

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-503438
(P2025-503438A)

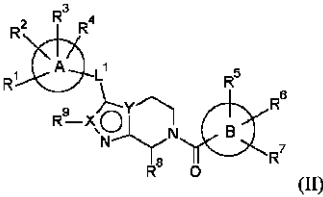
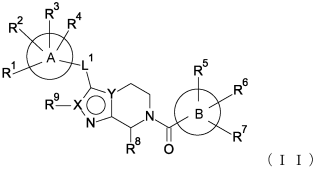
(43)公表日 令和7年2月4日(2025.2.4)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)		C 0 7 D 471/04		1 0 6 Z 4 C 0 8 6	
A 6 1 K 31/437(2006.01)		C 0 7 D 471/04		C S P	
A 6 1 K 31/497(2006.01)		A 6 1 K 31/437			
A 6 1 K 31/506(2006.01)		A 6 1 K 31/497			
A 6 1 K 31/444(2006.01)		A 6 1 K 31/506			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全196頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-535803(P2024-535803)	(71)出願人	591003013		
(86)(22)出願日	令和4年12月14日(2022.12.14)		エフ．ホフマンーラ ロシュ アーゲー		
(85)翻訳文提出日	令和6年8月9日(2024.8.9)		F．HOFFMANN-LA ROCHE		
(86)国際出願番号	PCT/EP2022/085744		E AKTIENGESSELLSCHAFT		
(87)国際公開番号	WO2023/110958		スイス・シーエイチー 4 0 7 0 パーゼル		
(87)国際公開日	令和5年6月22日(2023.6.22)		・グレンツアーヘルストラツセ 1 2 4		
(31)優先権主張番号	21215130.2	(74)代理人	110001508		
(32)優先日	令和3年12月16日(2021.12.16)		弁理士法人 津国		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)	(72)発明者	ベンツ, イェルク		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV		スイス国, 4 0 7 0 パーゼル, グレンツァッハーシュトラーセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ．ホフマンーラ・ロシュ・アーゲー		
	最終頁に続く	(72)発明者	ジルー, モード		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 モノアシルグリセロールリパーゼ阻害剤として有用な二環式複素環化合物

(57)【要約】

本発明は、一般式（ⅠⅠ）（式中、可変要素は、本明細書に記載のとおりである）を有する新たなMAGL阻害剤、該化合物を含む組成物、該化合物を製造する方法、および該化合物を使用する方法を提供する。

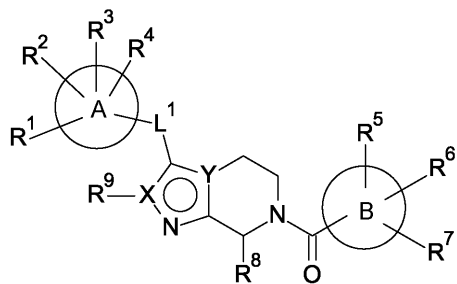


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I I)

【化 1】



(I I)

10

(式中、

 L^1 は、共有結合、 $NHCH_2$ 、および CH_2NH から選択され、 R^8 は、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、およびハロ- C_3-C_{10} -シクロアルキルから選択され、 R^9 は、水素、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、およびハロ- C_3-C_{10} -シクロアルキルから選択され、

20

(a) X は NR^9 であり、 Y は C であり、そして、

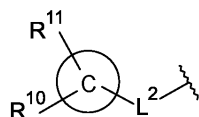
(i)

 A は、フラニル、チエニル、フェニル、およびピリジルから選択され、 B は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリルおよびイミダゾリルから選択され、 L^2 は、共有結合 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 、および CH_2CF_2 から選択され、 C は、アゼチジン、シクロプロピル、2-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン、1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、ピロリジニル、ピロリル、1,2-ジヒドロピリジン、4,5-ジヒドロイソオキサゾール、イミダゾリジンおよびオキサゾリジンから選択され、

30

 R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、およびハロ- C_1-C_6 -アルコキシから選択され、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、それぞれ独立して、存在しないか、または水素、ハロゲン、シアノ、および C_1-C_6 -アルキルから選択され、 R^5 は基

【化 2】



40

であり、

 R^6 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、およびハロ- C_1-C_6 -アルコキシから選択され、 R^7 は、水素およびハロゲンから選択され、 R^{10} は、水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、 NH_2SO_2 -、およびハロ- C_1-C_6 -アルキル

50

から選択され、

R^{11} は、水素、ヒドロキシ、オキソおよび C_1-C_6 -アルキルから選択されるか、または

(ii)

A は、フラニル、チエニル、フェニル、およびピリジルから選択され、

B は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリルおよびイミダゾリルから選択され、

L^2 は、共有結合 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 、および CH_2CF_2 から選択され、

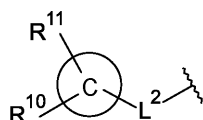
C は、フェニルおよびピリジルから選択され、

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、およびハロ- C_1-C_6 -アルコキシから選択され、

R^2 、 R^3 、および R^4 は、それぞれ独立して、存在しないか、または水素、ハロゲン、シアノ、および C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^5 は基

【化3】



であり、

R^6 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、およびハロ- C_1-C_6 -アルコキシから選択され、

R^7 は、水素およびハロゲンから選択され、

R^{10} は、シアノおよびヒドロキシから選択され、

R^{11} は、水素、ヒドロキシ、および C_1-C_6 -アルキルから選択されるか、または

(iii)

A は、オキサゾリル、ピロリル、ピラジニル、シクロプロピル、1,3,4-オキサジアゾリル、ピリミジニルから選択され、

B は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリルおよびイミダゾリルから選択され、

L^2 は、共有結合 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 、および CH_2CF_2 から選択され、

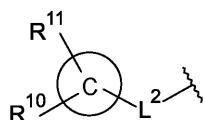
C は、アゼチジン、シクロプロピル、2-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン、1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、ピロリジニル、ピロリル、1,2-ジヒドロピリジン、4,5-ジヒドロイソオキサゾール、イミダゾリジン、オキサゾリジン、フェニルおよびピリジルから選択され、

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、およびハロ- C_1-C_6 -アルコキシから選択され、

R^2 、 R^3 、および R^4 は、それぞれ独立して、存在しないか、または水素、ハロゲン、シアノ、および C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^5 は基

【化4】



10

20

30

40

50

であり、

R^6 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、およびハロ- C_1-C_6 -アルコキシから選択され、

R^7 は、水素およびハロゲンから選択され、

R^{10} は、水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、 NH_2SO_2 -、およびハロ- C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^{11} は、水素、ヒドロキシ、および C_1-C_6 -アルキルから選択されるか、または

(iv)

A は、オキサゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、シクロプロピル、フェニル、ピラジニル、ピリジルおよびピリミジニルから選択され、

B は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリルおよびイミダゾリルから選択され、

L^2 は、共有結合、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 、および CH_2CF_2 から選択され、

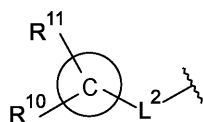
C は、アゼチジン、シクロプロピル、2-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン、1, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、ピロリジニル、ピロリル、1, 2-ジヒドロピリジン、4, 5-ジヒドロイソオキサゾール、イミダゾリジン、オキサゾリジン、フェニルおよびピリジルから選択され、

R^1 は、ヒドロキシ、カルバモイル- C_1-C_6 -アルキル、ヒドロキシー- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 NH_2SO_2 -、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 - C_1-C_6 -アルキル-、(C_1-C_6 -アルキル) $_2$ - PO - C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル- PO_2 - C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル-スルホンイミドイル- C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルキル-スルホンイミドイル- C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル- $NH-SO_2$ - C_1-C_6 -アルキル-、および C_1-C_6 -アルキル- SO_2 - $NH-C_1-C_6$ -アルキル-から選択され、前記 C_3-C_{10} -シクロアルキルは、カルバモイル、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、および C_1-C_6 -アルキル- SO_2 - NH -から選択される1個の置換基で置換されていてもよく、

R^2 、 R^3 、および R^4 は、それぞれ独立して、存在しないか、または水素、ハロゲン、シアノ、および C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^5 は基

【化5】



であり、

R^6 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、およびハロ- C_1-C_6 -アルコキシから選択され、

R^7 は、水素およびハロゲンから選択され、

R^{10} は、水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、 NH_2SO_2 -、およびハロ- C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^{11} は、水素、ヒドロキシ、および C_1-C_6 -アルキルから選択され、あるいは

(b) X は、 CR^9 または N であり、Y は N であり、

L^2 は、共有結合、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 、および CH_2CF_2 から選択され、

A は、フラニル、チエニル、オキサゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、シクロプロピル、フェニル、ピラジニル、ピリジルおよびピリミジニルから選択され、

B は、トリアゾリル、イミダゾリル、フェニルおよびピリジルから選択され、

C は、アゼチジン、シクロプロピル、ピペリジン、ピペラジン、ピリジル、ピラジン、ピリミジン、1, 2-ジヒドロピリジン、2-チア-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、1, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン、2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン、4, 5-ジヒドロイソオキサゾール、イミダゾリジン、オキサゾリジン、フェニル、ピロリル、ピロリジニル、ピラゾリルおよびトリアゾリルから選択され、

10

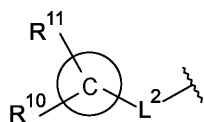
R^1 は、ハロゲン、ヒドロキシ、カルバモイル- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルコキシ、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 NH_2SO_2 -、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、 C_1-C_6 -アルキル- $SO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、(C_1-C_6 -アルキル) $_2-PO-C_1-C_6$ -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル- $PO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル-スルホンイミドイル- C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルキル-スルホンイミドイル- C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル- $NH-SO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、および C_1-C_6 -アルキル- $SO_2-NH-C_1-C_6$ -アルキル- から選択され、前記 C_3-C_{10} -シクロアルキルは、カルバモイル、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、および C_1-C_6 -アルキル- SO_2-NH - から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよく、

20

R^2 、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、存在しないか、または水素、ハロゲンおよびシアノから選択され、

R^5 は、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルおよび基

【化 6】



30

から選択され、

R^6 は、水素、ハロゲン、および C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^7 は、水素およびハロゲンから選択され、

R^8 は、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、およびハロ- C_3-C_{10} -シクロアルキルから選択され、

R^9 は、水素、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、およびハロ- C_3-C_{10} -シクロアルキルから選択され、

40

R^{10} は、水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、 NH_2SO_2 -、およびハロ- C_1-C_6 -アルキルから選択され、

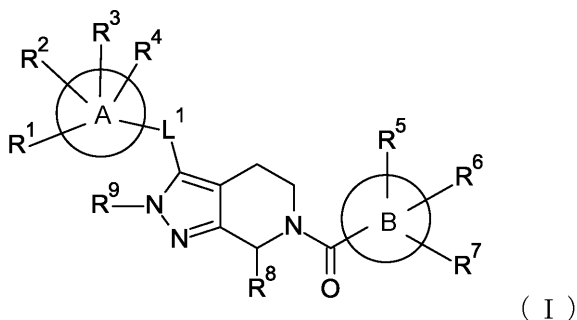
R^{11} は、水素、ヒドロキシ、オキソおよび C_1-C_6 -アルキルから選択される) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2】

式 (I) によって表される、X が NR^9 であり、Y が C である、請求項 1 に記載の式 (II) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

50

【化 7】

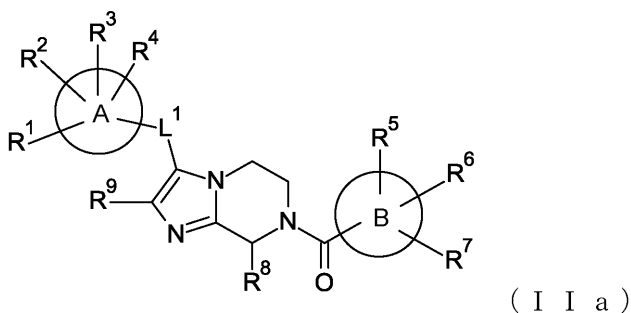


10

【請求項 3】

式 (I I a) によって表される、X が C R⁹ であり、Y が N である、請求項 1 に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【化 8】

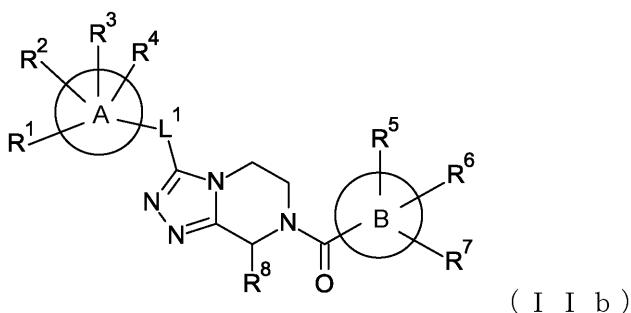


20

【請求項 4】

式 (I I b) によって表される、X および Y がいずれも N である、請求項 1 に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【化 9】



30

【請求項 5】

40

A が、フラニル、チエニル、フェニル、およびピリジルから選択され、

B が、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリルおよびイミダゾリルから選択され、

L² が、共有結合 CH₂O、OCH₂、CH₂NH、NHCH₂、CH₂、CH₂CH₂、CF₂CH₂、および CH₂CF₂ から選択され、

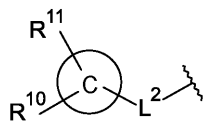
C が、アゼチジン、シクロプロピル、2-チア-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン、1,6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン、2,6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン、ピロリジニル、ピロリル、1,2-ジヒドロピリジン、4,5-ジヒドロイソオキサゾール、イミダゾリジンおよびオキサゾリジンから選択され、

R¹ が、水素、ハロゲン、C₁-C₆-アルキル、ハロ-C₁-C₆-アルキル、C₁

50

—C₆—アルコキシ、およびハロ—C₁—C₆—アルコキシから選択され、
 R²、R³、およびR⁴が、それぞれ独立して、存在しないか、または水素、ハロゲン、シアノ、およびC₁—C₆—アルキルから選択され、
 R⁵が、基

【化10】



10

であり、

R⁶が、水素、ハロゲン、C₁—C₆—アルキル、ハロ—C₁—C₆—アルキル、C₁—C₆—アルコキシ、およびハロ—C₁—C₆—アルコキシから選択され、

R⁷が、水素およびハロゲンから選択され、

R¹⁰が、水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、C₁—C₆—アルキル、C₁—C₆—アルキル—SO₂—、NH₂SO₂—、およびハロ—C₁—C₆—アルキルから選択され、

R¹¹が、水素、ヒドロキシ、オキソおよびC₁—C₆—アルキルから選択される、請求項1～4のいずれか一項に記載の式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

20

【請求項6】

Aが、フラニル、チエニル、フェニル、およびピリジルから選択され、

Bが、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリルおよびイミダゾリルから選択され、

L²が、共有結合 CH₂O、OCH₂、CH₂NH、NHCH₂、CH₂、CH₂CH₂、CF₂CH₂、およびCH₂CF₂から選択され、

Cが、フェニルおよびピリジルから選択され、

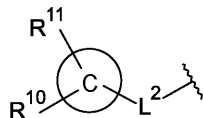
R¹が、水素、ハロゲン、C₁—C₆—アルキル、ハロ—C₁—C₆—アルキル、C₁—C₆—アルコキシ、およびハロ—C₁—C₆—アルコキシから選択され、

R²、R³、およびR⁴が、それぞれ独立して、存在しないか、または水素、ハロゲン、シアノ、およびC₁—C₆—アルキルから選択され、

30

R⁵が基

【化11】



であり、

R⁶が、水素、ハロゲン、C₁—C₆—アルキル、ハロ—C₁—C₆—アルキル、C₁—C₆—アルコキシ、およびハロ—C₁—C₆—アルコキシから選択され、

40

R⁷が、水素およびハロゲンから選択され、

R¹⁰が、シアノおよびヒドロキシから選択され、

R¹¹が、水素、ヒドロキシおよびC₁—C₆—アルキルから選択される、請求項1～4のいずれか一項に記載の式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項7】

Aが、オキサゾリル、ピロリル、ピラジニル、シクロプロピル、1,3,4-オキサジアゾリル、ピリミジニルから選択され、

Bが、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリルおよびイミダゾリルから選択され、

50

L^2 が、共有結合、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 、および CH_2CF_2 から選択され、

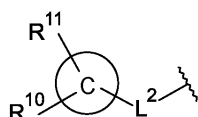
C が、アゼチジン、シクロプロピル、2-チア-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン、1,6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン、2,6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン、ピロリジン、ピロリル、1,2-ジヒドロピリジン、4,5-ジヒドロイソオキサゾール、イミダゾリジン、オキサゾリジン、フェニルおよびピリジルから選択され、

R^1 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、およびハロ- C_1-C_6 -アルコキシから選択され、

R^2 、 R^3 、および R^4 が、それぞれ独立して、存在しないか、または水素、ハロゲン、シアノ、および C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^5 が基

【化 12】



であり、

R^6 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、およびハロ- C_1-C_6 -アルコキシから選択され、

R^7 が、水素およびハロゲンから選択され、

R^{10} が、水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、 NH_2SO_2 -、およびハロ- C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^{11} が、水素、ヒドロキシおよび C_1-C_6 -アルキルから選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 8】

A が、オキサゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、1,3,4-オキサジアゾリル、シクロプロピル、フェニル、ピラジニル、ピリジルおよびピリミジニルから選択され、

B が、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリルおよびイミダゾリルから選択され、

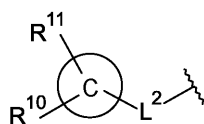
L^2 が、共有結合、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 、および CH_2CF_2 から選択され、

C が、アゼチジン、シクロプロピル、2-チア-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン、1,6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン、2,6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン、ピロリジン、ピロリル、1,2-ジヒドロピリジン、4,5-ジヒドロイソオキサゾール、イミダゾリジン、オキサゾリジン、フェニルおよびピリジルから選択され、

R^1 が、ヒドロキシ、カルバモイル- C_1-C_6 -アルキル、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 NH_2SO_2 -、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、 C_1-C_6 -アルキル- $SO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、(C_1-C_6 -アルキル) $_2PO-C_1-C_6$ -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル- $PO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル-スルホンイミドイル- C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルキル-スルホンイミドイル- C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル- $NH-SO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、および C_1-C_6 -アルキル- $SO_2-NH-C_1-C_6$ -アルキル-から選択され、前記 C_3-C_{10} -シクロアルキルは、カルバモイル、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、および C_1-C_6 -アルキル- SO_2-NH -から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよく、

R^2 、 R^3 、および R^4 が、それぞれ独立して、存在しないか、または水素、ハロゲン、シアノ、および C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^5 が基
【化 1 3】



であり、

R^6 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、およびハロ- C_1-C_6 -アルコキシから選択され、

10

R^7 が、水素およびハロゲンから選択され、

R^{10} が、水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、 NH_2SO_2 -、およびハロ- C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^{11} が、水素、ヒドロキシおよび C_1-C_6 -アルキルから選択される、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 9】

(i)

L^2 が、共有結合、 OCH_2 、 CH_2O 、 $NHCH_2$ 、 CH_2CH_2 から選択され、

A がフェニルであり、

20

B が、フェニル、ピリジル、トリアゾリル、イミダゾリルから選択され、

C が、アゼチジン、シクロプロピル、2-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン、1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、ピロリジニル、ピロリル、1,2-ジヒドロピリジン、4,5-ジヒドロイソオキサゾール、イミダゾリジン、オキサゾリジンから選択され、

R^1 がハロゲンであり、

R^2 がハロゲンであり、

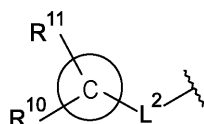
R^3 が、水素またはハロゲンであり、

R^4 が、水素またはハロゲンであり、

R^5 が基

30

【化 1 4】



であり、

R^6 が、ハロゲンまたは C_1-C_6 アルキルであり、

R^7 が、水素またはハロゲンであり、

R^{10} が、水素、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、オキソ、ヒドロキシおよびシアノから選択され、

40

R^{11} が、水素、 C_1-C_6 -アルキル、オキソから選択されるか、あるいは

(ii)

L^2 が共有結合であり、

A がフェニルであり、

B が、トリアゾリルまたはフェニルであり、

C が、ピリジルまたはフェニルであり、

R^1 がハロゲンであり、

R^2 がハロゲンであり、

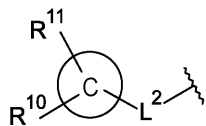
R^3 が水素であり、

50

R^4 が水素であり、

R^5 が基

【化 1 5】



であり、

R^6 が、水素またはハロゲンであり、

R^7 が水素であり、

R^{10} が、ヒドロキシまたはシアノであり、

R^{11} が、水素またはハロゲンであるか、あるいは

(i i i)

L^2 が、 CH_2 または CH_2CH_2 であり、

A がフェニルであり、

B がフェニルであり、

C が、トリアゾリルまたはピラゾリルであり、

R^1 がハロゲンであり、

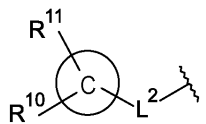
R^2 がハロゲンであり、

R^3 が水素であり、

R^4 が水素であり、

R^5 が基

【化 1 6】



であり、

R^6 が、水素またはハロゲンであり、

R^7 が、水素またはハロゲンであり、

R^{10} が水素であり、

R^{11} が、水素であるか、あるいは

(i v)

A が、ピラジニル、シクロプロピル、1, 3, 4-オキサジアゾリルおよびピリミジニルから選択され、

B がフェニルであり、

R^1 が、ハロ-C₁-C₆-アルキルであり、

R^2 が水素であり、

R^3 が水素であり、

R^4 が水素であり、

R^5 が、C₁-C₆-アルコキシであり、

R^6 がハロゲンであり、

R^7 が水素であるか、あるいは

(v)

L^2 が共有結合であり、

A が、ピリジルまたはフェニルであり、

B が、フェニル、トリアゾリルであり、

C が、トリアゾリル、ピラゾリル、ピリジルであり、

R^1 が、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、 C_1-C_6 -アルキル- $SO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル- $SO_2-NH-C_1-C_6$ -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル- $NH-SO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、カルバモイル- C_1-C_6 -アルキル、 NH_2SO_2 -、 C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、前記 C_3-C_{10} -シクロアルキルは、カルバモイルおよび C_1-C_6 -アルキル- SO_2-NH -から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよく、

R^2 が、水素、ハロゲンであり、

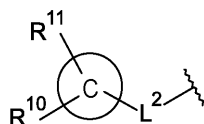
R^3 が水素であり、

R^4 が水素であり、

R^5 が、 C_1-C_6 -アルコキシまたは基

10

【化 17】



であり、

R^6 がハロゲンであり、

R^7 が、水素またはハロゲンであり、

R^{10} が、水素、ヒドロキシであり、

R^{11} が、水素、ハロゲンであるか、あるいは

20

(v i)

L^2 が共有結合であり、

A がピラジニルであり、

B が、フェニルまたはトリアゾリルであり、

C が、アゼチジニル、1, 2-ジヒドロピリジン、ピロリルおよび 2-チア-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタンから選択され、

R^1 が、ハロ- C_1-C_6 -アルキルであり、

R^2 が水素であり、

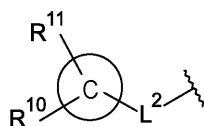
R^3 が水素であり、

R^4 が水素であり、

R^5 が基

30

【化 18】



であり、

R^6 がハロゲンであり、

R^7 がハロゲンであり、

R^{10} が、 NH_2SO_2 -、シアノおよびオキソから選択され、

R^{11} が、水素またはオキソであるか、あるいは

40

(v i i)

L^2 が、共有結合、 CH_2O 、および CH_2CH_2 から選択され、

A がフェニルであり、

B が、フェニルまたはトリアゾリルであり、

C が、1, 2-ジヒドロピリジン、ピロリジニル、ピロリル、2-チア-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタンおよびトリアゾリルから選択され、

50

R^1 が、 NH_2SO_2- 、 C_1-C_6 -アルキル- $PO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、 C_3-C_{10} -シクロアルキルから選択され、前記 C_3-C_{10} -シクロアルキルは、カルバモイル、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2- 、および C_1-C_6 -アルキル- SO_2-NH- から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよく、

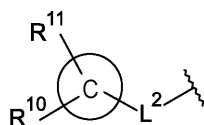
R^2 がハロゲンであり、

R^3 が水素であり、

R^4 が水素であり、

R^5 が基

【化 19】



10

であり、

R^6 がハロゲンであり、

R^7 がハロゲンであり、

R^{10} は、オキソまたはシアノであり、

R^{11} が、水素またはオキソである、請求項 1 に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

20

【請求項 10】

L^2 が、共有結合、 OCH_2 、 CH_2O 、 $NHCH_2$ 、 CH_2CH_2 から選択され、

A がフェニルであり、

B が、フェニル、ピリジル、トリアゾリル、イミダゾリルから選択され、

C が、アゼチジン、シクロプロピル、2-チア-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン、1,6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン、2,6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン、ピロリジニル、ピロリル、1,2-ジヒドロピリジン、4,5-ジヒドロイソオキサゾール、イミダゾリジン、オキサゾリジンから選択され、

R^1 がハロゲンであり、

R^2 がハロゲンであり、

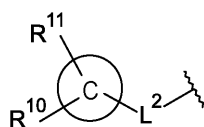
R^3 が、水素またはハロゲンであり、

R^4 が、水素またはハロゲンであり、

R^5 が基

30

【化 20】



であり、

R^6 が、ハロゲンまたは C_1-C_6 アルキルであり、

R^7 が、水素またはハロゲンであり、

R^{10} が、水素、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2- 、オキソ、ヒドロキシおよびシアノから選択され、

R^{11} が、水素、 C_1-C_6 -アルキル、オキソから選択される、請求項 9 に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

40

【請求項 11】

L^2 が共有結合であり、

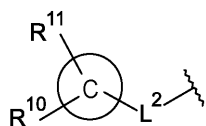
A がフェニルであり：

B が、トリアゾリルまたはフェニルであり、

50

C が、ピリジルまたはフェニルであり、
 R^1 がハロゲンであり、
 R^2 がハロゲンであり、
 R^3 が水素であり、
 R^4 が水素であり、
 R^5 が基

【化 2 1】



10

であり、

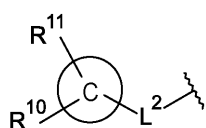
R^6 が、水素またはハロゲンであり、
 R^7 が水素であり、
 R^{10} が、ヒドロキシまたはシアノであり、
 R^{11} が、水素またはハロゲンである、請求項 9 に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 1 2】

L^2 が、 CH_2 または CH_2CH_2 であり、
A がフェニルであり、
B がフェニルであり：
C が、トリアゾリルまたはピラゾリルであり、
 R^1 がハロゲンであり、
 R^2 がハロゲンであり、
 R^3 が水素であり、
 R^4 が水素であり、
 R^5 が基

20

【化 2 2】



30

であり、

R^6 が、水素またはハロゲンであり、
 R^7 が、水素またはハロゲンであり、
 R^{10} が水素であり、
 R^{11} が水素である、請求項 9 に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

40

【請求項 1 3】

A が、ピラジニル、シクロプロピル、1, 3, 4-オキサジアゾリルおよびピリミジニルから選択され、
B がフェニルであり、
 R^1 がハロ-C₁-C₆-アルキルであり、
 R^2 が水素であり、
 R^3 が水素であり、
 R^4 が水素であり、
 R^5 が C₁-C₆-アルコキシであり、
 R^6 がハロゲンであり、

50

R^7 が水素である、請求項 9 に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 1 4】

L^2 が共有結合であり、

A が、ピリジルまたはフェニルであり、

B が、フェニル、トリアゾリルであり、

C が、トリアゾリル、ピラゾリル、ピリジルであり、

R^1 が、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、 C_1-C_6 -アルキル- $SO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル- $SO_2-NH-C_1-C_6$ -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル- $NH-SO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、カルバモイル- C_1-C_6 -アルキル、 NH_2SO_2 -、 C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、前記 C_3-C_{10} -シクロアルキルは、カルバモイルおよび C_1-C_6 -アルキル- SO_2-NH -から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよく、

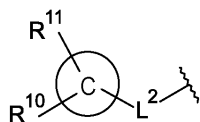
R^2 が、水素、ハロゲンであり、

R^3 が水素であり、

R^4 が水素であり、

R^5 が、 C_1-C_6 -アルコキシまたは基

【化 2 3】



であり、

R^6 がハロゲンであり、

R^7 が、水素またはハロゲンであり、

R^{10} が、水素、ヒドロキシであり、

R^{11} が、水素、ハロゲンである、請求項 9 に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 1 5】

L^2 が共有結合であり、

A がピラジニルであり、

B が、フェニルまたはトリアゾリルであり、

C が、アゼチジニル、1, 2-ジヒドロピリジン、ピロリルおよび 2-チア-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタンから選択され、

R^1 がハロ- C_1-C_6 -アルキルであり、

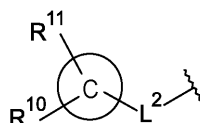
R^2 が水素であり、

R^3 が水素であり、

R^4 が水素であり、

R^5 が基

【化 2 4】



であり、

R^6 がハロゲンであり、

R^7 がハロゲンであり、

R^{10} が、 NH_2SO_2- 、シアノおよびオキソから選択され、

R^{11} が、水素またはオキソである、請求項 9 に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 16】

L^2 が、共有結合、 CH_2O 、および CH_2CH_2 から選択され、

A がフェニルであり、

B が、フェニルまたはトリアゾリルであり、

C が、1,2-ジヒドロピリジン、ピロリジニル、ピロリル、2-チア-6-アザスピロ [3.3] ヘプタンおよびトリアゾリルから選択され、

R^1 が、 NH_2SO_2- 、 C_1-C_6 -アルキル- $PO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、 C_3-C_{10} -シクロアルキルから選択され、前記 C_3-C_{10} -シクロアルキルは、カルバモイル、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2- 、および C_1-C_6 -アルキル- SO_2-NH- から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよく、

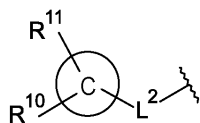
R^2 がハロゲンであり、

R^3 が水素であり、

R^4 が水素であり、

R^5 が基

【化 25】



であり、

R^6 がハロゲンであり、

R^7 がハロゲンであり、

R^{10} が、オキソまたはシアノであり、

R^{11} が、水素またはオキソである、請求項 9 に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 17】

(i)

L^2 が、共有結合、 CH_2O 、および $NHCH_2$ から選択され、

A がフェニルであり、

B がフェニルであり、

C が、ピロリジニル、1,2-ジヒドロピリジン、イミダゾリジン、オキサゾリジンから選択され、

R^1 がハロゲンであり、

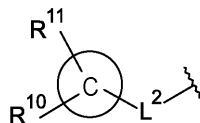
R^2 がハロゲンであり、

R^3 が水素であり、

R^4 が水素であり、

R^5 が基

【化 26】



であり、

R^6 がハロゲンであり、

R^7 がハロゲンであり、

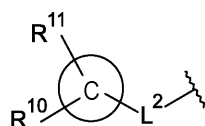
R^{10} がオキシであり、
 R^{11} が水素であるか、あるいは

(i i)

L^2 が共有結合であり、
 A がフェニルであり、
 B がトリアゾリルであり、
 C がピリジルであり、
 R^1 がハロゲンであり、
 R^2 がハロゲンであり、
 R^3 が水素であり、
 R^4 が水素であり、
 R^5 が基

10

【化 2 7】



であり、

R^6 が水素であり、
 R^7 が存在せず、
 R^{10} がヒドロキシであり、
 R^{11} が、水素またはハロゲンであるか、あるいは

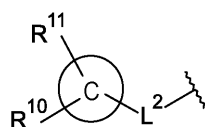
20

(i i i)

L^2 が CH_2CH_2 であり、
 A がフェニルであり、
 B がフェニルであり、
 C が、トリアゾリルまたはピラゾリルであり、
 R^1 がハロゲンであり、
 R^2 がハロゲンであり、
 R^3 が水素であり、
 R^4 が水素であり、
 R^5 が基

30

【化 2 8】



であり、

R^6 がハロゲンであり、
 R^7 がハロゲンであり、
 R^{10} が水素であり、
 R^{11} が水素であるか、あるいは

40

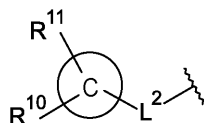
(i v)

L^2 が共有結合であり、
 A がフェニルであり、
 B がフェニルであり、
 C がピロリルであり、
 R^1 が $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキルであり、前記 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキルは

50

- 、 1 個の $C_1 - C_6$ - アルキル - $SO_2 - NH$ - 置換基で置換されており、
 R^2 がハロゲンであり、
 R^3 が水素であり、
 R^4 が水素であり、
 R^5 が基

【化 29】



10

であり、

- R^6 がハロゲンであり、
 R^7 がハロゲンであり、
 R^{10} がシアノであり、
 R^{11} が水素である、請求項 9 に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容

され得る塩。

【請求項 18】

(i)

L^2 が、共有結合、 CH_2O 、および $NHCH_2$ から選択され、

A がフェニルであり、

B がフェニルであり、

C が、ピロリジニル、1, 2 - ジヒドロピリジン、イミダゾリジン、オキサゾリジン
 から選択され、

R^1 がフルオロであり、

R^2 がフルオロであり、

R^3 が水素であり、

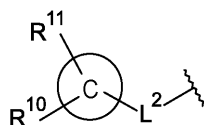
R^4 が水素であり、

R^5 が基

20

【化 30】

30



であり、

R^6 がフルオロであり、

R^7 がクロロであり、

R^{10} がオキソであり、

R^{11} が水素であるか、あるいは

40

(i i)

L^2 が共有結合であり、

A がフェニルであり、

B がトリアゾリルであり、

C がピリジルであり、

R^1 がフルオロであり、

R^2 がフルオロであり、

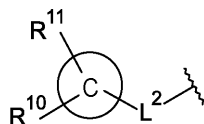
R^3 が水素であり、

R^4 が水素であり、

R^5 が基

50

【化 3 1】



であり、

R⁶ が水素であり、

R⁷ が存在せず、

R¹⁰ がヒドロキシであり、

10

R¹¹ が、水素またはクロロであるか、あるいは

(i i i)

L² が C H₂ C H₂ であり、

A がフェニルであり、

B がフェニルであり、

C がトリアゾリルまたはピラゾリルであり、

R¹ がフルオロであり、

R² がフルオロであり、

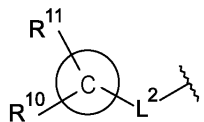
R³ が水素であり、

R⁴ が水素であり、

20

R⁵ が基

【化 3 2】



であり、

R⁶ がフルオロであり、

R⁷ がクロロであり、

30

R¹⁰ が水素であり、

R¹¹ が水素であるか、あるいは

(i v)

L² が共有結合であり、

A がフェニルであり、

B がフェニルであり、

C がピロリルであり、

R¹ がシクロプロピルであり、前記シクロプロピルは 1 個のメチル - S O₂ - N H - 置換基で置換されており、

R² がクロロであり、

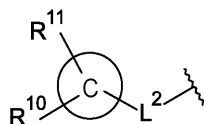
40

R³ が水素であり、

R⁴ が水素であり、

R⁵ が基

【化 3 3】



であり、

50

R⁶ がフルオロであり、

R⁷ がクロロであり、

R¹⁰ がシアノであり、

R¹¹ が水素である、請求項 17 に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 19】

L¹ が、共有結合およびおよび N H C H₂ から選択される、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 20】

L¹ が共有結合である、請求項 19 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

10

【請求項 21】

R⁸ が C₁ - C₆ - アルキルである、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 22】

R⁸ がメチルである、請求項 21 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 23】

R⁹ が C₁ - C₆ - アルキルである、請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

20

【請求項 24】

R⁹ がメチルである、請求項 23 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 25】

以下から選択される、請求項 1 に記載の式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩：

4 - [[2 - クロロ - 3 - [3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - カルボニル] - 5 - フルオロ - フェノキシ] メチル] ピロリジン - 2 - オン、

5 - [2 - クロロ - 3 - [(7 S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - カルボニル] - 5 - フルオロフェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン、

30

5 - [[2 - クロロ - 3 - [3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - カルボニル] - 5 - フルオロ - フェノキシ] メチル] オキサゾリジン - 2 - オン、

4 - [3 - [(7 S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - カルボニル] - 5 - フルオロフェニル] - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル、

4 - [2 - クロロ - 3 - [(7 S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - カルボニル] - 5 - フルオロフェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン、

40

N - [1 - [3 - クロロ - 5 - [6 - [2 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - (6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - イル) ベンゾイル] - 2, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - イル] フェニル] シクロプロピル] メタンスルホンアミド、

4 - [2 - クロロ - 3 - [(7 S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - カルボニル] - 5 - フルオロフェニル] - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル、

3 - クロロ - 5 - [6 - [2 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - (6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - イル) ベンゾイル] - 2, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ

50

[3, 4-c] ピリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド、

4-[2-クロロ-3-[(7S)-2,7-ジメチル-3-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロ-フェニル]-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

N-[3-クロロ-5-[(7S)-6-(2-クロロ-3-メトキシ-ベンゾイル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]フェニル]メチル]メタンスルホンアミド、

N-[1-[3-クロロ-5-[(7S)-6-(2-クロロ-3-メトキシ-ベンゾイル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]フェニル]シクロプロピル]メタンスルホンアミド、

5-[3-クロロ-4-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-2-ピリジル]オキシメチル]オキサゾリジン-2-オン、

[2-クロロ-3-(2,2-ジオキソ-2λ⁶-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-フルオロ-フェニル]-[(7S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン、

[2-クロロ-5-フルオロ-3-(3-メチルスルホニルアゼチジン-1-イル)フェニル]-[(7S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン、

3-クロロ-5-[(7S)-6-(2-クロロ-3-メトキシ-ベンゾイル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド、

2-[3-クロロ-5-[(7S)-6-(2-クロロ-3-メトキシ-ベンゾイル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]フェニル]アセトアミド、

[2-クロロ-3-(2,2-ジオキソ-2λ⁶-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-フルオロ-フェニル]-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン、

5-[3-クロロ-4-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-2-ピリジル]オキシメチル]オキサゾリジン-2-オン、

(2-クロロ-3-メトキシ-フェニル)-[(7S)-3-[3-クロロ-5-(1-メチルスルホニルシクロプロピル)フェニル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン、

1-[3-クロロ-5-[(7S)-6-(2-クロロ-3-メトキシ-ベンゾイル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]フェニル]-N-メチル-メタンスルホンアミド、

[2-クロロ-5-フルオロ-3-(3-メチルスルホニルアゼチジン-1-イル)フェニル]-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン、

3-クロロ-5-[6-[2-クロロ-5-フルオロ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド、

(2-クロロ-3-メトキシ-フェニル)-[(7S)-3-[3-クロロ-5-(メチルスルホニルメチル)フェニル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン、

3-[3-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒ

10

20

30

40

50

ドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-4-フルオロ-フェニル]ベンゾニトリル、

[2-クロロ-5-フルオロ-3-[[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メトキシ]フェニル]-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン、

4-[2-[3-クロロ-4-[(7S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]フェニル]エチル]ピロリジン-2-オン、

1-[3-クロロ-5-[(7S)-6-(2-クロロ-3-メトキシ-ベンゾイル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド、

10

[1-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-3-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-[(7S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン、

N-[1-[3-クロロ-5-[6-[2-クロロ-5-フルオロ-3-(2-オキソ-1H-ピリジン-4-イル)ベンゾイル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]フェニル]シクロプロピル]メタンホルホンアミド、

5-[2-クロロ-3-[3-[3-クロロ-5-(1-メチルスルホニルシクロプロピル)フェニル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロ-フェニル]-1H-ピリジン-2-オン、

20

[(7S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]-[1-(5-フルオロ-2-ヒドロキシ-3-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノン、

2-[3-クロロ-5-[(7R)-6-(2-クロロ-3-メトキシ-ベンゾイル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]フェニル]アセトアミド、

[(7S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]-[1-(6-ヒドロキシ-3-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノン、

30

5-[2-クロロ-3-[(7R)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロフェニル]-1H-ピリジン-2-オン、

(2-クロロ-3-メトキシ-フェニル)-[(7S)-2,7-ジメチル-3-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン、

2-[3-[(7S)-6-(2-クロロ-3-メトキシ-ベンゾイル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]-5-フルオロフェニル]アセトアミド、

40

[(7S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]-[1-(2-ヒドロキシ-3-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノン、

4-[2-[3-クロロ-4-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]フェニル]エチル]ピロリジン-2-オン、

1-[2-クロロ-3-[2,7-ジメチル-3-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロ-フェニル]アゼチジン-3-スルホンアミド、

(2-クロロ-3-メトキシ-フェニル)-[(7S)-2,7-ジメチル-3-[2

50

ー (トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル] - 5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-イル] メタノン、

3-クロロ-5- [(7S)-2, 7-ジメチル-6- [1- (2-オキソ-1H-ピリジン-3-イル) -1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボニル] -5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド、

[2-クロロ-3- (5, 5-ジメチル-4H-イソオキサゾール-3-イル) -5-フルオロ-フェニル] - [3- (3, 5-ジフルオロフェニル) -2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-イル] メタノン、

(2-クロロ-3-メトキシ-フェニル) - [(7S)-2, 7-ジメチル-3- [5- (トリフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] -5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-イル] メタノン、

10

(2-クロロ-3-メトキシ-フェニル) - [(7S)-2, 7-ジメチル-3- [[1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] アミノ] メチル] -5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-イル] メタノン、

3-クロロ-5- [(7R)-2, 7-ジメチル-6- [1- (2-オキソ-1H-ピリジン-3-イル) -1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボニル] -5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド、

(2-クロロ-3-メトキシ-フェニル) - [(7S)-3- (6-ヒドロキシ-2-ピリジル) -2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-イル] メタノン、

20

[3- (3, 5-ジフルオロフェニル) -2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-イル] - (2-ピロリジン-3-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) メタノン、塩酸塩、

1- [3- [3- (3, 5-ジフルオロフェニル) -2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] -2-メチル-フェニル] イミダゾリジン-2-オン、

3-クロロ-5- [2, 7-ジメチル-6- [1- (2-オキソ-1H-ピリジン-3-イル) -1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボニル] -5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド、

[3- (3, 5-ジフルオロフェニル) -2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-イル] - [2- (トリアゾール-1-イルメチル) フェニル] メタノン、

30

5- [[3-クロロ-4- [(7R)-3- (3, 5-ジフルオロフェニル) -2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] -2-ピリジル] オキシメチル] オキサゾリジン-2-オン、

[2-クロロ-3- (2, 2-ジオキソ-2λ⁶-チア-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル) -5-フルオロ-フェニル] - [(7R)-3- (3, 5-ジフルオロフェニル) -2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-イル] メタノン、

N- [[3-クロロ-5- [(7R)-6- (2-クロロ-3-メトキシ-ベンゾイル) -2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3-イル] フェニル] メチル] メタンスルホンアミド、

40

4- [2- [3-クロロ-4- [(7R)-3- (3, 5-ジフルオロフェニル) -2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] フェニル] エチル] ピロリジン-2-オン、

[2-クロロ-3- (2, 2-ジオキソ-2λ⁶-チア-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル) -5-フルオロ-フェニル] - [(7S)-2, 7-ジメチル-3- [6- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] -5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-イル] メタノン、

2- [5- [(7S)-6- (2-クロロ-3-メトキシ-ベンゾイル) -2, 7-ジ

50

メチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-3-イル]-3-ピリジル] アセトアミド、

[2-クロロ-3-(2, 2-ジオキソ-2λ⁶-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-フルオロ-フェニル]-[(7R)-2, 7-ジメチル-3-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-イル]メタノン、

5-[2-クロロ-3-[(7S)-2, 7-ジメチル-3-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロ-フェニル]-1H-ピリジン-2-オン、

3-[3-[(7S)-2, 7-ジメチル-3-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボニル]-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-1H-ピリジン-2-オン、

(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-[(7S)-2, 7-ジメチル-3-(5-メチルスルホニル-3-ピリジル)-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-イル]メタノン、

[(7S)-3-[3-クロロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-イル]-[2-クロロ-3-メトキシ-フェニル]メタノン、

1-[3-クロロ-5-[6-[2-クロロ-5-フルオロ-3-[(5-オキソピリジン-3-イル)メトキシ]ベンゾイル]-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-3-イル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド、

1-[3-クロロ-5-[(7S)-6-[2-クロロ-3-(5-シアノ-1H-ピロール-3-イル)-5-フルオロ-ベンゾイル]-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-3-イル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド、

1-[3-クロロ-5-[(7R)-6-[2-クロロ-3-(5-シアノ-1H-ピロール-3-イル)-5-フルオロ-ベンゾイル]-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-3-イル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド、

5-[2-クロロ-3-[(7S)-3-[3-クロロ-5-(1-メチルスルホニルシクロプロピル)フェニル]-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロ-フェニル]-1H-ピリジン-2-オン、

5-[2-クロロ-3-[(7R)-3-[3-クロロ-5-(1-メチルスルホニルシクロプロピル)フェニル]-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロ-フェニル]-1H-ピリジン-2-オン、

1-[3-クロロ-5-[(7S)-6-[2-クロロ-3-(2, 2-ジオキソ-2λ⁶-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-フルオロ-ベンゾイル]-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-3-イル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド、

1-[3-クロロ-5-[(7R)-6-[2-クロロ-3-(2, 2-ジオキソ-2λ⁶-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-フルオロ-ベンゾイル]-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-3-イル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド、

3-[5-クロロ-4-[(7S)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボニル]イミダゾール-1-イル]-1H-ピリジン-2-オン、

3-[3-[(7S)-3-[3-クロロ-5-(1-メチルスルホニルシクロプロピル

10

20

30

40

50

ル) フェニル] - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] - 1 H-ピリジン-2-オン、

[(7 R) - 3 - [3-クロロ-5 - (2-メトキシエトキシ) フェニル] - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-イル] - (2-クロロ-3-メトキシ-フェニル) メタノン、

N - [[2-クロロ-6 - [6 - (2-クロロ-3-メトキシ-ベンゾイル) - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3-イル] - 4-ピリジル] メチル] メタンスルホンアミド、

(2-クロロ-3-メトキシ-フェニル) - [(7 S) - 2, 7-ジメチル-3 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル] - 5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-イル] メタノン、

4 - [2-クロロ-5-フルオロ-3 - [(7 S) - 3 - [3-フルオロ-5 - [[メチル (ジオキソ) - λ^6 -ホスファニル] メチル] フェニル] - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] フェニル] - 1 H-ピロール-2-カルボニトリル、

4 - [2-クロロ-5-フルオロ-3 - [(7 R) - 3 - [3-フルオロ-5 - [[メチル (ジオキソ) - λ^6 -ホスファニル] メチル] フェニル] - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] フェニル] - 1 H-ピロール-2-カルボニトリル、

N - [1 - [3-クロロ-5 - [6 - [2-クロロ-3 - (5-シアノ-1 H-ピロール-3-イル) - 5-フルオロ-ベンゾイル] - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3-イル] フェニル] シクロプロピル] メタンスルホンアミド、

N - [1 - [3-クロロ-5 - [(7 S) - 6 - [2-クロロ-3 - (5-シアノ-1 H-ピロール-3-イル) - 5-フルオロ-ベンゾイル] - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3-イル] フェニル] シクロプロピル] メタンスルホンアミド、

N - [1 - [3-クロロ-5 - [(7 R) - 6 - [2-クロロ-3 - (5-シアノ-1 H-ピロール-3-イル) - 5-フルオロ-ベンゾイル] - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3-イル] フェニル] シクロプロピル] メタンスルホンアミド、

N - [1 - [3-クロロ-5 - [6 - [2-クロロ-5-フルオロ-3 - [2 - (1 H-トリアゾール-4-イル) エチル] ベンゾイル] - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3-イル] フェニル] シクロプロピル] メタンスルホンアミド、

N - [1 - [3-クロロ-5 - [(7 S) - 6 - [2-クロロ-5-フルオロ-3 - [2 - (1 H-トリアゾール-4-イル) エチル] ベンゾイル] - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3-イル] フェニル] シクロプロピル] メタンスルホンアミド、

N - [1 - [3-クロロ-5 - [(7 R) - 6 - [2-クロロ-5-フルオロ-3 - [2 - (1 H-トリアゾール-4-イル) エチル] ベンゾイル] - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3-イル] フェニル] シクロプロピル] メタンスルホンアミド、

4 - [2-クロロ-3 - [(7 S) - 2, 7-ジメチル-3 - (2, 3, 4, 5-テトラフルオロフェニル) - 5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] - 5-フルオロ-フェニル] - 1 H-ピロール-2-カルボニトリル、

N - [1 - [3-クロロ-5 - [(7 S) - 6 - [1 - (5-クロロ-2-ヒドロキシ-3-ピリジル) - 1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボニル] - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3-イル] フェニル] シク

10

20

30

40

50

ロプロピル] メタンスルホンアミド、

4 - [2 - クロロ - 3 - [(7S) - 2, 7 - ジメチル - 3 - (3, 4, 5 - トリフル
オロフェニル) - 5, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - カル
ボニル] - 5 - フルオロフェニル] - 1H - ピロール - 2 - カルボニトリル、

4 - [2 - クロロ - 3 - [(7R) - 2, 7 - ジメチル - 3 - (3, 4, 5 - トリフル
オロフェニル) - 5, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - カル
ボニル] - 5 - フルオロフェニル] - 1H - ピロール - 2 - カルボニトリル、

N - [1 - [3 - クロロ - 5 - [(7S) - 6 - [2, 5 - ジフルオロ - 3 - (1H -
ピラゾール - 4 - イル) ベンゾイル] - 2, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4H - ピ
ラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - イル] フェニル] シクロプロピル] メタンスルホン
アミド、

10

[(7S) - 3 - [3 - クロロ - 5 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) フェ
ニル] - 2, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン
- 6 - イル] - (2 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) メタノン、

3 - [3 - [(7R) - 2, 7 - ジメチル - 3 - [6 - (トリフルオロメチル) ピラジ
ン - 2 - イル] - 5, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - カル
ボニル] - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] - 1H - ピリジン - 2 - オン、

3 - クロロ - 5 - [2 - クロロ - 3 - [3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2, 7
- ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - カルボニ
ル] - 5 - フルオロフェニル] - 3H - ピリジン - 2 - オン、

20

3 - クロロ - 5 - [2 - クロロ - 3 - [(7S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)
- 2, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6
- カルボニル] - 5 - フルオロフェニル] - 3H - ピリジン - 2 - オン、

3 - クロロ - 5 - [2 - クロロ - 3 - [(7R) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル)
- 2, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6
- カルボニル] - 5 - フルオロフェニル] - 3H - ピリジン - 2 - オン、

[1 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピリジル) - 1, 2, 4 - トリアゾール -
3 - イル] - [(7S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2, 7 - ジメチル - 5
- 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イル] メタノン、

[1 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピリジル) - 1, 2, 4 - トリアゾール -
3 - イル] - [(7R) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2, 7 - ジメチル - 5
- 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イル] メタノン、

30

[2 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - [2 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) エチル] フ
ェニル] - [(7S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2, 7 - ジメチル - 5,
7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イル] メタノン、

[2 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - [2 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) エチル] フ
ェニル] - [(7R) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2, 7 - ジメチル - 5,
7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イル] メタノン、

[2 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - [2 - (1H - トリアゾール - 4 - イル) エチル]
フェニル] - [(7S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2, 7 - ジメチル - 5
- 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イル] メタノン、

40

[2 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - [2 - (1H - トリアゾール - 4 - イル) エチル]
フェニル] - [(7R) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2, 7 - ジメチル - 5
- 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イル] メタノン、

4 - [[2 - クロロ - 3 - [3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2, 7 - ジメチル
- 5, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - カルボニル] - 5 -
フルオロフェニル] メチルアミノ] ピロリジン - 2 - オン、塩酸塩、

5 - [[2, 5 - ジクロロ - 3 - [(7S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) -
2, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - カ
ルボニル] フェノキシ] メチル] オキサゾリジン - 2 - オン、

50

(5 S) - 5 - [[2, 5-ジクロロ-3- [(7 S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] フェノキシ] メチル] オキサゾリジン-2-オン、

(5 R) - 5 - [[2, 5-ジクロロ-3- [(7 S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] フェノキシ] メチル] オキサゾリジン-2-オン、

4 - [[2-クロロ-3- [(7 S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] フェノキシ] メチル] ピロリジン-2-オン、

[2-クロロ-3- (1, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル) - 5-フルオロ-フェニル] - [(7 S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-イル] メタノン、
2, 2, 2-トリフルオロ酢酸、

10

[(7 S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-イル] - [1- (2-ヒドロキシ-4-ピリジル) - 1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] メタノン、

(4 S) - 4 - [[2-クロロ-3- [(7 S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] - 5-フルオロ-フェノキシ] メチル] イミダゾリジン-2-オン、

(4 R) - 4 - [[2-クロロ-3- [(7 S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] - 5-フルオロ-フェノキシ] メチル] イミダゾリジン-2-オン、

20

(4 S) - 4 - [[2-クロロ-3- [(7 R) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] - 5-フルオロ-フェノキシ] メチル] イミダゾリジン-2-オン、

(2-クロロ-3-メトキシ-フェニル) - [(8 S) - 3 - (3-クロロフェニル) - 8-メチル-6, 8-ジヒドロ-5 H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-7-イル] メタノン、および

(2-クロロ-3-メトキシ-フェニル) - [(8 S) - 3 - (3-クロロフェニル) - 8-メチル-6, 8-ジヒドロ-5 H-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-7-イル] メタノン。

30

【請求項 26】

以下から選択される、請求項 19 に記載の式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩：

4 - [[2-クロロ-3- [3- (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] - 5-フルオロ-フェノキシ] メチル] ピロリジン-2-オン、

5 - [2-クロロ-3- [(7 S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] - 5-フルオロ-フェニル] - 1 H-ピリジン-2-オン、

40

5 - [[2-クロロ-3- [3- (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] - 5-フルオロ-フェノキシ] メチル] オキサゾリジン-2-オン、

4 - [2-クロロ-3- [(7 S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] - 5-フルオロ-フェニル] - 1 H-ピリジン-2-オン、

[1- (5-クロロ-2-ヒドロキシ-3-ピリジル) - 1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] - [(7 S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-イル] メタノン、

[(7 S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒ

50

ドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]-[1-(2-ヒドロキシ-3-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノン、

N-[1-[3-クロロ-5-[(7S)-6-[2-クロロ-3-(5-シアノ-1H-ピロール-3-イル)-5-フルオロ-ベンゾイル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]フェニル]シクロプロピル]メタンスルホンアミド、

[2-クロロ-5-フルオロ-3-[2-(1H-ピラゾール-4-イル)エチル]フェニル]-[(7S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン、

[2-クロロ-5-フルオロ-3-[2-(1H-トリアゾール-4-イル)エチル]フェニル]-[(7R)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン、

4-[[2-クロロ-3-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロフェニル]メチルアミノ]ピロリジン-2-オン、塩酸塩、

(4S)-4-[[2-クロロ-3-[(7S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロ-フェノキシ]メチル]イミダゾリジン-2-オン、および

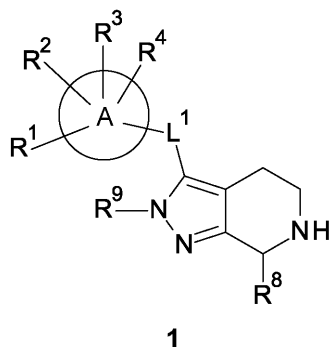
(4S)-4-[[2-クロロ-3-[(7R)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロ-フェノキシ]メチル]イミダゾリジン-2-オン。

【請求項27】

請求項1に記載の式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を製造する方法であって、

(a) アミン1

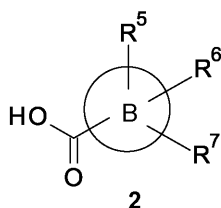
【化34】



(式中、 $R^1 \sim R^4$ 、 R^8 、 R^9 、Aおよび L^1 は請求項1に記載のとおりである)を、

カルボン酸2

【化35】



(式中、 $R^5 \sim R^7$ およびBは請求項1に記載のとおりである)と、
溶媒中で、塩基およびカップリング剤の存在下で反応させて、前記式(II)の化合物を

形成すること、ならびに場合により

(b) 前記式 (I I) の化合物を酸と接触させて、その薬学的に許容され得る塩を形成すること

を含む、方法。

【請求項 28】

請求項 27 に記載の方法に従って製造された場合の、請求項 1 ～ 26 のいずれか一項に記載の式 (I I) の化合物。

【請求項 29】

治療活性物質として使用するための、請求項 1 ～ 26 のいずれか一項に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 30】

請求項 1 ～ 26 のいずれか一項に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と、治療的に不活性な担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 31】

哺乳動物における神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がん、精神障害、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群および／または下痢を処置または予防するための方法であって、請求項 1 ～ 26 のいずれか一項に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩のあるいは請求項 30 に記載の医薬組成物の治療有効量を前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

【請求項 32】

請求項 31 に記載の方法における使用のための、請求項 1 ～ 26 のいずれか一項に記載の式 (I I) の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または請求項 30 に記載の医薬組成物。

【請求項 33】

請求項 31 に記載の方法における、請求項 1 ～ 26 のいずれか一項に記載の式 (I I) の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩のまたは請求項 30 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 34】

哺乳動物における神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がん、精神障害、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群および／または下痢を処置または予防するための医薬を製造するための、請求項 1 ～ 26 のいずれか一項に記載の式 (I I) の化合物のまたはその薬学的に許容され得る塩の使用。

【請求項 35】

本明細書で先に記載されるとおりの発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、哺乳動物における処置または予防に有用な有機化合物、特に M A G L に関連する疾患または症状、例えば神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がん、精神障害、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、神経毒性、脳卒中、てんかん、不安、片頭痛、うつ病、炎症性腸疾患、炎症性腸症候、腸運動性、内臓痛、線維筋痛症、子宮内膜症、腹痛、過敏性腸症候群に関連する腹痛、喘息、C O P D、および／または内臓痛の処置または予防に有用なモノアシルグリセロールリパーゼ (M A G L) 阻害剤に関する。

【背景技術】

【0002】

エンドカンナビノイド (E C) は、カンナビノイド受容体 (C B R) である C B 1 および C B 2 と相互作用することによって生物学的作用を発揮する、シグナル伝達脂質である。これらは、神経炎症、神経変性および組織再生を含む複数の生理的過程を調節する (I a n n o t t i, F. A. ら, P r o g r e s s i n l i p i d r e s e a r c h

10

20

30

40

50

2016, 62, 107-28.)。脳では、主なエンドカンナビノイドである2-アラキドノイルグリセロール(2-AG)は、ジアシグリセロールリパーゼ(DAGL)により産生され、モノアシグリセロールリパーゼであるMAGLにより加水分解される。MAGLは2-AGの85%を加水分解し、残りの15%は、ABHD6およびABDH12により加水分解される(Nomura, D. K.ら、Science 2011, 334, 809.)。MAGLは脳全体、ならびにニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトおよびミクログリア細胞を含むほとんどの脳細胞型で発現する(Chanda, P. K.ら、Molecular pharmacology 2010, 78, 996; Viader, A.ら、Cell reports 2015, 12, 798.)。2-AGの加水分解はプロスタグランジン(PG)およびロイコトリエン(LT)の前駆体であるアラキドン酸(AA)の形成をもたらす。AAの酸化代謝は、炎症組織で増加する。炎症過程に関与するアラキドン酸の酸化の2つの主要な酵素経路には、PGを産生するシクロオキシゲナーゼ、およびLTを産生する5-リポキシゲナーゼが存在する。炎症時に形成される種々のシクロオキシゲナーゼ産物の中で、PGE2は最も重要なものの1つである。これらの産物は、炎症部位、例えば神経変性障害に罹患している患者の脳脊髄液中で検出されており、炎症応答および疾患進行に寄与すると考えられている。MAGLを欠くマウス(Mgll-/-)は、神経系で2-AGヒドロラーゼ活性の劇的な低下、および2-AGレベルの劇的な上昇を示すが、一方でアナンダミド(AEA)を含む他のアラキドノイル含有リン脂質および中性脂質種、ならびに他の遊離脂肪酸は変化しなかった。逆に、AAおよびAA由来プロスタグランジン、ならびにプロスタグランジンE2(PGE2)、D2(PGD2)、F2(PGF2)を含む他のエイコサノイド、ならびにトロンボキサンB2(TXB2)のレベルは大きく低下する。ホスホリパーゼA2(PLA2)酵素はAAの主要な供給源と考えられてきたが、cPLA2欠損マウスはそれらの脳においてAAレベルを変化させず、AA産生および脳炎症過程の調節に対する脳におけるMAGLの役割の重要性が高まっている。

10

20

30

40

50

【0003】

神経炎症は、以下に限定されるものではないが、神経変性疾患(例えば、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、神経毒性、脳卒中、てんかん、ならびに不安症および片頭痛等の精神障害)を含む、脳の疾患の一般的な病理学的変化の特徴である。脳では、エイコサノイドおよびプロスタグランジンの産生が神経炎症過程を制御する。炎症誘発物質リポ多糖(LPS)は、Mgll-/-マウスにおいて顕著に鈍化した脳エイコサノイドのロバストで時間依存的な増加を生じる。LPS処置はまた、Mgll-/-マウスで抑えられるインターロイキン-1-a(IL-1-a)、IL-1b、IL-6、および腫瘍壊死因子-a(TNF-a)を含む炎症性サイトカインの広範な上昇も誘導する。

【0004】

神経炎症は、中枢神経系、ミクログリアおよびアストロサイトの自然免疫細胞の活性化を特徴とする。抗炎症薬は、前臨床モデルにおいて、グリア細胞の活性化ならびにアルツハイマー病および多発性硬化症を含む疾患の進行を抑制し得ることが報告されている(Leo A., Cell Mol Life Sci. 2007, 64, 1403.)。重要なことに、MAGL活性の遺伝的および/または薬理的破壊はまた、脳におけるミクログリア細胞のLPS誘導活性化も阻害する(Nomura, D. K.ら、Science 2011, 334, 809.)。

【0005】

その上、MAGL活性の遺伝的および/または薬理的破壊は、以下に限定されるものではないが、アルツハイマー病、パーキンソン病および多発性硬化症を含む神経変性のいくつかの動物モデルにおいて保護的であることが示された。例えば、不可逆的なMAGL阻害剤は、神経炎症および神経変性の前臨床モデルにおいて広く使用されている(Long, J. Z.ら、Nature chemical biology 2009, 5, 37.)。このような阻害剤の全身注射は、脳におけるMgll-/-マウス表現型を再現

し、これは2-AGレベルの増加、AAレベルおよび関連するエイコサノイド産生の減少、ならびにLPS誘導神経炎症後のサイトカイン産生およびミクログリア活性化の抑制を含み(Nomura, D. K. ら, Science 2011, 334, 809.)、MAGLが新薬につながるような標的であることを確認している。

【0006】

MAGL活性の遺伝的および／または薬理的破壊に続き、脳においてMAGL天然基質、2-AGの内因性レベルが増加する。2-AGは、例えばマウスにおける抗侵害受容効果(Ignatowska-Jankowska B. ら, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2015, 353, 424.)および慢性ストレスモデルにおけるうつ病等の精神障害(Zhong P. ら, Neuropsychopharmacology 2014, 39, 1763.)による疼痛に対して有益な効果を示すことが報告されている。

10

【0007】

さらに、中枢神経系のミエリン化細胞であるオリゴデンドロサイト(OL)およびその前駆体(OPC)は、その膜上にカンナビノイド受容体2(CB2)を発現する。2-AGは、CB1およびCB2受容体の内因性リガンドである。カンナビノイドとMAGLの薬理的阻害との両方が、興奮毒性傷害に対するOLおよびOPCの脆弱性を弱め、よって、神経保護的であり得ることが報告されている(Bernal-Chico, A. ら, Glia 2015, 63, 163.)。加えて、MAGLの薬理的阻害はマウスの脳におけるミエリン化OLの数を増加させ、MAGL阻害がin vivoでミエリン化OLにおけるOPCの分化を促進する可能性を示唆している(Alpar, A. ら, Nature communications 2014, 5, 4421.)。MAGLの阻害はまた、進行型多発性硬化症のマウスモデルにおいて再ミエリン化および機能回復を促進することも示された(Feliu A. ら, Journal of Neuroscience 2017, 37(35), 8385.)。

20

【0008】

さらに、近年では、代謝、特に脂質代謝ががん研究において非常に重要視されている。研究者らは、新規の脂肪酸合成が腫瘍の発生に重要な役割を果たすと考えている。多くの研究は、エンドカンナビノイドが、抗増殖、アポトーシス誘導および抗転移効果を含む、抗腫瘍作用を有することを示した。脂質代謝およびエンドカンナビノイド系の両方に対する重要な分解酵素としてのMAGLは、さらに、遺伝子発現特性の一部として、神経膠芽腫を含む腫瘍形成の様々な態様に寄与する(Qin, H. ら, Cell Biochem. Biophys. 2014, 70, 33; Nomura DK ら, Cell 2009, 140(1), 49-61; Nomura DK ら, Chem. Biol. 2011, 18(7), 846-856, Jinlong Yin ら, Nature Communications 2020, 11, 2978)。

30

【0009】

内在性カンナビノイド系はまた、多くの胃腸の生理学的作用および生理病理学的作用に関与する(Marquez, Suarez ら, 2009)。これらの効果は全て、主にカンナビノイド受容体(CBR)、CB1およびCB2を介して駆動される。CB1受容体は、動物および健康なヒトの消化管全体、特に腸神経系(ENS)および上皮内層、ならびに結腸壁の血管の平滑筋細胞に存在する(Wright, Rooney ら, 2005), (Duncan, Davison ら, 2005)。CB1の活性化は、制吐作用、抗運動性および抗炎症効果をもたらす、疼痛を調節するのに役立つ(Periseti, Rimu ら, 2020)。CB2受容体は、形質細胞およびマクロファージ等の免疫細胞、消化管の粘膜固有層(Wright, Rooney ら, 2005)、および主に炎症性腸疾患(IBD)に関連するヒト結腸組織の上皮で発現される。CB2の活性化は、炎症促進性サイトカインを減少させることによって抗炎症効果を発揮する。MAGLの発現はUC患者の結腸組織で増加し((Marquez, Suarez ら, 2009)、2-AGレベルはIBD患者の血漿で増加する(Grill, Hogenauer ら, 2019))

40

50

。いくつかの動物研究は、IBDの対症処置のためのMAGL阻害剤の可能性を実証している。MAGL阻害は、TNBS誘発マウス大腸炎を予防し、CB1／CB2 MoAを介して局所および循環炎症マーカーを減少させる（Marquez, Suarezら．2009）。さらに、MAGL阻害は、CB1駆動MoAを介して腸壁の完全性および腸透過性を改善する（Wang, Zhangら．2020）。

【0010】

結論として、MAGLの作用および／または活性化の抑制は、神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がんおよび精神障害の処置または予防のための有望な新しい治療戦略である。

【0011】

国際公開第2020065613号は、特定のMAGL阻害剤を開示している。しかし、それらのMAGL阻害剤は、うつ病および疼痛などのCNS適応症の処置に適したものにし得る特性を有するが、いくつかの特性（例えば、高い受動透過性、Papp）は、炎症性腸疾患などの身体の残りの部分よりも標的組織でより高い曝露を達成することを必要とするまたは少なくともその利益を得る適応症にはあまり適していないことを意味することがわかった。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

したがって、新規なMAGL阻害剤、特に異なる組織で異なる曝露が達成され得るような異なる特性を有する新しいMAGL阻害剤に対する、満たされていない医学的ニーズが依然として高い。

20

【課題を解決するための手段】

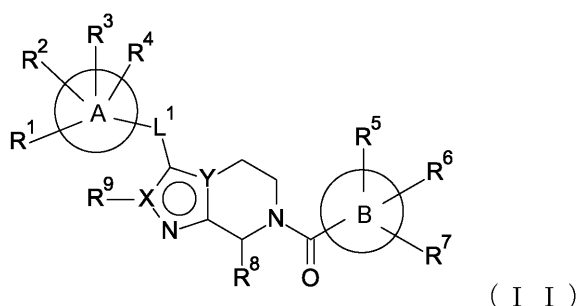
【0013】

驚くべきことに、国際公開第2020065613号に開示されている化合物から出発して、多くの化学修飾により、高い細胞効力および優れた全体的な薬物様特性を維持しながら、受動的透過性（Papp）の顕著な低下が可能になった。

【0014】

第1の態様では、本発明は、式（II）

【化1】



30

（式中、可変要素は本明細書で定義されたとおりである）の化合物を提供する。

40

【0015】

さらなる態様では、本発明は、その化合物を含む医薬組成物、化合物を製造するための方法、ならびにMAGLに関連する疾患および障害の処置または予防においてその化合物を使用する方法を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0016】

定義

本発明の特定の態様、実施形態または実施例に関連して記載される特徴、整数、特色、化合物、化学的部分または基は、それらと両立しない場合を除き、本明細書に記載の任意の他の態様、実施形態または実施例に適用可能であると理解されるべきである。本明細書

50

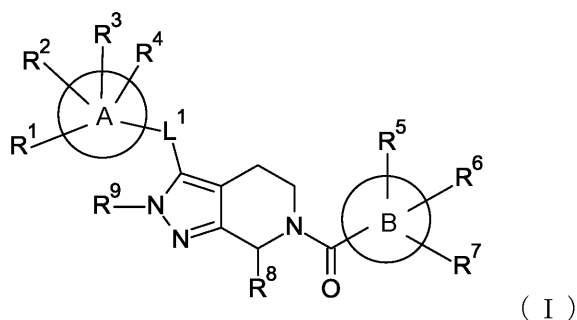
(任意の添付の特許請求の範囲、要約および図面を含む)に開示された特徴の全て、および／またはそのように開示された任意の方法もしくはプロセスの工程の全ては、そのような特徴および／または工程の少なくとも一部が相互に排他的である組み合わせを除き、任意の組み合わせで組み合わせ得る。本発明は、前述のいずれの実施形態の詳細にも限定されない。本発明は、本明細書(任意の添付の特許請求の範囲、要約書および図面を含む)に開示された特徴の任意の新規な1つもしくは任意の新規な組み合わせ、またはそのように開示された任意の方法もしくはプロセスの工程の任意の新規な1つもしくは任意の新規な組み合わせに及ぶ。

【0017】

XがNR⁹であり、YがCである、本明細書に記載の式(II)の化合物は、式(I)

10

【化2】



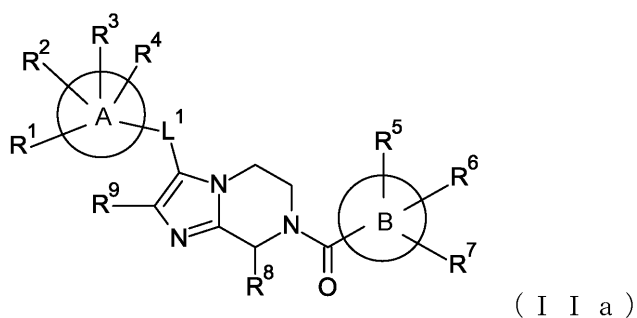
20

により表される。

【0018】

XがCR⁹であり、YがNである、本明細書に記載の式(II)の化合物は、式(II a)

【化3】



30

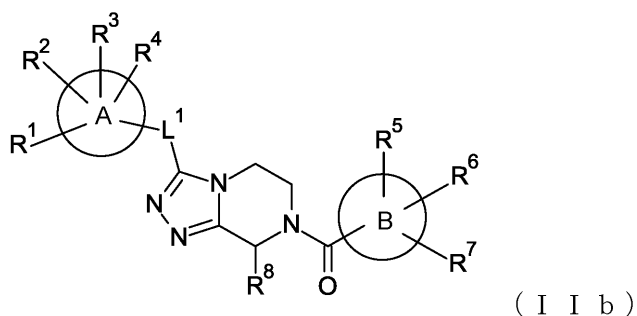
により表される。

【0019】

XおよびYがいずれもNである、本明細書に記載の式(II)の化合物は、式(II b)

40

【化4】



50

により表される。

【0020】

「アルキル」という用語は、一価または多価、例えば、1～12個の炭素原子を有する一価または二価の直鎖または分岐飽和炭化水素基を指す。いくつかの好ましい実施形態では、アルキル基は、1～6個の炭素原子（「C₁₋₆-アルキル」）、例えば、1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を含む。他の実施態様では、アルキル基は、1～3個の炭素原子、例えば、1、2、または3個の炭素原子を含む。アルキルのいくつかの非限定的な例としては、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル（イソプロピル）、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、および2, 2-ジメチルプロピルが挙げられる。アルキルの特に好ましいが非限定的な例は、メチル、tert-ブチル、および2, 2-ジメチルプロピルである。

10

【0021】

「アルコキシ」という用語は、酸素原子を介して親分子部分に結合した、前に定義されるアルキル基を指す。アルコキシ基は、特に指示されない限り、1～12個の炭素原子を含む。いくつかの好ましい実施形態では、アルコキシ基は、1～6個の炭素原子（「C₁₋₆-アルコキシ」）を含む。他の実施形態では、アルコキシ基は、1～4個の炭素原子を含む。さらに他の実施形態では、アルコキシ基は、1～3個の炭素原子を含む。アルコキシ基のいくつかの非限定的な例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシおよびtert-ブトキシが挙げられる。アルコキシの特に好ましいが非限定的な例は、メトキシである。

20

【0022】

「アルコシアルコキシ」という用語は、アルコキシ基の水素原子の少なくとも1個がアルコキシ基によって置換されているアルコキシ基を指す。好ましくは、「アルコシアルコキシ」は、アルコキシ基の1、2または3個の水素原子がアルコキシ基によって置換されているアルコキシ基を指す。アルコシアルキルの特に好ましいが非限定的な例は、2-メトキシエチルである。

【0023】

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、フルオロ（F）、クロロ（Cl）、ブロモ（Br）またはヨード（I）を指す。好ましくは、「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、フルオロ（F）、クロロ（Cl）またはブロモ（Br）を指す。「ハロゲン」または「ハロ」の特に好ましいが非限定的な例は、フルオロ（F）およびクロロ（Cl）である。

30

【0024】

「ヒドロキシ」という用語は、基-OHを指す。

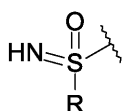
【0025】

「カルバモイル」という用語は、基-C(O)NH₂を指す。

【0026】

「アルキルスルホンイミドイル」という用語は、Rがアルキルである基

【化5】



40

を指す。

【0027】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、3～10個の環炭素原子の、飽和または部分不飽和の、単環式または二環式の炭化水素基を指す（「C₃₋₁₀-シクロアルキル」）。いくつかの好ましい実施形態では、シクロアルキル基は、3～8個の環炭素原子の飽和単環式炭化水素基である。「二環式シクロアルキル」とは、共通し

50

た2個の炭素原子を有する2つの飽和炭素環からなるシクロアルキル部分、すなわち、2つの環を分離する架橋が、単結合であるか、または1個もしくは2個の環原子の鎖であるかのいずれかであり、スピロ環部分、すなわち、2つの環が1個の共通の環原子を介して結合されているシクロアルキル部分を指す。好ましくは、シクロアルキル基は、3～6個の環炭素原子、例えば、3、4、5または6個の炭素原子の飽和単環式炭化水素基である。シクロアルキルのいくつかの非限定的な例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル、ノルボルナニル、および1-ビシクロ[2.2.2]オクタニルが挙げられる。シクロアルキルの特に好ましい、但し非限定的な例は、シクロプロピルである。

【0028】

「トリアゾリル」という用語は、5員複素芳香族環における3個の窒素原子の全ての可能な置換を含むと理解される。特に、「トリアゾリル」には、2H-トリアゾール-4-イル、1H-1,2,4-トリアゾリル、1H-トリアゾリルおよび4H-1,2,4-トリアゾリルが含まれる。

【0029】

「ハロシクロアルキル」という用語は、シクロアルキル基の水素原子の少なくとも1個がハロゲン原子、好ましくはフルオロで置換されているシクロアルキル基を指す。好ましくは、「ハロシクロアルキル」は、シクロアルキル基の1、2または3個の水素原子がハロゲン原子、最も好ましくはフルオロで置換されているシクロアルキル基を指す。ハロシクロアルキルの特に好ましいが非限定的な例は、2-フルオロシクロプロピルおよび2,2-ジフルオロシクロプロピルである。

【0030】

「シアノ」という用語は-CN（ニトリル）基を指す。

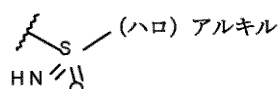
【0031】

「オキソ」という用語は、基=Oを指す。

【0032】

「(ハロ)アルキルスルホンイミドイル」という用語は、基

【化6】



を指す。

【0033】

「ハロアルキル」という用語は、アルキル基の少なくとも1個の水素原子が、ハロゲン原子、好ましくはフルオロによって置換されている、アルキル基を指す。好ましくは、「ハロアルキル」は、アルキル基の1、2または3個の水素原子が、ハロゲン原子、最も好ましくはフルオロによって置換されている、アルキル基を指す。ハロアルキルの特に好ましいが非限定的な例は、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、1,1-ジフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチルおよび2,2,2-トリフルオロエチルである。

【0034】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、アルキル基の少なくとも1個の水素原子が、ヒドロキシ基によって置換されている、アルキル基を指す。好ましくは、「ヒドロキシアルキル」は、アルキル基の1、2または3個の水素原子がヒドロキシ基によって置換されているアルキル基を指す。ヒドロキシアルキルの特に好ましいが非限定的な例は、1-ヒドロキシエチルである。

【0035】

「カルバモイルアルキル」という用語は、アルキル基の水素原子の少なくとも1つがカルバモイル基によって置換されているアルキル基を指す。好ましくは、「カルバモイルア

ルキル」は、アルキル基の1、2または3個の水素原子がカルバモイル基によって置換されているアルキル基を指す。カルバモイルアルキルの特に好ましいが非限定的な例は、2-アミノ-2-オキソ-エチルである。

【0036】

「薬学的に許容され得る塩」という用語は、生物学的にも別様にも望ましくないものではない、遊離塩基または遊離酸の生物学的有効性および特性を保持する塩を指す。塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸、特に塩酸、および酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、N-アセチルシステインなどの有機酸で形成される。加えて、これらの塩は、無機塩基または有機塩基を遊離酸に添加することによって調製され得る。無機塩基に由来する塩としては、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウムおよびマグネシウム塩等が挙げられるがこれらに限定されない。有機塩基から誘導される塩としては、第一級、第二級および第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミンおよび塩基性イオン交換樹脂、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、リジン、アルギニン、N-エチルピペリジン、ピペリジン、ポリイミン樹脂等の塩が挙げられるがこれらに限定されない。

10

【0037】

式(I)の化合物は、数個の不斉中心を含み得、光学的に純粋なエナンチオマー、例えばラセミ体等のエナンチオマーの混合物、光学的に純粋なジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性のラセミ体またはジアステレオ異性のラセミ体の混合物として存在し得る。

20

【0038】

Cahn-Ingold-Prelog 則により、不斉炭素原子は、「R」または「S」配置のものであり得る。

【0039】

「MAGL」という略語は、酵素モノアシルグリセロールリパーゼを指す。「MAGL」および「モノアシルグリセロールリパーゼ」という用語は、本明細書において互換的に使用される。

30

【0040】

「処置」という用語は、本明細書で使用される場合、以下を含む。(1) 症状、障害または状況を抑制すること(例えば、維持処置の場合、その少なくとも1つの臨床的症状または無症状の疾患の発症または再発の停止、低減または遅延させること)、および/または(2) 状況を緩和すること(すなわち、症状、障害もしくは状況、またはその臨床的症状もしくは無症状のうちの少なくとも1つの退行を引き起こすこと)。処置されるべき患者に対する利益は、統計的に有意であるか、または少なくとも患者もしくは医師にとって認識可能であるかのいずれかである。しかしながら、疾患を処置するために患者に医薬が投与される場合、転帰は必ずしも有効な処置でなくともよいことが理解されるであろう。

【0041】

「予防」という用語は、本明細書で使用される場合、哺乳動物において、特に、状態、障害もしくは症状に罹患しているかまたは罹患しやすいが、その状態、障害もしくは症状の臨床的症候または無症状をまだ経験していないかまたは示していないヒトにおいて発症する状態、障害または症状の臨床的症候の出現を防止または遅延させることを含む。

40

【0042】

「神経炎症」という用語は、本明細書で使用される場合、神経系の2つの部分(中枢神経系(CNS)の脳および脊髄、および末梢神経系(PNS)の分岐末梢神経)の主要な組織成分である神経組織の急性および慢性炎症に関する。慢性神経炎症は、アルツハイマー病、パーキンソン病、および多発性硬化症等の神経変性疾患と関連している。急性神経炎症は、通常、例えば外傷性脳損傷(TBI)の結果として、中枢神経系の損傷直後に起

50

こる。

【0043】

「外傷性脳損傷」（「TBI」、「頭蓋内損傷」としても公知）という用語は、急速な加速もしくは減速、衝撃、爆風、または発射体による貫通等の外部の機械的力に起因する、脳の損傷に関する。

【0044】

「神経変性疾患」という用語は、ニューロンの死を含む、ニューロンの構造または機能の進行性喪失に関連する疾患に関連する。神経変性疾患の例としては、以下に限定されるものではないが、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、および筋萎縮性側索硬化症が挙げられる。

10

【0045】

「精神障害」（精神疾病または精神系障害とも呼ばれる）という用語は、生活において苦痛または機能不良を引き起こす可能性のある行動または精神パターンに関する。このような特徴は、持続性、再発性、および寛解性、または単回エピソードとして生じることがある。精神障害の例としては、不安症およびうつ病が挙げられるが、これらに限定されない。

【0046】

「疼痛」という用語は、実際のまたは潜在的な組織損傷に関連する不快な感覚的および感情的経験に関する。疼痛の例としては、限定されないが、侵害受容性疼痛、慢性疼痛（特発性疼痛を含む）、化学療法誘発性神経障害を含む神経障害性疼痛、幻肢痛および心因性疼痛が挙げられる。疼痛の特定の例は、神経障害性疼痛であり、これは、身体的感情（すなわち、体性感覚系）に関与する神経系のいずれかの部分に影響を及ぼす損傷または疾患によって引き起こされる。一実施形態では、「疼痛」は、切断術または開胸術から生じる神経障害性疼痛である。一実施形態では、「疼痛」は、化学療法誘発性神経障害である。

20

【0047】

「神経毒性」という用語は、神経系における毒性に関連する。これは、天然または人工の毒性物質（神経毒）に曝されると、神経系の正常な活動が変化して、神経組織に損傷が生じることで発生する。神経毒性の例としては、化学療法、放射線処置、薬物療法、薬物乱用、および臓器移植に使用される物質への曝露、ならびに重金属、ある特定の食品および食品添加物、農薬、工業用および／または洗浄用溶媒、化粧品、およびいくつかの天然に存在する物質への曝露から生じる神経毒性が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0048】

「がん」という用語は、新生物または腫瘍の存在を特徴とする疾患であって、細胞の異常で制御不能な増殖に起因する疾患を指す（そのような細胞は「がん細胞」である）。本明細書で使用される場合、がんという用語は、明示的に、肝細胞癌腫、結腸がん発生、および卵巣がんを含むが、これらに限定されない。

【0049】

「哺乳動物」という用語には、本明細書で使用される場合、ヒトおよび非ヒトの両方が含まれ、ヒト、非ヒト霊長類、イヌ、ネコ、ネズミ、ウシ、ウマ、およびブタが含まれるが、これらに限定されない。特に好ましい実施形態では、「哺乳動物」という用語は、ヒトを指す。

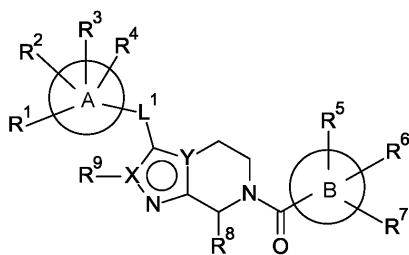
40

【0050】

本発明の化合物

第1の態様では、本発明は式（II）

【化 7】



(I I)

10

(式中、

L^1 は、共有結合、 $NHCH_2$ 、および CH_2NH から選択され、

R^8 は、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、およびハロ- C_3-C_{10} -シクロアルキルから選択され、

R^9 は、水素、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、およびハロ- C_3-C_{10} -シクロアルキルから選択され、

(a) X は NR^9 であり、 Y は C であり、

(i) A は、フラニル、チエニル、フェニル、およびピリジルから選択され、

20

B は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリルおよびイミダゾリルから選択され、

L^2 は、共有結合、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 、および CH_2CF_2 から選択され、

C は、アゼチジン、シクロプロピル、2-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン、1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、ピロリジニル、ピロリル、1,2-ジヒドロピリジン、4,5-ジヒドロイソオキサゾール、イミダゾリジンおよびオキサゾリジンから選択され、

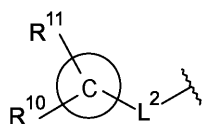
R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、およびハロ- C_1-C_6 -アルコキシから選択され、

30

R^2 、 R^3 、および R^4 が、それぞれ独立して、存在しないか、または水素、ハロゲン、シアノ、および C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^5 は基

【化 8】



であり、

40

R^6 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、およびハロ- C_1-C_6 -アルコキシから選択され、

R^7 は、水素およびハロゲンから選択され、

R^{10} は、水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、 NH_2SO_2 -、およびハロ- C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^{11} は、水素、ヒドロキシ、オキソおよび C_1-C_6 -アルキルから選択されるか、または

(ii) A は、フラニル、チエニル、フェニル、およびピリジルから選択され、

B は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリルおよびイミダゾ

50

リルから選択され、

L^2 は、共有結合、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 、および CH_2CF_2 から選択され、

C は、フェニルおよびピリジルから選択され；

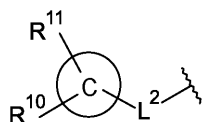
R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、およびハロ- C_1-C_6 -アルコキシから選択され、

R^2 、 R^3 、および R^4 が、それぞれ独立して、存在しないか、または水素、ハロゲン、シアノ、および C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^5 は基

【化 9】

10



であり、

R^6 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、およびハロ- C_1-C_6 -アルコキシから選択され、

R^7 は、水素およびハロゲンから選択され、

R^{10} は、シアノおよびヒドロキシから選択され、

20

R^{11} は、水素、ヒドロキシ、および C_1-C_6 -アルキルから選択されるか、または

(iii) A は、オキサゾリル、ピロリル、ピラジニル、シクロプロピル、1,3,4-オキサジアゾリル、ピリミジニルから選択され、

B は、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリルおよびイミダゾリルから選択され、

L^2 は、共有結合、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 、および CH_2CF_2 から選択され、

C は、アゼチジン、シクロプロピル、2-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン、1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、ピロリジニル、ピロリル、1,2-ジヒドロピリジン、4,5-ジヒドロイソオキサゾール、イミダゾリジン、オキサゾリジン、フェニルおよびピリジルから選択され、

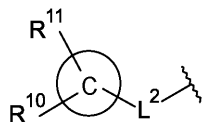
30

R^1 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、およびハロ- C_1-C_6 -アルコキシから選択され、

R^2 、 R^3 、および R^4 が、それぞれ独立して、存在しないか、または水素、ハロゲン、シアノ、および C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^5 は基

【化 10】



40

であり、

R^6 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、およびハロ- C_1-C_6 -アルコキシから選択され、

R^7 は、水素およびハロゲンから選択され、

R^{10} は、水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、 NH_2SO_2 -、およびハロ- C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^{11} は、水素、ヒドロキシ、および C_1-C_6 -アルキルから選択されるか、または

50

(iv) Aは、オキサゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、シクロプロピル、フェニル、ピラジニル、ピリジルおよびピリミジニルから選択され、

Bは、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリルおよびイミダゾリルから選択され、

L^2 は、共有結合、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 、および CH_2CF_2 から選択され、

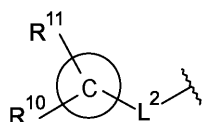
Cは、アゼチジン、シクロプロピル、2-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン、1, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、ピロリジニル、ピロリル、1, 2-ジヒドロピリジン、4, 5-ジヒドロイソオキサゾール、イミダゾリジン、オキサゾリジン、フェニルおよびピリジルから選択され、

R^1 は、ヒドロキシ、カルバモイル- C_1-C_6 -アルキル、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 NH_2SO_2 -、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、 C_1-C_6 -アルキル- $SO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、(C_1-C_6 -アルキル) $_2-PO-C_1-C_6$ -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル- $PO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル-スルホンイミドイル- C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルキル-スルホンイミドイル- C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル- $NH-SO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、および C_1-C_6 -アルキル- $SO_2-NH-C_1-C_6$ -アルキル-から選択され、当該 C_3-C_{10} -シクロアルキルは、カルバモイル、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、および C_1-C_6 -アルキル- SO_2-NH -から選択される1個の置換基で置換されていてもよく、

R^2 、 R^3 、および R^4 が、それぞれ独立して、存在しないか、または水素、ハロゲン、シアノ、および C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^5 は基

【化11】



であり、

R^6 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、およびハロ- C_1-C_6 -アルコキシから選択され、

R^7 は、水素およびハロゲンから選択され、

R^{10} は、水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、 NH_2SO_2 -、およびハロ- C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^{11} は、水素、ヒドロキシ、および C_1-C_6 -アルキルから選択されるか、または

(b) Xは、 CR^9 またはNであり、YはNであり、

L^2 は、共有結合、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 、および CH_2CF_2 から選択され、

Aは、フラニル、チエニル、オキサゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、シクロプロピル、フェニル、ピラジニル、ピリジルおよびピリミジニルから選択され、

Bは、トリアゾリル、イミダゾリル、フェニルおよびピリジルから選択され、

Cは、アゼチジン、シクロプロピル、ピペリジン、ピペラジン、ピリジル、ピラジン、ピリミジン、1, 2-ジヒドロピリジン、2-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン、1, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、4, 5-ジヒドロイソオキサゾール、イミダゾリジン、オキサゾリジン、フェニル、ピロリル、ピロリジニル、ピラゾリルおよびトリアゾリルから選択され、

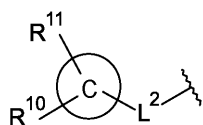
R^1 は、ハロゲン、ヒドロキシ、カルバモイル- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルコキシ、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 NH_2SO_2 -、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、 C_1-C_6 -アルキル- $SO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、(C_1-C_6 -アルキル) $_2-PO-C_1-C_6$ -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル- $PO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル-スルホンイミドイル- C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルキル-スルホンイミドイル- C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル- $NH-SO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、および C_1-C_6 -アルキル- $SO_2-NH-C_1-C_6$ -アルキル- から選択され、当該 C_3-C_{10} -シクロアルキルは、カルバモイル、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、および C_1-C_6 -アルキル- SO_2-NH - から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよく、

10

R^2 、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、存在しないか、または水素、ハロゲンおよびシアノから選択され、

R^5 は、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルおよび基

【化 1 2】



20

から選択され、

R^6 は、水素、ハロゲン、および C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^7 は、水素およびハロゲンから選択され、

R^8 は、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、およびハロ- C_3-C_{10} -シクロアルキルから選択され、

R^9 は、水素、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、およびハロ- C_3-C_{10} -シクロアルキルから選択され、

30

R^{10} は、水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、 NH_2SO_2 -、およびハロ- C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^{11} は、水素、ヒドロキシ、オキソおよび C_1-C_6 -アルキルから選択される) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0051】

好ましい実施形態では、発明は、

X が NR^9 であり、Y は C であるか、または

X が CR^9 または N であり、Y は N であり、

40

L^1 が、共有結合、 $NHCH_2$ 、および CH_2NH から選択され、

R^8 が、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、およびハロ- C_3-C_{10} -シクロアルキルから選択され、

R^9 が、水素、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、およびハロ- C_3-C_{10} -シクロアルキルから選択され、

(i) A が、フラニル、チエニル、フェニル、およびピリジルから選択され、

B が、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリルおよびイミダゾリルから選択され、

50

L^2 が、共有結合、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 、および CH_2CF_2 から選択され、

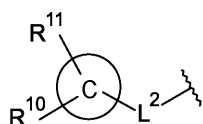
C が、アゼチジン、シクロプロピル、2-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン、1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、ピロリジニル、ピロリル、1,2-ジヒドロピリジン、4,5-ジヒドロイソオキサゾール、イミダゾリジンおよびオキサゾリジンから選択され、

R^1 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、およびハロ- C_1-C_6 -アルコキシから選択され、

R^2 、 R^3 、および R^4 が、それぞれ独立して、存在しないか、または水素、ハロゲン、シアノ、および C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^5 が基

【化13】



であり、

R^6 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、およびハロ- C_1-C_6 -アルコキシから選択され、

R^7 が、水素およびハロゲンから選択され、

R^{10} が、水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、 NH_2SO_2 -、およびハロ- C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^{11} が、水素、ヒドロキシ、オキソおよび C_1-C_6 -アルキルから選択されるか、または

(i i) A が、フラニル、チエニル、フェニル、およびピリジルから選択され、

B が、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリルおよびイミダゾリルから選択され、

L^2 が、共有結合、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 、および CH_2CF_2 から選択され、

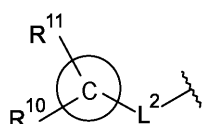
C が、フェニルおよびピリジルから選択され；

R^1 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、およびハロ- C_1-C_6 -アルコキシから選択され、

R^2 、 R^3 、および R^4 が、それぞれ独立して、存在しないか、または水素、ハロゲン、シアノ、および C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^5 が基

【化14】



であり、

R^6 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、およびハロ- C_1-C_6 -アルコキシから選択され、

R^7 が、水素およびハロゲンから選択され、

R^{10} が、シアノおよびヒドロキシから選択され、

R^{11} が、水素、ヒドロキシ、および C_1-C_6 -アルキルから選択されるか、または

(i i i) A が、オキサゾリル、ピロリル、ピラジニル、シクロプロピル、1,3,4

10

20

30

40

50

ーオキサジアゾリル、ピリミジニルから選択され、

Bが、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリルおよびイミダゾリルから選択され、

L^2 が、共有結合、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 、および CH_2CF_2 から選択され、

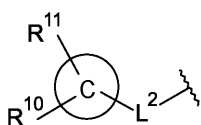
Cが、アゼチジン、シクロプロピル、2-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン、1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、ピロリジニル、ピロリル、1,2-ジヒドロピリジン、4,5-ジヒドロイソオキサゾール、イミダゾリジン、オキサゾリジン、フェニルおよびピリジルから選択され、

R^1 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、およびハロ- C_1-C_6 -アルコキシから選択され、

R^2 、 R^3 、および R^4 が、それぞれ独立して、存在しないか、または水素、ハロゲン、シアノ、および C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^5 が基

【化15】



であり、

R^6 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、およびハロ- C_1-C_6 -アルコキシから選択され、

R^7 が、水素およびハロゲンから選択され、

R^{10} が、水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、 NH_2SO_2 -、およびハロ- C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^{11} が、水素、ヒドロキシ、および C_1-C_6 -アルキルから選択されるか、または

(iv) Aが、オキサゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、1,3,4-オキサジアゾリル、シクロプロピル、フェニル、ピラジニル、ピリジルおよびピリミジニルから選択され、

Bが、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリルおよびイミダゾリルから選択され、

L^2 が、共有結合、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 、および CH_2CF_2 から選択され、

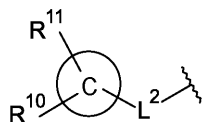
Cが、アゼチジン、シクロプロピル、2-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン、1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、ピロリジニル、ピロリル、1,2-ジヒドロピリジン、4,5-ジヒドロイソオキサゾール、イミダゾリジン、オキサゾリジン、フェニルおよびピリジルから選択され、

R^1 が、ヒドロキシ、カルバモイル- C_1-C_6 -アルキル、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 NH_2SO_2 -、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 - C_1-C_6 -アルキル-、(C_1-C_6 -アルキル) $_2$ - PO - C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル- PO_2 - C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル-スルホンイミドイル- C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルキル-スルホンイミドイル- C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル- $NH-SO_2$ - C_1-C_6 -アルキル-、および C_1-C_6 -アルキル- SO_2 - $NH-C_1-C_6$ -アルキル-から選択され、当該 C_3-C_{10} -シクロアルキルは、カルバモイル、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、および C_1-C_6 -アルキル- SO_2 - NH -から選択される1個の置換基で置換されていてもよく、

R^2 、 R^3 、および R^4 が、それぞれ独立して、存在しないか、または水素、ハロゲン、シアノ、および C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^5 が基

【化 16】



であり、

R^6 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、およびハロ- C_1-C_6 -アルコキシから選択され、

R^7 が、水素およびハロゲンから選択され、

R^{10} が、水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、 NH_2SO_2 -、およびハロ- C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^{11} が、水素、ヒドロキシおよび C_1-C_6 -アルキルから選択される、本明細書に記載の式 (II) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0052】

一実施形態では、本発明は、

X が CR^9 または N であり、Y が N であり、

L^1 が、共有結合、 $NHCH_2$ 、および CH_2NH から選択され、

L^2 が、共有結合、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 、および CH_2CF_2 から選択され、

A が、フラニル、チエニル、オキサゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、シクロプロピル、フェニル、ピラジニル、ピリジルおよびピリミジニルから選択され、

B が、トリアゾリル、イミダゾリル、フェニルおよびピリジルから選択され、

C が、アゼチジン、シクロプロピル、ピペリジン、ピペラジン、ピリジル、ピラジン、ピリミジン、1, 2-ジヒドロピリジン、2-チア-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、1, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン、2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン、4, 5-ジヒドロイソオキサゾール、イミダゾリジン、オキサゾリジン、フェニル、ピロリル、ピロリジニル、ピラゾリルおよびトリアゾリルから選択され、

R^1 が、ハロゲン、ヒドロキシ、カルバモイル- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルコキシ、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 NH_2SO_2 -、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、 C_1-C_6 -アルキル- $SO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、(C_1-C_6 -アルキル) $_2-PO-C_1-C_6$ -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル- $PO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル-スルホンイミドイル- C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルキル-スルホンイミドイル- C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル- $NH-SO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、および C_1-C_6 -アルキル- $SO_2-NH-C_1-C_6$ -アルキル-から選択され、当該 C_3-C_{10} -シクロアルキルは、カルバモイル、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、および C_1-C_6 -アルキル- SO_2-NH -から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよく、

R^2 、 R^3 および R^4 が、それぞれ独立して、存在しないか、または水素、ハロゲンおよびシアノから選択され、

R^5 が C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルおよび基

10

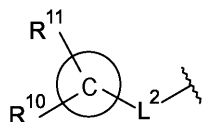
20

30

40

50

【化 1 7】



から選択され、

R^6 が、水素、ハロゲン、および $C_1 - C_6$ - アルキルから選択され、

R^7 が、水素およびハロゲンから選択され、

R^8 が、 $C_1 - C_6$ - アルキル、ハロ- $C_1 - C_6$ - アルキル、ヒドロキシ- $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル、およびハロ- $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキルから選択され、

R^9 が、水素、 $C_1 - C_6$ - アルキル、ハロ- $C_1 - C_6$ - アルキル、ヒドロキシ- $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル、およびハロ- $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキルから選択され、

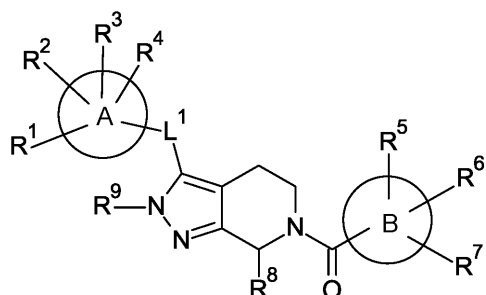
R^{10} が、水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルキル- SO_2 -、 NH_2SO_2 -、およびハロ- $C_1 - C_6$ - アルキルから選択され、

R^{11} が、水素、ヒドロキシ、オキソおよび $C_1 - C_6$ - アルキルから選択される、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0053】

特に好ましい実施形態では、本発明は、 X が NR^9 であり、 Y が C である、式 (I)

【化 1 8】



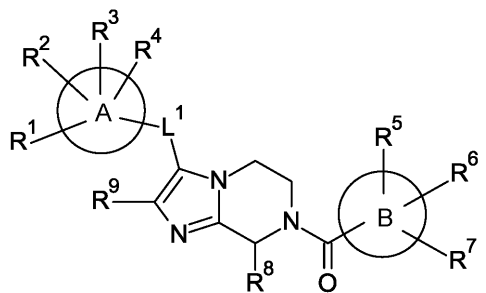
(I)

によって表される、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0054】

一実施形態では、本発明は、 X が CR^9 であり、 Y が N である、式 (I I a)

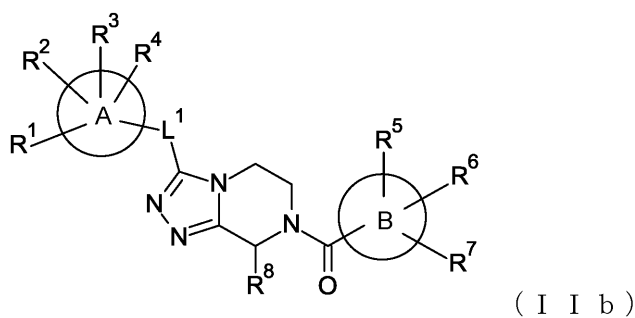
【化 1 9】



(I I a)

によって表される、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

一実施形態では、本発明は、XおよびYがいずれもNである、式 (I I b)
【化 2 0】



10

によって表される、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0055】

一実施形態では、本発明は、

(i) Aが、フラニル、チエニル、フェニル、およびピリジルから選択され、

Bが、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリルおよびイミダゾリルから選択され、

L²が、共有結合、CH₂O、OCH₂、CH₂NH、NHCH₂、CH₂、CH₂CH₂、CF₂CH₂、およびCH₂CF₂から選択され、

20

Cが、アゼチジン、シクロプロピル、2-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン、1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、ピロリジニル、ピロリル、1,2-ジヒドロピリジン、4,5-ジヒドロイソオキサゾール、イミダゾリジンおよびオキサゾリジンから選択され、

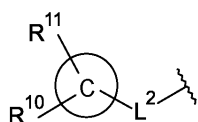
R¹が、水素、ハロゲン、C₁-C₆-アルキル、ハロ-C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ、およびハロ-C₁-C₆-アルコキシから選択され、

R²、R³、およびR⁴が、それぞれ独立して、存在しないか、または水素、ハロゲン、シアノ、およびC₁-C₆-アルキルから選択され、

R⁵が基

30

【化 2 1】



であり、

R⁶が、水素、ハロゲン、C₁-C₆-アルキル、ハロ-C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ、およびハロ-C₁-C₆-アルコキシから選択され、

R⁷が、水素およびハロゲンから選択され、

40

R¹⁰が、水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルキル-SO₂-, NH₂SO₂-, およびハロ-C₁-C₆-アルキルから選択され、

R¹¹が、水素、ヒドロキシ、オキソおよびC₁-C₆-アルキルから選択されるか、または

(ii) Aが、フラニル、チエニル、フェニル、およびピリジルから選択され、

Bが、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリルおよびイミダゾリルから選択され、

L²が、共有結合、CH₂O、OCH₂、CH₂NH、NHCH₂、CH₂、CH₂CH₂、CF₂CH₂、およびCH₂CF₂から選択され、

50

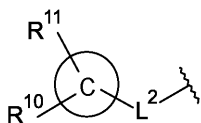
C が、フェニルおよびピリジルから選択され；

R¹ が、水素、ハロゲン、C₁－C₆－アルキル、ハロ－C₁－C₆－アルキル、C₁－C₆－アルコキシ、およびハロ－C₁－C₆－アルコキシから選択され、

R²、R³、および R⁴ が、それぞれ独立して、存在しないか、または水素、ハロゲン、シアノ、および C₁－C₆－アルキルから選択され、

R⁵ が基

【化 2 2】



10

であり、

R⁶ が、水素、ハロゲン、C₁－C₆－アルキル、ハロ－C₁－C₆－アルキル、C₁－C₆－アルコキシ、およびハロ－C₁－C₆－アルコキシから選択され、

R⁷ が、水素およびハロゲンから選択され、

R¹⁰ が、シアノおよびヒドロキシから選択され、

R¹¹ が、水素、ヒドロキシおよび C₁－C₆－アルキルから選択される、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0056】

20

一実施形態では、本発明は、

(i) A が、オキサゾリル、ピロリル、ピラジニル、シクロプロピル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、ピリミジニルから選択され、

B が、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリルおよびイミダゾリルから選択され、

L² が、共有結合、CH₂O、OCH₂、CH₂NH、NHCH₂、CH₂、CH₂CH₂、CF₂CH₂、および CH₂CF₂ から選択され、

C が、アゼチジン、シクロプロピル、2-チア-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、1, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン、2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン、ピロリジニル、ピロリル、1, 2-ジヒドロピリジン、4, 5-ジヒドロイソオキサゾール、イミダゾリジン、オキサゾリジン、フェニルおよびピリジルから選択され、

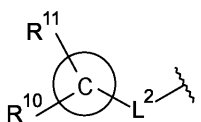
30

R¹ が、水素、ハロゲン、C₁－C₆－アルキル、ハロ－C₁－C₆－アルキル、C₁－C₆－アルコキシ、およびハロ－C₁－C₆－アルコキシから選択され、

R²、R³、および R⁴ が、それぞれ独立して、存在しないか、または水素、ハロゲン、シアノ、および C₁－C₆－アルキルから選択され、

R⁵ が基

【化 2 3】



40

であり、

R⁶ が、水素、ハロゲン、C₁－C₆－アルキル、ハロ－C₁－C₆－アルキル、C₁－C₆－アルコキシ、およびハロ－C₁－C₆－アルコキシから選択され、

R⁷ が、水素およびハロゲンから選択され、

R¹⁰ が、水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、C₁－C₆－アルキル、C₁－C₆－アルキル－SO₂－、NH₂SO₂－、およびハロ－C₁－C₆－アルキルから選択され、

R¹¹ が、水素、ヒドロキシ、および C₁－C₆－アルキルから選択されるか、または

50

(i i) A が、オキサゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、シクロプロピル、フェニル、ピラジニル、ピリジルおよびピリミジニルから選択され、

B が、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリルおよびイミダゾリルから選択され、

L^2 が、共有結合、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 、および CH_2CF_2 から選択され、

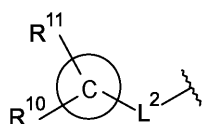
C が、アゼチジン、シクロプロピル、2-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン、1, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、ピロリジニル、ピロリル、1, 2-ジヒドロピリジン、4, 5-ジヒドロイソオキサゾール、イミダゾリジン、オキサゾリジン、フェニルおよびピリジルから選択され、

R^1 が、ヒドロキシ、カルバモイル- C_1-C_6 -アルキル、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 NH_2SO_2 -、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、 C_1-C_6 -アルキル- $SO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、(C_1-C_6 -アルキル) $_2-PO-C_1-C_6$ -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル- $PO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル-スルホンイミドイル- C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルキル-スルホンイミドイル- C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル- $NH-SO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、および C_1-C_6 -アルキル- $SO_2-NH-C_1-C_6$ -アルキル-から選択され、当該 C_3-C_{10} -シクロアルキルは、カルバモイル、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、および C_1-C_6 -アルキル- SO_2-NH -から選択される1個の置換基で置換されていてもよく、

R^2 、 R^3 、および R^4 が、それぞれ独立して、存在しないか、または水素、ハロゲン、シアノ、および C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^5 が基

【化24】



であり、

R^6 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、およびハロ- C_1-C_6 -アルコキシから選択され、

R^7 が、水素およびハロゲンから選択され、

R^{10} が、水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、 NH_2SO_2 -、およびハロ- C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^{11} が、水素、ヒドロキシおよび C_1-C_6 -アルキルから選択される、本明細書に記載の式(I I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0057】

一実施形態では、本発明は、

A が、フラニル、チエニル、フェニル、およびピリジルから選択され、

B が、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリルおよびイミダゾリルから選択され、

L^2 が、共有結合、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 、および CH_2CF_2 から選択され、

C が、アゼチジン、シクロプロピル、2-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン、1, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、ピロリジニル、ピロリル、1, 2-ジヒドロピリジン、4, 5-ジヒドロイソオキサゾール

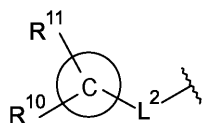
ル、イミダゾリジンおよびオキサゾリジンから選択され、

R^1 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、およびハロ- C_1-C_6 -アルコキシから選択され、

R^2 、 R^3 、および R^4 が、それぞれ独立して、存在しないか、または水素、ハロゲン、シアノ、および C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^5 が基

【化 2 5】



10

であり、

R^6 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、およびハロ- C_1-C_6 -アルコキシから選択され、

R^7 が、水素およびハロゲンから選択され、

R^{10} が、水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、 NH_2SO_2 -、およびハロ- C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^{11} が、水素、ヒドロキシ、オキソおよび C_1-C_6 -アルキルから選択される、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

20

【0058】

一実施形態では、本発明は、

A が、フラニル、チエニル、フェニル、およびピリジルから選択され、

B が、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリルおよびイミダゾリルから選択され、

L^2 が、共有結合、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 、および CH_2CF_2 から選択され、

C が、フェニルおよびピリジルから選択され；

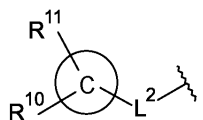
R^1 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、およびハロ- C_1-C_6 -アルコキシから選択され、

30

R^2 、 R^3 、および R^4 が、それぞれ独立して、存在しないか、または水素、ハロゲン、シアノ、および C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^5 が基

【化 2 6】



40

であり、

R^6 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、およびハロ- C_1-C_6 -アルコキシから選択され、

R^7 が、水素およびハロゲンから選択され、

R^{10} が、シアノおよびヒドロキシから選択され、

R^{11} が、水素、ヒドロキシおよび C_1-C_6 -アルキルから選択される、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0059】

一実施形態では、本発明は、

A が、オキサゾリル、ピロリル、ピラジニル、シクロプロピル、1, 3, 4-オキサジ

50

アゾリル、ピリミジニルから選択され、

B が、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリルおよびイミダゾリルから選択され、

L^2 が、共有結合、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 、および CH_2CF_2 から選択され、

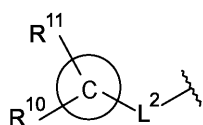
C が、アゼチジン、シクロプロピル、2-チア-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン、1,6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン、2,6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン、ピロリジニル、ピロリル、1,2-ジヒドロピリジン、4,5-ジヒドロイソオキサゾール、イミダゾリジン、オキサゾリジン、フェニルおよびピリジルから選択され、

R^1 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、およびハロ- C_1-C_6 -アルコキシから選択され、

R^2 、 R^3 、および R^4 が、それぞれ独立して、存在しないか、または水素、ハロゲン、シアノ、および C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^5 が基

【化 27】



10

20

であり、

R^6 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、およびハロ- C_1-C_6 -アルコキシから選択され、

R^7 が、水素およびハロゲンから選択され、

R^{10} が、水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、 NH_2SO_2 -、およびハロ- C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^{11} が、水素、ヒドロキシおよび C_1-C_6 -アルキルから選択される、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0060】

一実施形態では、本発明は、

A が、オキサゾリル、フラニル、チエニル、ピロリル、1,3,4-オキサジアゾリル、シクロプロピル、フェニル、ピラジニル、ピリジルおよびピリミジニルから選択され、

B が、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリルおよびイミダゾリルから選択され、

L^2 が、共有結合、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 、および CH_2CF_2 から選択され、

C が、アゼチジン、シクロプロピル、2-チア-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン、1,6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン、2,6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン、ピロリジニル、ピロリル、1,2-ジヒドロピリジン、4,5-ジヒドロイソオキサゾール、イミダゾリジン、オキサゾリジン、フェニルおよびピリジルから選択され、

R^1 が、ヒドロキシ、カルバモイル- C_1-C_6 -アルキル、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 NH_2SO_2 -、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、 C_1-C_6 -アルキル- $SO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、(C_1-C_6 -アルキル) $_2-PO-C_1-C_6$ -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル- $PO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル-スルホンイミドイル- C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルキル-スルホンイミドイル- C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル- $NH-SO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、および C_1-C_6 -アルキル- $SO_2-NH-C_1-C_6$ -アルキル-から選択され、当該 C_3-C_{10} -

30

40

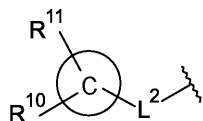
50

シクロアルキルは、カルバモイル、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、および C_1-C_6 -アルキル- SO_2-NH -から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよく、

R^2 、 R^3 、および R^4 が、それぞれ独立して、存在しないか、または水素、ハロゲン、シアノ、および C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^5 が基

【化 2 8】



10

であり、

R^6 が、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、およびハロ- C_1-C_6 -アルコキシから選択され、

R^7 が、水素およびハロゲンから選択され、

R^{10} が、水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、 NH_2SO_2 -、およびハロ- C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^{11} が、水素、ヒドロキシおよび C_1-C_6 -アルキルから選択される、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

20

【0061】

一実施形態では、本発明は、

(i) L^2 が、共有結合、 OCH_2 、 CH_2O 、 $NHCH_2$ 、 CH_2CH_2 から選択され、

A がフェニルであり、

B が、フェニル、ピリジル、トリアゾリル、イミダゾリルから選択され、

C が、アゼチジン、シクロプロピル、2-チア-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン、1,6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン、2,6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン、ピロリジニル、ピロリル、1,2-ジヒドロピリジン、4,5-ジヒドロイソオキサゾール、イミダゾリジン、オキサゾリジンから選択され、

30

R^1 がハロゲンであり、

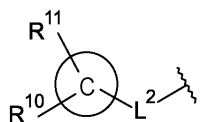
R^2 がハロゲンであり、

R^3 が、水素またはハロゲンであり、

R^4 が、水素またはハロゲンであり、

R^5 が基

【化 2 9】



40

であり、

R^6 が、ハロゲンまたは C_1-C_6 アルキルであり、

R^7 が、水素またはハロゲンであり、

R^{10} が、水素、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、オキソ、ヒドロキシおよびシアノから選択され、

R^{11} が、水素、 C_1-C_6 -アルキル、オキソから選択されるか、または

(i i) L^2 が共有結合であり、

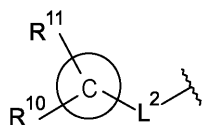
A がフェニルであり、

B が、トリアゾリルまたはフェニルであり、

50

C が、ピリジルまたはフェニルであり、
 R^1 がハロゲンであり、
 R^2 がハロゲンであり、
 R^3 が水素であり、
 R^4 が水素であり、
 R^5 が基

【化 3 0】



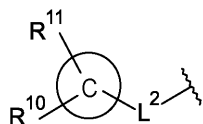
10

であり、

R^6 が、水素またはハロゲンであり、
 R^7 が水素であり、
 R^{10} が、ヒドロキシまたはシアノであり、
 R^{11} が、水素またはハロゲンであるか、または
 (i i i) L^2 が、 CH_2 または CH_2CH_2 であり、
 A がフェニルであり、
 B がフェニルであり、
 C が、トリアゾリルまたはピラゾリルであり、
 R^1 がハロゲンであり、
 R^2 がハロゲンであり、
 R^3 が水素であり、
 R^4 が水素であり、
 R^5 が基

20

【化 3 1】



30

であり、

R^6 が、水素またはハロゲンであり、
 R^7 が、水素またはハロゲンであり、
 R^{10} が水素であり、
 R^{11} が水素であるか、または
 (i v) A がピラジニル、シクロプロピル、1, 3, 4-オキサジアゾリルおよびピリ
 ミジニルから選択され、
 B がフェニルであり、
 R^1 がハロ-C₁-C₆-アルキルであり、
 R^2 が水素であり、
 R^3 が水素であり、
 R^4 が水素であり、
 R^5 がC₁-C₆-アルコキシであり、
 R^6 がハロゲンであり、
 R^7 が水素であるか、または
 (v) L^2 が共有結合であり、
 A がピリジルまたはフェニルであり、
 B がフェニル、トリアゾリルであり、

40

50

C が、トリアゾリル、ピラゾリル、ピリジルであり、

R^1 が、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、 C_1-C_6 -アルキル- $SO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル- $SO_2-NH-C_1-C_6$ -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル- $NH-SO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、カルバモイル- C_1-C_6 -アルキル、 NH_2SO_2 -、 C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、当該 C_3-C_{10} -シクロアルキルが、カルバモイルおよび C_1-C_6 -アルキル- SO_2-NH - から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよく、

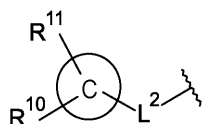
R^2 が、水素、ハロゲンであり、

R^3 が水素であり、

R^4 が水素であり、

R^5 が、 C_1-C_6 -アルコキシまたは基

【化 3 2】



であり、

R^6 がハロゲンであり、

R^7 が、水素またはハロゲンであり、

R^{10} が、水素、ヒドロキシであり、

R^{11} が、水素、ハロゲンであるか、または

(v i) L^2 が共有結合であり、

A がピラジニルであり、

B がフェニルまたはトリアゾリルであり、

C が、アゼチジニル、1, 2-ジヒドロピリジン、ピロリルおよび 2-チア-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタンから選択され、

R^1 がハロ- C_1-C_6 -アルキルであり、

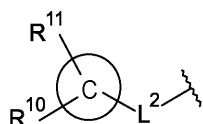
R^2 が水素であり、

R^3 が水素であり、

R^4 が水素であり、

R^5 が基

【化 3 3】



であり、

R^6 がハロゲンであり、

R^7 がハロゲンであり、

R^{10} が、 NH_2SO_2 -、シアノおよびオキソから選択され、

R^{11} が、水素またはオキソであるか、または

(v i i) L^2 が、共有結合、 CH_2O 、および CH_2CH_2 から選択され、

A がフェニルであり、

B がフェニルまたはトリアゾリルであり、

C が、1, 2-ジヒドロピリジン、ピロリジニル、ピロリル、2-チア-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタンおよびトリアゾリルから選択され、

R^1 が、 NH_2SO_2 -、 C_1-C_6 -アルキル- $PO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、C

10

20

30

40

50

3-C₁₀-シクロアルキルから選択され、当該C₃-C₁₀-シクロアルキルは、カルバモイル、C₁-C₆-アルキル-SO₂-、およびC₁-C₆-アルキル-SO₂-NH-から選択される1個の置換基で置換されていてもよく、

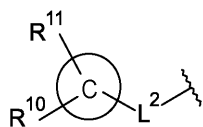
R²がハロゲンであり、

R³が水素であり、

R⁴が水素であり、

R⁵が基

【化34】



10

であり、

R⁶がハロゲンであり、

R⁷がハロゲンであり、

R¹⁰が、オキソまたはシアノであり、

R¹¹が、水素またはオキソである、本明細書に記載の式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0062】

20

一実施形態では、本発明は、

L²が、共有結合、OCH₂、CH₂O、NHCH₂、CH₂CH₂から選択され、

Aがフェニルであり、

Bがフェニル、ピリジル、トリアゾリル、イミダゾリルから選択され、

Cが、アゼチジン、シクロプロピル、2-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン、1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、ピロリジニル、ピロリル、1,2-ジヒドロピリジン、4,5-ジヒドロイソオキサゾール、イミダゾリジン、オキサゾリジンから選択され、

R¹がハロゲンであり、

R²がハロゲンであり、

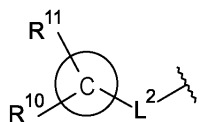
R³が、水素またはハロゲンであり、

R⁴が、水素またはハロゲンであり、

R⁵が基

30

【化35】



であり、

R⁶が、ハロゲンまたはC₁-C₆アルキルであり、

R⁷が、水素またはハロゲンであり、

R¹⁰が、水素、C₁-C₆-アルキル、ハロ-C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルキル-SO₂-、オキソ、ヒドロキシおよびシアノから選択され、

R¹¹が、水素、C₁-C₆-アルキル、オキソから選択される、本明細書に記載の式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0063】

40

一実施形態では、本発明は、

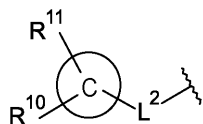
L²が共有結合であり、

Aがフェニルであり、

50

B がトリアゾリルまたはフェニルであり、
 C が、ピリジルまたはフェニルであり、
 R^1 がハロゲンであり、
 R^2 がハロゲンであり、
 R^3 が水素であり、
 R^4 が水素であり、
 R^5 が基

【化 3 6】



10

であり、

R^6 が、水素またはハロゲンであり、

R^7 が水素であり、

R^{10} が、ヒドロキシまたはシアノであり、

R^{11} が、水素またはハロゲンである、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0064】

20

一実施形態では、本発明は、

L^2 が CH_2 または CH_2CH_2 であり、

A がフェニルであり、

B がフェニルであり、

C が、トリアゾリルまたはピラゾリルであり、

R^1 がハロゲンであり、

R^2 がハロゲンであり、

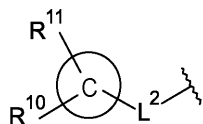
R^3 が水素であり、

R^4 が水素であり、

R^5 が基

30

【化 3 7】



であり、

R^6 が、水素またはハロゲンであり、

R^7 が、水素またはハロゲンであり、

R^{10} が水素であり、

R^{11} が水素である、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

40

【0065】

一実施形態では、本発明は、

A がピラジニル、シクロプロピル、1, 3, 4-オキサジアゾリルおよびピリミジニルから選択され、

B がフェニルであり、

R^1 がハロ- C_1-C_6 -アルキルであり、

R^2 が水素であり、

R^3 が水素であり、

50

R^4 が水素であり、

R^5 が C_1-C_6 -アルコキシであり、

R^6 がハロゲンであり、

R^7 が水素である、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0066】

一実施形態では、本発明は、

L^2 が共有結合であり、

A がピリジルまたはフェニルであり、

B がフェニル、トリアゾリルであり、

C が、トリアゾリル、ピラゾリル、ピリジルであり、

R^1 が、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、 C_1-C_6 -アルキル- $SO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル- $SO_2-NH-C_1-C_6$ -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル- $NH-SO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、カルバモイル- C_1-C_6 -アルキル、 NH_2SO_2 -、 C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、当該 C_3-C_{10} -シクロアルキルは、カルバモイルおよび C_1-C_6 -アルキル- SO_2-NH -から選択される1個の置換基で置換されていてもよく、

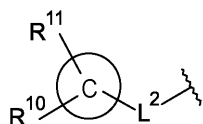
R^2 が、水素、ハロゲンであり、

R^3 が水素であり、

R^4 が水素であり、

R^5 が、 C_1-C_6 -アルコキシまたは基

【化38】



であり、

R^6 がハロゲンであり、

R^7 が、水素またはハロゲンであり、

R^{10} が、水素、ヒドロキシであり、

R^{11} が、水素、ハロゲンである、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0067】

一実施形態では、本発明は、

L^2 が共有結合であり、

A がピラジニルであり、

B がフェニルまたはトリアゾリルであり、

C が、アゼチジニル、1,2-ジヒドロピリジン、ピロリルおよび2-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンから選択され、

R^1 がハロ- C_1-C_6 -アルキルであり、

R^2 が水素であり、

R^3 が水素であり、

R^4 が水素であり、

R^5 が基

10

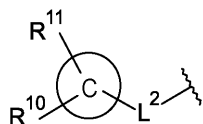
20

30

40

50

【化 3 9】



であり、

R⁶ がハロゲンであり、

R⁷ がハロゲンであり、

R¹⁰ が、NH₂SO₂−、シアノおよびオキソから選択され、

R¹¹ が、水素またはオキソである、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

10

【0068】

一実施形態では、本発明は、

L² が共有結合、CH₂O、および CH₂CH₂ から選択され、

A がフェニルであり、

B がフェニルまたはトリアゾリルであり、

C が、1, 2-ジヒドロピリジン、ピロリジニル、ピロリル、2-チア-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタンおよびトリアゾリルから選択され、

R¹ が、NH₂SO₂−、C₁−C₆−アルキル−PO₂−C₁−C₆−アルキル−、C₃−C₁₀−シクロアルキルから選択され、当該 C₃−C₁₀−シクロアルキルは、カルバモイル、C₁−C₆−アルキル−SO₂−、および C₁−C₆−アルキル−SO₂−NH−から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよく、

20

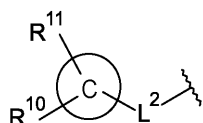
R² がハロゲンであり、

R³ が水素であり、

R⁴ が水素であり、

R⁵ が基

【化 4 0】



30

であり、

R⁶ がハロゲンであり、

R⁷ がハロゲンであり、

R¹⁰ が、オキソまたはシアノであり、

R¹¹ が、水素またはオキソである、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

40

【0069】

好ましい実施形態では、本発明は、

(i) L² が、共有結合、CH₂O、および NHCH₂ から選択され、

A がフェニルであり、

B がフェニルであり、

C が、ピロリジニル、1, 2-ジヒドロピリジン、イミダゾリジン、オキサゾリジンから選択され、

R¹ がハロゲンであり、

R² がハロゲンであり、

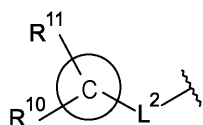
R³ が水素であり、

R⁴ が水素であり、

50

R^5 が基

【化 4 1】



であり、

R^6 がハロゲンであり、

R^7 がハロゲンであり、

R^{10} がオキソであり、

R^{11} が水素であるか、または

(i i) L^2 が共有結合であり、

A がフェニルであり、

B がトリアゾリルであり、

C がピリジルであり、

R^1 がハロゲンであり、

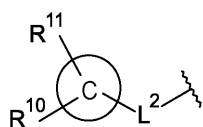
R^2 がハロゲンであり、

R^3 が水素であり、

R^4 が水素であり、

R^5 が基

【化 4 2】



であり、

R^6 が水素であり、

R^7 が存在せず、

R^{10} がヒドロキシであり、

R^{11} が、水素またはハロゲンであるか、または

(i i i) L^2 が CH_2CH_2 であり、

A がフェニルであり、

B がフェニルであり、

C がトリアゾリルまたはピラゾリルであり、

R^1 がハロゲンであり、

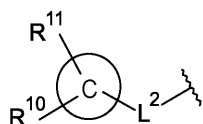
R^2 がハロゲンであり、

R^3 が水素であり、

R^4 が水素であり、

R^5 が基

【化 4 3】



であり、

R^6 がハロゲンであり、

R^7 がハロゲンであり、

10

20

30

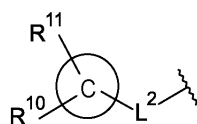
40

50

R^{10} が水素であり、
 R^{11} が水素であるか、または
 (iv) L^2 が共有結合であり、
 A がフェニルであり、
 B がフェニルであり、
 C がピロリルであり、
 R^1 が $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキルであり、当該 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキルは、
 1 個の $C_1 - C_6$ - アルキル - $SO_2 - NH$ - 置換基で置換されており、
 R^2 がハロゲンであり、
 R^3 が水素であり、
 R^4 が水素であり、
 R^5 が基

10

【化 4 4】



であり、

20

R^6 がハロゲンであり、
 R^7 がハロゲンであり、
 R^{10} がシアノであり、
 R^{11} が水素である、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

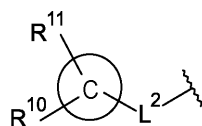
【0070】

好ましい実施形態では、本発明は、
 L^2 が共有結合、 CH_2O 、および $NHCH_2$ から選択され、
 A がフェニルであり、
 B がフェニルであり、
 C がピロリジニル、1, 2 - ジヒドロピリジン、イミダゾリジン、オキサゾリジンから

30

選択され、
 R^1 がハロゲンであり、
 R^2 がハロゲンであり、
 R^3 が水素であり、
 R^4 が水素であり、
 R^5 が基

【化 4 5】



40

であり、

R^6 がハロゲンであり、
 R^7 がハロゲンであり、
 R^{10} がオキソであり、
 R^{11} が水素である、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0071】

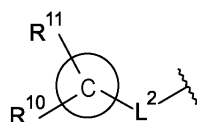
好ましい実施形態では、本発明は、

50

L^2 が共有結合であり、
 A がフェニルであり、
 B がトリアゾリルであり、
 C がピリジルであり、
 R^1 がハロゲンであり、
 R^2 がハロゲンであり、
 R^3 が水素であり、
 R^4 が水素であり、
 R^5 が基

【化 4 6】

10



であり、

R^6 が水素であり、
 R^7 が存在せず、
 R^{10} がヒドロキシであり、

R^{11} が、水素またはハロゲンである、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

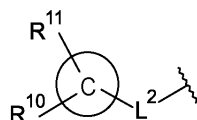
20

【0 0 7 2】

好ましい実施形態では、本発明は、
 L^2 が CH_2CH_2 であり、
 A がフェニルであり、
 B がフェニルであり、
 C がトリアゾリルまたはピラゾリルであり、
 R^1 がハロゲンであり、
 R^2 がハロゲンであり、
 R^3 が水素であり、
 R^4 が水素であり、
 R^5 が基

30

【化 4 7】



であり、

R^6 がハロゲンであり、
 R^7 がハロゲンであり、
 R^{10} が水素であり、

R^{11} が水素である、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

40

【0 0 7 3】

好ましい実施形態では、本発明は、
 L^2 が共有結合であり、
 A がフェニルであり、
 B がフェニルであり、
 C がピロリルであり、

50

R^1 が $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキルであり、当該 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキルは、
1 個の $C_1 - C_6$ -アルキル- SO_2-NH -置換基で置換されており、

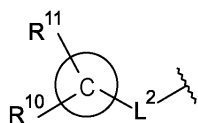
R^2 がハロゲンであり、

R^3 が水素であり、

R^4 が水素であり、

R^5 が基

【化 48】



10

であり、

R^6 がハロゲンであり、

R^7 がハロゲンであり、

R^{10} がシアノであり、

R^{11} が水素である、本明細書に記載の式 (II) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0074】

特に好ましい実施形態では、本発明は、

(i) L^2 が、共有結合、 CH_2O 、および $NHCH_2$ から選択され、

A がフェニルであり、

B がフェニルであり、

C がピロリジニル、1,2-ジヒドロピリジン、イミダゾリジン、オキサゾリジンから選択され、

R^1 がフルオロであり、

R^2 がフルオロであり、

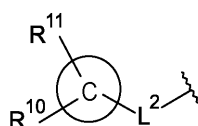
R^3 が水素であり、

R^4 が水素であり、

R^5 が基

30

【化 49】



であり、

R^6 がフルオロであり、

R^7 がクロロであり、

R^{10} がオキソであり、

R^{11} が水素であるか、または

(ii) L^2 が共有結合であり、

A がフェニルであり、

B がトリアゾリルであり、

C がピリジルであり、

R^1 がフルオロであり、

R^2 がフルオロであり、

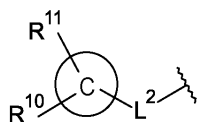
R^3 が水素であり、

R^4 が水素であり、

R^5 が基

50

【化 5 0】



であり、

R⁶ が水素であり、

R⁷ が存在せず、

R¹⁰ がヒドロキシであり、

R¹¹ が、水素またはクロロであるか、または
(i i i) L² が C H₂ C H₂ であり、

A がフェニルであり、

B がフェニルであり、

C がトリアソリルまたはピラゾリルであり、

R¹ がフルオロであり、

R² がフルオロであり、

R³ が水素であり、

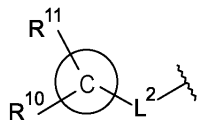
R⁴ が水素であり、

R⁵ が基

10

20

【化 5 1】



であり、

R⁶ がフルオロであり、

R⁷ がクロロであり、

R¹⁰ が水素であり、

R¹¹ が水素であるか、または

(i v) L² が共有結合であり、

A がフェニルであり、

B がフェニルであり、

C がピロリルであり、

R¹ がシクロプロピルであり、当該シクロプロピルは 1 個のメチル - S O₂ - N H - 置換基で置換されており、

R² がクロロであり、

R³ が水素であり、

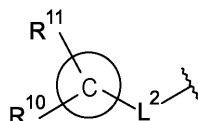
R⁴ が水素であり、

R⁵ が基

30

40

【化 5 2】



であり、

R⁶ がフルオロであり、

R⁷ がクロロであり、

50

R^{10} がシアノであり、

R^{11} が水素である、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0075】

特に好ましい実施形態では、本発明は、

L^2 が、共有結合、 CH_2O 、および $NHCH_2$ から選択され、

A がフェニルであり、

B がフェニルであり、

C がピロリジニル、1,2-ジヒドロピリジン、イミダゾリジン、オキサゾリジンから選択され、

R^1 がフルオロであり、

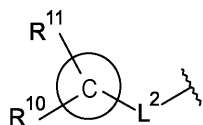
R^2 がフルオロであり、

R^3 が水素であり、

R^4 が水素であり、

R^5 が基

【化53】



であり、

R^6 がフルオロであり、

R^7 がクロロであり、

R^{10} がオキソであり、

R^{11} が水素である、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0076】

特に好ましい実施形態では、本発明は、

L^2 が共有結合であり、

A がフェニルであり、

B がトリアゾリルであり、

C がピリジルであり、

R^1 がフルオロであり、

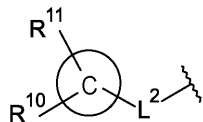
R^2 がフルオロであり、

R^3 が水素であり、

R^4 が水素であり、

R^5 が基

【化54】



であり、

R^6 が水素であり、

R^7 が存在せず、

R^{10} がヒドロキシであり、

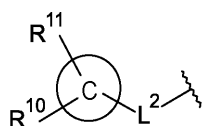
R^{11} が水素またはクロロである、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0077】

特に好ましい実施形態では、本発明は、
 L^2 が CH_2CH_2 であり、
 A がフェニルであり、
 B がフェニルであり、
 C がトリアゾリルまたはピラゾリルであり、
 R^1 がフルオロであり、
 R^2 がフルオロであり、
 R^3 が水素であり、
 R^4 が水素であり、
 R^5 が基

10

【化55】



であり、

R^6 がフルオロであり、
 R^7 がクロロであり、
 R^{10} が水素であり、

20

R^{11} が水素である、本明細書に記載の式 (II) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0078】

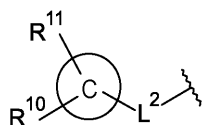
特に好ましい実施形態では、本発明は、
 L^2 が共有結合であり、
 A がフェニルであり、
 B がフェニルであり、
 C がピロリルであり、

R^1 がシクロプロピルであり、当該シクロプロピルは1個のメチル- SO_2 -NH-置換基で置換されており、

30

R^2 がクロロであり、
 R^3 が水素であり、
 R^4 が水素であり、
 R^5 が基

【化56】



40

であり、

R^6 がフルオロであり、
 R^7 がクロロであり、
 R^{10} がシアノであり、

R^{11} が水素である、本明細書に記載の式 (II) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0079】

好ましい実施形態では、本発明は、 L^1 が、共有結合および $NHCH_2$ から選択される、本明細書に記載の式 (II) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

50

【0080】

好ましい実施形態では、本発明は、 L^1 が $NHCH_2$ である、本明細書に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0081】

特に好ましい実施形態では、本発明は、 L^1 が共有結合である、本明細書に記載の式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0082】

好ましい実施形態では、本発明は、 R^8 が C_1-C_6 -アルキルである、本明細書に記載の式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0083】

特に好ましい実施形態では、本発明は、 R^8 がメチルである、本明細書に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0084】

好ましい実施形態では、本発明は、 R^9 が C_1-C_6 -アルキルである、本明細書に記載の式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0085】

特に好ましい実施形態では、本発明は、 R^9 がメチルである、本明細書に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0086】

一実施形態では、本発明は、

L^2 が、共有結合、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 、および CH_2CF_2 から選択され、

Aがフラニル、チエニル、オキサゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、シクロプロピル、フェニル、ピラジニル、ピリジルおよびピリミジニルから選択され、

Bがトリアゾリル、イミダゾリル、フェニルおよびピリジルから選択され、

Cがアゼチジン、シクロプロピル、ピペリジン、ピペラジン、ピリジル、ピラジン、ピリミジン、1, 2-ジヒドロピリジン、2-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン、1, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、4, 5-ジヒドロイソオキサゾール、イミダゾリジン、オキサゾリジン、フェニル、ピロリル、ピロリジニル、ピラゾリルおよびトリアゾリルから選択され、

R^1 が、ハロゲン、ヒドロキシ、カルバモイル- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルコキシ、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 NH_2SO_2 -、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、 C_1-C_6 -アルキル- $SO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、(C_1-C_6 -アルキル) $_2-PO-C_1-C_6$ -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル- $PO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル-スルホンイミドイル- C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルキル-スルホンイミドイル- C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル- $NH-SO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、および C_1-C_6 -アルキル- $SO_2-NH-C_1-C_6$ -アルキル-から選択され、当該 C_3-C_{10} -シクロアルキルは、カルバモイル、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、および C_1-C_6 -アルキル- SO_2-NH -から選択される1個の置換基で置換されていてもよく、

R^2 、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、存在しないか、または水素、ハロゲンおよびシアノから選択され、

R^5 が、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルおよび基

10

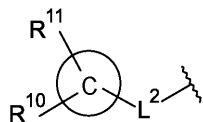
20

30

40

50

【化 5 7】



から選択され、

R⁶ が、水素、ハロゲン、および C₁ - C₆ - アルキルから選択され、

R⁷ が、水素およびハロゲンから選択され、

R⁸ が、C₁ - C₆ - アルキル、ハロ - C₁ - C₆ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ - C₆ - アルキル、C₃ - C₁₀ - シクロアルキル、およびハロ - C₃ - C₁₀ - シクロアルキルから選択され、

R⁹ が、水素、C₁ - C₆ - アルキル、ハロ - C₁ - C₆ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ - C₆ - アルキル、C₃ - C₁₀ - シクロアルキル、およびハロ - C₃ - C₁₀ - シクロアルキルから選択され、

R¹⁰ が、水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、C₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - アルキル - SO₂ -、NH₂SO₂ -、およびハロ - C₁ - C₆ - アルキルから選択され、

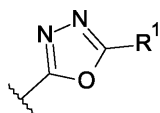
R¹¹ が、水素、ヒドロキシ、オキソおよび C₁ - C₆ - アルキルから選択される、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0087】

一実施形態では、本発明は、A が、

(i)

【化 5 8】



であり、R¹ がハロ - C₁ - C₆ - アルキルであり、または

(i i) シクロプロピルであり、R¹ がハロ - C₁ - C₆ - アルキルであり、R²、R³ および R⁴ が全て水素であり、または

(i i i) フェニルであり、R¹ が、ハロゲン、カルバモイル - C₁ - C₆ - アルキル、C₃ - C₁₀ - シクロアルキル、C₁ - C₆ - アルコキシ、C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルコキシ、NH₂SO₂ -、C₁ - C₆ - アルキル - SO₂ - C₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - アルキル - NH - SO₂ - C₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - アルキル - SO₂ - NH - C₁ - C₆ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ - C₆ - アルキル、および (C₁ - C₆ - アルキル)₂ - PO - C₁ - C₆ - アルキルから選択され、C₃ - C₁₀ - シクロアルキルは、カルバモイル、C₁ - C₆ - アルキル - SO₂ -、および C₁ - C₆ - アルキル - SO₂ - NH - から選択される 1 個の置換基で置換されており、R²、R³、および R⁴ は、それぞれ独立して水素およびハロゲンから選択されるか、または

(i v) ピラジニルであり、R¹ がハロ - C₁ - C₆ - アルキルであり、R² および R³ がいずれも水素であり、R⁴ が存在せず、または

(v) ピリジニルであり、R¹ が、ヒドロキシ、カルバモイル - C₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - アルキル - SO₂ - および C₁ - C₆ - アルキル - SO₂ - NH - C₁ - C₆ - アルキルから選択され、R² が、水素およびハロゲンから選択され、R³ および R⁴ がいずれも水素であり；または

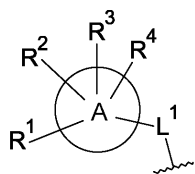
(v i) ピリミジニルであり、R¹ がハロ - C₁ - C₆ - アルキルであり、R² および R³ がいずれも水素であり、R⁴ が存在しない、本明細書に記載の式 (I I) の化合物ま

たはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【 0 0 8 8 】

一実施形態では、本発明は、基

【化 5 9 】



10

がから選択される、本明細書に記載の式（ⅠⅠ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

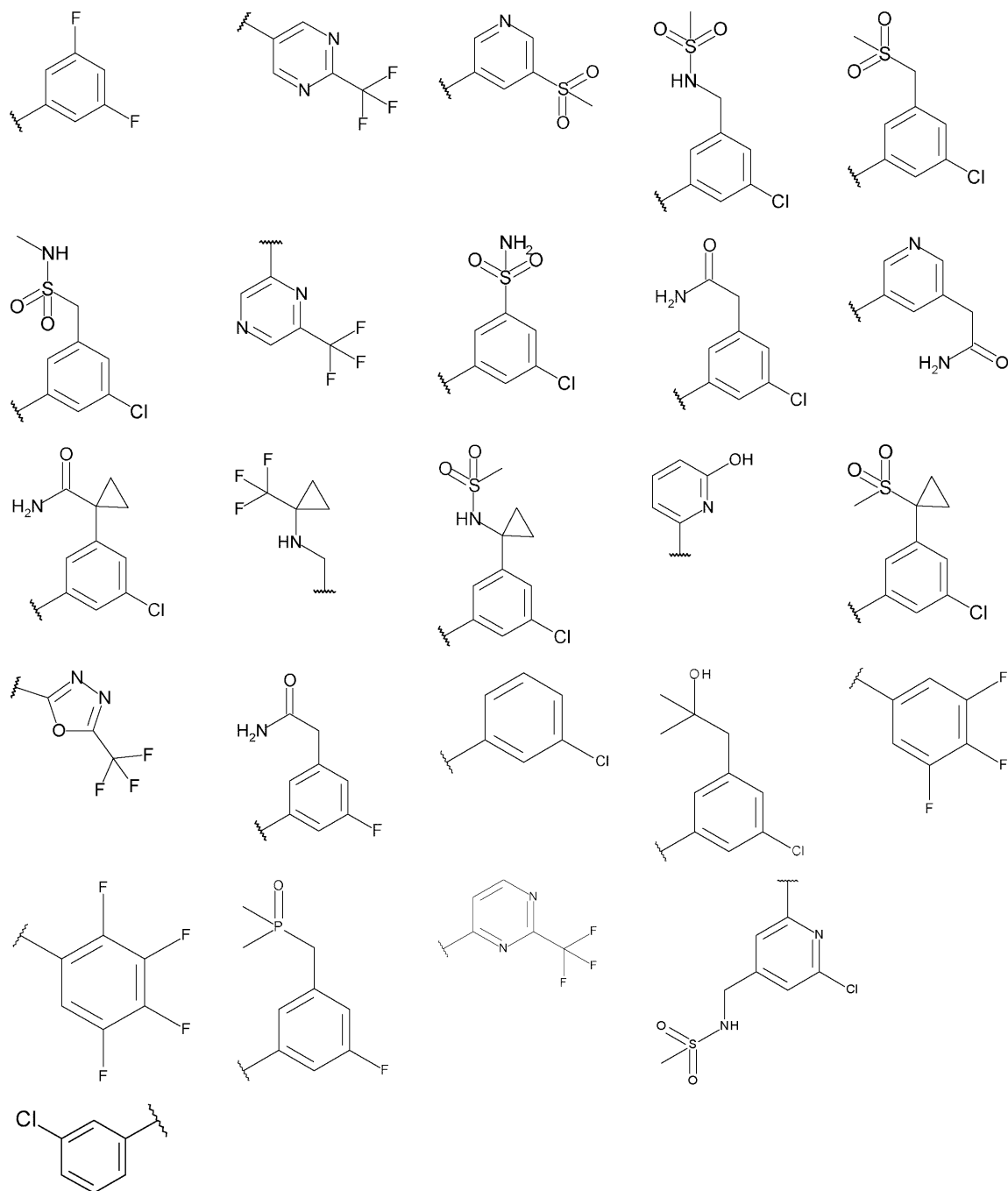
20

30

40

50

【化 6 0】



10

20

30

【0089】

好ましい実施形態では、本発明は、

A がフェニルであり、

R¹ がハロゲンであるか、または 1 個の C₁ - C₆ - アルキル - SO₂ - NH - 置換基で置換された C₃ - C₁₀ - シクロアルキルであり、

R² がハロゲンであり、

R³ および R⁴ がいずれも水素である、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

40

【0090】

特に好ましい実施形態では、本発明は、

A がフェニルであり、

R¹ がフルオロであるか、または 1 個のメチル - SO₂ - NH - 置換基で置換されたシ

50

クロプロピルであり、

R^2 がフルオロまたはクロロであり、

R^3 および R^4 がいずれも水素である、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0091】

一実施形態では、本発明は、

B がトリアゾリル、フェニルおよびピリジルから選択され、

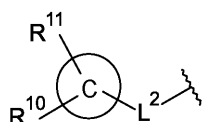
C がアゼチジン、シクロプロピル、ピリジル、1, 2-ジヒドロピリジン、2-チア-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、1, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン、4, 5-ジヒドロイソオキサゾール、イミダゾリジン、オキサゾリジン、フェニル、ピロリル、ピロリジニル、ピラゾリルおよびトリアゾリルから選択され、

10

L^2 が、共有結合、 CH_2O 、 CH_2 、 $NHCH_2$ 、および CH_2CH_2 から選択され、

R^5 が、 C_1-C_6 -アルコキシおよび基

【化61】



から選択され、

20

R^6 が、水素、ハロゲン、および C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^7 が、水素およびハロゲンから選択され、

R^{10} が、水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 -アルキル-SO₂-、NH₂SO₂-、およびハロ-C₁-C₆-アルキルから選択され、

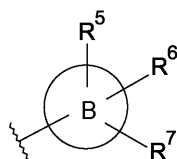
R^{11} が、水素、ヒドロキシおよびオキソから選択される、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0092】

一実施形態では、本発明は、基

【化62】

30

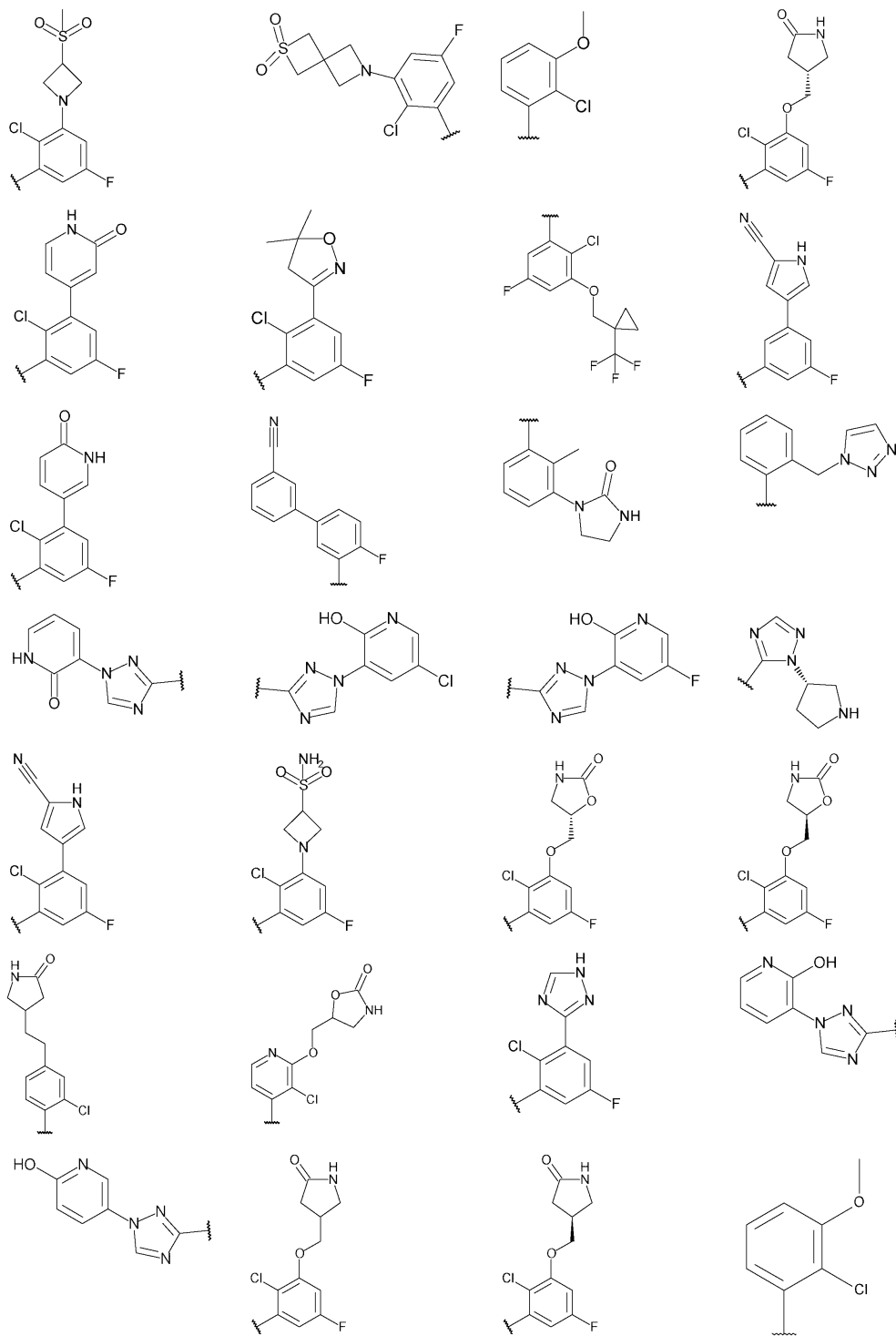


がから選択される、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

40

50

【化 6 3】



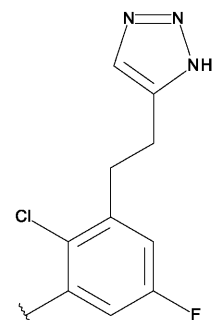
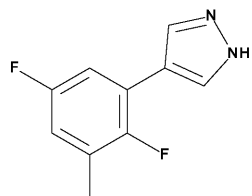
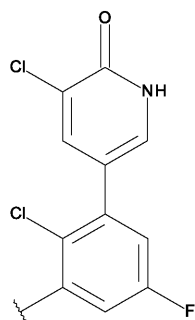
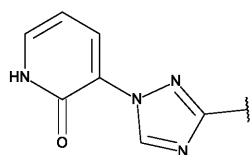
10

20

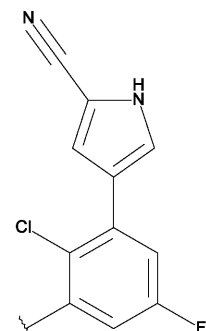
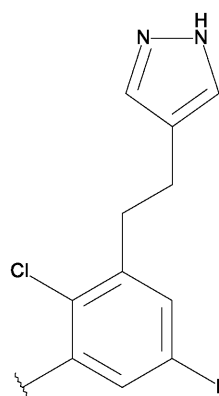
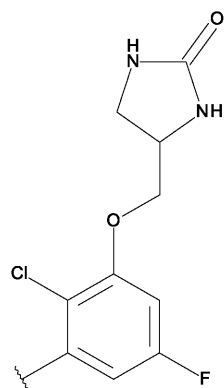
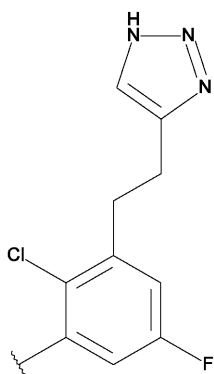
30

40

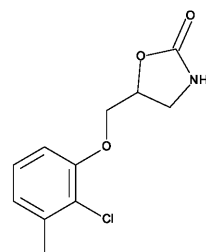
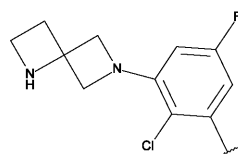
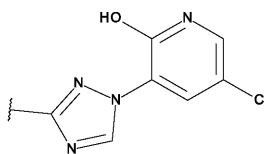
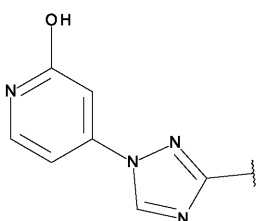
50



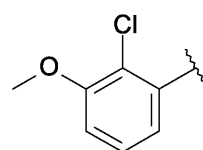
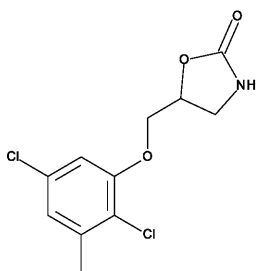
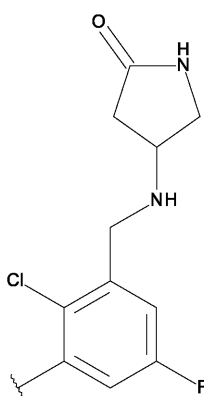
10



20



30



40

【 0 0 9 3 】

好ましい実施形態では、本発明は、

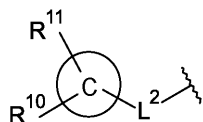
B がトリアゾリルおよびフェニルから選択され；

C がイミダゾリジン、トリアゾリル、ピロリル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピリジル、1,2-ジヒドロピリジンおよびオキサゾリジンから選択され、

L² が、共有結合、CH₂O、NHCH₂、およびCH₂CH₂から選択され、

R⁵ が、C₁-C₆-アルコキシおよび基

【化 6 4】



から選択され、

R⁶ が、水素およびハロゲンから選択され、

R⁷ が、水素およびハロゲンから選択され、

R¹⁰ が、水素、ハロゲン、シアノおよびオキソから選択され、

R¹¹ が、水素およびヒドロキシから選択される) の化合物である、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

10

【0094】

特に好ましい実施形態では、本発明は、

B がトリアゾリルおよびフェニルから選択され；

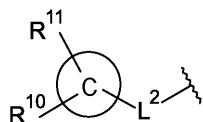
C がイミダゾリジン、トリアゾリル、ピロリル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピリジル、1, 2-ジヒドロピリジンおよびオキサゾリジンから選択され、

L² が、共有結合、CH₂O、NHCH₂、およびCH₂CH₂から選択され、

R⁵ が、メトキシおよび基

【化 6 5】

20



から選択され、

R⁶ が、水素およびフルオロから選択され、

R⁷ が、水素およびクロロから選択され；

R¹⁰ が、水素、クロロ、シアノおよびオキソから選択され、

R¹¹ が、水素およびヒドロキシから選択される) の化合物である、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

30

【0095】

一実施形態では、本発明は、

X が NR⁹ であり、Y は C であるか、または

X が CR⁹ または N であり、Y が N であり、

L¹ が、共有結合および NHCH₂ から選択され、

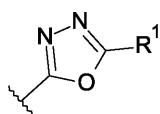
L² が、共有結合、CH₂O、CH₂、NHCH₂、およびCH₂CH₂から選択され、

A が

(i)

【化 6 6】

40



であり、R¹ がハロ-C₁-C₆-アルキルであり、R²、R³およびR⁴が全て存在しないか、または

(i i) シクロプロピルであり、R¹ がハロ-C₁-C₆-アルキルであり、R²、R³およびR⁴が全て水素であり、または

(i i i) フェニルであり、R¹ が、ハロゲン、カルバモイル-C₁-C₆-アルキル

50

、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルコキシ、 NH_2SO_2 -、 C_1-C_6 -アルキル- $SO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル- $NH-SO_2-C_1-C_6$ -アルキル-、 C_1-C_6 -アルキル- $SO_2-NH-C_1-C_6$ -アルキル-、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、および(C_1-C_6 -アルキル) $_2-PO-C_1-C_6$ -アルキル-から選択され、当該 C_3-C_{10} -シクロアルキルは、カルバモイル、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、および C_1-C_6 -アルキル- SO_2-NH -から選択される1個の置換基で置換されており、 R^2 、 R^3 、および R^4 が、それぞれ独立して水素およびハロゲンから選択されるか、または

(iv) ピラジニルであり、 R^1 がハロ- C_1-C_6 -アルキルであり、 R^2 および R^3 がいずれも水素であり、 R^4 が存在せず、または

(v) ピリジニルであり、 R^1 が、ヒドロキシ、カルバモイル- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -および C_1-C_6 -アルキル- $SO_2-NH-C_1-C_6$ -アルキル-から選択され、 R^2 が、水素およびハロゲンから選択され、 R^3 および R^4 がいずれも水素であり；または

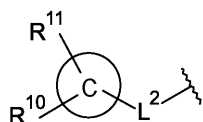
(vi) ピリミジニルであり、 R^1 がハロ- C_1-C_6 -アルキルであり、 R^2 および R^3 がいずれも水素であり、 R^4 が存在せず、

Bがトリアゾリル、フェニルおよびピリジニルから選択され、

Cがアゼチジン、シクロプロピル、ピリジニル、1,2-ジヒドロピリジン、2-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン、1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、4,5-ジヒドロイソオキサゾール、イミダゾリジン、オキサゾリジン、フェニル、ピロリル、ピロリジニル、ピラゾリルおよびトリアゾリルから選択され、

R^5 が、 C_1-C_6 -アルコキシおよび基

【化67】



から選択され、

R^6 が、水素、ハロゲン、および C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^7 が、水素およびハロゲンから選択され、

R^8 および R^9 が、いずれも C_1-C_6 -アルキルであり、

R^{10} が、水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、 NH_2SO_2 -、およびハロ- C_1-C_6 -アルキルから選択され、

R^{11} が、水素、ヒドロキシおよびオキソから選択される、本明細書に記載の式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0096】

好ましい実施形態では、本発明は、

Xが NR^9 であり、YがCであり、

L^1 が共有結合であり、

L^2 が、共有結合、 CH_2O 、 $NHCH_2$ 、および CH_2CH_2 から選択され、

Aがフェニルであり、

Bがトリアゾリルおよびフェニルから選択され；

Cがイミダゾリジン、トリアゾリル、ピロリル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピリジニル、1,2-ジヒドロピリジンおよびオキサゾリジンから選択され、

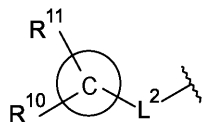
R^1 がハロゲンであるか、または1個の C_1-C_6 -アルキル- SO_2-NH -置換基で置換された C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、

R^2 がハロゲンであり、

R^3 および R^4 がいずれも水素であり、

R^5 が、 C_1-C_6 -アルコキシおよび基

【化 6 8】



から選択され、

R⁶ が、水素およびハロゲンから選択され、

R⁷ が、水素およびハロゲンから選択され、

R⁸ および R⁹ が、いずれも C₁ - C₆ - アルキルであり、

R¹⁰ が、水素、ハロゲン、シアノおよびオキソから選択され、

R¹¹ が、水素およびヒドロキシから選択される) の化合物である、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

10

【0097】

特に好ましい実施形態では、本発明は、

X が NR⁹ であり、Y が C であり、

L¹ が共有結合であり、

L² が、共有結合、CH₂O、NHCH₂、および CH₂CH₂ から選択され、

A がフェニルであり、

B がトリアゾリルおよびフェニルから選択され；

C がイミダゾリジン、トリアゾリル、ピロリル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピリジル、1, 2 - ジヒドロピリジンおよびオキサゾリジンから選択され、

R¹ がフルオロであるか、または 1 個のメチル - SO₂ - NH - 置換基で置換されたシクロプロピルであり、

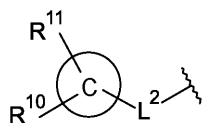
R² が、フルオロまたはクロロであり、

R³ および R⁴ がいずれも水素であり、

R⁵ が、メトキシおよび基

20

【化 6 9】



から選択され、

R⁶ が、水素およびフルオロから選択され、

R⁷ が、水素およびクロロから選択され；

R⁸ および R⁹ がいずれもメチルであり、

R¹⁰ が、水素、クロロ、シアノおよびオキソから選択され、

R¹¹ が、水素およびヒドロキシから選択される) の化合物である、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

40

【0098】

一実施形態では、本発明は、L¹ が、共有結合および NHCH₂ から選択される、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0099】

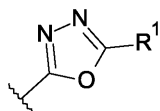
一実施形態では、本発明は、L² が、共有結合、CH₂O、CH₂、NHCH₂、および CH₂CH₂ から選択される、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0100】

一実施形態では、本発明は、A が

50

【化 7 0】



である、本明細書に記載の式（ⅠⅠ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0101】

一実施形態では、本発明は、Aがシクロプロピルである、本明細書に記載の式（ⅠⅠ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

10

【0102】

特に好ましい実施形態では、本発明は、Aがフェニルである、本明細書に記載の式（ⅠⅠ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0103】

一実施形態では、本発明は、Aがピラジニルである、本明細書に記載の式（ⅠⅠ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0104】

一実施形態では、本発明は、Aがピリジルである、本明細書に記載の式（ⅠⅠ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

20

【0105】

一実施形態では、本発明は、Aがピリミジニルである、本明細書に記載の式（ⅠⅠ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0106】

一実施形態では、本発明は、Bが、トリアゾリル、フェニルおよびピリジルから選択される、本明細書に記載の式（ⅠⅠ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0107】

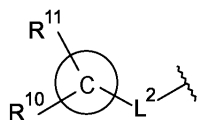
一実施形態では、本発明は、Cが、アゼチジン、シクロプロピル、ピリジル、1,2-ジヒドロピリジン、2-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン、1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、4,5-ジヒドロイソオキサゾール、イミダゾリジン、オキサゾリジン、フェニル、ピロリル、ピロリジニル、ピラゾリルおよびトリアゾリルから選択される、本明細書に記載の式（ⅠⅠ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

30

【0108】

一実施形態では、本発明は、R⁵がC₁-C₆-アルコキシおよび基

【化 7 1】



40

から選択される、本明細書に記載の式（ⅠⅠ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0109】

一実施形態では、本発明は、R⁶が、水素、ハロゲンおよびC₁-C₆-アルキルから選択される、本明細書に記載の式（ⅠⅠ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0110】

一実施形態では、本発明は、R⁷が、水素およびハロゲンから選択される、本明細書に

50

記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0111】

一実施形態では、本発明は、 R^{10} が、水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、 C_1-C_6 -アルキル- SO_2 -、 NH_2SO_2 -およびハロ- C_1-C_6 -アルキルから選択される、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0112】

一実施形態では、本発明は、 R^{11} が、水素、ヒドロキシおよびオキソから選択される、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0113】

好ましい実施形態では、本発明は、 L^2 が、共有結合、 CH_2O 、 $NHCH_2$ および CH_2CH_2 から選択される、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0114】

好ましい実施形態では、本発明は、 B が、トリアゾリルおよびフェニルから選択される、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0115】

好ましい実施形態では、本発明は、 B がトリアゾリルである、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0116】

特に好ましい実施形態では、本発明は、 B がフェニルである、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0117】

好ましい実施形態では、本発明は、 C が、イミダゾリジン、トリアゾリル、ピロリル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピリジル、1, 2-ジヒドロピリジンおよびオキサゾリジンから選択される、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0118】

好ましい実施形態では、本発明は、 R^1 がハロゲンであるか、または1個の C_1-C_6 -アルキル- SO_2 - NH -置換基で置換された C_3-C_{10} -シクロアルキルである、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0119】

好ましい実施形態では、本発明は、 R^2 がハロゲンである、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0120】

好ましい実施形態では、本発明は、 R^3 が水素である、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

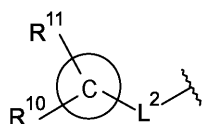
【0121】

好ましい実施形態では、本発明は、 R^4 が水素である、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0122】

好ましい実施形態では、本発明は、 R^5 が、 C_1-C_6 -アルコキシおよび基

【化72】



から選択され、 C 、 L^2 、 R^{10} 、および R^{11} が本明細書に記載のとおりである、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

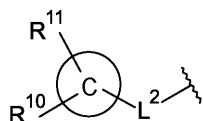
【0123】

好ましい実施形態では、本発明は、 R^5 が C_1-C_6 -アルコキシである、本明細書に記載の式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0124】

特に好ましい実施形態では、本発明は、 R^5 が基

【化73】



10

であり、 C 、 L^2 、 R^{10} および R^{11} が本明細書に記載のとおりである、本明細書に記載の式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0125】

好ましい実施形態では、本発明は、 R^6 が、水素およびハロゲンから選択される、本明細書に記載の式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0126】

好ましい実施形態では、本発明は、 R^7 が、水素およびハロゲンから選択される、本明細書に記載の式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0127】

好ましい実施形態では、本発明は、 R^{10} が、水素、ハロゲン、シアノおよびオキソから選択される、本明細書に記載の式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

20

【0128】

好ましい実施形態では、本発明は、 R^{11} が、水素およびヒドロキシから選択される、本明細書に記載の式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0129】

特に好ましい実施形態では、本発明は、 R^1 が、フルオロであるか、または1個のメチル- SO_2-NH -置換基で置換されたシクロプロピルである、本明細書に記載の式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

30

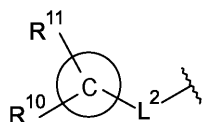
【0130】

特に好ましい実施形態では、本発明は、 R^2 がフルオロまたはクロロである、本明細書に記載の式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0131】

特に好ましい実施形態では、本発明は、 R^5 が、メトキシおよび基

【化74】



40

から選択される、本明細書に記載の式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0132】

特に好ましい実施形態では、本発明は、 R^6 が、水素およびフルオロから選択される、本明細書に記載の式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0133】

特に好ましい実施形態では、本発明は、 R^7 が、水素およびクロロから選択される、本明細書に記載の式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0134】

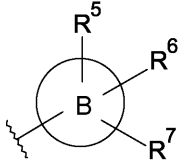
50

特に好ましい実施形態では、本発明は、 R^{10} が、水素、クロロ、シアノおよびオキソから選択される、本明細書に記載の式 (II) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0135】

特に好ましい実施形態では、本発明は、

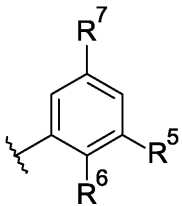
【化75】



10

が

【化76】



20

であり、 R^5 、 R^6 、および R^7 が本明細書に記載のとおりである、本明細書に記載の式 (II) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0136】

一実施形態では、本明細書による式 (II) の化合物は、

Aがフェニルであり、

R^1 がハロゲンであり、

R^2 、 R^3 および R^4 がそれぞれ水素である、式 (IIa) もしくは (IIb) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。

【0137】

一実施形態では、本明細書による式 (II) の化合物は、

Bがフェニルであり、

R^5 が C_1-C_6 -アルコキシであり、

R^6 がハロゲンであり、

R^7 が水素である、式 (IIa) もしくは (IIb) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。

【0138】

一実施形態では、本明細書による式 (II) の化合物は、

Aがフェニルであり、

R^1 がクロロであり、

R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ水素である、式 (IIa) もしくは (IIb) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。

【0139】

一実施形態では、本明細書による式 (II) の化合物は、

Bがフェニルであり、

R^5 がメトキシであり、

R^6 がクロロであり、

R^7 が水素である、式 (IIa) もしくは (IIb) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。

【0140】

50

一実施形態では、本明細書による式 (I I) の化合物は、

A がフェニルであり、

B がフェニルであり、

R¹ がハロゲンであり、

R²、R³ および R⁴ がそれぞれ水素であり、

R⁵ が C₁ - C₆ - アルコキシであり、

R⁶ がハロゲンであり、

R⁷ が水素である、式 (I I a) もしくは (I I b) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。

【0141】

10

一実施形態では、本明細書による式 (I I) の化合物は、

A がフェニルであり、

B がフェニルであり、

R¹ がクロロであり、

R²、R³ および R⁴ がそれぞれ水素であり、

R⁵ がメトキシであり、

R⁶ がクロロであり、

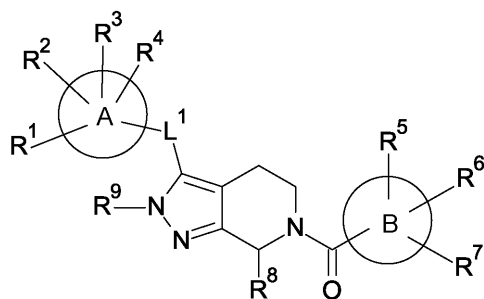
R⁷ が水素である、式 (I I a) もしくは (I I b) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。

【0142】

20

第1の態様では、本発明は、

【化77】



(I)

30

(式中、

L¹ が、共有結合、NHCH₂、および CH₂NH から選択され、

L² が、共有結合、CH₂O、OCH₂、CH₂、CH₂CH₂、CF₂CH₂、および CH₂CF₂ から選択され、

A がオキサゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、シクロプロピル、フェニル、ピラジニル、ピリジル、およびピリミジニルから選択され、

B が 2H-トリアゾール-4-イル、イミダゾリル、1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル、フェニルおよびピリジルから選択され、

40

C がアゼチジン、シクロプロピル、ピペリジン、ピペラジン、ピリジル、ピラジン、ピリミジン、1,2-ジヒドロピリジン、2-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン、1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、4,5-ジヒドロイソオキサゾール、イミダゾリジン、オキサゾリジン、フェニル、ピロリル、ピロリジニル、ピラゾリル、トリアゾール-1-イル、1H-トリアゾール-4-イルおよび 1H-1,2,4-トリアゾール-3-イルから選択され、

R¹ が、ハロゲン、ヒドロキシ、カルバモイル-C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルキル、ハロ-C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルコキシ、C₃-C₁₀-シクロアルキル、NH₂SO₂-、C₁-C₆-アルキル-SO₂-、C₁-C₆-アルキル-SO₂-C₁-C₆-アルキル、(C₁-C₆-アルキル)₂

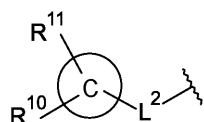
50

—PO—C₁—C₆—アルキル—、C₁—C₆—アルキル—スルホンイミドイル—C₁—C₆—アルキル—、ハロ—C₁—C₆—アルキル—スルホンイミドイル—C₁—C₆—アルキル—、C₁—C₆—アルキル—NH—SO₂—C₁—C₆—アルキル—、およびC₁—C₆—アルキル—SO₂—NH—C₁—C₆—アルキル—から選択され、当該C₃—C₁₀—シクロアルキルが、カルバモイル、C₁—C₆—アルキル—SO₂—、およびC₁—C₆—アルキル—SO₂—NH—から選択される1個の置換基で置換されており、

R²、R³およびR⁴が、それぞれ独立して、水素、ハロゲンおよびシアノから選択され、

R⁵が、C₁—C₆—アルコキシおよび基

【化78】



から選択され、

R⁶が、水素、ハロゲン、およびC₁—C₆—アルキルから選択され、

R⁷が、水素およびハロゲンから選択され、

R⁸が、C₁—C₆—アルキル、ハロ—C₁—C₆—アルキル、ヒドロキシ—C₁—C₆—アルキル、C₃—C₁₀—シクロアルキル、およびハロ—C₃—C₁₀—シクロアルキルから選択され、

R⁹が、C₁—C₆—アルキル、ハロ—C₁—C₆—アルキル、ヒドロキシ—C₁—C₆—アルキル、C₃—C₁₀—シクロアルキル、およびハロ—C₃—C₁₀—シクロアルキルから選択され、

R¹⁰が、水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、C₁—C₆—アルキル、C₁—C₆—アルキル—SO₂—、NH₂SO₂—、およびハロ—C₁—C₆—アルキルから選択され、

R¹¹が、水素、ヒドロキシ、オキソおよびC₁—C₆—アルキルから選択される、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0143】

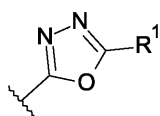
好ましい実施形態では、本発明は、L¹は共有結合である、本明細書に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0144】

一実施形態では、Aが

(i)

【化79】



であり、R¹がハロ—C₁—C₆—アルキルであり、または

(ii) シクロプロピルであり、R¹がハロ—C₁—C₆—アルキルであり、R²、R³およびR⁴が全て水素であり、または

(iii) フェニルであり、R¹が、ハロゲン、カルバモイル—C₁—C₆—アルキル、C₃—C₁₀—シクロアルキル、C₁—C₆—アルコキシ—C₁—C₆—アルコキシ、NH₂SO₂—、C₁—C₆—アルキル—SO₂—C₁—C₆—アルキル—、C₁—C₆—アルキル—NH—SO₂—C₁—C₆—アルキル—、およびC₁—C₆—アルキル—SO₂—NH—C₁—C₆—アルキル—から選択され、当該C₃—C₁₀—シクロアルキルが、カルバモイル、C₁—C₆—アルキル—SO₂—、およびC₁—C₆—アルキル—SO

$2-NH-$ から選択される1個の置換基で置換されており、 R^2 がハロゲンであり、 R^3 および R^4 がいずれも水素であり、または

(iv) ピラジニルであり、 R^1 がハロ-C₁-C₆-アルキルであり、 R^2 および R^3 がいずれも水素であり、 R^4 が存在せず、または

(v) ピリジニルであり、 R^1 が、ヒドロキシ、カルバモイル-C₁-C₆-アルキル、およびC₁-C₆-アルキル-SO₂-から選択され、 R^2 、 R^3 および R^4 が全て水素であり、または

(vi) ピリミジニルであり、 R^1 がハロ-C₁-C₆-アルキルであり、 R^2 および R^3 がいずれも水素であり、 R^4 が存在しない、本明細書に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

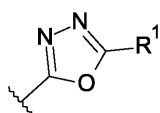
10

【0145】

一実施形態では、Aが

(i)

【化80】



であり、 R^1 がハロ-C₁-C₆-アルキルであり、または

20

(ii) フェニルであり、 R^1 が、カルバモイル-C₁-C₆-アルキル、C₃-C₁₀-シクロアルキル、C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルコキシ、NH₂SO₂-、C₁-C₆-アルキル-SO₂-C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-アルキル-NH-SO₂-C₁-C₆-アルキル-、およびC₁-C₆-アルキル-SO₂-NH-C₁-C₆-アルキル-から選択され、当該C₃-C₁₀-シクロアルキルが、カルバモイル、C₁-C₆-アルキル-SO₂-、およびC₁-C₆-アルキル-SO₂-NH-から選択される1個の置換基で置換されており、 R^2 がハロゲンであり、 R^3 および R^4 がいずれも水素であり、または

(iii) ピラジニルであり、 R^1 がハロ-C₁-C₆-アルキルであり、 R^2 および R^3 がいずれも水素であり、 R^4 が存在せず、または

30

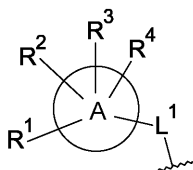
(iv) ピリジニルであり、 R^1 が、ヒドロキシ、カルバモイル-C₁-C₆-アルキル、およびC₁-C₆-アルキル-SO₂-から選択され、 R^2 、 R^3 および R^4 が全て水素であり、または

(v) ピリミジニルであり、 R^1 がハロ-C₁-C₆-アルキルであり、 R^2 および R^3 がいずれも水素であり、 R^4 が存在しない、本明細書に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0146】

一実施形態では、本発明は、基

【化81】

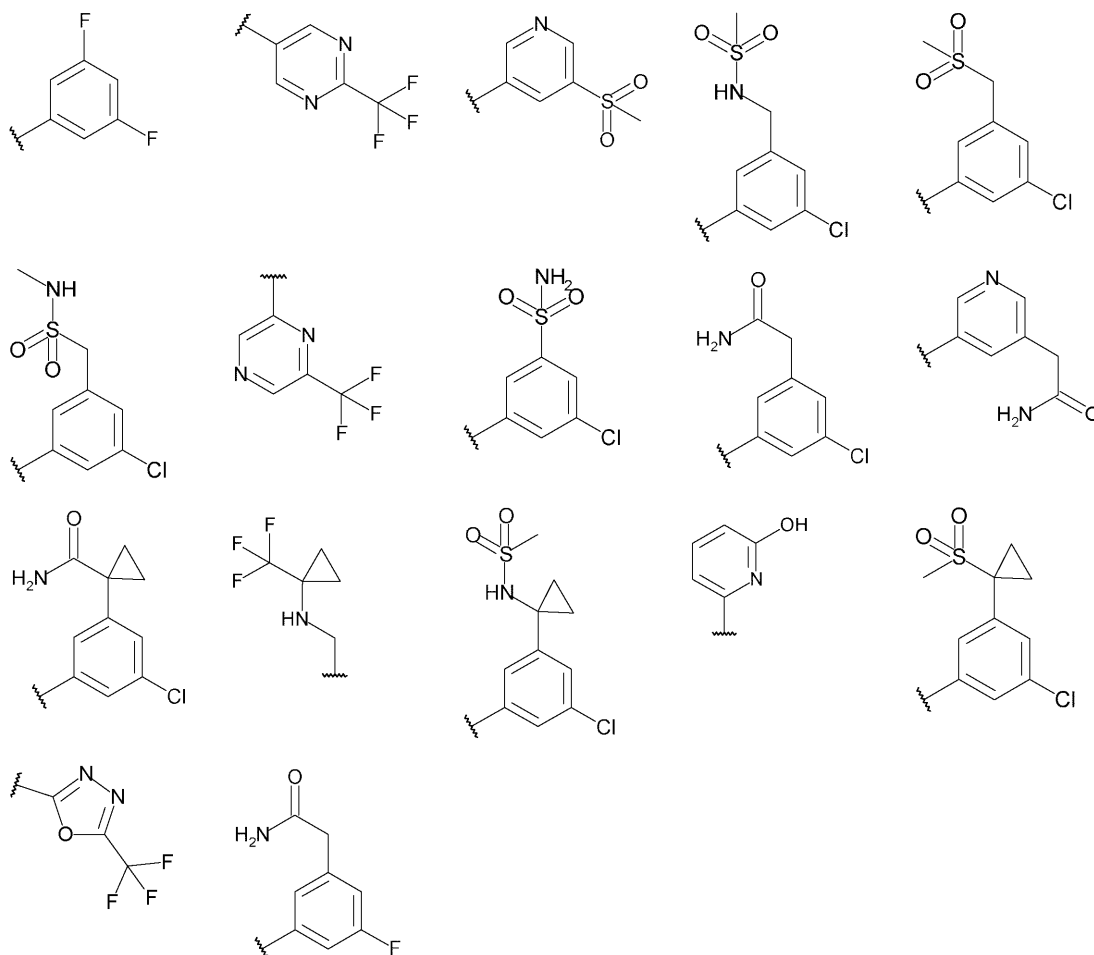


40

が、以下から選択される本明細書に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

50

【化 8 2】



10

20

30

【0147】

好ましい実施形態では、本発明は、
 Aがフェニルであり、
 R^1 および R^2 がいずれもハロゲンであり、
 R^3 および R^4 がいずれも水素である、本明細書に記載の式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0148】

特に好ましい実施形態では、本発明は、
 Aがフェニルであり、
 R^1 および R^2 がいずれもフルオロであり、
 R^3 および R^4 がいずれも水素である、本明細書に記載の式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

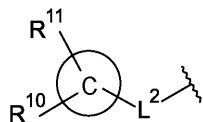
40

【0149】

一実施形態では、本発明は、
 Bが1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、フェニル、およびピリジルから選択され、
 Cがアゼチジン、シクロプロピル、ピリジル、1, 2-ジヒドロピリジン、2-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン、4, 5-ジヒドロイソオキサゾール、イミダゾリジン、オキサゾリジン、フェニル、ピロリル、ピロリジニル、トリアゾール-1-イルおよび1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルから選択され、
 L^2 が、共有結合、 CH_2O 、 CH_2 、および CH_2CH_2 から選択され、
 R^5 が、 C_1-C_6 -アルコキシおよび基

50

【化 8 3】



から選択され、

R⁶ が、水素、ハロゲン、および C₁ - C₆ - アルキルから選択され、

R⁷ が、水素およびハロゲンから選択され、

R¹⁰ が、水素、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、C₁ - C₆ - アルキル - S
O₂ -、NH₂SO₂ -、およびハロ - C₁ - C₆ - アルキルから選択され、

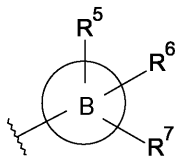
R¹¹ が、水素、ヒドロキシおよびオキソから選択される、本明細書に記載の式 (I)
の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

10

【0150】

一実施形態では、本発明は、基

【化 8 4】



20

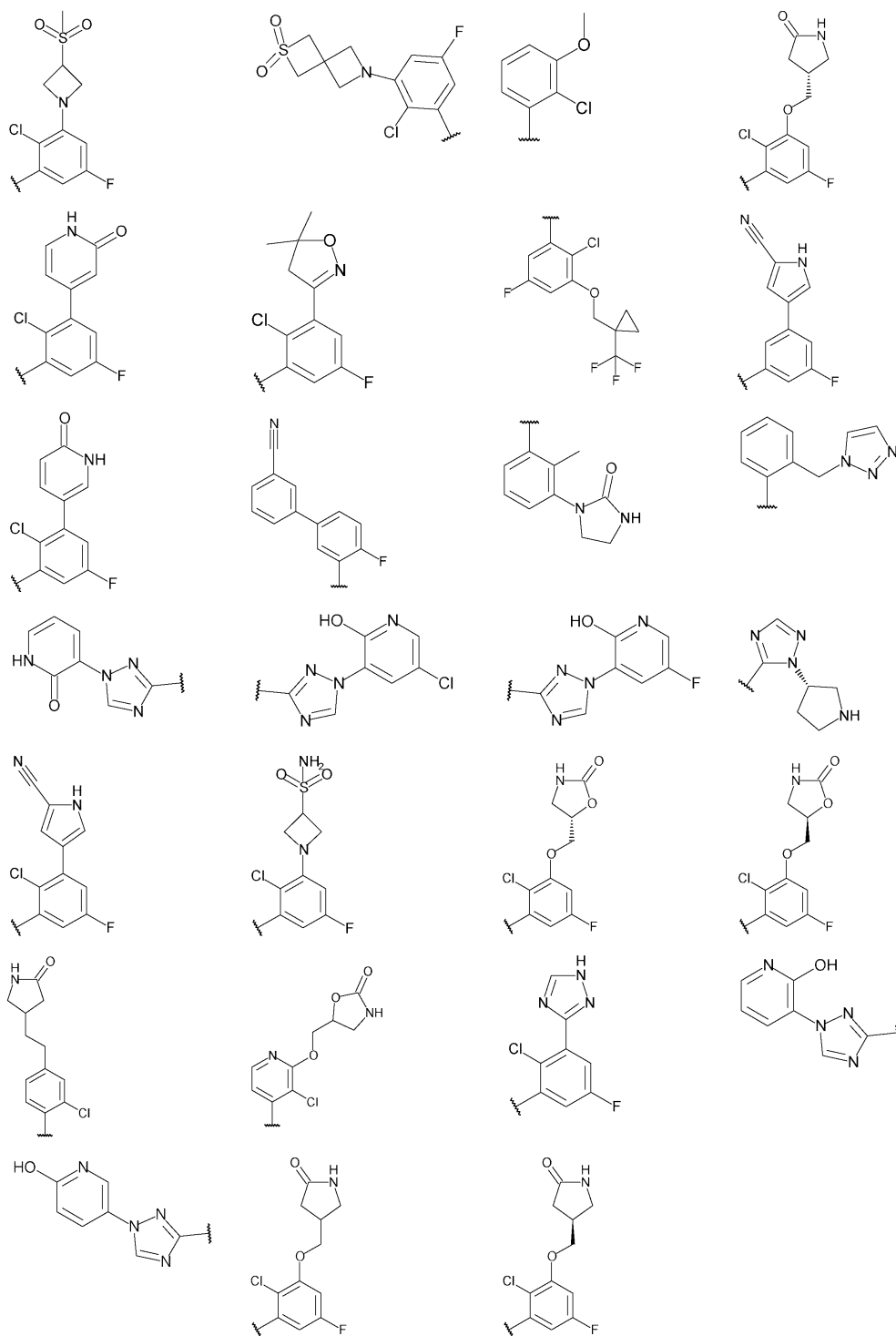
が、以下から選択される本明細書に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

30

40

50

【化 8 5】



10

20

30

40

【0151】

好ましい実施形態では、本発明は、

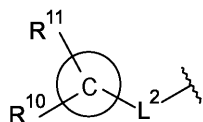
B が 1 H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルおよびフェニルから選択され、

C がピリジル、1, 2-ジヒドロピリジン、およびオキサゾリジンから選択され、

L² が、共有結合および CH₂O- から選択され、

R⁵ が、C₁-C₆-アルコキシおよび基

【化 8 6】



から選択され、

R⁶ が、水素およびハロゲンから選択され、

R⁷ が、水素およびハロゲンから選択され、

R¹⁰ が、水素、ハロゲンおよびオキソから選択され、

10

R¹¹ が、水素およびヒドロキシから選択される、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0152】

特に好ましい実施形態では、本発明は、

B が 1 H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルおよびフェニルから選択され、

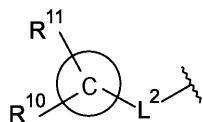
C がピリジル、1, 2-ジヒドロピリジン、およびオキサゾリジンから選択され、

L² が、共有結合および CH₂O- から選択され、

R⁵ が、C₁-C₆-アルコキシおよび基

【化 8 7】

20



から選択され、

R⁶ が、水素およびフルオロから選択され、

R⁷ が、水素およびクロロから選択され、

R¹⁰ が、水素、クロロおよびオキソから選択され、

R¹¹ が、水素およびヒドロキシから選択される、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

30

【0153】

好ましい実施形態では、本発明は、R⁸ が C₁-C₆-アルキルである、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0154】

特に好ましい実施形態では、本発明は、R⁸ がメチルである、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0155】

好ましい実施形態では、本発明は、R⁹ が C₁-C₆-アルキルである、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0156】

40

特に好ましい実施形態では、本発明は、R⁹ がメチルである、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0157】

一実施形態では、本発明は、以下から選択される、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

4-[[2-クロロ-3-[3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロ-フェノキシ]メチル]ピロリジン-2-オン；

5-[2-クロロ-3-[(7S)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボニル

50

] - 5 - フルオロフェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;

5 - [[2 - クロロ - 3 - [3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 , 7 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - カルボニル] - 5 - フルオロ - フェノキシ] メチル] オキサゾリジン - 2 - オン ;

4 - [3 - [(7 S) - 3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 , 7 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - カルボニル] - 5 - フルオロフェニル] - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル ;

4 - [2 - クロロ - 3 - [(7 S) - 3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 , 7 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - カルボニル] - 5 - フルオロフェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;

N - [1 - [3 - クロロ - 5 - [6 - [2 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - (6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - イル) ベンゾイル] - 2 , 7 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] フェニル] シクロプロピル] メタンスルホンアミド ;

4 - [2 - クロロ - 3 - [(7 S) - 3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 , 7 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - カルボニル] - 5 - フルオロフェニル] - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル ;

3 - クロロ - 5 - [6 - [2 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - (6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 3 - イル) ベンゾイル] - 2 , 7 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;

4 - [2 - クロロ - 3 - [(7 S) - 2 , 7 - ジメチル - 3 - [6 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル] - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - カルボニル] - 5 - フルオロ - フェニル] - 1 H - ピロール - 2 - カルボニトリル ;

N - [[3 - クロロ - 5 - [(7 S) - 6 - (2 - クロロ - 3 - メトキシーベンゾイル) - 2 , 7 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] フェニル] メチル] メタンスルホンアミド ;

N - [1 - [3 - クロロ - 5 - [(7 S) - 6 - (2 - クロロ - 3 - メトキシーベンゾイル) - 2 , 7 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] フェニル] シクロプロピル] メタンスルホンアミド ;

5 - [[3 - クロロ - 4 - [(7 S) - 3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 , 7 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - カルボニル] - 2 - ピリジル] オキシメチル] オキサゾリジン - 2 - オン ;

[2 - クロロ - 3 - (2 , 2 - ジオキソ - 2 λ⁶ - チア - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) - 5 - フルオロフェニル] - [(7 S) - 3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 , 7 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イル] メタノン ;

[2 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - (3 - メチルスルホニルアゼチジン - 1 - イル) フェニル] - [(7 S) - 3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 , 7 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イル] メタノン ;

3 - クロロ - 5 - [(7 S) - 6 - (2 - クロロ - 3 - メトキシーベンゾイル) - 2 , 7 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;

2 - [3 - クロロ - 5 - [(7 S) - 6 - (2 - クロロ - 3 - メトキシーベンゾイル) - 2 , 7 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] フェニル] アセトアミド ;

[2 - クロロ - 3 - (2 , 2 - ジオキソ - 2 λ⁶ - チア - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) - 5 - フルオロフェニル] - [3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 , 7 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イル] メタノン ;

10

20

30

40

50

5 - [[3 - クロロ - 4 - [3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - カルボニル] - 2 - ピリジル] オキシメチル] オキサゾリジン - 2 - オン;

(2 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) - [(7 S) - 3 - [3 - クロロ - 5 - (1 - メチルスルホニルシクロプロピル) フェニル] - 2, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イル] メタノン;

1 - [3 - クロロ - 5 - [(7 S) - 6 - (2 - クロロ - 3 - メトキシ - ベンゾイル) - 2, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - イル] フェニル] - N - メチル - メタンスルホンアミド;

[2 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - (3 - メチルスルホニルアゼチジン - 1 - イル) フェニル] - [3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イル] メタノン;

3 - クロロ - 5 - [6 - [2 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ベンゾイル] - 2, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド;

(2 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) - [(7 S) - 3 - [3 - クロロ - 5 - (メチルスルホニルメチル) フェニル] - 2, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イル] メタノン;

3 - [3 - [3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - カルボニル] - 4 - フルオロフェニル] ベンゾニトリル;

[2 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - [[1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ] フェニル] - [3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イル] メタノン;

4 - [2 - [3 - クロロ - 4 - [(7 S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - カルボニル] フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - オン;

1 - [3 - クロロ - 5 - [(7 S) - 6 - (2 - クロロ - 3 - メトキシ - ベンゾイル) - 2, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - イル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド;

[1 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピリジル) - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル] - [(7 S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イル] メタノン;

N - [1 - [3 - クロロ - 5 - [6 - [2 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - (2 - オキソ - 1 H - ピリジン - 4 - イル) ベンゾイル] - 2, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - イル] フェニル] シクロプロピル] メタンスルホンアミド;

5 - [2 - クロロ - 3 - [3 - [3 - クロロ - 5 - (1 - メチルスルホニルシクロプロピル) フェニル] - 2, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - c]] ピリジン - 6 - カルボニル] - 5 - フルオロ - フェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン;

[(7 S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イル] - [1 - (5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピリジル) - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル] メタノン;

2 - [3 - クロロ - 5 - [(7 R) - 6 - (2 - クロロ - 3 - メトキシ - ベンゾイル) - 2, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - イル] フェニル] アセトアミド;

[(7 S) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2, 7 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - イル] - [1 - (6 - ヒドロキシ - 3 - ピリジル) - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル] メタノン;

10

20

30

40

50

5 - [2-クロロ-3-[(7R)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロフェニル]-1H-ピリジン-2-オン;

(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-[(7S)-2,7-ジメチル-3-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン;

2 - [3-[(7S)-6-(2-クロロ-3-メトキシベンゾイル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]-5-フルオロフェニル]アセトアミド;

[(7S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]-[1-(2-ヒドロキシ-3-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノン;

4 - [2-[3-クロロ-4-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]フェニル]エチル]ピロリジン-2-オン;

1 - [2-クロロ-3-[2,7-ジメチル-3-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロフェニル]アゼチジン-3-スルホンアミド;

(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-[(7S)-2,7-ジメチル-3-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン;

3-クロロ-5-[(7S)-2,7-ジメチル-6-[1-(2-オキソ-1H-ピリジン-3-イル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニル]-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド;

[2-クロロ-3-(5,5-ジメチル-4H-イソオキサゾール-3-イル)-5-フルオロフェニル]-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン;

(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-[(7S)-2,7-ジメチル-3-[5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン;

(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-[(7S)-2,7-ジメチル-3-[1-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アミノ]メチル]-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン;

3-クロロ-5-[(7R)-2,7-ジメチル-6-[1-(2-オキソ-1H-ピリジン-3-イル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニル]-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド;

(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-[(7S)-3-(6-ヒドロキシ-2-ピリジル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン;

[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]-(2-ピロリジン-3-イル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノン; 塩酸塩;

1 - [3-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-2-メチルフェニル]イミダゾリジン-2-オン;

3-クロロ-5-[2,7-ジメチル-6-[1-(2-オキソ-1H-ピリジン-3-イル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニル]-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド;

[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]-[2-(トリアゾール-1-イル)メチ

10

20

30

40

50

ル) フェニル] メタノン;

5 - [[3-クロロ-4-[(7R)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-2-ピリジル] オキシメチル] オキサゾリジン-2-オン;

[2-クロロ-3-(2,2-ジオキソ-2λ⁶-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-フルオロフェニル]-[(7R)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル] メタノン;

N - [[3-クロロ-5-[(7R)-6-(2-クロロ-3-メトキシベンゾイル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル] フェニル] メチル] メタンスルホンアミド;

4 - [2-[3-クロロ-4-[(7R)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル] フェニル] エチル] ピロリジン-2-オン;

[2-クロロ-3-(2,2-ジオキソ-2λ⁶-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-フルオロフェニル]-[(7S)-2,7-ジメチル-3-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル] メタノン;

2 - [5-[(7S)-6-(2-クロロ-3-メトキシベンゾイル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]-3-ピリジル] アセトアミド;

[2-クロロ-3-(2,2-ジオキソ-2λ⁶-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-フルオロフェニル]-[(7R)-2,7-ジメチル-3-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル] メタノン;

5 - [2-クロロ-3-[(7S)-2,7-ジメチル-3-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロフェニル]-1H-ピリジン-2-オン;

3 - [3-[(7S)-2,7-ジメチル-3-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-1H-ピリジン-2-オン;

(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-[(7S)-2,7-ジメチル-3-(5-メチルスルホニル-3-ピリジル)-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル] メタノン;

[(7S)-3-[3-クロロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]- (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン;

1 - [3-クロロ-5-[6-[2-クロロ-5-フルオロ-3-[(5-オキソピロリジン-3-イル)メトキシ]ベンゾイル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド;

1 - [3-クロロ-5-[(7S)-6-[2-クロロ-3-(5-シアノ-1H-ピロール-3-イル)-5-フルオロベンゾイル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド;

1 - [3-クロロ-5-[(7R)-6-[2-クロロ-3-(5-シアノ-1H-ピロール-3-イル)-5-フルオロベンゾイル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド;

5 - [2-クロロ-3-[(7S)-3-[3-クロロ-5-(1-メチルスルホニル

10

20

30

40

50

シクロプロピル) フェニル] - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] - 5-フルオロ-フェニル] - 1 H-ピリジン-2-オン;

5-[2-クロロ-3-[(7R)-3-[3-クロロ-5-(1-メチルスルホニルシクロプロピル) フェニル]-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロ-フェニル]-1 H-ピリジン-2-オン;

1-[3-クロロ-5-[(7S)-6-[2-クロロ-3-(2, 2-ジオキソ-2λ⁶-チア-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル)-5-フルオロ-ベンゾイル]-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3-イル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド;

1-[3-クロロ-5-[(7R)-6-[2-クロロ-3-(2, 2-ジオキソ-2λ⁶-チア-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル)-5-フルオロ-ベンゾイル]-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3-イル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド;

3-[5-クロロ-4-[(7S)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] イミダゾール-1-イル]-1 H-ピリジン-2-オン;

3-[3-[(7S)-3-[3-クロロ-5-(1-メチルスルホニルシクロプロピル) フェニル]-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル]-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-1 H-ピリジン-2-オン;

[(7R)-3-[3-クロロ-5-(2-メトキシエトキシ) フェニル]-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-イル]- (2-クロロ-3-メトキシ-フェニル) メタノン;

N-[[2-クロロ-6-[6-(2-クロロ-3-メトキシ-ベンゾイル)-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3-イル]-4-ピリジル] メチル] メタンスルホンアミド;

(2-クロロ-3-メトキシ-フェニル)-[(7S)-2, 7-ジメチル-3-[2-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル]-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-イル] メタノン;

4-[2-クロロ-5-フルオロ-3-[(7S)-3-[3-フルオロ-5-[[メチル (ジオキソ)-λ⁶-ホスファニル] メチル] フェニル]-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] フェニル]-1 H-ピロール-2-カルボニトリル;

4-[2-クロロ-5-フルオロ-3-[(7R)-3-[3-フルオロ-5-[[メチル (ジオキソ)-λ⁶-ホスファニル] メチル] フェニル]-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] フェニル]-1 H-ピロール-2-カルボニトリル;

N-[1-[3-クロロ-5-[6-[2-クロロ-3-(5-シアノ-1 H-ピロール-3-イル)-5-フルオロ-ベンゾイル]-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3-イル] フェニル] シクロプロピル] メタンスルホンアミド;

N-[1-[3-クロロ-5-[(7S)-6-[2-クロロ-3-(5-シアノ-1 H-ピロール-3-イル)-5-フルオロ-ベンゾイル]-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3-イル] フェニル] シクロプロピル] メタンスルホンアミド;

N-[1-[3-クロロ-5-[(7R)-6-[2-クロロ-3-(5-シアノ-1 H-ピロール-3-イル)-5-フルオロ-ベンゾイル]-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3-イル] フェニル] シクロプロピル]

10

20

30

40

50

ル] メタンスルホンアミド；

N- [1- [3-クロロ-5- [6- [2-クロロ-5-フルオロ-3- [2- (1H-トリアゾール-4-イル) エチル] ベンゾイル] -2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3-イル] フェニル] シクロプロピル] メタンスルホンアミド；

N- [1- [3-クロロ-5- [(7S)-6- [2-クロロ-5-フルオロ-3- [2- (1H-トリアゾール-4-イル) エチル] ベンゾイル] -2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3-イル] フェニル] シクロプロピル] メタンスルホンアミド；

N- [1- [3-クロロ-5- [(7R)-6- [2-クロロ-5-フルオロ-3- [2- (1H-トリアゾール-4-イル) エチル] ベンゾイル] -2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3-イル] フェニル] シクロプロピル] メタンスルホンアミド；

4- [2-クロロ-3- [(7S)-2, 7-ジメチル-3- (2, 3, 4, 5-テトラフルオロフェニル) -5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] -5-フルオロフェニル] -1H-ピロール-2-カルボニトリル；

N- [1- [3-クロロ-5- [(7S)-6- [1- (5-クロロ-2-ヒドロキシ-3-ピリジル) -1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボニル] -2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3-イル] フェニル] シクロプロピル] メタンスルホンアミド；

4- [2-クロロ-3- [(7S)-2, 7-ジメチル-3- (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) -5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] -5-フルオロフェニル] -1H-ピロール-2-カルボニトリル；

4- [2-クロロ-3- [(7R)-2, 7-ジメチル-3- (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) -5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] -5-フルオロフェニル] -1H-ピロール-2-カルボニトリル；

N- [1- [3-クロロ-5- [(7S)-6- [2, 5-ジフルオロ-3- (1H-ピラゾール-4-イル) ベンゾイル] -2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3-イル] フェニル] シクロプロピル] メタンスルホンアミド；

[(7S)-3- [3-クロロ-5- (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル) フェニル] -2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-イル] - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) メタノン；

3- [3- [(7R)-2, 7-ジメチル-3- [6- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] -5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -1H-ピリジン-2-オン；

3-クロロ-5- [2-クロロ-3- [3- (3, 5-ジフルオロフェニル) -2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] -5-フルオロフェニル] -3H-ピリジン-2-オン；

3-クロロ-5- [2-クロロ-3- [(7S)-3- (3, 5-ジフルオロフェニル) -2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] -5-フルオロフェニル] -3H-ピリジン-2-オン；

3-クロロ-5- [2-クロロ-3- [(7R)-3- (3, 5-ジフルオロフェニル) -2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] -5-フルオロフェニル] -3H-ピリジン-2-オン；

[1- (5-クロロ-2-ヒドロキシ-3-ピリジル) -1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] - [(7S)-3- (3, 5-ジフルオロフェニル) -2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-イル] メタノン；

[1- (5-クロロ-2-ヒドロキシ-3-ピリジル) -1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] - [(7R)-3- (3, 5-ジフルオロフェニル) -2, 7-ジメチル-5

10

20

30

40

50

， 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-イル] メタノン；

[2-クロロ-5-フルオロ-3-[2-(1H-ピラゾール-4-イル) エチル] フェニル] - [(7S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-イル] メタノン；

[2-クロロ-5-フルオロ-3-[2-(1H-ピラゾール-4-イル) エチル] フェニル] - [(7R) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-イル] メタノン；

[2-クロロ-5-フルオロ-3-[2-(1H-トリアゾール-4-イル) エチル] フェニル] - [(7S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-イル] メタノン；

[2-クロロ-5-フルオロ-3-[2-(1H-トリアゾール-4-イル) エチル] フェニル] - [(7R) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-イル] メタノン；

4-[[2-クロロ-3-[3-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] - 5-フルオロフェニル] メチルアミノ] ピロリジン-2-オン；塩酸塩；

5-[[2, 5-ジクロロ-3-[(7S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] フェノキシ] メチル] オキサゾリジン-2-オン；

(5S) - 5 - [[2, 5-ジクロロ-3-[(7S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] フェノキシ] メチル] オキサゾリジン-2-オン；

(5R) - 5 - [[2, 5-ジクロロ-3-[(7S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] フェノキシ] メチル] オキサゾリジン-2-オン；

4-[[2-クロロ-3-[(7S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] フェノキシ] メチル] ピロリジン-2-オン；

[2-クロロ-3-(1, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル) - 5-フルオロフェニル] - [(7S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-イル] メタノン；
2, 2, 2-トリフルオロ酢酸；

[(7S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-イル] - [1-(2-ヒドロキシ-4-ピリジル) - 1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] メタノン；

(4S) - 4 - [[2-クロロ-3-[(7S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] - 5-フルオロフェノキシ] メチル] イミダゾリジン-2-オン；

(4R) - 4 - [[2-クロロ-3-[(7S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] - 5-フルオロフェノキシ] メチル] イミダゾリジン-2-オン；

(4S) - 4 - [[2-クロロ-3-[(7R) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] - 5-フルオロフェノキシ] メチル] イミダゾリジン-2-オン；

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [(8S) - 3 - (3-クロロフェニル) - 8-メチル-6, 8-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-7-イル] メタノン；および

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [(8S) - 3 - (3-クロロフェニル) - 8-メチル-6, 8-ジヒドロ-5H-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-7-イル] メタノン。

10

20

30

40

50

【0158】

好ましい実施形態では、本発明は、以下から選択される、本明細書に記載の式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

4-[[2-クロロ-3-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロ-フェノキシ]メチル]ピロリジン-2-オン；

5-[2-クロロ-3-[(7S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロフェニル]-1H-ピリジン-2-オン；

5-[[2-クロロ-3-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロ-フェノキシ]メチル]オキサゾリジン-2-オン；

4-[2-クロロ-3-[(7S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロフェニル]-1H-ピリジン-2-オン；

[1-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-3-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-[(7S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン；

[(7S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]-[1-(2-ヒドロキシ-3-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノン；

N-[1-[3-クロロ-5-[(7S)-6-[2-クロロ-3-(5-シアノ-1H-ピロール-3-イル)-5-フルオロ-ベンゾイル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]フェニル]シクロプロピル]メタンスルホンアミド；

[2-クロロ-5-フルオロ-3-[2-(1H-ピラゾール-4-イル)エチル]フェニル]-[(7S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン；

[2-クロロ-5-フルオロ-3-[2-(1H-トリアゾール-4-イル)エチル]フェニル]-[(7R)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン；

4-[[2-クロロ-3-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロフェニル]メチルアミノ]ピロリジン-2-オン；塩酸塩；

(4S)-4-[[2-クロロ-3-[(7S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロ-フェノキシ]メチル]イミダゾリジン-2-オン；および

(4S)-4-[[2-クロロ-3-[(7R)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロ-フェノキシ]メチル]イミダゾリジン-2-オン。

【0159】

特に好ましい実施形態では、本発明は、4-[[2-クロロ-3-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロ-フェノキシ]メチル]ピロリジン-2-オンである、本明細書に記載の式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0160】

特に好ましい実施形態では、本発明は、5-[2-クロロ-3-[(7S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロフェニル]-1H-ピリジン-2-オン；

10

20

30

40

50

3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロフェニル]-1H-ピリジン-2-オンである、本明細書に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0161】

特に好ましい実施形態では、本発明は、5-[[2-クロロ-3-[3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロフェノキシ]メチル]オキサゾリジン-2-オンである、本明細書に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0162】

特に好ましい実施形態では、本発明は、4-[2-クロロ-3-[(7S)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロフェニル]-1H-ピリジン-2-オンである、本明細書に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0163】

特に好ましい実施形態では、本発明は、[1-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-3-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]-[(7S)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-イル]メタノンである、本明細書に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0164】

特に好ましい実施形態では、本発明は、[(7S)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-イル]-[1-(2-ヒドロキシ-3-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メタノンである、本明細書に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0165】

特に好ましい実施形態では、本発明は、N-[1-[3-クロロ-5-[(7S)-6-[2-クロロ-3-(5-シアノ-1H-ピロール-3-イル)-5-フルオロベンゾイル]-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-3-イル]フェニル]シクロプロピル]メタンスルホンアミドである、本明細書に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0166】

特に好ましい実施形態では、本発明は、[2-クロロ-5-フルオロ-3-[2-(1H-ピラゾール-4-イル)エチル]フェニル]-[(7S)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-イル]メタノンである、本明細書に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0167】

特に好ましい実施形態では、本発明は、[2-クロロ-5-フルオロ-3-[2-(1H-トリアゾール-4-イル)エチル]フェニル]-[(7R)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-イル]メタノンである、本明細書に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0168】

特に好ましい実施形態では、本発明は、4-[[2-クロロ-3-[3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロフェニル]メチルアミノ]ピロリジン-2-オンである、本明細書に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩

10

20

30

40

50

を提供する。

【0169】

特に好ましい実施形態では、本発明は、(4S)-4-[[2-クロロ-3-[(7S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロフェノキシ]メチル]イミダゾリジン-2-オンである、本明細書に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0170】

特に好ましい実施形態では、本発明は、(4S)-4-[[2-クロロ-3-[(7R)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロフェノキシ]メチル]イミダゾリジン-2-オンである、本明細書に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

10

【0171】

特定の実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式(I)に係る化合物の薬学的に許容され得る塩を提供する。さらなる特定の実施形態では、本発明は、その遊離形態(すなわち、遊離塩基または遊離酸として)で本明細書に記載される式(I)による化合物を提供する。

【0172】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、その中の1つ以上の原子を、異なる原子質量または質量数を有する原子で置換されることにより同位体標識される。このような同位体標識された(すなわち、放射性標識された)式(I)の化合物は、本開示の範囲内であると考えられる。式(I)の化合物に組み込み得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、およびヨウ素の同位体、それぞれ、例えば²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I、および¹²⁵Iが挙げられるが、これらに限定されない。特定の同位体標識された式(I)の化合物、例えば、放射性同位体を組み込んでいるものは、薬物および/または基質の組織分布研究に有用である。放射性同位体トリチウム、すなわち、³Hおよび炭素-14、すなわち、¹⁴Cは、それらの組込みの容易さおよび即時検出手段を考慮すると、この目的に対して特に有用である。例えば、式(I)の化合物は、所与の同位体の1、2、5、10、25、50、75、90、95、または99%で濃縮し得る。

20

30

【0173】

より重い同位体、例えば重水素、すなわち²H等による置換を行うと代謝安定性がより高くなり、例えば、インビボ半減期が長くなるかまたは必要な投与量が少なくなることであり、ある特定の治療的利点を得ることが可能である。

【0174】

¹¹C、¹⁸F、¹⁵Oおよび¹³N等の陽電子放出同位体による置換は、基質の受容体占有を検査するための陽電子放出断層撮影(PET)研究において有用であり得る。同位体標識された式(I)の化合物は、一般的に、当業者に公知の従来の技法により、または前に用いられた同位体標識されていない試薬の代わりに適切な同位体標識された試薬を使用して、以下に記述される実施例に記載されるものに類似する方法により調製され得る。

40

【0175】

製造方法

本発明の式(II)の化合物の調製は、連続的または収束的な合成経路で実施し得る。本発明の合成は、以下の一般的なスキームで示される。得られる生成物の反応および精製を行うために必要な技能は、当業者に公知である。以下の方法の説明で使用される置換基および指数は、反対の指示がない限り、本明細書に示される意味を有する。

【0176】

50

出発物質、中間体または式 (I) の化合物のうちの1つが、1つ以上の反応工程の反応条件下で安定でないかまたは反応性である1つ以上の官能基を含む場合、適切な保護基 (「Protective Groups in Organic Chemistry」、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts著、第5版、2014、John Wiley & Sons、N. Y. に記載されているような) を、重要な工程の前に、当該技術分野で周知の方法を適用して導入し得る。このような保護基は、文献に記載されている標準的な方法を使用して、合成の後の段階で除去され得る。

【0177】

出発物質または中間体が立体中心を含む場合、式 (II) の化合物は、ジアステレオマーまたはエナンチオマーの混合物として得ることが可能であり、これは当技術分野で周知の方法、例えばキラルHPLC、キラルSFCまたはキラル結晶化によって分離し得る。ラセミ化合物は、例えば、光学的に純粋な酸による結晶化によって、またはキラル吸着剤もしくはキラル溶離液のいずれかを使用する特異的なクロマトグラフ方法により対掌体を分離することによって、ジアステレオマー塩を介してそれらの対掌体に分離され得る。立体中心を含む出発物質および中間体を分離して、ジアステレオマー的／エナンチオマー的に濃縮された出発物質および中間体を得ることも、同様に可能である。そのようなジアステレオマー的／エナンチオマー的に濃縮された出発物質および中間体を式 (II) の化合物の合成に使用すると、典型的には、それぞれのジアステレオマー的／エナンチオマー的に濃縮された式 (II) の化合物が得られる。

10

【0178】

当業者であれば、式 (II) の化合物の合成において、他に望まれない限り、「直交保護基戦略」が適用され、分子中の他の保護基に影響を及ぼすことなく、いくつかの保護基を一度に1つずつ切断することを可能にすることを認識するであろう。直交保護の原理は当技術分野で周知であり、また、文献にも記載されている (例えば、BaranyおよびR. B. Merrifield, J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 7363、H. Waldmannら, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1996, 35, 2056)。

20

【0179】

当業者は、反応の順序が中間体の反応性および性質に応じて変化し得ることを認識するであろう。

30

【0180】

より詳細には、式 (II) の化合物は、以下に示される方法、実施例に示される方法または類似の方法によって製造し得る。個々の反応工程のための適切な反応条件は、当業者に知られている。また、記載された反応に影響を及ぼす文献に記載される反応条件については、例えば、以下を参照されたい。Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 第2版, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999)。溶媒の有無にかかわらず、反応は容易に行い得た。用いた溶媒の性質に関しては、それが反応または関与する試薬に悪影響を及ぼさず、かつそれが試薬を少なくともある程度溶解し得るならば、特に制限はない。記載された反応は広範囲の温度にわたって起こる可能性があり、正確な反応温度は本発明にとって重要ではない。-78℃～還流までの温度範囲で、記載された反応を行うのが好都合である。反応に要する時間もまた、多くの要因、特に反応温度および試薬の性質に依存して、大きく変動し得る。しかしながら、記載された中間体および化合物を得るには、通常、0.5時間～数日の期間で十分である。反応順序はスキームに示された順序に限定されないが、出発物質およびそれらそれぞれの反応性に応じて、反応工程の順序を自由に変更し得る。

40

【0181】

出発物質もしくは中間体が市販されていない場合、またはそれらの合成が文献に記載されていない場合には、類似のアナログについての既存の手順と同様に、または実験の項目

50

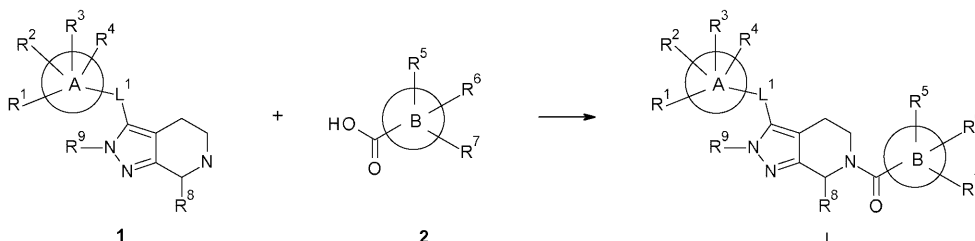
で概説されているように、調製し得る。

【0182】

XがNR⁹であり、YがCである式(I I)の本化合物(以下「式(I)」)は、式1の中間体を、D I P E AまたはT E Aなどの塩基およびH A T UまたはH O B Tなどのカップリング剤の存在下、D M FまたはD M Aなどの極性溶媒中で攪拌して、式2のカルボン酸と反応させることによって調製し得る(スキーム1)。場合により、カルボン酸2を塩化チオニルまたは塩化オキサリルで処理して、対応する塩化アシルを生成し得る。アミン1の存在下でT E Aなどの塩基で処理すると、式Iの化合物も生成する。場合により、R¹が保護基(例えば、R¹=NH₂SO₂-の場合)で保護されている場合、その後の脱保護工程を行い、式Iの化合物も得られた。

10

【化88】



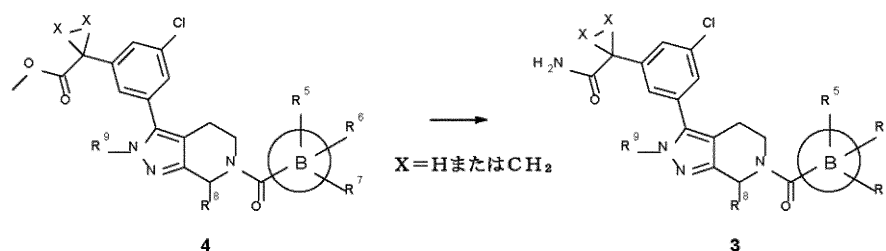
【0183】

20

スキーム1

あるいは、L¹が共有結合であり、Aがフェニル環であり、R¹がカルバモイル-C₁-C₆-アルキルである一般式Iの化合物(本明細書では化合物3として示される)は、エステル4から調製し得る(スキーム2)。エステル4は、アンモニアおよびC D Iなどのカップリング剤で処理し得る。あるいは、エステル4を最初に対応するカルボン酸に鹼化し、次いでアンモニアおよび適切なカップリング剤で処理して化合物3を得ることが可能である。

【化89】



30

【0184】

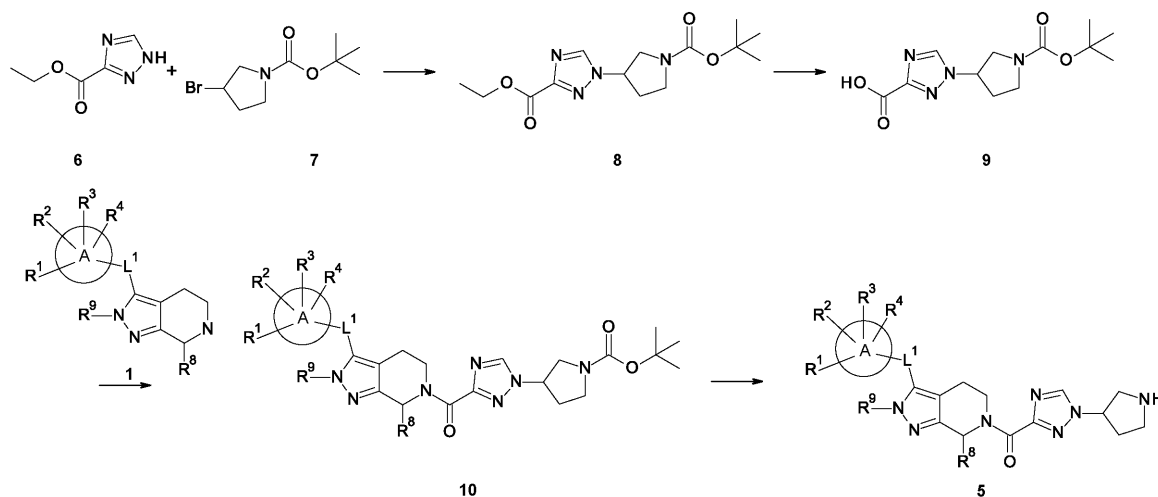
スキーム2

あるいは、環B=1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル、L²=共有結合、およびR¹⁰=ピロリジニルである一般式Iの化合物(本明細書では化合物5として示す)は、スキーム3に示すように調製し得る。塩基の存在下でのトリアゾール6による臭化物7のN-アルキル化によって中間体8(およびここには示されていない対応する位置異性体)が得られる。中間体9は、T H F、M e O Hまたは水(またはそれらの混合物)などの極性溶媒中、N a O HまたはL i O Hなどの塩基を使用して、エステル8のけん化によって生成し得る。中間体10は、D M FまたはD M Aなどの極性プロトン性溶媒中、H A T UまたはH O B Tなどの適切なカップリング試薬、塩基(例えば、T E AまたはD I P E A)を使用して、酸9およびアミン1のアミドカップリングから調製し得る。中間体5は、1,4-ジオキサンまたはD C Mなどの溶媒中、酸性条件下(例えば、H C lまたはT F A)で、中間体10のN-B o c脱保護後に得ることが可能である。

40

50

【化 9 0】



10

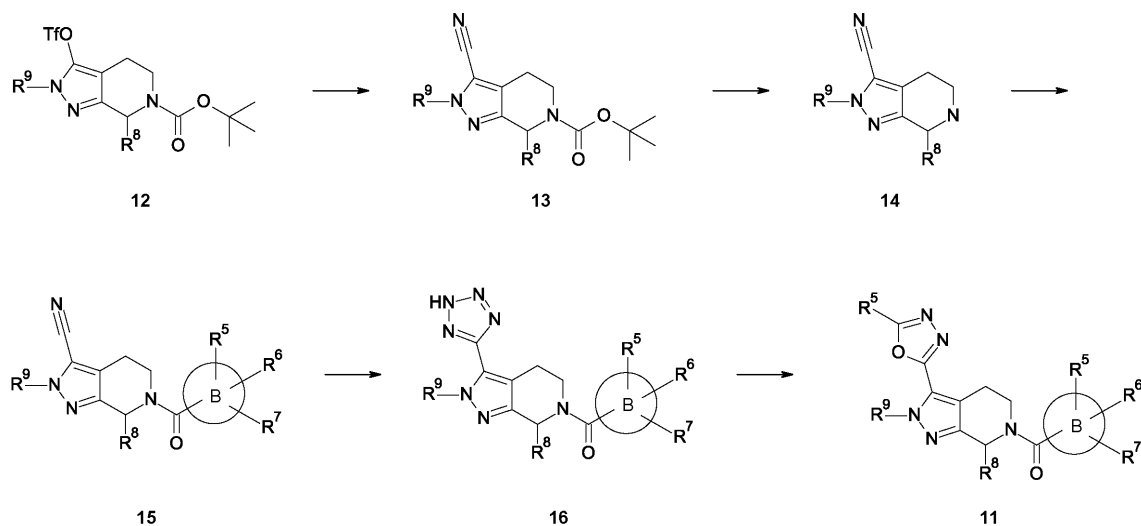
【0185】

スキーム 3

あるいは、 L^1 が共有結合であり、環 A が 1, 3, 4-オキサジアゾリルである一般式 I の化合物（化合物 11 として示される）は、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、シアン化亜鉛、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）および DMF などの標準的な反応条件を使用して、中間体 12 のパラジウム触媒シアノ化によって調製し得る（スキーム 4）。HCl、TFA または PTSA などの酸を用いて得られた中間体 13 を N-Boc 脱保護することで、対応するアミン 14（またはその塩）が得られる。DMF または DMA 中で、HATU または HOBt および TEA または DIPEA を用いた中間体 14 および式 2 の酸をカップリングすることにより中間体 15 が得られる。中間体 15 およびアジ化ナトリウムを [2+3] 環化付加することにより中間体 16 が得られる。化合物 11 は、例えば無水物との中間体 16 の処理により得ることが可能である。

20

【化 9 1】



30

40

【0186】

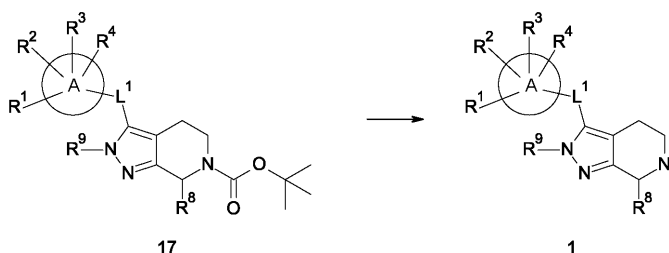
スキーム 4

式 1 の構成要素は、1, 4-ジオキサンまたは DCM などの溶媒中、HCl または TFA などの酸を使用して、N-Boc 脱保護によって中間体 17 から調製し得る（スキーム

50

5)。環A＝ピリジンであり、 $R^1 = -OMe$ の場合、中間体17を100℃で12NHClで処理し、N-Boc保護基の脱保護およびメトキシ上のメチル基の除去のいずれもがもたらされ、ピリドンを用いて中間体1を得ることが可能である。ある例では、保護基を R^1 に導入する必要である可能性がある。これは、N-Boc脱保護工程を行う前に実施し得、脱保護は同時に行われ／脱保護はその後標準的な条件を使用して実施される。スキーム5に記載の化学は、一般式IIaおよびIIbの化合物にも適用し得る。

【化92】



10

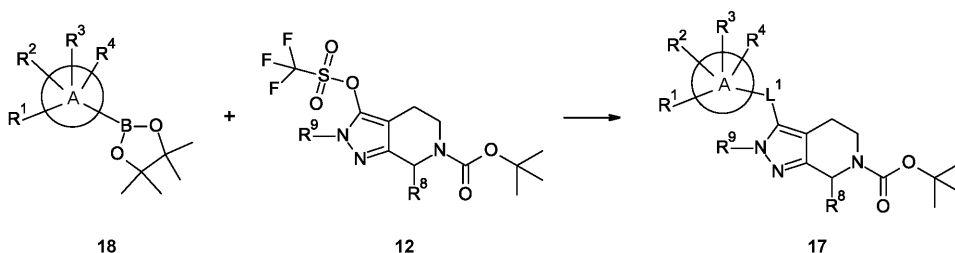
【0187】

スキーム5

中間体17は、ピナコールエステル18（または対応するボロン酸）およびトリフラート12のPd触媒鈴木－宮浦クロスカップリング（例えば、XPhosG3、 K_2CO_3 、1,4-ジオキサン／水または $Pd(PPh_3)_4$ 、 Na_2CO_3 、THF／水）によって調製し得る（スキーム6）。中間体12の調製は、他の箇所に既に記載されていた（Patent nr. WO2020/065613 A1, 2020）。ボロン酸は市販されているか、メタ過ヨウ素酸ナトリウムおよび酢酸アンモニウムで処理した後にピナコールエステル18から調製し得る。いくつかの例では、ボロン酸エステルを中間体12に組み込み得、次いで、これを（het）アリールブロミドと反応させて、中間体17をも得た。他の例では、中間体12上のトリフラートの代わりに臭化物を中間体17の調製に使用した。

20

【化93】



30

【0188】

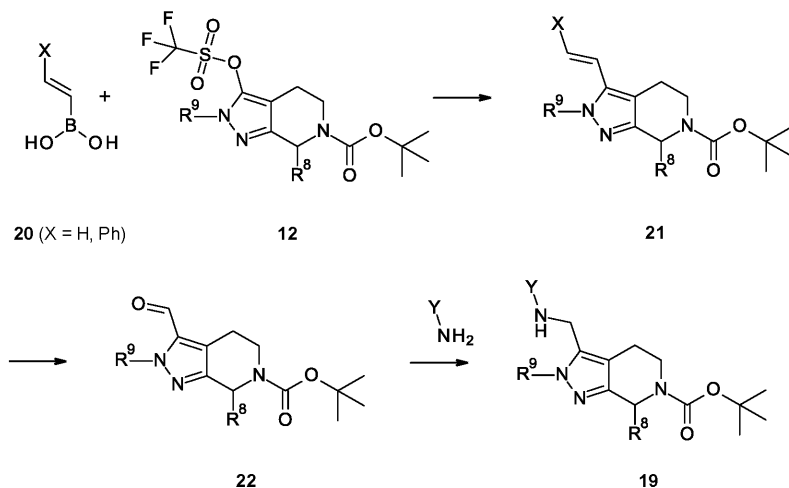
スキーム6

あるいは、Yが $-C_1-C_6-$ （ハロ）－アルキルまたは $-C_3-C_{10}-$ （ハロ）－シクロアルキルである中間体19は、標準的な鈴木－宮浦クロスカップリング条件（例えば、 Na_2CO_3 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、DMF）を用いて、ボロン酸20およびトリフラート12から調製して、アルケン21を得ることが可能である（スキーム7）。1,4-ジオキサン／水中で OsO_4 および $NaOEt$ を使用してアルケン21を酸化的開裂することにより、アルデヒド22が得られる。中間体22および第一級アミンの還元的アミノ化（例えば、DCM中でシアノ水素化ホウ素ナトリウムを使用すること）によって中間体19が得られる。いくつかの例では、中間体12上のトリフラートの代わりに臭化物を中間体21の調製に使用した。

40

50

【化 9 4】



10

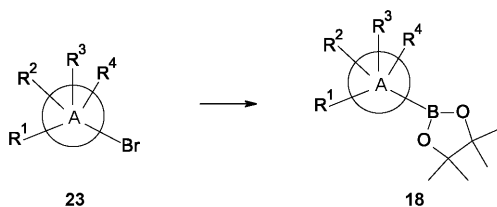
【0189】

スキーム 7

一般式 18 の構成要素は、対応する臭化物 23 から、宮浦のポリル化（例えば、K O A c、ビス（ピナコラト）ジボロン、[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（I I）、1, 4-ジオキサン）によって調製し得る（スキーム 8）。

20

【化 9 5】



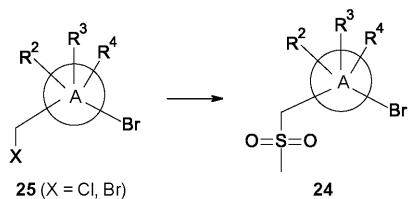
30

【0190】

スキーム 8

中間体 24 は、DMF 中メタンスルフィン酸ナトリウムを使用して、(h e t) 臭化アリールまたは塩化アリール 25 から調製し得る（スキーム 9）。

【化 9 6】



40

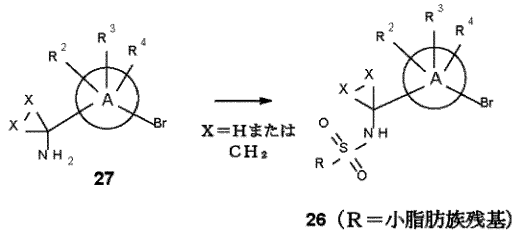
【0191】

スキーム 9

中間体 26 は、T E A および適切なスルホニルクロリドで処理することにより、ベンジルアミン 27 から調製し得る（スキーム 10）。

50

【化 9 7】



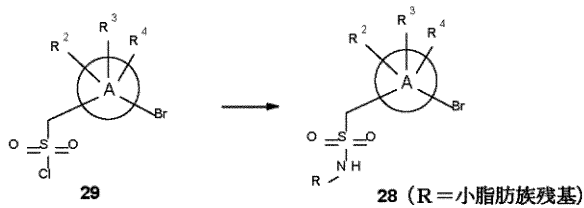
【0192】

10

スキーム 10

中間体 28 は、適切なアミンで処理することにより、対応するスルホニルクロリド 29 から得ることが可能である（スキーム 11）。

【化 9 8】



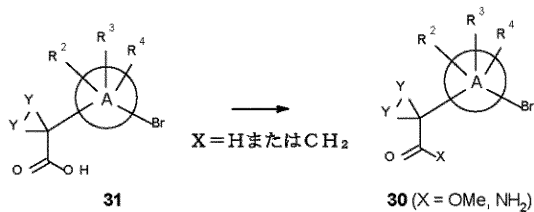
20

【0193】

スキーム 11

あるいは、中間体 30 は、MeOH (X=OMe) またはアンモニア (X=NH₂) 中で、塩化チオニルを使用して、カルボン酸 31 から調製し得る（スキーム 12）。

【化 9 9】



30

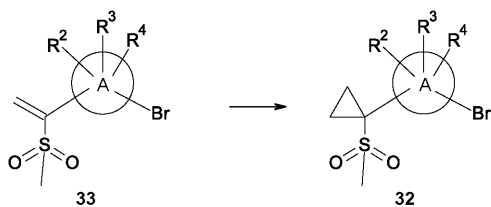
【0194】

スキーム 12

中間体 32 は、メチル（ジフェニル）スルホニウムなどのスルホニウム塩、テトラフルオロホウ酸塩およびナトリウム、ビス（トリメチルシリル）アザニドを使用して、中間体 33 から調製し得る。（スキーム 13）。中間体 33 は、特に、標準的な反応条件を使用して、ハロゲン化物とボロン酸エステルまたはボロン酸との鈴木－宮浦クロスカップリングによって調製し得る。

40

【化 100】



50

スキーム 13

10

Chemical reaction scheme showing the conversion of compound 34 to compound 2. Compound 34 is a benzene ring with substituents R⁵, R⁶, and R⁷, and a side chain -C(=O)OR. Compound 2 is the corresponding carboxylic acid, where the side chain is -C(=O)OH.

スキーム 14

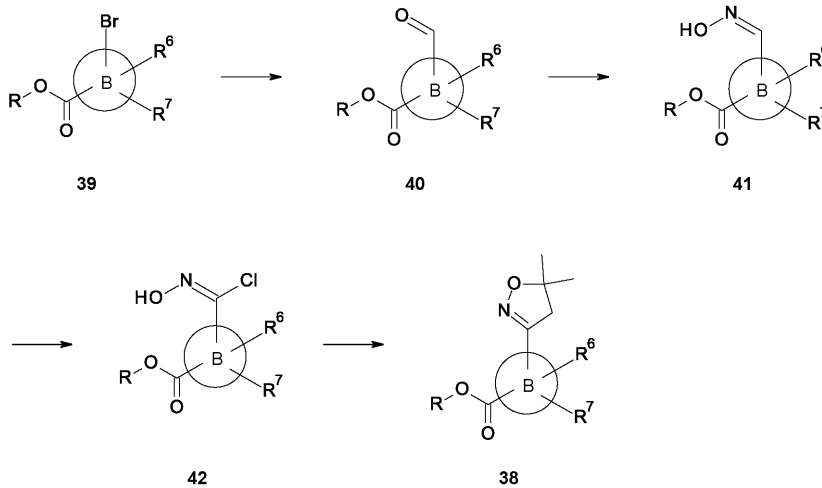
20

30

スキーム 15

40

【化 1 0 3】



10

【0 1 9 8】

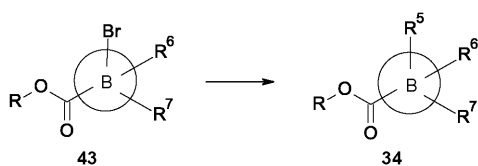
スキーム 1 6

R = Me、Etであり、環 B がフェニルまたはピリジルであり、R⁵はL²が共有結合であると定義され、C がアゼチジン、ピペリジン、ピペラジン、2-チア-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン、または1,6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタンなどの複素環式アミンである中間体 3 4 は、対応する臭化物 4 3 から調製し得る（スキーム 1 7）。これらの第二級アミンの導入は、1,4-ジオキサンなどの溶媒中、遊離塩基または塩（例えば HCl）、Pd₂(dba)₃、炭酸セシウムなどの塩基、キサントホスなどの配位子としてアミンを使用して、標準的な Buchwald-Hartwig クロスカップリングによって実施し得る。ある例では、追加の保護された機能を有するアミンが Buchwald-Hartwig カップリングに使用される場合、クロスカップリング後に追加の脱保護工程が必要であり、本明細書には示されない。あるいは、R = Me または Et であり、環 B がフェニルまたはピリジルなどの（ヘテロアリール）環であり、R⁵がL² = 共有結合で定義され、環 C がピリジル、ピラジン、ピリミジン、1,2-ジヒドロピリジン、フェニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾール-1-イル、1H-トリアゾール-4-イルおよび1H-1,2,4-トリアゾール-3-イルである中間体 3 4 である場合、中間体 4 3 との反応により、対応するビ（ヘテロ）アリール 3 4 が得られる（スキーム 1 7）。中間体 3 4 は、臭化物 4 3 およびボロン酸エステルまたは酸、例えば Pd(PPh₃)₄、炭酸ナトリウムを用いた標準的な鈴木-宮浦クロスカップリングによって調製し得る。ある例では、臭化物を対応するボロン酸エステルまたは酸に変換もし得る。環 C が1H-1,2,4-トリアゾール-3-イルである場合、クロスカップリング後に脱保護工程が必要である。

20

30

【化 1 0 4】



40

【0 1 9 9】

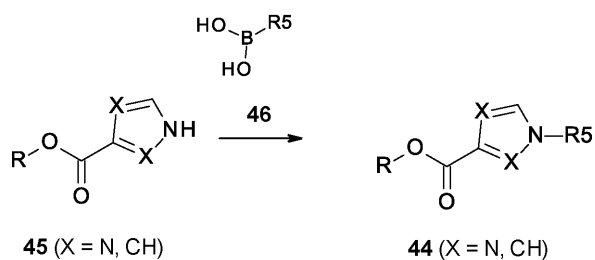
スキーム 1 7

R = Me、Etであり、環 B が2H-トリアゾール-4-イル、イミダゾリル、1H-1,2,4-トリアゾール-3-イルであり、R⁵がL² = 共有結合で定義され、環 C が1,2-ジヒドロピリジンであり、R¹⁰がオキソである中間体 4 4 は、標準条件（例えば、DCM中のCu(OAc)₂、ピリジン）を使用して、中間体 4 5 およびボロン酸 4

50

6のChan-Lamカップリングを介して調製し得る（スキーム18）。

【化105】



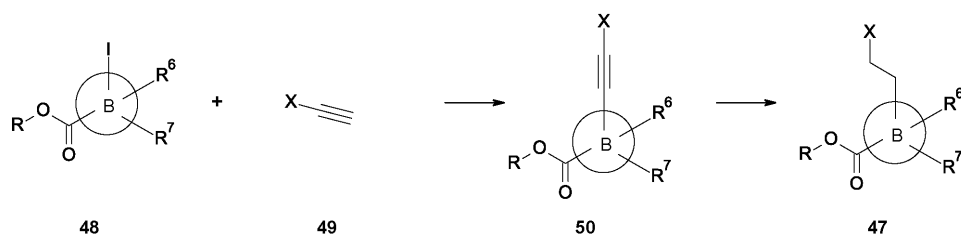
10

【0200】

スキーム18

R = Me または Et であり、X が（ヘテロ）環状または（ヘテロ）芳香族化合物である中間体47は、標準的な反応条件、例えばACN中のPd(PPh₃)₄、CuIおよびTEAを使用して、ヨウ化物48およびアルキン49の菌頭交差カップリングにより中間体50を得、引き続いて水素化によって調製し得る（スキーム19）。

【化106】



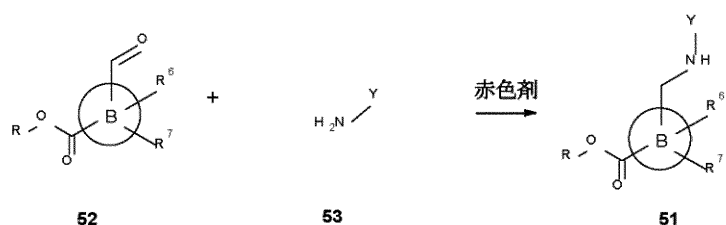
20

【0201】

スキーム19

Y = イミダゾリジン、オキサゾリジン、ピロリジニルである中間体51は、ジクロロメタン中、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤の存在下で、アルデヒド52およびアミン53から調製し得る（スキーム20）。

【化107】



30

【0202】

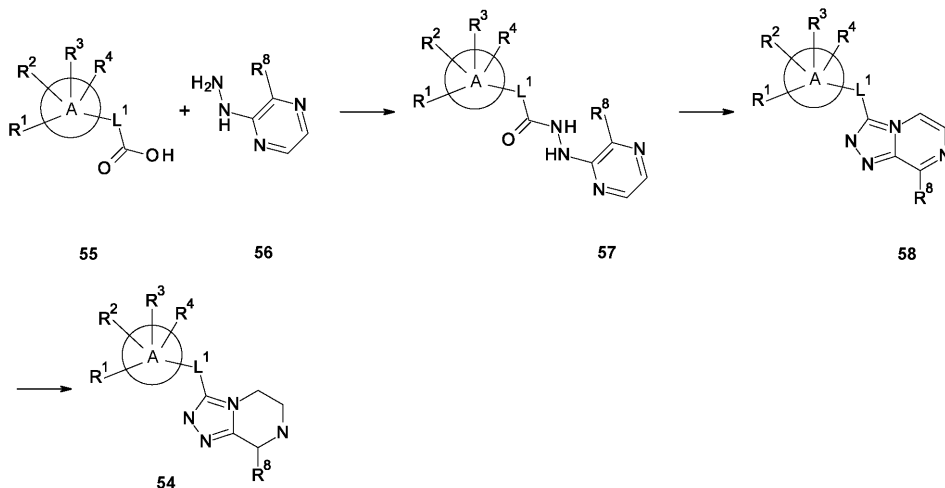
スキーム20

L¹ = 共有結合である中間体54は、ジクロロメタン中、トリメチルアミンまたはDIEPEAなどの塩基およびカップリング剤（例えば、HATU、HOBt）の存在下、カルボン酸55およびヒドラジン56から出発して調製して、中間体57を得て調製し得る（スキーム21）。中間体57を酢酸などの酸で処理し、加熱すると、中間体58が得られる。中間体54は、水素雰囲気下、MeOHなどの極性溶媒中でPt/Cなどの不均一触媒を使用する水素化反応において構成要素58から得ることが可能である。

40

50

【化 108】



10

【0203】

スキーム 21

XがC^{R9}であり、YがNである（以下、「式（IIa）」）か、またはXおよびYがいずれもNである（以下、「式（IIb）」）一般式（II）の化合物は、上記スキーム1～20に概説される式（I）の化合物を製造するための手順と同様に調製し得る。例えば、中間体12のようなトリフラートを臭化物に置換し、一般式IIbの化合物を調製し得る。

20

【0204】

ある例では、式Iの化合物をさらに官能化して、式Iの他の化合物を得ることが可能である。例えば、（ヘテロ）アリールブロミドまたはヨードを有する式Iの化合物は、バックワルドまたは鈴木反応などの金属触媒クロスカップリング条件を使用して、他の基、例えば小アミン、小アルキルでさらに官能化し得る。

【0205】

ある例では、式Iの化合物またはエステルを有する構成要素は、対応するアミドまたはカルボン酸にさらに官能化され得る。同様に、標準的な官能基相互変換技術（例えば、ハロゲン化物の他の基への変換、例えば、小アミン、Buchwaldまたは鈴木反応などの金属触媒クロスカップリング条件を使用した小アルキル、ボロン酸エステルのボロン酸への変換、臭化物のボロン酸エステルへの変換、S_N2反応または還元的アミノ化によるヒドロキシル基またはアミン基のアルキル化、活性化カルボニル誘導体を使用したアシル化、または文献技術を使用した-SO₂Me基の設置）を使用して、市販の断片から構成要素を生成し得る。そのような技術はまた、上記の合成配列の前、後、または内の断片を詳述するために使用され得る。

30

【0206】

ある例では、クロスカップリング反応において求電子剤または求核剤として記載される構成要素（例えば、鈴木クロスカップリング）も、求核剤または求電子剤として作用するように修飾し得る。

40

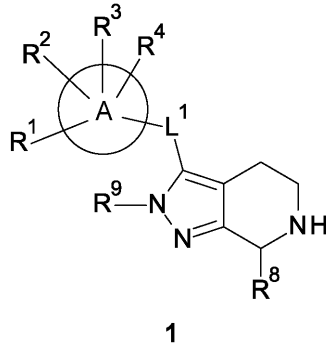
【0207】

一態様では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を製造する方法であって、

（a）アミン1

50

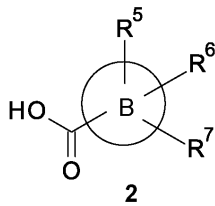
【化 1 0 9】



10

(式中、可変要素は本明細書で定義されるとおりである) を、
カルボン酸 2

【化 1 1 0】



20

(式中、可変要素は本明細書で定義されるとおりである) と、
溶媒中、塩基およびカップリング剤の存在下で反応させて当該式 (I) の化合物を形成する工程、および場合により

(b) 式 (I) の当該化合物を酸と接触させて、その薬学的に許容され得る塩を形成すること、を含む、方法を提供する。

【0 2 0 8】

一実施形態では、当該方法で使用される塩基は、D I P E A および T E A から選択される。

30

【0 2 0 9】

一実施形態では、当該方法で使用される溶媒は、D M F、D M A および C H₃ C N から選択される。

【0 2 1 0】

一実施形態では、当該方法で使用されるカップリング剤は、H A T U および H O B T から選択される。

【0 2 1 1】

一態様では、本発明は、本明細書に記載の方法のいずれか 1 つに従って製造される場合、本明細書に記載の式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0 2 1 2】

40

M A G L 阻害活性

本発明の化合物は、M A G L 阻害剤である。したがって、一態様では、本発明は、哺乳動物において M A G L を阻害するための、本明細書に記載されるような式 (I I) の化合物の使用を提供する。

【0 2 1 3】

さらなる態様では、本発明は、哺乳動物において M A G L を阻害する方法で使用するための本明細書に記載の式 (I I) の化合物を提供する。

【0 2 1 4】

さらなる態様では、本発明は、哺乳動物において M A G L を阻害するための医薬を調製するための、本明細書に記載の式 (I I) の化合物の使用を提供する。

50

【0215】

さらなる態様では、本発明は、哺乳動物においてMAGLを阻害する方法であって、有効量の本明細書中に記載の式(II)の化合物を哺乳動物に投与することを含む方法を提供する。

【0216】

式(II)の化合物を、天然基質2-アラキドノイルグリセロール(2-AG)の加水分解によって生じるアラキドン酸の質量分析を行うことによって酵素活性を測定することによって、MAGL阻害活性についてプロファイリングした。このアッセイを、以下「2-AGアッセイ」と略記する。

【0217】

式(II)の化合物を、天然基質2-アラキドノイルグリセロール(2-AG)の加水分解によって生じるアラキドン酸の質量分析を行うことによって酵素活性を測定することによって、MAGL阻害活性についてプロファイリングした。このアッセイを、以下「2-AGアッセイ」と略記する。2-AGアッセイを、384ウェルポリプロピレンアッセイプレートで行った。化合物希釈物を、ポリプロピレンプレートにおいて、100% DMSO中にて3倍希釈工程で作製して、アッセイにおける最終濃度範囲を12.5 μ M ~ 0.8 pMとした。化合物希釈物を、アッセイ緩衝液(50 mM TRIS、1 mM EDTA、0.01% (v/v) Tween-20、2.5% (v/v) DMSO)中のMAGLタンパク質に添加した。振盪後、プレートを室温で15分間インキュベートした。反応を開始するために、アッセイ緩衝液中の2-アラキドノイルグリセロールを添加した。アッセイにおける最終濃度は、MAGLタンパク質については50 pM、2-アラキドノイルグリセロールについては8 μ Mであった。振盪し、室温で30分間インキュベートした後、4 μ Mのd8-アラキドン酸を含有する2アッセイ体積のアセトニトリルを添加することによって反応を停止させた。形成されたアラキドン酸の量を、トリプル四重極質量分析計に連結されたオンラインSPEシステム(Agilent Rapidfire)によって追跡した。C18 SPEカートリッジ(Agilent G9205A)を、アセトニトリル/水液体セットアップで使用した。質量分析計は、アラキドン酸について303.1 $\rightarrow$ 259.1、d8-アラキドン酸について311.1 $\rightarrow$ 267.0の質量遷移に従って、負エレクトロスプレーモードで操作した。化合物の活性は、強度比[アラキドン酸/d8-アラキドン酸]に基づいて算出した。

【0218】

10

20

30

40

50

【表 1】
表 1

実施例	I C ₅₀ MAG L [μ M]	実施例	I C ₅₀ MAG L [μ M]	実施例	I C ₅₀ MAG L [μ M]
1	0. 0 1 4	2 3	0. 0 2 7	4 5	0. 0 9 9
2	1. 6 5 0	2 4	1. 2 3 4	4 6	0. 2 5 8
3	0. 0 6 3	2 5	0. 8 9 2	4 7	0. 1 2 7
4	0. 0 2 7	2 6	0. 0 8 4	4 8	1. 6 7 6
5	0. 0 5 9	2 7	0. 0 8 8	4 9	0. 0 0 1
6	0. 0 8 4	2 8	0. 3 8 5	5 0	0. 0 0 5
7	0. 0 1 7	2 9	0. 0 0 1	5 1	0. 1 8 7
8	0. 1 8 3	3 0	0. 3 8 8	5 2	1. 9 9 8
9	0. 3 1 1	3 1	0. 0 0 3	5 3	0. 0 0 3
1 0	4. 8 7 1	3 2	0. 2 3 2	5 4	0. 7 1 4
1 1	0. 4 6 4	3 3	0. 1 6 3	5 5	0. 0 0 7
1 2	0. 3 9 0	3 4	0. 1 4 9	5 6	0. 0 1 2
1 3	0. 6 2 2	3 5	0. 1 0 4	5 7	0. 1 1 5
1 4	0. 0 4 1	3 6	0. 0 1 7	5 8	0. 3 0 4
1 5	0. 1 5 2	3 7	0. 0 0 5	5 9	1. 0 7 1
1 6	0. 1 0 1	3 8	0. 0 0 0 5	6 0	0. 1 3 8
1 7	0. 1 8 8	3 9	0. 1 6 9	6 1	0. 0 7 7
1 8	3. 0 8 5	4 0	0. 2 9 3	6 2	0. 3 2 6
1 9	0. 0 4 1	4 1	0. 0 5 3	6 3	0. 5 5 2
2 0	0. 0 2 7	4 2	0. 0 2 6	6 4	0. 0 1 3
2 1	1. 4 2 7	4 3	1. 3 3 6	6 5	2. 8 2 8
2 2	0. 0 7 6	4 4	0. 2 6 1	6 6	3. 2 4 1

10

20

30

40

50

実施例	IC ₅₀ MAGL [μM]
67	4.217
68	4.290
69	0.003
70	0.042
71	2.156
72	0.062
73	0.145
74	0.293
75	1.237
76	1.424
77	1.459
78	0.275
79	1.243
80	0.23989
81	0.02103
82	0.09864
83	4.45497
84	0.00618
85	0.01381
86	1.00500
87	0.00815
88	0.00177
89	0.02680
90	0.02461

実施例	IC ₅₀ MAGL [μM]
91	1.72790
92	0.00435
93	0.73438
94	0.47185
95	0.01686
96	1.25560
97	0.00844
98	0.00597
99	0.76654
100	0.03190
101	3.01559
102	0.00153
103	0.43955
104	0.04242
105	0.00101
106	0.01238
107	0.00061
108	0.29428
109	0.37064
110	0.00209
111	0.05163
112	1.65766
113	0.00248
114	0.92907

実施例	IC ₅₀ MAGL [μM]
115	0.00488
116	2.37954
117	0.12743

10

20

30

40

【0219】

一態様では、本発明は、本明細書に記載の式（II）の化合物およびその薬学的に許容され得る塩またはエステルを提供し、式（II）の化合物およびその薬学的に許容され得る塩またはエステルは、本明細書に記載のMAGLアッセイで測定した場合、25 μM未満、好ましくは10 μM未満、より好ましくは5 μM未満のMAGL阻害についてのIC₅₀を有する。

【0220】

一実施形態では、本明細書に記載の式（II）の化合物およびその薬学的に許容され得る塩またはエステルは、本明細書に記載のMAGLアッセイで測定して、0.00000

50

1 μM～25 μMのIC₅₀ (MAGL阻害) 値を有し、特定の化合物は0.000005 μM～10 μMのIC₅₀ 値を有し、さらに特定の化合物は0.00005 μM～5 μMのIC₅₀ 値を有する。

【0221】

一方向P-gpスクリーンの一部として得られたP_{app} (受動透過性測定値)

実験の説明

一般的なアッセイは、96ウェル半透過性フィルタメンブレンプレート上で培養したヒトP-gpまたはマウスP-gpを過剰発現するトランスフェクトLLC-PK1細胞(ブタ腎臓上皮細胞)を使用し、ここでこれらの細胞はタイトジャンクションを有する分極単層を形成し、頂端区画と基底外側区画との間のバリアとして作用する。

【0222】

P-gpは単分子層の頂面の膜に発現している。

細胞単分子層の密着性およびP-gpの機能的活性は、それぞれ細胞不透過性マーカーであるルシファーイエローと参照P-gp基質であるエドキサバンの添加によって確認される。

【0223】

アッセイは、Tecan液体処理ロボットで完全に自動化される。

【0224】

データ分析および解釈

基質試験では、アッセイは、特異的P-gp阻害剤であるゾスキダルの非存在下および存在下で、細胞単層の頂端(すなわちドナー区画)側に投与し、37℃で3時間のインキュベーションにわたって側底(すなわち、レシーバー)区画への化合物の移動を測定することによって、試験化合物の一方向透過性(P_{app} A>B式1)を決定する。P-gpの効果は、頂端流出比を表すことによって測定される(AP-ER、式2)。平均透過性(P_{app}は、ゾスキダル条件を介してP-gpの非存在下で決定される。次いで、AP-ERおよび平均P_{app}を使用して、流出および透過性の程度について化合物特性を分類する(表2)。

【数1】

$$P_{app} = \frac{1}{A * C_0} * \frac{dQ}{dt}$$

【0225】

式1 P_{app}、A、C₀、およびdQ/dtは、それぞれ、見かけの透過性、フィルタ表面積、初期濃度、および時間当たりの輸送量を表す。P_{app}値は、単一の時点に基づいて計算される。

【数2】

$$AP-ER = \frac{P_{app, inh}(A > B)}{P_{app}(A > B)}$$

【0226】

式2 頂端流出比(AP-ER)の計算。 P_{app, inh}(A>B)は、阻害剤の存在下での頂端から基底外側方向の透過性値であり、P_{app}(A>B)は、阻害剤の非存在下での頂端から基底外側方向の透過性値である。

【0227】

本発明の化合物の使用

一態様では、本発明は、治療活性物質として使用するための本明細書に記載の式(II

) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0228】

一実施形態では、本発明の化合物は、主に「末梢」活性であり、すなわち、血液脳関門に浸透していないか、または限られた程度でしか通過しない。末梢活性は、本明細書に記載の P_{app} アッセイで測定されるように、低い P_{app} 値を特徴とする。

【0229】

さらなる態様では、本発明は、哺乳動物における MAGL に関連する疾患または状態を処置または予防する方法であって、有効量の本明細書に記載の式 (II) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を哺乳動物に投与する工程を含む方法を提供する。

【0230】

一実施形態では、MAGL に関連する当該疾患または症状は、神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がん、精神障害および炎症性腸疾患から選択される。

【0231】

一実施形態では、MAGL に関連する当該疾患または症状は、神経炎症および神経変性疾患から選択される。

【0232】

一実施形態では、MAGL に関連する当該疾患または症状は、神経変性疾患である。

【0233】

一実施形態では、MAGL に関連する当該疾患または症状は、がんである。

【0234】

特に好ましい実施形態では、MAGL に関連する当該疾患または状態は、炎症性腸疾患、例えば潰瘍性大腸炎またはクローン病である。

【0235】

特に好ましい実施形態では、MAGL に関連する当該疾患または状態は潰瘍性大腸炎である。

【0236】

特に好ましい実施形態では、MAGL に関連する当該疾患または状態はクローン病である。

【0237】

一実施形態では、MAGL に関連する当該疾患または状態は、過敏性腸症候群である。

【0238】

臨床的寛解状態の IBD 患者における MAGL に関連する細胞系の調節不全が継続すると、腹痛および下痢などの過敏性腸症候群 (IBS) 様症状をもたらすと考えられている。したがって、特に好ましい実施形態では、本発明は、臨床的寛解状態の IBD 患者において、腹痛および下痢などの IBS 様症状を処置または予防する方法を提供する。

【0239】

一実施形態において、MAGL に関連する当該疾患または状態は、疼痛、特に内臓痛である。

【0240】

一実施形態では、MAGL に関連する当該疾患または症状は、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、神経毒性、脳卒中、てんかん、不安症、片頭痛、うつ病、肝細胞癌腫、結腸がん発生、卵巣がん、神経障害性疼痛、化学療法誘発性神経障害、急性疼痛、慢性疼痛、疼痛に伴う痙攣、腹痛、過敏性腸症候群に伴う腹痛、および内臓痛から選択される。

【0241】

一実施形態では、MAGL に関連する当該疾患または症状は、多発性硬化症、アルツハイマー病およびパーキンソン病から選択される。

【0242】

一実施形態では、MAGL に関連する当該疾患または状態は、炎症性腸疾患、炎症性腸疾患症状、腸運動性、内臓痛、線維筋痛症、子宮内膜症、COPD および喘息から選択さ

10

20

30

40

50

れる。

【0243】

一態様では、本発明は、上記の方法で使用するための式（II）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0244】

一態様では、本発明は、上記の方法における式（II）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用を提供する。

【0245】

一態様では、本発明は、本明細書中に記載されるMAGLに関連する疾患または状態を処置または予防するための医薬の製造における式（II）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用を提供する。

10

【0246】

医薬組成物および投与

一態様では、本発明は、本明細書に記載の式（II）の化合物と、治療的に不活性な担体とを含む医薬組成物を提供する。

【0247】

一実施形態では、実施例118または実施例119による医薬組成物が提供される。

【0248】

式（II）の化合物ならびにそれらの薬学的に許容され得る塩およびエステルは、医薬（例えば、医薬製剤の形態で）として使用し得る。医薬調製物は、経口（例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬質ゼラチンカプセルおよび軟質ゼラチンカプセル、溶液、エマルジョンまたは懸濁液の形態）、経鼻（例えば、経鼻スプレーの形態）、または直腸（例えば、坐剤の形態）などで、体内に投与され得る。しかしながら、投与はまた、筋肉内または静脈内（例えば、注射液の形態）等で非経口的にも行われ得る。

20

【0249】

式（II）の化合物ならびにその薬学的に許容され得る塩およびエステルは、錠剤、コーティング錠、糖衣錠および硬ゼラチンカプセルを製造するための薬学的に不活性な無機または有機アジュバントで処理し得る。ラクトース、コーンスターチまたはそれらの誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩等は、例えば、錠剤、糖衣錠、および硬質ゼラチンカプセル剤のアジュバントとして使用し得る。

30

【0250】

軟質ゼラチンカプセルに好適なアジュバントは、例えば、植物油、ワックス、脂肪、半固体物質および液体ポリオール等である。

【0251】

液剤およびシロップ剤の生産に好適なアジュバントは、例えば、水、ポリオール、サッカロース、転化糖、グルコースなどである。

【0252】

注射液に好適なアジュバントは、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油などである。

【0253】

坐剤に適したアジュバントは、例えば、天然または硬化油、ワックス、脂肪、半固体または液体ポリオールなどである。

40

【0254】

さらに、医薬製剤は、防腐剤、可溶化剤、粘度増加物質、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、着香剤、浸透圧を変化させるための塩、緩衝剤、マスキング剤、または酸化防止剤を含み得る。それらはまた、さらに他の治療上価値のある物質を含有し得る。

【0255】

投与量は広範に変化させ得、当然、各特定の症例における個々の要件に適合させる。一般に、経口投与の場合、約0.1mg〜20mg/kg体重、好ましくは約0.5mg〜4mg/kg体重（例えば、約300mg/人）の毎日の投与量を、好ましくは1〜3の

50

個々の投与量に分けて、例えば同じ量で構成し得るのが適切であろう。しかしながら、示されている場合には、本明細書で与えられる上限を超え得ることは明らかである。

【実施例】

【0256】

本発明は、以下の実施例を参照することにより、より完全に理解されるであろう。しかしながら、特許請求の範囲は、本実施例の範囲に限定されるものと解釈されるべきではない。

【0257】

調製例がエナンチオマーの混合物として得られる場合、純粋なエナンチオマーは、本明細書に記載の方法によって、または当業者に公知の方法、例えばキラルクロマトグラフィー（例えば、キラルSFC）もしくは結晶化等によって、分離し得る。実施例の絶対立体化学は、実施例1、実施例3、実施例4、実施例16および実施例64について、タンパク質と複合体を形成したリガンドの共結晶構造によって決定した。同様に、絶対立体化学は、生物学的活性に基づいて残りの実施例に割り当てられたが、実験的には検証されていなかった。ジアステレオマーの混合物を単離したとき、絶対立体化学を任意に割り当て、ジアステレオマーをA、B、CまたはDと命名した。

【0258】

特に記載のない場合、全ての反応例および中間体は、アルゴン雰囲気下で調製した。

【0259】

略語

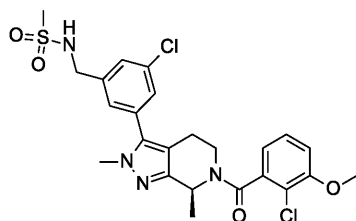
A C N = アセトニトリル、A r = アルゴン、B o c = t e r t - ブチルオキシカルボニル、C A S R N = ケミカルアブストラクト登録番号、C D I = N，N' - カルボニルジイミダゾール、C H C l₃ = クロロホルム、C u (O A c)₂ = 酢酸銅、C u I = ヨウ化銅、D C M = ジクロロメタン (C H₂ C l₂)、D M A = N，N - ジメチルアセトアミド、D M E = ジメチルエタン、D M F = N，N - ジメチルホルムアミド、D M S O = ジメチルスルホキシド、D I P E A = N，N - ジイソプロピルエチルアミン、E I = 電子イオン化、E S I = エレクトロスプレーイオン化、E t O A c = 酢酸エチル、E t O H = エタノール、F C = フラッシュクロマトグラフィー、g = グラム (s)、G C = ガスクロマトグラフィー、h = 時間、H A T U = 1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン - 1 H - 1，2，3 トリアゾロ [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、H C l = 塩化水素、H O B t = 1 - ヒドロキシ - 1 H - ベンゾトリアゾール、H P L C = 高速液体クロマトグラフィー、H₃ P O₄ = リン酸、I P A = イソプロピルアルコール、K₂ C O₃ = 炭酸カリウム、K O A c = 酢酸カリウム、L i O H = 水酸化リチウム、M = モル、M e O H = メタノール、m g = ミリグラム、M g S O₄ = 硫酸マグネシウム、m i n = 分、m L = ミリリットル、μ L = マイクロリットル、m m H g = 水銀ミリメートル、M S = 質量分析またはモレキュラーシーブ、M T B E = メチル t e r t - ブチルエーテル、N = 正常、N a O H = 水酸化ナトリウム、n - B u L i = n - ブチルリチウム、N a H S O₄ = 硫酸水素ナトリウム、N a₂ S O₄ = 硫酸ナトリウム、N B S = N - ブロモスクシンイミド、N C S = N - クロロスクシンイミド、T E A = トリエチルアミン、T H F = テトラヒドロフラン、N H₄ C l = 塩化アンモニウム、P E = 石油エーテル、P d₂ (d b a)₃ = トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、P T S A = p - トルエンスルホン酸、R = 任意の基、R P = 逆相、S F C = 超臨界流体クロマトグラフィー、S i O₂ = シリカ、t B u = t e r t - ブチル、T E A = トリメチルアミン、T F A = トリフルオロ酢酸、T H F = テトラヒドロフラン、キサントホス = 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、X P h o s G 3 = (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)] メタンスルホン酸パラジウム。

【0260】

実施例 1

N - [[3 - クロロ - 5 - [(7 S) - 6 - (2 - クロロ - 3 - メトキシ - ベンゾイル

)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]フェニル]メチル]メタンスルホンアミド
【化111】



10

N-[[3-chloro-5-(2,7-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[3,4-c]ピリジン-3-イル)フェニル]メチル]メタンスルホンアミド、塩酸塩(320.0mg、0.789mmol)の乾燥DMF(5.0mL)中溶液を、Ar下、25℃にて、HATU(390.2mg、1.03mmol)、TEA(495μL、3.55mmol)および2-クロロ-3-メトキシ安息香酸(CASRN33234-36-5;147.3mg、0.789mmol)で処理した。混合物をこの温度で12時間攪拌した後、水で希釈した。水相をEt₂O(3×)で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させた。RP-HPLCによる精製によって、65mgのラセミ体を得た。キラルクロマトグラフィーによる精製によって、標記化合物(20.9mg、収率4.9%)を黄色の油状物として得た。MS(ESI):m/z=537.0[M+H]⁺。

20

【0261】

工程a): N-[[3-chloro-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporan-2-yl)phenyl]methyl]methanesulfonamide

N-[(3-bromo-5-chlorophenyl)methyl]methanesulfonamide(A.1)(3.6g、12.06mmol)の1,4-ジオキサン(140mL)中溶液を、Ar下、25℃にて、KOAc(3.55g、36.17mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(3.21g、12.66mmol)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(0.88g、1.21mmol)で処理した。混合物を110℃に加熱し、この温度で24時間攪拌した後、フィルタにかけた。濾液を蒸発させ、水およびEtOAcで希釈した。有機層を食塩水および水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させ、標記化合物(3.0g、61.2%)を褐色固体として得た。MS(ESI):m/z=345.0[M+H]⁺。

30

【0262】

工程b)tert-ブチル3-[3-chloro-5-(メタンスルホンアミドメチル)フェニル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート

tert-ブチル2,7-ジメチル-3-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート(Brevet n° WO2020/065613 A1,2020)(1.50g、3.76mmol)の5:1の1,4-ジオキサン/水(18mL)中溶液を、Ar下、25℃にて、N-[[3-chloro-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporan-2-yl)phenyl]methyl]methanesulfonamide(1.36g、3.94mmol)、K₂CO₃(1.04g、7.51mmol)およびXphos G3(0.32g、0.376mmol)で処理した。混合物を110℃に加熱し、この温度で24時間攪拌した後、23℃に冷却し、フィルタにかけ、蒸発させた。残渣を水およびEtOAcに溶解し、水相をEtOAcで抽出した(3回)。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させた。FCによる精製により、標記化合物(220mg、7.5%)を黄色凍結乾燥固体として得た。MS(ESI):m/z469.

40

50

0 [M+H]⁺。

【0263】

工程 c) : N-[[3-クロロ-5-(2,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)フェニル]メチル]

メタンスルホンアミド；塩酸塩

tert-ブチル 3-[[3-クロロ-5-(メタンスルホンアミドメチル)フェニル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート (500.0 mg、0.693 mmol) の MeOH (2.0 mL) 中溶液を、25℃で、HCl (1,4-ジオキサン中 4 M；693 μL、2.77 mmol) で処理した。混合物を 50℃に加熱し、この温度で 24 時間攪拌した後、蒸発させて、標記化合物 (320.0 mg、30.4%) を暗褐色の油状物として得た。MS (ESI) : m/z = 369.0 [M+H]⁺。

【0264】

実施例 1 と同様に、それぞれの構成要素 A. 1 または A. 2 および 2-クロロ-3-メトキシ安息香酸 (CAS RN 33234-36-5) を使用して、以下の表の実施例を生成した。

【0265】

【表 2】

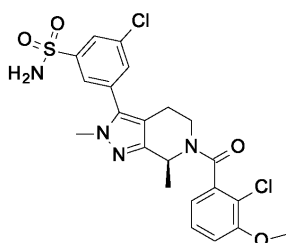
実施例	構造	系統名	構成要素	MS、 (ESI) : m/z
2		N-[[3-クロロ-5-[(7R)-6-(2-クロロ-3-メトキシベンゾイル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]フェニル]メチル]メタンスルホンアミド	A. 1 および CAS RN 33234- 36-5	537.0 [M+H] ⁺
3		1-[[3-クロロ-5-[(7S)-6-(2-クロロ-3-メトキシベンゾイル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]フェニル]-N-メチル-メタンスルホンアミド	A. 2 および CAS RN 33234- 36-5	537.0 [M+H] ⁺

【0266】

実施例 4

3-クロロ-5-[(7S)-6-(2-クロロ-3-メトキシベンゾイル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド

【化 112】



10

20

30

40

50

N' - [3-クロロ-5-[6-(2-クロロ-3-メトキシ-ベンゾイル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]フェニル]スルホニル-N,N-ジメチル-ホルムアミジン (260.0 mg、0.460 mmol) の MeOH (3 mL) 中溶液を、23℃にて、12N HCl (0.38 mL、4.61 mmol) で処理した。混合物を60℃に加熱し、この温度で10時間攪拌した後、濃縮した。残渣をRP-HPLCによって精製して、ラセミ体 (134.8 mg、収率56.88%) を白色固体として得た。キラルクロマトグラフィーによる精製によって、標記化合物 (55.2 mg、収率40.95%) を黄色固体として得た。MS (ESI) : m/z = 511.0 [M+H]⁺。

【0267】

工程a) : tert-ブチル3-(3-クロロ-5-スルファモイル-フェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート

tert-ブチル2,7-ジメチル-3-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート (Brevet n° WO2020/065613 A1, 2020) (845.0 mg、1.59 mmol) の乾燥DMF中溶液を、Ar下、25℃にて、3-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (EN300-12593930; 655.16 mg、2.06 mmol) および炭酸ナトリウム (336.37 mg、3.17 mmol) で処理した。溶液にArを10分間スパージした後、テラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (91.68 mg、0.080 mmol) で処理した。得られた混合物を100℃で16時間攪拌し、25℃に冷却し、水(50 mL)で希釈した。水相をEtOAc (2×) で抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させた。FC (SiO₂; ヘキサン/EtOAc) による精製によって、標記化合物 (350 mg、収率50.02%) を、未精製の白色固体として得た。MS (ESI) : m/z = 385.0 [M-Bu+H]⁺。

【0268】

工程b) : tert-ブチル3-[3-クロロ-5-[(E)-ジメチルアミノメチレンアミノ]スルホニル-フェニル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート

tert-ブチル3-(3-クロロ-5-スルファモイル-フェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート (30.0 mg、0.070 mmol) の1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチル-メタンアミン (0.18 mL、1.36 mmol) 中溶液を20℃で5時間攪拌した後、蒸発させて、標記化合物 (30 mg、収率88.9%) を無色の泡状物として得た。MS (ESI) : m/z = 440.0 [M-Bu+H]⁺。

【0269】

工程c) : N' - [3-クロロ-5-(2,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イウム-3-イル)フェニル]スルホニル-N,N-ジメチル-ホルムアミジン; 2,2,2-トリフルオロアセテート

tert-ブチル3-[3-クロロ-5-[(E)-ジメチルアミノメチレンアミノ]スルホニル-フェニル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート (30.0 mg、0.060 mmol) のDCM (1 mL) 中溶液を、20℃にて、TFA (0.05 mL、0.600 mmol) で処理した。混合物をこの温度で10時間攪拌した後、蒸発させて、標記化合物 (B.1; 28 mg、収率81.89%) を淡黄色の油状物として得た。MS (ESI) : m/z = 396.0 / 398.2 [M+H]⁺。

【0270】

工程d) : N' - [3-クロロ-5-[6-(2-クロロ-3-メトキシ-ベンゾイル

10

20

30

40

50

)-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-3-イル]フェニル]スルホニル-N, N-ジメチル-ホルムアミジン

2-クロロ-3-メトキシ安息香酸(CASRN 33234-36-5; 93.31 mg、0.500 mmol)のACN(5 mL)中溶液を、20℃にて、HATU(209.16 mg、0.550 mmol)およびTEA(0.35 mL、2.5 mmol)で処理した。混合物をこの温度で10分間攪拌した後、N'-[3-クロロ-5-(2, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-イウム-3-イル)フェニル]スルホニル-N, N-ジメチル-ホルムアミジン; 2, 2, 2-トリフルオロアセテート(255.0 mg、0.500 mmol)を添加し、20℃で10時間攪拌した。混合物を蒸発させ、残渣をEtOAcに溶解した。溶液を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させ、標記化合物(260 mg、収率79.4%)を淡黄色の泡状物として得た。MS(ESI): m/z = 564.2/566.2 [M+H]⁺。

10

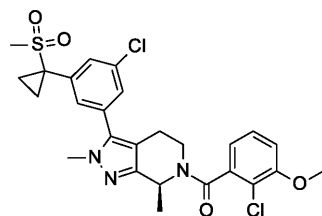
[0271]

実施例5

(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-[(7S)-3-[3-クロロ-5-(1-メチルスルホニルシクロプロピル)フェニル]-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-イル]メタノン;

[化113]

20



3-[3-クロロ-5-(1-メチルスルホニルシクロプロピル)フェニル]-2, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-c]ピリジン; 塩酸塩(115.82 mg、0.280 mmol)のDMF(5 mL)中溶液を、Ar下、25℃にて、2-クロロ-3-メトキシ安息香酸(CASRN 33234-36-5; 51.91 mg、0.280 mmol)、HATU(137.5 mg、0.360 mmol)およびDIPEA(0.12 mL、0.830 mmol)で処理した。混合物をこの温度で18時間攪拌した後、水に注いだ。水相をより多くのEtOAcで抽出し(3×)、合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、フィルタにかけ、蒸発させた。RP-HPLCおよびキラルクロマトグラフィーによる精製によって、標記化合物(41.9 mg、収率27.46%)を白色固体として得た。MS(ESI): m/z = 563.2 [M+H]⁺。

30

[0272]

工程a): 2-[3-クロロ-5-(1-メチルスルホニルシクロプロピル)フェニル]-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン

40

1-ブromo-3-クロロ-5-(1-メチルスルホニルシクロプロピル)ベンゼン(A.3; 2.0 g、6.50 mmol)の1, 4-ジオキサン(40 mL)中溶液を、Ar下、25℃にて、ビス(ピナコラト)ジボロン(1804.42 mg、7.11 mmol)、酢酸カリウム(1.21 mL、19.38 mmol)および1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(527.11 mg、0.650 mmol)で処理した。混合物を80℃に加熱し、この温度で16時間攪拌した後、冷却し、フィルタにかけ、蒸発させた。残渣をEtOAcに溶解し、有機層を水および食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させた。FC(SiO₂; ヘキサン/MTBE)による精製によって、標記化合物(1.2 g、収率49.48%)を未精製の淡黄色固体として得て、これを次の工程で直接使用し

50

た。

【0273】

工程b) : tert-ブチル 3-[3-クロロ-5-(1-メチルスルホニルシクロプロピル)フェニル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート

2-[3-クロロ-5-(1-メチルスルホニルシクロプロピル)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(1270.0mg、3.56mmol)の4:1THF/水(50mL)中溶液を、Ar下、25℃にて、tert-ブチル 2,7-ジメチル-3-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート(Brevet n° WO2020/065613 A1, 2020)(1422.11mg、3.56mmol)および炭酸ナトリウム(754.79mg、7.12mmol)で処理した。混合物にArを5分間スパーズした後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(411.46mg、0.360mmol)で処理した。混合物を70℃に加熱し、この温度で16時間攪拌した後、25℃に冷却し、SiO₂パッドでフィルタにかけた。濾液を蒸発させ、FC(SiO₂;CHCl₃/ACN)によって精製し、標記化合物(1.3g、収率66.93%)を白色固体として得た。MS(ESI):m/z=424.0[M-tBu+H]⁺。

10

【0274】

工程c) : 3-[3-クロロ-5-(1-メチルスルホニルシクロプロピル)フェニル]-2,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン; 塩酸塩

20

tert-ブチル 3-[3-クロロ-5-(1-メチルスルホニルシクロプロピル)フェニル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート(120.0mg、0.250mmol)の1,4-ジオキサン中の4M HCl(1.0mL、4.0mmol)中溶液を23℃で16時間攪拌した後、蒸発させた。MTBEで研和し、標記化合物(B.2;105mg、収率97.85%)を淡黄色固体として得た。MS(ESI):m/z=380.0[M+H]⁺。

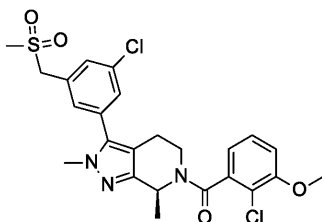
【0275】

実施例6

30

(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-[(7S)-3-[3-クロロ-5-(メチルスルホニルメチル)フェニル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン

【化114】



40

3-[3-クロロ-5-(メチルスルホニルメチル)フェニル]-2,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン; 2,2,2-トリフルオロ酢酸(550.0mg、1.18mmol)のDMF(3mL)中溶液を、23℃にて、2-クロロ-3-メトキシ安息香酸(CASRN33234-36-5;219.33mg、1.18mmol)、DIPEA(0.82mL、4.7mmol)およびHATU(536.35mg、1.41mmol)で処理した。混合物をこの温度で18時間攪拌した後、RP-HPLCおよびキラルクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物(37.4mg、収率6.09%)を黄色のゴム状物として得た。MS(ESI):

50

$m/z = 522 [M+H]^+$ 。

【0276】

工程 a) : 1-ブromo-3-クロロ-5-(メチルスルホニルメチル)ベンゼン

1-ブromo-3-(ブromoメチル)-5-クロロ-ベンゼン (CASRN: 762292-63-7; 6.3 g、22.15 mmol) の DMF (12 mL) 中溶液を、23℃にて、メタンスルフィン酸ナトリウム (3.39 g、33.23 mmol) で処理した。混合物を 50℃ に加熱し、この温度で 18 時間攪拌した後、冷却した。混合物を水で希釈し、得られた沈殿物をフィルタにかけ、水ですすぎ、乾燥させ、標記化合物 (5.7 g、収率 90.73%) を白色固体として得た。MS (ESI): $m/z = 282.8 [M-H]^-$ 。

10

【0277】

工程 b) : 2-[3-クロロ-5-(メチルスルホニルメチル)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

1-ブromo-3-クロロ-5-(メチルスルホニルメチル)ベンゼン (5.6 g、19.75 mmol) の 1,4-ジオキサン (200 mL) 中溶液を、Ar 下、23℃にて、ビス(ピナコラト)ジボロン (5.27 g、20.74 mmol)、KOAc (3.7 mL、59.24 mmol) および 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体 (0.81 g、0.990 mmol) で処理した。混合物を 100℃ に加熱し、この温度で 16 時間攪拌した後、冷却し、SiO₂ でフィルタにかけた。濾液を蒸発させた。ヘキサン中で研和し、標記化合物 (4.37 g、収率 63.58%) を未精製の淡褐色固体として得、これを次の工程に直接使用した。

20

【0278】

工程 c) : [3-クロロ-5-(メチルスルホニルメチル)フェニル]ボロン酸

2-[3-クロロ-5-(メチルスルホニルメチル)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (4.37 g、13.22 mmol) の 3:1 THF/水 (100 mL) 中溶液を、25℃にて、メタ過ヨウ素酸ナトリウム (8.48 g、39.65 mmol) および酢酸アンモニウム緩衝液 (2.04 g、26.43 mmol) で処理した。混合物をこの温度で 18 時間攪拌した後、フィルタにかけ、蒸発させた。ヘキサン中で研和し、標記化合物 (3.4 g、収率 98.35%) を未精製の灰色固体として得、これを次の工程に直接使用した。

30

【0279】

工程 d) : tert-ブチル 3-[3-クロロ-5-(メチルスルホニルメチル)フェニル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート

[3-クロロ-5-(メチルスルホニルメチル)フェニル]ボロン酸 (373.3 mg、1.5 mmol) の乾燥 DMF (10 mL) 中溶液を、Ar 下、23℃にて、tert-ブチル 2,7-ジメチル-3-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート (Brevet n° WO 2020/065613 A1, 2020) (500.0 mg、1.25 mmol) および炭酸ナトリウム (265.37 mg、2.5 mmol) で処理した。混合物に Ar を 10 分間スパージした後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (144.67 mg、0.130 mmol) で処理し、100℃まで加熱した。混合物をこの温度で 16 時間攪拌し、冷却し、フィルタにかけ、蒸発させた。RP-HPLC による精製によって、標記化合物 (236 mg、収率 41.52%) を淡黄色固体として得た。MS (ESI): $m/z = 452.2 [M-H]^-$ 。

40

【0280】

工程 e) : 3-[3-クロロ-5-(メチルスルホニルメチル)フェニル]-2,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン; 2,2,2-トリフルオロ酢酸

50

tert-ブチル 3- [3-クロロ-5- (メチルスルホニルメチル) フェニル] -2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボキシレート (550.0 mg、1.21 mmol) の DCM (5.5 mL) 中溶液を、25℃にて TFA (0.37 mL、4.85 mmol) で処理した。混合物をこの温度で 18 時間攪拌した。ジエチルエーテルを添加し、得られた沈殿物をフィルタにかけ、乾燥させ、標記化合物 (500 mg、収率 80.09%) を白色固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 354 [M+H]^+$ 。

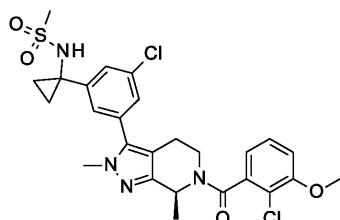
【0281】

実施例 7

N- [1- [3-クロロ-5- [(7S)-6- (2-クロロ-3-メトキシベンゾイル)-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3-イル] フェニル] シクロプロピル] メタンスルホンアミド

10

【化115】



20

N- [1- [3-クロロ-5- (2, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3-イル) フェニル] シクロプロピル] メタンスルホンアミド；塩酸塩 (B. 3; 150.0 mg、0.350 mmol) の DMF (5 mL) 中溶液を、25℃にて、2-クロロ-3-メトキシ安息香酸 (CAS RN 33234-36-5; 64.88 mg、0.350 mmol)、HATU (171.88 mg、0.450 mmol) および TEA (0.15 mL、1.04 mmol) で処理した。混合物をこの温度で 18 時間攪拌した後、水に注ぎ、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させた。RP-HPLC による精製によって、200 mg のラセミ体を得た。キラルクロマトグラフィーにより、標記化合物 (49.5 mg、収率 25.26%) を淡褐色固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 563.2 [M+H]^+$ 。

30

【0282】

工程 a) : N- [1- (3-ブロモ-5-クロロ-フェニル) シクロプロピル] メタンスルホンアミド

1- (3-ブロモ-5-クロロ-フェニル) シクロプロパンアミン；塩酸塩 (CAS RN : 2089255-58-1; 3.0 g、10.6 mmol) の乾燥 DCM (40 mL) 中溶液を、23℃にて、TEA (3.69 mL、26.5 mmol) で処理した。混合物をこの温度で 10 分間攪拌し、0℃まで冷却した。混合物を、0℃にて、メタンスルホニルクロリド (0.98 mL、12.72 mmol) の DCM (4 mL) 中溶液で滴下処理した。混合物を 23℃で 4 時間攪拌した後、水で処理し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させて、標記化合物 (3 g、収率 82.82%) を白色固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 324.0 [M+H]^+$ 。

40

【0283】

工程 b) : N- [1- [3-クロロ-5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] シクロプロピル] メタンスルホンアミド

N- [1- (3-ブロモ-5-クロロ-フェニル) シクロプロピル] メタンスルホンアミド (3.0 g、9.24 mmol) の 1, 4-ジオキサン (30 mL) 中溶液を、Ar 下、23℃にて、ビス (ピナコラト) ジボロン (2581.49 mg、10.17 mmol)

50

l)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(754.11mg、0.920mmol)および酢酸カリウム(2.72g、27.72mmol)で処理した。混合物を80℃に加熱し、この温度で16時間攪拌した後、冷却し、フィルタにかけ、蒸発させた。残渣をEtOAcおよび水の間で分配した。有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させた。FC(SiO₂;ヘキサン/MTBE)による精製によって、標記化合物(2g、収率55.31%)を淡黄色固体として得た。MS(ESI):m/z=289.0[M+H]⁺。

【0284】

工程c): [3-クロロ-5-[1-(メタンスルホンアミド)シクロプロピル]フェニル]ボロン酸

N-[1-[3-クロロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]シクロプロピル]メタンスルホンアミド(1.6g、4.3mmol)のアセトン(20mL)中溶液を、23℃にて、メタ過ヨウ素酸ナトリウム(2762.2mg、12.91mmol)および酢酸アンモニウム緩衝液(663.63mg、8.61mmol)の水(8mL)溶液で処理した。混合物をこの温度で3時間攪拌し、水(4mL)を添加した。混合物を40℃で24時間攪拌した。4N HCl水溶液(3mL)を添加した後、有機相を減圧濃縮し、残りの水溶液をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させ、標記化合物(1.1g、収率79.43%)を暗褐色の油状物として得た。MS(ESI):m/z=287.8[M-H]⁻。

【0285】

工程d): tert-ブチル3-[3-クロロ-5-[1-(メタンスルホンアミド)シクロプロピル]フェニル]-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボキシレート

[3-クロロ-5-[1-(メタンスルホンアミド)シクロプロピル]フェニル]ボロン酸(942.44mg、3.25mmol)の4:1THF/水(5mL)中溶液を、Ar下、23℃にて、tert-ブチル2, 7-ジメチル-3-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボキシレート(Brevet n° WO2020/065613 A1, 2020)(1.0g、2.5mmol)および炭酸ナトリウム(530.0mg、5mmol)で処理した。混合物にArを10分間スパージし、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(290.0mg、0.250mmol)を添加した。混合物を70℃に加熱し、この温度で16時間攪拌した後、冷却し、SiO₂でフィルタにかけ、蒸発させた。FC(SiO₂;CHCl₃/ACN)による精製によって、標記化合物(900mg、収率72.61%)を白色固体として得た。MS(ESI):m/z=495.0[M+H]⁺。

【0286】

工程e): N-[1-[3-クロロ-5-(2, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-3-イル)フェニル]シクロプロピル]メタンスルホンアミド;塩酸塩

tert-ブチル3-[3-クロロ-5-[1-(メタンスルホンアミド)シクロプロピル]フェニル]-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボキシレート(780.0mg、1.58mmol)のMeOH(5mL)中溶液を、1, 4-ジオキササン中の4MHCl(2.34mL、9.36mmol)で処理した。混合物を23℃で16時間攪拌した後、蒸発させた。MTBEで研和し、標記化合物(B.3;387.8mg、収率54.2%)を淡黄色固体として得た。MS(ESI):m/z=395.0[M+H]⁺。

【0287】

実施例8

10

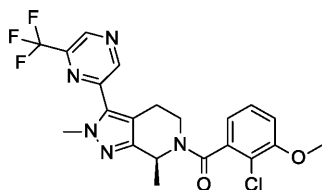
20

30

40

50

(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-[(7S)-2,7-ジメチル-3-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン
【化116】



10

2,7-ジメチル-3-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン(400.0mg、1.35mmol)のDMF(3.0mL)中溶液を、Ar下、25℃にて、2-クロロ-3-メトキシ安息香酸(CASRN33234-36-5;251.06mg、1.35mmol)、HATU(613.93mg、1.61mmol)およびDIPEA(0.94mL、5.38mmol)で処理した。混合物をさらに18時間攪拌した後、RP-HPLCおよびキラルクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物(117.4mg、収率18.73%)を白色固体として得た。MS(ESI):m/z=466.0[M+H]⁺。

20

【0288】

工程a):tert-ブチル2,7-ジメチル-3-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート

2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピラジン(CASRN2223053-21-0;3.92g、10.01mmol)の乾燥DMF(95.99mL)中溶液を、Ar下、25℃にて、tert-ブチル2,7-ジメチル-3-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート(Brevet n° WO2020/065613 A1,2020)(4.0g、10.01mmol)および炭酸ナトリウム(2.12g、20.03mmol)で処理した。混合物にArを10分間スパージした後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.16g、1mmol)で処理した。得られた混合物を100℃に加熱して攪拌し、この温度で16時間攪拌した後、冷却し、フィルタにかけ、蒸発させた。FC(SiO₂;ヘキサン/MTBE)による精製によって、標記化合物(1.3g、収率31%)を淡黄色固体として得た。MS(ESI):m/z=342.0[(M-tBu+H)⁺]

30

【0289】

工程b):2,7-ジメチル-3-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン;塩酸塩

40

tert-ブチル2,7-ジメチル-3-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート(1298.4mg、3.27mmol)を、25℃にて、1,4-ジオキサン(16.23mL)中4MHClで処理した。混合物をこの温度で18時間攪拌した。得られた懸濁液を濾別し、ジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物(B.3;950mg、収率87.12%)を白色粉末として得た。MS(ESI):m/z=298[M+H]⁺。

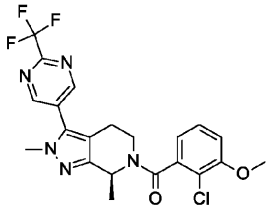
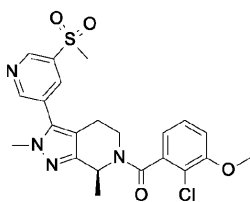
【0290】

実施例8と同様に、市販の構成要素を使用して、以下の表の実施例を生成した。

【0291】

50

【表 3】

実施例	構造	系統名	構成要素	MS、 (ESI): m/z
9		(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [(7S) - 2, 7-ジメチル-3- [2- (トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル] - 5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-イル] メタノン	CAS RN 1701434-52-7および CAS RN 33234-36-5	466.0 [M+H] ⁺
10		(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [(7S) - 2, 7-ジメチル-3- (5-メチルスルホニル-3-ピリジル) - 5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-イル] メタノン	CAS 1206641-26-0および CAS RN 33234-36-5	475.0 [M+H] ⁺

10

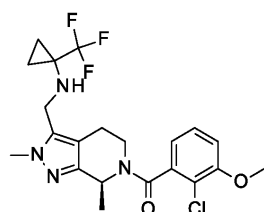
20

【0292】

実施例 11

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [(7S) - 2, 7-ジメチル-3- [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] アミノ] メチル] - 5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-イル] メタノン

【化 117】



30

2-クロロ-3-メトキシ安息香酸 (CAS RN 33234-36-5; 320.9 mg、1.72 mmol) の DCM (5 mL) 中溶液を、Ar 下、20℃にて、DMF および塩化オキサリル (0.15 mL、1.72 mmol) の液滴で処理した。混合物をこの温度で1時間攪拌した後、蒸発させた。(2, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-イウム-3-イル) メチル- [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] アンモニウム; ジクロリド (310.0 mg、0.860 mmol) の DCM (10 mL) 中溶液を、20℃にて、DIPEA (0.6 mL、3.43 mmol) で処理した。次いで、混合物を0℃に冷却し、上で調製した塩化アシルで滴下処理した。混合物を20℃まで加温し、この温度で5時間攪拌した後、蒸発させた。RP-HPLC およびキラルクロマトグラフィーによる精製によって、標記化合物 (134.6 mg、収率 52.3%) を褐色固体として得た。MS (ESI): m/z = 457.0 / 459.0 [M+H]⁺。

40

【0293】

工程 a): tert-ブチル 2, 7-ジメチル-3- [(E)-スチリル] - 5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボキシレート

(E)-フェニルエチニルボロン酸 (1867.27 mg、12.62 mmol) の DMF (30 mL) 中溶液を、Ar 下、20℃にて、tert-ブチル 2, 7-ジメチル-

50

3-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート (Brevet n° WO 2020/065613 A1, 2020) (4200.0 mg、10.52 mmol)、DMF (30 mL) 中の炭酸ナトリウム (2229.19 mg、21.03 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (607.6 mg、0.530 mmol) で処理した。得られた混合物を100℃に加熱し、この温度で15時間攪拌した後、冷却し、水で希釈した。水相をより多くのEtOAcで抽出し(3×)、合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、フィルタにかけ、蒸発させた。FC(SiO₂; ヘキサン/EtOAc 3:1)による精製によって、標記化合物(3200 mg、収率83.42%)を黄色固体として得た。ESI(MS): m/z = 354.2 [M+H]⁺。 10

【0294】

工程b): tert-ブチル3-ホルミル-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート

tert-ブチル2,7-ジメチル-3-[(E)-スチリル]-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート(3200.0 mg、9.05 mmol)の5:1の1,4-ジオキサン/水(60 mL)中溶液を、0℃にて、四酸化オスミウム(115.08 mg、0.450 mmol)およびメタ過ヨウ素酸ナトリウム(5809.27 mg、27.16 mmol)で処理した。混合物を25℃まで加温し、この温度で5時間攪拌した。沈殿物が形成された。沈殿を濾別し、濾液を食塩水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。FC(SiO₂; ヘキサン/EtOAc 3:1)による精製によって、標記化合物(C.1)(1022 mg、収率36.76%)を黄色の油状物として得た。MS(ESI): m/z = 224.2 [M-Bu+H]⁺。 20

【0295】

工程c): tert-ブチル2,7-ジメチル-3-[[[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]アミノ]メチル]-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート

tert-ブチル3-ホルミル-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート(300.0 mg、1.07 mmol)の1,2-ジクロロエタン(8 mL)中溶液を、25℃にて、[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]アンモニウム;クロリド(190.85 mg、1.18 mmol)および酢酸(144 μL、0.25 mmol)で処理した。混合物を30分間攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(796.68 mg、3.76 mmol)で処理した。得られた混合物を20℃でさらに15時間攪拌した後、DCMで希釈した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させ、標記化合物(390 mg、収率93.49%)を淡黄色の油状物として得た。ESI(MS): m/z = 389.3 [M+H]⁺。 30

【0296】

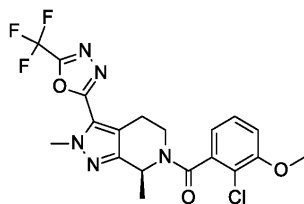
工程d): (2,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]イリジン-6-イウム-3-イル)メチル-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]アンモニウム;ジクロリド 40

tert-ブチル2,7-ジメチル-3-[[[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]アミノ]メチル]-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート(340.0 mg、0.880 mmol)のDCM(10 mL)中溶液を、20℃にて、塩酸(1,4-ジオキサン中4M)(2.19 mL、8.75 mmol)で処理した。混合物をこの温度で10時間攪拌した後、蒸発させて、標記化合物(310 mg、収率98.04%)を未精製の淡黄色粉末として得た。MS(ESI): m/z = 289.2 [M+H]⁺。

【0297】

実施例 12

(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-[(7S)-2,7-ジメチル-3-[5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン
【化118】



10

(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-[2,7-ジメチル-3-(2H-テトラゾール-5-イル)-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン(230.0mg、0.590mmol)のトルエン(10mL)中溶液を、20℃にて、トリフルオロ酢酸無水物(0.1mL、0.710mmol)で処理した。混合物をこの温度で1時間攪拌した後、100℃に加熱し、さらに10時間攪拌した。次いで、混合物を冷却し、蒸発させた。RP-HPLCおよびキラルクロマトグラフィーによる精製によって、標記化合物(51.8mg、収率29.3%)を淡褐色の泡状物として得た。MS(ESI): $m/z = 456.2 / 458.2 [M+H]^+$ 。

20

【0298】

工程a): tert-ブチル3-シアノ-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート

tert-ブチル2,7-ジメチル-3-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート(Brevet n° WO2020/065613 A1, 2020)(3000.0mg、7.51mmol)のDMF(25mL)中溶液を、Ar下、20℃にて、シアン化亜鉛(0.52mL、8.26mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(416.42mg、0.750mmol)およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(343.92mg、0.380mmol)で処理した。得られた混合物を100℃に加熱し、この温度で10時間攪拌した後、冷却し、水に注いだ。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させた。FC(SiO₂;ヘキサン/EtOAc5:1)による精製によって、標記化合物(1100mg、収率49.97%)を淡黄色固体として得た。MS(ESI): $m/z = 221.0 [M-Bu+H]^+$ 。

30

【0299】

工程b): 2,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イウム-3-カルボニトリル;クロリド

tert-ブチル3-シアノ-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート(300.0mg、1.09mmol)のDCM(5mL)中溶液を、20℃にて、HCl(1,4-ジオキサン中4M)(2.71mL、10.86mmol)で処理した。混合物をこの温度で10時間攪拌した後、蒸発させて、標記化合物(230mg、収率91.44%)を白色固体として得た。MS(ESI): $m/z = 177.2 [M+H]^+$ 。

40

【0300】

工程c): 6-(2-クロロ-3-メトキシベンゾイル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボニトリル

2-クロロ-3-メトキシ安息香酸(CASRN33234-36-5;201.79mg、1.08mmol)のDCM(5mL)中溶液を、20℃にて、塩化オキサリル(0.14mL、1.62mmol)で滴下処理し、この温度で1時間攪拌し、蒸発させた

50

。残渣をDCM (10 mL) に溶解し、0℃に冷却した後、2, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-イウム-3-カルボニトリル；クロリド (230.0 mg、1.08 mmol) およびDIPEA (0.75 mL、4.33 mmol) で処理した。混合物を20℃まで加温し、この温度で5時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、層を分離した。有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させて、標記化合物 (340 mg、収率78.96%) を黄色固体として得た。MS (ESI) : m/z = 345.2 / 347.2 [M+H]⁺。

【0301】

工程d) : (2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [2, 7-ジメチル-3-(2H-テトラゾール-5-イル) - 5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-イル] メタノン

10

6-(2-クロロ-3-メトキシベンゾイル) - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3-カルボニトリル (240.0 mg、0.700 mmol) のDMF (5 mL) 中溶液を、20℃にて、塩化アンモニウム (55.85 mg、1.04 mmol) およびアジ化ナトリウム (0.04 mL、1.04 mmol) で処理した。混合物を100℃に加熱し、この温度で10時間攪拌した後、冷却した。混合物を食塩水で希釈し、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させて、標記化合物 (230 mg、収率69.61%) を桃色固体として得た。MS (ESI) : m/z = 386.0 / 388.0 [M-H]⁻。

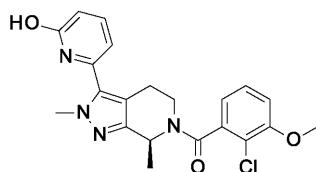
20

【0302】

実施例 13

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [(7S) - 3-(6-ヒドロキシ-2-ピリジル) - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-イル] メタノン

【化119】



30

2-クロロ-3-メトキシ安息香酸 (CASRN 33234-36-5; 152.76 mg、0.820 mmol) のDMF (3 mL) 中溶液を、23℃にて、6-(2, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3-イル) ピリジン-2-オール (200.0 mg、0.820 mmol)、TEA (0.57 mL、4.09 mmol) およびHATU (373.55 mg、0.980 mmol) で処理した。混合物をこの温度で16時間攪拌した後、RP-HPLCおよびキラルクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物 (105.8 mg、収率38.09%) を褐色固体として得た。ESI (MS) : m/z = 413.0 / 415.0 [M+H]⁺。

40

【0303】

工程a) : tert-ブチル 3-(6-メトキシ-2-ピリジル) - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボキシレート

tert-ブチル 2, 7-ジメチル-3-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ) - 5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボキシレート (Brevet n° WO 2020/065613 A1, 2020) (1.0 g、2.25 mmol) の乾燥DMF (15 mL) 中溶液を、Ar下、23℃にて、6-メトキシピリジン-2-ボロン酸ピナコールエステル (CASRN: 1034297-69-2; 688.69 mg、2.93 mmol) および炭酸ナトリウム (477.67 mg、4.51 mmol) で処理した。混合物にArを10分間スパージした後、テトラキス(トリフ

50

エニルホスフィン)パラジウム(0)(260.4mg、0.230mmol)で処理し、100℃まで加熱した。混合物をこの温度で16時間攪拌した後、冷却し、濾別した。RP-HPLCによる精製によって、標記化合物(559mg、収率69.21%)を淡褐色の油状物として得た。MS(ESI): $m/z=359.4$ [M+H]⁺。

【0304】

工程b):6-(2,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-オール

tert-ブチル3-(6-メトキシ-2-ピリジル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート(559.0mg、1.56mmol)の12N HCl(7.8mL、77.98mmol)中溶液を100℃まで加熱し、この温度で16時間攪拌した。次いで、混合物を冷却し、蒸発させ、RP-HPLCによって精製し、標記化合物(159.5mg、収率41.86%)を淡褐色固体として得た。ESI(MS): $m/z=245.2$ [M+H]⁺。

10

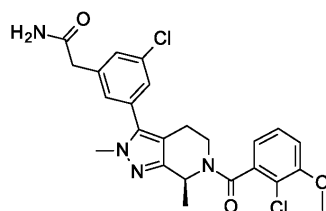
【0305】

実施例14

2-[3-クロロ-5-[(7S)-6-(2-クロロ-3-メトキシベンゾイル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]フェニル]アセトアミド

【化120】

20



メチル2-[3-クロロ-5-[(7S)-6-(2-クロロ-3-メトキシベンゾイル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]フェニル]アセテート(80.0mg、0.160mmol)のTHF(10mL)中溶液をアンモニア(1.0mL、14.68mmol)で処理した後、50℃に加熱した。混合物をこの温度で30分間攪拌した後、CDI(51.64mg、0.320mmol)で一度に処理した。混合物をこの温度でさらに18時間攪拌した後、蒸発させた。RP-HPLCによる精製によって、標記化合物(57.2mg、収率72.68%)を白色固体として得た。MS(ESI): $m/z=488$ [M+H]⁺。

30

【0306】

工程a):メチル2-[3-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]アセテート

メチル2-(3-ブromo-5-クロロフェニル)アセテート(CASRN:960305-70-8;500.0mg、1.9mmol)の1,4-ジオキサン(20mL)中溶液を、Ar下、23℃にて、ビス(ピナコラト)ジボロン(505.91mg、1.99mmol)および酢酸カリウム(0.36mL、5.69mmol)で処理した。混合物にArをスパージした後、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(154.83mg、0.190mmol)で処理し、110℃まで加熱した。混合物をこの温度で16時間攪拌し、冷却し、フィルタにかけ、蒸発させた。残渣をEtOAcおよび水の間で分配した。有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させ、標記化合物(500mg、収率74.67%)を得た。MS(ESI): $m/z=310.0$ [M+H]⁺。

40

【0307】

工程b):[3-クロロ-5-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェニル]ボロン酸

50

メチル 2-〔3-クロロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル〕アセテート (2.5 g、8.05 mmol) の 2.5 : 1 THF / 水 (56 mL) 溶液を、25℃にて、メタ過ヨウ素酸ナトリウム (5.17 g、24.15 mmol) および酢酸アンモニウム緩衝液 (1.24 g、16.1 mmol) で処理した。混合物をこの温度で 18 時間攪拌した後、フィルタにかけ、蒸発させた。RP-HPLC による精製によって、標記化合物 (400 mg、収率 21.1%) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 227.8$ [M-H]⁻。

【0308】

工程 c) : tert-ブチル 3-〔3-クロロ-5-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェニル〕-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボキシレート

10

〔3-クロロ-5-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェニル〕ボロン酸 (400.38 mg、1.75 mmol) の乾燥 DMF (10 mL) 中溶液を、Ar 下、23℃にて、tert-ブチル 2, 7-ジメチル-3-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボキシレート (Brevet n° WO 2020/065613 A1, 2020) (700.0 mg、1.75 mmol) および炭酸ナトリウム (371.52 mg、3.51 mmol) で処理した。混合物に Ar をスパージした後、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (202.53 mg、0.180 mmol) で処理し、100℃まで加熱した。混合物をこの温度で 16 時間攪拌し、冷却し、フィルタにかけ、蒸発させた。FC (SiO₂; ヘキサン/EtOAc) によって、標記化合物 (170 mg、収率 22.35%) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 434.0$ [M+H]⁺。

20

【0309】

工程 d) : メチル 2-〔3-クロロ-5-(2, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3-イル)フェニル〕アセテート ; 塩酸塩 tert-ブチル 3-〔3-クロロ-5-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェニル〕-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボキシレート (170.0 mg、0.390 mmol) の 1, 4-ジオキサン (2 mL) 中 4 M HCl 溶液を 25℃で 18 時間攪拌した。Et₂O を添加し、得られた沈殿物をフィルタにかけ、乾燥させ、標記化合物 (100 mg、収率 62.04%) を白色固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 334.0 / 336.0$ [M+H]⁺。

30

【0310】

工程 e) : メチル 2-〔3-クロロ-5-[6-(2-クロロ-3-メトキシベンゾイル)-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3-イル]フェニル〕アセテート

メチル 2-〔3-クロロ-5-(2, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3-イル)フェニル〕アセテート (1081.08 mg、2.4 mmol) の DMF (8 mL) 中溶液を、23℃にて、2-クロロ-3-メトキシ安息香酸 ; 塩酸塩 (534.56 mg、2.4 mmol)、HATU (1093.5 mg、2.88 mmol) および DIPEA (1.67 mL、9.59 mmol) で処理した。混合物をこの温度で 18 時間攪拌した後、RP-HPLC によって精製して、ラセミ体 (373 mg、収率 30.98%) を淡褐色固体として得た。キラルクロマトグラフィーによる精製によって、標記化合物 (153 mg、収率 12.35%) を白色固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 503.0$ [M+H]⁺。

40

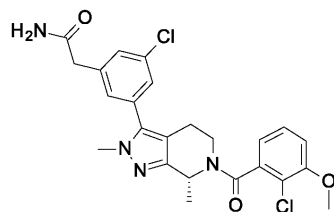
【0311】

実施例 15

2-〔3-クロロ-5-[(7R)-6-(2-クロロ-3-メトキシベンゾイル)-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3-イル]フェニル〕アセトアミド

50

【化 1 2 1】



標記化合物を実施例 1 4 と同様に調製した。1 4 9 m g、収率 1 2 . 2 %、白色固体。
M S (E S I) : m / z = 5 0 3 . 0 [M + H] ⁺。

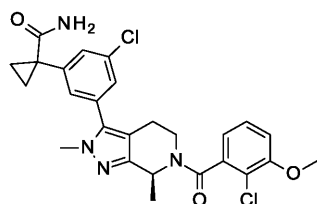
10

【 0 3 1 2 】

実施例 1 6

1 - [3 - クロロ - 5 - [(7 S) - 6 - (2 - クロロ - 3 - メトキシ - ベンゾイル) - 2 , 7 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] フェニル] シクロプロパンカルボキサミド

【化 1 2 2】



20

1 - [3 - クロロ - 5 - [6 - (2 - クロロ - 3 - メトキシ - ベンゾイル) - 2 , 7 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] フェニル] シクロプロパンカルボン酸 (9 9 . 8 1 m g、0 . 1 9 0 m m o l) の乾燥 T H F (1 0 m L) 中溶液を、2 5 ° C にて、C D I (4 7 . 2 8 m g、0 . 2 9 0 m m o l) で処理した。混合物をこの温度で 1 5 時間攪拌した後、アンモニア水和物 (2 9 6 . 2 5 m g、1 . 9 4 m m o l) で処理し、1 5 時間攪拌した。混合物を蒸発させ、残渣を E t O A c に溶解した。有機層を 0 . 1 N H C l、飽和 N a H C O ₃ 水溶液および食塩水で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させた。キラルクロマトグラフィーによる精製によって、標記化合物 (2 7 . 6 m g、収率 2 7 . 6 5 %) を淡褐色固体として得た。M S (E S I) : m / z = 5 1 3 . 0 [M + H] ⁺。

30

【 0 3 1 3 】

工程 a) : メチル 1 - (3 - ブロモ - 5 - クロロ - フェニル) シクロプロパンカルボキシレート

1 - (3 - ブロモ - 5 - クロロ - フェニル) シクロプロパンカルボン酸 (C A S R N : 1 5 0 5 8 0 0 - 3 0 - 5 ; 5 0 0 . 0 m g、1 . 8 1 m m o l) の M e O H (1 m L) 中溶液を、0 ° C にて、塩化チオニル (2 5 9 . 0 7 m g、2 . 1 8 m m o l) で滴下処理した。次いで、混合物を 5 0 ° C に加熱し、この温度で 1 6 時間攪拌した後、蒸発させた。残渣を D C M に溶解し、水で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させ、標記化合物 (5 2 0 m g、収率 9 4 . 0 2 %) を白色固体として得た。M S (E S I) : m / z = 2 8 9 . 0 / 2 9 0 . 8 [M + H] ⁺。

40

【 0 3 1 4 】

工程 b) : メチル 1 - [3 - クロロ - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] シクロプロパンカルボキシレート

ビス (ピナコラト) ジボロン (4 5 6 . 0 5 m g、1 . 8 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (3 0 m L) 中溶液を、A r 下、2 3 ° C にて、メチル 1 - (3 - ブロモ - 5 - クロロ - フェニル) シクロプロパンカルボキシレート (5 2 0 . 0 m g、1 . 8 m m o l)、1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (I I) ジクロリドジク

50

ロロメタン錯体 (1465.45 mg、1.8 mmol) および酢酸カリウム (0.11 mL、1.8 mmol) で処理した。混合物を 110℃ に加熱し、この温度で 16 時間攪拌した後、フィルタにかけ、蒸発させた。残渣を EtOAc および水で分配した。有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させた。FC (SiO₂; ヘキサン/MTBE) による精製によって、標記化合物 (400 mg、収率 62.86%) を未精製の白色固体として得て、これを次の工程で直接使用した。

【0315】

工程 c) : tert-ブチル 3-[3-クロロ-5-(1-メトキシカルボニルシクロプロピル)フェニル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート

tert-ブチル 2,7-ジメチル-3-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート (Brevet n° WO2020/065613 A1, 2020) (310.0 mg、0.780 mmol) の乾燥 DMF (30 mL) 中溶液を、Ar 下、23℃ にて、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (89.69 mg、0.080 mmol)、炭酸ナトリウム (164.53 mg、1.55 mmol) およびメチル 1-[3-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]シクロプロパンカルボキシレート (313.53 mg、0.930 mmol) で処理した。混合物を 100℃ に加熱し、この温度で 16 時間攪拌した後、冷却し、フィルタにかけ、蒸発させた。FC (SiO₂; ヘキサン/EtOAc) による精製によって、標記化合物 (300 mg、収率 84%) を淡褐色固体として得た。MS (ESI): m/z = 460.2 [M+H]⁺。

【0316】

工程 d) : メチル 1-[3-クロロ-5-(2,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)フェニル]シクロプロパンカルボキシレート; 塩酸塩

23℃ における tert-ブチル 3-[3-クロロ-5-(1-メトキシカルボニルシクロプロピル)フェニル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート (300.0 mg、0.650 mmol) の 1,4-ジオキサン (2.0 mL、8 mmol) 中 4M HCl 中溶液。混合物を 16 時間攪拌した後、蒸発させた。MTBE で研和し、標記化合物 (200 mg、収率 73.51%) を白色粉末として得た。MS (ESI): m/z = 360.0 [M+H]⁺。

【0317】

工程 e) : メチル 1-[3-クロロ-5-[6-(2-クロロ-3-メトキシベンゾイル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]フェニル]シクロプロパンカルボキシレート

メチル 1-[3-クロロ-5-(2,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)フェニル]シクロプロパンカルボキシレート; 塩酸塩 (200.0 mg、0.500 mmol) の DMF (5 mL) 中溶液を、23℃ にて、2-クロロ-3-メトキシ安息香酸 (CAS RN 33234-36-5; 94.16 mg、0.500 mmol)、HATU (287.8 g、0.757 mmol) および TEA (0.25 mL、1.77 mmol) で処理した。混合物をこの温度で 16 時間攪拌した後、水に注いだ。水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させた。RP-HPLC による精製によって、標記化合物 (129 mg、収率 48.37%) を淡黄色の油状物として得た。MS (ESI): m/z = 529.0 [M+H]⁺。

【0318】

工程 f) : 1-[3-クロロ-5-[6-(2-クロロ-3-メトキシベンゾイル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]フェニル]シクロプロパンカルボン酸

メチル 1 - [3 - クロロ - 5 - [6 - (2 - クロロ - 3 - メトキシ - ベンゾイル) - 2 , 7 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] フェニル] シクロプロパンカルボキシレート (129.0 mg、0.240 mmol) の 2.5 : 2.5 : 1 THF / MeOH / 水 (6 mL) 溶液を、25℃にて、LiOH - 水和物 (25.61 mg、0.610 mmol) で処理した。混合物を 50℃に加熱し、この温度で 16 時間攪拌した後、蒸発させた。残渣を水で希釈し、pH を 3 に調整した。混合物を MTBE で抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させて、標記化合物 (100 mg、収率 79.63%) を白色固体として得た。MS (ESI) : m/z = 514.2 [M+H]⁺。

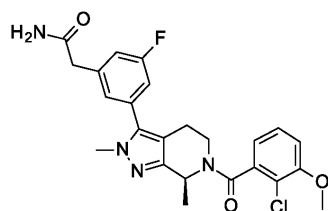
【0319】

10

実施例 17

2 - [3 - [(7 S) - 6 - (2 - クロロ - 3 - メトキシ - ベンゾイル) - 2 , 7 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] - 5 - フルオロフェニル] アセトアミド

【化 123】



20

2 - [3 - (2 , 7 - ジメチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イウム - 3 - イル) - 5 - フルオロフェニル] アセトアミド ; クロリド (86.0 mg、0.250 mmol) の DMF (0.500 mL) 中溶液を、20℃にて、2 - クロロ - 3 - メトキシ安息香酸 (CAS RN 33234-36-5 ; 47.36 mg、0.250 mmol)、HATU (115.82 mg、0.300 mmol) および TEA (0.18 mL、1.27 mmol) で処理した。混合物を 10 時間攪拌した後、フィルタにかけ、蒸発させた。RP-HPLC による精製によって、標記化合物 (70 mg、収率 58.56%) を淡褐色固体として得た。キラルクロマトグラフィーにより、所望のエナンチオマー (23.1 mg、収率 33.0%) を黄色固体として得た。MS (ESI) : m/z = 471.0 / 473.0 [M+H]⁺。

30

【0320】

工程 a) : 2 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロ - フェニル) アセトアミド

2 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロ - フェニル) 酢酸 (CAS RN : 202001-01-2 ; 1.2 g、5.15 mmol) の DCE (5 mL) 中溶液を、23℃にて、一滴の DMF および塩化チオニル (0.56 mL、7.72 mmol) で処理した。混合物を 80℃に加熱し、この温度で 2 時間攪拌した後、蒸発させた。残渣をトルエンで蒸発させ、THF (5 mL) に溶解した。混合物を -5℃でアンモニアの水溶液 (25% ; 30.0 mL、5.15 mmol) に滴下した。混合物を 20℃で 2 時間攪拌した。沈殿をフィルタにかけ、乾燥させて、標記化合物 (900 mg、収率 73.66%) を淡黄色粉末として得た。MS (ESI) : m/z = 232.0 / 234.0 [M+H]⁺。

40

【0321】

工程 b) : 2 - [3 - フルオロ - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] アセトアミド

2 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロ - フェニル) アセトアミド (200.0 mg、0.860 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (5 mL) 中溶液を、Ar 下、23℃にて、デビス (ピナコラト) ジボロン (262.64 mg、1.03 mmol) および酢酸カリウム (0.13 mL、2.15 mmol) で処理した。混合物に Ar をスパーズした後、1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (II) ジクロリドジクロロ

50

メタン錯体 (70.38 mg、0.090 mmol) で処理し、100℃まで加熱した。混合物をこの温度で5時間攪拌し、冷却し、セライトでフィルタにかけた。濾液を蒸発させ、標記化合物 (250 mg、収率88.23%) を暗褐色固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 279.0$ [M+H]⁺。

【0322】

工程c) tert-ブチル 3-[3-(2-アミノ-2-オキソエチル)-5-フルオロフェニル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート

tert-ブチル 2,7-ジメチル-3-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート (Brevet n° WO 2020/065613 A1, 2020) (180.0 mg、0.340 mmol) の乾燥 DMF (2 mL) 中溶液を、Ar 下、23℃にて、2-[3-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]アセトアミド (146.01 mg、0.440 mmol) および炭酸ナトリウム (38.26 mg、0.360 mmol) で処理した。混合物に Ar を10分間スパージ流し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (10.43 mg、0.010 mmol) で処理し、100℃まで加熱した。混合物をこの温度で16時間攪拌した後、冷却し、フィルタにかけ、蒸発させた。RP-HPLCによる精製によって、標記化合物 (81.1 mg、収率57.29%) を淡褐色の泡状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 347.2$ [M-Bu+H]⁺。

【0323】

工程d) : 2-[3-(2,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イウム-3-イル)-5-フルオロフェニル]アセトアミド ; クロリド

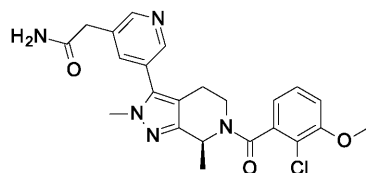
tert-ブチル 3-[3-(2-アミノ-2-オキソエチル)-5-フルオロフェニル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート (115.5 mg、0.290 mmol) の DCM (1 mL) 中溶液を、20℃にて、1,4-ジオキササン中 4 M HCl (0.72 mL、2.87 mmol) で処理した。混合物をこの温度で10時間攪拌した後、蒸発させて、標記化合物 (96 mg、収率96.16%) を淡褐色固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 303.0$ [M+H]⁺。

【0324】

実施例 18

2-[5-[(7S)-6-(2-クロロ-3-メトキシベンゾイル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]-3-ピリジル]アセトアミド

【化124】



2-クロロ-3-メトキシ安息香酸 (CAS RN 33234-36-5 ; 102.6 mg、0.550 mmol) の DCM (1 mL) 中溶液を、20℃にて、1滴の DMF および塩化オキサリル (0.09 mL、1.1 mmol) で処理した。混合物をこの温度で1時間攪拌した後、濃縮した。次いで、残渣を DCM (2 mL) に溶解し、2-[5-(2,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イウム-3-イル)ピリジン-1-イウム-3-イル]アセトアミド ; ジクロリド (197.0 mg、0.550 mmol) および DIPEA (0.38 mL、2.2 mmol)

のDCM (5 mL) 中溶液に0℃で添加した。混合物を20℃に加温し、この温度で10時間攪拌した後、蒸発させた。RP-HPLC、引き続いてキラルクロマトグラフィーによる精製によって、標記化合物 (74.3 mg、収率40.2%) を黄色の粘性油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 454.0 / 456.2$ [M+H]⁺。

【0325】

工程a) : メチル2-[5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-ピリジル] アセテート

メチル2-(5-ブロモ-3-ピリジル) アセテート (CASRN: 118650-08-1; 750.0 mg、3.26 mmol) の1, 4-ジオキサン (15 mL) 中溶液を、Ar下、20℃にて、ビス(ピナコラト)ジボロン (952.03 mg、3.75 mmol) および酢酸カリウム (0.61 mL、9.78 mmol) で処理した。混合物にArをスパージし、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II) ジクロリドジクロロメタン錯体 (266.23 mg、0.330 mmol) で処理した。混合物を100℃に加熱し、この温度で15時間攪拌した後、蒸発させた。残渣をEtOAcに溶解し、celiteを通してフィルタにかけ、蒸発させた。ヘキサンで研和し、標記化合物 (770 mg、収率80.54%) を褐色固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 277.0$ [M]⁺。

【0326】

工程b) : tert-ブチル3-[5-(2-メトキシ-2-オキソ-エチル)-3-ピリジル]-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボキシレート

メチル2-[5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-ピリジル] アセテート (767.87 mg、2.49 mmol) のDMF (7 mL) 中溶液を、Ar下、20℃にて、tert-ブチル2, 7-ジメチル-3-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボキシレート (Brevet n° 国際公開第2020/065613号、2020) (830.0 mg、2.08 mmol) および炭酸ナトリウム (440.53 mg、4.16 mmol) で処理した。混合物にArをスパージした後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (120.07 mg、0.100 mmol) で処理した。得られた混合物を100℃に加熱し、この温度で15時間攪拌した後、冷却し、水 (10 mL) で希釈した。混合物をEtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。RP-HPLCによる精製によって、標記化合物 (225 mg、収率27.04%) を褐色の泡状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 401.2$ [M+H]⁺。

【0327】

工程c) : tert-ブチル3-[5-(2-アミノ-2-オキソ-エチル)-3-ピリジル]-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボキシレート

tert-ブチル3-[5-(2-メトキシ-2-オキソ-エチル)-3-ピリジル]-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボキシレート (225.0 mg、0.560 mmol) のアンモニア (MeOH中25%) (4.78 mL、56.18 mmol) 中溶液を20℃で10時間攪拌した後、蒸発させて、標記化合物 (214 mg、収率98.81%) を淡褐色の泡状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 386.2$ [M+H]⁺。

【0328】

工程d) : 2-[5-(2, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-イウム-3-イル)ピリジン-1-イウム-3-イル] アセトアミド; ジクロリド

tert-ブチル3-[5-(2-アミノ-2-オキソ-エチル)-3-ピリジル]-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カ

ルボキシレート（214.0mg、0.560mmol）のDCM（2mL）中溶液を、20℃にて、1,4-ジオキサン中の4M HCl（1.39mL、5.55mmol）で処理した。混合物をこの温度でさらに15時間攪拌した後、蒸発させて、標記化合物（197mg、収率99.04%）を淡黄色固体として得た。MS（ESI）： $m/z = 286.2$ [M+H]⁺。

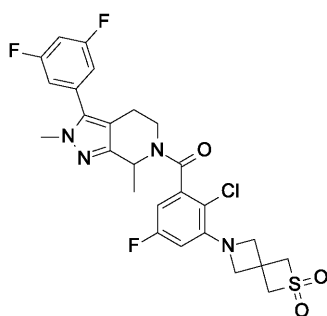
【0329】

実施例19

[2-クロロ-3-(2,2-ジオキソ-2λ⁶-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-フルオロフェニル]-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン

10

【化125】



20

2-クロロ-3-(2,2-ジケト-2λ⁶-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-フルオロ-安息香酸（C.1）（54.67mg、0.171mmol）の乾燥DMF（1.5mL）中溶液を、Ar下、23℃にて、HATU（78.02mg、0.205mmol）およびDIPEA（291.93μL、1.71mmol）で処理した。混合物をこの温度で10分間攪拌した後、1:5の3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン/2,2,2-トリフルオロ酢酸（Patent nr. WO2020/065613 A1, 2020）（B.5; 150mg、0.171mmol）で処理し、さらに20時間攪拌した。FC（SiO₂; DCM/MeOH）による精製によって、標記化合物（28mg、収率43.47%）を白色固体として得た。MS（ESI）： $m/z = 565.2$ [M+H]⁺。

30

【0330】

実施例20および21

[2-クロロ-3-(2,2-ジオキソ-2λ⁶-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-フルオロフェニル]-[(7S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン（実施例20）

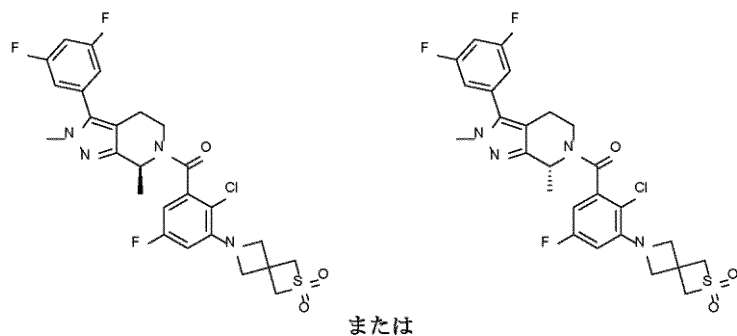
および

40

[2-クロロ-3-(2,2-ジオキソ-2λ⁶-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-フルオロフェニル]-[(7R)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン（実施例21）

50

【化 1 2 6】



10

実施例 19 をキラルクロマトグラフィーによって精製し、標記化合物（実施例 20）（26 mg、26.91%）を白色固体として得、標記化合物（実施例 21）（27 mg、27.95%）を白色固体として得た。MS（ESI）： $m/z = 565.2 [M+H]^+$ 。

【0331】

実施例 19 ～ 21 と同様に、以下の表の実施例を、アミン B. 5 および酸 C. X または市販の酸を使用して生成した。

【0332】

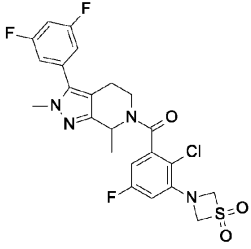
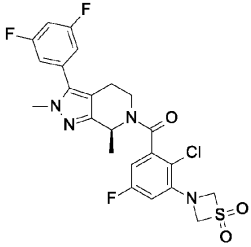
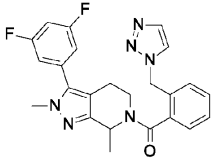
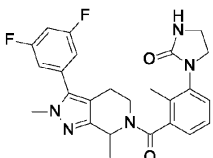
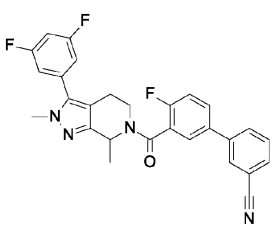
20

30

40

50

【表 4】

実施例	構造	系統名	構成要素	MS、 (ESI): m/z
22		2-クロロ-5-フルオロ-3- - (3-メチルスルホニルアゼ チジン-1-イル) フェニル] - [3- (3, 5-ジフルオロ フェニル) -2, 7-ジメチル -5, 7-ジヒドロ-4H-ピ ラゾロ [3, 4-c] ピリジン -6-イル] メタノン	C. 2	553. 2 [M+H] ⁺
23		[2-クロロ-5-フルオロ- 3- (3-メチルスルホニルア ゼチジン-1-イル) フェニ ル] - [(7S) -3- (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジ ヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-イル] メタノン	C. 2	553. 2 [M+H] ⁺
24		[3- (3, 5-ジフルオロフ ェニル) -2, 7-ジメチル- 5, 7-ジヒドロ-4H-ピラ ゾロ [3, 4-c] ピリジン- 6-イル] - [2- (トリアゾ ール-1-イルメチル) フェニ ル] メタノン	2- (トリアゾール -1-イルメチル) 安息香酸 (CAS RN1369510 -36-0)	449. 3 [M+H] ⁺
25		1- [3- [3- (3, 5-ジ フルオロフェニル) -2, 7- ジメチル-5, 7-ジヒドロ- 4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] - 2-メチルフェニル] イミダゾ リジン-2-オン	2-メチル-3- (2-オキソイミダ ゾリジン-1-イ ル) 安息香酸 (CA S RN 1343 134-58-6)	466. 3 [M+H] ⁺
26		3- [3- [3- (3, 5-ジ フルオロフェニル) -2, 7- ジメチル-5, 7-ジヒドロ- 4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル] - 4-フルオロフェニル] ベンゾ ニトリル	5- (3-シアノフ ェニル) -2-フル オロ-安息香酸 (C AS RN 118 3926-58- 0)	487. 3 [M+H] ⁺

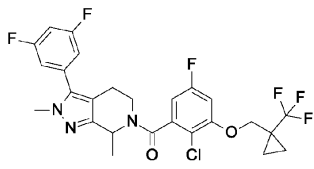
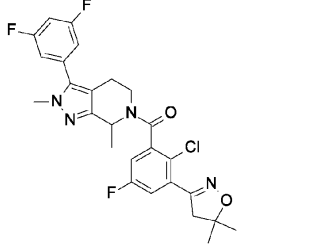
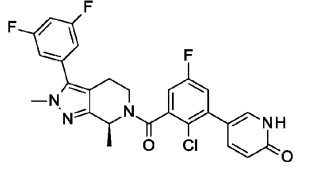
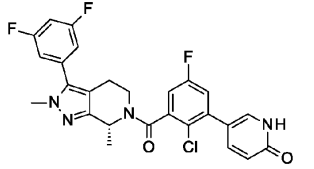
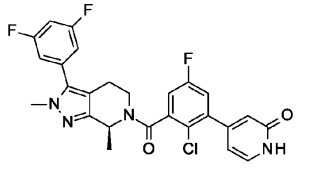
10

20

30

40

50

27		[2-クロロ-5-フルオロ-3-[[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メトキシ]フェニル]-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン	C. 3	558.2 [M+H] ⁺
28		[2-クロロ-3-(5,5-ジメチル-4H-イソオキサゾール-3-イル)-5-フルオロフェニル]-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン	C. 4	517.3 [M+H] ⁺
29		5-[2-クロロ-3-[(7S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロフェニル]-1H-ピリジン-2-オン	C. 5	513.0 [M+H] ⁺
30		5-[2-クロロ-3-[(7R)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロフェニル]-1H-ピリジン-2-オン	C. 5	513.0 [M+H] ⁺
31		4-[2-クロロ-3-[(7S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロフェニル]-1H-ピリジン-2-オン	C. 6	513.0 [M+H] ⁺

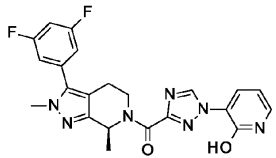
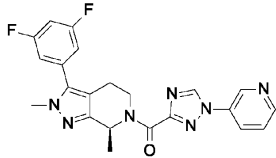
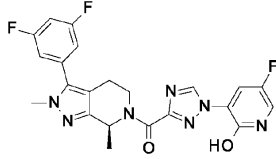
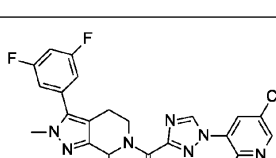
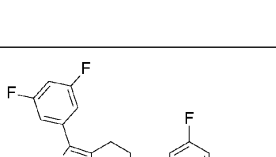
10

20

30

40

50

32		[(7 <i>S</i>)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>c</i>]ピリジン-6-イル]-[1-(2-ヒドロキシ-3-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノン	C. 7	452.0 [M+H] ⁺
33		[(7 <i>S</i>)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>c</i>]ピリジン-6-イル]-[1-(6-ヒドロキシ-3-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノン	C. 8	452.2 [M+H] ⁺
34		[(7 <i>S</i>)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>c</i>]ピリジン-6-イル]-[1-(5-フルオロ-2-ヒドロキシ-3-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノン	C. 9	470.0 [M+H] ⁺
35		[1-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-3-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-[(7 <i>S</i>)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>c</i>]ピリジン-6-イル]メタノン	C. 10	486.0 [M+H] ⁺
36		4-[2-クロロ-3-[(7 <i>S</i>)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>c</i>]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロフェニル]-1 <i>H</i> -ピロール-2-カルボニトリル	C. 11	510 [M+H] ⁺

10

20

30

40

50

37		4-[[2-クロロ-3-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロフェノキシ]メチル]ピロリジン-2-オン	C. 12	533.2 [M+H] ⁺
38		4-[[2-クロロ-3-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロフェノキシ]メチル]ピロリジン-2-オン (ジアステレオマーA)	C. 12	533.0 [M+H] ⁺
39		4-[[2-クロロ-3-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロフェノキシ]メチル]ピロリジン-2-オン (ジアステレオマーB)	C. 12	533.0 [M+H] ⁺
40		4-[[2-クロロ-3-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロフェノキシ]メチル]ピロリジン-2-オン (2種のジアステレオマーC、Dの混合物)	C. 12	533.0 [M+H] ⁺
41		5-[[3-クロロ-4-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-2-ピリジル]オキシメチル]オキサゾリジン-2-オン	C. 13	518.3 [M+H] ⁺

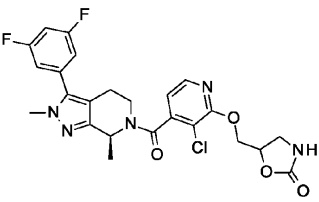
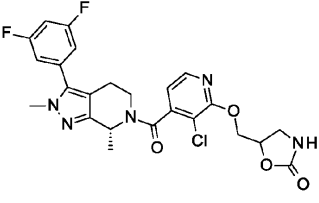
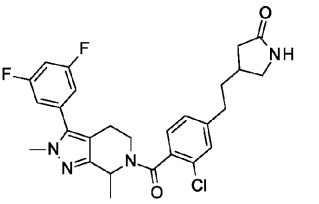
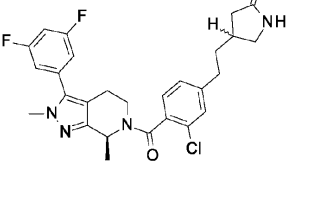
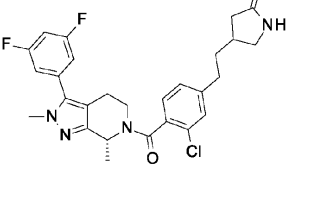
10

20

30

40

50

4 2		5-[[[3-クロロ-4-[(7 <i>S</i>)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>c</i>]ピリジン-6-カルボニル]-2-ピリジン]オキシメチル]オキサゾリジン-2-オン	C. 13	518.3 [M+H] ⁺
4 3		5-[[[3-クロロ-4-[(7 <i>R</i>)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>c</i>]ピリジン-6-カルボニル]-2-ピリジン]オキシメチル]オキサゾリジン-2-オン	C. 13	518.3 [M+H] ⁺
4 4		4-[[2-[[3-クロロ-4-[[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>c</i>]ピリジン-6-カルボニル]フェニル]エチル]ピロリジン-2-オン	C. 14	513.3 [M+H] ⁺
4 5		4-[[2-[[3-クロロ-4-[(7 <i>S</i>)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>c</i>]ピリジン-6-カルボニル]フェニル]エチル]ピロリジン-2-オン	C. 14	513.3 [M+H] ⁺
4 6		4-[[2-[[3-クロロ-4-[[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>c</i>]ピリジン-6-カルボニル]フェニル]エチル]ピロリジン-2-オン (2種のジアステレオマーA、 Bの混合物)	C. 14	513.3 [M+H] ⁺

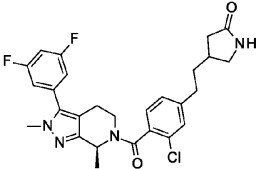
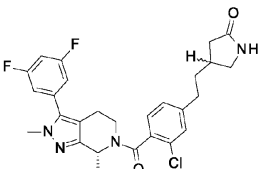
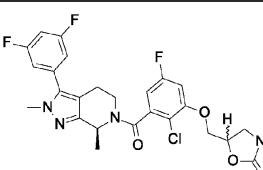
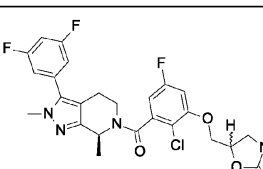
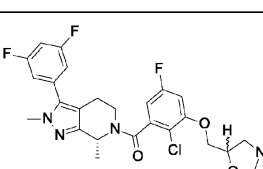
10

20

30

40

50

47		4-[2-[3-クロロ-4- [3-(3,5-ジフルオロフェ ニル)-2,7-ジメチル- 5,7-ジヒドロ-4H-ピラ ゾロ[3,4-c]ピリジン- 6-カルボニル]フェニル]エ チル]ピロリジン-2-オン (2種のジアステレオマーC+ Dの混合物)	C. 14	513.3 [M+H] ⁺
48		4-[2-[3-クロロ-4- [(7R)-3-(3,5-ジ フルオロフェニル)-2,7- ジメチル-5,7-ジヒドロ- 4H-ピラゾロ[3,4-c] ピリジン-6-カルボニル]フ ェニル]エチル]ピロリジン- 2-オン(1種のジアステレオ マーAまたはB)	C. 14	513.3 [M+H] ⁺
49		5-[[2-クロロ-3-[3- (3,5-ジフルオロフェニ ル)-2,7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾ ロ[3,4-c]ピリジン-6- カルボニル]-5-フルオロ フェノキシ]メチル]オキサ ゾ リジン-2-オン(ジアステレ オマーA)	C. 15	535.2 [M+H] ⁺
50		5-[[2-クロロ-3-[3- (3,5-ジフルオロフェニ ル)-2,7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾ ロ[3,4-c]ピリジン-6- カルボニル]-5-フルオロ フェノキシ]メチル]オキサ ゾ リジン-2-オン(ジアステレ オマーB)	C. 15	535.2 [M+H] ⁺
51		5-[[2-クロロ-3-[3- (3,5-ジフルオロフェニ ル)-2,7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾ ロ[3,4-c]ピリジン-6- カルボニル]-5-フルオロ フェノキシ]メチル]オキサ ゾ リジン-2-オン(ジアステレ オマーC)	C. 15	535.2 [M+H] ⁺

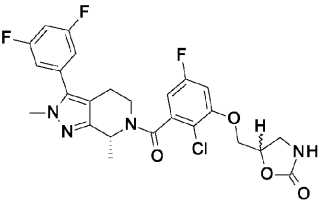
10

20

30

40

50

52		5-[[2-クロロ-3-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロフェノキシ]メチル]オキサゾリジン-2-オン (ジアステレオマーD)	C. 15	535.2 [M+H] ⁺
----	---	---	-------	-----------------------------

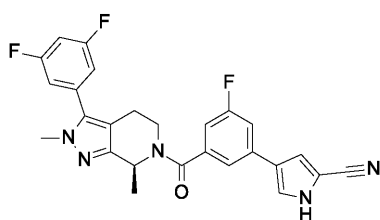
10

【0333】

実施例53

4-[3-[(7S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロフェニル]-1H-ピロール-2-カルボニトリル

【化127】



20

実施例53は、実施例36の合成中に副生成物として生成され、精製中に単離された (34.7mg、収率10.0%)。

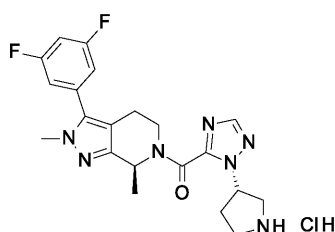
【0334】

実施例54

[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]-(2-ピロリジン-3-イル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノン；塩酸塩 (1種のジアステレオマー、未知の立体化学)

30

【化128】



40

tert-ブチル(3S)-3-[5-[(7S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ピロリジン-1-カルボキシレート (104.0mg、0.200mmol) のMeOH (0.500mL) 中溶液を、23℃にて、10M HCl水溶液 (0.2mL、1.97mmol) で処理した。混合物をこの温度で16時間攪拌した後、蒸発させた。RP-HPLCにより、標記化合物 (39.7mg、収率43.41%) を淡褐色固体として得た。MS (ESI) : m/z = 428.2 [M+H]⁺。

【0335】

50

工程 a) : エチル 2- (1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル)-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレートおよびエチル 1- (1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル)-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレート

エチル 1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレート (CASRN: 4928-88-5; 699.64 mg、4.96 mmol) の DMF (10 mL) 中溶液を、25℃にて、tert-ブチル 3-ブロモピロリジン-1-カルボキシレート (CASRN: 939793-16-5; 1.24 g、4.96 mmol) および炭酸カリウム (1370.33 mg、9.91 mmol) で処理した。混合物をこの温度で 16 時間攪拌した後、FC (SiO₂; ヘキサン/EtOAc) によって精製して、最初に溶出するエチル 2- (1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル)-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレート (390 mg、収率 25.35%) を無色の油状物として得て、2 番目に溶出するエチル 1- (1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル)-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレート (210 mg、収率 13.65%) を無色の油状物として得た。どちらの実施例についても、MS (ESI) m/z = 311.2 [M+H]⁺。

10

【0336】

工程 b) : メチル 2- (1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル)-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレート

メチル 2-ピロリジン-3-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレート; 二塩酸塩 (1.0 g、3.72 mmol) の DCM (15 mL) 中溶液を、23℃にて、メチル 2-ピロリジン-3-イル-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレート; 二塩酸塩 (1.0 g、3.72 mmol) および Boc₂O (1.02 mL、4.46 mmol) で処理した。混合物をこの温度でさらに 16 時間攪拌した後、蒸発させた。FC (SiO₂; ヘキサン/EtOAc 1:1) による精製によって、標記化合物 (950 mg、収率 86.28%) を無色の油状物として得た。MS (ESI) : m/z = 297.2 [M+H]⁺。

20

【0337】

工程 c) : tert-ブチル 3- [(1S)-5- [(7S)-3- (3, 5-ジフルオロフェニル)-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6-カルボニル]-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] ピロリジン-1-カルボキシレート

30

3- (3, 5-ジフルオロフェニル)-2, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-c] ピリジン (399.84 mg、1.52 mmol) (塩酸塩および NaOH 溶液から作製し、DCM で抽出した) の 1, 2-ジクロロエタン (5 mL) 中溶液を、Ar 下、0℃にて、トリメチルアルミニウム (ヘプタン中 2.0 M) (1.01 mL、2.02 mmol) およびメチル 2- (1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル)-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレート (300.0 mg、1.01 mmol) で処理した。混合物を 60℃に加熱し、この温度で 16 時間攪拌した後、0℃に冷却し、水 (1 mL) で処理した。混合物を 10 分間攪拌し、celite を通してフィルタにかけ、蒸発させた。RP-HPLC およびキラルクロマトグラフィーによる精製によって、標記化合物 (104 mg、収率 25.0%) を褐色の油状物として得た。MS (ESI) : m/z = 529.4 [M+H]⁺。

40

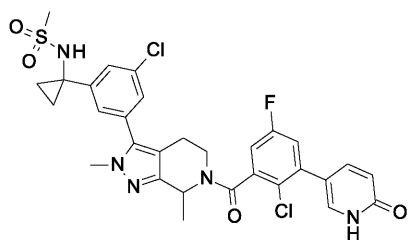
【0338】

実施例 55

N- [1- [3-クロロ-5- [6- [2-クロロ-5-フルオロ-3- (6-オキソ-1H-ピリジン-3-イル) ベンゾイル]-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3-イル] フェニル] シクロプロピル] メタンスルホンアミド

50

【化 1 2 9】



HATU (42.31 mg、0.111 mmol) の DMF (0.813 mL) 中溶液を、Ar 下、23℃にて、DIPEA (119.84 mg、158.31 μ L、0.927 mmol) および 2-クロロ-5-フルオロ-3-(6-ケト-1H-ピリジン-3-イル)安息香酸 (C. 5; 24.82 mg、0.093 mmol) で処理した。混合物をこの温度で10分間攪拌した後、N-[1-[3-クロロ-5-(2,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)フェニル]シクロプロピル]メタンサルホンアミド；塩酸塩 (B. 2; 40 mg、0.093 mmol) を添加し、さらに18時間攪拌した。RP-HPLCによる精製によって、標記化合物 (29 mg、48.52%) を灰白色の凍結乾燥粉末として得た。MS (ESI): $m/z = 644.4$ [M+H]⁺。

10

【0339】

20

実施例55と同様に、以下の表の実施例を、アミンB.Xおよびカルボン酸C.Yを使用して生成した。

【0340】

30

40

50

【表 5】

実施例	構造	系統名	構成要素	MS、 (ESI): m/z
56		3-クロロ-5-[6-[2- クロロ-5-フルオロ-3- -(6-オキソ-1H-ピリ ジン-3-イル) ベンゾイ ル]-2, 7-ジメチル- 5, 7-ジヒドロ-4H-ピ ラゾロ [3, 4-c] ピリジ ン-3-イル] ベンゼンスル ホンアミド	B. 1および C. 5	588.3 [M+H] ⁺
57		N-[1-[3-クロロ-5- -[6-[2-クロロ-5- フルオロ-3-(2-オキソ -1H-ピリジン-4-イ ル) ベンゾイル]-2, 7- ジメチル-5, 7-ジヒドロ -4H-ピラゾロ [3, 4- c] ピリジン-3-イル] フ ェニル] シクロプロピル] メ タンスルホンアミド	B. 2および C. 6	644.5 [M+H] ⁺
58		1-[2-クロロ-3- [2, 7-ジメチル-3- [6-(トリフルオロメチ ル) ピラジン-2-イル]- 5, 7-ジヒドロ-4H-ピ ラゾロ [3, 4-c] ピリジ ン-6-カルボニル]-5- フルオロ-フェニル] アゼチ ジン-3-スルホンアミド	B. 3および C. 16	588.3 [M+H] ⁺
59		3-クロロ-5-[2, 7- ジメチル-6-[1-(2- オキソ-1H-ピリジン-3 -イル)-1, 2, 4-トリ アゾール-3-カルボニル] -5, 7-ジヒドロ-4H- ピラゾロ [3, 4-c] ピリ ジン-3-イル] ベンゼンス ルホンアミド	B. 1および C. 7	527.3 [M+H] ⁺

10

20

30

40

50

実施例 59 (30 mg、0.06 mmol) をキラルクロマトグラフィーによって分離し、標記化合物 (5.7 mg、収率 19.0%) を灰白色の非晶質固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 527.3 [M+H]^+$ 。

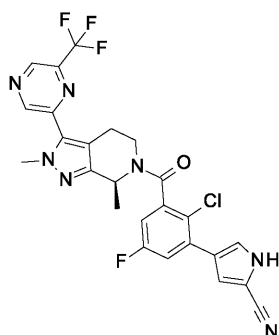
【0343】

実施例 64

4-[2-クロロ-3-[(7S)-2,7-ジメチル-3-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロ-フェニル]-1H-ピロール-2-カルボニトリル

【化132】

10



20

HATU (61.52 mg、0.162 mmol) の DMF (1.2 mL) 中溶液を、Ar 下、23℃にて、DIPEA (230.21 μ L、1.35 mmol) および 2-クロロ-3-(5-シアノ-1H-ピロール-3-イル)-5-フルオロ-安息香酸 (C. 11; 35.68 mg、0.135 mmol) で処理した。混合物をこの温度で 10 分間攪拌した後、2,7-ジメチル-3-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン; 塩酸塩 (B. 3; 45 mg、0.135 mmol) を添加し、さらに 18 時間攪拌した。RP-HPLC による精製によって、ラセミ体を白色の凍結乾燥物 (45 mg) として得た。キラルクロマトグラフィーによる精製によって、標記化合物 (16.2 mg、22.09%) を白色固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 544.3 [M+H]^+$ 。

30

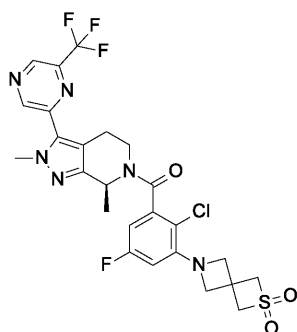
【0344】

実施例 65

[2-クロロ-3-(2,2-ジオキソ-2 λ^6 -チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-フルオロ-フェニル]-[(7S)-2,7-ジメチル-3-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン

【化133】

40



HATU (61.52 mg、0.162 mmol) の DMF (1.2 mL) 中溶液を、Ar 下、23℃にて、DIPEA (230.21 μ L、1.35 mmol) および 2-クロロ-3-(2,2-ジケト-2 λ^6 -チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-

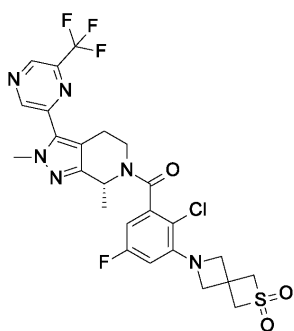
50

イル) - 5 - フルオロ - 安息香酸 (C. 1; 43.11 mg、0.135 mmol) で処理した。混合物をこの温度で10分間攪拌した後、2,7-ジメチル-3-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン; 塩酸塩 (B. 3; 45 mg、0.135 mmol) を添加し、さらに18時間攪拌した。RP-HPLCによる精製によって、ラセミ生成物を白色の凍結乾燥物 (62 mg) として得た。キラルクロマトグラフィーによる精製によって、標記化合物 (17 mg、21.05%) を白色固体として得た。MS (ESI): $m/z = 599.4 [M+H]^+$ 。

【0345】

実施例 66

[2-クロロ-3-(2,2-ジオキソ-2λ⁶-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-フルオロフェニル]-[(7R)-2,7-ジメチル-3-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン
【化134】

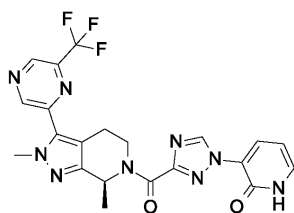


HATU (61.52 mg、0.162 mmol) の DMF (1.2 mL) 中溶液を、Ar 下、23℃にて、DIPEA (230.21 μL、1.35 mmol) および 2-クロロ-3-(2,2-ジケト-2λ⁶-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-フルオロ-安息香酸 (C. 1; 43.11 mg、0.135 mmol) で処理した。混合物をこの温度で10分間攪拌した後、2,7-ジメチル-3-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン; 塩酸塩 (B. 3; 45 mg、0.135 mmol) を添加し、さらに18時間攪拌した。RP-HPLCによる精製によって、ラセミ生成物を白色の凍結乾燥物 (62 mg) として得た。キラルクロマトグラフィーによる精製によって、標記化合物 (23.4 mg、29.0%) を白色固体として得た。MS (ESI): $m/z = 599.4 [M+H]^+$ 。

【0346】

実施例 67

3-[3-[(7S)-2,7-ジメチル-3-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-1H-ピリジン-2-オン
【化135】



HATU (61.52 mg、0.162 mmol) の DMF (1.2 mL) 中溶液を、

10

20

30

40

50

Ar 下、23℃にて、DIPEA (230.21 μL、1.35 mmol) および 1-(2-ケト-1H-ピリジン-3-イル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸 (C. 7; 27.8 mg、0.135 mmol) で処理した。混合物をこの温度で10分間攪拌した後、2,7-ジメチル-3-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン; 塩酸塩 (B. 3; 45 mg、0.135 mmol) を添加し、さらに18時間攪拌した。RP-HPLCによる精製によって、ラセミ体を白色の凍結乾燥物 (35 mg) として得た。キラルクロマトグラフィーによる精製によって、標記化合物 (10 mg、15.28%) を灰白色固体として得た。MS (ESI): $m/z = 486.4 [M+H]^+$ 。

【0347】

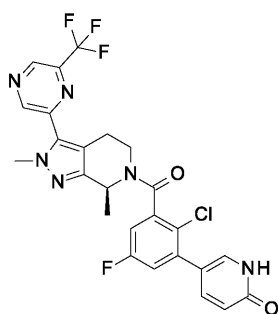
10

実施例 68

5-[2-クロロ-3-[(7S)-2,7-ジメチル-3-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロ-フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

【化136】

20



HATU (61.52 mg、0.162 mmol) の DMF (1.2 mL) 中溶液を、Ar 下、23℃にて、DIPEA (230.21 μL、1.35 mmol) および 2-クロロ-5-フルオロ-3-(6-ケト-1H-ピリジン-3-イル)安息香酸 (C. 5; 36.09 mg、0.135 mmol) で処理した。混合物をこの温度で10分間攪拌した後、2,7-ジメチル-3-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン; 塩酸塩 (B. 3; 45 mg、0.135 mmol) を添加し、さらに18時間攪拌した。RP-HPLC およびキラルクロマトグラフィーによる精製によって、標記化合物 (11 mg、14.92%) を淡褐色粉末として得た。MS (ESI): $m/z = 547.4 [M+H]^+$ 。

30

【0348】

以下の化合物を上記の化合物と同様に作製した。

40

50

【表 6】

実施例	構造	IUPAC名	MS、 (ESI): m/z
69		[(7S)-3-[3-クロロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)メタノン	504.4 [M+H] ⁺
70		1-[3-クロロ-5-[6-[2-クロロ-5-フルオロ-3-[(5-オキソピロリジン-3-イル)メトキシ]ベンゾイル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド	614.4 [M+H] ⁺
71		1-[3-クロロ-5-[(7S)-6-[2-クロロ-3-(5-シアノ-1H-ピロール-3-イル)-5-フルオロベンゾイル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド	591.3 [M+H] ⁺
72		1-[3-クロロ-5-[(7R)-6-[2-クロロ-3-(5-シアノ-1H-ピロール-3-イル)-5-フルオロベンゾイル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド	591.3 [M+H] ⁺
73		5-[2-クロロ-3-[(7S)-3-[3-クロロ-5-(1-メチルスルホニルシクロプロピル)フェニル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロフェニル]-1H-ピリジン-2-オン	627.4 [M+H] ⁺

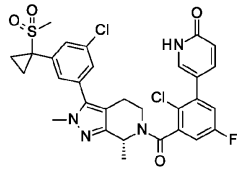
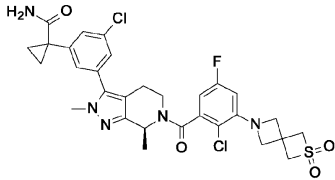
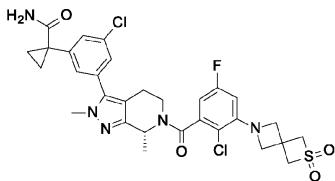
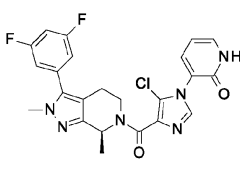
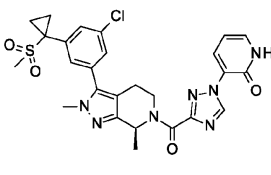
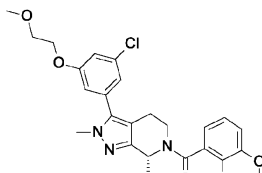
10

20

30

40

50

7 4		5-[2-クロロ-3-[(7R)-3-[3-クロロ-5-(1-メチルスルホニルシクロプロピル)フェニル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロフェニル]-1H-ピリジン-2-オン	627.4 [M+H] ⁺
7 5		1-[3-クロロ-5-[(7S)-6-[2-クロロ-3-(2,2-ジオキソ-2λ ⁶ -チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-フルオロベンゾイル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド	646.4 [M+H] ⁺
7 6		1-[3-クロロ-5-[(7R)-6-[2-クロロ-3-(2,2-ジオキソ-2λ ⁶ -チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-フルオロベンゾイル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド	646.4 [M+H] ⁺
7 7		3-[5-クロロ-4-[(7S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]イミダゾール-1-イル]-1H-ピリジン-2-オン	485.2 [M+H] ⁺
7 8		3-[3-[(7S)-3-[3-クロロ-5-(1-メチルスルホニルシクロプロピル)フェニル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-1H-ピリジン-2-オン	566.4 [M+H] ⁺
7 9		[(7R)-3-[3-クロロ-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)メタン	504.4 [M+H] ⁺

10

20

30

40

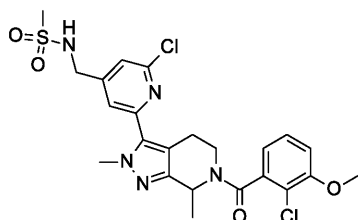
【0349】

実施例80

N-[[2-クロロ-6-[6-(2-クロロ-3-メトキシベンゾイル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]-4-ピリジル]メチル]メタンスルホンアミド

50

【化 1 3 7】



2-クロロ-3-メトキシ安息香酸 (21.07 mg、0.11 mmol) の DCM (1 mL) 中溶液を、23℃にて、塩化オキサリル (0.01 mL、0.14 mmol) で処理した。混合物をこの温度で1時間攪拌した後、蒸発させた。残渣を DCM (1 mL) に溶解した。N-[[2-クロロ-6-(2,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イウム-3-イル)ピリジン-1-イウム-4-イル]メチル]メタンスルホンアミド；ジクロリド (50.0 mg、0.11 mmol) およびトリエチルアミン (0.08 mL、0.56 mmol) を溶液に添加し、得られた混合物を20℃で10時間攪拌した後、蒸発させた。残渣を RP-HPLC によって精製して、標記化合物 (46.0 mg、75.66%) を淡褐色固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 538.0$ [M+H]⁺

10

【0350】

20

工程 a) : tert-ブチル 2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート

tert-ブチル 2,7-ジメチル-3-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート (Brevet n° WO 2020/065613 A1, 2020) (8.0 g、20.03 mmol) の EtOAc (1.33 L) 中溶液を、Ar 下、モレキュラーシーブ (17.64 g、40.05 mmol)、トリエチルアミン (4.19 mL、30.04 mmol) および Pd/C 10% (8.0 g) で処理した。次いで、混合物を 1500 mmHg (バルーンあり) で 25℃にて18時間水素化した。混合物をフィルタにかけ、蒸発させ、標記化合物 (5.0 g、収率 98.35%) を淡黄色の粘性油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 196$ [M-tBu+H]⁺

30

【0351】

工程 b) : tert-ブチル 3-ブromo-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート

tert-ブチル 2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート (3.0 g、11.94 mmol) の ACN (30 mL) 中溶液を、23℃にて、NBS (2.1 g、11.94 mmol) で処理した。混合物をこの温度で15時間攪拌した後、蒸発させ、EtOAc に溶解した。有機層を水および食塩水で洗浄した後、Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させて、標記化合物 (3.3 g、収率 78.44%) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 274.0$ / 276.0 [M-Bu+H]⁺

40

【0352】

工程 c) : (6-tert-ブトキシカルボニル-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル) ボロン酸

tert-ブチル 3-ブromo-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート (4.1 g、12.42 mmol) の THF (50 mL) 中溶液を、Ar 下、-78℃にて、THF (6.21 mL、15.52 mmol) 中の 2.5 M n-ブチルリチウム溶液で滴下処理した。この温度で1時間攪拌した後、ホウ酸トリメチル (3.87 g、37.25 mmol) を添加し、得られた溶液を -78℃で8時間攪拌し、20℃で10時間攪拌した。次いで、混合物を 1 N HCl

50

水溶液で慎重に処理し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させ、標記化合物（2.78 g、収率66.31%）を黄色の泡状物として得た。MS（ESI）： $m/z = 296.2$ [M+H]⁺

【0353】

工程d）：N-[(2,6-ジクロロ-4-ピリジル)メチル]メタンスルホンアミド(2,6-ジクロロピリジン-1-イウム-4-イル)メチルアンモニウム；ジクロリド(1.69 g、6.76 mmol)のDCM(30 mL)中の懸濁液を0℃に冷却し、トリエチルアミン(3.77 mL、27.05 mmol)を添加した。混合物を30分間攪拌し、メタンスルホンクロリド(0.58 mL、7.44 mmol)を、温度を5℃未満に維持しながら滴下した。次いで、混合物を20℃まで加温し、その温度で5時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、標記化合物(1.49 g、収率85.52%)を褐色固体として得た。MS（ESI）： $m/z = 255.0/257.0$ [M+H]⁺

10

【0354】

工程e）：tert-ブチル3-[6-クロロ-4-(メタンスルホンアミドメチル)-2-ピリジル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート

(6-tert-ブトキシカルボニル-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)ボロン酸(450.0 mg、1.52 mmol)の1,4-ジオキサン(15 mL)中溶液を、23℃にて、N-[(2,6-ジクロロ-4-ピリジル)メチル]メタンスルホンアミド(330.63 mg、1.3 mmol)および炭酸カリウム(526.81 mg、3.81 mmol、2.5当量)で処理した。混合物にArをスパージした後、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドメタン錯体(124.42 mg、0.15 mmol)で処理した。得られた混合物を密閉容器内で100℃で15時間攪拌した後、冷却し、蒸発させた。残渣をEtOAcに溶解し、得られた懸濁液をceliteを通してフィルタにかけた。濾液を濃縮し、残渣をRP-HPLCによって精製して、標記化合物(130.3 mg、17.67%)を淡褐色の泡状物として得た。MS（ESI）： $m/z = 414.0/416.0$ [M-Bu+H]⁺

20

【0355】

工程f）：N-[[2-クロロ-6-(2,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イウム-3-イル)ピリジン-1-イウム-4-イル]メチル]メタンスルホンアミド；ジクロリド

tert-ブチル3-[6-クロロ-4-(メタンスルホンアミドメチル)-2-ピリジル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート(130.3 mg、0.28 mmol)のDCM(2 mL)中溶液を、20℃にて、塩酸(1,4-ジオキサン中4M)(0.69 mL、2.77 mmol)で処理した。混合物をこの温度で20時間攪拌した後、蒸発させ、標記化合物(120.0 mg、94.23%)を淡褐色固体として得た。MS（ESI）： $m/z = 370.0/372.0$ [M+H]⁺

40

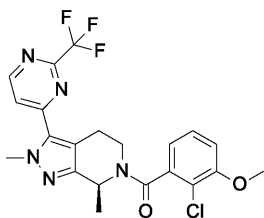
【0356】

実施例 81

(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-[(7S)-2,7-ジメチル-3-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン

50

【化 1 3 8】



2, 7-ジメチル-3-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-c]ピリジン; 塩酸塩 (B. 3; 200.0 mg、0.6 mmol) の DMF (3 mL) 中溶液を、23℃にて、2-クロロ-3-メトキシ安息香酸 (123.0 mg、0.66 mmol)、HATU (341.79 mg、0.9 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.52 mL、3.0 mmol) で処理した。混合物をこの温度でさらに 18 時間攪拌した後、RP-HPLC によって精製した。キラルクロマトグラフィーにより、標記化合物 (44.2 mg、収率 15.83%) を白色固体として得た。MS (ESI): $m/z = 466 [M+H]^+$

10

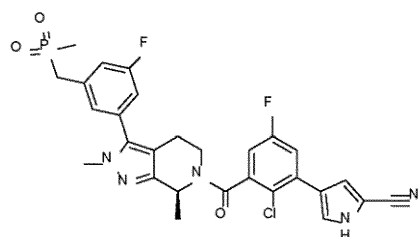
【0357】

実施例 82 および実施例 83

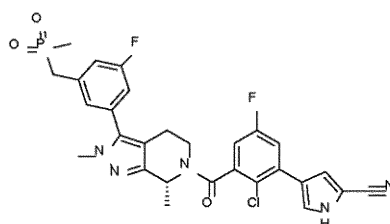
4-[2-クロロ-5-フルオロ-3-[(7S)-3-[3-フルオロ-5-[[メチル(ジオキソ)-λ⁶-ホスファニル]メチル]フェニル]-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボニル]フェニル]-1H-ピロール-2-カルボニトリル (実施例 82) および 4-[2-クロロ-5-フルオロ-3-[(7R)-3-[3-フルオロ-5-[[メチル(ジオキソ)-λ⁶-ホスファニル]メチル]フェニル]-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボニル]フェニル]-1H-ピロール-2-カルボニトリル (実施例 83)

20

【化 1 3 9】



または



30

2-クロロ-3-(5-シアノ-1H-ピロール-3-イル)-5-フルオロ安息香酸 (C. 11; 149.47 mg、0.51 mmol)、3-[3-(ジメチルホスホリルメチル)-5-フルオロフェニル]-2, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-c]ピリジン; 塩酸塩 (189.0 mg、0.51 mmol) およびトリエチルアミン (0.35 mL、2.54 mmol) の DMF (3 mL) 中溶液を HATU (212.6 mg、0.56 mmol) で処理し、20℃で 16 時間攪拌した。RP-HPLC、引き続いてキラルクロマトグラフィーによる精製によって、実施例 82 (51.0 mg、収率 30.37%) および実施例 83 (52.4 mg、収率 32.17%) を淡褐色固体として得た。MS (ESI): $m/z = 582.2 [M+H]^+$

40

【0358】

工程 a): 1-プロモ-3-(ジメチルホスホリルメチル)-5-フルオロベンゼン 1-プロモ-3-(プロモメチル)-5-フルオロベンゼン (10.0 g、37.32 mmol) の THF (150 mL) 中溶液を、NaHMDs の THF (27.99 mL、55.99 mmol) 中溶液で処理した。混合物を 30 分間攪拌した後、ジメチルホス

50

フィンオキシド (4.37 g、55.99 mmol) で分割して処理し、16時間攪拌した。次いで、水 (1 mL) を添加し、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させた。ヘキサンで研和し、標記化合物 (1.15 g、11.62%) を白色固体として得た。MS (ESI): m/z = 265 / 267 [M+H]⁺

【0359】

工程 b): 2-[3-(ジメチルホスホリルメチル)-5-フルオロフェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

ビス(ピナコラト)ジボロン (1.44 g、5.66 mmol)、酢酸カリウム (0.71 mL、11.32 mmol)、1-ブromo-3-(ジメチルホスホリルメチル)-5-フルオロベンゼン (1.0 g、3.77 mmol) および 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン錯体 (153.93 mg、0.19 mmol) の 1,4-ジオキサン (15 mL) 中溶液に Ar をスパージし、密封し、100℃で16時間加熱した。混合物を冷却し、フィルタにかけ、蒸発させ、未精製の標記化合物 (1.07 g、収率 87.0%) を褐色固体として得た。MS (ESI): m/z = 313.2 [M+H]⁺

【0360】

工程 c): 工程 c): tert-ブチル-3-[3-(ジメチルホスホリルメチル)-5-フルオロフェニル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート

2-[3-(ジメチルホスホリルメチル)-5-フルオロフェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (570.1 mg、1.64 mmol)、tert-ブチル 2,7-ジメチル-3-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート (Brevet n° WO 2020/065613 A1, 2020) (505.0 mg、1.26 mmol) および炭酸ナトリウム (268.0 mg、2.53 mmol) のトルエン (15 mL) / 水 (1.5 mL) 中の脱気懸濁液を、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (73.1 mg、0.06 mmol) で処理した。得られた混合物を 80℃で15時間攪拌した後、冷却し、蒸発させた。RP-HPLC による精製によって、標記化合物 (287.0 mg、収率 52.12%) を褐色の油状物として得た。MS (ESI): m/z = 380.2 [M-Bu+H]⁺

【0361】

工程 d): 3-[3-(ジメチルホスホリルメチル)-5-フルオロフェニル]-2,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン; 塩酸塩 tert-ブチル 3-[3-(ジメチルホスホリルメチル)-5-フルオロフェニル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート (630.0 mg、1.45 mmol) の DCM (3 mL) 中溶液を、ジオキサン中の HCl 溶液 (3.62 mL、14.47 mmol) で処理した。混合物を 20℃10時間攪拌した後、蒸発させた。RP-HPLC による精製によって、標記化合物 (398.5 mg、収率 70.38%) を淡褐色固体として得た。MS (ESI): m/z = 336.2 [M+H]⁺

【0362】

実施例 84

N-[1-[3-クロロ-5-[6-[2-クロロ-3-(5-シアノ-1H-ピロール-3-イル)-5-フルオロベンゾイル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]フェニル]シクロプロピル]メタンスルホンアミド

10

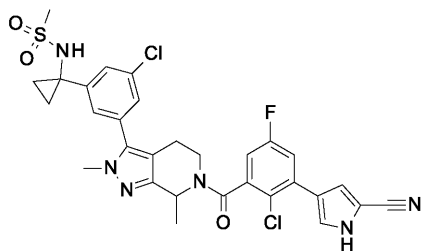
20

30

40

50

【化 1 4 0】



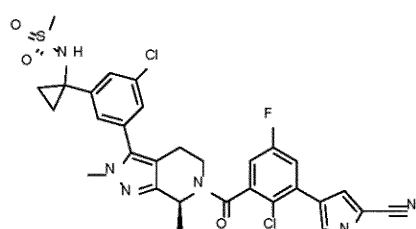
2-クロロ-3-（5-シアノ-1H-ピロール-3-イル）-5-フルオロ-安息香酸（C. 11；149.47mg、0.51mmol）、N-〔1-〔3-クロロ-5-（2,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ〔3,4-c〕ピリジン-3-イル）フェニル〕シクロプロピル〕-メタンスルホンアミド；塩酸塩（B. 2；189.0mg、0.51mmol）およびトリエチルアミン（0.35mL、2.54mmol）のDMF（3mL）中溶液を、20℃にて、HATU（212.6mg、0.56mmol）で処理した。混合物をこの温度でさらに16時間攪拌した後、RP-HPLCによって精製して、標記化合物（136.0mg、収率44.13%）を桃色固体として得た。MS（ESI）： $m/z = 641.2 [M+H]^+$

【0363】

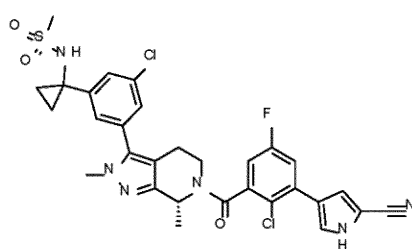
実施例85および実施例86

N-〔1-〔3-クロロ-5-〔（7S）-6-〔2-クロロ-3-（5-シアノ-1H-ピロール-3-イル）-5-フルオロ-ベンゾイル〕-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔3,4-c〕ピリジン-3-イル〕フェニル〕シクロプロピル〕メタンスルホンアミド（実施例85）およびN-〔1-〔3-クロロ-5-〔（7R）-6-〔2-クロロ-3-（5-シアノ-1H-ピロール-3-イル）-5-フルオロ-ベンゾイル〕-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔3,4-c〕ピリジン-3-イル〕フェニル〕シクロプロピル〕メタンスルホンアミド（実施例86）

【化 1 4 1】



または



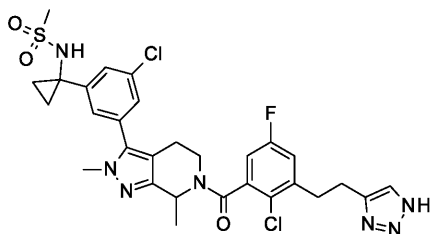
N-〔1-〔3-クロロ-5-〔6-〔2-クロロ-3-（5-シアノ-1H-ピロール-3-イル）-5-フルオロ-ベンゾイル〕-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔3,4-c〕ピリジン-3-イル〕フェニル〕シクロプロピル〕メタンスルホンアミド（実施例84；163mg、0.3mmol）をキラルHPLCによって精製して、実施例85（51.0mg、収率30.37%）および実施例86（52.4mg、収率32.17%）を淡褐色の固体として得た。MS（ESI）： $m/z = 641.2 [M+H]^+$

【0364】

実施例87

N-〔1-〔3-クロロ-5-〔6-〔2-クロロ-5-フルオロ-3-〔2-（1H-トリアゾール-4-イル）エチル〕ベンゾイル〕-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔3,4-c〕ピリジン-3-イル〕フェニル〕シクロプロピル〕メタンスルホンアミド

【化 1 4 2】



N-〔1-〔3-クロロ-5-(2,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピ
ラゾロ〔3,4-c〕ピリジン-3-イル)フェニル〕シクロプロピル〕メタンスルホン
アミド；塩酸塩(B.2；60mg、0.139mmol)のN,N-ジメチルホルムア
ミド(1.18mL)およびn-エチルジイソプロピルアミン(237.47μL、1.
39mmol)の溶液を、23℃にて、2-クロロ-5-フルオロ-3-〔2-(1H-
トリアゾール-4-イル)エチル〕安息香酸；2,2,2-トリフルオロ酢酸(C.18
；53.53mg、0.140mmol)およびHATU(106.52mg、0.28
0mmol)で処理した。混合物を18時間攪拌した後、RP-HPLCによって精製し
て、標記化合物(19.4mg、21.6%)を無色の泡状物として得た。MS(ESI)
：m/z=644.3〔M+H〕⁺

10

【0365】

20

工程a)：1-〔(4-メトキシフェニル)メチル〕-4-〔2-(4,4,5,5-
テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル〕トリアゾール

2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(9.32mL、55.24mmol)のT
HF(550mL)中溶液を、Ar雰囲気下で、-30℃に冷却した後、THF中2.5
M n-ブチルリチウム溶液(22.1mL、55.24mmol)で滴下処理した。混
合物をこの温度で30分間攪拌した後、-78℃に冷却し、1-〔(4-メトキシフェ
ニル)メチル〕トリアゾール-4-カルバルデヒド(CASRN：853807-54-2
；10.0g、46.04mmol)のTHF(100mL)中溶液で滴下処理した。混
合物をこの温度で30分間攪拌した後、4,4,5,5-テトラメチル-2-〔(4,4
5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メチル〕-1,3
2-ジオキサボロラン(13.57g、50.64mmol)のTHF(50mL)中
溶液で滴下処理した。混合物を23℃までゆっくり加温し、この温度でさらに16時間攪
拌した後、0℃まで冷却し、飽和NH₄Cl水溶液(150mL)で滴下処理した。混合
物を1時間攪拌した後、濾別した。濾液に水(200mL)を添加し、混合物をEtOAc
(2×200mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水(100mL)で洗浄し、N
a₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させた。FC(SiO₂；PE/MTBE
)による精製によって、標記化合物(4.4g、収率26.61%)を白色固体として得
た。MS(ESI)：m/z=342.2〔M+H〕⁺

30

【0366】

工程b)：メチル2-クロロ-5-フルオロ-3-〔2-〔1-〔(4-メトキシフェ
ニル)メチル〕トリアゾール-4-イル〕ビニル〕ベンゾエート

40

1-〔(4-メトキシフェニル)メチル〕-4-〔2-(4,4,5,5-テトラメ
チル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル〕トリアゾール(3.0g、8.
79mmol)、メチル3-ブromo-2-クロロ-5-フルオロベンゾエート(2.5
9g、9.67mmol)および炭酸カリウム(2.43g、17.58mmol)の1
4-ジオキサン(40mL)および水(5mL)中の懸濁液に、Arを5分間スパージ
した後、Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂(1.44g、1.76mmol)で処
理した。混合物を、Ar下、80℃にて18時間攪拌した後、冷却し、SiO₂(25g
)を通してフィルタにかけ、ジオキサン(100mL)で洗浄した。濾液を蒸発させた。
FC(SiO₂；CHCl₃/MTBE)による精製によって、標記化合物(1.65g

50

、収率 44.37%) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 402.0$ [M + H]⁺

【0367】

工程 c) : メチル 2-クロロ-5-フルオロ-3-[2-[1-[(4-メトキシフェニル)メチル]トリアゾール-4-イル]エチル]ベンゾエート

メチル 2-クロロ-5-フルオロ-3-[2-[1-[(4-メトキシフェニル)メチル]トリアゾール-4-イル]ビニル]ベンゾエート (1650.0 mg、4.11 mmol) および Rh/C (10%) (500 mg) の EtOAc (150 mL) 中溶液を、7600 mmHg (10 bar) で 25℃ にて 18 時間水素化した。反応混合物をフィルタにかけ、蒸発させ、標記化合物 (1.60 g、収率 89.73%) を暗緑色の油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 404.0$ [M + H]⁺

10

【0368】

工程 d) : 2-クロロ-5-フルオロ-3-[2-[1-[(4-メトキシフェニル)メチル]トリアゾール-4-イル]エチル]安息香酸

メチル 2-クロロ-5-フルオロ-3-[2-[1-[(4-メトキシフェニル)メチル]トリアゾール-4-イル]エチル]ベンゾエート (1.5 g、3.71 mmol) の 4:1 メタノール/水 (25 mL) 中混合物を、23℃ にて、水酸化リチウム-水和物 (264.96 mg、6.31 mmol) の THF (20 mL) 中溶液で処理した。混合物をこの温度で 18 時間攪拌した後、蒸発させた。残渣を水で処理し、得られた溶液をクエン酸 (水溶液) で酸性化し、TBME (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させ、標記化合物 (1.35 g、収率 88.58%) を淡灰色固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 390.2$ [M + H]⁺

20

【0369】

工程 e) : 2-クロロ-5-フルオロ-3-[2-(1H-トリアゾール-4-イル)エチル]安息香酸; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (C. 18)

2-クロロ-5-フルオロ-3-[2-[1-[(4-メトキシフェニル)メチル]トリアゾール-4-イル]エチル]安息香酸 (1350.0 mg、3.46 mmol) およびアニソール (1.88 mL、17.32 mmol) のトリフルオロ酢酸 (5.34 mL、69.26 mmol) 中溶液を 70℃ で 120 時間攪拌した (密閉管)。次いで、混合物を冷却し、RP-HPLC によって精製して、標記化合物 (C. 18; 116.9 mg、収率 8.36%) を白色固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 270.0$ [M + H]⁺

30

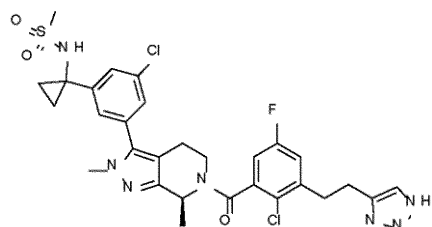
【0370】

実施例 88 および実施例 89

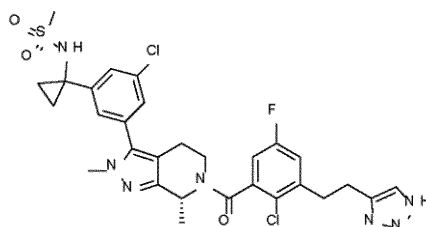
N-[1-[3-クロロ-5-[(7S)-6-[2-クロロ-5-フルオロ-3-[2-(1H-トリアゾール-4-イル)エチル]ベンゾイル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]フェニル]シクロプロピル]メタンスルホンアミド (実施例 88) および N-[1-[3-クロロ-5-[(7R)-6-[2-クロロ-5-フルオロ-3-[2-(1H-トリアゾール-4-イル)エチル]ベンゾイル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]フェニル]シクロプロピル]メタンスルホンアミド (実施例 89)

40

【化 1 4 3】



または



10

N-〔1-〔3-クロロ-5-〔6-〔2-クロロ-5-フルオロ-3-〔2-(1H-トリアゾール-4-イル)エチル〕ベンゾイル〕-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔3,4-c〕ピリジン-3-イル〕フェニル〕シクロプロピル〕メタンスルホンアミド(実施例87;18mg、0.027mmol)をキラルSFCによって分離して、実施例88(4.4mg、24%)および実施例89(6.9mg、38%)を白色固体として得た。MS(ESI): $m/z=644.3$ [M+H]⁺

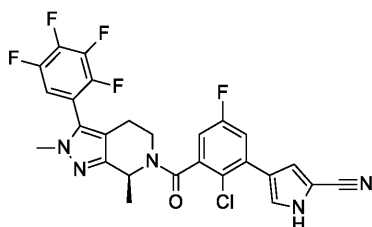
【0371】

実施例90

4-〔2-クロロ-3-〔(7S)-2,7-ジメチル-3-(2,3,4,5-テトラフルオロフェニル)-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔3,4-c〕ピリジン-6-カルボニル〕-5-フルオロフェニル〕-1H-ピロール-2-カルボニトリル

20

【化 1 4 4】



30

2-クロロ-3-(5-シアノ-1H-ピロール-3-イル)-5-フルオロ安息香酸(C.11;162.03mg、0.55mmol)、2,7-ジメチル-3-(2,3,4,5-テトラフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ〔3,4-c〕ピリジン;塩酸塩(B.6;185.0mg、0.55mmol)およびトリエチルアミン(0.38mL、2.76mmol)のDMF(3mL)中の混合物を、HATU(230.47mg、0.61mmol)で処理した。混合物を20℃で16時間攪拌した後、RP-HPLCおよびキラルHPLCによって精製して、標記化合物(54.9mg、33%)を白色固体として得た。MS(ESI): $m/z=546.0$ [M+H]⁺

【0372】

40

工程a):tert-ブチル2,7-ジメチル-3-(2,3,4,5-テトラフルオロフェニル)-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔3,4-c〕ピリジン-6-カルボキシレート

2,3,4,5-テトラフルオロフェニルボロン酸(631.1mg、3.25mmol)、tert-ブチル2,7-ジメチル-3-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔3,4-c〕ピリジン-6-カルボキシレート(Brevet n° WO2020/065613 A1,2020)(1.0g、2.5mmol)および炭酸ナトリウム(530.75mg、5.01mmol)のDMF(10mL)中の脱気懸濁液を、23℃にて、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(144.67mg、0.13mmol)で処理した。得られた混合物を

50

100℃で15時間攪拌した後、冷却し、RP-HPLCによって精製し、標記化合物（223.0mg、収率22.3%）を褐色の油状物として得た。MS（ESI）： m/z = 344.2 [M-Bu+H]⁺

【0373】

工程b)：2,7-ジメチル-3-(2,3,4,5-テトラフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン；塩酸塩（B.6）

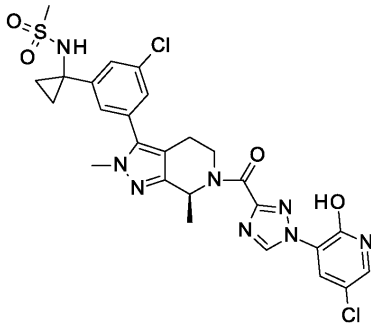
tert-ブチル2,7-ジメチル-3-(2,3,4,5-テトラフルオロフェニル)-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート（223.0mg、0.56mmol）のDCM（0.5mL）中溶液を、23℃にて、1,4-ジオキサニルHCl溶液（0.7mL、2.79mmol）で処理した。得られた混合物をこの温度で16時間攪拌した後、蒸発させて、標記化合物（B.6；185mg、収率99%）を褐色固体として得た。MS（ESI）： m/z = 300.0 [M-Bu+H]⁺

【0374】

実施例91

N-[1-[3-クロロ-5-[(7S)-6-[1-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-3-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]フェニル]シクロプロピル]メタンスルホンアミド

【化145】



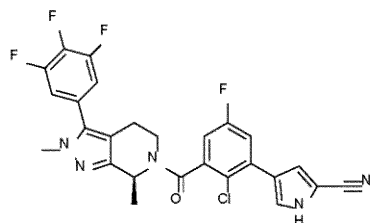
HATU（42.31mg、0.111mmol）の超乾燥N,N-ジメチルホルムアミド（0.813mL）中溶液を、Ar下、23℃にて、n-エチルジイソプロピルアミン（158.31μL、0.927mmol）および1-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-3-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸（C.10；22.31mg、0.093mmol）で処理した。混合物をこの温度で10分間攪拌した後、N-[1-[3-クロロ-5-(2,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)フェニル]シクロプロピル]メタンスルホンアミド；塩酸塩（B.2；40mg、0.093mmol）を添加し、さらに18時間攪拌した。RP-HPLCおよびキラルHPLCによる精製によって、標記化合物（15.6mg、25.88%）を白色固体として得た。MS（ESI）： m/z = 615.2 [M-H]⁻

【0375】

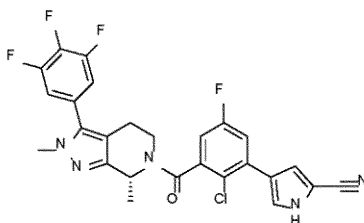
実施例92および実施例93

4-[2-クロロ-3-[(7S)-2,7-ジメチル-3-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロフェニル]-1H-ピロール-2-カルボニトリル（実施例92）および4-[2-クロロ-3-[(7R)-2,7-ジメチル-3-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロフェニル]-1H-ピロール-2-カルボニトリル（実施例93）

【化 1 4 6】



または



2-クロロ-3-(5-シアノ-1H-ピロール-3-イル)-5-フルオロ安息香酸 (C. 11; 150.0 mg、0.57 mmol) の DMF (2 mL) 中溶液を、2,7-ジメチル-3-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン; 塩酸塩 (B. 7; 180.1 mg、0.57 mmol)、トリエチルアミン (0.4 mL、2.83 mmol) および HATU (237.07 mg、0.62 mmol) を 20℃ で添加した。混合物をこの温度で 16 時間攪拌した。RP-HPLC およびキラルクロマトグラフィーによる精製によって、実施例 92 (67 mg、収率 42%) および実施例 93 (64 mg、収率 40%) を白色固体として得た。MS (ESI): $m/z = 528.0$ [M+H]⁺

10

【0376】

工程 a): tert-ブチル 2,7-ジメチル-3-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート

20

3,4,5-トリフルオロフェニルボロン酸 (0.63 g、3.61 mmol)、tert-ブチル 2,7-ジメチル-3-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート (Brevet n° WO 2020/065613 A1, 2020) (1.2 g、3.0 mmol) および炭酸ナトリウム (636.9 mg、6.01 mmol) の DMF (15 mL) 中の脱気懸濁液をテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (173.6 mg、0.15 mmol) で処理した。得られた混合物を 100℃ で 15 時間攪拌した後、冷却し、水 (30 mL) で希釈した。混合物を EtOAc (3×30 mL) で抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。FC (SiO₂; ヘキサン/EtOAc) による精製によって、標記化合物 (980.0 mg、収率 79.28%) を白色固体として得た。MS (ESI): $m/z = 326.0$ [M+H-tBu]⁺

30

【0377】

工程 b): 2,7-ジメチル-3-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン; 塩酸塩 (B. 7)

tert-ブチル 2,7-ジメチル-3-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート (980.0 mg、2.57 mmol) の DCM (10 mL) 中溶液を塩酸 (4 M ジオキサン溶液) (6.42 mL、25.7 mmol) で処理した。混合物を 20℃ で 16 時間攪拌した後、蒸発させて、標記化合物 (B. 7; 680.0 mg、収率 83.29%) を淡黄色固体として得た。MS (ESI): $m/z = 282.0$ [M+H]⁺

40

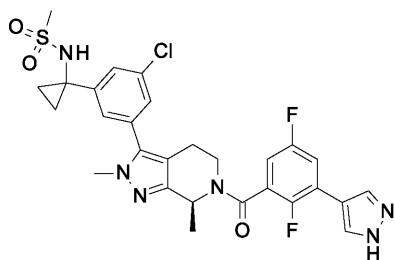
【0378】

実施例 94

N-[1-[3-クロロ-5-[(7S)-6-[2,5-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]フェニル]シクロプロピル]メタンスルホンアミド

50

【化 1 4 7】



10

2, 5-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸 (C. 19; 31.18 mg、0.139 mmol) の超乾燥テトラヒドロフラン (2 mL) 中溶液を、Ar 下、20℃にて、HATU (63.46 mg、0.167 mmol) および DIPEA (97.17 μ L、0.556 mmol) で処理した。混合物をこの温度で10分間攪拌した後、N-[1-[3-クロロ-5-(2, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-3-イル)フェニル]-シクロプロピル]メタンスルホンアミド；塩酸塩 (B. 2; 60 mg、0.139 mmol) で処理した。混合物をこの温度で18時間攪拌した後、EtOAcで希釈した。有機層を水 (1 $\times$) および食塩水 (3 $\times$) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させた。RP-HPLC およびキラルSFCによる精製によって、標記化合物 (4 mg、4.55%) を灰白色固体として得た。MS (ESI): m/z = 599.4 [M-H]⁻

20

【0379】

工程 a): メチル 2, 5-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾエート

メチル 3-ブロモ-2, 5-ジフルオロ-ベンゾエート (CASRN: 1524902-93-9; 2.0 g、7.97 mmol) および 4-ピラゾールボロン酸ピナコールエステル (CASRN: 269410-08-4; 1.5 g、7.97 mmol) および K₂CO₃ (2.2 g、15.93 mmol) の 1, 4-ジオキサン (20 mL) および水 (4 mL) 中溶液を、N₂ 下、23℃にて、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン錯体 (650.15 mg、0.8 mmol) で処理した。混合物を N₂ 雰囲気下、100℃で12時間攪拌した後、フィルタにかけ、蒸発させた。RP-HPLCによる精製によって、標記化合物 (110.0 mg、収率 5.8%) を淡黄色固体として得た。MS (ESI): m/z = 239.3 [M+H]⁺

30

【0380】

工程 b): 2, 5-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸 (C. 19)

メチル 2, 5-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾエート (50.0 mg、0.21 mmol) のメタノール (0.5 mL)、テトラヒドロフラン (0.5 mL) および水 (0.5 mL) 中溶液を、23℃にて、LiOH-水和物 (44.04 mg、1.05 mmol) で処理した。混合物をその温度で6時間攪拌した後、EtOAcで抽出した。水相を 1N HCl 水溶液で pH 4 に酸性化し、水相を EtOAc で抽出した。有機層を Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させ、標記化合物 (C. 19; 35.0 mg、74%) を白色固体として得た。MS (ESI): m/z = 225.0 [M+H]⁺

40

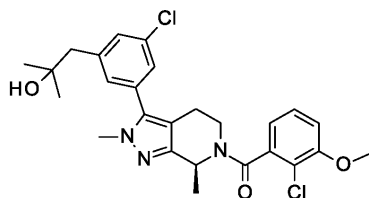
【0381】

実施例 95

[(7S)-3-[3-クロロ-5-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)フェニル]-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-イル]-(2-クロロ-3-メトキシ-フェニル)メタノン

50

【化 1 4 8】



2-クロロ-3-メトキシ安息香酸 (150.0 mg、0.8 mmol) の DMF (2 mL) 中溶液を 1-[3-クロロ-5-(2,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)フェニル]-2-メチル-プロパン-2-オール：塩酸塩 (B. 8; 372.13 mg、0.8 mmol)、トリエチルアミン (0.56 mL、4.02 mmol) および HATU (336.23 mg、0.88 mmol) で処理した。混合物を 20℃で 16 時間攪拌し、RP-HPLC およびキラル SFC によって精製して、標記化合物 (110 mg、38%) を淡黄色のゴム状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 502.2 [M+H]^+$

10

【0382】

工程 a) : 1-[3-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-2-メチル-プロパン-2-オール

ビス(ピナコラト)ジボロン (1.88 g、7.4 mmol)、酢酸カリウム (0.92 mL、14.8 mmol)、1-(3-ブromo-5-クロロフェニル)-2-メチル-プロパン-2-オール (CASRN: 2229628-26-4; 1.3 g、4.93 mmol) および 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体 (201.24 mg、0.25 mmol) の 1,4-ジオキサン (25 mL) 中の混合物を Ar で脱気し、Ar 下、100℃で 16 時間攪拌した。混合物を蒸発させた。FC (SiO₂; ヘキサン/EtOAc) による精製によって、標記化合物 (1.01 g、収率 62.63%) を白色固体として得て、これを次の工程で直接使用した。GC-MS (EI) : $m/z = 294.1 [M-OH]^+$

20

【0383】

工程 b) : tert-ブチル 3-[3-クロロ-5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル]-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート

tert-ブチル 2,7-ジメチル-3-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート (Brevet n° WO 2020/065613 A1, 2020) (1.01 g、2.53 mmol)、1-[3-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-2-メチル-プロパン-2-オール (1.02 g、3.29 mmol) および炭酸ナトリウム (536.06 mg、5.06 mmol) の乾燥 DMF (6 mL) 中懸濁液に Ar をスパージした後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (146.11 mg、0.13 mmol) で処理した。混合物を 100℃で 16 時間攪拌した後、冷却し、水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させた。FC (SiO₂; ヘキサン/EtOAc) によって、標記化合物 (330.0 mg、収率 27.36%) を淡黄色の油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 434.2 [M+H]^+$

30

40

【0384】

工程 c) : 1-[3-クロロ-5-(2,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)フェニル]-2-メチル-プロパン-2-オール；塩酸塩 (B. 8)

tert-ブチル 3-[3-クロロ-5-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)

50

フェニル] - 2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボキシレート (375.0 mg、0.79 mmol) のDCM (2 mL) 中溶液を、塩酸 (4 M ジオキサン溶液) (1.97 mL、7.86 mmol) で処理した。混合物を 20 °C で 16 時間攪拌し、蒸発させ、標記化合物 (B. 4; 311.0 mg、収率 85.44%) を淡黄色固体として得た。MS (ESI): $m/z = 334.2 [M + H]^+$

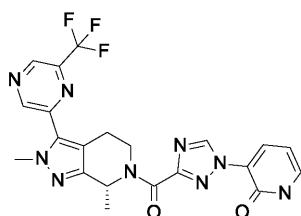
【0385】

実施例 96

3-[3-[(7R)-2, 7-ジメチル-3-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボニル]-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-1H-ピリジン-2-オン

10

【化149】



HATU (61.52 mg、0.162 mmol) のDMF (1.2 mL) 中溶液を、Ar下、23 °Cにて、DIPEA (230.21 μ L、1.35 mmol) および1-(2-ケト-1H-ピリジン-3-イル)-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸 (C. 7; 27.8 mg、0.135 mmol) で処理した。混合物をこの温度で10分間攪拌した後、2, 7-ジメチル-3-[6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-c]ピリジン; 塩酸塩 (B. 3; 45 mg、0.135 mmol) を添加し、さらに18時間攪拌した。RP-HPLCによる精製によって、ラセミ体を白色の凍結乾燥物 (35 mg) として得た。キラルクロマトグラフィーによる精製によって、標記化合物 (10 mg、15.28%) を灰白色固体として得た。MS (ESI): $m/z = 486.4 [M + H]^+$

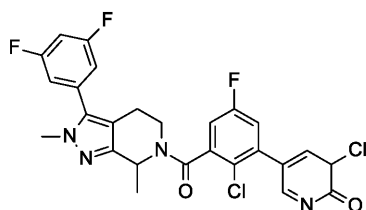
20

【0386】

実施例 97

3-クロロ-5-[2-クロロ-3-[3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロフェニル]-3H-ピリジン-2-オン

【化150】



30

2-クロロ-3-(5-クロロ-6-オキソ-1H-ピリジン-3-イル)-5-フルオロ安息香酸 (C. 20; 323.0 mg、1.07 mmol) のDMF (5 mL) 中懸濁液を、HATU (487.86 mg、1.28 mmol)、トリエチルアミン (0.6 mL、4.28 mmol) および3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2, 7-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-イウム; クロリド (B. 5; 320.5 mg、1.07 mmol) で処理した。混合物を 20 °C で 10 時間攪拌した後、フィルタにかけた。濾液を蒸発させ、RP-HPLCによって精製して、標記化合物 (244.4 mg、収率 41.76%) を淡褐色固体として得た。MS (

40

50

ESI) : $m/z = 547.2 [M+H]^+$

[0387]

工程 a) : メチル-2-クロロ-3-(5-クロロ-6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フルオロベンゾエート

メチル3-ブromo-2-クロロ-5-フルオロ-ベンゾエート (CASRN: 1805582-40-4; 800.0mg、2.99mmol) および3-クロロ-2-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (CASRN: 1083168-91-5; 1.05g、3.89mmol) の1,4-ジオキサン (25mL) 中溶液を、炭酸カリウム (1.24g、8.97mmol) の水溶液 (5mL) で処理した。混合物にArをスパージし、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン錯体 (244.06mg、0.3mmol) で処理した。混合物を110℃で15時間攪拌した後、冷却し、フィルタにかけ、蒸発させた。残渣をEtOAcに溶解し、celiteを通してフィルタにかけた。混合物を蒸発させ、RP-HPLCによって精製して、標記化合物 (405.0mg、収率41.02%) を白色固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 330.0 [M+H]^+$

10

[0388]

工程 b) : 2-クロロ-3-(5-クロロ-6-オキソ-1H-ピリジン-3-イル)-5-フルオロ-安息香酸

メチル2-クロロ-3-(5-クロロ-6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フルオロ-ベンゾエート (405.0mg、1.23mmol) および12NHCl水溶液 (10.22mL、122.68mmol) の混合物を90℃で15時間加熱した後、冷却し、水で希釈し、フィルタにかけた。沈殿をACNで洗浄し、乾燥させ、標記化合物 (C. 20; 323.0mg、収率81.75%) を淡褐色固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 302.0 [M+H]^+$

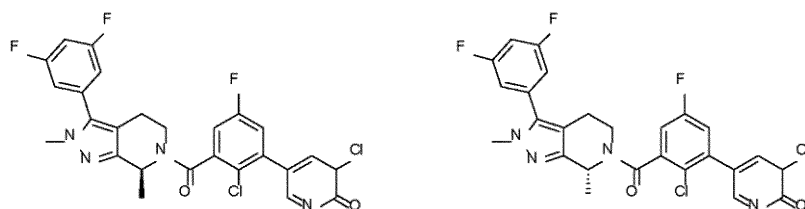
20

[0389]

実施例98および実施例99

3-クロロ-5-[2-クロロ-3-[(7S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロフェニル]-3H-ピリジン-2-オン (実施例98) および3-クロロ-5-[2-クロロ-3-[(7R)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロフェニル]-3H-ピリジン-2-オン (実施例99) [化151]

30



または

40

実施例97 (87.7mg、0.16mmol) をキラルSFCによって精製し、実施例98 (35.1mg、収率40.34%) および実施例99 (38.1mg、収率41.6%) を得た。MS (ESI) : $m/z = 547.2 [M+H]^+$

[0390]

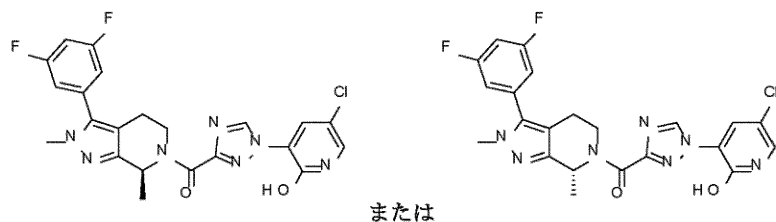
実施例100および実施例101

[1-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-3-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-[(7S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン (実施例

50

100) および [1-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-3-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-[(7R)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン(実施例101)

【化152】



10

3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン; 塩酸塩(B.5; 168.19mg、0.56mmol)、HATU(256.02mg、0.67mmol)およびトリエチルアミン(0.39mL、2.81mmol)のDMF(2mL)中溶液を、1-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-3-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸(C.10; 135.0mg、0.56mmol)で処理した。得られた混合物を20℃で16時間攪拌した後、RP-HPLCによって精製して、ラセミ混合物(150.0mg、収率55.02%)を橙色固体として得た。キラル分離により、実施例100(86.5mg、収率25.28%)および実施例101(121.4mg、収率35.49%)を淡褐色固体として得た。MS(ESI): m/z = 486.2 [M+H]⁺

20

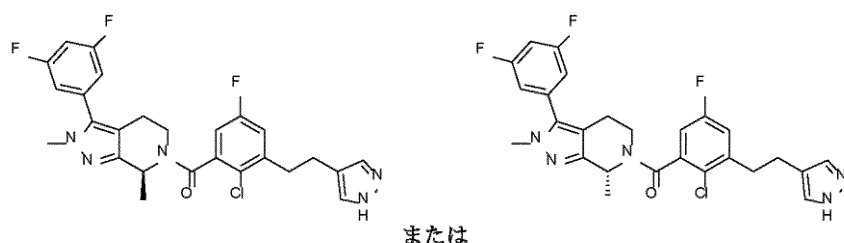
【0391】

実施例102および実施例103

[2-クロロ-5-フルオロ-3-[2-(1H-ピラゾール-4-イル)エチル]フェニル]-[(7S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン(実施例102)および[2-クロロ-5-フルオロ-3-[2-(1H-ピラゾール-4-イル)エチル]フェニル]-[(7R)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン(実施例103)

30

【化153】



40

3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン; 塩酸塩(B.5; 200.0mg、0.67mmol)、2-クロロ-5-フルオロ-3-[2-(1H-ピラゾール-4-イル)エチル]安息香酸; 塩酸塩(C.21; 223.95mg、0.73mmol)およびHATU(380.55mg、1.0mmol)のDMF(3mL)中溶液を、23℃にて、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.58mL、3.34mmol)で処理した。混合物をこの温度で18時間攪拌した。RP-HPLCおよびキラルクロマトグラフィーによる精製によって、実施例102(36.0mg、収率10.5%)および実施例103(30.3mg、収率8.84%)を淡褐色固体として得た。MS(ESI): m/z = 5

50

14.0 [M+H]⁺

工程 a) : メチル 2-クロロ-5-フルオロ-3-(2-トリメチルシリルエチニル)ベンゾエート

トリメチルシリルアセチレン (5.59 mL、39.26 mmol) の DMF (14 mL) および トリエチルアミン (182.38 mL、1308.51 mmol) 中溶液を、23℃にて、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体 (2.13 g、2.62 mmol)、ヨウ化銅 (249.21 mg、1.31 mmol) および トリエチルアミン (182.38 mL、1308.51 mmol) で処理した。混合物に Ar をスパージし、88℃で18時間攪拌した後、冷却し、フィルタにかけ、蒸発させた。残渣を水に溶解し、MTBEで抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させ、標記化合物 (6.7 g、収率 86.3%) を褐色の油状物として得た。GC-MS (EI) : m/z = 284.0 [M]⁺

10

【0392】

工程 b) : メチル 2-クロロ-3-エチニル-5-フルオロ-ベンゾエート

メチル 2-クロロ-5-フルオロ-3-(2-トリメチルシリルエチニル)ベンゾエート (3.81 g、13.38 mmol) の THF (127 mL) 中溶液をテトラブチルアンモニウムフルオリド (20.07 mL、20.07 mmol) で滴下処理し、23℃で3時間攪拌した後、蒸発させた。残渣を EtOAc (500 mL) に溶解し、有機層を水 (2×1 L) および食塩水 (1×500 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させ、標記化合物 (2.8 g、収率 98.45%) を暗褐色液体として得た。GC-MS (EI) : m/z = 212.0 [M]⁺

20

【0393】

工程 c) : メチル 2-クロロ-5-フルオロ-3-[2-(1-テトラヒドロピラン-2-イルピラゾール-4-イル)エチニル]ベンゾエート

4-ヨード-1-テトラヒドロピラン-2-イル-ピラゾール (1.96 g、7.06 mmol) の DMF (5.6998 mL) および トリエチルアミン (32.78 mL、235.18 mmol) 中溶液を、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体 (384 mg、0.47 mmol)、ヨウ化銅 (89.58 mg、0.47 mmol) および メチル 2-クロロ-3-エチニル-5-フルオロ-ベンゾエート (1.0 g、4.7 mmol) で処理し、Ar をスパージした。混合物を 88℃で18時間攪拌した後、冷却し、フィルタにかけた。濾液を蒸発させ、残渣を水に溶解した。水層を MTBE で抽出し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させた。FC (SiO₂; ヘキサン/EtOAc) による精製によって、標記化合物 (900.0 mg、2.48 mmol、収率 52.74%) を淡黄色の粘性油状物として得た。MS (ESI) : m/z = 362.1 [M+H]⁺

30

【0394】

工程 d) : メチル 2-クロロ-5-フルオロ-3-[2-(1-テトラヒドロピラン-2-イルピラゾール-4-イル)エチル]ベンゾエート

メチル 2-クロロ-5-フルオロ-3-[2-(1-テトラヒドロピラン-2-イルピラゾール-4-イル)エチニル]ベンゾエート (900.0 mg、2.48 mmol) および Rh/C (10%) (150.0 mg) の EtOAc (100 mL) 中溶液を、3800 mmHg (オートクレーブ中) で 25℃にて18時間水素化した。混合物をフィルタにかけ、蒸発させ、標記化合物 (900.0 mg、収率 90.99%) を淡黄色の粘性油状物として得た。MS (ESI) : m/z = 367.0 [M+H]⁺

40

【0395】

工程 e) : 2-クロロ-5-フルオロ-3-[2-(1-テトラヒドロピラン-2-イルピラゾール-4-イル)エチル]安息香酸

メチル 2-クロロ-5-フルオロ-3-[2-(1-テトラヒドロピラン-2-イルピラゾール-4-イル)エチル]ベンゾエート (900.0 mg、2.45 mmol) の T

50

H F (4 8 m L) 、メタノール (4 8 m L) および水 (1 2 m L) 中溶液を、2 3 °C にて、水酸化リチウム一水和物 (4 1 2 m g 、9 . 8 1 m m o l) で処理した。混合物をこの温度で1 8 時間攪拌した後、E t O A c で希釈し、飽和クエン酸溶液で処理した。層を分離し、有機層を水で洗浄した。合わせた水層をE t O A c で抽出した。合わせた有機層をN a ₂ S O ₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させ、標記化合物 (9 0 0 . 0 m g 、収率9 6 . 7 %) を淡黄色固体として得た。M S (E S I) : m / z = 3 5 3 . 0 [M + H] ⁺

【0 3 9 6】

工程 f) : 2 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - [2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチル] 安息香酸 ; 塩酸塩

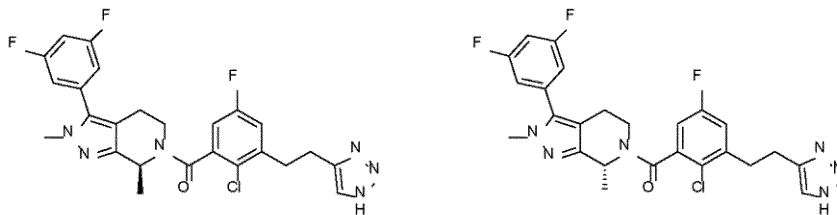
2 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - [2 - (1 - テトラヒドロピラン - 2 - イルピラゾール - 4 - イル) エチル] 安息香酸 (6 0 0 . 0 m g 、1 . 7 m m o l) を、1 , 4 - ジオキサン (1 0 m L) 中 4 N H C l で処理し、混合物を 2 3 °C で 4 8 時間攪拌した後、フィルタにかけた。沈殿をエーテルで洗浄し、乾燥させて、標記化合物 (C . 2 1 ; 4 0 7 . 7 m g 、収率 7 8 . 6 %) を白色固体として得た。M S (E S I) : m / z = 2 7 0 . 0 [M + H] ⁺

【0 3 9 7】

実施例 1 0 4 および実施例 1 0 5

[2 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - [2 - (1 H - トリアゾール - 4 - イル) エチル] フェニル] - [(7 S) - 3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 , 7 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イル] メタノン (実施例 1 0 4) および [2 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - [2 - (1 H - トリアゾール - 4 - イル) エチル] フェニル] - [(7 R) - 3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 , 7 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イル] メタノン (実施例 1 0 5)

【化 1 5 4】



または

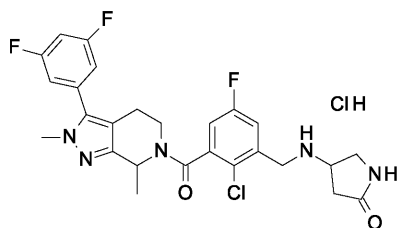
2 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - [2 - (1 H - トリアゾール - 4 - イル) エチル] 安息香酸 ; 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 (C . 1 8 ; 9 5 . 0 m g 、0 . 2 5 m m o l) 、3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 , 7 - ジメチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン ; 塩酸塩 (B . 5 ; 7 4 . 2 2 m g 、0 . 2 5 m m o l) および H A T U (1 2 2 m g 、0 . 3 2 m m o l) の D M F (5 m L) 中溶液を、2 3 °C にて、トリエチルアミン (0 . 2 1 m L 、1 . 4 9 m m o l) で処理した。混合物をこの温度で 4 8 時間攪拌した後、R P - H P L C およびキラルクロマトグラフィーによって精製して、実施例 1 0 4 (2 0 . 4 m g 、収率 1 6 . 0 %) を薄灰色固体として、実施例 1 0 5 (2 6 . 7 m g 、収率 2 0 . 9 4 %) を淡褐色固体として得た。M S (E S I) : m / z = 5 1 5 . 2 [M + H] ⁺

【0 3 9 8】

実施例 1 0 6

4 - [[2 - クロロ - 3 - [3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 , 7 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - カルボニル] - 5 - フルオロフェニル] メチルアミノ] ピロリジン - 2 - オン ; 塩酸塩

【化 1 5 5】



tert-ブチル N-[[2-クロロ-3-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロフェニル]メチル]-N-(5-オキソピロリジン-3-イル)カルバメート (12.5 mg、0.02 mmol) の DCM (0.5 mL) 中溶液を塩酸 (ジオキサン中 4 M) (0.05 mL、0.2 mmol) で処理した。混合物を 20℃ で 16 時間攪拌し、蒸発させ、標記化合物 (9.9 mg、収率 80.14%) を白色固体として得た。MS (ESI): $m/z = 532.2 [M+H]^+$

10

【0399】

工程 a): メチル 2-クロロ-5-フルオロ-3-[[(5-オキソピロリジン-3-イル) アミノ] メチル] ベンゾエート

4-アミノピロリジン-2-オンの溶液; 塩酸塩 (CASRN: 167465-93-2; 83.1 mg、0.6 mmol) の 1:2.5 の DCM/IPA (14 mL) 中溶液を、23℃ にて、トリメチルアミン (0.09 mL、0.7 mmol)、メチル 2-クロロ-5-フルオロ-3-ホルミル-ベンゾエート (CASRN: 2384295-46-7; 155 mg、0.6 mmol)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (114.7 mg、3 mmol) で処理した。混合物をこの温度で 16 時間攪拌した後、水および EtOAc で希釈した。有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させ、標記化合物 (185 mg、86%) を淡褐色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) $\delta = 7.58$ (dd, $J = 3.1, 9.4$ Hz, 1H), 7.53–7.48 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 3.48–3.36 (m, 2H), 3.01 (dd, $J = 3.7, 8.9$ Hz, 1H), 2.41–2.31 (m, 1H), 2.03–1.95 ppm (m, 1H)

20

30

【0400】

工程 b): 2-クロロ-5-フルオロ-3-[[(5-オキソピロリジン-3-イル) アミノ] メチル] 安息香酸

メチル 2-クロロ-5-フルオロ-3-[[(5-オキソピロリジン-3-イル) アミノ] メチル] ベンゾエート (240.0 mg、0.678 mmol) の MeOH (2.0 mL) 中溶液を、23℃ にて、NaOH (32.5 mg、0.814 mmol) で処理した。混合物をこの温度で 16 時間攪拌した後、蒸発させて、標記化合物 (150.0 mg、収率 62%) を淡黄色の粘性油状物として得た。MS (ESI): $m/z = 287.1 [M+H]^+$

40

【0401】

工程 c): 3-[[tert-ブトキシカルボニル-(5-オキソピロリジン-3-イル) アミノ] メチル]-2-クロロ-5-フルオロ-安息香酸

2-クロロ-5-フルオロ-3-[[(5-オキソピロリジン-3-イル) アミノ] メチル] 安息香酸 (100.0 mg、0.35 mmol) の DCM (5 mL) 中溶液をジ-tert-ブチルジカーボネート (76.13 mg、0.35 mmol) で処理した。混合物を 0℃ に冷却し、トリエチルアミン (0.07 mL、0.52 mmol) を滴下した。混合物を 20℃ に加温し、16 時間攪拌した後、水で希釈した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、標記化合物 (96.0 mg、収率 64.0

50

4 %)を得た。MS (ESI) : $m/z = 387.2 [M+H]^+$
【0402】

工程d) : tert-ブチルN-[[2-クロロ-3-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロフェニル]メチル]-N-(5-オキソピロリジン-3-イル)カルバメート

3-[[tert-ブトキシカルボニル-(5-オキソピロリジン-3-イル)アミノ]メチル]-2-クロロ-5-フルオロ-安息香酸(96.0mg、0.25mmol)のDMF(1mL)中溶液を、20℃にて、3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イウム;クロリド(B.5;74.4mg、0.25mmol)、トリエチルアミン(0.1mL、0.74mmol)およびHATU(113.24mg、0.3mmol)で処理した。混合物をこの温度で10時間攪拌した後、RP-HPLCによって精製して、標記化合物(11.5mg、収率6.96%)を黄色の粘性油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 532.2 [M+H-Boc]^+$

10

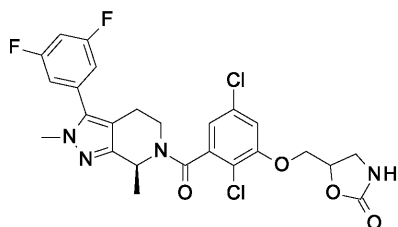
【0403】

実施例107

(5R)-5-[[2,5-ジクロロ-3-[(7S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]フェノキシ]メチル]オキサゾリジン-2-オン

20

【化156】



2,5-ジクロロ-3-[(2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メトキシ]安息香酸(205.0mg、0.57mmol)および3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イウム;クロリド(B.5;170.64mg、0.57mmol)のDMF(0.5mL)中溶液を、20℃にて、トリエチルアミン(0.24mL、1.71mmol)およびHATU(259.74mg、0.68mmol)で処理した。混合物をこの温度で10時間攪拌した後、蒸発させた。RP-HPLCおよびキラルSFCによる精製によって、標記化合物(69mg、26%)を黄色固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 551.0 [M+H]^+$

30

【0404】

工程a) : エチル2,5-ジクロロ-3-(オキシラン-2-イルメトキシ)ベンゾエート

40

エチル2,5-ジクロロ-3-ヒドロキシーベンゾエート(CASRN:1806282-15-4;850.0mg、3.62mmol)およびエピクロロヒドリン(0.85mL、10.85mmol)のアセトン(30mL)中溶液を、炭酸カリウム(999.53mg、7.23mmol)で処理した。混合物を60℃で16時間加熱し、冷却し、フィルタにかけた。濾液を濃縮し、残渣をEtOAcに溶解した。有機層をK₂CO₃水溶液、水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、標記化合物(1.05g、収率89.76%)を淡黄色の油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 242.0 [M+H]^+$

【0405】

50

工程 b) : エチル 2, 5-ジクロロ-3-[(2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メトキシ]ベンゾエート

エチル 2, 5-ジクロロ-3-(オキシラン-2-イルメトキシ)ベンゾエート (1050.0 mg、3.61 mmol)、ウレタン (321 mg、3.61 mmol) およびトリエチルアミン (0.1 mL、0.72 mmol) の DMF (10 mL) 中溶液を 130℃ で 15 時間加熱した。次いで、混合物を冷却し、蒸発させた。RP-HPLC による精製によって、標記化合物 (375.0 mg、収率 30.59%) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 334.0$ [M+H]⁺

【0406】

工程 c) : 2, 5-ジクロロ-3-[(2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メトキシ]安息香酸

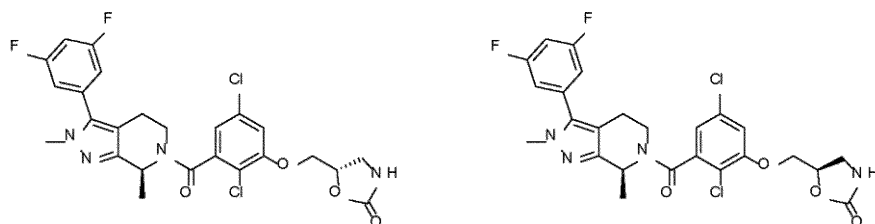
エチル 2, 5-ジクロロ-3-[(2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メトキシ]ベンゾエート (375.0 mg、1.12 mmol) の THF (3 mL) / 水 (3 mL) 中溶液を、0℃ にて、水酸化リチウム (67.2 mg、2.81 mmol) で処理した。混合物を 20℃ まで加温し、その温度で 16 時間攪拌し、蒸発させた。残渣を水 (15 mL) に溶解し、1 N HCl 水溶液で pH = 2 に酸性化した。沈殿をフィルタにかけ、減圧下で乾燥させて、標記化合物 (205.0 mg、収率 50.72%) を白色粉末として得た。MS (ESI) : $m/z = 307.1$ [M+H]⁺

【0407】

実施例 108 および実施例 109 (立体化学の任意の割り当て)

(5S)-5-[[2, 5-ジクロロ-3-[(7S)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボニル]フェノキシ]メチル]オキサゾリジン-2-オン (実施例 108) および (5R)-5-[[2, 5-ジクロロ-3-[(7S)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボニル]フェノキシ]メチル]オキサゾリジン-2-オン (実施例 109)

【化 157】



または

実施例 107 (5-[[2, 5-ジクロロ-3-[(7S)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボニル]フェノキシ]メチル]オキサゾリジン-2-オン) (110 mg、0.2 mmol) をキラル SFC によって分離して、実施例 108 (39.7 mg、36.1%) および実施例 109 (39.2 mg、35.6%) を白色固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 551.0$ [M+H]⁺

【0408】

実施例 110

5-[[2-クロロ-3-[(7S)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6-カルボニル]フェノキシ]メチル]オキサゾリジン-2-オン

10

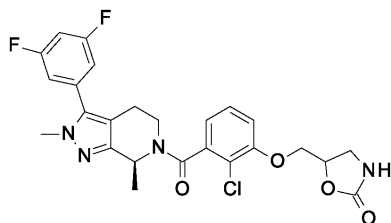
20

30

40

50

【化 1 5 8】



2-クロロ-3-[(2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メトキシ]安息香酸 (200.0 mg、0.74 mmol) および 3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イウム; クロリド (B. 5; 220.69 mg、0.74 mmol) の DMF (4 mL) 中溶液を、20℃にて、トリエチルアミン (0.41 mL、2.94 mmol) および HATU (335.93 mg、0.88 mmol) で処理した。混合物をこの温度で10時間攪拌した後、蒸発させた。RP-HPLCおよびSFCによる精製によって、標記化合物 (122 mg、39%) を淡褐色固体として得た。MS (ESI): $m/z = 517.2$ [M+H]⁺

【0409】

工程 a): メチル 2-クロロ-3-(オキシラン-2-イルメトキシ) ベンゾエート (200.0 mg、1.07 mmol) および エピクロロヒドリン (198.34 mg、2.14 mmol) の ACN (5 mL) 中溶液を、炭酸カリウム (370.35 mg、2.68 mmol) で処理した。混合物を80℃で15時間加熱した後、冷却し、フィルタにかけた。濾液を蒸発させ、標記化合物 (170 mg、56%) を無色の油状物として得た。MS (ESI): $m/z = 242.0$ [M+H]⁺

【0410】

工程 b): メチル 2-クロロ-3-[(2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メトキシ] ベンゾエート

メチル 2-クロロ-3-(オキシラン-2-イルメトキシ) ベンゾエート (170.0 mg、0.56 mmol)、ウレタン (49.93 mg、0.56 mmol) および トリエチルアミン (0.02 mL、0.11 mmol) の DMF (4 mL) 中溶液を130℃で15時間加熱した。混合物を冷却し、蒸発させた。RP-HPLCによる精製によって、標記化合物 (64.0 mg、収率39.97%) を白色固体として得た。MS (ESI): $m/z = 286.0$ [M+H]⁺

【0411】

工程 c): 2-クロロ-3-[(2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メトキシ] 安息香酸

メチル 2-クロロ-3-[(2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メトキシ] ベンゾエート (50.0 mg、0.18 mmol) の THF (1 mL) / 水 (1 mL) 中溶液を、20℃にて、水酸化リチウム (0.0 mL、0.53 mmol) で処理した。混合物をこの温度で15時間攪拌した後、蒸発させた。残渣を水 (5 mL) に溶解し、1N HCl (水溶液) で pH=2 に酸性化した。沈殿をフィルタにかけ、減圧下で乾燥させて、標記化合物 (34.0 mg、収率71.51%) を白色粉末として得た。MS (ESI): $m/z = 270.0$ [M-H]⁻

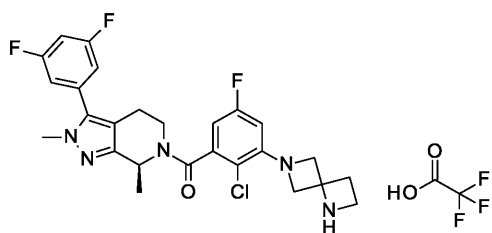
【0412】

実施例 111

[2-クロロ-3-(1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-フルオロフェニル]-[(7S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]メタノン;

2, 2, 2-トリフルオロ酢酸

【化159】



10

tert-ブチル 6-〔2-クロロ-3-〔(7S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔3,4-c〕ピリジン-6-カルボニル〕-5-フルオロフェニル〕-1,6-ジアザスピロ〔3.3〕ヘプタン-1-カルボキシレート (60.0 mg、0.1 mmol) の DCM (1 mL) 中溶液をトリフルオロ酢酸 (0.04 mL、0.49 mmol) で処理し、25℃で18時間攪拌した後、蒸発させた。RP-HPLCによる精製によって、標記化合物 (2.8 mg、収率 4.56%) を淡褐色固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 516.0$ [M+H]⁺

【0413】

工程 a) : tert-ブチル 6-(2-クロロ-5-フルオロ-3-メトキシカルボニルフェニル)-1,6-ジアザスピロ〔3.3〕ヘプタン-1-カルボキシレート

20

密閉管に、メチル 3-ブロモ-2-クロロ-5-フルオロベンゾエート (CAS RN : 1805582-40-4 ; 1.14 g、4.26 mmol)、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン (123.14 mg、0.210 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (194.88 mg、0.210 mmol)、tert-ブチル 1,6-ジアザスピロ〔3.3〕ヘプタン-1-カルボキシレート ; 塩酸塩 (1998.12 mg、8.51 mmol)、炭酸セシウム (5.55 g、17.03 mmol) および 9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン (123.14 mg、0.210 mmol) および 1,4-ジオキサン (91.08 mL) を添加した。混合物にアルゴンをスパージし、100℃に加熱し、この温度で18時間攪拌した後、冷却し、蒸発させた。FC (SiO₂; ヘキサン/MTBE) による精製によって、標記化合物 (750 mg、収率 45.79%) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 385.0$ [M+H]⁺

30

【0414】

工程 b) : 3-(1-tert-ブトキシカルボニル-1,6-ジアザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル)-2-クロロ-5-フルオロ安息香酸

tert-ブチル 6-(2-クロロ-5-フルオロ-3-メトキシカルボニルフェニル)-1,6-ジアザスピロ〔3.3〕ヘプタン-1-カルボキシレート (900.0 mg、2.34 mmol) の THF (14.4 mL)、メタノール (14.4 mL) および水 (3.6 mL) 中溶液を、23℃にて、ヒドロキシリチウム ; 水和物 (392.53 mg、9.35 mmol) で処理した。混合物を18時間攪拌した後、EtOAc およびクエン酸(水溶液)で希釈した。層を分離し、有機層を水で洗浄した。合わせた水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させ、標記化合物 (800.0 mg、収率 85.79%) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 371$ [M+H]⁺

40

【0415】

工程 c) : tert-ブチル 6-〔2-クロロ-5-フルオロ-3-〔rac-(7S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔3,4-c〕ピリジン-6-カルボニル〕フェニル〕-1,6-ジアザスピロ〔3.3〕ヘプタン-1-カルボキシレート

50

3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン; 塩酸塩 (B. 5; 150.0 mg、0.5 mmol) の DMF (3 mL) 中溶液を、23℃にて、3-(1-tert-ブトキシカルボニル-1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-2-クロロ-5-フルオロ安息香酸 (204.11 mg、0.55 mmol)、HATU (285.41 mg、0.75 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.44 mL、2.5 mmol) で処理した。混合物をこの温度で18時間攪拌した後、RP-HPLCおよびキラルSFCによって精製して、標記化合物 (61.0 mg、収率19.79%) を淡褐色固体として得た。MS (ESI): $m/z = 514.0$ [M+H]⁺

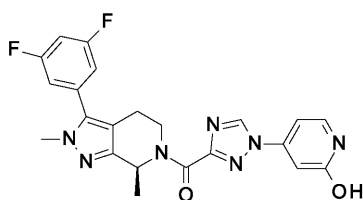
【0416】

10

実施例 112

[(7S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル]-[1-(2-ヒドロキシ-4-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メタノン

【化160】



20

1-(2-ヒドロキシ-4-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸 (115.0 mg、0.56 mmol) の DMF (2 mL) 溶液、DMF (3 mL) 中の 3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン; 塩酸塩 (B. 5; 167.21 mg、0.56 mmol)、トリエチルアミン (0.39 mL、2.79 mmol) および HATU (233.31 mg、0.61 mmol) を 20℃で16時間攪拌した。RP-HPLCおよびキラルSFCによる精製によって、標記化合物 (30.2 mg、41%) を黄色固体として得た。MS (ESI): $m/z = 452.6$ [M+H]⁺

30

【0417】

工程 a): メチル 1-(2-メトキシ-4-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート

メチル 1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート (415.52 mg、3.27 mmol)、2-メトキシピリジン-4-ボロン酸 (500.0 mg、3.27 mmol)、ピリジン (0.79 mL、9.81 mmol)、酢酸第二銅 (890.71 mg、4.9 mmol) およびモレキュラーシーブ (4 Å、500 mg) の DCM (20 mL) 中の懸濁液を 30℃で16時間攪拌した (大気開放)。得られた混合物をフィルタにかけ、蒸発させ、RP-HPLCによって精製して、標記化合物 (105.0 mg、収率13.71%) を淡黄色固体として得た。MS (ESI): $m/z = 235.2$ [M+H]⁺

40

【0418】

工程 b): 1-(2-ヒドロキシ-4-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸

メチル 1-(2-メトキシ-4-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート (190.0 mg、0.81 mmol) の濃塩酸中溶液 (4.87 mL、48.67 mmol) 中溶液を 90℃で16時間攪拌した。得られた沈殿物をフィルタにかけ、水で洗浄し、風乾し、標記化合物 (115.0 mg、収率65.32%) を白色固体として得た。MS (ESI): $m/z = 286.0$ [M+H]⁺

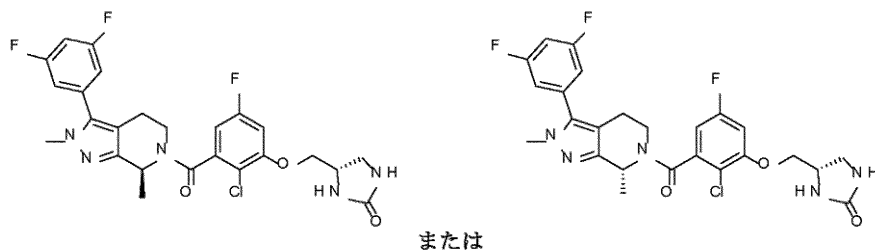
【0419】

50

実施例 1 1 3 および実施例 1 1 4

(4S)-4-[[2-クロロ-3-[(7S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロ-フェノキシ]メチル]イミダゾリジン-2-オン (実施例 1 1 3) および (4S)-4-[[2-クロロ-3-[(7R)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロ-フェノキシ]メチル]イミダゾリジン-2-オン (実施例 1 1 4)

【化 1 6 1】



2-クロロ-5-フルオロ-3-[[[(4S)-2-オキソイミダゾリジン-4-イル]メトキシ]安息香酸 (45.0 mg、0.16 mmol) の DMF (1 mL) 中溶液を、20℃にて、HATU (71.13 mg、0.19 mmol)、3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イウム；クロリド (B. 5; 46.73 mg、0.16 mmol) およびトリエチルアミン (0.09 mL、0.62 mmol) で処理した。混合物をこの温度で15時間攪拌した後、蒸発させた。RP-HPLCによる精製によって、(4S)-4-[[2-クロロ-3-[(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロ-フェノキシ]メチル]イミダゾリジン-2-オン (33.9 mg、収率40.73%) を桃色固体として得た。キラルSFCによるさらなる精製によって、実施例 1 1 3 (6.6 mg、収率19.47%) および実施例 1 1 4 (6.9 mg、収率20.15%) を淡褐色固体として得た。MS (ESI): m/z = 534.2 [M+H]⁺

【0 4 2 0】

工程 a) : 4-(プロモメチル)イミダゾリジン-2-オン

トリフェニルホスフィン (3.73 g、14.21 mmol) の DCM (30 mL) 中溶液を、Ar 下、-10℃にて、臭素 (0.73 mL、14.21 mmol) で滴下処理した。混合物をこの温度で30分間攪拌し、4-(ヒドロキシメチル)イミダゾリジン-2-オン (CASRN: 2248182-92-3; 1100.0 mg、9.47 mmol) を添加した。混合物を25℃に加温し、15時間攪拌した後、蒸発させた。FC (SiO₂; ACN/MTBE) による精製によって、標記化合物 (330.0 mg、収率19.46%) を白色固体として得た。MS (ESI): m/z = 179.0 [M+H]⁺

【0 4 2 1】

工程 b) : エチル 2-クロロ-5-フルオロ-3-[[[(4S)-2-オキソイミダゾリジン-4-イル]メトキシ]ベンゾエート

エチル 2-クロロ-5-フルオロ-3-ヒドロキシーベンゾエート (CASRN: 2090950-46-0; 362.68 mg、1.66 mmol、0.9 当量) の DMF (5 mL) 中溶液を、炭酸カリウム (509.53 mg、3.69 mmol) で処理した。混合物を20℃で1時間攪拌した後、4-(プロモメチル)イミダゾリジン-2-オン (330.0 mg、1.84 mmol) を添加した。得られた混合物を100℃で15時間加熱し、冷却し、フィルタにかけ、濾液を蒸発させた。RP-HPLCによる精製によって、エチル 2-クロロ-5-フルオロ-3-[[[(2-オキソイミダゾリジン-4-イル)

メトキシ] ベンゾエート (112.0 mg、収率18.28%) を白色固体として得た。キラルSFCによってさらに精製し、標記化合物 (54 mg、48%) を白色固体として得た。MS m/z : 317.3 / 319.3 [M+H]⁺
【0422】

工程c): 2-クロロ-5-フルオロ-3-[[(4S)-2-オキソイミダゾリジン-4-イル] メトキシ] 安息香酸

エチル 2-クロロ-5-フルオロ-3-[[(4S)-2-オキソイミダゾリジン-4-イル] メトキシ] ベンゾエート (54.0 mg、0.17 mmol) のTHF (0.5 mL) / 水 (0.5 mL) 中溶液を水酸化リチウム (12.2 mg、0.51 mmol) で処理した。混合物を20℃で15時間攪拌し、水で希釈し、1N HCl (水溶液) をpH=3に調整し、蒸発させ、標記化合物 (45.0 mg、収率82.29%) を淡黄色固体として得た。MS (ESI): m/z = 287.0 [M-H]⁻

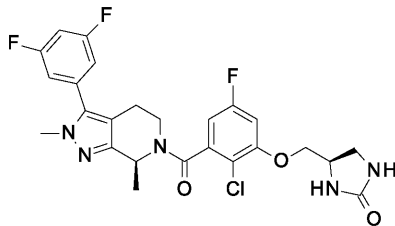
10

【0423】

実施例115

(4R)-4-[[2-クロロ-3-[(7S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロ-フェノキシ] メチル] イミダゾリジン-2-オン

【化162】



20

2-クロロ-5-フルオロ-3-[[(4R)-2-オキソイミダゾリジン-4-イル] メトキシ] 安息香酸 (80.0 mg、0.18 mmol) のDMF (0.5 mL) 中溶液を、20℃にて、HATU (82.19 mg、0.22 mmol)、3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イウム; クロリド (54.0 mg、0.18 mmol) およびトリエチルアミン (0.1 mL、0.72 mmol) で処理した。混合物をこの温度で10時間攪拌した後、フィルタにかけ、蒸発させた。RP-HPLCによる精製によって、(4R)-4-[[2-クロロ-3-[[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2,7-ジメチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-5-フルオロ-フェノキシ] メチル] イミダゾリジン-2-オン (45.0 mg、収率45.76%) を白色固体として得た。キラルSFCによってさらに精製し、標記化合物 (18.6 mg、収率36.51%) を得た。MS (ESI): m/z = 534.2 [M+H]⁺

30

【0424】

工程a): 4-(プロモメチル) イミダゾリジン-2-オン

トリフェニルホスフィン (3.73 g、14.21 mmol) のDCM (30 mL) 中溶液を、Ar下、-10℃にて、臭素 (0.73 mL、14.21 mmol) で滴下処理した。混合物をこの温度で30分間攪拌し、4-(ヒドロキシメチル) イミダゾリジン-2-オン (CASRN: 2248182-92-3; 1100.0 mg、9.47 mmol) を添加した。混合物を25℃に加温し、15時間攪拌した後、蒸発させた。FC (SiO₂; ACN/MTBE) による精製によって、標記化合物 (330.0 mg、収率19.46%) を白色固体として得た。MS (ESI): m/z = 179.0 [M+H]⁺

40

【0425】

工程b): エチル 2-クロロ-5-フルオロ-3-[[(4S)-2-オキソイミダゾ

50

リジン-4-イル] メトキシ] ベンゾエート

エチル 2-クロロ-5-フルオロ-3-ヒドロキシ-ベンゾエート (CASRN: 2090950-46-0; 362.68 mg、1.66 mmol、0.9 当量) の DMF (5 mL) 中溶液を、炭酸カリウム (509.53 mg、3.69 mmol) で処理した。混合物を 20℃ で 1 時間攪拌した後、4-(プロモメチル) イミダゾリジン-2-オン (330.0 mg、1.84 mmol) を添加した。得られた混合物を 100℃ で 15 時間加熱し、冷却し、フィルタにかけ、濾液を蒸発させた。RP-HPLC による精製によって、エチル 2-クロロ-5-フルオロ-3-[(2-オキソイミダゾリジン-4-イル) メトキシ] ベンゾエート (112.0 mg、収率 18.28%) を白色固体として得た。キラル SFC によってさらに精製し、標記化合物 (41 mg、37%) を白色固体として得た。MS m/z : 317.3 [M+H]⁺

10

【0426】

工程 c): 2-クロロ-5-フルオロ-3-[[(4R) -2-オキソイミダゾリジン-4-イル] メトキシ] 安息香酸

エチル 2-クロロ-5-フルオロ-3-[[(4R) -2-オキソイミダゾリジン-4-イル] メトキシ] ベンゾエート (104.0 mg、0.33 mmol) の THF (1 mL) / 水 (1 mL) 中溶液を、23℃ にて、水酸化リチウム水和物 (0.01 mL、0.49 mmol) で処理した。混合物を 35℃ で 10 時間攪拌した後、飽和 KHSO₄ 水溶液で処理して pH = 4 に調整した。混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させ、標記化合物 (90.0 mg、収率 60.58%) を淡黄色の泡状物として得た。MS (ESI): m/z = 287.0 [M-H]⁻

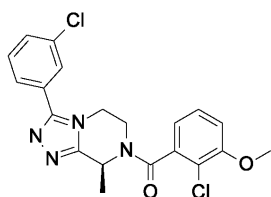
20

【0427】

実施例 116

(2-クロロ-3-メトキシフェニル) - [(5S) -9-(3-クロロフェニル) -5-メチル-1λ⁵, 4, 7, 8-テトラザビシクロ [4.3.0] ノナ-1(9), 6-ジエン-4-イル] メタノン

【化163】



30

3-(3-クロロフェニル) -8-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン (0.5 g、2.01 mmol) および 2-クロロ-3-メトキシ安息香酸 (0.41 g、2.21 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 中溶液を HATU (0.99 g、2.61 mmol) および triethylamine (0.98 mL、7.04 mmol) で処理した。混合物を 23℃ で 18 時間攪拌した後、水に注ぎ、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させた。RP-HPLC およびキラル SFC による精製によって、標記化合物 (108.0 mg、収率 12.46%) を白色固体として得た。MS (ESI): m/z = 417.0 [M+H]⁺

40

【0428】

工程 a): 3-クロロ-N'-(3-メチルピラジン-2-イル) ベンゾヒドラジド

(3-メチルピラジン-2-イル) ヒドラジン (CASRN: 19848-54-5; 9.99 g、80.48 mmol) を、3-クロロ安息香酸 (CASRN: 535-80-8; 10.5 g、67.06 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (13.59 g、100.59 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカ

50

ルボジイミド塩酸塩 (28.93 g、150.89 mmol) およびトリエチルアミン (28.04 mL、201.19 mmol) のジクロロメタン (700 mL) 中溶液に添加した。反応混合物を 23℃ で 8 時間攪拌した後、水およびジクロロメタンで希釈した。層を分離し、有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液および食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させ、標記化合物 (12.6 g、収率 61.51%) を褐色固体として得た。MS (ESI) : m/z = 263.0 [M+H]⁺

【0429】

工程 b) : 3-(3-クロロフェニル)-8-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン

3-クロロ-N'-(3-メチルピラジン-2-イル) ベンゾヒドラジド (12.3 g、46.82 mmol) の酢酸 (25 mL) 中溶液を 18 時間還流した後、冷却し、蒸発させた。残渣を DCM および飽和 NaHCO₃ 水溶液に溶解した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。FC (SiO₂; CHCl₃/ACN) による精製によって、標記化合物 (5.2 g、収率 43.12%) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) : m/z = 317.0 [M+H]⁺

10

【0430】

工程 c) : 3-(3-クロロフェニル)-8-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン

3-(3-クロロフェニル)-8-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン (3.0 g、12.26 mmol) および触媒量の Pt のメタノール (100 mL) 中溶液を、H₂ (50 bar) 下、23℃ で 18 時間攪拌した。反応混合物をフィルタにかけ、蒸発させた。ヘキサンからの結晶化により、標記化合物 (1.06 g、収率 33.02%) を白色固体として得た。MS (ESI) : m/z = 249.0 [M+H]⁺

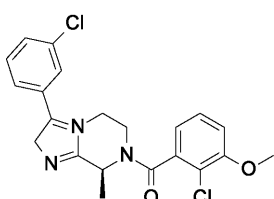
20

【0431】

実施例 117

(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-[(8S)-3-(3-クロロフェニル)-8-メチル-2, 5, 6, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-7-イル] メタノン

【化164】



30

3-(3-クロロフェニル)-8-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピラジンの溶液; 塩酸塩 (150.0 mg、0.53 mmol) および 2-クロロ-3-メトキシ安息香酸 (98.49 mg、0.53 mmol) の DMF (8 mL) 中溶液を、2-クロロ-3-メトキシ安息香酸 (98.49 mg、0.53 mmol) およびトリエチルアミン (0.26 mL、1.85 mmol) で処理した。混合物を 23℃ で 18 時間攪拌し、水に注ぎ、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム下で乾燥させ、蒸発させた。RP-HPLC およびキラル SFC による精製によって、標記化合物 (43.8 mg、収率 19.73%) を白色固体として得た。MS (ESI) : m/z = 418.0 [M+H]⁺

40

【0432】

工程 a) : tert-ブチル 8-メチル-6, 8-ジヒドロ-5H-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-7-カルボキシレート

8-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピラジン (CAS RN: 91476-83-4; 3.63 g、26.45 mmol) の CH₂Cl₂ (50

50

mL) 溶液を、23℃にて、*tert*-ブチルジカーボネート (6.06 g、27.78 mmol) で処理した。混合物をこの温度で16時間攪拌した後、蒸発させて、標記化合物 (4.5 g、収率67.69%) を褐色の油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 238.2 [M+H]^+$

【0433】

工程b) : *tert*-ブチル3-ブromo-8-メチル-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ [1,2-a] ピラジン-7-カルボキシレート

tert-ブチル8-メチル-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ [1,2-a] ピラジン-7-カルボキシレート (377.69 mg、1.59 mmol) のCCl₄ (15 mL) 中溶液を、Ar下、23℃にて、NBS (283.27 mg、1.59 mmol) で処理した。混合物を還流で1時間攪拌した後、水 (50 mL) に注ぎ、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、標記化合物 (400 mg、収率76.3%) を淡褐色固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 316.0 [M+H]^+$

10

【0434】

工程c) : *tert*-ブチル3-(3-クロロフェニル)-8-メチル-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ [1,2-a] ピラジン-7-カルボキシレート

tert-ブチル3-ブromo-8-メチル-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ [1,2-a] ピラジン-7-カルボキシレート (400.0 mg、1.27 mmol)、3-クロロフェニル硼酸 (296.73 mg、1.9 mmol) および炭酸ナトリウム (670.41 mg、6.33 mmol) のDME (16 mL) および水 (8 mL) 中の懸濁液にArをスパージした後、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体 (103.23 mg、0.13 mmol) で処理した。混合物を80℃で16時間攪拌した後、冷却し、シリカを通してフィルタにかけ、DME (50 mL) で洗浄した。濾液を蒸発させ、RP-HPLCによって精製し、標記化合物 (200.0 mg、収率43.18%) を得た。MS (ESI) : $m/z = 348.1 [M+H]^+$

20

【0435】

工程d) : 3-(3-クロロフェニル)-8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ [1,2-a] ピラジン; 塩酸塩

30

tert-ブチル3-(3-クロロフェニル)-8-メチル-6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ [1,2-a] ピラジン-7-カルボキシレート (200.0 mg、0.57 mmol) の1,4-ジオキサン中の4NHCl溶液 (5 mL) を23℃で32時間攪拌した後、蒸発させて、標記化合物 (150.0 mg、収率89.05%) を白色粉末として得た。MS (ESI) : $m/z = 248.2 [M+H]^+$

【0436】

構成要素の合成

構成要素A.1

N-[(3-ブromo-5-クロロフェニル)メチル]メタンスルホンアミド

(3-ブromo-5-クロロフェニル)メタンアミン (CAS RN 917388-35-3; 2.0 g、9.07 mmol) のCH₂Cl₂ (40 mL) 中溶液を、Ar下、0℃にて、TEA (1.39 mL、9.98 mmol) およびメタンスルホンクロリド (0.70 mL、9.07 mmol) で滴下処理した。混合物を25℃まで加温し、この温度で12時間攪拌した後、CH₂Cl₂で希釈した。有機層を飽和クエン酸水溶液および食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させて、標記化合物 (2.7 g、94.7%) を白色固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 298.0 [M+H]^+$

40

【0437】

構成要素A.2

1-(3-ブromo-5-クロロフェニル)-N-メチル-メタンスルホンアミド

50

(3-ブロモ-5-クロロ-フェニル)メタンスルホニルクロリド(CASRN 149 9398-66-1; 300.0mg、0.990mmol)のTHF(10mL)中溶液を、Ar下、25℃にて、モノメチルアミン(THF中2M; 306.52mg、9.87mmol)で滴下処理した。混合物をこの温度で18時間攪拌した後、蒸発させ、EtOAcに溶解した。有機層を塩酸水溶液(1N)および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させ、標記化合物(240mg、収率81.45%)を白色固体として得た。MS(ESI): m/z = 298.0 [M-H]⁻。

【0438】

構成要素A.3

1-ブロモ-3-クロロ-5-(1-メチルスルホニルシクロプロピル)ベンゼン
メチル(ジフェニル)スルホニウム; テトラフルオロボレート(4.31g、14.95mmol)の乾燥THF(40mL)中溶液を、Ar下、0℃にて、1-ブロモ-3-クロロ-5-(1-メチルスルホニルビニル)ベンゼン(3.4g、11.5mmol)およびナトリウム; ビス(トリメチルシリル)アザニド(9.2mL、18.4mmol)で処理した。混合物をこの温度で10分間攪拌した後、25℃まで加温し、さらに10時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液(50mL)でクエンチし、水(150mL)で希釈し、有機物を酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させた。FC(SiO₂; ヘキサン/EtOAc)による精製によって、標記化合物(2g、収率53.35%)を、未精製の淡褐色固体として得て、これを次の工程で直接使用した。

【0439】

工程a): 1-ブロモ-3-クロロ-5-(1-メチルスルホニルビニル)ベンゼン
2-(3-ブロモ-5-クロロ-フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(CASRN 488850-91-5; 8.4g、26.46mmol)の4:1のTHF/水(50mL)中溶液を、Ar下、25℃にて、1-ブロモ-1-メチルスルホニル-エチレン(5386.63mg、29.11mmol)および炭酸カリウム(7315.02mg、52.93mmol)で処理した。混合物にArを5分間スパージした後、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(2159.48mg、2.65mmol)で処理した。混合物を70℃で16時間攪拌した後、シリカパッドを通してフィルタにかけた。濾液を蒸発させ、FC(SiO₂; PE/MTBE)によって精製し、標記化合物(3.4g、収率41.29%)を、未精製の淡褐色の油状物として得、これを次の工程に直接使用した。

【0440】

構成要素C.1

2-クロロ-3-(2,2-ジオキソ-2λ⁶-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-フルオロ-安息香酸
メチル2-クロロ-3-(2,2-ジオキソ-2λ⁶-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-フルオロ-ベンゾエート(900.0mg、2.7mmol)の4:4:1のTHF/MeOH/水(101.25mL)中溶液を、23℃にて、LiOH水和物(339.44mg、8.09mmol)で処理し、この温度で18時間攪拌した。反応混合物を蒸発させた後、水(11.25mL)で希釈し、沈殿が形成されるまで2N HClを用いて酸性化した。沈殿を濾別し、水で洗浄し、乾燥させ、標記化合物(680mg、収率74.93%)を白色固体として得た。MS(ESI): m/z 320.2 [M+H]⁺。

【0441】

工程a): メチル2-クロロ-3-(2,2-ジオキソ-2λ⁶-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-フルオロ-ベンゾエート

密閉管に、Ar下、23℃にて、メチル3-ブロモ-2-クロロ-5-フルオロ-ベン

10

20

30

40

50

ゾエート (CASRN 1805582-40-4; 1.5 g、5.61 mmol)、トリ
ス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (256.76 mg、0.280 mm
ol)、2λ6-チア-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン2、2-ジオキシド; 塩酸塩
(CASRN 1263182-09-7; 2.06 g、11.22 mmol)、炭酸セシ
ウム (7.31 g、22.43 mmol)、9,9-ジメチル-4,5-ビス (ジフェニ
ルホスフィノ) キサンテン (162.24 mg、0.280 mmol)、および1,4-
ジオキサ (120 mL) を投入した。混合物にArを15分間スパージした後、100
°Cで18時間加熱した。混合物を冷却し、蒸発させた。FC (SiO₂; CHCl₃/A
CN) による精製によって、標記化合物 (1.1 g、収率56.24%) を淡黄色固体と
して得た。MS (ESI): m/z = 334.0 [M+H]⁺。

10

【0442】

構成要素C. 2

2-クロロ-5-フルオロ-3- (3-メチルスルホニルアゼチジン-1-イル) 安息
香酸

メチル2-クロロ-5-フルオロ-3- (3-メチルスルホニルアゼチジン-1-イル
) ベンゾエート (1.1 g、3.42 mmol) の5:1のTHF/水 (48 mL) 中溶
液を、23°Cにて、LiOH-水和物 (358.63 mg、8.55 mmol) で処理し
た。混合物を50°Cに加熱し、この温度で4時間攪拌した後、減圧濃縮し、飽和クエン酸
水溶液を用いてpH4に酸性化した。得られた懸濁液を23°Cで30分間攪拌した後、フ
ィルタにかけた。ケーキを水で洗浄し、乾燥させて、標記化合物 (840 mg、収率75
.85%) を薄灰色固体として得た。MS (ESI): m/z = 308.0 [M+H]⁺
。

20

【0443】

工程a): メチル2-クロロ-5-フルオロ-3- (3-メチルスルホニルアゼチジン
-1-イル) ベンゾエート

メチル3-ブromo-2-クロロ-5-フルオロ-ベンゾエート (CASRN 18055
82-40-4; 1250.0 mg) の1,4-ジオキサ (60 mL) 中溶液を、Ar
下、23°Cにて、3-メチルスルホニルアゼチジン; 塩酸塩 (CASRN 1400764
-60-4; 1203.24 mg、7.01 mmol)、キサントホス (216.32 m
g、0.370 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (213.
97 mg、0.230 mmol) および炭酸セシウム (3045.27 mg、9.35 m
mol) で処理した。混合物にArを10分間スパージし、混合物を90°Cで24時間加
熱した後、冷却した。混合物をシリカパッドを通してフィルタにかけ、1,4-ジオキサ
ン (100 mL) で洗浄し、蒸発させた。残渣をEtOAc (100 mL) で希釈し、有
機層を水 (20 mL)、食塩水 (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、フィル
タにかけ、蒸発させた。FC (SiO₂) による精製によって、標記化合物 (1.1 g、
収率71.69%) を淡黄色固体として得た。MS (ESI): m/z = 322.0 [M
+H]⁺。

30

【0444】

構成要素C. 3

2-クロロ-5-フルオロ-3- [[1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メ
トキシ] 安息香酸

エチル2-クロロ-5-フルオロ-3- [[1- (トリフルオロメチル) シクロプロピ
ル] メトキシ] 安息香酸塩 (0.8 g、2.35 mmol) び2:1のEtOH/水中溶
液を、23°Cにて、水酸化リチウム (0.04 mL、4.7 mmol) で処理した。混
合物を40°Cに加熱し、この温度で12時間攪拌した後、減圧濃縮した。水およびMTBE
を添加し、得られた混合物を飽和クエン酸を用いて酸性化した。水相をより多くのEtO
Acで抽出し (3×)、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO
4)、フィルタにかけ、蒸発させた。未精製の生成物をヘキサンから再結晶し、標記化
合物 (0.400 g、収率51.76%) を桃色固体として得た。MS (ESI): m/z

40

50

= 311.0 [M-H]⁻。

【0445】

工程a)：エチル2-クロロ-5-フルオロ-3-[[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メトキシ]ベンゾエート

エチル2-クロロ-5-フルオロ-3-ヒドロキシ-ベンゾエート (CASRN 2090950-46-0; 0.63 g、2.88 mmol) および炭酸セシウム (2.82 g、8.65 mmol) のDMF (10 mL) 中溶液を、23℃にて、[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メチル4-メチルベンゼンスルホネート (CASRN 865833-72-3; 1.02 g、3.46 mmol) で処理した。反応混合物を100℃に加熱し、この温度で24時間攪拌した後、冷却し、EtOAcおよび水で分配した。有機層を食塩水 (3回) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させて、標記化合物 (0.880 g、収率71.7%) を褐色の液体として得た。MS (ESI) : m/z = 341.0 [M+H]⁺。

10

【0446】

構成要素C. 4

2-クロロ-3-(5,5-ジメチル-4H-イソオキサゾール-3-イル)-5-フルオロ-安息香酸

メチル2-クロロ-3-(5,5-ジメチル-4H-イソオキサゾール-3-イル)-5-フルオロ-ベンゾエート (480.0 mg、1.68 mmol) の4:4:1のTHF/MeOH/水 (9 mL) 中溶液を、25℃にて、水酸化リチウム-水和物 (140.99 mg、3.36 mmol) で処理した。混合物をこの温度で18時間攪拌した後、減圧濃縮し、HCl (1N) でpH=4に酸性化した。得られた懸濁液を30分間攪拌した後、フィルタにかけた。沈殿を水で洗浄し、乾燥させて、標記化合物 (332 mg、収率71.28%) を白色固体として得た。MS (ESI) : m/z = 272.0 [M+H]⁺。

20

【0447】

工程a)：メチル2-クロロ-5-フルオロ-3-ホルミル-ベンゾエート

メチル3-ブromo-2-クロロ-5-フルオロ-ベンゾエート (CASRN: 1805582-40-4; 10.0 g、37.39 mmol) のTHF (250 mL) 中溶液を、Ar下、-78℃でn-BuLi (17.95 mL、44.86 mmol) で滴下処理した。混合物をこの温度で30分間攪拌した後、DMF (8.68 mL、112.16 mmol) のTHF (50 mL) 中溶液で滴下処理した。混合物を25℃まで加温し、この温度で3時間攪拌した後、飽和NH₄Cl水溶液 (50 mL) で処理した。層を分離し、有機層を食塩水 (20 mL) で洗浄した。水層をEtOAc (2×50 mL) で逆抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させた。FC (SiO₂) による精製によって、標記化合物 (1.2 g、収率13.34%) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) : m/z = 216.0 [M+H]⁺。

30

【0448】

工程b)：メチル2-クロロ-5-フルオロ-3-[(E)-ヒドロキシイミノメチル]ベンゾエート

40

メチル2-クロロ-5-フルオロ-3-ホルミル-ベンゾエート (1200.0 mg、5.54 mmol) (純度90%) の2:1:1のTHF/EtOH/水 (28 mL) 中溶液を、23℃にて、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (770.01 mg、11.08 mmol) および酢酸ナトリウム (1363.51 mg、16.62 mmol) で処理した。混合物をこの温度で24時間攪拌した後、蒸発させた。残渣をDCM (100 mL) および水 (20 mL) に分配し、層を分離した。水層をDCM (2×) で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させ、標記化合物 (1.1 g、収率77.15%) を未精製の黄色固体として得た。MS (ESI) : m/z = 230.2 [M-H]⁻。

【0449】

50

工程 c) : メチル 2-クロロ-3-[(Z)-C-クロロ-N-ヒドロキシ-カルボニミドイル]-5-フルオロ-ベンゾエート

メチルメチル 2-クロロ-5-フルオロ-3-[(E)-ヒドロキシイミノメチル]ベンゾエート (1.2 g、5.18 mmol) (純度 85%) の DMF (20 mL) 中溶液を、Ar 下、25℃にて、NCS (0.69 g、5.18 mmol) で分割して処理した後、この温度で 3 時間攪拌した。次いで、混合物を水 (100 mL) で希釈し、TBME (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2×10 mL) および食塩水 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させて、標記化合物 (1.25 g、収率 77.08%) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) : m/z = 267.2 [M+H]⁺。

10

【0450】

工程 d) : メチル 2-クロロ-3-(5,5-ジメチル-4H-イソオキサゾール-3-イル)-5-フルオロ-ベンゾエート

メチル 2-クロロ-3-[(Z)-C-クロロ-N-ヒドロキシ-カルボニミドイル]-5-フルオロ-ベンゾエート (1.25 g、4.7 mmol) の DCM (50 mL) 中溶液を、Ar 下、-10℃にて、2-メチルプロペン (1.05 g、18.79 mmol) および TEA (1.31 mL、9.4 mmol) で処理した。混合物を 25℃まで加温し、この温度で 24 時間攪拌した後、蒸発させた。RP-HPLC による精製によって、標記化合物 (490 mg、収率 35.77%) を黄色油状物として得た。MS (ESI) : m/z = 286.0 [M+H]⁺。

20

【0451】

構成要素 C. 5

2-クロロ-5-フルオロ-3-(6-オキソ-1H-ピリジン-3-イル)安息香酸メチル 2-クロロ-5-フルオロ-3-(6-メトキシ-3-ピリジル)ベンゾエート (2550.0 mg、8.62 mmol) を、25℃にて、12 N HCl (136.0 mL、1632 mmol) で処理した。混合物を 88℃に加熱し、この温度で 18 時間攪拌した後、冷却し、400 mL の氷冷水で希釈した。沈殿をフィルタにかけ、乾燥させて、標記化合物 (1027 mg、収率 40.97%) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) : m/z = 268 [M+H]⁺。

【0452】

工程 a) : メチル 2-クロロ-5-フルオロ-3-(6-メトキシ-3-ピリジル)ベンゾエート

メチル 3-ブロモ-2-クロロ-5-フルオロ-ベンゾエート (CASRN: 1805582-40-4; 4.0 g、14.95 mmol) および 2-メトキシ-5-ピリジンボロン酸 (CASRN 163105-89-3; 2.97 g、19.45 mmol) の 4:1 の DME/水 (100 mL) 中溶液に Ar を 10 分間スパージした後、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (629.79 mg、0.900 mmol) および炭酸ナトリウム (3.96 g、37.39 mmol) で処理した。混合物を 100℃に加熱し、この温度で 18 時間攪拌した後、冷却し、フィルタにかけ、蒸発させた。FC (SiO₂) による精製によって、標記化合物 (2550 mg、収率 57.67%) を白色固体として得た。MS (ESI) : m/z = 296 [M+H]⁺。

40

【0453】

構成要素 C. 6

クロロ-5-フルオロ-3-(2-オキソ-1H-ピリジン-4-イル)安息香酸メチル 2-クロロ-5-フルオロ-3-(2-メトキシ-4-ピリジル)ベンゾエート (1410.0 mg、4.77 mmol) を、25℃にて、12 N HCl (75.2 mL、902.4 mmol) で処理した。混合物を 88℃に加熱し、この温度で 18 時間攪拌した後、冷却し、400 mL の氷冷水で希釈した。沈殿をフィルタにかけ、乾燥させて、標記化合物 (524.2 mg、収率 37.04%) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) : m/z = 268 [M+H]⁺。

50

【0454】

工程 a) : メチル 2-クロロ-5-フルオロ-3-(2-メトキシ-4-ピリジル) ベンゾエート

2-メトキシピリジン-4-ボロン酸 (CASRN 762262-09-9; 2.97 g、19.44 mmol) の 4:1 の DME/水 (100 mL) 中溶液を、Ar 下、25 °C にて、メチル 3-ブromo-2-クロロ-5-フルオロ-ベンゾエート (CASRN: 1805582-40-4; 4.0 g、14.95 mmol)、炭酸ナトリウム (3.96 g、37.39 mmol) およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (629.79 mg、0.900 mmol) で処理した。混合物を 100 °C に加熱し、この温度で 18 時間攪拌した後、冷却し、フィルタにかけ、蒸発させた。RP-HPLC による精製によって、標記化合物 (1.48 g、収率 32.05%) を淡黄色固体として得た。MS (ESI): $m/z = 296 [M+H]^+$ 。

10

【0455】

構成要素 C. 7

1-(2-オキソ-1H-ピリジン-3-イル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸

メチル 1-(2-メトキシ-3-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート (1090.0 mg、4.65 mmol) の 12 N HCl (50 mL) 中溶液を 70 °C で 18 時間攪拌した後、冷却した。沈殿をフィルタにかけ、水で洗浄し、乾燥させ、標記化合物 (603.2 mg、収率 59.73%) を淡灰色固体として得た。MS (ESI): $m/z = 207.0 [M+H]^+$ 。

20

【0456】

工程 a) : メチル 1-(2-メトキシ-3-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート

メチル 1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート (CASRN: 4928-88-5; 2.49 g、19.61 mmol) および 2-メトキシピリジン-3-ボロン酸 (CASRN: 163105-90-6; 3.0 g、19.61 mmol) の DCM (180 mL) 中溶液を、23 °C にて、ピリジン (4.76 mL、58.83 mmol)、4 Å MS (3 g) および Cu(OAc)₂ (3.56 g、19.61 mmol) で処理した。混合物を 30 °C に加熱し、この温度で 48 時間攪拌した後、セライトでフィルタにかけた。濾液を飽和水酸化アンモニウム水溶液で洗浄し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させ、標記化合物 (1.4 g、収率 27.74%) を未精製の白色固体として得た。MS (ESI): $m/z = 235.0 [M+H]^+$ 。

30

【0457】

構成要素 C. 8

1-(6-オキソ-1H-ピリジン-3-イル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸

メチル 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート (1.1 g、4.7 mmol) の 12 N HCl (50 mL) 中溶液を 70 °C に加熱し、この温度で 18 時間攪拌した後、冷却した。沈殿をフィルタにかけ、水で洗浄し、乾燥させ、標記化合物 (572.9 mg、収率 56.21%) を淡灰色固体として得た。MS (ESI): $m/z = 207.0 [M+H]^+$ 。

40

【0458】

工程 a) : メチル 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート

メチル 1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート (CASRN: 4928-88-5; 2.5 g、19.7 mmol) および 2-メトキシ-5-ピリジンボロン酸 (CASRN: 163105-89-3; 3.01 g、19.67 mmol) の DCM (150 mL) 中溶液を、25 °C にて、ピリジン (4.77 mL、59.01 mmol)、4 Å MS (2.5 g) および Cu(OAc)₂ (3.57 g、19.67 mmol) で

50

処理した。混合物を30℃に加熱し、この温度で48時間攪拌した後、セライトでフィルタにかけた。濾液を飽和水酸化アンモニウム水溶液で洗浄し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させ、標記化合物(2.2g、収率42.5%)を未精製の白色固体として得た。MS(ESI): m/z = 235.2 [M+H]⁺。

【0459】

構成要素C. 9

1-(5-フルオロ-2-ヒドロキシ-3-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸

ナトリウム; 1-(5-フルオロ-2-メトキシ-3-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート(435.0mg, 1.34mmol)の12N塩酸(8.03mL, 80.26mmol)中溶液を90℃に加熱し、この温度で16時間攪拌した後、冷却した。沈殿をフィルタにかけ、水で洗浄し、乾燥させ、標記化合物(220mg、収率66.04%)を白色固体として得た。MS(ESI): m/z = 225.0 [M+H]⁺。

10

【0460】

工程a): メチル1-(5-フルオロ-2-メトキシ-3-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート

メチル1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート(CASRN: 4928-88-5; 1.6g, 12.58mmol)のDCM(100mL)中溶液を、23℃にて、(5-フルオロ-2-メトキシ-3-ピリジル)ボロン酸(CASRN: 957120-32-0; 2.15g, 12.58mmol)、ピリジン(3.05mL, 37.73mmol)、酢酸第二銅(3.43g, 18.87mmol)および4ÅMS(3g)で処理した。混合物を30℃に加熱し、この温度で16時間攪拌した後、フィルタにかけ、蒸発させた。RP-HPLCによる精製によって、標記化合物(282mg、収率8.53%)を白色固体として得た。MS(ESI): m/z = 253.2 [M+H]⁺。

20

【0461】

工程b): ナトリウム; 1-(5-フルオロ-2-メトキシ-3-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート

メチル1-(5-フルオロ-2-メトキシ-3-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート(393.0mg, 1.56mmol)のMeOH(2mL)中溶液を、20℃にて、NaOH(93.5mg, 2.34mmol)の水溶液(1mL)で処理した。混合物をこの温度でさらに16時間攪拌した後、蒸発させた。RP-HPLCによる精製によって、標記化合物(435mg、収率85.84%)を白色固体として得た。MS(ESI): m/z = 239.2 [M+H]⁺。

30

【0462】

構成要素C. 10

1-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-3-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸

ナトリウム; 1-(5-クロロ-2-メトキシ-3-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート(210.0mg, 0.610mmol)の12N塩酸(3.04mL, 30.37mmol)中溶液を90℃に加熱し、この温度で16時間攪拌した後、冷却した。沈殿をフィルタにかけ、水で洗浄し、乾燥させ、標記化合物(102.6mg、収率70.21%)を白色固体として得た。MS(ESI): m/z = 241.0 [M+H]⁺。

40

【0463】

工程a): メチル1-(5-クロロ-2-メトキシ-3-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート

メチル1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート(CASRN: 4928-88-5; 0.68g, 5.34mmol)のDCM(100mL)中溶液を、20

50

℃にて、5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-ボロン酸 (CASRN: 943153-22-8; 1.0 g、5.34 mmol)、ピリジン (1.29 mL、16.01 mmol)、酢酸第二銅 (1453.89 mg、8 mmol) および 4 Å MS (3 g) で処理した。混合物を 30℃ に加熱し、この温度で 16 時間攪拌した後、蒸発させた。残渣を HCl 水溶液 (5%; 50 mL) で希釈し、得られた沈殿をフィルタにかけ、乾燥させ、標記化合物 (210 mg、収率 13.48%) を白色固体として得た。MS (ESI): $m/z = 269.2 [M+H]^+$ 。

【0464】

工程 b): ナトリウム; 1-(5-クロロ-2-メトキシ-3-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレート

10

メチル 1-(5-クロロ-2-メトキシ-3-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレート (210.0 mg、0.720 mmol) の MeOH (2 mL) 中溶液を、20℃ にて、NaOH (43.15 mg、1.08 mmol) の水溶液 (1 mL) で処理した。混合物をこの温度でさらに 16 時間攪拌した後、蒸発させて、標記化合物 (210 mg、収率 84.46%) を未精製の白色固体として得た。MS (ESI): $m/z = 255 [M+H]^+$ 。

【0465】

構成要素 C. 11

2-クロロ-3-(5-シアノ-1H-ピロール-3-イル)-5-フルオロ-安息香酸

20

2-クロロ-3-(5-シアノ-1H-ピロール-3-イル)-5-フルオロ-安息香酸メチルエステル (2730 mg、9.8 mmol) の 1:1 の 1, 4-ジオキサン/水 (30 mL) 中溶液を、23℃ にて、LiOH-水和物 (739.95 mg、17.63 mmol) で処理した。混合物をこの温度で 6.5 時間攪拌した後、減圧濃縮した。残りの水溶液を 1M HCl (17.63 mL、17.63 mmol) および水 (20 mL) で滴下処理した。得られた濃厚なスラリーをフィルタにかけ、ケーキを水で洗浄し、乾燥させて、標記化合物 (2.489 g、収率 96.0%) を白色固体として得た。MS (ESI): $m/z = 263.1 [M-H]^-$ 。

【0466】

工程 a): メチル 2-クロロ-5-フルオロ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾエート

30

メチルメチル 3-ブromo-2-クロロ-5-フルオロ-ベンゾエート (CASRN: 1805582-40-4; 58.0 g、216.84 mmol) の 1, 4-ジオキサン (966.67 mL) 中溶液を、Ar 下、23℃ にて、ビス(ピナコラト)ジボロン (60.57 g、238.52 mmol)、酢酸カリウム (63.84 g、650.52 mmol)、および 1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体 (17.69 g、21.68 mmol) で処理した。混合物に Ar をスパージした後、100℃ に加熱し、この温度で 16 時間攪拌した。次いで、混合物を冷却し、SiO₂ でフィルタにかけ、蒸発させた。FC (SiO₂; ヘキサン/MTBE) による精製によって、標記化合物 (18385 mg、収率 25.34%) を淡黄色の油状物として得た。MS (ESI): $m/z = 314.0 [M+H]^+$ 。

40

【0467】

工程 b): メチル 2-クロロ-3-(5-シアノ-1H-ピロール-3-イル)-5-フルオロ-ベンゾエート

4-ブromo-1H-ピロール-2-カルボニトリル (CASRN: 1221435-18-2; 1.55 g、9.06 mmol) の 2-MeTHF (20 mL) 中溶液を、Ar 下、23℃ にて、メチル 2-クロロ-5-フルオロ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾエート (3.0 g、9.54 mmol) および炭酸ナトリウム (1.52 g、14.31 mmol) の水溶液 (6 mL) で処理した。混合物を Ar でスパージした後、ジtert-ブチル(シクロペンター-1, 4

50

ージエン-1-イル)ホスファン;ジクロロパラジウム;鉄(249.42mg、0.380mmol)で処理した。混合物を60℃に加熱し、この温度で3時間攪拌した後、冷却した。有機層を分離し、水層をEtOAc(5mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。FC(SiO₂;ヘキサン/EtOAc)による精製によって、標記化合物(1600mg、収率58.93%)を白色粉末として得た。MS(ESI):m/z=277.0/279.0[M-H]⁻。

【0468】

構成要素C.12

クロロ-5-フルオロ-3-[(5-オキソピロリジン-3-イル)メトキシ]安息香酸

エチル2-クロロ-5-フルオロ-3-[(5-オキソピロリジン-3-イル)メトキシ]ベンゾエート(774.0mg、2.45mmol)のMeOH(5mL)中溶液を、23℃にて、NaOH(147.09mg、3.68mmol)の水溶液(5mL)で処理した。混合物を16時間攪拌した後、蒸発させた。残渣をHCl(pH=3)に溶解した。得られた沈殿を濾別し、乾燥させ、標記化合物(503mg、収率68.47%)を白色固体として得た。MS(ESI)m/z=288.0[M+H]⁺。

【0469】

工程a):エチル2-クロロ-5-フルオロ-3-[(5-オキソピロリジン-3-イル)メトキシ]ベンゾエート

4-(ブロモメチル)ピロリジン-2-オン(814.37mg、4.57mmol)のDMF(10mL)中溶液を、23℃にて、エチル2-クロロ-5-フルオロ-3-ヒドロキシベンゾエート(1.0g、4.57mmol)および炭酸セシウム(2.98g、9.15mmol)で処理した。混合物を90℃に加熱し、この温度で16時間攪拌した後、フィルタにかけ、蒸発させた。RP-HPLCによる精製によって、標記化合物(774mg、収率53.59%)を淡褐色固体として得た。MS(ESI):m/z=316.0[M+H]⁺。

【0470】

構成要素C.13

3-クロロ-2-[(2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メトキシ]ピリジン-4-カルボン酸

3-クロロ-2-フルオロ-ピリジン-4-カルボン酸(CASRN:741683-19-2;824.48mg、4.7mmol)のDMF(30mL)中溶液を、23℃にて、5-(ヒドロキシメチル)オキサゾリジン-2-オン(CASRN:7517-99-9;500.0mg、4.27mmol)および炭酸セシウム(2.78g、8.50mmol)で処理した。混合物を80℃に加熱し、この温度で10時間攪拌した後、冷却した。混合物をNaHSO₄で定量的に酸性化し、EtOAc/水で抽出した。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させた。RP-HPLCによる精製によって、標記化合物((234mg、収率18.09%)を白色固体として得た。MS(ESI):m/z=273.0[M+H]⁺。

【0471】

構成要素C.14

2-クロロ-4-[2-(5-オキソピロリジン-3-イル)エチル]安息香酸

メチル2-クロロ-4-[2-(5-オキソピロリジン-3-イル)エチル]ベンゾエート(1050.0mg、3.73mmol)の4:4:1のTHF/MeOH/水(36mL)中溶液を、25℃にて、水酸化リチウム-水和物(203.3mg、4.85mmol)で処理した。混合物をこの温度で18時間攪拌した後、減圧濃縮し、1MHClでpH4に酸性化した。得られた懸濁液を30分間攪拌し、フィルタにかけた。沈殿を水で洗浄し、乾燥させて、標記化合物(738.8mg、収率70.34%)を白色固体として得た。MS(ESI):m/z=266.0[M-H]⁻。

【0472】

10

20

30

40

50

工程 a) : メチル 2-クロロ-4-[2-(5-オキソピロリジン-3-イル)エチニル]ベンゾエート

メチル 2-クロロ-4-ヨード-ベンゾエート (CASRN: 156573-32-9; 1600.0 mg、5.4 mmol) の ACN (70 mL) 中溶液を、Ar 下、23℃にて、TEA (0.75 mL、5.4 mmol) および 4-エチニルピロリジン-2-オン (CASRN: 2098062-96-3; 588.92 mg、5.4 mmol) で処理し、混合物に Ar を 3 分間スパージした後、Pd (PPh₃)₄ (438.19 mg、0.380 mmol) および CuI (102.78 mg、0.540 mmol) で処理した。混合物を 50℃ に加熱し、この温度で 16 時間攪拌した後、シリカパッドを通してフィルタにかけ、蒸発させた。FC (SiO₂; CHCl₃/ACN) による精製によって、標記化合物 (1050 mg、収率 66.56%) を淡灰色固体として得られた。MS (ESI): m/z = 278.0 / 280.0 [M+H]⁺。

10

【0473】

工程 b) : メチル 2-クロロ-4-[2-(5-オキソピロリジン-3-イル)エチル]ベンゾエート

メチル 2-クロロ-4-[2-(5-オキソピロリジン-3-イル)エチニル]ベンゾエート (1050.0 mg、3.78 mmol) の EtOAc (70 mL) 中溶液を、Rh/C (10%) (300.0 mg) および水素ガスで処理した。混合物を大気圧で 18 時間攪拌した後、Ar 下に戻し、フィルタにかけ、蒸発させ、標記化合物 (1000 mg、収率 87.3%) を淡黄色の油状物として得た。MS (ESI): m/z = 282.0 / 284.0 [M+H]⁺。

20

【0474】

構成要素 C. 15

2-クロロ-5-フルオロ-3-[(2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メトキシ]安息香酸

エチル 2-クロロ-5-フルオロ-3-[(2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メトキシ]ベンゾエート (430.0 mg、1.35 mmol) の 1:1 の MeOH/水 (1 mL) 中溶液を、20℃にて、NaOH (81.21 mg、2.03 mmol) で処理した。混合物をこの温度で 10 時間攪拌した後、蒸発させた。残渣を水 (3 mL) に溶解し、H₃PO₄ 溶液で pH = 4 に酸性化した。混合物を EtOAc (3×3 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させ、標記化合物 (248 mg、収率 44.79%) を黄色固体として得た。MS (ESI): m/z = 290.0 / 292.0 [M+H]⁺。

30

【0475】

工程 a) : エチル 2-クロロ-5-フルオロ-3-[(2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メトキシ]ベンゾエート

エチル 2-クロロ-5-フルオロ-3-ヒドロキシーベンゾエート (CASRN: 2090950-46-0; 815.0 mg、3.73 mmol) の DMA (10 mL) 中溶液を、23℃にて、5-(プロモメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (CASRN: 51337-32-7; 1006.59 mg、5.59 mmol) および炭酸セシウム (2429.38 mg、7.46 mmol) で処理した。混合物を 90℃ に加熱し、16 時間攪拌した後、フィルタにかけた。濾液を蒸発させた。RP-HPLC による精製によって、標記化合物 (597 mg、収率 50.4%) を暗褐色固体として得た。MS (ESI): m/z = 318.0 / 320.0 [M+H]⁺。

40

【0476】

構成要素 C. 16

2-クロロ-5-フルオロ-3-(3-スルファモイルアゼチジン-1-イル)安息香酸

メチル 2-クロロ-5-フルオロ-3-(3-スルファモイルアゼチジン-1-イル)ベンゾエート (220.0 mg、0.680 mmol) の 2.5:2.5:1 の THF/

50

MeOH／水（6 mL）中溶液を、25℃にて、LiOH－水和物（42.9 mg、1.02 mmol）で処理した。混合物を50℃に加熱し、この温度で16時間攪拌した後、蒸発させた。残渣を水（20 mL）に溶解し、HCl（1 M）を添加することによってpHをpH＝5に調整した。水層をDCM（2×30 mL）で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させ、標記化合物（33.8 mg、収率15.26％）を淡褐色粉末として得た。MS（ESI）：m/z＝309.0 [M+H]⁺。

【0477】

工程a）：tert-ブチル3-〔ビス〔（4-メトキシフェニル）メチル〕スルファモイル〕アゼチジン-1-カルボキシレート

ビス（4-メトキシベンジル）アミン（2.21 g、8.6 mmol）のDCM（8 mL）中溶液を、0℃にて、TEA（1.64 mL、11.73 mmol）および3-（クロロスルホニル）アゼチジン-1-カルボキシレート（2.0 g、7.82 mmol）で処理した。混合物を25℃まで加温し、この温度で12時間攪拌した後、1 N HCl溶液で処理した。混合物をDCMで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させ、標記化合物（3.9 g、収率99.4％）を白色固体として得た。MS（ESI）：377.2 [M-Boc+H]⁺。

【0478】

工程b）：N，N-ビス〔（4-メトキシフェニル）メチル〕アゼチジン-3-スルホンアミド；4-メチルベンゼンスルホン酸

tert-ブチル3-〔ビス〔（4-メトキシフェニル）メチル〕スルファモイル〕アゼチジン-1-カルボキシレート（5.2 g、10.91 mmol）のACN（10 mL）中溶液を、23℃にて、PTSA（2.28 g、12 mmol）で処理した。混合物をこの温度で10時間攪拌した。形成された沈殿物を濾過によって回収し、標記化合物（4.6 g、収率73％）を白色固体として得た。MS（ESI）：m/z＝377 [M+H]⁺。

【0479】

工程c）メチル3-〔3-〔ビス〔（4-メトキシフェニル）メチル〕スルファモイル〕アゼチジン-1-イル〕-2-クロロ-5-フルオロ-ベンゾエート

密閉管に、Ar下、N，N-ビス〔（4-メトキシフェニル）メチル〕アゼチジン-3-スルホンアミド；4-メチルベンゼンスルホン酸（2.0 g、3.65 mmol）、メチル3-ブromo-2-クロロ-5-フルオロ-ベンゾエート（0.98 g、3.65 mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（166.9 mg、0.180 mmol）、炭酸セシウム（3.92 g、12.0 mmol）および9，9-ジメチル-4，5-ビス（ジフェニルホスフィノ）キサンテン（168.74 mg、0.290 mmol）を投入した。1，4-ジオキサン（30 mL）を添加し、混合物をArで15分間脱気した後、100℃に加熱した。混合物をこの温度で18時間攪拌した後、蒸発させた。FC（SiO₂；CHCl₃／ACN）による精製によって、標記化合物（1 g、収率48.72％）を黄色固体として得た。MS（ESI）：m/z＝563.2 [M+H]⁺。

【0480】

工程d）：メチル2-クロロ-5-フルオロ-3-（3-スルファモイルアゼチジン-1-イル）ベンゾエート

メチル3-〔3-〔ビス〔（4-メトキシフェニル）メチル〕スルファモイル〕アゼチジン-1-イル〕-2-クロロ-5-フルオロ-ベンゾエート（600.0 mg、1.07 mmol）のDCM（25 mL）中溶液を、23℃にて、トリフルオロメタンスルホン酸（79.97 mg、0.530 mmol）で処理した。混合物をこの温度で16時間攪拌した後、DCM（15 mL）および飽和NaHCO₃（15 mL）で希釈した。有機層を分離し、食塩水（5 mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させて、標記化合物（200 mg、収率55.24％）を赤色固体として得た。MS（E S

10

20

30

40

50

I) : $m/z = 323.0 [M+H]^+$ 。

【0481】

構成要素 C. 17

2-クロロ-5-フルオロ-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)安息香酸；塩酸塩

メチル2-クロロ-5-フルオロ-3-(1-トリチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゾエート(500.0mg、0.870mmol)(純度87%)のHCl(12N、25mL)中溶液を70℃で12時間攪拌した。得られた沈殿を濾別し、濾液を蒸発乾固させた。RP-HPLCによる精製によって、標記化合物(106.1mg、収率39.75%)を淡黄色固体として得た。MS(ESI): $m/z = 242.0 [M+H]^+$ 。 10

【0482】

工程a): メチル2-クロロ-5-フルオロ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート

MWバイアルに、Ar下、23℃にて、メチル3-ブromo-2-クロロ-5-フルオロベンゾエート(CASRN: 1805582-40-4; 14.0g、52.34mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-ガ-オクタメチル-2, 2'-ビス(1, 3, 2-ジオキサボロラン)(15.95g、62.81mmol)、KOAc(15.4g、157.02mmol)および1, 4-ジオキサン(200mL)を投入した。混合物にArを10分間スパージした後、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(4.27g、5.23mmol)で処理した。混合物を110℃に加熱し、この温度で16時間攪拌した後、冷却し、フィルタにかけた。濾液を蒸発させた。FC(SiO₂; ヘキサン/MTBE)による精製によって、標記化合物(11.0g、60.8%)を黄色の油状物として得た。MS(ESI): $m/z = 314.1 [M]^+$ 。 20

【0483】

工程b): メチル2-クロロ-5-フルオロ-3-(1-トリチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゾエート

3-ブromo-1-トリチル-1, 2, 4-トリアゾール(CASRN: 151899-63-7; 2.1g、5.38mmol)の10:1の1, 4-ジオキサン/水(66mL)中溶液を、Ar下、23℃にて、メチル2-クロロ-5-フルオロ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート(1.69g、5.38mmol)および炭酸セシウム(3.51g、10.76mmol)で処理した。混合物にArを10分間スパージした後、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(658.6mg、0.810mmol)で処理した。混合物を80℃に加熱し、この温度で24時間攪拌した後、冷却し、シリカでフィルタにかけ、蒸発させた。FC(SiO₂; CHCl₃/ACN)による精製によって、標記化合物(1.9g、収率64.53%)を未精製の淡黄色固体として得て、これを次の工程で直接使用した。 30

【0484】

実施例 118

式(II)の化合物は、以下の組成物の錠剤を製造するための有効成分としてそれ自体公知の方法で使用し得る。

錠剤あたり 425mg

有効成分 200mg

微結晶セルロース 155mg

コーンスターチ 25mg

タルク 25mg

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 20mg

【0485】

10

20

30

40

50

実施例 1 1 9

式 (I I) の化合物は、以下の組成のカプセル剤を製造するために、有効成分として、それ自体公知の様式で使用し得る。

カプセル剤あたり 2 2 0 . 0 m g

有効成分 1 0 0 . 0 m g

コーンスターチ 2 0 . 0 m g

ラクトース 9 5 . 0 m g

タルク 4 . 5 m g

ステアリン酸マグネシウム 0 . 5 m g

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D471/04	C07D519/00	C07D487/04 A61P25/28 A61K31/437
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61P A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/065613 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; AMERIKS MICHAEL K [US]) 2 April 2020 (2020-04-02) cited in the application	1, 2, 5, 9, 10, 19-24, 27-34
A	claims 1, 24-28, 88-91; examples 148, 191, 258, 259 -----	25, 26
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 February 2023		Date of mailing of the international search report 04/05/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-8016		Authorized officer Johnson, Claire

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2022/085744**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: **35 (completely); 9, 11, 14, 17, 18 (partially)**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:
5, 10 (completely); 1, 2, 9, 19-34 (partially)

30

40

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP2022/085744

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 5, 10(completely); 1, 2, 9, 19-34(partially)

compounds of formula (II) as defined in claim 1(a)(i)

2. claims: 6, 11(completely); 1, 2, 9, 17-34(partially)

compounds of formula (II) as defined in claim 1(a)(ii)

3. claims: 7(completely); 1, 2, 19-34(partially)

compounds of formula (II) as defined in claim 1(a)(iii)

4. claims: 8(completely); 1, 2, 19-34(partially)

compounds of formula (II) as defined in claim 1(a)(iv)

5. claims: 3, 4, 12-16(completely); 1, 9, 17-26, 29-34(partially)

compounds of formula (II) as defined in claim 1(b)

10

20

30

40

50

International Application No. PCT/EP2022/085744

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 35(completely); 9, 11, 14, 17, 18(partially)

In claim 1 the R11 group cannot be halogen. In dependent claim 9, in parts (ii) and (v) R11 is defined as being inter alia halogen. The same is true in dependent claims 11, 14 and 17 part (ii). Dependent claim 18 part (i) defines R11 as being inter alia chloro. As these parts of claims 9, 11, 14, 17 and 18 are in contradiction with claim 1, said parts of claims 9, 11, 14, 17 and 18 have not been considered in the present opinion.

Claim 35 is directed to "The invention as described hereinbefore". The scope of this claim is not clear as it lacks clearly defined technical features. No meaningful search of this claim is therefore possible.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) PCT declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2022/085744

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020065613 A1	02-04-2020	AU 2019350624 A1	18-03-2021
		BR 112021005896 A2	27-07-2021
		CA 3111380 A1	02-04-2020
		CL 2021000757 A1	27-08-2021
		CN 113164459 A	23-07-2021
		CO 2021003944 A2	19-04-2021
		CR 20210153 A	11-05-2021
		EA 202190886 A1	07-09-2021
		EC SP21021381 A	29-04-2021
		EP 3856178 A1	04-08-2021
		IL 281812 A	31-05-2021
		JP 2022502424 A	11-01-2022
		KR 20210069080 A	10-06-2021
		MA 53721 A	15-09-2021
		NI 202100023 A	07-09-2021
		PE 20211773 A1	08-09-2021
		PH 12021550659 A1	21-02-2022
		SG 11202102281V A	29-04-2021
		TW 202028198 A	01-08-2020
		US 2020102303 A1	02-04-2020
		US 2022332713 A1	20-10-2022
		WO 2020065613 A1	02-04-2020

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 P 1/12 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 0 1
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
	A 6 1 P 35/00	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ・ホフマンーラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 グレター， ウーヴェ

スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ・ホフマンーラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 クーン， ベルント

スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ・ホフマンーラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 オハラ， フィオン・スザンナ

スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ・ホフマンーラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 ウィットワー， マティアス・ベアト

スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ・ホフマンーラ・ロシュ・アーゲー

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB26 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA02
ZA08 ZA18 ZA66 ZA73 ZB11 ZB26