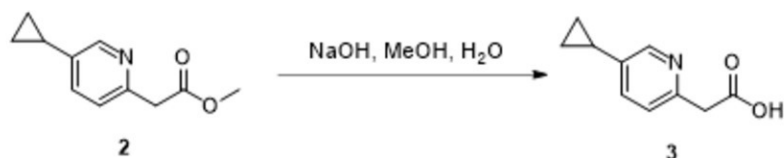
20

30

40

50

【化 2 0 5】



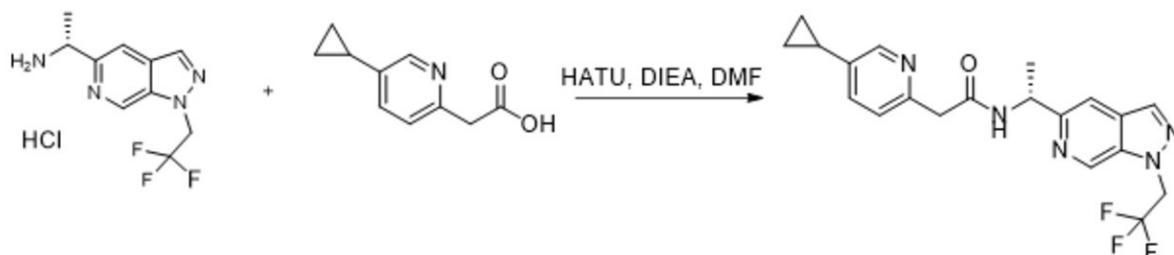
【0 5 1 5】

MeOH-H₂O (2 : 1、9.5 mL) 中の 2-(5-シクロプロピルピリジン-2-イル)酢酸メチル (582 mg) の溶液に、NaOH (183 mg) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。次いで、MeOH を減圧下で除去し、氷浴中で冷却しながら、水層の pH を 2 M HCl で pH = 5 に調整した。その後、酸性の水層に酢酸エチルを加え、生じた沈殿を濾取した。次いで、水層を DCM-MeOH (10 : 1) で抽出し、合わせた有機層を真空中で濃縮した。残留物と沈殿物の両方を合わせて、2-(5-シクロプロピルピリジン-2-イル)酢酸 (354 mg) を白色固体として得た。LCMS ESI (m/z) : 178 (M+H)⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H) ; 8.05-8.00 (m, 1H) ; 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H) ; 4.06 (s, 2H) ; 2.18-2.08 (s, 1H) ; 1.15-1.08 (m, 2H) ; 0.93-0.85 (m, 2H)。

【0 5 1 6】

(R)-2-(5-シクロプロピルピリジン-2-イル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミドの合成

【化 2 0 6】



【0 5 1 7】

無水 DMF (1.5 mL) 中の (R)-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩 (308 mg) の溶液に、DIEA (1 mL) を加えて溶液 A を得た。DMF (1 mL) 中の 2-(5-シクロプロピルピリジン-2-イル)酢酸 (150 mg) の溶液に、HATU (405.76 mg) を加え、室温で 5 分間攪拌して溶液 B を得た。溶液 A を溶液 B に加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、反応混合物を EA および水で希釈した。有機層を NaCl 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム : YMC-Actus Triart C18、250 × 21 mm ; 移動相 : 10% ~ 90% MeCN / H₂O (0.1% FA) ; 流速 : 15 mL / 分 ; 波長 : 220 nm / 254 nm) により精製して、(R)-2-(5-シクロプロピルピリジン-2-イル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミドを白色固体として得た (135.4 mg)。LCMS ESI (m/z) : 404.4 (M+H)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (s, 1H) ; 8.36 (d, J = 1.9 Hz, 1H) ; 8.09 (s, 1H) ; 7.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H) ; 7.60 (s, 1H) ; 7.52 (d, J = 7.7 Hz, 1H) ; 7.40 (d, J = 8

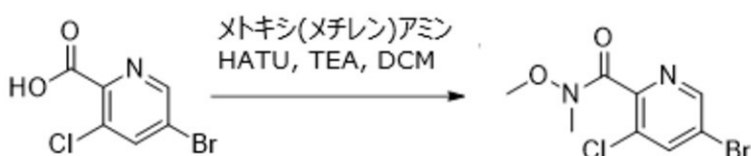
. 2 H z , 1 H) ; 5 . 3 2 - 5 . 1 8 (m , 1 H) ; 5 . 1 1 - 4 . 9 8 (m , 2 H) ; 3 . 8 7 (d , J = 2 . 3 H z , 2 H) ; 2 . 0 0 - 1 . 9 0 (m , 1 H) ; 1 . 5 3 (d , J = 6 . 9 H z , 3 H) ; 1 . 1 7 - 1 . 0 6 (m , 2 H) ; 0 . 8 1 - 0 . 7 2 (m , 2 H) 。 ^{19}F -NMR (3 7 7 M H z , C D C l ₃) δ - 7 0 . 8 1 (s) 。

実施例 3 5

(R) - 2 - (5 - クロロ - 6 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) ピリジン - 3 - イル) - N - (1 - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - イル) エチル) アセトアミド

【 0 5 1 8 】

工程 1 : 5 - ブロモ - 3 - クロロ - N - メトキシ - N - メチルピコリンアミドの合成
【 化 2 0 7 】

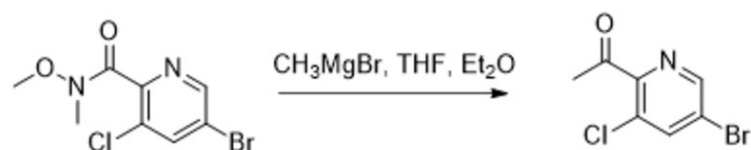


【 0 5 1 9 】

5 - ブロモ - 3 - クロロピリジン - 2 - カルボン酸 (4 . 7 6 g) の D C M (1 0 m L) 溶液に、H A T U (9 . 9 4 g) 、メトキシ (メチル) アミン (3 . 3 9 6 m L) および T E A (8 . 4 m L) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで、反応混合物を D C M および水で希釈し、二相を分離した。有機相を飽和 N a C l で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテル中の酢酸エチル (1 5 %) で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、5 - ブロモ - 3 - クロロ - N - メトキシ - N - メチルピコリンアミド (5 . 1 1 g) を白色固体として得た。L C M S E S I (m / z) : 2 8 1 (M + H) ⁺。

【 0 5 2 0 】

工程 2 : 1 - (5 - ブロモ - 3 - クロロピリジン - 2 - イル) エタン - 1 - オンの合成
【 化 2 0 8 】



【 0 5 2 1 】

T H F (6 5 m L) 中の 5 - ブロモ - 3 - クロロ - N - メトキシ - N - メチルピコリンアミド (5 . 4 8 g) の溶液に、臭化メチルマグネシウム (3 2 . 6 m L 、 E t O ₂ 中 3 . 0 M) を窒素下で - 7 8 ° C で添加した。反応混合物を - 7 8 ° C で 2 時間攪拌した。完了したら、反応混合物を D C M および水で希釈した。二相を分離し、水相を D C M (3 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機相を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル中の酢酸エチル (6 %) で溶出させて精製し、1 - (5 - ブロモ - 3 - クロロピリジン - 2 - イル) エタン - 1 - オンを白色固体として得た (6 0 2 m g) 。 L C M S E S I (m / z) : 2 3 4 (M + H) ⁺ 。 ^1H -NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 8 . 5 9 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) ; 7 . 9 8 (d , J = 1 . 9 H z , 1 H) ; 2 . 6 7 (s , 3 H) 。

【 0 5 2 2 】

工程 3 : 5 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) ピリジンの合成

10

20

30

40

50

【化 2 0 9】



【0 5 2 3】

1, 2-ジクロロエタン (40 mL) 中の 1-(5-ブロモ-3-クロロピリジン-2-イル)エタン-1-オン (2 g) の溶液に、DAST (11.27 mL) を加えた。混合物を封管中で 80℃ にて 12 時間攪拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、DCM で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE:EA=20:1) により精製して、5-ブロモ-3-クロロ-2-(1, 1-ジフルオロエチル)ピリジン (1.0 g) を黄色油として得た。

10

【0 5 2 4】

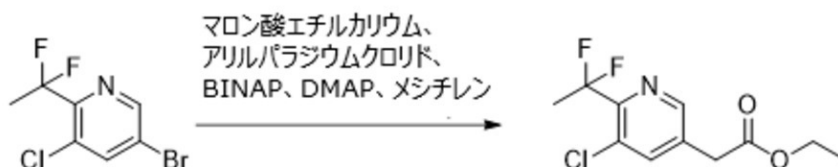
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, $J=2.0$ Hz, 1H); 7.98 (d, $J=2.0$ Hz, 1H); 2.06 (t, $J=18.8$ Hz, 3H)。

20

【0 5 2 5】

工程 4: 2-(5-クロロ-6-(1, 1-ジフルオロエチルピリジン-3-イル)酢酸エチルの合成

【化 2 1 0】



30

【0 5 2 6】

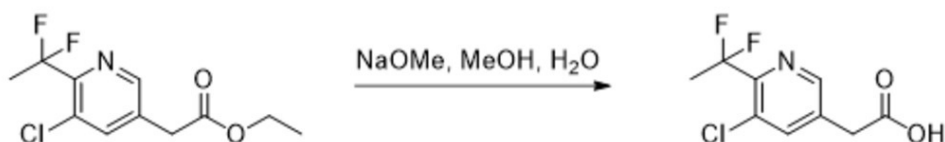
メシチレン (10 mL) 中の 5-ブロモ-3-クロロ-2-(1, 1-ジフルオロエチル)ピリジン (200 mg)、マロン酸エチルカリウム (199.1 mg)、塩化アリルパラジウム二量体 (34.24 mg)、BINAP (97.11 mg) および DMAP (95.27 mg) の溶液に、 N_2 を充填し、混合物を 140℃ で 1 時間攪拌した。次いで、該混合物を 120℃ で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE:EA=10:1) により精製して、2-[5-クロロ-6-(1, 1-ジフルオロエチル)ピリジン-3-イル]酢酸エチル (50 mg) を黄色油として得た。LCMS ESI (m/z): 264 ($M+H$)⁺。

40

【0 5 2 7】

工程 5: 2-(5-クロロ-6-(1, 1-ジフルオロエチル)ピリジン-3-イル)酢酸の合成

【化 2 1 1】



【0 5 2 8】

MeOH (1.0 mL) 中の 2-[5-クロロ-6-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-3-イル]酢酸エチル (50 mg) の溶液に、NaOH (H₂O 中 1 M、1.0 mL) を加えた。混合物を 25℃ で 12 時間攪拌した。次いで、混合物を濃縮し、水で希釈し、EtOAc で抽出した。水層を 1 N HCl で pH = 3 に調整し、DCM で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-[5-クロロ-6-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-3-イル]酢酸 (25 mg) を白色固体として得た。LCMS ESI (m/z) : 234 (MH)⁻。

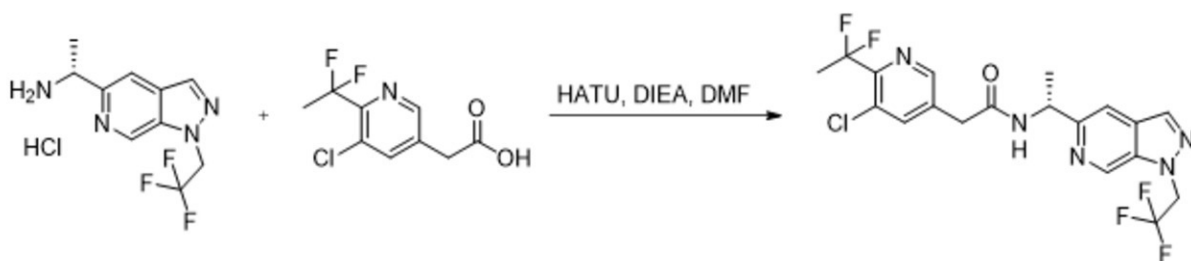
10

【0 5 2 9】

工程 6 : (R)-2-(5-クロロ-6-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-3-イル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミドの合成

20

【化 2 1 2】



30

【0 5 3 0】

DMF (1.0 mL) 中の 2-[5-クロロ-6-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-3-イル]酢酸 (80 mg)、(1R)-1-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル]エタン-1-アミン塩酸塩 (107.80 mg)、HATU (142.0 mg) および DIEA (0.168 mL) の溶液を 25℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、DCM で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。その残渣を分取 HPLC (カラム : YMC-Actus Triart, C18、250 × 20 mm; 移動相 : 30% ~ 95% MeCN / H₂O (0.1% FA); 流速 : 15 mL / 分; 波長 : 220 nm / 254 nm) により精製して、(R)-2-(5-クロロ-6-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-3-イル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド (82.3 mg) を白色固体として得た。LCMS ESI (m/z) : 462 (M+H)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (s, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.17 (s, 1H); 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H); 7.67 (s, 1H); 7.02 (d, J = 14.4 Hz, 1H); 5.38-5.24 (m, 1H); 5.19-5.00 (m, 2H); 3.61 (s, 2H); 2.07 (t, J = 18.8 Hz, 3H); 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -70.73; -89.61。

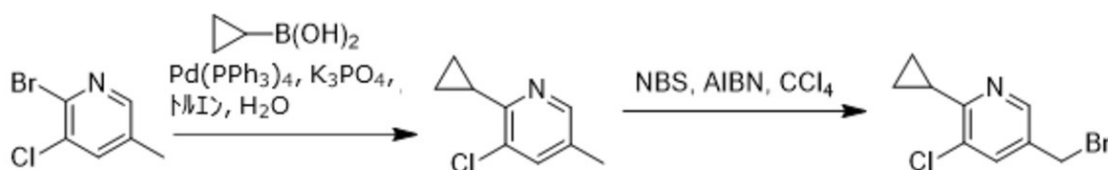
40

実施例 3 6

50

(R) - 2 - (5 - クロロ - 6 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - N - (1 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 5 - イル) エチル) アセトアミド

【化 2 1 3】



10

【0 5 3 1】

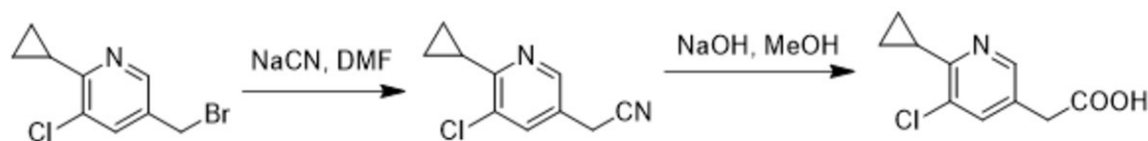
工程 1 : 3 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 5 - メチルピリジンの合成。トルエン (80 mL) / H₂O (8 mL) 中の 2 - ブロモ - 3 - クロロ - 5 - メチルピリジン (4.2 g)、シクロプロピルボロン酸 (1.92 g)、Pd(PPh₃)₄ (2.35 g) および K₃PO₄ (12.95 g) の溶液を、N₂ 下、110℃にて12時間攪拌した。反応の完了を LCMS で監視した。混合物を真空下で濃縮して残渣を得、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 10 : 1) で精製して、3 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 5 - メチルピリジン (1.4 g) を無色油として得た。LCMS ESI (m/z) : 168 (M + H)⁺。

20

【0 5 3 2】

工程 2 : 5 - (ブロモメチル) - 3 - クロロ - 2 - シクロプロピルピリジンの合成。四塩化炭素 (15 mL) 中の 3 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 5 - メチルピリジン (960 mg)、NBS (1.12 g) および AIBN (0.042 mL) の溶液を、N₂ 下、80℃で12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 30 : 1) により精製して、5 - (ブロモメチル) - 3 - クロロ - 2 - シクロプロピルピリジン (700 mg) を無色油として得た。LCMS ESI (m/z) : 246 (M + H)⁺。

【化 2 1 4】



30

【0 5 3 3】

工程 3 : 2 - (5 - クロロ - 6 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) アセトニトリルの合成。DMF (5 mL) 中の 5 - (ブロモメチル) - 3 - クロロ - 2 - シクロプロピルピリジン (600 mg、2.43 ミリモル) および NaCN (239 mg) の溶液を、25℃で12時間攪拌した。反応の完了を LCMS で監視した。混合物を水で希釈し、DCM で抽出した。混合物を乾燥させ、濾過し、濃縮して、2 - (5 - クロロ - 6 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) アセトニトリル (380 mg) を黄色油として得た。LCMS ESI (m/z) : 193 (M + H)⁺。

40

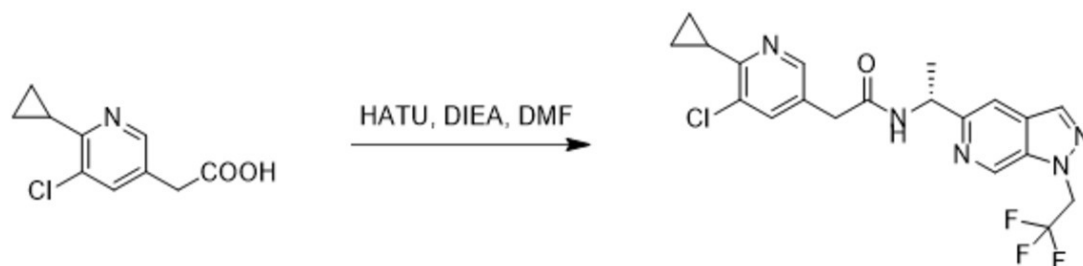
【0 5 3 4】

工程 4 : 2 - (5 - クロロ - 6 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) 酢酸の合成。MeOH (2 mL) 中の 2 - (5 - クロロ - 6 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) アセトニトリル (380 mg) 溶液に、NaOH (10 mL、20.0 ミリモル、2 N) を加えた。混合物を 25℃で12時間攪拌し、LCMS によると反応は完了した。次いで、反応物を EtOAc で抽出した。水層を 1 N HCl 溶液で pH = 3 に調整し、凍結乾燥して白色固体を得た。白色固体を MeOH / DCM (10 : 1) に溶解し、濾過し、濃縮

50

して、2-(5-クロロ-6-シクロプロピルピリジン-3-イル)酢酸(150mg)を白色固体として得た。LCMS ESI (m/z): 210 (MH)⁻。

【化215】



10

【0535】

工程5: (R)-2-(5-クロロ-6-シクロプロピルピリジン-3-イル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド。DMF(5mL)中の2-(5-クロロ-6-シクロプロピルピリジン-3-イル)酢酸(150mg)、(R)-1-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル]エタン-1-アミン塩酸塩(258.89mg)、HATU(296mg)およびDIEA(0.35mL)の溶液を25℃で12時間攪拌した。混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。その残渣を分取HPLC(カラム: YMC-Actus Triart C18、250×21mm; 移動相: 20%~95% MeCN/H₂O(0.1%FA); 流速: 15mL/分; 波長: 220nm/254nm)により精製し、(R)-2-(5-クロロ-6-シクロプロピルピリジン-3-イル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド(203mg)を白色固体として得た。LCMS ESI (m/z): 438 ($M+H$)⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.97(s, 1H); 8.22(d, J=2.0Hz, 1H); 8.15(s, 1H); 7.64(s, 1H); 7.61(d, J=2.0Hz, 1H); 7.03-6.89(m, 1H); 5.36-5.21(m, 1H); 5.16-5.01(m, 2H); 3.51(s, 2H); 2.56-2.42(m, 1H); 1.54(d, J=6.8Hz, 3H); 1.12-1.07(m, 2H); 1.06-1.01(m, 2H)。¹⁹F-NMR(377MHz, CDCl₃) δ -70.73。

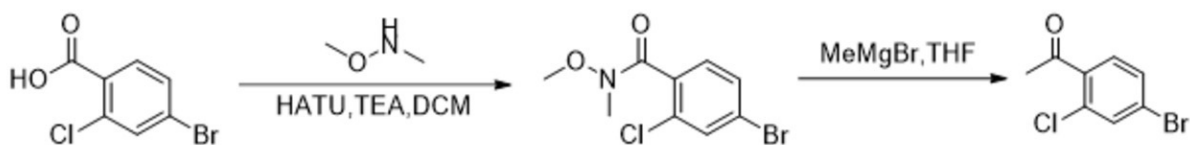
20

30

実施例37

(R)-2-(3-クロロ-4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド

【化216】



40

【0536】

工程1: 4-ブロモ-2-クロロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド。4-ブロモ-2-クロロ安息香酸(2.0g)のDCM(25mL)溶液に、HATU(4.20g)、メトキシ(メチル)アミン塩酸塩(4.54g)およびTEA(3.5mL)を加えた。次いで、反応物を室温で一晩攪拌し、LCMSで監視したところ反応は完了した。反応物をDCMおよび水で希釈し、有機層を分離し、飽和NaCl溶液で洗浄し、真空

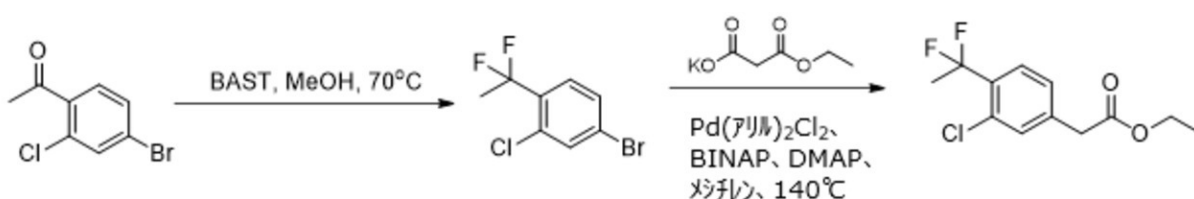
50

中で濃縮した。残渣を石油エーテル中 25% 酢酸エチルで溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-ブromo-2-クロロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (2.209 g) を淡黄色油状物として得た。LCMS ESI (m/z): 279 $[M+H]^+$ 。

【0537】

工程 2: 1-(4-ブromo-2-クロロフェニル)エタン-1-オン。4-ブromo-2-クロロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (1.07 g) の THF (10 mL) 溶液に、MeMgBr (6.4 mL、Et₂O 中 3.0 M) を加えた。反応物を -78 °C で 2 時間攪拌し、次いで室温で一晩攪拌した。反応物を DCM および水で希釈し、二相を分離した。水相をさらに DCM (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:EA=10:1) で精製して、1-(4-ブromo-2-クロロフェニル)エタン-1-オンを淡黄色固体 (820 mg) として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (s, 1H); 7.50-7.44 (m, 2H); 2.64 (s, 3H)。¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -87.65。

【化 217】



【0538】

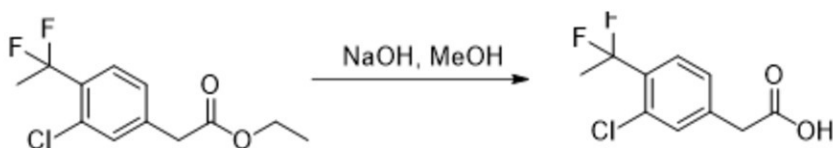
工程 3: 4-ブromo-2-クロロ-1-(1,1-ジフルオロエチル)ベンゼン。1-(4-ブromo-2-クロロフェニル)エタン-1-オン (2.2 g) の BAST (2.6 mL) 溶液に、メタノール 2 滴を加えた。添加が完了したら、反応混合物を窒素雰囲気下に置き、70 °C に一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水 50 mL で反応をクエンチした。得られた混合物をエーテル 50 mL で 2 回抽出した。合わせたエーテル相を水で 2 回、重炭酸ナトリウム水溶液で 2 回、10% クエン酸水溶液で 1 回、ブラインで 1 回洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (PE 中 2% EA) で精製して、4-ブromo-2-クロロ-1-(1,1-ジフルオロエチル)ベンゼン (1.71 g) を無色油として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, J=4.0 Hz, 1H); 7.50-7.43 (m, 2H); 2.02 (t, J=18.4 Hz, 3H)。¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -87.65。

【0539】

工程 4: 2-(3-クロロ-4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)酢酸エチル。メシチレン (2 mL) 中の 4-ブromo-2-クロロ-1-(1,1-ジフルオロエチル)ベンゼン (1.5 g) の溶液に、ジアリルパラジウムジクロリド (1.56 mg)、BINAP (0.22 g)、DMAP (0.72 g) およびマロン酸エチルカリウム (1.50 g) を加えた。反応混合物に N₂ を充填し、120 °C で一晩攪拌した。反応物を EA および水で希釈し、二相を分離し、水相を DCM (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:EA=20:1) で精製して、2-(3-クロロ-4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)酢酸エチル (590 mg, 2.246 ミリモル) を淡黄色油として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.24 (d, J=8.0 Hz, 1H); 4.17 (q, J=20.0 Hz, 2H); 3.61 (s, 2H); 2.03 (t, J=36.0 Hz, 3H); 1.27 (t, J=16.0 Hz, 3H)。¹⁹F-NMR (3

77 MHz, CDCl₃) δ - 87.45。

【化218】



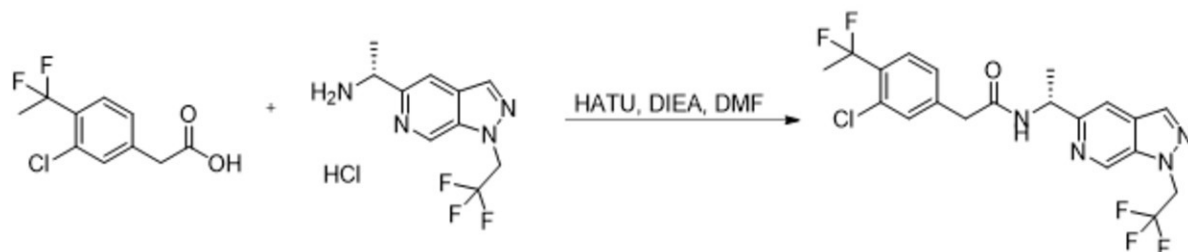
【0540】

10

工程5： 2-(3-クロロ-4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)酢酸。25 mL 丸底フラスコに、2-(3-クロロ-4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)酢酸エチル(590 mg)、1 M NaOH水溶液(10 mL)およびMeOH(10 mL)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応の完了をLCMSで監視した。次いで、水(50 mL)を加え、水層をEAで洗浄した。水層を1 M HCl水溶液でpH<3に酸性化し、混合物をEAで抽出した。合わせた有機相を飽和NaClで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-(3-クロロ-4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)酢酸(465 mg)を黄緑色の固体として得た。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.23 (d, J=8.0 Hz, 1H); 3.67 (s, 2H); 2.03 (t, J=36.0 Hz, 3H)。¹⁹F-NMR(377 MHz, CDCl₃) δ - 87.53。LCMS ESI (m/z): 233 (MH)⁺。

20

【化219】



30

【0541】

工程6： (R)-2-(3-クロロ-4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド。2 mLのDMF中の2-(3-クロロ-4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)酢酸(120 mg)およびHATU(292 mg)の溶液を室温で15分間攪拌した(溶液A)。別の容器に、(R)-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩(186 mg)およびDMF(2.0 mL)を加えた。湿ったpH試験紙で溶液のpHが7より高くなるまでDIEA(0.566 mL)を加えた(溶液B)。溶液Bを溶液Aに加え、反応物を1時間攪拌し、その時点でLCMSは反応が完了したことを示した。反応物をEAおよび水で希釈し、2相を分離し、水相をEA(10 mL×2)で抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム: AZZOTA C18、30×250 mm×10 μm; 移動相: 35%から95% MeCN+H₂O(0.1% FA); 流速: 20 mL/分; 波長: 220 nm/254 nm)により精製し、(R)-2-(3-クロロ-4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセト

40

50

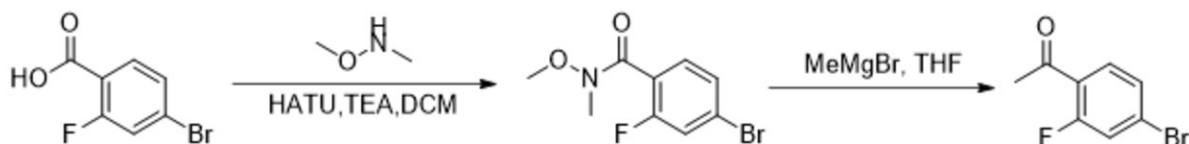
アミド (130 mg) を白色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.93 (s, 1H); 8.14 (s, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.55 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.24 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H); 6.85 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H); 5.32–5.25 (m, 1H); 5.10–5.03 (m, 2H); 3.57 (s, 2H); 2.02 (t, $J=16.0\text{ Hz}$, 3H); 1.53 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 3H)。 $^{19}\text{F-NMR}$ (377 MHz, CDCl_3) δ -70.76; -87.39。LC/MS ESI (m/z): 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

実施例 38

(R)-2-(4-(1,1-ジフルオロエチル)-3-フルオロフェニル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド

10

【化220】



20

【0542】

4-ブロモ-2-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド。4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸 (1.0 g) の DCM (15 mL) 溶液に、HATU (2.26 g)、メトキシ (メチル) アミン塩酸塩 (4.54 g)、および TEA (1.9 mL) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、DCM および水で希釈した。有機層を分離し、飽和 NaCl 溶液で洗浄し、真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテル中の 17% 酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 4-ブロモ-2-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (1.166 g) を黄色油として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.29 (m, 3H); 3.55 (s, 3H); 3.34 (s, 3H)。 $^{19}\text{F-NMR}$ (377 MHz, CDCl_3) δ -110.95。LCMS ESI (m/z): 262 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

30

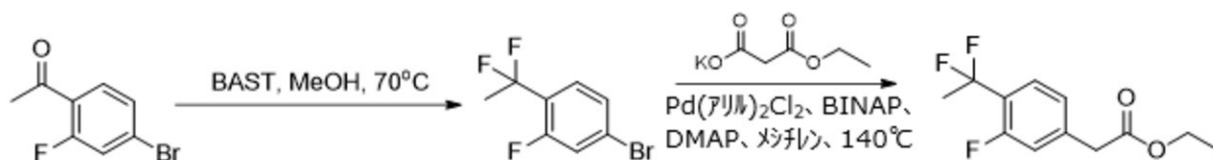
【0543】

1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)エタン-1-オン。THF (10 mL) 中の 4-ブロモ-2-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (1.116 g) の溶液に、MeMgBr (7.1 mL、Et₂O 中 3.0 M) を加えた。反応混合物を -78℃ で 2 時間攪拌し、次いで室温で一晩攪拌した。反応は、LCMS で監視したところ完了していた。反応物を DCM および水で希釈し、二相を分離し、水相を DCM (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:EA=10:1) で精製して、1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)エタン-1-オン (667 mg) を淡黄色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (t, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H); 7.40–7.34 (m, 2H); 2.63 (d, $J=4.0\text{ Hz}$, 3H)。 $^{19}\text{F-NMR}$ (377 MHz, CDCl_3) δ -107.01 (s)。

40

50

【化 2 2 1】



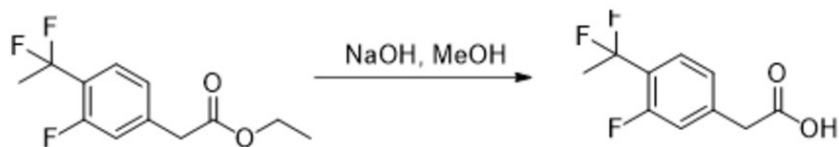
【0 5 4 4】

4-ブromo-1-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロベンゼンの合成。1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)エタン-1-オン(667mg)のBAST(0.8mL)溶液に、メタノール2滴を加えた。添加が完了したら、反応混合物を窒素雰囲気下に置き、70℃に一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水10mLで反応をクエンチした。得られた混合物をエーテル20mLで2回抽出した。合わせたエーテル相を水で2回、重炭酸ナトリウム水溶液で2回、10%クエン酸水溶液で1回、ブラインで1回洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、シリカゲルカラム(PE中3%EA)で精製して、4-ブromo-1-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロベンゼン(294mg)を無色油として得た。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.40(m, 1H); 7.36-7.31(m, 2H); 2.02-1.93(m, 3H)。¹⁹F-NMR(377MHz, CDCl₃) δ -87.13; -112.27。

【0 5 4 5】

2-(4-(1,1-ジフルオロエチル)-3-フルオロフェニル)酢酸エチルの合成。メシチレン(5mL)中の4-ブromo-1-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロベンゼン(290mg)の溶液に、BINAP(45mg)、1-エチル3-ブromopentanedioate(310mg)、DMAP(148mg、1.21ミリモル)およびジアリルパラジウムジクロリド(1.6mg)を加えた。反応混合物にN₂を充填し、120℃で一晩撹拌した。反応は、LCMSで監視したところ完了していた。反応混合物をEAおよび水で希釈し、二相を分離し、水相をDCM(10mL×3)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中4%酢酸エチル)により精製して、2-(4-(1,1-ジフルオロエチル)-3-フルオロフェニル)酢酸エチル(121mg)を淡黄色油として得た。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.451-7.47(m, 1H); 7.11-1.07(m, 2H); 4.17(q, J=8.0Hz, 2H); 3.63(s, 2H); 2.03-1.94(m, 3H); 1.27(t, J=8.0Hz, 3H)。¹⁹F-NMR(377MHz, CDCl₃) δ -86.88; -114.99。

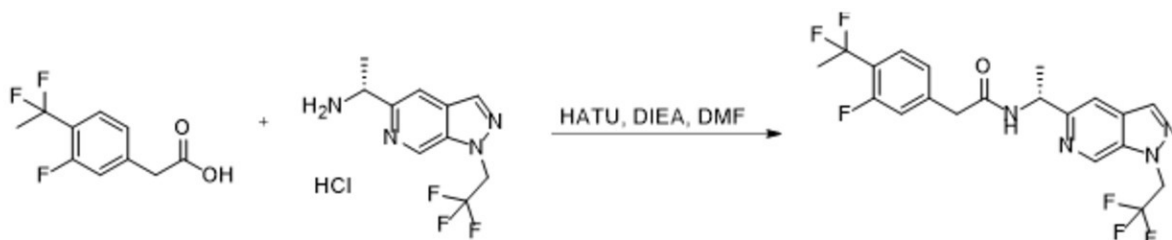
【化 2 2 2】



【0 5 4 6】

2-(4-(1,1-ジフルオロエチル)-3-フルオロフェニル)酢酸。25mLの丸底フラスコに、2-(4-(1,1-ジフルオロエチル)-3-フルオロフェニル)酢酸エチル(121mg)、1MのNaOH水溶液(3mL)およびMeOH(3mL)を加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌した。次いで、水(10mL)を加え、水層をE

Aで洗浄した。水層を1 M HCl水溶液でpH<3に酸性化し、混合物をEAで抽出した。合わせた有機相を飽和NaClで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、生成物2-(4-(1,1-ジフルオロエチル)-3-フルオロフェニル)酢酸(100mg)を黄色固体として得た。LCMS ESI (m/z): 217 (MH)⁺。
【化223】



10

【0547】

(R)-2-(4-(1,1-ジフルオロエチル)-3-フルオロフェニル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド。2 mLのDMF中の2-(4-(1,1-ジフルオロエチル)-3-フルオロフェニル)酢酸(100mg)およびHATU(261mg)の溶液を室温で15分間攪拌した(溶液A)。DIEA(0.46 mL)を2 mLのDMF中の(R)-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩(167mg)溶液に加えたところ、湿らせたpH試験紙により、溶液のpHが7より高かった(溶液B)。溶液Bを溶液Aに加え、反応混合物を室温で1時間攪拌し、その時点でLCMSは反応が完了したことを示した。反応物をEAおよび水で希釈した。二相を分離し、水相をEA(10 mL×2)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム: AZZOTA C18、30×250 mm×10 μm; 移動相: 30%~95% MeOH+H₂O(0.1% FA); 流速: 20 mL/分; 波長: 220 nm/254 nm)により精製し、(R)-2-(4-(1,1-ジフルオロエチル)-3-フルオロフェニル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド(59 mg)を白色固体として得た。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.91(s, 1H); 8.12(s, 1H); 7.60(s, 1H); 7.48(t, J=8.0 Hz, 1H); 7.09(t, J=8.0 Hz, 2H); 6.83(d, J=4.0 Hz, 1H); 5.31-5.24(m, 1H); 5.09-5.03(m, 2H); 3.59(s, 2H); 1.98(t, J=16.0 Hz, 3H); 1.51(d, J=4.0 Hz, 3H)。¹⁹F-NMR(377 MHz, CDCl₃) δ -70.78; -86.83; -114.72。LC/MS ESI (m/z): 445 [M+H]⁺。

20

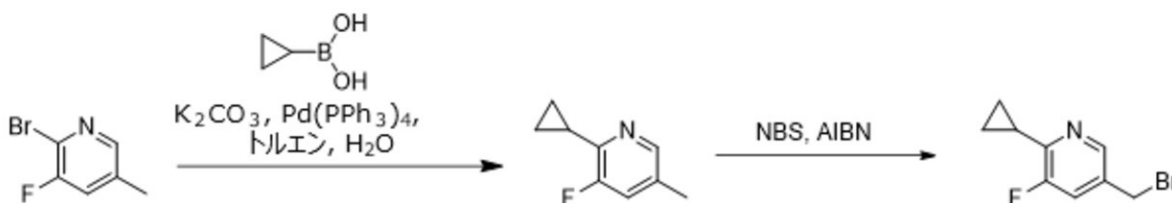
30

実施例39

(R)-2-(6-シクロプロピル-5-フルオロピリジン-3-イル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド

40

【化224】



50

【0548】

2-シクロプロピル-3-フルオロ-5-メチルピリジン。トルエン： H_2O （50 mL、10：1）中の2-ブロモ-3-フルオロ-5-メチルピリジン（3.75 g）溶液に、 K_3PO_4 （12.57 g）、シクロプロピルボロン酸（2.54 g）および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （2.28 g）を加えた。反応液を N_2 下、 110°C で一晩攪拌し、反応液をEAおよび水で希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。次いで残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-シクロプロピル-3-フルオロ-5-メチルピリジン（2.2 g）を無色油として得た：LCMS ESI (m/z): 152 ($M+H$)⁺。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H); 7.13–7.06 (m, 1H); 2.30–2.24 (m, 4H); 1.12–0.92 (m, 4H)。 $^{19}\text{F-NMR}$ (377 MHz, CDCl_3) δ -131.54 (s)。

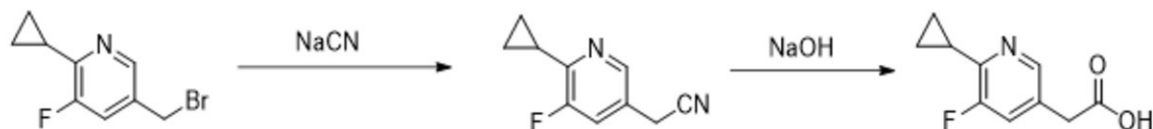
10

【0549】

5-(プロモメチル)-2-シクロプロピル-3-フルオロピリジン。2-シクロプロピル-3-フルオロ-5-メチルピリジン（2.2 g）の CCl_4 （55 mL）溶液に、NBS（3.63 g）およびAIBN（0.22 mL）を加え、反応液を窒素下 80°C で攪拌した。一晩中。反応液をDCMおよび水で希釈し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、真空中で 30°C で濃縮した。反応の完了をLCMSで監視した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、5-(プロモメチル)-2-シクロプロピル-3-フルオロピリジン（897 mg）を紫色油として得た。LCMS ESI (m/z): 230.0 ($M+H$)⁺。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 1H); 7.36–7.29 (m, 1H); 4.43 (s, 2H); 2.36–2.29 (m, 1H); 1.16–1.00 (m, 4H)。 $^{19}\text{F-NMR}$ (377 MHz, CDCl_3) δ -129.72 (s)。

20

【化225】



30

【0550】

2-(6-シクロプロピル-5-フルオロピリジン-3-イル)アセトニトリル。DMF（5 mL）中の5-(プロモメチル)-2-シクロプロピル-3-フルオロピリジン（897 mg）の溶液にNaCN（385 mg）を加え、反応混合物を室温で30分間攪拌した。LCMSで監視したところ、反応は完了していた。次いで、反応混合物をDCMおよび水で希釈し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-(6-シクロプロピル-5-フルオロピリジン-3-イル)アセトニトリル（513 mg）を黄色油として得た：LCMS ESI (m/z): 177 ($M+H$)⁺。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.23–8.14 (m, 1H); 7.36–7.28 (m, 1H); 3.73 (s, 2H); 2.40–2.25 (m, 1H); 1.15–1.09 (m, 2H); 1.09–1.01 (m, 2H)。 $^{19}\text{F-NMR}$ (377 MHz, CDCl_3) δ -128.87 (s)。

40

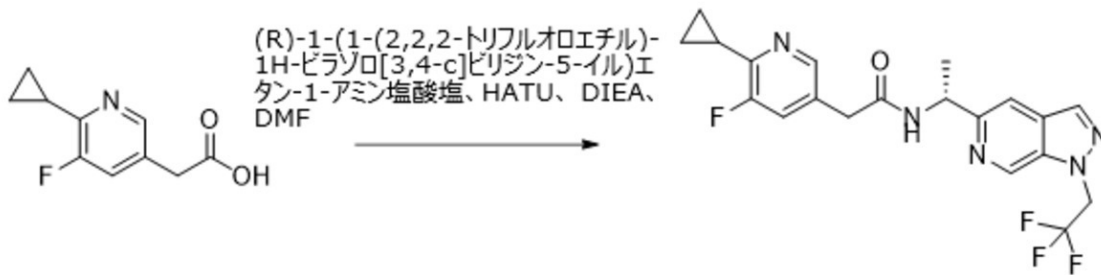
【0551】

2-(6-シクロプロピル-5-フルオロピリジン-3-イル)酢酸。2-(6-シクロプロピル-5-フルオロピリジン-3-イル)アセトニトリル（589 mg）を2 MのNaOH（5 mL）に溶解し、 100°C で1時間攪拌した。反応液を2 MのHClでpH = 1に酸性化し、EA（50 mL × 3）で抽出した。有機層を濃縮して、2-(6-シクロプロピル-5-フルオロピリジン-3-イル)酢酸を黄色固体（553 mg）として得

50

、それをさらに精製することなく次の工程で使用した。LCMS ESI (m/z): 196 ($M+H$)⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.53 (s, 1H); 8.15 (s, 1H); 7.56–7.48 (m, 1H); 3.63 (s, 2H); 2.32–2.21 (m, 1H); 1.04–0.93 (m, 4H)。¹⁹F-NMR (377 MHz, DMSO) δ –131.95 (s)。

【化226】



10

【0552】

(R)-2-(6-シクロプロピル-5-フルオロピリジン-3-イル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド。無水DMF (1.5 mL) 中の(R)-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩 (206 mg) の溶液に、DIEA (1 mL) を加えて溶液Aを得た。無水DMF (1.5 mL) 中の2-(6-シクロプロピル-5-フルオロピリジン-3-イル)酢酸 (110 mg) 溶液にHATU (236 mg) を加え、混合物を室温で15分間攪拌して溶液Bとした。溶液Aを溶液Bに添加し、反応物を室温で1時間攪拌した。次いで、混合物をEAおよび水で希釈し、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム: AZZOTA C18、30×250 mm×10 μ m; 移動相: 20%~95% MeCN/H₂O (0.1% FA); 流速: 20 mL/分; 波長: 220 nm/254 nm) により精製して、(R)-2-(6-シクロプロピル-5-フルオロピリジン-3-イル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド (145 mg) を白色固体として得た。LCMS ESI (m/z): 422 ($M+H$)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (s, 1H); 8.11 (d, $J=6.0$ Hz, 2H); 7.56 (s, 1H); 7.30–7.27 (m, 1H); 6.74 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); 5.30–5.23 (m, 1H); 5.08–5.02 (m, 2H); 3.52 (s, 2H); 2.31–2.27 (m, 1H); 1.49 (d, $J=6.4$ Hz, 3H); 1.12–0.97 (m, 4H)。¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃) δ –70.79 (s); –130.20 (s)。

20

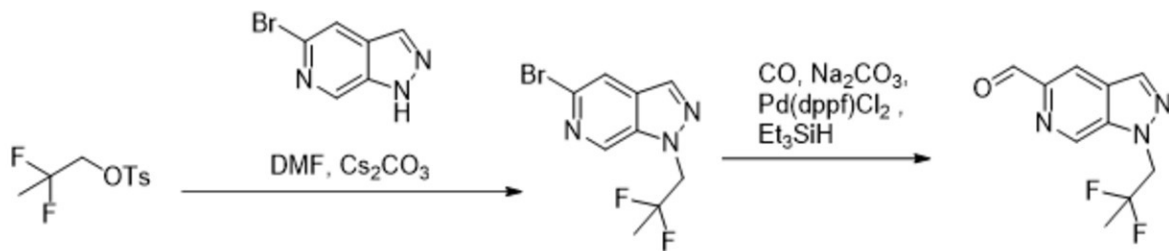
30

実施例40

(R)-N-(1-(1-(2,2-ジフルオロプロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド

40

【化 2 2 7】



10

【0 5 5 3】

5-ブromo-1-(2,2-ジフルオロプロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン。DMF (20 mL) 中の2,2-ジフルオロプロピル 4-メチルベンゼンスルホネート (3.0 g) のDMF (30 mL) 溶液に、5-ブromo-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン (2.19 g) および Cs_2CO_3 (3.61 g) を加えた。反応混合物を窒素下90℃で一晩攪拌した。次いで、反応混合物をEAおよび水で希釈し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。次いで、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-ブromo-1-(2,2-ジフルオロプロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン (1.2 g) を白色固体として得た。LCMS ESI (m/z): 276 ($M+H$)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (s, 1H); 8.05 (s, 1H); 7.84 (d, $J=1.0$ Hz, 1H); 4.79 (t, $J=12.2$ Hz, 2H); 1.63 (t, $J=18.8$ Hz, 3H)。¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -93.76 (s)。

20

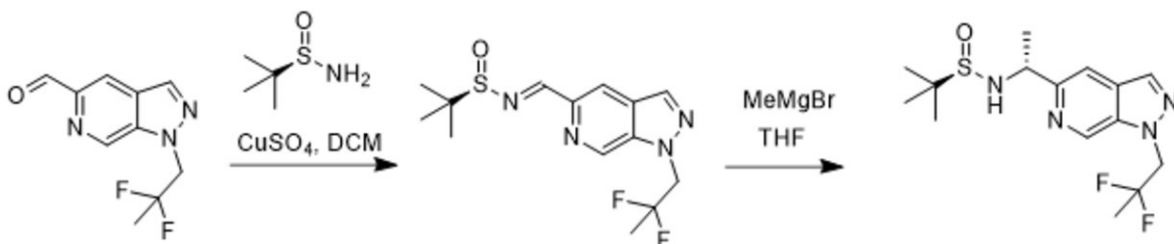
【0 5 5 4】

1-(2,2-ジフルオロプロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド。無水DMF (50 mL) 中の5-ブromo-1-(2,2-ジフルオロプロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン (1.3 g) の溶液に、 Na_2CO_3 (0.75 g)、 Pd(dppf)Cl_2 (0.34 g) および Et_3SiH (1.10 g) を加えた。次いで、反応混合物をCO (5 バール) 下、100℃で一晩攪拌した。反応混合物をEAおよび水で希釈し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、真空中で濃縮した。次いで、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-(2,2-ジフルオロプロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド (828 mg) を黄色固体として得た。LCMS ESI (m/z): 226 ($M+H$)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.23 (s, 1H); 9.13 (s, 1H); 8.41 (d, $J=1.2$ Hz, 1H); 8.29 (s, 1H); 4.88 (t, $J=12.2$ Hz, 2H); 1.67 (t, $J=18.8$ Hz, 3H)。¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -93.83 (s)。

30

【化 2 2 8】

40



【0 5 5 5】

(R, E)-N-((1-(2,2-ジフルオロプロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。

50

無水DCM (15 mL) 中の1-(2, 2-ジフルオロプロピル)-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド (1.04 g) の溶液に、CuSO₄ (2.21 g) および(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (0.73 g) を加えた。次いで、反応混合物を室温で一晩攪拌し、溶液をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製して、(R, E)-N-((1-(2, 2-ジフルオロプロピル)-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-5-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (1.4 g) を白色固体として得た。LCMS ESI (m/z): 329 (M+H)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.12 (s, 1H); 8.84 (s, 1H); 8.36 (d, J=1.0 Hz, 1H); 8.23 (s, 1H); 4.86 (t, J=12.2 Hz, 2H); 1.65 (t, J=18.8 Hz, 3H); 1.31 (s, 9H)。¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -93.82 (s)。

10

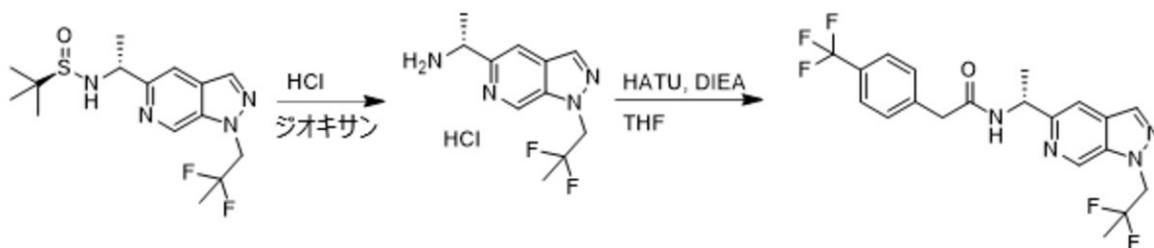
【0556】

(R, E)-N-((R)-1-(1-(2, 2-ジフルオロプロピル)-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-5-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。無水THF (20 mL) 中の(R, E)-N-((1-(2, 2-ジフルオロプロピル)-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-5-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (1.4 g) の溶液に、窒素下-78°Cで、MeMgBr (エーテル中3.0 M、7.11 mL) を滴下添加した。次いで、反応物を-78°Cで2時間攪拌し、次いで、反応溶液を飽和塩化アンモニウムでクエンチし、EAで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(R)-N-((R)-1-(1-(2, 2-ジフルオロプロピル)-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-5-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (1.1 g) を黄色油として得た。LCMS ESI (m/z): 264 (M+H)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (s, 1H); 8.06 (d, J=0.8 Hz, 1H); 7.62 (d, J=1.0 Hz, 1H); 4.79 (t, J=12.0 Hz, 2H); 4.72-4.66 (m, 1H); 1.65-1.58 (m, 6H); 1.25 (s, 9H)。¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -93.55 (d, J=5.6 Hz)。

20

【化229】

30



【0557】

(R)-1-(1-(1-(2, 2-ジフルオロプロピル)-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩。ジオキサン (6 mL) 中の(R)-N-((R)-1-(1-(2, 2-ジフルオロプロピル)-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-5-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (1.1 g) の溶液に、HCl-ジオキサン (3 mL、4 N) を加え、反応液を室温で1時間攪拌した。次いで、混合物を濃縮し、残渣を次の工程でそのまま使用した。LCMS ESI (m/z): 241 (M+H)⁺。

40

【0558】

(R)-N-((1-(1-(2, 2-ジフルオロプロピル)-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-5-イル)エチル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド。無水DMF中の(R)-1-(1-(2, 2-ジフルオロプロピル)-1H

50

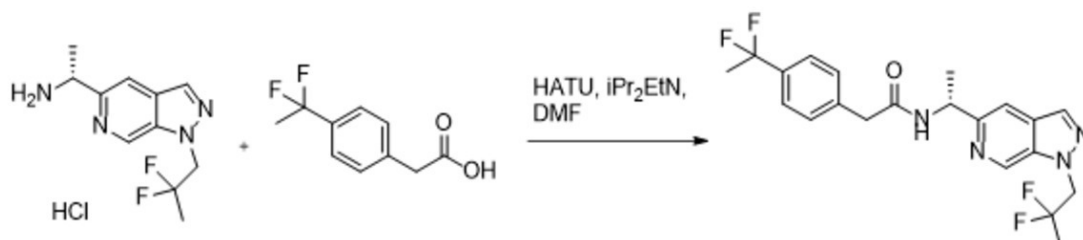
ーピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩(264mg)の溶液に、DIEA(655mg)を加えて溶液Aとした。無水DMF中の2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸(173mg)の溶液にHATU(354mg)を加え、混合物を室温で15分間攪拌して溶液Bとした。次いで、溶液Aを溶液Bに添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。反応物をEAおよび水で希釈し、有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム: YMC-Actus Triart C18、 $150 \times 20 \text{ mm} \times 5 \mu\text{m}$; 移動相: 30%~95%のMeCN/ H_2O (0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$); 流速: 25 mL/分; 波長: 220 nm/254 nm)により精製し、(R)-N-(1-(1-(2, 2-ジフルオロプロピル)-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-5-イル)エチル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド(188mg)を白色固体として得た。LCMS ESI (m/z): 427 ($M+H$)⁺。¹H-NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.15 (s, 1H); 8.67 (d, $J=8.0 \text{ Hz}$, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.68-7.60 (m, 3H); 7.49 (d, $J=8.0 \text{ Hz}$, 2H); 5.19-5.00 (m, 3H); 3.62 (s, 2H); 1.68 (t, $J=19.2 \text{ Hz}$, 3H); 1.44 (d, $J=7.2 \text{ Hz}$, 3H)。¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -62.53 (s)、-93.63 (s)。

10

実施例 4.1

(R)-2-(4-(1, 1-ジフルオロエチル)フェニル)-N-(1-(1-(2, 2-ジフルオロプロピル)-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド
【化230】

20



30

【0559】

無水DMF中の(R)-1-(1-(2, 2-ジフルオロプロピル)-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩(359mg)の溶液に、DIEA(0.63 mL)を添加して溶液Aとした。無水DMF(3 mL)中の2-(4-(1, 1-ジフルオロエチル)フェニル)酢酸(230mg)の溶液に、HATU(481mg)を加え、次いで室温で15分間攪拌して溶液Bとした。溶液Aを溶液Bに添加し、反応物を室温で1時間攪拌した。反応物をEAおよび水で希釈し、有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を分取HPLC(カラム: AZZOTATM C18 GEMINI、 $250 \times 20 \text{ mm}$, $10 \mu\text{m}$; 移動相: 20%~95% MeCN/ H_2O (0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$); 流速: 15 mL/分; 波長: 220 nm/254 nm)により精製し、(R)-2-(4-(1, 1-ジフルオロエチル)フェニル)-N-(1-(1-(2, 2-ジフルオロプロピル)-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド(207mg)を白色固体として得た。LCMS ESI (m/z): 423 ($M+H$)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.89 (s, 1H); 8.04 (s, 1H); 7.51-7.46 (m, 3H); 7.33 (d, $J=8.2 \text{ Hz}$, 2H); 6.69 (d, $J=8.0 \text{ Hz}$, 1H); 5.29-5.22 (m, 1H); 4.79 (t, $J=12.0 \text{ Hz}$, 2H); 3.60 (s, 2H); 1.91 (t, $J=18.4 \text{ Hz}$, 3H); 1.62-1.57 (m, 3H); 1.47 (d, $J=6.8 \text{ Hz}$, 3H)。¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -87.38 (s)、-93.61 (s)。

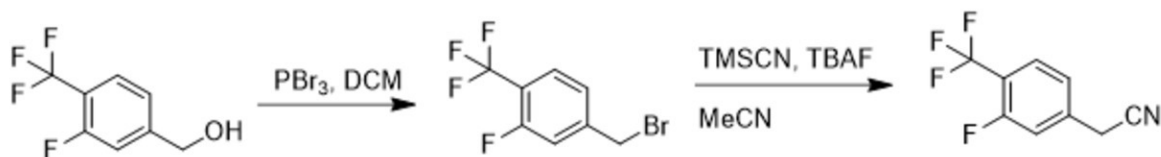
40

50

実施例 4 2

(R)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド

【化 2 3 1】



10

【0 5 6 0】

4-(ブロモメチル)-2-フルオロ-1-(トリフルオロメチル)ベンゼン。DCM (10 mL) 中の (3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール (1 g) の溶液に、PBr₃ (1 mL) を 0 °C で加え、反応混合物を RT で 30 分間攪拌した。反応混合物を EA および水で希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。次いで、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-(ブロモメチル)-2-フルオロ-1-(トリフルオロメチル)ベンゼン (542 mg) を無色油として得た。LCMS ESI (m/z) : MS 信号なし。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H) ; 7.26 (t, J = 7.4 Hz, 2H) ; 4.45 (s, 2H)。¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -61.43、-113.43。

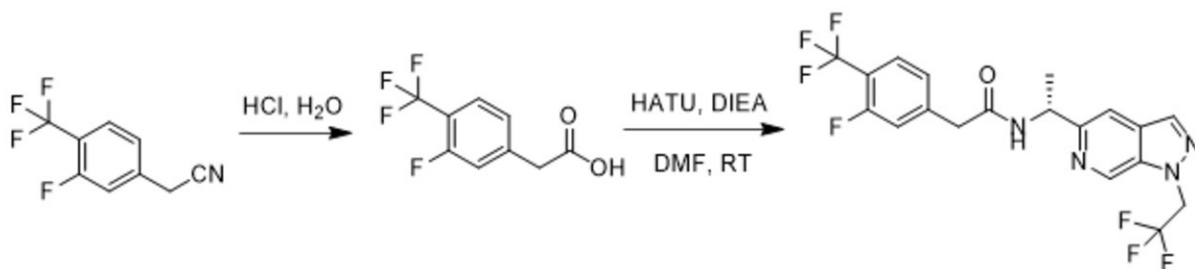
20

【0 5 6 1】

2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトニトリルの合成。無水 MeCN (5 mL) 中の 4-(ブロモメチル)-2-フルオロ-1-(トリフルオロメチル)ベンゼン (542 mg) および TMSCN (0.32 mL) の溶液に、TBAF (2.5 mL、THF 中 1 M) を加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、次いで DCM および水で希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトニトリル (262 mg) を無色油として得た。LCMS ESI (m/z) : MS 信号なし。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (t, J = 8.0 Hz, 1H) ; 7.53 (d, J = 11.8 Hz, 1H) ; 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H) ; 4.22 (s, 2H)。¹⁹F-NMR (377 MHz, DMSO) δ -59.99、-115.24。

30

【化 2 3 2】



40

【0 5 6 2】

2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸。2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトニトリル (262 mg) を濃塩酸に溶解した。塩化水素 (4.0 mL) を加え、100 °C で 1 時間攪拌した。反応溶液を水で希釈し、EA で抽出した。有機層を分離し、真空中で濃縮して、2-(3-フルオロ-4-

50

(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸を無色油(149mg)として得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。LCMS ESI (m/z): 443 ($2M-H$)⁻。¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*6) δ 7.78 (t, $J=8.0$ Hz, 1H); 7.50 (d, $J=12.2$ Hz, 1H); 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); 3.81 (s, 2H)。

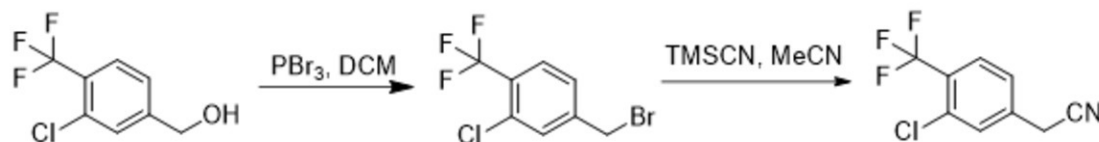
【0563】

(R)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-*c*]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド。無水DMF中の(R)-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-*c*]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩(196mg)の溶液に、DIPEA(0.53mL)を加えて溶液Aを得た。無水DMF中の2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸(119mg)溶液にHATU(224mg)を加え、混合物を室温で15分間攪拌して、溶液Bとした。次いで、溶液Aを溶液Bに添加し、反応物を室温で1時間攪拌した。反応物をEAおよび水で希釈し、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。次いで、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーおよび分取用HPLC(カラム:AZZOTATTM(商標)C18、30×250mm×10 μ m;移動相:H₂Oを含む25%から95%MeCN(1%FA);流速:28mL/分;波長:220nm/254nm)によって精製し、(R)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-*c*]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド(119mg)を白色固体として得た。LCMS ESI (m/z): 449 ($M+H$)⁺。¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*6) δ 9.25 (s, 1H); 8.71 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); 8.31 (s, 1H); 7.72-7.68 (m, 2H); 7.40-7.29 (m, 2H); 5.66-5.59 (m, 2H); 5.10-5.07 (m, 1H); 3.64 (s, 2H); 1.45 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。¹⁹F-NMR (377MHz, DMSO) δ -59.72; -69.80; -116.73。

実施例43

(R)-2-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-*c*]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド

【化233】



【0564】

4-(プロモメチル)-2-クロロ-1-(トリフルオロメチル)ベンゼン。DCM(4mL)中の[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノール(1g)溶液に、PBr₃(0.9mL)を0℃で加え、反応物を室温で30分間攪拌した。反応物をEAおよび水で希釈し、有機層を分離し、飽和NaHCO₃で洗浄した。塩水に加え、減圧下で濃縮した。次いで、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(プロモメチル)-2-クロロ-1-(トリフルオロメチル)ベンゼンを無色油状物として得た(690mg)。LCMS ESI (m/z): MS信号なし。¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*6) δ 7.89-7.82 (m, 2H); 7.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); 4.77 (s, 2H)。¹⁹F-NMR (377MHz, D

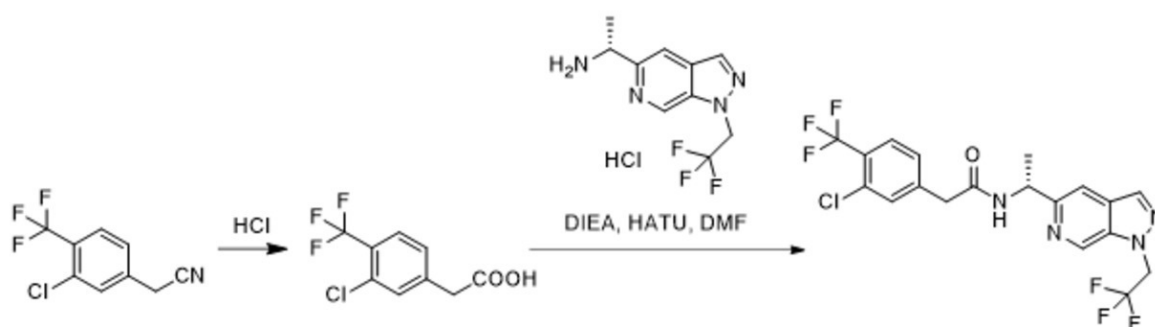
M S O - d 6) δ - 6 1 . 1 6 (s) 。

【 0 5 6 5 】

2 - (3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) アセトニトリルの合成。4 - (ブロモメチル) - 2 - クロロ - 1 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (7 0 0 m g) および T M S C N (0 . 3 8 4 m L) を無水 M e C N (5 m L) に溶解し、室温で 3 0 分間攪拌した。次いで、T B A F (3 m L 、 T H F 中 1 M) を加え、反応物を室温で 3 時間攪拌した。反応物を D C M および水で希釈し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2 - (3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) アセトニトリル (2 9 2 m g) を無色油として得た。L C M S E S I (m / z) : 2 1 8 (M + H) ⁻。 ¹ H - N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) δ 7 . 9 2 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) ; 7 . 7 4 (s , 1 H) ; 7 . 5 7 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) ; 4 . 2 1 (s , 2 H) 。 ¹⁹ F - N M R (3 7 7 M H z , D M S O - d 6) δ - 6 1 . 1 7 (s) 。

10

【 化 2 3 4 】



20

【 0 5 6 6 】

2 - (3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) 酢酸。2 - (3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) アセトニトリル (2 9 0 m g) を濃塩酸に溶解した。塩酸 (2 . 5 m L) を加え、1 0 0 ° C で 1 時間攪拌した。反応溶液を水で希釈し、E A で抽出し、有機層を分離し、真空下で濃縮して、2 - (3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) 酢酸を無色油状物として得 (2 5 0 m g) 、それをさらに精製せずに使用した。 ¹ H - N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) δ 1 2 . 4 6 (s , 1 H) 、 7 . 8 1 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) ; 7 . 6 6 (s , 1 H) ; 7 . 4 6 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) ; 3 . 7 5 (s , 2 H) 。

30

【 0 5 6 7 】

(R) - 2 - (3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (1 - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - イル) エチル) アセトアミド。無水 D M F 中の (R) - 1 - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - イル) エタン - 1 - アミン塩酸塩 (3 5 3 m g) の溶液に、D I E A (0 . 9 6 m L) を加えて溶液 A を得た。無水 D M F 中の 2 - (3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) 酢酸 (2 3 0 m g) 溶液に H A T U (4 0 3 m g) を加え、混合物を室温で 1 5 分間攪拌して、溶液 B を得た。次いで、溶液 A を溶液 B に添加し、反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を E A および水で希釈し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (カラム : A Z Z O T A TM (商標) C 1 8 、 G E M I N I 、 2 5 0 × 2 0 m m 、 1 0 μ m ; 移動相 : H ₂ O (0 . 1 % F A) を含む 2 0 % から 9 5 % M e C N ; 流速 : 1 5 m L / 分 ; 波長 : 2 2 0 n m / 2 5 4 n m) により精製し、(R) - 2 - (3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (1 - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 - イル) エチル) アセトアミド (3 4 7 m g) を白色固体として得た。L C M S E S I (m / z) : 4 6 5 (M + H) ⁺。 ¹ H - N M R (4 0 0

40

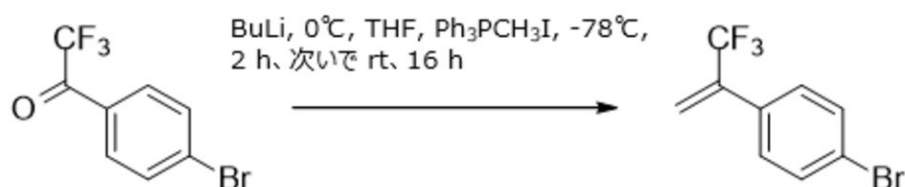
50

MHz, CDCl₃) δ 8.90 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.58 (s, 1H); 7.44 (s, 1H); 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 6.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 5.31–5.23 (m, 1H); 5.08–5.02 (m, 2H); 3.59 (s, 2H); 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 3H). ¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -62.46 (s); -70.79 (s)。

実施例 44

(R)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)-2-(4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)アセトアミド
【化235】

10



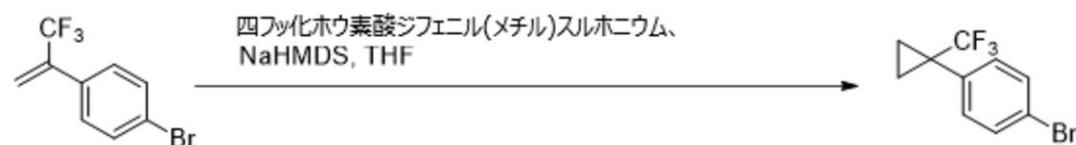
【0568】

20

1-ブロモ-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エン-2-イル)ベンゼンの合成。ヨウ化メチルトリフェニルホスホニウム Ph₃PCH₃I (15.2 g、0.04 mol)を入れた火炎乾燥済フラスコに、アルゴン雰囲気下でTHF (60 mL)を加えた。得られた懸濁液を0°Cに冷却し、n-BuLi (15.6 mL、2.5 N)を滴下添加した。混合物を0°Cで10分間攪拌し、次に-78°Cに冷却した。1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オン (8.2 g、0.03 mol)のTHF (10 mL)溶液を加え、混合物を-78°Cで30分間攪拌し、その後、室温で一晩攪拌した。それを飽和NH₄Clでクエンチし、PE (300 mL)で抽出した。有機層を飽和NaClで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (PE:EA=10:1)により精製して、1-ブロモ-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エン-2-イル)ベンゼンを無色油として得た (6.1 g、74%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.53–7.50 (m, 2H); 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 5.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H); 5.77–5.76 (m, 1H) ppm。 ¹⁹F-NMR (376.48 MHz, CDCl₃) : -64.9 ppm。

30

【化236】



40

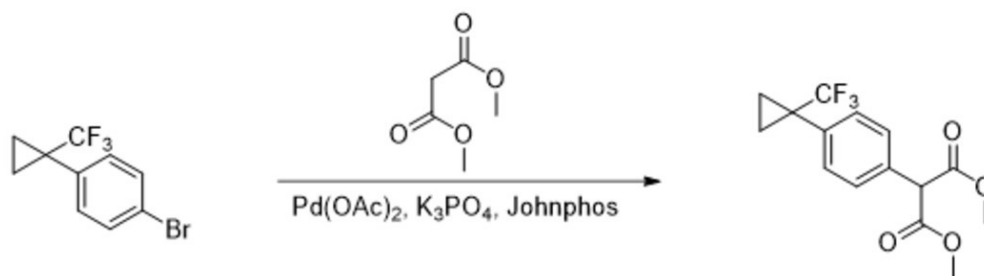
【0569】

1-ブロモ-4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゼン。無水テトラヒドロフラン (40 mL) 中の1-ブロモ-4-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エン-2-イル)ベンゼン (2.2 g) および四フッ化ホウ素酸ジフェニルメチルスルホニウム (3.3 g) を含むオーブンで乾燥させた100 mL容器に、THF (70 mL) 中2 Mのナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドを窒素下0°Cで加えた。反応混合物を0°Cで10分間、次いで室温で1時間攪拌した。この溶液に2.5 mLのメタノー

50

ルを加え、粗混合物を真空中で濃縮した。残渣をPE (100 mL) に溶解し、水 (30 mL × 2) およびブラインで洗浄した。合わせた有機層を収集し、真空下で濃縮した。粗製残渣をシリカゲル上での自動フラッシュクロマトグラフィー (PE 100%) によって精製して、1-ブロモ-4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゼンが無色油として得た (1.4 g)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.49–7.44 (m, 2H); 7.34–7.32 (m, 2H); 1.42–1.33 (m, 2H); 1.02–0.95 (m, 2H)。 $^{19}\text{F-NMR}$ (376.48 MHz, CDCl_3): -70.2 ppm。

【化237】



10

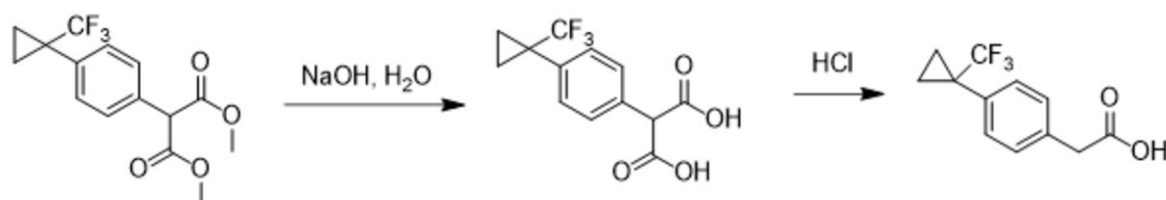
【0570】

2-(4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)マロン酸ジメチル。PhMe (50 mL) 中にマロン酸ジエチル (0.77 g) と1-ブロモ-4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ベンゼン (1.4 g) の溶液を含む100 mL 丸底フラスコに、 K_3PO_4 (3.4 g) を加え、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (40 mg) および Johnphos (CAS # 224311-51-7、90 mg) を加えた。反応混合物を N_2 下、125℃で4.0時間攪拌し、LCMSでモニタリングした。反応の完了後、粗混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、EA中100% PE ~ 50% PEで溶出させるシリカゲル上での自動フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、2-(4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)マロン酸ジメチルを白色固体として得た (693 mg)。LCMS ESI (m/z): 317 (M+H)⁺。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 4.65 (s, 1H); 3.75 (s, 6H); 1.36–1.33 (m, 2H); 1.02 (m, 2H)。 $^{19}\text{F-NMR}$ (376.48 MHz, CDCl_3): -70.0 ppm。

20

30

【化238】



40

【0571】

2-(4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)マロン酸。トルエン (10 mL) 中の2-(4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)マロン酸ジメチル (540 mg) の溶液に、8 mL の32% NaOHを添加した。混合物を100℃で24時間攪拌した。室温に冷却した後、水層をトルエンで洗浄し、2N HClでpH = 1に調整した。水層をEAで抽出し、ブラインで洗浄した。合わせた有機層を濃縮して黄色固体を得、それをさらに精製することなく次の工程で使した (450 mg)。LCMS ESI (m/z): 287 (M-H)⁺。

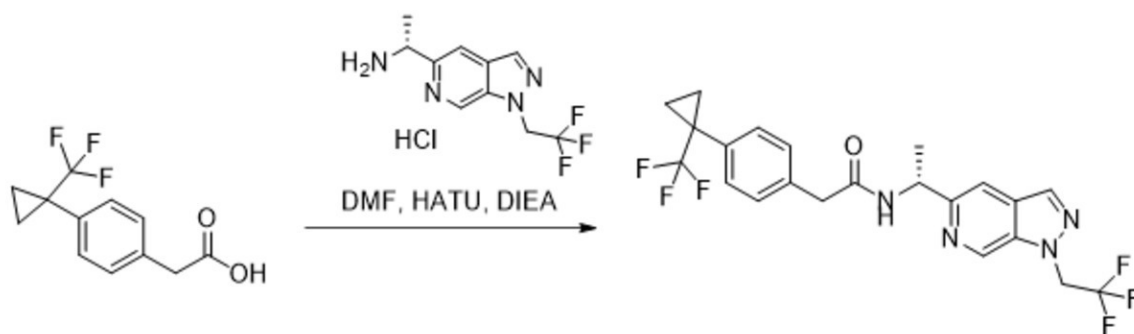
50

【0572】

2-(4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)酢酸。トルエン(6 mL)中の2-(4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)マロン酸(400 mg)と6 N HCl(6 mL)の混合物を、100℃で16時間攪拌した。有機層を収集し、飽和ブラインで洗浄し、真空下で濃縮して、2-(4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)酢酸を黄色固体(250 mg)として得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。¹H-NMR(400 MHz, CD₃OD): 7.41(d, J=8.4 Hz, 2H); 7.27(d, J=8.0 Hz, 2H); 3.60(s, 2H); 1.34-1.31(m, 2H); 1.06-1.03(m, 2H) ppm。¹⁹F-NMR(376.48 MHz, CD₃OD): -71.5 ppm。

10

【化239】



20

【0573】

(R)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)-2-(4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)アセトアミド。無水DMF(2.0 mL)中の(R)-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩(272 mg)の溶液に、DIEA(0.85 mL)を加えて溶液Aを得た。DMF(1.5 mL)中の2-(4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)酢酸(209 mg)の混合物に、HATU(358 mg)を加え、反応混合物を室温で15分間攪拌して溶液Bを得た。溶液Aを溶液Bに加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、反応混合物をEAおよび水で希釈し、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(カラム: AZZOTA C18、GEMINI 250×20 mm×10 μm; 移動相: 20%~95% MeCN/H₂O(0.1% FA); 流速: 15 mL/分; 波長: 220 nm/254 nm)により精製して、(R)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)-2-(4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)アセトアミド(126 mg)を白色固体として得た: LCMS ESI(m/z): 471(M+H)⁺。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.84(s, 1H); 8.11(s, 1H); 7.57(s, 1H); 7.41(d, J=8.0 Hz, 2H); 7.24(d, J=8.0 Hz, 2H); 6.71(d, J=7.6 Hz, 1H); 5.27-5.24(m, 1H); 5.07-5.01(m, 2H); 3.58(s, 2H); 1.49(d, J=6.8 Hz, 3H); 1.38-1.31(m, 2H); 1.01(s, 2H)。¹⁹F-NMR(377 MHz, CDCl₃) δ -70.11(s); -70.82(s)。

30

40

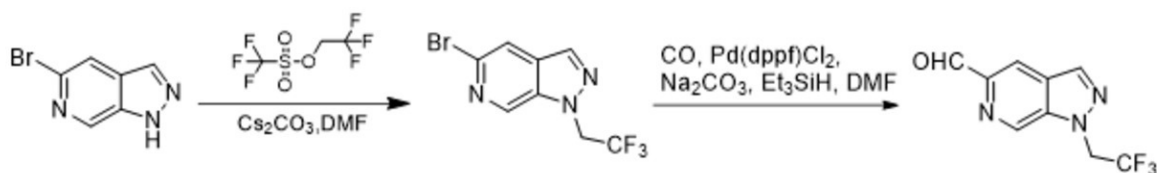
実施例45

(R)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)プロピル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)

50

) アセトアミド

【化 2 4 0】



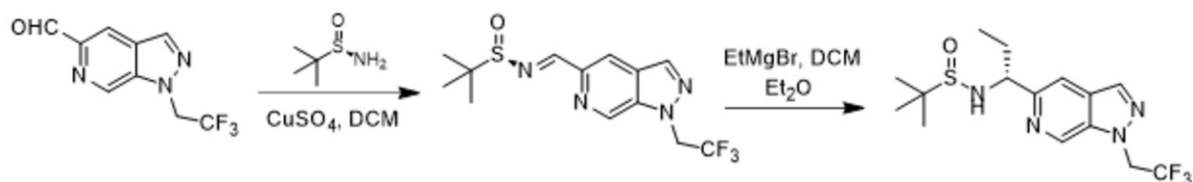
【0574】

5-ブromo-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン。DMF (50 mL) 中の5-ブromo-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン (10 g) のDMF (50 mL) 溶液に、2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (8.7 mL) および Cs_2CO_3 (19.7 mg) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで反応混合物をEAおよび水で希釈した。有機層を分離し、飽和NaCl溶液で洗浄し、真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテル中の40%酢酸エチルで溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物5-ブromo-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン (7.5 g) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 280 $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 5.05 (q, $J=8.2$ Hz, 2H)。 $^{19}\text{F-NMR}$ (377 MHz, CDCl_3) δ -70.79 (s)。

【0575】

1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド。DMF (28 mL) 中の5-ブromo-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン (5 g) の溶液に、 Na_2CO_3 (2.84 g)、 Pd(dppf)Cl_2 (0.52 g) および Et_3SiH (5.8 mL) を加えた。次いで、反応混合物を一酸化炭素の下、80°Cで3時間攪拌した。反応混合物をEAおよび水で希釈し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。次いで、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド (2.34 g) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 230 $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.24 (s, 1H); 9.13 (s, 1H); 8.43 (s, 1H); 8.34 (s, 1H); 5.15 (q, $J=8.2$ Hz, 2H)。 $^{19}\text{F-NMR}$ (377 MHz, CDCl_3) δ -70.72 (s)。

【化 2 4 1】

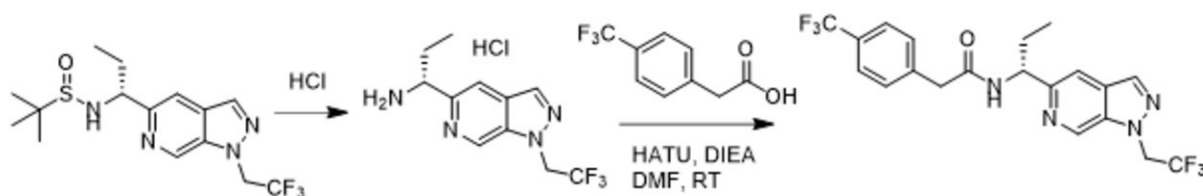


【0576】

(R,E)-2-メチル-N-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド。DMC (15 mL) 中の1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド (2.39 g) の溶液に、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (1.64 g) および CuSO_4 (4.16 g) を加えた。次いで、反応混合物を30°Cで18時間攪拌し、混合物をセライトを通して濾過

した。有機層を真空濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(R, E) - 2 - メチル - N - ((1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 5 - イル) メチレン) プロパン - 2 - スルフィンアミド (3 . 23 g) を白色固体として得た。LC / MS ESI (m / z) : 333 [M + H] ⁺。【0577】

(R) - 1 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 1 - アミン。DCM (10 . 0 mL) 中の (R, E) - 2 - メチル - N - ((1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 5 - イル) メチレン) プロパン - 2 - スルフィンアミド (600 mg) の溶液に、- 45 °C で EtMgBr (0 . 72 mL、エーテル中 3 モル / L) を滴下添加した。反応混合物を - 45 °C で 30 分間攪拌し、次いで水でクエンチした。層を分離し、有機層を真空下で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中 0 ~ 10 % MeOH) によって精製して、2 - メチル - N - ((R) - 1 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 5 - イル) プロピル) プロパン - 2 - スルフィンアミド (350 mg) を油状物として得た。LCMS ESI (m / z) : 363 [M + H] ⁺。¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8 . 95 (s, 1 H) ; 8 . 10 (d, J = 4 . 0 Hz, 1 H) ; 7 . 57 (t, J = 16 . 0 Hz, 1 H) ; 5 . 08 - 4 . 94 (m, 2 H) ; 4 . 51 (d, J = 8 . 0 Hz, 1 H) ; 4 . 38 (d, J = 8 . 0 Hz, 1 H) ; 1 . 96 - 1 . 87 (m, 2 H) ; 1 . 26 (s, 9 H) ; 0 . 91 (t, J = 8 . 0 Hz, 3 H) 。【化242】



【0578】

(R) - 1 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 1 - アミン。ジオキサン (5 mL) 中の 2 - メチル - N - ((R) - 1 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 5 - イル) プロピル) プロパン - 2 - スルフィンアミド (300 mg) 溶液に、HCl (1 mL、ジオキサン中 4 N) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応混合物を氷水でクエンチし、EA で 2 回抽出した。合わせた抽出物を濃縮して、(R) - 1 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 1 - アミン (200 mg) を油状物として得た。LCMS ESI (m / z) : 259 [M + H] ⁺。

【0579】

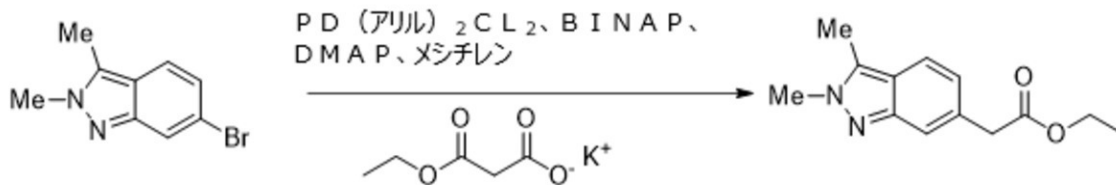
(R) - N - (1 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 5 - イル) プロピル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) アセトアミド。DMF (3 . 0 mL) 中の 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] 酢酸 (186 mg) 溶液に、HATU (347 mg) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 41 mL) を加えた。溶液を室温で 10 分間攪拌した後、(R) - 1 - [1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 5 - イル] プロパン - 1 - アミン (214 mg) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、反応混合物を水 (5 mL) で希釈し、EA (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これを分取 HPLC (カラム : AZZOTA C18 GEMINI 250 × 20 mm, 10 μm ; 移動相 : 30

%～95% MeCN/H₂O (0.1% FA) ; 流速: 15 mL / 分 ; 波長: 205 nm / 254 nm) により精製し、(R)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H)-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)プロピル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド (114 mg) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 445 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.59-7.55 (m, 3H); 7.40 (d, J=8.0 Hz, 2H); 6.68 (d, J=8.0 Hz, 1H); 5.05-5.03 (m, 3H); 3.63 (s, 2H); 2.42-1.65 (m, 2H); 0.81 (d, J=8.0 Hz, 3H)。¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -62.54; -70.80。

10

実施例 46

(R)-2-(2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H)-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド
【化 243】



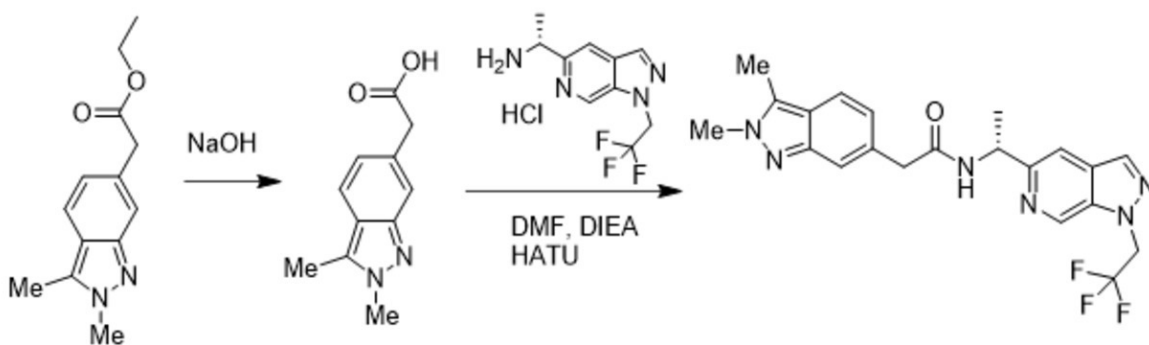
20

【0580】

2-(2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)酢酸エチル。6-ブロモ-2,3-ジメチル-2H-インダゾール (500 mg) のメシチレン (6 mL) 溶液に、BINAP (84 mg)、3-エトキシ-3-オキソプロパン酸カリウム (570 mg)、DMAP (273 mg) および塩化アリルパラジウム (II) (17 mg) を加えた。反応混合物を日中は140℃で、そして一晩は120℃で撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-(2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)酢酸エチル (240 mg) を黄色固体として得た。LCMS ESI (m/z): 233.2 (M+H)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, J=11.2 Hz, 2H); 6.97 (d, J=8.6 Hz, 1H); 4.19-4.11 (m, 2H); 4.08 (s, 3H); 3.69 (s, 2H); 2.59 (s, 3H); 1.24 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

30

【化 244】



40

【0581】

2-(2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)酢酸。EtOH (2 mL) 中の2-(2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)酢酸エチル (120 mg) の溶液に、2 M NaOH (1 mL) を加え、反応混合物を室温で1時間撹拌した。反

50

応混合物を水（0.5 mL）およびEAで希釈した。水相を2 M HClでpH = 1に調整し、EAで抽出した。生成物は水相に溶解していることがわかった。水相を分離し、真空中で濃縮して、2-（2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル）酢酸およびNaClを粗製白色固体（174 mg）として得、それを精製せずに次の工程で使用した。LCMS ESI (m/z) : 205.2 (M+H)⁺。

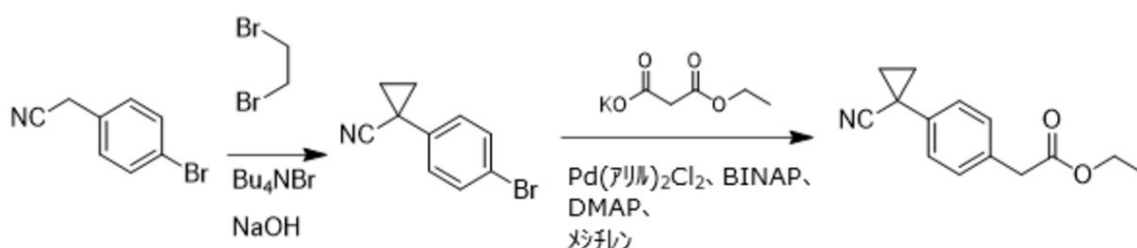
【0582】

(R)-2-（2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル）-N-（1-（1-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル）エチル）アセトアミド。無水DHF中の(R)-1-（1-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル）エタン-1-アミン塩酸塩（310 mg）の溶液に、DIEA（0.845 mL）を加えて溶液Aを得た。無水DMF中の粗製2-（2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル）酢酸（174 mg）溶液にHATU（356 mL）を加え、反応混合物を室温で15分間攪拌して溶液Bとした。溶液Aを溶液Bに添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。反応物をEAおよび水で希釈し、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を分取HPLC（カラム：YMC-Actus Triart C18、250×21 mm；移動相：20%~95% MeCN/H₂O（0.1% FA）；流速：15 mL/分；波長：220 nm/254 nm）により精製し、(R)-2-（2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル）-N-（1-（1-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル）エチル）アセトアミド（117 mg）を白色固体として得た。LCMS ESI (m/z) : 431.3 (M+H)⁺。¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）: δ 9.22 (s, 1H) ; 8.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H) ; 8.24 (s, 1H) ; 7.63 (s, 1H) ; 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H) ; 7.34 (s, 1H) ; 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H) ; 5.64-5.57 (m, 2H) ; 5.10-5.06 (m, 1H) ; 4.01 (s, 3H) ; 3.53 (s, 2H) ; 2.57 (s, 3H) ; 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。¹⁹F-NMR（377 MHz, DMSO-d₆）δ -69.77 (s)。

実施例 47

(R)-2-（4-（1-シアノシクロプロピル）フェニル）-N-（1-（1-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル）エチル）アセトアミド

【化245】



【0583】

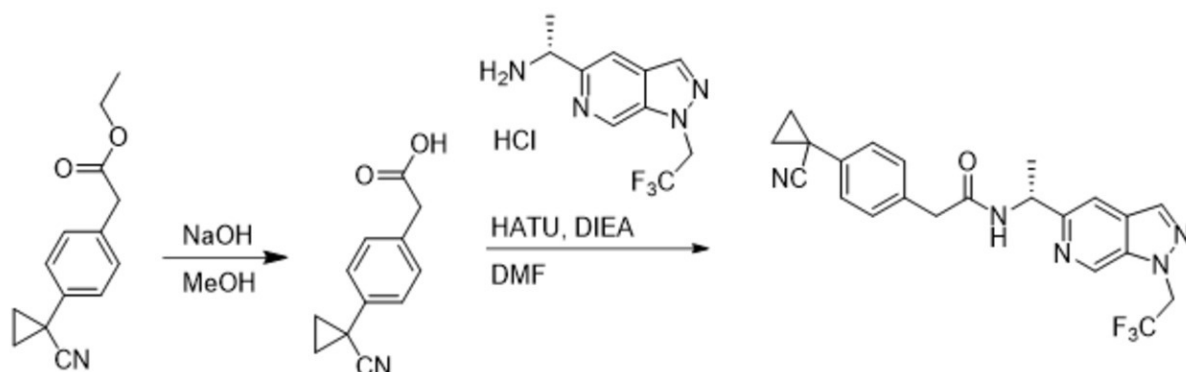
1-（4-ブロモフェニル）シクロプロパン-1-カルボニトリル。トルエン（20 mL）中の1,2-ジブromoエタン（1.24 mL）および2-（4-ブロモフェニル）アセトニトリル（2 g）の溶液の入った250 mLの丸底フラスコに、50% NaOH水溶液（20 mL）および臭化テトラブチルアンモニウム（0.63 mL）を室温に加えた。反応混合物を室温で一晩激しく攪拌し、次いで反応物を450 mLの氷水に注いだ。得られた混合物をEA（130 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を水（150 mL×2）およびブライン（150 mL）で洗浄し、最後に無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒

を真空下で除去し、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（PE：EA＝5：1）により精製し、1-（4-ブロモフェニル）シクロプロパン-1-カルボニトリルを黄色油として得た（1.5 g）。¹H-NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 7.48（d，J＝8.4 Hz，2 H）；7.16（d，J＝8.4 Hz，2 H）；1.74（q，J＝5.2 Hz，2 H）；1.38（q，J＝5.2 Hz，2 H）。

【0584】

2-（4-（1-シアノシクロプロピル）フェニル）酢酸エチル。メシチレン（10 mL）中の1-（4-ブロモフェニル）シクロプロパン-1-カルボニトリル（500 mg）の溶液に、ジアリルパラジウムジクロリド（1.56 mg）、BINAP（95 mg）、DMP（311.58 mg）およびマロン酸エチルカリウム（651 mg）を加えた。反応混合物にN₂を充填し、120℃で一晩攪拌した。反応物をEAおよび水で希釈し、二相を分離した。水相をDCM（10 mL×3）で抽出し、合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE：EA＝5：1）で精製し、2-（4-（1-シアノシクロプロピル）フェニル）酢酸エチル（200 mg）を黄色油として得た。¹H-NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 7.32-7.23（m，4 H）；4.15（q，J＝7.2 Hz，2 H）；3.60（s，2 H）；1.71（q，J＝5.2 Hz，2 H）；1.39（q，J＝5.2 Hz，2 H）、1.25（t，J＝7.2 Hz，3 H）。

【化246】



【0585】

2-（4-（1-シアノシクロプロピル）フェニル）酢酸。25 mL 丸底フラスコに、2-（4-（1-シアノシクロプロピル）フェニル）酢酸エチル（330 mg）、2 M NaOH 水溶液（2.0 mL）および MeOH（2.0 mL）を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、水（20 mL）を加え、水層をEAで洗浄した。水層を1 M HCl 水溶液でpH<3に酸性化し、混合物をEAで抽出した。合わせた有機相を飽和NaClで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-（4-（1-シアノシクロプロピル）フェニル）酢酸を粗製白色固体として得（280 mg）、これを精製せずに次の工程に使用した。

【0586】

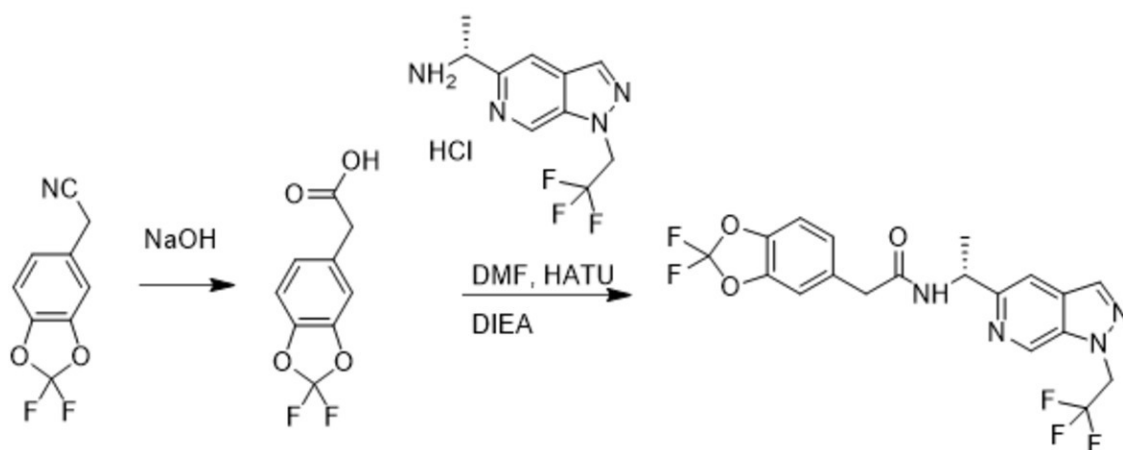
（R）-2-（4-（1-シアノシクロプロピル）フェニル）-N-（1-（1-（2，2，2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-c]ピリジン-5-イル）エチル）アセトアミド。4 mL のDMF中の2-（4-（1-シアノシクロプロピル）フェニル）酢酸（200 mg）とHATU（567 mg）の溶液を、室温で15分間攪拌して溶液Aを得た。湿式pH試験紙で溶液のpHが7より高くなるまで、DIEA（1.0 mL）を2 mL のDMF中の（R）-1-（1-（2，2，2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3，4-c]ピリジン-5-イル）エタン-1-アミン塩酸塩（362 mg）に加えた（溶液B）。溶液Bを溶液Aに添加し、反応物を室温で1時間攪拌し、その時点でLCMSは反応の完了を示した。反応混合物をEAおよび水で希釈した。二相を

分離し、水相をEA (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣を分取HPLC (カラム: AZZOTAC18、30 × 250 mm × 10 μm; 移動相: 25% ~ 95% MeCN / H₂O (0.1% FA); 流速: 30 mL / 分; 波長: 220 nm / 254 nm) により精製して、(R)-2-(4-(1-シアノシクロプロピル)フェニル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド (256 mg) を白色固体として得た。LCMS ESI (m/z): 428 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.93 (s, 1H); 8.14 (s, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.30-7.22 (m, 4H); 6.80 (d, J = 6.8 Hz, 1H); 5.29-5.25 (m, 1H); 5.07 (q, J = 8.0 Hz, 2H); 3.57 (s, 2H); 1.73-1.70 (m, 2H); 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 3H); 1.43-1.34 (m, 2H). ¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -70.76 ppm.

10

実施例 48

(R)-2-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド
【化247】



20

30

【0587】

2-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)酢酸。25 mL 丸底フラスコに、2-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アセトニトリル (200 mg)、6 M NaOH 水溶液 (2.0 mL) および EtOH (2.0 mL) を加え、混合物を 80 °C で一晩攪拌した。反応混合物を室温まで冷まし、エタノールを真空下で蒸発させた。水 (20 mL) を加え、水層を EA で洗浄した。水層を 1 M HCl 水溶液で pH < 3 に酸性化し、混合物を EA で抽出した。合わせた有機相を飽和 NaCl で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、2-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)酢酸 (200 mg、粗製物) を得、それを次の工程にそのまま使用した。

40

【0588】

(R)-2-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド。DMF (5.0 mL) 中の 2-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)酢酸 (200 mg) および HATU (528 mg) の溶液を室温で 15 分間攪拌した。(R)-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩 (337 mg) および DIEA (0.92 mL) を添加した。

50

反応混合物を1時間攪拌したところ、LC/MSは反応が完了したことを示した。反応物をEAおよび水で希釈した。二相を分離し、水相をEA(10mL×3)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これを分取HPLC(カラム:AZZOTA C18、30×250mm×10μm;移動相:30%~95%MeCN/H₂O(0.1%FA);流速:30mL/分;波長:220nm/254nm)を使用して(R)-2-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド(263mg)を白色固体として得た。LCMS ESI(m/z):443(M+H)⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.92(s, 1H); 8.13(s, 1H); 7.61(s, 1H); 7.02-6.96(m, 3H); 6.82(d, J=8.0Hz, 1H); 5.31-5.24(m, 1H)、5.06(q, J=8.0Hz, 2H); 3.56(s, 2H); 1.51(d, J=8.0Hz, 3H)。¹⁹F-NMR(377MHz, CDCl₃) δ -49.97ppm; -70.78ppm。

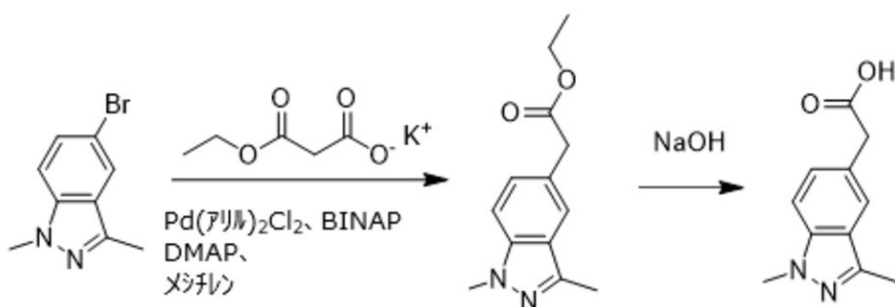
10

実施例49

(R)-2-(1,3-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド

【化248】

20



【0589】

30

2-(1,3-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)酢酸エチルの合成。メシレン(5mL)中の5-ブロモ-1,3-ジメチル-1H-インダゾール(500mg)溶液に、BINAP(84mg)、3-エトキシ-3-オキソプロパン酸カリウム(572mg)、DMAP(274mg)および塩化アリルパラジウム(II)(16mg)を添加した。反応混合物を窒素下で、日中は140℃、次いで一晩は120℃で攪拌した。反応物を真空濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物2-(1,3-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)酢酸エチル(342mg)を無色油として得た。LCMS ESI(m/z):233.2(M+H)⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.53(s, 1H); 7.33-7.26(m, 2H); 4.21-4.08(m, 2H); 3.98(s, 3H); 3.72(s, 2H); 2.55(s, 3H); 1.26(t, J=7.2Hz, 3H)。

40

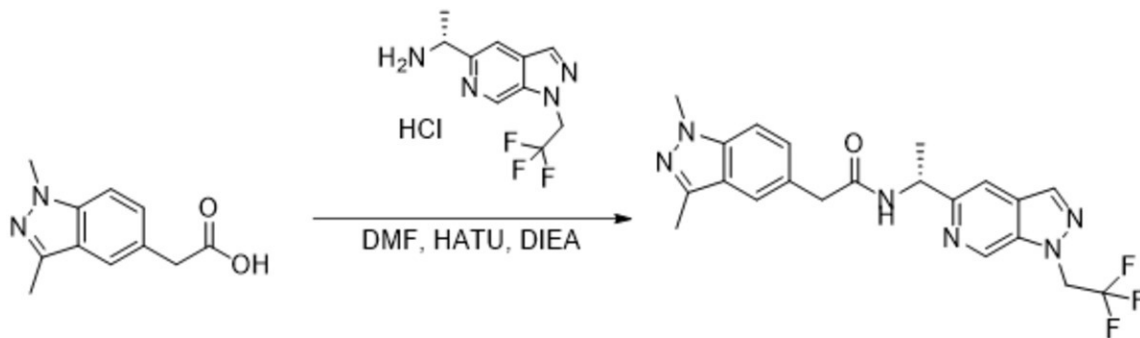
【0590】

2-(1,3-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)酢酸。EtOH(4.0mL)中の2-(1,3-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)酢酸エチル(385mg)の溶液に、2M NaOH(2mL)を加え、反応混合物を100℃で1時間攪拌した。反応混合物を水(0.5mL)で希釈し、EAで洗浄した。水相を2M HClでpH=1に調整し、EAで抽出し、得られた有機相を真空中で濃縮して、2-(1,3-ジメチル-1H-インダゾール-5-イル)酢酸を白色固体として得た(320mg)。LCMS ESI(m/z):205.2(M+H)⁺。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.47(s, 1H); 7.41(d, J=8.6Hz, 1H); 7

50

． 2 0 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) ; 3 . 8 6 (s , 3 H) ; 3 . 5 8 (s , 2 H) ; 2 . 3 8 (s , 3 H) 。

【化 2 4 9】



10

【 0 5 9 1】

(R)-2-(1,3-dimethyl-1H-indazol-5-yl)-N-(1-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)ethyl)acetamide. 無水DMF中の(R)-1-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)エタン-1-アミン塩酸塩(232mg)の溶液に、DIEA(0.63mL)を加えて溶液Aを得た。無水DMF中の2-(1,3-dimethyl-1H-indazol-5-yl)酢酸(130mg)の溶液にHATU(266mg)を加え、反応混合物を室温で15分間攪拌して溶液Bを得た。溶液Aを溶液Bに添加し、室温で1時間攪拌した。反応物をEAおよび水で希釈した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。次いで、残渣を分取HPLC(カラム:AZZOTA C18、GEMINI 250×20mm、10μm;移動相:15%~80%MeCN/H₂O(0.1%NH₃・H₂O);流速:15mL/分;波長:220nm/254nm)によって精製し、(R)-2-(1,3-dimethyl-1H-indazol-5-yl)-N-(1-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)ethyl)acetamide(109mg)を白色固体として得た。LCMS ESI(m/z):431.5(M+H)⁺。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃)δ8.82(s,1H);8.08(s,1H);7.53(d,J=8.8Hz,2H);7.29(d,J=2.4Hz,2H);6.59(d,J=7.6Hz,1H);5.30-5.27(m,1H);5.05-4.99(m,2H);4.00(s,3H);3.69(s,2H);2.54(s,3H);1.45(d,J=6.8Hz,3H)。¹⁹F-NMR(377MHz,CDCl₃)δ-70.81(s)。

20

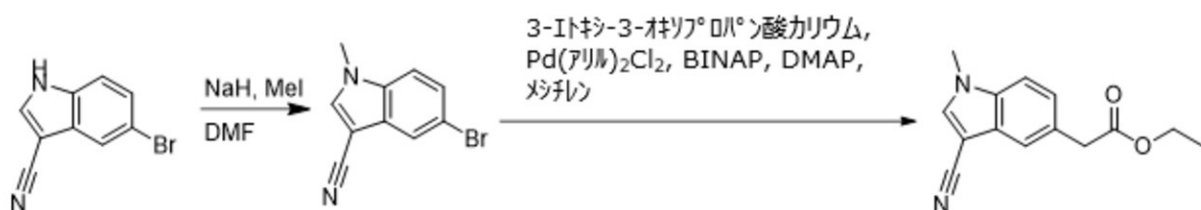
30

実施例 50

(R)-2-(3-cyano-1-methyl-1H-indol-5-yl)-N-(1-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)ethyl)acetamide

40

【化 2 5 0】



50

【0592】

5-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル。DMF (8 mL) 中の5-ブロモ-1H-インドール-3-カルボニトリル (500 mg) の溶液に、0℃でNaH (273 mg、鉱油中60%) を加え、反応物を同じ温度で30分間攪拌した。次いで、ヨードメタン (0.2 mL) を反応混合物に加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応を水でクエンチし、EAで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル (507 mg) を白色固体として得た。LCMS ESI (m/z) : 235.3 (M+H)⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (s, 1H) ; 7.74 (d, J=1.6 Hz, 1H) ; 7.57 (d, J=8.8 Hz, 1H) ; 7.48-7.35 (m, 1H) 、3.80 (s, 3H) 。

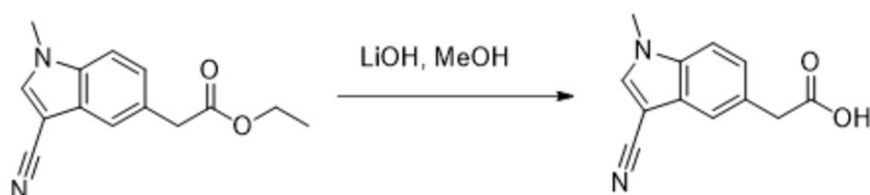
10

【0593】

2-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-5-イル) 酢酸エチル。メシチレン (10 mL) 中の5-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル (507 mg) の溶液に、BINAP (81 mg)、3-エトキシ-3-オキソプロパン酸カリウム (554 mg)、DMAP (265 mg) および塩化アリルパラジウム (II) (15.6 mg) を加え、反応物を窒素下、日中は140℃、一晩は120℃で攪拌した。反応物を真空濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-5-イル) 酢酸エチル (270 mg) を無色油状物として得た。LCMS ESI (m/z) : 243.4 (M+H)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (s, 1H) ; 7.54 (s, 1H) ; 7.35 (d, J=8.6 Hz, 1H) ; 7.32-7.27 (m, 1H) ; 4.16 (q, J=7.2 Hz, 2H) ; 3.84 (s, 3H) ; 3.74 (s, 2H) ; 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H) 。

20

【化251】



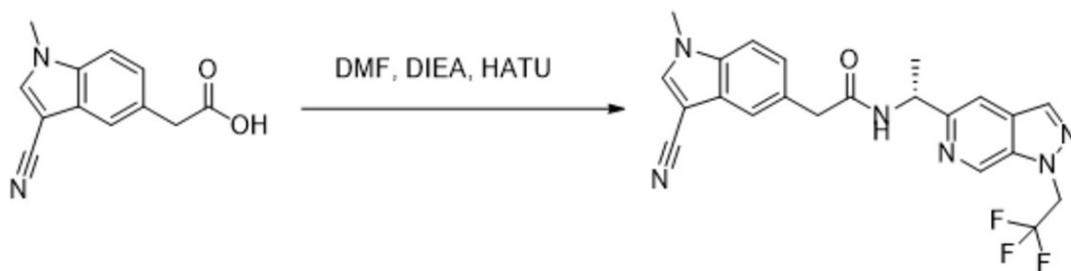
30

【0594】

2-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-5-イル) 酢酸。MeOH:THF:H₂O (1:1:1、9 mL) 中の2-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-5-イル) 酢酸エチル (270 mg) の溶液に、水性LiOH (234 mg) を加え、反応物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水 (0.5 mL) で希釈し、EAで洗浄した。水相を分離し、2M HClでpHを1に調整し、EAで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、2-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-5-イル) 酢酸 (246 mg) を灰色固体として得た。LCMS ESI (m/z) : 215.4 (M+H)⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (s, 1H) ; 7.53-7.43 (m, 2H) ; 7.17 (d, J=8.4 Hz, 1H) ; 3.78 (s, 3H) ; 3.63 (s, 2H) 。

40

【化 2 5 2】



10

【0 5 9 5】

(R)-2-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-5-イル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド。無水DMF中の(R)-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩(204mg)の溶液に、DIEA(0.56mL)を加えて溶液Aを得た。DMF中の2-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-5-イル)酢酸(120mg)溶液にHATU(234mg)を加え、室温で15分間攪拌して溶液Bを得た。溶液Aを溶液Bに加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物をEAおよび水で希釈した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLC(AZZOTA C18 GEMINI 250×20mm、10μm;移動相:15%~75%MeCN+H₂O(0.1%NH₃・H₂O);流速:15mL/分;波長:220nm/254nm)およびSFC(カラム:ChiralPak(登録商標)IA、250×21.3mmI.D.、5μm;移動相:A相はCO₂、B相はMeOH+0.1%NH₃・H₂O;グラジエント:B35%;流速:45mL/分;波長:220nm)により精製して、(R)-2-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-5-イル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド(142mg)を白色固体として得た。LCMS ESI(m/z):441.5(M+H)⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.93(s, 1H); 8.08(s, 1H); 7.61(s, 1H); 7.57-7.55(m, 2H); 7.35-7.30(m, 1H); 7.30(d, J=8.4Hz, 1H); 6.65(d, J=7.2Hz, 1H); 5.34-5.22(m, 1H); 5.14-4.97(m, 2H); 3.85(s, 3H); 3.71(s, 2H); 1.46(d, J=6.8Hz, 3H)。¹⁹F-NMR(377MHz, CDCl₃) δ -70.81(s)。

20

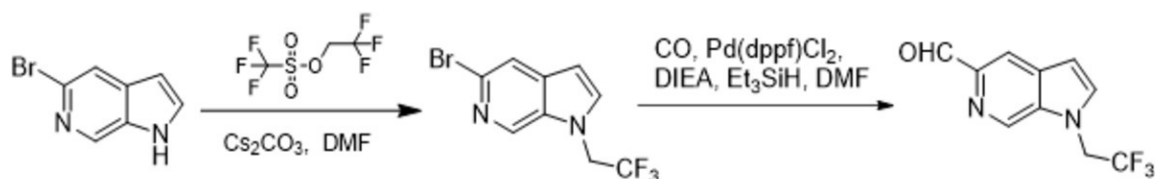
30

実施例 51

(R)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)エチル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド

40

【化 2 5 3】



【0 5 9 6】

5-ブromo-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]

50

ピリジンの合成。DCM (10.0 mL) 中の5-ブromo-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン (1.50 g) の溶液に、2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (1.21 mL) およびCs₂CO₃ (2.98 g) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をEAおよび水で希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテル中の40%酢酸エチルで溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、5-ブromo-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン (2.00 g) を白色固体として得た。LCMS ESI (m/z): 279 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.65 (d, J=4.0 Hz, 1H); 6.57 (d, J=4.0 Hz, 1H); 5.29 (q, J=8.0 Hz, 2H)。¹⁹F-NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ -70.45 (s)。

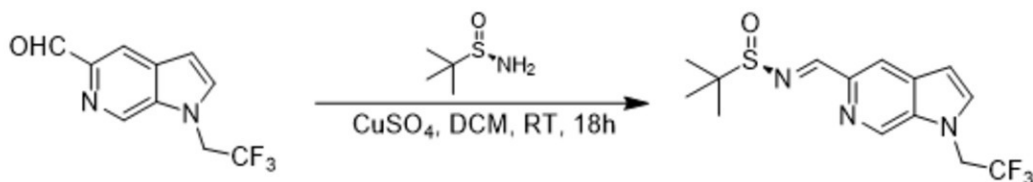
10

【0597】

1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルバルデヒド。DMF (15 mL) 中の5-ブromo-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン (800 mg) 溶液に、CO雰囲気下で、トリエチルシラン (0.69 mL)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)ジクロリド (210 mg) およびDIEA (0.95 mL) を加え、反応混合物を100℃で一晩攪拌した。反応混合物をEAおよび水で希釈した。有機層を分離し、飽和NaCl溶液で洗浄し、真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテル中の20%酢酸エチルで溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルバルデヒド (400 mg) を白色固体として得た。

20

【化254】



30

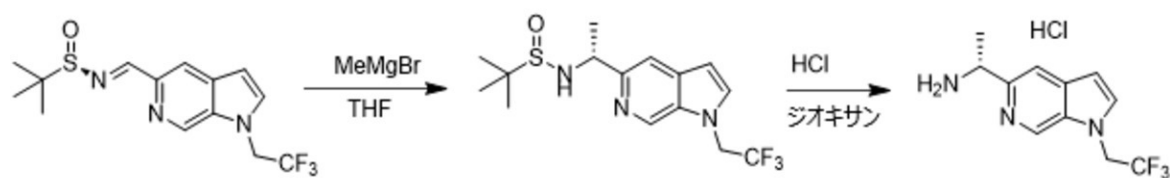
【0598】

(R,E)-2-メチル-N-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド。DCM (5.0 mL) 中の1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルバルデヒド (400 mg) の溶液に、CuSO₄ (839 mg) および2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (276 mg) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応物をEAおよび水で希釈した。有機層を分離し、飽和ブライン溶液で洗浄し、真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテル中の40%酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。有機層を収集し、真空中で濃縮し、乾燥させて、(R,E)-2-メチル-N-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド (440 mg) を白色固体として得た。LCMS ESI (m/z): 332 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (d, J=2.4 Hz, 1H); 8.52 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 7.70 (d, J=4.0 Hz, 1H); 6.77 (d, J=4.0 Hz, 1H); 5.39-5.37 (m, 2H); 1.14 (s, 9H)。¹⁹F-NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ -70.39 ppm。

40

50

【化 2 5 5】



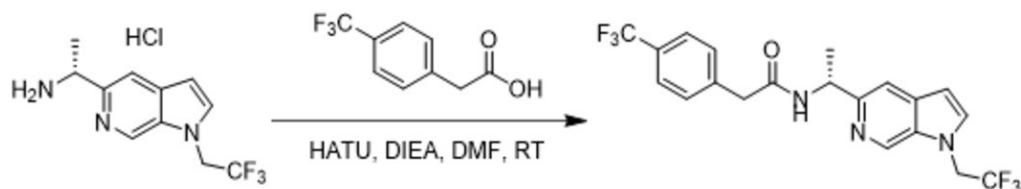
【0 5 9 9】

2-メチル-N-((R)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド。THF (10.0 mL) 中の (R, E)-2-メチル-N-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド (400 mg) の溶液に、 -78°C にて MeMgBr (0.400 mL、エーテル中 3 M) を滴下添加した。反応混合物を -78°C で 30 分間攪拌し、次いで水で希釈した。層を分離し、有機層を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM 中 0~10% MeOH) により精製して、2-メチル-N-((R)-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド (320 mg) を無色油として得た。LCMS ESI (m/z): 348 $[M+H]^+$ 。

【0 6 0 0】

(R)-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩。ジオキサン (2.00 mL) 中の 2-メチル-N-((R)-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド (320 mg) の溶液に、ジオキサン (1.00 mL) 中の 4 N HCl を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、LCMS は反応が完了したことを示した。反応混合物を氷水でクエンチし、EA で 2 回抽出した。合わせた抽出物を濃縮して、(R)-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩 (220 mg) を白色固体として得た。LCMS ESI (m/z): 244 $[M+H]^+$ 。

【化 2 5 6】



【0 6 0 1】

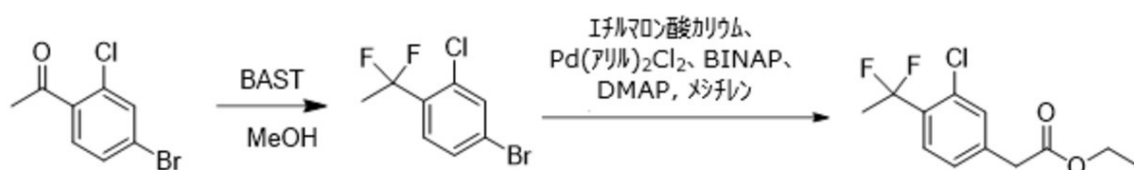
(R)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)エチル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド。2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸 (227 mg) の DMF (5 mL) 溶液に、HATU (422 mg) および DIEA (358 mg) を加えた。溶液を室温で 10 分間攪拌した後、(R)-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩 (225 mg) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、LCMS は所望の MS が検出されたことを示した。反応物を水 (5 mL) で希釈し、EA (10 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム: YM

C T A C 18、250×21.2 mm、5 μm；移動相：5%～95% MeCN/H₂O (0.1% FA)；流速：20 mL/分；波長：205 nm/254 nm) により精製し、(R)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)エチル-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド (200 mg) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z)：430 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (s, 1H)；7.56 (d, J=8.0 Hz, 2H)；7.51 (s, 1H)；7.41 (d, J=8.0 Hz, 2H)；7.39-7.29 (m, 2H)；6.67-6.58 (m, 1H)；5.25-5.21 (m, 1H)；4.74 (q, J=8.0 Hz, 2H)；3.63 (s, 2H)；1.51 (d, J=8.0 Hz, 3H)。¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -62.52、-71.50。

10

実施例 52

(R)-2-(3-シアノ-4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド
【化 257】



20

【0602】

4-ブロモ-2-クロロ-1-(1,1-ジフルオロエチル)ベンゼンの合成。1-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)エタン-1-オン (4 g) の BAST (15 mL) 溶液に、MeOH (0.3 mL) を加えた。混合物をマイクロ波管中で 70℃ で 12 時間撹拌した。混合物を NaHCO₃ 溶液でクエンチし、DCM で抽出した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (100% PE) により精製して、4-ブロモ-2-クロロ-1-(1,1-ジフルオロエチル)ベンゼン (3.5 g) を無色油として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (s, 1H)；7.53-7.41 (m, 2H)；2.01 (t, J=18.4 Hz, 3H)。¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -87.64 ppm。

30

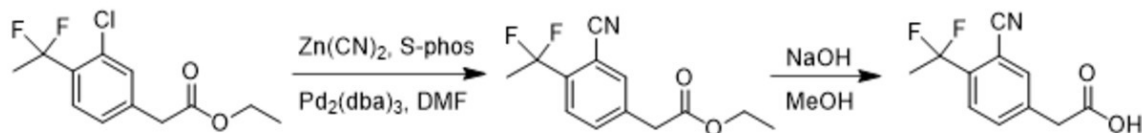
【0603】

2-(3-クロロ-4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)酢酸エチルの合成。メシチレン (40 mL) 中の 4-ブロモ-2-クロロ-1-(1,1-ジフルオロエチル)ベンゼン (3.5 g)、3-エトキシ-3-オキソプロパン酸カリウム (3.50 g)、Pd₂(アリル)₂Cl₂ (0.10 g)、BINAP (0.51 g) および DMAP (1.67 g) の溶液を、140℃ で 1 時間撹拌した。次いで、混合物を 120℃ で 12 時間撹拌し、混合物を濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:EA=10:1) により精製して、2-(3-クロロ-4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)酢酸エチル (1.8 g) を無色油として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, J=8.0 Hz, 1H)；7.38 (s, 1H)；7.24 (d, J=8.0 Hz, 1H)；4.17 (q, J=7.2 Hz, 2H)；3.61 (s, 2H)；2.03 (t, J=18.4 Hz, 3H)；1.27 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

40

50

【化 2 5 8】



【0 6 0 4】

2-(3-シアノ-4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)酢酸エチルの合成。
DMF (2.0 mL) 中の 2-(3-クロロ-4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)酢酸エチル (1.0 g)、Zn(CN)₂ (1.02 g)、S-Phos (0.32 g) および Pd₂(dba)₃ (0.36 g) の溶液を、マイクロ波中、150℃で30分間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (PE:EA=10:1) により精製して、2-(3-シアノ-4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)酢酸エチル (400 mg、1.579) を黄色油として得た。

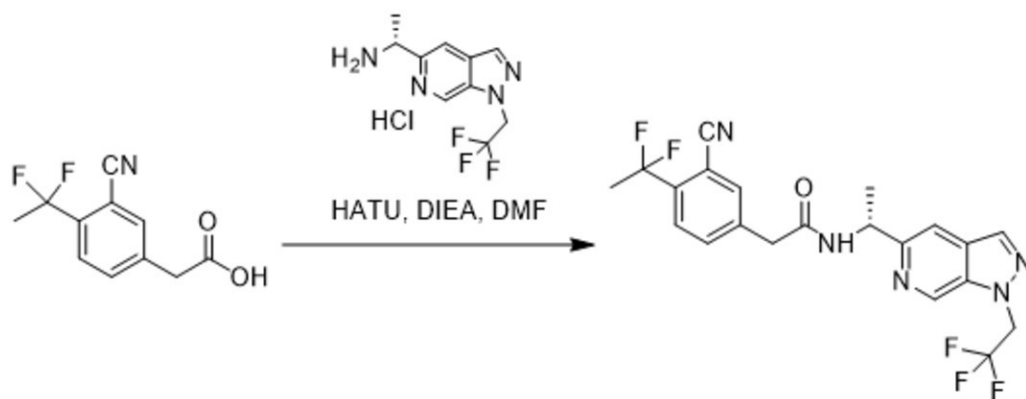
10

【0 6 0 5】

2-(3-シアノ-4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)酢酸の合成。2-(3-シアノ-4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)酢酸エチル (400 mg) の MeOH (2.0 mL) 溶液に 1 M NaOH (3 mL) を加え、混合物を 25℃で12時間攪拌した。MeOH を真空下で除去し、水性残渣を EA で洗浄した。水相を 1 N HCl 溶液で pH=4 に調整し、EA で抽出した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-(3-シアノ-4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)酢酸 (50 mg) を無色油として得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。LCMS ESI (m/z): 449 (2M-H)⁻。

20

【化 2 5 9】



30

【0 6 0 6】

(R)-2-(3-シアノ-4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド。2-(3-シアノ-4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)酢酸 (50 mg) および HATU (110 mg) の DMF (2.0 mL) 溶液を、25℃で10分間攪拌した。(R)-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩 (70.5 mg) および DIEA (0.110 mL) を混合物に加えた。混合物を 25℃で2時間攪拌し、混合物を水で希釈し、EA で抽出した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。残留物を分取 HPLC (YMC-Actus Triart C18、150×20 mm×5 μm; 移動相: 30%~95% MeCN/H₂O (0.1% FA)) によって精製し、(R)-2-(3-シアノ-4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,

40

50

4-c] ピリジン-5-イル) エチル) アセトアミド (57.4 mg) を白色固体として得た。LCMS ESI (m/z): 452 ($M+H$)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (s, 1H); 8.12 (s, 1H); 7.67 (s, 1H); 7.64-7.57 (m, 3H); 6.86 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); 5.31-5.22 (m, 1H); 5.07 (q, $J=8.4$ Hz, 2H); 3.62 (s, 2H); 2.04 (t, $J=18.4$ Hz, 3H); 1.53 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。¹⁹F-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ -70.78, -87.16 ppm。

実施例 53

(R)-2-(1,2-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド

10

【化260】



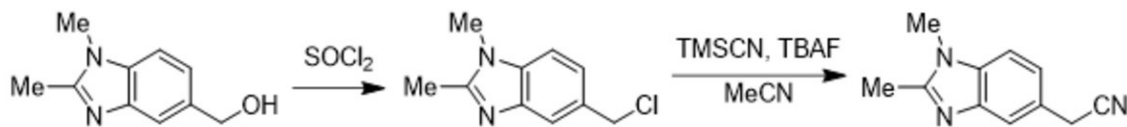
【0607】

20

(1,2-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノール。THF (40 mL) 中の 1,2-ジメチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-5-カルボン酸メチル (1.0 g) の溶液に、0℃で 4.90 mL の 1 M 水素化アルミニウムリチウムを加えた。2 時間後、硫酸ナトリウム十水和物およびクエン酸を反応混合物に添加して、過剰の水素化アルミニウムリチウムを破壊した。1 時間後、メタノール (25 mL) を加え、微粒の懸濁液を濾別した。濾液を減圧下で蒸発させて、褐色固体を得た。EA (50 mL) を加え、懸濁液を超音波浴で処理した。固体を濾去し、この手順を 2 回繰り返した。黄色の濾液を減圧下で蒸発させて、粗製の (1,2-ジメチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-5-イル)メタノール (700 mg) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 177 [$M+H$]⁺。

30

【化261】



【0608】

5-(クロロメチル)-1,2-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール。SOCl₂ (5.0 mL) 中の (1,2-ジメチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-5-イル)メタノール (700 mg) の溶液を、室温で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮乾固して、粗生成物を黄色油として得、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。LC/MS ESI (m/z): 195 [$M+H$]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (s, 1H); 7.55 (s, 2H); 4.67 (s, 2H); 3.84 (s, 3H); 3.07 (s, 3H)。

40

【0609】

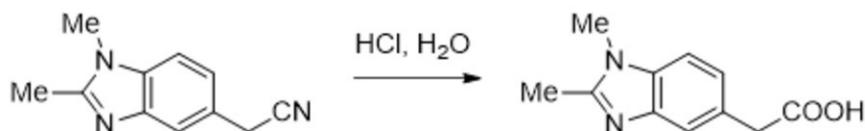
2-(1,2-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)アセトニトリル。5-(クロロメチル)-1,2-ジメチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール (230 mg) の CH₃CN (2.0 mL) 溶液に、THF 中の 1 M TBAF (1.4 mL) および TMSCN (0.18 mL) を加えた。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。T

50

LCおよびLCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物を氷水でクエンチし、次いでEAで2回抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH=10/1）により精製して、2-（1,2-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）アセトニトリル（170mg）を無色油として得た。LC/MS ESI (m/z): 186 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (s, 1H); 7.29 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.22 (d, J=8.0 Hz, 1H); 3.86 (s, 2H); 3.74 (s, 3H); 2.62 (s, 3H)。

【化262】

10

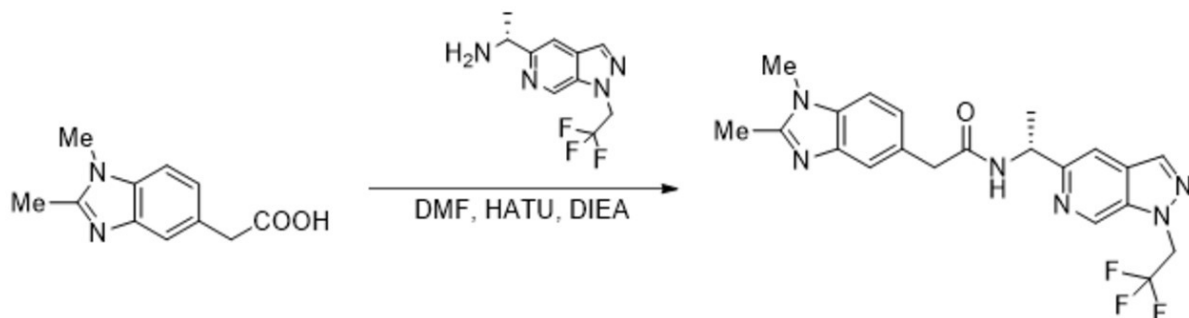


【0610】

2-（1,2-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）酢酸。濃塩酸（0.5mL）中の2-（1,2-ジメチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-5-イル）アセトニトリル（100mg）の溶液を、LC/MSにより反応が完了するまで、0℃で2時間攪拌した。次いで、混合物を濃縮乾固して、粗製2-（1,2-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）酢酸を油状物として得、これをさらに精製せず

20

【化263】



30

【0611】

(R)-2-（1,2-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）-N-（1-（1-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル）エチル）アセトアミド。DMF（2.0mL）中の2-（1,2-ジメチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-5-イル）酢酸（80mg）およびHATU（193mg）の溶液に、DIEA（152mg）を加えた。この溶液を室温で10分間攪拌した後、(R)-1-〔1-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル〕エタン-1-アミン塩酸塩（124mg）を添加した。混合物を室温で16時間攪拌したところ、LCMSは所望の質量を検出した。反応混合物を水（5mL）で希釈し、EA（10mL×2）で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これを分取HPLC（カラム：YMC-Actus Triart C18、250×21mm；移動相：20%~95% MeCN/H₂O（0.1% NH₃・H₂O）；流速：15mL/分；波長：220nm/254nm）により精製して、(R)-2-（1,2-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）-N-（1-（1-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル）エチル）アセトアミドを白色固体として得た（77.5mg）。LC/MS ESI (m/z): 431 [M+H]⁺。¹H-NMR

40

50

(400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (s, 1H); 8.07 (s, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.52 (s, 1H); 7.30–7.21 (m, 2H); 6.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 5.30–5.23 (m, 1H); 5.06–5.03 (m, 2H); 3.76 (s, 3H); 3.71 (d, J = 4.0 Hz, 2H); 2.67 (s, 3H); 1.42 (d, J = 8.0 Hz, 3H). ¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -70.80 (s).

実施例 54

(R)-2-(3-シアノ-1,2-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド
【化264】

10



【0612】

5-ブロモ-1,2-ジメチル-1H-インドール。DMF (15 mL) 中の5-ブロモ-2-メチル-1H-インドール (3.0 g) の溶液に、0℃でNaH (鉱油中60%懸濁液、1.71 g) を加えた。混合物を0℃で30分間攪拌した後、ヨードメタン (3.04 g) を加えた。反応物を室温まで温め、一晩攪拌した。次いで、反応をH₂Oでクエンチし、Et₂O (3×40 mL) で抽出した。合わせた有機層をH₂O (50 mL) で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させた。粗物質をシリカゲルカラム (PE:EA = 5:1) で精製して、5-ブロモ-1,2-ジメチル-1H-インドール (3.142 g) を黄色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H); 7.23–7.17 (m, 1H); 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 6.17 (s, 1H); 3.62 (s, 3H); 2.40 (s, 3H)。LC/MS ESI (m/z): 224 [M+H]⁺。

20

30

【0613】

5-ブロモ-1,2-ジメチル-1H-インドール-3-カルバルデヒド。0℃でDMF (5 mL) にPOCl₃ (1.66 mL) を加え、30分間攪拌した。次いで、氷水浴中で冷却しながら、前記混合物にDMF (5 mL) 中の5-ブロモ-1,2-ジメチル-1H-インドール (2 g) を加えた。次いで、反応混合物を50℃で一晩攪拌した。反応物を室温まで冷却し、氷水に注いだ。混合物にNaOH水溶液 (2 M) を加えてpHを9に調整し、続いて酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。減圧下で濃縮して、粗製5-ブロモ-1,2-ジメチル-1H-インドール-3-カルバルデヒド (2.17 g、粗製) を黄色固体として得た。それをさらに精製せずに次の工程で使用した。LC/MS ESI (m/z): 252 [M+H]⁺。

40

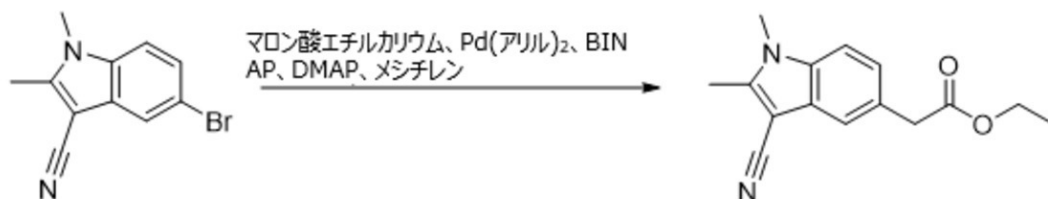
【0614】

5-ブロモ-1,2-ジメチル-1H-インドール-3-カルボニトリル。DMF (10 mL) 中の5-ブロモ-1,2-ジメチル-1H-インドール-3-カルバルデヒド (2.17 g、粗製) の溶液に、ピリジン (0.84 mL) およびNH₂OH·HCl (712 mg) を加えた。反応物を60℃で30分間攪拌した。LCMSおよびTLCが反応が完了したことを示した後、混合物を0℃に冷却した。CDI (4.2 g) およびTEA (1.44 mL) を順次加えた。反応混合物を60℃で一晩攪拌し、次いでEAおよび水で希釈した。有機層を分離し、飽和NaCl水溶液で洗浄し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE中23% EA) で精製して、5-ブロモ-1,2-ジメチル-1H-インドール-3-カルボニトリル (1.57 g) を黄色固体とし

50

て得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz , CDCl_3) δ 7.71 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H); 7.29 (dd, $J=8.8, 1.8\text{Hz}$, 1H); 7.11 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H); 3.63 (s, 3H); 2.51 (s, 3H)。LC/MS ESI (m/z): 249 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【化265】



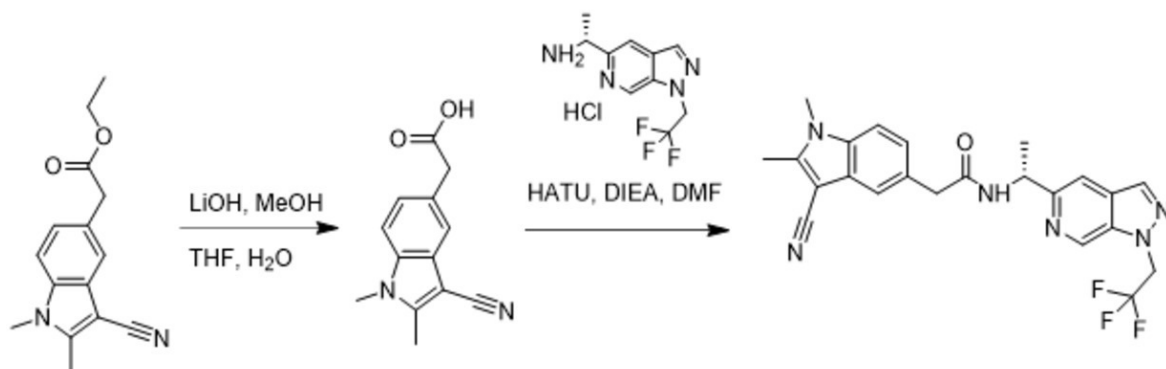
10

【0615】

2-(3-シアノ-1, 2-ジメチル-1H-インドール-5-イル)酢酸エチル。メシチレン (15 mL) 中の5-ブromo-1, 2-ジメチル-1H-インドール-3-カルボニトリル (1.57 g) の溶液に、ジアリルパラジウムジクロリド (0.10 g)、BINAP (0.24 g)、DMAP (0.72 g) およびマロン酸エチルカリウム (1.61 g) を加えた。反応物に N_2 を充填し、 120°C で一晩撹拌した。反応物を濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:EA=5:1) で精製して、エチル 2-(3-シアノ-1, 2-ジメチル-1H-インドール-5-イル) を得た。酢酸塩 (884 mg) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 257 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

【化266】



30

【0616】

2-(3-シアノ-1, 2-ジメチル-1H-インドール-5-イル)酢酸。MeOH (3 mL) および THF (3 mL) 中の 2-(3-シアノ-1, 2-ジメチル-1H-インドール-5-イル)酢酸エチル (884 mg) の溶液に、 H_2O (3 mL) 中 LiOH (724 mg) を加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌し、次いで水 (15 mL) を加え、水層を EA で洗浄した。水層を 1 M HCl 水溶液で $\text{pH} < 3$ に酸性化し、混合物を EA で抽出し、合わせた有機相を飽和 NaCl で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して粗製 2-(3-シアノ-1, 2-ジメチル-1H-インドール-5-イル)酢酸 (530 mg) を白色固体として得た。LC/MS ESI (m/z): 229 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

40

【0617】

(R)-2-(3-シアノ-1, 2-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド。2 mL の DMF 中の粗製 2-(3-シアノ-1

50

、2-ジメチル-1H-インドール-5-イル)酢酸(200mg)およびHATU(500mg)の溶液を、室温で15分間攪拌した(溶液A)。湿ったpH紙で溶液のpHが7より高くなるまで、DIEA(0.87mL)を(R)-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩(319mg)に加えた(溶液B)。溶液Bを溶液Aに加え、反応物を室温で1時間攪拌し、その時点でLCMSは反応が完了したことを示した。反応物をEAおよび水で希釈した。二相を分離し、水相をEA(10mL×2)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム:AZZOTA C18、30×250mm×10μm;移動相:20%~95%MeCN/H₂O(0.1%FA);流速:30mL/分;波長:220nm/254nm)により精製して、(R)-2-(3-シアノ-1,2-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル))-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)アセトアミド(63.3mg)を白色固体として得た。LC/MS ESI(m/z):455[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.97(s, 1H); 8.11(s, 1H); 7.59(s, 1H); 7.49(s, 1H); 7.30-7.27(m, 1H); 7.20(d, J=8.0Hz, 1H); 6.72(d, J=7.6Hz, 1H); 5.35-5.25(m, 1H); 5.16-4.99(m, 2H); 3.71(s, 3H); 3.69(d, J=3.2Hz, 2H); 2.59(s, 3H); 1.48(d, J=6.8Hz, 3H)。¹⁹F-NMR(377MHz, CDCl₃) δ -70.78(s)。

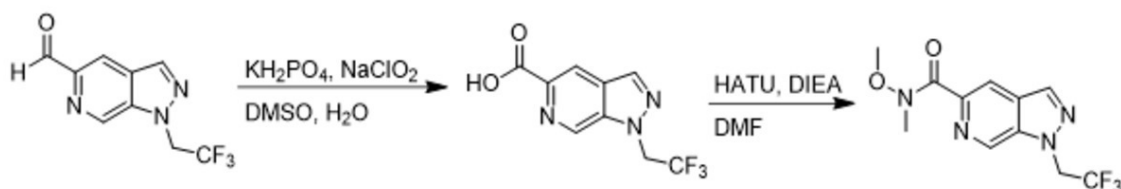
10

20

実施例55

(R)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド

【化267】



30

【0618】

1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルボン酸。DMSO(20mL)中の1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド(1.8g)の溶液に、H₂O(10mL)中のKH₂PO₄(1.4mL)の溶液およびH₂O(10mL)中の次亜塩素酸ナトリウム(2.13g)の溶液を加えた。混合物を25℃で12時間攪拌した。混合物を1N NaOH溶液で希釈し、EAで抽出した。次いで、水相を1N HClでpH=4に調整し、EAで抽出した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して、1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルボン酸(2.2g、粗製)を黄色固体として得た。LCMS ESI(m/z):246(M+H)⁺。

40

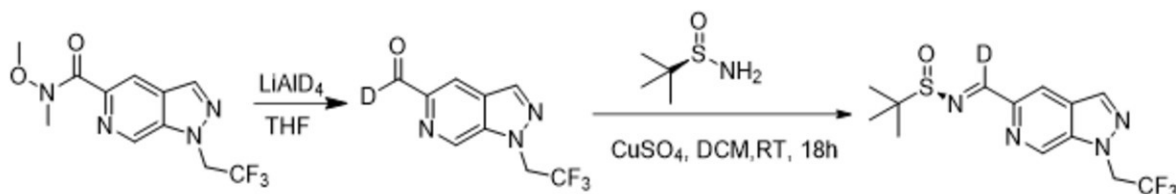
【0619】

N-メトキシ-N-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルボキサミド。DMF(20mL)中の1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルボン酸(2.2g)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(0.96g)、HATU(4.43g)の溶液g)およびTEA(3.8mL)の溶液を、25℃で12時間攪拌し

50

た。反応混合物を水で希釈し、E Aで抽出した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝20：1）により精製して、N-メトキシ-N-メチル-1-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルボキサミド（2 g）を黄色固体として得た。LCMS ESI（m/z）：289（M+H）⁺。¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.01（s, 1H）；8.24（s, 1H）；8.19（s, 1H）；5.12（q, J＝8.4 Hz, 2H）；3.78（s, 3H）；3.46（s, 3H）。

【化268】



10

【0620】

1-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド-d。THF（30 mL）中のN-メトキシ-N-メチル-1-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルボキサミド（2000 mg）の溶液に、LiAlD₄（437 mg）を添加した。混合物を25℃で12時間撹拌した。混合物を水および2 N NaOH水溶液でクエンチし、E Aで抽出した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝20：1）で精製して、1-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド-d（820 mg）を白色固体として得た。LCMS ESI（m/z）：231（M+H）⁺。

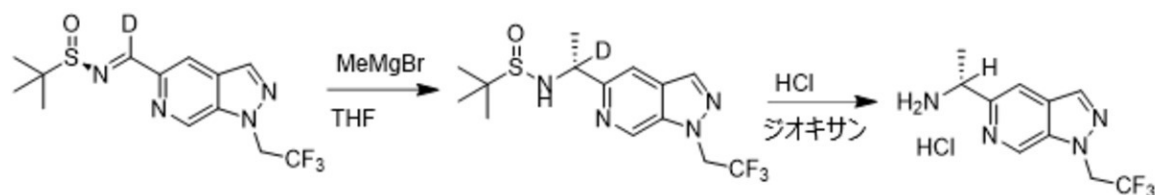
20

【0621】

（R,E）-2-メチル-N-（（1-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル）メチレン-d）プロパン-2-スルフィンアミド。DCM（10 mL）中の1-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-カルバルデヒド-d（820 mg）の溶液に、（R）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（561 mg）および硫酸銅（II）五水和物（209 mg）を加えた。混合物を25℃で12時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝20：1）で精製して、（R,E）-2-メチル-N-（（1-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル）メチレン-d）プロパン-2-スルフィンアミド（740 mg）を黄色固体として得た。LCMS ESI（m/z）：234（M+H）⁺。

30

【化269】



40

【0622】

50

2-メチル-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル-1-d)プロパン-2-スルフィンアミド。THF (15 mL) 中の(R,E)-2-メチル-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)メチレン-d)プロパン-2-スルフィンアミド (640 mg) の溶液に、臭化メチルマグネシウム (3.200 mL、Et₂O 中 3.0 M) を-78℃で加えた。混合物を-78℃で2時間撹拌した。混合物をNH₄Cl水溶液でクエンチし、EAで抽出した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して黄色固体を得た。黄色固体をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 20:1) により精製して、2-メチル-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル-1-d)プロパン-2-スルフィンアミド (380 mg) を白色固体として得た。LCMS ESI (m/z): 350 (M+H)⁺。

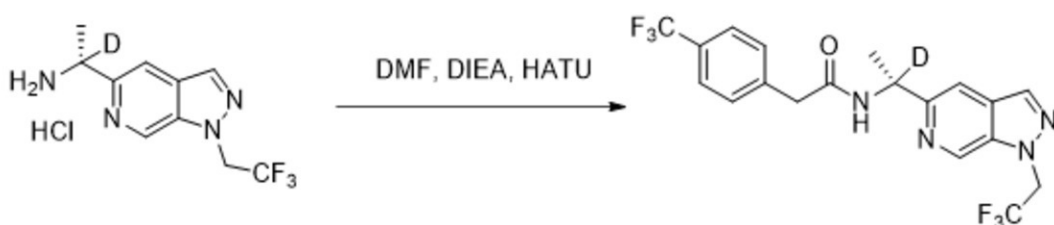
10

【0623】

(R)-1-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩。ジオキサン (2 mL) 中の2-メチル-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル-1-d)プロパン-2-スルフィンアミド (280 mg) にHCl/ジオキサン (2 mL、ジオキサン中 4 M) を加えた。混合物を25℃で2時間撹拌した。混合物を濃縮して、(R)-1-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン塩酸塩 (300 mg、粗製) を白色固体として得た。LCMS ESI (m/z): 246 (M+H)⁺。

20

【化270】



30

【0624】

(R)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル-1-d)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド。DMF (5 mL) 中の1-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-d-1-アミン塩酸塩 (300 mg) および2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸 (300 mg) の溶液に、HATU (558 mg) およびDIEA (0.6 mL) を加えた。混合物を25℃で3時間撹拌した。反応物を水で希釈し、EAで抽出した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣を分取HPLC (YMC-Actus Triart C18 150×20 mm×5 μm; 移動相: 30%~95% MeCN/H₂O (0.1% FA); 流速: 25 mL/分; 波長: 205 nm/254 nm) により精製し、(R)-N-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)エチル-1-d)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド (241.8 mg) を白色固体として得た。LCMS ESI (m/z): 432 (M+H)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.61-7.56 (m, 3H); 7.41 (d, J=8.0 Hz, 2H); 6.69 (s, 1H); 5.05 (q, J=8.4 Hz, 2H); 3.64 (s, 2H); 1.48 (s, 3H)。¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -62.54; -70.81 ppm。

40

50

実施例 5 6

2- (4-イソプロピルフェニル) -N- [(1R) -1- (5- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ピリジン-2-イル) エチル] アセトアミド

【0625】

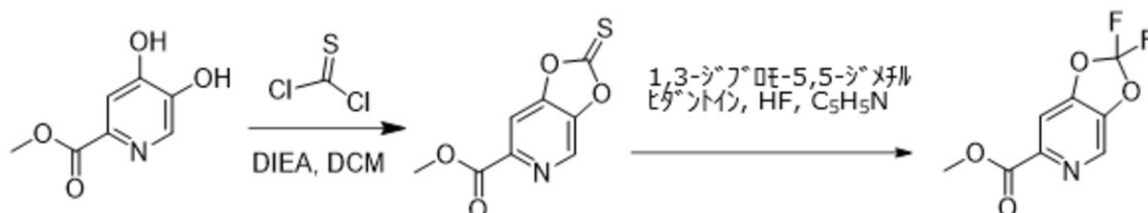
表題化合物は、米国特許第7, 875, 636号の実施例16に従って合成した。

実施例 5 7

(R) -N- (1- (2, 2-ジフルオロ- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-c] ピリジン-6-イル) エチル) -2- (4-イソプロピルフェニル) アセトアミド

【化271】

10



【0626】

2-チオキソ- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸メチルの合成。DCM (15 mL) 中の4, 5-ジヒドロキシピリジン-2-カルボン酸メチル (1.0 g) およびDIEA (1.95 mL) の溶液に、チオホスゲン (0.90 mL) を0℃で加え、混合物を25℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮して褐色油を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:EA=5:1) により精製して、2-チオキソ- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸メチル (1.0 g) を白色固体として得た。

20

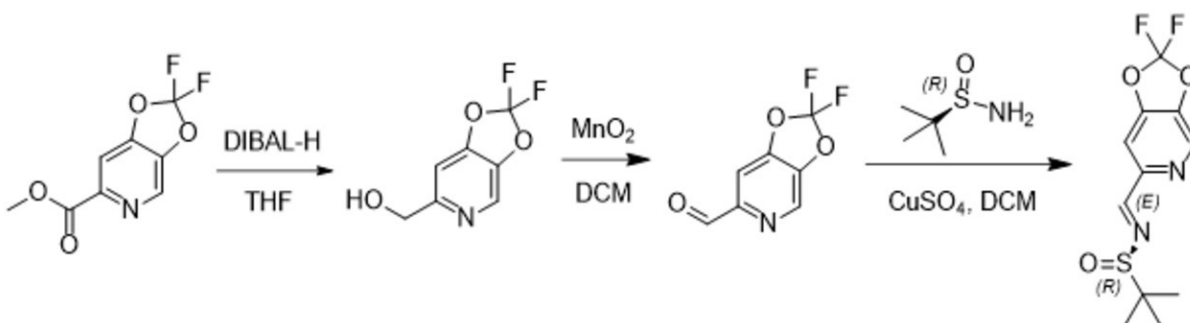
【0627】

2, 2-ジフルオロ- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸メチルの合成。DCM (30 mL) 中の2-チオキソ- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸メチル (1.0 g) の溶液に、フッ化水素-ピリジン (70% HF) (3.0 mL) を加え、続いて1, 3-ジブromo-5, 5-ジメチルヒダントイン (4.1 g) を-78℃で加えた。混合物を-78℃で20分間攪拌し、次いで冷却浴を氷-NaClに置き換え、混合物を-10℃で1時間攪拌した。混合物を、pHが中性になるまで50% NaOH溶液 (10 mL) でクエンチした。次いで、Na₂S₂O₃ (10% 溶液、20 mL) を加え、混合物をDCM (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄色油状物を得た。黄色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:EA=5:1) により精製して、2, 2-ジフルオロ-2H- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸メチル (850 mg) を白色固体として得た。

30

【化272】

40



【0628】

50

(2, 2-ジフルオロ-[1, 3]ジオキソロ[4, 5-c]ピリジン-6-イル)メタノールの合成。THF (10 mL) 中の 2, 2-ジフルオロ-2H-[1, 3]ジオキソロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸メチル (480 mg) の溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (6.6 mL、1 M) を 0℃ で加えた。混合物を 0℃ で 2 時間攪拌し、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) でクエンチし、DCM (5 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製の {2, 2-ジフルオロ-2H-[1, 3]ジオキソロ[4, 5-c]ピリジン-6-イル}メタノール (230 mg) を無色油として得た。これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

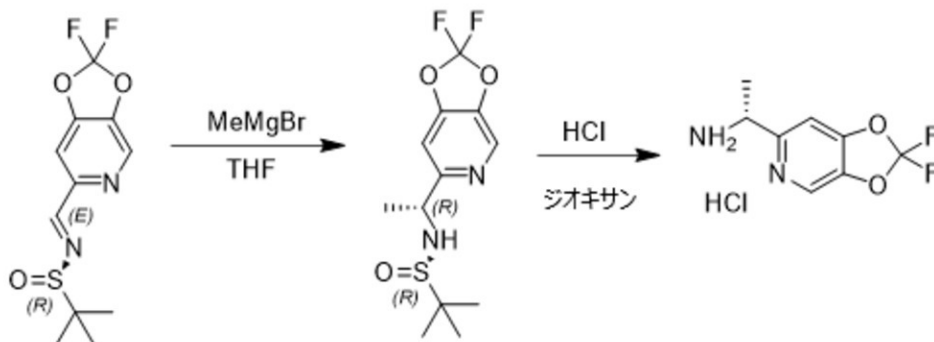
【0629】

2, 2-ジフルオロ-[1, 3]ジオキソロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルバルデヒドの合成。DCM (5.0 mL) 中の {2, 2-ジフルオロ-2H-[1, 3]ジオキソロ[4, 5-c]ピリジン-6-イル}メタノール (230 mg) の溶液に、酸化マンガ (106 mg) を加え、混合物を 25℃ で 12 時間攪拌した。次いで、混合物を濾過し、濾液を濃縮して粗製 2, 2-ジフルオロ-[1, 3]ジオキソロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルバルデヒドを得、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【0630】

(R, E)-N-((2, 2-ジフルオロ-[1, 3]ジオキソロ[4, 5-c]ピリジン-6-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成。DCM (10 mL) 中の 2, 2-ジフルオロ-2H-[1, 3]ジオキソロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルバルデヒド (250 mg) の溶液に、CuSO₄ (640 mg) と (R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (210 mg) を加えた。反応混合物を 25℃ で 36 時間攪拌し、混合物を濾過し、濾液を濃縮して褐色油を得た。この褐色油をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:EA=5:1) により精製して、(R, E)-N-((2, 2-ジフルオロ-[1, 3]ジオキソロ[4, 5-c]ピリジン-6-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (240 mg) を白色固体として得た。

【化273】



【0631】

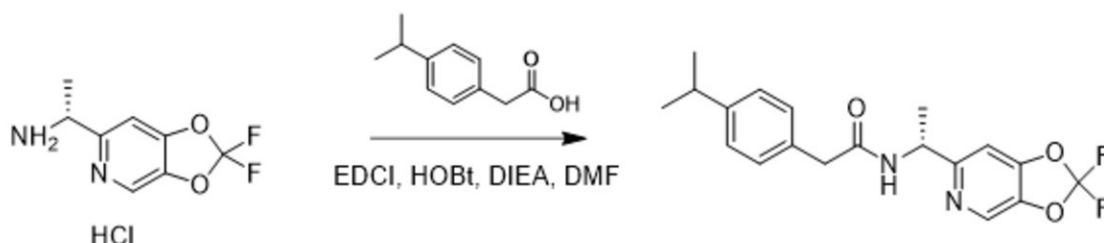
(R)-N-((R)-1-(2, 2-ジフルオロ-[1, 3]ジオキソロ[4, 5-c]ピリジン-6-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成。(R, E)-N-((2, 2-ジフルオロ-[1, 3]ジオキソロ[4, 5-c]ピリジン-6-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (240 mg) の THF (5 mL) 溶液に、臭化メチルマグネシウム (1.1 mL、THF 中 3 M) を -78℃ で加えた。混合物を -78℃ で 1 時間攪拌し、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL × 2) で抽出した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄色油を得た。黄色油をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (PE:EA=5:1 から 1:1) により精製して、(R)-N-((R)-1-(2, 2-ジフルオロ-[1, 3]ジオキソロ[4, 5-c]ピリジン-6-イル)エチル

) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (190 mg) を白色固体として得た。
【0632】

(R) - 1 - (2, 2 - ジフルオロ - [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - c] ピリジン - 6 - イル) エタン - 1 - アミン塩酸塩の合成。(R) - N - ((R) - 1 - (2, 2 - ジフルオロ - [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - c] ピリジン - 6 - イル) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (100 mg) に HCl / ジオキサン (1.0 mL) 中の 2 - スルフィンアミド (100 mg) に HCl / ジオキサン (4 N、1 mL) を加えた。混合物を 25 °C で 1 時間攪拌し、混合物を濃縮して、(R) - 1 - (2, 2 - ジフルオロ - [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - c] ピリジン - 6 - イル) エタン - 1 - アミン塩酸塩 (70 mg、粗製) を白色固体として得た。

10

【化274】



20

【0633】

(R) - N - (1 - (2, 2 - ジフルオロ - [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - c] ピリジン - 6 - イル) エチル) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) アセトアミド。DMF (5.0 mL) 中の (R) - 1 - (2, 2 - ジフルオロ - [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - c] ピリジン - 6 - イル) エタン - 1 - アミン塩酸塩 (70 mg) の溶液に、2 - [4 - (プロパン - 2 - イル) フェニル] 酢酸 (67.9 mg)、EDCI · HCl (79.6 mg)、HOBT (56.1 mg) および DIEA (0.23 mL) を加えた。反応混合物を 25 °C で 3 時間攪拌し、混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄色油を得た。この黄色油を分取 HPLC [YMC - Actus Triart C18、250 × 21 mm; 移動相: 30 % ~ 95 % MeCN / H₂O (0.1 % FA)] により精製して、(R) - N - (1 - (2, 2 - ジフルオロ - [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - c]) ピリジン - 6 - イル) エチル) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) アセトアミド (51.6 mg) を白色固体として得た。LCMS ESI (m/z): 363 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H); 7.24 - 7.15 (m, 4H); 6.98 (s, 1H); 6.53 (d, J = 6.8 Hz, 1H); 5.18 - 4.97 (m, 1H); 3.56 (s, 2H); 2.98 - 2.80 (m, 1H); 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H); 1.26 (s, 3H); 1.24 (s, 3H)。

30

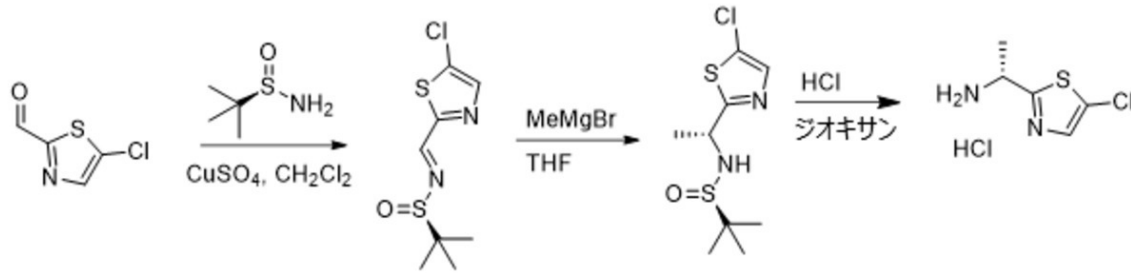
実施例 58

(R) - N - (1 - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) エチル) - 2 - (6 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) ピリジン - 3 - イル) アセトアミド

40

50

【化 2 7 5】



10

【0 6 3 4】

(R, E)-N-((5-クロロチアゾール-2-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成。CH₂Cl₂ (3.0 mL) 中の5-クロロ-1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド (160 mg) の溶液に、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (131 mg) およびCuSO₄ (865 mg) を室温で加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を氷水でクエンチし、次いでEtOAcで2回抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:EA=3:1) により精製し、(R, E)-N-((5-クロロチアゾール-2-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (246 mg) を黄色固体として得た。

20

【0 6 3 5】

(R)-N-((R)-1-(5-クロロチアゾール-2-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの合成。THF (5.0 mL) 中の(R, E)-N-((5-クロロチアゾール-2-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (246 mg) の溶液に、臭化メチルマグネシウム (0.98 mL、2.5 mol/L (THF中)) をN₂下、-78℃で滴下添加した。混合物を-78℃で1時間攪拌し、LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物を氷水でクエンチし、次いでEtOAcで2回抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:EA=1:1) により精製して、(R)-N-((R)-1-(5-クロロチアゾール-2-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (220 mg) を黄色油として得た。LC/MS ESI (m/z): 267 [M+H]⁺。

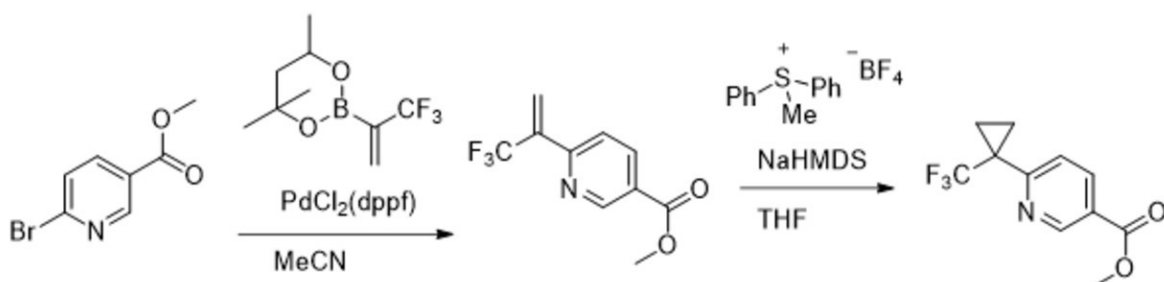
30

【0 6 3 6】

(R)-1-(5-クロロチアゾール-2-イル)エタンアミン塩酸塩の合成。ジオキサン (5.0 mL) 中の(R)-N-((R)-1-(5-クロロチアゾール-2-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (220 mg) の溶液に、ジオキサン中のHCl (0.82 mL、4 M) 溶液を室温で加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、LCMSは反応が完了したことを示した。溶媒を除去して、粗製(R)-1-(5-クロロチアゾール-2-イル)エタンアミン塩酸塩 (117 mg) を黄色油として得た。LC/MS ESI (m/z): 163 [M+H]⁺。

40

【化 2 7 6】



50

【0637】

6-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エン-2-イル)ニコチン酸メチルの合成。アセトニトリル(104 mL)中の6-ブロモニコチン酸メチル(5.47 g)、4,4,6-トリメチル-2-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボリオナン(7.87 g)、Pd(dppf)Cl₂(1.85 g)、K₂CO₃(2 M水溶液、26.8 mL)の混合物にN₂を充填し、80℃で90分間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水と酢酸エチルとに分配した。二相を分離し、水相をDCM(10 mL×3)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~20%酢酸エチル/PE)により精製して、6-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エン-2-イル)ニコチン酸メチルを無色油(3.0 g)として得た：LC/MS ESI(m/z)：232 [M+H]⁺。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃)：δ 9.22(d, J=2.4 Hz, 1H)；8.75-8.74(m, 1H)；8.34-8.31(m, 1H)；8.25(d, J=1.2 Hz, 1H)；7.58(d, J=11.6 Hz, 1H)；3.97(s, 3H)。¹⁹F-NMR(376.48 MHz, CDCl₃)：-63.98 ppm。

10

【0638】

6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ニコチン酸メチルの合成。無水テトラヒドロフラン(30 mL)中の6-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エン-2-イル)ニコチン酸メチル(2.47 g)およびメチルジフェニルスルホニウムテトラフルオロボレート(4.0 g)の懸濁液に、窒素下0℃にて4.27 mLのNaHMDS(THF中2 M)を加え、反応混合物を0℃で10分間、次いで室温で1時間攪拌した。次いでメタノール(0.25 mL)を加えて反応を停止させた。粗混合物を真空濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE中10%EA)により精製して、6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ニコチン酸メチルを白色固体として得た(345 mg)。LC/MS ESI(m/z)：246 [M+H]⁺。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃)：δ 9.09(d, J=2.4 Hz, 1H)；8.26-8.23(m, 1H)；7.64(d, J=8.4 Hz, 1H)；3.95(s, 3H)；1.54-1.53(m, 2H)；1.50-1.49(m, 2H) ppm。¹⁹F-NMR(376.48 MHz, CDCl₃)：δ -67 ppm。

20

30

【化277】



【0639】

6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ニコチン酸の合成。MeOH(20 mL)中の6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ニコチン酸メチル(345 mg)の溶液に、4.0 mLの2.0 M NaOHを加えた。混合物を65℃で2時間攪拌し、TLCは出発物質の総消費を示した。MeOHを真空下で除去し、反応物を1 N HClでpH 2~3に調整した。反応物をEA(50 mL)で抽出した。EA抽出物をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ニコチン酸(300 mg)を白色固体として得た。LC/MS ESI(m/z)：232 [M+H]⁺。

40

【0640】

2-ジアゾ-1-(6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ピリジン-3

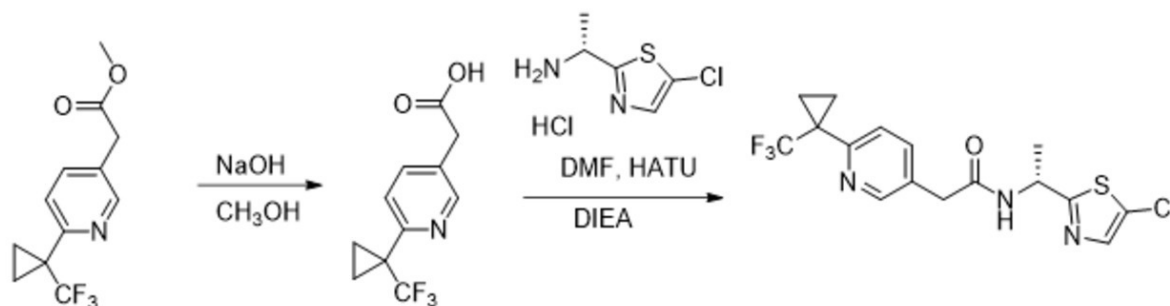
50

ーイル) エタノンの合成。DCM (10 mL) 中の 6-(1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル) ニコチン酸 (300 mg) 溶液を 0℃ に冷却した。塩化オキサリル (1.1 mL) および DMF (2 滴) を加え、得られた溶液を攪拌した。室温で 2 時間。混合物を真空下で濃縮し、残渣を DCM (10 mL) に再溶解し、0℃ に冷却した。(ジアゾメチル) トリメチルシラン (1.28 mL、2 M ヘキサン溶液) および TEA (0.33 mL) をゆっくり加え、そして得られた溶液を 5℃ で 12 時間維持した。次いで、反応物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、約 600 mg の 2-ジアゾ-1-(6-(1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル) ピリジン-3-イル) エタノンを褐色残渣として得、それを次の工程で直接使用した。LC/MS ESI (m/z): 256 [M+H]⁺。【0641】

10

2-(6-(1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル) ピリジン-3-イル) 酢酸メチルの合成。メタノール (20 mL) 中の 2-ジアゾ-1-(6-(1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル) ピリジン-3-イル) エタノン (600 mg、粗製) の混合物に、Ag₂O (175 mg) を加えた。反応物を 65℃ で 2 時間攪拌し、TLC は微量生成物の形成を示した。追加の Ag₂O (142 mg) を加え、混合物を 65℃ でさらに 2 時間攪拌した。反応物を真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE 中 10% EA ~ 20% EA) で精製して、100 mg のメチル 2-(6-(1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル) ピリジン-3-イル) を得た。酢酸塩を黄色油状物として得た。LC/MS ESI (m/z): 260 [M+H]⁺。【化278】

20



30

【0642】
2-(6-(1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル) ピリジン-3-イル) 酢酸の合成。MeOH (10 mL) 中の 2-(6-(1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル) ピリジン-3-イル) 酢酸メチル (100 mg) の溶液に、2.0 mL の 2.0 M NaOH を加えた。混合物を 65℃ で 2 時間攪拌した後、揮発性物質の一部を減圧下で除去し、反応混合物を 1 N HCl で pH 2 ~ 3 に調整した。次いで、混合物を EA (50 mL × 3) で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製 2-(6-(1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル) ピリジン-3-イル) 酢酸 (50 mg) を白色固体として得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。LC/MS ESI (m/z): 246 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H); 7.78-7.75 (m, 1H); 7.59-7.56 (m, 1H); 3.69 (s, 2H); 1.43-1.40 (m, 2H); 1.32-1.29 (m, 2H) ppm。¹⁹F-NMR (CDCl₃, -376.48): δ -69.78 ppm。

40

【0643】
(R)-N-(1-(5-クロロチアゾール-2-イル) エチル)-2-(6-(1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル) ピリジン-3-イル) アセトアミドの合成。DMF (1.0 mL) 中の 2-(6-(1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル) ピリジン-3-イル) 酢酸 (50 mg) の混合物に、HATU (85 mg) を加え、混合物を室温で攪拌し、5 分間放置した (溶液 A)。別のフラスコに、(R)-1-(5-クロロ

50

チアゾール-2-イル)エタンアミン塩酸塩(40mg)およびDMF(0.5mL)を加えた。次いで、(R)-1-(5-クロロチアゾール-2-イル)エタンアミンがDMFに溶解し、pHが約8になるまでDIEAを添加した(溶液B)。溶液Aに溶液Bを加え、室温で2時間攪拌した。次いで、EA(50mL)およびH₂O(30mL)を加え、二相を分離した。水相をさらにDCM(10mL×3)で抽出し、合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これを分取HPLC(カラム:Xbudge prep C18、250×19mm、5μm OBD;移動相:10%~55% MeCN/H₂O(0.1% NH₄OH);流速:20mL/分;波長:205nm/254nm)およびSFC(カラム:移動相:A相にはCO₂、B相にはMeOH+0.1% NH₃・H₂O、グラジエント:B40%、流速:50mL/分、波長:220nm)により精製して、25mgの(R)-N-(1-(5-クロロチアゾール-2-イル)エチル)-2-(6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ピリジン-3-イル)アセトアミドを白色固体として得た。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.43(d, J=2.0Hz, 1H); 7.65-7.63(m, 1H); 7.55-7.53(m, 1H); 7.46(s, 1H); 6.24-6.23(m, 1H); 5.32-5.25(m, 1H); 3.57(s, 2H); 1.56(d, J=6.8Hz, 3H); 1.43-1.41(m, 2H); 1.40-1.39(m, 2H) ppm。¹⁹F-NMR(376.48, CDCl₃): δ -67.8 ppm。

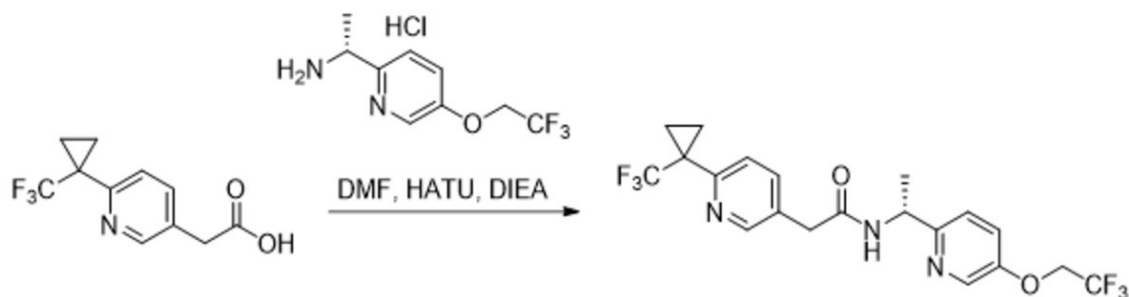
10

実施例 59

(R)-N-(1-(5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル)エチル)-2-(6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ピリジン-3-イル)アセトアミド

20

【化279】



30

【0644】

DMF(1.5mL)中の2-(6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ピリジン-3-イル)酢酸(40mg)の混合物に、HATU(68mg)を加え、混合物を室温で5分間攪拌した(溶液A)。DMF(0.5mL)中の(R)-1-(5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル)エタンアミン塩酸塩(49mg)に、(R)-1-(5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル)エタンアミンがDMFに溶解し、pHが約8になるまで、DIEAを加えた(溶液B)。溶液Bを溶液Aに加え、室温で2時間攪拌した。EA(50mL)およびH₂O(40mL)を加え、有機層を飽和NaHCO₃で洗浄した。NaClを加え、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム:XbudgeTM(商標) prep, C18、250×19mm、5μm OBD;移動相:10%~55% MeCN/H₂O(0.1% FA);流速:20mL/分;波長:205nm/254nm)により精製し、(R)-N-(1-(5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル)エチル)-2-(6-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)ピリジン-3-イル)アセトアミドを黄色固体として得た(23.3mg)。LC/MS ESI(m/z): 448 [M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.43(d, J=2.0Hz, 1H); 8.23(d, J=2.8Hz, 1H); 7

40

50

. 65–7. 62 (m, 1H) ; 7. 52–7. 50 (m, 1H) ; 7. 25–7. 18 (m, 2H) ; 6. 87 (d, J=7. 2Hz, 1H) ; 5. 13–5. 06 (m, 1H) ; 4. 38 (q, J=8. 0Hz, 2H) ; 3. 55 (s, 2H) ; 1. 43–1. 38 (m, 5H) ; 1. 36–1. 35 (m, 2H) ppm. ¹⁹F-NMR (376. 48、CDCl₃) : δ -67. 7 ppm, -73. 9 ppm。

実施例 60

T型カルシウムチャネルアンタゴニストの試験管内 (in vitro) パッチクランプデータ 【0645】

パッチクランプアッセイは、チャールス・リバー社 (Charles River) で実施した。HEK293細胞を、10%ウシ胎児血清、100U/mLのペニシリンGナトリウム、100μg/mL硫酸ストレプトマイシンおよび500μg/mLのG418が補足されたダルベッコ改変イーグル培地／栄養混合物F-12 (D-MEM/F-12) 中で培養した。試験前に、培養皿内の細胞をハンス平衡塩類溶液で2回洗浄し、アキュターゼTM (商標) で処理し、培地中に再懸濁した (20mL中約20×10⁶個の細胞)。懸濁液中の細胞を、95%空気：5%CO₂の加湿雰囲気のもと、37℃に設定した組織培養インキュベーター内で10分間再生させた。SyncroPatch (商標) 384PEシステム (SP384PE) において使用する直前に、細胞を細胞外緩衝液 (HB-PS) で2回洗浄して培地を除去し、20mLのHB-PS中に再懸濁した。細胞外緩衝液をNanionTM (商標) 384ウェルパッチクランプ (NPC-384、4×M) チップの各ウェルにロードした (ウェルあたり60μL)。次に、細胞懸濁液をチップのウェルにピペットで移した (ウェルあたり20μL)。全細胞構成物を確立した後、SP384PEシステムのパッチクランプ増幅器を使用して膜電流を記録した。

【0646】

本開示の例示的化合物は、上記のパッチクランプアッセイにおいてT型カルシウムチャネルの阻害を示した。

【表4-1】

表4. Ca_v3. 2活性

実施例	Ca _v 3. 2 IC ₅₀ (μM)
1	0. 522
2	6. 450
3	>10
4	>10
5	1. 218
6	7. 841
7	0. 110
8	0. 126
9	0. 044
10	>10
11	2. 422

実施例	Ca _v 3. 2 IC ₅₀ (μM)
12	0. 647
13	0. 710
14	0. 085
15	0. 163
16	1. 272
17	0. 292
18	0. 343
19	0. 132
20	1. 050
21	0. 637
22	0. 194

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

表 4 (続き) . Ca_v3.2 活性

実施例	Ca _v 3.2 IC ₅₀ (μM)
23	4.019
24	0.333
25	2.593
26	7.030
27	0.861
28	0.089
29	0.533
30	0.475
31	0.505
32	9.42
33	8.27
34	>10
35	2.13
36	0.873
37	0.084
38	0.123
39	0.519
40	0.827
41	0.727
42	0.394

実施例	Ca _v 3.2 IC ₅₀ (μM)
43	0.214
44	0.071
45	0.113
46	0.806
47	0.220
48	0.260
49	0.352
50	0.850
51	0.411
52	0.389
53	0.919
54	0.529
55	0.335
56	0.037
57	0.868
58	4.9
59	0.097

10

20

実施例 61

T 型カルシウムチャネルアンタゴニストは Miro1 を低下させる

【0647】

Hsieh, C-H, Li, L, Vanhauwaert, R, Nguyen, KT, Davis, MD, Bu, G 他, “Miro1 Marks Parkinson's Disease Subset and Miro1 Reducer Rescues Neuron Loss in Parkinson's Models.” Cell Metab. (2019) 1131-1140 に記載のウエスタンブロット法に従って実施した。

【0648】

ベニジピン〔1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3, 5-ピリジン-ジカルボン酸メチル 1-(フェニルメチル)-3-ピペリジニルエステル〕; MK-8998〔(R)-2-(4-イソプロピルフェニル)-N-(1-(5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル)エチル)アセトアミド〕; ABT-639〔5-[(8aR)-3, 4, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-カルボニル]-4-クロロ-2-フルオロ-N-(2-フルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド〕; ACT-709478〔N-(1-(5-シアノピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(4-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェニル)アセトアミド〕、およびゾニサミド〔1, 2-ベンイソオキサゾール-3-メタンスルホンアミド〕を含む、いくつかの既知化合物を Miro1 低下活性について試験した。その結果を以下に示す。

30

40

50

【表 5】

表 5. カルシウムチャネルアンタゴニストの M i r o 1 低下効果

化合物	C a チャネル 選択性	M i r o 1 の 低下
ベニジピン	T 型 / L 型 / N 型	有り
M K - 8 9 9 8	T 型	有り
A B T - 6 3 9	T 型	有り
A C T - 7 0 9 4 7 8	T 型	有り
ゾニサミド	T 型	有り
ニモジピン	L 型	無し
イスラジピン	L 型	無し
ニフェジピン	L 型	無し
フェロジピン	L 型	無し
オメガーコノトキシン	N 型	無し
レベチラセタム	N 型	無し
ガバペンチン	N 型	無し
ニカルジピン	N 型	無し
シルニジピン	L 型 / N 型	無し
ラモトリギン	L 型 / N 型 / P 型	無し

10

20

【 0 6 4 9 】

T 型カルシウムチャネル活性を有する化合物は、M i r o 1 に対する低下を実証した。

実施例 6 2

M i r o 1 を低下させる例示的化合物

a) M i r o 1 線維芽細胞アッセイ

【 0 6 5 0 】

線維芽細胞チャレンジおよび M i r o 1 ウェスタンブロット：ヒトパーキンソン病（P D）患者からヒト皮膚線維芽細胞を得た。0.25mM P M S F とプロテアーゼ阻害剤を含む R I P A 溶解緩衝液中で細胞を溶解する前に、C C C P を 40 μ M にて線維芽細胞に 24 時間適用した。4℃で 17000 × g の 10 分間の遠心分離によって溶解物を清澄化し、ウェスタンブロット用に上清を S D S - P A G E に供した。電気泳動後、ニトロセルロース膜（B i o - R a d 社）を湿式転写に使用した。移行した膜を、まず 5 % 無脂肪乳と 0.1 % T w e e n （登録商標）- 20 を含むリン酸塩緩衝生理食塩水（P B S）で 1 時間ブロックした後、次の一次抗体：ウサギ抗 M i r o 1（H P A 010687、S i g m a - A l d r i c h 社製）1 : 1000、マウス抗 A T P 5 β（A B 14730、A b c a m 社製）1 : 5000、マウス抗 β - アクチン（A 00702、G e n s c r i p t 社製）1 : 3000、またはウサギ抗 V D A C（4661S、C e l l S i g n a l l i n g T e c h n o l o g y 社製）1 : 1000 と共に、ブロッキング緩衝液中で、4℃にて一晩インキュベートした。W e s t D u r a E C L 試薬（G E H e a l t h c a r e 社製）を、H R P 結合ヤギ抗マウスまたは抗ウサギ抗マウス I g G（J a c k s o n I m m u n o R e s e a r c h L a b o r a t o r i e s 社製）による E C L 免疫ブロッティングに 1 : 5 ~ 1 : 10000 で使用した。ブロットした膜を、U l t r a C r u z TM（商標）オートラジオグラフィー用フィルム（S a n t a C r u z B i o t e c h n o l o g y 社製）に暴露し、コニカミノルタ社製 S R X - 101A 現像液で現像した。

30

40

【 0 6 5 1 】

50

M i r o 1 レベルを低下させることができる T 型カルシウムチャネルアンタゴニストを、上記の P D 線維芽細胞アッセイにより試験した。以下は、用量依存的な M i r o 1 の低下を示す。

【表 6】

表 6. 線維芽細胞における M i r o 1 の低下

化合物	線維芽細胞の I C ₅₀ (nM)
ベニジピン	2 5 6 5
A B T-6 3 9	5 4 0 8
A C T-7 0 9 4 7 8	3 9 3 2
M K-8 9 9 8	6 9 3

10

b) M i r o 1 ニューロンアッセイ

【0 6 5 2】

ニューロンチャレンジおよびミトコンドリアウェスタンブロット：i P S C 由来神経細胞をホモジナイズし、回転させて「サイトゾル画分」上清と「ミトコンドリア画分」ペレットとに分離した。次に、サンプルを S D S-P A G E にかけてウェスタンブロッティングを実施した。

実施例 6 3

20

ベニジピンによる生体内 M i r o 1 の低下

【0 6 5 3】

パーキンソン病 (P D) ショウジョウバエ (f l y) モデルを、H s i e h C-H、L i L、V a n h a u w a e r t R、N g u y e n K T、D a v i s M D、B u G 他、“M i r o 1 M a r k s P a r k i n s o n ’ s D i s e a s e S u b s e t a n d M i r o 1 R e d u c e R e s c u e s N e u r o n L o s s i n P a r k i n s o n ’ s M o d e l s ”、C e l l M e t a b. (2019) 1131-1140 中に記載されているように使用した。平均性能指数 (P I) (負の走地性) が評価された。簡単に説明すると、成虫のハエを、改造した 25 mL クリンピングチューブの底へと軽くたたき落とし、45 秒後にそのクリンピング (上昇) 進行状況を記録した。3 つのハエ集団を評価し、各集団についてハエを各実験ごとに 3 回検査した。記録した値を、平均 P I を計算するために使用した。

30

【0 6 5 4】

カルシウムチャネル遮断剤を P D ショウジョウバエに給餌すると運動障害が回復する。P D ショウジョウバエモデル (突然変異体 S N C A ハエ) においてベニジピンを試験し、ハエの移動運動について検査した。餌中に 2.5 μM ベニジピンを 10 日間投与すると、運動機能の低下が有意に改善され、この結果は P D 機構における M i r o 1 とカルシウムの関与を示唆している (図 1)。

実施例 6 4

患者由来サンプルにおける M i r o 1 の低下

40

【0 6 5 5】

脱分極後に患者由来細胞から M i r o 1 を排斥できないことは、パーキンソン病のリスクと関連づけられている。本実施例のデータは、パーキンソン病の前症状段階を検出するための M i r o 1 の潜在的な利用可能性を裏付ける。

材料と方法

【0 6 5 6】

i P S C は、N I N D S (N a t i o n a l I n s t i t u t e o f N e u r o l o g i c a l D i s o r d e r s a n d S t r o k e ; 米国国立神経疾患脳卒中研究所) のヒト・細胞保管庫から；または複数の機関と提携を結んでおり、i P S C を寄託し、研究プロトコルを承認し、ドナーの同意を確保した、P P M I (P a r k i n s o n ’

50

s Progression Markers Initiative; パーキンソン病進行マーカーイニシアチブ) から、MTA (Material Transfer Agreement; 試料移転契約) の下で入手した。

細胞培養とウェスタンブロッティング

【0657】

人工多能性幹細胞を mTeSR Plus™ (商標) キット (05825、Stem cell Technologies 社製) 中で培養し、加湿雰囲気 37℃、5% CO₂ インキュベーター内に維持した。培地は 1~2 日ごとに新鮮なものに交換し、4~6 日ごとに分割した。CCCP (C2759、Sigma-Aldrich 社製) を毎回新鮮なジメチルスルホキシド (DMSO) 中で 40mM に調製し、新鮮な培地中 40mM で (1:1000 希釈度) 6 時間適用した。続いて、プロテアーゼ阻害剤カクテル (539134、Calbiochem 社製) を含む NP40 細胞溶解緩衝液 (FNN0021、ThermoFisher Scientific 社製) で細胞を溶解した。4℃にて 10 分間、17000g で遠心分離して細胞破片を除去した。細胞溶解物を 2×Laemmli 緩衝液 (4% SDS、20% グリセロール、120mM の Tris-HCl、0.02% ブロモフェノールブルー、700mM の 2-メルカプトエタノール) と 1:1 で混合した。そして 5 分間煮沸した後、SDS-PAGE にロードした。電気泳動には 10% ポリアクリルアミドゲル (アクリルアミド:ビスアクリルアミド=29:1) および Tris-グリシン-SDS 緩衝液 (24.8mM Tris、192mM グリシン、0.1% SDS) を使用した。電気泳動後、ニトロセルロース膜 (1620115、Bio-Rad 社製) を Bjerrum Schafer-Nielsen 緩衝液 [48mM Tris、39mM グリシン、20% メタノール (v/v)、pH 9.2] を用いた半乾式転写法に使用した。移行した膜は、まず 5% 無脂肪乳と 0.1% Tween (登録商標) -20 を含むリン酸塩緩衝生理食塩水中で 4℃にて一晩ブロックした後、次の一次抗体: マウス抗 Miro1 (WH0055288M1、Sigma-Aldrich 社製) 1:1000、マウス抗 ATP5b (AB14730、AbCam 社製) 1:1000、またはウサギ抗 GAPDH (5174S、Cell Signaling Technology 社製) 1:1~1:3000、HRP 結合ヤギ抗マウス (115-035-003、Jackson Immuno Research 社製) またはヤギ抗ウサギ (111-035-144、Jackson Immuno Research Laboratories 社製) を 1:10~1:20000 で使用した。Pierce ECL ウェスタンブロット用支持体 (32109、ThermoScientific 社製) を ECL イムノブロッティングに使用した。Bio-Rad Chem ウェスタンブロット XRS システムを使用して膜をスキャンした。実験は 3 回以上繰り返した。継代細胞数は 12~17 の範囲内であり、表現型には影響を与えなかった。

ウェスタンブロッティングデータの定量化

【0658】

すべての実験は盲検形式で実施した。タンパク質バンドの強度は、ImageJ (バージョン 1.48V、NIH) によって測定した。各バンドの強度を、同一ブロットからのローディング対照である GAPDH の強度に対して正規化し、それを同一実験からの「DMSO 処置した健常-1」の強度の分数として表した。この対照は、全ての独立した実験に含められた。Miro1 の比率は、CCCP 処置した Miro1 強度の平均を、同一被験者の DMSO 処置した Miro1 の平均で除算することによって算出され、ヒートマップ中にインポートされた。同一被験者内で正規化 Miro1 バンド強度を比較するために、スチューデント T 検定を実行した (「DMSO 処置」対「CCCP 処置」)。CCCP 処置後に有意な Miro1 アップレギュレーション (上方制御) を示した被験者とともに P 値 > 0.05 を有する被験者の数、または CCCP 処置後の Miro1 減少について P < 0.05 を有する被験者の数をそれぞれカウントし、図 2C のフィッシャー正確度検定に使用した。n = 3~55 の独立した実験。

【0659】

多変量回帰または分散解析を使用して、M i r o 1比に影響を与える複数の変数間の相互作用を決定し、図3および4の線形適合によりP値を算出した。解析の間に、H o e h n & Y a h rスケールおよびM M S E (M i n i - M e n t a l S t a t u s E x a m i n a t i o n ; 国際的な簡易認知機能スクリーニング検査)が相互作用を示すことが検出された。その後、多変数回帰問題 (H o e n & Y a h rスケール、M M S E、発症年齢)において個々の変数ごとに1つずつの、7つの偏回帰プロット、それらの相互作用項、およびその切片が作成された。相互作用項についての全ての偏回帰プロットのうち、線形近似を行ったH o e h n & Y a h rスケールおよびM M S Eのプロットは有意性を示した ($P = 0.012$)。このプロットおよび追加の代表的な偏回帰プロットを図5に示した。

10

酵素免疫測定法

【0660】

全ての実験は盲検試験として実施した。D M S O中40mMのC C C P、または同量のD M S Oのみをi P S Cに6時間適用し、その後、プロテアーゼ阻害剤カクテル (539134、C a l b i o c h e m社製)を含むN P 40細胞溶解緩衝液 (F N N 0021、T h e r m o F i s h e r S c i e n t i f i c社製)で細胞を溶解した。細胞破片を17000gで4℃にて10分間遠心分離して除去した。R h o t 1TM (商標) E L I S Aキット (E K L 54911、B i o m a t i k社製)を製造業者の指示に従って使用した。特異性と安定性はB i o m a t i k社によって検証された。動的検出範囲、感度 (検出下限-LLOD)、および精度 (アッセイ間およびアッセイ内)は、B i o m a t i k社と本出願人の両方によって決定され (図2E~2G)、結果は同等であった。簡単に説明すると、上記で調製した細胞溶解物50mL、または標準の段階希釈液 (0~40ng/mL)を加え、37℃で2時間インキュベートした。次に、各ウェルを100mLの検出試薬Aと共に37℃で1時間インキュベートした。次に、プレートを洗浄し、各ウェルを100mLの検出試薬Bと共に37℃で1時間インキュベートした。プレートを再洗浄し、90mLの基質溶液を37℃で15~25分間各ウェルに添加した。比色反応を50mLの停止溶液により停止させ、マイクロプレートリーダー (I n f i n i t eTM 200Pro、T e c a n社製)により450nmで吸光度を読み取った。標準曲線を作成するための実験が各プレートに組み込まれ、代表的な標準プロットが図面に示される。各データ点は、各時点で2回の技術的反復を伴う3~4回の独立した実験であった。同じ被験者内のM i r o 1シグナルを比較するために、スチューデントt検定を実行した (D M S O対C C C P)。ローディング対照であるG A P D Hは、各実験においてウェスタンブロッティングによって検出され、各細胞株について「D M S O」と「C C C P」の間でローディングに有意な差は認められなかった。

20

30

統計

【0661】

この実施例を通して、特に明記しない限り、データ点の分布は箱ひげ図またはドットプロットとして表された。統計解析は、P r i s mTM、E x c e lTM、またはP y t h o nTMのs t a t s m o d e l s (統計解析モデル)パッケージを使用して実行した。すべての実験について、3~55個の独立した実験を実行した。実験の反復複製数 (n)は、図の凡例に見ることができる。除外データはなかった。すべての図について* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 、*** $P < 0.001$ 。

40

結果

【0662】

使用した方法は、H s i e h, C. H.、L i, L.、V a n h a u w a e r t, R.、N g u y e n, K. T.、D a v i s, M. D.、B u, G.他、(2019) C e l l M e t a b. 30巻、1131-1140頁に記載されたものであった。i P S Cを培養し、ミトコンドリア脱共役剤であるC C C Pを適用してミトコンドリア膜電位を脱分極させた。C C C P処置後6時間の健常対照では、ウェスタンブロット法によって検出されたように、M i r o 1が顕著に分解された (図2A、2B)。この時点は、複数のミト

50

コンドリアマーカが分解されたミトファジーの完了より前であった。この方法は、P M IおよびN I N D Sのヒトおよび細胞レポジトリから取得した合計87種のi P S C株に適用された。このコホートには、野生型対照9例（健常被験者8例と修正された野生型1例）、S N C A、L R R K 2またはG B A中に突然変異を有するが他の神経疾患の兆候は存在しないP D患者30例、無症候性の遺伝的保因者（「リスク」と名付けられた）42例、および嗅覚障害またはR B Dなどの前駆症状を示しているがP D診断を受けていない6例（それぞれ「リスク嗅覚障害」および「リスクR B D」と名付けられた）が含まれた。57例の個体は陽性の家族歴を有する。実験は盲検法で実施された。細胞の継代数は12～17の範囲内であり、表現型には影響を与えなかった。特に、C C C P処置後6時間目のM i r o 1分解における統一的な障害は、25例のP D（83.3%）および36例のリスク（遺伝的保因者）で明白であった。

10

【0663】

対照的に、M i r o 1は、すべての単一对照被験者において脱分極後に効率的に除去された（0%；図2C）。この表現型は、各個体のM i r o 1比（「C C C P処置」を「D M S O処置」で除算したM i r o 1強度）をヒートマップにインポートしたときに明白に証明された。P Dおよびリスクのある被験者の大部分は、高いM i r o 1比を示したのに対し、健常被験者はいずれも低いM i r o 1比を示した（図2D）。i P S CでのM i r o 1表現型の頻度は、健常被験者よりも患者および無症候性保因者で有意に高かった（図2C）。L R R K 2変異および嗅覚障害の両方について陽性であった個体は、M i r o 1表現型の比率が有意に高かった（図2C）。

20

【0664】

ウエスタンブロット法からの結果を、別の方法：酵素結合免疫吸着アッセイ（E L I S A；図2E～G）によっても分析した。図2Dで使用した7つの細胞系を分析した。ミトコンドリア脱分極に対するM i r o 1応答のE L I S A結果は、個々の系統ごとに、ウエスタンブロット法からの結果と一致しており（図2D、2H）、i P S CにおいてM i r o 1を検出するための両方法の堅牢性を実証した。患者の細胞においてM i r o 1を測定する前記2つの方法は、臨床行為に有用でありうる。M i r o 1比（「C C C P処置」のM i r o 1強度を「D M S O処置」のM i r o 1強度で割ったもの）もP Dおよび遺伝的リスクと有意に関連した（図3A）が、年齢（サンプリング時）または性別とは関連しなかった（図3B～3D）。M i r o 1比に影響を与える年齢、性別および遺伝的背景の間に相互作用は存在しなかった（図3B～3D）。総合すると、これらの観察結果は、ミトコンドリアの脱分極後にM i r o 1を排斥できないことが、リスクのある個体の当コホートに共通する細胞欠陥であることを示した。

30

【0665】

全体的アウトカムの横断分析を実施した。全P D患者におけるM i r o 1欠陥の頻度を、i P S Cを使用した当該コホートと線維芽細胞を使用した以前のコホートとの間で比較した（H s i e h, C H, L i, L., V a n h a u w a e r t, R., N g u y e n, K T, D a v i s, M D, B u, G. 他（2019）C e l l M e t a b. 第30巻、1131～1140頁）ところ、それらがほぼ一致していることがわかった（i P S Cで83.3%、線維芽細胞で94%）。次いで、特定のサブグループでの頻度を調べた（サンプルサイズ ≥ 5 ；図3A、4A）。i P S Cを使用した当コホートでは、L R R K 2またはG B Aに突然変異を有しているP D患者のM i r o 1欠陥の比率が、線維芽細胞を使用した以前のコホートよりもわずかに低かった（L R R K 2およびG B Aについて、それぞれ、i P S C：83.3%および93.3%、線維芽細胞：100%および100%）。P D患者由来と、同じ遺伝子中に変異を有する無症候性遺伝的保因者由来との間で、i P S CにおけるM i r o 1表現型の発生を比較した。注目すべきことに、L R R K 2またはG B Aに変異を有する無症候性遺伝的保因者は、同じ遺伝子に変異を有する症候性患者と同様のM i r o 1欠陥率を示した（L R R K 2およびG B Aについて、それぞれ保因者：86.4%および83.3%、P D患者：83.3%および93.3%）。最後に、当該P Dコホートのサンプルサイズが大きいこと（健常の被験者12例とP D患者71例）

40

50

を考慮に入れ、線維芽細胞からのウェスタンブロッティングデータを使用して、PD患者の遺伝的背景、人口統計および臨床症状の間に、Mir o 1 表現型に影響を与える相互作用があるかどうかを調べた。年齢、性別、パーキンソン病統一尺度 (UPDRS)、ヘン・ヤール尺度 (Hoehn & Yahr Scale) およびMMSEを含む、単独の個体変数だけでは、Mir o 1 比に影響を及ぼさなかったが、ヘン・ヤール尺度とMMSEとの間には有意な相互作用があった (図4B~4D、図5)。このことは、Mir o 1 比が、認知障害と組み合わされたPDの進行に対して応答しうることを示唆している。

実施例 6 5

前頭側頭型認知症被験者からの細胞におけるMir o 1 欠陥の救済

【0666】

実施例 1 5 の化合物は、前頭側頭型認知症 (FTD) を発症するリスクのあるP301 L タウドナー患者におけるMir o 1 欠陥を救済した。方法：前頭側頭型認知症 (FTD) の浸透性の高い危険因子であるMAPT / タウ遺伝子の病原性P301 L 変異の非症候性リスク保因者から、線維芽細胞を取得した。NINDS株ID:ND32956、47歳の白人男性から採取。線維芽細胞を96ウェルアッセイプレートに播種した。24時間後、細胞をビヒクル (DMSO) または用量応答の実施例 1 5 化合物のいずれかで前処理した。6時間の前処理後、細胞をミトコンドリアのストレス因子FCCPで14時間チャレンジした。14時間のチャレンジ後、細胞をパラホルムアルデヒドで固定し、標準的な免疫細胞化学プロトコルに従い、特異抗体を使用してMir o 1 を染色した。横河電機社製CQ1共焦点高精細イメージングプラットフォーム上に画像を取得し、Mir o 1 抗体からのシグナルを定量化した。平均Mir o 1 シグナル強度は、一条件あたり約400個の細胞から定量化した。

【0667】

実施例 6 4 に示す方法と同様に、処置しなかった線維芽細胞から測定された対照Mir o 1 レベルと比較した、FCCPによる線維芽細胞の処置後のMir o 1 レベルに基づいて、Mir o 1 比を計算することができた。P301 L タウドナー線維芽細胞では、約1のMir o 1 比が測定され、FCCPに反応して線維芽細胞で観察されたMir o 1 減少が欠如していることが実証された。対照的に、健常ドナー由来の線維芽細胞では約0.3のMir o 1 比が測定され、健常な線維芽細胞ではFCCPに反応してMir o 1 が減少することが実証された。

【0668】

Mir o 1 比に関して、P301 L タウドナー線維芽細胞は、実施例 1 5 の化合物で処置することにより用量依存的に健常ドナー表現型へと変換された。実施例 1 5 の化合物は、FCCPに反応してP301 L タウドナー線維芽細胞におけるMir o 1 低下欠陥を完全に回復させ、IC₅₀ = 584 nMであった。これらの結果は、実施例 1 5 などの本開示の化合物が、FTDなどの無症候性Mir o 1 関連障害を治療するために使用できることを示唆している。

実施例 6 6

カルシウムチャンネルアンタゴニストの試験管内 (in vitro) 安定性

【0669】

本開示のカルシウムチャンネルアンタゴニストの試験管内肝ミクロソーム安定性を測定した。かかる方法は当技術分野で知られている。Knights, KM他、Current Protocols in Pharmacology 2016、74:7.8.1-7.8.24; Hill, JR. Current Protocols in Pharmacology 2004、7:7.8を参照されたい。

実施例 6 7

カルシウムチャンネルアンタゴニストの生体内薬物動態

ラットの実験

【0670】

6~8週齢の絶食させた雄Sprague-Dawleyラットに、本開示のカルシウム

10

20

30

40

50

チャンネルアンタゴニストを投与して、生体内（*in vivo*）薬物動態を評価した。各化合物を5%DMAC+5%SolutoTMHS15+90%生理食塩水で処方して、投与用の溶液を作製した。足背静脈を介してラットに1mg/kg（1mL/kg）を静脈内（IV）投与し（N=3）、または強制経口投与を介してラットに10mg/kg（10mL/kg）を経口（PO）投与した（N=3）。

【0671】

採血：動物を手動で拘束し、頸静脈を介して予め冷却したEDTA-K₂チューブに1時点あたり約200μLの血液を採取し、通常の氷（ウエットアイス）上に置いた。血液サンプルを4℃で遠心分離（2000g、5分間）し、サンプル収集後15分以内に血漿を取得した。血漿サンプルは分析まで-70℃で適切に保管しておいた。

【0672】

例示的な実施例において、IVまたはPO投与後のラット血液に見出された実施例15の化合物の平均濃度は、以下の表に示される通りであった。

【表7】

表7. 雄のSprague-Dawleyラットにおける実施例15化合物の24時間の時間経過

サンプリング時点 (時間)	実施例15化合物 1 mg/kg IV投与後の 平均 (ng/mL)	実施例15化合物 10 mg/kg PO 投与後の 平均 (ng/mL)
0.25	890	4107
0.5	764	4510
1	621	4710
2	423	5443
4	193	4067
8	26.3	1239
12	4.42	329
24	BQL	2.49

(BQL=定量レベル未満)

【0673】

実施例15化合物は、米国特許第7,875,636号の実施例16化合物と比較して、より高いAUCおよびC_{max}を示し、約2倍長い半減期（ $t_{1/2}$ ）を示した。

イヌ

【0674】

本開示の特定のカルシウムチャンネルアンタゴニストを評価するために、イヌを使用してインビボ実験を実施した。例えば、実施例15化合物は、体重8~10kgの成体のオス非ナীবピーグル犬（N=6）において、1mg/kg、IV（静脈内）および3mg/kg、PO（経口）で評価した。IV投与群ではイヌに餌と水を自由に摂取させ、PO投与群では一晩絶食させて投与後4時間目に給餌した。IV投与群には、橈側皮静脈注射を介して実施例15化合物を投与した。PO投与群には、3mg/kgの実施例15化合物を強制経口投与した。投与製剤は、使用前に5%ジメチルアセトアミド、5%SolutoTMHS15、90%生理食塩水中、1mg/mLに調製した。

【0675】

採血：動物を手動で拘束し、橈側皮静脈を介して予め冷却したEDTA-K₂チューブに1時点あたり約0.5mLの血液を採取した。血液サンプルは、4℃で遠心分離されるまで通常の氷（ウエットアイス）上で冷却され、サンプル収集から15分以内に血漿を得

た。実施例 15 化合物では、許容可能な C_{max} ($> 1 \text{ g/L}$) および経口バイオアベイラビリティ ($F > 50\%$) が観察された。

実施例 68

カルシウムチャンネルアンタゴニストの脳透過性

【0676】

6～8 週齢のオス C57BL/6 マウスに、2つの実験（1時点あたり $N=3$ ）において実施例 15 化合物を 1 mg/kg (IV) または 10 mg/kg (PO) で 1 回投与し、次いで化合物濃度を最大 24 時間までの様々な時点で測定した。使用前に、5%ジメチルアセトアミド、5% Solutol HS 15、90%生理食塩水中の 0.2 mg/mL (IV) または 1 mg/mL (PO) で実施例 15 化合物の投与溶液を調製した。化合物は、尾静脈注射により IV 投与されるか、経口胃管栄養法により PO 投与された。

10

【0677】

採血：指定された時点で動物を手動で拘束し、約 $110 \mu\text{L}$ の血液サンプルを、顔面静脈を介して K₂EDTA チューブに採取した。血液サンプルを氷上に置き、 $2000 \times g$ で 5 分間遠心分離し、15 分以内に血漿サンプルを取得した。

【0678】

脳の採取：採血後、動物を CO₂ により安楽死させた。脳全体を収集し、冷たい生理食塩水ですすぎ、濾紙上で乾燥させ、重量を量り、ドライアイスに入れて急速冷凍した。

【0679】

実施例 15 化合物の脳透過性を、マウス血漿／脳 PK 並びに相対的なマウス血漿および脳ホモジネート結合を使用して計算した。実施例 15 化合物は、IV 実験と PO 実験の両方で測定可能な脳透過性を示した。例えば、投与 4 時間後：実施例 15 化合物の脳内濃度 $> 100 \text{ ng/mL}$ (IV)；実施例 15 化合物の脳内濃度 $> 1000 \text{ ng/mL}$ (PO)。

20

【0680】

理解を明確にするために、上記の発明を例示および実施例によってある程度詳細に説明してきたが、当業者であれば、特定の変更および修正が添付の特許請求の範囲内で実施され得ることを理解するであろう。さらに、本明細書に提供される各参考文献は、あたかも各参考文献が個別に参照により組み込まれるのと同じ程度に、その全体が参照により組み込まれる。本出願と本明細書に提供される参考文献との間に矛盾が存在する場合、本出願が優先するものとする。

30

40

50

【図 2 - 4】

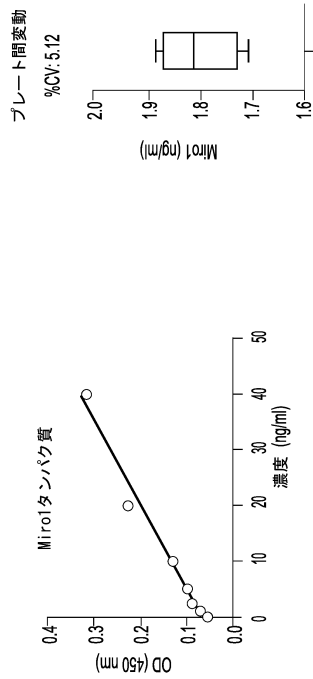


FIG. 2F

FIG. 2E

【図 2 - 5】

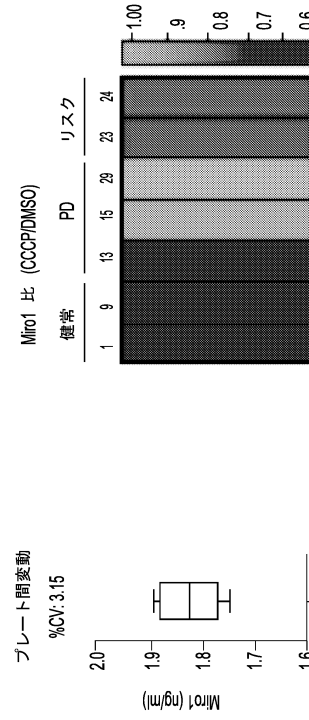


FIG. 2H

FIG. 2G

【図 3 - 1】

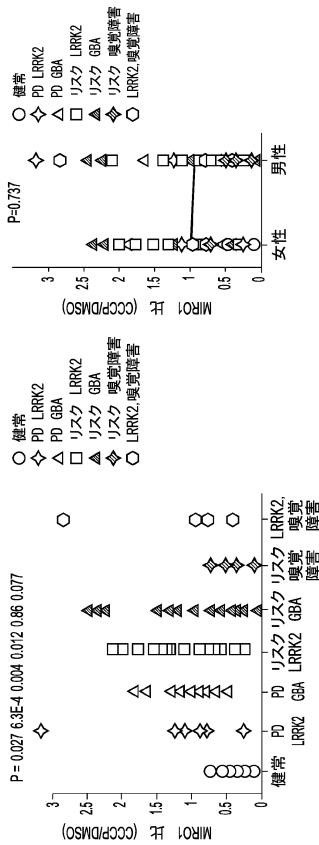


FIG. 3B

FIG. 3A

【図 3 - 2】

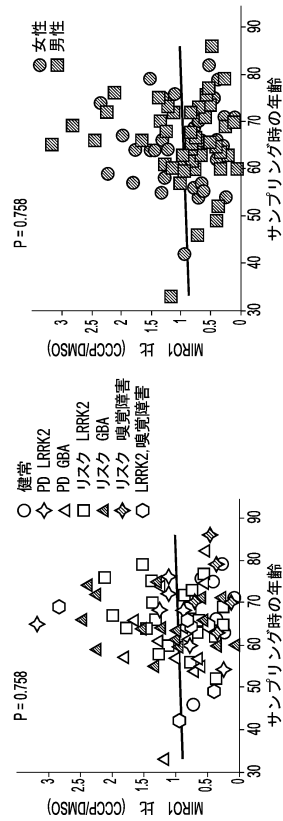


FIG. 3D

FIG. 3C

【図 4 - 1】

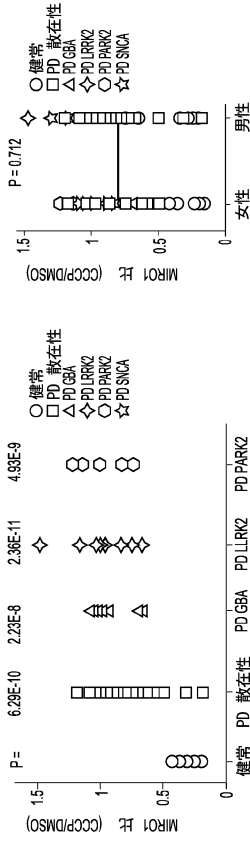


FIG. 4B

FIG. 4A

【図 4 - 2】

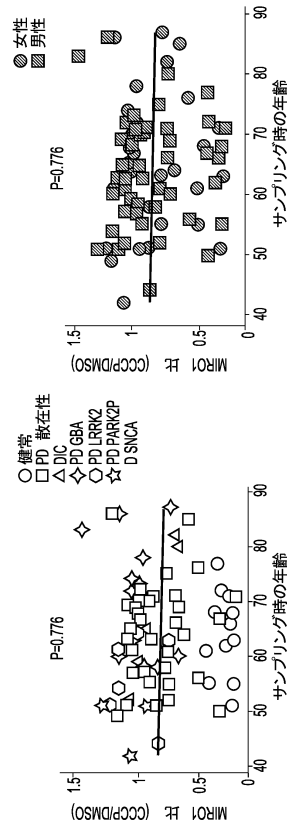


FIG. 4D

FIG. 4C

【図 5 - 1】

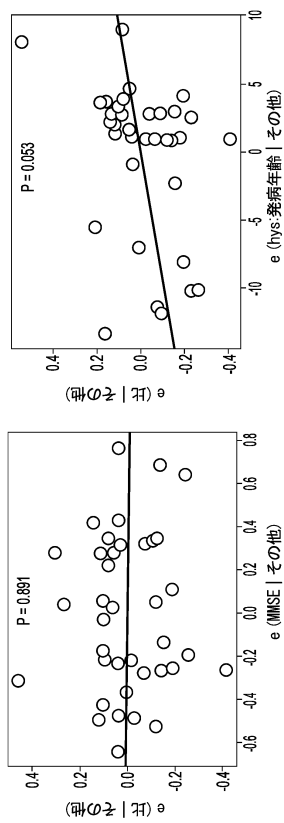


FIG. 5B

FIG. 5A

【図 5 - 2】

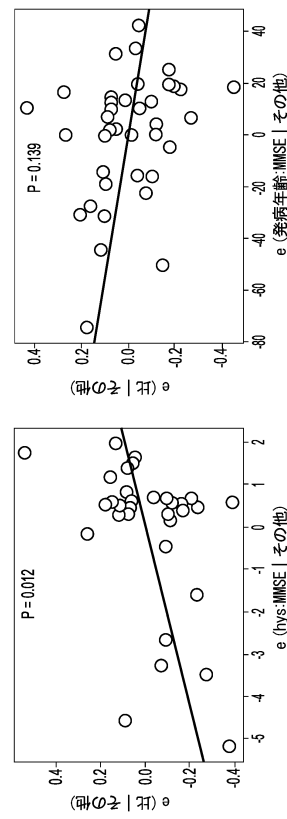


FIG. 5D

FIG. 5C

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/018682

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - C07D 487/04; A61K 31/519; C07D 249/16 (2022.01)

ADD.

CPC - INV. - C07D 487/04; A61K 31/519; C07D 249/16 (2022.08)

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2002/0193398 A1 (BARROW et al) 19 December 2002 (19.12.2002) entire document	1-3
A	WO 2007/120729 A2 (MERCK & CO INC) 25 October 2007 (25.10.2007) entire document	1-3
A	US 2010/0261724 A1 (BARROW et al) 14 October 2010 (14.10.2010) entire document	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

02 November 2022

Date of mailing of the international search report

NOV 18 2022

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Taina Matos

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/018682

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 4-20, 25, 27-33, 38-49
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet(s).

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-3

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/018682

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

Claims 1-3 have been analyzed subject to the restriction that the claims read on a compound of Formula (II) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein ring B is C₆ aryl, which is phenyl; R₁, R₂, and R₃ are each independently H; R_{4a} and R_{4b} are each independently H; R₆ is H; X₁ is CR₈ and X₅ is N; X₂, X₃, and X₄ are each independently N; R₈ is H.

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-3 are drawn compounds of Formula (II) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Group II: claim 21-24, 26, and 34-37 is drawn to methods of reducing Mirol level in a cell and methods for identifying a subject at risk of developing a Mirol-related disorder.

The first invention of Group I+ is restricted a based on the proviso that at least one of X₁ and X₅ is CR₈; that at least one of X₂, X₃, and X₄ is N, NR₉, O, or S; and that the compound does not have the structure shown in instant claim 1; and is restricted to a compound of Formula (II) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein ring B is C₆ aryl, which is phenyl; R₁, R₂, and R₃ are each independently H; R_{4a} and R_{4b} are each independently H; R₆ is H; X₁ is CR₈ and X₅ is N; X₂, X₃, and X₄ are each independently N; R₈ is H. It is believed that claims 1-3 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. Each additional elected formula(e) requires the selection of a single definition for each compound variable. An exemplary election would be a compound of Formula (II) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein ring B is C₆ aryl, which is phenyl; R₁, R₂, and R₃ are each independently H; R_{4a} and R_{4b} are each independently H; R₆ is H; X₁ is CR₈ and X₅ is N; X₂, X₃, and X₄ are each independently N; R₈ is CN. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ and II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The special technical features of Group I+, compounds of Formula (II) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, are not present in Group II, and the special technical features of Group II, methods of reducing Mirol level in a cell and methods for identifying a subject at risk of developing a Mirol-related disorder, are not present in Group I+.

The Groups I+ and II formulae do not share a significant structural element requiring the selection of alternatives for the compound variables ring B, R₁, R₂, R₃, R_{4a}, R_{4b}, R₆, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, and accordingly these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ and II were considered to share the technical features of a compound having the core structure of Formula (II) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art as disclosed by US 2002/0193398 A1 to Barrow et al.

US 2002/0193398 A1 to Barrow et al. disclose a compound having the core structure of Formula (II) (Para. [0052], see first shown structure).

The inventions listed in Groups I+ and II therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/437 (2006.01)
 C 0 7 D 498/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5025 (2006.01)
 C 0 7 D 487/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/444 (2006.01)
 A 6 1 K 31/416 (2006.01)
 A 6 1 K 31/44 (2006.01)
 C 0 7 D 491/056 (2006.01)
 C 1 2 N 5/077 (2010.01)
 C 1 2 N 5/0793 (2010.01)
 G 0 1 N 33/68 (2006.01)

A 6 1 K 31/437
 C 0 7 D 471/04 1 0 6 Z
 C 0 7 D 471/04 1 0 6 H
 C 0 7 D 498/04 1 0 1
 C 0 7 D 471/04 1 0 6 C
 A 6 1 K 31/5025
 C 0 7 D 487/04 1 4 1
 A 6 1 K 31/444
 A 6 1 K 31/416
 C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z
 A 6 1 K 31/44
 C 0 7 D 491/056
 C 1 2 N 5/077
 C 1 2 N 5/0793
 G 0 1 N 33/68

4 C 0 8 6

C S P

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

リットン アベニュー 9 3 0

(74)代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74)代理人 100123582
 弁理士 三橋 真二
 (74)代理人 100117019
 弁理士 渡辺 陽一
 (74)代理人 100141977
 弁理士 中島 勝
 (74)代理人 100138210
 弁理士 池田 達則

(72)発明者 シンナン ワン

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 3 0 5, スタンフォード, ウェルチ ロード 1 2 0 1, ビ
 ルディング エムエスエルエス ルーム ピー 1 5 1, シー/オー スタンフォード ユニバーシティ
 (72)発明者 ローランド バンホーウェルト

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 3 0 5, スタンフォード, ウェルチ ロード 1 2 0 1, ビ
 ルディング エムエスエルエス ルーム ピー 1 5 1, シー/オー スタンフォード ユニバーシティ

(72)発明者 ロバート ザーラー

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 7 0, サン カルロス, ブリットン アベニュー 9 3 0,
 シー/オー アキュレックス セラピューティクス

(72)発明者 ビニータ バーラト

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 3 0 5, スタンフォード, ウェルチ ロード 1 2 0 1, ビ
 ルディング エムエスエルエス ルーム ピー 1 5 1, シー/オー スタンフォード ユニバーシティ

(72)発明者 デイビッド グエン

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 3 0 5, スタンフォード, ウェルチ ロード 1 2 0 1, ビ
 ルディング エムエスエルエス ルーム ピー 1 5 1, シー/オー スタンフォード ユニバーシティ

F ターム (参考) 2G045 AA25 DA36

F ターム (参考)	4B065	AA93X AC20 BA30 CA44 CA46
	4C050	AA01 BB05 BB07 CC08 CC17 EE01 EE04 FF02 GG01 GG02 HH01
	4C065	AA04 AA05 BB03 BB04 BB05 CC01 DD02 DD03 DD04 EE02 HH06 JJ01 KK09 LL01 PP03 PP04 PP06 PP12 PP18
	4C072	AA01 BB02 CC02 CC11 EE02 FF07 GG01 HH02 UU01
	4C086	AA01 AA02 AA03 BC17 BC37 BC82 CB05 CB22 GA08 GA10 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA15 ZA16 ZA94 ZB21