

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6578294号
(P6578294)

(45) 発行日 令和1年9月18日(2019.9.18)

(24) 登録日 令和1年8月30日(2019.8.30)

(51) Int. Cl.	F I
C07D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 O 6 Z
A61K 31/437 (2006.01)	C O 7 D 471/04 C S P
A61K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/437
A61P 7/02 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/02

請求項の数 12 (全 117 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-553698 (P2016-553698)
(86) (22) 出願日	平成26年11月17日 (2014.11.17)
(65) 公表番号	特表2016-537424 (P2016-537424A)
(43) 公表日	平成28年12月1日 (2016.12.1)
(86) 国際出願番号	PCT/CN2014/091235
(87) 国際公開番号	W02015/070809
(87) 国際公開日	平成27年5月21日 (2015.5.21)
審査請求日	平成29年11月7日 (2017.11.7)
(31) 優先権主張番号	201310576837.6
(32) 優先日	平成25年11月18日 (2013.11.18)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	中国 (CN)

前置審査

(73) 特許権者	516145356
	チュヨンドウ イーストン バイオファーマシューティカルズ カンパニー リミテッド
	CHENGDU EASTON BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD.
	中華人民共和国 四川省 611731
	、成都市、ハイテク ディストリクト
	、シユエン アヴェニュー 8
	8 Xiyuan Ave., Hi-tech District, Chengdu City, Sichuan 611731 China

最終頁に続く

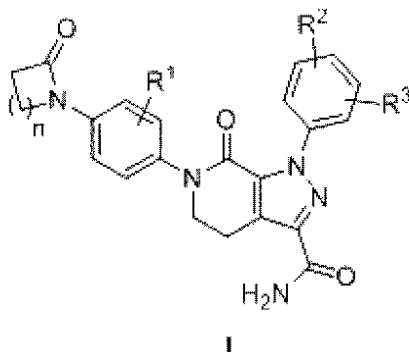
(54) 【発明の名称】 ピリジン誘導体及びその医学的使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I に示される化合物：

【化 I】



(式中、 R^1 は水素原子、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル又は $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシから選択され、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル又はアルコキシ上のいずれかの水素原子がヒドロキシ又はアミノによって更に置き換えられていてもよく；

R^2 は水素原子、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルチオ、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子又はトリフルオロメチルから選択され；

R³ は水素原子、C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₁ ~ C₁₀ アルコキシ、C₁ ~ C₁₀ アルキルチオ、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子又はトリフルオロメチルから選択され；

n = 1 又は 2 である；

又は

R¹ は水素原子から選択され；

R² は C₁ ~ C₅ アルキルチオ又はフッ素原子から選択され；

R³ は水素原子、C₁ ~ C₅ アルコキシから選択され；

n = 3 である；

又は

R¹ はメチル又はメトキシから選択され；

R² はメチル、メトキシ、メチルチオ又はフッ素原子から選択され；

R³ は水素原子、メチル、メトキシ、メチルチオ又はフッ素原子から選択され；

n = 3 である)。

【請求項 2】

R¹ が水素原子、C₁ ~ C₅ アルキル又は C₁ ~ C₅ アルコキシから選択され；

R² が水素原子、C₁ ~ C₅ アルキル、C₁ ~ C₅ アルコキシ、C₁ ~ C₅ アルキルチオ、フッ素原子、塩素原子又はトリフルオロメチルから選択され；

R³ が水素原子、C₁ ~ C₅ アルキル、C₁ ~ C₅ アルコキシ、C₁ ~ C₅ アルキルチオ、フッ素原子、塩素原子又はトリフルオロメチルから選択され；

n = 1 又は 2 である、

ことを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R¹ が水素原子、C₁ ~ C₃ アルキル又は C₁ ~ C₃ アルコキシから選択され；

R² が水素原子、C₁ ~ C₃ アルキル、C₁ ~ C₃ アルコキシ、C₁ ~ C₃ アルキルチオ、フッ素原子又はトリフルオロメチルから選択され；

R³ が水素原子、C₁ ~ C₃ アルキル、C₁ ~ C₃ アルコキシ、C₁ ~ C₃ アルキルチオ、フッ素原子又はトリフルオロメチルから選択され；

n = 1 又は 2 である、

ことを特徴とする、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R¹ が水素原子、メチル又はメトキシルから選択され；

R² がメチル、メトキシ、メチルチオ又はフッ素原子から選択され；

R³ が水素原子、メチル、メトキシ、メチルチオ又はフッ素原子から選択され；

n = 1 又は 2 である、

ことを特徴とする、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R¹ が水素原子、メチル又はメトキシルから選択され；

R² がメチル、メトキシ、メチルチオ又はフッ素原子から選択され；

R³ が水素原子、メチル、メトキシ、メチルチオ又はフッ素原子から選択され；

n = 2 である、

ことを特徴とする、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R¹ が水素原子又はメチルから選択され；

R² がメチル、メトキシ又はフッ素原子から選択され；

R³ が水素原子、メチル、メトキシ又はフッ素原子から選択され；

n = 2 である、

ことを特徴とする、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R¹ がメチルから選択され；

10

20

30

40

50

R^2 がメチル、メトキシ又はフッ素原子から選択され；

R^3 が水素原子、メチル、メトキシ又はフッ素原子から選択され；

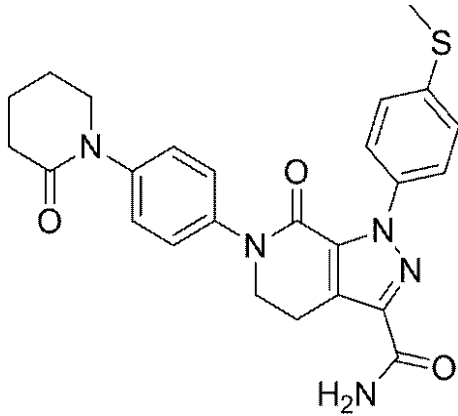
$n = 2$ である、

ことを特徴とする、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

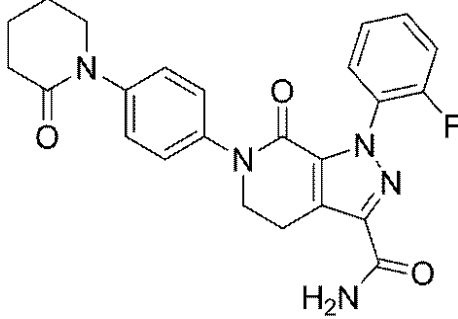
前記化合物が

【化 I - 102】



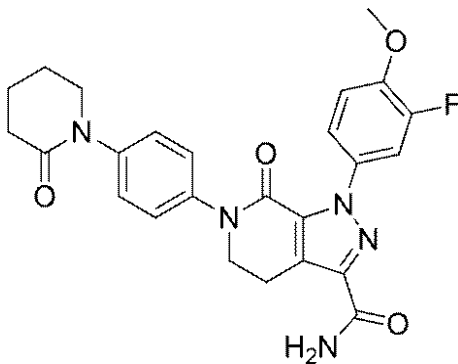
10

【化 I - 103】



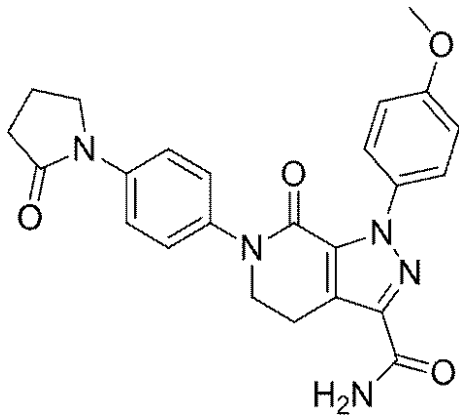
20

【化 I - 104】



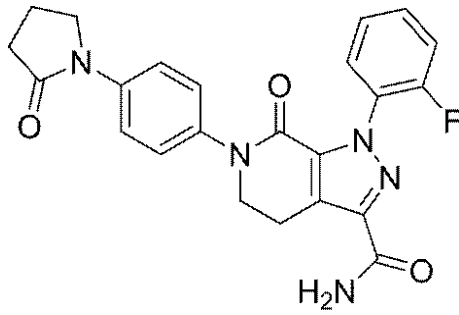
30

【化 I - 1 3 4】



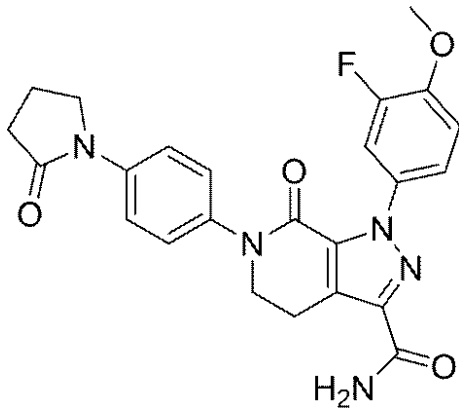
10

【化 I - 1 3 5】



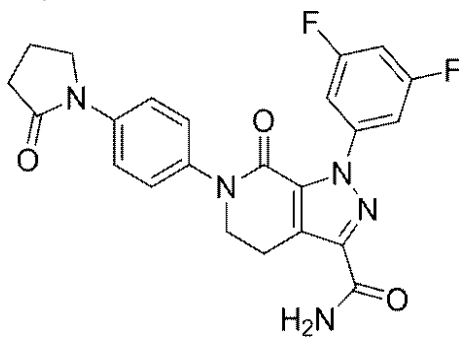
20

【化 I - 1 3 6】



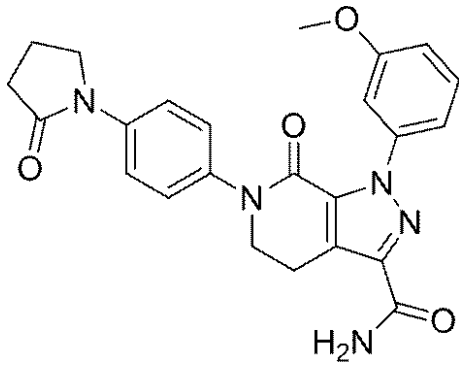
30

【化 I - 1 3 7】



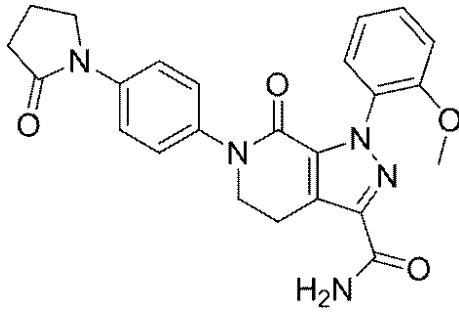
40

【化 I - 147】



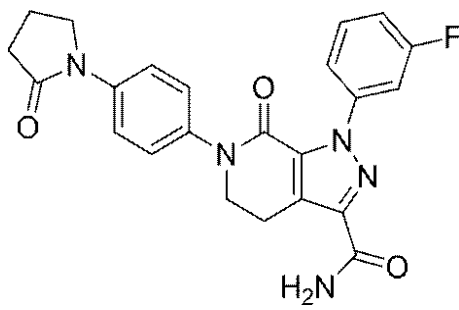
10

【化 I - 148】



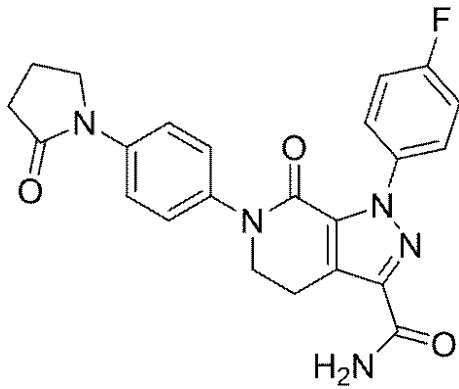
20

【化 I - 149】



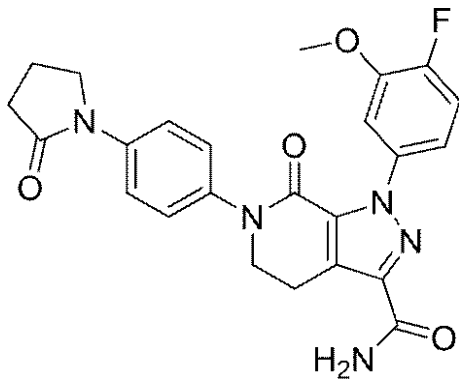
30

【化 I - 150】



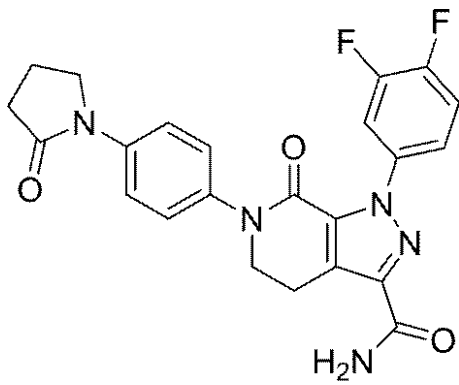
40

【化 I - 1 5 1】



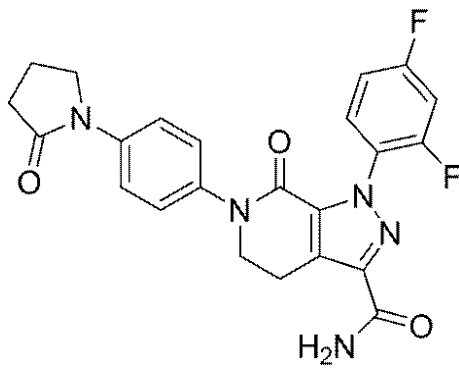
10

【化 I - 1 5 2】



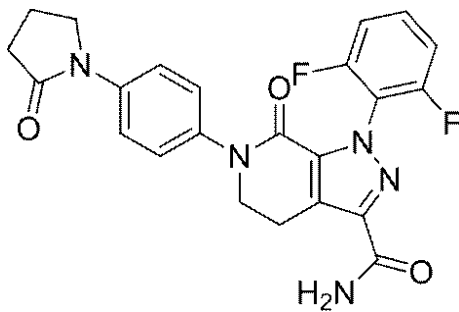
20

【化 I - 1 5 3】



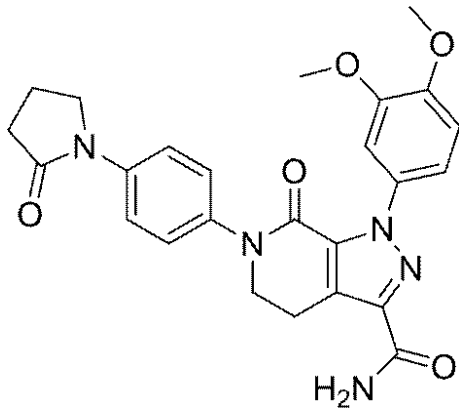
30

【化 I - 1 5 4】



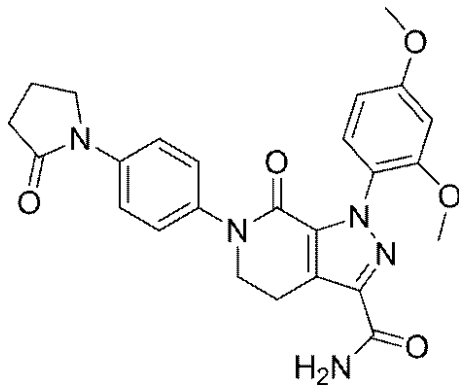
40

【化 I - 155】



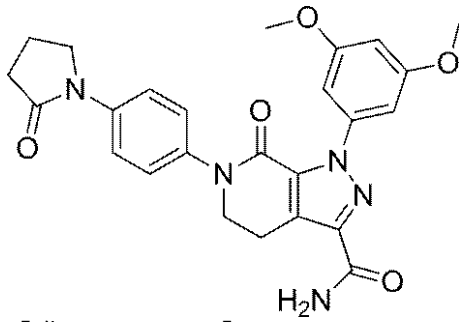
10

【化 I - 156】



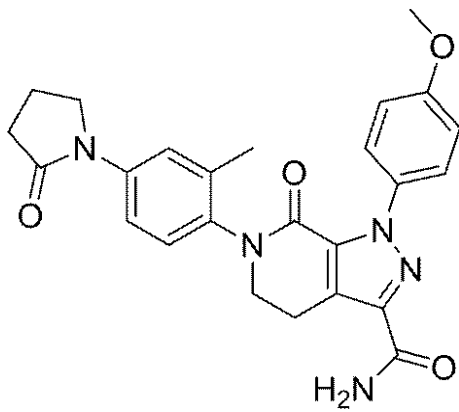
20

【化 I - 157】



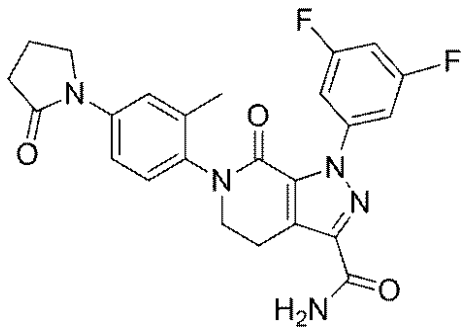
30

【化 I - 158】



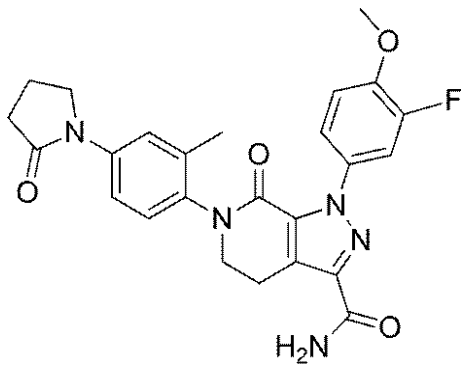
40

【化 I - 163】



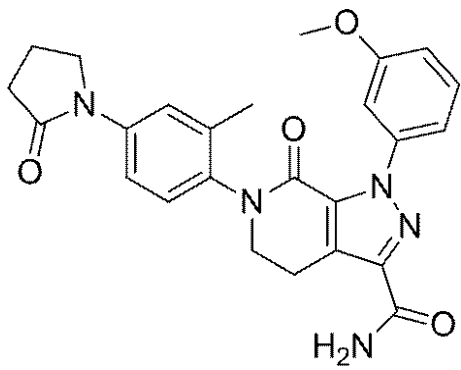
10

【化 I - 164】



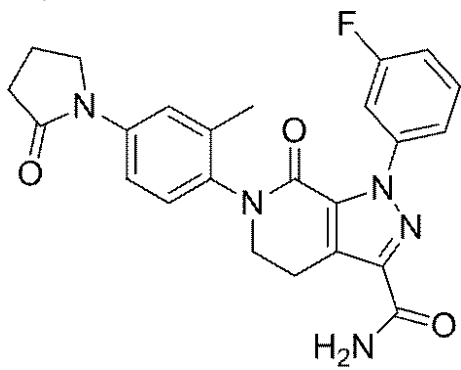
20

【化 I - 175】



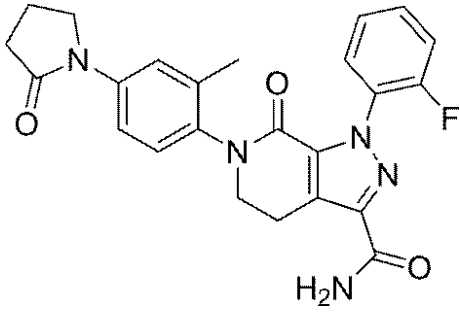
30

【化 I - 176】

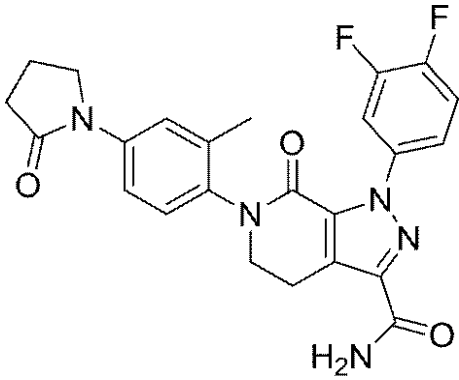


40

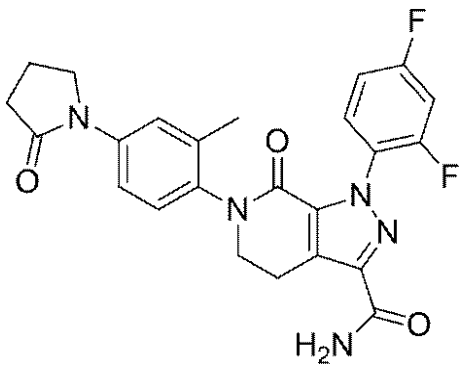
【化 I - 177】



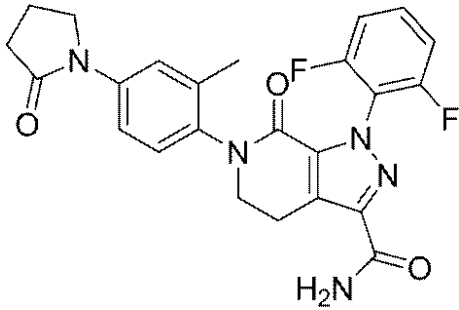
【化 I - 178】



【化 I - 179】



【化 I - 180】



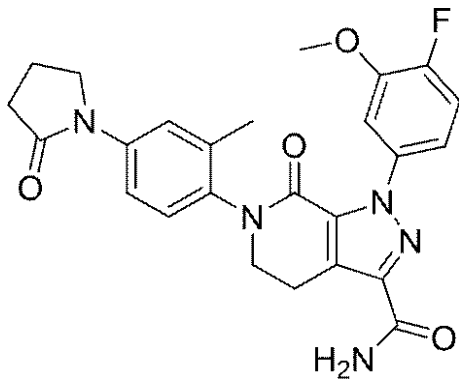
10

20

30

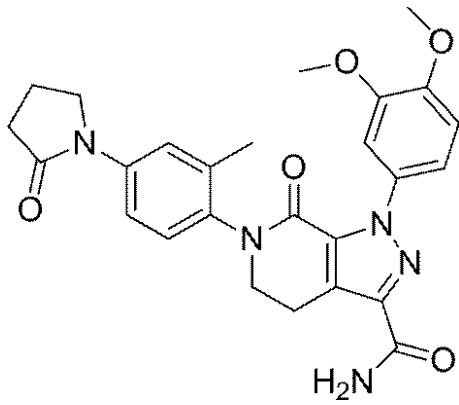
40

【化 I - 1 8 1】



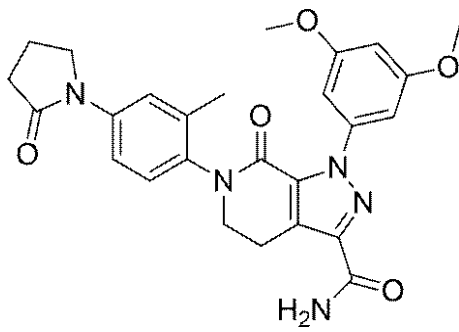
10

【化 I - 1 8 2】



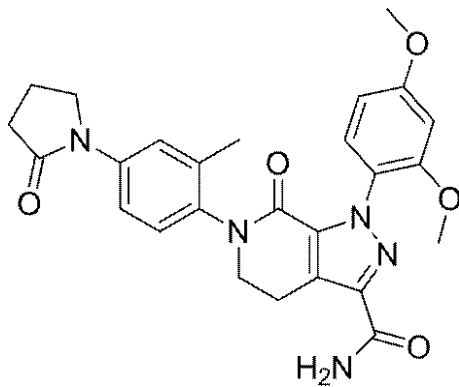
20

【化 I - 1 8 3】



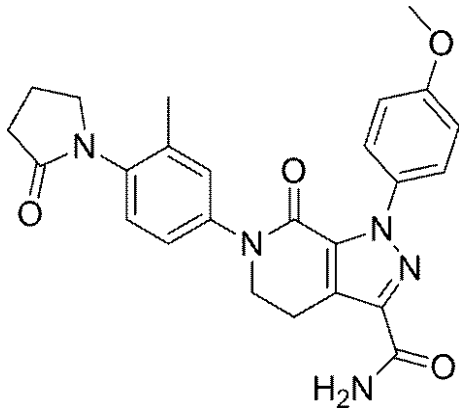
30

【化 I - 1 8 4】



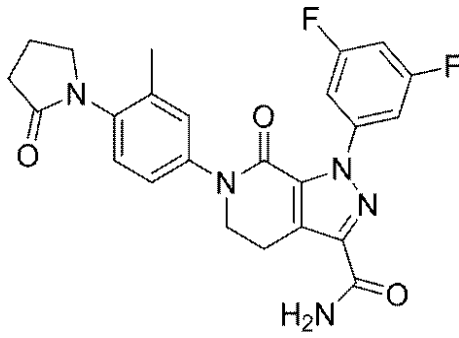
40

【化 I - 188】



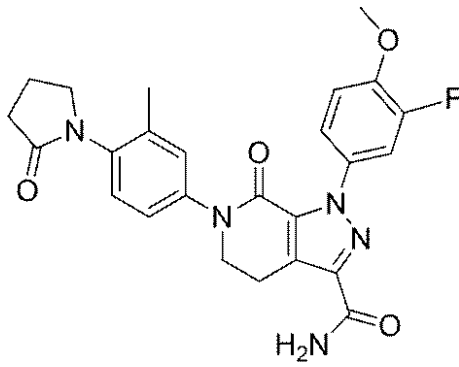
10

【化 I - 189】



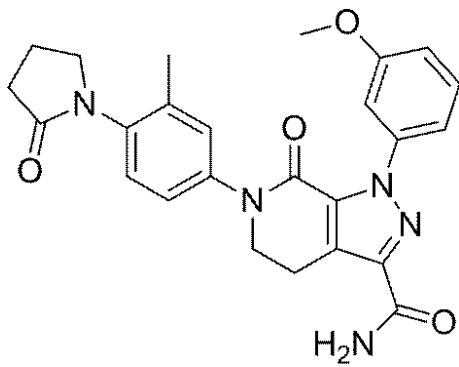
20

【化 I - 190】



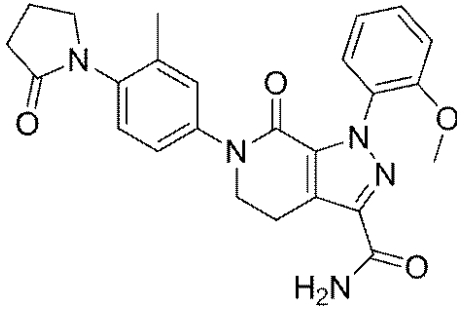
30

【化 I - 197】

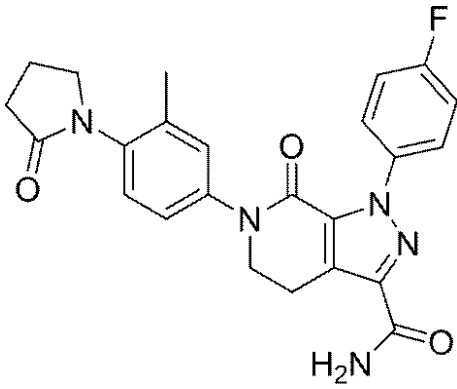


40

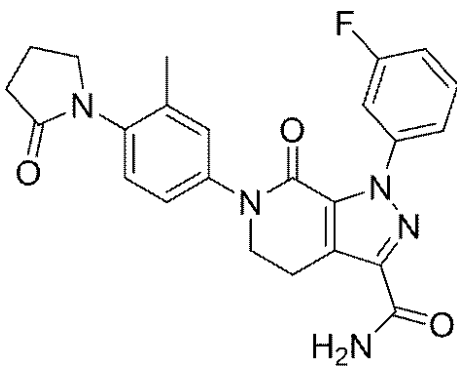
【化 I - 198】



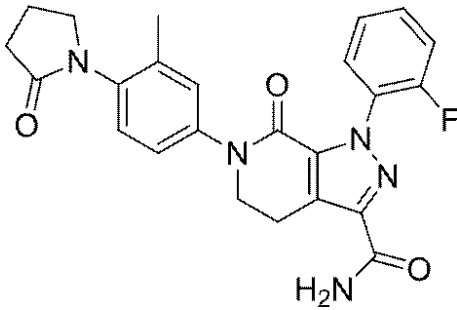
【化 I - 199】



【化 I - 200】



【化 I - 201】



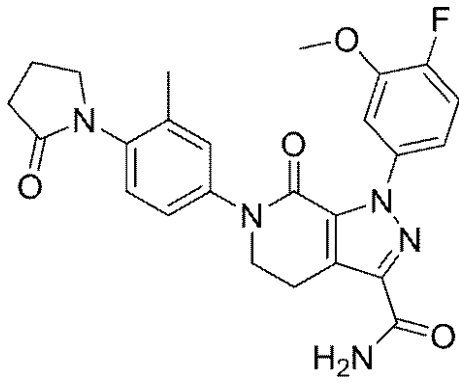
10

20

30

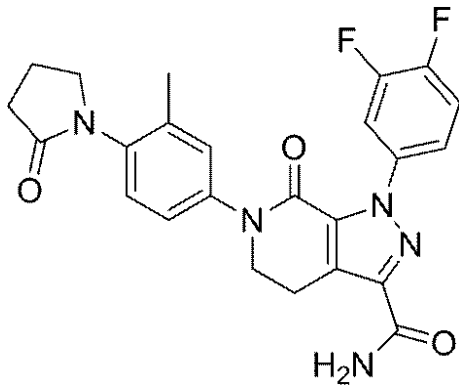
40

【化 I - 2 0 2】



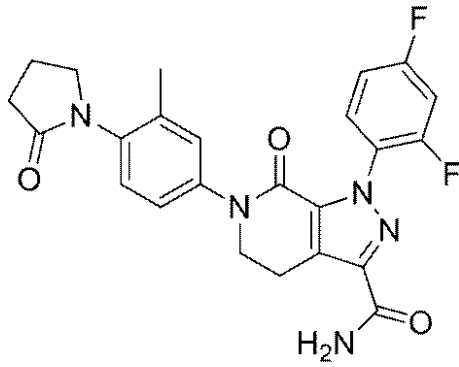
10

【化 I - 2 0 3】



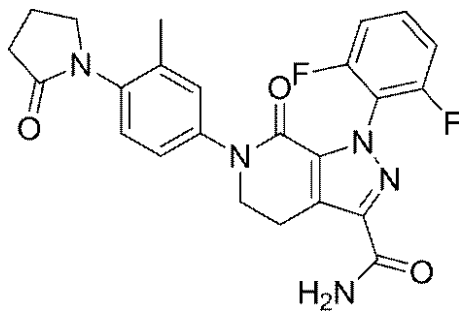
20

【化 I - 2 0 4】



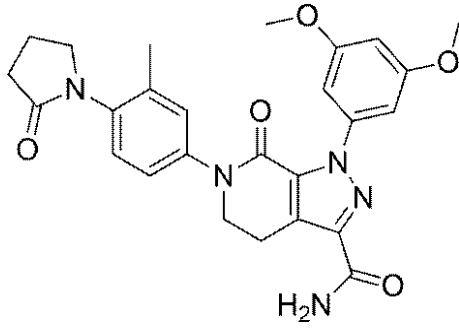
30

【化 I - 2 0 5】



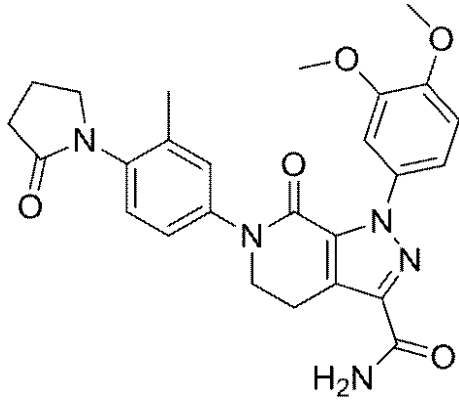
40

【化 I - 2 0 6】



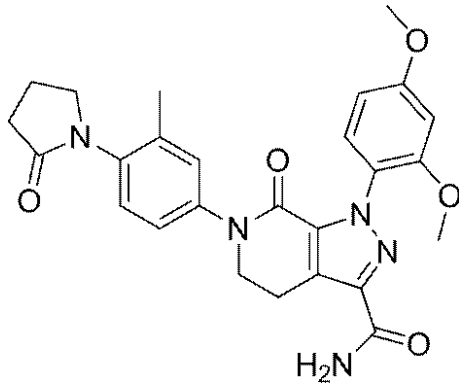
10

【化 I - 2 0 7】



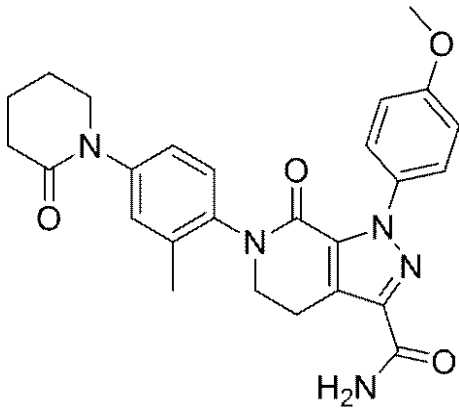
20

【化 I - 2 0 8】



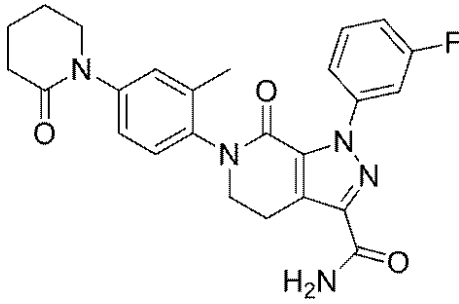
30

【化 I - 2 1 4】



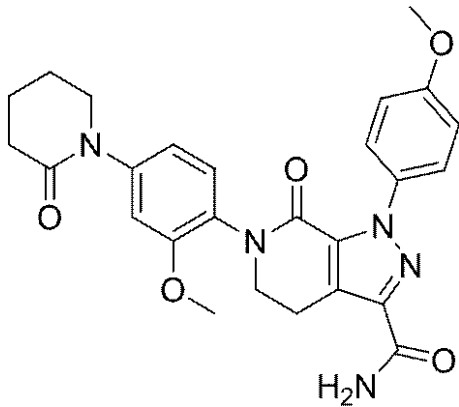
40

【化 I - 2 1 5】



又は

【化 I - 2 3 5】



から選択されることを特徴とする、化合物。

【請求項 9】

前記化合物が

1 - (4 - メチルチオフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [4 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル)フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 3 - カルボキサミド;

1 - (2 - フルオロフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [4 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル)フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 3 - カルボキサミド;

1 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [4 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル)フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 3 - カルボキサミド;

1 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル)フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 3 - カルボキサミド;

1 - (2 - フルオロフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル)フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 3 - カルボキサミド;

1 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル)フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 3 - カルボキサミド;

1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル)フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 3 - カルボキサミド;

1 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル)フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 3 - カルボキサミド;

1 - (2 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - オキソ -

10

20

30

40

50

ピロリジン - 1 - イル)フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

1 - (4 - メチルフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル)フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

1 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル)フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

1 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル)フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル)フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

1 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル)フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

1 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [3 - メチル - 4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル)フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [3 - メチル - 4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル)フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

1 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [3 - メチル - 4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル)フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

1 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル)フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

1 - (3 - フルオロフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル)フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド ; 又は

1 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [2 - メトキシ - 4 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル)フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

であることを特徴とする、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

第 X a 因子阻害剤として使用するための、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

抗凝固薬として使用するための、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

血栓症又は塞栓症の予防又は治療に使用するための、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬品化学の分野、具体的には第 X a 因子 (以下で F X a とともに略される) 阻害剤としてのラクタム及びその誘導体を含む化合物のクラス、並びに更に抗凝固薬の

10

20

30

40

50

調製への上記化合物及びその誘導体の医学的使用に関する。本発明は特に、ピリジン誘導体、調製方法及び血栓症又は塞栓症を予防又は治療するための医薬品の調製におけるその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

血栓性疾患は、ヒトの健康にとってひどく有害な疾患である。血栓症の部位、状態及び性質によって、血栓性疾患は主に静脈血栓症及び動脈血栓症に分類される。動脈血栓症は、動脈壁アテローム性動脈硬化性病変及び血小板活性化から始まり、主に急性心筋梗塞、脳卒中である重度の臨床反応を引き起こし；静脈血栓症は、静脈中の種々の原因によって誘発され、その主な臨床徴候が深部静脈血栓症（DVT）及び肺塞栓症（PE）である静脈血栓塞栓症（VTE）をもたらす。VTEは、急性冠動脈症候群及び脳卒中に続く3番目に大きな心血管疾患である。VTEは病院での全死亡例の10%を占め、欧州連合の6カ国で生じている症候性VTEの数は1年当たり100万件であるが、その死亡例はAIDS、乳がん、前立腺がん及び交通事故によって引き起こされるものの和を超えている。米国での死亡例は、50%未満の致死性PEが死亡前に確認されていたにも関わらず、1年当たり296000件超である。VTEの予防は、関連する国際的ガイドラインに入院患者の死亡率を低下させるための最も重要な戦略の1つとして列挙されている。

10

【0003】

大規模臨床試験の証拠は、血栓症の拡散及び再発が抗凝固薬療法によって予防され、脳卒中、PE等の発生率及び死亡率が更に低下させられ得ることを示している。そのため、抗凝固薬療法が血栓塞栓性疾患の臨床予防及び治療における中核及び基礎となり、抗凝固薬の開発は常に、特に第Xa因子を標的化する医薬品の開発における、新規な医薬品の活発な研究及び開発である。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明は、第Xa因子阻害剤としてのラクタム及びその誘導体を含有する化合物のクラス、特にピリジン誘導体、調製方法及びその医学的使用、特に一般式（I）によって表されるピリジン誘導体及び抗凝固薬の調製へのその使用に関する。より具体的には、前記使用は、血栓症又は塞栓症を予防及び治療するための医薬品の調製におけるものである。

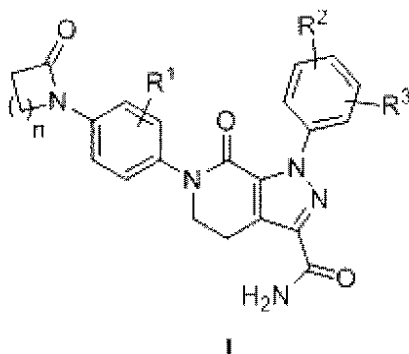
30

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明の1つの目的は、以下の一般式（I）に示される構造を有するピリジン誘導体を提供することである：

【化I】



40

（式中、R¹は水素原子、C₁～C₁₀アルキル又はC₁～C₁₀アルコキシから選択され、C₁～C₁₀アルキル又はアルコキシ上のいずれかの水素原子がヒドロキシ又はアミノによって更に置き換えられていてもよく；

R²は水素原子、C₁～C₁₀アルキル、C₁～C₁₀アルコキシ、C₁～C₁₀アルキルチオ、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子又はトリフルオロメチルから選

50

択され；

R^3 は水素原子、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルチオ、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子又はトリフルオロメチルから選択され；

$n = 1, 2$ 又は 3 である)。

【0006】

好ましくは、一般式 (I) に示される本発明の化合物中、

R^1 は水素原子、 $C_1 \sim C_5$ アルキル又は $C_1 \sim C_5$ アルコキシから選択され；

R^2 は水素原子、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_5$ アルキルチオ、フッ素原子、塩素原子又はトリフルオロメチルから選択され；

10

R^3 は水素原子、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_5$ アルキルチオ、フッ素原子、塩素原子又はトリフルオロメチルから選択され；

$n = 1, 2$ 又は 3 である。

【0007】

さらに好ましくは、一般式 (I) に示される本発明の化合物中、

R^1 は水素原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシから選択され；

R^2 は水素原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルキルチオ、フッ素原子又はトリフルオロメチルから選択され；

R^3 は水素原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルキルチオ、フッ素原子又はトリフルオロメチルから選択され；

20

$n = 1, 2$ 又は 3 である)。

【0008】

より好ましくは、一般式 (I) に示される本発明の化合物中、

R^1 は水素原子、メチル又はメトキシルから選択され；

R^2 はメチル、メトキシ、メチルチオ又はフッ素原子から選択され；

R^3 は水素原子、メチル、メトキシ、メチルチオ又はフッ素原子から選択され；

$n = 1, 2$ 又は 3 である。

【0009】

さらに好ましくは、一般式 (I) に示される本発明の化合物中、

R^1 は水素原子、メチル又はメトキシルから選択され；

30

R^2 はメチル、メトキシ、メチルチオ又はフッ素原子から選択され；

R^3 は水素原子、メチル、メトキシ、メチルチオ又はフッ素原子から選択され；

$n = 2$ 又は 3 である。

【0010】

より好ましくは、一般式 (I) に示される本発明の化合物中、

R^1 は水素原子又はメチルから選択され；

R^2 はメチル、メトキシ又はフッ素原子から選択され；

R^3 は水素原子、メチル、メトキシ又はフッ素原子から選択され；

$n = 2$ である。

【0011】

40

さらに好ましくは、一般式 (I) に示される本発明の化合物中、

R^1 はメチルから選択され；

R^2 はメチル、メトキシ又はフッ素原子から選択され；

R^3 は水素原子、メチル、メトキシ又はフッ素原子から選択され；

$n = 2$ である。

【0012】

あるいは、好ましくは、一般式 (I) に示される本発明の化合物中、

R^1 は水素原子、メチル又はメトキシから選択され；

R^2 はメチル、メトキシ、メチルチオ又はフッ素原子から選択され；

R^3 は水素原子、メチル、メトキシ、メチルチオ又はフッ素原子から選択され；

50

$n = 3$ である。

【0013】

さらに好ましくは、一般式(I)に示される本発明の化合物中、

R^1 はメチル又はメトキシから選択され；

R^2 はメチル、メトキシ、メチルチオ又はフッ素原子から選択され；

R^3 は水素原子、メチル、メトキシ、メチルチオ又はフッ素原子から選択され；

$n = 3$ である。

【0014】

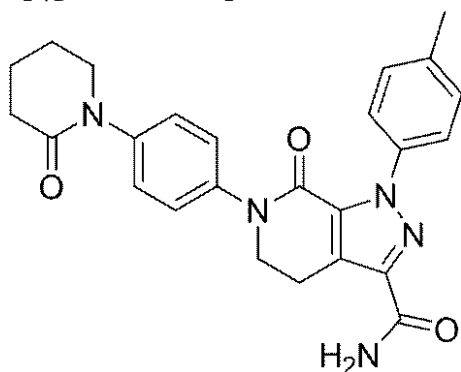
さらに、一般式(I)に示される本発明の化合物中、

R^1 が水素原子である場合、 R^2 は水素原子であり、 R^3 はメトキシであり、 $n = 1$ 又は2である。 10

【0015】

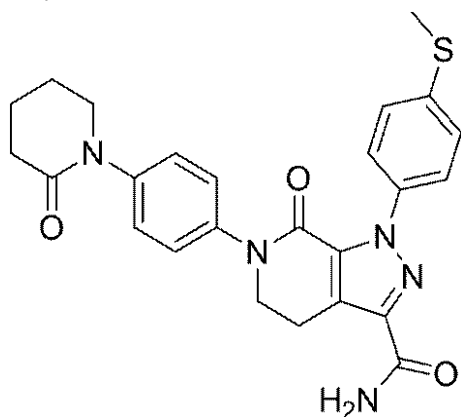
一般式(I)に示される本発明のピリジン誘導体において、好ましい化合物は、それだけに限らないが、以下の化合物を含む：

【化I-101】



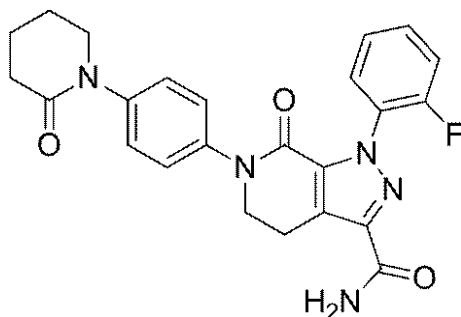
20

【化I-102】



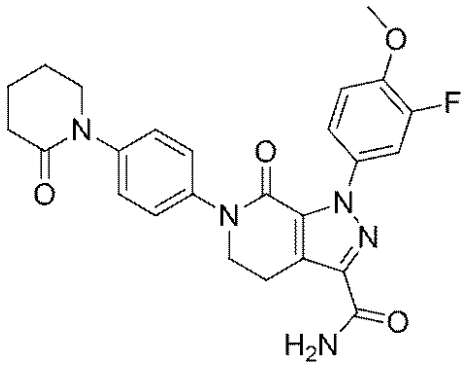
30

【化I-103】



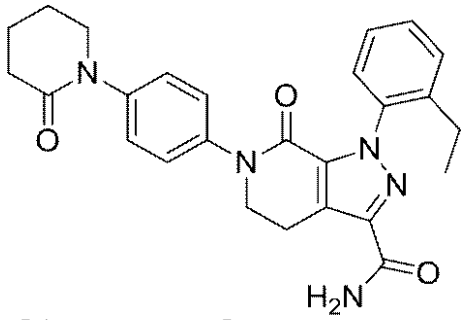
40

【化 I - 104】



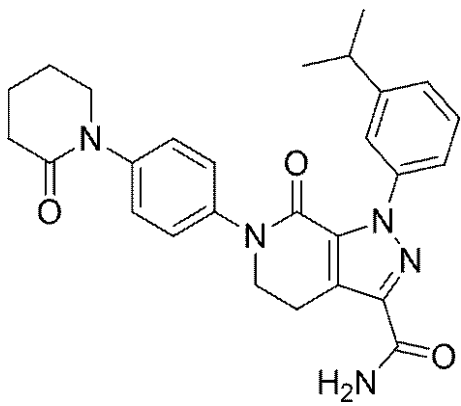
10

【化 I - 105】



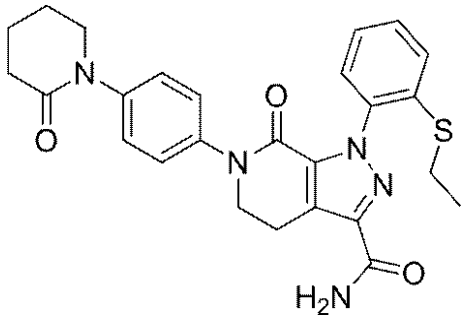
20

【化 I - 106】



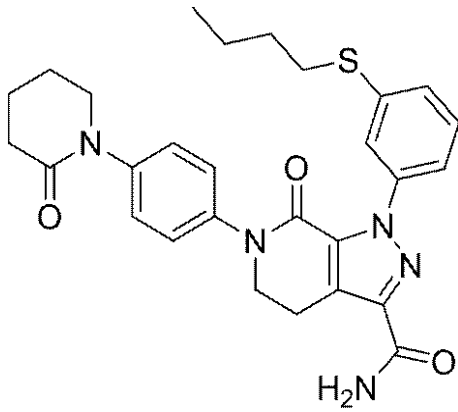
30

【化 I - 107】



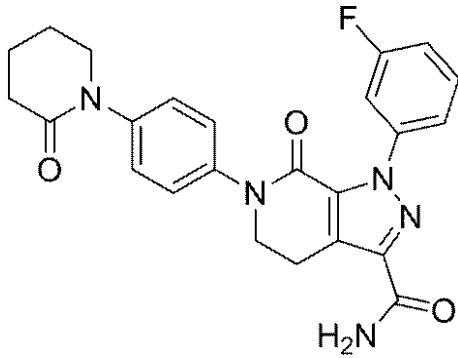
40

【化 I - 108】



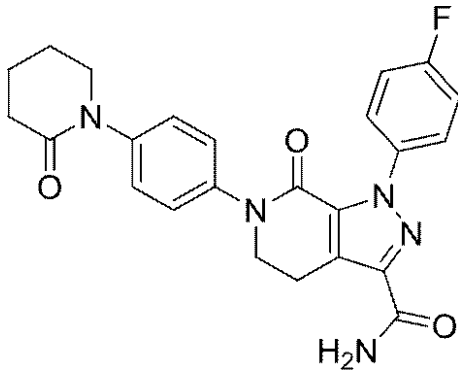
10

【化 I - 109】



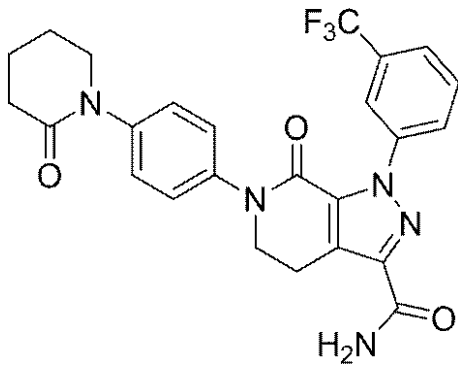
20

【化 I - 110】



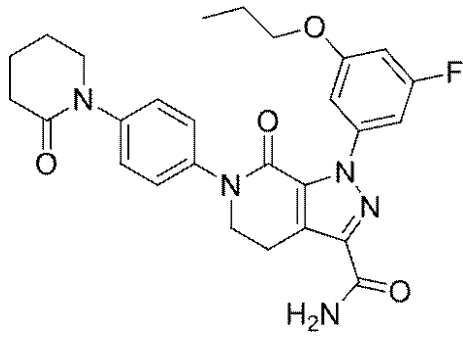
30

【化 I - 111】



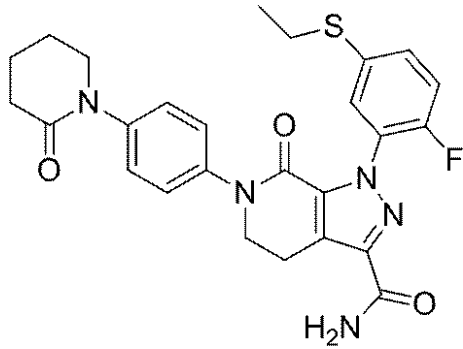
40

【化 I - 1 1 2】



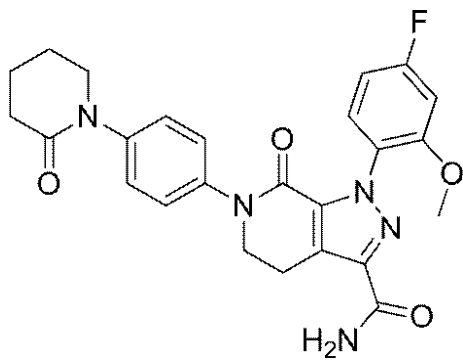
10

【化 I - 1 1 3】



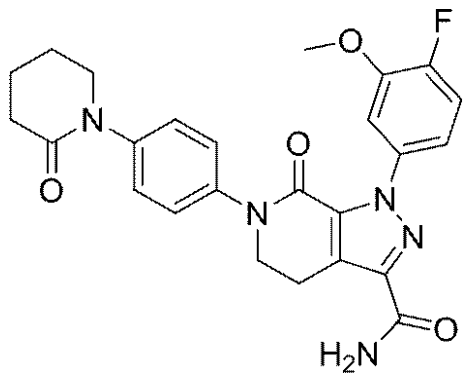
20

【化 I - 1 1 4】



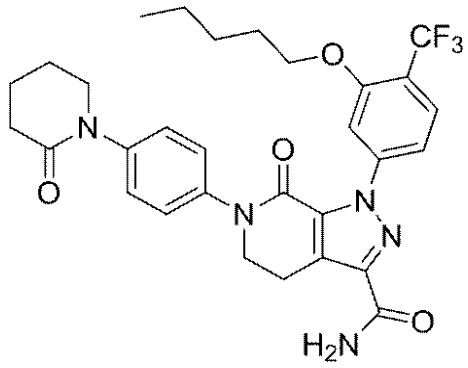
30

【化 I - 1 1 5】



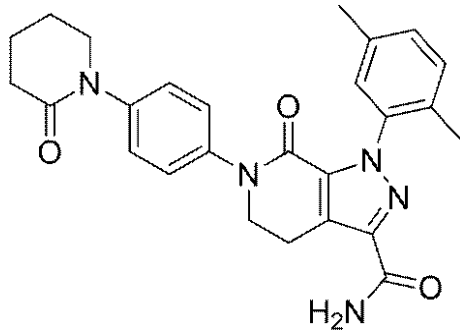
40

【化 I - 116】



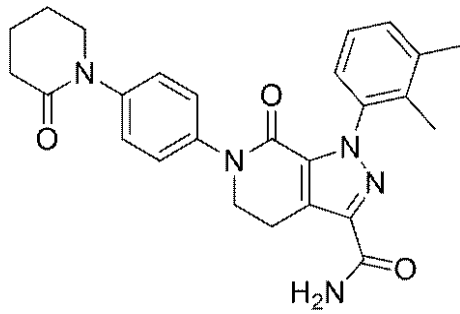
10

【化 I - 117】



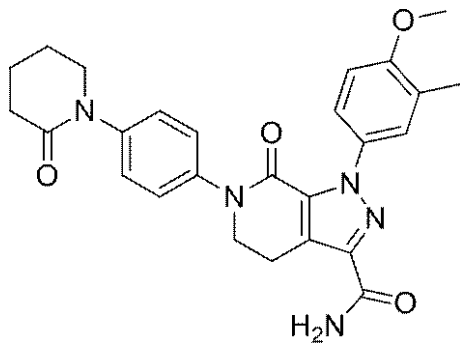
20

【化 I - 118】



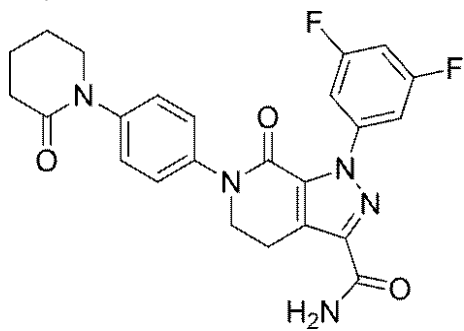
30

【化 I - 119】



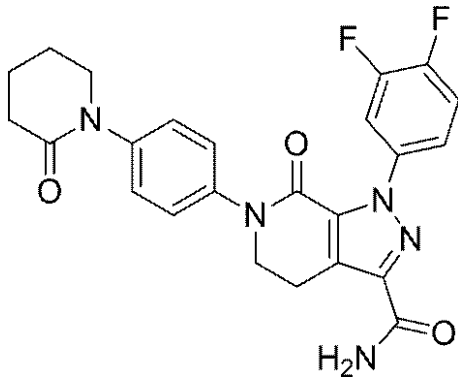
40

【化 I - 120】



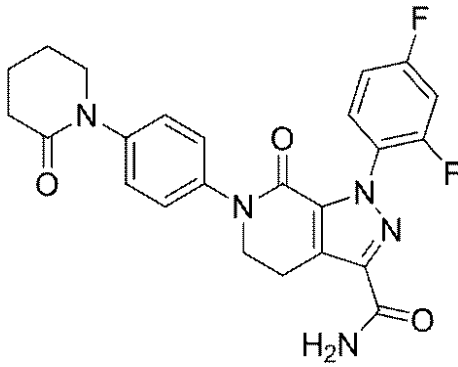
50

【化 I - 1 2 1】



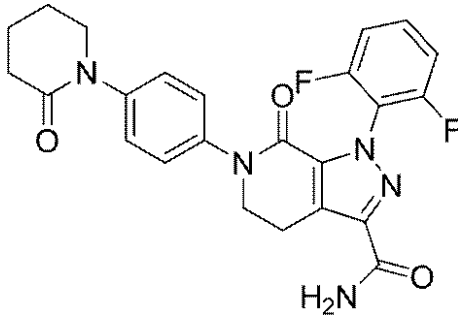
10

【化 I - 1 2 2】



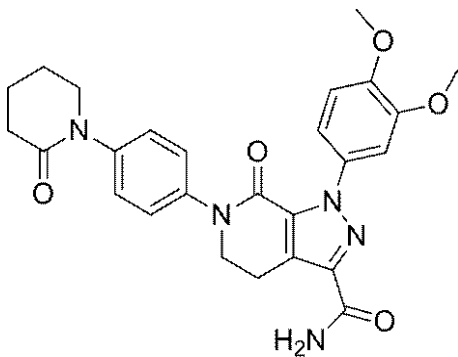
20

【化 - 1 2 3】



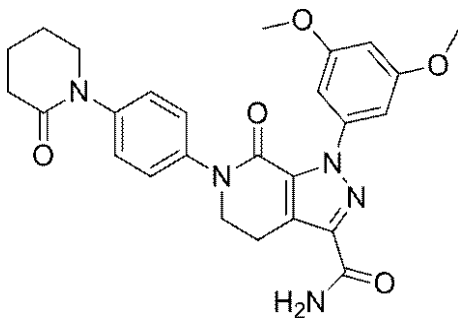
30

【化 I - 1 2 4】



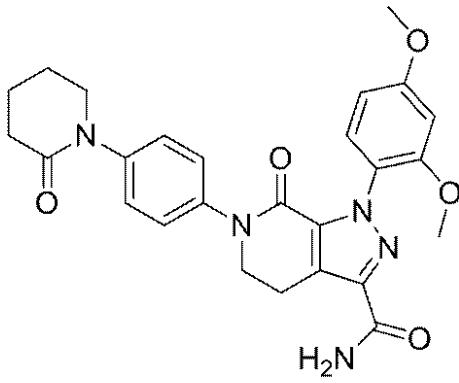
40

【化 I - 1 2 5】



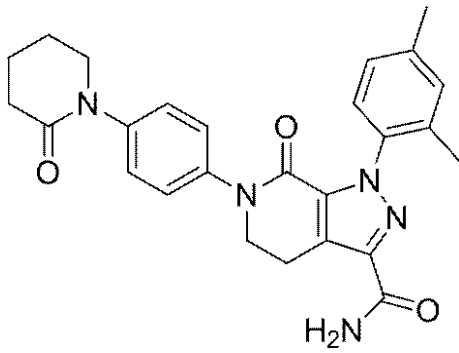
50

【化 I - 2 6】



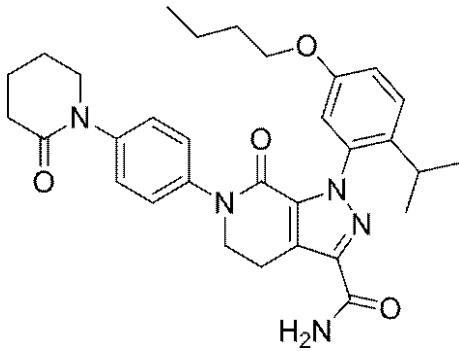
10

【化 I - 1 2 7】



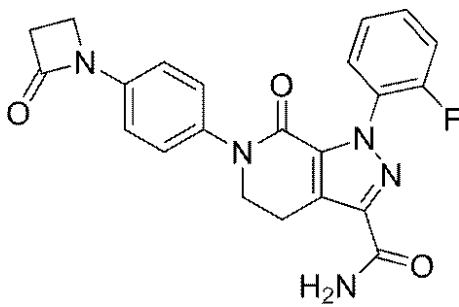
20

【化 I - 1 2 8】



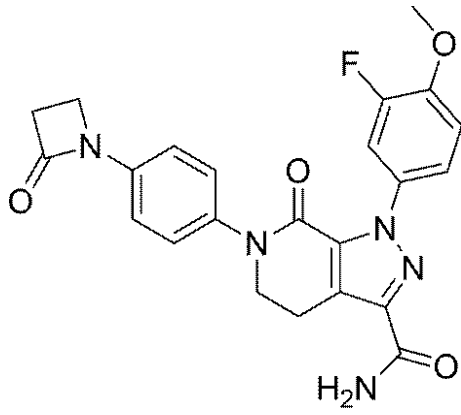
30

【化 I - 1 2 9】



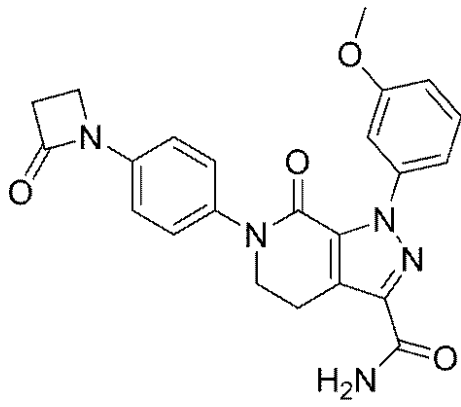
40

【化 I - 1 3 0】



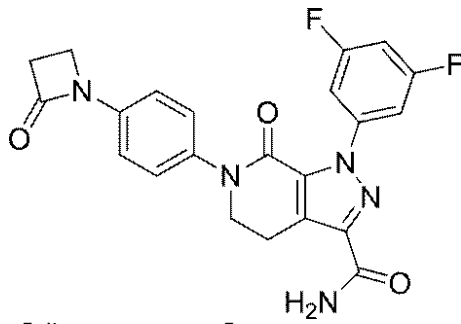
10

【化 I - 1 3 1】



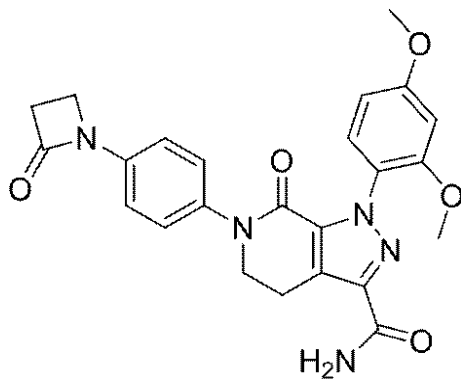
20

【化 I - 1 3 2】



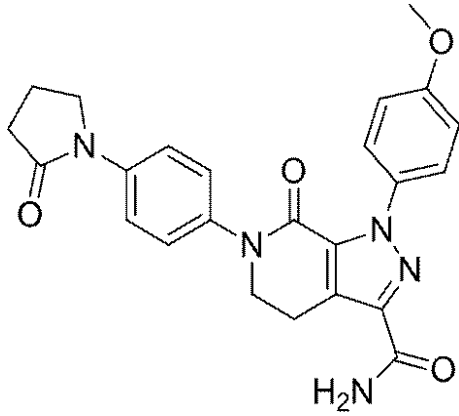
30

【化 I - 1 3 3】



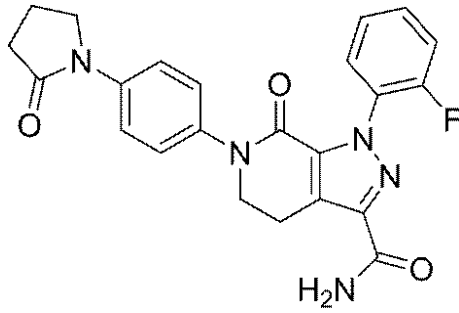
40

【化 I - 1 3 4】



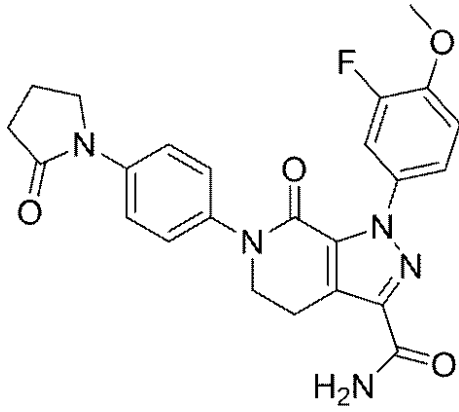
10

【化 I - 1 3 5】



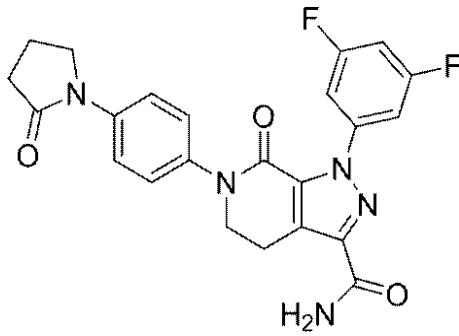
20

【化 I - 1 3 6】



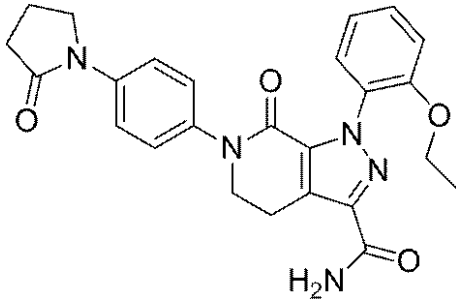
30

【化 I - 1 3 7】

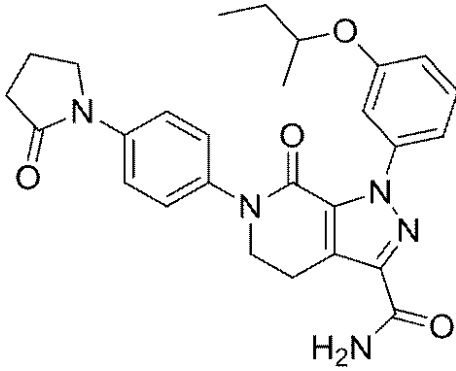


40

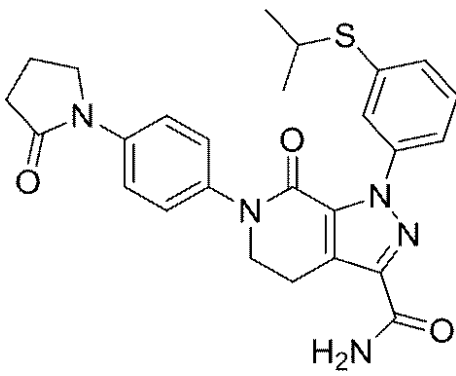
【化 I - 138】



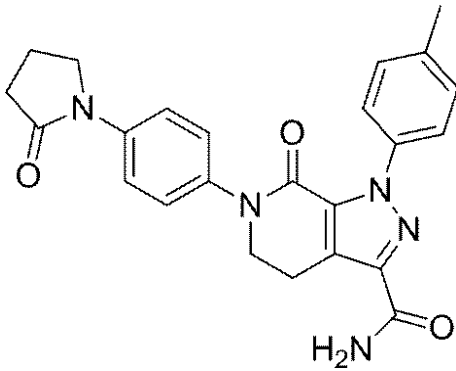
【化 I - 139】



【化 I - 140】



【化 I - 141】



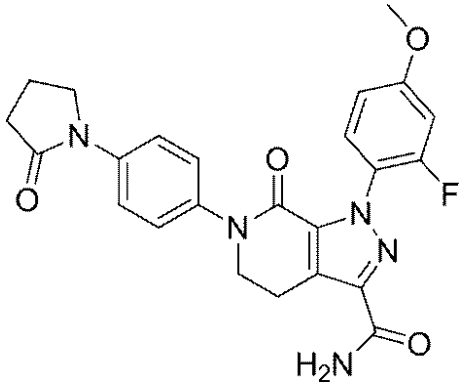
10

20

30

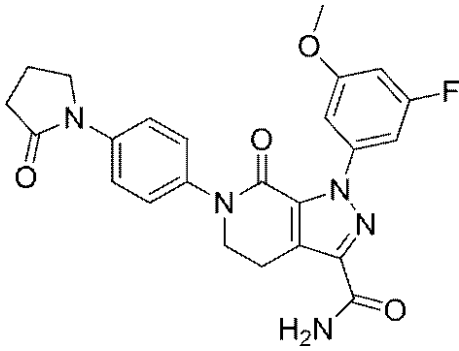
40

【化 I - 1 4 2】



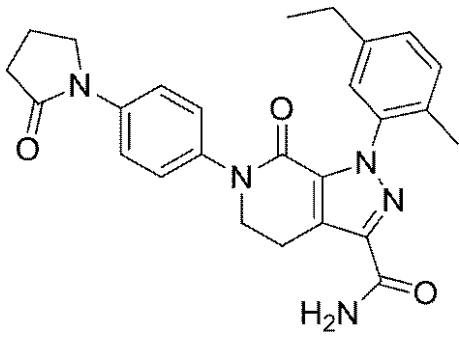
10

【化 I - 1 4 3】



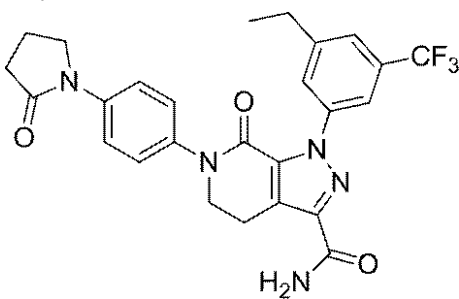
20

【化 I - 1 4 4】



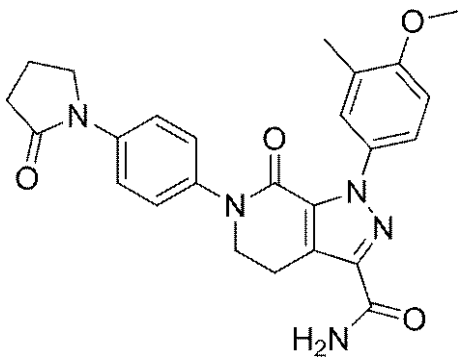
30

【化 I - 1 4 5】



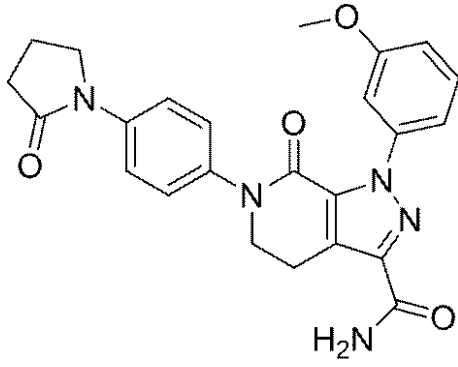
40

【化 I - 1 4 6】



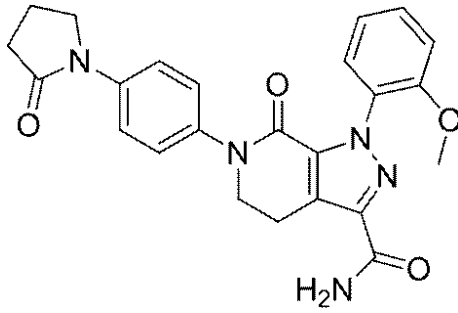
50

【化 I - 1 4 7】



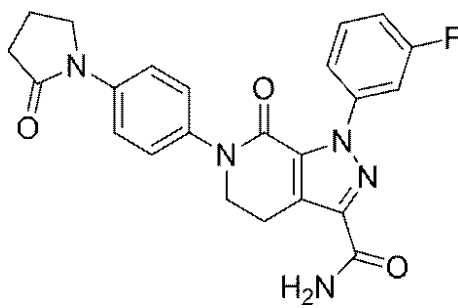
10

【化 I - 1 4 8】



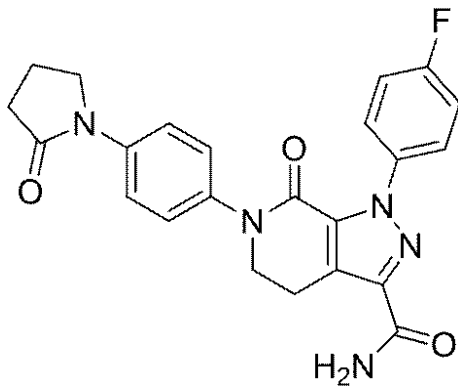
20

【化 I - 1 4 9】



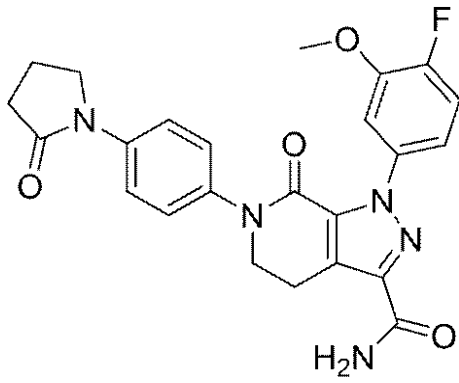
30

【化 I - 1 5 0】



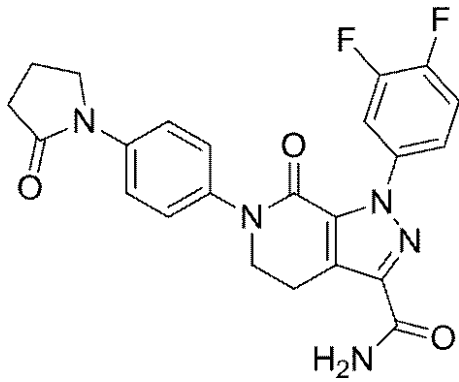
40

【化 I - 1 5 1】



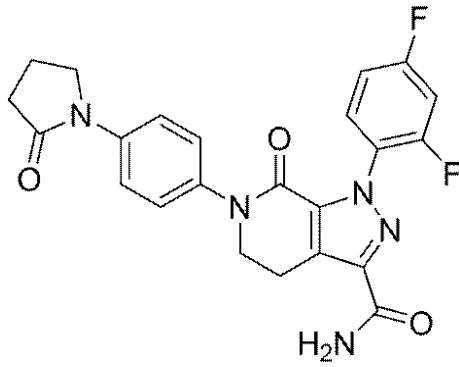
10

【化 I - 1 5 2】



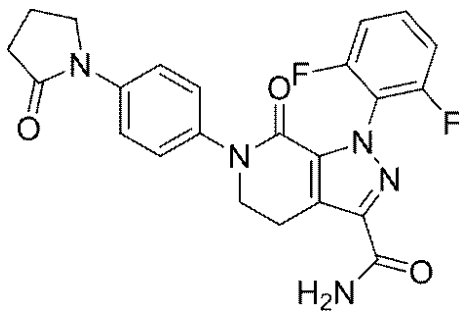
20

【化 I - 1 5 3】



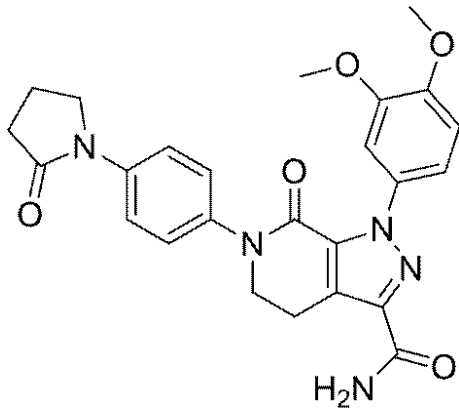
30

【化 I - 1 5 4】



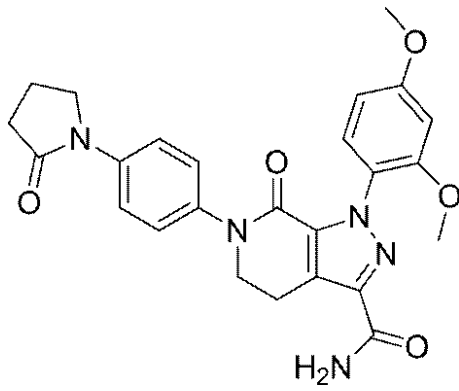
40

【化 I - 1 5 5】



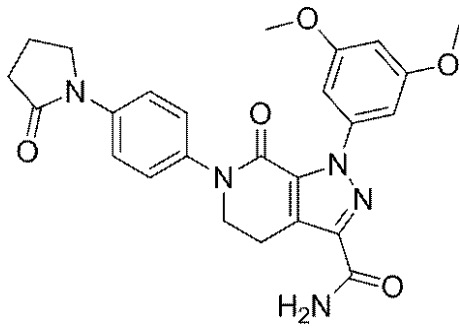
10

【化 I - 1 5 6】



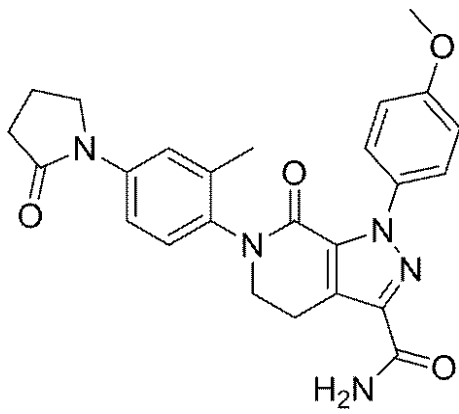
20

【化 I - 1 5 7】



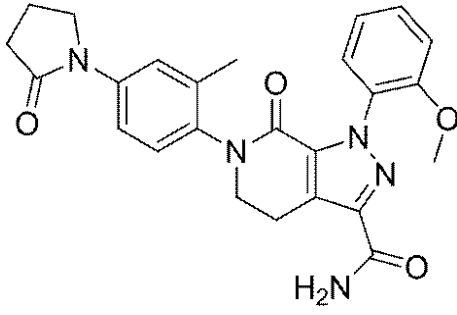
30

【化 I - 1 5 8】

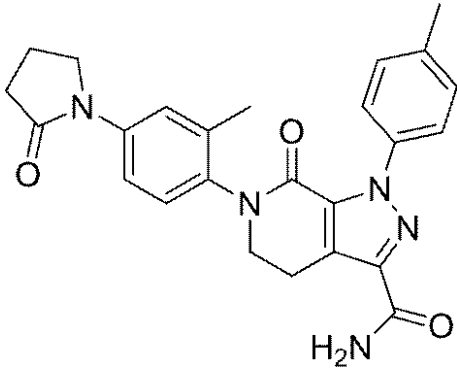


40

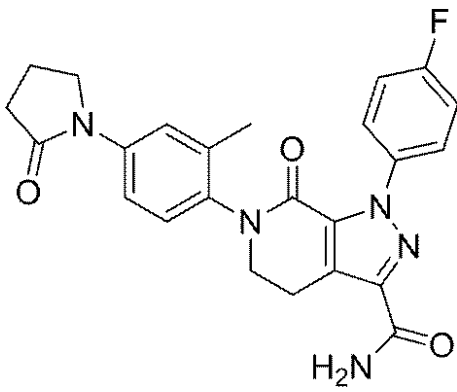
【化 I - 159】



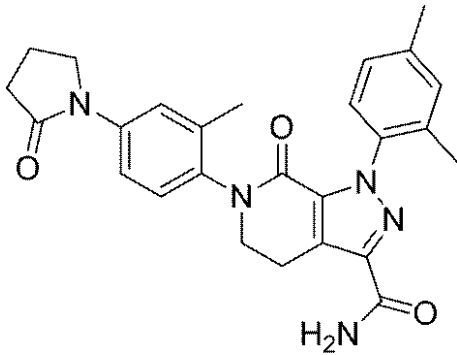
【化 I - 160】



【化 I - 161】



【化 I - 162】



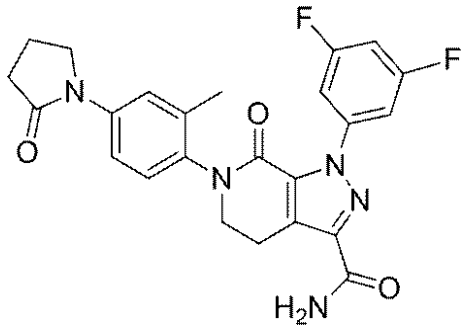
10

20

30

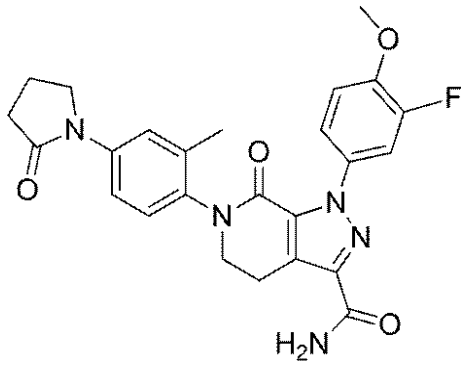
40

【化 I - 1 6 3】



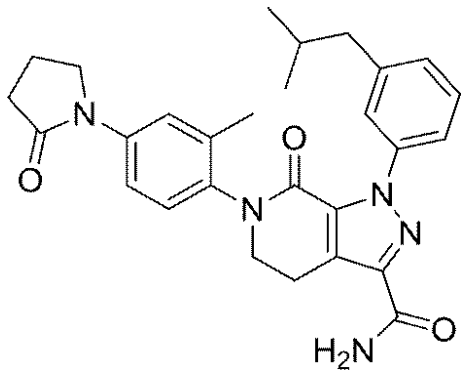
10

【化 I - 1 6 4】



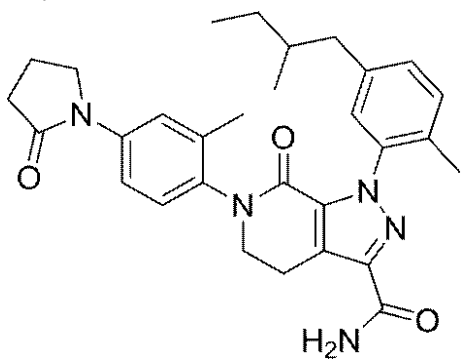
20

【化 I - 1 6 5】



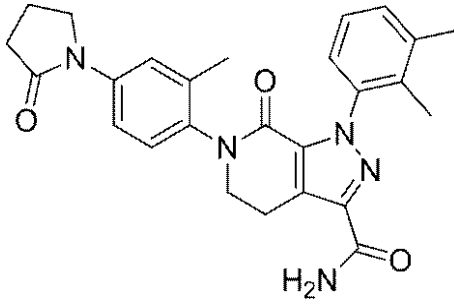
30

【化 I - 1 6 6】

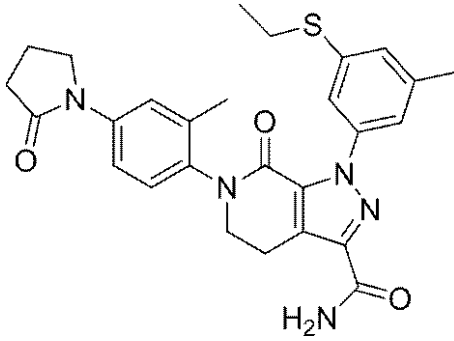


40

【化 I - 167】

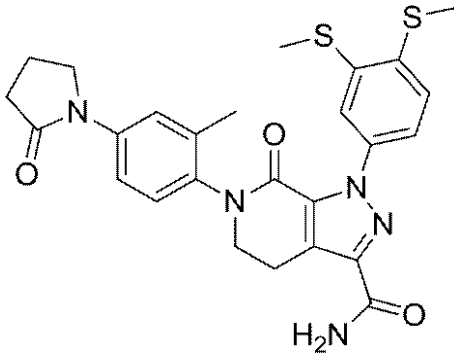


【化 I - 168】



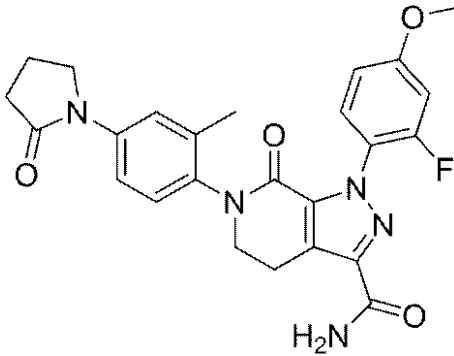
10

【化 I - 169】



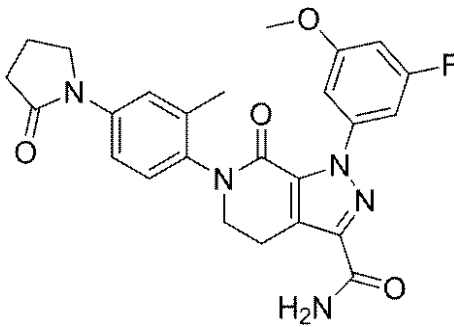
20

【化 I - 170】



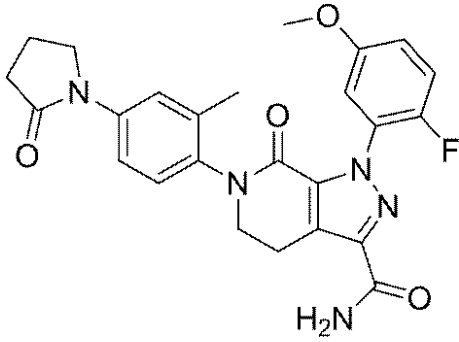
30

【化 I - 171】



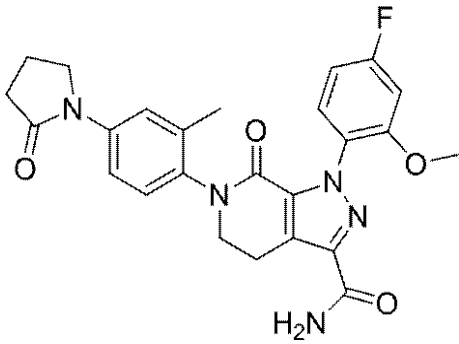
40

【化 I - 172】



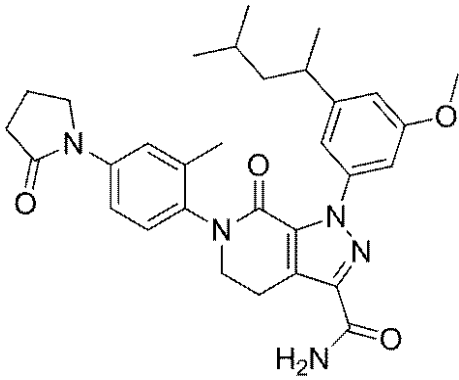
10

【化 I - 173】



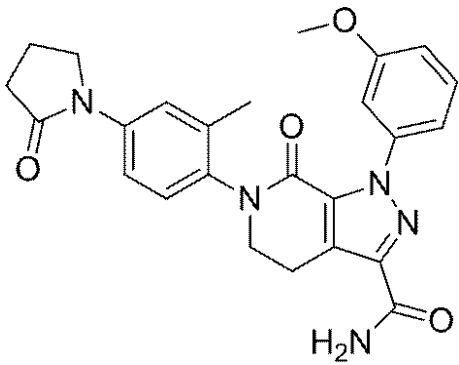
20

【化 I - 174】



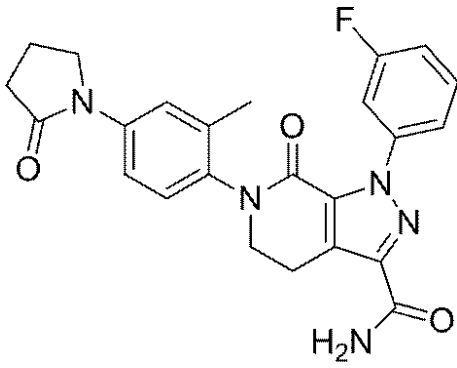
30

【化 I - 175】



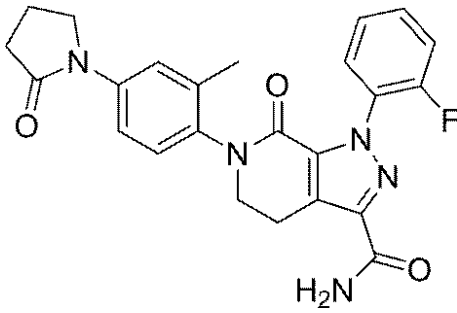
40

【化 I - 176】



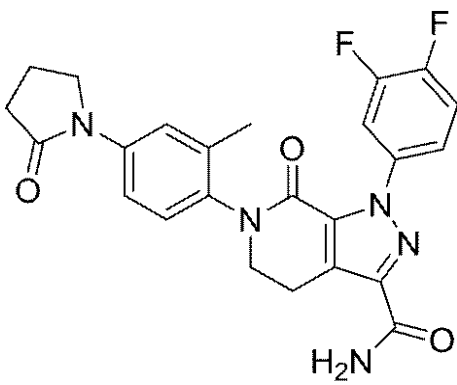
10

【化 I - 177】



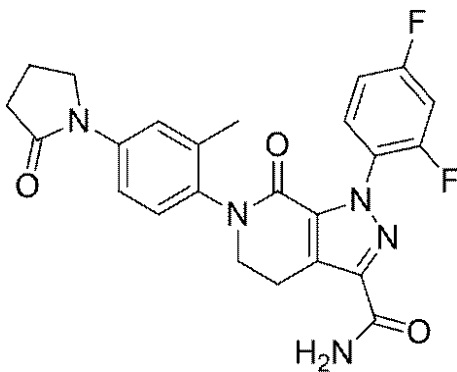
20

【化 I - 178】



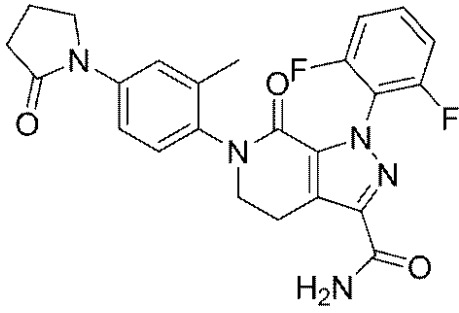
30

【化 I - 179】

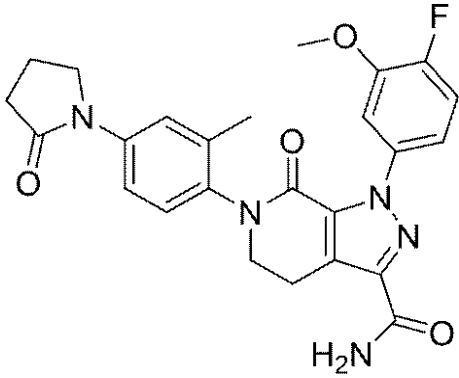


40

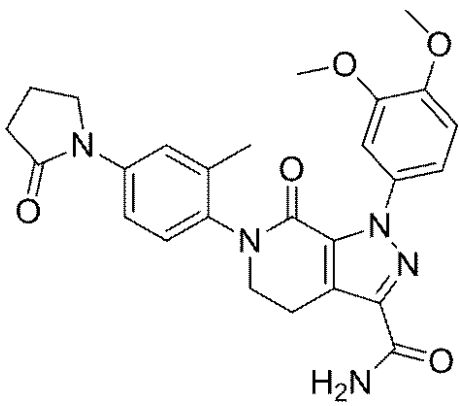
【化 I - 180】



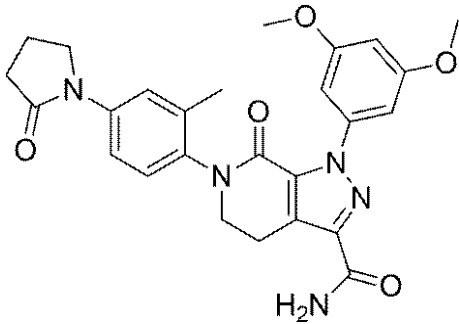
【化 I - 181】



【化 I - 182】



【化 I - 183】



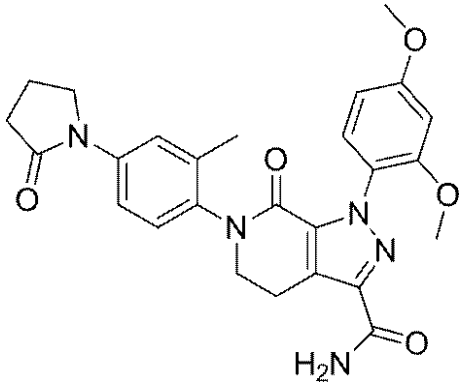
10

20

30

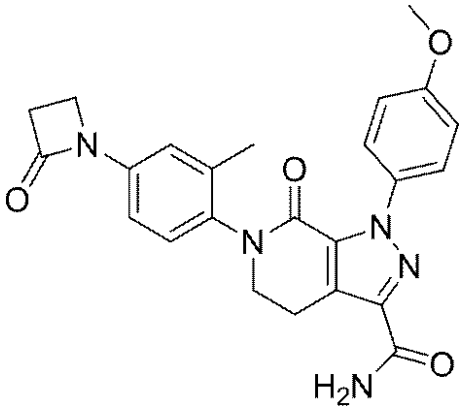
40

【化 I - 1 8 4】



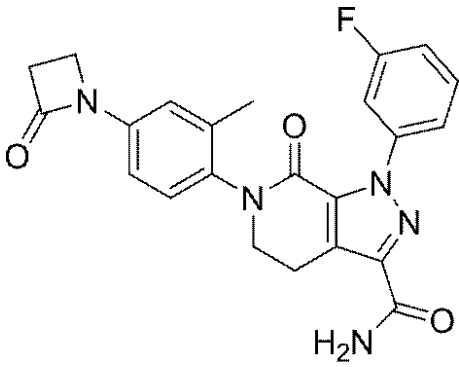
10

【化 I - 1 8 5】



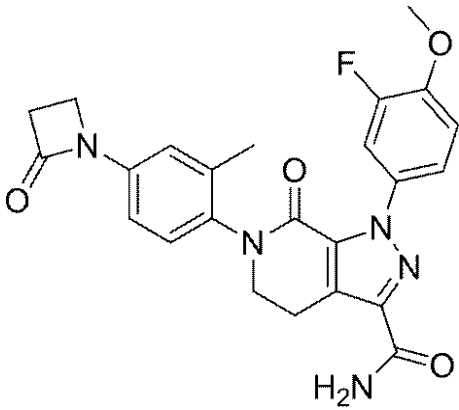
20

【化 I - 1 8 6】



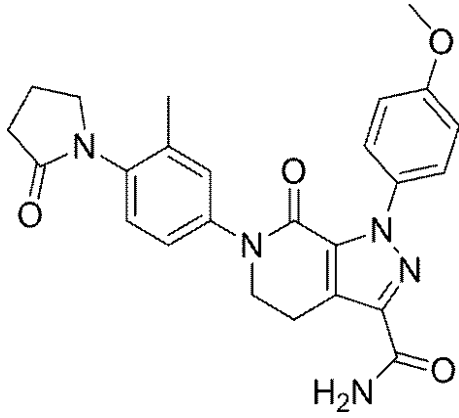
30

【化 I - 1 8 7】



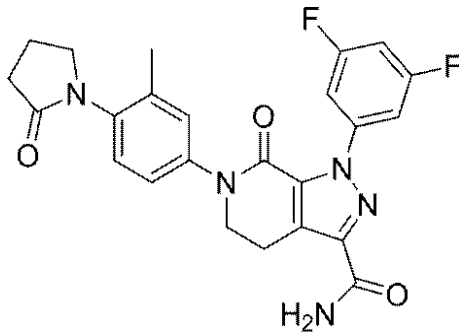
40

【化 I - 188】



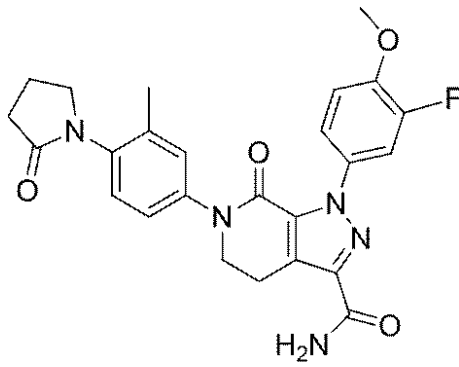
10

【化 I - 189】



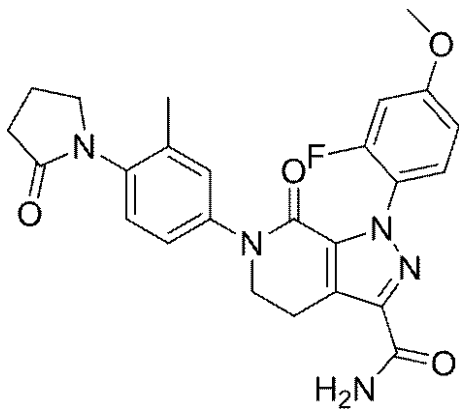
20

【化 I - 190】



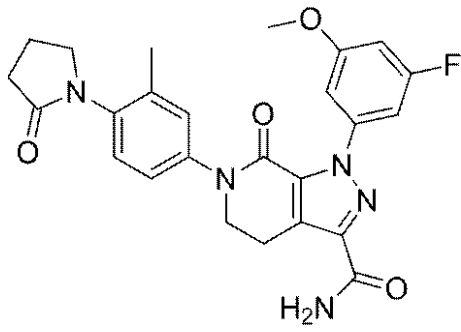
30

【化 I - 191】



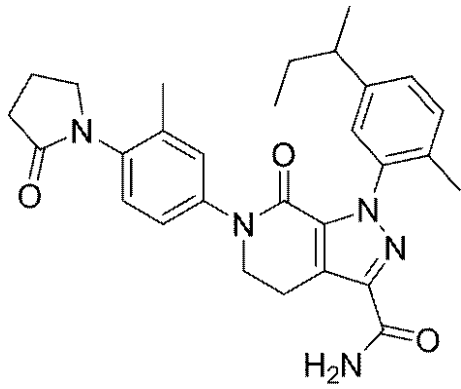
40

【化 I - 192】



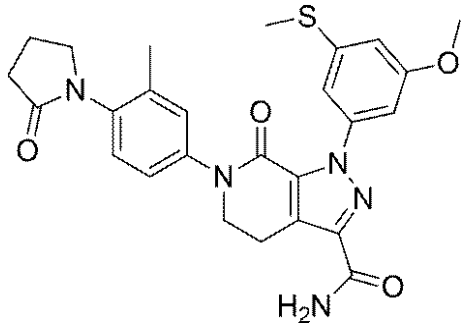
10

【化 I - 193】



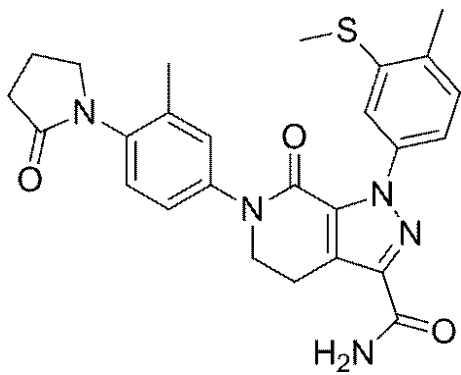
20

【化 I - 194】



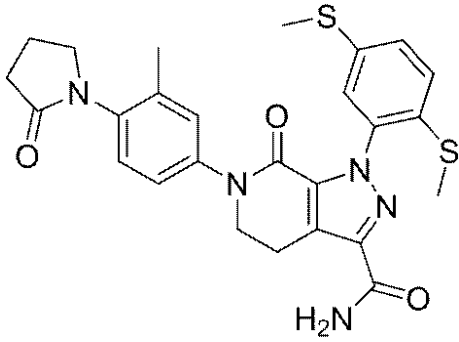
30

【化 I - 195】



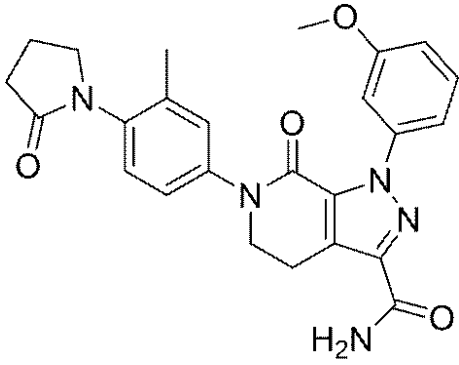
40

【化 I - 196】



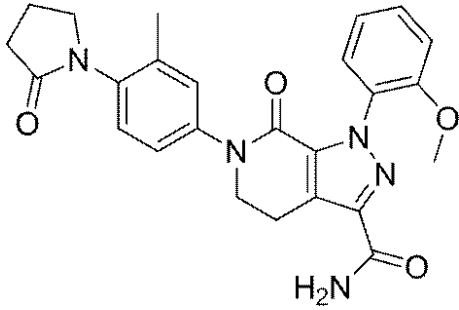
10

【化 I - 197】



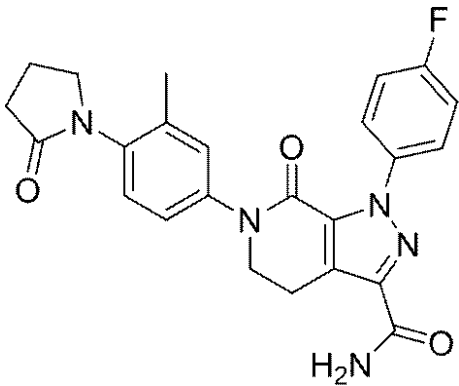
20

【化 I - 198】



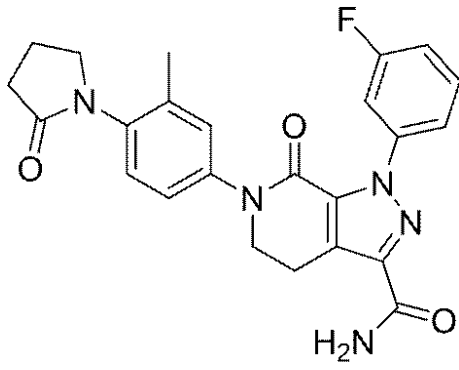
30

【化 I - 199】



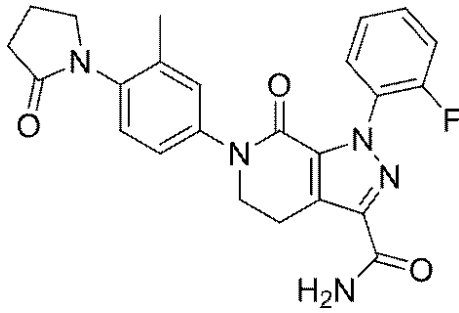
40

【化 I - 2 0 0】



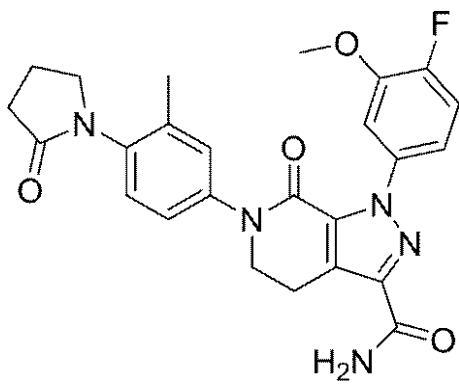
10

【化 I - 2 0 1】



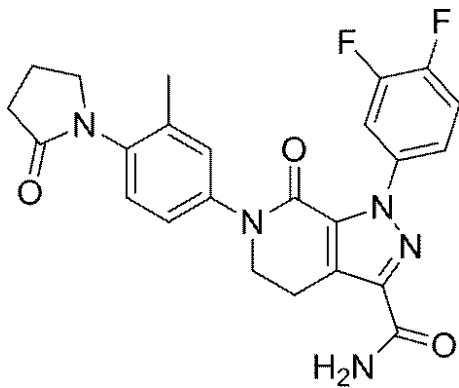
20

【化 I - 2 0 2】



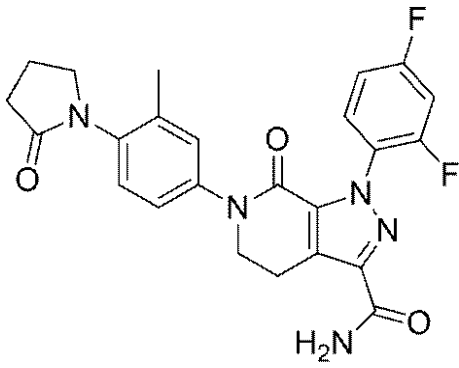
30

【化 I - 2 0 3】



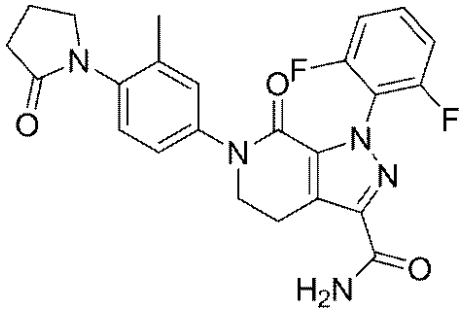
40

【化 I - 204】



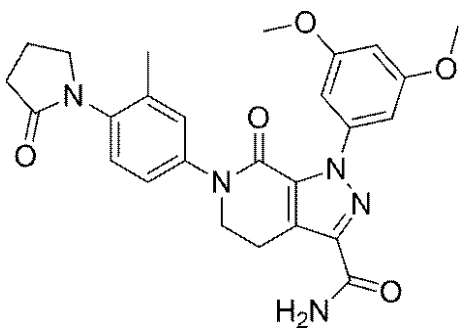
10

【化 I - 205】



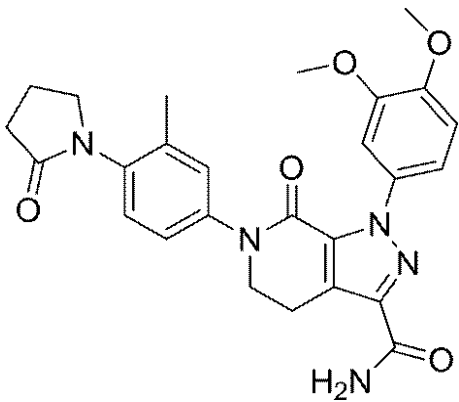
20

【化 I - 206】



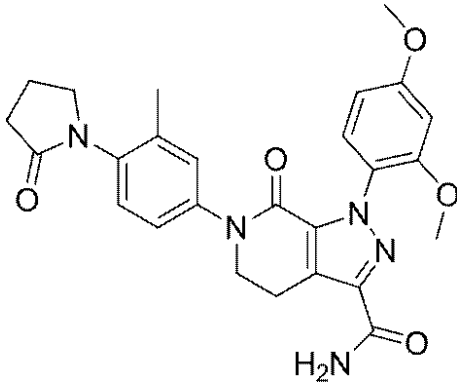
30

【化 I - 207】



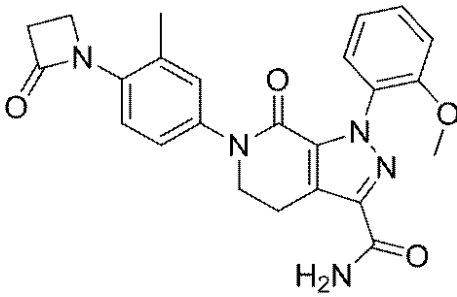
40

【化 I - 2 0 8】



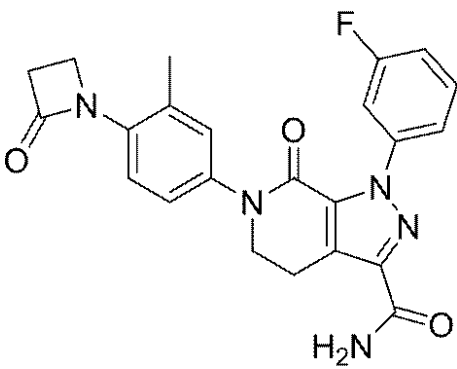
10

【化 I - 2 0 9】



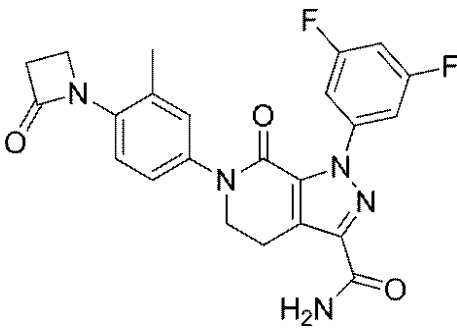
20

【化 I - 2 1 0】



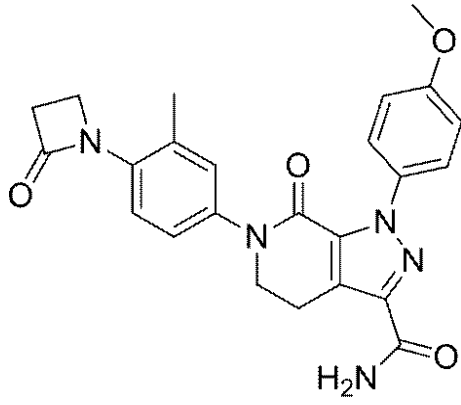
30

【化 I - 2 1 1】



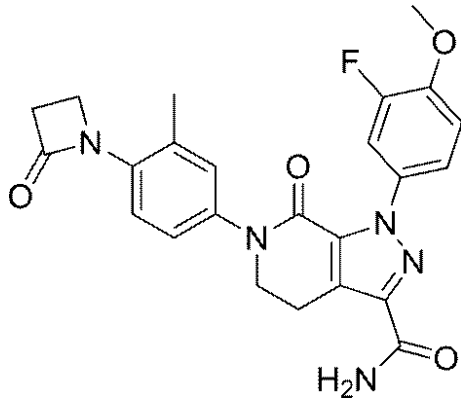
40

【化 I - 2 1 2】



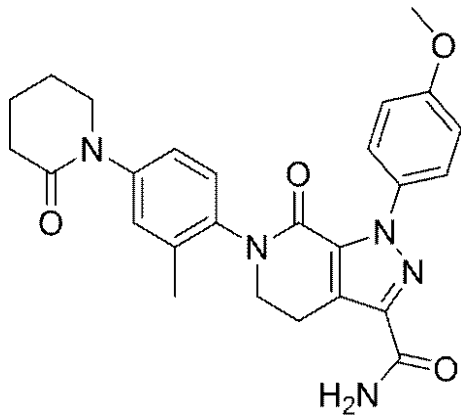
10

【化 I - 2 1 3】



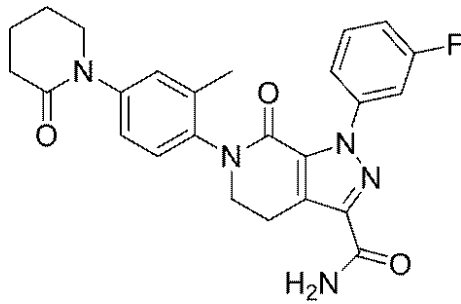
20

【化 I - 2 1 4】



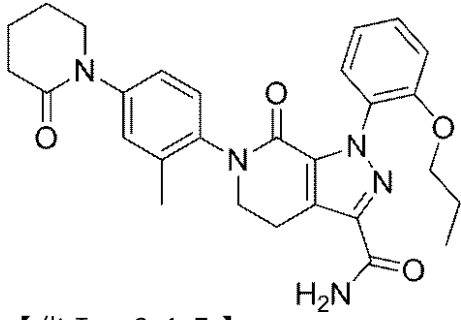
30

【化 I - 2 1 5】

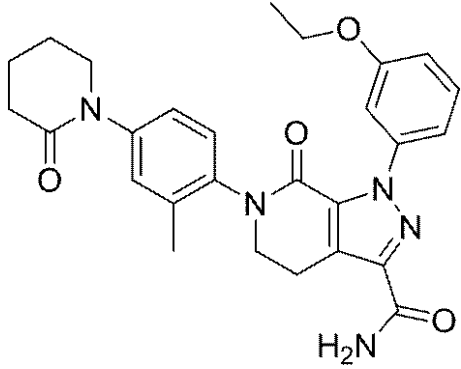


40

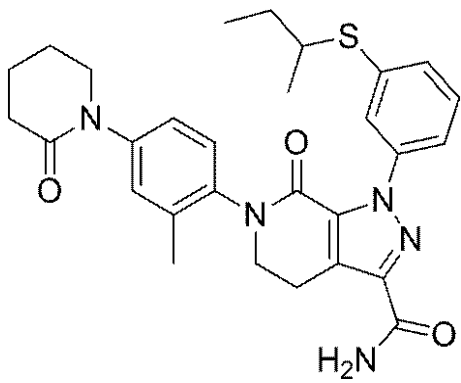
【化 I - 2 1 6】



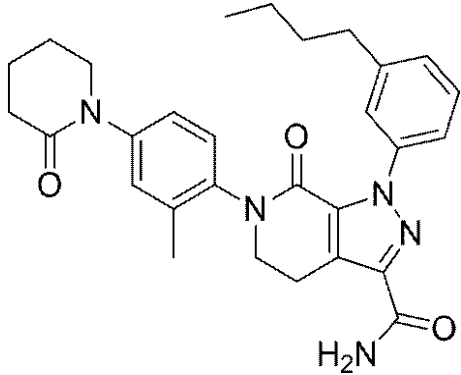
【化 I - 2 1 7】



【化 I - 2 1 8】



【化 I - 2 1 9】



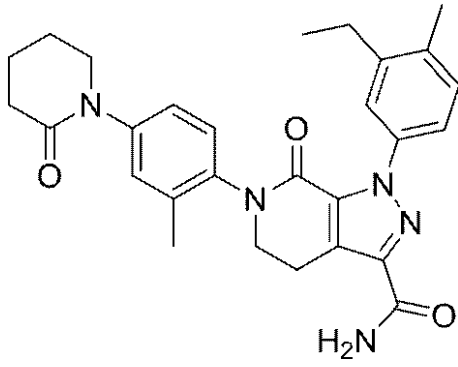
10

20

30

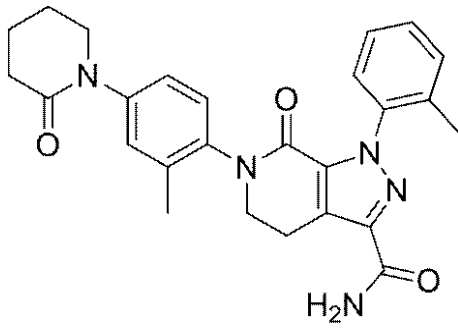
40

【化 I - 2 2 0】



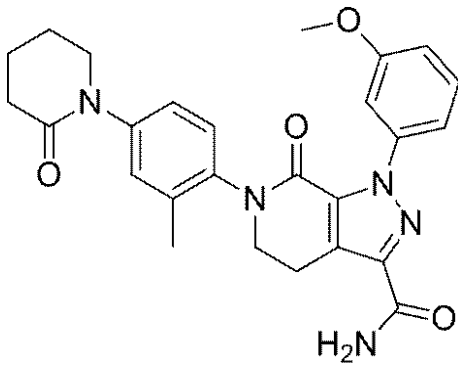
10

【化 I - 2 2 1】



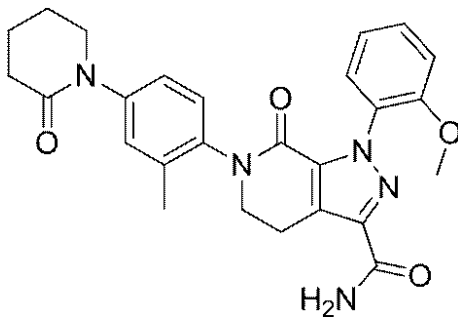
20

【化 I - 2 2 2】



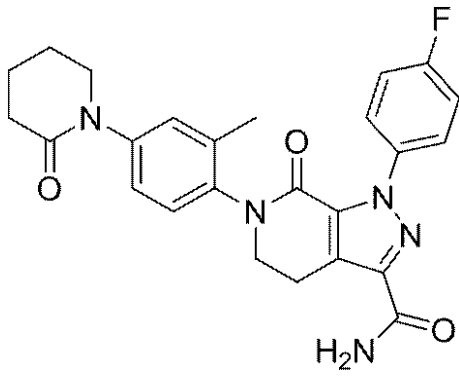
30

【化 I - 2 2 3】



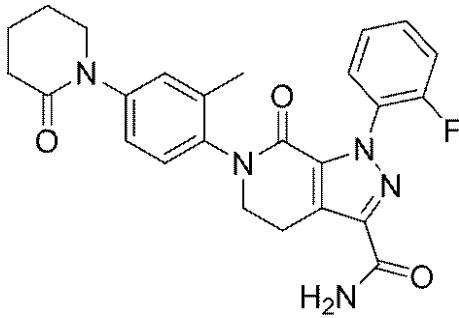
40

【化 I - 2 2 4】



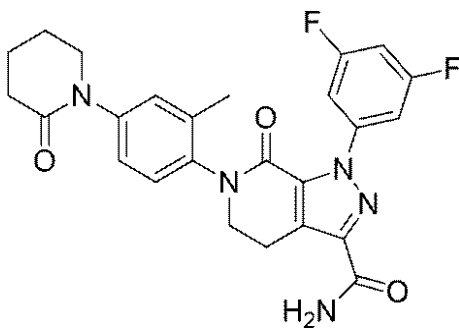
10

【化 I - 2 2 5】



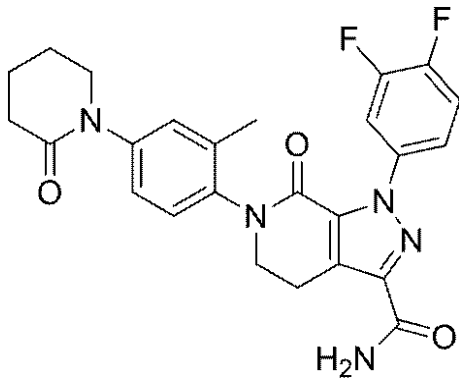
20

【化 I - 2 2 6】



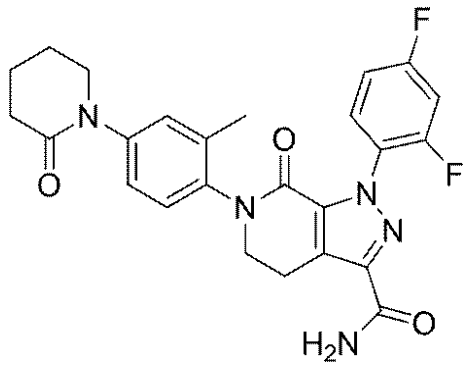
30

【化 I - 2 2 7】



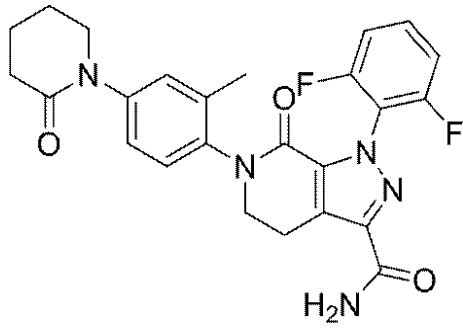
40

【化 I - 2 2 8】



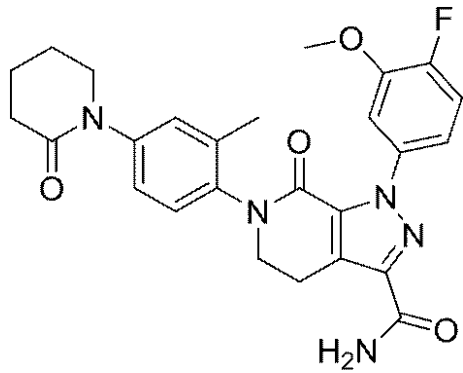
10

【化 I - 2 2 9】



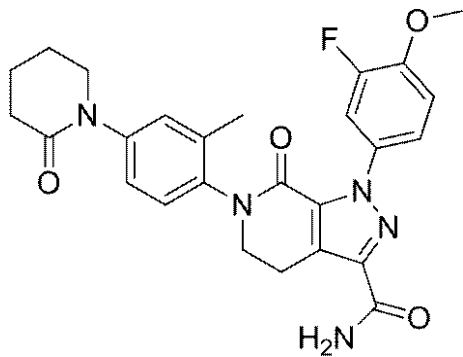
20

【化 I - 2 3 0】



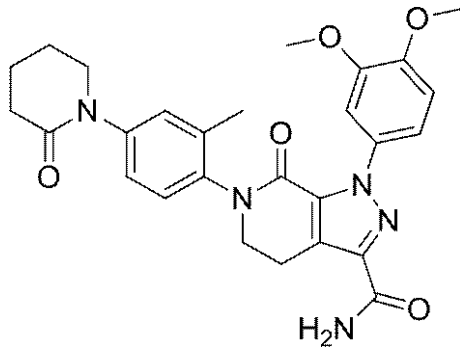
30

【化 I - 2 3 1】



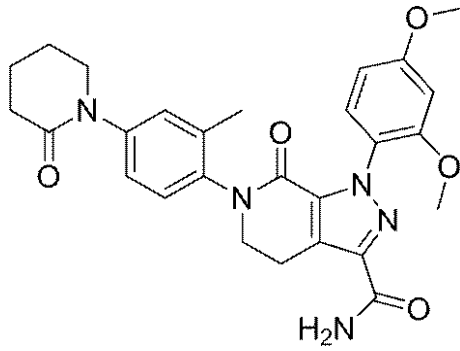
40

【化 I - 2 3 2】



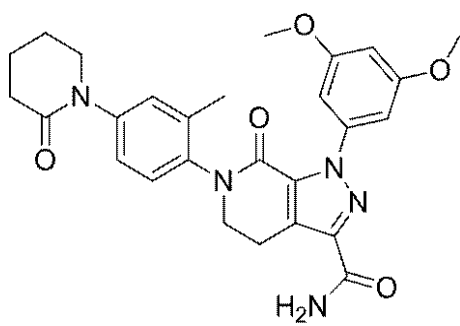
10

【化 I - 2 3 3】



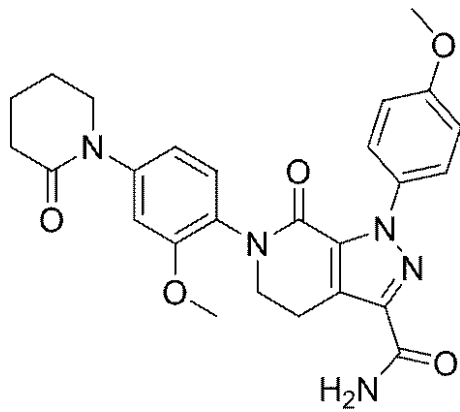
20

【化 I - 2 3 4】



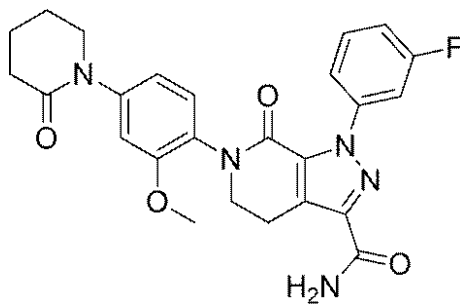
30

【化 I - 2 3 5】



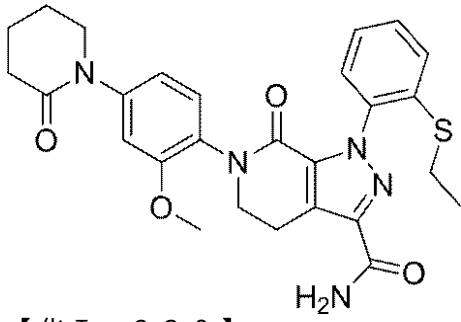
40

【化 I - 2 3 6】

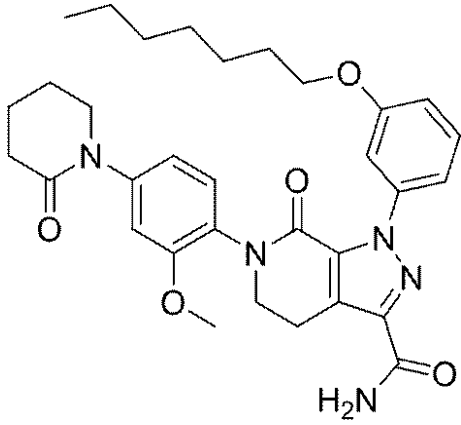


50

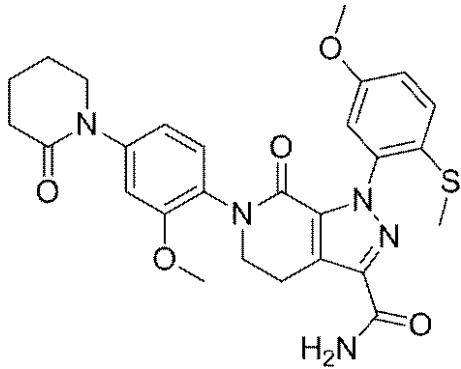
【化 I - 2 3 7】



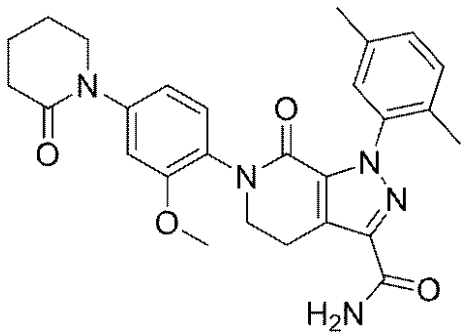
【化 I - 2 3 8】



【化 I - 2 3 9】



【化 I - 2 4 0】



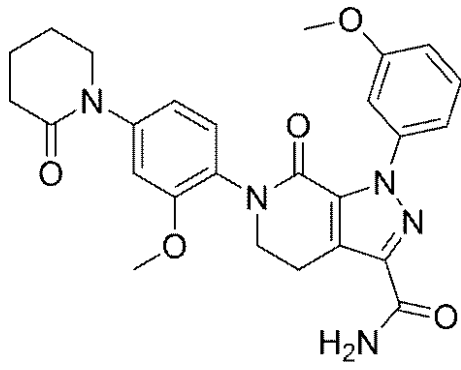
10

20

30

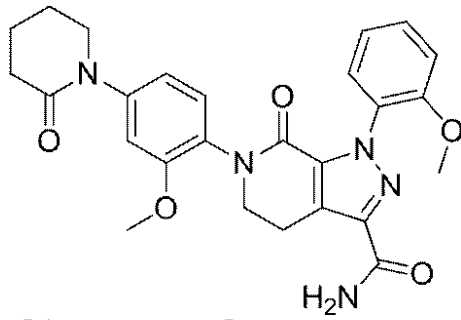
40

【化 I - 2 4 1】



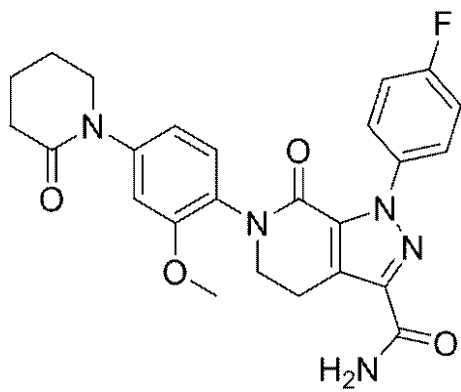
10

【化 I - 2 4 2】



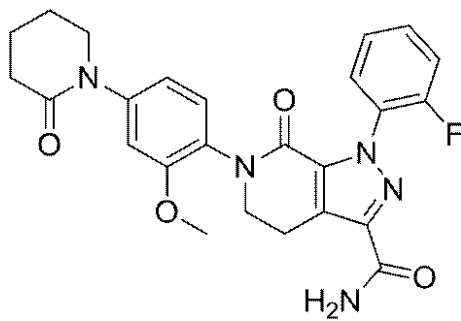
20

【化 I - 2 4 3】



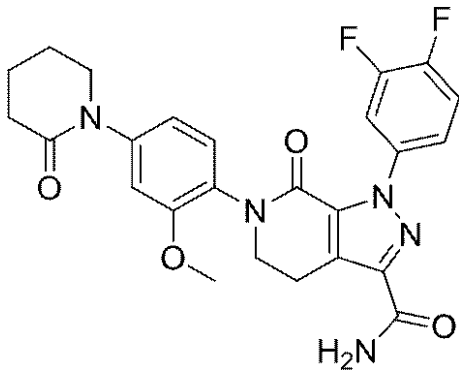
30

【化 I - 2 4 4】



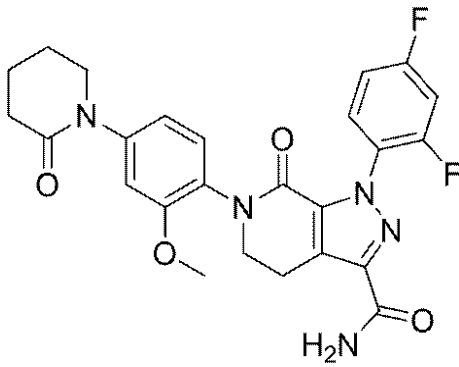
40

【化 I - 2 4 5】



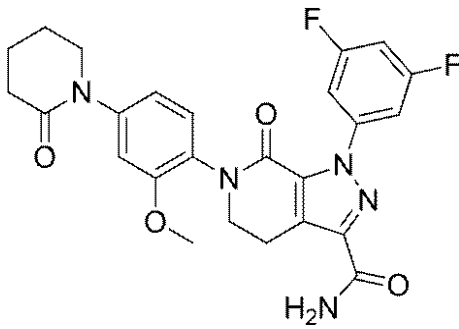
10

【化 I - 2 4 6】



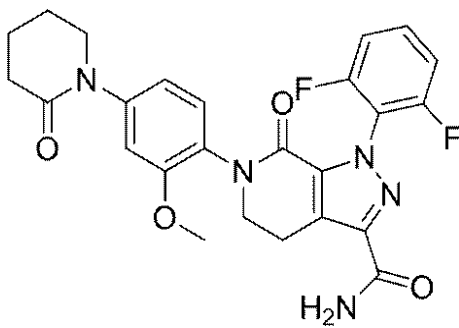
20

【化 I - 2 4 7】



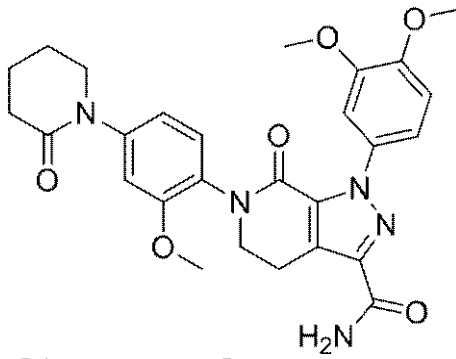
30

【化 I - 2 4 8】



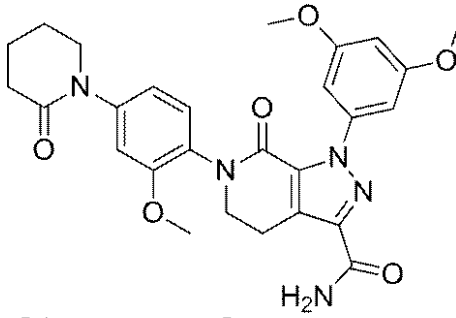
40

【化 I - 2 4 9】



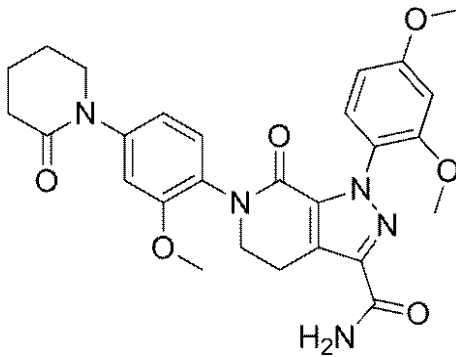
10

【化 I - 2 5 0】



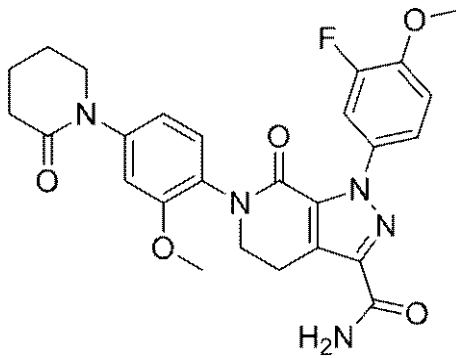
20

【化 I - 2 5 1】



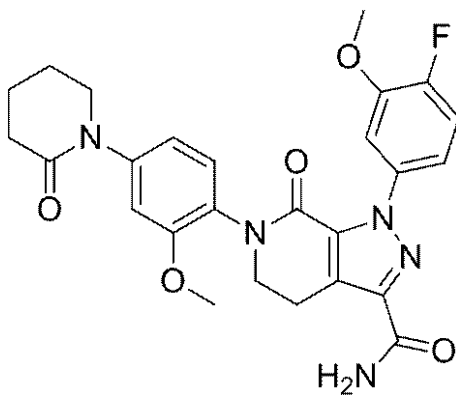
30

【化 I - 2 5 2】



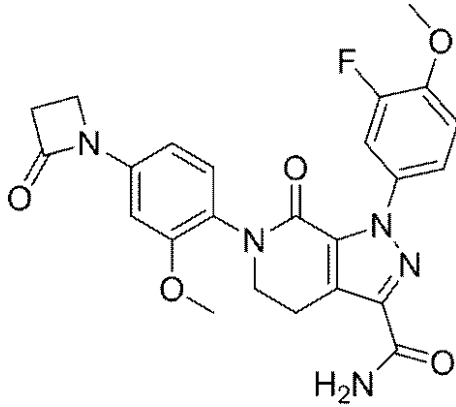
40

【化 I - 2 5 3】



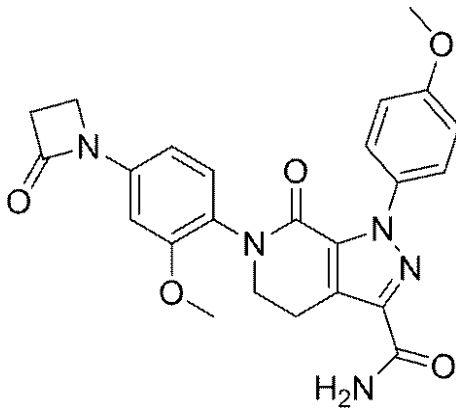
50

【化 I - 254】



10

【化 I - 255】



20

【0016】

さらに、本発明の化合物は、好ましくは、それだけに限らないが、以下の化合物から選択される：

1 - (4 - メチルフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [4 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル)フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 3 - カルボキサミド；

30

1 - (4 - メチルチオフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [4 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル)フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 3 - カルボキサミド；

1 - (2 - フルオロフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [4 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル)フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 3 - カルボキサミド；

1 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [4 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル)フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 3 - カルボキサミド；

1 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル)フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 3 - カルボキサミド；

40

1 - (2 - フルオロフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル)フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 3 - カルボキサミド；

1 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル)フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 3 - カルボキサミド；

1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル)フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[3, 4

50

- c] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

1 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

1 - (2 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

1 - (4 - メチルフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

1 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

1 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

1 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

1 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [3 - メチル - 4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [3 - メチル - 4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

1 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [3 - メチル - 4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

1 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

1 - (3 - フルオロフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

1 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [2 - メトキシ - 4 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

1 - (3 - フルオロフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [2 - メトキシ - 4 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド。

【 0 0 1 7 】

本発明の別の目的は、以下のステップを含む、式 (I) の上記化合物の調製方法を提供することである :

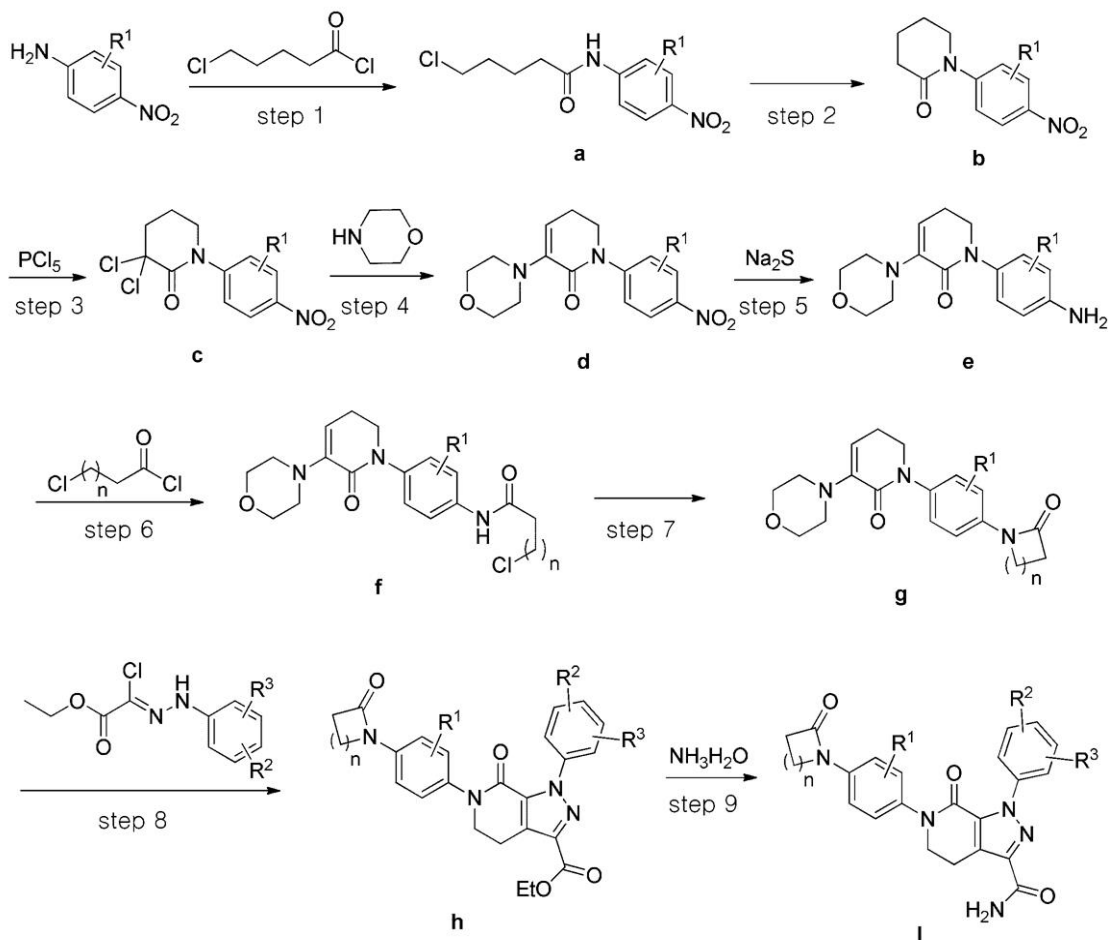
10

20

30

40

【化 I - 1】



10

20

【0018】

出発原材料パラニトロアニリン誘導体が、化合物 a を生成するために、5 - クロロバレリルクロリドと反応させられる；化合物 a が、化合物 b を生成するために、アルカリ性条件下で分子内環化に更に供される；化合物 b が、化合物 c を生成するために、五塩化リンと反応させられる；生成された化合物 c が、化合物 d を生成するために、モルホリンと更に反応させられる；化合物 d のニトロ基が、化合物 e を生成するために、還元される；化合物 e が、化合物 f を生成するために、塩素化塩化アシル誘導体と再度反応させられる；化合物 f が、化合物 g を生成するために、再度分子内環化に更に供される；化合物 g が、化合物 h を生成するために、エチルフェニルヒドラジノクロロアセテート誘導体と反応させられる；化合物 h が、標的化合物 I を生成するために、アミノ分解に供される。

30

【0019】

出発原材料パラニトリアニリン誘導体中、 R^1 は水素原子、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルコキシから選択され、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル又はアルコキシ上のいずれかの水素原子がヒドロキシ又はアミノによって更に置き換えられていてもよく；出発原材料エチルフェニルヒドラジノクロロアセテート誘導体中、 R^2 は水素原子、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキルチオ、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子又はトリフルオロメチルから選択され；出発原材料エチルフェニルヒドラジノクロロアセテート誘導体中、 R^3 は水素原子、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキルチオ、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子又はトリフルオロメチルから選択され；ステップ 6 で使用される出発原材料塩素化塩化アシル誘導体中、 $n = 1, 2$ 又は 3 である。

40

【0020】

さらに好ましくは、 R^1 は水素原子、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルコキシが

50

ら選択され； R^2 は水素原子、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_5$ アルキルチオ、フッ素原子、塩素原子又はトリフルオロメチルから選択され； R^3 は水素原子、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_1 \sim C_5$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_5$ アルキルチオ、フッ素原子、塩素原子又はトリフルオロメチルから選択され； $n = 1, 2$ 又は3である。

【0021】

より好ましくは、 R^1 は水素原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシから選択され； R^2 は水素原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルキルチオ、フッ素原子又はトリフルオロメチルから選択され； R^3 は水素原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルキルチオ、フッ素原子又はトリフルオロメチルから選択され； $n = 1, 2$ 又は3である。

10

【0022】

より好ましくは、 R^1 は水素原子、メチル又はメトキシルから選択され； R^2 はメチル、メトキシ、メチルチオ又はフッ素原子から選択され； R^3 は水素原子、メチル、メトキシ、メチルチオ又はフッ素原子から選択され； $n = 1, 2$ 又は3である。

【0023】

より好ましくは、 R^1 は水素原子、メチル又はメトキシルから選択され； R^2 はメチル、メトキシ、メチルチオ又はフッ素原子から選択され； R^3 は水素原子、メチル、メトキシ、メチルチオ又はフッ素原子から選択され； $n = 2$ 又は3である。

【0024】

より好ましくは、 R^1 は水素原子又はメチルから選択され； R^2 はメチル、メトキシ又はフッ素原子から選択され； R^3 は水素原子、メチル、メトキシ又はフッ素原子から選択され； $n = 2$ である。

20

【0025】

最も好ましくは、 R^1 はメチルから選択され； R^2 はメチル、メトキシ又はフッ素原子から選択され； R^3 は水素原子、メチル、メトキシ又はフッ素原子から選択され； $n = 2$ である。

【0026】

さらに、好ましくは、 R^1 は水素原子、メチル又はメトキシから選択され； R^2 はメチル、メトキシ、メチルチオ又はフッ素原子から選択され； R^3 は水素原子、メチル、メトキシ、メチルチオ又はフッ素原子から選択され； $n = 3$ である。

30

【0027】

さらに好ましくは、 R^1 はメチル又はメトキシから選択され； R^2 はメチル、メトキシ、メチルチオ又はフッ素原子から選択され； R^3 は水素原子、メチル、メトキシ、メチルチオ又はフッ素原子から選択され； $n = 3$ である。

【0028】

本発明の別の目的は、第Xa因子阻害剤の調製への、より具体的には抗凝固薬の調製への一般式(I)の上記化合物の使用を提供すること、特に血栓症又は塞栓症を予防且つ/又は治療するための医薬品の調製への一般式(I)に示される上記化合物の使用を提供することである。ヒトFXa阻害アッセイにおいて、本発明の化合物は、優れたFXa阻害活性を示し；健康なマウスのAPTTに影響を及ぼす薬学的アッセイにおいて、本発明の化合物は投与後60分でマウスのAPTT値を有意に増加させ、優れた抗凝固効果を示すことができ；健康なラットに対する薬物動態試験では、本発明の化合物は優れた薬物動態挙動を示す。

40

【発明を実施するための形態】

【0029】

本発明は実施例を用いて更に詳細に記載されるが、本発明の範囲を限定することを意図しておらず、本発明の開示による本分野におけるいずれの同等物も本発明の範囲に入る。

【0030】

化合物の構造は、質量分析(MS)又は核磁気共鳴(1H NMR)によって確認される。

50

【0031】

核磁気共鳴 (^1H NMR) の変位 () は百万分率 (ppm) の単位で示され; 核磁気共鳴 (^1H NMR) による測定は、Bruker AVANCE - 400 NMR 装置で行われ、測定溶媒は重水素化クロロホルム (CDCl_3) であり、内部標準はテトラメチルシラン (TMS) であり、化学変位は百万分率 (ppm) の単位で示される。

【0032】

質量スペクトル (MS) による測定は、FINNIGAN LCQAd (ESI) 質量分析計 (製造業者: Therm、型: Finnigan LCQ advantage MAX) で行われる。

【0033】

Yantai Huanghai HSGF254 又は Qingdao GF254 シリカゲルプレートが薄層シリカゲルアッセイに使用される。

【0034】

Yantai Huanghai 200~300メッシュシリカゲルが一般的にカラムクロマトグラフィーに担体として使用される。

【0035】

特に指定されない限り、本発明で言及される反応は、窒素雰囲気下で行われる。

【0036】

本発明では、「窒素雰囲気」という用語は、例えば、反応フラスコを 1 L 体積の窒素バルーンと接続することを指す。

【0037】

特に指定されない限り、本発明の反応で言及される溶液は水溶液を指す。

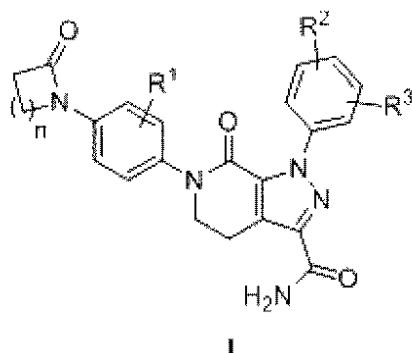
【0038】

本発明では、「室温」という用語は、10 ~ 25 の間の温度を指す。

【0039】

一実施形態では、本発明は、一般式 (I) によって表される構造を有するピリジン誘導体に関する：

【化 I】



式中、 R^1 は水素原子、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルコキシから選択され； R^2 は水素原子、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキルチオ、フッ素原子、塩素原子又はトリフルオロメチルから選択され； R^3 は水素原子、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキルチオ、フッ素原子、塩素原子又はトリフルオロメチルから選択され； $n = 2$ 又は 3 である。

【0040】

好ましい実施形態では、

R^1 が水素原子、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシから選択され； R^2 が水素原子、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルチオ、フッ素原子又はトリフルオロメチルから選択され； R^3 が水素原子、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルチオ、フッ素原子又はトリフルオロメチルから選択され； $n = 2$ 又は 3 である。

【0041】

より好ましい実施形態では、

R^1 が水素原子、メチル又はメトキシルから選択され； R^2 がメチル、メトキシ、メチルチオ又はフッ素原子から選択され； R^3 が水素原子、メチル、メトキシ、メチルチオ又はフッ素原子から選択され； $n = 2$ である。

【0042】

最も好ましい実施形態では、

R^1 がメチルから選択され； R^2 がメチル、メトキシ又はフッ素原子から選択され； R^3 が水素原子、メチル、メトキシ又はフッ素原子から選択され； $n = 2$ である。

【0043】

さらに、本発明の好ましい実施形態では、 R^1 がメチル又はメトキシから選択され； R^2 がメチル、メトキシ、メチルチオ又はフッ素原子から選択され； R^3 が水素原子、メチル、メトキシ、メチルチオ又はフッ素原子から選択され； $n = 3$ である。

【0044】

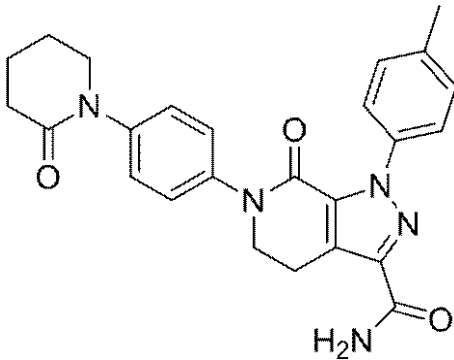
別の実施形態では、本発明は、第 X a 因子阻害剤の調製への一般式 (I) の上記化合物の使用を提供する、より具体的には抗凝固薬の調製への使用を提供する、特に血栓症又は塞栓症を予防且つ/又は治療するための医薬品の調製への一般式 (I) に示される化合物の使用を提供する。

【0045】

実施例 1

: 1 - (4 - メチルフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [4 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミドの調製

【化 1】



【0046】

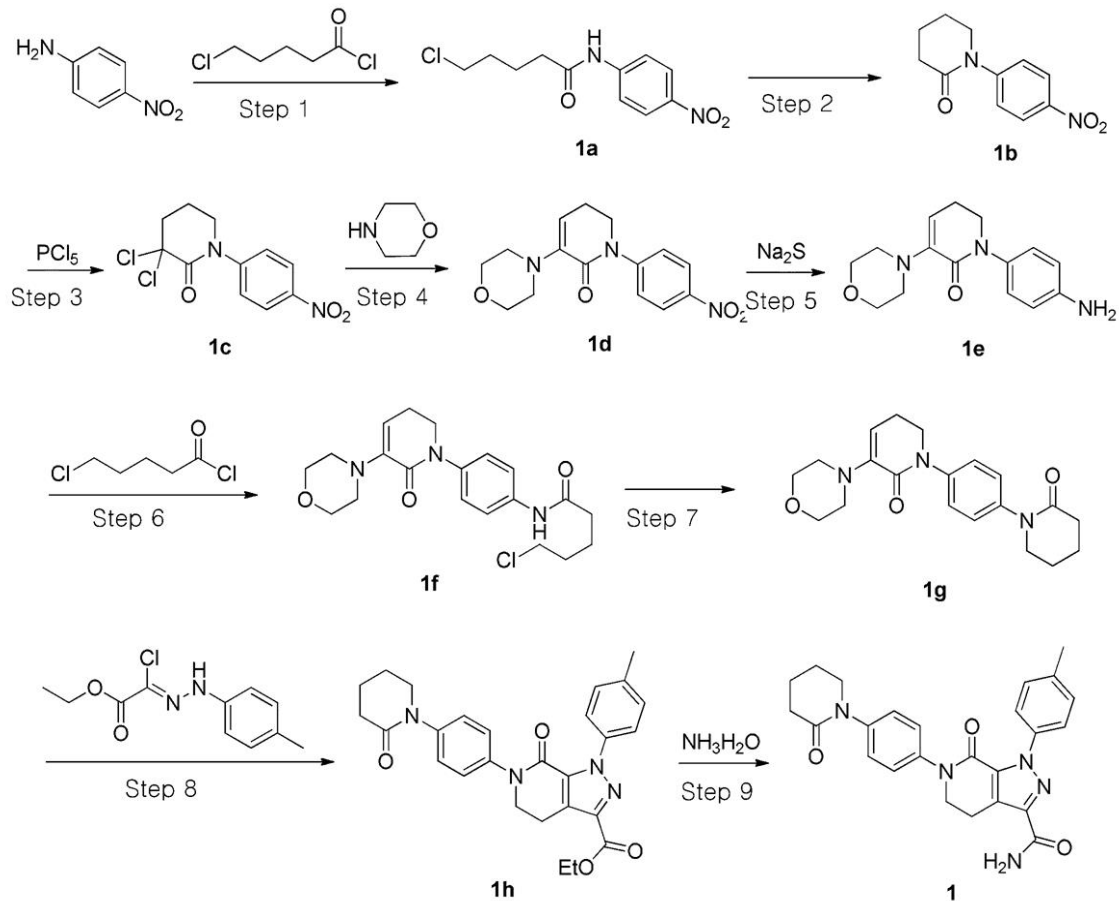
調製スキームが以下に示される：

10

20

30

【化 1 - 1】



10

20

【0047】

ステップ 1：化合物 1 a の調製

4 - ニトロアニリン (5 0 . 0 g 、 0 . 3 6 m o l) がテトラヒドロフラン (2 6 0 m l) に溶解された。NN - ジイソプロピルエチルアミン (5 8 . 0 g 、 0 . 4 5 m o l) が添加され、且つ氷浴で 5 以下に冷却された。5 - クロロパレリルクロリド (6 7 . 4 g 、 0 . 4 3 m o l) が滴加されて反応混合物を得た。反応混合物を室温で一晩反応させた。T L C が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、テトラヒドロフランが減圧下での蒸留によって除去され、酢酸エチルが添加され、次いで、溶解した溶液が水で 3 回洗浄され、無水硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、且つ溶媒が減圧下で除去され化合物 1 a (8 2 . 0 g 、 淡黄色固体) 、収率：8 8 . 2 % が得られた。

30

【0048】

MS m / z (E S) : 2 5 7 . 1 [M + 1]

ステップ 2：化合物 1 b の調製

化合物 1 a (8 2 . 0 g 、 0 . 3 2 m o l) がテトラヒドロフラン (3 5 0 m l) に溶解された。水素化ナトリウム (1 5 . 3 g 、 0 . 6 4 m o l) が氷浴下で少しずつ添加されて反応混合物を得た。次いで、反応混合物を室温で一晩反応させた。T L C が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、氷水が氷浴下で反応混合物に添加されて水素化ナトリウムをクエンチした。減圧下での蒸留によってテトラヒドロフランを除去した後、残渣が酢酸エチルで 2 回抽出され、無水硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、且つ溶媒が減圧下で除去された。残渣がカラムクロマトグラフィーによって精製され 1 b (5 5 . 0 g 、 黄色固体) 、収率：7 8 . 3 % が得られた。

40

【0049】

MS m / z (E S) : 2 2 1 . 1 [M + 1]

ステップ 3：化合物 1 c の調製

化合物 1 b (5 5 . 0 g 、 0 . 2 5 m o l) がジクロロメタン (2 5 0 m l) に溶解さ

50

れた。五塩化リン (156 g、0.75 mol) が氷浴下で少しずつ添加されて反応混合物を得た。反応混合物が 40 で還流された。反応溶液がほとんど泡を生成しなくなったら、TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、氷水が氷浴下で反応混合物に添加されて五塩化リンをクエンチした。溶液が分離され、水で3回洗浄され、無水硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、且つ溶媒が減圧下での蒸留によって除去され化合物 1c (67.2 g、黄色固体)、収率：93.1% が得られた。

【0050】

MS m/z (ES) : 289.0291.0 [M+1]

ステップ4：化合物 1d の調製

化合物 1c (19.0 g、65.7 mmol) がモルホリン (100 ml) に溶解されて反応混合物を得て、これが 120 で2時間還流された。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、モルホリンのほとんどが減圧下での蒸留によって除去され、水で攪拌することによって黄色固体としての残渣が1時間洗浄され、且つ濾過された。濾過ケーキが水で3回洗浄され、24時間風乾され化合物 1d (18.0 g、黄色固体)、収率：90.4% が得られた。

【0051】

MS m/z (ES) : 304.1 [M+1]

ステップ5：化合物 1e の調製

化合物 1d (18.0 g、59.3 mmol) がエタノール (180 ml) に溶解された。硫化ナトリウム九水和物 (28.4 g、118.6 mmol) が添加され、且つ次いで、水 (60 ml) が添加されて反応混合物を得て、これが 50 で一晩還流された。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、エタノールが減圧下での蒸留によって除去され、残渣が酢酸エチルによって3回抽出され、合わせた有機相が無水硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、且つ溶媒が減圧下で蒸留によって除去され化合物 1e (12.0 g、黄色固体)、収率：74.1% が得られた。

【0052】

MS m/z (ES) : 274.1 [M+1]

ステップ6：化合物 1f の調製

化合物 1e (10.0 g、36.6 mmol) がテトラヒドロフラン (200 ml) に溶解された。NN - ジイソプロピルエチルアミン (7.0 g、54.3 mmol) が添加され、且つ氷浴で冷却された。5 - クロロバレリルクロリド (7.37 g、47.6 mmol) が滴加されて反応混合物を得た。反応混合物を室温で一晩反応させた。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、水が反応溶液に添加され、これが分離され、且つ水で3回洗浄され、無水硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、且つ溶媒が減圧下で留去されと化合物 1f (12.8 g、黄色固体)、収率：89.5% が得られた。

【0053】

MS m/z (ES) : 392.2 [M+1]

ステップ7：化合物 1g の調製

化合物 1f (12.8 g、32.7 mmol) がテトラヒドロフラン (250 ml) に溶解された。水素化ナトリウム (1.73 g、72.1 mmol) が氷浴下で少しずつ添加されて反応混合物を得た。反応混合物を室温で一晩反応させた。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、氷水が氷浴下で反応溶液に添加されて水素化ナトリウムをクエンチした。減圧下での蒸留によってテトラヒドロフランを除去した後、残渣がジクロロメタンによって2回抽出され、合わせた有機相が無水硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、且つ溶媒が減圧下で留去された。残渣がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物 1g (9.8 g、黄色固体)、収率：84.5% が得られた。

【0054】

MS m/z (ES) : 356.2 [M+1]

ステップ8：化合物 1h の調製

化合物 1 g (280 mg、0.79 mmol) が酢酸エチル (10 ml) に溶解された。エチル [(4 - メチルフェニル) ヒドラジノ] クロロアセテート (246 mg、1.02 mmol) 及びトリエチルアミン (242 mg、2.4 mmol) が室温で添加されて反応混合物を得て、これが 80 で一晩還流された。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、4 N HCl (1.6 ml) が室温でゆっくり滴加されて反応混合物を得て、これが室温で一晩反応させられた。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物 1 h (295 mg、黄色固体)、収率：79.3% が得られた。

【0055】

MS m/z (ES) : 473.2 [M+1]

10

ステップ 9 : 1 - (4 - メチルフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [4 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミドの調製

化合物 1 h (295 mg、0.62 mmol) がメタノール (6 ml) に溶解された。アンモニア水 (4 ml) が添加されて反応混合物を得て、これが 55 で一晩還流された。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物 1 (190 mg、灰白色固体)、収率：68.6% が得られた。

【0056】

MS m/z (ES) : 444.2 [M+1]

20

¹H NMR (400 MHz CDCl₃) 7.43 (d J = 8.3 Hz 2H) 7.34 (d J = 8.7 Hz 2H) 7.26 - 7.22 (m 4H) 6.87 (br s 1H) 5.57 (br s 1H) 4.12 (t J = 6.7 Hz 2H) 3.61 - 3.58 (m 2H) 3.37 (t J = 6.7 Hz 2H) 2.55 (t J = 5.4 Hz 2H) 2.38 (s 3H) 1.94 - 1.92 (m 4H).

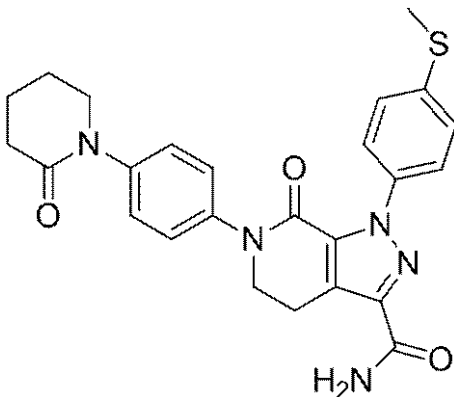
【0057】

実施例 2

: 1 - (4 - メチルチオフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [4 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミドの調製

30

【化 2】

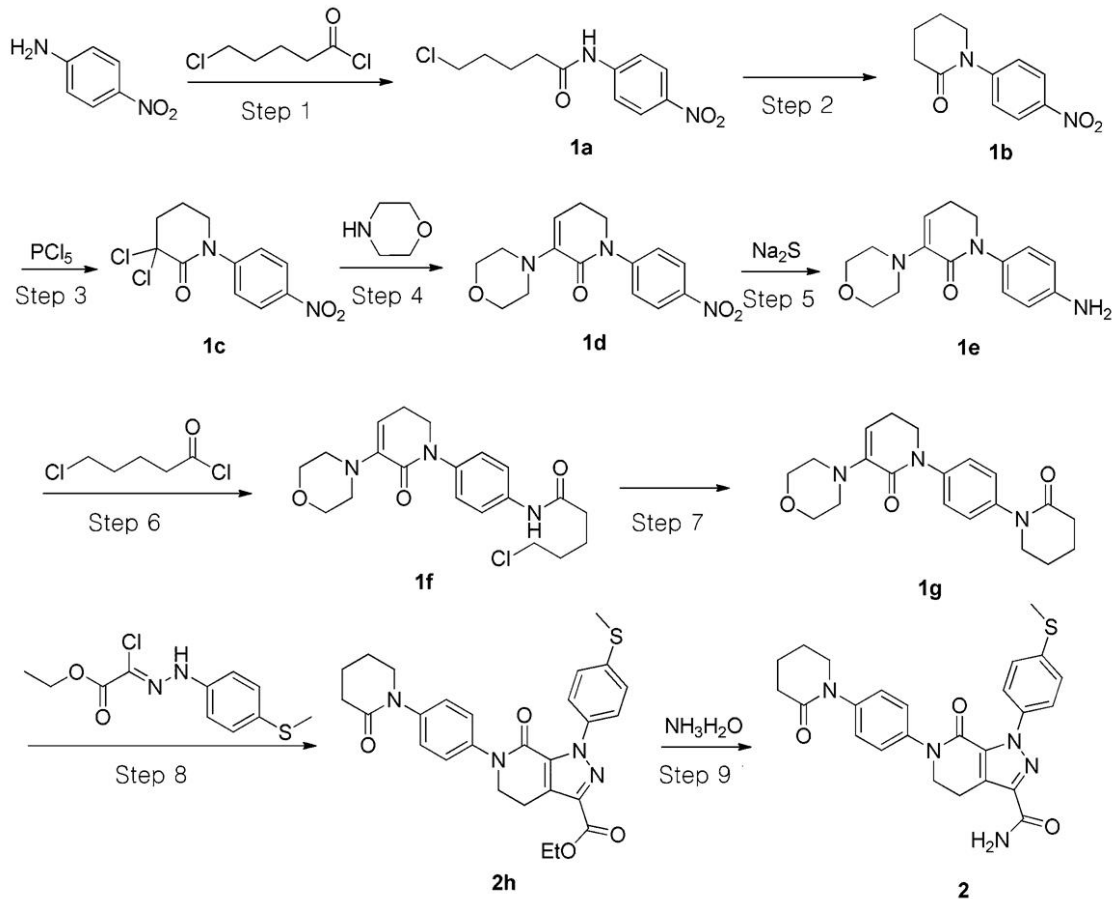


40

【0058】

調製スキームが以下に示される：

【化 2 - 1】



10

20

【 0 0 5 9 】

ステップ 1 が、実施例 1 のステップ 1 と同様に行われた；
 ステップ 2 が、実施例 1 のステップ 2 と同様に行われた；
 ステップ 3 が、実施例 1 のステップ 3 と同様に行われた；
 ステップ 4 が、実施例 1 のステップ 4 と同様に行われた；
 ステップ 5 が、実施例 1 のステップ 5 と同様に行われた；
 ステップ 6 が、実施例 1 のステップ 6 と同様に行われた；
 ステップ 7 が、実施例 1 のステップ 7 と同様に行われた；

30

【 0 0 6 0 】

ステップ 8 : 化合物 2 h の調製

化合物 1 g (280 mg、0.79 mmol) が酢酸エチル (10 ml) に溶解された。エチル [(4 - メチルチオフェニル) ヒドラジノ] クロロアセテート (280 mg、1.03 mmol) 及びトリエチルアミン (242 mg、2.4 mmol) が室温で添加されて反応混合物を得て、これが 80 で一晩還流された。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、4 N HCl (1.6 ml) が室温でゆっくり滴加されて反応混合物を得て、これが室温で一晩反応させられた。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物 2 h (205 mg、黄色固体)、収率 : 50.8 % が得られた。

40

【 0 0 6 1 】

MS m/z (ES) : 505.2 [M + 1]

ステップ 9 : 1 - (4 - メチルチオフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [4 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド 2 の調製

化合物 2 h (205 mg、0.41 mmol) がメタノール (6 ml) に溶解された。アンモニア水 (4 ml) が添加されて反応混合物を得て、これが 55 で一晩還流された

50

。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物2 (130 mg、淡黄色固体)、収率：67.3%が得られた。

【0062】

MS m/z (ES) : 476.2 [M+1]

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H) 7.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H) 7.29 - 7.25 (m, 4H) 6.86 (br s, 1H) 5.57 (br s, 1H) 4.12 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H) 3.61 - 3.58 (m, 2H) 3.38 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H) 2.55 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H) 2.48 (s, 3H) 1.95 - 1.93 (m, 4H).

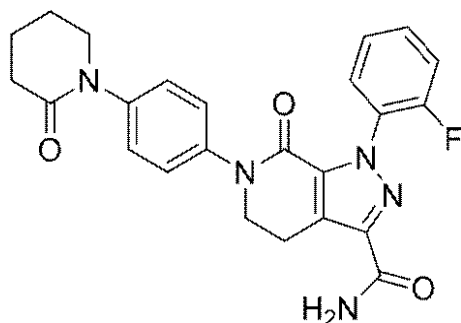
10

【0063】

実施例3：

1 - (2 - フルオロフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [4 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミドの調製

【化3】

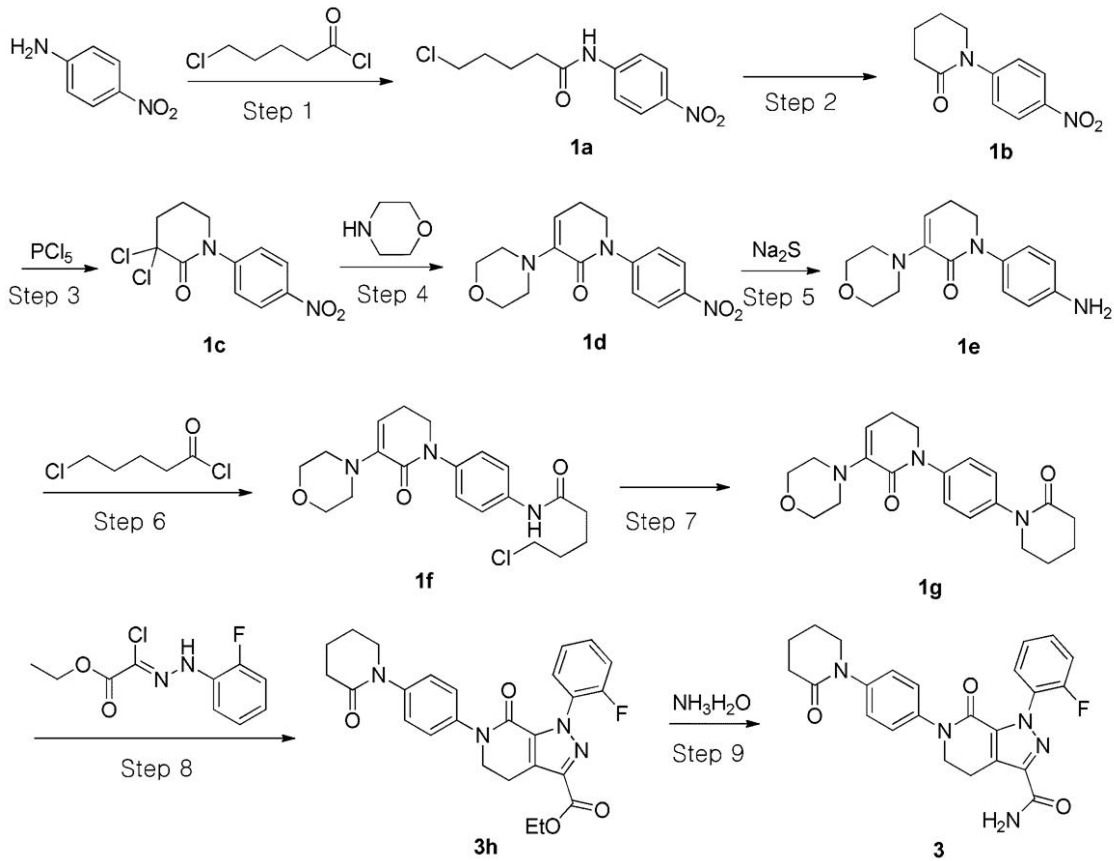


20

【0064】

調製スキームが以下に示される：

【化 3 - 1】



10

20

【0065】

ステップ 1 が、実施例 1 のステップ 1 と同様に行われた；
 ステップ 2 が、実施例 1 のステップ 2 と同様に行われた；
 ステップ 3 が、実施例 1 のステップ 3 と同様に行われた；
 ステップ 4 が、実施例 1 のステップ 4 と同様に行われた；
 ステップ 5 が、実施例 1 のステップ 5 と同様に行われた；
 ステップ 6 が、実施例 1 のステップ 6 と同様に行われた；
 ステップ 7 が、実施例 1 のステップ 7 と同様に行われた；

30

【0066】

ステップ 8：化合物 3 h の調製

化合物 1 g (280 mg、0.79 mmol) が酢酸エチル (10 ml) に溶解された。エチル [(2-フルオロフェニル)ヒドラジノ]クロロアセテート (255 mg、1.04 mmol) 及びトリエチルアミン (242 mg、2.4 mmol) が室温で添加されて反応混合物を得て、これが 80 °C で一晩還流された。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、4 N HCl (1.6 ml) が室温でゆっくり滴加されて反応混合物を得て、これが室温で一晩反応させられた。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物 3 h (255 mg、黄色固体)、収率：67.9% が得られた。

40

【0067】

MS m/z (ES) : 477.2 [M+1]

ステップ 9：1-(2-フルオロフェニル)-7-オキソ-6-[4-(2-オキソ-
 ピペリジン-1-イル)フェニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[
 3,4-c]ピリジン-3-カルボキサミド 3 の調製

化合物 3 h (255 mg、0.54 mmol) がメタノール (6 ml) に溶解された。アンモニア水 (4 ml) が添加されて反応混合物を得て、これが 55 °C で一晩還流された。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムク

50

ロマトグラフィーによって精製され3 (1 6 0 m g、淡黄色固体)、収率：6 6 . 8 % が得られた。

【 0 0 6 8 】

MS m/z (ES) : 448.2 [M+1]

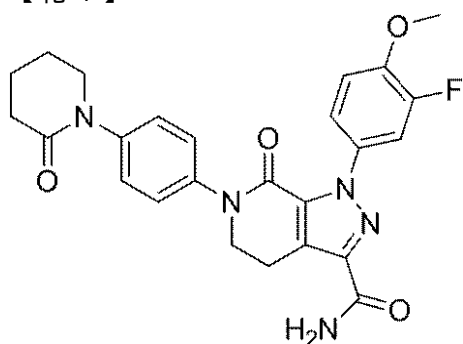
^1H NMR (400 MHz CDCl_3) 7.53 - 7.49 (m 1H) 7.45 - 7.41 (m 1H) 7.34 (d $J = 8.7$ Hz 2H) 7.26 - 7.24 (m 3H) 7.21 - 7.17 (m 1H) 6.83 (br s 1H) 5.56 (br s 1H) 4.13 (t $J = 6.7$ Hz 2H) 3.59 - 3.58 (m 2H) 3.38 (t $J = 6.7$ Hz 2H) 2.55 (t $J = 5.3$ Hz 2H) 1.93 - 1.92 (m 4H).

【 0 0 6 9 】

実施例 4

: 1 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [4 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミドの調製

【 化 4 】



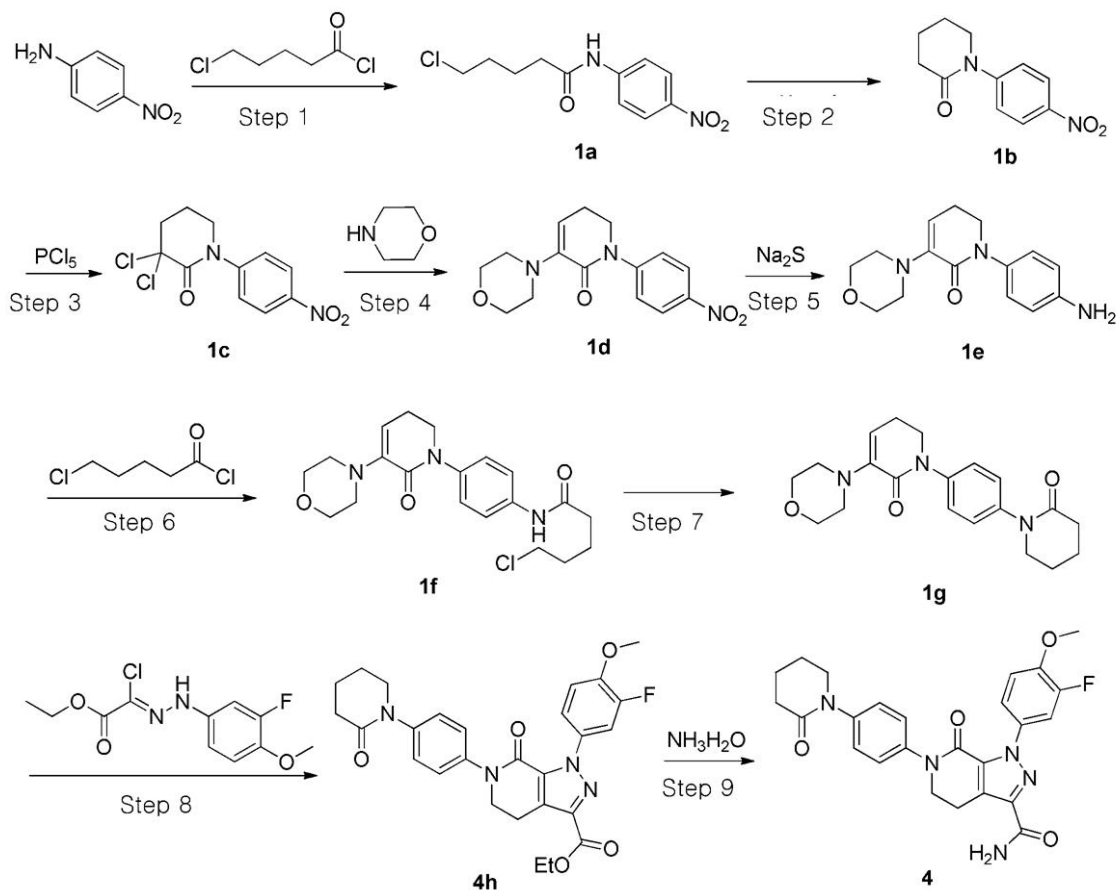
【 0 0 7 0 】

調製スキームが以下に示される：

10

20

【化4 - 1】



10

20

【0071】

ステップ1が、実施例1のステップ1と同様に行われた；
 ステップ2が、実施例1のステップ2と同様に行われた；
 ステップ3が、実施例1のステップ3と同様に行われた；
 ステップ4が、実施例1のステップ4と同様に行われた；
 ステップ5が、実施例1のステップ5と同様に行われた；
 ステップ6が、実施例1のステップ6と同様に行われた；
 ステップ7が、実施例1のステップ7と同様に行われた；

30

【0072】

ステップ8：化合物4hの調製

化合物1g (280mg、0.79mmol)が酢酸エチル(10ml)に溶解された。エチル[(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ヒドラジノ]クロロアセテート(286mg、1.04mmol)及びトリエチルアミン(242mg、2.4mmol)が室温で添加されて反応混合物を得て、これが80℃で一晩還流された。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、4N HCl(1.6ml)が室温でゆっくり滴加されて反応混合物を得て、これが室温で一晩反応させられた。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物4h(344mg、黄色固体)、収率：86.2%が得られた。

40

【0073】

MS m/z (ES) : 507.2 [M+1]

ステップ9：1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7-オキソ-6-[4-(2-オキソ-ピペリジン-1-イル)フェニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキサミド4の調製

化合物4h(344mg、0.68mmol)がメタノール(6ml)に溶解された。アンモニア水(4ml)が添加されて反応混合物を得て、これが55℃で一晩還流された

50

。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物4(203mg、淡黄色固体)、収率：62.7%が得られた。

【0074】

MS m/z (ES) : 478.2 [M+1]

^1H NMR (400MHz CDCl₃) 7.37 - 7.31 (m 4H) 7.28 - 7.26 (m 2H) 6.98 (t J = 8.6 Hz 1H) 6.84 (br s 1H) 5.59 (br s 1H) 4.12 (t J = 6.7 Hz 2H) 3.91 (s 3H) 3.62 - 3.59 (m 2H) 3.37 (t J = 6.7 Hz 2H) 2.56 (t J = 5.8 Hz 2H) 1.95 - 1.92 (m 4H).

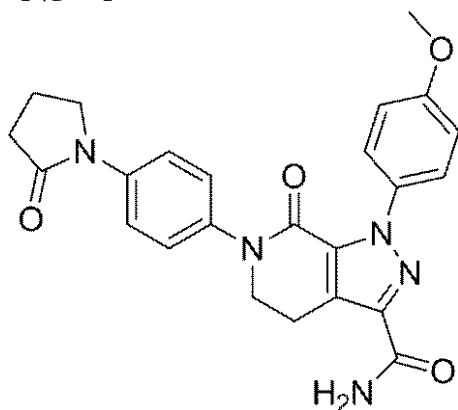
10

【0075】

実施例5

: 1-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ-6-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)フェニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキサミドの調製

【化5】

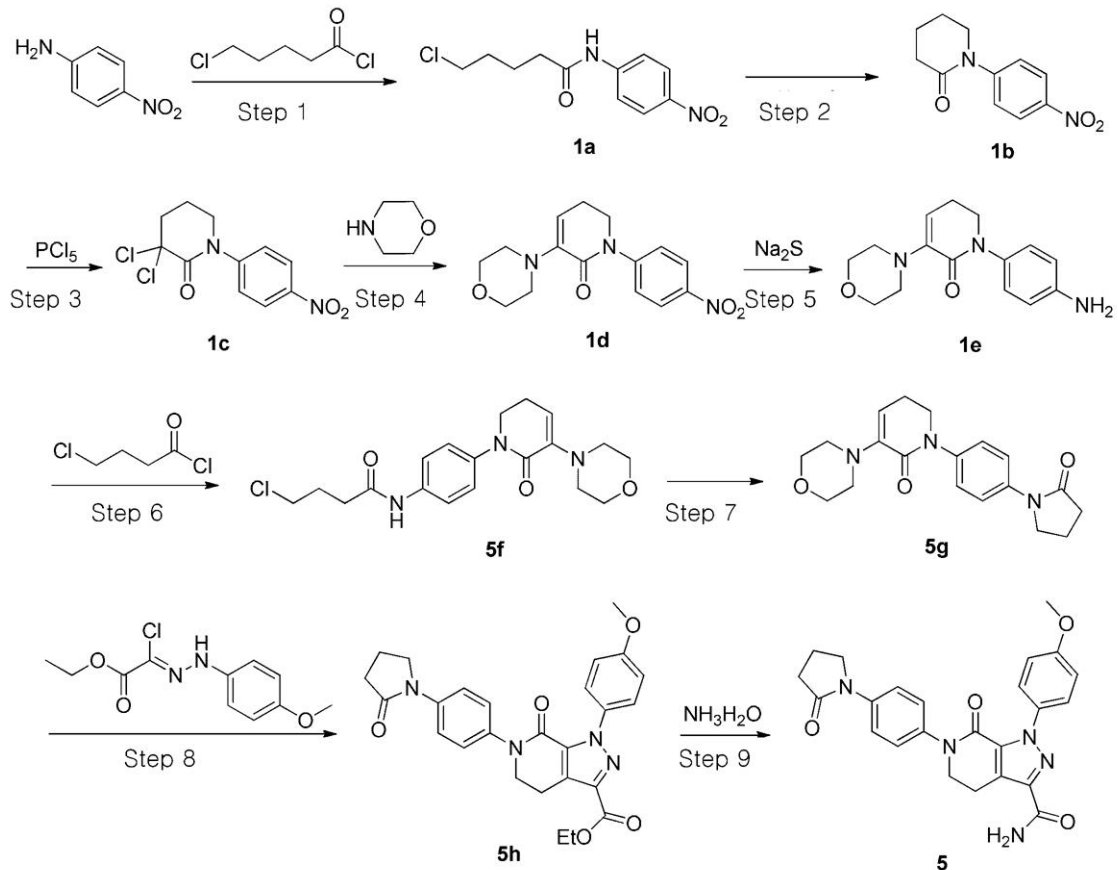


20

【0076】

調製スキームが以下に示される：

【化5-1】



10

20

【0077】

ステップ1が、実施例1のステップ1と同様に行われた；
 ステップ2が、実施例1のステップ2と同様に行われた；
 ステップ3が、実施例1のステップ3と同様に行われた；
 ステップ4が、実施例1のステップ4と同様に行われた；
 ステップ5が、実施例1のステップ5と同様に行われた；

30

【0078】

ステップ6：化合物5fの調製

化合物1e (1g、3.66mmol)がテトラヒドロフラン(20ml)に溶解された。NN-ジイソプロピルエチルアミン(0.6g、4.58mmol)が添加され、氷浴で冷却された。4-クロロブチリルクロリド(0.62g、4.40mmol)が滴加されて反応混合物を得た。反応混合物を室温で一晩反応させた。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、水が反応溶液に添加され、これが分離され、且つ水で3回洗浄され、無水硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、且つ溶媒が減圧下で留去され化合物5f(1.12g、黄色固体)、収率：81.2%が得られた。

【0079】

MS m/z (ES) : 378.2 [M+1]

ステップ7：化合物5gの調製

化合物5f(1.12g、2.96mmol)がテトラヒドロフラン(25ml)に溶解された。水素化ナトリウム(0.18g、7.5mmol)が氷浴下で少しずつ添加されて反応混合物を得た。次いで、反応混合物を室温で一晩反応させた。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、氷水が氷浴下で反応溶液に添加されて水素化ナトリウムをクエンチした。減圧下での蒸留によってテトラヒドロフランを除去した後、残渣がジクロロメタンによって2回抽出され、合わせた有機相が無水硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、且つ溶媒が減圧下で留去された。残渣がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物5g(0.82g、黄色固体)、収率：81.2%が得られ

40

50

た。

【0080】

MS m/z (ES) : 342.2 [M+1]

ステップ8 : 化合物5hの調製

化合物5g (273mg、0.80mmol)が酢酸エチル(10ml)に溶解された。エチル[(4-メトキシフェニル)ヒドラジノ]クロロアセテート(266mg、1.04mmol)及びトリエチルアミン(242mg、2.4mmol)が室温で添加されて反応混合物を得て、これが80で一晚還流された。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、4N HCl(1.6ml)が室温でゆっくり滴加されて反応混合物を得て、これが室温で一晩反応させられた。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物5h(270mg、黄色固体)、収率：71.2%が得られた。

10

【0081】

MS m/z (ES) : 475.2 [M+1]

ステップ9 : 1-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ-6-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)フェニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキサミド5の調製

化合物5h(270mg、0.57mmol)がメタノール(6ml)に溶解された。アンモニア水(4ml)が添加されて反応混合物を得て、これが55で一晩還流された。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され5(180mg、淡黄色固体)、収率：71.0%が得られた。

20

【0082】

MS m/z (ES) : 446.2 [M+1]

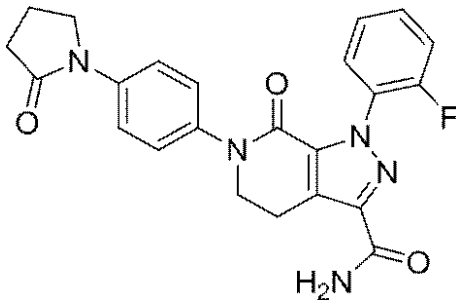
¹H NMR (400MHz CDCl₃) 7.62 (d J = 8.9 Hz 2H) 7.47 (d J = 9.0 Hz 2H) 7.31 (d J = 8.9 Hz 2H) 6.93 (d J = 9.0 Hz 2H) 6.87 (br s 1H) 5.62 (br s 1H) 4.09 (t J = 6.7 Hz 2H) 3.85 - 3.82 (m 5H) 3.37 (t J = 6.7 Hz 2H) 2.61 (t J = 8.1 Hz 2H) 2.20 - 2.14 (m 2H).

【0083】

実施例6

: 1-(2-フルオロフェニル)-7-オキソ-6-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)フェニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキサミドの調製

【化6】

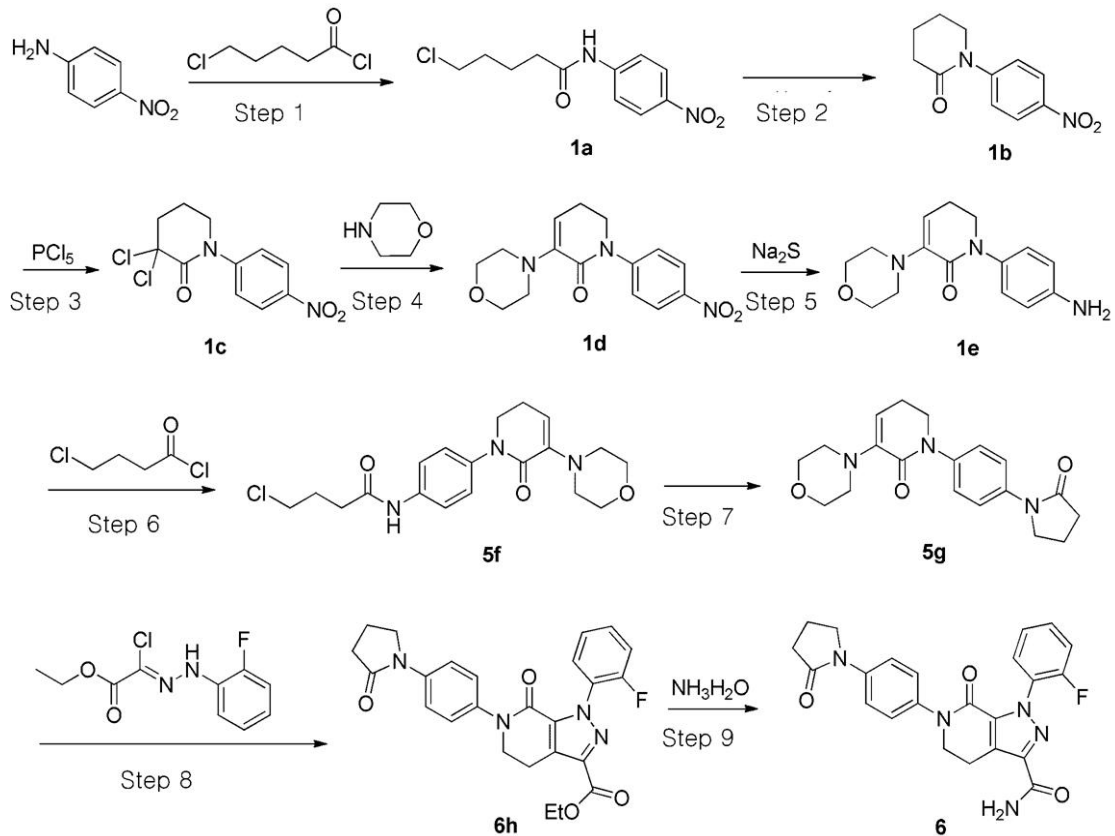


40

【0084】

調製スキームが以下に示される：

【化6-1】



10

20

【0085】

ステップ1が、実施例1のステップ1と同様に行われた；
 ステップ2が、実施例1のステップ2と同様に行われた；
 ステップ3が、実施例1のステップ3と同様に行われた；
 ステップ4が、実施例1のステップ4と同様に行われた；
 ステップ5が、実施例1のステップ5と同様に行われた；
 ステップ6が、実施例5のステップ6と同様に行われた；
 ステップ7が、実施例5のステップ7と同様に行われた；

30

【0086】

ステップ8：化合物6hの調製

化合物5g (273 mg、0.80 mmol) が酢酸エチル (10 ml) に溶解された。エチル [(2-フルオロフェニル)ヒドラジノ]クロロアセテート (254 mg、1.04 mmol) 及びトリエチルアミン (242 mg、2.4 mmol) が室温で添加されて反応混合物を得て、これが80 で一晩還流された。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、4N HCl (1.6 ml) が室温でゆっくり滴加されて反応混合物を得て、これが室温で一晩反応させられた。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物6h (260 mg、黄色固体)、収率：70.3%が得られた。

40

【0087】

MS m/z (ES) : 463.2 [M+1]

ステップ9：1-(2-フルオロフェニル)-7-オキソ-6-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)フェニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキサミド6の調製

化合物6h (260 mg、0.56 mmol) がメタノール (6 ml) に溶解された。アンモニア水 (4 ml) が添加されて反応混合物を得て、これが55 で一晩還流された。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物6 (146 mg、淡黄色固体)、収率：60.

50

2%が得られた。

【0088】

MS m/z (ES) : 434.2 [M+1]

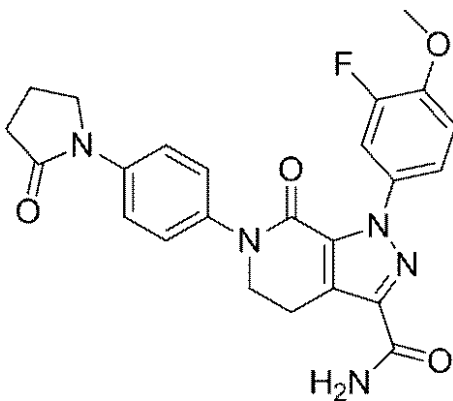
¹H NMR (400 MHz CDCl₃) 7.63 - 7.59 (m 2H) 7.51 (td J = 7.71, 6 Hz 1H) 7.46 - 7.40 (m 1H) 7.33 - 7.29 (m 2H) 7.25 - 7.17 (m 2H) 6.84 (br s 1H) 5.60 (br s 1H) 4.11 (t J = 6.7 Hz 2H) 3.83 (t J = 7.0 Hz 2H) 3.38 (t J = 6.7 Hz 2H) 2.61 (t J = 8.1 Hz 2H) 2.20 - 2.12 (m 2H).

【0089】

実施例7

: 1 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル)フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミドの調製

【化7】



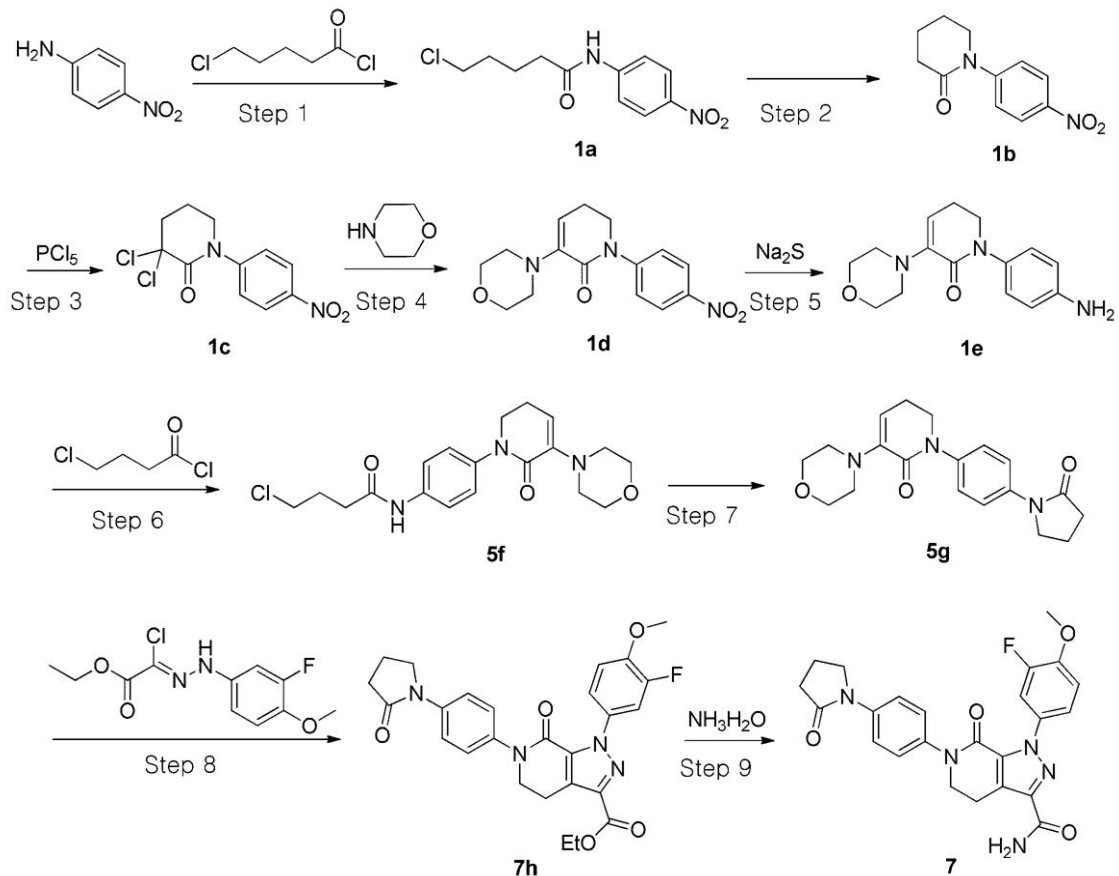
【0090】

調製スキームが以下に示される：

10

20

【化 7 - 1】



10

20

【0091】

ステップ 1 が、実施例 1 のステップ 1 と同様に行われた；
 ステップ 2 が、実施例 1 のステップ 2 と同様に行われた；
 ステップ 3 が、実施例 1 のステップ 3 と同様に行われた；
 ステップ 4 が、実施例 1 のステップ 4 と同様に行われた；
 ステップ 5 が、実施例 1 のステップ 5 と同様に行われた；
 ステップ 6 が、実施例 5 のステップ 6 と同様に行われた；
 ステップ 7 が、実施例 5 のステップ 7 と同様に行われた；

30

【0092】

ステップ 8：化合物 7 h の調製

化合物 5 g (273 mg、0.80 mmol) が酢酸エチル (10 ml) に溶解された。エチル [(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ヒドラジノ]クロロアセテート (286 mg、1.04 mmol) 及びトリエチルアミン (242 mg、2.4 mmol) が室温で添加されて反応混合物を得て、これが 80 で一晩還流された。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、4N HCl (1.6 ml) が室温でゆっくり滴加されて反応混合物を得て、これが室温で一晩反応させられた。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物 7 h (329 mg、黄色固体)、収率：83.5% が得られた。

40

【0093】

MS m/z (ES) : 493.2 [M+1]

ステップ 9：1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7-オキソ-6-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)フェニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [3,4-c]ピリジン-3-カルボキサミド 7 の調製

化合物 7 h (329 mg、0.67 mmol) がメタノール (6 ml) に溶解された。アンモニア水 (4 ml) が添加されて反応混合物を得て、これが 55 で一晩還流された。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムク

50

ロマトグラフィーによって精製され化合物 7 (202 mg、淡黄色固体)、収率：65.2% が得られた。

【0094】

MS m/z (ES) : 464.2 [M+1]

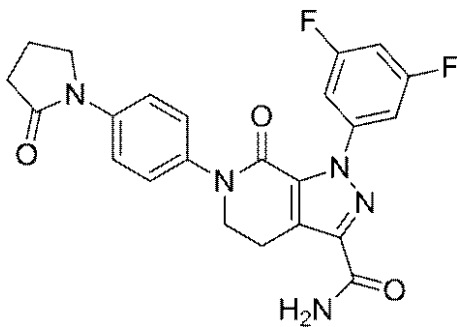
^1H NMR (400 MHz CDCl₃) 7.65 - 7.61 (m 2H) 7.37 - 7.30 (m 4H) 6.98 (t J = 8.8 Hz 1H) 6.85 (br s 1H) 5.62 (br s 1H) 4.09 (t J = 6.7 Hz 2H) 3.91 (s 3H) 3.84 (t J = 7.0 Hz 2H) 3.38 (t J = 6.7 Hz 2H) 2.61 (t J = 8.1 Hz 2H) 2.20 - 2.13 (m 2H) .

【0095】

実施例 8

: 1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミドの調製

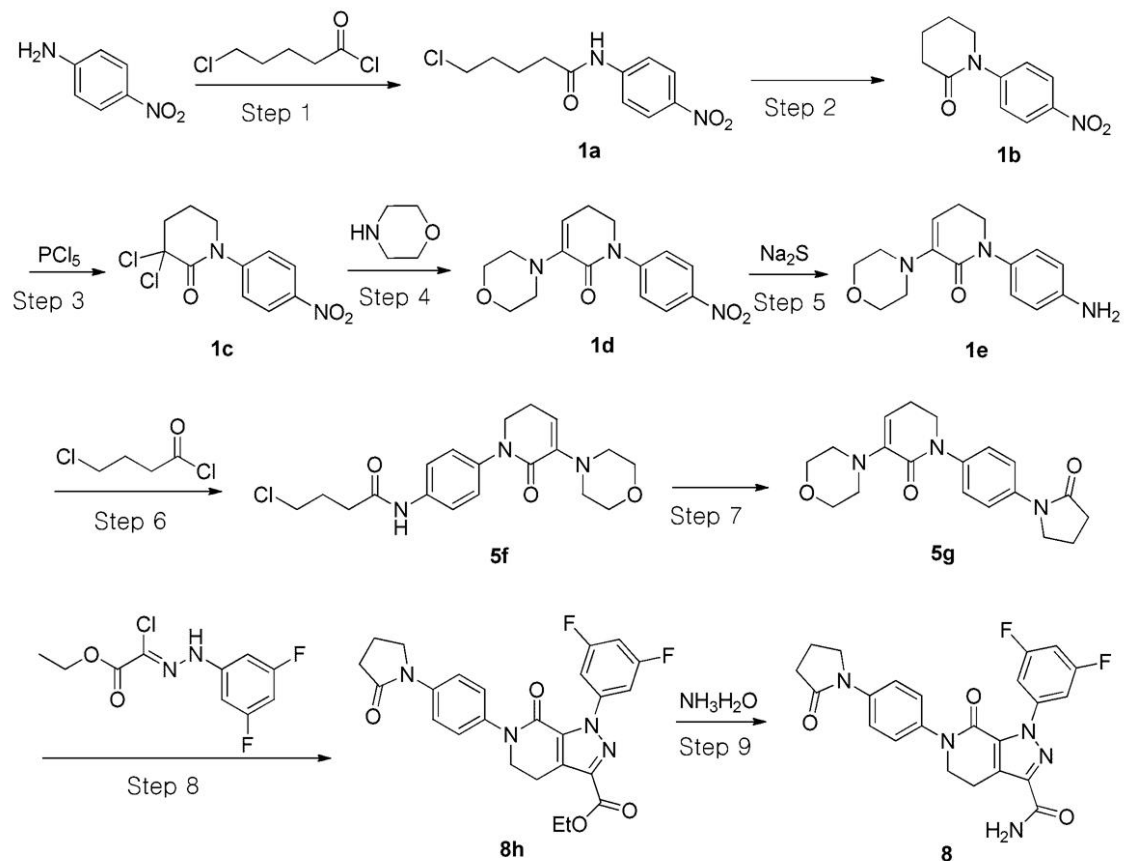
【化 8】



【0096】

調製スキームが以下に示される：

【化 8 - 1】



10

20

30

40

50

【0097】

ステップ1が、実施例1のステップ1と同様に行われた；
 ステップ2が、実施例1のステップ2と同様に行われた；
 ステップ3が、実施例1のステップ3と同様に行われた；
 ステップ4が、実施例1のステップ4と同様に行われた；
 ステップ5が、実施例1のステップ5と同様に行われた；
 ステップ6が、実施例5のステップ6と同様に行われた；
 ステップ7が、実施例5のステップ7と同様に行われた；

【0098】

ステップ8：化合物8hの調製

10

化合物5g(273mg、0.80mmol)が酢酸エチル(10ml)に溶解された。エチル[(3,5-ジフルオロフェニル)ヒドラジノ]クロロアセテート(273mg、1.04mmol)及びトリエチルアミン(242mg、2.4mmol)が室温で添加されて反応混合物を得て、これが80で一晚還流された。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、4N HCl(1.6ml)が室温でゆっくり滴加されて反応混合物を得て、これが室温で一晩反応させられた。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物8h(305mg、黄色固体)、収率：79.4%が得られた。

【0099】

MS m/z (ES) : 481.2 [M+1]

20

ステップ9：1-(3,5-ジフルオロフェニル)-7-オキソ-6-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)フェニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキサミド8の調製

化合物8h(305mg、0.63mmol)がメタノール(6ml)に溶解された。アンモニア水(4ml)が添加されて反応混合物を得て、これが55で一晚還流された。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物8(187mg、淡黄色固体)、収率：65.2%が得られた。

【0100】

MS m/z (ES) : 452.1 [M+1]

30

¹H NMR (400MHz CDCl₃) 7.67-7.64 (m, 2H) 7.34-7.30 (m, 2H) 7.24-7.20 (m, 2H) 6.90-6.84 (m, 2H) 5.63 (br s, 1H) 4.10 (t, J=6.7Hz, 2H) 3.86 (t, J=7.0Hz, 2H) 3.38 (t, J=6.7Hz, 2H) 2.62 (t, J=8.1Hz, 2H) 2.21-2.13 (m, 2H).

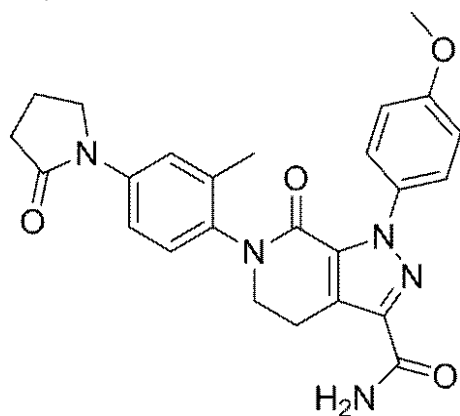
【0101】

実施例9

：1-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ-6-[2-メチル-4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)フェニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキサミドの調製

40

【化9】

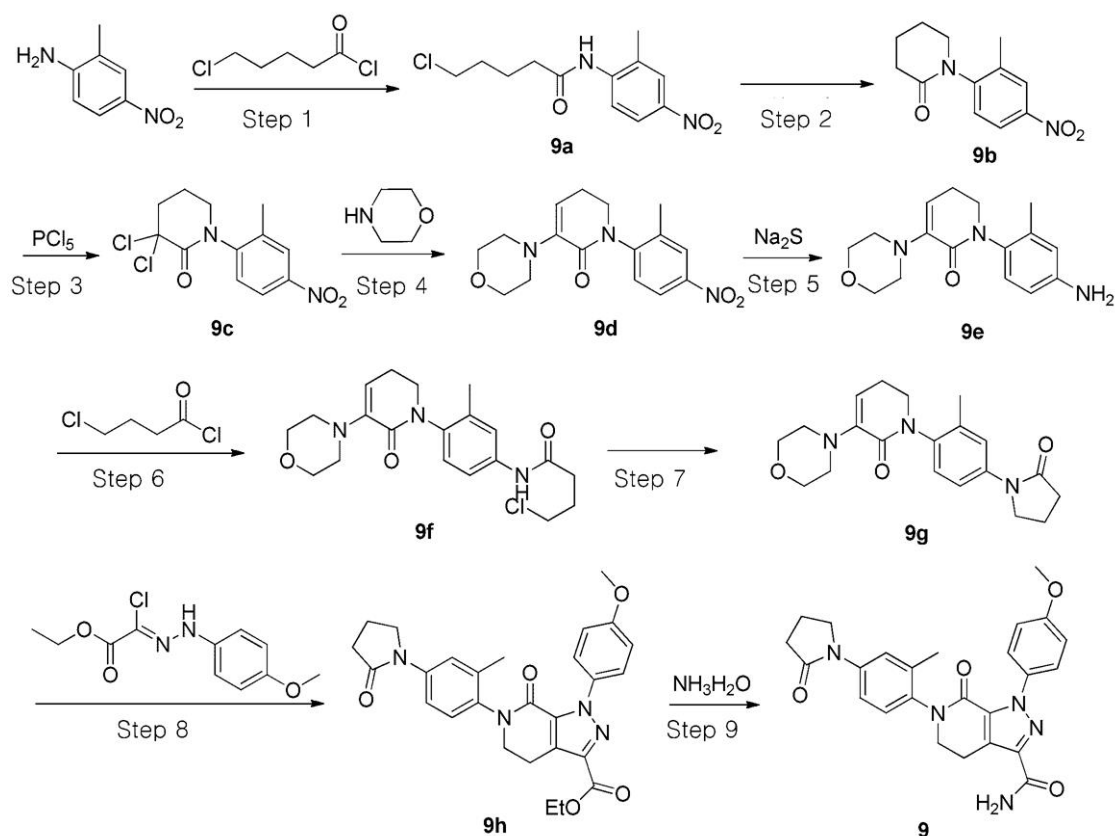


10

【0102】

調製スキームが以下に示される：

【化9-1】



20

30

【0103】

ステップ1：化合物9aの調製

2-メチル-4-ニトロアニリン(3g、19.7mmol)がジクロロメタン(60ml)に溶解され、NN-ジイソプロピルエチルアミン(6.4g、49.5mmol)が添加され、氷浴で5℃以下に冷却された。5-クロロパレリルクロリド(3.7g、23.9mmol)が滴加されて反応混合物を得た。反応混合物を室温で一晩反応させた。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、水が反応溶液に注ぎ入れられ、次いで、反応溶液が分離され、且つ水で3回洗浄され、無水硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、且つ溶媒が減圧下で留去され化合物9a(4.2g、黄色固体)、収率：78.8%が得られた。

40

【0104】

MS m/z (ES) : 271.1 [M+1]

ステップ2：化合物9bの調製

50

化合物 9 a (4 . 2 g、15 . 5 mmol) がテトラヒドロフラン (80 ml) に溶解された。水素化ナトリウム (0 . 75 g、31 . 3 mmol) が氷浴下で少しずつ添加されて反応混合物を得た。次いで、反応混合物を室温で一晩反応させた。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、氷水が氷浴下で反応溶液に添加されて水素化ナトリウムをクエンチした。減圧下での蒸留によってテトラヒドロフランを除去した後、残渣が酢酸エチルによって2回抽出され、無水硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、且つ溶媒が減圧下で留去された。残渣がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物 9 b (3 . 27 g、黄色固体)、収率：90 . 1 % が得られた。

【 0 1 0 5 】

MS m/z (ES) : 235 . 1 [M + 1]

10

ステップ 3 : 化合物 9 c の調製

化合物 9 b (3 . 27 g、14 . 0 mmol) がジクロロメタン (100 ml) に溶解された。五塩化リン (8 . 7 g、41 . 8 mmol) が氷浴下で少しずつ添加されて反応混合物を得た。反応混合物が 40 で還流された。反応溶液がほとんど泡を生成しなくなったら、TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、氷水が氷浴下で反応混合物に添加されて五塩化リンをクエンチした。反応溶液が分離され、水で3回洗浄され、無水硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、且つ溶媒が減圧下での蒸留によって除去され化合物 9 c (4 g、黄色固体)、収率：94 . 6 % が得られた。

【 0 1 0 6 】

MS m/z (ES) : 303 . 0305 . 0 [M + 1]

20

ステップ 4 : 化合物 9 d の調製

化合物 9 c (4 g、13 . 2 mmol) がモルホリン (40 ml) に溶解されて反応混合物を得て、これが 120 で2時間還流され、TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、酢酸エチルが添加され、得られた溶液が水で3回洗浄され、無水硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、且つ溶媒が減圧下での蒸留によって除去され化合物 9 d (3 . 98 g、黒色固体)、収率：95 . 0 % が得られた。

【 0 1 0 7 】

MS m/z (ES) : 318 . 1 [M + 1]

ステップ 5 : 化合物 9 e の調製

化合物 9 d (3 . 98 g、12 . 5 mmol) がエタノール (50 ml) に溶解された。硫化ナトリウム九水和物 (9 g、37 . 5 mmol) が添加され、且つ次いで、水 (20 ml) が添加されて反応混合物を得て、これが 50 で一晩還流された。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、エタノールが減圧下での蒸留によって除去され、残渣が酢酸エチルによって3回抽出され、合わせた有機相が、無水硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、且つ溶媒が減圧下で蒸留によって除去され化合物 9 e (3 . 2 g、黄色固体)、収率：88 . 9 % が得られた。

30

【 0 1 0 8 】

MS m/z (ES) : 288 . 2 [M + 1]

ステップ 6 : 化合物 9 f の調製

化合物 9 e (3 . 2 g、11 . 1 mmol) がジクロロメタン (50 ml) に溶解され、NN - ジイソプロピルエチルアミン (3 . 6 g、27 . 9 mmol) が添加され、氷浴で冷却された。4 - クロロブチリルクロリド (2 . 4 g、17 . 0 mmol) が滴加されて反応混合物を得た。反応混合物を室温で一晩反応させた。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、水が反応溶液に添加され、これが分離され、且つ水で3回洗浄され、無水硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、且つ溶媒が減圧下で留去され化合物 9 f (3 . 5 g、黄色固体)、収率：80 . 3 % が得られた。

40

【 0 1 0 9 】

MS m/z (ES) : 392 . 2 [M + 1]

ステップ 7 : 化合物 9 g の調製

化合物 9 f (3 . 5 g、8 . 9 mmol) がテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解さ

50

れた。水素化ナトリウム (0.6 g、25 mmol) が氷浴下で少しずつ添加されて反応混合物を得た。次いで、反応混合物を室温で一晩反応させた。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、氷水が反応溶液に添加されて水素化ナトリウムをクエンチした。減圧下での蒸留によってテトラヒドロフランを除去した後、残渣がジクロロメタンによって2回抽出され、合わせた有機相が無水硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、且つ溶媒が減圧下で留去された。残渣がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物 9 g (2.59 g、黄色固体)、収率：81.7% が得られた。

【0110】

MS m/z (ES) : 356.2 [M+1]

ステップ 8 : 化合物 9 h の調製

化合物 9 g (280 mg、0.79 mmol) がトルエン (10 ml) に溶解された。エチル [(4-メトキシフェニル)ヒドラジノ]クロロアセテート (214 mg、0.83 mmol) 及びトリエチルアミン (252 mg、2.5 mmol) が室温で添加されて反応混合物を得て、これが 120 で一晩還流された。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、トルエンが減圧下での蒸留によって除去された。残渣がジクロロメタン (20 ml) によって溶解された。トリフルオロ酢酸 (2 ml) が室温で添加されて反応混合物を得て、これが室温で一晩反応させられた。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物 9 h (300 mg、黄色固体)、収率：77.9% が得られた。

【0111】

MS m/z (ES) : 489.2 [M+1]

ステップ 9 : 1 - (4-メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [2-メチル - 4 - (2-オキソ - ピロリジン - 1-イル)フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4-c]ピリジン - 3 - カルボキサミド 9 の調製

化合物 9 h (300 mg、0.61 mmol) がメタノール (4 ml) に溶解された。アンモニア水 (2 ml) が添加されて反応混合物を得て、これが 70 で一晩還流された。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物 9 (208 mg、淡黄色固体)、収率：73.8% が得られた。

【0112】

MS m/z (ES) : 460.2 [M+1]

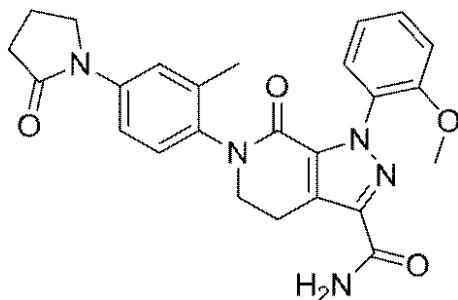
¹H NMR (400 MHz CDCl₃) 7.51 - 7.46 (m 4H) 7.17 (d J = 8.5 Hz 1H) 6.93 (d J = 8.8 Hz 2H) 6.87 (br s 1H) 5.54 (br s 1H) 4.09 - 4.02 (m 1H) 3.84 - 3.79 (m 6H) 3.45 - 3.32 (m 2H) 2.60 (t J = 8.0 Hz 2H) 2.26 (s 3H) 2.19 - 2.13 (m 2H).

【0113】

実施例 10

: 1 - (2-メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [2-メチル - 4 - (2-オキソ - ピロリジン - 1-イル)フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4-c]ピリジン - 3 - カルボキサミドの調製

【化 10】



10

20

30

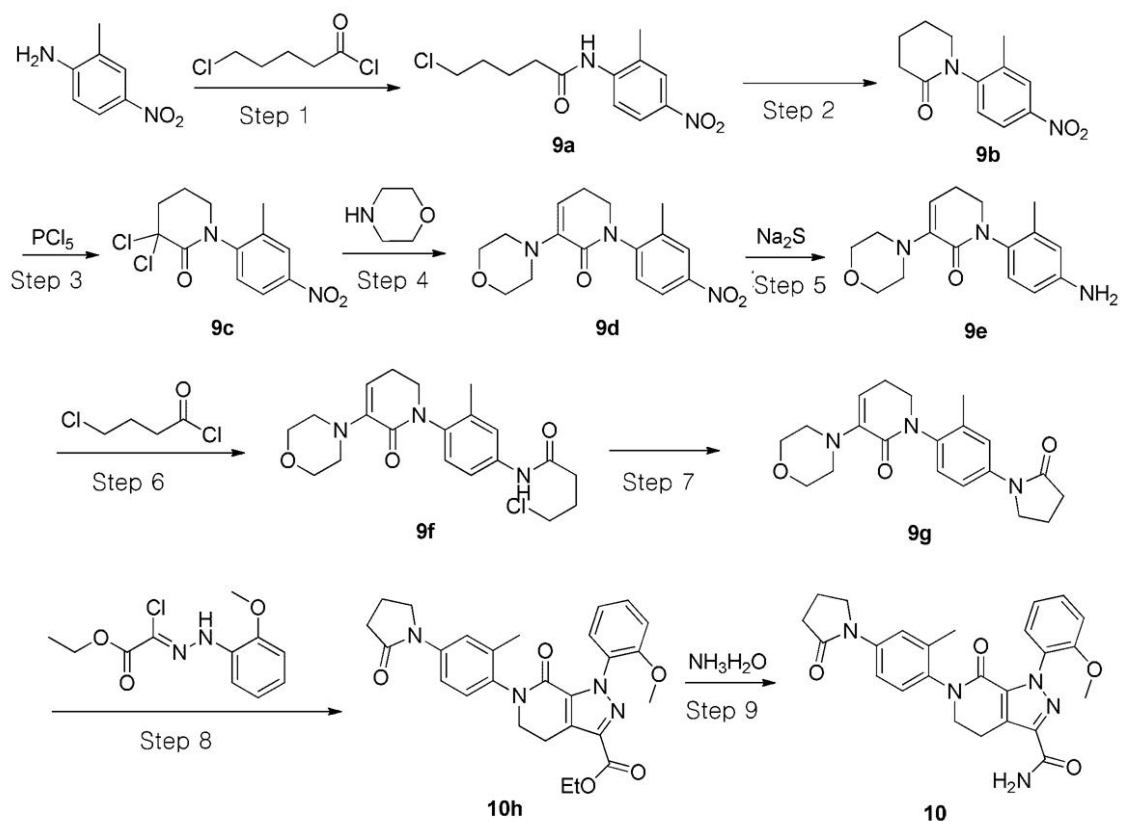
40

50

【 0 1 1 4 】

調製スキームが以下に示される：

【 化 1 0 - 1 】



【 0 1 1 5 】

ステップ 1 が、実施例 9 のステップ 1 と同様に行われた；
 ステップ 2 が、実施例 9 のステップ 2 と同様に行われた；
 ステップ 3 が、実施例 9 のステップ 3 と同様に行われた；
 ステップ 4 が、実施例 9 のステップ 4 と同様に行われた；
 ステップ 5 が、実施例 9 のステップ 5 と同様に行われた；
 ステップ 6 が、実施例 9 のステップ 6 と同様に行われた；
 ステップ 7 が、実施例 9 のステップ 7 と同様に行われた；

30

【 0 1 1 6 】

ステップ 8：化合物 10 h の調製

化合物 9 g (566 mg、1.6 mmol) がトルエン (20 ml) に溶解された。エチル [(2-メトキシフェニル)ヒドラジノ]クロロアセテート (490 mg、1.9 mmol) 及びトリエチルアミン (483 mg、4.78 mmol) が室温で添加されて反応混合物を得て、これが 120 で一晩還流された。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、トルエンが減圧下での蒸留によって除去された。残渣がジクロロメタン (40 ml) によって溶解された。トリフルオロ酢酸 (4 ml) が室温で添加されて反応混合物を得て、これが室温で一晩反応させられた。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物 10 h (622 mg、黄色固体)、収率：80.0% が得られた。

40

【 0 1 1 7 】

MS m/z (ES) : 489.2 [M+1]

ステップ 9：1 - (2-メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [2-メチル - 4 - (2-オキソ - ピロリジン - 1 - イル)フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド 10 の調製

化合物 10 h (622 mg、1.27 mmol) がメタノール (8 ml) に溶解された

50

。アンモニア水 (5 m l) が添加されて反応混合物を得て、これが 7 0 で一晩還流された。T L C が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物 1 0 (4 1 0 m g 、淡黄色固体) 、収率 : 7 0 . 1 % が得られた。

【 0 1 1 8 】

M S m / z (E S) : 4 6 0 . 2 [M + 1]

¹ H N M R (4 0 0 M H z C D C l ₃) 7 . 4 8 - 7 . 4 4 (m 2 H) 7 . 4 1 - 7 . 3 7 (m 2 H) 7 . 1 4 (d J = 8 . 6 H z 1 H) 7 . 0 3 (t J = 7 . 6 H z 1 H) 6 . 9 8 (d J = 8 . 6 H z 1 H) 6 . 8 6 (b r s 1 H) 5 . 5 4 (b r s 1 H) 4 . 0 1 - 3 . 7 9 (m 7 H) 3 . 4 3 - 3 . 3 6 (m 2 H) 2 . 6 0 (t J = 8 . 1 H z 2 H) 2 . 2 5 (s 3 H) 2 . 1 8 - 2 . 1 1 (m 2 H) .

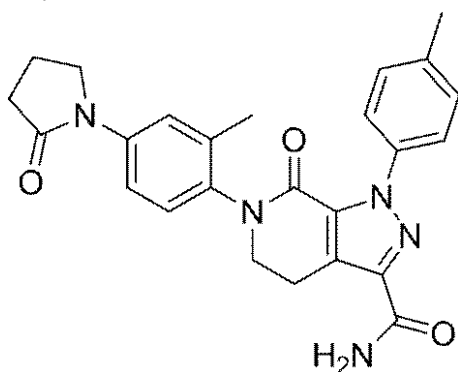
10

【 0 1 1 9 】

実施例 1 1

: 1 - (4 - メチルフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミドの調製

【 化 1 1 】

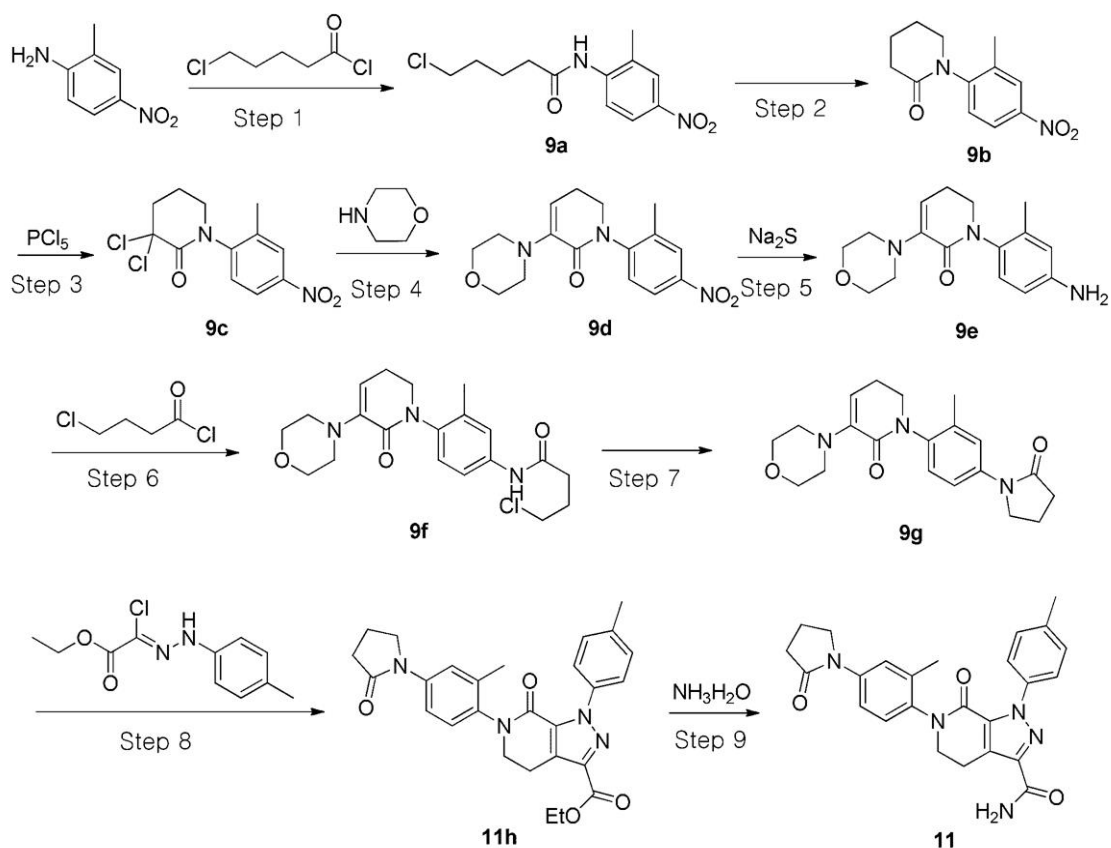


20

【 0 1 2 0 】

調製スキームが以下に示される :

【化 1 1 - 1】



10

20

【 0 1 2 1】

ステップ 1 が、実施例 9 のステップ 1 と同様に行われた；
 ステップ 2 が、実施例 9 のステップ 2 と同様に行われた；
 ステップ 3 が、実施例 9 のステップ 3 と同様に行われた；
 ステップ 4 が、実施例 9 のステップ 4 と同様に行われた；
 ステップ 5 が、実施例 9 のステップ 5 と同様に行われた；
 ステップ 6 が、実施例 9 のステップ 6 と同様に行われた；
 ステップ 7 が、実施例 9 のステップ 7 と同様に行われた；

30

【 0 1 2 2】

ステップ 8：化合物 11h の調製

化合物 9g (344 mg、0.97 mmol) がトルエン (20 ml) に溶解された。エチル [(4-メチルフェニル)ヒドラジノ]クロロアセテート (280 mg、1.16 mmol) 及びトリエチルアミン (300 mg、2.97 mmol) が室温で添加されて反応混合物を得て、これが 120 で一晩還流された。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、トルエンが減圧下での蒸留によって除去された。残渣がジクロロメタン (20 ml) によって溶解され、次いで、トリフルオロ酢酸 (1.5 ml) が室温で添加されて反応混合物を得て、これが室温で一晩反応させられた。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物 11h (348 mg、黄色固体)、収率：76.1% が得られた。

40

【 0 1 2 3】

MS m/z (ES) : 473.2 [M+1]

ステップ 9：1-(4-メチルフェニル)-7-オキソ-6-[2-メチル-4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)フェニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキサミド 11 の調製

化合物 11h (348 mg、0.74 mmol) がメタノール (5 ml) に溶解された

50

。アンモニア水 (4 ml) が添加されて反応混合物を得て、これが 70 で一晩還流された。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物 11 (238 mg、淡黄色固体)、収率：72.8% が得られた。

【0124】

MS m/z (ES) : 444.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz CDCl₃) 7.49 - 7.45 (m 4H) 7.22 (d J = 8.1 Hz 2H) 7.17 (d J = 8.5 Hz 1H) 6.88 (br s 1H) 5.58 (br s 1H) 4.09 - 4.02 (m 1H) 3.84 - 3.78 (m 3H) 3.47 - 3.32 (m 2H) 2.60 (t J = 8.1 Hz 2H) 2.37 (s 3H) 2.25 (s 3H) 2.19 - 2.13 (m 2H).

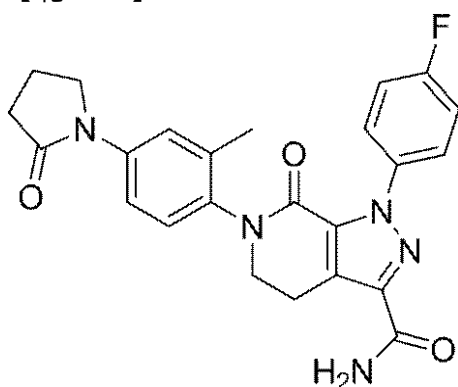
10

【0125】

実施例 12

: 1 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミドの調製

【化12】

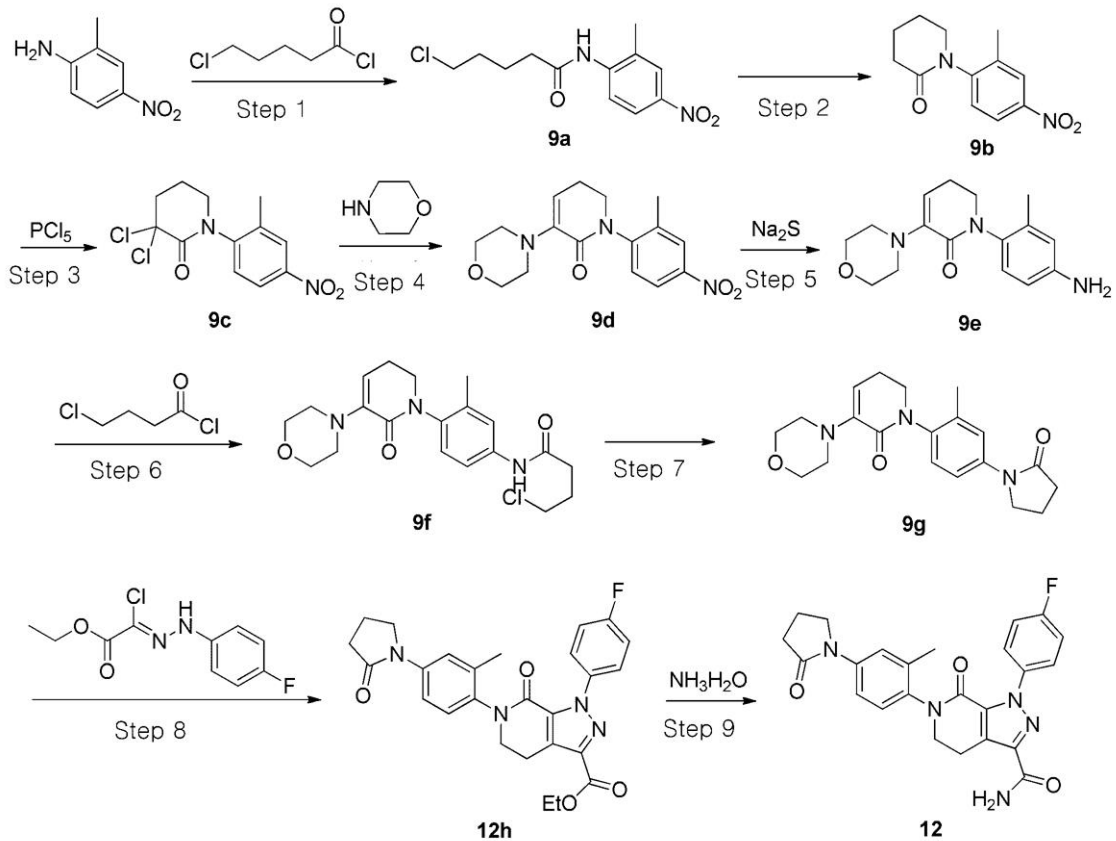


20

【0126】

調製スキームが以下に示される：

【化 1 2 - 1】



10

20

【0 1 2 7】

ステップ 1 が、実施例 9 のステップ 1 と同様に行われた；
 ステップ 2 が、実施例 9 のステップ 2 と同様に行われた；
 ステップ 3 が、実施例 9 のステップ 3 と同様に行われた；
 ステップ 4 が、実施例 9 のステップ 4 と同様に行われた；
 ステップ 5 が、実施例 9 のステップ 5 と同様に行われた；
 ステップ 6 が、実施例 9 のステップ 6 と同様に行われた；
 ステップ 7 が、実施例 9 のステップ 7 と同様に行われた；

30

【0 1 2 8】

ステップ 8：化合物 1 2 h の調製

化合物 9 g (344 mg、0.97 mmol) がトルエン (20 ml) に溶解された。エチル [(4-フルオロフェニル)ヒドラジノ]クロロアセテート (280 mg、1.14 mmol) 及びトリエチルアミン (300 mg、2.97 mmol) が室温で添加されて反応混合物を得て、これが 120 で一晩還流された。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、トルエンが減圧下での蒸留によって除去された。残渣がジクロロメタン (20 ml) によって溶解された。トリフルオロ酢酸 (1.5 ml) が室温で添加されて反応混合物を得て、これが室温で一晩反応させられた。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物 1 2 h (400 mg、黄色固体)、収率：86.7% が得られた。

40

【0 1 2 9】

MS m/z (ES) : 477.2 [M+1]

ステップ 9：1-(4-フルオロフェニル)-7-オキソ-6-[2-メチル-4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)フェニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキサミド 1 2 の調製

化合物 1 2 h (400 mg、0.84 mmol) がメタノール (5 ml) に溶解された。アンモニア水 (3 ml) が添加されて反応混合物を得て、これが 70 で一晩還流され

50

た。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物12(244mg、淡黄色固体)、収率：64.9%が得られた。

【0130】

MS m/z (ES) : 448.2 [M+1]

^1H NMR (400MHz CDCl₃) 7.60 - 7.57 (m 2H) 7.51 - 7.48 (m 2H) 7.17 (d J = 8.5 Hz 1H) 7.11 (t J = 8.6 Hz 2H) 6.85 (br s 1H) 5.58 (br s 1H) 4.10 - 4.03 (m 1H) 3.85 - 3.79 (m 3H) 3.48 - 3.32 (m 2H) 2.61 (t J = 8.1 Hz 2H) 2.26 (s 3H) 2.19 - 2.12 (m 2H).

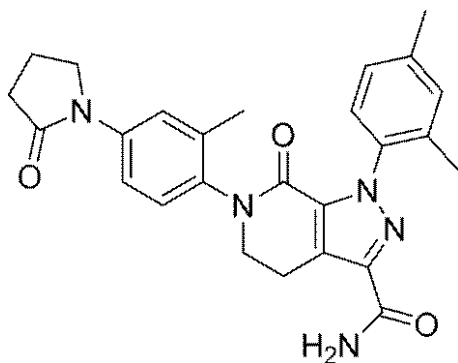
10

【0131】

実施例13

: 1 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミドの調製

【化13】

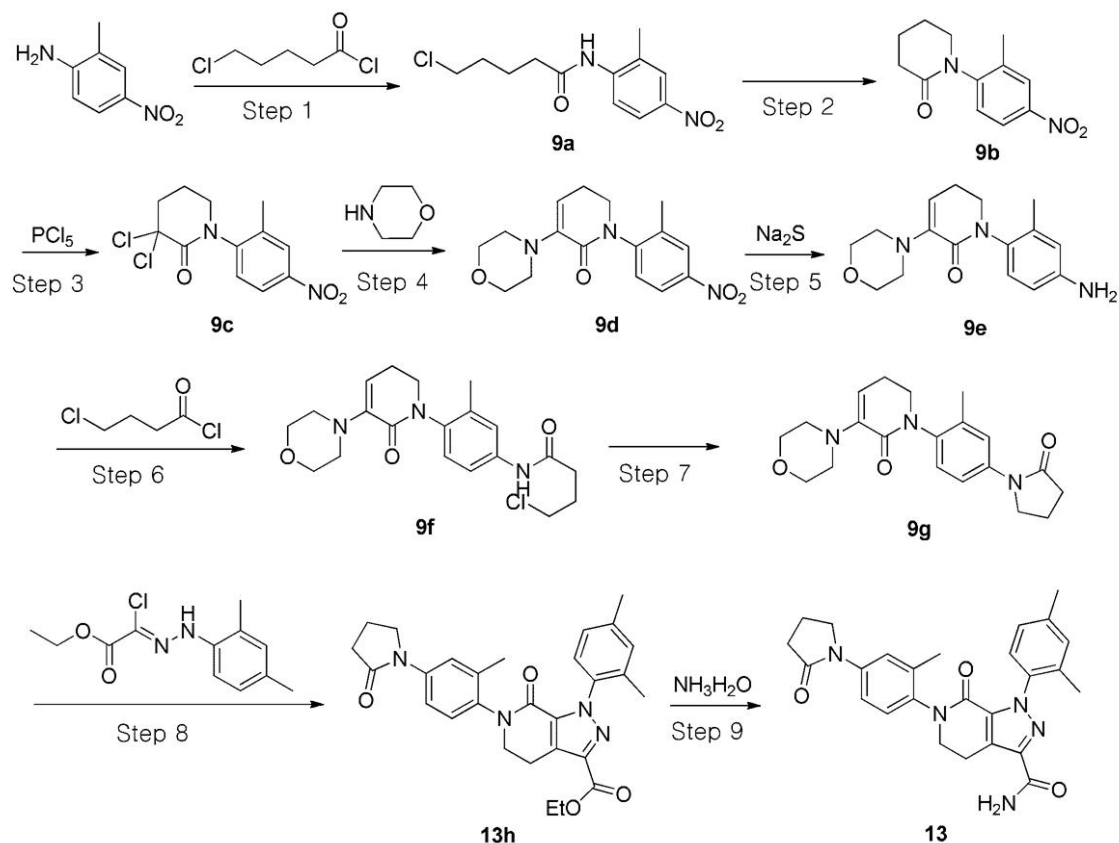


20

【0132】

調製スキームが以下に示される：

【化 1 3 - 1】



10

20

【 0 1 3 3 】

ステップ 1 が、実施例 9 のステップ 1 と同様に行われた；
 ステップ 2 が、実施例 9 のステップ 2 と同様に行われた；
 ステップ 3 が、実施例 9 のステップ 3 と同様に行われた；
 ステップ 4 が、実施例 9 のステップ 4 と同様に行われた；
 ステップ 5 が、実施例 9 のステップ 5 と同様に行われた；
 ステップ 6 が、実施例 9 のステップ 6 と同様に行われた；
 ステップ 7 が、実施例 9 のステップ 7 と同様に行われた；

30

【 0 1 3 4 】

ステップ 8：化合物 1 3 h の調製

化合物 9 g (3 5 0 m g 、 0 . 9 8 m m o l) がトルエン (2 0 m l) に溶解された。エチル [(2 , 4 - ジメチルフェニル) ヒドラジノ] クロロアセテート (3 0 0 m g 、 1 . 1 8 m m o l) 及びトリエチルアミン (3 0 0 m g 、 2 . 9 7 m m o l) が室温で添加されて反応混合物を得て、これが 1 2 0 で一晩還流された。T L C が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、トルエンが減圧下での蒸留によって除去された。残渣がジクロロメタン (2 0 m l) によって溶解された。トリフルオロ酢酸 (1 . 5 m l) が室温で添加されて反応混合物を得て、これが室温で一晩反応させられた。T L C が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物 1 3 h (4 2 0 m g 、 黄色固体) 、収率：8 7 . 6 % が得られた。

40

【 0 1 3 5 】

M S m / z (E S) : 4 8 7 . 2 [M + 1]

ステップ 9：1 - (2 , 4 - ジメチルフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド 1 3 の調製

化合物 1 3 h (4 2 0 m g 、 0 . 8 6 m m o l) がメタノール (6 m l) に溶解された

50

。アンモニア水 (4 m l) が添加されて反応混合物を得て、これが 7 0 で一晩還流された。T L C が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物 1 3 (2 6 0 m g 、淡黄色固体) 、収率 : 6 5 . 8 % が得られた。

【 0 1 3 6 】

M S m / z (E S) : 4 5 8 . 2 [M + 1]

¹ H N M R (4 0 0 M H z C D C l ₃) 7 . 4 8 (d J = 2 . 3 H z 1 H) 7 . 4 3 (d d J = 8 . 5 2 . 4 H z 1 H) 7 . 1 8 (d J = 7 . 8 H z 1 H) 7 . 1 4 (d J = 8 . 5 H z 1 H) 7 . 0 8 - 7 . 0 6 (m 2 H) 6 . 8 5 (b r s 1 H) 5 . 5 8 (b r s 1 H) 4 . 0 7 - 4 . 0 0 (m 1 H) 3 . 8 5 - 3 . 7 8 (m 3 H) 3 . 4 7 - 3 . 3 4 (m 2 H) 2 . 5 9 (t J = 8 . 1 H z 2 H) 2 . 3 3 (s 3 H) 2 . 2 3 (s 3 H) 2 . 1 8 - 2 . 1 0 (m 2 H) 2 . 0 6 (s 3 H) .

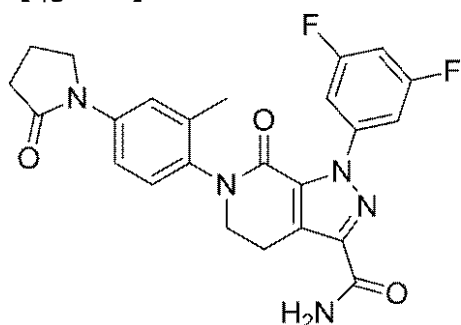
10

【 0 1 3 7 】

実施例 1 4

: 1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [2 - メチル - 4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミドの調製

【 化 1 4 】

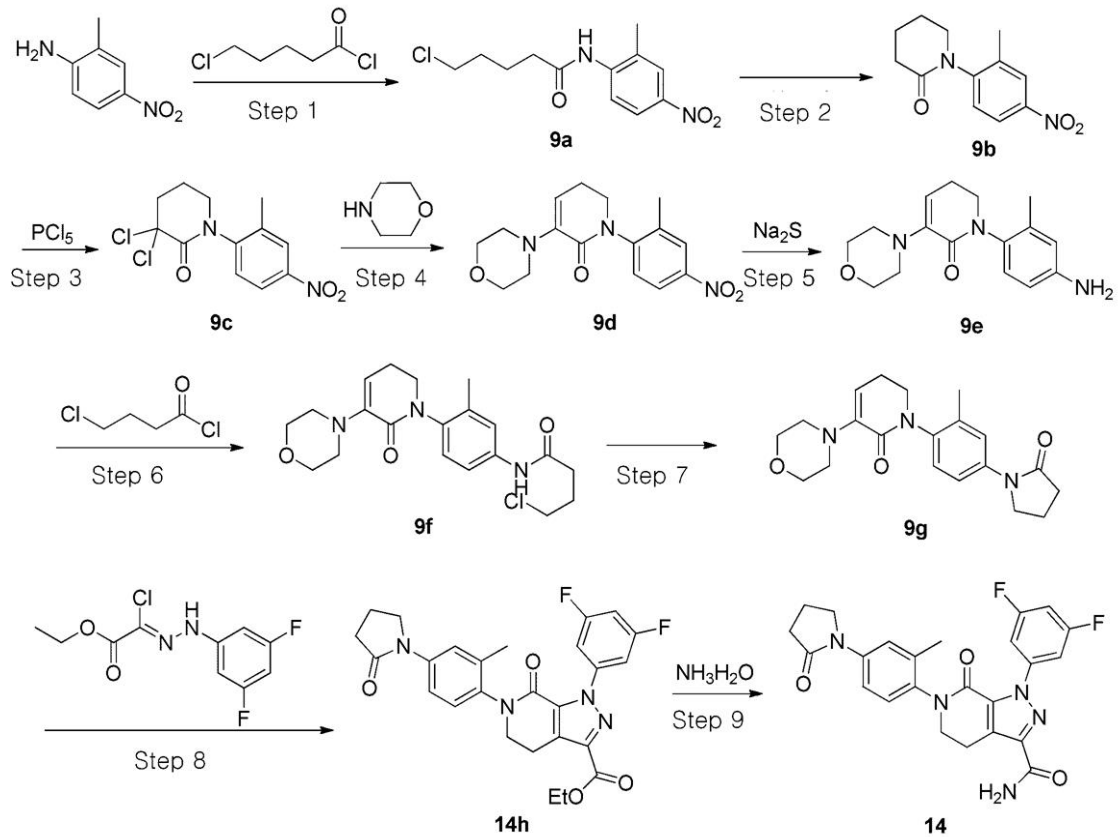


20

【 0 1 3 8 】

調製スキームが以下に示される :

【化14-1】



10

20

【0139】

ステップ1が、実施例9のステップ1と同様に行われた；
 ステップ2が、実施例9のステップ2と同様に行われた；
 ステップ3が、実施例9のステップ3と同様に行われた；
 ステップ4が、実施例9のステップ4と同様に行われた；
 ステップ5が、実施例9のステップ5と同様に行われた；
 ステップ6が、実施例9のステップ6と同様に行われた；
 ステップ7が、実施例9のステップ7と同様に行われた；

30

【0140】

ステップ8：化合物14hの調製

化合物9g（350mg、0.98mmol）がトルエン（20ml）に溶解された。エチル〔（3,5-ジフルオロフェニル）ヒドラジノ〕クロロアセテート（310mg、1.18mmol）及びトリエチルアミン（300mg、2.97mmol）が室温で添加されて反応混合物を得て、これが120℃で一晩還流された。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、トルエンが減圧下での蒸留によって除去された。残渣がジクロロメタン（20ml）によって溶解された。トリフルオロ酢酸（1.5ml）が室温で添加されて反応混合物を得て、これが室温で一晩反応させられた。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物14h（431mg、黄色固体）、収率：88.5%が得られた。

40

【0141】

MS m/z (ES) : 495.2 [M+1]

ステップ9：1-〔（3,5-ジフルオロフェニル）-7-オキソ-6-[2-メチル-4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)フェニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ〔3,4-c〕ピリジン-3-カルボキサミド14の調製

化合物14h（431mg、0.87mmol）がメタノール（6ml）に溶解された。アンモニア水（4ml）が添加されて反応混合物を得て、これが70℃で一晩還流され

50

た。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物14(235mg、淡黄色固体)、収率：57.9%が得られた。

【0142】

MS m/z (ES) : 466.2 [M+1]

^1H NMR (400MHz CDCl₃) 7.53 - 7.50 (m 2H) 7.28 - 7.23 (m 2H) 7.19 (d J = 8.3 Hz 1H) 6.88 - 6.83 (m 2H) 5.61 (br s 1H) 4.10 - 4.03 (m 1H) 3.86 - 3.80 (m 3H) 3.48 - 3.31 (m 2H) 2.61 (t J = 8.1 Hz 2H) 2.27 (s 3H) 2.20 - 2.12 (m 2H).

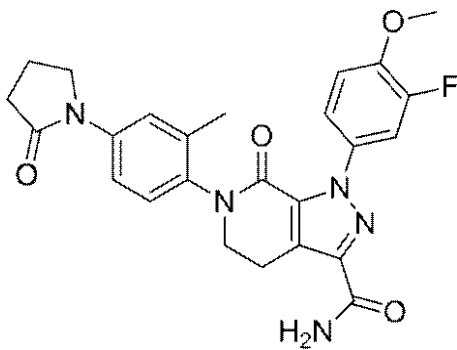
10

【0143】

実施例15

: 1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7-オキソ-6-[2-メチル-4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)フェニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキサミドの調製

【化15】

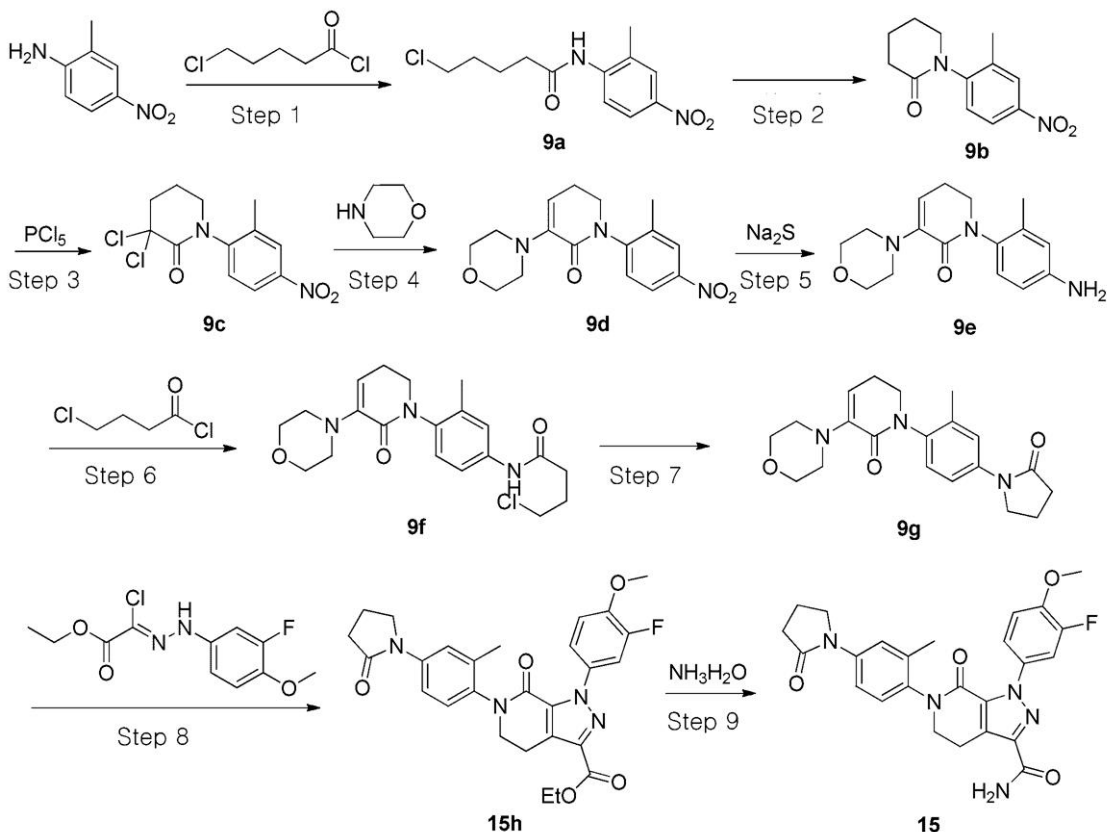


20

【0144】

調製スキームが以下に示される：

【化15-1】



30

40

50

【0145】

ステップ1が、実施例9のステップ1と同様に行われた；
 ステップ2が、実施例9のステップ2と同様に行われた；
 ステップ3が、実施例9のステップ3と同様に行われた；
 ステップ4が、実施例9のステップ4と同様に行われた；
 ステップ5が、実施例9のステップ5と同様に行われた；
 ステップ6が、実施例9のステップ6と同様に行われた；
 ステップ7が、実施例9のステップ7と同様に行われた；

【0146】

ステップ8：化合物15hの調製

化合物9g(350mg、0.98mmol)がトルエン(20ml)に溶解された。エチル[(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ヒドラジノ]クロロアセテート(324mg、1.18mmol)及びトリエチルアミン(300mg、2.97mmol)が室温で添加されて反応混合物を得て、これが120で一晚還流された。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、トルエンが減圧下での蒸留によって除去された。残渣がジクロロメタン(20ml)によって溶解された。トリフルオロ酢酸(1.5ml)が室温で添加されて反応混合物を得て、これが室温で一晩反応させられた。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物15h(427mg、黄色固体)、収率：85.6%が得られた。

10

20

【0147】

MS m/z(ES)：507.2[M+1]

ステップ9：1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7-オキソ-6-[2-メチル-4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)フェニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキサミド15の調製

化合物15h(427mg、0.84mmol)がメタノール(7ml)に溶解された。アンモニア水(5ml)が添加されて反応混合物を得て、これが70で一晩還流された。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物15(255mg、淡黄色固体)、収率：63.3%が得られた。

30

【0148】

MS m/z(ES)：478.2[M+1]

¹H NMR(400MHz CDCl₃) 7.51(d J=2.3Hz 1H) 7.49(dd J=8.52.5Hz 1H) 7.40-7.34(m 2H) 7.18(d J=8.5Hz 1H) 6.97(t J=8.9Hz 1H) 6.86(br s 1H) 5.59(br s 1H) 4.09-4.02(m 1H) 3.90(s 3H) 3.85-3.78(m 3H) 3.47-3.30(m 2H) 2.61(t J=8.1Hz 2H) 2.26(s 3H) 2.20-2.12(m 2H).

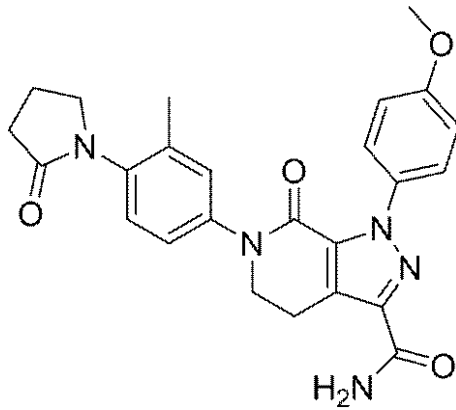
【0149】

実施例16

：1-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ-6-[3-メチル-4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)フェニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキサミドの調製

40

【化16】

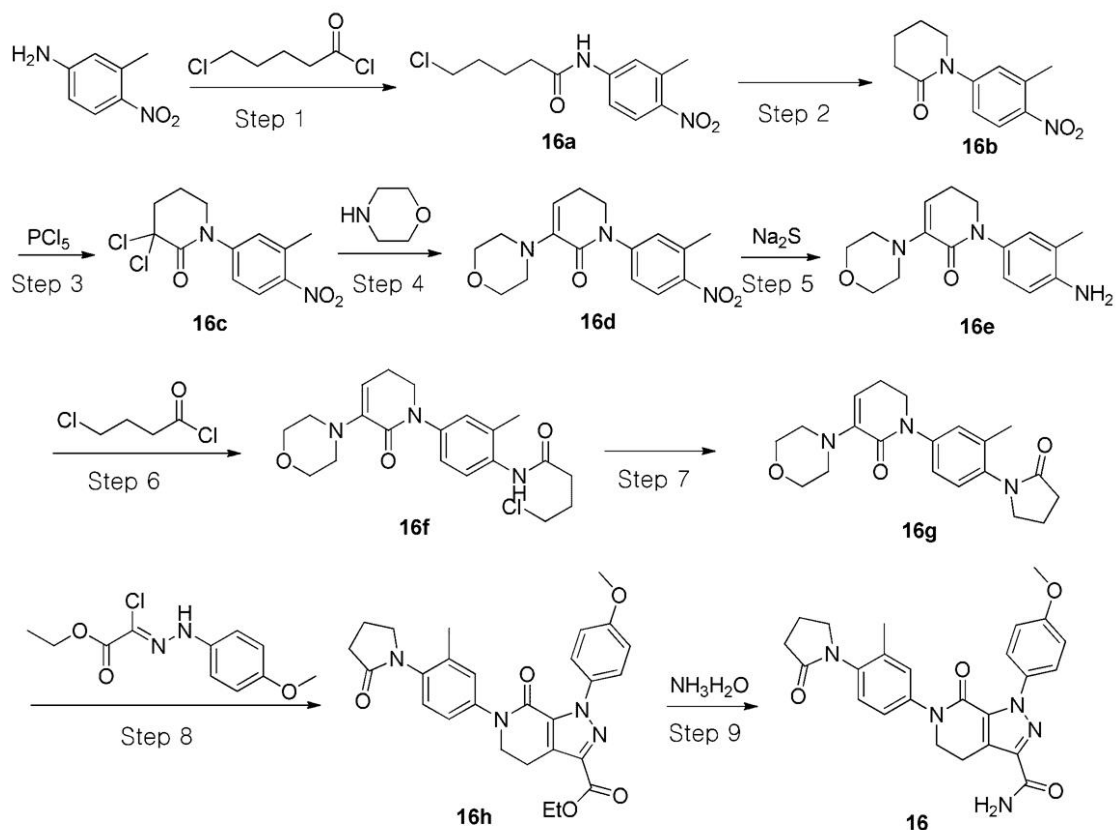


10

【0150】

調製スキームが以下に示される：

【化16-1】



20

30

【0151】

ステップ1：化合物16aの調製

3-メチル-4-ニトロアニリン（3 g、19.7 mmol）がジクロロメタン（60 ml）に溶解された。NN-ジイソプロピルエチルアミン（5.1 g、39.5 mmol）が添加され、氷浴で5℃以下に冷却された。5-クロロパレリルクロリド（3.7 g、23.9 mmol）が滴加されて反応混合物を得た。反応混合物を室温で一晩反応させた。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、水が反応溶液に注ぎ入れられ、次いで、反応混合物が分離され、水で3回洗浄され、無水硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、且つ溶媒が減圧下で留去され化合物16a（4.4 g、黄色固体）、収率：82.4%が得られた。

40

【0152】

MS m/z (ES) : 271.1 [M+1]

ステップ2：化合物16bの調製

50

化合物 16 a (4 . 4 g、16 . 3 mmol) がテトラヒドロフラン (80 ml) に溶解された。水素化ナトリウム (0 . 78 g、32 . 6 mmol) が氷浴下で少しずつ添加されて反応混合物を得た。次いで、反応混合物を室温で一晩反応させた。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、氷水が氷浴下で反応溶液に添加されて水素化ナトリウムをクエンチした。減圧下での蒸留によってテトラヒドロフランを除去した後、残渣が酢酸エチルによって 2 回抽出され、無水硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、且つ溶媒が減圧下で留去された。残渣がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物 16 b (3 . 4 g、黄色固体)、収率 : 89 . 2 % が得られた。

【 0153 】

MS m/z (ES) : 235 . 1 [M + 1]

10

ステップ 3 : 化合物 16 c の調製

化合物 16 b (3 . 4 g、14 . 5 mmol) がジクロロメタン (100 ml) に溶解された。五塩化リン (9 . 05 g、43 . 5 mmol) が氷浴下で少しずつ添加されて反応混合物を得た。反応混合物が 40 で還流された。反応溶液がほとんど泡を生成しなくなったら、TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、氷水が氷浴下で反応混合物に添加されて五塩化リンをクエンチした。反応溶液が分離され、水で 3 回洗浄され、無水硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、且つ溶媒が減圧下での蒸留によって除去され化合物 16 c (4 g、黄色固体)、収率 : 90 . 9 % が得られた。

【 0154 】

MS m/z (ES) : 303 . 0305 . 0 [M + 1]

20

ステップ 4 : 化合物 16 d の調製

化合物 16 c (4 g、13 . 2 mmol) がモルホリン (40 ml) に溶解されて反応混合物を得て、これが 120 で 2 時間還流され、TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、酢酸エチルが添加され、得られた溶液が水で 3 回洗浄され、無水硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、且つ溶媒が減圧下での蒸留によって除去され化合物 16 d (3 . 7 g、黒色固体)、収率 : 88 . 6 % が得られた。

【 0155 】

MS m/z (ES) : 318 . 1 [M + 1]

ステップ 5 : 化合物 16 e の調製

化合物 16 d (3 . 7 g、11 . 7 mmol) がエタノール (50 ml) に溶解された。硫化ナトリウム九水和物 (8 . 4 g、35 . 1 mmol) が添加され、且つ次いで、水 (20 ml) が添加されて反応混合物を得て、これが 50 で一晩還流された。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、エタノールが減圧下での蒸留によって除去され、残渣が酢酸エチルによって 3 回抽出され、合わせた有機相が無水硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、且つ溶媒を減圧下で蒸留によって除去され化合物 16 e (3 . 1 g、黄色固体)、収率 : 92 . 3 % が得られた。

30

【 0156 】

MS m/z (ES) : 288 . 2 [M + 1]

ステップ 6 : 化合物 16 f の調製

化合物 16 e (3 . 1 g、10 . 8 mmol) がジクロロメタン (50 ml) に溶解された。NN - ジイソプロピルエチルアミン (3 . 5 g、27 . 1 mmol) が添加され、氷浴で冷却され、4 - クロロブチリルクロリド (2 . 3 g、16 . 2 mmol) が滴加されて反応混合物を得た。反応混合物を室温で一晩反応させた。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、水が反応溶液に添加され、これが分離され、且つ水で 3 回洗浄され、無水硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、且つ溶媒が減圧下で留去され化合物 16 f (3 . 6 g、黄色固体)、収率 : 85 . 2 % が得られた。

40

【 0157 】

MS m/z (ES) : 392 . 2 [M + 1]

ステップ 7 : 化合物 16 g の調製

化合物 16 f (3 . 6 g、9 . 2 mmol) がテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解

50

された。水素化ナトリウム (0.6 g、25 mmol) が氷浴下で少しずつ添加されて反応混合物を得た。次いで、反応混合物を室温で一晩反応させた。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、氷水が氷浴下で反応溶液に添加されて水素化ナトリウムをクエンチした。減圧下での蒸留によってテトラヒドロフランを除去した後、残渣がジクロロメタンで2回抽出され、合わせた有機相が無水硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、且つ溶媒が減圧下で留去された。残渣がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物 16 g (2.7 g、黄色固体)、収率：82.6% が得られた。

【0158】

MS m/z (ES) : 356.2 [M+1]

ステップ 8 : 化合物 16 h の調製

化合物 16 g (300 mg、0.84 mmol) がトルエン (10 ml) に溶解された。エチル [(4-メトキシフェニル)ヒドラジノ]クロロアセテート (258 mg、1.01 mmol) 及びトリエチルアミン (254 mg、2.5 mmol) が室温で添加されて反応混合物を得て、これが 120 で一晩還流された。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、トルエンが減圧下での蒸留によって除去された。残渣がジクロロメタン (20 ml) によって溶解された。トリフルオロ酢酸 (2 ml) が室温で添加されて反応混合物を得て、これが室温で一晩反応させられた。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物 16 h (320 mg、黄色固体)、収率：77.7% が得られた。

【0159】

MS m/z (ES) : 489.2 [M+1]

ステップ 9 : 1 - (4-メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [3-メチル - 4 - (2-オキソ - ピロリジン - 1-イル)フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド 16 の調製

化合物 16 h (320 mg、0.66 mmol) がメタノール (4 ml) に溶解された。アンモニア水 (2 ml) が添加されて反応混合物を得て、これが 70 で一晩還流された。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物 16 (220 mg、淡黄色固体)、収率：73.1% が得られた。

【0160】

MS m/z (ES) : 460.2 [M+1]

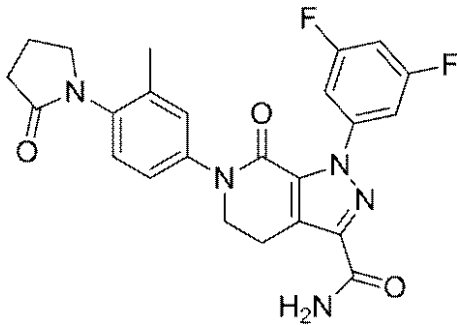
¹H NMR (400 MHz CDCl₃) 7.49 - 7.45 (m 2H) 7.23 (d J = 2.1 Hz 1H) 7.19 - 7.13 (m 2H) 6.95 - 6.91 (m 2H) 6.86 (br s 1H) 5.60 (br s 1H) 4.09 (t J = 6.7 Hz 2H) 3.82 (s 3H) 3.67 (t J = 7.0 Hz 2H) 3.37 (t J = 6.7 Hz 2H) 2.57 (t J = 8.1 Hz 2H) 2.25 - 2.18 (m 5H).

【0161】

実施例 17

: 1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [3-メチル - 4 - (2-オキソ - ピロリジン - 1-イル)フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミドの調製

【化17】

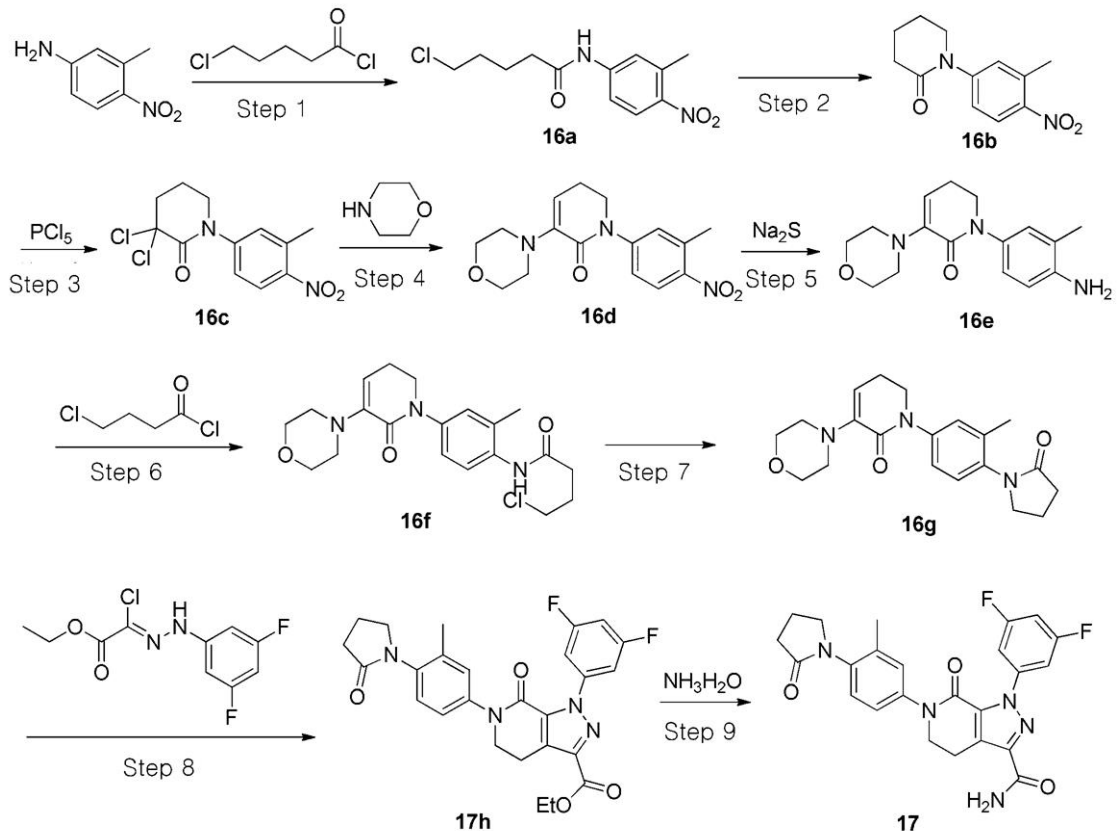


10

【0162】

調製スキームが以下に示される：

【化17-1】



20

30

【0163】

ステップ1が、実施例16のステップ1と同様に行われた；
 ステップ2が、実施例16のステップ2と同様に行われた；
 ステップ3が、実施例16のステップ3と同様に行われた；
 ステップ4が、実施例16のステップ4と同様に行われた；
 ステップ5が、実施例16のステップ5と同様に行われた；
 ステップ6が、実施例16のステップ6と同様に行われた；
 ステップ7が、実施例16のステップ7と同様に行われた；

40

【0164】

ステップ8：化合物17hの調製

化合物16g (300 mg、0.84 mmol) がトルエン (10 ml) に溶解された。エチル [(3,5-ジフルオロフェニル) ヒドラジノ] クロロアセテート (265 mg、1.01 mmol) 及びトリエチルアミン (254 mg、2.5 mmol) が室温で添加されて反応混合物を得て、これが120 °Cで一晩還流された。TLCが使用されて反応

50

進行を監視した。反応が完了された後、トルエンが減圧下での蒸留によって除去された。残渣がジクロロメタン(20 ml)によって溶解された。トリフルオロ酢酸(2 ml)が室温で添加されて反応混合物を得て、これが室温で一晩反応させられた。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物 17 h (342 mg、黄色固体)、収率：81.9%が得られた。

【0165】

MS m/z (ES) : 495.2 [M+1]

ステップ 9 : 1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [3 - メチル - 4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド 17 の調製

化合物 17 h (342 mg、0.69 mmol) がメタノール(4 ml)に溶解された。アンモニア水(3 ml)が添加されて反応混合物を得て、これが70 で一晩還流された。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物 17 (197 mg、淡黄色固体)、収率：61.2%が得られた。

【0166】

MS m/z (ES) : 466.2 [M+1]

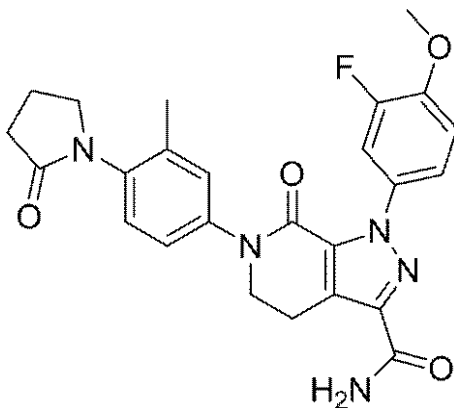
¹H NMR (400 MHz CDCl₃) 7.24 - 7.18 (m 5H) 6.90 - 6.84 (m 2H) 5.68 (br s 1H) 4.10 (t J = 6.7 Hz 2H) 3.70 (t J = 7.0 Hz 2H) 3.37 (t J = 6.7 Hz 2H) 2.58 (t J = 8.1 Hz 2H) 2.27 - 2.20 (m 5H).

【0167】

実施例 18

: 1 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [3 - メチル - 4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミドの調製

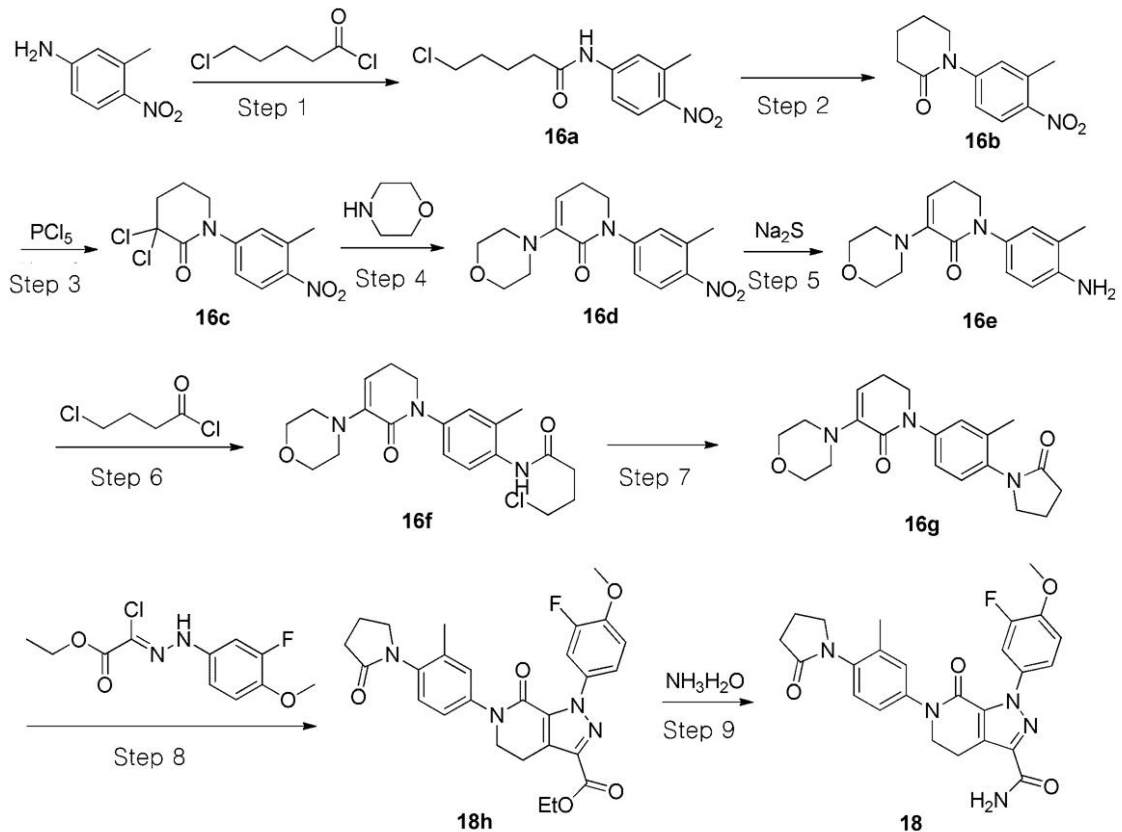
【化18】



【0168】

調製スキームが以下に示される：

【化18-1】



10

20

【0169】

ステップ1が、実施例16のステップ1と同様に行われた；
 ステップ2が、実施例16のステップ2と同様に行われた；
 ステップ3が、実施例16のステップ3と同様に行われた；
 ステップ4が、実施例16のステップ4と同様に行われた；
 ステップ5が、実施例16のステップ5と同様に行われた；
 ステップ6が、実施例16のステップ6と同様に行われた；
 ステップ7が、実施例16のステップ7と同様に行われた；

30

【0170】

ステップ8：化合物18hの調製

化合物16g (300mg、0.84mmol)がトルエン(10ml)に溶解された。エチル[(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ヒドラジノ]クロロアセテート(277mg、1.01mmol)及びトリエチルアミン(254mg、2.5mmol)が室温で添加されて反応混合物を得て、これが120℃で一晩還流された。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、トルエンが減圧下での蒸留によって除去された。残渣がジクロロメタン(20ml)によって溶解された。トリフルオロ酢酸(2ml)が室温で添加されて反応混合物を得て、これが室温で一晩反応させられた。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物18h(355mg、黄色固体)、収率：83.0%が得られた。

40

【0171】

MS m/z (ES) : 507.2 [M+1]

ステップ9：1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7-オキソ-6-[3-メチル-4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)フェニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキサミド18の調製

化合物18h(342mg、0.70mmol)がメタノール(4ml)に溶解された。アンモニア水(3ml)が添加されて反応混合物を得て、これが70℃で一晩還流され

50

た。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物18(209mg、淡黄色固体)、収率：62.4%が得られた。

【0172】

MS m/z (ES) : 478.2 [M+1]

^1H NMR (400MHz CDCl₃) 7.37 - 7.31 (m 2H) 7.23 - 7.15 (m 3H) 6.98 (t J = 8.7 Hz 1H) 6.84 (br s 1H) 5.64 (br s 1H) 4.09 (t J = 6.7 Hz 2H) 3.91 (s 3H) 3.68 (t J = 7.0 Hz 2H) 3.37 (t J = 6.7 Hz 2H) 2.57 (t J = 8.1 Hz 2H) 2.26 - 2.18 (m 5H).

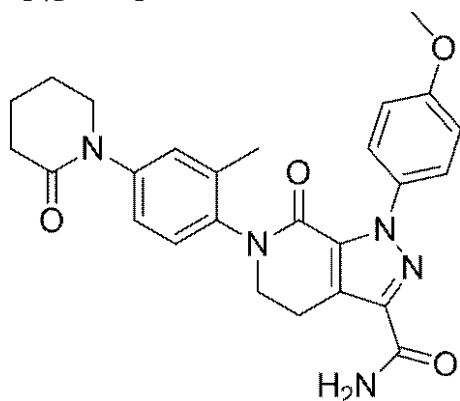
10

【0173】

実施例19

: 1-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ-6-[2-メチル-4-(2-オキソ-ピペリジン-1-イル)フェニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキサミドの調製

【化19】

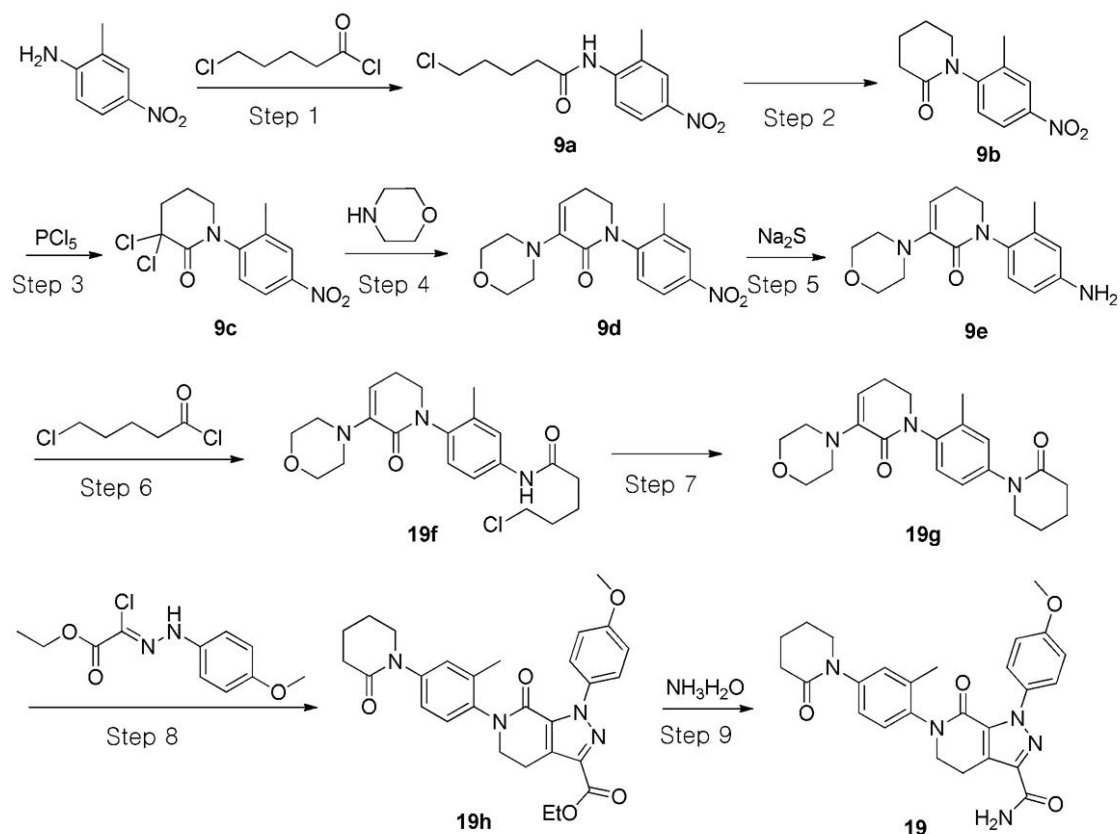


20

【0174】

調製スキームが以下に示される：

【化19-1】



10

20

【0175】

ステップ1が、実施例9のステップ1と同様に行われた；
 ステップ2が、実施例9のステップ2と同様に行われた；
 ステップ3が、実施例9のステップ3と同様に行われた；
 ステップ4が、実施例9のステップ4と同様に行われた；
 ステップ5が、実施例9のステップ5と同様に行われた；

【0176】

ステップ6：化合物19fの調製

化合物9e（4g、13.9mmol）がジクロロメタン（60ml）に溶解された。NN-ジイソプロピルエチルアミン（5.4g、41.8mmol）が添加され、氷浴で冷却され、5-クロロバレリルクロリド（3.24g、20.9mmol）が滴加されて反応混合物を得た。反応混合物を室温で一晩反応させた。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、水が反応溶液に添加され、これが分離され、且つ水で3回洗浄され、無水硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、且つ溶媒が減圧下で留去され化合物19f（5.5g、黄色固体）、収率：97.3%が得られた。

【0177】

MS m/z (ES) : 406.2 [M+1]

ステップ7：化合物19gの調製

化合物19f（5.5g、13.6mmol）がテトラヒドロフラン（80ml）に溶解された。水素化ナトリウム（0.80g、33.3mmol）が氷浴下で少しずつ添加されて反応混合物を得た。次いで、反応混合物を室温で一晩反応させた。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、氷水が反応溶液に添加されて水素化ナトリウムをクエンチした。減圧下での蒸留によってテトラヒドロフランを除去した後、残渣がジクロロメタンによって2回抽出され、合わせた有機相が無水硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、且つ溶媒が減圧下で留去された。残渣がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物19g（4.7g、黄色固体）、収率：94.0%が得られた。

【0178】

30

40

50

MS m/z (ES) : 370.2 [M+1]

ステップ8 : 化合物19hの調製

化合物19g (591mg、1.6mmol)がトルエン(20ml)に溶解された。エチル[(4-メトキシフェニル)ヒドラジノ]クロロアセテート(490mg、1.9mmol)及びトリエチルアミン(483mg、4.8mmol)が室温で添加されて反応混合物を得て、これが120で一晚還流された。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、トルエンが減圧下での蒸留によって除去された。残渣がジクロロメタン(40ml)によって溶解された。トリフルオロ酢酸(4ml)が室温で添加されて反応混合物を得て、これが室温で一晩反応させられた。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物19h(630mg、黄色固体)、収率:78.4%が得られた。

10

【0179】

MS m/z (ES) : 503.2 [M+1]

ステップ9 : 1-(4-メトキシフェニル)-7-オキソ-6-[2-メチル-4-(2-オキソ-ピペリジン-1-イル)フェニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキサミド19の調製

化合物19h(630mg、1.3mmol)がメタノール(10ml)に溶解された。アンモニア水(8ml)が添加されて反応混合物を得て、これが70で一晚還流された。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物19(406mg、淡黄色固体)、収率:68.4%が得られた。

20

【0180】

MS m/z (ES) : 474.2 [M+1]

^1H NMR (400MHz CDCl₃) 7.50 (d J = 8.9 Hz 2H) 7.21 - 7.10 (m 3H) 6.93 (d J = 8.9 Hz 2H) 6.87 (br s 1H) 5.60 (br s 1H) 4.10 - 4.04 (m 1H) 3.87 - 3.81 (m 4H) 3.58 - 3.56 (m 2H) 3.47 - 3.31 (m 2H) 2.56 - 2.53 (m 2H) 2.24 (s 3H) 1.93 - 1.91 (m 4H).

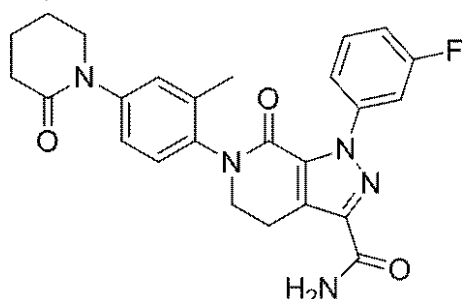
【0181】

実施例20

: 1-(3-フルオロフェニル)-7-オキソ-6-[2-メチル-4-(2-オキソ-ピペリジン-1-イル)フェニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキサミドの調製

30

【化20】

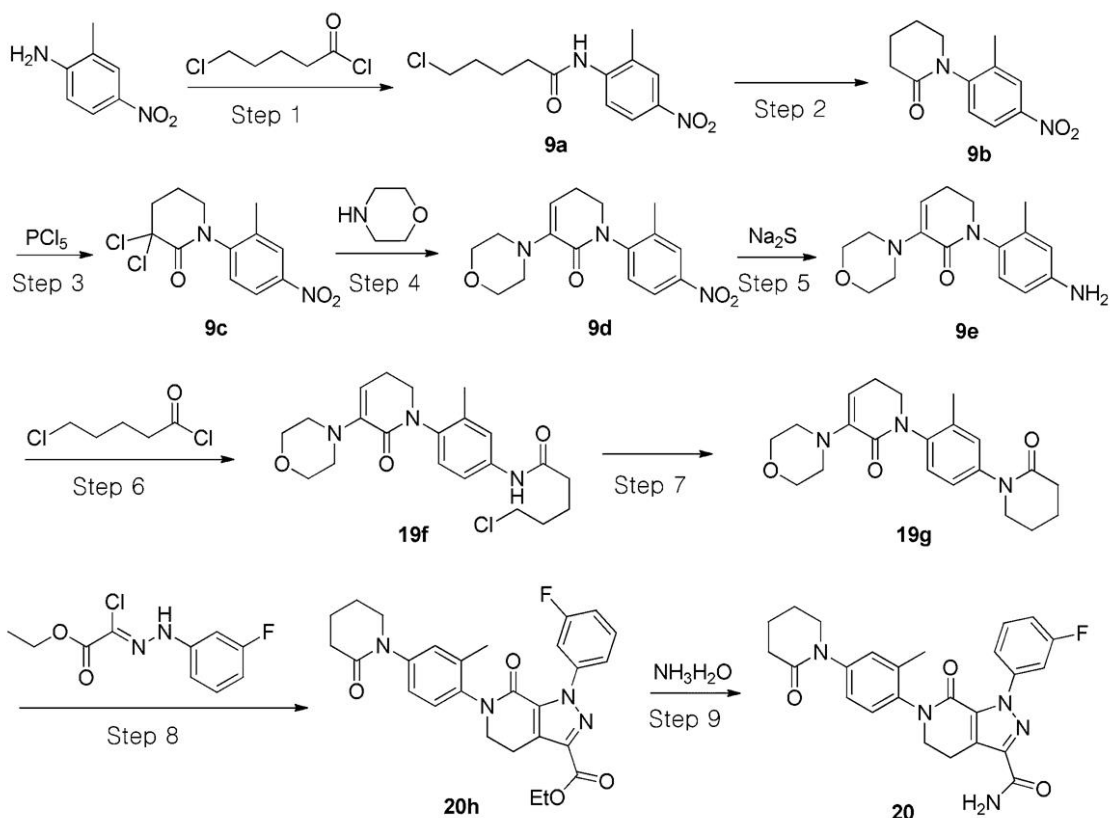


40

【0182】

調製スキームが以下に示される:

【化 20 - 1】



10

20

【0183】

ステップ1が、実施例9のステップ1と同様に行われた；
 ステップ2が、実施例9のステップ2と同様に行われた；
 ステップ3が、実施例9のステップ3と同様に行われた；
 ステップ4が、実施例9のステップ4と同様に行われた；
 ステップ5が、実施例9のステップ5と同様に行われた；
 ステップ6が、実施例19のステップ6と同様に行われた；
 ステップ7が、実施例19のステップ7と同様に行われた；

30

【0184】

ステップ8：化合物20hの調製

化合物19g（530mg、1.4mmol）がトルエン（20ml）に溶解された。エチル〔（3-フルオロフェニル）ヒドラジノ〕クロロアセテート（557mg、2.2mmol）及びトリエチルアミン（440mg、4.35mmol）が室温で添加されて反応混合物を得て、これが120℃で一晩還流された。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、トルエンが減圧下での蒸留によって除去された。残渣がジクロロメタン（20ml）によって溶解された。トリフルオロ酢酸（2ml）が室温で添加されて反応混合物を得て、これが室温で一晩反応させられた。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物20h（525mg、黄色固体）、収率：74.6%が得られた。

40

【0185】

MS m/z (ES) : 491.2 [M+1]

ステップ9：1-（3-フルオロフェニル）-7-オキソ-6-[2-メチル-4-（2-オキソ-ピペリジン-1-イル）フェニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ〔3,4-c〕ピリジン-3-カルボキサミド20の調製

化合物20h（525mg、1.1mmol）がメタノール（8ml）に溶解された。アンモニア水（6ml）が添加されて反応混合物を得て、これが70℃で一晩還流された。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムク

50

ロマトグラフィーによって精製され化合物 20 (321 mg、淡黄色固体)、収率：65.0% が得られた。

【0186】

MS m/z (ES) : 462.2 [M+1]

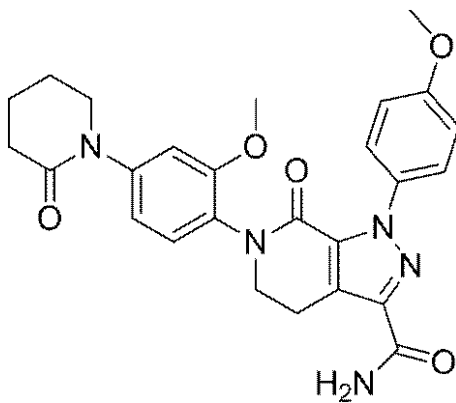
^1H NMR (400 MHz CDCl_3) 7.44 - 7.36 (m 3H) 7.22 - 7.10 (m 4H) 6.85 (br s 1H) 5.56 (br s 1H) 4.12 - 4.05 (m 1H) 3.89 - 3.83 (m 1H) 3.60 - 3.58 (m 2H) 3.48 - 3.30 (m 2H) 2.57 - 2.54 (m 2H) 2.25 (s 3H) 1.94 - 1.92 (m 4H).

【0187】

実施例 21

: 1 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [2 - メトキシ - 4 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミドの調製

【化 21】



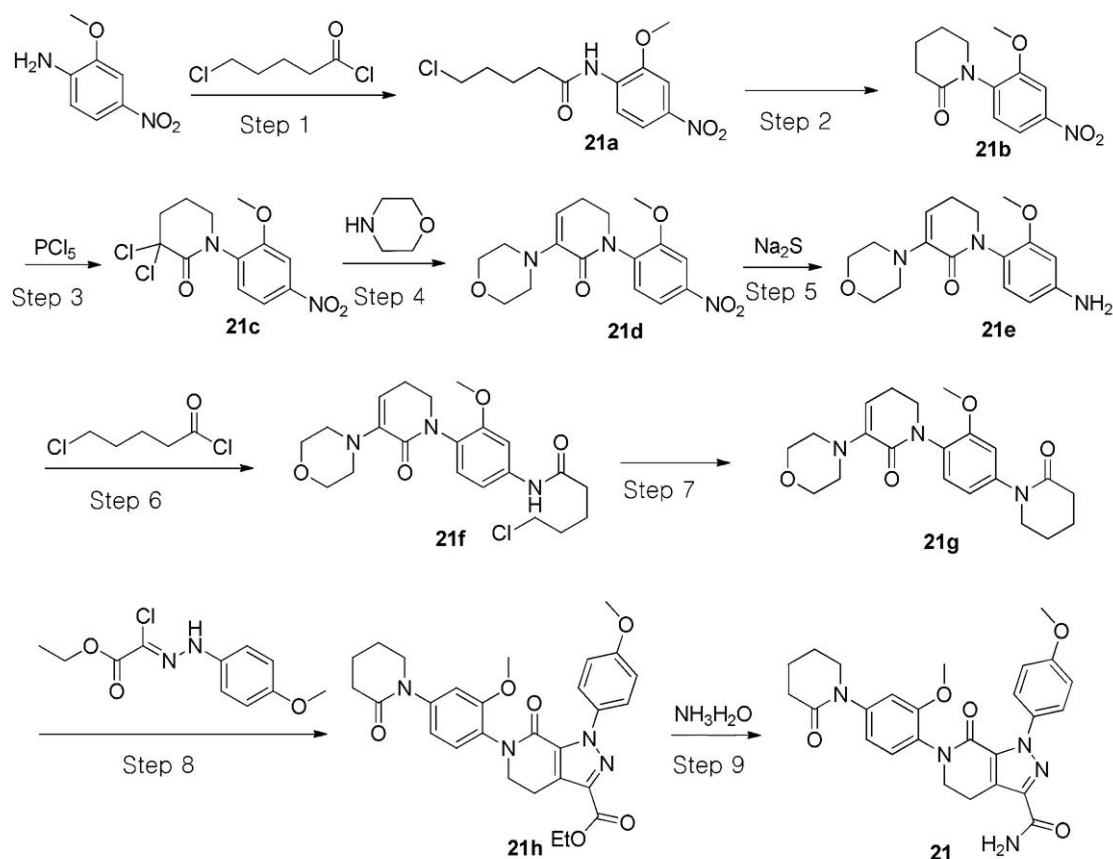
【0188】

調製スキームが以下に示される：

10

20

【化 2 1 - 1】



【 0 1 8 9 】

ステップ 1 : 化合物 2 1 a の調製

2 - メトキシ - 4 - ニトロアニリン (5 g 、 2 9 . 7 m m o l) がテトラヒドロフラン (5 0 m l) に溶解された。NN - ジイソプロピルエチルアミン (9 . 6 g 、 7 4 . 3 m m o l) が添加され、氷浴で 5 以下に冷却された。5 - クロロパレリルクロリド (5 . 5 8 g 、 3 6 . 0 m m o l) が滴加されて反応混合物を得た。反応混合物を室温で一晩反応させた。T L C が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、テトラヒドロフランが減圧下での蒸留によって除去され、残渣が酢酸エチルに溶解され、且つ水で 3 回洗浄され、無水硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、且つ溶媒が減圧下で留去されと化合物 2 1 a (7 . 6 g 、 黄色固体) 、収率 : 8 9 . 4 % が得られた。

30

【 0 1 9 0 】

M S m / z (E S) : 2 8 7 . 1 [M + 1]

ステップ 2 : 化合物 2 1 b の調製

化合物 2 1 a (7 . 6 g 、 2 6 . 5 m m o l) がテトラヒドロフラン (4 0 m l) に溶解された。水素化ナトリウム (1 . 4 2 g 、 5 9 . 2 m m o l) が氷浴下で少しずつ添加されて反応混合物を得た。次いで、反応混合物を室温で一晩反応させた。T L C が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、氷水が氷浴下で反応溶液に添加されて水素化ナトリウムをクエンチした。減圧下での蒸留によってテトラヒドロフランを除去した後、残渣が酢酸エチルによって 2 回抽出され、無水硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、且つ溶媒が減圧下で留去された。残渣がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物 2 1 b (6 . 2 g 、 茶色固体) 、収率 : 9 3 . 4 % が得られた。

40

【 0 1 9 1 】

M S m / z (E S) : 2 5 1 . 1 [M + 1]

ステップ 3 : 化合物 2 1 c の調製

化合物 2 1 b (6 . 2 g 、 2 4 . 8 m m o l) がジクロロメタン (1 8 0 m l) に溶解された。五塩化リン (1 5 . 5 g 、 7 4 . 4 m m o l) が氷浴下で少しずつ添加されて反

50

応混合物を得た。反応混合物が40で還流された。反応溶液がほとんど泡を生成しなくなったら、TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、氷水が氷浴下で反応混合物に添加されて五塩化リンをクエンチした。反応溶液が分離され、水で3回洗浄され、無水硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、且つ溶媒が減圧下での蒸留によって除去され化合物21c(7.5g、黄色固体)、収率：94.9%が得られた。

【0192】

MS m/z (ES) : 319.0321.0 [M+1]

ステップ4：化合物21dの調製

化合物21c(7.5g、23.5mmol)がモルホリン(30ml)に溶解されて反応混合物を得て、これが120で2時間還流され、TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、ほとんどのモルホリンが減圧下での蒸留によって除去され残渣が黄色固体として得られた。水が添加されて1時間攪拌することによって洗浄した。混合物が濾過され、且つ濾過ケーキが水によって3回洗浄され、且つ次いで、24時間風乾され化合物21d(7.2g、黄色固体)、収率：92.3%が得られた。

10

【0193】

MS m/z (ES) : 334.1 [M+1]

ステップ5：化合物21eの調製

化合物21d(7.2g、21.6mmol)がエタノール(90ml)に溶解された。硫化ナトリウム九水和物(10.4g、43.3mmol)が添加され、且つ次いで、水(30ml)が添加されて反応混合物を得て、これが50で一晩還流された。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、エタノールが減圧下での蒸留によって除去され、残渣が酢酸エチルによって3回抽出され、合わせた有機相が無水硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、且つ溶媒が減圧下で蒸留によって除去され化合物21e(5.3g、黄色固体)、収率：80.3%が得られた。

20

【0194】

MS m/z (ES) : 304.2 [M+1]

ステップ6：化合物21fの調製

化合物21e(1g、3.3mmol)がテトラヒドロフラン(50ml)に溶解された。NN-ジイソプロピルエチルアミン(1.1g、8.5mmol)が添加され、氷浴で冷却され、5-クロロバレリルクロリド(0.64g、4.1mmol)が滴加されて反応混合物を得た。反応混合物を室温で一晩反応させた。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、水が反応溶液に添加され、これが分離され、且つ水で3回洗浄され、無水硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、且つ溶媒が減圧下で除去され化合物21f(1.3g、黄色固体)、収率：92.8%が得られた。

30

【0195】

MS m/z (ES) : 422.2 [M+1]

ステップ7：化合物21gの調製

化合物21f(1.3g、3.1mmol)がテトラヒドロフラン(50ml)に溶解された。水素化ナトリウム(0.2g、8.3mmol)が氷浴下で少しずつ添加されて反応混合物を得た。次いで、反応混合物を室温で一晩反応させた。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、氷水が反応溶液に添加されて水素化ナトリウムをクエンチした。減圧下での蒸留によってテトラヒドロフランを除去した後、残渣がジクロロメタンによって2回抽出され、合わせた有機相が無水硫酸マグネシウム上で乾燥され、濾過され、且つ溶媒が減圧下で除去された。残渣がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物21g(1.05g、黄色固体)、収率：87.5%が得られた。

40

【0196】

MS m/z (ES) : 386.2 [M+1]

ステップ8：化合物21hの調製

化合物21g(309mg、0.8mmol)が酢酸エチル(10ml)に溶解された。エチル[(4-メトキシフェニル)ヒドラジノ]クロロアセテート(247mg、0.

50

96 mmol) 及びトリエチルアミン (252 mg、2.4 mmol) が室温で添加されて反応混合物を得て、これが80 で一晩還流された。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、4N HCl (1.6 ml) がゆっくり添加されて反応混合物を得て、これが室温で一晩反応させられた。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物 21h (311 mg、茶色固体)、収率：74.8% が得られた。

【0197】

MS m/z (ES) : 519.2 [M+1]

ステップ9 : 1 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [2 - メトキシ - 4 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド 21 の調製

化合物 21h (311 mg、0.6 mmol) がメタノール (6 ml) に溶解された。アンモニア水 (4 ml) が添加されて反応混合物を得て、これが55 で一晩還流された。TLCが使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物 21 (220 mg、白色粉末)、収率：75.0% が得られた。

【0198】

MS m/z (ES) : 490.2 [M+1]

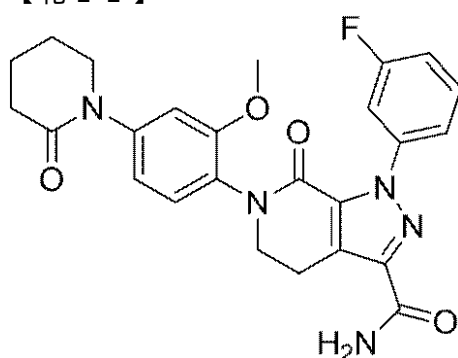
¹H NMR (400 MHz CDCl₃) 7.50 (d J = 8.9 Hz 2H) 7.25 (d J = 8.3 Hz 1H) 6.93 (d J = 9.0 Hz 2H) 6.88 - 6.86 (m 2H) 6.80 (dd J = 8.21.9 Hz 1H) 5.60 (br s 1H) 3.99 - 3.81 (m 8H) 3.60 - 3.58 (m 2H) 3.37 - 3.35 (m 2H) 2.57 - 2.54 (m 2H) 1.94 - 1.92 (m 4H).

【0199】

実施例 22

: 1 - (3 - フルオロフェニル) - 7 - オキソ - 6 - [2 - メトキシ - 4 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミドの調製

【化22】



【0200】

調製スキームが以下に示される：

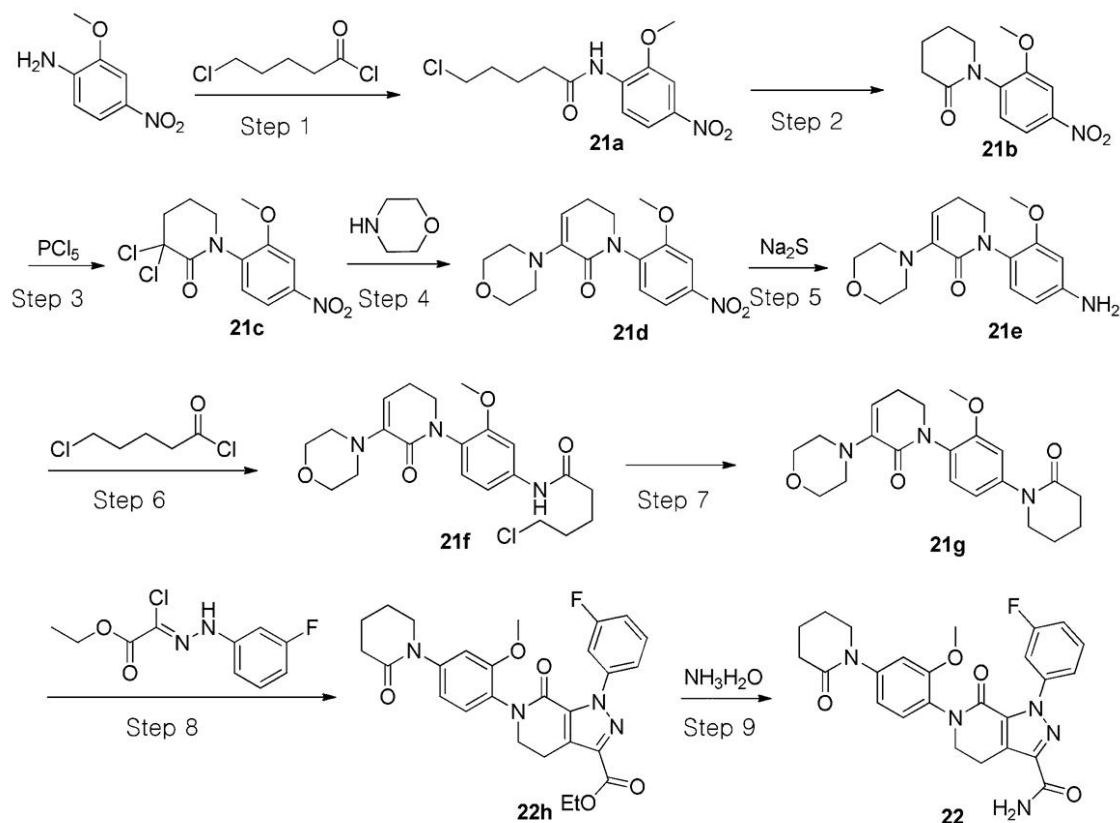
10

20

30

40

【化 2 2 - 1】



10

20

【 0 2 0 1】

ステップ 1 が、実施例 2 1 のステップ 1 と同様に行われた；
 ステップ 2 が、実施例 2 1 のステップ 2 と同様に行われた；
 ステップ 3 が、実施例 2 1 のステップ 3 と同様に行われた；
 ステップ 4 が、実施例 2 1 のステップ 4 と同様に行われた；
 ステップ 5 が、実施例 2 1 のステップ 5 と同様に行われた；
 ステップ 6 が、実施例 2 1 のステップ 6 と同様に行われた；
 ステップ 7 が、実施例 2 1 のステップ 7 と同様に行われた；

30

【 0 2 0 2】

ステップ 8：化合物 2 2 h の調製

化合物 2 1 g (309 mg、0.8 mmol) が酢酸エチル (10 ml) に溶解された。エチル [(3-フルオロフェニル)ヒドラジノ]クロロアセテート (235 mg、0.96 mmol) 及びトリエチルアミン (252 mg、2.4 mmol) が室温で添加されて反応混合物を得て、これが 80 で一晩還流された。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、4N HCl (1.6 ml) がゆっくり添加されて反応混合物を得て、これが室温で一晩反応させられた。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物 2 2 h (320 mg、茶色固体)、収率：78.8% が得られた。

40

【 0 2 0 3】

MS m/z (ES) : 507.2 [M+1]

ステップ 9：1-(3-フルオロフェニル)-7-オキソ-6-[2-メトキシ-4-(2-オキソ-ピペリジン-1-イル)フェニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキサミド 2 2 の調製

化合物 2 2 h (320 mg、0.6 mmol) がメタノール (6 ml) に溶解された。アンモニア水 (4 ml) が添加されて反応混合物を得て、これが 55 で一晩還流された。TLC が使用されて反応進行を監視した。反応が完了された後、反応混合物がカラムクロマトグラフィーによって精製され化合物 2 2 (190 mg、黄色固体)、収率：63.

50

0%が得られた。

【0204】

MS m/z (ES) : 478.2 [M+1]
¹H NMR (400 MHz CDCl₃) 7.45 - 7.42 (m 1H) 7.41 - 7.36 (m 2H) 7.26 (d J = 8.1 Hz 1H) 7.10 (t dd J = 8.22, 51.2 Hz 1H) 6.90 (d J = 2.1 Hz 1H) 6.86 (br s 1H) 6.82 (dd J = 8.32, 2 Hz 1H) 5.63 (br s 1H) 4.00 - 3.83 (m 5H) 3.62 - 3.59 (m 2H) 3.37 - 3.35 (m 2H) 2.56 (t J = 5.6 Hz 2H) 1.95 - 1.93 (m 4H).

【0205】

実験実施例 I : 健康なマウスの APTT に対する効果

1. 実験の目的 :

4つの凝固パラメータ(プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、トロンビン時間(TT)及びフィブリノーゲン(FIB)を含む)は、臨床検査項目の1つに属し、血栓性疾患検査にとって又は外科手術前に必要である。APTTは、内因性凝固系の状態が正常であるかそうでないかを主に反映する。したがって、APTT値は、本発明のこの試験において検出指標として使用される。本発明の実施例で調製された化合物の抗凝固効果が、マウスの APTT に対するその効果を通して評価された。

【0206】

2. 実験材料 :

2.1 試験された薬物 :

陽性薬物 : アピキサバン、Shanghai Haoyuan Chemical Technology Co. Ltd. より提供、白色固体、ロット番号 : HM - 038 - 13 - 20130427 ; 純度 : 99.67%。

【0207】

治験薬 : 実施例 2 の化合物、Synthetic Laboratory of Chengdu Easton Pharmaceutical Co. Ltd. より提供、淡黄色固体、ロット番号 : 20130628 ; 純度 : 99.32%。

【0208】

治験薬 : 実施例 3 の化合物、Synthetic Laboratory of Chengdu Easton Pharmaceutical Co. Ltd. より提供、淡黄色固体、ロット番号 : 20130710 ; 純度 : 99.29%。

【0209】

治験薬 : 実施例 4 の化合物、Synthetic Laboratory of Chengdu Easton Pharmaceutical Co. Ltd. より提供、淡黄色固体、ロット番号 : 20130717 ; 純度 : 99.60%。

【0210】

治験薬 : 実施例 6 の化合物、Synthetic Laboratory of Chengdu Easton Pharmaceutical Co. Ltd. より提供、淡黄色固体、ロット番号 : 20130717 ; 純度 : 97.56%。

【0211】

治験薬 : 実施例 8 の化合物、Synthetic Laboratory of Chengdu Easton Pharmaceutical Co. Ltd. より提供、淡黄色固体、ロット番号 : 20130718 ; 純度 : 97.28%。

【0212】

治験薬 : 実施例 9 の化合物、Synthetic Laboratory of Chengdu Easton Pharmaceutical Co. Ltd. より提供、淡黄色固体、ロット番号 : 20130719 ; 純度 : 99.22%。

【0213】

10

20

30

40

50

治験薬：実施例10の化合物、Synthetic Laboratory of Chengdu Easton Pharmaceutical Co. Ltd.より提供、淡黄色固体、ロット番号：20130719；純度：97.19%。

【0214】

治験薬：実施例13の化合物、Synthetic Laboratory of Chengdu Easton Pharmaceutical Co. Ltd.より提供、淡黄色固体、ロット番号：20130722；純度：98.27%。

【0215】

治験薬：実施例15の化合物、Synthetic Laboratory of Chengdu Easton Pharmaceutical Co. Ltd.より提供、淡黄色固体、ロット番号：20130723；純度：98.89%。

10

【0216】

治験薬：実施例16の化合物、Synthetic Laboratory of Chengdu Easton Pharmaceutical Co. Ltd.より提供、淡黄色固体、ロット番号：20130723；純度：99.45%。

【0217】

治験薬：実施例17の化合物、Synthetic Laboratory of Chengdu Easton Pharmaceutical Co. Ltd.より提供、淡黄色固体、ロット番号：20130726；純度：99.61%。

【0218】

20

治験薬：実施例18の化合物、Synthetic Laboratory of Chengdu Easton Pharmaceutical Co. Ltd.より提供、淡黄色固体、ロット番号：20130801；純度：98.62%。

【0219】

治験薬：実施例19の化合物、Synthetic Laboratory of Chengdu Easton Pharmaceutical Co. Ltd.より提供、淡黄色固体、ロット番号：20130807；純度：99.44%。

【0220】

治験薬：実施例20の化合物、Synthetic Laboratory of Chengdu Easton Pharmaceutical Co. Ltd.より提供、淡黄色固体、ロット番号：20130805；純度：97.78%。

30

【0221】

治験薬：実施例21の化合物、Synthetic Laboratory of Chengdu Easton Pharmaceutical Co. Ltd.より提供、白色固体、ロット番号：20130809；純度：99.77%。

【0222】

2.2 試験装置：

Sysmex CA7000自動凝固分析装置、Japan Sysmex Corporation製；

Roche C501自動生化学分析装置、Roche製；

40

眼科用ピンセット、胃管栄養針、乳鉢、真空採血管、注射器等。

【0223】

2.3 試験動物：

KMマウス、体重28～30g、雄、170匹のマウス、Chengdu Dashuo Biological Technology Co. Ltd.より提供；生産設備許可：SCXK(Chuan)2008-24。動物は購入された後に動物室に収容され、少なくとも3日間適応的に観察され、且つこれらの動物が検疫基準に認定されない限り、アッセイに使用された。

【0224】

3. 実験方法：

50

(1) グループ分け：マウスが表1にしたがってグループ分けされ、且つ試験された（各群10匹存在した）。

【0225】

【表1】

アッセイグループ分け及び投与レジメン

群	治験化合物	投与経路	薬物濃度 (mg/ml)	投与の体積 (ml/10g)	投与の投与量 (mg/kg)
対照群	生理食塩水	胃内	0.25	0.2	---
陽性群	アピキサバン	胃内	0.25	0.2	5
実施例2群	実施例2の化合物	胃内	0.25	0.2	5
実施例3群	実施例3の化合物	胃内	0.25	0.2	5
実施例4群	実施例4の化合物	胃内	0.25	0.2	5
実施例6群	実施例6の化合物	胃内	0.25	0.2	5
実施例8群	実施例8の化合物	胃内	0.25	0.2	5
実施例9群	実施例9の化合物	胃内	0.25	0.2	5
実施例10群	実施例10の化合物	胃内	0.25	0.2	5
実施例13群	実施例13の化合物	胃内	0.25	0.2	5
実施例15群	実施例15の化合物	胃内	0.25	0.2	5
実施例16群	実施例16の化合物	胃内	0.25	0.2	5
実施例17群	実施例17の化合物	胃内	0.25	0.2	5
実施例18群	実施例18の化合物	胃内	0.25	0.2	5
実施例19群	実施例19の化合物	胃内	0.25	0.2	5
実施例20群	実施例20の化合物	胃内	0.25	0.2	5
実施例21群	実施例21の化合物	胃内	0.25	0.2	5

10

20

【0226】

(2) APTTの測定：

各群のマウスは、対応する治験薬を投与された（対照群のマウスは生理食塩水を投与された）。投与後1時間で、血液が、マウス眼窩から、クエン酸ナトリウムを含有する0.5ml真空採血管に回収された。血液試料を回収した後、動物のAPTT値が測定された。

30

【0227】

4. 統計的手法：

エクセルが統計学に使用され、実験データが

【数1】

$$\bar{x} \pm SD$$

として表され、且つ両側T検定法が用いられて複数の群間の実験データを統計学的に比較した。

【0228】

5. 実験結果

40

【表 2】

マウスの A P T T に対する実施例の化合物の効果 ($\bar{x} \pm SD$)

群	動物の数	投与量 (m g / k g)	A P T T (秒)
対照群	10	—	17.66 ± 1.10
陽性群	10	5	21.46 ± 2.32**
実施例 2 群	10	5	24.50 ± 2.50*** Δ
実施例 3 群	10	5	27.81 ± 3.42*** $\Delta\Delta$
実施例 4 群	10	5	24.78 ± 2.64*** Δ
実施例 6 群	10	5	27.32 ± 3.12*** $\Delta\Delta$
実施例 8 群	10	5	27.82 ± 2.71*** $\Delta\Delta$
実施例 9 群	10	5	31.29 ± 2.80*** $\Delta\Delta$
実施例 10 群	10	5	24.67 ± 2.37*** Δ
実施例 13 群	10	5	24.78 ± 2.67*** Δ
実施例 15 群	10	5	27.97 ± 2.32*** $\Delta\Delta$
実施例 16 群	10	5	29.89 ± 2.72*** $\Delta\Delta$
実施例 17 群	10	5	30.79 ± 2.91*** $\Delta\Delta$
実施例 18 群	10	5	28.96 ± 2.42*** $\Delta\Delta$
実施例 19 群	10	5	26.73 ± 3.12*** $\Delta\Delta$
実施例 20 群	10	5	24.71 ± 3.20*** Δ
実施例 21 群	10	5	24.65 ± 2.18*** Δ

注：対照群と比較、* P < 0.05、** P < 0.01；

陽性群と比較、 Δ P < 0.05、 $\Delta\Delta$ P < 0.01。

【0229】

6. 結論

(1) 表 2 は、対照群と比べて、投与後 1 時間で、陽性群及び治験群の全ての A P T T 値が有意に増加されている (** P < 0.01) ことを示し、アピキサバン及び本発明の実施例の化合物が投与後 1 時間でマウスの A P T T 値を有意に増加させることができることを示している。

(2) 陽性群アピキサバンと比べて、投与後 1 時間で、実施例 2、実施例 4、実施例 10、実施例 13、実施例 20 及び実施例 21 群の化合物の A P T T 値は有意な差を有し (P < 0.05)、各実施例の化合物の抗凝固効果が陽性薬物アピキサバンより優れていることを示しており、実施例 3、実施例 6、実施例 8、実施例 9、実施例 15、実施例 16、実施例 17、実施例 18、実施例 19 群の抗凝固効果はより顕著であり (P < 0.01)、且つ同じ用量で陽性薬物アピキサバンより有意に優れている。

【0230】

実験実施例 2：健康なラットに対する薬物動態試験

1. 実験の目的：

S D ラットが試験動物として使用され、且つそれぞれ胃管栄養によって本発明の化合物を投与した後の異なる時点でラットの薬物濃度を測定するために、L C / M S / M S 法が適用された。本発明の化合物の薬物動態特性を評価するために、ラットに対する本発明の化合物の薬物動態挙動が試験された。

【0231】

2. 実験材料：

2.1 薬物：

陽性薬物：アピキサバン、Shanghai Haoyuan Chemical Technology Co. Ltd. より提供、白色固体、ロット番号：HM-038-13-20130427；純度：99.67%。

【0232】

治験薬：実施例 6 の化合物、Synthetic Laboratory of Ch

engdu Easton Pharmaceutical Co. Ltd. より提供、
淡黄色固体、ロット番号：20130717；純度：97.56%。

【0233】

治験薬：実施例8の化合物、Synthetic Laboratory of Chengdu Easton Pharmaceutical Co. Ltd. より提供、
淡黄色固体、ロット番号：20130718；純度：97.28%。

【0234】

治験薬：実施例9の化合物、Synthetic Laboratory of Chengdu Easton Pharmaceutical Co. Ltd. より提供、
淡黄色固体、ロット番号：20130719；純度：99.22%。

10

【0235】

治験薬：実施例15の化合物、Synthetic Laboratory of Chengdu Easton Pharmaceutical Co. Ltd. より提供、
淡黄色固体、ロット番号：20130723；純度：98.89%。

【0236】

治験薬：実施例16の化合物、Synthetic Laboratory of Chengdu Easton Pharmaceutical Co. Ltd. より提供、
淡黄色固体、ロット番号：20130723；純度：99.45%。

【0237】

治験薬：実施例17の化合物、Synthetic Laboratory of Chengdu Easton Pharmaceutical Co. Ltd. より提供、
淡黄色固体、ロット番号：20130726；純度：99.61%。

20

【0238】

治験薬：実施例18の化合物、Synthetic Laboratory of Chengdu Easton Pharmaceutical Co. Ltd. より提供、
淡黄色固体、ロット番号：20130801；純度：98.62%。

【0239】

2.2 試験装置：

Agilent 1100-AB API4000 LC/MS/MS、Agilent Technologies 製；

30

真空採血管、採血針、濾紙、注射器等。

【0240】

2.3 試験動物：

SDラット、体重180~220g、雄、40匹のラット、各群5匹のラット、Chengdu Dashuo Biological Technology Co. Ltd. より提供；生産設備許可：SCXK(Chuan)2008-24。動物は購入された後に動物室に収容され、少なくとも3日間適応的に観察され、且つこれらの動物が検疫基準に認定されない限り、アッセイに使用された。

【0241】

3. 実験方法：

40

3.1 グループ分け：ラットは表3にしたがってランダムにグループ分けされた（群間に有意な差はない）。

【表 3】

アッセイグループ分け及び投与レジメン

群	治験化合物	投与経路	薬物濃度 (mg/ml)	投与の体積 (ml/100g)	投与の投与量 (mg/kg)
陽性群	アピキサバン	胃内	1	1	10
実施例 6 群	実施例 6 の化合物	胃内	1	1	10
実施例 8 群	実施例 8 の化合物	胃内	1	1	10
実施例 9 群	実施例 9 の化合物	胃内	1	1	10
実施例 15 群	実施例 15 の化合物	胃内	1	1	10
実施例 16 群	実施例 16 の化合物	胃内	1	1	10
実施例 17 群	実施例 17 の化合物	胃内	1	1	10
実施例 18 群	実施例 18 の化合物	胃内	1	1	10

10

【0242】

3.2 血液試料の回収及び測定

各群のラットは胃管栄養によって表 3 による対応する治験薬を投与され、投与後 5 分、10 分、20 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、8 時間、10 時間、12 時間、24 時間で、血液 0.5 ml が、ヘパリンナトリウムを含有する真空採血管に採取され、且つ 5000 rpm で遠心分離されて血漿を得て、これが -20℃ で保管された。

【0243】

3.3 分析方法：

投与後の各時点で血漿 50 µL が採取され、次いで、アセトニトリル 150 µL が添加され、これが 1500 rpm でボルテックスに 2 分間供された。溶液が 15 分間遠心分離され (3500 r/min)、その後、上清 10 µL が HPLC/MS/MS によって分析された。

20

【0244】

4. 薬物動態パラメータの計算：

治験化合物の薬物動態挙動がコンパートメントモデル当てはめに供され、且つ DAS 2.0 ソフトウェアが使用されて主要な薬物動態パラメータを計算した。

【0245】

5. 実験結果

30

【表 4】

実施例の化合物の薬物動態パラメータ

群	C _{max} (µg/ml)	T _{max} (時間)	T _{1/2} (時間)	AUC _{0~24} (µg/ml・時間)
陽性群	6850	0.50	5.20	12871
実施例 6 群	7560	0.30	5.80	19760
実施例 8 群	7860	0.30	6.20	20140
実施例 9 群	9360	0.20	6.40	36447
実施例 15 群	8750	0.25	6.50	32430
実施例 16 群	9450	0.25	6.20	37653
実施例 17 群	9670	0.25	6.80	38560
実施例 18 群	8970	0.25	6.80	35480

40

【0246】

表 4 の試験結果から分かるように、陽性群と比べて、実施例 6 群、実施例 8 群、実施例 9 群、実施例 15 群、実施例 16 群、実施例 17 群及び実施例 18 群の化合物は、C_{max} (最大濃度)、T_{max} (最大濃度の時間)、T_{1/2} (排出半減期) 及び AUC (曲線下面積) においてアピキサバンより有意に優れており、アピキサバンと比べて、実施例 6、8、9、15、16、17 及び 18 で調製された化合物の薬物動態及び生物学的利用能が有意に改善されていることを示している。

50

【0247】

実験実施例3：本発明の化合物のヒトFXa阻害剤効果

1. 実験の目的：

ヒトFXaに対するそのIC₅₀値を測定するために、ヒトFXaに対する本発明の化合物の阻害効果が試験された。

【0248】

2. 実験材料：

2.1 薬物：

陽性薬物：アピキサバン、Shanghai Haoyuan Chemical Technology Co. Ltd. より提供、白色固体、ロット番号：HM-038__ 10
13-20130427；純度：99.67%。

【0249】

治験薬：実施例9の化合物、Synthetic Laboratory of Chengdu Easton Pharmaceutical Co. Ltd. より提供、淡黄色固体、ロット番号：20130719；純度：99.22%。

【0250】

治験薬：実施例15の化合物、Synthetic Laboratory of Chengdu Easton Pharmaceutical Co. Ltd. より提供、淡黄色固体、ロット番号：20130723；純度：98.89%。

【0251】

治験薬：実施例16の化合物、Synthetic Laboratory of Chengdu Easton Pharmaceutical Co. Ltd. より提供、淡黄色固体、ロット番号：20130723；純度：99.45%。

【0252】

治験薬：実施例17の化合物、Synthetic Laboratory of Chengdu Easton Pharmaceutical Co. Ltd. より提供、淡黄色固体、ロット番号：20130726；純度：99.61%。

【0253】

治験薬：実施例18の化合物、Synthetic Laboratory of Chengdu Easton Pharmaceutical Co. Ltd. より提供 30
、淡黄色固体、ロット番号：20130801；純度：98.62%。

【0254】

2.2 試験装置：

EnVision Multiple-tag 検出器 (Perkin Elmer Corporation)；

ヒトFXa酵素 (Sekisui Diagnostics、REF526)；

FXaアッセイ用の蛍光原基質 (American diagnostic、製品番号 222F)；

384 ウェルアッセイプレート (Corning、カタログ3573)；

緩衝液：20mM Tris-HCl、200mM NaCl、2.5mM CaCl 40
₂、pH8.0。

【0255】

2.3 実験方法：

(1) 使用前に、実施例の化合物及びアピキサバンがそれぞれDMSOに10mMまで溶解された；

(2) 10mMの各化合物が緩衝液で異なる濃度(40µM~0.00002048µM)まで数回にわたって5倍希釈された；

(3) 上記ステップ(2)による希釈溶液6µLが、384ウェルプレートの複数のウェルに添加され、最終体積を60µL、及び化合物の最終濃度を4µM~0.00002048µMにした； 50

(4) ヒトFXa酵素(2 nM) 30 μ Lが各ウェルに添加され、最終濃度は1 nMとした；

(5) ヒトFXa蛍光酵素基質(266.7 μ M) 24 μ Lが各ウェルに添加され、最終濃度は106.7 μ Mとした；

(6) プレートが5分間穏やかに振盪され、且つ次いで、光を避けて室温で30分間インキュベートされた。

(7) 蛍光シグナルが360/440 nmで読み取られ、阻害割合が測定され、且つX1fitソフトウェアの4 Parameter Logistic Modelが使用されてIC₅₀を計算した。

【0256】

3. 実験結果

【表5】

実施例の化合物のヒトFXa阻害効果

実施例	化合物	IC ₅₀ (nM)
実施例9	実施例9の化合物	0.078
実施例15	実施例15の化合物	0.124
実施例16	実施例16の化合物	0.023
実施例17	実施例17の化合物	0.015
実施例18	実施例18の化合物	0.091
陽性対照	アピキサバン	0.925

【0257】

実施例の化合物のヒトFXa阻害効果の表5から、陽性薬物アピキサバンと比べて、本発明の化合物が有意なFXa阻害活性を有することが分かる。

【0258】

上記試験結果は、本発明の実施例の化合物が有意なFXa阻害活性、凝固活性及び優れた薬物動態特性を示し、これが第Xa因子阻害剤を調製するために使用され得る、更に抗凝固薬を調製するために使用され得る、且つ尚更に血栓症又は塞栓症を予防又は治療するための医薬品を調製するために使用され得ることを示している。

【0259】

上記結果は、本発明の実施例の化合物が優れた抗凝固効果及び薬物動態挙動を示すことを示している。本発明の精神又は範囲を逸脱することなく、種々の修正及び変形が本発明の化合物、組成物及び方法になされ得るので、修正及び変形が請求項及びその同等な実施形態によって包含される範囲に入る限り、本発明の範囲がそこになされた種々の修正及び変形を包含することが当業者に明らかである。

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 43/00 1 1 1

(73)特許権者 519036846

ゼジアン ヤタイ ファーマシューティカル シーオー., エルティーディー.
中華人民共和国 ゼジアン プロヴァンス、シャオシン シティ、クーチャオ ディストリクト
、ユンジ ロード ナンバー . 1 1 5 2
No. 1 1 5 2 Yunji road, Keqiao district, Shaoxi
ng City, Zhejiang province China

(74)代理人 100115794

弁理士 今下 勝博

(74)代理人 100119677

弁理士 岡田 賢治

(72)発明者 ワン、イー

中華人民共和国 四川省 6 1 1 7 3 1、成都市、ハイ - テック ディストリクト、シユエン
アヴェニュー 8

(72)発明者 シアーン、ヨーンジョー

中華人民共和国 四川省 6 1 1 7 3 1、成都市、ハイ - テック ディストリクト、シユエン
アヴェニュー 8

(72)発明者 ツェン、グオドーン

中華人民共和国 四川省 6 1 1 7 3 1、成都市、ハイ - テック ディストリクト、シユエン
アヴェニュー 8

(72)発明者 ジャーン、ジーピー

中華人民共和国 四川省 6 1 1 7 3 1、成都市、ハイ - テック ディストリクト、シユエン
アヴェニュー 8

(72)発明者 ホワン、ローン

中華人民共和国 四川省 6 1 1 7 3 1、成都市、ハイ - テック ディストリクト、シユエン
アヴェニュー 8

(72)発明者 ジョウ、ニーン

中華人民共和国 四川省 6 1 1 7 3 1、成都市、ハイ - テック ディストリクト、シユエン
アヴェニュー 8

(72)発明者 リウ、ジアン

中華人民共和国 四川省 6 1 1 7 3 1、成都市、ハイ - テック ディストリクト、シユエン
アヴェニュー 8

(72)発明者 チャオ、ホウイ

中華人民共和国 四川省 6 1 1 7 3 1、成都市、ハイ - テック ディストリクト、シユエン
アヴェニュー 8

審査官 吉海 周

(56)参考文献 特表 2 0 0 5 - 5 0 7 8 8 9 (J P , A)

特表 2 0 0 9 - 5 0 4 7 4 6 (J P , A)

国際公開第 0 3 / 0 4 8 0 8 1 (W O , A 2)

中国特許出願公開第 1 0 3 3 4 2 7 0 4 (C N , A)

中国特許出願公開第 1 0 3 2 4 2 3 1 0 (C N , A)

(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)