

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-553273

(P2022-553273A)

(43)公表日 令和4年12月22日(2022.12.22)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	C S P 4 C 0 6 3
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/4439(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4545(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全102頁) 最終頁に続く		

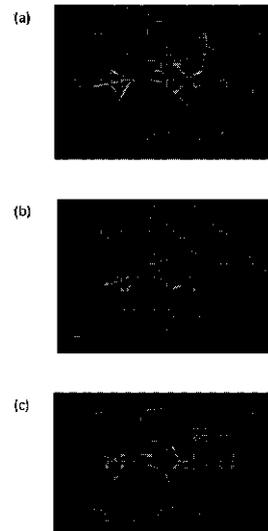
(21)出願番号	特願2022-523288(P2022-523288)	(71)出願人	518000729
(86)(22)出願日	令和2年10月21日(2020.10.21)		ボード オブ レジェンツ, ザ ユニバー シティ オブ テキサス システム
(85)翻訳文提出日	令和4年5月23日(2022.5.23)		BOARD OF REGENTS, TH E UNIVERSITY OF TEX AS SYSTEM
(86)国際出願番号	PCT/US2020/056629		アメリカ合衆国, テキサス州 7 8 7 0 1, オースティン, ウェスト セブンス ストリート 2 1 0
(87)国際公開番号	WO2021/081074		2 1 0 W . 7 t h S t r e e t , A u s t i n , T X 7 8 7 0 1 , U . S . A .
(87)国際公開日	令和3年4月29日(2021.4.29)		
(31)優先権主張番号	62/923,929	(74)代理人	100169904
(32)優先日	令和1年10月21日(2019.10.21)		弁理士 村井 康司
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100130443
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 疾患の治療のための二重ロイシンジッパー(DLK)キナーゼのピシクロ[1.1.1]ペンタン阻害剤

(57)【要約】

本明細書に開示されているのは、二重ロイシンジッパー(DLK)キナーゼ(MAP3K12)のキナーゼ活性を阻害する化合物と、医薬組成物と、DLK媒介疾患、たとえば、中枢神経系ニューロン及び末梢神経系ニューロンへの外傷性傷害から生じる神経疾患(たとえば、脳卒中、外傷性脳傷害、脊髄傷害)、又は慢性神経変性病態から生じる疾患(たとえば、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳失調症、進行性核上性麻痺、レビー小体病、ケネディー病、及び他の関連病態)、神経損傷に起因するニューロパチーから生じる疾患(化学療法誘発末梢性ニューロパチー、糖尿病性ニューロパチー、及び関連病態)、及び薬理学的介入に起因する認知障害から生じる疾患(たとえば、ケモブレインとしても知られる化学療法誘発認知障害)の治療方法と、である。

FIG. 1/1

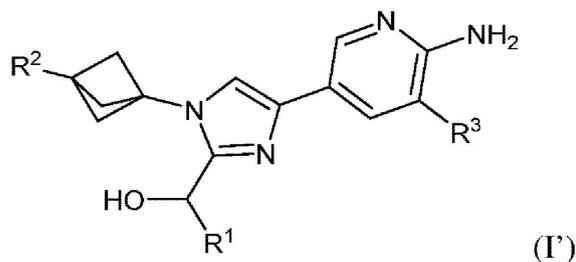


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I')

【化 1】



10

又はその塩の化合物であって、式中、

R¹ は、アルキル及びシクロアルキルから選択され、そのいずれかは、1個以上の R⁴ で任意に置換され、

R² は、フルオロ及び N R^{5 a} R^{5 b} から選択され、

R³ は、トリフルオロメチル及びトリフルオロメトキシから選択され、

R⁴ は、ハロであり、

R^{5 a} 及び R^{5 b} は、組み合わされてアルキレンを形成し、それは、介在窒素と一緒に
なって1個以上の R⁶ で任意に置換された単環式ヘテロシクロアルキルを形成し、且つ
各 R⁶ は、シアノ、ハロ、及びヒドロキシルから独立して選択され、

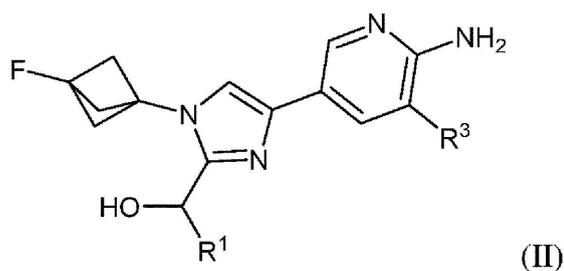
20

ただし R² は、モルホリンでない、化合物。

【請求項 2】

式 (II) :

【化 2】



30

又はその塩の化合物であって、

R¹ は、アルキル及びシクロアルキルから選択され、そのいずれかは、1個以上の R⁴ で任意に置換され、

R³ は、トリフルオロメチル及びトリフルオロメトキシから選択され、且つ

R⁴ は、ハロである、化合物。

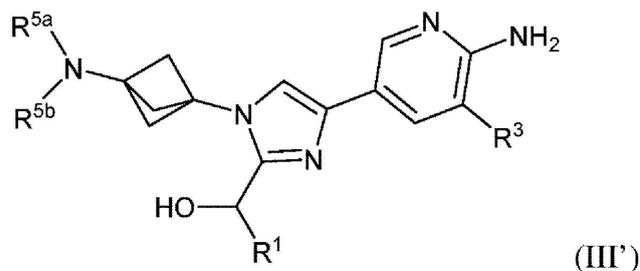
40

【請求項 3】

式 (III') :

50

【化 3】



10

又はその塩の化合物であって、

R^1 は、アルキル及びシクロアルキルから選択され、そのいずれかは、1個以上の R^4 で任意に置換され、

R^3 は、トリフルオロメチル及びトリフルオロメトキシから選択され、

R^4 は、ハロであり、

R^{5a} 及び R^{5b} は、組み合わされてアルキレンを形成し、それは、介在窒素と一緒になって1個以上の R^6 で任意に置換された単環式ヘテロシクロアルキルを形成し、且つ各 R^6 は、シアノ、ハロ、及びヒドロキシルから独立して選択され、

ただし R^{5a} 及び R^{5b} は、組み合わされる場合、モルホリン基を形成しない、化合物

20

【請求項 4】

各 R^6 がフルオロである、請求項 1 又は 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^{5a} 、 R^{5b} 及び前記介在窒素により形成された前記単環式ヘテロシクロアルキルが厳密に1個の $-CF_2-$ を含む、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^{5a} 、 R^{5b} 及び前記介在窒素により形成された前記単環式ヘテロシクロアルキルが、3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル及び4,4-ジフルオロピペリジン-1-イルから選択される、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^{5a} 、 R^{5b} 及び前記介在窒素により形成された前記単環式ヘテロシクロアルキルが4,4-ジフルオロピペリジン-1-イルである、請求項 6 に記載の化合物。

30

【請求項 8】

R^1 が、 C_{1-6} アルキル及び C_{3-7} シクロアルキルから選択され、そのいずれかが、1、2、又は3個の R^4 で任意に置換される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

各 R^4 がハロである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^1 が、イソプロピル、トリフルオロメチル、及びシクロプロピルから選択される、請求項 8 に記載の化合物。

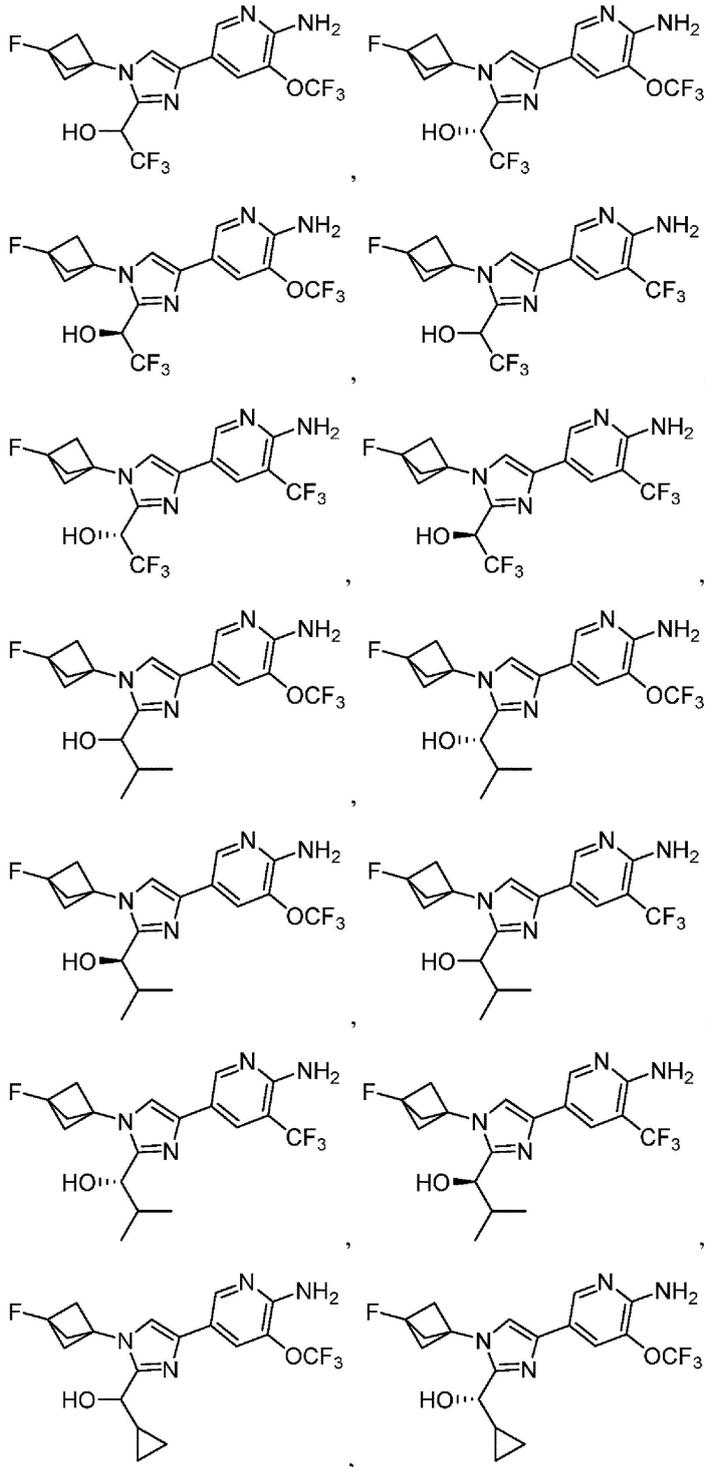
40

【請求項 11】

以下：

50

【化 4】



10

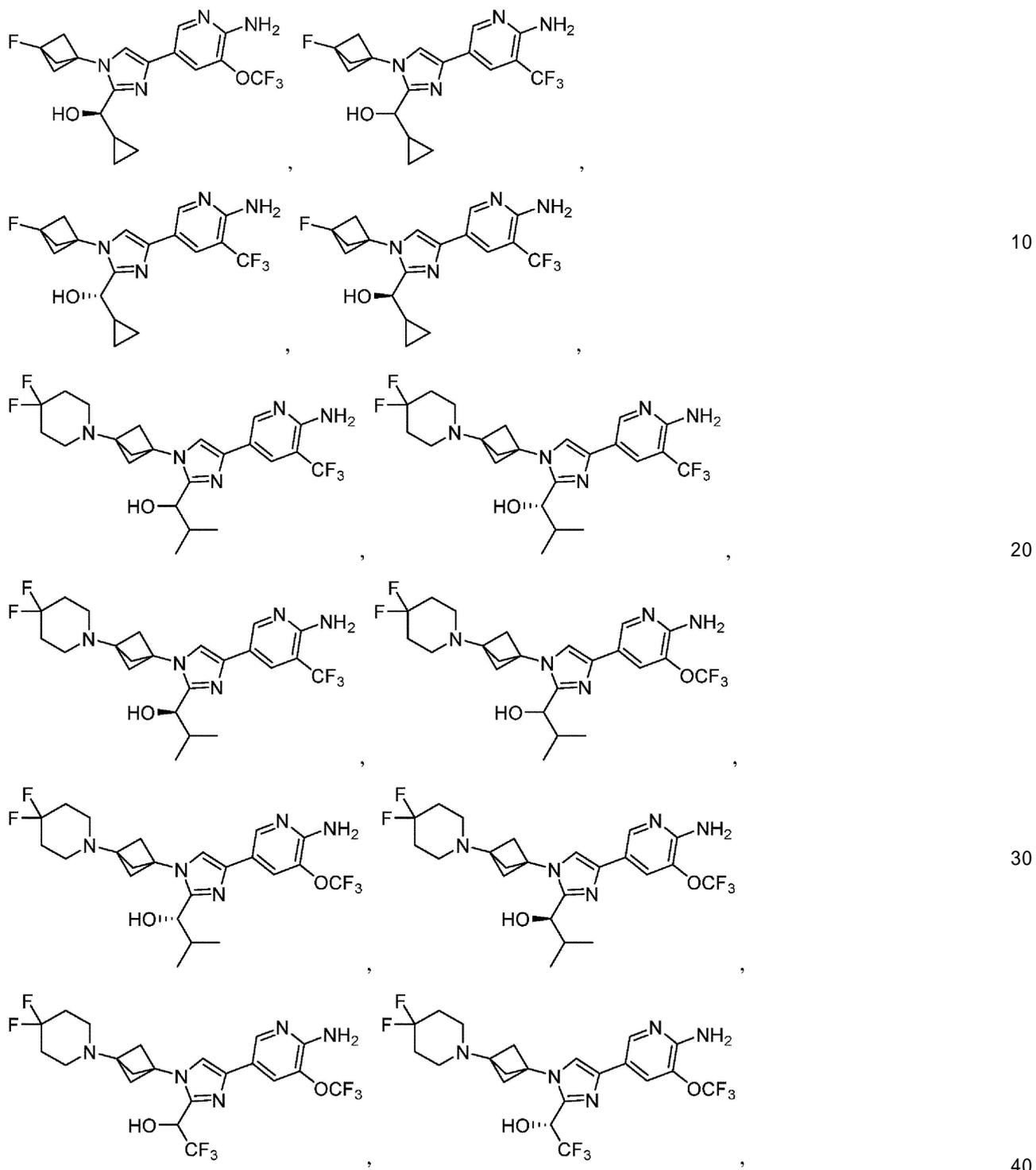
20

30

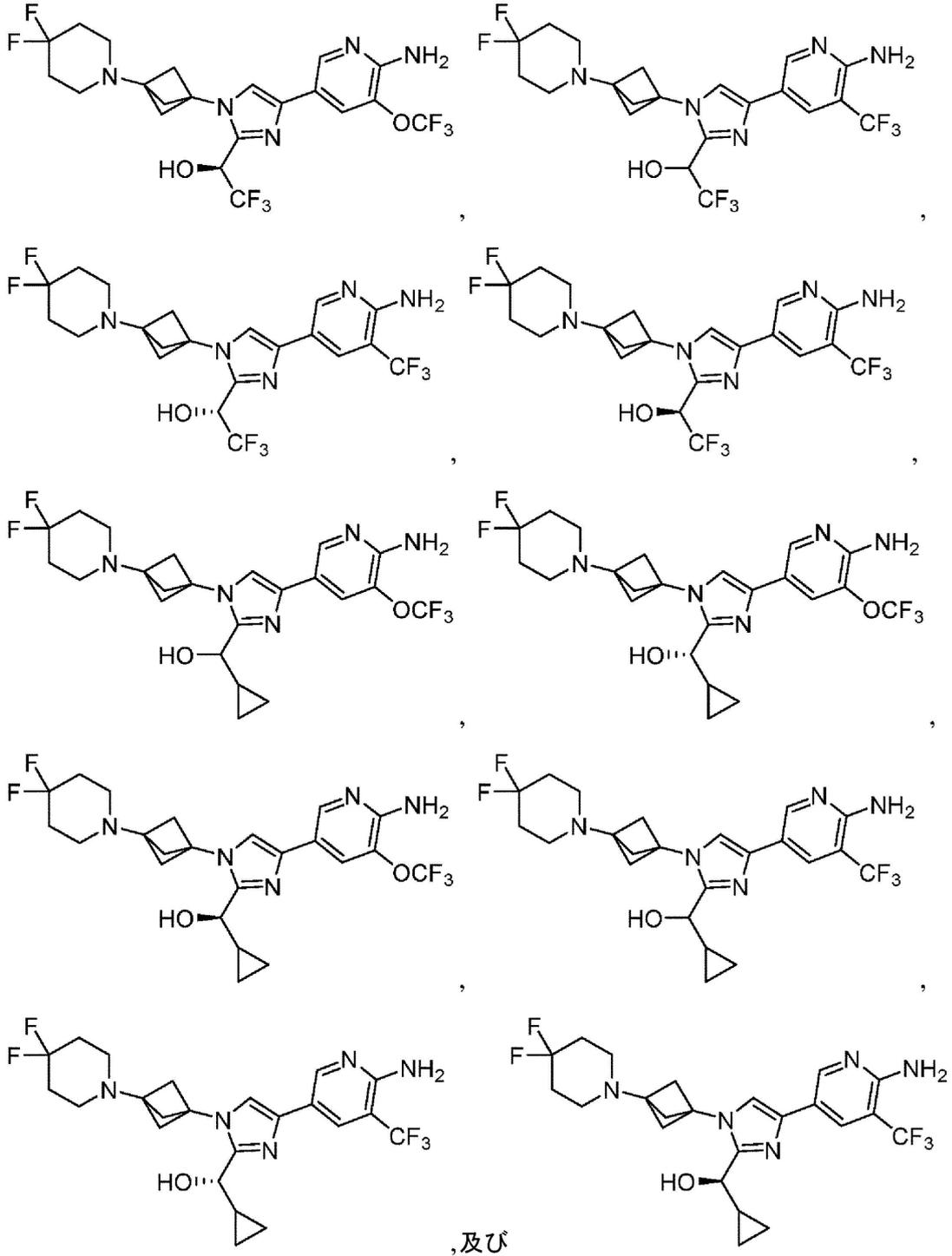
40

50

【化 5】



【化 6】



10

20

30

40

又はその塩から選択される化合物。

【請求項 1 2】

医薬として使用するための、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

D L K の阻害により寛解する疾患又は病態の予防又は治療のための医薬の製造に使用するための、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 4】

D L K キナーゼにより媒介される疾患の治療に使用するための、請求項 1 ~ 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

50

前記疾患が中枢神経系ニューロン又は末梢神経系ニューロンへの外傷性傷害から生じる、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

前記外傷性傷害が、脳卒中、外傷性脳傷害、及び脊髄傷害から選択される、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

前記疾患が慢性神経変性病態から生じる、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 18】

前記神経変性病態が、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳失調症、進行性核上性麻痺、レビー小体病、及びケネディー病から選択される、請求項 17 に記載の化合物。

10

【請求項 19】

前記疾患が神経損傷に起因するニューロパチーから生じる、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 20】

前記神経損傷が化学療法誘発末梢性ニューロパチー及び糖尿病性ニューロパチーから選択される、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

認知障害の治療に使用するための、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 22】

前記認知障害が薬理的介入により引き起こされる、請求項 21 に記載の化合物。

20

【請求項 23】

薬学的に許容可能な担体と共に請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 24】

D L K と請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物とを接触させる工程を含む D L K の阻害方法。

【請求項 25】

必要とする患者に請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の治療有効量の化合物の投与を含む D L K 媒介疾患の治療方法。

30

【請求項 26】

前記疾患が神経疾患である、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記神経疾患が中枢神経系ニューロン又は末梢神経系ニューロンへの外傷性傷害から生じる、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記外傷性傷害が、脳卒中、外傷性脳傷害、及び脊髄傷害から選択される、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記神経疾患が慢性神経変性病態から生じる、請求項 26 に記載の方法。

40

【請求項 30】

前記慢性神経変性病態が、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳失調症、進行性核上性麻痺、レビー小体病、及びケネディー病から選択される、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記神経疾患が神経損傷に起因するニューロパチーから生じる、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 32】

前記神経損傷が化学療法誘発末梢性ニューロパチー及び糖尿病性ニューロパチーから選択される、請求項 31 に記載の方法。

50

【請求項 3 3】

前記疾患が認知障害である、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記認知障害が薬理的介入により引き起こされる、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

- a . 治療有効量の請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の化合物 ; 及び
- b . 他の療法剤

の投与を含む D L K 媒介疾患の治療方法。

【請求項 3 6】

前記 D L K 媒介疾患が、薬理的介入により引き起こされる認知障害である、請求項 3 5 に記載の方法。 10

【請求項 3 7】

前記認知障害が化学療法誘発認知障害である、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 8】

患者に治療有効量の請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、患者において効果を達成する方法であって、前記効果が、ニューロン損失の減少、脳萎縮の低減、神経機能の向上、認知の向上、及び精神作業の向上から選択される方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】 20

関連出願の相互参照

本出願は、2019年10月21日出願の米国特許出願第62/923,929号明細書（その全体は参照により本明細書に組み込まれる）に基づく優先権、及び利益を主張する。

【0 0 0 2】

新たな置換ピシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン化合物及び組成物並びに疾患の治療のためのそれらの医薬としての用途が本明細書に開示される。驚くべきことに、これらの化合物の一部は、先行特許出願（国際公開第2018107072A1号パンフレット）に報告される関連類似体と比較して改善された代謝及び薬物動態特性を示す。中枢神経系ニューロン及び末梢神経系ニューロンへの外傷性傷害から生じる神経疾患、神経変性病態、神経損傷から生じるニューロパチーなどの疾患の治療、並びに薬理的介入により引き起こされる疼痛及び認知障害の治療のために、ヒト被験体又は動物被験体における二重ロイシンジッパーのキナーゼ活性の阻害方法も提供される。 30

【背景技術】

【0 0 0 3】

二重ロイシンジッパーキナーゼ (D L K) は、c - J u n N 末端キナーゼ (J N K) のストレス誘発ニューロン活性化に必要な混合系統キナーゼ (M L K) ファミリーのメンバーである。一方、J N K は、アポトーシスや細胞増殖をはじめとする細胞レギュレーションに重要な経路に参与する。J N K は、ニューロンの自然発生細胞死及び病理的死の両方に参与するとされてきた。 40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 4】

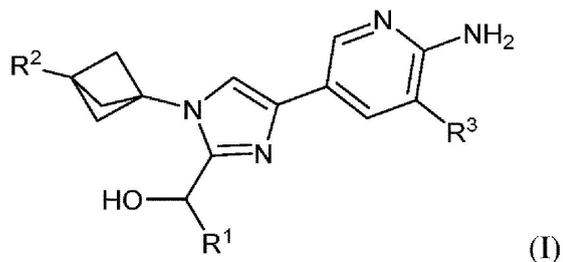
化合物を投与することにより患者において D L K 媒介疾患を治療する方法を含めて化合物を合成及び使用する方法と共に、新規な化合物及び医薬組成物（それらは、D L K のキナーゼ活性を阻害することが見いだされた）を発見した。

【課題を解決するための手段】

【0 0 0 5】

本明細書には、実施形態 1、式 (I) の構造

【化 1】



10

又はその塩の化合物であって、式中、

R¹は、アルキル及びシクロアルキルから選択され、そのいずれかは、1個以上のR⁴で任意に置換され、

R²は、フルオロ及びNR^{5a}R^{5b}から選択され、

R³は、トリフルオロメチル及びトリフルオロメトキシから選択され、

R⁴は、ハロであり、

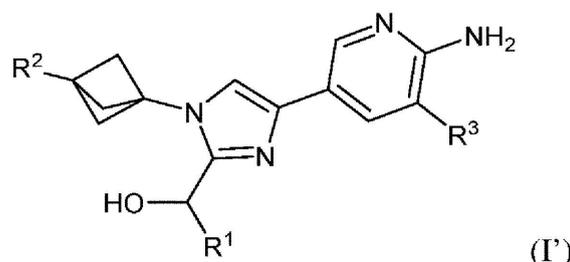
R^{5a}及びR^{5b}は、組み合わされてアルキレンを形成し、それは、介在窒素と一緒になって1個以上のR⁶で任意に置換された単環式ヘテロシクロアルキルを形成し、且つ各R⁶は、シアノ、ハロ、及びヒドロキシルから独立して選択される、化合物が提供される。

20

【0006】

また、本明細書には、実施形態1a、構造式(I')

【化 2】



30

又はその塩の化合物であって、式中、

R¹は、アルキル及びシクロアルキルから選択され、そのいずれかは、1個以上のR⁴で任意に置換され、

R²は、フルオロ及びNR^{5a}R^{5b}から選択され、

R³は、トリフルオロメチル及びトリフルオロメトキシから選択され、

R⁴は、ハロであり、

R^{5a}及びR^{5b}は、組み合わされてアルキレンを形成し、それは、介在窒素と一緒になって1個以上のR⁶で任意に置換された単環式ヘテロシクロアルキルを形成し、且つ各R⁶は、シアノ、ハロ、及びヒドロキシルから独立して選択され、

40

ただしR²は、モルホリン基でない、化合物も提供される。

【0007】

本明細書に開示されるある化合物は、有用なDLK阻害活性を有し、DLKが積極的役割を果たす疾患又は病態の治療又は予防に使用しうる。そのため、広義の態様では、ある特定の実施形態はまた、本明細書に開示される1種以上の化合物を薬学的に許容可能な担体と共に含む医薬組成物、さらにはそうした化合物及び組成物を製造及び使用する方法を提供する。ある特定の実施形態は、DLKを阻害する方法を提供する。他の実施形態は、治療有効量の本明細書に開示される化合物又は組成物を患者に投与することを含む、治療を必要とする患者においてDLK媒介障害を治療する方法を提供する。また、DLKの阻

50

害により寛解する疾患又は病態の治療のための医薬の製造に使用するための本明細書に開示されるある化合物の使用が提供される。

【0008】

ある特定の実施形態では、 R^{5a} 及び R^{5b} は、組み合わされてアルキレンを形成し、それは、介在窒素と一緒にあって1個以上の R^6 で任意に置換された4～7員単環式ヘテロシクロアルキルを形成する。ある特定の実施形態では、 R^{5a} 及び R^{5b} は、組み合わされてアルキレンを形成し、それは、介在窒素と一緒にあって1個以上の R^6 で任意に置換された5～7員単環式ヘテロシクロアルキルを形成する。ある特定の実施形態では、 R^{5a} 及び R^{5b} は、組み合わされてアルキレンを形成し、それは、介在窒素と一緒にあって1個以上の R^6 で任意に置換された4～6員単環式ヘテロシクロアルキルを形成する。ある特定の実施形態では、 R^{5a} 及び R^{5b} は、組み合わされてアルキレンを形成し、それは、介在窒素と一緒にあって1個以上の R^6 で任意に置換された5～6員単環式ヘテロシクロアルキルを形成する。

10

【0009】

ある特定の実施形態では、 R^{5a} 、 R^{5b} 及び介在窒素により形成された単環式ヘテロシクロアルキルは厳密に1個の $-CF_2-$ を含む。ある特定の実施形態では、 R^{5a} 、 R^{5b} 及び介在窒素により形成された単環式ヘテロシクロアルキルは、3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル、3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル、及び4,4-ジフルオロピペリジン-1-イルから選択される。ある特定の実施形態では、 R^{5a} 、 R^{5b} 及び介在窒素により形成された単環式ヘテロシクロアルキルは、3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル及び4,4-ジフルオロピペリジン-1-イルから選択される。ある特定の実施形態では、 R^{5a} 、 R^{5b} 及び介在窒素により形成された単環式ヘテロシクロアルキルは、4,4-ジフルオロピペリジン-1-イルである。

20

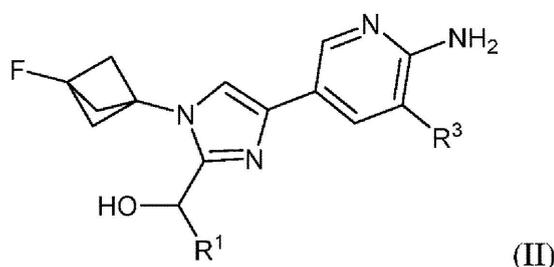
【0010】

ある特定の実施形態では、各 R^6 はシアノ及びハロから選択される。ある特定の実施形態では、各 R^6 はハロである。ある特定の実施形態では、各 R^6 はフルオロである。

【0011】

また、本明細書には、実施形態2、構造式(II)：

【化3】



30

又はその塩を有する実施形態1又は1aの化合物であって、式中、

R^1 は、アルキル及びシクロアルキルから選択され、そのいずれかは、1個以上の R^4 で任意に置換され、

40

R^3 は、トリフルオロメチル及びトリフルオロメトキシから選択され、且つ

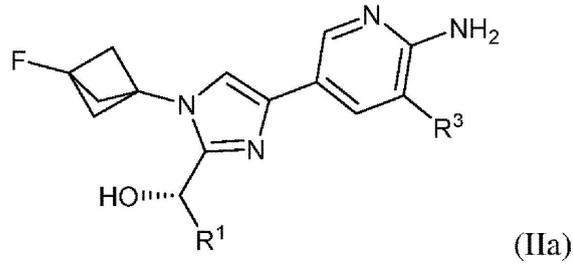
R^4 は、ハロである、化合物も提供される。

【0012】

また、本明細書には、実施形態3、構造式(IIa)：

50

【化 4】



10

又はその塩を有する実施形態 2 の化合物であって、式中、

R^1 は、アルキル及びシクロアルキルから選択され、そのいずれかは、1 個以上の R^4 で任意に置換され、

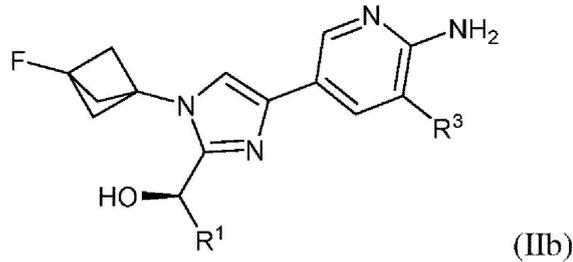
R^3 は、トリフルオロメチル及びトリフルオロメトキシから選択され、且つ

R^4 は、ハロである、化合物も提供される。

【0013】

また、本明細書には、実施形態 4、構造式 (IIb) :

【化 5】



20

又はその塩を有する実施形態 2 の化合物であって、式中、

R^1 は、アルキル及びシクロアルキルから選択され、そのいずれかは、1 個以上の R^4 で任意に置換され、

R^3 は、トリフルオロメチル及びトリフルオロメトキシから選択され、且つ

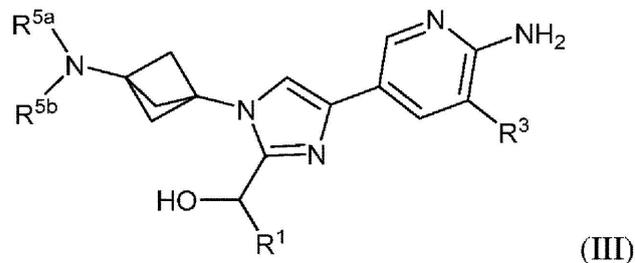
R^4 は、ハロである、化合物も提供される。

30

【0014】

また、本明細書には、実施形態 5、構造式 (III) :

【化 6】



40

又はその塩を有する実施形態 1 の化合物であって、式中、

R^1 は、アルキル及びシクロアルキルから選択され、そのいずれかは、1 個以上の R^4 で任意に置換され、

R^3 は、トリフルオロメチル及びトリフルオロメトキシから選択され、

R^4 は、ハロであり、

R^{5a} 及び R^{5b} は、組み合わされてアルキレンを形成し、それは、介在窒素と一緒に

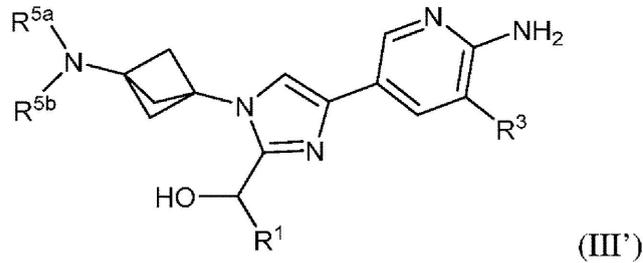
50

なって1個以上の R^6 で任意に置換された単環式ヘテロシクロアルキルを形成し、且つ各 R^6 は、シアノ、ハロ、及びヒドロキシルから独立して選択される、化合物も提供される。

【0015】

また、本明細書には、実施形態6a、構造式(III'):

【化7】



10

又はその塩を有する実施形態1aの化合物であって、式中、

R^1 は、アルキル及びシクロアルキルから選択され、そのいずれかは、1個以上の R^4 で任意に置換され、

R^3 は、トリフルオロメチル及びトリフルオロメトキシから選択され、

R^4 は、ハロであり、

R^{5a} 及び R^{5b} は、組み合わされてアルキレンを形成し、それは、介在窒素と一緒になって1個以上の R^6 で任意に置換された単環式ヘテロシクロアルキルを形成し、且つ各 R^6 は、シアノ、ハロ、及びヒドロキシルから独立して選択され、

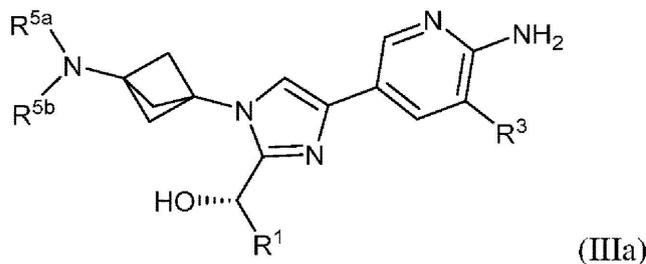
ただし R^{5a} 及び R^{5b} は、組み合わされる場合、モルホリン基を形成しない、化合物も提供される。

20

【0016】

また、本明細書には、実施形態7、構造式(IIIa):

【化8】



30

又はその塩を有する実施形態5の化合物であって、式中、

R^1 は、アルキル及びシクロアルキルから選択され、そのいずれかは、1個以上の R^4 で任意に置換され、

R^3 は、トリフルオロメチル及びトリフルオロメトキシから選択され、

R^4 は、ハロであり、

R^{5a} 及び R^{5b} は、組み合わされてアルキレンを形成し、それは、介在窒素と一緒になって1個以上の R^6 で任意に置換された単環式ヘテロシクロアルキルを形成し、且つ各 R^6 は、シアノ、ハロ、及びヒドロキシルから独立して選択される、化合物も提供される。

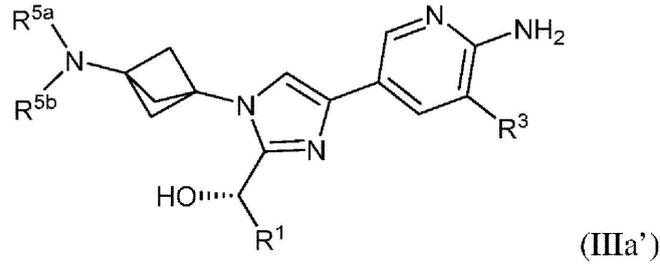
40

【0017】

また、本明細書には、実施形態8a、構造式(IIIa):

50

【化 9】



10

又はその塩を有する実施形態 6 a の化合物であって、式中、

R¹ は、アルキル及びシクロアルキルから選択され、そのいずれかは、1 個以上の R⁴ で任意に置換され、

R³ は、トリフルオロメチル及びトリフルオロメトキシから選択され、

R⁴ は、ハロであり、

R^{5a} 及び R^{5b} は、組み合わされてアルキレンを形成し、それは、介在窒素と一緒になって 1 個以上の R⁶ で任意に置換された単環式ヘテロシクロアルキルを形成し、且つ

各 R⁶ は、シアノ、ハロ、及びヒドロキシルから独立して選択され、

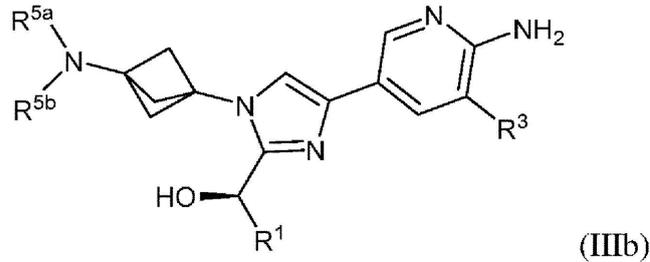
ただし R^{5a} 及び R^{5b} は、組み合わされる場合、モルホリン基を形成しない、化合物も提供される。

20

【0018】

また、本明細書には、実施形態 9、構造式 (IIIb) :

【化 10】



30

又はその塩を有する実施形態 5 の化合物であって、式中、

R¹ は、アルキル及びシクロアルキルから選択され、そのいずれかは、1 個以上の R⁴ で任意に置換され、

R³ は、トリフルオロメチル及びトリフルオロメトキシから選択され、

R⁴ は、ハロであり、

R^{5a} 及び R^{5b} は、組み合わされてアルキレンを形成し、それは、介在窒素と一緒になって 1 個以上の R⁶ で任意に置換された単環式ヘテロシクロアルキルを形成し、且つ

各 R⁶ は、シアノ、ハロ、及びヒドロキシルから独立して選択される、化合物も提供される。

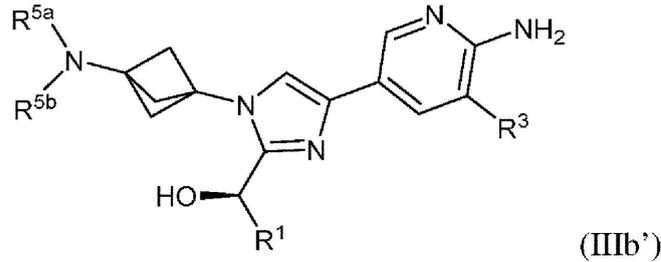
40

【0019】

また、本明細書には、実施形態 10 a、構造式 (IIIb') :

50

【化 1 1】



10

又はその塩を有する実施形態 6 a の化合物であって、式中、

R¹ は、アルキル及びシクロアルキルから選択され、そのいずれかは、1 個以上の R⁴ で任意に置換され、

R³ は、トリフルオロメチル及びトリフルオロメトキシから選択され、

R⁴ は、ハ口であり、

R^{5a} 及び R^{5b} は、組み合わされてアルキレンを形成し、それは、介在窒素と一緒になって 1 個以上の R⁶ で任意に置換された単環式ヘテロシクロアルキルを形成し、且つ各 R⁶ は、シアノ、ハ口、及びヒドロキシルから独立して選択され、

ただし R^{5a} 及び R^{5b} は、組み合わされる場合、モルホリン基を形成しない、化合物も提供される。

20

【0020】

実施形態 1 1 : R^{5a} 及び R^{5b} が、組み合わされてアルキレンを形成し、それが、介在窒素と一緒になって 1 個以上の R⁶ で任意に置換された 4 ~ 7 員単環式ヘテロシクロアルキルを形成する、実施形態 5 ~ 10 a のいずれか 1 つの化合物。

【0021】

実施形態 1 2 : R^{5a} 及び R^{5b} が、組み合わされてアルキレンを形成し、それが、介在窒素と一緒になって 1 個以上の R⁶ で任意に置換された 5 ~ 7 員単環式ヘテロシクロアルキルを形成する、実施形態 5 ~ 10 a のいずれか 1 つの化合物。

【0022】

実施形態 1 3 : R^{5a} 及び R^{5b} が、組み合わされてアルキレンを形成し、それが、介在窒素と一緒になって 1 個以上の R⁶ で任意に置換された 4 ~ 6 員単環式ヘテロシクロアルキルを形成する、実施形態 5 ~ 10 a のいずれか 1 つの化合物。

30

【0023】

実施形態 1 4 : R^{5a} 及び R^{5b} が、組み合わされてアルキレンを形成し、それが、介在窒素と一緒になって 1 個以上の R⁶ で任意に置換された 5 ~ 6 員単環式ヘテロシクロアルキルを形成する、実施形態 5 ~ 10 a のいずれか 1 つの化合物。

【0024】

実施形態 1 5 : 各 R⁶ がハ口である、実施形態 5 ~ 14 のいずれか 1 つの化合物。

【0025】

実施形態 1 6 : 各 R⁶ がフルオロである、実施形態 1 5 の化合物。

40

【0026】

実施形態 1 7 : R^{5a}、R^{5b} 及び介在窒素により形成された単環式ヘテロシクロアルキルが、1 又は 2 個の -CF₂- を含む、実施形態 1 6 の化合物。

【0027】

実施形態 1 8 : R^{5a}、R^{5b} 及び介在窒素により形成された単環式ヘテロシクロアルキルが厳密に 1 個の -CF₂- を含む、実施形態 1 7 の化合物。

【0028】

実施形態 1 9 : R^{5a}、R^{5b} 及び介在窒素により形成された単環式ヘテロシクロアルキルが、3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル、3, 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル、及び 4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イルから選択される、実施形態 1 8 の

50

化合物。

【0029】

実施形態20：R^{5a}、R^{5b}及び介在窒素により形成された単環式ヘテロシクロアルキルが、3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル及び4,4-ジフルオロピペリジン-1-イルから選択される、実施形態18の化合物。

【0030】

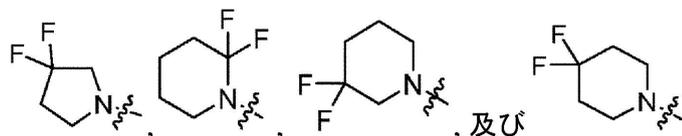
実施形態21：R^{5a}、R^{5b}及び介在窒素により形成された単環式ヘテロシクロアルキルが4,4-ジフルオロピペリジン-1-イルである、実施形態20の化合物。

【0031】

実施形態22：R^{5a}、R^{5b}及び介在窒素により形成された単環式ヘテロシクロアルキルが

10

【化12】



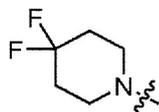
から選択される、実施形態18の化合物。

【0032】

20

実施形態23：R^{5a}、R^{5b}及び介在窒素により形成されたヘテロシクロアルキルが

【化13】



である、実施形態22の化合物。

【0033】

実施形態24：R¹が、C₁~6アルキル及びC₃~7シクロアルキルから選択され、そのいずれかが、1、2、又は3個のR⁴で任意に置換される、実施形態1~23のいずれか1つの化合物。

30

【0034】

実施形態25：R⁴がフルオロである、実施形態1~24のいずれか1つの化合物。

【0035】

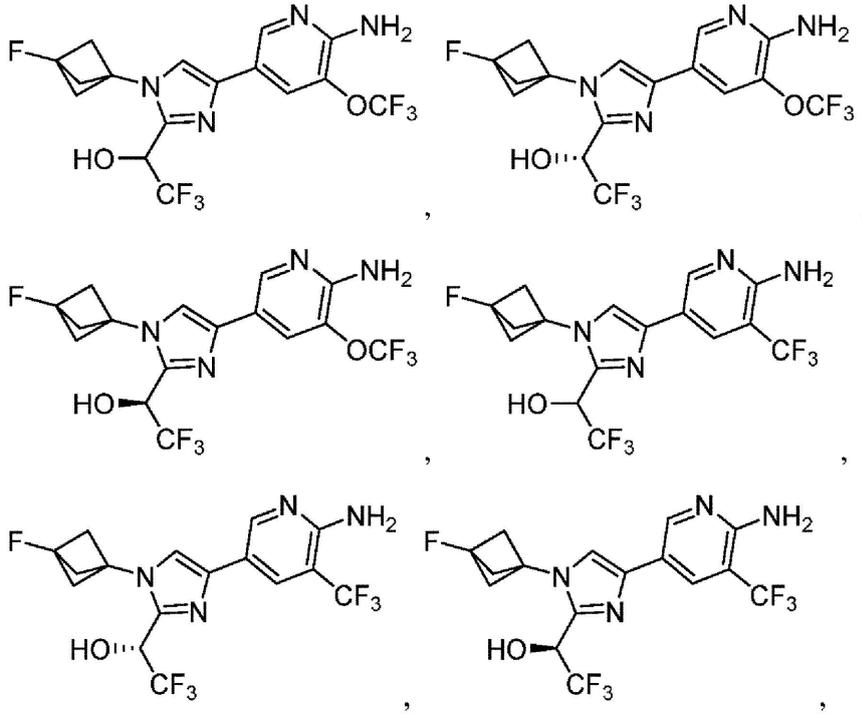
実施形態26：R¹が、イソプロピル、トリフルオロメチル、及びシクロプロピルから選択される、実施形態24及び25のいずれか1つの化合物。

【0036】

実施形態27：以下：

40

【化 1 4】



10

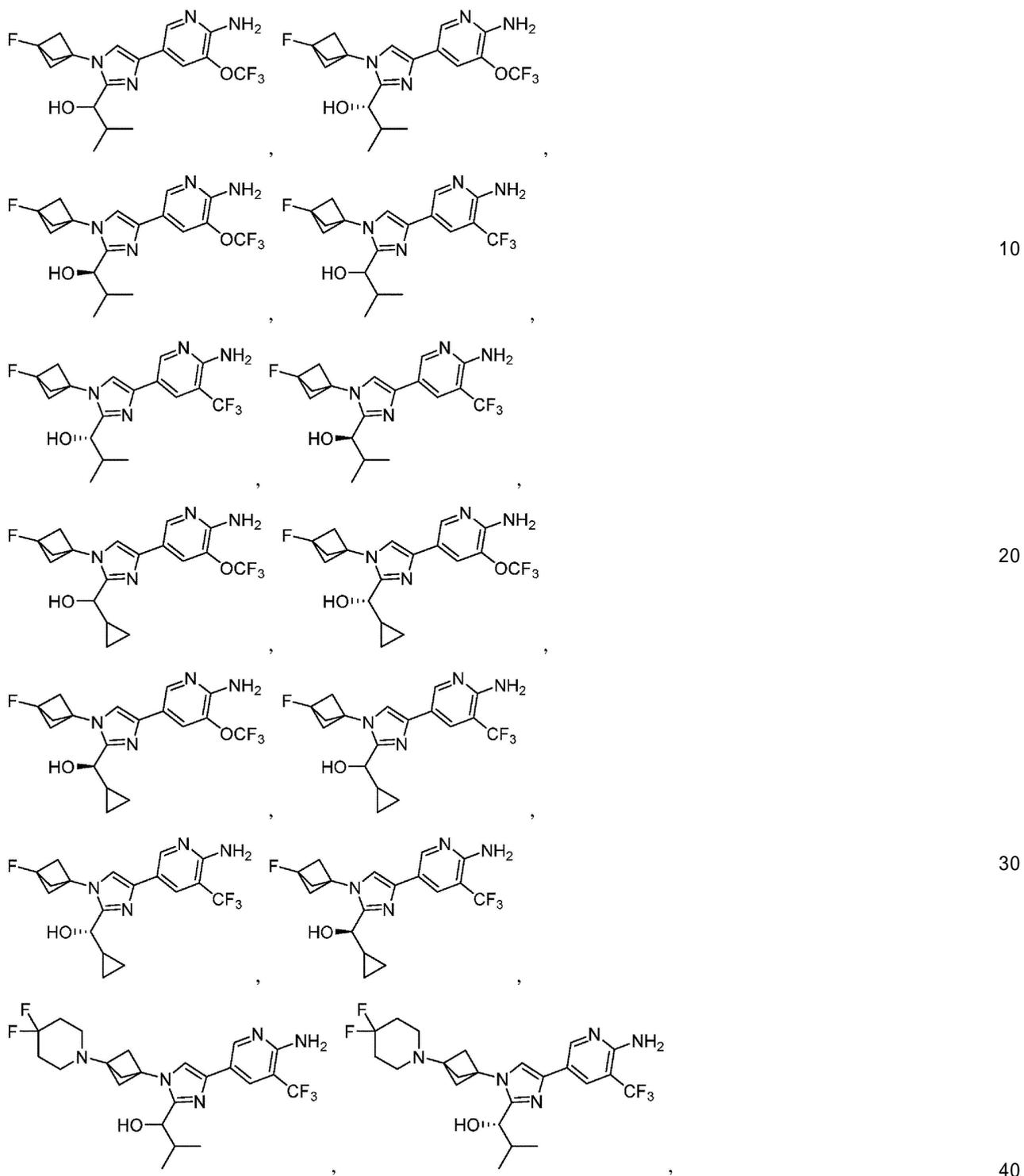
20

30

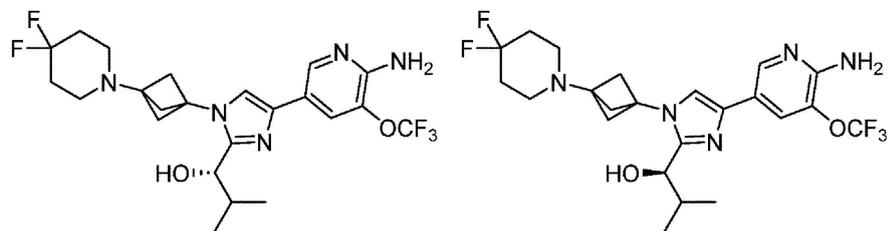
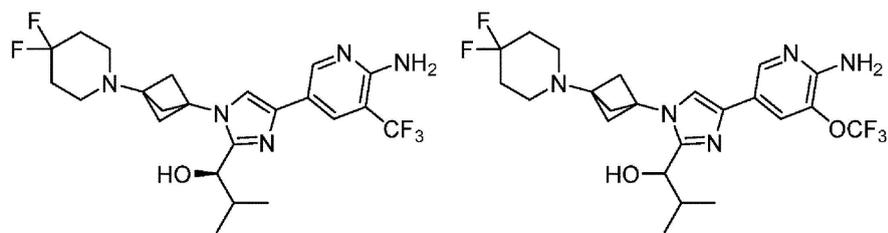
40

50

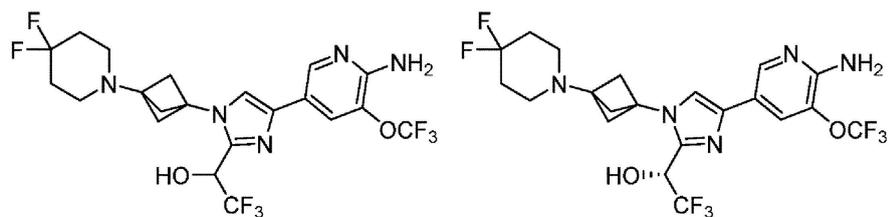
【化 1 5】



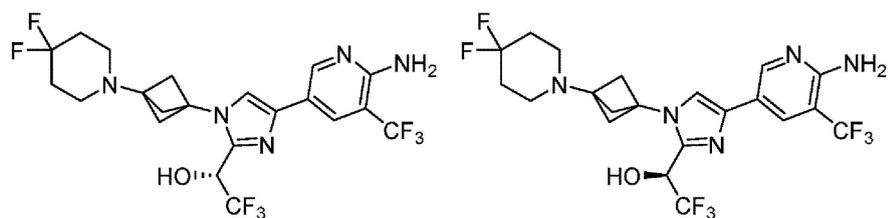
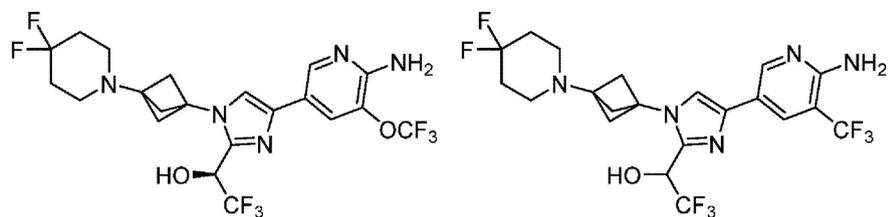
【化 1 6】



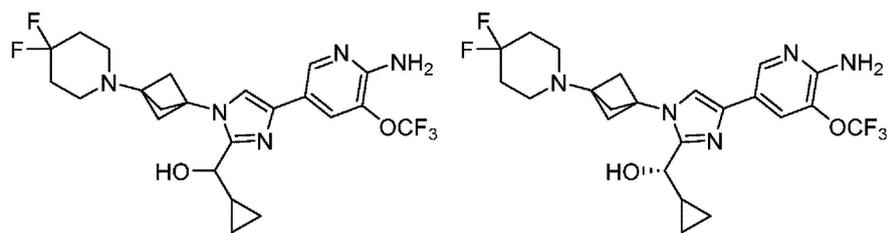
10



20



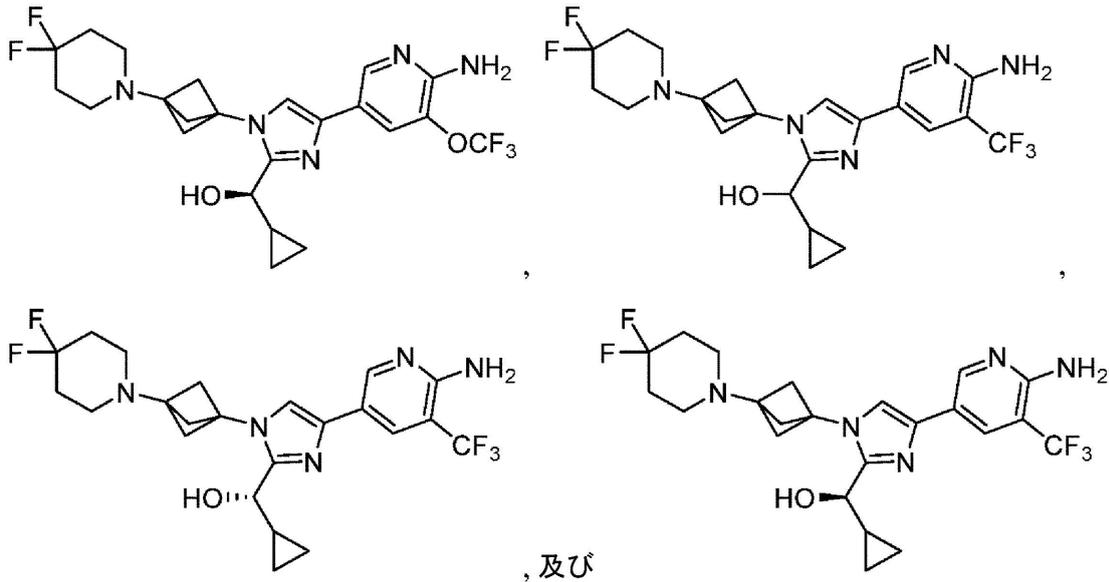
30



40

50

【化 17】



10

又はその塩から選択される、実施形態 1 又は 1 a の化合物。

【0037】

一部の実施形態では、 R^1 は、1 個以上の R^4 で任意に置換されたアルキルである。

20

【0038】

一部の実施形態 (*co-embodiments*) では、 R^1 は、 C_{1-6} アルキル及び C_{3-7} シクロアルキルから選択され、そのいずれかは、1 個以上の R^4 で任意に置換される。一部の実施形態では、 R^1 は、1 個以上の R^4 で任意に置換された C_{1-6} アルキルである。一部の実施形態では、 R^1 は、1 個以上の R^4 で任意に置換された C_{3-7} シクロアルキルである。

【0039】

一部の実施形態では、 R^1 は、1 個以上の R^4 で任意に置換された C_1 アルキルである。
 一部の実施形態では、 R^1 は、1 個以上の R^4 で任意に置換された C_2 アルキルである
 一部の実施形態では、 R^1 は、1 個以上の R^4 で任意に置換された C_3 アルキルである
 一部の実施形態では、 R^1 は、1 個以上の R^4 で任意に置換された C_4 アルキルである
 一部の実施形態では、 R^1 は、1 個以上の R^4 で任意に置換された C_5 アルキルである
 一部の実施形態では、 R^1 は、1 個以上の R^4 で任意に置換された C_6 アルキルである。

30

【0040】

一部の実施形態では、 R^1 は、1 個以上の R^4 で任意に置換されたメチルである。一部の
 実施形態では、 R^1 は、1 個以上の R^4 で任意に置換されたエチルである。一部の実施
 形態では、 R^1 は、1 個以上の R^4 で任意に置換されたプロピルである。一部の実施形
 態では、 R^1 は、1 個以上の R^4 で任意に置換された n -プロピルである。一部の実施形態
 では、 R^1 は、1 個以上の R^4 で任意に置換されたイソプロピルである。一部の実施形態
 では、 R^1 は、1 個以上の R^4 で任意に置換されたブチルである。一部の実施形態では、
 R^1 は、1 個以上の R^4 で任意に置換された n -ブチルである。一部の実施形態では、 R^1
 R^1 は、1 個以上の R^4 で任意に置換されたイソブチルである。一部の実施形態では、 R^1
 R^1 は、1 個以上の R^4 で任意に置換された sec -ブチルである。一部の実施形態では、 R^1
 R^1 は、1 個以上の R^4 で任意に置換された $tert$ -ブチルである。一部の実施形態では、 R^1
 R^1 は、1 個以上の R^4 で任意に置換されたペンチルである。一部の実施形態では、 R^1
 R^1 は、1 個以上の R^4 で任意に置換されたヘキシルである。

40

【0041】

一部の実施形態では、 R^1 は、非置換アルキルである。一部の実施形態では、 R^1 は、

50

1個の R^4 で任意に置換されたアルキルである。一部の実施形態では、 R^1 は、2個の R^4 で任意に置換されたアルキルである。一部の実施形態では、 R^1 は、3個の R^4 で任意に置換されたアルキルである。一部の実施形態では、 R^1 は、4個の R^4 で任意に置換されたアルキルである。一部の実施形態では、 R^1 は、5個の R^4 で任意に置換されたアルキルである。一部の実施形態では、 R^1 は、6個の R^4 で任意に置換されたアルキルである。

【0042】

一部の実施形態では、 R^1 は、1個以上の R^4 で任意に置換されたシクロアルキルである。

【0043】

一部の実施形態では、 R^1 は、1個以上の R^4 で任意に置換された C_3 シクロアルキルである。一部の実施形態では、 R^1 は、1個以上の R^4 で任意に置換された C_4 シクロアルキルである。一部の実施形態では、 R^1 は、1個以上の R^4 で任意に置換された C_5 シクロアルキルである。一部の実施形態では、 R^1 は、1個以上の R^4 で任意に置換された C_6 シクロアルキルである。一部の実施形態では、 R^1 は、1個以上の R^4 で任意に置換された C_7 シクロアルキルである。

【0044】

一部の実施形態では、 R^1 は、それぞれ1個以上の R^4 で任意に置換されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、又はシクロデシルである。

【0045】

一部の実施形態では、 R^1 は、1個以上の R^4 で任意に置換されたシクロプロピルである。一部の実施形態では、 R^1 は、1個以上の R^4 で任意に置換されたシクロブチルである。一部の実施形態では、 R^1 は、1個以上の R^4 で任意に置換されたシクロペンチルである。一部の実施形態では、 R^1 は、1個以上の R^4 で任意に置換されたシクロヘキシルである。一部の実施形態では、 R^1 は、1個以上の R^4 で任意に置換されたシクロヘプチルである。一部の実施形態では、 R^1 は、1個以上の R^4 で任意に置換されたシクロオクチルである。一部の実施形態では、 R^1 は、1個以上の R^4 で任意に置換されたシクロノニルである。一部の実施形態では、 R^1 は、1個以上の R^4 で任意に置換されたシクロデシルである。

【0046】

一部の実施形態では、 R^1 は、非置換シクロアルキルである。一部の実施形態では、 R^1 は、1個の R^4 で任意に置換されたシクロアルキルである。一部の実施形態では、 R^1 は、2個の R^4 で任意に置換されたシクロアルキルである。一部の実施形態では、 R^1 は、3個の R^4 で任意に置換されたシクロアルキルである。一部の実施形態では、 R^1 は、4個の R^4 で任意に置換されたシクロアルキルである。一部の実施形態では、 R^1 は、5個の R^4 で任意に置換されたシクロアルキルである。一部の実施形態では、 R^1 は、6個の R^4 で任意に置換されたシクロアルキルである。

【0047】

一部の実施形態では、 R^2 はフルオロである。一部の実施形態では、 R^2 は $NR^{5a}R^{5b}$ である。

【0048】

一部の実施形態では、 R^{5a} 、 R^{5b} により形成された単環式ヘテロシクロアルキルは、4～7員ヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態では、 R^{5a} 、 R^{5b} により形成された単環式ヘテロシクロアルキルは、4～6員ヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態では、 R^{5a} 、 R^{5b} により形成された単環式ヘテロシクロアルキルは、5～6員ヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態では、 R^{5a} 、 R^{5b} により形成された単環式ヘテロシクロアルキルは、5～7員ヘテロシクロアルキルである。

【0049】

一部の実施形態では、 R^{5a} 、 R^{5b} により形成された単環式ヘテロシクロアルキルは

10

20

30

40

50

、4員ヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態では、 R^{5a} 、 R^{5b} により形成された単環式ヘテロシクロアルキルは、5員ヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態では、 R^{5a} 、 R^{5b} により形成された単環式ヘテロシクロアルキルは、6員ヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態では、 R^{5a} 、 R^{5b} により形成された単環式ヘテロシクロアルキルは、7員ヘテロシクロアルキルである。

【0050】

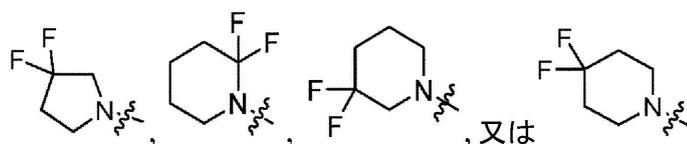
一部の実施形態では、 R^{5a} 、 R^{5b} により形成された単環式ヘテロシクロアルキルは非置換である。一部の実施形態では、 R^{5a} 、 R^{5b} により形成された単環式ヘテロシクロアルキルは、1個の R^6 で置換される。一部の実施形態では、 R^{5a} 、 R^{5b} により形成された単環式ヘテロシクロアルキルは、2個の R^6 で置換される。一部の実施形態では、 R^{5a} 、 R^{5b} により形成された単環式ヘテロシクロアルキルは、3個の R^6 で置換される。一部の実施形態では、 R^{5a} 、 R^{5b} により形成された単環式ヘテロシクロアルキルは、4個の R^6 で置換される。

10

【0051】

一部の実施形態では、 R^{5a} 、 R^{5b} により形成された単環式ヘテロシクロアルキルは

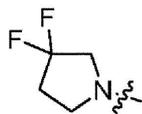
【化18】



20

である。一部の実施形態では、 R^{5a} 、 R^{5b} により形成された単環式ヘテロシクロアルキルは

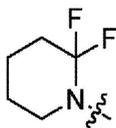
【化19】



30

である。一部の実施形態では、 R^{5a} 、 R^{5b} により形成された単環式ヘテロシクロアルキルは

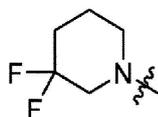
【化20】



である。一部の実施形態では、 R^{5a} 、 R^{5b} により形成された単環式ヘテロシクロアルキルは

40

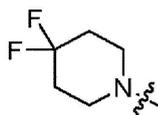
【化21】



である。一部の実施形態では、 R^{5a} 、 R^{5b} により形成された単環式ヘテロシクロアルキルは

50

【化 2 2】



である。

【0052】

一部の実施形態では、R⁶はシアノである。一部の実施形態では、R⁶はハロである。

一部の実施形態では、R⁶はヒドロキシルである。

10

【0053】

一部の実施形態では、R⁶はFである。一部の実施形態では、R⁶はClである。一部の実施形態では、R⁶はBrである。一部の実施形態では、R⁶はIである。

【0054】

一部の実施形態では、式(I)の化合物の塩は薬学的に許容可能な塩である。一部の実施形態では、式(II)の化合物の塩は薬学的に許容可能な塩である。一部の実施形態では、式(IIa)の化合物の塩は薬学的に許容可能な塩である。一部の実施形態では、式(IIb)の化合物の塩は薬学的に許容可能な塩である。一部の実施形態では、式(III)の化合物の塩は薬学的に許容可能な塩である。一部の実施形態では、式(IIIa)の化合物の塩は薬学的に許容可能な塩である。一部の実施形態では、式(IIIb)の化合物の塩は薬学的に許容可能な塩である。

20

【0055】

また、組合せが相互排他的でない限り、以上のいずれかの実施形態をこれらの実施形態のいずれか1つ以上と組み合わせうる実施形態も提供される。

【0056】

本明細書で用いられる場合、2つの実施形態は、一方が他方とは何か異なるものであると定義されるとき「相互排他的」である。換言すると、2つの実施形態が1個又は複数の同じ変数を定義するとき、両方の定義は同時に存在しえない。たとえば、2個の基が組み合わされてシクロアルキルを形成する実施形態は、一方の基がエチルであり且つ他方の基が水素である実施形態とは相互排他的である。同様に、1個の基がCH₂である実施形態は、同一の基がNHである実施形態とは相互排他的である。

30

【0057】

また、本明細書に開示される実施例から選択される化合物も提供される。

【0058】

また、DLKと本明細書に記載の化合物とを接触させる工程を含む、少なくとも1つのDLK機能を阻害する方法も提供される。細胞表現型、細胞増殖、DLKの活性、活性DLKにより産生される生化学的産物の変化、DLKの発現、又はDLKと天然結合パートナーとの結合をモニターしうる。かかる方法は、疾患の治療形態、生物学的アッセイ、細胞アッセイ、生化学的アッセイなどでありうる。

【0059】

また、本明細書には、必要とする患者に治療有効量の本明細書に開示される化合物又はその塩を投与することを含む、DLK媒介疾患の治療方法も提供される。

40

【0060】

ある特定の実施形態では、疾患は神経変性疾患から選択される。

【0061】

また、本明細書には、医薬として使用するための本明細書に開示される化合物も提供される。

【0062】

また、本明細書には、DLK媒介疾患の治療のための医薬として使用するための本明細書に開示される化合物も提供される。

50

【 0 0 6 3 】

また、医薬としての本明細書に開示される化合物の使用も提供される。

【 0 0 6 4 】

また、DLK媒介疾患の治療のための医薬としての本明細書に開示される化合物の使用も提供される。

【 0 0 6 5 】

また、DLK媒介疾患の治療のための医薬の製造に使用するための本明細書に開示される化合物も提供される。

【 0 0 6 6 】

また、DLK媒介疾患の治療のための本明細書に開示される化合物の使用も提供される 10

【 0 0 6 7 】

また、本明細書には、DLKと本明細書に開示される化合物又はその塩とを接触させる工程を含む、DLKの阻害方法も提供される。

【 0 0 6 8 】

また、本明細書には、治療有効量の本明細書に開示される化合物又はその塩を患者に投与することを含む、患者において効果を達成する方法も提供される。ただし、効果は認知向上から選択される。

【 0 0 6 9 】

ある特定の実施形態では、DLK媒介疾患は、中枢神経系ニューロン及び末梢神経系ニューロンへの外傷性傷害から生じる疾患（たとえば、脳卒中、外傷性脳傷害、脊髄傷害）、慢性神経変性病態から生じる疾患（たとえば、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳失調症、進行性核上性麻痺、レビー小体病、ケネディー病、及び他の関連病態）、神経損傷に起因するニューロパチーから生じる疾患（化学療法誘発末梢性ニューロパチー、糖尿病性ニューロパチー、及び関連病態）、及び薬理的介入に起因する認知障害から生じる疾患（たとえば、ケモブレインとしても知られる化学療法誘発認知障害）から選択される。 20

【 0 0 7 0 】

また、治療有効量の本明細書に開示される化合物を投与することを含む、被験体においてDLK媒介機能をモジュレートする方法も提供される。 30

【 0 0 7 1 】

また、本明細書に開示される化合物を薬学的に許容可能な担体と共に含む医薬組成物も提供される。

【 0 0 7 2 】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は経口投与に供すべく製剤化される。

【 0 0 7 3 】

ある特定の実施形態では、経口医薬組成物は錠剤及びカプセルから選択される。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 7 4 】

【 図 1 】 図 1 A は、DLKに結合された化合物 1 a の結晶構造を示す。図 1 B は、DLKに結合された化合物 1 3 の結晶構造を示す。図 1 C は、DLKに結合された化合物 4 b の結晶構造を示す。 40

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 7 5 】

定義

本明細書で用いられる場合、以下の用語は、指定された意味を有する。

【 0 0 7 6 】

値の範囲が開示され且つ「n 1 ~ n 2」という表記が用いられた場合（ただし、n 1 及び n 2 は数である）、とくに明記されていない限り、この表記は、数自体及びそれらの間の範囲を含むことが意図される。この範囲は、端値を含めてそれらの間の整数であっても 50

それらの間で連続したものであってもよい。例として、炭素は整数単位で現れるので、「2～6個の炭素」という範囲は、2、3、4、5、及び6個の炭素を含むことが意図される。例として、「1～3 μM (マイクロモル)」という範囲と比較されたい。この場合、1 μM、3 μM、及びいずれかの有効桁数までそれらの間のすべて(たとえば、1.255 μM、2.1 μM、2.9999 μMなど)を含むことが意図される。

【0077】

「約」という用語は、本明細書で用いられる場合、それにより修飾された数値が誤差の許容範囲内で変動可能な値を表すことを認めることが意図される。データの図又は表に与えられた平均値に対する標準偏差などの特定の誤差の許容範囲が挙げられていない場合、「約」という用語は、挙げられた値を包含する範囲、且つ有効数字を考慮して、その数値の切上げ又は切下げを行うことにより含まれる範囲を意味するものと理解すべきである。

10

【0078】

「アシル」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、アルケニル、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロ環、又はいずれかの他の部分に結合されるカルボニルを意味する。ただし、カルボニルに結合される原子は炭素である。「アセチル」基とは、 $-C(O)CH_3$ 基を意味する。「アルキルカルボニル」基又は「アルカノイル」基とは、カルボニル基を介して親分子部分に結合されるアルキル基を意味する。かかる基の例としては、メチルカルボニル及びエチルカルボニルが挙げられる。アシル基の例としては、ホルミル、アルカノイル、及びアロイルが挙げられる。

【0079】

20

「アルケニル」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、1つ以上の二重結合を有し且つ2～20個の炭素原子を含有する直鎖状又は分枝鎖状の炭化水素基を意味する。ある特定の実施形態では、前記アルケニルは2～6個の炭素原子を含むであろう。「アルケニレン」という用語は、2つ以上の位置で結合される炭素-炭素二重結合系、たとえば、エテニレン[$(-CH=CH-)$ 、 $(-C::C-)$]を意味する。好適なアルケニル基の例としては、エテニル、プロベニル、2-メチルプロベニル、1,4-ブタジエニルなどが挙げられる。とくに明記されていない限り、「アルケニル」という用語は「アルケニレン」基を含みうる。

【0080】

「アルコキシ」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、アルキルエーテル基を意味する。ただし、アルキルという用語は以下に定義される通りである。好適なアルキルエーテル基の例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、iso-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。

30

【0081】

「アルキル」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、1～20個の炭素原子を含有する直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を意味する。ある特定の実施形態では、前記アルキルは1～10個の炭素原子を含むであろう。さらなる実施形態では、前記アルキルは1～8個の炭素原子を含むであろう。アルキル基は、本明細書に定義されるように任意に置換しうる。アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、iso-アミル、ヘキシル、オクチル、ノニルなどが挙げられる。「アルキレン」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、2つ以上の位置で結合される直鎖状飽和炭化水素、たとえば、メチレン($-CH_2-$)、エチレン($-CH_2CH_2-$)、及びプロピレン($-CH_2CH_2CH_2-$)を意味する。したがって、「アルキレン」は $-(CH_2)_n-$ として記載することができ、nは正の整数である。一部の実施形態では、nは1～20から選択される。一部の実施形態では、nは1～10から選択される。一部の実施形態では、nは、1～8から選択される。一部の実施形態では、nは1～6から選択される。とくに明記されていない限り、「アルキル」という用語は「アルキレン」基を含みうる。

40

50

【0082】

「アルキルアミノ」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、アミノ基を介して親分子部分に結合されるアルキル基を意味する。好適なアルキルアミノ基は、モノアルキル化又はジアルキル化されて、たとえば、N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、N,N-エチルメチルアミノなどの基を形成してもよい。

【0083】

「アルキリデン」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、炭素-炭素二重結合の一方の炭素原子がアルケニル基が結合される部分に属するアルケニル基を意味する。

10

【0084】

「アルキルチオ」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、アルキルチオエーテル(R-S-)基を意味する。ただし、アルキルという用語は以上に定義した通りであり、且つ硫黄は一酸化又は二酸化されていてもよい。好適なアルキルチオエーテル基の例としては、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、メタンスルホニル、エタンスルフィニルなどが挙げられる。

【0085】

「アルキニル」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、1つ以上の三重結合を有し且つ2~20個の炭素原子を含有する直鎖状又は分枝鎖状の炭化水素基を意味する。ある特定の実施形態では、前記アルキニルは2~6個の炭素原子を含む。さらなる実施形態では、前記アルキニルは2~4個の炭素原子を含む。「アルキニレン」という用語は、2つの位置で結合される炭素-炭素三重結合、たとえば、エチニレン(-C:::C-、-C≡C-)を意味する。アルキニル基の例としては、エチニル、プロピニル、ヒドロキシプロピニル、ブチン-1-イル、ブチン-2-イル、ペンチン-1-イル、3-メチルブチン-1-イル、ヘキシン-2-イルなどが挙げられる。とくに明記されていない限り、「アルキニル」という用語は「アルキニレン」基を含みうる。

20

【0086】

「アミド」及び「カルバモイル」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、カルボニル基を介して親分子部分に結合されるか又はその反対側が結合される以下に記載のアミノ基を意味する。「C-アミド」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、-C(O)N(RR')基を意味する。ただし、R及びR'は、本明細書に定義される通りであるか又は具体的に列挙された指定の「R」基により定義される。「N-アミド」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、RC(O)N(R')-基を意味する。ただし、R及びR'は、本明細書に定義される通りであるか又は具体的に列挙された指定の「R」基により定義される。「アシルアミノ」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、アミノ基を介して親部分に結合されるアシル基を包含する。「アシルアミノ」基の例はアセチルアミノ(CH₃C(O)NH-)である。

30

【0087】

「アミノ」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、-NRR'を意味する。ただし、R及びR'は、水素、アルキル、アシル、ヘテロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルから独立して選択され、そのいずれかはそれ自体任意に置換されていてもよい。そのほか、R及びR'は、組み合わされてヘテロシクロアルキルを形成してもよく、そのどちらかは任意に置換されていてもよい。

40

【0088】

「アリール」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、1、2、又は3個の環を含有する炭素環式芳香族系を意味する。ただし、かかる多環式環系は縮合一体化されている。「アリール」という用語は、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フ

50

エナントリルなどの芳香族基を包含する。

【0089】

「アリアルアルケニル」又は「アラルケニル」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、アルケニル基を介して親分子部分に結合されるアリアル基を意味する。

【0090】

「アリアルアルコキシ」又は「アラルコキシ」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、アルコキシ基を介して親分子部分に結合されるアリアル基を意味する。

【0091】

「アリアルアルキル」又は「アラルキル」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、アルキル基を介して親分子部分に結合されるアリアル基を意味する。

10

【0092】

「アリアルアルキニル」又は「アラルキニル」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、アルキニル基を介して親分子部分に結合されるアリアル基を意味する。

【0093】

「アリアルアルカノイル」又は「アラルカノイル」又は「アロイル」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、アリアル置換アルカンカルボン酸から誘導されるアシル基、たとえば、ベンゾイル、ナフトイル (naphthoyl)、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル (ヒドロシナモイル)、4-フェニルブチリル (2-ナフチル) アセチル、4-クロロヒドロシナモイルなどを意味する。

20

【0094】

アリアルオキシという用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、オキシを介して親分子部分に結合されるアリアル基を意味する。

【0095】

「ベンゾ」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、ベンゼンから誘導される2価基 $C_6H_4=$ を意味する。例としては、ベンゾチオフェン及びベンゾイミダゾールが挙げられる。

【0096】

「カルバメート」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、カルバミン酸のエステル ($-NHCOO-$) を意味する。ただし、窒素末端又は酸末端のどちらから親分子部分に結合されていてもよく、本明細書に定義されるように任意に置換されていてもよい。

30

【0097】

「O-カルバミル」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、 $-OC(O)NR R'$ 基を意味する。ただし、R及びR'は本明細書に定義される通りである。

【0098】

「N-カルバミル」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、 $ROC(O)NR'$ -基を意味する。ただし、R及びR'は本明細書に定義される通りである。

40

【0099】

「カルボニル」という用語は、本明細書で用いられる場合、単独ではホルミル [$-C(O)H$] を含み、組合せでは $-C(O)-$ 基である。

【0100】

「カルボキシル」又は「カルボキシ」という用語は、本明細書で用いられる場合、 $-C(O)OH$ 又は対応する「カルボキシレート」アニオン、たとえば、カルボン酸塩の状態を意味する。「O-カルボキシ」基とは $RC(O)O-$ 基を意味する。ただし、Rは本明細書に定義される通りである。「C-カルボキシ」基とは $-C(O)OR$ 基を意味する。ただし、Rは本明細書に定義される通りである。

【0101】

50

「シアノ」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、 $-CN$ を意味する。

【0102】

「シクロアルキル」又は代替的に「炭素環」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、飽和又は部分飽和の単環式、二環式、又は三環式のアルキル基を意味する。ただし、各環式部分は、3～12個の炭素原子環員を含有し、且つ任意に本明細書に定義されるように任意に置換されたベンゾ縮合環系であってもよい。ある特定の実施形態、前記シクロアルキルは5～7個の炭素原子を含むであろう。ある特定の実施形態では、前記シクロアルキルは、スピロ環式環系を含むであろう。かかるシクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、テトラヒドロナフチル(tetrahydronaphthyl)、インダニル、オクタヒドロナフチル、2,3-ジヒドロ-1H-インデニル、アダマンチルなどが挙げられる。「二環式」及び「三環式」とは、本明細書で用いられる場合、デカヒドロナフタレン、オクタヒドロナフタレンなどの縮合環系も、さらには多環式(多中心)の飽和型又は部分不飽和型も含むことが意図される。後者の型の異性体は、一般に、ビスクロ[1.1.1]ペンタン、カンファー、アダマンタン、及びビスクロ[3.2.1]オクタンにより例証される。

10

【0103】

「エステル」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、炭素原子で結合される2つの部分を架橋するカルボキシ基を意味する。

20

【0104】

「エーテル」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、炭素原子で結合される2つの部分を架橋するオキシ基を意味する。

【0105】

「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を意味する。

【0106】

「ハロアルコキシ」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、酸素原子を介して親分子部分に結合されるハロアルキル基を意味する。

【0107】

「ハロアルキル」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、1個以上の水素がハロゲンで置き換えられている以上に定義された意味を有するアルキル基を意味する。具体的には、モノハロアルキル基、ジハロアルキル基、及びポリハロアルキル基が包含される。モノハロアルキル基は、一例として、ヨード原子、プロモ原子、クロロ原子、又はフルオロ原子を基内に有してもよい。ジハロアルキル基及びポリハロアルキル基は、2個以上の同一ハロ原子を有していても異なるハロ基の組合せを有してもよい。ハロアルキル基の例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル、及びジクロロプロピルが挙げられる。「ハロアルキレン」とは、2つ以上の位置で結合されるハロアルキル基を意味する。例としては、フルオロメチレン($-CFH-$)、ジフルオロメチレン($-CF_2-$)、クロロメチレン($-CHCl-$)などが挙げられる。

30

40

【0108】

「ヘテロアルキル」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、指定数の炭素原子とN、O、及びSから選択される1、2、又は3個のヘテロ原子とからなる完全飽和の又は1～3の不飽和度を含む安定な直鎖又は分岐鎖又はそれらの組合せを意味する。ただし、N原子及びS原子は、任意に酸化されていてもよく、且つNヘテロ原子は、任意に四級化されていてもよい。ヘテロ原子は、ヘテロアルキル基のいずれの内部位置に配置されていてもよい。ヘテロ原子は2個まで連続していてもよく、たとえば、 $-CH$

50

2 - NH - OCH₃ などであってもよい。

【0109】

「ヘテロアリアル」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、3～15員の不飽和ヘテロ単環式環を意味するか、又は縮合環の少なくとも1つが、N、O、及びSから選択される少なくとも1個の原子を含有する芳香族である、縮合された単環式、二環式、若しくは三環式の環系を意味する。ある特定の実施形態では、前記ヘテロアリアルは、環員として1～4個のヘテロ原子を含むであろう。さらなる実施形態では、前記ヘテロアリアルは、環員として1～2個のヘテロ原子を含むであろう。ある特定の実施形態では、前記ヘテロアリアルは、5～7個の原子を含むであろう。この用語はまた、ヘテロ環式環がアリアル環と縮合されているか、ヘテロアリアル環が他のヘテロアリアル環と縮合されているか、ヘテロアリアル環がヘテロシクロアルキル環と縮合されているか、又はヘテロアリアル環がシクロアルキル環と縮合されている、縮合多環式基を包含する。ヘテロアリアル基の例としては、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、ピラニル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、キナゾリニル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾピラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾロピリダジニル、テトラヒドロイソキノリニル、チエノピリジニル、フロピリジニル、ピロピリジニルなどが挙げられる。例示的な三環式ヘテロ環式基としては、カルバゾリル、ベンゾインドリル (benzidolyl)、フェナントロリニル、ジベンゾフラニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニルなどが挙げられる。

10

20

【0110】

「ヘテロシクロアルキル」及び同義的に「ヘテロ環」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、各々、環員として少なくとも1個のヘテロ原子を含有する飽和、部分不飽和、又は完全不飽和（ただし非芳香族）の単環式、二環式、又は三環式のヘテロ環式基を意味する。ただし、各前記ヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択しうる。ある特定の実施形態では、前記ヘテロシクロアルキルはスピロ環式環系を含むであろう。ある特定の実施形態では、前記ヘテロシクロアルキル (heterocycloalkyl) は、環員として1～4個のヘテロ原子を含むであろう。さらなる実施形態では、前記ヘテロシクロアルキル (heterocycloalkyl) は、環員として1～2個のヘテロ原子を含むであろう。ある特定の実施形態では、前記ヘテロシクロアルキル (heterocycloalkyl) は、各環中に3～8個の環員を含むであろう。さらなる実施形態では、前記ヘテロシクロアルキル (heterocycloalkyl) は、各環中に3～7個の環員を含むであろう。そのほかのさらなる実施形態では、前記ヘテロシクロアルキル (heterocycloalkyl) は、各環中に5～6個の環員を含むであろう。「ヘテロシクロアルキル」及び「ヘテロ環」は、第3級窒素環員のスルホン、スルホキシド、N-オキシド、並びに炭素環式縮合環系及びベンゾ縮合環系を含むことが意図され、そのほか、両方の用語はまた、ヘテロ環式環が本明細書に定義されるアリアル基又は追加のヘテロ環式基に縮合されている系を含む。ヘテロ環式基の例としては、アジリジニル、アゼチジニル、1,3-ベンゾジオキサソリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロイソキノリニル、ジヒドロシンノリニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロ[1,3]オキサゾロ[4,5-b]ピリジニル、ベンゾチアゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロピリジニル (dihydroopyridinyl)、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジオキサラニル、イソインドリニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピペリジニル、チオモルホリニルなどが挙げられる。ヘテロ環式基は、具体的に禁止されていない限り、任意に置換されていてもよい。

30

40

50

【0111】

「ヒドラジニル」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、単結合により連結された2個のアミノ基すなわち - N - N - を意味する。

【0112】

「ヒドロキシル」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、- O H を意味する。

【0113】

「ヒドロキシャルキル」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、アルキル基を介して親分子部分に結合されるヒドロキシ基を意味する。

【0114】

「イミノ」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、= N - を意味する。

【0115】

「イミノヒドロキシル」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、= N (O H) 及び = N - O - を意味する。

【0116】

「主鎖中」という語句は、本明細書に開示される式のいずれか1つの化合物への基の結合点から始まる炭素原子の最長の連続鎖又は隣接鎖を意味する。

【0117】

「イソシアナト」という用語は - N C O 基を意味する。

【0118】

「イソチオシアナト」という用語は - N C S 基を意味する。

【0119】

「原子の直鎖」という語句は、炭素、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される原子の最長直鎖を意味する。

【0120】

「低級」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、とくに具体的な定義がない限り、6個を含めて1~6個の炭素原子を含有することを意味する(すなわち C₁ ~ C₆ アルキル)。

【0121】

「低級アリール」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、フェニル又はナフチルを意味し、そのどちらかは規定の通り任意に置換されていてもよい。

【0122】

「低級ヘテロアリール」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、1) 5又は6個の環員を含みそのうち1~4個の前記環員がN、O、及びSから選択されるヘテロ原子でありうる単環式ヘテロアリール、又は2) 縮合環の各々が5又は6個の環員を含みそれらの間にN、O、及びSから選択される1~4個のヘテロ原子が含まれる二環式ヘテロアリール、のどちらかを意味する。

【0123】

「低級シクロアルキル」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、3~6個の環員を有する単環式シクロアルキルを意味する(すなわち C₃ ~ C₆ シクロアルキル)。低級シクロアルキルは不飽和であってもよい。低級シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが挙げられる。

【0124】

「低級ヘテロシクロアルキル」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、3~6個の環員を有しそのうち1~4個がN、O、及びSから選択されるヘテロ原子でありうる単環式ヘテロシクロアルキルを意味する(すなわち C₃ ~ C₆ ヘテロシクロアルキル)。低級ヘテロシクロアルキルの例としては、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、及びモルホリニルが挙げられる。低級

10

20

30

40

50

ヘテロシクロアルキルは不飽和であってもよい。

【0125】

「低級アミノ」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、 $-NR R'$ を意味する。ただし、 R 及び R' は、水素及び低級アルキルから独立して選択され、そのどちらかは任意に置換されていてもよい。

【0126】

「メルカプチル」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、 $RS-$ 基を意味する。ただし、 R は本明細書に定義される通りである。

【0127】

「ニトロ」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、 $-NO_2$ を意味する。 10

【0128】

「オキシ」又は「オキサ」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、 $-O-$ を意味する。

【0129】

「オキソ」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、 $=O$ を意味する。

【0130】

「ペルハロアルコキシ」という用語は、水素原子のすべてがハロゲン原子で置き換えられているアルコキシ基を意味する。 20

【0131】

「ペルハロアルキル」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、水素原子のすべてがハロゲン原子で置き換えられているアルキル基を意味する。

【0132】

「スピロ環式環系」という用語は、単一原子が両方の環に共有されるように2つの環を含む多環式環系を意味する。

【0133】

「スルホネート」、「スルホン酸 (sulfonic acid)」及び「スルホン酸 (sulfonic)」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、 $-SO_3H$ 基及びそのアニオン (スルホン酸が塩形成状態で使用されるとき) を意味する。 30

【0134】

「スルファニル」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、 $-S-$ を意味する。

【0135】

「スルフィニル」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、 $-S(O)-$ を意味する。

【0136】

「スルホニル」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、 $-S(O)_2-$ を意味する。

【0137】

「 N -スルホンアミド」という用語は、 $RS(=O)_2NR'$ -基を意味する。ただし、 R 及び R' は本明細書に定義される通りである。 40

【0138】

「 S -スルホンアミド」という用語は、 $-S(=O)_2NR R'$ 基を意味する。ただし、 R 及び R' は本明細書に定義される通りである。

【0139】

「チア」及び「チオ」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、 $-S-$ 基又は酸素が硫黄で置き換えられているエーテルを意味する。チオ基の酸化誘導体、すなわち、スルフィニル及びスルホニルは、チア及びチオの定義に含まれる。

【0140】

「チオール」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、 $-SH$ 基を意味する。

【0141】

「チオカルボニル」という用語は、本明細書で用いられる場合、単独ではチオホルミル $-C(S)H$ を含み、組合せでは $-C(S)-$ 基である。

【0142】

「 N -チオカルバミル」という用語は $ROC(S)NR'$ -基を意味する。ただし、 R 及び R' は本明細書に定義される通りである。

【0143】

「 O -チオカルバミル」という用語は $-OC(S)NRR'$ 基を意味する。ただし、 R 及び R' は本明細書に定義される通りである。

【0144】

「チオシアナト」という用語は $-CNS$ 基を意味する。

【0145】

「トリハロメタンスルホンアミド」という用語は、 $X_3CS(O)_2NR$ -基を意味する。ただし、 X はハロゲンであり、且つ R は本明細書に定義される通りである。

【0146】

「トリハロメタンスルホニル」という用語は $X_3CS(O)_2-$ 基を意味する。ただし、 X はハロゲンである。

【0147】

「トリハロメトキシ」という用語は X_3CO- 基を意味する。ただし、 X はハロゲンである。

【0148】

「三置換シリル」という用語は、本明細書で単独又は組合せで用いられる場合、置換アミノの定義の下に本明細書に列挙される基で3つの自由原子価が置換されたシリコン基を意味する。例としては、トリメチルシリル(trimethylsilyl)、tert-ブチルジメチルシリル、トリフェニルシリルなどが挙げられる。

【0149】

本明細書の定義はいずれも、複合構造基を記載するためにいずれかの他の定義との組合せで使用しうる。慣例によれば、いずれのかかる定義のトレーリング要素も親部分に結合するものである。たとえば、複合基のアルキルアミドは、アミド基を介して親分子に結合されるアルキル基を表し、アルコキシアルキルという用語は、アルキル基を介して親分子に結合されるアルコキシ基を表すであろう。

【0150】

基が「ヌル」とであると定義される場合、前記基が不在であることを意味する。

【0151】

「任意に置換」という用語は、先行する基が置換されていても置換されていなくてもよいことを意味する。置換される場合、「任意に置換」される基の置換基は、限定されるものではないが、次の基、すなわち、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルカノイル、低級ヘテロアルキル、低級ヘテロシクロアルキル、低級ハロアルキル、低級ハロアルケニル、低級ハロアルキニル、低級ベルハロアルキル、低級ベルハロアルコキシ、低級シクロアルキル、フェニル、アリール、アリールオキシ、低級アルコキシ、低級ハロアルコキシ、オキソ、低級アシルオキシ、カルボニル、カルボキシル、低級アルキルカルボニル、低級カルボキシアエステル、低級カルボキサミド、シアノ、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、低級アルキルアミノ、アリールアミノ、アミド、ニトロ、チオール、低級アルキルチオ、低級ハロアルキルチオ、低級ベルハロアルキルチオ、アリールチオ、スルホネート、スルホン酸、三置換シリル、 N_3 、 SH 、 SCH_3 、 $C(O)CH_3$ 、 CO_2CH_3 、 CO_2H 、ピリジニル、チオフエン、フラニル、低級カルバメート、及び低級ウレア、又は特定の指定された基のセットから独立して選択される1個以上の置換基を単独又は組合せで含む。構造的に実現可能である場合、2個の置換基は、連結

10

20

30

40

50

一体化されて 0 ~ 3 個のヘテロ原子からなる縮合された 5、6、又は 7 員の炭素環式又はヘテロ環式の環を形成しうる。たとえば、メチレンジオキシ又はエチレンジオキシを形成しうる。任意に置換された基は、完全置換であっても（たとえば -CF₂CF₃）、非置換であっても（たとえば -CH₂CH₃）、一置換であっても（たとえば -CH₂CH₂F）、又は完全置換と一置換との間のいずれかのレベルで置換されていてもよい（たとえば -CH₂CF₃）。置換基が置換に関しては限定なしに列挙されている場合、置換形及び非置換形の両方が包含される。置換基が「置換」されたものとして限定されている場合、置換形が具体的に意図される。そのほか、必要に応じて、特定の部分への任意の置換基のさまざまなセットを定義しうる。こうした場合には、任意の置換は定義された通りであろう。また、多くの場合、「~で任意に置換」という語句の直前にくるであろう。

10

【0152】

数指定を伴うことなく単独で現れる R という用語又は R' という用語は、とくに定義がない限り、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルから選択される部分を意味し、そのいずれかは任意に置換されていてもよい。かかる R 基及び R' 基は、本明細書に定義されるように任意に置換されると理解すべきである。R 基が数指定を有するか否かにもかかわらず、R、R'、及び Rⁿ（ただし、n = (1、2、3、...、n)）を含めてすべての R 基、すべての置換基、及びすべての用語は、群からの選択に関して他のすべてのものから独立していると理解すべきである。いずれかの変数、置換基、又は用語（たとえば、アリール、ヘテロ環、R など）が式又は一般構造に 2 回以上出現した場合、各出現のその定義は他のすべての出現の定義から独立している。さらに、ある特定の基は、親分子に結合してもよく、又は記載のどちらの末端から元素鎖中の位置を占有してもよいことは、当業者であれば理解されよう。たとえば、-C(O)N(R)-などの非対称基は、炭素又は窒素のどちらで親部分に結合してもよい。

20

【0153】

本明細書に開示される化合物には不斉中心が存在する。これらの中心は、キラル炭素原子の周りの置換基の構成に依存して、記号「R」又は「S」により表される。本発明には、ジアステレオ異性形、鏡像異性形、及びエピ異性形、さらには d-異性形及び l-異性形、並びにそれらの混合物を含めて、すべての立体化学異性形が包含されることを理解すべきである。化合物の個別の立体異性形は、キラル中心を含有する市販の出発材料から合成的に調製可能であるか、又は鏡像異性生成物の混合物を調製してからジアステレオマーの混合物に変換した後で分離若しくは再結晶化を行うなどの分離、クロマトグラフィー技術、キラルクロマトグラフィーカラム上での鏡像異性形の直接分離、若しくは任意の他の当技術分野で公知の適切な方法により調製可能である。特定の立体化学の出発化合物は、市販品として入手可能であるか、又は当技術分野で公知の技術により作製及び分割が可能である。そのほか、本明細書に開示された化合物は、幾何異性形として存在しうる。本発明は、cis、trans、syn、anti、entgegen (E)、及び zusammen (Z) の異性形、さらにはそれらの適切な混合物をすべて含む。そのほか、化合物は、互変異性形として存在しうるとともに、すべての互変異性形は、本発明により提供される。そのほか、本明細書に開示された化合物は、非溶媒和形で、さらには水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒との溶媒和形で、存在可能である。一般的には、溶媒和形は、非溶媒和形と等価であると考えられる。

30

40

【0154】

「結合」という用語は、結合により連結された原子がより大きい部分構造の一部であると考えられる場合、2 個の原子間又は 2 個の部分間の共有結合を意味する。結合は、とくに明記されていない限り、単結合、二重結合、又は三重結合でありうる。分子の図中の 2 個の原子間の鎖線は、その位置に追加の結合が存在していても存在していなくてもよいことを意味する。

【0155】

「疾患」という用語は、本明細書で用いられる場合、一般的には、「障害」、「症候群

50

」、及び「病態」（医学的病態と同様）という用語と同義的であり、それらはすべて、正常機能を損ない、典型的には徴候及び症状の識別により顕在化され、且つヒト又は動物の寿命又は生活の質を低下させる、人体又は動物体又はそれらの一部の異常病態を反映するという点で、同義的に用いられる。

【0156】

「認知障害」とは、本明細書で用いられる場合、認知機能の損失を一次症状とし、且つ学習、記憶、知覚、及び/又は問題解決に主に影響を及ぼす精神的健康障害を意味する。認知障害としては、健忘症、認知症、及び譫妄が挙げられる。原因としては、外傷に起因するか又は化学療法に起因するかにかかわらず、脳の記憶部の損傷が挙げられうる。

【0157】

「組合せ療法」という用語は、本開示に記載の治療対象の病態又は障害を治療するために2種以上の療法剤を投与することを意味する。かかる投与は、実質的に同時に、たとえば、固定比の活性成分を有する単一のカプセルで、又は複数の各活性成分に対する個別のカプセルでこれらの療法剤を共投与することを包含する。それに加えて、かかる投与はまた、逐次的に各タイプの療法剤を使用することを包含する。どちらの場合も、治療レジメンは、本明細書に記載の病態又は障害を治療するうえで薬剤の組合せの有益な効果を提供するであろう。

【0158】

「DLK結合剤」は、本明細書に一般的に記載されるDLK結合アッセイで測定したときにDLKに対して約100 μ M以下、より典型的には約50 μ M以下の K_d を呈する化合物を意味するものとして本明細書で使用される。DLK結合アッセイでは、化合物とDLKの活性部位との結合に対する K_d （解離定数）が測定される。本明細書に開示される化合物は、DLKに結合することが発見された。ある特定の実施形態では、化合物は、DLKに対して約10 μ M以下の K_d を呈するであろう。さらなる実施形態では、化合物は、DLKに対して約1 μ M以下の K_d を呈するであろう。そのほかのさらなる実施形態では、化合物は、DLKに対して約0.1 μ M以下の K_d を呈するであろう。そのほかのさらなる実施形態では、化合物は、本明細書に記載のDLKアッセイで測定したときにDLKに対して約10 nM以下の K_d を呈するであろう。

【0159】

「治療有効」という語句は、疾患又は障害の治療又は臨床エンドポイントの達成に使用される活性成分の量を認定することが意図される。

【0160】

「治療上許容可能」という用語は、過度の毒性、刺激性、及びアレルギー反応を伴うことなく患者の組織と接触させて使用するのに好適であり、適正な便益/危険比に対応し、且つそれらの意図された使用に有効である、化合物（又は塩、プロドラッグ、互変異性形、双性イオン形など）を意味する。

【0161】

本明細書で用いられる場合、患者の「治療」への言及は予防を含むことが意図される。治療はまた、本質的に先制的でありうる。すなわち、疾患の予防を含みうる。疾患の予防は、たとえば、病原体の感染予防の場合のように、疾患からの完全保護を含みうるか、又は疾患進行の予防を含みうる。たとえば、疾患の予防は、いずれかのレベルで疾患に関連するなんらかの影響を完全に排除することを意味しなくてもよく、その代わりに、臨床的に有意又は検出可能なレベルまで疾患の症状を予防することを意味しうる。疾患の予防はまた、疾患のより後期への疾患の進行を予防することを意味しうる。

【0162】

「患者」という用語は、一般的には「被験体」という用語と同義的であり、ヒトをはじめとするすべての哺乳動物を含む。患者の例としては、ヒト、家畜、たとえば、ウシ、ヤギ、ヒツジ、ブタ、及びウサギ、並びに伴侶動物、たとえば、イヌ、ネコ、ウサギ、及びウマが挙げられる。好ましくは、患者はヒトである。

【0163】

10

20

30

40

50

「プロドラッグ」という用語は、*in vivo*でより活性になる化合物を意味する。本明細書に開示される化合物は、*Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley - VCH A, Zurich, Switzerland 2003)に記載されるようにプロドラッグとしても存在しうる。本明細書に記載の化合物のプロドラッグは、生理学的条件下で容易に化学変化を受けて化合物を提供する化合物の構造的改変形である。そのほか、プロドラッグは、*ex vivo*環境で化学的方法又は生化学的方法により化合物に変換可能である。たとえば、プロドラッグは、好適な酵素又は化学試薬を含む経真皮パッチリザーバーに配置したときに化合物に徐々に変換可能である。プロドラッグは、いくつかの状況では化合物又は親薬剤よりも投与が容易でありうる。多くの場合、有用である。それらは、たとえば、経口投与により生物学的に利用可能でありうるが、親薬剤は、そうではない。プロドラッグはまた、医薬組成物で親薬剤よりも優れた向上した溶解度を有しうる。プロドラッグの加水分解切断又は酸化的活性化に依拠するものなど、多種多様なプロドラッグ誘導体が当技術分野で公知である。プロドラッグの例としては、エステル(「プロドラッグ」として投与されるが、その後、代謝的に加水分解されて活性物質のカルボン酸になる化合物が挙げられようが、これらに限定されるものではない。追加の例としては、化合物のペプチジル誘導体が挙げられる。

10

【0164】

塩及び多型体

20

本明細書に開示される化合物は、治療上許容可能な塩として存在可能である。本発明は、酸付加塩を含めて塩形で以上に列挙された化合物を含む。好適な塩としては、有機酸及び無機酸の両方で形成されたものが挙げられる。かかる酸付加塩は、通常、薬学的に許容可能であろう。しかしながら、薬学的に許容可能でない塩の中には、当該化合物の調製及び精製に有用な塩がありうる。塩基付加塩も形成しうるとともに、薬学的に許容可能でありうる。塩の調製及び選択に関するより完全な考察については、*Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley - VCH A, Zurich, Switzerland, 2002)を参照されたい。

【0165】

30

「治療上許容可能な塩」という用語は、本明細書で用いられる場合、本明細書に定義されるように水又は油に溶解可能又は分散可能且つ治療上許容可能な本明細書に開示される化合物の塩又は双性イオン形を意味する。塩は、化合物の最後の単離時及び精製時に調製可能であるか、又は遊離塩基形の適切な化合物と好適な酸との反応により独立して調製可能である。代表的な酸付加塩としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、L-アスコルビン酸塩、アスパラギン酸、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩(ベシル酸塩)、重硫酸塩、酪酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、ジグルコン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、ゲンチシン酸塩、グルタル酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩(イセチオン酸塩)、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、DL-マンデル酸塩、メシチレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフトレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩(*phenylpropionate*)、ホスホン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ピログルタミン酸塩、コハク酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、L-酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、パラ-トルエンスルホン酸塩(*p*-トシル酸塩)、及びウンデカン酸塩が挙げられる。また、本明細書に開示される化合物中の塩基性基は、メチル、エチル、プロピル、及びブチルのクロライド、プロマイド、及びヨーダイド、ジメチル、ジエチル、ジブチル、及びジアミルのスルフェート、デシル、ラウリル、ミリスチル、及びステリルのクロライド、プロマイド、及びヨ

40

50

ーダイド、並びにベンジル及びフェネチルのプロマイドで四級化しうる。治療上許容可能な付加塩を形成するために利用可能な酸の例としては、無機酸、たとえば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、及びリン酸、並びに有機酸、たとえば、シュウ酸、マレイン酸、コハク酸、及びクエン酸が挙げられる。塩はまた、アルカリ金属又はアルカリ土類のイオンを用いて化合物を配位させることによっても形成可能である。そのため、本発明は、本明細書に開示される化合物のナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などを企図する。

【0166】

塩基付加塩は、カルボキシ基と、好適な塩基、たとえば、金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、又は重炭酸塩、或いはアンモニア又は有機の第1級、第2級、若しくは第3級のアミンと、を反応させることにより、化合物の最後の単離時及び精製時に調製可能である。治療上許容可能な塩のカチオンとしては、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、及びアルミニウム、さらには非毒性の第4級アミンカチオン、たとえば、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N, N - ジメチルアニリン、N - メチルピペリジン、N - メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N, N - ジベンジルフエネチルアミン、1 - エフェナミン、及びN, N' - ジベンジルエチレンジアミンが挙げられる。塩基付加塩の形成に有用な他の代表的な有機アミンとしては、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン、及びピペラジンが挙げられる。

10

20

【0167】

主題の発明の化合物は、そのまま化学物質として投与可能でありうるが、それらを医薬製剤として提示することも可能である。したがって、本明細書には、1種以上の本明細書に開示される化合物、又は1種以上のそれらの薬学的に許容可能な塩、エステル、プロドラッグ、アミド、若しくは溶媒和物を、1種以上のそれらの薬学的に許容可能な担体及び任意に1種以上の他の治療成分と共に、含む医薬製剤が提供される。担体は、製剤の他の成分に適合可能であり且つそのレシピエントに有害でないという意味で「許容可能」でなければならない。適正な製剤は、選択される投与経路に依存する。周知の技術、担体、及び賦形剤のいずれかは、好適なものとして当技術分野で理解されているように使用しうる。本明細書に開示される医薬組成物は、当技術分野で公知のいずれかの方法により、たとえば、従来混合、溶解、顆粒化、糖衣化、研和、乳化、カプセル化、封入、又は圧縮のプロセスを利用して、製造しうる。

30

【0168】

製剤

製剤は、経口投与、非経口（皮下、真皮内、筋肉内、静脈内、関節内、及び髄内を含む）投与、腹腔内投与、経粘膜投与、経真皮投与、直腸内投与、及び局所（真皮、頬腔内、舌下、及び眼内を含む）投与に好適なものを含むが、最も好適な経路は、たとえば、レシピエントの病態及び障害に依存しうる。製剤は、適宜、ユニット製剤で提供しうるとともに、薬学技術分野で周知の方法のいずれかにより調製しうる。典型的には、これらの方法は、本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩、エステル、アミド、プロドラッグ、若しくは溶媒和物（「活性成分」）と、1つ以上の副成分を構成する担体と、を会合させる工程を含む。一般的には、製剤は、活性成分と液体担体又は微細化固体担体又はその両方とを均一且つ密接に会合させることにより、次いで、必要ならば、生成物を所望の製剤に造形することにより調製される。

40

【0169】

経口投与に好適な本明細書に開示される化合物の製剤は、それぞれ所定量の活性成分を含有するカプセル剤、カシェ剤、錠剤などの個別ユニットとして、粉末剤若しくは顆粒剤として、水性流体中若しくは非水性液体中の溶液剤若しくはサスペンション剤として、又は水中油型液体エマルジョン剤若しくは油中水型液体エマルジョン剤として提示しうる。

50

活性成分はまた、ポーラス剤、舐剤、又はペースト剤としても提示しうる。

【0170】

経口使用可能な医薬製剤として、錠剤、ゼラチンで作製されたプッシュフィットカプセル剤、さらにはゼラチン及びグリセロールやソルビトールなどの可塑剤で作製されたソフトシールカプセル剤が挙げられる。錠剤は、圧縮又は成形により任意に1つ以上の副成分と共に作製しうる。圧縮錠剤は、任意に結合剤、不活性希釈剤、又は滑沢剤、界面活性剤、若しくは分散剤と混合された粉末や顆粒などの自由流動形態の活性成分を好適な機械で圧縮することにより調製可能である。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿潤させた粉末状化合物の混合物を好適な機械で成形することにより作製しうる。錠剤は、任意に、コーティング付き又は割線入りであってもよく、含まれる活性成分の低速放出又は制御放出を提供するように製剤化しうる。経口投与に供される製剤はすべて、そのような投与に好適な投与量にすべきである。プッシュフィットカプセル剤は、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、及び/又はタルクやマグネシウムステアレートなどの滑沢剤、及び任意に安定化剤との混合状態で、活性成分を含有可能である。ソフトカプセル剤では、活性化合物は、脂肪油、流動パラフィン、液体ポリエチレングリコールなどの好適な液体中に溶解又は懸濁しうる。それに加えて、安定化剤を添加しうる。糖衣錠コアは、好適なコーティングを有して提供される。この目的では、濃縮糖溶液を使用しうる。これは、任意に、アラビアガム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール、及び/又は二酸化チタン、ラッカー溶液、及び好適な有機溶媒又は溶媒混合物を含有しうる。識別のために又は活性化合物用量の異なる組合せを特徴付けるために、錠剤又は糖衣剤のコーティングには、色素又は顔料を添加しうる。

10

20

【0171】

化合物は、注射によるたとえばポーラス注射による非経口投与又は持続注入に供すべく製剤化しうる。注射用の製剤は、保存剤を添加して、ユニット製剤で、たとえば、アンプルで、又は複数回用量容器で、提示しうる。組成物は、油性又は水性の媒体中のサスペンション剤、溶液剤、又はエマルジョン剤のような形態をとりうるとともに、製剤化剤、たとえば、懸濁化剤、安定化剤、及び/又は分散剤を含有しうる。製剤は、単位用量又は複数回用量の容器（たとえば、密封されたアンプル及びバイアル）で提示されうるとともに、使用直前に、滅菌液体担体、たとえば、生理食塩水又は発熱原を含まない無菌水の添加だけを必要とする粉末形態又はフリーズドライ（凍結乾燥）状態で貯蔵しうる。即時注射用の溶液剤及びサスペンション剤は、先に記載した種類の無菌の粉末剤、顆粒剤、及び錠剤から調製可能である。

30

【0172】

非経口投与に供される製剤には、抗酸化剤、緩衝剤、静細菌剤、及び対象レシピエントの血液と製剤とが等張になるようにする溶質を含有しうる活性化合物の水性及び非水性（油性）の無菌注射溶液剤、及び懸濁化剤と粘稠化剤とを含みうる水性及び非水性の無菌サスペンション剤が含まれる。好適な親油性の溶媒又は媒体には、ゴマ油などの脂肪油、又はエチルオレートやトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステル、又はリポソームが含まれる。水性注射用サスペンション剤は、サスペンションの粘度を増加させる物質、たとえば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトール、又はデキストランを含有しうる。任意に、サスペンション剤はまた、安定化剤又は化合物の溶解性を増加させて高濃度溶液の調製を可能にする好適な作用剤も含有しうる。

40

【0173】

以上に記載した製剤に加えて、化合物はまた、デポ製剤としても製剤化しうる。かかる長時間作用性製剤は、留置により（たとえば皮下若しくは筋肉内に）又は筋肉内注射により投与可能である。したがって、たとえば、化合物は、好適な高分子材料若しくは疎水性材料（たとえば、許容可能な油中のエマルジョンとして）又はイオン交換樹脂と共に、又は微溶性誘導體として、たとえば、微溶性塩として製剤化しうる。

【0174】

頬腔内投与又は舌下投与に供する場合、組成物は、従来方式で製剤化された錠剤、ロゼ

50

ンジ剤、パステル剤、又はゲル剤の形態をとりうる。かかる組成物は、スクロースやアカシアなどの風味付き基剤中又はトラガカント中に活性成分を含みうる。

【0175】

化合物はまた、たとえば、ココアバター、ポリエチレングリコール、他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤を含有する、坐剤や保持浣腸剤などの経直腸組成物で製剤化しうる。

【0176】

本明細書に開示された化合物は、局所投与されうる。すなわち、非全身投与により施しうる。これは、化合物が血流中に有意に進入しないように、本明細書に開示された化合物を外部から表皮又は頬側口腔に適用すること、及びそのような化合物を耳内、眼内、及び鼻内に点滴注入することを含む。これとは対照的に、全身投与は、経口、静脈内、腹腔内、及び筋肉内の投与を意味する。

10

【0177】

局所投与に好適な製剤としては、皮膚を介して炎症部位に浸透させるのに好適な液体又は半液体の製剤、たとえば、ゲル剤、リニメント剤、ローション剤、クリーム剤、軟膏剤、又はペースト剤、及び眼、耳、又は鼻への投与に好適な滴剤が挙げられる。局所投与に供される活性成分は、たとえば、製剤の0.001%~10%w/w(重量基準)を構成しうる。ある特定の実施形態では、活性成分は10%w/w程度を構成しうる。他の実施形態では、それは5%w/w未満を構成しうる。ある特定の実施形態では、活性成分は2%w/w~5%w/wを構成しうる。他の実施形態では、それは製剤の0.1%~1%w/wを構成しうる。

20

【0178】

吸入による投与に供する場合、化合物は、適宜、インサフレーター、ネブライザー、加圧パック、又はエアロゾルスプレーの送達に便利な他の手段から送達しうる。加圧パックは、好適な噴射剤、たとえば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、又は他の好適なガスを含みうる。加圧エアロゾルの場合、投与ユニットは、計量された量を送達するようにバルブを提供することにより決定しうる。他の選択肢として、吸入又は吹送による投与に供する場合、本発明に係る化合物は、乾燥粉末組成物、たとえば、化合物とラクトースやデンプンなどの好適な粉末基剤との粉末混合物の形態をとりうる。粉末組成物は、ユニット製剤、たとえば、カプセル剤、カートリッジ剤、ゼラチン剤、又はインハレーター若しくはインサフレーターを利用して粉末を投与しうるプリスターパックで提示しうる。

30

【0179】

好ましいユニット投与製剤は、これ以降に挙げられた有効用量又はその適切な部分用量の活性成分を含有するものである。

【0180】

以上に特記される成分のほか、以上に記載の製剤は、当該製剤タイプを考慮して当技術分野で慣用される他の作用剤を含みうることを理解すべきである。たとえば、経口投与に好適なものは風味剤を含みうる。

【0181】

投与及び治療

40

化合物は、0.1~500mg/kg/日の用量で経口投与又は注射を介して投与しうる。成人に対する用量範囲は、一般的には、5mg~2g/日である。個別ユニットで提供される錠剤又は他の形態の提示物は、適宜、かかる投与量又はその複数倍の投与量で有効な量の1種以上の化合物を含有しうる。たとえば、5mg~500mg、通常は約10mg~200mgを含有するユニットである。

【0182】

単回投与製剤を製造するために担体材料と組み合わせうる活性成分の量は、治療される宿主及び特定の投与形態に依存して異なるであろう。

【0183】

化合物は、種々のモードで、たとえば、経口的に、局所的に、又は注射により、投与可

50

能である。患者に投与される化合物の正確な量は、担当医が責任を負うべきものであろう。いずれかの特定の患者に対する特定の用量レベルは、利用される特定の化合物の活性、年齢、体重、健康状態、性別、食事、投与時期、投与経路、排泄速度、薬剤の組合せ、治療される正確な障害、及び治療される障害の重症度を含めて、さまざまな因子に依存するであろう。また、投与経路は、病態及びその重症度に依存して変化しうる。

【0184】

ある特定の場合には、本明細書に記載の化合物（又はその薬学的に許容可能な塩、エステル、又はプロドラッグ）の少なくとも1種を他の療法剤との組合せで投与することが適切なこともある。単なる例にすぎないが、本明細書の化合物の1種を摂取したときに患者が受ける副作用の1つが高血圧である場合、初期療法剤との組合せで抗高血圧剤を投与することが適切なこともある。又は単なる例にすぎないが、本明細書に記載の化合物の1種の治療有効性は、補助剤の投与により向上しうる（すなわち、補助剤は、それ自体では最小限の治療効果を有するにすぎないが、他の療法剤との組合せで患者への全治療効果が向上する）。又は単なる例にすぎないが、患者が受ける利益は、本明細書に記載の化合物の1種を同様に治療効果を有する他の療法剤（それは治療レジメンも含む）と共に投与することにより増加しうる。単なる例にすぎないが、本明細書に記載の化合物の1種の投与を含む糖尿病の治療では、糖尿病の他の療法剤も患者に提供することにより治療効果の増加をもたらす。いずれの場合も、治療される疾患、障害、又は病態にかかわらず、患者が受ける全利益は、単純に2種の療法剤の相加効果でありうるか、又は、患者は相乗効果を経験しうる。

10

20

【0185】

可能な組合せ療法の特定制例としては、限定されるものではないが、ドネベジル、リバスタチグミン、ガラントミン、及びメマンチンと共に本発明の化合物を使用することが挙げられる。さらなる例としては、抗アミロイド抗体及びワクチン、抗A β 抗体及びワクチン、抗タウ抗体及びワクチン、 α -セクレターゼ阻害剤、5-HT $_4$ アゴニスト、5-HT $_6$ アンタゴニスト、5-HT $_{1a}$ アンタゴニスト、 α_7 ニコチンレセプターアゴニスト、5-HT $_3$ レセプターアンタゴニスト、PDE4阻害剤、O-glucanase阻害剤、及びアルツハイマー病の治療が承認された他の医薬が挙げられる。さらなる例としては、メトホルミン、ミノサイクリン、組織プラスミノゲンアクチベーター、及びニューロン生存を改善する他の療法剤が挙げられる。

30

【0186】

いずれの場合も、任意の順序で、さらには同時に、複数の療法剤（本明細書に開示される化合物の少なくとも1種）を投与しうる。同時の場合、複数の療法剤は、単一の統合形態又は複数の形態で提供しうる（単なる例にすぎないが、単一の丸剤又は2つの個別丸剤のどちらかで）。療法剤の1種を複数回で投与しうるか、又はその両方を複数回で投与しうる。同時でない場合、複数回の間のタイミングは、数分間～4週間の範囲内のいずれかの継続時間でありうる。

【0187】

したがって、他の態様では、特定の実施形態は、治療を必要とするヒト被験体又は動物被験体においてDLK媒介障害を治療する方法を提供し、この方法は、当技術分野で公知の前記障害の治療のための少なくとも1種の追加の作用剤との組合せで、被験体において前記障害を低減又は予防するのに有効な量の本明細書に開示される化合物を前記被験体に投与することを含む。関連態様では、ある特定の実施形態は、DLK媒介障害の治療のための1種以上の追加の作用剤との組合せで本明細書に開示される少なくとも1種の化合物を含む治療組成物を提供する。

40

【0188】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物、組成物、及び方法は、中枢神経系ニューロン及び末梢神経系ニューロンへの外傷性傷害から生じる神経疾患の治療に有用でありうる。

【0189】

50

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物、組成物、及び方法は、脳卒中の治療に有用でありうる。

【0190】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物、組成物、及び方法は、外傷性脳傷害の治療に有用でありうる。

【0191】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物、組成物、及び方法は、脊髄傷害の治療に有用でありうる。

【0192】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物、組成物、及び方法は、慢性神経変性病態から生じる神経疾患の治療に有用でありうる。 10

【0193】

ある特定の実施形態では、神経変性病態はアルツハイマー病である。

【0194】

ある特定の実施形態では、神経変性病態は前頭側頭型認知症である。

【0195】

ある特定の実施形態では、神経変性病態はパーキンソン病である。

【0196】

ある特定の実施形態では、神経変性病態はハンチントン病である。

【0197】

ある特定の実施形態では、神経変性病態は筋萎縮性側索硬化症である。 20

【0198】

ある特定の実施形態では、神経変性病態はアルツハイマー病である。

【0199】

ある特定の実施形態では、神経変性病態は脊髄小脳失調症である。

【0200】

ある特定の実施形態では、神経変性病態は進行性核上性麻痺である。

【0201】

ある特定の実施形態では、神経変性病態はレビー小体病である。

【0202】

ある特定の実施形態では、神経変性病態はケネディー病である。 30

【0203】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物、組成物、及び方法は、神経損傷から生じるニューロパチーの治療に有用でありうる。

【0204】

ある特定の実施形態では、ニューロパチーは化学療法誘発末梢性ニューロパチーである。

【0205】

ある特定の実施形態では、ニューロパチーは糖尿病性ニューロパチーである。

【0206】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物、組成物、及び方法は、認知障害の治療に有用でありうる。 40

【0207】

ある特定の実施形態では、認知障害は薬理的介入により引き起こされる。

【0208】

ある特定の実施形態では、認知障害は化学療法誘発認知障害である。

【0209】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物、組成物、及び方法は、他の療法剤と共に共投与しうる。

【0210】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物、組成物、及び方法は、認知障害の治療のための他の療法剤と共に共投与しうる。

【0211】

ヒト治療に有用である以外に、本明細書に開示される化合物及び製剤はまた、哺乳動物、齧歯動物などを含めて、伴侶動物、エキゾチック動物、及び家畜の獣医学的治療にも役立つ。より好ましい動物としては、ウマ、イヌ、及びネコが挙げられる。

【0212】

略語のリスト

A c₂O = 無水酢酸、A c C l = アセチルクロライド、A c O H = 酢酸、A I B N = アゾビスイソプロピロニトリル、a q . = 水性、B A S T = ビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄トリフルオリド、B u = ブチル、B u₃S n H = 水素化トリブチルスズ、C D₃O D = ジュウテリウム化メタノール、C D C l₃ = ジュウテリウム化クロロホルム、C D I = 1, 1' - カルボニルジイミダゾール、D A S T = (ジエチルアミノ)硫黄トリフルオライド、d b a = ジベンジリデンアセトン、D B U = 1, 8 - ジアザピシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン、D C M = ジクロロメタン、D E A D = ジエチルアゾジカルボキシレート、D I B A L - H = ジ - i s o - ブチルアルミニウムハイドライド、D I E A = D I P E A = N, N - ジイソプロピルエチルアミン、D M A P = 4 - ジメチルアミノピリジン、D M F = N, N - ジメチルホルムアミド、D M S O - d₆ = ジュウテリウム化ジメチルスルホキシド、D M S O = ジメチルスルホキシド、D P P A = ジフェニルホスホリルアジド、d p p f = 1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、E D C · H C l = E D C I · H C l = 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドハイドロクロライド、E t = エチル、E t₂O = ジエチルエーテル、E t O A c = エチルアセテート、E t O H = エタノール、h = 時間、H A T U = 2 - (1H - 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートメタンアミニウム、H M D S = ヘキサメチルジシラザン、H O B T = 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール、i P r = i - P r = イソプロピル = 2 - プロピル、i P r O H = i - P r O H = イソプロパノール、L A H = 水素化アルミニウムリチウム、L D A = リチウムジイソプロピルアミド、L i H M D S = リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、M e C N = アセトニトリル、M e I = メチルヨード、M e O H = メタノール、M P カーボネート樹脂 = マクロ多孔性トリエチルアンモニウムメチルポリスチレンカーボネート樹脂、M s C l = メシルクロライド、M T B E = メチル t e r t - ブチルエーテル、n - B u L i = n - ブチルリチウム、N a H M D S = ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、N a O E t = ナトリウムエトキシド、N a O M e = ナトリウムメトキシド、N a O t B u = ナトリウム t - ブトキシド、N B S = N - プロモスクシンイミド、N C S = N - クロロスクシンイミド、N D = 未決定、N I S = N - ヨードスクシンイミド、N M P = N - メチル - 2 - ピロリドン、P d (P h₃)₄ = テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、P d₂(d b a)₃ = トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、P d C l₂(P P h₃)₂ = ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロライド、P G = 保護基、P h = フェニル、分取 H P L C = 分取高性能液体クロマトグラフィー、P M B C l = p - メトキシベンジル、P M B C l = p - メトキシベンジルクロライド、P M B O H = p - メトキシベンジルアルコール、P y B o p = (ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ)トリピロリジノ - ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、P y r = ピリジン、R T = 室温、R u P h o s = 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジイソプロポキシビフェニル、s a t . = 飽和、s s = 飽和溶液、t B u = t - B u = t e r t - ブチル = 1, 1 - ジメチルエチル、T B A F = テトラブチルアンモニウムフルオライド、T B D P S = t - ブチルジフェニルシリル、t - B u O H = t B u O H = t e r t - ブタノール、T 3 P = プロピルホスホン酸無水物、T E A = E t₃N = トリエチルアミン、T F A = トリフルオロ酢酸、T F A A = 無水トリフルオロ酢酸、T H F = テトラヒドロフラン、T I P S = トリイソプロピルシリル、T o l = トルエン、T s C l = トシルクロライド、T r t = トリチル = (トリフェニル)メチル、X a n

t p h o s = 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、 X
P h o s = 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピルピフェ
ニル。

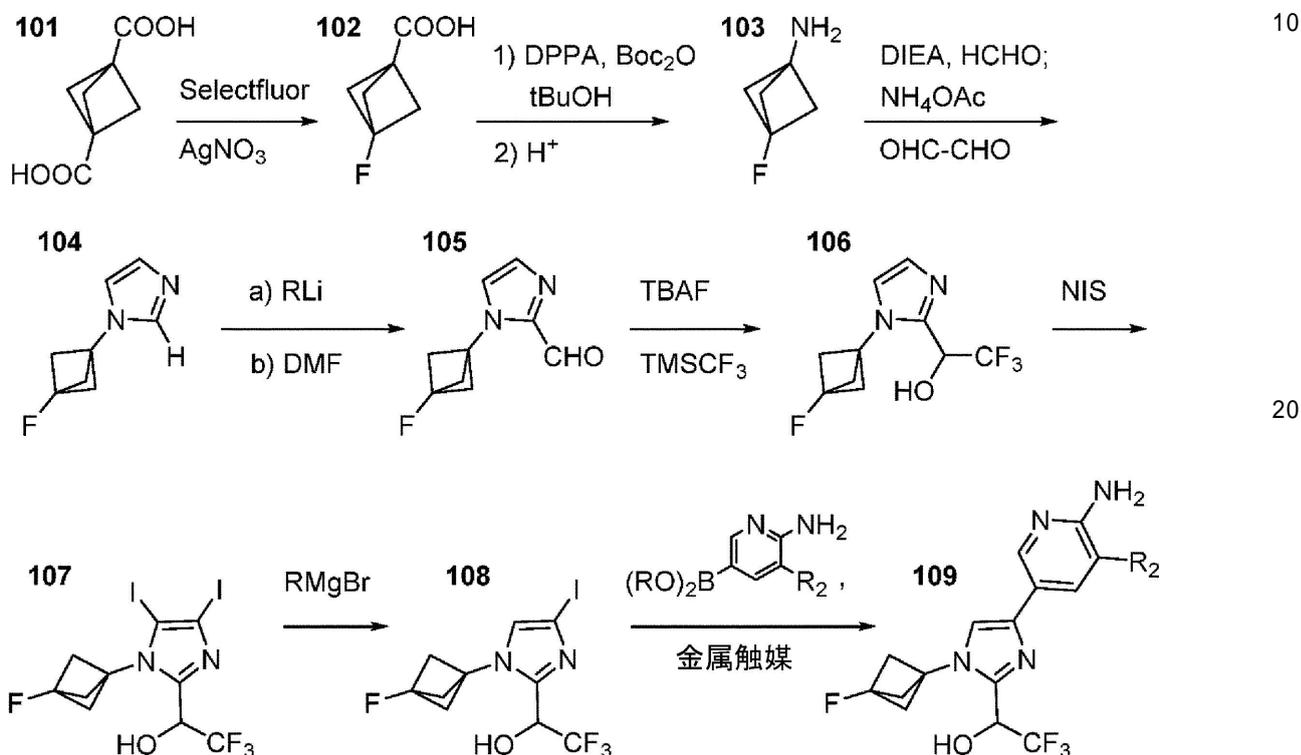
【 0 2 1 3 】

化合物を調製するための一般的合成方法

以下のスキームを用いて本発明を実施可能である。

【 化 2 3 】

スキーム I



10

20

30

40

【 0 2 1 4 】

実施例 1 及び 2、並びに類似化合物は、スキーム I に示される一般的合成手順を用いて合成可能である。ピシクロペンタンジカルボン酸 101 は、モノフッ素化合物 102 に変換される。アシルアジド及び Boc 保護アミンを仲介して標準的なクルチウス転位を介してアミン 103 が得られる。ホルムアルデヒド及びグリオキサールとの縮合により、イミダゾール 104 を生じさせる。メタル化とそれに続く N, N - ジメチルホルムアミドでの捕捉は、ホルミルイミダゾール 105 を与える。トリフルオロメチル化合物 106 は、トリフルオロメチルアニオン等価体と得られる。モノヨードイミダゾール 108 は、ジヨードイミダゾール 107 の位置選択的グリニャール媒介還元から得られる。ボロン酸エステルとのカップリングにより所望の化合物 109 を与える。

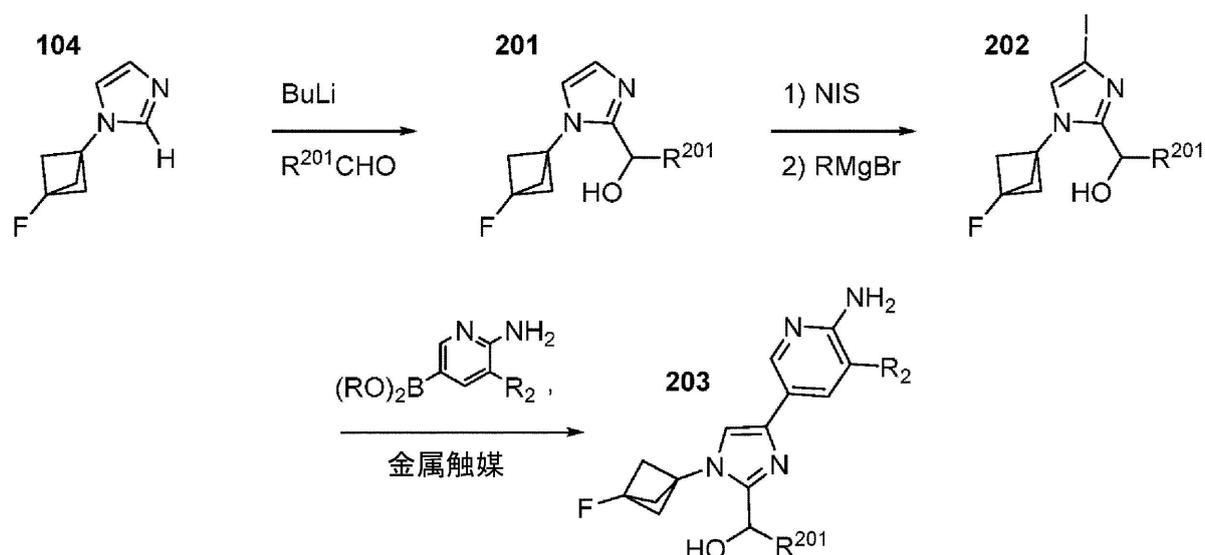
【 0 2 1 5 】

種々のアリールボロン酸エステルが利用され、ピリジン部分上の種々の置換基を有する化合物を与えることが理解されるであろう。さらに、他のアニオン等価体を使用してイミダゾール - 2 位における異なる置換基を取り込みうる。最後に、ラセミ化合物 106 又は連続中間体を分割して純粋なエナンチオマーを与えうる。

50

【化 2 4】

スキーム II



10

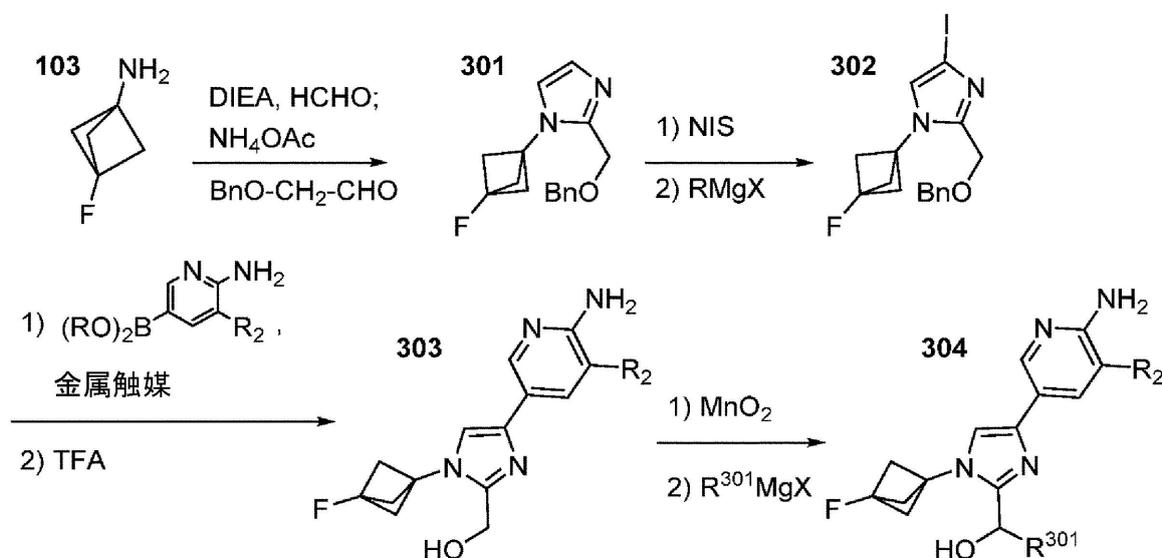
【 0 2 1 6】

20

実施例 3 及び 4、並びに類似化合物は、スキーム I I に示される一般的合成手順を用いて合成可能である。イミダゾール 104 のメタル化に続いてアルデヒド R₂₀₁CHO の捕捉を行うと、第 2 級アルコール 201 を与える。モノヨード化合物 202 の選択的形成は、スキーム I と同様に実施される。202 とボロン酸エステルとのカップリングにより、所望の生成物 203 を与える。

【化 2 5】

スキーム III



30

40

【 0 2 1 7】

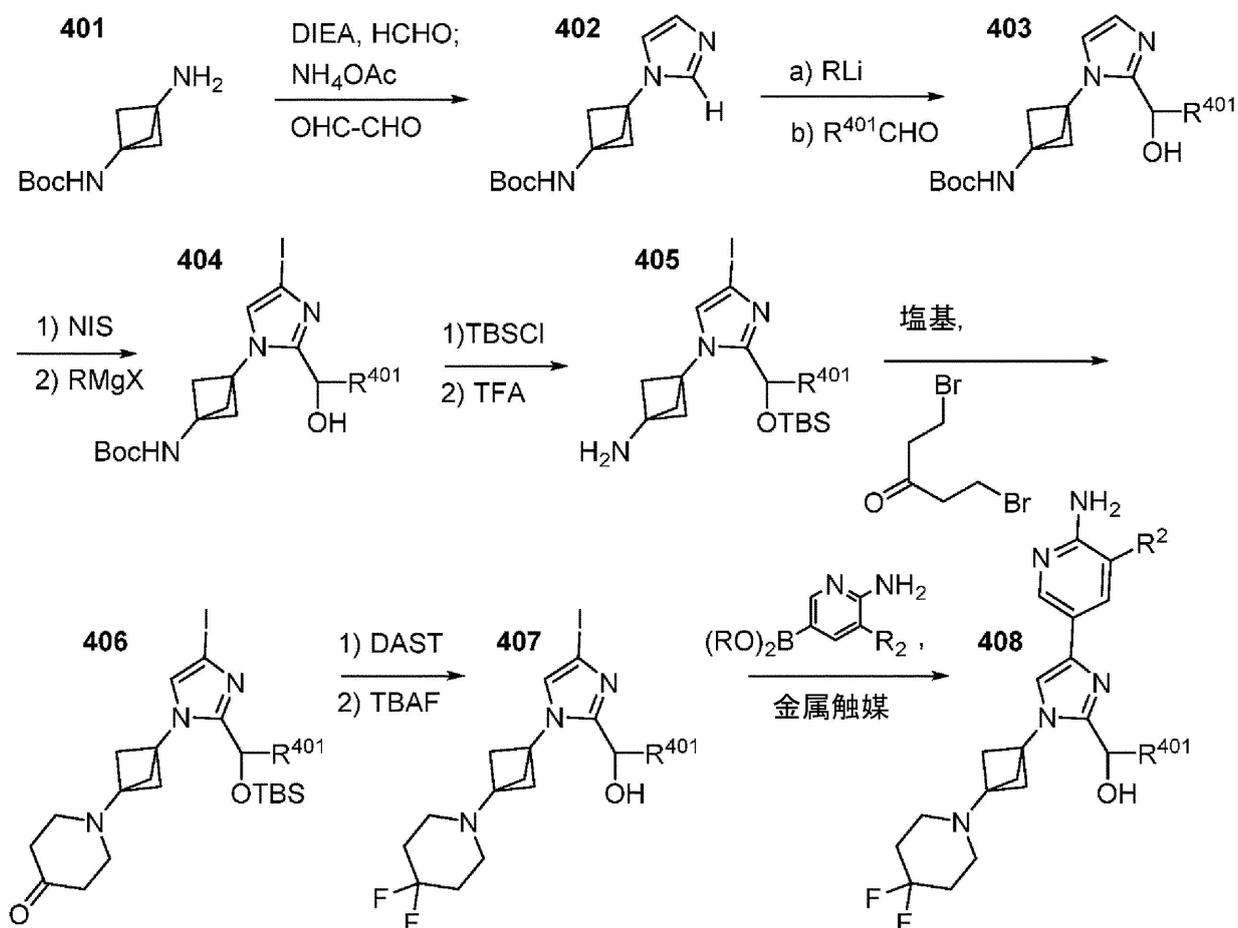
実施例 5 及び 6、並びに類似化合物は、スキーム I I I に示される一般的合成手順を用い合成可能である。アミン 103 をスキーム I と同様にベンジルオキシアセトアルデヒドを利用して縮合して官能化イミダゾール 301 を与える。上記スキームと同様に、2 工程手順を介してモノヨード化合物 302 が得られる。化合物 202 とボロン酸エステルとのカップリングに続いてベンジル保護基の除去を行うと、第 1 級アルコール 303 を与える

50

。アルデヒドの酸化に続いて好適なグリニャール試薬との反応を行うと、所望の生成物 304 を提供する。

【化 26】

スキーム IV



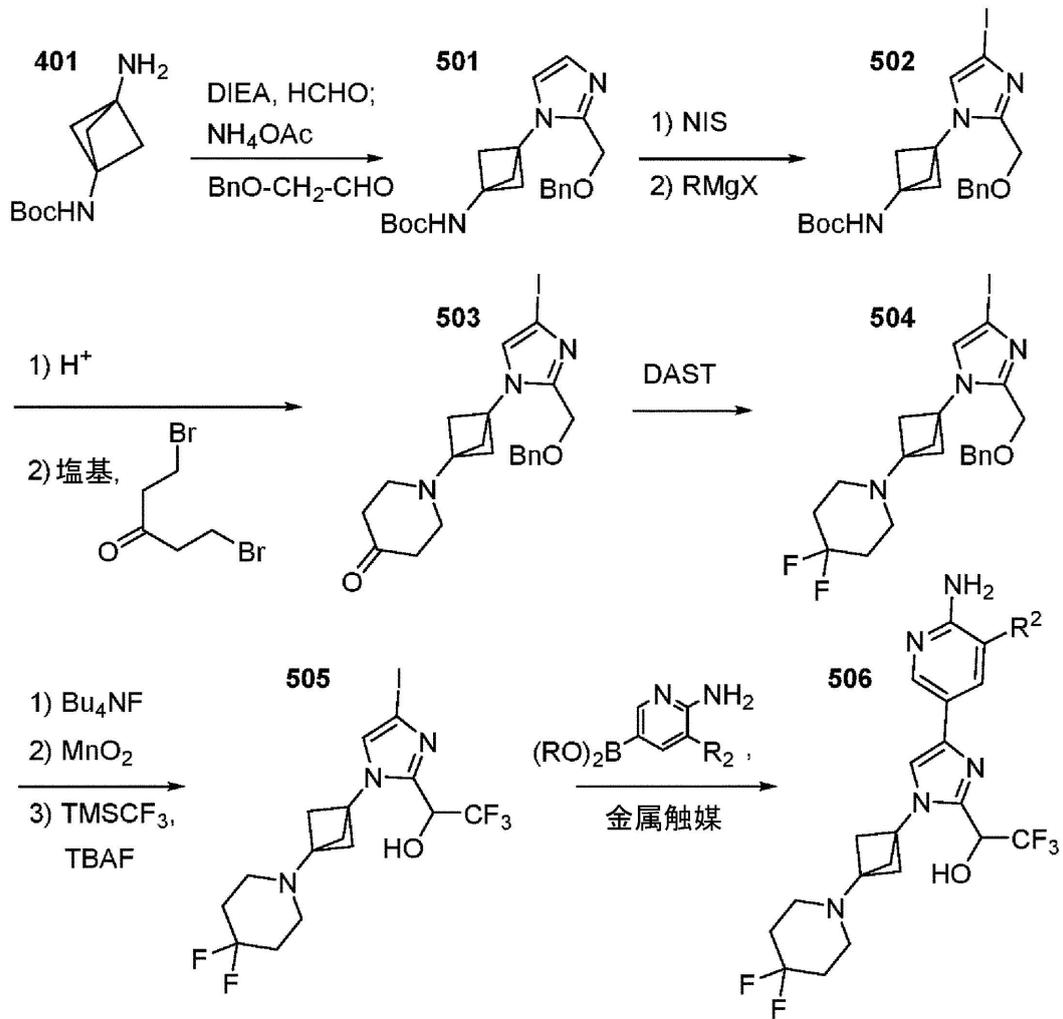
【0218】

実施例 7 及び 8、並びに類似化合物は、スキーム IV に示される一般的合成手順を用いて合成可能である。単一保護されたピシクロペンタンジアミン 401 をグリオキサール及びホルムアルデヒドと縮合させてイミダゾール 402 を与える。メタル化に続いてアルデヒド $R_{401}CHO$ での捕捉を行うと第 2 級アルコール 403 を与える。モノヨード化合物 404 を事前に形成する。アルコールの保護に続いて Boc 保護基の除去を行うと第 1 級アミン 405 を与える。1,5-ジプロモ-3-ペンタノンとの縮合により、4-ピペリドン 406 を与える。ケトン官能基を DAST でジェミナルな二フッ化物に変換し；フッ化物誘導脱保護によりアルコール 407 を与える。ボロン酸エステルとのカップリングにより、所望の生成物 408 を与える。

40

【化 27】

スキーム V



10

20

30

【0219】

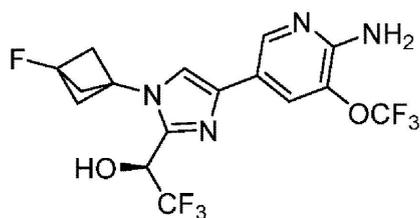
実施例 9 及び 10、並びに類似化合物は、スキーム V に示される一般的合成手順を用いて合成可能である。単一保護されたピシクロペンタンジアミン 401 をグリオキサール及びベンジルオキシアセトアルデヒドと縮合させて官能化イミダゾール 501 を与える。モノヨード化合物 502 を事前に形成する。スキーム IV からの同様の反応工程は 4-ピペリドン 503 及び 4, 4-ジフルオロピペリジン 504 を提供する。ベンジル保護基の除去に続いてアルデヒドの酸化及びスキーム I からのトリフルオロメチルアニオン等価体との反応を行うとトリフルオロメチル化合物 505 を与える。ボロン酸エステルとのカップリングにより、所望の生成物 506 を与える。

40

50

ル - 2 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタノール
及び

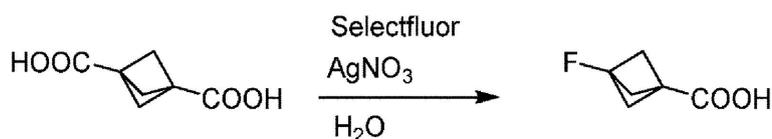
【化30】



10

(S) - 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメトキシ)ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタノール

【化31】



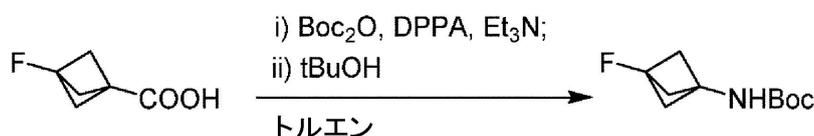
20

工程1：3 - フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - カルボン酸

脱酸素化 H₂O (1600 mL) 中のビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1, 3 - ジカルボン酸 (50 g、320.23 mmol) の溶液に Selectfluor (283.62 g、800.59 mmol) 及び AgNO₃ (4.08 g、24.02 mmol) を添加し、得られた混合物を N₂ 雰囲気下で 60 ~ 63 °C で 12 時間攪拌した。混合物を 25 °C に冷却し、そして濾過した。濾液を MTBE (1 L x 4) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、そして濃縮して褐色固体として標記化合物 (227 g、1.74 mol、収率 68.10%) を与えた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.088 (s, 1H), 2.41 - 2.38 (m, 6H)。

30

【化32】



【0223】

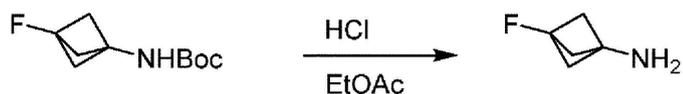
工程2：tert - ブチル (3 - フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル) カルバメート

トルエン (2000 mL) 中の前の工程からの生成物 (50 g、384.27 mmol) 及び Et₃N (42.77 g、422.70 mmol、58.83 mL) の溶液に Boc₂O (83.87 g、384.27 mmol、88.28 mL) 及び DPPA (116.33 g、422.70 mmol、91.60 mL) を添加し、得られた混合物を 25 °C で 0.5 時間攪拌し、次いで 110 °C に 2 時間加熱した。次いで、t - BuOH (113.93 g、1.54 mol、147.01 mL) を添加し、混合物を 110 °C に 12 時間加熱した。反応混合物の 2 つのバッチを減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (石油エーテル / EtOAc = 20 / 1) により精製して黄色固体として標記化合物 (153 g、粗製物) を与えた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.86 (s, 1H), 2.25 (s, 6H), 1.38 (s, 9H)。

40

50

【化 3 3】



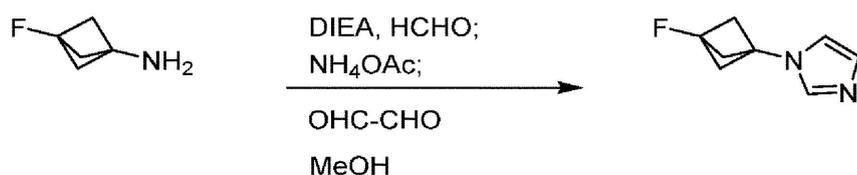
【0 2 2 4】

工程 3 : 3 - フルオロビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - アミン

EtOAc (500 mL) 中の前の工程からの生成物 (153 g、760.30 mmol) の溶液に HCl / EtOAc (4 M、500 mL) を添加し、得られた混合物を 15 で 1 時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。粗生成物を MTBE で 10 で 20 分間トリチュレートして白色固体として標記化合物 (81 g、588.74 mmol、収率 77.44%、HCl 塩) を与えた。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 9.37 (s, 3 H), 2.34 (d, J = 2.08 Hz, 6 H)。

10

【化 3 4】



20

【0 2 2 5】

工程 4 : 1 - (3 - フルオロビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール (中間体 I)

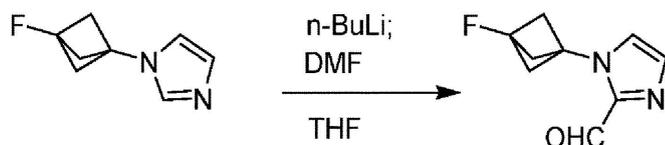
MeOH (300 mL) 中の前の工程からの生成物 (30 g、218.05 mmol、HCl 塩) 及び DIEA (29.59 g、228.95 mmol、39.88 mL) の溶液を MeOH (300 mL) 中の HCHO (23.00 g、283.47 mmol、21.10 mL) の溶液中に 0 で滴下し、次いで NH₄OAc (65.21 g、846.04 mmol) を添加し、5 分間撹拌した後、続いて MeOH (276 mL) 中のグリオキサール (38.60 g、266.02 mmol、34.77 mL、純度 40%) の溶液を 0 で滴下した。混合物を 15 で 16 時間撹拌した。反応混合物の 2 つのバッチを真空中で濃縮し、残渣を H₂O (600 mL) で希釈し、EtOAc (600 mL × 4) で抽出し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル / EtOAc = 9 / 1 ~ 3 / 1) により精製して黄色油状物として標記化合物の第 1 のバッチ (32.3 g、129.48 mmol、収率 29.69%、純度 61%) 及び黄色油状物として標記化合物の第 2 のバッチ (2.3 g、5.59 mmol、収率 1.28%、純度 37%) を与えた。

30

MS (ES⁺) C₈H₉FN₂ 要求値 152、実測値 : 153 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.48 (s, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 2.59 (d, J = 2.0 Hz, 6 H)。

【化 3 5】



40

【0 2 2 6】

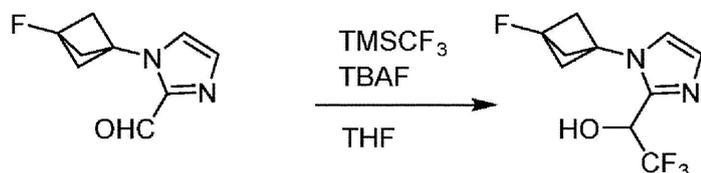
工程 5 : 1 - (3 - フルオロビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒド

THF (50 mL) 中の中間体 I (3 g、19.71 mmol) の溶液に n - BuLi

50

(2.5 M、9.46 mL)を-70 でN₂下で滴下し、得られた混合物を-70 でN₂下で30分間攪拌した。次いで、DMF(1.73 g、23.66 mmol、1.82 mL)を添加し、混合物を-70 でN₂下でさらに30分間攪拌した。反応混合物をNH₄Cl(飽和aq、200 mL)でクエンチし、有機層を分離し、水性相をEtOAc(100 mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(200 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、そして濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(石油エーテル/EtOAc = 1/1~0/1)により精製して黄色固体として標記化合物(2.4 g、12.12 mmol、収率61.48%、純度91%)を与えた。MS(ES⁺)C₉H₉FN₂O要求値：180、実測値：181[M+H]⁺。

【化36】



10

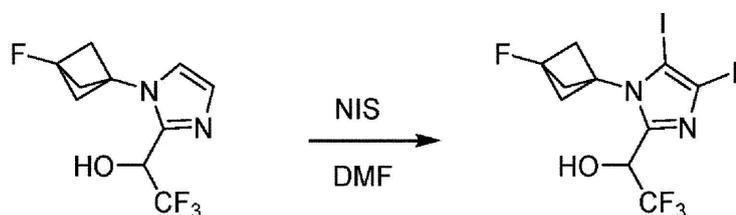
【0227】

工程6：2,2,2-トリフルオロ-1-(1-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)エタノール

以下の反応物の2つのバッチを平行にランした：THF(120 mL)中の前の工程からの生成物(1.2 g、6.66 mmol)の溶液にTMSCF₃(9.47 g、66.60 mmol)を-20 でN₂下で滴下し、続いてTBAF(1 M、66.60 mL)を-20 でN₂下で添加し、得られた混合物を-20 で1時間攪拌した。反応混合物の2つのバッチをNH₄Cl(飽和aq、200 mL)でクエンチし、EtOAc(200 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(200 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(石油エーテル/EtOAc = 1/1~0/1)により精製して黄色固体として標記化合物(3.5 g、粗製物)を与えた。MS(ES⁺)C₁₀H₁₀F₄N₂O要求値：250、実測値：251[M+H]⁺。

20

【化37】



30

【0228】

工程7：2,2,2-トリフルオロ-1-(1-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-4,5-ジヨード-1H-イミダゾール-2-イル)エタノール

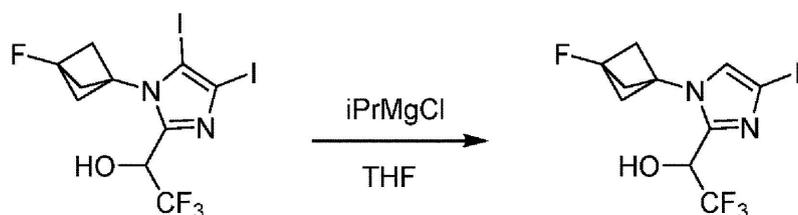
DMF(50 mL)中の前の工程からの生成物(2 g、7.99 mmol)の溶液にNIS(8.99 g、39.97 mmol)を添加し、混合物を70 で72時間攪拌した。追加のNIS(8.99 g、39.97 mmol)を添加し、得られた混合物を70 でさらに3時間攪拌した。反応物をNa₂SO₃(飽和aq、100 mL)でクエンチし、EtOAc(100 mL×3)により抽出した。合わせた有機層をブライン(200 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(石油エーテル/EtOAc = 10/1~5/1)により精製して黄色固体として標記化合物(2.5 g、4.18 mmol、収率52.33%、純度84%)を与えた。MS(ES⁺)C₁₀H₈F₄I₂N₂O要求値：502、実測値：503[M+H]⁺。

40

50

+

【化38】



10

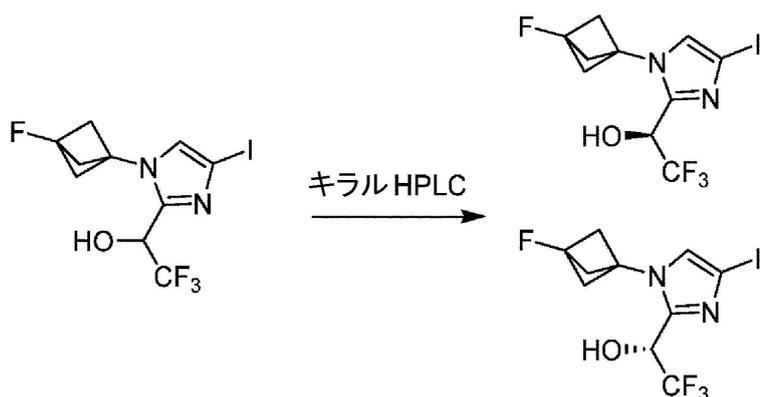
【0229】

工程8：2, 2, 2-トリフルオロ-1-(1-(3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-4-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)エタノール

THF (50 mL) 中の前の工程からの生成物 (2.4 g, 4.78 mmol) の混合物に $iPrMgCl$ (2 M, 2.87 mL) を $-70^\circ C$ で N_2 下で15分間滴下し、得られた混合物を $-70^\circ C$ で1時間攪拌した。追加の $iPrMgCl$ (2 M, 1 mL) を添加し、混合物を $-70^\circ C$ でさらに1時間攪拌した。反応混合物を NH_4Cl (飽和 aq, 80 mL) でクエンチし、 $EtOAc$ (80 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、そして濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/ $EtOAc$ = 10/1 ~ 3/1) 及び分取HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150 * 40 mm * 15 μ m; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 26% ~ 56%, 8.5分) により精製して白色固体として標記化合物 (670 mg, 1.73 mmol, 収率36.18%, 純度97%) を与えた。MS (ES⁺) C₁₀H₉F₄IN₂O 要求値: 376 実測値: 377 [M + H]⁺。

20

【化39】



30

【0230】

工程9：(S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(1-(3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-4-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)エタノール及び(R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(1-(3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-4-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)エタノール (中間体IIa及びIIb)

ラセミ標記化合物 (670 mg) をキラルHPLC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AS (250 mm * 30 mm, 10 μ m); 移動相: [0.1% NH_4OH / MeOH]; B%: 20% ~ 20%, 4.2分; 50分) により分離して未確定の絶対立体化学の2種のエナンチオマーを与えた。

40

【0231】

中間体IIa: 無色油状物 (250 mg, 658.09 μ mol, 収率36.94%,

50

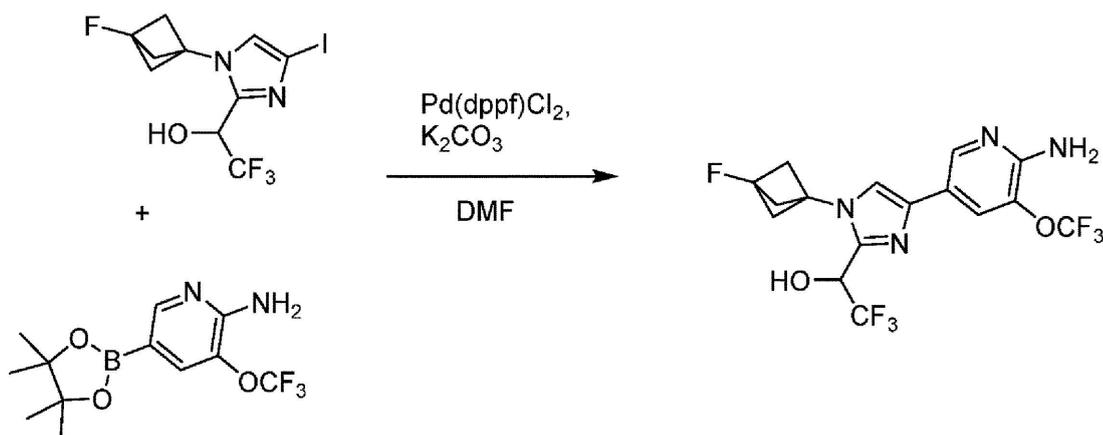
純度 99%) ; 保持時間 = 0.501 (カラム: Chiralpak AS-3 50 × 4.6 mm I.D., 3 μm ; 移動相: CO₂ について相 A 及び MeOH (0.05% DEA) について相 B ; グラジエント溶出: CO₂ 中の MeOH (0.05% DEA) 5% 40% ; 流量: 3 mL / 分 ; 波長: 220 nm ; カラム温度: 35 ; 背圧: 100 bar)。

【0232】

中間体 II b : 無色油状物 (240 mg、619.00 μmol、収率 34.75%、純度 97%) ; 保持時間 = 0.625 (カラム: Chiralpak AS-3 50 × 4.6 mm I.D., 3 μm ; 移動相: CO₂ について相 A 及び MeOH (0.05% DEA) について相 B ; グラジエント溶出: CO₂ 中の MeOH (0.05% DEA) 5% 40% ; 流量: 3 mL / 分 ; 波長: 220 nm ; カラム温度: 35 ; 背圧: 100 bar)。

10

【化 40】



20

【0233】

工程 10 a : 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメトキシ)ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタノール、異性体 A (実施例 1 a)

30

DMF (5 mL) 中の中間体 II a (20 mg、319.07 μmol) 及び 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 - (トリフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - アミン (126.13 mg、414.80 μmol) の混合物に Pd(dppf)Cl₂ (39.69 mg、54.24 μmol) 及び K₂CO₃ (2 M、526.47 μL) を N₂ 下で添加し、得られた混合物を 90 に 0.5 時間加熱した。反応混合物を水 (30 mL) 中に注ぎ、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を CaCl₂ (飽和 aq、50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (石油エーテル / EtOAc = 1 / 1) により精製し、分取 HPLC (カラム: Boston Green ODS 150 * 30 mm * 5 μm ; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN] ; B% : 38% ~ 68%、10 分) により再精製して白色固体として実施例 1 a を与えた (79.6 mg、184.86 μmol、収率 57.94%、純度 99% ; 保持時間 = 0.837 分 (カラム: Chiralcel OJ-3 50 × 4.6 mm I.D., 3 μm ; 移動相: CO₂ について相 A 及び MeOH (0.05% DEA) について相 B ; グラジエント溶出: CO₂ 中の MeOH (0.05% DEA) 5% 40% ; 流量: 3 mL / 分 ; 波長: 220 nm ; カラム温度: 35 ; 背圧: 100 bar)。

40

MS (ES⁺) C₁₆H₁₃F₇N₄O₂ 要求値: 426、実測値: 427 [M + H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.38 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.08 - 5.04 (m, 1H), 4.87 (s, 2H)

50

), 2.75 - 2.69 (m, 6H)。

【0234】

工程10b: 1-(4-(6-アミノ-5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-1-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエタノール、異性体B(実施例1b)

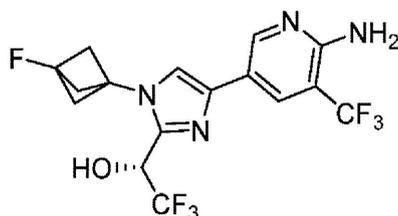
中間体IIaから実施例1aを得るために使用される手順を中間体IIbに対して実施した。

【0235】

実施例2a及び2b

【化41】

10

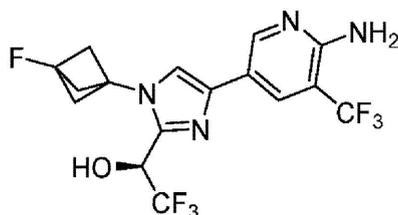


(R)-1-(4-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエタノール

20

及び

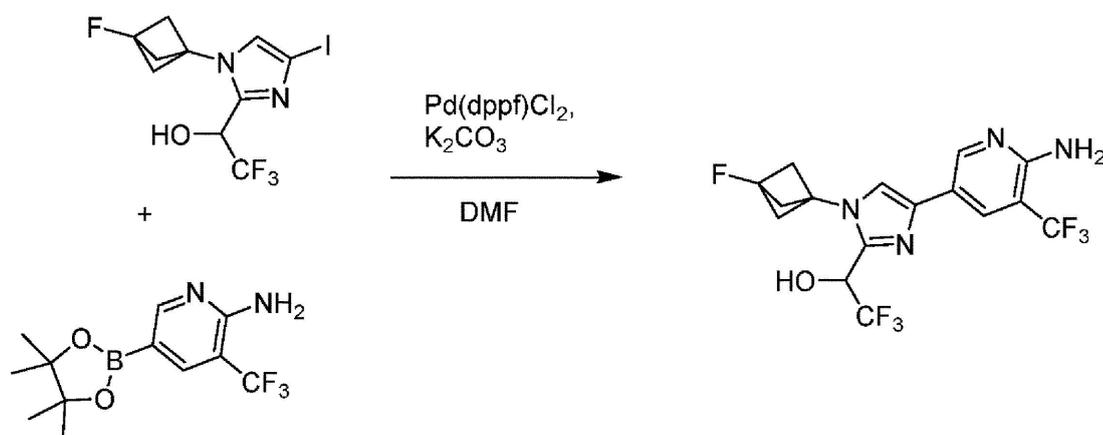
【化42】



30

(S)-1-(4-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエタノール

【化43】



40

1-(4-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエタノール(実施例2a)

50

DMF (5 mL) 中の中間体 I I a (167 mg、444.04 μmol) 及び 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミン (166.29 mg、577.25 μmol) の混合物に Pd (dppf) Cl₂ (55.23 mg、75.49 μmol) 及び K₂CO₃ (2 M、732.67 μL) を N₂ 下で添加し、得られた混合物を 90 に 0.5 時間加熱した。混合物を水 (30 mL) 中に注ぎ、EtOAc (20 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を CaCl₂ (飽和 aq、50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残渣を分取 TLC (石油エーテル / EtOAc = 1 / 1) により精製し、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi Max - RP 150 * 50 mm * 10 μm ; 移動相: [水 (0.2% FA) - ACN] ; B% : 33% ~ 63%、11 分) により再精製して白色固体として実施例 2 a を与えた (93.4 mg、227.64 μmol 、収率 51.27%、純度 100%) ; 保持時間 = 0.876 分 (カラム: Chiralcel OJ - 3 50 \times 4.6 mm I.D.、3 μm 。移動相: CO₂ について相 A 及び MeOH (0.05% DEA) について相 B ; グラジエント溶出: CO₂ 中の MeOH (0.05% DEA) 5% 40% ; 流量: 3 mL / 分 ; 波長: 220 nm ; カラム温度: 35 ; 背圧: 100 bar)。

10

MS (ES⁺) C₁₆H₁₃F₇N₄O 要求値: 410、実測値: 411 [M + H]⁺。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.60 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.12 - 5.05 (m, 3H), 2.76 - 2.70 (m, 6H)。

20

【0236】

1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタノール (実施例 2 b)

DMF (5 mL) 中の中間体 I I b (200.00 mg、531.79 μmol) 及び 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミン (199.15 mg、691.33 μmol) の混合物に Pd (dppf) Cl₂ (66.15 mg、90.40 μmol) 及び K₂CO₃ (2 M、877.45 μL) を N₂ 下で添加し、得られた混合物を 90 に 16 時間加熱した。反応混合物を水 (30 mL) 中に注ぎ、EtOAc (20 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を CaCl₂ (飽和 aq、50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残渣を分取 TLC (石油エーテル / EtOAc = 1 / 1) により精製し、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi Max - RP 150 mm * 50 mm * 10 μm ; 移動相: [水 (0.2% FA) - ACN] ; B% : 33% - 63%、11 分) により再精製して白色固体として実施例 2 b を与えた (128.7 mg、310.54 μmol 、収率 58.40%、純度 99%) ; 保持時間 = 0.806 分 (カラム: Chiralcel OJ - 3 50 \times 4.6 mm I.D.、3 μm ; 移動相: CO₂ について相 A 及び MeOH (0.05% DEA) について相 B ; グラジエント溶出: CO₂ 中の MeOH (0.05% DEA) 5% 40% ; 流量: 3 mL / 分 ; 波長: 220 nm ; カラム温度: 35 ; 背圧: 100 bar)。

30

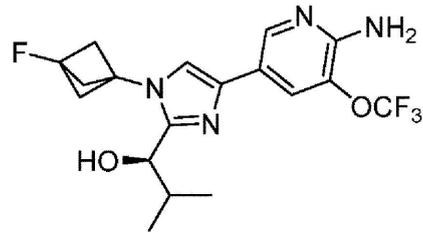
40

MS (ES⁺) C₁₆H₁₃F₇N₄O 要求値: 410、実測値: 411 [M + H]⁺。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.60 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.11 (d, J = 2.0, 1H), 5.06 (s, 3H), 2.76 - 2.70 (m, 6H)。

【0237】

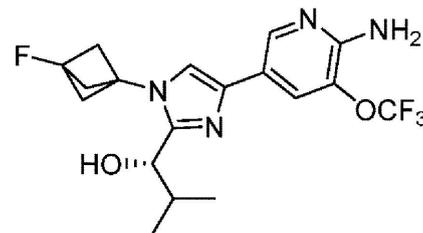
実施例 3 a 及び 3 b

【化 4 4】



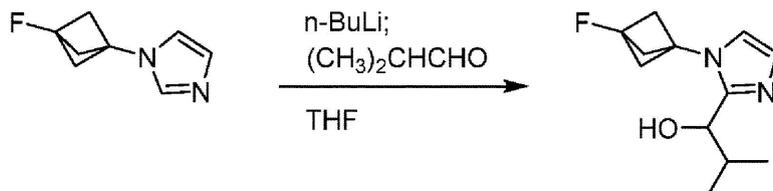
(R) - 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン - 3 - イル)
 - 1 - (3 - フルオロビスクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール
 及び

【化 4 5】



(S) - 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン - 3 - イル)
 - 1 - (3 - フルオロビスクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール

【化 4 6】

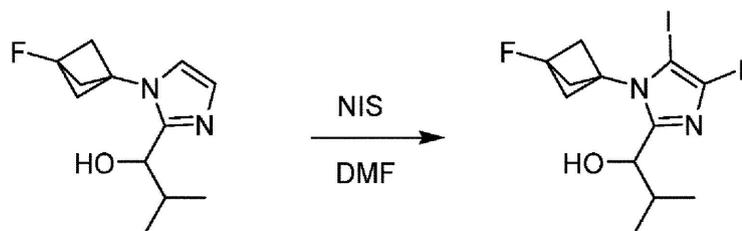


工程 1 : 1 - (1 - (3 - フルオロビスクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 1 H
 - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール

THF (100 mL) 中の中間体 I (10 g、65.72 mmol) の溶液に n - B u
 L i (2.5 M、52.50 mL) を - 70 で N₂ 下で滴下し、得られた混合物を - 7
 0 で N₂ 下で 30 分間攪拌した。次いで、イソブチルアルデヒド (7.90 g、109
 . 56 mmol、10.00 mL) を添加し、混合物を - 70 で N₂ 下でさらに 30 分
 間攪拌した。反応混合物を NH₄Cl (飽和 aq、50 mL) で - 70 でクエンチし、
 E t O A c (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL × 2) で
 洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、そして減圧下で濃縮して黄色固体として標記化
 合物 (18.8 g、粗製物) を与え、さらなる精製を行うことなくこれを次の工程に使用
 した。MS (E S⁺) C₁₂H₁₇FN₂O 要求値 : 224、実測値 : 225 [M + H]⁺

。

【化47】



【0238】

10

工程2：1-(1-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-4,5-ジヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オール

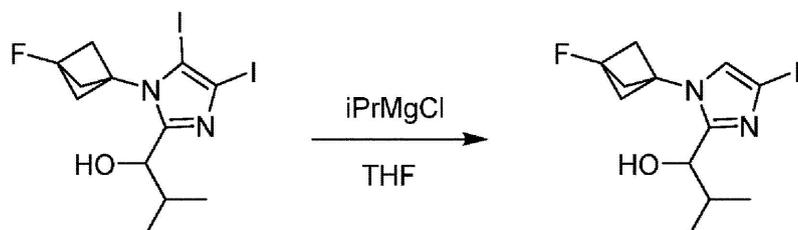
DMF (260 mL) 中の前の工程からの生成物 (26 g、82.31 mmol) の溶液にNIS (88.40 g、392.92 mmol) を0 で添加し、得られた混合物を50 で12時間攪拌した。反応混合物を別のバッチ (1 gスケール) と合わせ、Na₂SO₃ (飽和 aq、300 mL) でクエンチし、次いでEtOAc (300 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残渣をSiO₂ゲルクロマトグラフィー (石油エーテル中0% ~ 13% EtOAc) により精製して黄色固体として標記化合物の第1のバッチ (9.6 g、19.76 mmol、収率24.01%、純度98%) 及び黄色固体として標記化合物の第2のバッチ (6.5 g、粗製物) を与えた。

20

MS (ES⁺) C₁₂H₁₅FI₂N₂O 要求値：476、実測値：477 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.43 (m, 1H), 2.7 - 2.88 (m, 6H), 2.9 - 2.44 (m, 1H), 2.4 - 2.05 (m, 1H), 1.1 - 0.92 (m, 6H)。

【化48】



30

【0239】

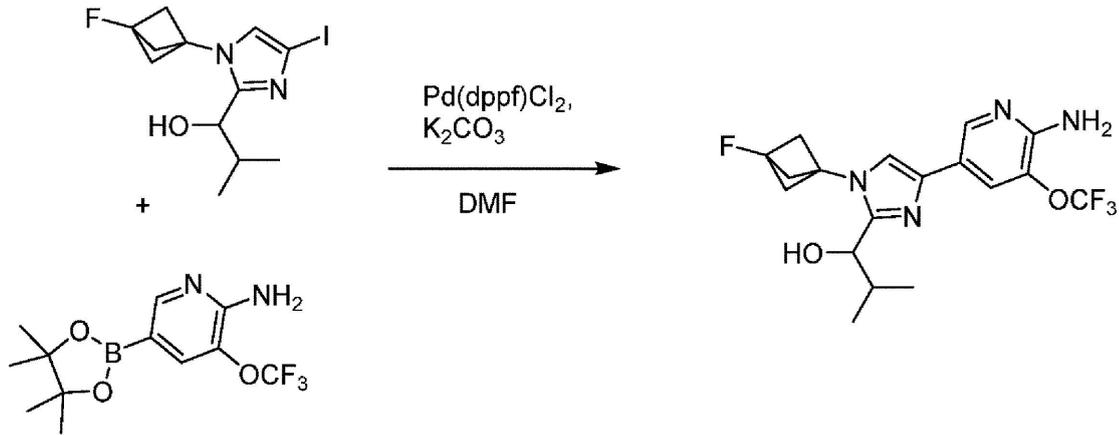
工程3：1-(1-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-4-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オール (中間体 I I I)

THF (170 mL) 中の前の工程からの生成物 (8.6 g、18.06 mmol) の混合物にiPrMgCl (2 M、10.84 mL) を-70 でN₂下で10分間滴下し、得られた混合物を-70 で10分間攪拌した。反応混合物をNH₄Cl (飽和 aq、200 mL) で-70 でクエンチし、EtOAc (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残渣をSiO₂ゲルクロマトグラフィー (石油エーテル中0% ~ 25% EtOAc) により精製して黄色固体として標記化合物 (4 g、11.42 mmol、収率63.23%) を与えた。MS (ES⁺) C₁₂H₁₆FIN₂O 要求値：350、実測値：351 [M+H]⁺。

40

50

【化 4 9】



10

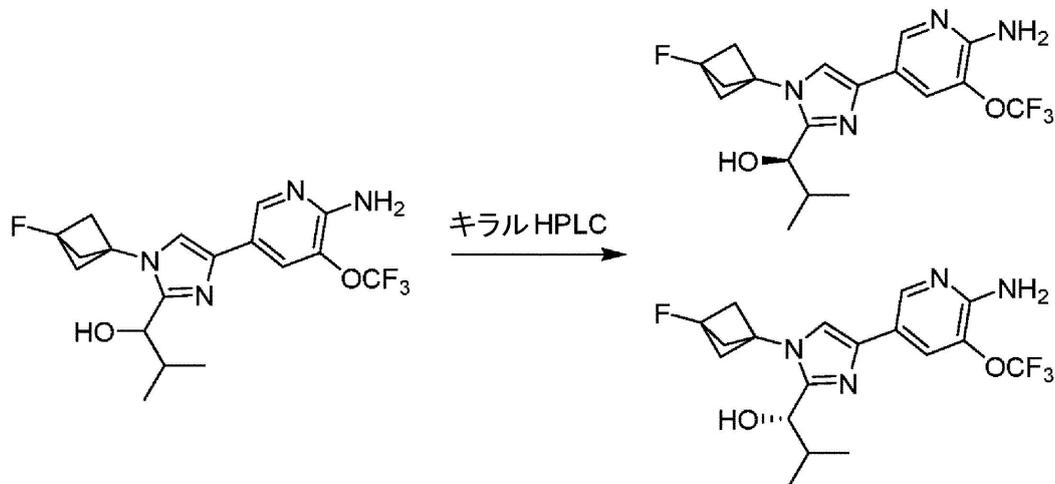
【 0 2 4 0】

工程 4 : 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - フルオロピシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール

DMF (40 mL) 中の中間体 I I I (2 . 1 g 、 6 . 00 mmol) 、 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン - 2 - アミン (2 . 39 g 、 7 . 87 mmol) 、 Pd (dppf) Cl₂ (756 . 01 mg 、 1 . 03 mmol) 、 及び K₂CO₃ (2 M 、 9 . 24 mL) の混合物を脱ガスし、N₂ で 3 回 パージし、得られた混合物を 90 ° で N₂ 下で 1 時間 攪拌した。反応混合物を H₂O (100 mL) でクエンチし、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 % ~ 27 % EtOAc) 及び逆相により精製して黄色固体として標記化合物 (1 . 2 g 、 2 . 91 mmol 、 収率 48 . 48 % 、 純度 97 %) を与えた。MS (ES⁺) C₁₈H₂₀F₄N₄O₂ 要求値 : 400 、 実測値 : 401 [M + H]⁺。

20

【化 5 0】



30

40

【 0 2 4 1】

工程 5 : (R) - 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - フルオロピシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール (実施例 3 a) 及び (S) - 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - フルオロピシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 -

50

イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール (実施例 3 a 及び 3 b)

ラセミ標記化合物 (1.2 g) をキラル HPLC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm * 30 mm * 5 μm); 移動相: [0.1% NH₄OH / iPrOH]; B%: 25% ~ 25%、3.25 分; 180 分) により分離して未確定の絶対立体化学の 2 種のエナンチオマーを与えた。

【0242】

実施例 3 a を白色固体として得た (467.7 mg、1.16 mmol、収率 38.59%、純度 99%); 保持時間 = 1.147 (カラム: Chiralpak AD-350 mm * 4.6 mm * 3 μm; 移動相: CO₂ について相 A 及び IPA (0.05% DEA) について相 B; グラジエント溶出: A 中の B 5% 40%; 流量: 3 mL / 分; 検出器: DAD; カラム温度: 35; 背圧: 100 bar)。

10

MS (ES⁺) C₁₈H₂₀F₄N₄O₂ 要求値: 400、実測値: 401 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.79 - 7.75 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.44 - 4.40 (m, 1H), 2.76 - 2.65 (m, 7H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0243】

実施例 3 b を白色固体として得た (490.2 mg、1.21 mmol、収率 40.44%、純度 99%); 保持時間 = 1.316 (カラム: Chiralpak AD-350 mm * 4.6 mm * 3 μm; 移動相: CO₂ について相 A 及び IPA (0.05% DEA) について相 B; グラジエント溶出: A 中の B 5% 40%; 流量: 3 mL / 分; 検出器: DAD; カラム温度: 35; 背圧: 100 bar)。

20

MS (ES⁺) C₁₈H₂₀F₄N₄O₂ 要求値: 400、実測値: 401 [M+H]⁺

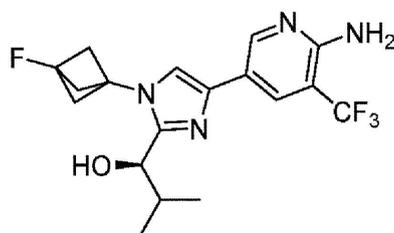
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.44 - 4.40 (m, 1H), 2.81 - 2.63 (m, 7H), 2.22 - 2.09 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

30

【0244】

実施例 4 a 及び 4 b

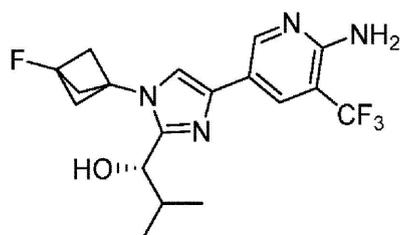
【化 5 1】



40

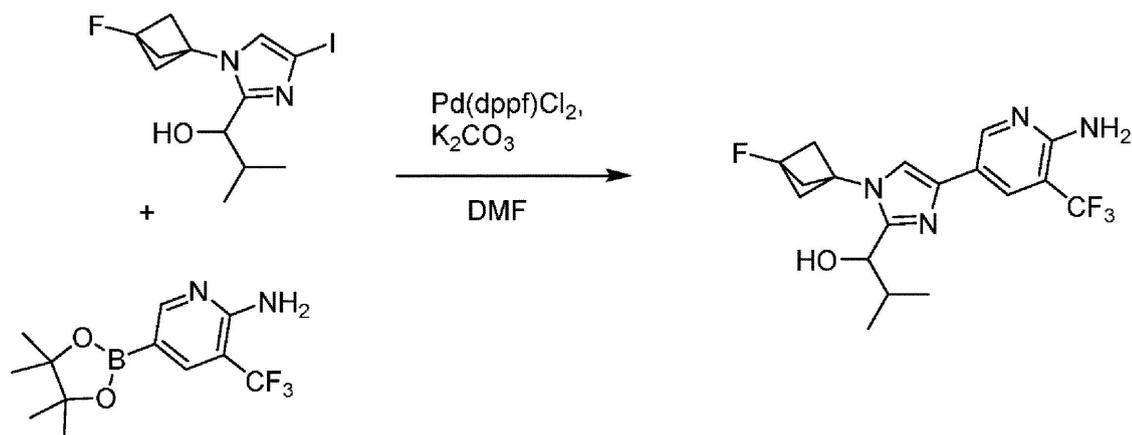
(R) - 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール
及び

【化 5 2】



(S) - 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - フルオロビスクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール 10

【化 5 3】

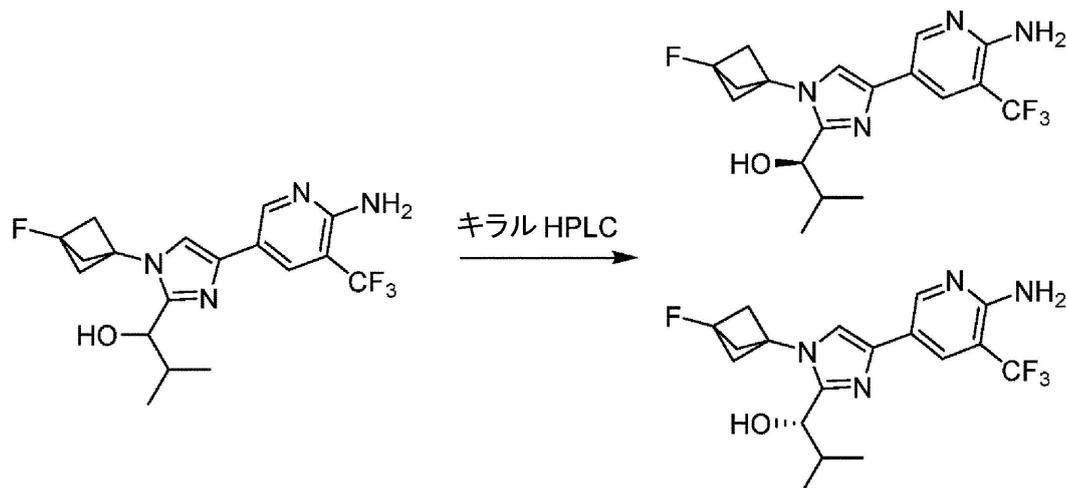


20

工程 1 : 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - フルオロビスクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール

DMF (60 mL) 中の中間体 I I I (3 g 、 8 . 57 mmol) 、 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミン (3 . 21 g 、 11 . 14 mmol) 、 及び Pd (dppf) Cl₂ (1 . 07 g 、 1 . 46 mmol) の溶液に K₂CO₃ (2 M 、 12 . 90 mL) を添加し、得られた混合物を 90 ° で N₂ 下で 1 時間攪拌した。反応混合物を別のバッチ (100 mg スケール) と合わせた。合わせた混合物を H₂O (200 mL) で希釈し、EtOAc (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を SiO₂ ゲルクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 % ~ 50 % EtOAc) 及び逆相 (塩基性条件) により精製して白色固体として標記化合物 (2 . 48 g 、 6 . 06 mmol 、 収率 70 . 79 % 、 純度 94 %) を与えた。MS (ES⁺) C₁₈H₂₀F₄N₄O 要求値 : 384 、 実測値 : 385 [M + H]⁺。 30 40

【化 5 4】



10

【0245】

工程 2 : (R) - 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - フルオロピシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール及び (S) - 1 - (4 - (6 -

20

アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - フルオロピシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール (実施例 4 a 及び 4 b)
ラセミ標記化合物 (1 . 5 g) をキラル HPLC (カラム : D A I C E L C H I R A L P A K A D - H (2 5 0 m m * 3 0 m m * 5 μ m) ; 移動相 : [0 . 1 % N H ₄ O H / i P r O H] ; B % : 2 5 % ~ 2 5 % 、 2 . 7 5 分 ; 7 2 1 分) により分離して未確定の絶対立体化学の 2 種のエナンチオマーを与えた。

【0246】

実施例 4 a を白色固体として得た ; 保持時間 = 1 . 3 5 2 分 (カラム : C h i r a l p a k A D - 3 5 0 m m * 4 . 6 m m * 3 μ m ; 移動相 : C O ₂ について相 A 及び I P A (0 . 0 5 % D E A) について相 B ; グラジエント溶出 : C O ₂ 中の I P A (0 . 0 5 % D E A) 5 % 4 0 % ; 流量 : 3 m L / 分 ; 検出器 : P D A ; カラム温度 : 3 5 ; 背圧 : 1 0 0 b a r) (4 9 5 . 1 m g 、 1 . 2 9 m m o l 、 収率 3 3 . 0 1 % 、 純度 1 0 0 %) 。

30

M S (E S ⁺) C ₁₈ H ₂₀ F ₄ N ₄ O 要求値 3 8 4 、 実測値 : 3 8 5 [M + H] ⁺。
¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 5 5 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) , 8 . 0 7 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) , 6 . 9 9 (s , 1 H) , 4 . 9 7 (s , 2 H) , 4 . 4 2 (d d , J = 6 . 4 , 8 . 8 H z , 1 H) , 2 . 7 5 - 2 . 6 6 (m , 7 H) , 2 . 1 5 (m , 1 H) , 1 . 0 4 (d , J = 6 . 4 H z , 3 H) , 0 . 9 8 (d , J = 6 . 8 H z , 3 H) 。

40

【0247】

実施例 4 b を白色固体として得た ; 保持時間 = 1 . 4 7 9 分 (カラム : A m y c o a t 5 0 m m * 4 . 6 m m * 3 μ m ; 移動相 : C O ₂ について相 A 及び I P A (0 . 0 5 % D E A) について相 B ; グラジエント溶出 : C O ₂ 中の I P A (0 . 0 5 % D E A) 5 % 4 0 % ; 流量 : 3 m L / 分 ; 検出器 : P D A ; カラム温度 : 3 5 ; 背圧 : 1 0 0 b a r) (5 0 4 . 8 m g 、 1 . 2 7 m m o l 、 収率 3 2 . 6 4 % 、 純度 9 7 %)

M S (E S ⁺) C ₁₈ H ₂₀ F ₄ N ₄ O 要求値 : 3 8 4 、 実測値 : 3 8 5 [M + H] ⁺。
¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 5 6 (d , J = 1 . 2 H z , 1 H) , 8 . 0 8 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) , 6 . 9 9 (s , 1 H) , 4 . 9 6 (s , 2 H) , 4 . 4 3 (d d , J = 6 . 4 , 9 . 2 H z , 1 H) , 2 . 7 6 - 2 . 6 2 (m , 7 H

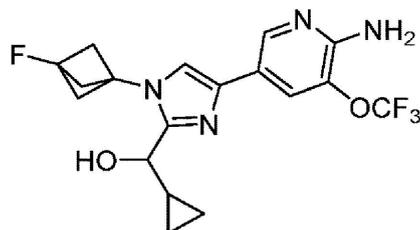
50

), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0248】

実施例5

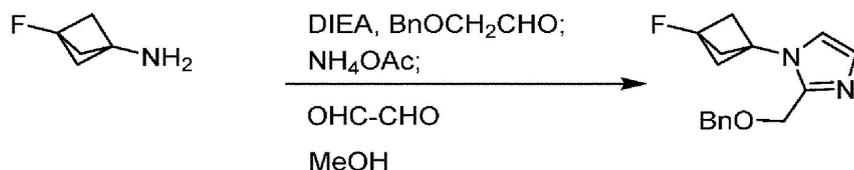
【化55】



10

(4-(6-アミノ-5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-1-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)(シクロプロピル)メタノール

【化56】



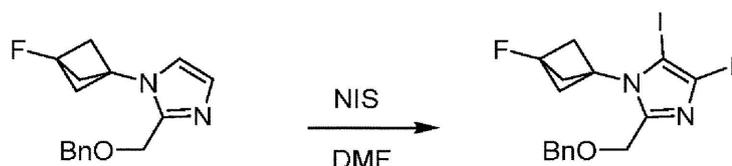
20

工程1: 2-(ベンジルオキシ)メチル)-1-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1H-イミダゾール

MeOH (10 mL) 中の3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン (3.2 g、23.26 mmol、HCl塩) 及びDIEA (3.16 g、24.42 mmol、4.25 mL) の溶液をMeOH (10 mL) 中の2-ベンジルオキシアセトアルデヒド (3.88 g、25.82 mmol、3.62 mL) の溶液に0 で滴下し、次いでNH₄OAc (6.96 g、90.24 mmol) を添加した。混合物を5分間搅拌し、次いでMeOH (10 mL) 中のグリオキサール (4.12 g、28.38 mmol、3.71 mL、純度40%) の溶液を0 で滴下し、得られた混合物を25 で16時間搅拌した。混合物をH₂O (80 mL) で希釈し、EtOAc (80 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (60 mL x 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、そして濃縮して黄色油状物として標記化合物 (7 g、粗製物) を与えた。MS (ES⁺) C₁₆H₁₇FN₂O 要求値: 272、実測値: 273 [M+H]⁺。

30

【化57】



40

【0249】

工程2: 2-(ベンジルオキシ)メチル)-1-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-4,5-ジヨード-1H-イミダゾール

DMF (50 mL) の前の工程からの生成物 (7 g、25.71 mmol) の混合物にNIS (28.92 g、128.53 mmol) を0 で添加し、得られた混合物を50 で10時間搅拌した。反応混合物をNa₂S₂O₃ (飽和aq、400 mL) でクエンチし、EtOAc (300 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (150 mL

50

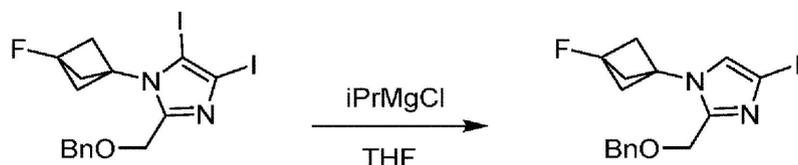
L × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/EtOAc = 10/1 ~ 5/1) により精製し、続いてMTBE (80 mL) でトリチュレートした。ケーキを真空中で乾燥させて黄色固体として標記化合物 (3.5 g、6.54 mmol、収率 25.46%、純度 98%) を与えた。

MS (ES⁺) C₁₆H₁₅FI₂N₂O 要求値 : 524、実測値 : 525 [M + H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.38 - 7.06 (m, 5H), 4.60 - 4.49 (m, 2H), 4.48 - 4.36 (m, 2H), 2.88 - 2.74 (m, 6H)。

10

【化 58】



【0250】

工程 3 : 2 - ((ベンジルオキシ)メチル) - 1 - (3 - フルオロビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 4 - ヨード - 1H - イミダゾール (中間体 IV)

20

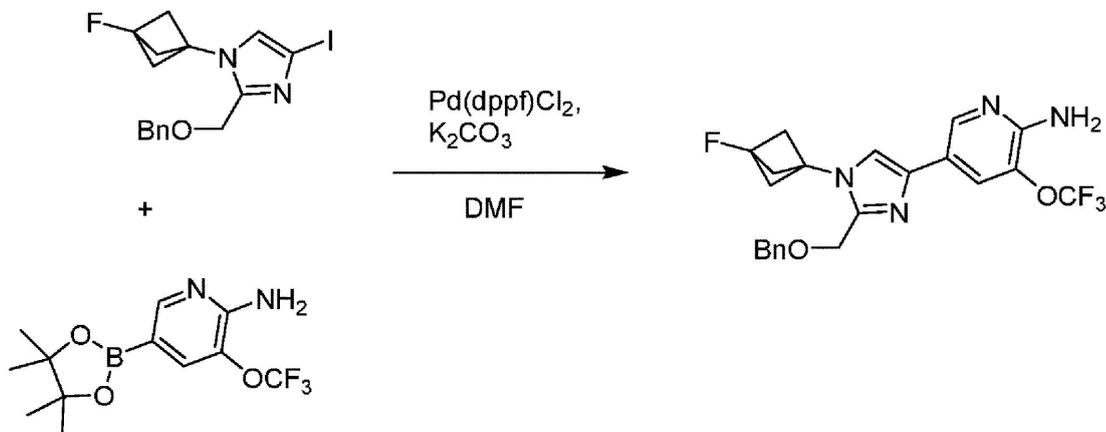
THF (60 mL) 中の前の工程からの生成物 (3 g、5.72 mmol) の混合物に iPrMgCl (2 M、3.43 mL) を -70 で滴下し、得られた混合物を -70 で 1 時間撹拌した。反応混合物を NH₄Cl (飽和 aq、100 mL) でクエンチし、EtOAc (80 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (60 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、そして濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/EtOAc = 20/1 ~ 8/1) により精製して黄色固体として標記化合物 (2 g、4.57 mmol、収率 79.85%、純度 91%) を与えた。

MS (ES⁺) C₁₆H₁₆FIN₂O 要求値 : 398、実測値 : 399 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.33 - 7.15 (m, 5H), 6.88 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.53 (d, J = 2.0 Hz, 6H)。

30

【化 59】



40

【0251】

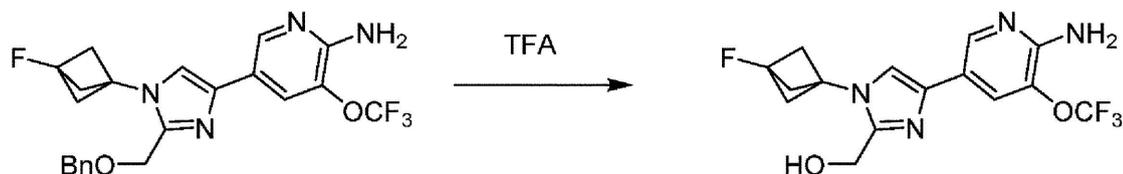
工程 4 : 5 - (2 - ((ベンジルオキシ)メチル) - 1 - (3 - フルオロビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 3 - (トリフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - アミン

50

DMF (30 mL) 中の中間体 IV (1 g、2.44 mmol)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-アミン(1.00 g、3.29 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(267.35 mg、365.38 μmol)、及びK₂CO₃(2 M、4.03 mL)の混合物を脱ガスし、N₂で3回パージし、得られた混合物を90 °CでN₂雰囲気下で1時間撹拌した。反応混合物をH₂O(120 mL)で希釈し、EtOAc(80 mL × 4)で抽出した。有機層をブライン(80 mL × 4)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、そして濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/EtOAc = 8/1 ~ 1/1)により精製して黄色固体として標記化合物(912 mg、1.57 mmol、収率64.29%、純度77%)を与えた。MS(ES⁺)C₂₂H₂₀F₄N₄O₂ 要求値: 448、実測値: 449 [M+H]⁺。

10

【化60】



【0252】

工程5: (4-(6-アミノ-5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-1-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メタノール

20

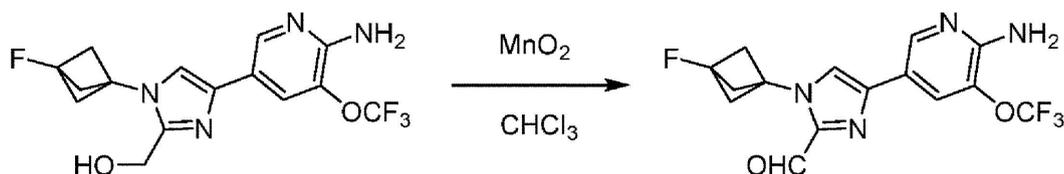
TFA(10 mL)中の前の工程からの生成物(1.07 g、2.39 mmol)の混合物を90 °Cで8時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をNaHCO₃(飽和aq、40 mL)で希釈し、EtOAc(40 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、そして濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/EtOAc = 2/1 ~ 0/1)により精製して白色固体として標記化合物(595 mg、1.66 mmol、収率69.59%)を与えた。

MS(ES⁺)C₁₅H₁₄F₄N₄O₂ 要求値: 358、実測値: 359 [M+H]⁺

30

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.26(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.00(s, 1H), 5.02(s, 2H), 4.70(s, 2H), 2.72(d, J = 2.0 Hz, 6H)。

【化61】



40

【0253】

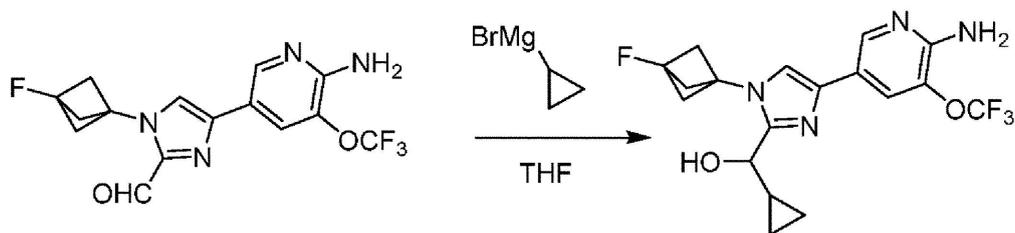
工程6: 4-(6-アミノ-5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-1-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド

CHCl₃(20 mL)中の前の工程からの生成物(590 mg、1.65 mmol)の混合物にMnO₂(1.43 g、16.47 mmol)を25 °Cで添加し、得られた混合物を50 °Cで6時間撹拌した。追加のMnO₂(715.80 mg、8.23 mmol)を25 °Cで添加し、得られた混合物を50 °Cでさらに4時間撹拌した。反応混合物を濾過した。ケーキをCH₂Cl₂(20 mL × 3)及びTHF(30 mL)及びEtOAc(20 mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(

50

SiO₂、石油エーテル/EtOAc = 8/1 ~ 2/1)により精製して黄色固体として標記化合物(398 mg、860.18 μmol、収率52.24%、純度77%)を与えた。MS(ES⁺) C₁₅H₁₂F₄N₄O₂ 要求値: 356、実測値: 357 [M+H]⁺。

【化62】



10

【0254】

工程7: (4-(6-アミノ-5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-1-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)(シクロプロピル)メタノール(実施例5)

THF(4 mL)中の前の工程からの生成物(200 mg、432.25 μmol)の混合物にシクロプロピルマグネシウムプロミド(0.5 M、12.97 mL)をシリンジを介して-70 °CでN₂下で滴下し、得られた混合物を-70 °Cで0.5時間攪拌した。反応混合物をNH₄Cl(飽和 aq、20 mL)でクエンチし、EtOAc(20 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、そして濃縮した。残渣を分取TLC(SiO₂、CH₂Cl₂/EtOAc/メタノール = 5/5/1)により精製して白色固体として実施例5(42.2 mg、101.70 μmol、収率23.53%、純度96%)を与えた。

20

MS(ES⁺) C₁₈H₁₈F₄N₄O₂ 要求値: 398、実測値: 399 [M+H]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.34(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 6.98(s, 1H), 4.73(s, 2H), 4.38(d, J = 5.76 Hz, 1H), 3.66(brs, 1H), 2.74-2.64(m, 6H), 0.64-0.61(m, 2H), 0.51-0.44(m, 1H), 0.40-0.32(m, 1H)。

30

【0255】

実施例6

【化63】

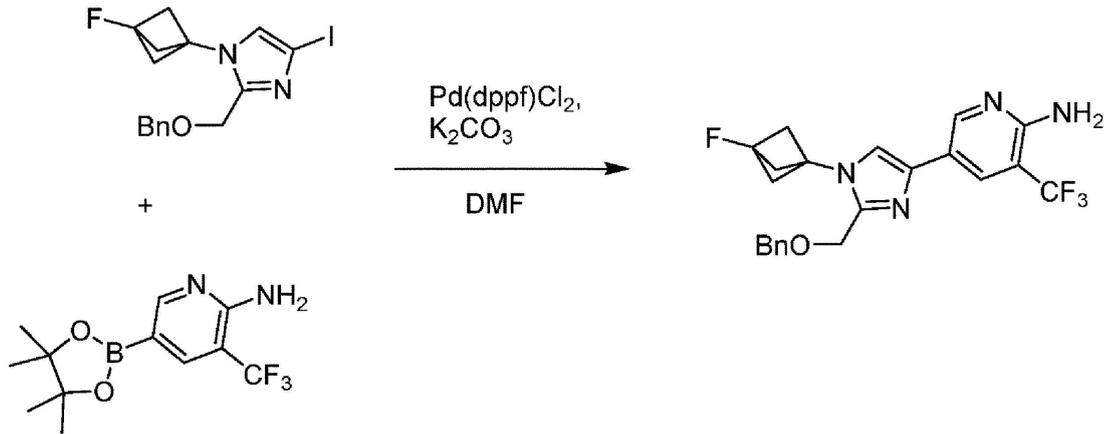


40

(4-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)(シクロプロピル)メタノール

50

【化 6 4】



10

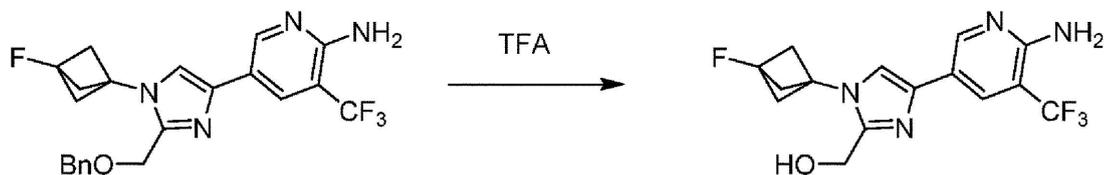
工程 1 : 5 - (2 - ((ベンジルオキシ) メチル) - 1 - (3 - フルオロピシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミン

DMF (4 5 m L) 中 の 中 間 体 I V (1 . 7 6 g 、 4 . 4 2 m m o l) 、 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミン (1 . 6 6 g 、 5 . 7 5 m m o l) 、 Pd (d p p f) Cl₂ (5 1 7 . 4 3 m g 、 7 0 7 . 1 6 μ m o l) 、 及 び K₂CO₃ (2 M 、 7 . 3 3 m L) の 混 合 物 を 脱 ガ ス し 、 N₂ で 3 回 パージ し 、 得 ら れ た 混 合 物 を 9 0 ° で 4 時 間 攪拌 し た 。 反 応 混 合 物 を H₂O (9 0 m L) で 希 釈 し 、 EtOAc (9 0 m L × 3) で 抽出 し た 。 合 わ せ た 有 機 層 を ブ ラ イ ン (9 0 m L × 3) で 洗 浄 し 、 Na₂SO₄ で 脱水 し 、 濾 過 し 、 そ し て 濃 縮 し た 。 残 渣 を 別 の バ ッ チ (2 0 4 m g ス ケール) と 合 わ せ 、 カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィー (SiO₂ 、 石 油 エー テル / EtOAc = 5 / 1 ~ 1 / 1) に よ り 精 製 し て 黄 色 固 体 と し て 標 記 化 合 物 (2 . 1 g 、 4 . 8 6 m m o l 、 収 率 1 0 9 . 8 8 %) を 与 えた 。 MS (ES⁺) C₂₂H₂₀F₄N₄O 要 求 値 : 4 3 2 、 実 測 値 : 4 3 3 [M + H]⁺ 。

20

30

【化 6 5】



【 0 2 5 6】

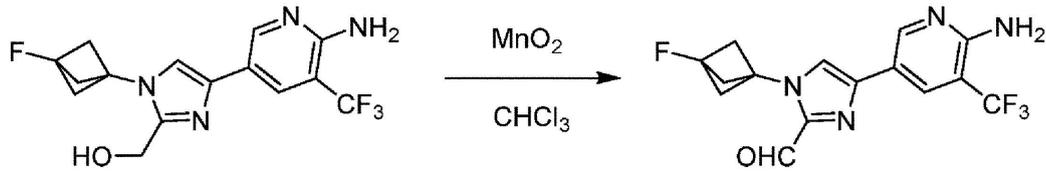
工程 2 : (4 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - フルオロピシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メタノール

TFA (2 0 m L) 中 の 前 の 工 程 か ら の 生 成 物 (1 . 6 g 、 3 . 7 0 m m o l) の 混 合 物 を 9 0 ° で 1 6 時 間 攪拌 し た 。 反 応 混 合 物 を 真 空 中 で 濃 縮 し た 。 残 渣 を NaHCO₃ (飽 和 a q) で ク エ ン チ し 、 EtOAc (8 0 m L × 3) で 抽出 し た 。 合 わ せ た 有 機 層 を Na₂SO₄ で 脱水 し 、 濾 過 し 、 そ し て 濃 縮 し た 。 残 渣 を カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィー (SiO₂ 、 石 油 エー テル / EtOAc = 2 / 1 ~ 0 / 1) に よ り 精 製 し て 白 色 固 体 と し て 標 記 化 合 物 (1 . 1 g 、 3 . 2 1 m m o l 、 収 率 8 6 . 8 5 % 、 純 度 1 0 0 %) を 与 えた 。 MS (ES⁺) C₁₅H₁₄F₄N₄O 要 求 値 : 3 4 2 、 実 測 値 : 3 4 3 [M + H]⁺ 。

40

50

【化66】



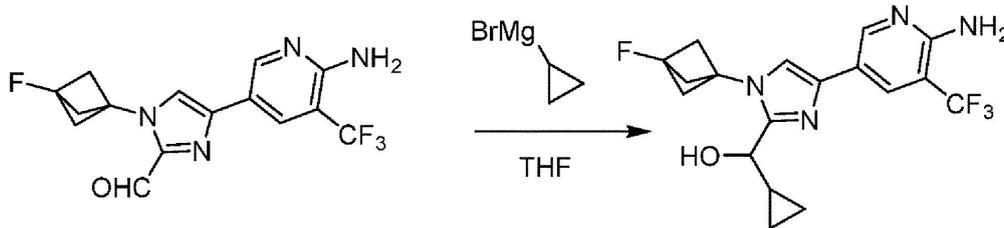
【0257】

工程3：4-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド 10

CHCl₃ (14 mL) 中の前の工程からの生成物 (700 mg、2.05 mmol) の混合物に MnO₂ (2.67 g、30.68 mmol) を添加し、得られた混合物を 50 で 21 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、ケーキを CH₂Cl₂ (20 mL × 3)、THF (10 mL × 3) 及び EtOAc (5 mL × 3) で連続的に洗浄した。合わせた濾液を真空中で濃縮した。粗生成物を別のバッチ (100 mg スケール) と合わせ、MTBE (40 mL) によりトリチュレートし、ケーキを真空中で乾燥させて黄色固体として標記化合物の第1のバッチ (540 mg、1.59 mmol、収率 77.75%) を与えた。濾液を分取 TLC (SiO₂、石油エーテル/EtOAc = 2/1) により精製して黄色固体として標記化合物の第2のバッチ (140 mg、411.43 μmol、収率 20.12%) を与えた。 20

MS (ES⁺) C₁₅H₁₂F₄N₄O 要求値：340、実測値：341 [M+H]⁺。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.82 (d, J = 0.88 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 1.68 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 2.81 (d, J = 2.0 Hz, 6H)。

【化67】



30

【0258】

工程4：(4-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)(シクロプロピル)メタノール(実施例6) 40

THF (4 mL) 中の前の工程からの生成物 (160 mg、470.21 μmol) の混合物にシクロプロピルマグネシウムプロミド (0.5 M、14.11 mL) を -70 で N₂ 下で滴下し、得られた混合物を -70 で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を後処理のための別のバッチ (10 mg スケール) と合わせた。合わせた混合物を NH₄Cl (20 mL) でクエンチし、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、そして濃縮した。残渣を分取 TLC (SiO₂、CH₂Cl₂/EtOAc/MeOH = 5/5/1)、続いて分取 HPLC (カラム：Phenomenex Synergi C18 150 mm × 30 mm × 4 μm; 移動相：[水 (0.225% FA) - ACN]; B% : 20% ~ 50%、10 分) により精製して白色固体として実施例6 (57.5 mg、144.37 μmol、収率 30.70%、純度 96 50

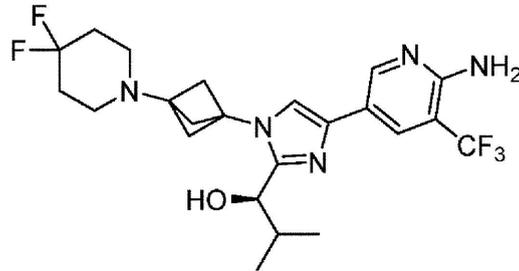
%) を与えた。

MS (ES⁺) C₁₈H₁₈F₄N₄O 要求値: 382、実測値: 383 [M+H]⁺。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.38 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.74 - 2.68 (m, 6H), 1.58 - 1.55 (m, 1H), 0.66 - 0.47 (m, 2H), 0.51 - 0.44 (m, 1H), 0.39 - 0.32 (m, 1H)。

【0259】

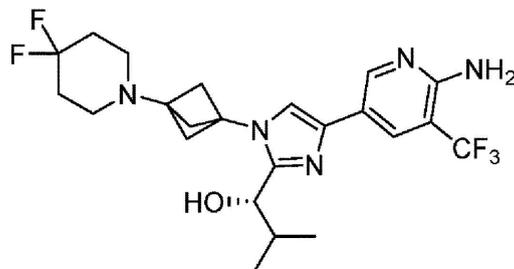
実施例 7 a 及び 7 b

【化 6 8】



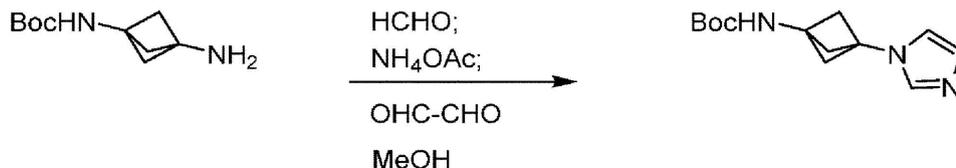
(R) - 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール
及び

【化 6 9】



(S) - 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール

【化 7 0】



工程 1 : tert - ブチル (3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)カルバメート

MeOH (20 mL) 中の tert - ブチル (3 - アミノビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)カルバメート (5 g、25.22 mmol) の溶液を MeOH (20 mL) 中の HCHO (2.73 g、33.58 mmol、2.5 mL) の溶液中に 0 で滴下し、次いで NH₄OAc (7.50 g、97.30 mmol) を添加し、5 分間攪拌した後、続いてメタノール (20 mL) 中のグリオキサール (4.44 g、30.60 mmol)

10

20

30

40

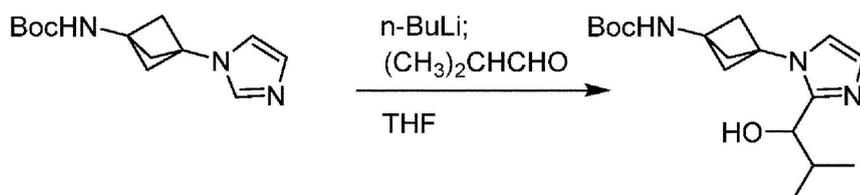
50

0.1、4.00 mL、純度40%)の溶液を0 で滴下し、得られた混合物を15 で16時間攪拌した。反応混合物の4つのバッチを合わせ、H₂O (300 mL)を添加した。混合物をEtOAc (300 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン (300 mL × 2)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、CH₂Cl₂/MeOH = 1/0 ~ 10/1)により精製して黄色油状物として標記化合物 (16.2 g、46.14 mmol、収率45.74%、純度71%)を与えた。

MS (ES⁺) C₁₃H₁₉N₃O₂ 要求値: 249、実測値: 250 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.55 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.92 (d, J = 1.24 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 2.48 (s, 6H), 1.46 (s, 9H)。

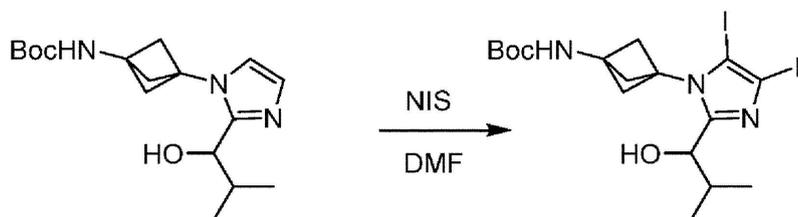
【化71】



【0260】

工程2: tert-ブチル(3-(2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-イミダゾール-1-イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバメート THF (160 mL)中の前の工程からの生成物 (5.0 g、14.24 mmol)の溶液にn-BuLi (2.5 M、40 mL、7.02当量)を-70 でN₂下で滴下した。-70 でN₂下で0.5時間攪拌した後、2-メチルプロパナール (4.74 g、65.74 mmol、6 mL)を添加し、得られた混合物を-70 でN₂下でさらに1.5時間攪拌した。反応混合物をNH₄Cl (飽和aq、100 mL)で-70 でゆっくりとクエンチし、次いで混合物をEtOAc (200 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL × 2)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/EtOAc = 3/1 ~ 0/1)により精製して淡黄色固体として標記化合物 (4.5 g、9.10 mmol、収率63.91%、純度65%)を与えた。MS (ES⁺) C₁₇H₂₇N₃O₃ 要求値: 321、実測値: 322 [M+H]⁺。

【化72】



【0261】

工程3: tert-ブチル(3-(2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4,5-ジヨード-1H-イミダゾール-1-イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバメート

DMF (100 mL)中の前の工程からの生成物 (3.2 g、6.47 mmol)の溶液にNIS (10 g、44.45 mmol)を0 で添加し、得られた混合物を50 で12時間攪拌した。Na₂SO₃ (飽和aq、80 mL)を0 で添加し、反応混合物を0 で30分間攪拌した。混合物をEtOAc (200 mL × 3)で抽出した。合わせた

10

20

30

40

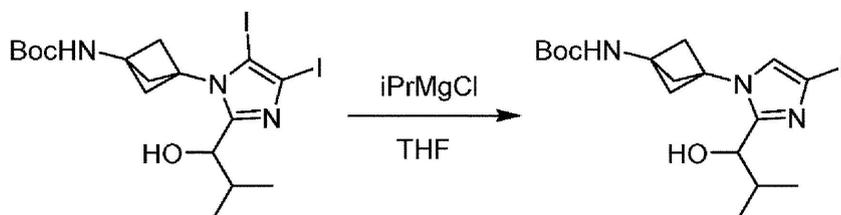
50

有機層をブライン(200 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/ $\text{EtOAc} = 10/1 \sim 1/1$)により精製して淡黄色固体として標記化合物(3.0 g、4.55 mmol、収率70.36%、純度87%)を与えた。

MS(ES^+) $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_3$ 要求値: 573、実測値: 574 [$\text{M} + \text{H}$]⁺

¹H NMR(400 MHz, CDCl_3) 4.99(s, 1H), 4.52-4.37(m, 1H), 2.86-2.80(m, 6H), 2.58-2.32(m, 1H), 2.04-1.98(m, 1H), 1.40(s, 9H), 0.96(d, $J = 6.4$, 3H), 0.95(d, $J = 6.4$, 3H)。

【化73】



【0262】

工程4: tert-ブチル(3-(2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-ヨード-1H-イミダゾール-1-イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバメート

THF(120 mL)中の前の工程からの生成物(4.0 g、6.98 mmol、1当量)の混合物に iPrMgCl (2 M、4.2 mL)を-70 で添加し、得られた混合物を-70 で N_2 下で1時間攪拌した。 NH_4Cl (飽和aq、60 mL)を-70 でゆっくりと添加し、次いで混合物を EtOAc (50 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(60 mL x 2)で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/ $\text{EtOAc} = 20/1 \sim 1/1$)により精製して淡黄色固体として標記化合物(1.8 g、3.74 mmol、収率53.63%、純度93%)を与えた。

MS(ES^+) $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{IN}_3\text{O}_3$ 要求値: 447、実測値: 448 [$\text{M} + \text{H}$]⁺。

¹H NMR(400 MHz, CDCl_3) 6.87(s, 1H), 5.13(s, 1H), 4.39(d, $J = 6.48$ Hz, 1H), 2.65-2.54(m, 6H), 2.16-2.07(m, 1H), 1.46(s, 9H), 1.02(d, $J = 6.60$ Hz, 3H), 0.89(d, $J = 6.72$ Hz, 3H)。

【化74】



【0263】

工程5: tert-ブチル(3-(2-(1-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-メチルプロピル)-4-ヨード-1H-イミダゾール-1-イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバメート

DMF(60 mL)中の前の工程からの生成物(1.8 g、3.74 mmol)の溶液に TBSCl (2.5 g、16.59 mmol、2.03 mL)及びイミダゾール(1.60 g、23.50 mmol)を0 で添加し、得られた混合物を30 で12時間攪拌

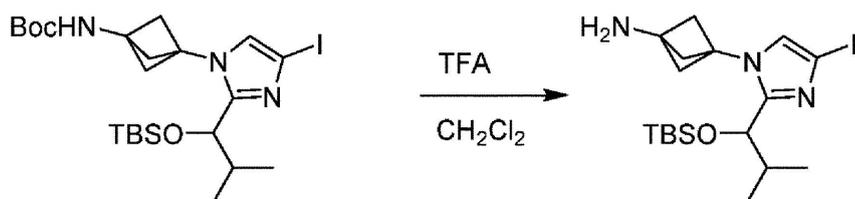
した。反応混合物をH₂O (60 mL)で希釈し、次いで混合物をEtOAc (100 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、そして濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル / EtOAc = 20 / 1 ~ 3 / 1)により精製して淡黄色固体として標記化合物 (2.1 g、3.74 mmol、収率99.92%)を与えた。

MS (ES⁺) C₂₃H₄₀IN₃O₃Si 要求値 : 561、実測値 : 562 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.77 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.33 (d, J = 9.28 Hz, 1H), 2.44 (s, 6H), 2.14 - 1.97 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 0.96 (d, J = 6.60 Hz, 3H), 0.74 (s, 9H), 0.60 (d, J = 6.72 Hz, 3H), 0.21 (s, 6H)。

10

【化75】



20

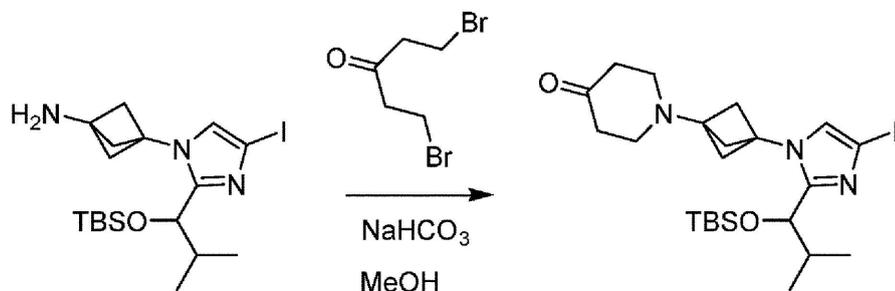
【0264】

工程6 : 3 - (2 - (1 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ) - 2 - メチルプロピル) - 4 - ヨード - 1H - イミダゾール - 1 - イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - アミン

CH₂Cl₂ (20 mL)中の前の工程からの生成物 (2.1 g、3.74 mmol)の溶液にTFA (12.94 g、113.45 mmol、8.40 mL)を0 で滴下し、得られた混合物を20 で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次いでNaHCO₃ (飽和aq、30 mL)を0 で添加し、混合物を0 で30分間攪拌し、次いでEtOAc (50 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン (80 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、そして濾過した。濾液を減圧下で濃縮して淡黄色油状物として標記化合物 (1.7 g、粗製物)を与え、さらなる精製を行うことなくこれを次の工程に使用した。MS (ES⁺) C₁₈H₃₂IN₃O₃Si 要求値 : 461、実測値 : 462 [M + H]⁺。

30

【化76】



40

【0265】

工程7 : 1 - (3 - (2 - (1 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ) - 2 - メチルプロピル) - 4 - ヨード - 1H - イミダゾール - 1 - イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル)ピペリジン - 4 - オン

MeOH (100 mL)中の前の工程からの生成物 (1.6 g、3.47 mmol)及びNaHCO₃ (1.60 g、19.05 mmol、740.74 μL)の混合物にMeOH (10 mL)中の1,5 - ジブロモペンタン - 3 - オン (2.00 g、8.20 mmol)

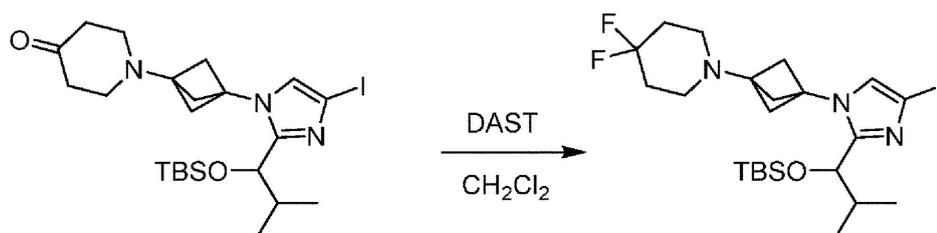
50

o 1) を 20 で滴下し、得られた混合物を 20 で 12 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、そして濾液を減圧下で濃縮した。次いで H₂O (40 mL) を 0 で添加し、混合物を 0 で 30 分間攪拌し、次いで EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、そして濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル / EtOAc = 10 / 1 ~ 2 / 1) により精製して淡黄色油状物として標記化合物 (1.54 g、2.83 mmol、収率 81.71%) を与えた。

MS (ES⁺) C₂₃H₃₈IN₃O₂Si 要求値 : 543、実測値 : 544 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.92 (s, 1H), 4.45 (d, J = 9.36 Hz, 1H), 2.89 - 2.74 (m, 4H), 2.51 (t, J = 6.12 Hz, 4H), 2.38 - 2.29 (m, 6H), 2.20 - 2.14 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.48 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.71 (d, J = 6.64 Hz, 3H), -0.11 (s, 6H)。

【化 77】



【0266】

工程 8 : 1 - (3 - (2 - (1 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 2 - メチルプロピル) - 4 - ヨード - 1H - イミダゾール - 1 - イル) ピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) - 4,4 - ジフルオロピペリジン

CH₂Cl₂ (30 mL) 中の前の工程からの生成物 (800 mg、1.47 mmol) の溶液に DAST (732.00 mg、4.54 mmol、600.00 μL) を 0 で添加し、得られた混合物を 20 で 2 時間攪拌した。NaHCO₃ (飽和 aq、60 mL) を 0 で添加し、反応混合物を 0 で 30 分間攪拌した。混合物を CH₂Cl₂ (60 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (80 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、そして濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を別のパッチ (700 mg スケール) と合わせ、カラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル / EtOAc = 10 / 1 ~ 2 / 1) により精製して淡黄色固体として標記化合物 (750 mg、1.33 mmol、収率 90.10%) を与えた。

MS (ES⁺) C₂₃H₃₈F₂IN₃OSi 要求値 : 565、実測値 : 566 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.04 - 6.95 (m, 1H), 4.55 (d, J = 9.28 Hz, 1H), 2.74 (t, J = 5.60 Hz, 4H), 2.47 - 2.38 (m, 6H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.04 (m, 4H), 1.18 (d, J = 6.48 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.81 (d, J = 6.72 Hz, 3H), 0.00 (s, 6H)。

10

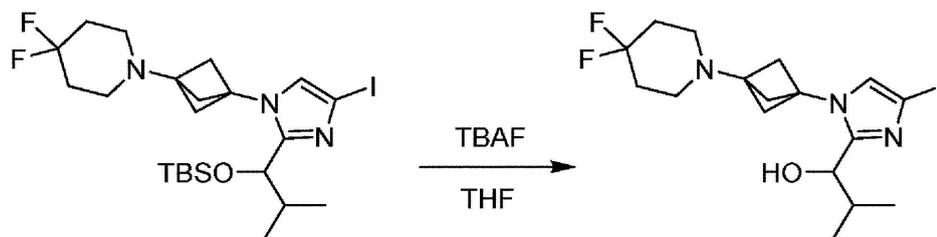
20

30

40

50

【化78】



【0267】

10

工程9：1 - (1 - (3 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル) - 4 - ヨード - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール (中間体V)

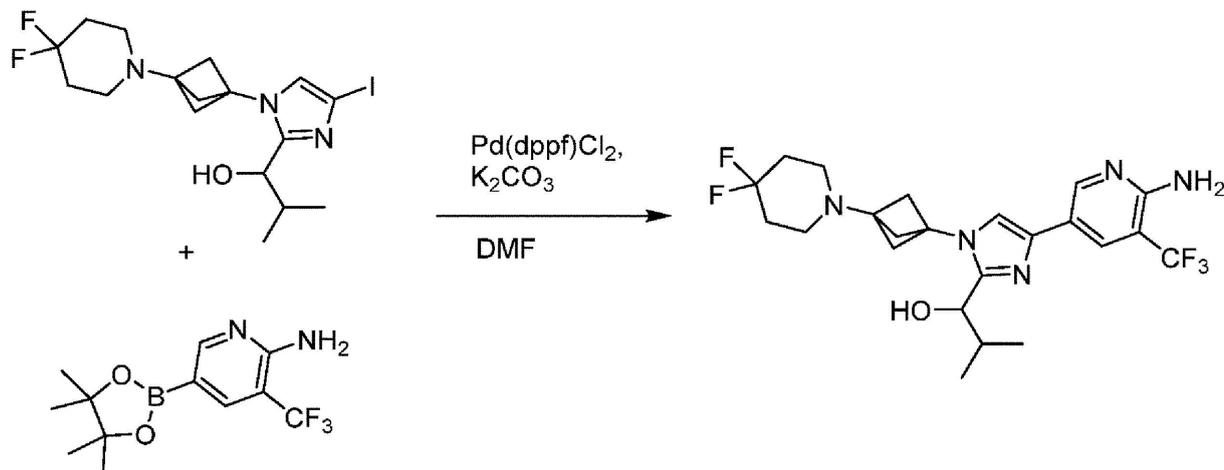
THF (30 mL) 中の前の工程からの生成物 (700 mg、1.24 mmol) の溶液に TBAF (1 M、4 mL) を 0 で滴下し、得られた混合物を 20 で4時間撹拌した。反応混合物を NH₄Cl (飽和 aq、50 mL) で 0 でゆっくりとクエンチし、次いで 0 で30分間撹拌した。混合物を EtOAc (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (400 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/EtOAc = 10/1 ~ 2/1) により精製して淡黄色固体として標記化合物 (450 mg、997.14 μmol、収率 80.56%) を与えた。

20

MS (ES⁺) C₁₇H₂₄F₂IN₃O 要求値：451、実測値：452 [M + H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.96 - 6.79 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 2.65 - 2.61 (m, 4H), 2.43 - 2.22 (m, 6H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 4H), 1.03 (d, J = 6.72 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.72 Hz, 3H)。

【化79】



30

40

【0268】

工程10：1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール

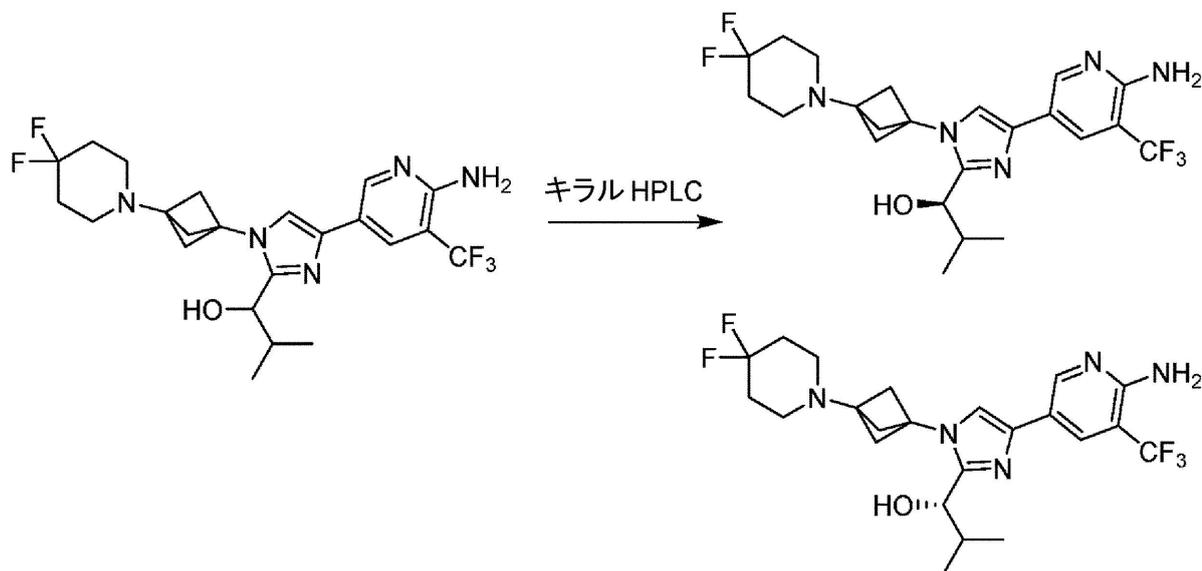
DMF (20 mL) 中の中間体V (400 mg、886.34 μmol)、5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - アミン (360.01 mg、1.25 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (160.00 mg、218.67 μmol)、及び K₂CO₃ (2 M

50

、 1 . 6 0 m L) の混合物を脱ガスし、N₂で3回パージし、得られた混合物を90 で N₂下で1時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液をH₂O (5 0 m l) で希釈し、EtOAc (1 0 0 m l × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 0 0 m l × 2) で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、そして濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc / CH₂Cl₂ / MeOH = 2 0 / 2 0 / 1 ~ 5 / 5 / 2)、続いてプレTLC (pre - TLC) (EtOAc / CH₂Cl₂ / MeOH = 5 / 5 / 2) により精製して淡黄色固体として標記化合物 (4 0 0 m g、7 9 0 . 9 5 μ m o l、収率 8 9 . 2 4 %、純度 9 6 %) を与えた。MS (ES⁺) C₂₃H₂₈F₅N₅O 要求値 : 4 8 5、実測値 : 4 8 6 [M + H]⁺。

【化 8 0】

10



20

【 0 2 6 9】

工程 1 1 : (R) - 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール及び (S) - 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール (実施例 7 a 及び 7 b)

30

前の工程からのラセミ生成物 (4 0 0 m g) をキラルHPLC (カラム : D A I C E L C H I R A L P A K A D (2 5 0 m m * 3 0 m m * 1 0 μ m) ; 移動相 : [0 . 1 % N H₄O H / E t O H] ; B % : 4 0 % ~ 4 0 %、2 . 5 分、7 0 分) により分離して未確定の絶対立体化学の 2 種のエナンチオマーを与えた。

【 0 2 7 0】

40

実施例 7 a を分取HPLC (カラム : B o s t o n G r e e n O D S 1 5 0 m m * 3 0 m m * 5 μ m ; 移動相 : [水 (0 . 2 2 5 % F A) - A C N] ; B % : 3 0 % ~ 6 0 %、1 0 分 ; カラム温度 : 3 0) により再精製し、白色固体として得た (1 1 9 . 3 m g、2 4 5 . 7 3 μ m o l、収率 2 9 . 8 2 %、純度 1 0 0 %) ; 保持時間 = 1 . 3 8 1 分 (カラム : A m y c o a t 5 0 m m * 4 . 6 m m * 3 μ m ; 移動相 : C O₂ について相 A 及び E t O H (0 . 0 5 % D E A) について相 B ; グラジエント溶出 : C O₂ 中の E t O H (0 . 0 5 % D E A) 5 % 4 0 % ; 流量 : 3 m L / 分 ; 波長 : 2 2 0 n m ; カラム温度 : 3 5 ; 背圧 : 1 0 0 b a r) 。

MS (ES⁺) C₂₃H₂₈F₅N₅O 要求値 : 4 8 5、実測値 : 4 8 6 [M + H]⁺。

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l₃) 8 . 4 7 (d , J = 1 . 6 0 H z , 1 H

50

), 8.00 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.41 (d, J = 6.12 Hz, 1H) 2.58 (t, J = 5.68 Hz, 4H), 2.33 - 2.26 (m, 6H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 2.01 - 1.93 (m, 4H), 0.95 (d, J = 6.72 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.72 Hz, 3H)。

【0271】

実施例 7 b を分取 HPLC : カラム : Phenomenex Synergi C18 150 mm * 25 mm * 10 μm ; 移動相 : [水 (0.225 % FA) - ACN] ; B % : 20 % ~ 42 %、11 分 ; カラム温度 : 30) により再精製し、白色固体として得た (113.0 mg、232.75 μmol、収率 28.25 %、純度 100 %) ; 保持時間 = 1.726 分 (カラム : Amycoat 50 mm * 4.6 mm * 3 μm ; 移動相 : CO₂ について相 A 及び EtOH (0.05 % DEA) について相 B ; グラジエント溶出 : CO₂ 中の EtOH (0.05 % DEA) 5 % 40 % ; 流量 : 3 mL / 分 ; 波長 : 220 nm ; カラム温度 : 35 ; 背圧 : 100 bar) 。

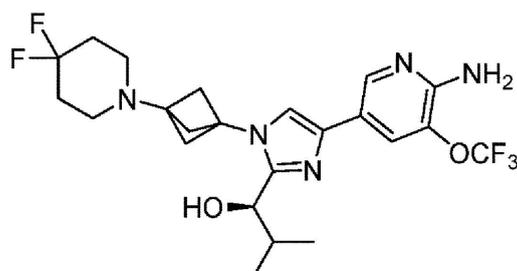
MS (ES⁺) C₂₃H₂₈F₅N₅O 要求値 : 485、実測値 : 486 [M + H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.55 (d, J = 1.48 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.49 (d, J = 6.36 Hz, 1H), 2.66 (br t, J = 5.64 Hz, 4H), 2.42 - 2.34 (m, 6H), 2.16 (m, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 4H), 1.04 (d, J = 6.72 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.84 Hz, 3H)。

【0272】

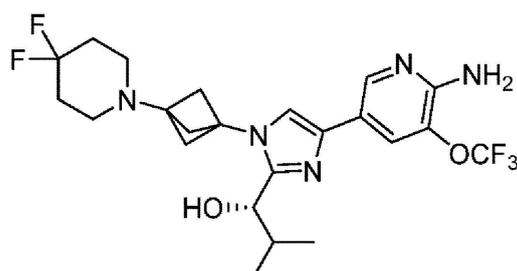
実施例 8 a 及び 8 b

【化 8 1】



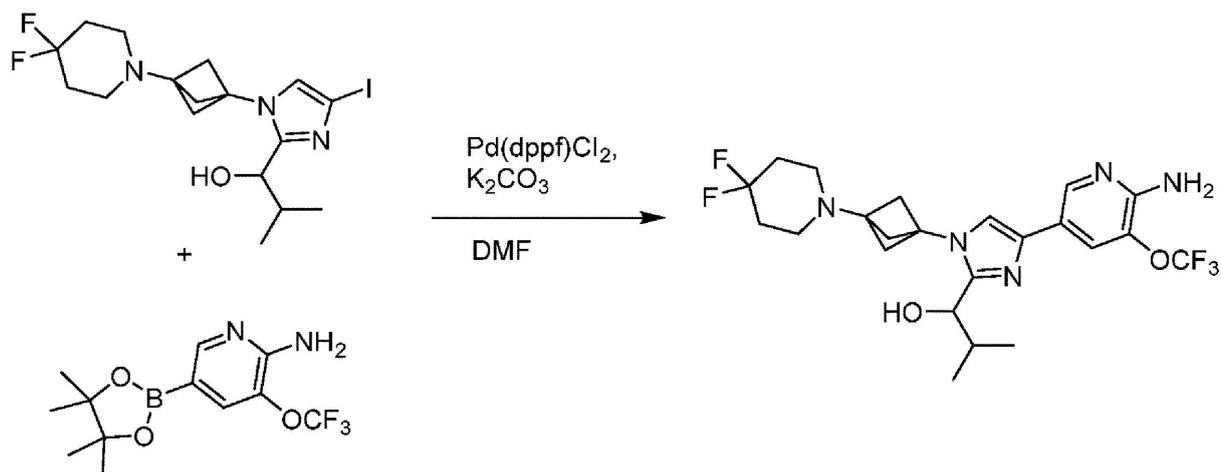
(R) - 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール 及び

【化 8 2】



(S) - 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール

【化 8 3】



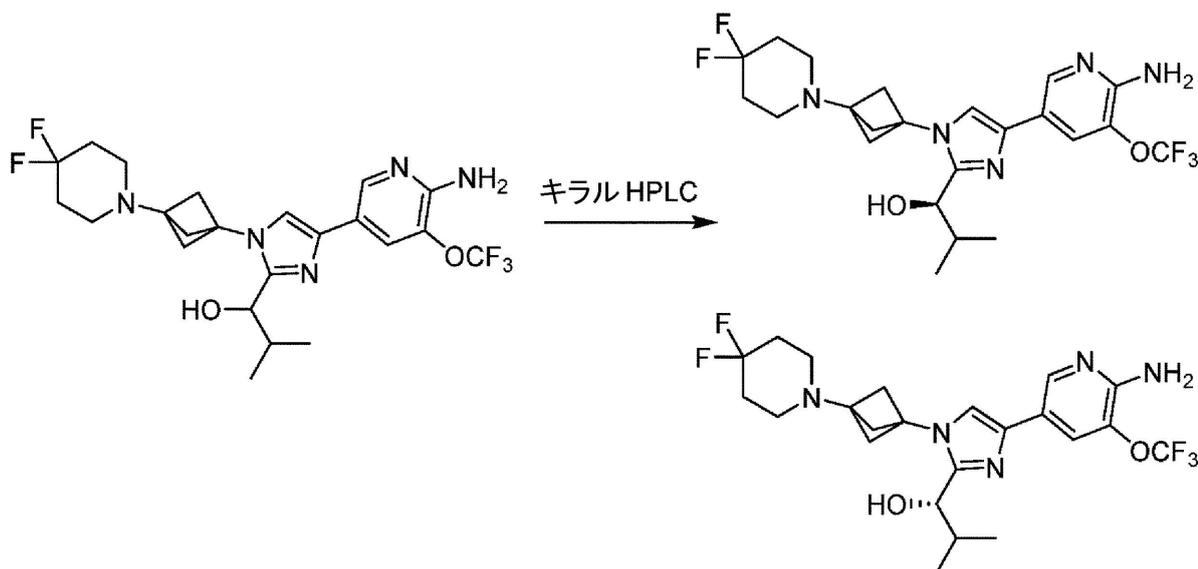
10

工程 1 : 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール DMF (20 mL) 中の中間体 V (400 mg、886.34 μ mol)、5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン - 2 - アミン (400 mg、1.32 mmol)、 K_2CO_3 (2 M、2.05 mL)、及び $Pd(dppf)Cl_2$ (160 mg、218.67 μ mol) の混合物を脱ガスし、 N_2 で 3 回パージし、得られた混合物を 90 で N_2 下で 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を H_2O (50 mL) で希釈し、 $EtOAc$ (100 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL \times 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、そして濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、 $EtOAc/CH_2Cl_2/MeOH = 20/20/1 \sim 5/5/2$)、続いてプレ HPLC (pre - HPLC) (カラム : Phenomenex Luna C18 150 mm \times 40 mm \times 15 μ m ; 移動相 : [水 (0.225 % FA) - ACN] ; B % : 11 % \sim 41 %、8.5 分 ; カラム温度 : 30) により精製して淡黄色固体として標記化合物 (400 mg、749.76 μ mol、収率 84.59 %、純度 94 %) を与えた。MS (ES +) $C_{23}H_{28}F_5N_5O_2$ 要求値 : 501、実測値 : 502 [M + H] $^+$ 。

20

30

【化 8 4】



40

50

【0273】

工程2：(R)-1-(4-(6-アミノ-5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-1-(3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オール及び(S)-1-(4-(6-アミノ-5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-1-(3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オール(実施例8a及び8b)

前の工程からのラセミ化合物(400mg)をキラルHPLC(カラム：DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm*30mm*5μm);移動相:[0.1% NH₄OH/EtOH];B%:25%~25%、6.5分;45分)により分離して未確定の絶対立体化学の2種のエナンチオマーを与えた。

10

【0274】

実施例8aを白色固体として得た(107.6mg、214.56μmol、収率28.62%、純度100%);保持時間=1.238分(カラム：Chiralpak AD-3 50mm*4.6mm*3μm;移動相：CO₂について相A及びEtOH(0.05%DEA)について相B;グラジエント溶出：CO₂中のEtOH(0.05%DEA)5%40%;流量：3mL/分;波長：220nm;カラム温度：35;背圧：100bar)。

MS(ES⁺)C₂₃H₂₈F₅N₅O₂要求値：501、実測値：502[M+H]⁺

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.33(d, J=1.84Hz, 1H), 7.77(d, J=1.6Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 4.76(s, 2H), 4.48(dd, J=8.66, 6.24Hz, 1H), 2.96(d, J=8.80Hz, 1H), 2.66(t, J=5.68Hz, 4H), 2.42-2.31(m, 6H), 2.20-2.12(m, 1H), 2.11-2.00(m, 4H), 1.03(d, J=6.72Hz, 3H), 0.96(d, J=6.86Hz, 3H)。

【0275】

実施例8bを白色固体として得た(146.4mg、291.93μmol、収率38.94%、純度100%);保持時間=1.492分(カラム：Chiralpak AD-3 50mm*4.6mm*3μm;移動相：CO₂について相A及びEtOH(0.05%DEA)について相B;グラジエント溶出：CO₂中のEtOH(0.05%DEA)5%40%;流量：3mL/分;波長：220nm;カラム温度：35;背圧：100bar)。

30

MS(ES⁺)C₂₃H₂₈F₅N₅O₂要求値：501、実測値：502[M+H]⁺

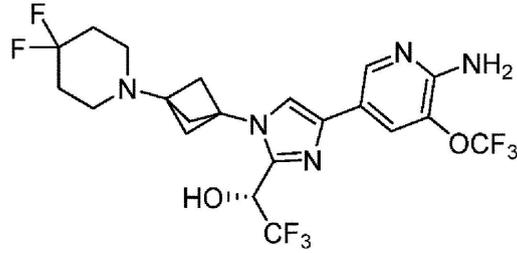
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.34(d, J=1.83Hz, 1H), 7.80-7.74(m, 1H), 6.99(s, 1H), 4.77(s, 2H), 4.48(dd, J=8.68, 6.24Hz, 1H), 2.97(d, J=8.68Hz, 1H), 2.66(t, J=5.68Hz, 4H), 2.41-2.33(m, 6H), 2.21-2.12(m, 1H), 1.97-2.11(m, 4H), 1.03(d, J=6.60Hz, 3H), 0.97(d, J=6.72Hz, 3H)。

40

【0276】

実施例9a及び9b

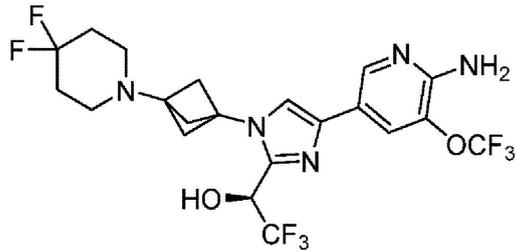
【化 8 5】



10

(R) - 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン - 3 - イル)
 - 1 - (3 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペン
 タン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノ
 ール
 及び

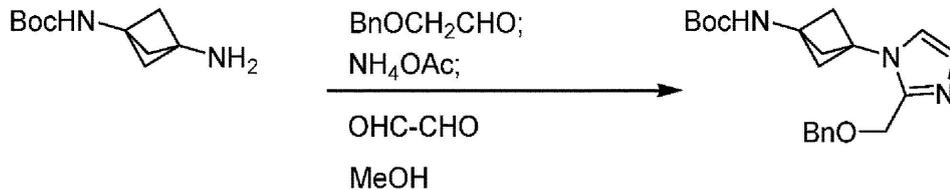
【化 8 6】



20

(S) - 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン - 3 - イル)
 - 1 - (3 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペン
 タン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノ
 ール

【化 8 7】



30

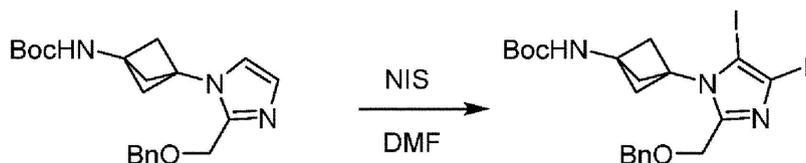
工程 1 : tert - ブチル (3 - (2 - ((ベンジルオキシ) メチル) - 1 H - イミダゾ
 ール - 1 - イル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) カルバメート

MeOH (125 mL) 中の 2 - ベンジルオキシアセトアルデヒド (4 . 19 g 、 27
 . 90 mmol 、 3 . 92 mL) の混合物に tert - ブチル (3 - アミノビシクロ [1
 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) カルバメート (5 g 、 25 . 22 mmol) 、 NH₄O
 Ac (6 . 57 g 、 85 . 23 mmol) を添加し、続いて MeOH (25 mL) 中のグ
 リオキサール (4 . 45 g 、 30 . 67 mmol 、 4 . 01 mL 、 純度 40 %) の溶液を
 0 で滴下した。混合物を 25 で 16 時間攪拌した。反応混合物の 2 つのバッチを合わ
 せた。合わせた混合物を H₂O (500 mL) で希釈し、EtOAc (400 mL × 4)
 で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、そして真空中で濃縮して
 黄色油状物として標記化合物 (22 g 、 粗製物) を与えた。MS (ES⁺) C₂₁H₂₇
 N₃O₃ 要求値 : 369 、 実測値 : 370 [M + H]⁺。

40

50

【化88】



【0277】

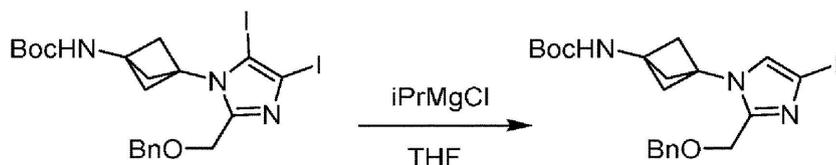
工程2: tert-ブチル(3-(2-(ベンジルオキシ)メチル)-4,5-ジヨード-1H-イミダゾール-1-イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバメート

10

DMF (120 mL) 中の前の工程からの生成物 (22 g、59.55 mmol) の混合物に NIS (66.98 g、297.73 mmol) を 0 で添加した。混合物を 50 で 9 時間攪拌した。反応混合物の 2 つのバッチを合わせ、Na₂S₂O₃ (飽和 aq、400 mL) でクエンチし、EtOAc (400 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (300 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、そして濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/EtOAc = 10/1 ~ 3/1) により精製し、次いで MTBE (80 mL) によりトリチュレートし、そして濾過した。ケーキを EtOAc (30 mL) で洗浄し、真空中で乾燥させて白色固体として標記化合物 (10 g、16.10 mmol、収率 13.52%、純度 100%) を与えた。MS (ES⁺) C₂₁H₂₅I₂N₃O₃ 要求値: 621、実測値: 622 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.43 - 7.22 (m, 5H), 5.02 (brs, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.82 (s, 6H), 1.48 (s, 9H)。

20

【化89】



30

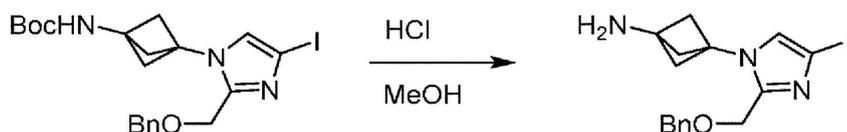
【0278】

工程3: tert-ブチル(3-(2-(ベンジルオキシ)メチル)-4-ヨード-1H-イミダゾール-1-イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバメート

THF (160 mL) 中の -70 の前の工程からの生成物 (7.8 g、12.56 mmol) の混合物に iPrMgCl (2 M、8.79 mL) を滴下し、混合物を -70 で 2 時間攪拌した。反応混合物を NH₄Cl (飽和 aq、400 mL) 中に注ぎ、EtOAc (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (500 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して白色固体として標記化合物 (6.12 g、12.35 mmol、収率 98.40%) を与えた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.38 - 7.28 (m, 5H), 6.97 (s, 1H), 5.05 (brs, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.52 (brs, 6H), 1.45 (s, 9H)。

40

【化90】



50

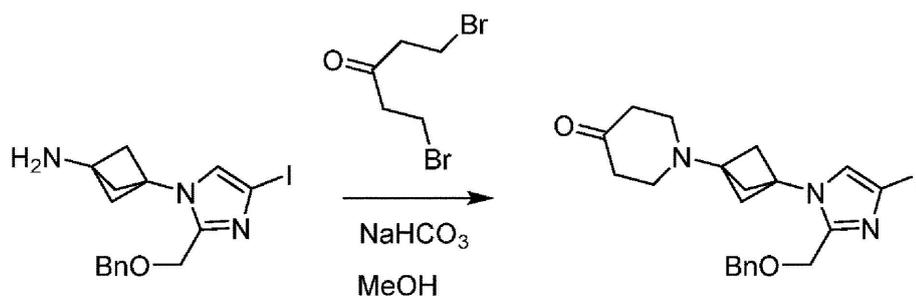
【0279】

工程4：3-(2-((ベンジルオキシ)メチル)-4-ヨード-1H-イミダゾール-1-イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン

無水MeOH(70mL)中の前の工程からの生成物(7.7g、15.54mmol)の溶液にHCl/MeOH(4M、70mL)を添加し、得られた混合物を20で4時間攪拌した。反応物を濃縮した。残渣をNaHCO₃(飽和aq、200mL)中に注ぎ、得られた混合物をEtOAc(200mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(400mL)により洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、そして濃縮して黄色油状物として標記化合物(6g、15.18mmol、収率97.66%)を与えた。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.40-7.20(m, 5H), 6.96(s, 1H), 4.58(s, 2H), 4.48(s, 2H), 2.31(s, 6H)。

10

【化91】



20

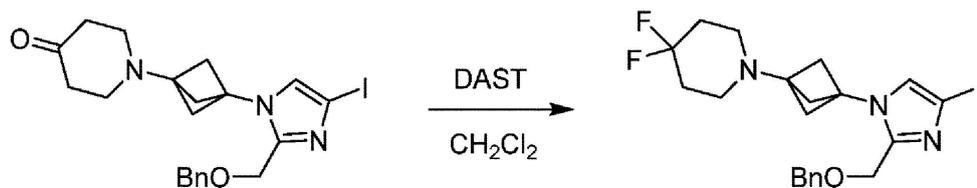
【0280】

工程5：1-(3-(2-((ベンジルオキシ)メチル)-4-ヨード-1H-イミダゾール-1-イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)ピペリジン-4-オン

MeOH(110mL)中の前の工程からの生成物(2.2g、5.57mmol)及びNaHCO₃(2.34g、27.83mmol)の混合物にMeOH(11mL)中の1,5-ジブロモペンタン-3-オン(2.72g、11.13mmol)を滴下し、得られた混合物を60に1時間加熱した。反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=1/1)により精製して黄色固体として標記化合物の第1のバッチ(4.1g、8.59mmol、収率51.44%)及び黄色油状物として標記化合物の第2のバッチ(700mg、1.04mmol、収率6.24%、純度71%)を与えた。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.35-7.28(m, 5H), 6.99(s, 1H), 4.60(s, 2H), 4.49(s, 2H), 2.79(t, J=6.2Hz, 4H), 2.49(t, J=6.2Hz, 4H), 2.32(s, 6H)。

30

【化92】



40

【0281】

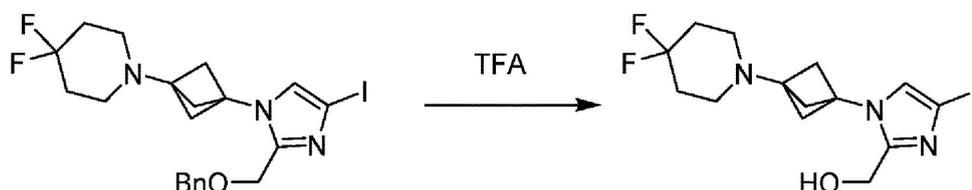
工程6：1-(3-(2-((ベンジルオキシ)メチル)-4-ヨード-1H-イミダゾール-1-イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-4,4-ジフルオロピペリジン(中間体VI)

CH₂Cl₂(40mL)中の前の工程からの生成物(2g、4.19mmol)の溶液にDAST(1.42g、8.80mmol、1.16mL)を添加し、得られた混合

50

物を 20 で 0.5 時間激しく撹拌した。反応混合物を水 (100 mL) 中に注ぎ、 CH_2Cl_2 (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、そして濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (石油エーテル / EtOAc = 5 / 1 ~ 1 / 1) により精製して白色固体として標記化合物 (1.53 g、3.06 mmol、収率 73.13%) を与えた。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.38 - 7.28 (m, 5H), 6.99 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.63 - 2.59 (m, 4H), 2.28 (s, 6H), 2.09 - 1.97 (m, 4H)。

【化 9 3】



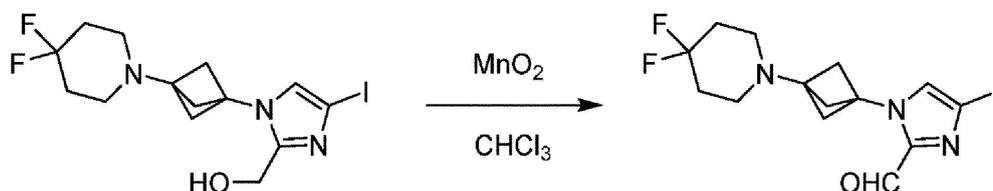
10

【0 2 8 2】

工程 7 : (1 - (3 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) - 4 - ヨード - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メタノール TFA (34 mL) 中の中間体 VI (3.4 g、6.81 mmol) の混合物を 90 で 16 時間撹拌した。反応混合物を別のバッチ (11.7 g スケール) と合わせた。合わせた混合物を真空中で濃縮した。残渣を NaHCO_3 (飽和 aq、220 mL) でクエンチし、EtOAc (220 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、そして真空中で濃縮して粗生成物を与えた。粗生成物を MTBE (140 mL) によりトリチュレートし、濾過した。ケーキを真空中で乾燥させて黄色固体として標記化合物の第 1 のバッチ (8.2 g、純度 89%) を与えた。濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、 CH_2Cl_2 / MeOH = 1 / 0 ~ 10 / 1) により精製して黄色固体として標記化合物の第 2 のバッチ (3.6 g、純度 80%) を与えた。MS (ES⁺) $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{IN}_3\text{O}$ 要求値 : 409、実測値 : 410 [M + H]⁺。

20

【化 9 4】



30

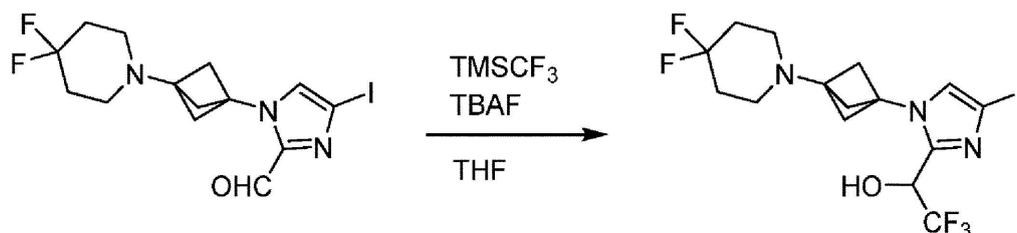
【0 2 8 3】

工程 8 : 1 - (3 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) - 4 - ヨード - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒド CHCl_3 (80 mL) 中の前の工程からの生成物 (5 g、12.22 mmol) の混合物に MnO_2 (15.93 g、183.28 mmol) を 15 で N_2 下で添加し、得られた混合物を 50 で 16 時間撹拌した。反応混合物を濾過した。ケーキを THF (25 mL × 2)、 CH_2Cl_2 (50 mL × 2)、及び EtOAc (50 mL × 2) で連続的に洗浄した。濾液を真空中で濃縮して黄色固体として標記化合物 (4.44 g、10.90 mmol、収率 89.24%) を与えた。MS (ES⁺) $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{IN}_3\text{O}$ 要求値 : 407、実測値 : 408 [M + H]⁺。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 9.70 (s, 1H), 7.17 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 2.65 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 2.41 (s, 6H), 2.11 - 1.97 (m, 4H)。

40

50

【化95】



【0284】

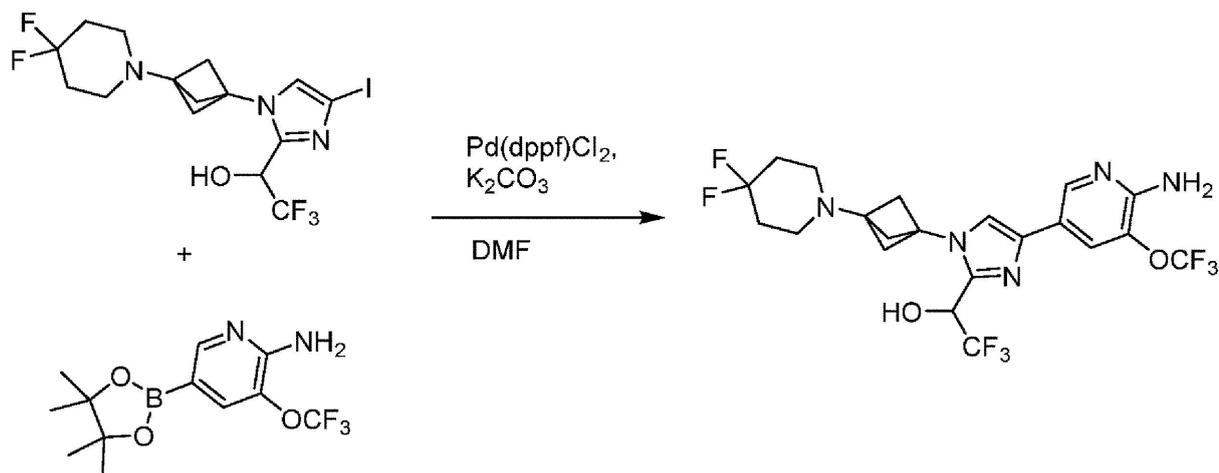
10

工程9：1 - (1 - (3 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル) - 4 - ヨード - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタノール (中間体VII)

以下の反応物の2つのバッチを平行にランした。THF (150 mL) 中の前の工程からの生成物 (2.5 g, 6.14 mmol) の溶液にTHF (100 mL) 中のTMSCF₃ (10.48 g, 73.67 mmol) の溶液を -20 でN₂下で1時間滴下し、10分間攪拌した後、TBAF (1M, 73.67 mL) を -20 でN₂下で1時間滴下し、得られた混合物を -20 で0.5時間攪拌した。反応混合物の2つのバッチをNH₄Cl (飽和 aq, 1000 mL) でクエンチし、EtOAc (1000 mL × 3) を抽出した。有機層をNH₄Cl (飽和 aq, 1000 mL × 3) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、そして濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, 石油エーテル/EtOAc = 10/1 ~ 3/1) により精製して黄色固体として標記化合物 (4.14 g, 8.68 mmol, 収率70.65%) を与えた。MS (ES⁺) C₁₅H₁₇F₅IN₃O 要求値: 477、実測値: 478 [M+H]⁺。

20

【化96】



30

【0285】

40

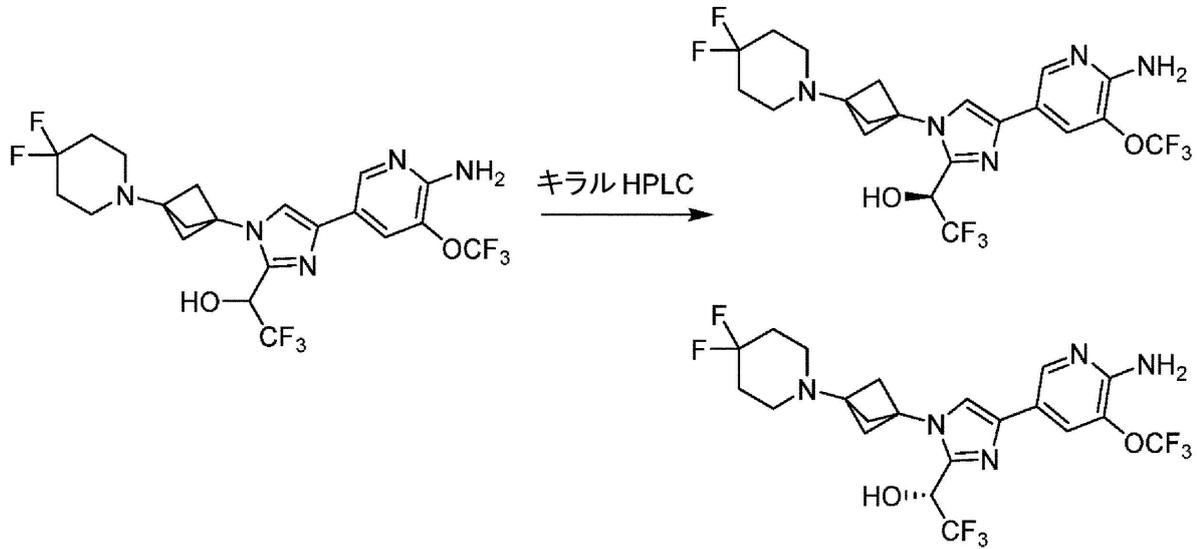
工程10：1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメトキシ)ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタノール

DMF (50 mL) 中の前の工程からの生成物 (3 g, 6.29 mmol)、5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 - (トリフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - アミン (2.56 g, 8.42 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (689.99 mg, 942.98 μmol)、及びK₂CO₃ (2M, 10.47 mL) の混合物を脱ガスし、N₂で3回パージし、得られた混合物を90 でN₂雰囲気下で1時間攪拌した。この反応混合物をH₂O (60 mL) で希釈し、EtO

50

Ac (60 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (60 × 3) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、そして濾過した。濾液を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/EtOAc = 8/1 ~ 1/1)、続いて分取HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 150 mm × 4.0 mm × 15 μm; 移動相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 25% ~ 55%、9分) により精製して白色固体として標記化合物 (1.8 g、3.34 mmol、収率 53.20%、純度 98%) を与えた。MS (ES⁺) C₂₁H₂₁F₈N₅O₂ 要求値: 527、実測値: 528 [M + H]⁺。

【化 97】



10

20

【0286】

工程 11: (S) - 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメトキシ)ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル)ピシクロ [1.1.1]ペンタン - 1 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタノール及び (R) - 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメトキシ)ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル)ピシクロ [1.1.1]ペンタン - 1 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタノール (実施例 9a 及び 9b)

30

ラセミ標記化合物 (1.8 g) をキラルHPLC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OJ - H (250 mm × 30 mm × 5 μm); 移動相: [0.1% NH₄OH / EtOH]; B%: 20% ~ 20%、4.95分; 149分) により分離して未確定の絶対立体化学の 2 種のエナンチオマーを与えた。

【0287】

実施例 9a を白色固体として得た、687.4 mg、1.26 mmol、収率 36.92%、純度 97%); 保持時間 = 0.878 (カラム: Chiralcel OJ - 3 50 mm × 4.6 mm × 3 μm; 移動相: CO₂ について相 A 及び EtOH (0.05% DEA) について相 B; グラジエント溶出: CO₂ 中の EtOH (0.05% DEA) 5% 40%; 流量: 3 mL / 分; 検出器: PDA; カラム温度: 35; 背圧: 100 bar)。

40

MS (ES⁺) C₂₁H₂₁F₈N₅O₂ 要求値: 527、実測値: 528 [M + H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.11 (br s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.37 (br s, 1H), 2.66 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.44 - 2.34 (m, 6H), 2.13 - 2.00 (m, 4H)

50

【0288】

実施例 9 b を白色固体として得た (697.2 mg、1.31 mmol、収率 38.38%、純度 99%) ; 保持時間 = 1.150 (カラム: Chiralcel OJ-3 50 mm * 4.6 mm * 3 μm ; 移動相: CO₂ について相 A 及び EtOH (0.05% DEA) について相 B ; グラジエント溶出: CO₂ 中の EtOH (0.05% DEA) 5% 40% ; 流量: 3 mL / 分 ; 検出器: PDA ; カラム温度: 35 ; 背圧: 100 bar) 。

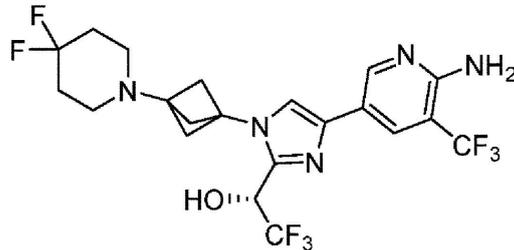
MS (ES⁺) C₂₁H₂₁F₈N₅O₂ 要求値: 527、実測値: 528 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.79 - 7.66 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.33 (br s, 1H), 5.14 (br d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.65 (br t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.43 - 2.34 (m, 6H), 2.12 - 1.99 (m, 4H) 。

【0289】

実施例 10 a 及び 10 b

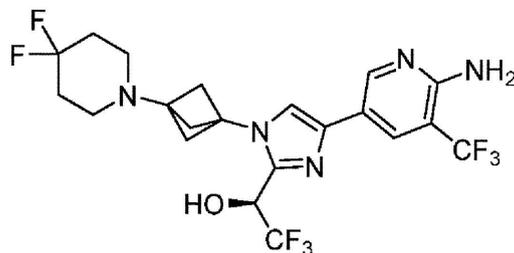
【化 98】



(R) - 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール

及び

【化 99】



(S) - 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン - 1 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール

10

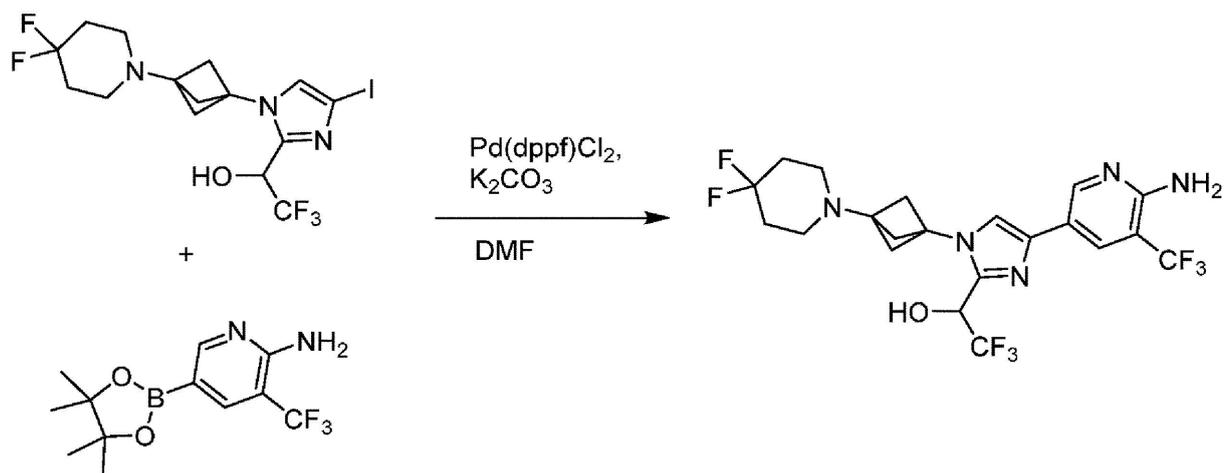
20

30

40

50

【化 1 0 0】



10

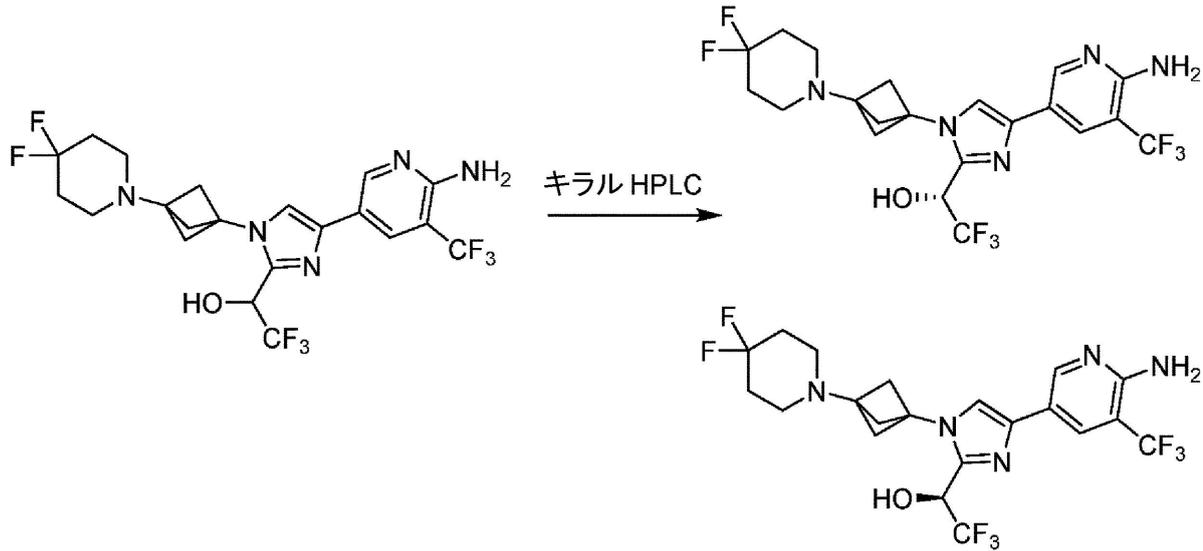
工程 1 : 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル)ピシクロ[1 . 1 . 1]ペンタン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール

DMF (6 0 m L) 中 の 中 間 体 V I I (2 g 、 4 . 1 9 m m o l) 、 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - アミン (1 . 6 2 g 、 5 . 6 2 m m o l) 、 P d (d p p f) C l 2 (4 5 9 . 9 9 m g 、 6 2 8 . 6 5 μ m o l) 、 及 び K 2 C O 3 (2 M 、 6 . 9 8 m L) の 混 合 物 を 脱 ガ ス し 、 N 2 で 3 回 パージし、得られた混合物を 9 0 で N 2 雰 囲 気 下 で 1 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 混 合 物 を 別 の バ ッ チ (1 g ス ケール) と 合 わ せ 、 H 2 O (5 0 m L) で 希 釈 し 、 E t O A c (3 0 m L x 3) で 抽 出 し た 。 合 わ せ た 有 機 層 を プ ラ イ ン (4 5 m L x 2) で 洗 浄 し 、 N a 2 S O 4 で 脱 水 し 、 濾 過 し 、 そ し て 濃 縮 し た 。 残 渣 を カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (S i O 2 、 石 油 エ ー テ ル / E t O A c = 2 / 1 ~ 1 / 2) 、 続 い て 分 取 H P L C (カ ラ ム : P h e n o m e n e x l u n a C 1 8 1 5 0 * 4 0 m m * 1 5 μ m ; 移 動 相 : [水 (0 . 2 2 5 % F A) - A C N] ; B % : 2 4 % ~ 5 4 % 、 9 分) に よ り 精 製 し て 白 色 固 体 と し て 標 記 化 合 物 の 第 1 の バ ッ チ (9 0 8 m g 、 1 . 7 2 m m o l 、 収 率 4 1 . 0 9 % 、 純 度 9 7 %) 及 び 黄 色 固 体 と し て 第 2 の バ ッ チ (2 9 3 m g 、 4 7 2 . 2 0 μ m o l 、 収 率 1 1 . 2 7 % 、 純 度 8 0 %) を 与 え た 。 M S (E S +) C 2 1 H 2 1 F 8 N 5 O 要 求 値 : 5 1 1 、 実 測 値 : 5 1 2 [M + H] + 。

40

50

【化 1 0 1】



10

【 0 2 9 0】

工程 2 : (R) - 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール及び (S) - 1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール (実施例 1 0 a 及び 1 0 b)

20

ラセミ標記化合物 (1 . 3 g) をキラル H P L C (カラム : D A I C E L C H I R A L P A K A D - H (2 5 0 m m * 3 0 m m * 5 μ m) ; 移動相 : [0 . 1 % N H ₄ O H / E t O H] ; B % : 2 5 % ~ 2 5 % 、 2 . 2 分 ; 3 8 0 分) により分離して未確定の絶対立体化学の 2 種のエナンチオマーを与えた。

【 0 2 9 1】

実施例 1 0 a を白色固体として得た (6 0 2 . 4 m g 、 1 . 1 7 m m o l 、 収率 4 5 . 8 8 % 、 純度 9 9 %) ; 保持時間 = 1 . 2 3 7 (カラム : C h i r a l p a k A D - 3 5 0 m m * 4 . 6 m m * 3 μ m ; 移動相 : C O ₂ について相 A 及び I P A (0 . 0 5 % D E A) について相 B ; グラジエント溶出 : C O ₂ 中の I P A (0 . 0 5 % D E A) 5 % 4 0 % ; 流量 : 3 m L / 分 ; 検出器 : P D A ; カラム温度 : 3 5 ; 背圧 : 1 0 0 b a r) 。

30

M S (E S ⁺) C ₂₁ H ₂₁ F ₈ N ₅ O 要求値 : 5 1 1 、 実測値 : 5 1 2 [M + H] ⁺ 。
¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 5 8 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) , 8 . 0 7 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 1 4 (s , 1 H) , 5 . 1 2 (b r s , 1 H) , 5 . 0 2 (s , 2 H) , 4 . 3 6 (b r d , J = 7 . 0 H z , 1 H) , 2 . 6 6 (t , J = 5 . 6 H z , 4 H) , 2 . 4 4 - 2 . 3 4 (m , 6 H) , 2 . 1 2 - 2 . 0 0 (m , 4 H) 。

40

【 0 2 9 2】

実施例 1 0 b を白色固体として得た (5 6 6 . 1 m g 、 1 . 1 1 m m o l 、 収率 4 3 . 5 5 % 、 純度 1 0 0 %) ; 保持時間 = 1 . 3 9 9 (カラム : C h i r a l p a k A D - 3 5 0 m m * 4 . 6 m m * 3 μ m ; 移動相 : C O ₂ について相 A 及び I P A (0 . 0 5 % D E A) について相 B ; グラジエント溶出 : C O ₂ 中の I P A (0 . 0 5 % D E A) 5 % 4 0 % ; 流量 : 3 m L / 分 ; 検出器 : P D A ; カラム温度 : 3 5 ; 背圧 : 1 0 0 b a r) 。

M S (E S ⁺) C ₂₁ H ₂₁ F ₈ N ₅ O 要求値 : 5 1 1 、 実測値 : 5 1 2 [M + H] ⁺ 。

50

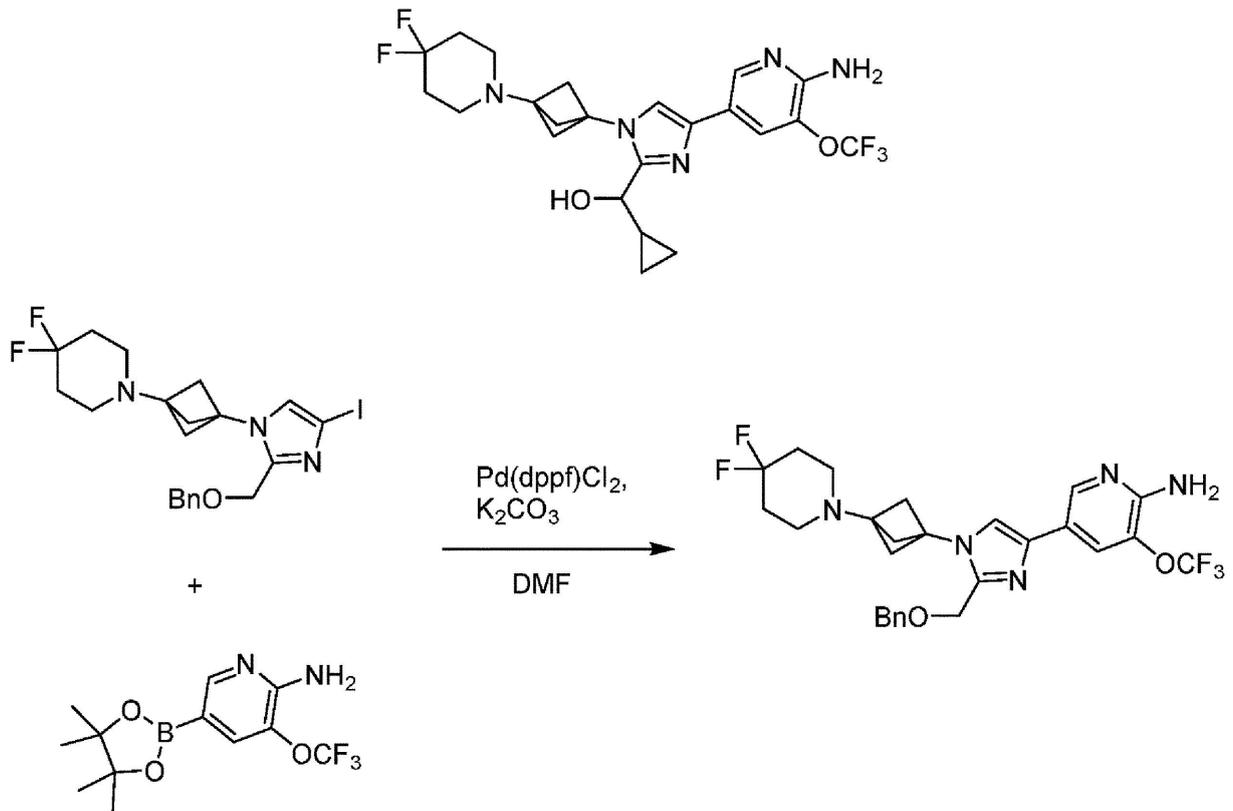
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.58 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.12 (br s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.36 (br d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.66 (t, $J = 5.6$ Hz, 4H), 2.41 - 2.36 (m, 6H), 2.11 - 2.00 (m, 4H)。

【0293】

実施例 11

(4-(6-アミノ-5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-1-(3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)(シクロプロピル)メタノール (IACS-071089)

【化102】



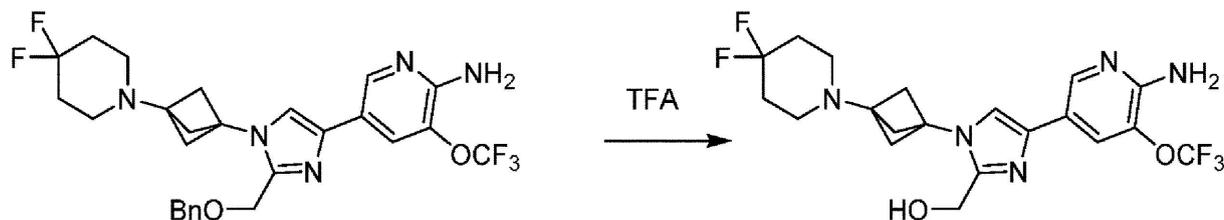
工程 1 : 5-(2-((ベンジルオキシ)メチル)-1-(3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-アミン

DMF (30 mL) 中の中間体 VI (1 g、2.00 mmol) 及び 5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-アミン (791.64 mg、2.60 mmol) の混合物に Pd(dppf)Cl₂ (250.00 mg、341.67 μmol) 及び K₂CO₃ (2 M、3.30 mL) を N₂ 下で添加した。混合物を 90 に 0.5 時間加熱した。反応混合物を水 (100 mL) 中に注ぎ、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を CaCl₂ (飽和 aq、100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (石油エーテル / EtOAc = 1 / 1 ~ 0 / 1) により精製して黄色固体として標記化合物 (0.9 g、1.47 mmol、収率 73.60%、純度 90%) を与えた。

MS (ES⁺) C₂₇H₂₈F₅N₅O₂ 要求値 : 549、実測値 : 550 [M + H]⁺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.35 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 5H), 7.08 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 2.62 (br t, $J = 5.6$ Hz, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.13 - 1.98 (m, 4H)。

【化103】



10

【0294】

工程2：(4-(6-アミノ-5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-1-(3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メタノール

TFA (8 mL) 中の前の工程からの生成物 (900 mg、1.64 mmol) の混合物を90 で12時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を NaHCO_3 (飽和 aq、50 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL \times 3) で抽出した。有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、そして濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラム (EtOAc / メタノール = 100 / 1 ~ 20 / 1) により精製して灰色固体としての標記化合物 (550 mg、1.10 mmol、収率 67.25%、純度 92%) を与えた。

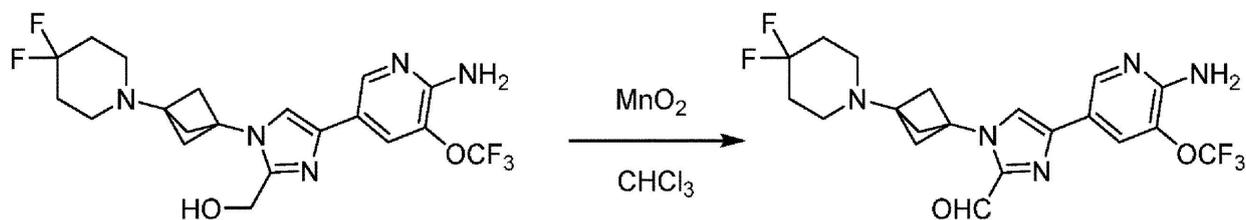
20

MS (ES⁺) $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_2$ 要求値：459、実測値：460 [M+H]⁺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.31 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 2.66 (t, $J = 5.6$ Hz, 4H), 2.38 (s, 6H), 2.12 - 1.96 (m, 4H)。

30

【化104】



【0295】

工程3：4-(6-アミノ-5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-1-(3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド

CHCl_3 (5 mL) 中の前の工程からの生成物 (150 mg、326.50 μmol) の溶液に MnO_2 (283.85 mg、3.27 mmol) を添加し、得られた混合物を50 で48時間攪拌した。反応混合物を濾過し、そして濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取 TLC (石油エーテル / EtOAc = 1 / 1) により精製して黄色固体として標記化合物 (65 mg、103.74 μmol 、収率 31.77%、純度 73%) を与えた。

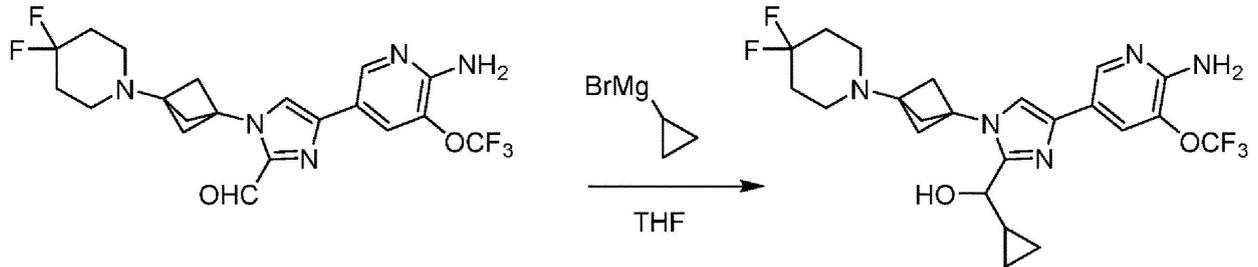
40

MS (ES⁺) $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_2$ 要求値：457、実測値：458 [M+H]⁺

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 9.81 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 2.68 (t, $J = 5.6\text{ Hz}$, 4H), 2.47 (s, 6H), 2.17 - 1.96 (m, 4H)。

【化105】



【0296】

工程4：(4-(6-アミノ-5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-1-(3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)(シクロプロピル)メタノール(実施例11)

THF (1.5 mL) 中の前の工程からの生成物 (30 mg、65.59 μmol) の溶液にシクロプロピルマグネシウムブロミド (0.5 M、1.31 mL) を -70°C で N_2 下で添加し、得られた混合物を -70°C で1時間攪拌し、次いで混合物を 20°C で1時間攪拌した。反応混合物を NH_4Cl (飽和 aq、10 mL) でクエンチし、 EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、そして濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取 TLC (EtOAc / 石油エーテル = 2 / 1)、続いて分取 HPLC (カラム: Phenomenex Synergi C18 150 mm * 25 mm * 10 μm ; 移動相: [水 (0.225 % FA) - ACN]; B% : 16% ~ 40%、8分) により精製して白色固体として実施例11 (5.1 mg、10.01 μmol 、収率 15.26%、純度 98%) を与えた。

MS (ES^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_2$ 要求値: 499、実測値: 500 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

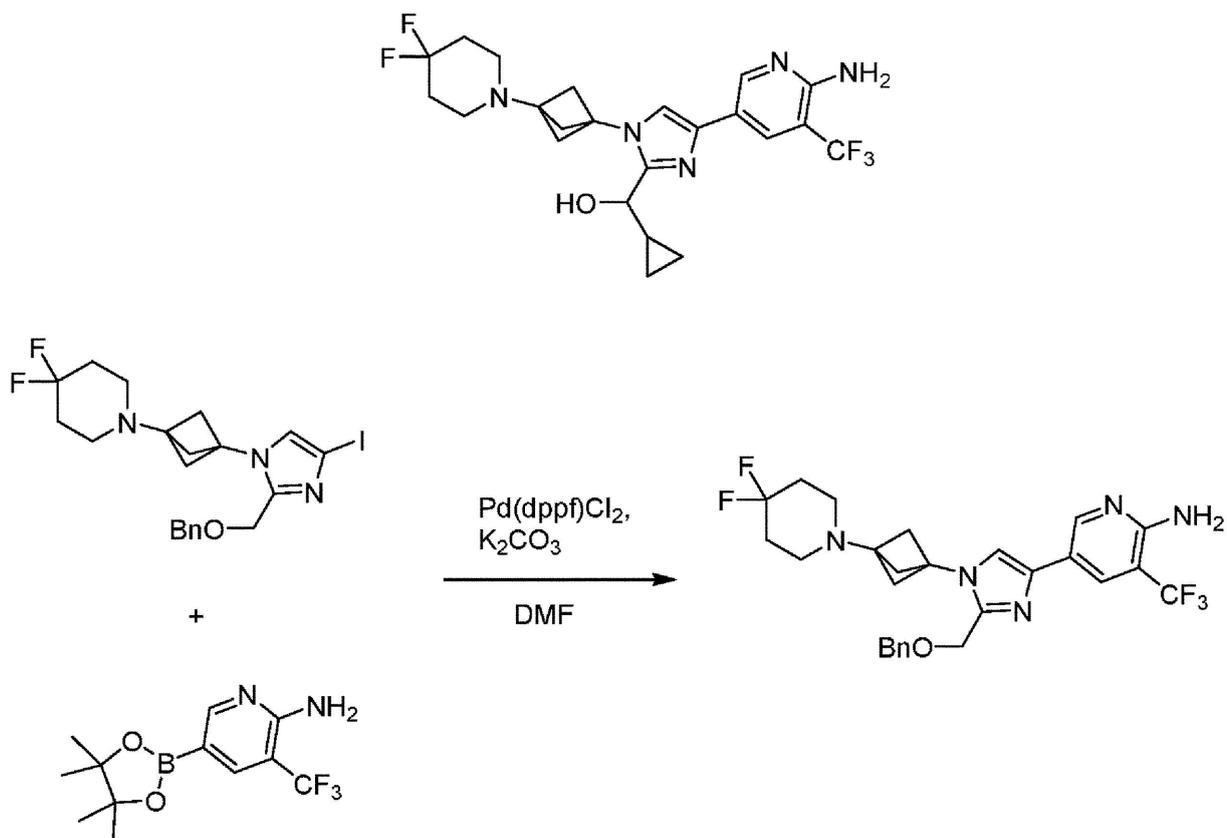
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) 8.31 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.92 - 7.86 (d, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.15 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1H), 2.71 (br t, $J = 5.6\text{ Hz}$, 4H), 2.45 - 2.35 (m, 6H), 2.12 - 1.94 (m, 4H), 1.74 - 1.56 (m, 1H), 0.76 - 0.67 (m, 1H), 0.64 - 0.55 (m, 1H), 0.52 - 0.46 (m, 1H), 0.35 - 0.30 (m, 1H)。

【0297】

実施例12

(4-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)(シクロプロピル)メタノール

【化 1 0 6】



10

20

工程 1 : 5 - (2 - ((ベンジルオキシ) メチル) - 1 - (3 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミン

DMF (10 mL) 中の中間体 VI (900 mg、1.80 mmol)、5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミン (674.99 mg、2.34 mmol)、Pd (dppf) Cl₂ (225.00 mg、307.50 μmol)、及び K₂CO₃ (2 M、2.97 mL) の混合物を脱ガスし、N₂ で 3 回パージし、得られた混合物を 90 で 1 時間攪拌した。反応混合物を H₂O (20 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (60 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、そして濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル / EtOAc = 1 / 0 ~ 1 / 1) により精製して白色固体として標記化合物 (1 g、1.74 mmol、収率 96.71%、純度 93%) を与えた。

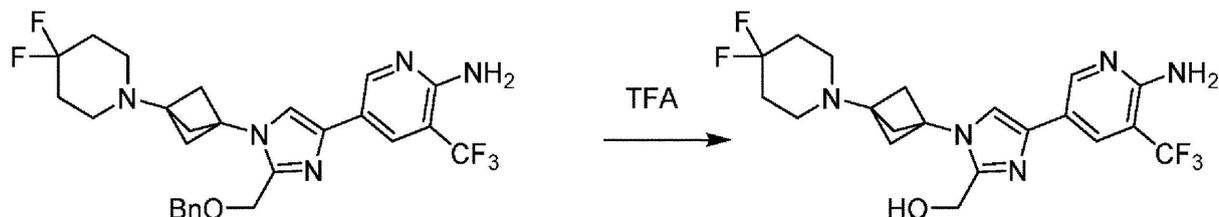
30

MS (ES⁺) C₂₇H₂₈F₅N₅O 要求値 : 533、実測値 : 534 [M + H]⁺。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.57 (d, J = 1.6 Hz, 1 H)、8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1 H)、7.39 - 7.29 (m, 5 H)、7.11 (s, 1 H)、4.97 (s, 2 H)、4.65 (s, 2 H)、4.55 (s, 2 H)、2.62 (t, J = 5.6 Hz, 4 H)、2.33 (s, 6 H)、2.11 - 1.99 (m, 4 H)。

40

50

【化107】



【0298】

10

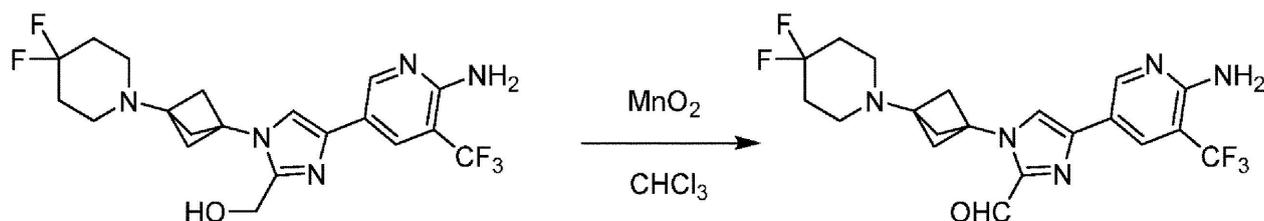
工程2：(4-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)メタノール

TFA (10 mL) 中の前の工程からの生成物 (900 mg、1.57 mmol) の混合物を 90 で 12 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を NaHCO₃ (10 mL) で希釈し、EtOAc (15 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル / EtOAc = 1 / 0 ~ 0 / 1) により精製して黄色固体として標記化合物 (670 mg、1.38 mmol、収率 87.65%、純度 91%) を与えた。

20

MS (ES⁺) C₂₀H₂₂F₅N₅O 要求値：443、実測値：444 [M+H]⁺。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.56 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 2.66 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 2.39 (s, 6H), 2.12 - 2.01 (m, 4H)。

【化108】



30

【0299】

工程3：4-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド

CHCl₃ (10 mL) 中の前の工程からの生成物 (600 mg、1.23 mmol) の溶液に MnO₂ (1.18 g、13.57 mmol) を添加し、得られた混合物を 50 で 12 時間攪拌した。追加の MnO₂ (600 mg) を添加し、得られた混合物を 50 でさらに 12 時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を濃縮した。残渣を MTBE (30 mL) でトリチュレートし、そして濾過した。フィルターケーキを捕集して黄色固体として標記化合物の第1のバッチ (320 mg、623.48 μmol、収率 50.63%、純度 86%) を与えた。濾液を分取 TLC (EtOAc / CH₂Cl₂ / MeOH = 20 / 10 / 1) により精製して黄色固体として標記化合物の第2のバッチ (85 mg、182.94 μmol、収率 14.86%、純度 95%) を与えた。

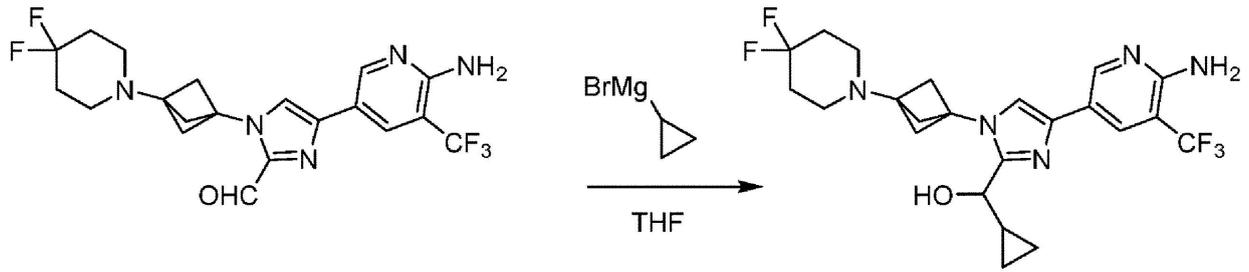
40

MS (ES⁺) C₂₀H₂₀F₅N₅O 要求値：441、実測値：442 [M+H]⁺。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.82 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7

50

. 3 1 (d , J = 0 . 8 H z , 1 H) , 5 . 0 6 (s , 2 H) , 2 . 7 6 - 2 . 5 8 (m , 4 H) , 2 . 4 7 (s , 6 H) , 2 . 1 4 - 1 . 9 9 (m , 4 H) 。

【化 1 0 9】



10

【 0 3 0 0】

工程 4 : (4 - (6 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル)ピシクロ[1 . 1 . 1]ペンタン - 1 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) (シクロプロピル)メタノール (実施例 1 2)

THF (2 . 5 m L) 中の前の工程からの生成物 (5 0 m g 、 9 7 . 4 2 μ m o l) の溶液にシクロプロピルマグネシウムブロミド (0 . 5 M 、 3 . 5 0 m L) を - 7 8 ° で N₂ 下で添加し、得られた混合物を - 7 8 ° で 1 時間攪拌した。反応混合物を 2 0 ° に 0 . 5 時間放温した。反応混合物を別のバッチ (1 0 m g スケール) と合わせ、NH₄Cl (飽和 a q 、 8 m L) で - 7 8 ° でクエンチした。サスペンションを EtOAc (1 0 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 0 m L × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、そして真空中で濃縮した。残渣を分取 TLC (CH₂Cl₂ / EtOAc / メタノール = 1 0 / 1 0 / 1) により精製した。粗生成物を分取 HPLC (カラム : Waters X bridge 1 5 0 m m * 2 5 m m * 5 μ m ; 移動相 : [水 (1 0 m M NH₄HCO₃) - ACN] ; B % : 2 7 % ~ 5 7 % 、 1 0 分) で再精製して白色固体として実施例 1 2 (8 . 8 m g 、 1 7 . 1 1 μ m o l 、 収率 1 7 . 5 6 % 、 純度 9 4 %) を与えた。

20

MS (ES⁺) C₂₃H₂₆F₅N₅O 要求値 : 4 8 3 、 実測値 : 4 8 4 [M + H]⁺ 。
¹H NMR (4 0 0 M H z , MeOD) 8 . 5 7 (s , 1 H) , 8 . 1 9 (s , 1 H) , 7 . 4 5 (s , 1 H) , 4 . 1 7 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 2 . 7 3 (b r t , J = 5 . 6 H z , 4 H) , 2 . 4 6 (s , 6 H) , 2 . 2 0 - 1 . 9 8 (m , 4 H) , 1 . 7 7 - 1 . 6 0 (m , 1 H) , 0 . 8 0 - 0 . 6 8 (m , 1 H) , 0 . 6 6 - 0 . 5 7 (m , 1 H) , 0 . 5 1 (m , 1 H) , 0 . 4 0 - 0 . 2 8 (m , 1 H) 。

30

【 0 3 0 1】

D L K 阻害剤としての実施例 1 ~ 1 2 の化合物の活性は、以下のアッセイで例示される。

【 0 3 0 2】

生物学的活性アッセイ

本明細書に記載の化合物は、*in vitro* で D L K に結合すること及び細胞アッセイで下流分子標的のリン酸化を阻害することが示されている。

40

【 0 3 0 3】

D L K K_d の決定

D L K 解離定数 (K_d) は、DiscoverX の K I N O M E s c a n K d E L E C T S e r v i c e で決定した。

【 0 3 0 4】

全長ヒト D L K (アミノ酸 1 ~ 8 5 9) と N F κ B の D N A 結合ドメインとの融合タンパク質を一過性トランスフェクト HEK 2 9 3 細胞で発現させた。Protease Inhibitor Cocktail Complete (Roche) 及び Phosp

50

hatase Inhibitor Cocktail Set II (Merck) の存在下で製造業者の使用説明書に従って、この HEK 293 細胞から抽出物を M - PER 抽出緩衝液 (Pierce) 中に調製した。DLK 融合タンパク質は、qPCR リードアウト用アンプリコンに融合された NF κ B 結合部位 (5' - GGG AAT TCCC - 3') を含有するキメラ二本鎖 DNA タグを発現抽出物に直接添加して標識した (結合反応時 DNA タグの最終濃度は 0.1 nM である)。

【0305】

ストレプトアビジン被覆磁気ビーズ (Dyna1 M280) をビオチン化低分子リガンドで 30 分間室温処理し、結合アッセイ用親和性樹脂を形成した。非結合リガンドを除去して非特異的結合を低減するために、リガンド付きビーズを過剰のビオチンでブロックしてブロッキング緩衝液 (SeaBlock (Pierce)、1% BSA、0.05% Tween 20、1 mM DTT) で洗浄した。

【0306】

16 μ l の DNA タグ付きキナーゼ抽出物、3.8 μ l のリガンド付きアフィニティービーズ、及び 0.18 μ l の試験化合物 (PBS / 0.05% Tween 20 / 10 mM DTT / 0.1% BSA / 2 μ g / ml 超音波処理サケ精子 DNA) を組み合わせることにより、結合反応を構成した。酵素精製工程をなんら用いることなく 10,000 倍の全ストック希釈倍率で抽出物を結合アッセイに直接使用した (最終の DNA タグ付き酵素濃度 < 0.1 nM)。抽出物を DNA タグと共にロードし、2 工程プロセスで希釈して結合反応に供した。最初の抽出物は、10 nM DNA タグを含有する 1x 結合緩衝液 (PBS / 0.05% Tween 20 / 10 mM DTT / 0.1% BSA / 2 μ g / ml 超音波処理サケ精子 DNA) で 1:100 に希釈した。この希釈倍率で室温で 15 分間平衡化させ、その後、続いて 1x 結合緩衝液で 1:100 に希釈した。試験化合物は、100% DMSO 中 111x ストックとして調製した。K_d は、3 つの DMSO 対照ポイントと共に 11 ポイント 3 倍化合物希釈系列を用いて決定した。K_d 測定に供される化合物はすべて、100% DMSO でアコースティックトランスファー (非接触ディスプレイ) により分配される。その場合、化合物は、DMSO の最終濃度が 0.9% となるように直接希釈してアッセイに供される。反応はすべて、ポリプロピレン 384 ウェルプレートで実施した。各々 0.02 mL の最終体積であった。アッセイ系は、室温で 1 時間にわたり振盪しながらインキュベートした。次いで、ビーズをペレット化し、洗浄緩衝液 (1x PBS、0.05% Tween 20) で洗浄し、変位したキナーゼ及び試験化合物を除去した。洗浄されたビーズは、溶出緩衝液 (1x PBS、0.05% Tween 20、0.5 μ M 非ビオチン化親和性リガンド) に再懸濁させ、振盪しながら室温で 30 分間インキュベートした。溶出液中のキナーゼ濃度は、qPCR により測定した。qPCR 反応は、0.15 μ M アンプリコンプライマー及び 0.15 μ M アンプリコンプローブを含有する 7.5 μ L の qPCR マスターミックスに 2.5 μ L のキナーゼ溶出液を添加することにより構成した。qPCR プロトコルは、95 で 10 分間のホットスタート、続いて、95 で 15 秒間と 60 で 1 分間との 35 サイクルからなっていた。

【0307】

試験化合物の取扱い。試験化合物は、100% DMSO 中 111x ストックとして調製した。K_d は、3 つの DMSO 対照ポイントと共に 11 ポイント 3 倍化合物希釈系列を用いて決定した。K_d 測定に供される化合物はすべて、100% DMSO でアコースティックトランスファー (非接触ディスプレイ) により分配される。次に、化合物は、DMSO の最終濃度が 0.9% となるように直接希釈してアッセイに供された。K_d は、30,000 nM の化合物最大濃度を用いて決定した。K_d 測定は、デュプリケートで実施した。

【0308】

結合定数 (K_d) の計算。結合定数 (K_d) は、標準的用量 - 反応曲線を用いてヒル式

【数 1】

10

20

30

40

50

$$\text{反応} = \text{バックグラウンド} + \frac{(\text{シグナル} - \text{バックグラウンド})}{\left(1 + \left(\frac{Kd_{\text{ヒルスローブ}}}{\text{用量}_{\text{ヒルスローブ}}}\right)\right)}$$

により計算した。

【0309】

ヒルスローブは - 1 に設定した。曲線は、レーベンバーグ・マーカートアルゴリズムによる非線形最小二乗当てはめを用いて当てはめた (Levenberg, K., A method for the solution of certain non-linear problems in least squares, Q. Appl. Math. 2, 164 - 168 (1944))。また、Fabian, M. A. et al. A small molecule - kinase interaction map for clinical kinase inhibitors. Nat. Biotechnol. 23, 329 - 336 (2005)、Wodicka, L. M. et al. Activation state - dependent binding of small molecule kinase inhibitors: structural insights from biochemistry. Chem Biol. 17, 1241 - 9 (2010) も参照されたい。

10

【0310】

より小さな解離定数を有する化合物は、より大きな親和性で標的に結合する。本明細書に開示される化合物、とくに (他を除外するものではないが) より小さな解離定数を有するものは、標的の活性を阻害してDLK媒介疾患の治療に有用であると予想しうる。

20

【0311】

ホスホ - c Jun 細胞アッセイ

Dox 誘導性ヒトDLKが安定にトランスフェクトされたHEK293細胞を、10%ウシ胎仔血清、1.5 μg/mlドキシサイクリン、及び1 μg/mlピューロマイシンを含有する20 μlのDMEM培地 (フェノールレッドを含まない) の入った384ウェルプレート (400, 000細胞/ウェル) にプレATINGした。陰性対照の細胞は、ドキシサイクリンの不在下で成長させた。プレートを37 °C、5%CO₂で20時間インキュベートした後、DMSO (対照) 又は培地に希釈された化合物を添加した。細胞を37 °Cでさらに5時間インキュベートした後、溶解させて製造業者のプロトコルに従ってp - c Jun (Ser63) 細胞アッセイキット (Cisbio) に基づいて付加検出抗体で調べた。可変スローブモデル: シグナル = シグナル_{陰性対照} + (シグナル_{DMSO対照} - シグナル_{陰性対照}) / (1 + (IC₅₀ / 用量)^{ヒルスローブ}) を用いてGenedata Screenerソフトウェアにより標準的用量反応曲線の当てはめを行った。式中のシグナル及び用量のみを既知の値として扱った。

30

【0312】

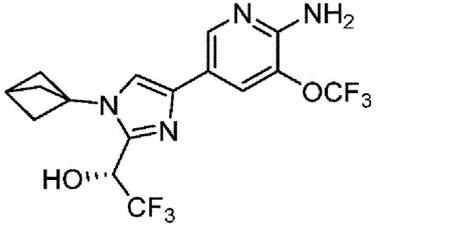
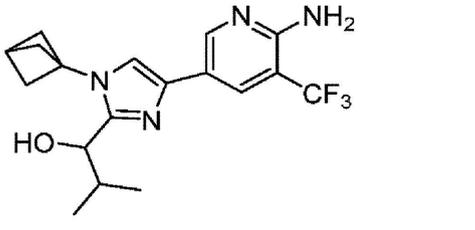
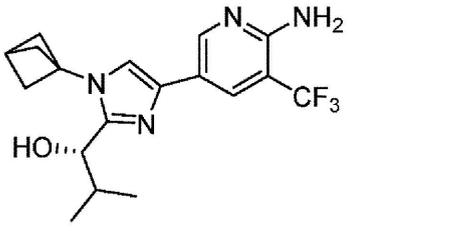
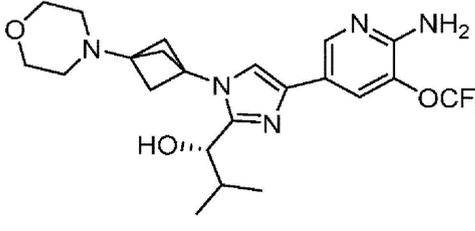
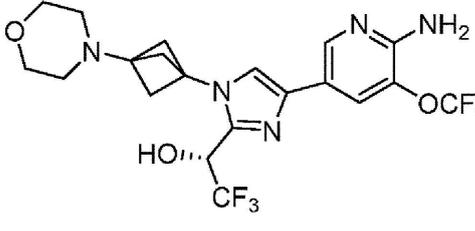
比較のため、DLK阻害剤13、14、14b、15、及び16についてのデータを、以下の薬物動態及び薬力学の開示と共に含める。化合物の合成は国際公開第2018107072A1号パンフレットに開示されており、13、14、15、及び16はそれぞれ上記刊行物の63b、59、7a、及び8aに対応する。

40

【0313】

【表 1】

表1. 追加のDLK阻害剤

13		(R)-1-(4-(6-アミノ-5-(トリフルオロメトキシ)-ピリジン-3-イル)-1-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール	10
14		1-(4-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オール	20
14b		(S)-1-(4-(6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オール	30
15		(S)-1-(4-(6-アミノ-5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-1-(3-モルホリノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルプロパン-1-オール	40
16		(R)-1-(4-(6-アミノ-5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-1-(3-モルホリノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール	50

【 0 3 1 4 】

40

50

【表 2】

表 2. DLK 活性

実施例	Kd, nM	細胞 IC50
1a	2.2	104.87
1b	120	938.5
2a	4.4	126.69
2b	ND	1058.5
3a	ND	1118
3b	0.24	26.26
4a	ND	1595.50
4b	0.29	25.26
5	5.2	247.8
6	7.7	272.5
7a	0.21	25.655
7b	ND	925.7
8a	0.5	26.83
8b	ND	624.05
9a	ND	837.35
9b	1	42.78
10a	0.62	64.67
10b	ND	1328.5
11	3.1	198.4
12	2.9	110.26
13	1.6	43.6
14	0.3	20.9
14b	0.12	ND
15	0.29	21
16	0.36	25

10

20

30

40

【0315】

肝ミクロソーム調製物における代謝安定性

試験化合物を、CD-1マウス、Sprague Dawleyラット、ビーグル犬、カニクイザル、及びヒトからの肝ミクロソーム(0.5 mg/mL)とNADPHの存在下で37℃で45分間インキュベートした。経時的残留親分子は、ピーク面積比を使用してLC-MS/MSにより決定した。以下の式を用いて半減期($t_{1/2}$)を計算した： $t_{1/2} = \ln 2 / k$ 、式中、 k は、経時的な親分子崩壊の速度定数である(\log [%残留親分子]対時間のプロットのスロープ)。

【0316】

50

【表 3】

表 3. 種々の動物肝マイクロソームにおいて観察された半減期。

肝マイクロソーム における半減期 ($t_{1/2}$, 分)	<u>13</u>	<u>1a</u>	<u>8a</u>	<u>9b</u>	14	<u>14b</u>	<u>4b</u>	<u>7a</u>	<u>15</u>	<u>16</u>
マウス	221	378	322	240	ND	16	71	ND	1842	1045
ラット	77	154	201	581	27	23	30	566	2998	1498
イヌ	109	287	ND	240	ND	154	355	ND	ND	ND
サル	56	182	ND	331	ND	7	22	ND	ND	ND
ヒト	121	558	297	297	41	26	213	70	80	260

10

【0317】

本発明の本化合物は、国際公開第2018207072号パンフレットに開示される化合物に対して *in vitro* マイクロソーム安定性の予期されない改善を示す。表3に上述されるとおり、フッ素（実施例1a及び4b）又は4,4'-ジフルオロピペリジン（実施例9b）の比較化合物13又は14/14bのピシクロ[1.1.1]ペンタン部分への添加は、マイクロソーム安定性の改善をもたらす（1a及び9bを13と比較し；4bを14/14bと比較する）。モルホリン置換ピシクロ[1.1.1]ペンタンを有する国際公開第2018207072号パンフレットからの実施例15及び16に対応する化合物も改善されたマイクロソーム安定性を示す一方、これらの例は、次のセクション及び表5に記載されるとおり、新たな本発明の本化合物により対処される他の不利益を有する。

20

【0318】

薬物動態

当技術分野で周知の技術を用いて *Wister Han* ラットの単回投与量を用いて化合物13、1a、及び9bについての薬物動態を決定した。クリアランス、 V_{ss} 及び $t_{1/2}$ 値を、20% DMSO + 60% PEG 400 + 20% 水中で配合されたIV用量（1 mg / kg）から決定した。 C_{max} 、 AUC_{last} 及び%F値を、0.5%水性メチルセルローズ中で配合された経口用量（3 mg / kg）から決定した。これらの試験の結果を表4に示す。

30

【0319】

40

50

【表 4】

表 4. ラット薬物動態データ。

PK パラメータ	<u>13</u>	<u>1a</u>	<u>9b</u>
クリアランス(mL/分/kg)	12.1	5.9	2.8
V _{ss} (L/kg)	7.9	4.9	4.7
t _{1/2} (h)	9.94	11.5	22.7
C _{max} (μM)	0.909	1.31	1.05
AUC _{last} (h*μM)	7.59	16.8	19.2
%F	86.3	103	95.9

10

【0320】

当技術分野で周知の技術を用いて雄 C57BL/6 マウスの単回投与量を用いて化合物 1a、4b、8a、9b、13、14b、15、及び 16 についての薬物動態を決定した。クリアランス、V_{ss} 及び t_{1/2} 値を、20% DMSO + 60% PEG 400 + 20% 水中で配合された IV 用量 (化合物 1a、4b、13、14b、及び 16 について 0.3 mg/kg、化合物 15 について 1 mg/kg) から決定した。C_{max}、AUC_{last}、%F 及び脳/血漿比值 (AUC に基づく) を、0.5% 水性メチルセルロース中で配合された経口用量 (10 mg/kg) から決定した。これらの試験の結果を表 5 に示す。

20

【0321】

【表 5】

表 5. マウス薬物動態データ。

PK パラメータ	<u>1a</u>	<u>4b</u>	<u>8a</u>	<u>9b</u>	<u>13</u>	<u>14b</u>	<u>15</u>	<u>16</u>
クリアランス (mL/分/kg)	4.3	24.5	7.0	3.9	14.1	76.7	12	4.4
V _{ss} (L/kg)	4.5	3.30	3.8	4.8	4.6	3.72	4.1	1.8
t _{1/2} (h)	12.7	1.86	6.7	15.9	3.53	0.70	5.4	5.2
C _{max} (μM)	6.36	5.42	3.54	2.31	1.95	3.38	ND	11.9
AUC _{last} (h*μM)	111	8.67	41.4	39.6	14.4	3.62	ND	70.3
%F	154	49.2	106	70.5	51	61.2	ND	92.1
脳/血漿比	1.77	1.72	0.82	0.70	2.97	ND	0.24	0.21
遊離脳/血漿比	0.92	1.06	0.38	0.31	1.54	ND	0.16	0.16

30

40

【0322】

50

本発明の本化合物は、国際公開第2018207072号パンフレットに開示される化合物に対して改善された *in vivo* 薬物動態を示す。表4に上述されるとおり、フッ素（実施例1a）又は4,4'-ジフルオロピペリジン（実施例9b）の、比較化合物13のピシクロ[1.1.1]部分への添加は、ラットにおいて低減されたクリアランス及びより長い半減期をもたらす。表5に示されるとおり、フッ素（実施例1a及び4b）又は4,4'-ジフルオロピペリジン（実施例9b）の、比較化合物13又は14bのピシクロ[1.1.1]ペンタン部分への添加は、マウスにおいて低減されたクリアランス及びより長い半減期をもたらす（1a及び9bを13と比較し；4bを14bと比較する）。モルホリン置換ピシクロ[1.1.1]ペンタンを有する国際公開第2018207072号パンフレットからの実施例15及び16も例13又は14bに対してマウスにおいて低減されたクリアランス及びより長い半減期を示す一方、これらの実施例は13及び14bに対して、並びに本発明の比較可能な本化合物1a、4b、8a及び9bに対して低減された脳透過性も示す（表5の最後の2行を参照されたい）。

10

【0323】

まとめると、特許請求される発明の化合物は、国際公開第2018207072号パンフレットに開示される化合物と比較して改善されたマイクロソーム安定性、低減されたクリアランス、及びより長い半減期を示し、且つ許容可能なレベルの脳透過性も維持する。

【0324】

式(I)の化合物に結合されたDLKの結晶構造タンパク質発現

20

DLKの残基E115~T402をC末端ヘキサヒスチジンタグ(MGS-115EDL...EGT402-GNSHHHHHH)と共にpTriEx4ベクター中にクローニングした。タンパク質をイラクサギンウワバ(*Trichoplusia ni*)(*T. ni*)昆虫細胞中で発現させた。イラクサギンウワバ(*T. ni*)昆虫細胞(p30)を対数増殖期成長及び>98%生存率の培養物から調製した。細胞を4x2.5LのESF921培地(5µg/mlゲンチマイシン(*Gentamicin*)含有)中に5L Optimum Growthフラスコ中で 0.7×10^6 個の細胞/mLで播種し、 1.2×10^6 個の細胞の細胞密度に一晚で到達させた。一晚培養物を計数し、次いでP2-BIIC(Sf21)を用いてMOI-5に感染させた。感染培養物をオービタルシェーカー上で110rpmで27°Cで48時間インキュベートした。培養物を3,500xg、15分間、4°Cで遠心分離することによりハーベストし、-80°Cで貯蔵した。

30

【0325】

タンパク質精製

細胞(たとえば、10L培養物に対応する185gの湿潤重量)を25mM Tris/HCl、250mM NaCl、5mMベータ-メルカプト-エタノール、0.1% Triton X-100、10%グリセロール、10mM MgCl₂、25mMイミダゾール;pH8.0をプロテアーゼ阻害剤カクテル(Roche Complete)と共に溶解させ、benzonaseを製造業者の推奨に従って添加した。遠心分離によるクリアランス後、タンパク質を5mL HisTrapクロードFFカラム及び4ml/分の流量を用いるIMACに供した。20mMイミダゾールでの100mlの洗浄後、高度に精製されたタンパク質を20~300mMイミダゾールからのグラジエントで20CV超で溶出させた。次いで、プールしたタンパク質を、3.5mg/ml以下の濃度で、25mM Tris/HCl、5%グリセロール、50mM NaCl、1mM TCEP、pH8.0中で平衡化されたS200 26/60µgカラムを用いるゲル濾過工程に供した。次いで、HiTrap Q HPカラム上のイオン交換クロマトグラフィーを用いてタンパク質をさらに最終精製し、ロード及び洗浄緩衝液は25mM Tris/HCl、5%グリセロール、1mM TCEP、pH8.0であり、且つ溶出緩衝液は1MのNaClを含有した。使用流量は5ml/分であり、且つグラジエントは10CV超で拡張させた。最終タンパク質緩衝液は、25mM Tris/HCl pH8.0、5%グリセロール、90mM NaCl、1mM TCEPと推定した。30kDa MWCOを有

40

50

する Amicon Ultra 遠心分離フィルタを用いてタンパク質をおよそ 3 mg/ml 濃度に濃縮してから小アリコート中で液体窒素で瞬間凍結させ、 -80 で貯蔵した。

【0326】

結晶化

タンパク質は、 100 mM HEPES / NaOH pH $7.5 \sim 8.2$ 、 200 mM 酢酸マグネシウム、 $8\% \sim 16\%$ PEG 3350 と等容量で混合した場合（ハンギングドロップ蒸気拡散フォーマット）、 $2 \sim 3.5 \text{ mg/ml}$ で薄板として容易に結晶化した。結晶成長は、液滴混合直後のストリークシーディングが有効であった。化合物浸漬試験のため、結晶を、 25% PEG 3350、 250 mM 酢酸マグネシウム、 100 mM HEPES / NaOH pH 7.8 、 15% エチレングリコール及び 2 mM の化合物を含有する新たな液滴に移した。4 ~ 18 時間のインキュベーション後、結晶をハーベストし、液体窒素中で急冷してからデータ収集した。

10

【0327】

本出願に引用されている米国又は外国の参照文献、特許、又は出願はすべて、あたかもそれら全体が本明細書に記載されたがごとく本出願をもって参照により組み込まれる。なんらかの矛盾を生じた場合、本明細書に実際に開示されたものが優先する。

【0328】

以上の説明から、当業者であれば、本発明の本質的特性を容易に確認することが可能であり、その趣旨及び範囲から逸脱することなく本発明に種々の変更及び修正を加えて種々の用途及び条件に適合させることが可能である。

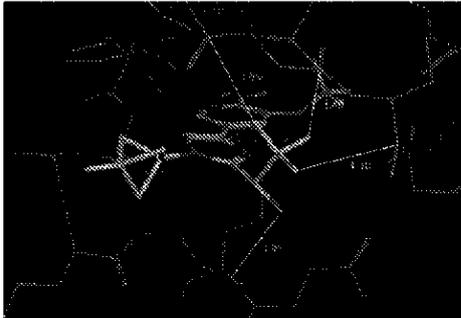
20

【図面】

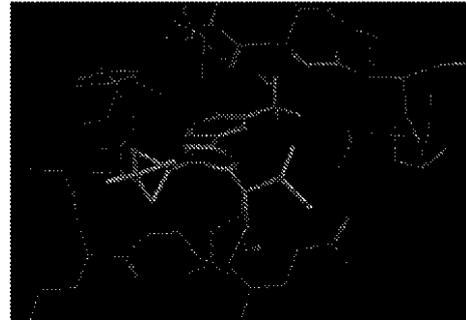
【図1(a)】

【図1(b)】

(a)



(b)



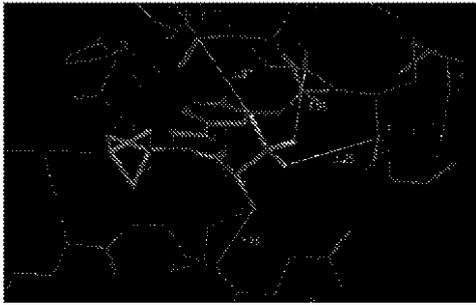
30

40

50

【 1 (c)】

(c)



10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 20/56629

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- 3. Claims Nos.: 8-10 and 12-38
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
--see supplemental box --

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1, 2, 11

20

30

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 20/56629

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - C07D 401/04; C07D 401/14; C07D 405/14 (2020.01)
CPC - A61P 25/00; A61P 25/02; A61P 25/04; A61P 25/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

10

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2018/0186781 A1 (Board of Regents, The University of Texas System) 05 July 2018 (05.07.2018), especially paras [0095]-[0107]	1, 2, 11
A	PubChem CID 15759505 Create Date: 12 February 2007 (12.02.2007), p. 2 formula	1, 2, 11
A	PubChem CID 2758352 Create Date: 19 July 2005 (19.07.2005), p. 2 formula	1, 2, 11
A	US 2015/0080367 A1 (GENENTECH, Inc.) 19 March 2015 (19.03.2015), entire document	1, 2, 11
A	US 2013/0203755 A1 (GELBARD et al.) 08 August 2013 (08.08.2013), entire document	1, 2, 11

20

30

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"D" document cited by the applicant in the international application	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"&" document member of the same patent family
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 17 December 2020	Date of mailing of the international search report 26 FEB 2021
---	--

40

Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Lee Young Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300
---	---

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 20/56629

Box III: lack of unity

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-7 and 11, directed to a compound of Formula (I). The compound of Formula (I) will be searched to the extent that the compound encompasses the first species wherein R1 is alkyl; R2 is fluoro; and R3 is trifluoromethyl. It is believed that claims 1, 2, and 11 read on this first named invention, and thus these claims will be searched without fee. Applicant is invited to elect additional method(s) wherein each additional method elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected method. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested.

An exemplary election would be a compound of Formula (I) wherein R1 is alkyl; R2 is NR5aR5b where R5a and R5b combine to form alkylene which, together to the intervening nitrogen, forms a monocyclic heterocycloalkyl; and R3 is trifluoromethyl (i.e., claims 1, 3, and 11).

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique compound of Formula (I), which is not required by any other invention of Group I+.

Common technical features:

The inventions of Groups I+ share the technical feature of a compound of Formula (I).

However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is obvious over US 2018/0186781 A1 to Board of Regents, The University of Texas System (hereinafter UTEXAS). UTEXAS teaches the compound of Formula (I) wherein R1 is alkyl; R2 is NR5aR5b where R5a and R5b combine to form alkylene which, together to the intervening nitrogen forms a monocyclic heterocycloalkyl that is not a morpholine; and R3 is trifluoromethyl (para [0096] and para [0102]-[0107]; compound of Formula (IV) wherein R2 is piperidin-1-yl; R3 is trifluoromethyl; and R5 is methyl), but does not teach the specific example/embodiment of this compound. Based on UTEXAS's teachings it would have been obvious to one of ordinary skill in the art to identify the specific compound by routine experimentation.

As said compound was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature, that would otherwise unify the inventions of Group I+.

The inventions of Groups I+ thus lack unity under PCT Rule 13.

NOTE:

Claims 8-10 and 12-38 are determined unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	1 0 1
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 39/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/02	
	A 6 1 P 25/02	
	A 6 1 P 39/02	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . T W E E N

2 . T R I T O N

弁理士 遠藤 真治

(72)発明者 マイケル ソス

アメリカ合衆国, テキサス州 7 7 4 7 9 , シュガー ランド, セットフォード ストリート 1 8

(72)発明者 カン レ

アメリカ合衆国, テキサス州 7 7 4 7 9 , シュガー ランド, マンザニラ ビュー レーン 5 1 0 3

(72)発明者 フィリップ ジョーンズ

アメリカ合衆国, テキサス州 7 7 0 0 5 , ヒューストン, カロライナ ウェイ 2 7 2 7

(72)発明者 ジェイソン クロス

アメリカ合衆国, テキサス州 7 7 5 8 4 , ペアランド, モス レーク レーン 2 8 2 1

F ターム (参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB05 CC25 DD10 DD12 EE01

4C084 AA17 MA02 MA52 MA55 NA05 ZA021 ZA151 ZA161 ZA201 ZA211
ZA361 ZA941 ZC201 ZC371 ZC751

4C086 AA01 AA02 AA03 BC38 GA07 GA08 GA16 MA01 MA02 MA04
NA05 NA14 ZA02 ZA15 ZA16 ZA20 ZA21 ZA36 ZA94 ZC20 ZC37
ZC75