(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7667778号
(P7667778)

(45)発行日　令和7年4月23日(2025.4.23)

(24)登録日　令和7年4月15日(2025.4.15)

(51)国際特許分類

Ｃ０７Ｄ　401/14　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	401/14	ＣＳＰ
Ｃ０７Ｄ　405/14　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	405/14	
Ｃ０７Ｄ　403/12　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	403/12	
Ａ６１Ｋ　31/5513(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/5513	
Ａ６１Ｋ　9/08　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	9/08	

ＦＩ

請求項の数　9　（全102頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-523558(P2022-523558)
(86)(22)出願日　令和2年10月22日(2020.10.22)
(65)公表番号　特表2022-553700(P2022-553700A)
(43)公表日　令和4年12月26日(2022.12.26)
(86)国際出願番号　PCT/GB2020/052658
(87)国際公開番号　WO2021/079121
(87)国際公開日　令和3年4月29日(2021.4.29)
審査請求日　令和5年10月12日(2023.10.12)
(31)優先権主張番号　1915273.5
(32)優先日　令和1年10月22日(2019.10.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)

(73)特許権者　593141953
ファイザー・インク
アメリカ合衆国　１０００１－２１９２
ニューヨーク州　ニューヨーク市　ハドソン・ブールバード・イースト　６６
(74)代理人　100133927
弁理士　四本　能尚
(74)代理人　100147186
弁理士　佐藤　眞紀
(74)代理人　100174447
弁理士　龍田　美幸
(74)代理人　100185960
弁理士　池田　理愛
(72)発明者　バレット、マシュー
イギリス国、エスジー１　２エフエックス
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）感染症を治療するためのベンゾジアゼピン誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

１－エチル－５－［２－フルオロ－６－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；

１－エチル－５－［６－（エチルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；

１－エチル－５－［２－フルオロ－６－（プロパン－２－イルアミノ）ピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；

１－エチル－５－［２－フルオロ－６－（シクロプロピルアミノ）ピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；

５－［６－（シクロブチルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－１－エチル－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；

１－エチル－５－［２－フルオロ－６－［（１－メチルシクロプロピル）アミノ］ピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；

５－［５－（シクロプロピルアミノ）－３－フルオロピリジン－２－イル］－１－エチル－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
１－エチル－５－［３－フルオロ－５－（プロパン－２－イルアミノ）ピリジン－２－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
１－エチル－５－［２－フルオロ－４－（プロパン－２－イルアミノ）フェニル］－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
１－エチル－５－［６－（エチルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－３－メチル－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－１－エチル－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－［５－（シクロプロピルアミノ）－３－フルオロピリジン－２－イル］－１－エチル－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
１－エチル－５－［５－（エチルアミノ）－３－フルオロピリジン－２－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
１－シクロプロピル－５－［６－（エチルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
１－シクロプロピル－５－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］－１－プロパン－２－イルピラゾール－４－カルボキサミド；
１－エチル－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］－５－［３－フルオロ－５－（プロパン－２－イルアミノ）ピリジン－２－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－１－（オキセタン－３－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－１－（オキセタン－３－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］－１－（オキサン－４－イル）ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］－１－（オキサン－４－イル）ピラゾール－４－カルボキサミド；
Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］－５－［２－フルオロ－６－（プロパン－２－イルアミノ）ピリジン－３－イル］－１－（オキサン－４－イル）ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－［２－フルオロ－６－（プロパン－２－イルアミノ）ピリジン－３－イル］－１－（

オキサン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－［６－（エチルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］－１－（オキサン－４－イル）ピラゾール－４－カルボキサミド；
３－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－１－エチル－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
３－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－１－エチル－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
１－エチル－３－［２－フルオロ－６－（プロピルアミノ）ピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
１－エチル－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］－３－［２－フルオロ－６－（プロピルアミノ）ピリジン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
３－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－１－（オキサン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
３－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］－１－（オキサン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド；
３－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド；
（３－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－１－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
３－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－１－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
３－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］－１－（オキセタン－３－イル）ピラゾール－４－カルボキサミド；
３－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－１－（オキセタン－３－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
１－エチル－５－（３－フルオロ－５－（メチルアミノ）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（（Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，４］ジアゼピン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド；

１－エチル－５－（５－（エチルアミノ）－３－フルオロピリジン－２－イル）－Ｎ－（（Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，４］ジアゼピン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－［６－（エチルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］－１－（オキセタン－３－イル）ピラゾール－４－カルボキサミド；
Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］－５－［２－フルオロ－６－（プロパン－２－イルアミノ）ピリジン－３－イル］－１－（オキセタン－３－イル）ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－［６－（エチルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－１－（オキサン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－（４－シクロプロピル－２－フルオロフェニル）－１－（オキサン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－（４－シクロプロピル－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］－１－（オキサン－４－イル）ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－（２－フルオロ－４－プロパン－２－イルフェニル）－１－（オキサン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－（４－エチル－２－フルオロフェニル）－１－（オキサン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－（４－エチル－２－フルオロフェニル）－１－（オキサン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－（５－シクロプロピル－２－フルオロピリジン－３－イル）－１－エチル－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－（６－シクロプロピル－２－フルオロピリジン－３－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］－１－（オキサン－４－イル）ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－（５－シクロプロピル－２－フルオロピリジン－３－イル）－１－（オキサン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－（５－シクロプロピル－２－フルオロピリジン－３－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］－１－（オキサン－４－イル）ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－（６－エチル－２－フルオロピリジン－３－イル）－１－（オキサン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－（６－エチル－２－フルオロピリジン－３－イル）－１－（オキサン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
３－エトキシ－１－エチル－５－（２－フルオロフェニル）－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
３－エトキシ－１－エチル－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル

－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］－５－（２－フルオロフェニル）ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－［６－（シクロプロピルアミノ）ピリジン－３－イル］－１－（オキサン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］－１－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピラゾール－４－カルボキサミド；
１－（オキサン－４－イル）－５－［６－（プロパン－２－イルアミノ）ピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－（４－エチル－２－フルオロフェニル）－１－（１－メチルピペリジン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２】
請求項１において定義される化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項３】
ＲＳＶ感染症の治療または予防に使用するための、請求項２において定義される医薬組成物。

【請求項４】
（ａ）請求項１において定義される化合物またはその薬学的に許容される塩；および
（ｂ）１つ以上のさらなる治療剤；
を含有する、ＲＳＶ感染症を患うまたは起こしやすい対象の治療における同時の、別個のまたは連続的な使用のための製品。

【請求項５】
さらなる治療剤が：
（ｉ）ＲＳＶヌクレオカプシド（Ｎ）－タンパク質阻害剤；
（ｉｉ）タンパク質阻害剤；
（ｉｉｉ）抗ＲＳＶモノクローナル抗体；
（ｉｖ）免疫調節性ｔｏｌｌ様受容体化合物；
（ｖ）呼吸器ウイルス抗ウイルス剤；並びに／または
（ｖｉ）抗炎症化合物
である、請求項４に記載の製品。

【請求項６】
請求項５において定義される１つ以上のさらなる治療剤と組み合わせて使用するための、請求項３において定義される医薬組成物

【請求項７】
（ａ）請求項１において定義される化合物またはその薬学的に許容される塩、および（ｂ）請求項５において定義される１つ以上のさらなる治療剤を、薬学的に許容される担体または希釈剤と一緒に含む、医薬組成物。

【請求項８】
請求項１において定義される薬学的に許容される塩を製造する方法であって、その方法が、請求項１において定義される化合物を適切な溶媒中で適切な酸で処理することを含む、方法。

【請求項９】
酸が塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、

コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸およびグルタミン酸から選択される、請求項８に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、ベンゾジアゼピン誘導体および呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）感染症を治療することまたは予防することにおけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【０００２】

発明の背景

ＲＳＶは、パラミクソウイルス科のマイナス一本鎖ＲＮＡウイルスである。ＲＳＶは、表面または手から手への移動を介して感染した人からの分泌物によって容易に伝染する。インフルエンザとは異なり、それは、小粒子エアロゾルによっては伝染しない。接種の成功の後、インキューベーション期間は４日と６日との間であり、その時間の間に、ウイルスは、感染細胞の未感染細胞との融合によっておよび壊死した上皮の腐肉形成によって、鼻咽頭から下気道に拡散する。幼児においては、増加した粘液分泌および浮腫と相まって、これは、粘膜の詰まりに至り、細気管支炎を示す遠位肺組織の過膨張および崩壊を引き起こし得る。低酸素症は、一般的であり、供給能力は、呼吸困難のために、しばしば損なわれる。ＲＳＶ肺炎においては、気道の炎症性湿潤は、単核細胞からなり、細気管支、気管支および肺胞を含んでより一般化される。ウイルス排出の期間および程度は、臨床兆候および疾患の重篤度と相関することが見出された。

【０００３】

ＲＳＶは、世界中で、幼児および小児における重篤な気道感染症の主な原因である。ＲＳＶ感染症について入院した多くの幼児はその他の点では健康であるが、最も高い罹患率および死亡率は、早産で生まれた者においておよび慢性の肺または心臓疾患を有する者について起こる。幼年期における重篤なＲＳＶ感染症は、数年間の再発性喘鳴に至り得、後の喘息の発症に関連している。

【０００４】

ＲＳＶはまた、高齢者における並びに免疫不全の子供および成人並びに慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）および鬱血性心不全（ＣＨＦ）を有する者における罹患率および死亡率の主要な原因である。

【０００５】

ＲＳＶは、季節的な発生率を有し；それは、高度に予測可能であり、両半球の冬において、欧州および北米においては９月から５月に起こり、１２月および１月にピークに達し、熱帯国においては年中起こり得る。それは２歳までの幼児および小児の＞９０％に影響を及ぼし、自然免疫は短命であるので；多くは、毎年再感染するであろう。インフルエンザでのように、高齢者においては、ＲＳＶは、１０％の関連する死亡率を有する約１０％の冬の入院を引き起こす。

【０００６】

現在の抗ＲＳＶ治療は、パリビズマブと呼ばれるＲＳＶに対するモノクローナル抗体の使用を含む。そのようなパリビズマブの使用は、治療的であるよりもむしろ予防的なＲＳＶの治療である。この抗体はしばしば効果的であるが、その使用は、早産児および高リスクの幼児に制限される。実際、その限定された有用性は、抗ＲＳＶ治療を必要とする多くの人々にとって利用できないことを意味する。従って、既存の抗ＲＳＶ治療に対する効果的な代替物についての緊急の必要性がある。

【０００７】

低分子もまた、ＲＳＶの阻害剤として提案されてきた。これらは、ベンズイミダゾールおよびベンゾジアゼピンを含む。例えば、サブマイクロモルの抗ＲＳＶ活性を有するベンゾジアゼピン化合物であるＲＳＶ６０４の発見および初期開発は、Ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂｉａｌ Ａｇｅｎｔｓ ａｎｄ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ，Ｓｅｐｔ． ２００７，３３

４６－３３５３（Ｃｈａｐｍａｎ　ｅｔ　ａｌ）中に記載されている。ＲＳＶのベンゾジアゼピン阻害剤はまた、ＷＯ２００４／０２６８４３およびＷＯ２００５／０８９７７０（Ａｒｒｏｗ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ　Ｌｉｍｉｔｅｄ）；ＷＯ２０１６／１６６５４６およびＷＯ２０１８／０３３７１４（Ｄｕｒｈａｍ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ）；並びにＷＯ２０１７／０１５４４９、ＷＯ２０１８／１２９２８７およびＷＯ２０１８／２２６８０１（Ｅｎａｎｔａ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．）を含む刊行物中に開示されている。

【０００８】

抗ＲＳＶ活性を有するさらなる化合物、特に強力な抗ウイルス活性および好ましい薬物動態特性の組合せを有する化合物を同定する必要性が存在する。

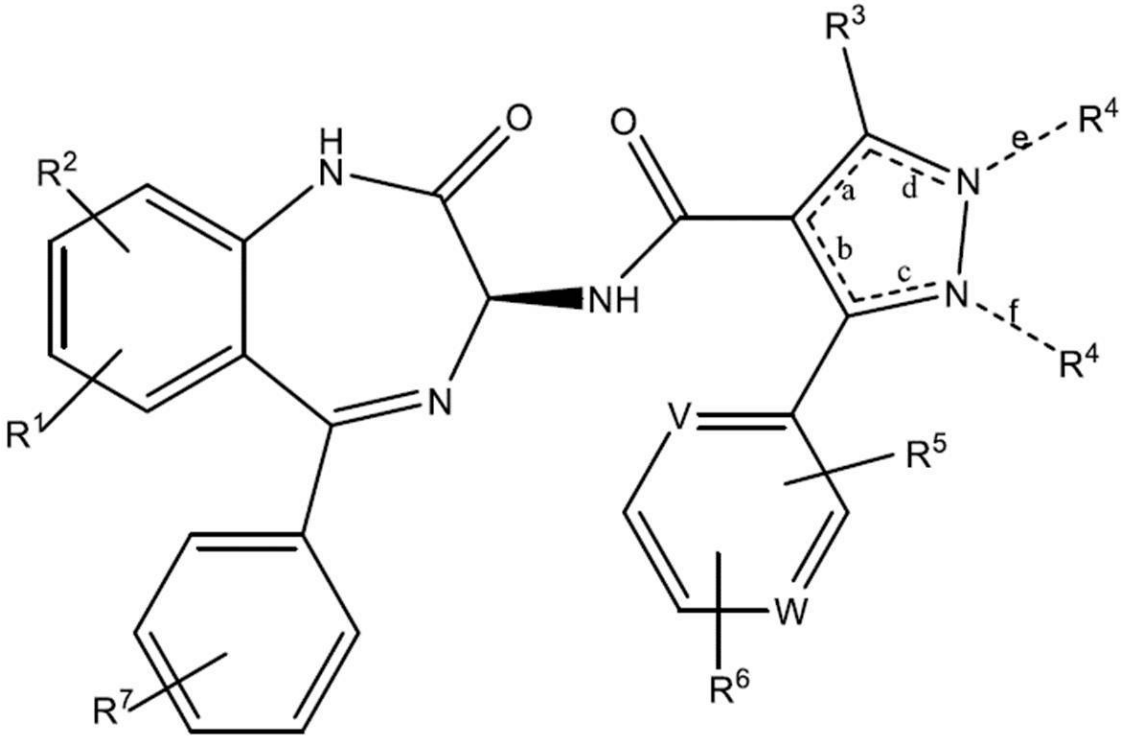
【発明の概要】

【０００９】

今や、新規な一連のベンゾジアゼピン誘導体が好ましい薬物動態および良好な溶解性とともに強力な抗ＲＳＶ活性を有することが見出された。従って、本発明は、式（Ｉ）：

【００１０】

【化１】



(I)

【００１１】

（式中：

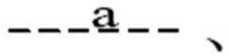
R^1およびR^2のそれぞれは、独立してＨまたはハロであり；

R^3は、Ｈ、C_1－C_6アルキル、－ＮＨR^8または－ＯＲ’であり；

（ｉ）

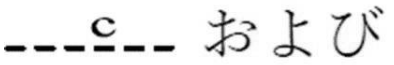
【００１２】

【化２】



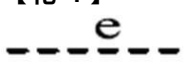
【００１３】

【化３】



【００１４】

【化４】

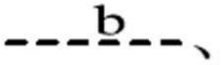


【００１５】

は、全て結合であり、

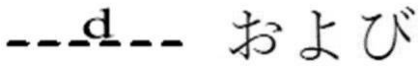
【００１６】

【化５】



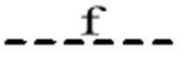
【００１７】

【化６】



【００１８】

【化７】

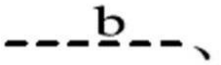


【００１９】

は、不在であるか；または

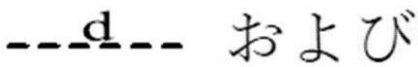
【００２０】

【化８】



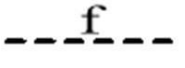
【００２１】

【化９】



【００２２】

【化１０】

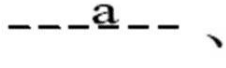


【００２３】

は、全て結合であり、

【００２４】

【化１１】



【００２５】

【化１２】



【００２６】
【化１３】



【００２７】
は、不在であるかのいずれかであり；
R^4は、ＨまたはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキルおよび４から１０員のヘテロシクリルから選択される基であり、該基は、非置換であるかまたは置換されており；
R^5は、Ｈまたはハロであり；
R^6は、－ＯR^8、－ＮR^8R^9または－R^8であり；
R^7は、Ｈまたはハロであり；
R^8およびR^9のそれぞれは、独立してＨまたはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキルおよび４から１０員のヘテロシクリルから選択される基であり、該基は、非置換であるかまたは置換されており；
Ｒ’は、ＨまたはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり；
ＶおよびＷの一方は、ＣＨであり、他方は、ＮまたはＣＨである）
のベンゾジアゼピニルピラゾール；またはその薬学的に許容される塩である化合物を提供する。

【発明を実施するための形態】
【００２８】
発明の詳細な説明
本明細書において定義される任意の基、環、置換基または部分が置換されているとき、それは、典型的には、以下で定義されるＱにより置換されている。
【００２９】
Ｃ$_{1-6}$アルキル基または部分は、直鎖または分枝状である。Ｃ$_{1-6}$アルキル基は、典型的には、Ｃ$_{1-4}$アルキル基、またはＣ$_{4-6}$アルキル基である。Ｃ$_{1-6}$アルキル基および部分の例は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｉ－ブチル、ｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｉ－ペンチル（すなわち３－メチルブタ－１－イル）、ｔ－ペンチル（すなわち２－メチルブタ－２－イル）、ネオペンチル（すなわち２，２－ジメチルプロパン－１－イル）、ｎ－ヘキシル、ｉ－ヘキシル（すなわち４－メチルペンタン－１－イル）、ｔ－ヘキシル（すなわち３－メチルペンタン－３－イル）およびネオペンチル（すなわち３，３－ジメチルブタン－１－イル）を含む。疑いの回避のために、基中に２つのアルキル部分が存在する場合、該アルキル部分は、同じであり得または異なり得る。Ｃ$_{1-6}$アルキル基は、非置換であるかまたは、典型的には、以下で定義される１つ以上の基Ｑにより置換されている。例えば、Ｃ$_{1-6}$アルキル基は、非置換であるかまたは以下で定義される１つ、２つ若しくは３つの基Ｑにより置換されている。
【００３０】
Ｑは、ハロ、ニトロ、－ＣＮ、ＯＨ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルチオ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルコキシ、－ＣＯ$_2$Ｒ’、－ＮR_2’、－ＳＲ’、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ’、－Ｓ（＝O_2）Ｒ’、Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、５から１０員のヘテロシクリル、５から１２員のアリールまたは５から１２員のヘテロアリールであり、ここで、各Ｒ’は、独立してＨ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５から１０員のヘテロシクリル、Ｃ$_{6-10}$アルールおよび５から１０員のヘテロアリールから選択される。疑いの回避のために、これらの定義におけるアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール部分は、それ自身は典型的には非置換である。

【００３１】
Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基は、直鎖または分枝状である。それは、典型的にはＣ$_{1-4}$アルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ｉ－プロポキシ、ｎ－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシまたはｔｅｒｔ－ブトキシ基である。Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基は、非置換であるかまたは、典型的には、上記で定義した１つ以上の基Ｑにより置換されている。
【００３２】
Ｃ$_{1-6}$アルキルチオ基は、直鎖または分岐状である。それは、典型的にはＣ$_{1-4}$アルキルチオ基、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ｉ－プロピルチオ、ｎ－プロピルチオ、ｎ－ブチルチオ、ｓｅｃ－ブチルチオまたはｔｅｒｔ－ブチルチオ基である。Ｃ$_{1-6}$アルキルチオ基は、非置換であるかまたは、典型的には、上記で定義した１つ以上の基Ｑにより置換されている。
【００３３】
ハロゲンまたはハロ基は、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＩである。典型的には、それは、ＦまたはＣｌである。ハロゲンにより置換されたＣ$_{1-6}$アルキル基は、「Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル」と示され得、これは、１つ以上の水素がハロにより置き換えられている上記で定義したＣ$_{1-6}$アルキル基を意味する。同様に、ハロゲンにより置換されたＣ$_{1-6}$アルコキシ基は、「Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ」と示され得、これは、１つ以上の水素がハロにより置き換えられている上記で定義したＣ$_{1-6}$アルコキシ基を意味する。典型的には、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキルまたはＣ$_{1-6}$ハロアルコキシは、１つ、２つまたは３つの前記ハロゲン原子により置換されている。ハロアルキルおよびハロアルコキシ基は、－ＣＸ$_3$および－ＯＣＸ$_3$（式中、Ｘは、ハロゲンである）などのパーハロアルキルおよびパーハロアルコキシ基、例えば－ＣＦ$_3$－　ＣＣｌ$_3$　－ＯＣＦ$_3$および－ＯＣＣｌ$_3$を含む。
【００３４】
Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル基は、１つ以上のＯＨ基により置換された、上記で定義したＣ$_{1-6}$アルキル基である。典型的には、それは、１つ、２つまたは３つのＯＨ基により置換されている。好ましくは、それは、単一のＯＨ基により置換されている。
【００３５】
Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール基は、６から１０個の炭素原子を含有する芳香族炭素環式基である。それは、単環式または芳香環が別の芳香族炭素環に縮合している縮合二環式環系である。Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール基の例は、フェニルおよびナフチルを含む。置換されているとき、アリール基は、典型的には、上記で定義した基Ｑにより、例えば上記で定義した基Ｑから選択される１つ、２つまたは３つの基により置換されている。より具体的には、置換フェニル基などの置換アリール基は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、ハロ、－ＯＲ^{8}および－Ｎ（Ｒ^8）$_2$から選択される１つまたは２つの基により置換されており、ここで、Ｒ^{8}は、ＨまたはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、２つ存在するときは各Ｒ^{8}は同じであるかまたは異なっている。
【００３６】
Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル基は、３から１０個の炭素原子を有する飽和炭化水素環である。Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル基は、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルなどのＣ$_3$－Ｃ$_7$シクロアルキルであり得る。典型的には、それは、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、またはＣ$_4$－Ｃ$_6$シクロアルキル、例えばシクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。１つの実施態様においては、それは、シクロブチルである。Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル基は、非置換であるかまたは、典型的には、１つ以上の上記で定義した基Ｑにより置換されている。
４から１０員のヘテロアリール基または部分は、Ｏ、ＮおよびＳから選択される１つ、２つ、３つ、または４つのヘテロ原子を含有する４から１０員の芳香族複素環基である。それは、単環式または二環式である。典型的には、それは、１つのＮ原子およびＯ、ＳおよびＮから選択される０、１、２または３個の追加のヘテロ原子を含有する。それは、例えば、単環式の５から７員のヘテロアリール基、例えば５または６員のＮ含有ヘテロアリール基であり得る。例は、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、フラニ

ル、チエニル、ピラゾリジニル、ピロリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリルおよびピラゾリル基を含む。フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピリジルおよびピリミジニル基が、好ましい。それは、あるいは、二環式ヘテロアリール基、例えば８から１０員の二環式ヘテロアリール基であり得る。例は、キノリル、イソキノリル、キナゾリル、キノキサリニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、イミダゾピリダジニル、ピロロピリジニル、ピラゾロピリミジニルおよびピロロピリミジニルを含む。置換されているとき、ヘテロアリール基（単環式のまたは二環式の）は、典型的には、C_{1-4}アルキル基および上記で定義した基Ｑから選択される１つ以上、例えば１つ、２つまたは３つの基により置換されている。

【００３７】

４から１０員のヘテロシクリル基は、５から１０個の炭素原子および少なくとも１つの、Ｎ、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、SO_2およびＣＯから選択される原子または基、より典型的にはＮまたはＯを含有する、単環式または二環式の非芳香族の飽和または不飽和環系である。環系が二環式であるとき、１つの環は飽和であり得、１つの環は不飽和であり得る。典型的には、それは、環中の炭素原子の１つ、２つまたは３つがＯ、Ｓ、SO_2、ＣＯおよびＮＨから選択される原子または基で置き換えられた、C_{4-10}環系である。より典型的には、それは、単環式環、好ましくは単環式C_4－C_6環である。例は、ピペリジル、ピペリジン－２，６－ジオニル、ピペリジン－２－オニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、Ｓ，Ｓ－ジオキソチオモルホリニル、１，３－ジオキソラニル、ピロリジニル、イミダゾール－２－オニル、ピロリジン－２－オニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニル部分を含む。

【００３８】

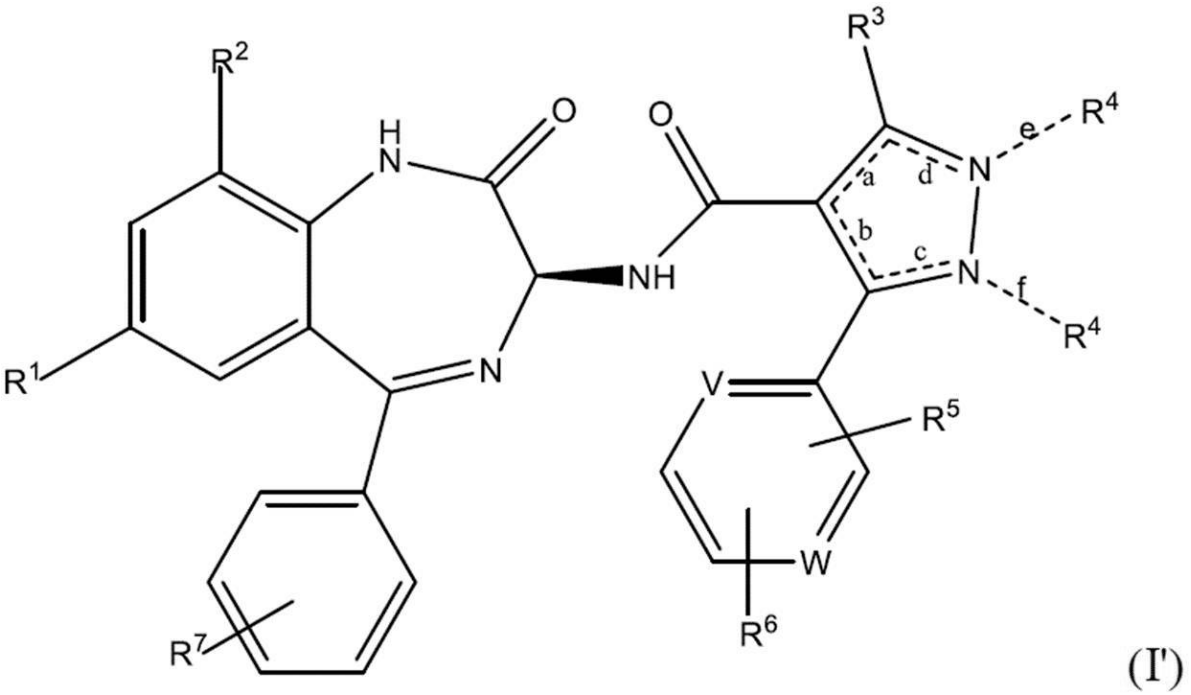
疑いの回避のために、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル基の上記定義は、環中に存在し得る「Ｎ」原子に言及するが、任意のそのようなＮ原子は、単結合を介してその隣接する環原子のそれぞれに付着する場合、プロトン化されるであろう（または上記で定義した置換基を有するであろう）ことが、熟練した化学者に明らかであろう。そのようなプロトン化形態は、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル基の本定義内に包含される。

【００３９】

上記で定義した式（Ｉ）の一つの実施態様においては、R^2は、ベンゾジアゼピニル環系の９位のハロ置換基、特にＦである。そのような化合物の例は、以下の式（Ｉ’）：

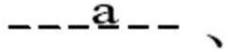
【００４０】

【化１４】



(I')

【００４１】
（式中、Ｒ１は、Ｈまたはハロであり、Ｒ２は、Ｈまたはハロであり、残りの基および変数は、式（Ｉ）について上記で定義したとおりである）のものである。典型的には、Ｒ１は、ＨまたはＦであり、Ｒ２は、ＨまたはＦである。例えば、Ｒ１は、ＨまたはＦであり、Ｒ２は、Ｆである。
【００４２】
式（Ｉ）の一つの実施態様においては、
【００４３】
【化１５】



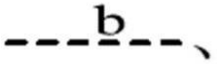
【００４４】
【化１６】



【００４５】
【化１７】

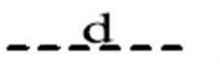


【００４６】
は、全て結合であり、
【００４７】
【化１８】



【００４８】

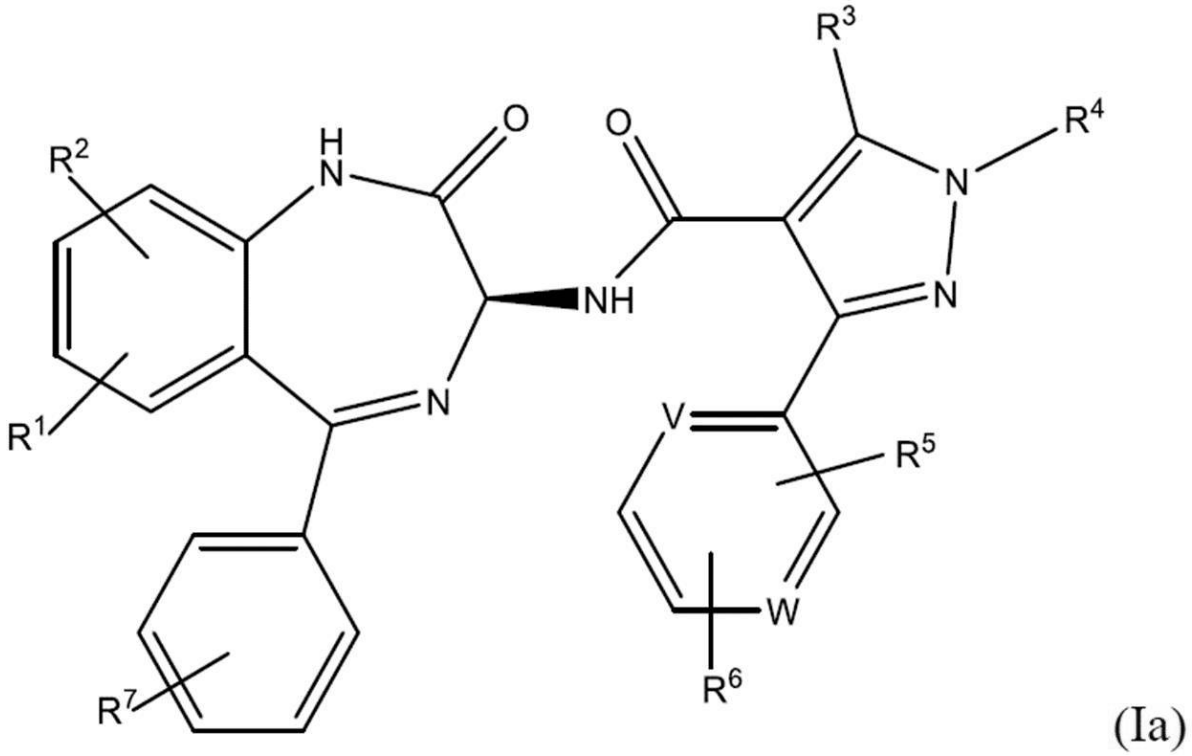
【化１９】



【００４９】
【化２０】

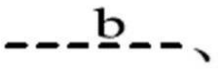


【００５０】
は、不在である。そのような化合物は、以下の式（Ｉａ）：
【００５１】
【化２１】

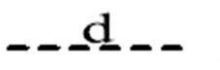


(Ia)

【００５２】
（式中、全ての基および変数は、式（Ｉ）または（Ｉ’）について上記で定義したとおりである）を有する。
【００５３】
式（Ｉ）の別の実施態様においては、
【００５４】
【化２２】

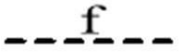


【００５５】
【化２３】



【００５６】

【化２４】

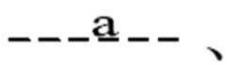


【００５７】

は、全て結合であり、

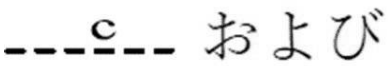
【００５８】

【化２５】



【００５９】

【化２６】



【００６０】

【化２７】

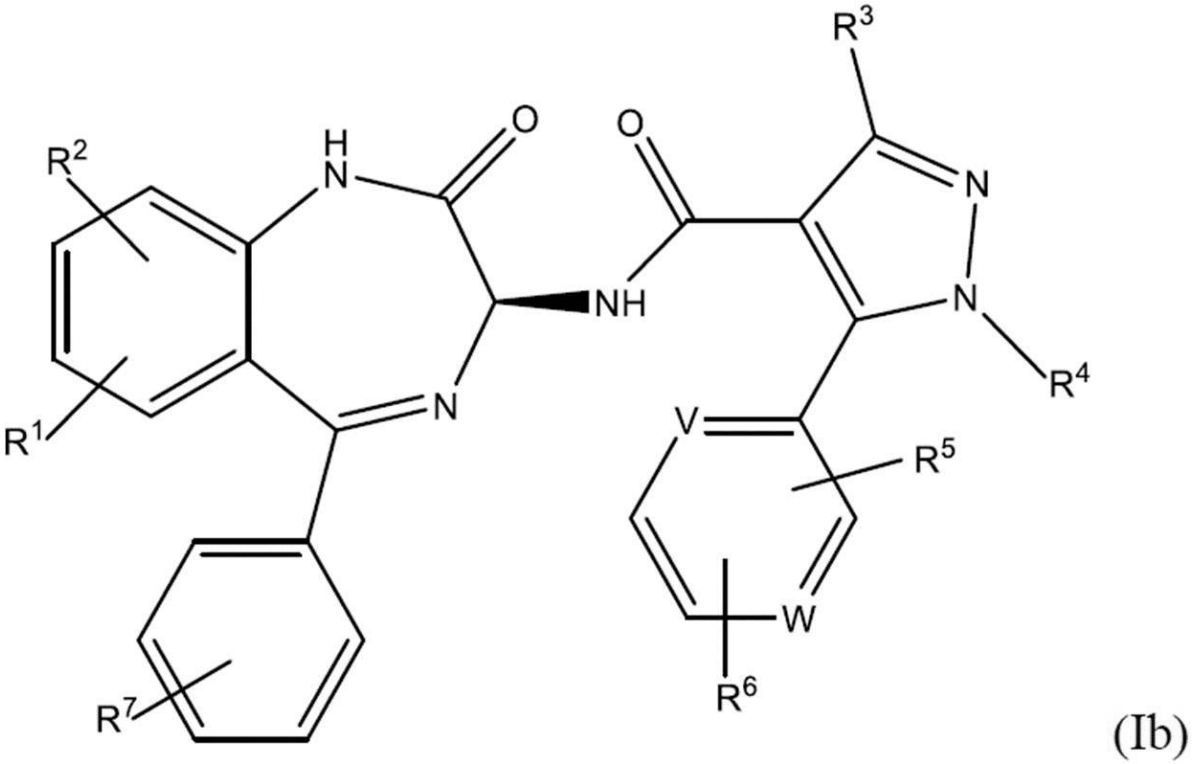


【００６１】

は、不在である。そのような化合物は、以下の式（Ｉｂ）：

【００６２】

【化２８】



(Ib)

【００６３】

（式中、全ての基および変数は、式（Ｉ）または（Ｉ’）について上記で定義したとおりである）を有する。

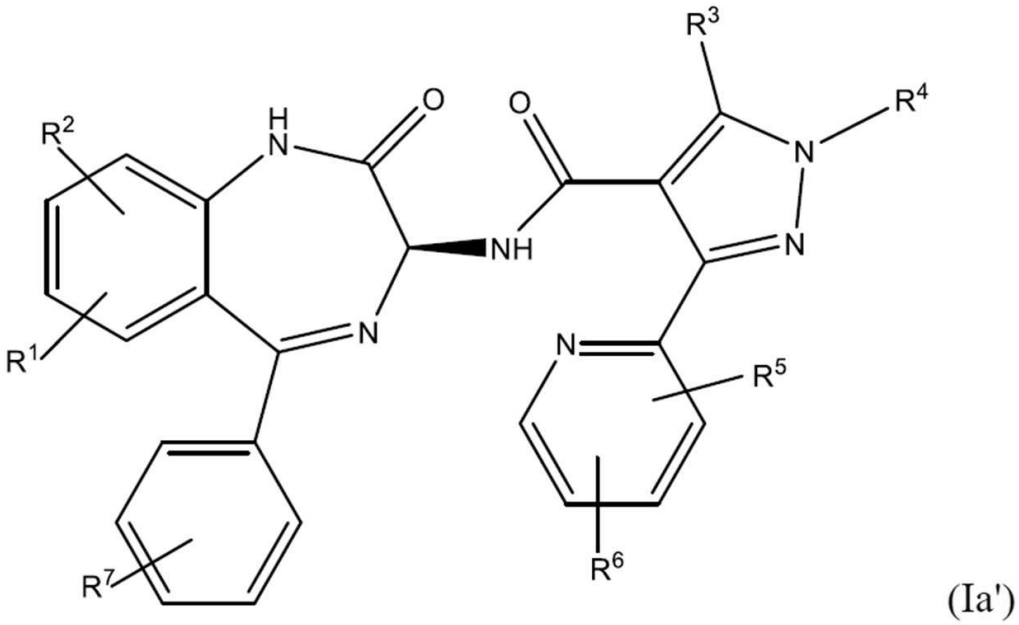
【００６４】

上記の式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）および（Ｉｂ）の一つの実施態様においては、Ｖは

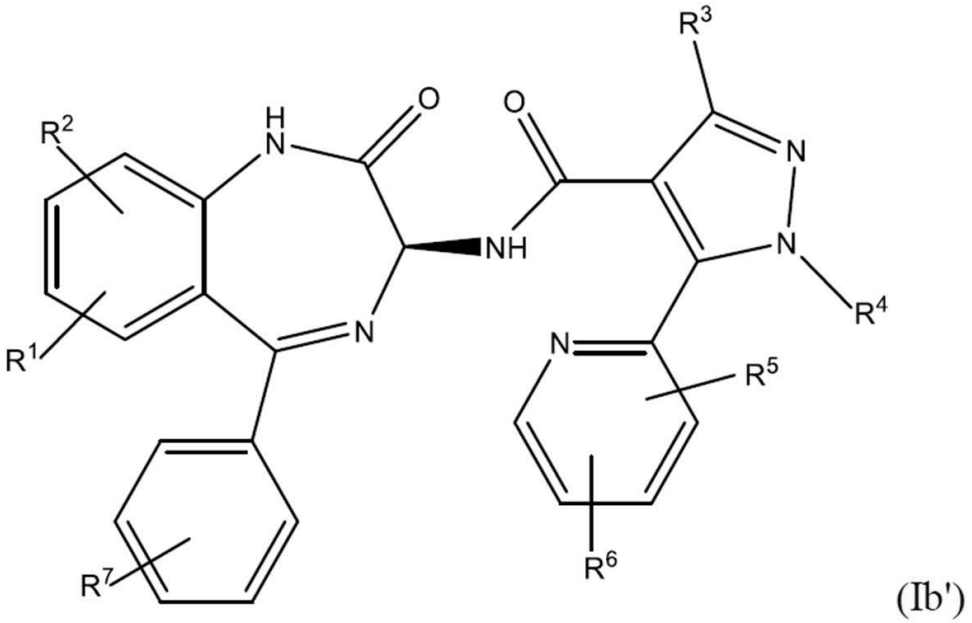
、Ｎであり、Ｗは、ＣＨである。そのような構造の例は、以下の式（Ｉａ’）および（Ｉｂ’）：

【００６５】

【化２９】



(Ia')



(Ib')

【００６６】

のベンゾジアゼピニルピラゾールを含む。

【００６７】

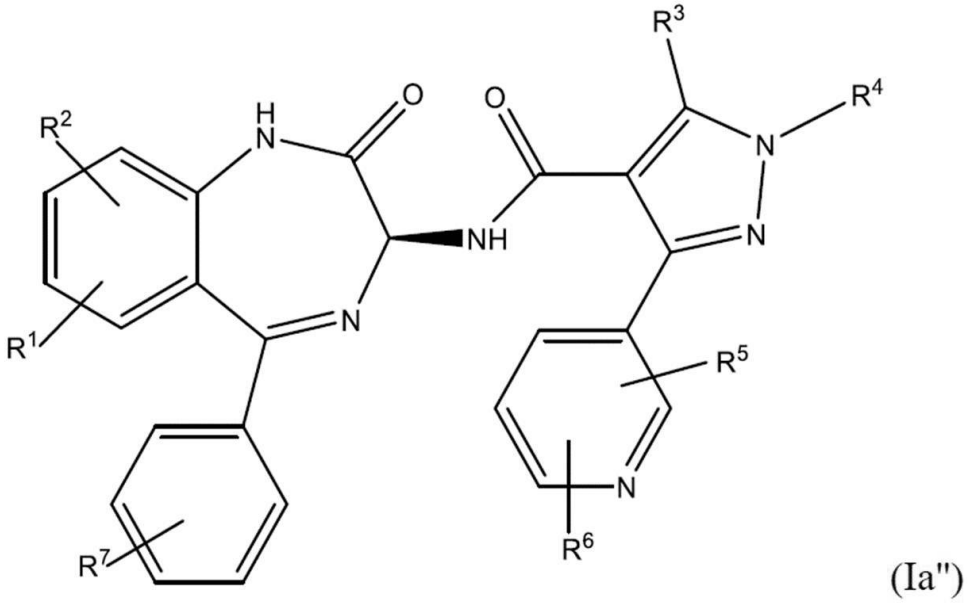
式（Ｉａ’）および（Ｉｂ’）において、R^1からR^7のそれぞれは、式（Ｉ）または（Ｉ’）について上記で定義したとおりである。

【００６８】

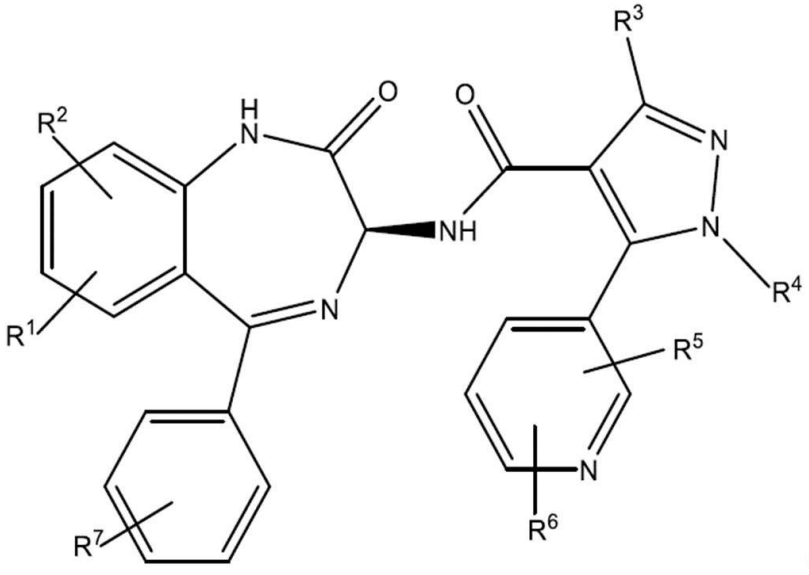
上記の式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）および（Ｉｂ）の別の実施態様においては、Ｖは、ＣＨであり、Ｗは、Ｎである。そのような構造の例は、以下の式（Ｉａ’’）および（Ｉｂ’’）：

【００６９】

【化３０】



(Ia")



(Ib")

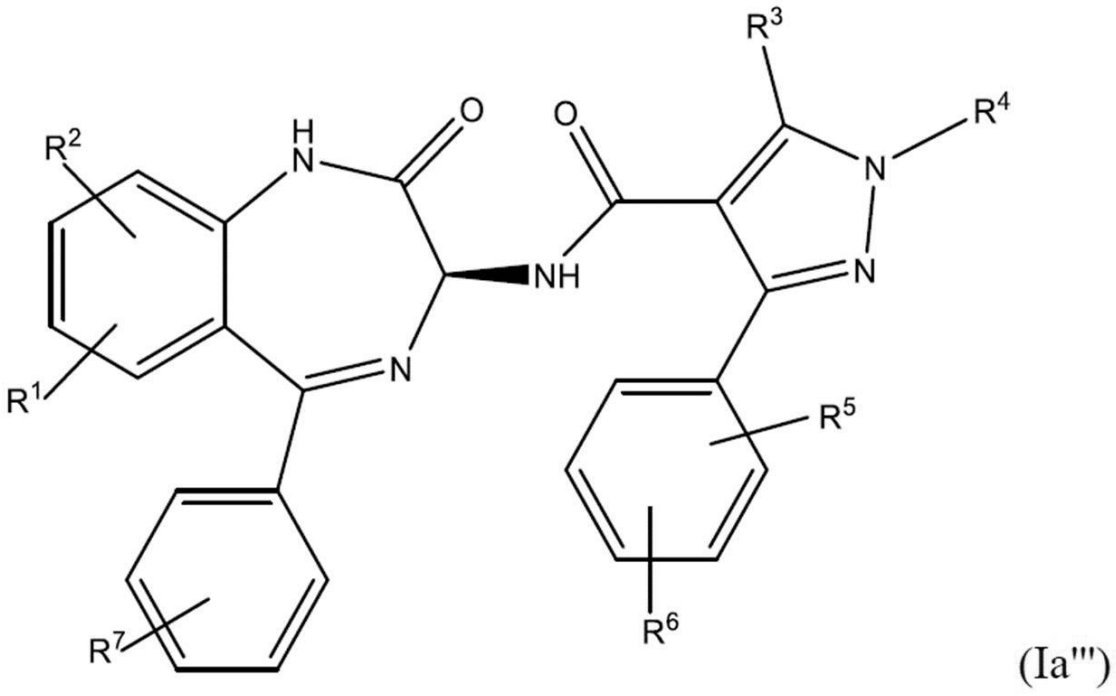
【００７０】

のベンゾジアゼピニルピラゾールを含む。

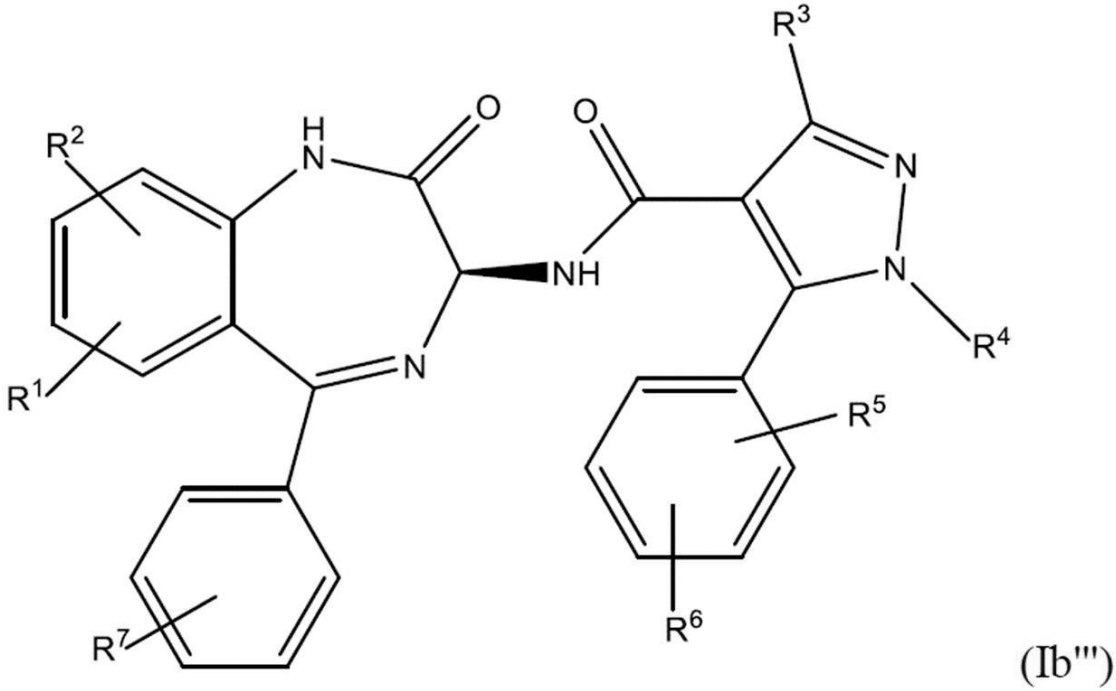
【００７１】

式（Ｉａ’’）および（Ｉｂ’’）においてＲ^{1}からＲ^{7}のそれぞれは、式（Ｉ）または（Ｉ’）について上記で定義したとおりである。

【００７２】
上記の式（Ｉ）、（Ｉ’）、（Ｉａ）および（Ｉｂ）のさらなる実施態様においては、Ｖは、ＣＨであり、Ｗは、ＣＨである。そのような構造の例は、以下の式（Ｉａ’’’）および（Ｉｂ’’’）：
【００７３】
【化３１】



(Ia''')



(Ib''')

【００７４】
のベンゾジアゼピニルピラゾールを含む。
【００７５】
式（Ｉａ’’’）および（Ｉｂ’’’）において、Ｒ^{1}～Ｒ^{7}のそれぞれは、式（Ｉ）または

（Ｉ’）について上記で定義したとおりである。

【００７６】

上記で定義した構造式のいずれかを有する本発明の化合物において、R^5は、それが付着する６員環の任意の利用可能な環位置で結合し得る。一つの実施態様においては、それは、環位置２、すなわち６員環を隣接するピラゾール環に連結する結合に対してオルトで結合している。典型的にはR^5は、２位のＦ、すなわち２－フルオロ基である。

【００７７】

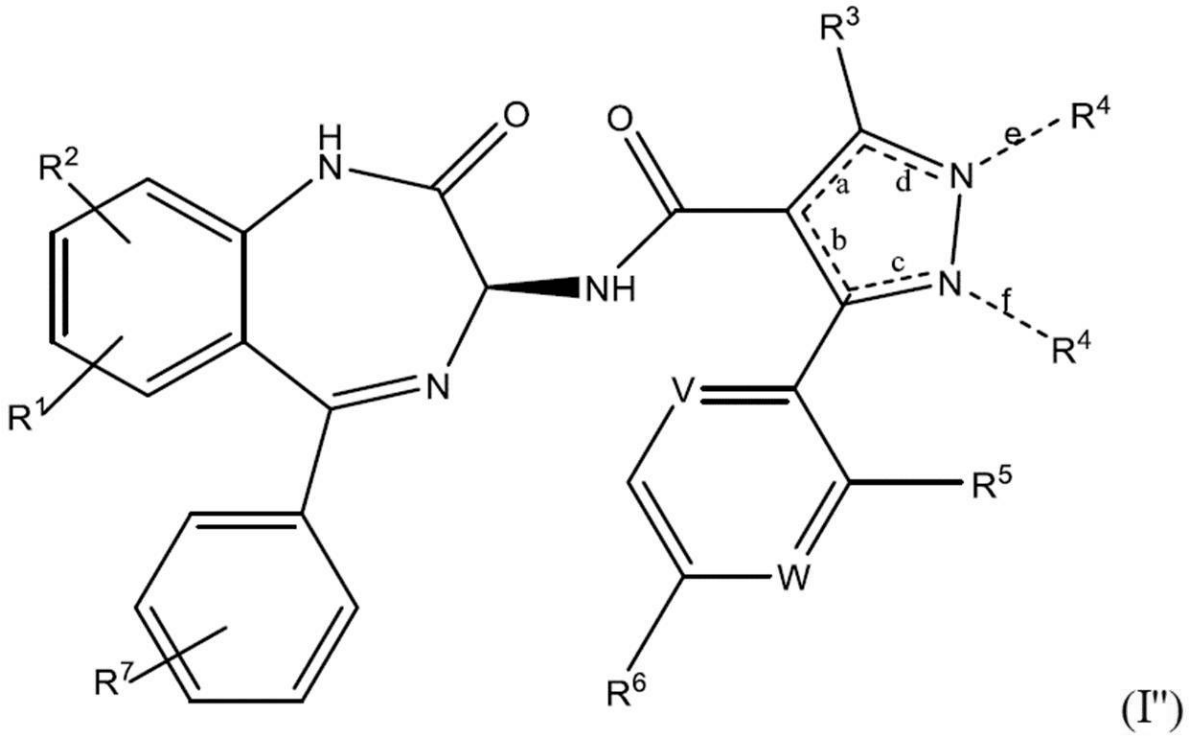
上記で定義した構造式のいずれかを有する本発明の化合物において、R^6は、それが付着する６員環の任意の利用可能な環位置で結合し得る。一つの実施態様においては、それは、環位置４、すなわち６員環を隣接するピラゾール環に連結する結合に対してパラで結合している。

【００７８】

ある一面においては、本発明は、以下の式（Ｉ’’）：

【００７９】

【化３２】



(I'')

【００８０】

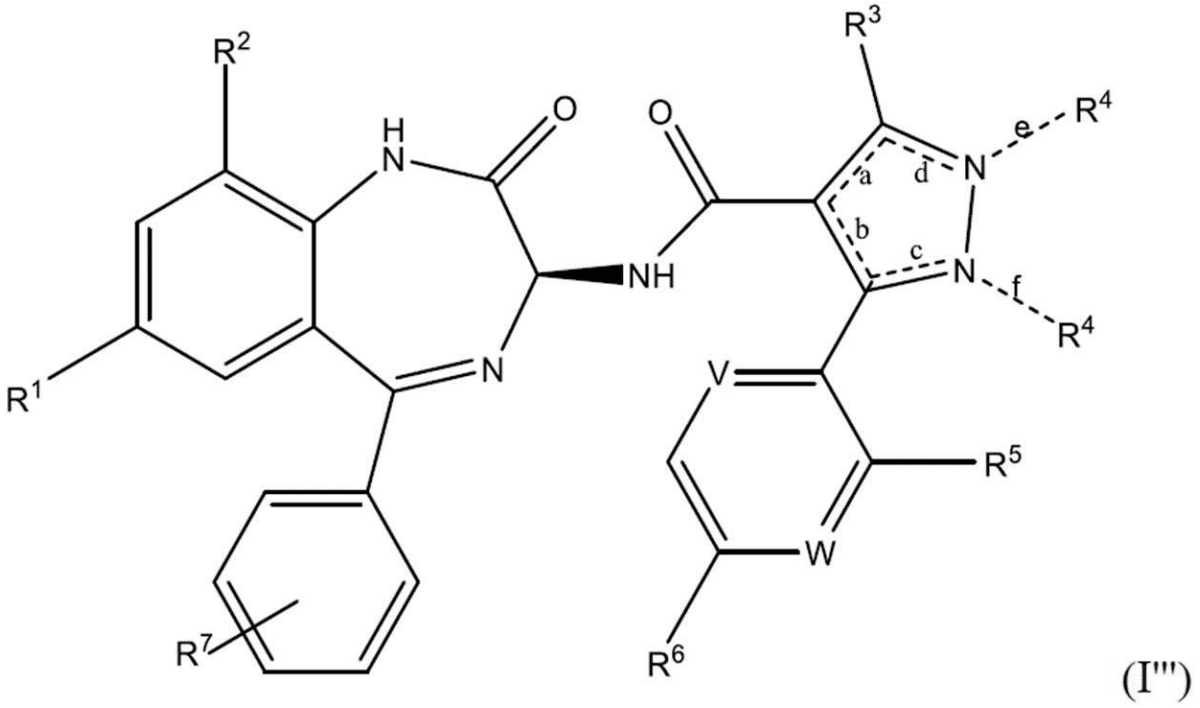
（式中、基および変数のそれぞれは、式（Ｉ）について上記で定義したとおりである）のベンゾジアゼピニルピラゾール、またはその薬学的に許容される塩である化合物を提供する。

【００８１】

式（Ｉ’’）におけるR^1およびR^2が上記の式（Ｉ’）中に示す同じ環位置をとるとき、得られる化合物は、以下の式（Ｉ’’’）：

【００８２】

【化３３】



【００８３】

（式中、Ｒ^{1}は、Ｈまたはハロであり、Ｒ^{2}は、Ｈまたはハロであり、残りの基および変数は、式（Ｉ）について上記で定義したとおりである）のベンゾジアゼピニルピラゾールである。典型的には、Ｒ^{1}は、ＨまたはＦであり、Ｒ^{2}は、ＨまたはＦである。例えば、Ｒ^{1}は、Ｈであり、Ｒ^{2}は、Ｆである。

【００８４】

構造式（Ｉ’’）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉａ’）、（Ｉｂ’）、（Ｉａ’’）、（Ｉｂ’’）、（Ｉａ’’’）または（Ｉｂ’’’）のいずれかを有する本発明の化合物の一つの実施態様においては、Ｒ^{2}は、ベンゾジアゼピニル環系の９位にある。この実施形態では、典型的にはＲ^{2}は、ハロ置換基、特にＦである。より典型的にはこの実施態様においては、Ｒ^{1}は、ＨまたはＦであり、Ｒ^{2}は、ＨまたはＦである。例えば、Ｒ^{1}は、ＨまたはＦであり、Ｒ^{2}は、Ｆである。

【００８５】

上記で定義した構造式のいずれかを有する本発明の化合物においては、Ｒ^{3}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}および－ＯＲ’（式中、Ｒ’は、ＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、例えばメチルまたはエチルであり、Ｒ^{8}およびＲ^{9}のそれぞれは、独立してＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキルおよび４から１０員のヘテロシクリルから選択される基であり、該基は、非置換であるかまたは置換されている）から選択される基である。上記で定義した構造式の一つの実施態様においては、Ｒ^{3}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルおよび－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}から選択される基である。典型的には、Ｒ^{8}は、Ｈであり、Ｒ^{9}は、ＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキルおよび４から１０員のヘテロシクリルから選択される基であり、該基は非置換であるかまたは置換されている。一つの実施態様においては、Ｒ^{8}は、Ｈであり、Ｒ^{9}は、ＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。

【００８６】

上記で定義した構造式のいずれかを有する本発明の化合物においては、Ｒ^{4}は、ＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキルおよび４から１０員のヘテロシクリルから選択される基であり、該基は非置換であるかまたは置換されている。一つの実施態様においては、Ｒ^{4}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキルおよび４から１０員のヘテロシクリルから選択される基であり、該基は、非置換であるかまたは置換されている。典型的にはＲ^{4}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルなどの）、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シク

ロアルキル（シクロプロピルなどの）および４から１０員のヘテロシクリル（例えば、オキセタニル、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニルなどのＯ含有ヘテロシクリル基）から選択される基である。

【００８７】

上記で定義した構造式のいずれかを有する本発明の化合物においては、R^5は、Ｈまたはハロ、特にＦである。

【００８８】

上記で定義した構造式のいずれかを有する本発明の化合物においては、R^6は、$-OR^8$、$-NR^8R^9$または$-R^8$（式中、R^8およびR^9のそれぞれは、ＨまたはC_1-C_6アルキル、C_3-C_6シクロアルキルおよび４から１０員のヘテロシクリルから選択される基であり、該基は、非置換であるかまたは置換されている）である。典型的にはR^6は、$-OR^8$、$-NR^8R^9$およびR^8（式中、R^8は、C_1-C_6アルキル（C_1-C_3アルキルなどの）、C_3-C_6シクロアルキル（シクロプロピルまたはシクロブチルなどの）であり、R^9は、ＨまたはC_1-C_6アルキルであり、該アルキルおよびシクロアルキル基は、非置換であるかまたは置換されている）から選択される。より典型的にはR^6は、$-OR^8$、$-NR^8R^9$またはR^8、例えば$-OR^8$または$-NR^8R^9$（式中、R^8は、非置換C_1-C_6アルキル（メチル、エチルまたはｉ－プロピルなどの）またはC_3-C_6シクロアルキル（シクロプロピルまたはシクロブチルなどの）であり、該シクロアルキル基は、非置換であるかまたは非置換C_1-C_3アルキル（メチルなどの）で置換されており、R^9は、C_1-C_6アルキルまたはＨである）である。

【００８９】

本発明の特定の化合物は、以下：

１－エチル－５－［２－フルオロ－６－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；

１－エチル－５－［６－（エチルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；

１－エチル－５－［２－フルオロ－６－（プロパン－２－イルアミノ）ピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；

１－エチル－５－［２－フルオロ－６－（シクロプロピルアミノ）ピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；

５－［６－（シクロブチルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－１－エチル－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；

１－エチル－５－［２－フルオロ－６－［（１－メチルシクロプロピル）アミノ］ピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；

５－［５－（シクロプロピルアミノ）－３－フルオロピリジン－２－イル］－１－エチル－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；

１－エチル－５－［３－フルオロ－５－（プロパン－２－イルアミノ）ピリジン－２－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；

１－エチル－５－［２－フルオロ－４－（プロパン－２－イルアミノ）フェニル］－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；

１－エチル－５－［６－（エチルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－３－メ

チル－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－１－エチル－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－［５－（シクロプロピルアミノ）－３－フルオロピリジン－２－イル］－１－エチル－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
１－エチル－５－［５－（エチルアミノ）－３－フルオロピリジン－２－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
１－シクロプロピル－５－［６－（エチルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
１－シクロプロピル－５－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］－１－プロパン－２－イルピラゾール－４－カルボキサミド；
１－エチル－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］－５－［３－フルオロ－５－（プロパン－２－イルアミノ）ピリジン－２－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－１－（オキセタン－３－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－１－（オキセタン－３－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］－１－（オキサン－４－イル）ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］－１－（オキサン－４－イル）ピラゾール－４－カルボキサミド；
【００９０】
Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］－５－［２－フルオロ－６－（プロパン－２－イルアミノ）ピリジン－３－イル］－１－（オキサン－４－イル）ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－［２－フルオロ－６－（プロパン－２－イルアミノ）ピリジン－３－イル］－１－（オキサン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－［６－（エチルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］－１－（オキサン－４－イル）ピラゾール－４－カルボキサミド；
３－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－１－エチル－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
３－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－１－エチル

－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
１－エチル－３－［２－フルオロ－６－（プロピルアミノ）ピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
１－エチル－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］－３－［２－フルオロ－６－（プロピルアミノ）ピリジン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
１－ｔｅｒｔ－ブチル－３－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
３－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－１－（オキサン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
３－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］－１－（オキサン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド；
３－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド；
（３－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－１－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
３－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－１－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
３－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］－１－（オキセタン－３－イル）ピラゾール－４－カルボキサミド；
３－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－１－（オキセタン－３－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
－エチル－５－（３－フルオロ－５－（メチルアミノ）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（（Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，４］ジアゼピン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド；
１－エチル－５－（５－（エチルアミノ）－３－フルオロピリジン－２－イル）－Ｎ－（（Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，４］ジアゼピン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－［６－（エチルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］－１－（オキセタン－３－イル）ピラゾール－４－カルボキサミド；
【００９１】
Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］－５－［２－フルオロ－６－（プロパン－２－イルアミ

ノ）ピリジン－３－イル］－１－（オキセタン－３－イル）ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－［６－（エチルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－１－（オキサン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－（４－シクロプロピル－２－フルオロフェニル）－１－（オキサン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－（４－シクロプロピル－２－フルオロフェニル）－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］－１－（オキサン－４－イル）ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－（２－フルオロ－４－プロパン－２－イルフェニル）－１－（オキサン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－（４－エチル－２－フルオロフェニル）－１－（オキサン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－（４－エチル－２－フルオロフェニル）－１－（オキサン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－（５－シクロプロピル－２－フルオロピリジン－３－イル）－１－エチル－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－（６－シクロプロピル－２－フルオロピリジン－３－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］－１－（オキサン－４－イル）ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－（５－シクロプロピル－２－フルオロピリジン－３－イル）－１－（オキサン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－（５－シクロプロピル－２－フルオロピリジン－３－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］－１－（オキサン－４－イル）ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－（６－エチル－２－フルオロピリジン－３－イル）－１－（オキサン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－（６－エチル－２－フルオロピリジン－３－イル）－１－（オキサン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
３－エトキシ－１－エチル－５－（２－フルオロフェニル）－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
３－エトキシ－１－エチル－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］－５－（２－フルオロフェニル）ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－［６－（シクロプロピルアミノ）ピリジン－３－イル］－１－（オキサン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］－１－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピラゾール－４－カル

ボキサミド；
１－（オキサン－４－イル）－５－［６－（プロパン－２－イルアミノ）ピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
５－（４－エチル－２－フルオロフェニル）－１－（１－メチルピペリジン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド；
およびそれらの薬学的に許容される塩を含む。

【００９２】

本発明の化合物は、不斉またはキラル中心を含有し得、従って異なる立体異性体形態で存在し得る。ジアステレオマー、エナンチオマーおよびアトロプ異性体、並びにラセミ混合物などのそれらの混合物を含むがこれらに限定されない、本発明の化合物の全ての立体異性体形態が本発明の一部を形成することが、意図される。１つ以上のキラル中心を含有する式（Ｉ）の化合物は、エナンチオマー的またはジアステレオ異性体的に純粋な形態で、または異性体の混合物の形態で使用し得る。

【００９３】

本発明は、上記で定義した、本発明の化合物の全ての幾何および位置異性体を包含する。例えば、本発明の化合物が二重結合または縮合環を組み込む場合、ｃｉｓ－およびｔｒａｎｓ－体、並びにそれらの混合物は、本発明の範囲内に包含される。単一の位置異性体および位置異性体の混合物の両方とも、また本発明の範囲内である。

【００９４】

本発明の化合物は、無溶媒和形態並びに水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒との溶媒和形態で存在し得、本発明は溶媒和形態および無溶媒和形態の両方を包含することが意図される。

【００９５】

本発明の化合物は、異なる互変異性体形態で存在し得、全てのそのような形態は、本発明の範囲内に包含される。用語「互変異性体」または「互変異性形態」は、低エネルギー障壁を介して相互変換可能な異なるエネルギーの構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロピック互変異性体としても知られる）は、ケト－エノール互変異性などのプロトンの移動を介する相互変換を含む。原子価互変異性体は、結合電子のいくつかの再編成による相互変換を含む。

【００９６】

本発明の化合物は、以下に続く実施例において記載される合成方法によって、または熟練した化学者になじみのある適切な出発材料および方法論を使用する、そのような方法と類似の方法によって調製し得る。

【００９７】

従来の方法によって、式（Ｉ）のベンゾジアゼピン誘導体は、その薬学的に許容される塩に変換し得、塩は、遊離化合物に変換し得る。例えば、式（Ｉ）のベンゾジアゼピン誘導体は、薬学的に許容される酸と接触して薬学的に許容される塩を形成し得る。薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される酸または塩基との塩である。

【００９８】

薬学的に許容される酸は、塩酸、硫酸、リン酸、二リン酸、臭化水素酸または硝酸などの無機酸およびクエン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、コハク酸、酒石酸、安息香酸、酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸またはｐ－トルエンスルホン酸などの有機酸の両方を含む。薬学的に許容される塩基は、アルカリ金属（例えばナトリウムまたはカリウム）およびアルカリ土類金属（例えばカルシウムまたはマグネシウム）水酸化物並びにアルキルアミン、アラルキルアミンおよび複素環アミンなどの有機塩基を含む。

【００９９】

本発明の化合物は、生物学的試験において呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）の阻害剤で

あると見出された。それらは、強力な抗ＲＳＶ活性の、良好なバイオアベイラビリティおよび良好な溶解特性との組合せを有する。この特性の組合せが、化合物を、治療的に有用であり、前に論じた先行技術参考文献中で開示される多くの化合物よりも薬物候補として優れたものとする。

【０１００】

従って、本発明はさらに、療法によりヒトのまたは動物の体を治療する方法における使用のための、上記で定義した式（Ｉ）のベンゾジアゼピン誘導体、またはその薬学的に許容される塩である化合物を提供する。

【０１０１】

本発明はまた、ＲＳＶ感染症を治療するまたは予防する方法における使用のための、上記で定義した本発明の化合物を提供する。なおさらに、本発明は、ＲＳＶ感染症を治療することまたは予防することにおける使用のための薬剤の製造における、上記で定義した本発明の化合物の使用を提供する。ＲＳＶ感染症を患うまたは起こしやすい対象はすなわち、上記で定義した本発明の化合物の該対象への投与を含む方法によって治療し得る。対象の状態は、それによって向上され（ｉｍｐｒｏｖｅｄ）または改善され（ａｍｅｌｉｏｒａｔｅ）得る。

【０１０２】

ＲＳＶ感染症は、典型的には気道感染症である。ＲＳＶ感染症は、子供、例えば１０歳未満の子供または２歳未満の幼児における感染症であり得る。一つの実施態様において、本発明は、小児患者におけるＲＳＶ感染症を治療することまたは予防することにおける使用のための、上記で定義した化合物を提供する。あるいは、感染症は、成熟したまたは高齢の成人、例えば６０歳を超える成人、７０歳を超える成人、または８０歳を超える成人における感染症であり得る。本発明はさらに、老人患者におけるＲＳＶ感染を治療することまたは予防することにおける使用のための化合物を提供する。

【０１０３】

ＲＳＶ感染症は、免疫不全の個人あるいはＣＯＰＤ若しくはＣＨＦを患う個人における感染症であり得る。別の実施態様においては、ＲＳＶ感染症は、易感染性でない個人、例えばその他の点では健康である個人における感染症である。

【０１０４】

本発明の化合物は、種々の剤形で、例えば錠剤、カプセル、糖－またはフィルム－被覆錠剤、液体溶液若しくは懸濁液の形態でなどの経口でまたは非経口で、例えば筋肉内で、静脈内で若しくは皮下で投与し得る。化合物は従って、注射、注入によって、または吸入若しくは噴霧によって与え得る。化合物は好ましくは、経口投与によって与える。

【０１０５】

投与量は、患者の年齢、体重および状態並びに投与の経路を含む種々の要因に依存する。１日投与量は、広範な制限内で変化し得、各項目における個人の要求に調節されるであろう。しかしながら、典型的には、化合物が単独で成人のヒトに投与されるときの投与の各経路について採用される投与量は、０．０００１から６５０ｍｇ／ｋｇ、最も一般的には０．００１から１０ｍｇ／ｋｇ、体重の範囲中、例えば０．０１から１ｍｇ／ｋｇである。そのような投与量は、例えば、１日１から５回与え得る。静脈内注入については、適切な１日用量は、０．０００１から１ｍｇ／ｋｇ体重、好ましくは０．０００１から０．１ｍｇ／ｋｇ体重である。１日投与量は、単回投与量としてまたは分割投与スケジュールに従って投与し得る。

【０１０６】

錠剤またはカプセルなどの単位用量形態は、通常１～２５０ｍｇの活性成分を含有するであろう。例えば、式（Ｉ）の化合物は、１００～２５０ｍｇの間の用量で１日１回、１日２回または３回のいずれかでヒト患者に投与し得るであろう。例えば、式（Ｉ）の化合物は、１００～２５０ｍｇの間の用量で１日１回、１日２回または３回のいずれかでヒト患者に投与し得るであろう。

【０１０７】

式（Ｉ）の化合物およびそのその薬学的に許容される塩は、そのままで使用し得る。あるいは、それらは、医薬組成物の形態で投与し得る。従って、本発明はまた、本明細書中前記で定義した式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される補助剤、希釈剤または担体と共同して含む医薬組成物を提供する。適切な医薬製剤の選択および調製についての従来の手順は、例えば“Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ－Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ｏｆ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍ Ｄｅｓｉｇｎｓ”，Ｍ．Ｅ．Ａｕｌｔｏｎ，Ｃｈｕｒｃｈｉｌｌ Ｌｉｖｉｎｇｓｔｏｎｅ，１９８８中に記載されている。

【０１０８】

投与の様式に依存して、医薬組成物は、好ましくは０．０５から９９％ｗ（重量パーセント）、より好ましくは０．０５から８０％ｗ、なおより好ましくは０．１０から７０％ｗ、およびさらにより好ましくは０．１０から５０％ｗの活性成分を含み、全ての重量パーセントは全組成に基づく。

【０１０９】

本発明はさらに、本明細書中前記で定義した式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩を薬学的に許容される補助剤、希釈剤または担体と混合することを含む、本発明の医薬組成物の調製のための方法を提供する。

【０１１０】

本発明の化合物は、種々の剤形で投与し得る。すなわち、それらは、例えば錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性若しくは油性懸濁液、溶液、分散性粉末または顆粒として経口的に投与し得る。本発明の化合物はまた、皮下、静脈内、筋肉内、胸骨内、経皮で、点滴技術によりまたは吸入若しくは噴霧によりであろうとなかろうと、非経口で投与し得る。化合物はまた、坐剤として投与し得る。

【０１１１】

本発明の医薬組成物の固体経口形態は、活性化合物と一緒に、希釈剤、例えばラクトース、デキストロース、サッカロース、セルロース、コーンスターチまたはジャガイモでんぷん；潤滑剤、例えばシリカ、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム若しくはカルシウム、および／またはポリエチレングリコール；結合剤；例えばでんぷん、アラビアゴム、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたはポリビニルピロリドン；脱凝集剤、例えばでんぷん、アルギン酸、アルギネートまたはでんぷんグリコール酸ナトリウム；泡立ち混合物；染料；甘味料；レシチン、ポリソルベート、ラウリルサルフェートなどの湿潤剤；並びに、一般に、医薬製剤において使用される非毒性の薬理学的に不活性な物質を含有し得る。そのような医薬製剤は、公知の方法で、例えば、混合、顆粒化、打錠、糖被覆、またはフィルム被覆プロセスによって製造し得る。

【０１１２】

経口投与のための液体分散液は、シロップ、乳濁液および懸濁液であり得る。シロップは、担体として、例えば、サッカロースまたはグリセリンおよび／若しくはマンニトールおよび／若しくはソルビトールと一緒にサッカロースを含有し得る。

【０１１３】

懸濁液および乳濁液は、担体として、例えば天然ゴム、寒天、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、メチルセルロール、カルボキシメチルセルロース、またはポリビニルアルコールを含有し得る。筋肉内注入のための懸濁液または溶液は、活性化合物と一緒に、薬学的に許容される担体、例えば滅菌水、オリーブ油、オレイン酸エチル、グリコール、例えばプロピレングリコール、および所望であれば、適切な量のリドカイン塩酸塩を含有し得る。懸濁液のためのさらなる適切な担体は、滅菌水、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、ポリソルベート８０、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）、エアロゾルＡＯＴ（すなわちｌ，２－ビス（２－エチルヘキソキシカルボニル）エタンスルホン酸ナトリウム）、ｐｌｕｒｏｎｉｃ Ｆ１２７および／またはｃａｐｔｉｓｏｌ（すなわちスルホブチルエーテル－ベータ－シクロデキストリン）を含む。

【０１１４】

本発明の化合物は、例えば：

（ｉ）０．５％ｗ／ｖヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）／０．１％ｗ／ｖポリソルベート８０；
（ｉｉ）０．６７％ｗ／ｖポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）／０．３３％ｗ／ｖエアロゾルＡＯＴ（ｌ，２－ビス（２－エチルヘキソキシカルボニル）エタンスルホン酸ナトリウム）；
（ｉｉｉ）１％ｗ／ｖ　ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ　１２７；および
（ｉｖ）０．５％ｗ／ｖポリソルベート８０
から選択される担体中の水性懸濁液として処方し得る。

【０１１５】

担体は、当業者に公知の標準的な手順によって調製し得る。例えば、担体（ｉ）から（ｉｖ）のそれぞれは、必要とされる量の賦形剤を適切な容器中に量り取り、最終体積の約８０％の水を加え、溶液が形成されるまで磁気攪拌することによって、調製し得る。担体は、次いで水で所定の体積にされる。式Ｉの化合物の水性懸濁液は、必要とされる量の式Ｉの化合物を適切な容器中に量り取り、必要とされる体積の１００％の担体を加え、磁気攪拌することによって、調製し得る。

【０１１６】

注射または注入のための溶液は、担体として、例えば、滅菌水を含有し得るか、または好ましくは、それらは、滅菌の水性の等張生理食塩水溶液の形態であり得る。

【０１１７】

本発明の化合物はまた、ウイルス感染症の治療のために使用される他の化合物と組み合わせて投与し得る。すなわち、本発明はさらに、ウイルス感染症、特にＲＳＶによる感染症の治療または予防のための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、または本発明の化合物を含む医薬組成物若しくは製剤を、他の治療剤（単数または複数）と同時にまたは連続的にまたは組合せ製剤として投与する組合せ療法に関する。

【０１１８】

本明細書において、用語「組合せ」が使用される場合、これは同時の、別個のまたは連続的な投与を指すと理解されるべきである。本発明のある一面においては、「組合せ」は、同時の投与を指す。本発明の別の一面においては、「組合せ」は、別個の投与を指す。本発明のさらなる一面においては、「組合せ」は、連続的な投与を指す。投与が連続でまたは別個である場合、第２の成分を投与することにおける遅延は、組合せの有益な効果を失うようなものではないべきである。

【０１１９】

組合せ療法における使用のための適切な治療剤は、
（ｉ）ＲＳＶヌクレオカプシド（Ｎ）－タンパク質阻害剤；
（ｉｉ）リンタンパク質（Ｐ）タンパク質およびラージ（Ｌ）タンパク質を阻害するものなどの、他のＲＳＶタンパク質阻害剤；
（ｉｉｉ）Ｆ－タンパク質抗体などの、抗ＲＳＶモノクローナル抗体；
（ｉｖ）免疫調節性ｔｏｌｌ様受容体化合物；
（ｖ）抗インフルエンザおよび抗ライノウイルス化合物などの、他の呼吸器ウイルス抗ウイルス剤；および／または
（ｖｉ）抗炎症性化合物
を含む。

【０１２０】

ＲＳＶヌクレオカプシド（Ｎ）－タンパク質は、ウイルス転写および複製において極めて重要な役割を果たし、ゲノムＲＮＡとウイルスでコードされたＲＮＡ－依存ＲＮＡポリメラーゼとの間の相互作用を媒介する。ＲＳＶ　Ｐ－およびＬ－タンパク質は、ＲＳＶのウイルスでコードされたＲＮＡ－依存ＲＮＡポリメラーゼの成分である。

【０１２１】

本発明のさらなる一面によれば、ＲＳＶの治療における使用のための、上記（ｉ）から（ｖｉ）としてリストした治療剤の１つ以上と組み合わせた本明細書中前記で定義した式

（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【０１２２】

以下に続く実施例は、本発明をさらに例示するのに役立つ。調製例は、実施例の化合物を調製するために使用される出発物質および中間体の調製に関する。実施例および調製例のいずれも、いかなる方法でも本発明を限定しない。

【実施例】

【０１２３】

試薬は、商業的供給源から入手し、さらなる精製なく使用した。反応は、商業的供給源から入手した無水溶媒を使用して無水条件下で実施した。全ての温度は、℃である。ＴＬＣは、２５４ｎＭ（メジアンポアサイズ６０Å）の蛍光インジケーターを有するアルミニウムで裏打ちされたシリカゲルプレート上で実施した。マイクロ波反応は、Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｉｎｉｔｉａｔｏｒを使用して実施した。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、ＫＰ－Ｓｉｌ若しくはＵｌｔｒａシリカゲルカラムを使用するＢｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａ　Ｏｎｅシステムまたは Ｆｌａｓｈ Ｐｕｒｅ、ＲｅｄｉＳｅｐ　Ｒｆ若しくはＲｅｄｉＳｅｐ　Ｒｆ　Ｇｏｌｄシリカゲルカラムを使用するＩｓｃｏ　ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ　Ｒｆを使用して実施した。逆相フラッシュクロマトグラフィーは、Ｉｓｃｏ　ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ　ＲｆおよびＲＰ　Ｆｌａｓｈ　Ｃ１８カラムを使用して実施した。ＮＭＲスペクトルは、周囲のプローブ温度（名目２９８Ｋ）で４００、５００、６００または７００ＭＨｚの分光計上で記録した。化学シフト（δ）は、ｐｐｍで示し、溶媒の残留ピークを内部標準として使用することによって（$CDCl_3$、δ＝７．２６ｐｐｍ；$DMSO-d_6$、δ＝２．５０ｐｐｍ）較正する。結合定数は、ヘルツ（Ｈｚ）で示す。ＬＲＭＳは、ＡＰＣＩイオン源を備えたＡｄｖｉｏｎ　Ｐｌａｔｅ　Ｅｘｐｒｅｓｓ　ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ^{L}コンパクト質量分析計を使用して記録した。

【０１２４】

ＬＣＭＳ分析は、Ｗａｔｅｒｓ　Ｘ－Ｓｅｌｅｃｔ　ＵＰＬＣ　Ｃ１８カラム（１．７μｍ；２．１×３０ｍｍ）および３分（方法Ａ）若しくは１０分法（方法Ｂ）を有するＷａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ、またはＷａｔｅｒｓ　Ｘ－Ｓｅｌｅｃｔ　Ｃ１８（２．５μｍ；４．６×３０ｍｍ）および３分（方法Ｃ）若しくは１０分法（方法Ｄ）を有するＡｇｉｌｅｎｔ　ＵＰＬＣを使用して実施した。化合物の親油性に適した５～９５％のアセトニトリル直線グラジエントを用いて、４０℃で０．７７ｍＬ／分で実施した。移動相の水性部分は、０．１％ギ酸であった。ＬＣ－ＵＶクロマトグラムは、ＷａｔｅｒｓＡｃｑｕｉｔｙフォトダイオードアレイ検出器を使用して２１０と４００ｎｍとの間で記録した。質量スペクトルは、ＥＳＩが正イオンモードと負イオンモードとの間で切り替わるＷａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＱＤａ検出器を使用して記録した。

【０１２５】

調製例（３Ｓ）－３－アミノ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－２－オンおよび（３Ｓ）－３－アミノ－９－フルオロ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－２－オンは、ＷＯ／２００４／０２６８４３、ＷＯ／２００５／０９０３１９、およびＷＯ／２０１７／０１５４４９中に記載されている方法を使用して調製した。

【０１２６】

【表１】

略語

APCI	大気圧化学イオン化
BINAP	(±)-2,2′-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1′-ビナフタレン
DIPEA	*N*,*N*-ジイソプロピルエチルアミン
DMF	*N*,*N*-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
eq.	当量
ES	エレクトロスプレーイオン化
h	時間(複数可)
HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1*H*-1,2,3-トリアゾロ[4,5-*b*]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート、*N*-[(ジメチルアミノ)-1*H*-1,2,3-トリアゾロ-[4,5-*b*]ピリジン-1-イルメチレン]-*N*-メチルメタンアンモニウムヘキサフルオロホスフェート *N*-オキシド
LCMS	液体クロマトグラフィー-質量分析
LDA	リチウムジイソプロピルアミド
LRMS	低分解能質量分析
MTBE	メチル tert-ブチルエーテル
MWI	マイクロ波照射
Pd-170	XPhos Pd(クロチル)Cl
$Pd_2(dba)_3$	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)
rt	室温
RuPhos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2′,6′-ジイソプロポキシビフェニル
THF	テトラヒドロフラン
XPhos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2′,4′,6′-トリイソプロピルビフェニル
XPhos Pd G2	クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2′,4′,6′-トリイソプロピル-1,1′-ビフェニル)[2-(2′-アミノ-1,1′-ビフェニル)]パラジウム(II)
XantPhos	4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン

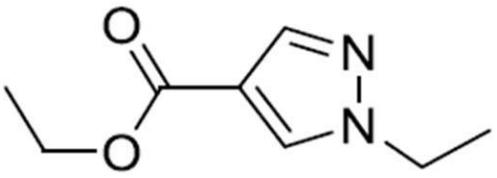
【０１２７】

調製例

１Ａ　エチル１－エチルピラゾール－４－カルボキシレート

【０１２８】

【化３４】



【０１２９】

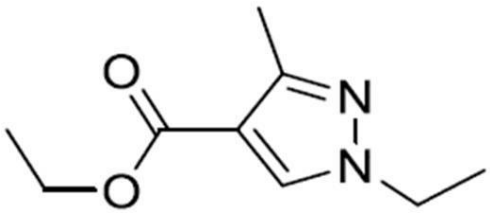
ヨードエタン（１．８９ｍＬ、２３．５６ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２０ｍＬ）中のエチル１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（３．００ｇ、２１．４ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（３．２５ｇ、２３．６ｍｍｏｌ）の溶液に加え、反応混合物を、ｒｔで２３時間撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物を、水およびブライン（各３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（１０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）による精製により、白色の固体（３．１０ｇ、８６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．３３（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２５－４．１２（ｍ，４Ｈ），１．３７（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＲＭＳ ｍ／ｚ １６９．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１３０】

２Ａ エチル１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート

【０１３１】

【化３５】



【０１３２】

ＮａＨ（鉱油中６０％；０．３００ｇ、７．５０ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のエチル３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（１．００ｇ、６．４９ｍｍｏｌ）の溶液に０℃で少しずつ加えた。反応混合物を５分間撹拌し、ヨードエタン（０．６０ｍＬ、７．４２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をｒｔで一晩撹拌した。反応混合物を、水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＭＴＢＥ（５０ｍＬ）で希釈し、分離し、水相をＭＴＢＥ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を、１：１の水／ブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、溶媒を減圧下で除去した。フラッシュクロマトグラフィー（０～３０％ＥｔＯＡｃ／イソヘキサン）による精製により、淡黄色の油（８４０ｍｇ、４７％）を得た。物質は、所望の位置異性体の、マイナー生成物としてのエチル１－エチル－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートとの約１：０．８混合物であった。さらなく精製なく、使用した。比は、δピラゾールＣＨシグナルに基いて、^{1}ＨＮＭＲにより確認した：^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．８３（ｓ，１Ｈ），４．２７（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），４．１１（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），１．４８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．３４（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（方法Ａ） ｍ／ｚ １．００分で１８３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．マイナー生成物：エチル１－エチル－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．８４（ｓ，１Ｈ），４．２８（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），４．１１（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），１．４１（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．３４（ｔ，Ｊ＝７

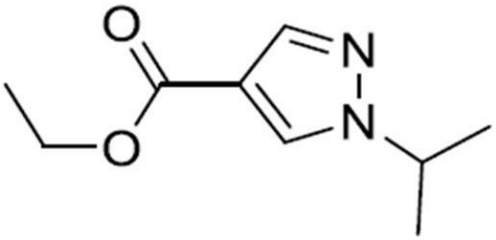
．１Ｈｚ，３Ｈ）．　ＬＣＭＳ（方法Ａ）　ｍ／ｚ　１．００分で１８３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０１３３】

３Ａ　エチル１－プロパン－２－イルピラゾール－４－カルボキシレート

【０１３４】

【化３６】



【０１３５】

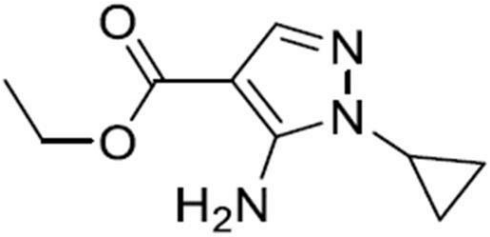
Cs_2CO_3（３．７ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）および２－ブロモプロパン（１．６２ｇ、１３．２ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１５ｍＬ）中のエチル１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（１．５ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）の溶液に加え、６０℃で２時間加熱した。反応混合物を水（１５０ｍＬ）で希釈し、ＭＴＢＥ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（５～６０％ＥｔＯＡｃ／イソヘキサン）により精製した。無色の油（１．６５ｇ、８１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．９２（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），４．５９－４．４９（ｍ，１Ｈ），４．２８（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ），１．３３（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．　ＬＣＭＳ（方法Ｃ）：ｍ／ｚ　１．０３分で１８３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０１３６】

４Ａ　エチル５－アミノ－１－シクロプロピルピラゾール－４－カルボキシレート

【０１３７】

【化３７】



【０１３８】

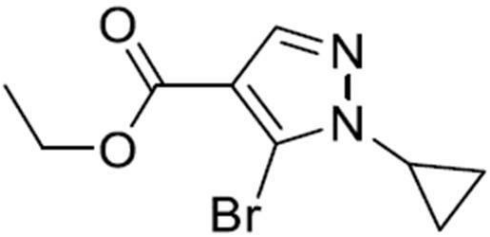
NEt_3（２．５７ｍＬ、１８．４２ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中のシクロプロピルヒドラジン塩酸塩（１．００ｇ、９．２１ｍｍｏｌ）および（エトキシメチレン）シアノ酢酸エチル（１．５６ｇ、９．２１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にｒｔで４５分かけて滴下し、次いで４０℃で１６時間加熱した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をCH_2Cl_2（３０ｍＬ）中に溶解し、水（２×２０ｍＬ）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、溶媒を減圧下で除去した。フラッシュクロマトグラフィー（３０％ＥｔＯＡｃ：ヘプタン）による精製により、黄色の油（７２５ｍｇ、４０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ７．３７（ｓ，１Ｈ），６．２３（ｓ，２Ｈ），４．１５（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．２６（ｔｔ，Ｊ＝６．８，４．１Ｈｚ，１Ｈ），１．２３（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．０２－０．８６（ｍ，４Ｈ）．　ＬＲＭＳ：１９６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０１３９】

５Ａ　エチル５－ブロモ－１－シクロプロピルピラゾール－４－カルボキシレート

【０１４０】

【化３８】



【０１４１】

ＭｅＣＮ（７．７ｍＬ）中の臭化銅（ＩＩ）（１００１ｍｇ、４．４８ｍｍｏｌ）の溶液を、０℃に冷却した。亜硝酸ｔ－ブチル（０．６４ｍＬ、５．３８ｍｍｏｌ）を加え、その後、ＭｅＣＮ（７．７ｍＬ）中の中間体４Ａ（７００ｍｇ、３．５９ｍｍｏｌ）を３０分かけて滴下した。反応物を０℃で３０分間撹拌し、氷浴を取り除き、次いでｒｔで１６時間撹拌した。混合物を６Ｍ　ＨＣｌ水溶液（２０ｍＬ）中に注ぎ、CH_2Cl_2（３×２０ｍＬ）で抽出した。有機物を、ブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、溶媒を減圧下で除去した。フラッシュクロマトグラフィー（０～１０％ＥｔＯＡｃ：ヘプタン）による精製により、無色の油（６９４ｍｇ、７５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ７．９２（ｓ，１Ｈ），４．２３（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７５－３．６５（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．１２－１．０３（ｍ，４Ｈ）．　ＬＲＭＳ：２５９．１／２６１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

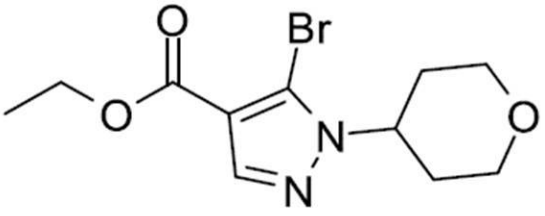
【０１４２】

６Ａ　エチル５－ブロモ－１－（オキサン－４－イル）ピラゾール－４－カルボキシレート

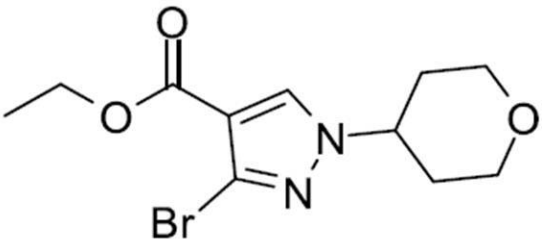
７Ａ　エチル３－ブロモ－１－（オキサン－４－イル）ピラゾール－４－カルボキシレート

【０１４３】

【化３９】



6A



7A

【０１４４】

オキサン－４－イル４－メチルベンゼンスルホネート（１．６７ｇ、６．５３ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のエチル３－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（１．３０ｇ、５．９３ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（２．６３ｇ、８．０１ｍｍｏｌ）の溶液に加え、８０℃で１６時間加熱した。ｒｔに冷却してすぐ、水（４０ｍＬ）を加え、混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。有機物を、水およびブライン（各２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、溶媒を減圧下で除去した。フラッシュクロマトグラフィー（１０～８０％ＥｔＯＡｃ：ヘプタン）による精製により、中間体６Ａを白色の固体（４４５ｍｇ、２５％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．０５（ｓ，１Ｈ），４．６６（ｔｔ，Ｊ＝１１．３，４．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），４．０１－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．５０（ｔｄ，Ｊ＝１２．０，２．１Ｈｚ，２Ｈ），２．０８－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．８３（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．６，４．４，２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．　ＬＲＭＳ：３０３．０／３０５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

中間体７Ａ（２番目に溶出する位置異性体）を、白色の固体（１０１８ｍｇ、５７％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．４３（ｓ，１Ｈ），４．

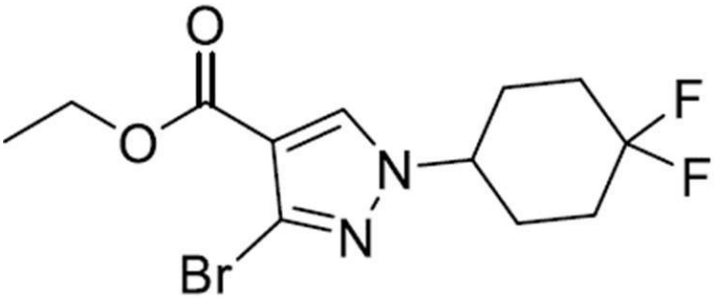
４５（ｄｄ，Ｊ＝１０．５，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），４．００－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．４８－３．３６（ｍ，２Ｈ），２．０４－１．８３（ｍ，４Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．　ＬＲＭＳ：３０３．４／３０５．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０１４５】

８Ａ　エチル３－ブロモ－１－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）ピラゾール－４－カルボキシレート

【０１４６】

【化４０】



【０１４７】

中間体６Ａについて記載したものと類似の手順によって調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．８６（ｓ，１Ｈ），４．２８（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），４．２５－４．１２（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．０４（ｍ，６Ｈ），２．０４－１．７３　（ｍ，２Ｈ），１．３２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．　ＬＲＭＳ：３１７．３／３１９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

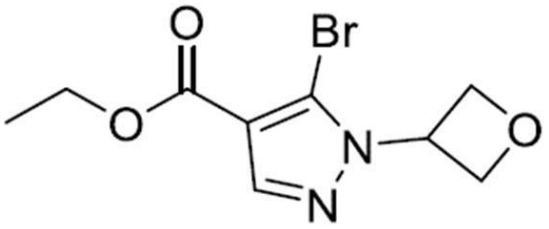
【０１４８】

９Ａ　エチル５－ブロモ－１－（オキセタン－３－イル）ピラゾール－４－カルボキシレート

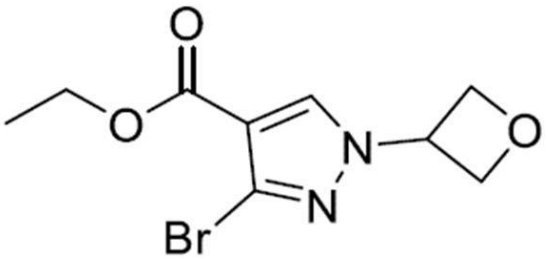
１０Ａ　エチル３－ブロモ－１－（オキセタン－３－イル）ピラゾール－４－カルボキシレート

【０１４９】

【化４１】



9A

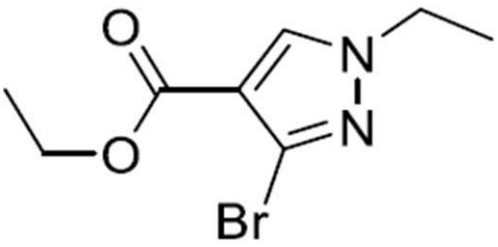


10A

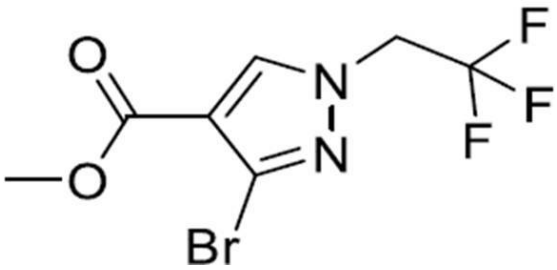
【０１５０】

エチル３－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（１．７０ｇ、７．７６ｍｍｏｌ）、オキセタン－３－イル４－メチルベンゼンスルホネート（１．９５ｇ、８．５０ｍｍｏｌ）およびＣｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（３．４３ｇ、１０．４８ｍｍｏｌ）を用い、９０℃で２２時間加熱して、中間体６Ａについて記載したものと類似の手順によって調製した。フラッシュクロマトグラフィー（１０～１００％ＥｔＯＡｃ：ヘプタン）による精製により、中間体９Ａ（最初に溶出する位置異性体）を白色の固体（６４０ｍｇ、３０％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．１５（ｓ，１Ｈ），５．７５（ｔｔ，Ｊ＝７．４，６．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９８－４．８５（ｍ，４Ｈ），４．２４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．　ＬＲＭＳ

：２７５．５／２７７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
中間体１０Ａ：（２番目に溶出する位置異性体）、白色の固体（１．０６ｇ、５０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．５０（ｓ，１Ｈ），５．６０（ｔｔ，Ｊ＝７．５，６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．９４－４．７７（ｍ，４Ｈ），４．２３（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．　ＬＲＭＳ：２７５．５／２７７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
【０１５１】
１１Ａ　エチル３－ブロモ－１－エチルピラゾール－４－カルボキシレート
【０１５２】
【化４２】



【０１５３】
ヨウ化エチル（２．０２ｍＬ、２５．１１ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（３５ｍＬ）中のエチル３－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（５．００ｇ、２２．８３ｍｍｏｌ）およびＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（４．１０ｇ、２９．６７ｍｍｏｌ）の溶液に加え、反応物を、ｒｔで１６時間撹拌した。水（１００ｍＬ）を加え、混合物をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機物を、水（２×５０ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）、溶媒を減圧下で除去した。フラッシュクロマトグラフィー（１０～２５％ＥｔＯＡｃ：ヘプタン）による精製により、白色の固体（３．７０ｇ、６６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．３９（ｓ，１Ｈ），４．２１（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），４．１５（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．３６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．　ＬＲＭＳ：２４７．０／２４９．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
【０１５４】
１２Ａ　エチル３－ブロモ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾール－４－カルボキシレート
【０１５５】
【化４３】



【０１５６】
ＤＭＦ（７ｍＬ）中のエチル３－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（１．５０ｇ、６．８５ｍｍｏｌ）、１，１，１－トリフルオロ－２－ヨードエタン（１．３５ｍＬ、１３．７ｍｍｏｌ）およびＣｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（４．４６ｇ、１３．７ｍｍｏｌ）を使用し、７０℃で３時間、次いで４０℃で１６時間加熱して、中間体１１Ａについて記載したものと類似の手順によって調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．０１（ｓ，１Ｈ），４．７１（ｑ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），４．３５（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．３９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．　ＬＲＭＳ：３０１．２／３

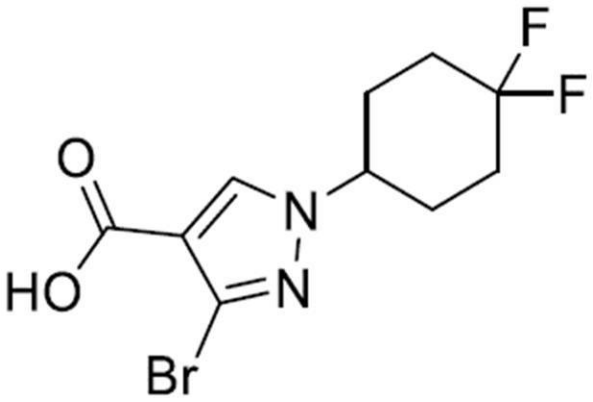
０３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０１５７】

１３Ａ　３－ブロモ－１－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）ピラゾール－４－カルボン酸

【０１５８】

【化４４】



【０１５９】

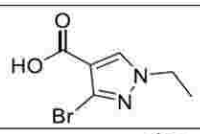
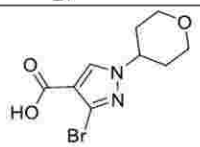
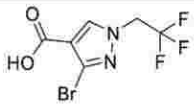
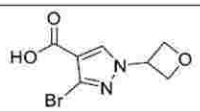
ＴＨＦ：ＭｅＯＨ（１：１；１４ｍＬ）中の中間体８Ａ（５８０ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）およびＬｉＯＨ（１Ｍ水溶液、６．８８ｍＬ、６．８８ｍｍｏｌ）の溶液を、５５℃で１時間加熱した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をＨＣｌ（１Ｍ水溶液）でｐＨ約２に酸性化し、次いでＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を、水およびブライン（各１５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、溶媒を減圧下で除去して、白色の固体（４６４ｍｇ、８７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．５７（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），４．４７－４．３８（ｍ，１Ｈ），２．２３－１．７８（ｍ，８Ｈ）．　ＬＲＭＳ：２８９．１／２９１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０１６０】

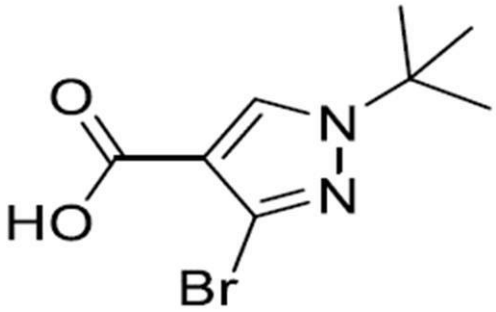
以下の中間体化合物は、中間体１３Ａについて記載したのと同じ一般的な手順によって調製した。

【０１６１】

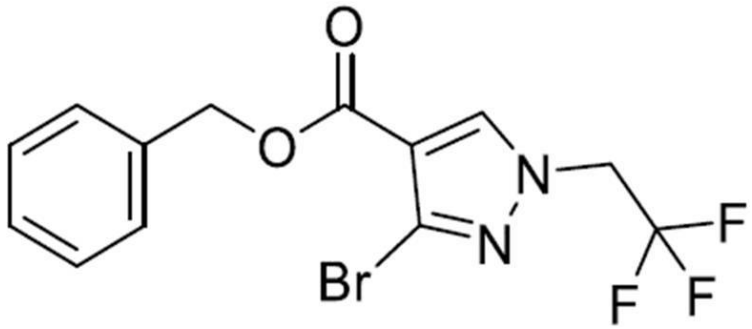
【表２】

調製例	構造	名称	^{1}H NMR δ (400 MHz, DMSO-d_6)	LRMS *m/z*
13B		3-ﾌﾞﾛﾓ-1-ｴﾁﾙﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞﾝ酸	12.61 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).	219.1/ 221.1 $[M+H]^+$
13C		3-ﾌﾞﾛﾓ-1-(ｵｷｻﾝ-4-ｲﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞﾝ酸	12.64 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 4.51 – 4.37 (m, 1H), 3.94 (ddd, *J* = 11.8, 3.9, 2.0 Hz, 2H), 3.45 – 3.41 (m, 2H), 2.03 – 1.85 (m, 4H).	275.3/ 277.3 $[M+H]^+$
13D		3-ﾌﾞﾛﾓ-1-(2,2,2-ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞﾝ酸	12.92 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 5.21 (q, *J* = 9.0 Hz, 2H)	273.2/ 275.1 $[M+H]^+$
13E		3-ﾌﾞﾛﾓ-1-(ｵｷｾﾀﾝ-3-ｲﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞﾝ酸	δ 12.71 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 5.59 (tt, *J* = 7.5, 6.1 Hz, 1H), 4.98 – 4.71 (m, 4H).	247.3/ 249.2 $[M+H]^+$

【０１６２】
１４Ａ　３－ブロモ－１－ｔｅｒｔ－ブチルピラゾール－４－カルボン酸
【０１６３】
【化４５】



【０１６４】
３－メチル－１－ブタノール（４ｍＬ）中のエチル３－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（１．００ｇ、４．５７ｍｍｏｌ）の溶液を、３０℃に温め、次いで硫酸（０．９７ｍＬ、１８．２６ｍｍｏｌ）を、ゆっくりと加えた。反応物を、３０℃で３０分間撹拌し、次いで８０℃に１．５時間加熱した。反応物を、ｒｔに冷却し、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で希釈し、有機層を、分離し、水（１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、溶媒を減圧下で除去して、粗エチル３－ブロモ－１－ｔｅｒｔ－ブチルピラゾール－４－カルボキシレートを、無色の油（１．４０ｇ）として得、これを、さらなる精製なく使用した。ＴＨＦ：ＭｅＯＨ（１：１、２０ｍＬ）中の粗エチル３－ブロモ－１－ｔｅｒｔ－ブチルピラゾール－４－カルボキシレート（１．４０ｇ、５．０９ｍｍｏｌ）およびＬｉＯＨ（１Ｍ水溶液、１０．１８ｍＬ、１０．１８ｍｍｏｌ）の溶液を、５５℃で１時間加熱した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を１Ｍ　ＨＣｌ（水溶液）でｐＨ約２に酸性化し、次いでＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を、水およびブライン（各１５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、減圧下で濃縮して、白色の固体（８１５ｍｇ、７２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．５９（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ）．ＬＲＭＳ：２４７．３／２４９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０１６５】
１５Ａ　ベンジル３－ブロモ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾール－４－カルボキシレート
【０１６６】
【化４６】



【０１６７】
１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（０．１５ｍＬ、０．９７ｍｍｏｌ）を、ＤＭＳＯ（３ｍＬ）中の中間体１３Ｄ（２０４ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の溶液に窒素雰囲気下で加え、ｒｔで５分間撹拌した。ＤＭＳＯ（３ｍＬ）中の臭化ベンジル（０．０９ｍＬ、０．７５ｍｍｏｌ）を加え、反応物を、ｒｔで２時間撹拌した。反応物を、水およびブライン（各２０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で

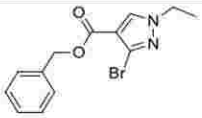
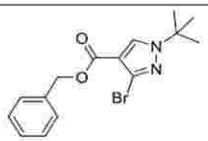
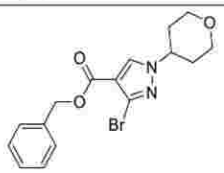
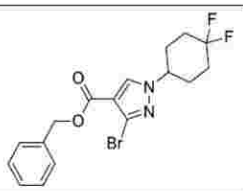
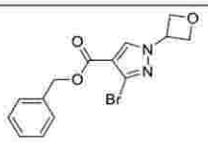
抽出した。有機物を、ブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、溶媒を減圧下で除去した。精製フラッシュクロマトグラフィー（６０～１００％ＥｔＯＡｃ：ヘプタン）により、白色の固体（２１８ｍｇ、８０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．５９（ｓ，１Ｈ），７．４８－７．３２（ｍ，５Ｈ），５．２８（ｓ，２Ｈ），５．２１（ｑ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ）．　ＬＲＭＳ：３６３．３／３６５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０１６８】

以下の中間体化合物は、中間体１５Ａについて記載したのと同じ一般的な手順によって調製した。

【０１６９】

【表３】

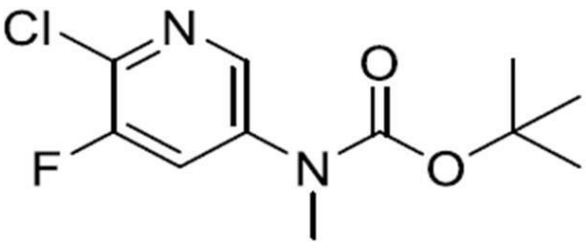
調製例	構造	名称	^{1}H NMR δ (400 MHz)	LRMS *m/z*
15B		ベンジル 3-ブロモ-1-エチルピラゾール-4-カルボキシレート	(DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1H), 7.58 – 7.24 (m, 5H), 5.27 (s, 2H), 4.16 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.3 Hz, 3H).	309.2 /311.2 $[M+H]^+$
15C		ベンジル 3-ブロモ-1-tert-ブチルピラゾール-4-カルボキシレート	(DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 7.52 – 7.28 (m, 5H), 5.28 (s, 2H), 1.52 (s, 8H).	337.5 /339.5 $[M+H]^+$
15D		ベンジル 3-ブロモ-1-(オキサン-4-イル)ピラゾール-4-カルボキシレート	(DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 7.53 – 7.22 (m, 5H), 5.27 (s, 2H), 4.56– 4.37 (m, 1H), 3.99 – 3.88 (m, 2H), 3.50 – 3.39 (m, 2H), 2.00 – 1.77 (m, 5H).	365.5 /367.5 $[M+H]^+$
15E		ベンジル 3-ブロモ-1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ピラゾール-4-カルボキシレート	($CDCl_3$) δ 7.91 (s, 1H), 7.49 – 7.30 (m, 5H), 5.30 (s, 2H), 4.21 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.36 – 1.76 (m, 8H).	399.4/ 401.3 $[M+H]^+$
15F		ベンジル 3-ブロモ-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾール-4-カルボキシレート	(DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 7.52 – 7.29 (m, 5H), 5.60 (tt, *J* = 7.5, 6.2 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.94 – 4.78 (m, 4H)	337.5/ 339.5 $[M+H]^+$

【０１７０】

１６Ａ　ｔｅｒｔ－ブチル（６－クロロ－５－フルオロピリジン－３－イル）（メチル）カルバメート

【０１７１】

【化４７】



【０１７２】

バイアルに、５－ブロモ－２－クロロ－３－フルオロピリジン（１００ｍｇ、０．４７

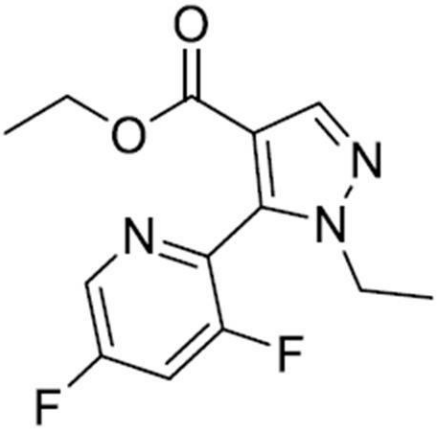
５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルメチルカルバメート（７５ｍｇ、０．５７２ｍｍｏｌ）およびＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（２１７ｍｇ、０．６６５ｍｍｏｌ）を入れ、１，４－ジオキサン（２ｍＬ）を加え、反応混合物を、窒素で脱気した。Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（９ｍｇ、９．８３μｍｏｌ）およびＸａｎｔｐｈｏｓ（２２ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を、排気し、窒素でパージし（×３）、１１０℃で一晩加熱した。水（１０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）を加え、相を分離した。水相をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機抽出物を、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、溶媒を減圧下で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～２０％ＥｔＯＡｃ／イソヘキサン）により精製して、淡黄色のガム（５２ｍｇ、４１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．１７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３１（ｓ，３Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ）．ＬＣＭＳ（方法Ａ）：ｍ／ｚ　１．５４分で２６１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０１７３】

１７Ａ　エチル５－（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）－１－エチルピラゾール－４－カルボキシレート

【０１７４】

【化４８】



【０１７５】

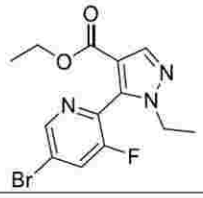
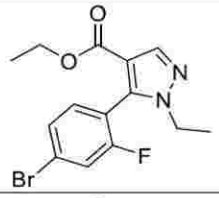
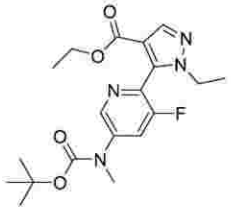
無水ＴＨＦ（５ｍＬ）中の中間体１Ａ（５００ｍｇ、２．９７ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素で脱気した。溶液を－７８℃に冷却し、ＬＤＡ（ＴＨＦ中２．０Ｍ；１．８ｍＬ、３．６０ｍｍｏｌ）を加え、－７８℃で１分間撹拌し、次いで塩化亜鉛（ＩＩ）（２－ＭｅＴＨＦ中２．０Ｍ；１．８ｍＬ、３．６０ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を、ｒｔに温め、窒素で脱気した。２－ブロモ－３，５－ジフルオロピリジン（６９０ｍｇ、３．５６ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１７２ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を、排気し、窒素でパージし、次いで窒素下で７０℃で一晩加熱した。１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（５０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）を加え、相を分離した。水相をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物を、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、溶媒を減圧下で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～４０％ＭＴＢＥ／イソヘキサン）により精製して、淡黄色の油（５２３ｍｇ、６２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．４９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｔｄ，Ｊ＝８．３，２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），４．１０（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．３９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．　ＬＣＭＳ（方法Ａ）：ｍ／ｚ　１．２３分で２８２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０１７６】

以下の中間体化合物は、中間体１７Ａについて記載したのと同じ一般的な手順によって調製した。

【０１７７】

【表４】

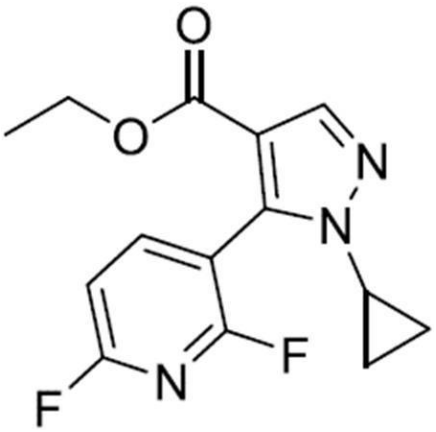
調製例	構造	名称	^{1}H NMR δ (500 MHz, $CDCl_3$)	LCMS *m/z* 方法 A
17B		エチル 5-(2,6-ジフルオロピリジン-3-イル)-1-エチルピラゾール-4-カルボキシレート	8.06 (s, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.04 – 3.95 (m, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	1.30 分で 282.1 $[M+H]^+$
17C		エチル 5-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート	8.65 (dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	1.42 分で 342.0 /344.0 $[M+H]^+$
17D		エチル 5-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-1-エチルピラゾール-4-カルボキシレート	-	1.56 分で 341.0 /343.0 $[M+H]^+$
17E		エチル 5-(2,6-ジフルオロピリジン-3-イル)-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート	-	1.36 分で 296.2 $[M+H]^+$
17F		エチル 5-(2,6-ジフルオロピリジン-3-イル)-1-プロパン-2-イルピラゾール-4-カルボキシレート	8.06 (s, 1H), 7.94 – 7.85 (m, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.1, 2.8 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.42 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	2.25 分で 296.1 $[M+H]^+$
17G		エチル 5-(5-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート	8.60 – 8.55 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	1.56 分で 393.6 $[M+H]^+$

【０１７８】

１８Ａ　エチル１－シクロプロピル－５－（２，６－ジフルオロピリジン－３－イル）ピラゾール－４－カルボキシレート

【０１７９】

【化４９】



【０１８０】

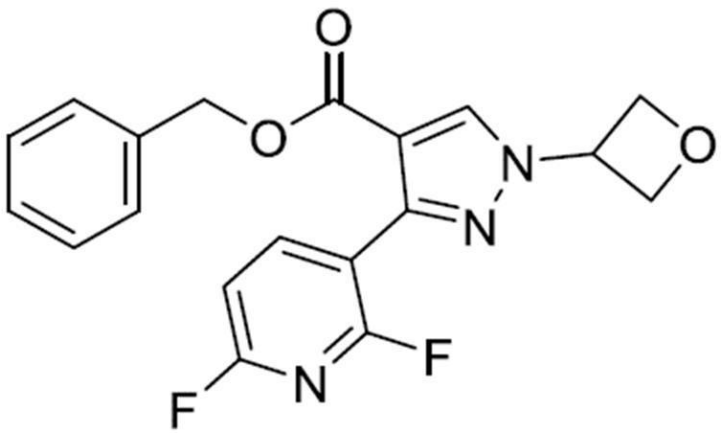
マイクロ波バイアル中の１，４－ジオキサン（７ｍＬ）中の中間体５Ａ（５００ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ）、２，６－ジフルオロピリジン－３－ボロン酸（３３７ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（２Ｍ水溶液；４．８２ｍＬ、９．６５ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素で１５分間パージした。Ｐｄ（PPh_3）$_4$（２２３ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を加え、密封したバイアルを１１０℃で１７時間加熱した。反応物を、ｒｔに冷却し、窒素で１５分間パージし、追加の２，６－ジフルオロピリジン－３－ボロン酸（６１．３ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）およびＰｄ（PPh_3）$_4$（５５．８ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を加え、１１０℃でさらなる４時間加熱した。反応物をｒｔに冷却し、水（２０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、溶媒を減圧下で除去した。フラッシュクロマトグラフィー（１０～３５％ＥｔＯＡｃ：ヘプタン）による精製により、生成物の脱ハロゲン化出発物質に対する^{1}Ｈ　ＮＭＲによる約１：１の比率としての黄色の油（２０６ｍｇ、１８％）を得た。さらなる精製なく、次に進めた。中間体１８Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．５１－８．４２（ｍ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｄｄｄ，Ｊ＝８．２，２．５，０．７Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．５８（ｔｔ，Ｊ＝７．４，３．８Ｈｚ，１Ｈ），１．１３－１．０４（ｍ，５Ｈ），１．０４－０．９２（ｍ，４Ｈ），０．９２－０．８３（ｍ，２Ｈ）．ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ：２９４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．　副生物：エチル１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．３７（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．８０（ｔｔ，Ｊ＝７．５，３．９Ｈｚ，１Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．１３－０．８２（ｍ，４Ｈ）．　ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ：１８１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０１８１】

１９Ａ　ベンジル３－（２，６－ジフルオロピリジン－３－イル）－１－（オキセタン－３－イル）ピラゾール－４－カルボキシレート

【０１８２】

【化５０】



【０１８３】

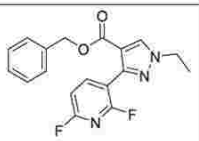
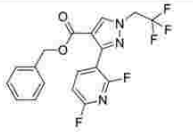
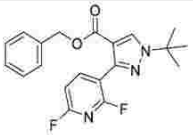
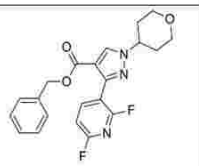
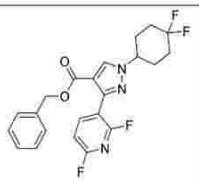
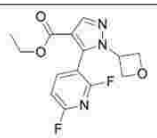
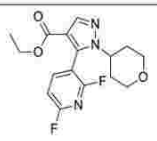
２，６－ジフルオロピリジン－３－ボロン酸（４１３ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ）、中間体１５Ｆ（５８５ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）およびＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（７．５ｍｏｌ％；１０２ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ）を入れたマイクロ波バイアルを、排気し、N_2で満たした（３×）。両方ともN_2で約１５分間脱気したＴＨＦ（１０ｍＬ）およびK_3PO_4（２Ｍ水溶液；１．７４ｍＬ、３．４７ｍｍｏｌ）を加え、バイアルを、ＭＷＩにより８０℃で３０分間加熱した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（２０から４５％ＥｔＯＡｃ：ヘプタン）により精製して、黄色の油（５２０ｍｇ、８１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．６８（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｑ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．２１（ｍ，６Ｈ），５．７３－５．６１（ｍ，１Ｈ），５．１８（ｓ，２Ｈ），４．９６－４．９０（ｍ，４Ｈ）．　ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　３７２．５．

【０１８４】

以下の中間体化合物は、類似の手順を使用して調製した。

【０１８５】

【表５】

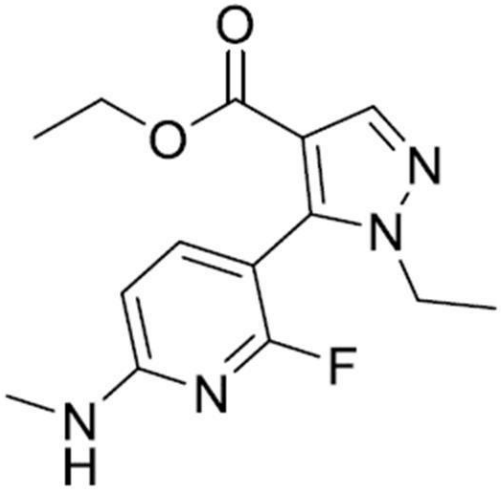
調製例	構造	名称	^{1}H NMR δ (400 MHz)	LRMS *m/z*	触媒負荷/ 反応時間/ 温度
19B		ﾍﾞﾝｼﾞﾙ 3-(2,6-ｼﾞﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ)-1-ｴﾁﾙﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｼﾚｰﾄ	(DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.22 (dt, J = 9.3, 8.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.26 (m, 5H), 7.22 (ddd, J = 8.1, 2.5, 0.6 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.3 Hz, 3H).	341.1 $[M+H]^+$	5 mol% / 2×15 分 / 70 °C
19C		ﾍﾞﾝｼﾞﾙ 3-(2,6-ｼﾞﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ)-1-(2,2,2-ﾄﾘﾌﾙｵﾛｴﾁﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｼﾚｰﾄ	($CDCl_3$) δ 8.15 (s, 1H), 8.00 (dt, J = 8.9, 7.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 5.1, 2.0 Hz, 3H), 7.28 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 6.84 (dd, J = 8.1, 2.8 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.76 (q, J = 8.2 Hz, 2H).	398.4 $[M+H]^+$	5 mol% / 30 分 / 80 °C
19D		ﾍﾞﾝｼﾞﾙ 1-tert-ﾌﾞﾁﾙ-3-(2,6-ｼﾞﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｼﾚｰﾄ	(DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.20 (dt, J = 9.4, 8.0 Hz, 1H), 7.40 – 7.24 (m, 5H), 7.24 – 7.16 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 1.58 (s, 9H).	372.4 $[M+H]^+$	5 mol% / 20 分 / 80 °C
19E		ﾍﾞﾝｼﾞﾙ 3-(2,6-ｼﾞﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ)-1-(ｵｷｻﾝ-4-ｲﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｼﾚｰﾄ	(DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.21 (dt, J = 9.3, 8.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.16 (m, 6H), 5.17 (s, 2H), 4.61 – 4.45 (m, 1H), 4.05 – 3.91 (m, 2H), 3.51 – 3.37 (m, 2H), 2.01 (td, J = 10.7, 9.4, 3.9 Hz, 4H).	400.3 $[M+H]^+$	7.5 mol% / 30 分 / 80 °C
19F		ﾍﾞﾝｼﾞﾙ 1-(4,4-ｼﾞﾌﾙｵﾛｼｸﾛﾍｷｼﾙ)-3-(2,6-ｼﾞﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｼﾚｰﾄ	(DMSO-d_6) δ 8.61 (s, 1H), 8.31 – 8.16 (m, 1H), 7.38 – 7.17 (m, 6H), 5.16 (s, 2H), 4.53 (s, 1H), 2.24 – 1.84 (m, 8H).	434.6 $[M+H]^+$	5 mol% / 30 分 / 80 °C
19G		ｴﾁﾙ 5-(2,6-ｼﾞﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ)-1-(ｵｷｾﾀﾝ-3-ｲﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｼﾚｰﾄ	($CDCl_3$) δ 8.18 (s, 1H), 7.96 (ddd, J = 9.0, 8.2, 7.5 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 8.2, 2.9, 0.7 Hz, 1H), 5.20 – 4.96 (m, 4H), 4.86 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.20 (qd, J = 7.1, 0.9 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H)	310.8 $[M+H]^+$	7.5 mol% / 30 分 / 80 °C
19H		ｴﾁﾙ 5-(2,6-ｼﾞﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ)-1-(ｵｷｻﾝ-4-ｲﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｼﾚｰﾄ	(DMSO-d_6) δ 8.43 – 8.28 (m, 1H), 8.10 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 1H), 4.25 – 4.18 (m, 1H), 4.12 – 3.79 (m, 5H), 2.14 – 1.81 (m, 4H), 1.67 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	338.7 $[M+H]^+$	7.5 mol% / 30 分 / 80 °C

【０１８６】

２０Ａ　エチル１－エチル－５－（２－フルオロ－６－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート

【０１８７】

【化５１】



【０１８８】

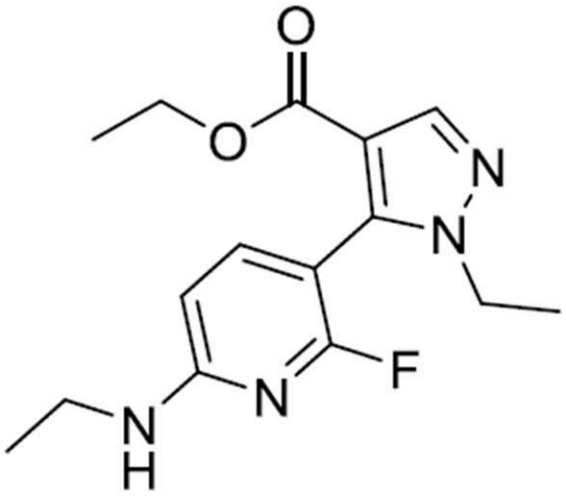
ＮＥｔ$_3$（４０μＬ、０．２８７ｍｍｏｌ）およびメチルアミン（ＴＨＦ中２．０Ｍ；７２μＬ、０．１４４ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（１ｍＬ）中の中間体１７Ｂ（４０．５ｍｇ、０．１４４ｍｍｏｌ）の溶液に加え、ｒｔで一晩撹拌した。さらなるメチルアミン（ＴＨＦ中２．０Ｍ；７２μＬ、０．１４４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を、ｒｔで一晩撹拌した。水（１０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）を加え、相を分離し、水相をＥｔＯＡｃ（２×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、溶媒を減圧下で除去した。フラッシュクロマトグラフィー（０～５０％ＥｔＯＡｃ／イソヘキサン）による精製により、無色のガム（１８ｍｇ、４２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．０１（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｄｄ，Ｊ＝９．５，８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．３４（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．９Ｈｚ，１Ｈ），４．８５－４．８１（ｍ，１Ｈ），４．１９（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），４．０４－４．００（ｍ，２Ｈ），２．９９（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，３Ｈ），１．４０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２３（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．　ＬＣＭＳ（方法Ａ）：ｍ／ｚ　１．１９分で２９３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０１８９】

２１Ａ　エチル１－エチル－５－（６－（エチルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート

【０１９０】

【化５２】



【０１９１】

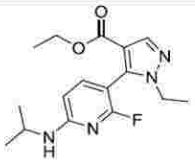
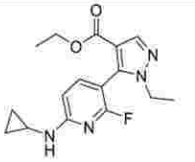
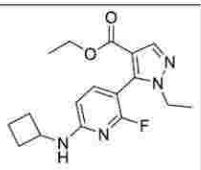
ＤＩＰＥＡ（１３０μｌ、０．７４４ｍｍｏｌ）およびエチルアミン（水中６８％、３８μＬ、０．４６６ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（１ｍＬ）中の中間体１７Ｂ（１００ｍｇ、０．３５６ｍｍｏｌ）の溶液に加え、反応物を、６０℃で一晩加熱した。反応混合物をCH_2Cl_2（１０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）で希釈し、相分離器を通過させ、減圧下で乾燥させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（０～５０％ＥｔＯＡｃ／イソヘキサン）により精製して、無色のガム（５７ｍｇ、４８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．０３（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝９．３，８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．３６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．７Ｈｚ，１Ｈ），５．３１（ｓ，１Ｈ），４．２０（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），４．１１－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．３８（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４６－１．３７（ｍ，３Ｈ），１．３１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２４（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（方法Ａ）：ｍ／ｚ １．３１分で３０７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０１９２】

以下の中間体化合物は、中間体２１Ａについて使用したものと類似の手順を使用して調製した。

【０１９３】

【表６】

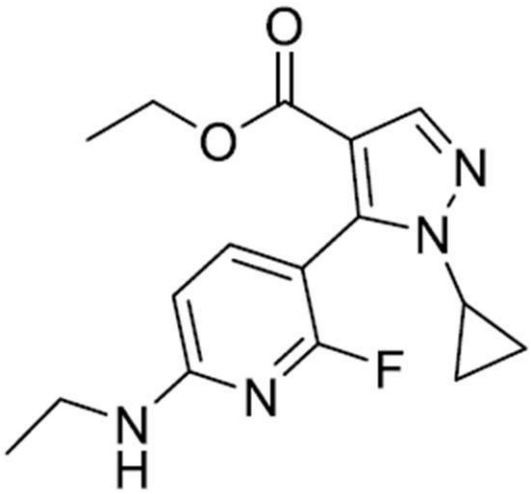
調製例	構造	名称	^{1}H NMR δ (500 MHz, $CDCl_3$)	LCMS *m/z* 方法 A	アミン eq./ 温度(°C)
21B		エチル 1-エチル-5-(2-フルオロ-6-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート	8.02 (s, 1H), 7.50 (dd, *J* = 10.1, 8.3 Hz, 1H), 6.35 - 6.28 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.06 -4.02 (m, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 1.45 - 1.38 (m, 3H), 1.33 -1.27 (m, 6H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	1.44 分で 321.2 $[M+H]^+$	9.8 eq. 50 °C
21C		エチル 5-(6-(シクロプロピルアミノ)-2-フルオロピリジン-3-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート	δ 8.05 – 8.01 (m, 1H), 7.60 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.75 – 6.70 (m, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.07 – 4.01 (m, 2H), 2.63 -2.56 (m, 1H), 1.46 – 1.37 (m, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.96 - 0.86 (m, 2H), 0.67 – 0.60 (m, 2H).	1.34 分で 319.2 $[M+H]^+$	10 eq. 60 °C
21D		エチル 5-(6-(シクロブチルアミノ)-2-フルオロピリジン-3-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート	-	1.48 分で 333.5 $[M+H]^+$	3 eq. 50 °C

【０１９４】

２２Ａ エチル１－シクロプロピル－５－［６－（エチルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキシレート

【０１９５】

【化５３】



【０１９６】

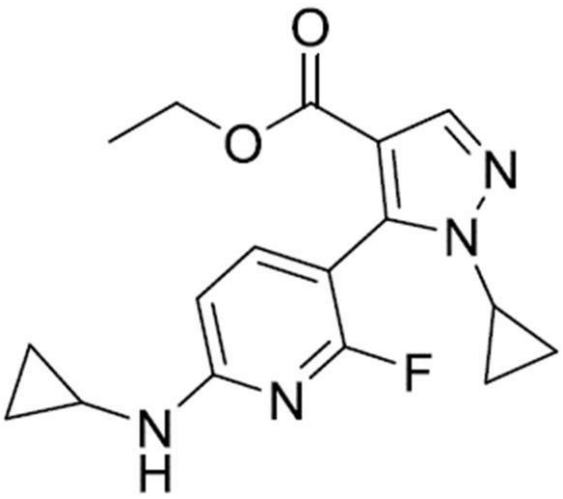
ＴＨＦ（０．４９ｍＬ）中の粗中間体１８Ａ（５０ｍｇ、０．１７０ｍｍｏｌ）、エチルアミン（ＭｅＯＨ中２Ｍ；３４μＬ、０．５１１ｍｍｏｌ）およびＮＥｔ$_3$（９５μＬ、０．６８２ｍｍｏｌ）の溶液を、密閉バイアル中で窒素５０℃下で１８．５時間加熱した。追加のエチルアミン（ＭｅＯＨ中２Ｍ；３４μＬ、０．５１１ｍｍｏｌ）を加え、反応物を、５０℃で４時間加熱した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（１０～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、無色の油（３２．０ｍｇ、５９％）を得た。ＴＬＣ Ｒｆ ０．５６（ヘプタン／ＥｔＯＡｃ １：１）．ＬＲＭＳ ｍ／ｚ：２９４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１９７】

２３Ａ エチル１－シクロプロピル－５－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキシレート

【０１９８】

【化５４】



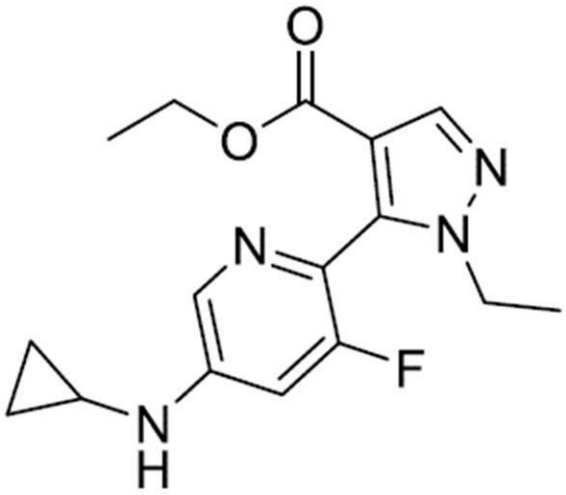
【０１９９】

シクロプロピルアミン（７１μＬ、１．０２ｍｍｏｌ）を使用し、６０℃で１９時間加熱して、中間体２２Ａについて記載したものと類似の手順によって調製した。ＴＬＣ Ｒｆ ０．４５（ヘプタン／ＥｔＯＡｃ １：１）． ＬＲＭＳ ｍ／ｚ：３３１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２００】

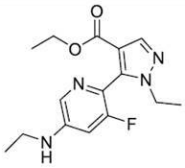
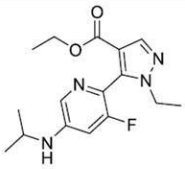
２４Ａ エチル５－［５－（シクロプロピルアミノ）－３－フルオロピリジン－２－イル

］－１－エチルピラゾール－４－カルボキシレート
【０２０１】
【化５５】



【０２０２】
シクロプロピルアミン（５００μＬ、７．２１ｍｍｏｌ）を、ＤＭＳＯ（１ｍＬ）中の中間体１７Ａ（２００ｍｇ、０．７１１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１５０μＬ、０．８６１ｍｍｏｌ）の溶液に加え、ＭＷＩによって１４０℃で３時間加熱した。水（２０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）を加え、相を分離し、水相をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を、水およびブライン（各２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、溶媒を減圧下で蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー（１０～６０％ＥｔＯＡｃ／イソヘキサン）による精製により、無色の油（２１５ｍｇ、９４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．０４（ｓ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），６．９９－６．９２（ｍ，１Ｈ），４．６２（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），４．１３（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．５１（ｓ，１Ｈ），１．６４（ｓ，１Ｈ），１．３９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．２２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９０－０．８２（ｍ，２Ｈ），０．６５－０．５９（ｍ，２Ｈ）．　ＬＣＭＳ（方法Ａ）　ｍ／ｚ　１．３０分で３１９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０２０３】
以下の中間体化合物は、中間体２４Ａについて使用したものと類似の手順によって調製した。
【０２０４】

【表７】

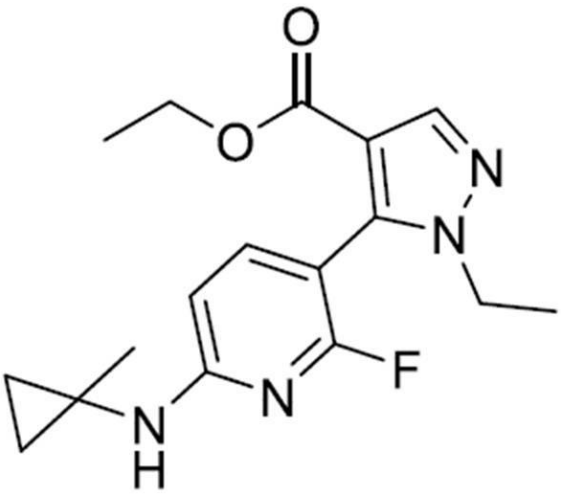
調製例	構造	名称	^{1}H NMR δ (500 MHz, $CDCl_3$)	LCMS *m/z* 方法 A	アミン eq./ 反応時間
24B		エチル 1-エチル-5-[5-(エチルアミノ)-3-フルオロピリジン-2-イル]ピラゾール-4-カルボキシレート	7.98 (s, 1H), 7.95 – 7.91 (m, 1H), 6.65 (dd, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.11 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.09 – 4.06 (m, 1H), 3.26 – 3.17 (m, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	1.24 分で 307.1 $[M+H]^+$	10 eq., 1 時間
24C		エチル 1-エチル-5-[3-フルオロ-5-(プロパン-2-イルアミノ)ピリジン-2-イル]ピラゾール-4-カルボキシレート	8.00 (s, 1H), 7.94 – 7.90 (m, 1H), 6.65 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.65 (p, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.59 – 1.54 (m, 1H), 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.32 – 1.27 (m, 6H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	1.34 分で 321.2 $[M+H]^+$	6.5 eq., 3 時間

【０２０５】

２５Ａ　エチル１－エチル－５－［２－フルオロ－６－［（１－メチルシクロプロピル）アミノ］ピリジン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキシレート

【０２０６】

【化５６】



【０２０７】

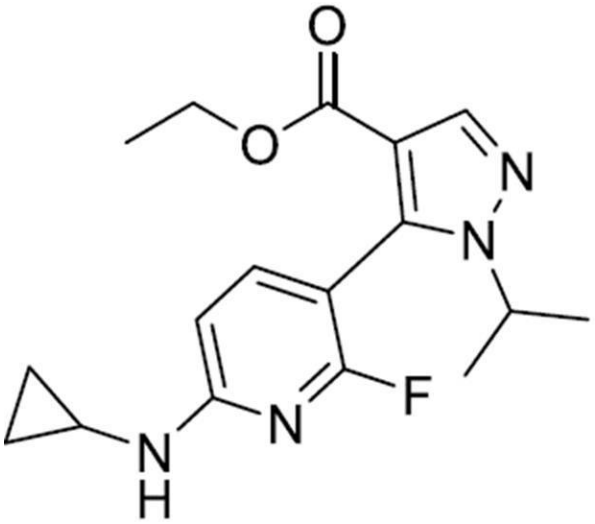
中間体１７Ｂ（１００ｍｇ、０．３３８ｍｍｏｌ）、１－メチルシクロプロパン－１－アミン塩酸塩（１８２ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３５０μＬ、２．０１ｍｍｏｌ）を用い、ＭＷＩによって１２０℃で１時間加熱して、中間体２４Ａについて記載したものと類似の手順によって調製した。類似の後処理に続き、ＲＰ　Ｆｌａｓｈ　Ｃ１８上でのフラッシュクロマトグラフィー（２５～７５％ＭｅＣＮ／水　０．１％ギ酸）による精製により、淡黄色のガム（７０ｍｇ、６２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．０２（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄｄ，Ｊ＝９．５，８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．６５（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），４．０８－３．９６（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｓ，３Ｈ），１．４１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２３（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），０．８８－０．８５（ｍ，２Ｈ），０．７８－０．７５（ｍ，２Ｈ）．　ＬＣＭＳ（方法Ａ）：ｍ／ｚ　１．４４分で３３３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２０８】

２６Ａ　エチル５－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－１－プロパン－２－イルピラゾール－４－カルボキシレート

【０２０９】

【化５７】



【０２１０】

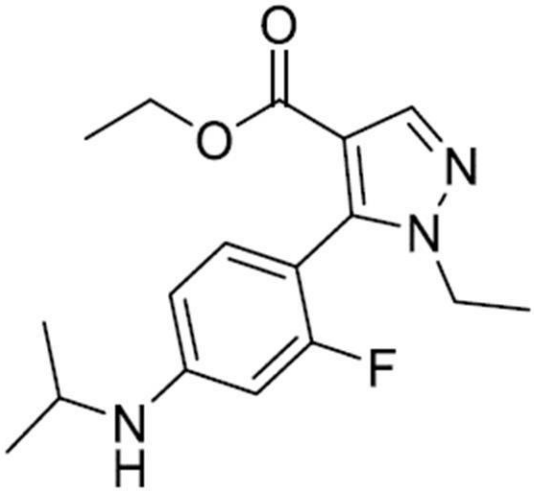
ＤＭＳＯ（１ｍＬ）中の中間体１７Ｆ（１００ｍｇ、０．３３９ｍｍｏｌ）およびシクロプロピルアミン（１１７μＬ、１．６９３ｍｍｏｌ）の溶液を、５０℃で１６時間加熱した。中間体２４Ａについて記載したものと類似の後処理および精製により、無色の油（１００ｍｇ、８２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．０２（ｓ，１Ｈ），７．５７－７．５０（ｍ，１Ｈ），６．６８（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３３（ｓ，１Ｈ），４．３３－４．２４（ｍ，１Ｈ），，４．１７（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．６１－２．５３（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），１．２１（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），０．８７－０．８０（ｍ，２Ｈ），０．６４－０．５９（ｍ，２Ｈ）．　ＬＣＭＳ（方法Ａ）　ｍ／ｚ　１．３５分で３３３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２１１】

２７Ａ　エチル１－エチル－５－［２－フルオロ－４－（プロパン－２－イルアミノ）フェニル］ピラゾール－４－カルボキシレート

【０２１２】

【化５８】



【０２１３】

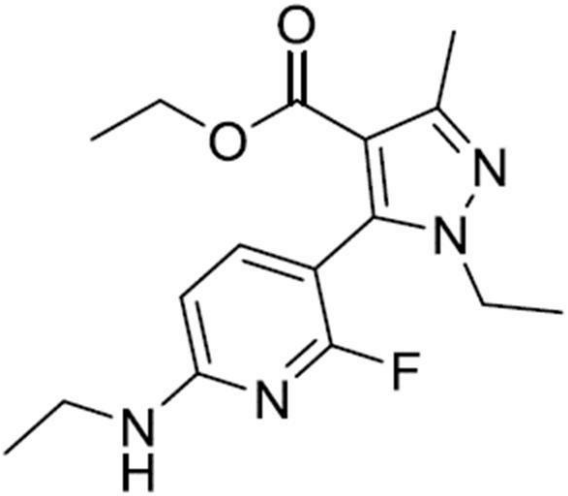
中間体１７Ｄ（１００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（１３ｍｇ、０．０１０ｍｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（１８ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（４３ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）およびイソプロピルアミンを入れたマイクロ波バイアル（２９μＬ、０．３５ｍｍｏｌ）を、排気し、N_2でパージし、次いでＤＭＳＯ（１ｍＬ）を加えた。反応混合物を、窒素で脱気し、次いで１１０℃で１時間加熱した。水（２０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）を加え、相を分離し、水相をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を、水、ブライン（各２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、溶媒を減圧下で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～５０％ＥｔＯＡｃ／イソヘキサン）により精製して、無色のガム（２２．０ｍｇ、２３％）を得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ） ｍ／ｚ １．５２分で３２０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２１４】

２８Ａ エチル１－エチル－５－（６－（エチルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート

【０２１５】

【化５９】



【０２１６】

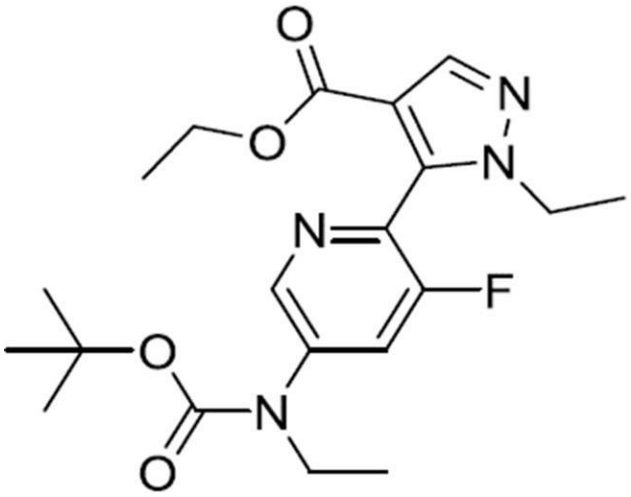
ＴＨＦ（１ｍＬ）中の中間体１７Ｅ（１００ｍｇ、０．２５４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．１ｍＬ、０．５７３ｍｍｏｌ）および水中６８％のエチルアミン（０．４ｍＬ、４．９ｍｍｏｌ）を使用して、中間体２１Ａと類似の手順によって調製した。反応は、５０℃で２時間実施した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．４９－７．３９（ｍ，１Ｈ），６．３４－６．２８（ｍ，１Ｈ），４．１５（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．９９（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．４２－３．３３（ｍ，２Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）． ＬＣＭＳ（方法Ａ） ｍ／ｚ １．３６分で３２１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２１７】

２９Ａ エチル５－（５－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（エチル）アミノ）－３－フルオロピリジン－２－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート

【０２１８】

【化６０】



【０２１９】

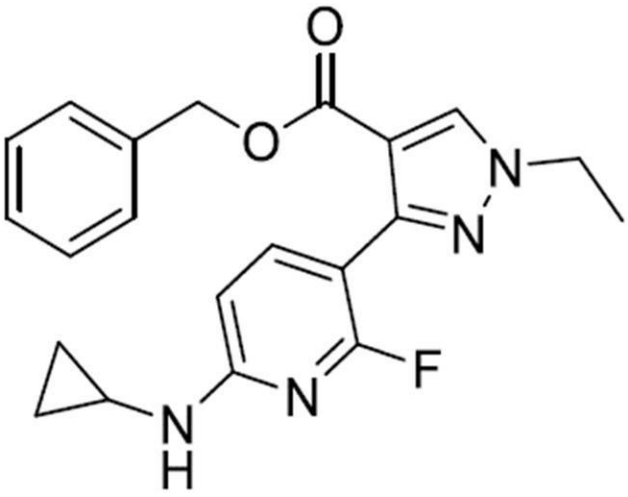
バイアルに、中間体１７Ｃ（１３０ｍｇ、０．３８０ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルエチルカルバメート（５６ｍｇ、０．３８６ｍｍｏｌ）およびＣｓＣＯ$_3$（１７３ｍｇ、０．５３２ｍｍｏｌ）を入れた。１，４－ジオキサン（２ｍＬ）を加え、反応混合物を窒素で脱気した。Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（７ｍｇ、７．６４μｍｏｌ）およびＸａｎｔｐｈｏｓ（１１ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を、排気し、窒素でパージし（３×）、次いで１１０℃で一晩加熱した。水（２０ｍＬ）、ブライン（１０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）を加え、分離し、水相をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、溶媒を減圧下で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～５０％ＥｔＯＡｃ／イソヘキサン）により精製して、淡黄色のガム（１４４ｍｇ、８８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．５５－８．５０（ｍ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），４．１４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８１（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．５２（ｓ，９Ｈ），１．３９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．　ＬＣＭＳ（方法Ａ）：ｍ／ｚ　１．６３分で４０７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２２０】

３０Ａ　ベンジル３－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－１－エチルピラゾール－４－カルボキシレート

【０２２１】

【化６１】

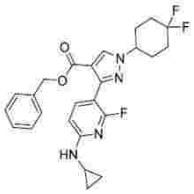
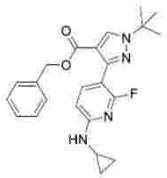
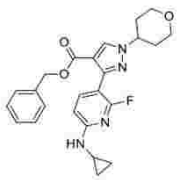
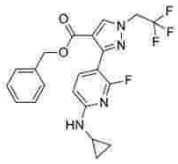
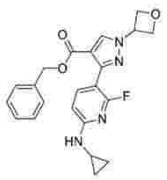


【０２２２】
シクロプロピルアミン（０．２ｍＬ、２．９１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．２ｍＬ、１．１７ｍｍｏｌ）を、ＤＭＳＯ（３ｍＬ）中の中間体１９Ｂ（２００ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）の溶液に加え、反応物を、ＭＷＩにより１２０℃で３０分間加熱した。水（４０ｍＬ）およびブライン（４０ｍＬ）を加え、混合物を、ＥｔＯＡｃ（３×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン（２×４０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、溶媒を減圧下で除去した。フラッシュクロマトグラフィー（１：９から３：７のＥｔＯＡｃ：ヘプタン）による精製により、最初に溶出する位置異性体としてベンジル３－［２－（シクロプロピルアミノ）－６－フルオロピリジン－３－イル］－１－エチルピラゾール－４－カルボキシレートを得（無色の油、９０ｍｇ、４１％）、その後、２番目に溶出する位置異性体として中間体３０Ａを得た（白色の油、９５ｍｇ、４３％）。ベンジル３－［２－（シクロプロピルアミノ）－６－フルオロピリジン－３－イル］－１－エチルピラゾール－４－カルボキシレート：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．４３（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄｄ，Ｊ＝９．９，８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．２３（ｍ，５Ｈ），６．４８（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．９Ｈｚ，１Ｈ），５．１７（ｓ，２Ｈ），４．１９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４１（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），０．７３（ｔｄ，Ｊ＝６．８，４．６Ｈｚ，２Ｈ），０．５８－０．３７（ｍ，２Ｈ）．　ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ：３８１．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．　中間体３０Ａ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．５１（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．２５（ｍ，５Ｈ），７．０２（ｓ，１Ｈ），６．２４（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．９Ｈｚ，１Ｈ），５．１８（ｓ，２Ｈ），４．２１（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４１（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），０．６７（ｔｄ，Ｊ＝６．９，４．７Ｈｚ，２Ｈ），０．４３－０．３５（ｍ，２Ｈ）．　ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ：３８１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２２３】
以下の中間体化合物は、示す反応時間および／または温度への変化を用いて、中間体３０Ａについて使用したものと類似の手順によって調製した。中間体３０Ｎ、３０Ｏ、３０Ｐは、従来の加熱によって調製した。

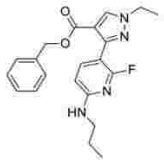
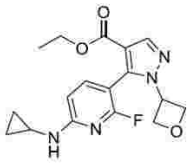
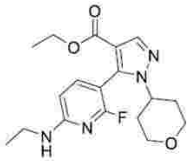
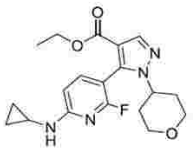
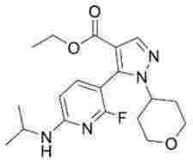
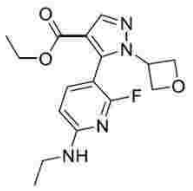
【０２２４】

【表８】

調製例	構造	名称	^{1}H NMR δ (DMSO-d_6)	LRMS *m/z* TLC R_f	反応時間/温度(°C)
30B		ベンジル 3-[6-(シクロプロピルアミノ)-2-フルオロピリジン-3-イル]-1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ピラゾール-4-カルボキシレート	(400 MHz) 8.47 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 9.9, 8.2 Hz, 1H), 7.41 – 7.24 (m, 5H), 6.48 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.47 (s, 1H), 2.20 – 1.87 (m, 7H), 0.73 (td, J = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 0.52 – 0.37 (m, 2H)	471.4 $[M+H]^+$	30 分 130 °C
30C		ベンジル 1-tert-ブチル-3-[6-(シクロプロピルアミノ)-2-フルオロピリジン-3-イル]ピラゾール-4-カルボキシレート	(400 MHz) 8.37 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* = 9.9, 8.2 Hz, 1H), 7.42 – 7.24 (m, 6H), 6.48 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 1.56 (s, 9H), 0.73 (td, *J* = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 0.54 – 0.36 (m, 2H)	409.3 $[M+H]^+$	30 分 130 °C
30D		ベンジル 3-[6-(シクロプロピルアミノ)-2-フルオロピリジン-3-イル]-1-(オキサン-4-イル)ピラゾール-4-カルボキシレート	(400 MHz) 8.46 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 10.0, 8.2 Hz, 1H), 7.44 – 7.22 (m, 6H), 6.48 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.56 – 4.39 (m, 1H), 4.04 – 3.88 (m, 2H), 3.55 – 3.39 (m, 2H), 2.04 – 1.92 (m, 4H), 0.79 – 0.64 (m, 2H), 0.51 – 0.33 (m, 2H)	437.5 $[M+H]^+$	30 分 130 °C
30E		ベンジル 3-[6-(シクロプロピルアミノ)-2-フルオロピリジン-3-イル]-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾール-4-カルボキシレート	-	435.4 $[M+H]^+$; TLC (1:1 ヘプタン: EtOAc) R_f = 0.49.	30 分 130 °C
30F		ベンジル 3-[6-(シクロプロピルアミノ)-2-フルオロピリジン-3-イル]-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾール-4-カルボキシレート	(400 MHz) 8.55 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 9.9, 8.2 Hz, 1H), 7.43 – 7.25 (m, 6H), 6.50 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.64 (tt, *J* = 7.5, 6.3 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.00 – 4.83 (m, 4H), 0.73 (td, *J* = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 0.55 – 0.37 (m, 2H).	409.7 $[M+H]^+$	30 分 130 °C

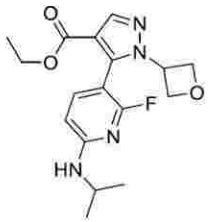
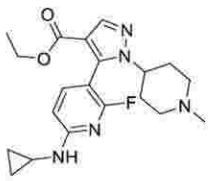
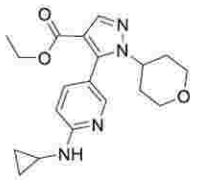
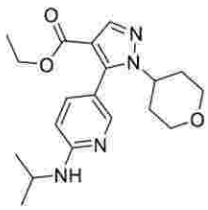
【０２２５】

【表９】

30G		ﾍﾞﾝｼﾞﾙ 1-ｴﾁﾙ-3-[2-ﾌﾙｵﾛ-6-(ﾌﾟﾛﾋﾟﾙｱﾐﾉ)ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｼﾚｰﾄ	(400 MHz) 8.41 (s, 1H), 7.50 (dd, *J* = 10.0, 8.2 Hz, 1H), 7.38 – 7.26 (m, 5H), 7.10 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.17 (td, *J* = 7.0, 5.6 Hz, 2H), 1.62 – 1.47 (m, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).	383.6 $[M+H]^+$	40 分 120 °C
30H		ｴﾁﾙ 5-[6-(ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙｱﾐﾉ)-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]-1-(ｵｷｾﾀﾝ-3-ｲﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｼﾚｰﾄ	-	375.5 $[M+H]^+$; TLC (1:1 ﾍﾌﾟﾀﾝ: EtOAc) R_f = 0.44.	30 分 100 °C
30I		ｴﾁﾙ 5-[6-(ｴﾁﾙｱﾐﾉ)-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]-1-(ｵｷｻﾝ-4-ｲﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｼﾚｰﾄ	-	363.0 $[M+H]^+$; TLC (1:1 ﾍﾌﾟﾀﾝ: EtOAc) R_f = 0.53.	15 分 100 °C
30J		ｴﾁﾙ 5-[6-(ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙｱﾐﾉ)-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]-1-(ｵｷｻﾝ-4-ｲﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｼﾚｰﾄ	-	375.5 $[M+H]^+$; TLC (1:1 ﾍﾌﾟﾀﾝ: EtOAc) R_f = 0.44.	30 分 100 °C
30K		ｴﾁﾙ 5-[2-ﾌﾙｵﾛ-6-(ﾌﾟﾛﾊﾟﾝ-2-ｲﾙｱﾐﾉ)ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]-1-(ｵｷｻﾝ-4-ｲﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｼﾚｰﾄ	-	377.8 $[M+H]^+$; TLC (1:1 ﾍﾌﾟﾀﾝ: EtOAc) R_f = 0.55.	30 分 110 °C
30L		ｴﾁﾙ 5-[6-(ｴﾁﾙｱﾐﾉ)-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]-1-(ｵｷｾﾀﾝ-3-ｲﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｼﾚｰﾄ	(700 MHz) 8.10 (s, 1H), 7.50 – 7.33 (m, 2H), 6.43 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 5.33 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.08 – 4.75 (m, 4H), 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.21 – 1.07 (m, 5H).	334.8 $[M+H]^+$	30 分 100 °C

【０２２６】

【表１０】

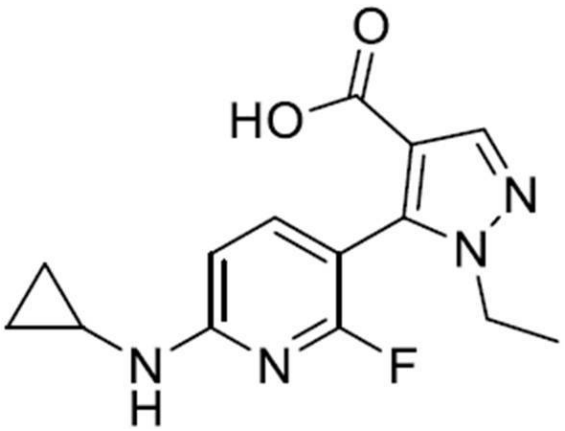
30M		エチル 5-[2-フルオロ-6-(プロパン-2-イルアミノ)ピリジン-3-イル]-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾール-4-カルボキシレート	(700 MHz) δ 8.10 (s, 1H), 7.45 – 7.22 (m, 2H), 6.41 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 5.36 – 5.30 (m, 1H), 5.06 – 4.72 (m, 4H), 4.19 – 4.13 (m, 1H), 4.09 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.19 – 1.11 (m, 9H).	349.3 $[M+H]^+$	30 分 100 °C
30N		エチル 5-[6-(シクロプロピルアミノ)-2-フルオロピリジン-3-イル]-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピラゾール-4-カルボキシレート	(400 MHz) δ 7.97 (s, 1H), 7.66 – 7.47 (m, 2H), 6.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.12 – 3.99 (m, 2H), 3.89 – 3.76 (m, 1H), 2.81 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.11 – 1.99 (m, 2H), 1.94 – 1.81 (m, 2H), 1.81 – 1.73 (m, 1H), 1.73 – 1.57 (m, 1H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.80 – 0.66 (m, 2H), 0.53 – 0.38 (m, 2H)	388.3 $[M+H]^+$	1 時間 100 °C
30O		エチル 5-[6-(シクロプロピルアミノ)ピリジン-3-イル]-1-(オキサン-4-イル)ピラゾール-4-カルボキシレート	(600 MHz) δ 8.00 (dd, *J* = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.25 – 4.16 (m, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.94 – 3.84 (m, 2H), 3.35 – 3.32 (m, 2H), 2.61 – 2.54 (m, 1H), 2.14 – 2.03 (m, 2H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.77 – 0.69 (m, 2H), 0.49 – 0.42 (m, 2H).	357.1 $[M+H]^+$	18 時間 100 °C
30P		エチル 1-(オキサン-4-イル)-5-[6-(プロパン-2-イルアミノ)ピリジン-3-イル]ピラゾール-4-カルボキシレート	(600 MHz) δ 7.95 – 7.89 (m, 2H), 7.33 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 8.8, 0.8 Hz, 1H), 4.22 – 4.12 (m, 1H), 4.09 – 3.96 (m, 3H), 3.90 – 3.82 (m, 2H), 2.10 – 1.99 (m, 2H), 1.76 – 1.69 (m, 2H), 1.14 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 1.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)	359.2 $[M+H]^+$	18 時間 100 °C

【０２２７】

３１Ａ　５－（６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸

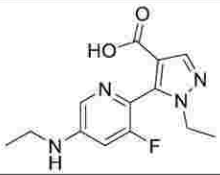
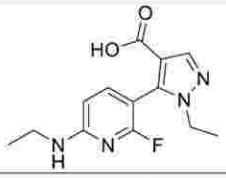
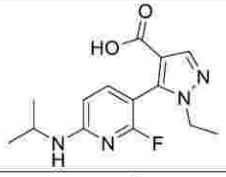
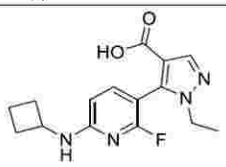
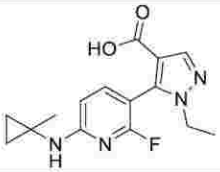
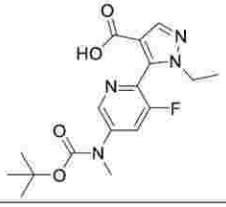
【０２２８】

【化６２】



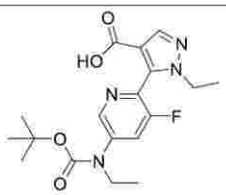
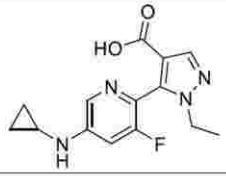
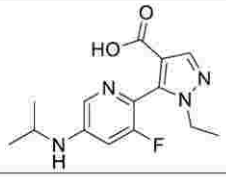
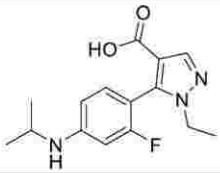
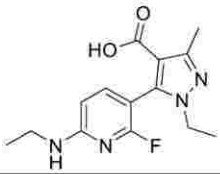
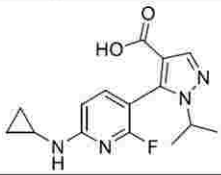
【０２２９】
１：１：１のＭｅＯＨ：ＴＨＦ：水（３ｍＬ）中の中間体２１Ｃ（２３１ｍｇ、０．７３０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＯＨ（１４０ｍｇ、５．８５０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を、５０℃に加熱し、２時間撹拌した。ＨＣｌ（１Ｍ水溶液、５ｍＬ）およびＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１０ｍＬ）を加え、相を分離し、水相を１０％ＩＰＡ／ＣＨＣｌ$_3$（５×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、溶媒を減圧下で除去して、淡黄色の固体（１９５ｍｇ、９３％）を得た。ＬＣＭＳ（方法Ａ） ｍ／ｚ １．０３分で２９１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．１０（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．６３－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９５－３．９０（ｍ，２Ｈ），２．５９－２．５４（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．７８－０．７１（ｍ，２Ｈ），０．５１－０．４５（ｍ，２Ｈ）．
【０２３０】
以下の中間体化合物は、同じ一般的な手順によって調製した。
【０２３１】

【表１１】

調製例	構造	名称	^{1}H NMR δ (500 MHz, DMSO-d_6)	LCMS *m/z*
31B		1-エチル-5-[5-(エチルアミノ)-3-フルオロピリジン-2-イル]ピラゾール-4-カルボン酸	δ 7.94 – 7.90 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.84 (dd, *J* = 12.6, 2.3 Hz, 1H), 6.80 – 6.42 (m, 1H), 4.00 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)	方法 A 0.95 分で 279.1 $[M+H]^+$
31C		1-エチル-5-(6-(エチルアミノ)-2-フルオロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	δ 12.06 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 6.42 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 3.91 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.30 - 3.21 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	方法 A 1.01 分で 279.2 $[M+H]^+$
31D		1-エチル-5-(2-フルオロ-6-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	δ 12.07 (s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.46 (dd, *J* = 10.0, 8.3 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).	方法 A 1.13 分で 293.1 $[M+H]^+$
31E		1-エチル-5-(2-フルオロ-6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	12.09 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.30 -7.25 (m, 1H), 6.43 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 2H). 2.79 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	方法 A *m/z* 0.88 分で 265.1 $[M+H]^+$
31F		5-(6-(シクロプチルアミノ)-2-フルオロピリジン-3-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	12.09 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 1H), 6.38 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.22 (br s, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 2H), 2.33 - 2.25 (m, 2H), 1.98 -1.86 (m, 2H), 1.75 - 1.61 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	方法 A 1.18 分で 305.1 $[M+H]^+$
31G		1-エチル-5-[2-フルオロ-6-[(1-メチルシクロプロピル)アミノ]ピリジン-3-イル]ピラゾール-4-カルボン酸	12.10 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 2H), 6.55 – 6.50 (m, 1H), 3.92 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.74 – 0.65 (m, 4H).	方法 A 1.14 分で 305.1 $[M+H]^+$
31H		5-(5-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	12.32 (s, 1H), 8.66 - 8.62 (m, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	方法 A 1.25 分で 365.1 $[M+H]^+$

【０２３２】

【表１２】

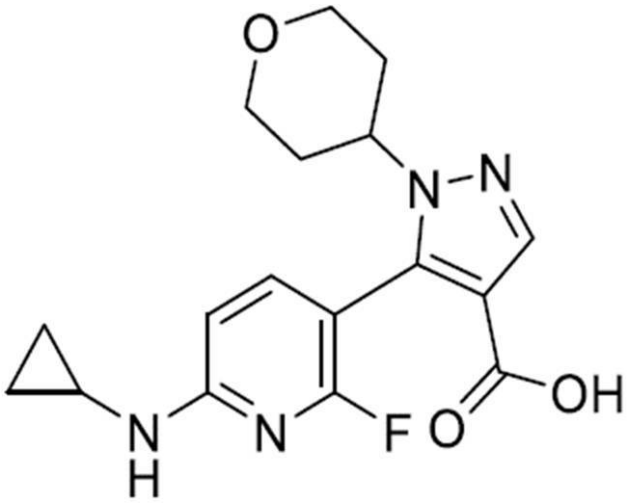
31I		5-(5-((tert-ﾌﾞﾄｷｼｶﾙﾎﾞﾆﾙ)(ｴﾁﾙ)ｱﾐﾉ)-3-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-2-ｲﾙ)-1-ｴﾁﾙ-1H-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞﾝ酸	12.33 (s, 1H), 8.56 (dd, *J* = 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.76 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	方法 A 1.33 分で 379.2 $[M+H]^+$)
31J		5-[5-(ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙｱﾐﾉ)-3-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-2-ｲﾙ]-1-ｴﾁﾙﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞﾝ酸	8.01 – 7.96 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.96 (dd, *J* = 12.2, 2.2 Hz, 1H), 4.00 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.49 – 2.41 (m, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.81 – 0.74 (m, 2H), 0.49 – 0.43 (m, 2H).	方法 A 1.01 分で 291.1 $[M+H]^+$
31K		1-ｴﾁﾙ-5-[3-ﾌﾙｵﾛ-5-(ﾌﾟﾛﾊﾟﾝ-2-ｲﾙｱﾐﾉ)ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-2-ｲﾙ]ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞﾝ酸	7.92 – 7.89 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.84 (dd, *J* = 12.7, 2.3 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.00 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.67 – 3.59 (m, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H).	方法 A 1.05 分で 293.2 $[M+H]^+$
31L		1-ｴﾁﾙ-5-[2-ﾌﾙｵﾛ-4-(ﾌﾟﾛﾊﾟﾝ-2-ｲﾙｱﾐﾉ)ﾌｪﾆﾙ]ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞﾝ酸	11.97 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 13.2, 2.2 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 2H), 3.61 – 3.53 (m, 1H), 1.25 – 1.21 (m, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H).	方法 A 1.21 分で 292.2 $[M+H]^+$
31M		1-ｴﾁﾙ-5-(6-(ｴﾁﾙｱﾐﾉ)-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ)-3-ﾒﾁﾙ-1H-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞﾝ酸	11.90 (s, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 6.40 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 3.82 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.27 -3.20 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	方法 A 1.04 分で 293.1 $[M+H]^+$
31N		5-[6-(ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙｱﾐﾉ)-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]-1-ﾌﾟﾛﾊﾟﾝ-2-ｲﾙﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞﾝ酸	入手できていない	方法 C, 1.15 分で 305.1 $[M+H]^+$

【０２３３】

３２Ａ　５－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－１－（オキサン－４－イル）ピラゾール－４－カルボン酸

【０２３４】

【化６３】



【０２３５】

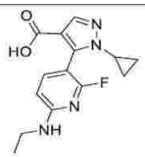
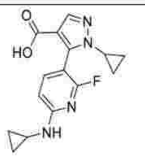
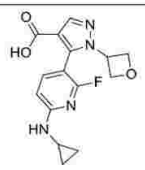
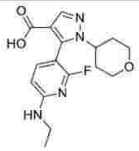
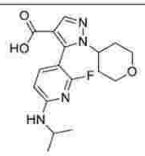
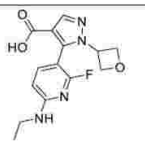
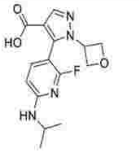
ＴＨＦ：ＭｅＯＨ（１：１；６ｍＬ）中の中間体３０Ｊ（５６ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）およびＬｉＯＨ（１Ｍ水溶液、１．２ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）の溶液を、５５℃で４時間加熱した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をＨＣｌ（１Ｍ水溶液）でｐＨ約２に酸性化し、次いでＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を、水およびブライン（各１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、溶媒を減圧下で除去して、白色の固体（５０ｍｇ、９７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．１５（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．６６－７．５１（ｍ，２Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．９５－３．８１（ｍ，２Ｈ），２．１６－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．６３（ｍ，２Ｈ），０．８６－０．７０（ｍ，２Ｈ），０．６４－０．４１（ｍ，２Ｈ）． ＬＣＭＳ（方法Ｃ），ｍ／ｚ １．６０分で３４７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２３６】

以下の中間化合物は、同じ一般的な手順によって調製した。

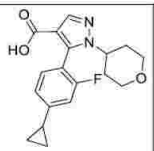
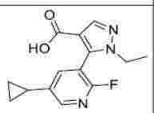
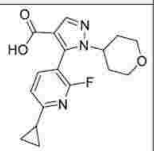
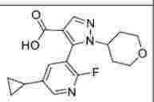
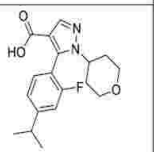
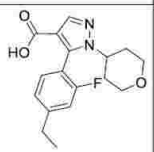
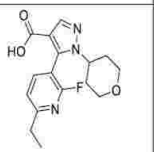
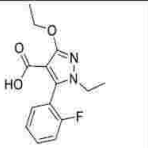
【０２３７】

【表１３】

調製例	構造	名称	^{1}H NMR δ	LRMS/ LCMS *m/z*
32B		1-ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙ-5-[6-(ｴﾁﾙｱﾐﾉ)-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞﾝ酸	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.16 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 10.0, 8.3 Hz, 1H), 7.35 – 7.23 (m, 1H), 6.43 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.45 (dt, J = 7.3, 3.5 Hz, 1H), 3.23 – 3.21 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.01 – 0.93 (m, 2H), 0.91 – 0.81 (m, 2H).	LRMS 291.1 $[M+H]^+$
32C		1-ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙ-5-[6-(ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙｱﾐﾉ)-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞﾝ酸	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 7.76 – 7.61 (m, 1H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.43 (dt, J = 7.5, 3.9 Hz, 1H), 2.88 – 2.80 (m, 2H), 1.29 – 1.21 (m, 2H), 0.94 – 0.85 (m, 4H), 0.66 – 0.60 (m, 2H).	LRMS 303.3 $[M+H]^+$
32D		5-[6-(ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙｱﾐﾉ)-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ] -1-(ｵｷｾﾀﾝ-3-ｲﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞﾝ酸	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.61 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.62 – 6.48 (m, 1H), 5.37 – 5.25 (m, 1H), 4.97 – 4.74 (m, 4H), 2.62 – 2.53 (m, 1H), 0.79 – 0.72 (m, 2H), 0.52 – 0.45 (m, 2H).	LRMS 319.2 $[M+H]^+$
32E		5-[6-(ｴﾁﾙｱﾐﾉ)-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]-1-(ｵｷｻﾝ-4-ｲﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞﾝ酸	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.14 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 10.0, 8.2 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.18 – 4.04 (m, 1H), 3.96 – 3.84 (m, 2H), 3.30 – 3.19 (m, 3H), 2.15 – 2.01 (m, 2H), 1.81 – 1.59 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	LRMS 335.2 $[M+H]^+$
32F		5-[2-ﾌﾙｵﾛ-6-(ﾌﾟﾛﾊﾟﾝ-2-ｲﾙｱﾐﾉ)ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]-1-(ｵｷｻﾝ-4-ｲﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞﾝ酸	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 10.1, 8.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.16 – 4.06 (m, 1H), 3.99 – 3.85 (m, 3H), 2.15 – 2.00 (m, 2H), 1.86 – 1.60 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 6H).	LRMS 349.2 $[M+H]^+$
32G		5-[2-ﾌﾙｵﾛ-6-(ﾌﾟﾛﾊﾟﾝ-2-ｲﾙｱﾐﾉ)ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]-1-(ｵｷｾﾀﾝ-3-ｲﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞﾝ酸	(700 MHz, DMSO-d_6) 12.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.50 – 7.28 (m, 2H), 6.42 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 5.34 – 5.24 (m, 1H), 5.02 – 4.75 (m, 4H), 3.30 – 3.19 (m, 2H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	LRMS 306.9 $[M+H]^+$
32H		5-[2-ﾌﾙｵﾛ-6-(ﾌﾟﾛﾊﾟﾝ-2-ｲﾙｱﾐﾉ)ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]-1-(ｵｷｾﾀﾝ-3-ｲﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞﾝ酸	(700 MHz, DMSO-d_6) 12.28 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.50 – 7.21 (m, 2H), 6.41 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 5.34 – 5.27 (m, 1H), 5.00 – 4.72 (m, 4H), 3.98 – 3.91 (m, 1H), 1.17 (dd, J = 6.5, 2.7 Hz, 6H).	LRMS 320.9 $[M+H]^+$

【０２３８】

【表１４】

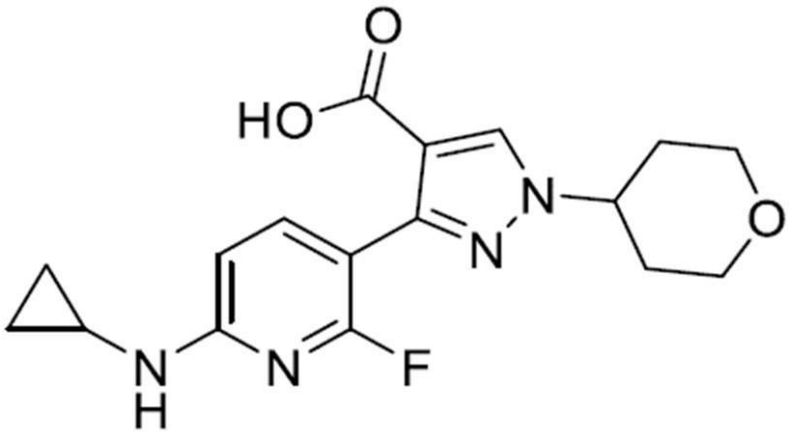
32I		5-(4-ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙ-2-ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-1-(ｵｷｻﾝ-4-ｲﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞﾝ酸	(400 MHz, DMSO-d_6) 12.15 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.29 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 – 6.94 (m, 2H), 4.11 – 3.96 (m, 1H), 3.94 – 3.81 (m, 2H), 3.30 – 3.21 (m, 2H), 2.15 – 1.95 (m, 3H), 1.81 – 1.73 (m, 1H), 1.68 – 1.58 (m, 1H), 1.10 – 0.97 (m, 2H), 0.88 – 0.76 (m, 2H).	LRMS 330.8 $[M+H]^+$
32J		5-(5-ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙ-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ)-1-ｴﾁﾙﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞﾝ酸	(500 MHz, DMSO-d_6) 12.29 (s, 1H), 8.20 – 8.15 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 3.93 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.09 – 2.00 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.06 – 0.98 (m, 2H), 0.83 – 0.76 (m, 2H)	LCMS 方法 A 1.15 分で 276.4 $[M+H]^+$
32K		5-(6-ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙ-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ)-1-(ｵｷｻﾝ-4-ｲﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞﾝ酸	(400 MHz, DMSO-d_6) 12.26 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 9.8, 7.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 4.16 – 4.02 (m, 1H), 3.95 – 3.82 (m, 2H), 2.27 – 2.16 (m, 1H), 2.13 – 1.99 (m, 2H), 1.90 – 1.78 (m, 1H), 1.69 – 1.59 (m, 1H), 1.11 – 1.03 (m, 2H), 1.04 – 0.92 (m, 2H).	LRMS 332.2 $[M+H]^+$
32L		5-(5-ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙ-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ)-1-(ｵｷｻﾝ-4-ｲﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞﾝ酸	(400 MHz, DMSO-d_6) 12.29 (s, 1H), 8.21 – 8.17 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 4.22 – 3.98 (m, 1H), 3.94 – 3.82 (m, 2H), 2.19 – 1.98 (m, 3H), 1.84 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.11 – 0.94 (m, 2H), 0.85 – 0.59 (m, 2H).	LRMS 332.1 $[M+H]^+$
32M		5-(2-ﾌﾙｵﾛ-4-ﾌﾟﾛﾊﾟﾝ-2-ｲﾙﾌｪﾆﾙ)-1-(ｵｷｻﾝ-4-ｲﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞﾝ酸	(600 MHz, DMSO-d_6) 12.12 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.36 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 – 7.10 (m, 2H), 4.05 – 3.96 (m, 1H), 3.93 – 3.75 (m, 2H), 3.32 – 3.22 (m, 2H), 3.06 – 2.95 (m, 1H), 2.13 – 2.01 (m, 2H), 1.87 – 1.71 (m, 1H), 1.69 – 1.61 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 6H).	LRMS 333.1 $[M+H]^+$
32N		5-(4-ｴﾁﾙ-2-ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-1-(ｵｷｻﾝ-4-ｲﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞﾝ酸	(600 MHz, DMSO-d_6) 12.12 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.35 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.27 – 7.16 (m, 2H), 4.07 – 3.96 (m, 1H), 3.96 – 3.74 (m, 2H), 3.30 – 3.24 (m, 2H), 2.72 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.22 – 2.02 (m, 2H), 1.83 – 1.72 (m, 1H), 1.72 – 1.54 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	LRMS 319.1 $[M+H]^+$
32O		5-(6-ｴﾁﾙ-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ)-1-(ｵｷｻﾝ-4-ｲﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞﾝ酸	(500 MHz, DMSO-d_6) 12.27 (s, 1H), 8.06 – 7.89 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 4.16 – 4.01 (m, 1H), 3.91 – 3.79 (m, 2H), 2.86 – 2.76 (m, 2H), 2.14 – 2.02 (m, 2H), 1.82 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	LRMS 320.3 $[M+H]^+$
32P		3-ｴﾄｷｼ-1-ｴﾁﾙ-5-(2-ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞﾝ酸	(500 MHz, DMSO-d_6) 11.73 (s, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 2H), 4.25 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.79 – 3.67 (m, 2H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	LCMS 方法 A 1.15 分で 279.4 $[M+H]^+$

【０２３９】

３３Ａ　３－［６－（シクロプロピルアミノ）－２－フルオロピリジン－３－イル］－１－（オキサン－４－イル）ピラゾール－４－カルボン酸

【０２４０】

【化６４】



【０２４１】

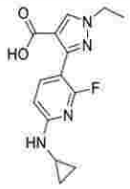
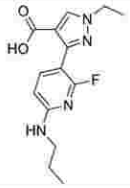
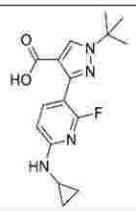
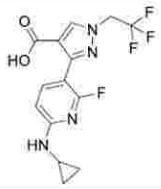
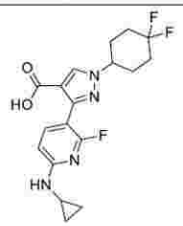
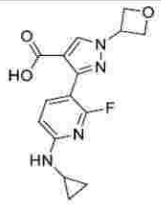
カーボン上の水酸化パラジウム（２０重量％負荷、５０％水；３４．９ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を、圧力管中のエタノール（５ｍＬ）中の中間体３５Ｄ（９６ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の溶液に加え、容器をN_2（５×）および水素（５×）で連続的にパージし、次いでH_2下で４０ｐｓｉで７０分間撹拌した。反応物をCH_2Cl_2（１５ｍＬ）および ＥｔＯＨ（５ｍＬ）で希釈し、ガラスマイクロファイバーパッドを通して濾過し、CH_2Cl_2で洗浄し、溶媒を減圧下で除去して、白色の固体（５８ｍｇ、７６％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．１４（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄｄ，Ｊ＝９．９，８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．９Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｄｑ，Ｊ＝１０．４，５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｄｔ，Ｊ＝１１．７，３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．４５（ｔｄ，Ｊ＝１１．５，３．５Ｈｚ，３Ｈ），１．９９（ｑ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，４Ｈ），０．８４－０．６９（ｍ，２Ｈ），０．５７－０．３８（ｍ，２Ｈ）．　ＬＲＭＳ ｍ／ｚ：３４７．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２４２】

以下の中間体化合物は、中間体３３Ａについて記載したものと類似の手順によって調製した。

【０２４３】

【表１５】

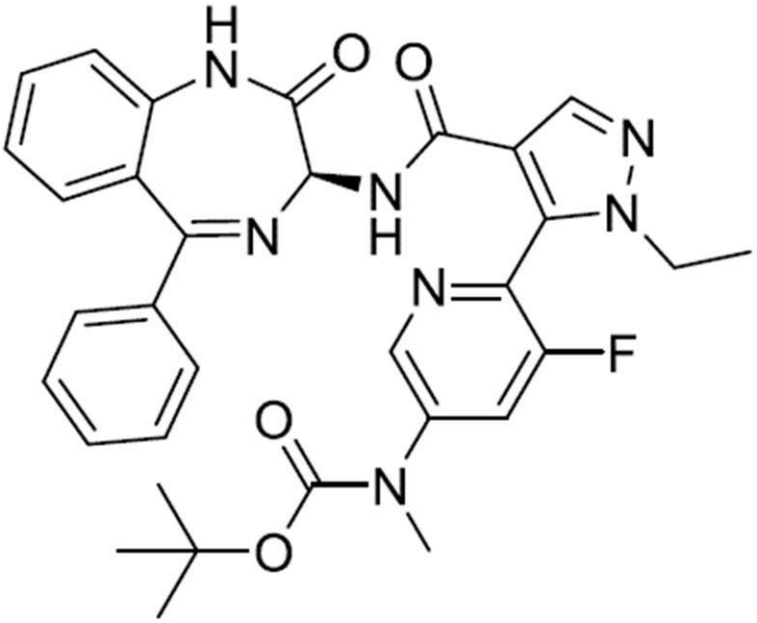
調製例	構造	名称	^{1}H NMR δ (400 MHz, DMSO-d_6)	LRMS *m/z*
33B		3-[6-(シクロプロピルアミノ)-2-フルオロピリジン-3-イル]-1-エチルピラゾール-4-カルボン酸	12.17 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 9.9, 8.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 4.17 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.73 (td, *J* = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 0.50 – 0.39 (m, 2H).	291.4 $[M+H]^+$
33C		1-エチル-3-[2-フルオロ-6-(プロピルアミノ)ピリジン-3-イル]ピラゾール-4-カルボン酸	-	293.5 $[M+H]^+$
33D		1-tert-ブチル-3-[6-(シクロプロピルアミノ)-2-フルオロピリジン-3-イル]ピラゾール-4-カルボン酸	12.09 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 9.9, 8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 1.55 (s, 9H), 0.72 (td, *J* = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 0.52 – 0.33 (m, 2H).	319.4 $[M+H]^+$
33E		3-[6-(シクロプロピルアミノ)-2-フルオロピリジン-3-イル]-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾール-4-カルボン酸	12.36 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 9.9, 8.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.21 (q, *J* = 9.0 Hz, 2H), 0.73 (td, *J* = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 0.60 – 0.31 (m, 2H).	345.4 $[M+H]^+$
33F		3-[6-(シクロプロピルアミノ)-2-フルオロピリジン-3-イル]-1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)ピラゾール-4-カルボン酸	12.12 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 9.9, 8.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.29 – 1.86 (m, 8H), 0.72 (dd, *J* = 6.8, 2.2 Hz, 2H), 0.45 (dd, *J* = 3.8, 2.4 Hz, 2H).	381.5 $[M+H]^+$
33G		3-[6-(シクロプロピルアミノ)-2-フルオロピリジン-3-イル]-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾール-4-カルボン酸	12.21 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.67 (dd, *J* = 9.9, 8.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.73 – 5.51 (m, 1H), 5.03 – 4.77 (m, 4H), 0.74 (td, *J* = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 0.55 – 0.36 (m, 2H).	319.5 $[M+H]^+$

【０２４４】

３４Ａ　ｔｅｒｔ－ブチル（６－（１－エチル－４－（（（Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，４］ジアゼピン－３－イル）カルバモイル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－５－フルオロピリジン－３－イル）（メチル）カルバメート

【０２４５】

【化６５】



【０２４６】

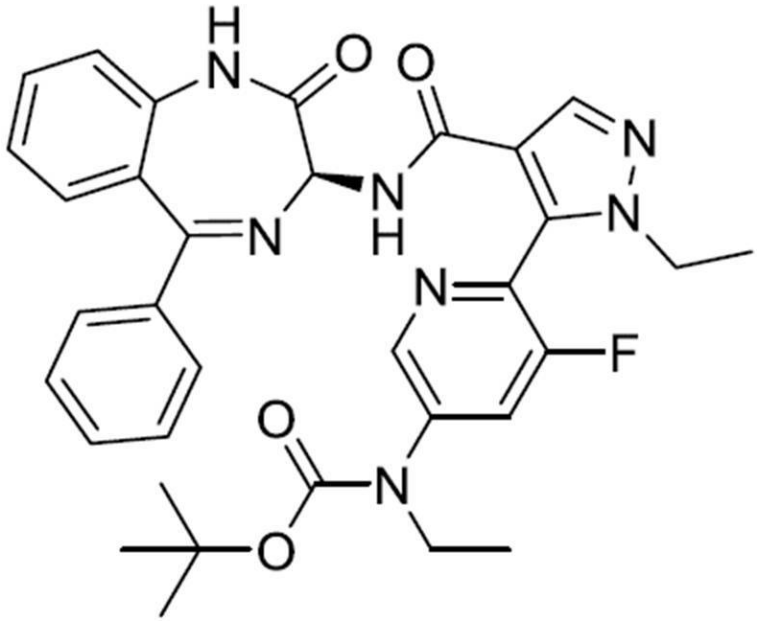
ＨＡＴＵ（２８ｍｇ、０．０７４ｍｍｏｌ）、ＮＥｔ$_3$（２０μＬ、０．１４３ｍｍｏｌ）、次いで（Ｓ）－３－アミノ－５－フェニル－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，４］ジアゼピン－２（３Ｈ）－オン（１８ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の中間体３１Ｈの溶液に加え、反応物を、ｒｔで１６時間撹拌した。水（２０ｍＬ）を加え、得られた沈殿物を、濾過により収集し、水で洗浄した。沈殿物をCH_2Cl_2（１０ｍＬ）中に取り、ブライン（１０ｍＬ）を含有する相分離器を通過させ、溶媒を減圧下で除去した。フラッシュクロマトグラフィー［２０～８０％（１０％ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）／イソヘキサン］による精製により、白色の固体（３５ｍｇ、８１％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．８３（ｓ，１Ｈ），８．９６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｔ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄｄｄ，Ｊ＝８．６，７．２，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．５１－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．２０（ｍ，１Ｈ），６．８０（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．６７（ｓ，１Ｈ），５．３２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７４（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，３Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．　ＬＣＭＳ（方法Ｂ）　ｍ／ｚ　３．４９分で４９８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２４７】

３４Ｂ　ｔｅｒｔ－ブチルＮ－エチル－Ｎ－［６－［２－エチル－４－［［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］カルバモイル］ピラゾール－３－イル］－５－フルオロピリジン－３－イル］カルバメート

【０２４８】

【化６６】



【０２４９】

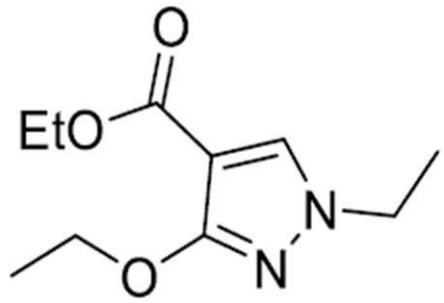
中間体３４Ａについて記載したものと類似の手順によって調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．８３（ｓ，１Ｈ），８．９６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｔ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄｄｄ，Ｊ＝８．６，７．１，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．５１－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．２０（ｍ，１Ｈ），６．８１（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．６５－６．５９（ｍ，１Ｈ），５．３２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．１５－３．０６（ｍ，２Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．　ＬＣＭＳ（方法Ｂ）　ｍ／ｚ　３．８６分で５１２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２５０】

３５Ａ　エチル３－エトキシ－１－エチルピラゾール－４－カルボキシレート

【０２５１】

【化６７】



【０２５２】

K_2CO_3（１．７ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）、次いでＥｔＩ（１ｍＬ、１２．４ｍｍｏｌ）を、ＭｅＣＮ（２０ｍＬ）中のエチル３－オキソ－１，２－ジヒドロピラゾール－４－カルボキシレート（０．９ｇ、５．７６ｍｍｏｌ）の溶液に加え、反応物を、６０℃で週末にかけて加熱した。反応物を、ｒｔに冷却し、濾過し、ＭｅＣＮ（２×２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（０～５０％ＭＴＢＥ／イソヘキサン）により精製して、無色の油（９４３ｍｇ、３９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲδピラゾールＣＨシグナルに基いて、所望の位置異性体のエチル５－エトキシ－１－

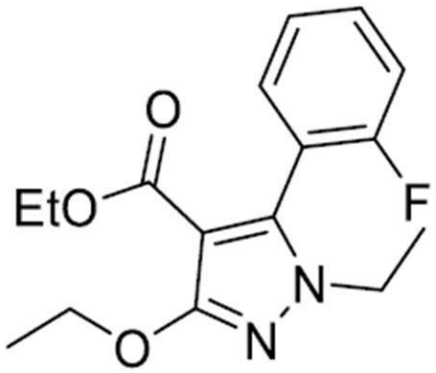
エチルピラゾール－４－カルボキシレートとの１：１混合物が得られた。さらなる精製なく、使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．７１（ｓ，１Ｈ），４．４０－４．３２（ｍ，２Ｈ），４．３２－４．２４（ｍ，２Ｈ），４．０７－３．９８（ｍ，２Ｈ），１．５１－１．４３（ｍ，６Ｈ），１．３８－１．３０（ｍ，３Ｈ）．　ＬＣＭＳ（方法Ａ）　１．０８分で２１３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２５３】

３６Ａ　エチル３－エトキシ－１－エチル－５－（２－フルオロフェニル）ピラゾール－４－カルボキシレート

【０２５４】

【化６８】



【０２５５】

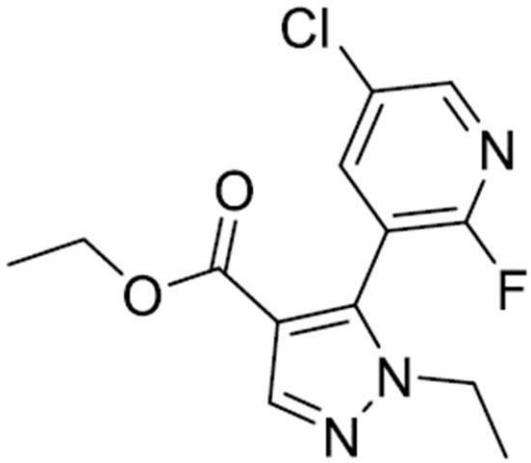
無水ＴＨＦ（４ｍＬ）中の粗中間体３５Ａ（３００ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ、約５０％純度）の溶液を、Ｎ$_{2}$で脱気した。溶液を－７８℃に冷却し、ＬＤＡ（ＴＨＦ中２．０Ｍ；０．９ｍＬ、１．８ｍｍｏｌ）、次いで塩化亜鉛（ＩＩ）（２－Ｍｅ　ＴＨＦ中２．０Ｍ；０．９ｍＬ、１．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を、ｒｔに温め、Ｎ$_{2}$で脱気した。１－ブロモ－２－フルオロベンゼン（０．１９ｍＬ、１．７４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ－１７０；３８ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）およびＸＰｈｏｓ（２７ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を、排気し、Ｎ$_{2}$でパージし、次いで７０℃に５時間加熱した。１ＭＨＣｌ水溶液（３０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）を加え、分離した水相を、ＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_{4}$）、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（０～５０％ＭＴＢＥ／イソヘキサン）による精製により、黄色のガム（１９３ｍｇ、４５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．５０－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．３３－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．２６－７．２０（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．１３（ｍ，１Ｈ），４．３８（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），４．１０－４．０２（ｍ，２Ｈ），３．８６－３．７７（ｍ，２Ｈ），１．４７（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．０２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．　ＬＣＭＳ（方法Ａ）　１．５０分で３０７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２５６】

３７Ａ　エチル５－（５－クロロ－２－フルオロピリジン－３－イル）－１－エチルピラゾール－４－カルボキシレート

【０２５７】

【化６９】



【０２５８】

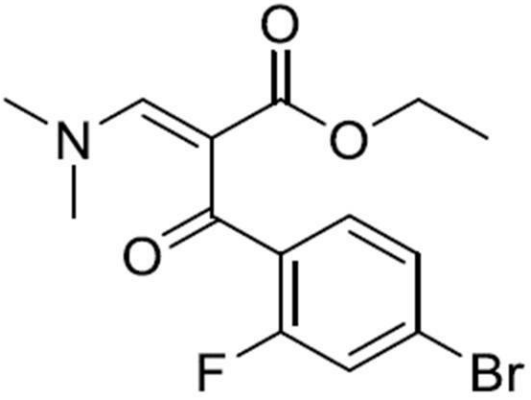
無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の中間体１Ａ（１ｇ、５．９５ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2で脱気した。溶液を－７８℃に冷却し、ＬＤＡ（ＴＨＦ中２．０Ｍ；３．４ｍＬ、６．８ｍｍｏｌ）、次いで塩化亜鉛（ＩＩ）（２－Ｍｅ　ＴＨＦ中２．０Ｍ；３．４ｍＬ、６．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を、ｒｔに温め、N_2で脱気した。Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（３５０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）および３－ブロモ－５－クロロ－２－フルオロピリジン（１．３ｇ、６．１８ｍｍｏｌ）を加え、反応物を、排気し、N_2でパージし、次いで７０℃に一晩加熱した。１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（５０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）を加え、相を分離した。水相をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相を、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（０～１０％ＭＴＢＥ／イソヘキサン）による精製により、黄色のガム（１．２ｇ、６８％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．３３－８．２８（ｍ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．８３－７．７７（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．１３（ｍ，２Ｈ），４．０４－３．９８（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．１９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．　ＬＣＭＳ（方法Ａ）　１．３６分で２９８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２５９】

３８Ａ　エチル（Ｅ）－２－（４－ブロモ－２－フルオロベンゾイル）－３－（ジメチルアミノ）プロパ－２－エノエート

【０２６０】

【化７０】



【０２６１】

ＤＭＦ（０．０７ｍＬ、０．９１ｍｍｏｌ）および塩化チオニル（１．６７ｍＬ、２２．８ｍｍｏｌ）を、トルエン（１３ｍＬ）中の４－ブロモ－２－フルオロ安息香酸（１ｇ、４．５７ｍｍｏｌ）の懸濁液に加えた。混合物を、１１０℃で２時間加熱し、ｒｔに冷

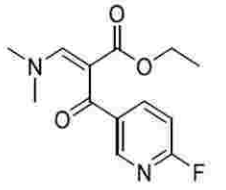
却し、減圧下で濃縮した。残渣をＴＨＦ（５ｍＬ）中に溶解し、ＮＥｔ$_3$（０．９６ｍＬ、６．８５ｍｍｏｌ）を加え、その後、エチル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノアクリレート（０．６５ｍＬ、４．５７ｍｍｏｌ）を滴下した。反応物を、２時間加熱還流し、ｒｔに冷却し、水およびＥｔＯＡｃ（各３０ｍＬ）を加えた。混合物をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍｌ）で抽出し、合わせた有機物を、水（３０ｍＬ）、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（１０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）による精製により、黄色の油（１．１６ｇ、７４％）を得た^{1}Ｈ ＮＭＲ（７００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ７．７５（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｄｄ，Ｊ＝９．８，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）． ＬＲＭＳ ｍ／ｚ ３４３．９／３４５．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２６２】

以下の中間体化合物は、中間体３８Ａについて記載したのと同じ一般的な手順を使用して調製した。

【０２６３】

【表１６】

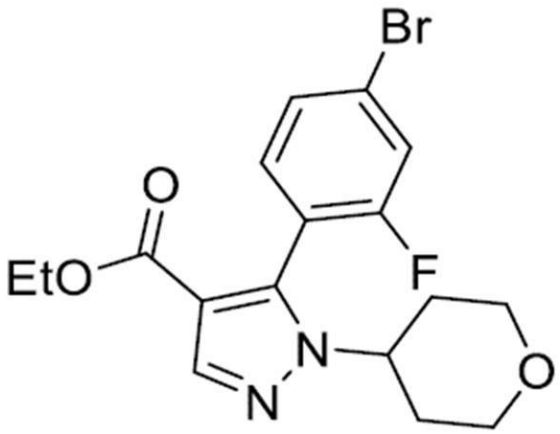
調製例	構造	名称	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ	LRMS *m/z*; TLC R_f
38B		エチル(E)-2-(6-ブロモ-2-フルオロピリジン-3-カルボニル)-3-(ジメチルアミノ)プロパ-2-エノエート	-	345.0/347.0 $[M+H]^+$; R_f = 0.24 (2:1 EtOAc/ヘプタン)
38C		エチル(E)-2-(5-ブロモ-2-フルオロピリジン-3-カルボニル)-3-(ジメチルアミノ)プロパ-2-エノエート	-	345.0/347.0 $[M+H]^+$; R_f = 0.38 (2:1 EtOAc/ヘプタン)
38D		エチル(E)-2-(2,6-ジフルオロピリジン-3-カルボニル)-3-(ジメチルアミノ)プロパ-2-エノエート	(700 MHz) 8.18 (dt, *J* = 9.2, 8.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 3.91 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	284.9 $[M+H]^+$
38E		エチル(E)-3-(ジメチルアミノ)-2-(6-フルオロピリジン-3-カルボニル)プロパ-2-エノエート	(400 MHz) 7.75 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 9.8, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.87 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.34 – 3.20 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 0.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	267.1 $[M+H]^+$.

【０２６４】

３９Ａ エチル５－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）－１－（オキサン－４－イル）ピラゾール－４－カルボキシレート

【０２６５】

【化７１】



【０２６６】

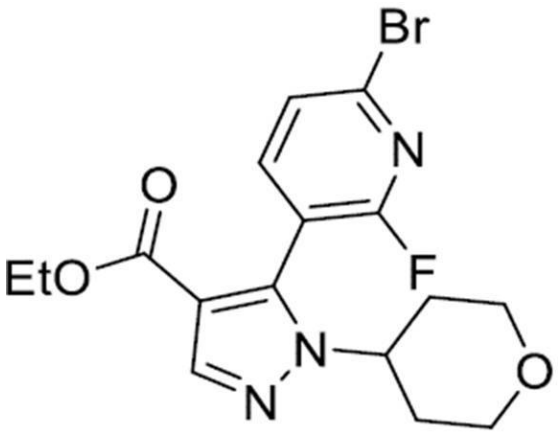
テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルヒドラジン塩酸塩（３７７ｍｇ、２．４７ｍｍｏｌ）およびＮＥｔ$_3$（０．３４ｍＬ、２．４７ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＨ（２５ｍＬ）中の中間体３８Ａ（８５０ｍｇ、２．４７ｍｍｏｌ）の冷却（０℃）懸濁液に加えた。混合物を、１０分かけてｒｔに温め、ｒｔで１６時間撹拌し、次いで４０℃で３時間加熱した。反応物を、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（１０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、無色の油（８３３ｍｇ、８４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（７００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．０５（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，Ｊ＝９．３，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１４－３．９９（ｍ，３Ｈ），３．９２－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．３６－３．２９（ｍ，２Ｈ），２．１４－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．０６（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＲＭＳ ｍ／ｚ：３９７．６／３９９．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２６７】

３９Ｂ エチル５－（６－ブロモ－２－フルオロピリジン－３－イル）－１－（オキサン－４－イル）ピラゾール－４－カルボキシレート

【０２６８】

【化７２】



【０２６９】

ＮＥｔ$_3$（０．２５ｍＬ、１．８ｍｍｏｌ）を、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２０ｍＬ）中のテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルヒドラジン塩酸塩（２７４ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ）の懸濁液に加え、反応物を、ｒｔで２時間撹拌した。反応物を、減圧下で濃縮し、Ｎ$_2$下に置いた。ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中の中間体３８Ｂ（６２０ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を、ｒｔで１８時間撹拌し、次いで４０℃で３時間加熱した。混合物を、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（１０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精

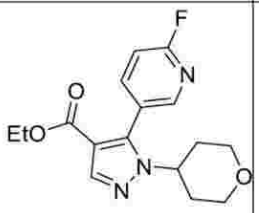
製して、オフホワイトの固体（３４０ｍｇ、４８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．１３－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．８４（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．１７（ｍ，１Ｈ），４．１４－４．０１（ｍ，２Ｈ），３．９４－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．４０－３．３４（ｍ，２Ｈ），２．１５－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．８４（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，１Ｈ），１．６６（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，１Ｈ），１．０７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．　ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ：３９８．１／４００．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０２７０】

以下の中間体化合物は、中間体３９Ｂについて記載したものと類似の手順によって調製した。

【０２７１】

【表１７】

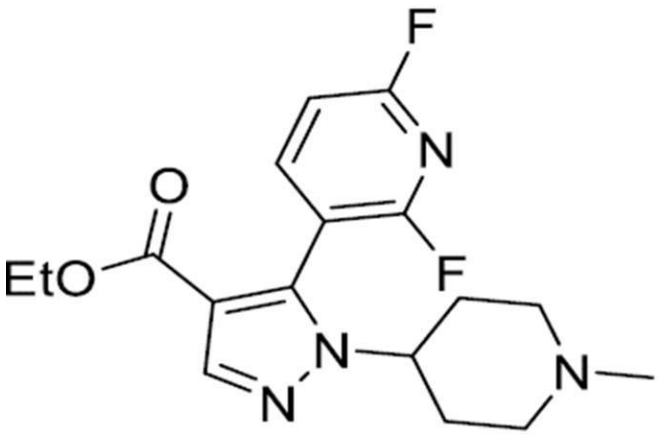
調製例	構造	名称	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ	LRMS *m/z*
39C		エチル 5-(5-ブロモ-2-フルオロピリジン-3-イル)-1-(オキサン-4-イル)ピラゾール-4-カルボキシレート	(400 MHz,) δ 8.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.47 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 4.32 – 4.18 (m, 1H), 4.06 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.98 – 3.73 (m, 2H), 3.41 – 3.33 (m, 2H), 2.18 – 1.93 (m, 2H), 1.93 – 1.74 (m, 1H), 1.74 – 1.55 (m, 1H), 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)	398.2/ 400.2 $[M+H]^+$
39D		エチル 5-(2,6-ジフルオロピリジン-3-イル)-1-(オキサン-4-イル)ピラゾール-4-カルボキシレート	(600 MHz) δ 8.35 – 8.32 (m, 1H), 8.12 (td, *J* = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 1H), 4.23 – 4.10 (m, 1H), 4.05 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.91 – 3.82 (m, 2H), 3.31 – 3.27 (m, 1H), 2.54 – 2.51 (m, 1H), 2.14 – 2.02 (m, 2H), 1.82 – 1.72 (m, 2H), 1.06 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	320.1 $[M+H]^+$

【０２７２】

３９Ｅ　エチル５－（２，６－ジフルオロピリジン－３－イル）－１－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピラゾール－４－カルボキシレート

【０２７３】

【化７３】



【０２７４】

ＥｔＯＨ（３０ｍＬ）中の４－ヒドラジノ－１－メチルピペリジン（４５０ｍｇ、３．

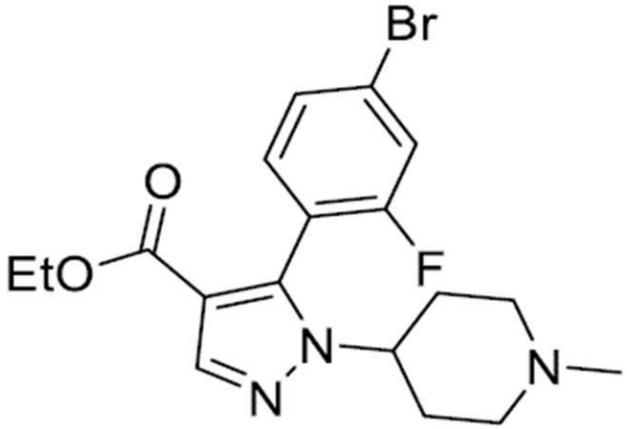
４８ｍｍｏｌ）および中間体３８Ｄ（９９０ｍｇ、３．４８ｍｍｏｌ）の溶液を、ｒｔで４４時間撹拌した。反応物を、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー［CH_2Cl_2中の０～６０％（ＥｔＯＨ：CH_2Cl_2：NH_4OH；５０：８：１）］により精製して、黄色の油（４８０ｍｇ、３９％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．３３（ｑ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１６－４．０１（ｍ，２Ｈ），３．９６－３．７８（ｍ，１Ｈ），２．９０－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．１３（ｓ，３Ｈ），２．１２－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．７８（ｍ，３Ｈ），１．７３－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．０５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＲＭＳ ｍ／ｚ：３５１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２７５】

３９Ｆ エチル５－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）－１－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピラゾール－４－カルボキシレート

【０２７６】

【化７４】



【０２７７】

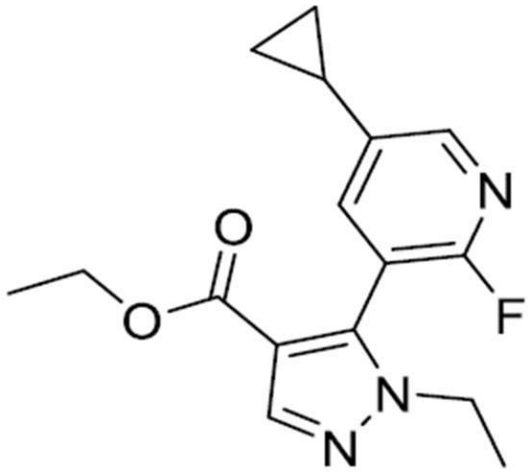
中間体３８Ａおよび４－ヒドラジノ－１－メチルピペリジン二塩酸塩から、中間体３９Ｅに類似の手順によって調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．０８（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝９．３，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１６－３．９４（ｍ，３Ｈ），３．２５－３．０８（ｍ，３Ｈ），２．３２－２．１５（ｍ，２Ｈ），２．０８－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．０７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＲＭＳ ｍ／ｚ：４１０．４／４１２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２７８】

４０Ａ エチル５－（５－シクロプロピル－２－フルオロピリジン－３－イル）－１－エチルピラゾール－４－カルボキシレート

【０２７９】

【化７５】



【０２８０】

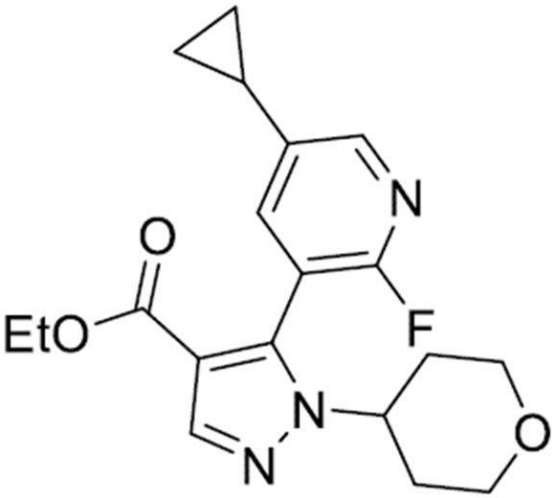
反応容器に、Ｐｄ－１７０（２０ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（２０９ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）およびシクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウム（９０ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）を入れた。容器を、排気し、N_2でパージし、次いでＴＨＦ：水（１：１、２ｍＬ）中の中間体３７Ａ（１５０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。反応混合物にN_2を散布し、次いで７０℃に一晩加熱した。水（５０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）を加え、分離した水相を、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（０～１０％ＭＴＢＥ／イソヘキサン）による精製により、淡黄色の油（９８ｍｇ、６１％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．１４－８．１０（ｍ，１Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），４．０２－３．９５（ｍ，２Ｈ），２．０１－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．１８－１．１５（ｍ，３Ｈ），１．１０－１．０６（ｍ，２Ｈ），０．７５－０．７２（ｍ，２Ｈ）．　ＬＣＭＳ（方法Ａ）　１．３７分で３０４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０２８１】

４０Ｂ　エチル５－（５－シクロプロピル－２－フルオロピリジン－３－イル）－１－（オキサン－４－イル）ピラゾール－４－カルボキシレート

【０２８２】

【化７６】



【０２８３】

トルエン（３ｍＬ）および水（０．３ｍＬ）中の中間体３９Ｃ（３００ｍｇ、０．７５

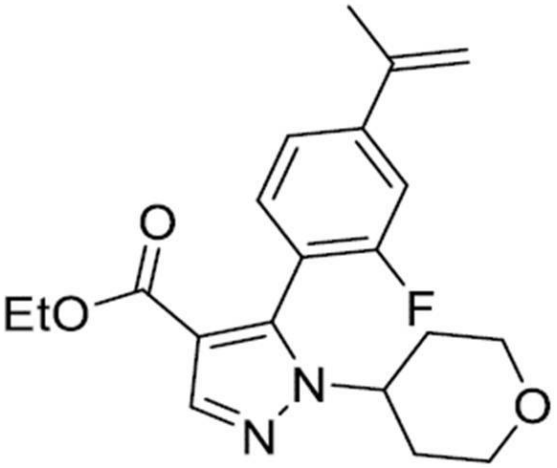
ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2で１５分間脱気した。K_2CO_3（３１２ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ）およびシクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウム（１６７ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）を加え、その後、ＲｕＰｈｏｓ（３５．１ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）および$Pd(OAc)_2$（１０．２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を加えた。バイアルを、密封し、１００℃で２時間、次いで８０℃で一晩加熱した。混合物にN_2を１５分間散布し、追加の$Pd(OAc)_2$（５．１ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）およびＲｕＰｈｏｓ（１７．６ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を１００℃で４時間加熱した。ｒｔに冷却した後、反応物をCH_2Cl_2（２０ｍＬ）で希釈し、セライトのパッドを通して濾過し、CH_2Cl_2（２×１５ｍＬ）で洗浄した。濾液を、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（１０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）による精製により、無色の油（８５ｍｇ、３１％）を得た。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ：３６０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．　ＴＬＣ　R_f＝０．２３（２：１　ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）．

【０２８４】

４０Ｃ　エチル５－（２－フルオロ－４－プロパ－１－エン－２－イルフェニル）－１－（オキサン－４－イル）ピラゾール－４－カルボキシレート

【０２８５】

【化７７】



【０２８６】

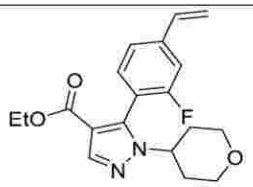
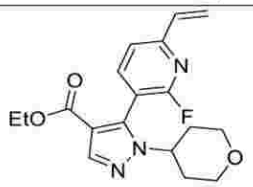
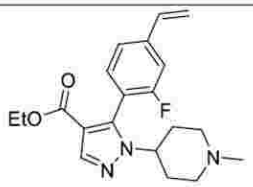
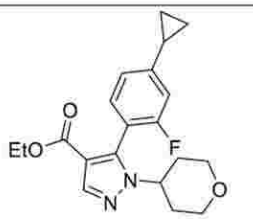
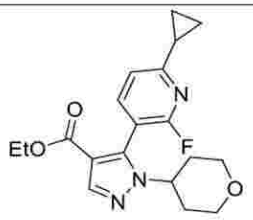
トルエン（１．５ｍＬ）および水（０．１ｍＬ）中の中間体３９Ａ（１２０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の溶液を、N_2で１５分間脱気した。トリフルオロ（プロパ－１－エン－２－イル）ホウ酸カリウム（６７ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）を加え、その後、K_2CO_3（１２５ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）、ＲｕＰｈｏｓ（１４．１ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）および$Pd(OAc)_2$（４．１ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加え、反応物を、１００℃で６時間加熱した。ｒｔに冷却してすぐ、混合物をCH_2Cl_2（１０ｍＬ）で希釈し、セライトのパッドを通して濾過し、CH_2Cl_2（３×１０ｍＬ）で洗浄した。濾液を、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（１０～５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、黄色の固体（９２ｍｇ、８５％）を得た。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ：３５９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．　ＴＬＣ　R_f＝０．６３（１：１　ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）．

【０２８７】

以下の中間体化合物は、中間体４０Ｃについて記載したものと類似の手順によって調製した。

【０２８８】

【表１８】

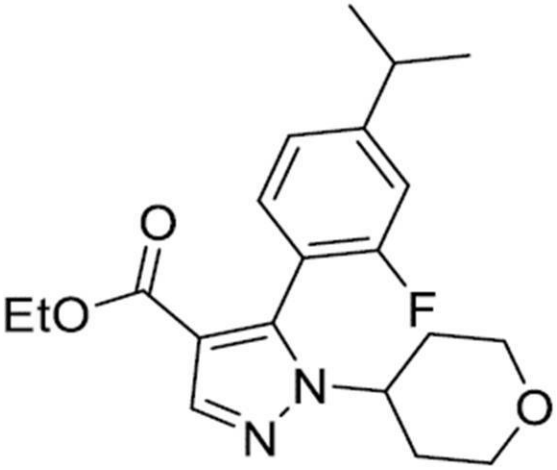
調製例	構造	名称	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ	LRMS *m/z*; TLC R_f
40D		エチル 5-(4-エテニル-2-フルオロフェニル)-1-(オキサン-4-イル)ピラゾール-4-カルボキシレート	-	345.2 $[M+H]^+$; R_f = 0.62 (1:1 EtOAc/ヘプタン)
40E		エチル 5-(6-エテニル-2-フルオロピリジン-3-イル)-1-(オキサン-4-イル)ピラゾール-4-カルボキシレート	-	346.3 $[M+H]^+$; R_f = 0.78 (2:1 EtOAc/ヘプタン)
40F		エチル 5-(4-エテニル-2-フルオロフェニル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピラゾール-4-カルボキシレート	-	358.1 $[M+H]^+$; Rf = 0.77 (100:8:1 CH_2Cl_2:EtOH: NH_4OH).
40G		エチル 5-(4-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)-1-(オキサン-4-イル)ピラゾール-4-カルボキシレート	-	359.0 $[M+H]^+$; R_f = 0.79 (2:1 EtOAc/ヘプタン)
40H		エチル 5-(6-シクロプロピル-2-フルオロピリジン-3-イル)-1-(オキサン-4-イル)ピラゾール-4-カルボキシレート	8.05 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 9.8, 7.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 4.20 – 4.07 (m, 1H), 4.11 – 3.97 (m, 2H), 3.95 – 3.80 (m, 2H), 2.28 – 2.18 (m, 1H), 2.17 – 1.99 (m, 2H), 1.94 – 1.79 (m, 1H), 1.72 – 1.55 (m, 1H), 1.12 – 0.89 (m, 7H)	360.2 $[M+H]^+$

【０２８９】

４１Ａ　エチル５－（２－フルオロ－４－プロパン－２－イルフェニル）－１－（オキサン－４－イル）ピラゾール－４－カルボキシレート

【０２９０】

【化７８】



【０２９１】

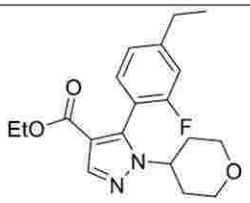
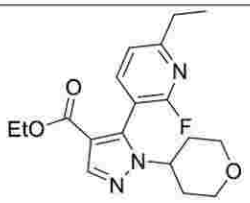
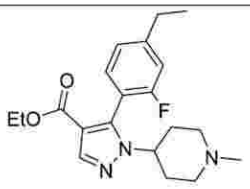
圧力管中のＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の中間体４０Ｃ（９２ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の溶液を、排気し、N_2で満たした（３×）。Ｐｄ／Ｃ（１０重量％負荷；２７．３ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を加え、反応物を、H_2（２０ｐｓｉ）下、ｒｔで２時間撹拌した。混合物を、濾過し、ＥｔＯＨ（２×１０ｍＬ）およびCH_2Cl_2（２×１０ｍＬ）で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、無色の油（７０ｍｇ、７６％）を得た。ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ：３６１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．ＴＬＣ R_f＝０．６３（１：１　ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）．

【０２９２】

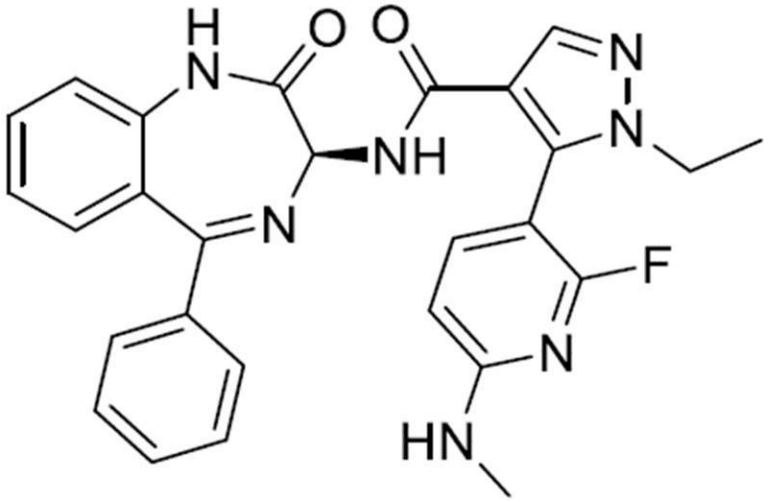
以下の中間体化合物は、中間体４１Ａについて記載したものと類似の手順によって調製した。

【０２９３】

【表１９】

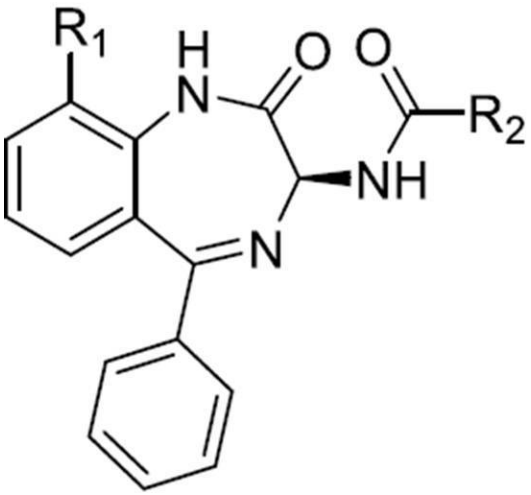
調製例	構造	名称	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ	LRMS *m/z*; TLC R_f
41B		エチル 5-(4-エチル-2-フルオロフェニル)-1-(オキサン-4-イル)ピラゾール-4-カルボキシレート	-	347.1 [M+H]$^+$; Rf = 0.62 (1:1 EtOAc/ヘプタン).
41C		エチル 5-(6-エチル-2-フルオロピリジン-3-イル)-1-(オキサン-4-イル)ピラゾール-4-カルボキシレート	-	348.2 [M+H]$^+$; Rf = 0.72 (2:1 EtOAc/ヘプタン)
41D		エチル 5-(4-エチル-2-フルオロフェニル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピラゾール-4-カルボキシレート	8.02 (s, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.30 – 7.02 (m, 2H), 4.09 – 3.94 (m, 2H), 3.83 – 3.68 (m, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.72 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.14 – 1.99 (m, 2H), 1.93 – 1.72 (m, 3H), 1.65 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	360.2 [M+H]$^+$

【０２９４】
実施例
１．　１－エチル－５－［２－フルオロ－６－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド
【０２９５】
【化７９】



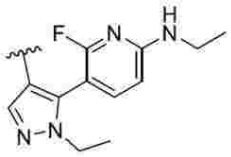
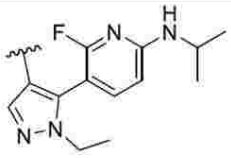
【０２９６】
ＮＥｔ$_3$（１５μＬ、０．１０８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２２ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）および次いで（Ｓ）－３－アミノ－５－フェニル－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，４］ジアゼピン－２（３Ｈ）－オン（１４ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の中間体３１Ｅ（１４ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を、ｒｔで一晩撹拌した。水（２０ｍＬ）を加え、沈殿物を、濾過により収集し、水で洗浄した。沈殿物をCH_2Cl_2（１０ｍＬ）中に取り、ブライン（１０ｍＬ）を含有する相分離器を通過させ、溶媒を減圧下で除去した。フラッシュクロマトグラフィー［０～６０％（１０％ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）／イソヘキサン］による精製により、白色の固体（２１ｍｇ、７６％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．８３（ｓ，１Ｈ），８．８２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄｄｄ，Ｊ＝８．６，７．２，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．４７（ｍ，３Ｈ），７．４７－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．３２－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．２７－７．１９（ｍ，２Ｈ），６．３８（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７６（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．　ＬＣＭＳ（方法Ｂ）　ｍ／ｚ　３．５２分で４９８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０２９７】
本発明の以下の化合物は、実施例１の化合物について記載したアミドカップリング手順により、（３Ｓ）－３－アミノ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－２－オンまたは（３Ｓ）－３－アミノ－９－フルオロ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－２－オンを用いて調製した。
【０２９８】
実施例１におけるアミドカップリングによって調製した化合物。
【０２９９】

【化８０】



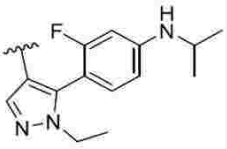
【０３００】

【表２０】

実施例	R^1	R^2	名称	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ	LCMS/ LRMS
2	H		1-ｴﾁﾙ-5-[6-(ｴﾁﾙｱﾐﾉ)-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]-N-[(3S)-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4-ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ-3 -ｲﾙ]ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(500 MHz) δ 10.83 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 8.6, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 3H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.32 -7.27 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 6.38 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.91 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	LCMS 方法 B 3.91 分で 512.3 $[M+H]^+$
3	H		1-ｴﾁﾙ-5-[2-ﾌﾙｵﾛ-6-(ﾌﾟﾛﾊﾟﾝ-2-ｲﾙｱﾐﾉ)ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]-N-[(3S)-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4-ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ-3-ｲﾙ]ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(500 MHz) δ 10.82 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.6, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 3H), 7.48 -7.42 (m, 2H), 7.45 -7.37 (m, 1H), 7.32 -7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.5 Hz, 6H).	LCMS 方法 B 4.29 分で 526.3 $[M+H]^+$
4	H		1-ｴﾁﾙ-5-[2-ﾌﾙｵﾛ-6-(ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙｱﾐﾉ)ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]-N-[(3S)-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4-ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ- 3-ｲﾙ]ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(500 MHz) δ 10.83 (s, 1H), 8.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.6, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.41 (m, 7H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.23 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.54 - 6.49 (m, 1H), 5.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.92 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.55 - 2.51 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.75 - 0.68 (m, 2H), 0.48 - 0.41 (m, 2H).	LCMS 方法 B 3.99 分で 524.2 $[M+H]^+$
5	H		5- [6-(ｼｸﾛﾌﾟﾁﾙｱﾐﾉ)-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]-1-ｴﾁﾙ-N-[(3S)-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4-ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ-3 -ｲﾙ]ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(500 MHz) δ 10.82 (s, 1H), 8.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.6, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 4H), 7.48 - 7.40 (m, 3H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 6.33 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.20 - 4.16 (m, 1H), 3.91 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.73 -1.60 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	LCMS 方法 B 4.47 分で 538.3 $[M+H]^+$

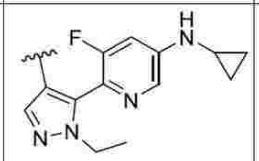
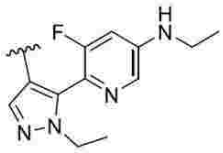
【０３０１】

【表２１】

6	H		1-ｴﾁﾙ-5-[2-ﾌﾙｵﾛ-6-[(1-ﾒﾁﾙｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙ)ｱﾐﾉ]ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]-N-[(3S)-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4-ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ-3-ｲﾙ]ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(500 MHz) δ 10.82 (s, 1H), 8.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.6, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 5H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 6.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.91 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.71 – 0.62 (m, 4H).	LCMS 方法 B 4.35 分で 538.4 $[M+H]^+$
7	H		5- [5-(ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙｱﾐﾉ)-3-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-2-ｲﾙ]-1-ｴﾁﾙ-N-[(3S)-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4-ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ-3 -ｲﾙ]ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(500 MHz) δ 10.83 (s, 1H), 9.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.99 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 7.08 – 7.04 (m, 1H), 6.93 (dd, J = 12.2, 2.2 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.45 – 2.39 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.79 – 0.70 (m, 2H), 0.47 – 0.40 (m, 2H).	LCMS 方法 B 4.04 分で 524.3 $[M+H]^+$
8	H		1-ｴﾁﾙ-5-[3-ﾌﾙｵﾛ-5-(ﾌﾟﾛﾊﾟﾝ-2-ｲﾙｱﾐﾉ)ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-2-ｲﾙ]-N-[(3S)-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1 4-ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ-3-ｲﾙ]ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(500 MHz) δ 10.83 (s, 1H), 8.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.94 – 7.90 (m, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.5, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.55 – 7.41 (m, 5H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 12.7, 2.3 Hz, 1H), 6.55 – 6.49 (m, 1H), 5.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.66 – 3.55 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.3 Hz, 6H).	LCMS 方法 B 4.19 分で 526.3 $[M+H]^+$
9	H		1-ｴﾁﾙ-5-[2-ﾌﾙｵﾛ-4-(ﾌﾟﾛﾊﾟﾝ-2-ｲﾙｱﾐﾉ)ﾌｪﾆﾙ]-N-[(3S)-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4-ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ- 3-ｲﾙ]ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(500 MHz) δ 10.82 (s, 1H), 8.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.6, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.42 – 6.36 (m, 1H), 6.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.92 – 3.87 (m, 2H), 3.60 – 3.50 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.3 Hz, 6H).	LCMS 方法 B 4.60 分で 525.4 $[M+H]^+$

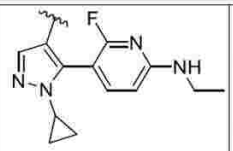
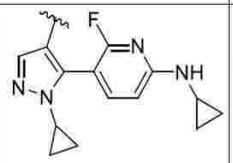
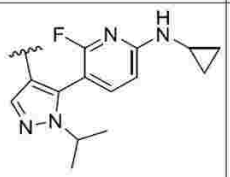
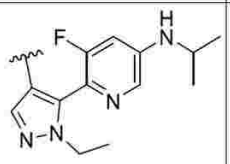
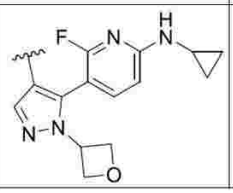
【０３０２】

【表２２】

10	H		1-エチル-5-[6-(エチルアミノ)-2-フルオロピリジン-3-イル]-3-メチル-N-[(3S)-2-オキソ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]ピラゾール-4-カルボキサミド	(500 MHz) δ 10.87 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.58 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 6.49 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.86 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	LCMS 方法 B 4.03 分で 526.2 $[M+H]^+$
11	F		5-[6-(シクロプロピルアミノ)-2-フルオロピリジン-3-イル]-1-エチル-N-[(3S)-9-フルオロ-2-オキソ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]ピラゾール-4-カルボキサミド	(500 MHz) δ 10.80 (s, 1H), 8.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 4H), 7.50 – 7.43 (m, 3H), 7.29 (td, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.92 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.75 – 0.68 (m, 2H), 0.48 – 0.41 (m, 2H).	LCMS 方法 B 4.04 分で 542.3 $[M+H]^+$
12	F		5-[5-(シクロプロピルアミノ)-3-フルオロピリジン-2-イル]-1-エチル-N-[(3S)-9-フルオロ-2-オキソ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]ピラゾール-4-カルボキサミド	(500 MHz) δ 10.80 (s, 1H), 9.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.99 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 3H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.29 (td, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 – 7.04 (m, 1H), 6.93 (dd, J = 12.2, 2.2 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.44 – 2.39 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.83 – 0.72 (m, 2H), 0.47 – 0.40 (m, 2H).	LCMS 方法 B 4.06 分で 542.3 $[M+H]^+$
13	F		1-エチル-5-[5-(エチルアミノ)-3-フルオロピリジン-2-イル]-N-[(3S)-9-フルオロ-2-オキソ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]ピラゾール-4-カルボキサミド	(500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 9.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.95 – 7.91 (m, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 3H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.33 – 7.25 (m, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 1H), 6.81 (dd, *J* = 12.6, 2.3 Hz, 1H), 6.65 – 6.59 (m, 1H), 5.39 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.15 – 3.06 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	LCMS 方法 B 3.93 分で 530.4 $[M+H]^+$

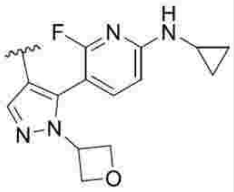
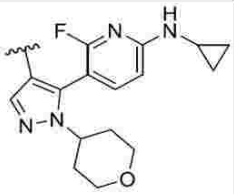
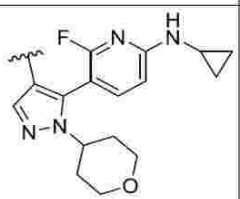
【０３０３】

【表２３】

14	H		1-ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙ-5-[6-(ｴﾁﾙｱﾐﾉ)-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]-N-[(3S)-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4-ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ-3 -ｲﾙ]ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(400 MHz) δ 10.84 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 8.6, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.58 – 7.41 (m, 6H), 7.34 – 7.17 (m, 4H), 6.38 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.43 (dt, *J* = 7.3, 3.6 Hz, 1H), 3.31 – 3.14 (m, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.02 – 0.95 (m, 2H).0.98 (dd, *J* = 4.3, 2 0.92 – 0.77 (m, 2H).	LRMS 524.2 $[M+H]^+$
15	H		1-ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙ-5-[6-(ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙｱﾐﾉ)-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]-N-[(3S)-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4-ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ-3 -ｲﾙ]ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(400 MHz) δ 10.84 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H). 8.32 (s, 1H), 7.69 – 7.56 (m, 2H), 7.56 – 7.42 (m, 6H), 7.37 – 7.19 (m, 3H), 6.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.45 (tt, *J* = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 1.09 – 0.97 (m, 2H), 0.93 – 0.82 (m, 2H), 0.76 – 0.69 (m, 2H), 0.52 – 0.31 (m, 2H).	LRMS 536.6 $[M+H]^+$
16	H		5-[6-(ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙｱﾐﾉ)-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]-N-[(3S)-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4-ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ-3-ｲﾙ]- 1-ﾌﾟﾛﾊﾟﾝ-2-ｲﾙﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(500 MHz) δ 10.82 (s, 1H), 8.86 – 8.83 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 1H), 7.55 – 7.41 (m, 7H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.26 – 4.17 (m, 1H), 2.55 – 2.51 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.74 – 0.69 (m, 2H), 0.48 – 0.41 (m, 2H).	LCMS 方法 D; 4.36 分で 538.3 $[M+H]^+$
17	F		1-ｴﾁﾙ-N-[(3S)-9-ﾌﾙｵﾛ-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4-ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ-3-ｲﾙ]-5- [3-ﾌﾙｵﾛ-5-(ﾌﾟﾛﾊﾟﾝ-2-ｲﾙｱﾐﾉ)ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-2-ｲﾙ]ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(500 MHz) δ 10.80 (s, 1H), 9.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.94 – 7.90 (m, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.29 (td, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 12.7, 2.3 Hz, 1H), 6.55 – 6.50 (m, 1H), 5.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.61 (dq, J = 13.2, 6.4 Hz, 1H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 6H).	LCMS 方法 B 4.22 分で 544.3 $[M+H]^+$
18	H		5-[6-(ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙｱﾐﾉ)-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]-1-(ｵｷｾﾀﾝ-3-ｲﾙ)-N-[(3S)-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4-	(500 MHz): 10.83 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.67 –7.59 (m, 1H), 7.56 – 7.42 (m, 7H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 6.52 – 6.47 (m, 1H), 5.35 (d, J = 7.9 Hz,	LCMS 方法 B 3.73 分で 552 $[M+H]^+$

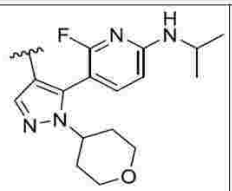
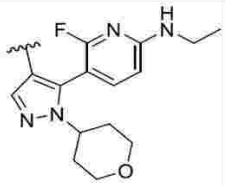
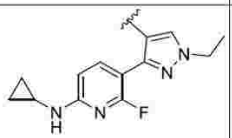
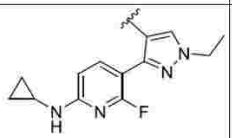
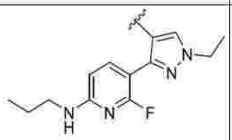
【０３０４】

【表２４】

			ベンゾジアゼピン-3-イル]ピラゾール-4-カルボキサミド	1H), 5.33 – 5.25 (m, 1H), 5.05 - 4.67 (m, 4H), 0.76 – 0.68 (m, 2H), 0.48 – 0.41 (m, 2H).	
19	F		5-[6-(シクロプロピルアミノ)-2-フルオロピリジン-3-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-N-[(3S)-9-フルオロ-2-オキソ-5-フェニル-1,3 -ジヒドロ-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]ピラゾール-4-カルボキサミド	(400 MHz) δ 10.82 (s, 1H), 9.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.65 – 7.43 (m, 8H), 7.29 (td, *J* = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.29 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.05 – 4.85 (m, 4H), 0.72 (td, *J* = 6.7, 4.6 Hz, 2H), 0.55 – 0.38 (m, 2H).	LRMS 570.2 $[M+H]^+$
20	H		5-[6-(シクロプロピルアミノ)-2-フルオロピリジン-3-イル]-N-[(3S)-2-オキソ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]- 1-(オキサン-4-イル)ピラゾール-4-カルボキサミド	(500 MHz) δ 10.82 (s, 1H), 8.93 – 8.85 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 1H), 7.56 – 7.44 (m, 7H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 6.56 – 6.48 (m, 1H), 5.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 1H), 3.95 – 3.87 (m, 2H), 3.40 – 3.33 (m, 2H), 2.11 (d, *J* = 16.3 Hz, 2H), 1.74 (d, *J* = 17.3 Hz, 2H), 0.76 – 0.69 (m, 2H), 0.50 – 0.42 (m, 2H).	LCMS 方法 D: 3.94 分で 580.4 $[M+H]^+$
21	F		5 [6-(シクロプロピルアミノ)-2-フルオロピリジン-3-イル]-N-[(3S)-9-フルオロ-2-オキソ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジアゼピン-3 -イル]-1-(オキサン-4-イル)ピラゾール-4-カルボキサミド	(400 MHz) δ 10.81 (s, 1H), 8.97 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.67 – 7.41 (m, 8H), 7.30 (td, *J* = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.20 – 4.02 (m, 2H), 3.92 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 3.45 – 3.35 (m, 2H), 2.11 (s, 2H), 1.73 (s, 2H), 0.73 (dd, *J* = 6.8, 2.0 Hz, 2H), 0.53 – 0.42 (s, 2H).	LRMS 598.7 $[M+H]^+$
22	F		N-[(3S)-9-フルオロ-2-オキソ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]-5- [2-フルオロ-6-(プロパン-2-イルアミノ)ピリジン-3-イル] -1-(オキサン-4-イル)ピラゾール-4-カルボキサミド	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 8.92 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.63 – 7.37 (m, 7H), 7.29 (td, *J* = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 15.9, 7.7 Hz, 2H), 6.43 – 6.30 (m, 1H), 5.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.18 – 4.04 (m, 1H), 4.00 – 3.82 (m, 3H), 2.19 – 2.00 (m, 2H), 1.81 – 1.61 (m, 2H), 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).	LRMS 600.3 $[M+H]^+$

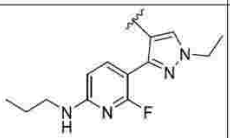
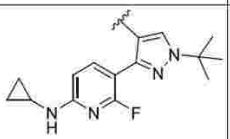
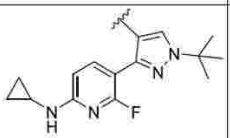
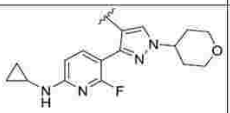
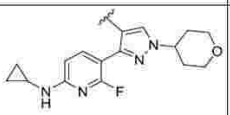
【０３０５】

【表２５】

23	H		5-[2-ﾌﾙｵﾛ-6-(ﾌﾟﾛﾊﾟﾝ-2-ｲﾙｱﾐﾉ)ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]-1-(ｵｷｻﾝ-4-ｲﾙ)-N-[(3S)-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1 3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4-ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ-3-ｲﾙ]ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 1H), 7.59 – 7.36 (m, 6H), 7.34 – 7.05 (m, 4H), 6.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.21 – 3.98 (m, 1H), 3.98 – 3.81 (m, 3H), 2.21 – 2.01 (m, 2H), 1.82 – 1.54 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 6H).	LRMS 582.7 $[M+H]^+$
24	F		5-[6-(ｴﾁﾙｱﾐﾉ)-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]-N-[(3S)-9-ﾌﾙｵﾛ-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4-ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ-3 -ｲﾙ]-1-(ｵｷｻﾝ-4-ｲﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 8.96 – 8.80 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.66 – 7.35 (m, 7H), 7.35 – 7.22 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.17 – 4.03 (m, 1H), 4.03 – 3.79 (m, 2H), 3.27 – 3.17 (m, 2H), 2.22 – 2.01 (m, 2H), 1.84 – 1.63 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	LRMS 586.1 $[M+H]^+$
25	H		3-[6-(ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙｱﾐﾉ)-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]-1-ｴﾁﾙ-N-[(3S)-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4-ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ-3 -ｲﾙ]ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(400 MHz) δ 10.87 (s, 1H), 8.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.70 – 7.39 (m, 7H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.13 (m, 2H), 6.45 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 0.70 (td, J = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 0.54 – 0.31 (m, 2H).	LRMS 524.6 $[M+H]^+$
26	F		3-[6-(ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙｱﾐﾉ)-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]-1-ｴﾁﾙ-N-[(3S)-9-ﾌﾙｵﾛ-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4 -ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ-3-ｲﾙ]ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(400 MHz) δ 10.84 (s, 1H), 8.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.64 – 7.51 (m, 6H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 7.31 (td, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.18 – 7.11 (m, 1H), 6.46 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.75 – 0.66 (m, 2H), 0.47 – 0.39 (m, 2H).	LRMS 542.5 $[M+H]^+$
27	H		1-ｴﾁﾙ-3-[2-ﾌﾙｵﾛ-6-(ﾌﾟﾛﾋﾟﾙｱﾐﾉ)ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]-N-[(3S)-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4-ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ- 3-ｲﾙ]ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(400 MHz) δ 10.86 (s, 1H), 8.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.63 (ddd, J = 8.7, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.56 – 7.41 (m, 6H), 7.35 – 7.20 (m, 3H), 7.00 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.13 (td, J = 6.8, 5.6 Hz, 2H), 1.60 – 1.48 (m,	LRMS 526.7 $[M+H]^+$

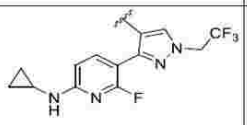
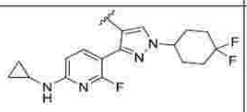
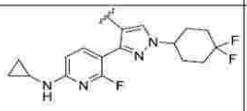
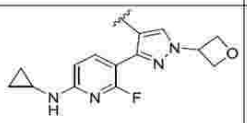
【０３０６】

【表２６】

				2H), 1.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).	
28	F		1-ｴﾁﾙ-N-[(3S)-9-ﾌﾙｵﾛ-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4-ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ-3-ｲﾙ]-3-[2-ﾌﾙｵﾛ-6-(ﾌﾟﾛﾋﾟﾙｱﾐﾉ)ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(400 MHz) δ 10.83 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.67 – 7.39 (m, 7H), 7.30 (td, *J* = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.14 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.59 - 1.46 (m, 2H), 1.45 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).	LRMS 544.7 $[M+H]^+$
29	H		1-tert-ﾌﾞﾁﾙ-3-[6-(ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙｱﾐﾉ)-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]-N-[(3S)-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4-ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ-3-ｲﾙ]ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(400 MHz) δ 10.85 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.71 – 7.33 (m, 7H), 7.37 – 7.11 (m, 4H), 6.44 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 1.59 (s, 9H), 0.69 (td, *J* = 6.8, 4.7 Hz, 2H), 0.51 – 0.28 (m, 2H).	LRMS 552.7 $[M+H]^+$
30	F		1-tert-ﾌﾞﾁﾙ-3-[6-(ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙｱﾐﾉ)-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]-N-[(3S)-9-ﾌﾙｵﾛ-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4-ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ-3-ｲﾙ]ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(400 MHz) δ 10.82 (s, 1H), 8.91 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.65 – 7.42 (m, 7H), 7.30 (td, *J* = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 7.23 – 7.06 (m, 2H), 6.44 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 1.59 (s, 9H), 0.75 – 0.63 (m, 2H), 0.47 – 0.36 (m, 2H).	LRMS 570.7 $[M+H]^+$
31	H		3-[6-(ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙｱﾐﾉ)-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]-1-(ｵｷｻﾝ-4-ｲﾙ)-N-[(3S)-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4-ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ-3-ｲﾙ]ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(400 MHz) δ 10.86 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.69 – 7.44 (m, 7H), 7.43 – 7.17 (m, 4H), 6.44 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.56 – 4.36 (m, 1H), 4.00 (dd, *J* = 11.0, 4.4 Hz, 2H), 3.56 – 3.41 (m, 2H), 2.20 – 2.07 (m, 2H), 2.07 – 1.83 (m, 2H), 0.70 (td, *J* = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 0.47 – 0.33 (m, 2H).	LRMS 580.6 $[M+H]^+$
32	F		3-[6-(ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙｱﾐﾉ)-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]-N-[(3S)-9-ﾌﾙｵﾛ-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-2,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1H-1,4-ﾍﾞﾝ	(400 MHz) δ 10.84 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.65 – 7.42 (m, 7H), 7.38 – 7.10 (m, 3H), 6.45 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.54 – 4.39 (m, 1H), 4.00 (dd, *J* = 10.8, 4.3 Hz,	LRMS 598.5 $[M+H]^+$

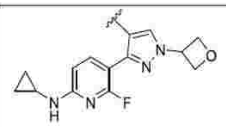
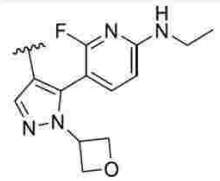
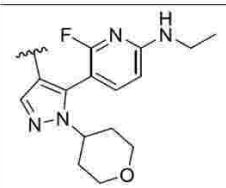
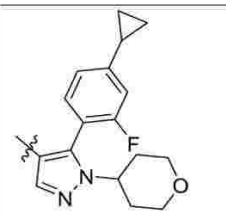
【０３０７】

【表２７】

			ゾ ジ アゼ ピ ン-3-イル]-1-(オキサン-4-イル)-1H-ピ ラゾ ール-4-カルボ キサミド	2H), 3.58 – 3.44 (m, 2H), 2.17 – 2.05 (m, 2H), 2.05 – 1.84 (m, 2H), 0.76 – 0.65 (m, 2H), 0.49 – 0.34 (m, 2H).	
33	F		3-[6-(シクロプ ロピ ルアミノ)-2-フルオロピ リジ ン-3-イル]-N-[(3S)-9-フルオロ-2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジ ヒド ロ-1H-1,4-ベ ンゾ ジ アゼ ピ ン-3-イル]-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピ ラゾ ール-4-カルボ キサミド	(400 MHz) δ 10.84 (s, 1H), 9.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.68 – 7.40 (m, 7H), 7.27 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 0.74 - 0.67 (m, 2H), 0.54 – 0.26 (m, 2H).	LRMS 596.7 $[M+H]^+$
34	H		3-[6-(シクロプ ロピ ルアミノ)-2-フルオロピ リジ ン-3-イル]-1-(4,4-ジ フルオロシクロヘキシル)-N-[(3S)-2-オキソ-5-フェニル-1,3-ジ ヒド ロ-1,4-ベ ンゾ ジ アゼ ピ ン-3-イル]ピ ラゾ ール-4-カルボ キサミド	(400 MHz) δ 10.86 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.69 – 7.38 (m, 7H), 7.36 – 7.16 (m, 4H), 6.44 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.48 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.27 – 1.90 (m, 8H), 0.70 (td, *J* = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 0.50 – 0.33 (m, 2H).	LRMS 614.6 $[M+H]^+$
35	F		3-[6-(シクロプ ロピ ルアミノ)-2-フルオロピ リジ ン-3-イル]-1-(4,4-ジ フルオロシクロヘキシル)-N-[(3S)-9-フルオロ-2-オキソ-5-フェニル-1,3 -ジ ヒド ロ-1,4-ベ ンゾ ジ アゼ ピ ン-3-イル]ピ ラゾ ール-4-カルボ キサミド	(400 MHz) δ 10.84 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.64 – 7.42 (m, 7H), 7.30 (td, *J* = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 7.24 – 7.09 (m, 2H), 6.44 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.26 – 1.94 (m, 8H), 0.75 – 0.65 (m, 2H), 0.47 – 0.36 (m, 2H).	LRMS 632.7 $[M+H]^+$
36	F		3- [6-(シクロプ ロピ ルアミノ)-2-フルオロピ リジ ン-3-イル]-N-[(3S)-9-フルオロ-2-オキソ-5-フェニル-1,3-ジ ヒド ロ-1,4-ベ ンゾ ジ アゼ ピ ン-3-イル]-1-(オキセタン-3-イル)ピ ラゾ ール-4-カルボ キサミド	(400 MHz) δ 10.86 (s, 1H), 8.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.70 – 7.54 (m, 4H), 7.54 – 7.41 (m, 3H), 7.41 – 7.23 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.69 – 5.54 (m, 1H), 5.43 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.04 - 4.90 (m, 4H), 0.80 – 0.63 (m, 2H), 0.52 – 0.34 (m, 2H).	LRMS 571.0 $[M+H]^+$

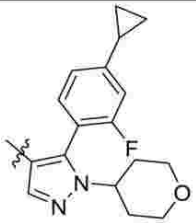
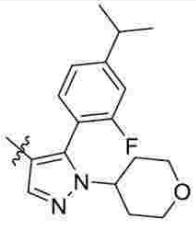
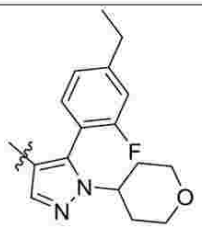
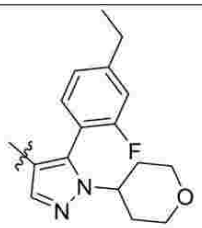
【０３０８】

【表２８】

37	H		3-[6-(ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙｱﾐﾉ)-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]-1-(ｵｷｾﾀﾝ-3-ｲﾙ)-N-[(3S)-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4-ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ-3-ｲﾙ]ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(400 MHz) δ 10.87 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 2H), 7.60 – 7.40 (m, 5H), 7.33 – 7.15 (m, 4H), 6.46 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 5.66 - 5.58 (m, 1H), 5.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.04 – 4.84 (m, 4H), 0.77 – 0.58 (m, 2H), 0.53 – 0.32 (m, 2H).	LRMS 553.0 $[M+H]^+$
40	F		5-[6-(ｴﾁﾙｱﾐﾉ)-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]-N-[(3S)-9-ﾌﾙｵﾛ-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4-ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ-3-ｲﾙ]-1-(ｵｷｾﾀﾝ-3-ｲﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(700 MHz) 10.81 (s, 1H), 9.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 7.55 – 7.52 (m, 3H), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.29 (td, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.32 – 5.27 (m, 1H), 5.05 – 4.75 (m, 4H), 3.26 – 3.17 (m, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	LRMS 557.7 $[M+H]^+$
41	F		N-[(3S)-9-ﾌﾙｵﾛ-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4-ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ-3-ｲﾙ] -5-[2-ﾌﾙｵﾛ-6-(ﾌﾟﾛﾊﾟﾝ-2-ｲﾙｱﾐﾉ)ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]-1-(ｵｷｾﾀﾝ-3-ｲﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(700 MHz) 10.80 (s, 1H), 9.04 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.63 – 7.51 (m, 4H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.36 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.33 – 5.23 (m, 1H), 5.06 – 4.72 (m, 4H), 3.97 – 3.86 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H).	LRMS 572.6 $[M+H]^+$
42	H		5-[6-(ｴﾁﾙｱﾐﾉ)-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]-1-(ｵｷｻﾝ-4-ｲﾙ)-N-[(3S)-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4-ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ-3-ｲﾙ]ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(400 MHz) 10.83 (s, 1H), 8.87 – 8.80 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.72 – 7.55 (m, 1H), 7.55 – 7.34 (m, 5H), 7.34 – 7.12 (m, 5H), 6.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.19 – 4.05 (m, 1H), 3.99 – 3.82 (m, 2H), 3.28 – 3.14 (m, 2H), 2.23 – 2.00 (m, 2H), 1.85 – 1.62 (m, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	LRMS 568.2 $[M+H]^+$
43	H		5-(4-ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙ-2-ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-1-(ｵｷｻﾝ-4-ｲﾙ)-N-[(3S)-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4-ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾞ	(400 MHz) 10.83 (s, 1H), 8.92 (dd, *J* = 11.4, 7.9 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.66 – 7.54 (m, 1H), 7.54 – 7.37 (m, 5H), 7.37 – 7.11 (m, 4H), 7.11 – 6.92 (m, 2H), 5.37 – 5.21 (m, 1H), 4.09 – 3.96 (m, 1H), 3.96 – 3.81 (m, 2H), 2.17 – 1.93 (m,	LRMS 564.7 $[M+H]^+$

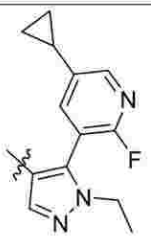
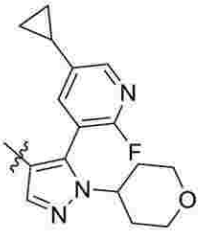
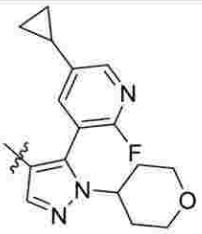
【０３０９】

【表２９】

			ピペリジン-3-イル]ピラゾール-4-カルボキサミド	3H), 1.86 – 1.56 (m, 2H), 1.07 – 0.90 (m, 2H), 0.80 – 0.69 (m, 2H).	
44	F		5-(4-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)-N-[(3S)-9-フルオロ-2-オキソ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]-1-(オキサン-4-イル)ピラゾール-4-カルボキサミド	(400 MHz) 10.80 (s, 1H), 9.06 – 8.89 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.65 – 7.44 (m, 6H), 7.33 – 7.19 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 – 6.95 (m, 2H), 5.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.09 – 3.95 (m, 1H), 3.95 – 3.80 (m, 2H), 2.21 – 2.04 (m, 2H), 2.04 – 1.93 (m, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 1H), 1.70 – 1.61 (m, 1H), 1.11 – 0.95 (m, 2H), 0.85 – 0.65 (m, 2H).	LRMS 581.6 $[M+H]^+$
45	F		5-(2-フルオロ-4-プロパン-2-イルフェニル)-1-(オキサン-4-イル)-N-[(3S)-9-フルオロ-2-オキソ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]ピラゾール-4-カルボキサミド	(600 MHz) δ 10.78 (s, 1H), 8.95 (dd, *J* = 13.6, 7.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.61 – 7.40 (m, 6H), 7.36 – 7.24 (m, 2H), 7.24 – 7.10 (m, 3H), 5.42 – 5.36 (m, 1H), 4.04 – 3.96 (m, 1H), 3.95 – 3.81 (m, 2H), 3.31 – 3.23 (m, 2H), 3.01 – 2.92 (m, 1H), 2.14 – 2.06 (m, 2H), 1.81 – 1.74 (m, 1H), 1.71 – 1.60 (m, 1H), 1.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H).	LRMS 584.2 $[M+H]^+$
46	H		5-(4-エチル-2-フルオロフェニル)-1-(オキサン-4-イル)-N-[(3S)-2-オキソ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]ピラゾール-4-カルボキサミド	(600 MHz) 10.81 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.90 (dd, *J* = 14.9, 8.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.67 – 7.59 (m, 1H), 7.59 – 7.36 (m, 5H), 7.36 – 7.02 (m, 6H), 5.34 – 5.27 (m, 1H), 4.06 – 3.96 (m, 1H), 3.95 – 3.84 (m, 2H), 3.28 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.67 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.16 – 2.03 (m, 2H), 1.80 – 1.73 (m, 1H), 1.69 – 1.63 (m, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).	LRMS 552.1 $[M+H]^+$
47	F		5-(4-エチル-2-フルオロフェニル)-1-(オキサン-4-イル)-N-[(3S)-9-フルオロ-2-オキソ-5-フェニル-1,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]ピラゾール-4-カルボキサミド	(600 MHz) 10.78 (s, 1H), 8.95 (dd, *J* = 14.7, 7.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.61 – 7.40 (m, 6H), 7.35 – 7.25 (m, 2H), 7.25 – 7.01 (m, 3H), 5.43 – 5.32 (m, 1H), 4.07 – 3.96 (m, 1H), 3.96 – 3.85 (m, 2H), 3.31 – 3.23 (m, 2H), 2.68 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.20 – 2.00 (m, 2H), 1.80 – 1.73 (m, 1H), 1.69 – 1.62 (m, 1H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).	LRMS 570.1 $[M+H]^+$

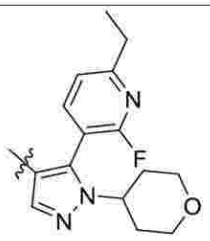
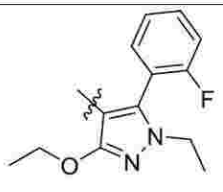
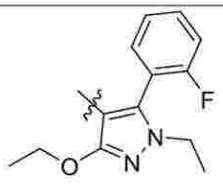
【０３１０】

【表３０】

48	F		5-(5-ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙ-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ)-1-ｴﾁﾙ-N-[(3S)-9-ﾌﾙｵﾛ-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4-ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ-3-ｲﾙ]ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(500 MHz) 10.79 (s, 1H), 9.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.12 – 8.08 (m, 1H), 7.66 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 4H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 7.15 – 7.10 (m, 1H), 5.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.92 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.01 – 0.95 (m, 2H), 0.78 – 0.73 (m, 2H).	LCMS 方法 B 4.23 分で 527.4 $[M+H]^+$
49	F		5-(6-ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙ-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ)-N-[(3S)-9-ﾌﾙｵﾛ-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4-ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ-3-ｲﾙ]-1-(ｵｷｻﾝ-4-ｲﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(400 MHz) 10.80 (s, 1H), 9.22 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.80 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.67 – 7.43 (m, 6H), 7.43 – 7.19 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.20 – 3.97 (m, 1H), 3.97 – 3.83 (m, 2H), 2.27 – 2.01 (m, 3H), 1.89 – 1.75 (m, 1H), 1.68 – 1.57 (m, 1H), 1.13 – 0.71 (m, 4H).	LRMS 583.3 $[M+H]^+$
50	H		5-(5-ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙ-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ)-1-(ｵｷｻﾝ-4-ｲﾙ)-N-[(3S)-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4 -ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ-3-ｲﾙ]ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(400 MHz) 10.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 9.19 (dd, *J* = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.58 – 7.34 (m, 5H), 7.34 – 7.15 (m, 3H), 5.33 (dd, *J* = 8.1, 2.6 Hz, 1H), 4.14 – 3.97 (m, 1H), 3.97 – 3.75 (m, 2H), 2.20 – 1.92 (m, 3H), 1.89 – 1.80 (m, 1H), 1.75 – 1.53 (m, 1H), 1.06 – 0.93 (m, 2H), 0.83 – 0.64 (m, 2H).	LRMS 565.4 $[M+H]^+$
51	F		5-(5-ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙ-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ)-N-[(3S)-9-ﾌﾙｵﾛ-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4-ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ-3-ｲﾙ]-1-(ｵｷｻﾝ-4-ｲﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(400 MHz) 10.80 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 9.23 (dd, *J* = 8.1, 3.6 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.71 – 7.34 (m, 7H), 7.27 (dd, *J* = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.11 – 3.95 (m, 1H), 3.95 – 3.82 (m, 2H), 2.17 – 2.00 (m, 3H), 1.91 – 1.78 (m, 1H), 1.78 – 1.59 (m, 1H), 1.11 – 0.92 (m, 2H), 0.83 – 0.64 (m, 2H).	LRMS 583.4 $[M+H]^+$

【０３１１】

【表３１】

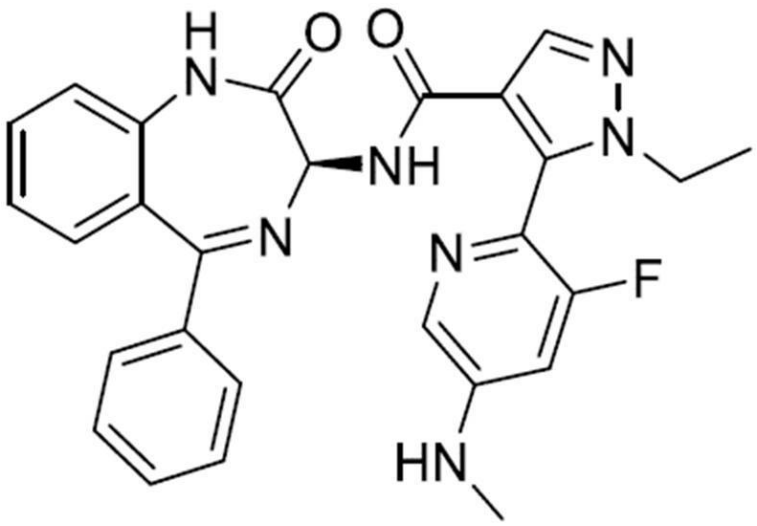
52	H		5-(6-ｴﾁﾙ-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ)-1-(ｵｷｻﾝ-4-ｲﾙ)-N-[(3S)-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4 -ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ-3-ｲﾙ]ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(500 MHz) δ 10.81 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 9.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.88 (dd, *J* = 9.7, 7.5 Hz, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 1H), 7.57 – 7.38 (m, 5H), 7.35 – 7.15 (m, 4H), 5.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.15 – 3.99 (m, 1H), 3.89 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.92 – 2.68 (m, 2H), 2.20 – 2.03 (m, 2H), 1.93 – 1.76 (m, 1H), 1.74 – 1.59 (m, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).	LRMS 553.3 $[M+H]^+$
53	F		5-(6-ｴﾁﾙ-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ)-1-(ｵｷｻﾝ-4-ｲﾙ)-N-[(3S)-9-ﾌﾙｵﾛ-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4-ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ-3-ｲﾙ]ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(500 MHz) δ 10.78 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.88 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.63 – 7.41 (m, 6H), 7.34 – 7.22 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.13 – 4.00 (m, 1H), 3.96 – 3.83 (m, 2H), 2.83 – 2.73 (m, 2H), 2.18 – 2.01 (m, 2H), 1.86 – 1.74 (m, 1H), 1.74 – 1.60 (m, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).	LRMS 571.3 $[M+H]^+$
54	H		3-ｴﾄｷｼ-1-ｴﾁﾙ-5-(2-ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-N-[(3S)-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4-ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ-3-ｲﾙ]ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4 -ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(500 MHz) 10.94 (s, 1H), 8.58 – 8.50 (m, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.43 (t, *J* = 3.6 Hz, 5H), 7.32 – 7.20 (m, 5H), 5.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.49 – 4.41 (m, 2H), 3.83 – 3.75 (m, 2H), 1.49 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).	LCMS 方法 C 4.99 分で 512.4 $[M+H]^+$
55	F		3-ｴﾄｷｼ-1-ｴﾁﾙ-N-[(3S)-9-ﾌﾙｵﾛ-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4-ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ-3-ｲﾙ]-5-(2-ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(500 MHz) 10.92 (s, 1H), 8.61 – 8.53 (m, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 5H), 7.38 – 7.24 (m, 3H), 7.13 – 7.08 (m, 1H), 5.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.49 – 4.41 (m, 2H), 3.83 – 3.75 (m, 2H), 1.49 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).	LCMS 方法 C 5.08 分で 530.4 $[M+H]^+$

【０３１２】

３８．　１－エチル－５－（３－フルオロ－５－（メチルアミノ）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（（Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，４］ジアゼピン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド

【０３１３】

【化８１】



【０３１４】

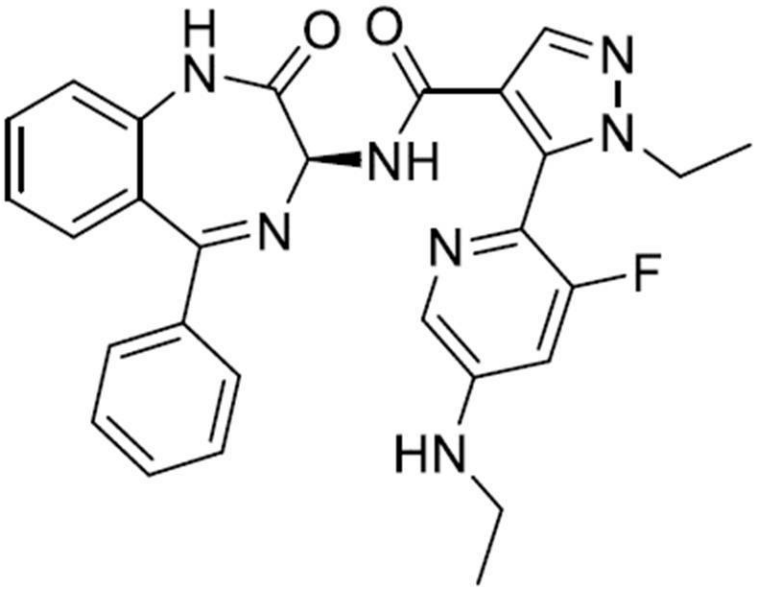
ＨＣｌ（ジオキサン中４．０Ｍ；５０μＬ、０．２００ｍｍｏｌ）を、CH_2Cl_2（１ｍＬ）中の中間体３４Ａ（３０ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）の溶液に加え、ｒｔで撹拌した。１時間後、さらなるＨＣｌ（ジオキサン中４．０Ｍ；２００μＬ、０．８００ｍｍｏｌ）を加え、反応物を、ｒｔで週末にかけて撹拌した。反応物を、CH_2Cl_2（１０ｍＬ）と飽和$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）との間で分配し、分離し、水相をCH_2Cl_2（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、溶媒を減圧下で除去した。フラッシュクロマトグラフィー［５０～１００％（１０％ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）／イソヘキサン］による精製により、白色の固体（１４ｍｇ、５６％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １０．８３（ｓ，１Ｈ），８．９６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｔ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄｄｄ，Ｊ＝８．６，７．２，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．５１－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．２０（ｍ，１Ｈ），６．８０（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．６７（ｓ，１Ｈ），５．３２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７４（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，３Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．　ＬＣＭＳ（方法Ｂ）　ｍ／ｚ　３．４９分で４９８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３１５】

３９．　１－エチル－５－［５－（エチルアミノ）－３－フルオロピリジン－２－イル］－Ｎ－［（３Ｓ）－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド

【０３１６】

【化８２】



【０３１７】

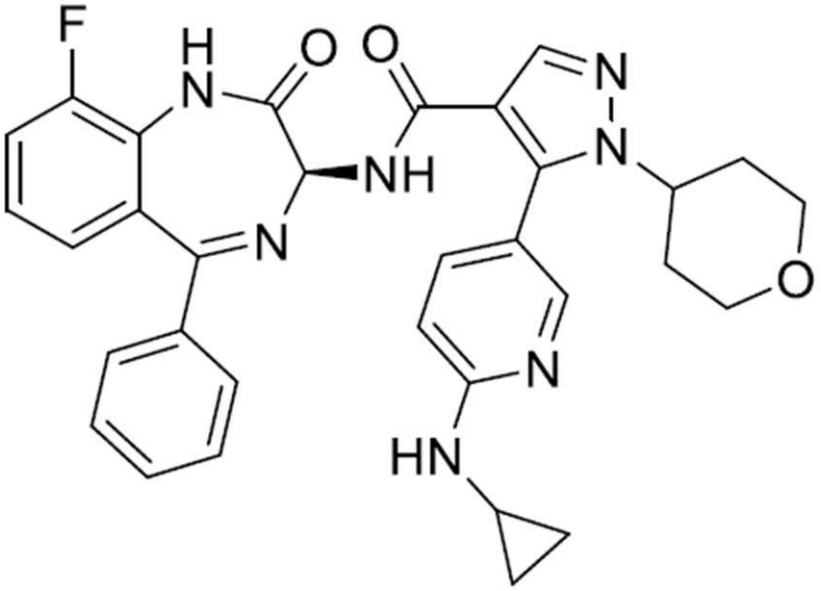
中間体３４Ｂから、実施例３８の化合物について記載したものと類似の手順によって調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．８３（ｓ，１Ｈ），８．９６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｔ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄｄｄ，Ｊ＝８．６，７．１，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．５１－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．２０（ｍ，１Ｈ），６．８１（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．６５－６．５９（ｍ，１Ｈ），５．３２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．１５－３．０６（ｍ，２Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．　ＬＣＭＳ（方法Ｂ）　ｍ／ｚ　３．８６分で５１２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３１８】

５６．　５－［６－（シクロプロピルアミノ）ピリジン－３－イル］－１－（オキサン－４－イル）－Ｎ－［（３Ｓ）－９－フルオロ－２－オキソ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－３－イル］ピラゾール－４－カルボキサミド

【０３１９】

【化８３】

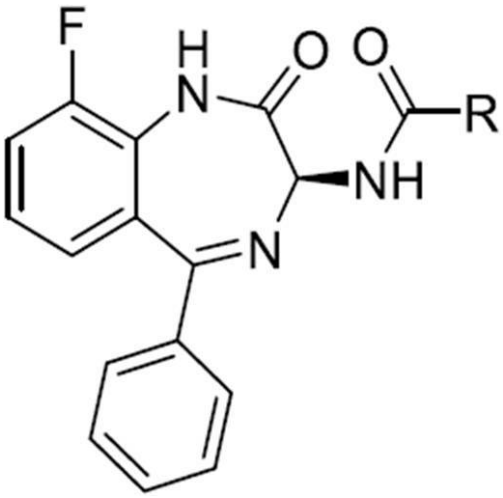


【０３２０】
ＴＨＦ：ＭｅＯＨ（１６ｍＬ）中の中間体３００（２９６ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）およびＬｉＯＨ（１Ｍ水溶液、６．６４ｍＬ、６．６４ｍｍｏｌ）の溶液を、５５℃で３時間加熱した。反応物を、ｒｔに冷却し、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液で酸性化（ｐＨ約２）し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をＤＭＦ（６ｍＬ）中に懸濁させ、次いでＤＩＰＥＡ（０．２３ｍＬ、１．３３ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（２７８ｍｇ、０．７３２ｍｍｏｌ）を加え、反応物を、ｒｔで１０分間撹拌した。（３Ｓ）－３－アミノ－９－フルオロ－５－フェニル－１，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジアゼピン－２－オン（１７９ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）を加え、反応物を、ｒｔで４時間撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）中に注ぎ、得られた沈殿物を、濾過により収集し、水（２×１５ｍＬ）で洗浄した。沈殿物をCH_2Cl_2（５０ｍＬ）中に溶解し、乾燥させ（Na_2SO_4）、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ）により精製して、白色の固体（１０５ｍｇ、２７％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．７９（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），８．０２－７．９３（ｍ，１Ｈ），７．６０－７．４９（ｍ，４Ｈ），７．５１－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．３２－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．１７－７．０９（ｍ，２Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），５．３８（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２０－４．１１（ｍ，１Ｈ），３．９５－３．８５（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．０６（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．７２（ｍ，２Ｈ），０．７４－０．６２（ｍ，２Ｈ），０．４８－０．３３（ｍ，２Ｈ）．　ＬＲＭＳ　ｍ／ｚ：５８０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３２１】
本発明の以下の化合物は、実施例５６の化合物について記載したものと類似の手順によって調製した。

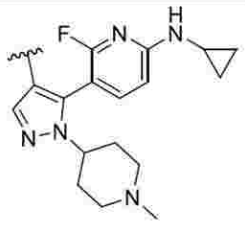
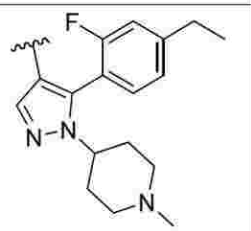
【０３２２】
実施例５６におけるアミドカップリングによって調製した化合物。

【０３２３】
【化８４】



【０３２４】

【表３２】

実施例	R	名称	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ	LRMS *m/z*
57		5-[6-(ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙｱﾐﾉ)-2-ﾌﾙｵﾛﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]-N-[(3S)-9-ﾌﾙｵﾛ-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4-ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ-3-ｲﾙ]-1-(1-ﾒﾁﾙﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-4-ｲﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(600 MHz) 10.79 (s, 1H), 8.90 (dd, *J* = 19.4, 8.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 – 7.43 (m, 8H), 7.31 – 7.24 (m, 1H), 7.14 – 7.10 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.81 – 3.71 (m, 1H), 2.86 – 2.76 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.13 – 2.06 (m, 2H), 1.92 – 1.81 (m, 2H), 1.77 – 1.66 (m, 2H), 0.75 – 0.68 (m, 2H), 0.50 – 0.42 (m, 2H).	611.6 $[M+H]^+$
58		1-(ｵｷｻﾝ-4-ｲﾙ)-5-[6-(ﾌﾟﾛﾊﾟﾝ-2-ｲﾙｱﾐﾉ)ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ]-N-[(3S)-9-ﾌﾙｵﾛ-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4-ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ-3-ｲﾙ]ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(600 MHz) 10.79 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 4H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.21 – 4.10 (m, 1H), 4.07 – 3.99 (m, 1H), 3.96 – 3.85 (m, 2H), 2.18 – 2.04 (m, 2H), 1.82 – 1.70 (m, 2H), 1.15 (dd, *J* = 6.5, 1.8 Hz, 6H).	582.1 $[M+H]^+$
59		5-(4-ｴﾁﾙ-2-ﾌﾙｵﾛﾌｪﾆﾙ)-1-(1-ﾒﾁﾙﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-4-ｲﾙ)-N-[(3S)-9-ﾌﾙｵﾛ-2-ｵｷｿ-5-ﾌｪﾆﾙ-1,3-ｼﾞﾋﾄﾞﾛ-1,4-ﾍﾞﾝｿﾞｼﾞｱｾﾋﾟﾝ-3-ｲﾙ]ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｶﾙﾎﾞｷｻﾐﾄﾞ	(500 MHz) 10.78 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.94 (dd, *J* = 11.7, 7.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.68 – 7.38 (m, 6H), 7.38 – 7.17 (m, 2H), 7.17 – 7.00 (m, 3H), 5.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.78 – 3.61 (m, 1H), 2.82 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.67 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.22 – 2.00 (m, 5H), 1.92 – 1.60 (m, 4H), 1.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).	583.4 $[M+H]^+$

【０３２５】

実施例６０：インビトロにおける有効性

化合物を、以下のプロトコルに従ってＲＳＶプラーク減少アッセイに供した。

【０３２６】

プラーク減少アッセイ。

Ｈｅｐ－Ｇ２細胞（ＥＣＡＣＣ，８５０１１４３０）を、フラスコ中で継代し、２４－ウェルプレート中、抗生物質を含有し１０％　ＦＢＳを補充したＤＭＥＭ中に播種した。接種および引き続くインキュベーションの間、細胞を、２％ＦＢＳを含有するＤＭＥＭ中で培養した。１ウェル当たり１００プラーク形成単位のＲＳＶ（ＲＳＶ　Ａ２　ＥＣＡＣＣ，０７０９１６１ｖ）を、化合物の８つの段階希釈物と混合した。引き続き、１００μＬのウイルス／化合物混合物を、コンフルエントのＨｅｐ－Ｇ２細胞単層に加えた。細胞およびウイルス／化合物混合物を、接種材料の除去および化合物希釈液を含有する１ｍＬのオーバーレイ（２％ＦＢＳおよび０．８％ＣＭＣを含有するＤＭＥＭ）の追加前に、加湿した５％　CO_2インキュベーター中で、３７℃で２時間インキュベートした。細胞およびを、加湿した５％　CO_2インキュベーター中、３７℃で２日間インキュベートした。

【０３２７】

細胞を、７５／２５％　ｖ／ｖ　ＥｔＯＨ／ＭｅＯＨを加える前に、ＰＢＳで３分間洗浄した。固定剤を除去し、プレートをＰＢＳで洗浄した。予備滴定した量の一次抗体を２００μＬ　ＰＢＳ／２％粉ミルク中に加え、プレートを３７℃で９０分間インキュベートした。プレートを、２００μＬ　ＰＢＳ／２％粉ミルク中のウサギ抗－ヤギ西洋わさびペルオキシダーゼの追加前に、ＰＢＳ／０．０５％　Ｔｗｅｅｎ２０で３回洗浄し、３７℃で

１時間インキュベートした。ＰＢＳ／０．０５％　Ｔｗｅｅｎ２０での３回の洗浄工程に続き、２００μＬのすぐに使用できるＴｒｕｅＢｌｕｅを加え、プレートを、水での洗浄前にｒｔで１０～１５分間インキュベートした。水の除去後、プレートを、暗所で空気乾燥した。

【０３２８】

免疫染色したプラーク（ｖｉｒｏｓｐｏｔｓ）を計数するためのＢｉｏＳｐｏｔ分析ソフトウェアを備えたＩｍｍｕｎｏｓｐｏｔ　Ｓ６　Ｍａｃｒｏ分析器を使用して、プレートを、スキャンし、分析した。プラーク計数を使用して、ＲＳＶについてのウイルス対照ウェル中のプラーク計数の平均に対する％感染を計算した。EC_{50}値を、Ｄｏｔｍａｔｉｃｓにおける可変勾配を有する４－パラメータ非線形回帰に適合させた阻害曲線の内挿によって、それぞれシグナルにおける５０％低下として計算した。プラークEC_{50}および細胞毒性CC_{50}値は、少なくとも２回の実験の平均であり、数字は、単位全体に丸められる。

【０３２９】

結果

【０３３０】

【表３３】

実施例	RSV A2 プラーク EC_{50} (nM)	細胞毒性 CC_{50} (nM)
1	91	>25000
2	88	>25000
3	97	>25000
4	42	>25000
5	87	>25000
6	32	>25000
7	69	>25000
8	32	>25000
9	73	>25000
10	89	>25000
11	62	>25000
12	45	>25000
13	68	>25000
14	95	>25000
15	51	>25000
16	50	>25000
17	52	>25000
18	83	>25000
19	37	>25000
20	59	>25000
21	21	>25000
22	40	>25000
23	50	>25000
24	33	>25000
25	49	>25000
26	36	>25000
27	57	>25000
28	39	>25000
29	54	>25000
30	32	>25000
31	55	>25000
32	58	>25000
33	80	>25000
34	96	>25000
35	60	>25000

【０３３１】

【表３４】

36	45	>25000
37	78	>25000
38	105	>25000
39	62	>25000
40	67	>25000
41	91	>25000
42	41	>25000
43	48	>25000
44	48	>25000
45	38	>25000
46	34	>25000
47	30	>25000
48	92	>25000
49	100	>25000
50	81	>25000
51	53	>7790
52	87	>25000
53	72	>25000
54	51	>25000
55	33	>25000
56	78	>25000
57	84	>9409
58	99	>25000
59	107	15209

【０３３２】

実施例６１：インビトロ薬物動態

化合物を、以下のアッセイに供し、肝ミクロソーム安定性、浸透性および血漿タンパク質結合を調査した。

【０３３３】

ミクロソームインキュベーション：実験手順

プールした肝ミクロソームを、信頼できる商業的供給業者から購入し、使用前に－８０℃で保存した。ミクロソーム（最終タンパク質濃度０．５ｍｇ／ｍＬ）、０．１Ｍリン酸緩衝液ｐＨ７．４および試験化合物（最終基質濃度１μＭ；最終ＤＭＳＯ濃度０．２５％）を、ＮＡＤＰＨ（最終濃度１ｍＭ）の添加の前に３７℃でプレインキュベートし、反応を開始させた。最終インキュベーション体積は、５０μＬであった。対照インキュベーションを、各試験した化合物について含み、ここで、０．１Ｍリン酸緩衝液ｐＨ７．４を、ＮＡＤＰＨの代わりに加えた（ＮＡＤＰＨを引く）。２つの対照化合物を、各種で含んだ。全てのインキュベーションを、各試験化合物について単数で実施した。各化合物を、０、５、１５、３０および４５分間インキュベートした。対照（ＮＡＤＰＨを引く）は、４５分間のみインキュベートした。反応は、適切な時間点でインキュベートを１：３の比で

アセトニトリル中に移すことによって、停止させた。停止プレートを、３，０００ｒｐｍで、４℃で２０分間遠心分離して、タンパク質を沈殿させた。タンパク質の沈殿に続き、サンプルの上清を４つの化合物までのカセット中で合わせ、内部標準を加え、サンプルを、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳにより分析した。時間に対するｌｎピーク面積比（化合物ピーク面積／内部標準ピーク面積）のプロットから、線の勾配を決定した。引き続き、半減期（$t_{1/2}$）および固有クリアランス（CL_{int}）を計算した。アッセイ条件下で低いクリアランス（４５分で＞８０％が残っている）を有する化合物は、$t_{1/2}$＞１４０分として示す。

【０３３４】

結果

【０３３５】

【表３５】

実施例	*肝ミクロソーム安定性:* $t_{½}$ (分); ラット/イヌ/ヒト
1	24.4 / 11.1 / 48.1
2	30.3 / 23.9 / 44.4
3	88.8 / 45.3 / 287
4	68.5 / 14.4 / 52.0
5	47.4 / 45.7 / 50.1
6	31.5 / 72.5 / 23.0
7	595 / 85.8 / 97.0
8	>140 / 104 / 193
9	141 / 89.1 / 220
10	20.2 / 85.8 / 48.1
11	76.3 / 24.0 / 82.4
12	51.1 / 68.5 / 193
13	9.6 / 35.6 / 42.9
14	37.9 / 59.3 / 93.7
15	69.8 / 57.7 / 72.3
16	72.7 / 22.2 / 50.6
17	318 / 68.9 / 120
18	93.5 / 149 / 144
19	>140 / 90.8 / 154
20	116 / 325 / 83.1
21	87.6 / 124 / 170
22	>140 / 88.6 / 287
24	484 / 198 / >140
25	46.3 / 17.0 / 82.8
26	70.2 / 30.8 / 84.9

実施例	*肝ミクロソーム安定性:* $t_{½}$ (分); ラット/イヌ/ヒト
27	23.9 / 12.6 / 43.1
28	22.7 / 30.8 / 41
29	45.2 / 44.0 / 73.9
30	53.1 / 63.7 / 253
31	36.3 / 65.7 / 116
32	127 / 331 / 298
33	56 / 81 / 80.3
34	121 / 85.8 / 119
35	181 / 90.9 / 164
36	93.2 / 191 / 68.5
38	42.0 / 48.6 / 35.2
39	21.4 / 45.7 / 62.0
40	81.1 / 72.9 / 49.6
42	85.8 / 480 / 194
43	44.9 / 161 / 170
44	55.9 / 90 / 201
47	33.1 / 81.4 / 105
48	118 / >140 / 355
49	73.4 / 110 / 181
50	44.2 / 163 / 94.3
51	92.8 / 212 / 171
53	200 / 183 / >140
55	26.5 / 39 / 41.3
57	116 / 175 / 84.7

【０３３６】

肝細胞インキュベーション：実験手順

凍結保存されたプールされた肝細胞を、信頼できる商業的供給業者から購入し、使用前

に液体窒素中で保存した。２ｍＭ　Ｌ－グルタミンおよび２５ｍＭ　ＨＥＰＥＳおよび試験化合物（最終基質濃度３μＭ；最終ＤＭＳＯ濃度０．２５％）を補充したＷｉｌｌｉａｍｓ　Ｅ培地を、凍結保存した肝細胞の懸濁液（２ｍＭ　Ｌ－グルタミンおよび２５ｍＭ　ＨＥＰＥＳを補充したＷｉｌｌｉａｍｓ　Ｅ培地中での最終細胞密度０．５×１０^{6}生細胞／ｍＬ）の添加の前に３７℃でプレインキュベートし、反応を開始させる。最終的なインキュベーション体積は、５００μＬである。適切なビヒクル対照と一緒に、２つの対照化合物を、各種で含んだ。反応は、適切な時間点で、５０μＬのインキュベートを内部標準を含有する１００μＬのアセトニトリルに移すことによって、停止させる。サンプルは、６０分の実験の過程にわたって６つの時間点（０、５、１５、３０、４５および６０分）で取り去った。停止プレートを、２５００ｒｐｍで、４℃で３０分間遠心分離して、タンパク質を沈殿させる。タンパク質の沈殿に続き、サンプルの上清を４つの化合物までのカセット中で合わせ、一般的なＬＣ－ＭＳ／ＭＳ条件を使用して分析した。時間に対するｌｎピーク面積比（化合物ピーク面積／内部標準ピーク面積）のプロットから、線の勾配を決定する。引き続き、半減期（$t_{1/2}$）および固有クリアランス（CL_{int}）を計算した。アッセイ条件下で低いクリアランス（６０分で＞８０％が残っている）を有する化合物は、$t_{1/2}$＞１８６分として示す。

【０３３７】

結果

【０３３８】

【表３６】

実施例	肝臓肝細胞安定性 $t_{1/2}$(分): ラット/イヌ/ヒト
3	73.8 / 67.4 / 52.6
4	47.3 / 42.1 / 53.5
11	151 / 48.2 / 194
19	185 / 72.2 / >186
20	115 / >186 / 190
21	284 / >186 / >186
22	120 / 90.7 / 207
23	96.7 / 127 / >186
24	228 / 139 / 162
25	>186 / 68.1 / 506
26	>186 / 160 / >186
30	98.5 / >186 / 71.3
32	376 / >186 / >186
42	72.3 / 100 / 421

【０３３９】

実施例６２：インビボ薬物動態

　化合物の薬物動態を、１ｍｇ／ｋｇ（ＩＶ）および１０ｍｇ／ｋｇ（ＰＯ）の用量でラットにおいてインビボで研究した。

【０３４０】

ラット薬物動態

方法

　頸静脈カニューレで外科的に準備した雄ラット（Ｓｐｒａｇｕｅ　Ｄａｗｌｅｙ）を、静脈内投与（ＩＶ；ｎ＝３；１ｍｇ／ｋｇ）または経口投与（ＰＯ；ｎ＝３；１０ｍｇ／ｋｇ）を介して実験化合物で処置した。化合物は、４０：６０ジメチルアセトアミド：生理食塩水中の溶液（ＩＶ投与）、水中の１％メチルセルロース（粘度：１５ｃＰ）、０．

１％Ｔｗｅｅｎ８０中の懸濁液（ＰＯ投与：実施例３）、１０％ＤＭＳＯ／１０％Ｃｒｅｍａｐｈｏｒ／８０％水中の溶液（ＰＯ投与：実施例４、１１、２１、２３、２５、２６、３２）または１０％ＤＭＳＯ／２０％Ｃｒｅｍａｐｈｏｒ／７０％水中の溶液（ＰＯ投与：実施例１９、２０、２２、２４、３０）として処方した。動物を、任意の明白な臨床的兆候または症状について観察した。連続血液サンプルを、化合物のＩＶ投与の０．０２、０．０８、０．２５、０．５、１、２、４、６、８および２４時間後に、並びに化合物の経口投与の０．０８、０．２５、０．５、１、２、４、６、８および２４時間後にカニューレを介して収集し、血漿を、遠心分離によって調製し、－８０℃で直ちに保存した。引き続き、サンプルを、解凍し、アセトニトリルを用いるタンパク質沈殿による分析用に準備し、マトリックスを一致させた検量線を使用したエレクトロスプレーイオン化を使用するタンデムＬＣＭＳによって分析した。ＰＫパラメータを、結果のデータから計算した。

【０３４１】

結果

【０３４２】

【表３７】

実施例	3	4	11	19	20	21	22
PO AUC_{last} (時間*ng/mL)	2072	9022	11220	7293	1166	8185	14896
Cl (mL/分/kg)	13.3	22.7	13.9	14.3	32.9	18.6	10
V_d (L/kg)	2.4	2.0	2.0	1.6	2.9	2.1	1.9
C_{max} (ng/mL)	199	1344	984	1325	258	1587	1442
C 8 h (ng/mL)	108	470	673	315	25.7	385	734
IV t½ (時間)	2.2	1.3	3.2	1.7	1.5	1.7	2.4
PO t½ (時間)	4.6	2.2	2.2	3.0	1.4	3.2	2.6
F (%)	17.1%	124.0%	93.0%	64.6%	23.9%	98.2%	88.3%

【０３４３】

【表３８】

実施例	23	24	25	26	30	32
PO AUC_{last} (時間*ng/mL)	4626	5539	7470	19394	8538	1939
Cl (mL/分/kg)	12.2	15	15.9	8.2	11.2	17.7
V_d (L/kg)	1.7	1.4	0.9	1.1	1.4	1.1
C_{max} (ng/mL)	930	791	1150	2116	918	452
C 8 h (ng/mL)	146	182	294	919	444	84
IV t½ (時間)	2.2	1.3	1.3	2.6	1.8	1.2
PO t½ (時間)	3.0	3.4	2.7	2.6	3.0	5.2
F (%)	34.7%	50.0%	71.5%	95.6%	57.0%	19.3%

【０３４４】

イヌ薬物動態

本発明の化合物の薬物動態を、イヌにおいてインビボで研究した。

【０３４５】

方法

雄ビーグル犬を、静脈内投与（ｎ＝２；０．５ｍｇ／ｋｇ）または経口投与（ｎ＝２；３ｍｇ／ｋｇまたは４ｍｇ／ｋｇ）を介して実験化合物で処置した。化合物は、２０％ジメチルアセトアミド／８０％（２－ヒドロキシプロピル）－β－シクロデキストリン（２０％ｗ／ｖ）中の溶液（ＩＶ投与）または１０％ジメチルアセトアミド／９０％（２－ヒドロキシプロピル）－β－シクロデキストリン（２０％ｗ／ｖ）中の溶液（ＰＯ投与）として処方した。動物を、任意の明白な臨床的兆候または症状について観察した。連続血液サンプルを、化合物のＩＶ投与の０．０３、０．０８、０．２５、０．５、１、２、４、６、８および２４時間後、並びに化合物の経口投与の０．０８、０．２５、０．５、１、２、４、６、８および２４時間後に頸静脈から収集し、血漿を、遠心分離によって調製し、－８０℃で直ちに保存した。引き続き、サンプルを、解凍し、アセトニトリルを用いるタンパク質沈殿による分析用に準備し、マトリックスを一致させた検量線を使用したエレクトロスプレーイオン化を使用するタンデムＬＣＭＳによって分析した。ＰＫパラメータは、結果のデータから計算した。

【０３４６】

結果

【０３４７】

【表３９】

実施例	4	21	22	24
用量: IV/PO (mg/kg)	0.5/4	0.5/3	0.5/4	0.5/4
PO AUC_{last} (時間*ng/mL)	2679	3608	6052	2302
Cl (mL/分/kg)	10.3	4.2	4.1	6.5
V_d (L/kg)	0.79	1.3	1.4	0.86
C_{max} (ng/mL)	780	500	692	450
C 8 h (ng/mL)	56.1	146	281	67
IV $t_{½}$ (時間)	1	7.6	4.9	1.5
PO $t_{½}$ (時間)	2.3	5.6	6.8	2.4
F (%)	41.5%	33.6%	40.1%	22.7%

【０３４８】

実施例６３：水性製剤

実施例１の化合物を、以下の手順に従ってｐＨ４で３０％ｗ／ｖ　ｃａｐｔｉｓｏｌ（すなわちスルホブチルエーテル－ベーター－シクロデキストリン）中の溶液として処方する。

【０３４９】

３０％ｗ／ｖ　ｃａｐｔｉｓｏｌ（すなわちスルホブチルエーテル－ベーター－シクロデキストリン）の担体を、必要とされる量のｃａｐｔｉｓｏｌを適切な容器中に量り取り、最終体積の水の約８０％を加え、溶液が形成されるまで磁気撹拌することによって調製する。担体を、次いで水で所定の体積にする。

【０３５０】

実施例１の化合物の水溶液を、１７５ｍｇの該化合物を適切な容器中に量り取り、必要とされる体積の担体の約８０％を加えることによって調製する。塩酸の水溶液を使用して

、ｐＨをｐＨ２に調節し、得られる混合物を、溶液が形成されるまで磁気攪拌する。処方物を、次いで担体で所定の体積にし、水酸化ナトリウムの水溶液を使用してｐＨをｐＨ４に調節する。

【０３５１】

実施例６４：錠剤組成物

それぞれ０．１５ｇの重量であり２５ｍｇの本発明の化合物を含有する錠剤を、以下のとおり製造する。

【０３５２】

【表４０】

10.000 錠についての組成	
本発明の化合物 (250 g)	
ラクトース (800 g)	
コーンスターチ (415g)	
タルク粉末 (30 g)	
ステアリン酸マグネシウム (5 g)	

【０３５３】

本発明の化合物、ラクトースおよびコーンスターチの半分を、混合する。混合物を、次いで０．５ｍｍメッシュサイズの篩に通す。コーンスターチ（１０ｇ）を、暖かい水（９０ｍＬ）中に懸濁させる。得られるペーストを使用して、粉末を顆粒化する。顆粒を、乾燥し、１．４ｍｍメッシュサイズの篩上で小さなフラグメントに粉砕する。残りの量のスターチ、タルクおよびマグネシウムを加え、注意深く混合し、錠剤に加工する。

【０３５４】

実施例６５：注射製剤

【０３５５】

【表４１】

本発明の化合物	200 mg
塩酸溶液 0.1M または	
水酸化ナトリウム溶液 0.1M 右記 pH まで適量	4.0 から 7.0
滅菌水右記まで適量	10 mL

【０３５６】

本発明の化合物を、水（３５℃～４０℃）の大部分中に溶解し、必要に応じて塩酸または水酸化ナトリウムを用いてｐＨを４．０と７．０との間に調節する。バッチを、次いで

水で所定の体積にし、滅菌細孔フィルターを通して滅菌１０ｍＬ琥珀色ガラスバイアル（タイプ１）中にろ過し、滅菌クロージャーおよびオーバーシールを用いて密封する。

【０３５７】

実施例６６：筋肉内注射

【０３５８】

【表４２】

本発明の化合物	200 mg
ベンジルアルコール	0.10 g
Glycofurol 75	1.45 g
注射用水右記まで適量	3.00 mL

【０３５９】

本発明の化合物を、グリコフロール中に溶解する。ベンジルアルコールを、次いで加え、溶解し、水を３ｍＬまで加える。混合物を、次いで滅菌細孔フィルターを通してろ過し、滅菌３ｍＬガラスバイアル（タイプ１）中に密封する。

【０３６０】

実施例６７：シロップ製剤

【０３６１】

【表４３】

本発明の化合物	250 mg
ソルビトール溶液	1.50 g
グリセロール	2.00 g
安息香酸ナトリウム	0.005 g
香味料	0.0125 mL
精製水右記まで適量	5.00 mL

【０３６２】

本発明の化合物を、グリセロールおよび精製水の大部分の混合物中に溶解する。安息香酸ナトリウムの水溶液を、次いで溶液に加え、その後、ソルビトール（ｓｏｒｂｉｔａｌ）溶液および最後に香味料を加える。精製水で所定の体積にし、よく混合する。

フロントページの続き

(51)国際特許分類　　F I
A61K 9/20 (2006.01)　　A61K 9/20
A61P 31/14 (2006.01)　　A61P 31/14

ハートフォードシャー スティーヴニッジ、ガネルズ ウッド ロード、スティーヴニッジ バイオサイエンス カタリスト、アールイーヴァイラル リミテッド内
(72)発明者　コッカリル、ジョージ スチュアート
イギリス国、エスジー１ ２エフエックス ハートフォードシャー スティーヴニッジ、ガネルズ ウッド ロード、スティーヴニッジ バイオサイエンス カタリスト、アールイーヴァイラル リミテッド内
(72)発明者　グッド、ジェームス
イギリス国、エスジー１ ２エフエックス ハートフォードシャー スティーヴニッジ、ガネルズ ウッド ロード、スティーヴニッジ バイオサイエンス カタリスト、アールイーヴァイラル リミテッド内
(72)発明者　エイヴリィ、クレイグ アレックス
イギリス国、エヌジー１ １ジーアール ノッティンガムシャー ノッティンガム、ペニーフット ストリート、バイオシティー、シグネチャー ディスカヴァリー リミテッド内
(72)発明者　コクラン、エドワード ジェームス
イギリス国、エヌジー１ １ジーアール ノッティンガムシャー ノッティンガム、ペニーフット ストリート、バイオシティー、シグネチャー ディスカヴァリー リミテッド内

審査官　石田 傑

(56)参考文献　国際公開第２００５／０９０３１９（WO，Ａ１）
特表２００７－５２９４９０（ＪＰ，Ａ）
特表２００６－５０３０５４（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）