

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7460264号
(P7460264)

(45)発行日 令和6年4月2日(2024.4.2)

(24)登録日 令和6年3月25日(2024.3.25)

(51)国際特許分類	F I
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 0
A 6 1 K 31/4985(2006.01)	A 6 1 K 31/4985
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
請求項の数 45 (全135頁) 最終頁に続く	

(21)出願番号 特願2021-536673(P2021-536673)	(73)特許権者 519217467 コンティニューム・セラピューティクス ・インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1, サンディエゴ, サイエンス セ ンター ドライブ 1 0 5 7 8, スイート 2 0 0
(86)(22)出願日 令和1年9月3日(2019.9.3)	(74)代理人 110001173 弁理士法人川口国際特許事務所
(65)公表番号 特表2021-536505(P2021-536505 A)	(72)発明者 シュレーダー, トーマス アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 2 1 2 1、サン・ディエゴ、サイエンス・ センター・ドライブ・1 0 5 7 8・ナン バー・2 0 0、パイプライン・セラピュ ーティクス・インコーポレイテッド気付 最終頁に続く
(43)公表日 令和3年12月27日(2021.12.27)	
(86)国際出願番号 PCT/US2019/049374	
(87)国際公開番号 WO2020/051153	
(87)国際公開日 令和2年3月12日(2020.3.12)	
審査請求日 令和4年8月24日(2022.8.24)	
(31)優先権主張番号 62/726,915	
(32)優先日 平成30年9月4日(2018.9.4)	
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)	

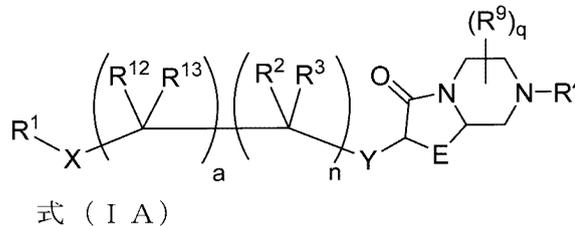
(54)【発明の名称】 ムスカリン性アセチルコリンM1受容体アンタゴニスト

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I A)の化合物であって：

【化1】

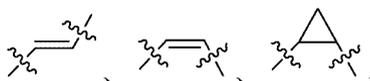


式中、

E は、 - C H 2 - であり、

X は、結合、

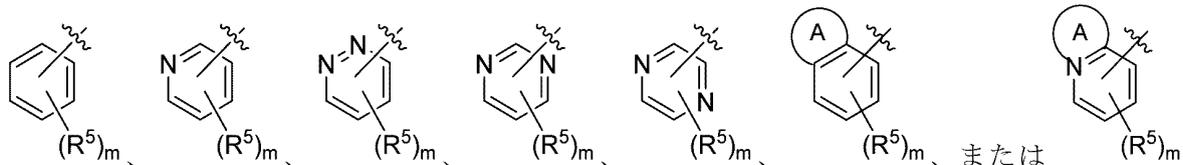
【化2】



- C - C -, - C (= O) -, - C H ₂ O -, - C H ₂ C H ₂ O -, - O -, - N (R ⁷)
-, - S (O) ₂ -, - C H ₂ N (R ⁷) -, または - C H ₂ C H ₂ N (R ⁷) - であり、
Y は、結合、- O -, または - N (R ⁸) - であり、

R ¹ は、

【化 3】



10

であり、ここで、環 A は、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール環、5 員もしくは 6 員のヘテロシクロアルキル環、または 4 員、5 員、もしくは 6 員のシクロアルキル環であり、環 A は、ハロゲン、- C N、- N (R ¹⁰) ₂、C ₁ - 6 アルキル、C ₁ - 6 アルキル - O H、C ₁ - 6 アルコキシ、C ₁ - 6 ハロアルキル、または C ₁ - 6 ハロアルコキシで任意選択的に置換されており、

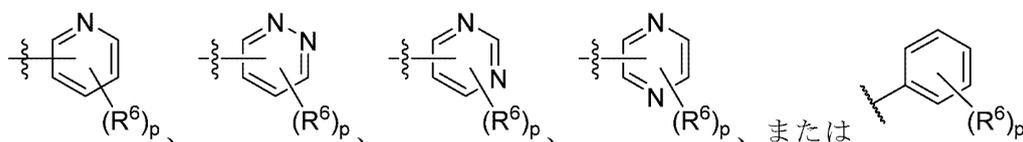
各 R ² は、水素、重水素、ハロゲン、- O H、および C ₁ - 6 アルキルから独立して選択され、

各 R ³ は、水素、重水素、ハロゲン、- O H、および C ₁ - 6 アルキルから独立して選択され、

20

R ⁴ は、

【化 4】



であり、

各 R ⁵ は、ハロゲン、- C N、C ₁ - 6 アルキル、C ₁ - 6 シクロアルキル、C ₁ - 6 アルコキシ、C ₁ - 6 ハロアルキル、および C ₁ - 6 ハロアルコキシから独立して選択され、

30

各 R ⁶ は、水素、重水素、ハロゲン、- C N、- N (R ¹⁰) ₂、C ₁ - 6 アルキル、C ₁ - 6 アルキル - O H、C ₁ - 6 シクロアルキル、C ₁ - 6 アルコキシ、C ₁ - 6 ハロアルキル、C ₁ - 6 ハロアルコキシ、- C (= O) (C ₁ - 6 アルキル)、- (C (R ¹⁰) ₂) _q - O - (C ₁ - 6 アルキル) および - S (O) ₂ R ¹¹ から独立して選択され、

R ⁷ は、水素または C ₁ - 6 アルキルであり、

R ⁸ は、水素または C ₁ - 6 アルキルであり、

R ⁹ は、水素または C ₁ - 6 アルキルであり、

各 R ¹⁰ は、H および C ₁ - 6 アルキルから独立して選択され、

R ¹¹ は、C ₁ - 6 アルキルであり、

各 R ¹² は、水素、重水素、ハロゲン、- O H、および C ₁ - 6 アルキルから独立して選択され、

40

各 R ¹³ は、水素、重水素、ハロゲン、- O H、および C ₁ - 6 アルキルから独立して選択され、

a は、1、2、3、4、または 5 であり、

m は、0、1、2、または 3 であり、

n は、1、2、3、4、または 5 であり、

p は、0、1、2、または 3 であり、かつ

各 q は、独立して、0、1、2、3、または 4 である、

式 (I A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

50

Xは、結合、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-CH_2N(R^7)-$ 、または $-CH_2CH_2N(R^7)-$ であり、

Yは、結合、 $-O-$ 、または $-N(R^8)-$ であり、

R^1 は

【化5】



10

であり、ここで、環Aは、5員もしくは6員のヘテロアリール環、5員もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、または4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環であり、環Aは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルキル-OH、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、または $C_1\sim 6$ ハロアルコキシで任意選択的に置換されており、

各 R^2 は、Hおよび $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、

各 R^3 は、Hおよび $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、

R^4 は、

【化6】



20

であり、

各 R^5 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、および $C_1\sim 6$ ハロアルコキシから独立して選択され、

各 R^6 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、および $-S(O)_2R^{11}$ から独立して選択され、

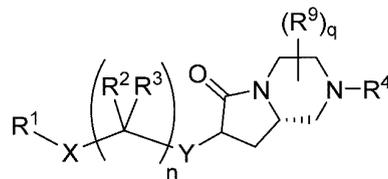
30

R^9 は、 $C_1\sim 6$ アルキルである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項3】

式(Ia)：

【化7】



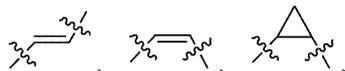
式(Ia)

40

[式中、

Xは、結合、

【化8】

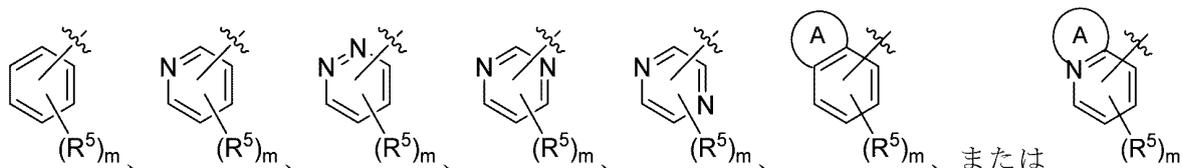


50

- C - C -, - C (= O) -, - C H ₂ O -, - C H ₂ C H ₂ O -, - O -, - N (R ⁷)
-, - S (O) ₂ -, - C H ₂ N (R ⁷) -, または - C H ₂ C H ₂ N (R ⁷) - であり、
Y は、結合、- O -, または - N (R ⁸) - であり、

R ¹ は、

【化 9】



10

であり、ここで、環 A は、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール環、5 員もしくは 6 員のヘテロシクロアルキル環、または 4 員、5 員、もしくは 6 員のシクロアルキル環であり、環 A は、ハロゲン、- C N、- N (R ¹⁰) ₂、C ₁ - 6 アルキル、C ₁ - 6 アルキル - O H、C ₁ - 6 アルコキシ、C ₁ - 6 ハロアルキル、または C ₁ - 6 ハロアルコキシで任意選択的に置換されており、

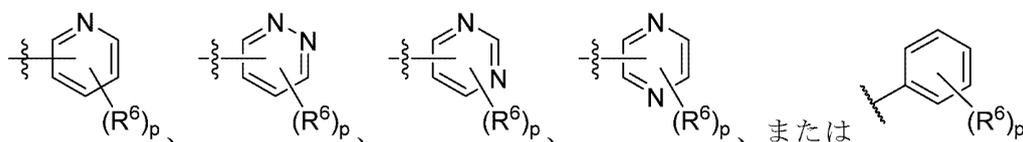
各 R ² は、水素、重水素、ハロゲン、- O H、および C ₁ - 6 アルキルから独立して選択され、

各 R ³ は、水素、重水素、ハロゲン、- O H、および C ₁ - 6 アルキルから独立して選択され、

20

R ⁴ は、

【化 10】



であり、

各 R ⁵ は、ハロゲン、- C N、C ₁ - 6 アルキル、C ₁ - 6 シクロアルキル、C ₁ - 6 アルコキシ、C ₁ - 6 ハロアルキル、および C ₁ - 6 ハロアルコキシから独立して選択され、

30

各 R ⁶ は、水素、重水素、ハロゲン、- C N、- N (R ¹⁰) ₂、C ₁ - 6 アルキル、C ₁ - 6 アルキル - O H、C ₁ - 6 シクロアルキル、C ₁ - 6 アルコキシ、C ₁ - 6 ハロアルキル、C ₁ - 6 ハロアルコキシ、- C (= O) (C ₁ - 6 アルキル)、- (C (R ¹⁰) ₂) _q - O - (C ₁ - 6 アルキル) および - S (O) ₂ R ¹¹ から独立して選択され、

R ⁷ は、水素または C ₁ - 6 アルキルであり、

R ⁸ は、水素または C ₁ - 6 アルキルであり、

R ⁹ は、水素または C ₁ - 6 アルキルであり、

各 R ¹⁰ は、H および C ₁ - 6 アルキルから独立して選択され、

R ¹¹ は、C ₁ - 6 アルキルであり、

m は、0、1、2、または 3 であり、

40

n は、1、2、3、4、または 5 であり、

p は、0、1、2、または 3 であり、かつ

各 q は、独立して、0、1、2、3、または 4 である。]

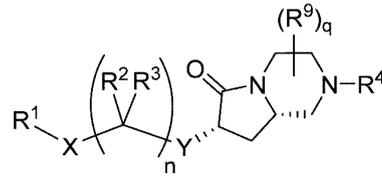
の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 4】

式 (I b) :

50

【化 1 1】

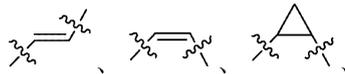


式 (I b)

[式中、

X は、結合、

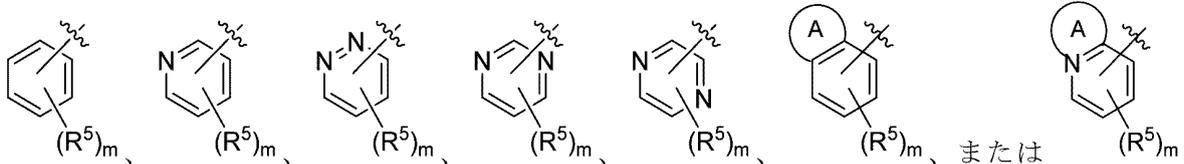
【化 1 2】



- C - C -, - C (= O) -, - CH₂O -, - CH₂CH₂O -, - O -, - N (R⁷)
 -, - S (O)₂ -, - CH₂N (R⁷) -, または - CH₂CH₂N (R⁷) - であり、
 Y は、結合、 - O -, または - N (R⁸) - であり、

R¹ は、

【化 1 3】



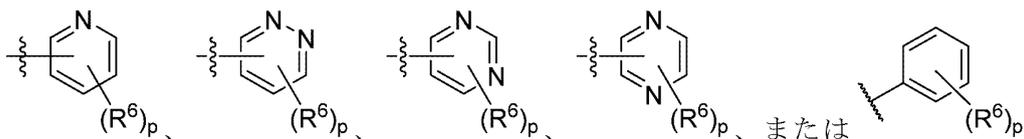
であり、ここで、環 A は、5 員もしくは 6 員のヘテロアリーール環、5 員もしくは 6 員のヘテロシクロアルキル環、または 4 員、5 員、もしくは 6 員のシクロアルキル環であり、環 A は、ハロゲン、- CN、- N (R¹⁰)₂、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキル - OH、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 ハロアルキル、または C₁ - 6 ハロアルコキシで任意選択的に置換されており、

各 R² は、水素、重水素、ハロゲン、- OH、および C₁ - 6 アルキルから独立して選択され、

各 R³ は、水素、重水素、ハロゲン、- OH、および C₁ - 6 アルキルから独立して選択され、

R⁴ は、

【化 1 4】



であり、

各 R⁵ は、ハロゲン、- CN、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 シクロアルキル、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 ハロアルキル、および C₁ - 6 ハロアルコキシから独立して選択され、

各 R⁶ は、水素、重水素、ハロゲン、- CN、- N (R¹⁰)₂、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキル - OH、C₁ - 6 シクロアルキル、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 ハロアルキル、C₁ - 6 ハロアルコキシ、- C (= O) (C₁ - 6 アルキル)、- (C (R¹⁰)₂)_q - O - (C₁ - 6 アルキル) および - S (O)₂ R¹¹ から独立して選択され、

R⁷ は、水素または C₁ - 6 アルキルであり、

10

20

30

40

50

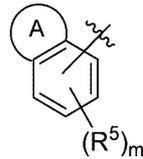
R^8 は、水素または C_{1-6} アルキルであり、
 R^9 は、水素または C_{1-6} アルキルであり、
 各 R^{10} は、H および C_{1-6} アルキルから独立して選択され、
 R^{11} は、 C_{1-6} アルキルであり、
 m は、0、1、2、または3であり、
 n は、1、2、3、4、または5であり、
 p は、0、1、2、または3であり、かつ
 各 q は、独立して、0、1、2、3、または4である。]

の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項5】

R^1 が

【化15】

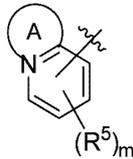


である、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項6】

R^1 が

【化16】

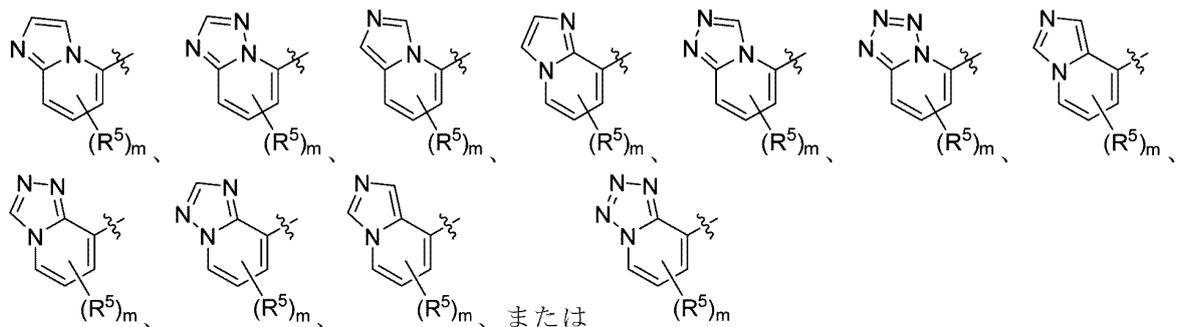


である、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項7】

R^1 が、

【化17】



である、請求項6に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項8】

R^1 が、

10

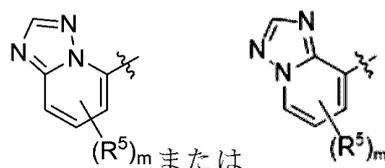
20

30

40

50

【化 1 8】



である、請求項 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 9】

m が 0 である、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

10

【請求項 10】

q が 0 である、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 11】

X が結合であり、Y が結合である、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 12】

各 R² および各 R³ が H である、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

20

【請求項 13】

n が 1、2、または 3 である、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

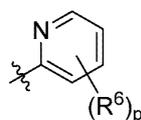
【請求項 14】

n が 3 である、請求項 13 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 15】

R⁴ が

【化 1 9】



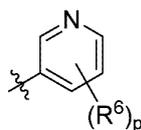
30

である、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 16】

R⁴ が

【化 2 0】



40

である、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 17】

各 R⁶ が、ハロゲンおよび -CN から独立して選択される、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 18】

50

p が 1 または 2 である、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

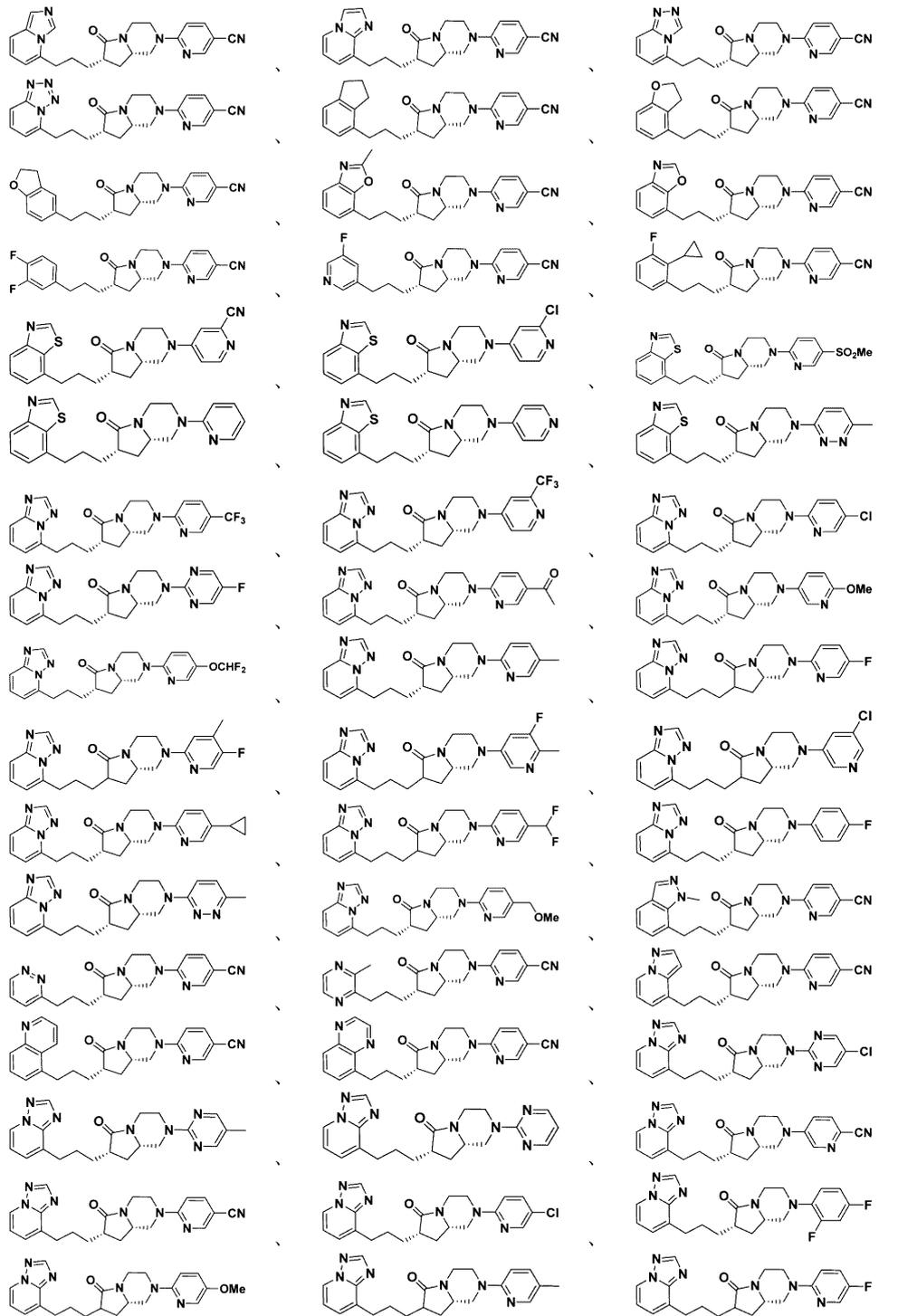
【請求項 19】

p が 1 である、請求項 18 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 20】

以下から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：

【化 21】



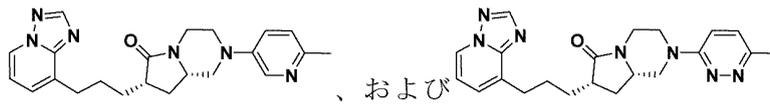
10

20

30

40

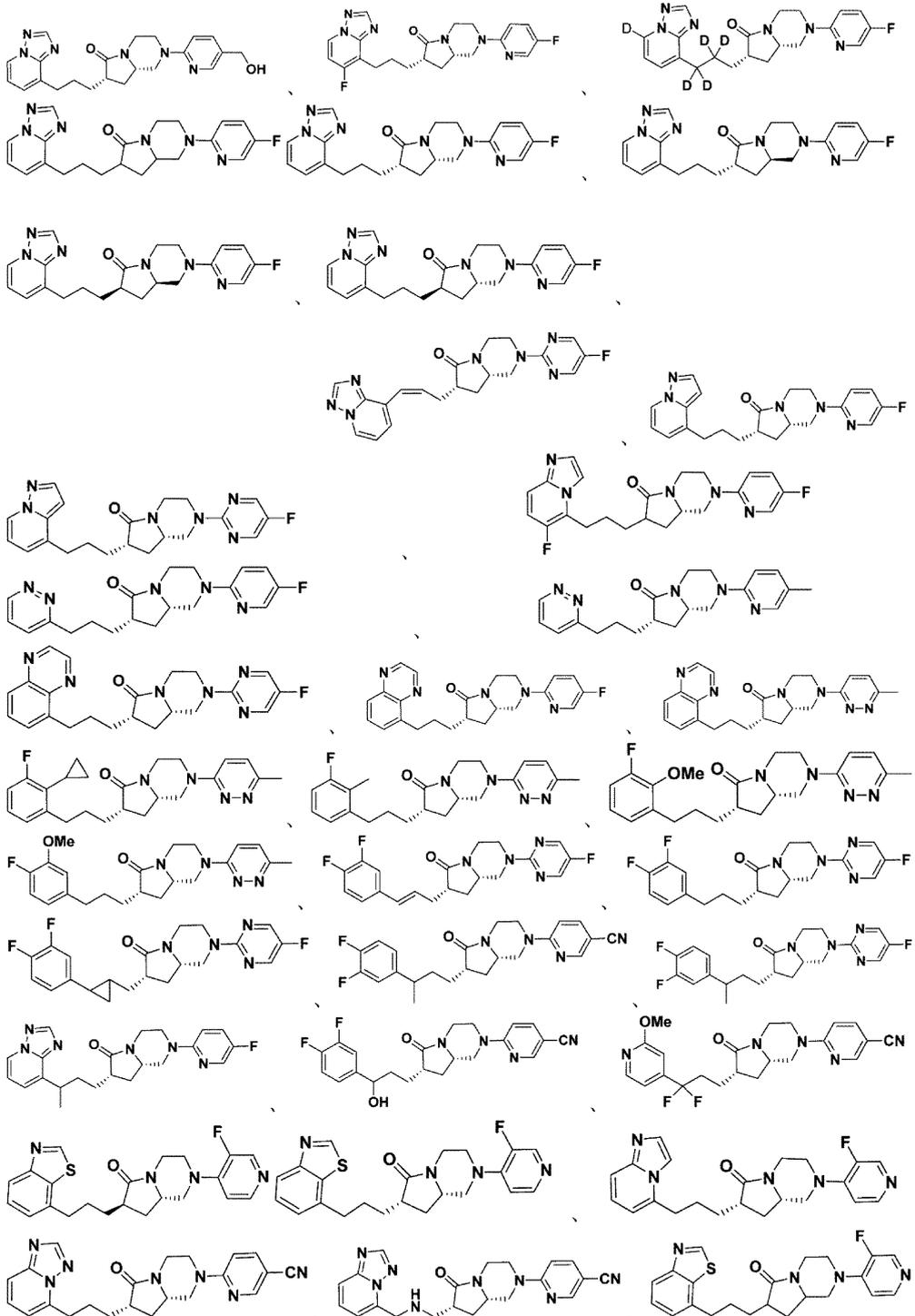
50



【請求項 2 1】

以下から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：

【化 2 2】



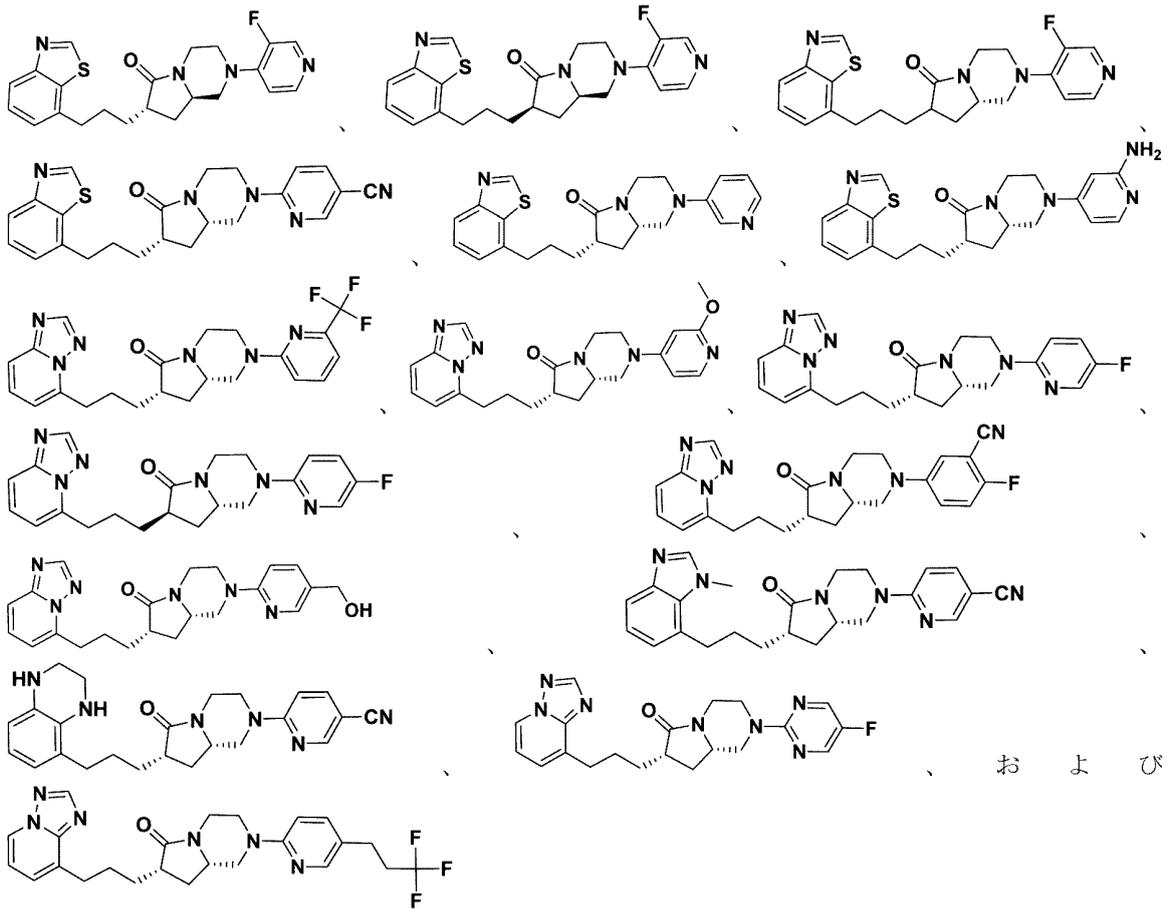
10

20

30

40

50

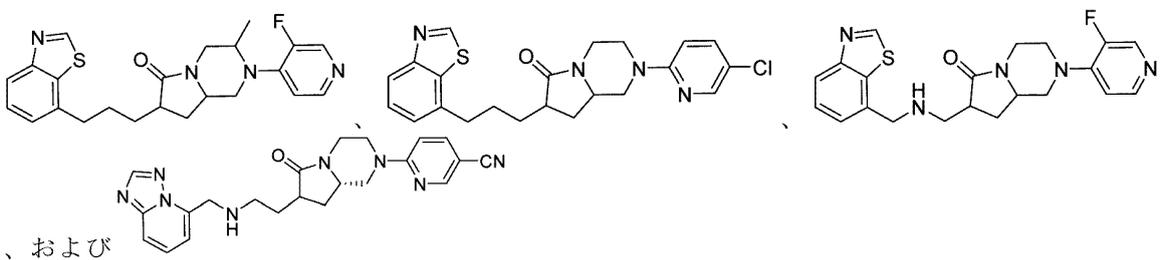


【請求項 2 2】

以下から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩：

30

【化 2 3】



【請求項 2 3】

請求項 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、少なくとも 1 種の薬学的に許容される医薬品添加剤を含む医薬組成物。

【請求項 2 4】

神経変性障害を治療するための医薬組成物であって、治療有効量の請求項 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物。

【請求項 2 5】

50

脱髄性疾患を治療するための医薬組成物であって、治療有効量の請求項 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物。

【請求項 2 6】

前記脱髄性疾患が中枢神経系の脱髄性疾患である、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

前記疾患が多発性硬化症である、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

前記脱髄性疾患が、末梢神経系の脱髄性疾患である、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

ニューロパシック疾患、任意選択的に末梢神経性ニューロパシーを治療するための医薬組成物であって、治療有効量の請求項 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物。

【請求項 3 0】

前記ニューロパシック疾患が糖尿病性ニューロパシーである、請求項 2 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

1 種以上の免疫調節剤をさらに含む、請求項 2 3 から 3 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

前記 1 種以上の免疫調節剤が、IFN - 1 分子；コルチコステロイド；グルタミン酸、リジン、アラニンおよびチロシンのポリマーまたはグラチラマー； - 4 インテグリンまたはナタリズマブに対する抗体またはその断片；アントラセンジオン分子またはミトキサントロン；フィンゴリモドまたはFTY720または他のSIP1機能モジュレーター；フマル酸ジメチル；T細胞のIL - 2 受容体のサブユニット(CD25)またはダクリズマブに対する抗体；CD52またはアレムツズマブに対する抗体；CD20に対する抗体；およびジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼまたはテリフルノミドの阻害剤から選択される、請求項 3 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

ムスカリン性アセチルコリン受容体M₁活性を調節するための医薬組成物であって、請求項 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物。

【請求項 3 4】

前記化合物が選択的M₁アンタゴニストとして作用する、請求項 3 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

神経変性障害の治療を必要とする対象におけるそのような治療のための医薬の製造における、請求項 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項 3 6】

脱髄性疾患の治療を必要とする対象におけるそのような治療のための医薬の製造における、請求項 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項 3 7】

前記脱髄性疾患が中枢神経系の脱髄性疾患である、請求項 3 6 に記載の使用。

【請求項 3 8】

前記疾患が多発性硬化症である、請求項 3 7 に記載の使用。

【請求項 3 9】

前記脱髄性疾患が、末梢神経系の脱髄性疾患である、請求項 3 6 に記載の使用。

【請求項 4 0】

10

20

30

40

50

ニューロパシク疾患、任意選択的に末梢神経性ニューロパシーの治療必要とする対象におけるそのような治療のための医薬の製造における、請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項 4 1】

前記ニューロパシク疾患が糖尿病性ニューロパシーである、請求項 4 0 に記載の使用。

【請求項 4 2】

前記医薬が、1 種以上の免疫調節剤をさらに含む、請求項 3 5 から 4 1 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 4 3】

前記 1 種以上の免疫調節剤が、IFN- γ 分子；コルチコステロイド；グルタミン酸、リジン、アラニンおよびチロシンのポリマーまたはグラチラマー； α -4 インテグリンまたはナタリズマブに対する抗体またはその断片；アントラセンジオン分子またはミトキサントロン；フィンゴリモドまたはFTY720または他のSIP1機能モジュレーター；フマル酸ジメチル；T細胞のIL-2受容体のサブユニット(CD25)またはダクリズマブに対する抗体；CD52またはアレムツズマブに対する抗体；CD20に対する抗体；およびジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼまたはテリフルノミドの阻害剤から選択される、請求項 4 2 に記載の使用。

10

【請求項 4 4】

ムスカリン性アセチルコリン受容体M₁活性の調節を必用とするそのような調節のための医薬の製造における、請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

20

【請求項 4 5】

前記化合物が選択的M₁アンタゴニストとして作用する、請求項 4 4 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

ヒトムスカリン性アセチルコリン受容体M₁(mAChR M₁)は、CHRM1遺伝子によってコードされた479個のアミノ酸のタンパク質である。mAChR M₁は、ムスカリン性アセチルコリン受容体(M₁~M₅)ファミリーの5つのメンバーのうちの1つであって、当該受容体は、全身に広く発現し、そこで認知、感覚、運動、および自律神経機能に様々な役割を果たす。M₁ mAChRは、中枢神経系と末梢神経系の両方、特に大脳皮質と交感神経節に見られる。発作活動および運動制御におけるmAChR M₁の潜在的な役割に基づいて、高度に選択的なmAChR M₁アンタゴニストは、パーキンソン病、ジストニア、および脆弱X症候群を含む特定の運動障害だけでなく、一部のてんかん性障害の治療にも潜在的有用性を有している可能性がある。

30

【発明の概要】

【0002】

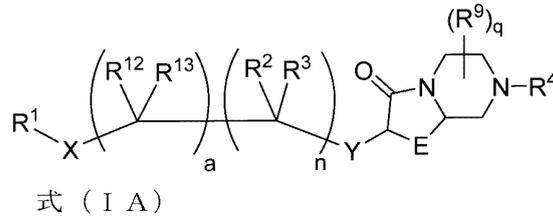
本開示は、例えば、ムスカリン性アセチルコリンM₁受容体(mAChR M₁)のアンタゴニストである化合物および組成物、ならびにそれらの薬剤としての使用、それらの調製方法、および開示された化合物を少なくとも1種の有効成分として含む医薬組成物を提供する。本開示はまた、患者におけるムスカリン性アセチルコリンM₁受容体活性の阻害のための医薬品としての、かつ/または医薬品の製造における、開示された化合物の使用を提供する。

40

【0003】

一態様では、式(IA)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される：

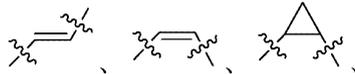
【化 1】



式中、Eは、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、または $-CH_2-O-$ であり、Xは、結合、

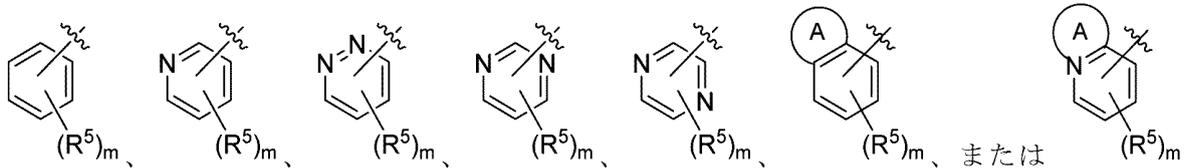
10

【化 2】



$-C-C-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-CH_2N(R^7)-$ 、または $-CH_2CH_2N(R^7)-$ であり、Yは、結合、 $-O-$ 、または $-N(R^8)-$ であり、 R^1 は、

【化 3】

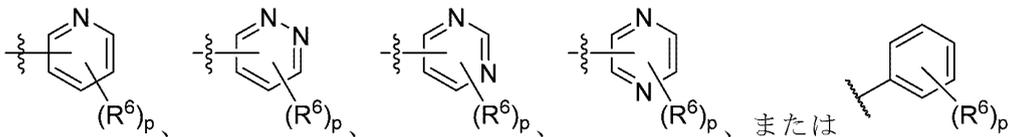


20

であり、ここで、環Aは、5員もしくは6員のヘテロアリール環、5員もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、または4、5、もしくは6員のシクロアルキル環であって、当該環Aは、ハロゲン、 CN 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-OH、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ハロアルコキシで任意選択的に置換されており、各 R^2 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、および C_{1-6} アルキルから独立して選択され、各 R^3 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、および C_{1-6} アルキルから独立して選択され、各 R^4 は、

30

【化 4】



であり、各 R^5 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{1-6} ハロアルコキシから独立して選択され、各 R^6 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-C(=O)(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-(C(R^{10}))_q-O-(C_{1-6}アルキル)$ および $-S(O)_2R^{11}$ から独立して選択され、 R^7 は、水素または C_{1-6} アルキルであり、 R^8 は、水素または C_{1-6} アルキルであり、 R^9 は、水素または C_{1-6} アルキルであり、各 R^{10} は、Hおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択され、 R^{11} は、 C_{1-6} アルキルであり、各 R^{12} は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、および C_{1-6} アルキルから独立して選択され、各 R^{13} は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、および

40

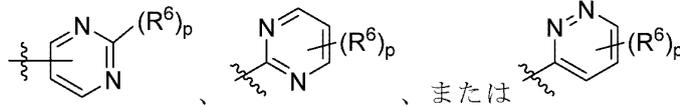
50

び C_{1-6} アルキルから独立して選択され、 a は、1、2、3、4、または5であり、 m は、0、1、2、または3であり、 n は、1、2、3、4、または5であり、 p は、0、1、2、または3であり、各 q は、独立して0、1、2、3、または4である。

【0004】

いくつかの実施形態では、 R^4 が、

【化5】



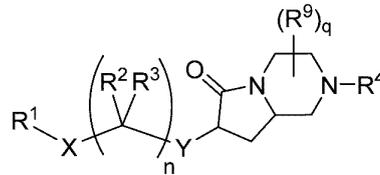
10

である式 (I A) の化合物が提供される。

【0005】

一態様では、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される：

【化6】



20

式 (I) ；

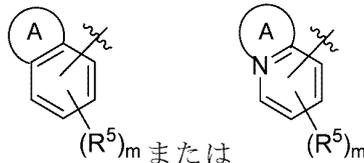
式中、

X は、結合、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-CH_2N(R^7)-$ 、または $-CH_2CH_2N(R^7)-$ であり、

Y は、結合、 $-O-$ 、または $-N(R^8)-$ であり、

R^1 は、

【化7】



30

であり、ここで、環 A は、5員もしくは6員のヘテロアリール環、5員もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、または4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環であり、環 A は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル- OH 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ハロアルコキシで任意選択的に置換されており、

40

各 R^2 は、 H および C_{1-6} アルキルから独立して選択され、

各 R^3 は、 H および C_{1-6} アルキルから独立して選択され、

R^4 は、

【化8】



であり、

50

各 R^5 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{1-6} ハロアルコキシから独立して選択され、

各 R^6 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、および $-S(O)_2R^{11}$ から独立して選択され、

R^7 は、水素または C_{1-6} アルキルであり、

R^8 は、水素または C_{1-6} アルキルであり、

R^9 は、 C_{1-6} アルキルであり、

各 R^{10} は、 H および C_{1-6} アルキルから独立して選択され、

R^{11} は、 C_{1-6} アルキルであり、

m は、 0 、 1 、 2 、または 3 であり、

n は、 1 、 2 、 3 、 4 、または 5 であり、

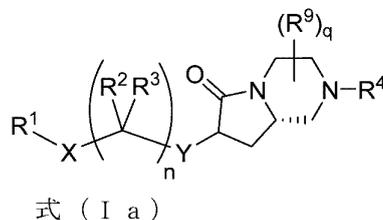
p は、 0 、 1 、 2 、または 3 であり、かつ

q は、 0 、 1 、 2 、 3 、または 4 である。

【0006】

いくつかの実施形態では、式 (I a) の構造を有する、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される。

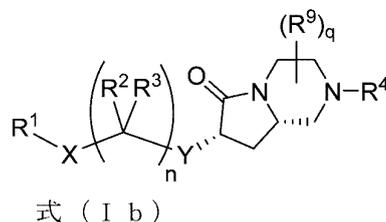
【化9】



【0007】

いくつかの実施形態では、式 (I b) の構造を有する、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される。

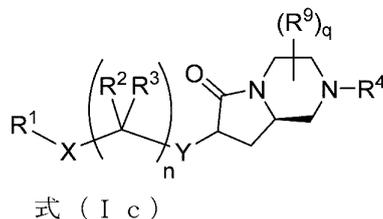
【化10】



【0008】

いくつかの実施形態では、式 (I c) の構造を有する、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される。

【化11】



10

20

30

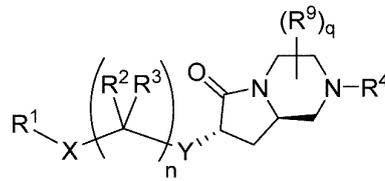
40

50

【0009】

いくつかの実施形態では、式 (I d) の構造を有する、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される。

【化12】



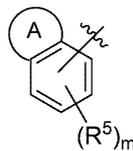
式 (I d)

10

【0010】

式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、R¹は、

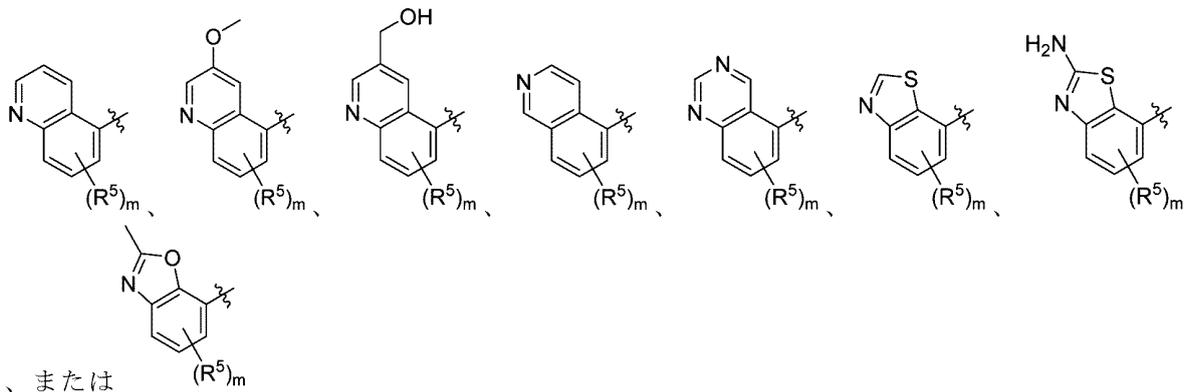
【化13】



20

である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、環 A は、5員もしくは6員のヘテロアリアル環である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、R¹は、

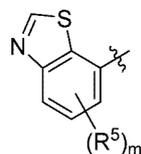
【化14】



30

である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、R¹は、

【化15】

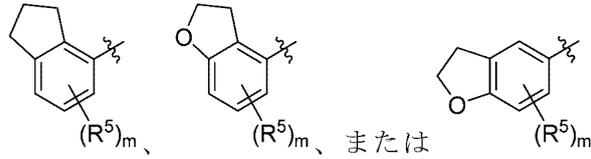


40

である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、または

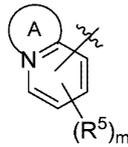
50

その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、環 A は、5 員もしくは 6 員のヘテロシクロアルキル環、または 4 員、5 員、もしくは 6 員のシクロアルキル環である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、R¹ は、
【化 16】



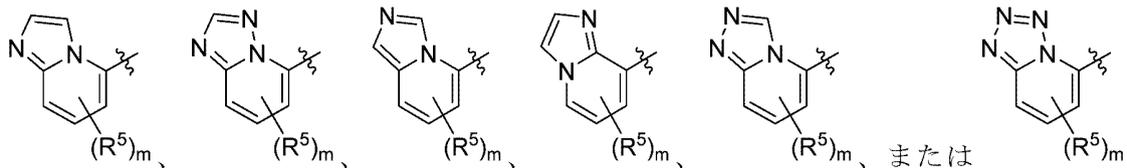
10

である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、R¹ は、
【化 17】



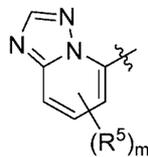
20

である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、R¹ は、
【化 18】



30

である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、R¹ は、
【化 19】



である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、m は 0 である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、q は 0 である。

40

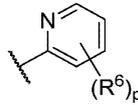
【0011】

式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、X は結合であり、Y は結合である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、X は結合であり、Y は - O - である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では

50

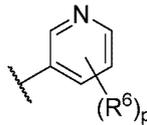
、Xは結合であり、Yは - N (H) - である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、Xは - C H ₂ N (H) - であり、Yは結合である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、Xは - S (O) ₂ - であり、Yは結合である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、各 R ² および各 R ³ はHである。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の実施形態では、nは1、2、または3である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、nは3である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、nは2である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、nは1である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、R ⁴ は、

【化20】



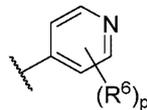
である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、R ⁴ は、

【化21】



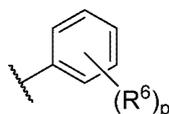
である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、R ⁴ は、

【化22】



である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、R ⁴ は、

【化23】



である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、各 R ⁶ は、ハロゲン、- C N、- N (R ¹⁰) ₂、および - S (O) ₂ R ¹¹ から独立して選択される。式

(I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは(I d)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、各 R⁶ は、ハロゲンおよび - CN から独立して選択される。式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは(I d)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、p は 1 または 2 である。式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは(I d)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、p は 2 である。式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは(I d)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、p は 1 である。式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは(I d)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、p は 0 である。

10

【 0 0 1 2 】

様々な可変部について上記または下記に記載されたグループの任意の組み合わせが、本明細書において企図されている。本明細書全体を通して、それらの基および置換基は、安定な部分および化合物を提供するために、当業者によって選択される。

【 0 0 1 3 】

別の態様では、式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは(I d)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および少なくとも 1 種の薬学的に許容される医薬品添加剤を含む医薬組成物が提供される。

【 0 0 1 4 】

別の態様では、神経変性障害の治療を必要とする対象において神経変性障害を治療する方法であって、治療有効量の式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは(I d)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法が提供される。

20

【 0 0 1 5 】

別の態様では、ニューロパシーの治療を必要とする対象においてニューロパシーを治療する方法であって、治療有効量の式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは(I d)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、ニューロパシーの治療を必要とする対象においてニューロパシーを治療する方法であって、ニューロパシーが末梢神経ニューロパシーである、治療有効量の式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは(I d)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、ニューロパシーの治療を必要とする対象においてニューロパシーを治療する方法であって、ニューロパシーが糖尿病性ニューロパシーである、治療有効量の式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは(I d)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法が提供される。

30

【 0 0 1 6 】

別の態様では、脱髄性疾患の治療を必要とする対象において脱髄性疾患を治療する方法であって、治療有効量の式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは(I d)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、脱髄性疾患の治療を必要とする対象において脱髄性疾患を治療する方法であって、脱髄性疾患が中枢神経系の脱髄性疾患である、治療有効量の式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは(I d)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、脱髄性疾患の治療を必要とする対象において脱髄性疾患を治療する方法であって、脱髄性疾患が多発性硬化症である、治療有効量の式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは(I d)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、脱髄性疾患の治療を必要とする対象において脱髄性疾患を治療する方法で

40

50

あって、脱髄性疾患が末梢神経系の脱髄性疾患である、治療有効量の式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法が提供される。

【 0 0 1 7 】

本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態では、方法はさらに、1種以上の免疫調節剤の投与を含む。いくつかの実施形態では、1種以上の免疫調節剤は、IFN - 1分子；コルチコステロイド；グルタミン酸、リジン、アラニンおよびチロシンのポリマーまたはグラチラマー； - 4 インテグリンまたはナタリズマブに対する抗体またはその断片；アントラセンジオン分子またはミトキサントロン；フィンゴリモドまたはFTY720または他のSIP1機能モジュレーター；フマル酸ジメチル；T細胞のIL - 2受容体のサブユニット (CD 2 5) またはダクリズマブに対する抗体；CD 5 2 またはアレムツズマブに対する抗体；CD 2 0 に対する抗体；およびジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼまたはテリフルノミドの阻害剤から選択される。

10

【 0 0 1 8 】

別の態様では、対象におけるムスカリン性アセチルコリン受容体M₁活性を調節する方法であって、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、または薬学的に許容される塩もしくはその溶媒和物を対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、選択的M₁アンタゴニストとして作用する。

20

【 発 明 を 実 施 す る た め の 形 態 】

【 0 0 1 9 】

本開示は、少なくとも部分的に、ムスカリン性アセチルコリンM₁受容体を阻害することができる化合物を対象とする。

【 0 0 2 0 】

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「 a 」、「 a n 」、および「 t h e 」は、文脈上特に明記されていない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「薬剤」への言及は、複数のそのような薬剤を含み、「細胞」への言及は、1つ以上の細胞（または複数の細胞）およびその等価物への言及を含む。分子量などの物理的特性、または化学式などの化学的特性についての範囲が本明細書で使用される場合、範囲のすべての組み合わせおよび部分的組み合わせ、ならびにその中の特定の実施形態が含まれることが意図されている。数値または数値範囲に言及する場合の「約」という用語は、言及された数値または数値範囲が実験的ばらつき内（または統計的実験誤差内）の近似値であり、ひいては、数値または数値範囲が、記載された数値または数値範囲の1% ~ 15%で変動することを意味する。「含む (c o m p r i s i n g) 」という用語（および「含む (c o m p r i s e) 」または「含む (c o m p r i s e s) 」または「有する」または「含む (i n c l u d i n g) 」などの関連する用語）は、他の特定の実施形態、例えば、本明細書に記載の任意の物質組成物、組成物、方法、またはプロセスなどの実施形態が、記載された特徴「からなる」または記載された特徴「から本質的になる」ことを排除することを意図していない。

30

40

【 0 0 2 1 】

定義

明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、異なる規定が存在しない限り、以下の用語は、以下に示される意味を有する。

【 0 0 2 2 】

本明細書で使用される場合、C₁ ~ C_xは、C₁ ~ C₂、C₁ ~ C₃ . . . C₁ ~ C_xを含む。C₁ ~ C_xとは、それが指定する部分を構成する炭素原子の数を指す（任意の置換基を除く）。

【 0 0 2 3 】

「アミノ」とは、-NH₂基を指す。

50

【0024】

「シアノ」とは、 $-CN$ 基を指す。

【0025】

「ニトロ」とは、 $-NO_2$ 基を指す。

【0026】

「オキサ」とは、 $-O-$ 基を指す。

【0027】

「オキソ」とは、 $=O$ 基を指す。

【0028】

「チオキソ」とは、 $=S$ 基を指す。

10

【0029】

「イミノ」とは、 $=N-H$ 基を指す。

【0030】

「オキシモ」とは、 $=N-OH$ 基を指す。

【0031】

「アルキル」または「アルキレン」とは、炭素原子と水素原子のみからなり、不飽和を含まず、1～15個の炭素原子（例えば、 $C_1 \sim C_{15}$ アルキル）を有する、直鎖または分岐鎖の炭化水素鎖を指す。特定の実施形態では、アルキルは1～13個の炭素原子を含む（例えば、 $C_1 \sim C_{13}$ アルキル）。特定の実施形態では、アルキルは1～8個の炭素原子を含む（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル）。他の実施形態では、アルキルは1～6個の炭素原子を含む（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）。他の実施形態では、アルキルは1～5個の炭素原子を含む（例えば、 $C_1 \sim C_5$ アルキル）。他の実施形態では、アルキルは1～4個の炭素原子を含む（例えば、 $C_1 \sim C_4$ アルキル）。他の実施形態では、アルキルは1～3個の炭素原子を含む（例えば、 $C_1 \sim C_3$ アルキル）。他の実施形態では、アルキルは1～2個の炭素原子を含む（例えば、 $C_1 \sim C_2$ アルキル）。他の実施形態では、アルキルは1個の炭素原子を含む（例えば、 C_1 アルキル）。他の実施形態では、アルキルは5～15個の炭素原子を含む（例えば、 $C_5 \sim C_{15}$ アルキル）。他の実施形態では、アルキルは5～8個の炭素原子を含む（例えば、 $C_5 \sim C_8$ アルキル）。他の実施形態では、アルキルは2～5個の炭素原子を含む（例えば、 $C_2 \sim C_5$ アルキル）。他の実施形態では、アルキルは3～5個の炭素原子を含む（例えば、 $C_3 \sim C_5$ アルキル）。他の実施形態では、アルキル基は、メチル、エチル、1-プロピル（*n*-プロピル）、1-メチルエチル（イソ-プロピル）、1-ブチル（*n*-ブチル）、1-メチルプロピル（*sec*-ブチル）、2-メチルプロピル（イソ-ブチル）、1,1-ジメチルエチル（*tert*-ブチル）、および1-ペンチル（*n*-ペンチル）から選択される。アルキルは単結合によって分子の残りの部分に結合している。本明細書で特に明記されていない限り、アルキル基は、以下の置換基のうちの1つ以上で任意選択的に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-NR^aR^f$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$ （*t*は1または2）、 $-S(O)_tOR^a$ （*t*は1または2）、 $-S(O)_tR^f$ （*t*は1または2）および $-S(O)_tN(R^a)_2$ （*t*は1または2）であって、式中、各 R^a は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、かつ各 R^f は、独立して、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

20

30

40

【0032】

「アルコキシ」とは、式 $-O-$ アルキルの酸素原子を介して結合した基を指し、ここで、アルキルは、上記で定義されたアルキル鎖である。

【0033】

50

「アルケニル」とは、炭素原子と水素原子のみからなり、少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合を含み、かつ2 ~ 12個の炭素原子を有する、直鎖または分岐鎖の炭化水素鎖基を指す。特定の実施形態では、アルケニルは、2 ~ 8個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルケニルは2 ~ 4個の炭素原子を含む。アルケニルは、エテニル（すなわち、ビニル）、プロパ - 1 - エニル（すなわち、アリル）、ブタ - 1 - エニル、ペンタ - 1 - エニル、ペンタ - 1, 4 - ジエニルなどの単結合によって分子の残りの部分に結合している。本明細書で特に明記されていない限り、アルケニル基は、以下の置換基うちの1つ以上で任意選択的に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^f$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-NR^aR^f$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$ （ t は1または2）、 $-S(O)_tOR^a$ （ t は1または2）、 $-S(O)_tR^f$ （ t は1または2）および $-S(O)_tN(R^a)_2$ （ t は1または2）であって、式中、各 R^a は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、かつ各 R^f は、独立して、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【0034】

「アルキニル」とは、炭素原子と水素原子のみからなり、少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合を含み、かつ2 ~ 12個の炭素原子を有する、直鎖または分岐鎖の炭化水素鎖基を指す。特定の実施形態では、アルキニルは2 ~ 8個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルキニルは2 ~ 4個の炭素原子を有する。アルキニルは、単結合、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどによって分子の残りの部分に結合している。本明細書で特に明記されていない限り、アルキニル基は、以下の置換基うちの1つ以上で任意選択的に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-NR^aR^f$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$ （ t は1または2）、 $-S(O)_tOR^a$ （ t は1または2）、 $-S(O)_tR^f$ （ t は1または2）および $-S(O)_tN(R^a)_2$ （ t は1または2）であって、式中、各 R^a は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、かつ各 R^f は、独立して、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【0035】

「アリール」とは、環炭素原子から水素原子を除去することにより、芳香族単環式または多環式の炭化水素環系から誘導される基を指す。芳香族単環式または多環式の炭化水素環系は、水素と6 ~ 18個の炭素原子からの炭素のみを含み、ここで、環系の環のうちの少なくとも1つが完全に不飽和であり、すなわち、それはヒュッケル理論に従った環状の非局在化（ $4n+2$ ）個の電子系を含む。アリール基が由来する環系としては、ベンゼン、フルオレン、インダン、インデン、テトラリンおよびナフタレンなどの基が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で特に明記されていない限り、「アリール」という用語または接頭辞「ar-」（例えば「アラルキル」）は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロー、フルオロアルキル、シアノ、ニトロ、アリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、-

$R^b - N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2)、 $-R^b - S(O)_tOR^a$ (t は1または2)、 $-R^b - S(O)_tR^a$ (t は1または2)および $-R^b - S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2)であって、各 R^a は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール(1つ以上のハロ基で任意選択的に置換された)、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、各 R^b は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分岐鎖のアルキレンもしくはアルケニレン鎖であり、かつ R^c は、直鎖もしくは分岐鎖のアルキレンもしくはアルケニレン鎖であるものから独立して選択される1つ以上の置換基によって任意選択的に置換されたアリール基を含むことを意味する。

【0036】

「アリーロキシ」とは、式 $-O-$ アリールの酸素原子を介して結合した基を指し、ここで、アリールは、上記で定義されたとおりである。

【0037】

「アラルキル」とは、式 $-R^c-$ アリールの基を指し、ここで、 R^c は、上記で定義されたアルキレン鎖、例えば、メチレン、エチレンなどである。アラルキル基のアルキレン鎖部分は、アルキレン鎖について上記に記載されたように任意選択的に置換されている。アラルキル基のアリール部分は、アリール基について上記に記載されたように任意選択的に置換されている。

【0038】

「アラルキロキシ」とは、式 $-O-$ アラルキルの酸素原子を介して結合した基を指し、ここで、アラルキルは、上記で定義されたとおりである。

【0039】

「アラルケニル」とは、式 $-R^d-$ アリールの基を指し、ここで、 R^d は、上記で定義されたアルケニレン鎖である。アラルケニル基のアリール部分は、アリール基について上記に記載されたように任意選択的に置換されている。アラルケニル基のアルケニレン鎖部分は、アルケニレン基について上記で定義されたように任意選択的に置換されている。

【0040】

「アラルキニル」とは、式 $-R^e-$ アリールの基を指し、ここで、 R^e は、上記で定義されたアルキニレン鎖である。アラルキニル基のアリール部分は、アリール基について上記に記載されたように任意選択的に置換されている。アラルキニル基のアルキニレン鎖部分は、アルキニレン基について上記で定義されたように任意選択的に置換されている。

【0041】

「シクロアルキル」とは、炭素原子と水素原子のみからなる安定な非芳香族単環式または多環式の炭化水素基を指し、これには、3~15個の炭素原子を有する縮合環系または架橋環系が含まれる。特定の実施形態では、シクロアルキルは3~10個の炭素原子を含む。他の実施形態では、シクロアルキルは5~7個の炭素原子を含む。シクロアルキルは、単結合によって分子の残りの部分に結合している。シクロアルキルは、飽和(すなわち、単一のC-C結合のみを含む)または部分的に不飽和(すなわち、1つ以上の二重結合もしくは三重結合を含む)である。単環式シクロアルキルの例としては、例えば、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、およびシクロオクチルが挙げられる。特定の実施形態では、シクロアルキルは3~8個の炭素原子を含む(例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)。他の実施形態では、シクロアルキルは3~7個の炭素原子を含む(例えば、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)。他の実施形態では、シクロアルキルは3~6個の炭素原子を含む(例えば、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル)。他の実施形態では、シクロアルキルは、3~5個の炭素原子を含む(例えば、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)。他の実施形態では、シクロアルキルは、3~4個の炭素原子を含む(例えば、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル)。部分的に不飽和のシクロアルキルは「シクロアルケニル」とも呼ばれる。単環式シクロアルケニルの例としては、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニルが挙げられる。多環式シクロアルキル基としては、例えば、アダマンチル、ノルボルニル(すなわち、ピシクロ[

10

20

30

40

50

2.2.1]ヘプタニル)、ノルボルネニル、デカリニル、7,7-ジメチル-ビスクロ
 [2.2.1]ヘプタニルなどが挙げられる。本明細書で特に明記されていない限り、「
 シクロアルキル」という用語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアル
 キル、シアノ、ニトロ、アリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、シクロ
 アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^b-$
 OR^a 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-$
 $N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、
 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)$
 $C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_t$
 R^a (t は1または2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (t は1または2)、 $-R^b-S(O)$
 $_tR^a$ (t は1または2)、および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2)
 であって、各 R^a は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、
 シクロアルキルアルキル、アリール(1つ以上のハロ基で任意選択的に置換された)、ア
 ラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであ
 り、各 R^b は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分岐鎖のアルキレンもしくはアル
 ケニレン鎖であり、かつ R^c は、直鎖もしくは分岐鎖のアルキレンもしくはアルケニレン
 鎖であるものから独立して選択される1つ以上の置換基によって任意選択的に置換された
 シクロアルキル基を含むことを意味する。

【0042】

「ハロ」または「ハロゲン」とは、ブromo、クロロ、フルオロまたはヨード置換基を指す。

【0043】

「ハロアルキル」とは、上記で定義されているように1つ以上のハロ基によって置換さ
 れている、上記で定義されたアルキル基を指す。

【0044】

「フルオロアルキル」とは、上記で定義されているように1つ以上のフルオロ基によっ
 て置換されている、上記で定義されたアルキル基を指し、例えば、トリフルオロメチル、
 ジフルオロメチル、フルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1-フルオロメ
 チル-2-フルオロエチルなどである。フルオロアルキル基のアルキル部分は、アルキル
 基について上記で定義されたように任意選択的に置換されている。

【0045】

「ハロアルコキシ」とは、上で定義されているように1つ以上のハロ基によって置換さ
 れている、上記で定義されたアルコキシ基を指す。

【0046】

「ヘテロシクロアルキル」とは、2~12個の炭素原子と、窒素、酸素および硫黄から
 選択される1~6個のヘテロ原子とを含む、安定した3~18員の非芳香族環系を指す。
 本明細書で特に明記されていない限り、ヘテロシクロアルキル基は、単環式、二環式、三
 環式または四環式の環系であり、これには、縮合環系、スピロ環系、または架橋環系が含
 まれる。ヘテロシクロアルキル基中のヘテロ原子は、任意選択的に酸化されている。存在
 する場合、1個以上の窒素原子は任意選択的に四級化されている。ヘテロシクロアルキ
 ル基は、部分的または完全に飽和している。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキ
 ルは、環の任意の原子を介して分子の残りの部分に結合している。そのようなヘテロシク
 ロアルキル基の例としては、ジオキサニル、チエニル[1,3]ジチアニル、デカヒド
 ロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサ
 ゴリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-
 オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジ
 ニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル
 キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフルリル、トリチアニル、テトラヒドロ
 ピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル、およ
 び1,1-ジオキソ-チオモルホリニルが挙げられる、これらに限定されない。本明細書

10

20

30

40

50

で特に明記されていない限り、「ヘテロシクロアルキル」という用語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、アリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (t は1または2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (t は1または2)および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2)であって、各 R^a は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、各 R^b は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分岐鎖のアルキレンもしくはアルケニレン鎖であり、かつ R^c は、直鎖もしくは分岐鎖のアルキレンもしくはアルケニレン鎖であるものから選択される1つ以上の置換基によって任意選択的に置換されている上記で定義されたヘテロシクロアルキル基を含むことを意味する。

10

【0047】

「ヘテロアリール」とは、1~17個の炭素原子と、窒素、酸素および硫黄から選択される1~6個のヘテロ原子とを含む、5~18員の芳香族環基に由来する基を指す。本明細書で使用される場合、ヘテロアリール基は、単環式、二環式、三環式または四環式の環系であって、環系の環のうちの少なくとも1つが完全に不飽和であり、すなわち、それはヒュッケル理論に従った環状の非局在化($4n+2$)個の電子系を含む。ヘテロアリールには、縮合環系または架橋環系が含まれる。ヘテロアリール基中のヘテロ原子は、任意選択的に酸化されている。存在する場合、1個以上の窒素原子は任意選択的に四級化されている。ヘテロアリールは、環の任意の原子を介して分子の残りの部分に結合している。本明細書で特に明記されていない限り、「ヘテロアリール」という用語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、アリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (t は1または2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (t は1または2)および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2)であって、 R^a は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、各 R^b は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分岐鎖のアルキレンもしくはアルケニレン鎖であり、かつ R^c は、直鎖もしくは分岐鎖のアルキレンもしくはアルケニレン鎖であるものから選択される1つ以上の置換基によって任意選択的に置換されている上記で定義されたヘテロアリール基を含むことを意味する。

20

30

40

【0048】

「Nヘテロアリール」とは、少なくとも1個の窒素を含む上記で定義されたヘテロアリール基であって、分子の残りの部分へのヘテロアリール基の結合点が、ヘテロアリール基中の窒素原子を介したものを指す。N-ヘテロアリール基は、ヘテロアリール基について上記で記載されたように任意選択的に置換されている。

【0049】

「C-ヘテロアリール」とは、上記で定義されたヘテロアリール基であって、分子の残りの部分へのヘテロアリール基の結合点が、ヘテロアリール基中の炭素原子を介したものを指す。C-ヘテロアリール基は、ヘテロアリール基について上記で記載されているよう

50

に任意選択的に置換されている。

【0050】

「ヘテロアリアルオキシ」とは、式 - O - ヘテロアリアル の酸素原子を介して結合した基を指し、ここで、ヘテロアリアルは、上記で定義されたとおりである。

【0051】

「ヘテロアリアルアルキル」とは、式 - R^Cヘテロアリアル の基を指し、ここで、R^Cは、上記で定義されたアルキレン鎖である。ヘテロアリアルが窒素含有ヘテロアリアルである場合、ヘテロアリアルは、窒素原子でアルキル基に任意選択的に結合している。ヘテロアリアルアルキル基のアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上記で定義されたように任意選択的に置換されている。ヘテロアリアルアルキル基のヘテロアリアル部分は、ヘテロアリアル基について上記で定義されたように任意選択的に置換されている。

10

【0052】

「ヘテロアリアルアルコキシ」とは、式 - O - R^C - ヘテロアリアル の酸素原子を介して結合された基を指し、ここで、R^Cは、上記で定義されたアルキレン鎖である。ヘテロアリアルが窒素含有ヘテロアリアルである場合、ヘテロアリアルは、窒素原子でアルキル基に任意選択的に結合している。ヘテロアリアルアルコキシ基のアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上記で定義されたように任意選択的に置換されている。ヘテロアリアルアルコキシ基のヘテロアリアル部分は、ヘテロアリアル基について上記で定義されたように任意選択的に置換されている。

20

【0053】

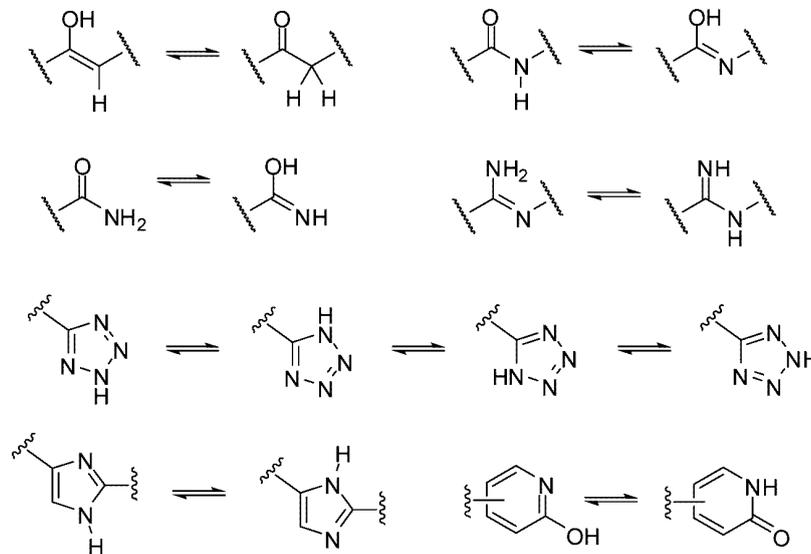
「任意」または「任意選択的に」とは、続けて記載された事象または状況が発生する可能性と発生しない可能性があり、この記載は、事象または状況が発生する場合と発生しない場合を含むことを意味する。例えば、「任意選択的に置換されたアリアル」とは、アリアル基が置換されているか、または置換されていないことと、この記載は、置換されたアリアル基と置換基を有しないアリアル基の両方を含むことを意味する。

【0054】

「互変異性体」とは、分子のある原子から同じ分子の別の原子へのプロトンシフトが可能な分子を指す。特定の実施形態では、本明細書に提示される化合物は、互変異性体として存在する。互変異性化が可能な状況では、互変異性体の化学平衡が存在する。互変異性体の正確な比率は、物理的状態、温度、溶媒、および pH を含むいくつかの要因に依存する。互変異性平衡のいくつかの例として、以下のものが挙げられる：

30

【化24】



40

【0055】

「薬学的に許容される塩」には、酸および塩基付加塩の両方が含まれる。本明細書に記

50

載のピラゾール化合物のいずれか1つの薬学的に許容される塩は、あらゆる薬学的に適切な塩形態を包含することが意図されている。本明細書に記載の化合物の好ましい薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される酸付加塩および薬学的に許容される塩基付加塩である。

【0056】

「薬学的に許容される酸付加塩」とは、遊離塩基の生物学的効果および特性を保持する塩であって、生物学的に望ましくないものであったり、その他の望ましくないものではなく、かつ塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、亜リン酸などの無機酸で形成されている塩を指す。脂肪族モノ・ジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸、芳香族酸、脂肪族および芳香族スルホン酸などの有機酸で形成されている塩も含まれ、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などが挙げられる。したがって、例示的な塩としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、硝酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩、二水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩などが挙げられる。アルギン酸塩、グルコン酸塩、およびガラクトロン酸塩などのアミノ酸の塩も企図されている（例えば、Berge S. M. et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Science*, 66: 1-19 (1997) を参照のこと）。塩基性化合物の酸付加塩は、遊離塩基形態と十分な量の所望の酸とを接触させて塩を生成することによって調製される。

【0057】

「薬学的に許容される塩基付加塩」とは、生物学的に望ましくないものであったり、その他の望ましくないものではない、遊離酸の生物学的効果および特性を保持する塩を指す。これらの塩は、遊離酸に無機塩基または有機塩基を添加して調製される。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩基付加塩は、金属またはアミン、例えばアルカリ金属およびアルカリ土類金属または有機アミンで形成される。無機塩基に由来する塩としては、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩などが挙げられるが、これらに限定されない。有機塩基に由来する塩としては、第一級、第二級、および第三級アミンの塩、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミンおよび塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、エチレンジアニリン、N-メチルグルカミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などが挙げられるが、これらに限定されない。上記 Berge et al., を参照のこと。

【0058】

「プロドラッグ」とは、いくつかの実施形態では、生理学的条件下で、または加溶媒分解によって、本明細書に記載の生物学的に活性な化合物に変換される化合物を示すことを意味する。したがって、「プロドラッグ」という用語は、薬学的に許容される生物学的に活性な化合物の前駆体を指す。プロドラッグは、典型的には、対象に投与されたときには不活性であるが、インビボで、例えば加水分解によって活性化合物に変換される。プロド

10

20

30

40

50

ラッグ化合物は、しばしば、哺乳類生物における溶解性、組織適合性または遅延放出の利点を提供する（例えば、Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam) を参照のこと）。

【0059】

プロドラッグの議論は、Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14 および Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 に提供される。

10

【0060】

「プロドラッグ」という用語はまた、かかるプロドラッグが哺乳類対象に投与されたときにインビボで活性化化合物を放出する、任意の共有結合した担体を含むことを意味する。本明細書に記載されているように、活性化化合物のプロドラッグは、活性化化合物に存在する官能基を修飾するにあたり、その修飾が所定の操作またはインビボのいずれかで親活性化化合物に切断される仕方で調製される。プロドラッグには、活性化化合物のプロドラッグを哺乳類対象に投与したときに、ヒドロキシ基、アミノ基またはメルカプト基が任意の基に結合して、それぞれ遊離ヒドロキシ基、遊離アミノ基または遊離メルカプト基を形成するように切断する化合物が含まれる。プロドラッグの例としては、活性化化合物中のアルコールまたはアミン官能基のアセテート、ホルメートおよびベンゾエート誘導体などが含まれるが、これらに限定されない。

20

【0061】

「薬学的に許容される溶媒和物」とは、溶媒添加形態である物質組成物を指す。いくつかの実施形態では、溶媒和物は、化学量論量または非化学量論量の溶媒のいずれかを含み、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒を用いて製造する過程で形成される。溶媒が水の場合に「水和物」が形成され、または溶媒がアルコール和物の場合にアルコール酸塩が形成される。本明細書に記載の化合物の溶媒和物は、本明細書に記載のプロセス中に適宜調製または形成される。本明細書で提供される化合物は、非溶媒和形態および溶媒和形態のいずれかで任意選択的に存在する。

30

【0062】

「アロステリック部位」および「アロステリック結合部位」という用語は、オルソステリック結合部位とは局所的に異なるリガンド結合部位を指す。

【0063】

「リガンド」という用語は、受容体に結合または会合して複合体を形成し、生物学的効果を媒介、予防、または改変することができる天然または合成の分子を指す。「リガンド」という用語は、アロステリックモジュレーター、インヒビター、アクチベーター、アゴニスト、アンタゴニスト、天然基質、および天然基質のアナログを包含することを意味する。

【0064】

「天然リガンド」および「内因性リガンド」という用語は、受容体に結合する天然に存在するリガンドを指す。

40

【0065】

「オルソステリック部位」および「オルソステリック結合部位」という用語は、受容体の内因性リガンドまたはアゴニストによって認識される受容体の一次結合部位を指す。例えば、ムスカリン性アセチルコリン M1 受容体のオルソステリック部位は、アセチルコリンが結合する部位である。

【0066】

「mAChR M1 受容体アンタゴニスト」という用語は、mAChR M1 受容体に対するアゴニスト（例えば、アセチルコリン）の効果を部分的にもしくは完全に阻害するか

50

、または逆転させることができる任意の外因的に投与される化合物または薬剤を指す。この用語は、アンタゴニスト、部分的アンタゴニスト、および負のアロステリックモジュレーターとして特徴付けられるか、または記載されている化合物または薬剤を含む。例えば、mAChR M₁受容体アンタゴニストは、オルソステリック部位またはアロステリック部位に結合することによってそれらの効果を媒介することができるか、または受容体の活性の生物学的調節に通常は関与しないユニークな結合部位で相互作用することができる。したがって、mAChR M₁受容体アンタゴニストは、動物、特に哺乳類、例えばヒトにおいて、アセチルコリン、または別のアゴニストの存在下または非存在下で、mAChR M₁受容体の活性を直接的または間接的に阻害する。様々な態様では、mAChR M₁受容体アンタゴニストは、細胞外アセチルコリンの存在下で細胞内のmAChR M₁受容体の活性を低下させる。いくつかの実施形態では、「mAChR M₁受容体アンタゴニスト」である化合物は、「mAChR M₁受容体競合的アンタゴニスト」、「mAChR M₁受容体非競合的アンタゴニスト」、「mAChR M₁受容体部分的アンタゴニスト」、または「mAChR M₁受容体の負のアロステリックモジュレーター」である化合物を含む。

【0067】

「mAChR M₁受容体競合的アンタゴニスト」という用語は、受容体を活性化することなくmAChR M₁受容体のオルソステリック部位に結合することができる任意の外因的に投与される化合物または薬剤を指す。したがって、競合的アンタゴニストは、mAChR M₁受容体と相互作用し、受容体への結合のために内因性リガンドであるアセチルコリンと競合し、内因性リガンドの結合に応答して細胞内シグナルを伝達する受容体の能力を低下させることができる。

【0068】

「mAChR M₁受容体非競合的アンタゴニスト」という用語は、mAChR M₁受容体のオルソステリック結合部位ではない部位に結合する任意の外因的に投与される化合物または薬剤を指し、mAChR M₁受容体に対するアゴニスト（例えば、アセチルコリン）の効果を部分的または完全に阻害するか、または逆転させることができる。したがって、非競合的アンタゴニストは、mAChR M₁受容体と相互作用し、内因性リガンドであるアセチルコリンの受容体への結合を低下させ、かつ/または内因性リガンドの結合に応答して細胞内シグナルを伝達する受容体の能力を低下させることができる。

【0069】

「mAChR M₁部分的アンタゴニスト」という用語は、オルソステリックまたはアロステリック部位に結合することができるが、結合の効果は、アゴニスト、例えばアセチルコリンに対するmAChR M₁受容体応答の効果を部分的にしかブロックしない任意の外因的に投与される化合物または薬剤を指す。したがって、部分的アンタゴニストは、mAChR M₁受容体と相互作用し得るが、アゴニスト、例えばアセチルコリンに対するmAChR M₁受容体の応答を完全に阻害することはできない。

【0070】

「mAChR M₁の負のアロステリックモジュレーター」という用語は、動物、特に哺乳類、例えばヒトにおいて、アセチルコリン、または別のアゴニストの存在下で、mAChR M₁受容体の活性を直接的または間接的に阻害するアロステリック部位に結合する任意の外因的に投与される化合物または薬剤を指す。例えば、本開示に限定することを意図するものではないが、選択的ムスカリン性M₁の負のアロステリックモジュレーターは、ムスカリン性M₁受容体に優先的に結合し、非競合的アンタゴニストとして作用することによってムスカリン性M₁シグナル伝達を低下させることができる。一態様では、mAChR M₁受容体の負のアロステリックモジュレーターは、細胞外アセチルコリンの存在下で細胞内のmAChR M₁受容体の活性を低下させる。

【0071】

「対象」または「患者」という用語は、哺乳類を包含する。哺乳類の例としては、哺乳類クラスの任意のメンバー：ヒト、チンパンジーなどの非ヒト霊長類、ならびに他の類人

10

20

30

40

50

猿および猿類；ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの農用動物；ウサギ、イヌ、およびネコなどの家畜；ラット、マウス、およびモルモットなどのげっ歯類を含む実験動物などが挙げられるが、これらに限定されない。一態様では、対象はヒトである。

【0072】

本明細書で使用される場合、「治療」または「治療する」または「緩和」または「改善」は、本明細書で交換可能に使用される。これらの用語は、治療上の利益および/または予防上の利益を含むがこれらに限定されない、有益なまたは所望の結果を得るためのアプローチを指す。「治療上の利益」とは、治療されている基礎疾患の根絶または改善を意味する。また、治療上の利益は、患者が依然として基礎疾患に悩まされているにもかかわらず、患者に改善が観察されるように、基礎疾患に関連する1つ以上の生理学的症状の根絶または緩和によって達成される。予防上の利益のために、組成物は、特定の疾患を発症するリスクのある患者、またはこの疾患の診断がなされていなくても、疾患の1つ以上の生理学的症状を報告する患者に投与される。

10

【0073】

本明細書で使用される場合、「EC₅₀」は、生物学的プロセス、またはタンパク質、サブユニット、オルガネラ、リボ核タンパク質などを含むプロセスの構成要素を50%活性化または増強するために必要な物質（例えば、化合物または薬物）の濃度を指すことが意図されている。例えば、EC₅₀は、インビトロアッセイにおいて、ベースラインと最大応答との間の中間の応答を誘発するアゴニストの濃度を指すことができる。いくつかの実施形態では、インビトロアッセイシステムは、目的の標的を内因的に発現するか、または標的の組換え型の発現を指示する適切な発現ベクターでトランスフェクトされた細胞株を利用する。

20

【0074】

本明細書で使用される場合、「IC₅₀」は、生物学的プロセス、またはタンパク質、サブユニット、オルガネラ、リボ核タンパク質などを含むプロセスの構成要素を50%阻害するために必要な物質（例えば、化合物または薬物）の濃度を指すことが意図されている。例えば、IC₅₀は、適切なアッセイで決定される物質の最大値の半分（50%）の阻害濃度（IC）を指す。例えば、mAChR M₁受容体のIC₅₀は、インビトロアッセイシステムで決定することができる。

【0075】

化合物

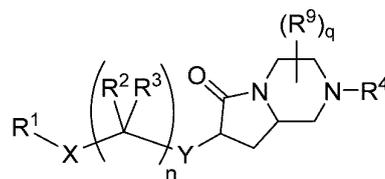
この開示は、ムスカリン性アセチルコリンM₁受容体（mAChR M₁）のアンタゴニストである化合物を提供する。これらの化合物、およびこれらの化合物を含む組成物は、神経障害の治療または予防に有用である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、パーキンソン病を治療するのに有用である。

30

【0076】

いくつかの実施形態では、式(I)の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される：

【化25】



式 (I) ;

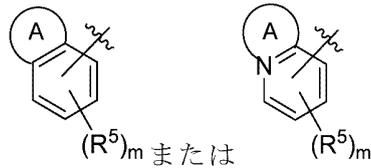
40

式中、

Xは、結合、-CH₂O-、-CH₂CH₂O-、-O-、-N(R⁷)-、-S(O)₂-、-CH₂N(R⁷)-、または-CH₂CH₂N(R⁷)-であり、

50

Y は、結合、 $-O-$ 、または $-N(R^8)-$ であり、
 R^1 は、
 【化 26】



であり、ここで、環 A は、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール環、5 員もしくは 6 員のヘテロシクロアルキル環、または 4 員、5 員、もしくは 6 員のシクロアルキル環であり、環 A は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-OH、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ハロアルコキシで任意選択的に置換されており、

各 R^2 は、H および C_{1-6} アルキルから独立して選択され、
 各 R^3 は、H および C_{1-6} アルキルから独立して選択され、
 R^4 は、
 【化 27】



であり、

各 R^5 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{1-6} ハロアルコキシから独立して選択され、

各 R^6 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、および $-S(O)_2R^{11}$ から独立して選択され、

R^7 は、水素または C_{1-6} アルキルであり、

R^8 は、水素または C_{1-6} アルキルであり、

R^9 は、 C_{1-6} アルキルであり、

各 R^{10} は、H および C_{1-6} アルキルから独立して選択され、

R^{11} は、 C_{1-6} アルキルであり、

m は、0、1、2、または 3 であり、

n は、1、2、3、4、または 5 であり、

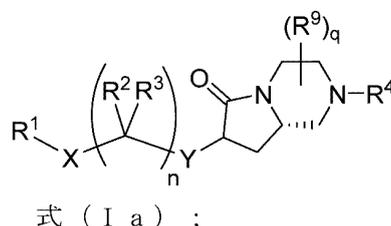
p は、0、1、2、または 3 であり、かつ

q は、0、1、2、3、または 4 である。

【0077】

本明細書において、いくつかの実施形態では、式 (Ia) の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される：

【化 28】



10

20

30

40

50

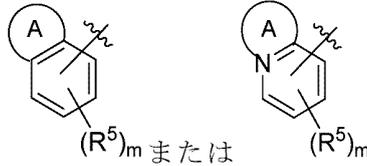
式中、

Xは、結合、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-CH_2N(R^7)-$ 、または $-CH_2CH_2N(R^7)-$ であり、

Yは、結合、 $-O-$ 、または $-N(R^8)-$ であり、

R^1 は、

【化29】



10

であり、ここで、環Aは、5員もしくは6員のヘテロアリーール環、5員もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、または4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環であり、環Aは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-OH、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ハロアルコキシで任意選択的に置換されており、

各 R^2 は、Hおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択され、

各 R^3 は、Hおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択され、

R^4 は、

【化30】



20

であり、

各 R^5 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{1-6} ハロアルコキシから独立して選択され、

各 R^6 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、および $-S(O)_2R^{11}$ から独立して選択され、

30

R^7 は、水素または C_{1-6} アルキルであり、

R^8 は、水素または C_{1-6} アルキルであり、

R^9 は、 C_{1-6} アルキルであり、

各 R^{10} は、Hおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択され、

R^{11} は、 C_{1-6} アルキルであり、

mは、0、1、2、または3であり、

nは、1、2、3、4、または5であり、

pは、0、1、2、または3であり、かつ

qは、0、1、2、3、または4である。

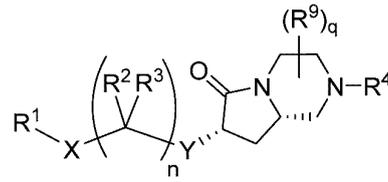
40

【0078】

いくつかの実施形態では、式(Ib)の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される：

50

【化 3 1】



式 (I b)

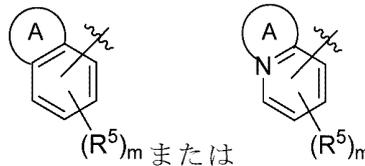
式中、

Xは、結合、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^7)-$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^7)-$ であり、

Yは、結合、 $-\text{O}-$ 、または $-\text{N}(\text{R}^8)-$ であり、

R^1 は、

【化 3 2】



であり、ここで、環Aは、5員もしくは6員のヘテロアリール環、5員もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、または4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環であり、環Aは、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル $-\text{OH}$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ハロアルコキシで任意選択的に置換されており、

各 R^2 は、Hおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択され、

各 R^3 は、Hおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択され、

R^4 は、

【化 3 3】



であり、

各 R^5 は、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{1-6} ハロアルコキシから独立して選択され、

各 R^6 は、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ から独立して選択され、

R^7 は、水素または C_{1-6} アルキルであり、

R^8 は、水素または C_{1-6} アルキルであり、

R^9 は、 C_{1-6} アルキルであり、

各 R^{10} は、Hおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択され、

R^{11} は、 C_{1-6} アルキルであり、

mは、0、1、2、または3であり、

nは、1、2、3、4、または5であり、

pは、0、1、2、または3であり、かつ

10

20

30

40

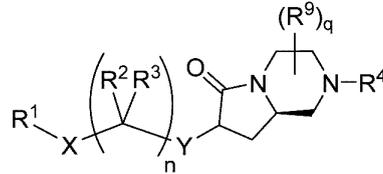
50

q は、0、1、2、3、または4である。

【0079】

いくつかの実施形態では、式(Ic)の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される：

【化34】



式(Ic)；

10

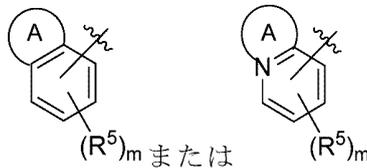
式中、

Xは、結合、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-CH_2N(R^7)-$ 、または $-CH_2CH_2N(R^7)-$ であり、

Yは、結合、 $-O-$ 、または $-N(R^8)-$ であり、

R^1 は、

【化35】



20

であり、ここで、環Aは、5員もしくは6員のヘテロアリール環、5員もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、または4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環であり、環Aは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-OH、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ハロアルコキシで任意選択的に置換されており、

各 R^2 は、Hおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択され、

各 R^3 は、Hおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択され、

R^4 は、

【化36】



30

であり、

各 R^5 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{1-6} ハロアルコキシから独立して選択され、

各 R^6 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、および $-S(O)_2R^{11}$ から独立して選択され、

R^7 は、水素または C_{1-6} アルキルであり、

R^8 は、水素または C_{1-6} アルキルであり、

R^9 は、 C_{1-6} アルキルであり、

各 R^{10} は、Hおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択され、

40

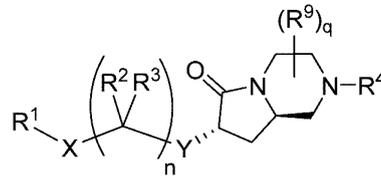
50

R^{11} は、 C_{1-6} アルキルであり、
 m は、0、1、2、または3であり、
 n は、1、2、3、4、または5であり、
 p は、0、1、2、または3であり、かつ
 q は、0、1、2、3、または4である。

【0080】

いくつかの実施形態では、式 (I d) の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される：

【化37】



式 (I d)

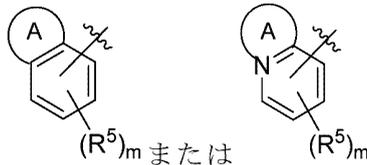
式中、

X は、結合、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-CH_2N(R^7)-$ 、または $-CH_2CH_2N(R^7)-$ であり、

Y は、結合、 $-O-$ 、または $-N(R^8)-$ であり、

R^1 は、

【化38】



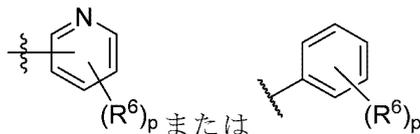
であり、ここで、環 A は、5員もしくは6員のヘテロアリール環、5員もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、または4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル環であり、環 A は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル- OH 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ハロアルコキシで任意選択的に置換されており、

各 R^2 は、 H および C_{1-6} アルキルから独立して選択され、

各 R^3 は、 H および C_{1-6} アルキルから独立して選択され、

R^4 は、

【化39】



であり、

各 R^5 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{1-6} ハロアルコキシから独立して選択され、

各 R^6 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、および $-S(O)_2R^{11}$ から独立して選択され、

R^7 は、水素または C_{1-6} アルキルであり、

R^8 は、水素または C_{1-6} アルキルであり、

10

20

30

40

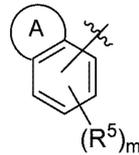
50

R^9 は、 C_{1-6} アルキルであり、
 各 R^{10} は、H および C_{1-6} アルキルから独立して選択され、
 R^{11} は、 C_{1-6} アルキルであり、
 m は、0、1、2、または3であり、
 n は、1、2、3、4、または5であり、
 p は、0、1、2、または3であり、かつ
 q は、0、1、2、3、または4である。

【0081】

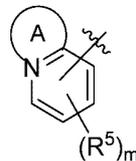
式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化40】



である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化41】



である。

【0082】

(I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、環 A は、ハロゲン、 $-C$ 、 $-N$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-OH、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ハロアルコキシで任意選択的に置換された 5 員または 6 員のヘテロアリアル環である。いくつかの実施形態では、環 A は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-OH、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ハロアルコキシで任意選択的に置換された 5 員のヘテロアリアル環である。いくつかの実施形態では、環 A は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-OH、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ハロアルコキシで任意選択的に置換された 6 員のヘテロアリアル環である。いくつかの実施形態では、環 A は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-OH、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ハロアルコキシで任意選択的に置換されたヘテロアリアル環であり、ここで、ヘテロアリアル環は、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、フラニル、チオフェニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、環 A は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-OH、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ハロアルコキシで任意選択的に置換されたヘテロアリアル環であり、ここで、ヘテロアリアル環は、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、フラニル、チオフェニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、およびイソチアゾリルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、環 A は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-OH

10

20

30

40

50

、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ハロアルコキシで任意選択的に置換されたヘテロアリアル環であり、ここで、ヘテロアリアル環は、イミダゾリル、オキサゾリル、およびチアゾリルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、環Aは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-OH、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ハロアルコキシで任意選択的に置換されたイミダゾリル環である。いくつかの実施形態では、環Aは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-OH、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ハロアルコキシで任意選択的に置換されたチアゾリル環である。いくつかの実施形態では、環Aは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-OH、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ハロアルコキシで任意選択的に置換されたヘテロアリアル環であり、ここで、ヘテロアリアル環は、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、環Aは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-OH、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ハロアルコキシで任意選択的に置換されたヘテロアリアル環であり、ここで、ヘテロアリアル環は、ピリジニルおよびピリミジニルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、環Aは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-OH、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ハロアルコキシで任意選択的に置換されたピリジニル環である。いくつかの実施形態では、環Aは、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-OH、または C_{1-6} アルコキシで任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、環Aは、 $-NH_2$ 、メチル、 $-CH_2OH$ 、またはメトキシで任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、環Aは非置換である。

10

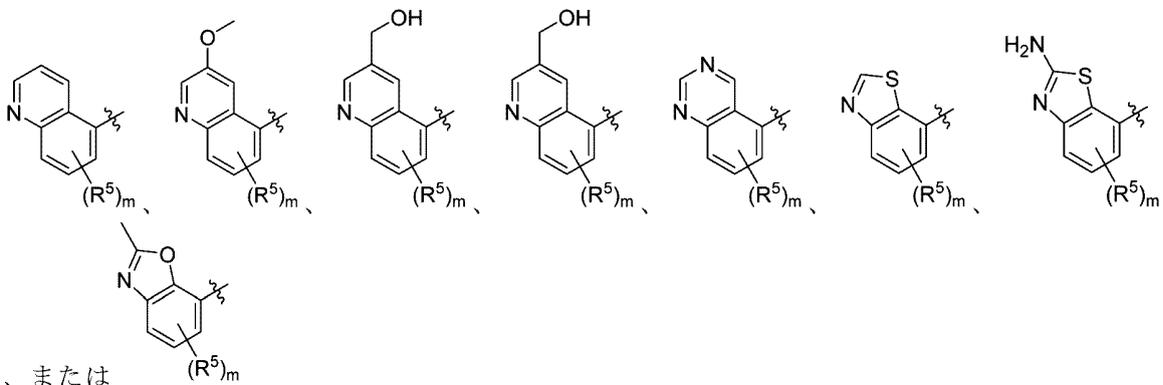
20

【0083】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、もしくは(I d)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、

30

【化42】

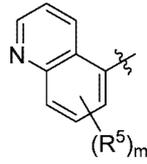


40

である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

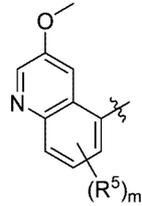
50

【化 4 3】



である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

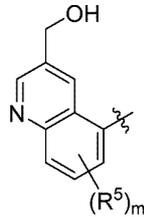
【化 4 4】



10

である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

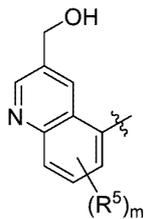
【化 4 5】



20

である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

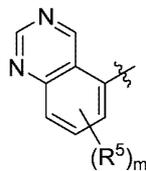
【化 4 6】



30

である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化 4 7】

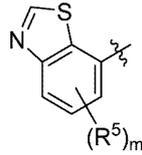


40

である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

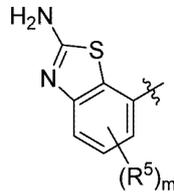
50

【化48】



である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

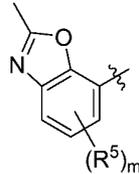
【化49】



10

である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

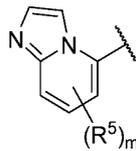
【化50】



20

である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化51】



30

である。

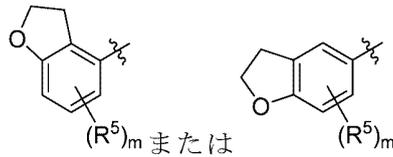
【0084】

(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、もしくは(I d)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、環Aは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-OH、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ハロアルコキシで任意選択的に置換された5員または6員のヘテロシクロアルキル環である。(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、もしくは(I d)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、環Aは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-OH、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ハロアルコキシで任意選択的に置換された5員のヘテロシクロアルキル環である。式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、もしくは(I d)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、環Aは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-OH、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ハロアルコキシで任意選択的に置換された6員のヘテロシクロアルキル環である。式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、もしくは(I d)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、環Aは、

40

50

【化52】

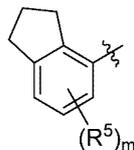


である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、環 A は、非置換の 5 員または 6 員のヘテロシクロアルキル環である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、環 A は、非置換の 5 員のヘテロシクロアルキル環である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、環 A は、非置換の 6 員のヘテロシクロアルキル環である。

【0085】

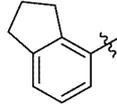
(I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、環 A は、ハロゲン、-CN、-N(R¹⁰)₂、C₁~6 アルキル、C₁~6 アルキル-OH、C₁~6 アルコキシ、C₁~6 ハロアルキル、または C₁~6 ハロアルコキシで任意選択的に置換された 4 員、5 員または 6 員のシクロアルキル環である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、環 A は、ハロゲン、-CN、-N(R¹⁰)₂、C₁~6 アルキル、C₁~6 アルキル-OH、C₁~6 アルコキシ、C₁~6 ハロアルキル、または C₁~6 ハロアルコキシで任意選択的に置換された 4 員のシクロアルキル環である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、環 A は、ハロゲン、-CN、-N(R¹⁰)₂、C₁~6 アルキル、C₁~6 アルキル-OH、C₁~6 アルコキシ、C₁~6 ハロアルキル、または C₁~6 ハロアルコキシで任意選択的に置換された 5 員のシクロアルキル環である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、環 A は、非置換の 4 員、5 員または 6 員のシクロアルキル環である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、環 A は、

【化53】



である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、環 A は、非置換の 4 員、5 員または 6 員のシクロアルキル環である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは (I d) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、環 A は、

【化54】



である。

【0086】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、もしくは(I d)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、各R⁵は、ハロゲン、
-CN、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルキル、およびC₁~6ハロアルコキシから独立して選択される。いくつかの実施形態では、各R⁵は、ハロゲン、
-CN、C₁~6アルキル、およびC₁~6アルコキシから独立して選択される。

10

【0087】

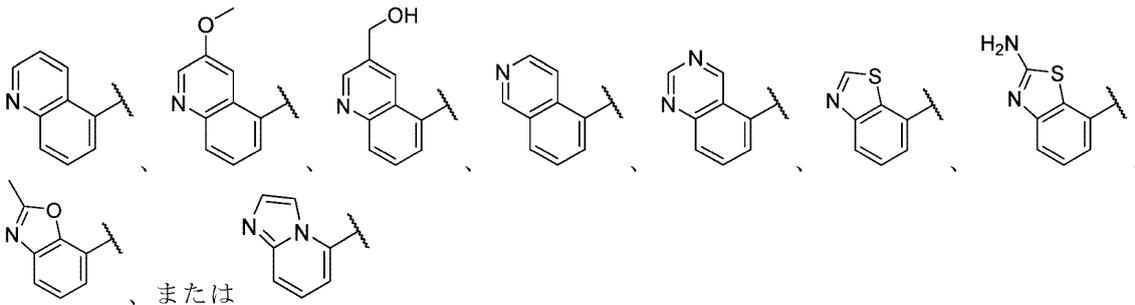
式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、もしくは(I d)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、mは0、1、2、または3である。いくつかの実施形態では、mは、0~1、0~2、0~3、1~2、1~3、または2~3である。いくつかの実施形態では、mは0である。いくつかの実施形態では、mは1である。いくつかの実施形態では、mは2である。いくつかの実施形態では、mは3である。

20

【0088】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、もしくは(I d)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、R¹は、

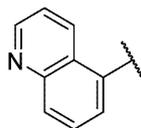
【化55】



30

である。いくつかの実施形態では、R¹は、

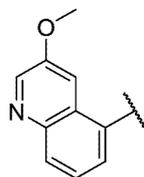
【化56】



40

である。いくつかの実施形態では、R¹は、

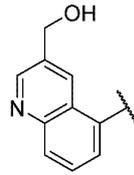
【化57】



である。いくつかの実施形態では、R¹は、

50

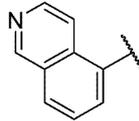
【化58】



である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化59】

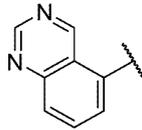
10



である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化60】

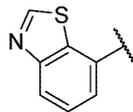
20



である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

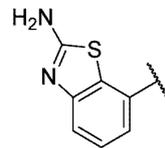
【化61】

30



である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

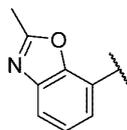
【化62】



である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化63】

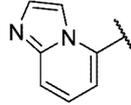
40



である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

50

【化64】



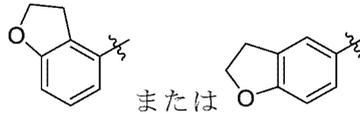
である。

【0089】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、もしくは(I d)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、環Aは、

10

【化65】



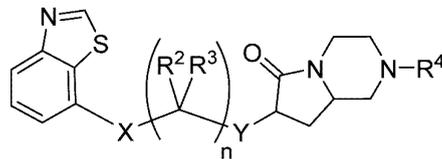
である。

【0090】

いくつかの実施形態では、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される：

20

【化66】



式(II)；

Xは、結合、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-CH_2N(R^7)-$ 、または $-CH_2CH_2N(R^7)-$ であり、

30

Yは、結合、 $-O-$ 、または $-N(R^8)-$ であり、

各 R^2 は、Hおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択され、

各 R^3 は、Hおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択され、

R^4 は、

【化67】



40

であり、

各 R^6 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、および $-S(O)_2R^{11}$ から独立して選択され、

R^7 は、水素または C_{1-6} アルキルであり、

R^8 は、水素または C_{1-6} アルキルであり、

nは、1、2、3、4、または5であり、かつ

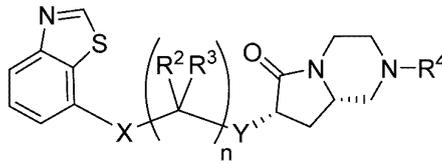
pは、0、1、2、または3である。

50

【0091】

いくつかの実施形態では、式 (I I a) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される：

【化68】



式 (I I a) ；

10

Xは、結合、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^7)-$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^7)-$ であり、

Yは、結合、 $-\text{O}-$ 、または $-\text{N}(\text{R}^8)-$ であり、

各 R^2 は、Hおよび $\text{C}_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、

各 R^3 は、Hおよび $\text{C}_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、

R^4 は、

【化69】



20

であり、

各 R^6 は、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルコキシ、および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ から独立して選択され、

R^7 は、水素または $\text{C}_1\sim 6$ アルキルであり、

R^8 は、水素または $\text{C}_1\sim 6$ アルキルであり、

nは、1、2、3、4、または5であり、かつ

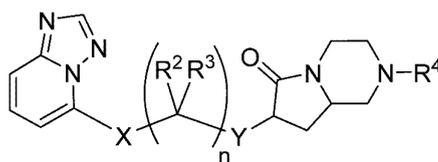
pは、0、1、2、または3である。

30

【0092】

いくつかの実施形態では、式 (I I I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される：

【化70】



式 (I I I) ；

40

Xは、結合、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^7)-$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^7)-$ であり、

Yは、結合、 $-\text{O}-$ 、または $-\text{N}(\text{R}^8)-$ であり、

各 R^2 は、Hおよび $\text{C}_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、

各 R^3 は、Hおよび $\text{C}_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、

R^4 は、

50

【化71】



であり、

各 R⁶ は、ハロゲン、-CN、-N(R¹⁰)₂、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルキル、C₁~6ハロアルコキシ、および -S(O)₂R¹¹ から独立して選択され、

R⁷ は、水素または C₁~6アルキルであり、

R⁸ は、水素または C₁~6アルキルであり、

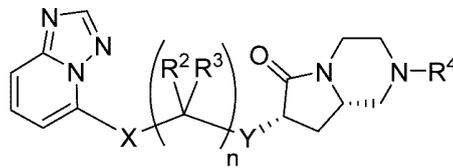
n は、1、2、3、4、または5であり、かつ

p は、0、1、2、または3である。

【0093】

いくつかの実施形態では、式(IIIa)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される：

【化72】



式(IIIa)；

X は、結合、-CH₂O-、-CH₂CH₂O-、-O-、-N(R⁷)-、-S(O)₂-、-CH₂N(R⁷)-、または -CH₂CH₂N(R⁷)- であり、

Y は、結合、-O-、または -N(R⁸)- であり、

各 R² は、H および C₁~6アルキルから独立して選択され、

各 R³ は、H および C₁~6アルキルから独立して選択され、

R⁴ は、

【化73】



であり、

各 R⁶ は、ハロゲン、-CN、-N(R¹⁰)₂、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルキル、C₁~6ハロアルコキシ、および -S(O)₂R¹¹ から独立して選択され、

R⁷ は、水素または C₁~6アルキルであり、

R⁸ は、水素または C₁~6アルキルであり、

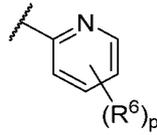
n は、1、2、3、4、または5であり、かつ

p は、0、1、2、または3である。

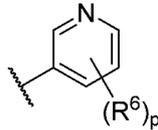
【0094】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)、もしくは(IIIa)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和

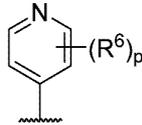
物のいくつかの実施形態では、 R^4 は、
【化 7 4】



である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、
【化 7 5】

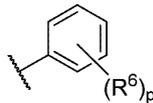


である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、
【化 7 6】



である。
【0095】

式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(II)、(II a)、(III I)、もしくは(III I a)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^4 は、
【化 7 7】



である。
【0096】

式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(II)、(II a)、(III I)、もしくは(III I a)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、各 R^6 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、および $-S(O)_2R^{11}$ から独立して選択される。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(II)、(II a)、(III I)、もしくは(III I a)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、各 R^6 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{1-6} ハロアルコキシから独立して選択される。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(II)、(II a)、(III I)、もしくは(III I a)の化合物

10

20

30

40

50

、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、各 R^6 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、メチル、メトキシ、およびトリフルオロメチルから独立して選択される。式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)、もしくは(IIII)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、各 R^6 は、ハロゲンである。式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)、もしくは(IIII)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、各 R^6 は、 $-F$ である。式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)、もしくは(IIII)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、各 R^6 は、 $-Cl$ である。式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)、もしくは(IIII)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、各 R^6 は、 $-NH_2$ である。式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)、もしくは(IIII)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、各 R^6 は、 $-S(O)_2CH_3$ である。

10

【0097】

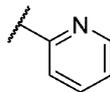
式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)、もしくは(IIII)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 p は、0、1、2、または3である。いくつかの実施形態では、 p は、0~1、0~2、0~3、1~2、1~3、または2~3である。いくつかの実施形態では、 p は0である。いくつかの実施形態では、 p は1である。いくつかの実施形態では、 p は2である。いくつかの実施形態では、 p は3である。

20

【0098】

式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)、もしくは(IIII)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^4 は、

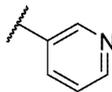
【化78】



30

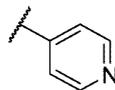
である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

【化79】



である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

【化80】



40

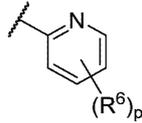
である。

【0099】

式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)、もしくは(IIII)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、各 R^4 は、

50

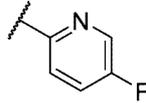
【化 8 1】



であり、 p は 1 であり、かつ R^6 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、および $-S(O)_2R^{11}$ から選択される。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

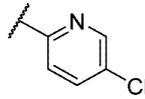
【化 8 2】

10



である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

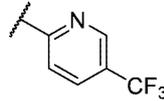
【化 8 3】



20

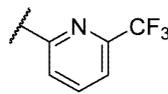
である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

【化 8 4】



である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

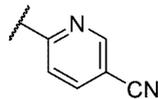
【化 8 5】



30

である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

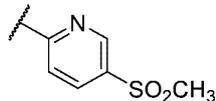
【化 8 6】



である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

【化 8 7】

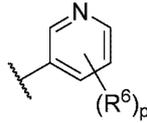
40



である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

50

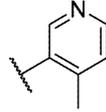
【化 8 8】



であり、 p は 1 であり、かつ R^6 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、および $-S(O)_2R^{11}$ から選択される。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

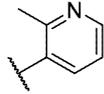
【化 8 9】

10



である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

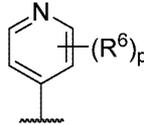
【化 9 0】



20

である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

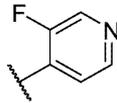
【化 9 1】



であり、かつ各 R^6 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、および $-S(O)_2R^{11}$ から独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

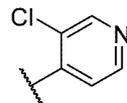
【化 9 2】

30



である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

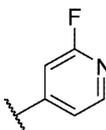
【化 9 3】



40

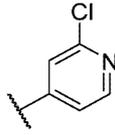
である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

【化 9 4】

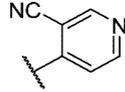


50

である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、
【化 9 5】

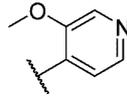


である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、
【化 9 6】



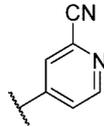
10

である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、
【化 9 7】

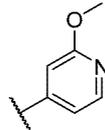


である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、
【化 9 8】

20

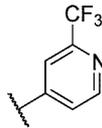


である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、
【化 9 9】



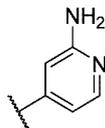
30

である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、
【化 1 0 0】



40

である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、
【化 1 0 1】



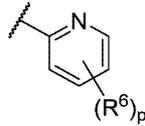
である。
【0 1 0 0】

式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(II)、(II a)、(II

50

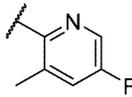
I)、もしくは(III a)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^4 は、

【化102】



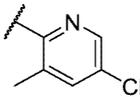
であり、 p は2であり、かつ各 R^6 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、および $-S(O)_2R^{11}$ から独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

【化103】



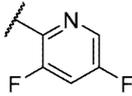
である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

【化104】



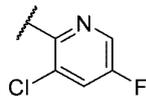
である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

【化105】



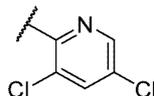
である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

【化106】



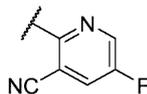
である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

【化107】



である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

【化108】



である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

10

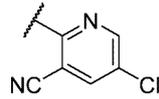
20

30

40

50

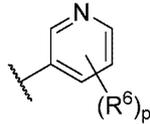
【化109】



である。式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)、もしくは(IIIa)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^4 は、

【化110】

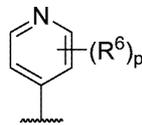
10



であり、 p は2であり、かつ各 R^6 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、および $-S(O)_2R^{11}$ から独立して選択される。式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)、もしくは(IIIa)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^4 は、

20

【化111】



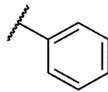
であり、 p は2であり、かつ各 R^6 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、および $-S(O)_2R^{11}$ から独立して選択される。

【0101】

30

式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)、もしくは(IIIa)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^4 は、

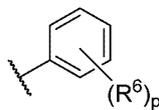
【化112】



である。式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)、もしくは(IIIa)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^4 は、

40

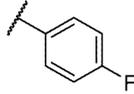
【化113】



であり、 p は1であり、かつ各 R^6 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、および $-S(O)_2R^{11}$ から選択される。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

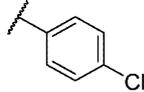
50

【化114】



である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

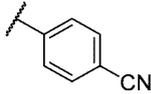
【化115】



10

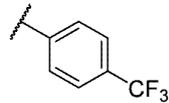
である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

【化116】



である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

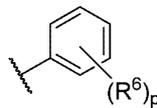
【化117】



20

である。式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)、もしくは(IIIa)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^4 は、

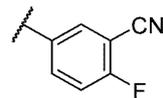
【化118】



30

であり、 p は2であり、かつ各 R^6 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、および $-S(O)_2R^{11}$ から選択される。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

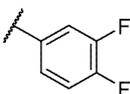
【化119】



40

である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

【化120】



である。

【0102】

50

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)、もしくは(IIIa)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、各 R^2 は、Hおよび C_{1-4} アルキルから独立して選択される。いくつかの実施形態では、各 R^2 は、Hおよびメチルから独立して選択される。いくつかの実施形態では、各 R^2 はHである。いくつかの実施形態では、各 R^2 は、 C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^2 はメチルである。

【0103】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)、もしくは(IIIa)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、各 R^3 は、Hおよび C_{1-4} アルキルから独立して選択される。いくつかの実施形態では、各 R^3 は、Hおよびメチルから独立して選択される。いくつかの実施形態では、各 R^3 はHである。いくつかの実施形態では、各 R^3 は、 C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^3 はメチルである。

10

【0104】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)、もしくは(IIIa)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、各 R^2 および R^3 はHである。

【0105】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)、もしくは(IIIa)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、Xは結合である。いくつかの実施形態では、Xは、 $-CH_2O-$ である。いくつかの実施形態では、Xは、 $-CH_2CH_2O-$ である。いくつかの実施形態では、Xは、 $-O-$ である。いくつかの実施形態では、Xは、 $-N(R^7)-$ である。いくつかの実施形態では、Xは、 $S(O)_2$ である。いくつかの実施形態では、Xは、 $-CH_2N(R^7)-$ である。いくつかの実施形態では、Xは、 $-CH_2CH_2N(R^7)-$ である。いくつかの実施形態では、Xは、 $-NH-$ である。いくつかの実施形態では、Xは、 $-CH_2NH-$ である。いくつかの実施形態では、Xは、 $-CH_2CH_2NH-$ である。いくつかの実施形態では、Xは、 $-N(CH_3)-$ である。いくつかの実施形態では、Xは、 $-CH_2N(CH_3)-$ である。いくつかの実施形態では、Xは、 $-CH_2CH_2N(CH_3)-$ である。

20

30

【0106】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)、もしくは(IIIa)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、Yは結合である。いくつかの実施形態では、Yは、 $-N(R^8)-$ である。いくつかの実施形態では、Yは、 $-NH-$ である。いくつかの実施形態では、Yは、 $-N(CH_3)-$ である。

【0107】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)、もしくは(IIIa)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、pは、1、2、3、4、または5である。いくつかの実施形態では、nは、1~2、1~3、1~4、1~5、2~3、2~4、2~5、3~4、3~5、または4~5である。いくつかの実施形態では、nは1である。いくつかの実施形態では、nは2である。いくつかの実施形態では、nは3である。いくつかの実施形態では、nは4である。いくつかの実施形態では、nは5である。

40

【0108】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)、もしくは(IIIa)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、Xは結合であり、かつYは結合である。

【0109】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)

50

I)、もしくは(III a)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、Xは結合であり、かつYは-O-である。

【0110】

式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(II)、(II a)、(III I)、もしくは(III I a)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、Xは結合であり、かつYは-N(H)-である。

【0111】

式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(II)、(II a)、(III I)、もしくは(III I a)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、Xは-CH₂O-であり、かつYは結合である。

10

【0112】

式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(II)、(II a)、(III I)、もしくは(III I a)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、Xは-CH₂CH₂N(H)-であり、かつYは結合である。

【0113】

式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(II)、(II a)、(III I)、もしくは(III I a)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、Xは-CH₂N(H)-であり、かつYは結合である。

【0114】

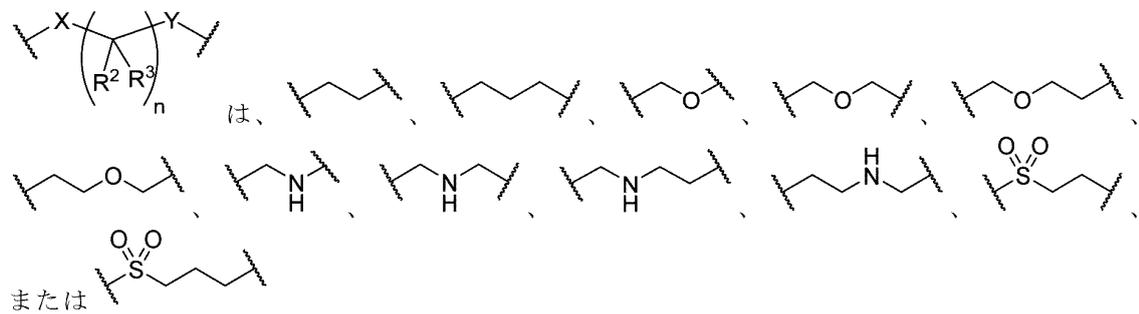
式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(II)、(II a)、(III I)、もしくは(III I a)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、XはS(O)₂であり、かつYは結合である。

20

【0115】

式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(II)、(II a)、(III I)、もしくは(III I a)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいくつかの実施形態では、

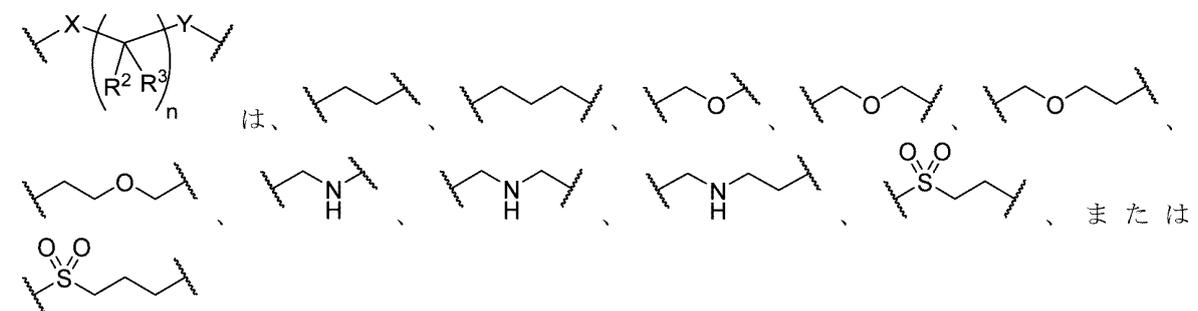
【化121】



30

である。いくつかの実施形態では、

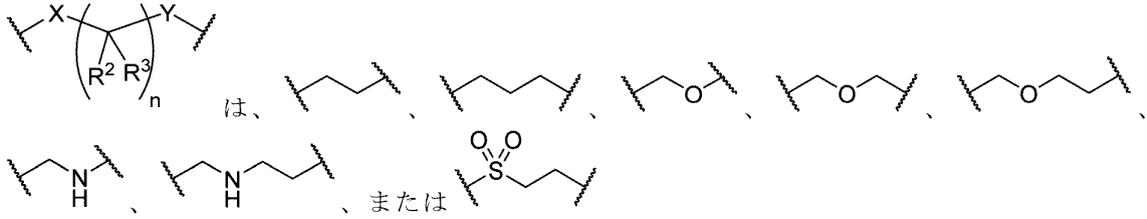
【化122】



40

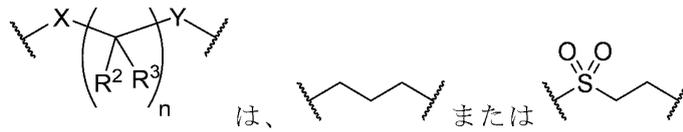
50

である。いくつかの実施形態では、
【化 1 2 3】

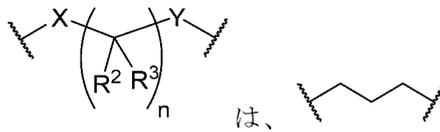


10

である。いくつかの実施形態では、
【化 1 2 4】

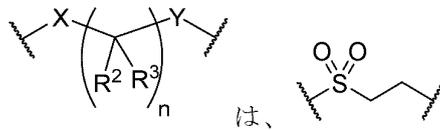


である。いくつかの実施形態では、
【化 1 2 5】



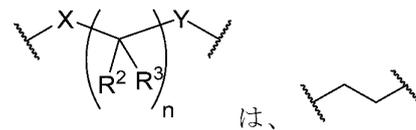
20

である。いくつかの実施形態では、
【化 1 2 6】



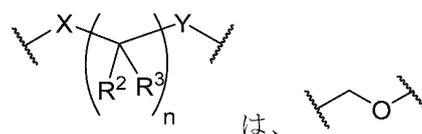
30

である。いくつかの実施形態では、
【化 1 2 7】



40

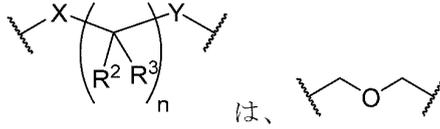
である。いくつかの実施形態では、
【化 1 2 8】



である。いくつかの実施形態では、

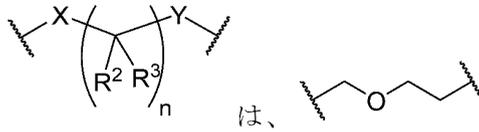
50

【化 1 2 9】



である。いくつかの実施形態では、

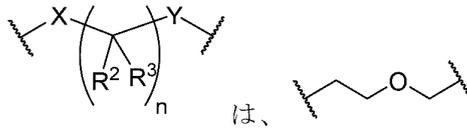
【化 1 3 0】



10

である。いくつかの実施形態では、

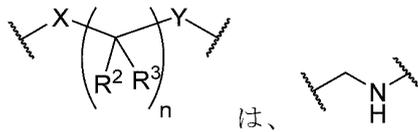
【化 1 3 1】



20

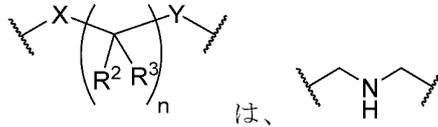
である。いくつかの実施形態では、

【化 1 3 2】



である。いくつかの実施形態では、

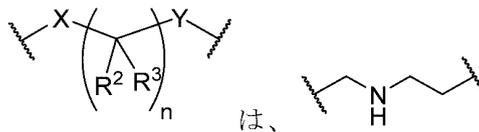
【化 1 3 3】



30

である。いくつかの実施形態では、

【化 1 3 4】

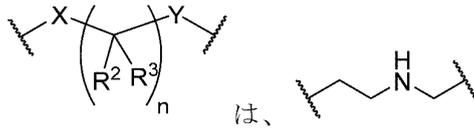


40

である。いくつかの実施形態では、

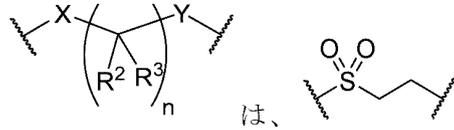
50

【化135】



である。いくつかの実施形態では、

【化136】



10

である。

【0116】

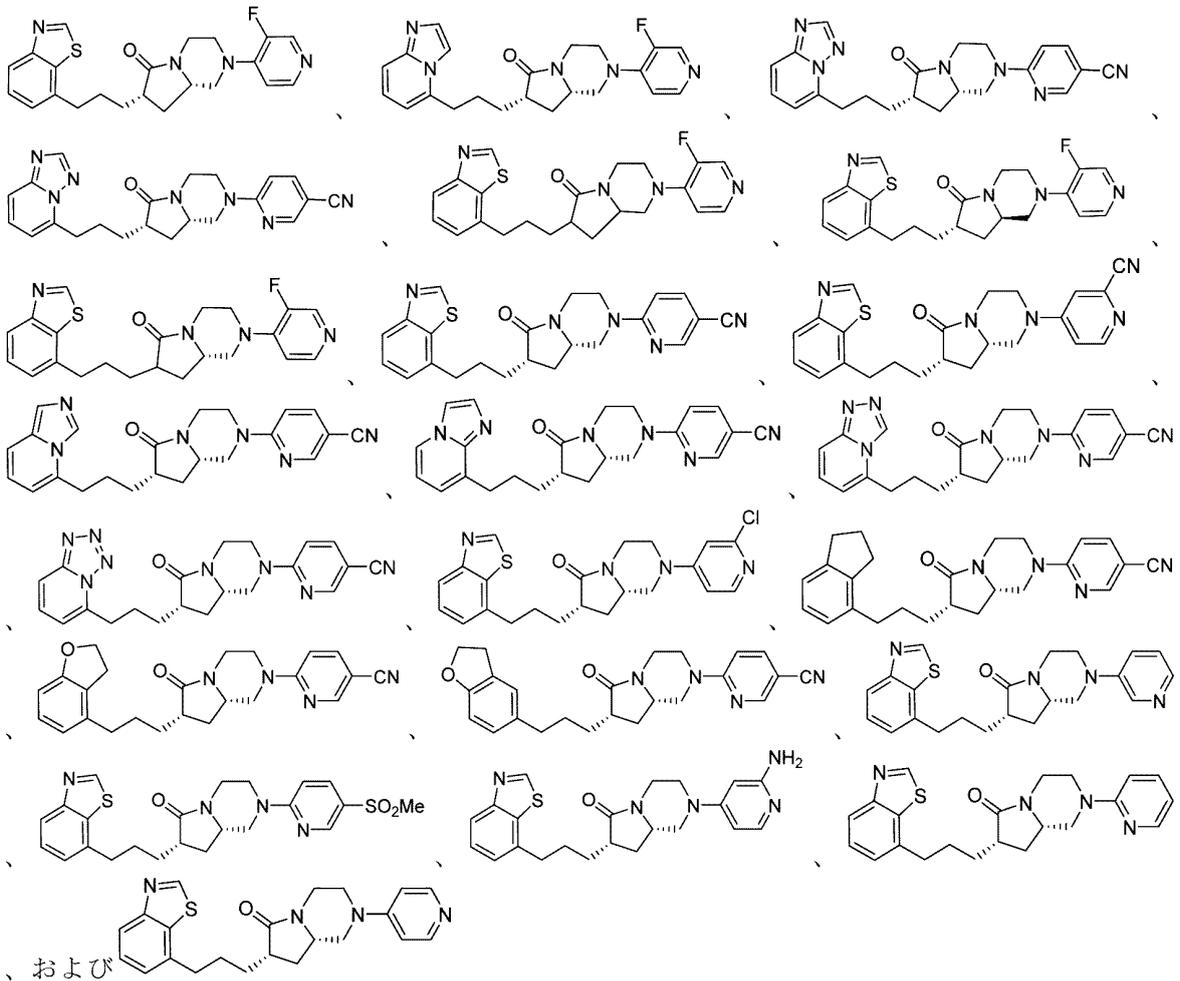
様々な可変部について上記に記載されたグループの任意の組み合わせが、本明細書において企図されている。本明細書全体を通して、その基および置換基を選択して、安定な部分および化合物を提供することができる。

【0117】

いくつかの実施形態では、以下から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される：

20

【化137】



30

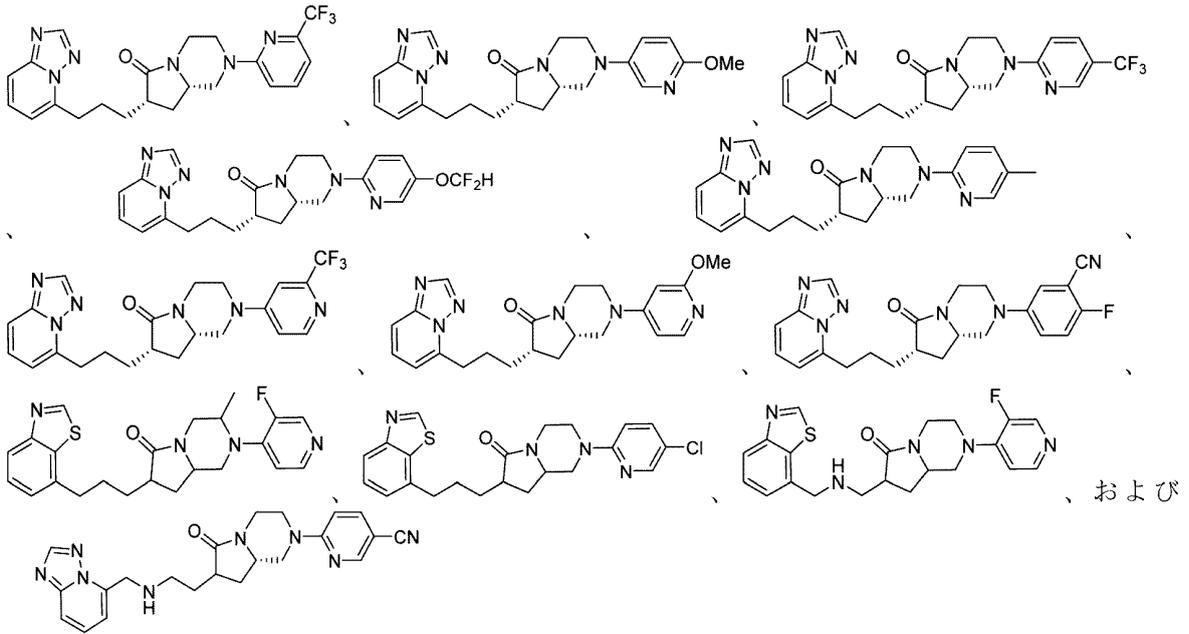
40

【0118】

50

いくつかの実施形態では、以下から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される：

【化 1 3 8】



【 0 1 1 9】

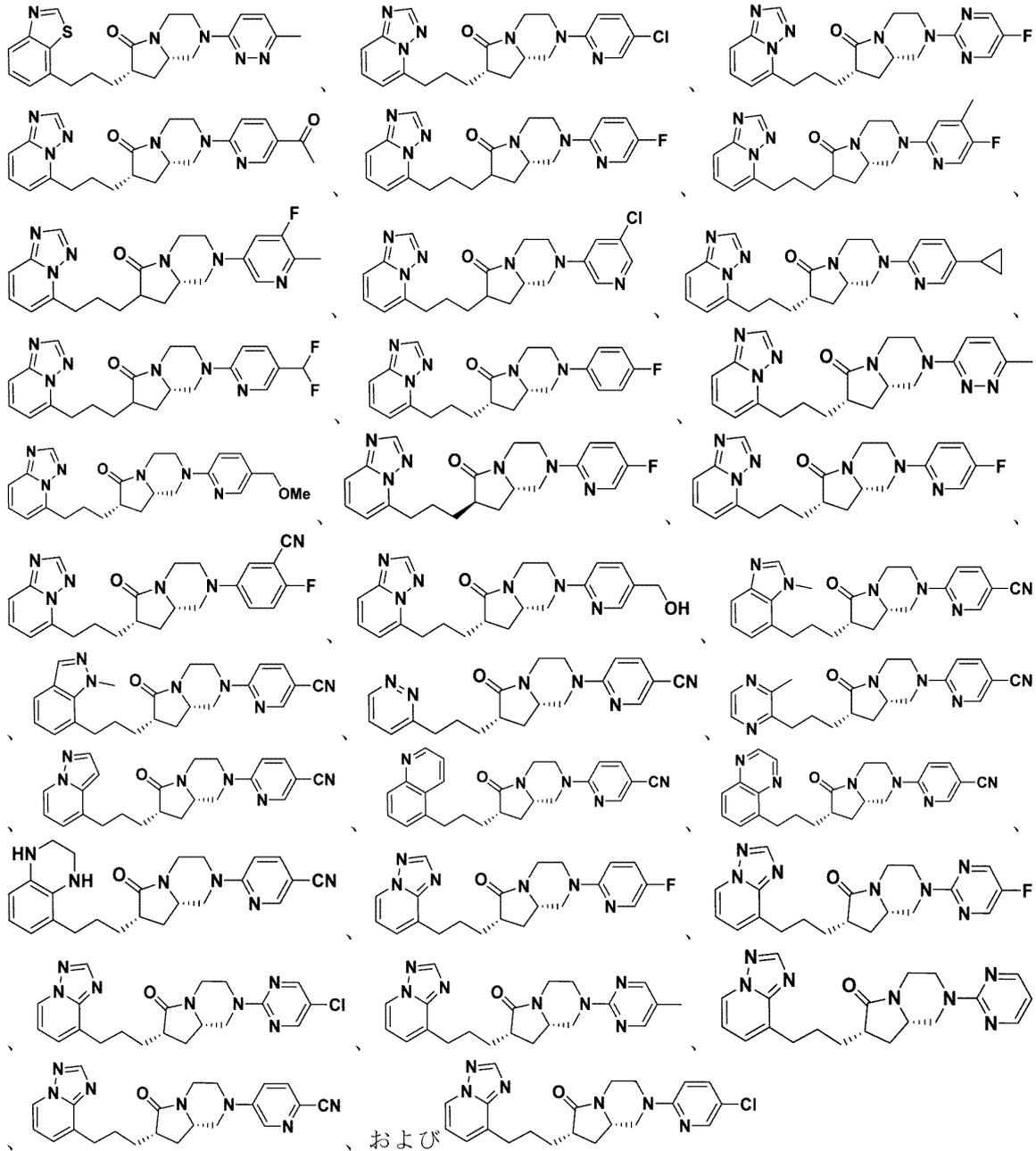
いくつかの実施形態では、以下から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される：

30

40

50

【化139】

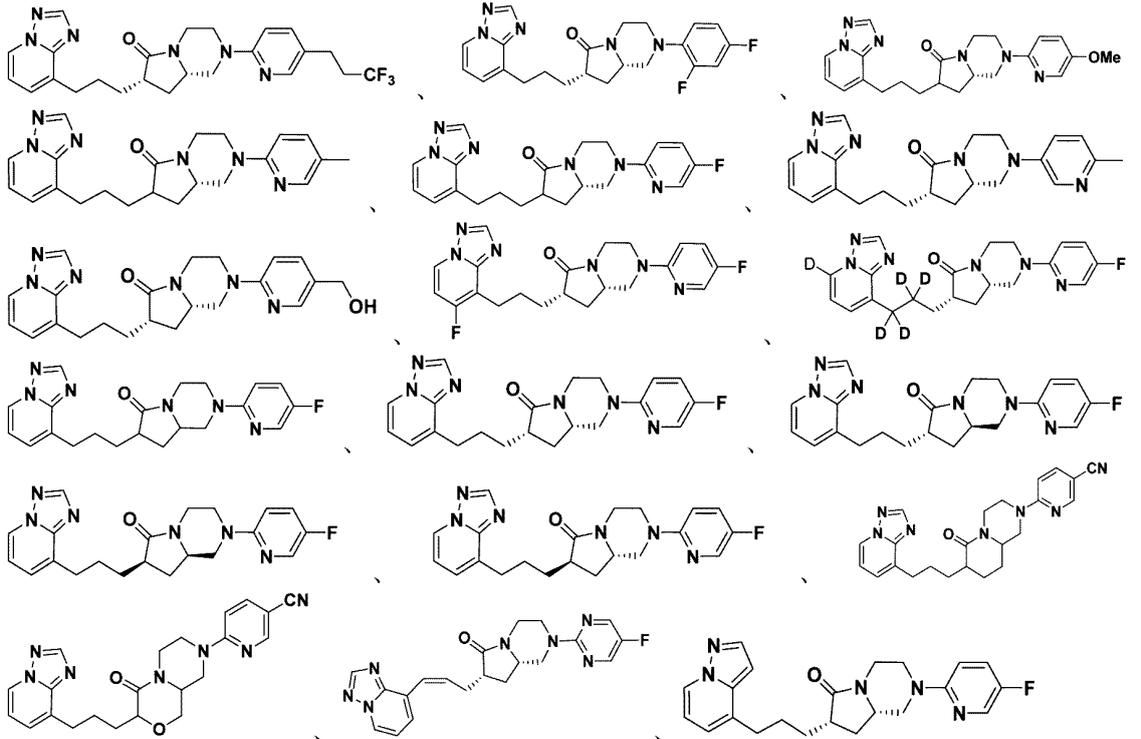


【0120】

いくつかの実施形態では、以下から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される：

40

【化140】



10

20

【0121】

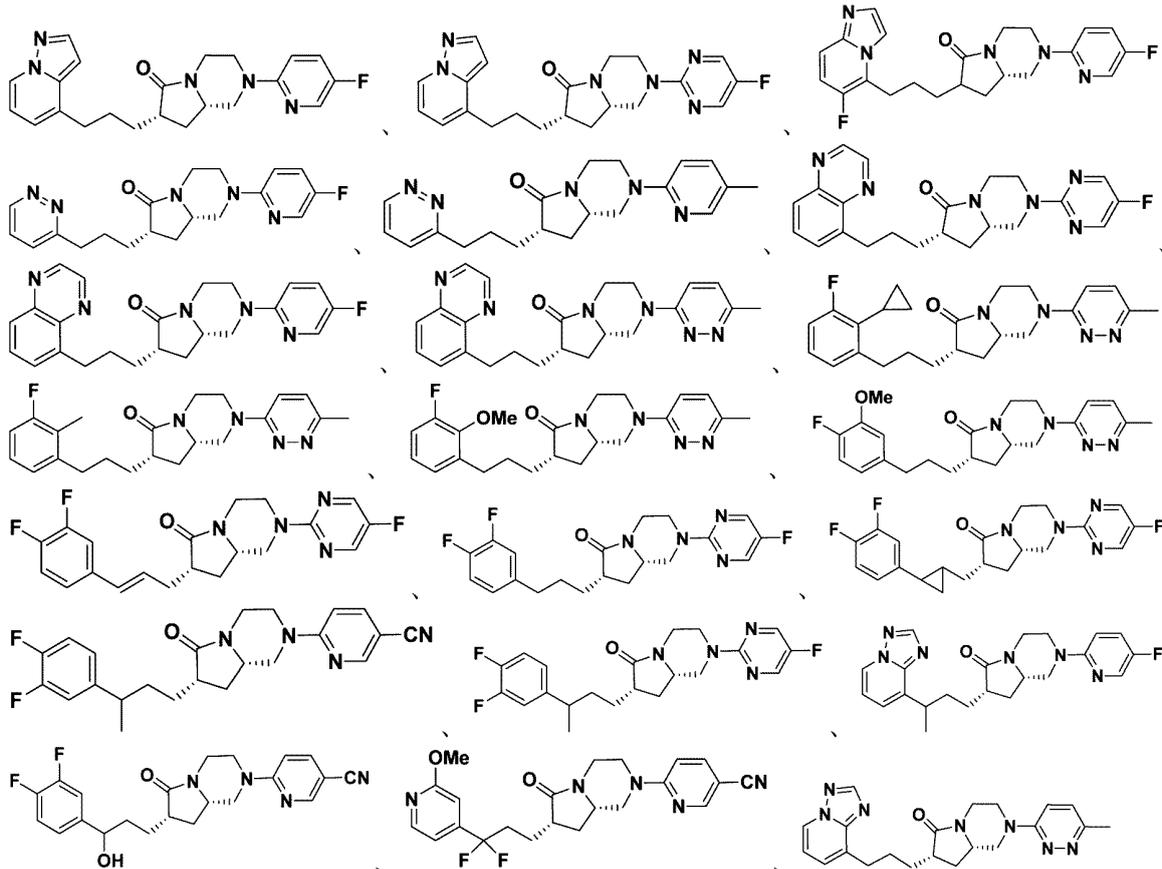
いくつかの実施形態では、以下から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される：

30

40

50

【化 1 4 1】



10

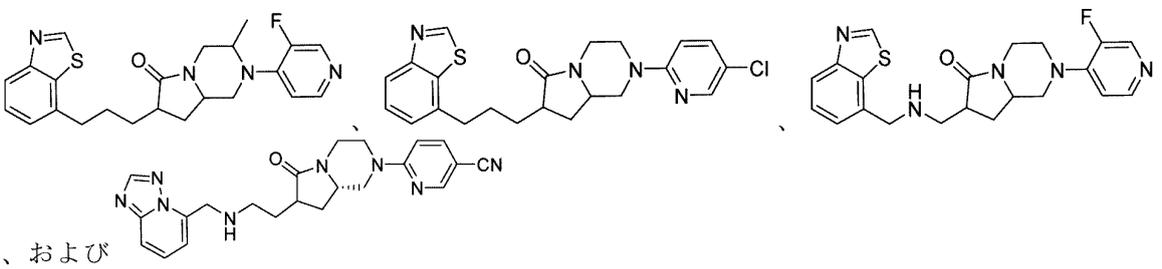
20

【 0 1 2 2】

いくつかの実施形態では、以下から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される：

30

【化 1 4 2】



、および

40

【 0 1 2 3】

化合物の調製

本明細書に記載の反応で使用される化合物は、市販の化学物質および/または化学文献に記載された化合物から出発して、既知の有機合成技術に従って作製される。「市販の化学物質」は、Acros Organics (ベルギー、ヘール)、Aldrich Chemical (ウィスコンシン州、ミルウォーキー、Sigma Chemical および Fluka を含む)、Apin Chemicals Ltd. (英国、ミルトンパーク)、Ark Pharm, Inc. (イリノイ州、リパティール)、Avocado Research (英国、ランカシャー)、BDH Inc. (カナダ、トロント)、Bi

50

onet (英国、コーンウォール)、Chemservice Inc. (ペンシルベニア州、ウエストチェスター)、Combi-blocks (カリフォルニア州、サンディエゴ)、Crescent Chemical Co. (ニューヨーク州、ホーボーグ)、eMolecules (カリフォルニア州、サンディエゴ)、Fisher Scientific Co. (ペンシルベニア州、ピッツバーグ)、Fisons Chemicals (英国、レスターシャー)、Frontier Scientific (ユタ州、ローガン)、ICN Biomedicals, Inc. (カリフォルニア州、コストメサ)、Key Organics (英国、コーンウォール)、Lancaster Synthesis (ニューハンプシャー州、ウィングダム)、Matrix Scientific (サウスカロライナ州、コロンビア)、Maybridge Chemical Co. Ltd. (英国、コーンウォール)、Parish Chemical Co. (ユタ州、オレム)、Pfaltz & Bauer, Inc. (コネチカット州、ウォーターベリー)、Polyorganix (テキサス州、ヒューストン)、Pierce Chemical Co. (イリノイ州、ロックフォード)、Riedel de Haen AG (ドイツ、ハノーバー)、Ryan Scientific, Inc. (サウスカロライナ州、マウントプレザント)、Spectrum Chemicals (カリフォルニア州、ガーデナ)、Sundia Meditech (中国、上海)、TCI America (オレゴン州、ポートランド)、Trans World Chemicals, Inc. (メリーランド州、ロックビル)、およびWuXi (上海、中国)を含む、標準的な市販の供給元から得られる。

【0124】

本明細書に記載の化合物の調製に有用な反応物の合成を詳述している、または調製について記載している記事への参照を提供している適切な参考書および論文としては、例えば、*Synthetic Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., *Organic Functional Group Preparations*, 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, *Heterocyclic Chemistry*, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992が挙げられる。本明細書に記載の化合物の調製に有用な反応物の合成を詳述している、または調製について記載している記事への参照を提供している追加の適切な参考書および論文としては、例えば、Fuhrhop, J. and Penzlin G. *Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials*, Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R. V. *Organic Chemistry, An Intermediate Text* (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations* 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) *Modern Carbonyl Chemistry* (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3

10

20

30

40

50

- 527 - 29871 - 1 ; Patai , S . “ Patai ’ s 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups ” (1992) Interscience ISBN : 0 - 471 - 93022 - 9 ; Solomon s , T . W . G . “ Organic Chemistry ” 7th Edition (2000) John Wiley & Sons , ISBN : 0 - 471 - 19095 - 0 ; Stowell , J . C . , “ Intermediate Organic Chemistry ” 2nd Edition (1993) Wiley - Interscience , ISBN : 0 - 471 - 57456 - 2 ; “ Industrial Organic Chemicals : Starting Materials and Intermediates : An Ullmann ’ s Encyclopedia ” (1999) John Wiley & Sons , ISBN : 3 - 527 - 29645 - X , in 8 volumes ; “ Organic Reactions ” (1942 - 2000) John Wiley & Sons , in over 55 volumes ; および “ Chemistry of Functional Groups ” John Wiley & Sons , in 73 volumes が挙げられる。

10

【0125】

また、特定の反応物および類似の反応物は、アメリカ化学会の化学情報検索サービスによって作成された既知の化学物質のインデックス（これは、ほとんどの公共図書館および大学図書館で利用可能である）、ならびにオンラインデータベースにより同定される（詳細については、アメリカ化学会（ワシントン D . C . ）まで問い合わせされたい）。既知ではあるがカタログでは知られていない化学物質は、カスタム化学合成会社によって任意選択的に調製され、標準的な化学供給会社の多く（例えば、上記にリストされている会社）がカスタム合成サービスを提供している。本明細書に記載の化合物の医薬塩の調製および選択に関する参考文献は、P . H . Stahl & C . G . Wermuth “ Handbook of Pharmaceutical Salts ” , Verlag Helvetica Chimica Acta , Zurich , 2002 である。

20

【0126】

化合物の更なる形態

異性体

本明細書に記載の化合物は、本明細書に記載の式の範囲内で可能なすべての互変異性体を含む。

30

【0127】

さらに、いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、幾何異性体として存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、1つ以上の二重結合を有する。本明細書に提示される化合物は、すべての *cis*、*trans*、*syn*、*anti*、*entgegen* (*E*)、および *zusammen* (*Z*) 異性体、ならびにそれらの対応する混合物を含む。いくつかの状況では、化合物は互変異性体として存在する。

【0128】

いくつかの状況では、本明細書に記載の化合物は、1つ以上のキラル中心を有し、各中心は、(*R*) 配置、または (*S*) 配置で存在する。本明細書に記載の化合物は、すべてのジアステレオマー、エナンチオマー、およびエピマーの形態、ならびにそれらの対応する混合物を含む。本明細書で提供される化合物および方法の追加の実施形態では、単一の分取ステップ、組み合わせ、または相互変換から生じるエナンチオマーおよび/またはジアステレオ異性体の混合物は、本明細書に記載の用途に有用である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、ラセミ混合物のキラルクロマトグラフィー分解により、光学的に純粋なエナンチオマーとして調製される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、化合物のラセミ混合物を光学活性な分割剤と反応させて一対のジアステレオ異性体化合物を形成し、ジアステレオマーを分離し、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することにより、それらの個々の立体異性体として調製される。いくつかの実施形態では、解離可能な複合体が好ましい（例えば、結晶性ジアステレオマー塩）。いくつか

40

50

の実施形態では、ジアステレオマーは、異なる物理的特性（例えば、融点、沸点、溶解度、反応性など）を有し、これらの非類似性を利用して分離される。いくつかの実施形態では、ジアステレオマーは、キラルクロマトグラフィーにより、または好ましくは、溶解度の違いに基づく分離/分解技術により分離される。いくつかの実施形態では、次いで、光学的に純粋なエナンチオマーは、ラセミ化をもたらさない任意の実用的な手段により、分割剤と共に回収される。

【0129】

「幾何異性体」という用語は、アルケン二重結合のEまたはZ幾何異性体（例えば、*cis*または*trans*）を指す。「位置異性体」という用語は、中心環の周りの構造異性体、例えば、ベンゼン環の周りのオルト-、メタ-、およびパラ異性体を指す。

10

【0130】

標識化合物

本明細書に開示された化合物は、いくつかの実施形態では、異なる濃縮同位体形態、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C および/または ^{14}C の含有量で濃縮された形態で使用される。1つの特定の実施形態では、化合物は、少なくとも1つの位置で重水素化される。そのような重水素化形態は、米国特許第5,846,514号明細書および同第6,334,997号明細書に記載されている手順により作製することができる。米国特許第5,846,514号明細書および同第6,334,997号明細書に記載されているように、重水素化は、代謝安定性および/または有効性を改善し、したがって薬物の作用の持続時間を増加させることができる。

20

【0131】

特に明記されていない限り、本明細書に示された構造は、1つ以上の同位体濃縮原子の存在の点でのみ異なる化合物を含むことが意図されている。例えば、本構造を有する化合物は、水素を重水素もしくは三重水素で置換すること、または炭素を ^{13}C - もしくは ^{14}C 濃縮炭素で置換することを除き、本開示の範囲内である。

【0132】

本開示の化合物は、かかる化合物を構成する1個以上の原子における原子同位体の不自然な割合を任意選択的に含む。例えば、化合物は、例えば、重水素（ ^2H ）、三重水素（ ^3H ）、ヨウ素 - 125（ ^{125}I ）または炭素 - 14（ ^{14}C ）などの同位体で標識される。 ^2H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}C 、 ^{12}N 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{16}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{14}F 、 ^{15}F 、 ^{16}F 、 ^{17}F 、 ^{18}F 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{35}Cl 、 ^{37}Cl 、 ^{79}Br 、 ^{81}Br 、 ^{125}I での同位体置換が、すべてが企図される。本発明の化合物のすべての同位体変種は、放射性であるか否かにかかわらず、本発明の範囲内に含まれる。

30

【0133】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、 ^1H 原子の一部または全部が ^2H 原子で置き換えられている。重水素含有化合物の合成方法は、当該技術分野で知られている。いくつかの実施形態では、重水素置換化合物は、以下に記載されるような様々な方法を使用して合成される：Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; および Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32.

40

【0134】

50

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、発色団もしくは蛍光部分、生物発光標識、または化学発光標識の使用を含むがこれらに限定されない他の手段によって標識される。

【0135】

薬学的に許容される塩

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、その薬学的に許容される塩として存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、そのような薬学的に許容される塩を投与することによって疾患を治療する方法を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、そのような薬学的に許容される塩を医薬組成物として投与することによって疾患を治療する方法を含む。

10

【0136】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、酸性基または塩基性基を有し、したがって、いくつかの無機塩基または有機塩基、ならびに無機酸および有機酸のいずれかと反応して、薬学的に許容される塩を形成する。いくつかの実施形態では、これらの塩は、本発明の化合物の最終的な単離および精製中に、または精製された化合物をその遊離形態で適切な酸もしくは塩基と別々に反応させ、こうして形成された塩を単離することによって、その場で調製される。

【0137】

溶媒和物

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、溶媒和物として存在する。本発明は、そのような溶媒和物を投与することによって疾患を治療する方法を提供する。本発明はさらに、そのような溶媒和物を医薬組成物として投与することによって疾患を治療する方法を提供する。

20

【0138】

溶媒和物は、化学量論量または非化学量論量の溶媒のいずれかを含み、いくつかの実施形態では、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒を用いた結晶化のプロセス中に形成される。溶媒が水の場合に水和物が形成され、または溶媒がアルコールの場合にアルコール酸塩が形成される。本明細書に記載の化合物の溶媒和物は、本明細書に記載のプロセス中に適宜調製または形成される。ほんの一例として、本明細書に記載の化合物の水和物は、ジオキサン、テトラヒドロフランまたはメタノールを含むがこれらに限定されない有機溶媒を使用して、水性/有機溶媒混合物から再結晶化することによって適宜調製される。さらに、本明細書で提供される化合物は、溶媒和されていない形態だけでなく、溶媒和された形態で存在する。一般に、溶媒和された形態は、本明細書で提供される化合物および方法の目的のために、溶媒和されていない形態と同等であると見なされる。

30

【0139】

プロドラッグ

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、プロドラッグの形態で存在する。本発明は、そのようなプロドラッグを投与することによって疾患を治療する方法を提供する。本発明はさらに、そのようなプロドラッグを医薬組成物として投与することによって疾患を治療する方法を提供する。

40

【0140】

いくつかの実施形態では、プロドラッグは、アミノ酸残基、または2個以上（例えば、2個、3個または4個）のアミノ酸残基のポリペプチド鎖が、アミド結合またはエステル結合を介して、本発明の化合物の遊離アミノ基、ヒドロキシ基またはカルボン酸基に共有結合している化合物を含む。アミノ酸残基としては、天然に存在する20種類のアミノ酸が挙げられるが、これらに限定されず、また、4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジン、デモシン、イソデモシン、3-メチルヒスチジン、ノルバリン、 α -アラニン、 β -アミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチンおよびメチオニンスルホンが挙げられる。他の実施形態では、プロドラッグは、核酸残基、または2個以上（例えば、2個、3個または4個）の核酸残基のオリゴヌクレオチドが本発明の化合物に共

50

有結合している化合物を含む。

【0141】

本明細書に記載の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグとしては、エステル、炭酸エステル、チオ炭酸エステル、N-アシル誘導体、N-アシルオキシアルキル誘導体、第三級アミンの第四級誘導体、N-マンニツヒ塩基、シッフ塩基、アミノ酸コンジュゲート、リン酸エステル、金属塩およびスルホン酸エステルも挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、遊離アミノ基、アミド基、ヒドロキシ基またはカルボン酸基を有する化合物がプロドラッグに変換される。例えば、遊離カルボキシル基が、アミドまたはアルキルエステルとして誘導体化される。特定の例では、これらのプロドラッグ部分のすべては、エーテル、アミンおよびカルボン酸官能基を含むがこれらに限定されない基を組み込んでいる。

10

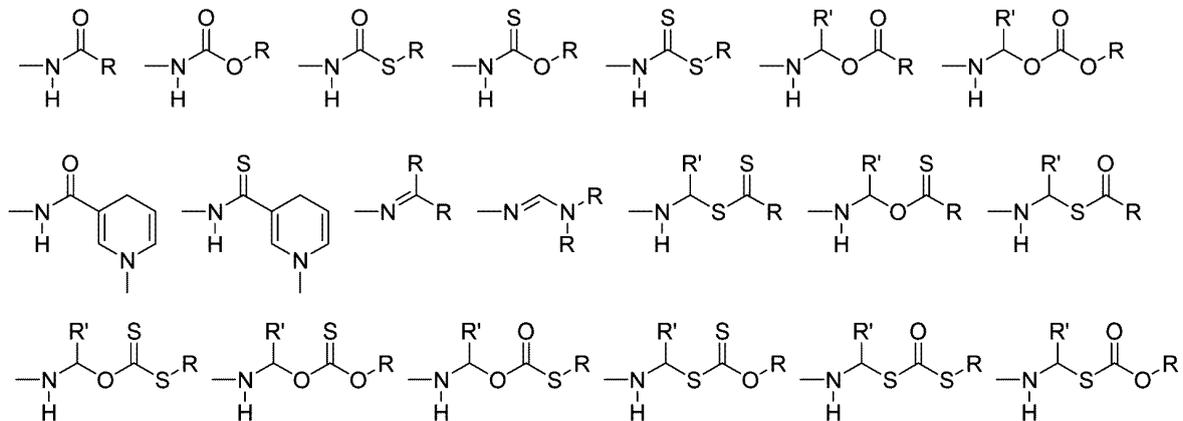
【0142】

ヒドロキシプロドラッグとしては、エステル、例えば、以下のものに限定されないが、アシルオキシアルキル（例えば、アシルオキシメチル、アシルオキシエチル）エステル、アルコキシカルボニルオキシアルキルエステル、アルキルエステル、アリールエステル、リン酸エステル、スルホン酸エステル、硫酸エステルおよびジスルフィド含有エステル；エーテル、アミド、カルバマート、ヘミスクシナート、ジメチルアミノアセテートおよびホスホリルオキシメチルオキシカルボニルが挙げられ、これらは、Advanced Drug Delivery Reviews 1996, 19, 115. に概説されている。

【0143】

アミン由来のプロドラッグとしては、以下の群およびその組み合わせ：

【化143】



30

ならびにスルホンアミドおよびホスホンアミドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0144】

特定の例では、芳香族環部分の部位は様々な代謝反応の影響を受けやすく、したがって、芳香族環構造に適切な置換基を組み込むとで、この代謝経路は減少、最小化、または排除される。

40

【0145】

医薬組成物

特定の実施形態では、本明細書に記載の式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)、または(IIIa)の化合物は、純粋な化学物質として投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)、または(IIIa)の化合物は、選択された投与経路および標準的な薬務に基づいて選択された薬学的に適切なもしくは許容される担体（本明細書では、薬学的に適切な（もしくは許容される）医薬品添加剤、生理学的に適切な（もしくは許容される）医薬品添加剤、または生理学的に適切な（もしくは許容される）担体とも呼ばれる）と組み合わせられ、これは、例えば

50

、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))に記載されている。

【0146】

したがって、本明細書で提供されるのは、1種以上の薬学的に許容される担体を併せた、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)、または(IIIa)の少なくとも1種の化合物を含む医薬組成物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。担体(または医薬品添加剤)は、担体が組成物の他の成分と適合性があり、組成物のレシピエント(すなわち、対象)に有害ではない場合、許容されるか、または適切である。

10

【0147】

一実施形態は、薬学的に許容される医薬品添加剤と、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組成物を提供する。

【0148】

一実施形態は、薬学的に許容される医薬品添加剤と、式(Ia)の化合物、またはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組成物を提供する。

【0149】

一実施形態は、薬学的に許容される医薬品添加剤と、式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組成物を提供する。

【0150】

一実施形態は、薬学的に許容される医薬品添加剤と、式(Ic)の化合物、またはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組成物を提供する。

20

【0151】

一実施形態は、薬学的に許容される医薬品添加剤と、式(Id)の化合物、またはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組成物を提供する。

【0152】

一実施形態は、薬学的に許容される医薬品添加剤と、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組成物を提供する。

【0153】

一実施形態は、薬学的に許容される医薬品添加剤と、式(IIa)の化合物、またはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組成物を提供する。

30

【0154】

一実施形態は、薬学的に許容される医薬品添加剤と、式(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組成物を提供する。

【0155】

一実施形態は、薬学的に許容される医薬品添加剤と、式(IIIa)の化合物、またはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組成物を提供する。

【0156】

特定の実施形態では、本明細書に記載される式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)、または(IIIa)の化合物は、それが、約5%未満、または約1%未満、または約0.1%未満の他の有機低分子、例えば合成方法の1つ以上のステップで生成される汚染中間体または副生成物を含むという点で、実質的に純粋である。

40

【0157】

これらの医薬組成物には、経口投与、経直腸投与、局所投与、口腔内投与、非経口投与(例えば、皮下投与、筋肉内投与、皮内投与、もしくは静脈内投与)、経膈投与、点眼投与、またはエアロゾル投与に適したものが含まれる。

【0158】

例示的な医薬組成物は、例えば、固体、半固体もしくは液体の形態で、外用、経腸用もしくは非経口用に適した有機もしくは無機の担体または医薬品添加剤との混合物中に、開

50

示される化合物の1種以上を有効成分として含む医薬製剤の形態で使用される。いくつかの実施形態では、有効成分は、例えば、錠剤、ペレット剤、カプセル剤、坐剤、溶剤、エマルジョン、懸濁剤、および使用に適した他の任意の形態のための通常の高毒性の薬学的に許容される担体を用いて配合される。対象の有効化合物は、疾患のプロセスまたは状態に所望の効果をもたらすのに十分な量で医薬組成物に含まれている。

【0159】

錠剤などの固体組成物を調製するためのいくつかの実施形態では、主要な有効成分は、開示される化合物またはその高毒性の薬学的に許容される塩の均一な混合物を含む固体のプレフォーミュレーション組成物を形成するために、医薬担体、例えば、コーンスターチ、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウムまたはガムなどの従来の錠剤成分、および他の医薬希釈剤、例えば、水と混合される。これらのプレフォーミュレーション組成物が均質であると言及される場合、組成物が錠剤、丸剤およびカプセル剤などの等しく有効な単位剤形に容易に細分されるように、有効成分が組成物全体に均一に分散されていることを意味する。

10

【0160】

経口投与用の固体剤形（カプセル剤、錠剤、丸剤、糖衣剤、粉末、顆粒など）では、対象組成物は、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウムなどの1種以上の薬学的に許容される担体、および/または以下のうちのいずれかのもので混合される：（1）充填剤または増量剤、例えばデンプン、セルロース、微結晶セルロース、ケイ化微結晶セルロース、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、および/またはケイ酸；（2）結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、ヒプロメロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび/またはアカシアなど；（3）保湿剤、例えばグリセロール；（4）崩壊剤、例えばクロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム；（5）溶解遅延剤、例えばパラフィン；（6）吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム化合物；（7）湿潤剤、例えば、ドクサートナトリウム、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなど；（8）吸収剤、例えばカオリン粘土およびベントナイト粘土；（9）潤滑剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物ならびに（10）着色剤。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、いくつかの実施形態では、組成物は緩衝剤を含む。いくつかの実施形態では、同様のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの医薬品添加剤を使用した軟質・硬質ゼラチンカプセルの充填剤として用いられる。

20

30

【0161】

いくつかの実施形態では、錠剤は、任意選択的に1種以上の副成分を用いて、圧縮または成形により作製される。いくつかの実施形態では、圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンもしくはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、潤滑剤、不活性希釈剤、防腐剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウムもしくは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤または分散剤を使用して調製される。いくつかの実施形態では、成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた対象組成物の混合物を適切な機械で成形することにより作製される。いくつかの実施形態では、錠剤、ならびに他の固形剤、例えば糖衣剤、カプセル剤、丸剤および顆粒は、コーティングおよびシェル、例えば腸溶コーティングおよび他のコーティングでスコアリングまたは調製される。

40

【0162】

吸入または気送用の組成物としては、薬学的に許容される水性または有機溶媒中の溶液および懸濁液、またはそれらの混合物、ならびに粉末が挙げられる。経口投与用の液体剤形としては、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルが挙げられる。対象組成物に加えて、いくつかの実施形態では、液体剤形は、不活性希釈剤、例えば水または他の溶媒など、可溶化剤および乳化剤、例

50

例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、ゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、シクロデキストリンならびにそれらの混合物を含む。

【0163】

いくつかの実施形態では、懸濁液は、対象組成物に加えて、例えば、エトキシ化イソステアрилアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天およびトラガカント、ならびにそれらの混合物としての懸濁剤を含む。

10

【0164】

いくつかの実施形態では、経直腸または経腔投与用の製剤は、坐剤として提示され、これは、対象組成物を、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、坐剤ワックスまたはサリチル酸塩を含む1種以上の適切な非刺激性の医薬品添加剤または担体と混合することによって調製され、かつ室温では固体であるが、体温では液体であり、したがって、体腔内で溶けて活性薬剤を放出する。

【0165】

対象組成物の経皮投与用の剤形としては、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチおよび吸入剤が挙げられる。いくつかの実施形態では、活性成分は、無菌条件下で、薬学的に許容される担体と、必要に応じて任意の防腐剤、緩衝剤、または推進剤と混合される。

20

【0166】

いくつかの実施形態では、軟膏、ペースト、クリームおよびゲルは、対象組成物に加えて、医薬品添加剤、例えば動物性および植物性の脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導體、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛、またはそれらの混合物を含む。

【0167】

いくつかの実施形態では、粉末およびスプレーは、対象組成物に加えて、医薬品添加剤、例えばラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物を含む。いくつかの実施形態では、スプレーはさらに、慣用の推進剤、例えばクロロフルオロ炭化水素ならびに揮発性の非置換の炭化水素、例えばブタンおよびプロパンを含む。

30

【0168】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、点眼投与用の目薬として製剤化される。

【0169】

あるいは、本明細書に開示される組成物および化合物は、エアロゾルによって投与される。これは、化合物を含む水性エアロゾル、リポソーム製剤または固体粒子を調製することによって達成される。いくつかの実施形態では、非水性（例えば、フルオロカーボン推進剤）懸濁液が使用される。いくつかの実施形態では、音波ネブライザーが使用されるが、それらは、薬剤が剪断に曝され、その結果、対象組成物に含まれる化合物の分解がもたらされることを最小限に抑えるからである。通常、水性エアロゾルは、対象組成物の水溶液または懸濁液を、従来の薬学的に許容される担体および安定剤と共に製剤化することにより作製される。担体および安定剤は、特定の対象組成物の要件に応じて異なるが、典型的には、非イオン性界面活性剤（Tween、Pluronic、またはポリエチレングリコール）、血清アルブミン、ソルビタンエステル、オレイン酸、レシチン、グリシンなどのアミノ酸のような無害のタンパク質、緩衝剤、塩、糖類または糖アルコールを含む。エアロゾルは、一般的に等張液から調製される。

40

【0170】

非経口投与に適した医薬組成物は、使用直前に滅菌注射可能な溶液または分散液に再構

50

成される 1 種以上の薬学的に許容される滅菌等張水溶液または非水溶液、分散液、懸濁液もしくはエマルション、または滅菌粉末と組み合わせた対象組成物を含み、これらは、いくつかの実施形態では、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、製剤を目的のレシピエントの血液で等張性にする溶質または懸濁剤または増粘剤を含む。

【0171】

医薬組成物に用いられる適切な水性および非水性の担体の例としては、水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、およびそれらの適切な混合物、植物油、例えばオリーブ油、ならびに注射可能な有機エステル、例えばオレイン酸エチルおよびシクロデキストリンが挙げられる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用、分散液の場合は必要な粒径の維持、および界面活性剤の使用により維持される。

10

【0172】

開示される化合物および腸内物質を含む経腸医薬製剤；ならびにその薬学的に許容される担体または医薬品添加剤も企図されている。腸溶性材料とは、胃の酸性環境に実質的に不溶性であり、特定の pH で腸液に主に可溶性であるポリマーを指す。小腸は、胃と大腸との間の消化管（腸）の一部であり、これには、十二指腸、空腸、および回腸が含まれる。十二指腸の pH は約 5.5 であり、空腸の pH は約 6.5 であり、遠位回腸の pH は約 7.5 である。したがって、腸溶性材料は、例えば、約 5.0、約 5.2、約 5.4、約 5.6、約 5.8、約 6.0、約 6.2、約 6.4、約 6.6、約 6.8、約 7.0、約 7.2、約 7.4、約 7.6、約 7.8、約 8.0、約 8.2、約 8.4、約 8.6、約 8.8、約 9.0、約 9.2、約 9.4、約 9.6、約 9.8、または約 10.0 の pH までは可溶性でない。例示的な腸溶性材料としては、セルロースアセテートフタレート（CAP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、ポリビニルアセテートフタレート（PVAP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（HPMCAS）、セルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルメチルセルローススクシネート、セルロースアセテートスクシネート、セルロースアセテートヘキサヒドロフタレート、セルロースプロピオネートフタレート、セルロースアセテートマレエート、セルロースアセテートブチレート、セルロースアセテートプロピオネート、メチルメタクリル酸とメチルメタクリレートのコポリマー、メチルアクリレートとメチルメタクリレートとメタクリル酸のコポリマー、メチルビニルエーテルとマレイン酸無水物のコポリマー（Gantrez ES シリーズ）、エチルメチルアクリレート - メチルメタクリレート - クロロトリメチルアンモニウムエチルアクリレートコポリマー、天然樹脂、例えばゼイン、シェラックおよびコーパルコロホルウム、ならびにいくつかの市販の腸溶性分散システム（例えば、Eudragit L30D55、Eudragit FS30D、Eudragit L100、Eudragit S100、Kollidon EMM30D、Estacryl 30D、Coateric、および Aquateric）が挙げられる。上記の各材料の溶解度は、既知であるか、またはインビトロで容易に決定可能である。

20

30

【0173】

本明細書に記載の式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（II）、（IIa）、（III）、または（IIIa）の少なくとも 1 種の化合物を含む組成物の用量は、患者の（例えば、ヒト）の状態、すなわち、疾患の病期、一般的な健康状態、年齢、および他の要因に応じて異なる。

40

【0174】

医薬組成物は、治療（または予防）される疾患に適した方法で投与される。適切な用量および適切な投与期間および頻度は、患者の状態、患者の疾患の種類および重症度、有効成分の特定の形態、ならびに投与方法などの要因によって決定される。一般に、適切な用量および治療レジメンは、治療上および/または予防上の利益（例えば、より頻繁な完全もしくは部分的な寛解、またはより長い無病生存期間および/もしくは全生存期間、または症状の重症度の軽減などの改善された臨床転帰）を提供するのに十分な量の組成物を提

50

供する。最適な用量は、一般的に実験モデルおよび/または臨床試験を使用して決定される。いくつかの実施形態では、最適な用量は、患者のボディマス、体重、または血液量に依存する。

【0175】

経口投与量は、典型的には、約1.0mg~約1000mgの範囲で、1日あたり1回~4回、またはそれ以上である。

【0176】

開示される化合物は、最適な薬効を提供する用量で、そのような治療を必要とする対象または患者（動物およびヒト）に投与される。任意の特定の用途での使用に必要な用量は、選択された特定の化合物または組成物だけでなく、投与経路、治療される状態の性質、患者の年齢および状態、併用薬物治療または特別食とそれに続く患者の遵守、ならびに他の要因によっても、患者ごとに異なることが理解され、最終的に適切な容量は、主治医の裁量に委ねられる。上述の臨床状態および疾患を治療するために、本明細書に開示される企図された化合物は、従来の非毒性の薬学的に許容される担体、アジュバントおよび賦形剤を含む投薬単位製剤中で、経口的、皮下的、局所的、非経口的に、吸入スプレーによって、経直腸的に投与される。非経口投与には、皮下注射、静脈内注射または筋肉内注射または注入法が含まれる。

【0177】

化合物および組成物を使用する方法

MACHR M1のアンタゴニスト

ムスカリン性アセチルコリン受容体M₁ (mACHR M₁) は、中枢神経系と末梢神経系の両方、特に大脳皮質と交感神経節に見られる。特に、M₁は中枢神経系のオリゴデンドロサイト前駆細胞(OPC)に発現する。時間の経過とともに、OPCはミエリン産生オリゴデンドロサイトに分化する。ミエリンは軸索に沿った活動電位伝導に不可欠であり、その損失は神経変性障害、特に多発性硬化症に起因している。いくつかの実施形態では、非選択的mACHRアンタゴニストは、オリゴデンドロサイトへのOPC分化を促進する。いくつかの実施形態では、選択的mACHR M₁アンタゴニストは、多発性硬化症などの脱髄性障害の治療に有用である。いくつかの実施形態では、M₁アンタゴニストは、てんかん性障害、ならびにパーキンソン病、ジストニア、および脆弱X症候群を含む特定の運動障害を治療するのに有用である。一態様では、本明細書に開示される化合物は、ムスカリン性アセチルコリンM₁受容体(mACHR M₁)のアンタゴニストである。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、ムスカリン性アセチルコリンM₂受容体(mACHR M₂)のアンタゴニストである。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、ムスカリン性アセチルコリンM₃受容体(mACHR M₃)のアンタゴニストである。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、ムスカリン性アセチルコリンM₄受容体(mACHR M₄)のアンタゴニストである。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、ムスカリン性アセチルコリンM₅受容体(mACHR M₅)のアンタゴニストである。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、mACHR M₁、mACHR M₂、mACHR M₃、mACHR M₄、またはmACHR M₅のうちの1種以上のアンタゴニストである。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、1種以上のmACHR M₂、M₃、M₄、またはM₅受容体に対するムスカリン性アセチルコリンM₁受容体(mACHR M₁)の選択的アンタゴニストである。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、mACHR M₁応答のIC₅₀を示し、これは、mACHR M₂のものよりも約5分の1、約10分の1、約20分の1、約30分の1、約50分の1、約100分の1、または約100分の1以上である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、mACHR M₁応答のIC₅₀を示し、これは、mACHR M₃のものよりも約5分の1、約10分の1、約20分の1、約30分の1、約50分の1、約100分の1、または約100分の1以上である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、mACHR M₁応答のIC₅₀を示し、これは、mACHR M₄のものよりも

10

20

30

40

50

も約5分の1、約10分の1、約20分の1、約30分の1、約50分の1、約100分の1、または約100分の1以上である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、mAChR M₁ 応答のIC₅₀を示し、これは、mAChR M₅のものよりも約5分の1、約10分の1、約20分の1、約30分の1、約50分の1、約100分の1、または約100分の1以上である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、mAChR M₁ 応答のIC₅₀を示し、これは、mAChR M₂、M₃、M₄、もしくはM₅、またはそれらの組み合わせのものよりも約5分の1、約10分の1、約20分の1、約30分の1、約50分の1、約100分の1、または約100分の1以上である。

【0178】

治療法

本明細書に開示される化合物は、様々な障害の治療、予防、改善、制御またはリスクの低減に有用であり、ここで、患者または対象は、ムスカリン性アセチルコリンM₁受容体の拮抗作用から利益を得るであろう。

【0179】

一態様では、治療は、コリン作用に影響を及ぼすのに有効な程度まで選択的M₁受容体拮抗作用を含み得る。したがって、本明細書に開示される化合物が有用である障害は、コリン作用、例えばコリン機能亢進と関連し得る。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、対象の障害を治療するのに有効な用量および量で、本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本明細書に記載の医薬組成物を対象に投与することを含む、対象の障害を治療または予防する方法である。

【0180】

本明細書で提供されるのは、対象において、ムスカリン性アセチルコリン受容体の阻害が有益であると予測される1つ以上の障害を治療するための方法であって、対象の障害を治療するのに有効な用量および量で、本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または本明細書に記載の医薬組成物を対象に投与することを含む、方法である。

【0181】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、神経変性障害の治療を必要とする対象において神経変性障害を治療する方法であって、治療有効量の式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)、もしくは(IIa)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法である。

【0182】

本明細書において、いくつかの実施形態では、ニューロパシーの治療を必要とする対象においてニューロパシーを治療する方法であって、治療有効量の式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、もしくは(Id)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、ニューロパシーの治療を必要とする対象においてニューロパシーを治療する方法であって、ニューロパシーが末梢神経ニューロパシーである、治療有効量の式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、もしくは(Id)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、ニューロパシーの治療を必要とする対象においてニューロパシーを治療する方法であって、ニューロパシーが糖尿病性ニューロパシーである、治療有効量の式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、もしくは(Id)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法が提供される。

【0183】

いくつかの実施形態では、脱髄性疾患の治療を必要とする対象において脱髄性疾患を治療する方法であって、治療有効量の式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(III)、もしくは(IIa)の化合物、またはその薬学

10

20

30

40

50

的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、脱髄性疾患の治療を必要とする対象において脱髄性疾患を治療する方法であって、脱髄性疾患が中枢神経系の脱髄性疾患である、治療有効量の式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I I)、(I I a)、(I I I)、もしくは(I I I a)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、脱髄性疾患の治療を必要とする対象において脱髄性疾患を治療する方法であって、脱髄性疾患が多発性硬化症である、治療有効量の式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I I)、(I I a)、(I I I)、もしくは(I I I a)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、脱髄性疾患の治療を必要とする対象において脱髄性疾患を治療する方法であって、脱髄性疾患が末梢神経系の脱髄性疾患である、治療有効量の式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I I)、(I I a)、(I I I)、もしくは(I I I a)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法が提供される。

10

【0184】

いくつかの実施形態では、対象におけるムスカリン性アセチルコリン受容体 M₁ 活性を調節する方法であって、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I I)、(I I a)、(I I I)、もしくは(I I I a)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、もしくは(I d)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、選択的 M₁ アンタゴニストとして作用する。

20

【0185】

併用療法

また、本明細書では、これらの治療剤の相互作用から有益な効果を提供することを目的とした特定の治療レジメンの一部として、例えば、開示される化合物および追加の活性薬剤を同時投与する併用療法も企図されている。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、1種以上の免疫調節剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、1種以上の免疫調節剤と組み合わせて投与され、ここで、免疫調節剤は、IFN- γ 1分子；コルチコステロイド；グルタミン酸、リジン、アラニンおよびチロシンのポリマーまたはグラチラマー； α -4インテグリンまたはナタリズマブに対する抗体またはその断片；アントラセンジオン分子またはミトキサントロン；フィンゴリモドまたはFTY720または他のSIP1機能モジュレーター；フマル酸ジメチル；T細胞のIL-2受容体(CD25)のサブユニットまたはダクリズマブに対する抗体；CD52またはアレムツズマブに対する抗体；CD20に対する抗体；およびジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼまたはテリフルノミドの阻害剤から選択される。いくつかの実施形態では、免疫調節剤は、IFN- γ 1分子である。いくつかの実施形態では、免疫調節剤は、コルチコステロイドである。いくつかの実施形態では、免疫調節剤は、グルタミン酸、リジン、アラニン、およびチロシンのポリマーまたはグラチラマーである。いくつかの実施形態では、免疫調節剤は、 α -4インテグリンまたはナタリズマブに対する抗体またはその断片である。いくつかの実施形態では、免疫調節剤は、アントラセンジオン分子またはミトキサントロンである。いくつかの実施形態では、免疫調節剤は、フィンゴリモドまたはFTY720または他のSIP1機能モジュレーターである。いくつかの実施形態では、免疫調節剤は、フマル酸ジメチルである。いくつかの実施形態では、免疫調節剤は、T細胞のIL-2受容体のサブユニット(CD25)またはダクリズマブに対する抗体である。いくつかの実施形態では、免疫調節剤は、CD52またはアレムツズマブに対する抗体である。いくつかの実施形態では、免疫調節剤は、CD20に対する抗体である。いくつかの実施形態では、免疫調節剤は、ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼまたはテリフルノミドの阻害剤である。

30

40

50

【 0 1 8 6 】

組み合わせの有益な効果には、治療剤の組み合わせから生じる薬物動態学的または薬力学的な相互作用が含まれるが、これに限定されない。これらの治療剤の組み合わせによる投与は、典型的には、所定の期間（通常、選択された組み合わせに応じて数週間、数ヶ月または数年）にわたって行われる。併用療法は、複数の治療剤を連続して投与すること、すなわち、各治療剤を異なる時間に投与することだけでなく、これらの治療剤、または治療剤のうちの少なくとも2種を実質的に同時に投与することを包含することが意図されている。

【 0 1 8 7 】

実質的に同時の投与は、例えば、単一の製剤または組成物（例えば、各治療剤の固定比率を有する錠剤もしくはカプセル剤）、または各治療剤の複数の単一の製剤（例えば、カプセル剤）を対象に投与することによって達成される。各治療剤の連続したまたは実質的に同時の投与は、経口投与経路、静脈内投与経路、筋肉内投与経路、および粘膜組織を介した直接吸収経路を含むがこれらに限定されない任意の適切な経路によって行われる。治療剤は、同じ経路または異なる経路で投与される。例えば、選択された組み合わせの第1の治療剤は静脈内注射によって投与され、一方で、組み合わせの他の治療剤は経口投与される。あるいは、例えば、すべての治療剤が経口投与されるか、またはすべての治療剤が静脈内注射によって投与される。

10

【 0 1 8 8 】

併用療法はまた、他の生物学的に活性な成分および非薬物療法との更なる組み合わせにおいて、上記のような治療剤の投与を包含する。併用療法が非薬物治療をさらに含む場合、非薬物治療は、治療剤と非薬物治療の組み合わせの相互作用からの有益な効果が達成される限り、任意の適切な時期に行われる。例えば、適切な場合には、非薬物治療が治療剤の投与から一時的に、おそらく数日または数週間の間に取り除かれたときにも、有益な効果が達成される。

20

【 0 1 8 9 】

組み合わせの成分は、同時にまたは連続して患者に投与される。成分は、同じ薬学的に許容される担体中に存在し、したがって、同時に投与されることが理解されるであろう。あるいは、有効成分は、同時にまたは連続して投与される従来の経口剤形などの別個の医薬担体中に存在する。

30

【 0 1 9 0 】

以下の例は、単に様々な実施形態の例示として提供されており、本発明をいかなる意味でも限定するものと解釈されるべきではない。

【 0 1 9 1 】

例

略語のリスト

上記および本発明の説明全体を通して使用されるように、以下の略語は、特に明記されていない限り、以下の意味を有するものと理解されるべきである。

A C NまたはM e C N	アセトニトリル	
B n	ベンジル	
B O CまたはB o c	カルバミン酸 tert - ブチル	
C D I	1, 1' - カルボニルジイミダゾール	
C y	シクロヘキシル	
D C E	ジクロロエタン (C l C H ₂ C H ₂ C l)	
D C M	ジクロロメタン (C H ₂ C l ₂)	
D I P E AまたはD I E A	ジイソプロピルエチルアミン	
D M A P	4 - (N, N - ジメチルアミノ) ピリジン	
D M F	ジメチルホルムアミド	
D M A	N, N - ジメチルアセトアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	

40

50

e q u i v	当量	
E t	エチル	
E t O H	エタノール	
E t O A c	酢酸エチル	
H A T U	1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1 H - 1 , 2	
, 3 - トリアゾール [4 , 5 - b]	ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート	
H F I P	1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
L A H	水素化アルミニウムリチウム	
L C M S	液体クロマトグラフィー質量分析	10
M e	メチル	
M e O H	メタノール	
M S	質量分析	
N M M	N - メチルモルホリン	
N M R	核磁気共鳴	
P M B	パラ - メトキシベンジル	
r t	室温	
T E A	トリエチルアミン	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T H F	テトラヒドロフラン	20
T L C	薄層クロマトグラフィー	

【 0 1 9 2 】

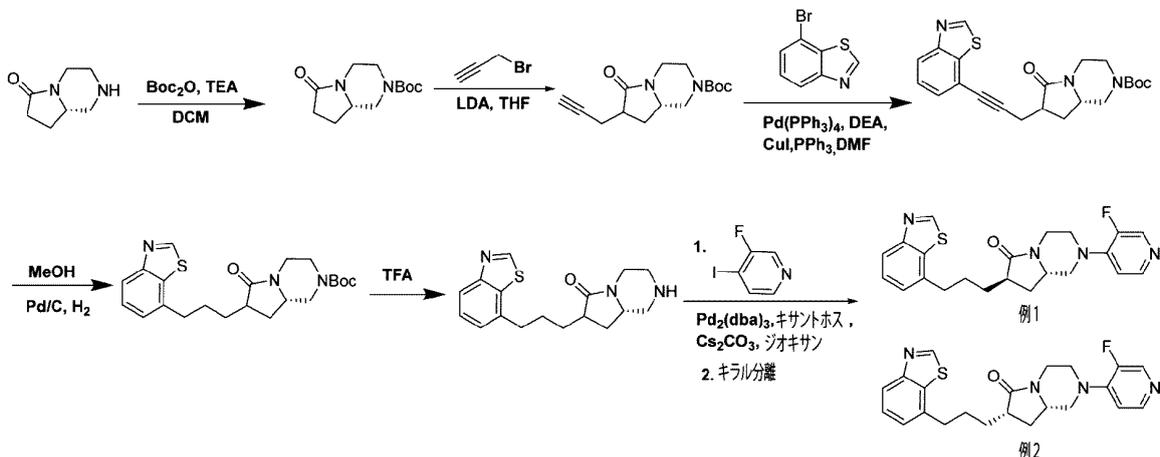
I . 化学合成

別段の定めがない限り、試薬および溶媒は、商業的供給元から受け取ったまま使用した。水分および/または酸素に敏感な合成変換のために、無水溶媒およびオープン乾燥ガラス品を使用した。収率は最適化されていなかった反応時間はおおよそのものであり、最適化されていなかった。別段の定めがない限り、カラムクロマトグラフィーおよび薄層クロマトグラフィー (T L C) をシリカゲル上で行った。

【 0 1 9 3 】

例 1 および 2 : (7 R , 8 a S) - 7 - (3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 7 - イル) プロピル) - 2 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 (2 H) - オン (例 1) および (7 S , 8 a S) - 7 - (3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 7 - イル) プロピル) - 2 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 (2 H) - オン (例 2) の合成

【 化 1 4 4 】



【 0 1 9 4 】

ステップ 1 : 2 5 m L の丸底フラスコに (8 a S) - オクタヒドロピロロ [1 , 2 - a

]ピラジン - 6 - オン塩酸塩 (1000 mg、5.66 mmol、1当量)、DCM (10 mL)を入れた。得られた溶液を室温で攪拌した。これに続いて、Boc₂O (2471 mg、11.32 mmol、2当量)を0 にて3分で攪拌しながら滴加した。これにTEA (1718 mg、16.98 mmol、3当量)を0 にて3分で攪拌しながら滴加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。得られた混合物を濃縮した。得られた溶液を2 × 350 mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。固形物を濾別した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーに付して、(8aS) - 6 - オキソ - オクタヒドロピロロ [1, 2 - a]ピラジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (850 mg、62%)を黄色の半固体として得た。

10

【0195】

ステップ2：窒素の不活性雰囲気でパージおよび維持された250 mLの3つ口丸底フラスコにTHF (40 mL)を入れた。この溶液を液体窒素浴中で-70 にて5分で攪拌した。これに続いて、LDA (568 mg、5.30 mmol、1.5当量)を-70 で攪拌しながら滴加した。得られた溶液を液体窒素浴中で窒素雰囲気下に-70 にて10分で攪拌した。これにTHF (10 mL)中の(8aS) - 6 - オキソ - オクタヒドロピロロ [1, 2 - a]ピラジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (850 mg、3.53 mmol、1当量)の溶液を-70 にて15分で攪拌しながら滴加した。得られた溶液を液体窒素浴中で窒素雰囲気下に-70 で1時間攪拌した。混合物に3 - プロモプロパ - 1 - イン (547 mg、4.6 mmol、1.3当量)を-70 にて25分で滴加した。得られた溶液を液体窒素浴中で窒素雰囲気下に-40 で1時間攪拌した。次いで、NH₄Cl溶液を加えることにより反応をクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。固形物を濾別した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーに付して、(8aS) - 6 - オキソ - 7 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) - オクタヒドロピロロ [1, 2 - a]ピラジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (650 mg、66%)を黄色の半固体として得た。

20

【0196】

ステップ3：20 mLの密閉チューブに、(8aS) - 6 - オキソ - 7 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) - オクタヒドロピロロ [1, 2 - a]ピラジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (320 mg、1.15 mmol、1当量)、7 - プロモ - 1, 3 - ベンゾチアゾール (295.3 mg、1.38 mmol、1.2当量)、Pd(PPh₃)₄ (66.4 mg、0.057 mmol、0.05当量)、DEA (857.8 mg、5.74 mmol、5当量)、CuI (11 mg、0.057 mmol、0.05当量)、PPh₃ (60.3 mg、0.230 mmol、0.2当量 eq)、N,N - ジメチルホルムアミド (5 mL)を入れた。得られた溶液を80 で2時間攪拌した。固形物を濾別し、濾液を濃縮した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーに付して、(8aS) - 7 - [3 - (1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)プロパ - 2 - イン - 1 - イル] - 6 - オキソ - オクタヒドロピロロ [1, 2 - a]ピラジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (380 mg、80%)を黄色の半固体として得た。

30

40

【0197】

ステップ4：窒素の不活性雰囲気でパージおよび維持された25 mLの丸底フラスコに、(8aS) - 7 - [3 - (1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)プロパ - 2 - イン - 1 - イル] - 6 - オキソ - オクタヒドロピロロ [1, 2 - a]ピラジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (380 mg、0.92 mmol、1当量)、Pd/C (500 mg、4.7 mmol、5.09当量)、MeOH (8 mL)を入れた。得られた溶液を水素下に室温で3時間攪拌した。固形物を濾別した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーに付して、(7R, 8aS) - 7 - [3 - (1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)プロピル] - 6 - オキソ - オクタヒドロピロロ [1, 2

50

- a]ピラジン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル (3 0 0 m g 、 7 8 %) を褐色の半固形物として得た。

【 0 1 9 8 】

ステップ 5 : 2 5 m L の丸底フラスコに、(7 R , 8 a S) - 7 - [3 - (1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル) プロピル] - 6 - オキソ - オクタヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル (3 0 0 m g 、 0 . 7 2 m m o l 、 1 当量) 、 D C M (5 m L) を入れた。得られた溶液を室温で撹拌した。これに続いて、T F A (4 m L) を 0 で撹拌しながら滴加した。得られた溶液を室温にて 4 0 分で撹拌した。得られた混合物を濃縮した。溶液の p H 値を、N H ₃ - M e O H (7 M) で 8 ~ 9 に調整した。得られた溶液を室温にて 6 0 分で撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣を H P L C により精製して、(8 a S) - 7 - [3 - (1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル) プロピル] - オクタヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 - オン (1 3 5 m g 、 5 9 %) を黄色の半固形物として得た。

10

【 0 1 9 9 】

ステップ 6 : 窒素の不活性雰囲気でパージおよび維持された 2 0 m L の密閉チューブに、(8 a S) - 7 - [3 - (1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル) プロピル] - オクタヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 - オン (1 3 5 m g 、 0 . 4 3 m m o l 、 1 当量) 、 3 - フルオロ - 4 - ヨードピリジン (1 1 5 m g 、 0 . 5 2 m m o l 、 1 . 2 1 当量) 、 P d ₂ (d b a) ₃ (1 7 6 m g 、 0 . 1 9 m m o l 、 0 . 4 5 当量) 、 キサントホス (1 9 8 m g 、 0 . 3 4 m m o l 、 0 . 8 0 当量) 、 C s ₂ C O ₃ (4 0 4 m g 、 1 . 2 4 m m o l 、 2 . 9 0 当量) 、 ジオキサン (4 m L) を入れた。得られた溶液を油浴中で 1 1 0 にて 2 時間撹拌した。固形物を濾別した。得られた混合物を濃縮した。粗生成物を分取 H P L C により精製した。これにより、8 0 m g のラセミ体が白色の固形物として得られた。ラセミ体はキラル分取 H P L C により分離した。これにより、3 2 . 8 m g の例 1 および 1 9 . 4 m g の例 2 が得られた。

20

【 0 2 0 0 】

例 1 : L C M S : m / z = 4 1 0 . 8 [M + 1] ⁺ , ¹ H N M R (3 0 0 M H z , メタノール - d ₄) 9 . 2 5 (s , 1 H) , 8 . 1 8 (d , J = 3 . 0 H z , 1 H) , 8 . 1 0 (d , J = 2 . 8 5 H z , 1 H) , 7 . 9 2 (d , J = 3 . 7 5 H z , 1 H) , 7 . 5 1 (t , J = 8 . 2 , 7 . 3 H z , 1 H) , 7 . 3 5 (d , J = 7 . 3 H z , 1 H) , 7 . 0 2 (m , J = 8 . 2 , 5 . 7 H z , 1 H) , 4 . 0 3 (d , J = 6 . 0 H z , 1 H) , 3 . 9 2 - 3 . 7 5 (m , 3 H) , 3 . 2 0 - 2 . 8 0 (m , 4 H) , 2 . 7 9 - 2 . 5 0 (m , 2 H) , 2 . 0 2 - 1 . 7 2 (m , 5 H) , 1 . 6 0 - 1 . 4 0 (m , 1 H) 。

30

【 0 2 0 1 】

例 2 : L C M S : m / z = 4 1 0 . 8 [M + 1] ⁺ , ¹ H N M R (3 0 0 M H z , メタノール - d ₄) 9 . 2 5 (s , 1 H) , 8 . 1 8 (d , J = 3 . 0 H z , 1 H) , 8 . 1 0 (d , J = 2 . 8 5 H z , 1 H) , 7 . 9 2 (d , J = 3 . 7 5 H z , 1 H) , 7 . 5 1 (t , J = 8 . 2 , 7 . 3 H z , 1 H) , 7 . 3 5 (d , J = 7 . 3 H z , 1 H) , 7 . 0 2 (m , J = 8 . 2 , 5 . 7 H z , 1 H) , 4 . 0 3 (d , J = 6 . 0 H z , 2 H) , 3 . 8 4 (d , J = 6 . 1 5 H z , 1 H) , 3 . 7 2 (d , J = 4 . 3 5 H z , 1 H) , 3 . 0 3 - 2 . 8 0 (m , 4 H) , 2 . 7 9 - 2 . 4 0 (m , 3 H) , 2 . 1 5 - 1 . 7 5 (m , 3 H) , 1 . 6 0 - 1 . 2 0 (m , 2 H) 。

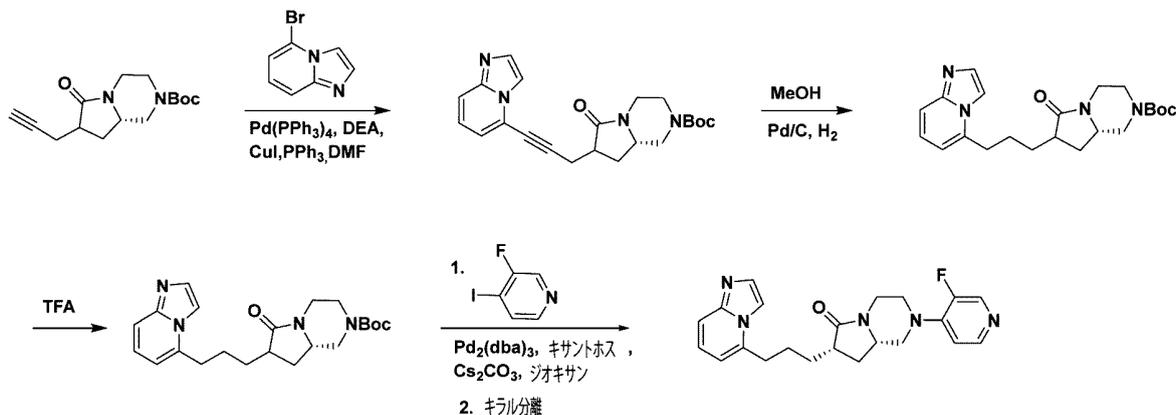
40

【 0 2 0 2 】

例 3 : (7 S , 8 a S) - 2 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 7 - (3 - (イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 5 - イル) プロピル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 (2 H) - オンの合成

50

【化 1 4 5】



【0 2 0 3】

ステップ 1 : 30 mL の密閉チューブに、(8 a S) - 6 - o x o - 7 - (p プロパ - 2 - イン - 1 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - カルボン酸 tert - ブチル (340 mg、1.22 mmol、1 当量)、DMF (5 mL)、5 - プロモイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (288 mg、1.47 mmol、1.2 当量)、Pd (P P h ₃) ₄ (70.6 mg、0.06 mmol、0.05 当量)、DEA (911.4 mg、6.11 mmol、5 当量)、CuI (11.6 mg、0.06 mmol、0.05 当量)、P P h ₃ (64.1 mg、0.24 mmol、0.2 当量) を入れた。得られた溶液を油浴中で 80 °C にて 2 時間攪拌した。固形物を濾別した。得られた溶液をエトキシエタンで抽出した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーに付して、(8 a S) - 7 - (3 - [イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 5 - イル] プロパ - 2 - イン - 1 - イル) - 6 - オキソ - オクタヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (300 mg、62%) を黄色の油状物として得た。LCMS : m / z = 395.2 [M + H]⁺。

20

【0 2 0 4】

ステップ 2 : 25 mL の丸底フラスコに、(8 a S) - 7 - (3 - [イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 5 - イル] プロパ - 2 - イン - 1 - イル) - 6 - オキソ - オクタヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (280 mg、0.71 mmol、1 当量)、MeOH (4 mL)、Pd / C (280 mg、2.63 mmol、3.71 当量) を入れた。得られた溶液を H₂ 下に室温で 3 時間攪拌した。固形物を濾別した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーに付して、(7 R, 8 a S) - 7 - (3 - [イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 5 - イル] プロピル) - 6 - オキソ - オクタヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (230 mg、81%) を黄色の油状物として得た。LCMS : m / z = 399.2 [M + H]⁺。

30

【0 2 0 5】

ステップ 3 : 25 mL の丸底フラスコに、(7 R, 8 a S) - 7 - (3 - [イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 5 - イル] プロピル) - 6 - オキソ - オクタヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (220 mg、0.55 mmol、1 当量)、DCM (6 mL)、TFA (3 mL) を入れた。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をフラッシュ分取 HPLC により精製して、(8 a S) - 7 - (3 - [イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 5 - イル] プロピル) - オクタヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 - オン (150 mg、92%) を黄色の油状物として得た。LCMS : m / z = 299.1 [M + H]⁺。

40

【0 2 0 6】

ステップ 4 : 窒素の不活性雰囲気下でパージおよび維持された 10 mL の密閉チューブに

50

、(8aS)-7-(3-[イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル]プロピル)-オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6-オン(70mg、0.235mmol、1当量)、ジオキサン(2mL)、3-フルオロ-4-ヨードピリジン(62.77mg、0.282mmol、1.2当量)、Pd₂(dba)₃(43mg、0.047mmol、0.2当量)、キサントホス(54.3mg、0.094mmol、0.4当量)、Cs₂CO₃(229mg、0.704mmol、3当量)を入れた。得られた溶液を油浴中で110にて2時間攪拌した。固形物を濾別した。得られた混合物を濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製して、(8aS)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-7-(3-[イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル]プロピル)-オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6-オン(36mg、21%)を白色の固形物として得た。生成物をキラル分取HPLCにより精製して、表題化合物(例3)(6mg)を得た。LCMS:m/z=394.2[M+H]⁺; ¹H NMR(300 MHz, メタノール-d₄) 8.52(d, J=8.7 Hz, 1H), 8.37(d, J=2.2 Hz, 1H), 8.22(d, J=7.0 Hz, 1H), 8.14(d, J=2.3 Hz, 1H), 7.98(m, J=9.0, 7.2 Hz, 1H), 7.86(d, J=9.0 Hz, 1H), 7.44(m, J=6.2 Hz, 2H), 4.50(d, J=13.0 Hz, 1H), 4.38(d, J=13.6 Hz, 1H), 4.08(d, J=13.2 Hz, 1H), 3.81(d, J=7.5 Hz, 1H), 3.35(s, 1H), 3.32-3.15(m, 3H), 3.13(s, 1H), 3.07(d, J=12.0 Hz, 1H), 2.67(d, J=9.6 Hz, 1H), 2.55(m, J=12.1, 7.4 Hz, 1H), 2.07-1.96(m, 2H), 1.63(s, 1H), 1.55-1.38(m, 1H)。

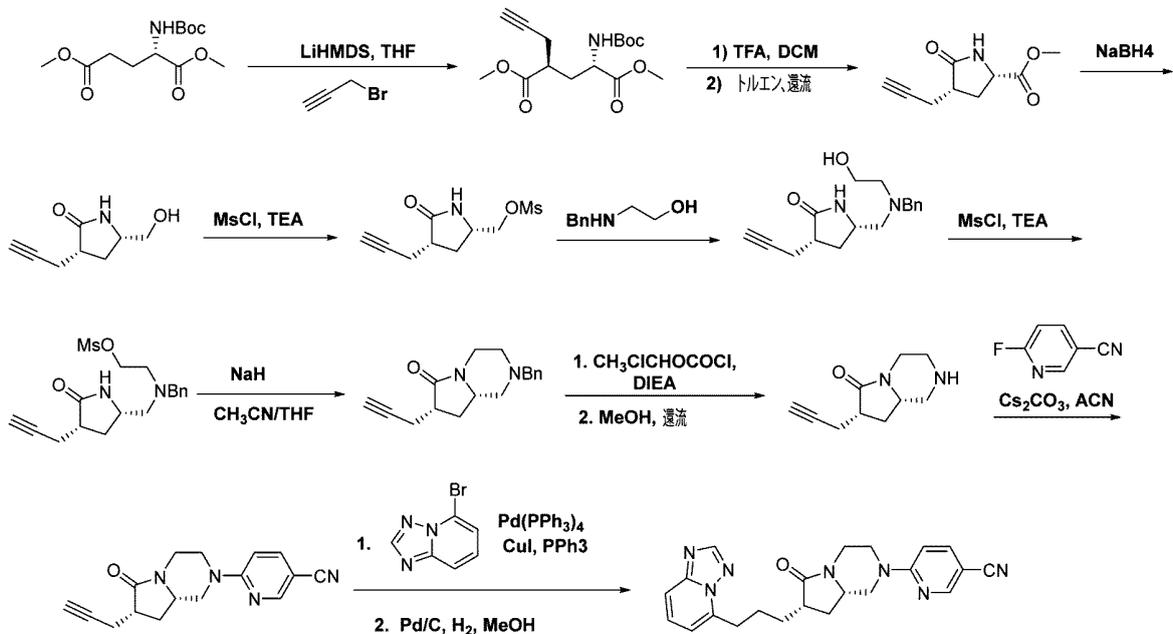
10

20

【0207】

例4: 6-((7S, 8aS)-7-(3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)プロピル)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ニコチノニトリルの合成

【化146】



30

40

【0208】

ステップ1: 窒素の不活性雰囲気中でパージおよび維持された100mLの3つ口丸底フラスコに、乾燥THF(10mL)を入れた。これに続いて、LiHMDS(2N)(5.5mL、11mmol、1.5当量)を-78で加えた。これに、乾燥THF(30

50

mL)中に溶解した(2S, 4S)-ジメチル2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ペンタンジオエート(2g, 7.3mmol, 1当量)を-78にて10分を加えた。得られた溶液を-78で1時間攪拌した。混合物に3-ブロモプロパ-1-イン(1.3g, 11mmol, 1.5当量)を10分を加えた。得られた溶液を、-65に温度を維持しながら、さらに2時間攪拌した。反応を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチした。得られた混合物を濃縮した。得られた溶液をジクロロメタン(100mL)で抽出した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーに付して、(2S, 4S)-ジメチル2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(プロパ-2-イニル)ペンタンジオエート(1.2g, 53%)を黄色の固形物として得た。LCMS(m/z)314.1[M+H]⁺。

10

【0209】

ステップ2: CH₂Cl₂(10mL)中の(2S, 4S)-ジメチル2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(プロパ-2-イニル)ペンタンジオエート(1.2g, 3.8mmol)の溶液にTFA(5mL)を加え、この溶液を、極微量の出発材料も残らなくなるまで室温で攪拌した。溶液を真空下で濃縮した後、得られた油状物をトルエン(20mL)に溶解し、還流下で1.5時間加熱した。溶液を真空下で濃縮して、1.1gの対応する粗ラクタムを得た。粗生成物をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーに付して、(2S, 4S)-メチル5-オキソ-4-(プロパ-2-イニル)ピロリジン-2-カルボキシレート(0.7g, 100%)を黄色の油状物として得た。LCMS(m/z)182.3[M+H]⁺。

20

【0210】

ステップ3: 無水エタノール15mL中の(2S, 4S)-メチル5-オキソ-4-(プロパ-2-イニル)ピロリジン-2-カルボキシレート(0.7g, 3.8mmol)の溶液にNaBH₄(289mg, 7.6mmol)を加えた。室温で20時間後、酢酸(2mL)をゆっくりと加え、混合物を30分間攪拌した。水(1.5mL)を加え、混合物を室温で10分間攪拌した。2N NaOHを加えることによりpH値を7に調整し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を高温の酢酸エチル(5×30mL)で抽出し、蒸発後、無色の固形物を得て、これをシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーに付して、(3S, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-3-(プロパ-2-イニル)ピロリジン-2-オン(0.42g, 72%)を無色の固形物として得た。LCMS(m/z)154.5[M+H]⁺。

30

【0211】

ステップ4: CH₂Cl₂(15mL)中の(3S, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-3-(プロパ-2-イニル)ピロリジン-2-オン(0.42g, 2.73mmol, 1当量)の溶液に、TEA(0.55g, 5.46mmol, 2当量)およびMsCl(0.47g, 4.1mmol, 1.5当量)を0で滴加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いでそれをDCM(60mL)で希釈し、飽和NaHCO₃(3×30mL)水溶液で洗浄した。乾燥後(Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去し、残渣を水/CH₃CN(40%)中のNH₄HCO₃で逆相精製して、((2S, 4S)-5-オキソ-4-(プロパ-2-イニル)ピロリジン-2-イル)メチルメタンスルホネート(0.43g, 68%収率)を黄色の油状物として得た。LCMS(m/z)232.5[M+H]⁺。

40

【0212】

ステップ5: ((2S, 4S)-5-オキソ-4-(プロパ-2-イニル)ピロリジン-2-イル)メチルメタンスルホネート(430mg, 1.85mmol, 1当量)と2-(ベンジルアミノ)エタノール(1.12g, 7.4mmol, 4当量)の混合物を電子レンジ(Personal Chemistry社製Emrys(登録商標)Optimizer)で130にて40分間加熱した。残渣を水とDCMとの間で分配し、有機相をプラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーに付して、(3S, 5S)-5-((ベンジル(2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)-3-(プロパ-2-イニル)ピロリジン-2-オ

50

ンを黄色の油状物 (3 2 0 m g、6 0 % 収率) として得た。L C M S (m / z) 2 8 7 [M + H] ⁺。

【 0 2 1 3 】

ステップ 6 : D C M (1 5 m L) 中の (3 S , 5 S) - 5 - ((ベンジル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) メチル) - 3 - (プロパ - 2 - イニル) ピロリジン - 2 - オン (0 . 3 2 g、1 . 1 m m o l、1 当量) の溶液に、T E A (2 2 2 m g、2 . 2 m m o l、2 当量) および M s C l (1 9 0 m g、1 . 6 5 m m o l、1 . 5 当量) を 0 で加えた。混合物を室温に温め、2 0 時間攪拌し、次いでそれを D C M (6 0 m L) で希釈し、飽和 N a H C O ₃ (3 × 3 0 m L) 水溶液で洗浄した。乾燥 (N a ₂ S O ₄) および溶媒の除去後、粗生成物 (0 . 3 1 g) を次のステップに直接使用した。L C M S (m / z) 3 6 5 [M + H] ⁺。

10

【 0 2 1 4 】

ステップ 7 : ステップ 6 の粗生成物 (0 . 3 1 g) を C H ₃ C N / T H F (1 / 1、1 0 m L) の混合物に溶解し、次いで 6 0 % の N a H (6 6 m g、1 . 6 5 m m o l、1 . 5 当量) を窒素雰囲気下に室温で部分的に加えた。1 6 時間攪拌した後、溶媒を真空下で除去し、残渣を水に取り、D C M で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (N a ₂ S O ₄)、濃縮した。残渣を、水 / C H ₃ C N (4 5 %) 中の N H ₄ H C O ₃ で逆相精製して、(7 S , 8 a S) - 2 - ベンジル - 7 - (プロパ - 2 - イニル) - ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 (7 H) - オン (9 0 m g、3 0 % 収率) を無色の固形物として得た。L C M S (m / z) 2 6 9 [M + H] ⁺。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , M e O D) : 7 . 3 6 - 7 . 2 8 (m , 5 H) , 3 . 9 0 - 3 . 8 6 (m , 1 H) , 3 . 6 1 - 3 . 5 3 (m , 3 H) , 3 . 0 6 - 3 . 0 3 (m , 1 H) , 2 . 9 0 - 2 . 8 7 (m , 2 H) , 2 . 7 1 - 2 . 6 9 (m , 1 H) , 2 . 5 1 - 2 . 4 8 (m , 2 H) , 2 . 3 4 - 2 . 3 0 (m , 1 H) , 2 . 2 8 - 2 . 2 6 (m , 1 H) , 1 . 9 8 - 1 . 9 6 (m , 1 H) , 1 . 8 2 - 1 . 7 7 (m , 1 H) , 1 . 5 9 - 1 . 5 6 (m , 1 H) 。

20

【 0 2 1 5 】

ステップ 8 : 1 - クロロエチルカルボキシクロリデート (6 . 4 m L、5 9 . 6 m m o l、8 当量) を、トルエン (4 0 m L) 中の (7 S , 8 a S) - 2 - ベンジル - 7 - (プロパ - 2 - イニル) - ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 (7 H) - オン (2 g、7 . 4 5 m m o l、1 当量)、D I E A (1 0 . 4 m L、5 9 . 6 m m o l、8 当量) の溶液に加えた。反応混合物を 1 0 0 で 2 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣をメタノール (4 0 m L) に溶解し、6 5 で 3 0 分間加熱した。反応溶液を室温に冷却し、次いで減圧濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル (4 0 m L) に溶解した。6 - フルオロニコチノニトリル (9 1 0 m g、7 . 4 5 m m o l、1 当量) および炭酸セシウム (7 . 3 g、2 2 . 4 m m o l、3 当量) を加えた。反応混合物を 8 0 で 8 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。有機相を飽和 N a C l で洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーに付して、6 - ((7 S , 8 a S) - 6 - オキソ - 7 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - イル) ニコチノニトリル (1 . 3 g) を得た。L C M S (m / z) 2 8 1 [M + H] ⁺。

30

40

【 0 2 1 6 】

ステップ 9 : D I E A (0 . 2 7 m L、1 . 5 2 m m o l、5 当量)、C u I (3 m g、0 . 0 1 5 m m o l、5 m o l %)、および P P h ₃ (1 6 m g、0 . 0 6 1 m m o l、0 . 2 当量) を、D M F (1 m L) 中の 6 - ((7 S , 8 a S) - 6 - オキソ - 7 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - イル) ニコチノニトリル (8 5 m g、0 . 3 0 4 m m o l、1 当量) および 5 - ブロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (7 2 m g、0 . 3 6 5 m m o l、1 . 2 当量) の溶液を含む密閉チューブに加えた。得られた混合物に窒素を噴霧した。P d (P P h ₃) ₄ (1 8 m g、0 . 0 1 5 m m o l、5 m o l %) を加えた。容器に蓋を

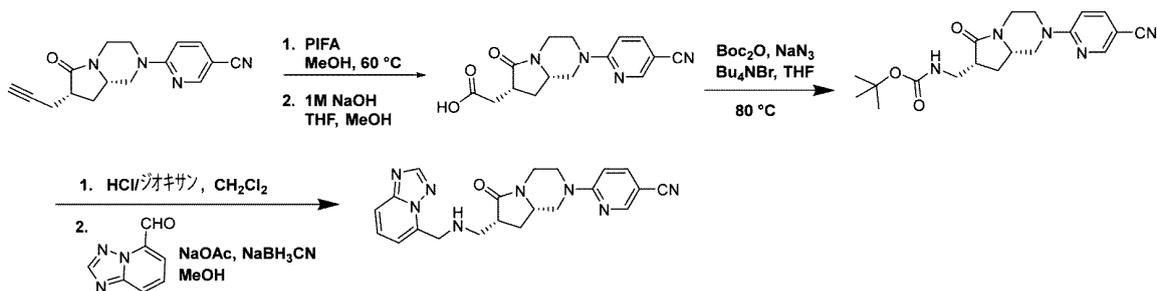
50

し、80℃で23時間加熱した。反応混合物を、水/アセトニトリル(5~100%勾配)中の0.1%ギ酸で溶出する分取HPLCカラム上に直接ロードした。生成物を含む画分を合わせ、濃縮して、6-(7S, 8aS)-7-(3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)プロパ-2-イン-1-イル)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ニコチノニトリル(67mg)を得た。材料をMeOHに溶解し、Pd/C(5重量%、50mg)を加えた。反応物をH₂の雰囲気下で2時間攪拌した。反応物をセライトで濾過し、濃縮し、分取HPLCにより精製して、6-(7S, 8aS)-7-(3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)プロピル)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ニコチノニトリル(35mg)を得た。LCMS(m/z)402[M+H]⁺。

【0217】

例5: 6-(7R, 8aS)-7-((([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)メチル)アミノ)メチル)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ニコチノニトリルの合成

【化147】



【0218】

ステップ1: MeOH(10mL)中の6-(7S, 8aS)-6-オキソ-7-(プロパ-2-イン-1-イル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ニコチノニトリル(819mg、2.92mmol、1.0当量)の溶液を含む密閉チューブに、フェニルヨウ素ビス(トリフルオロアセート)(PIFA、4.4g、10.2mmol、3.5当量)を加えた。容器に蓋をし、60℃に56時間加熱した。反応混合物を濃縮し、次いでシリカゲルで精製して、メチル2-(7R, 8aS)-2-(5-シアノピリジン-2-イル)-6-オキソオクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-7-イルアセート(173mg、19%収率)を得た。材料をMeOH(2mL)およびTHF(2mL)に溶解し、1MのNaOH(1.7mL、1.65mmol、3.0当量)を加え、反応物を周囲温度で1.5時間攪拌した。反応物を1MのHCl(1.8mL)で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-(7R, 8aS)-2-(5-シアノピリジン-2-イル)-6-オキソオクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-7-イル)酢酸(135mg、82%収率)を得た。LCMS(m/z)301[M+H]⁺。

【0219】

ステップ2: THF(4.5mL)中の2-(7R, 8aS)-2-(5-シアノピリジン-2-イル)-6-オキソオクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-7-イル)酢酸(135mg、0.450mmol、1.0当量)の溶液を含む密閉チューブに、NaN₃(102mg、1.57mmol、3.5当量)、Bu₄NBr(22mg、0.067mmol、15mol%)、およびBoc₂O(108mg、0.494mmol、1.1当量)を加えた。容器に蓋をし、80℃に45時間加熱した。反応を10%Na₂S₂O₃でクエンチし、次いで酢酸エチルとNH₄Cl水溶液との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をシリカゲ

10

20

30

40

50

ルで精製して、(((7R, 8aS) - 2 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 6 - オキソオクタヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 7 - イル) メチル) カルバミン酸 tert - ブチル (22 mg、13% 収率) を得た。LCMS (m/z) 272 [M - Boc + H]⁺。

【0220】

ステップ3: CH₂Cl₂ (1 mL) 中の (((7R, 8aS) - 2 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 6 - オキソオクタヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 7 - イル) メチル) カルバミン酸 tert - ブチル (22 mg、0.06 mmol、1.0 当量) の溶液に、ジオキサン (150 μL、0.60 mmol、1.0 当量) 中の 4 M の HCl を加えた。反応物を 30 分間攪拌し、次いで濃縮した。得られた残渣に、MeOH (2 mL)、NaOAc (10 mg、0.12 mmol、2.0 当量)、[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルバルデヒド (11 mg、0.072 mmol、1.2 当量)、および NaBH₃CN (6 mg、0.09 mmol、1.5 当量) を加えた。反応物を周囲温度で 16 時間攪拌し、次いで濃縮し、分取 HPLC により精製して、6 - (((7R, 8aS) - 7 - (([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル) メチル) アミノ) メチル) - 6 - オキソヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 2 (1H) - イル) ニコチノニトリルをギ酸塩 (15 mg、54% 収率) として得た。LCMS (m/z) 403 [M + H]⁺。

10

【0221】

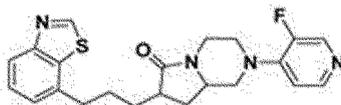
例 6 ~ 9 は、例 1 ~ 5 について記載したのと同様の方法で調製した

20

【0222】

例 6: 7 - (3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 7 - イル) プロピル) - 2 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 6 (2H) - オンの合成

【化148】



表題化合物は、例 1 および 2 について記載したのと同様の方法で、ラセミ体 tert - ブチル 6 - オキソヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 2 (1H) - カルボキシレートからジアステレオマーのラセミ混合物として得た。LCMS: m/z = 411.1 [M + H]⁺。

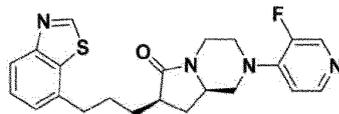
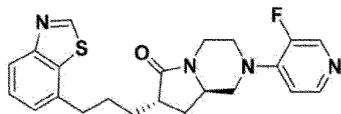
30

【0223】

例 7 および 8: (7S, 8aR) - 7 - (3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 7 - イル) プロピル) - 2 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 6 (2H) - オン (例 7) および (7R, 8aR) - 7 - (3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 7 - イル) プロピル) - 2 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 6 (2H) - オン (例 8) の合成

【化149】

40



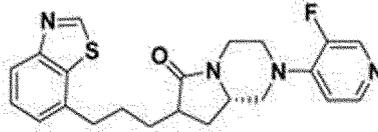
【0224】

表題化合物は、例 1 および 2 について記載したのと同様の方法で、(R) - 6 - オキソヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 2 (1H) - カルボン酸 tert - ブチル から調製した。LCMS 例 7: m/z = 410.8 [M + H]⁺; LCMS 例 8: m/z = 410.8 [M + H]⁺。

【0225】

50

例 9 : (8 a S) - 7 - (3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 7 - イル) プロピル) - 2 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 (2 H) - オンの合成
【化 1 5 0】

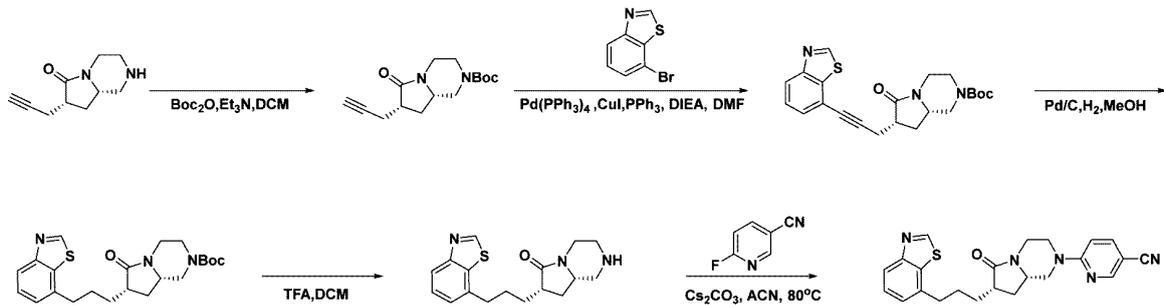


表題化合物を、例 1 および 2、ステップ 6 で実施されるキラル H P L C 分離の前に、ジアステレオマーの混合物として単離した。

【 0 2 2 6 】

例 1 0 : 6 - ((7 S , 8 a S) - 7 - (3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 7 - イル) プロピル) - 6 - オキソヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - イル) ニコチノニトリルの合成

【化 1 5 1】



【 0 2 2 7 】

ステップ 1 : D C M (1 0 m L) 中の (7 S , 8 a S) - 7 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 (2 H) - オン (1 0 0 m g 、 0 . 5 6 m m o l 、 1 . 0 当量) の溶液に、B o c ₂ O (6 1 0 m g 、 2 . 8 m m o l 、 5 . 0 当量) および E t ₃ N (2 8 3 m g 、 2 . 8 m m o l 、 5 . 0 当量) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を減圧濃縮した。得られた残渣を、水 / C H ₃ C N (4 5 %) 中の N H ₄ H C O ₃ で逆相 H P L C 精製し、これにより、(7 S , 8 a S) - t e r t - ブチル 6 - オキソ - 7 - (プロパ - 2 - イニル) - ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - カルボキシレートが白色の固形物として得られた。L C M S : m / z = 2 7 9 . 1 [M + H] ⁺。

【 0 2 2 8 】

ステップ 2 : 窒素の不活性雰囲気中でパージおよび維持された 3 0 m L の密閉チューブに、(7 S , 8 a S) - 6 - オキソ - 7 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) - オクタヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチル (1 1 0 m g 、 0 . 3 9 5 m m o l 、 1 . 0 当量) 、 D M F (3 m L) 、 7 - ブロモ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール (1 0 1 m g 、 0 . 4 7 4 m m o l 、 1 . 2 当量) 、 P d (P P h ₃) ₄ (2 3 m g 、 0 . 0 2 0 m m o l 、 0 . 0 5 当量) 、 C u I (3 . 8 m g 、 0 . 0 2 0 m m o l 、 0 . 0 5 当量) 、 P P h ₃ (2 1 m g 、 0 . 0 7 9 m m o l 、 0 . 2 当量) 、 D I E A (2 9 4 m g 、 1 . 9 8 m m o l 、 5 . 0 当量) を入れた。得られた溶液を油浴中で 8 0 にて 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、これにより、(7 S , 8 a S) - 7 - [3 - (1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル) プロパ - 2 - イン - 1 - イル] - 6 - オキソ - オクタヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルを淡黄色の油状物として得た。L C M S : m / z = 4 1 2 . 1 [M + H] ⁺。

10

20

30

40

50

【0229】

ステップ3：100 mLの丸底フラスコに、(7S, 8aS) - 7 - [3 - (1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)プロパ - 2 - イン - 1 - イル] - 6 - オキソ - オクタヒドロピロロ[1, 2 - a]ピラジン - 2 - カルボン酸tert - プチル(140 mg、0.341 mmol、1.0当量)、MeOH(5 mL)、および10% Pd/C(73 mg)を入れた。混合物をH₂雰囲気下に室温で3時間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、真空濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、(7S, 8aS) - 7 - [3 - (1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)プロピル] - 6 - オキソ - オクタヒドロピロロ[1, 2 - a]ピラジン - 2 - カルボン酸tert - プチルが淡黄色の油状物として得られた。LCMS：m/z = 416.1 [M + H]⁺。

10

【0230】

ステップ4：25 mLの丸底フラスコに、(7S, 8aS) - 7 - [3 - (1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)プロピル] - 6 - オキソ - オクタヒドロピロロ[1, 2 - a]ピラジン - 2 - カルボン酸tert - プチル(130 mg、0.313 mmol、1.0当量)、DCM(3 mL)、およびTFA(2 mL)を入れた。得られた溶液を室温で1時間攪拌し、続いて真空濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、(7S, 8aS) - 7 - [3 - (1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)プロピル] - オクタヒドロピロロ[1, 2 - a]ピラジン - 6 - オンを淡黄色の油状物として得た。LCMS：m/z = 316.1 [M + H]⁺。

20

【0231】

ステップ5：30 mLの密閉チューブに、(7S, 8aS) - 7 - [3 - (1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)プロピル] - オクタヒドロピロロ[1, 2 - a]ピラジン - 6 - オン(90 mg、0.29 mmol、1.0当量)、ACN(3 mL)、6 - フルオロピリジン - 3 - カルボニトリル(62 mg、0.34 mmol、1.2当量)、およびCs₂CO₃(280 mg、0.858 mmol、3.0当量)を入れた。得られた溶液を油浴中で80 °Cにて2時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製とそれに続く逆相HPLCによる更なる精製により、表題化合物の6 - [(7S, 8aS) - 7 - [3 - (1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル)プロピル] - 6 - オキソ - オクタヒドロピロロ[1, 2 - a]ピラジン - 2 - イル]ピリジン - 3 - カルボニトリルがオフホワイトの固形物として得られた。LCMS：m/z = 418.1 [M + H]⁺。

30

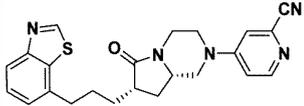
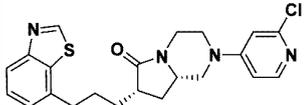
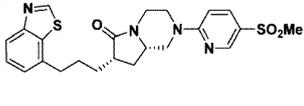
【0232】

以下の例は、例10のステップ5について記載したのと同様の手順を用いて、(7S, 8aS) - 7 - (3 - (ベンゾ[d]チアゾール - 7 - イル)プロピル)ヘキサヒドロピロロ[1, 2 - a]ピラジン - 6(2H) - オンおよび適切な対応するハロゲン化ヘテロアリアルから調製した。

40

50

【表 1】

例	構造	名称	LCMS (m/z) [M+H] ⁺
1 1		4 - ((7 S , 8 a S) - 7 - (3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 7 - イル) プロピル) - 6 - オキソヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - イル) ピコリノニトリル	418.0
1 2		(7 S , 8 a S) - 7 - (3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 7 - イル) プロピル) - 2 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 (2 H) - オン	427.2
1 3		(7 S , 8 a S) - 7 - (3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 7 - イル) プロピル) - 2 - (5 - (メチルスルホニル) ピリジン - 2 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 (2 H) - オン	470.9

10

【 0 2 3 3 】

以下の例は、例 4 のステップ 9 について記載したのと同様の手順を用いて、6 - ((7 S , 8 a S) - 6 - オキソ - 7 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - イル) ニコチノニトリルおよび適切な対応する臭化アリールから調製した。

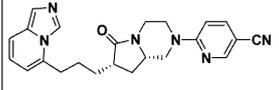
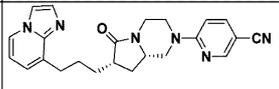
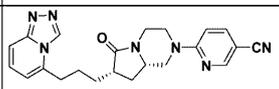
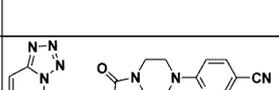
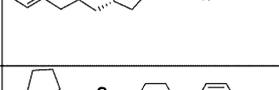
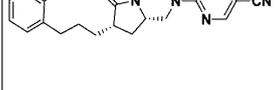
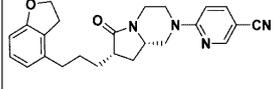
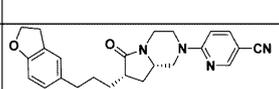
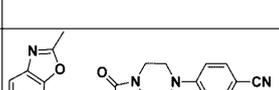
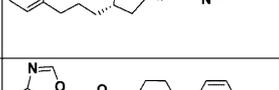
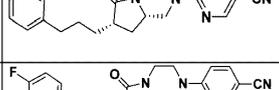
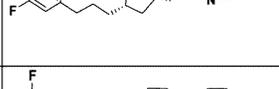
20

30

40

50

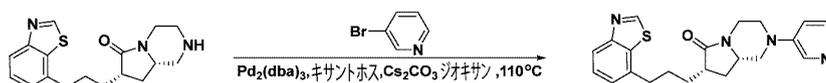
【表 2】

例	構造	名称	LCMS (m/z) [M+H] ⁺
14		6-((7S, 8aS) -7-(3-(イミダゾ [1, 5-a]ピリジン-5-イル)プロピル) -6-オキソヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル)ニコチノニトリル	401.1
15		6-((7S, 8aS) -7-(3-(イミダゾ [1, 2-a]ピリジン-8-イル)プロピル) -6-オキソヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル)ニコチノニトリル	401.2
16		6-((7S, 8aS) -7-(3-([1, 2 , 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピリジン-5- イル)プロピル) -6-オキソヘキサヒドロピロ ロ [1, 2-a]ピラジン-2 (1H) -イル) ニコチノニトリル	402.2
17		6-((7S, 8aS) -6-オキソ-7-(3- (テトラゾロ [1, 5-a]ピリジン-5-イル) プロピル)ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a]]ピラジン-2 (1H) -イル)ニコチノニトリル	403.2
18		6-((7S, 8aS) -7-(3-(2, 3- ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)プロピル))-6-オキソヘキサヒドロピロロ [1, 2-a]]ピラジン-2 (1H) -イル)ニコチノニトリル	401.2
19		6-((7S, 8aS) -7-(3-(2, 3- ジヒドロベンゾフラン-4-イル)プロピル) - 6-オキソヘキサヒドロピロロ [1, 2-a]ピ ラジン-2 (1H) -イル)ニコチノニトリル	403.2
20		6-((7S, 8aS) -7-(3-(2, 3- ジヒドロベンゾフラン-5-イル)プロピル) - 6-オキソヘキサヒドロピロロ [1, 2-a]ピ ラジン-2 (1H) -イル)ニコチノニトリル	403.2
21		6-((7S, 8aS) -7-(3-(2-メチ ルベンゾ [d] オキサゾール-7-イル)プロピ ル) -6-オキソヘキサヒドロピロロ [1, 2- a]ピラジン-2 (1H) -イル)ニコチノニト リル	416.2
22		6-((7S, 8aS) -7-(3-(ベンゾ [d]]オキサゾール-7-イル)プロピル) -6- オキソヘキサヒドロピロロ [1, 2-a]ピラジ ン-2 (1H) -イル)ニコチノニトリル	402.2
23		6-((7S, 8aS) -7-(3-(3, 4- ジフルオロフェニル)プロピル) -6-オキソヘ キサヒドロピロロ [1, 2-a]ピラジン-2 (1H) -イル)ニコチノニトリル	397.1
24		6-((7S, 8aS) -7-(3-(5-フル オロピリジン-3-イル)プロピル) -6-オキ ソヘキサヒドロピロロ [1, 2-a]ピラジン- 2 (1H) -イル)ニコチノニトリル	380.1
25		6-((7S, 8aS) -7-(3-(2-シク ロプロピル-3-フルオロフェニル)プロピル))-6-オキソヘキサヒドロピロロ [1, 2-a]]ピラジン-2 (1H) -イル)ニコチノニトリル	419.3

【0234】

例 26 : (7S, 8aS) -7-(3-(ベンゾ [d] チアゾール -7-イル)プロピル) -2-(ピリジン -3-イル)ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a]ピラジン -6(2H) -オンの合成

【化 152】



10

20

30

40

50

【0235】

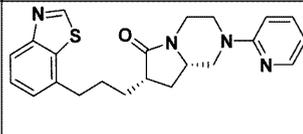
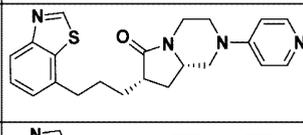
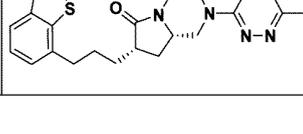
窒素の不活性雰囲気中でパージおよび維持された30 mLの密閉チューブに、(7S, 8aS) - 7 - [3 - (1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル) プロピル] - オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 6 - オン(40 mg, 0.13 mmol, 1.0当量)、ジオキサン(2 mL)、3 - プロモピリジン(30 mg, 0.190 mmol, 1.5当量)、Pd₂(dba)₃(23 mg, 0.025 mmol, 0.2当量)、キサントホス(29 mg, 0.051 mmol, 0.4当量)、Cs₂CO₃(124 mg, 0.380 mmol, 3.0当量)を入れた。得られた溶液を油浴中で110 °Cにて3時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、濾過し、真空濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製とそれに続く逆相HPLCによる更なる精製により、表題化合物の(7S, 8aS) - 7 - [3 - (1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル) プロピル] - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 6 - オンを白色の固形物として得た。LCMS: m/z = 393.1 [M+H]⁺。

10

【0236】

以下の例は、例26について記載したのと同様の手順を用いて、(7S, 8aS) - 7 - (3 - (ベンゾ[d]チアゾール - 7 - イル) プロピル) ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 6(2H) - オンおよび適切な対応する臭化ヘテロアールから調製した。

【表3】

例	構造	名称	LCMS (m/z) [M+H] ⁺
27		(7S, 8aS) - 7 - (3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 7 - イル) プロピル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 6 (2H) - オン	393.0
28		(7S, 8aS) - 7 - (3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 7 - イル) プロピル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 6 (2H) - オン	392.9
29		(7S, 8aS) - 7 - (3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 7 - イル) プロピル) - 2 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 6 (2H) - オン	408.1

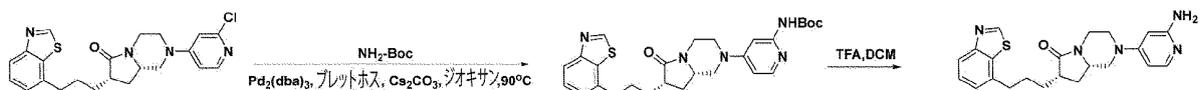
20

30

【0237】

例30: (7S, 8aS) - 2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 7 - (3 - (ベンゾ[d]チアゾール - 7 - イル) プロピル) ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 6(2H) - オンの合成

【化153】



40

【0238】

ステップ1: 窒素の不活性雰囲気中でパージおよび維持された10 mLの密閉チューブに、(7S, 8aS) - 7 - [3 - (1, 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル) プロピル] - 2 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 6 - オン(30 mg, 0.070 mmol, 1.0当量)、ジオキサン(2 mL)、カルバミン酸 tert - ブチル(247 mg, 2.11 mmol, 3.0当量)、Pd₂(d

50

b a)₃ (13 mg、0.014 mmol、0.2 当量)、プレットホス (15 mg、0.028 mmol、0.4 当量)、および Cs₂CO₃ (69 mg、0.21 mmol、3.0 当量) を入れた。混合物を油浴中で 90 にて 3 時間攪拌した。固形物を濾別し、濾液を濃縮した。粗生成物をフラッシュ分取 HPLC により精製し、これにより、N - [4 - [(7 S , 8 a S) - 7 - [3 - (1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル) プロピル] - 6 - オキソ - オクタヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - イル] ピリジン - 2 - イル] カルバミン酸ブチルを白色の固形物として得た。LCMS : m / z = 508.1 [M + H]⁺。

【 0 2 3 9 】

ステップ 2 : 8 mL のバイアルに、N - [4 - [(7 S , 8 a S) - 7 - [3 - (1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル) プロピル] - 6 - オキソ - オクタヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - イル] ピリジン - 2 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル (10 mg、0.020 mmol、1.0 当量)、DCM (1 mL)、および TFA (0.5 mL) を入れた。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。得られた混合物を濃縮し、逆相 HPLC により精製し、表題化合物の (7 S , 8 a S) - 2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 7 - [3 - (1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル) プロピル] - オクタヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 - オンを白色の固形物として得た。LCMS : m / z = 408.1 [M + H]⁺。

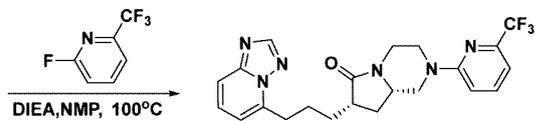
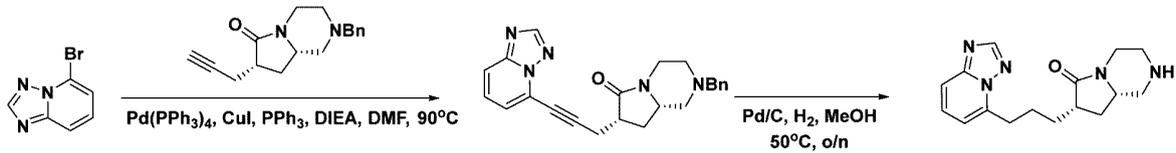
10

【 0 2 4 0 】

例 3 1 : (7 S , 8 a S) - 7 - (3 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロピル) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 (2 H) - オンの合成

20

【 化 1 5 4 】



30

【 0 2 4 1 】

ステップ 1 : 窒素でパージおよび維持された 30 mL の密閉チューブに、5 - プロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン (1.00 g、5.05 mmol、1.0 当量)、DMF (10 mL)、(7 S , 8 a S) - 2 - ベンジル - 7 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) - オクタヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 - オン (1.36 g、5.05 mmol、1.0 当量)、Pd (PPh₃)₄ (292 mg、0.252 mmol、0.05 当量)、CuI (48 mg、0.25 mmol、0.05 当量)、PPh₃ (265 mg、1.01 mmol、0.2 当量)、DEA (3.77 g、25.3 mmol、5.0 当量) を入れた。混合物を、油浴中で 90 にて 2 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、EtOAc で希釈し、濾過し、真空濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィによる精製により、(7 S , 8 a S) - 2 - ベンジル - 7 - (3 - [[1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル] プロパ - 2 - イン - 1 - イル) - オクタヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 - オンを黄色の油状物として得た。LCMS : m / z = 386.1 [M + H]⁺。

40

【 0 2 4 2 】

ステップ 2 : 100 mL の丸底フラスコに、(7 S , 8 a S) - 2 - ベンジル - 7 - (

50

3 - [[1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル] プロパ - 2 - イン - 1 - イル) - オクタヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 - オン (7 0 0 m g 、 1 . 8 2 m m o l 、 1 . 0 当量) 、 M e O H (1 0 m L) 、 および 1 0 % P d / C (1 9 3 m g) を入れた。混合物を H₂ 雰囲気下に油浴中で 5 0 にて一晩攪拌した。混合物を室温に冷却し、セライトで濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、(7 S , 8 a S) - 7 - (3 - [[1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル] プロピル) - オクタヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 - オンを黄色の油状物として得た。LCMS : m / z = 3 0 0 . 1 [M + H]⁺。

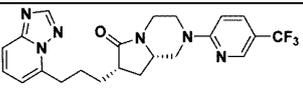
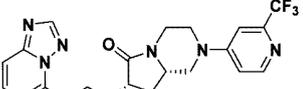
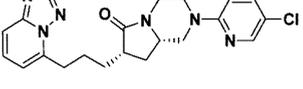
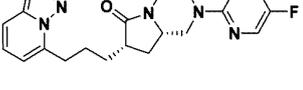
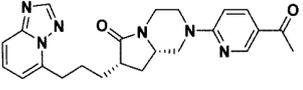
【 0 2 4 3 】

ステップ 3 : 1 0 m L の密閉チューブに、(7 S , 8 a S) - 7 - (3 - [[1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル] プロピル) - オクタヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 - オン (4 0 m g 、 0 . 1 3 m m o l 、 1 . 0 当量) 、 N M P (0 . 5 m L) 、 2 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン (3 3 m g 、 0 . 2 0 m m o l 、 1 . 5 当量) 、 および D I E A (0 . 5 m L) を入れた。得られた溶液を油浴中で 1 0 0 にて 2 時間攪拌した。粗生成物を逆相 H P L C により精製し、これにより、表題化合物の (7 S , 8 a S) - 7 - (3 - [[1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル] プロピル) - 2 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - オクタヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 - オンを白色の固形物として得た。LCMS : m / z = 4 4 5 . 1 [M + H]⁺。

【 0 2 4 4 】

以下の例は、例 3 1 のステップ 3 について記載したのと同様の手順を用いて、(7 S , 8 a S) - 7 - (3 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロピル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 (2 H) - オンおよび適切な対応する八口ゲン化ヘテロアリアルから調製した。

【 表 4 】

例	構造	名称	LCMS (m/z) [M+H] ⁺
3 2		(7 S , 8 a S) - 7 - (3 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロピル) - 2 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 (2 H) - オン	4 4 5 . 0
3 3		(7 S , 8 a S) - 7 - (3 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロピル) - 2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 (2 H) - オン	4 4 5 . 1
3 4		(7 S , 8 a S) - 7 - (3 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロピル) - 2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 (2 H) - オン	4 1 1 . 1
3 5		(7 S , 8 a S) - 7 - (3 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロピル) - 2 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 (2 H) - オン	3 9 6 . 1
3 6		(7 S , 8 a S) - 7 - (3 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロピル) - 2 - (5 - アセチルピリジン - 2 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 (2 H) - オン	4 1 9 . 1

【 0 2 4 5 】

10

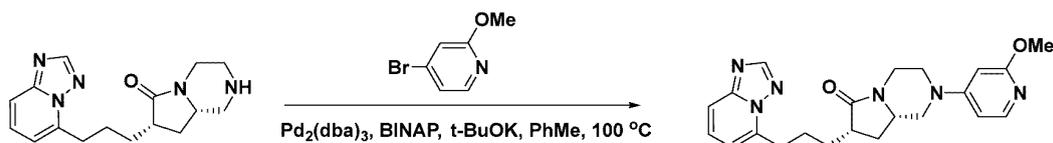
20

30

40

50

例 37 : (7S, 8aS) - 2 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 7 - (3 - { [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル } プロピル) - オクタヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - オンの合成
【化 155】



10

【0246】

窒素でパージおよび維持された 10 mL の密閉チューブに、(7S, 8aS) - 7 - (3 - [[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル] プロピル) - オクタヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - オン (40 mg、0.13 mmol、1.0 当量)、PhMe (2 mL)、4 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン (28 mg、0.15 mmol、1.1 当量)、Pd₂(dba)₃ (15 mg、0.016 mmol、0.12 当量)、BINAP (100 mg、0.16 mmol、1.2 当量)、t - BuOK (45 mg、0.40 mmol、3.0 当量) を入れた。得られた溶液を油浴中で 100 °C にて 2 時間攪拌した。固形物を濾別し、濾液を濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物の (7S, 8aS) - 2 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 7 - (3 - [[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル] プロピル) - オクタヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - オンを黄色の固形物として得た。LCMS : m/z = 407.2 [M + H]⁺。

20

【0247】

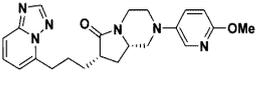
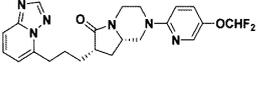
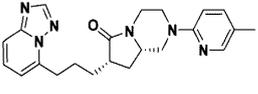
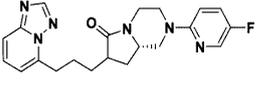
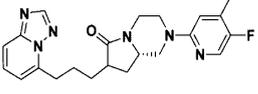
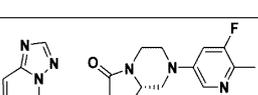
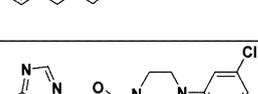
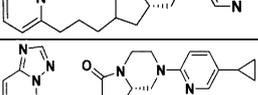
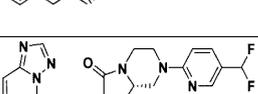
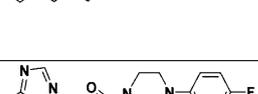
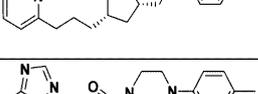
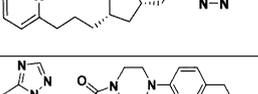
以下の例は、例 37 について記載したのと同様の手順を用いて、(7S, 8aS) - 7 - (3 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル) プロピル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 6 (2H) - オンおよび適切な対応する臭化アリールまたはヘテロアリールから調製した。例 41、42、43、44、および 46 を、ジアステレオマーの混合物として得た。

30

40

50

【表 5】

例	構造	名称	LCMS (m/z) [M+H] ⁺
38		(7S, 8aS) - 7 - (3 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン - 5 - イル) プロピル) - 2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン - 6 (2H) - オン	407.2
39		(7S, 8aS) - 7 - (3 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン - 5 - イル) プロピル) - 2 - (5 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 2 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン - 6 (2H) - オン	443.2
40		(7S, 8aS) - 7 - (3 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン - 5 - イル) プロピル) - 2 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン - 6 (2H) - オン	391.2
41		(7S, 8aS) - 7 - (3 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン - 5 - イル) プロピル) - 2 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン - 6 (2H) - オン	395.1
42		(7S, 8aS) - 7 - (3 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン - 5 - イル) プロピル) - 2 - (5 - フルオロ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン - 6 (2H) - オン	409.1
43		(7S, 8aS) - 7 - (3 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン - 5 - イル) プロピル) - 2 - (5 - フルオロ - 6 - メチルピリジン - 3 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン - 6 (2H) - オン	409.2
44		(8aS) - 7 - (3 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン - 5 - イル) プロピル) - 2 - (5 - クロロピリジン - 3 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン - 6 (2H) - オン	411.1
45		(8aS) - 7 - (3 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン - 5 - イル) プロピル) - 2 - (5 - シクロプロピルピリジン - 2 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン - 6 (2H) - オン	417.2
46		(8aS) - 7 - (3 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン - 5 - イル) プロピル) - 2 - (5 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン - 6 (2H) - オン	427.2
47		(7S, 8aS) - 7 - (3 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン - 5 - イル) プロピル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン - 6 (2H) - オン	394.1
48		(7S, 8aS) - 7 - (3 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン - 5 - イル) プロピル) - 2 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン - 6 (2H) - オン	392.2
49		(7S, 8aS) - 7 - (3 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン - 5 - イル) プロピル) - 2 - (5 - (メトキシメチル) ピリジン - 2 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン - 6 (2H) - オン	421.2

10

20

30

40

【0248】

例 50 および 51 : (7S, 8aS) - 7 - (3 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン - 5 - イル) プロピル) - 2 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン - 6 (2H) - オン および (7R, 8aS) - 7 - (3 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン - 5 - イル) プロピル) - 2 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン - 6 (2H) - オンの合成

50

【化156】



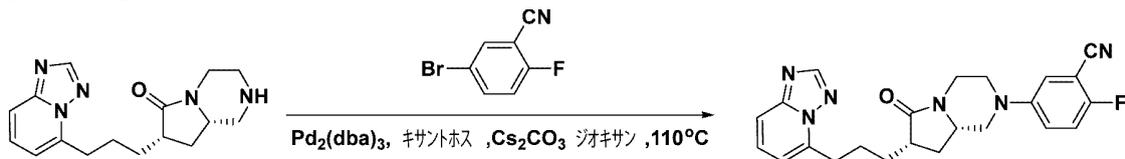
【0249】

例41をキラルクロマトグラフィー（キラルパックIF-3）により精製して、例51、LCMS： $m/z = 417.4 [M+Na]^+$ 、続いて50、LCMS： $m/z = 395.1 [M+H]^+$ を得た。

【0250】

例52：5-((7*S*, 8*aS*)-7-(3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン-5-イル)プロピル)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-*a*]ピラジン-2(1*H*)-イル)-2-フルオロベンゾニトリルの合成

【化157】



【0251】

窒素の不活性雰囲気中でパージおよび維持された10mLの密閉チューブに、(7*S*, 8*aS*)-7-(3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン-5-イル)プロピル)-オクタヒドロピロロ[1,2-*a*]ピラジン-6-オン(30mg、0.100mmol、1.0当量)、ジオキサン(2mL)、5-プロモ-2-フルオロベンゾニトリル(24mg、0.12mmol、1.2当量)、 $Pd_2(dba)_3$ (18mg、0.02mmol、0.2当量)、キサントホス(23mg、0.04mmol、0.4当量)、 Cs_2CO_3 (98mg、0.30mmol、3.0当量)を入れた。得られた溶液を油浴中で110℃にて2時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。逆相HPLCによる追加の精製により、表題化合物の5-((7*S*, 8*aS*)-7-(3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン-5-イル)プロピル)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-*a*]ピラジン-2(1*H*)-イル)-2-フルオロベンゾニトリルを白色の固形物として得た。LCMS： $m/z = 419.1 [M+H]^+$ 。

【0252】

例53：(7*S*, 8*aS*)-7-(3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン-5-イル)プロピル)-2-(5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-*a*]ピラジン-6(2*H*)-オンの合成

【化158】



【0253】

ステップ1：(7*S*, 8*aS*)-7-(3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン-5-イル)プロピル)-2-(5-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-*a*]ピラジン-6(2*H*)-オンを、例37の合成について記載したように(7*S*, 8*aS*)-7-(3

10

20

30

40

50

- ([1, 2, 4]トリアゾロ)[1, 5-a]ピリジン-5-イル)プロピル)ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-6(2H)-オン(99 mg、0.33 mmol、1.0当量)および2-ブromo-5-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピリジンから調製した。LCMS: m/z = 521.2 [M+H]⁺。

【0254】

ステップ2: 25 mLの丸底フラスコに、(7S, 8aS)-2-(5-[[tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル]ピリジン-2-イル)-7-(3-[[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イル]プロピル)-ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-6-オン(70 mg、0.13 mmol、1.0当量)、THF(3 mL)、TBAF(53 mg、0.20 mmol、1.5当量)を入れた。得られた溶液を室温で1時間攪拌し、真空濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーとそれに続く逆相HPLCにより精製し、これにより、(7S, 8aS)-2-[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル]-7-(3-[[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イル]プロピル)-ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-6-オンを白色の固形物として得た。LCMS: m/z = 407.2 [M+H]⁺。

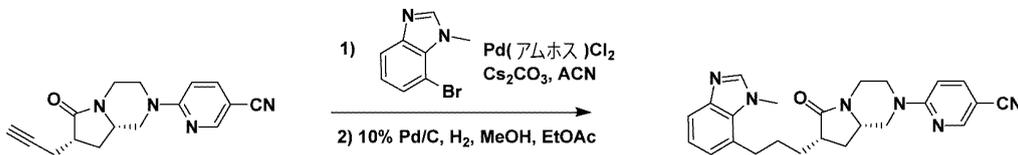
10

【0255】

例54: 6-(7S, 8aS)-7-(3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)プロピル)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ニコチノニトリルの合成

20

【化159】



【0256】

ACN(1.0 mL)中の6-(7S, 8aS)-6-オキソ-7-(プロパ-2-イン-1-イル)ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ニコチノニトリル(132 mg、0.47 mmol、1当量)、7-ブromo-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(100 mg、0.47 mmol、1当量)、Cs₂CO₃(307 mg、0.942 mmol、2当量)、およびPd(アムホス)Cl₂(4.0 mg、0.047 mmol、0.1当量)の混合物をN₂でパージされた密閉バイアル中で80 °Cにて6時間加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAcと水との間で分配した。層を分離した。有機物をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。材料をMeOH(1.0 mL)およびEtOAc(1.0 mL)に溶解した。10% Pd/C(50 mg)を加えた。反応物をH₂の雰囲気下に23時間攪拌した。反応物をセライトで濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(DCM中の0% MeOHからDCM中の10% MeOHへの勾配)により精製し、これにより表題化合物を得た。LCMS: m/z = 415.1 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 8.50(dd, J = 2.0, 0.4 Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 7.88(dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.46(dd, J = 6.4, 1.2 Hz, 1H), 7.08(app t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.03-7.00(m, 2H), 4.67(m, 1H), 4.51(m, 1H), 4.03(s, 3H), 3.83(dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 3.43(m, 1H), 3.06-3.02(m, 2H), 2.91(td, J = 10.0, 2.8 Hz, 1H), 2.78(td, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 2.65(dd, J = 10.4, 8.8 Hz, 1H), 2.42(m, 1H), 2.34(m, 1H), 1.89(m, 1H), 1.73-1.67(m, 2H), 1.41(m, 1H), 1.26(m, 1H)。

30

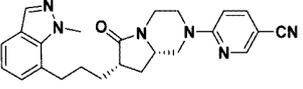
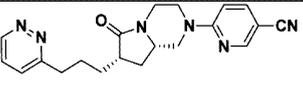
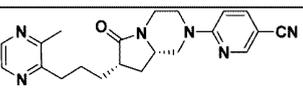
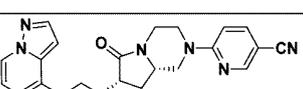
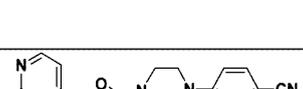
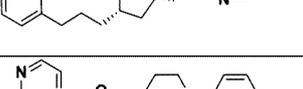
40

50

【 0 2 5 7 】

以下の例は、例 5 4 について記載したのと同様の手順を用いて、6 - ((7 S , 8 a S) - 6 - オキソ - 7 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - イル) ニコチノニトリルおよび適切な対応する臭化アリールまたは臭化ヘテロアリールから調製した。

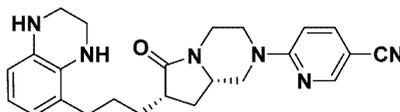
【表 6】

例	構造	名称	LCMS (m/z) [M+H] ⁺
5 5		6 - ((7 S , 8 a S) - 7 - (3 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 7 - イル) プロピル) - 6 - オキソヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - イル) ニコチノニトリル	4 1 5 . 2
5 6		6 - ((7 S , 8 a S) - 6 - オキソ - 7 - (3 - (ピリダジン - 3 - イル) プロピル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - イル) ニコチノニトリル	3 6 3 . 2
5 7		6 - ((7 S , 8 a S) - 7 - (3 - (3 - メチルピラジン - 2 - イル) プロピル) - 6 - オキソヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - イル) ニコチノニトリル	3 7 7 . 2
5 8		6 - ((7 S , 8 a S) - 6 - オキソ - 7 - (3 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 4 - イル) プロピル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - イル) ニコチノニトリル	4 0 1 . 2
5 9		6 - ((7 S , 8 a S) - 6 - オキソ - 7 - (3 - (キノリン - 5 - イル) プロピル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - イル) ニコチノニトリル	4 1 2 . 2
6 0		6 - ((7 S , 8 a S) - 6 - オキソ - 7 - (3 - (キノキサリン - 5 - イル) プロピル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - イル) ニコチノニトリル	4 1 3 . 2

【 0 2 5 8 】

例 6 1 : 6 - ((7 S , 8 a S) - 6 - オキソ - 7 - (3 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノキサリン - 5 - イル) プロピル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - イル) ニコチノニトリルの合成

【化 1 6 0】



【 0 2 5 9 】

表題化合物は、例 6 0 の合成から副生成物として単離した。LCMS : m / z = 4 1 7 . 2 [M + H] ⁺。

【 0 2 6 0 】

例 6 2 : (7 S , 8 a S) - 2 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 7 - (3 - { [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル } プロピル) - オクタヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 - オンの合成

10

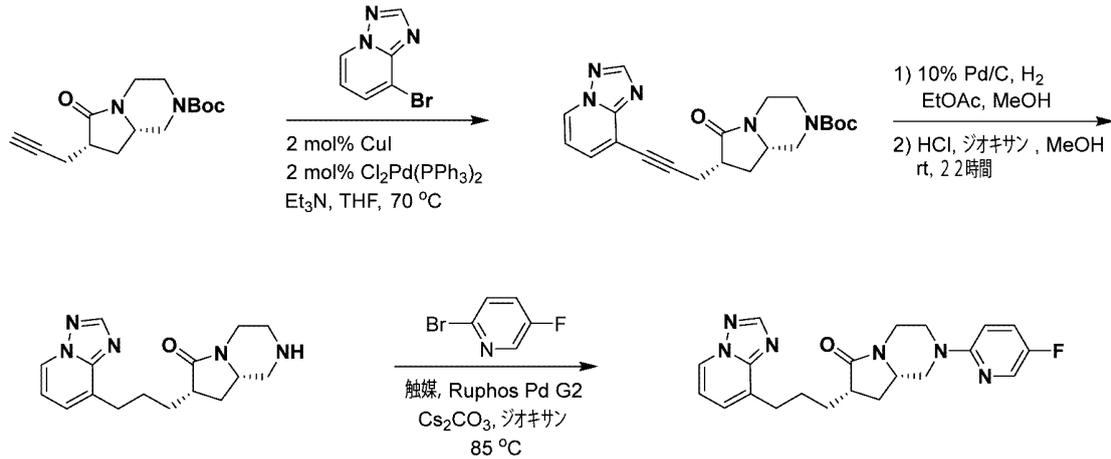
20

30

40

50

【化 1 6 1】



10

【0 2 6 1】

ステップ 1 : 機械式攪拌器、J K e mサーモクーラー、および還流冷却器を備えた 3 0 0 0 m L の 3 つ口 R B F に、(7 S , 8 a S) - 6 - オキソ - 7 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - カルボン酸 t e r t - プチル (1 2 9 . 0 g の 9 5 重量 % 純度および 9 0 % ジアステレオマー過剰率、4 3 9 m m o l 、 1 . 0 当量) および 8 - ブロモ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a]

ピリジン (8 6 . 8 g 、 4 3 9 m m o l 、 1 . 0 当量) を装入した。固形物をトリエチルアミン / T H F (1 2 0 0 m L) の 1 : 1 v o l / v o l 混合物に溶解した。ヨウ化銅 (2 . 7 8 g 、 8 . 7 7 m m o l 、 0 . 0 2 当量) とそれに続けてビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) クロリド (6 . 1 6 g 、 8 . 7 7 m m o l 、 0 . 0 2 当量) を加えた。混合物を 7 0 に加熱 (加熱マントル) し、5 分間機械的に攪拌し、その時、加熱マントルはオフにした。反応物が冷却されると、茶色がかった沈殿物が現れた。冷却を続けると、沈殿物は大きくなり、最終的に混合物は固体の黄褐色のスラッジに変わった。スラッジを水 (1 L) で希釈し、攪拌棒で穏やかに攪拌した。液体をデカントし、濾過した。このプロセスをさらに 5 0 0 m L の水で繰り返した。残りの固形物は取っておいた。濾過した液体を濃縮して揮発性物質 (トリエチルアミンおよび T H F) を除去した。得られた水性褐色スラッジをブラインで希釈し、E t O A c (2 回) で抽出した。沈殿物を入れた反応フラスコを E t O A c とブラインとの間で分配した。層を分離し、すべての E t O A c 抽出物を合わせ、飽和 N H 4 C l 水溶液 (2 回) およびブラインで順次洗浄した。有機物を M g S O 4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。濃縮物を M T B E / M e O H (1 0 : 1 、 7 5 0 m L) で処理し、ヒートガンで穏やかに加熱して不純物の溶解を促進した。暗褐色の液体を粗いフィルターで濾過し、残りのすべての固形物を M T B E (2 回) で洗浄した。残りの固形物を真空オーブンで一晩乾燥させ、これにより、(7 S , 8 a S) - 7 - (3 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) プロパ - 2 - イン - 1 - イル) - 6 - オキソヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - カルボン酸 t e r t - プチルを薄茶色の固形物として得た。L C M S : m / z = 3 9 6 . 2 [M + H] ⁺。

20

30

40

【0 2 6 2】

ステップ 2 : M e O H / E t O A c (4 : 1 、 8 0 0 m L) 中の (7 S , 8 a S) - 7 - (3 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) プロパ - 2 - イン - 1 - イル) - 6 - オキソヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - カルボン酸 t e r t - プチル (1 6 3 g の 9 5 重量 % 純度材料、3 9 0 m m o l) の溶液に、M e O H / E t O A c (2 : 1 、 5 0 0 m L) 中の 1 0 % P d / C (5 0 重量 % H 2 O 、 3 0 g) のスラリーを加えた。水素ガスをバルーンを介して反応混合物中にバブリングし、必要に応じてバルーンを補充した。2 6 時間後、追加の 1 0 % P d / C (5 0 重量 % H 2 O 、 2 5 g) を添加し、水素バブリング処理を継続した。追加の 1 0 % P d / C

50

(50重量% H₂)を、168時間のLCMSで反応が完了したと決定されるまで、74時間(25g)および126時間(10g)で加えた。窒素ガスを反応混合物中に20分間バブリングし、混合物をDCM(500mL)で希釈した。混合物をセライトで濾過し、濾過ケーキをDCMで洗浄した。濾液を真空濃縮して、(7S, 8aS)-7-(3-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-8-イル)プロピル)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチルを褐色の粘性油として得た。LCMS: m/z = 400.2 [M+H]⁺。濃縮された油をMeOH/ジオキサン(1:1, 500mL)に溶解し、2000mLのRBFに移した。フラスコを氷浴に入れ、4NのHCl/ジオキサン(300mL)を添加漏斗を介して2時間かけて加えた。添加が完了した後、冷却浴を除去し、混合物を合計22時間攪拌した。オフホワイトの沈殿物を含む混合物を濾過した。濾液をEtOAcで洗浄し、すべての濾液を取っておいた。固形物を皿に入れ、真空下にオープン乾燥して、115.4gのオフホワイトの粉末を得た。乾燥した固体を600mLの水および600mLのDCMに溶解/懸濁した。3N NaOH水溶液(400mL)を加え(pH > 11)、続いてブライン(200mL)を加えた。層を分離し、水相を追加のDCM(5 x 500mL)で抽出した。合わせた有機物をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、((7S, 8aS)-7-(3-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-8-イル)プロピル)ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-6(2H)-オンを薄橙色の油状物として得た。

10

【0263】

20

ステップ3: ジオキサン(25mL)中の(7S, 8aS)-7-(3-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-8-イル)プロピル)ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-6(2H)-オン(3.27g, 10.9mmol, 1.0当量)、2-プロモ-5-フルオロピリジン(2.88g, 16.4mmol, 1.5当量)、Ruphos Pd G2(505mg, 0.65mmol, 0.06当量)、および炭酸セシウム(7.11g, 21.8mmol, 2.0当量)の混合物を、厚肉密閉容器内で80℃にて24時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、濾過し、真空濃縮した。濃縮物を、飽和NH₄Cl水溶液と酢酸エチルとの間で分配した。有機物を、追加の飽和NH₄Cl水溶液で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc中の0%MeOHからEtOAc中の10%MeOHへの勾配)による精製により、(7S, 8aS)-2-(5-フルオロピリジン-2-イル)-7-(3-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-8-イル)プロピル)-ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-6-オンを白色の固形物として得た。LCMS: m/z = 395.1 [M+H]⁺ ¹H NMR(300 MHz, メタノール-d₄)

30

8.66(dd, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 8.41(s, 1H), 8.02(d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.54(dd, J = 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.46-7.38(m, 1H), 7.17(t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.91(dd, J = 9.2, 3.4 Hz, 1H), 4.54-4.43(m, 1H), 4.34-4.24(m, 1H), 4.01-3.90(m, 1H), 3.63(m, 1H), 3.07(t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.01-2.89(m, 1H), 2.87-2.75(m, 2H), 2.63-2.40(m, 2H), 2.05-1.82(m, 3H), 1.56-1.30(m, 1H)。

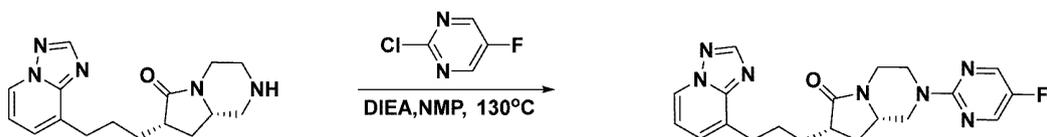
40

【0264】

例63: (7S, 8aS)-7-(3-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-8-イル)プロピル)-2-(5-フルオロピリジン-2-イル)ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-6(2H)-オンの合成

50

【化 1 6 2】



【0 2 6 5】

窒素の不活性雰囲気下でパージおよび維持された 10 mL の密閉チューブに、(7S, 8aS) - 7 - (3 - [[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン - 8 - イル]プロピル) - ヘキサヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2-a]ピラジン - 6 - オン (60 mg、0.20 mmol、1.0 当量)、NMP (1 mL)、2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン (32 mg、0.24 mmol、1.2 当量)、DIEA (1 mL) を入れた。得られた溶液を油浴中で 130 °C にて 2 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、続いて逆相 HPLC による追加の精製を行い、これにより、(7S, 8aS) - 2 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 7 - (3 - [[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン - 8 - イル]プロピル) - ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 6 - オンをオフホワイトの固形物として得た。LCMS: $m/z = 396.1 [M+H]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, メタノール - d₄) 8.66 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (s, 2H), 7.54 (dd, $J = 7.2, 0.9$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.10 - 3.05 (m, 2H), 2.90 - 2.84 (m, 2H), 2.66 - 2.44 (m, 3H), 1.96 - 1.89 (m, 3H), 1.43 - 1.36 (m, 2H)。

【0 2 6 6】

以下の例は、例 6 3 について記載したのと同様の手順を用いて、(7S, 8aS) - 7 - (3 - ([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン - 8 - イル)プロピル)ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 6 (2H) - オンおよび適切な対応するハロゲン化ヘテロアリアルから調製した。

10

20

30

40

50

【表 7】

例	構造	名称	LCMS (m/z) [M+H] ⁺
6 4		(7S, 8aS)-7-(3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)プロピル)-2-(5-クロロピリミジン-2-イル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オン	412.4
6 5		(7S, 8aS)-7-(3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)プロピル)-2-(5-メチルピリミジン-2-イル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オン	392.4
6 6		(7S, 8aS)-7-(3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)プロピル)-2-(ピリミジン-2-イル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オン	378.4
6 7		5-((7S, 8aS)-7-(3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)プロピル)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ピコリノニトリル	402.2
6 8		6-((7S, 8aS)-7-(3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)プロピル)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ニコチノニトリル	402.2
6 9		(7S, 8aS)-7-(3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)プロピル)-2-(5-クロロピリミジン-2-イル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オン	411.1

10

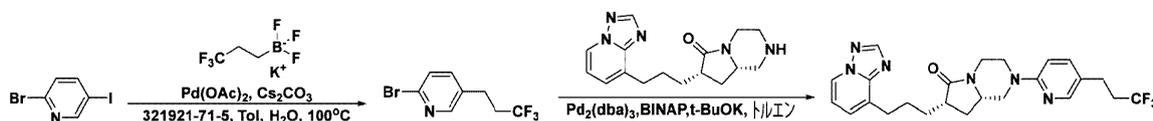
20

【0267】

例 70 : (7S, 8aS)-7-(3-{7-フルオロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル}プロピル)-2-(5-フルオロピリジン-2-イル)-オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6-オンの合成

30

【化163】



【0268】

ステップ 1 : 窒素でパージおよび維持された 10 mL の密閉チューブに、2-プロモ-5-ヨードピリジン (180 mg、0.634 mmol、1 当量)、トルエン (3.00 mL)、トリフルオロ (3,3,3-トリフルオロプロピル) ボラヌイド (126 mg、0.761 mmol、1.2 当量)、Pd(OAc)₂ (29 mg、0.12 mmol、0.2 当量)、Cs₂CO₃ (517 mg、1.56 mmol、2.5 当量)、H₂O (1.5 mL) を入れた。得られた溶液を油浴中で 100 にて 2 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、2-プロモ-5-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピリジン を黄色の油状物として得た。LCMS : m/z = 254.1 [M+H]⁺。

40

【0269】

ステップ 2 : 窒素の不活性雰囲気下でパージおよび維持された 10 mL の密閉チューブに

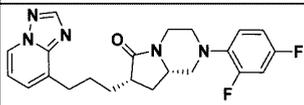
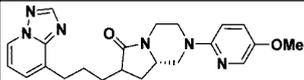
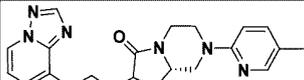
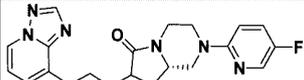
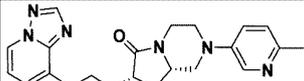
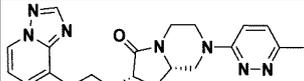
50

、(7S, 8aS) - 7 - (3 - [[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン - 8 - イル]プロピル) - ヘキサヒドロ - 1H - ピロロ[1, 2-a]ピラジン - 6 - オン (20mg、0.067mmol、1.0当量)、PhMe (1mL)、2 - ブロモ - 5 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル)ピリジン (21mg、0.08mmol、1.2当量)、Pd₂(dba)₃ (12mg、0.013mmol、0.2当量)、BINAP (17mg、0.027mmol、0.4当量)、t - BuOK (23mg、0.20mmol、3.0当量)を入れた。混合物を油浴中で100にて2時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、(7S, 8aS) - 7 - (3 - [[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン - 8 - イル]プロピル) - 2 - [5 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロイル)ピリジン - 2 - イル] - ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 6 - オンをオフホワイトの固形物として得た。LCMS: m/z = 473.1 [M+H]⁺。

【0270】

以下の例は、例70のステップ2について記載したのと同様の手順を用いて、(7S, 8aS) - 7 - (3 - ([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン - 8 - イル)プロピル)ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 6 (2H) - オンおよび適切な対応する臭化アリールまたはヘテロアリールから調製した。例72、73、および74を、ジアステレオマーの混合物として得た。

【表8】

例	構造	名称	LCMS (m/z) [M+H] ⁺
71		(7S, 8aS) - 7 - (3 - ([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン - 8 - イル)プロピル) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 6 (2H) - オン	412.4
72		(7S, 8aS) - 7 - (3 - ([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン - 8 - イル)プロピル) - 2 - (5 - メトキシピリジン - 2 - イル)ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 6 (2H) - オン	407.2
73		(8aS) - 7 - (3 - ([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン - 8 - イル)プロピル) - 2 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル)ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 6 (2H) - オン	391.2
74		(8aS) - 7 - (3 - ([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン - 8 - イル)プロピル) - 2 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル)ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 6 (2H) - オン	395.1
75		(7S, 8aS) - 7 - (3 - ([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン - 8 - イル)プロピル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル)ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 6 (2H) - オン	391.2
76		(7S, 8aS) - 7 - (3 - ([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン - 8 - イル)プロピル) - 2 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル)ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 6 (2H) - オン	392.1

【0271】

例77: (7S, 8aS) - 7 - (3 - ([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン - 8 - イル)プロピル) - 2 - (5 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 2 - イル)

ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オンの合成
【化164】



【0272】

ステップ1：(7S, 8aS) - 7 - (3 - ([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン - 8 - イル)プロピル) - 2 - (5 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピリジン - 2 - イル)ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 6(2H) - オンを、例37の合成について記載したように(7S, 8aS) - 7 - (3 - ([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン - 8 - イル)プロピル)ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 6(2H) - オン(90mg、0.30mmol、1.0当量)および2 - ブロモ - 5 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピリジンから調製した。LCMS : m/z = 521.1 [M+H]⁺。

10

【0273】

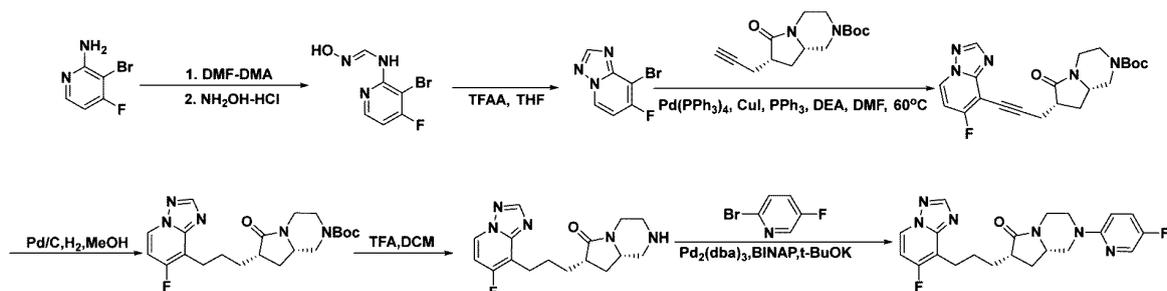
ステップ2：表題化合物を、例53のステップ2について記載したように(7S, 8aS) - 7 - (3 - ([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン - 8 - イル)プロピル) - 2 - (5 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピリジン - 2 - イル)ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 6(2H) - オンから調製した。LCMS : m/z = 407.2 [M+H]⁺。

20

【0274】

例78：(7S, 8aS) - 7 - (3 - {7 - フルオロ - [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン - 8 - イル}プロピル) - 2 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 6 - オンの合成

【化165】



30

ステップ1：窒素でパージおよび維持された100mLの丸底フラスコに、3 - ブロモ - 4 - フルオロピリジン - 2 - アミン(900mg、4.71mmol、1.0当量)、IPA(15mL)、N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(730mg、6.13mmol、1.3当量)を入れた。得られた溶液を油浴中で85℃にて2時間撹拌し、それから混合物を50℃に冷却し、NH₂OH · HCl(426mg、6.13mmol、1.3当量)を加えた。得られた溶液を油浴中で50℃にてさらに2時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、真空濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、これにより、(E) - N - (3 - ブロモ - 4 - フルオロピリジン - 2 - イル) - N - ヒドロキシメタンイミドアミドをオフホワイトの固形物として得た。LCMS : m/z = 234.1 [M+H]⁺。

40

【0275】

ステップ2：100mLの丸底フラスコに、(E) - N - (3 - ブロモ - 4 - フルオロピリジン - 2 - イル) - N - ヒドロキシメタンイミドアミド(1.00g、4.27mmol、1.0当量)およびTHF(15mL)を入れた。この溶液を0℃に冷却し、TF

50

AA (2.69 g、13 mmol、3.0 当量) を加えた。混合物をゆっくりと室温に温め、5 時間撹拌した。水酸化ナトリウム水溶液を加えることにより、溶液の pH 値を pH 約 7 に調整し、混合物をジクロロメタンで抽出した。抽出物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、これにより、8 - プロモ - 7 - フルオロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジンを黄色の油状物として得た。LCMS: $m/z = 216.1 [M+H]^+$ 。

【0276】

ステップ 3: 窒素でパージおよび維持された 30 mL の密閉チューブに、8 - プロモ - 7 - フルオロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン (200 mg、0.926 mmol、1.0 当量)、DMF (4 mL)、(7S, 8aS) - 6 - オキソ - 7 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) - ヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (258 mg、0.926 mmol、1.0 当量)、Pd (PPh₃)₄ (54 mg、0.046 mmol、0.05 当量)、CuI (9 mg、0.046 mmol、0.05 当量)、PPh₃ (49 mg、0.19 mmol、0.2 当量)、および DIEA (691 mg、4.63 mmol、5.0 当量) を入れた。得られた溶液を油浴中で 60 °C にて 2 時間撹拌した。得られた溶液を水と酢酸エチルとの間で分配した。層を分離し、有機物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、これにより、(7S, 8aS) - 7 - (3 - [7 - フルオロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - イル] プロパ - 2 - イン - 1 - イル) - 6 - オキソ - ヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルを黄色の油状物として得た。LCMS: $m/z = 414.1 [M+H]^+$ 。

【0277】

ステップ 4: 25 mL の丸底フラスコに、(7S, 8aS) - 7 - (3 - [7 - フルオロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - イル] プロパ - 2 - イン - 1 - イル) - 6 - オキソ - ヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (180 mg、0.435 mmol、1.0 当量)、MeOH (5 mL)、および 10% Pd/C (93 mg) を入れた。混合物を H₂ 雰囲気下に室温で一晩撹拌した。混合物をセライトで濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、これにより、(7S, 8aS) - 7 - (3 - [7 - フルオロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - イル] プロピル) - 6 - オキソ - ヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルを黄色の油状物として得た。LCMS: $m/z = 418.2 [M+H]^+$ 。

【0278】

ステップ 5: 25 mL の丸底フラスコに、(7S, 8aS) - 7 - (3 - [7 - フルオロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - イル] プロピル) - 6 - オキソ - ヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (150 mg、0.359 mmol、1.0 当量)、DCM (3 mL)、および TFA (2 mL) を入れた。得られた溶液を室温で 1 時間撹拌した。溶液の pH 値を 7 に調整した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、これにより、(7S, 8aS) - 7 - (3 - [7 - フルオロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - イル] プロピル) - ヘキサヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - オンを黄色の油状物として得た。LCMS: $m/z = 318.2 [M+H]^+$ 。

【0279】

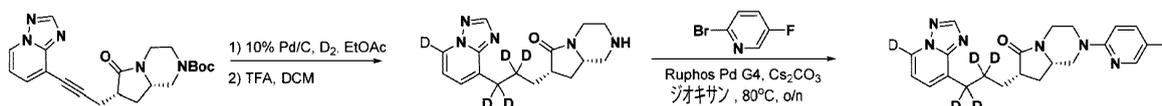
ステップ 6: 窒素でパージおよび維持された 10 mL の密閉チューブに、(7S, 8aS) - 7 - (3 - [7 - フルオロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - イル] プロピル) - ヘキサヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - オン (50 mg、0.16 mmol、1.0 当量)、PhMe (3 mL)、2 - プロモ - 5 - フルオロピリジン (33 mg、0.19 mmol、1.2 当量)、Pd₂(dba)₃ (29 mg、0.032 mmol、0.2 当量)、BINAP (39 mg、0.063 mmol、0.4 当量)、および t - BuOK (53 mg、0.47 mmol、3.0 当量)

を入れた。混合物を油浴中で100℃にて2時間撹拌した。固体を濾過し、得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、続いて逆相HPLCによる更なる精製を行い、これにより、表題化合物の(7S, 8aS)-7-(3-[7-フルオロ-[1,2,4]トリアゾール[1,5-a]ピリジン-8-イル]プロピル)-2-(5-フルオロピリジン-2-イル)-ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6-オンを白色固形物として得た。LCMS: m/z = 413.2 [M+H]⁺。

【0280】

例79: (7S, 8aS)-7-(3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル-5-d)プロピル-2,2,3,3-d4)-2-(5-フルオロピリジン-2-イル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オンの合成
【化166】

10



【0281】

ステップ1: (7S, 8aS)-7-(3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル-5-d)プロピル-2,2,3,3-d4)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オンを、例78のステップ4および5の合成について記載したと同様の方法(ただし、ステップ4でD₂ガスをH₂ガスの代わりに使用したことを除く)で(7S, 8aS)-7-(3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)プロパ-2-イン-1-イル)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル(180 mg、0.455 mmol、1.0当量)から調製した。LCMS: m/z = 305 [M+H]⁺。

20

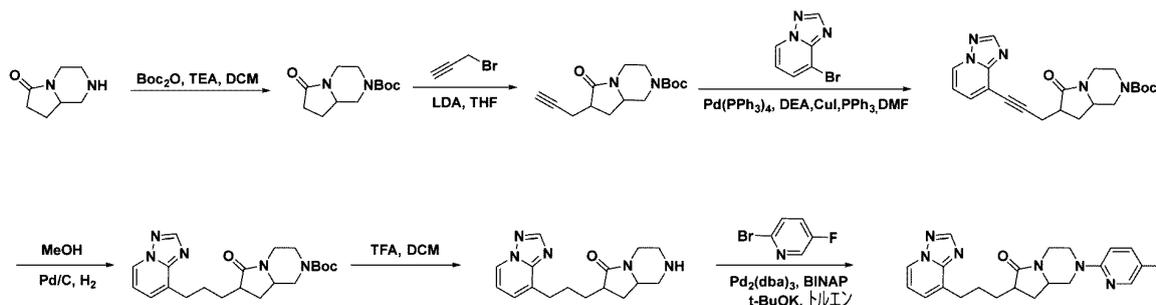
ステップ2: 表題化合物を、例62のステップ3の合成について記載したと同様の方法(ただし、Ruphos Pd G4を触媒として使用したことを除く)で(7S, 8aS)-7-(3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル-5-d)プロピル-2,2,3,3-d4)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オン(40 mg、0.13 mmol、1.0当量)から調製した。LCMS: m/z = 399.2 [M]⁺。

30

【0282】

例80: 7-(3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)プロピル)-2-(5-フルオロピリジン-2-イル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オンの合成

【化167】



40

【0283】

ステップ1: 6-オキソ-7-(プロパ-2-イン-1-イル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチルを、例1および2のス

50

テップ1および2における(8aS)-6-オキソ-7-(プロパ-2-イン-1-イル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチルの合成について記載したのと同様の方法で2つのステップでヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オン(1.59g、11.3mmol、1.0当量)から調製した。

ステップ2: 7-(3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)プロピル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オンを、例31のステップ1~2の合成について記載したように6-オキソ-7-(プロパ-2-イン-1-イル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチル(330mg、1.19mmol、1.0当量)、および8-ブromo-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジンから調製した。LCMS: m/z = 300.1 [M+H]⁺。

10

【0284】

ステップ3: 7-(3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)プロピル)-2-(5-フルオロピリジン-2-イル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オンを、例78のステップ6の合成について記載したように7-(3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)プロピル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オンカルボキシレート(158mg、0.53mmol、1.0当量)および2-ブromo-5-フルオロピリジンから立体異性体の混合物として得た。LCMS: m/z = 395.2 [M+H]⁺。

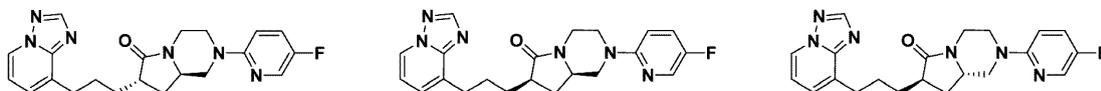
20

【0285】

例81、82、および83: (7S, 8aR)-7-(3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)プロピル)-2-(5-フルオロピリジン-2-イル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オン、(7R, 8aR)-7-(3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)プロピル)-2-(5-フルオロピリジン-2-イル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オン、および(7R, 8aS)-7-(3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)プロピル)-2-(5-フルオロピリジン-2-イル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オンの合成

【化168】

30



【0286】

表題化合物は、キラルクロマトグラフィー(キラルパックIF-3)を介した7-(3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)プロピル)-2-(5-フルオロピリジン-2-イル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オン(例80)から純粋な立体異性体として調製した。LCMS: m/z = 395.2; 395.2; 395.2 [M+H]⁺。

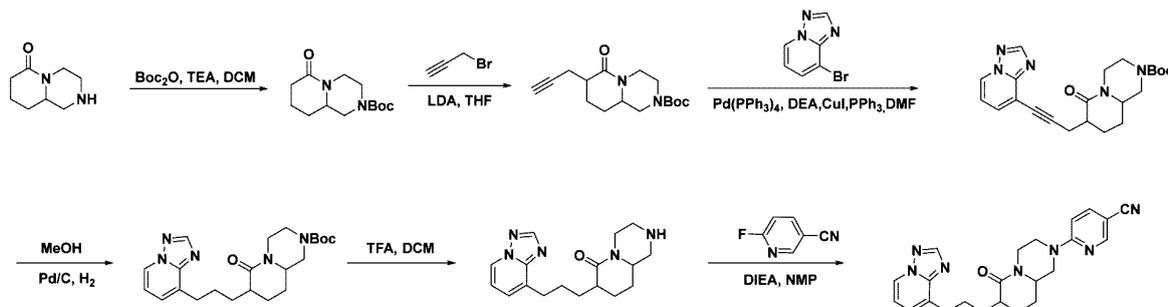
40

【0287】

例84: 6-(7-(3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)プロピル)-6-オキソオクタヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル)ニコチノニトリルの合成

50

【化 1 6 9】



10

【0 2 8 8】

ステップ 1 : 7 - (3 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) プロピル) オクタヒドロ - 6 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 6 - オンを、例 8 0 のステップ 1 および 2 の合成について記載したのと同様の方法でオクタヒドロ - 6 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 6 - オン (4 0 4 m g 、 2 . 6 2 m m o l 、 1 . 0 当量) から 5 つのステップで立体異性体の混合物として得た。LCMS : $m/z = 312.4 [M+H]^+$ 。

【0 2 8 9】

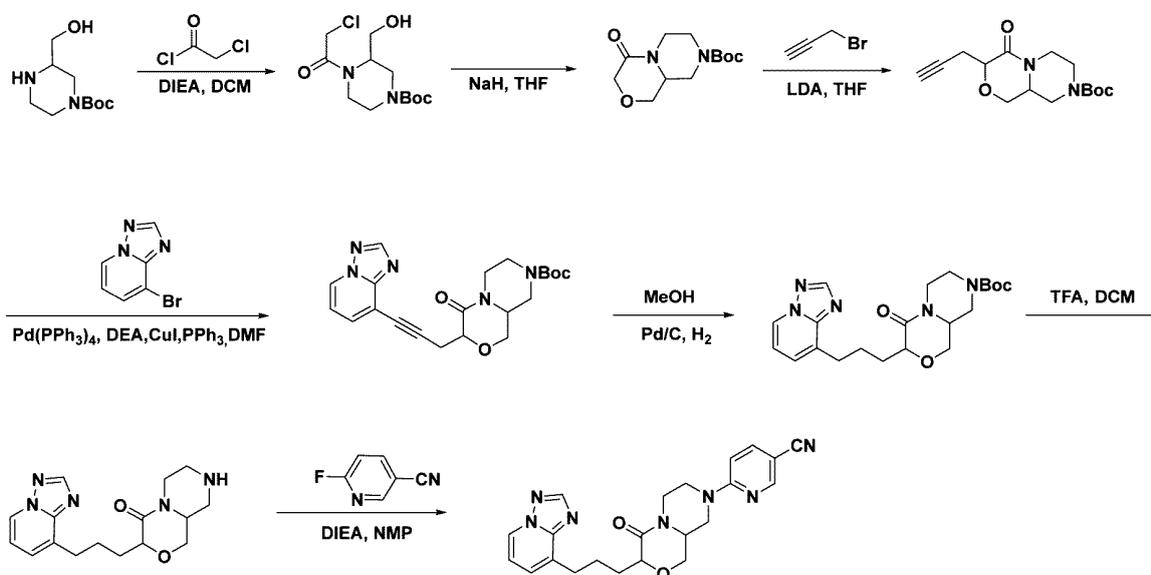
ステップ 2 : 表題化合物を、例 6 3 の合成について記載したのと同様の方法で 7 - (3 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) プロピル) オクタヒドロ - 6 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 6 - オン (6 0 m g 、 0 . 1 9 m m o l 、 1 . 0 当量) および 6 - フルオロニコチノニトリルから立体異性体の混合物として調製した。LCMS : $m/z = 416.2 [M+H]^+$ 。

20

【0 2 9 0】

例 8 5 : 6 - (3 - (3 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - イル) プロピル) - 4 - オキソヘキサヒドロピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 (1 H) - イル) ニコチノニトリルの合成

【化 1 7 0】



30

40

【0 2 9 1】

ステップ 1 : 2 5 0 m L の丸底フラスコに、3 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (5 . 0 0 g m g 、 2 3 . 1 m m o l 、 1 . 0 当量) 、 D C M (5 0 m L) を入れた。これに続いて、DIEA (7 . 4 7 g 、 5 7 . 8 m m o l

50

、2.5当量)を加えた。フラスコを0℃に冷却し、DCM(10mL)中のクロロアセチルクロリド(3.14g、27.7mmol、1.2当量)の溶液を滴加した。得られた溶液を1時間かけて室温に温めながら攪拌した。混合物をDCMで希釈し、水で洗浄した(3回)。有機物をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4-(2-クロロアセチル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを褐色の油状物として得た。LCMS:m/z=293.1[M+H]⁺。

【0292】

ステップ2:窒素の不活性雰囲気下でパージおよび維持された250mLの3つ口丸底フラスコに、THF(60mL)中の4-(2-クロロアセチル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(6.00g、20.47mmol、1.0当量)を入れた。混合物を0℃に冷却し、NaH(1.48g、61.5mmol、3.0当量)を加えた。氷浴を取り除き、得られた混合物を室温で30分間攪拌した。反応物を水でクエンチした。得られた溶液を500mLのDCMで抽出した。有機物を水(2回)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(DCM中の15%MeOH)による精製により、4-オキソ-ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-カルボン酸tert-ブチルを黄色の固形物として得た。LCMS:m/z=257.1[M+H]⁺。

10

【0293】

ステップ3:3-(3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)プロピル)ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-4(3H)-オンを、例80のステップ2の合成について記載したのと同様の方法で4-オキソ-3-(プロパ-2-イン-1-イル)ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-カルボン酸tert-ブチル(280mg、0.951mmol、1.0当量)および8-プロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジンから立体異性体の混合物として得た。LCMS:m/z=316.1[M+H]⁺。

20

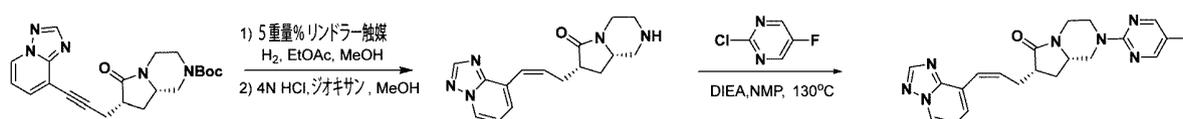
ステップ4:表題化合物を、例63の合成について記載したのと同様の方法で3-(3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)プロピル)ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-4(3H)-オン(60mg、0.19mmol、1.0当量)および6-フルオロニコチノニトリルから立体異性体の混合物として調製した。LCMS:m/z=418.1[M+H]⁺。

30

【0294】

例86:(7S,8aS)-7-((Z)-3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)アリル)-2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オンの合成

【化171】



40

【0295】

ステップ1:EtOAc/MeOH(3:1、6mL)中のブチル(7S,8aS)-7-(3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)プロパ-2-イン-1-イル)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチル(250mg、0.632mmol、1.0当量)およびキノリン(12mg、0.095mmol、0.15当量)の溶液に5重量%のリンドライ触媒(50mg)を加えた。混合物をH₂雰囲気下に16時間攪拌し、セライトで濾過した。逆相HPLCによる精製により、(7S,8aS)-7-((Z)-3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)アリル)-6-オキソヘキサ

50

ヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチルを得た。
LCMS: m/z = 398.2 [M+H]⁺。

【0296】

ステップ2: MeOH(1.0mL)中の(7S,8aS)-7-((Z)-3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)アリル)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチル(37mg、0.093mmol、1.0当量)を、ジオキサン(2.0mL)中の4N HCl溶液に加えた。混合物を室温で3時間攪拌し、真空濃縮して、アミンの(7S,8aS)-7-((Z)-3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)アリル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オンをHCl塩として得た。LCMS: m/z = 298.2 [M+H]⁺。

10

【0297】

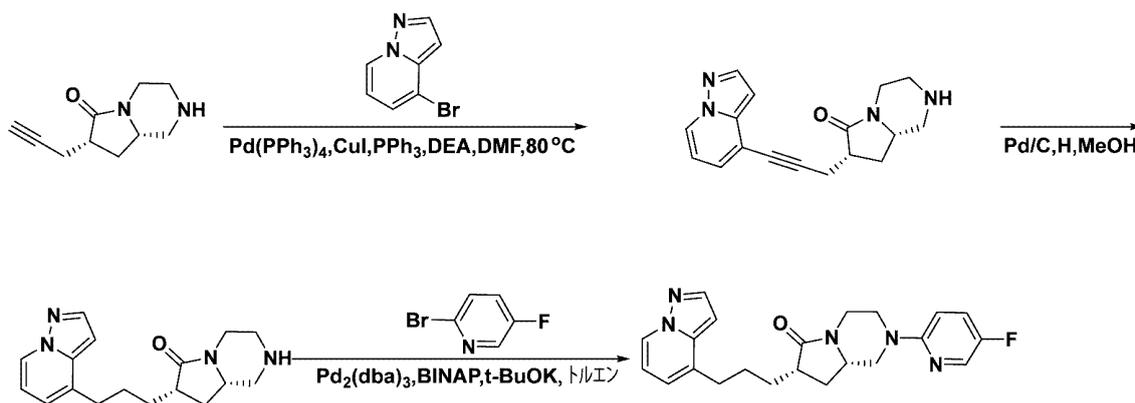
ステップ3: NMP(1.5mL)中の(7S,8aS)-7-((Z)-3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)アリル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オンHCl塩(上記から)、2-クロロ-5-フルオロピリミジン(19mg、0.15mmol、1.5当量)、およびDIEA(24mg、0.19mmol、2.0当量)の混合物を、マイクロ波照射により130℃に1時間加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAcと水との間で分配した。層を分離し、水相をw/EtOAcで逆抽出した。有機物をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc中の0%MeOH~EtOAc中の10%MeOHへの勾配)による精製により、表題化合物を白色の固形物として得た。LCMS: m/z = 395.1 [M+H]⁺。

20

【0298】

例87: (7S,8aS)-2-(5-フルオロピリジン-2-イル)-7-(3-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)プロピル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オンの合成

【化172】



30

40

【0299】

ステップ1: (7S,8aS)-7-(3-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)プロピル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オンを、例31のステップ1~2の合成について記載したように(7S,8aS)-7-(プロパ-2-イン-1-イル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オン(99mg、0.56mmol、1.0当量)および4-プロモピラゾロ[1,5-a]ピリジンから調製した。LCMS: m/z = 299.1 [M+H]⁺。

ステップ2: 表題化合物を、例78のステップ6の合成について記載したように(7S,8aS)-7-(3-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)プロピル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オン(30mg、0.10mmol

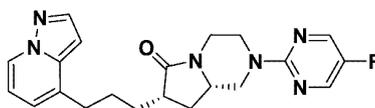
50

、1.0当量)および2-ブロモ-5-フルオロピリジンから調製した。LCMS: $m/z = 394.1 [M+H]^+$ 。

【0300】

例88: (7*S*, 8*aS*)-2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-7-(3-(ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-4-イル)プロピル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-*a*]ピラジン-6(2*H*)-オン

【化173】



10

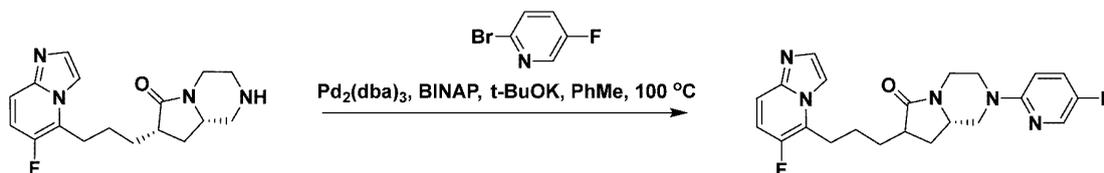
【0301】

表題化合物を、例63について記載したのと同様の方法で(7*S*, 8*aS*)-7-(3-(ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-4-イル)プロピル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-*a*]ピラジン-6(2*H*)-オン(70mg、0.24mmol、1.0当量)および2-クロロ-5-フルオロピリミジンから調製した。LCMS: $m/z = 395.4 [M+H]^+$ 。

【0302】

例89: (8*aS*)-7-(3-(6-フルオロイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-5-イル)プロピル)-2-(5-フルオロピリジン-2-イル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-*a*]ピラジン-6(2*H*)-オンの合成

【化174】



20

30

【0303】

ステップ1: (7*S*, 8*aS*)-7-(3-(6-フルオロイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-5-イル)プロピル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-*a*]ピラジン-6(2*H*)-オンを、例78のステップ3~5の合成について記載したのと同様の方法で(7*S*, 8*aS*)-6-オキソ-7-(プロパ-2-イン-1-イル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-*a*]ピラジン-2(1*H*)-カルボン酸tert-ブチル(136mg、0.488mmol、1.0当量)および5-ブロモ-6-フルオロイミダゾ[1,2-*a*]ピリジンから調製した。LCMS: $m/z = 317.2 [M+H]^+$ 。

ステップ2: 表題化合物を、例78のステップ6の合成について記載したように(7*S*, 8*aS*)-7-(3-(6-フルオロイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-5-イル)プロピル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-*a*]ピラジン-6(2*H*)-オン(38mg、0.12mmol、1.0当量)および2-ブロモ-5-フルオロピリジンから調製した。LCMS: $m/z = 412.1 [M+H]^+$ 。

【0304】

例90: (7*S*, 8*aS*)-2-(5-フルオロピリジン-2-イル)-7-(3-(ピリダジン-3-イル)プロピル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-*a*]ピラジン-6(2*H*)-オンの合成

40

50

【化175】



【0305】

ステップ1：(7*S*, 8*aS*)-7-(3-(ピリダジン-3-イル)プロピル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-*a*]ピラジン-6(2*H*)-オンを、例78のステップ3~5の合成について記載したのと同様の方法で(7*S*, 8*aS*)-6-オキソ-7-(プロパ-2-イン-1-イル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-*a*]ピラジン-2(1*H*)-カルボン酸 *tert*-ブチル(335 mg、1.20 mmol、1.0当量)および3,6-ジプロモピリダジンから調製した。LCMS： $m/z = 317.2 [M+H]^+$ 。

10

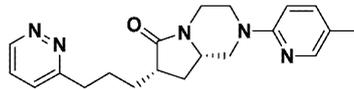
ステップ2：表題化合物を、例62のステップ3の合成について記載したように(ただし、Ruphos Pd G4を触媒として使用したことを除く)(7*S*, 8*aS*)-7-(3-(ピリダジン-3-イル)プロピル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-*a*]ピラジン-6(2*H*)-オン(50 mg、0.19 mmol、1.0当量)および2-ブロモ-5-フルオロピリジンから調製した。LCMS： $m/z = 356.1 [M+H]^+$ 。

【0306】

20

例91：(7*S*, 8*aS*)-2-(5-メチルピリジン-2-イル)-7-(3-(ピリダジン-3-イル)プロピル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-*a*]ピラジン-6(2*H*)-オンの合成

【化176】



【0307】

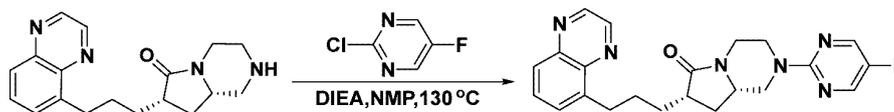
表題化合物を、例90の合成について記載したように(7*S*, 8*aS*)-7-(3-(ピリダジン-3-イル)プロピル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-*a*]ピラジン-6(2*H*)-オン(50 mg、0.19 mmol、1.0当量)および2-ブロモ-5-メチルピリジンから調製した。LCMS： $m/z = 352.2 [M+H]^+$ 。

30

【0308】

例92：(7*S*, 8*aS*)-2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-7-(3-(キノキサリン-5-イル)プロピル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-*a*]ピラジン-6(2*H*)-オンの合成

【化177】



40

【0309】

ステップ1：(7*S*, 8*aS*)-7-(3-(キノキサリン-5-イル)プロピル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-*a*]ピラジン-6(2*H*)-オンを、例77のステップ3~5の合成について記載したのと同様の方法で(7*S*, 8*aS*)-6-オキソ-7-(プロパ-2-イン-1-イル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-*a*]ピラジン-2(1*H*)-カルボン酸 *tert*-ブチル(250 mg、0.898 mmol、1.0当量)、および5-ブロモキノキサリンから調製した。LCMS： $m/z = 311.1 [M+H]^+$ 。

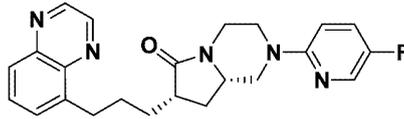
50

ステップ 2 : 表題化合物を、例 6 3 について記載したのと同様の方法で (7 S , 8 a S) - 7 - (3 - (キノキサリン - 5 - イル) プロピル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 (2 H) - オン (6 0 m g , 0 . 1 9 3 m m o l , 1 . 0 当量) および 2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジンから調製した。LCMS : m / z = 4 0 7 . 1 [M + H] ⁺。

【 0 3 1 0 】

例 9 3 : (7 S , 8 a S) - 2 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 7 - (3 - (キノキサリン - 5 - イル) プロピル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 (2 H) - オンの合成

【 化 1 7 8 】



10

【 0 3 1 1 】

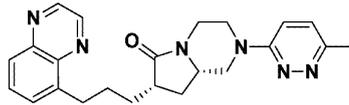
表題化合物を、例 7 8 のステップ 6 の合成について記載したように (7 S , 8 a S) - 7 - (3 - (キノキサリン - 5 - イル) プロピル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 (2 H) - オン (3 8 m g , 0 . 1 2 2 m m o l , 1 . 0 当量) および 2 - ブロモ - 5 - フルオロピリジンから調製した。LCMS : m / z = 4 0 6 . 1 [M + H] ⁺。

20

【 0 3 1 2 】

例 9 4 : (7 S , 8 a S) - 2 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル) - 7 - (3 - (キノキサリン - 5 - イル) プロピル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 (2 H) - オンの合成

【 化 1 7 9 】



30

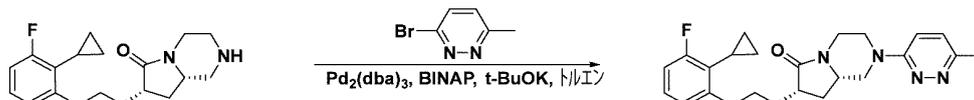
【 0 3 1 3 】

表題化合物を、例 7 8 のステップ 6 の合成について記載したように (7 S , 8 a S) - 7 - (3 - (キノキサリン - 5 - イル) プロピル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 (2 H) - オン (6 0 m g , 0 . 1 9 m m o l , 1 . 0 当量) および 3 - ブロモ - 6 - メチルピリダジンから調製した。LCMS : m / z = 4 0 3 . 1 [M + H] ⁺。

【 0 3 1 4 】

例 9 5 : (7 S , 8 a S) - 7 - (3 - (2 - シクロプロピル - 3 - フルオロフェニル) プロピル) - 2 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 (2 H) - オンの合成

【 化 1 8 0 】



40

【 0 3 1 5 】

ステップ 1 : (7 S , 8 a S) - 7 - (3 - (2 - シクロプロピル - 3 - フルオロフェニル) プロピル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 (2 H) - オンを、例 7 8 のステップ 3 ~ 5 の合成について記載したのと同様の方法で (7 S , 8 a S) - 6 - オキソ - 7 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジ

50

ン - 2 (1 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル (582 mg、2.09 mmol、1.0 当量) および 1 - ブロモ - 2 - シクロプロピル - 3 - フルオロベンゼンから調製した。LCMS : $m/z = 317.1 [M+H]^+$ 。

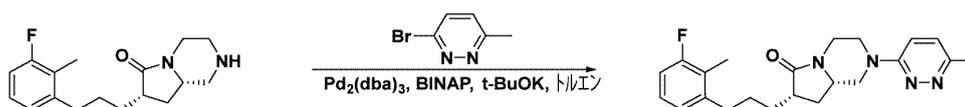
【0316】

ステップ2 : 表題化合物を、例78のステップ6について記載したのと同様の方法で (7 S , 8 a S) - 7 - (3 - (2 - シクロプロピル - 3 - フルオロフェニル) プロピル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 (2 H) - オン (60 mg、0.19 mmol、1.0 当量) および 3 - ブロモ - 6 - メチルピリダジンから調製した。LCMS : $m/z = 409.1 [M+H]^+$ 。

【0317】

例96 : (7 S , 8 a S) - 7 - (3 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) プロピル) - 2 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 (2 H) - オンの合成

【化181】



10

【0318】

ステップ1 : (7 S , 8 a S) - 7 - (3 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) プロピル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 (2 H) - オンを、例78のステップ3 ~ 5の合成について記載したのと同様の方法で (7 S , 8 a S) - 6 - オキシ - 7 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル (300 mg、1.08 mmol、1.0 当量) および 1 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - メチルベンゼンから調製した。LCMS : $m/z = 307.1 [M+H]^+$ 。

【0319】

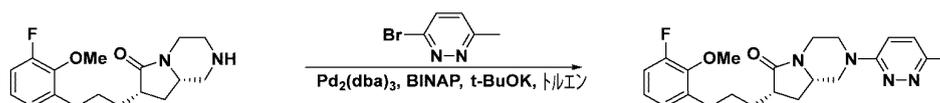
ステップ2 : 表題化合物を、例78のステップ6について記載したのと同様の方法で (7 S , 8 a S) - 7 - (3 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) プロピル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 (2 H) - オン (60 mg、0.21 mmol、1.0 当量) および 3 - ブロモ - 6 - メチルピリダジンから調製した。LCMS : $m/z = 383.1 [M+H]^+$ 。

30

【0320】

例97 : (7 S , 8 a S) - 7 - (3 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) プロピル) - 2 - (6 - メチルピリダジン - 3 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 (2 H) - オンの合成

【化182】



40

【0321】

ステップ1 : (7 S , 8 a S) - 7 - (3 - (3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) プロピル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 (2 H) - オンを、例78のステップ3 ~ 5の合成について記載したのと同様の方法で (7 S , 8 a S) - 6 - オキシ - 7 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル (300 mg、1.08 mmol、1.0 当量) および 1 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - メトキシベンゼンから調製した。LCMS : $m/z =$

50

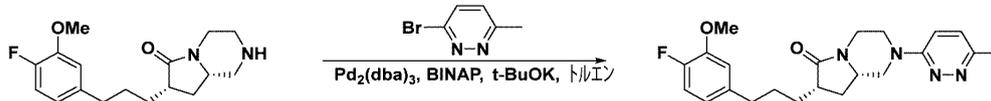
$z = 307.1 [M + H]^+$.

ステップ2：表題化合物を、例78のステップ6について記載したのと同様の方法で(7S, 8aS)-7-(3-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)プロピル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オン(60mg、0.19mmol、1.0当量)および3-プロモ-6-メチルピリダジンから調製した。LCMS： $m/z = 399.1 [M + H]^+$.

【0322】

例98：(7S, 8aS)-7-(3-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)プロピル)-2-(6-メチルピリダジン-3-イル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オンの合成

【化183】



【0323】

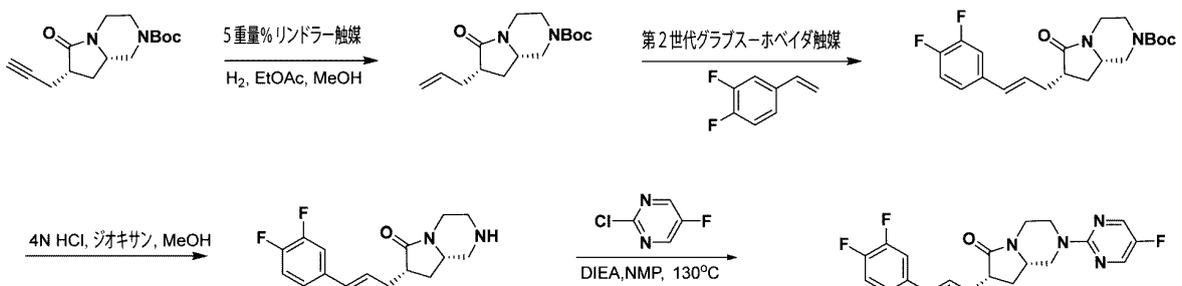
ステップ1：(7S, 8aS)-7-(3-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)プロピル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オンを、例78のステップ3~5の合成について記載したのと同様の方法で(7S, 8aS)-6-オキソ-7-(プロパ-2-イン-1-イル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチル(300mg、1.08mmol、1.0当量)および4-プロモ-1-フルオロ-2-メトキシベンゼンから調製した。LCMS： $m/z = 307.1 [M + H]^+$.

ステップ2：表題化合物を、例78のステップ6について記載したのと同様の方法で(7S, 8aS)-7-(3-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)プロピル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オン(60mg、0.19mmol、1.0当量)および3-プロモ-6-メチルピリダジンから調製した。LCMS： $m/z = 399.1 [M + H]^+$.

【0324】

例99：(7S, 8aS)-7-((E)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)アシル)-2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オンの合成

【化184】



【0325】

ステップ1：キノリン(186mg、1.44mmol、0.2当量)を含むEtOAc/MeOH(1:1、20mL)中の(7S, 8aS)-6-オキソ-7-(プロパ-2-イン-1-イル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチル(2.00g、7.19mmol、1当量)の溶液に5重量%のリンドラ触媒を加えた。混合物をH2雰囲気下に置き、室温で2.5攪拌した。混合物を

10

20

30

40

50

セライトで濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中の30% EtOAc ~ ヘキサン中の85% EtOAcへの勾配）による精製により、(7S, 8aS) - 7 - アリル - 6 - オキソヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 2(1H) - カルボン酸 tert - ブチルを黄色の固形物として得た。LCMS : m/z = 281.2 [M + H]⁺。

【0326】

ステップ2 : DCE (2.5 mL) 中の (7S, 8aS) - 7 - アリル - 6 - オキソヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 2(1H) - カルボン酸 tert - ブチル (150 mg, 0.54 mmol, 1.0 当量)、1, 2 - ジフルオロ - 4 - ビニルベンゼン (150 mg, 1.07 mmol, 2.0 当量)、および第2世代グラブス - ホベイダ触媒 (16.8 mg, 0.027 mmol, 0.05 当量) の混合物を、密閉バイアル中で70 °Cにて4時間攪拌し、それから追加の触媒 (16.8 mg, 0.027 mmol, 0.05 当量) を加えた。攪拌をさらに14時間継続し、混合物を室温に温め、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中の30% EtOAc ~ ヘキサン中の90% EtOAcへの勾配）による精製により、(7S, 8aS) - 7 - ((E) - 3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル)アリル) - 6 - オキソヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 2(1H) - カルボン酸 tert - ブチルを暗赤色の油状物として得た。LCMS : m/z = 393.1 [M + H]⁺。

10

【0327】

ステップ3 : MeOH (1.0 mL) 中の (7S, 8aS) - 7 - ((E) - 3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル)アリル) - 6 - オキソヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 2(1H) - カルボン酸 tert - ブチル (125 mg, 0.319 mmol, 2.0 当量) の溶液に、ジオキサン (2.0 mL) 中の4N HCl 溶液を加えた。混合物を室温で3時間攪拌し、真空濃縮した。得られた固形物をMeOHに溶解し、強カチオン交換樹脂を含むカラムをロードした。カラムをMeOH (2カラム容量) で溶出し、溶出液を廃棄した。MeOH中の2N NH₃での溶出により、生成物の (7S, 8aS) - 7 - ((E) - 3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル)アリル)ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 6(2H) - オンを濃縮後の遊離塩基として得た。LCMS : m/z = 293.0 [M + H]⁺。

20

【0328】

ステップ4 : 表題化合物を、例63について記載したのと同様の方法で (7S, 8aS) - 7 - ((E) - 3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル)アリル)ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 6(2H) - オン (67 mg, 0.23 mmol, 1.0 当量) および2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジンから調製した。LCMS : m/z = 389.1 [M + H]⁺。

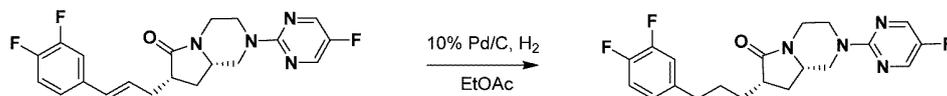
30

【0329】

例100 : (7S, 8aS) - 7 - (3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル)プロピル) - 2 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 6(2H) - オンの合成

【化185】

40



【0330】

EtOAc (1.5 mL) 中の (7S, 8aS) - 7 - ((E) - 3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル)アリル) - 2 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 6(2H) - オン (20 mg, 0.052 mmol, 1.0 当量) の溶液に10% Pd/C (10 mg) を加えた。混合物をH₂雰囲気下に室温で

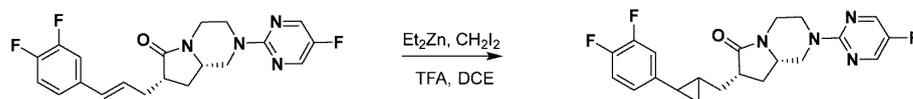
50

1.5時間攪拌し、真空濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中の30% EtOAcからヘキサン中の75% EtOAcへの勾配）による精製により、表題化合物を白色の固形物として得た。LCMS: $m/z = 391.1 [M+H]^+$ 。

【0331】

例101: (7S, 8aS) - 7 - ((2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル)シクロプロピル)メチル) - 2 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 6(2H) - オンの合成

【化186】



10

【0332】

氷/塩冷した Et_2Zn 溶液 (PhMe 中 15 重量%、 $417 \mu L$ 、 $0.46 mmol$ 、5.0 当量) をさらに N_2 雰囲気下に DCE ($0.75 mL$) で希釈した溶液に、DCE ($0.75 mL$) 中の TFA ($35 \mu L$ 、 $0.46 mmol$ 、5.0 当量) を滴加した。20 分間攪拌した後、DCE ($0.75 mL$) 中の CH_2I_2 ($37 \mu L$ 、 $0.46 mmol$ 、5.0 当量) の溶液を加えた。さらに 20 分後、DCE ($1.0 mL$) 中の (7S, 8aS) - 7 - ((E) - 3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル)アリル) - 2 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 6(2H) - オン ($36 mg$ 、 $0.093 mmol$ 、1.0 当量) を混合物に加えた。混合物を室温に温め、72 時間攪拌し、それから反応物を 1N HCl 水溶液 ($1.0 mL$) でクエンチした。20 分間攪拌した後、混合物を DCM と飽和 $NaHCO_3$ との間で分配した相を分離し、有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中の30% EtOAcからヘキサン中の80% EtOAcへの勾配）による精製とそれに続く逆相 HPLC による精製を行うことにより、(7S, 8aS) - 7 - ((E) - 3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル)シクロプロピル)メチル) - 2 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 6(2H) - オンを立体異性体の混合物として得た。LCMS: $m/z = 403.1 [M+H]^+$ 。

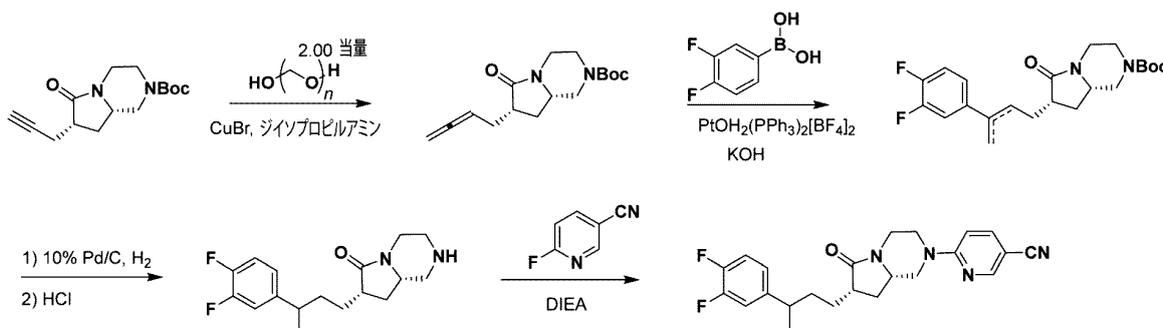
20

30

【0333】

例102: 6 - ((7S, 8aS) - 7 - (3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル)ブチル) - 6 - オキソヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 2(1H) - イル)ニコチノニトリルの合成

【化187】



40

【0334】

ステップ1: ジオキサン ($2.5 mL$) 中の (7S, 8aS) - 6 - オキソ - 7 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イル)ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 2(1H) - カルボン酸 tert - ブチル ($500 mg$ 、 $1.80 mmol$ 、1.0 当量)、ジイソプロピルアミン ($365 mg$ 、 $3.60 mmol$ 、2.0 当量)、臭化銅 (I) ($90 mg$

50

、0.63 mmol、0.35 当量)、およびパラホルムアルデヒド(108 mg、モノマーに関して2.0 当量)の溶液を、密閉チューブ内で100 °Cにて18時間加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAcと1N HCl水溶液との間で分配した。層を分離し、有機物を1N HCl水溶液およびブラインで順次洗浄した。有機物をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中の45% EtOAcからヘキサン中の85% EtOAcへの勾配)による精製により、(7S, 8aS)-7-(3⁵-ブタ-2,3-ジエン-1-イル)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチルを黄色の固形物として得た。LCMS: m/z = 293.1 [M+1]⁺。

【0335】

ステップ2: H₂O(0.125 mL)を含むジオキサン(2.5 mL)中のアレン(85 mg、0.29 mmol、1.0 当量)、(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸(92 mg、0.58 mmol、2.0 当量)、PtOH₂(PPh₃)₂[BF₄]₂(24 mg、0.15 mmol、0.05 当量)、KOH(82 mg、1.45 mmol、5.0 当量)の混合物を、密閉バイアル内で100 °Cにて16時間撹拌した。混合物を室温に冷却した後、EtOAcで希釈し、MgSO₄を加えた。混合物を濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中の30% EtOAcからヘキサン中の75% EtOAcへの勾配)による精製により、(7S, 8aS)-7-((E)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)ブタ-2-エン-1-イル)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチルおよび(7S, 8aS)-7-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)ブタ-3-エン-1-イル)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチルの混合物を得た。LCMS: m/z = 407.2 [M+1]⁺。

【0336】

ステップ3: ステップ2からのアルケン異性体のEtOAc/MeOH(2:1、4 mL)中の溶液に10% Pd/C(25 mg)を加えた。不均質な混合物をH₂バルーン下で1時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮した。濃縮物をMeOH(0.5 mL)に溶解し、4N HClジオキサン(1.0 mL)で処理した。混合物を室温で1時間撹拌し、濃縮して、結果生じるアミンの(7S, 8aS)-7-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)ブチル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オン塩酸塩を白色の固形物として得た。LCMS: m/z = 309.2 [M+1]⁺。

【0337】

ステップ4: NMP(1.0 mL)中の(7S, 8aS)-7-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)ブチル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オン塩酸塩(17 mg、0.05 mmol、1.0 当量)、6-フルオロニコチノニトリル(18 mg、0.15 mmol、3.0 当量)、DIEA(25 mg、0.20 mmol、4.0 当量)を、密閉バイアル中で120 °Cにて72時間撹拌した。混合物を逆相HPLCにより精製した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中の40% EtOAcからヘキサン中の85% EtOAc)による更なる精製により、6-((7S, 8aS)-7-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)ブチル)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ニコチノニトリルを白色の固形物として得た。LCMS: m/z = 411.1 [M+1]⁺。

【0338】

例103: (7S, 8aS)-7-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)ブチル)-2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オンの合成

10

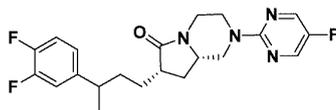
20

30

40

50

【化188】



【0339】

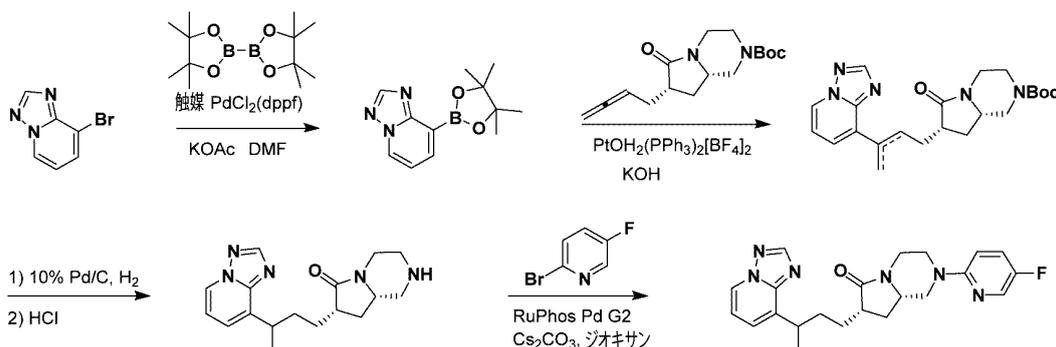
表題化合物を、例102のステップ4について記載したのと同様の方法で(7S, 8aS)-7-(3-(3-(4-ジフルオロフェニル)ブチル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オン(15mg、0.049mmol、1.0当量)および2-クロロ-5-フルオロピリミジンから調製した。LCMS: m/z = 405.1 [M+H]⁺。

10

【0340】

例104: (7S, 8aS)-7-(3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ブチル)-2-(5-フルオロピリジン-2-の合成イル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オンの合成

【化189】



20

【0341】

ステップ1: DMF(8.0mL)中の8-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(1.00g、5.05mmol、1.0当量)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(1.60g、6.31mmol、1.25当量)、酢酸カリウム(991mg、10.1mmol、2.0当量)、およびPdCl₂(dppf)・DCM(206mg、0.252mmol、0.05当量)の混合物を100℃に20時間加熱した。混合物をEtOAcで希釈し、セライトに通して塞ぎ、8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジンを濃縮後の黒色のスラッジとして得た。LCMS: m/z = 164.1 [M+H-86]⁺。

30

【0342】

ステップ2: (7S, 8aS)-7-(3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)ブチル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オンを、例102のステップ2および3の合成について記載したのと同様の方法で(7S, 8aS)-7-(3(15-ブタ-2,3-ジエン-1-イル)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-カルボン酸tert-ブチル(130mg、0.444mmol、1.0当量)および8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(153mgの異性体混合物、0.623mmol、1.40当量)から調製した。LCMS: m/z = 314.2 [M+H]⁺。

40

ステップ3: 表題化合物を、例62のステップ3の合成について記載したのと同様の方法で(7S, 8aS)-7-(3-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン

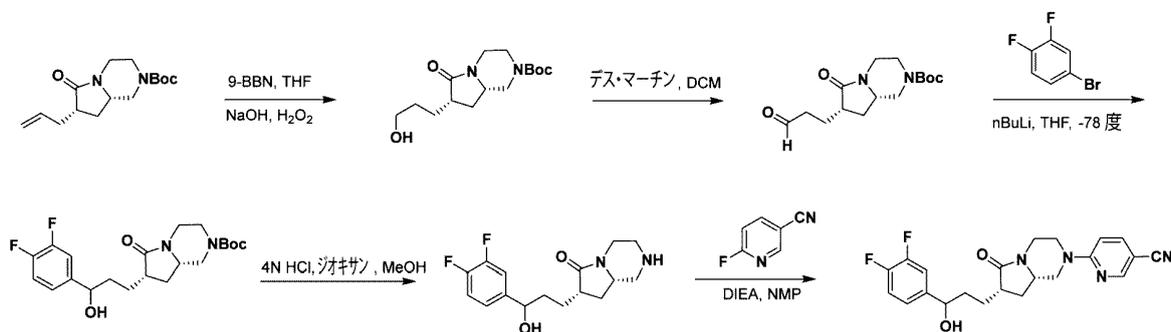
50

- 8 - イル) プチル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 (2 H) - オン (1 . 7 mg、0 . 0 0 5 4 mmol、1 . 0 当量) および 2 - ブロモ - 5 - フルオロピリジンから調製した。LCMS : $m/z = 409.1 [M+H]^+$ 。

【 0 3 4 3 】

例 1 0 5 : 6 - ((7 S , 8 a S) - 7 - (3 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - オキソヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - イル) ニコチノニトリルの合成

【 化 1 9 0 】



10

【 0 3 4 4 】

ステップ 1 : THF (3 . 5 mL) 中の (7 S , 8 a S) - 7 - アリル - 6 - オキソヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - カルボン酸 tert - ブチル (1 . 8 7 g、6 . 6 8 mmol、1 . 0 当量) の溶液に、N₂ 下で、9 - BBN 溶液 (THF 中 0 . 5 M、2 0 . 0 mL、1 0 . 0 mmol、1 . 5 当量) を加えた。混合物を室温で 2 0 時間攪拌し、0 に冷却し、1 N NaOH 水溶液 (1 . 5 mL) を加え、それに続けて 3 0 % H₂O₂ 水溶液 (1 . 5 mL) を滴加した。混合物をゆっくりと室温に温めながら攪拌を 1 時間継続した。混合物をブラインで希釈し、EtOAc および DCM で順次抽出した。合わせた有機物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc 中の 0 % MeOH から EtOAc 中の 1 5 % MeOH への勾配) による精製により、(7 S , 8 a S) - 7 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - オキソヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - カルボン酸 tert - ブチルを透明な油状物として得た。LCMS : $m/z = 299.2 [M+H]^+$ 。

20

30

【 0 3 4 5 】

ステップ 2 : DCM (3 . 5 mL) 中の得られた (7 S , 8 a S) - 7 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - オキソヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - カルボン酸 tert - ブチル (4 0 0 mg、1 . 3 4 mmol、1 . 0 当量) および Dess - マーチンペルヨージナン (6 8 2 mg、1 . 6 1 mol、1 . 2 当量) の混合物を室温で 3 . 5 時間攪拌し、真空濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc) による精製により、(7 S , 8 a S) - 6 - オキソ - 7 - (3 - オキソプロピル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - カルボン酸 tert - ブチルを透明な油状物として得た。LCMS : $m/z = 297.1 [M+H]^+$ 。

40

【 0 3 4 6 】

ステップ 3 : N₂ 下で - 7 8 に冷却された THF (2 . 0 mL) 中の 4 - ブロモ - 1 , 2 - ジフルオロベンゼン (1 1 1 mg、0 . 5 7 4 mmol、2 . 0 当量) の溶液に、n - BuLi (ヘキサン中 1 . 6 M、0 . 3 5 9 mL、0 . 5 7 4 mmol、2 . 0 当量) の溶液を加えた。混合物を 2 0 分間攪拌し、それから THF (2 . 0 mL) 中の (7 S , 8 a S) - 6 - オキソ - 7 - (3 - オキソプロピル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - カルボン酸 tert - ブチル (8 5 mg、0 . 2 8 7 mmol、1 . 0 当量) の溶液をゆっくりと加えた。混合物を - 7 8 で 1 時間攪拌し、飽和 NH₄Cl を加えることによりクエンチし、EtOAc で抽出した。シリカゲルクロマトグラ

50

フィー（ヘキサン中の30% EtOAcからヘキサン中の80% EtOAcへの勾配）による精製により、(7S, 8aS) - 7 - (3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - オキソヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 2 (1H) - カルボン酸 tert - ブチルをジアステレオマーの混合物として得た。LCMS: $m/z = 411.2 [M + H]^+$ 。

【0347】

ステップ4: MeOH (0.5 mL) 中の (7S, 8aS) - 7 - (3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - オキソヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 2 (1H) - カルボン酸 tert - ブチル (18 mg, 0.044 mmol, 1.0 当量) の溶液に、ジオキサン (1.5 mL) 中の 4N HCl を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、真空濃縮した。濃縮物を NMP (1.0 mL) に溶解した。DIEA (28 mg, 0.22 mmol, 5.0 当量) および 6 - フルオロニコチノニトリル (19 mg, 0.15 mmol, 3.5 当量) を加え、混合物を密閉バイアル中で 120 °C にて72時間攪拌した。逆相 HPLC による精製により、表題化合物をジアステレオマーの混合物として得た。LCMS: $m/z = 457.3 [M + H]^+$ 。

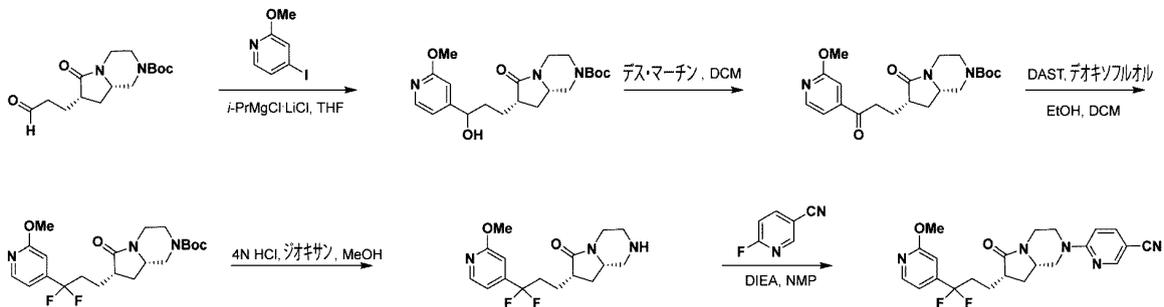
10

【0348】

例106: 6 - ((7S, 8aS) - 7 - (3, 3 - ジフルオロ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) プロピル) - 6 - オキソヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 2 (1H) - イル) ニコチノニトリルの合成

【化191】

20



30

【0349】

ステップ1: -15 °C に冷却した N₂ 下の THF (2.0 mL) 中の 4 - ヨード - 2 - メトキシピリジン (174 mg, 0.739 mmol, 1.1 当量) の溶液に、i - PrMgCl - LiCl 溶液 (THF 中 1.3 M, 0.568 mL, 0.739 mmol, 1.1 当量) を加えた。20分間攪拌した後、THF (2.0 mL) 中の (7S, 8aS) - 6 - オキソ - 7 - (3 - オキソプロピル) ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 2 (1H) - カルボン酸 tert - ブチル (199 mg, 0.671 mmol, 1.0 当量) の溶液を加えた。混合物を室温に温めながら1時間攪拌し、飽和 NH₄Cl 水溶液を加えることによりクエンチし、EtOAc (2回) で抽出した。有機物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc 中の0% EtOAcからEtOAc中の5% MeOHへの勾配) による精製により、(7S, 8aS) - 7 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) プロピル) - 6 - オキソヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 2 (1H) - カルボン酸 tert - ブチルを透明な油状物として得た。LCMS: $m/z = 406.2 [M + H]^+$ 。

40

【0350】

ステップ2: DCM (3 mL) 中の (7S, 8aS) - 7 - (3 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) プロピル) - 6 - オキソヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン - 2 (1H) - カルボン酸 tert - ブチル (105 mg, 0.258 mmol, 1.0 当量) の溶液にデス・マーチンペルヨージナン (164 mg, 0.387 mmol, 1.5 当量) を加えた。混合物を室温で3時間攪拌し、真空濃縮した。シリカ

50

ゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中の60% EtOAcからヘキサン中の100% EtOAcへの勾配）による精製により、(7S, 8aS)-7-(3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシピリジン-4-イル)プロピル)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチルを白色の固形物として得た。LCMS: m/z = 404.2 [M+H]⁺。

【0351】

ステップ3: DCM (2.0 ml) 中の (7S, 8aS)-7-(3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシピリジン-4-イル)プロピル)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (90 mg, 0.22 mmol, 1.0 当量) の溶液に DAST (90 mg, 0.56 mmol, 2.5 当量) を加えた。EtOH (5.1 mg, 0.11 mmol, 0.5 当量) を加え、混合物を室温で26時間攪拌し、それから DeoxoFluor (PhMe 中 2.7 M, 0.16 mL, 0.44 mmol, 2.0 当量) の溶液を加え、攪拌を96時間継続した。追加の DeoxoFluor (PhMe 中 2.7 M, 0.20 mL, 0.55 mmol, 2.5 当量)。混合物を60 に加熱して攪拌し、24時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。有機物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中の0% MeOHからヘキサン中の5% MeOHへの勾配）による精製により、(7S, 8aS)-7-(3,3-ジフルオロ-3-(2-メトキシピリジン-4-イル)プロピル)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチルを得た。LCMS: m/z = 426.1 [M+H]⁺。

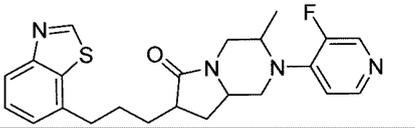
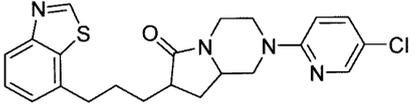
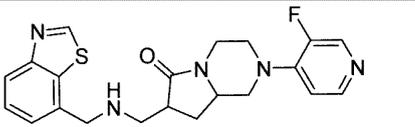
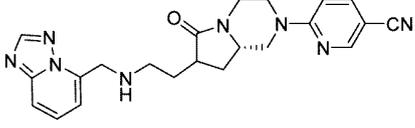
【0352】

ステップ4: 表題化合物を、例10のステップ5の合成について記載したのと同様の方法で (7S, 8aS)-7-(3,3-ジフルオロ-3-(2-メトキシピリジン-4-イル)プロピル)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (3 mg, 0.007 mmol, 1.0 当量) および 6-フルオロニコチノニトリルから調製した。LCMS: m/z = 428.1 [M+H]⁺。

【0353】

例107~110: 例107~110を、例1~5に記載されているのと同様の方法で調製する。

【表9】

例	構造	名称
107		7-(3-(ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)プロピル)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-3-メチルヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オン
108		7-(3-(ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)プロピル)-2-(5-クロロピリジン-2-イル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オン
109		7-(((ベンゾ[d]チアゾール-7-イルメチル)アミノ)メチル)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オン
110		6-((8aS)-7-(2-(((1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イルメチル)アミノ)エチル)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ニコチノニトリル

【0354】

II. 生物学的評価

【0355】

例 1 1 1 : ムスカリン性アセチルコリン受容体活性のインビトロ機能アッセイ

エクオリン (Perkin Elmer 社) を含むヒト M1 受容体を安定的に発現する CHO-K1 細胞を、F12 培地、0.4 mg/mL のジェネテシンおよび 0.25 mg/mL を含む 10% FBS 中で増殖させた。細胞をコンフルエントになるまで増殖させ、凍結して後日アッセイした。実験当日、細胞を 37 °C の水浴で解凍し、HEPES (Invitrogen 社) + 0.1% プロテアーゼフリー BSA (アッセイバッファー) を含む DMEM/HAM の F12 に再懸濁し、スピンドウンして凍結培地を除去した。遠心分離後、上清を除去し、アッセイバッファー 12 mL を加えた。セレンテラジン h (Promega 社) を最終濃度 5 μM で細胞に加え、暗所で室温にて 4 時間インキュベートした。化合物マスタープレート 96 ディープウェル (Corning 社) を、60 μM (2 ×) の開始濃度で 0.2% DMSO を含むアッセイバッファー中に 8 ポイント DRC (8-point DRC) でフォーマットした。4 時間のインキュベーション後、細胞を、96 ウェルの白壁の組織培養処理された透明ボトムプレート (VWR) 中で 5×10^5 細胞/ウェルの濃度にてプレATINGした。化合物をドータープレートに加え、細胞と化合物を暗所で室温にて 30 分間インキュベートした。

10

【 0 3 5 6 】

カルシウムフラックスは、FlexStation 3 (Molecular Devices 社) を使用して測定した。アンタゴニストの用量反応を測定するために、FlexStation の自動式化合物送達機能を使用してアセチルコリンの EC80 をドータープレートに注入し、発光量の増加を経時的に測定した。アンタゴニスト活性は、EC80 アセチルコリン応答の濃度依存的な減少として分析した。用量応答曲線は、Prism (GraphPad Software) を使用して生成した。化合物の IC50 は、用量応答曲線から計算した。結果を表 1 に示す。

20

30

40

50

【表 10】

表 1

例の番号	M1	IC ₅₀	M2	IC ₅₀	M3	IC ₅₀	例の番号	M1	IC ₅₀	M2	IC ₅₀	M3	IC ₅₀
1		D		D		D	40	A		D		D	
2		A		C		C	41	A		C		C	
3		B		D		C	42	D		C		D	
4		A		B		B	43	C		C		C	
5		B		C		D	44	C		C		D	
6		B		C		D	45	A		A		B	
7		C		C		D	46	A		C		C	
8		D		D		D	47	B		D		D	
9		B		C		D	48	A		C		C	
10		A		B		C	49	A		C		C	
11		A		B		B	50	B		D		D	
12		B		C		C	52	B		B		C	
13		A		B		B	53	A		C		D	
14		B		C		C	54	A		B		C	
15		B		D		C	55	B		C		C	
16		B		B		B	56	A		B		B	
17		A		C		C	57	C		C		D	
18		C		C		D	58	A		B		B	
19		A		B		C	59	A		B		C	
20		B		C		C	60	A		A		B	
21		A		C		C	61	B		C		D	
22		A		B		C	62	A		C		C	
25		A		C		B	63	A		D		C	
26		B		D		C	64	A		B		C	
27		B		D		C	65	B		C		D	
28		A		B		B	66	B		D		D	
30		A		C		C	67	A		B		A	
31		C		D		D	68	A		B		A	
32		A		B		C	71	C		C		D	
33		B		C		C	72	A		C		C	
34		A		C		C	78	A		C		C	
35		A		D		D	87	B		C		C	
37		A		C		C	88	A		C		C	
38		C		D		D	89	A		C		C	
39		B		D		C	93	A		D		C	

10

20

30

【0357】

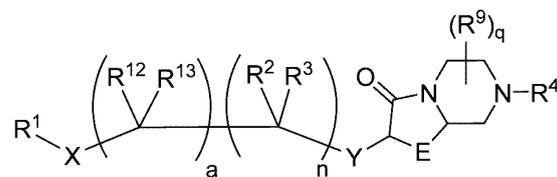
A = 100 nM 未満の IC₅₀ ; B = 1 μM (1000 nM) 未満であるが、100 nM 以上の IC₅₀ ; C = 10 μM (10000 nM) 未満であるが、1 μM (1000 nM) 以上の IC₅₀ ; D = 10 μM (10000 nM) 超の IC₅₀ ; NT = 未検。

【0358】

例示的な化合物、医薬組成物、および方法

化合物 1 : 式 (IA) の化合物であって ;

【化 192】



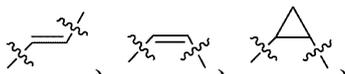
式 (IA)

式中、E は、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-O-CH₂-、または -CH₂-O- であり、X は、結合、

40

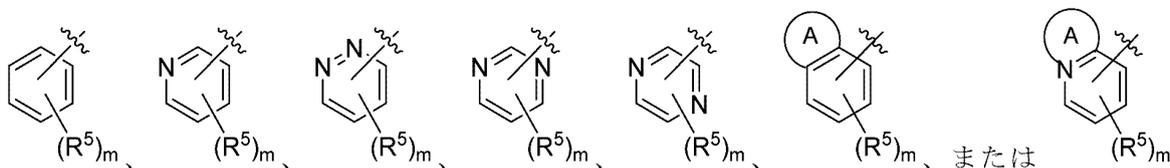
50

【化193】



- C - C -, - C (= O) -, - CH₂O -, - CH₂CH₂O -, - O -, - N (R⁷)
-, - S (O)₂ -, - CH₂N (R⁷) -, または - CH₂CH₂N (R⁷) - であり、
Y は、結合、 - O -, または - N (R⁸) - であり、R¹ は、

【化194】

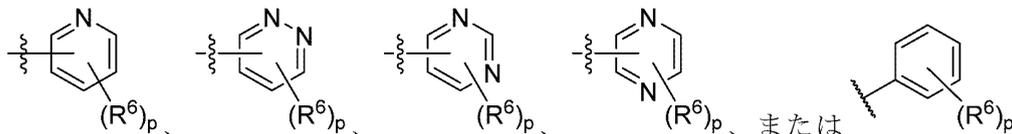


10

であり、ここで、環Aは、5員もしくは6員のヘテロアリール環、5員もしくは6員のヘテロシクロアルキル環、または4、5、もしくは6員のシクロアルキル環であって、当該環Aは、ハロゲン、CN、- N (R¹⁰)₂、C₁~6アルキル、C₁~6アルキル - OH、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルキル、またはC₁~6ハロアルコキシで任意選択的に置換されており、各R²は、水素、重水素、ハロゲン、- OH、およびC₁~6アルキルから独立して選択され、各R³は、水素、重水素、ハロゲン、- OH、およびC₁~6アルキルから独立して選択され、各R⁴は、

20

【化195】



であり、各R⁵は、ハロゲン、- CN、C₁~6アルキル、C₁~6シクロアルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルキル、およびC₁~6ハロアルコキシから独立して選択され、各R⁶は、水素、重水素、ハロゲン、- CN、- N (R¹⁰)₂、C₁~6アルキル、C₁~6アルキル - OH、C₁~6シクロアルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルキル、C₁~6ハロアルコキシ、- C (= O) (C₁~6アルキル)、- (C (R¹⁰)₂)_q - O - (C₁~6アルキル) および - S (O)₂ R¹¹ から独立して選択され、R⁷は、水素またはC₁~6アルキルであり、R⁸は、水素またはC₁~6アルキルであり、R⁹は、水素またはC₁~6アルキルであり、各R¹⁰は、HおよびC₁~6アルキルから独立して選択され、R¹¹は、C₁~6アルキルであり、各R¹²は、水素、重水素、ハロゲン、- OH、およびC₁~6アルキルから独立して選択され、各R¹³は、水素、重水素、ハロゲン、- OH、およびC₁~6アルキルから独立して選択され、aは、1、2、3、4、または5であり、mは、0、1、2、または3であり、nは、1、2、3、4、または5であり、pは、0、1、2、または3であり、各qは、独立して0、1、2、3、または4である、
式 (I A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

30

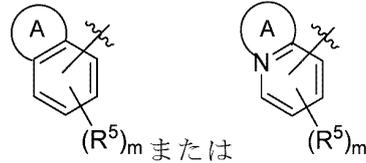
40

【0359】

化合物2：化合物1、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物；式中、Eは、- CH₂-であり、Xは、結合、- CH₂O -, - CH₂CH₂O -, - O -, - N (R⁷) -, - S (O)₂ -, - CH₂N (R⁷) -, または - CH₂CH₂N (R⁷) - であり、Yは、結合、- O -, または - N (R⁸) - であり、R¹は、

50

【化 1 9 6】



であり、環 A は、5 員もしくは 6 員のヘテロアリアル環、5 員もしくは 6 員のヘテロシクロアルキル環、または 4、5、もしくは 6 員のシクロアルキル環であって、当該環 A は、ハロゲン、-CN、-N(R¹⁰)₂、C₁~6 アルキル、C₁~6 アルキル-OH、C₁~6 アルコキシ、C₁~6 ハロアルキル、または C₁~6 ハロアルコキシで任意選択的に置換されており、各 R² は、H および C₁~6 アルキルから独立して選択され、各 R³ は、H および C₁~6 アルキルから独立して選択され、R⁴ は、

10

【化 1 9 7】



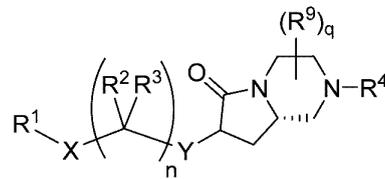
であり、各 R⁵ は、ハロゲン、-CN、C₁~6 アルキル、C₁~6 アルコキシ、C₁~6 ハロアルキル、および C₁~6 ハロアルコキシから独立して選択され、各 R⁶ は、ハロゲン、-CN、-N(R¹⁰)₂、C₁~6 アルキル、C₁~6 アルコキシ、C₁~6 ハロアルキル、C₁~6 ハロアルコキシ、および -S(O)₂R¹¹ から独立して選択され、かつ R⁹ は、C₁~6 アルキルである。

20

【0 3 6 0】

化合物 2：式 (I a) の構造を有する化合物 1、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：

【化 1 9 8】



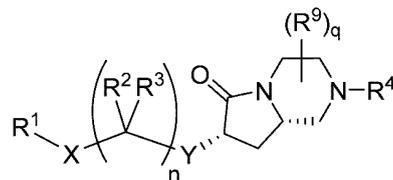
式 (I a)

30

【0 3 6 1】

化合物 4：式 (I b) の構造を有する化合物 1、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：

【化 1 9 9】



式 (I b)

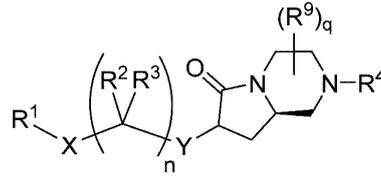
40

【0 3 6 2】

化合物 5：式 (I c) の構造を有する化合物 1、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：

50

【化200】

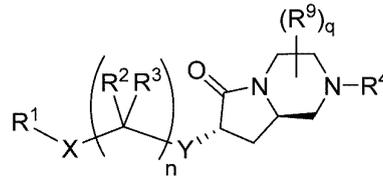


式(Ic)

【0363】

化合物6：式(I d)の構造を有する化合物1、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：

【化201】

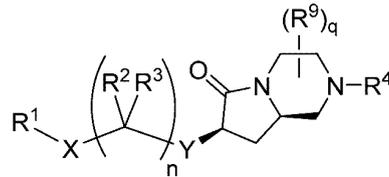


式(I d)

【0364】

化合物7：式(I e)の構造を有する化合物1、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：

【化202】

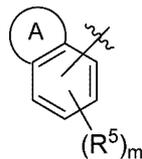


式(I e)

【0365】

化合物8：R¹が

【化203】



である、化合物1から7のいずれか1つ、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【0366】

化合物9：環Aが、ハロゲン、-CN、-N(R¹⁰)₂、C₁~6アルキル、C₁~6アルキル-OH、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルキル、またはC₁~6ハロアルコキシで任意選択的に置換された4員、5員または6員のシクロアルキル環である、化合物1から8のいずれか1つ、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【0367】

10

20

30

40

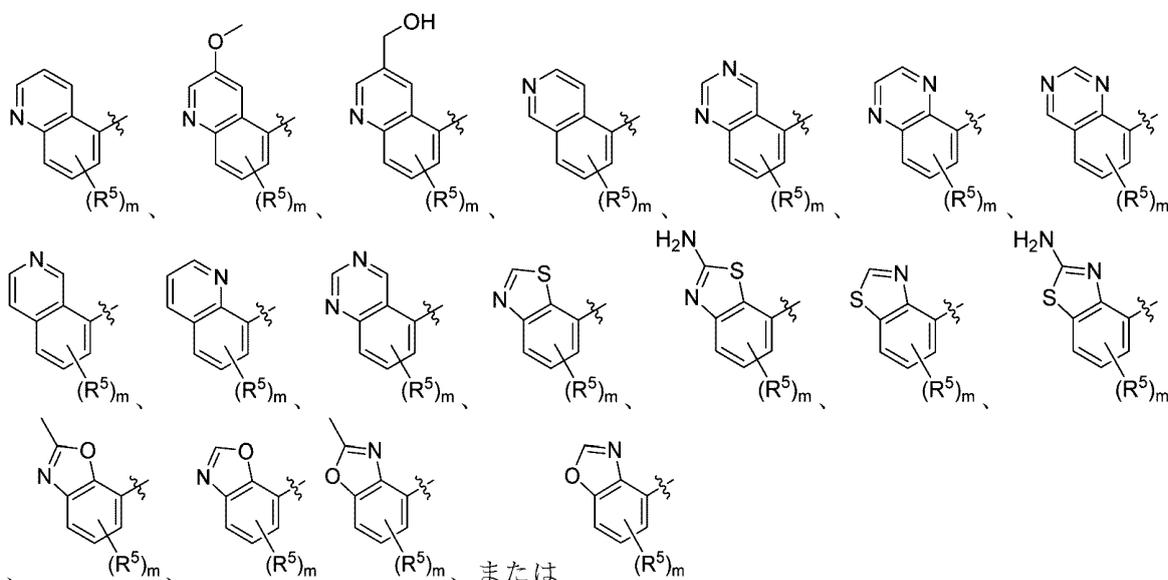
50

化合物 10 : 環 A が、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル-OH、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシで任意選択的に置換された 5 員または 6 員のヘテロアリアル環である、化合物 1 から 8 のいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【0368】

化合物 11 : R^1 が、

【化204】



10

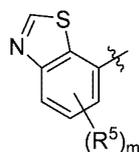
20

である、化合物 1 から 8 または 10 のうちのいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【0369】

化合物 12 : R^1 が

【化205】



30

である、化合物 1 から 8 または 10 のうちのいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【0370】

化合物 13 : 環 A が、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル-OH、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシで任意選択的に置換された 5 員もしくは 6 員のヘテロシクロアルキル環または 4 員、5 員もしくは 6 員のシクロアルキル環である、化合物 1 から 8 のいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

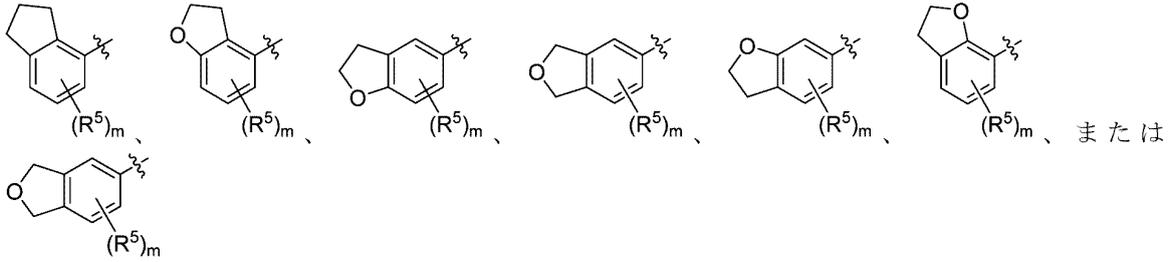
【0371】

化合物 14 : R^1 が、

40

50

【化206】



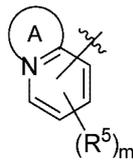
10

である、化合物13、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【0372】

化合物15：R¹が

【化207】



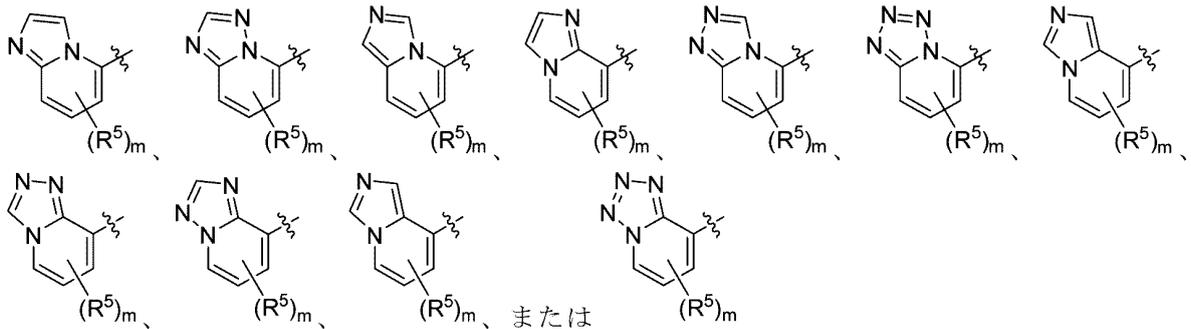
20

である、化合物1から7のいずれか1つ、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【0373】

化合物16：R¹が、

【化208】



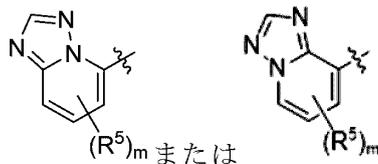
30

である、化合物15、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【0374】

化合物17：R¹が、

【化209】



40

である、化合物15、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【0375】

化合物18：mが0である、化合物1から17のいずれか1つ、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【0376】

50

化合物 19 : q が 0 である、化合物 1 から 18 のいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【 0 3 7 7 】

化合物 20 : X が結合であり、Y が結合である、化合物 1 から 19 のいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【 0 3 7 8 】

化合物 21 : X が結合であり、Y が - O - である、化合物 1 から 19 のいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【 0 3 7 9 】

化合物 22 : X が結合であり、Y が - N (H) - である、化合物 1 から 16 のいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

10

【 0 3 8 0 】

化合物 23 : X が - C H ₂ N (H) - であり、Y が結合である、化合物 1 から 20 のいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【 0 3 8 1 】

化合物 24 : X が - S (O) ₂ - であり、Y が結合である、化合物 1 から 20 のいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【 0 3 8 2 】

化合物 25 : 各 R ² および各 R ³ が H である、化合物 1 から 24 のいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

20

【 0 3 8 3 】

化合物 26 : n が 1、2、または 3 である、化合物 1 から 25 のいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【 0 3 8 4 】

化合物 27 : n が 3 である、化合物 26、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【 0 3 8 5 】

化合物 28 : n が 2 である、化合物 26、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【 0 3 8 6 】

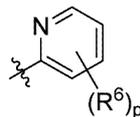
30

化合物 29 : n が 1 である、化合物 26、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【 0 3 8 7 】

化合物 30 : R ⁴ が

【 化 2 1 0 】



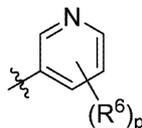
40

である、化合物 1 から 29 のいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【 0 3 8 8 】

化合物 31 : R ⁴ が

【 化 2 1 1 】



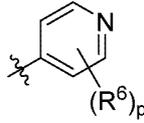
50

である、化合物 1 から 29 のいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【 0 3 8 9 】

化合物 32 : R^4 が

【 化 2 1 2 】



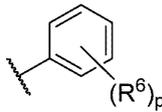
10

である、化合物 1 から 29 のいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【 0 3 9 0 】

化合物 33 : R^4 が

【 化 2 1 3 】



20

である、化合物 1 から 29 のいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【 0 3 9 1 】

化合物 34 : 各 R^6 が、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、および $-S(O)_2R^1$ から独立して選択される、化合物 1 から 33 のいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【 0 3 9 2 】

化合物 35 : 各 R^6 がハロゲンおよび $-CN$ から独立して選択される、化合物 1 から 34 のいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【 0 3 9 3 】

化合物 36 : p が 1 または 2 である、化合物 1 から 35 のいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

30

【 0 3 9 4 】

化合物 37 : p が 2 である、化合物 36、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【 0 3 9 5 】

化合物 38 : p が 1 である、化合物 36、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【 0 3 9 6 】

化合物 39 : p が 0 である、化合物 1 から 33 のいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

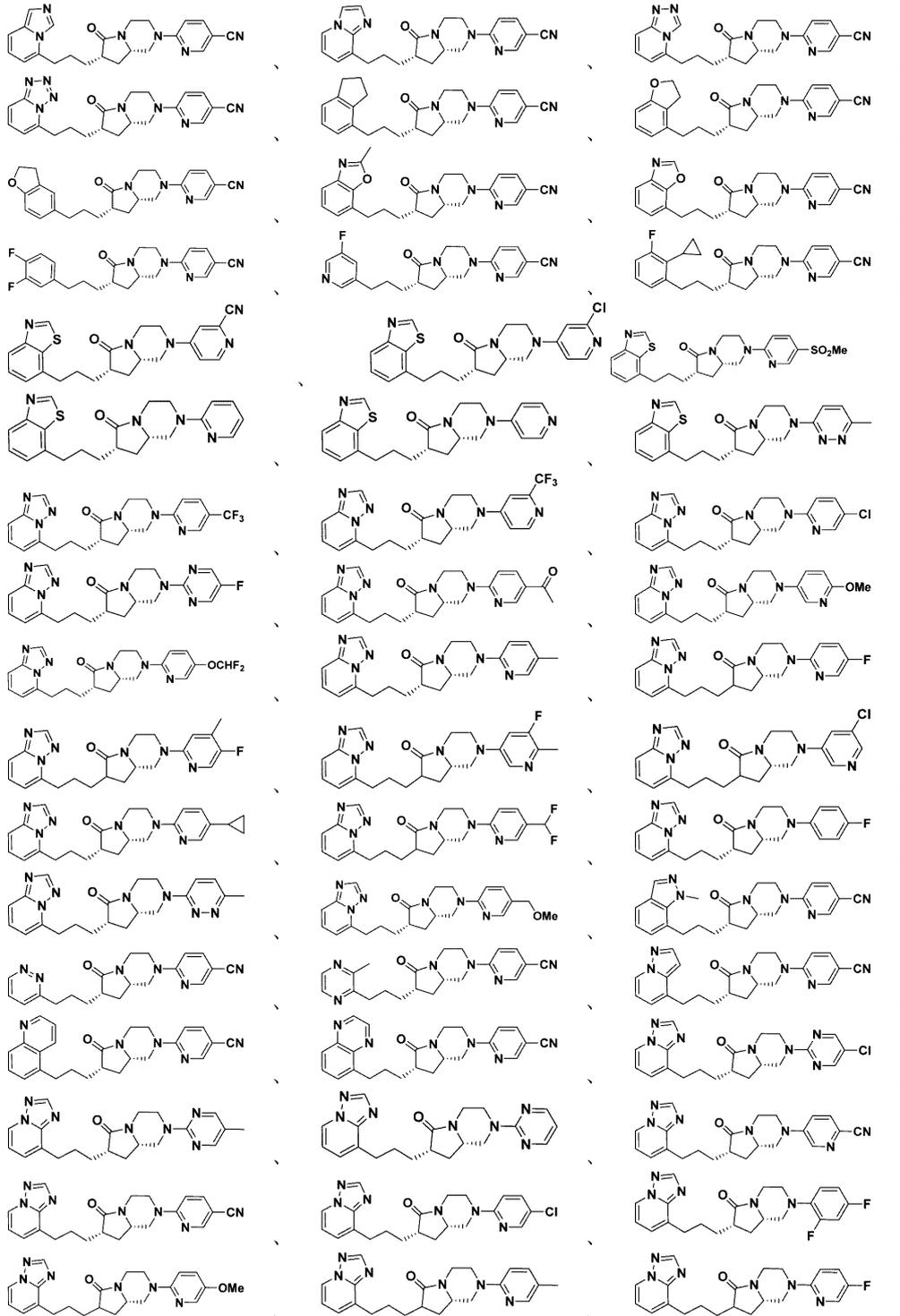
40

【 0 3 9 7 】

化合物 40 : 以下から選択される化合物 1、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物 ;

50

【化 2 1 4】

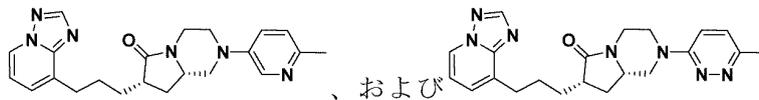


10

20

30

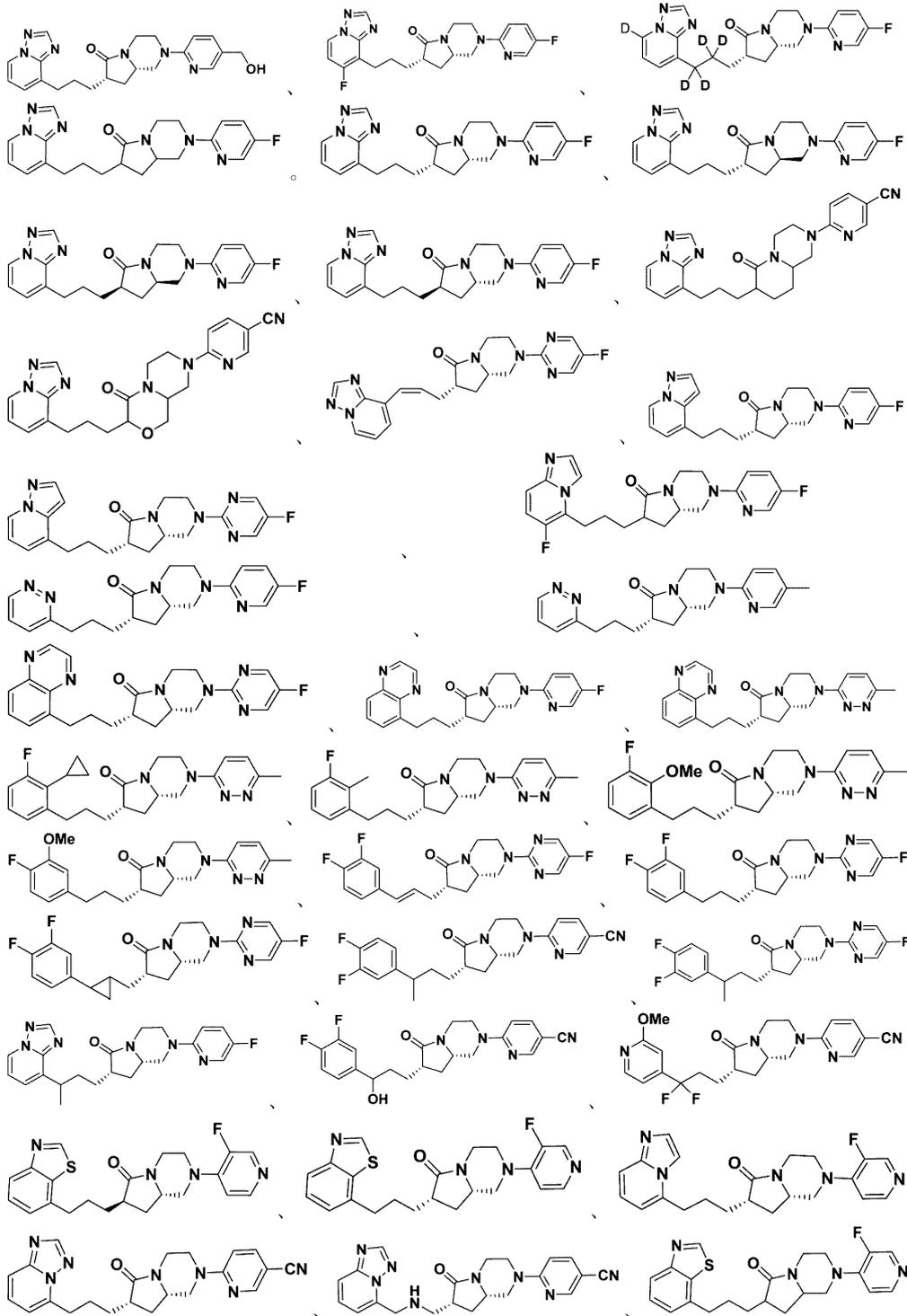
40



【0 3 9 8】

化合物 4 1 : 以下から選択される化合物 1、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物 ;

【化 2 1 5】



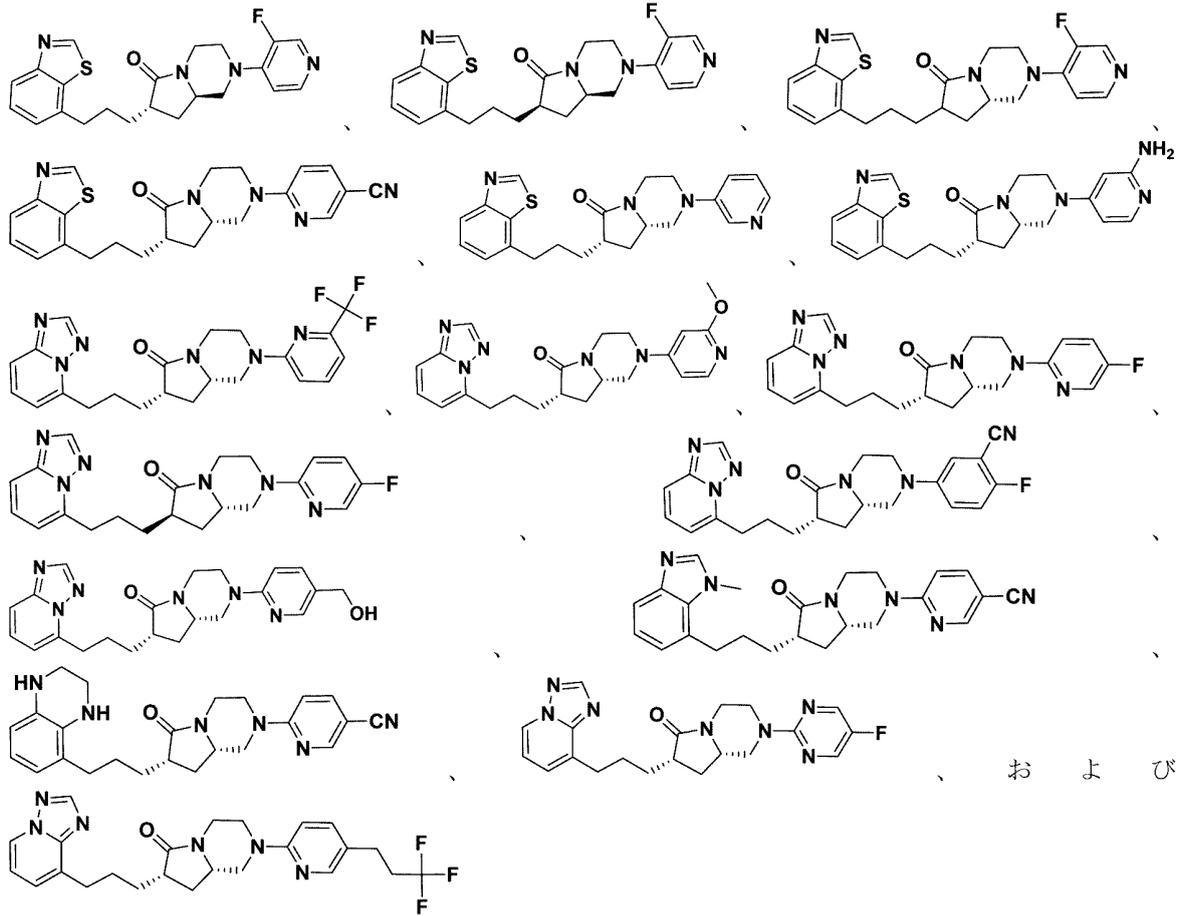
10

20

30

40

50

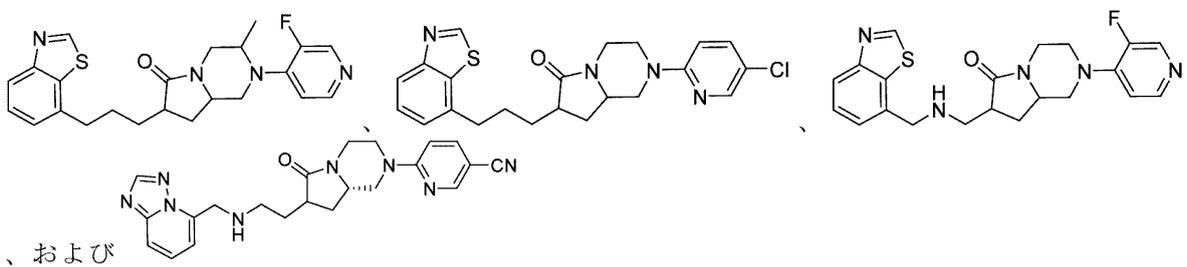


【0399】

化合物42：以下から選択される化合物1、またはその薬学的に許容される塩；

30

【化216】



【0400】

医薬組成物43：化合物1から42のいずれか1つ、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、少なくとも1種の薬学的に許容される医薬品添加剤を含む医薬組成物。

【0401】

方法44：神経変性障害の治療を必要とする対象において神経変性障害を治療する方法であって、治療有効量の化合物1から42のいずれか1つ、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法。

【0402】

50

方法 4 5 : 脱髄性疾患の治療を必要とする対象において脱髄性疾患を治療する方法であって、治療有効量の化合物 1 から 4 2 のいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法。

【 0 4 0 3 】

方法 4 6 : 脱髄性疾患が、中枢神経系の脱髄性疾患である、方法 4 5。

【 0 4 0 4 】

方法 4 7 : 疾患が多発性硬化症である、方法 4 6。

【 0 4 0 5 】

方法 4 8 : 脱髄性疾患が、末梢神経系の脱髄性疾患である、方法 4 5。

【 0 4 0 6 】

方法 4 9 : ニューロパシック疾患の治療を必要とする対象においてニューロパシック疾患、任意選択的に末梢神経性ニューロパシーを治療する方法であって、治療有効量の化合物 1 から 4 1 のいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法。

【 0 4 0 7 】

方法 5 0 : ニューロパシック疾患が糖尿病性ニューロパシーである、方法 4 9。

【 0 4 0 8 】

方法 5 1 : 1 種以上の免疫調節剤の投与をさらに含む、方法 4 4 から 5 0 のいずれか 1 つ。

【 0 4 0 9 】

方法 5 2 : 1 種以上の免疫調節剤が、IFN - 1 分子 ; コルチコステロイド ; グルタミン酸、リジン、アラニンおよびチロシンのポリマーまたはグラチラマー ; - 4 インテグリンまたはナタリズマブに対する抗体またはその断片 ; アントラセンジオン分子またはミトキサントロン ; フィンゴリモドまたは FTY720 または他の S I P 1 機能モジュレーター ; フマル酸ジメチル ; T 細胞の I L - 2 受容体のサブユニット (C D 2 5) またはダクリズマブに対する抗体 ; C D 5 2 またはアレムツズマブに対する抗体 ; C D 2 0 に対する抗体 ; およびジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼまたはテリフルノミドの阻害剤から選択される、方法 5 1。

【 0 4 1 0 】

方法 5 3 : 対象におけるムスカリン性アセチルコリン受容体 M₁ 活性を調節する方法であって、化合物 1 から 4 1 のいずれか 1 つ、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む、方法。

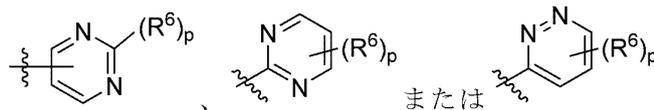
【 0 4 1 1 】

方法 5 4 : 化合物が選択的 M₁ アンタゴニストとして作用する、方法 5 3。

【 0 4 1 2 】

化合物 5 5 : R⁴ が、

【 化 2 1 7 】



である、化合物 1、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【 0 4 1 3 】

例示的な化合物、医薬組成物、または方法のいずれかの特徴のいずれも、本明細書で特定される他の化合物、医薬組成物、または方法のいずれかまたはすべてに適用可能である。さらに、例示的な化合物、医薬組成物、または方法の特徴のいずれも、任意の方法で、本明細書に記載された他の化合物、医薬組成物、または方法と部分的または全体的に独立して組み合わせ可能であり、例えば、1 つ、2 つ、または 3 つ以上の例示的な化合物、医薬組成物、または方法の特徴を、全体的または部分的に組み合わせ可能である。さらに、

10

20

30

40

50

例示的な化合物、医薬組成物、または方法の特徴のいずれも任意のものとしてすることができる。本明細書に記載の任意の方法は、本明細書に記載の任意の化合物または組成物を使用して実施することができ、本明細書に記載の任意の化合物または医薬組成物は、本明細書に記載の方法を実施するために使用することができる。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 23/00 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 C 0 7 D 519/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 23/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 0 7 D 519/00 C S P
 C 0 7 D 519/00 3 1 1

(72)発明者

シヨン, イーフェン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 2 1 2 1、サン・ディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ・1 0 5 7 8・ナンバー・2 0 0、パイプライン・セラピューティクス・インコーポレイテッド
 気付

(72)発明者

バッチェイ, ジル

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 2 1 2 1、サン・ディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ・1 0 5 7 8・ナンバー・2 0 0、パイプライン・セラピューティクス・インコーポレイテッド
 気付

(72)発明者

ロップ, ジェフリー

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 2 1 2 1、サン・ディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ・1 0 5 7 8・ナンバー・2 0 0、パイプライン・セラピューティクス・インコーポレイテッド
 気付

(72)発明者

チェン, オースティン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 2 1 2 1、サン・ディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ・1 0 5 7 8・ナンバー・2 0 0、パイプライン・セラピューティクス・インコーポレイテッド
 気付

審査官 藤代 亮

(56)参考文献

米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 0 8 5 1 4 1 (U S , A 1)

特表平 1 1 - 5 0 8 9 2 0 (J P , A)

Organic Letters , 2005年 , Vol. 7, No. 12 , Pages 2465-2468

(58)調査した分野

(Int.Cl. , D B名)

C 0 7 D 4 8 7 / 0 4

A 6 1 K 3 1 / 4 9 8 5

A 6 1 K 3 1 / 5 0 1

A 6 1 K 3 1 / 5 0 6

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 P 2 3 / 0 0

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C 0 7 D 5 1 9 / 0 0

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