

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6676541号
(P6676541)

(45) 発行日 令和2年4月8日(2020.4.8)

(24) 登録日 令和2年3月16日(2020.3.16)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04	(2006.01)	C O 7 D 471/04	1 0 1
C O 7 D 487/04	(2006.01)	C O 7 D 471/04	1 0 6 H
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	C O 7 D 471/04	C S P
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	C O 7 D 471/04	1 0 6 Z
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	C O 7 D 487/04	1 3 8

請求項の数 15 (全 184 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-565008 (P2016-565008)
 (86) (22) 出願日 平成27年4月29日 (2015.4.29)
 (65) 公表番号 特表2017-514822 (P2017-514822A)
 (43) 公表日 平成29年6月8日 (2017.6.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/028293
 (87) 国際公開番号 W02015/168286
 (87) 国際公開日 平成27年11月5日 (2015.11.5)
 審査請求日 平成30年4月27日 (2018.4.27)
 (31) 優先権主張番号 61/986,578
 (32) 優先日 平成26年4月30日 (2014.4.30)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 518360944
 ザ・トラスティーズ・オブ・コランピア・
 ユニバーシティー・イン・ザ・シティー・
 オブ・ニューヨーク
 アメリカ合衆国、ニューヨーク州 100
 27、ニューヨーク、ウエスト・ワンハン
 ドレッドシックスティーンズ・ストリート
 535、ロー・メモリアル・ライブラリ
 ー 412
 (74) 代理人 110001737
 特許業務法人スズエ国際特許事務所
 (72) 発明者 ペトルキン、コンスタンチン
 アメリカ合衆国、ニューヨーク州 125
 53、ニューウインザー、ピー・オー・ボ
 ックス 4813

最終頁に続く

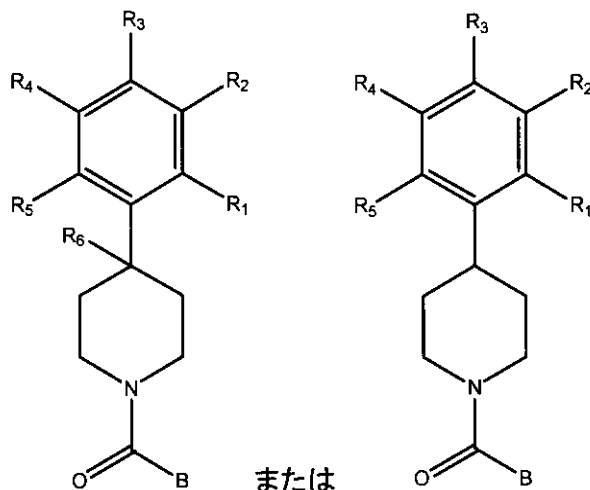
(54) 【発明の名称】 置換された4-フェニルピペリジン、その調製及び使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

構造：

【化1】



(ここで、

R₁、R₂、R₃、R₄及びR₅は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、CF₃又はC₁

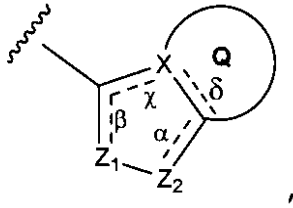
~ C₄ アルキルであり、

ここで、R₁、R₂、R₃、R₄ 又は R₅ の 2 つ以上が H 以外であり、

R₆ は H、OH 又はハロゲンであり、及び

B は、構造：

【化 2】



10

(ここで、

、 、 、及び はそれぞれ独立して存在しないか、又は存在し、存在する場合、それぞれは結合であり、

X は C 又は N であり、

Z₁ は N であり、

Z₂ は N 又は NR₇ であり、

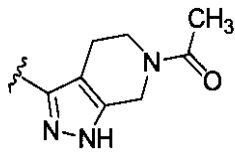
ここで、R₇ は、H、C₁ ~ C₄ アルキル又はオキセタンであり、

Q は、置換又は無置換の 5、6 又は 7 員環構造である) を有し、

ここで、R₁ が CF₃ であり、R₂ が H であり、R₃ が F であり、R₄ が H であり、及び R₅ が H であるか、又は R₁ が H であり、R₂ が CF₃ であり、R₃ が H であり、R₄ が CF₃ であり、及び R₅ が H であるか、又は R₁ が Cl であり、R₂ が H であり、R₃ が H であり、R₄ が F であり、及び R₅ が H であるか、又は R₁ が CF₃ であり、R₂ が H であり、R₃ が F であり、R₄ が H であり、及び R₅ が H であるか、又は R₁ が CF₃ であり、R₂ が F であり、R₃ が H であり、R₄ が H であり、及び R₅ が H であるか、又は R₁ が Cl であり、R₂ が F であり、R₃ が H であり、R₄ が H であり、及び R₅ が H である場合、B は

20

【化 3】



30

以外である) を有する化合物、或いはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2】

R₁ が CF₃ であり、R₂ が H であり、R₃ が F であり、R₄ が H であり、及び R₅ が H であるか、又は R₁ が H であり、R₂ が CF₃ であり、R₃ が H であり、R₄ が CF₃ であり、及び R₅ が H であるか、又は R₁ が Cl であり、R₂ が H であり、R₃ が H であり、R₄ が F であり、及び R₅ が H であるか、又は R₁ が CF₃ であり、R₂ が H であり、R₃ が F であり、R₄ が H であり、及び R₅ が H であるか、又は R₁ が CF₃ であり、R₂ が F であり、R₃ が H であり、R₄ が H であり、及び R₅ が H であるか、又は R₁ が Cl であり、R₂ が F であり、R₃ が H であり、R₄ が H であり、及び R₅ が H である場合、B は、

40

【化 4】



以外である請求項 1 に記載の化合物、或いはその薬学的に許容され得る塩。

50

【請求項 3】

R_1 は CF_3 であり、 R_2 は F であり、 R_3 は F であり、 R_4 は H であり、及び R_5 は H であるか、又は

R_1 は CF_3 であり、 R_2 は F であり、 R_3 は H であり、 R_4 は H であり、及び R_5 は H であるか、又は

R_1 は CF_3 であり、 R_2 は F であり、 R_3 は H であり、 R_4 は F であり、及び R_5 は H であるか、又は

R_1 は CF_3 であり、 R_2 は H であり、 R_3 は F であり、 R_4 は F であり、及び R_5 は H であるか、又は

R_1 は CF_3 であり、 R_2 は H であり、 R_3 は H であり、 R_4 は H であり、及び R_5 は F であるか、又は

R_1 は CF_3 であり、 R_2 は H であり、 R_3 は F であり、 R_4 は H であり、及び R_5 は H であるか、又は

R_1 は CF_3 であり、 R_2 は H であり、 R_3 は H であり、 R_4 は Cl であり、及び R_5 は H であるか、又は

R_1 は CF_3 であり、 R_2 は Cl であり、 R_3 は H であり、 R_4 は H であり、及び R_5 は H であるか、又は

R_1 は H であり、 R_2 は CF_3 であり、 R_3 は H であり、 R_4 は CF_3 であり、及び R_5 は H であるか、又は

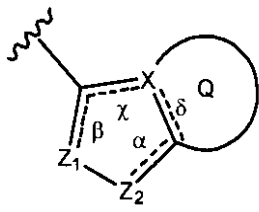
R_1 は Cl であり、 R_2 は H であり、 R_3 は H であり、 R_4 は F であり、及び R_5 は H であるか、又は

R_1 は Cl であり、 R_2 は F であり、 R_3 は H であり、 R_4 は H であり、及び R_5 は H である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

B が、構造：

【化 5】



30

(ここで、

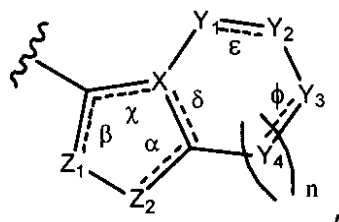
が存在する場合、 Z_1 及び Z_2 は N であり、 X は N であり、 Q は存在し、 R_5 は存在せず、

が存在しない場合、 Z_1 は N であり、 Z_2 は N-R₇ であり、 X は C であり、 Q と R_5 は存在し、 R_5 は存在しない) を有する請求項 1 ~ 3 の何れか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

B が、構造：

【化 6】



40

(ここで、

n は、0 ~ 2 の整数であり、

50

、 、 、 、 及び は、それぞれ独立して存在しないか、又は存在し、存在する場合、それぞれは結合であり、

Z_1 はNであり、

Z_2 はN又はN - R_7 であり、

ここで、 R_7 はH、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル又はオキセタンであり、

X はC又はNであり、及び

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 及び出現毎の Y_4 は、それぞれ独立に、 CR_8 、 CH_2 、又はN - R_9 であり、

ここで、

R_8 は、H、ハロゲン、 OCH_3 、CN、又は CF_3 であり、及び

R_9 は、H、CN、オキセタン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル)、($C_1 \sim C_6$ アルキル) - OCH_3 、($C_1 \sim C_6$ アルキル) - CF_3 、 $C(O) - (C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $C(O)_2 - (C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $C(O) - NH_2 C(O) NH - (C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $C(O) - (C_6$ アリール)、 $C(O) - (C_6$ ヘテロアリール)、 $C(O) -$ ピロリジン、 $C(O) -$ ピペリジン、 $C(O) -$ ピペラジン、($C_1 \sim C_6$ アルキル) - CO_2H 、($C_1 \sim C_6$ アルキル) - $CO_2 (C_1 \sim C_6$ アルキル) 又は $SO_2 - (C_1 \sim C_6$ アルキル) である) を有する請求項4に記載の化合物。

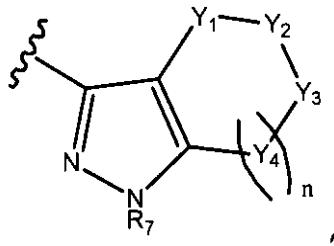
10

【請求項6】

Bが、構造：

【化7】

20



(ここで、

n は、0であり、

R_7 は、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又はオキセタンであり、

Y_1 及び Y_3 は、それぞれ CH_2 であり、及び

Y_2 は、N - R_9 であり、

ここで、

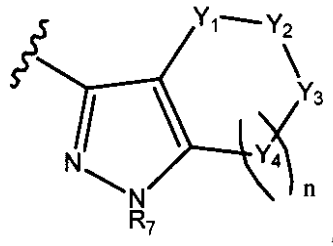
R_9 は、H、CN、オキセタン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル)、($C_1 \sim C_6$ アルキル) - OCH_3 、($C_1 \sim C_6$ アルキル) - CF_3 、 $C(O) - (C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $C(O)_2 - (C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $C(O) - NH_2 C(O) NH - (C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $C(O) - (C_6$ アリール)、 $C(O) - (C_6$ ヘテロアリール)、 $C(O) -$ ピロリジン、 $C(O) -$ ピペリジン、 $C(O) -$ ピペラジン、($C_1 \sim C_6$ アルキル) - CO_2H 、($C_1 \sim C_6$ アルキル) - $CO_2 (C_1 \sim C_6$ アルキル) 又は $SO_2 - (C_1 \sim C_6$ アルキル) である) を有するか、又は

30

40

Bが、構造：

【化 8】



(ここで、

n は、1 であり、

R_7 は、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又はオキセタンであり、

Y_1 、 Y_2 及び Y_4 は、それぞれ CH_2 であり、及び

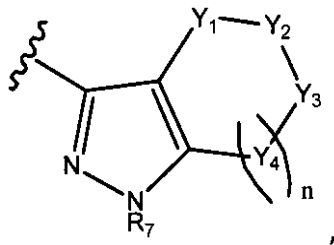
Y_3 は、 $N - R_9$ であり、

ここで、

R_9 は、H、CN、オキセタン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、
 ($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル)、($C_1 \sim C_6$ アルキル) - O C
 H₃、($C_1 \sim C_6$ アルキル) - C F₃、C(O) - ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、C(O)
 2 - ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、C(O) - NH₂ C(O) NH - ($C_1 \sim C_6$ アルキル)
 、C(O) - (C_6 アリール)、C(O) - (C_6 ヘテロアリール)、C(O) - ピロリ
 ジン、C(O) - ピペリジン、C(O) - ピペラジン、($C_1 \sim C_6$ アルキル) - CO₂
 H、($C_1 \sim C_6$ アルキル) - CO₂ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) 又は SO₂ - ($C_1 \sim C_6$
 アルキル) である) を有するか、又は

B が、構造：

【化 9】



(ここで、

n は、1 であり、

R_7 は、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又はオキセタンであり、

Y_1 、 Y_3 及び Y_4 は、それぞれ CH_2 であり、及び

Y_2 は、 $N - R_9$ であり、

ここで、

R_9 は、H、CN、オキセタン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、
 ($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル)、($C_1 \sim C_6$ アルキル) - O C
 H₃、($C_1 \sim C_6$ アルキル) - C F₃、C(O) - ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、C(O)
 2 - ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、C(O) - NH₂ C(O) NH - ($C_1 \sim C_6$ アルキル)
 、C(O) - (C_6 アリール)、C(O) - (C_6 ヘテロアリール)、C(O) - ピロリ
 ジン、C(O) - ピペリジン、C(O) - ピペラジン、($C_1 \sim C_6$ アルキル) - CO₂
 H、($C_1 \sim C_6$ アルキル) - CO₂ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) 又は SO₂ - ($C_1 \sim C_6$
 アルキル) である) を有する請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

B が、構造：

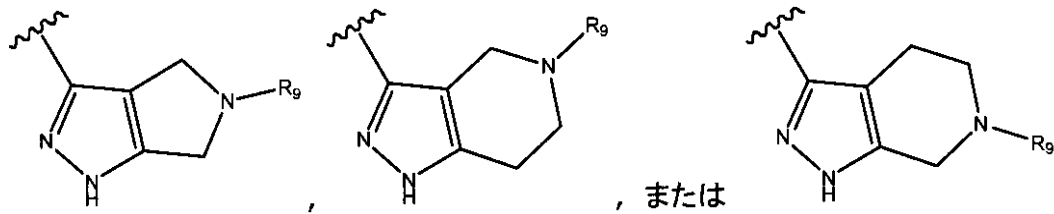
10

20

30

40

【化10】



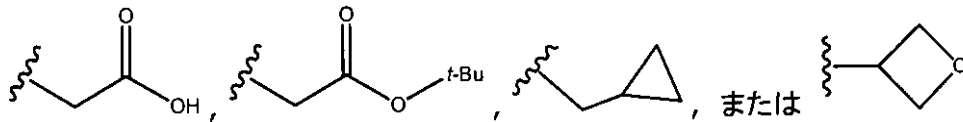
を有する請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

R₉が、H、CN、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、
CH₂CH(CH₃)₂、t-Bu、CH₂CH(CH₃)₂、CH₂C(CH₃)₃、
CH₂CF₃、CH₂CH₂CF₃、CH₂OCH₃、CH₂CH₂OCH₃、

10

【化11】

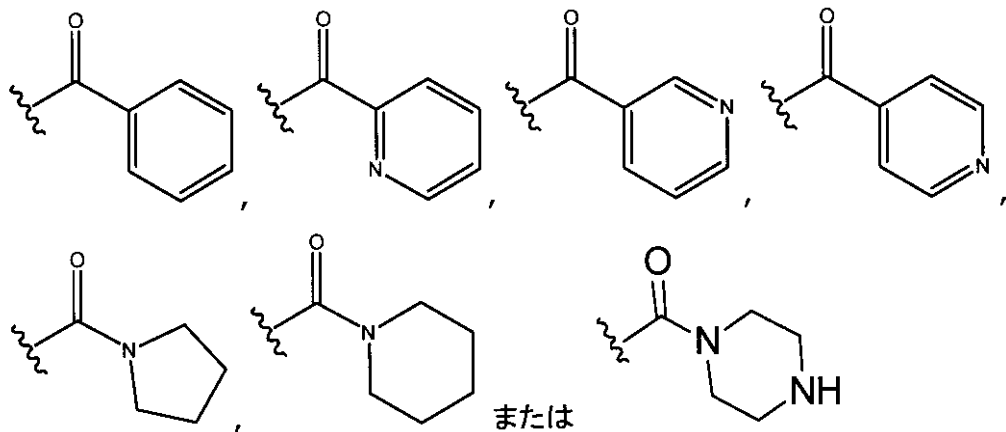


であるか、又は

R₉が、SO₂-CH₃、C(O)-CH₃、C(O)-CH₂CH₃、C(O)-C
H₂CH₂CH₃、C(O)-CH(CH₃)₂、C(O)-CH₂CH(CH₃)₂、
C(O)-t-Bu、C(O)-OCH₃、C(O)-NHCH₃、

20

【化12】



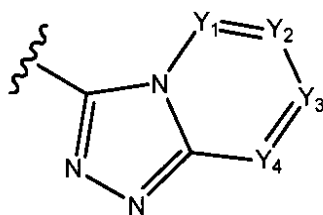
30

である請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

Bが、構造：

【化13】



40

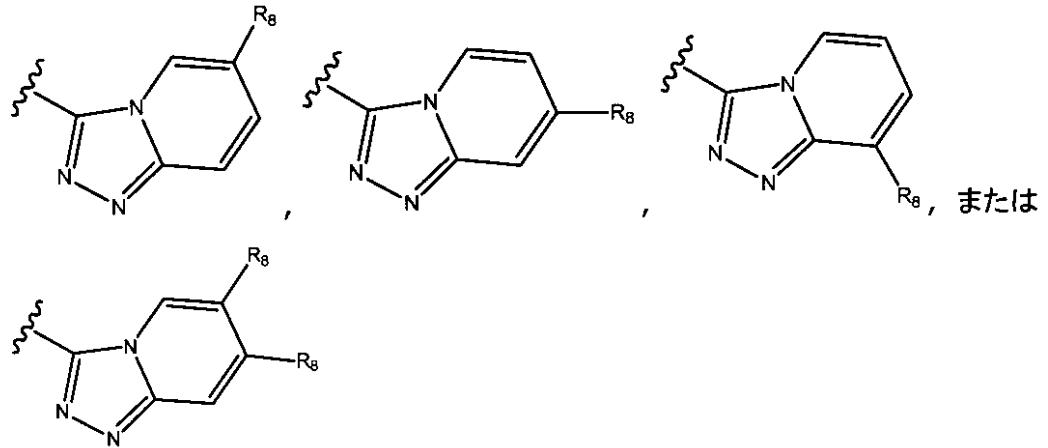
(ここで、

Y₁、Y₂、Y₃及びY₄は、それぞれ独立にCR₈又はNであり、

ここで、各R₈は、独立にH、ハロゲン、OCH₃、CN、又はCF₃である)を有
するか、又は

Bが、構造：

【化14】

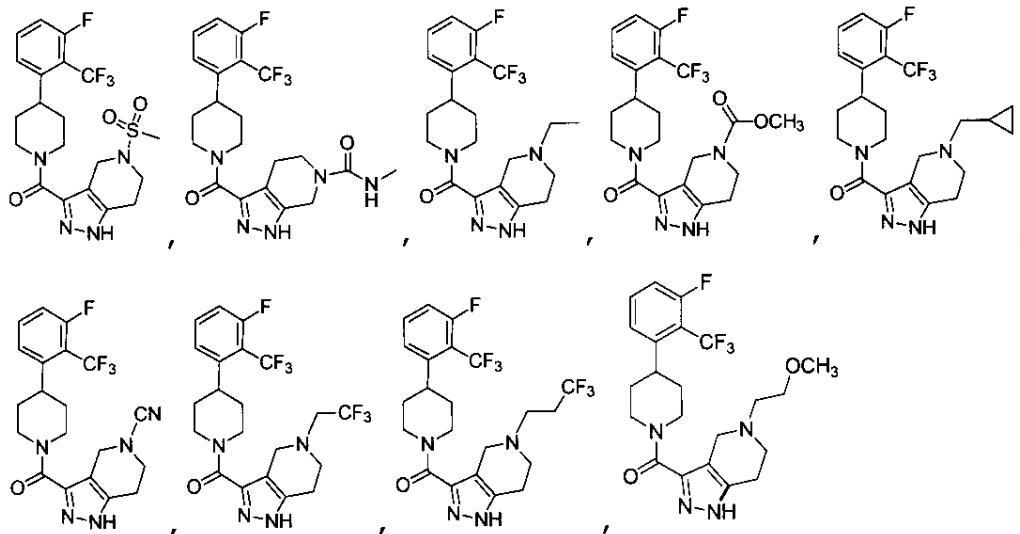


(ここで、各 R_8 は、独立にH、ハロゲン、 OCH_3 、CN又は CF_3 である)
を有する請求項5に記載の化合物。

【請求項10】

構造：

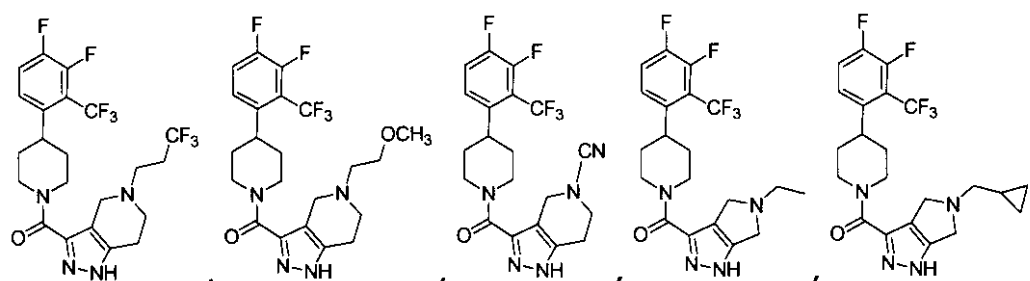
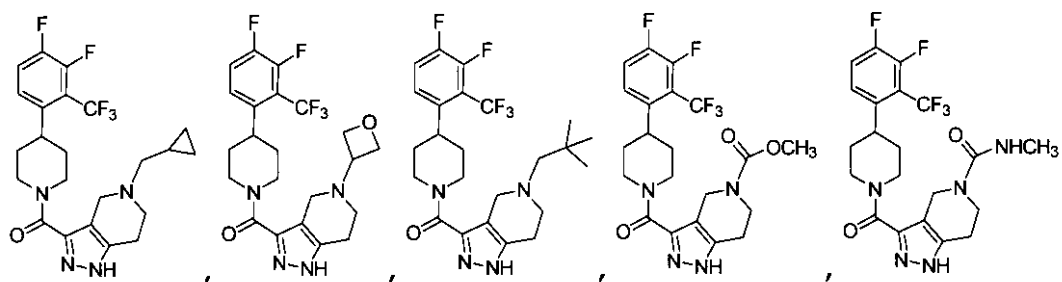
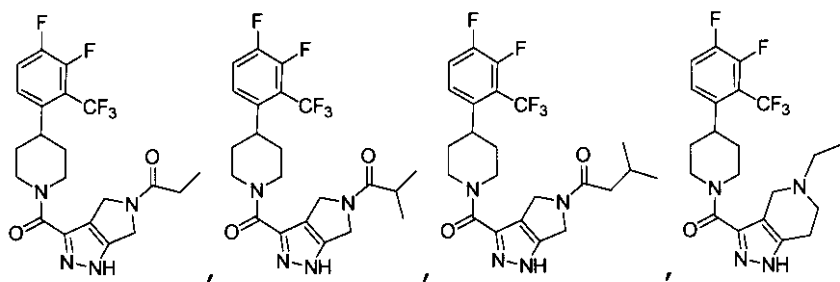
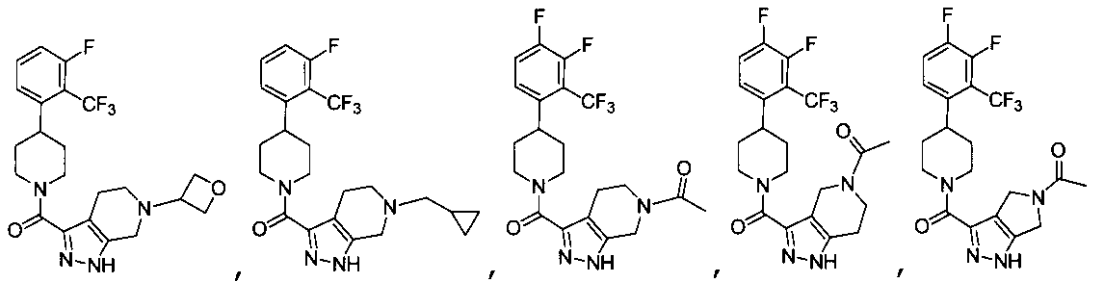
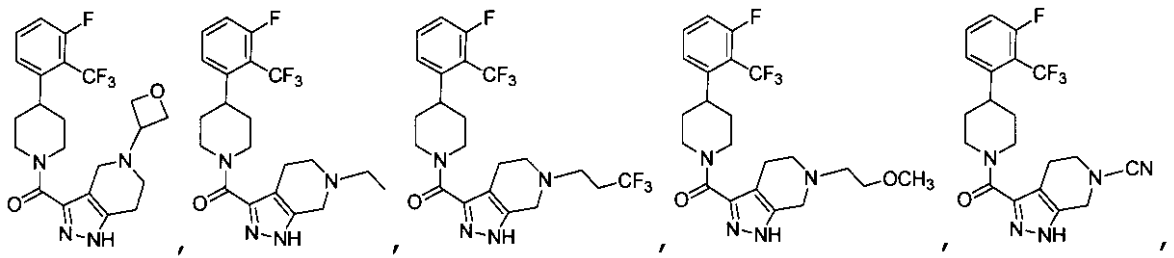
【化15-1】



(つづく)

【化15-2】

(つづき)



10

20

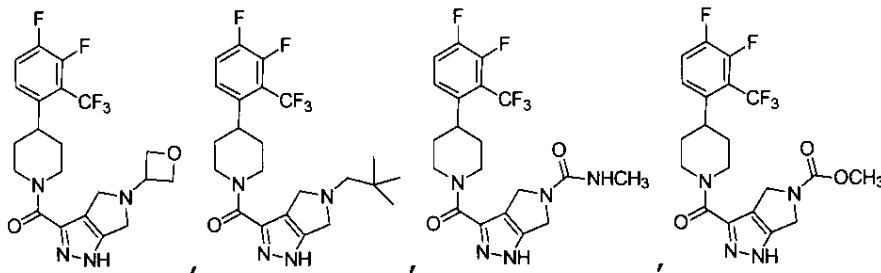
30

40

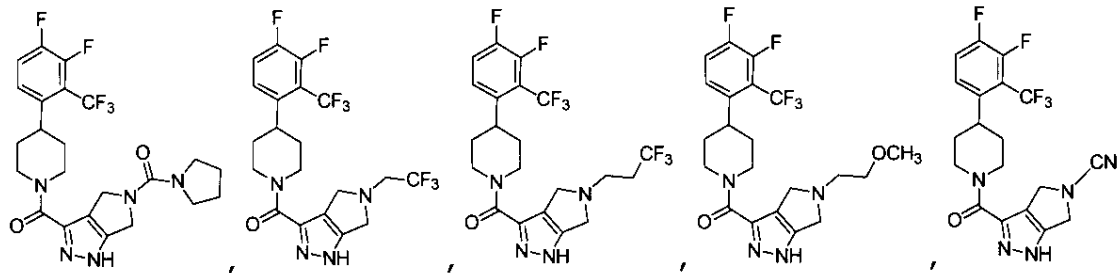
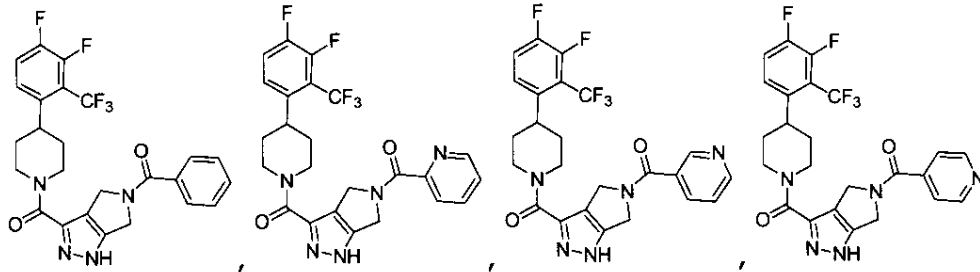
(つづく)

【化15-3】

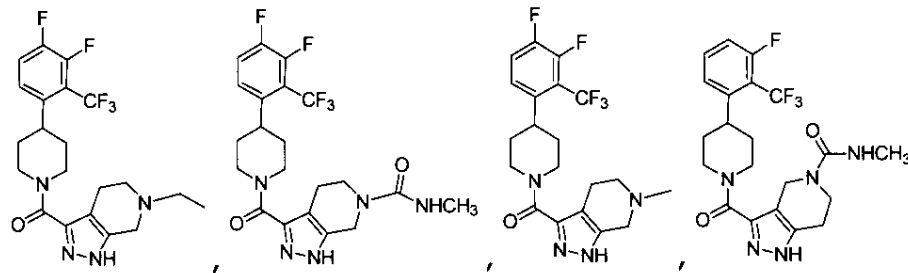
(つづき)



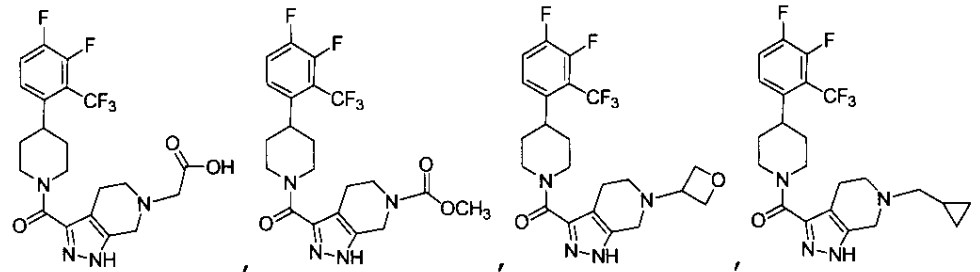
10



20



30

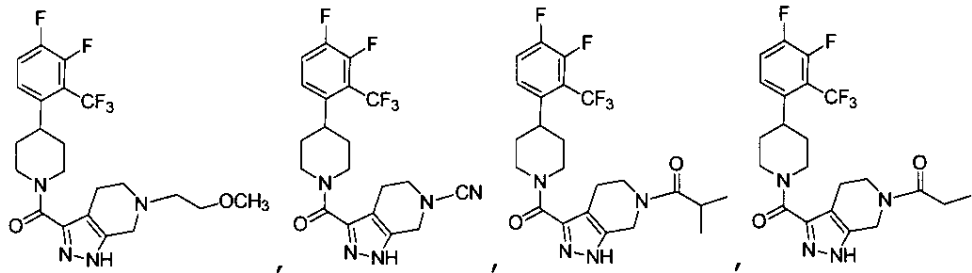


40

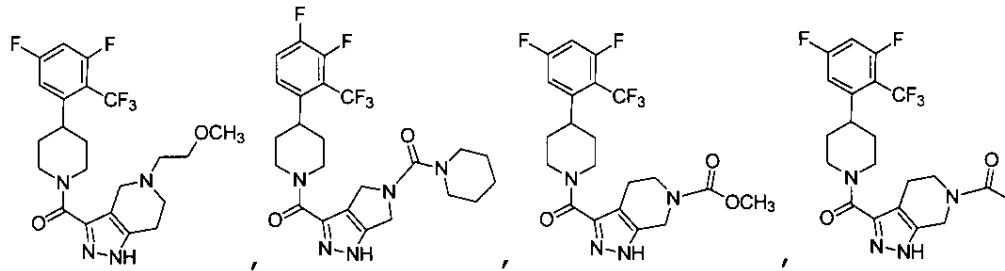
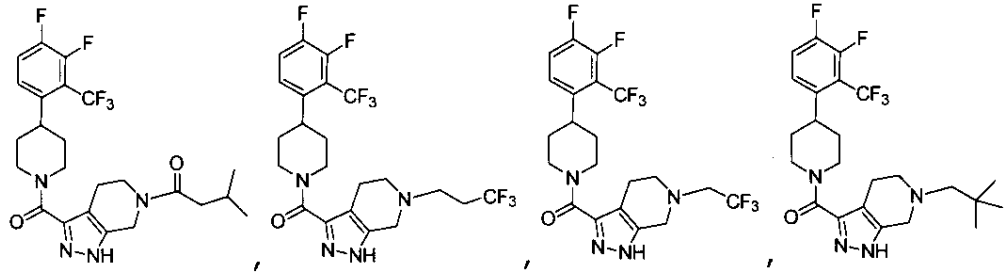
(つづく)

【化15-4】

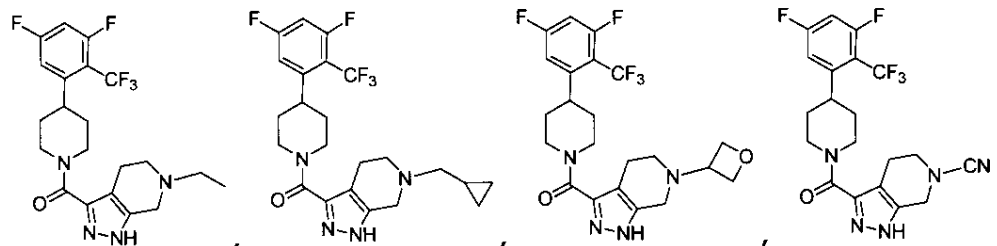
(つづき)



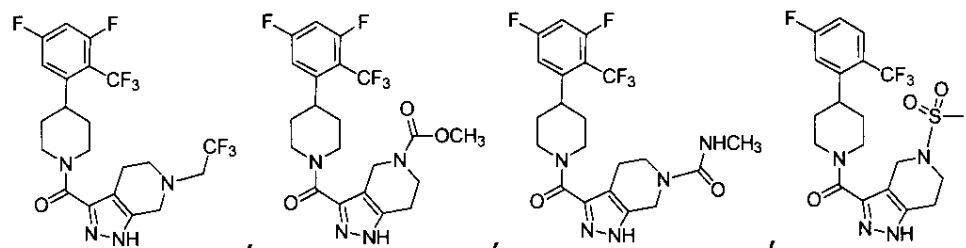
10



20



30

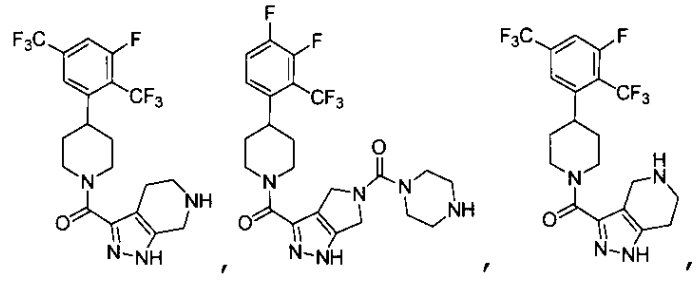
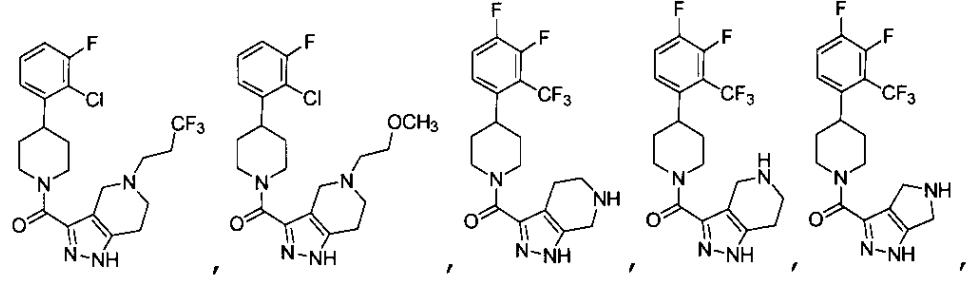
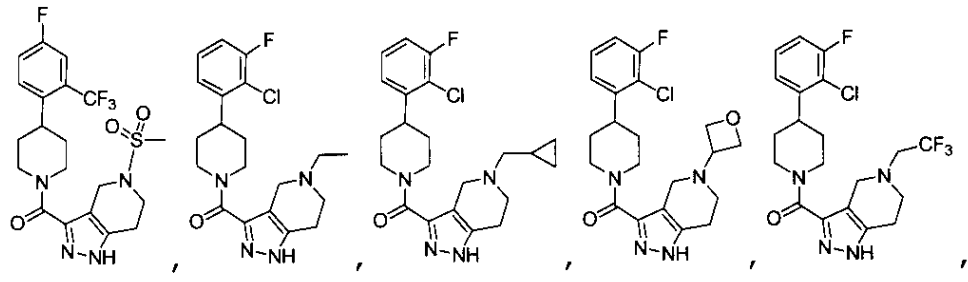
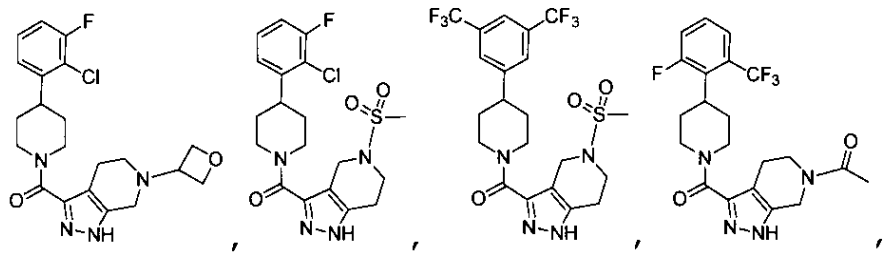
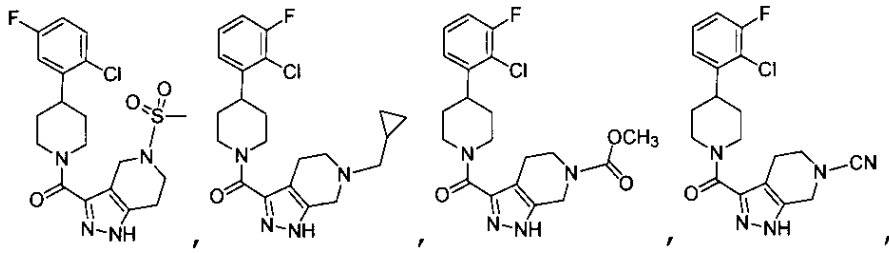


(つづく)

40

【化15-5】

(つづき)



10

20

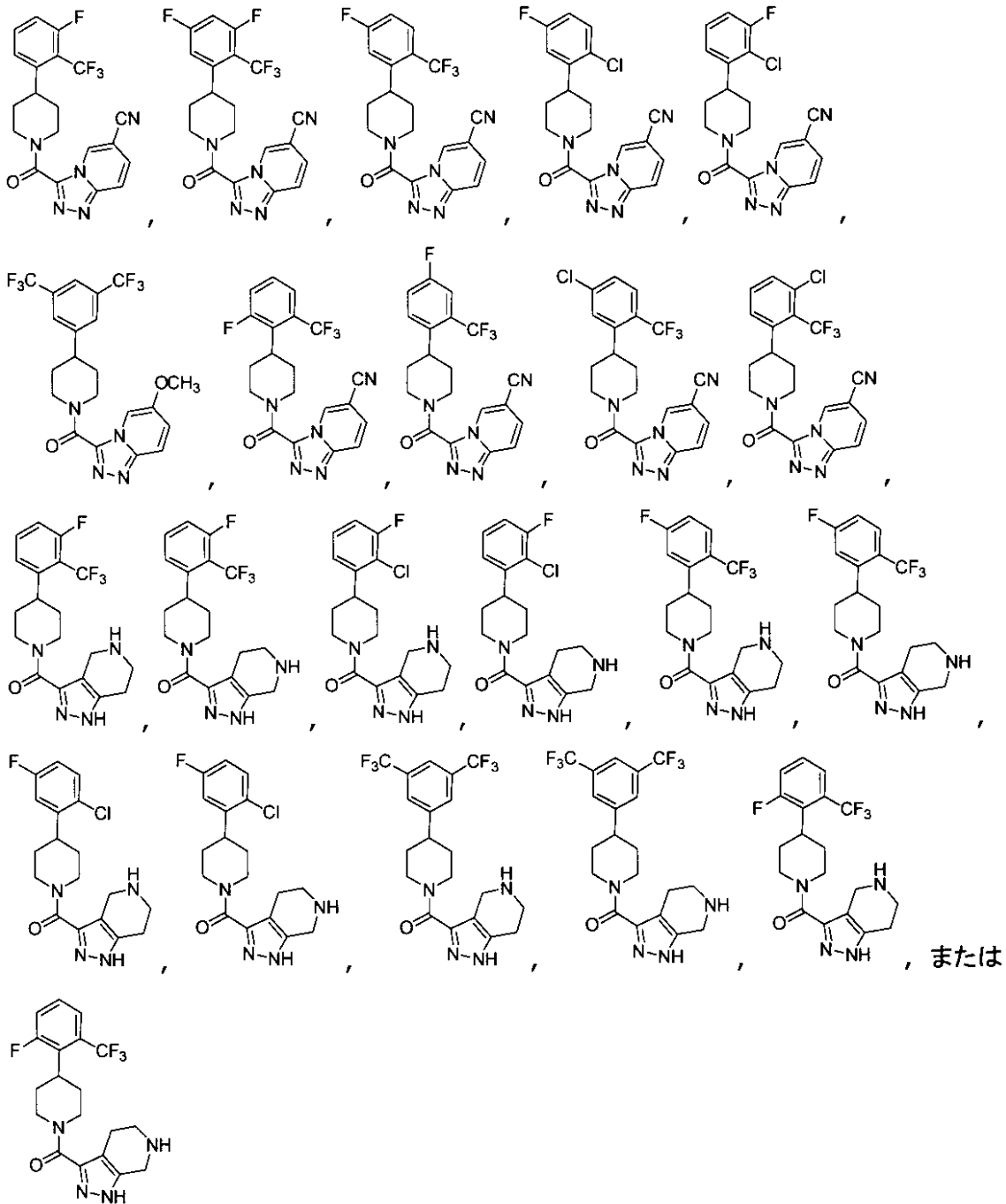
30

(つづく)

40

【化15-6】

(つづき)



を有する請求項1に記載の化合物、又は当該化合物の薬学的に許容され得る塩。

【請求項11】

請求項1～10の何れか1項に記載の化合物及び薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物。

【請求項12】

網膜での過剰なりポフスチンの蓄積によって特徴づけられる疾患に苦しんでいる治療対象体における当該疾患の治療における使用のための請求項1～10の何れか1項に記載の化合物。

【請求項13】

網膜での過剰なりポフスチンの蓄積によって特徴づけられる疾患に苦しんでいる治療対象体における当該疾患の治療における使用のための請求項11に記載の組成物。

【請求項14】

10

20

30

40

50

前記疾患は、ビスレチノイド媒介黄斑変性によって更に特徴づけられ、

前記ビスレチノイドはA 2 E、イソA 2 E、A 2 - D H P - P E、又はa t R A L ジ - P Eである請求項 1 2 に記載の使用のための化合物。

【請求項 1 5】

網膜における過剰なリポフスチンの蓄積によって特徴づけられる前記疾患は、加齢黄斑変性、乾性（萎縮型）加齢黄斑変性、シュタルガルト病、ベスト病、成人卵黄様黄斑症、又はシュタルガルト様黄斑ジストロフィーである請求項 1 2 又は 1 4 に記載の使用のための化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

この出願は、参照にその内容が本明細書に援用される2014年4月30日に出願された米国仮特許出願第61/986,578号の優先権を主張する。

【0002】

この出願を通して、特定の刊行物が括弧内に引用されている。これらの刊行物の完全な引用は、特許請求の範囲の直前に見いだすことができる。これらの刊行物の開示は、本発明が関係する技術水準をより完全に説明するために、それらの全体が参照により本明細書に援用される。

【0003】

この発明は、米国国立衛生研究所によって授与された認可番号第NS067594号及び第NS074476号の下で米国政府の支援を受けてなされた。米国政府は、本発明について一定の権利を有する。

20

【発明の背景】

【0004】

加齢黄斑変性（AMD）は、先進国における失明の主要な原因である。世界中で6290万人が、最も流行している萎縮型（乾性）AMDに罹っており、そのうちの800万人がアメリカ人であると推定されている。平均余命の延び及び現在の人口統計から、この数は2020年までに3倍になると予想される。現在、乾性AMDのためのFDAで認可された治療法はない。治療法の欠如と高い罹患率を考えると、乾性AMDに対する薬品の開発は、極めて重要である。臨床的には、萎縮型AMDは、分化したニューロン（桿体及び錐体光受容体）が黄斑と呼ばれる網膜の中央部で死滅する、緩徐進行性の神経変性疾患を意味する（1）。病理組織学的及び臨床的な画像研究は、乾性AMDにおける光受容体変性が、光受容体の下に位置し、これらの光感知性神経細胞に重要な代謝支持を提供する網膜色素上皮（RPE）の異常によって誘発されることを示している。実験的及び臨床的なデータは、RPEにおける細胞毒性の自己蛍光性脂質-タンパク質-レチノイド凝集物（リポフスチン）の過剰な蓄積が、乾性AMDの主要な誘発因子であることを示している（2~9）。AMDに加えて、リポフスチンの劇的な蓄積は、シュタルガルト病（STGD）、即ち、遺伝性の若年発症型黄斑変性の特徴である。RPEリポフスチンの主な細胞毒性成分はピリジニウムビスレチノイドA 2 Eである（図1）。更なる細胞毒性ビスレチノイドは、イソA 2 E、a t R A L ジ - P E及びA 2 - D H P - P Eである（40, 41）。A 2 E、並びに、A 2 - D H P - P E（A 2 - ジヒドロピリジン - ホスファチジルエタノールアミン）及びa t R A L ジ - P E（オールトランスレチナール二量体 - ホスファチジルエタノールアミン）等の他のリポフスチンビスレチノイドの生成は、光受容細胞において非酵素的な方法で開始され、また、正常に機能する視覚サイクルの副産物と考えることができる。

30

40

【0005】

A 2 Eは、網膜内で非酵素的な方法で生成し、また、図4に示すように正常に機能する視覚サイクルの副産物とみなすことができる、オールトランスレチナルアルデヒドのホスファチジルエタノールアミンとの縮合生成物である（10）。11-シスレチナルアルデヒドのオールトランス型への光誘発異性化は、光覚を媒介するシグナル伝達カスケードの第1

50

段階である。視覚サイクルは、光への露出の後、視物質（オプシンに結合した 11 - シスレチンアルデヒド）を再生する一連の生化学反応である。

【0006】

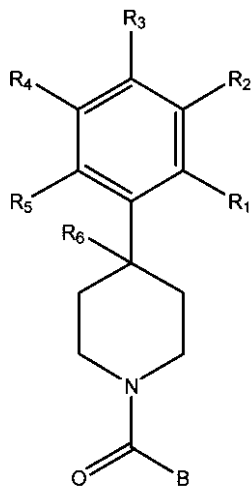
細胞毒性ビスレチノイドは、正常に機能する視覚サイクルの過程の間に生成されるので、視覚サイクルの部分的な薬理的阻害は、乾性AMD及びリポフスチンの過剰な蓄積によって特徴づけられる他の障害の治療方法を代表する可能性がある（25～27、40、41）。

【発明の概要】

【0007】

本発明は、構造：

【化1】



【0008】

（ここで、

R₁、R₂、R₃、R₄及びR₅は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、CF₃又はC₁～C₄アルキルであり、

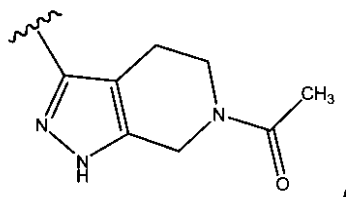
ここで、R₁、R₂、R₃、R₄又はR₅の2つ以上がH以外であり、

R₆はH、OH又はハロゲンであり、及び

Bは、置換又は無置換のヘテロ二環であり、

ここで、R₁がCF₃であり、R₂がHであり、R₃がFであり、R₄がHであり、及びR₅がHであるか、又はR₁がHであり、R₂がCF₃であり、R₃がHであり、R₄がCF₃であり、及びR₅がHであるか、又はR₁がClであり、R₂がHであり、R₃がHであり、R₄がFであり、及びR₅がHであるか、又はR₁がCF₃であり、R₂がHであり、R₃がFであり、R₄がHであり、及びR₅がHであるか、又はR₁がCF₃であり、R₂がFであり、R₃がHであり、R₄がHであり、及びR₅がHであるか、又はR₁がClであり、R₂がFであり、R₃がHであり、R₄がHであり、及びR₅がHである場合、Bは

【化2】



【0009】

以外である)を有する化合物、又はその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】網膜リポフスチンの細胞毒性成分であるビスレチノイドA2Eの構造である。

【図2】網膜リポフスチンの細胞毒性成分であるビスレチノイドa t R A Lジ - P E (オールトランスレチナール二量体 - ホスファチジルエタノールアミン) の構造である。R₁及びR₂は種々の脂肪酸成分を意味する。

【図3】網膜リポフスチンの細胞毒性成分であるビスレチノイドA2 - D H P - P Eの構造である。

【図4】視覚サイクル及びA2Eの生合成である。A2Eの生合成は、オールトランスレチナールの一部が視覚サイクルを免れ(黄色の囲み)、A2Eの前駆体であるA2 - P Eを生成するホスファチジルエタノールアミンと非酵素的に反応するときが始まる。R P Eへの血清レチノールの取り込み(灰色の囲み)は、前記サイクルを促進する。

10

【図5】R B P 4 - T T R - レチノール複合体の三次元構造である。四量体のT T Rは、青色、薄青色、緑色及び黄色で示される(大きな囲まれた領域)。R B Pは赤色で示される(囲まれていない領域)、レチノールは灰色で示されている(小さな囲まれた領域)(28)。

【図6】レチノイドR B P 4アンタゴニストであるフェンレチニド、即ち[N - (4 - ヒドロキシフェニル)レチンアミド, 4 H R P]の構造である。

【図7】レチノール誘導R B P 4 - T T R相互作用を妨害するR B P 4アンタゴニストのキャラクタリゼーションのための、H T R Fに基づくアッセイ形式の概略図である。

20

【図8】A b c a 4 - / - マウスの眼におけるビスレチノイド蓄積に対する化合物81処置の効果(P = 0 . 0 0 6、独立t検定)示す図である。

【図9】化合物81及びビヒクルにより処置されたA b c a 4 - / - マウスにおける血清R B P 4濃度である。

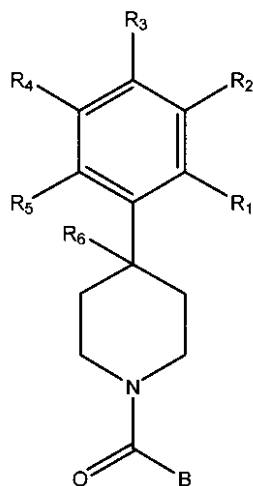
【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明の詳細な説明

本発明は、構造：

【化3】



30

【0012】

(ここで、

R₁、R₂、R₃、R₄及びR₅は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、CF₃又はC₁~C₄アルキルであり、ここで、R₁、R₂、R₃、R₄又はR₅の2つ以上がH以外であり、R₆はH、OH又はハロゲンであり、及び

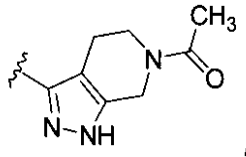
Bは、置換又は無置換のヘテロ二環であり、

40

50

ここで、 R_1 が CF_3 であり、 R_2 がHであり、 R_3 がFであり、 R_4 がHであり、及び R_5 がHであるか、又は R_1 がHであり、 R_2 が CF_3 であり、 R_3 がHであり、 R_4 が CF_3 であり、及び R_5 がHであるか、又は R_1 がClであり、 R_2 がHであり、 R_3 がHであり、 R_4 がFであり、及び R_5 がHであるか、又は R_1 が CF_3 であり、 R_2 がHであり、 R_3 がFであり、 R_4 がHであり、及び R_5 がHであるか、又は R_1 が CF_3 であり、 R_2 がFであり、 R_3 がHであり、 R_4 がHであり、及び R_5 がHであるか、又は R_1 がClであり、 R_2 がFであり、 R_3 がHであり、 R_4 がHであり、及び R_5 がHである場合、Bは

【化4】



10

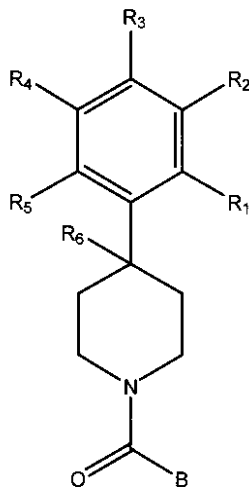
【0013】

以外である)を有する化合物、又はその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0014】

本発明は、構造：

【化5】



20

30

【0015】

(ここで、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、 CF_3 又は C_1 ~ C_4 アルキルであり、

ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 又は R_5 の2つ以上がH以外であり、

R_6 は、H、OH、又はハロゲンであり、及び

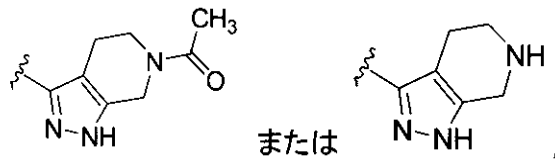
Bは、置換又は無置換のヘテロ二環であり、

ここで、 R_1 が CF_3 であり、 R_2 がHであり、 R_3 がFであり、 R_4 がHであり、及び R_5 がHであるか、又は R_1 がHであり、 R_2 が CF_3 であり、 R_3 がHであり、 R_4 が CF_3 であり、及び R_5 がHであるか、又は R_1 がClであり、 R_2 がHであり、 R_3 がHであり、 R_4 がFであり、及び R_5 がHであるか、又は R_1 が CF_3 であり、 R_2 がHであり、 R_3 がFであり、 R_4 がHであり、及び R_5 がHであるか、又は R_1 が CF_3 であり、 R_2 がFであり、 R_3 がHであり、 R_4 がHであり、及び R_5 がHであるか、又は R_1 がClであり、 R_2 がFであり、 R_3 がHであり、 R_4 がHであり、及び R_5 がHである場合、Bは

40

50

【化6】



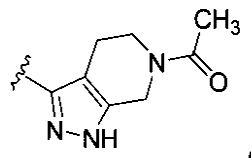
【0016】

以外である)を有する化合物、又はその薬学的に許容され得る塩も提供する。

【0017】

幾つかの実施形態において、 R_1 が CF_3 であり、 R_2 がHであり、 R_3 がFであり、 R_4 がHであり、及び R_5 がHであるか、又は R_1 がHであり、 R_2 が CF_3 であり、 R_3 がHであり、 R_4 が CF_3 であり、及び R_5 がHであるか、又は R_1 がClであり、 R_2 がHであり、 R_3 がHであり、 R_4 がFであり、及び R_5 がHであるか、又は R_1 が CF_3 であり、 R_2 がHであり、 R_3 がFであり、 R_4 がHであり、及び R_5 がHであるか、又は R_1 が CF_3 であり、 R_2 がFであり、 R_3 がHであり、 R_4 がHであり、及び R_5 がHであるか、又は R_1 がClであり、 R_2 がFであり、 R_3 がHであり、 R_4 がHであり、及び R_5 がHである場合、Bは

【化7】



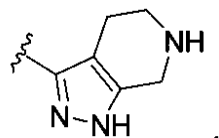
【0018】

以外である前記化合物。

【0019】

幾つかの実施形態において、 R_1 が CF_3 であり、 R_2 がHであり、 R_3 がFであり、 R_4 がHであり、及び R_5 がHであるか、又は R_1 がHであり、 R_2 が CF_3 であり、 R_3 がHであり、 R_4 が CF_3 であり、及び R_5 がHであるか、又は R_1 がClであり、 R_2 がHであり、 R_3 がHであり、 R_4 がFであり、及び R_5 がHであるか、又は R_1 が CF_3 であり、 R_2 がHであり、 R_3 がFであり、 R_4 がHであり、及び R_5 がHであるか、又は R_1 が CF_3 であり、 R_2 がFであり、 R_3 がHであり、 R_4 がHであり、及び R_5 がHであるか、又は R_1 がClであり、 R_2 がFであり、 R_3 がHであり、 R_4 がHであり、及び R_5 がHである場合、Bは、

【化8】



【0020】

以外である前記化合物又はその薬学的に許容され得る塩。

【0021】

幾つかの実施形態において、構造：

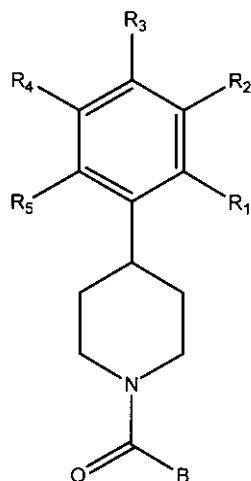
10

20

30

40

【化9】



10

【0022】

を有する前記化合物。

【0023】

幾つかの実施形態において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 は、それぞれ独立に、H、Cl、F 又は CF_3 である前記化合物。

20

【0024】

幾つかの実施形態において、

R_1 は CF_3 であり、 R_2 は F であり、 R_3 は F であり、 R_4 は H であり、及び R_5 は H であるか、又は

R_1 は CF_3 であり、 R_2 は F であり、 R_3 は H であり、 R_4 は H であり、及び R_5 は H であるか、又は

R_1 は CF_3 であり、 R_2 は F であり、 R_3 は H であり、 R_4 は F であり、及び R_5 は H であるか、又は

R_1 は CF_3 であり、 R_2 は H であり、 R_3 は F であり、 R_4 は F であり、及び R_5 は H であるか、又は

30

R_1 は CF_3 であり、 R_2 は H であり、 R_3 は H であり、 R_4 は H であり、及び R_5 は F であるか、又は

R_1 は CF_3 であり、 R_2 は H であり、 R_3 は F であり、 R_4 は H であり、及び R_5 は H であるか、又は

R_1 は CF_3 であり、 R_2 は H であり、 R_3 は H であり、 R_4 は Cl であり、及び R_5 は H であるか、又は

R_1 は CF_3 であり、 R_2 は Cl であり、 R_3 は H であり、 R_4 は H であり、及び R_5 は H であるか、又は

R_1 は H であり、 R_2 は CF_3 であり、 R_3 は H であり、 R_4 は CF_3 であり、及び R_5 は H であるか、又は

40

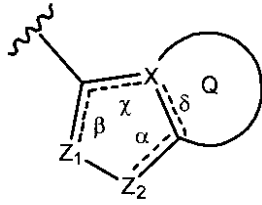
R_1 は Cl であり、 R_2 は H であり、 R_3 は H であり、 R_4 は F であり、及び R_5 は H であるか、又は

R_1 は Cl であり、 R_2 は F であり、 R_3 は H であり、 R_4 は H であり、及び R_5 は H である前記化合物。

【0025】

幾つかの実施形態において、B が、構造：

【化10】



【0026】

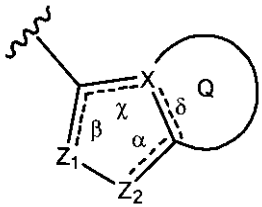
(ここで、
 、 、 、 及び はそれぞれ独立して存在しないか、又は存在し、存在する場合、それぞれは結合であり、
 XはC又はNであり、
 Z₁はNであり、
 Z₂はN又はNR₇であり、
 ここで、R₇は、H、C₁~C₄アルキル又はオキセタンであり、
 Qは、置換又は無置換の5、6又は7員環構造である)を有する前記化合物。

10

【0027】

幾つかの実施形態において、Bが、構造：

【化11】



20

【0028】

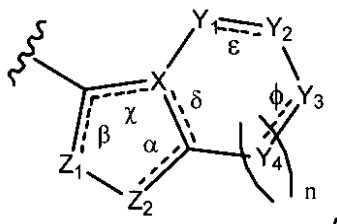
(ここで、
 が存在する場合、Z₁及びZ₂はNであり、XはNであり、 は存在し、 及び は存在せず、
 が存在しない場合、Z₁はNであり、Z₂はN-R₇であり、XはCであり、 と は存在し、 は存在しない)を有する前記化合物。

30

【0029】

幾つかの実施形態において、Bが、構造：

【化12】



40

【0030】

(ここで、
 nは、0~2の整数であり、
 、 、 、 、 及び は、それぞれ独立して存在しないか、又は存在し、存在する場合、それぞれは結合であり、

50

Z_1 はNであり、

Z_2 はN又はN - R_7 であり、

ここで、 R_7 はH、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル又はオキセタンであり、

X はC又はNであり、及び

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 及び出現毎の Y_4 は、それぞれ独立に、 CR_8 、 CH_2 、又はN - R_9 であり、

ここで、

R_8 は、H、ハロゲン、 OCH_3 、CN、又は CF_3 であり、及び

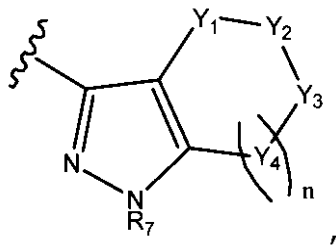
R_9 は、H、CN、オキセタン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、
($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル)、($C_1 \sim C_6$ アルキル) - OC
 H_3 、($C_1 \sim C_6$ アルキル) - CF_3 、 $C(O) - (C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $C(O)$
 $_2 - (C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $C(O) - NH_2$ $C(O)NH - (C_1 \sim C_6$ アルキル)
、 $C(O) - (C_6$ アリール)、 $C(O) - (C_6$ ヘテロアリール)、 $C(O) -$ ピロリ
ジン、 $C(O) -$ ピペリジン、 $C(O) -$ ピペラジン、($C_1 \sim C_6$ アルキル) - CO_2
H、($C_1 \sim C_6$ アルキル) - CO_2 ($C_1 \sim C_6$ アルキル) 又は $SO_2 - (C_1 \sim C_6$
アルキル) である) を有する前記化合物。

10

【0031】

幾つかの実施形態において、Bが、構造：

【化13】



20

【0032】

(ここで、

n は、0 であり、

R_7 は、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又はオキセタンであり、

Y_1 及び Y_3 は、それぞれ CH_2 であり、及び

Y_2 は、N - R_9 であり、

ここで、

R_9 は、H、CN、オキセタン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、
($C_1 \sim C_4$ アルキル) ($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル)、($C_1 \sim C_6$ アルキル) - OC
 H_3 、($C_1 \sim C_6$ アルキル) - CF_3 、 $C(O) - (C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $C(O)$
 $_2 - (C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $C(O) - NH_2$ $C(O)NH - (C_1 \sim C_6$ アルキル)
、 $C(O) - (C_6$ アリール)、 $C(O) - (C_6$ ヘテロアリール)、 $C(O) -$ ピロリ
ジン、 $C(O) -$ ピペリジン、 $C(O) -$ ピペラジン、($C_1 \sim C_6$ アルキル) - CO_2
H、($C_1 \sim C_6$ アルキル) - CO_2 ($C_1 \sim C_6$ アルキル) 又は $SO_2 - (C_1 \sim C_6$
アルキル) である) を有する前記化合物。

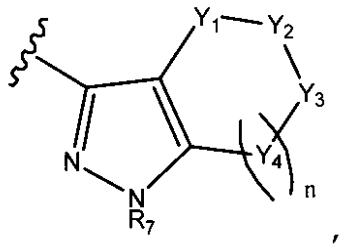
30

40

【0033】

幾つかの実施形態において、Bが、構造：

【化14】



【0034】

10

(ここで、

nは、1であり、

R₇は、H、C₁～C₄アルキル又はオキセタンであり、Y₁、Y₂及びY₄は、それぞれCH₂であり、及びY₃は、N-R₉であり、

ここで、

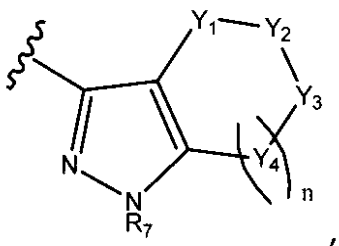
R₉は、H、CN、オキセタン、C₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、(C₁～C₄アルキル)(C₃～C₆シクロアルキル)、(C₁～C₆アルキル)-OCH₃、(C₁～C₆アルキル)-CF₃、C(O)-(C₁～C₆アルキル)、C(O)₂-(C₁～C₆アルキル)、C(O)-NH₂C(O)NH-(C₁～C₆アルキル)、C(O)-(C₆アリール)、C(O)-(C₆ヘテロアリール)、C(O)-ピロリジン、C(O)-ピペリジン、C(O)-ピペラジン、(C₁～C₆アルキル)-CO₂H、(C₁～C₆アルキル)-CO₂(C₁～C₆アルキル)又はSO₂-(C₁～C₆アルキル)である)を有する前記化合物。

20

【0035】

幾つかの実施形態において、Bが、構造：

【化15】



30

【0036】

(ここで、

nは、1であり、

R₇は、H、C₁～C₄アルキル又はオキセタンであり、Y₁、Y₃及びY₄は、それぞれCH₂であり、及びY₂は、N-R₉であり、

ここで、

R₉は、H、CN、オキセタン、C₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、(C₁～C₄アルキル)(C₃～C₆シクロアルキル)、(C₁～C₆アルキル)-OCH₃、(C₁～C₆アルキル)-CF₃、C(O)-(C₁～C₆アルキル)、C(O)₂-(C₁～C₆アルキル)、C(O)-NH₂C(O)NH-(C₁～C₆アルキル)、C(O)-(C₆アリール)、C(O)-(C₆ヘテロアリール)、C(O)-ピロリジン、C(O)-ピペリジン、C(O)-ピペラジン、(C₁～C₆アルキル)-CO₂H、(C₁～C₆アルキル)-CO₂(C₁～C₆アルキル)又はSO₂-(C₁～C₆アルキル)である)を有する前記化合物。

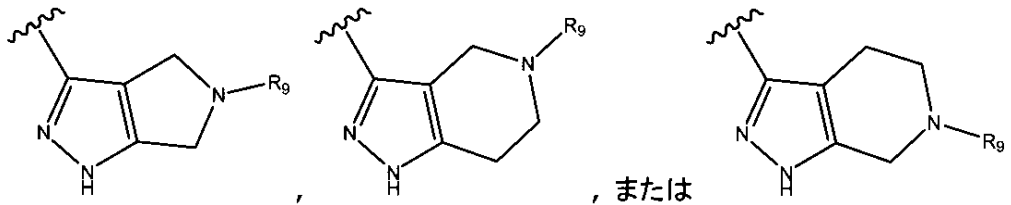
40

50

【0037】

幾つかの実施形態において、Bが、構造：

【化16】



10

【0038】

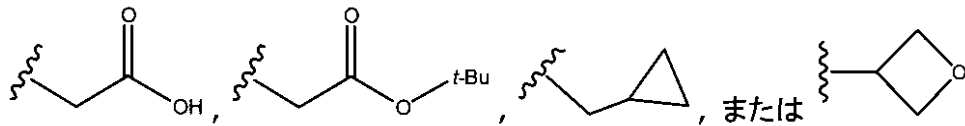
を有する前記化合物。

【0039】

幾つかの実施形態において、

R_9 が、H、CN、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、t-Bu、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2C(CH_3)_3$ 、 CH_2CF_3 、 $CH_2CH_2CF_3$ 、 CH_2OCH_3 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、

【化17】



20

【0040】

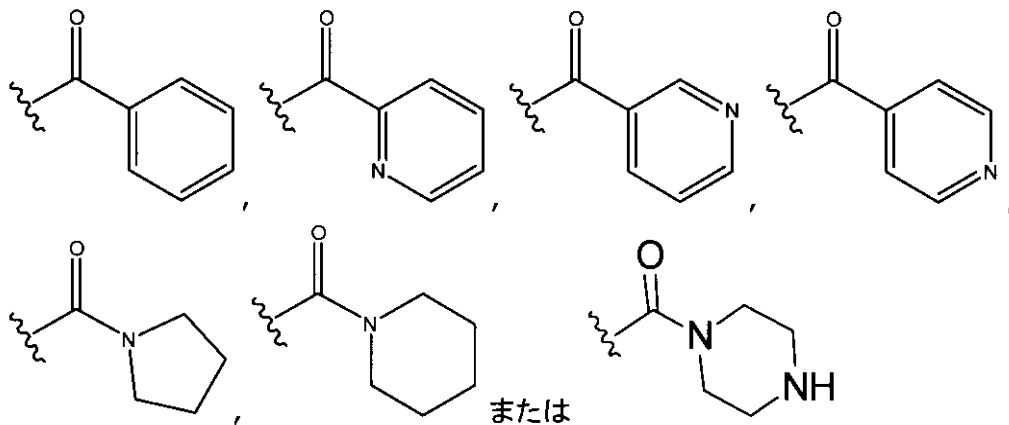
である前記化合物。

【0041】

幾つかの実施形態において、

R_9 が、 SO_2-CH_3 、 $C(O)-CH_3$ 、 $C(O)-CH_2CH_3$ 、 $C(O)-CH_2CH_2CH_3$ 、 $C(O)-CH(CH_3)_2$ 、 $C(O)-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $C(O)-t-Bu$ 、 $C(O)-OCH_3$ 、 $C(O)-NHCH_3$ 、

【化18】



40

【0042】

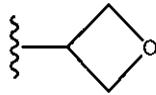
である前記化合物。

【0043】

幾つかの実施形態において、

R_7 が、H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、又は

【化19】



【0044】

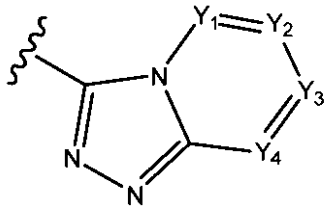
である前記化合物。

【0045】

幾つかの実施形態において、Bが、構造：

【化20】

10



【0046】

(ここで、

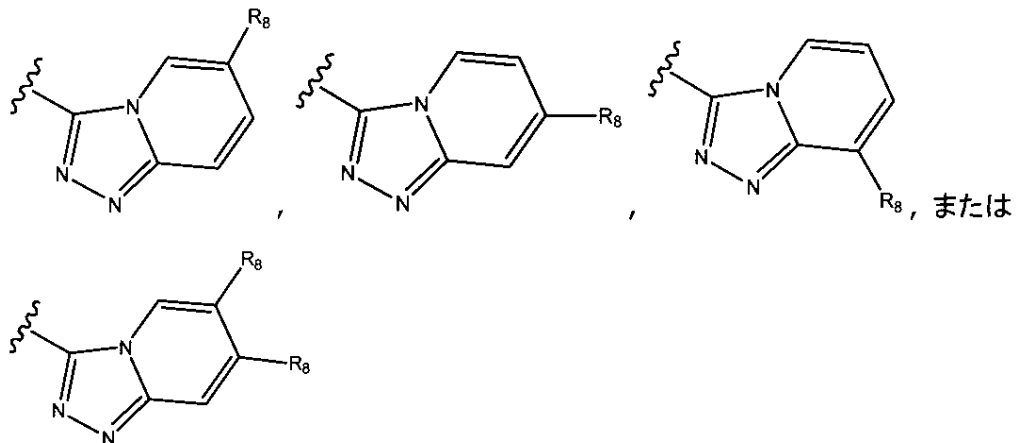
Y₁、Y₂、Y₃及びY₄は、それぞれ独立にCR₈又はNであり、ここで、各R₈は、独立にH、ハロゲン、OCH₃、CN、又はCF₃である)を有する前記化合物。

20

【0047】

幾つかの実施形態において、Bが、構造：

【化21】



30

【0048】

を有する前記化合物。

40

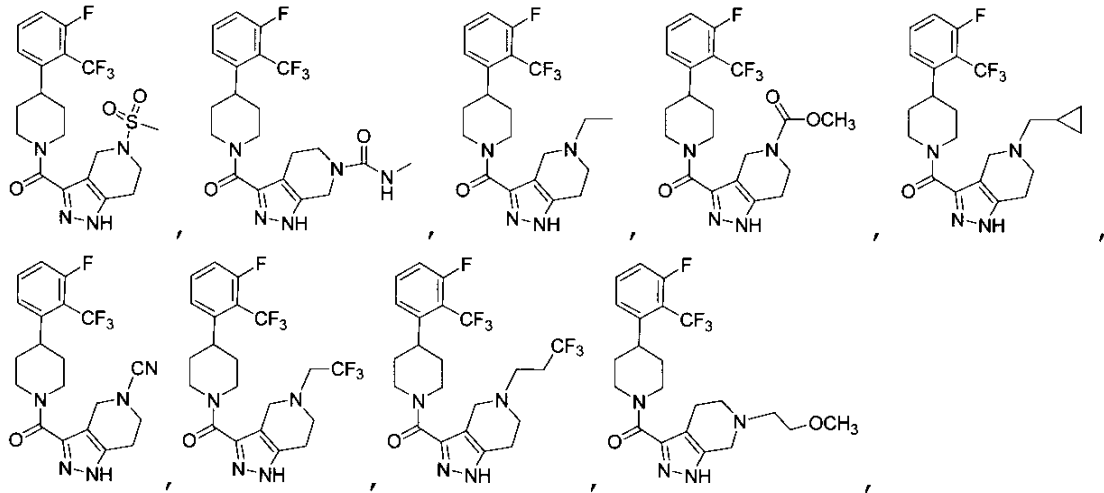
【0049】

幾つかの実施形態において、各R₈が、CN又はOCH₂である前記化合物。

【0050】

幾つかの実施形態において、構造：

【化 2 2 - 1】



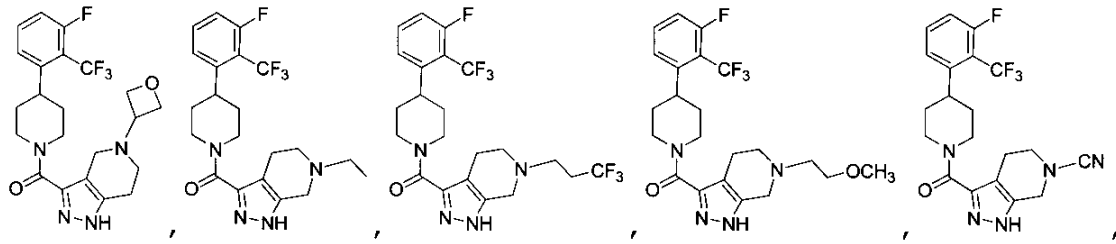
10

(つづく)

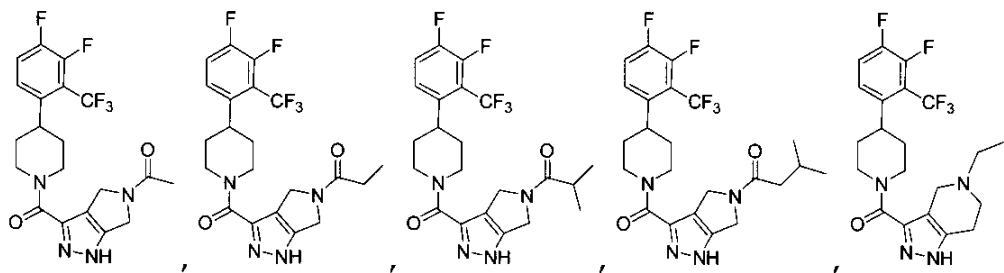
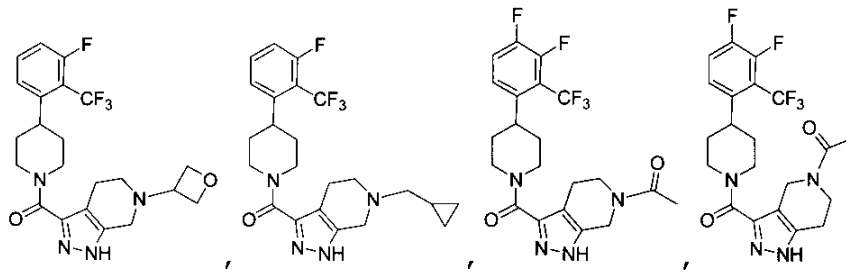
【 0 0 5 1 】

【化 2 2 - 2】

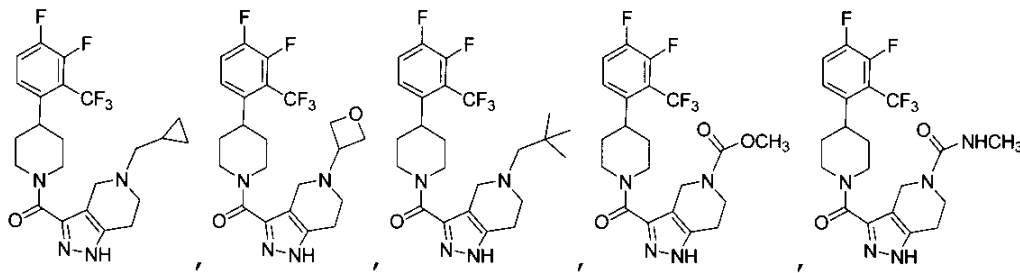
(つづき)



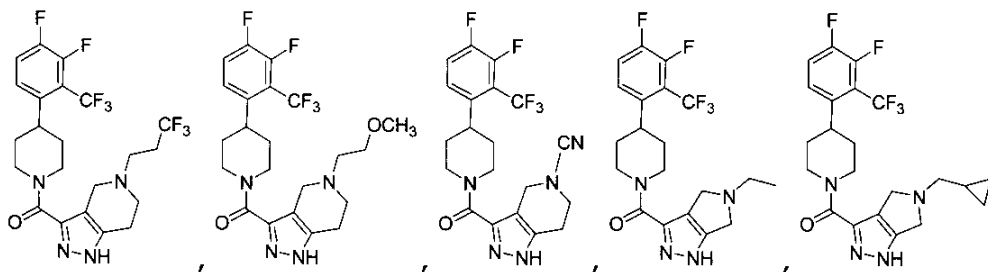
10



20



30



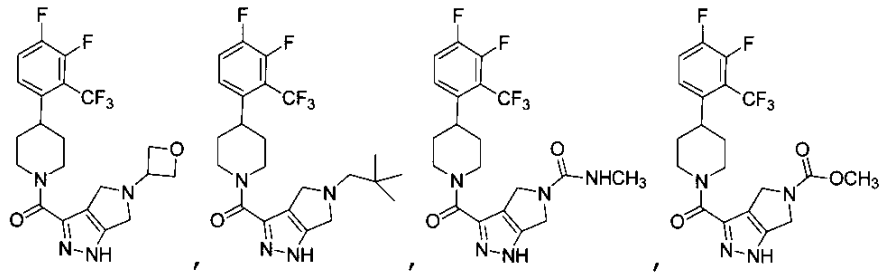
40

(つづく)

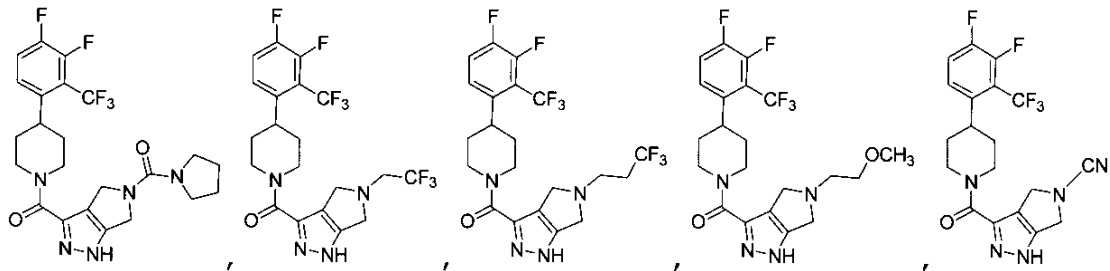
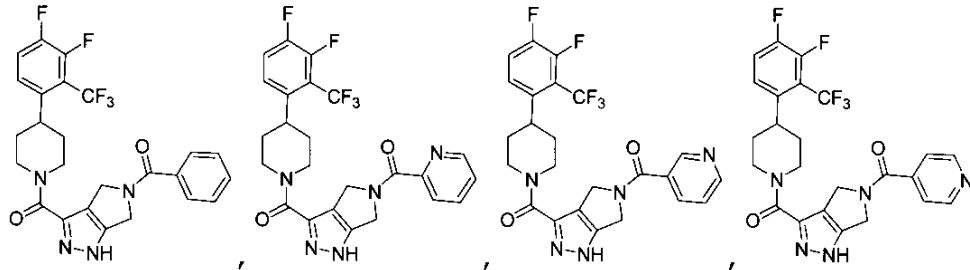
【 0 0 5 2】

【化 2 2 - 3】

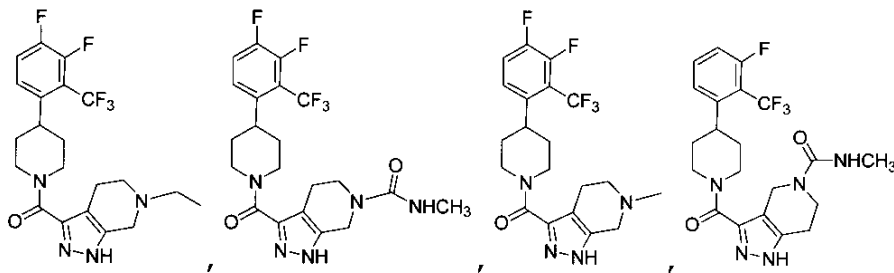
(つづき)



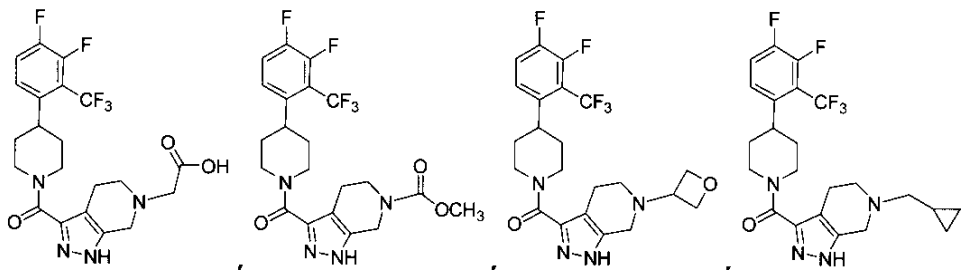
10



20



30



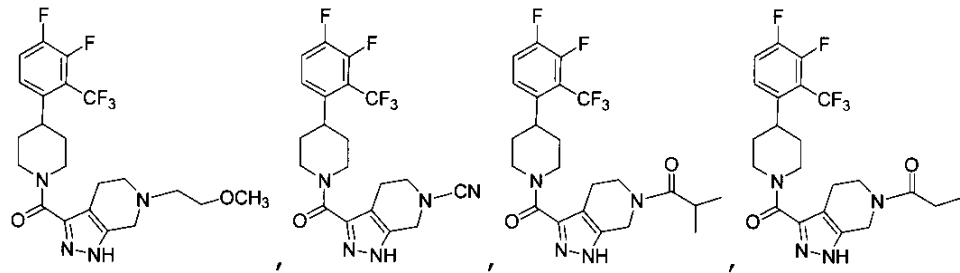
40

(つづく)

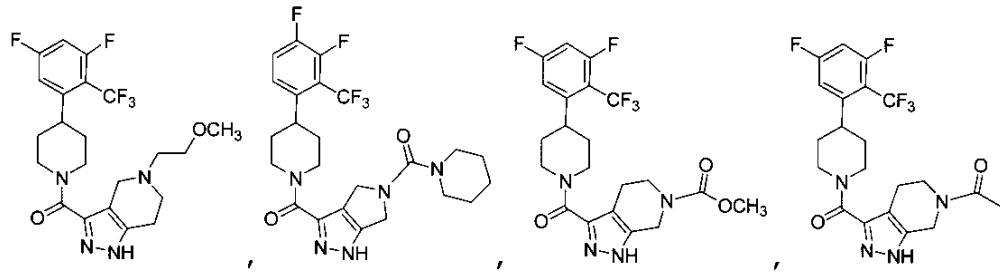
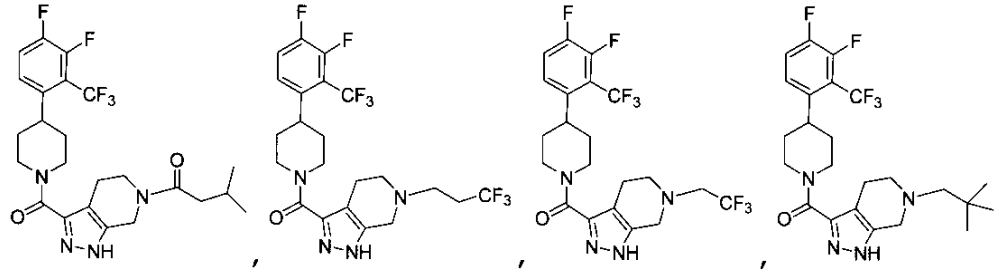
【 0 0 5 3】

【化 2 2 - 4】

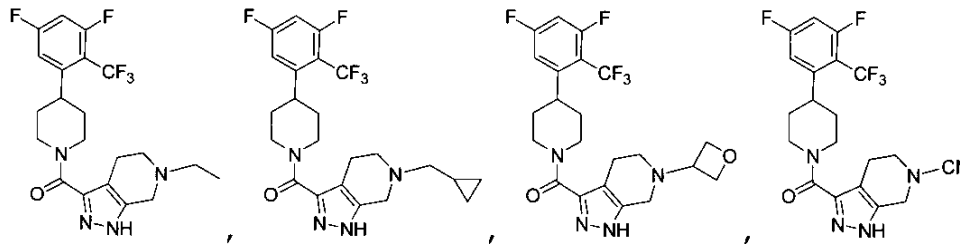
(つづき)



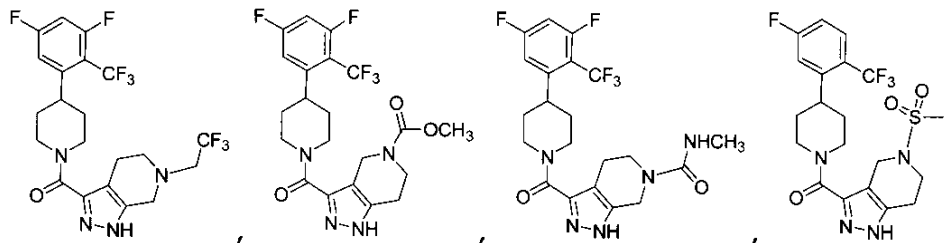
10



20



30



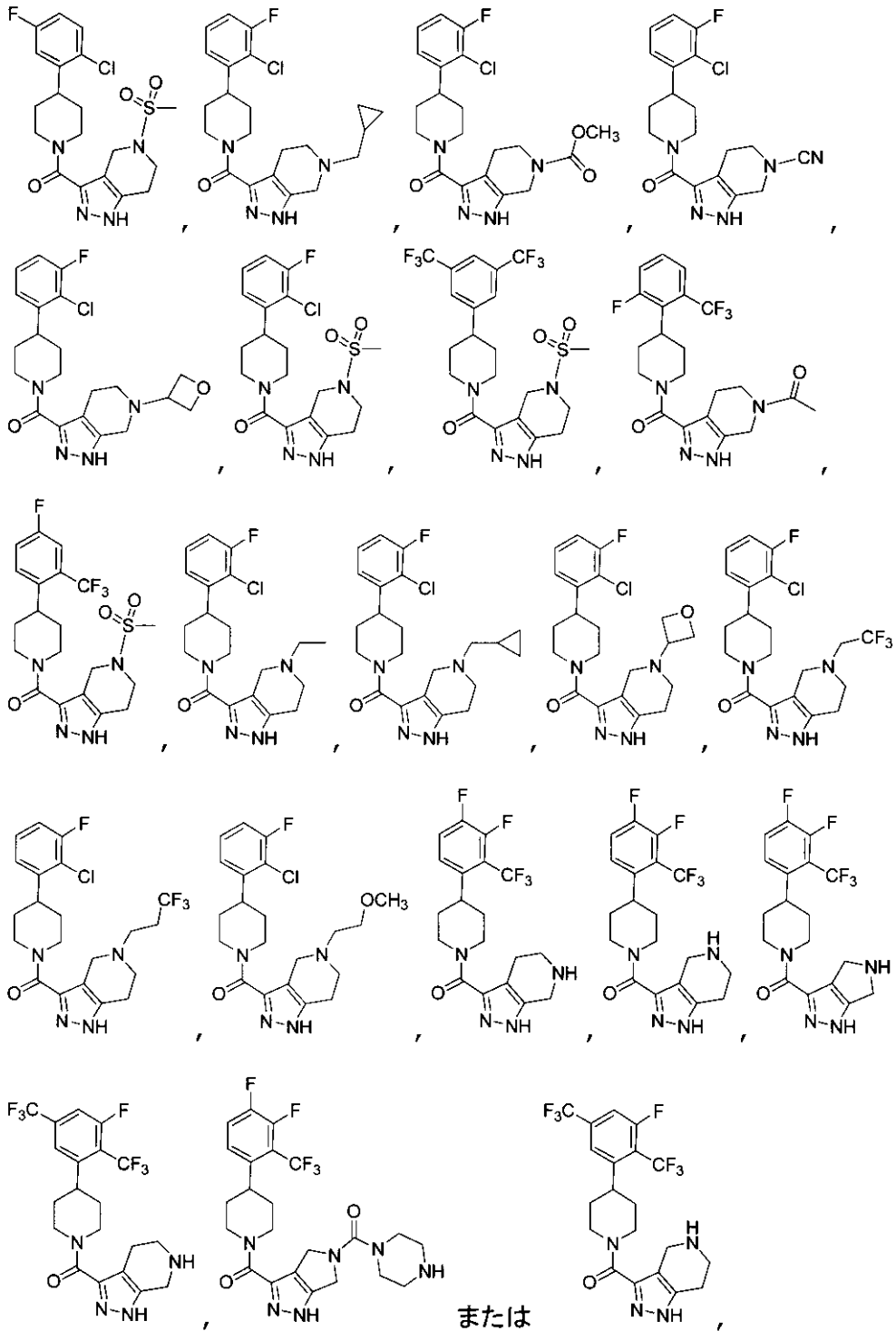
(つづく)

40

【 0 0 5 4 】

【化22-5】

(つづき)



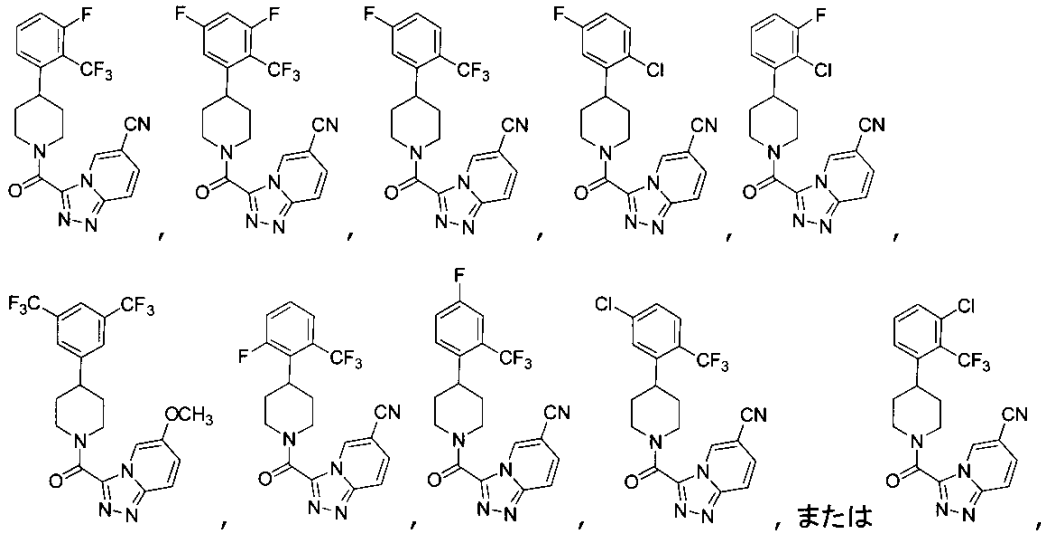
【0055】

を有する前記化合物、又は前記化合物の薬学的に許容され得る塩。

【0056】

幾つかの実施形態において、構造：

【化23】



10

【0057】

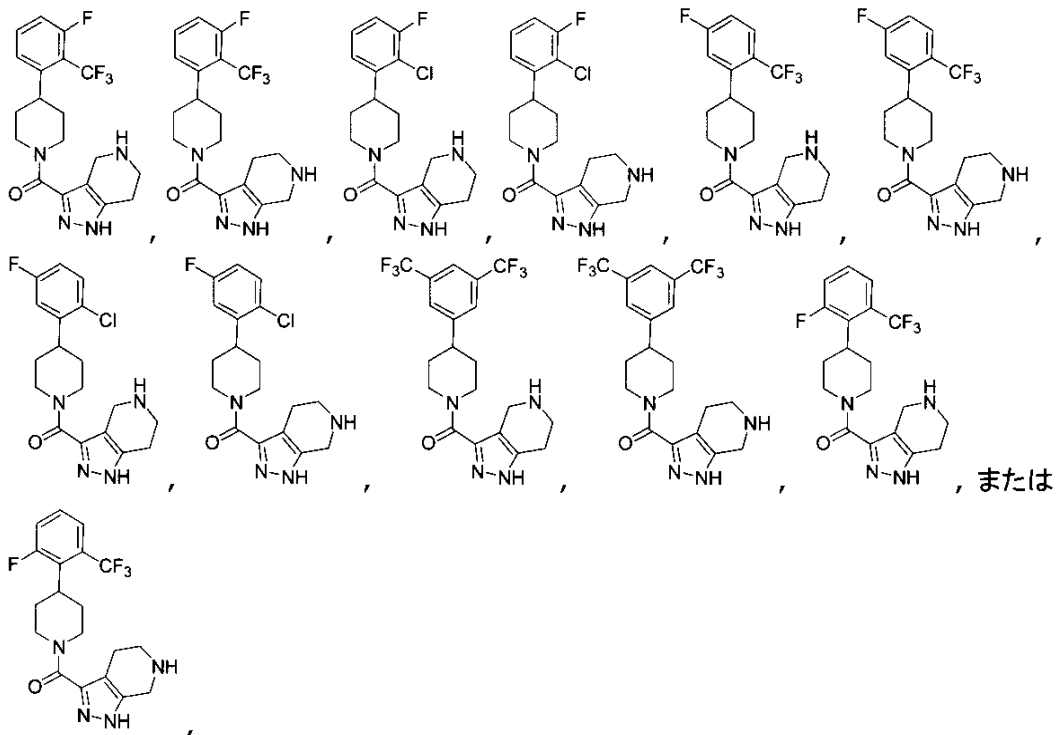
である前記化合物、又は前記化合物の薬学的に許容され得る塩。

【0058】

幾つかの実施形態において、構造：

20

【化24】



30

40

【0059】

を有する前記化合物、又は前記化合物の薬学的に許容され得る塩。

【0060】

本発明は、上記化合物の何れか1種類及び薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物を提供する。

【0061】

本発明は、網膜での過剰なりボフスチンの蓄積によって特徴づけられる疾患に苦しんで

50

いる治療対象体における当該疾患を治療するための方法であって、有効量の上記化合物の何れか1種類を前記治療対象体に投与することを含む方法を提供する。

【0062】

本発明は、本発明の化合物及び薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物を提供する。

【0063】

本発明は、網膜での過剰なりポフスチンの蓄積によって特徴づけられる疾患に苦しんでいる治療対象体における当該疾患を治療するための方法であって、有効量の本発明の化合物又は本発明の組成物を前記治療対象体に投与することを含む方法を提供する。

【0064】

幾つかの実施形態において、前記疾患は、ビスレチノイド媒介黄斑変性によって更に特徴づけられる。

【0065】

幾つかの実施形態において、前記化合物の量は、治療対象体においてRBP4の血清濃度を低下させるのに有効なものである。

【0066】

幾つかの実施形態において、前記化合物の量は、治療対象体においてリポフスチン中のビスレチノイドの網膜濃度を低下させるのに有効なものである。

【0067】

幾つかの実施形態において、ビスレチノイドはA2Eである。幾つかの実施形態において、ビスレチノイドはイソA2Eである。幾つかの実施形態において、ビスレチノイドは、A2-DHP-PEである。幾つかの実施形態において、ビスレチノイドは、atRALジ-PEである。

【0068】

幾つかの実施形態において、網膜における過剰なりポフスチンの蓄積によって特徴づけられる疾患は、加齢黄斑変性である。

【0069】

幾つかの実施形態において、網膜における過剰なりポフスチンの蓄積によって特徴づけられる疾患は、乾性(萎縮型)加齢黄斑変性である。

【0070】

幾つかの実施形態において、網膜における過剰なりポフスチンの蓄積によって特徴づけられる疾患は、シュタルガルト病である。

【0071】

幾つかの実施形態において、網膜における過剰なりポフスチンの蓄積によって特徴づけられる疾患は、ベスト病である。

【0072】

幾つかの実施形態において、網膜における過剰なりポフスチンの蓄積によって特徴づけられる疾患は、成人卵黄様黄斑症である。

【0073】

幾つかの実施形態において、網膜における過剰なりポフスチンの蓄積によって特徴づけられる疾患は、シュタルガルト様黄斑ジストロフィーである。

【0074】

幾つかの実施形態において、治療対象体は哺乳動物である。幾つかの実施形態において、哺乳動物はヒトである。

【0075】

幾つかの実施形態において、R₉は、H、C₁~C₄アルキル、C₃~C₆シクロアルキル、(C₁~C₄アルキル)-CF₃、(C₁~C₄アルキル)-OCH₃、(C₁~C₄アルキル)-ハロゲン、SO₂-(C₁~C₄アルキル)、SO₂-(C₁~C₄アルキル)-CF₃、SO₂-(C₁~C₄アルキル)-OCH₃、SO₂-(C₁~C₄アルキル)-ハロゲン、C(O)-(C₁~C₄アルキル)、C(O)-(C₁~C₄ア

10

20

30

40

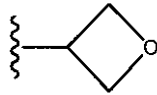
50

ルキル) - CF₃、C(O) - (C₁ ~ C₄ アルキル) - OCH₃、C(O) - (C₁ ~ C₄ アルキル) - ハロゲン、C(O) - NH - (C₁ ~ C₄ アルキル)、C(O) - N(C₁ ~ C₄ アルキル)₂、(C₁ ~ C₄ アルキル) - C(O)OH、C(O) - NH₂ 又はオキセタンである。

【0076】

幾つかの実施形態において、R₉ は、H、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、CH₂CH(CH₃)₂、t-Bu、CH₂OCH₃、CH₂CF₃、CH₂Cl、CH₂F、CH₂CH₂OCH₃、CH₂CH₂CF₃、CH₂CH₂Cl、CH₂CH₂F、又は

【化25】



10

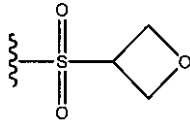
【0077】

である。

【0078】

幾つかの実施形態において、R₉ は、SO₂ - CH₃、SO₂ - CH₂CH₃、SO₂ - CH₂CH₂CH₃、SO₂ - CH(CH₃)₂、SO₂ - CH₂CH(CH₃)₂、SO₂ - t-Bu、SO₂ - CH₂OCH₃、SO₂ - CH₂CF₃、SO₂ - CH₂Cl、SO₂ - CH₂F、SO₂ - CH₂CH₂OCH₃、SO₂ - CH₂CH₂CF₃、SO₂ - CH₂CH₂Cl、SO₂ - CH₂CH₂F、又は

【化26】



20

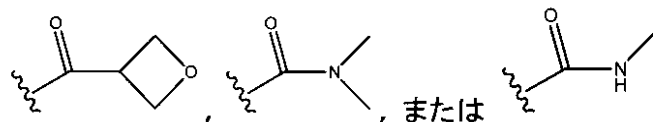
【0079】

である。

【0080】

幾つかの実施形態において、R₉ は、C(O) - CH₃、C(O) - CH₂CH₃、C(O) - CH₂CH₂CH₃、C(O) - CH(CH₃)₂、C(O) - CH₂CH(CH₃)₂、C(O) - t-Bu、C(O) - CH₂OCH₃、C(O) - CH₂CF₃、C(O) - CH₂Cl、C(O) - CH₂F、C(O) - CH₂CH₂OCH₃、C(O) - CH₂CH₂CF₃、C(O) - CH₂CH₂Cl、C(O) - CH₂CH₂F、

【化27】



40

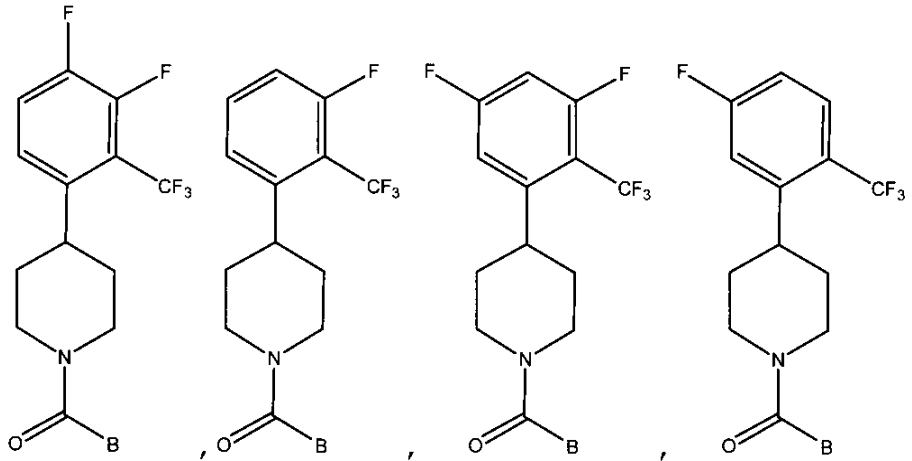
【0081】

である。

【0082】

幾つかの実施形態において、構造：

【化28-1】



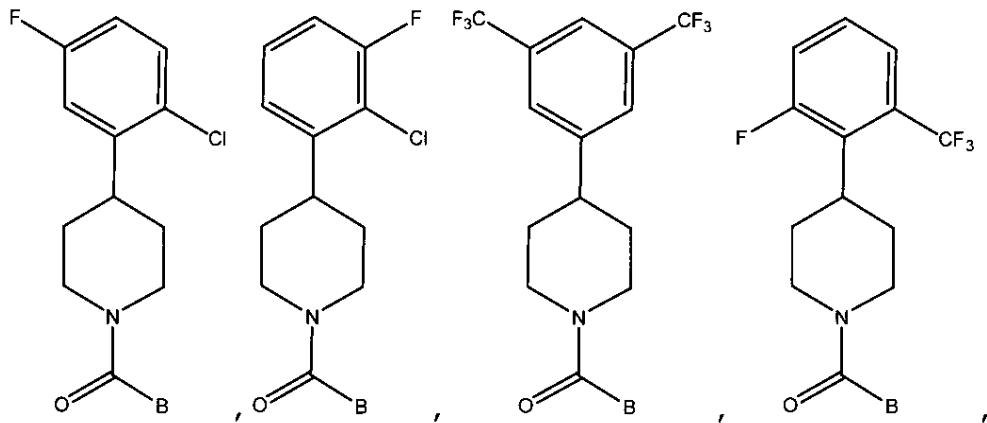
10

(つづく)

【0083】

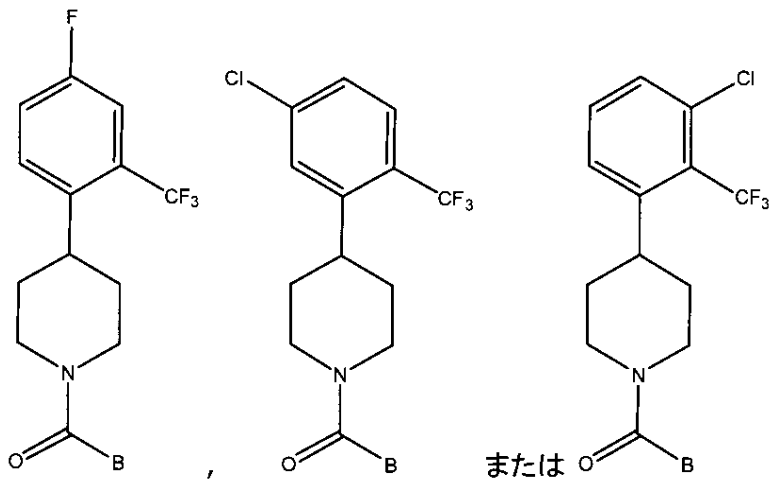
【化28-2】

(つづき)



20

30



40

【0084】

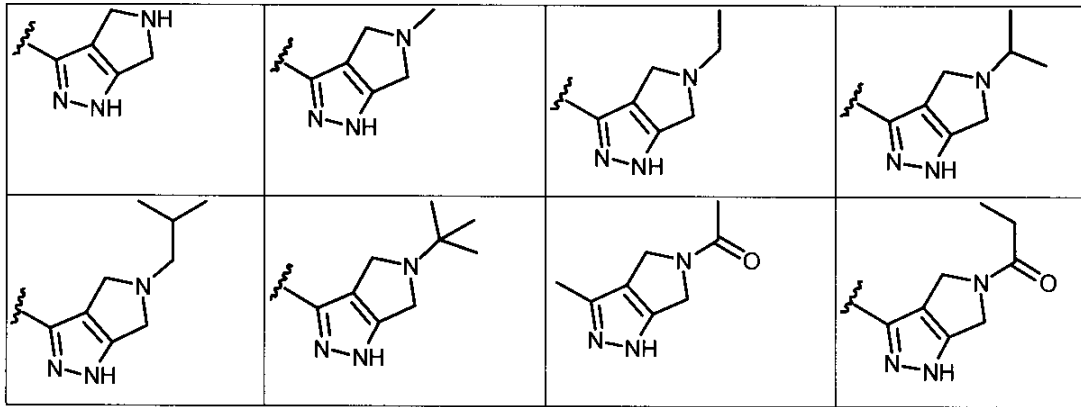
を有する前記化合物又はそれらの薬学的に許容され得る塩。

【0085】

前記化合物の幾つかの実施形態において、Bは、構造：

50

【化 2 9 - 1】

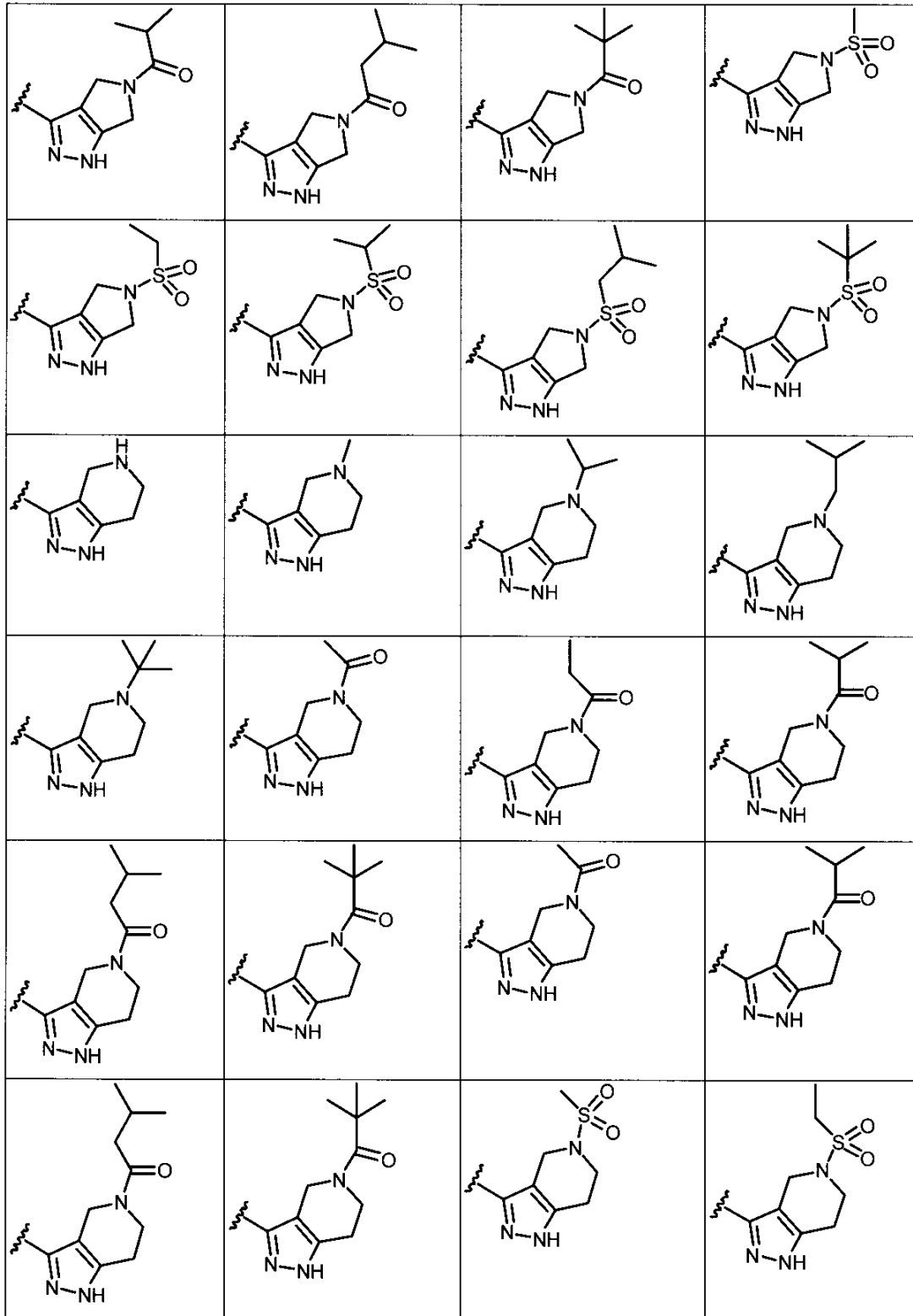


(つづく)

【 0 0 8 6 】

【化 2 9 - 2】

(つづき)



10

20

30

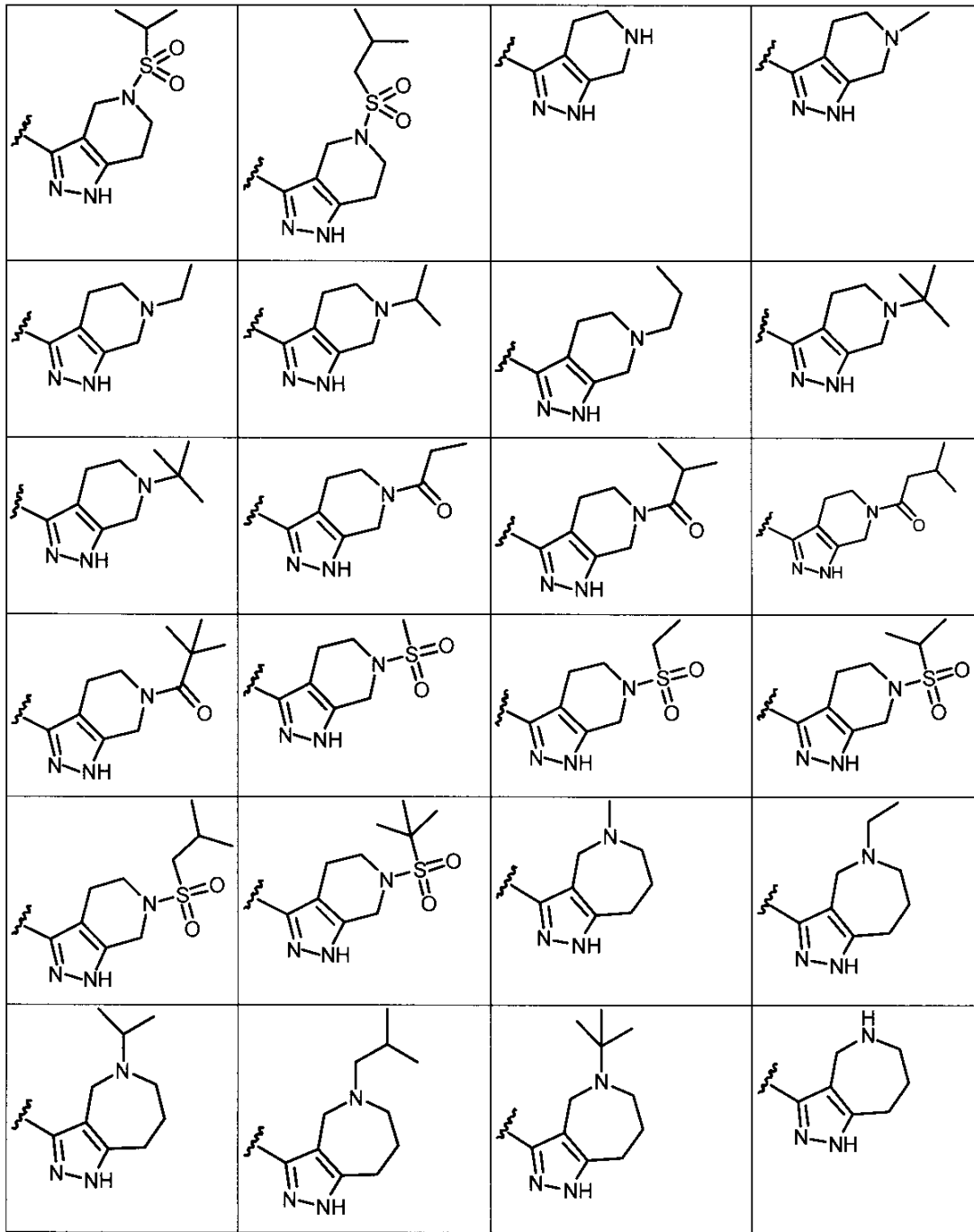
40

(つづく)

【 0 0 8 7 】

【化 2 9 - 3】

(つづき)



10

20

30

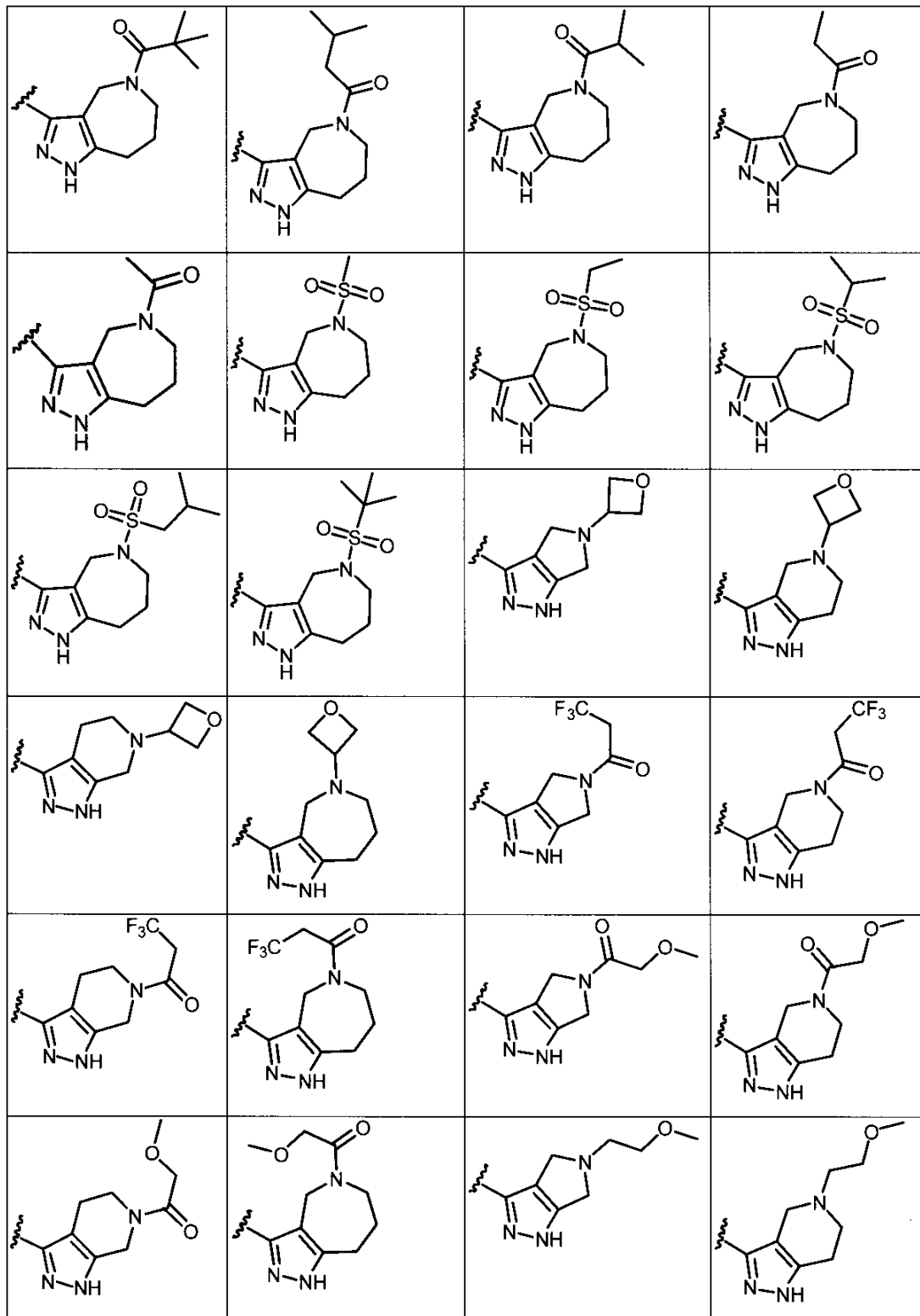
(つづく)

40

【 0 0 8 8 】

【化 2 9 - 4】

(つづき)



10

20

30

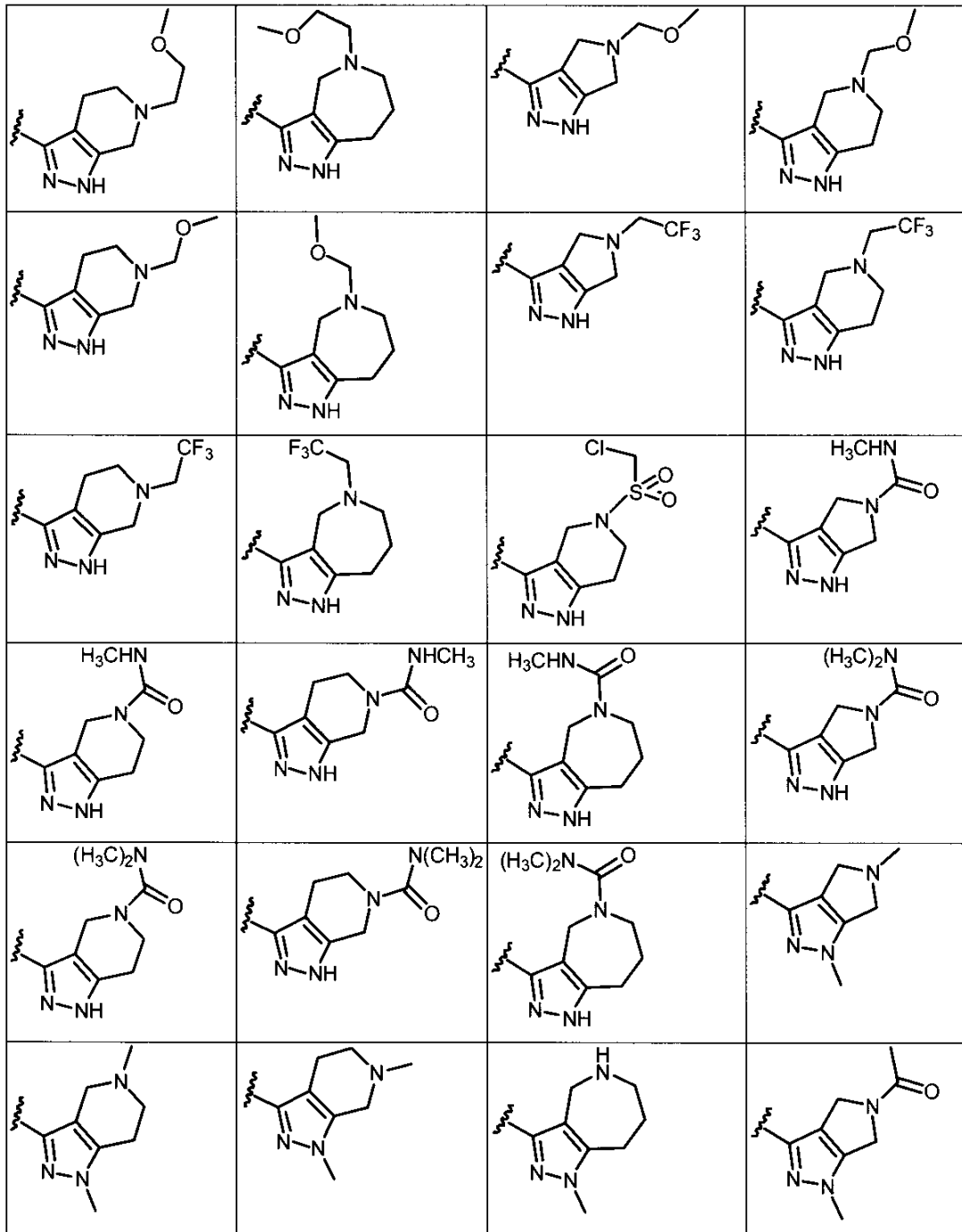
40

(つづ)

【 0 0 8 9 】

【化 2 9 - 5】

(つづき)



10

20

30

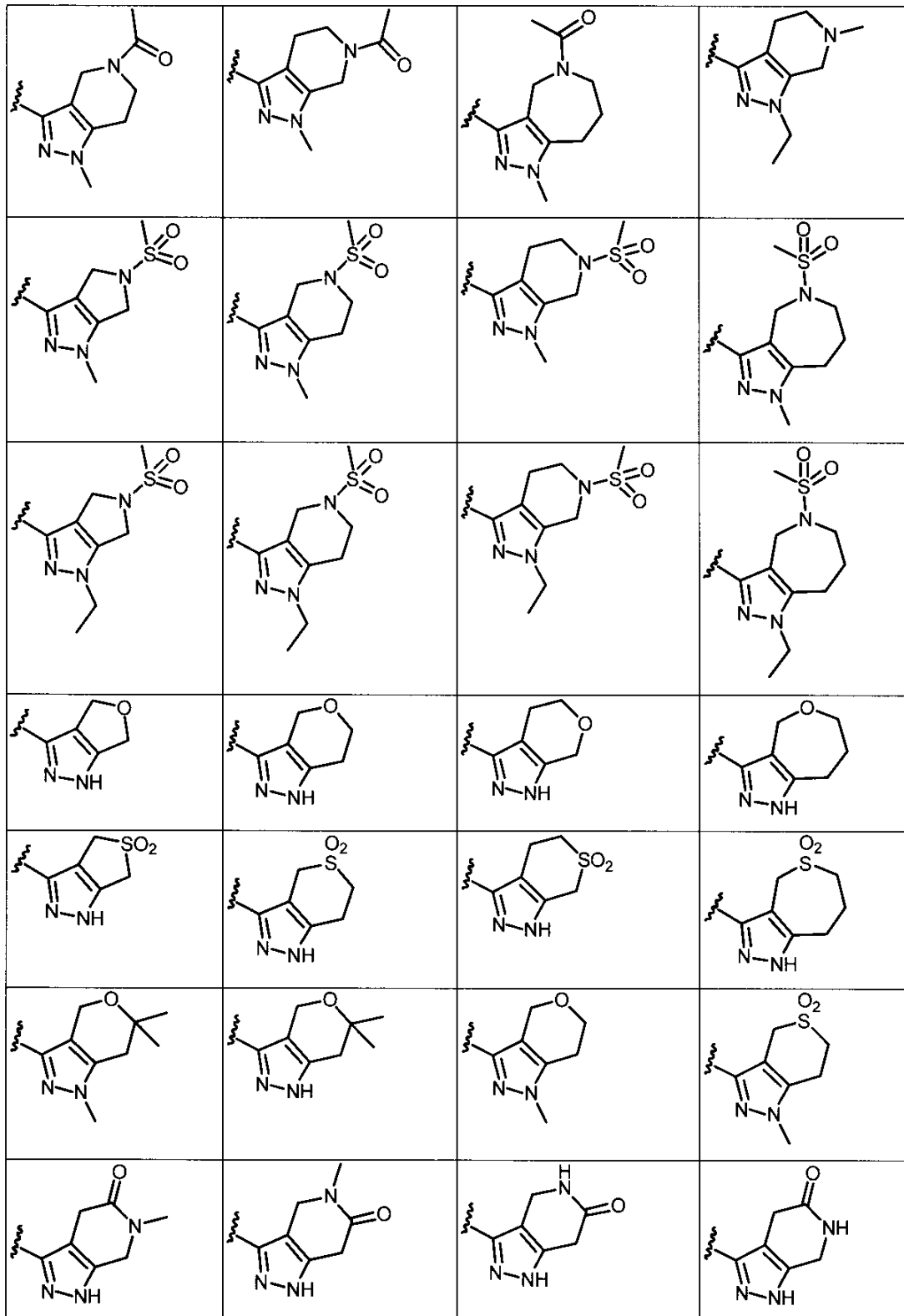
(つづく)

40

【 0 0 9 0 】

【化 29 - 6】

(つづき)



10

20

30

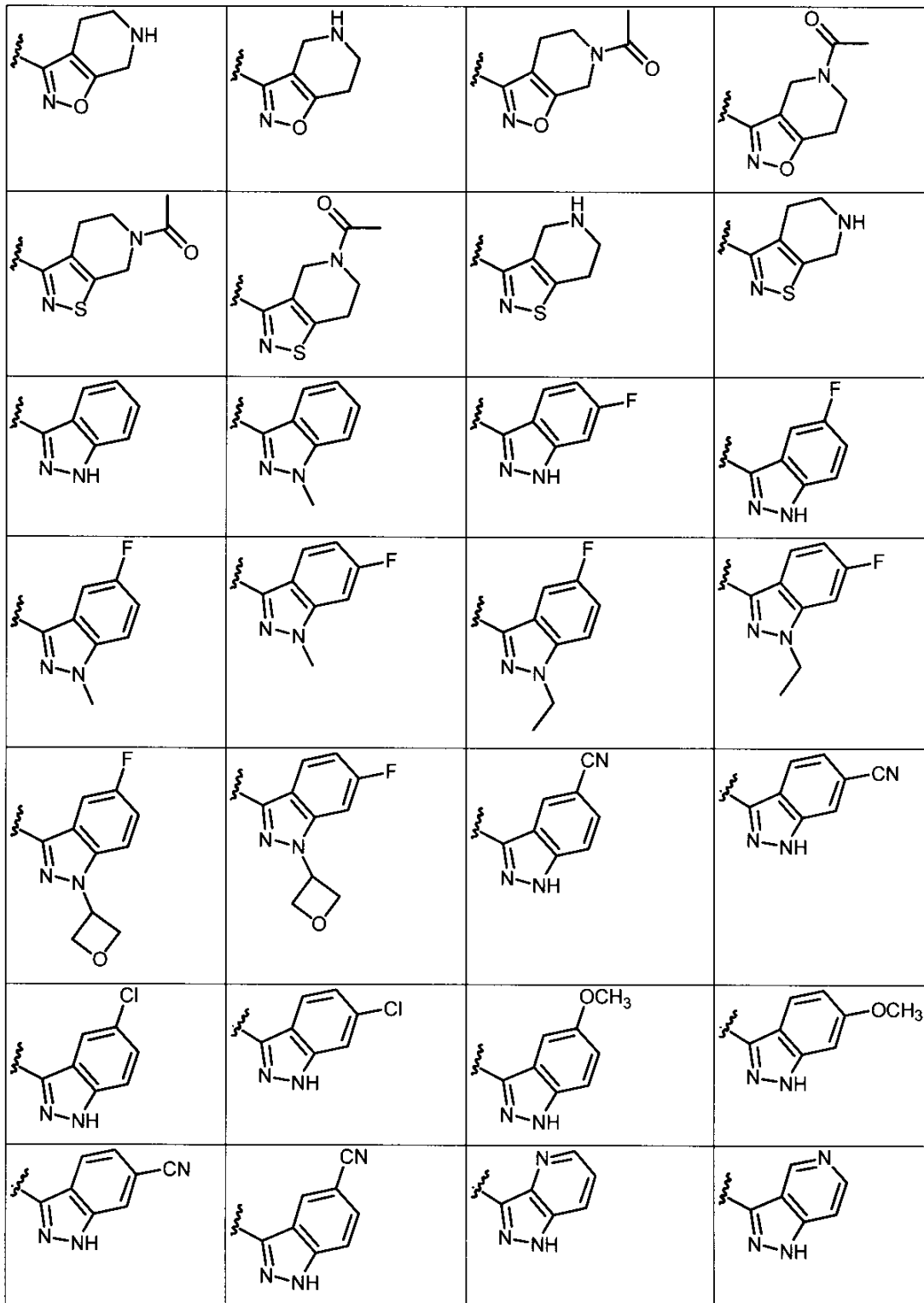
40

(つづく)

【 0 0 9 1 】

【化 2 9 - 7】

(つづき)



10

20

30

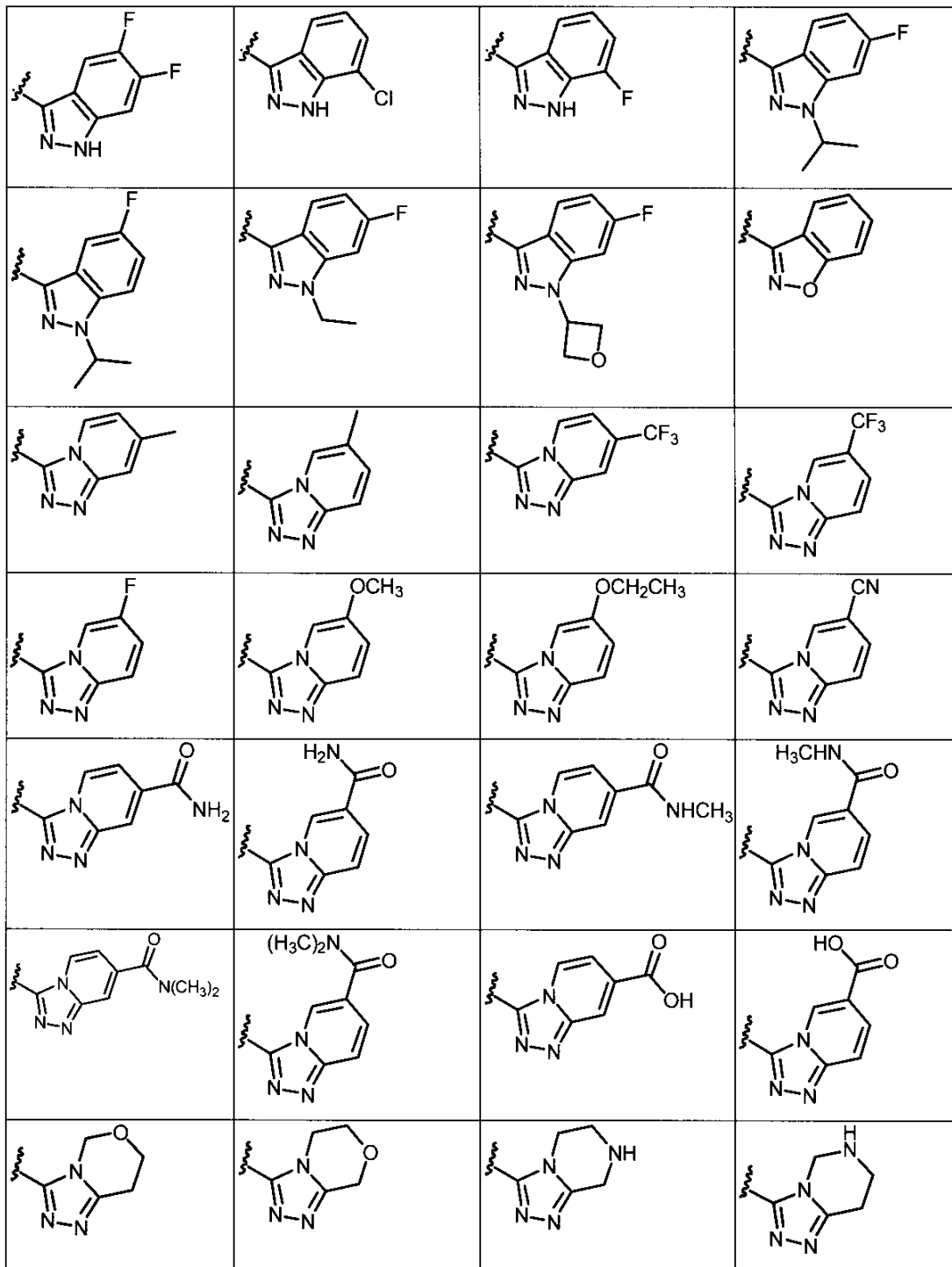
40

(つづ)

【 0 0 9 2 】

【化29-8】

(つづき)



10

20

30

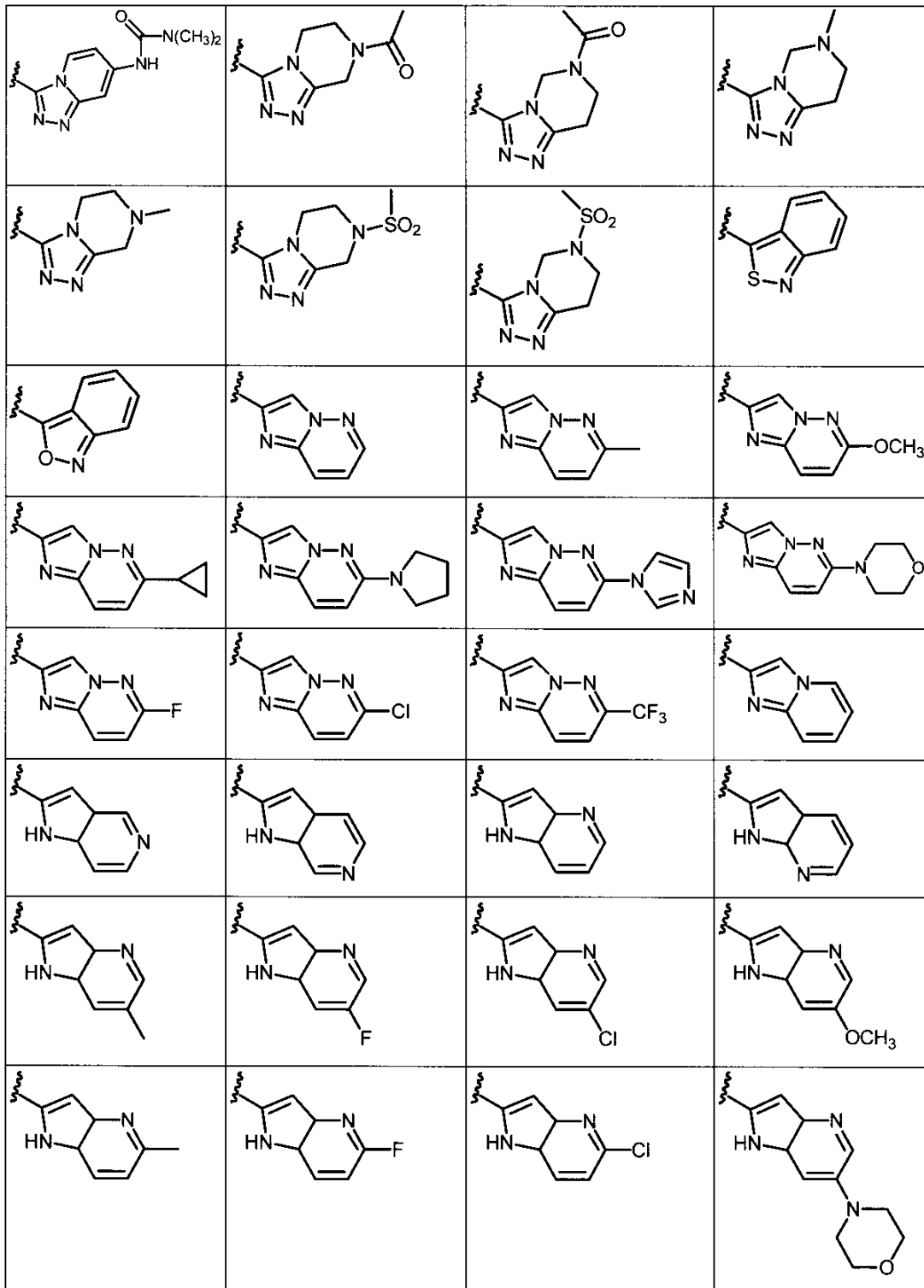
40

(つづく)

【0093】

【化29-9】

(つづき)



10

20

30

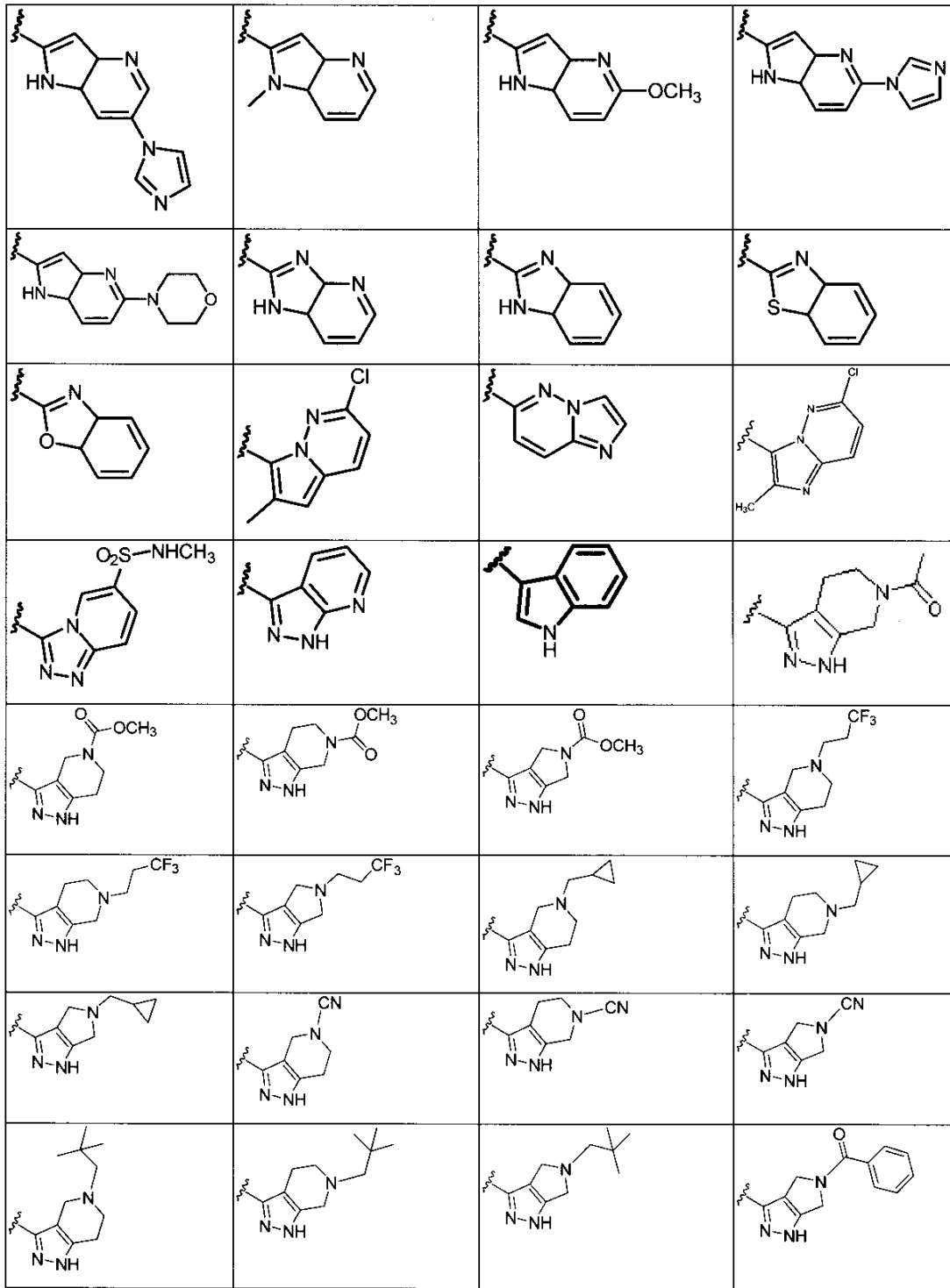
40

(つづく)

【0094】

【化 29 - 10】

(つづき)



10

20

30

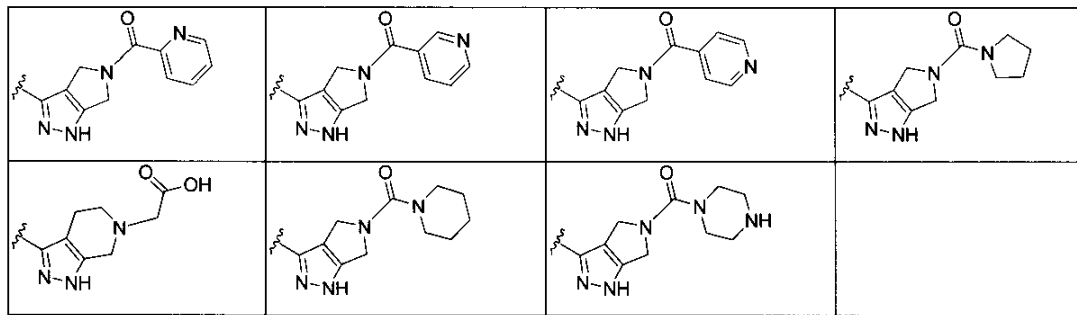
40

(つづく)

【 0095】

【化 29 - 11】

(つづき)



10

【0096】

を有する。

【0097】

本発明は、本発明の化合物及び薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物を提供する。

【0098】

本発明は、網膜での過剰なリポフスチンの蓄積によって特徴づけられる疾患に苦しんでいる治療対象体における当該疾患を治療するための方法であって、哺乳動物に有効量の本発明の化合物又は本発明の組成物を投与することを含む方法を提供する

20

前記方法の幾つかの実施形態において、前記疾患は、ビスレチノイド媒介黄斑変性により更に特徴づけられる。

【0099】

前記方法の幾つかの実施形態において、前記化合物の量は、哺乳動物においてRBP4の血清濃度を低下させるのに有効なものである。

【0100】

前記方法の幾つかの実施形態において、前記化合物の量は、哺乳類においてリポフスチン中のビスレチノイドの網膜濃度を低下させるのに有効なものである。

【0101】

前記方法の幾つかの実施形態において、ビスレチノイドはA2Eである。前記方法の幾つかの実施形態において、ビスレチノイドはイソA2Eである。前記方法の幾つかの実施形態において、ビスレチノイドはA2-DHP-PEである。前記方法の幾つかの実施形態において、ビスレチノイドはatRALジ-PEである。

30

【0102】

前記方法の幾つかの実施形態において、網膜における過剰なリポフスチンの蓄積によって特徴づけられる疾患は、加齢黄斑変性である。

【0103】

前記方法の幾つかの実施形態において、網膜における過剰なリポフスチンの蓄積によって特徴づけられる疾患は、乾性(萎縮型)加齢黄斑変性である。

40

【0104】

前記方法の幾つかの実施形態において、網膜における過剰なリポフスチンの蓄積によって特徴づけられる疾患は、シュタルガルト病である。

【0105】

前記方法の幾つかの実施形態において、網膜における過剰なリポフスチンの蓄積によって特徴づけられる疾患は、ベスト病である。

【0106】

前記方法の幾つかの実施形態において、網膜における過剰なリポフスチンの蓄積によって特徴づけられる疾患は、成人卵黄様黄斑症である。

【0107】

50

前記方法の幾つかの実施形態において、網膜における過剰なリポフスチンの蓄積によって特徴づけられる疾患は、シュタルガルト様黄斑ジストロフィーである。

【0108】

幾つかの実施形態において、ビスレチノイド媒介黄斑変性は、加齢黄斑変性又はシュタルガルト病である。

【0109】

幾つかの実施形態において、ビスレチノイド媒介黄斑変性は、加齢黄斑変性である。

【0110】

幾つかの実施形態において、ビスレチノイド媒介黄斑変性は、乾性（萎縮型）加齢黄斑変性である。

10

【0111】

幾つかの実施形態において、ビスレチノイド媒介黄斑変性は、シュタルガルト病である。

【0112】

幾つかの実施形態において、ビスレチノイド媒介黄斑変性は、ベスト病である。

【0113】

幾つかの実施形態において、ビスレチノイド媒介黄斑変性は、成人卵黄様黄斑症である。

【0114】

幾つかの実施形態において、ビスレチノイド媒介黄斑変性は、シュタルガルト様黄斑ジストロフィーである。

20

【0115】

ビスレチノイド媒介黄斑変性は、網膜色素上皮におけるリポフスチン沈着物の蓄積を含み得る。

【0116】

本明細書中で使用するとき、「ビスレチノイドリポフスチン」は細胞毒性のビスレチノイドを含むリポフスチンである。細胞毒性のビスレチノイドは、必ずしも限定されないが、A2E、イソA2E、atRALジ-PE、及びA2-DHP-PEを含む（図1、2及び3）。

【0117】

本発明は、3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル基を含む非レチノールピペリジン化合物を提供する。この特徴は、効力を有意に増加させ、分子の薬剤動態特性を向上させる。

30

【0118】

本発明は、3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル基を含む非レチノールピペリジン化合物を提供する。この特徴は、効力を有意に増加させ、分子の薬剤動態特性を向上させる。

【0119】

本発明は、二又は三置換フェニル基を含む非レチノールピペリジン化合物を提供する。この特徴は、効力を有意に増加させ、分子の薬剤動態特性を向上させる。

40

【0120】

別段の指定がある場合を除いて、この発明の化合物の構造が不斉炭素原子を含む場合、その化合物はラセミ化合物、ラセミ混合物及び単離された単一のエナンチオマーとして存在することが理解される。これらの化合物のそのような異性体の形態の全ては、明確にこの発明に含まれる。別段の指定がある場合を除いて、各ステレオジェン炭素は、R又はS立体配置であり得る。従って、別段の指示がない限り、そのような非対称性から生じる異性体（例えば、全ての鏡像異性体及びジアステレオマー）がこの発明の範囲内に含まれることが理解されるべきである。そのような異性体は、古典的な分離技術によって、及びJ・ジェイクス（Jacques）、A・コレット（Collet）及びS・ウィレン（Wilén）によるジョン・ワイリー・アンド・サンズ出版、NY、1981の「鏡像異性体、ラセミ体及び分

50

解」に記載されているような立体化学的に制御された合成によって、実質的に純粋な形態で得ることができる。例えば、分解は、キラルカラムでの分取クロマトグラフィーによって行うことができる。

【0121】

本発明はまた、本明細書に開示される化合物上に存在する原子の全ての同位体を含むことが意図される。同位体は、原子番号は同じであるが質量数が異なる原子を含む。一般的な例として、限定するものではないが、水素の同位体は、トリチウム及び重水素を含む。炭素の同位体は、 $C-13$ 及び $C-14$ を含む。

【0122】

この出願を通して、構造中の何れかの炭素の表記は、更なる表記なしで使用される場合、 ^{12}C 、 ^{13}C 又は ^{14}C のような全ての炭素の同位体を表すことが企図されていることに留意されたい。更に、 ^{13}C 又は ^{14}C を含む何れもの化合物も、本明細書に開示される化合物の何れもの構造を明確に有し得る。

10

【0123】

この出願を通して、構造中の何れかの水素の表記は、更なる表記なしで使用される場合、 1H 、 2H 又は 3H のような全ての水素の同位体を表すことが意図されていることに留意されたい。更に、 2H 又は 3H を含む何れもの化合物は、本明細書に開示される化合物の何れもの構造を明確に有し得る。

【0124】

同位体標識化合物は、一般に、採用される非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用いる、当業者に知られている通常の技術によって調製することができる。

20

【0125】

用語「置換」、「置換された」及び「置換基」は、正常な原子価が維持され、かつ置換が安定な化合物をもたらすという条件で、中に含まれる水素原子への1つ以上の結合が、非水素原子又は非炭素原子への結合で置き換えられた上記の官能基をいう。置換基は、炭素原子又は水素原子への1つ以上の結合が、二重又は三重結合を含む、ヘテロ原子への1つ以上の結合に置き換えられた基も含む。置換基の例は、上記の官能基、並びにハロゲン（即ち、F、Cl、Br及びI）と、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル及びトリフルオロメチルのようなアルキル基と、ヒドロキシル基と、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ及びイソプロポキシのようなアルコキシ基と、フェノキシのようなアリールオキシ基と、ベンジルオキシ（フェニルメトキシ）及び*p*-トリフルオロメチルベンジルオキシ（4-トリフルオロメチルフェニルメトキシ）のようなアリールアルキルオキシ基と、ヘテロアリールオキシ基と、トリフルオロメタンスルホニル、メタンスルホニル及び*p*-トルエンシルホニルのようなスルホニル基と、ニトロ基、ニトロシル基と、メルカプト基と、メチルスルファニル、エチルスルファニル及びプロピルスルファニルのようなスルファニル基と、シアノ基と、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ及びジエチルアミノアミノのようなアミノ基と、カルボキシル基とを含む。複数の置換基が開示されているか又は特許請求の範囲に記載される場合、置換された化合物は、開示されているか又は特許請求の範囲に記載された1種類以上の置換基によって独立に、単独的に又は複数的に、置換され得る。独立に置換されるとは、（2つ以上の）置換基が同一であっても異なってもよいことを意味する。

30

40

【0126】

本発明の方法で使用される化合物において、置換基は、別段の明確に定義されていない限り、置換されていても置換されていなくてもよい。

【0127】

本発明の方法で使用される化合物において、アルキル、ヘテロアルキル、単環、二環、アリール、ヘテロアリール及び複素環式基は、1個以上の水素原子を別の非水素基で置き換えることによって更に置換されていてもよい。これらは、ハロ、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、シアノ及びカルバモイルを含むが、それらに限定されない。

【0128】

50

本発明の方法において使用される化合物上の置換基及び置換パターンは、化学的に安定であり、容易に入手可能な出発物質から当分野で既知の技術によって容易に合成され得る化合物を提供するために、当業者によって選択され得ることが理解される。置換基が、それ自体、2つ以上の基で置換されている場合、安定な構造が得られる限り、これらの複数の基は同じ炭素上又は異なる炭素上に存在し得ることが理解される。

【0129】

本発明の方法において使用される化合物の選択において、当業者は、種々の置換基、即ち R_1 、 R_2 等が、周知の化学構造連結の原理に従って選択されるべきであることを認識するであろう。

【0130】

本明細書で使用するとき、「アルキル」は、特定された数の炭素原子を有する分枝及び直鎖飽和脂肪族炭化水素基の両方を含むことが意図される。従って、「 $C_1 \sim C_n$ アルキル」における $C_1 \sim C_n$ は、直鎖状又は分枝状の配置において1個、2個...、 $n-1$ 個又は n 個の炭素を有する基を含むと定義され、具体的には、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル等を含む。ある実施形態は、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_3 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_4 \sim C_{12}$ アルキル等であり得る。ある実施形態は、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ アルキル、 $C_4 \sim C_8$ アルキル等であり得る。「アルコキシ」は、酸素架橋を介して結合した上記のアルキル基を表す。

【0131】

用語「アルケニル」は、直鎖状又は分枝状の、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む非芳香族炭化水素基をいい、最大可能数までの非芳香族炭素-炭素二重結合が存在し得る。従って、 $C_2 \sim C_n$ アルケニルは、1個、2個...、 $n-1$ 個又は n 個の炭素を有する基を含むと定義される。例えば、「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」は、それぞれ2個、3個、4個、5個、又は6個の炭素原子、及び少なくとも1つの炭素-炭素二重結合で、 C_6 アルケニルの場合においては、例えば、3つまでの炭素-炭素二重結合を有するアルケニル基を意味する。アルケニル基は、エテニル、プロペニル、ブテニル、及びシクロヘキセニルを含む。アルキルに関して上述したように、アルケニル基の直鎖、分枝又は環状部分は二重結合を含んでもよく、置換されたアルケニル基が示される場合は置換されていてもよい。ある実施形態は、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル又は $C_2 \sim C_8$ アルケニルであり得る。

【0132】

用語「アルキニル」は、直鎖状又は分枝状の、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む非芳香族炭化水素基をいい、最大可能数までの非芳香族炭素-炭素三重結合が存在し得る。従って、 $C_2 \sim C_n$ アルキニルは、1個、2個...、 $n-1$ 個又は n 個の炭素を有する基を含むと定義される。例えば、「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」は、2個又は3個の炭素原子及び1つの炭素-炭素三重結合を有するか、或いは、4個又は5個の炭素原子及び2つまでの炭素-炭素三重結合を有するか、或いは、6個の炭素原子及び3つまでの炭素-炭素三重結合を有するアルキニル基を意味する。アルキニル基は、エチニル、プロピニル及びブチニルを含む。アルキルに関して上記したように、アルキニル基の直鎖又は分枝部分は三重結合を含んでもよく、置換されたアルキニル基が示される場合には置換されていてもよい。ある実施形態は、 $C_2 \sim C_n$ アルキニルであり得る。ある実施形態は、 $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル又は $C_3 \sim C_8$ アルキニルであり得る。

【0133】

アルキル基は、無置換であるか、或いはハロゲン、アルコキシ、アルキルチオ、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、メトキシ及びヒドロキシルを含むがそれらに限定されない1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

【0134】

本明細書で使用するとき、「 $C_1 \sim C_4$ アルキル」は、分枝及び直鎖 $C_1 \sim C_4$ アルキルの両方を含む。

10

20

30

40

50

【 0 1 3 5 】

本明細書で使用するとき、「ヘテロアルキル」は、鎖又は分枝内に、少なくとも1個のヘテロ原子を有する分枝鎖及び直鎖飽和脂肪族炭化水素基の両方を含む。

【 0 1 3 6 】

本明細書で使用するとき、「シクロアルキル」は、3個から8個までの総炭素原子又はこの範囲内の何れかの数の、アルカンの環（即ち、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、シクロヘプチル又はシクロオクチル）を含む。

【 0 1 3 7 】

本明細書で使用するとき、「ヘテロシクロアルキル」は、O、N及びSからなる群から選択される1個から4個までのヘテロ原子を含む5員から10員までの非芳香族環を意味することが意図され、二環式基を含む。従って、「ヘテロシクリル」は、限定されないが、以下のもの：イミダゾリル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピペリジニル、テトラヒドロチオフェニル等を含む。複素環が窒素を含む場合、対応するそのN-オキシドもこの定義に包含されることが理解される。

10

【 0 1 3 8 】

本明細書で使用するとき、「アリール」は、各環内に10個までの原子の、何れもの安定な単環式、二環式又は多環式炭素環を意味することが意図され、少なくとも1つの環は、芳香族であり、無置換であっても置換されていてもよい。このようなアリール要素の例は、限定されないが、フェニル、p-トルエニル（4-メチルフェニル）、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、フェナントリル、アントリル又はアセナフチルを含む。アリール置換基が二環式であり、1つの環が非芳香族である場合、結合は芳香環を介するものと理解される。

20

【 0 1 3 9 】

用語「アルキルアリール」は、中に含まれる水素への1つ以上の結合が上記のようなアリール基への結合によって置き換えられている、上記のようなアルキル基をいう。「アルキルアリール」基は、アルキル基からの結合を介してコア分子に結合し、アリール基はアルキル基上の置換基として作用することが理解される。アリールアルキル基の例は、限定されないが、ベンジル（フェニルメチル）、p-トリフルオロメチルベンジル（4-トリフルオロメチルフェニルメチル）、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル等を含む。

30

【 0 1 4 0 】

本明細書で使用される用語「ヘテロアリール」は、各環中に10個までの原子の、安定な単環式、二環式又は多環式環を表し、少なくとも1つの環は、芳香族であり、O、N及びSからなる群から選択される1個から4個までのヘテロ原子を含む。二環式芳香族ヘテロアリール基は、限定されないが、(a) 1個の窒素原子を有する6員の芳香族（不飽和）複素環式環へと縮合されているか、(b) 2個の窒素原子を有する5員又は6員の芳香族（不飽和）複素環式環へと縮合されているか、(c) 1個の酸素又は1個の硫黄原子の何れかと一緒に、1個の窒素原子を有する5員の芳香族（不飽和）複素環式環へと縮合されているか、或いは(d) O、N又はSから選択される1個のヘテロ原子を有する5員の芳香族（不飽和）複素環式環へと縮合されている、フェニル、ピリジン、ピリミジン又はピリジジン環を含む。この定義の範囲内のヘテロアリール基は、限定されないが、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフトピリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリン、イソオキサゾリン、オキセタニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、ト

40

50

リアゾリル、アゼチジニル、アジリジニル、1,4-ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、アクリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、キノキサリニル、ピラゾリル、インドリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、インドリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、テトラヒドロキノリンを含む。ヘテロアリアル置換基が二環式であり、一方の環が非芳香族であるか、又はヘテロ原子を含まない場合、結合は、それぞれ、芳香環を介するか、又は、ヘテロ原子を含む環を介すると理解される。ヘテロアリアルが窒素原子を含む場合、対応するそのN-オキシドもこの定義に包含されると理解される。

【0141】

本明細書で使用するとき、「単環」は、10個までの原子の、何れもの安定な多環式炭素環を含み、無置換であっても置換されていてもよい。このような非芳香族単環式要素の例は、限定されないが、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルを含む。このような芳香族単環式要素の例は、限定されないが、フェニルを含む。本明細書で使用されるとき、「複素単環」は、少なくとも1個のヘテロ原子を含む何れかの単環を含む。

【0142】

本明細書で使用するとき、「二環」は、各環が独立に無置換であるか又は置換されている10個までの原子の多環式炭素環へと縮合した、10個までの原子の何れもの安定な多環式炭素環を含む。そのような非芳香族二環要素の例は、限定されないが、デカヒドロナフタレンを含む。そのような芳香族二環要素の例は、限定されないが、ナフタレンを含む。本明細書で使用するとき、「複素二環」は、少なくとも1個のヘテロ原子を含む何れもの二環を含む。

【0143】

用語「フェニル」は、6個の炭素含む芳香族6員環及びその何れもの置換誘導体を意味することが意図される。

【0144】

用語「ベンジル」は、ベンゼン環に直接結合したメチレンを意味することが意図される。ベンジル基は、水素がフェニル基で置き換えられたメチル基、及びその何れかの置換誘導体である。

【0145】

用語「ピリジン」は、5個の炭素原子及び1個の窒素原子を含む6員環を有するヘテロアリアル及びその何れもの置換誘導体を意味することが企図される。

【0146】

用語「ピラゾール」は、3個の炭素原子及び2個の窒素原子を含み、前記窒素原子が互いに隣接する5員環を有するヘテロアリアル及びその何れもの置換誘導体を意味することが意図される。

【0147】

用語「インドール」は、フェニル環に縮合した5員環を有するヘテロアリアルであって、前記5員環は、前記フェニル環に直接結合した1この窒素原子を含有するものを意味することが意図されている。

【0148】

10

20

30

40

50

用語「オキサタン」は、3個の炭素原子及び1個の酸素原子を含む非芳香族四員環及びその何れかの置換誘導体を意味することが意図される。

【0149】

本発明の方法で使用される化合物は、有機合成においてよく知られており、当業者によく知られている技術によって調製することができる。しかしながら、これらは、所望の化合物を合成し又は得るための唯一の手段ではあり得ない。

【0150】

本発明の化合物は、参照により本明細書に援用される、ヴォーゲルの実用有機化学教科書、A. I. ヴォーゲル (Vogel)、A. R. タッチェル (Tatchell)、B. S. ファーニス (Furnis)、A. J. ハンナフォード (Hannaford)、P. W. G. スミス、(プレ
ンティスホール) 第5版 (1996)、マーチの有機化学：反応、メカニズム、及び構造、
マイケル B. スミス、ジェリー・マーチ、(ワイリー・インターサイエンス) 第5版 (2007) 及びその中の参考文献に記載の技術によって調製され得る。しかしながら、これらは、所望の化合物を合成し又は得るための唯一の手段ではあり得ない。

10

【0151】

本発明の化合物は、本明細書に記載の技術によって調製することができる。例1~103を調製するために使用される合成方法は、本明細書の実施形態に記載されている追加のピペリジン化合物を調製するのに使用される。

【0152】

本明細書に開示されている化合物の芳香族環に結合した種々のR基は、例えば、参照によりその内容が本明細書に援用される、高等有機化学：パートB：反応と合成、フランシス・キャリー及びリチャード・サンドバーグ (Sundberg) (スプリンガー) 第5版 (2007) に説明されているような、標準的な手順によって、環に付加されることができる。

20

【0153】

本発明の他の側面は、医薬組成物としての本発明の化合物を含む。

【0154】

本明細書で使用するとき、用語「薬学的に活性な薬剤」は、治療対象体への投与に適する何れもの物質又は化合物を意味し、疾患の治療、治癒、緩和、診断又は予防において生物学的活性又は他の直接的効果を供給し、或いは治療対象体の構造又は何れかの機能に影響を与えるものである。薬学的に活性な薬剤は、限定されないが、参照により本明細書に
援用される、医師用添付文書集 (PDR ネットワーク、LLC、第64版、2009年1
1月15日) 及び「治療的同等性評価のある承認医薬品」(アメリカ合衆国保健福祉省、
第30版、2010年) に記載の物質又は化合物を含む。ペンダントカルボン酸基を有する
薬学的に活性な薬剤は、標準的なエステル化反応を用いる本発明、並びに容易に入手可
能でありかつ化学合成の分野の当業者に既知の方法従って修飾することができる。薬学的
に活性な薬剤がカルボン酸基を持たない場合、当業者は、カルボン酸基を設計し、薬学的
に活性な薬剤に組み込むことができるであろう。ここにおいて、前記修飾が薬学的に活性
な薬剤の生物学的活性又は効果に干渉しない限り、エステル化がその後行われてもよい。

30

【0155】

本発明の化合物は、塩の形態にあってもよい。本明細書で使用するとき、「塩」は、化合物の酸又は塩基塩を作ることによって修飾された本化合物の塩である。疾患を治療するために使用される化合物の場合、塩は薬学的に許容され得るものである。薬学的に許容され得る塩の例は、限定されないが、アミン等の塩基性残基の鉱酸又は有機酸塩、フェノールのような酸性残基のアルカリ塩又は有機塩を含む。塩は有機又は無機酸を用いて製造することができる。このような酸塩は、塩化物、臭化物、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、スルホン酸塩、ギ酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、アスコルビン酸塩等である。フェノレート塩は、アルカリ土類金属塩、ナトリウム、カリウム又はリチウムである。この点において、用語「薬学的に許容され得る塩」は、本発明の化合物の、比較的非毒性の無機及び有機酸又は塩基付加塩をいう。これらの塩は、本発明の化合物の最終的な単離及び精製の間にその場で、或いは遊離塩基又は遊

40

50

離酸の形態の本発明の精製化合物を、適切な有機又は無機の酸又は塩基と、別々に反応させ、それによって生成した塩を単離することによって調製することができる。代表的な塩は、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシレート、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩、及びラウリルスルホン酸塩等を含む。(例えば、バージ(Berge)ら(1977)「薬学的塩」、J. Pharm. Sci. 66: 1~19を参照のこと)。

【0156】

本明細書中に開示される全ての化合物について、塩又は薬学的に許容され得る塩が企図される。幾つかの実施形態において、本発明の上記化合物の何れかの薬学的に許容され得る塩又は塩である。

10

【0157】

本明細書で使用するとき、「治療する」は、疾患又は感染の進行を予防し、遅延させ、停止し、又は逆行させることを意味する。治療は、疾患又は感染の1つ以上の症状を改善することも意味し得る。

【0158】

本発明の化合物は、本明細書に詳述されるものを含む種々の形態で投与され得る。化合物による治療は、併用療法又は補助療法の構成要素であってもよく、即ち、薬剤を必要とする治療対象体又は罹患体は、1種類以上の本化合物と併せて、疾患のための別の薬剤で治療されるか、又は前記別の薬剤が与えられる。この併用療法は、罹患体が、最初に一方の薬剤、次いで他方で治療されるか、又は2つの薬剤が同時に投与される逐次療法であり得る。これらは、使用される投薬形態に依存して、同じ経路によって、又は2つ以上の異なる投与経路によって独立に投与することができる。

20

【0159】

本明細書中で使用するとき、「薬学的に許容され得る担体」は、本化合物を動物又はヒトに送達するための薬学的に許容され得る溶媒、懸濁剤又はビヒクルである。担体は液体又は固体であり、計画された投与方法を考慮して選択される。リポソームも薬学的に許容され得る担体である。

【0160】

治療で投与される化合物の投薬量は、特定の化学療法剤の薬力学的特性及びその投与の様式と経路、レシピエントの年齢、性別、代謝率、吸収効率、健康状態及び体重、症状の性質と程度、投与される同時治療薬の種類、治療の頻度、並びに所望の治療効果のような因子に依存して変化するであろう。

30

【0161】

本発明の方法で使用される化合物の投与単位は、単一の化合物又は追加の薬剤とそれらとの混合物を含み得る。化合物は、錠剤、カプセル、丸剤、粉末剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁剤、シロップ剤及び乳剤のような経口投与形態で投与することができる。化合物はまた、薬学分野の当業者に既知の投薬形態を使用する、全ての、静脈内(ボラス又は点滴)、腹腔内、皮下、又は筋肉内の形態で投与されるか、或いは例えば注射、局所適用、又は他の方法によって、感染部位内又は感染部位上に、直接投与することができる。

40

【0162】

本発明の方法において使用される化合物は、意図された投与形態に関して適切に選択され、かつ通常の薬学的実務と一致するような、適切な医薬希釈剤、増量剤、賦形剤、又は担体(本明細書中で統一して薬学的に許容され得る担体と称される)と混合して投与することができる。単位は、経口、直腸、局所、静脈内又は直接注射、或いは非経口投与に適した形態であろう。化合物は、単独で、又は薬学的に許容され得る担体と混合して投与することができる。この担体は、固体又は液体であり得、担体の種類は、一般に、使用される投与の種類に基づいて選択される。活性薬剤は、錠剤又はカプセル、リポソームの形態

50

で、凝集粉末として、或いは液体形態で同時投与することができる。適切な固体担体の例は、ラクトース、スクロース、ゼラチン及び寒天を含む。カプセル又は錠剤は容易に製剤化することができ、かつ飲み込むこと又は噛むのを容易にすることができるものであり、他の固体形態は、顆粒及びパルク粉末を含む。錠剤は、適切な結合剤、滑沢剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、香味剤、流動誘導剤、及び溶融剤を含み得る。適切な液体投薬形態の例は、水中の溶液及び/又は懸濁液、薬学的に許容され得る油又は脂質、アルコール又は、エステル、乳剤、シロップ若しくはエリキシルを含む他の有機溶媒、懸濁液、非発泡性顆粒から再構成される溶液及び/又は懸濁液、並びに発泡性顆粒から再構成される発泡性製剤を含む。そのような液体投与形態は、例えば、適切な溶媒、保存剤、乳化剤、懸濁剤、希釈剤、甘味剤、増粘剤、及び溶融剤を含み得る。経口投薬形態は、任意に香味剤及び着色剤を含む。非経口及び静脈内の形態はまた、選択された注入又は送達系の種類に適合させるために、ミネラル及び他の材料を含み得る。

10

【0163】

本発明に有用な投薬形態を製造するための技術及び組成物は、以下の参考文献に記載されている：7近代薬学、第9章及び第10章（バンカー（Banker）&ロードス（Rhodes）編集、1979）、薬学的投薬形態：錠剤（リーバーマン（Lieberman）ら、1981年）、アンセル（Ansel）、薬学的投薬形態の紹介、第2版（1976）、レミントンの薬学、第17版（Mac k出版社、イーストン、ペンシルベニア州、1985）、医薬品科学の進歩（デヴィッド・ガンダートン、トレバー・ジョーンズ、編集、1992）、医薬品科学の進歩第7巻（デヴィッド・ガンダートン、トレバー・ジョーンズ、ジェームズ・マクギニ（McGinity）、編集、1995）、医薬品の投与形態のための水性ポリマーコーティング（Drugs and the Pharmaceutical Sciences、シリーズ36（ジェームズ・マクギニ（McGinity）、編集、1989）、医薬微粒子担体：治療的応用：薬剤及び医薬品科学、第61巻（アラン・ローランド、編集、1993）、胃腸管への薬剤送達（生物科学におけるエリス・ホーウッドの本、製薬技術のシリーズ、J.G.ハーディー、S.S.デイビス、クライヴ・G・ウィルソン、編集）、モデム医薬品医薬品及び医薬品科学、第40巻（ギルバート・S・バンカー、クリストファーT・ロードス、編集）。上記の刊行物の全ては、参照により本明細書に援用される。

20

【0164】

錠剤は、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、香味剤、流動誘導剤、及び溶融剤を含み得る。例えば、錠剤又はカプセル剤の投薬単位形態における経口投与において、活性薬剤成分は、ラクトース、ゼラチン、寒天、デンプン、スクロース、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトール等のような経口の非毒性の薬学的に許容され得る不活性担体と組み合わせることができる。適切な結合剤は、デンプン、ゼラチン、グルコース又はベータ-ラクトースのような天然糖、コーン甘味料、アカシア、トラガカント又はアルギン酸ナトリウムのような天然及び合成ガム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックス等を含む。これらの投薬形態に使用される滑沢剤は、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム等を含む。崩壊剤は、限定されないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガム等を含む。

30

40

【0165】

本発明の方法で使用される化合物はまた、小さな単層ベシクル、大きな単層ベシクル及び多層ベシクル等のリポソーム送達系の形態で投与することもできる。リポソームは、コレステロール、ステアリンアミン、又はホスファチジルコリン等の種々のリン脂質から生成することができる。化合物は、組織標的化乳化剤の成分として投与することができる。

【0166】

本発明の方法において使用される化合物は、標的化可能な薬剤担体として、又はプロドラッグとしての、可溶性ポリマーに結合されてもよい。このようなポリマーは、パルミトイル残基で置換された、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロ

50

ピルメタクリルアミド - フェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルタ - ミドフェノール、又はポリエチレンオキシド - ポリリジンを含む。更に、化合物は、薬剤の制御された放出を達成するのに有用な1つのクラスの生分解性ポリマー、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸及びポリグリコール酸のコポリマー、ポリエプシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアシレート、並びにヒドロゲルの架橋又は両親媒性ブロックコポリマーに結合され得る。

【0167】

ゼラチンカプセルは、活性成分化合物と、乳糖、デンプン、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸等のような粉末担体、を含み得る。同様の希釈剤を、
10 圧縮錠剤を製造するために用いることができる。錠剤及びカプセルの両方は、即時放出製品又は数時間にわたって薬剤の連続的放出を提供する持続放出製品として製造されることが
できる。圧縮錠剤は、不快な味を隠し、かつ錠剤を大気から保護するために、又は胃腸管
における選択的崩壊のための腸溶性コーティングのために、糖コーティング又はフィルム
コーティングされ得る。

【0168】

液体投薬形態における経口投与において、経口薬剤成分は、エタノール、グリセロール、
水等のような経口の非毒性の薬学的に許容され得る不活性担体と組み合わせられる。適切
な液体投薬形態の例は、水中の溶液及び/又は懸濁液、薬学的に許容され得る油又は脂
質、アルコール又は、エステル、乳剤、シロップ若しくはエリキシルを含む他の有機溶媒
20 懸濁液、非発泡性顆粒から再構成される溶液及び/又は懸濁液、並びに発泡性顆粒から
再構成される発泡性製剤を含む。そのような液体投与形態は、例えば、適切な溶媒、保存
剤、乳化剤、懸濁化剤、希釈剤、甘味剤、増粘剤、及び溶融剤を含み得る。

【0169】

経口投与における液体投薬形態は、罹患体による受容を増大させるために、着色剤及び
香料を含有することができる。一般に、水、適切な油、生理食塩水、水性デキストロース
(グルコース)、及び関連糖溶液及びプロピレングリコール又はポリエチレングリコール
のようなグリコールは、非経口溶液に適した担体である。非経口投与のための溶液は、
好ましくは、活性成分の水溶性塩、好適な安定剤、及び必要に応じて緩衝物質を含む。亜
硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム又はアスコルビン酸のような、単独の又は組み合
30 わされた酸化防止剤は、適切な安定化剤である。また、クエン酸及びその塩並びにEDTA
ナトリウムも使用される。更に、非経口溶液は、塩化ベンザルコニウム、メチル又はプロ
ピルパラベン、及びクロロブタノールのような防腐剤を含み得る。適切な薬学的担体は
、この分野の標準的な参考文献のレミントンの医薬品科学、Mac k 出版社に記載されて
いる。

【0170】

本発明の方法で使用される化合物はまた、適切な鼻腔内ビヒクルの使用によって、又は
、当業者に既知の経皮皮膚パッチの形態を使用する経皮経路によって経鼻形態で投与され
得る。経皮送達システムの形態で投与するために、投薬量は、一般に、投薬計画を通して
40 断続的ではなく連続的である。

【0171】

非経口及び静脈内の形態は、選択された注入又は送達系の種類に適合させるために、ミ
ネラル及び他の材料も含み得る。

【0172】

本明細書で開示される各実施形態は、他の開示された実施形態のそれぞれに適用可能で
あると企図される。従って、本明細書に記載された種々の要素の組み合わせの全ては、本
発明の範囲内である。

【0173】

本発明は、以下の実験の詳細を参照することにより、よりよく理解されるであろうが、
詳細な具体的な実験は、その後の特許請求の範囲においてより十分に記載される本発明の
50

例示に過ぎないことを当業者は容易に理解するであろう。

【0174】

実験の詳細

材料及び方法

レチノール誘導 RBP4 - TTR 相互作用のための TR - FRET アッセイ

所望の RBP4 アンタゴニストの結合は、レチノールにとって代わり、RBP4 - TTR 相互作用の妨害を誘発し、FRET シグナルの減少をもたらす(図7)。このアッセイでは、細菌で発現された MBP - RBP4 及びタグなし TTR を使用した。TR - FRET アッセイにおける使用のために、マルトース結合タンパク質 (MBP) でタグ付けされたヒト RBP4 断片 (アミノ酸 19 ~ 201) を、pMAL - c4 x ベクターを用いて *Gold (DE3) pLysS* 大腸菌株 (ストラタジーン社) で発現させた。細胞溶解に続いて、組換え RBP4 を、5 ml の MBP Trap HP カラムを備えた ACTA FPLC システム (GEヘルスケア社) を用いて可溶性画分から精製した。ヒトのタグなし TTR はカルピオケム社から購入した。製造業者の推奨に従って、シスバイオ社の HTRF クリプテートラベリングキットを用いて、タグなし TTR を Eu^{3+} クリプテート - NHS で直接標識した。HTRF アッセイは、白色の低容量 384 ウェルプレート (グレイナーバイオ社) において、1 ウェルあたり 16 μ l の最終アッセイ容量で実施した。反応緩衝液は、10 mM の Tris - HCl、pH 7.5、1 mM の DTT、0.05% の NP - 40、0.05% のプリオネックス、6% のグリセロール及び 400 mM の KF を含んでいた。各反応物は、d2 (シスバイオ社) と結合した 26.7 nm の抗 MBP 抗体とともに、60 nm の MBP - RBP4 及び 2 nm の TTR - Eu を含んでいた。このアッセイにおける試験化合物の滴定は、1 μ M レチノールの存在下で行った。全ての反応物を暗赤色光下の暗所に集め、アルミニウムホイルで包み、+4 で一晩インキュベートした。TR - FRET シグナルは、SpectraMax M5e マルチモードプレートリーダー (モレキュラーデバイス社) で測定した。蛍光を 337 nm で励起し、1 ウェルあたり 2 つの測定値を採取し、測定値 1 は、Eu (K) から d2 への時間ゲートエネルギー移動 (337 nm 励起、668 nm 発光、計数遅延 75 μ 秒、ウインドウを 100 μ 秒カウントする) におけるものであり、測定値 2 は、Eu (K) 時間ゲート蛍光 (337 nm 励起、620 nm 発光、計数遅延 400 μ 秒、ウインドウを 400 μ 秒カウントする) におけるものである。TR - FRET シグナルは、蛍光強度: $Flu_{665} / Flu_{620} \times 10,000$ の比として表した。

【0175】

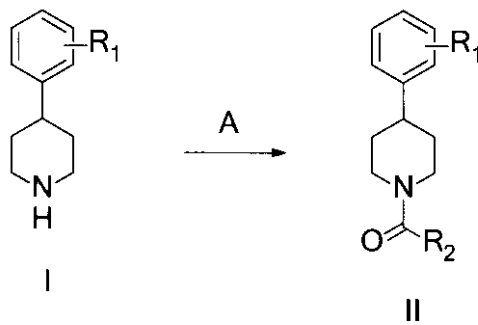
シンチレーション近接 RBP4 結合アッセイ

尿細管性蛋白尿の患者の尿から精製されたタグなしヒト RBP4 は、フィッツジェラルドインダストリーズインターナショナル社から購入した。ピアース社の EZ - Link Sulfo - NHS - LC - ビオチン化キットを使用して、製造元の推奨に従って、それをビオチン化した。結合実験は、SPA 緩衝液 (1 x PBS、pH 7.4、1 mM の EDTA、0.1% BSA、0.5% CHAPS) 中の 1 ウェルあたり 100 μ l の最終アッセイ容量で、96 ウェルプレート (OptiPlate、パーキンエルマー社) で行った。反応混合物は、10 nM の 3H - レチノール (48.7 Ci / mmol、パーキンエルマー社)、0.3 mg / ウェルのストレプトアビジン - PVT ビーズ、50 nM のビオチン化 RBP4 及び試験化合物を含んでいた。20 μ M のタグなしレチノールの存在下で非特異的結合を測定した。反応混合物を暗赤色の光の下の暗所に集めた。プレートを透明のテープ (TopSeal - A: 96 ウェルマイクロプレート、パーキンエルマー社) で密封し、アルミニウムホイルで包み、室温で 6 時間平衡化することを許容した後、+4 で一晩インキュベートした。放射能は、TopCount NXT カウンター (パッカードインストルメント社) を用いて測定した。

【0176】

ピペリジン化合物の合成のための中間体を調製するための一般的手順 (GP)

【化30】



10

【0177】

条件：A 1) カルボン酸、HBTU、Et₃N、DMF、A 2) カルボン酸、EDCI、HOBt、i-Pr₂NEt、DMF、A 3) 酸塩化物、Et₃N、CH₂Cl₂。

【0178】

カルボキサミドの生成のための一般手順 (GP-A1)：DMF (0.25 M) 中の、アミン I (1 当量)、所望のカルボン酸 (1 当量)、トリエチルアミン (Et₃N) (3 当量) 及び 2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HBTU) (1.5 当量) の混合物を、LC-MS により反応が完了するまで室温で撹拌した。混合物を H₂O で希釈し、EtOAc で抽出した。併せた有機抽出物を H₂O、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲルクロマトグラフィー (典型的な溶離剤は、ヘキサン、EtOAc 若しくはヘキサンと EtOAc との混合物又は CH₂Cl₂ と、CH₂Cl₂ / CH₃OH / 濃 NH₄OH の 90 : 9 : 1 混合物との混合物のどちらかを含む) で精製して所望のカルボキサミド II を得た。生成物の構造は、¹H NMR によって及び質量分析によって確認した。

20

【0179】

カルボキサミドの生成のための一般手順 (GP-A2)：DMF (0.25 M) 中の、アミン I (1 当量)、所望のカルボン酸 (1 当量)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (i-Pr₂NEt) (3 当量)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (EDCI) (1.5 当量) 及びヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (1.5 当量) の混合物を、LC-MS によって反応が完了するまで室温で撹拌した。混合物を H₂O で希釈し、EtOAc で抽出した。併せた有機抽出物を H₂O、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲルクロマトグラフィー (典型的な溶離剤は、ヘキサン、EtOAc 若しくはヘキサンと EtOAc との混合物又は CH₂Cl₂ と、CH₂Cl₂ / CH₃OH / 濃 NH₄OH の 90 : 9 : 1 混合物との混合物のどちらかを含む) で精製して所望のカルボキサミド II を得た。生成物の構造は、¹H NMR によって及び質量分析によって確認した。

30

【0180】

カルボキサミドの生成のための一般手順 (GP-A3)：CH₂Cl₂ (0.25 M) 中の、アミン I (1 当量)、Et₃N (3 当量) 及び酸塩化物 (1 当量) の混合物を、LC-MS によって反応が完了するまで周囲温度で撹拌した。混合物を H₂O、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲルクロマトグラフィー (典型的な溶離剤は、ヘキサン、EtOAc 若しくはヘキサンと EtOAc との混合物又は CH₂Cl₂ と、CH₂Cl₂ / CH₃OH / 濃 NH₄OH の 90 : 9 : 1 混合物との混合物のどちらかを含む) で精製して所望のカルボキサミド II を得た。生成物の構造は、¹H NMR によって及び質量分析によって確認した。

40

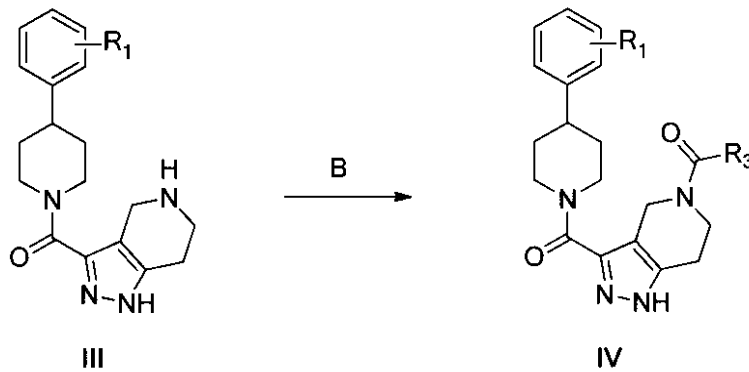
【0181】

(4-フェニルピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノンカルボキサミド IV を調製するための

50

一般的手順

【化31】



10

【0182】

条件：B) 酸塩化物、 Et_3N 、 CH_2Cl_2 。

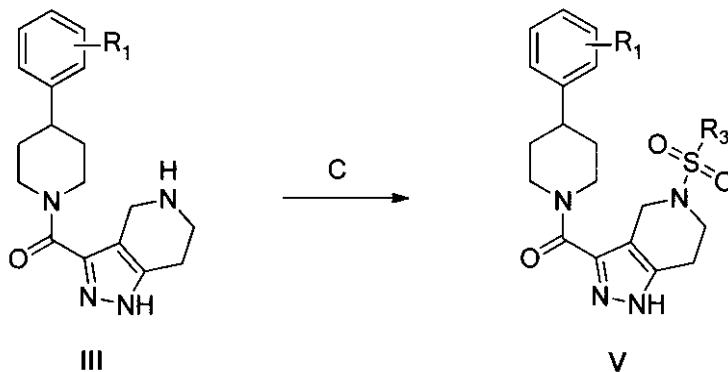
【0183】

カルボキサミドの生成のための一般的手順 (GP-B) : CH_2Cl_2 (0.25 M) 中のアミン III (1 当量)、所望の酸塩化物 (1 当量) 及びトリエチルアミン (Et_3N) (3 当量) の混合物を、LC-MS によって 0 から室温まで、反応が完了するまで 20 攪拌した。混合物を H_2O で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した抽出物を H_2O 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲルクロマトグラフィー (典型的な溶離剤は、ヘキサン、 EtOAc 若しくはヘキサンと EtOAc との混合物又は CH_2Cl_2 と、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH} / \text{濃NH}_4\text{OH}$ の 90 : 9 : 1 混合物との混合物のどちらかを含む) で精製して、所望のカルボキサミド IV を得た。生成物の構造は、 $^1\text{H NMR}$ によって及び質量分析によって確認した。

【0184】

(4-フェニルピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノンスルホンアミド V の調製のための一般 30 的手順

【化32】



30

40

【0185】

条件：C) 塩化スルホニル、 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ 、 CH_2Cl_2 。

【0186】

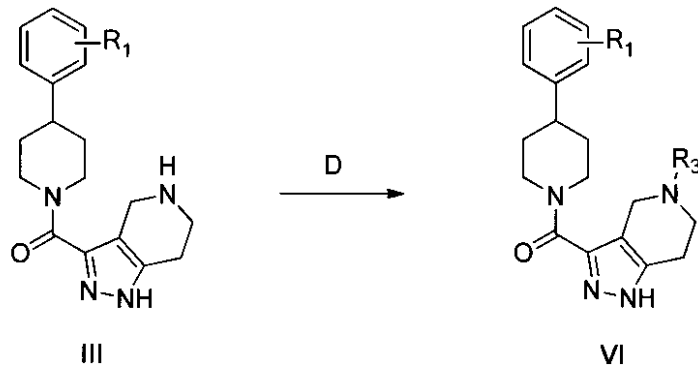
スルホンアミドの生成のための一般的手順 (GP-C) : CH_2Cl_2 (0.25 M) 中の、アミン III (1 当量)、所望の塩化スルホニル (1 当量) 及び $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (3 当量) の混合物を、LC-MS によって 0 から室温まで、反応が完了するまで 攪拌した。混合物を H_2O で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した。併せた有機抽出物を H_2O 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残分 50 をシリカゲルクロマトグラフィー (典型的な溶離剤は、ヘキサン、 EtOAc 若しくは

ヘキサンとEtOAcとの混合物又は CH_2Cl_2 と、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{濃NH}_4\text{OH}$ の90:9:1混合物との混合物のどちらかを含む)で精製して所望のスルホンアミドVを得た。生成物の構造は、 $^1\text{H NMR}$ によって及び質量分析によって確認した。

【0187】

アルキル化(4-フェニルピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノンVIの調製のための一般的な手順

【化33】



10

【0188】

条件：D) アルデヒド又はケトン、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、 CH_2Cl_2 。

20

【0189】

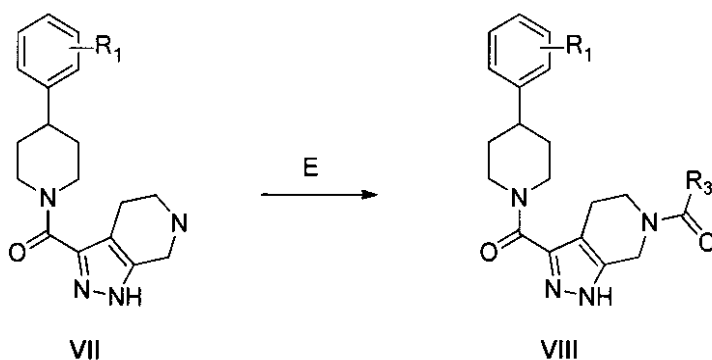
スルホンアミドの生成のための一般的な手順(GP-D)： CH_2Cl_2 (0.25M)中のアミンIII(1当量)、所望のアルデヒド又はケトン(1.5当量)及びHOAc(6当量)の混合物を室温で16時間撹拌した。これにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)を添加し、混合物を、LC-MSによって反応が完了するまで室温で撹拌した。混合物を水性飽和 NaHCO_3 溶液で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した。併せた有機抽出物を H_2O 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲルクロマトグラフィー(典型的な溶離剤は、ヘキサン、EtOAc若しくはヘキサンとEtOAcとの混合物又は CH_2Cl_2 と、CPLC/ClHOH/濃 NH_4OH の90:9:1混合物との混合物のどちらかを含む)で精製して所望のアミンVIを得た。生成物の構造は $^1\text{H NMR}$ によって及び質量分析によって確認した。

30

【0190】

(4-フェニルピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノンカルボキサミドVIIの調製のための一般的な手順

【化34】



40

【0191】

50

条件：E) 酸塩化物、 Et_3N 、 CH_2Cl_2 。

【0192】

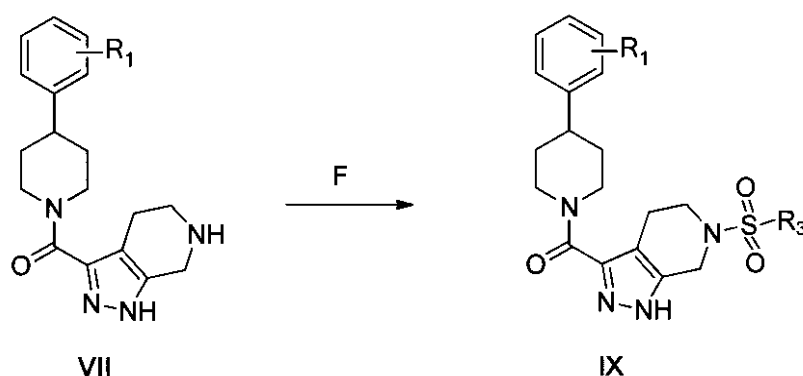
カルボキサミドの生成のための一般的手順 (GP-E) : CH_2Cl_2 (0.25 M) 中の、アミンVII (1当量)、所望の酸塩化物 (1当量) 及びトリエチルアミン (Et_3N) (3当量) の混合物を、LC-MSによって0 から室温まで、反応が完了するまで攪拌した。混合物を H_2O で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した。併せた有機抽出物を H_2O 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲルクロマトグラフィー (典型的な溶離剤は、ヘキサン、 EtOAc 若しくはヘキサンと EtOAc との混合物又は CH_2Cl_2 と、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{濃NH}_4\text{OH}$ の90:9:1混合物との混合物のどちらかを含む) で精製して所望のカルボキサミドVIIIを得た。生成物の構造は、 $^1\text{H NMR}$ によって及び質量分析によって確認した。

10

【0193】

(4-フェニルピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノンスルホンアミドIXの調製のための一般的手順

【化35】



20

【0194】

条件：F) 塩化スルホニル、 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ 、 CH_2Cl_2 。

30

【0195】

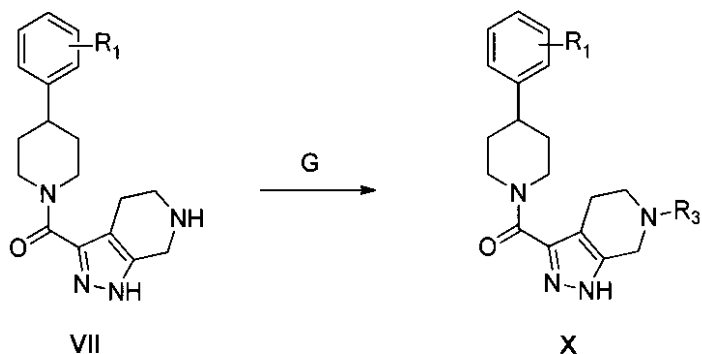
スルホンアミドの生成のための一般的手順 (GP-F) : CH_2Cl_2 (0.25 M) 中の、アミンVII (1当量)、所望の塩化スルホニル (1当量) 及び $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (3当量) の混合物を、LC-MSによって0 から室温まで、反応が完了するまで攪拌した。混合物を H_2O で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した。併せた有機抽出物を H_2O 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲルクロマトグラフィー (典型的な溶離剤は、ヘキサン、 EtOAc 若しくはヘキサンと EtOAc との混合物又は CH_2Cl_2 と、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{濃NH}_4\text{OH}$ の90:9:1混合物との混合物のどちらかを含む) で精製して所望のスルホンアミドIXを得た。生成物の構造は、 $^1\text{H NMR}$ によって及び質量分析によって確認した。

40

【0196】

アルキル化 (4-フェニルピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノンXの調製のための一般的手順

【化36】



10

【0197】

条件：G) アルデヒド又はケトン、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、 CH_2Cl_2 。

【0198】

スルホンアミドの生成のための一般手順 (GP - G) : CH_2Cl_2 (0.25 M) 中の、アミンVII (1当量)、所望のアルデヒド又はケトン (1.5当量) 及びHOAc (6当量) の混合物を室温で16時間攪拌した。これにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) を添加し、混合物を、LC-MSによって室温で反応が完了するまで攪拌した。混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した。併せた有機抽出物を H_2O 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲルクロマトグラフィー (典型的な溶離剤は、ヘキサン、EtOAc若しくはヘキサンとEtOAcとの混合物、又は CH_2Cl_2 と、 CH_2Cl_2 / CH_3OH /濃 NH_4OH の90:9:1混合物との混合物のどちらかを含む) で精製して所望のアミンXを得た。生成物の構造は、 $^1\text{H NMR}$ によって及び質量分析によって確認した。

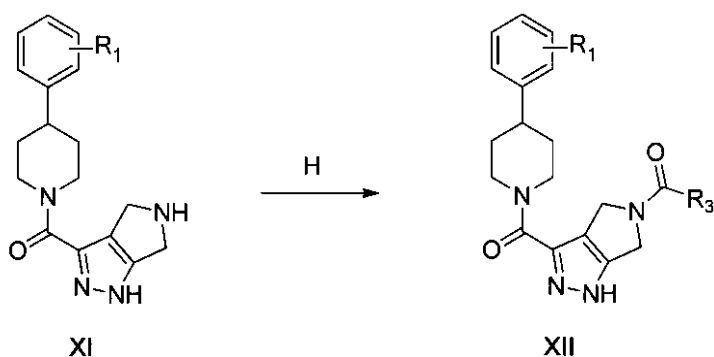
20

【0199】

(4-フェニルピペリジン-1-イル)(1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノンカルボキサミドXIIの調製のための一般的な手順

30

【化37】



40

【0200】

条件：H) 酸塩化物、 Et_3N 、 CH_2Cl_2 。

【0201】

カルボキサミドの生成のための一般手順 (GP - H) : CH_2Cl_2 (0.25 M) 中の、アミンXI (1当量)、所望の酸塩化物 (1当量) 及びトリエチルアミン (Et_3N) (3当量) の混合物を、LC-MSによって0 から室温まで、反応が完了するまで攪拌した。混合物を H_2O で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した。併せた有機抽出物を H_2O 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた

50

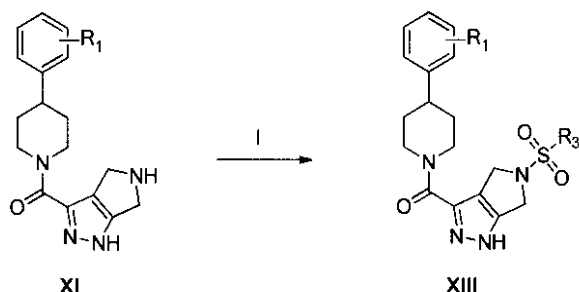
残分をシリカゲルクロマトグラフィー（典型的な溶離剤は、ヘキサン、EtOAc若しくはヘキサンとEtOAcとの混合物又はCH₂Cl₂と、CH₂Cl₂/CH₃OH/濃NH₄OHの90：9：1混合物との混合物のどちらかを含む）で精製して所望のカルボキサミドXIIを得た。生成物の構造は、¹H NMRによって及び質量分析によって確認した。

【0202】

（4-フェニルピペリジン-1-イル）（1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル）メタノンスルホンアミドXIIIの調製のための一般的な手順

【化38】

10



【0203】

20

条件：I) 塩化スルホニル、*i*-Pr₂NEt、CH₂Cl₂。

【0204】

スルホンアミドの生成のための一般的な手順（GP-I）：CH₂Cl₂（0.25M）中の、アミンXI（1当量）、所望の塩化スルホニル（1当量）及び*i*-Pr₂NEt（3当量）の混合物を、LC-MSによって0 から室温まで、反応が完了するまで撹拌した。混合物をH₂Oで希釈し、CH₂Cl₂で抽出した。併せた有機抽出物をH₂O、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲルクロマトグラフィー（典型的な溶離剤は、ヘキサン、EtOAc若しくはヘキサンとEtOAcとの混合物又はCH₂Cl₂と、CH₂Cl₂/CH₃OH/濃NH₄OHの90：9：1混合物との混合物のどちらかを含む）で精製して所望のスルホンアミドXIIIを得た。生成物の構造は、¹H NMRによって及び質量分析によって確認した。

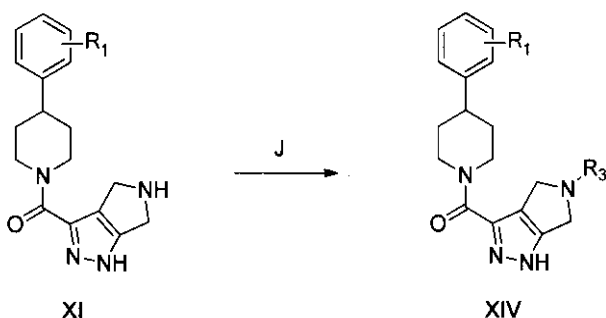
30

【0205】

アルキル化（4-フェニルピペリジン-1-イル）（1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル）メタノンXIVの調製のための一般的な手順

【化39】

40



【0206】

条件：J) アルデヒド又はケトン、NaBH(OAc)₃、CH₂Cl₂。

【0207】

スルホンアミドの生成のための一般的な手順（GP-J）：CH₂Cl₂（0.25M）

50

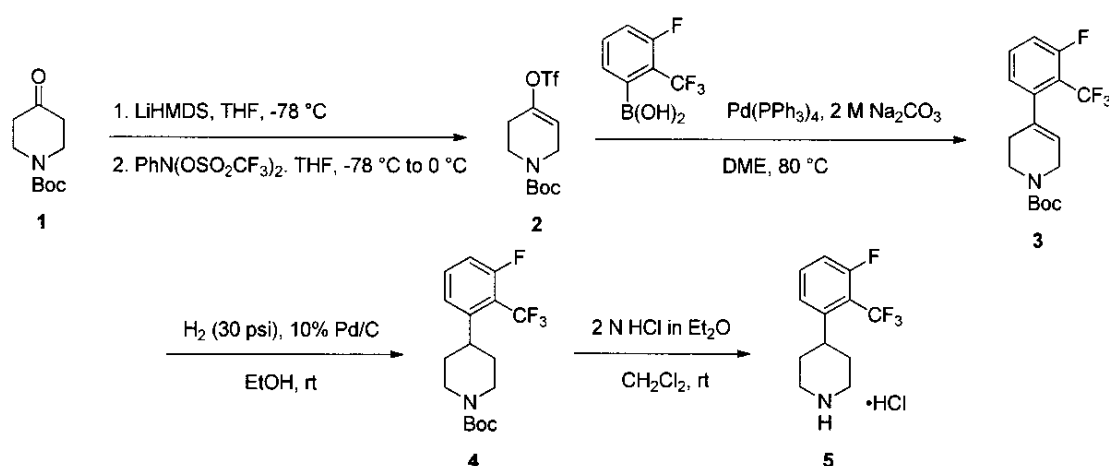
中の、アミンX I (1当量)、所望のアルデヒド又はケトン(1.5当量)及びH O A c (6当量)の混合物を室温で16時間攪拌した。これにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)を添加し、混合物を、LC-MSによって室温で、反応が完了するまで攪拌した。混合物を水性飽和 NaHCO_3 溶液で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した。併せた有機抽出物を H_2O 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲルクロマトグラフィー(典型的な溶離剤は、ヘキサン、EtOAc若しくはヘキサンとEtOAcとの混合物又は CH_2Cl_2 と、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{濃NH}_4\text{OH}$ の90:9:1混合物との混合物のどちらかを含む)で精製して所望のアミンX I Vを得た。生成物の構造は、 $^1\text{H NMR}$ によって及び質量分析によって確認した。

10

【0208】

調製 4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン塩酸塩 (5)

【化40】



20

【0209】

工程A: THF (30 mL)中の、4 - オキソピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル (1, 1.0 g, 5.02 mmol)の溶液を -78°C に冷却した。LiHMDS (THF中の1.0 Mの溶液、6.52 mL)を30分かけて滴下した。反応物を -78°C で1時間攪拌し、次いで、THF (5.0 mL)中のN - フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (2.52 g, 7.05 mmol)の溶液を30分かけて滴下した。混合物を0 $^\circ\text{C}$ で3時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残分をシリカゲルでクロマトグラフィー (Isco Combiflash Rfユニット、24 gのRedisepecラム、ヘキサン中0%から100%までのEtOAc)にかけて、4 - ((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボン酸tert - ブチル (2)を、淡黄色の油として得た (1.50 g, 90%)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 5.75 (br s, 1H), 4.05 ~ 4.02 (m, 2H), 3.64 ~ 3.60 (m, 2H), 2.44 ~ 2.42 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

30

40

【0210】

工程B: DME (120 mL)中の、4 - ((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボン酸tert - ブチル (2, 3.50 g, 10.6 mmol)、3 - フルオロ - (2 - トリフルオロメチル)フェニルボロン酸 (2.19 g, 10.6 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.22 g, 1.06 mmol)及び2 Mの Na_2CO_3 (62 mL)の混合物を 80°C で6時間加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、5%のLiCl水溶液 (100 mL)で希釈した。混合物をEtOAc (3 x 50 mL)で抽出し、併せた有機抽出物をブライン (2 x 50 mL)で洗浄し、減圧下で濃縮した。残分を CH_2Cl_2 (100 mL)で希釈し、300 mLのシ

50

リカゲルプラグに通し、ヘキサン (800 mL) 中の 10% の EtOAc で溶離した。得られた濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲルでクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf ユニット、80 g の Redisepec カラム、ヘキサン中の 0% から 50% までの EtOAc) にかけて、4 - (3 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル) フェニル - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボン酸 tert - ブチル (3) を淡黄色の油として得た (2.39 g, 69%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 7.75 ~ 7.61 (m, 1H)、7.49 ~ 7.36 (m, 1H)、7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、5.63 ~ 5.54 (m, 1H)、3.97 ~ 3.86 (m, 2H)、3.57 ~ 3.45 (m, 2H) 2.31 ~ 2.18 (m, 2H)、1.42 (s, 9H)。

10

【0211】

工程 C : 4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボン酸 tert - ブチル (3, 47 g, 13.6 mmol) 及び EtOH (100 mL) 中の 10% の Pd/C (1.0 g) を周囲温度で 18 時間、H₂ (30 psi) の雰囲気下に置いた。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (4) を透明の油として得た (4.80 g, >99%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 7.72 ~ 7.60 (m, 1H)、7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.30 (dd, J = 12.3, 8.1 Hz, 1H)、4.18 ~ 4.00 (m, 2H)、3.11 ~ 2.95 (m, 1H)、2.92 ~ 2.64 (m, 2H)、1.76 ~ 1.51 (m, 4H)、1.42 (s, 9H)。

20

【0212】

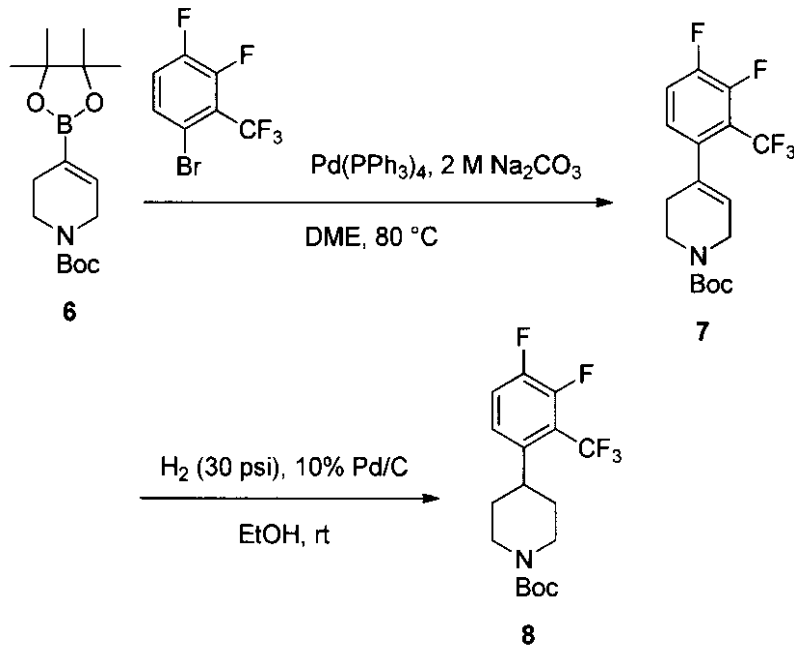
工程 D : CH₂Cl₂ (40 mL) 中の 4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (4, 4.70 g, 13.6 mmol) の溶液に、2N の HCl (Et₂O 中 2.0 M, 40 mL) を添加した。混合物を周囲温度で 18 時間攪拌し、Et₂O (100 mL) で希釈した。得られた沈殿物を濾過により集め、4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン塩酸塩を白色の粉末として得た (5.369 g, 96%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.09 ~ 8.80 (m, 2H)、7.83 ~ 7.70 (m, 1H)、7.44 ~ 7.29 (m, 2H)、3.42 ~ 3.31 (m, 2H)、3.29 ~ 3.15 (m, 1H)、3.14 ~ 2.95 (m, 2H)、2.11 ~ 1.91 (m, 2H)、1.89, 1.76 (m, 2H); ESI MS m/z 248 [M+H]⁺。

30

【0213】

調製 4 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン (8)

【化41】



10

【0214】

20

工程A：DME（500 mL）中の、4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-5，6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸tert-ブチル（6、57.4 g、185 mmol）、3-ブロモ-3，4-ジフルオロ-2-（トリフルオロメチル）ベンゼン（48.5 g、185 mmol）、Pd（PPh₃）₄（21.5 g、18.5 mmol）及び2 MのNa₂CO₃（150 mL）の混合物を80 で16時間加熱した。混合物を周囲温度まで冷却し、5%のLiCl水溶液（100 mL）で希釈した。混合物をEtOAc（3×200 mL）で抽出し、併せた有機抽出物をブライン（2×200 mL）で洗浄し、減圧下で濃縮した。残分をCH₂Cl₂（100 mL）中に希釈し、300 mLのシリカゲルプラグに通し、ヘキサン（800 mL）中の10%のEtOAcで溶離した。得られた濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲルでクロマトグラフィー（ISCO Combiflash Rfユニット、3×330 gのRediseppカラム、ヘキサン中0%から50%までのEtOAc）にかけて、4-（3，4-ジフルオロ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）-5，6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸tert-ブチル（7）を白色の固体として得た（59.0 g、92%）。¹H NMR（300 MHz、CDCl₃） 7.34~7.28（m、1H）、6.93（m、1H）、5.55（br、1H）、4.01（br、2H）、3.60（m、2H）、2.30（m、2H）、1.50（s、9H）。MS（ESI+）m/z 308 [M+H-C₄H₈]⁺。

30

【0215】

工程B：EtOH（200 mL）中の、4-（3，4-ジフルオロ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）-5，6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸tert-ブチル（7、59.0 g、162.3 mmol）及び10%のPd/C（5.0 g）の混合物を周囲温度でH₂（30 psi）の雰囲気下に72時間置いた。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、4-（3，4-ジフルオロ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（8）を白色の固体として得た（57.9 g、97%）。¹H NMR（300 MHz、CDCl₃） 7.36~7.28（m、1H）、7.12（m、1H）、4.24（br、2H）、3.06（m、1H）、2.80、1.78~1.52（m、4H）、1.48（s、9H）。MS（ESI+）m/z 310 [M+H-C₄H₈]⁺。

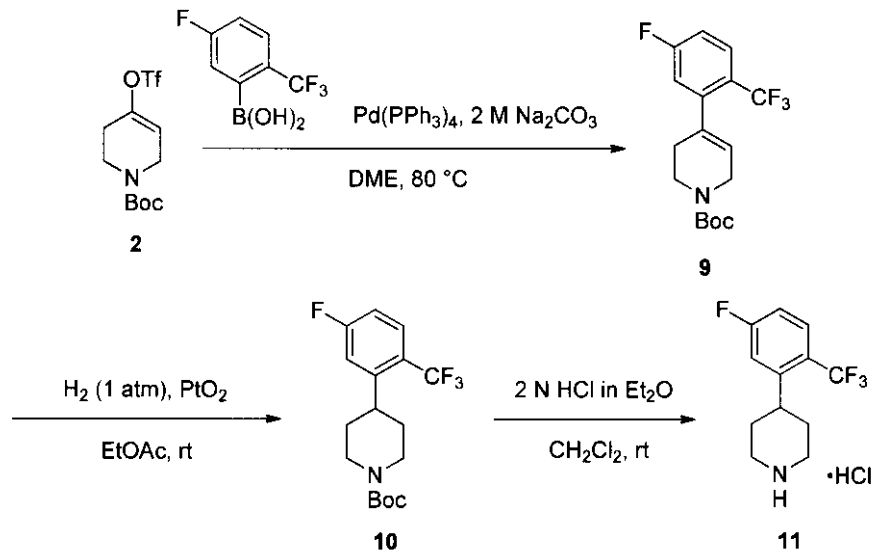
40

【0216】

50

調製 4 - (5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン塩酸塩 (1 1)

【化 4 2】



10

【 0 2 1 7 】

20

工程 A : DME (5 0 m L) 中の、 4 - (((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル (2 , 1 . 1 0 g 、 3 . 3 2 m m o l) 、 5 - フルオロ - (2 - トリフルオロメチル) フェニルボロン酸 (0 . 6 9 g 、 3 . 3 2 m m o l) 、 Pd (P P h ₃) ₄ (0 . 3 8 4 g 、 0 . 3 3 2 m m o l) 及び 2 M の Na ₂ C O ₃ (2 0 m L) の混合物を 8 0 °C で 6 時間加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、得られた固体を、セライトパッドを介した濾過により除去した。濾液をブライン溶液 (4 × 5 0 m L) で洗浄し、減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲルで「クロマトグラフィーして (I s c o C o m b i F l a s h R f ユニット、 4 0 g の R e d i s e p カラム、ヘキサン中の 0 % から 8 0 % までの E t O A c) 、 4 - (5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル (9) を透明の油として得た (0 . 5 4 2 g 、 4 8 %) 。 ¹ H N M R (3 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 7 . 8 0 (d d 、 J = 8 . 4 、 6 . 0 H z 、 1 H) 、 7 . 4 2 ~ 7 . 2 7 (m 、 2 H) 、 5 . 6 2 (b r s 、 1 H) 、 3 . 9 7 ~ 3 . 8 7 (m 、 2 H) 、 3 . 5 1 (t 、 J = 5 . 7 H z 、 2 H) 、 2 . 3 4 ~ 2 . 2 3 (m 、 2 H) 、 1 . 4 2 (s 、 9 H) 。

30

【 0 2 1 8 】

工程 B : C H ₂ C l ₂ (2 0 m L) 中の、 4 - (5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル (9 、 0 . 5 4 2 g 、 1 . 5 8 m m o l) 及び H C l (E t ₂ O 中の 2 N の溶液、 1 0 m L) の混合物を周囲温度で 1 8 時間攪拌した。反応混合物を E t ₂ O (3 0 m L) で希釈し、得られた沈殿物を濾過により集めて、 4 - (5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン塩酸塩 (1 0) を白色の固体として得た (0 . 3 9 3 g 、 8 8 %) 。 ¹ H N M R (3 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 9 . 2 6 ~ 9 . 0 0 (m 、 2 H) 、 7 . 8 4 (d d 、 J = 8 . 7 、 5 . 4 H z 、 1 H) 、 7 . 4 6 ~ 7 . 3 6 (m 、 1 H) 、 7 . 2 4 (d d 、 J = 9 . 3 、 2 . 4 H z 、 1 H) 、 5 . 6 7 (b r s 、 1 H) 、 3 . 7 6 ~ 3 . 6 4 (m 、 2 H) 、 3 . 2 7 (t 、 J = 5 . 1 H z 、 2 H) 、 2 . 7 0 ~ 2 . 4 0 (m 、 2 H) 。

40

【 0 2 1 9 】

工程 C : E t O A c (1 4 m L) 中の、 4 - (5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン塩酸塩 (1 0 、 0 . 3 9 3 g 、

50

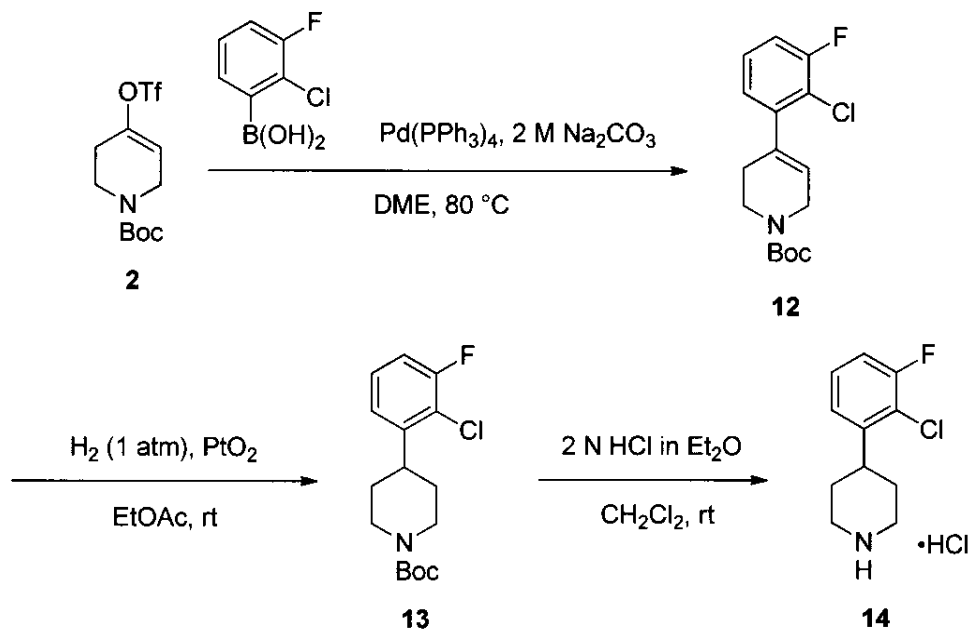
1.41 mmol) 及び PtO_2 (0.095 mg、0.42 mmol) の混合物を周囲温度で18時間、 H_2 のバルーン下で2時間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、 CH_2Cl_2 (4 mL) に溶解した。この溶液に HCl (Et_2O 中 2 N、4.0 mL) を加え、得られた混合物を周囲温度で20分間攪拌した。得られた懸濁液を Et_2O (20 mL) で希釈し、固体を濾過により集めて、4-(5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン塩酸塩(11)を白色の固体として得た(309 mg、78%)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 8.81 (br s、2 H)、7.80 (dd、 $J = 9.3, 6.0$ Hz、1 H)、7.39~7.26 (m、2 H)、3.43~3.30 (m、 H_2O と重複)、3.24~2.97 (m、3 H)、2.11~1.90 (m、2 H)、1.88~1.75 (m、2 H)。ESI MS m/z 248 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

【0220】

調製 4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩(14)

【化43】



20

30

【0221】

工程 A: DME (50 mL) 中の、4-(tert-butoxycarbonyl)-2-(trifluoromethyl)oxyphenylpiperidine (2) (1.8 g、3.56 mmol)、2-クロロ-3-フルオロフェニルボロン酸 (0.621 g、3.56 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.411 g、0.356 mmol) 及び 2 M の Na_2CO_3 (20 mL) の混合物を 80 °C で 6 時間加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、得られた固体をセライトパッドを介して濾過することにより除去した。濾液をブライン溶液 (4 × 50 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー (Isco Combiflash Rf ユニット、40 g Redi sep カラム、ヘキサン中 0% から 80% までの EtOAc) にかけて、4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (12) を透明の油として得た (0.579 g、52%)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 7.43~7.31 (m、2 H)、7.16-7.10 (m、1 H)、5.81~5.72 (m、1 H)、5.81~5.72 (m、1 H)、4.03~3.93 (m、2 H)、3.53 (t、 $J = 5.7$ Hz、2 H)、2.41~2.31 (m、2 H)、1.43 (s、9 H)。

40

【0222】

工程 B: EtOAc (15 mL) 中の、4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-

50

5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(12、0.48g、1.41mmol)及びPtO₂(0.109g、0.48mmol)の混合物を周囲温度で18時間、H₂のバルーン下で撹拌した。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、CH₂Cl₂(4mL)に溶解した。この溶液に、HCl(Et₂O中2N、4.0mL)を加え、得られた混合物を周囲温度で20分間撹拌した。得られた懸濁液をEt₂O(20mL)で希釈し、固体を濾過により回収して、4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(13)を透明な半固体として得た(0.471g、95%)。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) 7.43~7.19(m、3H)、4.17~4.01(m、2H)、3.20~3.03(m、1H)、2.95~2.68(m、2H)、1.79~1.65(m、2H)、1.58~1.45(m、2H)、1.41(s、9H)。

10

【0223】

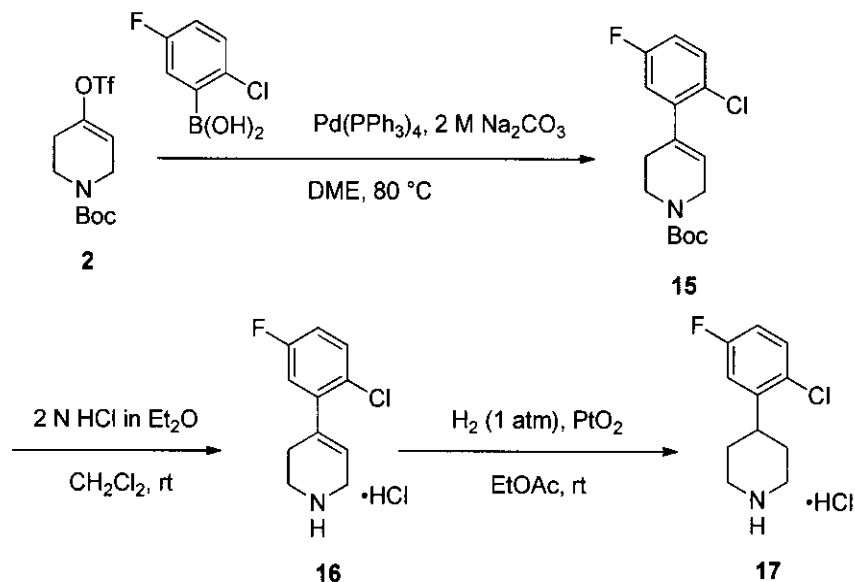
工程C: CH₂Cl₂(10mL)中の4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(13、0.520g、1.66mmol)の溶液に、HCl(Et₂O中2N、10mL)溶液をN₂雰囲気下で添加し、周囲温度で18時間撹拌した。反応混合物をEt₂O(20mL)で希釈した。得られた沈殿物を濾過により集め、Et₂Oで洗浄して、4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩(14)を白色の固体として得た(309mg、74%)。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) 8.81~8.55(m、2H)、7.47~7.37(m、1H)、7.36~7.27(m、1H)、7.21~7.13(m、1H)、3.43~3.20(m、3H)、3.17~2.97(m、2H)、2.00~1.73(m、4H)。

20

【0224】

調製 4-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩(17)

【化44】



30

40

【0225】

工程A: DME(50mL)中の、4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(2、1.10g、3.3mmol)、2-クロロ-5-フルオロフェニルボロン酸(0.58g、3.3mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.38g、0.33mmol)及び2MのNa₂CO₃(20mL)の混合物を80で6時間加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、得られた固体をセライトパッドを介して濾過することにより除去した。濾液をブライン溶液(4×50mL)で洗浄し、減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲルでクロマ

50

トグラフィー (Isco Combi Flash Rf ユニット、40 g Redi sep カラム、ヘキサン中 0 から 80 % までの EtOAc) にかけて、4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボン酸 tert - ブチル (15) を透明の油として得た (0.57 g、55%)。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) 7.53 ~ 7.46 (m、1H)、7.23 ~ 7.14 (m、2H)、5.79 ~ 5.74 (m、1H)、4.00 ~ 3.92 (m、2H)、3.52 (t、J = 5.7 Hz、2H)、2.40 ~ 2.32 (m、2H)、1.43 (s、9H)。

【0226】

工程 B : CH₂Cl₂ (11 mL) 中の 4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボン酸 tert - ブチル (15、0.573 g、1.84 mmol) の溶液に、HCl (Et₂O 中 2.0 N の溶液、11.0 mL) を加え、混合物を周囲温度で 18 時間攪拌した。反応混合物を Et₂O (30 mL) で希釈し、得られた沈殿物を濾過により集め、4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン塩酸塩 (16) を白色の固体として得た (0.267 g、80%)。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) 9.15 (br s、2H)、7.54 (dd、J = 9.0, 5.4 Hz、1H)、7.29 ~ 7.17 (m、1H)、7.14 (dd、J = 9.3, 3.0 Hz、1H)、5.84 ~ 5.79 (m、1H)、3.76 ~ 3.68 (m、2H)、3.28 (t、J = 5.7 Hz、2H)、2.62 ~ 2.53 (m、2H) ; ESI MS m/z 212 [M + H]⁺。

【0227】

工程 C : EtOAc (12 mL) 中の 4 - (5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン塩酸塩 (16、0.310 g、1.31 mmol) の PtO₂ (0.085 g、0.37 mmol)、及び HOAc (71 μ、0.131 mmol) の混合物を周囲温度で 18 時間、H₂ (1 atm) の雰囲気下で攪拌した。反応混合物を EtOAc (50 mL) 及び CH₃OH (5 mL) で希釈し、セライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、CH₂Cl₂ (5 mL) に溶解した。この溶液に、HCl (Et₂O 中の 2.0 N の溶液、2.0 mL) を加え、混合物を周囲温度で 5 分間攪拌した。得られた懸濁液を Et₂O (20 mL) で希釈し、固体を濾過により回収して、4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) ピペリジン塩酸塩 (17) を灰白色の固体として得た (215 mg、48 μ)。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) 8.93 - 8.20 (m、2H)、7.58 - 7.48 (m、1H)、7.22 ~ 7.12 (m、1H)、7.11 ~ 7.01 (m、1H)、3.43 ~ 3.30 (m、2H)、3.29 ~ 3.16 (m、1H)、3.14 ~ 2.89 (m、2H)、2.01 ~ 1.68 (m、4H)。ESI MS m/z 214 [M + H]⁺。

【0228】

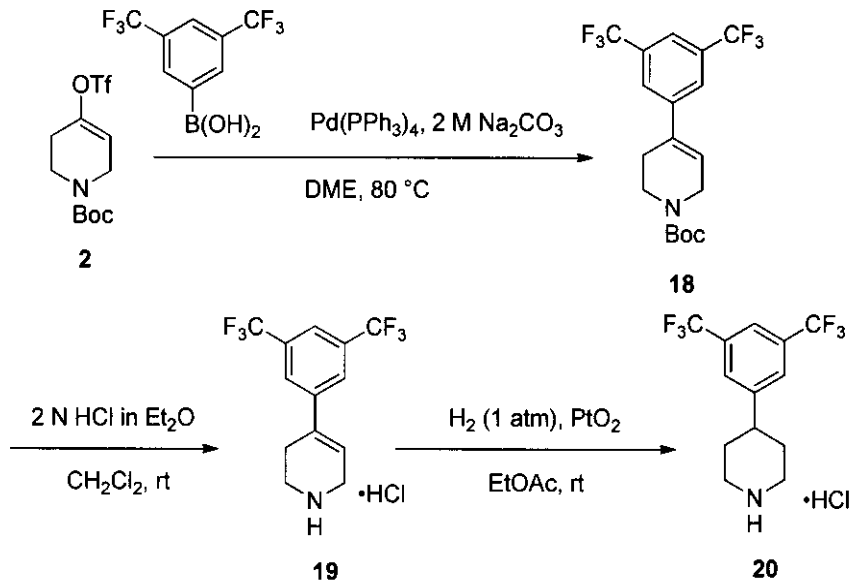
調製 4 - (3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル)塩酸塩 (20)

10

20

30

【化45】



10

【0229】

工程A：DME（50 mL）中の、4 - （（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1（2 H） - カルボン酸 tert - ブチル（2, 1.10 g、3.32 mmol）及び（3, 5 - ビス（トリフルオロメチル）フェニル）ポロン酸（1.42 g、3.32 mmol）、Pd（PPh₃）₄（0.38 g、0.33 mmol）及び2 MのNa₂CO₃（20 mL）の混合物を80 °Cで6時間加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、得られた固体をセライトパッドを介して濾過することにより除去した。濾液をブライン溶液（4 × 50 mL）で洗浄し、減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー（ISCO Combiflash Rfユニット、40 g Rediseppカラム、ヘキサン中0%から80%までのEtOAc）にかけて、4 - （3, 5 - ビス（トリフルオロメチル）フェニル） - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1（2 H） - カルボン酸 tert - ブチル（18）を黄色の油として得た（0.891 g、68%）。¹H NMR（300 MHz、DMSO - d₆） 8.09 ~ 8.04（m、2 H）、8.00 ~ 7.96（m、1 H）、6.53 ~ 6.42（m、1 H）、4.09 ~ 4.00（m、2 H）、3.55（t、J = 5.7 Hz、2 H）、2.60 ~ 2.52（m、2 H）、1.43（s、9 H）。

20

30

【0230】

工程B：CH₂Cl₂（13.5 mL）中の4 - （3, 5 - ビス（トリフルオロメチル）フェニル） - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1（2 H） - カルボン酸 tert - ブチル（18、0.891 g、2.25 mmol）のCH₂Cl₂（11 mL）中の溶液に、HCl（Et₂O中の2.0 Nの溶液、11.0 mL）を加え、混合物を周囲温度で18時間攪拌した。反応混合物をEt₂O（30 mL）で希釈し、得られた沈殿物を濾過により集め、4 - （3, 5 - ビス（トリフルオロメチル）フェニル） - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン塩酸塩（19）を白色の固体として得た（0.452 g、60%）。¹H NMR（300 MHz、DMSO - d₆） 9.34（br s、2 H）、8.14 ~ 8.09（m、2 H）、8.08 ~ 8.04（m、1 H）、6.59 ~ 6.53（m、1 H）、3.83 ~ 3.74（m、2 H）、3.38 ~ 3.25（m、2 H）、2.83 ~ 2.71（m、2 H）。ESI MS m/z 296 [M + H]⁺。

40

【0231】

工程C：4 - （3, 5 - ビス（トリフルオロメチル）フェニル） - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン塩酸塩（19、452 mg、1.37 mmol）、ギ酸アンモニウム（0.863 g、13.7 mmol）及びCH₃OH（10 mL）中の10% Pd/C（0.332 g）の混合物を還流して7時間加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、セライ

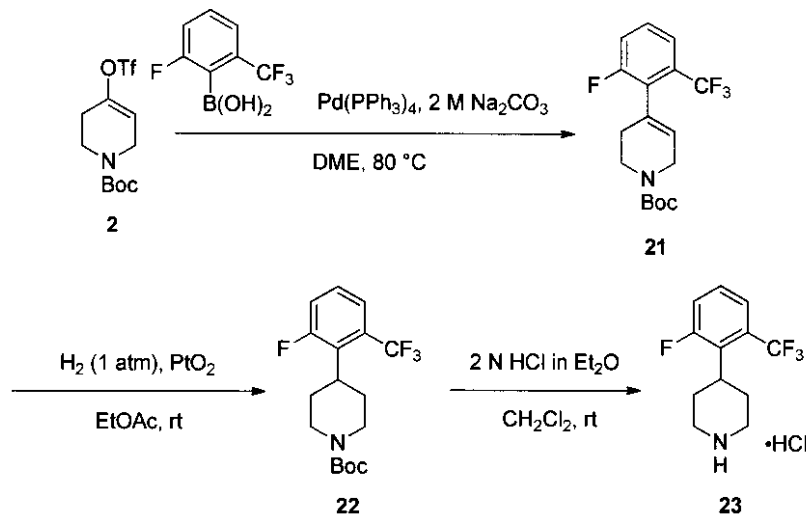
50

トで濾過した。濾液を濃縮し、得られた残分を CH_2Cl_2 (8 mL) 及び CH_3OH (2 mL) で希釈した。この溶液に、 HCl (Et_2O 中の2.0 N溶液、6 mL) を添加した。得られた固体を濾過により集め、4-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン塩酸塩(20)を白色の固体として得た(376 mg、82%)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 9.05~8.58 (m、2 H)、8.03~7.97 (m、1 H)、7.95~7.87 (m、2 H)、3.44~3.29 (m、2 H、 H_2O と重複)、3.19~2.88 (m、3 H)、2.09~1.80 (m、4 H)。ESI MS m/z 298 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0232】

調製 4-(2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン塩酸塩 (23)

【化46】



【0233】

工程A: DME (30 mL)中の、4-(4-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(2, 1.20 g、3.62 mmol)及び6-フルオロ-(2-トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(0.528 g、2.53 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.292 g、0.253 mmol)及び2 Mの Na_2CO_3 (20 mL)の混合物を80 に4時間加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、 EtOAc (50 mL)で希釈し、セライトパッドを介して濾過した。有機濾液を飽和重炭酸ナトリウム溶液(2×30 mL)、 H_2O (30 mL)で洗浄し、減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー(Isco Combi Flash Rfユニット、40 g Redi sepカラム、ヘキサン中0%から10%までの EtOAc)にかけて、4-(2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(21)を透明な油として得た(0.479 g、39%)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 7.66~7.51 (m、3 H)、5.68 (s、1 H)、4.04~3.82 (m、2 H)、3.67~3.39 (m、2 H)、2.39~2.02 (m、2 H)、1.43 (s、9 H)。

【0234】

工程B: EtOAc (15 mL)中の、4-(2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(21、0.479 g、1.41 mmol)及び PtO_2 (0.095 g、0.42 mmol)、並びに HOAc (82 μL 、1.4 mmol)の混合物を、周囲温度で72時間、 H_2 (1 atm)の雰囲気下で攪拌した。混合物を EtOAc (50 mL)で希釈し、セライトで濾過した。濾液を濃縮し、残分をシリカゲルでクロマトグラフィー(Isco

10

20

30

40

50

CombiFlash Rfユニット、24 g Redi sepカラム、ヘキサン中0%から15%までのEtOAc)にかけて、4-(2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(22)を白色の固体として得た(0.219 g, 45%)。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 7.62~7.48(m, 3H)、4.15~3.94(m, 1H)、3.10~2.94(m, 2H)、2.93~2.67(m, 2H)、2.00~1.79(m, 2H)、1.67~1.55(m, 2H)、1.42(s, 9H)。

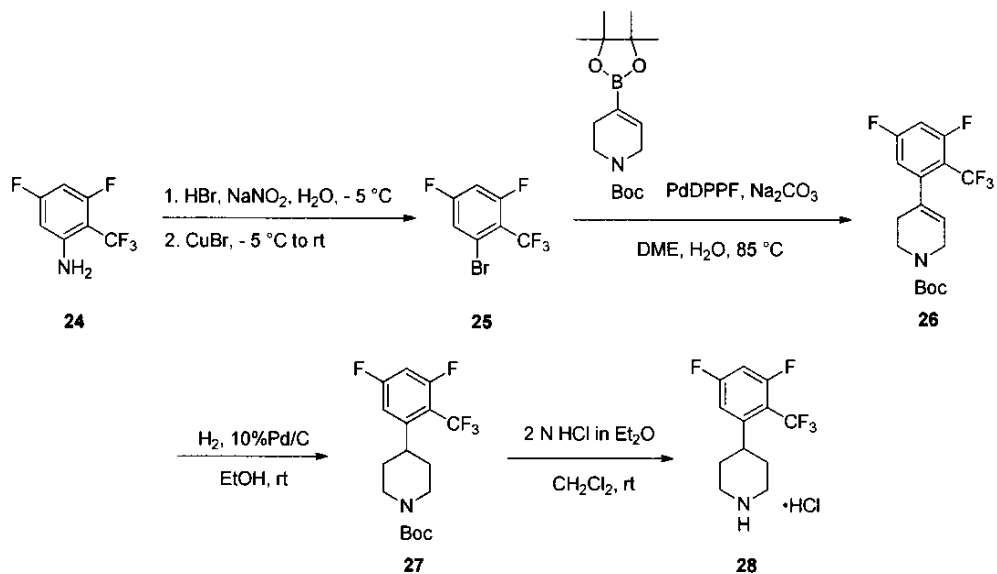
【0235】

工程C: CH₂Cl₂(4 mL)中の、4-(2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(22, 0.219 g, 0.63 mmol)の溶液に、2 NのHCl(Et₂O中の2.0 Nの溶液、4 mL)を加え、混合物を周囲温度で4時間攪拌した。反応混合物をEt₂O(50 mL)で希釈し、固体を濾過により回収して4-(2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン塩酸塩(23)を灰白色の固体として得た(158 mg, 88%)。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 8.82(br s, 1H)、8.50(br s, 1H)、7.66~7.48(m, 3H)、3.42~3.33(m, 2H)、3.24~2.95(m, 3H)、2.35~2.15(m, 2H)、1.87~1.74(m, 2H)。ESI MS m/z 248 [M+H]⁺。

【0236】

調製 4(3, 5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン塩酸塩(28)

【化47】



【0237】

工程A: 48%のHBr水溶液(8 mL)及びH₂O(8 mL)中の、3, 5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)アニリン(24, 1.0 g, 5.07 mmol)の懸濁液を-5°Cで5分間攪拌した。懸濁液に、NaNO₂(350 mg, 5.07 mmol)を-5°Cに維持しながら10 mLの水溶液の液滴で加えた。得られた混合物を-5°Cで1時間攪拌し、次いでCuBr(1.09 g, 7.63 mmol)を少量ずつ加え、得られた懸濁液を周囲温度までゆっくりと温めることを許容した。4時間後、得られた溶液をヘキサン(3 X 75 mL)で抽出した。併せた有機物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー(40 g Redi sepカラム、純粋なヘキサン)にかけて、1-ブロモ-3, 5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(25)を淡黄色の液体として得た(1.01 g, 68%)。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 7.34~7.28(m, 1H)、6.

9.9 ~ 6.85 (m, 1H)。

【0238】

工程B: DME (3 mL) 中の、1-ブロモ-3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (25.0200 g, 0.76 mmol) 及び 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (0.237 g, 0.76 mmol)、Pd(dppf) (0.056 g, 0.077 mmol)、及び 2NのNa₂CO₃ (2 mL, 4 mmol) の混合物を 85 °C で 5 時間加熱した。混合物を H₂O (50 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (3 × 75 mL) で抽出した。併せた有機物を Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮し、得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー (24 g Redi sep カラム、ヘキサン中 0% ~ 25% の EtOAc) にかけて、4-(3,5-ジフルオロ-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (26) を淡黄色の油として得た (0.325 g, 90%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 6.92 ~ 6.80 (m, 1H)、6.78 ~ 6.68 (m, 1H)、5.58 (s, 1H)、4.06 ~ 3.94 (m, 2H)、3.69 ~ 3.53 (m, 2H)、2.36 ~ 1.24 (m, 2H)、1.50 (s, 9H)。

10

【0239】

工程C: EtOH (50 mL) 中の、4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (26, 0.750 g, 2.11 mmol) 及び 10% Pd/C (1.0 g) の混合物を周囲温度で H₂ 雰囲気下で 24 時間攪拌した。混合物をセライトを介して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (27) を白色の固体として得た (535 mg, 82%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 6.97 ~ 6.85 (m, 1H)、6.85 ~ 6.69 (m, 1H)、4.37 ~ 4.16 (m, 2H)、3.23 ~ 3.05 (m, 2H)、2.89 ~ 2.71 (m, 2H)、1.86 ~ 1.51 (m, 4H)、1.48 (s, 9H)。

20

【0240】

工程D: CH₂Cl₂ (10 mL) 及び HCl (Et₂O 中の 2.0 N の溶液、10 mL) 中の、4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (27, 0.590 g, 1.61 mmol) を周囲温度で 18 時間攪拌した。得られた固体を濾過して、4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン塩酸塩 (28) を白色の固体として得た (0.309 g, 63%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.01 ~ 6.94 (m, 1H)、6.94 ~ 6.76 (m, 1H)、3.82 ~ 3.60 (m, 2H)、3.42 ~ 3.02 (m, 3H)、2.22 ~ 1.99 (m, 4H)。

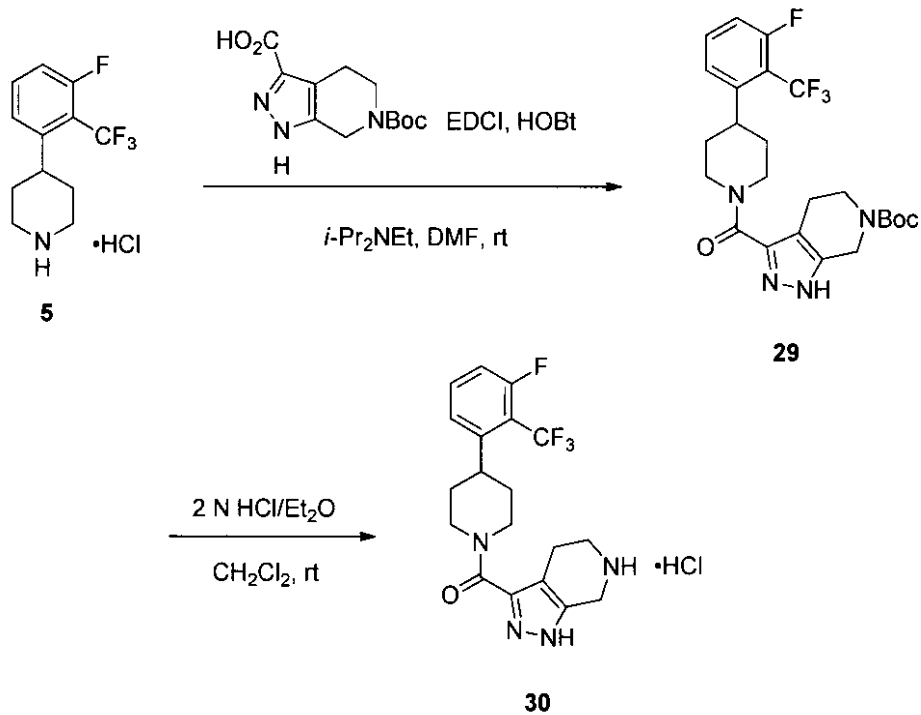
30

【0241】

調製 (4-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル) (4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩 (30)

40

【化48】



10

20

【0242】

工程A：DMF（5.3 mL）中の、4-（3-フルオロ-2-トリフルオロメチル）フェニルピペリジン塩酸塩（5.080 g、0.28 mmol）、6-（tert-ブトキシカルボニル）-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボン酸（0.098 g、0.67 mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（0.15 mL、0.85 mmol）の溶液に、EDCI（0.065 mg、0.34 mmol）及びHOBT（46 mg、0.34 mmol）を加え、混合物を周囲温度で24時間撹拌した。混合物をH₂O（30 mL）で希釈し、EtOAc（4×30 mL）で抽出した。併せた有機抽出物を飽和ブライン溶液（4×30 mL）で洗浄し、減圧下で濃縮乾固した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー（Isco Combiflash Rfユニット、12 g Redisepカラム、CH₂Cl₂中の0%から10%までのCH₃OHとCH₂Cl₂中の0.1%のNH₄OH）にかけて、3-（4-（3-フルオロ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン-1-カルボニル）-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6（7H）-カルボン酸tert-ブチル（29）を白色の固体として得た（66 mg、47%）。¹H NMR（300 MHz、DMSO-d₆） 13.20~12.78（m、1H）、7.73~7.59（m、1H）、7.46（d、J=7.2 Hz、1H）、7.37~7.24（m、1H）、4.90~4.60（m、2H）、4.53~4.43（m、2H）、3.60~3.48（m、2H）、3.28~2.98（m、2H）、2.85~2.69（m、1H）、2.65~2.50（m、2H、溶媒と重複）、1.87~1.56（m、4H）、1.42（s、9H）。ESI MS m/z 497 [M+H]⁺。

30

40

【0243】

工程B：CH₂Cl₂（2 mL）中の、3-（4-（3-フルオロ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン-1-カルボニル）-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6（7H）-カルボン酸tert-ブチル（29、0.066 g、0.13 mmol）の溶液に、HCl（2 mL、Et₂O中の2.0 Nの溶液）を加えた。混合物を周囲温度で18時間撹拌し、Et₂O（30 mL）で希釈し、得られた固体を濾過によって回収して、（4-（3-フルオロ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン-1-イル）（4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,

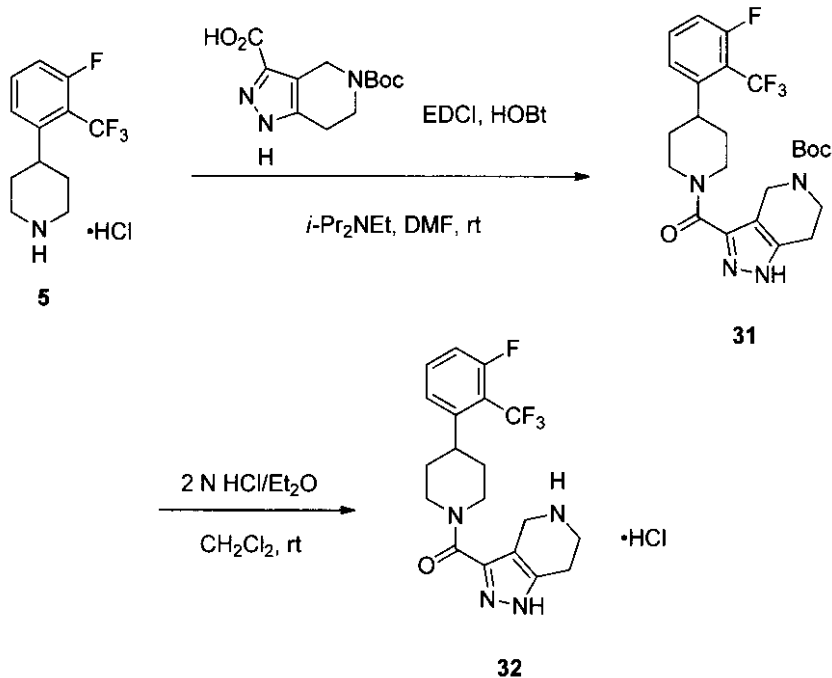
50

4 - c]ピリジン - 3 - イル)メタノン塩酸塩 (30) を白色の固体として得た (0.027 g、47%)。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) 9.46 ~ 9.20 (m、2H)、7.74 ~ 7.61 (m、1H)、7.46 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.37 ~ 7.25 (m、1H)、4.70 ~ 4.44 (m、2H)、4.34 ~ 4.22 (m、2H)、3.50 ~ 3.10 (m、4H)、2.93 ~ 2.76 (m、3H)、1.86 ~ 1.60 (m、4H)。ESI MS m/z 468 [M + H]⁺。

【0244】

調製 (4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 1 - イル) (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c]ピリジン - 3 - イル)メタノン塩酸塩 (32)

【化49】



【0245】

工程 A : DMF (5.3 mL) 中の、4 - (3 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル)フェニルピペリジン塩酸塩 (5, 0.080 g、0.28 mmol)、5 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c]ピリジン - 3 - カルボン酸 (0.098 g、0.67 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.15 mL、0.85 mmol) の溶液に、EDCI (0.065 mg、0.34 mmol) 及び HOBT (46 mg、0.34 mmol) を加え、混合物を周囲温度で 24 時間撹拌した。混合物を H₂O (30 mL) で希釈し、EtOAc (4 x 30 mL) で抽出した。併せた有機抽出物を飽和ブライン溶液 (4 x 30 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮乾固した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf ユニット、12 g Redisep カラム、CH₂Cl₂ 中 0% から 10% までの CH₃OH と CH₂Cl₂ 中 0.1% の NH₄OH) にかけて、3 - (4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 1 - カルボニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c]ピリジン - 5 (4H) - カルボン酸 tert - ブチル (31) を白色の固体として得た (0.109 g、77%)。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) 13.20 ~ 12.78 (m、1H)、7.73 ~ 7.59 (m、1H)、7.46 (d、J = 7.2 Hz、1H)、7.37 ~ 7.24 (m、1H)、4.90 ~ 4.60 (m、2H)、4.53 ~ 4.43 (m、2H)、3.60 ~ 3.48 (m、2H)、3.28 ~ 2.98 (m、2H)、2.85 ~ 2.69 (m、1H)、2.65 ~ 2.50 (m、2H、溶媒と重複)、1.87 ~ 1.56 (m

、4 H)、1.42 (s, 9 H)。ESI MS m/z 497 [M+H]⁺。

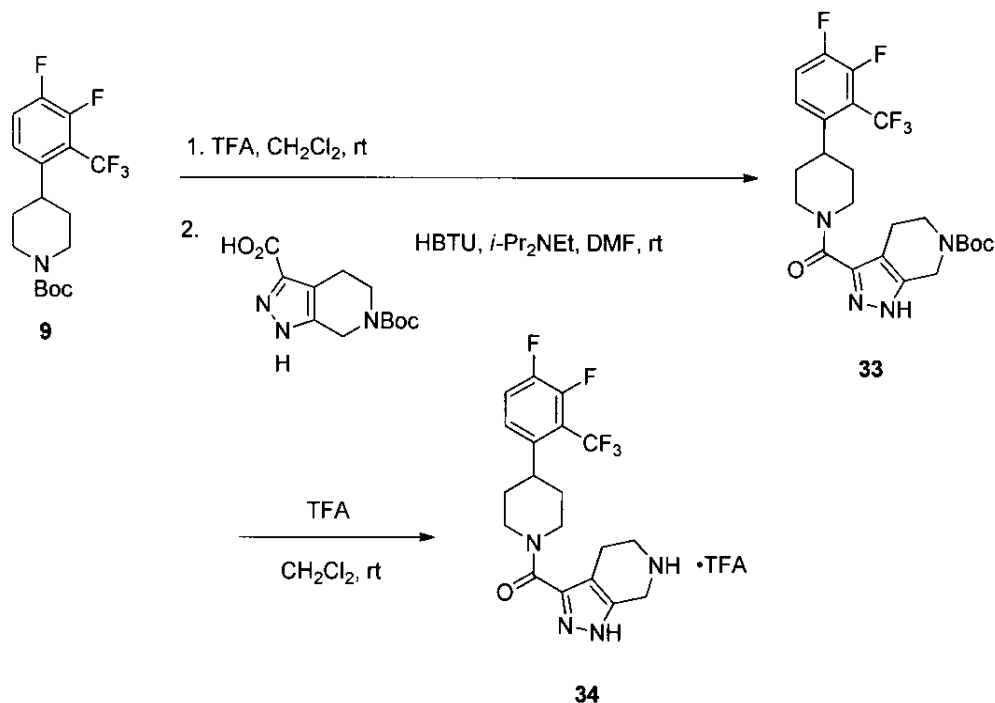
【0246】

工程B: CH₂Cl₂ (2 mL) 中の、3-(4-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 tert-ブチル(31, 0.148 g, 0.30 mmol) の溶液に、HCl (2 mL, Et₂O 中の 2.0 N の溶液) を添加した。混合物を周囲温度で 18 時間攪拌し、Et₂O (30 mL) で希釈し、得られた固体を濾過によって回収して、(4-3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(32)を白色の固体として得た(0.097 g, 75%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.46~9.20 (m, 2 H)、7.74~7.61 (m, 1 H)、7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1 H)、7.37~7.25 (m, 1 H)、4.70~4.44 (m, 2 H)、4.34~4.22 (m, 2 H)、3.50~3.10 (m, 4 H)、2.93~2.76 (m, 3 H)、1.86~1.60 (m, 4 H)。ESI MS m/z 468 [M+H]⁺。

【0247】

調製 (4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノントリフルオロ酢酸塩(34)

【化50】



【0248】

工程A: CH₂Cl₂ (50 mL) 中の、4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(9, 41.1 g, 113 mmol) の溶液に、TFA (50 mL) を添加した。混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残分を DMF (240 mL) に溶解し、この溶液に N,N-ジイソプロピルエチルアミン(72.4 g, 560 mmol)、続いて 6-(tert-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボン酸(30.1 g, 113 mmol)、及び HBTU (74.7 g, 169 mmol) を加えた。混合物を周囲温度で 16 時間攪拌し、EtOAc (1 L) で希釈し、H₂O (1.4 L) で洗浄した。有機層をブライン(3 × 600 mL)で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲ

ルでクロマトグラフィー（ヘキサン中30%～80%のEtOAc）にかけて、3-（4-（3,4-ジフルオロ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン-1-カルボニル）-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6（7H）-カルボン酸 tert-ブチル（33）を白色の固体として得た（41.2g、71%）。¹H NMR（300MHz、CDCl₃） 10.47（br、1H）、7.37～7.29（m、1H）、7.15（m、1H）、4.74（br、2H）、4.60（s、2H）、3.66（br、2H）、3.23（m、1H）、3.02（br、2H）、2.72（m、2H）、1.91～1.65（m、4H）、1.89～1.66（m、4H）、1.49（s、9H）。MS（ESI+）m/z 515 [M+H]⁺。

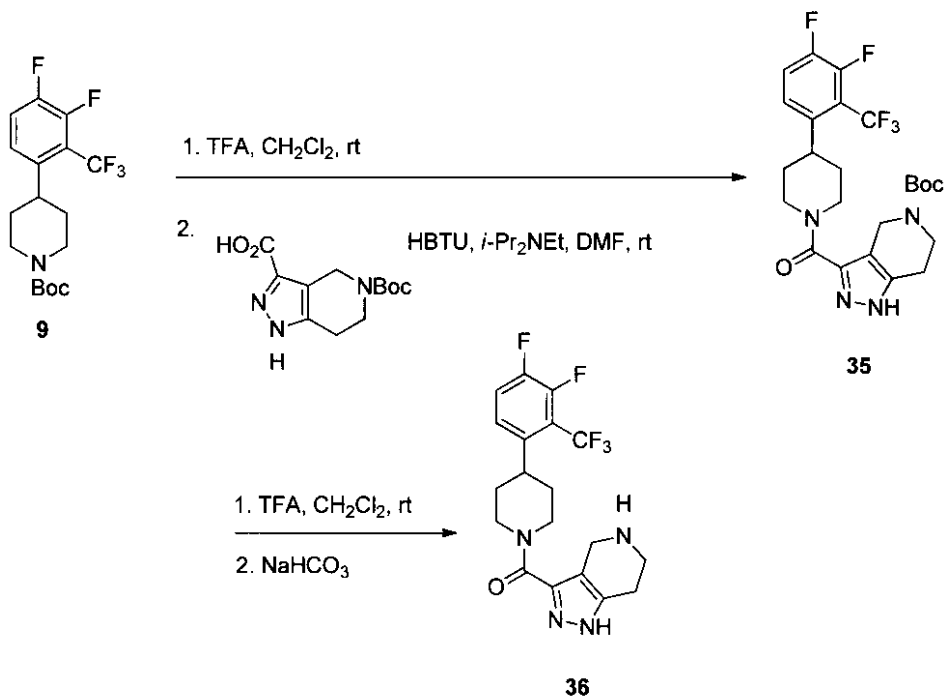
【0249】

工程B：CH₂Cl₂（150mL）中の、3-（4-（3,4-ジフルオロ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン-1-カルボニル）-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6（7H）-カルボン酸 tert-ブチル（33、41.2g、80.0mmol）の溶液にTFA（70mL）を添加した。混合物を周囲温度で16時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮して、（4-（3,4-ジフルオロ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン-1-イル）（4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル）メタノンTFA塩（34）を灰白色の固体として得た（40.0g、>99%）。この材料は、特別なキャラクタリゼーション無しでそのまま使用した。

【0250】

調製（4-（3,4-ジフルオロ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン-1-イル）（4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル）メタノントリフルオロ酢酸塩（36）

【化51】



【0251】

工程A：CH₂Cl₂（50mL）中の、4-（3,4-ジフルオロ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（9、41.1g、113mmol）の溶液に、TFA（50mL）を添加した。混合物を周囲温度で1時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残分をDMF（240mL）に溶解し、この溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン（72.4g、560mmol）、続いて5-（tert-ブトキシカルボニル）-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]

10

20

30

40

50

]ピリジン-3-カルボン酸(30.1g、113mmol)及びHBTU(74.7g、169mmol)を加えた。混合物を周囲温度で16時間攪拌し、EtOAc(1L)で希釈し、H₂O(1.4L)で洗浄した。有機層をブライン(3×600mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー(ヘキサン中30%~80%のEtOAc)にかけて、3-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸tert-ブチル(35)を白色の固体として得た(0.068g、80%)。¹H NMR(300MHz、CDCl₃) 10.23(br, 1H)、7.36~7.28(m, 1H)、7.15(m, 1H)、4.86(br, 2H)、4.62(s, 2H)、3.72(br, 2H)、3.27~2.74(m, 5H)、1.90~1.64(m, 4H)、1.48(s, 9H)。MS(ESI+) m/z 515[M+H]⁺。

10

【0252】

工程B: 3-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸tert-ブチル(35、41.2g、80.0mmol)及びCH₂Cl₂(150mL)の混合物にTFA(70mL)を添加した。混合物を周囲温度で16時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残分をCH₂Cl₂に溶解し、溶液を飽和NaHCO₃で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中0%~20%のCH₃OH)にかけて、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン(36)を白色の固体として得た(0.052g、95%)。¹H NMR(300MHz、CDCl₃) 7.36~7.27(m, 1H)、7.14(m, 1H)、4.92(m, 2H)、4.04(s, 2H)、3.27~2.69(m, 7H)、1.89~1.65(m, 4H)。MS(ESI+) m/z 415[M+H]⁺。

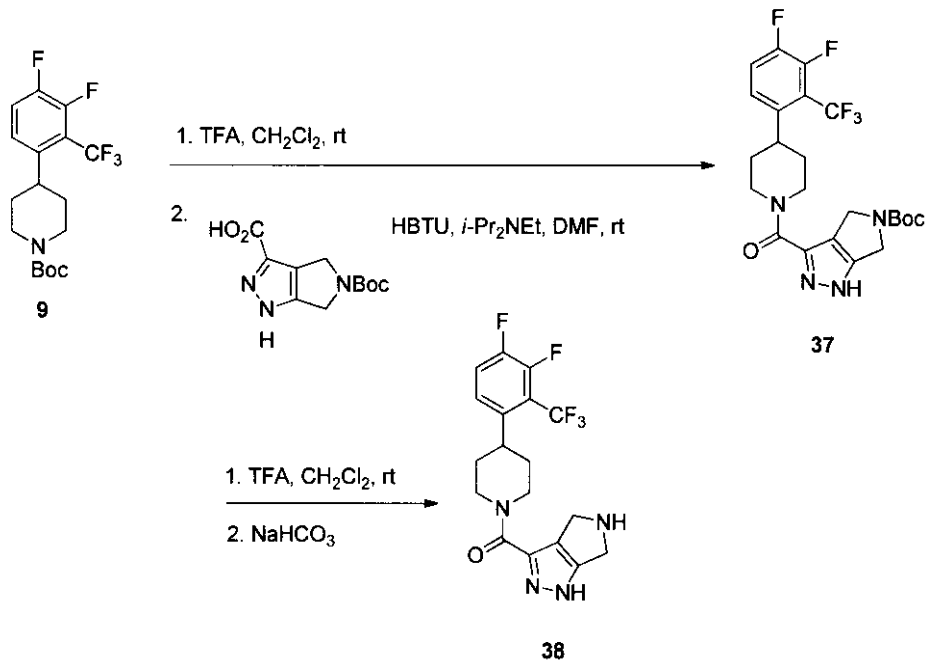
20

【0253】

調製 (4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノン塩酸塩(38)

30

【化52】



10

20

【0254】

工程A：CH₂Cl₂（10 mL）中の、4-（3，4-ジフルオロ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（9、0.100 g、0.27 mmol）の溶液に、TFA（2 mL）を加えた。混合物を周囲温度で1時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残分をDMF（2 mL）に溶解し、この溶液に5-（tert-ブトキシカルボニル）-1，4，5，6-テトラヒドロピロロ[3，4-c]ピラゾール-3-カルボン酸（0.073 g、0.28 mmol）、HBTU（0.191 g、0.43 mmol）及びN，N-ジイソプロピルエチルアミン（0.11 g、0.864 mmol）を加えた。混合物を周囲温度で16時間攪拌し、EtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー（ヘキサン中0%～90%のEtOAc）にかけて、3-（4-（3，4-ジフルオロ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン-1-カルボニル）-4，6-ジヒドロピロロ[3，4-c]ピラゾール-5（1H）-カルボン酸tert-ブチル（37）を白色の固体として得た（0.132 g、91%）。¹H NMR（300 MHz、CDCl₃） 10.39（br、1H）、7.38～7.30（m、1H）、7.15～7.08（m、1H）、4.80～4.26（m、6H）、3.26～3.20（m、2H）、2.92（br、1H）、1.96～1.66（m、4H）、1.51（s、9H）。MS（ESI+）m/z 501 [M+H]⁺。

30

【0255】

工程B：3-（4-（3，4-ジフルオロ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン-1-カルボニル）-4，6-ジヒドロピロロ[3，4-c]ピラゾール-5（1H）-カルボン酸tert-ブチル（37、0.132 g、0.26 mmol）及びCH₂Cl₂（1 mL）の混合物にTFA（1 mL）を添加した。混合物を周囲温度で2時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残分をCH₂Cl₂に溶解し、溶液を飽和NaHCO₃で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー（CH₂Cl₂中0%～20%のCH₃OH）にかけて、（4-（3，4-ジフルオロ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン-1-イル）（1，4，5，6-テトラヒドロピロロ[3，4-c]ピラゾール-3-イル）メタノン（38）を白色の固体として得た（0.070 g、66%）。¹H NMR（500 MHz、CDCl₃） 7.36～7.31（m、1H）、7.12（m、1H）、4.82

40

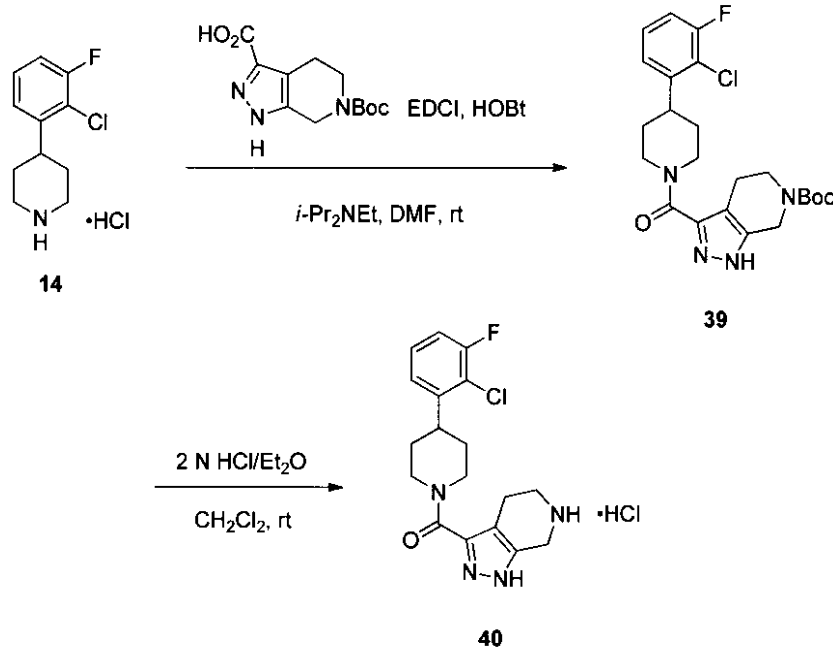
50

(br, 1H)、4.38 (br, 1H)、4.11 (s, 2H)、4.09 (s, 2H)、3.24 (m, 2H)、2.89 (br, 1H)、1.93~1.68 (m, 4H)。MS (ESI+) m/z 401 [M+H]⁺。

【0256】

調製 (4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(40)

【化53】



【0257】

工程A: DMF (30 mL)中の、4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩(14, 0.796 g, 3.18 mmol)、6-(tert-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボン酸(0.935 g, 3.50 mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(1.7 mL, 9.76 mmol)の混合物に、EDCI(0.853 g, 4.45 mmol)及びHOBT(0.601 g, 4.45 mmol)を加えた。混合物を周囲温度で120時間攪拌し、減圧下で濃縮し、得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー(Isco CombiFlash Rfユニット、40 g Redisepカラム、ヘキサン中0%から100%までの酢酸エチル)にかけて、3-(4-(2-クロロ-3-(フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6(7H)-カルボン酸 tert-ブチル(39)を白色の固体として得た(0.694 g, 47%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.24~7.18 (m, 1H)、7.06~7.00 (m, 2H)、4.93~4.42 (m, 3H)、3.67~3.65 (m, 2H)、3.39~3.01 (m, 3H)、2.73~2.70 (m, 2H)、2.14~1.94 (m, 2H)、1.71~1.68 (m, 2H)、1.49~1.44 (m, 11H)。ESI MS m/z 463 [M+H]⁺。

30

40

【0258】

工程B: CH₂Cl₂ (7 mL)中の、3-(4-(2-クロロ-3-(フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 tert-ブチル(39, 0.694 g, 1.50 mmol)の溶液に、Et₂O (16 mL)中の2MのHClを加えた。混合物を周囲温度で6時間攪拌し、Et₂O (30 mL)で希釈し、得られた固体を濾過によって回収して、(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テ

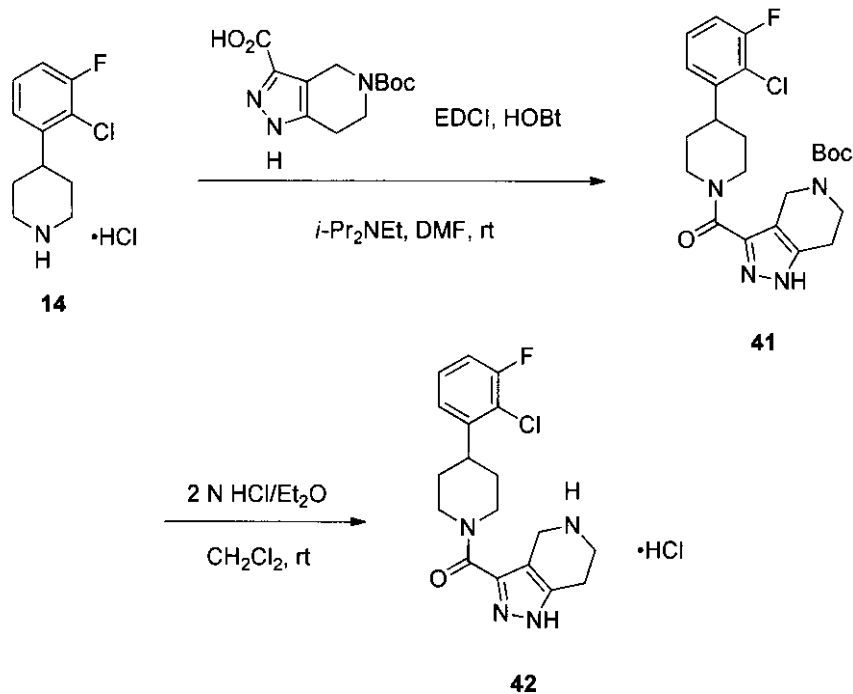
50

トラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) メタノン 塩酸塩 (4 0) を灰白色の固体として得た (0 . 5 0 9 g , 9 4 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (3 0 0 \text{ MHz } , \text{ DMSO } - d_6) 13 . 1 8 (\text{ brs } , 1 \text{ H }) , 9 . 3 1 (\text{ brs } , 2 \text{ H }) , 7 . 3 8 \sim 7 . 2 3 (\text{ m } , 3 \text{ H }) , 4 . 6 9 \sim 4 . 6 5 (\text{ m } , 2 \text{ H }) , 4 . 4 9 \sim 4 . 2 1 (\text{ m } , 2 \text{ H }) , 3 . 3 9 \sim 3 . 1 1 (\text{ m } , 4 \text{ H }) , 2 . 9 9 \sim 2 . 8 4 (\text{ m } , 3 \text{ H }) , 1 . 9 4 \sim 1 . 5 4 (\text{ m } , 4 \text{ H }) 。 \text{ESI MS } m/z 363 [\text{ M } + \text{ H }] ^+ 。

【 0 2 5 9 】

調製 (4 - (2 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) ピペリジン - 1 - イル) (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) メタノン 塩酸塩 (4 2)

【 化 5 4 】



【 0 2 6 0 】

工程 A : DMF (7 . 8 \text{ mL }) 中の、 4 - (2 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) ピペリジン 塩酸塩 (1 4 , 9 0 \text{ mg } , 0 . 3 6 \text{ mmol }) 、 5 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - カルボン酸 (9 6 \text{ mg } , 0 . 3 6 \text{ mmol }) 及びジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 9 \text{ mL } , 1 . 0 8 \text{ mmol }) の溶液に、 EDCI (8 3 \text{ mg } , 0 . 4 3 \text{ mmol }) 及び HOBT (5 8 \text{ mg } , 0 . 4 3 \text{ mmol }) を添加した。得られた溶液を周囲温度で 2 4 時間攪拌した。反応混合物を H_2O (3 0 \text{ mL }) で希釈し、得られた沈殿物を濾過によって回収した。得られた固体をシリカゲルでクロマトグラフィー (Isco CombiFlash Rf ユニット、 1 2 \text{ g Redi sep カラム、 } \text{CH}_2\text{Cl}_2 \text{ 中の } 0 \% \text{ から } 5 \% \text{ までの } \text{CH}_3\text{OH}、\text{CH}_2\text{Cl}_2 \text{ 中の } 0 . 1 \% \text{ の } \text{NH}_4\text{OH}) にかけて、 3 - (4 - (2 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 (4 \text{ H }) - カルボン酸 tert - ブチル (4 1) を白色の泡状物として得た (1 3 9 \text{ mg } , 8 2 \%) 。 $^1\text{H NMR}$ (5 0 0 \text{ MHz } , \text{ DMSO } - d_6) 13 . 1 1 \sim 12 . 9 1 (\text{ m } , 1 \text{ H }) , 7 . 3 9 \sim 7 . 3 2 (\text{ m } , 1 \text{ H }) , 7 . 3 0 \sim 7 . 2 2 (\text{ m } , 2 \text{ H }) , 5 . 2 8 \sim 5 . 1 3 (\text{ m } , 1 \text{ H }) , 4 . 7 5 \sim 4 . 6 0 (\text{ m } , 1 \text{ H }) , 4 . 4 9 \sim 4 . 3 6 (\text{ m } , 2 \text{ H }) , 3 . 6 5 \sim 3 . 5 3 (\text{ m } , 2 \text{ H }) , 3 . 3 3 \sim 3 . 2 5 (\text{ m } , 1 \text{ H } , \text{H}_2\text{O} \text{ と重複 }) , 3 . 2 4 \sim 3 . 0 8 (\text{ m } , 1 \text{ H }) , 2 . 9 1 \sim 2 . 7 6 (\text{ m } , 1 \text{ H }) , 2 . 6 7 (\text{ t } , J = 5 . 5 \text{ Hz } , 2 \text{ H }) , 1 . 9 1 \sim 1 . 7

5 (m, 2H)、1.67~1.50 (m, 2H)、1.41 (s, 9H)。ESI MS m/z 463 [M+H]⁺。

【0261】

工程B：CH₂Cl₂ (2 mL) 中の、3-(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 tert-ブチル (41, 125 mg, 0.27 mmol) の溶液にHCl (Et₂O中の2.0Nの溶液、2 mL) を添加した。混合物を周囲温度で18時間攪拌した。反応混合物をEt₂O (20 mL) で希釈し、得られた固体を濾過によって集め、(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル) (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩を白色の固体として得た (42, 93 mg, 86%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.37 (Br s, 2H)、7.42~7.21 (m, 3H)、5.31~5.13 (m, 1H)、4.74~4.57 (m, 1H)、4.25~4.14 (m, 2H)、3.44~3.14 (m, 4H, H₂Oと重複)、3.00~2.75 (m, 3H)、1.93~1.77 (m, 2H)、1.70~1.47 (m, 2H) ミッシングN-Hピラゾール。ESI MS m/z 363 [M+H]⁺。

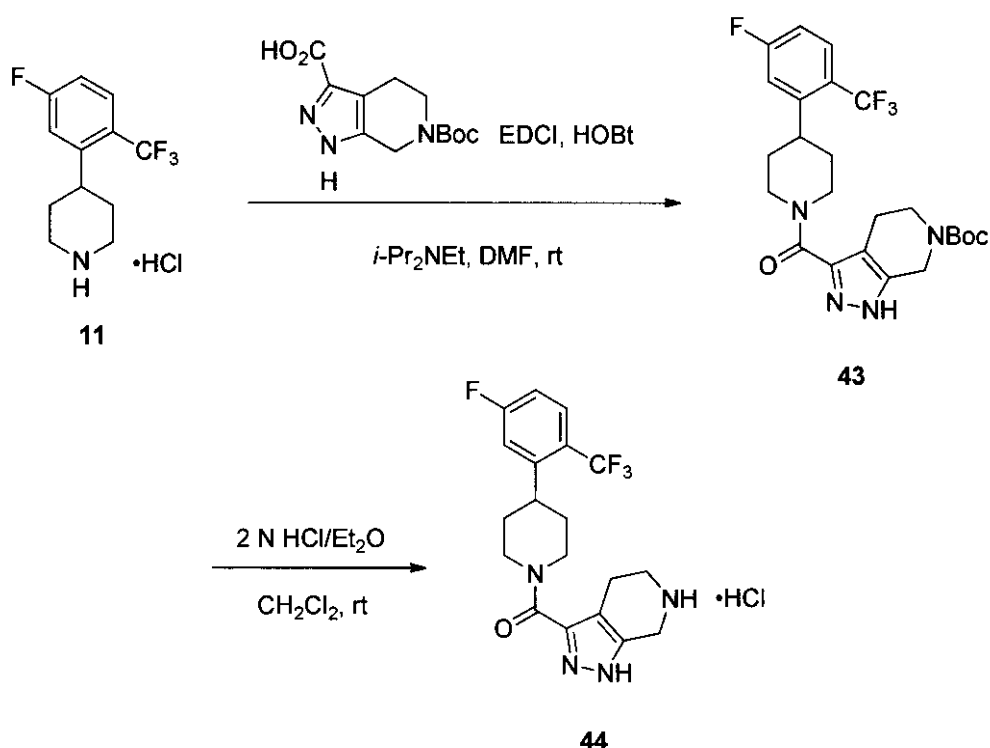
10

【0262】

調製 (4-(5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル) (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩 (44)

20

【化55】



30

40

【0263】

工程A：DMF (6.0 mL) 中の、4-(5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン塩酸塩 (11, 93 mg, 0.33 mmol)、6-(tert-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボン酸 (88 mg, 0.33 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 0.99 mmol) の溶液に、EDCI (76 mg, 0.40 mmol) 及びHOBT (54 mg, 0.40 mmol) を加えた。得られた溶液を周囲温度で24時間攪拌した。反応混合物をH₂O (10 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 3

50

0 mL) で抽出した。併せた有機抽出物を飽和ブライン溶液 (4 × 20 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮乾固した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー (ISCO Combiflash Rf ユニット、12 g Redi sep カラム、CH₂Cl₂ 中の 0% から 5% までの MeOH、CH₂Cl₂ 中の 0.1% の NH₄OH) にかけて、3 - (4 - (5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 (7H) - カルボン酸 tert - ブチル (43) を白色のフィルムとして得た (110 mg, 67%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 13.16 ~ 12.76 (m, 1H)、7.82 ~ 7.71 (m, 1H)、7.62 ~ 7.50 (m, 1H)、7.33 ~ 7.18 (m, 1H)、4.92 ~ 4.76 (m, 1H)、4.74 ~ 4.59 (m, 1H)、4.53 ~ 4.39 (m, 2H)、3.54 (t, J = 5.7 Hz, 2H)、3.21 ~ 3.01 (m, 2H)、2.86 ~ 2.69 (m, 1H)、2.66 ~ 2.53 (m, 2H)、1.83 ~ 1.62 (m, 4H)、1.42 (s, 9H)。ESI MS m/z 497 [M + H]⁺。

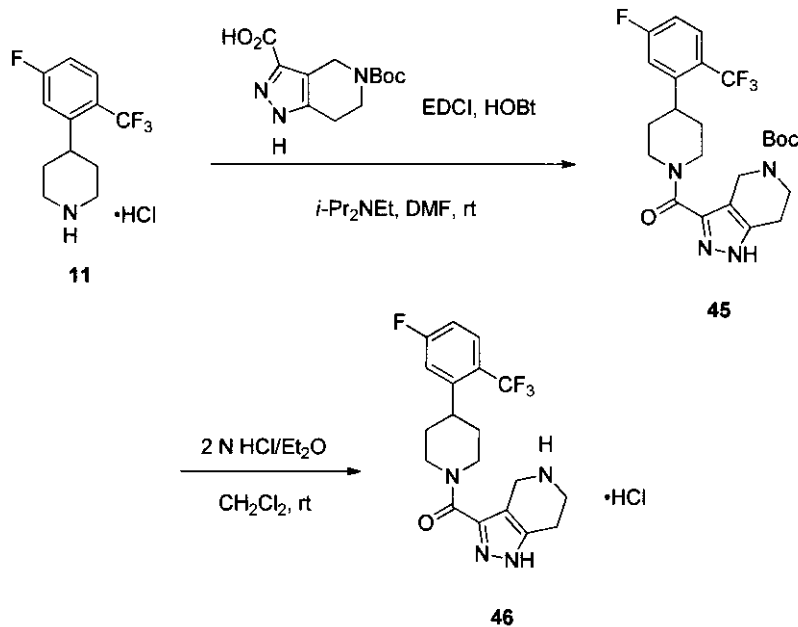
【0264】

工程 B: CH₂Cl₂ (2 mL) 中の、3 - (4 - (5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 (7H) - カルボン酸 tert - ブチル (43, 107 mg, 0.21 mmol) の溶液に、HCl (Et₂O 中 2N, 2 mL) を添加した。混合物を周囲温度で 18 時間攪拌した。反応混合物を Et₂O (20 mL) で希釈し、得られた固体を濾過により回収して、(4 - (5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - イル) メタノン塩酸塩 (44) を白色の固体として得た (66 mg, 71%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 13.52 ~ 13.13 (m, 1H)、9.41 (Br s, 2H)、7.77 (dd, J = 9.0, 5.7 Hz, 1H)、7.62 ~ 7.50 (m, 1H)、7.32 ~ 7.21 (m, 1H)、5.00 ~ 4.83 (m, 1H)、4.75 ~ 4.58 (m, 1H)、4.37 ~ 4.19 (m, 2H)、3.41 ~ 3.24 (m, 2H, H₂O と重複)、3.22 ~ 3.04 (m, 2H)、2.94 ~ 2.73 (m, 3H)、1.86 ~ 1.64 (m, 4H)。ESI MS m/z 397 [M + H]⁺。

【0265】

調製 (4 - (5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル) メタノン塩酸塩 (46)

【化56】



10

【0266】

20

工程A：DMF（5.8 mL）中の、4-（5-フルオロ-2-トリフルオロメチル）フェニルピペリジン塩酸塩（11、90 mg、0.32 mmol）、5-（tert-ブトキシカルボニル）-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-カルボン酸（85 mg、0.32 mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（0.17 mL、0.96 mmol）の溶液に、EDCI（74 mg、0.38 mmol）及びHOBt（52 mg、0.38 mmol）を加えた。得られた溶液を周囲温度で24時間撹拌した。反応混合物をH₂O（10 mL）で希釈し、EtOAc（3×30 mL）で抽出した。併せた有機抽出物を飽和ブライン溶液（4×20 mL）で洗浄し、減圧下で濃縮乾固した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー（Isco Combiflash Rfユニット、12 g Redisepカラム、CH₂Cl₂中の0%から5%までのMeOH、CH₂Cl₂中の0.1%のNH₄OH）にかけて、3-（4-（5-フルオロ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン-1-カルボニル）-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5（4H）-カルボン酸tert-ブチル（45）を白色のフィルムとして得た（120 mg、80%）。¹H NMR（300 MHz、DMSO-d₆） 12.96（brs、1H）、7.76（dd、J = 9.0、5.7 Hz、1H）、7.61~7.51（m、1H）、7.30~7.18（m、1H）、5.34~5.16（m、1H）、4.76~4.58（m、1H）、4.53~4.38（m、2H）、3.65~3.52（m、2H）、3.22~3.01（m、2H）、2.60~2.43（m、3H、溶媒と重複）、1.83~1.65（m、4H）、1.42（s、9H）。ESI MS m/z 497 [M+H]⁺。

30

40

【0267】

工程B：CH₂Cl₂（2 mL）中の、3-（4-（5-フルオロ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン-1-カルボニル）-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5（4H）-カルボン酸tert-ブチル（45、120 mg、0.24 mmol）の溶液にHCl（Et₂O中2N、2 mL）を添加した。混合物を周囲温度で18時間撹拌した。追加のHCl（Et₂O中2N、1 mL）を加え、混合物を周囲温度で3時間撹拌した。反応混合物をEt₂O（20 mL）で希釈し、得られた固体を濾過により回収して、（4-（5-フルオロ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン-1-イル）（4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル）メタノン塩酸塩（46）を白色の固体として得た（104 mg、80%）。

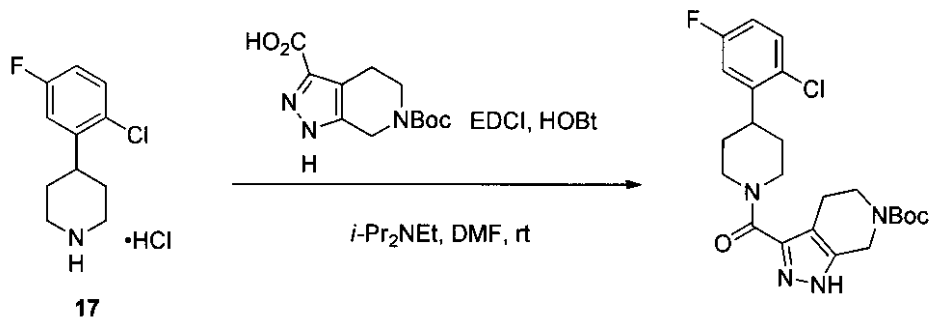
50

g、99%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.54~9.19 (m、2H)、7.84 (dd、J = 9.0、5.7 Hz、1H)、7.60~7.51 (m、1H)、7.32~7.20 (m、1H)、5.32~5.12 (m、1H)、4.78~4.60 (m、1H)、4.29~4.16 (m、2H)、3.43~3.30 (m、2H、H₂Oと重複)、3.26~3.06 (m、2H)、2.95 (t、J = 5.4 Hz、2H)、2.89~2.72 (m、1H)、1.84~1.65 (m、4H) ミッシングN-Hピラゾール; ESI MS m/z 397 [M+H]⁺。

【0268】

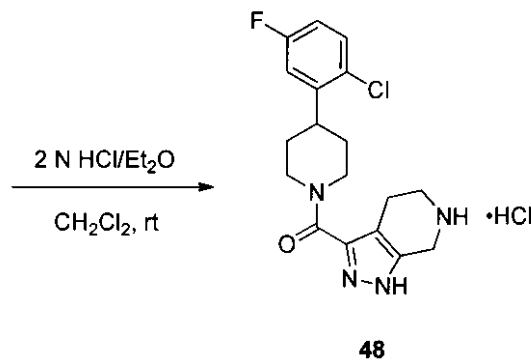
調製(4-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(48)

【化57】



10

20



30

【0269】

工程A: DMF (5.4 mL)中の4-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩(17、70 mg、0.28 mmol)、6-(tert-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボン酸(104 mg、0.39 mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン(0.15 mL、0.84 mmol)の溶液に、EDCI (65 mg、0.34 mmol)及びHOBT (45 mg、0.34 mmol)を添加した。得られた溶液を周囲温度で18時間攪拌した。反応混合物をH₂O (20 mL)で希釈し、EtOAc (4×20 mL)で抽出した。併せた有機抽出物を飽和ブライン溶液(9×20 mL)、H₂O (2×20 mL)で洗浄し、減圧下で濃縮乾固した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー(Isco CombiFlash Rfユニット、12 g Redisepカラム、ヘキサン中0%から100%までのEtOAc)にかけて、3-(4-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6(7H)-カルボン酸tert-ブチル(47)を、白色の固体として得た(57 mg、44%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 13.16~12.78 (m、1H)、7.48 (dd、J = 9.0、5.7 Hz、1H)、7.28 (dd、J = 10.5、3.3 Hz、1H)、7.17~7.05 (m、1H)、4.90~4.59 (m、2H)、4.53~4.40 (m、2H)、3.62~3.4

40

50

8 (m, 2H)、3.28~3.07 (m, 2H)、2.92~2.73 (m, 1H)、2.64~2.50 (m, 2H、溶媒と重複)、1.93~1.69 (m, 2H)、1.68~1.49 (m, 2H)、1.42 (s, 9H)。ESI MS m/z 463 [M + H]⁺。

【0270】

工程B：CH₂Cl₂ (2 mL) 中の、3-(4-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6(7H)-カルボン酸 tert-ブチル (47、57 mg、0.12 mmol) の溶液に HCl (Et₂O 中 2 N、2 mL) を添加した。混合物を 18 時間周囲温度で攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、(4-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩 (48) を白色の固体として得た (43 mg、87%)。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) 9.42 (br s, 2H)、7.49 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H)、7.28 (dd, J = 10.2, 3.0 Hz, 1H)、7.16~7.07 (m, 1H)、4.71~4.43 (m, 2H)、4.32~4.23 (m, 2H)、3.38~3.14 (m, 4H、H₂O と重複)、2.91~2.72 (m, 3H)、1.89~1.73 (m, 2H)、1.69~1.50 (m, 2H)、ミッシング N-H ピラゾール。ESI MS m/z 363 [M + H]⁺。

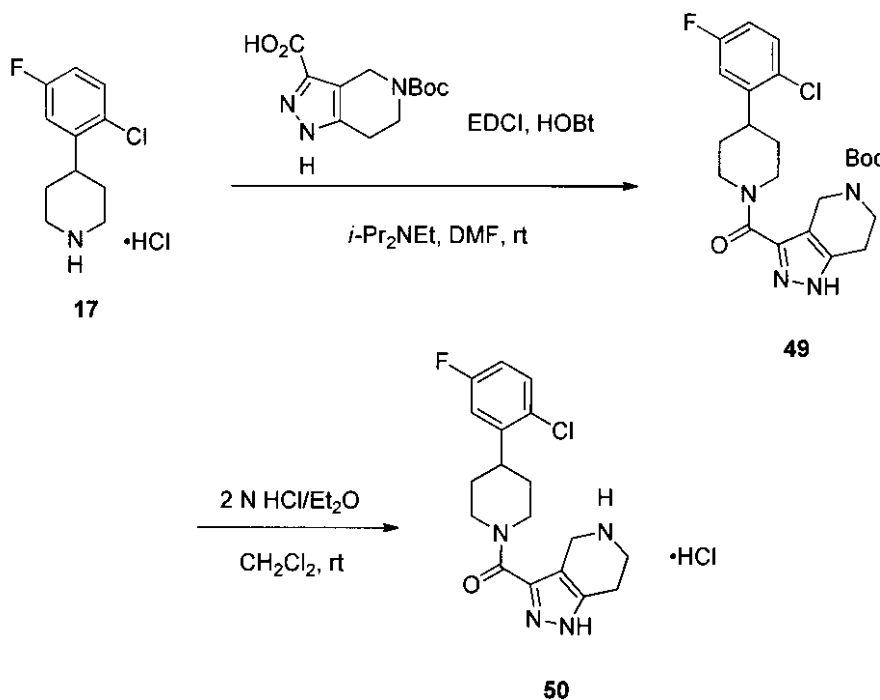
10

【0271】

調製 (4-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩 (50)

20

【化58】



30

40

【0272】

工程A：DMF (5.4 mL) 中の、4-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩 (17、70 mg、0.28 mmol)、5-(tert-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-カルボン酸 (89 mg、0.34 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.15 mL、0.84 mmol) の溶液に、EDCI (64 mg、0.34 mmol) 及び HO

50

Bt (45 mg、0.34 mmol) を添加した。得られた溶液を周囲温度で24時間攪拌した。反応混合物をH₂O (20 mL) で希釈し、EtOAc (4 × 20 mL) で抽出した。併せた有機抽出物を飽和ブライン溶液 (8 × 20 mL)、H₂O (20 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮乾固した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー (Isco CombiFlash Rf ユニット、12 g Redi sep カラム、ヘキサン中0% から100%までのEtOAc) にかけて、3-(4-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 tert-ブチル(49) を白色の固体として得た (78 mg、60%)。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) 12.96 (s、1H)、7.48 (dd、J = 8.7、5.4 Hz、1H)、7.34 ~ 7.21 (m、1H)、7.16 ~ 7.06 (m、1H)、5.28 ~ 5.11 (m、1H)、4.77 ~ 4.57 (m、1H)、4.53 ~ 4.38 (m、2H)、3.66 ~ 3.52 (m、2H)、3.30 ~ 3.04 (m、2H、H₂Oと重複)、2.92 ~ 2.61 (m、3H)、1.92 ~ 1.74 (m、2H)、1.69 ~ 1.49 (m、2H)、1.41 (s、9H)。ESI MS m/z 462 [M+H]⁺。

【0273】

工程B: CH₂Cl₂ (2 mL) 中の、3-(4-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 tert-ブチル(49、78 mg、0.17 mmol) の溶液に、HCl (Et₂O中2N、2 mL) を添加した。混合物を18時間周囲温度で攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、(4-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(50) を、白色の固体として得た (64 mg、94%)。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) 9.19 (br s、2H)、7.49 (dd、J = 8.7、5.4 Hz、1H)、7.27 (dd、J = 10.2、3.0 Hz、1H)、7.17 ~ 7.07 (m、1H)、5.34 ~ 5.05 (m、1H)、4.79 ~ 4.56 (m、1H)、4.38 ~ 4.19 (m、2H)、3.44 ~ 3.07 (m、4H、H₂Oと重複)、3.01 ~ 2.76 (m、3H)、1.92 ~ 1.73 (m、2H)、1.71 ~ 1.50 (m、2H)、ミッシングN-Hピラゾール。ESI MS m/z 363 [M+H]⁺。

【0274】

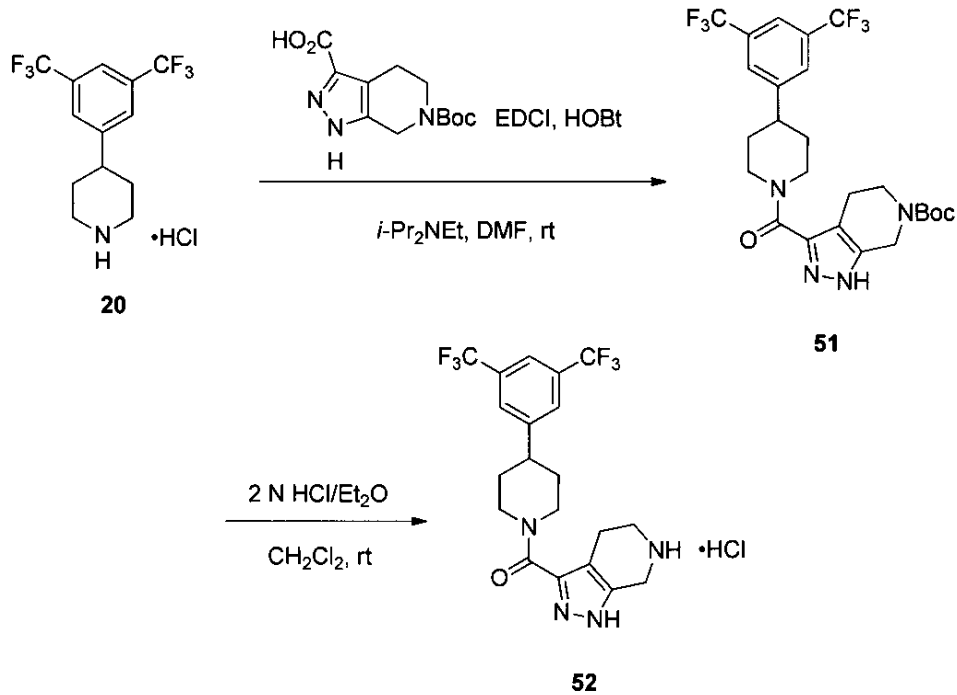
調製 ((4-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(52))

10

20

30

【化59】



10

20

【0275】

工程A：DMF（5.6 mL）中の、4-（3，5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン塩酸塩（20、100 mg、0.31 mmol）、6-（tert-ブトキシカルボニル）-4，5，6，7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3，4-c]ピリジン-3-カルボン酸（96 mg、0.36 mmol）、及びジイソプロピルエチルアミン（0.16 mL、0.90 mmol）の溶液に、EDCI（69 mg、0.36 mmol）及びHOBT（49 mg、0.36 mmol）を添加した。得られた溶液を周囲温度で18時間撹拌した。反応混合物をH₂O（30 mL）で希釈し、EtOAc（3×30 mL）で抽出した。併せた有機抽出物を飽和ブライン溶液（4×30 mL）で洗浄し、減圧下で濃縮乾固した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー（Isco Combiflash Rfユニット、12 g Rediseppカラム、CH₂Cl₂中の0%から5%のCH₃OHとCH₂Cl₂中の0.1%のNH₄OH）にかけて、3-（4-（3，5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン-1-カルボニル）-4，5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3，4-c]ピリジン-6（7H）-カルボン酸tert-ブチル（51）を、白色のフィルムとして得た（76 mg、45%）。¹H NMR（300 MHz、DMSO-d₆） 13.13~12.77（m、1H）、8.02~7.98（m、2H）、7.96~7.91（m、1H）、4.91~4.59（m、2H）、4.53~4.41（m、2H）、3.60~3.46（m、2H）、3.21~3.03（m、2H）、2.85~2.69（m、1H）、2.63~2.54（m、2H、溶媒と重複）、1.97~1.78（m、2H）、1.77~1.58（m、2H）、1.42（s、9H）。ESI MS m/z 547 [M+H]⁺。

30

40

【0276】

工程B：CH₂Cl₂（1 mL）中の、3-（4-（3，5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン-1-カルボニル）-4，5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3，4-c]ピリジン-6（7H）-カルボン酸tert-ブチル（51、75 mg、0.14 mmol）の溶液に、HCl（Et₂O中2N、1 mL）を添加した。混合物を18時間周囲温度で撹拌した。反応混合物をEt₂O（50 mL）で希釈し、濃縮し、（4-（3，5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン-1-イル）（4，5，6，7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3，4-c]ピリジン-3-イル）メタノン塩酸

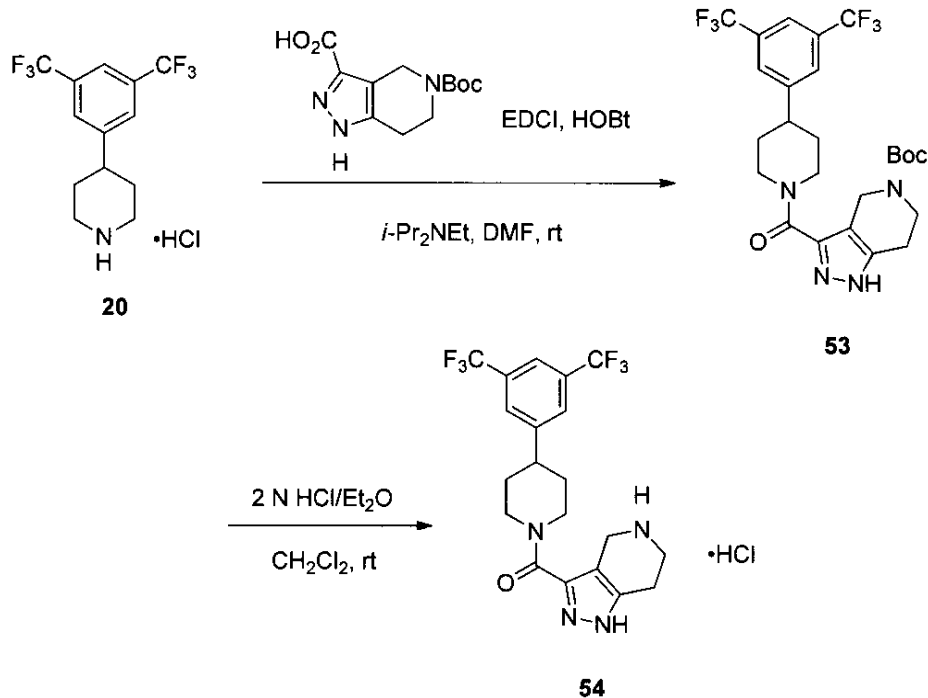
50

塩(52)を、黄色の固体として得た(79 mg、>99%)。¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆) 9.37(br s、2H)、8.05~7.86(m、3H)、4.75~4.44(m、2H)、4.39~4.18(m、2H)、3.42~3.25(m、2H、H₂Oと重複)、3.20~3.03(m、2H)、2.95~2.75(m、3H)、2.03~1.80(m、2H)、1.79~1.62(m、2H)、ミッシングN-Hピラゾール。ESI MS m/z 447[M+H]⁺。

【0277】

調製 (4-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(54)

【化60】



【0278】

工程A: DMF(5.6 mL)中の、4-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン塩酸塩(20、100 mg、0.30 mmol)、5-(tert-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-カルボン酸(81 mg、0.30 mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン(0.18 mL、0.90 mmol)の溶液に、EDCI(69 mg、0.36 mmol)及びHOBT(49 mg、0.36 mmol)を添加した。得られた溶液を周囲温度で18時間攪拌し、反応混合物をH₂O(30 mL)で希釈した。得られた沈殿物を濾過によって回収し、3-(4-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸tert-ブチル(53)を、白色の固体として得た(142 mg、86%)。¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆) 12.95(s、1H)、8.03~7.97(m、2H)、7.95~7.90(m、1H)、5.31~5.13(m、1H)、4.76~4.58(m、1H)、4.52~4.39(m、2H)、3.64~3.53(m、2H)、3.20~3.03(m、2H)、2.87~2.61(m、3H)、1.97~1.81(m、2H)、1.78~1.58(m、2H)、1.41(s、9H)。ESI MS m/z 547[M+H]⁺。

【0279】

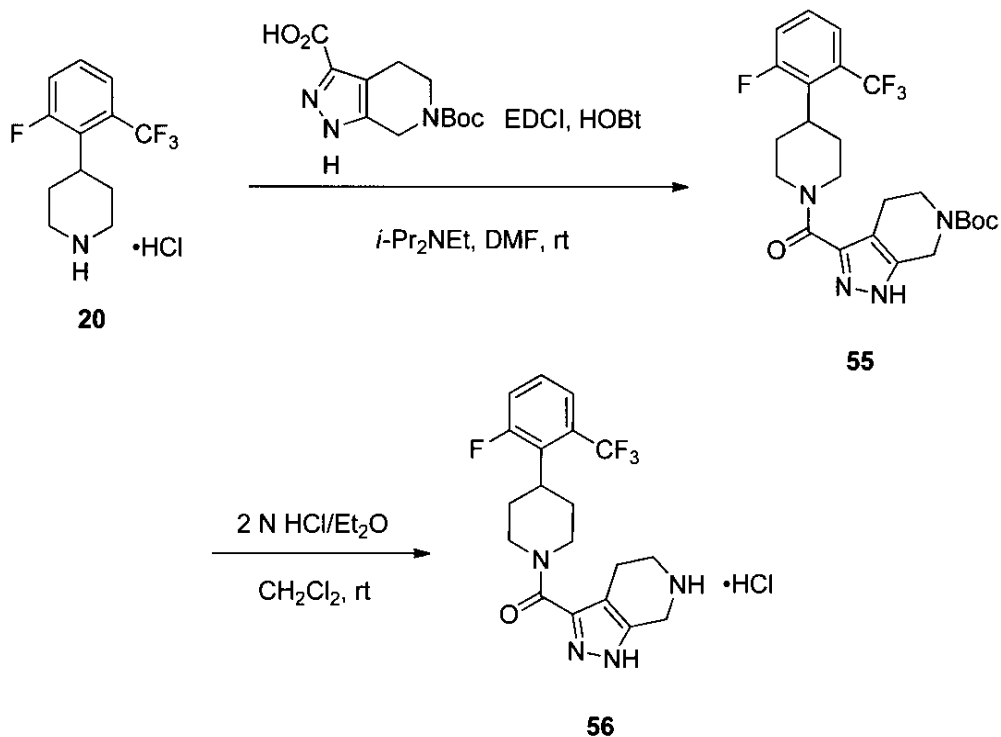
工程B: 1:1のMeOH/CH₂Cl₂(2 mL)中の、3-(4-(3,5-ビス

(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 tert-ブチル(53、142 mg、0.26 mmol)の溶液に、HCl (Et₂O中2N、2 mL)を添加した。混合物を18時間周囲温度で攪拌した。反応混合物をEt₂O(20 mL)で希釈し、得られた固体を濾過によって回収し、(4-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(54)を、灰白色の固体として得た(127 mg、>99%)。¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) 9.28 (brs、2H)、8.02~7.98 (m、2H)、7.96~7.92 (m、1H)、5.30~5.09 (m、1H)、4.78~4.55 (m、1H)、4.28~4.14 (m、2H)、3.43~3.28 (m、2H、H₂Oと重複)、3.26~3.07 (m、2H)、3.02~2.90 (m、2H)、2.89~2.75 (m、1H)、2.00~1.82 (m、2H)、1.80~1.61 (m、2H)、ミッシングN-Hピラゾール。ESI MS m/z 447 [M+H]⁺。

【0280】

調製 (4-(2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(56)

【化61】



【0281】

工程A: DMF(6.3 mL)中の、4-(2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン塩酸塩(20、83 mg、0.29 mmol)、6-(tert-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボン酸(78 mg、0.29 mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン(0.15 mL、0.88 mmol)の溶液に、EDCI(67 mg、0.35 mmol)及びHOBT(47 mg、0.35 mmol)を添加した。得られた溶液を周囲温度で18時間攪拌した。反応混合物をH₂O(20 mL)で希釈し、得られた固体を濾過によって回収した。得られた固体をシリカゲルでクロマトグラフィー(Isco Combiflash Rfユニット、12 g Redisepカラム、CH₂Cl₂中の0%から5%のCH₃OHとCH₂Cl₂中の0.1%のNH₄OH)にかけて、3-(4

- (2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6(7H)-カルボン酸tert-ブチル(55)を、透明のフィルムとして得た(95mg, 65%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 13.27~12.72(m, 1H)、7.63~7.45(m, 3H)、4.86~4.56(m, 2H)、4.55~4.38(m, 2H)、3.63~3.43(m, 2H)、3.27~3.00(m, 2H)、2.92~2.41(m, 3H、溶媒と重複)、2.13~1.84(m, 2H)、1.80~1.61(m, 2H)、1.42(s, 9H)。ESI MS m/z 496[M+H]⁺。

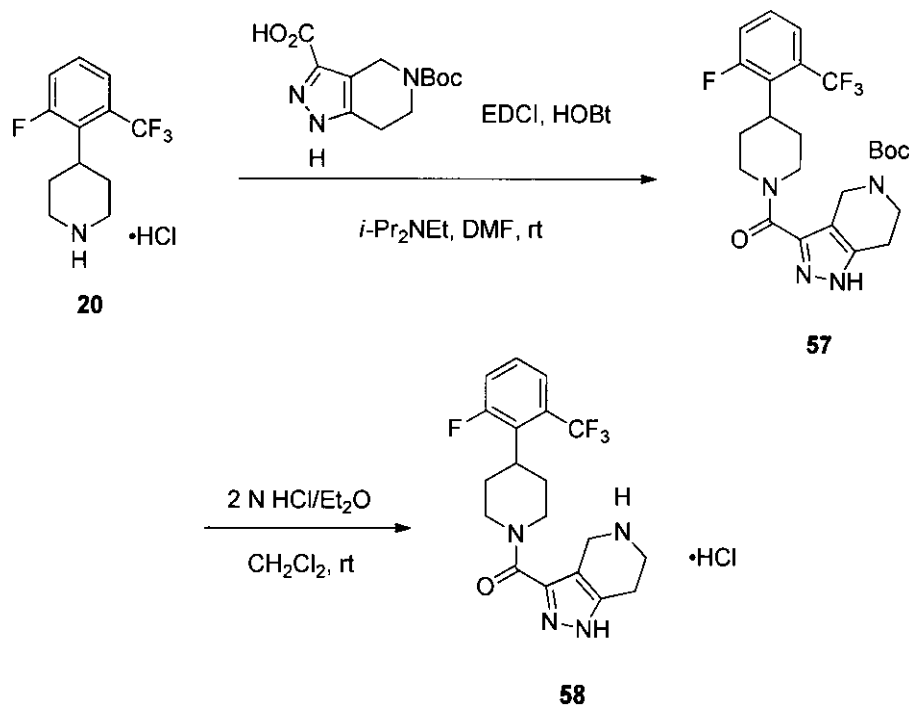
【0282】

工程B: CH₂Cl₂(3mL)中の、3-(4-(2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6(7H)-カルボン酸tert-ブチル(55, 94mg, 0.19mmol)の溶液に、HCl(Et₂O中2N, 3mL)を添加した。混合物を18時間周囲温度で撹拌した。反応混合物をEt₂O(20mL)で希釈し、混合物を減圧下で濃縮して、(4-(2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(56)を、白色の固体として得た(80mg, 97%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 9.39~9.26(m, 2H)、7.63~7.47(m, 3H)、4.76~4.40(m, 1H)、4.35~4.25(m, 2H)、3.78~3.39(m, 4H)、3.25~3.08(m, 2H)、2.91~2.78(m, 3H)、2.11~1.88(m, 2H)、1.81~1.66(m, 2H)。ESI MS m/z 397[M+H]⁺。

【0283】

調製 (4-(2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(58)

【化62】



【0284】

工程A: DMF(5.6mL)中の4-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノン塩酸塩(58) 50

ル) ピペリジン塩酸塩 (20、100 mg、0.30 mmol)、5-(tert-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-カルボン酸 (81 mg、0.30 mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン (0.18 mL、0.90 mmol) の溶液に、EDCI (69 mg、0.36 mmol) 及び HOBt (49 mg、0.36 mmol) を添加した。得られた溶液を周囲温度で18時間撹拌した。反応混合物をH₂O (30 mL) で希釈した。得られた沈殿物を濾過によって回収し、3-(4-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 tert-ブチル (53) を、白色の固体として得た (142 mg、86%)。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) 12.95 (s、1H)、8.03~7.97 (m、2H)、7.95~7.90 (m、1H)、5.31~5.13 (m、1H)、4.76~4.58 (m、1H)、4.52~4.39 (m、2H)、3.64~3.53 (m、2H)、3.20~3.03 (m、2H)、2.87~2.61 (m、3H)、1.97~1.81 (m、2H)、1.78~1.58 (m、2H)、1.41 (s、9H)。ESI MS m/z 547 [M+H]⁺。

10

【0285】

工程B:1:1のMeOH/CH₂Cl₂ (2 mL) tert-ブチル3-(4-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 (53、142 mg、0.26 mmol) の溶液に、HCl (Et₂O中2N、2 mL) を添加した。混合物を18時間周囲温度で撹拌した。反応混合物をEt₂O (20 mL) で希釈し、得られた固体を濾過によって回収し、(4-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩 (54) を、灰白色の固体として得た (127 mg、>99%)。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 9.28 (br s、2H)、8.02~7.98 (m、2H)、7.96~7.92 (m、1H)、5.30~5.09 (m、1H)、4.78~4.55 (m、1H)、4.28~4.14 (m、2H)、3.43~3.28 (m、2H、H₂Oと重複)、3.26~3.07 (m、2H)、3.02~2.90 (m、2H)、2.89~2.75 (m、1H)、2.00~1.82 (m、2H)、1.80~1.61 (m、2H)、ミッシングN-Hピラゾール。ESI MS m/z 447 [M+H]⁺。

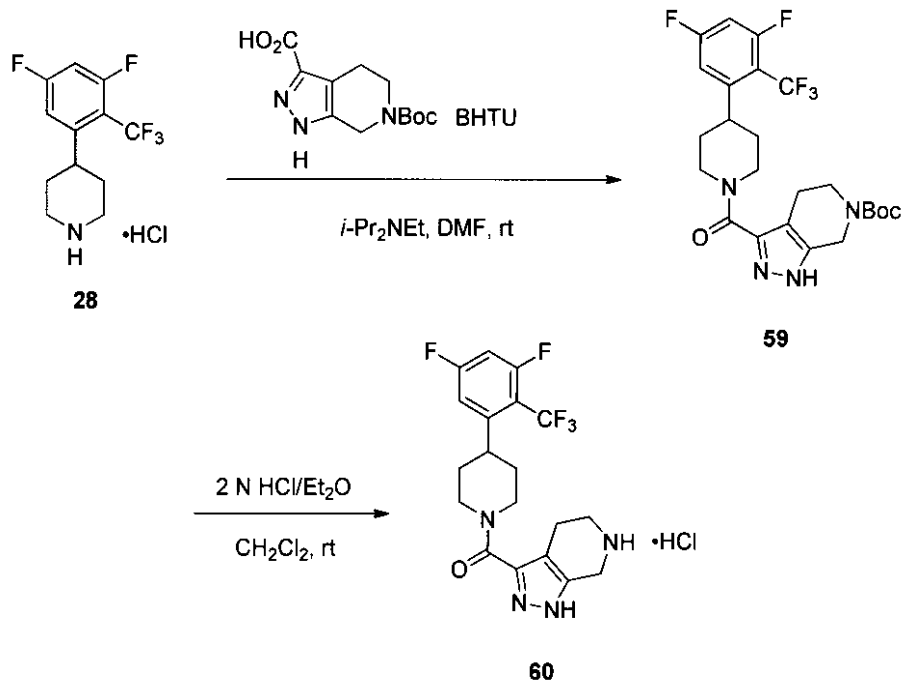
20

30

【0286】

調製 (4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩 (60)

【化63】



10

20

【0287】

工程A：DMF（5 mL）中の、4-（3，5-ジフルオロ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン塩酸塩（28、500 mg、1.66 mmol）、6-（tert-ブトキシカルボニル）-4，5，6，7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3，4-c]ピリジン-3-カルボン酸（443 mg、1.66 mmol）、及びジイソプロピルエチルアミン（36 μ L、2.04 mmol）の懸濁液に、HBTU（1.10 g、2.49 mmol）を添加した。得られた混合物を周囲温度で18時間攪拌した。反応物をH₂O（50 mL）で希釈し、EtOAc（3 x 75 mL）で抽出した。併せた有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、及び減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー（40 g Redisepカラム、ヘキサン中0%~100%のEtOAc）にかけて、3-（4-（3，5-ジフルオロ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン-1-カルボニル）-4，5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3，4-c]ピリジン-6（7H）-カルボン酸 tert-ブチル（59）を、白色の固体として得た（200 mg、23%）。¹H NMR（300 MHz、CDCl₃） 7.017~6.876（m、1H）、6.876~6.741（m、1H）、5.306（s、1H）、4.632（s、2H）、3.776~3.581（m、2H）、2.762~2.631（m、2H）、1.986~1.653（m、4H）、1.500（s、9H）、1.399~1.189（m、4H）。

30

工程B：CH₂Cl₂（3 mL）中の、3-（4-（3，5-ジフルオロ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン-1-カルボニル）-4，5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3，4-c]ピリジン-6（7H）-カルボン酸 tert-ブチル（59、94 mg、0.19 mmol）の溶液に、HCl（Et₂O中の2.0 Nの溶液、3 mL）を添加した。混合物を18時間周囲温度で攪拌した。反応混合物をEt₂O（20 mL）で希釈し、混合物減圧下で濃縮して、4-（3，5-ジフルオロ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン-1-イル）（4，5，6，7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3，4-c]ピリジン-3-イル）メタノン塩酸塩（60）を、白色の固体として得た（80 mg、97%）。

40

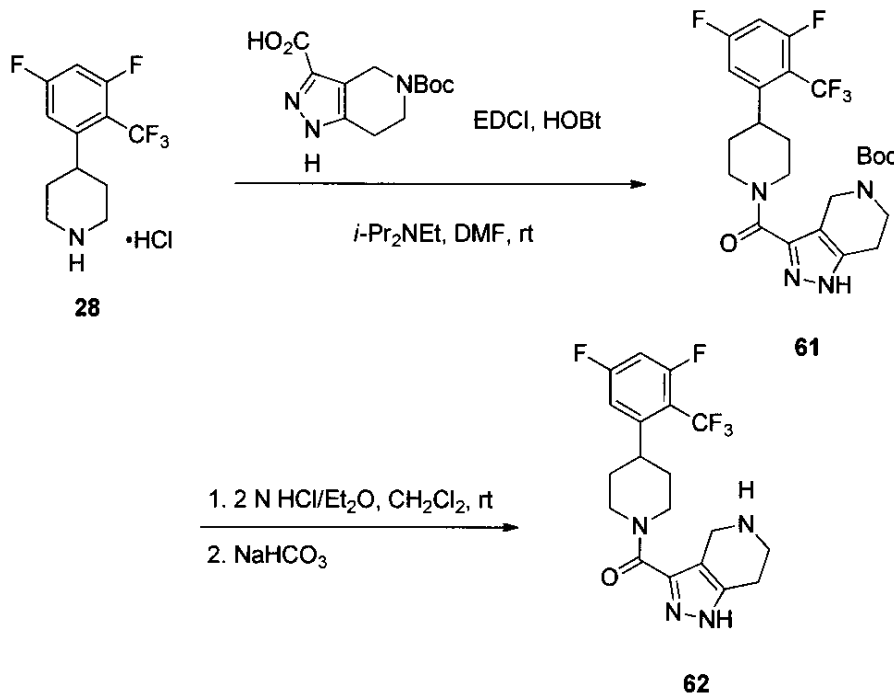
【0288】

調製（4-（3，5-ジフルオロ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン-1-イル）（4，5，6，7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4，3-c]ピリジ

50

ン - 3 - イル)メタノン(62)

【化64】



10

20

【0289】

工程A：DMF(5 mL)中の4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン塩酸塩(28、500 mg、1.66 mmol)、5-(tert-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボン酸(443 mg、1.66 mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン(36 μL、2.04 mmol)の懸濁液に、HBTU(1.10 g、2.49 mmol)を添加した。得られた混合物を周囲温度で18時間攪拌した。反応物をH₂O(50 mL)で希釈し、EtOAc(3×75 mL)で抽出した。併せた有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、及び減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー(40 g Redisepecラム、ヘキサン中0%~100%のEtOAc)にかけて、3-(4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸tert-ブチル(61)を、白色の固体として得た(200 mg、23%)。

30

【0290】

工程B：CH₂Cl₂(3 mL)3-(4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸tert-ブチル(61、94 mg、0.19 mmol)の溶液に、HCl(Et₂O中の2.0 Nの溶液、3 mL)を添加した。混合物を18時間周囲温度で攪拌した。反応混合物をEt₂O(20 mL)希釈し、飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、減圧下で濃縮して、4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン(62)を、白色の固体として得た(80 mg、97%)。¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) 12.73(s, 1H)、7.487~7.336(m, 2H)、5.193~5.008(m, 1H)、4.76~4.58(br s, 1H)、3.75(s, 2H)、3.25~3.04(m, 2H)、2.94~2.84(m, 1H)、2.84~2.71(br s, 1H)、2.60~2.53(m, 2H)、1.89~1.58(m, 4H)

40

50

)。ESI MS m/z 415.1 [M+H]⁺。

【0291】

例1：1 - (3 - (4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 1 - カルボニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 6 (7H) - イル)エタノン(63)の調製

工程A：一般的な手順GP - E1に従って、(4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 1 - イル)(4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 3 - イル)メタノン塩酸塩(30)及び塩化アセチルを、白色の固体としての1 - (3 - (4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 1 - カルボニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 6 (7H) - イル)エタノンに変換した(20mg、73%)。¹H NMR(500MHz、DMSO - d₆) 13.18 ~ 12.83(m、1H)、7.73 ~ 7.60(m、1H)、7.46(d、J = 8.0Hz、1H)、7.35 ~ 7.26(m、1H)、4.91 ~ 4.49(m、4H)、3.71 ~ 3.57(m、2H)、3.25 ~ 3.06(m、2H)、2.85 ~ 2.48(m、3H、溶媒と重複)、2.12 ~ 2.05(m、3H)、1.83 ~ 1.66(m、4H)。ESI MS m/z 439 [M+H]⁺。

10

【0292】

例2：(4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 1 - イル)(5 - (メチルスルホニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 3 - イル)メタノン(64)の調製

工程A：一般的な手順GP - Cに従って、(4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 1 - イル)(4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 3 - イル)メタノン塩酸塩(32)及び塩化メタンスルホニルを、白色の固体としての(4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 1 - イル)(5 - (メチルスルホニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 3 - イル)メタノンに変換した(23mg、41%)。mp 243 ~ 246、¹H NMR(500MHz、DMSO - d₆) 13.03(br s、1H)、7.69 ~ 7.60(m、1H)、7.46(d、J = 7.5Hz、1H)、7.33 ~ 7.26(m、1H)、5.30 ~ 5.21(m、1H)、4.72 ~ 4.62(m、1H)、4.41 ~ 4.24(m、2H)、3.52 ~ 3.39(m、2H)、3.27 ~ 3.09(m、2H)、2.95(s、3H)、2.85 ~ 2.74(m、3H)、1.85 ~ 1.61(m、4H)。ESI MS m/z 475 [M+H]⁺。

20

30

【0293】

例3：3 - (4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 1 - カルボニル) - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピリジン - 6 - カルボニトリル(65)の調製

工程A：THF(2.3mL)中の、6 - ブロモ - [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピリジン - 3 - カルボン酸エチル(75mg、0.28mmol)の溶液に、H₂O(1.5mL)中の、LiOH・H₂O(23mg、0.56mmol)の溶液を添加した。混合物を20分間攪拌し、2NのHClで中和した。混合物を減圧下で濃縮した。得られた残分をDMF(3.0mL)中に、N₂雰囲気下で希釈した。この混合物に4 - (3 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル)フェニルピペリジン塩酸塩(5.78mg、0.28mmol)、ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリス - (ジメチルアミノ) - ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩(245mg、0.556mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン(107mg、0.834mmol)を添加した。混合物を周囲温度で18時間攪拌した。得られた混合物をH₂O(20mL)で希釈した。混合物をEtOAc(4×30mL)で抽出した。併せた有機層を5%塩化リチウム溶液(4×20mL)で希釈し、減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィ

40

50

ー (Isco CombiFlash Rfユニット、12g Rediseppカラム、ヘキサン中0%から50%までのEtOAc) にかけて、(6-プロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)(4-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノンを、橙色のフィルムとして得た(87mg、66%)。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) 9.13~9.10 (m、1H)、7.75~7.62 (m、2H)、7.52~7.46 (m、1H)、7.38~7.25 (m、1H)、5.30~5.17 (m、1H)、4.78~4.64 (m、1H)、3.42~3.28 (m、3H、H₂Oと重複)、3.11~2.92 (m、1H)、1.98~1.70 (m、4H)。ESI MS m/z 471 [M+H]⁺。

10

【0294】

工程B：DMF (2.0 mL) 中の、(6-プロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)(4-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノン(87mg、0.19 mmol) 及びシアン化亜鉛(43mg、0.37 mmol)の溶液を、Arで10分間スパージした。その溶液にPd(PPh₃)₄(21mg、0.019 mmol)を添加し、容器を密閉し、マイクロ波で30分間130℃まで加熱した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液(30 mL)で希釈し、EtOAc (3×30 mL)で抽出した。併せた有機抽出物を減圧下で濃縮乾固した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー(Isco CombiFlash Rfユニット、12g Rediseppカラム、0%から70% EtOAcヘキサン中)にかけて、凍結乾燥して、3-(4-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボニトリルを白色の固体として得た(52mg、67%)。mp 188~190℃、¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 9.54~9.51 (m、1H)、8.13 (dd、J=9.5、1.0 Hz、1H)、7.81 (dd、J=9.5、1.5 Hz、1H)、7.71~7.65 (m、1H)、7.48 (d、J=8.0 Hz、1H)、7.32 (dd、J=12.5、8.5 Hz、1H)、5.17~5.09 (m、1H)、4.78~4.70 (m、1H)、3.44~3.28 (m、2H、H₂Oと重複)、3.09~3.00 (m、1H)、1.97~1.75 (m、4H)。ESI MS m/z 418 [M+H]⁺。

20

30

【0295】

例4：3-(4-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-N-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5(4H)-カルボキサミド(66)の調製

工程A：一般的な手順GP-E2に従って、((4-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(30)及びイソシアン酸メチルを、白色の固体としての、3-(4-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-N-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5(4H)-カルボキサミドに変換した(32mg、41%)。mp 165~170℃、¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 13.03~12.85 (m、1H)、7.70~7.62 (m、1H)、7.46 (d、J=8.0 Hz、1H)、7.30 (dd、J=12.0、8.0 Hz、1H)、6.58~6.49 (m、1H)、5.19~5.06 (m、2H)、4.76~4.62 (m、2H)、3.63~3.50 (m、2H)、3.27~3.09 (m、2H)、2.86~2.72 (m、1H)、2.64 (t、J=5.5 Hz、2H)、2.59~2.54 (m、3H)、1.84~1.59 (m、4H)。ESI MS m/z 454 [M+H]⁺。

40

【0296】

例5：(5-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]

50

ピリジン - 3 - イル) (4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 1 - イル)メタノン(67)の調製

工程A:一般的な手順GP-Dに従って、(4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 1 - イル) (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 3 - イル)メタノン塩酸塩(32)及びアセトアルデヒドを白色の固体としての(5 - エチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 3 - イル) (4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 1 - イル)メタノンに変換した(2.5 mg, 2%)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 7.64 ~ 7.53 (m, 1H)、7.38 (d、J = 8.0 Hz, 1H)、7.13 (dd、J = 12.0、8.5 Hz, 1H)、4.90 ~ 4.72 (m, 2H、H₂Oと重複)、3.62 (br s, 2H)、3.34 ~ 3.17 (m, 2H、溶媒と重複)、2.92 ~ 2.78 (m, 5H)、2.68 (q、J = 7.0 Hz, 2H)、1.96 ~ 1.74 (m, 4H)、1.20 (t、J = 7.5 Hz, 3H) ミッシングNH - ピラゾール。ESI MS m/z 425 [M + H]⁺。

【0297】

例6:3 - (4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 1 - カルボニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 5 (4H) - カルボン酸(68)の調製

工程A:一般的な手順GP-B1に従って、(4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 1 - イル) (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 3 - イル)メタノン塩酸塩(32)及びクロロギ酸メチルを、白色の固体としての3 - (4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 1 - カルボニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 5 (4H) - カルボン酸に変換した(62 mg, 60%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 13.11 ~ 12.94 (m, 1H)、7.68 ~ 7.61 (m, 1H)、7.46 (d、J = 8.0 Hz, 1H)、7.29 (dd、J = 12.5、8.5 Hz, 1H)、5.33 ~ 5.16 (m, 1H)、4.74 ~ 4.60 (m, 1H)、4.56 ~ 4.41 (m, 2H)、3.68 ~ 3.58 (m, 5H)、3.26 ~ 3.08 (m, 2H)、2.85 ~ 2.74 (m, 1H)、2.70 (t、J = 5.5 Hz, 2H)、1.85 ~ 1.59 (m, 4H)。ESI MS m/z 455 [M + H]⁺。

【0298】

例7:(5 - (シクロプロピルメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 3 - イル) (4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 1 - イル)メタノン(69)の調製

工程A:一般的な手順GP-D1に従って、(4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 1 - イル) (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 3 - イル)メタノン塩酸塩(32)及びシクロプロパンカルボキシアルデヒドを、白色の固体としての(5 - (シクロプロピルメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 3 - イル) (4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 1 - イル)メタノンに変換した(33 mg, 81%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 12.92 ~ 12.73 (m, 1H)、7.69 ~ 7.61 (m, 1H)、7.45 (d、J = 8.0 Hz, 1H)、7.29 (dd、J = 12.0、8.5 Hz, 1H)、5.13 ~ 5.00 (m, 1H)、4.73 ~ 4.60 (m, 1H)、3.60 ~ 3.46 (m, 2H)、3.25 ~ 3.03 (m, 2H)、2.83 ~ 2.64 (m, 5H)、2.41 ~ 2.33 (m, 2H)、1.85 ~ 1.59 (m, 4H)、0.94 ~ 0.83 (m, 1H)、0.52 ~ 0.44 (m, 2H)、0.14 ~ 0.08 (m, 2H)。ESI MS m/z 451 [M + H]⁺。

【0299】

10

20

30

40

50

例 8 : 3 - (4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 (4 H) - カルボニトリル (7 0) の調製

工程 A : 一般的な手順 GP - D 2 に従って、(4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) メタノン塩酸塩 (3 2) 及び臭化シアンを、白色の固体としての 3 - (4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 (4 H) - カルボニトリルに変換した (3 5 m g , 7 0 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 3 . 2 6 ~ 1 3 . 0 5 (m , 1 H) , 7 . 6 8 ~ 7 . 6 1 (m , 1 H) , 7 . 6 1 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 3 2 (d d , J = 1 2 . 5 , 8 . 5 H z , 1 H) , 5 . 3 2 ~ 5 . 2 0 (m , 1 H) , 4 . 7 1 ~ 4 . 6 1 (m , 1 H) , 4 . 4 4 ~ 4 . 2 9 (m , 2 H) , 3 . 4 6 (t , J = 5 . 5 H z , 2 H) , 3 . 2 7 ~ 3 . 0 9 (m , 2 H) , 2 . 8 7 ~ 2 . 7 3 (m , 3 H) , 1 . 8 5 ~ 1 . 5 9 (m , 4 H) 。 E S I M S m / z 4 2 2 [M + H] + 。

【 0 3 0 0 】

例 9 : (4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) メタノン (7 1) の調製

工程 A : 一般的な手順 GP - D 2 に従って、(4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) メタノン塩酸塩 (3 2) 及びトリフルオロメタンスルホン酸 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルを、白色の固体としての (4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) メタノンに変換した (7 1 m g , 6 4 %) 。 m p 1 4 4 ~ 1 5 1 , $^1\text{H NMR}$ (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 2 . 9 9 ~ 1 2 . 8 1 (m , 1 H) , 7 . 6 8 ~ 7 . 6 1 (m , 1 H) , 7 . 4 5 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 3 8 ~ 7 . 2 6 (m , 1 H) , 5 . 2 0 ~ 5 . 0 8 (m , 1 H) , 4 . 6 9 ~ 4 . 6 1 (m , 1 H) , 3 . 8 2 ~ 3 . 6 9 (m , 2 H) , 3 . 5 0 ~ 3 . 3 0 (m , 2 H , H ₂ O と重複) , 3 . 2 4 ~ 3 . 0 6 (m , 2 H) , 2 . 9 2 (t , J = 6 . 5 H z , 2 H) , 2 . 8 3 ~ 2 . 7 3 (m , 1 H) , 2 . 7 0 (t , J = 5 . 5 H z , 2 H) , 1 . 8 6 ~ 1 . 5 8 (m , 4 H) 。 E S I M S m / z 4 7 9 [M + H] + 。

【 0 3 0 1 】

例 1 0 : (4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (5 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) メタノン (7 2) の調製

工程 A : 一般的な手順 GP - D 2 に従って、(4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) メタノン塩酸塩 (3 2) 及び 3 - プロモ - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパンを、白色の固体としての (4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (5 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) メタノンに変換した (2 6 m g , 3 2 %) 。 m p 1 5 2 ~ 1 5 9 , $^1\text{H NMR}$ (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 2 . 9 3 ~ 1 2 . 7 5 (m , 1 H) , 7 . 6 9 ~ 7 . 6 1 (m , 1 H) , 7 . 4 7 ~ 7 . 4 3 (m , 1 H) , 7 . 2 9 (d d , J = 1 2 . 0 , 8 . 5 H z , 1 H) , 5 . 1 1 ~ 5 . 0 0 (m , 1 H) , 4 . 7 1 ~ 4 . 6 2 (m , 1 H) , 3 . 5 8 ~ 3 . 4 4 (m , 2 H) , 3 . 2 5 ~ 3 . 0 6 (m , 2 H) , 2 . 8 3 ~ 2 . 6 1 (m , 7 H) , 2 . 5 8 ~ 2 . 4 6 (m , 1 H , 溶媒と重複) , 1 . 8 4 ~ 1 . 5 9 (m , 4 H) 。 E S I M S m / z 4 9 3 [M + H] + 。

【0302】

例11：(4-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(2-メトキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-3aH-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン(73)の調製

工程A：一般的な手順GP-G2に従って、(4-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(32)及びブromoエチルメチルエーテルを、灰白色の固体としての4-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(2-メトキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-3aH-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノンに変換した(28mg、56%)。mp 147~151、¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) 2.82(br s、1H)、7.65~7.27(m、3H)、5.18~5.09(m、1H)、4.75~4.60(m、1H)、3.51~3.45(m、2H)、3.27~3.11(m、6H)、2.84~2.70(m、8H)、1.87~1.63(m、4H)。ESI MS m/z 475 [M+H]⁺。

10

【0303】

例12：4-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(オキセタン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン(74)の調製

工程A：一般的な手順GP-D1に従って、(4-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(32)及び3-オキセタノンを、白色の泡状物としての4-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(オキセタン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノンに変換した(30mg、29%)。¹H NMR(300MHz、CDCl₃) 10.04(br s、1H)、7.48~7.42(m、1H)、7.20~7.17(m、1H)、7.06~7.02(m、1H)、5.22~4.81(m、2H)、4.74(d、J=6.6Hz、4H)、3.89~3.81(m、1H)、3.62(br s、2H)、3.31~3.24(m、1H)、3.21~2.68(m、5H)、1.91~1.72(m、5H)。ESI MS m/z 453 [M+H]⁺。

20

30

【0304】

例13：(6-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)(4-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノン(75)の調製

工程A：一般的な手順GP-G1に従って、(4-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(30)及びアセトアルデヒドを、白色の固体としての(6-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)(4-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノンに変換した(21mg、31%)。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) 12.74(br s、1H)、7.72~7.65(m、1H)、7.48~7.27(m、2H)、4.92~4.63(m、2H)、3.68~3.04(m、4H)、2.90~2.39(m、7H)、1.74~1.55(m、4H)、1.18~1.02(m、3H)。ESI MS m/z 425 [M+H]⁺。

40

【0305】

例14：(4-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(6-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノン(76)の調製

50

工程 A : 一般的な手順 G P - G 1 に従って、((4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル) メタノン塩酸塩 (3 0) 及びプロモトリフルオロメチルプロパンを、白色の固体としての 4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (6 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル) メタノンに変換した (1 9 m g , 1 5 %) 。 mp 1 6 2 ~ 1 6 6 、 ¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 2 . 7 8 (b r s , 1 H) , 7 . 7 2 ~ 7 . 6 5 (m , 1 H) , 7 . 4 8 ~ 7 . 2 7 (m , 2 H) , 4 . 9 2 ~ 4 . 6 3 (m , 2 H) , 3 . 5 7 ~ 3 . 5 3 (m , 2 H) , 3 . 2 7 ~ 3 . 0 9 (m , 2 H) , 2 . 8 8 ~ 2 . 3 9 (m , 9 H) , 1 . 7 7 ~ 1 . 7 2 (m , 4 H) 。 E S I M S m / z 4 9 3 [M + H] + 。

10

【 0 3 0 6 】

例 1 5 : (4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (6 - (2 - メトキシエチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 3 a H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル) メタノン (7 7) の調製

工程 A : 一般的な手順 G P - G 1 に従って、((4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル) メタノン塩酸塩 (3 0) 及びプロモエチルメチルエーテルを、白色の固体としての 4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (6 - (2 - メトキシエチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 3 a H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル) メタノンに変換した (2 3 m g , 3 0 %) 。 ¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 2 . 7 2 (b r s , 1 H) , 7 . 6 7 ~ 7 . 6 2 (m , 1 H) , 7 . 4 6 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 3 3 ~ 7 . 2 7 (m , 1 H) , 4 . 9 2 ~ 4 . 6 3 (m , 2 H) , 3 . 5 7 ~ 3 . 4 8 (m , 4 H) , 3 . 2 7 ~ 3 . 0 5 (m , 5 H) , 2 . 8 1 ~ 2 . 4 9 (m , 7 H) , 1 . 7 7 ~ 1 . 7 2 (m , 4 H) 。 E S I M S m / z 4 5 5 [M + H] + 。

20

【 0 3 0 7 】

例 1 6 : 3 - (4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 (7 H) - カルボニトリル (7 8) の調製

工程 A : 一般的な手順 G P - G 2 に従って、((4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル) メタノン塩酸塩 (3 0) 及び臭化シアンを、白色の固体としての 3 - (4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 (7 H) - カルボニトリルに変換した (3 8 m g , 5 3 %) 。 mp 1 9 4 ~ 1 9 8 、 ¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 2 . 9 8 (b r s , 1 H) , 7 . 6 8 ~ 7 . 6 5 (m , 1 H) , 7 . 4 7 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 3 4 ~ 7 . 2 7 (m , 1 H) , 4 . 9 2 ~ 4 . 6 3 (m , 2 H) , 4 . 4 8 ~ 4 . 4 0 (m , 2 H) , 3 . 4 3 ~ 3 . 3 8 (m , 2 H) , 3 . 2 7 ~ 3 . 0 5 (m , 2 H) , 2 . 8 8 ~ 2 . 7 1 (m , 3 H) , 1 . 7 7 ~ 1 . 7 2 (m , 4 H) 。 E S I M S m / z 4 2 2 [M + H] + 。

30

40

【 0 3 0 8 】

例 1 7 : (4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (6 - オキセタン - 3 - イル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル) メタノン (7 9) の調製

工程 A : 一般的な手順 G P - G 1 に従って、((4 - (3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H

50

- ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(30)及びオキセタン-3-オンを、白色の固体としての(4-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)(6-オキセタン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノンに変換した(30mg、39%)。mp 148~151、¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) 12.77(br s、1H)、7.70~7.63(m、1H)、7.47(d、J=8.1Hz、1H)、7.34~7.27(m、1H)、4.91~4.47(m、6H)、3.71~3.66(m、1H)、3.47~3.34(m、2H)、3.28~3.06(m、2H)、2.93~2.78(m、1H)、2.74~2.53(m、2H)、1.91~1.78(m、2H)、1.89~1.55(m、4H)。ESI MS m/z 453[M+H]⁺。

10

【0309】

例18：(6-(シクロプロピルメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)(4-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノン(80)の調製

工程A：一般的な手順GP-G1に従って、(4-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(30)及びシクロプロパンカルバルデヒドを、白色の固体としての(6-(シクロプロピルメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)(4-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノンに変換した(23mg、34%)。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) 12.74(br s、1H)、7.72~7.65(m、1H)、7.47(d、J=7.8Hz、1H)、7.34~7.27(m、1H)、4.92~4.63(m、2H)、3.59~3.53(m、2H)、3.32~3.09(m、2H)、2.90~2.39(m、7H)、1.81~1.62(m、4H)、0.92~0.85(m、1H)、0.52~0.48(m、2H)、0.14~0.10(m、2H)。ESI MS m/z 451[M+H]⁺。

20

【0310】

例19：1-(3-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6(7H)-イル)エタノン(81)

工程A：一般的な手順GP-G1に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノンTFA塩(34)及び塩化アセチルを変換して、白色の固体としての1-(3-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6(7H)-イル)エタノンを得た(29.2g、80%)。¹H NMR(500MHz、CDCl₃) 10.59(br、1H)、7.36~7.29(m、1H)、7.15(m、1H)、4.81(br、2H)、4.77及び4.65(s、2H)、3.85(br、1H)、3.68(m、1H)、3.26~2.69(m、5H)、2.21及び2.19(s、3H)、1.89~1.73(m、4H)。MS(EI⁺) m/z 457[M+H]⁺。

30

40

【0311】

例20：1-(3-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(82)

工程A：一般的な手順GP-B1に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン(36)及び塩化アセチル

50

を、白色の固体としての1-(3-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノンに変換した(0.046g、85)。¹H NMR(300MHz、CDCl₃) 10.15(br、1H)、7.36~7.27(m、1H)、7.15(m、1H)、5.33~4.72(m、4H)、3.90~3.73(m、2H)、3.30~2.76(m、5H)、2.20(s、3H)、1.89~1.70(m、4H)。MS(ESI+) m/z 457[M+H]⁺。

【0312】

例21: 1-(3-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H,4H,6H)-イル)エタノン(83)

10

工程A: 一般的な手順GP-B1に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノン(38)及び塩化アセチルを、白色の固体としての1-(3-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H,4H,6H)-イル)エタノンに変換した(0.045g、72%)。¹H NMR(500MHz、CDCl₃) 10.92(br、1H)、7.37~7.32(m、1H)、7.12(m、1H)、4.81~4.21(m、6H)、3.29~2.88(m、3H)、2.18及び2.16(s、3H)、1.97~1.70(m、4H)。MS(ESI+) m/z 443[M+H]⁺。

20

【0313】

例22: 1-(3-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H,4H,6H)-イル)プロパン-1-オン(84)の調製

工程A: 一般的な手順GP-H1に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノン(38)及びプロピオニルクロリドを、白色の固体としての1-(3-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H,4H,6H)-イル)プロパン-1-オンに変換した(37mg、51%)。mp > 260、¹H NMR(500MHz、CDCl₃) 7.38~7.30(m、1H)、7.13~7.10(m、1H)、4.99~4.61(m、5.5H)、4.46~4.19(m、0.5H)、3.46~2.72(m、3H)、2.42~2.35(m、2H)、1.99~1.92(m、2H)、1.82~1.57(m、2H)、1.35~1.16(m、3H)、ミッシングN-Hピラゾール。ESI MS m/z 457[M+H]⁺。

30

【0314】

例23: 1-(3-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)ピロロ[3,4-c]ピラゾール5(1H,4H,6H)-イル)-2-メチルプロパン-1-オン(85)の調製

40

工程A: 一般的な手順GP-H1に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノン(38)及び塩化イソブチリルを、白色の固体としての1-(3-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H,4H,6H)-イル)-2-メチルプロパン-1-オンに変換した(29mg、38%)。mp 249~253、¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) 13.21, (br s、1H)、7.81~7.68(m、1H)、7.57~7.47(m、1

50

H)、4.83~3.65 (m、6H)、3.29~2.67 (m、4H)、1.82~1.61 (m、4H)、1.05 (d、J = 9 Hz、6H)。ESI MS m/z 471 [M+H]⁺。

【0315】

例24：1-(3-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H,4H,6H)-イル)-3-メチルブタン-1-オン(86)の調製

工程A：一般的な手順GP-H1に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノン(38)及びイソバレリルクロリドを、白色の固体としての1-(3-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H,4H,6H)-イル)-3-メチルブタン-1-オンに変換した(42mg、54%)。¹H NMR(500MHz、CDCl₃) 7.37~7.28 (m、1H)、7.17~7.08 (m、1H)、4.95~4.53 (m、5.5H)、4.43~3.90 (m、0.5H)、3.34~2.70 (m、3H)、2.30~2.19 (m、3H)、1.98~1.89 (m、2H)、1.80~1.58 (m、2H)、1.05~0.94 (m、6H) ミッシングN-Hピラゾール。ESI MS m/z 485 [M+H]⁺。

【0316】

例25：(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン(87)の調製

工程A：一般的な手順GP-D1に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン(36)及びアセトアルデヒドを、白色の固体としての(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノンに変換した(35mg、36%)。mp 185~190、¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) 12.793 (s、1H)、7.903~7.609 (m、1H)、7.60~7.40 (m、1H)、5.24~4.93 (m、1H)、4.85~4.49 (m、1H)、3.45 (s、2H)、3.13 (s、2H)、2.96~2.71 (m、1H)、2.61 (s、4H)、2.58~2.52 (m、1H)、1.84~1.57 (br s、4H)、1.19~0.97 (t、3H)。ESI MS m/z 433.1 [M+H]⁺。

【0317】

例26：(5-(シクロプロピルメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノン(88)の調製

工程A：一般的な手順GP-D1に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン(36)及びシクロプロパンカルボキシアルデヒドを、白色の固体としての(5-(シクロプロピルメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノンに変換した(38mg、37%)。透明な溶融物は観察されず。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) 12.80 (s、1H)、7.80~7.66 (m、1H)、7.54~7.45 (m、1H)、5.19~5.03 (br s、1H)、4.73~4.58 (m、1H)、3.66~3.46 (br s、1H)、3.22~3.05 (br s、2H)、2.85~2.63 (m、4H)、1.83~1.59 (b

10

20

30

40

50

r s、4 H)、0.99~0.82 (br s、1 H)、0.58~0.43 (m、2 H)、0.21~0.07 (br s、2 H)。ESI MS m/z 469.2 [M+H]⁺。

【0318】

例27：(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(オキセタン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン(89)の調製

工程A：一般的な手順GP-D1に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン(36)及び3-オキセタノンを、白色の固体としての(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(オキセタン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノンに変換した(28 mg、27%)。mp 212~215、¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) 12.847 (s、1 H)、7.796~7.684 (m、1 H)、7.546~7.458 (m、1 H)、5.151 (d、1 H)、4.737~4.554 (m、3 H)、4.554~4.423 (m、2 H)、3.755~3.600 (m、1 H)、3.379 (s、2 H)、3.222~3.050 (br s、2 H)、2.844~2.643 (m、3 H)、1.898~1.515 (br s、4 H)。ESI MS m/z 471.2 [M+H]⁺。

10

20

【0319】

例28：(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-ネオペンチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノンメタノン(90)の調製

工程A：一般的な手順GP-D1に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン(36)及びピバルアルデヒドを、白色の固体としての(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-ネオペンチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノンメタノンに変換した(11 mg、10%)。mp 203~210、¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 12.789 (s、1 H)、7.821~7.681 (m、1 H)、7.553~7.424 (m、1 H)、5.216~5.064 (br s、1 H)、4.755~4.579 (br s、1 H)、3.686~3.546 (m、2 H)、3.172~3.070 (m、2 H)、2.845~2.710 (m、1 H)、2.249 (s、2 H)、1.799~1.612 (m、4 H)、0.864 (s、9 H)。ESI MS m/z 485.2 [M+H]⁺。

30

【0320】

例29：3-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸メチル(91)の調製

工程A：一般的な手順GP-B1に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン(36)及びクロロギ酸メチルを、白色の固体としての3-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸メチルに変換した(21 mg、20%)。mp 248~252、¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 12.924 (s、1 H)、7.763~7.692 (m、1 H)、7.540~7.472 (m、1 H)、5.358~5.152 (br s、1 H)、4.754~4.605 (br s、1

40

50

H)、4.650~4.418(m、2H)、3.705~3.581(m、6H)、3.119~3.100(m、3H)、2.860~2.731(m、4H)、1.296~1.237(m、6H)。ESI MS m/z 473.1 [M+H]⁺。

【0321】

例30：3-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-N-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキサミド(92)の調製

工程A：一般的な手順GP-B2に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン(36)及びイソシアン酸メチルを、白色の固体としての3-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-N-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキサミドに変換した(28mg、36%)。透明な溶融物は観察されず。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆)

12.895(s、1H)、7.780~7.692(m、1H)、7.538~7.472(m、1H)、6.579~6.490(m、1H)、5.202~5.086(m、1H)、4.743~4.622(m、1H)、4.465~4.332(m、2H)、3.630~3.499(m、2H)、3.209~3.095(m、2H)、2.849~2.730(m、1H)、2.673~2.602(m、2H)、2.602~2.542(m、3H)、1.912~1.588(m、5H)。ESI MS m/z 472.2 [M+H]⁺。

【0322】

例31：(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン(93)の調製

工程A：一般的な手順GP-D2に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン(36)及び1,1,1-トリフルオロ-3-ブロモプロパンを、白色の固体としての(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノンに変換した(24mg、21%)。mp 190~195

、¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) 12.939~12.764(m、1H)、7.847~7.665(m、1H)、7.591~7.417(m、1H)、5.213~4.965(m、1H)、4.729~4.555(m、1H)、3.637~3.456(m、2H)、3.223~3.039(br s、2H)、2.853~2.698(m、5H)、2.698~2.623(m、2H)、2.596~2.522(m、1H)、1.859~1.589(m、4H)。ESI MS m/z 511.1 [M+H]⁺。

【0323】

例32：(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(2-メトキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン(94)の調製

工程A：一般的な手順GP-D2に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン(36)及び2-メトキシプロモエタンを、白色の固体としての(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(2-メトキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノンに変換した(24mg、23%)。mp 179~182、¹H NMR(500MHz、DM

10

20

30

40

50

SO - d₆) 12.805 (s, 1H)、7.824 ~ 7.654 (m, 1H)、7.563 ~ 7.438 (m, 1H)、5.085 (s, 1H)、4.660 (s, 1H)、3.517 (s, 4H)、3.268 (s, 3H)、3.187 ~ 3.063 (m, 2H)、2.906 ~ 2.604 (m, 6H)、1.885 ~ 1.550 (m, 4H)。ESI MS m/z 473.2 [M+H]⁺。

【0324】

例33：3-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボニトリル(95)の調製

工程A：一般的な手順GP-D2に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン(36)及び臭化シアンを、白色の固体としての3-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボニトリルに変換した(95mg、quant.)。透明な溶融物は観察されず。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) 13.115 (s, 1H)、7.833 ~ 7.627 (m, 1H)、7.627 ~ 7.409 (m, 1H)、5.188 ~ 5.067 (m, 1H)、4.558 ~ 4.469 (m, 1H)、4.374 (s, 2H)、3.538 ~ 3.404 (m, 2H)、3.074 ~ 2.98 (br s, 2H)、2.877 ~ 2.805 (m, 2H)、1.801 ~ 1.694 (br s, 4H)。ESI MS m/z 440 [M+H]⁺。

【0325】

例34：(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-エチル-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノン(96)の調製

工程A：一般的な手順GP-J1に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノン(38)及びアセトアルデヒドを、白色の固体としての(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-エチル-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノンに変換した(36mg、76%)。透明な溶融物は観察されず。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) 13.140 ~ 12.832 (m, 1H)、7.879 ~ 7.669 (m, 1H)、7.669 ~ 7.408 (m, 1H)、5.271 ~ 3.901 (m, 2H)、3.901 ~ 3.559 (m, 4H)、3.216 ~ 3.013 (m, 2H)、2.960 ~ 2.684 (m, 3H)、1.854 ~ 1.569 (m, 4H)、1.162 ~ 1.005 (m, 3H)。ESI MS m/z 429.2 [M+H]⁺。

【0326】

例35：(5-(シクロプロピルメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノン(97)の調製

工程A：一般的な手順GP-J1に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノン(38)及びシクロプロパンカルボキシャルデヒドを、白色の固体としての(5-(シクロプロピルメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノンに変換した(36mg、76%)。透明な溶融物は観察されず。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) 13.101 ~ 12.818 (m, 1H)、7.887 ~ 7.665 (m, 1H)、7.665 ~ 7.423 (m, 1H)、5.223 ~ 3.923 (m, 2H

10

20

30

40

50

)、3.923~3.594 (m、4H)、3.258~3.667 (m、3H)、2.667~2.533 (m、2H)、1.827~1.606 (m、4H)、0.988~0.793 (m、1H)、0.598~0.417 (m、2H)、0.235~0.087 (m、2H)。ESI MS m/z 455.1 [M+H]⁺。

【0327】

例36：(5-(シクロプロピルメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノン(98)の調製

工程A：一般的な手順GP-J1に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノン(38)及び3-オキセタノンを、白色の固体としての(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(オキセタン-3-イル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノンに変換した(39mg、74%)。透明な溶融物は観察されず。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) 13.105~12.925 (m、1H)、7.874~7.651 (m、1H)、7.602~7.442 (m、1H)、5.250~4.509 (m、1H)、4.245~3.601 (m、5H)、3.221~3.074 (m、1H)、3.016~2.723 (m、3H)、2.596~2.518 (m、2H)、1.854~1.610 (m、4H)。ESI MS m/z 457.1 [M+H]⁺。

【0328】

例37：(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-ネオペンチル-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノン(99)の調製

工程A：一般的な手順GP-J1に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノン(38)及びビバルアルデヒドを、白色の固体としての(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-ネオペンチル-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノンに変換した(25mg、46%)。透明な溶融物は観察されず。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) 13.060~12.840 (m、1H)、7.840~7.440 (m、2H)、5.315~4.473 (m、1H)、4.210~3.642 (m、5H)、3.272~2.728 (m、3H)、2.555 (s、2H)、1.867~1.597 (m、4H)、0.905 (s、9H)。ESI MS m/z 471.2 [M+H]⁺。

【0329】

例38：3-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-N-メチル-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミド(100)の調製

工程A：一般的な手順GP-H2に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノン(38)及びイソシアン酸メチルを、白色の固体としての3-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-N-メチル-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボキサミドに変換した(55mg、53%)。mp > 260、¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) 13.449~12.960 (m、1H)、7.719~7.620 (m、1H)、7.620~7.379 (m、1H)、6.272 (s、1H)、5.454~3.850 (m、6H)、3.240~2.737 (m、3H)、2.623 (s、3H)、1.979~1.523 (m、4H)。ESI MS m/z 458.1 [M+H]⁺。

【0330】

例39：3-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボン酸メチル(101)の調製

工程A：一般的な手順GP-H1に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノン(38)及びクロロギ酸メチルを、白色の固体としての3-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5(1H)-カルボン酸メチルに変換した(30mg、55%)。透明な溶融物は観察されず。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) 13.503~13.110(br s、1H)、7.310~7.721(m、1H)、7.587~7.471(m、1H)、4.808~4.531(br s、1H)、4.531~4.370(m、4H)、3.673(s、3H)、3.277~3.102(m、2H)、3.012~2.722(br s、1H)、1.851~1.621(m、4H)。ESI MS m/z 459.2[M+H]⁺。

10

【0331】

例40：(5-ベンゾイル-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノン(102)の調製

工程A：一般的な手順GP-H1に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノン(38)及び塩化ベンゾイルを、白色の固体としての(5-ベンゾイル-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノンに変換した(30mg、55%)。mp > 260、¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) 13.697~13.007(m、1H)、7.867~7.668(m、1H)、7.668~7.545(m、2H)、7.545~7.384(m、4H)、5.416~3.891(m、6H)、3.248~2.620(m、3H)、1.923~1.524(m、4H)。ESI MS m/z 505[M+H]⁺。

20

30

【0332】

例41：(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-ピコリノイル-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノン(103)の調製

工程A：一般的な手順GP-H1に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノン(38)及び塩化ピコリノイルを、白色の固体としての(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-ピコリノイル-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノンに変換した(13mg、22%)。透明な溶融物は観察されず。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) 13.632~13.061(m、1H)、8.722~8.139(m、1H)、8.140~7.908(m、1H)、7.908~7.684(m、2H)、7.684~7.398(m、2H)、5.115~4.428(m、5H)、3.316~2.598(m、3H)、1.927~1.133(m、5H)。ESI MS m/z 506.1[M+H]⁺。

40

【0333】

例42：(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-ニコチノイル-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノン(104)の調製

50

工程 A：一般的な手順 GP-H1 に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノン(38)及び塩化ニコチノイルを、白色の固体としての(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-ニコチノイル-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノンに変換した(34 mg、59%)。透明な溶融物は観察されず。¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) 13.589~13.123(br s、1H)、8.807(s、1H)、8.140~7.991(m、1H)、7.843~7.678(m、1H)、7.628~7.364(m、2H)、5.433~3.721(m、6H)、3.257~2.701(m、3H)、1.933~1.522(m、4H)。ESI MS m/z 506.1[M+H]⁺。

10

【0334】

例 43：(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-イソニコチノイル-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノン(105)の調製

工程 A：一般的な手順 GP-H1 に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノン(38)及び塩化イソニコチノイルを、白色の固体としての(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-イソニコチノイル-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノンに変換した(14 mg、24%)。mp > 260、¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) 13.420~13.120(m、1H)、8.770~8.620(m、2H)、7.833~7.679(m、1H)、7.612~7.369(m、3H)、5.410~3.820(m、6H)、3.240~3.060(m、2H)、1.860~1.530(m、4H)、1.290~1.190(m、1H)。ESI MS m/z 506.1[M+H]⁺。

20

【0335】

例 44：(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(ピロリジン-1-カルボニル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノン(106)の調製

30

工程 A：一般的な手順 GP-H2 に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノン(38)及び1-ピロロカルバモイルクロリドを、白色の固体としての(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(ピロリジン-1-カルボニル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノンに変換した(22 mg、38%)。mp > 260、¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) 13.389~13.022(m、1H)、7.858~7.407(m、2H)、5.439~3.846(m、6H)、3.412~3.326(m、4H)、3.253~2.742(m、3H)、1.868~1.638(m、8H)。ESI MS m/z 498.2[M+H]⁺。

40

【0336】

例 45：4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノン(107)の調製

工程 A：一般的な手順 GP-J2 に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノン(38)及びトリフルオロメタンスルホン酸 2,2,2-トリフルオロエチルを、白色の固体としての(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(2,2

50

, 2 - トリフルオロエチル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - イル) メタノンに変換した (16 mg、28%)。透明な溶融物は観察されず。¹HNMR (500 MHz、DMSO - d₆) 13.274 ~ 12.902 (m、1H)、7.343 ~ 7.681 (m、1H)、7.601 ~ 7.441 (m、1H)、5.368 ~ 3.811 (m、6H)、3.695 ~ 3.520 (m、2H)、3.273 ~ 2.71 (m、3H)、1.906 ~ 1.571 (m、4H)。ESI MS m/z 483.1 [M+H]⁺。

【 0337 】

例 46 : (4 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (5 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - イル) メタノン (108) の調製

工程 A : 一般的な手順 GP - J2 に従って、(4 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - イル) メタノン (38) 及び 1, 1, 1 - トリフルオロ - 3 - プロモプロパンを、白色の固体としての (4 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (5 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - イル) メタノンに変換した (13 mg、22%)。透明な溶融物は観察されず。¹HNMR (500 MHz、DMSO - d₆) 13.091 ~ 12.860 (m、1H)、7.837 ~ 7.651 (m、1H)、7.638 ~ 7.430 (m、1H)、5.271 ~ 4.038 (m、7H)、3.899 ~ 3.673 (m、4H)、3.210 ~ 3.059 (m、2H)、2.955 ~ 2.681 (br s、1H)、1.869 ~ 1.558 (m、4H)。ESI MS m/z 497 [M+H]⁺。

【 0338 】

例 47 : (4 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (5 - (2 - メトキシエチル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - イル) メタノン (109) の調製

工程 A : 一般的な手順 GP - J2 に従って、(4 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - イル) メタノン (38) 及び 2 - メトキシ - プロモエタンを、白色の固体としての (4 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (5 - (2 - メトキシエチル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - イル) メタノンに変換した (14 mg、22%)。透明な溶融物は観察されず。¹HNMR (300 MHz、DMSO - d₆) 13.070 ~ 12.860 (m、1H)、7.852 ~ 7.648 (m、1H)、7.616 ~ 7.449 (m、1H)、5.365 ~ 3.596 (m、6H)、3.560 ~ 3.413 (m、2H)、3.298 ~ 3.219 (m、4H)、3.219 ~ 3.047 (m、2H)、2.937 ~ 2.832 (m、3H)、1.843 ~ 1.576 (m、5H)。ESI MS m/z 459.2 [M+H]⁺。

【 0339 】

例 48 : 3 - (4 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 4, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 5 (1H) - カルボニトリル (110) の調製

工程 A : 一般的な手順 GP - J2 に従って、(4 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 3 - イル) メタノン (38) 及び臭化シアンを、白色の固体としての (4 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 4, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 5 (1H) - カルボニトリルに変換した (23 mg、79%)。透明な溶融物は観察されず。¹HNMR (500 MHz、DMSO - d₆) 13.623 ~ 13.172 (m、1

10

20

30

40

50

H)、7.850~7.664(m、1H)、7.664~7.470(m、1H)、5.552~3.846(m、6H)、3.271~2.652(m、3H)、2.042~1.503(m、4H)。ESI MS m/z 426 [M+H]⁺。

【0340】

例49：(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(6-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノン(111)の調製

工程A：一般的な手順GP-G1に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノンTFA塩(34)及びアセトアルデヒドを、白色の固体としての(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(6-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノンに変換した(13mg、21%)。mp 207~210、¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆)

12.90(br s、0.25H)、12.71(br s、0.75H)、7.78~7.70(m、1H)、7.50~7.49(m、1H)、4.87~4.85(m、1H)、4.68~4.66(m、1H)、3.48~3.45(m、2H)、3.14~3.13(m、2H)、2.78~2.77(m、1H)、2.61~2.55(m、6H、DMSOのピークと部分的に併合)、1.76~1.70(m、4H)、1.07(t、J=7.0Hz、3H)。ESI MS m/z 443 [M+H]⁺。

【0341】

例50：3-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-N-メチル-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキサミド(112)の調製

工程A：一般的な手順GP-E2に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノンTFA塩(34)及びイソシアナトメタンを、灰白色の固体としての3-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-N-メチル-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキサミドに変換した(6mg、27%)。mp 220~225、¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) 13.05(br s、0.25H)、12.85(br s、0.75H)、7.79~7.70(m、1H)、7.51~7.48(m、1H)、6.61~6.60(m、0.75H)、6.55~6.54(m、0.25H)、4.86~4.84(m、1H)、4.68~4.65(m、1H)、4.47~4.42(m、2H)、3.54~3.50(m、2H)、3.14~3.13(m、2H)、2.78~2.77(m、1H)、2.59~2.56(m、5H、DMSOのピークと部分的に併合)、1.76~1.67(m、4H)。ESI MS m/z 472 [M+H]⁺。

【0342】

例51：(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノン(113)の調製

工程A：一般的な手順GP-G1に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノンTFA塩(34)及びホルムアルデヒドを、白色の固体としての(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノンに変換した(18mg、55%)。mp 210~211、¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) 12.91(br s、0.25H)、12.72(br s、0.75H)、7.79~7

10

20

30

40

50

. 70 (m, 1H)、7.50~7.49 (m, 1H)、4.88~4.86 (m, 1H)、4.67~4.65 (m, 1H)、3.43~3.40 (m, 2H)、3.15~3.13 (m, 2H)、2.77~2.76 (m, 1H)、2.65~2.60 (m, 4H)、2.36 (s, 3H)、1.76~1.69 (m, 4H)。ESI MS m/z 429 [M+H]⁺。

【0343】

例52：3-(4-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-N-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキサミド(114)の調製

工程A：一般的な手順GP-Cに従って、(4-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(32)及びイソシアン酸メチルを、白色の固体としての3-(4-(3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-N-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキサミドに変換した(32mg、41%)。mp 165~170、¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) 13.03~12.85 (m, 1H)、7.70~7.62 (m, 1H)、7.46 (d, J=8.0Hz、1H)、7.30 (dd, J=12.0、8.0Hz、1H)、6.58~6.49 (m, 1H)、5.19~5.06 (m, 2H)、4.76~4.62 (m, 2H)、3.63~3.50 (m, 2H)、3.27~3.09 (m, 2H)、2.86~2.72 (m, 1H)、2.64 (t, J=5.5Hz、2H)、2.59~2.54 (m, 3H)、1.84~1.59 (m, 4H)。ESI MS m/z 454 [M+H]⁺。

【0344】

例53：2-(3-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル)酢酸(115)の調製

工程A：一般的な手順GP-G2に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノンTFA塩(34)及び2-プロモ酢酸tert-ブチルを変換して、透明の、ガラス状の固体としての2-(3-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル)酢酸tert-ブチルを得た(55mg、69%)。¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) 12.94 (br s、0.25H)、12.71 (br s、0.75H)、7.37~7.33 (m, 1H)、7.50~7.49 (m, 1H)、4.86~4.84 (m, 1H)、4.68~4.66 (m, 1H)、3.67~3.63 (m, 2H)、3.34~3.30 (m, 2H、H₂Oのピークと部分的に併合)、3.14~3.13 (m, 2H)、2.59~2.58 (m, 3H)、2.59~2.50 (m, 2H、DMSOのピークと部分的に併合)、1.76~1.70 (m, 4H)、1.43 (s、9H)。ESI MS m/z 529 [M+H]⁺。

【0345】

工程B：無水CH₂Cl₂(3mL)中の2-(3-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル)酢酸tert-ブチル(53mg、0.10mmol)の溶液を、TFA(3mL)で処理し、N₂雰囲気下で、室温で8時間攪拌した。その後、混合物を減圧下で濃縮乾固し、溶媒をCH₂Cl₂(10mL)に取り換えた。残分を無水CH₂Cl₂(10mL)中に希釈し、MP-炭酸塩(0.50g)で処理し、室温で15分間攪拌した。その後、溶液を濾過し、樹脂をCH₂Cl₂(2×10mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮乾固し、2-(3-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カル

10

20

30

40

50

ボニル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イル) 酢酸を、灰白色の固体として得た (40 mg、85%)。mp 151 ~ 153、¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 13.29 (br s、0.25 H)、12.89 (br s、0.75 H)、7.56 ~ 7.55 (m、1 H)、7.51 ~ 7.50 (m、1 H)、4.87 ~ 4.86 (m、1 H)、4.66 ~ 4.64 (m、1 H)、4.04 ~ 4.02 (m、2 H)、3.76 ~ 3.72 (m、2 H)、3.34 ~ 3.32 (m、2 H、H₂Oのピークと部分的に併合)、3.15 ~ 3.11 (m、4 H)、2.76 ~ 2.74 (m、2 H)、1.76 ~ 1.70 (m、4 H)。ESI MS m/z 473 [M + H]⁺。

【 0346 】

例 54 : 3 - (4 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸メチル (116) の調製

工程 A : 一般的な手順 GP - E1 に従って、(4 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - イル) メタノン TFA 塩 (34) 及びクロロギ酸メチルを、淡橙色の固体としての 3 - (4 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸に変換した (30 mg、60%)。mp 238 ~ 240、¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 13.13 (br s、0.25 H)、12.86 (br s、0.75 H)、7.78 ~ 7.70 (m、1 H)、7.51 ~ 7.48 (m、1 H)、4.82 ~ 4.80 (m、1 H)、4.67 ~ 4.65 (m、1 H)、4.54 (s、1.5 H)、4.50 (s、0.5 H)、3.64 (s、3 H)、3.60 ~ 3.57 (m、2 H)、3.15 ~ 3.13 (m、2 H)、2.79 ~ 2.78 (m、1 H)、2.64 ~ 2.59 (m、2 H)、1.76 ~ 1.68 (m、4 H)。ESI MS m/z 473 [M + H]⁺。

【 0347 】

例 55 : (4 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (6 - (オキシタン - 3 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - イル) メタノン (117) の調製

工程 A : 一般的な手順 GP - G1 に従って、(4 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - イル) メタノン TFA 塩 (34) 及びオキシタン - 3 - オンを、灰白色の固体としての (4 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (6 - (オキシタン - 3 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - イル) メタノンに変換した (32 mg、50%)。mp 206 ~ 207、¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 12.96 (br s、0.25 H)、12.76 (br s、0.75 H)、7.80 ~ 7.70 (m、1 H)、7.51 ~ 7.50 (m、1 H)、4.86 ~ 4.84 (m、1 H)、4.68 ~ 4.65 (m、1 H)、4.60 (見かけの t、J = 6.5 Hz、2 H)、4.50 (見かけの t、J = 6.0 Hz、2 H)、3.71 ~ 3.64 (m、1 H)、3.43 ~ 3.38 (m、2 H)、3.15 ~ 3.13 (m、2 H)、2.78 ~ 2.77 (m、1 H)、2.64 ~ 2.60 (m、2 H)、1.79 ~ 1.68 (m、4 H)、溶媒のピークによって不明瞭になった CH₂。ESI MS m/z 471 [M + H]⁺。

【 0348 】

例 56 : (6 - (シクロプロピルメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - イル) (4 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) メタノン (118) の調製

工程 A : 一般的な手順 GP - G1 に従って、(4 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - (トリ

10

20

30

40

50

フルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノンTFA塩(34)及びシクロプロパンカルバルデヒドを、白色の固体としての(6-(シクロプロピルメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノンに変換した(30mg、58%)。mp 184~185、¹H NMR(500 MHz、CD₃OD) 7.53(dd、J=17.5、9.0 Hz、1H)、7.39(dd、J=9.0、4.0 Hz、1H)、4.83~4.82(m、1H、H₂Oのピークと部分的に併合)、4.65~4.63(m、1H)、3.94~3.92(m、2H)、3.29~3.26(m、2H、CH₃OHピークと部分的に併合)、3.05~3.03(m、2H)、2.90~2.84(m、3H)、2.69~2.67(m、2H)、1.89~1.81(m、4H)、1.04~1.02(m、1H)、0.65(d、J=7.0 Hz、2H)、0.29~0.27(m、2H)、NHプロトンは観察されず。ESI MS m/z 469[M+H]⁺。

【0349】

例57：(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(6-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノン(119)の調製

工程A：一般的な手順GP-G1に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノンTFA塩(34)及び3,3,3-トリフルオロプロパナールを、灰白色の固体としての(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(6-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノンに変換した(18mg、36%)。mp 194~195、¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) 12.94(br s、0.25 H)、12.76(br s、0.75 H)、7.79~7.70(m、1H)、7.50~7.49(m、1H)、4.87~4.85(m、1H)、4.68~4.66(m、1H)、3.57~3.53(m、2H)、3.15~3.13(m、2H)、2.75(t、J=7.5 Hz、2H)、2.69~2.67(m、2H)、2.58~2.50(m、5H、DMSOのピークと部分的に併合)、1.76~1.68(m、4H)。ESI MS m/z 511[M+H]⁺。

【0350】

例58：3-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニトリル(120)の調製

工程A：一般的な手順GP-G2に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノンTFA塩(34)及び臭化シアンを、白色の固体としての3-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニトリルに変換した(36mg、83%)。mp 248~250、¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) 13.26(br s、0.25 H)、12.97(br s、0.75 H)、7.78~7.75(m、1H)、7.51~7.49(m、1H)、4.85(見かけのd、J=8.0 Hz、1H)、4.68~4.66(m、1H)、4.47~4.40(m、2H)、3.43~3.40(m、2H)、3.16~3.14(m、2H)、2.77~2.72(m、3H)、1.77~1.71(m、4H)。ESI MS m/z 440[M+H]⁺。

【0351】

10

20

30

40

50

例59：1 - (3 - (4 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 1 - カルボニル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - c]ピリジン - 6 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン (121) の調製

工程A：一般的な手順GP - E1に従って、(4 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 1 - イル) (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c]ピリジン - 3 - イル)メタノンTFA塩(34)及び塩化イソブチリルを、白色の固体としての1 - (3 - (4 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 1 - カルボニル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - c]ピリジン - 6 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オンに変換した(29 mg、62%)。mp 228 ~ 229、¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 13.12 (br s、0.25 H)、12.87 (br s、0.75 H)、7.79 ~ 7.70 (m、1 H)、7.50 ~ 7.48 (m、1 H)、4.88 ~ 4.86 (m、1 H)、4.68 ~ 4.56 (m、3 H)、3.70 (s、2 H)、3.15 ~ 3.13 (m、2 H)、2.99 ~ 2.97 (m、1 H)、2.79 ~ 2.77 (m、1 H)、2.70 ~ 2.64 (m、2 H)、1.76 ~ 1.68 (m、4 H)、1.04 ~ 1.01 (m、6 H)。ESI MS m/z 485 [M + H]⁺。

【0352】

例60：1 - (3 - (4 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 1 - カルボニル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - c]ピリジン - 6 - イル)プロパン - 1 - オン (122) の調製

工程A：一般的な手順GP - E1に従って、(4 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 1 - イル) (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c]ピリジン - 3 - イル)メタノンTFA塩(34)及びプロピオニルクロリドを、白色の固体としての1 - (3 - (4 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 1 - カルボニル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - c]ピリジン - 6 - イル)プロパン - 1 - オンに変換した(35 mg、63%)。mp 182 ~ 187、¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 13.15 ~ 13.10 (m、0.25 H)、12.87 (br s、0.75 H)、7.76 ~ 7.72 (m、1 H)、7.51 ~ 7.49 (m、1 H)、4.85 ~ 4.83 (m、1 H)、4.68 ~ 4.57 (m、3 H)、3.69 (s、0.5 H)、3.63 (s、1.5 H)、3.15 ~ 3.13 (m、2 H)、2.79 ~ 2.77 (m、1 H)、2.68 ~ 2.55 (m、2 H、DMSOのピークと部分的に併合)、2.46 ~ 2.38 (m、2 H)、1.76 ~ 1.71 (m、4 H)、1.02 (t、J = 7.5 Hz、3 H)。ESI MS m/z 471 [M + H]⁺。

【0353】

例61：1 - (3 - (4 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 1 - カルボニル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - c]ピリジン - 6 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - オン (123) の調製

工程A：一般的な手順GP - E1に従って、(4 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 1 - イル) (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c]ピリジン - 3 - イル)メタノンTFA塩(34)及び塩化3 - メチルブタノイルを、白色の固体としての1 - (3 - (4 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン - 1 - カルボニル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - c]ピリジン - 6 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - オンに変換した(37 mg、63%)。mp 184 ~ 188、¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 13.13 ~ 13.11 (m、0.25 H)、12.87 ~ 12.84 (m、0.75 H)、7.79 ~ 7.70 (m、1 H)、7.51 ~ 7.49 (m、1 H)、4.89 ~ 4.86 (m、1 H)、4.67 ~ 4.57 (m、3 H)、3.67 ~ 3.64 (m、2 H)、3.15 ~ 3.13 (m、2 H)、2.79 ~ 2.77 (m、1 H)、2.68 ~ 2.64 (m、2 H)、2.55 ~ 2.51 (m、1 H、

10

20

30

40

50

DMSOのピークと部分的に併合)、2.02 (pent、 $J = 7.0 \text{ Hz}$ 、1H)、1.76 ~ 1.70 (m、4H)、1.26 (t、 $J = 7.0 \text{ Hz}$ 、1H)、0.92 ~ 0.90 (m、6H)。ESI MS m/z 499 [M+H]⁺。

【0354】

例62：(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(6-(2-メトキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノン(124)の調製

工程A：一般的な手順GP-G2に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノンTFA塩(34)及び1-プロモ-2-メトキシエタンを、白色の固体としての(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(6-(2-メトキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノンに変換した(33mg、48%)。mp 171 ~ 173、¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 12.91 (br s、0.25H)、12.71 (br s、0.75H)、7.78 ~ 7.70 (m、1H)、7.51 ~ 7.48 (m、1H)、4.85 (見かけのd、 $J = 11.0 \text{ Hz}$ 、1H)、4.66 (見かけのd、 $J = 11.0 \text{ Hz}$ 、1H)、3.57 ~ 3.49 (m、4H)、3.25 (s、3H)、3.16 ~ 3.11 (m、2H)、2.77 ~ 2.58 (m、7H)、1.76 ~ 1.68 (m、4H)。ESI MS m/z 473 [M+H]⁺。

【0355】

例63：(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(6-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノン(125)の調製

工程A：一般的な手順GP-G2に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノンTFA塩(34)及びトリフルオロメタンスルホン酸2,2,2-トリフルオロエチルを、灰白色の固体としての(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(6-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノンに変換した(39mg、72%)。mp 192 ~ 193、¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 13.00 (br s、0.25H)、12.76 (br s、0.75H)、7.80 ~ 7.70 (m、1H)、7.50 ~ 7.48 (m、1H)、4.85 (見かけのd、 $J = 11.0 \text{ Hz}$ 、1H)、4.66 (見かけのd、 $J = 11.0 \text{ Hz}$ 、1H)、3.79 (s、1.5H)、3.75 (s、0.5H)、3.42 ~ 3.35 (m、2H)、3.15 ~ 3.13 (m、2H)、2.87 (t、 $J = 6.0 \text{ Hz}$ 、2H)、2.78 ~ 2.76 (m、1H)、2.64 ~ 2.62 (m、2H)、1.79 ~ 1.68 (m、4H)。ESI MS m/z 497 [M+H]⁺。

【0356】

例64：(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(6-ネオペンチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノン(126)の調製

工程A：一般的な手順GP-G1に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノンTFA塩(34)及びピバルアルデヒドを、白色の固体としての(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(6-ネオペンチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノンに変換した(28mg、49%)。mp 218 ~ 220、¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆)

) 12.90 (br s, 0.25H)、12.67 (br s, 0.75H)、7.75 ~ 7.70 (m, 1H)、7.49 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H)、4.88 (見かけのd, J = 12.0 Hz, 1H)、4.67 (見かけのd, J = 10.0 Hz, 1H)、3.61 (s, 1.5H)、3.59 (s, 0.5H)、3.15 ~ 3.13 (m, 2H)、2.78 ~ 2.76 (m, 1H)、2.71 (t, J = 5.5 Hz, 2H)、2.64 ~ 2.58 (m, 2H)、2.25 (s, 2H)、1.79 ~ 1.68 (m, 4H)、0.88 (s, 9H)。ESI MS m/z 485 [M+H]⁺。

【0357】

例65：(4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(2-メトキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン(127)の調製

10

工程A：一般的な手順GP-G2に従って、(4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(60)及びプロモエチルメチルエーテルを、白色の固体としての(4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(2-メトキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノンに変換した(32mg, 41%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

12.85 (m, 1H)、7.48 (m, 2H)、5.12 (m, 1H)、4.67 (m, 1H)、3.50 (m, 4H)、3.01 ~ 3.32 (m, 5H)、2.73 (m, 7H)、3.63 ~ 3.50 (m, 2H)、1.62 (m, 4H)。ESI MS m/z 473 [M+H]⁺。

20

【0358】

例66：(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(ピペリジン-1-カルボニル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノン(128)の調製

工程A：一般的な手順GP-H2に従って、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノン(38)及びピペリジン-1-カルボニルクロリドを、白色の固体としての(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(ピペリジン-1-カルボニル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノンに変換した(45mg, 77%)。mp 236 ~ 237、¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 13.26 (br s, 0.6H)、13.06 (br s, 0.4H)、7.79 ~ 7.70 (m, 1H)、7.56 ~ 7.50 (m, 1H)、5.25 ~ 5.23 (m, 0.4H)、4.65 ~ 4.62 (m, 0.6H)、4.57 (s, 2H)、4.47 (s, 2H)、4.17 ~ 3.91 (m, 1H)、3.26 ~ 3.03 (m, 6H)、3.01 ~ 2.73 (m, 1H)、1.80 ~ 1.71 (m, 4H)、1.53 ~ 1.49 (m, 6H)。ESI MS m/z 512 [M+H]⁺。

30

【0359】

例67：(4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン(129)の調製

40

工程A：一般的な手順GP-G2に従って、(4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(60)及び3-ブロモ-1,1,1-トリフルオロプロパンを、白色の固体としての(4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(2-メトキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジ

50

ン - 3 - イル)メタノンに変換した(41 mg、51%)。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 12.83 (m、1H)、7.43 (m、2H)、5.12 (m、1H)、4.67 (m、1H)、3.53 (m、2H)、2.50~3.12 (m、11H)、1.68 (m、4H)。ESI MS m/z 511 [M+H]⁺。

【0360】

例68：3-(4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボン酸メチル(130)の調製

工程A：一般的な手順GP-E2に従って、(4-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(52)及びクロロギ酸メチルを、灰白色の固体としての3-(4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボン酸メチルに変換した(7 mg、20%)。mp 253~254、¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 13.12 (br s、0.25H)、12.86 (br s、0.75H)、7.45~7.38 (m、2H)、4.84~4.82 (m、1H)、4.68~4.66 (m、1H)、4.54~4.51 (m、2H)、3.64 (s、3H)、3.60~3.58 (m、2H)、3.20~3.13 (m、2H)、2.79~2.77 (m、1H)、2.65~2.62 (m、2H)、1.76~1.72 (m、4H)。ESI MS m/z 473 [M+H]⁺。

【0361】

例69：1-(3-(4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6(7H)-イル)エタノン(131)

工程A：一般的な手順GP-E1に従って、(4-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(52)及び塩化アセチルを、白色の固体としての1-(3-(4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6(7H)-イル)エタノンに変換した(0.087 g、41%)。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 11.01 (br、1H)、6.93 (m、1H)、6.78 (m、1H)、4.84~4.66 (m、4H)、3.85~3.67 (m、2H)、3.34~2.68 (m、5H)、2.22及び2.19 (s、3H)、1.89~1.66 (m、4H)。MS (ESI⁺) m/z 457 [M+H]⁺。77 (m、1H)、2.65~2.62 (m、2H)、1.76~1.72 (m、4H)。ESI MS m/z 473 [M+H]⁺。

【0362】

例70：3-(4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボニトリル(132)

工程A：ジクロロメタン(5 mL)中の、4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.246 g、0.675 mmol)の溶液に、HCl(エーテル中2 M、10 mL)を添加した。混合物を6時間攪拌し、蒸発させて固体を得、それをDMF(4 mL)に溶解した。別のフラスコで、THF(5 mL)中の、6-プロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル(0.182 g、0.675 mmol)の溶液に、水(2 mL)中の水酸化リチウム水和物(0.028 g、0.675 mmol)の溶液を添加した。混合物を20分間攪拌し、2 NのHClでpH 6へと酸性化し、蒸発乾固した。この残分に、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウ

ムヘキサフルオロホスファート (0.448 g、1.01 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.349 g、2.70 mmol)、及び最初の反応から得られた DMF 溶液を添加した。混合物を周囲温度で 16 時間攪拌し、水中に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層をブラインで 3 回洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー (ヘキサン中 0% ~ 60% の EtOAc) にかけて、(6-プロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル) (4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノンを灰白色の固体として得た (0.115 g、34%)。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 9.37 (m、1H)、7.79 (dd、J = 9.6、0.9 Hz、1H)、7.50 (dd、J = 9.6、1.7 Hz、1H)、6.96 (d、J = 9.7 Hz、1H)、6.84 ~ 6.77 (m、1H)、5.77 ~ 5.72 (m、1H)、5.00 ~ 4.95 (m、1H)、3.44 ~ 3.29 (m、2H)、3.01 ~ 2.92 (m、1H)、2.01 ~ 1.69 (m、4H)。MS (ESI+) m/z 489 [M+H]⁺。

【0363】

工程 B: (6-プロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル) (4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノン (0.115 g、0.235 mmol)、シアン化亜鉛 (0.055 g、0.470 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.027 g、0.0235 mmol)、及び DMF (4 mL) の混合物を、マイクロ波照射下で 130 °C で 30 分間加熱した。周囲温度まで冷却した後、混合物を水 (80 mL) で希釈し、EtOAc (80 mL) で抽出した。抽出物をブライン (2 × 80 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー (ヘキサン中 0% ~ 50% の EtOAc) にかけて、3-(4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボニトリルを白色の固体として得た (0.050 g、49%)。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) 9.71 (m、1H)、7.98 (dd、J = 9.5、1.0 Hz、1H)、7.51 (dd、J = 9.5、1.6 Hz、1H)、6.95 (d、J = 9.5 Hz、1H)、6.84 ~ 6.77 (m、1H)、5.76 (m、1H)、5.01 ~ 4.96 (m、1H)、3.46 ~ 3.31 (m、2H)、3.03 ~ 2.94 (m、1H)、2.07 ~ 1.70 (m、4H)。MS (ESI+) m/z 436 [M+H]⁺。

【0364】

例 71: (4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル) (5-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン (133) の調製

工程 A: 一般的な手順 GP-G1 に従って、(4-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル) (4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩 (52) 及びアセトアルデヒドを、白色の固体としての (4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル) (5-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノンに変換した (29 mg、67%)。mp 149 ~ 155 °C、¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 12.766 (s、1H)、7.481 ~ 7.353 (m、1H)、5.196 ~ 5.049 (m、1H)、4.765 ~ 4.569 (m、1H)、3.558 ~ 3.378 (m、2H)、3.263 ~ 3.048 (m、2H)、2.850 ~ 2.715 (m、1H)、2.664 (s、4H)、2.575 ~ 2.515 (m、2H)、1.858 ~ 1.606 (br s、4H)、1.121 ~ 1.018 (m、4H)。ESI MS m/z 443.2 [M+H]⁺。

【0365】

10

20

30

40

50

例72：(5-(シクロプロピルメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)(4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノン(134)の調製

工程A：一般的な手順GP-G1に従って、(4-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(52)及びシクロプロピルアセトアルデヒドを、白色の固体としての(5-(シクロプロピルメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)(4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノンに変換した(29mg、67%)。透明な溶融物は観察されず。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) 12.764(s、1H)、7.522~7.347(m、2H)、5.225~5.016(br s、1H)、4.766~4.580(br s、1H)、3.673~3.444(m、2H)、3.258~3.034(m、2H)、2.868~2.601(m、5H)、2.443~2.334(m、2H)、1.858~1.620(br s、4H)、0.995~0.829(m、1H)、0.551~0.410(m、2H)、0.195~0.075(m、2H)。ESI MS m/z 469.1[M+H]⁺。

【0366】

例73：(4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(オキセタン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン(135)の調製

工程A：一般的な手順GP-G1に従って、(4-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(52)及び3-オキセタノンを、白色の固体としての(4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(オキセタン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノンに変換した(35mg、67%)。透明な溶融物は観察されず。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) 12.843(s、1H)、7.483~7.346(m、1H)、5.234~5.065(br s、1H)、4.731~4.627(br s、1H)、4.627~4.562(m、2H)、4.562~4.452(m、2H)、3.714~3.643(m、1H)、3.473~3.337(br s、2H)、3.260~3.058(m、2H)、2.850~2.724(m、1H)、2.724~2.658(m、2H)、2.582~2.516(m、2H)、1.876~1.586(br s、4H)。ESI MS m/z 471[M+H]⁺。

【0367】

例74：3-(4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボニトリル(136)の調製

工程A：一般的な手順GP-G2に従って、(4-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(52)及び臭化シアンを、白色の固体としての3-(4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボニトリルに変換した(16mg、55%)。透明な溶融物は観察されず。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) 13.146~13.060(m、1H)、7.508~7.356(m、2H)、5.402~4.584(m、2H)、4.433~4.327(m、2H)、3.536~3.412(m、2H)、3.261~3.092(m、2H)、2.905~2.728(m、3H)、1.884~1.608(m、4H)。ESI MS m/z 440[M+H]⁺。

10

20

30

40

50

【0368】

例75：(4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン(137)の調製

工程A：一般的な手順GP-G2に従って、(4-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(52)及びトリフルオロメタンスルホン酸2,2,2-トリフルオロエチルを、白色の固体としての(4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノンに変換した(16mg、55%)。透明な溶融物は観察されず。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) 13.033~12.768(m、1H)、7.506~7.333(m、2H)、5.290~4.578(m、2H)、3.894~3.657(m、2H)、3.447~3.320(m、2H)、3.256~3.037(m、2H)、2.937(s、2H)、2.709(s、3H)、1.906~1.605(br s、4H)。ESI MS m/z 497[M+H]⁺。

10

【0369】

例76：3-(4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸メチル(138)の調製

工程A：一般的な手順GP-B2に従って、(4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(60)及びクロロギ酸メチルを、白色の固体としての3-(4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸メチルに変換した(16mg、55%)。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) 13.11~12.93(m、1H)、7.56~7.32(m、2H)、5.40~5.16(m、1H)、4.81~4.59(m、1H)、4.59~4.40(m、2H)、3.64(s、5H)、3.28~3.03(br s、2H)、2.89~2.62(m、3H)、1.94~1.61(br s、4H)。ESI MS m/z 472[M+H]⁺。

20

30

【0370】

例77：3-(4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-N-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキサミド(139)の調製

工程A：一般的な手順GP-E2に従って、(4-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(52)及びイソシアン酸メチルを、白色の固体としての3-(4-(3,5-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-N-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキサミドに変換した(16mg、55%)。透明な溶融物無し。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) 13.043~12.777(m、1H)、7.523~7.348(m、2H)、6.536(s、1H)、5.275~4.595(m、2H)、4.536~4.296(m、2H)、3.561(s、2H)、3.273~3.076(m、2H)、2.891~2.706(br s、1H)、2.706~2.614(m、2H)、2.576(s、3H)、1.906~1.585(m、4H)。ESI MS m/z 472[M+H]⁺。

40

【0371】

例78：1-(3-(4-(5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピ

50

ペリジン - 1 - カルボニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 (7 H) - イル) エタノン (1 4 0) の調製

工程 A : 一般的な手順 G P - E 1 に従って、(4 - (5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - イル) メタノン塩酸塩 (4 4) 及び塩化アセチルを、白色の固体としての 1 - (3 - (4 - (5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 (7 H) - イル) エタノンに変換した (2 7 m g, 4 1 %)。mp 1 9 0 ~ 1 9 5、¹H NMR (5 0 0 M H z, D M S O - d₆) 1 3 . 1 7 ~ 1 2 . 8 5 (m, 1 H)、7 . 7 9 ~ 7 . 7 3 (m, 1 H)、7 . 5 7 ~ 7 . 5 2 (m, 1 H)、7 . 3 0 ~ 7 . 2 2 (m, 1 H)、4 . 9 4 ~ 4 . 7 7 (m, 1 H)、4 . 7 4 - 4 . 6 3 (m, 1 H)、4 . 6 2 ~ 4 . 5 1 (m, 2 H)、3 . 7 3 ~ 3 . 5 6 (m, 2 H)、3 . 1 9 ~ 3 . 0 6 (m, 2 H)、2 . 8 3 ~ 2 . 5 3 (m, 3 H)、2 . 1 4 ~ 2 . 0 5 (m, 3 H)、1 . 8 0 ~ 1 . 6 4 (m, 4 H)。E S I M S m / z 4 3 9 [M + H]⁺。

【 0 3 7 2 】

例 7 9 : (4 - (5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (5 - (メチルスルホニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル) メタノン (1 4 1) の調製

工程 A : 一般的な手順 G P - C に従って、(4 - (5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル) メタノン塩酸塩 (4 6) 及び塩化メタンスルホニルを、白色の固体としての (4 - (5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (5 - (メチルスルホニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル) メタノンに変換した (1 0 5 m g, 6 0 %)。mp > 2 6 0、¹H NMR (5 0 0 M H z, D M S O - d₆) 1 3 . 0 3 (s, 1 H)、7 . 7 6 (d d, J = 9 . 0, 6 . 0 H z, 1 H)、7 . 5 5 (d d, J = 1 0 . 5, 2 . 5 H z, 1 H)、7 . 2 8 ~ 7 . 2 1 (m, 1 H)、5 . 3 4 ~ 5 . 2 3 (m, 1 H)、4 . 7 2 ~ 4 . 6 4 (m, 1 H)、4 . 4 3 ~ 4 . 2 6 (m, 2 H)、3 . 5 4 ~ 3 . 3 9 (m, 2 H)、3 . 2 2 ~ 3 . 0 9 (m, 2 H)、2 . 9 4 (s, 3 H)、2 . 8 6 ~ 2 . 7 2 (m, 3 H)、1 . 8 3 ~ 1 . 6 7 (m, 4 H)。E S I M S m / z 4 7 5 [M + H]⁺。

【 0 3 7 3 】

例 8 0 : 3 - (4 - (5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 6 - カルボニトリル (1 4 2) の調製

工程 A : T H F (2 . 6 m L) 中の、6 - ブロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル (8 5 m g, 0 . 3 2 m m o l) の溶液に、H₂O (1 . 8 m L) 中の、L i O H - 水和物 (1 5 m g, 0 . 3 5 m m o l) の溶液を添加した。混合物を 2 0 分間攪拌し、2 N の H C l で中和した。混合物を減圧下で濃縮した。得られた残分を D M F (3 . 0 m L) 中に、N₂ 雰囲気下で希釈した。この混合物に、4 - (5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル) フェニルピペリジン塩酸塩 (1 1, 8 9 m g, 0 . 3 2 m m o l)、ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリス - (ジメチルアミノ) - ホスホニウムヘキサフルオロホスファート (2 8 0 m g, 0 . 6 3 m m o l)、及びジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 7 m L, 0 . 9 5 m m o l) を添加した。混合物を周囲温度で 1 8 時間攪拌した。得られた混合物を H₂O (2 0 m L) で希釈した。溶液を E t O A c (3 × 2 0 m L) で抽出した。併せた有機層を飽和ブライン溶液 (3 × 2 0 m L) で洗浄し、減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィ - (I s c o C o m b i F l a s h R f ユニット、1 2 g R e d i s e p カラム、ヘキサン中 0 % から 5 0 % の E t O A c) にかけて、(6 - ブロモ - [1, 2, 4] トリアゾ

10

20

30

40

50

ロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)(4-(5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノンを白色の固体として得た(97 mg、65%)。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 9.16~9.14 (m、1H)、7.98 (dd、J=10.0、1.0 Hz、1H)、7.77 (dd、J=8.5、5.5 Hz、1H)、7.72 (dd、J=9.5、1.5 Hz、1H)、7.52 (dd、J=11.0、3.5 Hz、1H)、7.29~7.23 (m、1H)、5.31~5.24 (m、1H)、4.76~4.70 (m、1H)、3.42~3.32 (m、1H)、3.27~3.19 (m、1H)、3.06~2.96 (m、1H)、1.98~1.75 (m、4H)。

【0374】

工程B: DMF (2.2 mL)中の、(6-プロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)(4-(5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノン(97 mg、0.21 mmol)の溶液を、Arで20分間スパージした。シアン化亜鉛(48 mg、0.41 mmol)を添加し、溶液をArで10分間スパージした。溶液に、Pd(PPh₃)₄(24 mg、0.021 mmol)を添加し、容器を密閉し、マイクロ波で130℃まで30分間加熱した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液(10 mL)で希釈し、EtOAc(4×30 mL)で抽出した。併せた有機抽出物を減圧下で濃縮乾固した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー(Isco CombiFlash Rfユニット、12 g RediSepカラム、ヘキサン中0%から50%のEtOAc)にかけて、凍結乾燥し、3-(4-(5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-カルボニトリルを白色の固体として得た(35 mg、41%)。mp 190~197℃、¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 9.54~9.53 (m、1H)、8.14 (dd、J=9.5、1.5 Hz、1H)、7.82 (d、J=9.5、1.5 Hz、1H)、7.78 (dd、J=9.0、6.0 Hz、1H)、7.56 (dd、J=10.5、2.5 Hz、1H)、7.30~7.24 (m、1H)、5.20~5.10 (m、1H)、4.73~4.71 (m、1H)、3.43~3.34 (m、1H)、3.29~3.20 (m、1H)、3.08~3.00 (m、1H)、1.99~1.77 (m、4H)。ESI MS m/z 418 [M+H]⁺。

【0375】

例81: 1-(3-(4-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6(7H)-イル)エタノン(143)の調製

工程A: 一般的な手順GP-E1に従って、((4-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(48)及び塩化アセチルを、白色の固体としての1-(3-(4-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6(7H)-イル)エタノンに変換した(27 mg、63%)。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 13.99~12.18 (m、1H)、7.48 (dd、J=9.0、5.5 Hz、1H)、7.72 (dd、J=10.5、3.5 Hz、1H)、7.15~7.08 (m、1H)、4.90~4.74 (m、1H)、4.73~4.53 (m、3H)、3.71~3.55 (m、2H)、3.28~3.10 (m、2H)、2.87~2.50 (m、3H、溶媒と重複)、2.12~2.04 (m、3H)、1.91~1.71 (m、2H)、1.66~1.52 (m、2H)。ESI MS m/z 405 [M+H]⁺。

【0376】

例82: (4-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(メチルスルホニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]

10

20

30

40

50

ピリジン - 3 - イル)メタノン(144)の調製

工程A:一般的な手順GP-Cに従って、(4-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(50)及び塩化メタンスルホニルを、白色の固体としての(4-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(メチルスルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノンに変換した(36mg, 51%)。mp 260~267、¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 13.03(s, 1H)、7.48(dd, J=8.5, 5.0Hz, 1H)、7.28(dd, J=10.5, 3.5Hz, 1H)、7.13~7.08(m, 1H)、5.30~5.20(m, 1H)、4.72~4.63(m, 1H)、4.41~4.24(m, 2H)、3.53~3.40(m, 2H)、3.28~3.13(m, 2H)、2.93(s, 3H)、2.89~2.73(m, 3H)、1.90~1.74(m, 2H)、1.70~1.51(m, 2H)。ESI MS m/z 441[M+H]⁺。

【0377】

例83:3-(4-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボニトリル(145)の調製

工程A:THF(2.2mL)中の、6-ブromo-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル(73mg, 0.27mmol)の溶液に、H₂O(1.5mL)中のLiOH-水和物(13mg, 0.30mmol)の溶液を添加した。混合物を20分間攪拌し、2NのHClで中和した。混合物を減圧下で濃縮した。得られた残分をDMF(2.9mL)中に、N₂雰囲気下で希釈した。この混合物に、4-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩(17.68mg, 0.27mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(240mg, 0.54mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン(0.14mL, 0.81mmol)を添加した。混合物を周囲温度で18時間攪拌した。得られた混合物をH₂O(20mL)で希釈し、得られた沈殿物を濾過によって回収した。得られた固体をシリカゲルでクロマトグラフィー(Isco Combiflash Rfユニット、12g Redisepカラム、ヘキサン中0%から50%までのEtOAc)にかけて、(6-ブromo-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)(4-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)メタノンを白色の固体として得た(50mg, 42%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 9.13~9.11(m, 1H)、7.98(dd, J=9.5, 1.0Hz, 1H)、7.71(dd, J=9.5, 1.5Hz, 1H)、7.50(dd, J=9.0, 5.5Hz, 1H)、7.28(dd, J=2.5, 3.0Hz, 1H)、7.15~7.10(m, 1H)、5.28~5.20(m, 1H)、4.76~4.70(m, 1H)、3.42~3.29(m, 2H, H₂Oと重複)、3.07~2.98(m, 1H)、1.96~1.65(m, 4H)。

工程B:DMF(2.0mL)中の(6-ブromo-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)(4-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)メタノン(50mg, 0.21mmol)の溶液、シアン化亜鉛(48mg, 0.41mmol)を、Arで20分間スパーズした。溶液に、Pd(PPh₃)₄(13mg, 0.011mmol)を添加し、容器を密閉し、マイクロ波で130℃まで30分間加熱した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液(10mL)で希釈し、EtOAc(4x30mL)で抽出した。併せた有機抽出物を減圧下で濃縮乾固した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー(Isco Combiflash Rfユニット、12g Redisepカラム、ヘキサン中0%から50%のEtOAc)にかけて、凍結乾燥し、3-(4-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボニトリルを白色の固体と

10

20

30

40

50

して得た (21 mg、54%)。mp 211 ~ 214、¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 9.52 ~ 9.50 (m、1H)、8.13 (dd、J = 9.5、1.0 Hz、1H)、7.81 (dd、J = 9.5、1.5 Hz、1H)、7.50 (dd、J = 9.0、5.5 Hz、1H)、7.28 (dd、J = 10.5、3.5 Hz、1H)、7.16 ~ 7.11 (m、1H)、5.16 ~ 5.11 (m、1H)、4.78 ~ 4.71 (m、1H)、3.46 ~ 3.30 (m、2H、H₂Oと重複)、3.11 ~ 3.01 (m、1H)、1.99 ~ 1.70 (m、4H)。ESI MS m/z 384 [M+H]⁺。

【0378】

例84：(4-(2-クロロ-3-(フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(6-シクロプロピルメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノン(146)の調製

工程A：一般的な手順GP-G2に従って、(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(40)及びシクロプロパンカルバルデヒドを、白色の固体としての(4-(2-クロロ-3-(フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(6-シクロプロピルメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノンに変換した(21 mg、36%)。mp 187 ~ 191、¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) 12.74 (br s、1H)、7.38 ~ 7.24 (m、3H)、4.96 ~ 4.55 (m、2H)、3.57 (s、2H)、3.28 ~ 3.17 (m、2H)、2.91 ~ 2.38 (m、7H)、1.91 ~ 1.79 (m、2H)、1.64 ~ 1.56 (m、2H)、0.92 ~ 0.85 (m、1H)、0.52 ~ 0.48 (m、2H)、0.16 ~ 0.08 (m、2H)。ESI MS m/z 417 [M+H]⁺。

【0379】

例85：3-(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6(7H)-カルボン酸メチル(147)の調製

工程A：一般的な手順GP-E1に従って、(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(40)及びクロロギ酸メチルを、白色の固体としての3-(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6(7H)-カルボン酸メチルに変換した(30 mg、65%)。mp 182 ~ 185、¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) 12.88 (br s、1H)、7.39 ~ 7.24 (m、3H)、4.85 ~ 4.61 (m、2H)、4.54 ~ 4.49 (m、2H)、3.64 ~ 3.56 (m、5H)、3.28 ~ 3.12 (m、2H)、2.93 ~ 2.75 (m、1H)、2.61 ~ 2.55 (m、2H)、1.91 ~ 1.78 (m、2H)、1.64 ~ 1.55 (m、2H)。ESI MS m/z 421 [M+H]⁺。

【0380】

例86：3-(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6(7H)-カルボニトリル(148)の調製

工程A：一般的な手順GP-G2に従って、(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(40)及び臭化シアンを、白色の固体としての3-(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6(7H)-カルボニトリルに変換した(19 mg、35%)。mp 182 ~ 185、¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) 12.98 (br s、1H)、7.37 ~ 7.24 (m、3H)

10

20

30

40

50

、 4.91 ~ 4.65 (m, 2H)、4.47 ~ 4.40 (m, 2H)、3.43 ~ 3.12 (m, 4H)、2.93 ~ 2.69 (m, 3H)、1.91 ~ 1.78 (m, 2H)、1.76 ~ 1.55 (m, 2H)。ESI MS m/z 388 [M+H]⁺。

【0381】

例87：(4-(2-クロロ-3-(フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(6-オキセタン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノン(149)の調製

工程A：一般的な手順GP-G1に従って、(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(40)及びオキセタン-3-オンを、白色の固体としての(4-(2-クロロ-3-(フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(6-オキセタン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノンasに変換した(17mg, 31%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 12.77 (br s, 1H)、7.37 ~ 7.24 (m, 3H)、4.91 ~ 4.47 (m, 6H)、3.71 ~ 3.61 (m, 1H)、3.47 ~ 3.12 (m, 4H)、2.93 ~ 2.78 (m, 1H)、2.74 ~ 2.53 (m, 4H)、1.91 ~ 1.78 (m, 2H)、1.76 ~ 1.55 (m, 2H)。ESI MS m/z 419 [M+H]⁺。

10

【0382】

例88：1-(3-(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6(7H)-イル)エタノン(150)の調製

工程A：一般的な手順GP-E1に従って、(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(40)及び塩化アセチルを、白色の固体としての1-(3-(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6(7H)-イル)エタノンに変換した(14mg, 25%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 13.18 ~ 12.83 (m, 1H)、7.41 ~ 7.31 (m, 1H)、7.30 ~ 7.22 (m, 2H)、4.87 ~ 4.74 (m, 1H)、4.73 ~ 4.63 (m, 1H)、4.62 ~ 4.53 (m, 2H)、3.71 ~ 3.58 (m, 2H)、3.31 ~ 3.24 (m, 1H, H₂Oと重複)、3.20 ~ 3.12 (m, 1H)、2.90 ~ 2.76 (m, 1H)、2.74 ~ 2.52 (m, 2H)、2.11 ~ 2.07 (m, 3H)、1.89 ~ 1.72 (m, 2H)、1.65 ~ 1.52 (m, 2H)。ESI MS m/z 405 [M+H]⁺、HPLC > 99%純度(方法H)。(m, 3H)、4.91 ~ 4.47 (m, 6H)、3.71 ~ 3.61 (m, 1H)、3.47 ~ 3.12 (m, 4H)、2.93 ~ 2.78 (m, 1H)、2.74 ~ 2.53 (m, 4H)、1.91 ~ 1.78 (m, 2H)、1.76 ~ 1.55 (m, 2H)。ESI MS m/z 419 [M+H]⁺。

20

30

【0383】

例89：(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(メチルスルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン(151)の調製

工程A：一般的な手順GP-Cに従って、((4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(40)及び塩化メタンズルホニルを、白色の固体としての1-(3-(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c](4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(メチルスルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノンに変

40

50

換した (21 mg、34%)。mp 247 ~ 253 分解、¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 13.03 (br s、1H)、7.39 ~ 7.31 (m、1H)、7.29 ~ 7.22 (m、2H)、5.28 ~ 5.19 (m、1H)、4.72 ~ 4.63 (m、1H)、4.39 ~ 4.28 (m、2H)、3.50 ~ 3.14 (m、7H、H₂Oと重複)、2.86 ~ 2.79 (m、3H)、1.91 ~ 1.76 (m、2H)、1.69 ~ 1.53 (m、2H)。ESI MS m/z 441 [M+H]⁺。

【0384】

例90：(6-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)メタノン(152)の調製

工程A：THF(3.1 mL)中の6-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル(102 mg、0.38 mmol)の溶液に、H₂O(2.0 mL)中のLiOH-水和物(16 mg、0.38 mmol)の溶液を添加した。混合物を20分間攪拌し、2NのHClで中和した。混合物を減圧下で濃縮した。得られた残分をDMF(4.0 mL)中に、N₂雰囲気下で希釈し。この混合物に4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩(14.94 mg、0.38 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(334 mg、0.76 mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン(0.20 mL、1.1 mmol)を添加した。混合物を周囲温度で18時間攪拌した。得られた混合物をH₂O(20 mL)で希釈し、得られた沈殿物を濾過によって回収した。得られた固体をシリカゲルでクロマトグラフィー(Isco Combiflash Rfユニット、12 g Redisepカラム、ヘキサン中0%から50%までのEtOAc)にかけて、(6-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)メタノンを白色の固体として得た(80 mg、48%)。¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆) 9.11 (br s、1H)、8.03 ~ 7.95 (m、1H)、7.71 (dd、J = 9.6、1.8 Hz、1H)、7.43 ~ 7.23 (m、3H)、5.27 ~ 5.17 (m、1H)、4.80 ~ 4.69 (m、1H)、3.48 ~ 3.34 (m、2H)、3.12 ~ 2.96 (m、1H)、2.02 ~ 1.59 (m、4H)。ESI MS m/z 438 [M+H]⁺。

【0385】

工程B：シアン化亜鉛(43 mg、0.65 mmol)を伴う、DMF(2.0 mL)中の(6-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)メタノン(80 mg、0.18 mmol)の溶液を、Arで20分間スパージした。溶液に、Pd(PPh₃)₄(21 mg、0.018 mmol)を添加し、容器を密閉し、マイクロ波で130 °Cまで30分間加熱した。混合物をH₂O(10 mL)で希釈し、EtOAc(4 x 30 mL)で抽出した。併せた有機抽出物を減圧下で濃縮乾固した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー(Isco Combiflash Rfユニット、12 g Redisepカラム、ヘキサン中0%から60%のEtOAc)にかけて、凍結乾燥し、3-(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボニトリルを白色の固体として得た(38 mg、55%)。mp 158 ~ 163 °C、¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) 9.51 ~ 9.50 (m、1H)、8.12 (dd、J = 9.5、1.0 Hz、1H)、7.81 (dd、J = 9.5、1.5 Hz、1H)、7.41 ~ 7.34 (m、1H)、7.31 ~ 7.24 (m、2H)、5.16 ~ 5.09 (m、1H)、4.78 ~ 4.71 (m、1H)、3.47 ~ 3.37 (m、2H)、3.12 ~ 3.03 (m、1H)、2.00 ~ 1.64 (m、4H)。ESI MS m/z 384 [M+H]⁺。

【0386】

例91：1-(3-(4-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジ

10

20

30

40

50

ン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 (7 H) - イル) エタノン (1 5 3) の調製

工程 A : 一般的な手順 G P - E 1 に従って、4 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) ペペリジン - 1 - イル) (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル) メタノン塩酸塩 (5 2) 及び塩化アセチルを、白色の固体としての 1 - (3 - (4 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) ペペリジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 (7 H) - イル) エタノンに変換した (3 3 m g 、 5 0 %) 。 mp 2 0 4 ~ 2 0 5 、 ¹ H N M R

(5 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 1 3 . 1 3 ~ 1 2 . 8 2 (m 、 1 H) 、 8 . 0 1 ~ 7 . 9 7 (m 、 2 H) 、 7 . 9 6 ~ 7 . 9 0 (m 、 1 H) 、 4 . 9 2 ~ 4 . 7 9 (m 、 1 H) 、 4 . 7 5 ~ 4 . 6 3 (m 、 1 H) 、 4 . 6 2 ~ 4 . 5 3 (m 、 2 H) 、 3 . 7 2 ~ 3 . 5 8 (m 、 2 H) 、 3 . 1 8 ~ 3 . 0 5 (m 、 2 H) 、 2 . 8 4 ~ 2 . 4 8 (m 、 3 H 、 溶媒と重複) 、 2 . 1 2 ~ 2 . 0 5 (m 、 3 H) 、 1 . 9 7 ~ 1 . 7 8 (m 、 2 H) 、 1 . 7 6 ~ 1 . 6 1 (m 、 2 H) 。 E S I M S m / z 4 8 9 [M + H] + 。

【 0 3 8 7 】

例 9 2 : (4 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) ペペリジン - 1 - イル) (5 - (メチルスルホニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) メタノン (1 5 4) の調製

工程 A : 一般的な手順 G P - C に従って、(4 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) ペペリジン - 1 - イル) (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) メタノン塩酸塩 (5 2) 及び塩化メタンスルホニルを、白色の固体としての (4 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) ペペリジン - 1 - イル - (5 - (メチルスルホニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) メタノンに変換した (2 5 m g 、 3 7 %) 。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 1 3 . 0 2 (s 、 1 H) 、 8 . 0 1 ~ 7 . 9 8 (m 、 2 H) 、 7 . 9 4 ~ 7 . 9 1 (m 、 1 H) 、 5 . 3 1 ~ 5 . 2 4 (m 、 1 H) 、 4 . 7 3 ~ 4 . 6 3 (m 、 1 H) 、 4 . 4 0 ~ 4 . 2 6 (m 、 2 H) 、 3 . 5 1 ~ 3 . 4 1 (m 、 2 H) 、 3 . 2 1 ~ 3 . 0 6 (m 、 2 H) 、 2 . 9 3 (s 、 3 H) 、 2 . 8 5 ~ 2 . 7 4 (m 、 3 H) 、 1 . 9 6 ~ 1 . 8 0 (m 、 2 H) 、 1 . 7 9 ~ 1 . 6 4 (m 、 2 H) 。 E S I M S m / z 5 2 5 [M + H] + 。

【 0 3 8 8 】

例 9 3 : (4 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) ペペリジン - 1 - イル) (5 - (メチルスルホニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) メタノン (1 5 5) の調製

工程 A : T H F (2 . 5 m L) 中の 6 - メトキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル (6 6 m g 、 0 . 3 0 m m o l) の溶液に、H₂O (1 . 6 m L) 中の L i O H - 水和物 (2 5 m g 、 0 . 6 0 m m o l) の溶液を添加した。混合物を 2 0 分間攪拌し、2 N の H C l で中和した。混合物を減圧下で濃縮した。得られた残分を D M F (3 . 3 m L) 中に、N₂ 雰囲気下で希釈した。この混合物に、4 - (3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) ペペリジン塩酸塩 (2 0 、 1 0 0 m g 、 0 . 3 0 m m o l) 、ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリス - (ジメチルアミノ) - ホスホニウムヘキサフルオロホスファート (2 6 6 m g 、 0 . 6 0 m m o l) 、及びジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 6 m L 、 0 . 9 0 m m o l) を添加した。混合物を周囲温度で 1 8 時間攪拌した。得られた混合物を H₂O (2 0 m L) で希釈し、E t O A c (4 x 3 0 m L) で抽出した。併せた有機抽出物を飽和ブライン溶液 (3 x 3 0 m L) で洗浄し、減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー (I s c o C o m b i F l a s h R f ユニット、2 4 g R e d i s e p カラム、C H₂ C l₂ 中 0 % から 2 % までの M e O H と C H₂ C l₂ 中 0 . 1 % の N H₄ O H) にかけた。得られた残分を C H₂ C l₂ (1 0 m L) 及びヘキサン (1 0 0 m L) に溶解した。溶液を

10

20

30

40

50

部分的に濃縮し、得られた固体を濾過によって回収し、(4-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(6-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メタノンを、灰白色の固体としての得た(80 mg、56%)。mp 146~149、¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) 8.55(d、J=2.0 Hz、1H)、8.03(s、2H)、7.95~7.89(m、2H)、7.38(dd、J=10、2.5 Hz、1H)、5.40~5.33(m、1H)、4.81~4.73(m、1H)、3.85(s、3H)、3.39~3.31(m、1H、H₂Oと重複)、3.26~3.16(m、1H)、3.02~2.93(m、1H)、2.03~1.77(m、4H)。ESI MS m/z 473[M+H]⁺。

10

【0389】

例94: 1-(3-(4-(2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6(7H)-イル)エタノン(156)の調製

工程A: 一般的な手順GP-E1に従って、(4-(2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(56)及び塩化アセチルを、白色の固体としての1-(3-(4-(2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6(7H)-イル)エタノンに変換した(33 mg、43%)。¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) 13.26~12.80(m、1H)、7.61~7.56(m、1H)、7.56~7.47(m、2H)、4.87~4.49(m、4H)、3.72~3.56(m、2H)、3.25~3.04(m、2H)、2.84~2.53(m、3H)、2.07~1.89(m、5H)、1.79~1.64(m、2H)。ESI MS m/z 439[M+H]⁺。

20

【0390】

例95: 3-(4-(2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボニトリル(157)の調製

工程A: THF(2.2 mL)中の6-ブromo-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル(72 mg、0.27 mmol)の溶液に、H₂O(1.5 mL)中のLiOH-水和物(12 mg、0.29 mmol)の溶液を添加した。混合物を20分間攪拌し、2NのHClで中和した。混合物を減圧下で濃縮した。得られた残分を、DMF(2.8 mL)中に、N₂雰囲気下で希釈した。この混合物に、4-(2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン塩酸塩(23、75 mg、0.27 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(236 mg、0.53 mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン(0.14 mL、0.80 mmol)を添加した。混合物を周囲温度で18時間攪拌した。得られた混合物をH₂O(20 mL)で希釈し、EtOAc(3×30 mL)で中出した。併せた有機抽出物を飽和ブライン溶液(30 mL)で洗浄し、減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー(Isco Combiflash Rfユニット、12 g Redisepカラム、ヘキサン中0%から50%までのEtOAc)にかけて、(6-ブromo-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)(4-(2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノンを淡橙色のフィルムとして得た(80 mg、64%)。¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆) 9.12~9.10(m、1H)、8.00~7.95(m、1H)、7.74~7.68(m、1H)、7.65~7.50(m、3H)、5.29~5.15(m、1H)、4.82~4.68(m、1H)、3.41~3.19(m、2H、H₂Oと重複)、3.07~2.97(m、1H)、2.34~2.19(m、1H)、2.15~2.02(m、1H)、1.9

30

40

50

3 ~ 1.75 (m, 2H)。ESI MS m/z 472 [M+H]⁺。

【0391】

工程B：シアン化亜鉛(40mg、0.34mmol)を伴う、DMF(2.0mL)中の(6-プロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)(4-(2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノン(80mg、0.17mmol)の溶液を、Arで15分間スパージした。溶液に、Pd(PPh₃)₄(19mg、0.017mmol)を添加し、容器を密閉し、マイクロ波で130℃まで30分間加熱した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液(20mL)で希釈し、EtOAc(3×30mL)で抽出した。併せた有機抽出物を飽和ブライン溶液(2×30mL)で洗浄し、減圧下で濃縮乾固した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー(Isco CombiFlash Rfユニット、12g Redisepカラム、ヘキサン中0%から50%のEtOAc)にかけて、続いてHPLCを行い(フェノメネックス Luna C18(2)、250.0×50.0mm、15ミクロン、0.05%のTFAを伴うH₂O及び0.05%のTFAを伴うCH₃CN)、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、凍結乾燥し、3-(4-(2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボニトリルを、白色の固体として得た。(23mg、33%)。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) 9.54~9.52(m, 1H)、8.14~8.11(m, 1H)、7.82~7.78(m, 1H)、7.64~7.59(m, 1H)、7.57~7.50(m, 2H)、5.17~5.10(m, 1H)、4.79~4.72(m, 1H)、3.40~3.24(m, 2H、H₂Oと重複)、3.07~2.98 1.27(m, 1H)、2.30~2.19(m, 1H)、2.14~2.03(m, 1H)、1.91~1.79(m, 2H)。ESI MS m/z 418 [M+H]⁺。

10

20

【0392】

例96：1-(3-(4-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6(7H)-イル)エタノン(158)の調製

工程A：1,2-ジメトキシエタン(25mL)中の4-(4-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル(1.50g、4.53mmol)の溶液を、N₂で30分間スパージした。4-フルオロ-(2-トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(1.13g、5.43mmol)を添加した後、2Mの炭酸ナトリウム溶液(2.9mL)を添加した。得られた混合物をN₂で10分間スパージした。Pd(PPh₃)₄(260mg、0.225mmol)を添加し、得られた混合物をN₂雰囲気下で80℃まで加熱した。72時間後、得られた溶液を周囲温度まで冷却し、5%の塩化リチウム溶液(100mL)で希釈した。溶液をEtOAc(3×50mL)で抽出した。併せた有機抽出物を飽和ブライン(2×50mL)で洗浄し、減圧下で濃縮乾固した。残分をシリカゲルでクロマトグラフィー(Isco CombiFlash Rfユニット、24g Redisepカラム、ヘキサン中0%から100%のEtOAc)にかけて、4-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチルを褐色の油として得た(1.29g、83%)。¹H NMR(300MHz、CDCl₃) 7.37~7.08(m, 3H)、5.57(br s, 1H)、4.02~3.99(m, 2H)、3.62~3.58(m, 2H)、2.32(br s, 2H)、1.46(s, 9H)。

30

40

【0393】

工程B：酢酸エチル(20mL)中の4-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル(1.29g、3.74mmol)の溶液、及び酢酸(0.22mL)をN₂でスパージした。酸化白金(84mg)を添加し、得られた懸濁液をN₂で5分間スパージした。混合

50

物を 1 atm の H_2 雰囲気下に置いた。18 時間後、反応物を N_2 で 15 分間スパーシ、珪藻土パットで濾過し、酸化白金 (100 mg) を再補充し、1 atm の水素雰囲気下で攪拌した。反応物の濾過及び再補充を次の 64 時間に亘って 3 回繰り返した。反応物を珪藻土で濾過した。得られた濾液を重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。残分をシリカゲルでクロマトグラフィー (Isco Combiflash Rf ユニット、24 g Redisep カラム、ヘキサン中 0% から 100% の EtOAc) にかけて、4 - (4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを、黄色の油として得た (0.813 g、63%)。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) 7.37 ~ 7.20 (m、3 H)、4.27 ~ 4.22 (m、2 H)、3.07 ~ 2.99 (m、1 H)、2.85 ~ 2.75 (m、2 H)、2.04 ~ 1.46 (m、13 H)。

10

【0394】

工程 C : ジエチルエーテル (6 mL) 中の、4 - (4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0.813 g、2.34 mmol) の溶液に、ジエチルエーテル (10 mL) 中の 2 M の HCl を添加した。混合物を 18 時間周囲温度で攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残分をジエチルエーテル (10 mL) で粉砕した。固体を濾過によって回収し、4 - (4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン塩酸塩を白色の固体として得た (0.244 g、37%)。 1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) 9.79 (br s、1 H)、7.59 ~ 7.54 (m、1 H)、7.37 ~ 7.24 (m、2 H)、3.68 ~ 3.64 (m、2 H)、3.27 ~ 3.03 (m、4 H)、2.39 ~ 2.27 (m、2 H)、2.01 ~ 1.96 (m、2 H)。ESI MS m/z 248 [M+H]⁺。

20

【0395】

工程 D : DMF (3 mL) 中の、4 - (4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル) フェニルピペリジン塩酸塩 (75 mg、0.26 mmol)、6 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボン酸 (75 mg、0.29 mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン (0.14 mL、0.80 mmol) の溶液に、EDC (70 mg、0.37 mmol) 及び HOBt (49 mg、0.36 mmol) を N_2 雰囲気下で添加した。得られた溶液を周囲温度で 24 時間攪拌した。反応混合物を H_2O (30 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。併せた有機抽出物をブライン (1 × 20 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮乾固した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー (Isco Combiflash Rf ユニット、12 g Redisep カラム、ヘキサン中 0% から 100% の酢酸エチル) にかけて、3 - (4 - (4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 (7 H) - カルボン酸 tert - ブチルを白色の固体として得た (75 mg、58%)。 1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6) 12.04 (br s、1 H)、7.72 ~ 7.68 (m、1 H)、7.57 ~ 7.49 (m、2 H)、4.84 ~ 4.64 (m、1 H)、4.49 ~ 4.45 (m、2 H)、3.56 ~ 3.53 (m、2 H)、3.08 (br s、2 H)、2.78 ~ 2.50 (m、4 H)、1.75 (br s、4 H)、1.42 (s、9 H)。ESI MS m/z 497 [M+H]⁺。

30

40

【0396】

工程 E : CH_2Cl_2 (3 mL) 及びメタノール (1 mL) 中の 3 - (4 - (4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 (7 H) - カルボン酸 tert - ブチル (74 mg、0.15 mmol) の溶液に、2 N の HCl (2 mL、Et₂O 中に 2 M) を添加した。混合物を 4 時間周囲温度で攪拌した。反応混合物を Et₂O (30 mL) で希釈し、得られた固体を濾過によって回収し、(4 - (4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 1 - イル) (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - イル) メタノン塩酸塩を白色の固体として

50

得た (64 mg、98%)。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) 13.14 (s、1H)、9.16 (br s、2H)、7.73~7.68 (m、1H)、7.59~7.50 (m、2H)、4.84~4.69 (m、1H)、4.32~4.25 (m、2H)、3.26~3.03 (m、2H)、2.89~2.81 (m、2H)、2.68~2.48 (m、4H)、1.73 (m、4H)。ESI MS m/z 397 [M+H]⁺。

【0397】

工程F：DMF (3.0 mL) 中の、(4-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩 (63 mg、0.15 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (70 μL、0.40 mmol) の溶液に、塩化アセチル (11 μL、0.15 mmol) を添加した。混合物を16時間攪拌した。溶媒を減圧下で取り除き、残分をH₂O (10 mL) で希釈し、EtOAc (2×10 mL) で抽出した。併せた有機抽出物を飽和ブライン (1×20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮乾固した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー (Isco CombiFlash Rfユニット、12 g Redi sepカラム、CH₂Cl₂ 中0%から100%までの(0.01%のNH₄OHを有するCH₂Cl₂ 中10%のCH₃OH)) にかけて、逆相クロマトグラフィー (Isco CombiFlash Rfユニット、12 g Redi sep c18金カラム、水中0%から100%までのアセトニトリル) によって更に精製し、1-(3-(4-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6(7H)-イル)エタノンを白色の固体として得た (20 mg、94%)。mp 176~180、¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 12.86 (s、1H)、7.71~7.68 (m、1H)、7.56~7.49 (m、2H)、4.94~4.55 (m、3H)、3.66~3.62 (m、2H)、3.10 (br s、2H)、2.85~2.48 (m、4H)、2.10~2.08 (m、3H)、1.73 (m、4H)。ESI MS m/z 439 [M+H]⁺。

【0398】

例97：(4-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(メチルスルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン (159) の調製

工程A：DMF (3.0 mL) 中の、4-(4-フルオロ-2-トリフルオロメチル)フェニルピペリジン塩酸塩 (75 mg、0.26 mmol)、5-(tert-ブチルカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-カルボン酸 (75 mg、0.29 mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン (0.14 mL、0.80 mmol) の溶液に、N₂ 雰囲気下で、EDCI (70 mg、0.37 mmol) 及びHOBt (49 mg、0.36 mmol) を添加した。得られた溶液を周囲温度で16時間攪拌した。反応混合物をH₂O (30 mL) で希釈し、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。併せた有機抽出物をブライン (1×30 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮乾固した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー (Isco CombiFlash Rfユニット、12 g Redi sepカラム、ヘキサン中0%から100%までの酢酸エチル) にかけて、3-(4-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 tert-ブチルを白色の固体として得た (109 mg、77%)。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) 12.96 (s、1H)、7.70~7.68 (m、1H)、7.57~7.49 (m、2H)、5.32~5.13 (m、1H)、4.74~4.64 (m、1H)、4.47~4.45 (m、2H)、3.59 (br s、2H)、3.22~3.10 (m、2H)、2.82~2.50 (m、3H)、1.73 (br s、4H)、1.42 (s、9H)。ESI MS m/z 497 [M+H]⁺。

【0399】

工程B：CH₂Cl₂（3 mL）及びメタノール（1 mL）中の3 - （4 - （4 - フルオロ - 2 - （トリフルオロメチルフェニル）ピペリジン - 1 - カルボニル） - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] - ピリジン - 5 （4 H） - カルボン酸 tert - ブチル（85 mg、0.17 mmol）の溶液に、2 NのHCl（2 mL、Et₂O中2 M）を添加した。混合物を4時間周囲温度で撹拌した。反応混合物をEt₂O（30 mL）で希釈し、得られた固体を濾過によって回収し、（4 - （4 - フルオロ - 2 - （トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン - 1 - イル）（4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル）メタノン塩酸塩を、灰白色の固体として得た（78 mg、> 99%）。¹H NMR（300 MHz、DMSO - d₆） 1.3 - 1.4（br s、1 H）、9.13（br s、2 H）、7.73 ~ 7.67（m、1 H）、7.58 ~ 7.50（m、2 H）、5.32 ~ 4.69（m、3 H）、4.24（s、2 H）、3.38（br s、2 H）、3.21 - 3.07（m、2 H）、2.96 ~ 2.72（m、3 H）、1.75（m、4 H）。ESI MS m/z 397 [M + H]⁺。

10

【0400】

工程C：DMF（2.0 mL）中の、（4 - （4 - フルオロ - 2 - （トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン - 1 - イル）（4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル）メタノン塩酸塩（38 mg、0.088 mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（35 μL、0.20 mmol）の溶液に、塩化メタンスルホニル（9 μL、0.12 mmol）を添加した。混合物を16時間周囲温度で撹拌した。溶媒を減圧下で取り除き、残分をH₂O（10 mL）で希釈し、酢酸エチル（3 × 10 mL）で抽出した。併せた有機抽出物を乾燥させ（Na₂SO₄）、減圧下で濃縮した。得られた固体をシリカゲルでクロマトグラフィー（ISCO Combiflash Rfユニット、12 g Redisepカラム、CH₂Cl₂中の0%から100%までの（0.01% NH₄OHを有するCH₂Cl₂中10%のCH₃OH））にかけて、凍結乾燥し、（4 - （4 - フルオロ - 2 - （トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン - 1 - イル）（5 - （メチルスルホニル） - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル）メタノンを白色の固体として得た（4 mg、10%）。¹H NMR（300 MHz、DMSO - d₆） 1.3 - 0.5（s、1 H）、7.73 ~ 7.69（m、1 H）、7.57 ~ 7.46（m、2 H）、5.28 ~ 5.24（m、1 H）、4.70 ~ 4.65（m、1 H）、4.38 ~ 4.33（m、2 H）、3.51 ~ 3.45（m、2 H）、3.22 ~ 3.10（m、2 H）、2.94（s、3 H）、2.84 ~ 2.70（m、3 H）、1.73（br s、4 H）。ESI MS m/z 475 [M + H]⁺。

20

30

【0401】

例98：3 - （4 - （4 - フルオロ - 2 - （トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン - 1 - カルボニル） - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 6 - カルボニトリル（160）の調製

工程A：THF（2.5 mL）中の6 - ブロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル（81 mg、0.30 mmol）の溶液に、H₂O（1.7 mL）中のLiOH - 水和物（14 mg、0.30 mmol）の溶液を添加した。混合物を20分間撹拌し、2 NのHClで中和した。混合物を減圧下で濃縮した。得られた残分をDMF（3.2 mL）中に、N₂雰囲気下で希釈した。この混合物に4 - （4 - フルオロ - 2 - （トリフルオロメチル）フェニル）ピペリジン塩酸塩（85 mg、0.30 mmol）、ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリス - （ジメチルアミノ） - ホスホニウムヘキサフルオロホスファート（267 mg、0.60 mmol）、及びジイソプロピルエチルアミン（0.15 mL、0.91 mmol）を添加した。混合物を周囲温度で18時間撹拌した。得られた混合物をH₂O（20 mL）で希釈し、得られた沈殿物を濾過によって回収した。得られた固体をシリカゲルでクロマトグラフィー（ISC

40

50

o CombiFlash Rfユニット、12g RediSepカラム、ヘキサン中0%から50%までのEtOAc)にかけて、(6-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)(4-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノンを、橙色のフィルムとして得た(92mg、64%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.13 (dd, J = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 10, 0.9 Hz, 1H), 7.77~7.69 (m, 2H), 7.60~7.47 (m, 2H), 5.30~5.18 (m, 1H), 4.77~4.68 (m, 1H), 3.43~3.34 (m, 1H), 3.28~3.12 (m, 1H), 3.11~2.90 (m, 1H), 1.97~1.69 (m, 4H)。ESI MS m/z 472 [M+H]⁺。

10

【0402】

工程B: DMF (2.2 mL)中の(6-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)(4-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノン(90mg、0.19 mmol)の溶液、シアン化亜鉛(45mg、0.38 mmol)を、Arで15分間スパージした。溶液に、Pd(PPh₃)₄(22Mg、0.019 mmol)を添加し、容器を密閉し、マイクロ波で130℃まで30分間加熱した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液(10 mL)で希釈し、EtOAc(3×20 mL)で抽出した。併せた有機抽出物を飽和ブライン溶液(30 mL)で洗浄し、減圧下で濃縮乾固した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー(Isco CombiFlash Rfユニット、12g RediSepカラム、ヘキサン中0%から50%のEtOAc)にかけて、続いてHPLCを行い(フェノメネックス Luna C18(2)、250.0×50.0 mm、15ミクロン、0.05%のTFAを伴うH₂O及び0.05%のTFAを伴うCH₃CN)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(3×30 mL)で洗浄し、次いで凍結乾燥し、3-(4-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボニトリルを白色の固体として得た(32Mg、40%)。mp 158~162℃、¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.53 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 9.0, 0.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9.6, 1.5 Hz, 1H), 7.77~7.67 (m, 1H), 7.61~7.47 (m, 2H), 5.19~5.04 (m, 1H), 4.80~4.67 (m, 1H), 3.46~3.14 (m, 2H, H₂Oと重複), 3.12~2.94 (m, 1H), 2.02~1.70 (m, 4H)。ESI MS m/z 418 [M+H]⁺。

20

30

【0403】

例99: 3-(3-(4-(5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボニトリル(161)の調製

工程A: (5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸(0.453g、2.02 mmol)、4-(4-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル(0.669g、2.02 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.117g、0.1 mmol)、炭酸ナトリウム(2M、5 mL)、及び1,2-ジメトキシエタン(10 mL)の混合物を、マイクロ波照射下で80℃で1.5時間加熱した。周囲温度まで冷却した後、混合物を水(80 mL)で希釈し、酢酸エチル(80 mL)で抽出した。抽出物をブライン(2×50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー(ヘキサン中0%~25%のEtOAc)にかけて、4-(5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチルを透明な油として得た(0.614g、84%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.37~7.22 (m, 1H), 7.22 (d, J = 1.68 Hz, 1H), 5.60 (br, 1H), 4.02 (br, 2H), 3.61 (br

40

50

、2 H)、2.34 (br, 2 H)、1.50 (s, 9 H)。MS (ESI+) m/z 306 [M+H]⁺。

【0404】

工程B：4-(5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(0.614 g、1.70 mmol)、白金酸化物(0.200 g、0.881 mmol)、酢酸(1 mL)、及び酢酸エチル(15 mL)の混合物を、H₂のバルーンを用いて16時間水素化し、濾過した。濃縮の後、残分をシリカゲルでクロマトグラフィー(ヘキサン中0%~30%のEtOAc)にかけて、4-(5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを透明な粘度の高い油として得た(0.302 g、48%)。¹H NMR(300 MHz、CDCl₃) 7.56 (d、J=8.5 Hz、1 H)、7.38 (s、1 H)、7.29 (d、J=1.3 Hz、1 H)、4.26 (br、2 H)、3.04 (m、1 H)、2.80 (m、2 H)、1.80~1.55 (m、4 H)、1.49 (s、9 H)。MS (ESI+) m/z 308 [M+H]⁺。

10

【0405】

工程C：ジクロロメタン(5 mL)中の、4-(5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.302 g、0.830 mmol)の溶液に、HCl溶液(エーテル中2 M、5 mL)を添加した。混合物を4時間攪拌し、蒸発させ、固体を得て、それをDMF(8 mL)中に溶解した。別のフラスコで、THF(5 mL)中の6-ブromo-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル(0.224 g、0.830 mmol)の溶液に、水(2 mL)中の水酸化リチウム水和物(0.035 g、0.830 mmol)の溶液を添加した。混合物を20分間攪拌し、2 NのHClでpH 6へと酸性化し、蒸発乾固した。この残分にベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(0.550 g、1.25 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.646 g、5.00 mmol)、及び最初の反応から得られたDMF溶液を添加した。混合物を周囲温度で16時間攪拌し、水中に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層をブラインで3回洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー(ヘキサン中0%~60%のEtOAc)にかけて、(6-ブromo-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)(4-(5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノンを固体として得た(0.205 g、50%)。¹H NMR(300 MHz、CDCl₃) 9.38 (m、1 H)、7.79 (dd、J=9.6、0.9 Hz、1 H)、7.60 (d、J=8.5 Hz、1 H)、7.50 (dd、J=9.6、1.7 Hz、1 H)、7.42 (d、J=1.4 Hz、1 H)、7.31 (dd、J=8.5、1.3 Hz、1 H)、5.76~5.71 (m、1 H)、5.01~4.95 (m、1 H)、3.38~3.26 (m、2 H)、3.02~2.92 (m、1 H)、2.01~1.82 (m、4 H)。MS (ESI+) m/z 489 [M+H]⁺。

20

30

【0406】

工程D：(6-ブromo-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)(4-(5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノン(0.205 g、0.42 mmol)、シアン化亜鉛(0.099 g、0.840 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.048 g、0.042 mmol)、及びDMF(4 mL)の混合物を、マイクロ波照射下で130℃で30分間加熱した。周囲温度まで冷却した後、混合物を水(80 mL)で希釈し、酢酸エチル(80 mL)で抽出した。抽出物をブライン(2×80 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー(ヘキサン中0%~60%のEtOAc)にかけて、3-(4-(5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボニトリルを白色の固体として得た(0.11

40

50

5 g、63%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 9.72 (s, 1H)、7.98 (dd, J = 9.5, 1.1 Hz, 1H)、7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.51 (dd, J = 9.5, 1.6 Hz, 1H)、7.41 (s, 1H)、7.31 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H)、5.77 ~ 5.72 (m, 1H)、5.02 ~ 4.96 (m, 1H)、3.40 (m, 2H)、3.04 ~ 2.94 (m, 1H)、2.06 ~ 1.80 (m, 4H)。MS (ESI+) m/z 434 [M+H]⁺。

【0407】

例100: 3-(4-(3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボニトリル(162)の調製

工程A: (3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸(0.453 g、2.02 mmol)、4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル(0.669 g、2.02 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.117 g、0.1 mmol)、炭酸ナトリウム(2M、5 mL)、及び1,2-ジメトキシエタン(10 mL)の混合物をマイクロ波照射下で80 で1時間加熱した。周囲温度まで冷却した後、混合物を水(80 mL)で希釈し、酢酸エチル(80 mL)で抽出した。抽出物をブライン(2 x 50 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー(ヘキサン中0%~30%のEtOAc)にかけて、4-(3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチルを透明な油として得た(0.438 g、60%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.44~7.34 (m, 2H)、7.09 (m, 1H)、5.49 (br, 1H)、4.01 (br, 2H)、3.60 (br, 2H)、2.30 (br, 2H)、1.50 (s, 9H)。MS (ESI+) m/z 306 [M+H]⁺。

【0408】

工程B: 4-(3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル(0.438 g、1.21 mmol)、白金化合物(0.082 g、0.363 mmol)、酢酸(0.073 g、1.21 mmol)、及び酢酸エチル(20 mL)の混合物を、バルーンを用いて20時間水素化し、濾過した。この物質を80 で16時間の水素化に再び供し、濾過した。濃縮の後、残分をシリカゲルでクロマトグラフィー(ヘキサン中0%~30%のEtOAc)にかけて、4-(3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを透明な粘度の高い油として得た(0.115 g、26%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.42~7.30 (m, 3H)、4.25 (br, 2H)、3.21 (m, 1H)、2.81 (m, 2H)、1.80~1.60 (m, 4H)、1.49 (s, 9H)。MS (ESI+) m/z 308 [M+H]⁺。

【0409】

工程C: ジクロロメタン(3 mL)中の、4-(3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの溶液に(0.115 g、0.316 mmol)に、HCl(エーテル中2M、3 mL)添加した。混合物を3時間攪拌し、蒸発させ、固体を得、それをDMF(3 mL)に溶解した。別のフラスコで、THF(3 mL)中の6-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル(0.094 g、0.348 mmol)の溶液に、水(1 mL)中の水酸化リチウム水和物(0.015 g、0.348 mmol)の溶液を添加した。混合物を20分間攪拌し、2NのHClでpH6へと酸性化し、蒸発させた。残分に、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(0.210 g、0.474 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.163 g、1.26 mmol)、及び最初の反応から得られたDMF溶液を添加した。混合物を周囲温度で16時間攪拌し、水中に注ぎ、混合物を酢酸エチルで抽出し

10

20

30

40

50

、有機層をブラインで3回洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー(ヘキサン中0%~60%のEtOAc)にかけて、(6-ブromo-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)(4-(3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノンを固体として得た(0.076g、49%)。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz、 CDCl_3) 9.36(m、1H)、7.78(dd、 $J=9.6$ 、0.9Hz、1H)、7.50~7.34(m、4H)、5.73~5.68(m、1H)、5.00~4.94(m、1H)、3.52~3.28(m、2H)、2.97(m、1H)、2.01~1.74(m、4H)。MS(E SI+) m/z 489[M+H]⁺。

【0410】

工程D：(6-ブromo-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)(4-(3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノン(0.076g、0.156mmol)、シアン化亜鉛(0.037g、0.312mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.018g、0.0156mmol)、及びDMF(2mL)の混合物を、マイクロ波照射下で130で30分間加熱した。周囲温度まで冷却した後、混合物を水(50mL)で希釈し、酢酸エチル(50mL)で抽出した。抽出物をブライン(2×50mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー(ヘキサン中0%~60%のEtOAc)にかけて、3-(4-(3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-カルボニトリルを白色の固体として得た(0.026g、38%)。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz、 CDCl_3) 9.70(s、1H)、7.97(dd、 $J=9.5$ 、1.0Hz、1H)、7.52~7.32(m、4H)、5.74~5.69(m、1H)、5.00~4.95(m、1H)、3.52~3.31(m、2H)、2.99(m、1H)、2.06~1.75(m、4H)。MS(E SI+) m/z 434[M+H]⁺。

【0411】

例101：(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(5-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン(163)の調製

工程A：一般的な手順GP-D1に従って、(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(42)及びホルムアルデヒドを、白色の固体としての(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(5-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノンに変換した(25mg、32%)。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 12.93(m、1H)、7.56~7.32(m、3H)、5.16(m、1H)、4.81(m、1H)、2.61-3.42(m、9H)、1.94~1.61(m、4H)。ESI MS m/z 391[M+H]⁺。

【0412】

例102：(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(シクロプロピルメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン(164)の調製

工程A：一般的な手順GP-D1に従って、(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(42)及びシクロプロピルカルボキシアリドを、白色の固体としての(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(シクロプロピルメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノンに変換した(41mg、65%)。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 12.91(m、1H)、7.56

10

20

30

40

50

~ 7.39 (m, 3H)、5.15 (m, 1H)、4.85 (m, 1H)、3.53 (m, 2H)、3.12 (m, 1H)、2.62 - 2.35 (m, 5H)、2.43 (m, 2H)、1.87 (m, 2H)、1.63 (m, 2H)、0.98 (m, 1H)、0.55 (m, 2H)、0.021 (m, 2H)。ESI MS m/z 417 [M+H]⁺。

【0413】

例103：(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(オキセタン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン(165)の調製

工程A：一般的な手順GP-D1に従って、(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(42)及び3-オキセタノンを、白色の固体としての(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(オキセタン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノンに変換した(53mg, 62%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.91 (m, 1H)、7.56~7.39 (m, 3H)、5.15 (m, 1H)、4.52-4.85 (m, 5H)、3.53 (m, 1H)、3.12-3.40 (m, 3H)、2.82-2.65 (m, 3H)、1.72 (m, 2H)、1.53 (m, 2H)。ESI MS m/z 419 [M+H]⁺。

10

【0414】

例104：(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン(166)の調製

工程A：一般的な手順GP-D2に従って、(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(42)及びトリフルオロメタンスルホン酸2,2,2-トリフルオロエチルを、白色の固体としての(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノンに変換した(56mg, 62%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)

12.91 (m, 1H)、7.56~7.39 (m, 3H)、5.15 (m, 1H)、4.73 (m, 1H)、3.82 (m, 2H)、3.32 (m, 1H)、2.89 (m, 2H)、2.65 (m, 2H)、1.89 (m, 2H)、1.56 (m, 2H)。ESI MS m/z 445 [M+H]⁺。

20

30

【0415】

例105：(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン(167)の調製

工程A：一般的な手順GP-D2に従って、(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(42)、3-ブromo-1,1,1-トリフルオロプロパンを、白色の固体としての(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノンに変換した(36mg, 43%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 13.01 (m, 1H)、7.56~7.39 (m, 3H)、5.15 (m, 1H)、4.52 (m, 2H)、3.41 (m, 2H)、2.82 (m, 3H)、1.89 (m, 2H)、1.56 (m, 2H)。ESI MS m/z 459 [M+H]⁺。

40

【0416】

例106：(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(2-メトキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-

50

c]ピリジン-3-イル)メタノン(168)の調製

工程A:一般的な手順GP-D2に従って、(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノン塩酸塩(42)、プロモエチルメチルエーテルを、白色の固体としての(4-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(2-メトキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)メタノンに変換した(53mg、45%)。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) 12.89(m、1H)、7.56~7.39(m、3H)、5.15(m、1H)、4.52(m、2H)、3.51(m、4H)、3.23(m、4H)、2.72(m、6H)、1.89(m、2H)、1.56(m、2H)。ESI MS m/z 421[M+H]⁺。

10

【0417】

例107:(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(ピペラジン-1-カルボニル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノン(169)の調製

工程A:無水CH₂Cl₂(2mL)中のピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(210mg、1.13mmol)及びピリジン(137mg、1.73mmol)の溶液を、0℃までN₂雰囲気下で冷却し、無水CH₂Cl₂(2mL)中のトリホスゲン(402mg、1.35mmol)の溶液で処理し、0℃で1時間攪拌した。次いで、冷却浴を取り除き、反応物を室温で更に1時間攪拌した。その後、混合物を1Mの塩酸(25mL)で希釈し、CH₂Cl₂(3×20mL)で抽出した。併せた有機抽出物をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、乾燥剤を濾過によって取り除いた。濾液を減圧下で濃縮乾固し、4-(クロロカルボニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを白色の固体として得た(280mg、100%)。¹H NMR(500MHz、CDCl₃) 10.76(br s、1H)、7.33(dd、J=17.0、9.0Hz、1H)、7.11(dd、J=9.0、4.0Hz、1H)、4.88~4.52(m、2H)、4.69(br s、2H)、4.62(s、2H)、3.49(見かけのt、J=4.5Hz、4H)、3.32(見かけのt、J=4.5Hz、4H)、3.25(見かけのt、J=12.5Hz、1H)、3.14~2.88(m、2H)、1.94(d、J=12.5Hz、2H)、1.72~1.66(m、2H)、1.48(s、9H)。

20

30

【0418】

工程B:無水CH₂Cl₂(1mL)中の(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノン塩酸塩(50mg、0.11mmol)、N,N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.05mL、0.3mmol)及びDMAP(0.5mg、0.004mmol)の溶液を0℃でN₂雰囲気下で冷却し、4-(クロロカルボニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(30mg、0.12mmol)で処理し、0℃で1時間攪拌した。次いで、冷却浴を取り除き、反応物を室温で更に4時間攪拌した。その後、混合物をシリカゲルでクロマトグラフィー(Isco CombiFlash Rfユニット、12g Redi sep金カラム、CH₂Cl₂中の0%から10%までのCH₃OH)にかけて、4-(3-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-カルボニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを白色の固体として得た(48mg、71%)。¹H NMR(500MHz、CDCl₃) 10.76(br s、1H)、7.33(dd、J=17.0、9.0Hz、1H)、7.11(dd、J=9.0、4.0Hz、1H)、4.88~4.52(m、2H)、4.69(br s、2H)、4.62(s、2H)、3.49(見かけのt、J=4.5Hz、4H)、3.32(見かけのt、J=4.5Hz、4H)、3.25(見かけのt、J=12.5Hz、1H)、3.14~2.88(m、2H)、1.94(d、J=12.5Hz、2H)、1.72~1.66(m、2H)、1.48(s、9H)。

40

50

m、2H)、1.94 (d、 $J = 12.5$ Hz、2H)、1.72 ~ 1.66 (m、2H)、1.48 (s、9H)。

【0419】

工程C:無水 CH_2Cl_2 (1.5 mL) 中の4-(3-(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-カルボニル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (47 mg、0.077 mmol) の溶液を0 に N_2 雰囲気下で冷却し、TFA (1.5 mL) で希釈した。添加が完了したとき、冷却浴を取り除き、反応物を室温で1時間攪拌した。その後、混合物を減圧下で濃縮乾固し、 CH_2Cl_2 (100 mL) 中に希釈し、2MのNaOH水溶液 (2×50 mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、乾燥剤を濾過によって取り除いた。濾液を減圧下で濃縮乾固し、得られた残分をシリカゲルでクロマトグラフィー (Isco Combiflash Rfユニット、120 g Redisepカラム、 CH_2Cl_2 中の0%から40%の CH_3OH) にかけた。併せたカラム画分を減圧下で濃縮乾固し、残分のTFA (~17%) を含むことが見いだされた。得られた残分 (21 mg) を CH_2Cl_2 (5 mL) 及び CH_3OH (1 mL) の混合物で希釈し、MP-炭酸塩で処理し、室温で2時間攪拌した。その後、混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固し、(4-(3,4-ジフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)(5-(ピペラジン-1-カルボニル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)メタノンを白色の固体として得た (13 mg、33%)。mp 153 ~ 155、 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz、DMSO- d_6) 13.20 (br s、1H)、7.75 (dd、 $J = 18.0, 9.0$ Hz、1H)、7.55 ~ 7.52 (m、1H)、4.65 ~ 4.51 (m、6H)、3.24 ~ 3.22 (m、2H)、3.14 (t、 $J = 5.0$ Hz、4H)、2.96 ~ 2.80 (m、1H)、2.70 ~ 2.68 (m、3H)、2.32 ~ 2.22 (m、1H)、1.79 ~ 1.70 (m、4H)、1プロトンは容易に観測されず。ESI MS m/z 513 [M+H]⁺。

10

20

【0420】

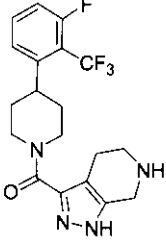
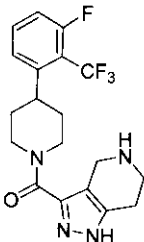
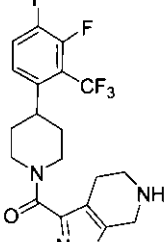
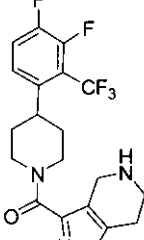
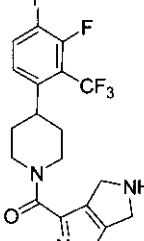
例108:置換されたピペリジン化合物のRBP4結合

表1に掲げた化合物を、2つのインビトロアッセイ、即ち、RBP4結合 (SPA) 及びレチノール依存RBP4-TTR相互作用 (HTRF) において試験した。化合物は、RBP4に結合し、及び/又はレチノール依存RBP4-TTR相互作用に拮抗した (表2)。この活性は、化合物が血清RBP4及びレチノールの濃度を減少させることを示した。

30

【表 1 - 1】

表 1

化合物	構造
30	
32	
34	
36	
38	

10

20

30

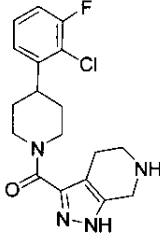
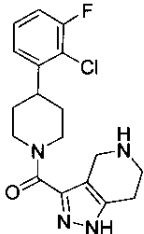
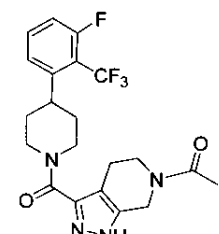
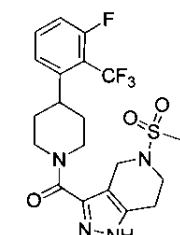
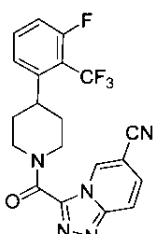
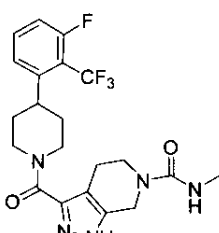
40

(つづく)

【 0 4 2 1 】

【表 1 - 2】

(つづき)

40	
42	
63	
64	
65	
66	

10

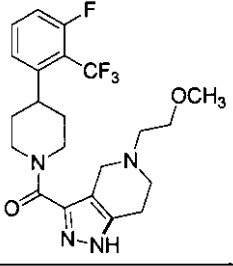
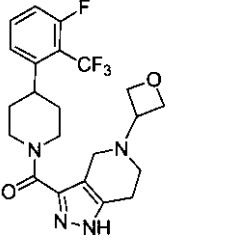
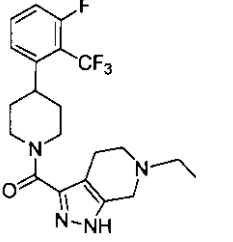
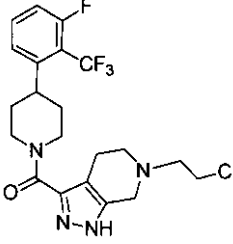
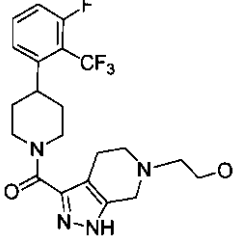
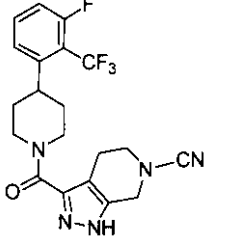
20

30

40

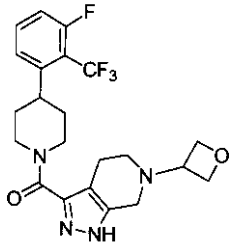
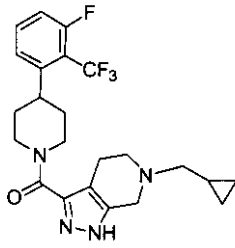
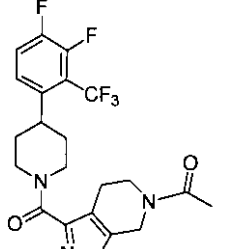
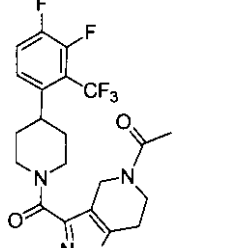
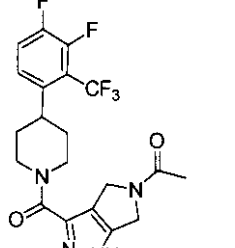
(つづく)

【表 1 - 4】
(つづき)

73		10
74		20
75		30
76		40
77		40
78		40

(つづく)

【表 1 - 5】
(つづき)

79	
80	
81	
82	
83	

10

20

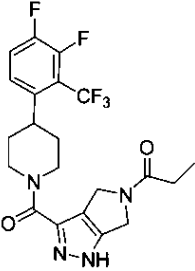
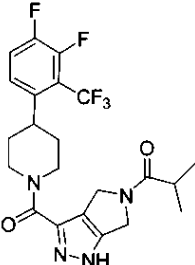
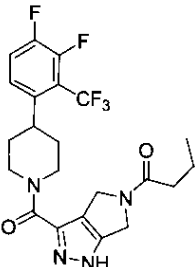
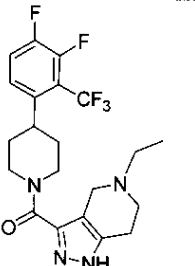
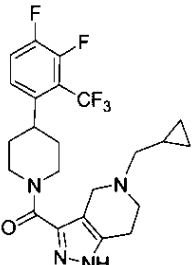
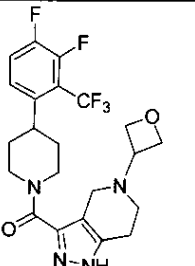
30

(つづ)

40

【表 1 - 6】

(つづき)

84		
85		
86		
87		
88		
89		

10

20

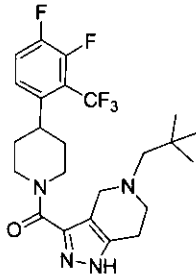
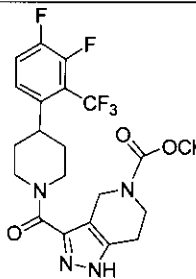
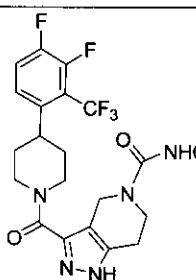
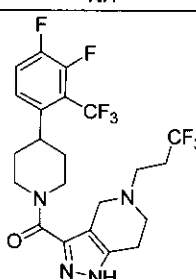
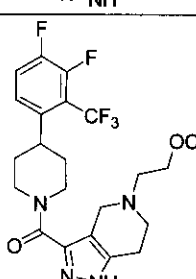
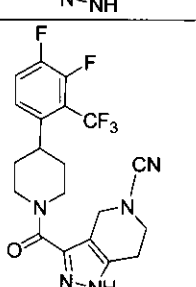
30

40

(つづく)

【表 1 - 7】

(つづき)

90		
91		
92		
93		
94		
95		

10

20

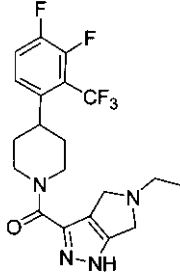
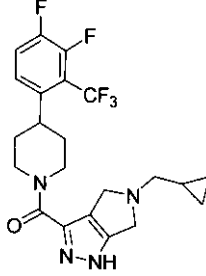
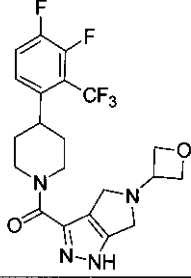
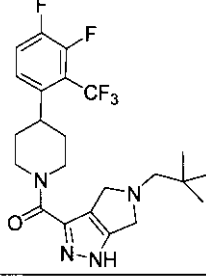
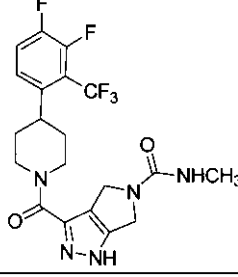
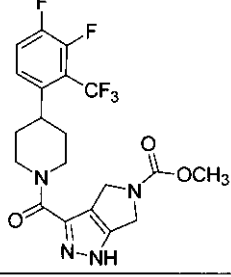
30

40

(つづく)

【表 1 - 8】

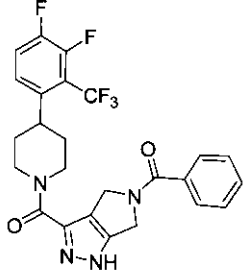
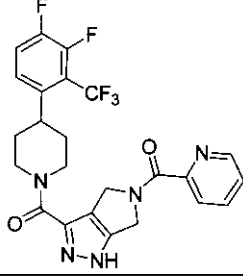
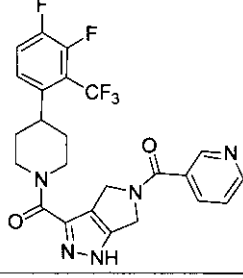
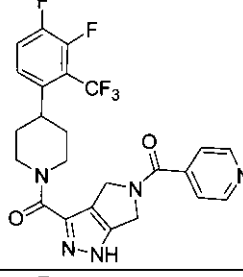
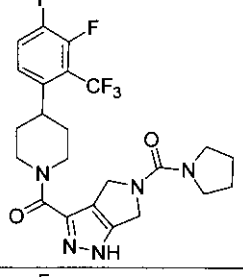
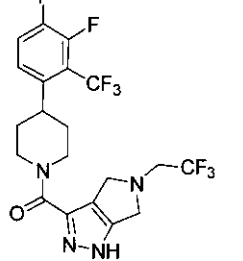
(つづき)

96		10
97		20
98		30
99		40
100		40
101		

(つづく)

【表 1 - 9】

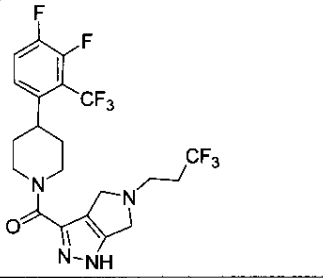
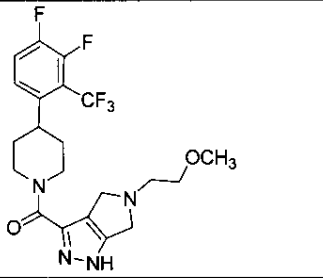
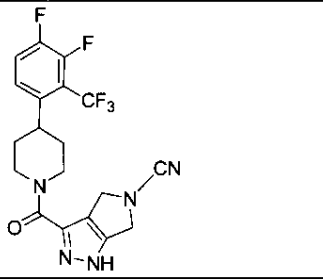
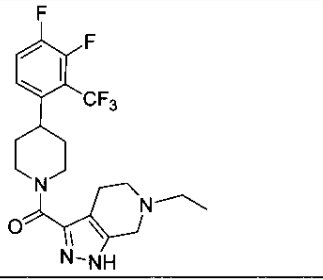
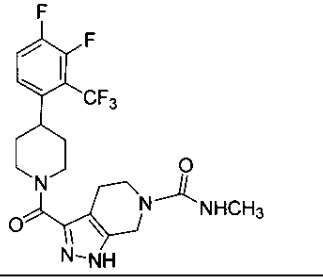
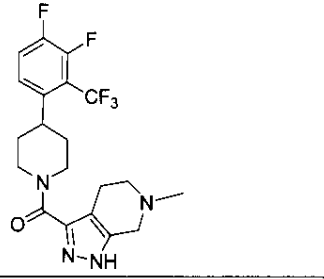
(つづき)

102		10
103		20
104		30
105		40
106		40
107		

(つづく)

【表 1 - 10】

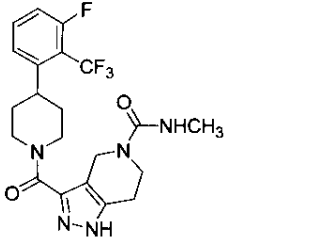
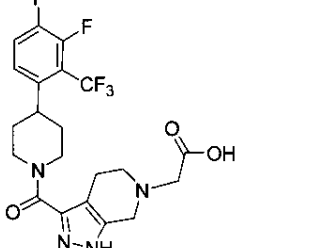
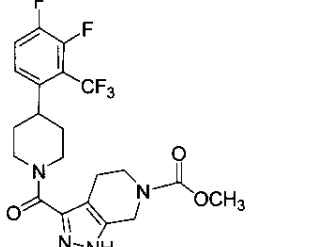
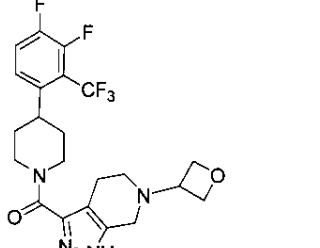
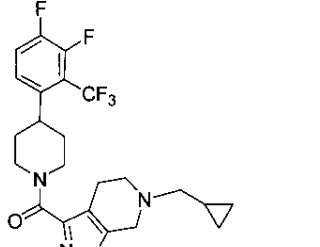
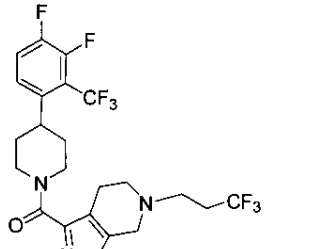
(つづき)

108		10
109		20
110		30
111		40
112		
113		

(つづく)

【表 1 - 11】

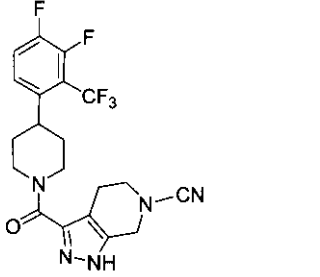
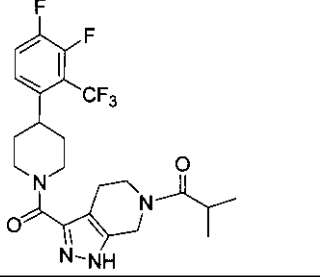
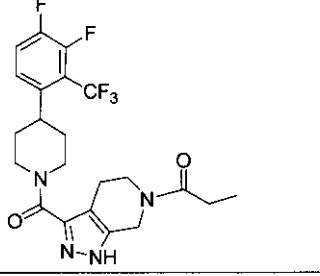
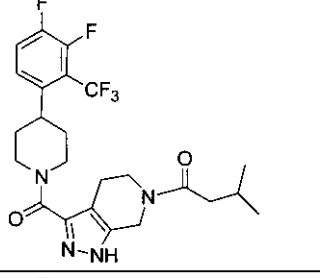
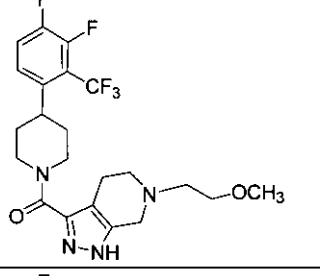
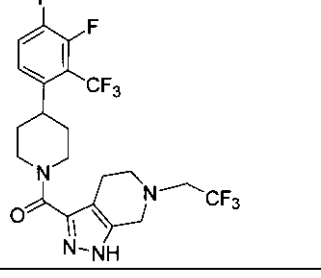
(つづき)

114		10
115		20
116		30
117		40
118		
119		

(つづく)

【表 1 - 1 2】

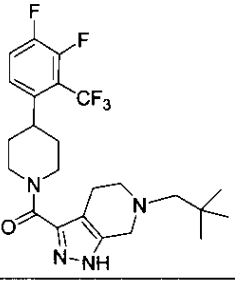
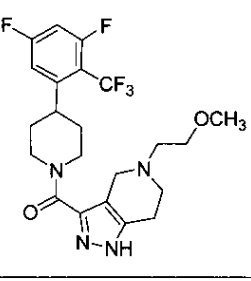
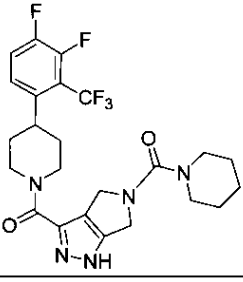
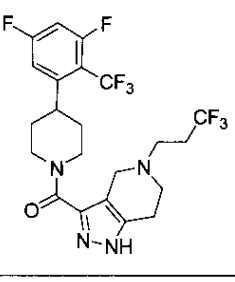
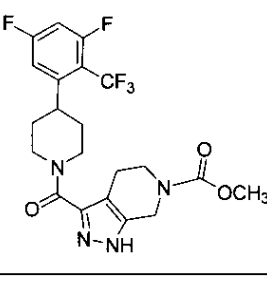
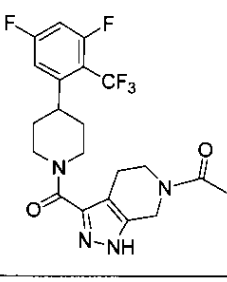
(つづき)

120		10
121		
122		20
123		30
124		40
125		

(つづく)

【表 1 - 13】

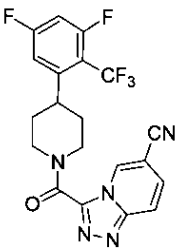
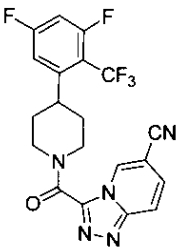
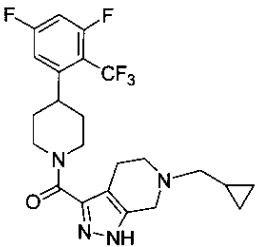
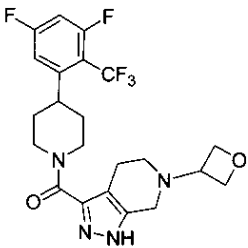
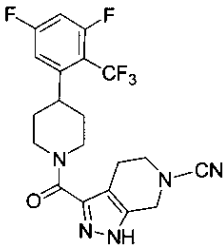
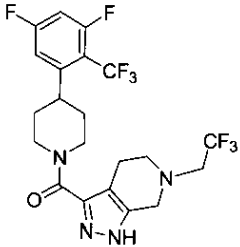
(つづき)

126		10
127		20
128		30
129		40
130		
131		

(つづく)

【表 1 - 1 4】

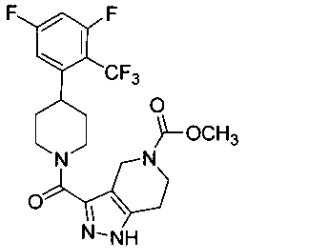
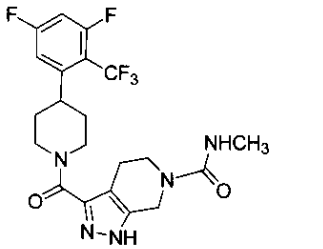
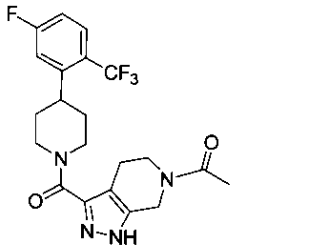
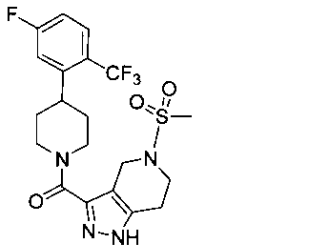
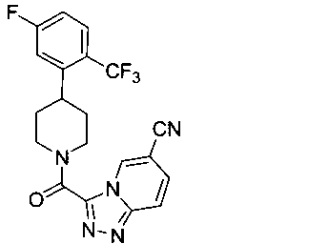
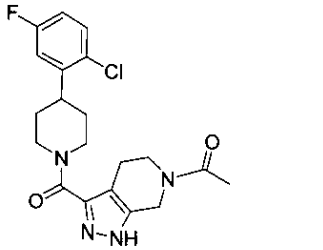
(つづき)

132		10
133		
134		20
135		30
136		
137		40

(つづく)

【表 1 - 15】

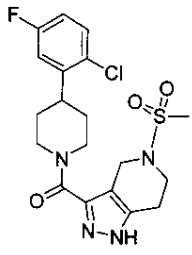
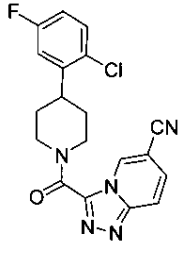
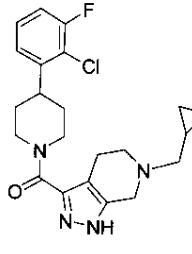
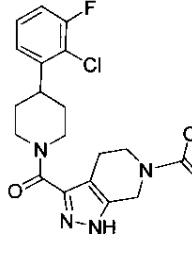
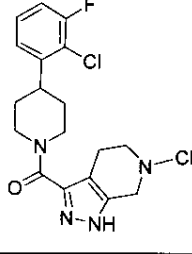
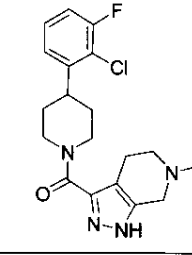
(つづき)

138		10
139		
140		20
141		30
142		
143		40

(つづく)

【表 1 - 16】

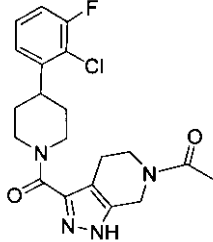
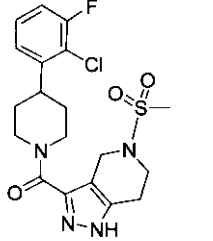
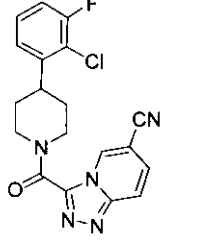
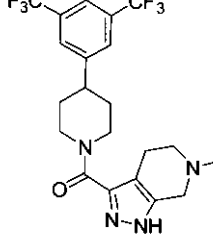
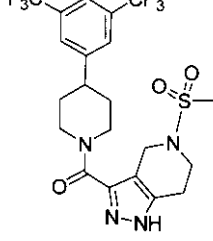
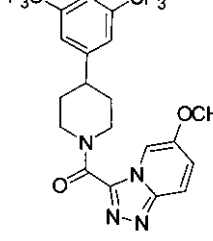
(つづき)

144		10
145		20
146		30
147		40
148		40
149		

(つづく)

【表 1 - 17】

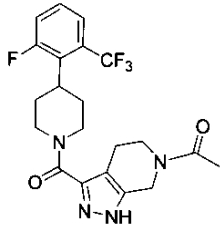
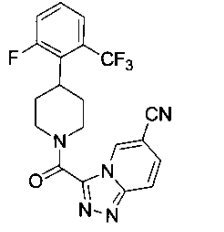
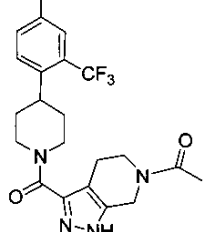
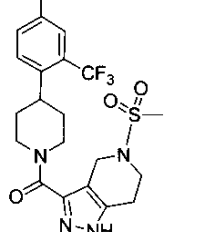
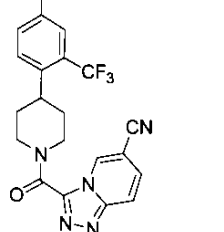
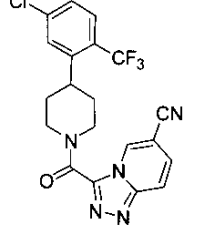
(つづき)

150		10
151		20
152		30
153		40
154		40
155		40

(つづく)

【表 1 - 18】

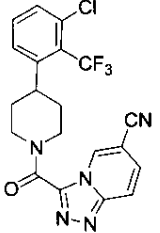
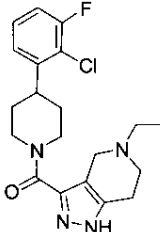
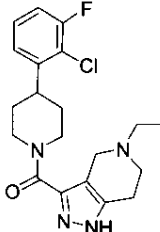
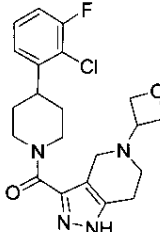
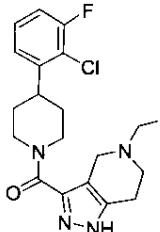
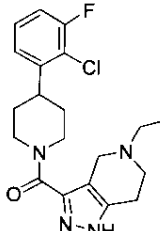
(つづき)

156		10
157		
158		20
159		30
160		
161		40

(つづく)

【表 1 - 19】

(つづき)

162	
163	
164	
165	
166	
167	

10

20

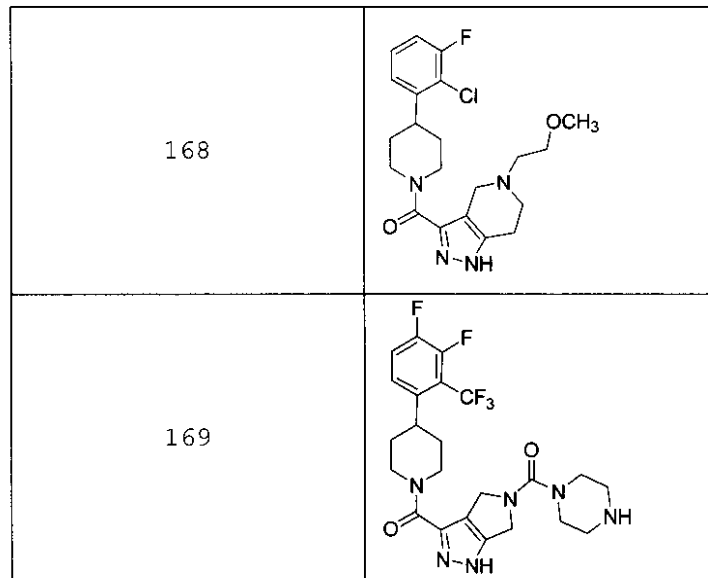
30

40

(つづく)

【表 1 - 2 0】

(つづき)



10

【 0 4 4 0】

20

【表 2 - 1】

表 2

化合物	RPB4 に対する SPA 結合アッセイ:IC ₅₀ (μM)	RPB4-TTR 相互作用の アンタゴニストに対する HTRF アッセイ:IC ₅₀ (μM)
30	0.01332568	0.04412238
32	0.062512598	0.244123897
34	0.020741511	0.053147107
36	0.010869769	0.291188749
38	0.026852208	0.200234283
40	0.014037221	0.084919195
42	0.424157125	0.791241375
63	0.004456853	0.015959612
64	0.00535572	0.020583279
65	0.004128382	0.012791498
65	0.00920849	0.012699602
65	0.005731617	0.016052657
65	0.005362759	0.012698298
66	0.0075	0.0823
67	0.0083091	0.040819847
68	< 0.001371742	0.036226752
69	0.010003069	0.026712607

30

40

(つづく)

【 0 4 4 1】

【表 2 - 2】

(つづき)

70	0.016423974	0.037469294
71	0.017068116	0.052577032
72	0.010783633	0.052816869
73	0.008501059	0.030581957
74	0.011554458	0.028341348
75	0.006948729	0.033963112
76	0.007397337	0.019662328
77	0.007956596	0.010567139
77	0.002879752	0.001618692
78	0.009495365	0.015829707
79	0.004345412	0.006097083
80	0.009116322	0.04059294
81	0.006035222	0.013874989
81	0.005257865	0.009751259
81	0.002824087	-
81	0.004328733	0.014982801
82	0.011621066	0.030784872
83	0.011621066	0.030784872
83	< 0.001371742	0.004846177
84	0.016278579	0.014718925
85	0.017878562	0.022412347
86	0.019348437	0.027773785
87	0.009458663	0.022161242
87	0.007802201	0.016361021
88	0.014654027	0.017992866
88	0.01343769	0.039000351
89	0.008837608	0.033041159
90	0.014355632	0.042917759
91	0.007058195	0.057659098
92	0.010216826	0.076562958
93	0.008001007	0.033595702
94	0.006956733	0.049907081
95	0.007780441	0.027841767
96	0.012671283	0.026498126
97	0.014325185	0.023974449
98	0.011849477	0.07412655
99	0.022481673	0.147330955
100	0.019623326	0.030307008
101	0.007438315	0.014065248
102	0.021664204	0.027581659

10

20

30

40

(つづく)

【 0 4 4 2 】

【表 2 - 3】

(つづき)

103	0.01602771	0.03032762
104	0.018923149	0.021764444
105	0.01111956	0.036352539
106	0.020392347	0.029763871
107	0.023393835	0.07700471
108	0.025170865	0.049536156
109	0.014933765	0.04188677
110	0.015640938	0.015420503
111	0.00688552	0.022103363
112	0.011482219	0.027454866
113	0.008568525	0.029698246
114	0.010291162	0.040803422
115	0.018874475	0.109320347
116	0.011433337	0.023664257
117	0.005480892	0.037691094
118	0.009387053	0.014204672
119	0.010706312	0.039428773
120	0.003446949	0.021028771
121	0.008840985	0.031786798
122	0.017048919	0.027657766
123	0.015052917	0.052167868
124	0.014625984	0.024895781
125	0.014989926	0.062101253
126	0.016994001	0.16972172
127	0.015876357	0.017030219
128	0.018381483	0.032415479
129	0.013783057	0.019545743
130	0.012836331	0.01491032
131	0.006360993	0.010914335
132	0.006750411	0.010485373
133	-	-
134	0.0172	0.0955
135	0.016415973	0.021040669
136	0.016716286	0.012001451
137	0.018357352	0.02416484
138	0.010124856	0.02443067
139	0.017844788	0.022818173
140	0.009283295	0.021890308
141	0.005244084	0.020757101
142	0.004882652	0.023217801

10

20

30

40

(つづく)

【 0 4 4 3 】

【表 2 - 4】

(つづき)

143	0.008830797	0.052292371
144	0.006170928	0.070312083
145	0.007565936	0.066971574
146	0.015873944	0.036497073
147	0.017087987	0.025510325
148	0.005121182	0.007411947
148	< 0.001371742	< 0.000169
149	0.005905695	0.023421638
150	0.004841961	0.023730312
151	0.010266809	0.067747522
152	0.003104118	0.027843193
153	0.149436555	0.833441155
154	0.150196791	0.384932114
155	0.02162571	0.186360166
156	0.01944249	0.247762562
157	0.005840561	0.09202995
158	0.008632683	0.036829287
159	0.008056546	0.052280303
160	0.009062711	0.019772679
161	0.005742747	0.025784179
162	0.00482477	0.01068914
163	0.015294165	0.055271368
164	0.013574829	0.074955125
165	0.01557141	0.064787312
166	0.012173811	0.037917945
167	0.011715962	0.048822888
168	0.015544906	0.081261949
169	0.033042848	0.055813322

10

20

30

【0444】

例109：追加の置換されたピペリジン化合物のRBP4結合

本発明の追加の側面は、RBP4のアンタゴニストとして有効な、表1の化合物の類似体を提供する。これらの類似体は、ピペリジンコアの4位に位置する二又は三置換のフェニル環を含む。本明細書に記載した化合物63～162の類似体は、RBP4に類似的に結合し、かつレチノール依存RBP4-TTR相互作用に拮抗する。

【0445】

表1に記載された化合物の類似体である追加のピペリジン化合物は、2つのインビトロアッセイ、即ち、RBP4結合(SPA)及びレチノール依存RBP4-TTR相互作用(HTRF)において試験する。これらのピペリジン化合物は、RBP4に結合し、かつレチノール依存RBP4-TTR相互作用に拮抗する。この活性は、化合物が血清RBP4及びレチノールの濃度を減少させることを示す。

40

【0446】

例110：哺乳動物モデルにおける有効性

表1に掲げた化合物の効果を、野生型及びAbca4-/-マウスにおいて試験する。Abca4-/-マウスモデルは、RPEにおけるリポフスチンの加速された蓄積を明らかにし、リポフスチンの蓄積を減少させる薬剤のための前臨床の有効性モデルと考えられる。化合物は、30mg/kgで3週間、経口投与する。処理した動物において、血清R

50

B P 4 濃度における減少がある。A 2 E / イソ A 2 E 及び他のビスレチノイドの濃度は、処理されたマウスにおいて減少する。A 2 - D H P - P E 及び a t R A L ジ - P E の濃度も減少する。

【 0 4 4 7 】

表 1 に記載された化合物の類似体である追加のペペリジン化合物の効果を、野生型及び A b c a 4 - / - マウスにおいて試験する。A b c a 4 - / - マウスモデルは、R P E におけるリポフスチンの加速された蓄積を明らかにし、リポフスチンの蓄積を減少させる薬剤のための前臨床の有効性モデルと考えられる。化合物は、3 0 m g / k g で 3 週間、経口投与する。処理した動物において、血清 R B P 4 濃度における減少がある。A 2 E / イソ A 2 E 及び他のビスレチノイドの濃度は、処理したマウスにおいて減少する。A 2 - D H P - P E 及び a t R A L ジ - P E の濃度も減少する。

10

【 0 4 4 8 】

例 1 1 1 : 哺乳動物モデルにおける化合物 8 1 の有効性

A b c a 4 - / - マウスモデルにおいて、化合物 8 1 はビスレチノイドの蓄積を阻害した。A b c a 4 - / - マウスは、1 7 週齢で、~ 1 5 ~ 1 9 p m o l / 眼の範囲内で A 2 E 濃度を有する。マウスを、1 7 週齢で開始して、1 2 週間に亘り 2 5 m g / k g の化合物 8 1 で処理した。化合物 8 1 - 処理マウス対ビヒクル - 処理コントロールにおいて、ビスレチノイド含量の 5 3 % の減少があった (図 8) 。このデータは、投与計画の開始から、ビスレチノイドの合成の完全な停止と一致した。ビスレチノイドの減少した蓄積は、化合物 8 1 - 処理マウスにおける有意な血清 R B P 4 の減少をもたらした (図 9) 。

20

【 0 4 4 9 】

例 1 1 2 : 哺乳動物モデルにおける追加の化合物の有効性

A b c a 4 - / - マウスモデルにおいて、化合物 3 4 、 3 6 、及び 3 8 はビスレチノイドの蓄積を阻害する。マウスを、1 7 週齢で開始して、1 2 週間に亘り 2 5 m g / k g の化合物 3 4 、 3 6 、又は 3 8 で処理する。処理マウス対ビヒクル - 処理コントロールにおいて、ビスレチノイド含量の減少がある。このデータは、投与計画の開始から、ビスレチノイドの合成の完全な停止と一致する。ビスレチノイドの減少した蓄積は、処理マウスにおける有意な血清 R B P 4 の減少をもたらす。

【 0 4 5 0 】

A b c a 4 - / - マウスモデルにおいて、化合物 3 0 、 4 0 、及び 4 2 はビスレチノイドの蓄積を阻害する。マウスを、1 7 週齢で開始して、1 2 週間に亘り 2 5 m g / k g の化合物 3 0 、 4 0 、又は 4 2 で処理する。処理マウス対ビヒクル - 処理コントロールにおいて、ビスレチノイド含量の減少がある。このデータは、投与計画の開始から、ビスレチノイドの合成の完全な停止と一致する。ビスレチノイドの減少した蓄積は、処理マウスにおける有意な血清 R B P 4 の減少をもたらす。

30

【 0 4 5 1 】

A b c a 4 - / - マウスモデルにおいて、化合物 6 3 ~ 8 0 又は 8 2 ~ 1 6 9 の各々はビスレチノイドの蓄積を阻害する。マウスを、1 7 週齢で開始して、1 2 週間に亘り 2 5 m g / k g の化合物 6 3 ~ 8 0 又は 8 2 ~ 1 6 9 何れか 1 つで処理する。処理マウス対ビヒクル - 処理コントロールにおいて、ビスレチノイド含量の減少がある。このデータは、投与計画の開始から、ビスレチノイドの合成の完全な停止と一致する。ビスレチノイドの減少した蓄積は、処理マウスにおける有意な血清 R B P 4 の減少をもたらす。

40

【 0 4 5 2 】

例 1 1 3 . 治療対象体への投与

一定量の化合物 8 1 を A M D に苦しんでいる治療対象体の眼に投与する。化合物の量は、当該治療対象体を治療するのに有効なものである。

【 0 4 5 3 】

一定量の化合物 8 1 を、シュタルガルト病に苦しんでいる治療対象体の眼に投与する。化合物の量は、当該治療対象体を治療するのに有効なものである。

【 0 4 5 4 】

50

一定量の化合物 63 ~ 80 又は 82 ~ 169 の何れか 1 つを AMD に苦しんでいる治療対象体の眼に投与する。化合物の量は、当該治療対象体を治療するのに有効なものである。

【0455】

一定量の化合物 63 ~ 80 又は 82 ~ 169 の何れか 1 つをシュタルガルト病に苦しんでいる治療対象体の眼に投与する。化合物の量は、当該治療対象体を治療するのに有効なものである。

【0456】

考察

加齢黄斑変性 (AMD) は、先進国における失明の主要な原因である。その罹患率はアルツハイマー病の罹患率よりも高い。最も一般的である乾燥型の AMD の治療法はない。乾性 AMD は、光受容細胞の下に位置し、これらの光感知細胞に重要な代謝支持を提供する網膜色素上皮 (RPE) の異常によって誘発される。RPE 機能不全は、黄斑と呼ばれる網膜の中央部分における光受容体の二次変性を誘発する。実験データは、高濃度ルのリポフスチンが、萎縮性 AMD 網膜における RPE 及び隣接する光受容体の変性を誘導することを示している。AMD に加えて、劇的なリポフスチンの蓄積は、シュタルガルト病 (STGD)、即ち、遺伝性の若年発症型黄斑変性の特徴である。RPE リポフスチンの主な細胞毒性成分はピリジニウムビスレチノイド A2E である。A2E の生成は、非酵素的な方法で網膜において起こり、また、正常に機能する視覚サイクルの副産物と考えることができる。RPE 及び光受容体に対する A2E の確立された細胞毒の影響を考慮すると、A2E の生成の阻害は、乾性 AMD 及び STGD を有する罹患体における視力の喪失の遅延につながり得る。低分子視覚サイクル阻害剤は、乾性 AMD 及び STGD を有する罹患体の網膜における A2E の合成を減少させ得、RPE 及び光受容体の生存を延長し得ることが示唆された。網膜における視覚サイクル及び A2E 産生の速度は、血清から RPE へのオールトランスレチノールの流入に依存する。RPE のレチノールの取り込みは、血清レチノール濃度に依存する。血清レチノールの薬理的下方制御は、乾性 AMD 及び STGD のための効果的な治療戦略である。血清レチノールは、レチノール結合タンパク質 (RBP4) 及びトランスサイレチン (TTR) との 3 量複合体として循環中に維持される。TTR と相互作用することなく、RBP4 - レチノール複合体は、糸球体濾過によって迅速に除去される。RBP4 へのレチノールの結合は、RBP4 - TTR 複合体の合成に必要であり、アポ - RBP4 は TTR と相互作用しない。重要なことに、RBP4 上のレチノール結合部位は、RBP4 - TTR 相互作用を媒介する接点に立体的に近接している。何れもの科学的理論によって拘束されることを望むものではないが、本明細書のデータは、レチノールを RBP4 から取り除き、かつ RBP4 - TTR 相互作用を妨害する低分子 RBP4 アンタゴニストが、血清レチノールの濃度を減少させ、網膜へのレチノールの取り込みを阻害し、細胞毒性 A2E の合成を減少させる間接的な視覚サイクル阻害剤として働くであろうことを示す。

【0457】

視覚サイクルの薬理的阻害のための薬剤標的としての血清 RBP4

視覚サイクル及び網膜における A2E 産生の速度は、オールトランスレチノールの、血清から RPE への流入に依存するので (図 4)、血清レチノールの部分的な薬理的下方制御は、乾性 AMD 処置における標的領域を表し得ることが提案されている (11)。血清レチノールは、レチノール結合タンパク質 (RBP4) に結合し、かつ RBP4 及びトランスサイレチン (TTR) との三量複合体 (図 5) として循環中に維持される。TTR と相互作用することなく、RBP4 - レチノール複合体は、糸球体濾過によって循環から迅速に除去される。加えて、RBP4 - TTR - レチノール複合体の生成は、レセプター媒介オールトランスレチノールの血清から網膜への取り込みに必要である。

【0458】

何れもの科学的理論にも拘束されることを望むものではないが、視覚サイクル阻害剤は乾性 AMD における毒性ビスレチノイドの生成を減少させ、かつ RPE 及び光受容体の生

10

20

30

40

50

存の延長させ得る。視覚サイクル及びA2E産生の速度は、オールトランスレチノールの血清からRPEへの流入に依存する。血清における、三量の、レチノール結合タンパク質4(RBP4)-トランスサイレチン(TTR)-レチノール複合体の生成は、循環からRPEへのレチノール取り込みのために必要である。RBP4上のレチノール結合部位は、RBP4-TTR相互作用を媒介する接点に立体的に近接している。RBP4-TTR相互作用を阻害する間、RBP4との結合において血清レチノールと競合するRBP4アンタゴニストは、血清レチノールを減少させ、視覚サイクルを遅延させ、細胞毒性ビスレチノイドの生成を阻害するであろう。

【0459】

RBP4は、視覚サイクル及びA2E生成の間接的薬理的阻害のための魅力的な薬剤標的を表す。RBP4上のレチノール結合部位は、RBP4-TTR相互作用を媒介する接点に立体的に近接している。RBP4-TTR相互作用を阻害する間、RBP4との結合において血清レチノールと競合するレチノールアンタゴニストは、血清RBP4及びレチノールの濃度を減少させるであろうし、それはレチノールの網膜への取り込みを減少させることにつながるであろう。結果は、後のA2E合成における減少をともなう視覚サイクルの阻害であろう。

【0460】

従来、癌の治療薬と考えられていた、フェンレチニド[N-(4-ヒドロキシフェニル)レチンアミド、4HRP]と呼ばれる合成レチノイド(図6)(29)が、RBP4に結合し、RBP4からオールトランスレチノールを取り除き(13)、RBP4-TTR

【0461】

フェンレチニドが、血清RBP4及びレチノール濃度を減少させ(15)、眼のオールトランスレチノールの取り込みを阻害し、視覚サイクルを遅延させることが示された(11)。重要なことに、フェンレチニドの投与は、過剰なビスレチノイド蓄積の動物モデル、即ち、Abca4-/-マウスにおけるA2E産生を減少させた(11)。フェンレチニドを用いた前臨床実験は、RBP4を乾性AMDの薬剤標的として立証した。しかしながら、フェンレチニドは非選択的であり、かつ有毒である。RBP4へ結合するレチノールのアンタゴニストとしてのその活性とは無関係に、フェンレチニドは、網膜色素上皮細胞を含む(20)多くの細胞型における非常に活性化アポトーシスの誘導因子であることが示されている(16~19)。フェンレチニドの有害な影響は、核内受容体RARのリガンドとしてのその作用によって媒介されることが示唆されている(21~24)。加えて、他のレチノイドと同様に、フェンレチニドはマウスにおいて血管肉腫の形成を刺激すると報告されている。更に、フェンレチニドは催奇性であり、そのことが、出産適齢期のシュタルガルト病の罹患体におけるその使用を問題にしている。

【0462】

フェンレチニドの安全性プロファイルは、盲目であるが生命を脅かされない状態の個体における長期的な投与と適合しない可能性があるため、RBP4のアンタゴニストの新しいクラスの同定が著しく重要である。本発明の化合物はRBP4からレチノールを取り除き、レチノール誘導RBP4-TTR相互作用を妨害し、血清RBP4濃度を減少させる。本発明の化合物は、過剰なりボフスチン生成のAbca4-/-マウスモデルにおけるビスレチノイドの蓄積を阻害し、そのことは乾性AMD及びシュタルガルト病のための治療への有用性を示す。

【0463】

本発明は、黄斑変性及びシュタルガルト病の処置のための低分子に関わる。本明細書に開示されることは、非レチノイドRBP4アンタゴニストとしての低分子の眼科的使用である。表2に掲げた化合物は、インビトロでRBP4に結合すること、及び/又は生物学的に有意な濃度で、インビトロでRBP4-TTR相互作用に拮抗することが示されている。本明細書に記載されている追加の化合物は、表2に掲げた化合物の類似体であり、インビトロでRBP4と類似的に結合し、かつ生物学的に有意な濃度で、インビトロでR

10

20

30

40

50

P 4 - T T R 相互作用に拮抗する。

【 0 4 6 4 】

現在、乾性 A M D 又はシュタルガルト病のための F D A で認可された処置法はなく、数百万の罹患者に影響を及ぼしている。店頭販売品である、F D A で認可されていない抗酸化ビタミン及び亜鉛の混合物 (A R E D S 製剤) は、乾性 A M D の一部の罹患者に有益であることが主張されている。シュタルガルト病のための処置法はない。本発明は、乾性 A M D 及び過剰なリポフスチンの蓄積によって特徴づけられる他の疾患の処置に有用な非レチノイド R B P 4 アンタゴニストを同定した。何れもの科学的理論に拘束されることを望むものではないが、リポフスチンの蓄積は、A M D 及び S T G D の網膜における R P E 及び光受容体の消失の直接的な原因であるようなので、本明細書に記載の化合物は、これら
10

【 0 4 6 5 】

参考文献

1 . ペトルキン K、*「萎縮型加齢黄斑変性における新しい治療標的」*、*Expert Opin. Ther. Targets* . 2007、11 (5) : 625 ~ 639。

【 0 4 6 6 】

2 . C . デローリ、D . G . ゴーガー及び C . K . ドリー、*「正常な対象の R P E におけるリポフスチンの年齢性の蓄積と空間分布」*、*Investigative Ophthalmology and Visual Science* 42 (2001)、pp . 1855 ~ 1866。
20

【 0 4 6 7 】

3 . G . コスカス及び F . C . ピコリノ、編集、*「網膜色素上皮及び黄斑病 (Documenta Ophthalmologica)」* 第 62 巻の中の、F . C . デローリ、*「老化及び加齢黄斑変性における R P E リポフスチン」*、*クルーヴァー・アカデミック・パブリッシャーズ*、*ドルドレヒト*、*オランダ* (1995)、pp . 37 ~ 45。

【 0 4 6 8 】

4 . C . K . ドリー、G . ウー、D . エベンステイン、A . ガースド及び J . J . ウェイター、*「老化網膜における細胞損失。リポフスチンの蓄積及び黄斑変性との関連」*
Investigative Ophthalmology and Visual Science 30 (1989)、pp . 1691 ~ 1699。
30

【 0 4 6 9 】

5 . L . フィーニー・バーンズ、E . S . ヒルダブランド及び S . エルドリッジ、*「老化ヒト R P E : 黄斑、赤道及び末梢細胞の形態学的分析」*
Investigative Ophthalmology and Visual Science 25 (1984)、pp . 195 ~ 200。

【 0 4 7 0 】

6 . F . G . ホルツ、C . ベルマン、S . シュタウト、F . シャッツ及び H . E . ボルカー、*「加齢黄斑変性における地図状萎縮の眼底自発蛍光と発達」*
Investigative Ophthalmology and Visual Science 42 (2001)、pp . 1051 ~ 1056。
40

【 0 4 7 1 】

7 . F . G . ホルツ、C . ベルマン、M . マルガリチディス、F . シャッツ、T . P . オッター及び H . E . ボルカー、*「加齢黄斑変性に関連する網膜色素上皮の地図状萎縮の接合部におけるインビボでの眼底自発蛍光の増加パターン」*
Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 237 (1999)、pp . 145 ~ 152。

【 0 4 7 2 】

7 . A . フォン・リックマン、F . W . フィッツケ及び A . C . バード、*「レーザ*
50

一走査型検眼鏡で撮像した加齢黄斑疾患における眼底自発蛍光」 *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 38 (1997)、pp. 478 ~ 486。

【0473】

9. F. G. ホルツ、C. ベルマン、S. シュタウト、F. シャッツ及びH. E. ボルカー、「加齢黄斑変性における地図状萎縮の眼底自発蛍光と発達」 *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 42 (2001)、pp. 1051 ~ 1056。

【0474】

10. スパロウ JR、フィッシュキン N、シュウ J、カイ B、チョウ YP、クレーン S、イタガキ Y、ナカニシ K、「A2E、視覚サイクルの副産物」 *Vision Res.* 2003年12月; 43(28): 2983 ~ 90。

【0475】

11. ラドゥ RA、ハン Y、ブイ TV、ヌシノウイツ S、ボク D、ライヒター J、ウィダー K、トラビス GH、マタ NL、「毒性レチナールフルオロフォアの蓄積を阻止する血清ビタミンAの減少：リポフスチンに基づく網膜疾患の処置のための潜在的な治療法」 *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005年12月; 46(12): 4393 ~ 401。

【0476】

12. モタニ A、ワン Z、コン M、ジューグラー K、チョウ Y、リュウ Q、ジョンストン S、スー H、ティボー S、ワン Y、ファン P、コナーズ R、リー H、スー G、ウォーカー N、シャン B、コワード P、「インビボでの血清レチノール結合タンパク質4の濃度を低下させるレチノール結合タンパク質4における非レチノイドリガンドの同定及びキャラクタリゼーション」 *J Biol Chem.* 2009年3月20日; 284(12): 7673 ~ 80。

【0477】

13. ベルニ R、フォーメリー F、「プラズマレチノール結合タンパク質を伴うフェンレチニドのインビトロでの相互作用及びその機能的な重要性」 *FEBS Lett.* 1992年8月10日; 308(1): 43 ~ 5。

【0478】

14. シェーファー EM、リッター SJ、スミス JE、「N-(4-ヒドロキシフェニル)レチナミド(フェンレチニド)は、ラットにおいて、レチノール結合タンパク質の肝臓からの分泌及び腎臓における蓄積を誘導する」 *J Nutr.* 1993年9月; 123(9): 1497 ~ 503。

【0479】

15. アダムス WR、スミス JE、グリーン MH、「ラットにおける、N-(4-ヒドロキシフェニル)レチナミドのビタミンAの代謝への影響」 *Proc Soc Exp Biol Med.* 1995年2月; 208(2): 178 ~ 85。

【0480】

16. ブツパーリ VK、サイトウ Y、スー R、コウラキス GP、レビン VA、キリトシス AP、「フェンレチニドは、グリオーマにおいて、カスパーゼを活性化し、アポトーシスを誘導する」 *Clin Cancer Res.* 1999年8月; 5(8): 2230 ~ 5。

【0481】

17. ホームズ WF、ソブラノ DR、ソブラノ KJ、「卵巣癌細胞株におけるアポトーシスの誘導因子としての合成レチノイド」 *J Cell Physiol.* 2004年6月; 199(3): 317 ~ 29。

【0482】

18. シメオネ AM、エクメクシオグル S、プロメリング LD、グリム EA、タリ AM、「N-(4-ヒドロキシフェニル)レチンアミドが乳癌細胞の成長を阻害

10

20

30

40

50

することによる新規メカニズム：一酸化窒素の産生」、Mol Cancer Ther. 2002年10月; 1(12): 1009~17。

【0483】

19. フォンタナ JA、リシ AK、「古典的及び新規レチノイド：癌治療におけるそれらの標的」Leukemia. 2002年4月; 16(4): 463~72。

【0484】

20. サミュエル W、クッティ RK、ナギネニ S、ヴィジャヤサラシー C、チャンドララトナ RA、ウィガート B「N-(4-ヒドロキシフェニル)レチンアミドは、ヒト網膜色素上皮細胞においてアポトーシスを誘導する：レチノイン酸受容体は、アポトーシス、活性酸素種生成並びにヘムオキシゲナーゼ-1及びGadd153の発現を調節する」J Cell Physiol. 2006年12月; 209(3): 854~65。

10

【0485】

21. フォンタナ JA、リシ AK「古典的および新規レチノイド：癌治療におけるそれらの標的」Leukemia. 2002年4月; 16(4): 463~72。

【0486】

22. サミュエル W、クッティ RK、ナギネニ S、ヴィジャヤサラシー C、チャンドララトナ RA、ウィガート B。「N-(4-ヒドロキシフェニル)レチンアミドは、ヒト網膜色素上皮細胞においてアポトーシスを誘導する：レチノイン酸受容体は、アポトーシス、活性酸素種生成、並びにヘムオキシゲナーゼ-1及びGadd153の発現を調節する」J Cell Physiol. 2006年12月; 209(3): 854~65。

20

【0487】

23. サビチ AL、スー H、フィッシャー S、ゾウ C、ヤン X、スティール VE、ケロフ GJ、ロタン R、クリフォード JL、「新規フェンレチニド類似体及び代謝産物のレチノイド受容体依存性および独立した生物学的活性」Clin Cancer Res. 2003年10月; 9(12): 4606~13。

【0488】

24. クリフォード JL、メンター DG、ワン M、ロタン R、リップマン SM、「F9胎児癌細胞におけるN-(4-ヒドロキシフェニル)レチンアミドのレチノイド受容体依存及び非依存の影響」Cancer Res. 1999年1月1日; 59(1): 14~8。

30

【0489】

25. ゴラパリ DR、ランド RR、「レチノイン酸のRPE65への特異的な結合及び黄斑変性の処置の方法」Proc Natl Acad Sci USA. 2004年7月6日; 101(27): 10030~5。

【0490】

26. マイティ P、コン J、キム SR、スパロウ JR、アルキメット R、ランド RR「低分子RPE65アンタゴニストは視覚サイクルを制限し、リポフスチン生成を防止する」Biochemistry. 2006年1月24日; 45(3): 852~60。

40

【0491】

27. ラドゥ RA、マタ NL、ヌシノウィッツ S、リュウ X、シーヴィング PA、トラビス GH、「劣性のシュタルガルト黄斑変性のマウスモデルにおいて、イソトレチノインによる処置は、リポフスチンの蓄積を阻害する。」Proc Natl Acad Sci USA. 2003年4月15日; 100(8): 4742~7。

【0492】

28. モナコ HL、リッツィ M、コダ A、「2つの血漿タンパク質の複合体の構造：トランスサイレチンおよびレチノール結合タンパク質。」Science. 1995年5月19日; 268(5213): 1039~41。

50

【0493】

29. ボナンニ B、ラッセロニ M、ヴェローネイ U、「乳癌の化学予防における合成のレチノイドフェンレチニド」*Expert Rev Anticancer Ther*. 2007年4月; 7(4): 423~32。

【0494】

30. サンネス JSら、「加齢黄斑変性からの地図状萎縮の長期的な自然な経過: 萎縮の拡大及び介入的臨床試験の影響」*Ophthalmology*. 2007年2月; 114(2): 271~7。

【0495】

31. グリックマン JFら、「FXR核内受容体のためのアッセイ方法としての、ALPHAScreen、TR-FRET、およびTRFの比較」*J. Biomol. Screening* 2002年; 7: 3~10。

10

【0496】

32. フジムラ Tら、「PPARガンマに対する抗糖尿病薬剤FK614の差別的結合によって引き起こされる補助活性化因子補充の独特な特性」*Biol. Pharm. Bull.* 2006年; 29: 423~429。

【0497】

33. シュウ Gら、「核内受容体は、補助活性化因子に対する明確な親和性を有する: FRETによるキャラクタリゼーション」*Mol. Endocrinol.* 1998年; 12: 1594~1605。

20

【0498】

34. コガン U、コペルマン M、モカディ S、シニツキー M、「レチノール及び関連する化合物の、レチノール結合タンパク質への結合親和性」*Eur J Biochem.* 1976年5月17日; 65(1): 71~8。

【0499】

35. デセンシー A、トリッシ R、ポリジ A、ゲシ R、ブレゾ V、ロランド M、ロンダニア G、オレンゴ MA、フォーメリ F、コスタ A、「暗順応及び眼表面に対する合成レチノイドフェンレチニドの効果」*J Natl Cancer Inst.* 1994年1月19日; 86(2): 105~10。

【0500】

36. コンレイ Bら、「浸潤性乳癌が発達するリスクが高い患者におけるタモキシフェンと組み合わせたN-(4-ヒドロキシフェニル)レチナミドの安全性、耐容性、およびレチノイド濃度の試験的な試験。」*J Clin Oncol.* 2000年1月; 18(2): 275~83。

30

【0501】

37. ファイン GL、リスマン JE、「ビタミンAの枯渇及び色素性網膜炎における光受容体変性: 等価光仮説」*Exp Eye Res.* 1993年9月; 57(3): 335~40。

【0502】

38. マキムラ H、ウェイ J、ドルアンロビー SE、リッチウチ V、グリーンズプーン S、「レチノール結合タンパク質の濃度は、健康な女性の性腺刺激ホルモンの濃度と関連して増加する」*Metabolism.* 2009年4月、58(4): 479~487。

40

【0503】

39. ヤン Qら、「血清レチノール結合タンパク質4は、肥満及び2型糖尿病におけるインスリン抵抗性に寄与している」*Nature.* 2005年7月21日; 436(7049): 356~62。

【0504】

40. キム SRら、「劣性シュタルガルト病モデルの網膜色素上皮細胞におけるリポフスチン色素のオールトランスレチナル二量体のシリーズ。」*PNAS.* 2007

50

年12月4日、第104巻、第49号、19273～8。

【0505】

41. ウー Yら、「ヒトの網膜において及び劣性シュタルガルト病のモデルにおいて顕著な新規リポスチンビスレチノイド」Journal of Biological Chemistry. 2009年7月24日、第284巻、第30号、20155～20166。

【0506】

42. F. G. ホルツら、「加齢黄斑変性に関連する網膜色素上皮の地図状萎縮の接合部におけるインビトロでの眼底自発蛍光の増加パターン。」Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 237(1999)、pp. 145～152。

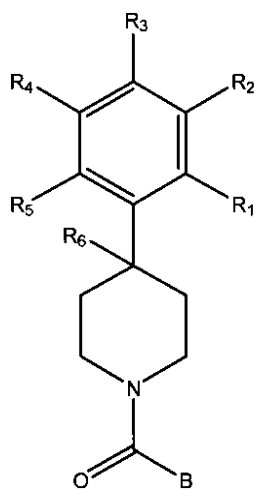
10

以下に、本願出願の当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

[1]

構造：

【化65】



20

(ここで、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、 CF_3 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 又は R_5 の2つ以上がH以外であり、

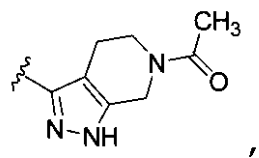
R_6 はH、OH又はハロゲンであり、及び

B は、置換又は無置換のヘテロ二環であり、

ここで、 R_1 が CF_3 であり、 R_2 がHであり、 R_3 がFであり、 R_4 がHであり、及び R_5 がHであるか、又は R_1 がHであり、 R_2 が CF_3 であり、 R_3 がHであり、 R_4 が CF_3 であり、及び R_5 がHであるか、又は R_1 がClであり、 R_2 がHであり、 R_3 がHであり、 R_4 がFであり、及び R_5 がHであるか、又は R_1 が CF_3 であり、 R_2 がHであり、 R_3 がFであり、 R_4 がHであり、及び R_5 がHであるか、又は R_1 が CF_3 であり、 R_2 がFであり、 R_3 がHであり、 R_4 がHであり、及び R_5 がHであるか、又は R_1 がClであり、 R_2 がFであり、 R_3 がHであり、 R_4 がHであり、及び R_5 がHである場合、Bは

40

【化66】



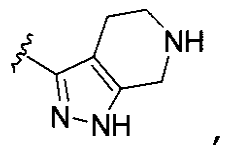
50

以外である)を有する化合物、或いはその薬学的に許容され得る塩。

[2]

R₁がCF₃であり、R₂がHであり、R₃がFであり、R₄がHであり、及びR₅がHであるか、又はR₁がHであり、R₂がCF₃であり、R₃がHであり、R₄がCF₃であり、及びR₅がHであるか、又はR₁がClであり、R₂がHであり、R₃がHであり、R₄がFであり、及びR₅がHであるか、又はR₁がCF₃であり、R₂がHであり、R₃がFであり、R₄がHであり、及びR₅がHであるか、又はR₁がCF₃であり、R₂がFであり、R₃がHであり、R₄がHであり、及びR₅がHであるか、又はR₁がClであり、R₂がFであり、R₃がHであり、R₄がHであり、及びR₅がHである場合、Bは、

【化67】

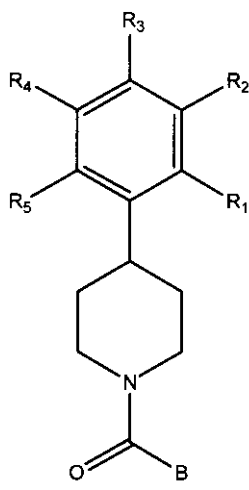


以外である [1] に記載の化合物、或いはその薬学的に許容され得る塩。

[3]

構造：

【化68】



を有する [1] 又は [2] に記載の化合物。

[4]

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅及びR₆は、それぞれ独立に、H、Cl、F又はCF₃である [1]、[2] 又は [3] に記載の化合物。

[5]

R₁はCF₃であり、R₂はFであり、R₃はFであり、R₄はHであり、及びR₅はHであるか、又は

R₁はCF₃であり、R₂はFであり、R₃はHであり、R₄はHであり、及びR₅はHであるか、又は

R₁はCF₃であり、R₂はFであり、R₃はHであり、R₄はFであり、及びR₅はHであるか、又は

R₁はCF₃であり、R₂はHであり、R₃はFであり、R₄はFであり、及びR₅はHであるか、又は

R₁はCF₃であり、R₂はHであり、R₃はHであり、R₄はHであり、及びR₅はFであるか、又は

R₁はCF₃であり、R₂はHであり、R₃はFであり、R₄はHであり、及びR₅は

10

20

30

40

50

Hであるか、又は

R_1 は CF_3 であり、 R_2 はHであり、 R_3 はHであり、 R_4 はClであり、及び R_5 はHであるか、又は

R_1 は CF_3 であり、 R_2 はClであり、 R_3 はHであり、 R_4 はHであり、及び R_5 はHであるか、又は

R_1 はHであり、 R_2 は CF_3 であり、 R_3 はHであり、 R_4 は CF_3 であり、及び R_5 はHであるか、又は

R_1 はClであり、 R_2 はHであり、 R_3 はHであり、 R_4 はFであり、及び R_5 はHであるか、又は

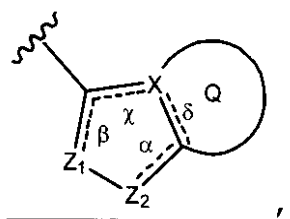
R_1 はClであり、 R_2 はFであり、 R_3 はHであり、 R_4 はHであり、及び R_5 はHである [4] に記載の化合物。

10

[6]

Bが、構造：

【化69】



20

(ここで、

、 、 及び はそれぞれ独立して存在しないか、又は存在し、存在する場合、それぞれは結合であり、

XはC又はNであり、

Z_1 はNであり、

Z_2 はN又は NR_7 であり、

ここで、 R_7 は、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又はオキシタンであり、

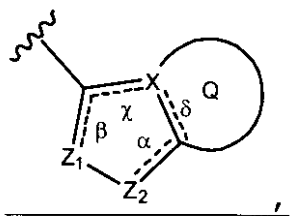
Qは、置換又は無置換の5、6又は7員環構造である)を有する [1] ~ [5] の何れか1つに記載の化合物。

30

[7]

Bが、構造：

【化70】



40

(ここで、

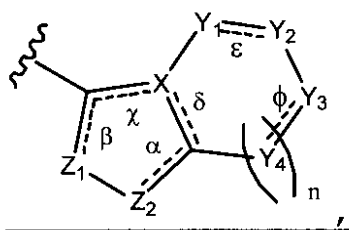
が存在する場合、 Z_1 及び Z_2 はNであり、XはNであり、 は存在し、 及び は存在せず、

が存在しない場合、 Z_1 はNであり、 Z_2 は $N-R_7$ であり、XはCであり、 と は存在し、 は存在しない)を有する [6] に記載の化合物。

[8]

Bが、構造：

【化71】



(ここで、
 n は、0 ~ 2 の整数であり、
 、 、 、 、 及び ϕ は、それぞれ独立して存在しないか、又は存在し、存在する場合、それぞれは結合であり、
 Z_1 はNであり、
 Z_2 はN又はN-R₇であり、
 ここで、R₇ はH、C₁ ~ C₁₀ アルキル又はオキセタンであり、
 X はC又はNであり、及び
 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 及び出現毎の Y_4 は、それぞれ独立に、CR₈、CH₂、又はN-R₉であり、

10

ここで、
 R₈ は、H、ハロゲン、OCH₃、CN、又はCF₃であり、及び
 R₉ は、H、CN、オキセタン、C₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、(C₁ ~ C₄ アルキル)(C₃ ~ C₆ シクロアルキル)、(C₁ ~ C₆ アルキル)-OCH₃、(C₁ ~ C₆ アルキル)-CF₃、C(O)-(C₁ ~ C₆ アルキル)、C(O)₂-(C₁ ~ C₆ アルキル)、C(O)-NH₂C(O)NH-(C₁ ~ C₆ アルキル)、C(O)-(C₆ アリール)、C(O)-(C₆ ヘテロアリール)、C(O)-ピロリジン、C(O)-ピペリジン、C(O)-ピペラジン、(C₁ ~ C₆ アルキル)-CO₂H、(C₁ ~ C₆ アルキル)-CO₂(C₁ ~ C₆ アルキル)又はSO₂-(C₁ ~ C₆ アルキル)である)を有する[7]に記載の化合物。

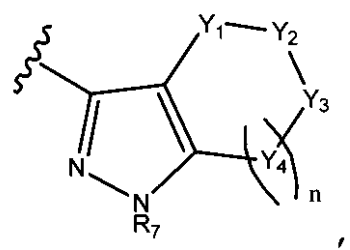
20

[9]

Bが、構造：

30

【化72】



(ここで、
 n は、0であり、
 R₇ は、H、C₁ ~ C₄ アルキル又はオキセタンであり、
 Y_1 及び Y_3 は、それぞれCH₂であり、及び
 Y_2 は、N-R₉であり、

40

ここで、
 R₉ は、H、CN、オキセタン、C₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、(C₁ ~ C₄ アルキル)(C₃ ~ C₆ シクロアルキル)、(C₁ ~ C₆ アルキル)-OCH₃、(C₁ ~ C₆ アルキル)-CF₃、C(O)-(C₁ ~ C₆ アルキル)、C(O)₂-(C₁ ~ C₆ アルキル)、C(O)-NH₂C(O)NH-(C₁ ~ C₆ アルキル)、C(O)-(C₆ アリール)、C(O)-(C₆ ヘテロアリール)、C(O)-ピロリ

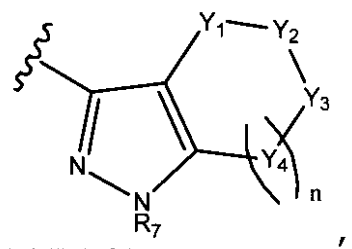
50

ジン、 $C(O)$ -ピペリジン、 $C(O)$ -ピペラジン、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) - CO_2$
 H 、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) - CO_2 (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 又は $SO_2 - (C_1 \sim C_6$
 $\text{アルキル})$ である) を有する [8] に記載の化合物。

[1 0]

B が、構造 :

【化 7 3】



10

(ここで、

n は、1 であり、

R_7 は、 H 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又はオキセタンであり、

Y_1 、 Y_2 及び Y_4 は、それぞれ CH_2 であり、及び

Y_3 は、 $N - R_9$ であり、

ここで、

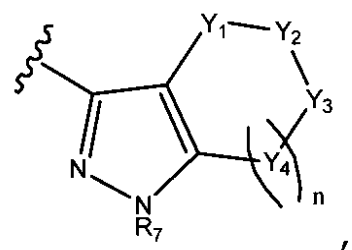
R_9 は、 H 、 CN 、オキセタン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、
 $(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}) (C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) - OC$
 H_3 、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) - CF_3$ 、 $C(O) - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $C(O)$
 $_2 - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $C(O) - NH_2 C(O) NH - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$
 $C(O) - (C_6 \text{ アリール})$ 、 $C(O) - (C_6 \text{ ヘテロアリール})$ 、 $C(O) - \text{ピロリ}$
 ジン 、 $C(O) - \text{ピペリジン}$ 、 $C(O) - \text{ピペラジン}$ 、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) - CO_2$
 H 、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) - CO_2 (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 又は $SO_2 - (C_1 \sim C_6$
 $\text{アルキル})$ である) を有する [8] に記載の化合物。

20

[1 1]

B が、構造 :

【化 7 4】



30

(ここで、

n は、1 であり、

R_7 は、 H 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又はオキセタンであり、

Y_1 、 Y_3 及び Y_4 は、それぞれ CH_2 であり、及び

Y_2 は、 $N - R_9$ であり、

ここで、

R_9 は、 H 、 CN 、オキセタン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、
 $(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル}) (C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) - OC$
 H_3 、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) - CF_3$ 、 $C(O) - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $C(O)$
 $_2 - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $C(O) - NH_2 C(O) NH - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$
 $C(O) - (C_6 \text{ アリール})$ 、 $C(O) - (C_6 \text{ ヘテロアリール})$ 、 $C(O) - \text{ピロリ}$

40

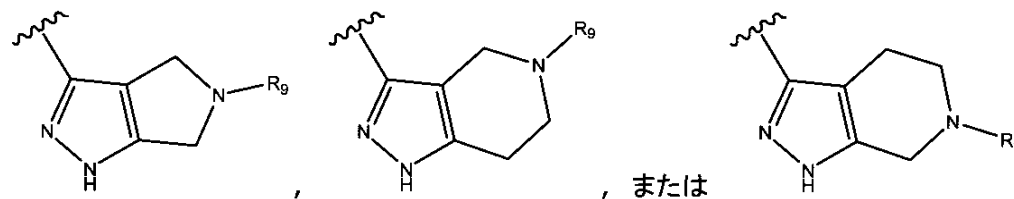
50

ジン、 $C(O)$ -ピペリジン、 $C(O)$ -ピペラジン、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) - CO_2H$ 、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}) - CO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 又は $SO_2 - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ である) を有する [8] に記載の化合物。

[1 2]

B が、構造：

【化 7 5】



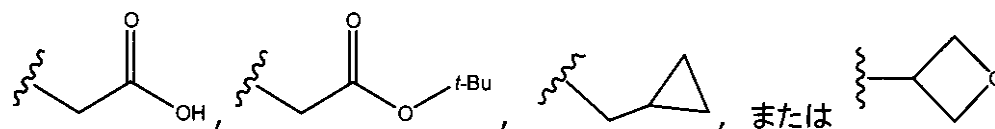
10

を有する [9] ~ [1 1] の何れか 1 つに記載の化合物。

[1 3]

R_9 が、 H 、 CN 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $t-Bu$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2C(CH_3)_3$ 、 CH_2CF_3 、 $CH_2CH_2CF_3$ 、 CH_2OCH_3 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、

【化 7 6】



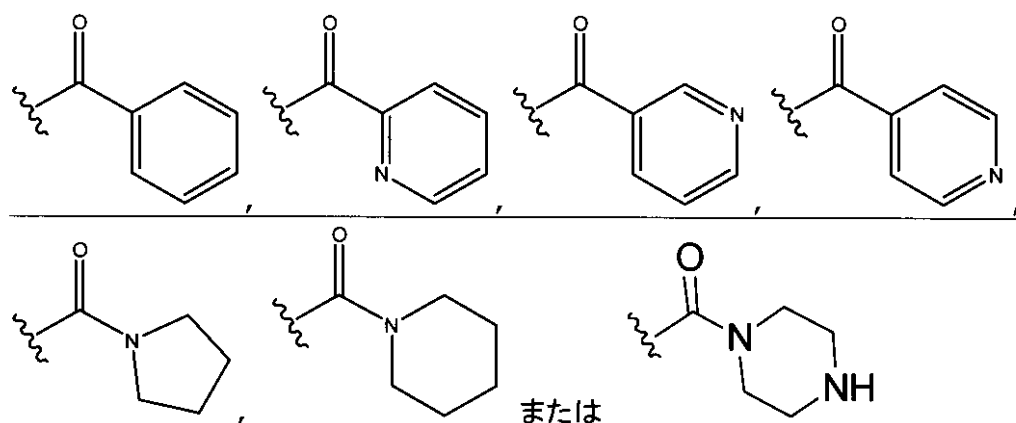
20

である [1 2] に記載の化合物。

[1 4]

R_9 が、 $SO_2 - CH_3$ 、 $C(O) - CH_3$ 、 $C(O) - CH_2CH_3$ 、 $C(O) - CH_2CH_2CH_3$ 、 $C(O) - CH(CH_3)_2$ 、 $C(O) - CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $C(O) - t-Bu$ 、 $C(O) - OCH_3$ 、 $C(O) - NHCH_3$ 、

【化 7 7】



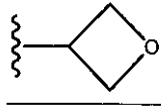
40

である [1 2] に記載の化合物。

[1 5]

R_7 が、 H 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、又は

【化78】

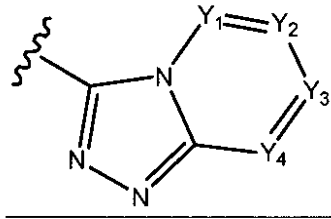


である [9] ~ [1 1] の何れか 1 つに記載の化合物。

[1 6]

B が、構造：

【化79】



10

(ここで、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 及び Y_4 は、それぞれ独立に CR_8 又は N であり、

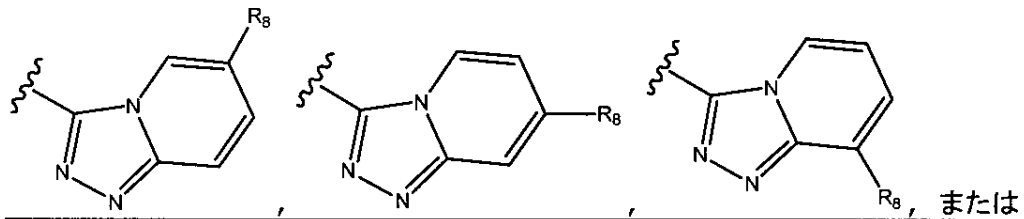
ここで、各 R_8 は、独立に H、ハロゲン、 OCH_3 、CN、又は CF_3 である) を有する [8] に記載の化合物。

20

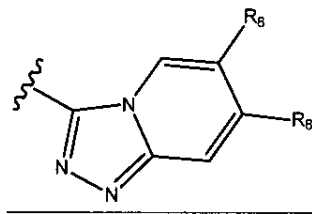
[1 7]

B が、構造：

【化80】



30



を有する [1 6] に記載の化合物。

40

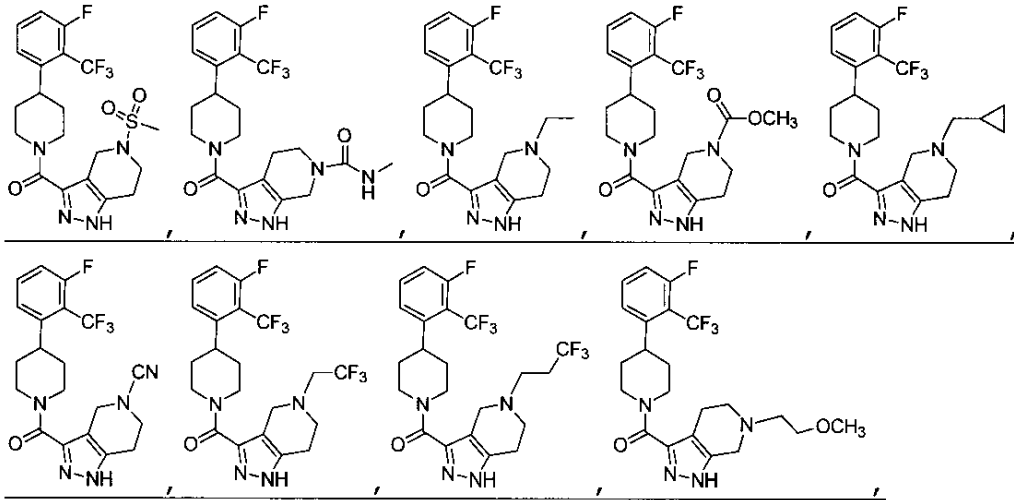
[1 8]

各 R_8 が、CN 又は OCH_2 である [1 7] に記載の化合物。

[1 9]

構造：

【化 8 1 - 1】

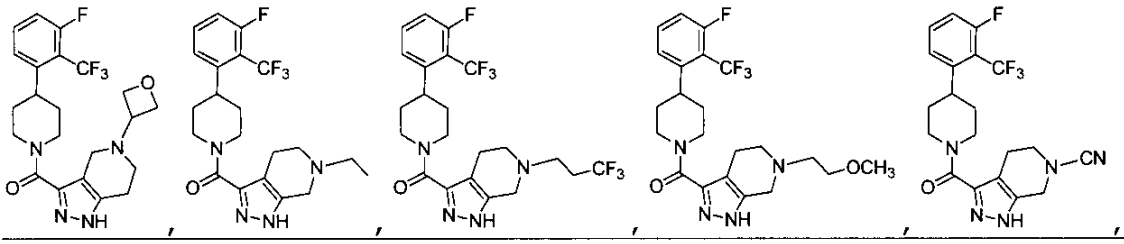


10

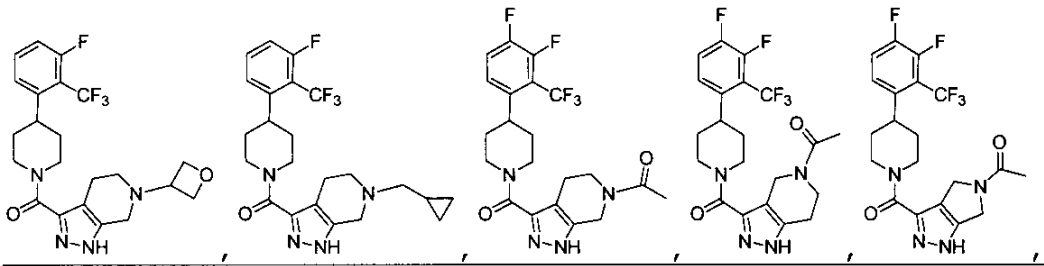
(つづ)

【化 8 1 - 2】

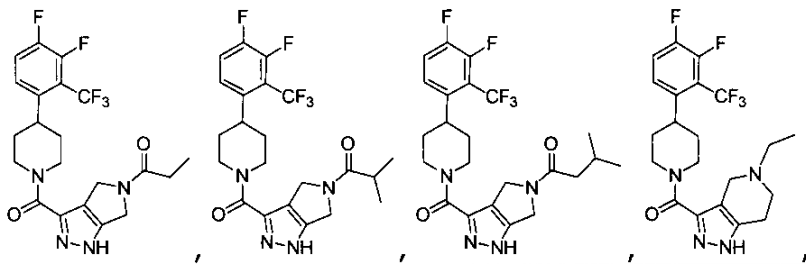
(つづき)



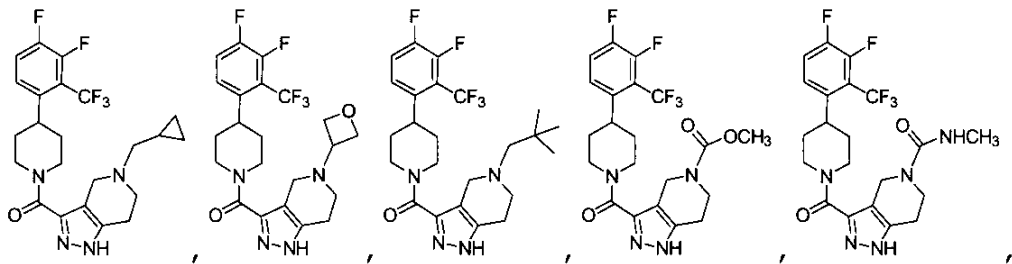
10



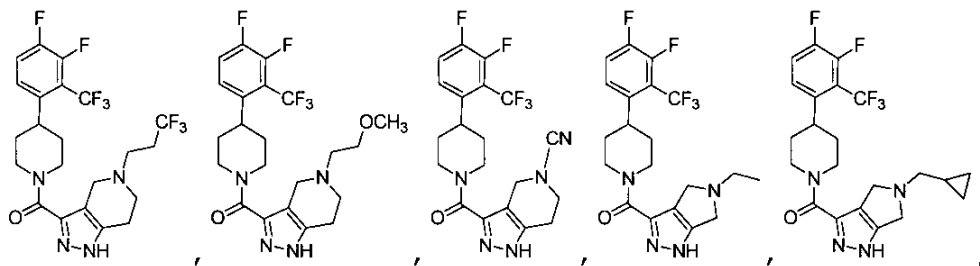
20



30



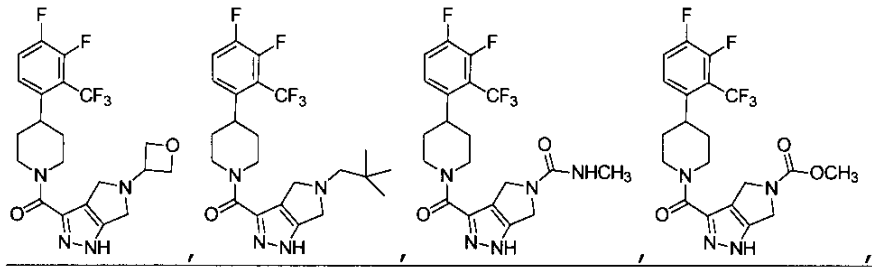
40



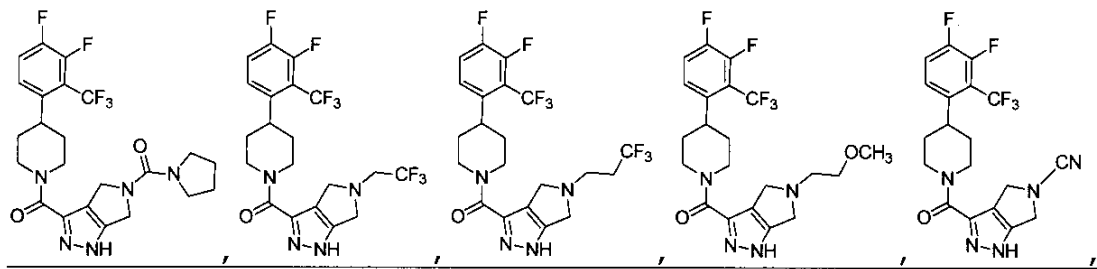
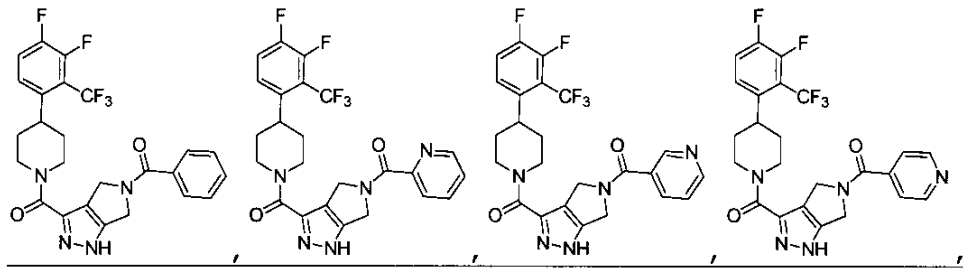
(つづく)

【化 8 1 - 3】

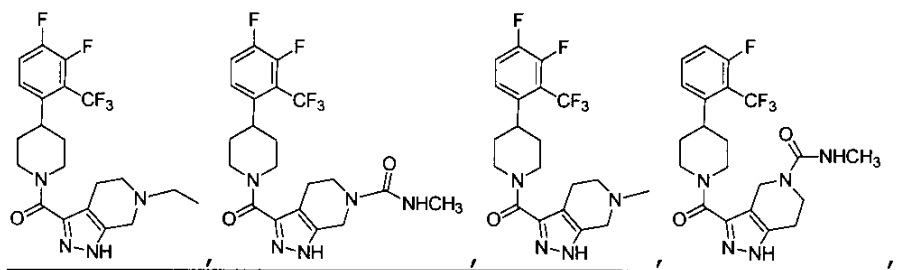
(つづき)



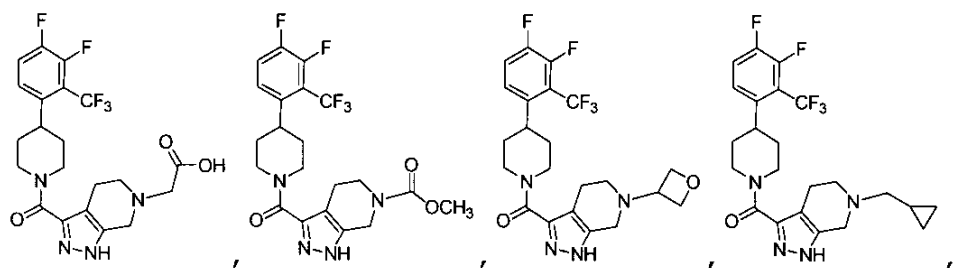
10



20



30

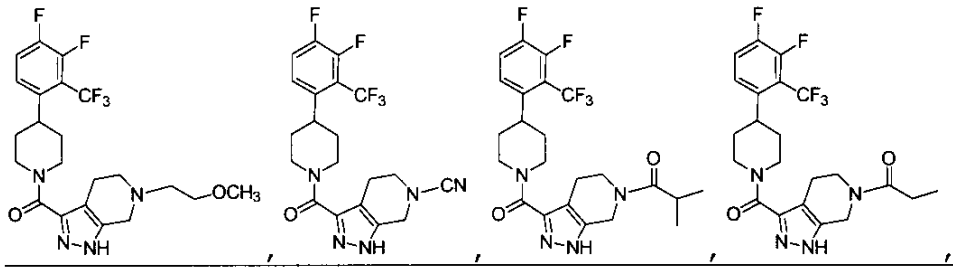


40

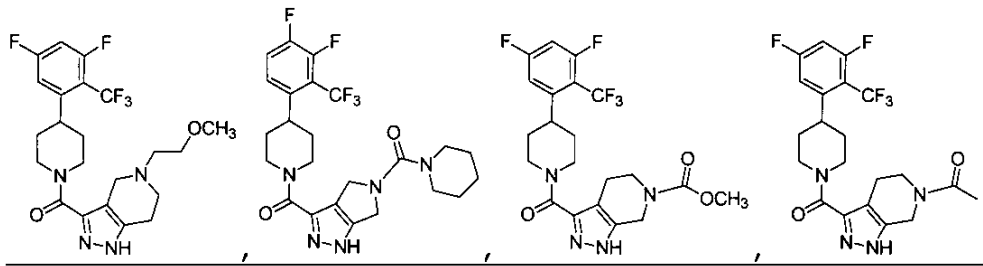
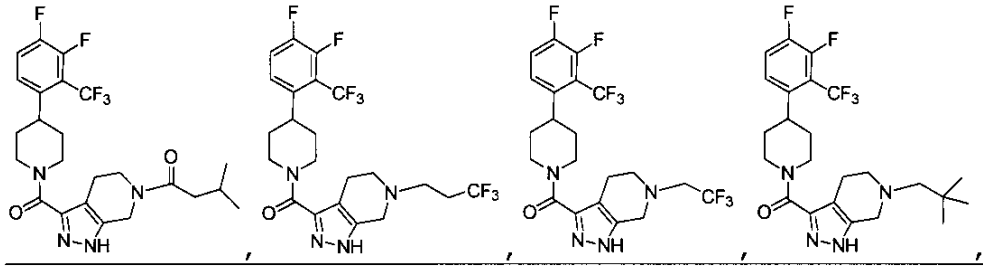
(つづく)

【化 8 1 - 4】

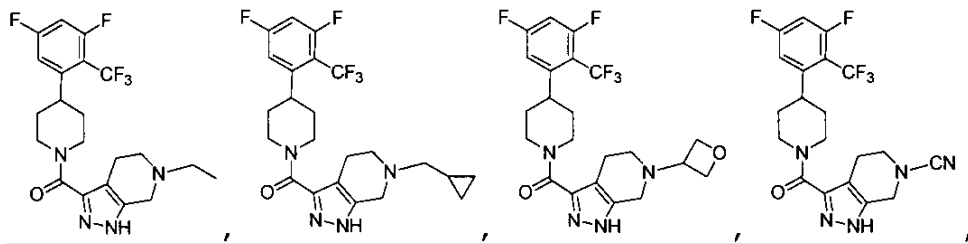
(つづき)



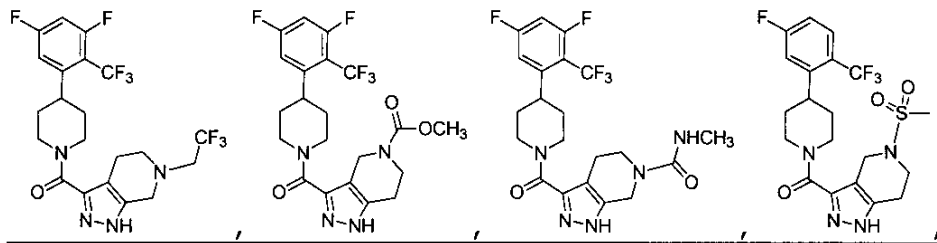
10



20



30

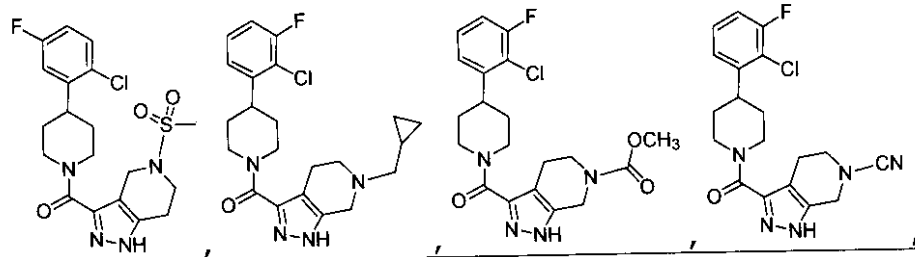


(つづく)

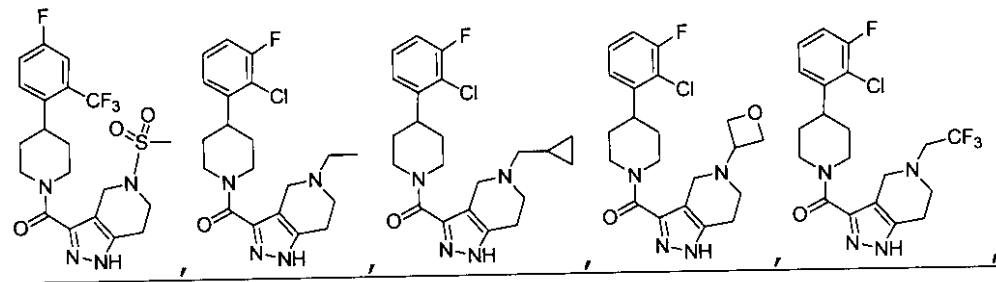
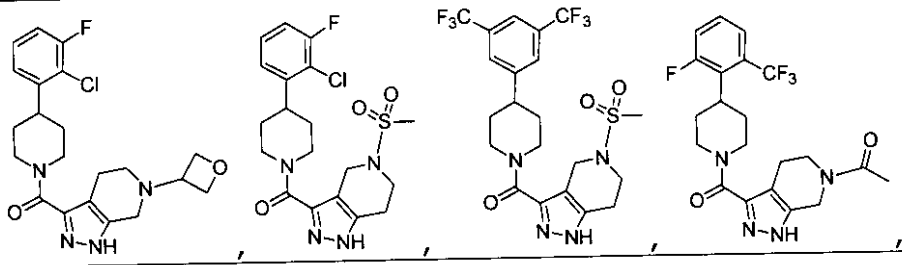
40

【化 8 1 - 5】

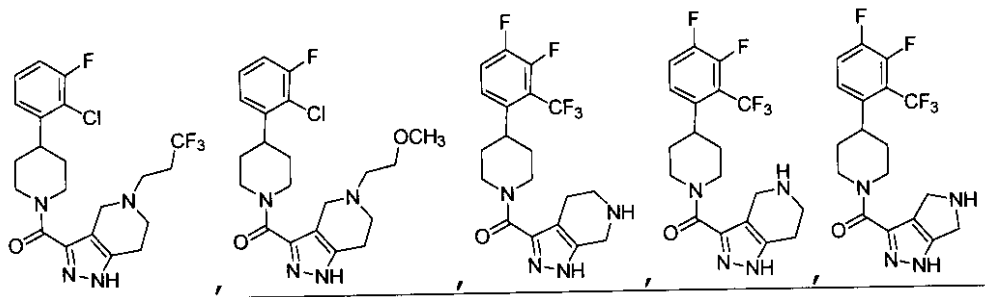
(つづき)



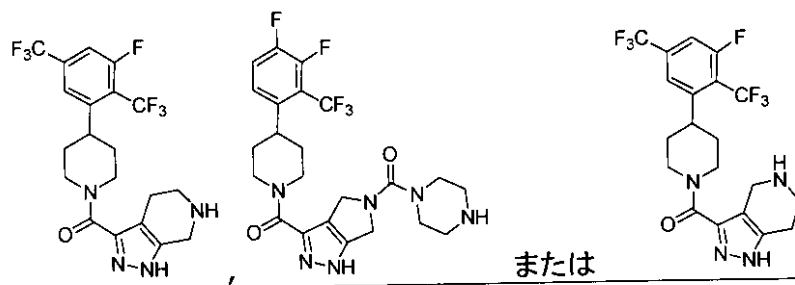
10



20



30



または

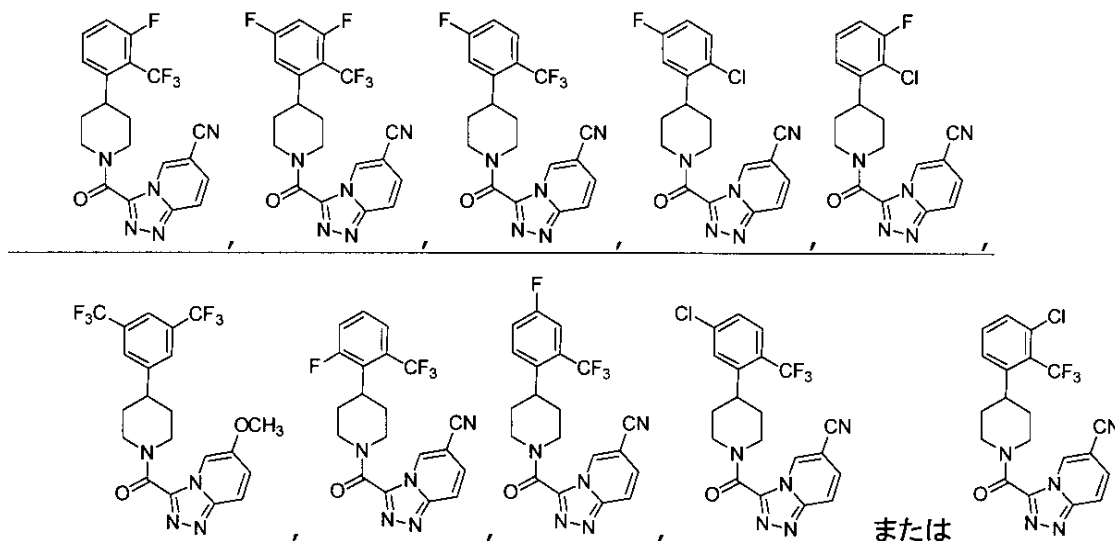
40

を有する [1 3] 又は [1 4] に記載の化合物、又は当該化合物の薬学的に許容され得る塩。

[2 0]

構造：

【化 8 2】

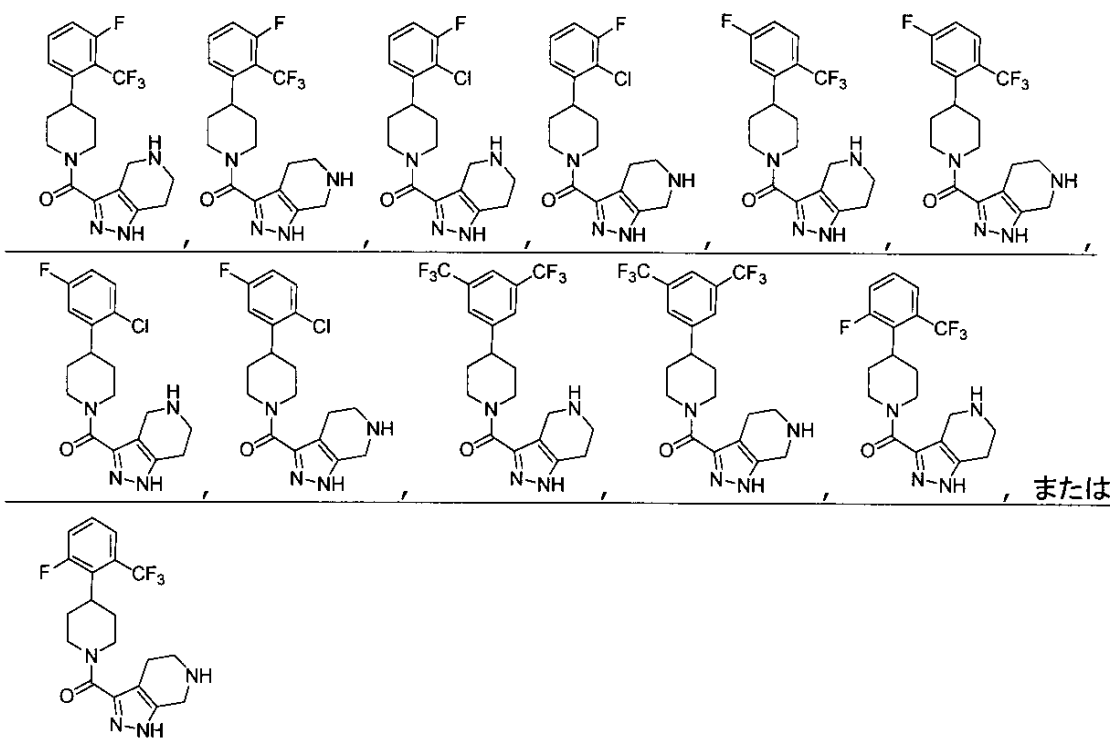


を有する [1 8] に記載の化合物、又は当該化合物の薬学的に許容され得る塩。

[2 1]

構造：

【化 8 3】



を有する [1] に記載の化合物、又は当該化合物の薬学的に許容され得る塩。

[2 2]

[1] ~ [2 1] の何れか 1 つに記載の化合物及び薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物。

[2 3]

網膜での過剰なりポフスチンの蓄積によって特徴づけられる疾患に苦しんでいる治療対象体における当該疾患を治療するための方法であって、有効量の [1] ~ [2 1] の何れか 1 つに記載の化合物又は [2 2] に記載の組成物を前記治療対象体に投与することを含む方法。

[2 4]

前記疾患は、ビスレチノイド媒介黄斑変性によって更に特徴づけられる [2 3] に記載の方法。

[2 5]

前記化合物の量は、治療対象体において R B P 4 の血清濃度を低下させるか、又は治療対象体においてリポフスチン中のビスレチノイドの網膜濃度を低下させるのに有効なものである、[2 3] 又は [2 4] に記載の方法。

[2 6]

前記ビスレチノイドは A 2 E、イソ A 2 E、A 2 - D H P - P E、又は a t R A L ジ - P E である [2 4] 又は [2 5] に記載の方法。

[2 7]

網膜における過剰なリポフスチンの蓄積によって特徴づけられる前記疾患は、加齢黄斑変性、乾性（萎縮型）加齢黄斑変性、シュタルガルト病、ベスト病、成人卵黄様黄斑症、又はシュタルガルト様黄斑ジストロフィーである [2 3] ~ [2 6] の何れか 1 つに記載の方法。

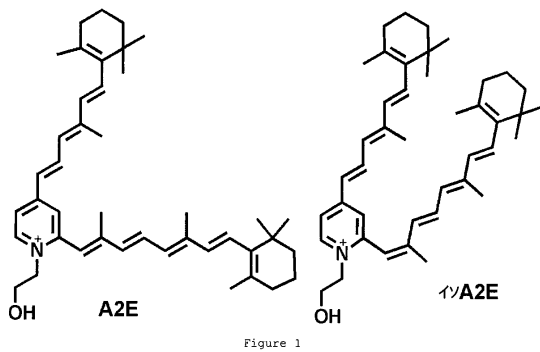
[2 8]

前記治療対象体は哺乳動物である [2 3] ~ [2 7] の何れか 1 つに記載の方法。

10

【 図 1 】

図 1



【 図 2 】

図 2

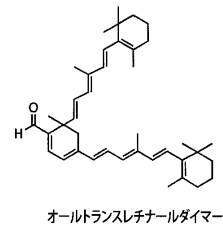
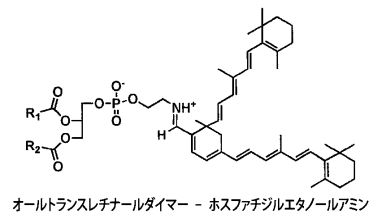


Figure 2

【 図 3 】

図 3

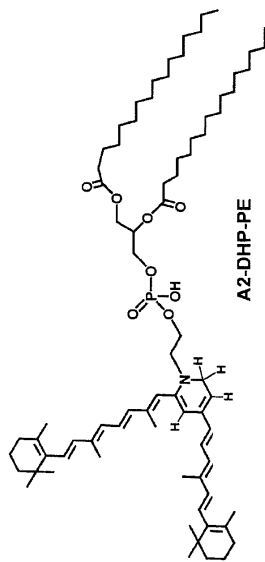


Figure 3

【 図 4 】

図 4

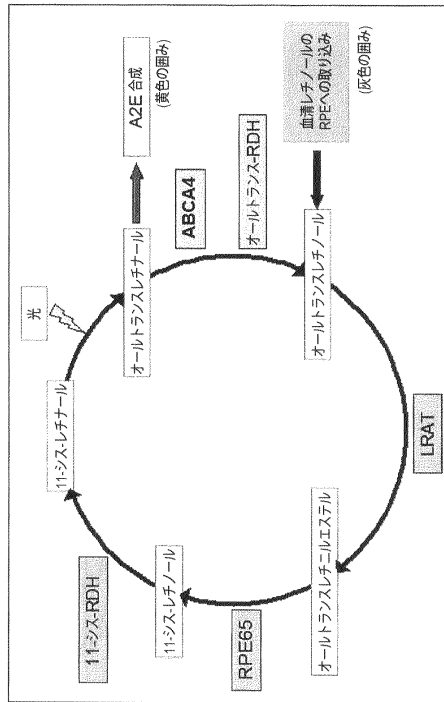


Figure 4

【 図 5 】

図 5

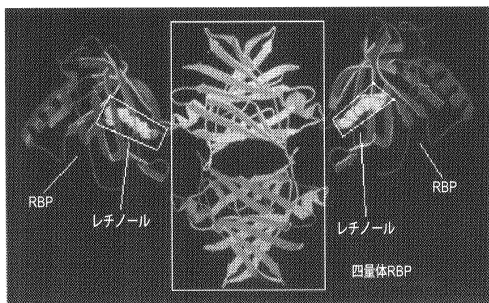


Figure 5

【 図 6 】

図 6

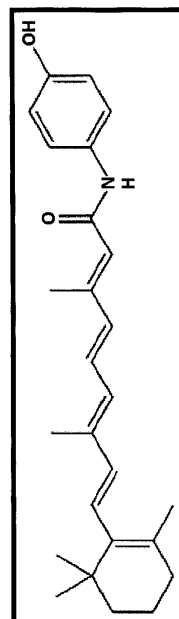


Figure 6

【 図 7 】

図 7

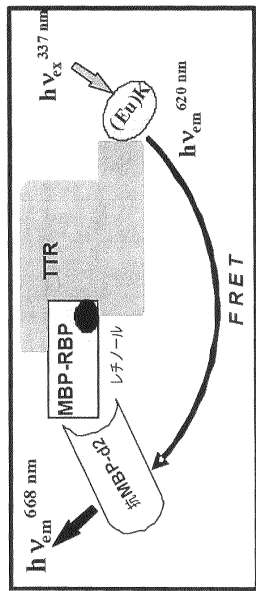


Figure 7

【 図 8 】

図 8

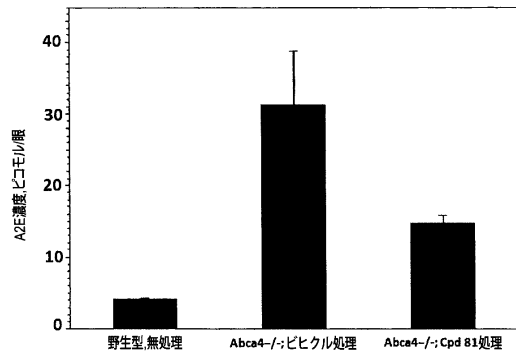


Figure 8

【 図 9 】

図 9

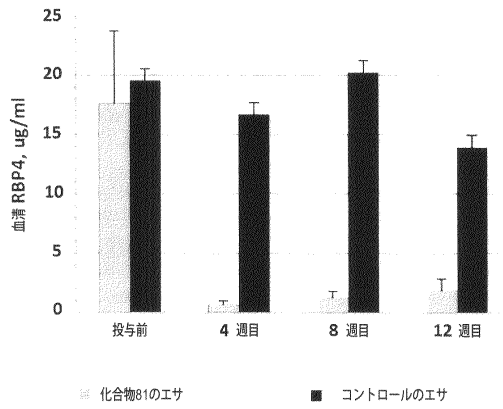


Figure 9

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 27/02 (2006.01) A 6 1 K 31/454
 A 6 1 K 31/454
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 P 27/02
- (72)発明者 フリーマン、エミリー
 アメリカ合衆国、ニューヨーク州 1 2 2 0 3、アルバニー、コーポレート・サークル 2 6、アルバニー・モレキュラー・リサーチ・インコーポレーテッド内
- (72)発明者 チョッフィ、クリストファー
 アメリカ合衆国、ニューヨーク州 1 2 2 0 3、アルバニー、コーポレート・サークル 2 6、アルバニー・モレキュラー・リサーチ・インコーポレーテッド内
- (72)発明者 ジョンソン、グラハム
 アメリカ合衆国、ニューハンプシャー州 0 3 2 6 9、サンボートン、レイクサイド・ドライブ 3
- (72)発明者 アリクメッツ、ランド
 アメリカ合衆国、ニューヨーク州 1 2 5 2 0、コーンウォール・オン・ハドソン、メイプル・ロード 2 0 0
- (72)発明者 チェン、ピング
 アメリカ合衆国、ニューヨーク州 1 2 2 0 3、アルバニー、コーポレート・サークル 2 6、アルバニー・モレキュラー・リサーチ・インコーポレーテッド内
- (72)発明者 コンロン、マイケル
 アメリカ合衆国、ニューヨーク州 1 2 2 0 3、アルバニー、コーポレート・サークル 2 6、アルバニー・モレキュラー・リサーチ・インコーポレーテッド内
- (72)発明者 チュ、レイ
 アメリカ合衆国、ニューヨーク州 1 2 2 0 3、アルバニー、コーポレート・サークル 2 6、アルバニー・モレキュラー・リサーチ・インコーポレーテッド内

審査官 水島 英一郎

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 1 3 / 1 6 6 0 3 7 (WO, A 1)
 特表 2 0 0 9 - 5 0 2 8 5 9 (JP, A)
 国際公開第 2 0 1 4 / 1 3 3 1 8 2 (WO, A 1)
 国際公開第 2 0 1 4 / 1 5 2 0 1 3 (WO, A 1)
 RN 1581975-74-7, 2 0 1 4 年 4 月 8 日
 RN 1578332-30-5, 2 0 1 4 年 4 月 1 日

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C 0 7 D
 C A p l u s (S T N)
 R E G I S T R Y (S T N)