

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7418354号
(P7418354)

(45)発行日 令和6年1月19日(2024.1.19)

(24)登録日 令和6年1月11日(2024.1.11)

(51)国際特許分類	F I	
C 0 7 D 211/56 (2006.01)	C 0 7 D 211/56	C S P
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 401/08 (2006.01)	C 0 7 D 401/08	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	

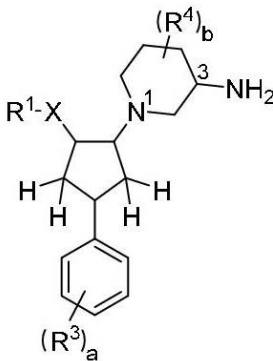
請求項の数 18 (全69頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2020-563695(P2020-563695)	(73)特許権者	518099859 ディザル(ジアンズー)ファーマシュー ティカル・カンパニー・リミテッド 中華人民共和国江蘇省, ウーシー, シン ウー・ディストリクト, イースト・ジン フイ・ロード, スウィート 4 1 0 5, ビルディング・イー(ビルディング・ナ ンパー5)オブ・ファイロン・プラザ
(86)(22)出願日	令和1年5月9日(2019.5.9)	(74)代理人	100118902 弁理士 山本 修
(65)公表番号	特表2021-523178(P2021-523178 A)	(74)代理人	100106208 弁理士 宮前 徹
(43)公表日	令和3年9月2日(2021.9.2)	(74)代理人	100196508 弁理士 松尾 淳一
(86)国際出願番号	PCT/EP2019/061888	(72)発明者	チャン, シャオリン
(87)国際公開番号	WO2019/215268		
(87)国際公開日	令和1年11月14日(2019.11.14)		
審査請求日	令和4年5月2日(2022.5.2)		
(31)優先権主張番号	PCT/CN2018/086503		
(32)優先日	平成30年5月11日(2018.5.11)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 シクロペンタン化合物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】
式 I
【化1】



式 I

(式中：
Xは、a) Oであり、R¹は、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニルおよびピリ

ダジルから選択される6員の芳香族またはヘテロ芳香族環であり、ここで、 R^1 は、F、Cl、Br、CN、OH、 OC_{1-3} アルキル、 OCF_3 、 C_{1-3} アルキル、 $C(O)NH_2$ 、 CF_3 およびシクロプロピルから独立して選択される1個または2個の置換基Yで任意選択により置換されているか；またはb) NR^2 であり、N、 R^1 および R^2 は、F、Cl、CNおよびメチル(Me)から独立して選択される1個または2個の置換基Yで任意選択により置換されている5員芳香族複素環を一緒に形成し；

R^3 は、F、Cl、CN、メチル、メトキシ、ヒドロキシおよびエチニルから独立して選択され；

R^4 は、ピペリジン環のC2、C4またはC5に結合するFおよびClから独立して選択され；

整数aおよびbは、0、1および2から独立して選択される)

の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項2】

ピペリジン基および XR^1 基が、トランス配置である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

ピペリジン基およびフェニル基が、シス配置である、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

置換基 R^3 が、シクロペンタン環への結合に対してパラ位にある、請求項1から3のいずれかに記載の化合物。

【請求項5】

置換基 R^3 がFであり、 $a = 1$ である、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

XがOである、請求項1から5のいずれかに記載の化合物。

【請求項7】

6員の芳香族またはヘテロ芳香族環 R^1 が、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニルおよびピリダジルから選択され、 R^1 が、Me、Cl、FおよびCNから選択される少なくとも1個の置換基Yで置換されている、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

Xが NR^2 である、請求項1から5のいずれかに記載の化合物。

【請求項9】

NR^1R^2 を含む5員芳香族複素環が、非置換である、請求項8に記載の化合物。

【請求項10】

NR^1R^2 を含む5員芳香族複素環が、ピロール、イミダゾール、ピラゾールおよび1,2,4-トリアゾールから選択される、請求項8または9に記載の化合物。

【請求項11】

1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (トリアゾール - 2 - イル)シクロペンチル]ピペリジン - 3 - アミン；

1 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル)シクロペンチル]ピラゾール - 4 - カルボニトリル；

1 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル)シクロペンチル]ピラゾール - 3 - カルボニトリル；

1 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル)シクロペンチル]ピロール - 3 - カルボニトリル；

1 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル)シクロペンチル]トリアゾール - 4 - カルボニトリル；

1 - [2 - (3 - アミノ - 5 - フルオロ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル)シクロペンチル]ピラゾール - 4 - カルボニトリル；

1 - [2 - (3 - アミノ - 4,4 - ジフルオロ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル)シクロペンチル]ピラゾール - 4 - カルボニトリル；

1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ピラゾール - 1 - イル - シクロペンチル]ピ

10

20

30

40

50

- ペリジン - 3 - アミン ;
- 5 - フルオロ - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ピラゾール - 1 - イル - シクロペンチル] ピペリジン - 3 - アミン ;
- 5 - フルオロ - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) シクロペンチル] ピペリジン - 3 - アミン ;
- 5 - フルオロ - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (テトラゾール - 2 - イル) シクロペンチル] ピペリジン - 3 - アミン ;
- 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (テトラゾール - 2 - イル) シクロペンチル] ピペリジン - 3 - アミン ;
- 1 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル] - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - カルボニトリル ; 10
- 4 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - フェニル) シクロペントキシ] ベンゾニトリル ;
- 4 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル) シクロペントキシ] ベンゾニトリル ;
- 4 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - (3 - フルオロフェニル) シクロペントキシ] - 3 - クロロ - ベンゾニトリル ;
- 4 - [2 - (3 - アミノ - 4 , 4 - ジフルオロ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペントキシ] ベンゾニトリル ;
- 4 - [2 - (5 - アミノ - 3 , 3 - ジフルオロ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペントキシ] ベンゾニトリル ; 20
- 4 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペントキシ] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリル ;
- 2 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - フェニル - シクロペントキシ] ベンゾニトリル ;
- 4 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - フェニル - シクロペントキシ] - 3 - クロロ - ベンゾニトリル ;
- 6 - [2 - (3 - アミノ - 5 - フルオロ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペントキシ] - 5 - メチル - ピリダジン - 3 - カルボニトリル ;
- 1 - [2 - (4 - クロロピリダジン - 3 - イル) オキシ - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル] ピペリジン - 3 - アミン ; 30
- 6 - [2 - (3 - アミノ - 5 - フルオロ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペントキシ] ピリダジン - 3 - カルボニトリル ;
- 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (5 - フルオロピリダジン - 3 - イル) オキシ - シクロペンチル] ピペリジン - 3 - アミン ;
- 6 - (2 - ((R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチルオキシ) ニコチノニトリル ;
- 6 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペントキシ] ピリジン - 3 - カルボニトリル ;
- 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ピリダジン - 3 - イルオキシ - シクロペンチル] ピペリジン - 3 - アミン ; 40
- 5 - フルオロ - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ピリミジン - 4 - イルオキシ - シクロペンチル] ピペリジン - 3 - アミン ;
- 2 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペントキシ] ピリミジン - 5 - カルボニトリル ;
- 5 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペントキシ] ピラジン - 2 - カルボニトリル ; および
- 5 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペントキシ] ピリミジン - 2 - カルボニトリル ;
- 並びに薬学的に許容されるその塩から選択される、請求項 1 に記載の化合物。 50

【請求項 1 2】

(3R, 5R) - 5 - フルオロ - 1 - ((1R, 2R, 4S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) シクロペンチル) ピペリジン - 3 - アミン、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 3】

$2\text{-}\theta = 17.1 \pm 0.5^\circ$ 、 $20.2 \pm 0.5^\circ$ 、および $22.2 \pm 0.5^\circ$ の特定のピークを有する X 線粉末回折パターンを示す、(3R, 5R) - 5 - フルオロ - 1 - ((1R, 2R, 4S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) シクロペンチル) ピペリジン - 3 - アミンの結晶。

【請求項 1 4】

請求項 1 から 1 2 のいずれかに記載の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩又は請求項 1 3 記載の結晶、および少なくとも 1 種の薬学的に許容される希釈剤、賦形剤または不活性担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 5】

腎臓疾患の処置のための医薬の製造における使用のためである、請求項 1 から 1 2 のいずれかに記載の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩又は請求項 1 3 記載の結晶。

【請求項 1 6】

腎臓疾患の処置における使用のための、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

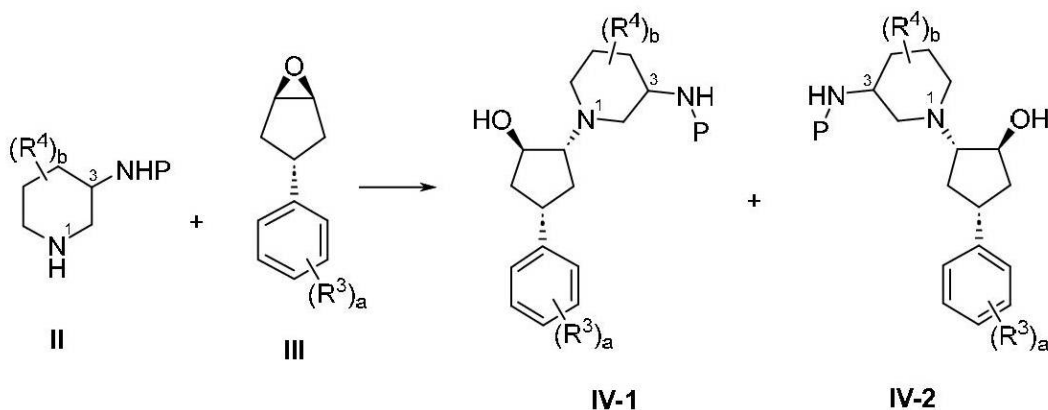
【請求項 1 7】

請求項 1 6 記載の医薬組成物であって、前記疾患は、TRPC6 機能獲得型突然変異を有する巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) である、前記医薬組成物。

【請求項 1 8】

下に示す式 I I の構造を有する化合物を式 I I I の構造を有する化合物と反応させて、式 I V - 1 の構造を有する化合物および式 I V - 2 の構造を有する化合物を得る工程を含む、式 I V - 1 の構造を有する化合物および式 I V - 2 の構造を有する化合物を調製する方法：

【化 2】



(式中、 R^3 は、独立して、F、Cl、CN、メチル、メトキシ、ヒドロキシおよびエチニルから選択され、

R^4 は、ピペリジン環の C 2、C 4 または C 5 に結合した F および Cl から独立して選択され、

整数 a および b は、独立して、0、1 および 2 から選択され、および、P は保護基である)。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、標準的な一過性受容体電位チャネル TRPC6 および TRPC3 を阻害する

置換シクロペンタン化合物および薬学的に許容されるその塩に関する。本開示は、医薬における、例えばTRPC6またはTRPC3機能の阻害が治療的に有意である疾患の処置における、これらの化合物および薬学的に許容されるその塩の使用にも関する。本開示は、本開示による化合物を使用する処置の方法および医薬の製造の方法にも関する。

【背景技術】

【0002】

一過性受容体電位チャネル（TRPチャネル）は、ある特定の哺乳動物細胞の形質膜上に大部分が位置されるイオンチャネルのグループである。TRPチャネルは、一般的に、形質膜におけるイオン進入駆動力ならびに Ca^{2+} および Mg^{2+} 輸送機構をモジュレートする。7つの標準的な一過性受容体電位チャネル（TRPCチャネル）は、ホスホリパーゼC（PLC）共役型受容体によって活性化される電位カチオンチャネルであり、4つのサブグループ：グループ1（TRPC1）、グループ2（TRPC2）、グループ3（TRPC3、TRPC6およびTRPC7）およびグループ4（TRPC4およびTRPC5）に細分することができる。これらのうち、グループ3のTRPC、即ちTRPC3、TRPC6およびTRPC7は、物理的に相互作用し、共発現で、再構築することで機能的四量体チャネルを形成する。TRPC3、6および7の間の配列相同性は、ほぼ75%である。

10

【0003】

標準的な一過性受容体電位（TRPC）サブファミリーのメンバーであるTRPC6は、糸球体障壁機能の維持に重要な役割を有する糸球体上皮細胞上で発現される非選択的 Ca^{2+} チャネルである。TRPC6の活性化は、 Ca^{2+} 流入をもたらし、糸球体上皮細胞形態および運動性を調節する。TRPC6シグナル伝達の上方調節は、糸球体上皮細胞の損傷を引き起し、重度タンパク尿をもたらすことが観察された。

20

【0004】

巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）は、小児および成人の両方においてステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の最も共通の原因である。FSGSを有する未処置患者の予後は不良であり、60%超の未処置患者が、腎不全ともしばしば称される末期腎疾患（ESRD）に進行し、これが順じて、慢性腎臓疾患の最終段階になる。典型的に、FSGS診断からESRDの時間は、およそ10年である。しかしながら、ESRDへの進行は、ずっと急速であり、例えば6カ月以内である。文献報告は、20%もの多くのESRD患者が初期にFSGSを呈することを示唆する。

30

【0005】

TRPC6機能獲得型突然変異は、タンパク尿およびFSGSについての標準治療であるステロイド処置に対する抵抗性の表現型とともに、FSGSの家族型または孤発型において同定される。ステロイド処置に対する抵抗性の発生は、順じて、慢性腎臓疾患（CKD）に最終的に至ることがある。FSGSを有する著しい数の患者は、機能獲得を引き起こす標準的な一過性受容体電位チャネル（Transient receptor potential canonical）6（TRPC6）の突然変異を呈する（Winnら、*Science*、2005、308（5729）：1801～4）。FSGSにおけるTRPC6機能獲得型突然変異の存在は、そのため、予後的に有意である。したがって、TRPC6の阻害は、FSGSの処置のための、特に、TRPC6機能獲得型突然変異を有するような患者のための治療的介入の新たな機会を潜在的に提供する。

40

【0006】

TRPCチャネル機能は多数の他の障害とも関連しており、TRPC3上方調節は筋ジストロフィーにおいて観察されているとともに筋線維変性に関連している（Millayら、*PNAS*、2009、106（45）：19023～19028）。TRPC3と関連する他の状態としては、心臓肥大が挙げられる（Kiyonakaら、*PNAS* 2009 106（13）5400～5405）。FSGSに加えて、TRPC6は、心筋梗塞など、ある範囲の状態と関連し（Varga-Szaboら、*J. Thromb.およびHaemost.* 2009、7、1057～1066）、ここで、TRPC6機能の損

50

失は、インビボモデルにおける心筋梗塞後の心臓における心臓機能不全および心臓リモデリング (Grossら、Circulation Research 2016、119 : A296) ; 肺高血圧症 (Yuら、Circulation 2009、119、2313 ~ 22) ; 骨格筋機能不全 (Millayら、ibid) ; およびがん細胞増殖 (Dingら、J Natl Cancer Inst (2010) 102 (14) : 1052 ~ 1068) の進行の減速との関連が示されている。TRPC6およびTRPC3阻害剤は、そのため、潜在的に広い治療用途を有する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明者らの知る限り、現在までに、臨床的使用について承認されたTRPC6またはTRPC3の阻害剤も、TRPC6およびTRPC3のデュアル阻害剤もない。それゆえに、臨床的使用に適切な薬理的および薬学的プロファイリングを有するTRPC6および/またはTRPC3の新たな阻害剤の必要がある。治療剤としての使用に適切である、TRPC6およびTRPC3を阻害する新たな化合物を提供することが、本明細書の目的である。

【課題を解決するための手段】

【0008】

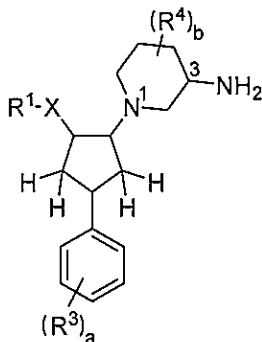
ここで驚くべきことに、本発明者らは、本明細書に記載されているシクロペンタン誘導体が、TRPC6およびTRPC3を阻害でき、そのため、TRPC6およびTRPC3機能が薬理的有意性を有する状態の処置に有用であり得ることを発見した。

【0009】

一態様において、式I、

【0010】

【化1】



【0011】

(式中：

Xは、a) Oであり、R¹は、F、Cl、Br、CN、OH、OC₁₋₃アルキル、OCF₃、C₁₋₃アルキル、C(O)NH₂、CF₃またはシクロプロピルから独立して選択される1個または2個の置換基Yで任意選択により置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニルまたはピリダジニルから選択される6員の芳香族またはヘテロ芳香族環であるか；またはb) NR²であり、ここで、N、R¹およびR²は、F、Cl、CNまたはMeから独立して選択される1個または2個の置換基Yで任意選択により置換されている5員芳香族複素環を一緒に形成し；

R³は、F、Cl、CN、メチル、メトキシ、ヒドロキシおよびエチニルから独立して選択され；

R⁴は、ピペリジン環のC2、C4またはC5に結合するFまたはClから独立して選択され；

整数aおよびbは、0、1または2から独立して選択される)

の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供される。

10

20

30

40

50

【0012】

さらなる態様において、式 I 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、および少なくとも 1 種の薬学的に許容される希釈剤、賦形剤または不活性担体を含む医薬組成物が提供される。

【0013】

さらなる態様において、TRPC6 および / または TRPC3 の阻害が有益である疾患および状態の処置または予防における使用のための、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供される。実施形態において、本明細書は、腎臓疾患の処置における使用のための、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩を提供する。実施形態において、腎臓疾患は巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) である。実施形態において、腎臓疾患は、TRPC6 機能獲得型突然変異を有する巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) である。

10

【0014】

さらなる態様において、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩の有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む、TRPC6 および / または TRPC3 の阻害が有益である疾患または状態を処置する方法が提供される。一実施形態において、前記疾患または状態は、腎臓疾患である。実施形態において、腎臓疾患は巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) である。実施形態において、腎臓疾患は、TRPC6 機能獲得型突然変異を有する巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) である。

【0015】

さらなる態様において、TRPC6 および / または TRPC3 の阻害が有益である疾患または状態の処置のための薬の調製における使用のための、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供される。一実施形態において、前記疾患または状態は、腎臓疾患である。別の実施形態において、腎臓疾患は巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) である。実施形態において、腎臓疾患は、TRPC6 機能獲得型突然変異を有する巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) である。

20

【0016】

さらなる態様において、薬における使用のための式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供される。

さらなる態様において、式 I の化合物の調製のためのプロセスおよびその調製において使用される中間体が提供される。

30

【0017】

さらなる態様において、式 I の化合物は、(3R, 5R) - 5 - フルオロ - 1 - ((1R, 2R, 4S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)シクロペンチル)ピペリジン - 3 - アミンである。実施形態において、(3R, 5R) - 5 - フルオロ - 1 - ((1R, 2R, 4S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)シクロペンチル)ピペリジン - 3 - アミンは、結晶性形態、例えば、本明細書にさらに記載されている通りの単結晶多形形態 A で提供される。

【発明を実施するための形態】

【0018】

本出願のこれらのおよび他の態様は、本明細書において下記に、より詳細に記載される。

式 I の化合物は多数の不斉炭素を有し、例えば、b = 1 である場合、ピペリジン環上で C3 および C5 に 2 つの不斉炭素、ならびにシクロペンタン環上で C1、C2 および C4 に 3 つある。本記載は、式 I の化合物の可能なエナンチオマーおよびジアステレオ異性体の全てを包含する。

40

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図 1】化合物 10 形態 A は、実質的に図 1 に示されている通りの X 線粉末回折パターンを提供する。

【0020】

50

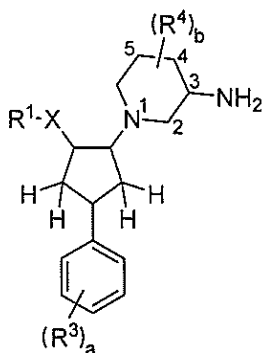
この明細書の目的のため、「5員芳香族複素環」という用語は、1個から4個の窒素原子を含む5員芳香族環を意味する。適切な5員芳香族複素環の例としては、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルが挙げられる。

【0021】

誤解を避けるために、ピペリジン環上の位置C2からC5が、この明細書で言及される場合、それは、下記に標記されている通りピペリジン環上の位置に関する；

【0022】

【化2】



10

【0023】

実施形態において、式Iの化合物は、式Iaの化合物であり、式中、ピペリジン基のC3の不斉炭素は、(R)-配置である。

20

【0024】

【化3】



30

式Ia

【0025】

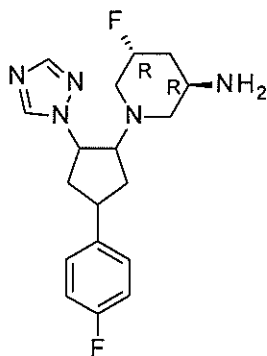
例えば、式Iaの化合物は、式Iaiの化合物であってよく、式中、ピペリジン基のC3およびC5の不斉炭素は、(R)-配置であり、即ち、式Iaの化合物は、下記に示されている通りの(3R, 5R)-5-フルオロ-1-[4-(4-フルオロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)シクロペンチル]ピペリジン-3-アミンである。

40

【0026】

50

【化4】



式 Iai

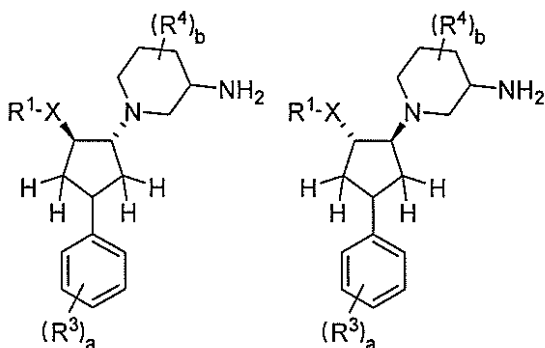
10

【0027】

式 I および I a の化合物の実施形態は、 $X R^1$ 基およびピペリジン基が互いにトランスである式 I b の化合物を含む。

【0028】

【化5】



式 Ib のジアステレオ異性体

20

30

【0029】

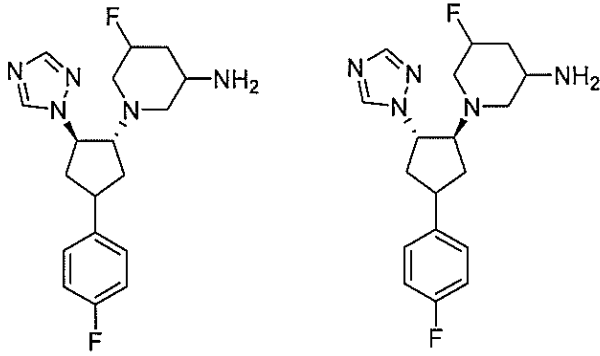
したがって、ピペリジン環の基の立体化学が特定されていない場合において、化合物は、式 I b i の化合物、即ち、下記に示されている通りの 5 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 R) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) シクロペンチル] ピペリジン - 3 - アミンまたは 5 - フルオロ - 1 - [(1 S , 2 S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) シクロペンチル] ピペリジン - 3 - アミンであり得る。

【0030】

40

50

【化6】



10

式 Ibi のジアステレオ異性体

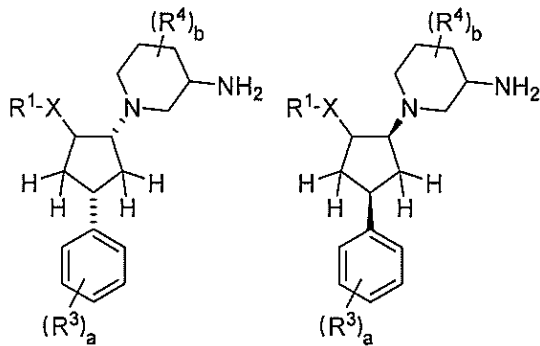
【0031】

式 I、I a および I b の化合物の実施形態は、式 I c の化合物を含み、ここで、ピペリジン基およびフェニル基は、互いにシスである。

【0032】

20

【化7】



30

式 Ic のジアステレオ異性体

【0033】

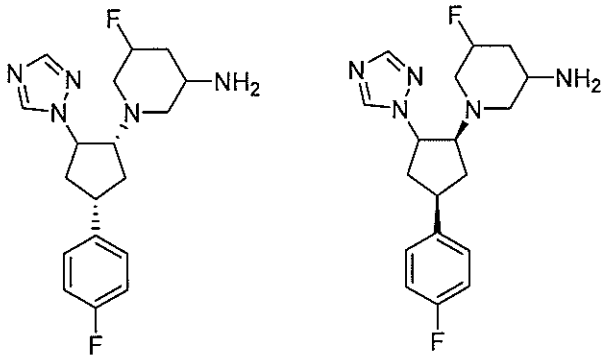
したがって、ピペリジン環上の基の立体化学が特定されていない場合において、式 I c の化合物は、式 I c i の化合物、即ち、下記に示されている通りの 5 - フルオロ - 1 - [(1 R , 4 S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) シクロペンチル] ピペリジン - 3 - アミンまたは 5 - フルオロ - 1 - [(1 S , 4 R) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) シクロペンチル] ピペリジン - 3 - アミンであり得る。

40

【0034】

50

【化8】



式 Ici のジアステレオ異性体

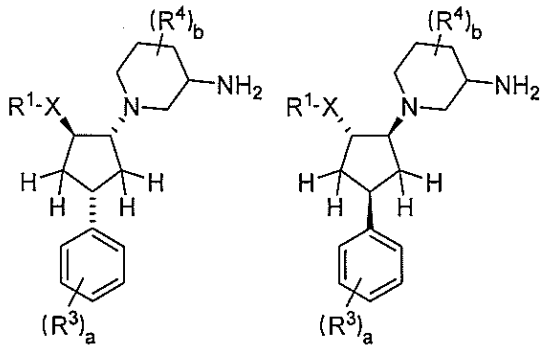
10

【0035】

式 I、I a、I b および I c の化合物の実施形態は、式 I d の化合物を含み、式中、ピペリジン基およびフェニル基が互いにシスであり、ピペリジン基および $X R^1$ 基が互いにトランスである。

【0036】

【化9】



式 Id のジアステレオ異性体

20

30

【0037】

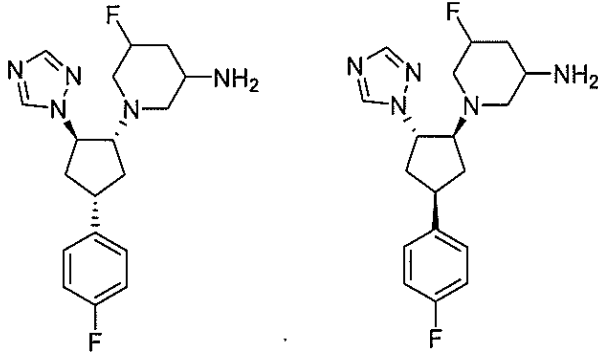
したがって、ピペリジン環上の基の立体化学が特定されていない場合において、式 I d の化合物は、式 I d i の化合物、即ち、5 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 R , 4 S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) シクロペンチル] ピペリジン - 3 - アミンまたは 5 - フルオロ - 1 - [(1 S , 2 S , 4 R) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) シクロペンチル] ピペリジン - 3 - アミンであり得る。

【0038】

40

50

【化10】



式Idiのジアステレオ異性体

10

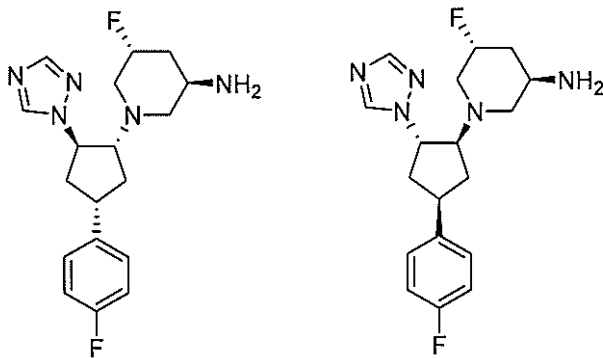
【0039】

ピペリジン基が5-フルオロ-(3R, 5R)-ピペリジン-3-アミン基である式Idの実施形態において、式Idの化合物は、下記に示されている通りの(3R, 5R)-5-フルオロ-1-[(1R, 2R, 4S)-4-(4-フルオロフェニル)-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)シクロペンチル]ピペリジン-3-アミンまたは(3R, 5R)-5-フルオロ-1-[(1S, 2S, 4R)-4-(4-フルオロフェニル)-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)シクロペンチル]ピペリジン-3-アミンであり得る。

20

【0040】

【化11】



30

【0041】

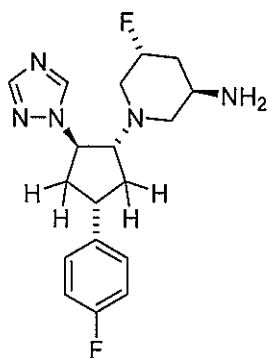
一実施形態において、式Iの化合物は、(3R, 5R)-5-フルオロ-1-[(1R, 2R, 4S)-4-(4-フルオロフェニル)-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)シクロペンチル]ピペリジン-3-アミンである。

【0042】

40

50

【化 1 2】



10

【0043】

実施形態において、式 I、I a、I b、I c または I d の化合物は、式 I e の化合物であり、ここで、X 基は O であり、R¹ は、F、Cl、Br、CN、OH、OC₁₋₃アルキル、OCF₃、C₁₋₃アルキル、C(O)NH₂、CF₃ またはシクロプロピルから独立して選択される 1 個または 2 個の置換基 Y で任意選択により置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニルまたはピリダジニルから選択される 6 員の芳香族またはヘテロ芳香族環である。

【0044】

実施形態において、式 I e の化合物は、式 I f の化合物であり、ここで、6 員の芳香族またはヘテロ芳香族環 R¹ 上の少なくとも 1 個の置換基は、Me、Cl、F および CN から選択される。

20

【0045】

実施形態において、式 I、I a、I b、I c または I d の化合物は、式 I g の化合物であり、ここで、XR¹ 基は NR² であり、ここで、N、R¹ および R² は、F、Cl、CN または Me から独立して選択される 1 個または 2 個の置換基 Y で任意選択により置換されている 5 員芳香族複素環を一緒に形成する。

【0046】

実施形態において、式 I g の化合物は、式 I h の化合物であり、ここで、5 員芳香族複素環上の少なくとも 1 個の置換基は、Me、Cl、F および CN から選択される。

30

実施形態において、式 I g の化合物は、式 I i の化合物であり、ここで、5 員芳香族複素環は非置換である。

【0047】

実施形態において、式 I、I a、I b、I c、I d、I e、I f、I g、I h または I i の化合物は、式 I j の化合物であり、ここで、少なくとも 1 個の置換基 R³ は、シクロペンタン環への結合に対してパラである。

【0048】

実施形態において、式 I j の化合物は、式 I k の化合物であり、ここで、置換基 R³ は F であり、a = 1 である。

40

実施形態において、式 I、I a、I b、I c、I d、I e、I f、I g、I h、I i、I j または I k の化合物は、式 I l の化合物であり、ここで、少なくとも 1 つの基 R⁴ は F である。

【0049】

実施形態において、式 I l の化合物は、式 I m の化合物であり、ここで、b = 1 である。

実施形態において、式 I、I a、I b、I c、I d、I e、I f、I g、I h、I i、I j、I k、I l または I m の化合物は、式 I n の化合物であり、ここで、R⁴ は、ピペリジン環の C 4 または C 5 に結合する F または Cl から独立して選択される。

【0050】

実施形態において、式 I、I a、I b、I c、I d、I e、I f、I g、I h、I i、

50

I j、I k、I lまたはI mの化合物は、式I oの化合物であり、ここで、R⁴は、ピペリジン環のC 4またはC 5に結合するFである。

【0051】

実施形態において、式I、I a、I b、I cまたはI dの化合物は、以下から選択される：

- 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (トリアゾール - 2 - イル) シクロペンチル] ピペリジン - 3 - アミン；
- 1 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル] ピラゾール - 4 - カルボニトリル；
- 1 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル] ピラゾール - 3 - カルボニトリル； 10
- 1 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル] ピロール - 3 - カルボニトリル；
- 1 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル] トリアゾール - 4 - カルボニトリル；
- 1 - [2 - (3 - アミノ - 5 - フルオロ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル] ピラゾール - 4 - カルボニトリル；
- 1 - [2 - (3 - アミノ - 4 , 4 - ジフルオロ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル] ピラゾール - 4 - カルボニトリル；
- 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ピラゾール - 1 - イル - シクロペンチル] ピペリジン - 3 - アミン； 20
- 5 - フルオロ - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ピラゾール - 1 - イル - シクロペンチル] ピペリジン - 3 - アミン；
- 5 - フルオロ - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) シクロペンチル] ピペリジン - 3 - アミン；
- 5 - フルオロ - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (テトラゾール - 2 - イル) シクロペンチル] ピペリジン - 3 - アミン；
- 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (テトラゾール - 2 - イル) シクロペンチル] ピペリジン - 3 - アミン；
- 1 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル] - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - カルボニトリル； 30
- 4 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - フェニル) シクロペントキシ] ベンゾニトリル；
- 4 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル) シクロペントキシ] ベンゾニトリル；
- 4 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - (3 - フルオロフェニル) シクロペントキシ] - 3 - クロロ - ベンゾニトリル；
- 4 - [2 - (3 - アミノ - 4 , 4 - ジフルオロ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペントキシ] ベンゾニトリル；
- 4 - [2 - (5 - アミノ - 3 , 3 - ジフルオロ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペントキシ] ベンゾニトリル 40
- 4 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペントキシ] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリル；
- 2 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - フェニル - シクロペントキシ] ベンゾニトリル；
- 4 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - フェニル - シクロペントキシ] - 3 - クロロ - ベンゾニトリル；
- 6 - [2 - (3 - アミノ - 5 - フルオロ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペントキシ] - 5 - メチル - ピリダジン - 3 - カルボニトリル；
- 1 - [2 - (4 - クロロピリダジン - 3 - イル) オキシ - 4 - (4 - フルオロフェニル) 50

シクロペンチル]ピペリジン - 3 - アミン ;
 6 - [2 - (3 - アミノ - 5 - フルオロ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル] ピリダジン - 3 - カルボニトリル ;
 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (5 - フルオロピリダジン - 3 - イル) オキシ - シクロペンチル] ピペリジン - 3 - アミン ;
 6 - (2 - ((R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチルオキシ) ニコチノニトリル ;
 6 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル] ピリダジン - 3 - カルボニトリル ;
 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ピリダジン - 3 - イルオキシ - シクロペンチル] ピペリジン - 3 - アミン ;
 5 - フルオロ - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ピリミジン - 4 - イルオキシ - シクロペンチル] ピペリジン - 3 - アミン ;
 2 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル] ピリミジン - 5 - カルボニトリル ;
 5 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル] ピラジン - 2 - カルボニトリル ; および
 5 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル] ピリミジン - 2 - カルボニトリル ;
 または薬学的に許容されるその塩。

10

【 0 0 5 2 】

一実施形態において、式 I 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、および少なくとも 1 種の薬学的に許容される希釈剤、賦形剤または不活性担体を含む医薬組成物が提供される。一実施形態において、医薬組成物は、遊離塩基形態での式 I の化合物を含む。

20

【 0 0 5 3 】

一実施形態において、TRPC6 および/または TRPC3 の障害が有益である疾患および状態の処置または予防における使用のための、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供される。一実施形態において、該使用は、腎臓疾患の処置のためである。一実施形態において、腎臓疾患は巣状分節性糸球体硬化症 (F S G S) である。一実施形態において、腎臓疾患は、Winnら、Science、2005、308 (5729) : 1801 ~ 4 に記載されている通りの、TRPC6 機能獲得型突然変異を有する巣状分節性糸球体硬化症 (F S G S) である。

30

【 0 0 5 4 】

一実施形態において、TRPC6 および/または TRPC3 の障害が有益である疾患または状態の処置のための薬の調製における使用のための、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供される。一実施形態において、前記疾患または状態は、腎臓疾患である。一実施形態において、腎臓疾患は、巣状分節性糸球体硬化症 (F S G S) 、例えば、TRPC6 機能獲得型突然変異を有する F S G S である。

【 0 0 5 5 】

一実施形態において、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩の有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む、TRPC6 および/または TRPC3 の障害が有益である疾患または状態を処置する方法が提供される。一実施形態において、前記疾患または状態は、腎臓疾患である。一実施形態において、腎臓疾患は、巣状分節性糸球体硬化症 (F S G S) 、例えば、機能獲得型突然変異を有する F S G S である。

40

【 0 0 5 6 】

一実施形態において、医薬としての使用のための式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供される。

一実施形態において、式 I の化合物の調製のためのプロセスおよびその調製において使用される中間体が提供される。

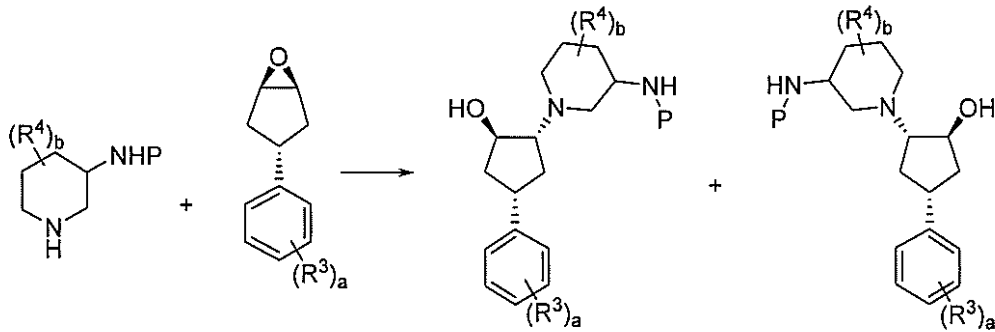
50

【0057】

一実施形態において、式 I の化合物の調製ためのプロセスは、ステップ

【0058】

【化13】



10

【0059】

を伴い、式中、Pは、適切な窒素保護基である。Pは、カルバメート保護基、例えば、tert-ブトキシカルボニル基またはBoc基であり得る。アミノピペリジン基は、単一のエナンチオマーまたはジアステレオマー形態で提供することができる。アミノピペリジン基は、>95%のe.e.、>95%のd.e.、または>95%のe.e.および>95%のd.e.で提供され得る。

20

【0060】

本明細書において化合物10とも称される(3R, 5R)-5-フルオロ-1-((1R, 2R, 4S)-4-(4-フルオロフェニル)-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)シクロペンチル)ピペリジン-3-アミンは、結晶性形態、「化合物10形態A」、または単純に「形態A」として存在することができることを見出された。(3R, 5R)-5-フルオロ-1-((1R, 2R, 4S)-4-(4-フルオロフェニル)-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)シクロペンチル)ピペリジン-3-アミンの1つの結晶性形態、即ち化合物10形態Aは、実質的に図1に示されている通りのX線粉末回折パターンを提供する。

【0061】

一態様は、(3R, 5R)-5-フルオロ-1-((1R, 2R, 4S)-4-(4-フルオロフェニル)-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)シクロペンチル)ピペリジン-3-アミンの結晶性形態を提供する。

30

【0062】

別の態様は、(3R, 5R)-5-フルオロ-1-((1R, 2R, 4S)-4-(4-フルオロフェニル)-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)シクロペンチル)ピペリジン-3-アミン、形態Aを提供し、これは、CuK放射線を使用して、下記に表1に示されている通りの特徴X線粉末回折ピーク(角度 2θ で表される)を呈する。

【0063】

(3R, 5R)-5-フルオロ-1-((1R, 2R, 4S)-4-(4-フルオロフェニル)-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)シクロペンチル)ピペリジン-3-アミン、形態Aは、CuK放射線を使用して測定された以下の2値の少なくとも1つを提供することにおいて特徴付けられる： 17.1° および 20.2° 。(3R, 5R)-5-フルオロ-1-((1R, 2R, 4S)-4-(4-フルオロフェニル)-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)シクロペンチル)ピペリジン-3-アミン、形態Aは、実質的に図Aに示されている通りのX線粉末回折パターンを提供することにおいて特徴付けられる。13個の最も顕著なピークは、以下の表1に示されている：

40

【0064】

50

【表 1】

表 1 化合物 10、形態 A についての 13 の最も顕著な X 線粉末回折ピーク

角度 2 シータ (2θ)	強度%	相対強度
12.3	13.7%	s
13.4	12.8%	s
13.6	28.0%	vs
17.1	77.2%	vs
18.9	16.7%	s
20.2	100%	vs
20.9	12.8%	s
21.3	8.2%	m
21.8	20.1%	s
22.2	58.3%	vs
24.5	20.0%	s
25.3	13.1%	s
27.0	18.5%	s

w=弱い、m=中程度、s=強い、vs=非常に強い(その上下記の表 3 も参照されたい)

【 0 0 6 5 】

本明細書の実施形態によると、約 2 シータ = 17.1° で少なくとも 1 つの特定のピークを有する X 線粉末回折パターンを有する (3R, 5R) - 5 - フルオロ - 1 - ((1R, 2R, 4S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) シクロペンチル) ピペリジン - 3 - アミンの結晶性形態、形態 A が提供される。

【 0 0 6 6 】

本明細書の実施形態によると、約 2 シータ = 20.2° で少なくとも 1 つの特定のピークを有する X 線粉末回折パターンを有する (3R, 5R) - 5 - フルオロ - 1 - ((1R, 2R, 4S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) シクロペンチル) ピペリジン - 3 - アミンの結晶性形態、形態 A が提供される。

【 0 0 6 7 】

本明細書の実施形態によると、約 2 シータ = 17.1° および 20.2° で少なくとも 2 つの特定のピークを有する X 線粉末回折パターンを有する (3R, 5R) - 5 - フルオ

ロ - 1 - ((1 R , 2 R , 4 S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) シクロペンチル) ピペリジン - 3 - アミンの結晶性形態、形態 A が提供される。

【 0 0 6 8 】

本明細書の実施形態によると、約 2 シータ = 1 2 . 3 °、1 3 . 4 °、1 3 . 6 °、1 7 . 1 °、1 8 . 9 °、2 0 . 2 °、2 0 . 9 °、2 1 . 3 °、2 1 . 8 °、2 2 . 2 °、2 4 . 5 °、2 5 . 3 °および 2 7 . 0 °で特定のピークを有する X 線粉末回折パターンを有する (3 R , 5 R) - 5 - フルオロ - 1 - ((1 R , 2 R , 4 S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) シクロペンチル) ピペリジン - 3 - アミンの結晶性形態、形態 A が提供される。

10

【 0 0 6 9 】

本明細書の実施形態によると、図 1 に示されている X 線粉末回折パターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する (3 R , 5 R) - 5 - フルオロ - 1 - ((1 R , 2 R , 4 S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) シクロペンチル) ピペリジン - 3 - アミン、形態 A の結晶性形態が提供される。

【 0 0 7 0 】

本明細書の実施形態によると、(3 R , 5 R) - 5 - フルオロ - 1 - ((1 R , 2 R , 4 S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) シクロペンチル) ピペリジン - 3 - アミン、形態 A の結晶性形態が提供され、ここで、前記形態は、2 シータ = 1 7 . 1 ° プラスまたはマイナス 0 . 5 ° 2 シータで少なくとも 1 つの特定のピークを有する X 線粉末回折パターンを有する。

20

【 0 0 7 1 】

本明細書の実施形態によると、結晶性形態、形態 A が提供され、ここで、前記形態は、2 シータ = 2 0 . 2 ° プラスまたはマイナス 0 . 5 ° 2 シータで少なくとも 1 つの特定のピークを有する X 線粉末回折パターンを有する。

【 0 0 7 2 】

本明細書の実施形態によると、結晶性形態、形態 A が提供され、ここで、前記形態は、2 シータ = 1 7 . 1 ° および 2 0 . 2 ° で少なくとも 2 つの特定のピークを有する X 線粉末回折パターンを有し、ここで、前記値は、プラスまたはマイナス 0 . 5 ° 2 シータであり得る。

30

【 0 0 7 3 】

本明細書の実施形態によると、結晶性形態、形態 A が提供され、ここで、前記形態は、2 シータ = 1 2 . 3 °、1 3 . 4 °、1 3 . 6 °、1 7 . 1 °、1 8 . 9 °、2 0 . 2 °、2 0 . 9 °、2 1 . 3 °、2 1 . 8 °、2 2 . 2 °、2 4 . 5 °、2 5 . 3 °および 2 7 . 0 °で特定のピークを有する X 線粉末回折パターンを有し、ここで、前記値は、プラスまたはマイナス 0 . 5 ° 2 シータであり得る。

【 0 0 7 4 】

本明細書の実施形態が (3 R , 5 R) - 5 - フルオロ - 1 - ((1 R , 2 R , 4 S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) シクロペンチル) ピペリジン - 3 - アミンの結晶性形態に関する明記されている場合、結晶化度は、好都合には、約 6 0 % 超、より好都合には約 8 0 % 超、好ましくは約 9 0 % 超、より好ましくは約 9 5 % 超である。最も好ましくは、結晶化度は約 9 8 % 超である。

40

【 0 0 7 5 】

(3 R , 5 R) - 5 - フルオロ - 1 - ((1 R , 2 R , 4 S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) シクロペンチル) ピペリジン - 3 - アミンの結晶性形態、形態 A は、図 1 に示されている X 線粉末回折パターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを提供し、表 1 に示されている 1 3 個の最も顕著なピーク (角度 2 シータ値) を実質的に有する。X 線粉末回折パターンの 2 シータ値は、機械毎にまたは試料毎にわずかに変動することができると理解され、そのため、引用された値は、絶対と解釈されるべきでない。

50

【 0 0 7 6 】

この明細書において、別段に明記されていない限り、「薬学的に許容される」という用語は、本明細書で使用される場合、健全な医学的判断の範疇内で、過度の毒性、刺激性、アレルギー応答または他の問題もしくは合併症なく、妥当な利益/リスク比に相応する、ヒトおよび動物の組織との接触における使用に適切であるような化合物、材料、組成物および/または剤形を指す。

【 0 0 7 7 】

この明細書において、別段に明記されていない限り、「有効量」という成句は、処置されるべき症状および/または状態を著しく正に改変する(例えば、正の臨床応答を提供する)のに足るほど十分である化合物または組成物の量を意味する。医薬組成物における使用のための活性成分の有効量は、処置されている特別な状態、状態の重症度、処置の持続期間、併用治療の性質、用いられている特別な活性成分、利用された特別な薬学的に許容される賦形剤/担体、ならびに主治医の知識および専門知識内の同様の因子とともに変動する。

10

【 0 0 7 8 】

「処置すること」という用語は、本明細書で使用される場合、別段に表示されていない限り、こうした用語が当てはまる障害もしくは状態またはこうした障害もしくは状態の1つまたは複数の症状を反転させること、軽減すること、それらの進行を阻害すること、それらの進行を遅延させること、それらの発生を遅延させること、またはそれらを防止することを意味する。「処置」という用語は、本明細書で使用される場合、別段に表示されていない限り、「処置すること」が直前に定義されている通りに処置するという行為を指す。「処置すること」という用語は、対象のアジュバントおよびネオアジュバント処置も含む。誤解を避けるために、「処置」への本明細書における言及は、治癒的、対症的および予防的処置ならびにこうした処置における使用のための医薬の投与への言及を含む。

20

【 0 0 7 9 】

式Iの化合物は、安定な薬学的に許容される酸または塩基塩を形成することができ、こうした場合において、塩としての化合物の投与が適切であり得る。酸付加塩の例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、コリン、クエン酸塩、シクロヘキシルスルファミン酸塩、ジエチレンジアミン、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、半硫酸塩、2-ヒドロキシエチルスルホネート、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、メグルミン、2-ナフタレンスルホネート、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、リン酸塩、ニリン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、キナ酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルファミン酸塩、スルファニル酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシレート(p-トルエンスルホネート)、トリフルオロ酢酸塩およびウンデカン酸塩が挙げられる。非毒性の生理学的に許容される塩が好ましいが、他の塩は、生成物を単離または精製する際に有用であり得る。

30

【 0 0 8 0 】

該塩は、従来手段によって、例えば、生成物の遊離塩基形態を、1つもしくは複数の当量の適切な酸と、塩が不溶性である溶媒もしくは媒体中で、または真空中でもしくは凍結乾燥することによって除去される水などの溶媒中で反応させることによって、あるいは既存の塩のアニオンを、適切なイオン交換樹脂上の別のアニオンと交換することによって形成することができる。

40

【 0 0 8 1 】

式Iの化合物は、1つ超のキラル中心を有し、本願は、全ての個々の立体異性体、エナンチオマーおよびジアステレオ異性体ならびにその混合物を包含すると理解されるべきである。したがって、式Iの化合物が、1個または複数の不斉炭素原子により光学活性またはラセミ形態で存在することができる限り、本願は、その定義に、上述されている活性を

50

所有する任意のこうした光学活性またはラセミ形態を含むと理解されるべきである。本出願は、本明細書において定義されている通りの活性を有する全てのこうした立体異性体を包含する。

【0082】

光学活性形態の合成は、当技術分野においてよく知られている有機化学の標準的技術によって、例えば、光学活性出発材料からの合成によってまたはラセミ形態の分割によって実施することができる。ラセミ体は、公知の手順を使用して個々のエナンチオマーに分離することができる（例えば、Advanced Organic Chemistry：第3版：著者J. March、104～107ページを参照されたい）。適切な手順は、ラセミ材料とキラル補助剤との反応、続いて、例えばクロマトグラフィーによるジアステレオマーの分離、および次いで助剤種の切断による、ジアステレオマー誘導体の形成を伴う。同様に、上述されている活性は、後文に言及されている標準的な実験室技法を使用して評価することができる。

10

【0083】

したがって、本明細書の全体にわたって、式Iの化合物が言及されている場合、化合物という用語は、TRPC6およびTRCP3阻害剤であるジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物およびエナンチオマーを含むと理解されるべきである。

【0084】

立体異性体は、従来技術、例えばクロマトグラフィーまたは分別結晶を使用して分離することができる。エナンチオマーは、ラセミ体の分離によって、例えば分別結晶、分割またはHPLCもしくはSFCによって単離することができる。ジアステレオ異性体は、ジアステレオ異性体の異なる物理的特性による分離によって、例えば、分別結晶、HPLCまたはフラッシュクロマトグラフィーによって単離することができる。代替として、特別な立体異性体は、ラセミ化もしくはエピマー化を引き起こさない条件下でキラル出発材料からキラル合成によって、またはキラル試薬を用いる誘導体化によって作製することができる。

20

【0085】

特定の立体異性体が提供される（分離によって、キラル合成によってまたは他の方法によって提供される）場合、それは、好ましくは、同じ化合物の他の立体異性体から実質的に単離されて提供される。一態様において、式Iの化合物の特別な立体異性体を含有する混合物は、同じ化合物の他の立体異性体30重量%未満、特に20重量%未満、さらに特に10重量%未満を含有することができる。別の態様において、式Iの化合物の特別な立体異性体を含有する混合物は、該化合物の他の立体異性体6重量%未満、特に3重量%未満、さらに特に2重量%未満を含有することができる。別の態様において、式Iの化合物の特別な立体異性体を含有する混合物は、該化合物の他の立体異性体1重量%未満、特に0.5重量%未満、さらに特に0.3重量%未満、いっそう特に0.1重量%未満を含有することができる。

30

【0086】

式Iのある特定の化合物および薬学的に許容されるその塩は、溶媒和ならびに非溶媒和形態、例えば水和および無水形態などで存在することができるとも理解されるべきである。本明細書における化合物は、全てのこうした溶媒和形態を包含すると理解されるべきである。明確にするため、これは、該化合物の遊離形態の溶媒和（例えば、水和）形態、ならびに該化合物の塩の溶媒和（例えば、水和）形態の両方を含む。

40

【0087】

本明細書に記載されている通りの式Iは、その構成原子の全ての同位体を包含すると意図される。例えば、H（または水素）は、 ^1H 、 ^2H （D）および ^3H （T）を含めて水素の任意の同位体形態を含み；Cは、 ^{12}C 、 ^{13}C および ^{14}C を含めて炭素の任意の同位体形態を含み；Oは、 ^{16}O 、 ^{17}O および ^{18}O を含めて酸素の任意の同位体形態を含み；Nは、 ^{13}N 、 ^{14}N および ^{15}N を含めて窒素の任意の同位体形態を含み；Fは、 ^{19}F および ^{18}F を含めてフッ素の任意の同位体形態を含む；などである。一態様において

50

、式 I の化合物は、そこに包含される原子の同位体を、それらの天然の存在度に対応する量で含む。しかしながら、ある特定の例において、より低い存在度で通常存在する、特別な同位体における 1 個または複数の原子を富化することが望ましいことがある。例えば、 ^1H は通常、99.98% 超の存在度で存在するが；しかしながら、一態様において、本明細書において表される任意の式の化合物は、 H が存在する 1 つまたは複数の位置で ^2H または ^3H を富化することができる。別の態様において、本明細書において表されている任意の式の化合物が、放射性同位元素、例えば ^3H および ^{14}C を富化された場合、化合物は、薬物および/または基質組織分布アッセイにおいて有用であり得る。本出願は、全てのこうした同位体形態を包含すると理解されるべきである。

【0088】

TRPC6 および/または TRPC3 の阻害が必要とされる状態の処置の方法が提供され、この方法は、こうした状態を患う人またはそれに感受性の人への、式 I 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の投与を含む。

【0089】

式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩は、通常、薬学的に許容される剤形において、該活性成分あるいは薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物またはこうした塩の溶媒和物を含む医薬品調製物の形態で、経口経路を介して投与される。処置されるべき障害および患者に依存して、該組成物は、変動する用量として投与することができる。

【0090】

上に記載されている式 I の化合物の医薬製剤は、経口投与のために、特に錠剤またはカプセルの形態、および特に結腸標的化薬物放出を提供することを目的とした科学技術に関する形態で調製することができる (Patel, M. M. Expert Opin. Drug Deliv. 2011, 8 (10), 1247~1258)。

【0091】

上に記載されている式 I の化合物の医薬製剤は、好都合には、単位剤形で投与ことができ、例えば Remington's Pharmaceutical Science、第 17 版、Mack Publishing Company、Easton, PA、(1985) に記載されている通り、医薬技術分野においてよく知られている方法のいずれかによって調製することができる。

【0092】

経口投与に適切な医薬製剤は、1 種または複数の生理学的に適合性のある担体および/または賦形剤を含むことができ、固体または液状形態であってよい。錠剤およびカプセルは、結合剤、充填剤、滑沢剤および/または界面活性剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムを用いて調製することができる。液体組成物は、懸濁剤、乳化剤および/または保存料などの従来の添加剤を含有することができる。液体組成物は、例えばゼラチン中にカプセル化されることで、単位剤形を提供することができる。固体経口剤形としては、錠剤、2 部からなるハードシェルカプセルおよび軟弾性ゼラチン (SEG) カプセルが挙げられる。こうした 2 部からなるハードシェルカプセルは、例えば、式 (I) の化合物をゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) シェルに充填することによって作製することができる。

【0093】

ドライシェル製剤は、典型的に、約 40% w/w から 60% w/w 濃度のゼラチン、約 20% から 30% 濃度の可塑剤 (グリセリン、ソルビトールまたはプロピレングリコールなど)、および約 30% から 40% 濃度の水を含む。保存料、染料、乳白剤および香味剤などの他の材料も存在することができる。液体充填材料は、溶解、可溶化もしくは分散させてある (蜜ワックス、水添ヒマシ油またはポリエチレングリコール 4000 などの懸濁剤を用いる) 固体薬物、または鉱物油、植物油、トリグリセリド、グリコール、ポリオールおよび表面活性剤などビヒクルもしくはビヒクルの組合せ中の液体薬物を含む。

【0094】

ヒトの治療的処置における式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩の適切な日用

10

20

30

40

50

量は、約 0.0001 ~ 100 mg / kg 体重である。

経口製剤、特に、0.1 mg から 1000 mg の範囲における活性化合物の用量を提供するために当業者に知られている方法によって製剤化することができる錠剤またはカプセルが好ましい。

【0095】

さらなる態様によると、したがって、少なくとも1種の薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤および/または担体との添加混合物中に式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物が提供される。

生物学的アッセイ

以下の試験手順は、本明細書に記載されている化合物の阻害特性を決定するために用いることができる。

10

【0096】

TRPC3 および TRPC6 チャネル開口は、優勢にカルシウムおよびナトリウムカチオンの流入を引き起こし、これが細胞膜を横切る電位の変化をもたらす。膜電位のこの変化は、以下の FLIPR (商標) (蛍光イメージングプレートリーダー) アッセイにおける膜電位染料を使用してモニタリングすることができる。

TRPC6 の阻害 - FLIPR (商標) アッセイ

TRPC6 - HEK293 を PerkinElmer (PerkinElmer、製品番号: AX-012-C) から購入し、ヒト TRPC6 イオンチャネルのコード配列を含有する pcDNA3.1 (+) 発現ベクターを使用して HEK293 細胞をトランスフェクトした。使用されたコード配列は、2つの同義変動 (t1683c および c2529t) を除いて、GenBank NM_004621 のコード配列と同一である。培養培地として DMEM + 10% ウシ胎児血清 (FBS) + 0.5 mg / mL ジェネテシン (イオンチャネル発現選択) 中で、細胞を成長させた。

20

【0097】

TRPC6 細胞を 10K 細胞 / ウェルで 384 ウェルポリスチレンプレートにプレATING し、次いで、37 プラス 5% の CO₂ で 24 時間成長させた。この時間の後、Tecan プレート洗浄器を使用して培地を吸引し、次いで、40 μL の染料負荷緩衝液 (130 mM の NaCl、5 mM の KCl、0.15 mM の CaCl₂、1 mM の MgCl₂、20 mM の HEPES ((4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジニエタン)スルホン酸))、5 mM の NaHCO₃) と置き換えた。TRPC6 については、0.5 x の最終濃度が使用される。膜電位染料を有する細胞を次いで室温で 30 分間インキュベートした後に、実験を開始した。

30

【0098】

TRPC6 活性に対する化合物の効果を試験するために、化合物を最初に 100% DMSO 中で 3 x 最終濃度に希釈して、実験で使用した。典型的な用量応答実験は、10 μ (最高濃度) から 0.5 nM (最低濃度) を範囲とした。0.5% DMSO における 5 x 化合物 10 マイクロリットルを、膜電位染料でインキュベートされた細胞 40 μL に添加した。化合物添加を FLIPRTetra または FLIPR 384 (MDS Analytical Technologies、Molecular Devices、Sunnyvale、CA、94089、USA) 上で行った。化合物を用いた 400 秒のインキュベーション後、12.5 μL の OAG (1 - オレオイル - 2 - アセチル - sn - グリセロール (OAG)、Sigma、Gillingham、Dorset、SP84XT、カタログ番号 O6754-10MG) を、5 x EC₈₀ (TRPC6 についての典型的 EC₈₀ = 3 μM 最終) で添加した。OAG 負荷 (OAG challenge) は、受容体作動性 TRPC6 活性化に対する化合物の阻害活性を測定するように設計されている。

40

【0099】

全てのデータを低対照 (緩衝液単独) または高対照 (OAG EC₁₀₀) に正規化した。XC₅₀ 曲線フィッティングモジュールを使用してデータを分析し、pIC₅₀ 値または IC₅₀ 値として報告した。値は、最低 2 回の実験についての平均値を決定するために平

50

均される。

TRPC3の阻害 - FLIPR (商標) アッセイ

ヒトTRPC3イオンチャネルのコード配列を含有するPLVX-puroレンチウイルスベクターを使用して、AD293細胞をトランスフェクトした。2mg/mLのピューロマイシンで2週間処置することによって、ピューロマイシン抵抗性細胞を選択した。希釈を制限することによってモノクローナル細胞を得、膜電位アッセイにおいてOAGと、それらの応答について比較した。培養培地としてDMEM+10%ウシ胎児血清(FBS)+1mg/mLピューロマイシン中で、細胞を成長させた。

【0100】

TRPC3細胞を9K/ウェルで384ウェルポリスチレンプレートにプレATINGした。細胞を37°C+5%CO₂で24時間成長させ、この後、Tecanプレート洗浄器を使用して培地を吸引し、40μLの染料負荷緩衝液(130mMのNaCl、5mMのKCl、0.15mMのCaCl₂、1mMのMgCl₂、20mMのHEPES((4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニエタンスルホン酸))、5mMのNaHCO₃)と置き換えた。TRPC3については、0.5×膜電位染料(Molecular Devices Membrane Blue、FLIPR Membrane Potential Assay Kit(バルク)、製品番号R8034(BLUE)、Molecular Devices、Sunnyvale、CA、94089、USA)の最終濃度を使用した。膜電位染料を有する細胞を次いで室温で30分間インキュベートした後に、実験を開始した。

【0101】

TRPC3活性に対する化合物の効果を試験するために、化合物を最初に100%DMSO中で3×最終濃度に希釈して、実験で使用した。典型的な用量応答実験は、10μM(最高濃度)から0.5nM(最低濃度)を範囲とした。0.5%DMSOにおける5×化合物10マイクロリットルを、膜電位染料でインキュベートされた細胞40μLに添加した。化合物添加をFLIPRTetraまたはFLIPR384(MDS Analytical Technologies)上で行った。化合物を用いた400秒のインキュベーション後、12.5μLのOAGを5×EC₈₀(TRPC3についての典型的EC₈₀=2μM最終)で添加した。OAG負荷は、受容体作動性TRPC3活性化に対する化合物の阻害活性を測定するように設計されている。

【0102】

全てのデータを低対照(緩衝液単独)または高対照(OAGEC₁₀₀)に正規化した。XC₅₀曲線フィッティングモジュールを使用してデータを分析し、pIC₅₀値またはIC₅₀値として報告した。値は、最低2回の実験についての平均値を決定するために平均される。

TRPC6およびTRPC3活性化の電気生理アッセイ

TRPC6およびTRPC3チャネル活性化は、ホールセルパッチクランプ技法を使用して測定することができるイオン電流をもたらす(Estacionら、J Physiol. 2006 Apr 15; 572(Pt 2): 359~377、およびWashburnら、Bioorg Med Chem Lett. 2013年9月1日; 23(17): 4979~84を参照されたい)。10μMのOAG(OAGは、TRPC6およびTRPC3チャネルの直接的アクチベーターである)を使用して、それぞれTRPC6形質導入HEK293細胞またはTRPC3形質導入AD293細胞におけるヒトTRPC6またはTRPC3電流を活性化した。TRPC6またはTRPC3形質導入細胞を37°C

および5%のCO₂でインキュベートした。形質導入細胞を次いで、トリプシン溶液(0.25%トリプシン+0.1%EDTA(エチレンジアミン四酢酸))を使用してフラスコから剥離し、次いで、培養培地中にてパッチクランプ実験のために5時間以内で貯蔵した。細胞を小さいチャンパーに入れ、RSC-200灌流システム(Science Instruments、Biologic)を使用して外液(約3mL/min)で連続的に灌流した。全ての電流記録は、室温(約22°C)で行われる。電極をガラス毛细管

10

20

30

40

50

チューブから、およびそれぞれの内液で充填された場合に2~4 の抵抗を与えるように作製した。

【0103】

TRPC6電流記録のため、細胞内液は以下を含有していた(mMで)：120のCsOH、120のアスパルテート、20のCsCl、2のMgCl₂、0.4のCaCl₂、10のHEPES、2のNa₂ATP、0.1のNa₃GTP、10のグルコース、1のEGTA(CsOHで調整してpH7.2~7.25)。細胞外液は以下を含有していた(mMで)：145のNaCl、5のKCl、1のCaCl₂、1のMgCl₂、10のHEPES、10のグルコース(NaOHで調整してpH7.4)。

【0104】

TRPC3電流記録のため、細胞内液は以下を含有していた(mMで)：130のCsCl、5のHEPES、5のEGTA、5のNa₂ATP、0.1のNa₃GTP、5.5のMgCl₂(CsOHで調整してpH7.2~7.25)。細胞外液は以下を含有していた(mMで)：140のNaCl、4のKCl、1のMgCl₂、10のHEPES、0.2のCaCl₂、10のグルコース、2のNa₄EDTA(NaOHで調整してpH7.4)。

【0105】

細胞膜と電極との間のシールを作製した。全細胞配置を確立した後、細胞膜静電容量は電子工学的にキャンセルされ、直列抵抗を約70%補償した。TRPC6またはTRPC3電流は、300msの電圧ランププロトコール(+100mVから-100mV)によって5秒毎に-60mVの保持電位で誘発される。一旦制御電流を安定化させて、試験化合物を含有する外液で記録チャンバーを灌流した。各薬物濃度で、薬物効果が定常状態に達するのに十分な時間をおいた。

【0106】

TRPC6またはTRPC3電流を+100mVで平均電流として測定した。電流の時間経過を全体の実験についてプロットした。TRPC6またはTRPC3のパーセント阻害(I%)を式 $I\% = 100 \times (1 - I_D / I_C)$ から算出した(ここで、I_Dは、特別な薬物濃度の終わりに測定された電流振幅であり、I_Cは、薬物適用前に測定された制御電流振幅である)。ゼロ電流(バックグラウンド)レベルは、OAG活性化TRPC6またはTRPC3電流の前のまさに開始時に設定される。Digidata 1440インターフェイスを有するMultiClamp 700B増幅器およびpCLAMPソフトウェア(AXON Instruments、Molecular Devices、Sunnyvale、CA、94089、USA)は、データ獲得および分析に使用される。各薬物濃度での平均パーセント阻害が最初に算出される。次いで、平均データは、プリズム6ソフトウェアを使用してロジスティック関数にフィットさせることでI_{C50}値を算出する。

【0107】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2: FLIPR(商標)アッセイによって評価された場合の TRPC6 および hTRPC3 の阻害

実施例	名前*	TRPC6	TRPC3
		IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)
1	1-[4-(4-フルオロフェニル)-2-(トリアゾール-2-イル)シクロペンチル]ピペリジン-3-アミン	0.00337	0.0177
2	1-[2-(3-アミノ-1-ピペリジル)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル]ピラゾール-4-カルボニトリル	0.00797	0.00831
3	1-[2-(3-アミノ-1-ピペリジル)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル]ピラゾール-3-カルボニトリル	<0.0199	0.0464
4	1-[2-(3-アミノ-1-ピペリジル)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル]ピロール-3-カルボニトリル	0.00531	0.00539
5	1-[2-(3-アミノ-1-ピペリジル)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル]トリアゾール-4-カルボニトリル	0.00378	0.00428
6	1-[2-(3-アミノ-5-フルオロ-1-ピペリジル)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル]ピラゾール-4-カルボニトリル	0.00406	0.00622
7	1-[2-(3-アミノ-4,4-ジフルオロ-1-ピペリジル)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル]ピラゾール-4-カルボニトリル	0.0162	0.0175
8	1-[4-(4-フルオロフェニル)-2-ピラゾール-1-イル-シクロペンチル]ピペリジン-3-アミン	0.0028	0.00797
9	5-フルオロ-1-[4-(4-フルオロフェニル)-2-ピラゾール-1-イル-シクロペンチル]ピペリジン-3-アミン	0.0034	0.00664
10	5-フルオロ-1-[4-(4-フルオロフェニル)-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)シクロペンチル]ピペリジン-3-アミン	0.0298	0.0160
11	5-フルオロ-1-[4-(4-フルオロフェニル)-2-(テトラゾール-2-イル)シクロペンチル]ピペリジン-3-アミン	0.0106	0.00403
12	1-[4-(4-フルオロフェニル)-2-(テトラゾール-2-イル)シクロペンチル]ピペリジン-3-アミン	0.0267	0.00755
13	1-[2-(3-アミノ-1-ピペリジル)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル]-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニトリル	0.00710	0.0143

【 0 1 0 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

14	4-[2-(3-アミノ-1-ピペリジル)-4-(4-フルオロ-3-ヒドロキシ-フェニル)シクロペンチン]ベンゾニトリル	0.0174	0.0588
15	4-[2-(3-アミノ-1-ピペリジル)-4-(4-フルオロ-3-メトキシ-フェニル)シクロペンチン]ベンゾニトリル	0.00951	0.0225
16	4-[2-(3-アミノ-1-ピペリジル)-4-(3-フルオロフェニル)シクロペンチン]-3-クロロ-ベンゾニトリル	0.0193	0.0695
17	4-[2-(3-アミノ-4,4-ジフルオロ-1-ピペリジル)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチン]ベンゾニトリル	0.0207	0.0461
18	4-[2-(5-アミノ-3,3-ジフルオロ-1-ピペリジル)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチン]ベンゾニトリル	0.0311	0.0425
19	4-[2-(3-アミノ-1-ピペリジル)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチン]-2-フルオロ-ベンゾニトリル	0.0251	0.0645
20	2-[2-(3-アミノ-1-ピペリジル)-4-フェニルシクロペンチン]ベンゾニトリル	0.0141	0.0388
21	4-[2-(3-アミノ-1-ピペリジル)-4-フェニルシクロペンチン]-3-クロロ-ベンゾニトリル	0.0174	0.0723
22	6-[2-(3-アミノ-5-フルオロ-1-ピペリジル)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチン]-5-メチル-ピリダジン-3-カルボニトリル	0.0288	0.118
23	1-[2-(4-クロロピリダジン-3-イル)オキシ-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル]ピペリジン-3-アミン	0.00656	0.0113
24	6-[2-(3-アミノ-5-フルオロ-1-ピペリジル)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチン]ピリダジン-3-カルボニトリル	>0.0118	0.00720
25	1-[4-(4-フルオロフェニル)-2-(5-フルオロピリダジン-3-イル)オキシシクロペンチル]ピペリジン-3-アミン	0.00993	0.209
26	6-[2-(3-アミノ-1-ピペリジル)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチン]ピリジン-3-カルボニトリル	0.00951	0.0255

10

20

30

40

【 0 1 0 9 】

50

【表 2 - 3】

27	6-[2-(3-アミノ-1-ピペリジル)-4-(4-フルオロフェニル)シクロ ペントキシ]ピリジン-3-カルボニトリル	0.0220	0.0507
28	1-[4-(4-フルオロフェニル)-2-ピリダジン-3-イルオキシ-シク ロペンチル]ピペリジン-3-アミン	0.0178	0.0322
29	5-フルオロ-1-[4-(4-フルオロフェニル)-2-ピリミジン-4-イル オキシ-シクロペンチル]ピペリジン-3-アミン	0.00344	0.00368
30	2-[2-(3-アミノ-1-ピペリジル)-4-(4-フルオロフェニル)シクロ ペントキシ]ピリミジン-5-カルボニトリル	0.0115	0.0240
31	5-[2-(3-アミノ-1-ピペリジル)-4-(4-フルオロフェニル)シクロ ペントキシ]ピラジン-2-カルボニトリル	0.0137	0.0255
32	5-[2-(3-アミノ-1-ピペリジル)-4-(4-フルオロフェニル)シクロ ペントキシ]ピリミジン-2-カルボニトリル	0.0106	0.0392

* データは、各化合物の最も強力な単離異性体について表されている。

【0110】

上記の表から見る事ができる通り、本開示の化合物は、sub-30nM範囲で使用されるアッセイにおいて阻害活性を有する、TRPC6およびTRPC3の両方の高活性阻害剤である。TRPC6およびTRPC3の両方を阻害するこの能力は、治療的重要性を有することができ、というのは、選択度が、これらのグループ3の標準的な一過性受容体電位チャネルのいずれかの選択的阻害剤に相対して増強された治療的有効性を提供することができるからである。上で注記されている通り、TRPC3およびTRPC6は高い配列相同性を有し、グループ3の標準的な一過性受容体電位チャネルグループ化に属する。本開示の化合物は、したがって、TRPC6および/またはTRPC3の阻害が有益である疾患および状態、例えば腎臓疾患、特に、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)の処置または予防のための治療剤として有望である。

化合物の調製のためのプロセス

本明細書の化合物は、下に記載されている通りに調製することができる。例えば、化合物10は、1-フルオロ-4-(ヘプタ-1,6-ジエン-4-イル)ベンゼンのオレフィンメタセシスからそれ自体利用可能な1-(シクロペンタ-3-エニル)-4-フルオロベンゼン出発材料から調製することができる。任意の適切な酸化体、例えばm-CPB Aまたは過酸化水素をギ酸中で用いるシクロペンテンの酸化は、エポキシド中間体を提供し、これは、ピペリジン求核試薬を用いる求核開環を受けることでシクロペンタノール誘導体を提供することができる。シクロペンタノール誘導体は次いで、光延反応によって転換されることで、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル誘導体を与えることができる。次いで、最終生成物が、酸性条件下でBoc脱保護によって得られる。最終化合物の1つの合成の完全な詳細は、下記に提供されている。各合成ステップにおいて得られる様々な可能な異性体生成物は、クロマトグラフィー、例えば分取HPLC、例えば分取キラルHPLCまたはSFCによって分離することができる。これらの標準的技術および対応する溶離液系における使用のための適切なカラムは、下記に提供されている。

【実施例】

【0111】

ここで、本出願の化合物を、以下の非限定的な実施例を参照することによりさらに説明する。

^1H NMR測定は、それぞれ300および400 MHzの ^1H 周波数で作動するBruker Avance分光計上で実施した。実験は、典型的には、25℃で記録した。化学シフトは、内部標準として溶媒を用いてppmで示される。HPLCは、DAD検出器、ELSD検出器および2020 EV MSと結合させたShimadzu UHPLC、またはDAD検出器、ELSD検出器および2020 EV MSと結合させたShimadzu UFLC上で一般に実施した。フラッシュクロマトグラフィーは、C18-フラッシュカラムまたは標準的なフラッシュクロマトグラフィーを用いる、順相シリカFLASH+ (商標) (40 M、25 Mまたは12 M) またはSNAP (商標) KP-Silカートリッジ (340、100、50または10) を使用するBiotage (商標) からのSP1 (商標) 精製システム上での順相 (straight phase) フラッシュクロマトグラフィーを使用して実施した。一般に、使用されるすべての溶媒は、市販されており、分析グレードであった。無水溶媒を慣例的に反応に使用した。実施例において使用される相分離器は、ISOLUTE (登録商標) 相分離器カラムである。下記で命名される中間体および実施例は、Advanced Chemistry Development, Inc. (ACD/Labs) からのACD/Name 12.01を使用して命名した。出発物質は、商業的供給源から入手するか、または文献の経路により作製した。例えば、tert-ブチル((3R, 5R)-5-フルオロピペリジン-3-イル)カルバメートは、PharmaBlock Inc、10 Xuefu Road、Nanjing Hi-Tech Zone、Chinaから購入した。

【0112】

以下の略語が使用される：AcOH = 酢酸；aq = 水性；Boc₂O = 二炭酸ジ-tert-ブチル (di-tert-butyl decarbonate)；Boc = t-ブチルオキシカルボニル；br = 幅広；CDCl₃ = 重水素化クロロホルム；CD₃OD = 重水素化メタノール；CH₃NO₂ = ニトロメタン；d = 二重線； δ = テトラメチルシランに対するNMRにおける化学シフト；DCE = 1, 2-ジクロロエタン；DCM = ジクロロメタン；DEA = ジエチルアミン；DEAD = アゾジカルボン酸ジエチル；DIPEA = N, N-ジイソプロピルエチルアミン；DMAP = 2, 6-ジメチルアミノピリジン；DMF = N, N-ジメチルホルムアミド；DMSO = ジメチルスルホキシド；DMSO-d₆ = 重水素化ジメチルスルホキシド；DPPA = ジフェニルホスホルアジデート；dppf = 1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン；DIAD = ジ-イソプロピル(E)-ジアゼン-1, 2-ジカルボキシレート；DSC = 示差走査熱量測定；DTAD = ジ-tert-ブチル(E)-ジアゼン-1, 2-ジカルボキシレート；ee = 鏡像異性体過剰率；eq. = 当量；ESI = エレクトロスプレーイオン化；Et₂O = ジエチルエーテル；EtOAcまたはEA = 酢酸エチル；EtOH = エタノール；FA = 脂肪酸；Grubbs触媒 (1, 3-ジメチルイミダゾリン-2-イリデン) (トリシクロヘキシルホスフィン) ルテニウムジクロリド；h = 時間；HATU = (ジメチルアミノ)-N, N-ジメチル(3-オキシド-1H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニル)メタンイミニウムヘキサフルオロホスフェート；HCl = 塩酸；H₂O₂ = 過酸化水素；HP = 高圧；IPA = イソプロピルアルコール；LC = 液体クロマトグラフィー；LiClO₄ = 過塩素酸リチウム；m = 多重線；mmol = ミリモル；mCPBA = メタクロロ過安息香酸；MeOH = メタノール；min = 分；MeCN = アセトニトリル；MeNO₂ = ニトロメタン；MS = 質量分析 (mass spectrometry)；NMP = N-メチル-2-ピロリドン；NMR = 核磁気共鳴；Pd₂dba₃ = トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)；Pd(dppf)Cl₂ = 1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド；PE = 石油エーテル；PPh₃ = トリフェニルホスフィン；q = 四重線；rt = 室温；RtまたはRT = 保持時間；s = 一重線；sat = 飽和；SFC = 超臨界流体クロマトグラフィー；t = 三重線；T3P = 2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサト

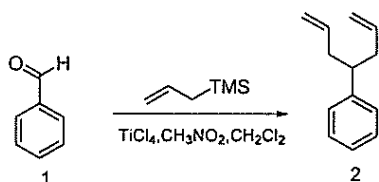
リホスフィナン 2, 4, 6 - トリオキシド; T B T U = 2 - (1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルイソウロニウムテトラフルオロボレート; T F A = トリフルオロ酢酸; T H F = テトラヒドロフラン; T L C = 薄層クロマトグラフィー; T M S = トリメチルシリル; キサントホス = 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテン。

出発物質および中間体の合成

ヘプタ - 1 , 6 - ジエン - 4 - イルベンゼン D 1

【 0 1 1 3 】

【 化 1 4 】



10

【 0 1 1 4 】

DCM (4 0 0 m L) 中の CH_3NO_2 (2 5 . 8 g) の溶液を、 - 6 0 にて TiCl_4 溶液 (1 5 1 m L 、 1 5 1 m m o l 、 D C M 中 1 . 0 M) で処理し、次いで DCM (5 0 m L) 中のベンズアルデヒド (1 0 g 、 9 4 . 2 m m o l) で処理した。反応物を - 6 0 で 0 . 5 時間攪拌し、次いで - 7 8 に冷却した後、DCM (5 0 m L) 中のアリルトリメチルシラン (3 2 g 、 2 8 2 m m o l) を滴下添加した。反応混合物を - 7 8 で 2 時間、 - 6 0 で 6 時間攪拌し、次いで飽和 NH_4Cl 溶液 (5 0 0 m L) に注ぎ入れ、ジクロロメタン (3 0 0 m L \times 2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、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 (石油エーテル) により精製して、ヘプタ - 1 , 6 - ジエン - 4 - イルベンゼン D 1 (1 3 . 7 g 、 収率 8 4 %) を無色油状物として得た。

20

1 - フルオロ - 4 - (ヘプタ - 1 , 6 - ジエン - 4 - イル) ベンゼン D 2

TiCl_4 (5 6 . 9 m L 、 0 . 5 1 6 m o l) を、DCM (1 . 5 L) 中の MeNO_2 (6 9 . 5 m L 、 1 . 2 9 m o l) に N_2 雰囲気下、 - 7 8 で 2 0 分間かけて添加した。得られた混合物を 2 0 分間攪拌し、次いで 2 0 分間にわたって 4 - フルオロベンズアルデヒド (4 0 g 、 0 . 3 2 2 m o l) で滴下して処理した。得られた混合物を - 7 0 で 1 時間攪拌し、次いで 0 . 5 時間にわたってアリルトリメチルシラン (1 1 0 g 、 0 . 9 6 7 m o l) で処理した。得られた混合物を - 7 0 で 3 時間攪拌し、次いで 2 5 に加温した。反応混合物を氷 / 水 (1 L) でクエンチし、DCM (3 \times 4 0 0 m L) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (Na_2SO_4) 、濾過し、蒸発させて、淡黄色油状物を得た。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ペンタン中 0 ~ 5 % EtOAc) により、1 - フルオロ - 4 - (ヘプタ - 1 , 6 - ジエン - 4 - イル) ベンゼン (5 5 . 0 g 、 9 0 %) を無色油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z , CD_3OD) 7 . 1 4 (2 H , m) , 6 . 9 8 (2 H , m) , 5 . 6 5 (2 H , d d t) , 5 . 0 1 - 4 . 8 3 (4 H , m) , 2 . 7 2 (1 H , t t) , 2 . 5 1 - 2 . 1 8 (4 H , m) .

30

40

1 - フルオロ - 3 - (ヘプタ - 1 , 6 - ジエン - 4 - イル) ベンゼン D 3

DCM (1 5 0 0 m L) 中の TiCl_4 (5 6 . 9 m L 、 5 1 5 . 6 5 m m o l) 、 MeNO_2 (6 9 . 5 m L 、 1 2 8 9 . 1 3 m m o l) を、D 1 の合成について記載した通りに - 7 8 にて 3 - フルオロベンズアルデヒド (4 0 g 、 3 2 2 . 2 8 m m o l) およびアリルトリメチルシラン (1 1 0 g 、 9 6 6 . 8 5 m m o l) と反応させた。後処理後、クロマトグラフィー (シリカ、ペンタン中 0 ~ 5 % EtOAc) により、1 - フルオロ - 3 - (ヘプタ - 1 , 6 - ジエン - 4 - イル) ベンゼン D 3 を無色油状物として得、これをさらに精製することなく使用した。

1 - フルオロ - 4 - (ヘプタ - 1 , 6 - ジエン - 4 - イル) - 2 - メトキシベンゼン D 4

DCM (8 0 m L) および TiCl_4 (3 3 . 3 m L 、 1 . 6 当量、DCM 中 1 M) 中

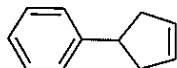
50

のニトロメタン (5.7 g、4.5 当量) の溶液を、D 1 の合成について記載した通りに 20 mL の DCM 中の 4 - フルオロ - 3 - メトキシベンズアルデヒド (3.5 g、1.0 当量)、次いでアリルトリメチルシラン (7.2 g、3.0 当量) と反応させた。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル) により、1 - フルオロ - 4 - (ヘプタ - 1, 6 - ジエン - 4 - イル) - 2 - メトキシベンゼン D 4 (6.5 g、収率 98%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃ 400MHz) 7.00 (1H, dd), 6.76 (1H, d), 6.73-6.67 (1H, m), 5.71-5.65 (2H, m), 5.02-4.95 (4H, m), 3.91 (3H, s), 2.72-2.67 (1H, m), 2.44-2.33 (4H, m).

シクロペンタ - 3 - エニルベンゼン C 1

【0115】

【化15】



10

【0116】

DCM (100 mL) 中の D 1 (13.7 g) の溶液に、Grubbs 触媒 (1.0 g、0.015 当量) を添加した。混合物を窒素下、室温で終夜攪拌し、この段階で、TLC は、出発物質が残っていないことを示した。次いで、反応混合物を水 (200 mL)、ブライン (200 mL) で洗浄し、次いで乾燥させ、蒸発させた。シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (n - ヘプタン) により、シクロペンタ - 3 - エニルベンゼン C 1 (6.1 g、収率 55%) を無色油状物として得た。

20

1 - (シクロペンタ - 3 - エニル) - 4 - フルオロベンゼン C 2

Grubbs 触媒 (2.68 g、3.15 mmol) を、DCM (500 mL) 中の 1 - フルオロ - 4 - (ヘプタ - 1, 6 - ジエン - 4 - イル) ベンゼン (50 g、0.263 mol) に窒素下、0 で 20 分間かけて添加した。得られた混合物を 25 で 15 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 ~ 5% EtOAc) により精製して、1 - (シクロペンタ - 3 - エニル) - 4 - フルオロベンゼン C 2 (30.0 g、70.4%) を無色液体として得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 7.24 (2 H, m), 6.97 (2 H, m), 5.78 (2 H, d), 3.46 (1 H, t), 2.81 (2 H, m), 2.40 (2 H, m).

30

1 - (シクロペンタ - 3 - エニル) - 3 - フルオロベンゼン C 3

DCM (40 mL) 中の 1 - フルオロ - 3 - (ヘプタ - 1, 6 - ジエン - 4 - イル) ベンゼン (3.5 g) を、C 1 の合成について記載した通りに Grubbs 触媒 (230 mg、0.015 当量) と反応させた。カラムクロマトグラフィー (n - ヘプタン) により、C 3 (2.1 g、70%) を無色油状物として得る。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) 7.26-7.24 (1H, m), 7.04-6.88 (3H, m), 5.80-5.75 (2H, m), 3.49-3.45 (1H, m), 2.87-2.81 (2H, m), 2.48-2.41 (2H, m).

4 - (シクロペンタ - 3 - エニル) - 1 - フルオロ - 2 - メトキシベンゼン C 4

50 mL の DCM 中の 1 - フルオロ - 4 - (ヘプタ - 1, 6 - ジエン - 4 - イル) - 2 - メトキシベンゼン D 4 (4.5 g、1.0 当量) に、C 1 の合成について記載した通りに Grubbs 触媒 (450 mg、0.025 当量) を添加して反応させた。シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル) により、4 - (シクロペンタ - 3 - エニル) - 1 - フルオロ - 2 - メトキシベンゼン (3.1 g、収率 79%) を褐色油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) 6.99-6.94 (1H, m), 6.85 (1H, dd), 6.76-6.62 (1H, m), 5.78 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.44-3.38 (1H, m), 2.82 (2H, dd), 2.45-2.38 (2H, m).

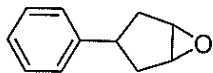
40

3 - フェニル - 6 - オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン E 1

【0117】

50

【化16】



【0118】

DCM (80 mL) 中のシクロペンタ - 3 - エニルベンゼン C1 (6.1 g、42.3 mmol) の溶液に、mCPBA (12.8 g、1.5 当量、85%) を 0 で少量ずつ添加した。混合物を室温で終夜撹拌した。次いで、飽和 NaHSO₃ 溶液 (400 mL) を添加し、懸濁液を室温で30分間撹拌した。次いで、懸濁液を水 (200 mL) で希釈し、ジクロロメタン (200 mL) で抽出し、有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液およびブラインで洗浄した。合わせた有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc 20 : 1) により精製して、3 - フェニル - 6 - オキサスピロ [3.1.0] ヘキサ

10

trans - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - オキサスピロ [3.1.0] ヘキサ

【0119】

【化17】



20

【0120】

ギ酸 (88%) (392 mL、9.15 mol) を、空気下で1時間かけて、0 に冷却した H₂O₂ (30%) (262 mL、2.62 mol) に滴下添加した。次いで、DCM (250 mL) 中の 1 - (シクロペンタ - 3 - エン - 1 - イル) - 4 - フルオロベンゼン C2 (20 g、0.123 mol) を、空気下、0 で3時間かけて添加した。次いで、得られた混合物を周囲温度で12時間撹拌し、その後、次いで溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 ~ 10% EtOAc) により精製して、trans - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - オキサスピロ [3.1.0] ヘキサ E2 (12.00 g、54.6%) を無色油状物として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.15 (2H, m), 6.99 (2H, m), 3.60 (2H, s), 2.98 (1H, tt), 2.46 (2H, dd), 1.71 (2H, dd).

30

3 - (3 - フルオロフェニル) - 6 - オキサスピロ [3.1.0] ヘキサ E3

DCM (50 mL) 中の 1 - (シクロペンタ - 3 - エニル) - 3 - フルオロベンゼン C2 (2.1 g) と、mCPBA (3.3 g、1.5 当量、85%) とを、E1 の合成について記載した通りに反応させた。シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 20 : 1) により、E3 (1.1 g、47%) を無色油状物として得た。

3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 6 - オキサスピロ [3.1.0] ヘキサ E4

40

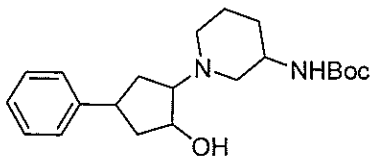
mCPBA (5.57 g、2.0 当量) と、50 mL のジクロロメタン中の 4 - (シクロペンタ - 3 - エニル) - 1 - フルオロ - 2 - メトキシベンゼン C4 (3.1 g、1.0 当量) とを、E1 の合成について記載した通りに反応させた。カラムクロマトグラフィーにより、トランス異性体 (1.3 g、収率 47%) およびシス異性体 (300 mg、収率 9%) としての E4 を無色油状物として得た。trans - E4 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.00-6.95 (1H, m), 6.77 (1H, dd), 6.72-6.66 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.58 (2H, s), 2.98-2.91 (1H, m), 2.47-2.41 (2H, m), 1.71 (2H, dd). cis - E4 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 6.99 (1H, dd), 6.92 (1H, dd), 6.75-6.73 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.57 (2H, s), 3.45-3.39 (1H, s), 2.33 (2H, dd), 2.08 (2H, dd). t

50

tert-ブチル(3*R*)-1-(2-ヒドロキシ-4-フェニルシクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメート F1

【0121】

【化18】



10

【0122】

CH₃CN(20 mL)中の3-フェニル-6-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン E1(1.5 g)の溶液に、(*R*)-*tert*-ブチルピペリジン-3-イルカルバメート(2.2 g、1.2当量)およびLiClO₄(2.0 g、2.0当量)を添加した。得られた懸濁液を終夜還流させ、次いで冷却し、濾過した。濾液を蒸発させ、残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 1:1)により精製して、*tert*-ブチル(3*R*)-1-(2-ヒドロキシ-4-フェニルシクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメート F1(1.97 g、59%)を黄色固体として得、これをさらに精製することなく使用した。

tert-ブチル(3*R*)-1-(4-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシシクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメート F2a

20

トルエン(50 mL)中の(*R*)-1,1'-ビ-2-ナフトール(1.607 g、5.61 mmol)を、25℃にてジブチルマグネシウム(7.29 mL、1.0 M、*n*-ヘプタン中7.29 mmol)で処理した。0.5時間撹拌した後、反応物を0℃に冷却し、次いでトルエン(150 mL)中の*trans*-3-(4-フルオロフェニル)-6-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン E2(10 g、56.11 mmol)および*tert*-ブチル(*R*)-ピペリジン-3-イルカルバメート(11.24 g、56.11 mmol)を添加した。終夜撹拌した後、反応混合物を砕氷に注ぎ入れ、混合物をDCMと水との間で分配した。水層をDCMで再度抽出し、合わせた有機層を飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄し、次いで乾燥させ(硫酸ナトリウム)、蒸発させた。フラッシュシリカクロマトグラフィー(DCM中0~10% MeOH)により、*tert*-ブチル(3*R*)-1-(4-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシシクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメート F2b(12.00 g、56.5%)を黄色油状物として得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 7.20(2H, ddt), 6.94-7.07(2H, m), 4.94(1H, s), 4.32(1H, t), 3.78(1H, s), 3.31(1H, dtd), 2.72(2H, dd), 2.53(2H, s), 2.24(1H, dt), 1.96-2.10(2H, m), 1.52-1.86(4H, m), 1.47(10H, d). LCMS : m/z(ESI)、[M+H]⁺ = 379。

30

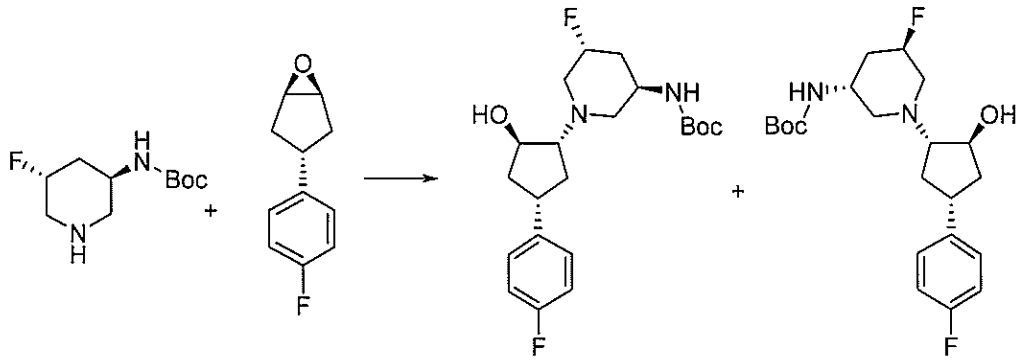
tert-ブチルN-[(3*R*, 5*R*)-5-フルオロ-1-[(1*R*, 2*R*, 4*S*)-4-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシシクロペンチル]-3-ピペリジル]カルバメートおよび*tert*-ブチルN-[(3*R*, 5*R*)-5-フルオロ-1-[(1*S*, 2*S*, 4*R*)-4-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシシクロペンチル]-3-ピペリジル]カルバメート F2b

40

【0123】

50

【化19】



10

【0124】

trans-3-(4-フルオロフェニル)-6-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン E2 (1.225 g、6.87 mmol) を、EtOH (10 mL) 中の *tert*-ブチル(3R, 5R)-5-フルオロピペリジン-3-イルカルバメート (1 g、4.58 mmol)、および Na₂CO₃ (1.457 g、13.74 mmol) に室温で添加した。得られた混合物を 90 °C で 12 時間撹拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM 中 0 ~ 10 % MeOH) により精製して、上記の立体異性体の混合物、F2b (1.030 g、56.7 %)

20

を黄色油状物として得た。LCMS: *m/z* (ES⁺)、[M+H]⁺ = 397。
tert-ブチル 4,4-ジフルオロ-1-(4-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシシクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメート F2c

エタノール (8 mL) 中の *trans* 3-(4-フルオロフェニル)-6-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン E2 (450 mg、1.2 当量)、*tert*-ブチル 4,4-ジフルオロピペリジン-3-イルカルバメート (500 mg、1.0 当量) および Na₂CO₃ (450 mg、2.0 当量) の混合物を、マイクロ波条件下で: 130 °C、16 時間撹拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、濾過し、濾液を濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc 90:10 ~ 60:40) により精製して、*tert*-ブチル 4,4-ジフルオロ-1-(4-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシシクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメート F2c (250 mg、収率 28%) を薄黄色濃厚油状物として得た。

30

tert-ブチル(3R)-5,5-ジフルオロ-1-(4-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシシクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメート F2d

10 mL の無水エタノール中の (1R, 3S, 5S)-3-(4-フルオロフェニル)-6-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン (トランスエポキシド) E2 (300 mg、1.0 当量) の溶液に、(R)-*tert*-ブチル 5,5-ジフルオロピペリジン-3-イルカルバメート (398 mg、1.0 当量) および炭酸ナトリウム (357 mg、2.0 当量) を密封バイアル内で添加した。懸濁液に、130 °C にて 7 時間、マイクロ波で照射した。懸濁液を濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラム (石油エーテル/EtOAc、0 ~ 10 % 勾配、次いで DCM 中 20 % EtOAc) により精製して、化合物 *tert*-ブチル(3R)-5,5-ジフルオロ-1-(4-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシシクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメート F2d (290 mg、収率 42%) を白色固体として得た。

40

tert-ブチル(3R)-1-(4-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシシクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメート F3

CH₃CN (10 mL) 中の 3-(3-フルオロフェニル)-6-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン E3 (300 mg) の溶液に、(R)-*tert*-ブチルピペリジン-3-イルカルバメート (404 mg、1.2 当量)、LiClO₄ (358 mg、2.0 当量) を添加した。反応混合物を終夜還流させた。TLC は、出発材料が完全に消費

50

されたことを示した。混合物を濃縮し、残留物に、酢酸エチル (50 mL) および水 (50 mL) を添加した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、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り精製して、*tert*-ブチル (3R) - 1 - (4 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート F3 (580 mg、90%) を得た。*tert*-ブチル (3R) - 1 - (4 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート F4

3 mL の無水エタノール中の 3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 6 - オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン E4 (100 mg、1.0 当量) の溶液に、(R) - *tert*-ブチルピペリジン - 3 - イルカルバメート (115 mg、1.2 当量) および炭酸ナトリウム (101 mg、2.0 当量) を密封バイアル内で添加した。懸濁液に、130 にて6時間、マイクロ波で照射した。懸濁液を濾過し、濃縮した。残留物上でのカラムクロマトグラフィー (シリカゲル DCM / メタノール、0 ~ 3% メタノール) により、F4 (140 mg、収率71%) を無色固体として得た。¹H NMR (CDCl_3 400 MHz) 6.99 (1H, dd), 6.86 (1H, dd), 6.75-6.71 (1H, m), 4.92 (1H, br s), 4.27-4.21 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.75 (1H, br s), 3.10-3.06 (2H, m), 2.88-2.75 (2H, m), 2.53 (2H, m), 2.41-2.35 (2H, m), 2.15-2.05 (1H, m), 1.90-1.66 (6H, m), 1.40 (9H, d).

化合物 1

ステップ 1 . *tert*-ブチル (3R) - 1 - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) シクロペンチル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート

DCM (20 mL) 中の *trans* *tert*-ブチル (3R) - 1 - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート F2a (600 mg、1.59 mmol)、1H - 1, 2, 3 - トリアゾール (219 mg、3.17 mmol)、DIAD (0.401 mL、2.06 mmol) および PPh₃ (541 mg、2.06 mmol) の溶液を、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (水中10 ~ 50% MeCN) により精製して、表題化合物 (450 mg、66.1%) を白色固体として得た。粗生成物を、Waters SFC 350 分取システム [カラム: CHIRALART Amylose-SA、2 x 25 cm、5 μm; 移動相 A: CO₂: 80、移動相 B: MeOH (2 mM NH₃ - MeOH): 20; 流速: 40 mL / 分; 220 nm] 上で分離した。2つの画分を白色固体として得た: 画分 1 (300 mg、66.7%、RT 1: 3.03) および画分 2 (100 mg、22.22%、RT 2: 4.58)。

【0125】

画分 1 を、Waters SFC 350 分取システム、カラム: (R, R) - WHELK-O1 - Kromasil、5 cm x 25 cm (5 μm); 移動相 A: CO₂: 85、移動相 B: MeOH (2 mM NH₃ - MeOH): 15; 流速: 40 mL / 分; 220 nm; RT 1: 2.31; RT 2: 2.71 上でさらに分離した。所望の化合物を含有する画分を蒸発乾固させて、異性体 1 (120 mg、40%、100% ee) および異性体 2 (120 mg、40%、98.4% ee) を白色固体として得た。LCMS m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 430。

ステップ 2 . 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (トリアゾール - 2 - イル) シクロペンチル] ピペリジン - 3 - アミン 化合物 1

【0126】

10

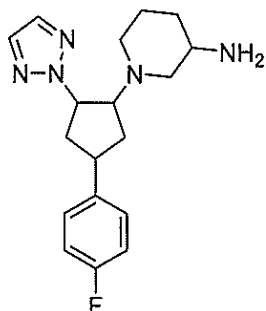
20

30

40

50

【化20】



10

【0127】

TFA (1 mL) および DCM (5 mL) 中のステップ1で得られた異性体1 (120 mg、0.28 mmol) の溶液を、室温で1時間攪拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を、分取HPLC [カラム: XBridge Prep OBD C18 カラム 30 × 150 mm 5 μm; 移動相A: 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃ 水溶液を含有)、移動相B: MeCN; 流速: 60 mL/分; 勾配: 8分で25% B ~ 54% B; 254/220 nm; Rt: 6.87分] により精製して、化合物1 (70.0 mg、76%) を白色固体として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M + H]⁺ = 330; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 7.71 (2H, s), 7.31 (2H, ddd), 7.10 - 6.96 (m, 2H), 5.23 (1H, ddd), 3.58 (2H, ddt), 3.08 - 2.72 (3H, m), 2.52 - 2.17 (3H, m), 1.86 (4H, ddd), 1.75 - 1.45 (2H, m), 1.11 (1H, qd). ¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD, 24 °C) -118.73 (s, 1F).

20

化合物2

ステップ1. tert-ブチル(3R)-1-(2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメート

DCM (100 mL) 中の tert-ブチル(3R)-1-(4-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシシクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメート F2a (5 g、13.21 mmol)、1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (1.230 g、13.21 mmol)、PPh₃ (5.20 g、19.82 mmol) の混合物に、DTAD (4.56 g、19.82 mmol) を添加した。反応物を25 °Cで16時間攪拌した。得られた溶液を飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮乾固した。残留物をC18フラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出勾配 水 (0.2% アンモニア含有) 中 40 ~ 55% MeCN により精製して、所望の生成物を黄色油状物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M + H]⁺ = 454。分取キラルHPLC [Chiralpak IA、2 × 25 cm、5 μm; 移動相A: ヘキサン-HPLC、移動相B: IPA-HPLC; 流速: 20 mL/分; 勾配: A: B = 70:30、17.5分] により分離して、表題化合物 (異性体1、2.60 g、47.3%) を黄色油状物として得た。

30

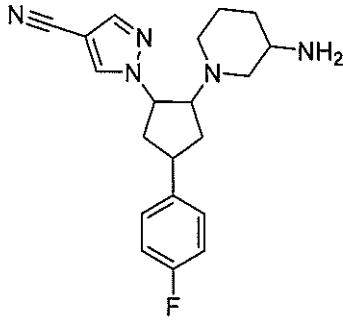
ステップ2. 1-[2-(3-アミノ-1-ピペリジル)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル]ピラゾール-4-カルボニトリル 化合物2

40

【0128】

50

【化 2 1】



10

【0129】

ステップ1で得られた異性体1 (2.6 g、5.73 mmol) に、ジオキサン中 HCl (50 mL、200 mmol) を添加した。得られた混合物を 20 で4時間攪拌し、次いで濃縮乾固した。残留物を Et₂O / MeOH (10 / 1) で処理し、得られた固体を収集し、次いで飽和 Na₂CO₃ で処理し、希釈し、次いで EtOAc 中に抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮乾固して、化合物2 (1.358 g、67.0%) を薄黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.74 (1 H, s), 8.11 (1 H, s), 7.30 - 7.43 (2 H, m), 7.05 - 7.20 (2 H, m), 4.87 - 5.00 (1 H, m), 3.26 - 3.41 (2 H, m), 2.79 (1 H, d), 2.50 - 2.72 (2 H, m), 2.09 - 2.32 (3 H, m), 1.96 (1 H, dd), 1.50 - 1.79 (4 H, m), 1.37 (3 H, d), 0.83 - 1.02 (1 H, m). LCMS : m/z (ESI), [M+H]⁺ = 354.

20

化合物3

ステップ1. tert-ブチル(3R)-1-(2-(3-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメート

DTAD (243 mg、1.06 mmol) を、DCM (15 mL) 中の F2a (200 mg、0.53 mmol)、1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (49.2 mg、0.53 mmol) および PPh₃ (277 mg、1.06 mmol) に、窒素下、0 で滴下添加した。得られた混合物を 25 で3時間攪拌した。有機層を NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、溶離液として水 (0.1% NH₃ を含有) および MeCN の漸減極性混合物を使用する逆相クロマトグラフィー (C18 カラム) により精製した。所望の化合物を含有する画分を蒸発乾固させて、tert-ブチル(3R)-1-(2-(3-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメート (240 mg、100%) を白色固体として得た。この固体を分取 TLC (DCM : MeOH = 40 : 1) により精製して、tert-ブチル(3R)-1-(2-(3-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメート 画分1 (90 mg、37.5%) を黄色固体として、tert-ブチル(3R)-1-(2-(3-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメート 画分2 (70.0 mg、29.2%) を黄色固体として得た。両方の画分についての LCMS : m/z (ESI), [M+H]⁺ = 454 ; 画分1 (90 mg、0.20 mmol) を、分取キラル HPLC [溶離液としてのヘキサン (0.1% DEA で修飾) 中 5% IPA で定組成溶出する Chiralpak IE カラム] により精製して、tert-ブチル(3R)-1-(2-(3-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメート 異性体1 (35.0 mg、38.9%、異性体1、99.3% ee) を黄色固体として、異性体2 (30.0 mg、33.3%、異性体2、99% ee) を黄色固体として得た。LCMS : (異性体1) m/z (ESI), [M+H]⁺ = 454 ; (異性体2) m/z (ESI), [M+H]⁺ = 4

30

40

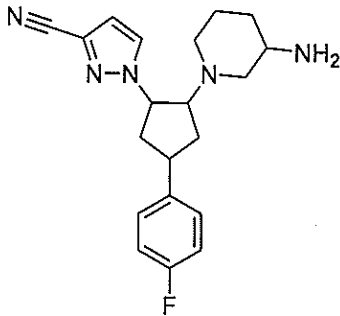
50

54。

ステップ2 . 1 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル] ピラゾール - 3 - カルボニトリル 化合物 3

【 0 1 3 0 】

【 化 2 2 】



10

【 0 1 3 1 】

TFA (0 . 5 mL、 6 . 4 9 mmol) を、 DCM (3 mL) 中の上記 tert - ブチル ((3 R) - 1 - (2 - (3 - シアノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル) ピペリジン - 3 - イル) カルバメート 異性体 1 (2 0 mg、 0 . 0 4 mmol) に添加した。得られた混合物を 25 で 2 時間攪拌した。分取 HPLC カラム [X Select CSH Prep C18 OBD カラム、 5 μ m、 1 9 × 1 5 0 mm ; 移動相 A : 水 (0 . 0 5 % TFA)、移動相 B : MeCN ; 流速 : 2 0 mL / 分 ; 勾配 : 7 分で 1 2 % B ~ 3 2 % B ; 2 5 4 ; 2 2 0 nm] により、化合物 3、異性体 1 (1 7 . 0 0 mg、 5 1 . 8 %) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 7.75 (dd, 1H), 7.28 - 7.42 (m, 2H), 6.96 - 7.14 (m, 3H), 5.17 (ddd, 1H), 3.81 (dt, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.41 (dt, 2H), 3.14 (d, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.29 - 2.63 (m, 5H), 1.90 (dt, 2H), 1.44 - 1.74 (m, 2H). ¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD) - 77.287 (m, 10F), -118.609 (s, 1F). LCMS : m / z (ESI)、[M + H]⁺ = 354。

20

化合物 4

30

ステップ 1 . tert - ブチル (3 R) - 1 - (2 - (3 - シアノ - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート

DCM (1 5 mL) 中の tert - ブチル (3 R) - 1 - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート F2a (2 5 0 mg、 0 . 6 6 mmol)、1 H - ピロール - 3 - カルボニトリル (6 0 . 8 mg、 0 . 6 6 mmol)、PPh₃ (3 4 6 mg、 1 . 3 2 mmol) の溶液を、上記化合物 3 の合成について記載した通りに DTAD (3 0 4 mg、 1 . 3 2 mmol) と反応させた。C18 フラッシュカラムクロマトグラフィー、溶出勾配 水 (0 . 3 % NH₃H₂O 含有) 中 2 0 ~ 6 0 % MeCN により、tert - ブチル (3 R) - 1 - (2 - (3 - シアノ - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート (1 8 0 mg、 6 0 . 2 %) を無色油状物として得た。分取キラル HPLC [Phenomenex Lux 5u Cellulose - 4、AXIA Packed、2 5 0 × 2 1 . 2 mm、5 μ m ; 移動相 A : ヘキサン - - HPLC、移動相 B : IPA - - HPLC ; 流速 : 2 0 mL / 分 ; 勾配 : 2 1 分で A : B = 8 0 : 2 0 ; 2 5 4 / 2 2 0 nm ; RT1 : 1 2 . 5 ; RT2 : 1 7 . 2 により、tert - ブチル (3 R) - 1 - (2 - (3 - シアノ - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート 異性体 1 (7 0 . 0 mg、 3 8 . 9 %、異性体 1) を黄色油状物として、tert - ブチル (3 R) - 1 - (2 - (3 - シアノ - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シク

40

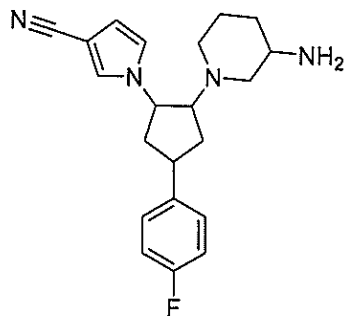
50

ロペンチル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート 異性体 2 (70 . 0 mg、38 . 9 %、異性体 2) を黄色油状物として得た。両方の異性体についての LCMS : m / z (ESI)、[M + H] ⁺ = 453。

ステップ 2 . 1 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル] ピロール - 3 - カルボニトリル 化合物 4

【 0132 】

【 化 23 】



10

【 0133 】

TFA (1 mL、12 . 98 mmol) を、DCM (5 mL) 中の上記 tert - ブチル (3R) - 1 - (2 - (3 - シアノ - 1H - ピロール - 1 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート 異性体 2 (70 mg、0 . 18 mmol) に添加した。得られた混合物を 25 で 2 時間攪拌した。標準的な後処理、次いで分取 HPLC [X Bridge Prep OBD C18 カラム 30 × 150 mm 5 μm ; 移動相 A : 水 (10 mmol / L NH₄HCO₃)、移動相 B : MeCN ; 流速 : 20 mL / 分 ; 勾配 : 35 分で 35 % B ~ 39 % B ; 254 / 220 nm) により、化合物 4、異性体 2 (20 . 00 mg、24 . 25 %) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 1.36 (dtd, 2H), 1.50 - 1.93 (m, 3H), 2.13 - 2.45 (m, 5H), 2.63 (dt, 1H), 2.86 - 2.97 (m, 1H), 3.05 (dq, 1H), 3.33 - 3.56 (m, 2H), 4.71 (ddt, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.98 - 7.12 (m, 3H), 7.27 - 7.40 (m, 2H), 7.66 (t, 1H). ¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD) -76.962 (m, 3F), -119.017 (s, 1F). LCMS : m / z (ESI)、[M + H] ⁺ = 353。

20

30

化合物 5

ステップ 1 . tert - ブチル (3R) - 1 - (2 - (4 - シアノ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート

DCM (15 mL) 中の F2a (350 mg、0 . 92 mmol)、1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボニトリル (87 mg、0 . 92 mmol)、PPh₃ (485 mg、1 . 85 mmol) と、DTAD (426 mg、1 . 85 mmol) との光延反応を、上記化合物 3 の合成について記載した通りに実施した。フラッシュ C18 カラムクロマトグラフィー [溶出勾配 水 (0 . 3 % NH₃ 水溶液含有) 中 20 ~ 60 % MeCN] により、無色油状物 (220 mg、52 . 3 %) を得た。

40

【 0134 】

この油状物上での分取キラル HPLC [Phenomenex Lux 5u Cellulose - 4、AXIA Packed、250 × 21 . 2 mm、5 μm ; 移動相 A : ヘキサン - - HPLC、移動相 B : IPA - - HPLC ; 流速 : 20 mL / 分 ; 勾配 : 12 分で 30 B ~ 30 B ; 254 / 220 nm ; RT1 : 6 . 2 ; RT2 : 8 . 4] により、tert - ブチル (3R) - 1 - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート (95 mg、43 . 2 %、画分 1) を無色油状物として、tert - ブチル (3R) - 1 - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート (95 mg、43 .

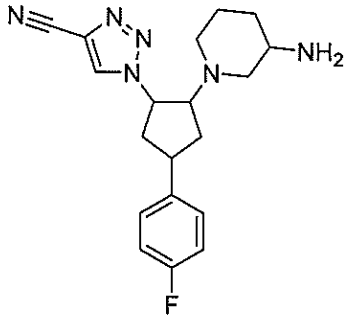
50

2%、画分2)を無色油状物として得た。両方の異性体についてのLCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=455。

ステップ2. 1-[2-(3-アミノ-1-ピペリジル)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル]トリアゾール-4-カルボニトリル 化合物5

【0135】

【化24】



10

【0136】

TFA(1mL、12.98mmol)を、DCM(5mL)中のtert-ブチル(3R)-1-(4-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシシクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメートの画分1(60mg、0.13mmol)に添加した。得られた混合物を25で2時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下で除去した。分取HPLCカラム:XBridgeShieldRP18OBDカラム、5μm、19×150mm;移動相A:水(0.05%NH₃水溶液)、移動相B:MeCN;流速:20mL/分;勾配:7分で20%B~47%B;254/220nmにより精製して、化合物5、異性体1(73.0mg、56.4%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) 1.58-1.71(m, 1H), 1.75(s, 1H), 1.97(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.74(br s, 2H), 2.95(m, 1H), 3.22(m, 1H), 3.46(m, 1H), 3.61-3.72(m, 1H), 3.92(br s, 1H), 5.53(s, 1H), 7.01-7.15(m, 2H), 7.31-7.42(m, 2H), 8.34(dd, 1H). ¹⁹F NMR(300 MHz, CD₃OD) -77.222(m, 16F), -118.395(s, 1F), LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=355。

20

30

化合物6

ステップ1. tert-ブチル(3R, 5R)-1-(2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル)-5-フルオロピペリジン-3-イルカルバメートの合成

DCM(20mL)中のDIAD(235mg、1.16mmol)、PPh₃(305mg、1.16mmol)、1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(64.9mg、0.70mmol)およびF2b(220mg、0.58mmol)の光延反応を、室温で実施した。後処理からの粗生成物を、C18フラッシュカラムクロマトグラフィー、溶出勾配 水(0.3%NH₄HCO₃を含有)中0~48%MeCNにより精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、淡黄色固体(220mg、80%)を得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=472。粗生成物を、分取キラルHPLC[溶離液としてのヘキサン(0.1%DEAで修飾)中30%EtOHで定組成溶出するChiralpak IAカラムによりさらに精製して、tert-ブチル(3R, 5R)-1-(2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル)-5-フルオロピペリジン-3-イルカルバメート 異性体1(100mg、45.5%、100%ee)を淡黄色固体として、tert-ブチル(3R, 5R)-1-(2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル)-5-フルオロピペリジン-3-イルカルバメート 異性体2(98mg、44.5%、異性体2、100%ee)を白色固体として得た。両方の異性体についてのLCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=472。

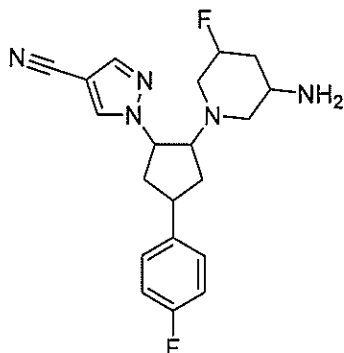
40

50

ステップ 2 . 1 - [2 - (3 - アミノ - 5 - フルオロ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル] ピラゾール - 4 - カルボニトリル 化合物 6

【 0 1 3 7 】

【 化 2 5 】



10

【 0 1 3 8 】

tert-ブチル (3 R , 5 R) - 1 - (2 - (4 - シアノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イルカルバメート 異性体 1 (1 0 0 m g , 0 . 2 1 m m o l) の Boc 脱保護を、0にてDCM (2 0 m L) 中のTFA (3 m L , 3 8 . 9 4 m m o l) で行った。標準的な後処理後、粗生成物を、分取HPLC [(X B r i d g e P r e p C 1 8 O B D カラム、5 μ m のシリカ、直径 1 9 m m 、長さ 1 5 0 m m) 、溶離液として水 (0 . 0 5 % T F A を含有) およびM e C N の漸減極性混合物を使用] により精製した。所望の化合物を含有する画分を蒸発乾固させて、TFA塩としての化合物 6、異性体 1 (6 8 . 0 m g 、 3 7 . 1 %) を白色固体として得た。LCMS : m / z (E S I) 、 [M + H] ⁺ = 3 7 2 。 1 H N M R (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) 8.52 - 8.44 (1 H , d) , 8.03 - 7.96 (1 H , s) , 7.41 - 7.29 (2 H , m) , 7.13 - 7.00 (2 H , m) , 5.06 - 4.95 (1.5 H , m) , 4.81 (0.5 H , s) 3.79 - 3.64 (1 H , dt) , 3.66 - 3.49 (2 H , m) , 3.14 - 3.03 (1 H , d) , 3.03 - 2.89 (1 H , q) , 2.79 - 2.60 (1 H , dd) , 2.49 - 2.29 (4 H , ddd) , 2.26 - 2.15 (1 H , d) , 1.97 - 1.74 (2 H , m) . 19F N M R (2 8 2 M H z , C D ₃ O D) - 77.36 , -118.84 , -185.37 .

20

30

化合物 7

ステップ 1 . *tert*-ブチル 1 - (2 - (4 - シアノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル) - 4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 3 - イルカルバメート

窒素下、5 でのDCM (1 0 m L) 中のジ-*tert*-ブチル (E) - ジアゼン - 1 , 2 - ジカルボキシレート (2 2 0 m g , 0 . 2 1 m m o l) 、 F 2 c (2 2 0 m g , 0 . 5 3 m m o l) 、 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニトリル (1 0 m g , 0 . 1 1 m m o l) およびP P h ₃ (5 6 . 4 m g , 0 . 2 1 m m o l) の光延反応により、標準的な後処理およびフラッシュアルミナクロマトグラフィー (溶出勾配 水中 0 ~ 6 0 % M e C N) の後に、*tert*-ブチル 1 - (2 - (4 - シアノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル) - 4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 3 - イルカルバメート (1 2 0 m g , 4 6 %) を無色油状物として得た。粗生成物を、分取キラルHPLC [(カラム : P h e n o m e n e x L u x 5 u C e l l u l o s e - 4 、 A X I A P a c k e d 、 2 . 1 2 x 2 5 c m 、 5 μ m ; 移動相 A : ヘキサン - H P L C 、 移動相 B : E t O H - H P L C ; 流速 : 2 0 m L / 分 ; 勾配 : 4 0 分で A : B = 8 0 : 2 0 ; 2 5 4 / 2 2 0 n m ; R T 1 : 1 0 . 6 6 4 ; R T 2 : 1 3 . 9 2 3)] によりさらに精製して、3つの異性体を得た (すべて白色固体およびm / z (E S I) 、 [M + H] ⁺ = 4 9 0 . 4) : 異性体 1 (5 0 . 0 m g , 4 1 . 7 % 、 9 8 % e e) 、 異性体 2 (4 0 . 0 m g , 3 3 . 3 % 、 9 8 % e e) および異性体 3 (3 0 . 0 m g , 2 5 . 0 0 % 、 1 0 0 % e e ; すべての異性体についてのLCMS : m / z (E S I) 、 [M + H]

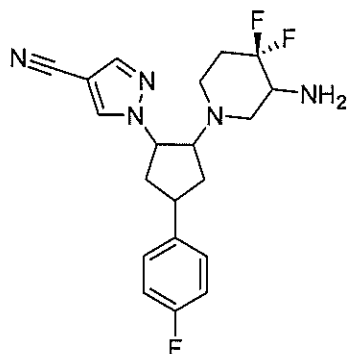
40

50

$^+ = 490$ 。

EA

ステップ2 . 1 - [2 - (3 - アミノ - 4 , 4 - ジフルオロ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル] ピラゾール - 4 - カルボニトリル 化合物7
【0139】
【化26】



10

【0140】

DCM (3 mL) 中の tert - ブチル 1 - (2 - (4 - シアノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル) - 4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 3 - イルカルバメート 異性体 2 (40 mg、0.08 mmol) を 25 にて TFA (47.5 mg、0.49 mmol) で Boc 脱保護して、分取 HPLC (カラム : X Bridge Prep C18 OBD カラム 19 x 150 mm 5 μm ; 移動相 A : 水 (10 mmol / L NH₄HCO₃)、移動相 B : MeCN ; 流速 : 20 mL / 分 ; 勾配 : 7 分で 46 % B ~ 47 % B ; 254 / 220 nm ; Rt : 6.05 分) 後に、化合物 7 (15.00 mg、47.1 %) を黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 1.70 - 2.03 (2 H, m), 2.05 - 2.24 (1 H, m), 2.25 - 2.45 (4 H, m), 2.61 (2 H, dddd), 2.80 - 3.11 (2 H, m), 3.45 - 3.87 (2 H, m), 4.94 - 5.03 (1 H, m), 6.97 - 7.16 (2 H, m), 7.26 - 7.45 (2 H, m), 7.97 (1 H, s), 8.46 (1 H, s). ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃OD) -119.11 - -118.71 (m), -107.36, -106.52. LCMS : m / z (ESI), [M + H]⁺ = 390.

20

30

化合物 8

ステップ1 . tert - ブチル (3 R) - 1 - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロペンチル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート
DCM (1.5 L) 中の F2a (10 g、26.42 mmol)、1 H - ピラゾール (18 g、264.40 mmol)、PPh₃ (14 g、53.38 mmol) および DTAD (12 g、52.11 mmol) の光延反応を、窒素下、0 で実施した。標準的な後処理後、C18 フラッシュカラムクロマトグラフィー (水中 0 ~ 100 % MeCN) により、粗生成物 (9.80 g、87 %) を黄色油状物として得た。LCMS : m / z (ESI), [M + H]⁺ = 429 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.47 (9 H, d), 1.52 - 1.82 (6 H, m), 2.20 - 2.55 (6 H, m), 2.66 (1 H, d), 3.53 - 3.81 (2 H, m), 4.75 (2 H, s), 6.27 (1 H, dt), 7.01 (2 H, t), 7.23 (2 H, td), 7.48 - 7.59 (2 H, m).
粗生成物 (4.5 g) を、Waters SFC 350 分取システム [Phenomenex Lux 5u Cellulose - 3、5 cm x 25 cm、5 μm ; 移動相 A : CO₂ : 80 %、移動相 B : MeOH (0.1 % イソプロピルアミン) : 20 % ; 流速 : 160 mL / 分 ; 220 nm ; RT1 : 3.93 ; RT2 : 4.58] により精製して、tert - ブチル (3 R) - 1 - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロペンチル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート (2.000 g、44.4 %、98.7 % ee、異性体 1) を黄色固体として得た。

40

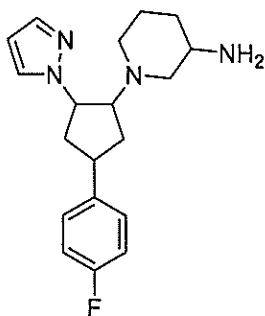
ステップ2 . 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ピラゾール - 1 - イル - シク

50

ロペンチル] ピペリジン - 3 - アミン 化合物 8

【 0 1 4 1 】

【 化 2 7 】



10

【 0 1 4 2 】

TFA (6.0 mL) による、DCM (30.0 mL) 中の *tert*-ブチル ((R)-1-((1S, 2S, 4R)-4-(4-フルオロフェニル)-2-(1H-ピラゾール-1-イル)シクロペンチル)ピペリジン-3-イル)カルバメート 異性体 1 (2.0 g、4.667 mmol) の Boc 脱保護を、上記の通りに実施した。フラッシュシリカクロマトグラフィー (DCM 中 0 ~ 10% MeOH、DCM 中 2% 水酸化アンモニウムを使用してシリカカラムを塩基性化した) により、化合物 8 (1.400 g、91%) を白色固体として得た。LCMS: m/z (ESI)、 $[M+H]^+ = 329$; 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 1.10 (1 H, dtd), 1.48 - 2.08 (6 H, m), 2.13 - 2.49 (3 H, m), 2.77 (2 H, ddt), 2.89 - 3.02 (1 H, m), 3.54 (2 H, ddt), 4.91 (1 H, td), 6.31 (1 H, t), 7.03 (2 H, ddt), 7.28 - 7.39 (2 H, m), 7.53 (1 H, d), 7.79 (1 H, dd). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) -119.16.

20

化合物 9

ステップ 1. *tert*-ブチル (3R, 5R)-5-フルオロ-1-(4-(4-フルオロフェニル)-2-(1H-ピラゾール-1-イル)シクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメート

DTAD (1.742 g、7.57 mmol) を、窒素下で 5 分間かけて、0 に冷却した DCM (50 mL) 中の F2b (1.0 g、2.52 mmol)、1H-ピラゾール (0.859 g、12.61 mmol) および PPh_3 (1.985 g、7.57 mmol) に添加した。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。粗生成物を、分取 HPLC [X Bridge Prep OBD C18 カラム 19 × 250 mm、5 μ m; 移動相 A: 水 (0.05% NH_3 水溶液)、移動相 B: MeCN; 流速: 60 mL/分; 勾配: 7 分で 40% B ~ 50% B; 220、254 nm; RT: 6.48 分] により精製して、*tert*-ブチル (3R, 5R)-5-フルオロ-1-(4-(4-フルオロフェニル)-2-(1H-ピラゾール-1-イル)シクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメート (0.700 g、62.2%) を白色固体として得た。LCMS: m/z (ESI)、 $[M+H]^+ = 447.3$; 1H NMR ($CDCl_3$) 7.58 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.24 (ddd, 2H), 7.11 - 6.94 (m, 2H), 6.29 (q, 1H), 4.73 (d, 2H), 3.68 - 3.46 (m, 3H), 2.83 (s, 1H), 2.74 - 2.52 (m, 2H), 2.39 (t, 3H), 2.34 - 2.19 (m, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.78 (dt, 2H), 1.63 (s, 1H), 1.48 (d, 9H). Waters SFC 350 分取システム [Chiralpak AS-H、5 × 25 cm、5 μ m; 移動相 A: CO_2 : 70%、移動相 B: MeOH - 分取: 30%; 流速: 150 mL/分; 220 nm; RT1: 4.2; RT2: 5.31] 上での分取 SFC により、所望の生成物を異性体 1 (330 mg、47.1%) 白色固体および異性体 2 (335 mg、47.9%) 黄色ガム状物として得た。

30

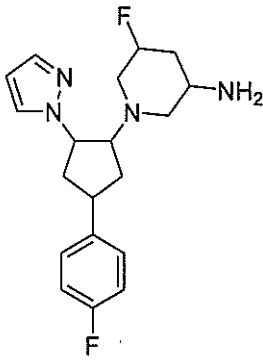
40

ステップ 2. 5-フルオロ-1-[4-(4-フルオロフェニル)-2-ピラゾール-1-イル-シクロペンチル]ピペリジン-3-アミン 化合物 9

50

【 0 1 4 3 】

【 化 2 8 】



10

【 0 1 4 4 】

TFA (2.0 mL) を、DCM (8 mL) 中の *tert*-ブチル ((3*R*, 5*S*) - 5 - フルオロ - 1 - ((1*S*, 2*S*, 4*R*) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1*H* - ピラゾール - 1 - イル) シクロペンチル) ピペリジン - 3 - イル) カルバメート 異性体 1 (328 mg, 0.73 mmol) に添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。分取 HPLC [X Bridge Prep OBD C18 カラム 30 × 150 mm, 5 μm; 移動相 A: 水 (0.05% NH₃ H₂O)、移動相 B: MeCN; 流速: 60 mL / 分; 勾配: 7 分で 25% B ~ 50% B; 254 / 220 nm; Rt: 5.40 分] により、化合物 9 (120 mg, 47.2%、異性体 1) を白色固体として得た。m/z (ESI)、[M + H]⁺ = 347.1; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 7.81 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.43 - 7.25 (m, 2H), 7.12 - 6.97 (m, 2H), 6.32 (t, 1H), 5.01 - 4.88 (m, 1H), 4.75 - 4.64 (m, 1H), 3.67 - 3.45 (m, 2H), 3.17 - 2.83 (m, 3H), 2.49 - 2.15 (m, 4H), 2.14 - 1.74 (m, 3H), 1.43 (dddd, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃OD) -119.15, -183.33.

20

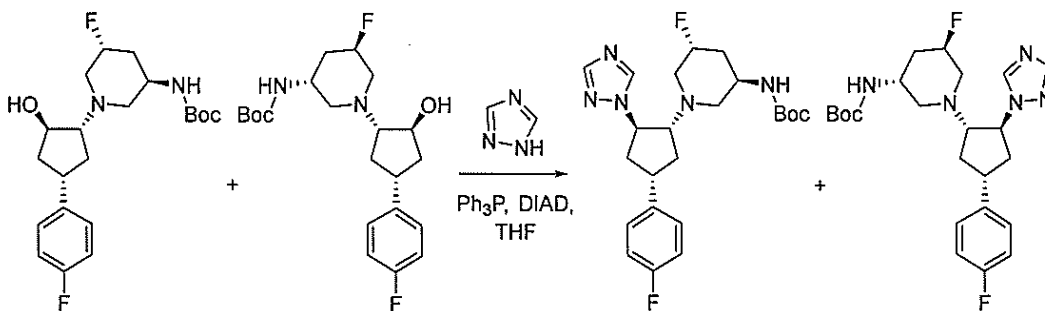
化合物 10

ステップ 1. *tert*-ブチル N - [(3*R*, 5*R*) - 5 - フルオロ - 1 - [(1*R*, 2*R*, 4*S*) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) シクロペンチル] - 3 - ピペリジル] カルバメートおよび *tert*-ブチル N - [(3*R*, 5*R*) - 5 - フルオロ - 1 - [(1*S*, 2*S*, 4*R*) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) シクロペンチル] - 3 - ピペリジル] カルバメート

30

【 0 1 4 5 】

【 化 2 9 】



40

【 0 1 4 6 】

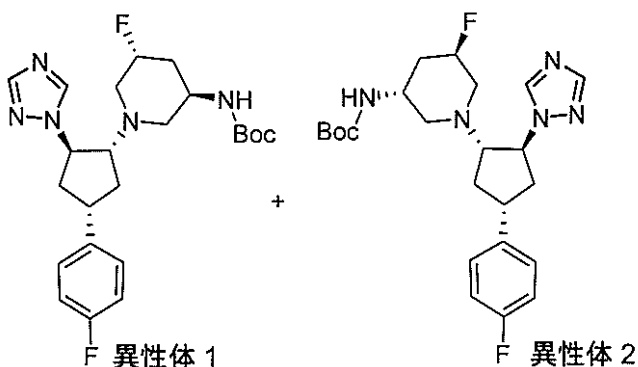
THF (150 mL) 中の *tert*-ブチル N - [(3*R*, 5*R*) - 5 - フルオロ - 1 - [(1*R*, 2*R*, 4*S*) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - シクロペンチル] - 3 - ピペリジル] カルバメートおよび *tert*-ブチル N - [(3*R*, 5*R*)

50

- 5 - フルオロ - 1 - [(1 S , 2 S , 4 R) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - シクロペンチル] - 3 - ピペリジル] カルバメートの 1 : 1 混合物 (F 2 b) (12 g、30.27 mmol)、1H - 1, 2, 4 - トリアゾール (3.14 g、45.40 mmol) および P Ph₃ (11.91 g、45.40 mmol) の 0 溶液を、アゾジカルボン酸ジ - イソプロピル (9.18 g、45.40 mmol) で処理した。25 で 3 時間後、溶媒を減圧下で除去した。残留物の C 18 フラッシュカラムクロマトグラフィー (水 (0.2% TFA 含有) 中 10 ~ 28% MeCN) により、所望の光延生成物 (12.00 g、89%) を薄黄色油状物として得た。

【 0 1 4 7 】

【 化 3 0 】



【 0 1 4 8 】

上記の一連の反応からのジアステレオマー (すなわち tert - ブチル N - [(3 R , 5 R) - 5 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 R , 4 S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) シクロペンチル] - 3 - ピペリジル] カルバメートおよび tert - ブチル N - [(3 R , 5 R) - 5 - フルオロ - 1 - [(1 S , 2 S , 4 R) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) シクロペンチル] - 3 - ピペリジル] カルバメート) の混合物 (694 g、1.55 mol) を、キラル SFC [カラム : Cellucoat、50 x 250 mm、10 μm ; 移動相 : CO₂ 中 17% MeOH ; 流速 : 450 mL / 分 ; 260 nm ; RT1 : 2.25 分 ; RT2 : 2.88 分] により分離して、tert - ブチル N - [(3 R , 5 R) - 5 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 R , 4 S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) シクロペンチル] - 3 - ピペリジル] カルバメート (異性体 1) (335.3 g、48.3%、99.8% ee / de) を白色固体として得た。1H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.44 (9 H, s), 1.73 - 1.93 (3 H, m), 2.17 - 2.44 (4 H, m), 2.55 (1 H, s), 2.62 - 2.9 (2 H, m), 3.54 (2 H, dt), 3.94 (1 H, s), 4.79 (3 H, ddd), 6.9 - 7.07 (2 H, m), 7.20 (2 H, ddd), 7.97 (1 H, s), 8.19 (1 H, s); LCMS : m / z (ES+)、[M + H] + = 448 ; tert - ブチル N - [(3 R , 5 R) - 5 - フルオロ - 1 - [(1 S , 2 S , 4 R) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) シクロペンチル] - 3 - ピペリジル] カルバメート (異性体 2) (343 g、49.4%、98.1% ee / de) を白色固体として得た。1H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.45 (9 H, s), 1.74 (3 H, q), 2.18 - 2.46 (4 H, m), 2.56 - 2.82 (3 H, m), 3.53 (2 H, dtd), 3.97 (1 H, s), 4.80 (3 H, ddd), 6.93 - 7.06 (2 H, m), 7.20 (2 H, ddd), 7.97 (1 H, s), 8.16 (1 H, s); LCMS : m / z (ES+)、[M + H] + = 448。

ステップ 2 . (3 R , 5 R) - 5 - フルオロ - 1 - [(1 R , 2 R , 4 S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) シクロペンチル] ピペリジン - 3 - アミン 化合物 10

【 0 1 4 9 】

10

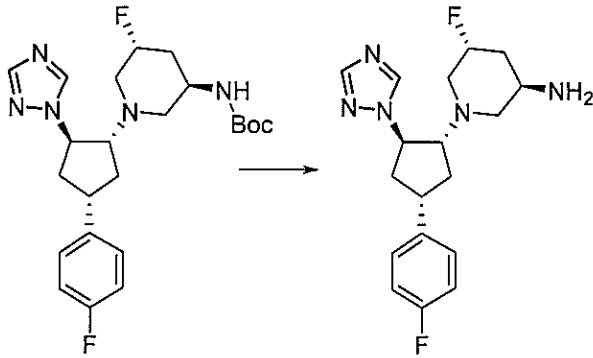
20

30

40

50

【化 3 1】



10

【0150】

イソプロパノール (1.32 L) 中の *tert*-ブチル N-[(3R,5R)-5-フルオロ-1-[(1R,2R,4S)-4-(4-フルオロフェニル)-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)シクロペンチル]-3-ピペリジル]カルバメート 異性体 1 (335 g、0.75 mol) の Boc 脱保護 (deprotection) を、3.8 M HCl (水溶液 1.18 L、4.5 mol、6 当量) を 20 で添加し、次いで 50 で 15 時間攪拌することにより、窒素雰囲気下で行った。溶媒を真空により除去し、残留物を DCM (2.5 L) で希釈し、約 10 に冷却し、1.5 M Na₂CO₃ (約 2.5 L が必要であった) で pH 10 ~ 11 に塩基性化した。有機層を分離し、水層を DCM (1.5 L) で逆抽出した。合わせた有機層を水 (1 L) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。仕上げの濾過および溶媒の蒸発後に、260 g の (3R,5R)-5-フルオロ-1-[(1R,2R,4S)-4-(4-フルオロフェニル)-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)シクロペンチル]ピペリジン-3-アミンを白色非晶質固体 (定量的収率) として得た。

20

【0151】

化合物 10 形態 A または形態 A と上記で称される所望の多形体への結晶化を、酢酸イソプロピル (450 mL) を (3R,5R)-5-フルオロ-1-[(1R,2R,4S)-4-(4-フルオロフェニル)-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)シクロペンチル]ピペリジン-3-アミン (280 g、804 mmol) に添加し、70 で 30 分間 (均一な溶液が生成されるまで) 加熱することにより実施した。次いで、ヘプタン (450 mL) を 20 ~ 30 分間少量ずつ添加した。70 で 30 分間攪拌した後、温度を段階的に下げ、攪拌を約 20 で終夜 (約 16 時間) 続けた。XRPD 分析のために、得られた固体である形態 A を濾過により単離し、次いで冷ヘプタン (150 ~ 200 mL) で洗浄した。真空中にて 40 で終夜乾燥させて、269 g (収率 96.4%、>99.9% ee/de) の化合物 10 形態 A を白色結晶性固体として得た。1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.31 (1 H, m), 1.71 (1 H, q), 1.85 (2 H, m), 1.91 (1 H, d), 2.20 (2 H, d), 2.24 (2 H, m), 2.33 (1 H, dd), 2.81 (1 H, d), 2.84 (1 H, s), 2.89 (1 H, s), 3.38 (1 H, m), 3.49 (1 H, m), 4.78 (1 H, d), 5.01 (1 H, s), 7.12 (2 H, t), 7.37 (2 H, dd), 8.01 (1 H, s), 8.67 (1 H, s); LCMS: m/z (ES+), [M+H]⁺ = 348。結晶学データについては、上記の例えば表 1 および図 1 を参照されたい。

30

40

化合物 11

ステップ 1. *tert*-ブチル (3R,5R)-5-フルオロ-1-(4-(4-フルオロフェニル)-2-(2H-テトラゾール-2-イル)シクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメート

アゾジカルボン酸ジ-*tert*-ブチル (437 mg、1.90 mmol) を、DCM (30 mL) 中の F2b (376 mg、0.95 mmol)、2H-テトラゾール (100 mg、1.42 mmol) および Ph₃P (497 mg、1.90 mmol) に、窒素下、0 で添加した。得られた混合物を 25 で 8 時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下で除

50

去した。粗生成物を、フラッシュC18-フラッシュクロマトグラフィー（水中0～40% MeCN）により精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、trans tert-ブチル(3R, 5R)-5-フルオロ-1-(4-(4-フルオロフェニル)-2-(2H-テトラゾール-2-イル)シクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメート(253 mg、59.5%)を白色固体として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 449.5。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.78 (s, 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.06 (t, 2H), 5.68 - 5.55 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.73 - 3.57 (m, 2H), 3.10 - 2.92 (m, 2H), 2.51 - 2.35 (m, 4H), 2.12 - 1.86 (m, 4H), 1.45 (d, 9H).

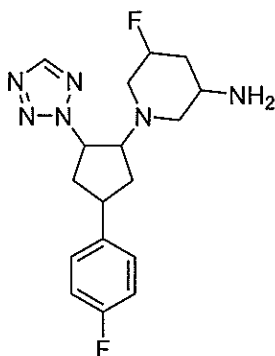
粗生成物を、溶離液としてのヘキサン(0.1% DEA)中20% EtOHで定組成溶出するChiralpak IAカラム上での分取キラルHPLCにより精製した。所望の化合物を含有する画分を蒸発乾固させて、異性体1(114 mg、45.1%、異性体1、100% ee)および画分2(18.00 mg、7.11%、混合物(異性体2および異性体3)および異性体4(89 mg、35.2%、95.5% ee)を白色固体として得た。

10

ステップ2. 5-フルオロ-1-[4-(4-フルオロフェニル)-2-(テトラゾール-2-イル)シクロペンチル]ピペリジン-3-アミン 化合物11

【0152】

【化32】



20

【0153】

TFA(1 mL、12.98 mmol)を、DCM(4 mL)中の前述の異性体1(112 mg、0.25 mmol)に25 で添加して、Boc基を除去した。得られた混合物を25 で2時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、分取HPLC[(XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μmのシリカ、直径19 mm、長さ150 mm)、溶離液として水(0.05% NH₃ H₂Oを含有)およびMeCNの漸減極性混合物を使用]により精製した。所望の化合物を含有する画分を蒸発乾固させて、化合物11(40.0 mg、46.0%、異性体1)を白色固体として得た。これは最も強力な異性体であることが判明した。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 349.5。DSC: 温度: 272.86 ; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 8.79 (s, 1H), 7.52 - 7.31 (m, 2H), 7.18 - 6.98 (m, 2H), 5.59 (ddd, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.66 (ddt, 2H), 3.20 - 2.94 (m, 3H), 2.59 - 2.26 (m, 4H), 2.28 - 1.86 (m, 3H), 1.62 - 1.23 (m, 1H). ¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD) -118.88-118.76 (1F, s), 184.37-183.48 (1F, s).

30

40

化合物12

ステップ1. tert-ブチル(3R)-1-(4-(4-フルオロフェニル)-2-(2H-テトラゾール-2-イル)シクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメートジ-tert-ブチル(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボキシレート(122 mg、0.53 mmol)を、DCM(10 mL)中のF2a(200 mg、0.53 mmol)、2H-テトラゾール(37.0 mg、0.53 mmol)およびトリフェニルホスフィン(139 mg、0.53 mmol)に、窒素下、0 で5分間かけて添加した。得ら

50

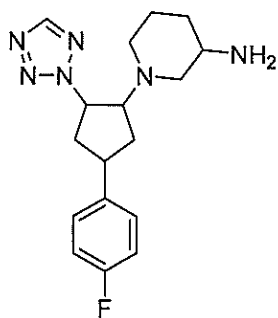
れた混合物を室温で15時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。アルミナフラッシュカラムクロマトグラフィー（水中0～70% MeCN）により、白色固体（155 mg、68%）を得た（LCMS：m/z（ESI）、 $[M+H]^+ = 431.15$ ；TFA、HPLC Rt = 0.729分）。分取キラルHPLC〔（カラム：CHIRAL ART Cellulose-SB、2×25 cm、5 μm；移動相A：ヘキサン（0.1% TFA）、移動相B：EtOH；流速：20 mL/分；勾配：15分でA：B = 85：15；254/220 nm；RT1：11.2；RT2：13.32〕により、tert-ブチル（3R）-1-（4-（4-フルオロフェニル）-2-（2H-テトラゾール-2-イル）シクロペンチル）ピペリジン-3-イルカルバメート 異性体1（70.0 mg、45.1%、100% ee）を無色油状物として、異性体2（70.0 mg、45.1%、100% ee）を無色油状物として得た。

10

ステップ2． 1-〔4-（4-フルオロフェニル）-2-（テトラゾール-2-イル）シクロペンチル〕ピペリジン-3-アミン 化合物12

【0154】

【化33】



20

【0155】

TFA（96 mg、0.98 mmol）を、DCM（5 mL）中のtert-ブチル（3R）-1-（4-（4-フルオロフェニル）-2-（2H-テトラゾール-2-イル）シクロペンチル）ピペリジン-3-イルカルバメート 異性体1（70 mg、0.16 mmol）に室温で添加した。室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、分取HPLC〔（カラム：X Bridge Prep OBD C18カラム 19×250 mm、5 μm；移動相A：水（0.05% NH₃水溶液）、移動相B：MeCN；流速：20 mL/分；勾配：7分で36% B～46% B；220、254 nm；Rt：5.79分〕により精製して、化合物12（25.00 mg、46.5%）を白色固体として得た。LCMS：m/z（ESI）、 $[M+H]^+ = 331.5$ ；TFA、HPLC Rt = 1.129分；¹H NMR（300 MHz, CD₃OD） 1.17（1 H, dtd）, 1.50 - 1.64（1 H, m）, 1.73（1 H, ddd）, 1.83 - 2.19（4 H, m）, 2.34 - 2.56（3 H, m）, 2.77 - 3.02（3 H, m）, 3.50 - 3.80（2 H, m）, 5.59（1 H, ddd）, 7.00 - 7.13（2 H, m）, 7.31 - 7.43（2 H, m）, 8.77（1 H, s）。¹⁹F NMR（282 MHz, CD₃OD） -118.65, -76.86。DSC：温度：281.89。

30

40

化合物13

ステップ1． tert-ブチル（3R）-1-（2-（3-シアノ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル）-4-（4-フルオロフェニル）シクロペンチル）ピペリジン-3-イルカルバメート

アゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル（426 mg、1.85 mmol）を、DCM（10 mL）中のF2a（350 mg、0.92 mmol）、1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニトリル（104 mg、1.11 mmol）およびPh₃P（485 mg、1.85 mmol）に、窒素下、25℃で添加し、次いで25℃で3時間攪拌した。標準的な後処理後、C18フラッシュカラムクロマトグラフィー（水（0.3% NH₃

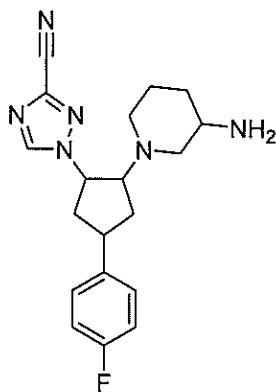
50

OHを含有)中0~40% MeCN)により、白色固体(350 mg)を得た。分取TLC(石油エーテル: EtOAc = 2:1)により、画分1(110 mg、26%)および画分2(230 mg、55%)を白色固体として得た。画分1を、溶離液としてのEtOH中へキサンで定組成溶出するChiralpak IAカラム上での分取キラルHPLCによりさらに分離して、異性体1であるtert-ブチル(3R)-1-(2-(3-シアノ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメート(31.0 mg、28%、100% ee)および異性体2(37.0 mg、34%、100% ee)を白色固体として得た。

ステップ2. 1-[2-(3-アミノ-1-ピペリジル)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル]-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニトリル 化合物13

【0156】

【化34】



【0157】

TFA(1.0 mL)を、DCM(5 mL)中のステップ1で得られた異性体1(31 mg、0.07 mmol)に25 で添加した。得られた混合物を25 で2時間攪拌し、濃縮し、次いで、溶離液として水(0.05% TFAを含有)およびMeCNの漸減極性混合物を使用する分取HPLC(XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径19 mm、長さ150 mm)により精製して、化合物13(24.3 mg、46%)を白色固体として得た；LCMS:m/z(ESI)[M+H]⁺=355.5；¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) 8.27(s, 1H), 7.35(dd, 2H), 7.06(t, 2H), 5.44(q, 1H), 4.04(dt, 1H), 3.72-3.37(m, 3H), 3.03-2.87(m, 1H), 2.82-2.67(m, 2H), 2.50(ddd, 3H), 2.13-1.87(m, 3H), 1.85-1.48(m, 2H).

化合物14および化合物15

ステップ1. tert-ブチル(3R)-1-(4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシシクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメート

3 mLの無水エタノール中のF4(100 mg、1.0当量)の溶液に、(R)-tert-ブチルピペリジン-3-イルカルバメート(115 mg、1.2当量)および炭酸ナトリウム(101 mg、2.0当量)を密封バイアル内で添加した。懸濁液に、130にて6時間、マイクロ波で照射し、次いで濾過し、濃縮した。(シリカゲル DCM中0~3%メタノール)上でのカラムクロマトグラフィーにより、tert-ブチル(3R)-1-(4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシシクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメート(140 mg、収率71%)を無色固体として得た。¹H NMR(CDCl₃ 400 MHz) 6.99(dd, 1H), 3.86(dd, 1H), 6.75-6.71(m, 1H), 4.92(br. s, 1H), 4.27-4.21(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.75(br. s, 1H), 3.10-3.06(m, 2H), 2.88-2.75(m, 2H), 2.53(br. s, 2H), 2.41-2.35(m, 2H), 2.15-2.05(m, 1H), 1.90-1.66(m, 6H), 1.40(d, 9H).

ステップ2. tert-ブチル(3R)-1-(2-(4-シアノフェノキシ)-4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)シクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバ

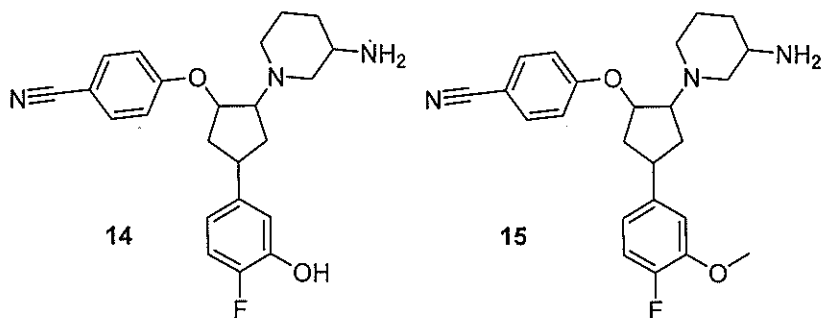
メート

3 mLの無水THF中のtert-ブチル(3R)-1-(2-(4-シアノフェノキシ)-4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)シクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメート(140 mg、1.0当量)の溶液を攪拌し、NaH(35 mg、2.5当量)で処理した。0.5時間後、4-フルオロベンゾニトリル(50 mg、1.2当量)を反応物に添加し、次いでこれを室温で18時間、次いで45℃で18時間攪拌した。次いで、反応混合物をNH₄Clの5 mL飽和溶液に注ぎ入れ、EtOAc(5 mL x 3)で抽出し、乾燥させ、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、所望の4-シアノフェノキシ化合物(80 mg、収率46%)を得た。Waters SFC 350分取システム[カラム: AS(250 mm x 30 mm x 5 μm)、条件: NH₃水溶液中2.5% IPA 60 mL/分]を使用して精製して、tert-ブチル(3R)-1-(2-(4-シアノフェノキシ)-4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)シクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメート異性体1(30 mg、収率37%)および異性体2(35 mg、収率43%)を得た; 異性体1は、5-9.5 AB 1.5分クロマトグラフィーにおいてLCMS Rt = 0.892分を示し、MS(ESI) m/z = 510.3 [M+H]⁺。1H NMR(CDCl₃ 400 MHz) 7.84 (dd, 1H), 7.60 (dd, 2H) 7.16-7.11 (m, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 6.77-6.73 (m, 1H), 4.79-4.77 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (br. s, 1H), 3.25-3.19 (m, 2H), 2.69-2.63 (m, 2H), 2.47-2.19 (m, 4H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.68-1.64 (m, 3H), 1.43 (d, 9H). LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 510.

ステップ3. 4-[2-(3-アミノ-1-ピペリジル)-4-(4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)シクロペンチル]ベンゾニトリル(化合物14)および4-[2-(3-アミノ-1-ピペリジル)-4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)シクロペンチル]ベンゾニトリル(化合物15)

【0158】

【化35】



【0159】

DCM(2 mL)中の上記カルバメートの異性体1(30 mg)の溶液に、BBr₃(0.5 mL)を-78℃で添加した。混合物を-78℃で1時間攪拌した。混合物をNH₄Cl水溶液(20 mL)に注ぎ入れ、NaHCO₃水溶液を使用することによりpH = 10に調整し、次いでDCM(2 x 20 mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、分取HPLC[(方法: カラム: Durashell C18 150 x 25 mm x 5 μm、勾配: 43~73% B (A = 水/0.05%アンモニア、B = アセトニトリル)、流速: 25 mL/分)]により精製して、化合物14(1.3 mg、収率5.6%)および化合物15(1.0 mg、収率4.1%)を得た。

【0160】

化合物14: LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 396。1H NMR(CD₃OD 400 MHz) 7.65 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.93 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.70-6.64 (m, 1H), 5.00-4.98 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.93-2.63

(m, 3H), 2.30-2.14 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.90-1.65 (m, 3H), 1.63-1.49 (m, 1H), 1.24-1.10 (m, 1H).

化合物 15 : LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 410。1H NMR (CD₃OD 400MHz) 7.66 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.83-6.75 (m, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.90-2.65 (m, 3H), 2.35-2.15 (m, 2H), 2.14-1.95 (m, 2H), 1.91-1.68 (m, 3H), 1.62-1.49 (m, 1H), 1.25-1.13 (m, 1H).

化合物 16

ステップ 1 . tert - ブチル (3R) - 1 - (2 - (2 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 4 - (3 - フルオロフェニル) シクロペンチル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート

10

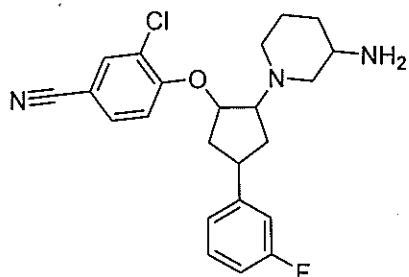
THF (8 mL) 中の F3 (580 mg) の溶液に、NaH (184 mg、3.0 当量) を 0 で少量ずつ添加した。同じ温度で 30 分間攪拌した後、THF (2 mL) に溶解した 3 - クロロ - 4 - フルオロベンゾニトリル (285 mg、1.2 当量) を少量ずつ添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、次いで NH₄Cl 水溶液 (20 mL) でクエンチし、水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させた。合わせた有機層を濃縮して、所望のエーテル (920 mg) を黄色油状物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 514。

ステップ 2 . 4 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - (3 - フルオロフェニル) シクロペンチル] - 3 - クロロ - ベンゾニトリル 化合物 16

20

【0161】

【化36】



30

【0162】

HCl / ジオキサン (10 mL) 中の上記 Boc 保護化合物 (920 mg) の溶液を、室温で 2 時間攪拌し、次いで濃縮して、固体を得た。固体を酢酸エチル (3 × 20 mL) で洗浄し、次いで乾燥させて、残留物 (350 mg、47%) を得、これを Waters SFC 350 分取システム [カラム : AD (250 × 30 mm、5 μm)、条件 : 30% エタノール / アンモニア 流速 : 60 mL / 分] により分離して、異性体 1 である化合物 16 (95.7 mg) および同じ化合物の第 2 の異性体 2 (125.1 mg) を得た。

【0163】

異性体 1 (化合物 16) : LCMS : m/z (ESI) [M+H]⁺ = 414。最も強力な異性体 : 1H NMR (CD₃OD 400MHz) 7.81-7.80 (1H, m), 7.68-7.65 (1H, m), 7.31-7.28 (2H, m), 7.15-6.94 (3H, m), 5.06-4.92 (1H, m), 3.40-3.25 (2H, m), 3.05-2.95 (1H, m), 2.92-2.72 (2H, m), 2.45-2.36 (1H, m), 2.32-2.00 (4H, m), 1.90-1.51 (4H, m), 1.24-1.19 (1H, m).

40

異性体 2 : LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 414。1H NMR (CD₃OD 400MHz) 7.83-7.82 (1H, m), 7.68-7.67 (1H, m), 7.32-7.27 (3H, m), 7.05-7.01 (2H, m), 5.05-4.97 (1H, m), 3.43-3.35 (2H, m), 3.10-2.95 (1H, m), 2.95-2.75 (2H, m), 2.47-2.39 (1H, m), 2.35-2.05 (4H, m), 1.95-1.56 (4H, m), 1.28-1.22 (1H, m).

化合物 17

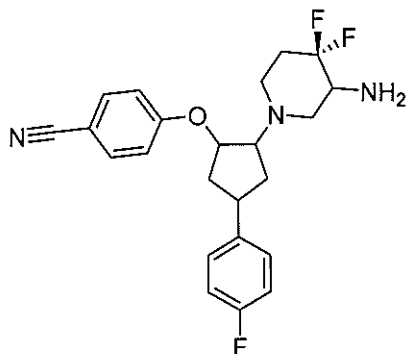
50

ステップ1 . tert - ブチル 1 - (2 - (4 - シアノフェノキシ) - 4 - (4 - フル
 オロフェニル) シクロペンチル) - 4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 3 - イルカルバメート
 無水THF (10 mL) 中の tert - ブチル 4 , 4 - ジフルオロ - 1 - (4 - (4 -
 フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート
 F2c (250 mg、1 . 0 当量)、4 - ヒドロキシベンゾニトリル (86 mg、1
 . 2 当量) および Ph₃P (470 mg、3 . 0 当量) の溶液に、DIAD (485 mg
 、4 . 0 当量) を窒素下、0 で滴下添加した。得られた混合物を 14 ~ 22 で 20 時
 間攪拌した。標準的な後処理後、フラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル / EA =
 90 / 10 ~ 80 / 20) により、異性体生成物の混合物 (220 mg、収率 71 %) を
 黄色濃厚油状物として得た。Waters SFC 350 分取システム (カラム : OJ
 250 mm x 30 mm x 5 μm、条件 : ベース - メタノール、流速 : 60 mL / 分) によ
 り分離して、純粋な異性体 1 (20 mg、ピーク 1) および異性体 2 (15 mg、ピーク
 2)、ならびに 2 つの異性体の混合物 (50 mg、ピーク 3 + 4) を得、これを Wate
 rs SFC 350 分取システム (カラム : IC 250 mm x 30 mm x 10 μm、条
 件 : ベース - メタノール、流速 : 70 mL / 分) によりさらに分離して、異性体 3 (15
 mg、第 2 の分離におけるピーク 1) および異性体 4 (10 mg、第 2 の分離における
 ピーク 2) を得た。すべての異性体を無色油状物として得た。異性体 1 についての LCMS
 : m / z (ESI) [M + H]⁺ = 516。

10

ステップ2 . 4 - [2 - (3 - アミノ - 4 , 4 - ジフルオロ - 1 - ピペリジル) - 4 -
 (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル] ベンゾニトリル 化合物 17
 【 0164 】
 【 化 37 】

20



30

【 0165 】

無水ジクロロメタン (5 mL) 中の上記異性体 1 (20 mg、1 . 0 当量) の溶液に、
 TFA (1 mL) を添加した。得られた混合物を 16 ~ 23 で 1 時間攪拌した。混合物
 を飽和 NaHCO₃ 溶液 (50 mL) に注ぎ入れ、DCM (30 mL x 3) で抽出し、無
 水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残留物を、分取 HPLC (カラム : Duras
 hell 150 x 25 mm x 5 μm、勾配 : 70 % ~ 95 % B (A = 0 . 05 % アンモ
 ニア / 水、B = メタノール、流速 : 25 mL / 分) により精製して、凍結乾燥後に化合物
 17 (2 . 9 mg、収率 18 %) を白色固体として得た。LCMS : m / z (ESI)、
 [M + H]⁺ = 416。1H NMR (CD₃OD 400 MHz) 7.68 (d, 2H), 7.33-7.29 (dd,
 2H), 7.12 (d, 2H), 7.03 (t, 2H), 4.90-4.85 (m, 1H), 3.35-3.32 (m, 1H), 3.30-3.
 28 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.66-2.
 55 (m, 1H), 2.52-2.32 (m, 2H), 2.27-2.08 (m, 3H), 2.07-1.92 (m, 1H), 1.81-1.
 75 (m, 1H)。

40

化合物 18

ステップ1 . tert - ブチル (3R) - 1 - (2 - (4 - シアノフェノキシ) - 4 -
 (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル) - 5 , 5 - ジフルオロピペリジン - 3 - イル
 カルバメート

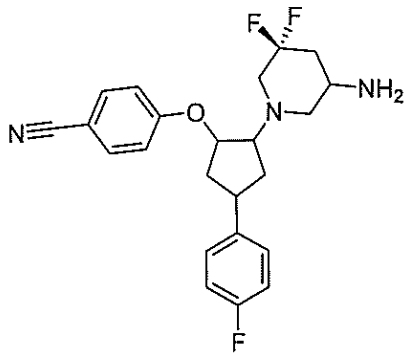
50

PPh₃ (569 mg、3.0当量) および 4-ヒドロキシベンズニトリル (129 mg、1.5当量) の混合物に、3 mL の無水 THF 中の F2d (290 mg、1.0当量) および DIAD (439 mg、3.0当量) の溶液を窒素下で添加した。黄色溶液を 17 ~ 27 で 18 時間攪拌した。溶液を濃縮し、シリカゲル上でのカラム (石油エーテル / EtOAc、0 ~ 20% EA) により精製し、炭酸カリウムの飽和溶液 (3 × 10 mL) で洗浄し、濃縮して、tert-ブチル (3R) - 1 - (2 - (4 - シアノフェノキシ) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル) - 5, 5 - ジフルオロピペリジン - 3 - イルカルバメート (328 mg、収率 88%) を白色固体として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 516。

ステップ 2. 4 - [2 - (5 - アミノ - 3, 3 - ジフルオロ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル] ベンズニトリル 化合物 18

【0166】

【化38】



【0167】

5 mL の DCM 中の上記 Boc 保護化合物 (328 mg、1.0当量) の溶液に、2 mL の TFA を添加した。溶液を室温で 1 時間攪拌し、次いで濃縮した。残留物を HCl 水溶液で希釈し、石油エーテル / EtOAc (1 : 1) (20 mL × 3) で抽出して、不純物を除去した。水層を重炭酸ナトリウムで塩基性化し、ジクロロメタン (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄色固体 (50 mg、収率 19%) を得、これを Berger MG - II SFC 分取システム [Chiral Pak AD 250 × 30 mm I.D., 5 μm; 移動相: 60 mL / 分で CO₂ / MeOH (0.1% NH₃ 水溶液) = 70 / 30] により分離して、化合物 18 (5.2 mg、10%) を白色固体として得た。ここではデータが報告されていない第 2 の異性体も単離した。

【0168】

化合物 18 は以下を示した: LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 416。1H NMR (CD₃OD 400MHz) 7.68 (d, 2H), 7.32 (dd, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.04 (t, 2H), 4.89-4.84 (m, 1H), 3.38-3.36 (m, 1H), 3.18 (br. s, 1H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.39-2.15 (m, 6H), 1.84-1.78 (m, 2H)。

化合物 19

ステップ 1. tert-ブチル (3R) - 1 - (2 - (4 - シアノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート

THF (4 mL) 中の F2a (200 mg)、2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンズニトリル (108 mg、1.5当量) および PPh₃ (272 mg、2.0当量) の溶液に、THF (1 mL) 中の DIAD (180 mg、2.0当量) を 0 で添加した。混合物を 25 で 3 日間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、EA (2 × 20 mL) で抽出した。有機層をナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲル上でのクロマトグラフィーカラム (石油エーテル / EA = 5 / 1) により精製して、生成物 (200 mg、収率 7

10

20

30

40

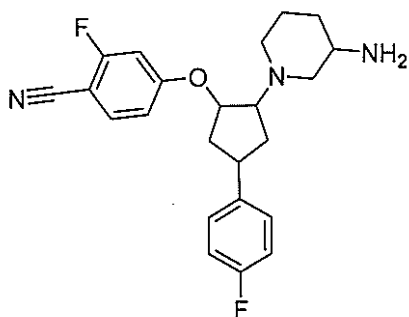
50

6%)を得、これをWaters SFC 350分取システム[カラム: AD(300 mm × 50 mm、10 μm)、条件: 35% IPA + NH₃水溶液 80 mL/分]により分離して、異性体1(77 mg、収率38%、R_t = 8.21分)および異性体2(76 mg、収率38%、R_t = 9.64分)を得た。両方の異性体についてのLCMS、m/z(ESI)、[M + Na]⁺ = 520。

ステップ2. 4-[2-(3-アミノ-1-ピペリジル)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペントキシ]-2-フルオロ-ベンゾニトリル 化合物19

【0169】

【化39】



10

【0170】

DCM(2 mL)およびTFA(1 mL)中のすぐ上記で得られた異性体1(77 mg)の溶液を、27で30分間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLC(方法: カラム: Waters Xbridge C18 150 × 20 mm × 5 μm、勾配: 65~95% B(A = 水/0.05%アンモニア、B = メタノール)、流速: 25 mL/分)により精製して、化合物19(13.5 mg、収率20%)を得た。LCMS: m/z(ESI)、[M + H]⁺ = 398。¹H NMR(CD₃OD 400 MHz) 7.65(t, 1H), 7.32-7.25(m, 2H), 7.07-6.98(m, 3H), 6.94(dd, 1H), 4.84-4.80(m, 1H), 3.30-3.24(m, 1H), 3.20-3.14(m, 1H), 3.03-2.94(m, 1H), 2.89-2.73(m, 2H), 2.38-2.32(m, 1H), 2.25-2.07(m, 3H), 1.99(t, 1H), 1.92-1.84(m, 1H), 1.81-1.66(m, 2H), 1.64-1.48(m, 1H), 1.21-1.11(m, 1H)。

20

化合物20

ステップ1. tert-ブチル(3R)-1-(2-(2-シアノフェノキシ)-4-フェニルシクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメート

DMF(3 mL)中のF1(400 mg)の攪拌溶液に、NaH(133 mg、3.0当量)を0で少量ずつ添加し、次いで30分後、DMF(2 mL)に溶解した2-フルオロベンゾニトリル(148 mg、1.1当量)を滴下導入し、反応物を室温で終夜攪拌した。標準的な後処理後、反応物をクロマトグラフィーカラム(石油エーテル/EtOAc 1:1)により精製して、粗製のtert-ブチル(3R)-1-(2-(2-シアノフェノキシ)-4-フェニルシクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメート(210 mg、収率41%)を得た。LCMS: m/z(ESI) [M + H]⁺ = 462。

ステップ2. 2-[2-(3-アミノ-1-ピペリジル)-4-フェニル-シクロペントキシ]ベンゾニトリル 化合物20

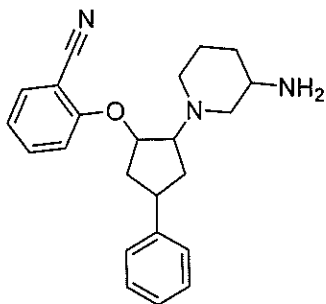
【0171】

30

40

50

【化40】



10

【0172】

ジクロロメタン (3 mL) 中の先の実験の生成物 (210 mg) の攪拌溶液に、HCl / ジオキサン (2 mL, 4 M) を室温で添加した。次いで、混合物を室温で2時間攪拌し、次いでジクロロメタン (15 mL × 3) で抽出し、次いで水性物を、NaHCO₃ の飽和溶液を添加することにより pH 8 に調整した。水層をジクロロメタン (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗製の 2 - (2 - ((R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 4 - フェニルシクロペンチルオキシ) ベンゾニトリル (93 mg、収率 56%) を得た。LCMS : m/z (ESI)、[M + H]⁺ = 362。この粗生成物上で Waters SFC 350 分取システムを使用して [カラム : OJ (250 nm × 30 nm × 5 μm)、条件 : 30% エタノール / アンモニア 流速 : 60 mL / 分] 精製して、化合物 20 (23.2 mg、異性体 1) および第 2 のより強力でない異性体 (10.5 mg、異性体 2) を得た。

20

【0173】

化合物 20 (異性体 1) : LCMS : m/z (ESI)、[M + H]⁺ = 361。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 7.64-7.60 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 4H), 7.20-7.18 (m, 2H), 7.10-7.06 (m, 1H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.35-3.33 (m, 1H), 2.86-2.81 (m, 3H), 2.40-1.60 (m, 9H), 1.22-1.16 (m, 1H)。

異性体 2 LCMS : m/z (ESI)、[M + H]⁺ = 362。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 7.64-7.60 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 4H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.10-7.07 (m, 1H), 3.37-3.34 (m, 1H), 3.25-3.23 (m, 1H), 3.01-2.81 (m, 3H), 2.41-1.63 (m, 9H), 1.21-1.13 (m, 1H)。

30

化合物 21

1. tert - ブチル (3R) - 1 - (2 - (2 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 4 - フェニルシクロペンチル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート

無水 THF (20 mL) 中の NaH (1.1 g、2.5 当量) の混合物に、THF (30 mL) 中の F1 (4.0 g、1.0 当量、11.1 mmol) の溶液を窒素下、0 で滴下添加した。0.5 時間攪拌した後、THF (10 mL) 中の 3 - クロロ - 4 - フルオロベンゾニトリル (2.0 g、1.2 当量) の溶液を反応物に添加した。17 ~ 21 でさらに 18 時間攪拌した後、混合物を水 (200 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 ~ 30% 酢酸エチル) により、tert - ブチル (3R) - 1 - (2 - (2 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 4 - フェニルシクロペンチル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート 異性体 1 (460 mg、収率 8.3%)、および他の生成物の混合物を得た。異性体 1 は、TLC から観察された最も極性が低い生成物であった。¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) 1.45 (9H, s), 1.61-1.85 (4H, m), 2.05-2.46 (4H, m), 2.48 (2H, br. s), 2.73 (1H, br. s), 3.15-3.25 (1H, m), 3.34-3.42 (1H, m), 3.75 (1H, br. s), 4.75 (1H, br. s), 4.85 (1H, br. s), 7.08-7.15 (1H, m), 7.23-7.26 (3H, m), 7.29-7.32 (2H, m), 7.52-7.55 (1H, m), 7.66-7.67 (1H, m)。

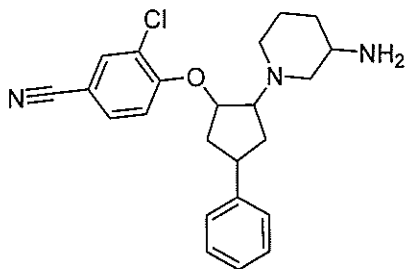
40

50

ステップ 2 . 4 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - フェニル - シクロペン
トキシ] - 3 - クロロ - ベンゾニトリル 化合物 2 1

【 0 1 7 4 】

【 化 4 1 】



10

【 0 1 7 5 】

ジクロロメタン (5 mL) 中の先の実験で得られた異性体 1 (610 mg、1.0 当量、1.23 mmol) の溶液に、TFA (3 mL) を添加した。得られた溶液を 7 ~ 17 で 0.5 時間攪拌した。次いで、溶液を濃縮し、水 (10 mL) で希釈し、アンモニアで塩基性化し、DCM (15 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を水で希釈し、次いで乾燥させて (凍結乾燥)、最終生成物である化合物 2 1 (348.6 mg、収率 71%) を白色固体として得た。LCMS : 4.0 分クロマトグラフィーにおいて $R_t = 1.633$ 、LCMS : m/z (ESI)、 $[M+H]^+ = 396$ 。¹H NMR (CD₃OD 400MHz) 1.13-1.26 (1H, m), 1.53-1.66 (1H, m), 1.70-1.77 (1H, m), 1.77-1.85 (1H, m), 1.86-1.94 (1H, m), 2.01-2.07 (1H, m), 2.09-2.17 (1H, m), 2.18-2.29 (2H, m), 2.36-2.45 (1H, m), 2.76-2.83 (1H, m), 2.84-2.92 (1H, m), 2.98-3.05 (1H, m), 3.22-3.39 (2H, m), 4.91-4.95 (1H, m), 7.16-7.22 (1H, m), 7.24-7.33 (5H, m), 7.66 (1H, dd), 7.80 (1H, d). 化合物 2 2

20

ステップ 1 . tert - ブチル (3 R , 5 R) - 1 - (2 - (6 - クロロ - 4 - メチル
ピリダジン - 3 - イルオキシ) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル) - 5 -
フルオロピペリジン - 3 - イルカルバメート

30

F2b (950 mg、2.40 mmol) を、窒素下で 5 分間かけて、0 に冷却した DMF (8 mL) 中の NaH (115 mg、4.79 mmol)、3,6 - ジクロロ - 4 - メチルピリダジン (586 mg、3.59 mmol) に添加した。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。残留物を分取 TLC (石油エーテル : EtOAc = 2 : 1) により精製して、生成物を黄色油状物 (450 mg、35.9%) として得た ; LCMS : m/z (ESI)、 $[M+H]^+ = 523$; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.89 - 7.58 (m, 1H), 7.35 (t, 2H), 7.11 (td, 2H), 6.79 (dd, 1H), 5.48 (t, 1H), 4.85 (d, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.34 (s, 2H), 3.17 (d, 1H), 2.51 (m, 4H), 2.36 - 2.08 (m, 4H), 2.13 - 1.79 (m, 2H), 1.76 - 1.47 (m, 2H), 1.43 - 1.26 (m, 21H).

40

ステップ 2 . tert - ブチル (3 R , 5 R) - 1 - (2 - (6 - シアノ - 4 - メチル
ピリダジン - 3 - イルオキシ) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル) - 5 -
フルオロピペリジン - 3 - イルカルバメート

上記で得られた 6 - クロロ - 4 - メチルピリダジン - 3 - イルオキシ化合物 (150 mg、0.29 mmol) を、THF (5 mL) 中のシアン化亜鉛 (67.3 mg、0.57 mmol) および 2 - ジ - tert - ブチルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリ - i - プロピル - 1, 1' - ビフェニル (18.27 mg、0.04 mmol) に窒素下で添加した。得られた混合物を 80 で 1 時間攪拌し、次いで蒸発させた。残留物を分取 TLC (石油エーテル : EtOAc = 2 : 1) により精製して、粗生成物 (120 mg、81%) を黄色油状物として得た。LCMS : m/z (ESI)、 $[M+H]^+ = 514$; 塩基性、HPLC

50

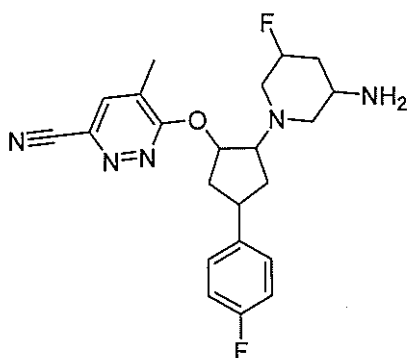
C R t = 1 . 3 7 1 分。分取キラルHPLC [CHIRALPAK IE、2 cm × 25 cm、5 μm；移動相A：ヘキサン (0 . 1 % DE) - HPLC、移動相B：EtOH - HPLC；流速：20 mL / 分；勾配：31分でA：B = 70：30；220 / 254 nm] により、それぞれが > 98 % の ee を有する8つの画分を得た；白色固体として画分1 (R T 1 : 9 . 3 7 分、10 . 0 0 mg、6 . 6 7 %)。白色固体として異性体2 (R T 2 : 1 2 . 1 6 分；15 . 0 0 mg、10 . 0 0 %)。白色固体として異性体3 (R T 3 : 1 4 . 9 2 分；10 . 0 0 mg、6 . 6 7 %)。白色固体として異性体4 (R T 4 : 1 7 . 3 8 分；10 . 0 0 mg、6 . 6 7 %)。白色固体として異性体5 (R T 5 : 1 8 . 6 分；5 . 0 0 mg、3 . 3 3 %)。白色固体として異性体6 (R T 6 : 2 1 . 8 分；20 . 0 0 mg、13 . 3 3 %)。白色固体として異性体7 (R T 7 : 2 3 . 6 分；15 . 0 0 mg、10 . 0 0 %)。白色固体として異性体8 (R T 8 : 2 8 分；10 . 0 0 mg、6 . 6 7 %)。

10

ステップ3 . 6 - [2 - (3 - アミノ - 5 - フルオロ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペントキシ] - 5 - メチル - ピリダジン - 3 - カルボニトリル化合物22

【0176】

【化42】



20

【0177】

TFA (0 . 1 mL、0 . 0 2 mmol) を、DCM (1 mL) 中の上記で得られた異性体4 (8 mg、0 . 0 2 mmol) に添加した。得られた溶液を室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。混合物をNH₃水溶液でpH = 8に調整した。粗生成物を、分取HPLC [(X Bridge Prep OBD C18カラム 30 × 150 mm 5 μm；移動相A：水 (0 . 0 5 % NH₃水溶液)、移動相B：MeCN；流速：55 mL / 分；勾配：7分で35% B ~ 55% B；254 / 220 nm；Rt：6 . 1 5 分)] により精製した。所望の化合物を含有する画分を蒸発乾固させて、化合物22 (4 . 4 0 mg、68 . 3 %) を白色固体として得、これは強力な異性体であることが判明した。LCMS：m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 414；¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 7 . 89 (s, 1H), 7.30 - 7.30 (m, 2H), 7.07 - 7.0 (m, 2H), 5.82 (br s, 1H), 5.02 (br s, 1H), 3.58 (br s, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.38 - 2.13 (m, 6H), 1.85 (m, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃OD) -118.834, -185.169.

30

化合物23

ステップ1 . ((3 R) - 1 - (2 - ((4 - クロロピリダジン - 3 - イル) オキシ) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル) ピペリジン - 3 - イル) カルバメート F2 (500 mg、1 . 3 2 mmol) を、DCM (8 mL) 中のPPh₃ (520 mg、1 . 9 8 mmol) および4 - クロロピリダジン - 3 (2 H) - オン (207 mg、1 . 5 9 mmol) に、窒素下、0 で5分間かけて添加した。次いで、DEAD (0 . 314 mL、1 . 9 8 mmol) を滴下して導入した。得られた溶液を室温に加温し、2時間にわたって攪拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残留物を、溶出勾配 石油工

40

50

ーテル中0~50% EtOAcを用いるシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色油状物(1000.0mg、154%)を得た。粗生成物を、Waters SFC 350分取システム[(カラム:(R,R)WHELK-015/1000 Kromasil、2.11cm×25cm(5μm);移動相A:CO₂:65%、移動相B:EtOH-HPLC:35%;流速:45mL/分;220nm;RT1:4.06;RT2:4.85)]により精製して、tert-ブチル((3R)-1-(2-(4-クロロピリダジン-3-イル)オキシ)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル)ピペリジン-3-イル)カルバメート 異性体1(220mg、36.7%、100% ee)を黄色固体として、異性体2(240mg、40.0%、96.1% ee)を黄色固体として得た。

10

【0178】

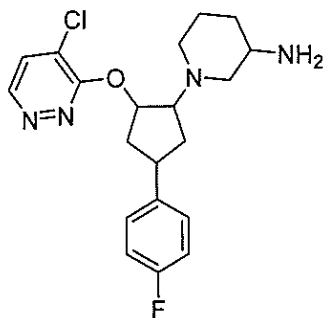
異性体1 LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=491;¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 8.03(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.40-7.31(m, 2H), 7.17-7.07(m, 2H), 6.59(d, 1H), 3.47(dq, 1H), 3.33(s, 3H), 3.17(d, 1H), 2.75(d, 1H), 2.62(s, 1H), 2.25-2.14(m, 2H), 2.03(d, 2H), 1.94(d, 2H), 1.82-1.71(m, 1H), 1.62(s, 1H), 1.53(s, 1H), 1.37(s, 9H).

異性体2 LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=491;¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 8.04(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.40-7.32(m, 1H), 7.11(t, 2H), 6.60(d, 1H), 3.44(d3H), 3.17(m, 1H), 2.52(s, 5H), 2.36-2.14(m, 2H), 2.00(s, 1H), 1.89(s, 1H), 1.84-1.70(m, 2H), 1.67(d, 1H), 1.55(s, 1H), 1.36(s, 9H).
ステップ2. 1-[2-(4-クロロピリダジン-3-イル)オキシ-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル]ピペリジン-3-アミン 化合物23

20

【0179】

【化43】



30

【0180】

DCM(10mL)中の異性体2(240mg、0.49mmol)の溶液に、TFA(1mL、0.49mmol)を添加した。得られた溶液を室温で30分間攪拌し、次いで溶媒を蒸発させた。混合物をNH₃·H₂OでpH=8に調整した。分取HPLC[(XBridge Prep OBD C18 カラム 30×150mm 5μm;移動相A:水(0.05% NH₃水溶液)、移動相B:MeCN;流速:55mL/分;勾配:7分で35%B~40%B;254/220nm;Rt:5.53分)により、化合物23(128mg、67.0%)を白色固体として得、これはより強力な異性体であることが判明した。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=391;¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) 8.00(d, 1H), 7.66(d, 1H), 7.38-7.24(m, 2H), 7.10-6.95(m, 2H), 5.71(ddd, 1H), 3.56(dt, 2H), 2.98(d, 1H), 2.81(t, 2H), 2.47-2.00(m, 4H), 1.94-1.34(m, 5H), 1.11(d, 1H).¹⁹F NMR(282 MHz, CD₃OD) -119.158.

40

化合物24

ステップ1. tert-ブチル(3R,5R)-1-(2-(6-シアノピリダジン-3-イルオキシ)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル)-5-フルオロピペリジン-3-イルカルバメート

50

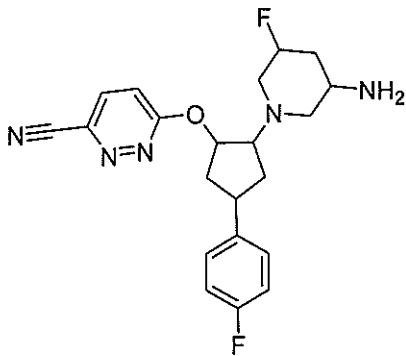
THF (300 mL) 中の F2b (26 g、65.58 mmol) の溶液を 0 に冷却し、次いで水素化ナトリウム (4.72 g、196.73 mmol) で処理し、10 分後、6-クロロピリダジン-3-カルボニトリル (10.98 g、78.69 mmol) で処理した。得られた混合物を 0 で 30 分間、室温で 30 分間撹拌した。標準的な後処理後、粗生成物をフラッシュ C18-フラッシュクロマトグラフィー (水 (0.5% TFA) 中 0~40% MeCN) により精製した。tert-ブチル (3R, 5R) - 1 - (2 - (6-シアノピリダジン-3-イルオキシ) - 4 - (4-フルオロフェニル) シクロペンチル) - 5 - フルオロピペリジン-3-イルカルバメート (20.00 g、61.1%) を白色固体として得た。生成物を、Waters SFC 350 分取システム [(カラム: Lux 5um Cellulose-4, 5x25 cm, 5 μm; 移動相 A: CO₂: 60%、移動相 B: MeOH: 40%; 流速: 150 mL/分; 230 nm; RT1: 6.52; RT2: 7.27)] によりさらに精製して、異性体 1: (7.00 g、96.8% ee) および異性体 2: (10.00 g、95.5% ee) を白色固体として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 500。

10

ステップ 2. 6 - [2 - (3 - アミノ - 5 - フルオロ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル] ピリダジン - 3 - カルボニトリル 化合物 24

【0181】

【化44】



20

【0182】

30

ジメチルスルファン (30 mL、391.94 mmol) および TFA (30 mL、392.03 mmol) を、DCM (100 mL) 中の先の実験で得られた異性体 2 (10 g、20.02 mmol) にバッチにて 25 で滴下添加した。得られた混合物を 25 で 2 時間撹拌し、次いで溶媒を減圧下で除去した。C18-フラッシュクロマトグラフィー (水 (0.05% TFA) 中 10~30% MeCN) により、化合物 24 (9.00 g、82%) を白色固体として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 400; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 8.03 (d, 1H), 7.46 - 7.23 (m, 3H), 7.14 - 6.97 (m, 2H), 5.87 (d, 1H), 5.07 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.51 - 3.36 (m, 1H), 3.31 (d, 2H), 3.08 - 2.83 (m, 1H), 2.73 (d, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.29 (tt, 3H), 1.93 (dq, 2H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) -77.3, -118.76, -185.06.

40

化合物 25

ステップ 1. tert-ブチル (3R) - 1 - (2 - (5 - クロロピリダジン - 3 - イルオキシ) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート

DTAD (487 mg、2.11 mmol) を、DCM (20 mL) 中の 5-クロロピリダジン-3(2H)-オン (207 mg、1.59 mmol)、F2a (400 mg、1.06 mmol) および PPh₃ (554 mg、2.11 mmol) に添加した。得られた混合物を 30 で 2 時間撹拌し、次いで溶媒を減圧下で除去した。C18 フラッシュカラムクロマトグラフィー (水 (0.1% NH₃ 水溶液で修飾) 中 40~42% MeCN) により、所望の生成物 (450 mg、87%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z

50

(ESI)、 $[M+H]^+ = 492$; 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 1.20 - 1.32 (m, 1H), 1.44 (d, 10H), 1.49 (d, 1H), 1.62 - 1.94 (m, 4H), 1.95 - 2.17 (m, 3H), 2.16 - 2.46 (m, 2H), 2.68 - 2.98 (m, 2H), 3.55 (dt, 3H), 5.64 (tt, 1H), 6.97 - 7.15 (m, 3H), 7.26 - 7.37 (m, 2H), 8.12 (t, 1H).

ステップ2. tert-ブチル(3R)-1-(4-(4-フルオロフェニル)-2-(5-フルオロピリダジン-3-イルオキシ)シクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメート

KF (237 mg, 4.07 mmol) を、DMSO (10 mL) 中の前述のピペリジン-3-イルカルバメート化合物 (400 mg, 0.81 mmol) に添加した。得られた混合物を 100 で 72 時間攪拌し、次いで DCM (20 mL) で希釈し、水 (25 mL \times 3) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。分取 HPLC [X Bridge Prep OBD C18 カラム 19 \times 250 mm, 5 μ m; 移動相 A: 水 (0.05% NH_3 水溶液)、移動相 B: MeCN; 流速: 20 mL/分; 勾配: 8 分で 66% B ~ 66% B; 220、254 nm; Rt: 6.57 ~ 7.18 分] により、tert-ブチル(3R)-1-(4-(4-フルオロフェニル)-2-(5-フルオロピリダジン-3-イルオキシ)シクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメート (60.0 mg, 15.52%) を黄色固体として得た。

10

【0183】

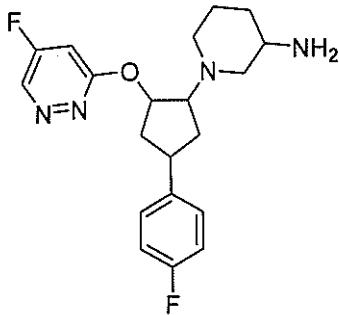
LCMS: m/z (ESI)、 $[M+H]^+ = 475$ 。

ステップ3. 1-[4-(4-フルオロフェニル)-2-(5-フルオロピリダジン-3-イル)オキシ-シクロペンチル]ピペリジン-3-アミン 化合物 25

20

【0184】

【化45】



30

【0185】

TFA (3 mL, 0.13 mmol) を、DCM (15 mL) 中の上記で得られたカルバメート (60 mg, 0.13 mmol) に添加した。得られた溶液を 25 で 2 時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。分取 HPLC [カラム X Select CSH Prep C18 OBD カラム、5 μ m、19 \times 150 mm; 移動相 A: 水 (0.05% TFA)、移動相 B: MeCN; 流速: 25 mL/分; 勾配: 7 分で 15% B ~ 25% B; 254; 220 nm; Rt: 4.42 分] により、化合物 25、(R)-1-((1S, 2S, 4R)-4-(4-フルオロフェニル)-2-(5-フルオロピリダジン-3-イルオキシ)シクロペンチル)ピペリジン-3-アミン (20.00 mg, 42.2%) を無色油状物として得た。LCMS: m/z (ESI)、 $[M+H]^+ = 375$; 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 8.23 (d, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.01-7.07 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.08-3.58 (m, 4H), 2.89-2.91 (m, 2H), 2.59 (s, 1H), 2.32-2.36 (m, 1H), 2.17-2.27 (m, 1H), 1.85-2.03 (m, 3H), 1.79-1.82 (m, 1H), 1.63-1.66 (m, 1H). ^{19}F NMR (300 MHz, CD_3OD) -77.16, -111.97.

40

化合物 26

ステップ1. tert-ブチル(3R)-1-(2-(5-シアノピリジン-2-イルオキシ)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバ

50

メート

THF (25 mL) 中の F2a (360 mg、0.95 mmol)、6-ヒドロキシニコチノニトリル (114 mg、0.95 mmol)、PPh₃ (499 mg、1.90 mmol) の混合物に、DTAD (438 mg、1.90 mmol) を添加した。16時間攪拌した後、溶媒を蒸発させた。残留物を分取 TLC (EtOAc : 石油エーテル = 1 : 2) により精製して、tert-ブチル生成物 (280 mg、61.3%) を黄色油状物として得た。分取 HPLC により、画分 1 (120 mg、33.8%) を白色固体として、画分 2 (70.0 mg、19.69%) を白色固体として得た。

【0186】

画分 1 : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.67 - 8.76, 8.13 (1 H, s), 7.61 - 7.71 (1 H, m), 7.28 - 7.40 (2 H, m), 7.12 (2 H, t), 6.61 (1 H, s), 6.48 (1 H, dd), 5.33 (1 H, s), 3.54 (2 H, d), 3.26 (2 H, s), 2.77 (1 H, s), 2.15 (4 H, s), 1.61 (7 H, s), 1.35 (9 H, s), 1.20 (1 H, m). LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 481。

10

【0187】

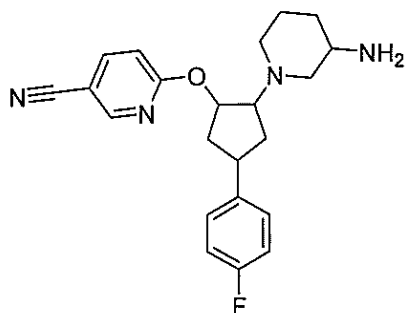
画分 2 : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.33 (9 H, d), 1.75 (4 H, s), 2.13 (3 H, s), 5.69 (1 H, s), 6.99 - 7.19 (3 H, m), 7.29 - 7.40 (2 H, m), 8.17 (2 H, d), 8.72 (1 H, s); LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 481。

ステップ 2 . 6-(2-((R)-3-アミノピペリジン-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチルオキシ)ニコチノニトリル 化合物 26

【0188】

20

【化46】



30

【0189】

DCM (15 mL) 中の上記画分 2 (70 mg、0.15 mmol) の溶液に、TFA (0.15 mL、1.95 mmol) を添加した。反応混合物を 25 で 1 時間攪拌し、濃縮乾固した。残留物を、分取 HPLC [水 (0.05% NH₃ を含有) および MeCN の勾配] により精製して、白色固体 (50.0 mg、90%) を得、これを分取キラル HPLC によりさらに精製して、6-(2-((R)-3-アミノピペリジン-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチルオキシ)ニコチノニトリル 異性体 1、化合物 26 (22.70 mg、32.4%) を白色固体として得、異性体 2 (15.50 mg、22.14%) を得た。化合物 26 は以下を示した：¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 1.24 (1 H, t), 1.49 - 1.81 (3 H, m), 1.89 (1 H, dq), 2.02 - 2.29 (4 H, m), 2.34 - 2.49 (1 H, m), 2.79 - 2.93 (2 H, m), 3.01 (1 H, d), 3.11 - 3.41 (2 H, m), 5.60 (1 H, ddd), 6.88 - 7.09 (3 H, m), 7.22 - 7.36 (2 H, m), 7.98 (1 H, dd), 8.56 (1 H, dd). LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 381。

40

【0190】

異性体 2 : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.17 (1 H, td), 1.53 - 2.28 (9 H, m), 2.32 - 2.47 (1 H, m), 2.78 - 2.93 (2 H, m), 3.01 (1 H, d), 3.09 - 3.39 (1 H, m), 5.58 (1 H, d), 6.89 - 7.07 (3 H, m), 7.28 (2 H, dd), 7.97 (1 H, dt), 8.55 (1 H, d). LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 381。

化合物 27

50

ステップ1. tert-ブチル(3R)-1-(2-(6-シアノピリジン-3-イルオキシ)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメート

DCM(10mL)中のF2a(226.8mg、0.60mmol)、5-ヒドロキシピコリノニトリル(86mg、0.72mmol)およびPh₃P(393mg、1.50mmol)を、0でDTAD(276mg、1.20mmol)と反応させた。反応物を2時間かけて室温に加温した。標準的な後処理後、C18フラッシュカラムクロマトグラフィー(水(0.1M NH₃水溶液)中0~45% MeCN)により、tert-ブチル(3R)-1-(2-(6-シアノピリジン-3-イルオキシ)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメート(160mg、55.6%)を薄赤色固体として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=481.30。分取キラルHPLC[(カラム:Chiralpak IA、2×25cm、5μm;移動相:相A:ヘキサン-HPLC 相B:EtOH-HPLC 勾配;流速:20mL/分;勾配:12.5分でA:B=90:10;254/220nm;RT1:11.13;RT2:14.44)]により、異性体1(30mg、0.06mmol)および異性体2(30mg、0.06mmol)を含有する2つの画分を白色固体として得た。

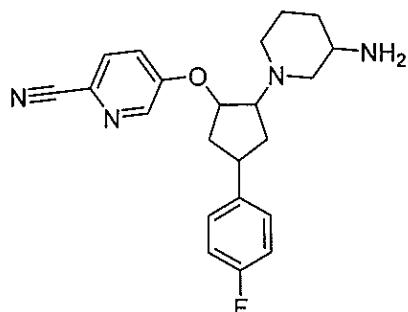
10

ステップ2. 6-[2-(3-アミノ-1-ピペリジル)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル]ピリジン-3-カルボニトリル 化合物27

【0191】

20

【化47】



30

【0192】

DCM(2mL)中の異性体1(30mg、0.06mmol)の攪拌溶液に、TFA(0.66mL)を室温で16時間添加した。分取HPLC(XBridge Prep C18 OBDカラム、5μシリカ、直径19mm、長さ150mm、水(0.05% TFAを含有)/MeCN勾配)により精製して、化合物27(24.00mg、90%)を白色固体として得、これは最も強力な異性体であることが判明した。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=381; ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) 8.43(s, 1H), 8.33(s, 1H), 7.85(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.32(dd, 2H), 7.16-6.97(m, 2H), 4.92(s, 2H), 3.38(s, 2H), 2.93(d, 1H), 2.61(d, 3H), 2.38(dt, 1H), 2.21(t, 2H), 2.05-1.76(m, 3H), 1.77-1.48(m, 2H).

40

化合物28

ステップ1. tert-ブチル1-((1R)-4-(4-フルオロフェニル)-2-(ピリダジン-3-イルオキシ)シクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメート

DCM(10mL)中のDIAD(427mg、2.11mmol)、PPh₃(554mg、2.11mmol)、ピリダジン-3(2H)-オン(152mg、1.59mmol)およびF2a(400mg、1.06mmol)を、標準的な光延条件下で反応させた。室温で2時間後、溶媒を減圧下で除去した。C18フラッシュカラムクロマトグラフィー(水(0.1 NH₃水溶液で修飾)中45~50% MeCN)により、tert-ブチル((3R)-1-(4-(4-フルオロフェニル)-2-(ピリダジン-3-イ

50

ルオキシ)シクロペンチル)ピペリジン-3-イル)カルバメート(400mg、83%)を黄色固体として得た。LCMS: m/z (ESI)、 $[M+H]^+ = 457$; 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 1.17 - 1.33 (m, 1H), 1.45 (d, 9H), 1.51 - 2.14 (m, 4H), 2.18 - 2.50 (m, 2H), 2.66 - 2.90 (m, 1H), 2.94 (d, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.49 - 3.66 (m, 3H), 5.64 - 5.79 (m, 1H), 6.93 - 7.12 (m, 3H), 7.26 - 7.49 (m, 3H), 8.09 (ddd, 1H).

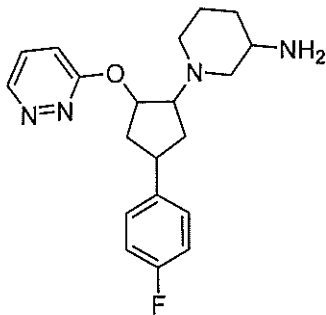
分取キラルHPLC [溶離液としてのヘキサン(0.1%DEAで修飾)中40%IPAで定組成溶出するChiralpak IB]により、tert-ブチル-1-(1R)-4-(4-フルオロフェニル)-2-(ピリダジン-3-イルオキシ)シクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメート 異性体1(180mg、45.0%、99.5% ee)を黄色固体として、異性体2(180mg、45.0%、99.5% ee)を黄色固体として得た。LCMS(両方の異性体についての) m/z (ESI)、 $[M+H]^+ = 457$ 。

10

ステップ2. 1-[4-(4-フルオロフェニル)-2-ピリダジン-3-イルオキシ-シクロペンチル]ピペリジン-3-アミン 化合物28

【0193】

【化48】



20

【0194】

TFA(2mL、25.96mmol)を、DCM(10mL)中の上記で得られた異性体1(180mg、0.39mmol)に添加した。得られた混合物を25℃で2時間攪拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を、分取HPLC[Xselect CSH OBDカラム 30×150mm 5μm; 移動相A:水(0.05%TFA)、移動相B:MeCN; 流速:60mL/分; 勾配:7分で11%B~21%B; 254; 220nm; Rt:5.57分]により精製して、化合物28(240mg、70.7%)を白色固体として得た。LCMS: m/z (ESI)、 $[M+H]^+ = 357$; 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 1.56 - 1.75 (m, 1H), 1.82 - 2.31 (m, 5H), 2.47 (ddd, 1H), 2.65 - 2.80 (m, 1H), 2.93 (t, 1H), 3.08 (t, 1H), 3.66 (dtd, 4H), 4.32 (dt, 1H), 5.99 (ddd, 1H), 6.99 - 7.14 (m, 3H), 7.29 - 7.42 (m, 2H), 7.48 (dd, 1H), 8.14 (dd, 1H). ^{19}F NMR (300 MHz, CD_3OD) -77.173 (m, 13F), -118.211 (s, 1F). 化合物29

30

40

ステップ1. tert-ブチル(3R,5R)-5-フルオロ-1-(4-(4-フルオロフェニル)-2-(ピリミジン-4-イルオキシ)シクロペンチル)ピペリジン-3-イルカルバメート

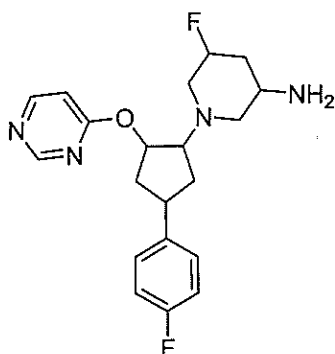
DTAD(581mg、2.52mmol)を、DCM(15mL)中のF2b(500mg、1.26mmol)、ピリミジン-4-オール(145mg、1.51mmol)およびPPh₃(827mg、3.15mmol)に5分間かけて0℃で添加した。得られた溶液を25℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。C18フラッシュカラムクロマトグラフィー(MeCN中40~50%水)により、画分1(先のピーク:200mg、33.4%)を無色油状物として、画分2(後のピーク:300mg、50.1%)を白色固体として得た。画分2を、溶離液としての石油エーテル(ジエチルアミンで

50

修飾) 中 50% IPA で定組成溶出する CHIRALPAK IA-3 カラム上での分取キラル HPLC によりさらに分離および精製した。所望の化合物を含有する画分を蒸発乾燥させて、異性体 1 である tert-ブチル(3S, 5R)-5-フルオロ-1-(1S, 2S, 4R)-4-(4-フルオロフェニル)-2-(ピリミジン-4-イルオキシ)シクロペンチル)ピペリジン-3-イル)カルバメート(160 mg、41%、100% ee) を白色固体として、異性体 2 (110 mg、28.2%、99.6% ee) を白色固体として得た。両方の異性体についての LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 475。

ステップ 2 . 5-フルオロ-1-[4-(4-フルオロフェニル)-2-ピリミジン-4-イルオキシ-シクロペンチル]ピペリジン-3-アミン 化合物 29
【0195】
【化49】

10



20

【0196】

TFA (3 mL、0.34 mmol) を、DCM (15 mL) 中の上記異性体 1 (160 mg、0.34 mmol) に添加した。得られた溶液を 25 °C で 2 時間攪拌した。分取 HPLC [XBridge Prep OBD C18 カラム 30 × 150 mm 5 μm; 移動相 A: 水 (0.05% NH₃ 水溶液)、移動相 B: MeCN; 流速: 60 mL/分; 勾配: 7 分で 28% B ~ 40% B; 254 / 220 nm; Rt: 5.95 分] により、化合物 29 を白色固体 (75.0 mg、59.0%) として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 375; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 8.75 (dd, 1H), 8.46 (dd, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 2H), 7.09 - 6.89 (m, 3H), 5.62 (ddd, 1H), 4.90 (d, 0.5H), 4.76 (s, 0.5H), 3.35 (s, 1H), 3.30 - 3.01 (m, 4H), 2.51 - 1.96 (m, 6H), 1.77 (td, 1H), 1.44 (dt, 1H). ¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD) -183.07, -119.12
化合物 30

30

ステップ 1 . tert-ブチル(3R)-1-(2-(5-ブロモピリミジン-2-イルオキシ)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル)ピペリジン-3-イル)カルバメート

DMF (6 mL) 中の F2a (900 mg、2.38 mmol) の溶液に、NaH (190 mg、4.76 mmol) を室温で添加した。混合物を 3 分間攪拌し、次いで 5-ブロモ-2-クロロピリミジン (690 mg、3.57 mmol)。8 時間後、反応混合物を飽和 NH₄Cl (水溶液) (30 mL) でクエンチし、DCM (2 × 20 mL) で抽出し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。分取 TLC (EtOAc: 石油エーテル = 1:2) により、生成物 (500 mg、39.3%) を白色固体として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 379。

40

ステップ 2 . tert-ブチル(3R)-1-(2-(5-シアノピリミジン-2-イルオキシ)-4-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル)ピペリジン-3-イル)カルバメート

DMF (5 mL) 中の上記カルバメート (330 mg、0.62 mmol) の溶液に、Zn(CN)₂ (145 mg、1.23 mmol) および亜鉛 (4.03 mg、0.06

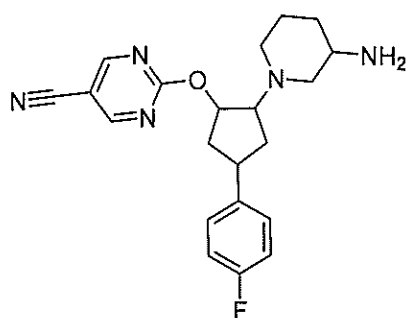
50

mmol) を室温で添加した。次いで、Pd₂dba₃ (106.8 mg、0.12 mmol) および dppf (137 mg、0.25 mmol) を添加し、反応物を 120 で 3 時間攪拌した。EtOAc (20 mL) で希釈し、洗浄 (水 (10 mL × 2)、飽和ブライン (10 mL)) した後、合わせた有機物を乾燥させ、蒸発させた。残留物を分取 TLC (DCM : MeOH = 50 : 1) により精製して、粗生成物 (200 mg、67.4%) を黄色固体として得た。分取キラル HPLC (カラム : CHIRAL Cellulose - SB サイズ : 0.46 × 15 cm ; 3 μm . 移動相 : ヘキサン (0.1% DEA) : IPA = 80 : 20 ; 流速 : 1.0 mL / 分 ; 検出器 : UV - 254 nm ; RT1 : 7.353 ; RT2 : 8.710) により、tert - ブチル (R) - 1 - ((1S, 2S, 4R) - 2 - (5 - シアノピリミジン - 2 - イルオキシ) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート 異性体 1 (120 mg、57.1%、100% ee)、および異性体 2 (50.0 mg、23.81%、98.7% ee) を白色固体として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M + H]⁺ = 482。

10

【0197】

【化50】



20

【0198】

DCM (2 mL) 中の上記異性体 1 (120 mg、0.25 mmol) の溶液に、TFA (0.66 mL) を室温で添加した。16 時間の攪拌および標準的な後処理後、粗生成物を、分取 HPLC (カラム : XSelect CSH Prep C18 OBD カラム、5 μm、19 × 150 mm ; 移動相 A : 水 (0.1% FA)、移動相 B : MeCN ; 流速 : 20 mL / 分 ; 勾配 : 7 分で 2% B ~ 27% B ; 220、254 nm) により精製して、化合物 30 (100 mg、93%) を白色固体として得、これは強力な異性体であることが判明した。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 8.98 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.04 (t, 2H), 5.59 (d, 1H), 3.42 (br s, 1H), 3.26 (s, 1H), 2.96 (d, 1H), 2.85 - 2.67 (m, 1H), 2.67 - 2.51 (m, 2H), 2.43 (d, 1H), 2.23 (d, 2H), 2.05 - 1.46 (m, 5H). LCMS : m/z (ESI)、[M + H]⁺ = 382。

30

化合物 31

ステップ 1 . tert - ブチル (3R) - 1 - (2 - (5 - プロモピリミジン - 2 - イルオキシ) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート

40

DMF (6 mL) 中の F2a (900 mg、2.38 mmol) の溶液に、NaH (190 mg、4.76 mmol) を室温で添加した。混合物を 3 分間攪拌し、次いで 5 - プロモ - 2 - クロロピリミジン (690 mg、3.57 mmol) を導入した。8 時間攪拌した後、反応物を後処理した。分取 TLC により精製して、生成物 (500 mg、39.3%) を白色固体として得た。この粗生成物を、分取キラル HPLC [(CHIRALPAK IC - 3 サイズ : 0.46 × 10 cm ; 3 μm . 移動相 : ヘキサン (0.1% DEA) : EtOH = 80 : 20 ; 流速 : 1 mL / 分 ; 検出器 : 254 nm ; RT1 : 4.759 ; RT2 : 5.595) によりさらに精製して、tert - ブチル (3R) - 1 - (

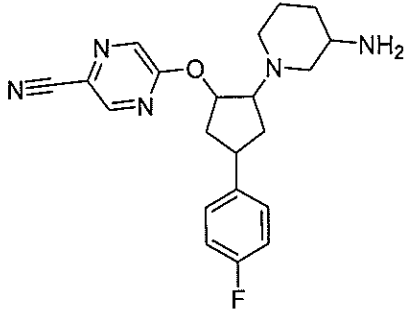
50

2 - (5 - シアノピラジン - 2 - イルオキシ) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート 異性体 1 (100 mg、55.6%、99.9% ee)、および異性体 2 (50.0 mg、27.8%、100% ee) を白色固体として得た。

ステップ 2 . 5 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル] ピラジン - 2 - カルボニトリル 化合物 3 1

【 0 1 9 9 】

【 化 5 1 】



10

【 0 2 0 0 】

DCM (2 mL) 中の上記で得られた異性体 2 (50 mg、0.10 mmol) の溶液に、TFA (0.5 mL、6.5 mmol) を室温で添加した。反応物を 2 時間攪拌し、次いで標準的な後処理に供した。粗生成物を、分取 HPLC [X Bridge Prep C18 OBD カラム、5 μm、19 × 150 mm；移動相 A：水 (10 mmol / L NH₄HCO₃)、移動相 B：MeCN；流速：20 mL / 分；勾配：20 分で 20% B ~ 33% B；254 / 220 nm により精製して、化合物 3 1 (30.0 mg、76%) を白色固体として得た。LCMS：m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 382.4；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.64 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.30 (dd, 2H), 7.04 (t, 2H), 5.65 - 5.53 (m, 1H), 3.51 - 3.35 (m, 3H), 2.93 (d, 1H), 2.71 (d, 1H), 2.57 (d, 2H), 2.42 (s, 1H), 2.20 (dd, 2H), 2.02 - 1.89 (m, 1H), 1.89 - 1.72 (m, 2H), 1.65 (d, 2H).

20

化合物 3 2

ステップ 1 . tert - ブチル (3 R) - 1 - (2 - (2 - シアノピリミジン - 5 - イルオキシ) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート

0 の DCM (10 mL) 中の F 2 a (260 mg、0.69 mmol)、5 - ヒドロキシピリミジン - 2 - カルボニトリル (100 mg、0.82 mmol) および Ph₃P (270 mg、1.03 mmol) の溶液に、DTAD (237 mg、1.03 mmol) を添加した。混合物を 25 で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ (100 mL) でクエンチし、DCM (2 × 50 mL) で抽出し、次いで乾燥させ、蒸発させて、橙色ガム状物を得た。分取 HPLC (X Bridge Prep C18 OBD カラム、5 μm のシリカ、直径 19 mm、長さ 150 mm、水 (0.05% NH₃ を含有) / MeCN 勾配) により、生成物 (190 mg、57.4%) を白色固体として得た。LCMS：m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 482。分取キラル HPLC [カラム：CHIRALPAK IC、2.0 cm ID × 25 cm L；移動相 A：ヘキサン - HPLC、移動相 B：EtOH - HPLC；流速：20 mL / 分；勾配：24 分で A：B = 85：15；により、tert - ブチル (3 R) - 1 - (2 - (2 - シアノピリミジン - 5 - イルオキシ) - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート 異性体 1 (第 1 の画分；95 mg、50.0%、100% ee) および異性体 2 (第 2 の画分；100 mg、52.6%、88.6% ee) を得た。

30

40

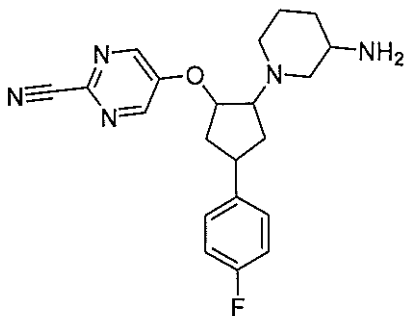
ステップ 2 . 5 - [2 - (3 - アミノ - 1 - ピペリジル) - 4 - (4 - フルオロフェニル)

50

ル)シクロペントキシ]ピリミジン-2-カルボニトリル 化合物32

【0201】

【化52】



10

【0202】

DCM (10 mL) 中の上記で得られた異性体 2 (100 mg、0.21 mmol) の溶液に、TFA (0.66 mL) を 25 で添加した。反応混合物を 16 時間攪拌し、次いで後処理した。粗生成物を、分取 HPLC (カラム: XSelect CSH Prep C18 OBD カラム、5 μm、19 mm × 150 mm; 移動相 A: 水 (0.05% TFA)、移動相 B: MeCN; 流速: 20 mL/分; 勾配: 7 分で 10% B ~ 32% B; 254; 220 nm) により精製して、化合物 32 (80 mg、51.6%) を白色固体として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 382; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 8.63 (s, 2H), 7.42 - 7.26 (m, 2H), 7.13 - 6.97 (m, 2H), 5.57 - 5.40 (m, 1H), 4.08 (ddd, 1H), 3.76 - 3.36 (m, 5H), 3.11 (q, 2H), 2.63 (ddd, 1H), 2.35 (dtd, 2H), 2.23 - 2.01 (m, 3H), 2.01 - 1.81 (m, 1H), 1.70 (dd, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃OD) -77.14, -118.01.

20

化合物 10、形態 A の X 線結晶学的研究。

【0203】

上記の通りに得られた化合物 10 の試料を、単シリコン結晶 (SSC) ウエハーマウント上に載せ、粉末 X 線回折を、Theta-Theta PANalytical X'Pert PRO (X 線の波長 1.5418 Å ニッケルフィルター処理 Cu 放射線、電圧 45 kV、フィラメント放出 40 mA) で記録した。自動可変発散および散乱防止スリットを使用し、試料を、測定中に回転させた。試料を、PIXCEL 検出器 (有効長 3.35 ° 2 シータ) を使用し、0.013 ° のステップ幅および 233 秒のステップ測定時間を使用して、2 ~ 50 ° 2 シータから走査した。

30

【0204】

化合物 10、形態 A についての 13 個の最も顕著な X 線粉末回折ピークを、上記表 1 に報告する。表 1 の相対強度値は、下記表 3 の定義に従って割り当てられる。

【0205】

40

50

【表 3】

表3

%相対強度*	定義
25 - 100	vs (非常に強い)
10 - 25	s (強い)
3 - 10	m (中程度)
1 - 3	w (弱い)

* 相対強度は、固定スリットで測定した回折図から導かれる

10

20

30

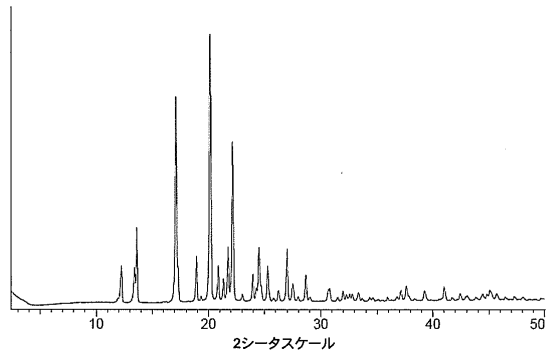
40

50

【 図 面 】

【 図 1 】

図1:X線粉末回折パターン化合物10、形態A
(y軸=相対強度)



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/506(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/497(2006.01)	A 6 1 K	31/497	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	31/451(2006.01)	A 6 1 K	31/451	
A 6 1 K	31/4545(2006.01)	A 6 1 K	31/4545	

イギリス国ケンブリッジ ケンブリッジシャー シービー 2・0 エイエイ, フランス・クリック・アベニュー 1, ケンブリッジ・バイオメディカル・キャンパス

(72)発明者

バン, ウェイタオ

イギリス国ケンブリッジ ケンブリッジシャー シービー 2・0 エイエイ, フランス・クリック・アベニュー 1, ケンブリッジ・バイオメディカル・キャンパス

(72)発明者

ニキティディス, グリゴリアス

スウェーデン国 1 5 1 8 5 セーデルテルイエ

(72)発明者

リンハーゲン, ジェニー・スザンナ・マリカ

スウェーデン国 1 5 1 8 5 セーデルテルイエ

審査官

谷尾 忍

(56)参考文献

特表 2 0 1 3 - 5 2 1 2 5 0 (J P , A)

特表 2 0 0 7 - 5 3 2 5 9 6 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D 2 1 1 / 5 6

C 0 7 D 4 0 1 / 1 2

C 0 7 D 4 0 1 / 0 8

A 6 1 K 3 1 / 4 5 4

A 6 1 K 3 1 / 5 0 1

A 6 1 K 3 1 / 4 4 6 2

C 0 7 D 2 1 3 / 6 4

A 6 1 K 3 1 / 5 0 6

A 6 1 K 3 1 / 4 9 7

A 6 1 P 1 3 / 1 2

A 6 1 P 4 3 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 4 5 1

A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)