

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6713465号
(P6713465)

(45) 発行日 令和2年6月24日 (2020.6.24)

(24) 登録日 令和2年6月5日 (2020.6.5)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 I O 6 H

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 P 31/20 (2006.01)

A 6 1 K 31/444

A 6 1 P 31/20

請求項の数 19 (全 176 頁)

(21) 出願番号 特願2017-534909 (P2017-534909)
 (86) (22) 出願日 平成27年12月30日 (2015.12.30)
 (65) 公表番号 特表2018-500372 (P2018-500372A)
 (43) 公表日 平成30年1月11日 (2018.1.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/068099
 (87) 国際公開番号 W02016/109689
 (87) 国際公開日 平成28年7月7日 (2016.7.7)
 審査請求日 平成30年12月26日 (2018.12.26)
 (31) 優先権主張番号 62/163,150
 (32) 優先日 平成27年5月18日 (2015.5.18)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/097,835
 (32) 優先日 平成26年12月30日 (2014.12.30)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 514139418
 ノヴィラ・セラピューティクス・インコー
 ポレイテッド
 アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 19
 477, スプリングハウス, メールスト
 ップ エスエイチ 22-2-1, ウェル
 シュ アンド マッキーン ローズ
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100095360
 弁理士 片山 英二
 (74) 代理人 100093676
 弁理士 小林 純子
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄

最終頁に続く

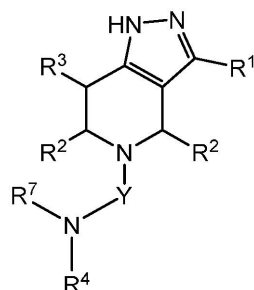
(54) 【発明の名称】 B型肝炎感染症治療のための誘導体及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I I I の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【化 3】



I I I

[式中、Yは、-C(O)-又は-SO₂-であり、

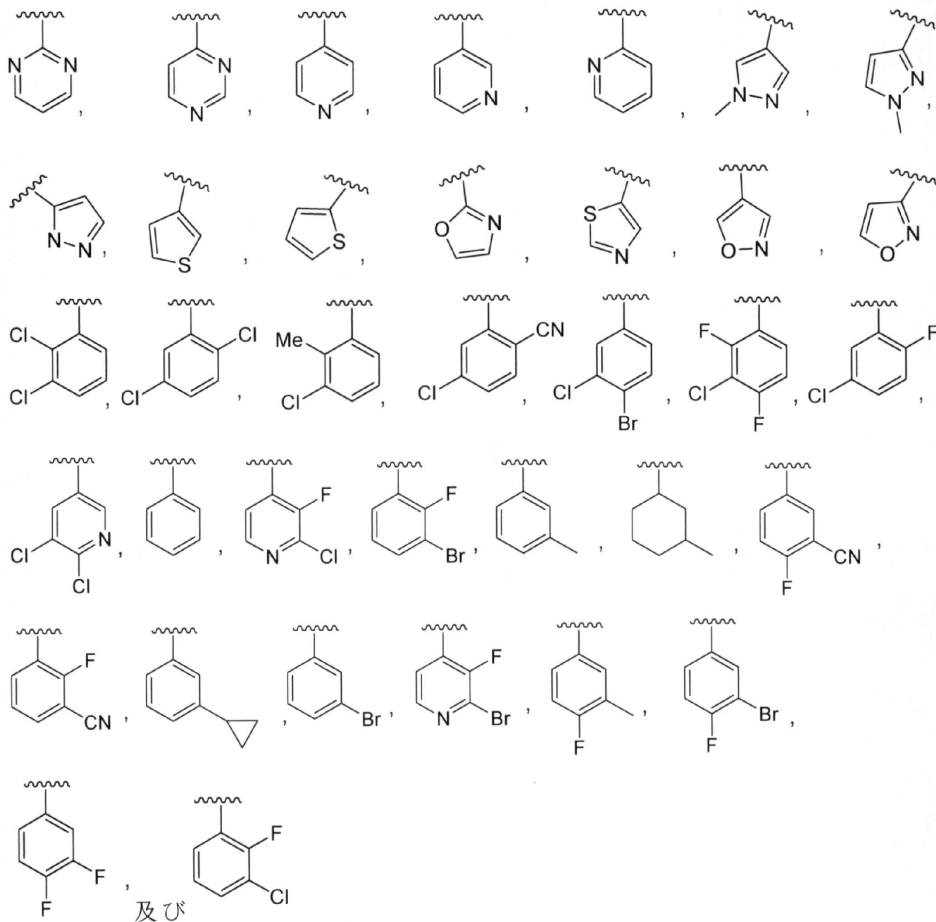
R¹は、C₆~C₁₂-アリール又はC₁~C₉-ヘテロアリールであり、ここで、アリール及びヘテロアリールは、-OH、ハロ、C₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-ハロアルキル、-O-C₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-アルキル-OH、CN、及びC(O)Hからそれぞれ独立して選択される、1つ又は2つの基で置換されていてもよく、

R²は、それぞれの発生部位で、H、-OH、ハロ、C₁~C₆-アルキル、C₁~C

R³ は、H、-OH、ハロ、C₁ ~ C₆ - アルキル、C₁ ~ C₆ - ハロアルキル、-O-C₁ ~ C₆ - アルキル、及び C₁ ~ C₆ - アルキル-OH から選択され、

【化 7】





10

20

から選択され、

R^7 は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ -アルキル- OH から選択される
]

【請求項 2】

Y は、 $-C(O)-$ である、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 3】

R^1 は、 C_6 -アリール、ピリミジニル、ピリジニル、ピラゾリル、チオフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、又はピロリルであり、これらのうちの任意の基は、 $-OH$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル- OH 、 CN 、及び $C(O)H$ から独立して選択される、1つ又は2つの基で置換されていていてもよい、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 は、 C_6 -アリール、ピリミジニル、ピリジニル、ピラゾリル、チオフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、又はピリダジニルであり、これらのうちの任意の基は、 $-OH$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル- OH 、 CN 、及び $C(O)H$ から独立して選択される、1つ又は2つの基で置換されていていてもよい、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 5】

R^2 は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ -アルキル- OH であり、 R^3 は、 H 又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R^4 は、以下の式で表される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

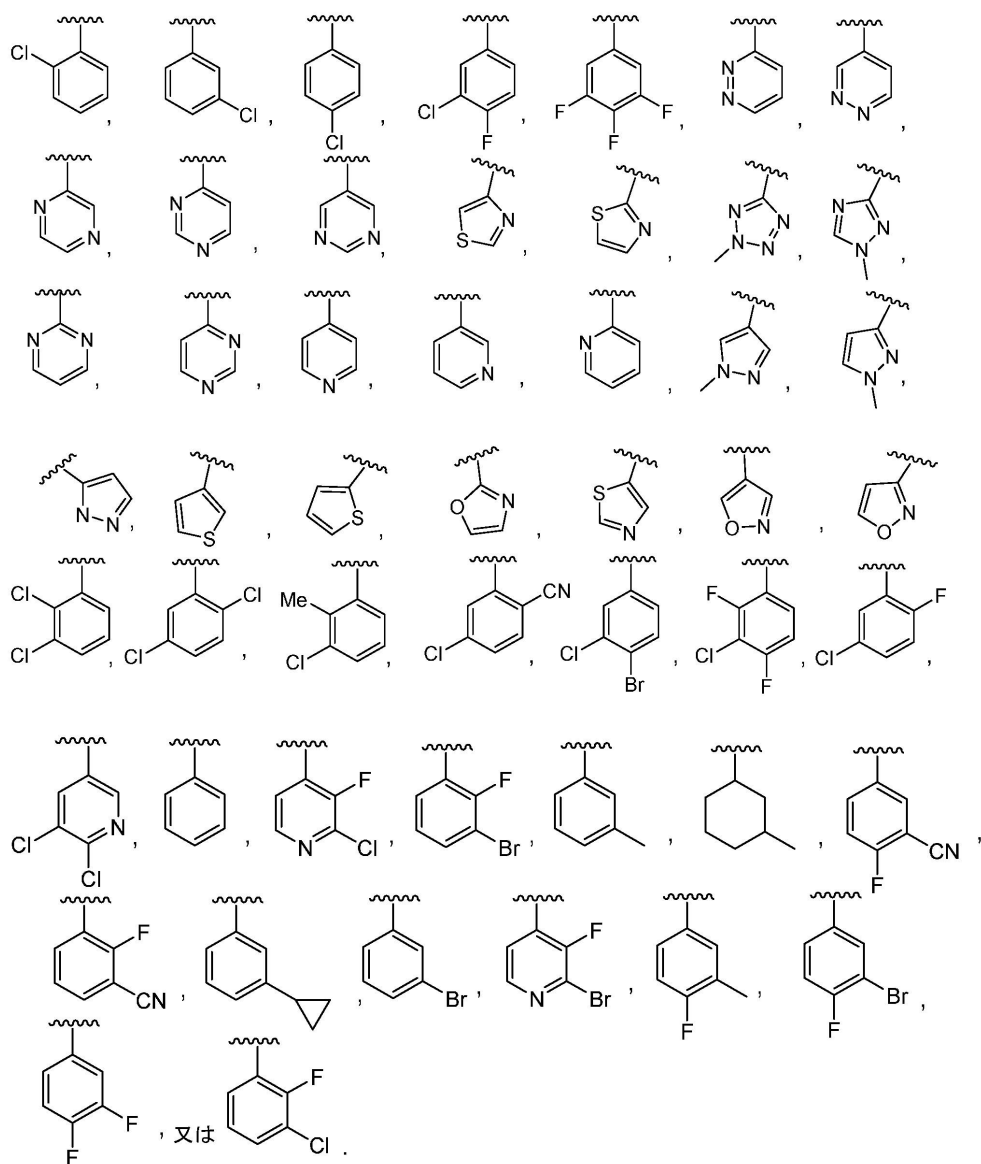
[illegible]

10

R⁴ は、以下の式で表される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【化 5】



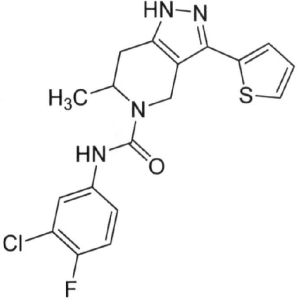
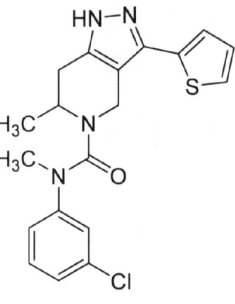
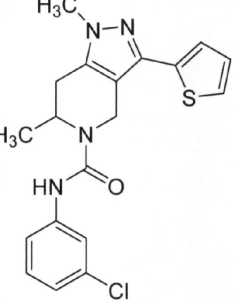
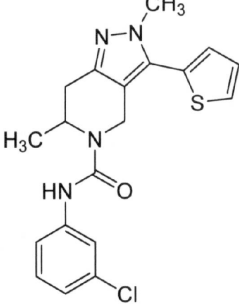
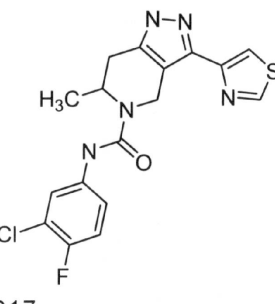
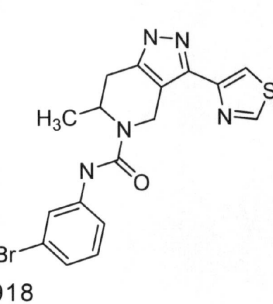
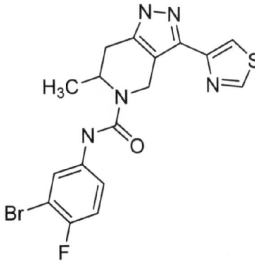
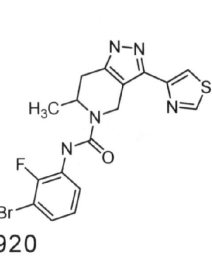
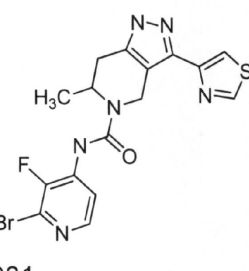
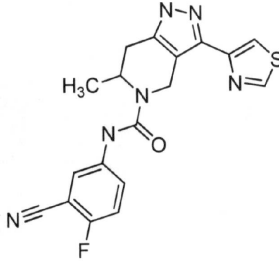
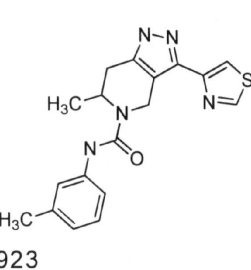
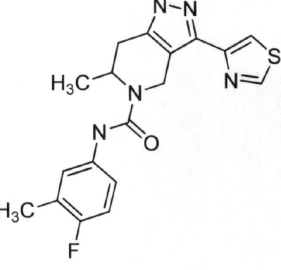
【化 200】

 317	 756	 754
 753	 819	 820 (851)
 821 (852)	 822	 823 (853)
 824 (854)	 825	 826 (855)

10

20

30

 <p>857 (856)</p>	 <p>830</p>	 <p>831</p>
 <p>832</p>	 <p>917</p>	 <p>918</p>
 <p>919</p>	 <p>920</p>	 <p>921</p>
 <p>922</p>	 <p>923</p>	 <p>924</p>

及びこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される担体と共に含む、医薬組成物。

【請求項 10】

H B V 感染の治療に用いられる、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 11】

H B V DNA 含有粒子又は H B V RNA 含有粒子の形成又は存在の阻害又は低減に用いられる、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 12】

H B V ポリメラーゼ阻害剤、免疫調節剤、ペグ化インターフェロン、ウイルス侵入阻害

10

20

30

40

50

剤、ウイルス成熟阻害剤、文献記載のカプシドアセンブリ調節剤、逆転写酵素阻害剤、シクロフィリン／TNF阻害剤、TLRアゴニスト、HBVワクチン、及び異なる又は未知の機構の薬剤、並びにそれらの組み合わせからなる群から選択される、少なくとも1種類の追加の治療剤と組み合わせて用いられる、請求項10又は11に記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記治療剤は、逆転写酵素阻害剤であり、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、ddA、スタブジン、ラミブジン、アバカビル、エムトリシタビン、エンテカビル、アブリシタビン、アテビラピン、リバビリン、アシクロビル、ファムシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、パルガンシクロビル、テノホビル、アデフォビル、PMPA、シドフォビル、エファビレンツ、ネビラピン、デラビルジン、及びエトラビリンのうちの少なくとも1種類である、請求項12に記載の医薬組成物。

10

【請求項14】

前記治療剤は、TLRアゴニストであり、該TLRアゴニストは、SM360320(9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシ-エトキシ)アデニン)及びAZD8848(メチル[3-(3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル][3-(4-ホルホルニル)プロピル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート)からなる群から選択される、TLR-7アゴニストである、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項15】

前記治療剤は、インターフェロン(IFN-)、インターフェロン(IFN-)、インターフェロン(IFN-)、及びインターフェロン(IFN-)からなる群から選択されるインターフェロンである、請求項12に記載の医薬組成物。

20

【請求項16】

前記インターフェロンは、インターフェロン-2a、インターフェロン-2b、又はインターフェロン-n1である、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記インターフェロン-2a又は前記インターフェロン-2bは、ペグ化されている、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項18】

少なくとも1種類のHBVワクチン、ヌクレオシドHBV阻害剤、インターフェロン、又はそれらの任意の組み合わせと組み合わせて用いられる、請求項10～17のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項19】

前記HBVワクチンは、RECOMBIVAX HB、ENGERIX-B、ELOVAC B、GENEVAC-B、及びSHANVAC Bからなる群から選択される、請求項18に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

40

本願は、2014年12月30日に出願された米国仮出願第62/097,835号及び2015年5月18日に出願された米国仮出願第62/163,150号に対する優先権を主張する。これらの仮出願の内容は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【背景技術】

【0002】

慢性肝炎B型ウイルス(HBV)への感染は重要な世界的健康問題であり、世界人口の5%以上が感染している(世界中で3億5千万人以上、米国内では125万人の患者)。

【0003】

予防的なHBVワクチンが存在するものの、慢性HBV感染の負担は、発展途上国の大

50

部分では治療選択肢が最適とは言えず、また新たな感染の割合が依然高いことから、重要な未解決の世界的な医療上の問題であり続けている。現在の治療法では治療することはなく、2種類の薬剤（インターフェロン 及びヌクレオシド類似体/ウイルスポリメラーゼ阻害剤）のみに限定される、薬剤耐性、低い有効性、忍容性の問題によりその効果は限定される。HBVの治癒率が低いのは、少なくとも一部では、単一の抗ウイルス剤によりウイルス産生を完全に抑制することが困難であるとの事実に起因する。しかしながら、HBV DNAの持続的な抑制は、肝臓疾患の進行を遅らせ、肝細胞癌の防止につながる。HBV感染患者の現在の治療目標は、血清中のHBVのDNAを低いレベル、又は検出不能なレベルにまで低減させ、最終的には肝硬変及び肝細胞癌の発症を低下又は防止することにある。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

当該技術分野では、ウイルス産生の抑制を増加させることができ、HBV感染を治療、寛解、及び/又は予防することができる治療剤が必要とされている。単独療法として、又は他のHBV治療若しくは補助的治療との併用で、HBV感染患者にそのような治療剤を投与することにより、ウイルス量の大幅な減少、予後の改善、疾患進行の減少、及びセロコンバージョン率の向上がもたらされる。

【課題を解決するための手段】

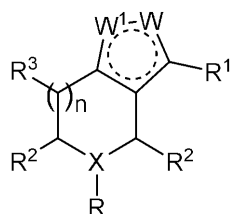
【0005】

20

本明細書では、HBV感染の治療を必要とする対象における、該治療のために有用な化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供され、該化合物は以下の構造を有する。

【0006】

【化1】



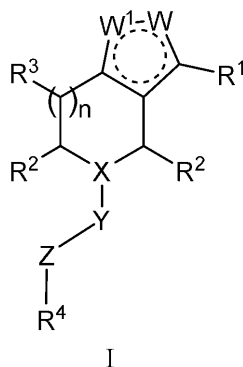
30

【0007】

一態様において、本明細書において提供するのは、以下の式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【0008】

【化2】



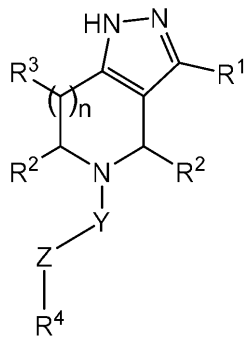
40

【0009】

一実施形態において、式Iの化合物は、以下の式IIの化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【0010】

【化 3】



I I

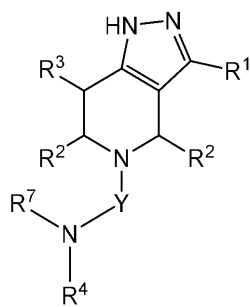
10

【 0 0 1 1】

別の実施形態において、式 I の化合物は、以下の式 I I I の化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 1 2】

【化 4】



I I I

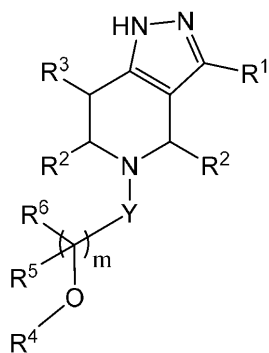
20

【 0 0 1 3】

別の実施形態において、式 I の化合物は、以下の式 I V の化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 1 4】

【化 5】



I V

40

【 0 0 1 5】

別の態様では、式 I、I I、I I I、又は I V の化合物又はその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される担体と共に含む、医薬組成物を本明細書において提供する。

【 0 0 1 6】

一態様では、H B V 感染の治療の必要性がある個体において、該治療を行う方法であって、治療有効量の式 I、I I、I I I、若しくは I V の化合物又はその薬学的に許容される塩を、該個体に投与することを含む、方法を本明細書において提供する。

50

【 0 0 1 7 】

別の態様では、H B V 感染の根絶の必要性がある個体において、該根絶を行う方法であって、治療有効量の式 I、I I、I I I、若しくは I V の化合物又はその薬学的に許容される塩を、該個体に投与することを含む、方法を本明細書において提供する。

【 0 0 1 8 】

別の態様では、H B V 感染に関連するウイルス量の低減の必要性がある個体において、該低減を行う方法であって、治療有効量の式 I、I I、I I I、若しくは I V の化合物又はその薬学的に許容される塩を、該個体に投与することを含む、方法を本明細書において提供する。

【 0 0 1 9 】

別の態様では、H B V 感染の再発の低減の必要性がある個体において、該再発の低減を行う方法であって、治療有効量の式 I、I I、I I I、若しくは I V の化合物又はその薬学的に許容される塩を、該個体に投与することを含む、方法を本明細書において提供する。

【 0 0 2 0 】

別の態様では、H B V D N A 含有粒子又は H B V R N A 含有粒子の形成の阻害、又はその存在の低減の必要性がある個体において、該阻害又は該低減を行う方法であって、治療有効量の式 I、I I、I I I、若しくは I V の化合物又はその薬学的に許容される塩を、該個体に投与することを含む、方法を本明細書において提供する。

【 0 0 2 1 】

別の態様では、H B V 感染の有害な生理学的影響の低減の必要性がある個体において、該有害な生理学的影響の低減を行う方法であって、治療有効量の式 I、I I、I I I、若しくは I V の化合物又はその薬学的に許容される塩を、該個体に投与することを含む、方法を本明細書において提供する。

【 0 0 2 2 】

別の態様では、H B V 感染による肝障害の緩解の誘導の必要性がある個体において、該肝障害の緩解の誘導を行う方法であって、治療有効量の式 I、I I、I I I、若しくは I V の化合物又はその薬学的に許容される塩を、該個体に投与することを含む、方法を本明細書において提供する。

【 0 0 2 3 】

別の態様では、H B V 感染に対する長期抗ウイルス療法の生理学的影響の低減の必要性がある個体において、該生理学的影響の低減を行う方法であって、治療有効量の式 I、I I、I I I、若しくは I V の化合物又はその薬学的に許容される塩を、該個体に投与することを含む、方法を本明細書において提供する。

【 0 0 2 4 】

別の態様では、個体が H B V 潜伏感染に罹患している場合において、H B V 感染の予防的な処置の必要性がある該個体において、該予防的な処置を行う方法であって、治療有効量の式 I、I I、I I I、若しくは I V の化合物又はその薬学的に許容される塩を、該個体に投与することを含む、方法を本明細書において提供する。

【 0 0 2 5 】

一実施形態では、本明細書において提供する方法は、H B V ポリメラーゼ阻害剤、免疫調節剤、ペグ化インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、文献記載のカプシドアセンブリ調節剤、逆転写酵素阻害剤、シクロフィリン / T N F 阻害剤、T L R アゴニスト、H B V ワクチン、及び異なる又は未知の機構の薬剤、並びにそれらの組み合わせからなる群から選択される、少なくとも 1 種類の追加の治療剤を前記個体に投与することを更に含んでもよい。更なる実施形態では、本明細書において提供する方法は、H B V 感染の予防的な治療の必要性のある個体における、少なくとも 1 種類の追加の治療剤の投与の用量又は頻度を、その少なくとも 1 種類の追加の治療剤を単独で投与した場合に、同様の結果を達成するために必要な用量又は頻度と比較して、より少なくすることが可能である。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 6 】

別の実施形態では、本明細書において提供する方法は、H B Vポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、異なるカプシドアセンブリ調節剤、異なる又は未知の機構の抗ウイルス化合物、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される化合物の投与と比較し、より大きな程度、又はより迅速に、個体においてウイルス量を低減させる。

【 0 0 2 7 】

別の実施形態では、本明細書において提供する方法は、H B Vポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、異なるカプシドアセンブリ調節剤、異なる又は未知の機構の抗ウイルス化合物、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される化合物の投与よりも低い発生率のウイルス変異及び/又はウイルス耐性を導く。

10

【 0 0 2 8 】

別の実施形態では、本明細書において提供する方法は、少なくとも1種類のH B Vワクチン、ヌクレオシドH B V阻害剤、インターフェロン、又はそれらの任意の組み合わせを個体に投与することを更に含む。

【 0 0 2 9 】

一態様では、H B V感染の治療の必要性がある個体において、該治療を行う方法であって、治療有効量の式I、II、III、若しくはIVの化合物又はその薬学的に許容される塩を、単独で、又は逆転写酵素阻害剤との併用で該個体に投与することによって、H B Vウイルス量を低減させることと、治療有効量のH B Vワクチンを該個体に更に投与することと、を含む、方法を本明細書において提供する。

20

【 0 0 3 0 】

一実施形態では、本明細書において提供する方法は、対象のH B Vウイルス量をモニタリングすることを更に含み、該方法は、H B Vウイルスが検出不可となる期間に渡って実施される。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 3 1 】

化合物、例えば、対象におけるH B V感染の治療及び予防において有用な式I、II、III、若しくはIVの化合物又はその薬学的に許容される塩を本明細書において提供する。非限定的な態様において、これらの化合物は、H B V複製又は感染性粒子の生成に必要なH B Vアセンブリ及び他のH B Vコアタンパク質機能を調節又は破壊し得る、感染性ウイルス粒子の産生又は感染を阻害し得る、あるいは、H B Vカプシドと相互作用し、感染力又は複製能力が大幅に低減した欠陥ウイルス粒子を産出し得る。換言すると、本明細書において提供する化合物は、カプシドアセンブリ調節剤として作用し得る。本明細書において提供する化合物は、強力な抗ウイルス活性を有し、良好な代謝特性、組織分布、安全性及び薬学的プロファイルを示し、ヒトでの使用に適している。

30

【 0 0 3 2 】

H B Vカプシドタンパク質は、ウイルスのライフサイクルの間に必須の機能を果たす。H B Vカプシド/コアタンパク質は、細胞内通過の間にウイルスゲノムを保護する準安定性ウイルス粒子又はタンパク質殻を形成し、また、ゲノムカプシド形成、ゲノム複製、並びにビリオンの形態形成及び排出を含むウイルス複製プロセスにおいて中心的な役割を果たす。カプシド構造は、また、ウイルス侵入後に脱殻を可能にする環境合図に応答する。一貫して、カプシドのアセンブリ及び分解の適切なタイミング、適切なカプシドの安定性及びコアタンパク質の機能が、ウイルスの感染性に重要であることが見出されている。

40

【 0 0 3 3 】

H B Vカプシドタンパク質の重要な機能により、ウイルスカプシドタンパク質配列に厳密な進化的制約が課され、観察された低い配列変動性及び高い保存性をもたらす。一貫して、そのアセンブリを破壊するH B Vカプシド中の変異は致死的であり、カプシドの安定性を乱す変異によりウイルス複製が著しく減弱する。多機能性H B Vコア/カプシドタン

50

パク質に対する高い機能的制約は、多くの変異が機能に有害であるため、高い配列保存性と一致する。実際に、コア/カプシドタンパク質配列は、HBV遺伝子型にわたり90%以上同一であり、少数の多型残基だけを示す。HBVコア/カプシドタンパク質結合化合物に対する耐性選択は、したがって、ウイルス複製の適応性に対して大きな影響を与えることなく選択することが困難であり得る。

【0034】

ウイルスカプシドに結合し、HIV、ライノウイルス、及びHBVの複製を阻害する化合物を記載する報告書により、抗ウイルス薬標的としてのウイルスカプシドタンパク質に関する概念について、強い薬理学的証明が提供される。

【0035】

一態様では、本明細書において提供する化合物は、正常なウイルスカプシドアセンブリ及び/又は未成熟若しくは成熟粒子の分解を破壊、促進、低減、遅延、及び/又は阻害することにより、HBV治療において有用であり、それにより、異常なカプシド形態を誘導し、ピリオンアセンブリ体の破壊及び/又は分解、ピリオン成熟、ウイルス排出、及び/又は標的細胞の感染などの抗ウイルス効果をもたらす。一実施形態では、カプシドアセンブリの破壊因子は、成熟又は未成熟ウイルスカプシドと相互作用してカプシドの安定性を乱すことで、アセンブリ及び/又は分解に影響を及ぼす。別の実施形態では、カプシドアセンブリの攪乱物質は、ウイルスカプシドの安定性、機能、及び/又は正常形態に要求されるタンパク質フォールディング及び/又は塩橋を乱し、それにより、カプシドアセンブリ及び/又は分解を破壊及び/又は促進させる。更に別の実施形態では、本発明の化合物はカプシドに結合し、細胞のポリタンパク質及び前駆体の代謝を変化させ、タンパク質モノマー及び/又はオリゴマー及び/又は異常粒子の異常蓄積をもたらす、それにより細胞毒性及び感染細胞の死滅が起こる。別の実施形態では、本明細書において提供する化合物により、最適な安定性のカプシド形成の失敗が起こり、(例えば、感染の間での)ウイルスの効率的な脱殻及び/又は分解に影響を及ぼす。

【0036】

一実施形態では、本明細書において提供する化合物は、カプシドタンパク質が未成熟である場合、カプシドのアセンブリ及び/又は分解を破壊及び/又は促進する。別の実施形態では、本明細書において提供する化合物は、カプシドタンパク質が成熟している場合、カプシドのアセンブリ及び/又は分解を破壊及び/又は促進する。更に別の実施形態では、本明細書において提供する化合物は、ウイルス感染の間にカプシドのアセンブリ及び/又は分解を破壊及び/又は促進する。更に別の実施形態では、カプシドアセンブリ及び/又は分解の破壊及び/又は促進により、HBVウイルス感染性が減弱する、及び/又はウイルス量が低減する。更に別の実施形態では、カプシドのアセンブリ及び/又は分解の破壊、促進、阻害、遅延、及び/又は低減により、ウイルスを宿主生物から根絶する。更に別の実施形態では、HBVを宿主から根絶することにより、有利には、慢性長期治療の必要性が防がれ、かつ/又は長期治療の持続時間が低減される。

【0037】

一実施形態では、本明細書に記載される化合物は単独療法に適しており、天然又は自然のHBV株に対して、及び現在知られている薬剤に耐性を有するHBV株に対して効果的である。別の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、併用療法に適している。

【0038】

別の実施形態では、本明細書において提供する化合物は、HBVcccDNAの活性、安定性、機能、及びウイルス複製特性を調節する(例えば、阻害又は破壊する)方法において使用することができる。更に別の実施形態では、本発明の化合物は、HBVのcccDNAの生成を減少させるか又は防止する方法において使用することができる。

【0039】

別の実施形態では、本明細書において提供する化合物は、HBVcccDNAの活性を調節する(例えば、阻害又は破壊する)方法において使用することができる。更に別の実施形態では、本発明の化合物は、HBVのcccDNAの形成を減弱させる方法におい

10

20

30

40

50

て使用することができる。

【0040】

別の実施形態では、本明細書において提供する化合物は、感染細胞内からのHBV RNA粒子の生成又は放出を調節、阻害、又は破壊する方法において使用することができる。更なる実施形態では、HBV RNA粒子の総負荷（又は濃度）を調節する。好ましい実施形態では、HBV RNAの総負荷は減少する。

【0041】

用語の定義

以下に記載されているのは、本発明を説明するために用いられる種々の用語の定義である。これらの定義は、特定の場合において個別に又はより大きな群の一部として別途限定されない限り、本明細書及び特許請求の範囲を通して使用される用語に適用される。

10

【0042】

別途定義されない限り、本明細書で使用される技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野における当業者により一般的に理解される意味と同じ意味を一般的に有する。一般的に、本明細書で使用される命名法、並びに細胞培養、分子遺伝学、有機化学、及びペプチド化学における実験手順は、当該技術分野では周知のものであり、一般的に用いられているものである。

【0043】

本明細書で使用するところの冠詞「a」及び「an」は、1乃至複数（即ち少なくとも1つ）の冠詞の文法上の目的語を指す。例として「an element」とは、1つの要素又は複数の要素を意味する。更に、「including（含む）」なる用語、並びに「include（含む）」、「includes（含む）」及び「含んだ（included）」といった他の形の使用は限定的なものではない。

20

【0044】

本明細書で使用するところの「約」なる用語は、当業者には理解されるものであり、この用語が用いられる文脈によってある程度異なる。量、時間的な持続時間などの測定可能な値を指す際に本明細書において使用する場合、用語「約」は、特定値から $\pm 20\%$ 又は $\pm 10\%$ （ $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 、及び $\pm 0.1\%$ を含む）の変動を包含することを意味し、そのような変動は、開示された方法を実施するのに適切であるようにする。

【0045】

30

本明細書において使用する用語「カプシドアセンブリ調節剤」は、（例えば、成熟の間での）正常なカプシドアセンブリ又は（例えば、感染の間での）正常なカプシド分解を破壊又は促進又は阻害又は妨害又は遅延又は低減又は修飾する、あるいはカプシドの安定性を乱し、それにより異常なカプシド形態及び機能を誘導する化合物を指す。一実施形態では、カプシドアセンブリ調節剤は、カプシドのアセンブリ又は分解を促進させ、それにより異常なカプシド形態を誘導する。別の実施形態では、カプシドアセンブリ調節剤は、主要カプシドアセンブリタンパク質（CA）と相互作用し（例えば、活性部位で結合し、アロステリック部位で結合し、折り畳みなどを修飾及び/又は妨害する）、それによりカプシドのアセンブリ又は分解を破壊する。更に別の実施形態では、カプシドアセンブリ調節剤は、CAの構造又は機能（例えば、アセンブリ、分解、基質への結合、適したコンフォメーションへの折り畳みなどのCAの能力）において攪乱を起こし、ウイルスの感染性を減弱させる、かつ/又はウイルスに致死である。

40

【0046】

本明細書において使用する用語「治療」又は「治療する」は、HBV感染、HBV感染の症状、又はHBV感染を発症する可能性を治癒する、治す、緩和する、軽減させる、変化させる、矯正する、寛解させる、改善させる、又は影響を及ぼす目的をもって、HBVに感染しているか、HBV感染症の症状を示しているか、又はHBV感染を発症する可能性がある患者に対し、治療剤、即ち、本発明の化合物を（単独で又は別の医薬品との併用で）適用又は投与すること、あるいは、患者から単離された組織又は細胞株への治療薬の（例えば、診断又は生体外適用のための）適用又は投与として定義される。かかる治療は

50

、医薬ゲノミクスの分野より得られる知識に基づいて具体的に調整又は改変することができる。

【0047】

本明細書で使用するところの「予防する」又は「予防」なる用語は、疾患若しくは病気の発症が生じていない場合には疾患若しくは病気の発症がないことを、又は既に疾患若しくは病気の発症があった場合には更なる疾患若しくは病気の発症がないことを意味する。疾患又は病気にともなう症状の一部又は全てを予防する個人の能力も考慮される。

【0048】

本明細書で使用するところの「患者」、「個体」又は「対象」なる用語は、ヒト又は非ヒト哺乳動物のことを指す。非ヒト哺乳動物としては例えば、ヒツジ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ、及びネズミ科の動物などの家畜及びペットが挙げられる。好ましくは、患者、対象又は個体は、ヒトである。

10

【0049】

本明細書で使用するところの「有効な量」、「医薬的に有効な量」、及び「治療有効量」なる用語は、無毒性であるが所望の生物学的結果をもたらす上で十分な薬剤の量のことを指す。そのような結果は、病気の徴候、症状、又は原因の低減及び/又は緩和、又は生物学的な系の他のあらゆる望ましい変化であってよい。いずれの個別のケースにおける適当な治療量も、当業者によって通常の実験を用いて決定することができる。

【0050】

本明細書で使用するところの「薬学的に許容される」なる用語は、化合物の生物活性又は特性を損なわない、比較的無毒性の担体又は希釈剤などの材料を指す（即ち、かかる材料は、望ましくない生物学的作用を引き起こすことなく、又は、それが含まれる組成物の成分のいずれかと有害な反応をすることなく、個体に投与することができる）。

20

【0051】

本明細書において使用する用語「薬学的に許容される塩」は、存在する酸又は塩基部分をその塩形態に変換することにより親化合物が修飾される、開示する化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩類の例としては、限定されないが、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩又は有機酸塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリ又は有機塩；及びこれらに類するものが挙げられる。本発明の薬学的に許容される塩としては、例えば、無毒性の無機酸又は有機酸から形成された親化合物の、従来の無毒性塩が挙げられる。本発明の薬学的に許容される塩は、従来の化学的方法によって、塩基性又は酸性部分を有する親化合物から合成することができる。一般的に、こうした塩は、これらの化合物の遊離酸又は塩基を、水中若しくは有機溶媒中、又はその両方の混合物中で、化学量論的量の適切な塩基又は酸と反応させることにより、調製することができる。一般的には、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、又はアセトニトリルのような非水性媒質が好ましい。適当な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418及びJournal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)に見出され、当該文献をそれぞれ、その全容にわたって参照により本明細書に援用するものである。

30

40

【0052】

本明細書で使用するところの「組成物」又は「医薬組成物」なる用語は、本発明の範囲内で有用な少なくとも1種類の化合物と薬学的に許容される担体との混合物のことを指す。医薬組成物は、患者又は対象への化合物の投与を容易とするものである。当該技術分野では、これらに限定されるものではないが、静脈内投与、経口投与、エアロゾル投与、非経口投与、眼内投与、肺内投与、及び局所投与を含む、化合物を投与するための多くの方法が存在している。

【0053】

本明細書で使用するところの「薬学的に許容される担体」なる用語は、本発明の範囲内で有用な化合物を、その目的とする機能を行うことができるように患者の体内で、又は患

50

者に、搬送若しくは輸送することに関係した、液体若しくは固体充填剤、安定化剤、分散剤、懸濁剤、希釈剤、賦形剤、増粘剤、溶媒又はカプセル化材料などの薬学的に許容される材料、組成物、又は担体を意味する。通常、かかる構築体は、1つの臓器、又は身体の部分から別の臓器、又は身体の部分へと搬送又は輸送される。それぞれの担体は、本発明の範囲内で有用な化合物を含む、製剤の他の成分と適合性を有し、患者に有害ではないという意味において「許容される」ものでなければならない。薬学的に許容される担体として機能し得る材料のいくつかの例としては、ラクトース、グルコース、及びスクロースなどの糖類；コーンスターチ及びジャガイモデンプンなどのデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロースなどのセルロース及びその誘導体；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオバター及び坐剤ワックスなどの賦形剤；落花生油、綿実油、ペニバナ油、ごま油、オリーブオイル、コーン油、及び大豆油などの油類；プロピレングリコールなどのグリコール；グリセリン、ソルビトール、マンニトール、及びポリエチレングリコールなどのポリオール；オレイン酸エチル、及びラウリン酸エチルなどのエステル；寒天；水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；界面活性剤；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張生理食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；リン酸緩衝液；及び医薬製剤に用いられる他の無毒性適合性物質が挙げられる。

10

【0054】

本明細書で使用するところの「薬学的に許容される担体」には、本発明の範囲内で有用な化合物の活性と適合性を有し、患者に対して生理学的に許容されるあらゆるコーティング、抗細菌及び抗真菌剤、並びに吸収遅延剤なども含まれる。補助的活性化合物を本組成物に添加することもできる。「薬学的に許容される担体」は、本発明内で有用な化合物の薬学的に許容される塩を更に含み得る。本発明を実施する上で用いられる医薬組成物に含まれ得る他の更なる成分は当該技術分野では周知のものであり、例えば、本明細書に参照によって援用する、Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA)に記載されている。

20

【0055】

本明細書において使用する用語「アルキル」は、それ自体で又は別の置換基の一部として、特に明記しない限り、指定の炭素原子数を有する直鎖又は分枝鎖炭化水素を意味し（即ち、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルは1～6個の炭素原子を意味する）、直鎖、分枝鎖を含む。例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが挙げられる。 $C_1 \sim C_6$ -アルキルの他の例としては、エチル、メチル、イソプロピル、イソブチル、n-ペンチル、及びn-ヘキシルが挙げられる。

30

【0056】

本明細書において使用する用語「アルケニル」は、少なくとも2つの炭素原子及び少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む炭化水素部分から誘導される一価の基を表す。二重結合は、別の基への付着点であってもよいし、又は付着点でなくてもよい。アルケニル基（例えば、 $C_2 \sim C_8$ -アルケニル）としては、例えば、エテニル、プロペニル、プロパ-1-エン-2-イル、ブテニル、1-メチル-2-ブテン-1-イル、ヘプテニル、オクテニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0057】

本明細書で使用するところの「ハロ」又は「ハロゲン」なる用語は、単独で、又は別の置換基の一部として、特に断らない限り、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子、好ましくはフッ素、塩素又は臭素、より好ましくはフッ素又は塩素を意味する。

【0058】

本明細書において使用する用語「ハロアルキル」は、アルキル炭素原子のいずれか1つ又は2つ以上が上で定義するハロで置換されているアルキルラジカルを指す。ハロアルキルは、モノハロアルキル、ジハロアルキル、及びポリハロアルキルラジカルを包含する。

50

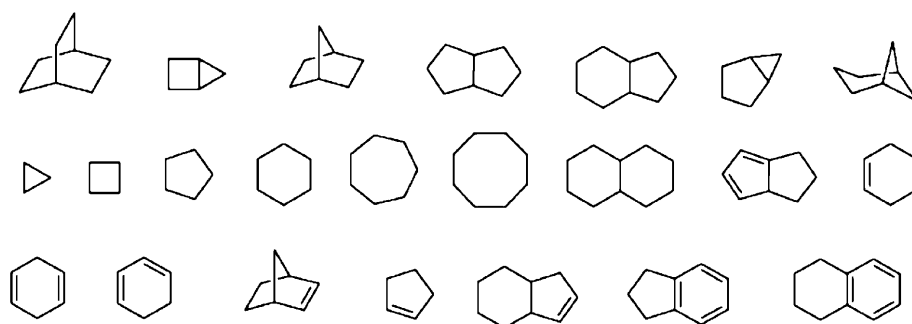
用語「ハロアルキル」としては、これに限定されるものではないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、及びペンタフルオロエチルが挙げられる。

【0059】

本明細書で使用するところの「シクロアルキル」なる用語は、環を構成する原子のそれぞれ（即ち骨格原子）が炭素原子である単環式又は多環式の非芳香族ラジカルを指す。一実施形態では、シクロアルキル基は飽和しているか、又は部分的に不飽和である。別の実施形態では、シクロアルキル基は芳香族環と融合している。シクロアルキル基としては、3～10個の環原子を有する基（ $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル）、3～8個の環原子を有する基（ $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル）、3～7個の環原子を有する基（ $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル）、及び3～6個の環原子を有する基（ $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル）が挙げられる。シクロアルキル基の代表的な例としては、これらに限定されるものではないが、以下の部分が挙げられる。即ち、

【0060】

【化6】



【0061】

単環式シクロアルキルとしては、これらに限定されるものではないが、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、シクロヘプチル及びシクロオクチルが挙げられる。二環式シクロアルキルとしては、これらに限定されるものではないが、テトラヒドロナフチル、インダニル、及びテトラヒドロペンタレンが挙げられる。多環式シクロアルキルとしては、アダマンチン及びノルボルナンが挙げられる。シクロアルキルなる用語には、「不飽和非芳香族カルボシクリル」又は「非芳香族不飽和カルボシクリル」基が含まれ、これらはいずれも、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合又は1個の炭素-炭素三重結合を含む、本明細書で定義される非芳香族炭素環を指す。

【0062】

本明細書において使用する用語「ヘテロシクロアルキル」又は「ヘテロシクリル」は、O、S、及びNよりそれぞれ選択される1～4個の環ヘテロ原子を含むヘテロ脂環式基を指す。一実施形態では、各ヘテロシクリル基は、該基の環が2つの隣接するO又はS原子を含まないとの条件で、その環系中に3～10個の原子を有する。複素環置換基は、炭素原子の数により代替的に定義してもよく、例えば、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロシクリルは、ヘテロ原子の数を含まずに複素環基に含まれる炭素原子の数を示す。例えば、 $C_2 \sim C_8$ ヘテロシクリルは、追加の1～4個のヘテロ原子を含む。別の実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、芳香族環と融合している。一実施形態では、窒素及び硫黄ヘテロ原子は、酸化されていてもよく、窒素原子は場合により四級化されていてもよい。複素環系は、特に断らない限り、安定した構造を与えるいずれのヘテロ原子又は炭素原子に結合してもよい。

【0063】

3員ヘテロシクリル基の例としては、これに限定されるものではないが、アジリジンが挙げられる。4員ヘテロシクリル基の例としては、これに限定されるものではないが、アゼチジン及びラクタムが挙げられる。5員ヘテロシクリル基の例としては、これに限定されるものではないが、ピロリジン、オキサゾリジン、及びチアゾリジンジオンが挙げられる。6員のヘテロシクロアルキル基の例としては、これに限定されるものではないが、

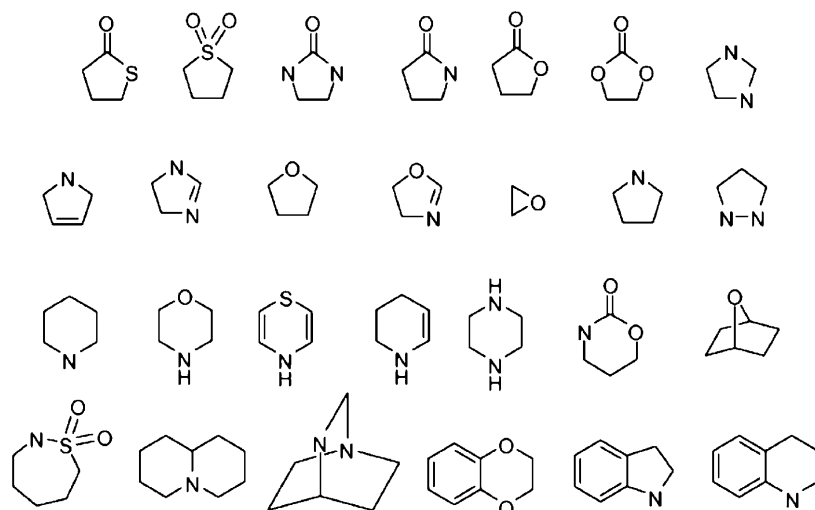
ピペリジン、モルホリン、及びピペラジンが挙げられる。

【 0 0 6 4 】

ヘテロシクリル基の他の非限定的な例を以下に示す。

【 0 0 6 5 】

【 化 7 】



10

【 0 0 6 6 】

20

複素環の例としては、単環式基、例えばアジリジン、オキシラン、チイラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ピロリジン、ピロリン、ピラゾリジン、イミダゾリン、ジオキサラン、スルホラン、2,3-ジヒドロフラン、2,5-ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チオファン、ピペリジン、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、1,4-ジヒドロピリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、2,3-ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキサン、ホモピペラジン、ホモピペリジン、1,3-ジオキセパン、4,7-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン、及びヘキサメチレンオキシドなどが挙げられる。

【 0 0 6 7 】

本明細書において使用する用語「芳香族」は、1つ又は2つ以上の多価不飽和環を伴い、芳香族性を有する、即ち $(4n+2)$ 非局在化 (π) 電子 (n は整数である) を有する炭素環又は複素環を指す。

30

【 0 0 6 8 】

本明細書において使用する用語「アリール」は、単独で又は他の用語と組み合わせで用いるが、特に明記しない限り、1つ又は2つ以上の環 (典型的には1、2、又は3環) を含む炭素環芳香族系を意味し、ここで、このような環は、ペンダント様式で一緒に付着させてもよく (ビフェニルなど)、又は融合させてもよい (ナフタレンなど)。アリール基の例としては、フェニル、アントラシル、及びナフチルが挙げられる。好ましい例は、フェニル (例えば、 C_6 アリール) 及びビフェニル (例えば、 C_{12} アリール) である。一部の実施形態では、アリール基は6~16個の炭素原子を有する。一部の実施形態では、アリール基は6~12個の炭素原子を有する (例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール)。一部の実施形態では、アリール基は6個の炭素原子を有する (例えば、 C_6 アリール)。

40

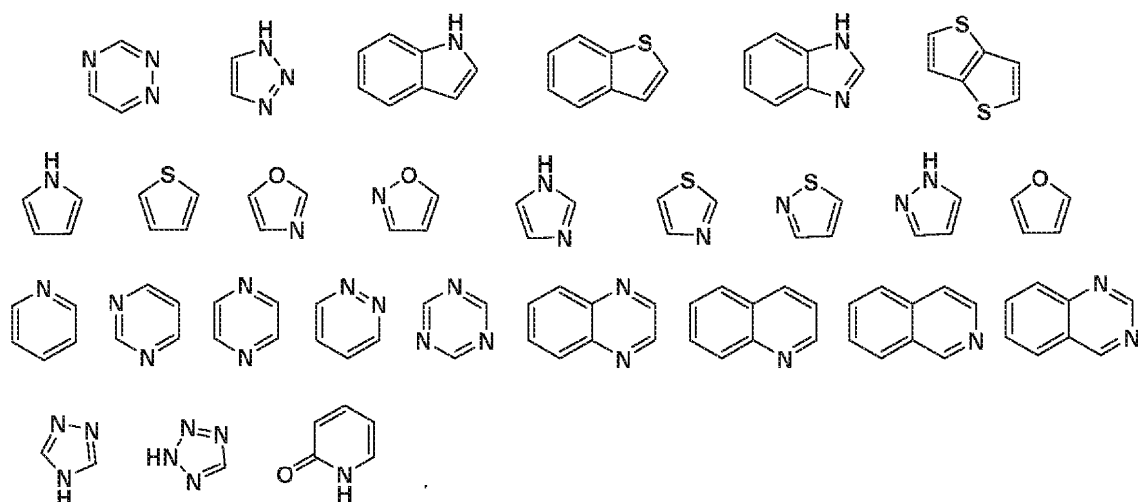
【 0 0 6 9 】

本明細書で使用するところの「ヘテロアリール」又は「ヘテロ芳香族」なる用語は、芳香族特性を有する複素環のことを指す。ヘテロアリール置換基は、炭素原子の数により定義してもよく、例えば、 $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリールは、ヘテロ原子の数を含まずにヘテロアリール基に含まれる炭素原子の数を示す。例えば、 $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリールは追加の1~4個のヘテロ原子を含む。多環式ヘテロアリールは、部分飽和した1つ又は2つ以上の環を含むことができる。ヘテロアリールの非限定的な例として以下を挙げる。

【 0 0 7 0 】

50

【化 8】



10

【0071】

ヘテロアリール基の追加の非限定的な例としては、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル（例えば、2 - 及び 4 - ピリミジニルを含む）、ピリダジニル、チエニル、フリル、ピロリル（例えば、2 - ピロリルを含む）、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル（例えば、3 - 及び 5 - ピラゾリルを含む）、イソチアゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル、テトラゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、及び 1, 3, 4 - オキサジアゾリルが挙げられる。

20

【0072】

多環式複素環及びヘテロアリールの非限定的な例としては、インドリル（例えば、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、及び 7 - インドリルを含む）、インドリニル、キノリル、テトラヒドロキノリル、イソキノリル（例えば、1 - 及び 5 - イソキノリルを含む）、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル、シンノリニル、キノキサリニル（例えば、2 - 及び 5 - キノキサリニルを含む）、キナゾリニル、フタラジニル、1, 8 - ナフチリジニル、1, 4 - ベンゾジオキサニル、クマリン、ジヒドロクマリン、1, 5 - ナフチリジニル、ベンゾフリル（例えば、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、及び 7 - ベンゾフリルを含む）、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、1, 2 - ベンズイソオキサゾリル、ベンゾチエニル（例えば、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、及び 7 - ベンゾチエニルを含む）、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル（例えば、2 - ベンゾチアゾリル及び 5 - ベンゾチアゾリルを含む）、プリニル、ベンゾイミダゾリル（例えば、2 - ベンズイミダゾリルを含む）、ベンゾトリアゾリル、チオキサントニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、ピロリジジニル、及びキノリジジニルが挙げられる。

30

【0073】

本明細書において使用する用語「置換された」は、原子又は原子群が、別の基に付着した置換基として水素を置換していることを意味する。

40

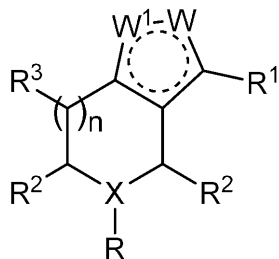
【0074】

本発明の化合物

本明細書では、H B V 感染の治療を必要とする対象における、該治療のために有用な化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供され、該化合物は以下の構造を有する。

【0075】

【化 9】

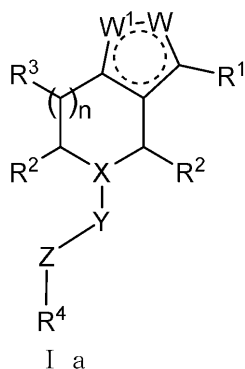


【 0 0 7 6 】

一態様では、本明細書で提供されるのは、以下の式 I a の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、

【 0 0 7 7 】

【化 10】



式中、

W^1 及び W は、それぞれ独立して、 N 、 NR^a 、及び CR^a から選択され、 W^1 及び W の一方は NR^a であり、

X は N 又は CR^b であり、

Y は結合、 $-C(O)-$ 及び $-SO_2-$ から選択され、

Z は、 $-(CR^5R^6)_m-$ 、 $-(CR^5R^6)_mO-$ 、 $-(CR^5R^6)_mCR^5=CR^5-$ 、 $-(CR^5R^6)_m-C_3\sim C_6$ -シクロアルキレン-、及び $-(CR^5R^6)_m-NR^7-$ から選択され、

R^1 は、 $C_6\sim C_{12}$ -アリール、 $C_1\sim C_9$ -ヘテロアリール、 $C_3\sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_2\sim C_8$ -ヘテロシクリル、 $-OR^c$ 、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C(O)OR^c$ 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^dR^e$ 、 $NR^dC(O)R^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、ハロ、及び $C_2\sim C_8$ -アルケニルから選択され、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、及びアルケニルは、 $-OH$ 、ハロ、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $-O-C_1\sim C_6$ -アルキル、及び $C_1\sim C_6$ -アルキル- $-OH$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、又は 4 つの基で置換されていてもよく、

R^2 は、それぞれの発生部位で、 H 、 $-OH$ 、ハロ、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $-O-C_1\sim C_6$ -アルキル、及び $C_1\sim C_6$ -アルキル- $-OH$ から独立して選択され、

R^3 は、それぞれの発生部位で、 H 、 $-OH$ 、ハロ、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $-O-C_1\sim C_6$ -アルキル、及び $C_1\sim C_6$ -アルキル- $-OH$ から独立して選択され、

R^4 は、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $(CR^8R^9)_p-C_3\sim C_8$ -シクロアルキル、 $(CR^8R^9)_p-C_2\sim C_8$ -ヘテロシクリル、 $(CR^8R^9)_p-C_6\sim C_{12}$ -アリール、及び $(CR^8R^9)_p-C_1\sim C_9$ -ヘテロアリールから選択され、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、 $-OH$ 、ハロ、 CN 、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルキル、 $-O-C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C(O)N(R^f)_2$ 、 $C(O)OR^f$ 、 $-OCH_2C(O)OR^f$ 、 $-SO_2R^f$ 、 $C_1\sim C_6$ -アルキル- $-OH$ 、及び $C_3\sim C_8$ -

10

20

30

40

50

シクロアルキルからそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、又は 4 つの基で置換されていてもよく、

R^5 は、それぞれの発生部位で、H、-OH、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、-O- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ -アルキル-OH からそれぞれ独立して選択され、

あるいは、 R^4 及び R^5 は、結合して環を形成していてもよく、

R^6 は、それぞれの発生部位で、H、-OH、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、-O- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ -アルキル-OH から独立して選択され、

R^7 は、H、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ -アルキル-OH から選択され、

R^8 は、それぞれの発生部位で、H、-OH、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、-O- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ -アルキル-OH から独立して選択され、

R^9 は、それぞれの発生部位で、H、-OH、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、-O- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ -アルキル-OH から独立して選択され、

R^a は、H、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ -アルキル-OH から選択され、

R^b は、H 及び $C_1 \sim C_6$ -アルキルから選択され、

R^c は、H、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-OH、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_2 \sim C_8$ -ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{12}$ -アリール、及び $C_1 \sim C_9$ -ヘテロアリー

ルから選択され、

R^d は、H、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ -アルキル-OH から選択され、

R^e は、H、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-OH、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $C_2 \sim C_8$ -ヘテロシクリル、 $C_6 \sim C_{12}$ -アリール、 $C_1 \sim C_9$ -ヘテロアリー

ル、及び -O- $C_1 \sim C_6$ -アルキルから選択され、

あるいは、 R^d 及び R^e は、結合して複素環を形成していてもよく、

R^f は、それぞれの発生部位で、H 及び $C_1 \sim C_6$ -アルキルから独立して選択され、

m は 0、1、2、3、又は 4 であり、

n は 0、1、2、又は 3 であり、

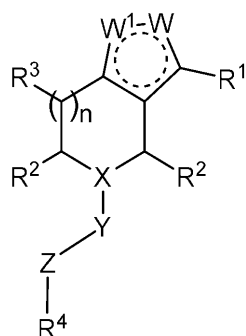
p は 0、1、2、3、又は 4 である。

【0078】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、以下の式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、

【0079】

【化 11】



I

式中、

W^1 及び W は、それぞれ独立して、N、 NR^a 、及び CR^a から選択され、 W^1 及び W の一方は NR^a であり、

X は N 又は CR^b であり、

Yは結合、 $-C(O)-$ 及び $-SO_2-$ から選択され、

Zは、 $-(CR^5R^6)_m-$ 、 $-(CR^5R^6)_mO-$ 、 $-(CR^5R^6)_mCR^5=CR^5-$ 、
 $-(CR^5R^6)_m-C_3\sim C_6$ -シクロアルキレン-、及び $-(CR^5R^6)_m-NR^7-$ から
 選択され、

R^1 は、 $C_6\sim C_{12}$ -アリール及び $C_1\sim C_9$ -ヘテロアリールから選択され、ここで、ア
 リール及びヘテロアリールは、 $-OH$ 、ハロ、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ -ハロアル
 キル、 $-O-C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ -アルキル- OH 、 CN 、及び $C(O)H$ か
 らそれぞれ独立して選択される1つ、2つ、3つ、又は4つの基で置換されていてもよく、

R^2 は、それぞれの発生部位で、 H 、 $-OH$ 、ハロ、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ -
 ハロアルキル、 $-O-C_1\sim C_6$ -アルキル、及び $C_1\sim C_6$ -アルキル- OH から独立して
 選択され、

10

R^3 は、それぞれの発生部位で、 H 、 $-OH$ 、ハロ、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ -
 ハロアルキル、 $-O-C_1\sim C_6$ -アルキル、及び $C_1\sim C_6$ -アルキル- OH から独立して
 選択され、

R^4 は、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $(CR^8R^9)_p-C_3\sim C_8$ -シクロアルキル、 (CR^8R^9)
 $_p-C_2\sim C_8$ -ヘテロシクリル、 $(CR^8R^9)_p-C_6\sim C_{12}$ -アリール、及び (CR^8R^9)
 $_p-C_1\sim C_9$ -ヘテロアリールから選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘ
 テロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、 $-OH$ 、ハロ、 CN 、 $C_1\sim C_6$ -アル
 キル、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルキル、 $-O-C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C(O)N(R^f)_2$ 、 $C(O)$
 OR^f 、 $-OCH_2C(O)OR^f$ 、 $-SO_2R^f$ 、 $C_1\sim C_6$ -アルキル- OH 、 $C_3\sim C$
 $_8$ -シクロアルキル、及び C_6 -アリールからそれぞれ独立して選択される1つ、2つ、3
 つ、又は4つの基で置換されていてもよく、

20

R^5 は、それぞれの発生部位で、 H 、 $-OH$ 、ハロ、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ -
 ハロアルキル、 $-O-C_1\sim C_6$ -アルキル、及び $C_1\sim C_6$ -アルキル- OH からそれぞれ
 独立して選択され、

あるいは、 R^4 及び R^5 は、結合して複素環を形成していてもよく、

R^6 は、それぞれの発生部位で、 H 、 $-OH$ 、ハロ、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ -
 ハロアルキル、 $-O-C_1\sim C_6$ -アルキル、及び $C_1\sim C_6$ -アルキル- OH から独立して
 選択され、

30

R^7 は、 H 、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、及び $C_1\sim C_6$ -アルキル- OH から選択され、

R^8 は、それぞれの発生部位で、 H 、 $-OH$ 、ハロ、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ -
 ハロアルキル、 $-O-C_1\sim C_6$ -アルキル、及び $C_1\sim C_6$ -アルキル- OH から独立して
 選択され、

R^9 は、それぞれの発生部位で、 H 、 $-OH$ 、ハロ、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ -
 ハロアルキル、 $-O-C_1\sim C_6$ -アルキル、及び $C_1\sim C_6$ -アルキル- OH から独立して
 選択され、

R^a は、 H 、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、及び $C_1\sim C_6$ -アルキル- OH から選択され、

R^b は、 H 及び $C_1\sim C_6$ -アルキルから選択され、

R^f は、それぞれの発生部位で、 H 及び $C_1\sim C_6$ -アルキルから独立して選択され、

40

mは0、1、2、3、又は4であり、

nは0、1、2、又は3であり、

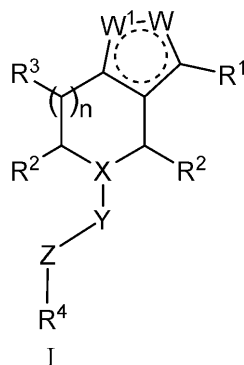
pは0、1、2、3、又は4である。

【0080】

式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態において、

【0081】

【化 1 2】



10

W^1 及び W は、それぞれ独立して、 N 、 NR^a 、及び CR^a から選択され、 W^1 及び W の一方は NR^a であり、

X は N 又は CR^b であり、

Y は結合、 $-C(O)-$ 及び $-SO_2-$ から選択され、

Z は、 $-(CR^5R^6)_m-$ 、 $-(CR^5R^6)_mO-$ 、 $-(CR^5R^6)_mCR^5=CR^5-$ 、 $-(CR^5R^6)_m-C_3\sim C_6$ -シクロアルキレン-、及び $-(CR^5R^6)_m-NR^7-$ から選択され、

R^1 は、 $C_6\sim C_{12}$ -アリール及び $C_1\sim C_9$ -ヘテロアリールから選択され、ここで、アリール及びヘテロアリールは、 $-OH$ 、ハロ、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルキル、 $-O-C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ -アルキル- OH 、 CN 、及び $C(O)H$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ又は 2 つの基で置換されていてもよく、

20

R^2 は、それぞれの発生部位で、 H 、 $-OH$ 、ハロ、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルキル、 $-O-C_1\sim C_6$ -アルキル、及び $C_1\sim C_6$ -アルキル- OH から独立して選択され、

R^3 は、それぞれの発生部位で、 H 、 $-OH$ 、ハロ、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルキル、 $-O-C_1\sim C_6$ -アルキル、及び $C_1\sim C_6$ -アルキル- OH から独立して選択され、

R^4 は、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $(CR^8R^9)_p-C_3\sim C_8$ -シクロアルキル、 $(CR^8R^9)_p-C_2\sim C_8$ -ヘテロシクリル、 $(CR^8R^9)_p-C_6\sim C_{12}$ -アリール、及び $(CR^8R^9)_p-C_1\sim C_9$ -ヘテロアリールから選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、 $-OH$ 、ハロ、 CN 、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルキル、 $-O-C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C(O)N(R^f)_2$ 、 $C(O)OR^f$ 、 $-OCH_2C(O)OR^f$ 、 $-SO_2R^f$ 、及び $C_1\sim C_6$ -アルキル- OH からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、又は 4 つの基で置換されていてもよく、

30

R^5 は、それぞれの発生部位で、 H 、 $-OH$ 、ハロ、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルキル、 $-O-C_1\sim C_6$ -アルキル、及び $C_1\sim C_6$ -アルキル- OH から独立して選択され、

あるいは、 R^4 及び R^5 は、結合して環を形成していてもよく、

R^6 は、それぞれの発生部位で、 H 、 $-OH$ 、ハロ、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルキル、 $-O-C_1\sim C_6$ -アルキル、及び $C_1\sim C_6$ -アルキル- OH から独立して選択され、

40

R^7 は、 H 、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、及び $C_1\sim C_6$ -アルキル- OH から選択され、

R^8 は、それぞれの発生部位で、 H 、 $-OH$ 、ハロ、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルキル、 $-O-C_1\sim C_6$ -アルキル、及び $C_1\sim C_6$ -アルキル- OH から独立して選択され、

R^9 は、それぞれの発生部位で、 H 、 $-OH$ 、ハロ、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルキル、 $-O-C_1\sim C_6$ -アルキル、及び $C_1\sim C_6$ -アルキル- OH から独立して選択され、

R^a は、 H 、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、及び $C_1\sim C_6$ -アルキル- OH から選択され、

50

R^b は、H及び $C_1 \sim C_6$ -アルキルから選択され、

R^f は、それぞれの発生部位で、H及び $C_1 \sim C_6$ -アルキルから独立して選択され、

m は0、1、2、3、又は4であり、

n は0、1、2、又は3であり、

p は0、1、2、3、又は4である。

【0082】

式Iの化合物の別の実施形態において、 W^1 は NR^a であり、 W は N 又は CR^a である。
更なる実施形態において、 W^1 は NH である。

【0083】

式Iの化合物の別の実施形態において、 W^1 は N 又は CR^a であり、 W は NR^a である。

10

【0084】

式Iの化合物の別の実施形態において、 X は N である。

【0085】

式Iの化合物の一実施形態において、 Y は $-C(O)-$ 又は $-SO_2-$ である。

【0086】

式Iの化合物の更なる実施形態において、 Z は、 $-(CR^5R^6)_m-$ 、 $-(CR^5R^6)_mO-$ 、又は $-(CR^5R^6)_m-NR^7-$ である。

【0087】

式Iの化合物の一実施形態において、

m は0又は1であり、

R^5 はH、 $-OH$ 、又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルであり、

R^6 はH又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルであり、

R^7 はH又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルである。

20

【0088】

式Iの化合物の実施形態において、 R^1 は、 C_6 -アリール又は $C_1 \sim C_9$ -ヘテロアリールであり、ここで、アリール及びヘテロアリールは、 $-OH$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル- OH 、 CN 、及び $C(O)H$ から独立して選択される1つ又は2つの基で置換されていてもよい。

【0089】

式Iの化合物の別の実施形態において、 R^1 は、 C_6 -アリール、ピリミジニル、ピリジニル、ピラゾリル、チオフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、又はピロリルであり、これらのうちの任意の基は、 $-OH$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル- OH 、 CN 、及び $C(O)H$ から独立して選択される1つ又は2つの基で置換されていてもよい。

30

【0090】

式Iの化合物の一実施形態において、各 R^2 は、H、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ -アルキル- OH から独立して選択される。式Iの化合物の更なる実施形態において、各 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル又はHから独立して選択される。式Iの化合物の更なる実施形態において、 R^2 はHである。

40

【0091】

式Iの化合物の一実施形態において、 R^3 はH又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルである。

【0092】

式Iの化合物の一実施形態において、 R^4 は、 $(CR^8R^9)_p-C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $(CR^8R^9)_p-C_2 \sim C_8$ -ヘテロシクリル、 $(CR^8R^9)_p-C_6 \sim C_{12}$ -アリール、又は $(CR^8R^9)_p-C_1 \sim C_9$ -ヘテロアリールであり、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、 $-OH$ 、ハロ、 CN 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C(O)N(R^f)_2$ 、 $C(O)OR^f$ 、 $-OCH_2C(O)OR^f$ 、 $-SO_2R^f$ 、及び $C_1 \sim C_6$ -アルキル- OH からそれぞれ独立して選択される1つ、2つ、3つ、又は4つの基で置換されていてもよい。

50

【 0 0 9 3 】

式 I の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $(CR^8R^9)_p - C_6 \sim C_{12}$ -アリール又は $(CR^8R^9)_p - C_1 \sim C_9$ -ヘテロアリールであり、ここで、アリール及びヘテロアリールは、 $-OH$ 、ハロ、 CN 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $-O - C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C(O)N(R^f)_2$ 、 $C(O)OR^f$ 、 $-OCH_2C(O)OR^f$ 、 $-SO_2R^f$ 、及び $C_1 \sim C_6$ -アルキル- OH からそれぞれ独立して選択される1つ、2つ、3つ、又は4つの基で置換されていてもよい。

【 0 0 9 4 】

式 I の化合物の別の実施形態において、

p は、0又は1であり、

R^8 は、 H 、 $-OH$ 、又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルであり、

R^9 は、 H 又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルである。

10

【 0 0 9 5 】

式 I の化合物の一実施形態において、 n は1である。

【 0 0 9 6 】

式 I の化合物の別の実施形態において、

X は N であり、

Y は $-C(O)-$ であり、

Z は NR^7 であり、

R^7 は H 又は $C_1 \sim 4$ -アルキルである。

20

【 0 0 9 7 】

式 I の化合物の更なる実施形態において、

X は N であり、

Y は $-C(O)-$ であり、

Z は NR^7 であり、

R^7 は H 又は $C_1 \sim 4$ -アルキルであり、

n は1である。

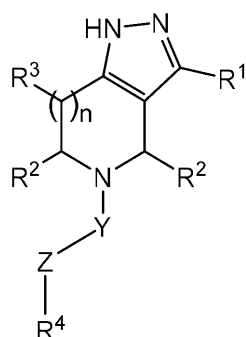
【 0 0 9 8 】

また、本明細書では、以下の式 II の構造を有する式 I の化合物（「式 II の化合物」とも呼ぶ）、又はその薬学的に許容される塩も提供される。

30

【 0 0 9 9 】

【 化 1 3 】



40

II

【 0 1 0 0 】

式 II の化合物の一実施形態において、 Y は $-C(O)-$ 又は $-SO_2-$ である。

【 0 1 0 1 】

式 II の化合物の一実施形態において、 Z は、 $-(CR^5R^6)_m-$ 、 $-(CR^5R^6)_mO-$ 、又は $-(CR^5R^6)_m-NR^7-$ である。

【 0 1 0 2 】

式 II の化合物の一実施形態において、

50

mは0又は1であり、

R^5 はH、-OH、又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルであり、

R^6 はH又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルであり、

R^7 はH又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルである。

【0103】

式IIの化合物の一実施形態において、 R^1 は、 $C_6 \sim C_{12}$ -アリール又は $C_1 \sim C_9$ -ヘテロアリールであり、ここで、アリール及びヘテロアリールは、-OH、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、-O- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-OH、CN、及びC(O)Hからそれぞれ独立して選択される1つ又は2つの基で置換されていてもよい。

10

【0104】

式IIの化合物の別の実施形態において、 R^1 は、 C_6 -アリール、ピリミジニル、ピリジニル、ピラゾリル、チオフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、又はピロリルであり、これらのうちの任意の基は、-OH、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、-O- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-OH、CN、及びC(O)Hから独立して選択される1つ又は2つの基で置換されていてもよい。

【0105】

式IIの化合物の一実施形態において、各 R^2 は、H、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ -アルキル-OHから独立して選択される。式IIの化合物の更なる実施形態において、各 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル又はHから独立して選択される。式IIの化合物の更なる実施形態において、 R^2 はHである。

20

【0106】

式IIの化合物の一実施形態において、 R^3 は、H又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルである。更なる実施形態において、 R^3 はHである。

【0107】

式IIの化合物の一実施形態において、nは1である。

【0108】

式IIの化合物の一実施形態において、 R^4 は、 $(CR^8R^9)_p$ - $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $(CR^8R^9)_p$ - $C_2 \sim C_8$ -ヘテロシクリル、 $(CR^8R^9)_p$ - $C_6 \sim C_{12}$ -アリール、又は $(CR^8R^9)_p$ - $C_1 \sim C_9$ -ヘテロアリールであり、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、-OH、ハロ、CN、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、-O- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、C(O)N(R^f)₂、C(O)OR^f、-OCH₂C(O)OR^f、-SO₂R^f、及び $C_1 \sim C_6$ -アルキル-OHからそれぞれ独立して選択される1つ、2つ、3つ、又は4つの基で置換されていてもよい。

30

【0109】

式IIの化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $(CR^8R^9)_p$ - $C_6 \sim C_{12}$ -アリール又は $(CR^8R^9)_p$ - $C_1 \sim C_9$ -ヘテロアリールであり、ここで、アリール及びヘテロアリールは、-OH、ハロ、CN、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、-O- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、C(O)N(R^f)₂、C(O)OR^f、-OCH₂C(O)OR^f、-SO₂R^f、及び $C_1 \sim C_6$ -アルキル-OHからそれぞれ独立して選択される1つ、2つ、3つ、又は4つの基で置換されていてもよい。

40

【0110】

式IIの化合物の一実施形態において、

Yは-C(O)-であり、

Zは-(CR^5R^6)_m-、-(CR^5R^6)_mO-、又は-(CR^5R^6)_m-NR⁷-であり、

R^1 は、 C_6 -アリール、ピリミジニル、ピリジニル、ピラゾリル、チオフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、又はピロリルであ

50

り、これらのうちの任意の基は、 $-OH$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル- OH 、 CN 、及び $C(O)H$ から独立して選択される1つ又は2つの基で置換されていてもよく、各 R^2 は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ -アルキル- OH から独立して選択され、 R^3 は H であり、 R^4 は、 $(CR^8R^9)_p-C_6 \sim C_{12}$ -アリーール又は $(CR^8R^9)_p-C_1 \sim C_9$ -ヘテロアリーールであり、ここで、アリーール及びヘテロアリーールは、 $-OH$ 、ハロ、 CN 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C(O)N(R^f)_2$ 、 $C(O)OR^f$ 、 $-OCH_2C(O)OR^f$ 、 $-SO_2R^f$ 、及び $C_1 \sim C_6$ -アルキル- OH からそれぞれ独立して選択される1つ、2つ、3つ、又は4つの基で置換されていてもよく、

10

R^5 は H 、 $-OH$ 、又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルであり、

R^6 は H 又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルであり、

R^7 は、 H 又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルであり、

R^8 は、それぞれの発生部位で、 H 、 $-OH$ 、ハロ、及び $C_1 \sim C_6$ -アルキルから独立して選択され、

R^9 は、それぞれの発生部位で、 H 、 $-OH$ 、ハロ、及び $C_1 \sim C_6$ -アルキルから独立して選択され、

R^f は、それぞれの発生部位で、 H 及び $C_1 \sim C_6$ -アルキルから独立して選択され、

m は1又は2であり、

n は1であり、

p は0、1、又は2である。

20

【0111】

本実施形態の一実施形態において、 R^1 は、 $-OH$ 又はハロで置換されていてもよい C_6 -アリーールである。

【0112】

本実施形態の一実施形態において、 R^1 は、ハロで置換されていてもよい C_6 -アリーールである。

【0113】

本実施形態の一実施形態において、 R^4 が、 $(CR^8R^9)_p-C_6 \sim C_{12}$ -アリーール又は $(CR^8R^9)_p-C_1 \sim C_9$ -ヘテロアリーールであり、ここで、アリーール及びヘテロアリーールは、 $-OH$ 、ハロ、 CN 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ -アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ -アルキル- OH からそれぞれ独立して選択される1つ、2つ、又は3つの基で置換されていてもよい。

30

【0114】

式IIの化合物の一実施形態において、

p は、0又は1であり、

R^8 は、 H 、 $-OH$ 、及び $C_1 \sim C_6$ -アルキルから独立して選択され、

R^9 は、 H 及び $C_1 \sim C_6$ -アルキルから独立して選択される。

【0115】

式IIの化合物の一実施形態において、 n は1である。

40

【0116】

式IIの化合物の一実施形態において、

Y は $-C(O)-$ であり、

Z は NR^7 であり、

R^7 は H 又は $C_1 \sim 4$ -アルキルである。

【0117】

式IIの化合物の一実施形態において、

Y は $-C(O)-$ であり、

Z は NR^7 であり、

R^7 は H 又は $C_1 \sim 4$ -アルキルであり、

50

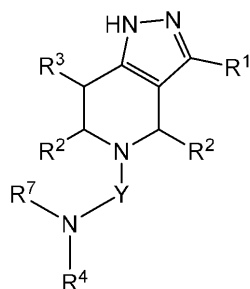
n は 1 である。

【 0 1 1 8 】

また、本明細書では、以下の式 I I I の構造を有する式 I の化合物（「式 I I I の化合物」とも呼ぶ）、又はその薬学的に許容される塩も提供され、

【 0 1 1 9 】

【 化 1 4 】



I I I

式中、

Y は - C (O) - 又は - S O ₂ - であり、

R¹ は、C₆ ~ C₁₂ - アリール又は C₁ ~ C₉ - ヘテロアリールであり、ここで、アリール及びヘテロアリールは、- O H、ハロ、C₁ ~ C₆ - アルキル、C₁ ~ C₆ - ハロアルキル、
- O - C₁ ~ C₆ - アルキル、C₁ ~ C₆ - アルキル - O H、C N、及び C (O) H からそれぞれ独立して選択される 1 つ又は 2 つの基で置換されていてもよく、

R² は、それぞれの発生部位で、H、- O H、ハロ、C₁ ~ C₆ - アルキル、C₁ ~ C₆ - ハロアルキル、- O - C₁ ~ C₆ - アルキル、及び C₁ ~ C₆ - アルキル - O H から独立して選択され、

R³ は、H、- O H、ハロ、C₁ ~ C₆ - アルキル、C₁ ~ C₆ - ハロアルキル、- O - C₁ ~ C₆ - アルキル、及び C₁ ~ C₆ - アルキル - O H から選択され、

R⁴ は、(C R⁸ R⁹)_p - C₁ ~ C₉ - ヘテロアリール、(C R⁸ R⁹)_p - C₆ ~ C₁₂ - アリール、及び C₃ ~ C₈ - シクロアルキルから選択され、ここで、ヘテロアリール、アリール、及びシクロアルキルは、- O H、ハロ、C N、C₁ ~ C₆ - アルキル、C₁ ~ C₆ - ハロアルキル、- O - C₁ ~ C₆ - アルキル、C₁ ~ C₆ - アルキル - O H、及び C₃ ~ C₈ - シクロアルキルからそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つ、又は 3 つの基で置換されていてもよい。

R⁷ は、H、C₁ ~ C₆ - アルキル、及び C₁ ~ C₆ - アルキル - O H から選択され、

R⁸ は、それぞれの発生部位で、H、- O H、ハロ、C₁ ~ C₆ - アルキル、C₁ ~ C₆ - ハロアルキル、- O - C₁ ~ C₆ - アルキル、及び C₁ ~ C₆ - アルキル - O H から独立して選択され、

R⁹ は、それぞれの発生部位で、H 及び C₁ ~ C₆ - アルキルから独立して選択され、

p は 0、1、2、3、又は 4 である。

【 0 1 2 0 】

式 I I I の化合物の一実施形態において、

Y は - C (O) - 又は - S O ₂ - であり、

R¹ は、C₆ - アリール、ピリミジニル、ピリジニル、ピラゾリル、チオフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、又はピロリルであり、これらのうちの任意の基は、- O H、ハロ、C₁ ~ C₆ - アルキル、C₁ ~ C₆ - ハロアルキル、- O - C₁ ~ C₆ - アルキル、C₁ ~ C₆ - アルキル - O H、C N、及び C (O) H から独立して選択される 1 つ又は 2 つの基で置換されていてもよく、

R² は、それぞれの発生部位で、H、- O H、ハロ、C₁ ~ C₆ - アルキル、C₁ ~ C₆ - ハロアルキル、- O - C₁ ~ C₆ - アルキル、及び C₁ ~ C₆ - アルキル - O H から独立して選択され、

R^3 は、H、-OH、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、-O- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ -アルキル-OHから選択され、

R^4 は、 $(CR^8R^9)_p - C_1 \sim C_9$ -ヘテロアリール及び $(CR^8R^9)_p - C_6 \sim C_{12}$ -アリールから選択され、ここで、ヘテロアリール及びアリールは、-OH、ハロ、CN、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、-O- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ -アルキル-OHからそれぞれ独立して選択される1つ、2つ、又は3つの基で置換されていてもよい。

R^7 は、H、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ -アルキル-OHから選択され、

R^8 は、それぞれの発生部位で、H、-OH、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、-O- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ -アルキル-OHから独立して選

10

択され、

R^9 は、それぞれの発生部位で、H及び $C_1 \sim C_6$ -アルキルから独立して選択され、

pは0、1、2、3、又は4である。

【0121】

式IIIの化合物の一実施形態において、Yは-C(O)-である。

【0122】

式IIIの化合物の一実施形態において、 R^1 は C_6 -アリール又は $C_1 \sim C_9$ -ヘテロアリールであり、ここで、アリール又はヘテロアリールは、-OH、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、又は-O- $C_1 \sim C_6$ -アルキルで置換されていてもよい。

【0123】

20

式IIIの化合物の一実施形態において、 R^1 は C_6 -アリール、 C_6 -アリール、ピリミジニル、ピリジニル、ピラゾリル、チオフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、又はピリダジニルであり、これらのうちの任意の基は、-OH、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、-O- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-OH、CN、及びC(O)Hから独立して選択される1つ又は2つの基で置換されていてもよい。

【0124】

式IIIの化合物の別の実施形態において、 R^1 は C_6 -アリールである。

【0125】

式IIIの化合物の別の実施形態において、各 R^2 は、H、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ -アルキル-OHから独立して選択される。式IIIの化合物の更なる実施形態において、各 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル又はHから独立して選択される。式IIIの化合物の更なる実施形態において、 R^2 はHである。

30

【0126】

式IIIの化合物の一実施形態において、 R^3 は、H又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルである。式IIIの化合物の更なる実施形態において、 R^3 はHである。

【0127】

式IIIの化合物の一実施形態において、 R^7 はH又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルである。更なる実施形態において、 R^7 はH又は-CH₃である。更に別の実施形態において、 R^7 はHである。

40

【0128】

式IIIの化合物の一実施形態において、 R^4 は、 $(CR^8R^9)_p - C_1 \sim C_5$ -ヘテロアリール若しくは $(CR^8R^9)_p - C_6$ -アリール、又は $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキルであり、ここで、ヘテロアリール、アリール、及びシクロアルキルは、-OH、ハロ、CN、及び $C_1 \sim C_6$ -アルキルからそれぞれ独立して選択される1つ、2つ、又は3つの基で置換されていてもよく、

R^8 はH又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルであり、

R^9 はH又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルであり、

pは0又は1である。

【0129】

50

式 I I I の化合物の一実施形態において、 R^4 は、 $(CR^8R^9)_p - C_1 \sim C_5$ -ヘテロアリール又は $(CR^8R^9)_p - C_6$ -アリールであり、ここで、ヘテロアリール及びアリールは、 $-OH$ 、ハロ、 CN 、及び $C_1 \sim C_6$ -アルキルからそれぞれ独立して選択される1つ、2つ、又は3つの基で置換されていてもよく、

R^8 は H 又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルであり、

R^9 は H 又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルであり、

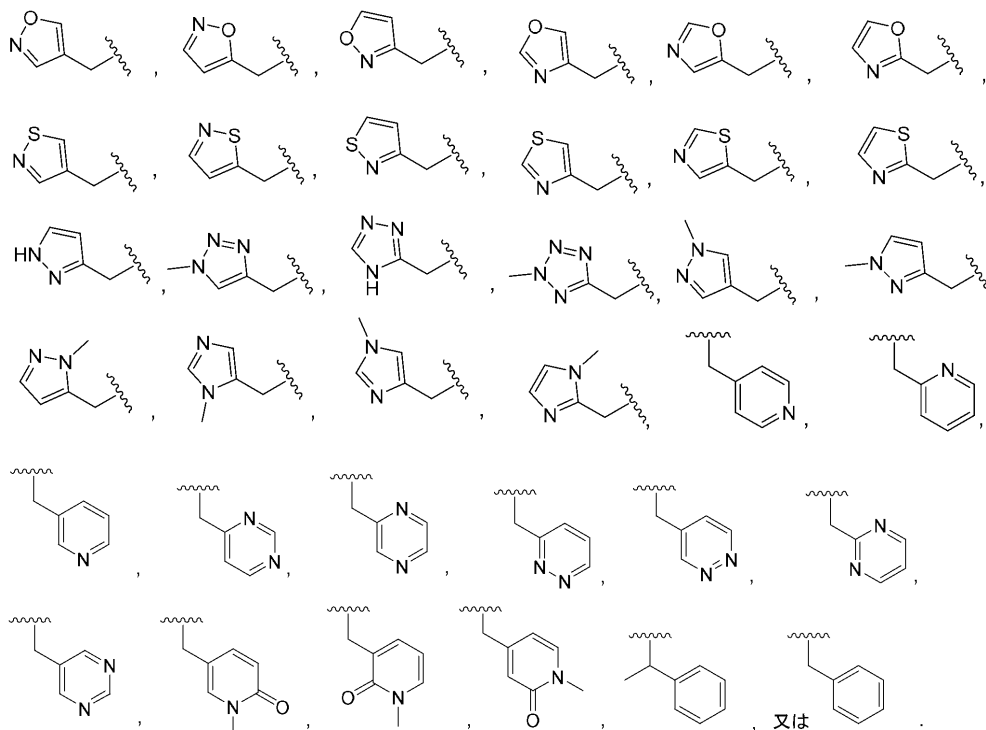
p は0又は1である。

【0130】

式 I I I の化合物の特定の実施形態において、 R^4 は、以下のいずれかである。

【0131】

【化15】



10

20

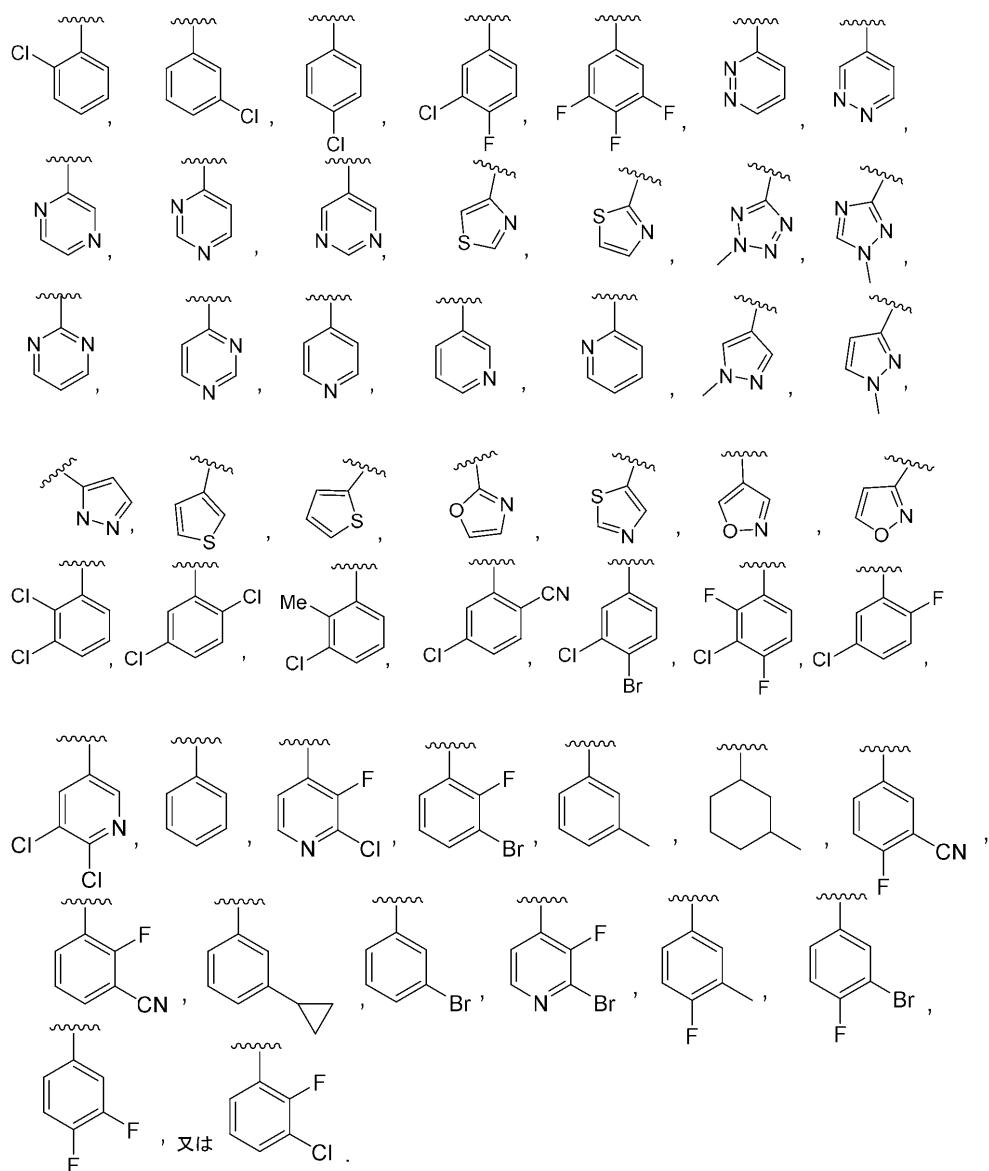
30

【0132】

式 I I I の化合物の別の特定の実施形態において、 R^4 は、以下のいずれかである。

【0133】

【化 1 6】



10

20

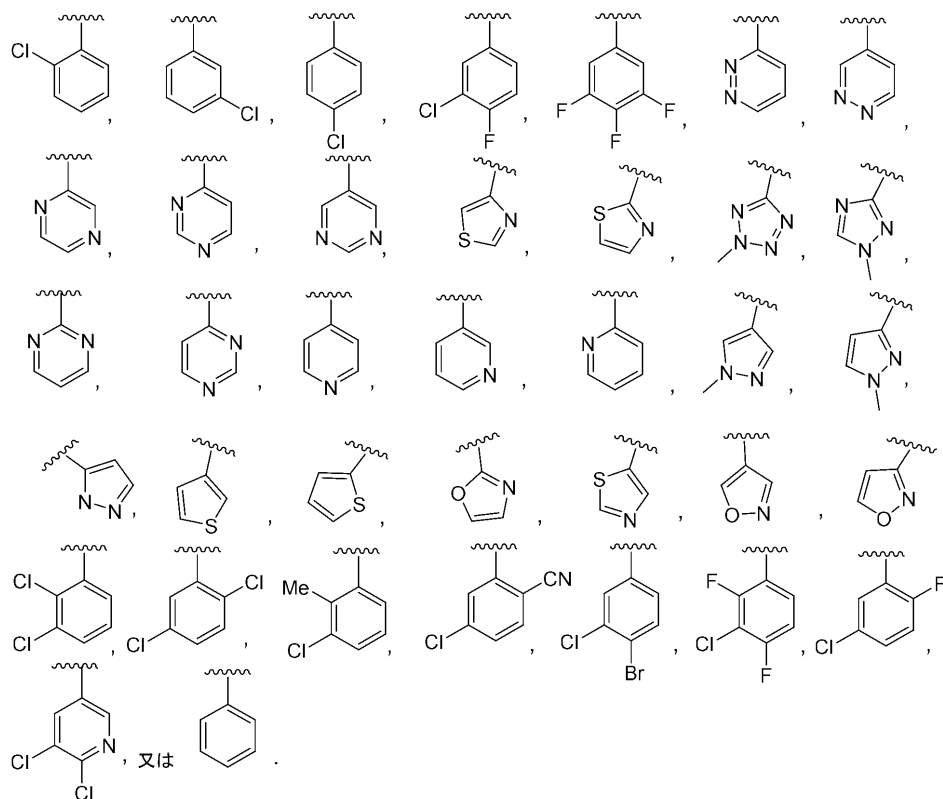
30

【 0 1 3 4】

式 I I I の化合物の別の特定の実施形態において、 R^4 は、以下のいずれかである。

【 0 1 3 5】

【化 17】



10

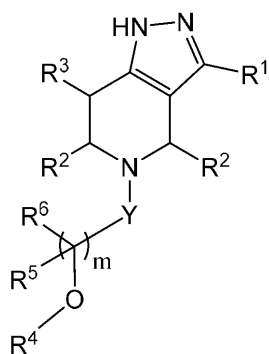
20

【0136】

また、本明細書では、以下の式 I V の構造を有する式 I の化合物（「式 I V の化合物」とも呼ぶ）、又はその薬学的に許容される塩も提供され、

【0137】

【化 18】



30

I V

式中、

Y は - C (O) - 又は - S O₂ - であり、

m は 0、1、又は 2 であり、

40

【0138】

式 I V の化合物の一実施形態において、Y は - C (O) - である。

【0139】

式 I V の化合物の一実施形態において、 R^1 は、 $C_6 \sim C_{12}$ - アリール又は $C_1 \sim C_9$ - ヘテロアリールであり、ここで、アリール及びヘテロアリールは、- O H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル、 $C_1 \sim C_6$ - ハロアルキル、- O - $C_1 \sim C_6$ - アルキル、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル - O H、及び C N からそれぞれ独立して選択される 1 つ又は 2 つの基で置換されていてもよい。式 I V の化合物の一実施形態において、 R^1 は、- O H 又はハロで置換されていてもよい C_6 - アリールである。

50

【 0 1 4 0 】

式 I V の化合物の一実施形態において、 R^2 は H である。

【 0 1 4 1 】

式 I V の化合物の一実施形態において、 R^3 は H である。

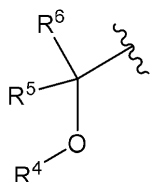
【 0 1 4 2 】

式 I V の化合物の別の実施形態において、 m は 1 であり、 R^5 は H 又は $C_1 \sim C_6$ - アルキルであり、 R^6 は H 又は $C_1 \sim C_6$ - アルキルであり、 R^5 及び R^4 は、結合して環を形成していてもよい。式 I V の化合物の別の実施形態において、 m は 1 であり、 R^5 は $C_1 \sim C_6$ - アルキルであり、 R^6 は H 又は $C_1 \sim C_6$ - アルキルであり、 R^5 及び R^4 は、結合して環を形成していてもよい。例えば、一実施形態において、

10

【 0 1 4 3 】

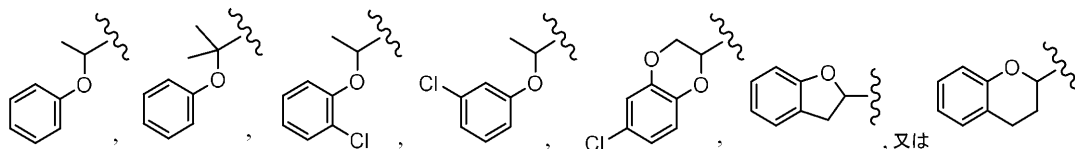
【 化 1 9 】



は、以下のいずれかである。

【 0 1 4 4 】

【 化 2 0 】



20

【 0 1 4 5 】

式 I V の化合物の別の実施形態において、 R^4 は、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル又は $(C R^8 R^9)_p - C_6 \sim C_{12}$ - アリールであり、ここで、アルキル及びアリールは、 $-OH$ 、ハロ、 CN 、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル、 $C_1 \sim C_6$ - ハロアルキル、 $-O - C_1 \sim C_6$ - アルキル、 $C(O)N(R^f)_2$ 、 $C(O)OR^f$ 、 $-OCH_2C(O)OR^f$ 、 $-SO_2R^f$ 、及び $C_1 \sim C_6$ - アルキル - $-OH$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つ、又は 3 つの基で置換されていてもよい。

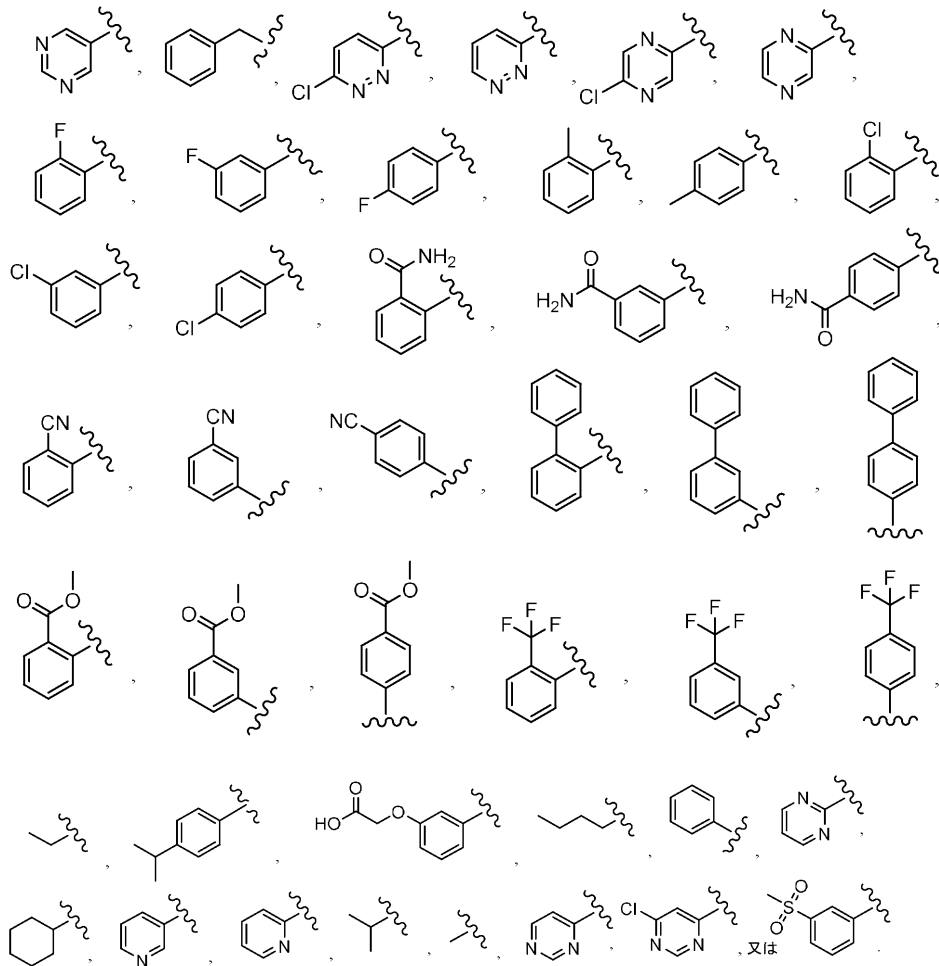
30

【 0 1 4 6 】

式 I V の化合物の更なる実施形態において、 R^4 は、以下のいずれかである。

【 0 1 4 7 】

【化 2 1】



10

20

【0148】

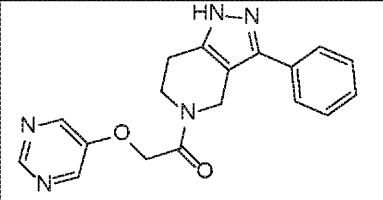
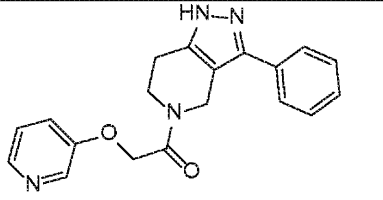
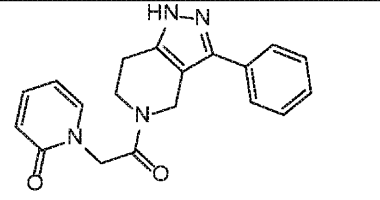
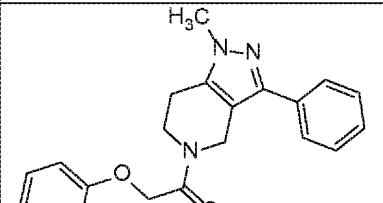
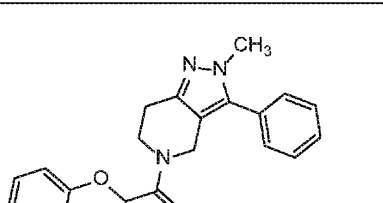
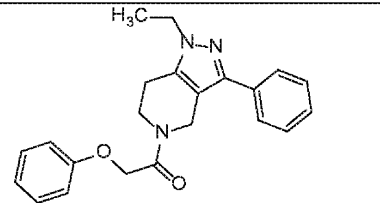
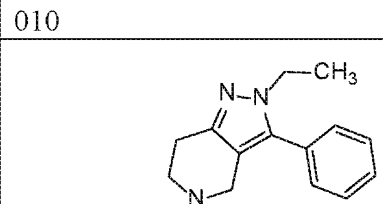
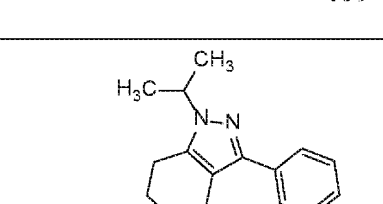
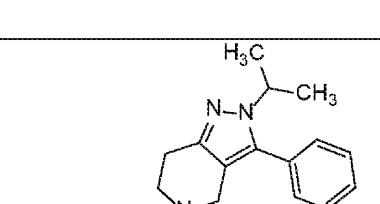
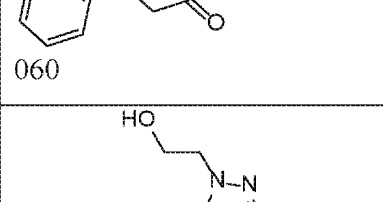
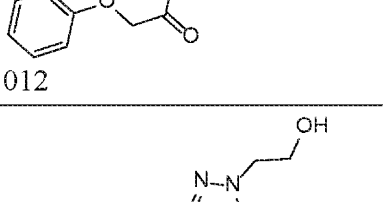
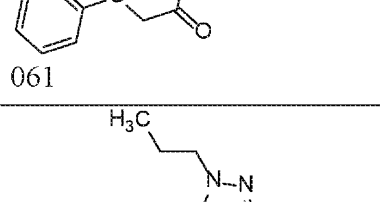
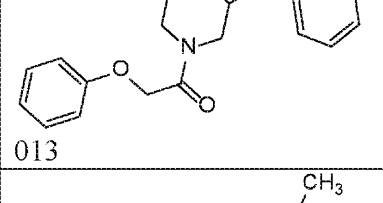
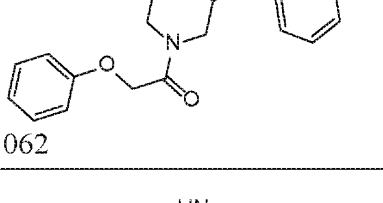
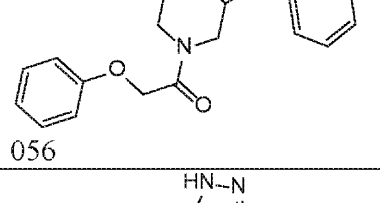
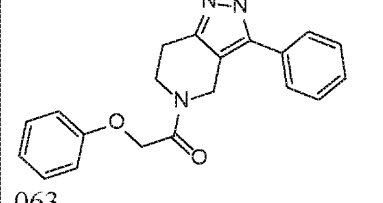
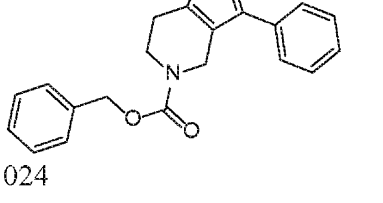
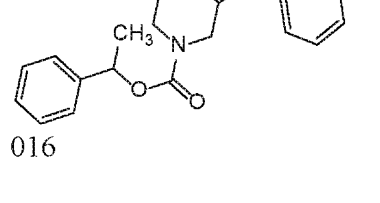
式 I ~ IV の特定の実施形態（それらの薬学的に許容される塩を含む）を、以下の表 1 に示す。式 I、II、III、及び IV の全ての化合物及びそれらの薬学的に許容される塩、並びに表 1 の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩は、「本発明の化合物」であると考えられる。

30

【0149】

【表 1 - 1】

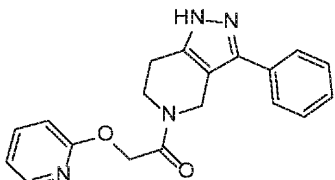
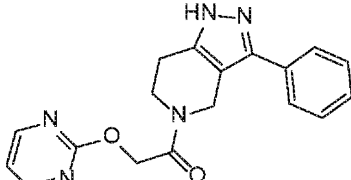
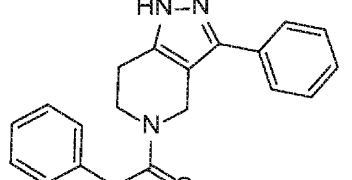
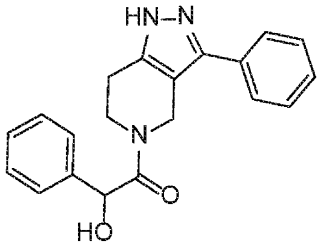
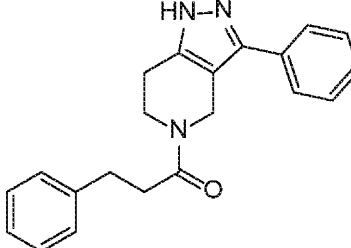
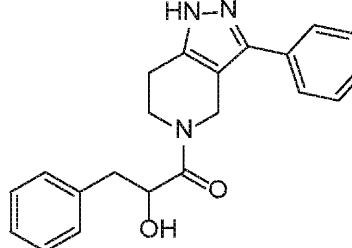
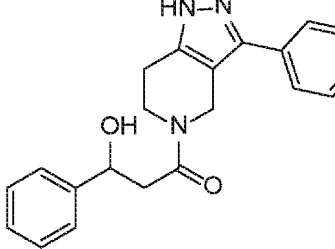
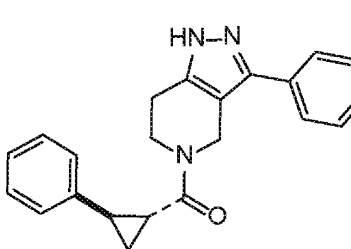
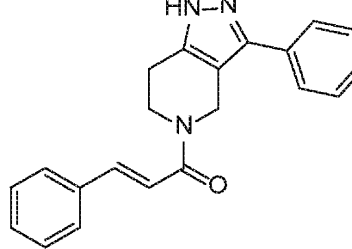
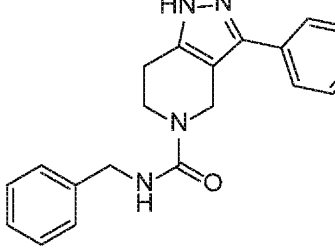
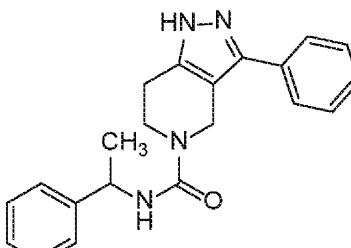
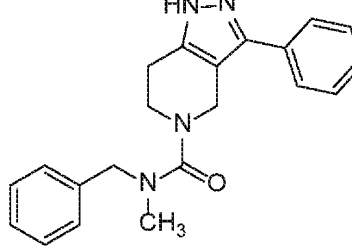
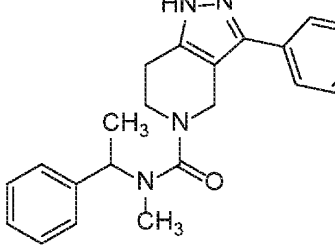
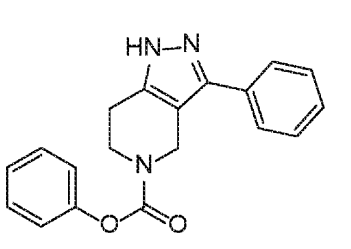
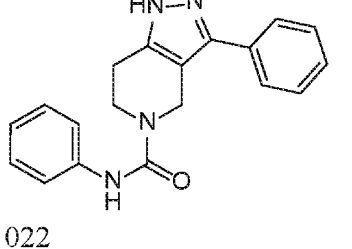
表 1.

 001	 002	 075
 010	 059	 011
 060	 012	 061
 013	 062	 056
 063	 024	 016
 187	 004	 188

【 0 1 5 0 】

【表 1 - 2】

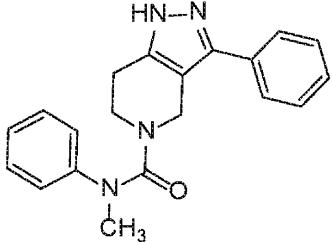
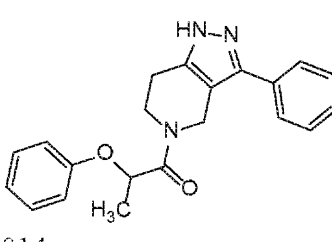
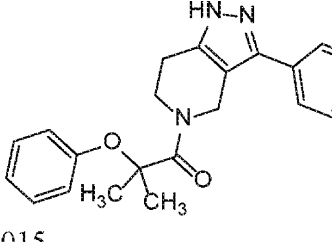
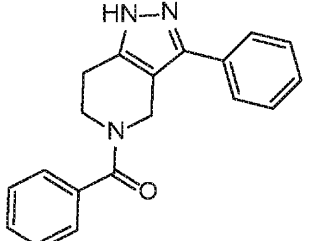
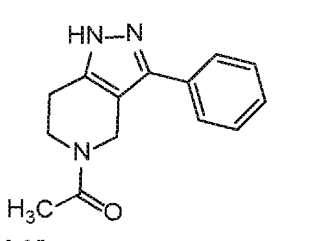
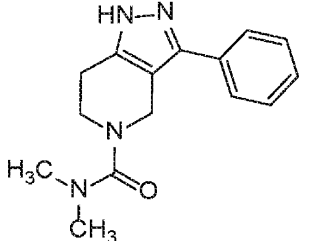
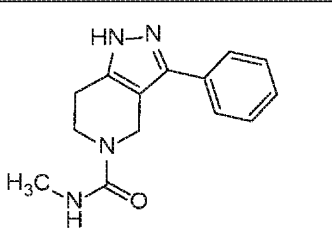
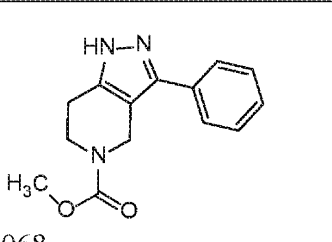
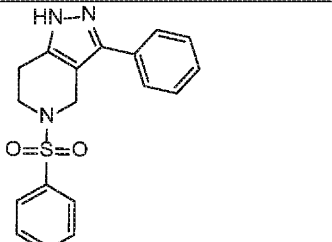
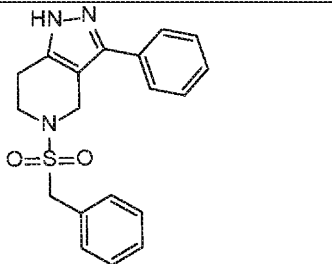
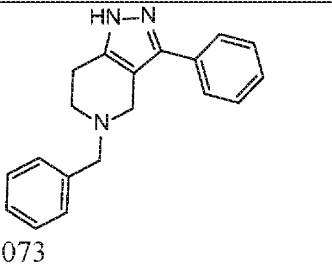
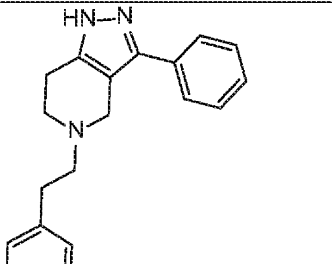
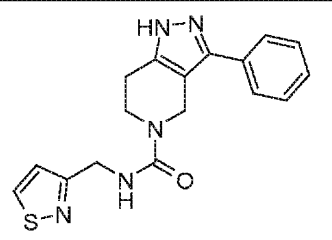
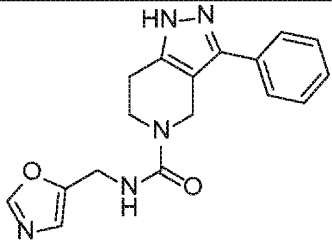
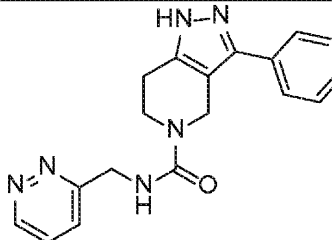
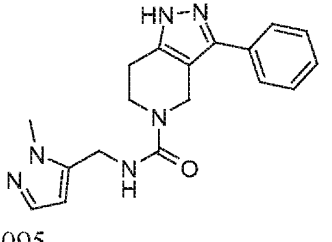
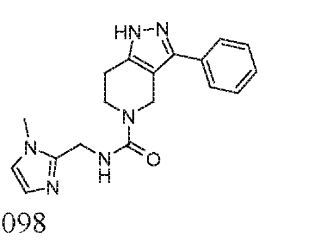
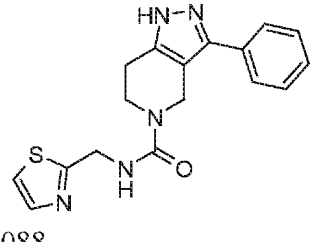
(表 1 の続き)

 <p>005</p>	 <p>008</p>	 <p>025</p>
 <p>026</p>	 <p>027</p>	 <p>028</p>
 <p>029</p>	 <p>030</p>	 <p>057</p>
 <p>017</p>	 <p>018</p>	 <p>019</p>
 <p>020</p>	 <p>021</p>	 <p>022</p>

【 0 1 5 1 】

【表 1 - 3】

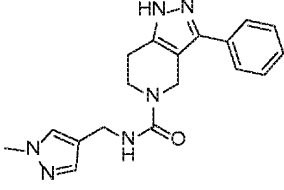
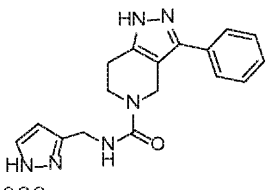
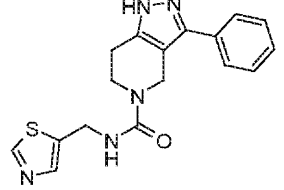
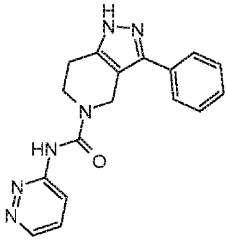
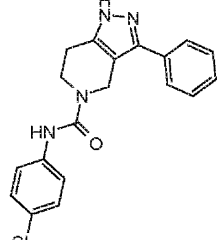
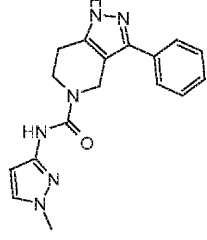
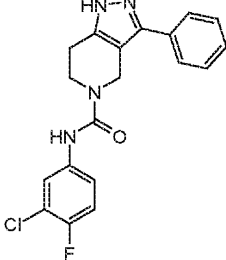
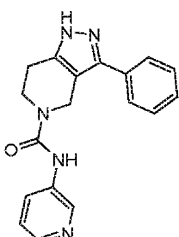
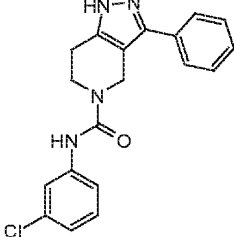
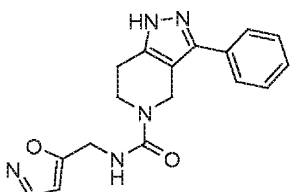
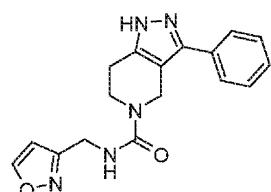
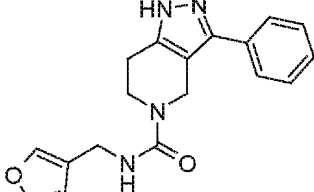
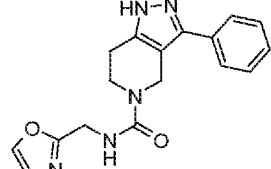
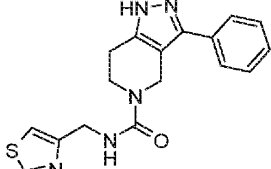
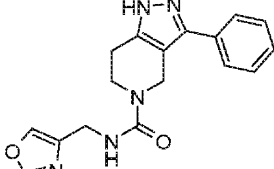
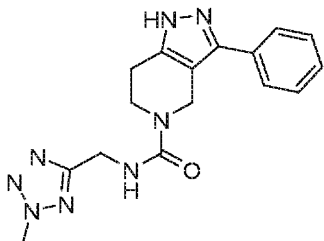
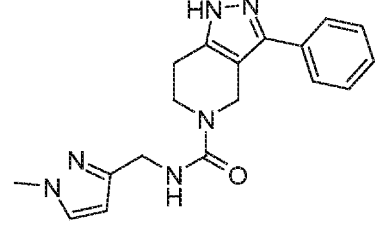
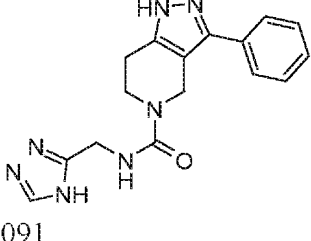
(表 1 の続き)

 <p>023</p>	 <p>014</p>	 <p>015</p>
 <p>064</p>	 <p>065</p>	 <p>066</p>
 <p>067</p>	 <p>068</p>	 <p>069</p>
 <p>070</p>	 <p>073</p>	 <p>074</p>
 <p>085</p>	 <p>081</p>	 <p>104</p>
 <p>095</p>	 <p>098</p>	 <p>088</p>

【 0 1 5 2 】

【表 1 - 4】

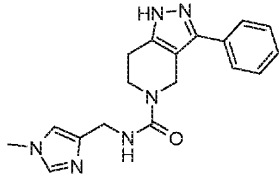
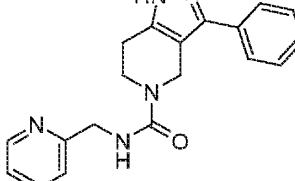
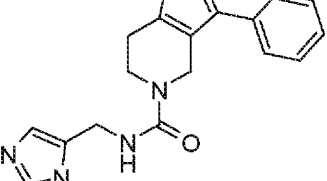
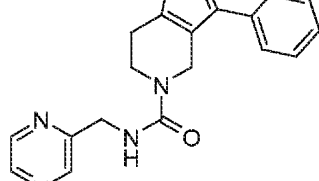
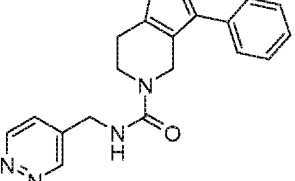
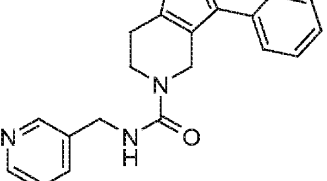
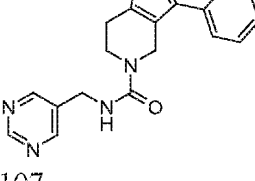
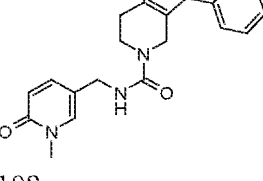
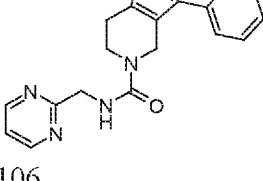
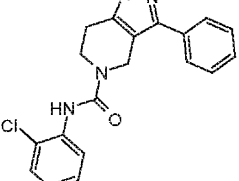
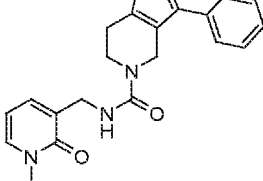
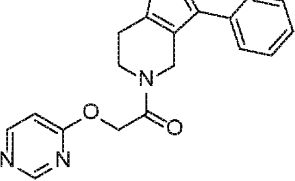
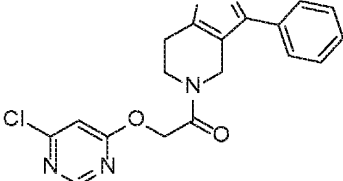
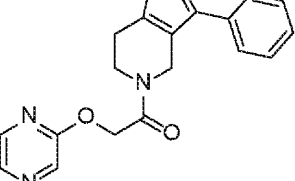
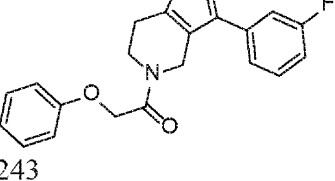
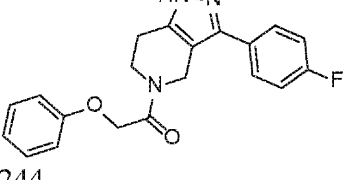
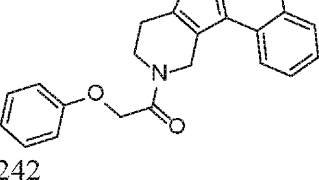
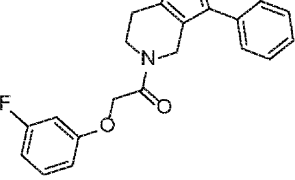
(表 1 の続き)

 093	 089	 087
 119	 113	 117
 114	 130	 112
 078	 079	 077
 082	 086	 080
 092	 094	 091

【 0 1 5 3 】

【表 1 - 5】

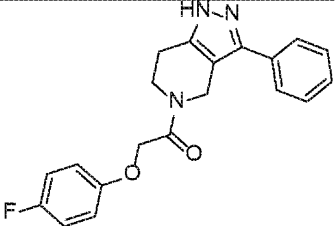
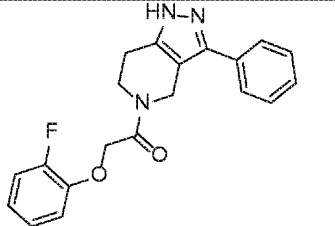
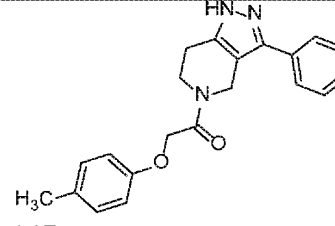
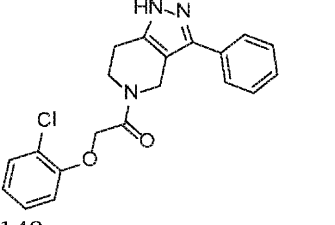
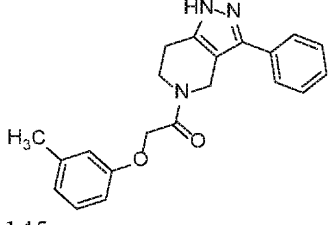
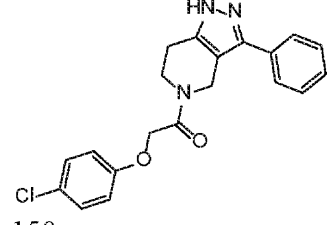
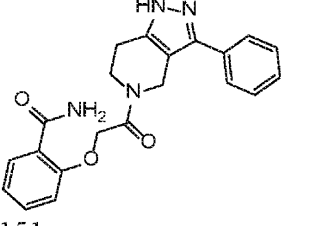
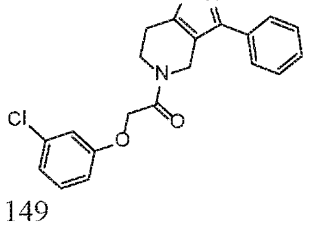
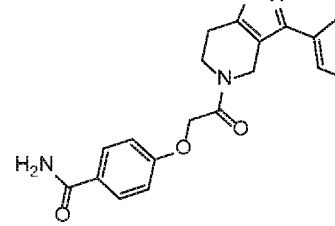
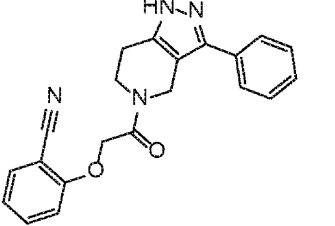
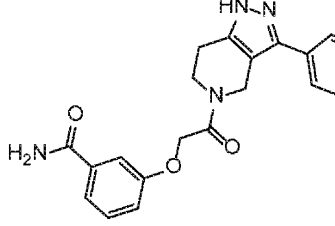
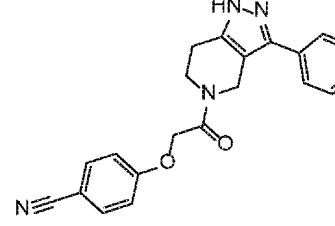
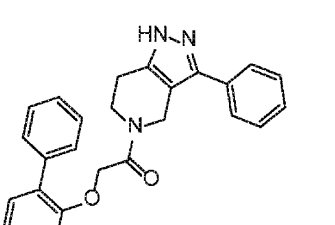
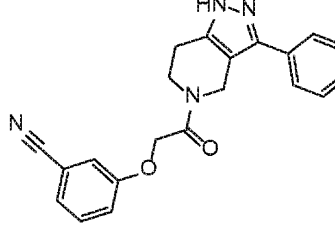
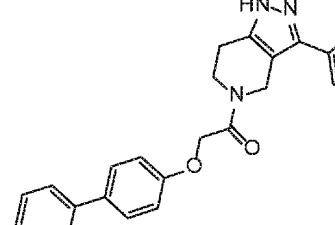
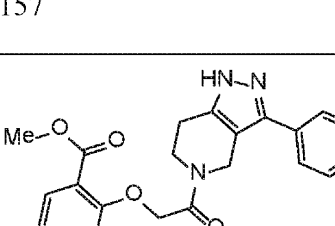
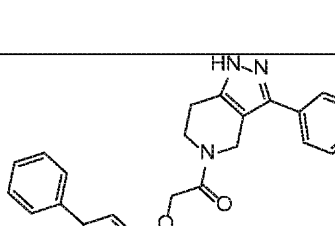
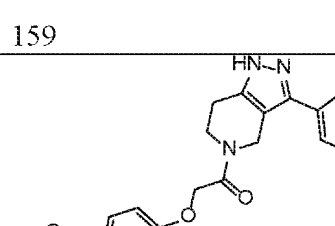
(表 1 の続き)

 <p>097</p>	 <p>100</p>	 <p>096</p>
 <p>103</p>	 <p>105</p>	 <p>101</p>
 <p>107</p>	 <p>108</p>	 <p>106</p>
 <p>111</p>	 <p>109</p>	 <p>009</p>
 <p>240</p>	 <p>003</p>	 <p>243</p>
 <p>244</p>	 <p>242</p>	 <p>143</p>

【 0 1 5 4 】

【表 1 - 6】

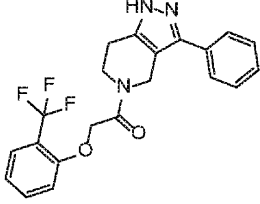
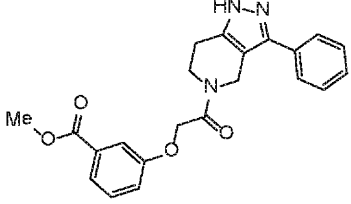
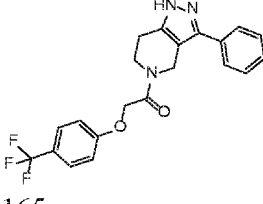
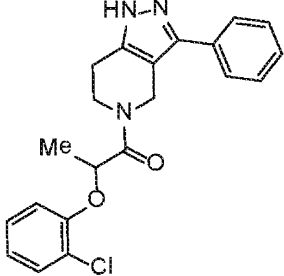
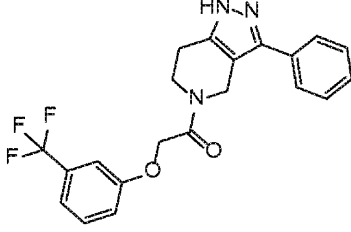
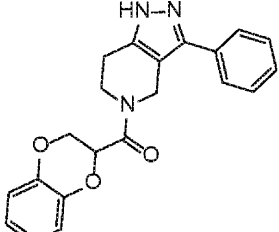
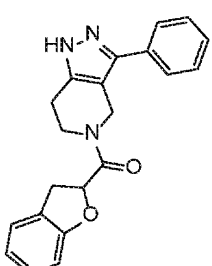
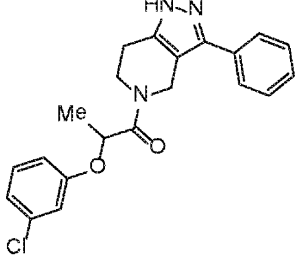
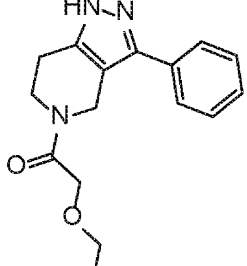
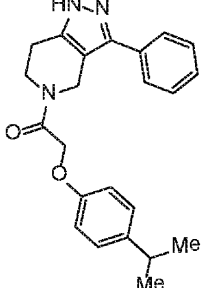
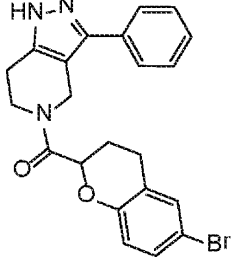
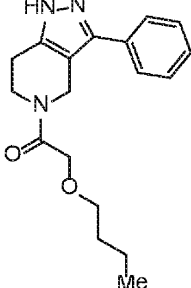
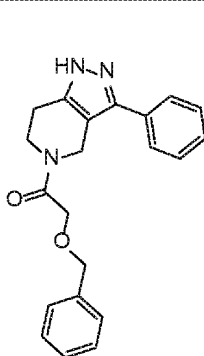
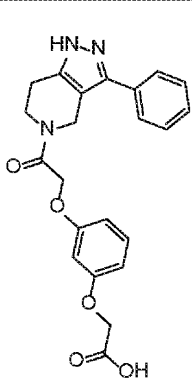
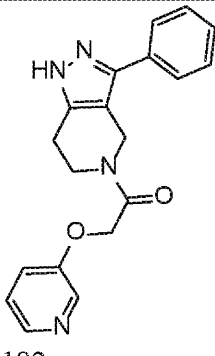
(表 1 の続き)

 144	 142	 147
 148	 145	 150
 151	 149	 153
 154	 152	 156
 157	 155	 159
 160	 158	 162

【 0 1 5 5 】

【表 1 - 7】

(表 1 の続き)

 <p>163</p>	 <p>161</p>	 <p>165</p>
 <p>169</p>	 <p>164</p>	 <p>171</p>
 <p>172</p>	 <p>170</p>	 <p>174</p>
 <p>175</p>	 <p>173</p>	 <p>177</p>
 <p>178</p>	 <p>176</p>	 <p>182</p>

10

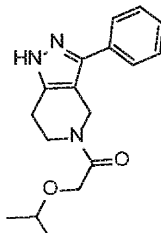
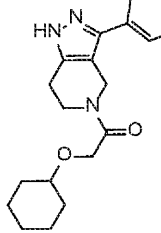
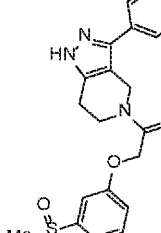
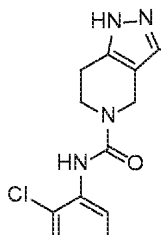
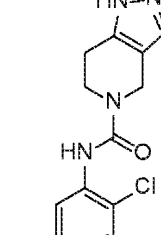
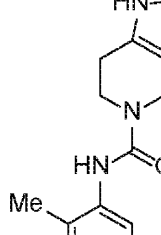
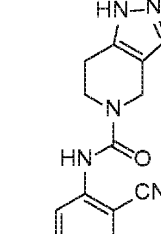
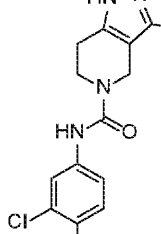
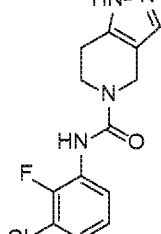
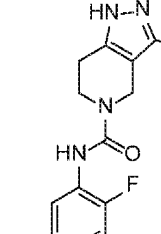
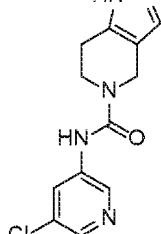
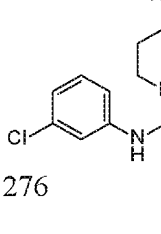
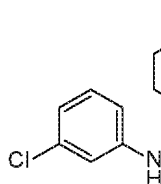
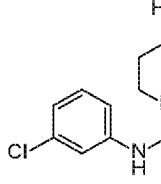
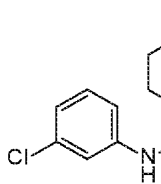
20

30

40

【表 1 - 8】

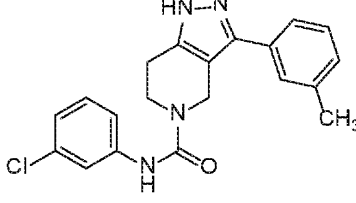
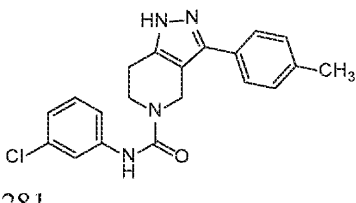
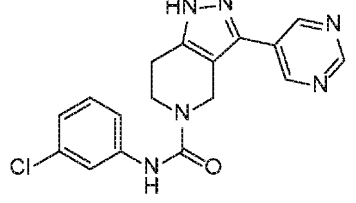
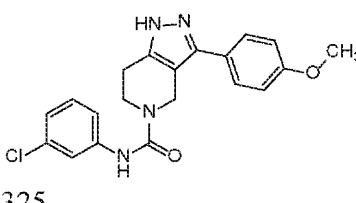
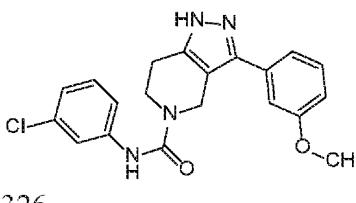
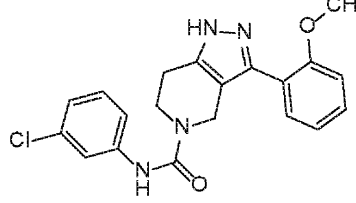
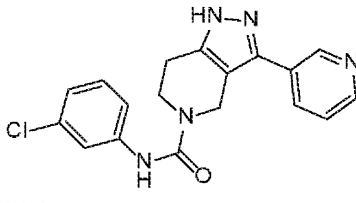
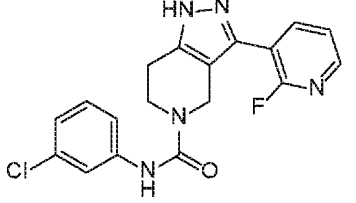
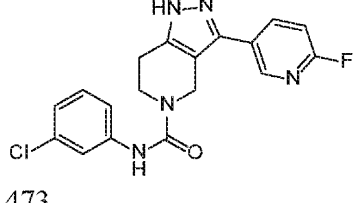
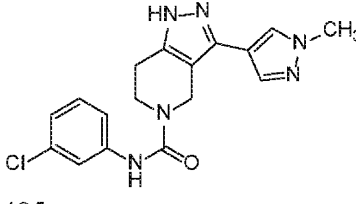
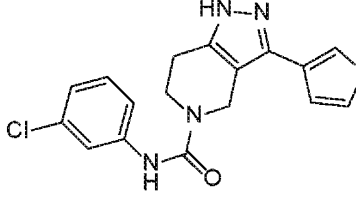
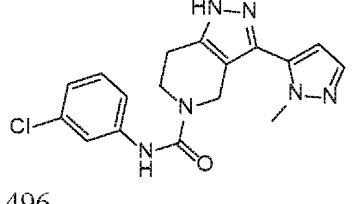
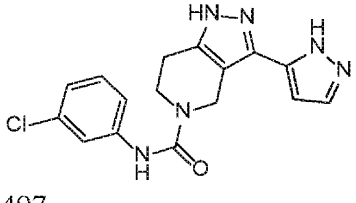
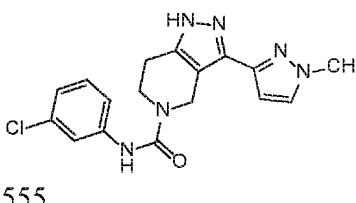
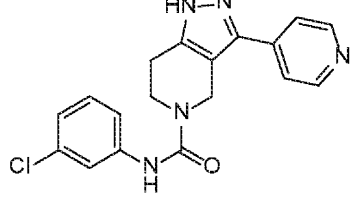
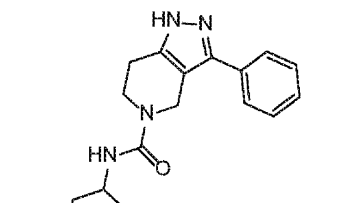
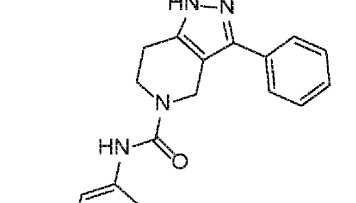
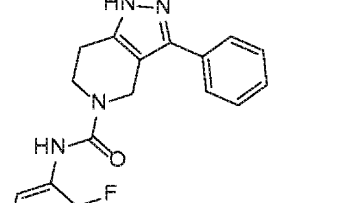
(表 1 の続き)

 <p>183</p>	 <p>180</p>	 <p>184</p>
 <p>190</p>	 <p>191</p>	 <p>192</p>
 <p>201</p>	 <p>204</p>	 <p>205</p>
 <p>214</p>	 <p>226</p>	 <p>276</p>
 <p>277</p>	 <p>278</p>	 <p>279</p>

【 0 1 5 7 】

【表 1 - 9】

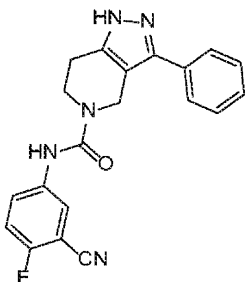
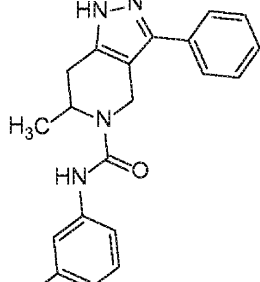
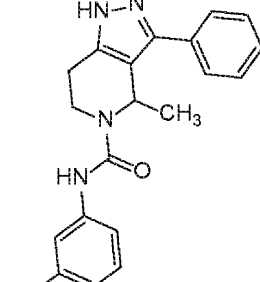
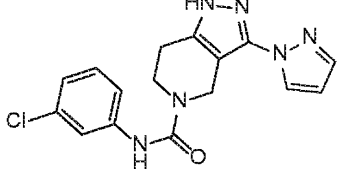
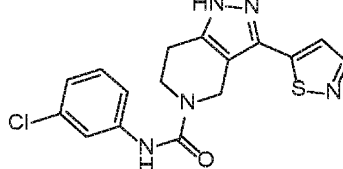
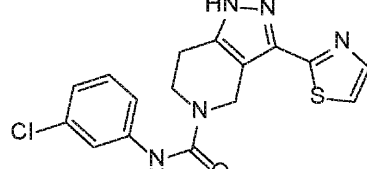
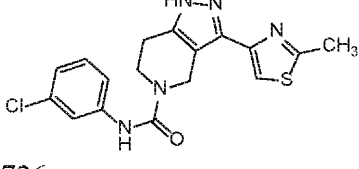
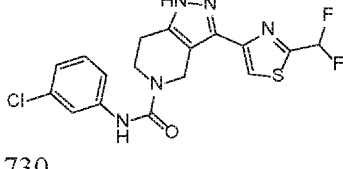
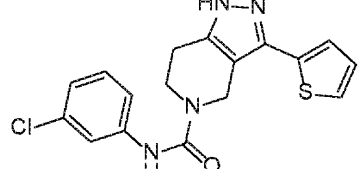
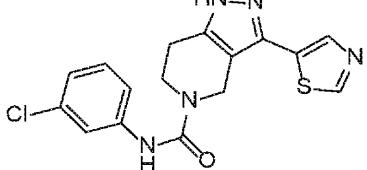
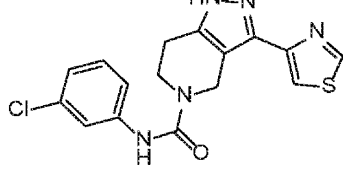
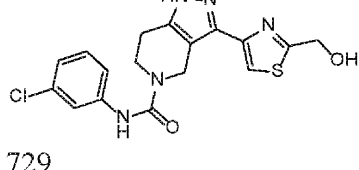
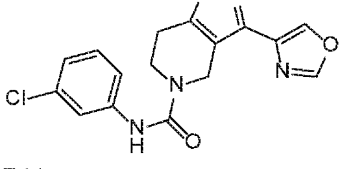
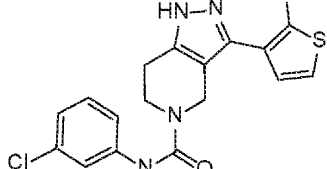
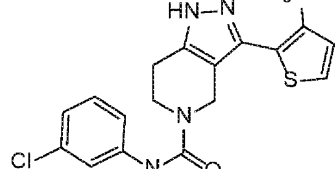
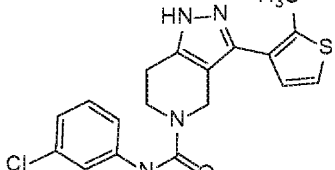
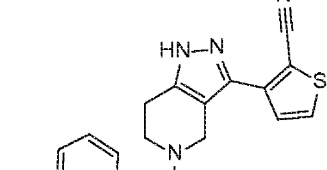
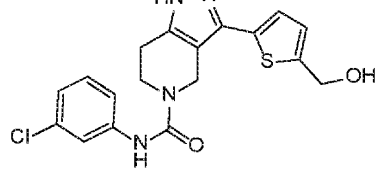
(表 1 の続き)

 <p>280</p>	 <p>281</p>	 <p>291</p>
 <p>325</p>	 <p>326</p>	 <p>327</p>
 <p>286</p>	 <p>472</p>	 <p>473</p>
 <p>495</p>	 <p>562</p>	 <p>496</p>
 <p>497</p>	 <p>555</p>	 <p>287</p>
 <p>436</p>	 <p>556</p>	 <p>559</p>

【 0 1 5 8 】

【表 1 - 10】

(表 1 の続き)

 <p>560</p>	 <p>317</p>	 <p>318</p>
 <p>576</p>	 <p>751</p>	 <p>569</p>
 <p>726</p>	 <p>730</p>	 <p>645</p>
 <p>568</p>	 <p>570</p>	 <p>729</p>
 <p>741</p>	 <p>707</p>	 <p>708</p>
 <p>712</p>	 <p>715</p>	 <p>769</p>

10

20

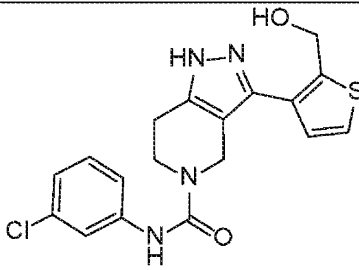
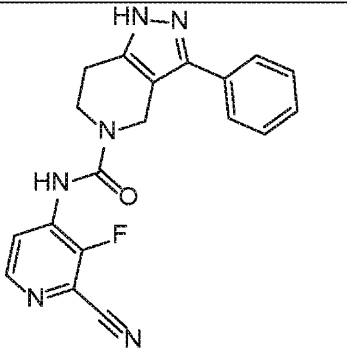
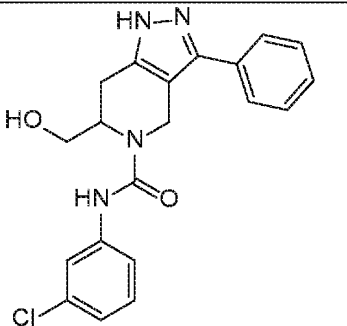
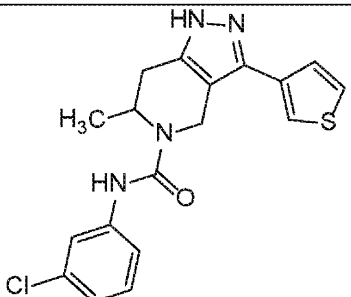
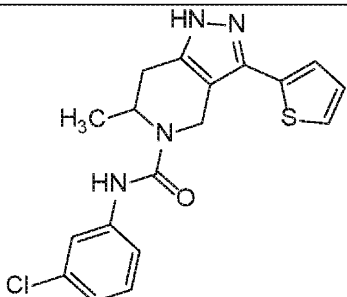
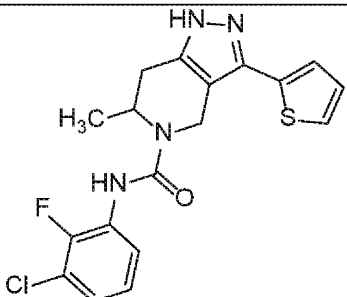
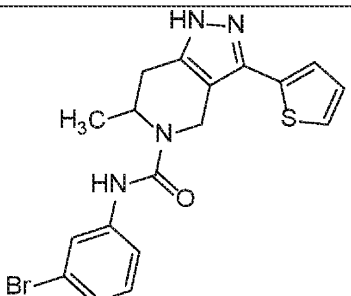
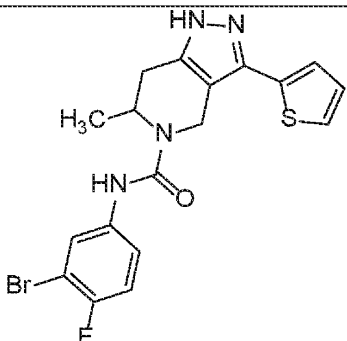
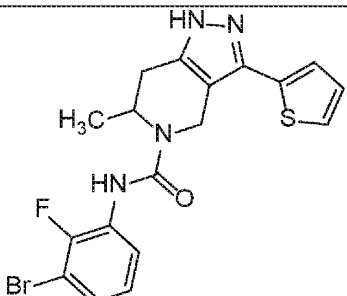
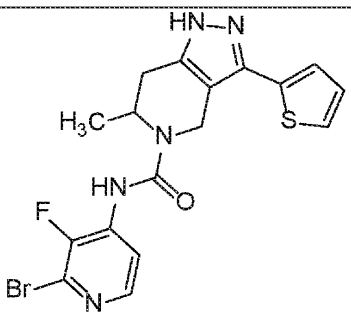
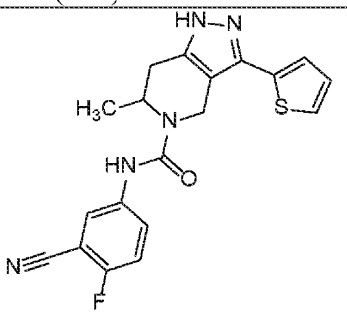
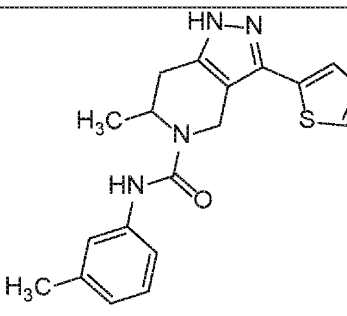
30

40

【 0 1 5 9 】

【表 1 - 1 1】

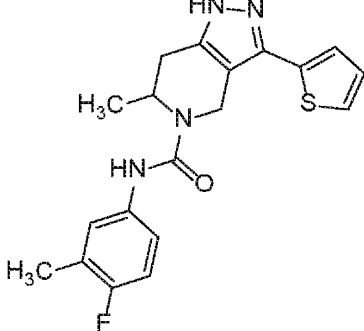
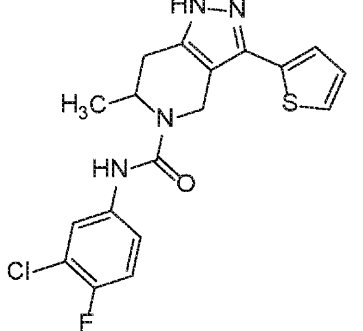
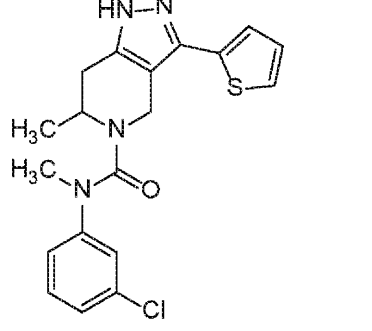
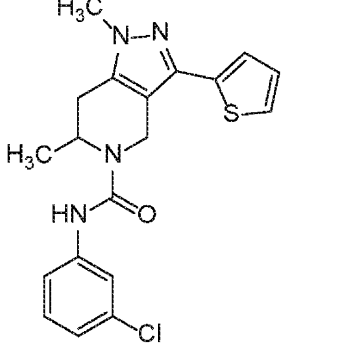
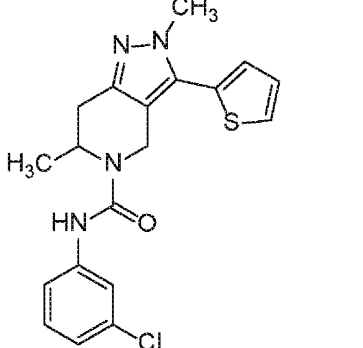
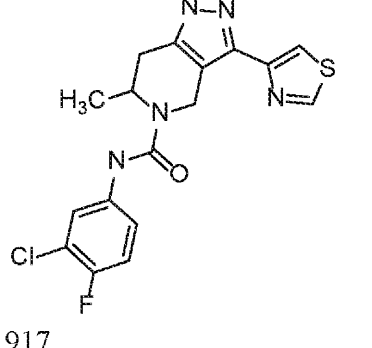
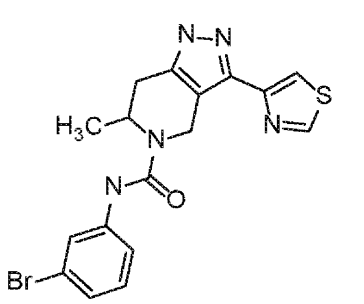
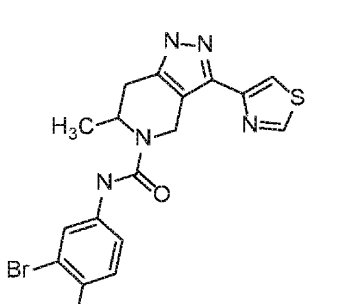
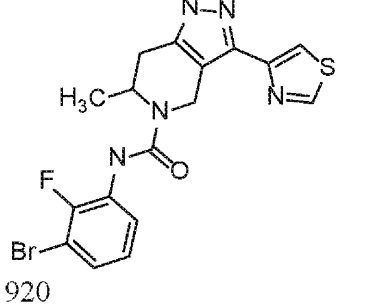
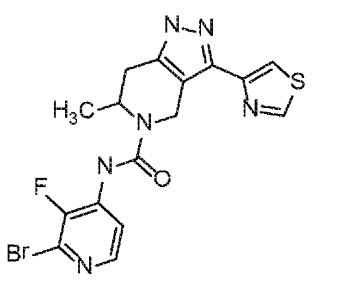
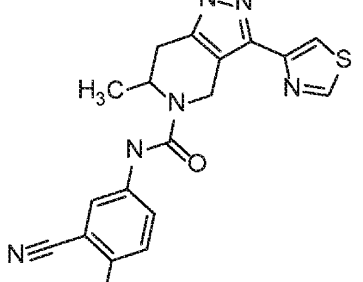
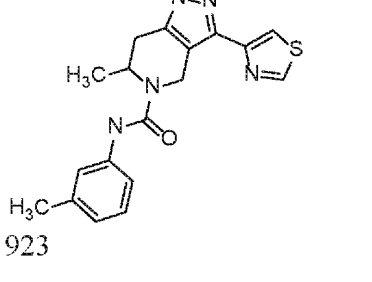
(表 1 の続き)

 766	 747	 756	10
 754	 753	 819	
 820 (851)	 821 (852)	 822	30
 823 (853)	 824 (854)	 825	

【 0 1 6 0 】

【表 1 - 12】

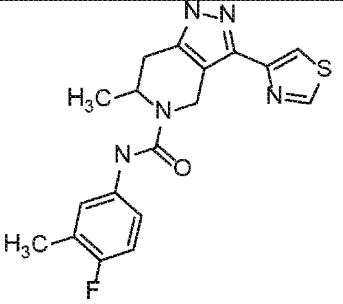
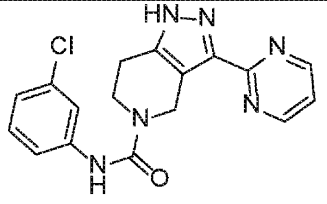
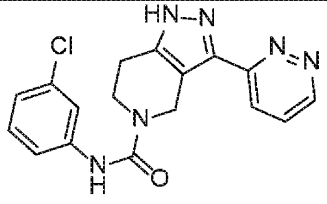
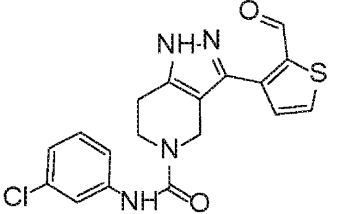
(表 1 の続き)

 <p>826 (855)</p>	 <p>857 (856)</p>	 <p>830</p>	10
 <p>831</p>	 <p>832</p>	 <p>917</p>	20
 <p>918</p>	 <p>919</p>	 <p>920</p>	30
 <p>921</p>	 <p>922</p>	 <p>923</p>	40

【 0 1 6 1 】

【表 1 - 13】

(表 1 の続き)

 924	 289	 290
 716		

10

【0162】

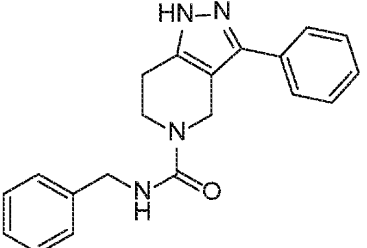
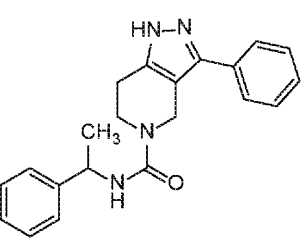
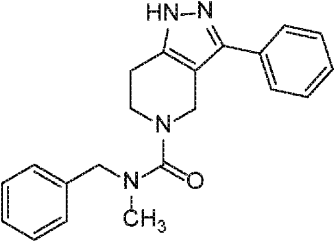
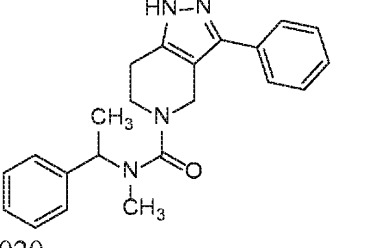
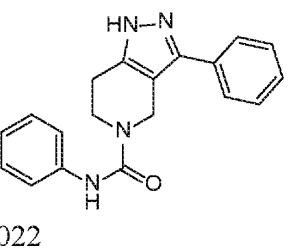
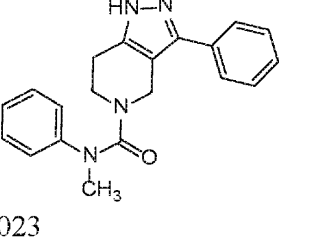
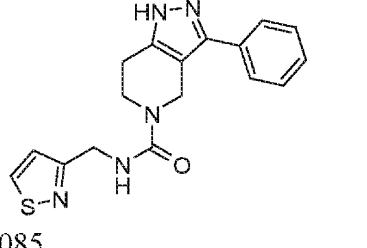
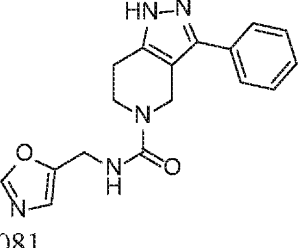
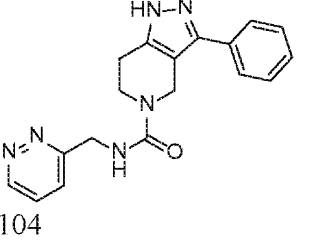
本明細書で提供される式 I の更に別の実施形態において、式 I I I の化合物又はその薬学的に許容される塩は、表 2 に示される化合物及びそれらの薬学的に許容される塩から選択される。

20

【0163】

【表 2 - 1】

表 2.

 017	 018	 019
 020	 022	 023
 085	 081	 104

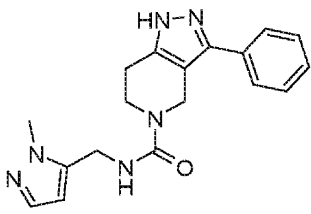
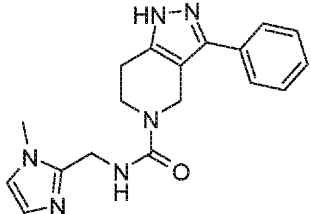
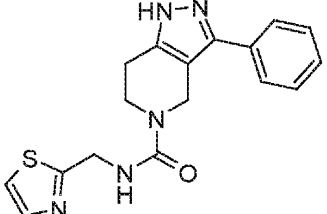
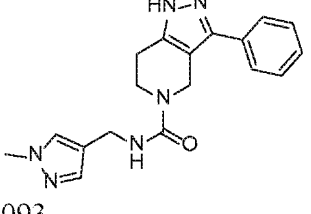
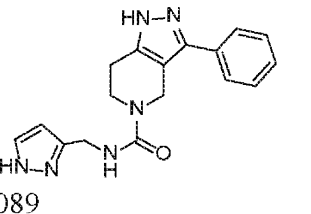
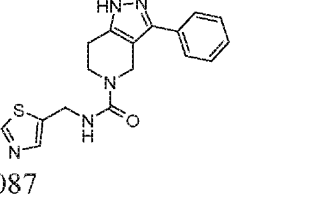
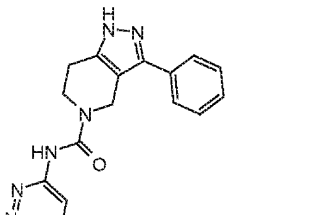
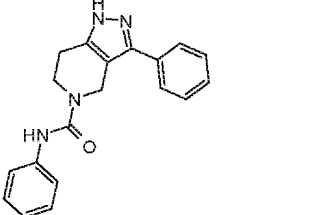
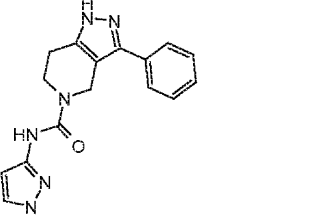
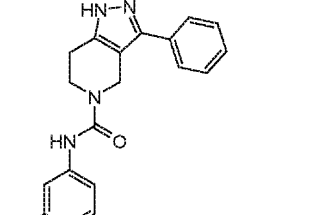
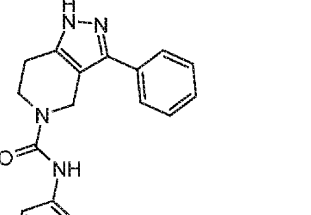
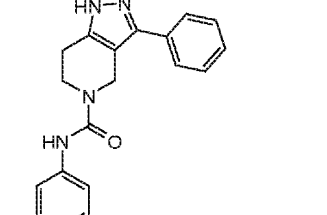
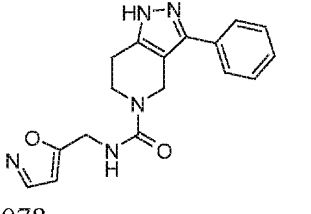
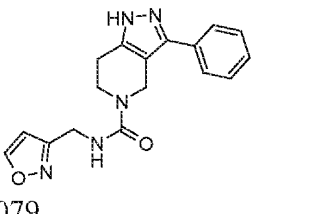
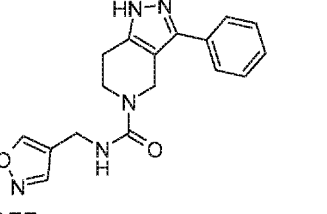
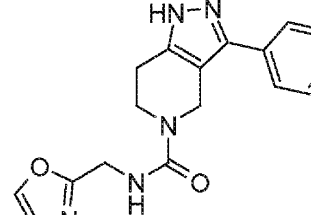
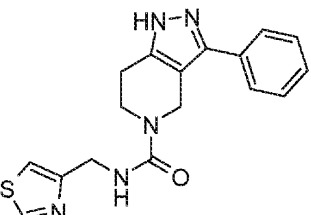
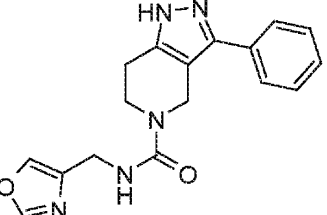
30

40

【0164】

【表 2 - 2】

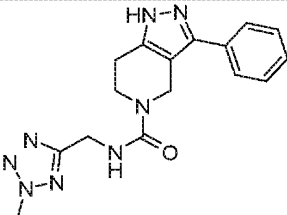
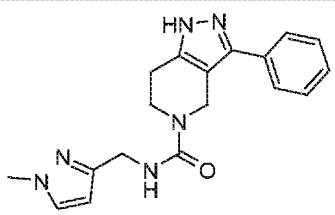
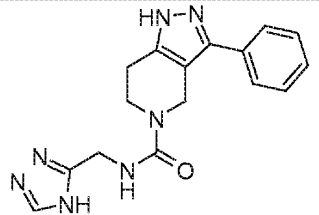
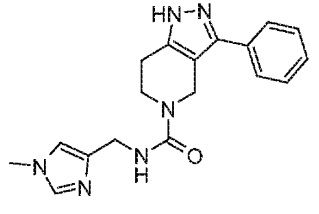
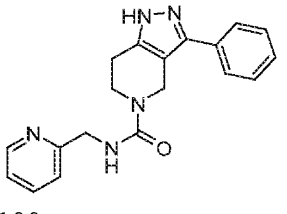
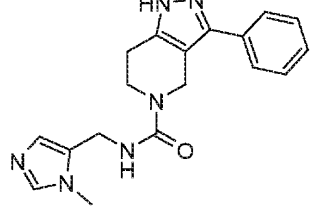
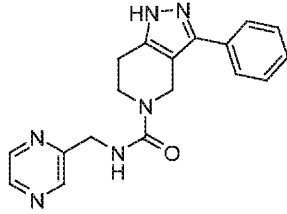
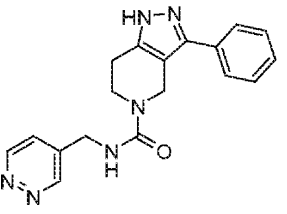
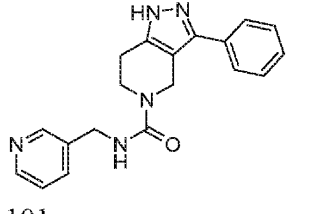
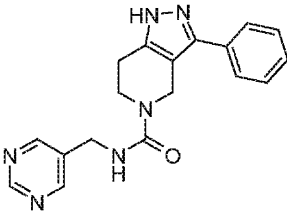
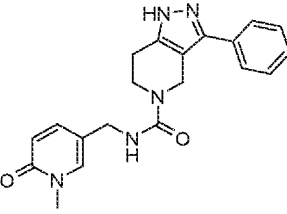
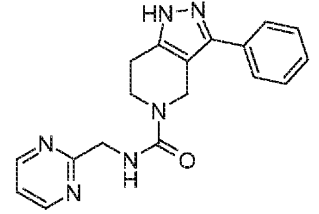
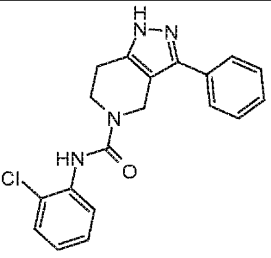
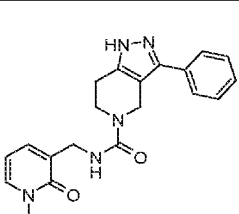
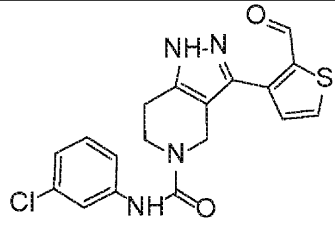
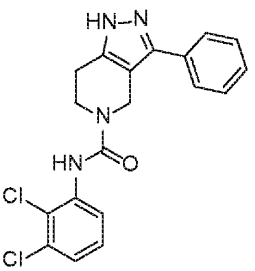
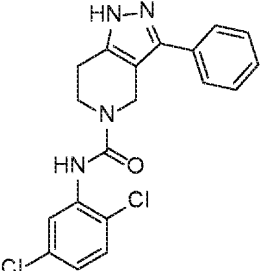
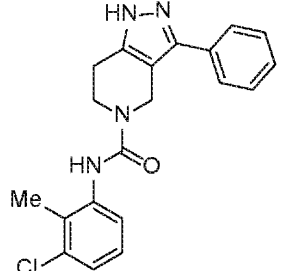
(表 2 の続き)

 095	 098	 088
 093	 089	 087
 119	 113	 117
 114	 130	 112
 078	 079	 077
 082	 086	 080

【 0 1 6 5 】

【表 2 - 3】

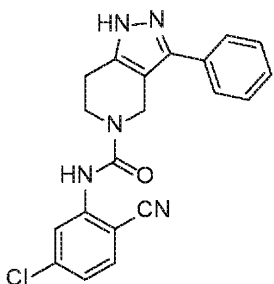
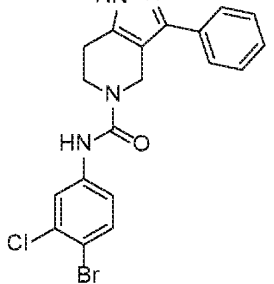
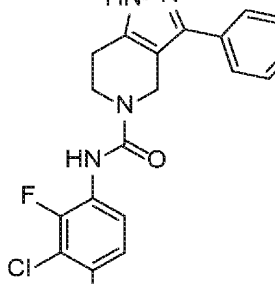
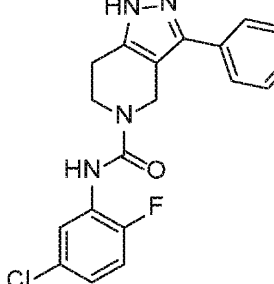
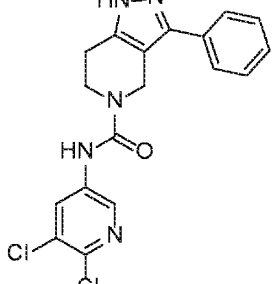
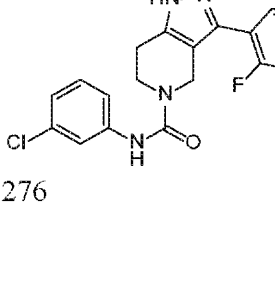
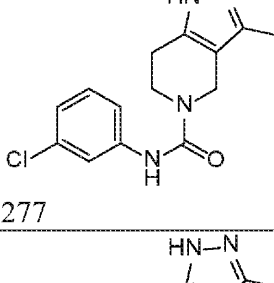
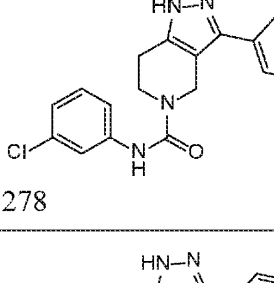
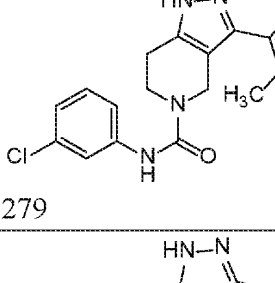
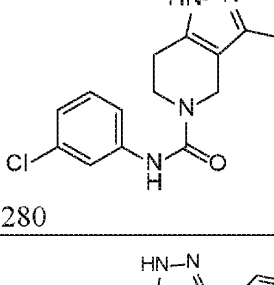
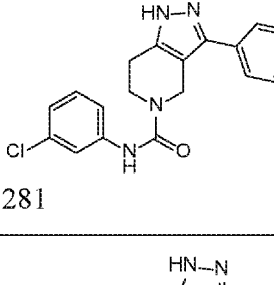
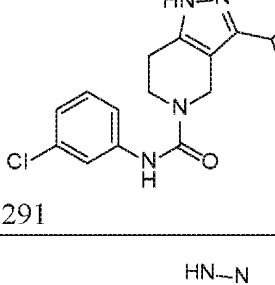
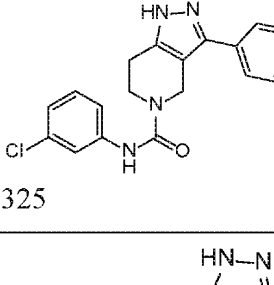
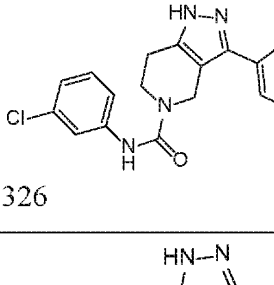
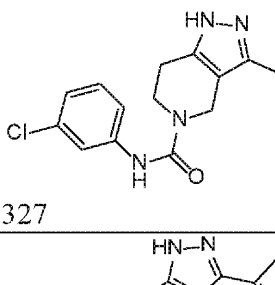
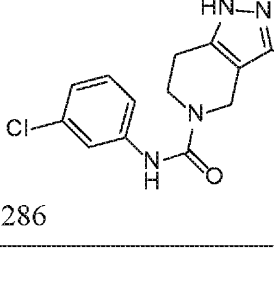
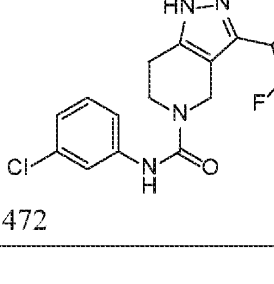
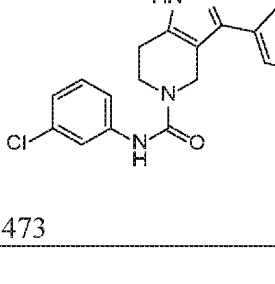
(表 2 の続き)

 092	 094	 091
 097	 100	 096
 103	 105	 101
 107	 108	 106
 111	 109	 716
 190	 191	 192

【 0 1 6 6 】

【表 2 - 4】

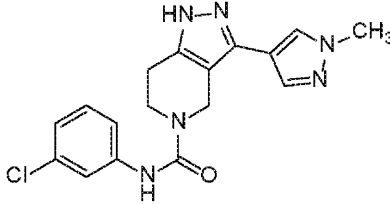
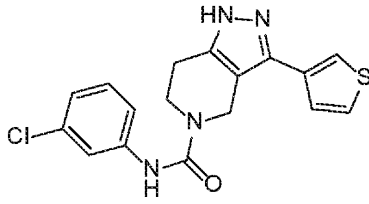
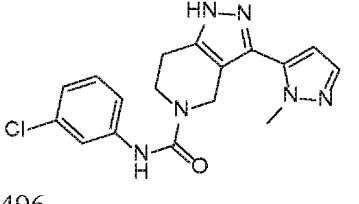
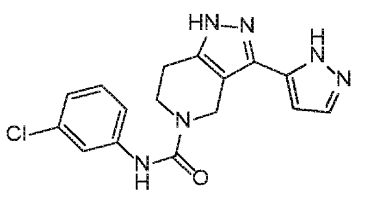
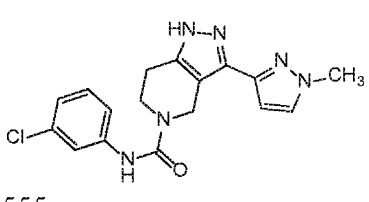
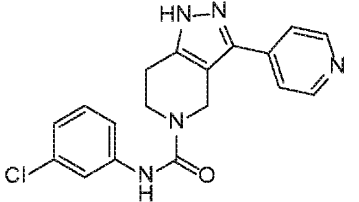
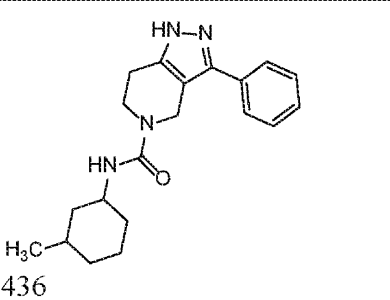
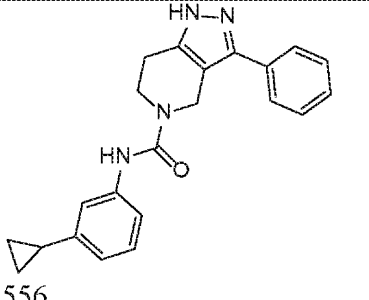
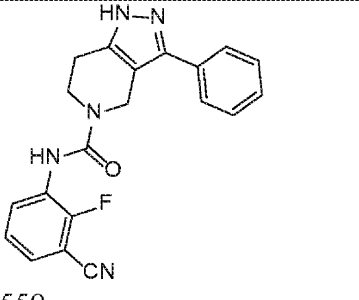
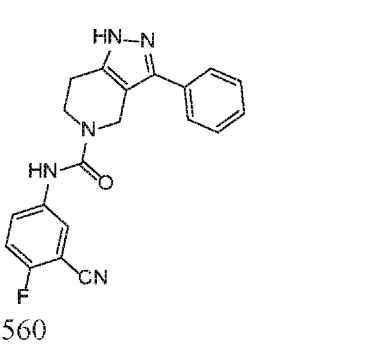
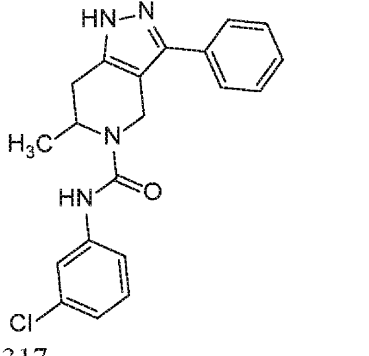
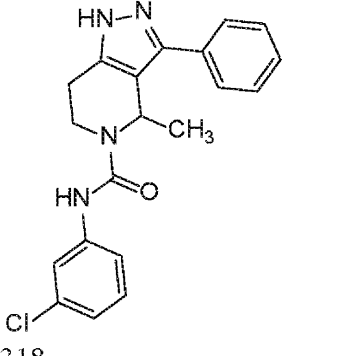
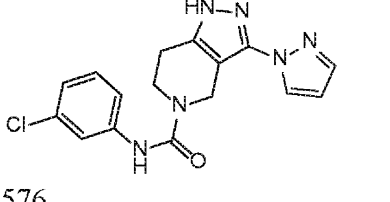
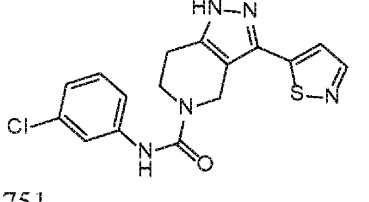
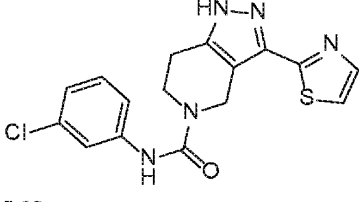
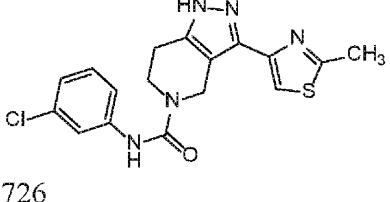
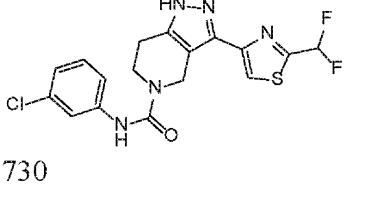
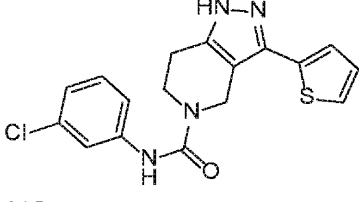
(表 2 の続き)

 <p>201</p>	 <p>204</p>	 <p>205</p>
 <p>214</p>	 <p>226</p>	 <p>276</p>
 <p>277</p>	 <p>278</p>	 <p>279</p>
 <p>280</p>	 <p>281</p>	 <p>291</p>
 <p>325</p>	 <p>326</p>	 <p>327</p>
 <p>286</p>	 <p>472</p>	 <p>473</p>

【 0 1 6 7 】

【表 2 - 5】

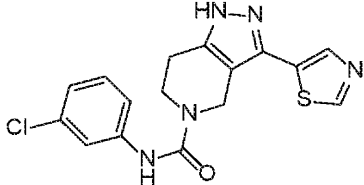
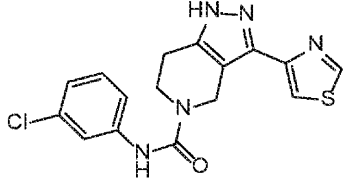
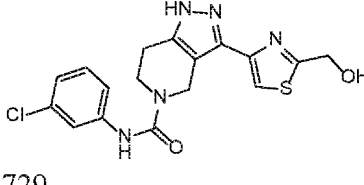
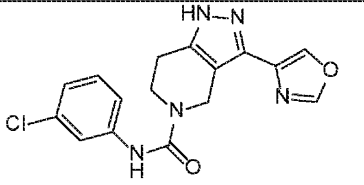
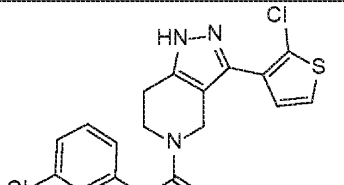
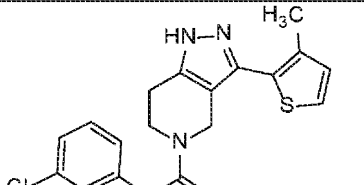
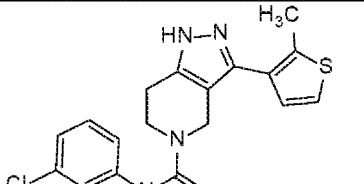
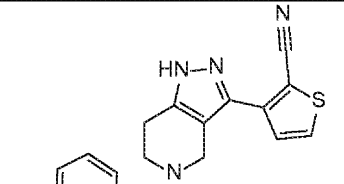
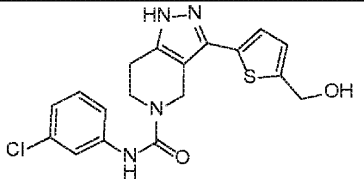
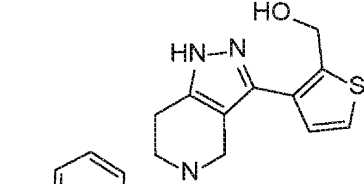
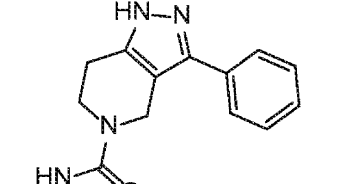
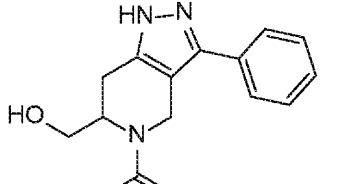
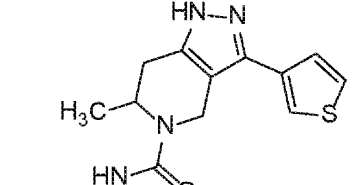
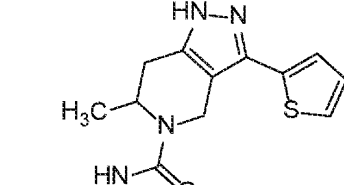
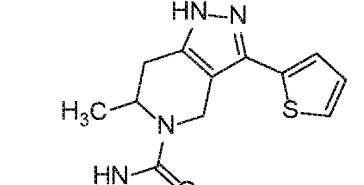
(表 2 の続き)

 <p>495</p>	 <p>562</p>	 <p>496</p>
 <p>497</p>	 <p>555</p>	 <p>287</p>
 <p>436</p>	 <p>556</p>	 <p>559</p>
 <p>560</p>	 <p>317</p>	 <p>318</p>
 <p>576</p>	 <p>751</p>	 <p>569</p>
 <p>726</p>	 <p>730</p>	 <p>645</p>

【 0 1 6 8 】

【表 2 - 6】

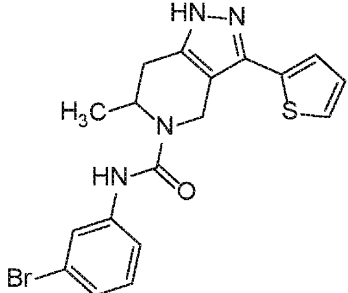
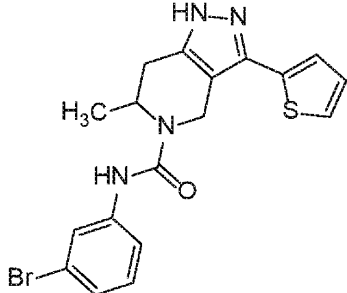
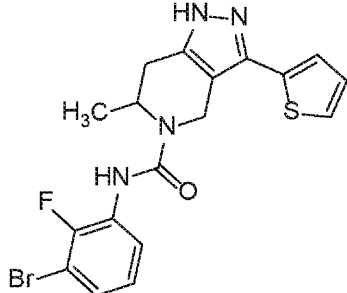
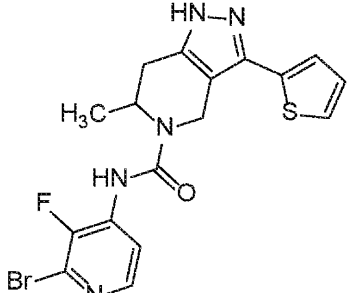
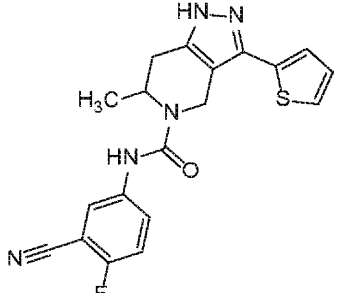
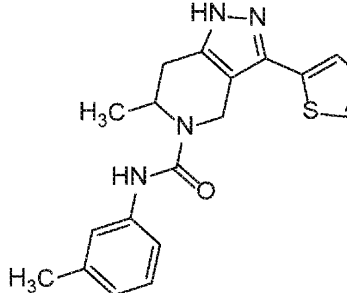
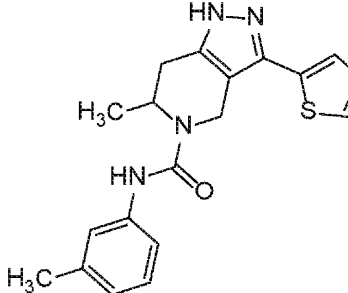
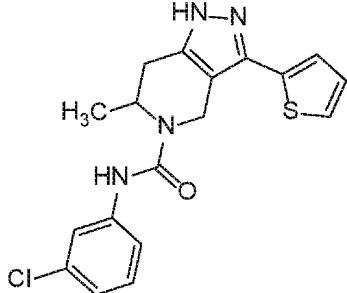
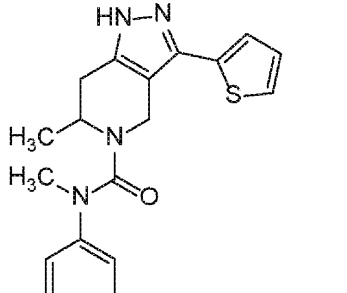
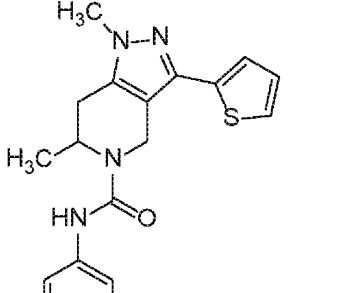
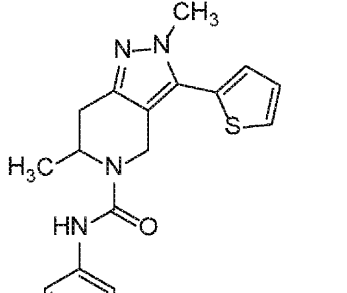
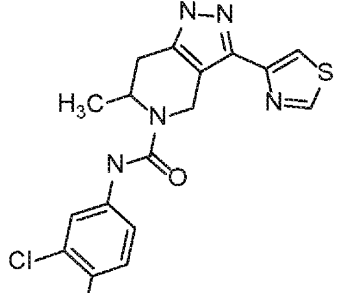
(表 2 の続き)

 <p>568</p>	 <p>570</p>	 <p>729</p>
 <p>741</p>	 <p>707</p>	 <p>708</p>
 <p>712</p>	 <p>715</p>	 <p>769</p>
 <p>766</p>	 <p>747</p>	 <p>756</p>
 <p>754</p>	 <p>753</p>	 <p>819</p>

【 0 1 6 9 】

【表 2 - 7】

(表 2 の続き)

 <p>820 (851)</p>	 <p>821 (852)</p>	 <p>822</p>
 <p>823 (853)</p>	 <p>824 (854)</p>	 <p>825</p>
 <p>826 (855)</p>	 <p>857 (856)</p>	 <p>830</p>
 <p>831</p>	 <p>832</p>	 <p>917</p>

10

20

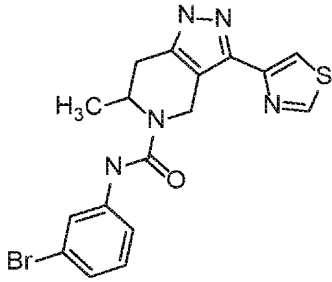
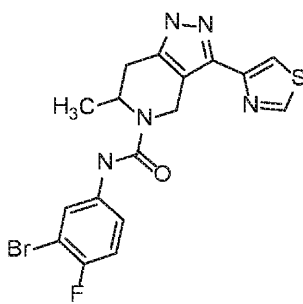
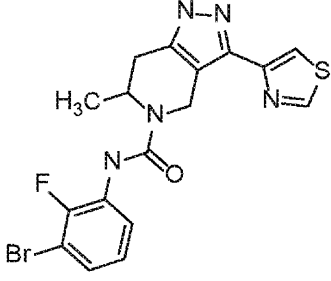
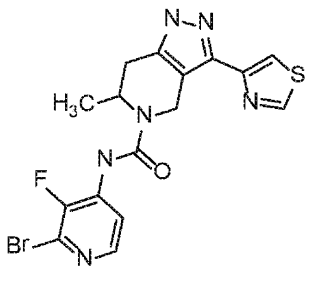
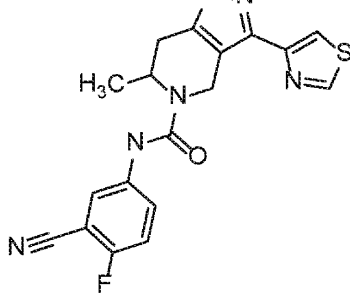
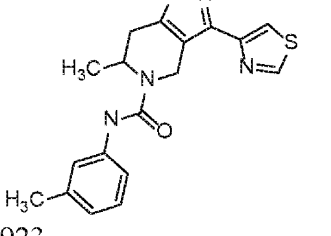
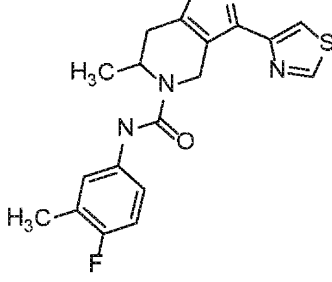
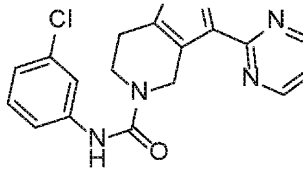
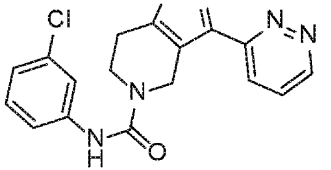
30

40

【 0 1 7 0 】

【表 2 - 8】

(表 2 の続き)

 <p>918</p>	 <p>919</p>	 <p>920</p>
 <p>921</p>	 <p>922</p>	 <p>923</p>
 <p>924</p>	 <p>289</p>	 <p>290</p>

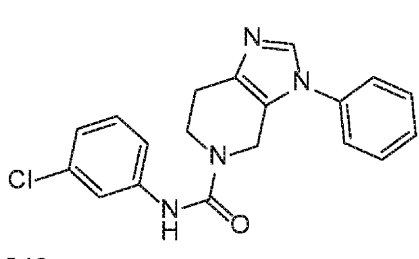
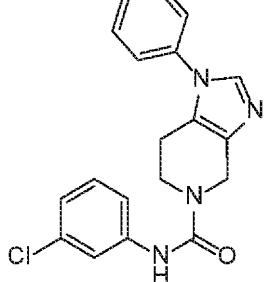
及びその薬学的に許容される塩。

【 0 1 7 1 】

また、以下の化合物が本明細書で提供される。

【 0 1 7 2 】

【表 3】

 <p>542</p>	 <p>583</p>
--	--

【 0 1 7 3 】

本発明の化合物は、1つ又は2つ以上の立体中心を持ち得るが、各立体中心は、R又はS立体配置のいずれかにおいて独立して存在し得る。一実施形態では、本明細書に記載の化合物は、光学活性体又はラセミ体で存在する。本明細書に記載の化合物は、本明細書に記載の治療的に有用な特性を持つラセミ体、光学活性体、位置異性体、及び立体異性体、

10

20

30

40

50

又はそれらの組み合わせを含むことを理解すべきである。

【0174】

光学活性体の調製は、非限定的な例として、再結晶技術によるラセミ体の分解、光学活性出発材料からの合成、キラル合成、又はキラル固定相を使用したクロマトグラフィー分離を含む、任意の適切な方法で達成される。一実施形態では、1つ又は2つ以上の異性体の混合物が、本明細書に記載の治療化合物として利用される。別の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、1つ又は2つ以上のキラル中心を含む。これらの化合物は、立体選択的合成、エナンチオ選択的合成、並びに/あるいはエナンチオマー及び/又はジアステレオマーの混合物の分離を含む任意の手段により調製される。化合物及びその異性体の分解は、非限定的な例として、化学プロセス、酵素プロセス、分別結晶化、蒸留、及びクロマトグラフィーを含む任意の手段により達成される。

10

【0175】

一実施形態では、本発明の化合物は互変異性体として存在し得る。全ての互変異性体は、本明細書に提示する化合物の範囲内に含まれる。

【0176】

本明細書に記載の化合物は、また、1つ又は2つ以上の原子が、同じ原子番号を有するが、通常天然に見出される原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数で置き換えられる同位体標識化合物を含む。本明細書に記載の化合物に含めるのに適した同位体の例は、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{36}Cl 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、及び ^{35}S が含むが、これらに限定されない。一実施形態では、同位体標識化合物は、薬物及び/又は基質組織分布試験において有用である。別の実施形態では、重水素などのより重い同位体による置換によって、より大きな代謝安定性（例えば、インビボ半減期の増加又は用量要件の低減）がもたらされる。更に別の実施形態において、陽電子放出同位体、例えば ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 、及び ^{13}N などによる置換は、基質受容体占有率を検証するための陽電子放射トポグラフィー（PET）試験において有用である。同位体標識化合物は、任意の適切な方法により、又は別途用いられる非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用するプロセスにより調製される。

20

【0177】

一実施形態では、本明細書に記載の化合物は、発色団若しくは蛍光部分、生物発光標識、又は化学発光標識の使用を含むが、これらに限定されない他の手段により標識される。

30

【0178】

本明細書に記載の化合物、及び異なる置換基を有する他の関連化合物は、本明細書に記載の技術及び材料を使用して、また、例えば Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1~17 (John Wiley and Sons, 1991)、Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1~5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989)、Organic Reactions, Volumes 1~40 (John Wiley and Sons, 1991)、Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)、March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992)、Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vol. A及びVol. B (Plenum 2000, 2001)、並びに、Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999)（これらの全てが、そのような開示のための参照として援用される）に記載されているように合成される。本明細書に記載の化合物の一般的な調製方法は、本明細書に提供する式で見出される種々の部分の導入のための適切な試薬及び条件の使用により改変される。

40

【0179】

50

本明細書に記載の化合物は、商業的供給源から入手可能である、又は本明細書に記載の手順を使用して調製される化合物から開始する任意の適切な手順を使用して合成される。

【0180】

一実施形態では、反応性官能基、例えばヒドロキシル基、アミノ基、イミノ基、チオ基、又はカルボキシ基などは、反応における望ましくない関与を回避するために保護する。保護基を使用し、反応性部分の一部又は全部をブロックし、そのような基が、保護基が除去されるまで化学反応に関与しないようにする。別の実施形態では、各保護基は、異なる手段により除去可能である。完全に異種の反応条件下で切断される保護基は、異なる除去の要件を満たす。

【0181】

本発明の方法

本発明は、HBV感染の治療の必要性がある個体において、該治療を行う方法であって、治療有効量の本発明の化合物を、該個体に投与することを含む、方法を提供する。

【0182】

また、本発明は、HBV感染の根絶の必要性がある個体において、該根絶を行う方法であって、治療有効量の本発明の化合物を、該個体に投与することを含む、方法を提供する。

【0183】

本発明は、HBV感染に関連するウイルス量の低減の必要性がある個体において、該低減を行う方法であって、治療有効量の本発明の化合物を、該個体に投与することを含む、方法を更に提供する。

【0184】

本発明は、HBV感染の再発の低減の必要性がある個体において、該再発の低減を行う方法であって、治療有効量の本発明の化合物を、該個体に投与することを含む、方法を更に提供する。

【0185】

本発明は、HBV DNA含有粒子又はHBV RNA含有粒子の形成の阻害、又はその存在の低減の必要性がある個体において、該阻害又は該低減を行う方法であって、治療有効量の本発明の化合物を、該個体に投与することを含む、方法を更に提供する。

【0186】

本発明は、また、HBV感染の有害な生理学的影響の低減の必要性がある個体において、該有害な生理学的影響の低減を行う方法であって、治療有効量の本発明の化合物を、該個体に投与することを含む、方法を提供する。

【0187】

本発明は、HBV感染の低減、遅延、又は阻害の必要性がある個体において、該低減、遅延、又は阻害を行う方法であって、治療有効量の本発明の化合物を、該個体に投与することを含む、方法を更に提供する。

【0188】

本発明は、また、HBV感染による肝障害の緩解の誘導の必要性がある個体において、該肝障害の緩解の誘導を行う方法であって、治療有効量の本発明の化合物を、該個体に投与することを含む、方法を提供する。

【0189】

本発明は、HBV感染に対する長期抗ウイルス療法の生理学的影響の低減の必要性がある個体において、該生理学的影響の低減を行う方法であって、治療有効量の本発明の化合物を、該個体に投与することを含む、方法を更に提供する。

【0190】

本発明は、個体がHBV潜伏感染に罹患している場合において、HBV感染の予防的な処置の必要性がある該個体において、該予防的な処置を行う方法であって、治療有効量の本発明の化合物を、該個体に投与することを含む、方法を更に提供する。

【0191】

10

20

30

40

50

－実施形態では、本明細書に記載の方法は、ヌクレオチド/ヌクレオシド類似体、侵入阻害剤、融合阻害剤、及びこれらの又は他の抗ウイルス機構の任意の組み合わせからなる群から選択される少なくとも１種類の追加の治療剤を投与する工程を更に含む。別の実施形態では、本発明の化合物及び少なくとも１種類の追加の治療剤を共配合する。更に別の実施形態では、本発明の化合物及び少なくとも１種類の追加の治療剤を同時投与する。

【 0 1 9 2 】

－実施形態では、個体は、ＨＢＶ薬物の他の治療クラス（例えば、ＨＢＶポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、文献記載のカプシドアセンブリ調節剤、異なる若しくは未知の機構の抗ウイルス化合物など、又はそれらの組み合わせ）に難治性である。別の実施形態では、本発明の方法は、ＨＢＶ感染症を患う個体においてウイルス量を、ＨＢＶ薬物の他の治療クラスが個体においてウイルス量を低減する程度と比較し、より大きな程度又はより速い速度で低減させる。

10

【 0 1 9 3 】

－実施形態では、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することにより、ＨＢＶ感染の予防的な治療の必要性のある個体における、少なくとも１種類の追加の治療剤の投与の用量又は頻度を、その少なくとも１種類の追加の治療剤を単独で投与した場合に、同様の結果を達成するために必要な用量又は頻度と比較して、より少なくすることが可能である。

【 0 1 9 4 】

－実施形態では、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することにより、ＨＢＶポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、異なるカプシドアセンブリ調節剤、異なる又は未知の機構の抗ウイルス化合物、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される化合物の投与と比較し、より大きな程度、又はより迅速に、個体においてウイルス量を低減させる。

20

【 0 1 9 5 】

－実施形態では、本発明の方法により、ＨＢＶ感染を患う個体においてウイルス量が低減するため、より低用量又は併用療法の様々なレジメンを使用することが可能になる。

【 0 1 9 6 】

－実施形態では、本発明の方法は、ＨＢＶ薬物の他のクラスと比較し、ウイルス変異及び/又はウイルス耐性の発生率を低下させ、それにより長期療法が可能になり、治療レジメンの変更の必要性が最小限に抑えられる。

30

【 0 1 9 7 】

－実施形態では、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することにより、ＨＢＶポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、異なるカプシドアセンブリ調節剤、異なる又は未知の機構の抗ウイルス化合物、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される化合物の投与よりも低い発生率のウイルス変異及び/又はウイルス耐性を導く。

【 0 1 9 8 】

－実施形態では、本発明の方法により、現在の治療レジメンを超えてセロコンバージョン率が増加する。

40

【 0 1 9 9 】

－実施形態では、本発明の方法により、正常な健康が増強及び/又は正常化及び/又は回復され、正常な健康状態の完全な回復を誘発し、寿命を回復させ、及び/又は、ウイルス感染の消散を必要とする個体においてウイルス感染を消散させる。

【 0 2 0 0 】

－実施形態では、本発明の方法により、ＨＢＶ感染細胞から放出されるＨＢＶ RNA粒子がなくなるか、又はその数が低減するため、本発明の化合物の治療効果が増強、延長、又は増加される。

【 0 2 0 1 】

－実施形態では、本発明の方法により、ＨＢＶに感染した個体からＨＢＶが根絶され、

50

それにより長期及び／又は生涯にわたる治療の必要性がなくなる、又は治療期間が短縮される、及び／又は他の抗ウイルス剤の投与量の低減が可能になる。

【0202】

別の実施形態では、本発明の方法は、対象のHBVウイルス量をモニタリングすることを更に含み、該方法は、HBVウイルスが検出不可となる期間に渡って実施される。

【0203】

したがって、一実施形態では、HBV感染の治療の必要性がある個体において、該治療を行う方法であって、治療有効量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を、該個体に投与することを含む、方法を本明細書において提供する。

【0204】

別の実施形態では、HBV感染の治療の必要性がある個体において、該治療を行う方法であって、治療有効量の式IIの化合物又はその薬学的に許容される塩を、該個体に投与することを含む、方法を本明細書において提供する。

【0205】

別の実施形態では、HBV感染の治療の必要性がある個体において、該治療を行う方法であって、治療有効量の式IIIの化合物又はその薬学的に許容される塩を、該個体に投与することを含む、方法を本明細書において提供する。

【0206】

別の実施形態では、HBV感染の治療の必要性がある個体において、該治療を行う方法であって、治療有効量の式IVの化合物又はその薬学的に許容される塩を、該個体に投与することを含む、方法を本明細書において提供する。

【0207】

別の実施形態では、HBV感染の治療の必要性がある個体において、該治療を行う方法であって、治療有効量の表1の化合物又はその薬学的に許容される塩を、該個体に投与することを含む、方法を本明細書において提供する。

【0208】

別の実施形態では、HBV感染の治療の必要性がある個体において、該治療を行う方法であって、治療有効量の表2の化合物又はその薬学的に許容される塩を、該個体に投与することを含む、方法を本明細書において提供する。

【0209】

本明細書において提供する方法のいずれかの実施形態では、該方法は、対象のHBVウイルス量をモニタリングすることを更に含んでよく、該方法は、HBVウイルスが検出不可となる期間に渡って実施される。

【0210】

併用療法

本発明の化合物は、HBV感染の治療に有用な1種類又は2種類以上の追加の化合物との組み合わせで有用であることが意図される。これらの追加の化合物は、本発明の化合物、あるいはHBV感染の症状又は効果を治療、予防、又は低減することが公知である化合物を含み得る。そのような化合物としては、限定しないが、HBVポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、文献記載のカプシドアセンブリ調節剤、逆転写酵素阻害剤、免疫調節剤、TLRアゴニスト、並びにHBVのライフサイクルに影響を及ぼす、かつ／又はHBV感染の転帰に影響を及ぼす異なる又は未知の機構を伴う他の薬剤が挙げられる。

【0211】

非限定的な例では、本発明の化合物は、以下からなる群から選択される1種類又は2種類以上の薬物（又はその塩）と併用され得る：

HBV逆転写酵素阻害剤、並びにDNA及びRNAポリメラーゼ阻害剤、以下を含むが限定されない：ラミブジン（3TC、Zeffix、Heptovir、Epivir、及びEpivir-HBV）、エンテカビル（Baraclude、Entavir）、アデフォビルジピボキシル（Hepsara、Preveon、bis-POM PME

10

20

30

40

50

A)、テノホビルジソプロキシルフマレート(Viread、TDF、又はPMPA)；
インターフェロン、以下を含むが限定されない：インターフェロン(IFN-)、
インターフェロン(IFN-)、インターフェロン(IFN-)、及びインター
フェロン(IFN-)；

ウイルス侵入阻害剤；

ウイルス成熟阻害剤；

限定するものではないが、BAY 41-4109などの文献記載のカプシドアセンブリ
調節剤；

逆転写酵素阻害剤；

TLRアゴニストなどの免疫調節剤；及び

10

限定されるものではないが、AT-61((E)-N-(1-クロロ-3-オキソ-1-
-フェニル-3-(ピペリジン-1-イル)プロパ-1-エン-2-イル)ベンズアミド
)、AT-130((E)-N-(1-プロモ-1-(2-メトキシフェニル)-3-オ
キソ-3-(ピペリジン-1-イル)プロパ-1-エン-2-イル)-4-ニトロベンズ
アミド)及び類似の類似体などの異なる又は未知の機構の薬剤。

【0212】

一実施形態では、追加の治療剤はインターフェロンである。用語「インターフェロン」
又は「IFN」は、ウイルス複製及び細胞増殖を阻害し、免疫応答を調節する、高度に相
同な種特異的タンパク質のファミリーの任意のメンバーを指す。ヒトインターフェロンは
、3つのクラスにグループ化される：インターフェロン-(IFN-)、インター
フェロン-(IFN-)、及びインターフェロン-(IFN-)を含むI型、イン
ターフェロン-(IFN-)を含むII型、並びにインターフェロン-(IFN-
)を含むIII型。開発され、市販されている組換え型のインターフェロンは、本明細
書で使用する用語「インターフェロン」により包含される。化学修飾インターフェロン又
は変異インターフェロンなどのインターフェロンのサブタイプも、本明細書で使用する用
語「インターフェロン」に包含される。化学修飾インターフェロンとしては、ペグ化イン
ターフェロン及びグリコシル化インターフェロンが挙げられる。インターフェロンの例と
しては、インターフェロン-2a、インターフェロン-2b、インターフェロン
-n1、インターフェロン-1a、インターフェロン-1b、インターフェ
ロン-1、インターフェロン-2、及びインターフェロン-3も挙げられる
が、これらに限定されない。ペグ化インターフェロンの例としては、ペグ化インターフェ
ロン-2a及びペグ化インターフェロン-2bが挙げられる。

20

30

【0213】

したがって、一実施形態では、式I、II、III、又はIVの化合物は、インターフ
ェロン-(IFN-)、インターフェロン-(IFN-)、インターフェロン-
(IFN-)、及びインターフェロン-(IFN-)からなる群から選択される
インターフェロンと併用投与することができる。特定の一実施形態では、インターフェ
ロンは、インターフェロン-2a、インターフェロン-2b、又はインターフェ
ロン-n1である。別の特定の実施形態では、インターフェロン-2a又はインター
フェロン-2bは、ペグ化されている。好ましい実施形態では、インターフェロン
-2aはペグ化インターフェロン-2a(PEGASYS)である。

40

【0214】

別の実施形態では、追加の治療剤は、インターフェロンクラスに属する生物学的薬剤を
含む、免疫調節剤又は免疫刺激剤療法から選択される。

【0215】

更に、追加の治療剤は、他の必須ウイルスタンパク質又はHBV複製若しくは持続に要
求される宿主タンパク質の機能を破壊する薬剤を含む、異なる又は未知の機構の薬剤であ
り得る。

【0216】

別の実施形態では、追加の治療剤は、ウイルスの侵入若しくは成熟をブロックする、又

50

はヌクレオシド若しくはヌクレオチド若しくは非ヌクレオシ(チ)ドポリメラーゼ阻害剤などのHBVポリメラーゼを標的とする抗ウイルス剤である。併用療法の更なる実施形態では、逆転写酵素阻害剤並びにノあるいはDNA及びノ又はRNAポリメラーゼ阻害剤は、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタピン、ddA、スタブジン、ラミブジン、アバカビル、エムトリシタピン、エンテカビル、アブリシタピン、アテビラビン、リバビリン、アシクロビル、ファムシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、バルガンシクロビル、テノホビル、アデフォビル、PMPA、シドフォビル、エファビレンツ、ネビラビン、デラビルジン、又はエトラビリンである。

【0217】

一実施形態では、追加の治療剤は、無関係のウイルスに対して免疫応答の誘導をもたらす、自然の限定された免疫応答を誘導する免疫調節剤である。換言すれば、免疫調節剤は、抗原提示細胞の成熟、T細胞の増殖、及びサイトカイン放出(例えば、とりわけIL-12、IL-18、IFN、及び並びにTNF)に影響を及ぼし得る。

【0218】

更なる実施形態では、追加の治療剤は、TLR調節因子又はTLRアゴニスト、例えばTLR-7アゴニスト若しくはTLR-9アゴニストなどである。併用療法の更なる実施形態において、TLR-7アゴニストは、SM360320(9-ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシ-エトキシ)アデニン)及びAZD8848(メチル[3-({[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル][3-(4-モルホリニル)プロピル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート)からなる群から選択される。

【0219】

本明細書で提供する方法のいずれかにおいて、該方法は、少なくとも1種類のHBVワクチン、ヌクレオシドHBV阻害剤、インターフェロン、又はそれらの任意の組み合わせを個体に投与することを更に含み得る。一実施形態では、HBVワクチンは、RECOMBIVAX HB、ENGRIX-B、ELOVAC B、GENEVAC-B、又はSHANVAC Bのうちの少なくとも1種類である。

【0220】

別の態様では、HBV感染の治療の必要性がある個体において、該治療を行う方法であって、治療有効量の本発明の化合物を、単独で、又は逆転写酵素阻害剤との併用で該個体に投与することによって、HBVウイルス量を低減させることと、治療有効量のHBVワクチンを該個体に更に投与することと、を含む、方法を本明細書において提供する。逆転写酵素阻害剤は、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタピン、ddA、スタブジン、ラミブジン、アバカビル、エムトリシタピン、エンテカビル、アブリシタピン、アテビラビン、リバビリン、アシクロビル、ファムシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、バルガンシクロビル、テノホビル、アデフォビル、PMPA、シドフォビル、エファビレンツ、ネビラビン、デラビルジン、又はエトラビリンのうちの1種類であってよい。

【0221】

本明細書に記載される任意の併用療法では、適切な方法、例えばSigmoid-Emax式(Holford & Scheiner, 19981, Clin. Pharmacokinetics, 6: 429~453)、Loewe加法の式(Loewe & Muischnek, 1926, Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 114: 313~326)、及びメジアン効果式(Chou & Talalay, 1984, Adv. Enzyme Regul. 22: 27~55)などを使用し、相乗効果を計算することができる。上で言及した各等式を実験データに適用し、対応するグラフを生成して、薬物併用の効果を評価する助けとすることができる。上で言及した等式に関連付けられる対応グラフは、それぞれ濃度-効果曲線、アイソボログラム曲線、及び組み合わせインデックス曲線である。

【0222】

本明細書において提供する併用療法を施行する方法のいずれかの実施形態では、該方法

10

20

30

40

50

は、対象のHBVウイルス量をモニタリングすることを更に含んでよく、該方法は、HBVウイルスが検出不可となる期間に渡って実施される。

【0223】

投与 / 投与量 / 製剤

別の態様では、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される担体と共に含む、医薬組成物を本明細書において提供する。

【0224】

本発明の医薬組成物中の活性成分の実際の投与量レベルは、患者に毒性のないように、特定の患者、組成、及び投与様式について所望の治療応答を達成するのに有効である量の活性成分を得るように変動し得る。

10

【0225】

特に、選択された投与量レベルは、用いられる特定の化合物の活性、投与時間、化合物の排泄速度、治療期間、化合物と併用される他の薬物、化合物、又は物質、治療される患者の年齢、性別、体重、状態、全般的な健康状態、及び以前の病歴、並びに医学分野で周知の同様の要因などの種々の因子に依存する。

【0226】

当該技術分野における通常の技術を有する医師、例えば、医師又は獣医師は、要求される医薬組成物の有効量を容易に決定し、処方し得る。例えば、医師又は獣医師は、所望の治療効果を達成するために要求されるレベルより低いレベルで医薬組成物中に用いられる本発明の化合物の用量を開始し、所望の効果が達成されるまで投与量を徐々に増加させることができる。

20

【0227】

特定の実施形態では、投与の容易性及び投与量の均一性のために、化合物を投薬単位形態で処方することが特に有利である。本明細書で使用する投与単位形態とは、治療される患者のための単位投与量として適した物理的に異なる単位を指し、各単位には、要求される医薬ビヒクルに関連して所望の治療効果を生じるように計算された治療化合物の所定量が含まれる。本発明の投薬単位形態は、(a)治療化合物の独特の特徴及び達成すべき特定の治療効果、並びに(b)患者におけるHBV感染の治療のためのそのような治療剤の配合 / 製剤化の技術に固有の制限により定められ、直接的に依存している。

【0228】

一実施形態では、本発明の組成物は、1種類又は2種類以上の薬学的に許容される賦形剤又は担体を使用して製剤化される。一実施形態では、本発明の医薬組成物は、治療有効量の本発明の化合物及び薬学的に許容される担体を含む。

30

【0229】

一部の実施形態では、本発明の化合物の用量は、約1mg～約2,500mgである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物中で使用される本発明の化合物の用量は、約10,000mg未満、約8,000mg未満、又は約6,000mg未満、又は約5,000mg未満、又は約3,000mg未満、又は約2,000mg未満、又は約1,000mg未満、又は約500mg未満、又は約200mg未満、又は約50mg未満である。同様に、いくつかの実施形態では、本明細書に記載の第2の化合物(即ち、HBV治療のための別の薬剤)の用量は、約1,000mg未満、又は約800mg未満、又は約600mg未満、又は約500mg未満、又は約400mg未満、又は約300mg未満、又は約200mg未満、又は約100mg未満、又は約50mg未満、又は約40mg未満、又は約30mg未満、又は約25mg未満、又は約20mg未満、又は約15mg未満、又は約10mg未満、又は約5mg未満、又は約2mg未満、又は約1mg未満、又は約0.5mg未満、並びにその任意の及び全ての全体的又は部分的な増分を含む。

40

【0230】

一実施形態では、本発明は、治療有効量の本発明の化合物を、単独で、又は第2の医薬品と組み合わせて保持する容器、及び、患者におけるHBV感染の1つ又は2つ以上の症

50

状を治療、予防、又は低減するための化合物の使用説明書を含む包装された医薬組成物に関する。

【0231】

本発明の組成物のいずれかの投与経路としては、経口、経鼻、直腸、腔内、非経口、頬側、舌下、又は局所が挙げられる。本発明での使用のための化合物は、任意の適切な経路、経口又は非経口、例えば経皮、経粘膜（例えば、舌下、舌、（経）頬、（経）尿道、腔（例えば、経腔及び腔周囲）、鼻（内）及び（経）直腸）、膀胱内、肺内、十二指腸内、胃内、髄腔内、皮下、筋肉内、皮内、動脈内、静脈内、気管支内、吸入、及び局所投与などによる投与のために製剤化され得る。

【0232】

適した組成物及び剤形は、例えば、錠剤、カプセル、カプレット、ピル、ゲルキャップ、トローチ、分散液、懸濁液、溶液、シロップ、顆粒、ビーズ、経皮パッチ、ゲル、粉末、ペレット、マグマ剤、ロゼンジ剤、クリーム剤、ペースト、軟膏、ローション、ディスク、坐剤、鼻又は経口投与用の液体スプレー、吸入用の乾燥粉末又はエアロゾル化製剤、膀胱内投与用のための組成物及び製剤などが挙げられる。本発明において有用であり得る製剤及び組成物は、本明細書に記載の特定の製剤及び組成物に限定されないことを理解すべきである。

【0233】

経口適用のために特に適しているのは、錠剤、糖衣錠、液体、滴剤、坐剤、又はカプセル、カプレット及びゲルキャップである。経口使用が意図される組成物は、当該分野で公知の任意の方法に従って調製することができ、そのような組成物は、錠剤の製造に適した不活性で非毒性の医薬的賦形剤からなる群から選択される１種類又は２種類以上の薬剤を含み得る。そのような賦形剤としては、例えば、乳糖などの不活性希釈剤；コーンスターチなどの造粒剤及び崩壊剤；デンプンなどの結合剤；及びステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤が挙げられる。錠剤はコーティングされていなくてもよく、又はそれらは、エレガンス（elegance）若しくは活性成分の放出を遅延させるための公知の技術によりコーティングされてもよい。経口使用のための製剤は、活性成分が不活性希釈剤と混合された硬質ゼラチンカプセルとして提供されてもよい。

【0234】

非経口投与のために、本発明の化合物は、注射又は注入、例えば、静脈内、筋肉内又は皮下注射又は注入、あるいはボーラス用量での投与及び／又は連続注入のために製剤化してもよい。懸濁剤、安定剤及び／又は分散剤などの他の処方剤を含んでもよい、油性又は水性ビヒクル中の懸濁剤、溶液、又はエマルジョンを使用してもよい。

【0235】

当業者は、常用の実験だけを使用し、本明細書に記載の特定の手順、実施形態、特許請求の範囲、及び実施例に対する多数の等価物を認識する、又は確認することができであろう。そのような等価物は、本発明の範囲内であり、添付の特許請求の範囲の対象となると見なされた。例えば、当技術分野において認知された代替法を用いて、日常的な実験だけを使用し、反応条件（反応時間、反応サイズ／容積、及び実験試薬、例えば溶媒、触媒など、圧力、大気条件、例えば窒素雰囲気、及び還元剤／酸化剤などを含むが、これらに限定されない）における改変が本出願の範囲内であることを理解すべきである。

【0236】

本明細書において値及び範囲が提供される場合、これらの値及び範囲に包含される全ての値及び範囲が、本発明の範囲内に包含されることが意図されることを理解されたい。更に、これらの範囲内にある全ての値並びに値の範囲の上限又は下限も本願により想定されている。

【0237】

以下の実施例は、本発明の態様を更に例示する。しかし、それらは、本明細書に記載する本発明の教示又は開示を決して限定するものではない。

【実施例】

【 0 2 3 8 】

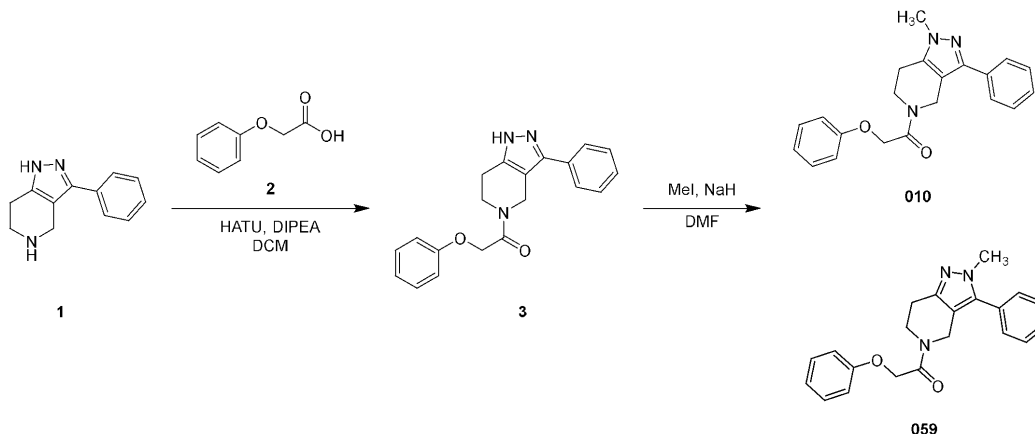
本発明を以下の実施例を参照して記載する。これらの実施例は説明の目的のためのみに提供されており、本発明はこれらの実施例に限定されるものではなく、むしろ本明細書で提供される教示の結果として明らかな全ての变形を包含する。

【 0 2 3 9 】

実施例 1 : 化合物 0 1 0 及び 0 5 9 の調製

【 0 2 4 0 】

【 化 2 2 】



10

【 0 2 4 1 】

工程 1 : 化合物 3 の調製

DCM (40 mL) 中の 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン (1 . 0 0 g 、 4 . 2 4 mmol 、 1 . 0 0 当量) 及び 2 フェノキシ酢酸 (6 4 5 . 5 0 mg 、 4 . 2 4 mmol 、 1 . 0 0 当量) の混合物に、HATU (1 . 9 3 g 、 5 . 0 9 mmol 、 1 . 2 0 当量) 及び DIPEA (1 . 3 7 g 、 1 0 . 6 0 mmol 、 2 . 5 0 当量) を 3 0 °C で N₂ 下で一度に加えた。混合物を 3 0 °C で 1 2 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (5 0 mL) 中に注ぎ、2 分間攪拌した。水相を DCM (2 0 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (2 0 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 3 / 1) により精製し、2 - フェノキシ - 1 - (3 - フェニル - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル) エタノンを黄色固体として得た (1 . 3 0 g 、 3 . 9 0 mmol 、 収率 9 1 . 9 7 %) 。 LCMS : 3 3 4 [M + 1] 。

30

【 0 2 4 2 】

化合物 0 1 0 及び 0 5 9 の調製

DMF (1 0 mL) 中の 2 - フェノキシ - 1 - (3 - フェニル - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル) エタノン (1 5 0 . 0 0 mg 、 4 4 9 . 9 4 μmol 、 1 . 0 0 当量) の混合物に、NaH (3 6 . 0 0 mg 、 8 9 9 . 8 8 μmol 、 2 . 0 0 当量) を 0 °C で N₂ 下で一度に加えた。混合物を 0 °C で 0 . 5 時間攪拌し、次に MeI (1 9 1 . 5 9 mg 、 1 . 3 5 mmol 、 3 . 0 0 当量) を 0 °C で混合物に加えた。混合物を 3 0 °C まで加熱し、1 2 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水でクエンチした。水相を酢酸エチル (1 0 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (1 0 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、領域異性体混合物を黄色固体として得た (8 5 . 3 4 mg 、 2 4 5 . 6 5 μmol 、 収率 5 4 . 6 0 %) 。黄色固体を SFC で分離し、1 - (1 - メチル - 3 - フェニル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - 2 - フェノキシ - エタノン (2 1 . 3 4 mg 、 6 1 . 4 3 μmol) 及び 1 - (2 - メチル - 3 - フェニル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - 2 - フェノキシ - エタ

40

50

10

実施例 2 : 化合物 0 1 1 及び 0 6 0 の調製

【化 2 3】



30

40

50

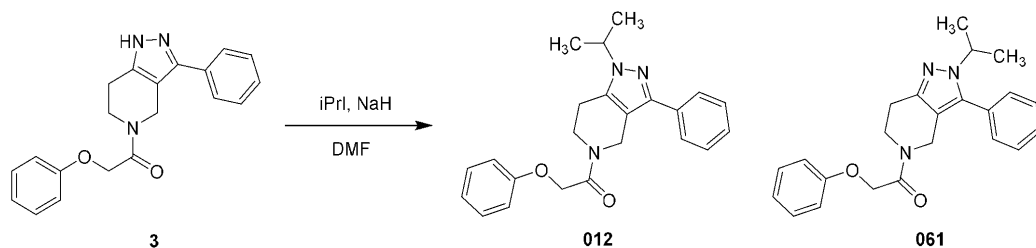
t, J = 7.22 Hz, 3H)。LCMS: 362 [M + 1]。

【0248】

実施例3：化合物012及び061の調製

【0249】

【化24】



10

【0250】

DMF (10 mL) 中の 2 - フェノキシ - 1 - (3 - フェニル - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル) エタノン (150.00 mg、449.94 μ mol、1.00 当量) の混合物に、NaH (36.00 mg、899.88 μ mol、2.00 当量) を 0 で N₂ 下で一度に加えた。混合物を 0 で 0.5 時間攪拌し、次に混合物に 2 ヨードプロパン (229.46 mg、1.35 mmol、3.00 当量) を加え、混合物を 30 まで加熱し、12 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (10 mL) 中に注ぎ、5 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (20 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (10 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、1 - (1 - イソプロピル - 3 - フェニル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - 2 - フェノキシ - エタノン (22.18 mg、59.07 μ mol、収率 13.13 %) 及び 1 - (2 - イソプロピル - 3 - フェニル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - 2 - フェノキシ - エタノン (54.13 mg、144.17 μ mol、収率 32.04 %) を黄色固体として得た。化合物 012 の特徴付け：¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) 7.57 ~ 7.69 (m , 2 H) , 7.39 ~ 7.49 (m , 2 H) , 7.17 ~ 7.38 (m , 3 H) , 6.84 ~ 7.06 (m , 3 H) , 4.91 (s , 2 H) , 4.75 ~ 4.81 (m , 2 H) , 4.40 ~ 4.58 (m , 1 H) , 3.84 ~ 4.04 (m , 2 H) , 2.75 ~ 3.00 (m , 2 H) , 1.49 (d , J = 6.53 Hz , 6 H) 。 LCMS : 376 [M + 1] 。化合物 061 の特徴付け：¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) 7.43 ~ 7.60 (m , 3 H) , 7.34 ~ 7.41 (m , 2 H) , 7.18 ~ 7.33 (m , 2 H) , 6.82 ~ 7.02 (m , 3 H) , 4.89 (br. s. , 2 H) , 4.43 ~ 4.63 (m , 3 H) , 3.81 ~ 4.01 (m , 2 H) , 2.74 ~ 2.94 (m , 2 H) , 1.41 (d , J = 6.65 Hz , 6 H) 。 LCMS : 376 [M + 1] 。

20

30

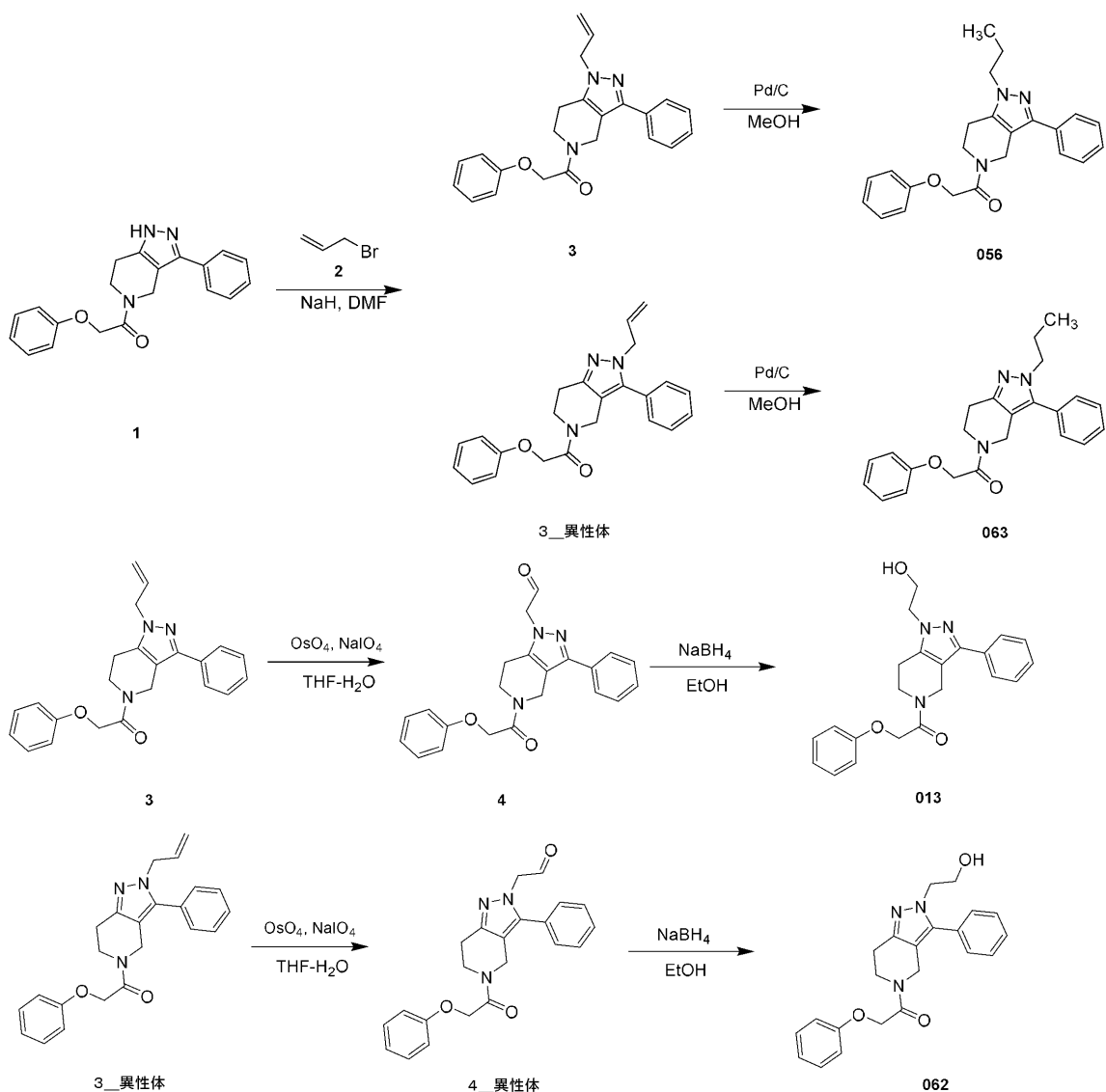
【0251】

実施例4：化合物013、056、062、及び063の調製

【0252】

40

【化 25】



【 0 2 5 3 】

工程 1：化合物 3 及び化合物 3 異性体の調製

DMF (10 mL) 中の 2-フェノキシ-1-(3-フェニル-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)エタノン(400.00 mg、1.20 mmol、1.00 当量)の混合物に、NaH(95.99 mg、2.40 mmol、2.00 当量)を 0 で N₂ 下で一度に加えた。混合物を 0 で 1 時間攪拌し、次に、3-プロモプロプ-1-エン(362.94 mg、3.00 mmol、2.50 当量)を混合物に加え、混合物を 30 まで加熱し、12 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を氷水(w/w = 1/1)(20 mL)に注ぎ、5 分間攪拌した。水相を酢酸エチル(40 mL × 2)で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン(30 L × 2)で洗浄し、無水 Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = 3/1)により精製し、1-(1-アリル-3-フェニル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)-2-フェノキシ-エタノン(330.00 mg、883.65 μmol、収率 73.64%)及び 1-(2-アリル-3-フェニル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)-2-フェノキシ-エタノン(120.00 mg、267.77 μmol、収率 22.31%)を黄色固体として得た。LCMS: 374 [M+1]。

【 0 2 5 4 】

10

20

30

40

50

化合物056の調製

1 - (1 - アリル - 3 - フェニル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - 2 - フェノキシ - エタノン (100.00 mg、267.77 μ mol、1.00 当量) の MeOH (10 mL) 溶液に、Pd - C (10%、20.00 mg) を N₂ 下で加えた。

懸濁液を減圧下で脱気し、H₂ で数回パージした。混合物を 30 °C で 12 時間、H₂ (15 psi) 下で攪拌した。LCMS は、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応混合物を濾過し、フィルターを濃縮した。粗生成物を分取 HPLC (FA) によって精製し、2 - フェノキシ - 1 - (3 - フェニル - 1 - プロピル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) エタノンを白色固体として得た (45.32 mg、120.71 μ mol、収率 45.08%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 7.56 ~ 7.70 (m, 2H), 7.35 ~ 7.48 (m, 2H), 7.20 ~ 7.34 (m, 3H), 6.85 ~ 7.00 (m, 3H), 4.87 ~ 5.01 (m, 2H), 4.60 ~ 4.77 (m, 2H), 3.89 ~ 4.07 (m, 2H), 3.67 ~ 3.85 (m, 2H), 2.80 ~ 2.95 (m, 1H), 2.65 ~ 2.76 (m, 1H), 1.69 ~ 1.84 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.34 Hz, 3H)。LCMS: 376 [M + 1]。

【0255】

化合物063の調製

1 - (2 - アリル - 3 - フェニル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - 2 - フェノキシ - エタノン (50.00 mg、133.89 μ mol、1.00 当量) の MeOH (10 mL) 溶液に、Pd - C (10%、5 mg) を N₂ 下で加えた。

懸濁液を減圧下で脱気し、H₂ で数回パージした。混合物を 30 °C で 10 時間、H₂ (103 kPa (15 psi)) 下で攪拌した。LCMS は、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応混合物を濾過し、フィルターを濃縮した。粗生成物を分取 HPLC (FA) によって精製し、2 - フェノキシ - 1 - (3 - フェニル - 2 - プロピル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) エタノンを白色固体として得た (25.34 mg、67.49 μ mol、収率 50.41%)。LCMS: 376 [M + 1]。

【0256】

化合物013の調製

THF (10 mL) 及び H₂O (2 mL) 中の 1 - (1 - アリル - 3 - フェニル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - 2 - フェノキシ - エタノン (150.00 mg、401.66 μ mol、1.00 当量) の混合物に、NaIO₄ (189.00 mg、883.65 μ mol、2.20 当量) 及び OsO₄ (10.21 mg、40.17 μ mol、0.10 当量) を N₂ 下で一度に加えた。

混合物を 30 °C で 5 時間攪拌した。混合物を飽和 Na₂SO₃ (20 mL × 2) で洗浄した。水相を酢酸エチル (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を EtOH (10 mL) で希釈し、NaBH₄ (15.20 mg、401.66 μ mol、1.00 当量) を混合物に加えた。混合物を 30 °C で 5 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (20 mL) 中に注ぎ、5 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (15 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (15 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、1 - [1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェニル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] - 2 - フェノキシ - エタノンを白色固体として得た (45.32 mg、120.07 μ mol、収率 29.89%)。LCMS: 378 [M + 1]。

【0257】

化合物062の調製

THF (10 mL) 及び H₂O (2 mL) 中の 1 - (2 - アリル - 3 - フェニル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - 2 - フェノキシ - エタノン (70.00 mg、187.44 μ mol、1.00 当量) の混合物に NaIO₄ (88.20 mg、412.37 μ mol、2.20 当量) 及び OsO₄ (4.77 mg、18.74 μ mol、0.10 当量) を N₂ 下で一度に加えた。

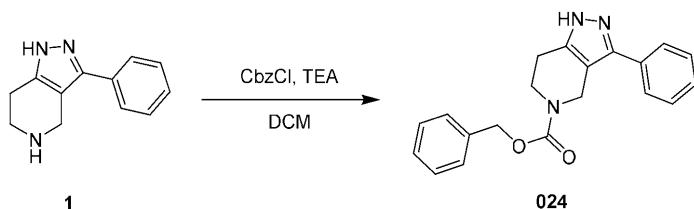
混合物を 30 で 5 時間攪拌した。混合物を飽和 Na₂SO₃ (20 mL \times 2) で洗浄した。水相を酢酸エチル (10 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を EtOH (10 mL) で希釈し、NaBH₄ (8.51 mg、224.93 μ mol、1.20 当量) を混合物に加えた。混合物を 30 で 5 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (20 mL) 中に注ぎ、5 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (15 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (15 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、1 - [2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェニル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] - 2 - フェノキシ - エタノンを白色固体として得た (18.24 mg、48.33 μ mol、収率 25.78%)。LCMS: 378 [M + 1]。

【0258】

実施例 5: 化合物 024 の調製

【0259】

【化26】



【0260】

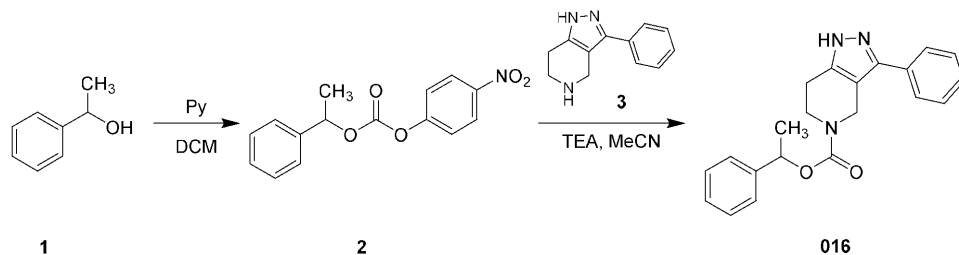
DCM (5 mL) 中の 3 - フェニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン (150.00 mg、636.38 μ mol、1.00 当量) の混合物に CbzCl (130.27 mg、763.66 μ mol、1.20 当量) 及び TEA (193.19 mg、1.91 mmol、3.00 当量) を N₂ 下で一度に加えた。混合物を 30 で 12 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を飽和ブライン (10 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、ベンジル 3 - フェニル - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキシレートとして得た (48.97 mg、146.89 μ mol、収率 23.08%)。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 7.50 ~ 7.64 (m, 2H), 7.41 ~ 7.50 (m, 2H), 7.24 ~ 7.41 (m, 6H), 5.12 ~ 5.22 (m, 2H), 4.69 ~ 4.77 (m, 2H), 3.78 ~ 3.89 (m, 2H), 2.74 ~ 2.85 (m, 2H)。LCMS: 334 [M + 1]。

【0261】

実施例 6: 化合物 016 の調製

【0262】

【化 27】



【0263】

工程 1：化合物 2 の調製

DCM (75.00 mL) 中の 1-フェニルエタノール (2.00 g、16.37 mmol、1.00 当量) 及び Py (3.24 g、40.93 mmol、2.50 当量) の混合物に、DCM (75.00 mL) 中の (4-ニトロフェニル) カルボノクロリデート (3.30 g、16.37 mmol、1.00 当量) を 0℃ で N₂ 下で滴下した。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、次に 30℃ に加熱し、12 時間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。混合物を水 (30 mL) 中に注ぎ、5 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (20 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 / 1) により精製し、(4-ニトロフェニル) 1-フェニルエチルカーボネートを黄色固体として得た (2.90 g、10.10 mmol、収率 61.67%)。LCMS: 288 [M + 1]。

【0264】

化合物 016 の調製

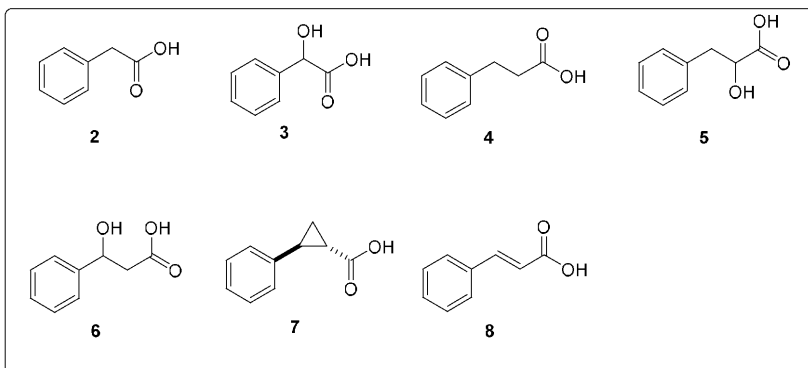
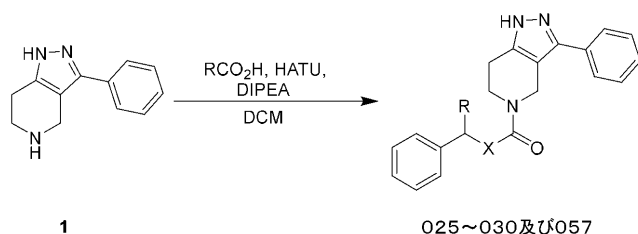
MeCN (10.00 mL) 中の (4-ニトロフェニル) 1-フェニルエチルカーボネート (150.00 mg、522.16 μmol、1.00 当量) 及び 3-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (123.08 mg、522.16 μmol、1.00 当量) の混合物に TEA (158.51 mg、1.57 mmol、3.00 当量) を 30℃ で N₂ 下で一度に加えた。混合物を 30℃ で 5 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (10 mL) 中に注ぎ、5 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (10 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、1-フェニルエチル 3-フェニル-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート白色固体として得た (54.40 mg、156.59 μmol、収率 29.99%)。LCMS: 348 [M + 1]。

【0265】

実施例 7：化合物 025 ~ 030 及び 057 の調製

【0266】

【化 2 8】



10

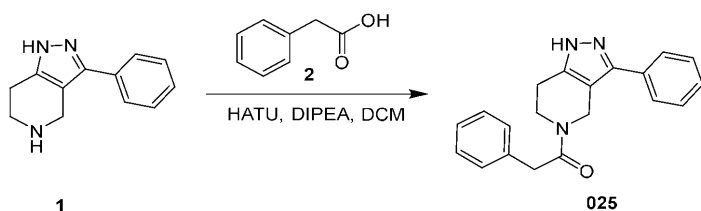
【 0 2 6 7】

化合物 0 2 5 の調製

20

【 0 2 6 8】

【化 2 9】



【 0 2 6 9】

DCM (10 mL) 中の 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン (100 . 00 mg 、 424 . 25 μ mol 、 1 . 00 当量) 及び 2 - フェニル酢酸 (57 . 76 mg 、 424 . 25 μ mol 、 1 . 00 当量) の混合物に、HATU (241 . 97 mg 、 636 . 38 μ mol 、 1 . 50 当量) 及び DIPEA (137 . 08 mg 、 1 . 06 mmol 、 2 . 50 当量) を 30 で N_2 下で一度に加えた。混合物を 30 で 8 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (20 mL) 中に注ぎ、5 分間攪拌した。水相を DCM (20 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (20 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、2 - フェニル - 1 - (3 - フェニル - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル) エタノンを白色固体として得た (32 . 58 mg 、 102 . 65 μ mol 、 収率 24 . 20 %) 。 LCMS : 318 [M + 1] 。

30

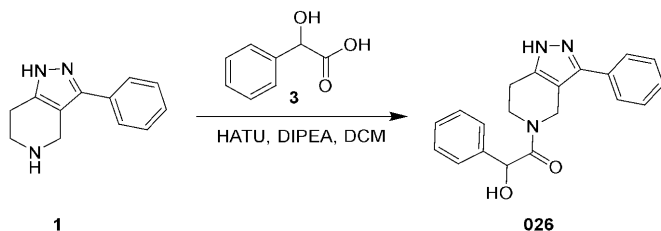
40

【 0 2 7 0】

化合物 0 2 6 の調製

【 0 2 7 1】

【化 3 0】



【 0 2 7 2 】

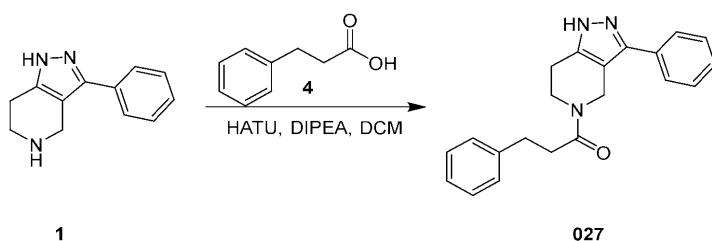
DCM (10 mL) 中の 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン (100 . 00 mg、424 . 25 μ mol、1 . 00 当量) 及び 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 酢酸 (64 . 55 mg、424 . 25 μ mol、1 . 00 当量) の混合物に、HATU (241 . 97 mg、636 . 38 μ mol、1 . 50 当量) 及び DIPEA (137 . 08 mg、1 . 06 mmol、2 . 50 当量) を 30 で N_2 下で一度に加えた。混合物を 30 で 8 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (20 mL) 中に注ぎ、5 分間攪拌した。水相を DCM (20 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (20 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 1 - (3 - フェニル - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル) エタノンを白色固体として得た (46 . 19 mg、138 . 55 μ mol、収率 32 . 66 %)。 1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) 7 . 13 ~ 7 . 69 (m , 10 H) , 5 . 75 (d , J = 6 . 53 Hz , 1 H) , 5 . 51 (br . s . , 1 H) , 4 . 62 ~ 4 . 83 (m , 2 H) , 3 . 74 (br . s . , 3 H) , 2 . 67 (br . s . , 1 H) , 2 . 15 (d , J = 15 . 18 Hz , 1 H)。LCMS : 334 [M + 1]。

【 0 2 7 3 】

化合物 027 の調製

【 0 2 7 4 】

【化 3 1】



【 0 2 7 5 】

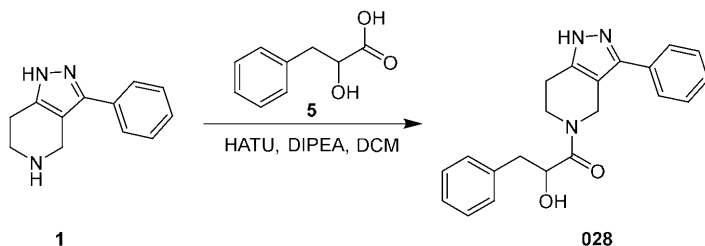
DCM (10 mL) 中の 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン (100 . 00 mg、424 . 25 μ mol、1 . 00 当量) 及び 3 - フェニルプロパン酸 (63 . 71 mg、424 . 25 μ mol、1 . 00 当量) の混合物に、HATU (241 . 97 mg、636 . 38 μ mol、1 . 50 当量) 及び DIPEA (137 . 08 mg、1 . 06 mmol、2 . 50 当量) を 30 で加えた。混合物を 30 で 14 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (20 mL) 中に注ぎ、5 分間攪拌した。水相を DCM (20 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (20 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、3 - フェニル - 1 - (3 - フェニル - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 1 - オンを白色固体として得た (24 . 76 mg、74 . 71 μ mol、収率 17 . 61 %)。LCMS : 332 [M + 1]。

【 0 2 7 6 】

化合物 028 の調製

【 0277 】

【 化 32 】



10

【 0278 】

3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン (100 . 00 mg 、 424 . 25 μ mol 、 1 . 00 当量) 及び 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニル - プロパン酸 (70 . 50 mg 、 424 . 25 μ mol 、 1 . 00 当量) の混合物に、HATU (241 . 97 mg 、 636 . 38 μ mol 、 1 . 50 当量) 及び DIPEA (137 . 08 mg 、 1 . 06 mmol 、 2 . 50 当量) を 30 で加えた。混合物を 30 で 15 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (20 mL) 中に注ぎ、5 分間攪拌した。水相を DCM (20 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (20 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、2 - ヒドロキシ - 3 - フェニル - 1 - (3 - フェニル - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [4 , 3 - c]

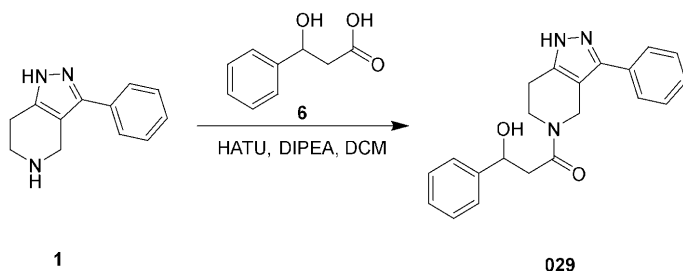
20

【 0279 】

化合物 029 の調製

【 0280 】

【 化 33 】



30

【 0281 】

DCM (10 mL) 中の 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン (100 . 00 mg 、 424 . 25 μ mol 、 1 . 00 当量) 及び 3 - ヒドロキシ - 3 - フェニル - プロパン酸 (70 . 50 mg 、 424 . 25 μ mol 、 1 . 00 当量) の混合物に、HATU (241 . 97 mg 、 636 . 38 μ mol 、 1 . 50 当量) 及び DIPEA (137 . 08 mg 、 1 . 06 mmol 、 2 . 50 当量) を 30 で加えた。混合物を 30 で 15 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (20 mL) 中に注ぎ、5 分間攪拌した。水相を DCM (20 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (20 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、3 - ヒドロキシ - 3 - フェニル - 1 - (3 - フェニル - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 1 - オンを白色固体として得た (95 . 00 mg 、 273 . 45 μ mol 、 収率 64 . 46 %) 。 LCMS : 348 [M + 1] 。

40

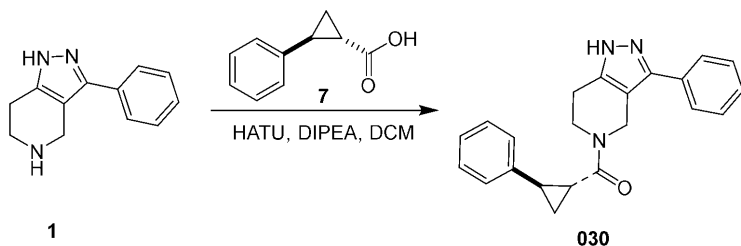
【 0282 】

50

化合物 030 の調製

【 0283 】

【 化 34 】



10

【 0284 】

DCM (10 mL) 中の 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン (100 . 00 mg、424 . 25 μ mol、1 . 00 当量) 及び 2 - フェニルシクロプロパンカルボン酸 (68 . 80 mg、424 . 25 μ mol、1 . 00 当量) の混合物に、DIPEA (137 . 08 mg、1 . 06 mmol、2 . 50 当量) 及び HATU (241 . 97 mg、636 . 38 μ mol、1 . 50 当量) を 30 °C で N_2 下で一度に加えた。混合物を 30 °C で 4 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (20 mL) 中に注ぎ、5 分間攪拌した。水相を DCM (10 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (10 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、(2 - フェニルシクロプロピル) - (3 - フェニル - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル) メタノンとして得た (27 . 92 mg、81 . 30 μ mol、収率 19 . 16 %)。 1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) 7 . 11 ~ 7 . 63 (m , 10 H) , 4 . 88 (d , J = 14 . 56 Hz , 1 H) , 4 . 72 (s , 1 H) , 3 . 67 ~ 3 . 99 (m , 2 H) , 2 . 63 ~ 2 . 86 (m , 2 H) , 2 . 27 ~ 2 . 47 (m , 2 H) , 1 . 43 (td , J = 8 . 97 , 4 . 52 Hz , 1 H) , 1 . 18 ~ 1 . 28 (m , 1 H)。LCMS : 344 [M + 1]。

20

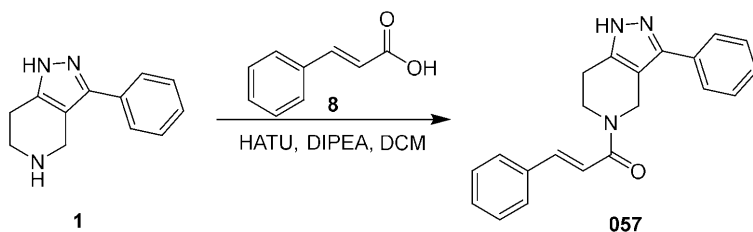
【 0285 】

化合物 057 の調製

30

【 0286 】

【 化 35 】



【 0287 】

40

DCM (10 mL) 中の 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン (100 . 00 mg、424 . 25 μ mol、1 . 00 当量) 及び (E) - 3 - フェニルプロップ - 2 - エン酸 (62 . 86 mg、424 . 25 μ mol、1 . 00 当量) の混合物に、HATU (241 . 97 mg、636 . 38 μ mol、1 . 50 当量) 及び DIPEA (137 . 08 mg、1 . 06 mmol、2 . 50 当量) を 30 °C で加えた。混合物を 30 °C で 5 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (20 mL) 中に注ぎ、5 分間攪拌した。水相を DCM (20 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (20 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、(E) - 3 - フェニル - 1 - (3 - フェニル - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾ

50

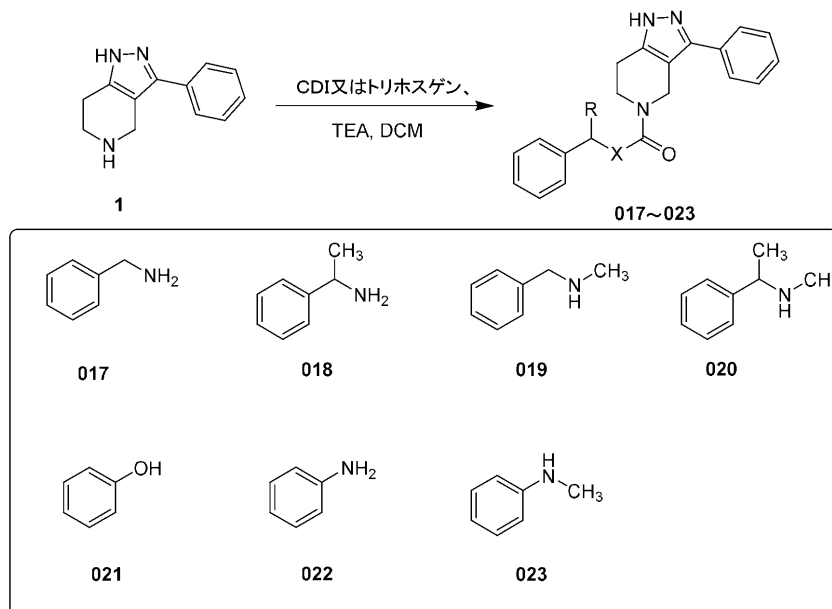
ロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)プロプ-2-エン-1-オンを白色固体として得た(61.85mg、187.77 μ mol、収率44.26%)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) 12.63~13.14(m, 1H), 7.32~7.80(m, 12H), 4.75~5.00(m, 2H), 3.86~4.06(m, 2H), 2.67~2.90(m, 2H)。LCMS: 330[M+1]。

【0288】

実施例8: 化合物017~023の調製

【0289】

【化36】

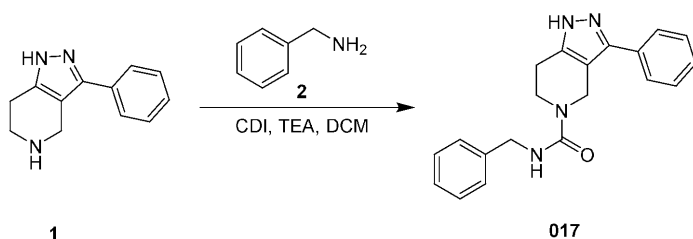


【0290】

化合物017の調製

【0291】

【化37】



【0292】

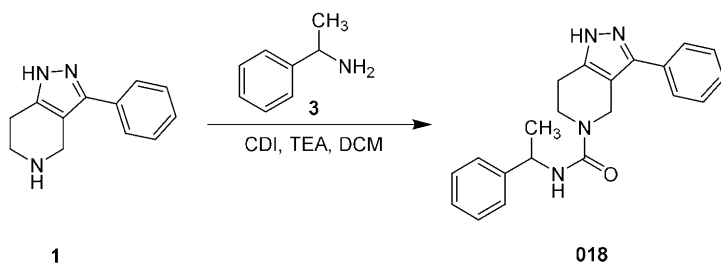
DCM(10mL)中の3-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(100.00mg、424.25 μ mol、1.00当量)及びフェニルメタンアミン(45.46mg、424.25 μ mol、1.00当量)の混合物に、TEA(51.52mg、509.10 μ mol、1.20当量)及びCDI(68.79mg、424.25 μ mol、1.00当量)を30で加えた。混合物を30で5時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。混合物を水(20mL)中に注ぎ、5分間攪拌した。水相をDCM(20mL \times 2)で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン(20mL \times 2)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC(FA)により精製し、N-ベンジル-3-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミドを白色固体として得た(29.09mg、87.52 μ mol、収率20.63%)。LCMS: 333[M+1]。

【0293】

化合物 018 の調製

【 0294 】

【 化 38 】



10

【 0295 】

DCM (10 mL) 中の 3-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (100.00 mg、424.25 μ mol、1.00 当量) 及び 1-フェニルエタンアミン (51.41 mg、424.25 μ mol、1.00 当量) の混合物に、TEA (51.52 mg、509.10 μ mol、1.20 当量) 及び CDI (68.79 mg、424.25 μ mol、1.00 当量) を 30℃ で加えた。混合物を 30℃ で 14 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (20 mL) 中に注ぎ、5 分間攪拌した。水相を DCM (20 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (20 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、3-フェニル-N-(1-フェニルエチル)-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミドを白色固体として得た (39.91 mg、115.21 μ mol、収率 27.16%)。LCMS: 347 [M+1]。

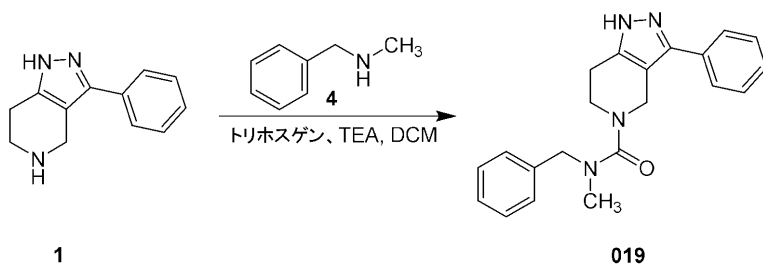
20

【 0296 】

化合物 019 の調製

【 0297 】

【 化 39 】



30

【 0298 】

DCM (15 mL) 中の N-メチル-1-フェニル-メタンアミン (51.41 mg、424.25 μ mol、1.00 当量) 及び TEA (214.65 mg、2.12 mmol、5.00 当量) の混合物に、トリホスゲン (50.36 mg、169.70 μ mol、0.40 当量) を 0℃ で N_2 下で加えた。混合物を 0℃ で 5 分間攪拌し、次に 3-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (100.00 mg、424.25 μ mol、1.00 当量) を加え、0℃ で 2 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (20 mL) 中に注ぎ、5 分間攪拌した。水相を DCM (20 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (20 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、N-ベンジル-N-メチル-3-フェニル-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミドを白色固体として得た (23.51 mg、67.87 μ mol、収率 16.00%)。LCMS: 347 [M+1]。

40

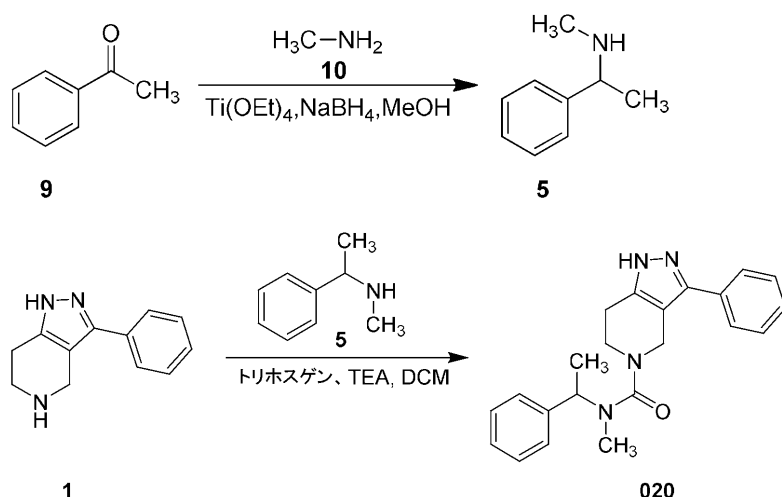
【 0299 】

化合物 020 の調製

50

【 0 3 0 0 】

【 化 4 0 】



10

【 0 3 0 1 】

工程 1 : 化合物 5 の調製 : MeOH (1 5 m L) 中の 1 - フェニルエタノン (1 . 0 0 g 、 8 . 3 2 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 及びチタンエトキシド (3 . 8 0 g 、 1 6 . 6 4 m m o l 、 2 . 0 0 当量) の混合物に、メタンアミン (2 . 5 8 g 、 8 3 . 2 0 m m o l 、 1 0 . 0 0 当量) を 3 0 ° で N₂ 下で加えた。混合物を 3 0 ° で 5 時間攪拌し、次に NaBH₄ (4 7 2 . 1 2 m g 、 1 2 . 4 8 m m o l 、 1 . 5 0 当量) を 0 ° で N₂ 下に加え、1 0 分間攪拌した。混合物を 3 0 ° まで加熱し、1 9 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物に水 (2 0 m L) に一度に加え、1 0 分間攪拌した。水相を EA (2 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (2 0 m L × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、N - メチル - 1 - フェニル - エタナミン (7 0 0 . 0 0 m g 、 粗製) を黄色油状物として得た。粗生成物を精製することなく直接次の工程に使用した。LCMS : 1 3 6 [M + 1] 。

20

【 0 3 0 2 】

工程 2 : 化合物 0 2 0 の調製 : DCM (1 0 m L) 中の 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン (1 0 0 . 0 0 m g 、 4 2 4 . 2 5 μ m o l 、 1 . 0 0 当量) 及びフェノール (3 9 . 9 3 m g 、 4 2 4 . 2 5 μ m o l 、 1 . 0 0 当量) の混合物に、TEA (5 1 . 5 2 m g 、 5 0 9 . 1 0 μ m o l 、 1 . 2 0 当量) 及び CDI (6 8 . 7 9 m g 、 4 2 4 . 2 5 μ m o l 、 1 . 0 0 当量) を 3 0 ° で加えた。混合物を 3 0 ° で 8 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (2 0 m L) 中に注ぎ、5 分間攪拌した。水相を DCM (2 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (2 0 m L × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、フェニル 3 - フェニル - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキシレート白色固体として得た (4 2 . 8 3 m g 、 1 3 4 . 1 1 μ m o l 、 収率 3 1 . 6 1 %) 。¹H NMR (4 0 0 M H z , メタノール - d₄) p p m 7 . 1 1 ~ 7 . 6 6 (m , 1 0 H) , 5 . 2 0 (d , J = 7 . 1 5 H z , 1 H) , 4 . 4 2 ~ 4 . 5 8 (m , 2 H) , 3 . 6 1 (q , J = 5 . 9 8 H z , 2 H) , 2 . 8 9 (t , J 5 . 5 8 H z , 2 H) , 2 . 6 5 (s , 3 H) , 1 . 5 7 (d , J = 7 . 0 3 H z , 3 H) 。 LCM S : 3 6 1 [M + 1] 。

30

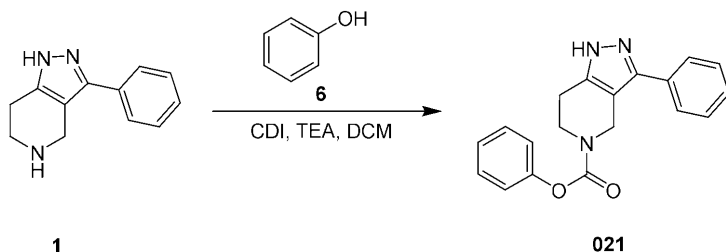
40

【 0 3 0 3 】

化合物 0 2 1 の調製

【 0 3 0 4 】

【化 4 1】



【0305】

DCM (10 mL) 中の 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン (100 . 00 mg、424 . 25 μ mol、1 . 00 当量) 及びフェノール (39 . 93 mg、424 . 25 μ mol、1 . 00 当量) の混合物に、TEA (51 . 52 mg、509 . 10 μ mol、1 . 20 当量) 及び CDI (68 . 79 mg、424 . 25 μ mol、1 . 00 当量) を 30 で加えた。混合物を 30 で 8 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (20 mL) 中に注ぎ、5 分間攪拌した。水相を DCM (20 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (20 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、フェニル 3 - フェニル - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキシレート白色固体として得た (42 . 83 mg、134 . 11 μ mol、収率 31 . 61 %)。LCMS : 320 [M + 1]。

10

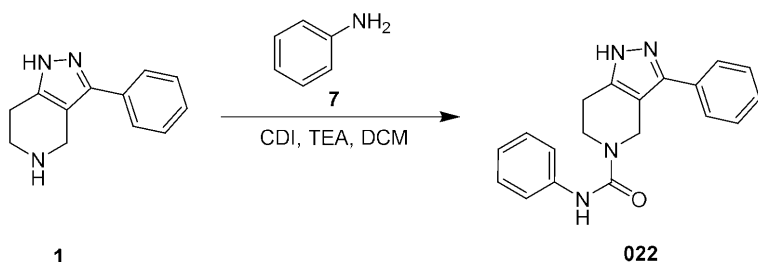
20

【0306】

化合物 022 の調製

【0307】

【化 4 2】



30

【0308】

DCM (10 mL) 中の 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン (100 . 00 mg、424 . 25 μ mol、1 . 00 当量) 及びアニリン (39 . 51 mg、424 . 25 μ mol、1 . 00 当量) の混合物に、TEA (51 . 52 mg、509 . 10 μ mol、1 . 20 当量) 及び CDI (68 . 79 mg、424 . 25 μ mol、1 . 00 当量) を 30 で加えた。混合物を 30 で 8 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (20 mL) 中に注ぎ、5 分間攪拌した。水相を DCM (20 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (20 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、N , 3 - ジフェニル - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキサミド白色固体として得た (20 . 23 mg、63 . 54 μ mol、収率 14 . 98 %)。 ^1H NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) ppm 12 . 58 ~ 13 . 11 (m , 1 H) , 8 . 68 (s , 1 H) , 7 . 65 (br . s . , 2 H) , 7 . 44 (d , J = 7 . 53 Hz , 5 H) , 7 . 23 (t , J = 7 . 97 Hz , 2 H) , 6 . 90 ~ 6 . 97 (m , 1 H) , 4 . 72 (s , 2 H) , 3 . 78 (t , J = 5 . 33 Hz , 2 H) , 2 . 76 (br . s . , 2 H)。

40

LCMS : 319 [M + 1]。

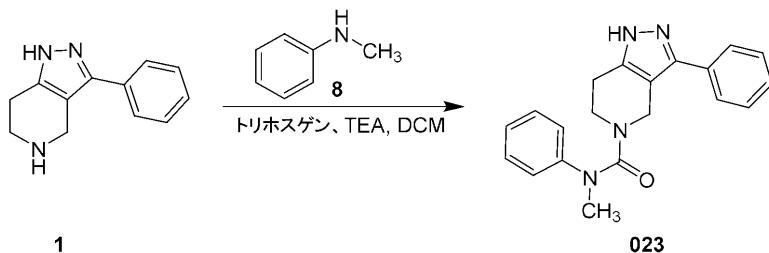
50

【0309】

化合物023の調製

【0310】

【化43】



10

【0311】

DCM (15 mL) 中の N メチル アニリン (45.46 mg、424.25 μ mol、1.00 当量) 及び TEA (214.65 mg、2.12 mmol、5.00 当量) の混合物に、トリホスゲン (50.36 mg、169.70 μ mol、0.40 当量) を 0 で N_2 下で加えた。混合物を 0 で 5 分間攪拌し、次に 3 - フェニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン (100.00 mg、424.25 μ mol、1.00 当量) を加え、0 で 2 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (20 mL) 中に注ぎ、5 分間攪拌した。水相を DCM (20 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (20 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、N - メチル - N, 3 - ジフェニル - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキサミドを白色固体として得た (32.10 mg、96.57 μ mol、収率 22.76%)。 1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) ppm 12.47 ~ 13.04 (m, 1H), 7.38 (dd, J = 16.00, 8.09 Hz, 7H), 7.10 ~ 7.22 (m, 3H), 4.28 (s, 2H), 3.45 (d, J = 5.52 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.38 (br. s., 2H)。LCMS : 333 [M + 1]。

20

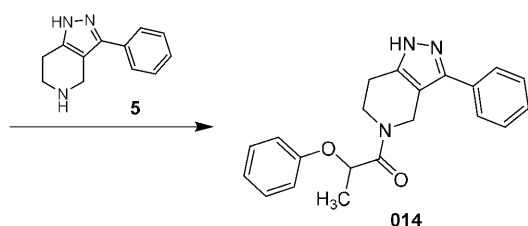
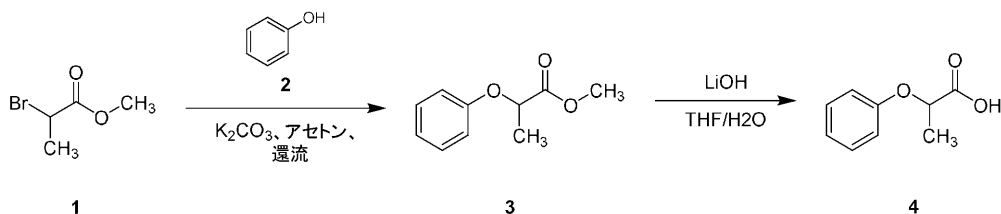
【0312】

実施例 9 : 化合物 014 の調製

30

【0313】

【化44】



40

【0314】

工程 1 : 化合物 3 の調製

アセトン (30 mL) 中のメチル 2 - ブロモプロパノエート (2.00 g、11.98 mmol、1.00 当量) 及びフェノール (1.13 g、11.98 mmol、1.00 当量) の混合物に、 K_2CO_3 (2.48 g、17.97 mmol、1.50 当量) を 30

50

で加えた。混合物を 30 で 5 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を 45 で減圧下で濃縮した。残渣を水 (50 mL) 中に注ぎ、5 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (50 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、メチル 2 - フェノキシプロパノエート (3.30 g、粗製) を得た。粗生成物を精製することなく直接次の工程に使用した。LCMS : 181 [M + 1]。

【0315】

工程 2 : 化合物 4 の調製

THF (50 mL) 中のメチル 2 - フェノキシプロパノエート (3.30 g、18.31 mmol、1.00 当量) 及び LiOH (877.05 mg、36.62 mmol、2.00 当量) の混合物に。混合物を 30 で 15 時間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。混合物を水 (100 mL) に注ぎ、10 分間攪拌し、希塩酸で酸性化し、次に水相を酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (50 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、2 - フェノキシプロパン酸を得た (1.03 g、6.20 mmol、収率 33.85%)。

【0316】

化合物 014 の調製

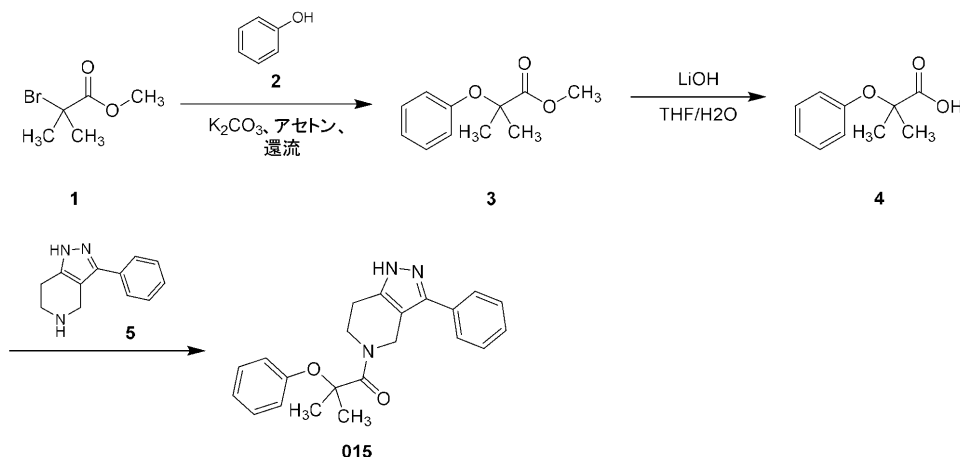
DCM (10 mL) 中の 3 - フェニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン (100.00 mg、424.25 μmol、1.00 当量) 及び 2 - フェノキシプロパン酸 (70.50 mg、424.25 μmol、1.00 当量) の混合物に、HATU (241.97 mg、636.38 μmol、1.50 当量) 及び DIPEA (137.08 mg、1.06 mmol、2.50 当量) を 30 で加えた。混合物を 30 で 15 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (20 mL) 中に注ぎ、5 分間攪拌した。水相を DCM (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (20 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、2 - フェノキシ - 1 - (3 - フェニル - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 1 - オンを白色固体として得た (96.00 mg、276.33 μmol、収率 65.13%)。LCMS : 348 [M + 1]。

【0317】

実施例 10 : 化合物 015 の調製

【0318】

【化 45】



【0319】

工程 1 : 化合物 3 の調製

アセトン (30 mL) 中のメチル 2 - ブロモ - 2 - メチル - プロパノエート (2.00 g、11.05 mmol、1.00 当量) 及びフェノール (1.04 g、11.05 mmol、1.00 当量) の混合物に、K₂CO₃ (2.29 g、16.58 mmol、1.00 当量) を加えた。混合物を 30 で 15 時間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。混合物を水 (100 mL) に注ぎ、10 分間攪拌し、希塩酸で酸性化し、次に水相を酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (50 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、2 - フェノキシ - 1 - (3 - フェニル - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 1 - オンを白色固体として得た (96.00 mg、276.33 μmol、収率 65.13%)。LCMS : 348 [M + 1]。

50 当量) を 30 で加えた。次に 60 に加熱し、5 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を 30 に冷却し、45 で減圧下で濃縮した。残渣を水 (50 mL) に注ぎ、5 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (50 mL × 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、メチル 2 - メチル - 2 - フェノキシプロパノエート (1.50 g、粗製) を黄色油状物として得た。粗生成物を精製することなく直接次の工程に使用した。LCMS : 195 [M + 1]。

【0320】

工程 2 : 化合物 4 の調製

THF (50 mL) 及び H_2O (10 mL) 中のメチル 2 - メチル - 2 - フェノキシプロパノエート (1.50 g、7.72 mmol、1.00 当量) 及び LiOH (369.79 mg、15.44 mmol、2.00 当量) の混合物に。混合物を 30 で 15 時間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。混合物を水 (100 mL) に注ぎ、10 分間攪拌した。水相を希塩酸で酸性化し、次に水相を酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (50 mL × 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、2 - メチル - 2 - フェノキシ - プロパン酸 (850.00 mg、4.72 mmol、収率 61.10%) を得た。

【0321】

化合物 015 の調製

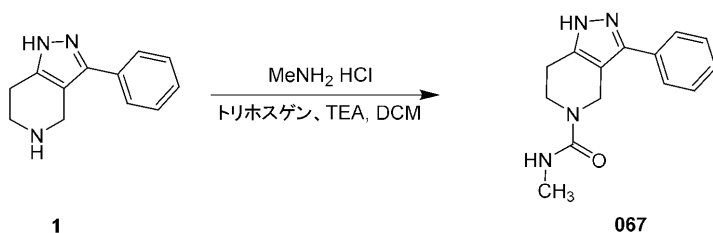
DCM (10 mL) 中の 3 - フェニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン (100.00 mg、424.25 μmol 、1.00 当量) 及び 2 - メチル - 2 - フェノキシプロパン酸 (76.45 mg、424.25 μmol 、1.00 当量) の混合物に、HATU (241.97 mg、636.38 μmol 、1.50 当量) 及び DIPEA (137.08 mg、1.06 mmol、2.50 当量) を 30 で加えた。混合物を 30 で 18 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (20 mL) 中に注ぎ、5 分間攪拌した。水相を DCM (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (20 mL × 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、2 - メチル - 2 - フェノキシ - 1 - (3 - フェニル - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) プロパン - 1 - オンを白色固体として得た (21.30 mg、58.93 μmol 、収率 13.89%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 7.59 (d, $J = 7.40$ Hz, 1H), 7.43 ~ 7.52 (m, 3H), 7.34 (t, $J = 7.03$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 7.53$ Hz, 1H), 7.11 ~ 7.18 (m, 1H), 6.77 ~ 6.99 (m, 2H), 6.68 (d, $J = 7.65$ Hz, 1H), 5.02 (br. s., 1H), 4.74 (br. s., 1H), 4.08 (br. s., 2H), 3.81 (br. s., 2H), 1.42 ~ 1.64 (m, 6H)。LCMS : 362 [M + 1]。

【0322】

実施例 11 : 化合物 067 の調製

【0323】

【化 46】



【0324】

DCM (15.00 mL) 中の 3 - フェニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H -

10

20

30

40

50

ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(100.00mg、424.25 μ mol、1.00当量)及びメタンアミン塩酸塩(28.64mg、424.25 μ mol、1.00当量)の混合物に、TEA(429.30mg、4.24mmol、10.00当量)を0でN₂下で加えた。混合物を0で5分間攪拌し、次にトリホスゲン(50.36mg、169.70 μ mol、0.40当量)を加え、30で15時間加熱した。LCMSは反応が完了したことを示した。混合物を水(20mL)中に注ぎ、5分間攪拌した。水相をDCM(20mL \times 2)で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン(20mL \times 2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC(FA)により精製し、N-メチル-3-フェニル-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミドを白色固体として得た(11.68mg、45.57 μ mol、収率10.74%)。LCMS:257[M+1]。

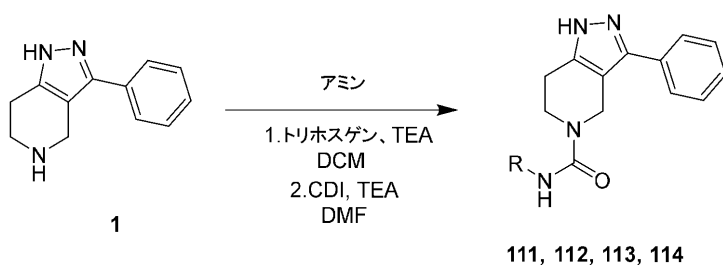
10

【0325】

実施例12:化合物111、112、113、及び114の調製

【0326】

【化47】



20

【0327】

条件1:

DCM(5mL)中のトリホスゲン(0.6当量)及びアミン(1.05当量)の混合物にEt₃N(1.0当量)を0で一度に加えた。混合物を0~10で20分間攪拌し、次に中間体1(1.0当量)及びEt₃N(2.2当量)を0で加えた。混合物を0~10で5分間攪拌した。所望の生成物をLCMSで検出した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製して所望の生成物を得た。

【0328】

30

条件2

DMF(5.00mL)中のアミン(1.05当量)の混合物に、CDI(1.05当量)を25で一度に加えた。混合物を20分間攪拌し、次に中間体1(1.0当量)及びEt₃N(2.2当量)を加えた。混合物を16~48時間(25~40)攪拌した。所望の生成物をLCMSにより検出した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製して所望の生成物を得た。

【0329】

【表4】

化合物ID/条件	分析データ
113/条件2	LCMS:353[M+1]
112/条件2	LCMS:353[M+1]
114/条件2	LCMS:371[M+1]
111/条件2	LCMS:353[M+1] ¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz): δ 8.17(d, 1H, J=9.6Hz), 7.56(d, 2H, J=7.2Hz), 7.48(t, 2H, J=8.0Hz), 7.42~7.34(m, 2H), 7.12(s, 1H), 6.98(t, 1H, J=8.0Hz), 4.82(s, 2H), 3.90(t, 2H, J=5.6Hz), 2.98(t, 2H, J=5.6Hz)。

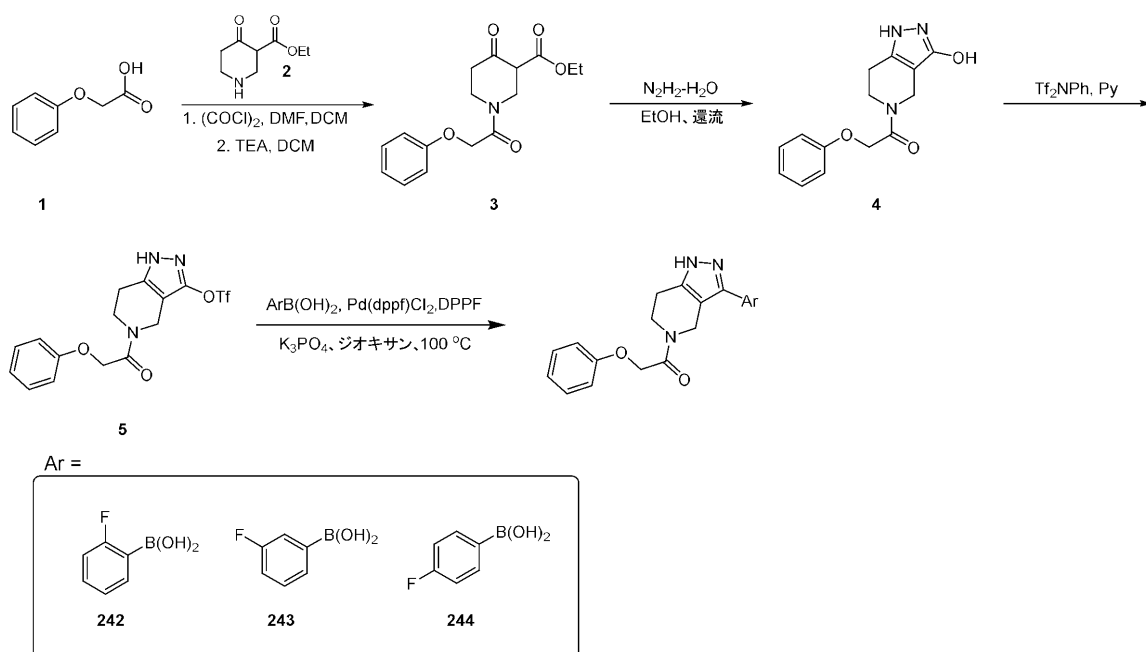
40

【0330】

実施例13:化合物242~244の調製

【0331】

【化 4 8】



10

【 0 3 3 2 】

工程 1：化合物 3 の調製

20

DCM (100.00 mL) 中の 2 フェノキシ酢酸 (7.33 g、48.16 mmol、1.00 当量) の混合物に、塩化オキサリル (9.17 g、72.24 mmol、1.50 当量) を 0 で N_2 下で滴下し、続いて触媒量の DMF を加えた。混合物を 0 で 2 時間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を DCM (50.00 mL) で希釈し、DCM (80.00 mL) 中のエチル 4 - オキソピペリジン - 3 - カルボキシレート (10.00 g、48.16 mmol、1.00 当量) 及び TEA (14.62 g、144.48 mmol、3.00 当量) に 0 で N_2 下で加えた。混合物を 20 で 10 時間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。混合物を水 (100 mL) 中に注ぎ、5 分間攪拌した。水相を DCM (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (50 mL × 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 5 / 1) により精製し、エチル 4 - オキソ - 1 - (2 - フェノキシアセチル) ピペリジン - 3 - カルボキシレート (14.20 g、46.51 mmol、収率 96.57%) を黄色固体として得た。LCMS: 306 [M + 1]。

30

【 0 3 3 3 】

工程 2：化合物 4 の調製

EtOH (200.00 mL) 中のエチル 4 - オキソ - 1 - (2 - フェノキシアセチル) ピペリジン - 3 - カルボキシレート (12.00 g、39.30 mmol、1.00 当量) の混合物に、 $N_2H_4 \cdot H_2O$ (2.36 g、47.16 mmol、1.20 当量) を N_2 下で一度に加えた。混合物を 80 で 3 時間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。混合物を冷却し、減圧下で濃縮し、1 - (3 - ヒドロキシ - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - 2 - フェノキシ - エタノンを白色固体として得た (10.00 g、36.59 mmol、収率 93.11%)。LCMS: 274 [M + 1]。

40

【 0 3 3 4 】

工程 3：化合物 5 の調製

Py (30.00 mL) 中の 1 - (3 - ヒドロキシ - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - 2 - フェノキシ - エタノン (3.00 g、10.98 mmol、1.00 当量) の混合物に、1, 1, 1 - トリフルオロ - N - フェニル - N - (トリフルオロメチルスルホニル) メタンスルホンアミド (5.10 g、14

50

、27 mmol、1.30 当量)を20 でN₂下で一度に加えた。

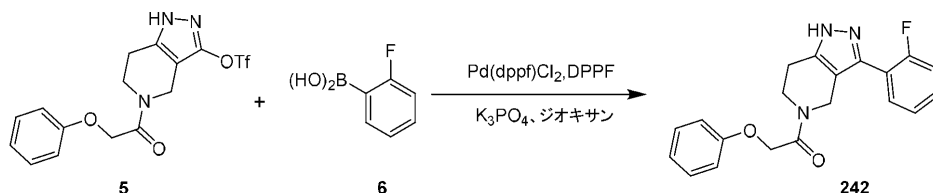
混合物を20 で16時間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水(15 mL)中に注ぎ、2分間攪拌した。水相を酢酸エチル(15 mL × 2)で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン(10 mL × 2)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = 1/1)により精製し、[5-(2-フェノキシアセチル)-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]トリフルオロメタンスルホネート(4.10 g、10.11 mmol、収率92.12%)を黄色固体として得た。LCMS: 406 [M + 1]。

【0335】

化合物242の調製

【0336】

【化49】



【0337】

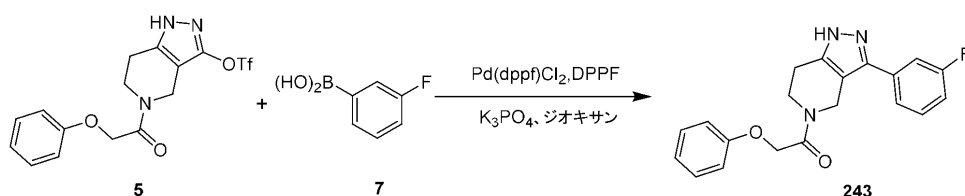
ジオキサン(5.00 mL)中の[5-(2-フェノキシアセチル)-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]トリフルオロメタンスルホネート(200.00 mg、493.40 μmol、1.00 当量)及び(2-フルオロフェニル)ボロン酸(138.07 mg、986.80 μmol、2.00 当量)の混合物に、Pd(dppf)Cl₂(36.10 mg、49.34 μmol、0.10 当量)、DPPF(13.68 mg、24.67 μmol、0.05 当量)、K₃PO₄(314.20 mg、1.48 mmol、3.00 当量)をN₂下で一度に加えた。混合物を110 で10時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。混合物を水(10 mL)中に注ぎ、2分間攪拌した。水相を酢酸エチル(10 mL × 2)で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン(10 mL × 2)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC(FA)により精製し、1-[3-(2-フルオロフェニル)-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]-2-フェノキシエタノンを白色固体として得た(35.46 mg、100.11 μmol、収率20.29%、純度99.2%)。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) 7.51~7.61(m, 1H), 7.39~7.49(m, 1H), 7.18~7.33(m, 4H), 6.83~7.02(m, 3H), 4.90(s, 1H), 4.80~4.82(m, 1H), 4.64~4.70(m, 2H), 3.87~4.00(m, 2H), 2.78~2.97(m, 2H)。LCMS: 352 [M + 1]。

【0338】

化合物243の調製

【0339】

【化50】



【0340】

ジオキサン (5.00 mL) 中の [5 - (2 - フェノキシアセチル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル] トリフルオロメタンスルホネート (200.00 mg、493.40 μmol 、1.00 当量) 及び (3 - フルオロフェニル) ボロン酸 (138.07 mg、986.80 μmol 、2.00 当量) の混合物に、Pd(dppf)Cl₂ (36.10 mg、49.34 μmol 、0.10 当量)、DPPF (13.68 mg、24.67 μmol 、0.05 当量)、K₃PO₄ (314.20 mg、1.48 mmol、3.00 当量) を N₂ 下で一度に加えた。混合物を 110 で 10 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (10 mL) 中に注ぎ、2 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (10 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (10 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、1 - [3 - (3 - フルオロフェニル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] - 2 - フェノキシ - エタノンを白色固体として得た (45.32 mg、126.61 μmol 、収率 25.66%、純度 98.16%)。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 7.33 ~ 7.53 (m, 3H), 7.19 ~ 7.32 (m, 2H), 7.05 ~ 7.15 (m, 1H), 6.99 (d, J = 7.91 Hz, 3H), 4.92 (br. s., 2H), 4.80 ~ 4.85 (m, 2H), 3.86 ~ 3.99 (m, 2H), 2.88 ~ 2.96 (m, 1H), 2.77 ~ 2.84 (m, 1H)。LCMS: 352 [M + 1]。

10

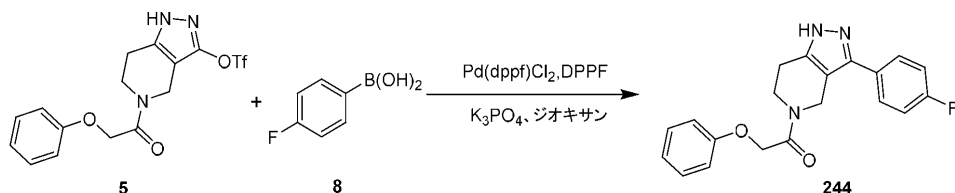
【0341】

20

化合物 244 の調製

【0342】

【化51】



【0343】

30

ジオキサン (5.00 mL) 中の [5 - (2 - フェノキシアセチル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル] トリフルオロメタンスルホネート (100.00 mg、246.70 μmol 、1.00 当量) 及び (4 - フルオロフェニル) ボロン酸 (69.04 mg、493.40 μmol 、2.00 当量) の混合物に、Pd(dppf)Cl₂ (18.05 mg、24.67 μmol 、0.10 当量)、DPPF (13.68 mg、24.67 μmol 、0.10 当量)、及び K₃PO₄ (157.10 mg、740.10 μmol 、3.00 当量) を N₂ 下で一度に加えた。混合物を 110 で 12 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (10 mL) 中に注ぎ、1 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (10 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (10 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、1 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] - 2 - フェノキシ - エタノンを黄色固体として得た (8.00 mg、20.80 μmol 、収率 8.43%、純度 91.35%)。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 7.62 (br. s., 2H), 7.14 ~ 7.34 (m, 4H), 6.87 ~ 7.03 (m, 3H), 5.00 ~ 5.12 (m, 2H), 4.80 (br. s., 2H), 3.90 (br. s., 2H), 2.75 ~ 2.95 (m, 2H)。LCMS: 352 [M + 1]。

40

【0344】

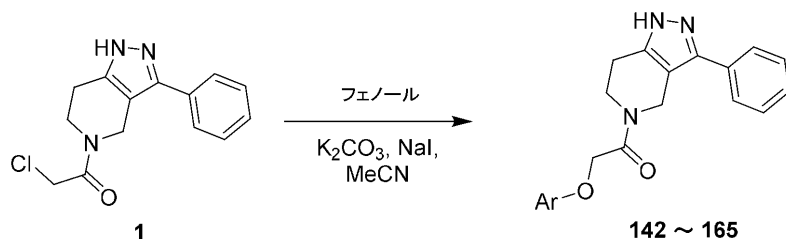
実施例 14: 化合物 142、143、144、145、147、148、150、16

50

3、164、及び165の調製

【0345】

【化52】



10

【0346】

一般的な手順

MeCN (5 mL) 中のフェノール (0.35 mmol、1.2 当量) の混合物に、 K_2CO_3 (60 mg、0.435 mmol、1.5 当量) 及び NaI (2.17 mg、14.51 μ mol、0.05 当量) を 25℃ で、続いて化合物 1 (80 mg、0.29 mmol、1 当量) を加えた。混合物を 80℃ まで加熱し、18 時間攪拌した。TLC は、反応が完了したことを示した。混合物を 25℃ に冷却した。混合物を水 10 mL に加えた。水相を DCM (10 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 TLC により精製し、所望の生成物を得た。

【0347】

20

【表5】

化合物ID	分析データ
142	LCMS(M+1):352
143	LCMS(M+1):352
144	LCMS(M+1):352
145	LCMS(M+1):348
147	LCMS(M+1):348
148	LCMS(M+1):368
150	LCMS(M+1):368 1H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 12.66~13.16(m, 1H), 7.21~7.76(m, 7H), 6.87~7.09(m, 2H), 4.94~5.05(m, 2H), 4.71(br. s., 2H), 3.77(d, J=15.18Hz, 2H), 2.85(br. s., 1H), 2.68(d, J=1.63Hz, 1H)
163	LCMS(M+1):402
164	LCMS(M+1):402
165	LCMS(M+1):402

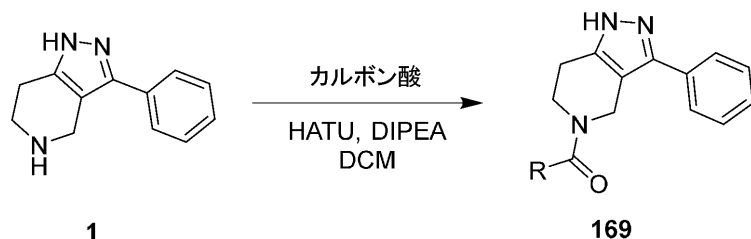
30

【0348】

実施例15：化合物169の調製

【0349】

【化53】



40

【0350】

一般的な手順

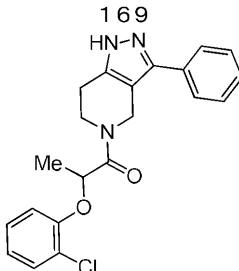
DCM (5.00 mL) 中の化合物 1 (80 mg、0.40 mmol、1 当量) 及びカルボン酸 (0.48 mmol、1.2 当量) の混合物に、DIPEA (62.27 mg、0.48 mmol、1.2 当量) 及び HATU (305.3 mg、0.80 mmol、2

50

当量)を25 で加えた。混合物を25 で5時間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。混合物を水10mLに加えた。水相をDCM(10mL×2)で抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取TLCにより精製し、所望の生成物を得た。

【0351】

【表6】

化合物ID	分析データ
 <p>169</p>	LCMS(M+1):382

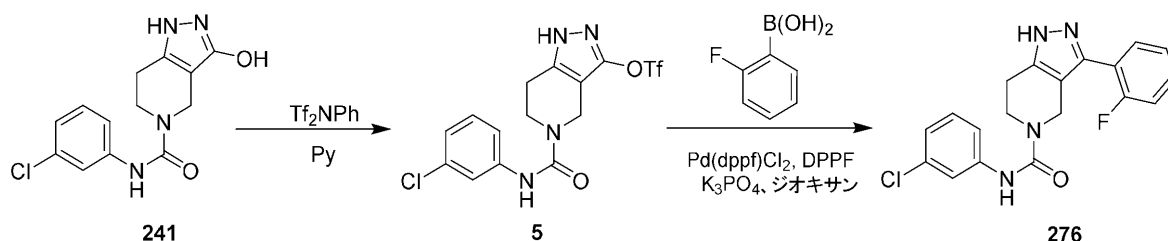
10

【0352】

実施例16：化合物276の調製

【0353】

【化54】



20

【0354】

工程1：化合物5の調製

Py(30.00mL)中のN-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド(3.60g、12.30mmol、1.00当量)の混合物に、1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(6.15g、17.22mmol、1.40当量)をN₂下で一度に加えた。混合物を10 で16時間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル(50mL)で希釈し、1N HCl(50mL)に注ぎ、3分間攪拌した。水相を酢酸エチル(50mL×2)で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン(30mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=4/1, 1/1)により精製し、[5-[(3-クロロフェニル)カルバモイル]-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]トリフルオロメタンスルホネートを白色固体として得た(3.20g、7.19mmol、収率58.49%、純度95.5%)。LCMS:425[M+1]。

30

40

【0355】

工程2：化合物276の調製

ジオキサン(5.00mL)中の[5-[(3-クロロフェニル)カルバモイル]-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]トリフルオロメタンスルホネート(100.00mg、235.42μmol、1.00当量)及び(2-フルオロフェニル)ボロン酸(65.88mg、470.84μmol、2.00当量)の混合物に、Pd(dppf)Cl₂(17.23mg、23.54μmol、0.10当量)、DPPF(13.05mg、23.54μmol、0.10当量)、及びK

50

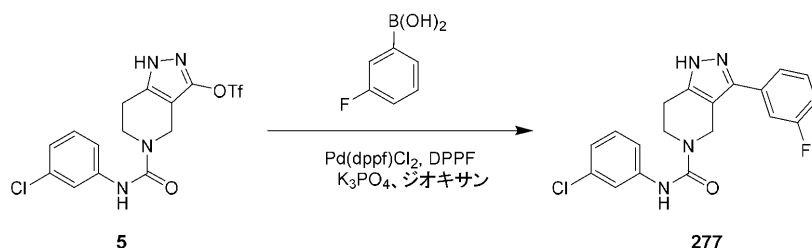
K_3PO_4 (149.92 mg、706.26 μmol 、3.00 当量) を N_2 下で一度に加えた。反応容器を密封し、マイクロ波中で 120 で 2 時間加熱した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (10 mL) 中に注ぎ、3 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (10 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (10 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、N - (3 - クロロフェニル) - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキサミドを白色固体として得た (13.56 mg、35.69 μmol 、収率 15.16%、純度 97.59%)。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール - d_4) 7.54 ~ 7.62 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 ~ 7.48 (m, 1H), 7.18 ~ 7.34 (m, 4H), 6.96 ~ 7.03 (m, 1H), 4.58 ~ 4.66 (m, 2H), 3.83 ~ 3.92 (m, 2H), 2.86 ~ 2.95 (m, 2H)。LCMS: 371 [M + 1]。

【0356】

実施例 17: 化合物 277 の調製

【0357】

【化 55】



【0358】

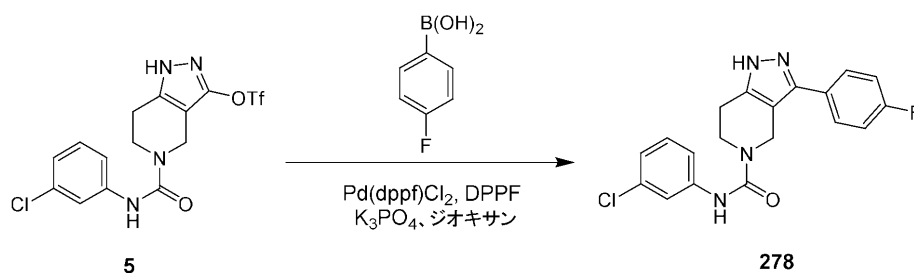
ジオキサン (5.00 mL) 中の [5 - [(3 - クロロフェニル)カルバモイル] - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル]トリフルオロメタンスルホネート (100.00 mg、235.42 μmol 、1.00 当量) 及び (3 - フルオロフェニル) ボロン酸 (65.88 mg、470.84 μmol 、2.00 当量) の混合物に、Pd(dppf)Cl₂ (17.23 mg、23.54 μmol 、0.10 当量)、DPPF (13.05 mg、23.54 μmol 、0.10 当量)、及び K_3PO_4 (149.92 mg、706.26 μmol 、3.00 当量) を N_2 下で一度に加えた。混合物を 110 で 12 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (10 mL) 中に注ぎ、2 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (10 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (10 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、N - (3 - クロロフェニル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキサミドを白色固体として得た (15.36 mg、40.97 μmol 、収率 17.40%、純度 98.9%)。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール - d_4) 7.38 ~ 7.56 (m, 1H), 7.26 ~ 7.33 (m, 1H), 7.19 ~ 7.26 (m, 1H), 7.06 ~ 7.15 (m, 1H), 6.97 ~ 7.03 (m, 1H), 4.76 ~ 4.81 (m, 2H), 3.84 ~ 3.92 (m, 2H), 2.84 ~ 2.92 (m, 2H)。LCMS: 371 [M + 1]。

【0359】

実施例 18: 化合物 278 の調製

【0360】

【化56】



【0361】

10

ジオキサン (5.00 mL) 中の [5 - [(3 - クロロフェニル)カルバモイル] - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 3 - イル]トリフルオロメタンスルホネート (100.00 mg、235.42 μmol 、1.00 当量) 及び (4 - フルオロフェニル)ボロン酸 (65.88 mg、470.84 μmol 、2.00 当量) の混合物に、Pd(dppf)Cl₂ (17.23 mg、23.54 μmol 、0.10 当量)、DPPF (13.05 mg、23.54 μmol 、0.10 当量)、及び K₃PO₄ (149.92 mg、706.26 μmol 、3.00 当量) を N₂ 下で一度に加えた。混合物を 110 ° で 12 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (10 mL) 中に注ぎ、2 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (10 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、N - (3 - クロロフェニル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 5 - カルボキサミドを白色固体として得た (35.42 mg、92.53 μmol 、収率 39.30%、純度 96.87%)。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 7.62 ~ 7.73 (m, 1H), 7.50 ~ 7.56 (m, 1H), 7.26 ~ 7.32 (m, 1H), 7.16 ~ 7.26 (m, 3H), 6.97 ~ 7.03 (m, 1H), 4.73 ~ 4.78 (m, 2H), 3.83 ~ 3.91 (m, 2H), 2.83 ~ 2.91 (m, 2H)。LCMS: 371 [M + 1]。

20

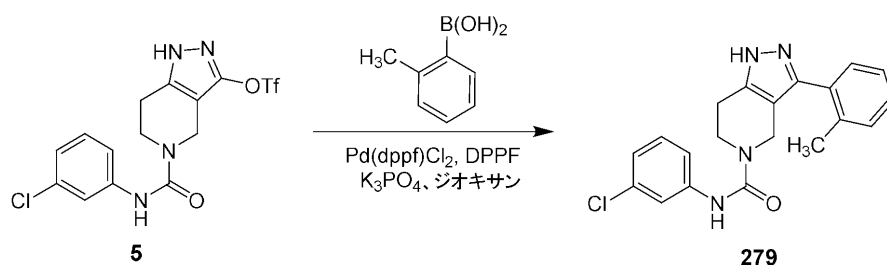
【0362】

30

実施例 19: 化合物 279 の調製

【0363】

【化57】



40

【0364】

ジオキサン (5.00 mL) 中の [5 - [(3 - クロロフェニル)カルバモイル] - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 3 - イル]トリフルオロメタンスルホネート (120.00 mg、282.50 μmol 、1.00 当量) 及び o - トリルボロン酸 (76.82 mg、565.00 μmol 、2.00 当量) の混合物に、Pd(dppf)Cl₂ (20.67 mg、28.25 μmol 、0.10 当量)、DPPF (15.66 mg、28.25 μmol 、0.10 当量)、及び K₃PO₄ (179.90 mg、847.50 μmol 、3.00 当量) を N₂ 下で一度に加えた。混合物を密閉し、マイクロ波中で 130 ° で 2 時間加熱した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (10 mL) 中に注ぎ、3 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (10 mL

50

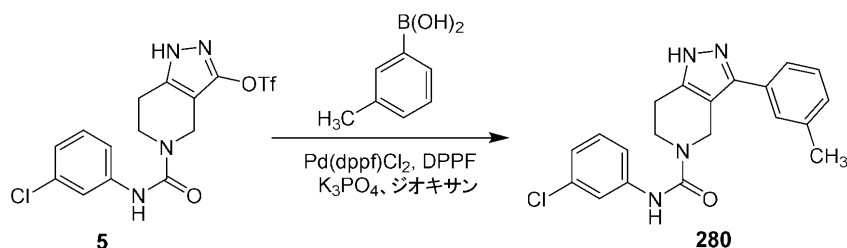
× 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (10 mL × 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、N - (3 - クロロフェニル) - 3 - (o - トリル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキサミドを白色固体として得た (25.25 mg、68.18 μmol 、収率 24.14%、純度 99.06%)。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール - d_4) 7.47 ~ 7.52 (m, 1H), 7.16 ~ 7.36 (m, 6H), 6.94 ~ 7.03 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.82 ~ 3.94 (m, 2H), 2.84 ~ 2.95 (m, 2H), 2.29 (s, 3H)。LCMS: 367 [M + 1]。

【0365】

実施例 20: 化合物 280 の調製

【0366】

【化 58】



【0367】

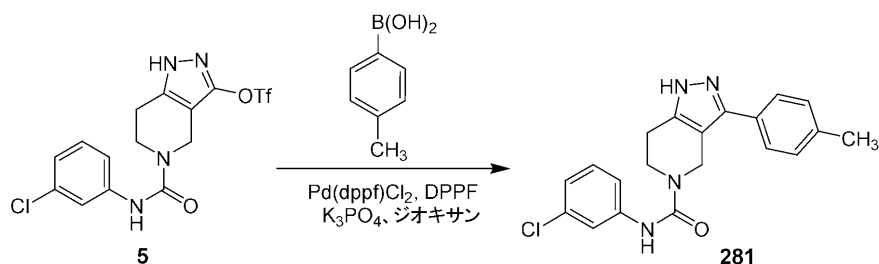
ジオキサン (5.00 mL) 中の [5 - [(3 - クロロフェニル)カルバモイル] - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル]トリフルオロメタンスルホネート (120.00 mg、282.50 μmol 、1.00 当量) 及び m - トリルボロン酸 (76.82 mg、565.00 μmol 、2.00 当量) の混合物に、Pd(dppf)Cl₂ (20.67 mg、28.25 μmol 、0.10 当量)、DPPF (15.66 mg、28.25 μmol 、0.10 当量)、及び K₃PO₄ (179.90 mg、847.50 μmol 、3.00 当量) を N₂ 下で一度に加えた。反応容器を密封し、マイクロ波中で 130 で 2 時間加熱した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (10 mL) 中に注ぎ、1 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL × 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、N - (3 - クロロフェニル) - 3 - (m - トリル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキサミドを白色固体として得た (15.32 mg、41.05 μmol 、収率 14.53%、純度 98.3%)。LCMS: 367 [M + 1]。

【0368】

実施例 21: 化合物 281 の調製

【0369】

【化 59】



【0370】

ジオキサン (5.00 mL) 中の [5 - [(3 - クロロフェニル)カルバモイル] - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル]トリフルオロ

メタンスルホネート (120.00 mg、282.50 μmol 、1.00 当量) 及び p
トリルボロン酸 (76.82 mg、565.00 μmol 、2.00 当量) の混合物に、
Pd(dppf)Cl₂ (20.67 mg、28.25 μmol 、0.10 当量)、DPP
PF (15.66 mg、28.25 μmol 、0.10 当量)、及び K₃PO₄ (179.
90 mg、847.50 μmol 、3.00 当量) を N₂ 下で一度に加えた。反応容器を
密封し、マイクロ波中で 130 で 2 時間加熱した。LCMS は反応が完了したことを示
した。混合物を水 (10 mL) 中に注ぎ、1 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (10 mL
× 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂S
O₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し
、N - (3 - クロロフェニル) - 3 - (p - トリル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピ
ラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキサミドを白色固体として得た (20.35
mg、54.25 μmol 、収率 19.20%、純度 97.8%)。LCMS : 367 [M + 1]。

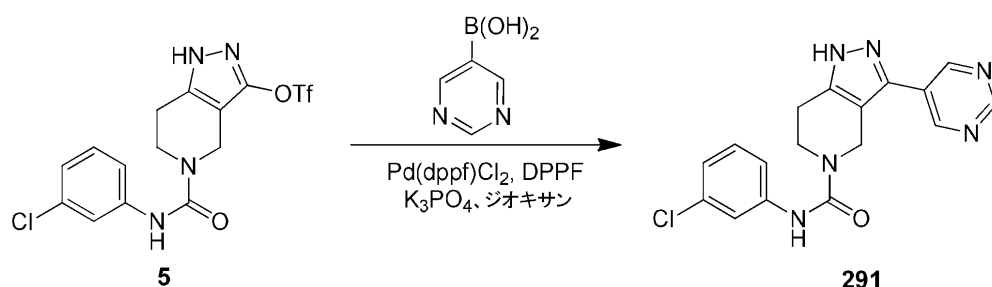
10

【0371】

実施例 22 : 化合物 291 の調製

【0372】

【化 60】



20

【0373】

ジオキサソ (5.00 mL) 中の [5 - [(3 - クロロフェニル)カルバモイル] - 1
、4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル] トリフルオロ
メタンスルホネート (100.00 mg、235.42 μmol 、1.00 当量) 及びピ
リミジン - 5 - イルボロン酸 (58.34 mg、470.84 μmol 、2.00 当量)
の混合物に、Pd(dppf)Cl₂ (17.23 mg、23.54 μmol 、0.10
当量)、DPPF (13.05 mg、23.54 μmol 、0.10 当量)、及び K₃P
O₄ (149.92 mg、706.26 μmol 、3.00 当量) を N₂ 下で一度に加えた
。反応容器を密封し、マイクロ波中で 145 で 2 時間加熱した。LCMS は反応が完了
したことを示した。混合物を水 (10 mL) 中に注ぎ、2 分間攪拌した。水相を酢酸エチ
ル (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (10 mL × 2) で洗浄
し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA
) により精製し、N - (3 - クロロフェニル) - 3 - ピリミジン - 5 - イル - 1, 4, 6
、7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキサミドを白色固体と
して得た (25.63 mg、69.47 μmol 、収率 29.51%、純度 96.16%
)。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 9.12 (d, J = 5.02 Hz
, 1H), 7.48 ~ 7.58 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.19 ~ 7.2
6 (m, 1H), 6.98 ~ 7.05 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.85 ~
3.93 (m, 2H), 2.86 ~ 2.95 (m, 2H)。LCMS : 355 [M + 1]
。

30

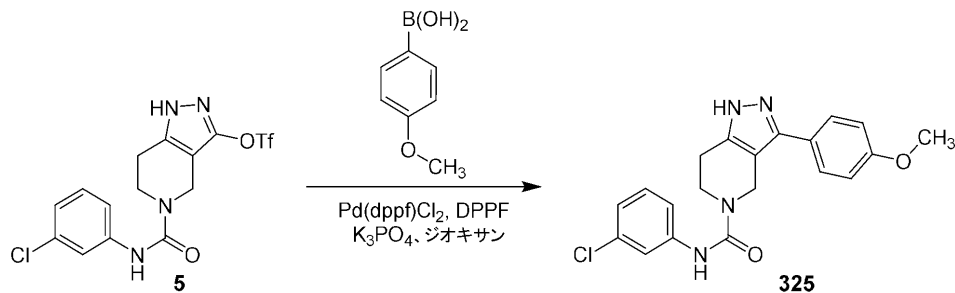
40

【0374】

実施例 23 : 化合物 325 の調製

【0375】

【化 6 1】



【 0 3 7 6】

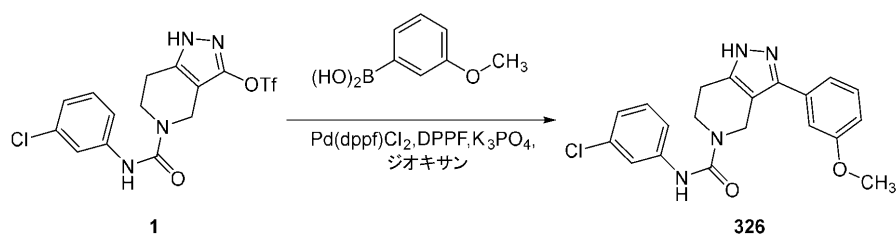
ジオキサン (5 . 0 0 m L) 中の [5 - [(3 - クロロフェニル) カルバモイル] - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] トリフルオロメタンスルホネート (1 2 0 . 0 0 m g 、 2 8 2 . 5 0 μ m o l 、 1 . 0 0 当量) 及び (4 - メトキシフェニル) ボロン酸 (6 4 . 3 9 m g 、 4 2 3 . 7 5 μ m o l 、 1 . 5 0 当量) の混合物に、 P d (d p p f) C l ₂ (2 0 . 6 7 m g 、 2 8 . 2 5 μ m o l 、 0 . 1 0 当量) 、 D P P F (1 5 . 6 6 m g 、 2 8 . 2 5 μ m o l 、 0 . 1 0 当量) 、 及び K ₃ P O ₄ (1 7 9 . 9 0 m g 、 8 4 7 . 5 0 μ m o l 、 3 . 0 0 当量) を N ₂ 下で一度に加えた。反応容器を密封し、マイクロ波中で 1 4 5 で 3 時間加熱した。L C M S は反応が完了したことを示した。混合物を水 (1 0 m L) 中に注ぎ、2 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (1 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (1 0 m L × 2) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 H P L C (F A) により精製し、N - (3 - クロロフェニル) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキサミドを白色固体として得た (3 4 . 2 6 m g 、 8 3 . 8 5 μ m o l 、 収率 3 1 . 6 8 % 、 純度 9 3 . 7 %) 。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , メタノール - d ₄) 7 . 5 5 (s , 3 H) , 7 . 1 9 ~ 7 . 3 2 (m , 2 H) , 7 . 0 3 (d , J = 8 . 7 8 H z , 3 H) , 4 . 7 3 ~ 4 . 7 7 (m , 2 H) , 3 . 8 5 ~ 3 . 8 9 (m , 2 H) , 3 . 8 4 (s , 3 H) , 2 . 8 3 ~ 2 . 8 9 (m , 2 H) 。 L C M S : 3 8 3 [M + 1] 。

【 0 3 7 7】

実施例 2 4 : 化合物 3 2 6 の調製

【 0 3 7 8】

【化 6 2】



【 0 3 7 9】

[5 - [(3 - クロロフェニル) カルバモイル] - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] トリフルオロメタンスルホネート (1 2 0 . 0 0 m g 、 2 8 2 . 5 0 μ m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 (3 - メトキシフェニル) ボロン酸 (8 5 . 8 6 m g 、 5 6 5 . 0 0 μ m o l 、 2 . 0 0 当量) 、 P d (d p p f) C l ₂ (2 0 . 6 7 m g 、 2 8 . 2 5 μ m o l 、 0 . 1 0 当量) 、 D P P F (1 5 . 6 6 m g 、 2 8 . 2 5 μ m o l 、 0 . 1 0 当量) 、 及び K ₃ P O ₄ (1 7 9 . 9 0 m g 、 8 4 7 . 5 0 μ m o l 、 3 . 0 0 当量) の混合物を、ジオキサン (5 . 0 0 m L) 中のマイクロ波管に取った。密閉したチューブをマイクロ波下で 1 4 5 で 3 時間加熱した。L C M S は反応が完了したことを示した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取 H P L C (F A) により精製し、N - (3 - クロロフェニル) - 3 - (3 - メトキシフェニル)

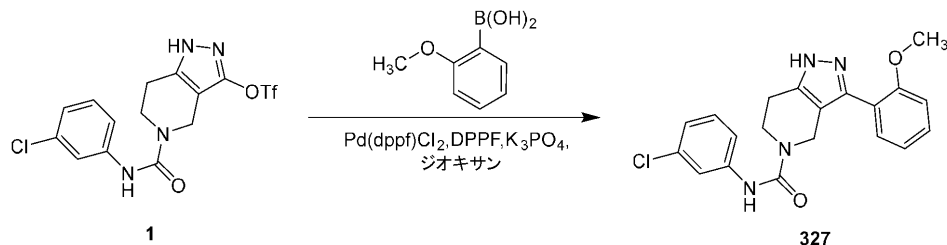
- 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 5 - カルボキサミドを淡黄色固体として得た (20.62 mg、53.75 μmol 、収率 19.03%、純度 99.8%)。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール - d_4) ppm 7.52 (s, 1H), 7.39 (t, $J = 7.84$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17 ~ 7.26 (m, 3H), 7.00 (d, $J = 7.91$ Hz, 1H), 6.92 ~ 6.97 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.83 ~ 3.92 (m, 5H), 2.88 (t, $J = 5.65$ Hz, 2H)。LCMS: 383 [M + 1]。

【0380】

実施例 25: 化合物 327 の調製

【0381】

【化 63】



【0382】

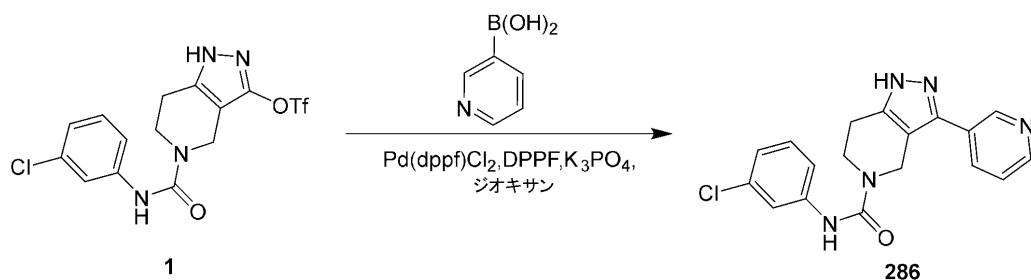
[5 - [(3 - クロロフェニル)カルバモイル] - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 3 - イル]トリフルオロメタンスルホネート (120.00 mg、282.50 μmol 、1.00 当量)、(2 - メトキシフェニル)ボロン酸 (85.86 mg、565.00 μmol 、2.00 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (20.67 mg、28.25 μmol 、0.10 当量)、DPPF (15.66 mg、28.25 μmol 、0.10 当量)、及び K₃PO₄ (179.90 mg、847.51 μmol 、3.00 当量) をジオキサン (5.00 mL) 中のマイクロ波管に取った。密閉したチューブをマイクロ波下で 145 で 3 時間加熱した。LCMS は、出発物質が消費され、所望の物質が現れたことを示した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、N - (3 - クロロフェニル) - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 5 - カルボキサミドを淡黄色固体として得た (4.62 mg、11.98 μmol 、収率 4.24%、純度 99.3%)。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール - d_4) ppm 7.50 (s, 1H), 7.37 ~ 7.44 (m, 2H), 7.25 ~ 7.30 (m, 1H), 7.18 ~ 7.24 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 8.03$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 7.59$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 7.40$ Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.82 ~ 3.96 (m, 5H), 2.88 (t, $J = 5.58$ Hz, 2H)。LCMS: 383 [M + 1]。

【0383】

実施例 26: 化合物 286 の調製

【0384】

【化 64】



【0385】

〔 5 - [(3 - クロロフェニル) カルバモイル] - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] トリフルオロメタンスルホネート (120 . 00 mg、282 . 50 μ mol、1 . 00 当量)、3 ピリジルボロン酸 (69 . 45 mg、565 . 00 μ mol、2 . 00 当量)、Pd (dppf) Cl₂ (20 . 67 mg、28 . 25 μ mol、0 . 10 当量)、DPPF (15 . 66 mg、28 . 25 μ mol、0 . 10 当量)、及び K₃PO₄ (179 . 90 mg、847 . 50 μ mol、3 . 00 当量) の混合物をジオキサン (5 . 00 mL) 中のマイクロ波管に取った。密閉したチューブをマイクロ波下で 145 で 3 時間加熱した。LCMS は出発物質 / 所望の生成物 = 1 / 1 を示した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取 HPLC (F A) により精製し、N - (3 - クロロフェニル) - 3 - (3 - ピリジル) - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキサミドを白色固体として得た (13 . 00 mg、34 . 02 μ mol、収率 12 . 04 %、純度 92 . 6 %)。

10

【 0386 】

¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) ppm 8 . 87 (d , J = 1 . 51 Hz , 1 H) , 8 . 50 ~ 8 . 55 (m , 1 H) , 8 . 12 (td , J = 1 . 77 , 8 . 00 Hz , 1 H) , 7 . 51 ~ 7 . 57 (m , 2 H) , 7 . 27 ~ 7 . 32 (m , 1 H) , 7 . 20 ~ 7 . 26 (m , 1 H) , 6 . 98 ~ 7 . 03 (m , 1 H) , 4 . 81 (s , 2 H) , 3 . 89 (t , J = 5 . 77 Hz , 2 H) , 2 . 90 (t , J = 5 . 71 Hz , 2 H) 。 LCMS : 354 [M + 1] 。

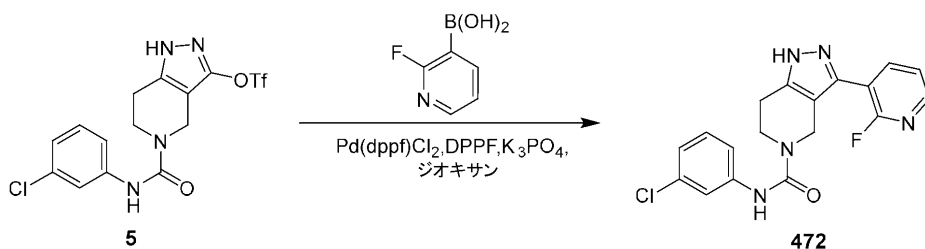
20

【 0387 】

実施例 27 : 化合物 472 の調製

【 0388 】

【 化 65 】



30

【 0389 】

ジオキサン (5 . 00 mL) 中の [5 - [(3 - クロロフェニル) カルバモイル] - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] トリフルオロメタンスルホネート (100 . 00 mg、235 . 42 μ mol、1 . 00 当量) 及び (2 - フルオロ - 3 - ピリジル) ボロン酸 (66 . 35 mg、470 . 84 μ mol、2 . 00 当量) の混合物に、Pd (dppf) Cl₂ (17 . 23 mg、23 . 54 μ mol、0 . 10 当量)、DPPF (13 . 05 mg、23 . 54 μ mol、0 . 10 当量)、KBr (2 . 80 mg、23 . 54 μ mol、0 . 10 当量)、及び K₃PO₄ (149 . 92 mg、706 . 26 μ mol、3 . 00 当量) を N₂ 下で一度に加えた。反応容器を密封し、マイクロ波中で 145 で 2 時間加熱した。LCMS は、所望の化合物が検出されたことを示した。混合物を水 (10 mL) 中に注ぎ、2 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (10 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (F A) により精製し、N - (3 - クロロフェニル) - 3 - (2 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキサミドを白色固体として得た (17 . 56 mg、46 . 71 μ mol、収率 19 . 84 %、純度 98 . 9 %)。¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) 8 . 22 ~ 8 . 28 (m , 1 H) , 8 . 10 ~ 8 . 19 (m , 1 H) , 7 . 48 ~ 7 . 52 (m , 1 H) , 7 . 40 ~ 7 . 46 (m , 1 H) , 7 . 18 ~ 7 . 30 (m , 2 H) , 6 . 96 ~ 7 . 02 (

40

50

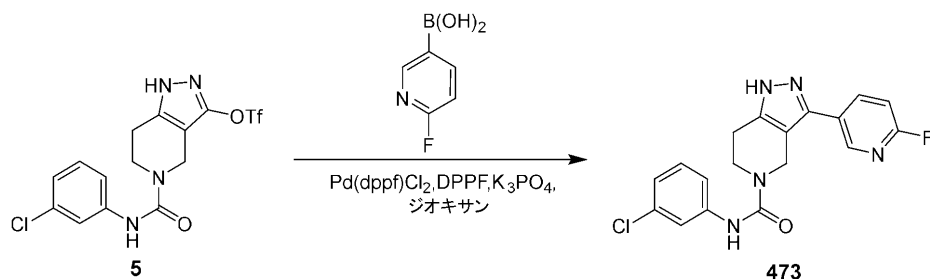
m, 1 H), 4.62 ~ 4.69 (m, 2 H), 3.85 ~ 3.93 (m, 2 H), 2.86 ~ 2.94 (m, 2 H)。LCMS: 372 [M + 1]。

【0390】

実施例28: 化合物473の調製

【0391】

【化66】



10

【0392】

ジオキサン (5.00 mL) 中の [5 - [(3 - クロロフェニル)カルバモイル] - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル] トリフルオロメタンスルホネート (100.00 mg、235.42 μ mol、1.00 当量) 及び (6 - フルオロ - 3 - ピリジル) ボロン酸 (66.35 mg、470.84 μ mol、2.00 当量) の混合物に、Pd(dppf)Cl₂ (17.23 mg、23.54 μ mol、0.10 当量)、DPPF (13.05 mg、23.54 μ mol、0.10 当量)、及び K₃PO₄ (149.92 mg、706.26 μ mol、3.00 当量) を N₂ 下で一度に加えた。反応容器を密封し、マイクロ波中で 145 で 2 時間加熱した。LCMS は、反応が完了したことを示した。混合物を水 (10 mL) 中に注ぎ、2 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (10 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (10 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、N - (3 - クロロフェニル) - 3 - (6 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキサミドを白色固体として得た (21.36 mg、57.05 μ mol、収率 24.23%、純度 99.3%)。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 8.46 ~ 8.54 (m, 1 H), 8.18 ~ 8.28 (m, 1 H), 7.49 ~ 7.57 (m, 1 H), 7.16 ~ 7.32 (m, 3 H), 6.98 ~ 7.04 (m, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 3.88 (s, 2 H), 2.84 ~ 2.95 (m, 2 H)。LCMS: 372 [M + 1]。

20

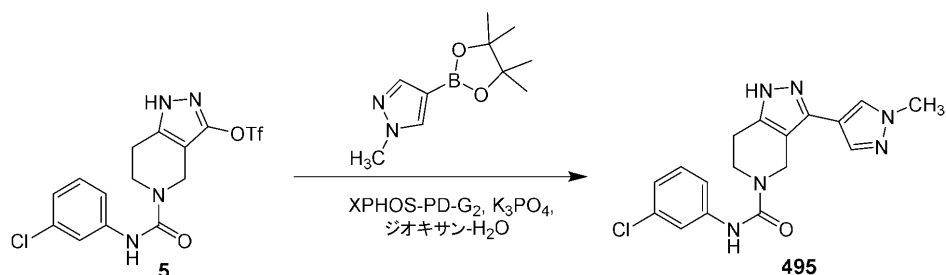
30

【0393】

実施例29: 化合物495の調製

【0394】

【化67】



40

【0395】

ジオキサン (2.00 mL) 及び H₂O (200.00 μ L) 中の [5 - [(3 - クロロフェニル)カルバモイル] - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル] トリフルオロメタンスルホネート (30.00 mg、70.62 μ mol、1.00 当量) 及び (1 - メチル - 4 - (4,4,4 - トリメチル - 1,3 - ドキソール - 2 - イル)ピロリル) ボロン酸 (66.35 mg、470.84 μ mol、2.00 当量) の混合物に、Pd(dppf)Cl₂ (17.23 mg、23.54 μ mol、0.10 当量)、DPPF (13.05 mg、23.54 μ mol、0.10 当量)、及び K₃PO₄ (149.92 mg、706.26 μ mol、3.00 当量) を N₂ 下で一度に加えた。反応容器を密封し、マイクロ波中で 145 で 2 時間加熱した。LCMS は、反応が完了したことを示した。混合物を水 (10 mL) 中に注ぎ、2 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (10 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (10 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、N - (3 - クロロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 4 - (4,4,4 - トリメチル - 1,3 - ドキソール - 2 - イル)ピロリル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキサミドを白色固体として得た (21.36 mg、57.05 μ mol、収率 24.23%、純度 99.3%)。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 8.46 ~ 8.54 (m, 1 H), 8.18 ~ 8.28 (m, 1 H), 7.49 ~ 7.57 (m, 1 H), 7.16 ~ 7.32 (m, 3 H), 6.98 ~ 7.04 (m, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 3.88 (s, 2 H), 2.84 ~ 2.95 (m, 2 H)。LCMS: 372 [M + 1]。

50

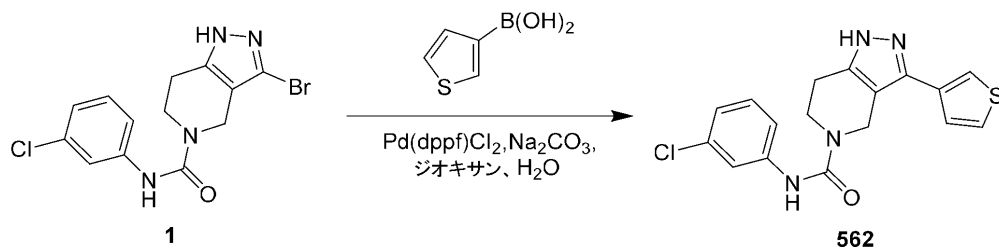
0.1、1.00当量)及び1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール(22.04mg、105.93 μ mol、1.50当量)の混合物に、 K_3PO_4 (29.98mg、141.24 μ mol、2.00当量)、 $XPHOS-PD-G_2$ (5.56mg、7.06 μ mol、0.10当量)を N_2 下で一度に加えた。混合物を110 $^{\circ}C$ で10時間攪拌した。LCMSは、所望の生成物が検出されたことを示した。混合物を水(10mL)中に注ぎ、2分間攪拌した。水相を酢酸エチル(10mL \times 2)で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン(10mL \times 2)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC(FA)により精製し、N-(3-クロロフェニル)-3-(1-メチルピラゾール-4-イル)-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミドを白色固体として得た(5.20mg、14.25 μ mol、収率20.18%、純度97.8%)。 1H NMR(400MHz,メタノール- d_4) 7.90~7.95(m,1H), 7.79~7.83(m,1H), 7.52~7.56(m,1H), 7.29~7.34(m,1H), 7.20~7.28(m,1H), 6.99~7.05(m,1H), 4.63~4.69(m,2H), 3.93~4.00(m,3H), 3.81~3.89(m,2H), 2.79~2.89(m,2H)。LCMS: 357[M+1]。

【0396】

実施例30: 化合物562の調製

【0397】

【化68】



【0398】

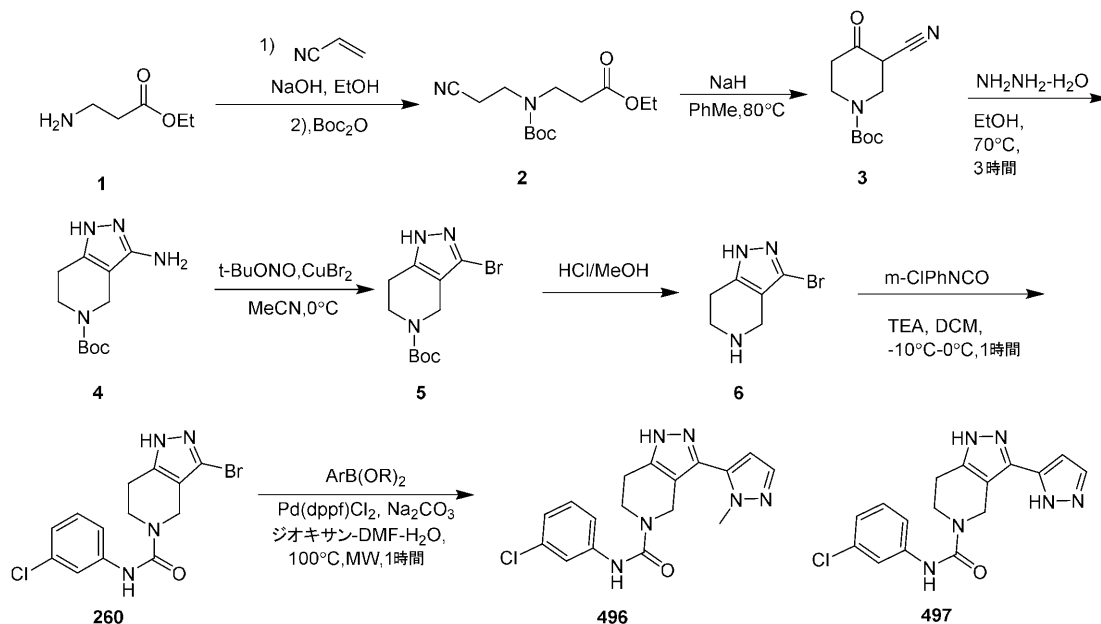
ジオキサソラン(2.00mL)及び H_2O (200.00 μ L)中の3-ブromo-N-(3-クロロフェニル)-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド(80.00mg、224.96 μ mol、1.00当量)及び3-チエニルボロン酸(57.57mg、449.92 μ mol、2.00当量)の混合物に、 $Pd(dppf)Cl_2$ (16.46mg、22.50 μ mol、0.10当量)、 Na_2CO_3 (47.69mg、449.92 μ mol、2.00当量)を N_2 下で一度に加えた。反応容器を密封し、マイクロ波中で110 $^{\circ}C$ で2時間加熱した。LCMSは、出発物質が完全に消費されたことを示した。混合物を水(10mL)中に注ぎ、2分間攪拌した。水相を酢酸エチル(10mL \times 2)で抽出した。合わせた有機相をブライン(10mL \times 2)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC(FA)により精製し、N-(3-クロロフェニル)-3-(3-チエニル)-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミドを白色固体として得た(16.00mg、44.05 μ mol、収率19.58%、純度98.8%)。 1H NMR(400MHz,メタノール- d_4) 7.61~7.66(m,1H), 7.51~7.57(m,2H), 7.46~7.51(m,1H), 7.28~7.35(m,1H), 7.20~7.27(m,1H), 6.97~7.05(m,1H), 4.72~4.78(m,2H), 3.83~3.92(m,2H), 2.82~2.90(m,2H)。LCMS: 359[M+1]。

【0399】

実施例31: 化合物496及び497の調製

【0400】

【化 6 9】



【 0 4 0 1】

工程 1：化合物 2 の調製

MeOH (150.00 mL) 中の 3 アミノプロパン酸エチル (50.00 g、320.55 mmol、1.00 当量、HCl 塩) の混合物に NaOH (13 g、320.55 mmol、1.00 当量) を加えた。混合物を 70℃まで加熱した。アクリロニトリル (21.8 g、410.1 mmol、1.26 当量) を上記混合物に滴下した。そして、混合物を 70℃で 4 時間攪拌した。これを 25℃に冷却し、Boc₂O (6.39 g、29.30 mmol、0.90 eq) を加えた。次に、混合物を 25℃で 16 時間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。混合物を濾過し、濾液を水 (500 mL) で洗浄し、EtOAc (500 mL × 3) で抽出し、濾液を Na₂SO₄ で乾燥させ、化合物 2 A (6.70 g、24.79 mmol、収率 76.15%) を得て、これを直接使用した。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) = 3.71 (s, 3H), 3.50 ~ 3.63 (m, 4H), 2.56 ~ 2.70 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)。

【 0 4 0 2】

工程 2：化合物 3 の調製

PhMe (150.00 mL) 中のエチル 3 - [tert - ブトキシカルボニル (2 シアノエチル) アミノ] プロパノエート (70.00 g、258.95 mmol、1.00 当量) の混合物に、NaH (10.46 g、261.54 mmol、1.01 当量) を 3 度に分けて加えた。混合物を 110℃で 4 時間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。飽和 NH₄Cl 水溶液 (200 mL) で反応物をクエンチし、水溶液を HCl (2 N) で pH = 6 に酸性化し、次に混合物を EtOAc (150 mL × 3) で抽出し、有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して化合物 3 を得て、これを直接使用した。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) = 4.40 (br s, 1H), 4.16 - 4.26 (m, 1H), 3.58 (br s, 2H), 3.41 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 2.67 (d, J = 14.31 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 5.77, 9.54 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H)。

【 0 4 0 3】

工程 3：化合物 4 の調製

EtOH (200.00 mL) 中の tert - ブチル 3 - シアノ - 4 - オキシ - ピペリジン - 1 - カルボキシレート (20.00 g、89.18 mmol、1.00 当量) の混合物に、NH₂NH₂ · H₂O (8.93 g、178.36 mmol、2.00 当量) を一

20

30

40

50

度に加えた。混合物を80℃で2時間攪拌した。TLCは反応が良好に機能することを示した。混合物を濃縮して化合物4を得た(19.70g、82.67mmol、収率92.70%)。

【0404】

工程4：化合物5の調製

500mLのアセトニトリル中の化合物4(40.00g、0.47mol、1.00当量)及びCuBr₂(44g、0.58mol、1.20当量)の懸濁液に、t-BuONO(20.2g、0.58mol、1.20当量)を0℃で滴下した。内容物を50℃で4時間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。次に、それをHCl(1M、300mL)でクエンチし、EtOAc(200mL×3)で抽出し、有機層をブライン(300mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して化合物5を得た(11.00g、36.40mmol、収率21.69%)。¹H NMR(400MHz, クロロホルムd) = 4.33(brs, 2H), 3.72(brs, 2H), 2.83(t, J = 5.27Hz, 2H), 1.50(s, 9H)。

【0405】

工程5：化合物6の調製

DCM(10.00mL)中の化合物5(11.00g、36.40mmol、1.00当量)の混合物に、HCl/ジオキサン(4M、20.02mL)を0℃で一度に加えた。混合物を0℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、化合物5(HCl)を得た。

【0406】

化合物260の調製

MeOH(350.00mL)中の3-ブromo-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(10.50g、38.19mmol、1.00当量、2HCl)の混合物に、K₂CO₃(13.20g、95.48mmol、2.50当量)を加えた。次に混合物を濾過し、濾液を直接使用した。そして、1-クロロ-3-イソシアナト-ベンゼン(5.86g、38.19mmol、1.00当量)を上記濾液に25℃でゆっくりと加えた。反応物を25℃で1時間攪拌した。LCMSは反応が良好に機能することを示した。混合物を濃縮した。残渣をPE/Eaの混合溶液(10/1、20mL)でリンスした。混合物を濾過し、ケーキを回収して化合物260を得た(11.00g、30.93mmol、収率80.99%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 12.95(brs, 1H), 8.88(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.41(d, J = 8.03Hz, 1H), 7.26(t, J = 8.16Hz, 1H), 6.99(d, J = 7.78Hz, 1H), 4.34(s, 2H), 3.72(brs, 2H), 2.72(brs, 2H)。LCMS: 355[M+1]。

【0407】

化合物496の調製

ジオキサン(1.50mL)中の、化合物260(100.00mg、281.20μmol、1.00当量)と、1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール(70.21mg、337.44μmol、1.20当量)の混合物に、Pd(dppf)Cl₂(20.58mg、28.12μmol、0.10当量)及びNa₂CO₃(65.57mg、618.64μmol、2.20当量)を一度に加えた。混合物をマイクロ波を介して100℃で1時間攪拌した。LCMSは、所望の生成物が主となっていることを示した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を分取HPLC(FA)により精製し、化合物496(22.00mg、59.19μmol、収率21.05%)を得た。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) = 7.47~7.56(m, 2H), 7.26~7.33(m, 1H), 7.18~7.26(m, 1H), 7.00(d, J = 7.53Hz, 1H), 6.51(d, J = 1.76Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 4.04(brs, 3H), 3.87(t, J = 5.65Hz, 2H), 2.89(t, J = 5.65Hz, 2H)。LCMS: 357[M+1]。

【0408】

化合物497の調製

ジオキサン(1.50 mL)中の化合物260(80.00 mg、224.96 μ mol、1.00当量)1H-ピラゾール-5-イルボロン酸(30.20 mg、269.95 μ mol、1.20当量)の混合物に、Pd(dppf)Cl₂(16.46 mg、22.50 μ mol、0.10当量)、Na₂CO₃(65.57 mg、618.64 μ mol、2.20当量)を一度に加えた。混合物をマイクロ波を介して100 で1時間攪拌した。LCMSはDP:SM=1:1を示した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を分取HPLC(FA)により精製し、化合物497を得た(3.50 mg、10.01 μ mol、収率4.45%、純度98.00%)¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) = 7.71(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.29~7.35(m, 1H), 7.23(t, J = 8.03 Hz, 1H), 7.00(d, J = 7.78 Hz, 1H), 6.66(d, J = 1.76 Hz, 1H), 4.77(s, 2H), 3.87(t, J = 5.65 Hz, 2H), 2.86(t, J = 5.52 Hz, 2H)。LCMS: 343[M+1]。

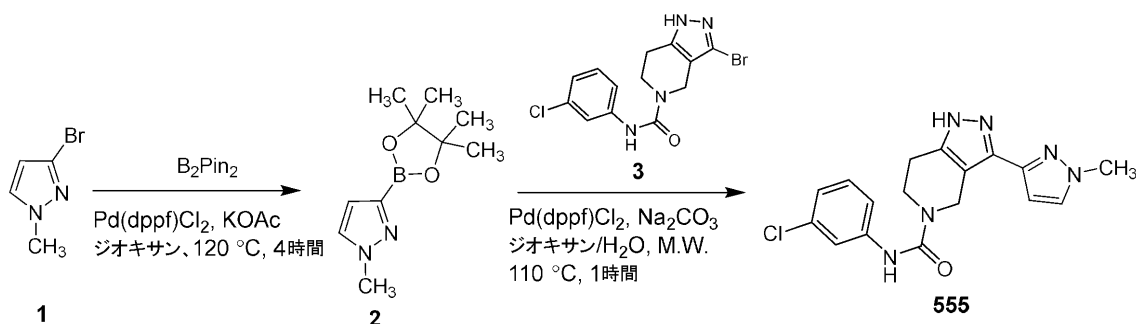
10

【0409】

実施例32: 化合物555の調製

【0410】

【化70】



20

【0411】

工程1: 化合物2の調製

ジオキサン(3.00 mL)中の3-ブロモ-1-メチル-ピラゾール(100.00 mg、621.12 μ mol、1.00当量)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-bi(1,3,2-ジオキサボロラン)(236.59 mg、931.68 μ mol、1.50当量)、AcOK(152.39 mg、1.55 mmol、2.50当量)、及びPd(dppf)Cl₂(22.72 mg、31.06 μ mol、0.05当量)の混合物を120 で4時間加熱した。混合物を濾過し、濾液を次の工程に直接使用した。

30

【0412】

工程2: 化合物555の調製

ジオキサン(2.00 mL)/H₂O(400.00 μ L)中の化合物3(60.00 mg、168.72 μ mol、1.00当量)、化合物2(70.21 mg、337.44 μ mol、2.00当量)、Na₂CO₃(35.77 mg、337.44 μ mol、2.00当量)、及びPd(dppf)Cl₂(6.17 mg、8.44 μ mol、0.05当量)の混合物をマイクロ波中で110 に1時間加熱した。反応混合物をブライン(60 mL)で希釈し、EA(80 mL)で抽出した。有機層を減圧下で濃縮して黄色残渣を得た。残渣を分取TLCにより精製し、不純な生成物(20 mg)を得た。不純な生成物を分取HPLC(FA)により精製し、所望の生成物である化合物555を白色固体として得た(6.00 mg、16.65 μ mol、収率9.87%、純度99.00%)。LCMS: 357/359[M+1]。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) = 7.65(s, 1H), 7.55(t, J = 1.94 Hz, 1H), 7.30~7.

40

50

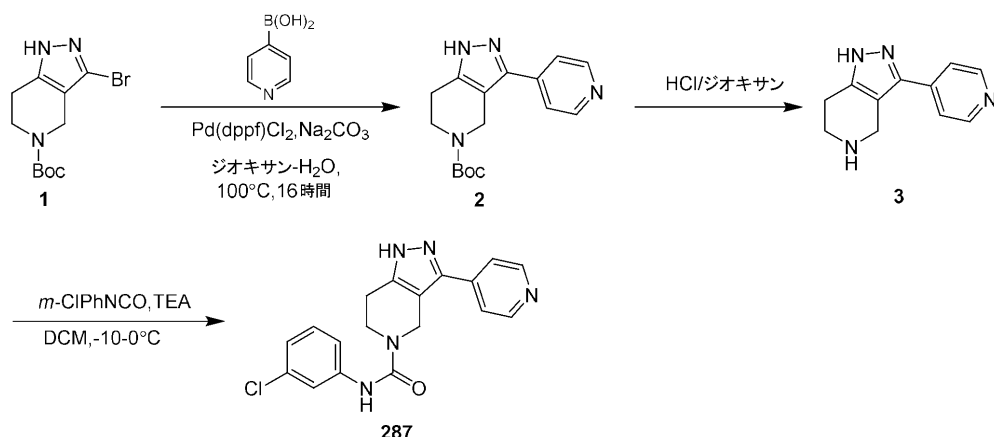
3.8 (m, 1H), 7.18 ~ 7.29 (m, 1H), 6.92 ~ 7.08 (m, 1H), 6.62 (d, J = 2.26 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.87 (t, J = 5.71 Hz, 2H), 2.81 ~ 2.92 (m, 2H)。

【0413】

実施例33：化合物287の調製

【0414】

【化71】



10

【0415】

工程1：化合物2の調製

ジオキサン (2.00 mL) 中の化合物1 (100.00 mg、330.94 μ mol、1.00当量)の混合物に、Pd(dppf)Cl₂ (24.21 mg、33.09 μ mol、0.10当量)及びNa₂CO₃ (70.15 mg、661.88 μ mol、2.00当量)を一度に加えた。混合物をマイクロ波を介して100 で1時間攪拌した。LCMSは、所望の生成物が主となっていることを示した。混合物を濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 1 : 1)により精製し、化合物2 (70.00 mg、233.06 μ mol、収率70.42%)を得た。LCMS : 301 [M + 1]。

【0416】

工程2：化合物3の調製

DCM (5.00 mL) 中の化合物2 (70.00 mg、233.06 μ mol、1.00当量)の混合物に、HCl / MeOH (4M、6.21 mL、106.65当量)を一度に加えた。混合物を0 で0.5時間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。混合物を濃縮し、化合物3 (65.00 mg、粗製物)を得た。

【0417】

工程3：化合物287の調製

DCM (5.00 mL) 中の化合物3 (50.00 mg、粗製物)の混合物に、TEA (64.83 mg、640.64 μ mol、3.50当量)及び1-クロロ-3-イソシアナト-ベンゼン (28.11 mg、183.04 μ mol、1.00当量)を一度に加えた。混合物を0 で0.5時間攪拌した。LCMSは、生成物が主となっていることを示した。混合物を濃縮した。残渣を分取HPLC (FA)により精製し、化合物287 (32.00 mg、88.64 μ mol、収率48.43%、純度98%)を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) = 8.59 (d, J = 5.52 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 5.27 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.27 ~ 7.34 (m, 1H), 7.19 ~ 7.26 (m, 1H), 7.01 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.88 (t, J = 5.65 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 5.52 Hz, 2H)。LCMS : 354 [M + 1]。

40

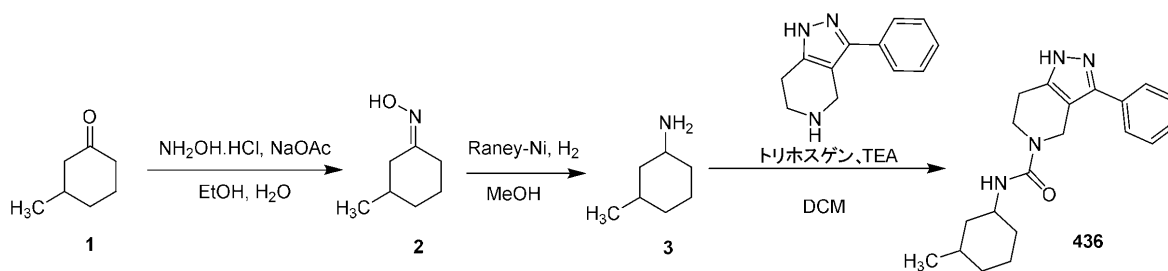
【0418】

実施例34：化合物436の調製

50

【 0 4 1 9 】

【 化 7 2 】



10

【 0 4 2 0 】

工程 1：化合物 2 の調製

3 - メチルシクロヘキサノン (2 . 0 0 g、1 7 . 8 3 m m o l、1 . 0 0 当量) の E t O H (1 5 . 0 0 m L) 及び H₂O (1 5 . 0 0 m L) 溶液に、NaOAc (4 . 3 9 g、5 3 . 4 9 m m o l、3 . 0 0 当量) 及び NH₂OH · HCl (6 . 2 0 g、8 9 . 1 5 m m o l、5 . 0 0 当量) を順番に加え、次に、混合物を 2 0 ℃ で 1 6 時間攪拌した。TLC は反応が完了し、新たなスポットが形成されたことを示した。混合物を濃縮して EtOH を除去し、次に水 (3 0 m L) に加え、EA (3 0 m L × 3) で抽出し、有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物 2 を得た (2 . 0 0 g、1 5 . 7 3 m m o l、収率 8 8 . 2 0 %)。

20

【 0 4 2 1 】

工程 2：化合物 3 の調製

3 - メチルシクロヘキサノンオキシム (1 . 0 0 g、7 . 8 6 m m o l、1 . 0 0 当量) の MeOH (1 0 . 0 0 m L) 溶液に、Raney - Ni (6 7 . 3 4 m g、7 8 6 . 0 0 μ m o l、0 . 1 0 当量) をアルゴン下に加え、次に H₂ (4 5 P s i) 下で 3 0 ℃ で 1 6 時間攪拌した。TLC は反応が完了し、新たなスポットが形成されたことを示した。混合物を珪藻土で濾過し、次に濾液を HCl / MeOH (4 M、3 0 m L) に加え、混合物を 1 0 ℃ で 5 分間攪拌し、濃縮して化合物 3 (8 0 0 . 0 0 m g、5 . 3 5 m m o l、収率 6 8 . 0 1、HCl) を白色固体として得た。

【 0 4 2 2 】

工程 3：化合物 4 3 6 の調製

DCM (2 0 . 0 0 m L) 中の 3 - メチルシクロヘキササンアミン (6 3 . 4 9 m g、4 2 4 . 2 5 μ m o l、1 . 0 0 当量、HCl) 及び TEA (4 2 9 . 3 0 m g、4 . 2 4 m m o l、1 0 . 0 0 当量) の混合物に、トリホスゲン (5 0 . 3 6 m g、1 6 9 . 7 0 μ m o l、0 . 4 0 当量) を 0 ℃ で加え、1 0 分間攪拌し、3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン (1 0 0 . 0 0 m g、4 2 4 . 2 5 μ m o l、1 . 0 0 当量、HCl) を反応に加え、0 ℃ で 2 時間攪拌した。LC - MS は、反応が完了し、所望の MS を伴う 1 つの主ピークが検出されたことを示した。反応混合物を 1 0 ℃ で 2 0 m L の添加水でクエンチし、DCM (2 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 TLC により精製し、化合物 4 3 6 (4 0 . 0 0 m g、1 1 8 . 1 9 μ m o l、収率 2 7 . 8 6 %) を淡黄色固体として得た。

40

【 0 4 2 3 】

LCMS : 3 3 9 [M + H]。¹H NMR (4 0 0 M H z、メタノール d₄) p p m 7 . 3 0 ~ 7 . 7 7 (m , 5 H) 4 . 6 5 (d , J = 4 . 2 7 H z、2 H) 3 . 8 8 ~ 3 . 9 7 (m , 1 H) 3 . 7 2 ~ 3 . 8 2 (m , 2 H) 3 . 5 5 ~ 3 . 6 5 (m , 1 H) 2 . 7 5 ~ 2 . 8 7 (m , 2 H) 1 . 6 2 ~ 1 . 9 6 (m , 4 H) 1 . 1 3 ~ 1 . 6 1 (m , 5 H) 0 . 9 2 ~ 1 . 0 0 (m , 3 H)。

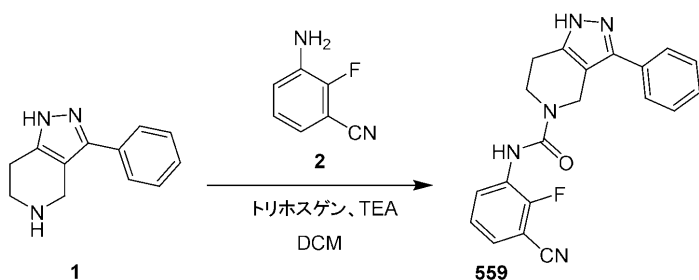
【 0 4 2 4 】

実施例 3 5：化合物 5 5 9 の調製

50

【 0 4 2 5 】

【 化 7 3 】



10

【 0 4 2 6 】

3 - アミノ - 2 - フルオロ - ベンゾニトリル (57.75 mg、424.25 μmol 、1.00 当量) の DCM (3 mL) 溶液に、TEA (100 mg) 及びトリホスゲン (50.36 mg、169.70 μmol 、0.40 当量) を 0 で N_2 下に加え、この混合物をこの温度で 10 分間攪拌し、次に 3 - フェニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン (100.00 mg、424.25 μmol 、1.00 当量、HCl) の溶液に加え、それを DCM (3 mL) 中の TEA (71 mg) で遊離させ、10 で 2 時間攪拌した。LC - MS は、反応が完了し、所望の MS を伴う 1 つの主ピークが検出されたことを示した。混合物を HCl (0.5 M、10 mL) に加え、DCM (20 mL \times 3) で抽出した。有機層を濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA 条件) により精製し、化合物 559 を白色固体として得た (45.00 mg、119.55 μmol 、収率 28.18%、純度 96%)。LCMS : 262 [M + H]。 ^1H NMR (400 MHz、メタノール d_4) ppm 7.72 ~ 7.80 (m, 1H) 7.57 ~ 7.70 (m, 2H) 7.43 ~ 7.53 (m, 3H) 7.33 ~ 7.40 (m, 1H) 7.29 (s, 1H) 4.81 (s, 2H) 3.91 (t, J = 5.77 Hz、2H) 2.90 (t, J = 5.65 Hz、2H)。

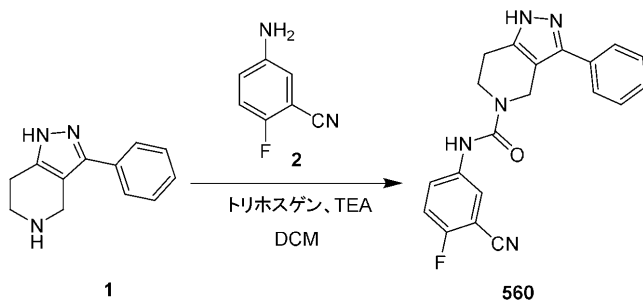
20

【 0 4 2 7 】

実施例 36 : 化合物 560 の調製

【 0 4 2 8 】

【 化 7 4 】



30

【 0 4 2 9 】

5 - アミノ - 2 - フルオロ - ベンゾニトリル (57.75 mg、424.25 μmol 、1.00 当量) の DCM (3.00 mL) 溶液に、トリホスゲン (125.90 mg、424.25 μmol 、1.00 当量) 及び TEA (42.93 mg、424.25 μmol 、1.00 当量) を 0 で加え、この混合物を 10 分間攪拌し、次に 3 - フェニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン (100.00 mg、424.25 μmol 、1.00 当量、HCl) を加え、反応混合物を 10 で 2 時間攪拌した。LC - MS は、反応が完了し、所望の MS を伴う 1 つの主ピークが検出されたことを示した。混合物を濃縮し、10 mL の HCl (0.5 M) で希釈し、次に EA (20 mL \times 3) で抽出し、有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA 条件) により精製し、化合物 560 を白色固体として得た (50.00 mg、135.60 μmol 、収率 31.96%、純度 98%)。LCMS : 362 [

40

50

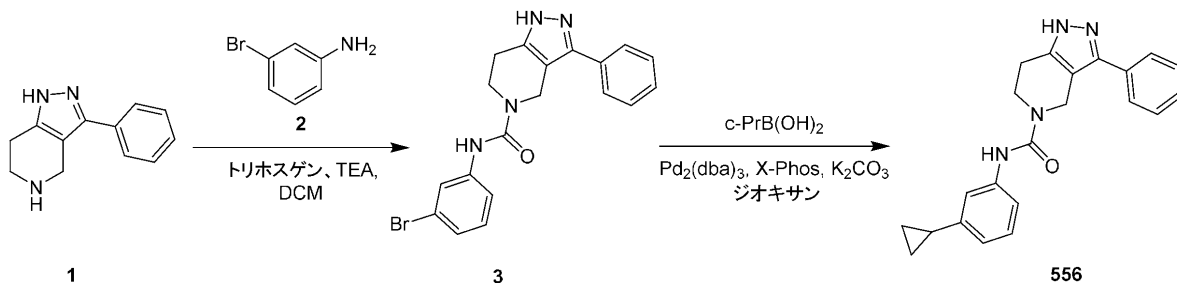
M + H]。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) ppm 7.80 (dd, J = 5.52, 2.76 Hz, 1H) 7.57 ~ 7.72 (m, 3H) 7.47 (t, J = 7.40 Hz, 2H) 7.38 (d, J = 7.28 Hz, 1H) 7.26 (t, J = 9.03 Hz, 1H) 4.79 (s, 2H) 3.88 (t, J = 5.77 Hz, 2H) 2.88 (t, J = 5.65 Hz, 2H)。

【0430】

実施例37：化合物556の調製

【0431】

【化75】



【0432】

工程1：化合物3の調製

3-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (500.00 mg、2.12 mmol、1.00 当量、HCl) の DCM (5.00 mL) 溶液に、TEA (1.07 g、10.61 mmol、5.00 当量) を加え、この混合物を 10 分間攪拌し、3-ブromoアニリン (2.12 mmol、1.00 当量、HCl) を反応混合物に加え、10 で 16 時間攪拌した。TLC は、反応が完了し、1 つの新たな主スポットが形成されたことを示した。混合物を HCl (0.5 M、20 mL) に加え、DCM (30 mL x 3) で抽出した。この有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物 3 を白色固体として得た (450.00 mg、1.04 mmol、収率 49.16%、純度 92%)。

【0433】

工程2：化合物556の調製

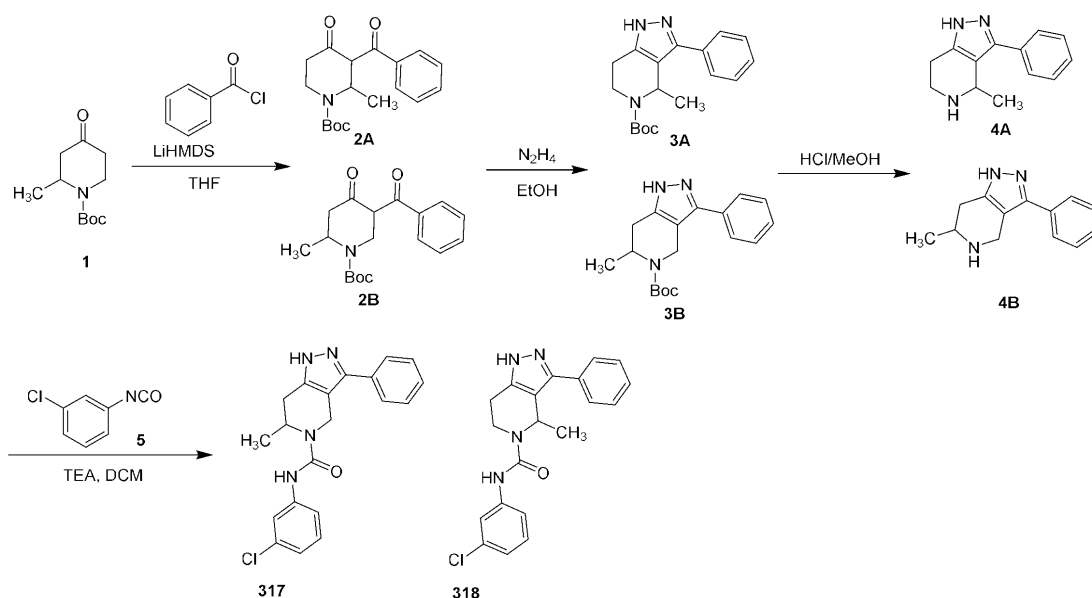
ジオキサン (2.00 mL) 中の N-(3-ブromoフェニル)-3-フェニル-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド (130.00 mg、327.23 μmol、1.00 当量)、シクロプロピルボロン酸 (140.55 mg、1.64 mmol、5.00 当量)、K₂CO₃ (135.68 mg、981.69 μmol、3.00 当量)、Pd₂(dba)₃ (26.97 mg、29.45 μmol、0.09 当量)、及びジシクロヘキシル-[2-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)フェニル]ホスファン (12.48 mg、26.18 μmol、0.08 当量) の混合物を、110 で N₂ 雰囲気下で 16 時間攪拌した。LC-MS は、反応が完了し、所望の MS を伴う 1 つの主ピークが検出されたことを示した。混合物を水 (10 mL) に加え、DCM (20 mL x 3) で抽出した。この有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取 TLC により精製し、所望の化合物を淡黄色固体として得た。これを分取 HPLC (FA 条件) により更に精製し、化合物 556 を白色固体として得た (20.00 mg、55.24 μmol、収率 16.88%、純度 99%)。LCMS: 359 [M + H]。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) ppm 7.60 ~ 7.67 (m, 1H) 7.43 ~ 7.51 (m, 1H) 7.33 ~ 7.40 (m, 1H) 7.05 ~ 7.16 (m, 3H) 6.74 ~ 6.80 (m, 1H) 4.77 (s, 2H) 3.84 ~ 3.91 (m, 2H) 2.84 ~ 2.91 (m, 2H) 1.80 ~ 1.91 (m, 1H) 0.88 ~ 0.96 (m, 2H) 0.63 ~ 0.70 (m, 2H)。

【0434】

実施例38：化合物317及び318の調製

【 0 4 3 5 】

【 化 7 6 】



10

【 0 4 3 6 】

工程 1：化合物 2 A 及び 2 B の調製

20

LiHMDS (1 M、15.47 mL、2.20 当量) の THF (10.00 mL) 溶液に、tert - ブチル - 2 - メチル - 4 - オキシ - ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.50 g、7.03 mmol、1.00 当量) を - 70 で滴下し、0.5 時間攪拌し、次に THF (2.00 mL) 中の PhCOCl (988.68 mg、7.03 mmol、1.00 当量) を - 70 で滴下した。反応物を - 70 ~ 16 で 3 時間攪拌した。反応物を飽和 NH_4Cl (20 mL) でクエンチし、次に EA (20 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (15 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (約 5 % 酢酸エチル / 石油エーテル勾配) により精製し、2 A 及び 2 B の混合物 (1.75 g) を黄色油状物として得た。LCMS : 218 [M + 1]。

30

【 0 4 3 7 】

工程 2：化合物 3 A 及び 3 B の調製

2 A 及び 2 B (2 A 及び 2 B の混合物 1.75 g、5.51 mmol、1.00 当量) の EtOH (15.00 mL) 溶液に、 $N_2H_4 \cdot H_2O$ (324.51 mg、5.51 mmol、1.00 当量) を加え、この溶液を 90 で 3 時間攪拌した。溶液を濃縮し、3 A 及び 3 B の混合物を淡黄色固体として得た (1.75 g、4.47 mmol、収率 81.08 %、純度 80 %)。LCMS : 314 [M + 1]。

【 0 4 3 8 】

工程 3：化合物 4 A 及び 4 B の調製

ジオキサン (3.00 mL) 中の 3 A 及び 3 B (330.00 mg、842.40 μ mol、1.00 当量) の混合物に、HCl / ジオキサン (4 M、10.00 mL、47.48 当量) を加えた。混合物を 15 で 1 時間攪拌した。固体が形成され、溶媒を蒸発させて、淡黄色固体として 4 A 及び 4 B の混合物 (210.00 mg、粗製、HCl 塩) を得た。

40

【 0 4 3 9 】

工程 4：化合物 3 1 7 及び 3 1 8 の調製

DCM (10.00 mL) 中の 6 - メチル - 3 - フェニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン及び 4 メチル - 3 - フェニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン (210.00 mg、840.87 μ mol、1.00 当量、HCl) の混合物に、TEA (170.18 mg、1

50

．68 mmol、2.00当量）及び1-クロロ-3-イソシアナト-ベンゼン（129．13 mg、840.87 μ mol、1.00当量）を加えた。混合物を15 で1時間攪拌した。LCMSは、物質が完全に消費され、所望の生成物の検出を伴う主要なピークを示した。混合物を水（10 mL）で洗浄し、水層をDCM（15 mL \times 3）で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC（FA）により精製し、N-（3-クロロフェニル）-4-メチル-3-フェニル-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド及びN-（3-クロロフェニル）-6-メチル-3-フェニル-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミドを白色固体として得た（160.00 mg、 ^1H NMRからの1:1、436.16 μ mol、収率51.87%、SFCで検出された4つの異性体）。混合物をSFC（機器：SFC80、カラム：OD-10 μ m、移動相：Aは CO_2 、Bは MeOH （0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ）、勾配：B35%、流速：65 mL/分、背圧：100 bar、カラム温度：35 、波長：220 nm）で分離し、化合物318、エナンチオマー1（ピーク1、 R_t = 3.003分、22.76 mg、純度：98.6%）、化合物317、エナンチオマー1（ピーク2、 R_t = 3.219分、26.27 mg、純度：99.9%）、化合物318、エナンチオマー2（ピーク3、 R_t = 3.509分、24.3 mg、純度99.1%）、及び化合物317、エナンチオマー2（ピーク4、 R_t = 3.930分、27.21 mg、純度：99.0%）を得、これら全ては白色固体であった。

【0440】

化合物318、エナンチオマー1： ^1H NMR（400 MHz，メタノール- d_4 ） δ ppm 7.68（d， J = 7.53 Hz，2H），7.56（d， J = 1.76 Hz，1H），7.50（t， J = 7.65 Hz，2H），7.42（d， J = 7.28 Hz，1H），7.32～7.38（m，1H），7.27（t， J = 8.03 Hz，1H），7.05（d， J = 7.78 Hz，1H），5.77（q， J = 6.27 Hz，1H），4.40（dd， J = 13.80，4.52 Hz，1H），3.37（br s，1H），2.75～2.95（m，2H），1.31（d， J = 6.53 Hz，3H）。LCMS：367/369 [M+1]。

【0441】

化合物317、エナンチオマー1： ^1H NMR（400 MHz，メタノール- d_4 ） δ ppm 7.69（d， J = 7.53 Hz，2H），7.46～7.59（m，3H），7.39（s，1H），7.29～7.34（m，1H），7.22～7.28（m，1H），7.03（d， J = 7.78 Hz，1H），5.07（d， J = 15.31 Hz，1H），4.99（s，1H），4.48（d， J = 15.31 Hz，1H），3.09（dd， J = 15.81，5.77 Hz，1H），2.73（d， J = 15.81 Hz，1H），1.28（d， J = 6.78 Hz，3H）。LCMS：367/369 [M+1]。LCMS：367/369 [M+1]。

【0442】

化合物318、エナンチオマー2： ^1H NMR（400 MHz，メタノール- d_4 ） δ ppm 7.68（d， J = 7.53 Hz，2H），7.57（s，1H），7.50（t， J = 7.65 Hz，2H），7.33～7.44（m，2H），7.24～7.30（m，1H），7.05（d， J = 7.53 Hz，1H），5.72～5.83（m，1H），4.35～4.47（m，1H），3.37（br s，1H），2.76～2.94（m，2H），1.31（d， J = 6.53 Hz，3H）。LCMS：367/369 [M+1]。

【0443】

化合物317、エナンチオマー2： ^1H NMR（400 MHz，メタノール- d_4 ） δ ppm 7.69（d， J = 7.78 Hz，2H），7.47～7.58（m，3H），7.37～7.44（m，1H），7.30～7.34（m，1H），7.21～7.28（m，1H），7.04（s，1H），5.08（d， J = 15.31 Hz，1H

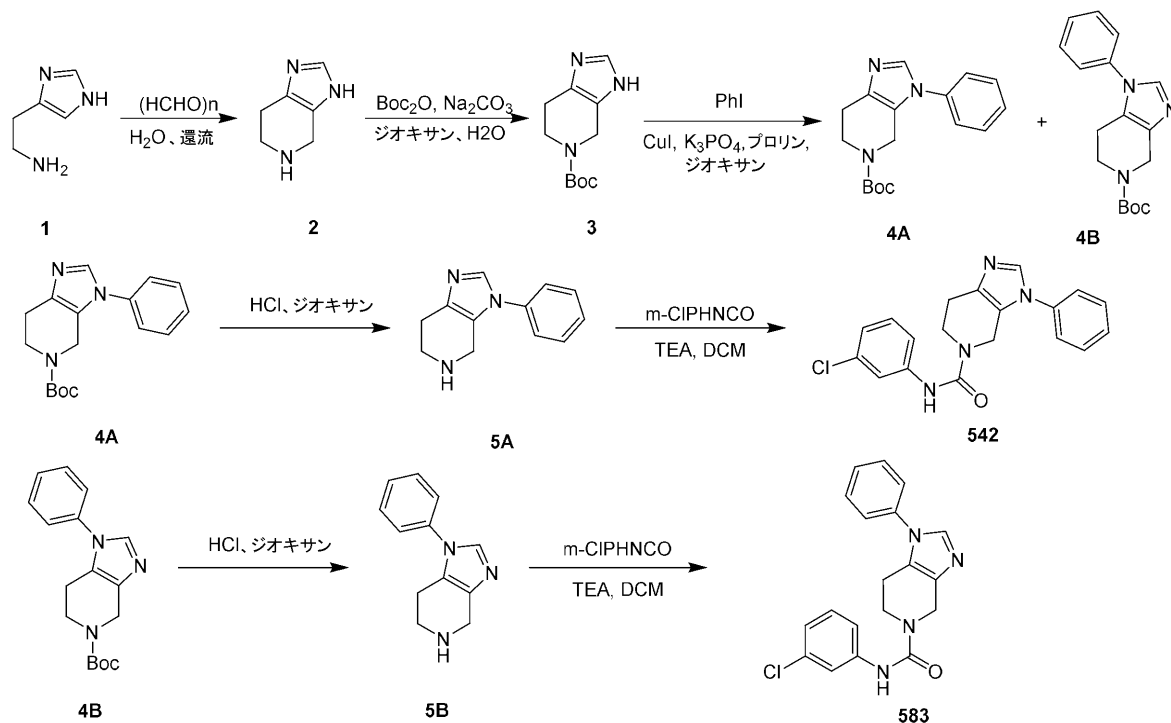
), 4.99 ~ 5.01 (m, 1H), 4.48 (d, J = 15.31 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 15.81, 5.77 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 15.81 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.78 Hz, 3H)。LCMS: 367 / 369 [M + 1]。

【0444】

実施例39：化合物542及び583の調製

【0445】

【化77】



【0446】

工程1：化合物2の調製

H₂O (8.00 mL) 中の 2-(1H-イミダゾール-4-イル)エタンアミン (1.00 g、5.43 mmol、1.00 当量、2 HCl) の混合物に、HCHO (244.59 mg、8.15 mmol、1.50 当量) を N₂ 下で一度に加えた。混合物を 100 で 10 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮し、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン (1.25 g、粗製、2 HCl) を黄色固体として得た。

【0447】

工程2：化合物3の調製

ジオキサン (5.00 mL) 及び H₂O (3.00 mL) 中の 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン (669.00 mg、3.41 mmol、1.00 当量、2 HCl) の混合物に、Na₂CO₃ (904.06 mg、8.53 mmol、2.50 当量) 及び Boc₂O (819.11 mg、3.75 mmol、1.10 当量) を 15 で N₂ 下で一度に加えた。混合物を 15 で 10 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。残渣を酢酸エチル (40 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (40 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、tert-ブチル 3, 4, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-5-カルボキシレート (740.00 mg、2.85 mmol、収率 83.58%、純度 86%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.08 ~ 9.41 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.63 ~ 3.83 (m, 2H), 2.59 ~ 2.76 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。LCMS

: 2 2 4 [M + 1]。

【 0 4 4 8 】

工程 3 : 化合物 4 A 及び 4 B の調製

ジオキサン (3 . 0 0 m L) 中の t e r t - ブチル 3 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロイミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 5 - カルボキシレート (3 0 0 . 0 0 m g 、 1 . 3 4 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 及びヨードベンゼン (3 5 6 . 3 6 m g 、 1 . 7 5 m m o l 、 1 . 3 0 当量) の混合物に、 K_3PO_4 (5 7 0 . 4 4 m g 、 2 . 6 9 m m o l 、 2 . 0 0 当量) 、 CuI (5 1 . 1 8 m g 、 2 6 8 . 7 3 μ m o l 、 0 . 2 0 当量) 、及び N , N' - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン (2 3 6 . 8 9 m g 、 2 . 6 9 m m o l 、 2 . 0 0 当量) を N_2 下で一度に加えた。混合物を 1 1 0 で 1 6 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (2 0 m L) 中に注ぎ、2 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (2 0 m L \times 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2 0 m L \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 4 / 1) により精製し、t e r t - ブチル 3 - フェニル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 5 - カルボキシレート (3 2 . 0 0 m g 、 1 0 6 . 8 9 μ m o l 、収率 7 . 9 8 %) を黄色油状物として、t e r t - ブチル 1 - フェニル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 5 - カルボキシレート (4 6 . 0 0 m g 、 1 5 3 . 6 6 μ m o l 、収率 1 1 . 4 7 %) を黄色油状物として得た。

【 0 4 4 9 】

化合物 4 A : 1H NMR (4 0 0 M H z , メタノール - d_4) 7 . 8 0 (s , 1 H) , 7 . 5 7 (s , 2 H) , 7 . 4 8 ~ 7 . 5 2 (m , 1 H) , 7 . 4 4 (d , J = 1 . 2 5 H z , 2 H) , 4 . 4 7 (s , 2 H) , 3 . 7 4 ~ 3 . 8 0 (m , 2 H) , 2 . 6 6 ~ 2 . 7 4 (m , 2 H) , 1 . 3 9 ~ 1 . 4 9 (m , 9 H) 。 LCMS : 3 0 0 [M + 1] 。

【 0 4 5 0 】

化合物 4 B : 1H NMR (4 0 0 M H z , メタノール - d_4) 7 . 8 2 (s , 1 H) , 7 . 5 5 (s , 2 H) , 7 . 4 3 (s , 3 H) , 4 . 4 4 ~ 4 . 5 3 (m , 2 H) , 3 . 6 9 ~ 3 . 7 7 (m , 2 H) , 2 . 6 2 ~ 2 . 7 3 (m , 2 H) , 1 . 5 0 (s , 9 H) 。 LCMS : 3 0 0 [M + 1] 。

【 0 4 5 1 】

工程 4 a : 化合物 5 A の調製

ジオキサン (2 . 0 0 m L) 中の t e r t - ブチル 3 - フェニル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 5 - カルボキシレート (3 0 . 0 0 m g 、 1 0 0 . 2 1 μ m o l 、 1 . 0 0 当量) の混合物に、HCl / ジオキサン (4 M 、 4 . 0 0 m L 、 1 5 9 . 6 6 当量) を N_2 下で一度に加えた。混合物を 1 5 で 1 時間攪拌した。TLC (酢酸エチル : 石油エーテル = 1 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮し、3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロイミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン (2 3 . 6 2 m g 、 1 0 0 . 2 1 μ m o l 、収率 1 0 0 . 0 0 % 、HCl) を黄色固体として得た。

【 0 4 5 2 】

工程 5 a : 化合物 5 4 2 の調製

DCM (4 . 0 0 m L) 中の 3 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロイミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン (2 3 . 6 2 m g 、 1 0 0 . 2 1 μ m o l 、 1 . 0 0 当量、HCl) 及び TEA (3 0 . 4 2 m g 、 3 0 0 . 6 2 μ m o l 、 3 . 0 0 当量) の混合物に、1 - クロロ - 3 - イソシアナト - ベンゼン (1 5 . 3 9 m g 、 1 0 0 . 2 1 μ m o l 、 1 . 0 0 当量) を 1 5 で N_2 下で一度に加えた。混合物を 1 5 で 1 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (1 0 m L) 中に注ぎ、2 分間攪拌した。水相を DCM (1 0 m L \times 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (1 0 m L \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、N - (3 - クロロフェニル) - 3 - フェニル - 6 , 7 - ジヒドロ

- 4 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 5 - カルボキサミドを白色固体として得た (17.00 mg、47.36 μ mol、収率 47.26%、純度 98.3%)。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール - d_4) 7.82 ~ 7.91 (m, 1 H), 7.55 ~ 7.62 (m, 3 H), 7.49 (d, J = 1.63 Hz, 6 H), 7.18 ~ 7.29 (m, 3 H), 6.96 ~ 7.03 (m, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 3.89 (s, 2 H), 2.81 (br. s., 2 H)。LCMS : 353 [M + 1]。

【 0 4 5 3 】

工程 4 b : 化合物 5 B の調製

ジオキサン (2.00 mL) 中の tert - ブチル 1 - フェニル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 5 - カルボキシレート (36.00 mg、120.25 μ mol、1.00 当量) の混合物に、HCl / ジオキサン (4 M、2.00 mL、66.53 当量) を N_2 下で一度に加えた。混合物を 15 で 30 分間攪拌した。TLC (酢酸エチル : 石油エーテル = 2 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮し、1 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロイミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン (28.34 mg、120.23 μ mol、収率 100.00%、HCl) を黄色固体として得た。

【 0 4 5 4 】

工程 5 b : 化合物 5 8 3 の調製

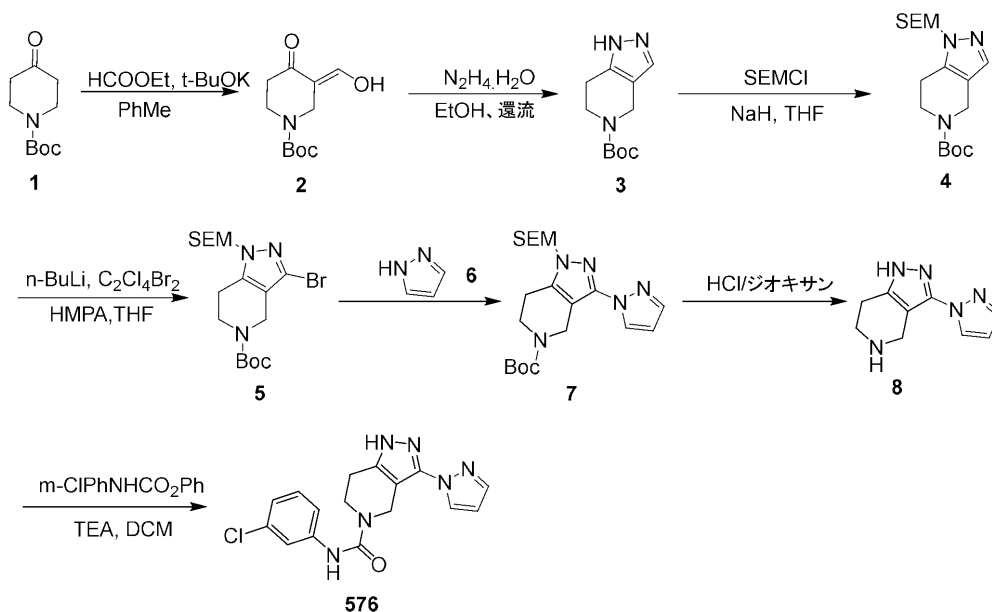
DCM (2.00 mL) 中の 1 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロイミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン (28.34 mg、120.23 μ mol、1.00 当量、HCl) 及び TEA (36.50 mg、360.69 μ mol、3.00 当量) の混合物に、1 - クロロ - 3 - イソシアナト - ベンゼン (18.46 mg、120.23 μ mol、1.00 当量) を 15 で N_2 下で一度に加えた。混合物を 15 で 30 分間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (10 mL) 中に注ぎ、2 分間攪拌した。水相を DCM (10 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、N - (3 - クロロフェニル) - 1 - フェニル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 5 - カルボキサミドを白色固体として得た (24.00 mg、64.35 μ mol、収率 53.52%、純度 94.6%)。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール d_4) 8.34 ~ 8.38 (m, 1 H), 7.60 (d, J = 7.65 Hz, 1 H), 7.48 ~ 7.57 (m, 4 H), 7.25 (s, 1 H), 7.00 ~ 7.05 (m, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 3.87 (t, J = 5.52 Hz, 2 H), 2.80 (t, J = 5.21 Hz, 2 H)。LCMS : 353 [M + 1]。

【 0 4 5 5 】

実施例 40 : 化合物 5 7 6 の調製

【 0 4 5 6 】

【化 7 8】



10

【 0 4 5 7】

工程 1：化合物 2 の調製

トルエン (600.00 mL) 中の *tert*-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (60.00 g、301.13 mmol、1.00 当量) の混合物に、*t*-BuOK (50.68 g、451.70 mmol、1.50 当量) を 0 で N_2 下で加えた。混合物を 0 で 30 分間攪拌した。次に、0 でギ酸エチル (33.46 g、451.70 mmol、1.50 当量) を加え、混合物を N_2 雰囲気下で 15 で 16 時間攪拌した。TLC は、反応が完了したことを示した。混合物を氷水 (600 mL) に注ぎ、EA (300 mL \times 2) で抽出し、合わせた有機層を 10% NaOH (300 mL) で洗浄し、合わせた水層を 1N HCl で pH を 4 に調整し、次に水層を EA (600 \times 3) で抽出し、合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、*tert*-ブチル (3E)-3-(ヒドロキシメチレン)-4-オキソ-ピペリジン-1-カルボキシレート (70.60 g、粗製) を黄色油状物として得て、次の工程で直接使用した。

20

30

【 0 4 5 8】

工程 2：化合物 3 の調製

EtOH (700.00 mL) 中の *tert*-ブチル (3E)-3-(ヒドロキシメチレン)-4-オキソ-ピペリジン-1-カルボキシレート (70.00 g、308.02 mmol、1.00 当量)、 $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (36.28 g、616.04 mmol、2.00 当量) の混合物を脱気し、 N_2 で 3 回バージし、次に混合物を 90 で N_2 雰囲気下で 5 時間攪拌した。

LCS は反応が完了したことを示した。混合物を HCl (0.5N、700 mL) に注ぎ、5 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (300 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (700 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、黄色油状物として *tert*-ブチル 1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ [4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート (65.00 g、291.13 mmol、収率 94.52%) を得て、これを次の工程で直接使用した。LCS: 224 [M+1]。

40

【 0 4 5 9】

工程 3：化合物 4 の調製

THF (750 mL) 中の NaH (16.12 g、403.10 mmol、純度 60%、1.50 当量) の混合物に、*tert*-ブチル 1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ [4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート (60.00 g、268.73 mmol

50

、1.00当量)のTHF(50mL)溶液を0 でN₂下で滴下した。

混合物を0 で30分間攪拌した。次にSEM-Cl(58.24g、349.35mmol、61.96mL、1.30当量)を混合物にN₂下で0 で滴下した。混合物をN₂雰囲気下で15 で2.5時間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。混合物を氷水(800mL)に注ぎ、5分間攪拌した。水相を酢酸エチル(500mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(800mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=100/1~20/1)により精製し、tert-ブチル1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート(72.00g、203.66mmol、収率75.79%)を白色油状物として得た。¹H NMR(400MHz,クロロホルム-d)ppm 7.32(s,1H),5.32~5.41(m,2H),4.40~4.53(m,2H),3.67~3.78(m,2H),3.52~3.65(m,2H),2.72~2.81(m,2H),1.48(s,9H),0.87~0.92(m,2H),-0.02(d,J=5.52Hz,9H)。

【0460】

工程4：化合物5の調製

tert-ブチル1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート(20.00g、56.57mmol、1.00当量)及びHMPA(25.34g、141.42mmol、24.84mL、2.50当量)のTHF(200.00mL)の混合物に-78 で加え、次にn-BuLi(2.5M、33.94mL、1.50当量)を-78 でN₂下に一度に加えた。

混合物を-78 でN₂下で0.5時間攪拌した。次に、1,2-ジブromo-1,1,2,2-テトラクロロエタン(36.84g、113.14mmol、13.59mL、2.00当量)をN₂下で-78 で一度に加えた。混合物をN₂雰囲気下で15 で2.5時間攪拌した。TLCは反応が完了したことを示した。混合物を氷水(300mL)に注ぎ、5分間攪拌した。水相を酢酸エチル(100mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(300mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=100/1~30/1)により精製し、tert-ブチル3-ブromo-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート(8.30g、19.19mmol、収率33.93%)を黄色油状物として得た。¹H NMR(300MHz,クロロホルム-d)ppm 5.40~5.42(m,1H),5.38(s,1H),4.27~4.42(m,2H),3.55~3.71(m,4H),2.66~2.78(m,2H),1.47(s,9H),0.91(s,2H),-0.03(s,9H)。

【0461】

工程5：化合物7の調製

DMF(2.00mL)中のtert-ブチル3-ブromo-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート(100.00mg、231.25μmol、1.00当量)及び1H-ピラゾール(23.62mg、346.88μmol、1.50当量)の混合物に、Bu₄NCuI₂(25.89mg、46.25μmol、0.20当量)、(1S,2S)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(6.58mg、46.25μmol、0.20当量)、及びt-BuOK(77.85mg、693.75μmol、3.00当量)をN₂下で一度に加えた。

混合物を100 で16時間攪拌した。TLC(石油エーテル：酢酸エチル=3:1)は、所望の生成物が検出されたことを示した。混合物を水(10mL)中に注ぎ、2分間攪拌した。水相を酢酸エチル(15mL×2)で抽出した。合わせた有機相をブライン(

10 mL × 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、tert - ブチル 3 - ピラゾール - 1 - イル - 1 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) - 6, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキシレート (60.00 mg、粗製) を黄色油状物として得た。LCMS: 420 [M + 1]。

【0462】

工程 6 : 化合物 8 の調製

ジオキサン (1.00 mL) 中の tert - ブチル 3 - ピラゾール - 1 - イル - 1 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) - 6, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキシレート (20.00 mg、47.67 μmol 、1.00 当量) の混合物に、HCl / ジオキサン (4 M、4.00 mL、335.64 当量) を加えた。

10

混合物を 20 で 2 時間攪拌した。TLC (石油エーテル : 酢酸エチル = 3 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮し、3 - ピラゾール - 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 (10.76 mg、47.68 μmol 、収率 100.00%、HCl) を黄色固体として得た。

【0463】

化合物 576 の調製

DCM (2.00 mL) 中の 3 - (1 - ビシクロ [3.1.0] ヘキサニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン (15.80 mg、65.90 μmol 、1.00 当量、HCl) 及び TEA (20.01 mg、197.70 μmol 、3.00 当量) の混合物に、1 - クロロ - 3 - イソシアナト - ベンゼン (9.11 mg、59.31 μmol 、0.90 当量) を 15 で N_2 下で一度に加えた。

20

混合物を 15 で 30 分間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (10 mL) 中に注ぎ、2 分間攪拌した。水相を DCM (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL × 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、3 - (1 - ビシクロ [3.1.0] ヘキサニル) - N - (3 - クロロフェニル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキサミドを白色固体として得た (10.00 mg、26.90 μmol 、収率 40.82%、純度 96.0%)。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール - d_4) ppm 8.08 - 8.18 (m, 1H), 7.70 - 7.75 (m, 1H), 7.50 ~ 7.56 (m, 1H), 7.18 ~ 7.34 (m, 2H), 6.96 ~ 7.04 (m, 1H), 6.44 ~ 6.52 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.86 (t, J = 5.71 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 5.65 Hz, 2H)。LCMS: 343 / 345 [M + 1]。

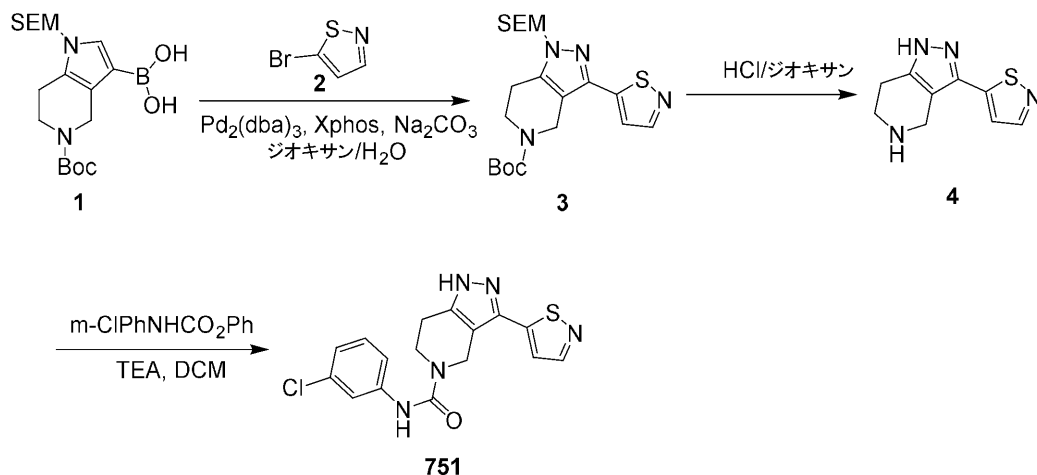
30

【0464】

実施例 41 : 化合物 751 の調製

【0465】

【化 7 9】



10

【 0 4 6 6 】

工程 1：化合物 3 の調製

ジオキサン (4 . 0 0 m L) 及び H_2O (5 0 0 . 0 0 μL) 中の [5 - t e r t - ブトキシカルボニル - 1 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] ボロン酸 (1 2 0 . 0 0 m g 、 3 0 2 . 0 0 $\mu m o l$ 、 1 . 0 0 当量) 、 5 プロモイソチアゾール (5 9 . 4 4 m g 、 3 6 2 . 4 0 $\mu m o l$ 、 1 . 2 0 当量) 、 X P h o s (1 4 . 4 0 m g 、 3 0 . 2 0 $\mu m o l$ 、 0 . 1 0 当量) 、 $Pd_2(dba)_3$ (1 3 . 8 3 m g 、 1 5 . 1 0 $\mu m o l$ 、 0 . 0 5 当量) 、 及び Na_2CO_3 (8 0 . 0 2 m g 、 7 5 5 . 0 0 $\mu m o l$ 、 2 . 5 0 当量) の混合物を脱気し、 N_2 で3回パージし、次に混合物を N_2 雰囲気下で105℃で1時間攪拌した。

20

L C M S は反応が完了したことを示した。混合物を水 (1 0 m L) 中に注ぎ、5分間攪拌した。水相を酢酸エチル (5 m L \times 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (1 0 m L \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取TLC (P E / E A = 5 / 1) により精製し、t e r t - ブチル 3 - イソチアゾール - 5 - イル - 1 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキシレート白色固体として得た (2 9 . 0 0 m g 、 4 6 . 4 9 $\mu m o l$ 、 収率 1 5 . 3 9 % 、 純度 7 0 %) 。

30

L C M S : 4 3 7 [M + 1] 。

【 0 4 6 7 】

工程 2：化合物 4 の調製

H C l / ジオキサン (4 M 、 5 . 0 0 m L 、 3 0 1 . 1 1 当量) 中の t e r t - ブチル 3 - イソチアゾール - 5 - イル - 1 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキシレート (2 9 . 0 0 m g 、 4 6 . 4 2 $\mu m o l$ 、 1 . 0 0 当量) の混合物、次にこの混合物を15℃で0.5時間攪拌した。

40

T L C は反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮し、5 - (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) イソチアゾール (1 4 . 0 0 m g 、 5 7 . 6 8 $\mu m o l$ 、 収率 8 6 . 8 4 % 、 H C l) を白色固体として得て、これを次の工程に直接使用した。

【 0 4 6 8 】

化合物 7 5 1 の調製

D C M (3 . 0 0 m L) 中の 5 - (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) イソチアゾール (1 4 . 0 0 m g 、 5 7 . 6 8 $\mu m o l$ 、 1 . 0 0 当量 、 H C l) 、 フェニル N - (3 - クロロフェニル) カルバメート (1 2 . 8 6 m g 、 5 1 . 9 1 $\mu m o l$ 、 0 . 9 0 当量) 、 T E A (8 . 7 5 m g 、 8 6 . 5 2

50

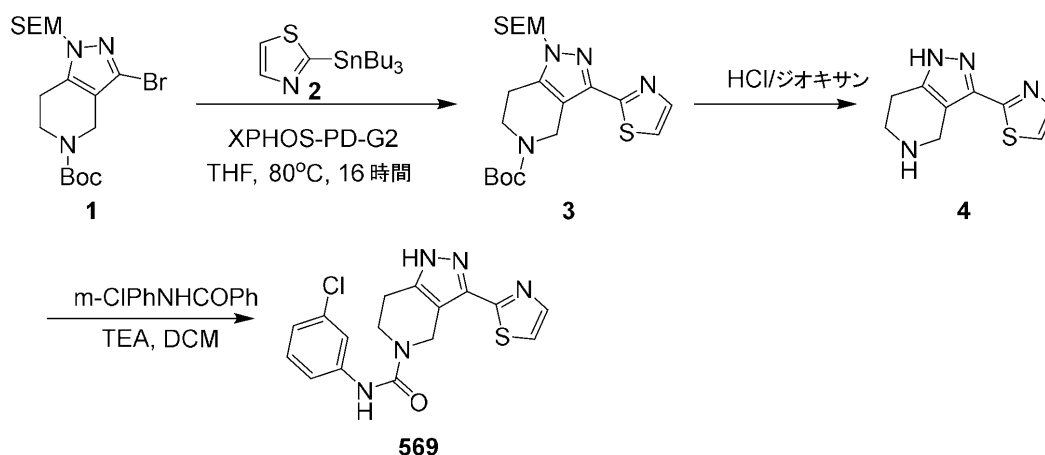
μmol 、 $11.99\mu\text{L}$ 、 1.50 当量)の混合物を脱気し、 N_2 で3回パージし、次に混合物を N_2 雰囲気下で 15°C で16時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。混合物を水(10mL)に注ぎ、5分間攪拌した。水相をDCM($5\text{mL} \times 3$)で抽出した。合わせた有機相をブライン($10\text{mL} \times 2$)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC(FA)により精製し、 N -(3-クロロフェニル)-3-イソチアゾール-5-イル-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-5-カルボキサミド(11.10mg 、 $30.85\mu\text{mol}$ 、収率 53.48%)を白色固体として得た。 ^1H NMR(400MHz , メタノール- d_4) δ 8.50~8.54(m, 1H), 7.51~7.57(m, 2H), 7.30(dd, $J=1.00, 2.01\text{Hz}$, 1H), 7.21~7.27(m, 1H), 7.03(s, 1H), 4.74(s, 2H), 3.87(t, $J=5.71\text{Hz}$, 2H), 2.89(t, $J=5.71\text{Hz}$, 2H)。LCMS: $360/362$ [$\text{M}+1$]。

【0469】

実施例42: 化合物569の調製

【0470】

【化80】



【0471】

工程1: 化合物3の調製

tert-ブチル 3-ブromo-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-5-カルボキシレート(200.00mg 、 $462.50\mu\text{mol}$ 、 1.00 当量)及びトリブチル(チアゾール-2-イル)スタンナン(259.58mg 、 $693.75\mu\text{mol}$ 、 1.50 当量)のTHF(10.00mL)溶液に、XPHOS-PD-G2(36.39mg 、 $46.25\mu\text{mol}$ 、 0.10 当量)を加えた。

混合物を N_2 保護下で 80°C で16時間攪拌した。TLC(石油(Petroleum)エーテル/酢酸エチル=5:1)は、材料が残っていることを示し、新しいスポットが検出された。溶媒を蒸発させた。残渣を分取TLC(石油エーテル/酢酸エチル=5:1)により精製し、粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLC(FA)で再精製し、*tert*-ブチル 3-チアゾール-2-イル-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-5-カルボキシレート(40.00mg 、 $43.97\mu\text{mol}$ 、収率 9.51% 、純度 48%)を無色油状物として得た。 ^1H NMR(400MHz , CDCl_3) δ 7.90~8.00(m, 1H), 7.48(d, $J=3.01\text{Hz}$, 1H), 5.95(s, 1H), 4.70(brs, 2H), 3.77(brs, 2H), 3.63~3.68(m, 2H), 2.83(d, $J=5.27\text{Hz}$, 2H), 1.51(s, 9H), 0.93(d, $J=8.28\text{Hz}$, 2H), -0.05(s, 9H)。LCMS: 437 [$\text{M}+1$]。

【0472】

工程 2 : 化合物 4 の調製

tert-ブチル-3-チアゾール-2-イル-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート(40.00 mg、91.61 μmol 、1.00 当量)及びHCl/ジオキサン(4 M、5.00 mL、218.32 当量)の混合物を25℃で2時間攪拌した。

溶媒を蒸発させ、2-(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)チアゾール(22.00 mg、90.64 μmol 、収率98.94%、HCl)を白色固体として得て、これを精製せず、次の工程で直接使用した。

【0473】

化合物 569 の調製

10

2-(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)チアゾール(22.00 mg、90.64 μmol 、1.00 当量、HCl)及びフェニルN-(3-クロロフェニル)カルバメート(22.45 mg、90.64 μmol 、1.00 当量)のDCM(3.00 mL)溶液に、TEA(18.34 mg、181.28 μmol 、25.12 μL 、2.00 当量)を加えた。混合物を25℃で16時間攪拌した。LCMSは、物質が完全に消費され、主要な所望のMSが検出されたことを示した。溶媒を蒸発させた。残渣を分取HPLC(FA)により精製し、N-(3-クロロフェニル)-3-チアゾール-2-イル-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミドを白色固体として得た(14.41 mg、40.05 μmol 、収率44.18%、純度100%)。¹H NMR(400 MHz, MeOD) 7.90(d, J = 2.51 Hz, 1H), 7.52~7.60(m, 2H), 7.31~7.36(m, 1H), 7.21~7.29(m, 1H), 7.02(d, J = 8.03 Hz, 1H), 4.89~4.97(m, 2H), 3.89(t, J = 5.65 Hz, 2H), 2.91(t, J = 5.65 Hz, 2H)。LCMS: 360/362[M+1]。

20

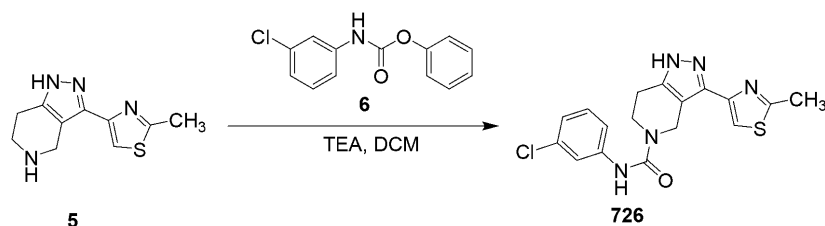
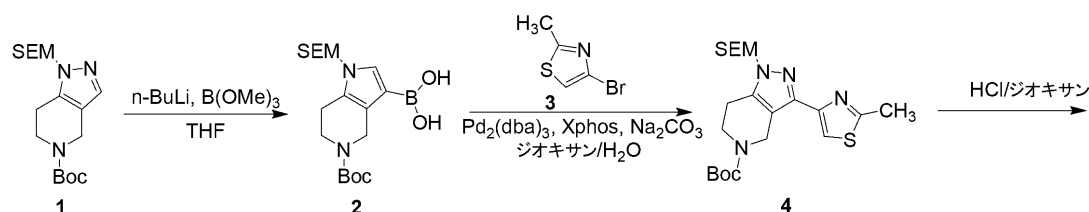
【0474】

実施例 43 : 化合物 726 の調製

【0475】

【化 81】

30



40

【0476】

工程 1 : 化合物 2 の調製

-78℃、N₂下における、THF(60.00 mL)中の*tert*-ブチル1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート(5.70 g、16.12 mmol、1.00 当量)の混合物。

N-BuLi(2.5 M、7.74 mL、1.20 当量)をN₂下で-78℃で一度に

50

加えた。混合物を - 78 で 30 分間攪拌した。次に $B(OMe)_3$ (5.03 g、48.36 mmol、5.47 mL、3.00 当量) を - 78 で N_2 下で一度に加えた。混合物を N_2 雰囲気下で 15 で 1.5 時間攪拌した。LCMS は、出発物質 / 所望の生成物 = 1 / 3 を示した。混合物を氷 - NH_4Cl (80 mL 水溶液) に注ぎ、5 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (50 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (80 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、[5-tert-ブトキシカルボニル-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]ボロン酸 (6.80 g、粗製) を黄色固体として得て、これを次の工程に直接使用した。LCMS: 398 [M+1] 。

10

【0477】

工程 2: 化合物 4 の調製

[5-tert-ブトキシカルボニル-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]ボロン酸 (120.00 mg、302.00 μ mol、1.00 当量)、4-ブロモ-2-メチル-チアゾール (64.53 mg、362.40 μ mol、1.20 当量)、 $Pd_2(dba)_3$ (13.83 mg、15.10 μ mol、0.05 当量)、XPhos (14.40 mg、30.20 μ mol、0.10 当量)、及び Na_2CO_3 (80.02 mg、755.00 μ mol、2.50 当量) をジオキサン (4.00 mL) 中のマイクロ波管に入れ、 H_2O (500.00 μ L) を脱気し、 N_2 で 3 回バージした。密封管をマイクロ波下で 105 で 1 時間加熱した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (10 mL) 中に注ぎ、5 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (5 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 TLC (PE/EA = 5/1) により精製し、tert-ブチル 3-(2-メチルチアゾール-4-イル)-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート (34.00 mg、75.44 μ mol、収率 24.98%) を淡黄色固体として得た。LCMS: 451 [M+1] 。

20

【0478】

工程 3: 化合物 5 の調製

HCl / ジオキサン (4 M、2.00 mL、106.04 当量) 中の tert-ブチル 3-(2-メチルチアゾール-4-イル)-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート (34.00 mg、75.44 μ mol、1.00 当量) の混合物、次に混合物を 20 で 15 分間攪拌した。

30

TLC は、反応が完了したことを示した。混合物を減圧濃縮し、2-メチル-4-(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)チアゾール (15.00 mg、58.42 μ mol、収率 77.44%、HCl) を白色固体として得て、これを次の工程に直接使用した。

【0479】

化合物 726 の調製

DCM (3.00 mL) 中の 2-メチル-4-(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)チアゾール (15.00 mg、58.42 μ mol、1.00 当量、HCl)、フェニル N-(3-クロロフェニル)カルバメート (13.02 mg、52.58 μ mol、0.90 当量)、TEA (8.87 mg、87.63 μ mol、12.15 μ L、1.50 当量) の混合物を脱気し、 N_2 で 3 回バージし、次に混合物を N_2 雰囲気下で 20 で 16 時間攪拌した。

40

LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (10 mL) 中に注ぎ、5 分間攪拌した。水相を DCM (5 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 H

50

PLC (FA) により精製し、N - (3 - クロロフェニル) - 3 - (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキサミド (12 . 00 mg、31 . 84 μ mol、収率 54 . 50 %、純度 99 . 2 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、メタノール - d₄) ppm 7 . 54 (s , 1 H) , 7 . 28 ~ 7 . 33 (m , 1 H) , 7 . 20 - 7 . 26 (m , 1 H) , 6 . 98 ~ 7 . 03 (m , 1 H) , 4 . 80 (s , 2 H) , 3 . 83 ~ 3 . 88 (m , 2 H) , 2 . 84 ~ 2 . 89 (m , 2 H) , 2 . 76 (s , 3 H) 。 LCMS : 374 / 376 [M + 1] 。

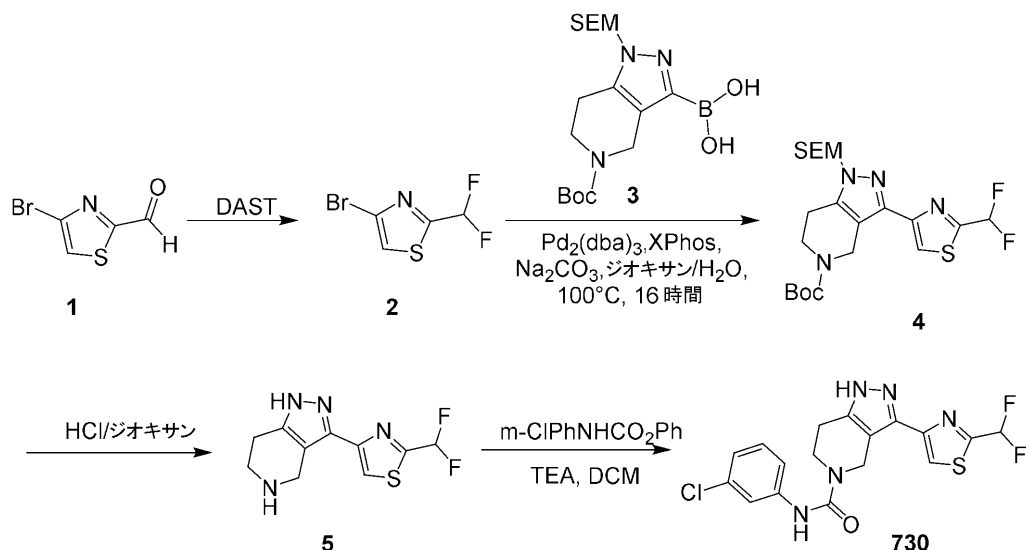
【 0480 】

実施例 44 : 化合物 730 の調製

10

【 0481 】

【 化 82 】



20

【 0482 】

工程 1 : 化合物 2 の調製

4 - ブロモチアゾール - 2 - カルバルデヒド (500 . 00 mg、2 . 60 mmol、1 . 00 当量) の DCM (10 . 00 mL) 溶液に、- 78 で N₂ 保護下で DAST (838 . 19 mg、5 . 20 mmol、687 . 04 μ L、2 . 00 当量) を滴下した。混合物を 25 で 16 時間攪拌した。TLC (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 : 1) は、物質が完全に消費され、新たなスポットが検出されたことを示した。混合物を水 (10 mL) に注ぎ、酢酸エチル (10 mL \times 2) で抽出し、合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル / 酢酸エチル = 100 : 1 で溶出) により精製し、4 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメチル) チアゾール (300 . 00 mg、1 . 40 mmol、収率 53 . 91 %) を淡黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 7 . 38 (s , 1 H) , 6 . 75 (t , J = 52 . 00 Hz , 1 H) 。

30

40

【 0483 】

工程 2 : 化合物 4 の調製

4 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメチル) チアゾール (300 . 00 mg、1 . 40 mmol、1 . 00 当量) 及び [5 - tert - ブトキシカルボニル - 1 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] ボロン酸 (556 . 29 mg、1 . 40 mmol、1 . 00 当量) のジオキサン (10 . 00 mL) 溶液に、Pd₂(dba)₃ (64 . 10 mg、70 . 00 μ mol、0 . 05 当量)、XPhos (66 . 74 mg、140 . 00 μ mol、0 . 10 当量)、及び Na₂CO₃ (296 . 77 mg、2 . 80 mmol、2 . 00 当量) を加えた。

混合物を N₂ 保護下で 100 で 16 時間攪拌した。LCMS は、物質が完全に消費さ

50

れ、所望のMSが検出されたことを示した。TLC（石油エーテル／酢酸エチル＝10：1）は主生成物を示した。溶媒を蒸発させた。残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝10：1で溶出）により精製し、tert-ブチル3-[2-(ジフルオロメチル)チアゾール-4-イル]-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート(196.00mg、237.62 μ mol、収率16.97%、純度59%)を淡黄色油状物として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.98(s, 1H), 7.34(s, 1H), 6.74~7.06(m, 1H), 5.62(s, 1H), 5.38(s, 1H), 4.70(brs, 1H), 4.45(brs, 1H), 3.66~3.78(m, 3H), 3.52~3.61(m, 1H), 2.80(d, J = 17.07Hz, 2H), 1.45~1.56(m, 9H), 0.86~1.00(m, 2H), -0.04~0.06(m, 9H)。LCMS: 487[M+1]。

【0484】

工程3：化合物5の調製

tert-ブチル3-[2-(ジフルオロメチル)チアゾール-4-イル]-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート(190.00mg、390.42 μ mol、1.00当量)及びHCl/ジオキサン(4M、5.00mL、51.23当量)の混合物を25で1時間攪拌した。

溶媒を蒸発させて、2-(ジフルオロメチル)-4-(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)チアゾール(114.00mg、389.42 μ mol、収率99.74%、HCl)を白色固体として得て、これを精製することなく、直接次の工程で使用した。

【0485】

化合物730の調製

2-(ジフルオロメチル)-4-(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)チアゾール(114.00mg、389.42 μ mol、1.00当量、HCl)のDCM(4.00mL)溶液に、TEA(78.81mg、778.84 μ mol、107.96 μ L、2.00当量)及びフェニルN-(3-クロロフェニル)カルバメート(96.45mg、389.42 μ mol、1.00当量)を加えた。

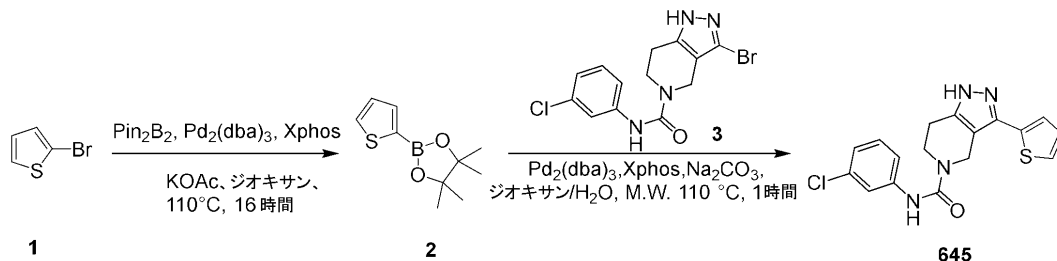
混合物を25で16時間攪拌した。LCMSは、物質が完全に消費され、主要な所望のMSが検出されたことを示した。溶媒を蒸発させた。残渣を分取HPLC(FA)により精製し、N-(3-クロロフェニル)-3-[2-(ジフルオロメチル)チアゾール-4-イル]-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミドを白色固体として得た(29.83mg、72.09 μ mol、収率18.51%、純度99.04%)。¹H NMR(400MHz, MeOD) 7.94(s, 1H), 7.49(s, 1H), 7.26(s, 1H), 6.92~7.23(m, 3H), 4.74~4.81(m, 2H), 3.83(t, J = 5.65Hz, 2H), 2.85(t, J = 5.52Hz, 2H)。LCMS: 410/412[M+1]。

【0486】

実施例45：化合物645の調製

【0487】

【化 8 3】



【 0 4 8 8 】

工程 1：化合物 2 の調製

ジオキサン (1 0 . 0 0 m L) 中の 2 - ブロモチオフェン (4 0 0 . 0 0 m g 、 2 . 4 5 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (9 3 3 . 2 3 m g 、 3 . 6 8 m m o l 、 1 . 5 0 当量) 、 A c O K (6 0 1 . 1 1 m g 、 6 . 1 3 m m o l 、 2 . 5 0 当量) 、 X P h o s (1 1 6 . 8 0 m g 、 2 4 5 . 0 0 μ m o l 、 0 . 1 0 当量) 、 及び P d ₂ (d b a) ₃ (1 1 2 . 1 8 m g 、 1 2 2 . 5 0 μ m o l 、 0 . 0 5 当量) の混合物を N₂ 下で 1 6 時間 1 1 0 に加熱した。反応混合物をブライン (6 0 m L) で希釈し、E A (8 0 m L) で抽出した。有機層を N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して褐色残渣を得た。残渣をシリカゲルカラム (P E / E A = 1 0 0 / 1) により精製し、所望の生成物 (4 2 0 . 0 0 m g 、 粗製) を得た。

【 0 4 8 9 】

化合物 6 4 5 の調製

ジオキサン (2 . 5 0 m L) / H₂O (3 0 0 . 0 0 μ L) 中の化合物 3 (6 0 . 0 0 m g 、 1 6 8 . 7 2 μ m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (2 - チエニル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (1 2 0 . 0 0 m g 、 5 7 1 . 1 6 μ m o l 、 3 . 3 9 当量) 、 N a ₂ C O ₃ (4 4 . 7 1 m g 、 4 2 1 . 8 0 μ m o l 、 2 . 5 0 当量) 、 X P h o s (8 . 0 4 m g 、 1 6 . 8 7 μ m o l 、 0 . 1 0 当量) 、 及び P d ₂ (d b a) ₃ (7 . 7 2 m g 、 8 . 4 4 μ m o l 、 0 . 0 5 当量) をマイクロ波中で 1 時間 1 1 0 に加熱した。

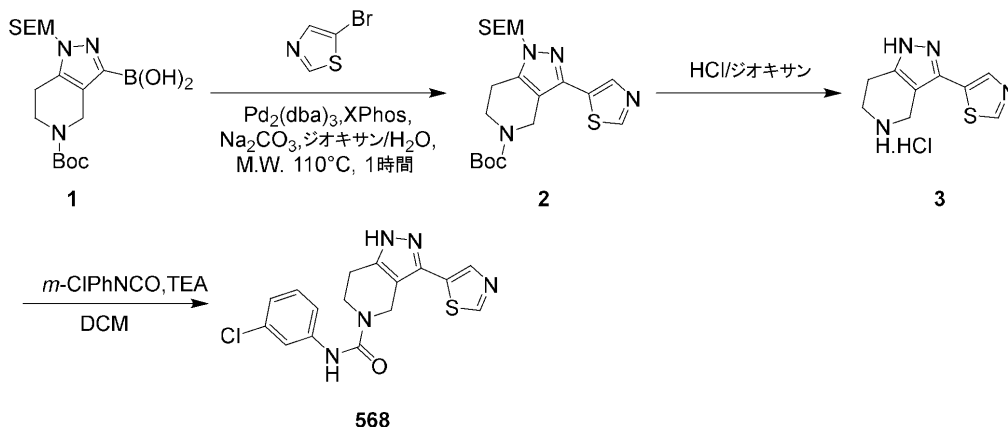
反応混合物をブライン (4 0 m L) で希釈し、E A (4 0 m L) で抽出した。有機層を N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して褐色残渣を得た。残渣を分取 H P L C (F A) により精製し、所望の生成物を白色固体として得た (1 3 . 0 0 m g 、 3 4 . 9 2 μ m o l 、 収率 2 0 . 7 0 % 、 純度 9 6 . 4 %) 。 ¹H N M R (4 0 0 M H z , メタノール - d₄) 7 . 5 4 ~ 7 . 5 6 (m , 1 H) , 7 . 3 4 ~ 7 . 3 6 (m , 1 H) , 7 . 3 0 - 7 . 3 2 (m , 2 H) , 7 . 2 5 ~ 7 . 2 7 (m , 1 H) , 7 . 1 3 ~ 7 . 1 6 (m , 1 H) , 7 . 0 0 ~ 7 . 0 5 (m , 1 H) , 4 . 7 5 (s , 2 H) , 3 . 8 6 ~ 3 . 8 9 (m , 2 H) , 2 . 8 6 ~ 2 . 8 9 (m , 2 H) 。 L C M S : 3 5 9 / 3 6 1 [M + 1] 。

【 0 4 9 0 】

実施例 4 6：化合物 5 6 8 の調製

【 0 4 9 1 】

【化 8 4】



10

【 0 4 9 2】

工程 1：化合物 2 の調製

ジオキサン (2 . 5 0 m L) / H₂O (5 0 0 . 0 0 μ L) 中の化合物 1 (1 2 0 . 0 0 m g 、 1 8 1 . 2 0 μ m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 5 ブロモチアゾール (3 5 . 6 6 m g 、 2 1 7 . 4 4 μ m o l 、 1 . 2 0 当量) 、 Na₂CO₃ (4 8 . 0 1 m g 、 4 5 3 . 0 0 μ m o l 、 2 . 5 0 当量) 、 X P h o s (8 . 6 4 m g 、 1 8 . 1 2 μ m o l 、 0 . 1 0 当量) 、 及び Pd₂(d b a)₃ (8 . 3 0 m g 、 9 . 0 6 μ m o l 、 0 . 0 5 当量) の混合物をマイクロ波中で 1 時間 1 1 0 に加熱した。この混合物を E A (5 0 m L) で希釈し、ブライン (4 0 m L) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して黄色油状物を得た。黄色油状物を分取 T L C (E A / P E = 2 / 3) により精製し、所望の生成物 (2 4 . 0 0 m g 、 4 6 . 7 2 μ m o l 、 収率 2 5 . 7 8 % 、 純度 8 5 %) を無色油状物として得た。L C M S : 4 3 7 [M + 1] 。

20

【 0 4 9 3】

工程 2：化合物 3 の調製

H C l / ジオキサン (4 M 、 3 . 8 4 m L 、 2 7 9 . 4 3 当量) 中の化合物 2 (2 4 . 0 0 m g 、 5 4 . 9 7 μ m o l 、 1 . 0 0 当量) の混合物を 1 8 で 0 . 5 時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮して黄色残渣を得て、所望の生成物 (1 4 . 0 0 m g 、 粗製、H C l) を黄色固体として得て、これを次の工程に直接使用した。

30

【 0 4 9 4】

化合物 5 6 8 の調製

5 - (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) チアゾール (1 4 . 0 0 m g 、 5 7 . 6 8 μ m o l 、 1 . 0 0 当量、H C l) 及び T E A (2 3 . 3 5 m g 、 2 3 0 . 7 1 μ m o l 、 4 . 0 0 当量) の D C M (5 . 0 0 m L) / M e O H (5 0 0 . 0 0 μ L) 溶液に、1 - クロロ - 3 - イソシアナト - ベンゼン (7 . 9 7 m g 、 5 1 . 9 1 μ m o l 、 0 . 9 0 当量) を N₂ 下に加え、この混合物を 1 8 で 0 . 5 時間攪拌した。反応混合物を D C M (3 0 m L) で希釈し、ブライン (3 0 m L) で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮して黄色固体を得た。黄色固体を分取 H P L C (F A) により精製し、所望の生成物を白色固体として得た (8 . 0 0 m g 、 2 1 . 5 7 μ m o l 、 収率 3 7 . 3 9 % 、 純度 9 7 %) 。¹H N M R (4 0 0 M H z , メタノール - d₄) 9 . 0 0 (s , 1 H) , 8 . 1 2 (s , 1 H) , 7 . 5 5 ~ 7 . 5 6 (m , 1 H) , 7 . 2 3 ~ 7 . 3 4 (m , 2 H) , 7 . 0 2 ~ 7 . 0 4 (m , 1 H) , 4 . 7 6 (s , 2 H) , 3 . 8 8 ~ 3 . 9 0 (m , 2 H) , 2 . 8 8 ~ 2 . 9 1 (m , 2 H) 。 L C M S : 3 6 0 / 3 6 2 [M + 1] 。

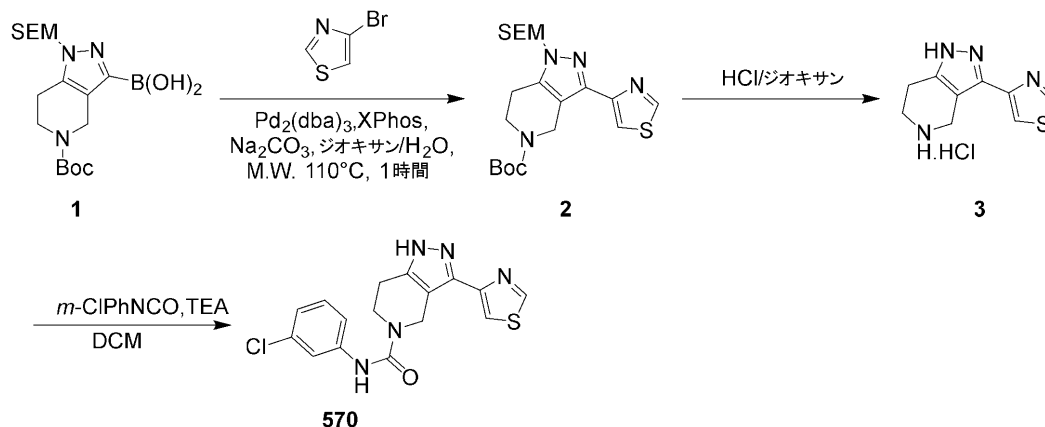
40

【 0 4 9 5】

実施例 4 7：化合物 5 7 0 の調製

【 0 4 9 6】

【化 8 5】



10

【 0 4 9 7 】

工程 1：化合物 2 の調製

ジオキサン (2 . 5 0 m L) / H₂O (5 0 0 . 0 0 μ L) 中の化合物 1 (1 2 0 . 0 0 m g 、 1 8 1 . 2 0 μ m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 4 ブロモチアゾール (3 5 . 6 6 m g 、 2 1 7 . 4 4 μ m o l 、 1 . 2 0 当量) 、 Na₂CO₃ (3 8 . 4 1 m g 、 3 6 2 . 4 0 μ m o l 、 2 . 0 0 当量) 、 X P h o s (8 . 6 4 m g 、 1 8 . 1 2 μ m o l 、 0 . 1 0 当量) 、 及び Pd₂(dba)₃ (8 . 3 0 m g 、 9 . 0 6 μ m o l 、 0 . 0 5 当量) の混合物をマイクロ波中で 1 時間 1 1 0 ° に加熱した。この混合物を E A (5 0 m L) で希釈し、ブライン (4 0 m L) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して黄色油状物を得た。黄色油状物を分取 T L C (E A / P E = 2 / 3) により精製し、所望の生成物 (5 0 . 0 0 m g 、 6 8 . 7 1 μ m o l 、 収率 3 7 . 9 2 % 、 純度 6 0 %) を無色油状物として得た。LCMS : 4 3 7 [M + 1] 。

20

【 0 4 9 8 】

工程 2：化合物 3 の調製

HCl / ジオキサン (4 M 、 6 . 6 7 m L 、 2 3 2 . 8 6 当量) 中の化合物 2 (5 0 . 0 0 m g 、 1 1 4 . 5 1 μ m o l 、 1 . 0 0 当量) の混合物を 1 8 ° で 0 . 5 時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮して黄色残渣を得て、所望の生成物 (2 8 . 0 0 m g 、 粗製、HCl) を黄色固体として得て、これを次の工程に直接使用した。

30

【 0 4 9 9 】

化合物 5 7 0 の調製

4 - (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) チアゾール (2 8 . 0 0 m g 、 1 1 5 . 3 5 μ m o l 、 1 . 0 0 当量、HCl) 及び TEA (4 6 . 6 9 m g 、 4 6 1 . 4 2 μ m o l 、 4 . 0 0 当量) の DCM (5 . 0 0 m L) 溶液に、N₂ 下で 1 - クロロ - 3 - イソシアナト - ベンゼン (1 5 . 9 4 m g 、 1 0 3 . 8 2 μ m o l 、 0 . 9 0 当量) を加え、この混合物を 1 8 ° で 0 . 5 時間攪拌した。反応混合物を DCM (3 0 m L) で希釈し、ブライン (3 0 m L) で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮して黄色残渣を得た。残渣を分取 H P L C (F A) により精製し、所望の生成物を白色固体として得た (1 3 . 0 0 m g 、 3 5 . 4 1 μ m o l 、 収率 3 0 . 6 9 % 、 純度 9 8 %) 。¹H NMR (4 0 0 M H z , メタノール - d₄) = 9 . 0 9 (s , 1 H) , 7 . 8 2 (s , 1 H) , 7 . 5 5 ~ 7 . 5 6 (m , 1 H) , 7 . 3 2 ~ 7 . 3 3 (m , 1 H) , 7 . 2 3 ~ 7 . 2 7 (m , 1 H) , 7 . 0 3 ~ 7 . 0 4 (m , 1 H) , 4 . 8 6 (s , 2 H) , 3 . 8 7 ~ 3 . 9 0 (m , 2 H) , 2 . 8 8 ~ 2 . 9 1 (m , 2 H) 。 LCMS : 3 6 0 / 3 6 2 [M + 1] 。

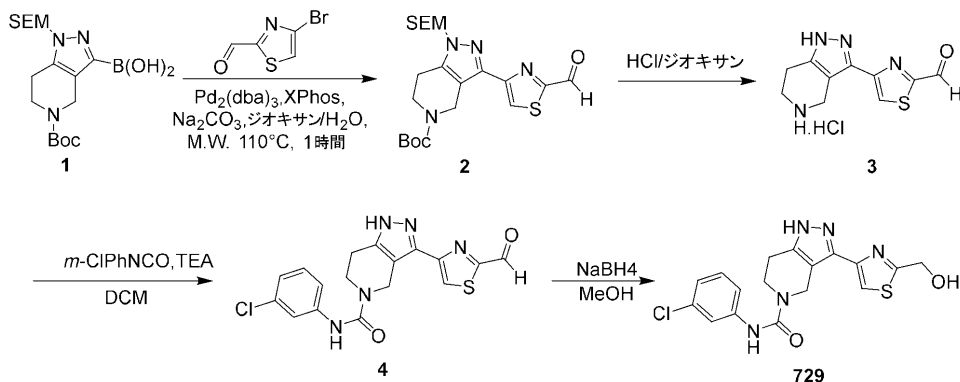
40

【 0 5 0 0 】

実施例 4 8：化合物 7 2 9 の調製

【 0 5 0 1 】

【化 8 6】



10

【0502】

工程 1：化合物 2 の調製

ジオキサン (15.00 mL) / H₂O (2.00 mL) 中の化合物 1 (1.20 g、1.81 mmol、1.00 当量)、4 - プロモチアゾール - 2 - カルバルデヒド (347.57 mg、1.81 mmol、1.00 当量)、Na₂CO₃ (479.60 mg、4.52 mmol、2.50 当量)、XPhos (86.29 mg、181.00 μmol、0.10 当量)、及び Pd₂(dba)₃ (82.87 mg、90.50 μmol、0.05 当量) の混合物をマイクロ波中で 1 時間 110 に加熱した。この混合物を濾過し、濾液を EA (80 mL) で希釈し、ブライン (80 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して褐色油状物を得た。褐色油状物をシリカゲルカラム (PE / EA = 15 / 1) により精製し、所望の生成物 (724.00 mg、856.99 μmol、収率 47.35 %、純度 55 %) を無色油状物として得た。LCMS : 465 [M + 1]。

20

【0503】

工程 2：化合物 3 の調製

HCl / ジオキサン (4 M、4.00 mL、135.17 当量) 中の化合物 2 (100.00 mg、118.37 μmol、1.00 当量) の混合物を 25 で 0.5 時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、黄色固体として所望の生成物 (32.00 mg、65.01 μmol、収率 54.92 %、純度 55 %、HCl) を得て、これを次の工程に直接使用した。

30

【0504】

工程 3：化合物 4 の調製

化合物 3 (32.00 mg、65.01 μmol、1.00 当量、HCl) 及び TEA (19.73 mg、195.03 μmol、27.03 μL、3.00 当量) の DCM (5.00 mL) / MeOH (500.00 μL) 溶液に 1 - クロロ - 3 - イソシアナト - ベンゼン (9.48 mg、61.76 μmol、7.46 μL、0.95 当量) を N₂ 下で加え、この混合物を 25 で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を DCM (40 mL) で希釈し、ブライン (40 mL) で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮して黄色残渣を得た。残渣を分取 TLC (DCM / MeOH = 12 / 1) により精製し、所望の生成物を白色固体として得た (31.00 mg、31.97 μmol、収率 49.18 %、純度 40 %)。LCMS : 388 / 390 [M + 1]。

40

【0505】

化合物 729 の調製

化合物 4 (31.00 mg、43.96 μmol、1.00 当量) の MeOH (2.00 mL) 溶液に、NaBH₄ (3.33 mg、87.92 μmol、2.00 当量) を加え、この混合物を 25 で 0.5 時間攪拌した。混合物をブライン (30 mL) でクエンチし、EA (30 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して黄色残渣を得た。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、所望の生成物を白色固体として得た (10.00 mg、25.14 μmol、収率 57.19 %、純

50

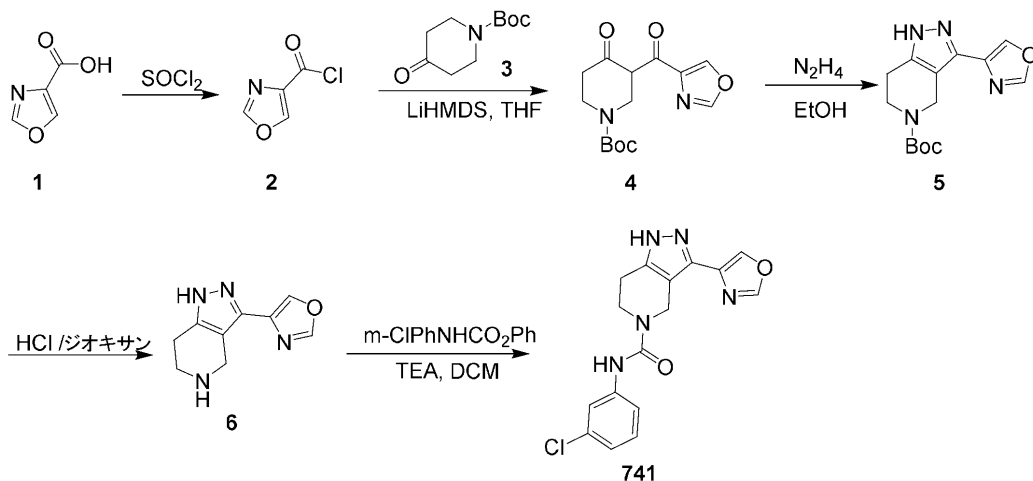
度 98%)。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) 7.68 (s, 1H), 7.54~7.56 (m, 1H), 7.27~7.33 (m, 1H), 7.22~7.25 (m, 1H), 7.01~7.03 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.86~3.89 (m, 2H), 2.87~2.90 (m, 2H)。LCMS: 390 / 392 [M+1]。

【0506】

実施例 49: 化合物 741 の調製

【0507】

【化 87】



【0508】

工程 1: 化合物 2 の調製

オキサゾール-4-カルボン酸 (500.00 mg、4.42 mmol、1.00 当量) を SOCl_2 (10.00 mL) に加え、反応混合物を 70 に加温し、70 で 2 時間攪拌した。TLC は、出発物質が完全に消費されたことを示した。溶媒を蒸発させた。化合物オキサゾール-4-カルボニルクロライド (570.00 mg、粗製) を黄色油状物として得た。粗生成物を精製することなく、直接次の工程で使用した。

【0509】

工程 2: 化合物 4 の調製

三口丸底フラスコを -78 に冷却し、LiHMDS (1M、5.20 mL、1.20 当量) を N_2 下に加え、次に tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (690.83 mg、3.46 mmol、0.80 当量) の THF (10.00 mL) 溶液を滴下した。反応混合物を -78 で N_2 下で 1 時間攪拌した。混合物に、オキサゾール-4-カルボニルクロライド (570.00 mg、4.33 mmol、1.00 当量) の THF (10.00 mL) 溶液を加えた。添加後、反応混合物を 30 に加温し、30 で更に 2 時間攪拌した。いくつかの新しいピークが LCMS 上に示され、15% の所望の化合物だけが検出された。反応混合物を NH_4Cl (30 mL) の水溶液に加え、EA (40 mL x 3) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル 3-(オキサゾール-4-カルボニル)-4-オキソ-ピペリジン-1-カルボキシレート (930.00 mg、粗製) を黄色油状物として得た。粗生成物を精製することなく、直接次の工程で使用した。LCMS: 295 [M+1]。

【0510】

工程 3: 化合物 5 の調製

tert-ブチル 3-(オキサゾール-4-カルボニル)-4-オキソ-ピペリジン-1-カルボキシレート (500.00 mg、1.70 mmol、1.00 当量) の EtOH (10.00 mL) 溶液に、 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (120.14 mg、2.04 mmol、116.64 μL 、純度 85%、1.20 当量) を加えた。

反応混合物を 60 に加温し、60 で 1 時間攪拌した。LCMS は、出発物質が完全に消費され、所望の MS を伴う 1 つの主ピークが検出されたことを示した。混合物を EA (20 mL × 3) 及び水 (15 mL) で抽出し、有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、tert - ブチル 3 - オキサゾール - 4 - イル - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキシレート (180.00 mg、620.01 μmol、収率 36.47 %) を黄色油状物として得た。LCMS : 291 [M + 1]。

【0511】

工程 4 : 化合物 6 の調製

tert - ブチル 3 - オキサゾール - 4 - イル - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキシレート (150.00 mg、516.67 μmol、1.00 当量) のジオキサン (1.00 mL) 溶液に HCl / ジオキサン (4 M、3.00 mL、23.23 当量) を加え、反応混合物を 30 で 30 分間攪拌した。

TLC は、出発物質が完全に消費されたことを示した。ロータリーエバポレーターを使用し、減圧下で水浴上で溶液を蒸発させ、4 - (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) オキサゾール (95.00 mg、419.13 μmol、収率 81.12 %、HCl) を黄色固体として得た。粗生成物を精製することなく、直接次の工程で使用した。

【0512】

化合物 741 の調製

DCM (3.00 mL) 中の 4 - (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) オキサゾール (40.00 mg、176.48 μmol、1.20 当量、HCl) の混合物に、TEA (44.64 mg、441.19 μmol、61.16 μL、3.00 当量)、続いてフェニル N - (3 - クロロフェニル) カルバメート (36.42 mg、147.06 μmol、1.00 当量) を加え、反応混合物を 30 で 16 時間攪拌した。LCMS は、m - ClPhNHCO₂Ph が完全に消費され、所望の MS を有する 1 つの主ピークが検出されたことを示した。混合物を DCM (15 mL × 3) 及び水 (15 mL) で抽出し、有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。分取 HPLC (FA) で更に精製し、化合物 741 を白色固体として得た (39.00 mg、112.77 μmol、収率 76.68 %、純度 99.4 %)。

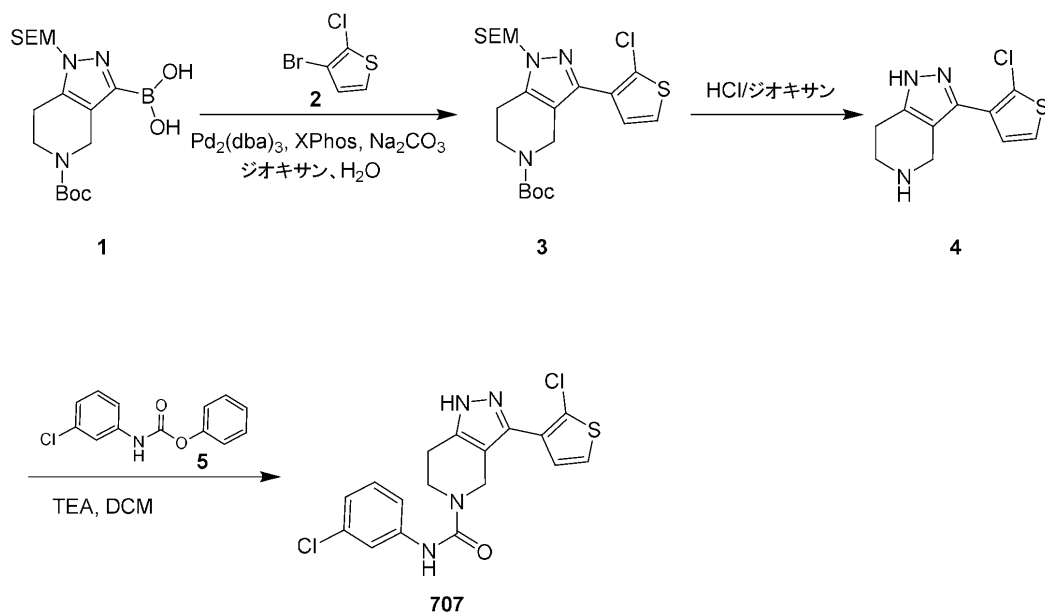
¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 8.26 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.53 ~ 7.54 (t, J = 2.01 Hz, 1H), 7.30 ~ 7.32 (m, 1H), 7.21 ~ 7.25 (m, 1H), 7.00 ~ 7.01 (dd, J = 7.91, 1.00 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.84 ~ 3.87 (t, J = 5.71 Hz, 2H), 2.84 ~ 2.87 (t, J = 5.71 Hz, 2H)。LCMS : 344 / 346 [M + 1]。

【0513】

実施例 50 : 化合物 707 の調製

【0514】

【化 8 8】



【 0 5 1 5 】

工程 1：化合物 3 の調製

ジオキサン (5 . 0 0 m L) / H₂O (5 0 0 . 0 0 μ L) 中の化合物 1 (2 0 0 . 0 0 m g 、 5 0 3 . 3 3 μ m o l 、 1 . 0 0 当量) 、化合物 2 (9 9 . 4 0 m g 、 5 0 3 . 3 3 μ m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 Na₂CO₃ (1 3 3 . 3 7 m g 、 1 . 2 6 m m o l 、 2 . 5 0 当量) 、 X P h o s (2 3 . 9 9 m g 、 5 0 . 3 3 μ m o l 、 0 . 1 0 当量) 、 及び Pd₂(d b a)₃ (2 3 . 0 5 m g 、 2 5 . 1 7 μ m o l 、 0 . 0 5 当量) の混合物を 1 0 0 に加熱し、 1 6 時間攪拌した。 T L C (石油エーテル：酢酸エチル = 5 : 1) は、所望の生成物 (R_f = 0 . 7) が検出されたことを示した。水 (1 5 m L) を混合物に加え、 E A (3 × 2 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取 T L C (P E : E A 5 : 1) により精製し、化合物 3 (4 5 . 0 0 m g 、 粗製) を淡黄色液体として得た。

【 0 5 1 6 】

工程 2：化合物 4 の調製

化合物 3 (4 5 . 0 0 m g 、 9 5 . 7 2 μ m o l 、 1 . 0 0 当量) の H C l / ジオキサン (2 2 8 . 8 4 μ m o l 、 3 . 0 0 m L 、 2 . 0 0 当量) 溶液を 3 0 で 2 0 分間攪拌した。次に反応混合物を濃縮して溶媒を除去した。次に、別のバッチの H C l / ジオキサン (2 2 8 . 8 4 μ m o l 、 3 . 0 0 m L 、 2 . 0 0 当量) を残渣に加えた。結果として得られた混合物を 3 0 で 2 0 分間攪拌した。 L C M S は、所望の生成物の約 7 2 % が検出されたことを示した。混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去し、化合物 4 (3 0 . 0 0 m g 、 粗製、 H C l) を黄色油状物として得た。残渣を精製することなく、次の工程で直接使用した。

【 0 5 1 7 】

化合物 7 0 7 の調製

D C M (3 . 0 0 m L) 中の化合物 4 (3 0 . 0 0 m g 、 1 2 5 . 1 5 μ m o l 、 1 . 0 0 当量) 及び T E A (7 5 . 9 8 m g 、 7 5 0 . 9 0 μ m o l 、 1 0 4 . 0 8 μ L 、 6 . 0 0 当量) の混合物を脱気し、 N₂ で 3 回パージし、次に混合物を N₂ 雰囲気下で 3 0 で 1 6 時間攪拌した。 L C M S は、所望の生成物が検出されたことを示した。混合物を p H = 3 に調整し、減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣を分取 H P L C (F A) により精製し、白色固体として化合物 7 0 7 を得た。 L C M S : 3 9 3 / 3 9 5 [M + 1] 。

【 0 5 1 8 】

実施例 5 1：化合物 7 0 8、 7 1 2、 7 1 5、 及び 7 6 9 の調製

【 0 5 1 9 】

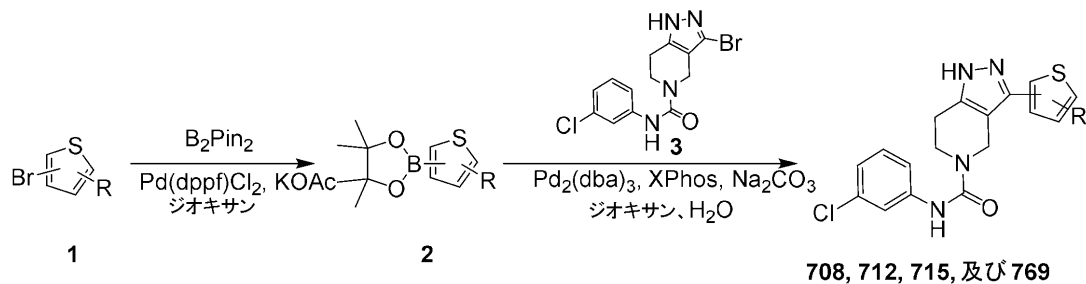
10

30

40

50

【化 8 9】



【 0 5 2 0 】

10

工程 1：化合物 2 の調製

ジオキサン（5.00 mL）中の化合物 1（1.00 当量）、 B_2Pin_2 （1.50 当量）、 $KOAc$ （2.50 当量）、及び $Pd(dppf)Cl_2$ （0.05 当量）の混合物を N_2 下で 100 まで 16 時間加熱した。TLC は、出発物質が完全に消費されたことを示した。混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにより精製し、化合物 2 を得た。

【 0 5 2 1 】

化合物 708、712、715、又は 769 の調製

ジオキサン / H_2O （10 : 1）中の化合物 2（2.50 当量）、化合物 3（1.00 当量）、 Na_2CO_3 （2.50 当量）、 $XPhos$ （0.10 当量）、及び $Pd_2(dba)_3$ （0.05 当量）の混合物を 100 で N_2 下で 16 時間撹拌した。LCMS は、出発物質が完全に消費され、所望の生成物が検出されたことを示した。混合物を EA で希釈し、ブラインで洗浄した。この有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルにより精製し、分取 HPLC（FA）で再精製し、化合物 708、712、715、又は 769 を得た。

20

【 0 5 2 2 】

【表 7】

構造	化合物ID	分析データ
	708	LCMS(M+1): 373/375。
	712	LCMS(M+1): 373/375。
	715	LCMS(M+1): 384/386 1H NMR(400MHz, メタノール- d_4)ppm 7.94(brs, 1H), 7.51(s, 1H), 7.42(d, J=5.02Hz, 1H), 7.26~7.33(m, 1H), 7.19~7.25(m, 1H), 7.00(d, J=8.03Hz, 1H), 4.72(s, 2H), 3.89(t, J=5.77Hz, 2H), 2.91(t, J=5.77Hz, 2H)。
	769	LCMS(M+1): 389/391。

30

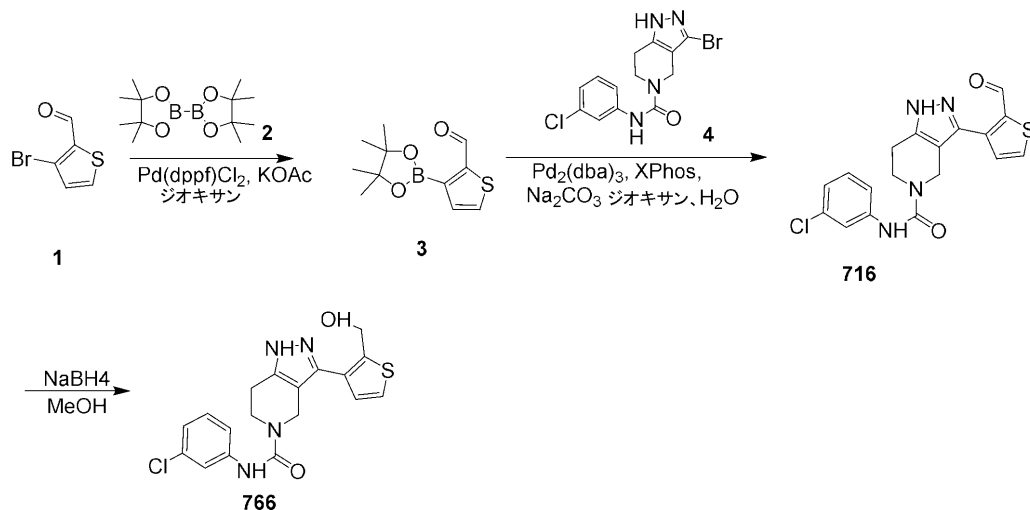
40

【 0 5 2 3 】

実施例 52：化合物 716 及び 766 の調製

【 0 5 2 4 】

【化 9 0】



10

【 0 5 2 5】

工程 1：化合物 3 の調製

ジオキサン (10.00 mL) 中の化合物 1 (500.00 mg、2.62 mmol、1.00 当量) 及び化合物 2 (997.98 mg、3.93 mmol、1.50 当量) の混合物に、Pd(dppf)Cl₂ (95.85 mg、131.00 μmol、0.05 当量) 及び KOAc (514.25 mg、5.24 mmol、2.00 当量) を加え、反応混合物を 100 に加温し、100 で 3 時間 N₂ 下で攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1) は、化合物 1 が完全に消費され、より大きな極性を有する 1 つの主要な新しいスポットが検出されたことを示した。ロータリーエバポレーターを使用して溶液を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (200 ~ 300 メッシュシリカゲル、石油エーテル / 酢酸エチル = 10 / 1 ~ 3 / 1) により精製し、化合物 3 (1.00 g、粗製) を黄色油状物として得た。

20

【 0 5 2 6】

化合物 716 の調製

ジオキサン (5.00 mL) 及び H₂O (750.00 μL) 中の化合物 4 (150.00 mg、421.80 μmol、1.00 当量)、化合物 3 (110.48 mg、463.98 μmol、1.10 当量)、及び XPhos (20.11 mg、42.18 μmol、0.10 当量) の混合物を脱気し、N₂ で 3 回パージした。Pd₂(dba)₃ (19.31 mg、21.09 μmol、0.05 当量) を混合物に加えた。結果として得られた混合物を 80 で 15 時間攪拌した。LC-MS は、所望の化合物が検出され、化合物 4 が残っていたことを示した。次に、別のバッチの化合物 3 (110.48 mg、463.98 μmol、1.10 当量) を反応混合物に加えた。結果として得られた混合物を 80 で 5 時間攪拌した。TLC は所望の生成物が検出されたことを示した。混合物を水 (15 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取 TLC (ジクロロメタン：メタノール = 20 : 1) により精製し、化合物 716 (113.00 mg、粗製) を黄色固体として得た。LCMS : 387 / 389 [M + 1]。

30

40

【 0 5 2 7】

化合物 766 の調製

MeOH (4.00 mL) 中の化合物 716 (113.00 mg、292.10 μmol、1.00 当量) 及び NaBH₄ (22.10 mg、584.20 μmol、2.00 当量) の混合物を 30 で 1 時間攪拌した。LCMS は、所望の化合物の約 88% が検出されたことを示した。反応混合物に水 10 滴を加え、10 分間攪拌した。反応混合物を濾過した。反応混合物を分取 HPLC (FA) により精製し、分取 TLC (ジクロロメタン：メタノール 20 : 1、R_f = 0.2) で再精製して、化合物 766 を白色固体として得

50

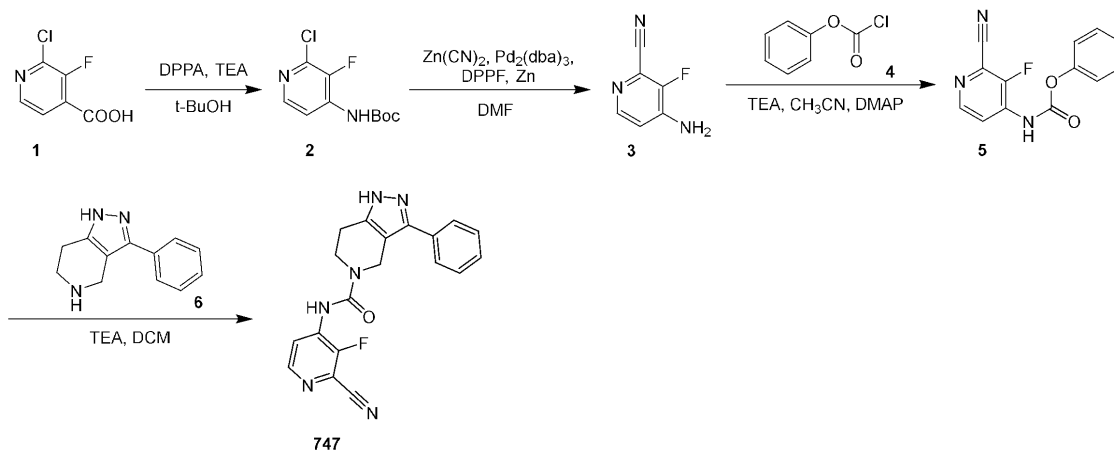
た。LCMS: 411/413 [M+23]。

【0528】

実施例53: 化合物747の調製

【0529】

【化91】



10

【0530】

工程1: 化合物2の調製

t-BuOH (20.00 mL) 中の2-クロロ-3-フルオロ-ピリジン-4-カルボン酸 (3.00 g、17.09 mmol、1.00 当量) の混合物に、DPPA (7.05 g、25.64 mmol、1.50 当量) 及びTEA (3.46 g、34.18 mmol、2.00 当量) を加え、反応混合物を80 に加温し、80 で16時間攪拌した。いくつかの新しいピークがLCMS上に示され、所望の化合物の20%が検出された。混合物をEA (80 mL × 3) 及び水 (50 mL × 2) で抽出し、有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (200 ~ 300メッシュシリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル = 20/1 ~ 5/1) により精製し、tert-ブチルN-(2-クロロ-3-フルオロ-4-ピリジル)カルバメート (1.70 g、5.86 mmol、収率34.28%、純度85%) を黄色油状物として得た。LCMS: 247/249 [M+1]。

20

30

【0531】

工程2: 化合物3の調製

DMF (8.00 mL) 中のtert-ブチルN-(2-クロロ-3-フルオロ-4-ピリジル)カルバメート (1.00 g、4.05 mmol、1.00 当量) の混合物に、Zn(CN)₂ (952.04 mg、8.10 mmol、514.62 µL、2.00 当量)、Zn (52.97 mg、810.00 µmol、0.20 当量)、DPPF (898.98 mg、1.62 mmol、0.40 当量)、及びPd₂(dba)₃ (742.47 mg、810.00 µmol、0.20 当量) を加え、反応混合物を120 でN₂下で16時間攪拌した。TLCは、出発物質が完全に消費され、多くの新たなスポットが形成されたことを示した。混合物をEA (20 mL × 3) 及び水 (10 mL × 2) で抽出し、有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (200 ~ 300メッシュシリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 ~ 1/1) により精製し、4-アミノ-3-フルオロ-ピリジン-2-カルボニトリル (75.00 mg、547.01 µmol、収率13.51%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.96 ~ 7.97 (d, J = 5.52 Hz, 1H), 6.91 ~ 6.94 (dd, J = 7.53, 5.40 Hz, 1H), 6.86 (brs, 2H)。LCMS: 138 [M+1]。

40

【0532】

工程3: 化合物5の調製

CH₃CN (2.00 mL) 中の4-アミノ-3-フルオロ-ピリジン-2-カルボニ

50

トリル (25.00 mg、182.34 μmol 、1.00 当量) の混合物に、TEA (36.90 mg、364.68 μmol 、50.55 μL 、2.00 当量)、化合物 4 (28.55 mg、1.00 当量)、及び DMAP (2.23 mg、18.23 μmol 、0.10 当量) を加え、反応混合物を 30 で 16 時間攪拌した。TLC は、化合物 3 が完全に消費され、より低い極性を有する 1 つの主要な新しいスポットが検出されたことを示した。混合物を EA (10 mL \times 3) 及び水 (10 mL) で抽出し、有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。分取 TLC で更に精製し、フェニル N - (2 - シアノ - 3 - フルオロ - 4 - ピリジル) カルバメート を白色固体として得た (23.00 mg、74.22 μmol 、収率 40.70%、純度 83%)。LCMS : 258 [M + 1]。

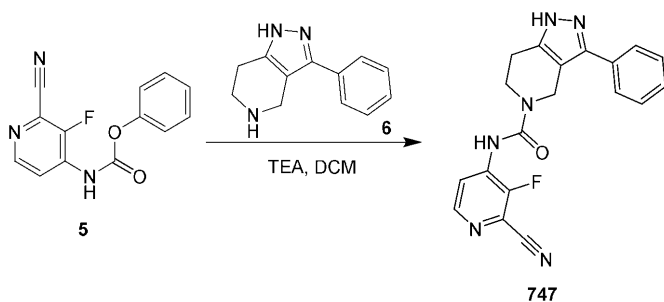
10

【0533】

化合物 747 の調製

【0534】

【化92】



20

【0535】

フェニル N - (2 - シアノ - 3 - フルオロ - 4 - ピリジル) カルバメート (20.00 mg、77.75 μmol 、1.00 当量) の DCM (2.00 mL) 溶液に、TEA (23.60 mg、233.25 μmol 、32.33 μL 、3.00 当量) 及び 3 - フェニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン (18.33 mg、77.75 μmol 、1.00 当量、HCl) を加え、反応混合物を 25 で 2 時間攪拌した。LCMS は、化合物 5 が完全に消費され、所望の MS を有する 1 つの主ピークが検出されたことを示した。混合物を DCM (10 mL \times 3) 及び水 (10 mL) で抽出し、有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。分取 HPLC (FA) で更に精製し、化合物 747 を白色固体として得た (8.00 mg、21.92 μmol 、収率 28.19%、純度 99.3%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 8.31 ~ 8.32 (d, J = 5.40 Hz, 1H), 7.95 ~ 7.98 (t, J = 6.02 Hz, 1H), 7.61 ~ 7.63 (d, J = 7.28 Hz, 2H), 7.45 ~ 7.48 (t, J = 6.90 Hz, 2H), 7.34 ~ 7.36 (d, J = 7.03 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.79 ~ 3.82 (t, J = 5.65 Hz, 2H), 2.78 (br s, 2H)。LCMS : 363 [M + 1]。

30

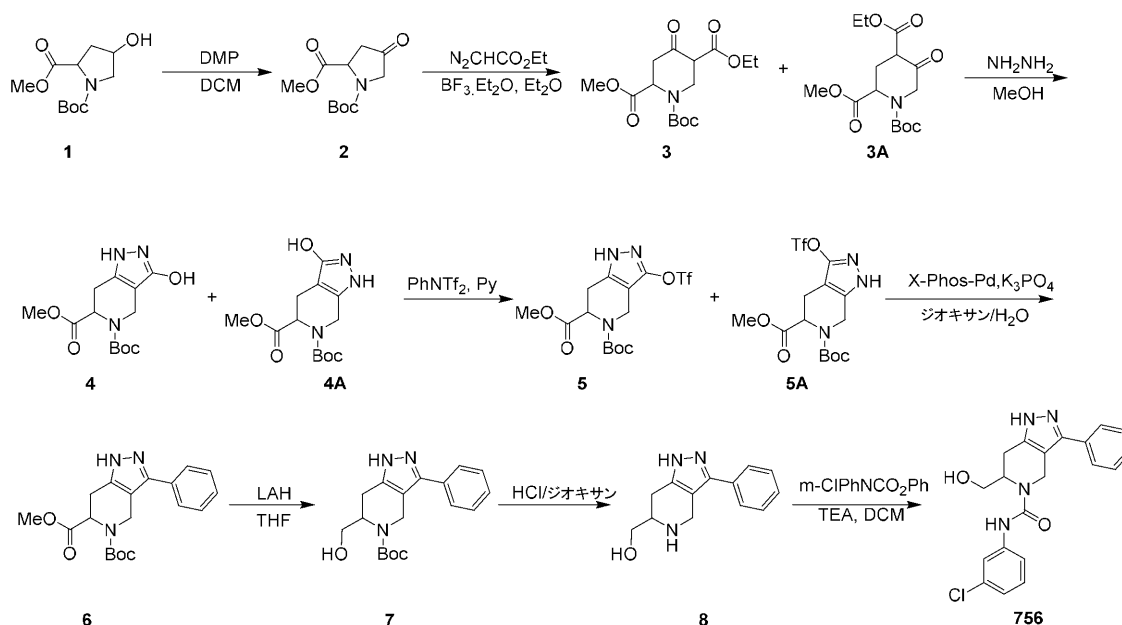
【0536】

実施例 54 : 化合物 756 の調製

40

【0537】

【化 9 3】



10

【 0 5 3 8 】

工程 1：化合物 2 の調製

DCM (20.00 mL) 中の 1-tert-ブチル 2-メチル 4-ヒドロキシピロリジン-1,2-ジカルボキシレート (4.00 g、16.31 mmol、1.00 当量) の混合物に、Dess-Martin (8.30 g、19.57 mmol、1.20 当量) を 0 で N_2 下で一度に加えた。混合物を 20 で 5 時間攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 3 : 1) は、反応が完了したことを示した。反応物を $Na_2S_2O_3$ でゆっくりとクエンチし、次に DCM (50 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (40 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 / 1) により精製し、1-tert-ブチル 2-メチル 4-オキソピロリジン-1,2-ジカルボキシレート (3.70 g、14.60 mmol、収率 89.53%、純度 96%) を黄色油状物として得た。 1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.66 ~ 4.89 (m, 1H), 3.85 ~ 3.97 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.85 ~ 3.06 (m, 1H), 2.53 ~ 2.66 (m, 1H), 1.48 (d, J = 7.78 Hz, 9H)。LCMS : 244 [M + 1]。

20

30

【 0 5 3 9 】

工程 2：化合物 3 及び 3 A の調製

Et_2O (10.00 mL) 中の 1-tert-ブチル 2-メチル 4-オキソピロリジン-1,2-ジカルボキシレート (1.00 g、4.11 mmol、1.00 当量) 及びエチル 2-ジアゾアセテート (1.41 g、12.33 mmol、1.29 mL、3.00 当量) の混合物に、 $BF_3 \cdot Et_2O$ (1.75 g、12.33 mmol、1.52 mL、3.00 当量) を -45 で N_2 下で滴下した。混合物を -45 で 30 分間攪拌し、次に 20 に加温し、10 時間攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 3 : 1) は、所望の生成物が検出されたことを示した。混合物を飽和 $NaHCO_3$ (20 mL) に注ぎ、3 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (20 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 15 / 1) により精製し、1-tert-ブチル 4-エチル 2-メチル-5-オキソピペリジン-1,2,4-トリカルボキシレート及び 1-tert-ブチル 5-エチル 2-メチル 4-オキソピペリジン-1,2,5-トリカルボキシレートの混合物 (400.00 mg、1.21 mmol、収率 29.44%) を黄色油状物として得た。LCMS : 330 [M + 1]

40

50

]

【0540】

工程3：化合物4及び4Aの調製

MeOH (10.00 mL) 中の1-tert-ブチル4-エチル2-メチル-5-オキソピペリジン-1,2,4-トリカルボキシレート及び1-tert-ブチル-5-エチル2-メチル4-オキソピペリジン-1,2,5-トリカルボキシレート (670.00 mg、2.03 mmol、1.00 当量) の混合物に、N₂H₄・H₂O (131.79 mg、2.24 mmol、127.96 µL、純度85%、1.10 当量) をN₂下で一度に加えた。混合物を20 で12時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。この混合物を減圧下で濃縮し、6-tert-ブチル5-メチル-3-ヒドロキシ-1,4,5,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5,6-ジカルボキシレート及び5-tert-ブチル6-メチル3-ヒドロキシ-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5,6-ジカルボキシレートの混合物 (600.00 mg、2.02 mmol、収率99.41%) を黄色固体として得た。LCMS: 298 [M+1]。

10

【0541】

工程4：化合物5及び5Aの調製

Py (10.00 mL) 中の6-tert-ブチル5-メチル-3-ヒドロキシ-1,4,5,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5,6-ジカルボキシレート及び5-tert-ブチル-6-メチル-3-ヒドロキシ-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5,6-ジカルボキシレート (600.00 mg、2.02 mmol、1.00 当量) の混合物に、1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド (1.08 g、3.03 mmol、1.50 当量) をN₂下で一度に加えた。

20

混合物を20 で12時間攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 3 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を1N HCl (30 mL) に注ぎ、1分間攪拌した。水相を酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL × 2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 15 / 1、10 / 1) により精製し、5-tert-ブチル6-メチル-3-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5,6-ジカルボキシレート (120.00 mg、279.48 µmol、収率13.84%) を黄色固体として、6-tert-ブチル-5-メチル-3-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-1,4,5,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5,6-ジカルボキシレート (240.00 mg、558.96 µmol、収率27.67%) を黄色固体として得た。

30

LCMS: 430 [M+1]。

【0542】

工程5：化合物6の調製

ジオキサン (5.00 mL) 及びH₂O (500.00 µL) 中の5-tert-ブチル6-メチル-3-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5,6-ジカルボキシレート (100.00 mg、232.90 µmol、1.00 当量) 及びフェニルボロン酸 (42.60 mg、349.35 µmol、1.50 当量) の混合物に、XPHOS-PD-G2 (18.32 mg、23.29 µmol、0.10 当量)、K₃PO₄ (98.88 mg、465.80 µmol、2.00 当量) をN₂下で一度に加えた。

40

混合物を110 で10時間攪拌した。TLC (酢酸エチル：石油エーテル = 2 : 1) は、反応が完了し、所望の生成物が検出されたことを示した。混合物を水 (30 mL) 中に注ぎ、2分間攪拌した。水相を酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (30 mL × 2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で

50

濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５／１）により精製し、５-*tert*-ブチル６-メチル-３-フェニル-１，４，６，７-テトラヒドロピラゾロ〔４，３-*c*〕ピリジン-５，６-ジカルボキシレート（４０．００ mg、１０５．２０ μmol、収率４５．１７％、純度９４％）を黄色固体として得た。¹H NMR（４００ MHz，メタノール-*d*₄） ７．５１～７．６２（*m*，２H），７．４２～７．５０（*m*，２H），７．３３～７．４２（*m*，１H），５．２７～５．４３（*m*，１H），４．４７～４．５５（*m*，１H），４．３６～４．４４（*m*，１H），４．０６～４．１４（*m*，１H），３．６５～３．７１（*m*，３H），３．３７（*d*，*J*＝４．３９ Hz，１H），２．９９～３．１４（*m*，１H），１．５１（*d*，*J*＝６．１５ Hz，９H）。LCMS：３５８〔*M*＋１〕。

10

【０５４３】

工程６：化合物７の調製

THF（５．００ mL）中の５-*tert*-ブチル６-メチル-３-フェニル-１，４，６，７-テトラヒドロピラゾロ〔４，３-*c*〕ピリジン-５，６-ジカルボキシレート（４０．００ mg、１１１．９２ μmol、１．００当量）の混合物に、LiAlH₄（２１．２４ mg、５５９．６０ μmol、５．００当量）を０℃でN₂下で一度に加えた。

混合物を０℃で５時間攪拌した。LCMS及びTLC（酢酸エチル：石油エーテル＝３：１）は、反応が完了したことを示した。混合物を水（１０ mL）中に注ぎ、５分間攪拌した。水相を酢酸エチル（１０ mL×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１０ mL×２）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取TLC（石油エーテル／酢酸エチル＝１／４）により精製し、*tert*-ブチル６-（ヒドロキシメチル）-３-フェニル-１，４，６，７-テトラヒドロピラゾロ〔４，３-*c*〕ピリジン-５-カルボキシレート（２０．００ mg、６０．７２ μmol、収率５４．２５％）を黄色固体として得た。LCMS：３３０〔*M*＋１〕。

20

【０５４４】

工程７：化合物８の調製

ジオキサン（２．００ mL）中の*tert*-ブチル６-（ヒドロキシメチル）-３-フェニル-１，４，６，７-テトラヒドロピラゾロ〔４，３-*c*〕ピリジン-５-カルボキシレート（１０．００ mg、３０．３６ μmol、１．００当量）の混合物に、HCl／ジオキサン（４ M、４．００ mL、５２７．０１当量）をN₂下で一度に加えた。

30

混合物を２０℃で２時間攪拌した。TLC（酢酸エチル：石油エーテル＝３：１）は、反応が完了したことを示した。混合物を濃縮し、（３-フェニル-４，５，６，７-テトラヒドロ-１H-ピラゾロ〔４，３-*c*〕ピリジン-６-イル）メタノール（８．０７ mg、３０．３７ μmol、収率１００．００％、HCl）を黄色固体として得た。

【０５４５】

化合物７５６の調製

DCM（５．００ mL）中の（３-フェニル-４，５，６，７-テトラヒドロ-１H-ピラゾロ〔４，３-*c*〕ピリジン-６-イル）メタノール（８．０７ mg、３０．３７ μmol、１．００当量、HCl）及びフェニルN-（３-クロロフェニル）カルバメート（７．５２ mg、３０．３７ μmol、１．００当量）の混合物に、TEA（７．６８ mg、７５．９２ μmol、１０．５２ μL、２．５０当量）をN₂下で一度に加えた。

40

混合物を２０℃で１２時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。混合物を水（１０ mL）中に注ぎ、２分間攪拌した。水相を酢酸エチル（１０ mL×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１０ mL×２）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC（FA）により精製し、N-（３-クロロフェニル）-６-（ヒドロキシメチル）-３-フェニル-１，４，６，７-テトラヒドロピラゾロ〔４，３-*c*〕ピリジン-５-カルボキサミドを白色固体として得た（９．３３ mg、２４．２５ μmol、収率７９．８４％、純度９９．５％）。

¹H NMR（４００ MHz，メタノール-*d*₄） ７．６２～７．７０（*m*，１H）

50

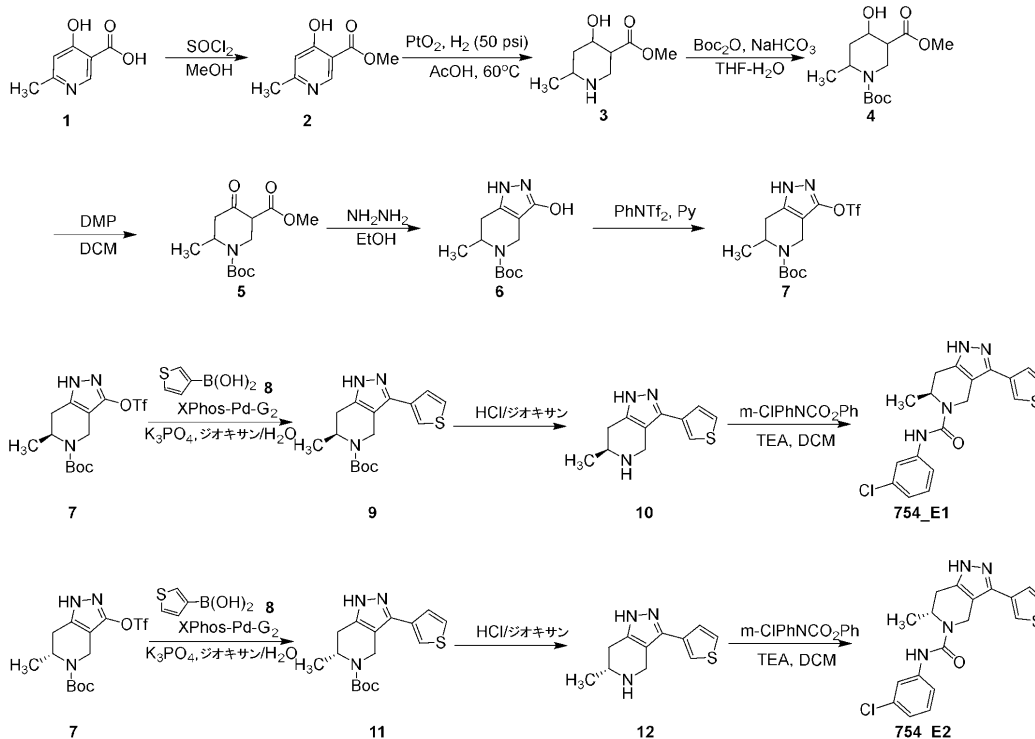
, 7.42 ~ 7.56 (m, 2H), 7.27 ~ 7.41 (m, 2H), 7.19 ~ 7.26 (m, 1H), 6.98 ~ 7.03 (m, 1H), 5.05 (d, J = 15.31 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 15.43 Hz, 1H), 3.54 ~ 3.69 (m, 2H), 2.99 ~ 3.08 (m, 1H), 2.86 ~ 2.94 (m, 1H)。LCMS: 383/385 [M+1]。

【0546】

実施例55：化合物754の調製

【0547】

【化94】



【0548】

工程1：化合物2の調製

MeOH (60.00 mL) 中の4-ヒドロキシ-6-メチル-ピリジン-3-カルボン酸 (5.00 g, 32.65 mmol, 1.00 当量) の混合物に、SOCl₂ (23.31 g, 195.90 mmol, 6.00 当量) を0 でN₂下で加えた。混合物を0 で30分間攪拌し、次に80 に加熱し、10時間攪拌した。TLC (ジクロロメタン:メタノール=5:1) は、反応が完了したことを示した。混合物を20 に冷却し、減圧下で濃縮し、メチル4-ヒドロキシ-6-メチル-ピリジン-3-カルボキシレート (5.50 g, 粗製物、HCl) を黄色固体として得た。LCMS: 168 [M+1]。

【0549】

工程2：化合物3の調製

4-ヒドロキシ-6-メチル-ピリジン-3-カルボン酸メチル (8.00 g, 39.29 mmol, 1.00 当量、HCl) のAcOH (50.00 mL) 溶液に、PtO₂ (1.34 g, 5.89 mmol, 0.15 当量) をN₂下で加えた。懸濁液を減圧下で脱気し、H₂で数回パージした。混合物を60 で24時間、H₂ (345 kPa (50 psi)) 下で攪拌した。LCMSは、所望の化合物が検出されたことを示した。反応混合物を濾過し、フィルターを濃縮し、メチル4-ヒドロキシ-6-メチル-ピペリジン-3-カルボキシレート (9.50 g, 粗製物、AcOH塩) を黄色油状物として得た。LCMS: 174 [M+1]。

【0550】

工程3：化合物4の調製

THF (10.00 mL) 及び H₂O (10.00 mL) 中のメチル 4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - ピペリジン - 3 - カルボキシレート (3.00 g、12.86 mmol、1.00 当量、HOAC) 及び NaHCO₃ (1.62 g、19.29 mmol、750.00 µL、1.50 当量) の混合物に、Boc₂O (3.37 g、15.43 mmol、3.55 mL、1.20 当量) を 0 で N₂ 下で加えた。混合物を 25 で 5 時間攪拌した。LCMS 及び TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 3 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 15 / 1) により精製し、1 - tert - ブチル 3 - メチル 4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - ピペリジン - 1, 3 - ジカルボキシレート (1.50 g、5.49 mmol、収率 42.68%) を黄色油状物として得た。LCMS : 274 [M + 1]。

10

【0551】

工程 4 : 化合物 5 の調製

DCM (50.00 mL) 中の 1 - tert - ブチル 3 - メチル 4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - ピペリジン - 1, 3 - ジカルボキシレート (1.50 g、5.49 mmol、1.00 当量) の混合物に、Desse - Martin (2.79 g、6.59 mmol、2.04 mL、1.20 当量) を 0 で N₂ 下で一度に加えた。

混合物を 0 で 5 時間攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 5 : 1) は、反応が完了したことを示した。反応物を Na₂S₂O₃ でゆっくりとクエンチし、次に DCM (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (30 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 20 / 1) により精製し、1 - tert - ブチル 3 - メチル 6 - メチル - 4 - オキソ - ピペリジン - 1, 3 - ジカルボキシレート (1.00 g、3.69 mmol、収率 67.14%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム - d) 11.99 (s, 1H), 4.53 ~ 4.69 (m, 1H), 4.46 (d, J = 16.77 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.54 ~ 3.72 (m, 1H), 2.60 ~ 2.78 (m, 1H), 2.26 ~ 2.46 (m, 1H), 1.44 ~ 1.52 (m, 11H), 1.15 (d, J = 6.78 Hz, 3H)。LCMS : 272 [M + 1]。

20

30

【0552】

工程 5 : 化合物 6 の調製

MeOH (10.00 mL) 中の 1 - tert - ブチル 3 - メチル 6 - メチル - 4 - オキソ - ピペリジン - 1, 3 - ジカルボキシレート (2.50 g、9.21 mmol、1.00 当量) の混合物に、N₂H₄ · H₂O (705.14 mg、11.97 mmol、684.60 µL、純度 85%、1.30 当量) を N₂ 下で一度に加えた。

混合物を 75 で 2 時間攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 4 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮し、tert - ブチル 3 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキシレート (2.40 g、粗製) を黄色固体として得た。これを SFC (カラム : IC (250 mm × 30 mm、10 µm)、条件 : 塩基 - MeOH) で分離して 2 種のエナンチオマー (E1 : 1.0 g ; E2 : 1.1 g) を得た。¹H NMR (300 MHz, メタノール - d₄) 4.72 ~ 4.81 (m, 1H), 4.58 ~ 4.68 (m, 1H), 3.75 ~ 3.88 (m, 1H), 2.75 ~ 2.87 (m, 1H), 2.37 ~ 2.49 (m, 1H), 1.48 (d, J = 1.13 Hz, 10H), 1.13 (d, J = 6.78 Hz, 3H)。LCMS : 254 [M + 1]。

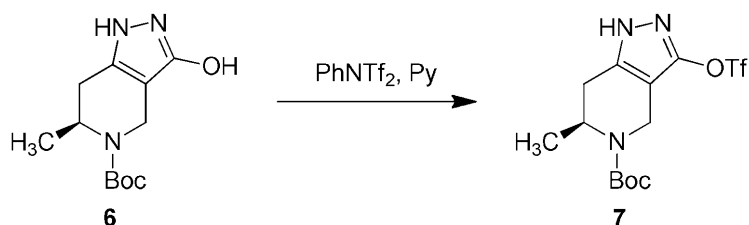
40

【0553】

化合物 7 (S) の調製

【0554】

【化 9 5】



【0555】

Py (15.00 mL) 中の *tert*-ブチル 3-ヒドロキシ-6-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-5-カルボキシレート (1.00 g、3.95 mmol、1.00 当量) の混合物に、1,1,1-トリフルオロ-*N*-フェニル-*N*-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド (1.98 g、5.53 mmol、1.40 当量) を N_2 下で一度に加えた。

10

混合物を 20 で 12 時間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、0.5 N HCl (20 mL) に注ぎ、1 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (50 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (40 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1) により精製し、*tert*-ブチル 6-メチル-3-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-5-カルボキシレート (850.00 mg、2.21 mmol、収率 55.84%) を黄色固体として得た。LCMS: 386 [M+1]。

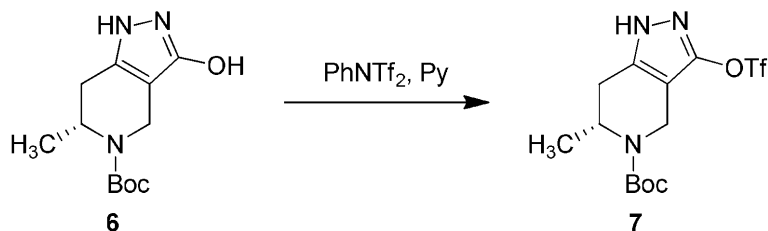
20

【0556】

化合物 7 (R) の調製

【0557】

【化 9 6】



30

【0558】

Py (15.00 mL) 中の *tert*-ブチル-3-ヒドロキシ-6-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-5-カルボキシレート (1.10 g、4.34 mmol、1.00 当量) の混合物に、1,1,1-トリフルオロ-*N*-フェニル-*N*-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド (2.17 g、6.08 mmol、1.40 当量) を N_2 下で一度に加えた。

混合物を 20 で 12 時間攪拌した。TLC は反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (60 mL) で希釈し、0.5 N HCl (20 mL) に注ぎ、1 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (50 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1) により精製し、*tert*-ブチル 6-メチル-3-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-5-カルボキシレート (920.00 mg、2.39 mmol、収率 55.01%) を黄色固体として得た。LCMS: 386 [M+1]。

40

【0559】

化合物 9 の調製

50

ジオキサン (2 . 0 0 m L) 及び H_2O (2 0 0 . 0 0 μL) 中の *tert*-ブチル 6 - メチル - 3 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキシレート (6 0 . 0 0 m g 、 1 5 5 . 7 0 $\mu m o l$ 、 1 . 0 0 当量) 及び 3 - チエニルボロン酸 (2 9 . 8 8 m g 、 2 3 3 . 5 5 $\mu m o l$ 、 1 . 5 0 当量) の混合物に、 [2 - (2 - アミノフェニル) フェニル] - クロロ - パラジウム ; ジシクロヘキシル - [3 - (2 , 4 , 6 - トリイソプロピルフェニル) フェニル] ホスファン (1 2 . 2 5 m g 、 1 5 . 5 7 $\mu m o l$ 、 0 . 1 0 当量) 及び K_3PO_4 (9 9 . 1 5 m g 、 4 6 7 . 1 0 $\mu m o l$ 、 3 . 0 0 当量) を N_2 下で一度に加えた。

混合物を 1 1 0 で 1 2 時間攪拌した。TLC (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を水 (1 0 m L) 中に注ぎ、2 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (1 0 m L \times 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (1 0 m L \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 TLC (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 1) により精製し、*tert*-ブチル 6 - メチル - 3 - (3 - チエニル) - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキシレート (4 3 . 8 0 m g 、 1 3 7 . 1 2 $\mu m o l$ 、 収率 8 8 . 0 7 % 、 純度 1 0 0 %) を黄色固体として得た。LCMS : 3 2 0 [$M + 1$] 。

【 0 5 6 0 】

化合物 1 0 の調製

ジオキサン (3 . 0 0 m L) 中の *tert*-ブチル 6 - メチル - 3 - (3 - チエニル) - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキシレート (4 3 . 8 0 m g 、 1 3 7 . 1 2 $\mu m o l$ 、 1 . 0 0 当量) の混合物に、HCl / ジオキサン (4 M 、 8 . 0 0 m L 、 2 3 3 . 3 7 当量) を N_2 下で一度に加えた。

混合物を 2 0 で 2 時間攪拌した。TLC (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮し、6 - メチル - 3 - (3 - チエニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン (3 5 . 0 7 m g 、 1 3 7 . 1 2 $\mu m o l$ 、 収率 1 0 0 . 0 0 % 、 HCl) を黄色固体として得た。

【 0 5 6 1 】

化合物 7 5 4 (E 1) の調製

DCM (5 . 0 0 m L) 中の 6 - メチル - 3 - (3 - チエニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン (3 5 . 0 7 m g 、 1 3 7 . 1 2 $\mu m o l$ 、 1 . 0 0 当量、HCl) 及びフェニル N - (3 - クロロフェニル) カルバメート (3 3 . 9 6 m g 、 1 3 7 . 1 2 $\mu m o l$ 、 1 . 0 0 当量) の混合物に、TEA (4 1 . 6 2 m g 、 4 1 1 . 3 5 $\mu m o l$ 、 5 7 . 0 2 μL 、 3 . 0 0 当量) を N_2 下で一度に加えた。

混合物を 2 0 で 1 2 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (1 0 m L) 中に注ぎ、2 分間攪拌した。水相を DCM (1 0 m L \times 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (1 0 m L \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、N - (3 - クロロフェニル) - 6 - メチル - 3 - (3 - チエニル) - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキサミドを白色固体として得た (2 3 . 0 0 m g 、 6 0 . 3 9 $\mu m o l$ 、 収率 4 4 . 0 4 % 、 純度 9 7 . 9 %) 。 1H NMR (4 0 0 M H z , メタノール - d_4) : 7 . 6 5 ~ 7 . 7 0 (m , 1 H) , 7 . 5 1 ~ 7 . 5 7 (m , 3 H) , 7 . 2 9 ~ 7 . 3 4 (m , 1 H) , 7 . 2 0 ~ 7 . 2 8 (m , 1 H) , 6 . 9 9 ~ 7 . 0 5 (m , 1 H) , 4 . 9 9 ~ 5 . 0 6 (m , 1 H) , 4 . 4 2 (d , J = 1 5 . 1 8 H z , 1 H) , 3 . 0 5 (s , 1 H) , 2 . 6 5 ~ 2 . 7 4 (m , 1 H) , 1 . 2 3 (d , J = 6 . 9 0 H z , 3 H) 。 LCMS : 3 7 3 / 3 7 5 [$M + 1$] 。

【 0 5 6 2 】

化合物 1 1 の調製

ジオキサン (2 . 0 0 m L) 及び H_2O (2 0 0 . 0 0 μL) 中の *tert* - ブチル 6 - メチル - 3 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキシレート (6 0 . 0 0 m g 、 1 5 5 . 7 0 $\mu m o l$ 、 1 . 0 0 当量) 及び 3 - チエニルボロン酸 (2 9 . 8 8 m g 、 2 3 3 . 5 5 $\mu m o l$ 、 1 . 5 0 当量) の混合物に、 [2 - (2 - アミノフェニル) フェニル] - クロロ - パラジウム ; ジシクロヘキシル - [3 - (2 , 4 , 6 - トリイソプロピルフェニル) フェニル] ホスファン (1 2 . 2 5 m g 、 1 5 . 5 7 $\mu m o l$ 、 0 . 1 0 当量) 及び K_3PO_4 (9 9 . 1 5 m g 、 4 6 7 . 1 0 $\mu m o l$ 、 3 . 0 0 当量) を N_2 下で一度に加えた。

混合物を 1 1 0 で 1 2 時間攪拌した。TLC (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を水 (1 0 m L) 中に注ぎ、2 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (1 0 m L \times 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (1 0 m L \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 TLC (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 1) により精製し、*tert* - ブチル 6 - メチル - 3 - (3 - チエニル) - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキシレート (4 2 . 2 0 m g 、 1 3 2 . 1 1 $\mu m o l$ 、収率 8 4 . 8 5 % 、純度 1 0 0 %) を黄色固体として得た。LCMS : 3 2 0 [$M + 1$]。

【 0 5 6 3 】

化合物 1 2 の調製

ジオキサン (3 . 0 0 m L) 中の *tert* - ブチル 6 - メチル - 3 - (3 - チエニル) - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキシレート (4 2 . 0 0 m g 、 1 3 1 . 4 9 $\mu m o l$ 、 1 . 0 0 当量) の混合物に、HCl / ジオキサン (4 M 、 8 . 0 0 m L 、 2 4 3 . 3 6 当量) を N_2 下で一度に加えた。

混合物を 2 0 で 2 時間攪拌した。TLC (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮し、6 - メチル - 3 - (3 - チエニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン (3 3 . 6 3 m g 、 1 3 1 . 4 9 $\mu m o l$ 、収率 1 0 0 . 0 0 % 、HCl) を黄色固体として得た。

【 0 5 6 4 】

化合物 7 5 4 (E 2) の調製

DCM (5 . 0 0 m L) 中の 6 - メチル - 3 - (3 - チエニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン (3 3 . 6 3 m g 、 1 3 1 . 4 9 $\mu m o l$ 、 1 . 0 0 当量、HCl) 及びフェニル N - (3 - クロロフェニル) カルバメート (3 2 . 5 7 m g 、 1 3 1 . 4 9 $\mu m o l$ 、 1 . 0 0 当量) の混合物に、TEA (3 9 . 9 1 m g 、 3 9 4 . 4 6 $\mu m o l$ 、 5 4 . 6 8 μL 、 3 . 0 0 当量) を N_2 下で一度に加えた。

混合物を 2 0 で 1 2 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (1 0 m L) 中に注ぎ、2 分間攪拌した。水相を DCM (1 0 m L \times 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (1 0 m L \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、N - (3 - クロロフェニル) - 6 - メチル - 3 - (3 - チエニル) - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキサミドを白色固体として得た (2 5 . 0 0 m g 、 6 6 . 5 8 $\mu m o l$ 、収率 5 0 . 6 3 % 、純度 9 9 . 3 %)。 1H NMR (4 0 0 M H z , メタノール - d_4) : 7 . 6 5 ~ 7 . 7 0 (m , 1 H) , 7 . 5 1 ~ 7 . 5 7 (m , 3 H) , 7 . 2 9 ~ 7 . 3 4 (m , 1 H) , 7 . 2 0 ~ 7 . 2 8 (m , 1 H) , 6 . 9 9 ~ 7 . 0 5 (m , 1 H) , 4 . 9 9 ~ 5 . 0 6 (m , 1 H) , 4 . 4 2 (d , J = 1 5 . 1 8 H z , 1 H) , 3 . 0 5 (s , 1 H) , 2 . 6 5 ~ 2 . 7 4 (m , 1 H) , 1 . 2 3 (d , J = 6 . 9 0 H z , 3 H)。LCMS : 3 7 3 / 3 7 5 [$M + 1$]。

【 0 5 6 5 】

実施例 5 6 : 化合物 7 5 3 、 8 1 9 、 8 2 0 、 8 2 1 、 8 2 2 、 8 2 3 、 8 2 4 、 8 2

10

20

30

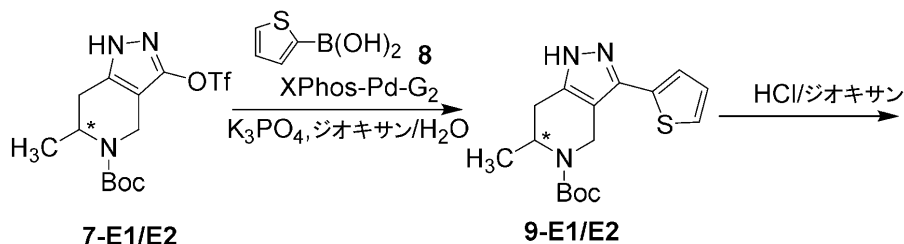
40

50

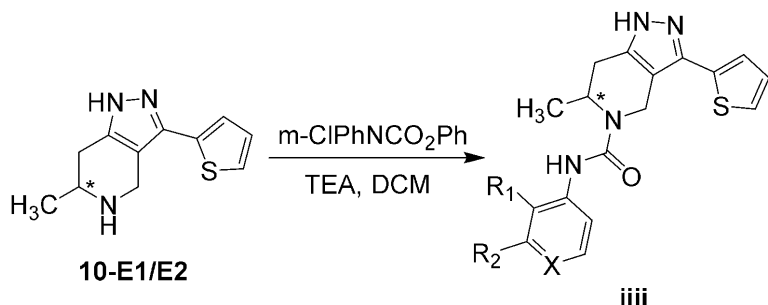
5、826、851、852、853、854、856、及び857の調製

【0566】

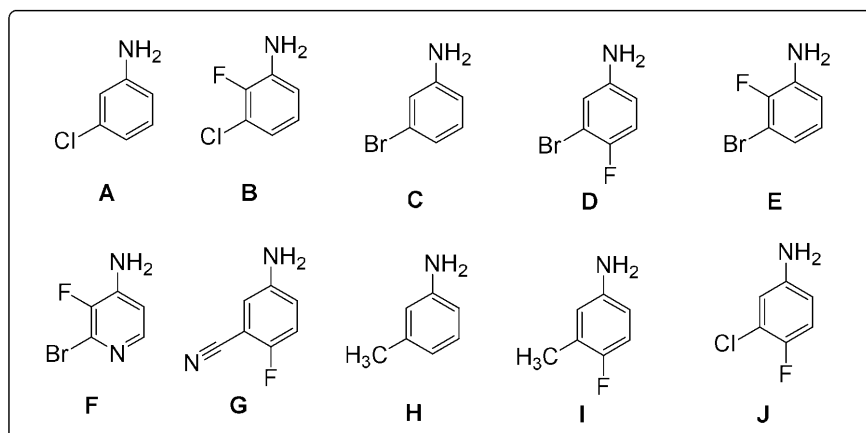
【化97】



10



20



30

【0567】

工程1：化合物9の調製

ジオキサン(1.00mL)及びH₂O(100.00μL)中のtert-ブチル6-メチル-3-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート(70.00mg、181.65μmol、1.00当量)及び2-チエニルボロン酸(34.87mg、272.47μmol、1.50当量)の混合物に、[2-(2-アミノフェニル)フェニル]-クロロ-パラジウム；ジシクロヘキシル-[3-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)フェニル]ホスファン(14.29mg、18.16μmol、0.10当量)及びK₃PO₄(115.68mg、544.94μmol、3.00当量)をN₂下で一度に加えた。

40

混合物を110℃で12時間攪拌した。TLC(石油エーテル：酢酸エチル=1：1)は、反応が完了したことを示した。混合物を水(10mL)中に注ぎ、2分間攪拌した。水相を酢酸エチル(10mL×2)で抽出した。合わせた有機相をブライン(10mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取TLC(石油エーテル/酢酸エチル=1/1)により精製し、tert-ブチル6-メチル-3-(2-チエニル)-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレートを黄色固体として得た(10.00mg、31.31μmol、収率17.23%、純度100%)。LCMS：320[M+1]。

50

【 0 5 6 8 】

工程 2 : 化合物 1 0 の調製

ジオキサン (2 . 0 0 m L) 中の *tert* - ブチル 6 - メチル - 3 - (2 - チエニル) - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキシレート (1 0 . 0 0 m g 、 3 1 . 3 1 μ m o l 、 1 . 0 0 当量) の混合物に、H C l / ジオキサン (4 M 、 5 . 0 0 m L 、 6 3 8 . 7 7 当量) を N₂ 下で一度に加えた。

混合物を 2 0 で 2 時間攪拌した。T L C (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮し、6 - メチル - 3 - (2 - チエニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン (8 . 0 0 m g 、 3 1 . 2 8 μ m o l 、 収率 9 9 . 9 0 % 、 H C l) を白色固体として得た。

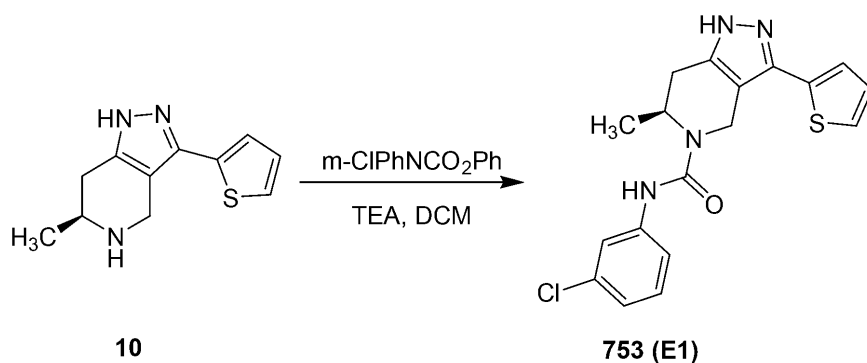
10

【 0 5 6 9 】

化合物 7 5 3 (E 1) の調製

【 0 5 7 0 】

【 化 9 8 】



20

【 0 5 7 1 】

D C M (5 . 0 0 m L) 中の 6 - メチル - 3 - (2 - チエニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン (8 . 0 1 m g 、 3 1 . 3 2 μ m o l 、 1 . 0 0 当量、H C l) 及びフェニル N - (3 - クロロフェニル) カルバメート (7 . 7 6 m g 、 3 1 . 3 2 μ m o l 、 1 . 0 0 当量) の混合物に、T E A (1 2 . 6 8 m g 、 1 2 5 . 2 8 μ m o l 、 1 7 . 3 7 μ L 、 4 . 0 0 当量) を N₂ 下で一度に加えた。

30

混合物を 2 0 で 1 2 時間攪拌した。L C M S は反応が完了したことを示した。混合物を水 (1 0 m L) 中に注ぎ、2 分間攪拌した。水相を D C M (1 0 m L \times 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (1 0 m L \times 1) で洗浄し、無水 N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 H P L C (F A) により精製し、N - (3 - クロロフェニル) - 6 - メチル - 3 - (2 - チエニル) - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキサミドを白色固体として得た (7 . 6 5 m g 、 1 9 . 8 4 μ m o l 、 収率 6 3 . 3 4 % 、 純度 9 6 . 7 %) 。¹H N M R (4 0 0 M H z , メタノール - d₄) 7 . 5 3 (s , 1 H) , 7 . 2 9 ~ 7 . 4 6 (m , 3 H) , 7 . 2 1 ~ 7 . 2 7 (m , 1 H) , 7 . 1 2 ~ 7 . 1 7 (m , 1 H) , 7 . 0 2 (d , J = 8 . 4 1 H z , 1 H) , 4 . 9 9 ~ 5 . 0 6 (m , 2 H) , 4 . 3 3 ~ 4 . 4 4 (m , 1 H) , 3 . 0 2 ~ 3 . 1 3 (m , 1 H) , 2 . 6 5 ~ 2 . 7 5 (m , 1 H) , 1 . 2 2 ~ 1 . 2 6 (m , 1 H) 。 L C M S : 3 7 3 / 3 7 5 [M + 1] 。

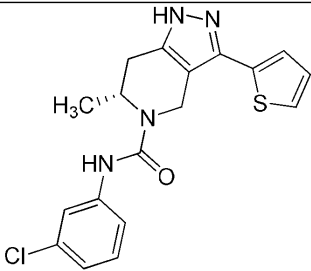
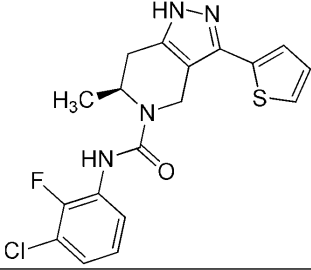
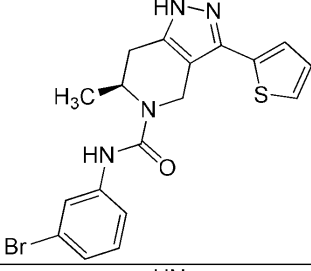
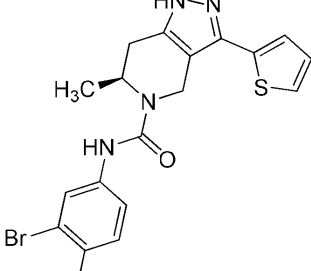
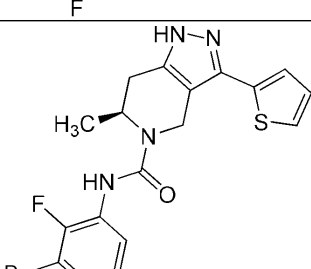
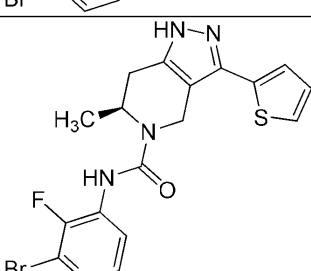
40

【 0 5 7 2 】

化合物 7 5 3 (E 2) 、 8 1 9 、 8 2 0 、 8 2 1 ~ 8 2 6 及び 8 5 1 ~ 8 5 7 を同じ方法で調製した。

【 0 5 7 3 】

【表 8 - 1】

構造	化合物ID	¹ H NMR	MS (M+H) ⁺
	753(E2)	¹ H NMR (400MHz, メタノール-d ₄) δ 7.53 (s, 1H), 7.29~7.46 (m, 3H), 7.21~7.27 (m, 1H), 7.12~7.17 (m, 1H), 7.02 (d, J=8.41Hz, 1H), 4.99~5.06 (m, 2H), 4.33~4.44 (m, 1H), 3.02~3.13 (m, 1H), 2.65~2.75 (m, 1H), 1.22~1.26 (m, 1H)。	373/375
	819		391/393
	820		417/419
	821		435/437
	822		435/437
	823	¹ H NMR (400MHz, メタノール-d ₄) δ 7.99~8.05 (m, 1H), 7.77~7.84 (m, 1H), 7.40~7.49 (m, 1H), 7.30~7.37 (m, 1H), 7.11~7.18 (m, 1H), 5.04 (d, J=15.56Hz, 2H), 4.45 (d, J=15.43Hz, 1H), 3.06~3.16 (m, 1H), 2.71 (d, J=16.06Hz, 1H), 1.27 (d, J=6.90Hz, 3H)	436/438

10

20

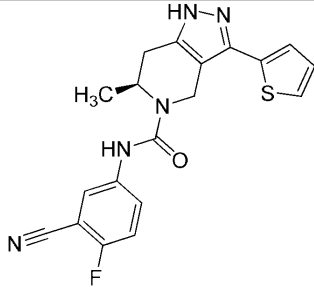
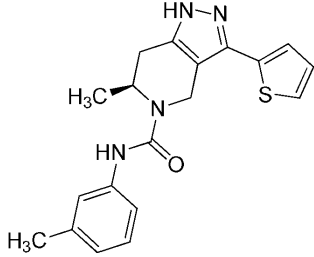
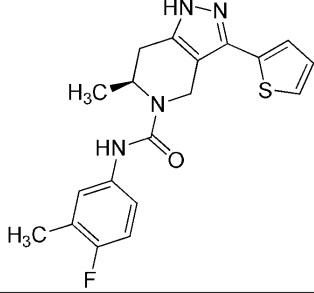
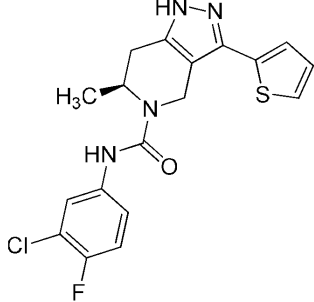
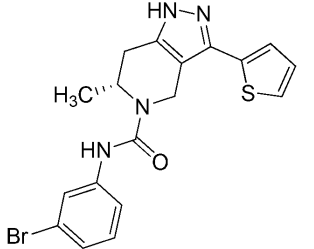
30

40

【 0 5 7 4 】

【表 8 - 2】

(上記表の続き)

構造	化合物ID	¹ H NMR	MS (M+H) ⁺
	824	¹ H NMR (400MHz, メタノール-d ₄) δ 7.81 (dd, J=2.76, 5.65Hz, 1H), 7.67~7.75 (m, 1H), 7.36 (brs, 2H), 7.28 (t, J=8.97Hz, 1H), 7.14 (brs, 1H), 4.96~5.07 (m, 2H), 4.38 (d, J=15.56Hz, 1H), 3.02~3.11 (m, 1H), 2.70 (d, J=15.81Hz, 1H), 1.25 (d, J=6.90Hz, 3H)。	382
	825	¹ H NMR (400MHz, メタノール-d ₄) δ 7.31~7.45 (m, 2H), 7.17 (s, 4H), 6.83~6.90 (m, 1H), 4.96~5.06 (m, 2H), 4.31~4.43 (m, 1H), 3.01~3.12 (m, 1H), 2.64~2.73 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.24 (d, J=6.78Hz, 3H)。	353
	826	¹ H NMR (400MHz, メタノール-d ₄) δ 7.32~7.49 (m, 2H), 7.21~7.26 (m, 1H), 7.10~7.19 (m, 2H), 6.94 (t, J=9.10Hz, 1H), 5.01 (d, J=15.43Hz, 2H), 4.31~4.39 (m, 1H), 3.01~3.11 (m, 1H), 2.65~2.72 (m, 1H), 2.24 (d, J=1.51Hz, 3H), 1.23 (d, J=6.90Hz, 3H)。	371
	857	¹ H NMR (400MHz, メタノール-d ₄) δ 7.57~7.62 (m, 1H), 7.28~7.48 (m, 3H), 7.11~7.19 (m, 2H), 5.00~5.07 (m, 2H), 4.37 (d, J=15.18Hz, 1H), 3.00~3.10 (m, 1H), 2.64~2.74 (m, 1H), 1.24 (d, J=6.78Hz, 3H)。	391/393
	851		417/419

【 0 5 7 5 】

10

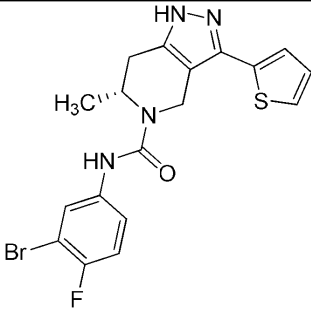
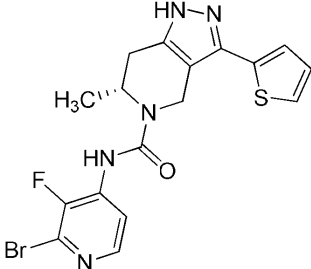
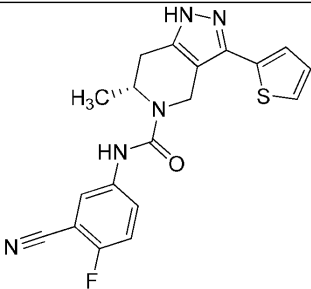
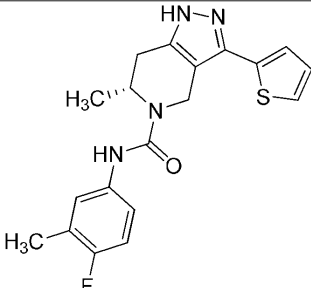
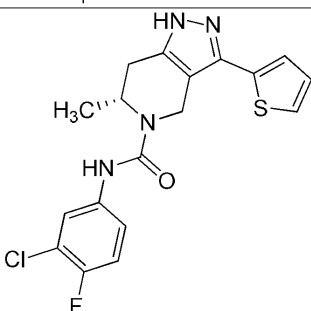
20

30

40

【表 8 - 3】

(上記表の続き)

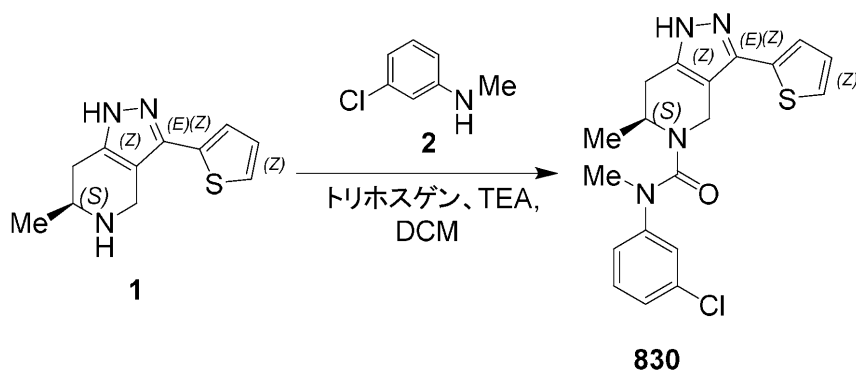
構造	化合物ID	¹ H NMR	MS (M+H) ⁺
	852	¹ H NMR (400MHz, メタノール-d ₄) δ 7.69~7.78 (m, 1H), 7.31~7.50 (m, 3H), 7.06~7.20 (m, 2H), 4.99~5.04 (m, 2H), 4.31~4.43 (m, 1H), 3.01~3.11 (m, 1H), 2.65~2.74 (m, 1H), 1.24 (d, J=6.90Hz, 3H)。	435 / 437
	853		436 / 438
	854	¹ H NMR (400MHz, メタノール-d ₄) δ 7.76~7.81 (m, 1H), 7.65~7.69 (m, 1H), 7.30~7.40 (m, 2H), 7.09~7.23 (m, 2H), 4.92~5.05 (m, 2H), 4.36~4.39 (m, 1H), 3.00~3.13 (m, 1H), 2.57~2.77 (m, 1H), 1.18~1.31 (m, 3H)。	382
	855	¹ H NMR (400MHz, メタノール-d ₄) δ 7.34~7.47 (m, 1H), 7.11~7.27 (m, 2H), 6.89~6.98 (m, 1H), 5.01 (d, J=15.18Hz, 2H), 4.32~4.40 (m, 1H), 3.01~3.10 (m, 1H), 2.65~2.72 (m, 1H), 2.24 (d, J=1.51Hz, 3H), 1.23 (d, J=6.78Hz, 3H)。	371
	856		391 / 393

【0576】

実施例 57 : 化合物 830 の調製

【0577】

【化 9 9】



10

【0578】

DCM (2.00 mL) 中の 3 - クロロ - N - メチル - アニリン (18.27 mg、129.02 μmol 、15.75 μL 、1.10 当量) 及び TEA (35.61 mg、351.87 μmol 、48.78 μL 、3.00 当量) の混合物に、トリホスゲン (27.85 mg、93.83 μmol 、0.80 当量) を 0 で N_2 下で一度に加えた。混合物を 0 で 5 分間攪拌した。次に (6S) - 6 - メチル - 3 - (2 - チエニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン (30.00 mg、117.29 μmol 、1.00 当量、HCl) を混合物に加え、混合物を 0 で 30 分間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (10 mL) 中に注ぎ、2 分間攪拌した。水相を DCM (10 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、(6S) - N - (3 - クロロフェニル) - N, 6 - ジメチル - 3 - (2 - チエニル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキサミドを白色固体として得た (10.55 mg、26.99 μmol 、収率 23.01%、純度 98.99%)。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール - d_4) 7.32 ~ 7.45 (m, 2H), 7.27 ~ 7.31 (m, 1H), 7.02 ~ 7.24 (m, 4H), 4.67 ~ 4.74 (m, 1H), 4.50 ~ 4.57 (m, 1H), 3.77 ~ 3.85 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.78 (d, $J = 5.27$ Hz, 1H), 2.45 ~ 2.55 (m, 1H), 1.07 ~ 1.17 (m, 3H)。LCMS: 387 / 389 [M + 1]。

20

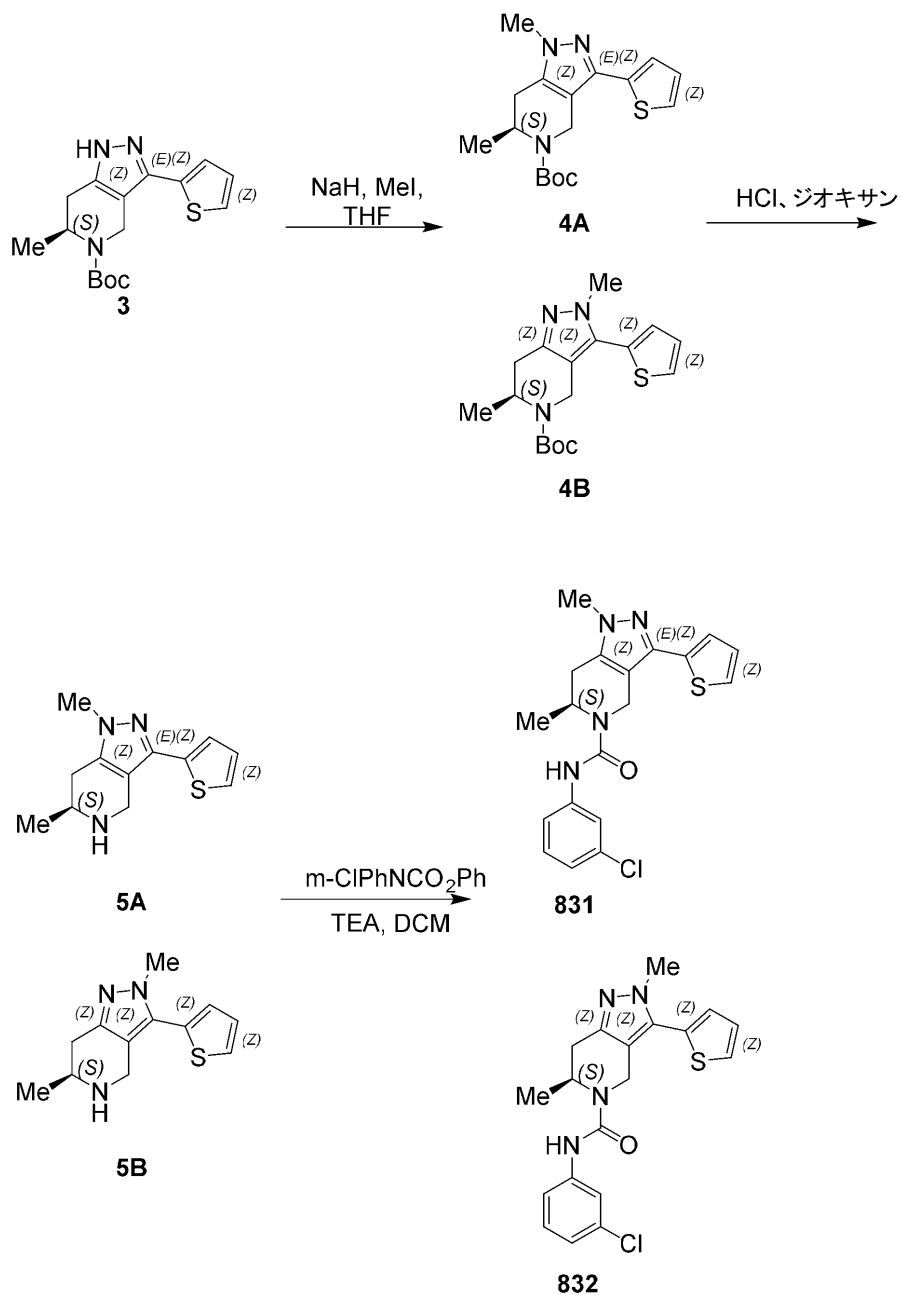
30

【0579】

実施例 58: 化合物 831 及び 832 の調製

【0580】

【化 1 0 0】



【 0 5 8 1】

工程 1：化合物 4 A 及び 4 B の調製

THF (2.00 mL) 中の *tert*-ブチル(6*S*)-6-メチル-3-(2-チエニル)-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-5-カルボキシレート (50.00 mg、156.53 μ mol、1.00 当量) の混合物に、NaH (9.39 mg、234.80 μ mol、純度 60%、1.50 当量) を 0 で N₂ 下で一度に加えた。

混合物を 0 で 30 分間攪拌し、次に MeI (66.66 mg、469.60 μ mol、29.23 μ L、3.00 当量) を混合物に加え、混合物を 0 で 1 時間攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 2 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を水 (10 mL) 中に注ぎ、2 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (10 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 TLC (石油エーテル / 酢酸エチル = 5 / 1、10 回) により精製し、*tert*-ブチル(6*S*)-1,6-ジメチル-3-(2-チエニル)-6,7-ジヒドロ-4*H*-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-5-カルボキシレー

ト (20 . 00 mg、59 . 98 μ mol、収率 38 . 32%) を黄色固体として、tert - ブチル (6 S) - 2 , 6 - ジメチル - 3 - (2 - チエニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキシレート (15 . 00 mg、44 . 98 μ mol、収率 28 . 74%) を黄色固体として得た。

【 0582 】

化合物 4 A : ^1H NMR (400 MHz , クロロホルム - d) 7 . 26 ~ 7 . 29 (m , 1 H) , 7 . 16 ~ 7 . 21 (m , 1 H) , 7 . 06 ~ 7 . 11 (m , 1 H) , 4 . 76 ~ 5 . 12 (m , 2 H) , 4 . 08 ~ 4 . 22 (m , 1 H) , 3 . 78 (s , 3 H) , 2 . 88 ~ 3 . 01 (m , 1 H) , 2 . 39 ~ 2 . 53 (m , 1 H) , 1 . 51 (s , 9 H) , 1 . 18 (d , J = 6 . 90 Hz , 3 H) 。 LCMS : 334 [M + 1] 。

10

【 0583 】

化合物 4 B : ^1H NMR (400 MHz , クロロホルム - d) 7 . 43 ~ 7 . 48 (m , 1 H) , 7 . 14 ~ 7 . 18 (m , 1 H) , 7 . 13 (s , 1 H) , 4 . 72 ~ 4 . 99 (m , 2 H) , 3 . 99 ~ 4 . 09 (m , 1 H) , 3 . 93 (s , 3 H) , 2 . 91 ~ 3 . 03 (m , 1 H) , 2 . 52 ~ 2 . 65 (m , 1 H) , 1 . 48 (s , 9 H) , 1 . 16 (d , J = 7 . 03 Hz , 3 H) 。 LCMS : 334 [M + 1] 。

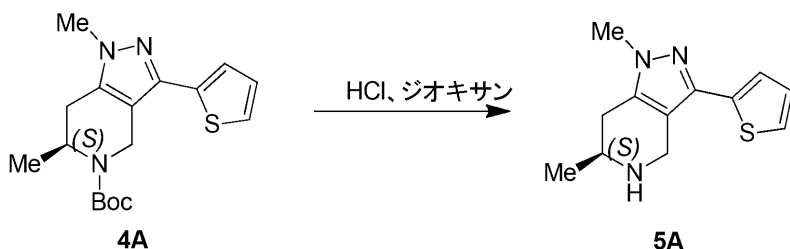
【 0584 】

工程 2 A : 化合物 5 A の調製

【 0585 】

【 化 101 】

20



【 0586 】

tert - ブチル (6 S) - 1 , 6 - ジメチル - 3 - (2 - チエニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキシレート (20 . 00 mg、59 . 98 μ mol、1 . 00 当量) のジオキサン (2 . 00 mL) の混合物中に、HCl / ジオキサン (4 M、729 . 81 μ L、48 . 67 当量) を N_2 下で一度に加えた。

30

混合物を 30 で 2 時間攪拌した。TLC (石油エーテル : 酢酸エチル = 3 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮し、(6 S) - 1 , 6 - ジメチル - 3 - (2 - チエニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン (16 . 18 mg、59 . 97 μ mol、収率 100 . 00%、HCl) を白色固体として得た。

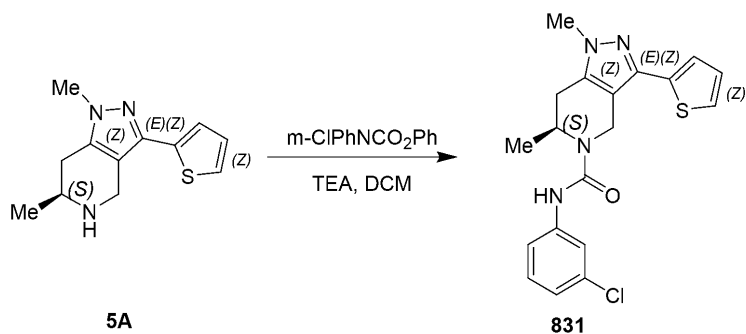
【 0587 】

化合物 831 の調製

40

【 0588 】

【化 1 0 2】



10

【 0 5 8 9】

DCM (5.00 mL) 中の (6S) - 1, 6 - ジメチル - 3 - (2 - チエニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン (16.18 mg、59.97 μmol 、1.00 当量、HCl) 及びフェニル N - (3 - クロロフェニル) カルバメート (14.85 mg、59.97 μmol 、1.00 当量) の混合物に、TEA (18.21 mg、179.92 μmol 、24.94 μL 、3.00 当量) を N_2 下で一度に加えた。

混合物を 30 で 12 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (10 mL) 中に注ぎ、2 分間攪拌した。水相を DCM (10 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、(6S) - N - (3 - クロロフェニル) - 1, 6 - ジメチル - 3 - (2 - チエニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキサミドを白色固体として得た (10.00 mg、25.56 μmol 、収率 42.62%、純度 98.9%)。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール - d_4) 7.51 ~ 7.54 (m, 1H), 7.36 ~ 7.39 (m, 1H), 7.27 ~ 7.34 (m, 2H), 7.20 ~ 7.27 (m, 1H), 7.09 ~ 7.14 (m, 1H), 6.99 ~ 7.04 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.31 ~ 4.38 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.97 ~ 3.06 (m, 1H), 2.67 ~ 2.76 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.90 Hz, 3H)。LCMS: 387 / 389 [M + 1]。

20

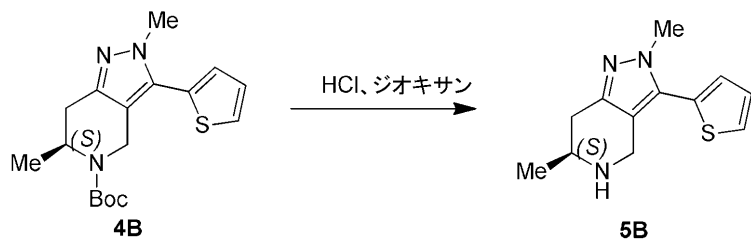
30

【 0 5 9 0】

工程 2B: 化合物 5B の調製

【 0 5 9 1】

【化 1 0 3】



40

【 0 5 9 2】

ジオキサン (1.00 mL) 中の tert - ブチル (6S) - 2, 6 - ジメチル - 3 - (2 - チエニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキシレート (15.00 mg、44.98 μmol 、1.00 当量) の混合物に、HCl / ジオキサン (4 M、4.00 mL、355.71 当量) を 30 で N_2 下で一度に加えた。

混合物を 30 で 2 時間攪拌した。TLC (石油エーテル: 酢酸エチル = 3 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮し、(6S) - 2, 6 - ジメチル - 3 - (2 - チエニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン

50

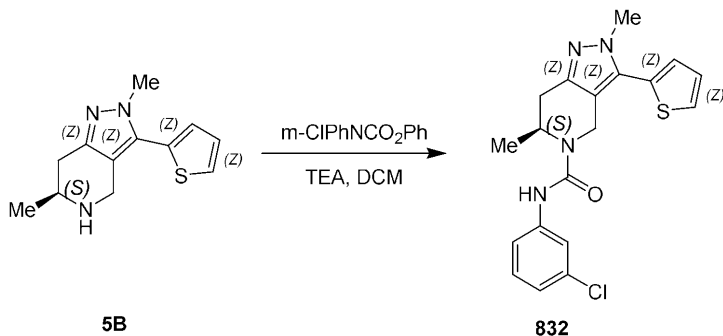
(12 . 14 mg、45 . 00 μ mol、収率 100 . 00 %、HCl) を黄色固体として得た。

【 0593 】

化合物 832 の調製

【 0594 】

【 化 104 】



10

【 0595 】

DCM (3 . 00 mL) 中の (6S) - 2 , 6 - ジメチル - 3 - (2 - チエニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン (12 . 14 mg、45 . 00 μ mol、1 . 00 当量、HCl) 及びフェニル N - (3 - クロロフェニル) カルバメート (11 . 15 mg、45 . 00 μ mol、1 . 00 当量) の混合物に、TEA (13 . 66 mg、134 . 99 μ mol、18 . 71 μ L、3 . 00 当量) を 30 °C で N₂ 下で一度に加えた。

20

混合物を 30 °C で 12 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。混合物を水 (10 mL) 中に注ぎ、3 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (10 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL \times 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、(6S) - N - (3 - クロロフェニル) - 2 , 6 - ジメチル - 3 - (2 - チエニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキサミドを白色固体として得た (16 . 38 mg、42 . 34 μ mol、収率 94 . 08 %、純度 100 %)。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) δ 7 . 64 ~ 7 . 69 (m, 1H), 7 . 48 ~ 7 . 51 (m, 1H), 7 . 30 ~ 7 . 34 (m, 1H), 7 . 18 ~ 7 . 29 (m, 1H), 6 . 97 ~ 7 . 03 (m, 1H), 4 . 93 (d, J = 6 . 15 Hz, 2H), 4 . 22 ~ 4 . 30 (m, 1H), 3 . 91 (s, 3H), 2 . 98 ~ 3 . 07 (m, 1H), 2 . 60 ~ 2 . 69 (m, 1H), 1 . 23 (d, J = 6 . 78 Hz, 3H)。LCMS : 387 / 389 [M + 1]。

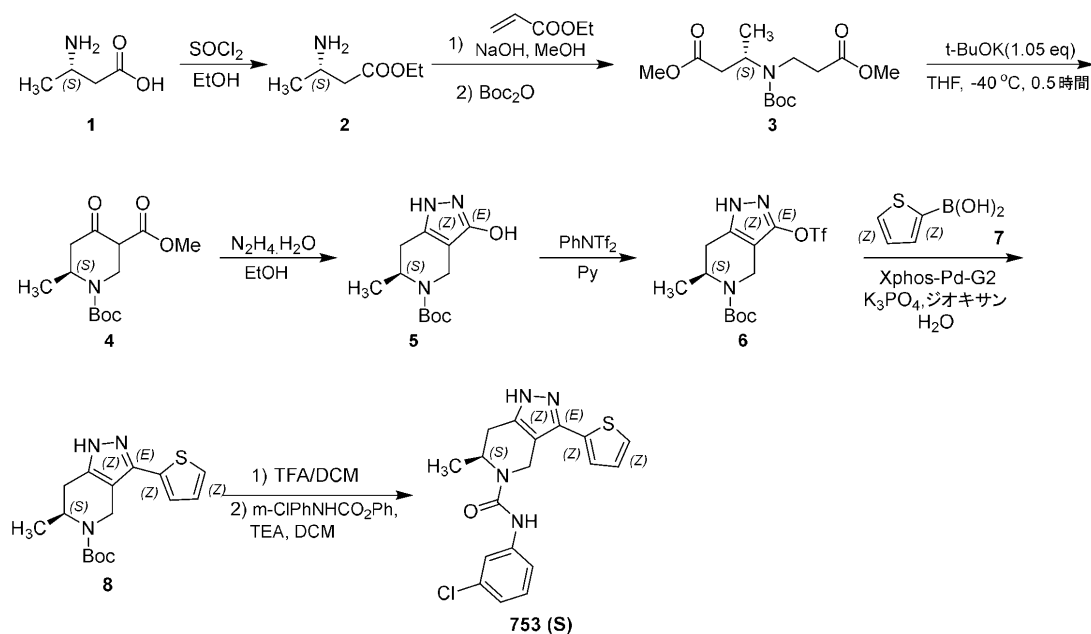
30

【 0596 】

実施例 59 : 化合物 753 (S) の調製

【 0597 】

【化 105】



10

【0598】

工程 1：化合物 2 の調製

20

(3S)-3-アミノブタン酸 (13.00 g、93.14 mmol、1.00 当量、HCl) の EtOH (130.00 mL) 溶液に SOCl₂ (16.62 g、139.70 mmol、10.13 mL、1.50 当量) を加えた。混合物を 80 まで 3 時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、褐色油状物としてエチル (3S)-3-アミノブタノエート (15.60 g、93.06 mmol、収率 99.92%、HCl) を得た。

【0599】

工程 2：化合物 3 の調製

エチル (3S)-3-アミノブタノエート (15.60 g、93.06 mmol、1.00 当量、HCl) の MeOH (150.00 mL) 溶液に NaOH (4.47 g、111.67 mmol、1.20 当量)、続いてエチルプロパ-2-エノエート (10.25 g、102.37 mmol、11.14 mL、1.10 当量) を加えた。混合物を 80 まで 16 時間加熱した。混合物を 0 に冷却し、Boc₂O (20.31 g、93.06 mmol、21.38 mL、1.00 当量)、続いて TEA (9.42 g、93.06 mmol、12.90 mL、1.00 当量) を加えた。混合物を 25 で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を DCM (100 mL × 2) 及び H₂O (100 mL) で抽出した。合わせた有機層を 1N HCl (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (PE : EA = 0% ~ 15%) により精製し、メチル (3S)-3-[tert-ブトキシカルボニル-(3-メトキシ-3-オキソ-プロピル)アミノ]ブタノエート (13.00 g、42.85 mmol、収率 46.05%) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.65 ~ 3.72 (m, 5H), 3.29 ~ 3.54 (m, 2H), 2.51 ~ 2.73 (m, 3H), 2.47 (dd, J = 6.8, 14.9 Hz, 1H), 1.43 ~ 1.49 (m, 9H), 1.22 ~ 1.29 (m, 5H)。

30

40

【0600】

工程 3：化合物 4 の調製

メチル (3S)-3-[tert-ブトキシカルボニル-(3-メトキシ-3-オキソ-プロピル)アミノ]ブタノエート (7.00 g、23.08 mmol、1.00 当量) の THF (200.00 mL) 溶液に t-BuOK (2.85 g、25.38 mmol、1.10 当量) を -40 で加えた。

50

混合物を - 40 で 0.5 時間攪拌した。混合物を NH_4Cl (100 mL) でクエンチし、EA (200 mL) で抽出した。この有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、褐色油状物として 01-tert-ブチル-O3-メチル(6S)-6-メチル-4-オキソ-ピペリジン-1,3-ジカルボキシレート(5.80 g、21.38 mmol、収率 92.62%)を得た。

【0601】

工程4：化合物5の調製

01-tert-ブチルO3-メチル(6S)-6-メチル-4-オキソ-ピペリジン-1,3-ジカルボキシレート(5.80 g、21.38 mmol、1.00 当量)のEtOH(60.00 mL)溶液に $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2.52 g、42.76 mmol、2.44 mL、純度 85%、2.00 当量)を加えた。混合物を 80 まで 2 時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をEA(100 mL × 2)及び H_2O (80 mL)で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC(FA)により精製し、tert-ブチル-(6S)-3-ヒドロキシ-6-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレートを白色固体として得た(1.50 g、5.80 mmol、収率 27.14%、純度 98%)。

【0602】

工程5：化合物6の調製

tert-ブチル-(6S)-3-ヒドロキシ-6-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート(1.00 g、3.95 mmol、1.00 当量)のPy(10.00 mL)溶液に1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(1.48 g、4.15 mmol、1.05 当量)を加えた。

混合物を 25 で 16 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、EA(100 mL × 2)及び 1N HCl(50 mL)で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーPE:EA = 10% ~ 50%により精製し、tert-ブチル(6S)-6-メチル-3-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレートを白色固体として得た(700.00 mg、1.82 mmol、収率 45.99%)。

【0603】

工程6：化合物8の調製

tert-ブチル(6S)-6-メチル-3-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート(50.00 mg、129.75 μmol 、1.00 当量)及び2チエニルボロン酸(24.90 mg、194.63 μmol 、1.50 当量)のジオキサン(2.00 mL)及び H_2O (200.00 μL)溶液にXPHOS-PD-G2(10.21 mg、12.98 μmol 、0.10 当量)及び K_3PO_4 (82.63 mg、389.25 μmol 、3.00 当量)を加えた。

混合物を 100 まで 16 時間加熱した。混合物をEA(30 mL × 2)及び H_2O (8 mL)(30 mL)で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取TLC(PE:EA = 3:1)により精製し、tert-ブチル(6S)-6-メチル-3-(2-チエニル)-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート(30.00 mg、93.92 μmol 、収率 72.39%)を白色固体として得た。

【0604】

工程7：化合物9の調製

DCM(2.00 mL)中のtert-ブチル(6S)-6-メチル-3-(2-チエニル)-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキ

10

20

30

40

50

シレート (30.00 mg、93.92 μmol 、1.00 当量) に TFA (27.01 mmol、2.00 mL、287.62 当量) を加えた。

混合物を 25 で 1 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、茶色油状物として (6S) - 6 - メチル - 3 - (2 - チエニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン (45.00 mg、粗製、2 TFA) を得た。

【0605】

化合物 753 (S) の調製

(6S) - 6 - メチル - 3 - (2 - チエニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン (42.00 mg、93.89 μmol 、1.00 当量、2 TFA) の DCM (5.00 mL) 溶液に TEA (38.00 mg、375.56 μmol 、52.05 μL 、4.00 当量)、続いてフェニル N - (3 - クロロフェニル) カルバメート (23.25 mg、93.89 μmol 、1.00 当量) を加えた。

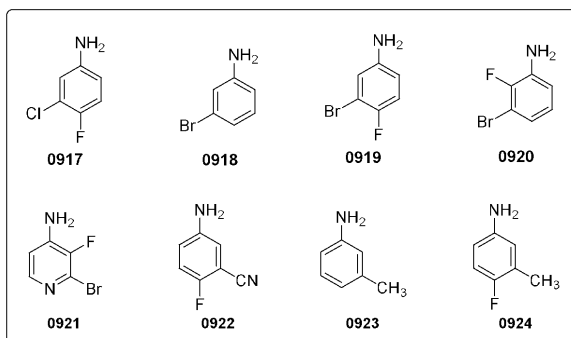
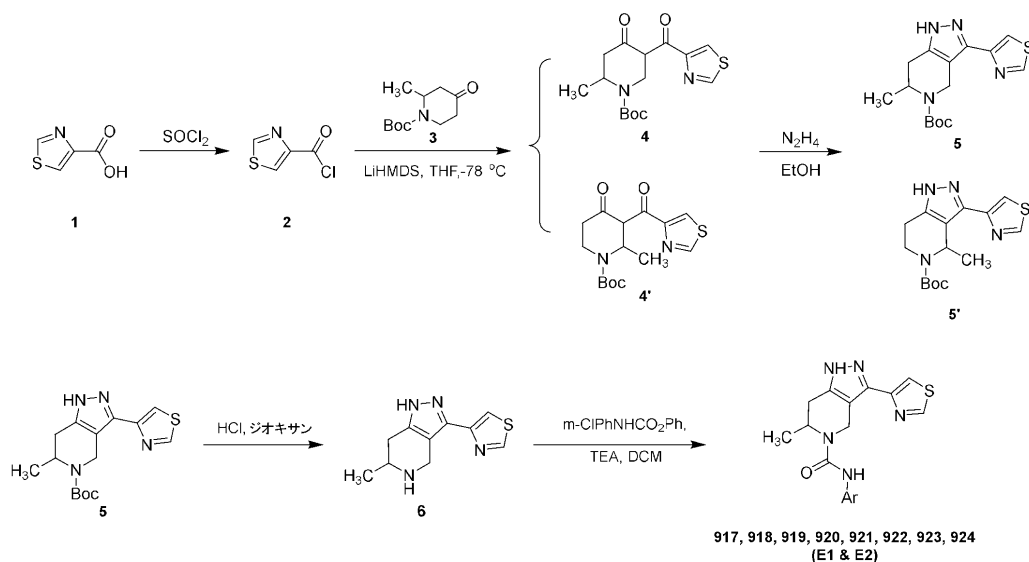
混合物を 25 で 16 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、(6S) - N - (3 - クロロフェニル) - 6 - メチル - 3 - (2 - チエニル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキサミドを白色固体として得た (16.00 mg、42.65 μmol 、収率 45.43%、純度 99.4%)。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 7.55 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36 ~ 7.50 (m, 2H), 7.30 ~ 7.36 (m, 1H), 7.22 ~ 7.29 (m, 1H), 7.16 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 7.01 ~ 7.07 (m, 1H), 4.95 ~ 5.11 (m, 2H), 4.39 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 5.8, 16.3 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。LCMS: 373 / 375 [M + 1]。

【0606】

実施例 60: 化合物 917、918、919、920、921、922、923、及び 924 (E1 & E2) の調製

【0607】

【化 1 0 6】



【 0 6 0 8】

工程 1：化合物 2 の調製

チアゾール - 4 - カルボン酸 (6 . 0 0 g、4 6 . 4 6 m m o l、1 . 0 0 当量) を SOCl_2 (1 0 0 . 0 0 m L) に溶解し、8 0 に 2 時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、チアゾール - 4 - カルボニルクロライド (7 . 0 0 g、粗製) を黄色固体として得た。

【 0 6 0 9】

工程 2：化合物 4 の調製

tert - ブチル 2 - メチル - 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボキシレート (9 . 6 0 g、4 5 . 0 1 m m o l、1 . 0 0 当量) の THF (1 0 0 . 0 0 m L) 溶液に LiHMDS (1 M、6 7 . 5 2 m L、1 . 5 0 当量) を - 7 0 で滴下した。この混合物を - 7 0 で 0 . 5 時間攪拌した。THF (6 0 . 0 0 m L) 中のチアゾール - 4 - カルボニルクロライド (6 . 6 4 g、4 5 . 0 1 m m o l、1 . 0 0 当量) を - 7 0 で滴下した。この混合物を - 6 0 で 2 時間攪拌した。混合物を NH_4Cl (2 0 0 m L) でクエンチし、EA (5 0 0 m L \times 4) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、tert - ブチル 2 - メチル - 4 - オキソ - 3 - (チアゾール - 4 - カルボニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート及び tert - ブチル 2 - メチル - 4 - オキソ - 5 - (チアゾール - 4 - カルボニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 3 . 0 0 g、粗製) の混合物を黒色油状物として得た。

【 0 6 1 0】

工程 3：化合物 5 の調製

tert - ブチル 2 - メチル - 4 - オキソ - 3 - (チアゾール - 4 - カルボニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート及び tert - ブチル 2 - メチル - 4 - オキソ - 5 - (チアゾール - 4 - カルボニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの混合物 (1 3 . 0 0 g、4 0 . 0 8 m m o l、1 . 0 0 当量) の EtOH (1 5 0 . 0 0 m L) 溶液に NH_2N

10

20

40

50

H₂・H₂O (3.54 g、60.12 mmol、3.44 mL、純度85%、1.50当量)を加えた。混合物を25 で8時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、EA (500 mL × 5) 及び水 (300 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (PE : EA = 30% ~ 100%) により精製し、tert - ブチル 4 - メチル - 3 - チアゾール - 4 - イル - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキシレート及びtert - ブチル 6 - メチル - 3 - チアゾール - 4 - イル - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキシレートの混合物 (5.00 g、15.61 mmol、収率38.93%) を黄色固体として得た。

【0611】

混合物2.65 gをSFC (カラム: AD - 10 μm; 移動相: AはCO₂、Bはイソプロパノール (0.1% NH₃H₂O); アイソクラティック: B 50%; 流速: 70 mL / 分; 背圧: 100 bar; カラム温度: 35 ; 波長: 220 nm) で分離し、ピーク1及びピーク2の混合物 (1.2 g) 及びピーク3 (683 mg); ピーク4 (559 mg) を得た。結果として得られたピーク1及びピーク2の混合物 (1.2 g) をSFC (機器: SFC 80; カラム: AD - 10 μm; 移動相: AはCO₂、Bはメタノール (0.1% NH₃H₂O); アイソクラティック: B 35%; 流速: 65 mL / 分;

【0612】

背圧: 100 bar; カラム温度: 35 ; 波長: 220 nm) で更に分離し、ピーク1 (500 mg) 及びピーク2 (650 mg) を得た。

【0613】

ピーク1及びピーク4の両方が、¹H NMRによりtert - ブチル 4 - メチル - 3 - チアゾール - 4 - イル - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキシレート5'のエナンチオマーとして確認され、ピーク2及びピーク3の両方が、tert - ブチル 4 - メチル - 3 - チアゾール - 4 - イル - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキシレート5のエナンチオマーであった。

【0614】

5' __E1 (ピーク1): ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 8.91 (br. s., 1H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.76 - 5.43 (m, 1H), 4.55 - 4.24 (m, 1H), 3.34 - 3.09 (m, 1H), 2.94 - 2.70 (m, 2H), 1.63 - 1.36 (m, 12H)

【0615】

5 __E1 (ピーク2): ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 8.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.20 - 5.06 (m, 1H), 4.89 (br. s., 1H), 4.26 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 5.9, 15.7 Hz, 1H), 2.68 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 3H)

【0616】

5 __E2 (ピーク3): ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 8.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.90 (br. s., 1H), 4.26 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 5.9, 15.7 Hz, 1H), 2.68 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

【0617】

5' __E2 (ピーク4): ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 8.93 (br. s., 1H), 7.51 (s, 1H), 5.75 - 5.49 (m, 1H), 4.54 - 4.24 (m, 1H), 3.31 - 3.10 (m, 1H), 2.91 -

10

20

30

40

50

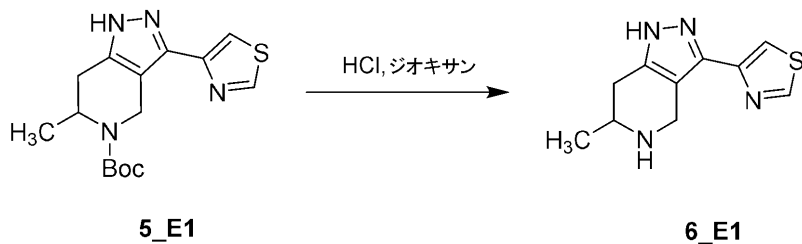
2.73 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.43 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。
 。

【0618】

工程4：化合物6 (E1) の調製

【0619】

【化107】



10

【0620】

tert-ブチル 6-メチル-3-チアゾール-4-イル-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート 5_E1 (650.00 mg、2.03 mmol、1.00 当量) を HCl / ジオキサン (4 M、15.00 mL、29.56 当量) に溶解し、25 で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、4-(6-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)チアゾール (602.00 mg、粗製、2 HCl) を白色固体として得た。

20

【0621】

化合物 917 ~ 924 (E1 & E2) の一般的調製

(例としての化合物 917 (E1))

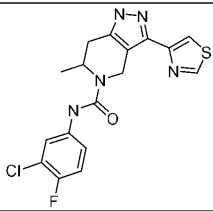
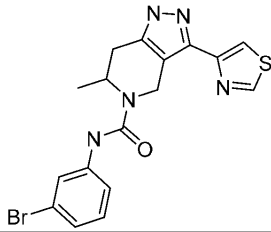
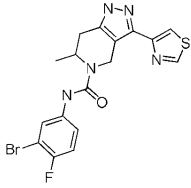
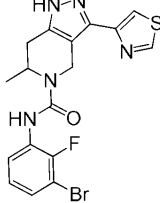
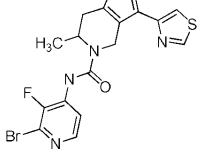
DCM (2.00 mL) 中の 4-(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)チアゾール (40.00 mg、136.42 μmol、1.00 当量、2 HCl) の混合物に、TEA (41.41 mg、409.26 μmol、56.73 μL、3.00 当量)、続いてフェニル N-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)カルバメート (36.24 mg、136.42 μmol、1.00 当量) を加え、反応混合物を 25 で16時間攪拌した。

LCMS は、出発材料が完全に消費され、所望の生成物が検出されたことを示した。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、N-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-6-メチル-3-チアゾール-4-イル-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド (43.00 mg、109.30 μmol、収率 80.12%、純度 99.6%) を白色固体として得た。

30

【0622】

【表 9 - 1】

構造	化合物ID	分析データ
	0917(E1)	LCMS(M+1):392
	917(E2)	LCMS(M+1):392.0
	918(E1)	LCMS(M+1):418, 420 ¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) ppm 9.10(d, J=2.01Hz, 1H)7.84(d, J=1.88Hz, 1H)7.67~7.71(m, 1H)7.37(dt, J=7.12, 2.02Hz, 1H)7.13~7.22(m, 2H)5.15(d, J=15.81Hz, 1H)4.99(quin, J=6.43Hz, 1H)4.47(d, J=15.81Hz, 1H)3.07(dd, J=15.87, 5.71Hz, 1H)2.71(d, J=15.81Hz, 1H)1.23(d, J=6.78Hz, 3H)
	918(E2)	LCMS(M+1):418.0
	919(E1)	LCMS(M+1):436, 438 ¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) ppm 9.09(d, J=1.88Hz, 1H)7.83(d, J=1.88Hz, 1H)7.74(dd, J=6.21, 2.57Hz, 1H)7.37(ddd, J=8.94, 4.23, 2.64Hz, 1H)7.13(t, J=8.72Hz, 1H)5.14(d, J=15.81Hz, 1H)4.95~5.01(m, 1H)4.47(d, J=15.81Hz, 1H)3.07(dd, J=15.81, 5.77Hz, 1H)2.71(d, J=15.81Hz, 1H)1.23(d, J=6.78Hz, 3H)
	919(E2)	LCMS(M+1):436.1
	920(E1)	LCMS(M+1):436, 438
	920(E2)	LCMS(M+1):436.0 ¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) ppm 9.08(s, 1H)7.82(d, J=1.76Hz, 1H)7.34~7.48(m, 2H)7.02~7.09(m, 1H)5.16(d, J=15.81Hz, 1H)4.95~5.01(m, 1H)4.50(d, J=15.81Hz, 1H)3.04~3.15(m, 1H)2.72(d, J=15.81Hz, 1H)1.25(d, J=6.78Hz, 3H)
	921(E1)	LCMS:437/439[M+1]。
	921(E2)	LCMS:437/439[M+1]。

10

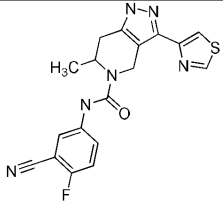
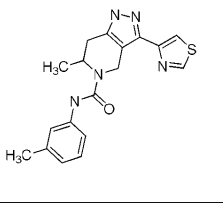
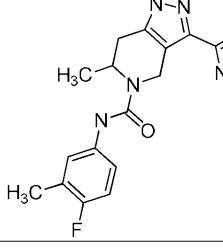
20

30

【 0 6 2 3 】

【表 9 - 2】

(上記表の続き)

構造	化合物ID	分析データ
	922(E1)	LCMS: 383[M+1]。
	922(E2)	LCMS: 383[M+1]。
	923(E1)	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ=9.11(d, J=1.9Hz, 1H), 7.86(d, J=2.0Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 7.14~7.22(m, 2H), 6.88(d, J=6.9Hz, 1H), 5.16(d, J=15.7Hz, 1H), 4.98~5.06(m, 1H), 4.49(d, J=15.7Hz, 1H), 3.09(dd, J=5.7, 15.7Hz, 1H), 2.73(d, J=15.9Hz, 1H), 2.33(s, 3H), 1.25(d, J=6.8Hz, 3H)。 LCMS: 354[M+1]。
	923(E2)	LCMS: 354[M+1]。
	924(E1)	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ=9.10(d, J=1.6Hz, 1H), 7.85(d, J=1.8Hz, 1H), 7.16~7.30(m, 2H), 6.95(t, J=9.2Hz, 1H), 5.15(d, J=15.7Hz, 1H), 5.00(quin, J=6.4Hz, 1H), 4.47(d, J=15.7Hz, 1H), 3.08(dd, J=5.8, 15.8Hz, 1H), 2.72(d, J=15.8Hz, 1H), 2.25(d, J=1.3Hz, 3H), 1.24(d, J=6.8Hz, 3H)。 LCMS: 372[M+1]。
	924(E2)	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ=9.11(d, J=1.8Hz, 1H), 7.85(d, J=2.0Hz, 1H), 7.26(dd, J=2.4, 6.9Hz, 1H), 7.16~7.22(m, 1H), 6.96(t, J=9.1Hz, 1H), 5.15(d, J=15.6Hz, 1H), 5.01(quin, J=6.4Hz, 1H), 4.48(d, J=15.7Hz, 1H), 3.08(dd, J=6.0, 15.7Hz, 1H), 2.72(d, J=15.8Hz, 1H), 2.26(d, J=1.9Hz, 3H), 1.25(d, J=6.9Hz, 3H)。 LCMS: 372[M+1]。

10

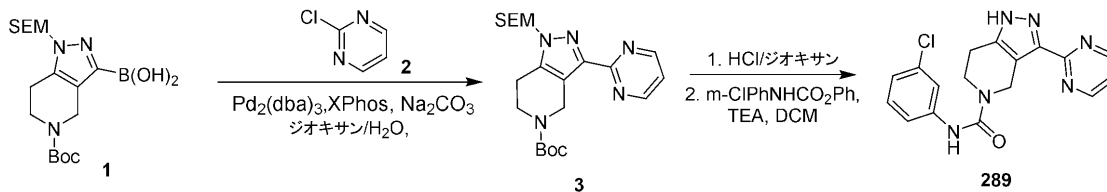
20

【0624】

実施例 61 : 化合物 289 の調製

【0625】

【化108】



30

【0626】

工程 1 : 化合物 3 の調製

[5-tert-ブトキシカルボニル-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]ボロン酸(300.00mg、755.00μmol、1.00当量)及び2クロロピリミジン(129.71mg、1.13mmol、1.50当量)のジオキサン(2.00mL)溶液に、Pd₂(dba)₃(69.14mg、75.50μmol、0.10当量)、xphos(71.98mg、151.00μmol、0.20当量)、続いてNa₂CO₃(240.07mg、2.27mmol、3.00当量)のH₂O(400.00μL)溶液を加えた。混合物を90℃まで16時間加熱した。混合物をEA(50mL×2)及びH₂O(10mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過した。濾液

40

50

を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（PE：EA：0%～30%）により精製し、純度30%の生成物220mgを得た。生成物を分取HPLC（FA）により精製し、tert-ブチル3-ピリミジン-2-イル-1-（2-トリメチルシリルエトキシメチル）-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート（46.50mg、107.74μmol、収率14.27%）を無色油状物として得た。LCMS（M+1）：432。

【0627】

化合物289の調製

tert-ブチル3-ピリミジン-2-イル-1-（2-トリメチルシリルエトキシメチル）-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート（60.00mg、139.02μmol、1.00当量）をTFA（54.03mmol、4.00mL、388.62当量）に溶解し、20℃で16時間攪拌した。

この混合物を減圧下で濃縮し、3-ピリミジン-2-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン（44.00mg、粗製、TFA）を黄色油状物として得た。

【0628】

3-ピリミジン-2-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン（30.00mg、95.16μmol、1.00当量、TFA）及びフェニルN-（3-クロロフェニル）カルバメート（18.86mg、76.13μmol、0.80当量）のDCM（4.00mL）溶液にTEA（48.15mg、475.80μmol、65.96μL、5.00当量）を加えた。

混合物を20℃で16時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC（FA）により精製し、N-（3-クロロフェニル）-3-ピリミジン-2-イル-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミドを白色固体として得た（22.39mg、62.60μmol、収率65.79%、純度99.2%）。

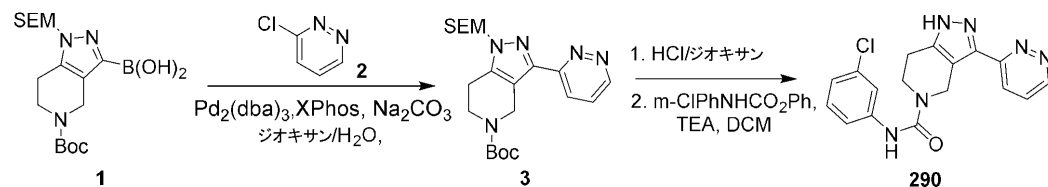
¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆） ppm 8.86～8.97（m, 3H）, 7.64（s, 1H）, 7.41（d, J = 5.8Hz, 2H）, 7.26（t, J = 8.1Hz, 1H）, 6.94～7.02（m, 1H）, 4.83（brs, 2H）, 3.78（brs, 2H）, 2.79（brs, 2H）。LCMS：355 [M+1]。

【0629】

実施例62：化合物290の調製

【0630】

【化109】



【0631】

工程1：化合物3の調製

[5-tert-ブトキシカルボニル-1-（2-トリメチルシリルエトキシメチル）-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]ボロン酸（300.00mg、755.00μmol、1.00当量）及び3-クロロピリダジン（129.71mg、1.13mmol、1.50当量）のジオキサン（8.00mL）溶液に、Pd₂（dba）₃（69.14mg、75.50μmol、0.10当量）、XPhos（71.98mg、151.00μmol、0.20当量）、続いてNa₂CO₃（240.07mg、2.27mmol、3.00当量）のH₂O溶液（2.00mL）を加えた。

10

20

30

40

50

混合物を 85 まで 16 時間加熱した。混合物を EA (50 mL × 2) 及び H₂O (20 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 20 % ~ 50 %) により精製し、tert - ブチル 3 - ピリダジン - 3 - イル - 1 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキシレート (75.00 mg、147.71 μmol、収率 19.56 %、純度 85 %) を黄色油状物として得た。LCMS (M + 1) : 432。

【0632】

化合物 290 の調製

tert - ブチル - 3 - ピリダジン - 3 - イル - 1 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキシレート (75.00 mg、137.46 μmol、1.00 当量、TFA) を TFA (6.85 g、60.09 mmol、4.45 mL、437.19 当量) に溶解し、20 で 16 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、黄色油状物として 3 - ピリダジン - 3 - 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 (59.00 mg、粗製、TFA) を得た。

【0633】

3 - ピリダジン - 3 - 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 (59.00 mg、187.15 μmol、1.00 当量、TFA) の DCM (4.00 mL) 溶液にフェニル N - (3 - クロロフェニル) カルバメート (46.35 mg、187.15 μmol、1.00 当量)、続いて TEA (94.69 mg、935.75 μmol、129.71 μL、5.00 当量) を加えた。

混合物を 20 で 16 時間撹拌した。LCMS は、化合物 3 が残っていることを示した。別のバッチのフェニル N - (3 - クロロフェニル) カルバメート (30 mg) を加えた。混合物を 20 で更に 16 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。LCMS は 30 % の所望の生成物を示した。残渣を分取 HPLC (FA) により精製し、N - (3 - クロロフェニル) - 3 - ピリダジン - 3 - イル - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキサミドを白色固体として得た (25.00 mg、70.32 μmol、収率 37.58 %、純度 99.8 %)。

【0634】

¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) ppm 2.93 (t, J = 5.71 Hz, 2H) 3.90 (t, J = 5.71 Hz, 2H) 5.00 (s, 2H) 6.99 ~ 7.04 (m, 1H) 7.21 ~ 7.29 (m, 1H) 7.31 ~ 7.37 (m, 1H) 7.56 (t, J = 2.01 Hz, 1H) 7.77 (dd, J = 8.41, 4.77 Hz, 1H) 8.28 (d, J = 8.91 Hz, 1H) 9.11 (d, J = 4.64 Hz, 1H)。LCMS : 355 [M + 1]。

【0635】

実施例 63 : HBV アセンブリアッセイ

Zlotnick 及び共同研究者 (Nature Biotechnology 2006, 24 : 358) によって記載された方法に従って開発された、蛍光消光に基づく in vitro アセンブリアッセイを使用して、本発明の化合物による HBV カプシドアセンブリへの妨害を測定することができた。典型的なアッセイでは、変異型 HBV C150 タンパク質 (アミノ酸 1 - 150、C49A、C61A、C107A、150C) を T7 RNA ポリメラーゼベースの発現ベクターにクローニングし、大腸菌で発現させ、二量体として均一に精製する。精製した HBV コアタンパク質を脱塩し、BODIPY - FL 色素で標識する。

【0636】

非限定的な実施形態において、アセンブリアッセイは、96 ウェルプレート形式で実施される。アセンブリ反応は、50 mM HEPES 緩衝液、pH 7.5 及び 150 mM NaCl 中で実施する。化合物を HBV C A タンパク質と 15 分間ブレインキュベート

10

20

30

40

50

し、会合反応 (assembly reaction) を NaCl の添加によって開始する。反応を室温で 1 時間継続させる。DMSO 処理サンプルと化合物処理サンプルとの間での蛍光における変化を記録し、アセンブリの変調について分析する。

【0637】

実施例 64：HBV 複製阻害アッセイ

本発明の化合物による HBV 複製阻害は、HBV で感染、若しくはトランスフェクトした細胞、又は HBV が安定的に組み込まれた細胞、例えば HepG2.2.15 細胞 (Sells et al. 1987) など測定することができた。この実施例では、HepG2.2.15 細胞を、10% ウシ胎児血清 (FBS)、ジェネテシン、L-グルタミン、ペニシリン、及びストレプトマイシンを含む細胞培養培地中で維持した。HepG2.2.15 細胞は、40,000 個細胞/ウェルの密度で 96 ウェルプレートに播種し、0.5% の最終 DMSO 濃度で連続希釈した化合物を単独で、又はチェッカーボックス形式で薬物を加えることにより併用で処理することができる。細胞を化合物と共に 3 日間インキュベートし、その後、培地を除去し、化合物を含む新鮮培地を細胞に加え、更に 3 日間インキュベートした。6 日目に上清を除去し、37 で 60 分間 DNアーゼで処理し、続いて 75 で 15 分間酵素を失活させた。2.5 μg のプロテイナーゼ K を含む溶解緩衝液 (Affymetrix Q50010) 中で、50 で 40 分間インキュベートすることにより、カプシド化 HBV DNA をビリオン及び共有結合した HBV ポリメラーゼから放出させた。HBV DNA を 0.2 M NaOH の添加により変性させ、メーカー推奨条件 (Affymetrix) に従って分枝 DNA (BDNA) QuantiGene アッセイキットを使用して検出した。Quick Extraction Solution (Epicentre Biotechnologies) によるカプシド化 HBV DNA 抽出物の増幅並びに HBV DNA にハイブリダイズすることができる HBV 特異的 PCR プローブ及び定量化用の蛍光標識プローブを使用した HBV DNA の増幅に基づく qPCR を使用して、HBV DNA レベルを定量化することもできる。また、試験化合物を単独又は併用でインキュベートした HepG2.2.15 細胞の細胞生存率を、製造業者のプロトコル (Promega) に従って CellTiter-Glo 試薬を使用して測定した。式 E1 を使用し、0.5% DMSO で処理した HepG2.2.15 細胞からのシグナルに対して標準化することによって、培養培地だけを含むウェルからの平均バックグラウンドシグナルを他の全てのサンプルから差し引き、各化合物濃度での阻害パーセントを算出した。

$$E1: \text{阻害}\% = (\text{DMSO ave} - X_i) / \text{DMSO ave} \times 100\%$$

式中、DMSO ave は、DMSO コントロール (0% 阻害コントロール) で処理したウェルから算出した平均シグナルであり、 X_i は個々のウェルから測定したシグナルである。EC50 値 (50% 阻害効果を達成した有効濃度) を、Graphpad Prism ソフトウェア (San Diego, CA) 及び式 E2 を使用した非線形適合により決定した。

$$E2: Y = Y_{\min} + (Y_{\max} - Y_{\min}) / (1 + 10^{(\log EC_{50} - X) \times \text{Hill Slope}})$$

Y はパーセント阻害値を表し、X は化合物濃度の対数を表す。

【0638】

本発明の選択された化合物は、上記のように HBV 複製アッセイ (BDNA アッセイ) でアッセイし、これらの活性化合物の代表的な群を表 3 に示す。表 3 において、「A」は $0.01 < EC_{50} < 0.10$ を表し、「B」は $0.10 < EC_{50} < 0.50$ を表し、「C」は $0.50 < EC_{50} < 1.0$ を表し、「D」は $1.0 < EC_{50} < 1.5$ を表し、「E」は $1.5 < EC_{50} < 5$ を表す。

【0639】

【表 10】

表 3. BDNAアッセイにおける活性: 「+」は $10 \mu\text{M}$ での $> 50\%$ 活性を示し、
又は、数値は EC50 (μM) を示す。

化合物	運動	化合物	運動
001	+	318 (E1)	B
014	D	318 (E2)	B
017	+	325	+
016	+	326	B
021	+	327	B
022	B	436	C
024	+		
027	+	472	B
030	+	473	C
057	+	495	D
112	A	496	B
114	A	497	B
113	+	542	C
142	+	555	B
143	+	556	B
144	+	559	A
145	+	560	A
147	+	562	A
148	+	583	E
149	+	917 E1	A
150	+	917 E2	A
154	+	918 E1	A
156	+	918 E2	A
163	+	919 E1	A
164	+	919 E2	A
165	+	920 E1	A
171	+	920 E2	A
190	C	921 E1	A
191	C	921 E2	A
192	B	922 E1	A
201	+	922 E2	A
204	+	923 E1	A
205	B	923 E2	A
214	+	924 E1	A
226	+	924 E2	A
276	B	289	A
277	+	290	A
278	B		
279	B		
280	B		
281	+		
286	C		
287	B		
291	B		
317 (E1)	A		
317 (E2)	B		

本明細書で引用したそれぞれの及び全ての特許、特許出願、及び刊行物の開示内容が、それらの全体を参照することにより本明細書において援用される。

【 0 6 4 1 】

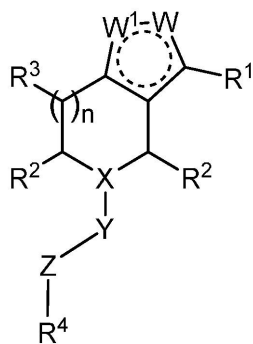
本発明は、特定の実施形態を参照して開示されているが、本発明の真の趣旨及び範囲から逸脱することなく、当業者によって本発明の他の実施形態及び変更が考案され得ることは明らかである。添付の特許請求の範囲は、全てのそのような実施形態及び同等の変更を含むと解釈されることが意図される。

本発明は次の実施態様を含む。

[1]

式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【化 1】



I

[式中、

W^1 及び W は、それぞれ独立して、 N 、 NR^a 、及び CR^a から選択され、 W^1 及び W の一方は、 NR^a であり、

X は、 N 又は CR^b であり、

Y は、結合、 $-C(O)-$ 及び $-SO_2-$ から選択され、

Z は、 $-(CR^5R^6)_m-$ 、 $-(CR^5R^6)_mO-$ 、 $-(CR^5R^6)_mCR^5=$ 、 CR^5- 、 $-(CR^5R^6)_m-C_3\sim C_6$ -シクロアルキレン-、及び $-(CR^5R^6)_m-NR^7-$ から選択され、

R^1 は、 $C_6\sim C_{12}$ -アリール及び $C_1\sim C_9$ -ヘテロアリールから選択され、ここで、アリール及びヘテロアリールは、 $-OH$ 、ハロ、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルキル、 $-O-C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ -アルキル- OH 、 CN 、及び $C(O)H$ からそれぞれ独立して選択される、1つ、2つ、3つ、又は4つの基で置換されていてもよく、

R^2 は、それぞれの発生部位で、 H 、 $-OH$ 、ハロ、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルキル、 $-O-C_1\sim C_6$ -アルキル、及び $C_1\sim C_6$ -アルキル- OH から独立して選択され、

R^3 は、それぞれの発生部位で、 H 、 $-OH$ 、ハロ、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルキル、 $-O-C_1\sim C_6$ -アルキル、及び $C_1\sim C_6$ -アルキル- OH から独立して選択され、

R^4 は、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $(CR^8R^9)_p-C_3\sim C_8$ -シクロアルキル、 $(CR^8R^9)_p-C_2\sim C_8$ -ヘテロシクリル、 $(CR^8R^9)_p-C_6\sim C_{12}$ -アリール、及び $(CR^8R^9)_p-C_1\sim C_9$ -ヘテロアリールから選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、 $-OH$ 、ハロ、 CN 、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルキル、 $-O-C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C(O)N(R^f)_2$ 、 $C(O)OR^f$ 、 $-OCH_2C(O)OR^f$ 、 $-SO_2R^f$ 、 $C_1\sim C_6$ -アルキル- OH 、 $C_3\sim C_8$ -シクロアルキル、及び C_6 -アリールからそれぞれ独立して選択される、1つ、2つ、3つ、又は4つの基で置換されていてもよく、

く、

R^5 は、それぞれの発生部位で、H、-OH、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ -アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ -アルキル-OHから独立して選択され、

あるいは、 R^4 及び R^5 は、結合して複素環を形成していてもよく、

R^6 は、それぞれの発生部位で、H、-OH、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ -アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ -アルキル-OHから独立して選択され、

R^7 は、H、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ -アルキル-OHから選択され、

R^8 は、それぞれの発生部位で、H、-OH、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ -アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ -アルキル-OHから独立して選択され、

R^9 は、それぞれの発生部位で、H、-OH、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ -アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ -アルキル-OHから独立して選択され、

R^a は、H、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ -アルキル-OHから選択され、

R^b は、H 及び $C_1 \sim C_6$ -アルキルから選択され、

R^f は、それぞれの発生部位で、H 及び $C_1 \sim C_6$ -アルキルから独立して選択され、

m は、0、1、2、3、又は4であり、

n は、0、1、2、又は3であり、

p は、0、1、2、3、又は4である]

[2]

W^1 は、 NR^a であり、W は、N 又は CR^a である、[1] に記載の化合物。

[3]

W^1 は、N 又は CR^a であり、W は、 NR^a である、[1] に記載の化合物。

[4]

X は、N である、[1] ~ [3] のいずれかに記載の化合物。

[5]

Y は、 $-C(O)-$ 又は $-SO_2-$ である、[1] ~ [4] のいずれかに記載の化合物。

[6]

Z は、 $-(CR^5R^6)_m-$ 、 $-(CR^5R^6)_mO-$ 、又は $-(CR^5R^6)_m-NR^7-$ である、[1] ~ [5] のいずれかに記載の化合物。

[7]

m は、0 又は 1 であり、

R^5 は、H、-OH、又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルであり、

R^6 は、H 又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルであり、

R^7 は、H 又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルである、[1] ~ [6] のいずれかに記載の化合物。

。

[8]

R^1 は、 C_6 -アリール又は $C_1 \sim C_9$ -ヘテロアリールであり、ここで、アリール及びヘテロアリールは、-OH、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-OH、CN、及び $C(O)H$ から独立して選択される、1 つ又は 2 つの基で置換されていてもよい、[1] ~ [7] のいずれかに記載の化合物。

[9]

R^1 は、 C_6 -アリール、ピリミジニル、ピリジニル、ピラゾリル、チオフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、又はピロリルであり、これらのうちの任意の基は、-OH、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-OH、CN、及び $C(O)H$ から独立して選択される、1 つ又は 2 つの基で置換されていてもよい、[1]

10

20

30

40

50

～ [8] のいずれかに記載の化合物。

[1 0]

R^2 は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ - アルキル - OH であり、 R^3 は、 H 又は $C_1 \sim C_6$ - アルキルである、[1] ～ [9] のいずれかに記載の化合物。

[1 1]

R^4 は、 $(CR^8R^9)_p - C_3 \sim C_8$ - シクロアルキル、 $(CR^8R^9)_p - C_2 \sim C_8$ - ヘテロシクリル、 $(CR^8R^9)_p - C_6 \sim C_{12}$ - アリール、又は $(CR^8R^9)_p - C_1 \sim C_9$ - ヘテロアリールであり、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、 $-OH$ 、ハロ、 CN 、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル、 $C_1 \sim C_6$ - ハロアルキル、 $-O - C_1 \sim C_6$ - アルキル、 $C(O)N(R^f)_2$ 、 $C(O)OR^f$ 、 $-OCH_2C(O)OR^f$ 、 $-SO_2R^f$ 、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル - OH 、 $C_3 \sim C_8$ - シクロアルキル、及び C_6 - アリールからそれぞれ独立して選択される、1つ、2つ、3つ、又は4つの基で置換されていてよい、[1] ～ [1 0] のいずれかに記載の化合物。

10

[1 2]

R^4 は、 $(CR^8R^9)_p - C_6 \sim C_{12}$ - アリール又は $(CR^8R^9)_p - C_1 \sim C_9$ - ヘテロアリールであり、ここで、アリール及びヘテロアリールは、 $-OH$ 、ハロ、 CN 、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル、 $C_1 \sim C_6$ - ハロアルキル、 $-O - C_1 \sim C_6$ - アルキル、 $C(O)N(R^f)_2$ 、 $C(O)OR^f$ 、 $-OCH_2C(O)OR^f$ 、 $-SO_2R^f$ 、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル - OH 、 $C_3 \sim C_8$ - シクロアルキル、及び C_6 - アリールからそれぞれ独立して選択される、1つ、2つ、3つ、又は4つの基で置換されていてよい、[1] ～ [1 1] のいずれかに記載の化合物。

20

[1 3]

p は、0 又は 1 であり、

R^8 は、 H 、 $-OH$ 、又は $C_1 \sim C_6$ - アルキルであり、

R^9 は、 H 又は $C_1 \sim C_6$ - アルキルである、[1] ～ [1 2] のいずれかに記載の化合物。

[1 4]

n は、1 である、[1] ～ [1 3] のいずれかに記載の化合物。

[1 5]

X は、 N であり、

Y は、 $-C(O)-$ であり、

Z は、 NR^7 であり、

R^7 は、 H 又は $C_1 \sim 4$ - アルキルである、[1] ～ [1 4] のいずれかに記載の化合物。

30

[1 6]

X は、 N であり、

Y は、 $-C(O)-$ であり、

Z は、 NR^7 であり、

R^7 は、 H 又は $C_1 \sim 4$ - アルキルであり、

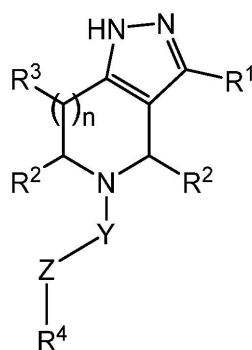
n は、1 である、[1] ～ [1 5] のいずれかに記載の化合物。

40

[1 7]

式 I I の構造を有する、[1] ～ [1 6] のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【化 2】



I I

[1 8]

Yは、 $-C(O)-$ 又は $-SO_2-$ である、[1 7]に記載の化合物。

[1 9]

Zは、 $-(CR^5R^6)_m-$ 、 $-(CR^5R^6)_mO-$ 、又は $-(CR^5R^6)_m-NR^7-$ である、[1 7]又は[1 8]に記載の化合物。

[2 0]

mは、0又は1であり、

R⁵は、H、 $-OH$ 、又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルであり、

R⁶は、H又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルであり、

R⁷は、H又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルである、[1 7]～[1 9]のいずれかに記載の化合物。

[2 1]

R¹は、 C_6 -アリールである、[1 7]～[2 0]のいずれかに記載の化合物。

[2 2]

R²は、H、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ -アルキル- OH であり、R³は、H又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルであり、nは、1である、[1 7]～[2 1]のいずれかに記載の化合物。

[2 3]

R⁴は、 $(CR^8R^9)_p-C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $(CR^8R^9)_p-C_2 \sim C_8$ -ヘテロシクリル、 $(CR^8R^9)_p-C_6 \sim C_{12}$ -アリール、又は $(CR^8R^9)_p-C_1 \sim C_9$ -ヘテロアリールであり、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、 $-OH$ 、ハロ、 CN 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C(O)N(R^f)_2$ 、 $C(O)OR^f$ 、 $-OCH_2C(O)OR^f$ 、 $-SO_2R^f$ 、及び $C_1 \sim C_6$ -アルキル- OH からそれぞれ独立して選択される、1つ、2つ、3つ、又は4つの基で置換されていてもよい、[1 7]～[2 2]のいずれかに記載の化合物。

[2 4]

R⁴は、 $(CR^8R^9)_p-C_6 \sim C_{12}$ -アリール又は $(CR^8R^9)_p-C_1 \sim C_9$ -ヘテロアリールであり、ここで、アリール及びヘテロアリールは、 $-OH$ 、ハロ、 CN 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C(O)N(R^f)_2$ 、 $C(O)OR^f$ 、 $-OCH_2C(O)OR^f$ 、 $-SO_2R^f$ 、及び $C_1 \sim C_6$ -アルキル- OH からそれぞれ独立して選択される、1つ、2つ、3つ、又は4つの基で置換されていてもよい、[1 7]～[2 3]のいずれかに記載の化合物。

[2 5]

pは、0又は1であり、

R⁸は、H、 $-OH$ 、又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルから独立して選択され、

R⁹は、H又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルから独立して選択される、[1 7]～[2 4]のいずれかに記載の化合物。

[2 6]

Yは、- C (O) - であり、

Zは、NR⁷ であり、R⁷は、H又はC₁ ~ 4 - アルキルである、[1 7] ~ [2 5]のいずれかに記載の化合物。

[2 7]

Yは、- C (O) - であり、

Zは、NR⁷ であり、R⁷は、H又はC₁ ~ 4 - アルキルであり、

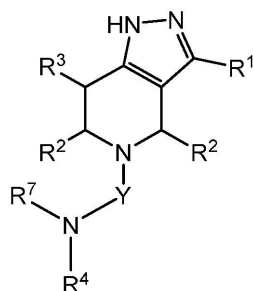
nは、1である、[1 7] ~ [2 6]のいずれかに記載の化合物。

10

[2 8]

式 I I I の構造を有する、[1] に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【化 3】



20

I I I

[式中、Yは、- C (O) - 又は - S O₂ - であり、R¹は、C₆ ~ C₁₂ - アリール又はC₁ ~ C₉ - ヘテロアリールであり、ここで、アリール及びヘテロアリールは、- O H、ハロ、C₁ ~ C₆ - アルキル、C₁ ~ C₆ - ハロアルキル、- O - C₁ ~ C₆ - アルキル、C₁ ~ C₆ - アルキル - O H、C N、及びC (O) Hからそれぞれ独立して選択される、1つ又は2つの基で置換されていてもよく、R²は、それぞれの発生部位で、H、- O H、ハロ、C₁ ~ C₆ - アルキル、C₁ ~ C₆ - ハロアルキル、- O - C₁ ~ C₆ - アルキル、及びC₁ ~ C₆ - アルキル - O Hから独立して選択され、

30

R³は、H、- O H、ハロ、C₁ ~ C₆ - アルキル、C₁ ~ C₆ - ハロアルキル、- O - C₁ ~ C₆ - アルキル、及びC₁ ~ C₆ - アルキル - O Hから選択され、R⁴は、(C R⁸ R⁹)_p - C₁ ~ C₉ - ヘテロアリール及び(C R⁸ R⁹)_p - C₆ ~ C₁₂ - アリールから選択され、ここで、ヘテロアリール及びアリールは、- O H、ハロ、C N、C₁ ~ C₆ - アルキル、C₁ ~ C₆ - ハロアルキル、- O - C₁ ~ C₆ - アルキル、及びC₁ ~ C₆ - アルキル - O Hからそれぞれ独立して選択される、1つ、2つ、又は3つの基で置換されていてもよく、R⁷は、H、C₁ ~ C₆ - アルキル、及びC₁ ~ C₆ - アルキル - O Hから選択され、R⁸は、それぞれの発生部位で、H、- O H、ハロ、C₁ ~ C₆ - アルキル、C₁ ~ C₆ - ハロアルキル、- O - C₁ ~ C₆ - アルキル、及びC₁ ~ C₆ - アルキル - O Hから独立して選択され、

40

R⁹は、それぞれの発生部位で、H及びC₁ ~ C₆ - アルキルから独立して選択され、

pは、0、1、2、3、又は4である]

[2 9]

Yは、- C (O) - である、[2 8] に記載の化合物。

[3 0]

R¹は、C₆ - アリール、ピリミジニル、ピリジニル、ピラゾリル、チオフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、又はピロリルであり、これらのうちの任意の基は、- O H、ハロ、C₁ ~ C₆ - アルキル、C₁ ~ C₆ -

50

ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-OH、CN、及びC(O)Hから独立して選択される、1つ又は2つの基で置換されている、[28又は29]に記載の化合物。

[31]

R^1 は、 C_6 -アリール、ピリミジニル、ピリジニル、ピラゾリル、チオフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、又はピリダジニルであり、これらのうちの任意の基は、 $-OH$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-OH、CN、及びC(O)Hから独立して選択される、1つ又は2つの基で置換されている、[28]~[30]のいずれかに記載の化合物。

10

[32]

R^2 は、H、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ -アルキル-OHであり、 R^3 は、H又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルである、[28]~[31]のいずれかに記載の化合物。

[33]

R^4 は、 $(CR^8R^9)_p-C_1 \sim C_5$ -ヘテロアリール又は $(CR^8R^9)_p-C_6$ -アリールであり、ここで、ヘテロアリール及びアリールは、 $-OH$ 、ハロ、CN、及び $C_1 \sim C_6$ -アルキルからそれぞれ独立して選択される、1つ、2つ、又は3つの基で置換されている、

R^8 は、H又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルであり、

R^9 は、H又は $C_1 \sim C_6$ -アルキルであり、

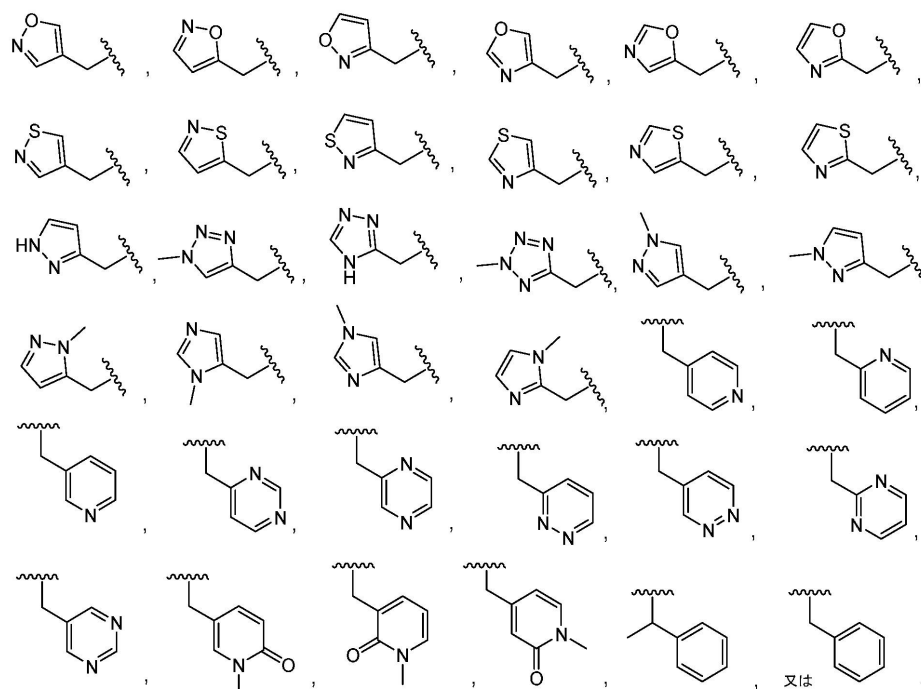
pは、0又は1である、[28]~[32]のいずれかに記載の化合物。

20

[34]

R^4 は、以下の式で表される、[28]~[33]のいずれかに記載の化合物。

【化4】



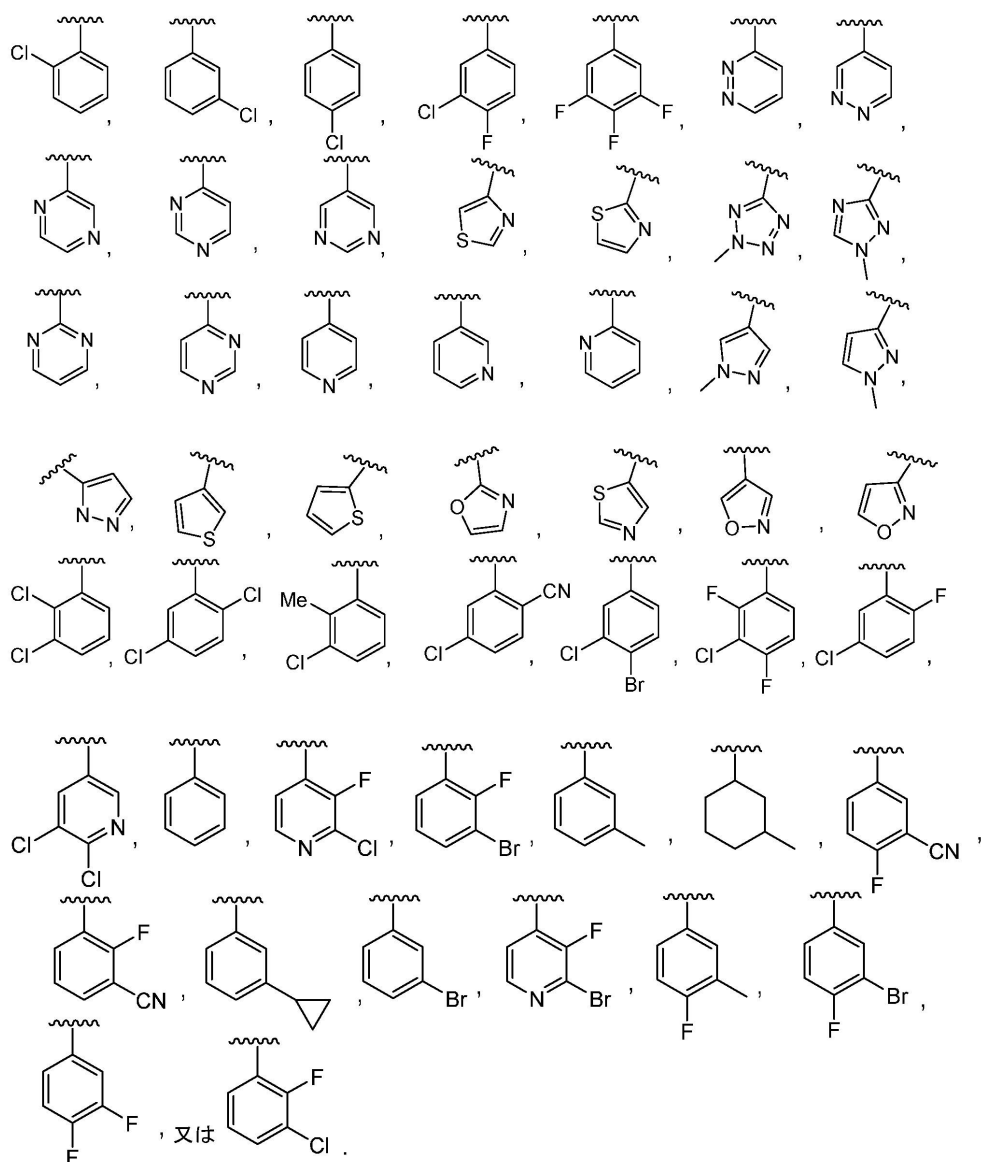
30

40

[35]

R^4 は、以下の式で表される、[28]~[34]のいずれかに記載の化合物。

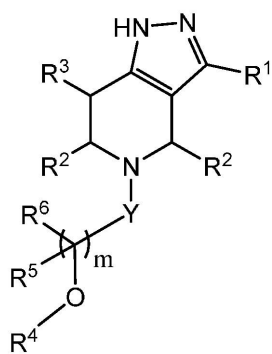
【化 5】



[3 6]

式 I V の構造を有する、[1] に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【化 6】



I V

[式中、Yは、- C (O) - 又は - S O₂ - であり、
mは、0、1、又は2である]

[3 7]

Y は、 $-C(O)-$ である、[3 6] に記載の化合物。

[3 8]

R^1 は、 $C_6 \sim C_{12}$ - アリール又は $C_1 \sim C_9$ - ヘテロアリールであり、ここで、アリール及びヘテロアリールは、 $-OH$ 、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル、 $C_1 \sim C_6$ - ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ - アルキル、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル - OH 、及び CN からそれぞれ独立して選択される、1つ又は2つの基で置換されていてもよい、[36]又は[37]に記載の化合物。

[39]

R^1 は、 C_6 - アリールであり、ここで、アリールは、 $-OH$ 又はハロで置換されていてもよい、[36]～[38]のいずれかに記載の化合物。

[40]

R^2 は、 H であり、かつ R^3 は、 H である、[36]～[39]のいずれかに記載の化合物。

10

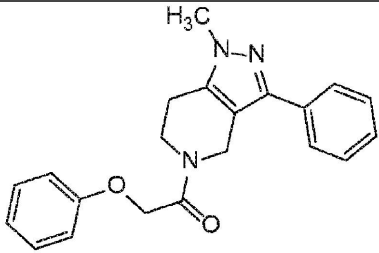
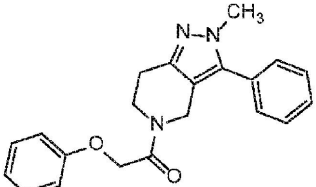
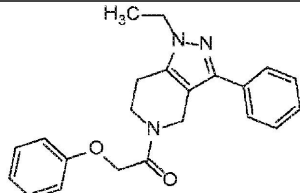
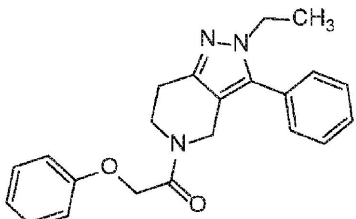
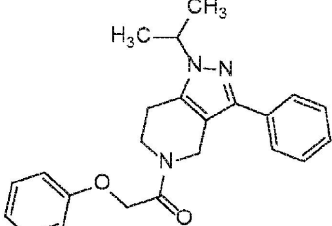
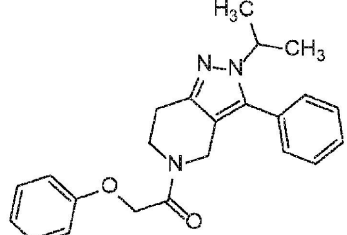
[41]

m は、1であり、 R^5 は、 H 又は $C_1 \sim C_6$ - アルキルであり、 R^6 は、 H 又は $C_1 \sim C_6$ - アルキルであり、 R^5 及び R^4 は、結合して複素環を形成していてもよい、[36]～[40]のいずれかに記載の化合物。

[42]

以下から選択される[1]に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

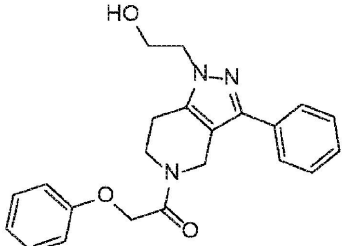
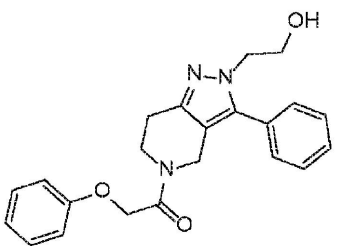
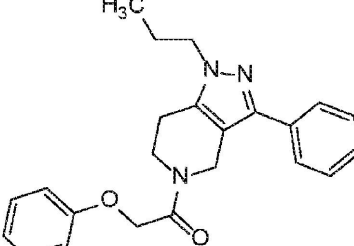
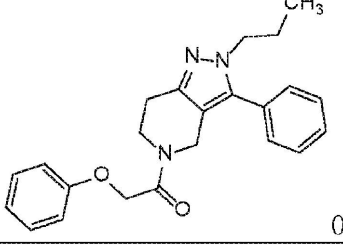
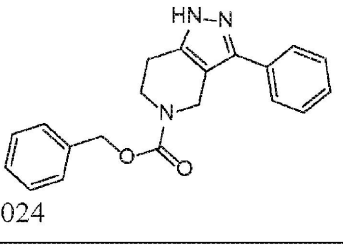
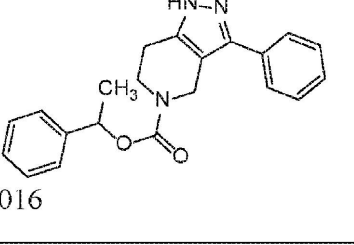
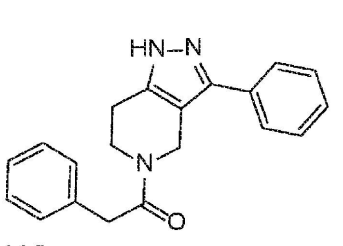
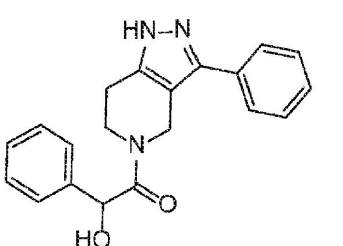
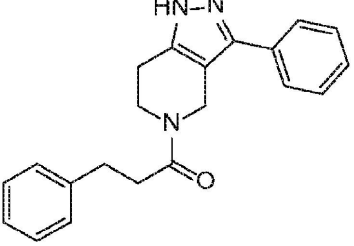
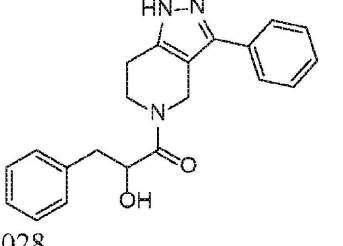
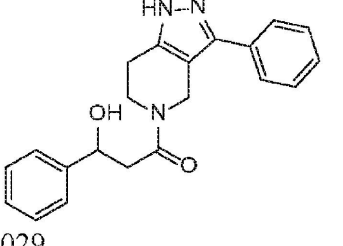
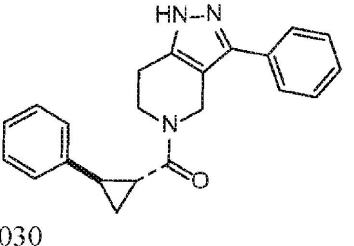
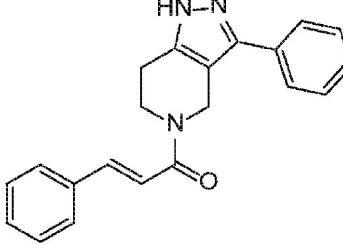
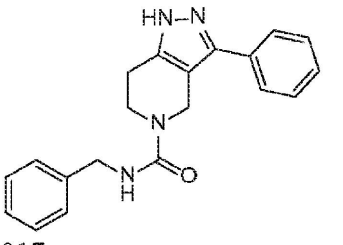
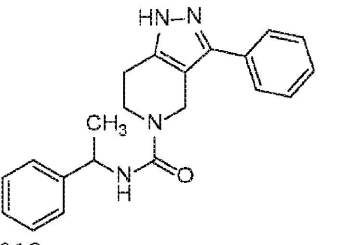
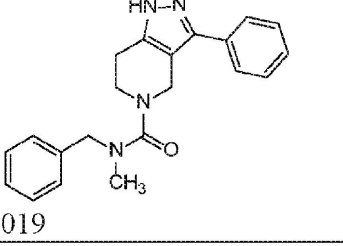
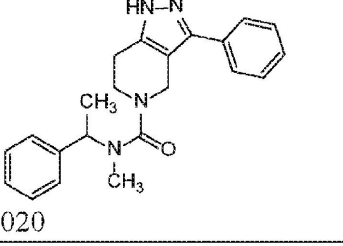
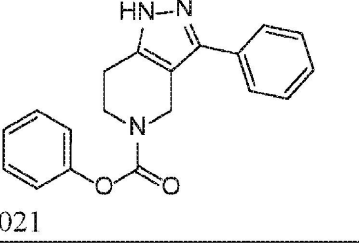
【表1-1】

 <p>010</p>	 <p>059</p>	 <p>011</p>
 <p>060</p>	 <p>012</p>	 <p>061</p>

20

30

【表 1 - 2】

 <p>013</p>	 <p>062</p>	 <p>056</p>
 <p>063</p>	 <p>024</p>	 <p>016</p>
 <p>025</p>	 <p>026</p>	 <p>027</p>
 <p>028</p>	 <p>029</p>	 <p>030</p>
 <p>057</p>	 <p>017</p>	 <p>018</p>
 <p>019</p>	 <p>020</p>	 <p>021</p>

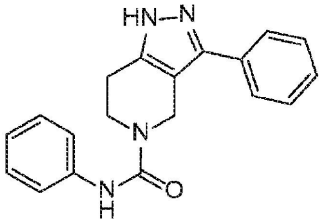
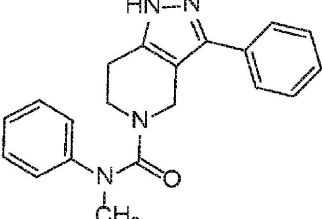
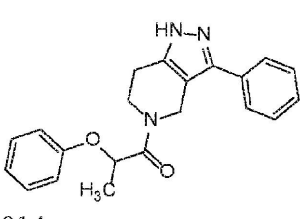
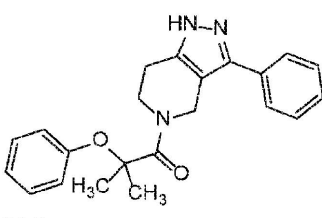
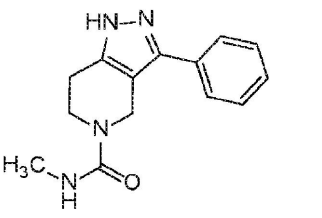
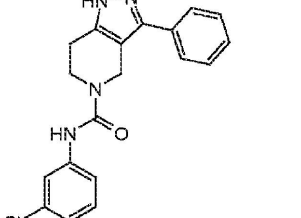
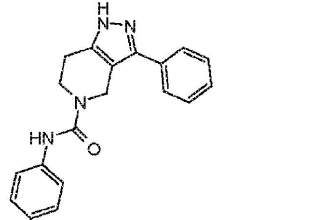
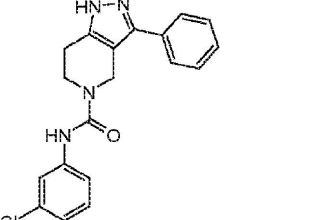
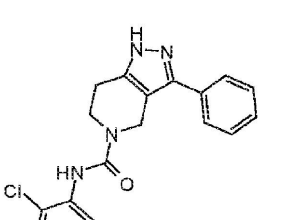
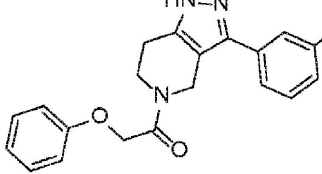
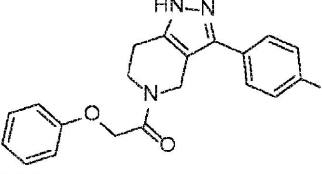
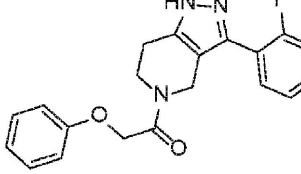
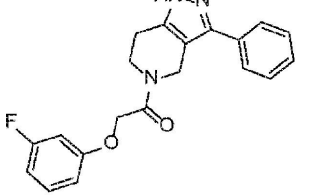
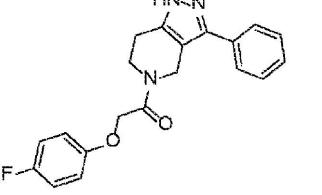
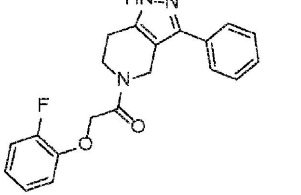
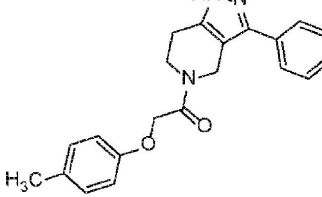
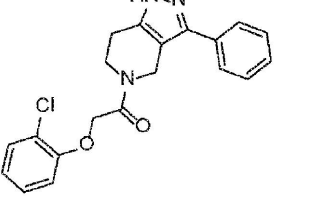
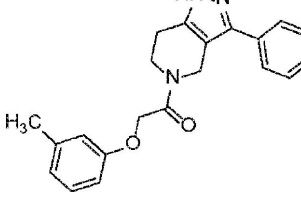
10

20

30

40

【表 1 - 3】

 <p>022</p>	 <p>023</p>	 <p>014</p>
 <p>015</p>	 <p>067</p>	 <p>112</p>
 <p>113</p>	 <p>114</p>	 <p>111</p>
 <p>243</p>	 <p>244</p>	 <p>242</p>
 <p>143</p>	 <p>144</p>	 <p>142</p>
 <p>147</p>	 <p>148</p>	 <p>145</p>

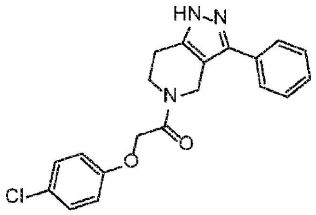
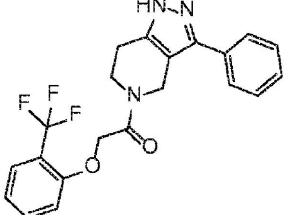
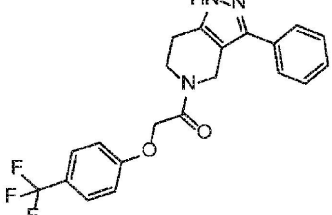
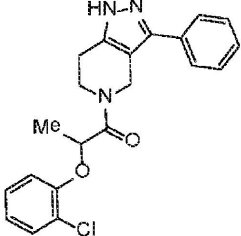
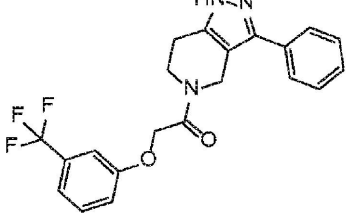
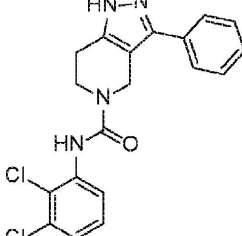
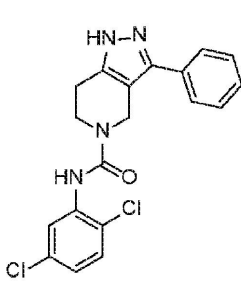
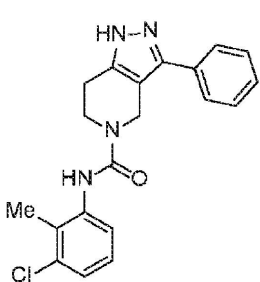
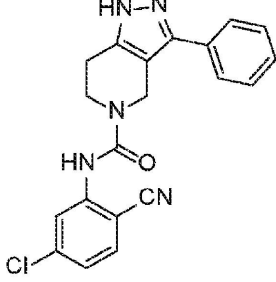
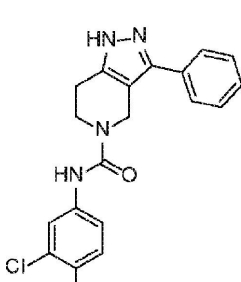
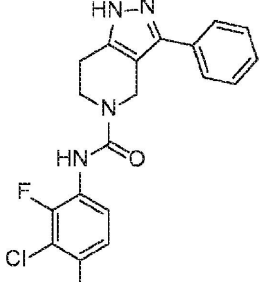
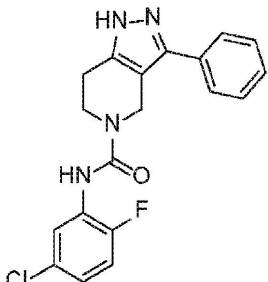
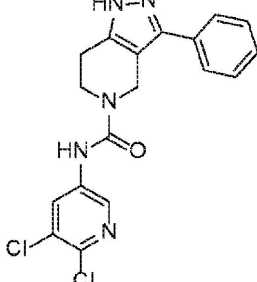
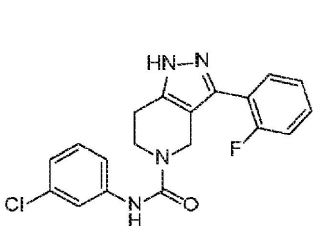
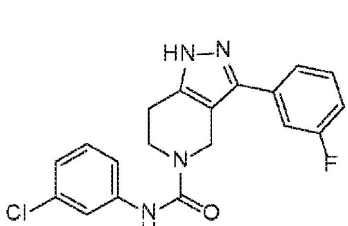
10

20

30

40

【表 1 - 4】

 <p>150</p>	 <p>163</p>	 <p>165</p>
 <p>169</p>	 <p>164</p>	 <p>190</p>
 <p>191</p>	 <p>192</p>	 <p>201</p>
 <p>204</p>	 <p>205</p>	 <p>214</p>
 <p>226</p>	 <p>276</p>	 <p>277</p>

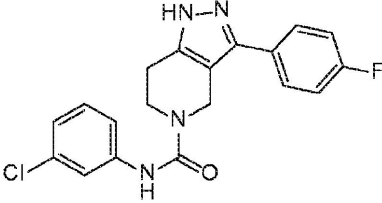
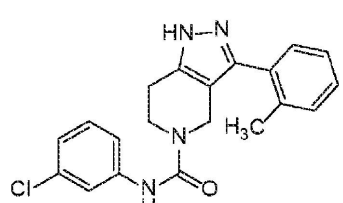
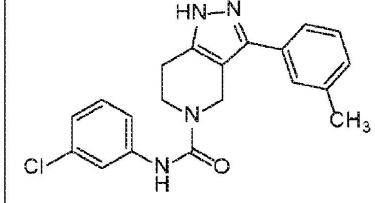
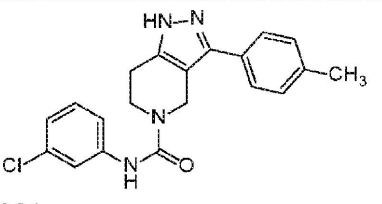
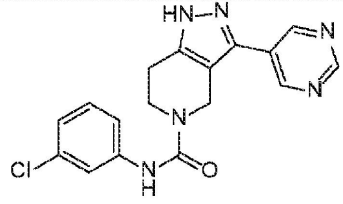
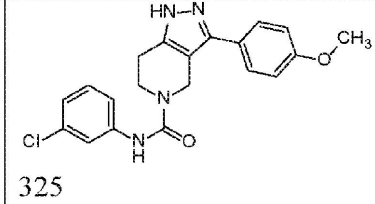
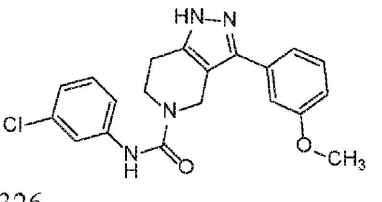
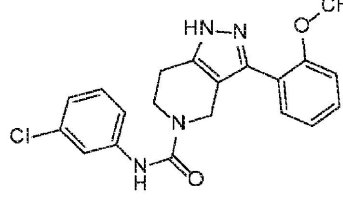
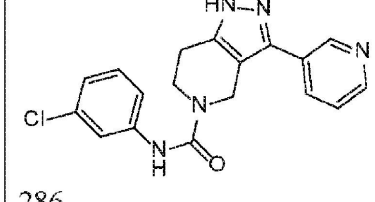
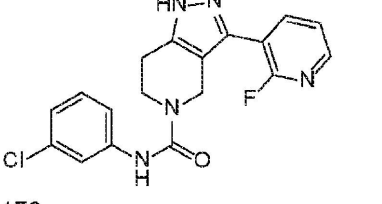
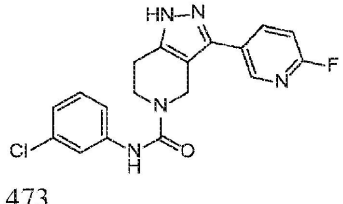
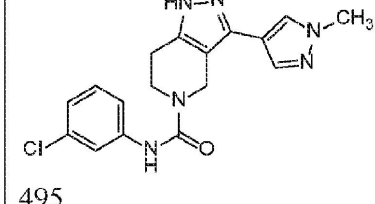
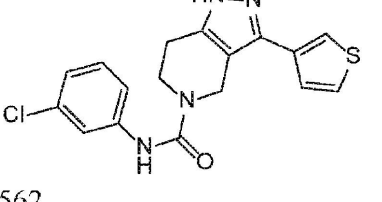
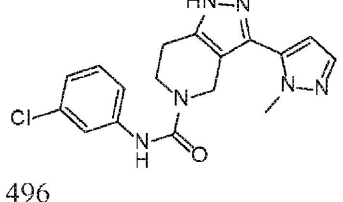
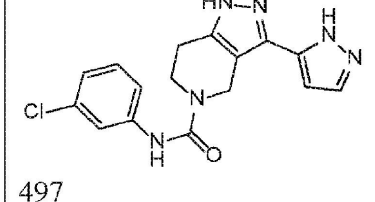
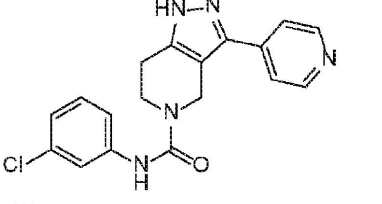
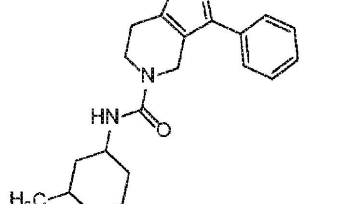
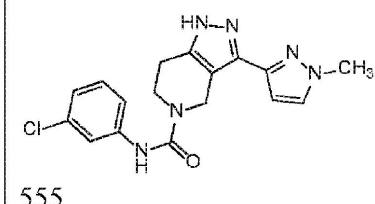
10

20

30

40

【表 1 - 5】

 278	 279	 280
 281	 291	 325
 326	 327	 286
 472	 473	 495
 562	 496	 497
 287	 436	 555

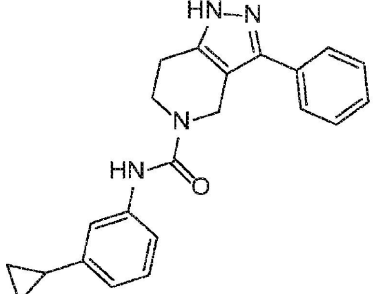
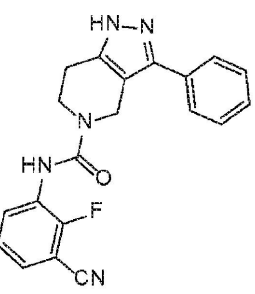
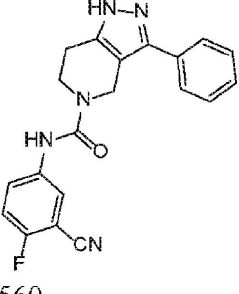
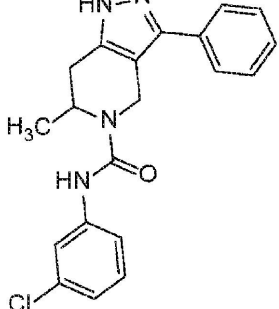
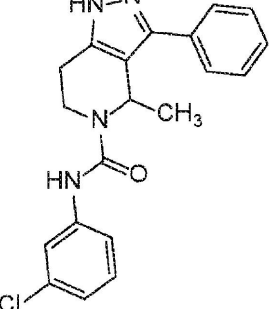
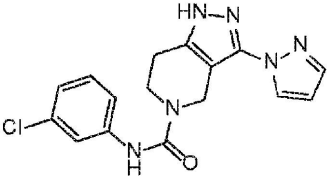
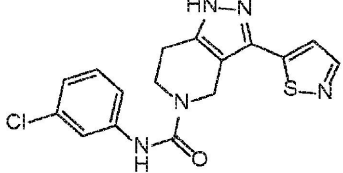
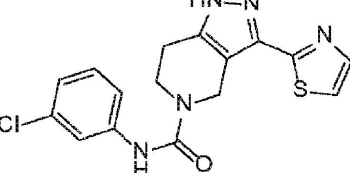
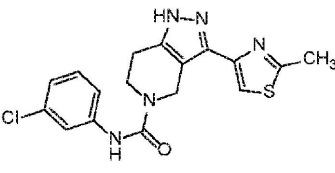
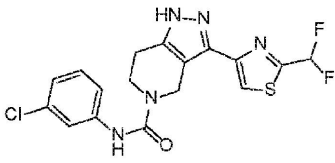
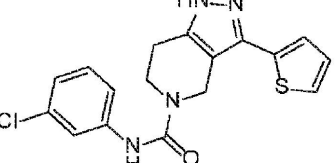
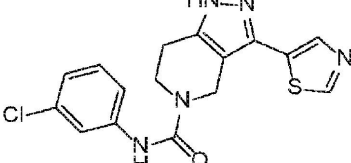
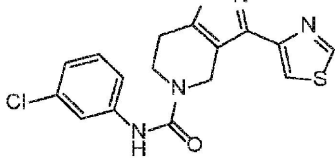
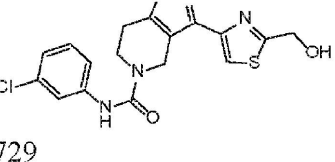
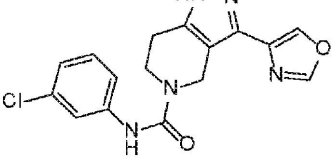
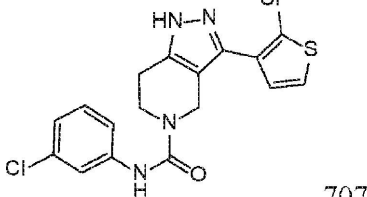
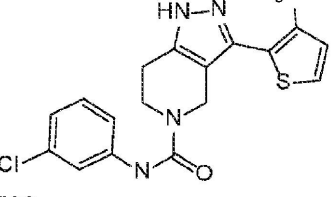
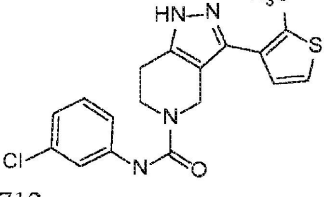
10

20

30

40

【表 1 - 6】

 <p>556</p>	 <p>559</p>	 <p>560</p>
 <p>317</p>	 <p>318</p>	 <p>576</p>
 <p>751</p>	 <p>569</p>	 <p>726</p>
 <p>730</p>	 <p>645</p>	 <p>568</p>
 <p>570</p>	 <p>729</p>	 <p>741</p>
 <p>707</p>	 <p>708</p>	 <p>712</p>

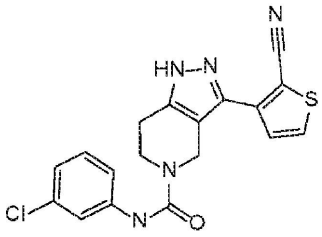
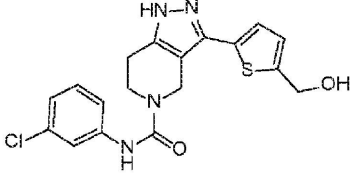
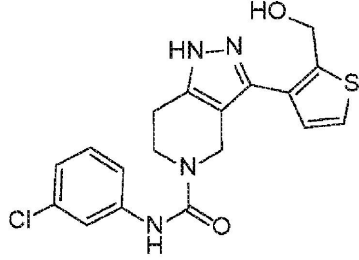
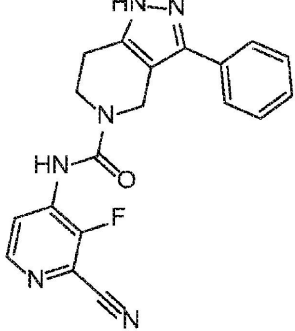
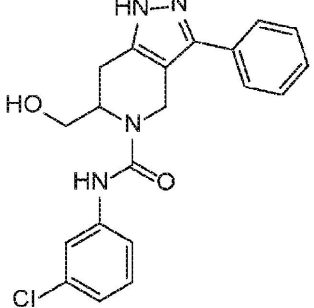
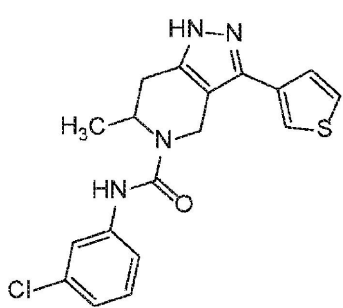
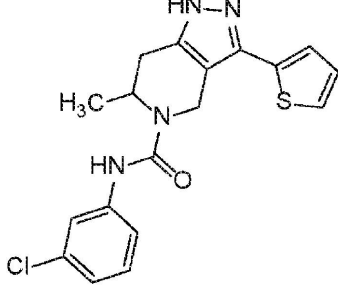
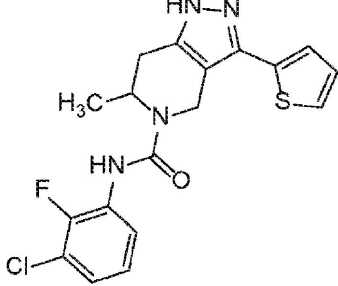
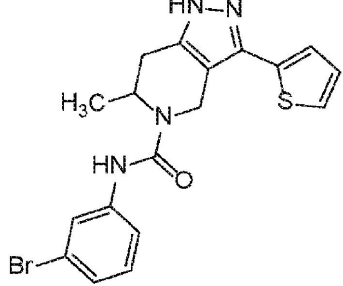
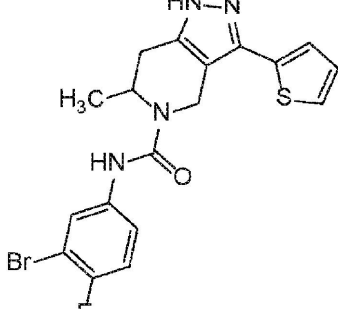
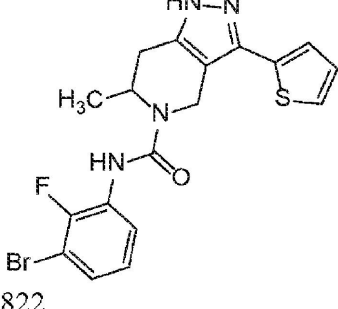
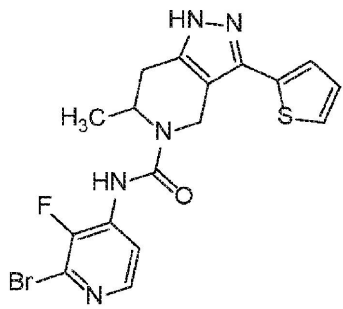
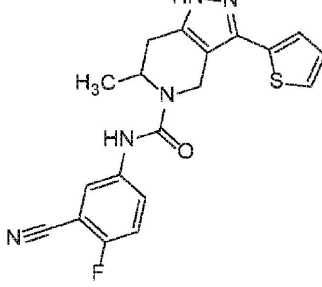
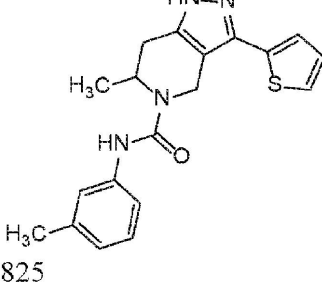
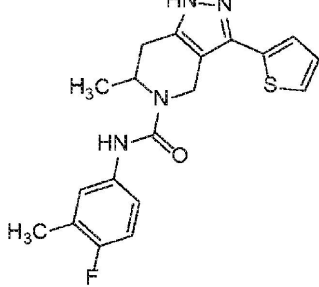
10

20

30

40

【表 1 - 7】

 <p>715</p>	 <p>769</p>	 <p>766</p>
 <p>747</p>	 <p>756</p>	 <p>754</p>
 <p>753</p>	 <p>819</p>	 <p>820 (851)</p>
 <p>821 (852)</p>	 <p>822</p>	 <p>823 (853)</p>
 <p>824 (854)</p>	 <p>825</p>	 <p>826 (855)</p>

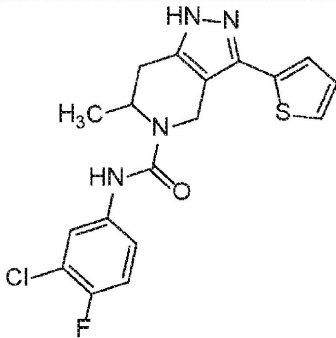
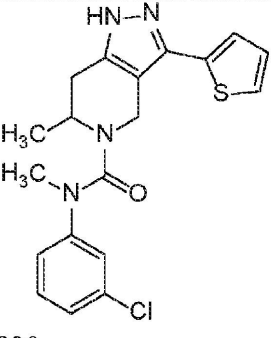
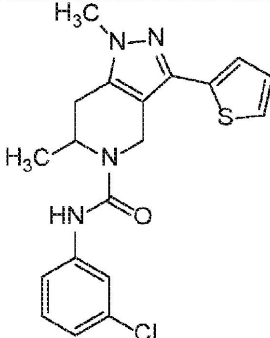
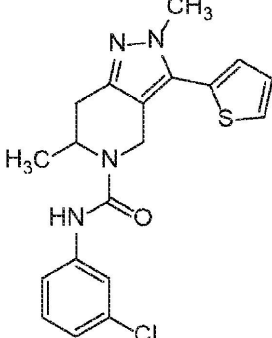
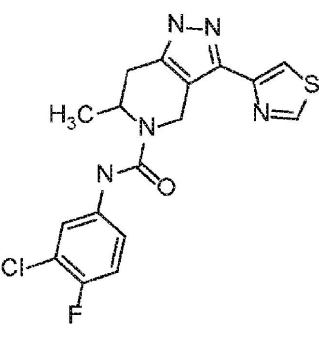
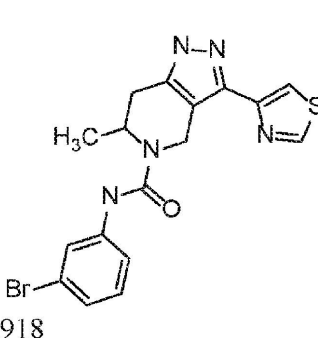
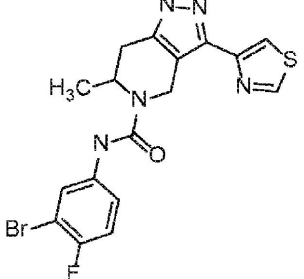
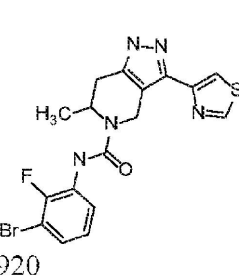
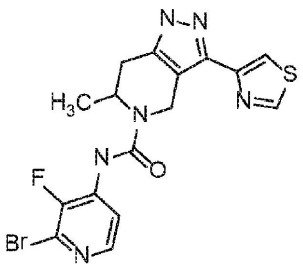
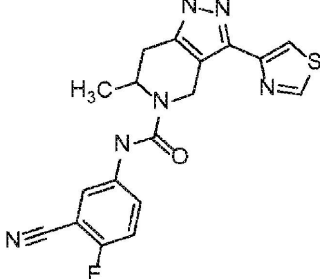
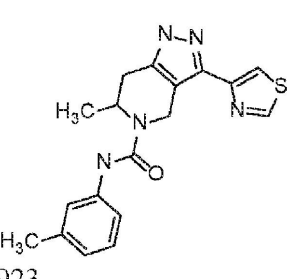
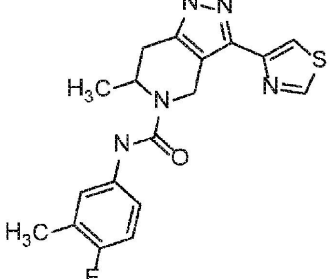
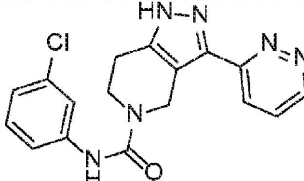
10

20

30

40

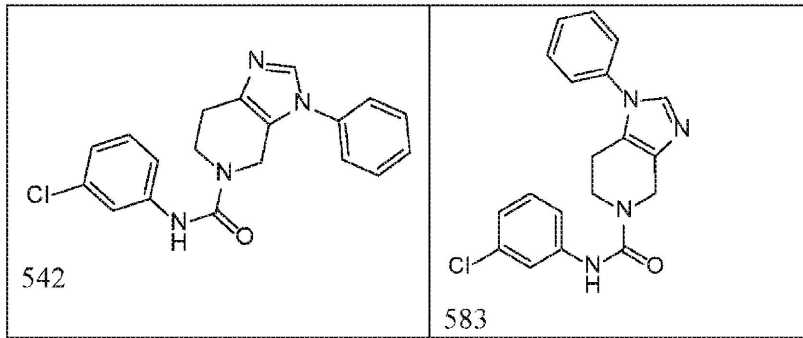
【表 1 - 8】

 857 (856)	 830	 831	10
 832	 917	 918	
 919	 920	 921	30
 922	 923	 924	
 290			

[4 3]

以下から選択される化合物、及びその薬学的に許容される塩。

【表 2】



10

[4 4]

[1] ~ [4 3] のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される担体と共に含む、医薬組成物。

[4 5]

H B V 感染の治療の必要性がある個体において、該治療を行う方法であって、治療有効量の [1] ~ [4 3] のいずれかに記載の化合物を、該個体に投与することを含む、方法。

[4 6]

H B V D N A 含有粒子又は H B V R N A 含有粒子の形成の阻害、又はその存在の低減の必要性がある個体において、該阻害又は該低減を行う方法であって、治療有効量の [1] ~ [4 3] のいずれかに記載の化合物を、該個体に投与することを含む、方法。

20

[4 7]

H B V ポリメラーゼ阻害剤、免疫調節剤、ペグ化インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、文献記載のカプシドアセンブリ調節剤、逆転写酵素阻害剤、シクロフィリン / T N F 阻害剤、T L R アゴニスト、H B V ワクチン、及び異なる又は未知の機構の薬剤、並びにそれらの組み合わせからなる群から選択される、少なくとも 1 種類の追加の治療剤を前記個体に投与することを更に含む、[4 5] 又は [4 6] に記載の方法。

[4 8]

前記治療剤は、逆転写酵素阻害剤であり、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、d d A、スタブジン、ラミブジン、アバカビル、エムトリシタビン、エンテカビル、アブリシタビン、アテピラピン、リバビリン、アシクロビル、ファムシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、バルガンシクロビル、テノホビル、アデフォビル、P M P A、シドフォビル、エファピレンツ、ネピラピン、デラビルジン、及びエトラピリンのうちの少なくとも 1 種類である、[4 7] に記載の方法。

30

[4 9]

前記治療剤は、T L R アゴニストであり、該 T L R アゴニストは、S M 3 6 0 3 2 0 (9 - ベンジル - 8 - ヒドロキシ - 2 - (2 - メトキシ - エトキシ) アデニン) 及び A Z D 8 8 4 8 (メチル [3 - ({ [3 - (6 - アミノ - 2 - ブトキシ - 8 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ - 9 H - プリン - 9 - イル) プロピル] [3 - (4 - モルホリニル) プロピル] アミノ } メチル) フェニル] アセテート) からなる群から選択される、T L R - 7 アゴニストである、[4 7] に記載の方法。

40

[5 0]

前記治療剤は、インターフェロン (I F N -)、インターフェロン (I F N -)、インターフェロン (I F N -)、及びインターフェロン (I F N -) からなる群から選択されるインターフェロンである、[4 7] に記載の方法。

[5 1]

前記インターフェロンは、インターフェロン - 2 a、インターフェロン - 2 b、又はインターフェロン - n 1 である、[5 0] に記載の方法。

[5 2]

前記インターフェロン - 2 a 又は前記インターフェロン - 2 b は、ペグ化され

50

ている、[5 1] に記載の方法。

[5 3]

少なくとも1種類のHBVワクチン、ヌクレオシドHBV阻害剤、インターフェロン、又はそれらの任意の組み合わせを、前記個体に投与することを更に含む、[4 5] ~ [5 2]のいずれかに記載の方法。

[5 4]

前記HBVワクチンは、RECOMBIVAX HB、ENGERIX - B、ELOVAC B、GENEVAC - B、及びSHANVAC Bからなる群から選択される、[5 3] に記載の方法。

フロントページの続き

(74)代理人 100147131

弁理士 今里 崇之

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 ハートマン, ジョージ, ディー.

アメリカ合衆国 1 9 4 4 6 ペンシルバニア州, ランズデール, テニス サークル 1 5 2 9

(72)発明者 クダク, スコット

アメリカ合衆国 1 9 4 3 8 ペンシルバニア州, ハーレイズビル, サマーウィンド レーン 2
1 9

審査官 安藤 倫世

(56)参考文献 特表 2 0 1 4 - 5 2 6 4 7 9 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 3 / 0 3 7 9 1 4 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 0 3 / 1 0 1 9 6 8 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 2 / 0 3 6 9 9 7 (W O , A 1)

特表 2 0 1 2 - 5 0 9 8 5 6 (J P , A)

特表 2 0 0 5 - 5 3 6 5 2 6 (J P , A)

特表 2 0 0 5 - 5 0 9 6 3 3 (J P , A)

特表 2 0 0 4 - 5 1 2 2 7 2 (J P , A)

特開昭 5 8 - 1 5 2 8 8 5 (J P , A)

韓国公開特許第 1 0 - 2 0 1 2 - 0 1 3 1 6 2 4 (K R , A)

特表 2 0 1 4 - 5 2 6 4 4 6 (J P , A)

特表 2 0 1 2 - 5 1 6 3 3 1 (J P , A)

特表 2 0 1 3 - 5 0 1 8 0 4 (J P , A)

特表 2 0 0 5 - 5 2 8 4 4 3 (J P , A)

特表 2 0 0 5 - 5 3 7 2 9 0 (J P , A)

特表 2 0 1 1 - 5 2 6 2 8 3 (J P , A)

特表 2 0 0 4 - 5 0 5 9 7 7 (J P , A)

特表 2 0 0 9 - 5 4 2 6 9 0 (J P , A)

Samala, Ganesh; Devi, Parthiban Brindha; Nallangi, Radhika; Yogeewari, Perumal; Sriram, Dharmarajan, Development of 3-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine derivatives as novel Mycobacterium tuberculosis pantothenate synthetase inhibitors, European Journal of Medicinal Chemistry, 2 0 1 3 年, 69, 356-364

REGISTRY(STN)[online], RN(CAS登録番号): 1070291-29-0, 2 0 0 8 年 1 1 月 3 日, Supplier: ChemBridge Corporation, 3 - (2 - フルオロフェニル) - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - N - (フェニルメチル) - 5 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキサミド

REGISTRY(STN)[online], RN(CAS登録番号): 1069950-13-5, 2 0 0 8 年 1 1 月 3 日, Supplier: ChemBridge Corporation, 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - N - (フェニルメチル) - 5 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキサミド

Shi, Huanhuan; Zhou, Lu; Bao, Guangkai; Yi, Qianying; Zhou, Suwen; Tian, Yahui; Li, Xiaoli, Identification of Potential MEK1 Inhibitors by Pharmacophore-based Virtual Screening and MD Simulations, Letters in Drug Design & Discovery, 2 0 1 4 年, 11(7), 894-907

Rodrigues, R. P.; Silva, C. H. T. P., Pharmacophore, similarity and ADMET screening of casein kinase 1 inhibitors in Alzheimer's disease, Current Bioactive Compounds, 2 0 1 3 年, 9(1), 27-36

REGISTRY(STN)[online], RN(CAS登録番号): 1341016-11-2, 2 0 1 1 年 1 1 月 4 日, Supplier

: ChemDiv, Inc., N - (2 - フラニルメチル) - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 3 - フェニ
ル - 5 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキサミド

REGISTRY(STN)[online], RN(CAS登録番号): 1340862-20-5, 2011年11月 4日, Supplier

: ChemDiv, Inc., N - (2 - フラニルメチル) - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 3 - (4 -
メチルフェニル) - 5 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキサミド

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

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