

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6771464号
(P6771464)

(45) 発行日 令和2年10月21日 (2020. 10. 21)

(24) 登録日 令和2年10月1日 (2020. 10. 1)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)
A 6 1 K 31/337 (2006. 01)
A 6 1 K 31/437 (2006. 01)
A 6 1 K 31/4375 (2006. 01)
A 6 1 K 31/4709 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 O 6 H
 C O 7 D 471/04 C S P
 C O 7 D 471/04 1 1 3
 A 6 1 K 31/337
 A 6 1 K 31/437

請求項の数 103 (全 858 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-528520 (P2017-528520)
 (86) (22) 出願日 平成27年11月25日 (2015. 11. 25)
 (65) 公表番号 特表2017-537100 (P2017-537100A)
 (43) 公表日 平成29年12月14日 (2017. 12. 14)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/062794
 (87) 国際公開番号 W02016/086200
 (87) 国際公開日 平成28年6月2日 (2016. 6. 2)
 審査請求日 平成30年11月21日 (2018. 11. 21)
 (31) 優先権主張番号 PCT/CN2014/092380
 (32) 優先日 平成26年11月27日 (2014. 11. 27)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 中国 (CN)
 (31) 優先権主張番号 PCT/CN2015/092965
 (32) 優先日 平成27年10月27日 (2015. 10. 27)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 中国 (CN)

(73) 特許権者 509012625
 ジェネンテック, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウ
 ス サンフランシスコ ディーエヌエー
 ウェイ 1
 (73) 特許権者 513137422
 コンステレーション・ファーマシューティ
 カルズ・インコーポレイテッド
 CONSTELLATION PHARM
 ACEUTICALS, INC.
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ 02
 142、ケンブリッジ、ファースト・スト
 リート 215、スイート200
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

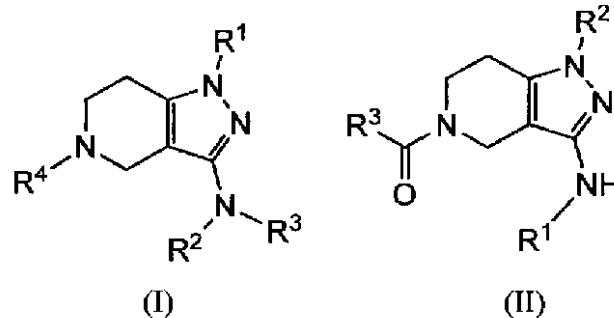
(54) 【発明の名称】 CBPおよび／またはEP300インヒビターとしての、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-C] ピリジン-3-アミン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) もしくは式 (II)

【化819】



の化合物またはその塩であって、式中、

式 (I) の R^1 は、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、3~12 員炭素環および3~12 員複素環であり、ここで、 R^1 の C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、3~12 員炭素環および3~12 員複素環の各々は、1つまたは複数の基 R^b で任意に置換され；

式 (I) の R^2 は、 C_6-C_{20} アリール、 C_1-C_{20} ヘテロアリール、 $-(C_6-$

10

式 (I) の R^3 は、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 $3 \sim 12$ 員炭素環および $3 \sim 12$ 員複素環であり、ここで、 R^3 の C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 $3 \sim 12$ 員炭素環および $3 \sim 12$ 員複素環の各々は、1 つまたは複数の基 R^e で任意に置換されるか；または

式 (I) の R^2 および R^3 は、それらが結合する窒素とともに、1つまたは複数の基 R^e で任意に置換された 3~12 員複素環を形成し；

20

30

40

$$^c) - C(O) - OR^c, -N(R^c) - C(O) - N(R^c)_2, -N(R^c) - C(\quad) \quad 50$$

$O) - R^c$ 、 $-N(R^c) - S(O) - R^c$ 、 $-N(R^c) - S(O)_2 - R^c$ 、 $-N(R^c) - S(O) - N(R^c)_2$ および $-N(R^c) - S(O)_2 - N(R^c)_2$ から独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O) - N(R^c)_2$ 、 $-S(O) - N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2 - N(R^c)_2$ 、 $-O - R^c$ 、 $-S - R^c$ 、 $-O - C(O) - R^c$ 、 $-C(O) - R^c$ 、 $-C(O) - O - R^c$ 、 $-S(O) - R^c$ 、 $-S(O)_2 - R^c$ 、 $-C(O) - N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c) - C(O) - R^c$ 、 $-N(R^c) - S(O) - R^c$ 、 $-N(R^c) - S(O)_2 - R^c$ 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

10

式(I)の R^c の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O) - N(R^d)_2$ 、 $-S(O) - N(R^d)_2$ 、 $-S(O)_2 - N(R^d)_2$ 、 $-O - R^d$ 、 $-S - R^d$ 、 $-O - C(O) - R^d$ 、 $-C(O) - R^d$ 、 $-C(O) - O - R^d$ 、 $-S(O) - R^d$ 、 $-S(O)_2 - R^d$ 、 $-C(O) - N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d) - C(O) - R^d$ 、 $-N(R^d) - S(O) - R^d$ 、 $N(R^d) - S(O)_2 - R^d$ および C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され、該カルボシクリルおよび C_{1-6} アルキルは、オキソ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、シアノ、 $-N(R^d)_2$ 、 $-O - R^d$ 、ヘテロシクリル、ならびにハロおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

20

式(I)の R^d の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されるか；または2つの R^d は、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されたヘテロシクリルを形成し；

30

式(I)の R^e の各々は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O) - N(R^f)_2$ 、 $-S(O) - N(R^f)_2$ 、 $-S(O)_2 - N(R^f)_2$ 、 $-O - R^f$ 、 $-S - R^f$ 、 $-O - C(O) - R^f$ 、 $-O - C(O) - O - R^f$ 、 $-C(O) - R^f$ 、 $-C(O) - O - R^f$ 、 $-S(O) - R^f$ 、 $-S(O)_2 - R^f$ 、 $-O - C(O) - N(R^f)_2$ 、 $-N(R^f) - C(O) - O - R^f$ 、 $-N(R^f) - C(O) - N(R^f)_2$ 、 $-N(R^f) - C(O) - R^f$ 、 $-N(R^f) - S(O) - R^f$ 、 $-N(R^f) - S(O)_2 - R^f$ 、 $-N(R^f) - S(O) - N(R^f)_2$ および $-N(R^f) - S(O)_2 - N(R^f)_2$ から独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O) - N(R^f)_2$ 、 $-S(O) - N(R^f)_2$ 、 $-S(O)_2 - N(R^f)_2$ 、 $-O - R^f$ 、 $-S - R^f$ 、 $-O - C(O) - R^f$ 、 $-C(O) - R^f$ 、 $-C(O) - O - R^f$ 、 $-S(O) - R^f$ 、 $-S(O)_2 - R^f$ 、 $-C(O) - N(R^f)_2$ 、 $-N(R^f) - C(O) - R^f$ 、 $-N(R^f) - S(O) - R^f$ 、 $-N(R^f) - S(O)_2 - R^f$ 、炭素環、ならびにオキソおよびハロから独

40

50

立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

式(I)の R^f の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^g)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^g)_2$ 、 $-S(O)-N(R^g)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^g)_2$ 、 $-O-R^g$ 、 $-S-R^g$ 、 $-O-C(O)-R^g$ 、 $-C(O)-R^g$ 、 $-C(O)-O-R^g$ 、 $-S(O)-R^g$ 、 $-S(O)_2-R^g$ 、 $-C(O)-N(R^g)_2$ 、 $-N(R^g)-C(O)-R^g$ 、 $-N(R^g)-S(O)-R^g$ 、 $N(R^g)-S(O)_2-R^g$ および C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され、該カルボシクリルおよび C_{1-6} アルキルは、オキソ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、シアノ、 $-N(R^g)_2$ 、 $-O-R^g$ 、ヘテロシクリル、ならびにハロおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

10

式(I)の R^g の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されるか；または2つの R^g は、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されたヘテロシクリルを形成し；

20

式(I)の R^h の各々は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニルおよび C_{2-5} シクロアルキルから独立して選択され、ここで、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニルおよび C_{2-5} シクロアルキルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルコキシ、およびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

30

式(II)の R^1 は、 C_6-C_{20} アリール、 C_1-C_{20} ヘテロアリール、 $-(C_6-C_{20} \text{アリール})-(C_1-C_{20} \text{ヘテロアリール})$ および $-(C_1-C_{20} \text{ヘテロアリール})-(C_1-C_{20} \text{ヘテロアリール})$ から選択され、ここで、 C_6-C_{20} アリール、 C_1-C_{20} ヘテロアリール、 $-(C_6-C_{20} \text{アリール})-(C_1-C_{20} \text{ヘテロアリール})$ および $-(C_1-C_{20} \text{ヘテロアリール})-(C_1-C_{20} \text{ヘテロアリール})$ の各々は、独立して、 R^c 、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-S(O)-N(R^a)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^a)_2$ 、 $-O-R^a$ 、 $-S-R^a$ 、 $-O-C(O)-R^a$ 、 $-O-C(O)-O-R^a$ 、 $-C(O)-R^a$ 、 $-C(O)-O-R^a$ 、 $-S(O)-R^a$ 、 $-S(O)_2-R^a$ 、 $-O-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-C(O)-OR^a$ 、 $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-C(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-N(R^a)_2$ および $-N(R^a)-S(O)_2-N(R^a)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意に置換され；

40

式(II)の R^2 は、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、3~12員炭素環および3~12員複素環であり、ここで、 R^2 の C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、3~12員炭素環および3~12員複素環の各々は、1つまたは複数の基 R^b で任意に置換され；

式(II)の R^3 は、 C_{1-4} アルキル、アミノ、またはメチルアミノであり；

50

式 (I I) の R^a の各々は、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換された $C_1 - 6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されるか；または2つの R^a は、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換された $C_1 - 3$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されたヘテロシクリルを形成し；

10

式 (I I) の R^b の各々は、オキソ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-O-C(O)-O-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-O-R^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-O-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)-C(O)-OR^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-N(R^c)_2$ および $-N(R^c)-S(O)_2-N(R^c)_2$ から独立して選択され、ここで、任意の $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-O-R^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換された $C_1 - 6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

20

式 (I I) の R^c の各々は、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、任意の $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^d)_2$ 、 $-O-R^d$ 、 $-S-R^d$ 、 $-O-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-O-R^d$ 、 $-S(O)-R^d$ 、 $-S(O)_2-R^d$ 、 $-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d)-C(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-S(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-S(O)_2-R^d$ および $C_1 - 6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され、該カルボシクリルおよび $C_1 - 6$ アルキルは、オキソ、ハロ、 $C_1 - 6$ アルキル、シアノ、 $-N(R^d)_2$ 、 $-O-R^d$ 、ヘテロシクリル、ならびにハロおよび $C_1 - 6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

30

40

式 (I I) の R^d の各々は、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換された $C_1 - 6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されるか；または2つの R^d は、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換された $C_1 - 3$ アルキルから独立して

50

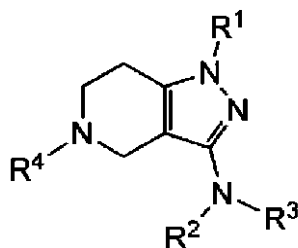
選択される1つまたは複数の基で任意に置換されたヘテロシクリルを形成し；

式(I I)の R^e の各々は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニルおよび C_{2-5} シクロアルキルから独立して選択され、ここで、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニルおよび C_{2-5} シクロアルキルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルコキシ、およびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されるが；但し、 R^2 が、カルボキシメチルまたは2-カルボキシエチルであるとき、 R^1 は、非置換フェニルではない、化合物またはその塩。

【請求項2】

前記化合物が、式(I)

【化820】



(I)

の化合物またはその塩であり、式中、

R^1 は、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、3~12員炭素環および3~12員複素環であり、ここで、 R^1 の C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、3~12員炭素環および3~12員複素環の各々は、1つまたは複数の基 R^b で任意に置換され；

R^2 は、 C_6-C_{20} アリール、 C_1-C_{20} ヘテロアリール、 $-(C_6-C_{20}$ アリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール)、 $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) $-(C_6-C_{20}$ アリール)および $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール)から選択され、ここで、 C_6-C_{20} アリール、 C_1-C_{20} ヘテロアリール、 $-(C_6-C_{20}$ アリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール)および $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール)の各々は、独立して、 R^c 、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-S(O)-N(R^a)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^a)_2$ 、 $-O-R^a$ 、 $-S-R^a$ 、 $-O-C(O)-R^a$ 、 $-O-C(O)-O-R^a$ 、 $-C(O)-R^a$ 、 $-C(O)-O-R^a$ 、 $-S(O)-R^a$ 、 $-S(O)_2-R^a$ 、 $-O-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-C(O)-OR^a$ 、 $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-C(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-N(R^a)_2$ および $-N(R^a)-S(O)_2-N(R^a)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意に置換され；

R^3 は、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、3~12員炭素環および3~12員複素環であり、ここで、 R^3 の C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、3~12員炭素環および3~12員複素環の各々は、1つまたは複数の基 R^e で任意に置換されるか；または

R^2 および R^3 は、それらが結合する窒素とともに、1つまたは複数の基 R^e で任意に置換された3~12員複素環を形成し；

R^4 は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、3~5員炭素環、3~5員複素環、メチルチアジアゾール、メチルオキサジアゾール、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ または $-S(O)_2-R^h$ であり、ここで、任意の C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、3~5員炭素環

10

20

30

40

50

および3～5員複素環は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、3～5員炭素環、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-O-C(O)-O-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-O-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-OR^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^a$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-N(R^h)_2$ および $-N(R^h)-S(O)_2-N(R^h)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意に置換され；

R^a の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されるか；または2つの R^a は、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されたヘテロシクリルを形成し；

R^b の各々は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-O-C(O)-O-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-O-R^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-O-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)-C(O)-OR^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-N(R^c)_2$ および $-N(R^c)-S(O)_2-N(R^c)_2$ から独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-O-R^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

R^c の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^d)_2$ 、 $-O-R^d$ 、 $-S-R^d$ 、 $-O-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-O-R^d$ 、 $-S(O)-R^d$ 、 $-S(O)_2-R^d$ 、 $-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d)-C(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-S(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-S(O)_2-R^d$ および C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され、該カルボシクリルおよび C_{1-6} アルキルは、オキソ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、シアノ、 $-N(R^d)_2$ 、 $-O-R^d$ 、ヘテロシクリル、ならびにハロおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

R^d の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、

10

20

30

40

50

C₁₋₆ アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、C₁₋₆ アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されたC₁₋₆ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されるか；または2つのR^dは、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されたC₁₋₃ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されたヘテロシクリルを形成し；

R^eの各々は、オキソ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-N(R^f)₂、-CN、-C(O)-N(R^f)₂、-S(O)-N(R^f)₂、-S(O)₂-N(R^f)₂、-O-R^f、-S-R^f、-O-C(O)-R^f、-O-C(O)-O-R^f、-C(O)-R^f、-C(O)-O-R^f、-S(O)-R^f、-S(O)₂-R^f、-O-C(O)-N(R^f)₂、-N(R^f)-C(O)-OR^f、-N(R^f)-C(O)-N(R^f)₂、-N(R^f)-C(O)-R^f、-N(R^f)-S(O)-R^f、-N(R^f)-S(O)₂-R^f、-N(R^f)-S(O)-N(R^f)₂ および -N(R^f)-S(O)₂-N(R^f)₂ から独立して選択され、ここで、任意のC₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、オキソ、ハロ、-NO₂、-N(R^f)₂、-CN、-C(O)-N(R^f)₂、-S(O)-N(R^f)₂、-S(O)₂-N(R^f)₂、-O-R^f、-S-R^f、-O-C(O)-R^f、-C(O)-R^f、-C(O)-O-R^f、-S(O)-R^f、-S(O)₂-R^f、-C(O)-N(R^f)₂、-N(R^f)-C(O)-R^f、-N(R^f)-S(O)-R^f、炭素環、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されたC₁₋₆ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

R^fの各々は、水素、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、任意のC₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、-NO₂、-N(R^g)₂、-CN、-C(O)-N(R^g)₂、-S(O)-N(R^g)₂、-S(O)₂-N(R^g)₂、-O-R^g、-S-R^g、-O-C(O)-R^g、-C(O)-R^g、-C(O)-O-R^g、-S(O)-R^g、-S(O)₂-R^g、-C(O)-N(R^g)₂、-N(R^g)-C(O)-R^g、-N(R^g)-S(O)-R^g、N(R^g)-S(O)₂-R^g および C₁₋₆ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され、該カルボシクリルおよびC₁₋₆ アルキルは、オキソ、ハロ、C₁₋₆ アルキル、シアノ、-N(R^g)₂、-O-R^g、ヘテロシクリル、ならびにハロおよびC₁₋₆ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

R^gの各々は、水素、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、C₁₋₆ アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されたC₁₋₆ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されるか；または2つのR^gは、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されたC₁₋₃ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されたヘテロシクリルを形成し；

10

20

30

40

50

R^h の各々は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニルおよび C_{2-5} シクロアルキルから独立して選択され、ここで、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニルおよび C_{2-5} シクロアルキルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルコキシ、およびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^1 が、 C_{1-12} アルキルまたは3～12員複素環であり、ここで、 R^1 の C_{1-12} アルキルおよび3～12員複素環の各々は、1つまたは複数の基 R^b で任意に置換される、請求項2に記載の化合物。

10

【請求項4】

R^1 が、メチルまたは4～6員複素環であり、ここで、 R^1 のメチルおよび4～6員複素環の各々は、1つまたは複数の基 R^b で任意に置換される、請求項2に記載の化合物。

【請求項5】

R^1 が、メチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルであり、ここで、 R^1 のメチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルの各々は、1つまたは複数の基 R^b で任意に置換される、請求項2に記載の化合物。

【請求項6】

R^1 が、メチルまたはシクロプロピルメチルである、請求項2に記載の化合物。

20

【請求項7】

R^1 が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルであり、 R^b の各々が、メチル、アセチルおよびオキソから独立して選択される、請求項2に記載の化合物。

【請求項8】

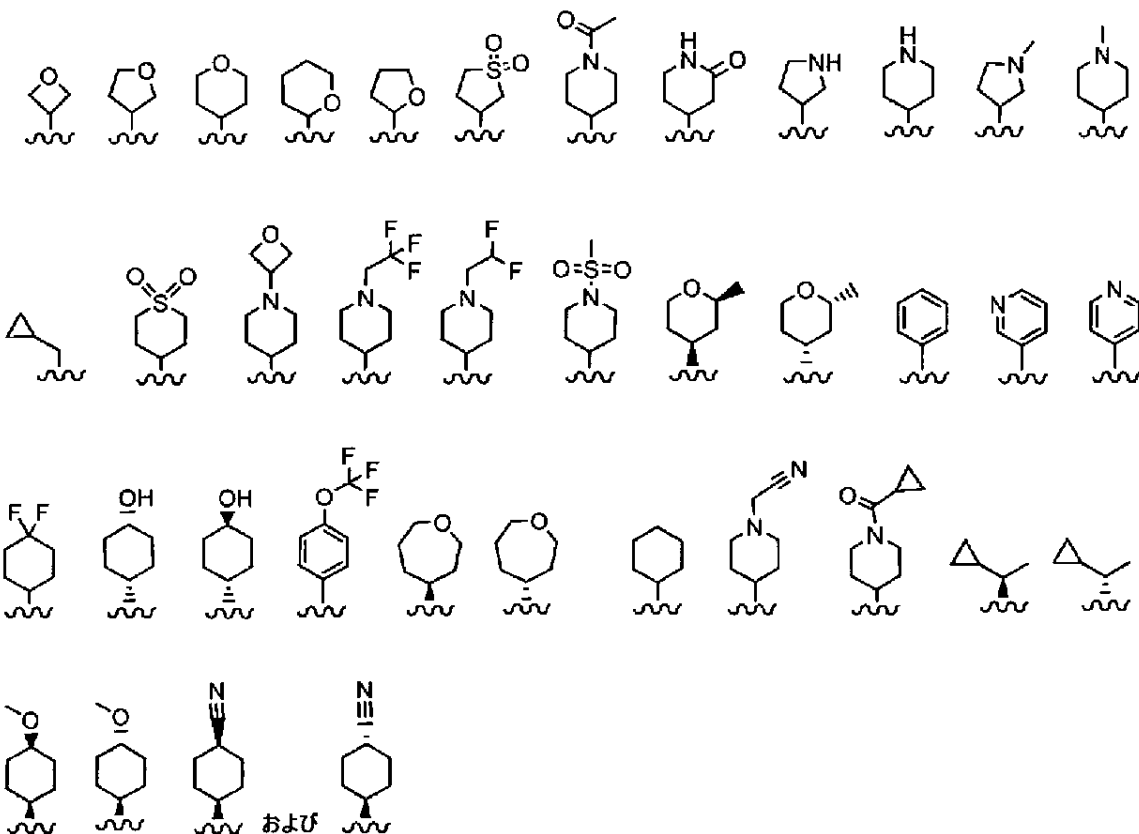
R^1 が、シクロヘキシル、アリール、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ジオキソチアニル、ピペリジル、ピロリジニル、ピリジルまたはオキセパニルであり、 R^b の各々が、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 $-OR^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、オキセタニル、 $-S(O)_2-R^c$ および $-CH_2CN$ から独立して選択される、請求項2に記載の化合物。

30

【請求項9】

R^1 が、

【化 8 2 1】



10

20

からなる群から選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 1 0】

R^1 が、

【化 8 2 2】



30

である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 1 1】

R^2 が、 R^c から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意に置換された $C_6 - C_{20}$ アリールであり、 R^3 が、 $C_1 - C_{12}$ アルキルまたは 3 ~ 12 員炭素環であり、ここで、 R^3 の $C_1 - C_{12}$ アルキルおよび 3 ~ 12 員炭素環の各々は、1 つまたは複数の基 R^e で任意に置換される、請求項 2 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

R^2 が、 R^c から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意に置換されたフェニルであり、 R^3 が、メチルまたはフェニルであり、ここで、 R^3 のメチルおよびフェニルの各々は、1 つまたは複数の基 R^e で任意に置換される、請求項 2 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 1 3】

R^c が、メチルで任意に置換された 5 員ヘテロシクリルであり； R^3 が、ベンジル、メチル、シアノメチルまたはフェニルである、請求項 1 1 または 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R^c が、メチルで任意に置換されたピラゾリルであり； R^3 が、ベンジル、メチル、シアノメチルまたはフェニルである、請求項 1 1 または 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

50

R^2 および R^3 が、それらが結合する窒素とともに、1つまたは複数の基 R^e で任意に置換された 3 ～ 12 員複素環を形成する、請求項 2 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 16】

R^2 および R^3 が、それらが結合する窒素とともに、1つまたは複数の基 R^e で任意に置換された二環式複素環を形成する、請求項 2 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 17】

R^2 および R^3 が、それらが結合する窒素とともに、1つまたは複数の基 R^e で任意に置換された 9 または 10 員二環式複素環を形成する、請求項 2 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 18】

R^2 および R^3 が、それらが結合する窒素とともに、1つまたは複数の基 R^e で任意に置換された 9 または 10 員二環式複素環を形成し；該 9 または 10 員二環式複素環は、少なくとも 1 つの芳香環を含む、請求項 2 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 19】

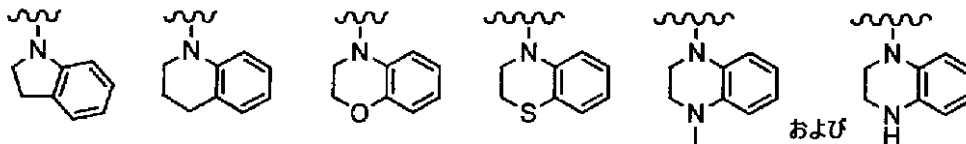
前記少なくとも 1 つの芳香環が、ベンゾ環である、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

一体となった $-NR^2R^3$ が、

【化 823】

20

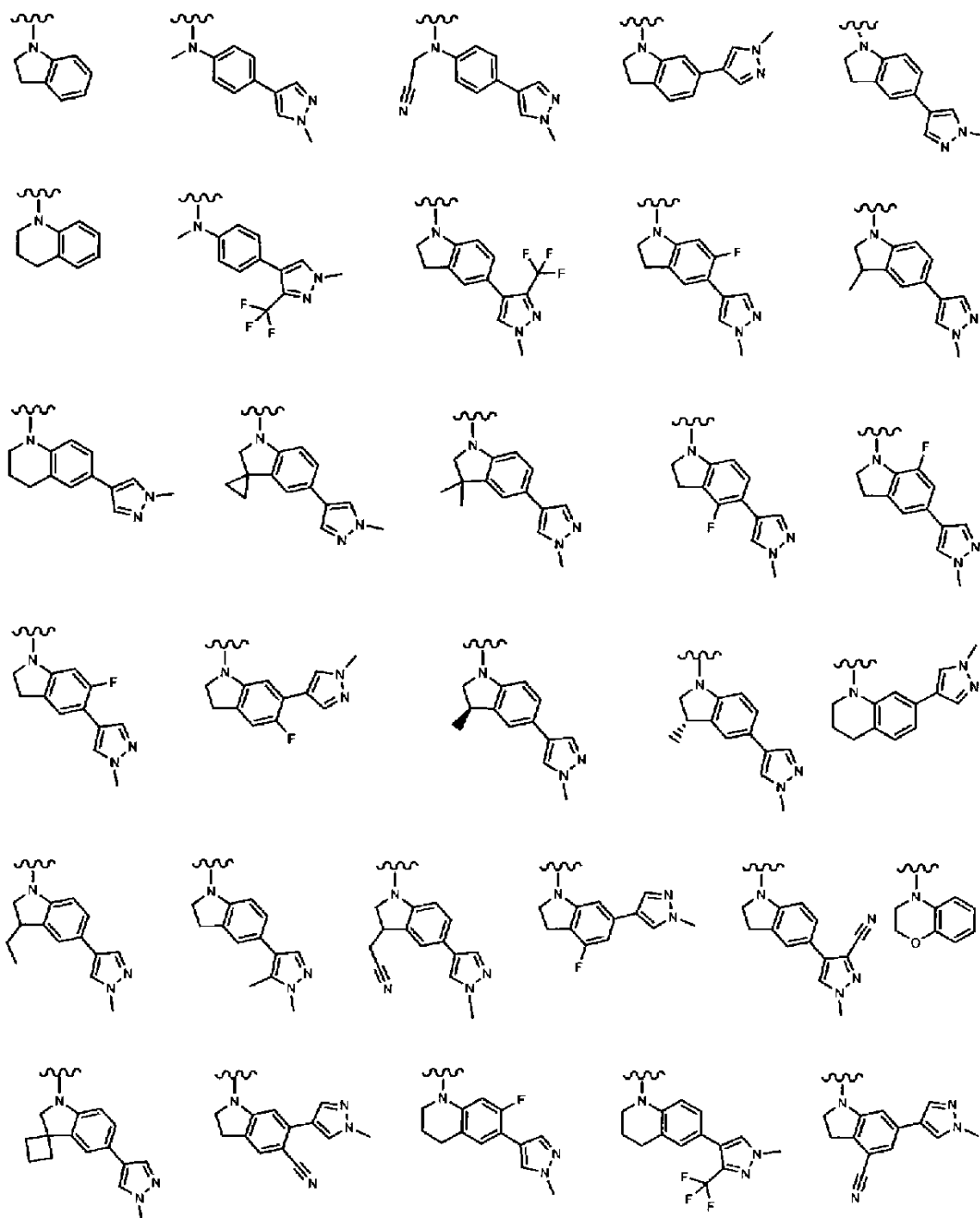


からなる群から選択され； $-NR^2R^3$ の各々は、1つまたは複数の基 R^e で任意に置換される、請求項 18 ～ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 21】

一体となった $-NR^2R^3$ が、

【化 8 2 4 - 1】



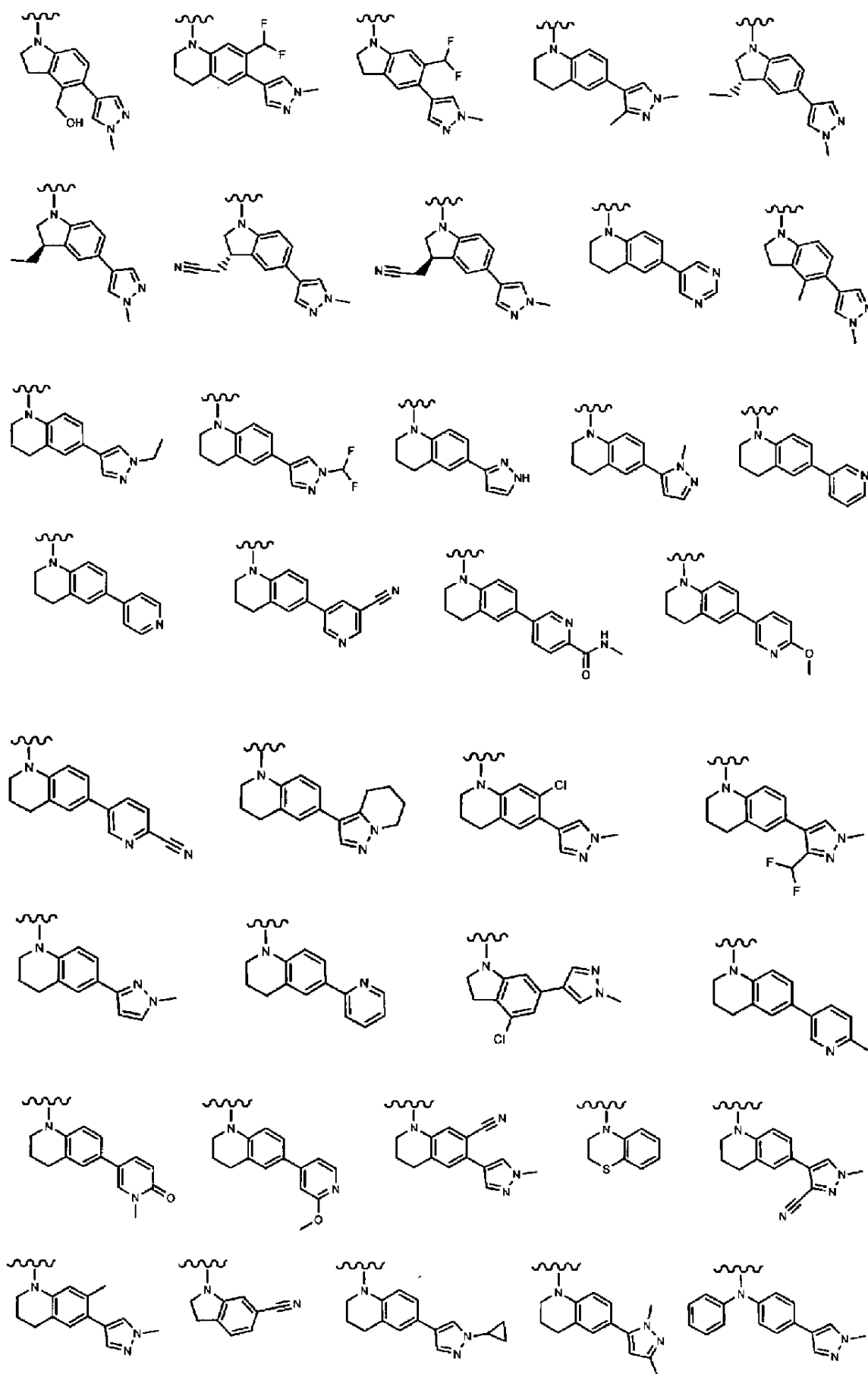
10

20

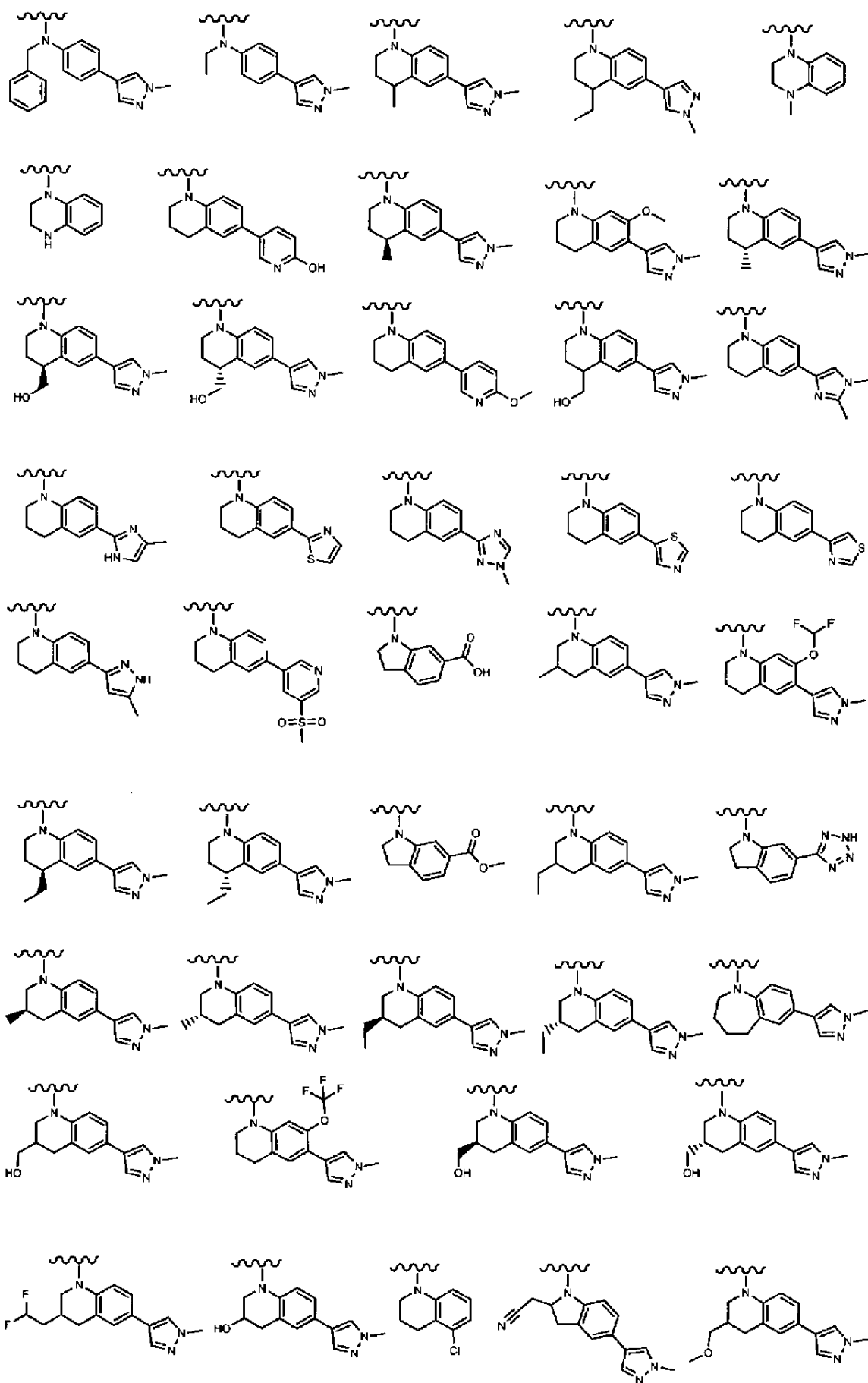
30

40

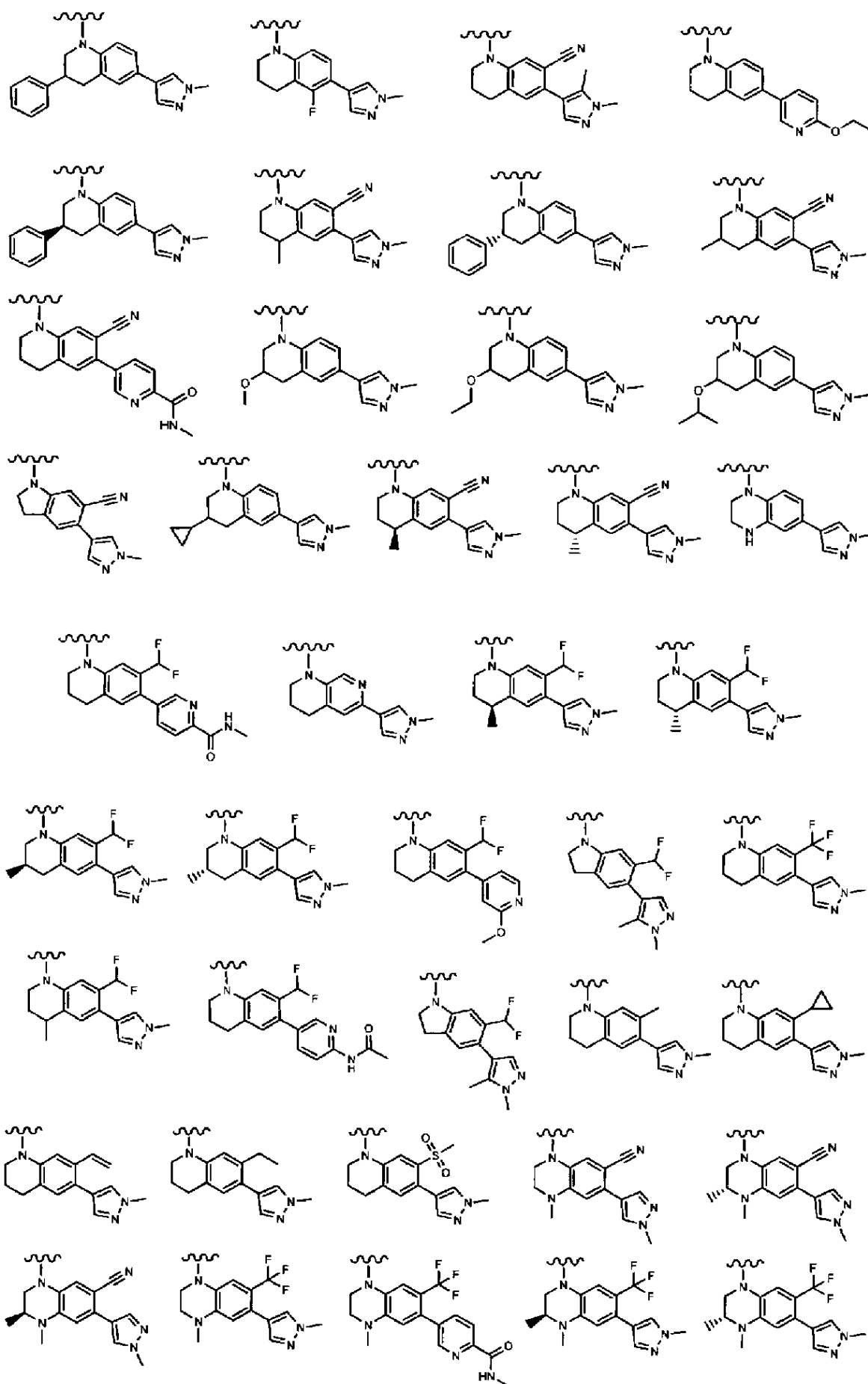
【化 8 2 4 - 2】



【化 8 2 4 - 3】



【化 8 2 4 - 4】



10

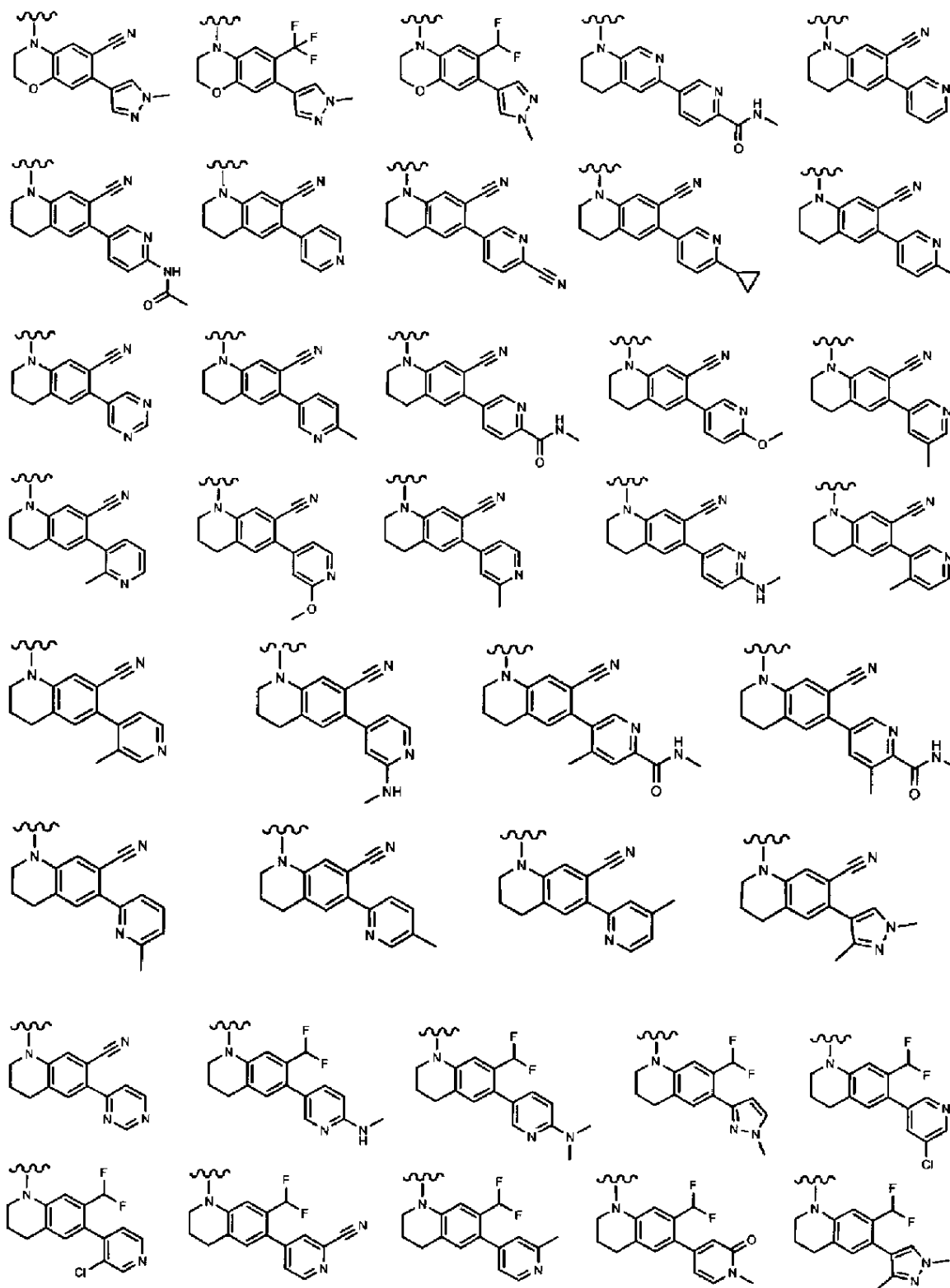
20

30

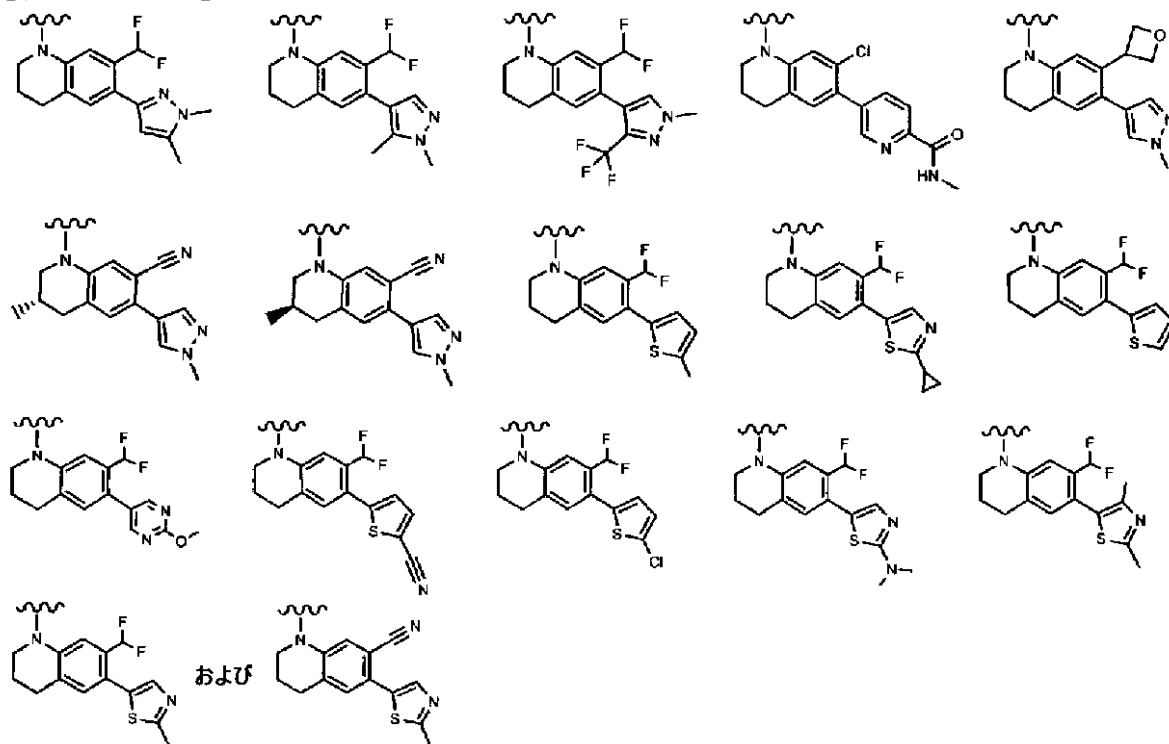
40

50

【化 8 2 4 - 5】



【化 8 2 4 - 6】



からなる群から選択される、請求項 2 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 2】

R^3 が、 C_{1-12} アルキルまたは 3 ～ 12 員炭素環であり、ここで、 R^3 の C_{1-12} アルキルおよび 3 ～ 12 員炭素環の各々は、1 つまたは複数の基 R^e で任意に置換される、請求項 2 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 3】

R^3 が、メチルまたはフェニルであり、ここで、 R^3 のメチルおよびフェニルの各々は、1 つまたは複数の基 R^e で任意に置換される、請求項 2 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 4】

R^3 が、ベンジル、メチル、シアノメチルまたはフェニルである、請求項 2 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

R^4 が、3 ～ 5 員複素環、メチルチアジアゾール、メチルオキサジアゾール、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ または $-S(O)_2-R^h$ であり、ここで、任意の 3 ～ 5 員複素環は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、3 ～ 5 員炭素環、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-O-C(O)-O-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-O-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-OR^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^a$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-N(R^h)_2$ および $-N(R^h)-S(O)_2-N(R^h)_2$ から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意に置換される、請求項 2 ～ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 6】

R^h の各々が、水素、 C_{1-4} アルキルおよび C_{2-5} シクロアルキルから独立して選択され、ここで、 C_{1-4} アルキルおよび C_{2-5} シクロアルキルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルコキシ、およびハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される 1 つまた

10

20

30

40

50

は複数の基で任意に置換される、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 27】

R⁴ が、アセチル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メトキシカルボニル、プロパノイル、シクロプロピルカルボニル、メチルスルホニル、ブタノイル、ジフルオロアセチル、チアジアゾールまたはイソオキサゾールである、請求項 2～26 のいずれか 1 項に記載の化合物。

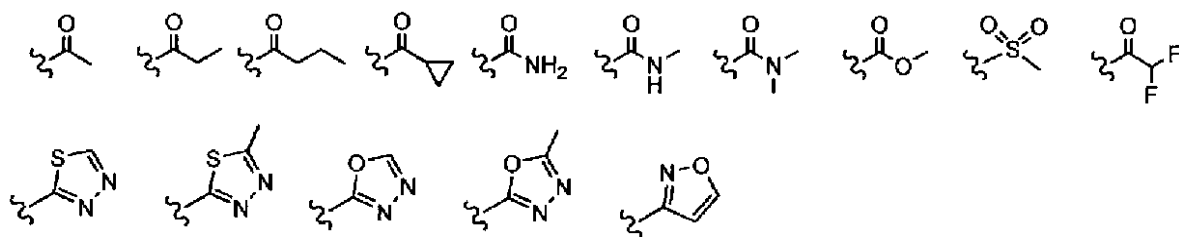
【請求項 28】

R⁴ が、置換または非置換のアセチル、プロピオニル、ブチリル、シクロプロピルカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メトキシカルボニル、メチルスルホニル、ジフルオロアセチル、チアジアゾール、メチルチアジアゾール、オキサジアゾール、メチルオキサジアゾールまたはイソオキサゾールである、請求項 2～26 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 29】

R⁴ が、

【化 825】



からなる群から選択される、請求項 2～26 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 30】

R¹ が、メチルまたは 4～6 員複素環であり、ここで、R¹ のメチルおよび 4～6 員複素環の各々は、1 つまたは複数の基 R^b で任意に置換され；

R² が、R^c から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意に置換されたフェニルであり；

R³ が、メチルまたはフェニルであり、ここで、R³ のメチルおよびフェニルの各々は、1 つまたは複数の基 R^e で任意に置換される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 31】

R¹ が、メチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルであり、ここで、R¹ のメチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルの各々は、1 つまたは複数の基 R^b で任意に置換され、

R² が、R^c から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意に置換されたフェニルであり；

R³ が、メチルまたはフェニルであり、ここで、R³ のメチルおよびフェニルの各々は、1 つまたは複数の基 R^e で任意に置換される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 32】

R¹ が、メチルまたは 4～6 員複素環であり、ここで、R¹ のメチルおよび 4～6 員複素環の各々は、1 つまたは複数の基 R^b で任意に置換され；

R² および R³ が、それらが結合する窒素とともに、1 つまたは複数の基 R^e で任意に置換された 9 または 10 員二環式複素環を形成する、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 33】

R¹ が、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリ

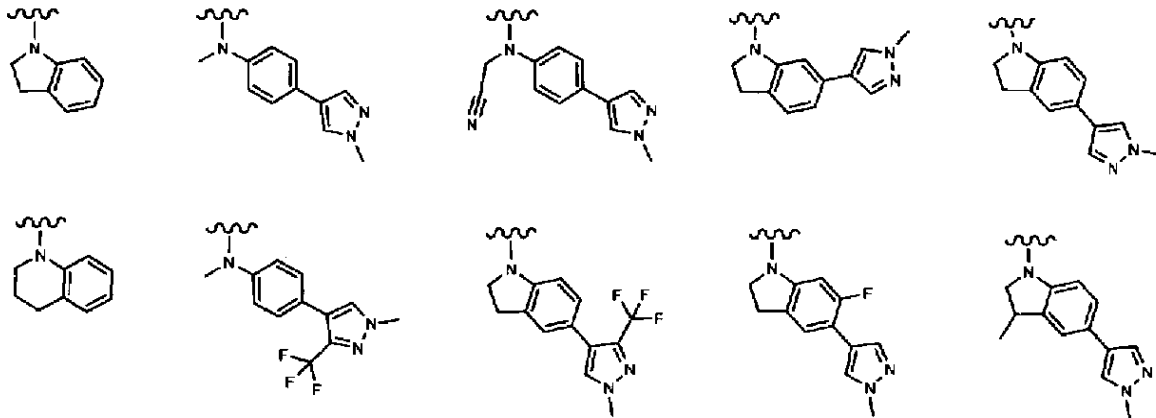
ジルまたはピロリジニルであり、ここで、 R^1 のテトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルの各々は、1つまたは複数の基 R^b で任意に置換され；

R^2 および R^3 が、それらが結合する窒素とともに、1つまたは複数の基 R^e で任意に置換された9または10員二環式複素環を形成する、
請求項2に記載の化合物。

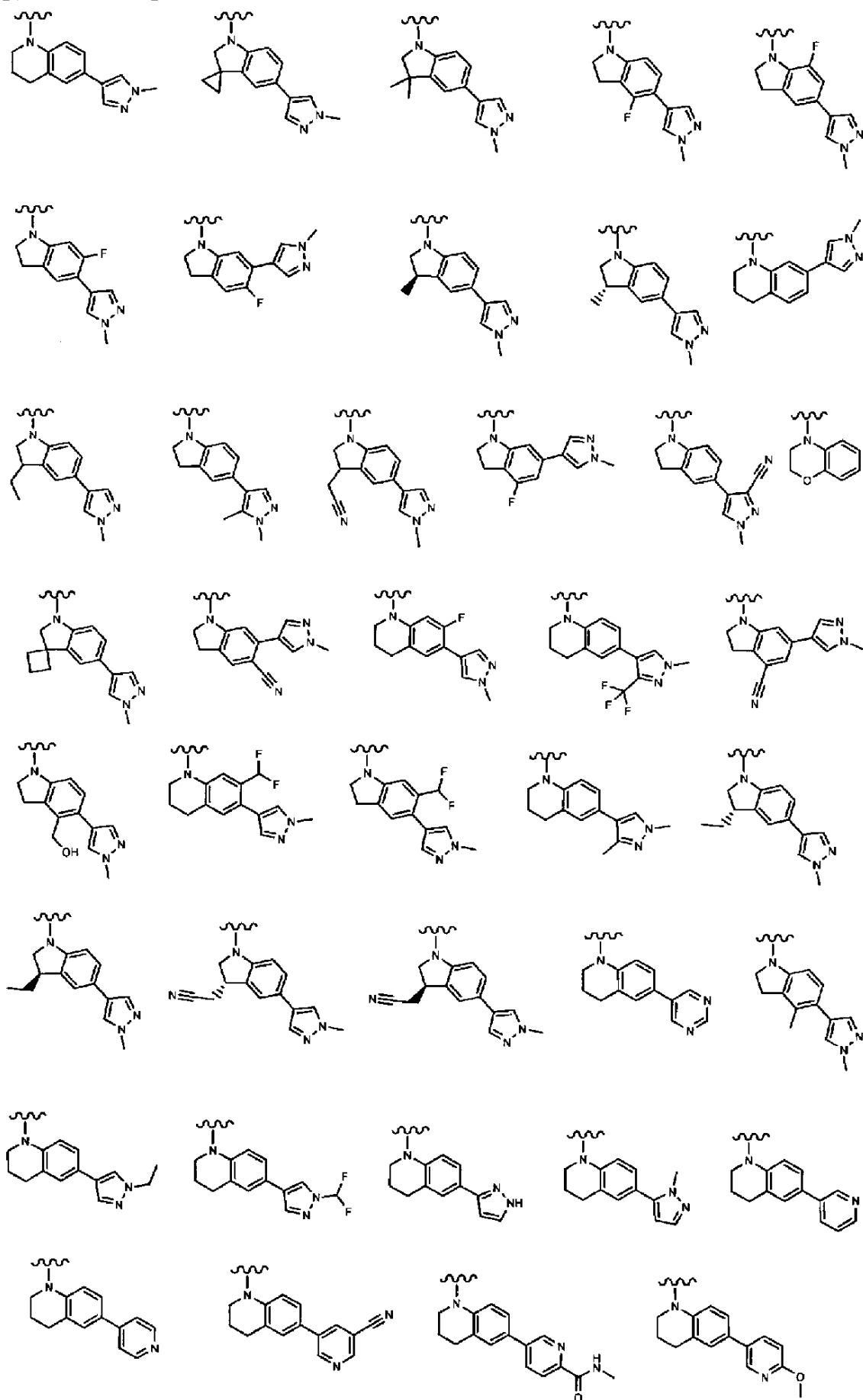
【請求項34】

R^1 が、メチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルであり、ここで、 R^1 のメチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジ
10
ルまたはピロリジニルの各々は、1つまたは複数の基 R^b で任意に置換され；一体となっ
た $-NR^2R^3$ が、

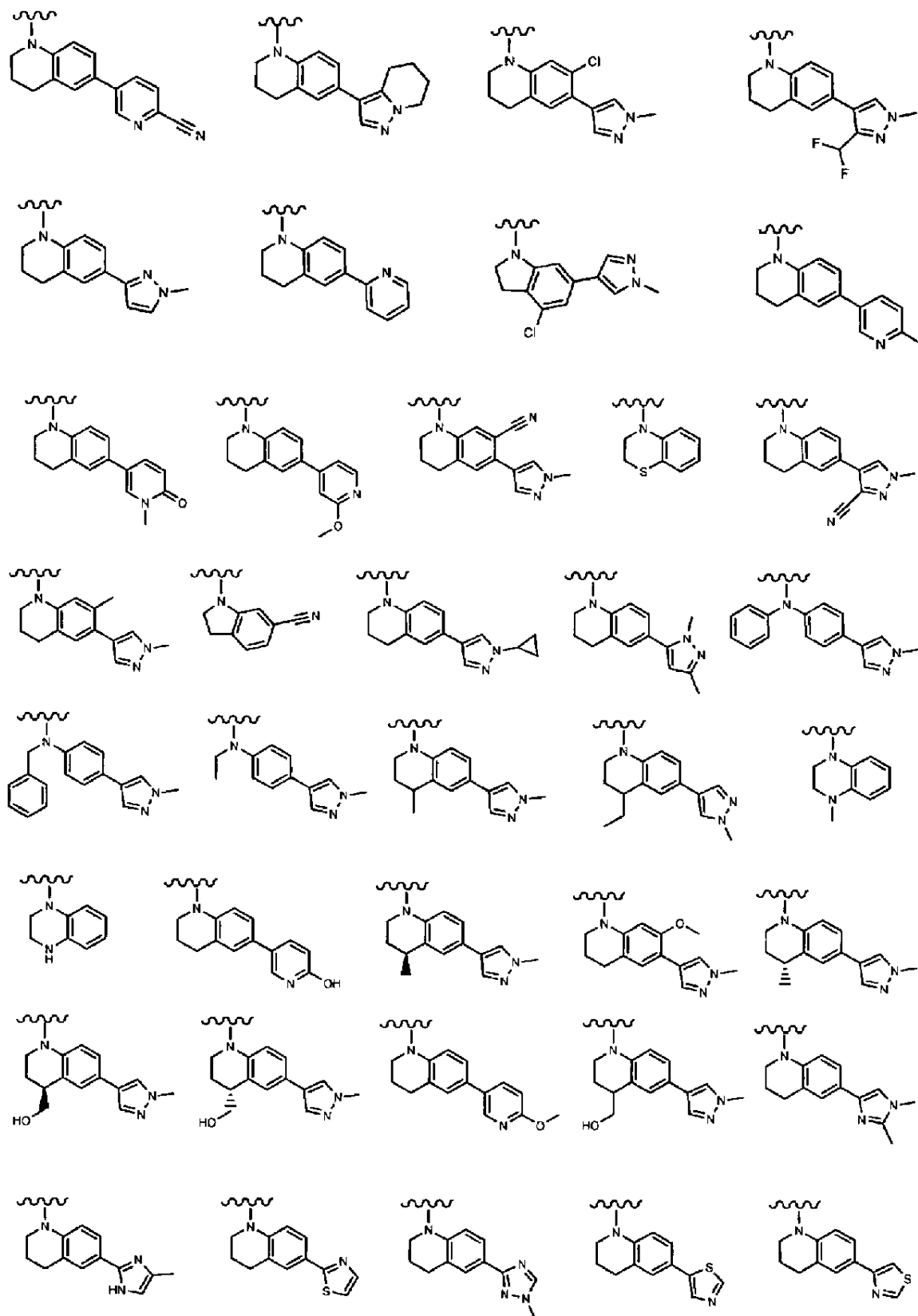
【化826-1】



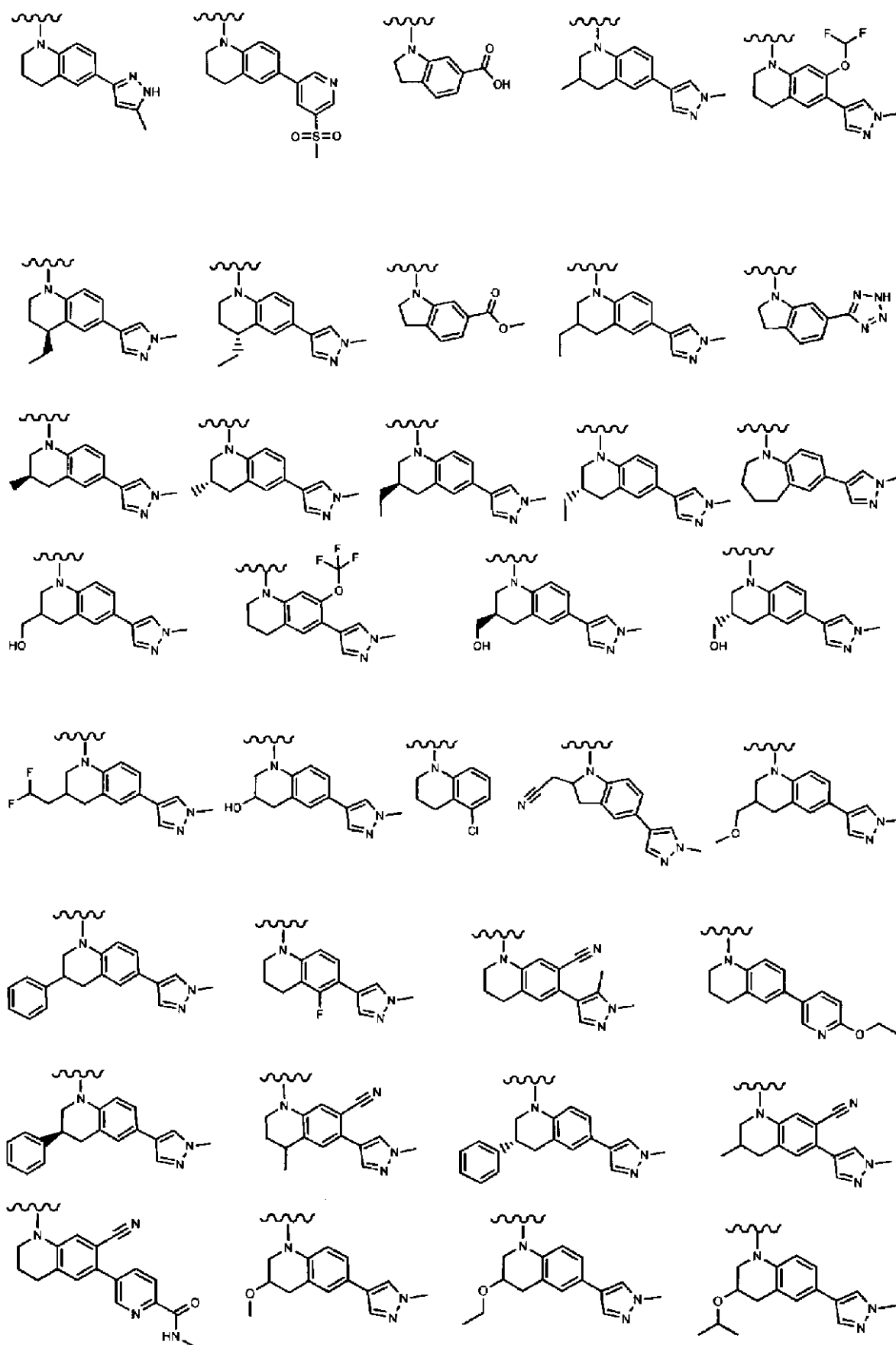
【化 8 2 6 - 2】



【化 8 2 6 - 3】



【化 8 2 6 - 4】



10

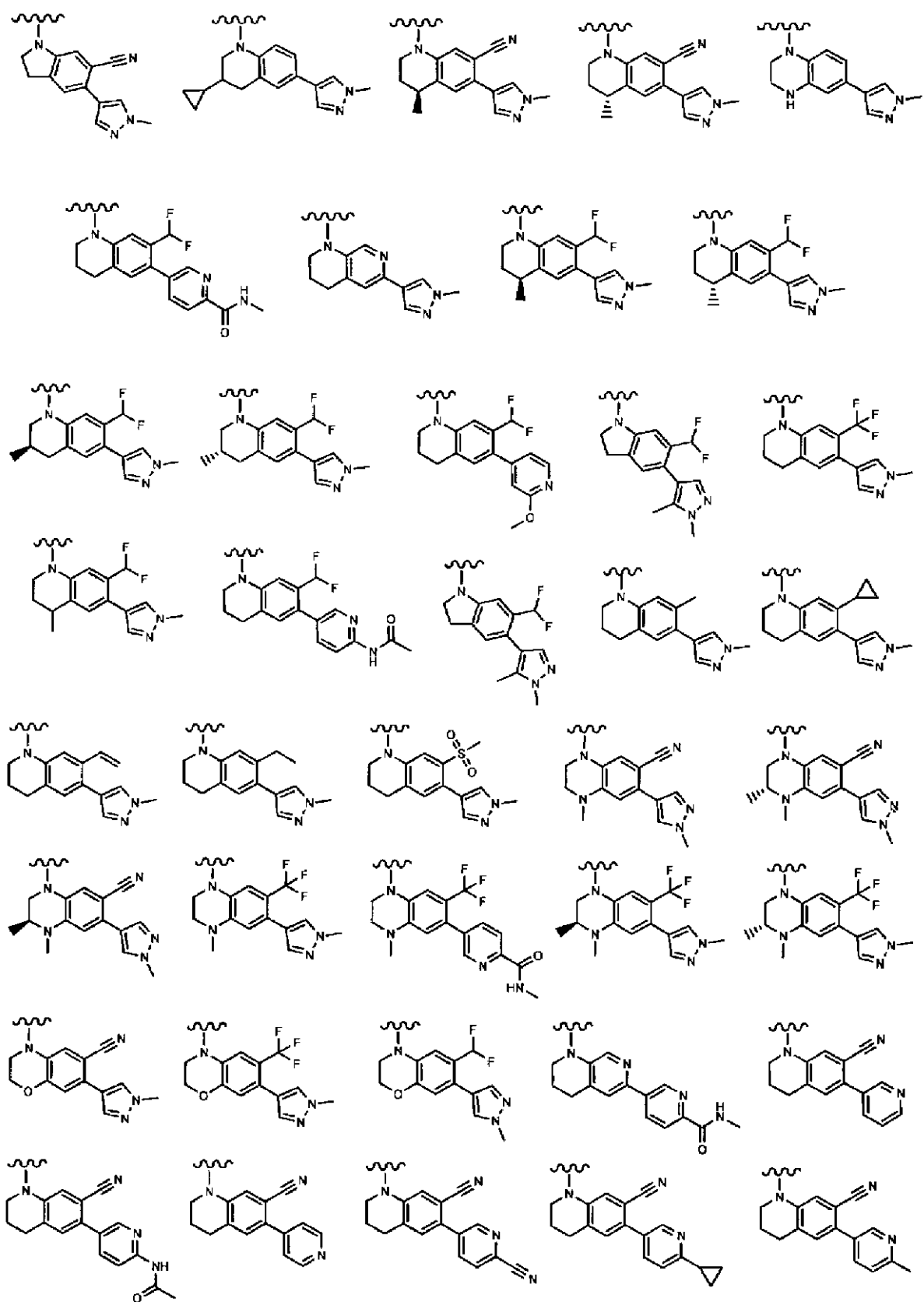
20

30

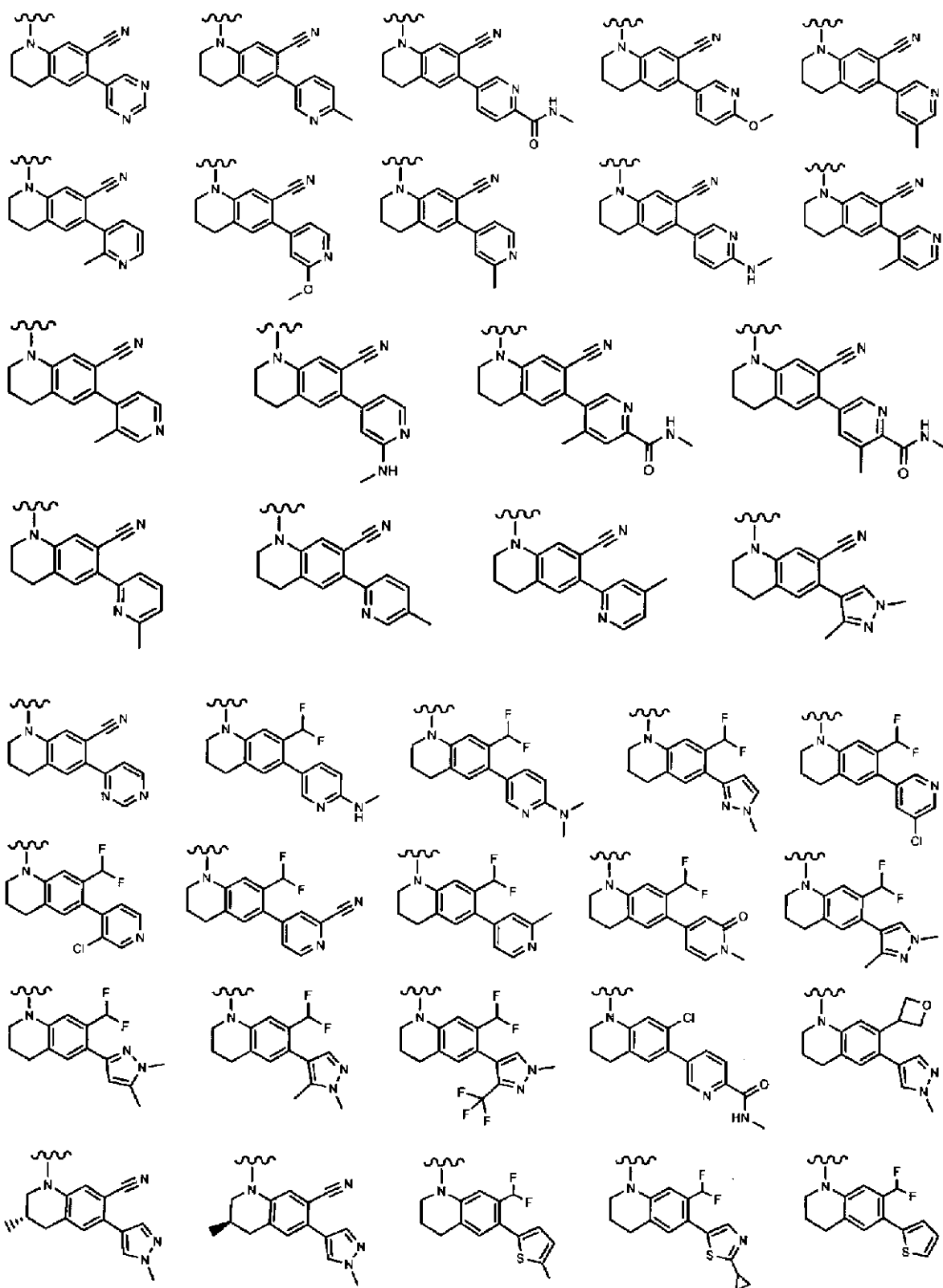
40

50

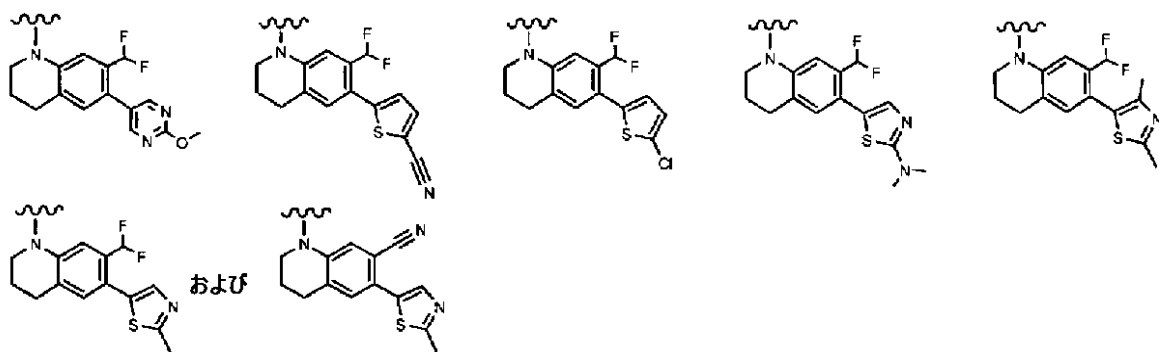
【化 8 2 6 - 5】



【化 8 2 6 - 6】



【化 8 2 6 - 7】



10

からなる群から選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

R^1 が、メチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルであり、ここで、 R^1 のメチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルの各々は、1 つまたは複数の基 R^b で任意に置換され、

R^2 が、 R^c から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意に置換されたフェニルであり；

R^3 が、メチルまたはフェニルであり、ここで、 R^3 のメチルおよびフェニルの各々は、1 つまたは複数の基 R^e で任意に置換され；

20

R^4 が、アセチル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メトキシカルボニル、プロパノイル、シクロプロピルカルボニル、メチルスルホニル、ブタノイル、ジフルオロアセチル、チアジアゾールまたはイソオキサゾールである、

請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 3 6】

R^1 が、メチルまたは 4～6 員複素環であり、ここで、 R^1 のメチルおよび 4～6 員複素環の各々は、1 つまたは複数の基 R^b で任意に置換され；

R^2 および R^3 が、それらが結合する窒素とともに、1 つまたは複数の基 R^e で任意に置換された 9 または 10 員二環式複素環を形成し；

30

R^4 が、アセチル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メトキシカルボニル、プロパノイル、シクロプロピルカルボニル、メチルスルホニル、ブタノイル、ジフルオロアセチル、チアジアゾールまたはイソオキサゾールである、

請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 3 7】

R^1 が、メチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルであり、ここで、 R^1 のメチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルの各々は、1 つまたは複数の基 R^b で任意に置換され；

40

R^2 および R^3 が、それらが結合する窒素とともに、1 つまたは複数の基 R^e で任意に置換された 9 または 10 員二環式複素環を形成し；

R^4 が、アセチル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メトキシカルボニル、プロパノイル、シクロプロピルカルボニル、メチルスルホニル、ブタノイル、ジフルオロアセチル、チアジアゾールまたはイソオキサゾールである、

請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 3 8】

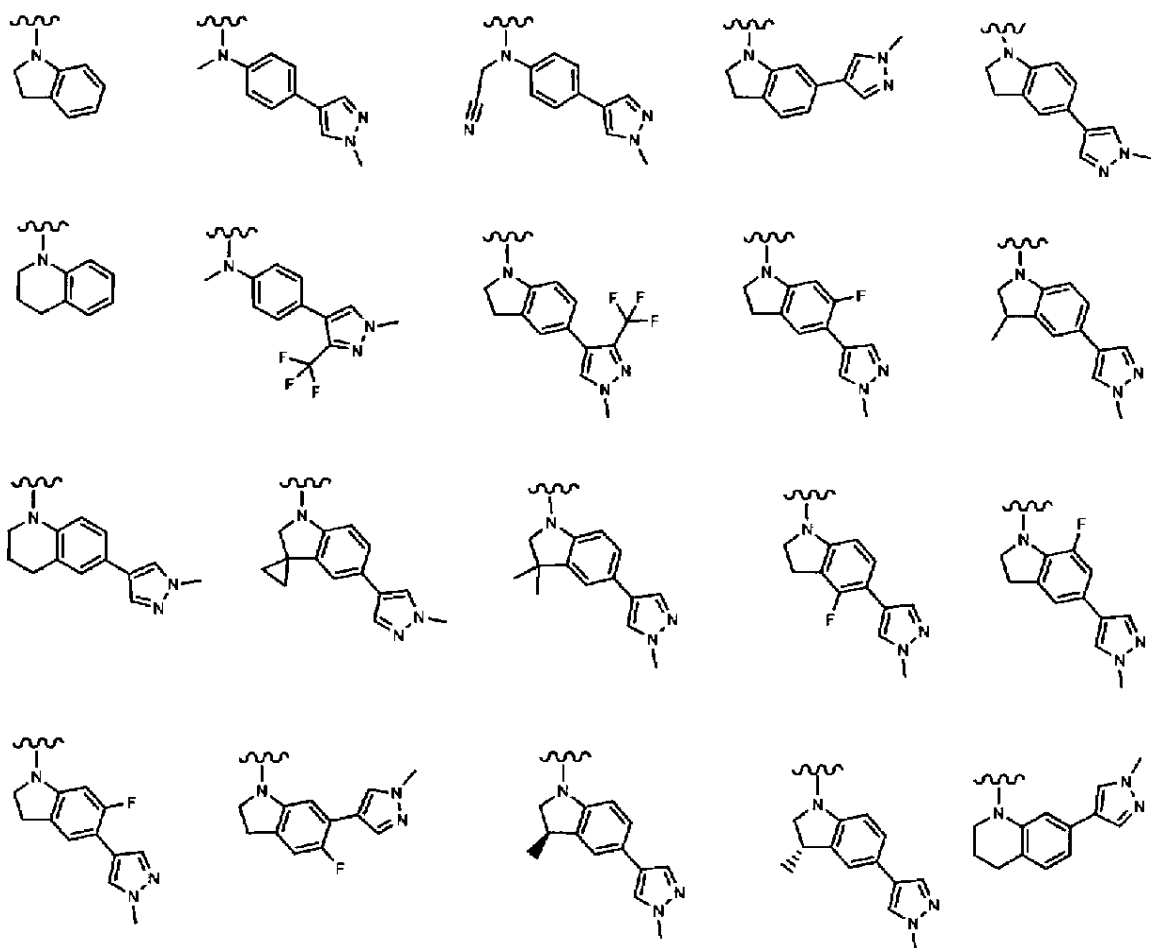
R^1 が、メチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオ

50

キソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルであり、ここで、 R^1 のメチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルの各々は、1つまたは複数の基 R^b で任意に置換され；

一体となった $-NR^2R^3$ が、

【化 8 2 7 - 1】

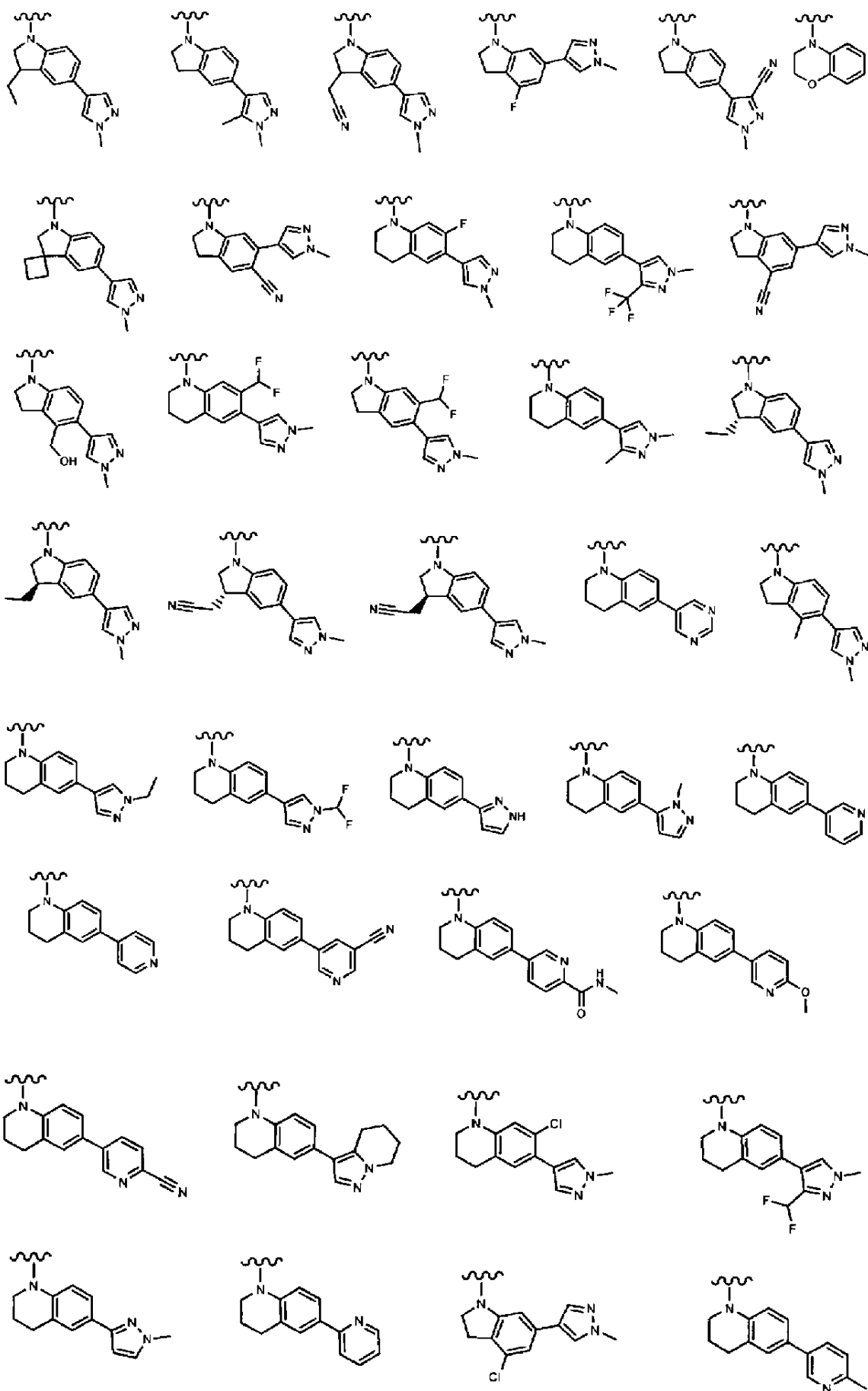


10

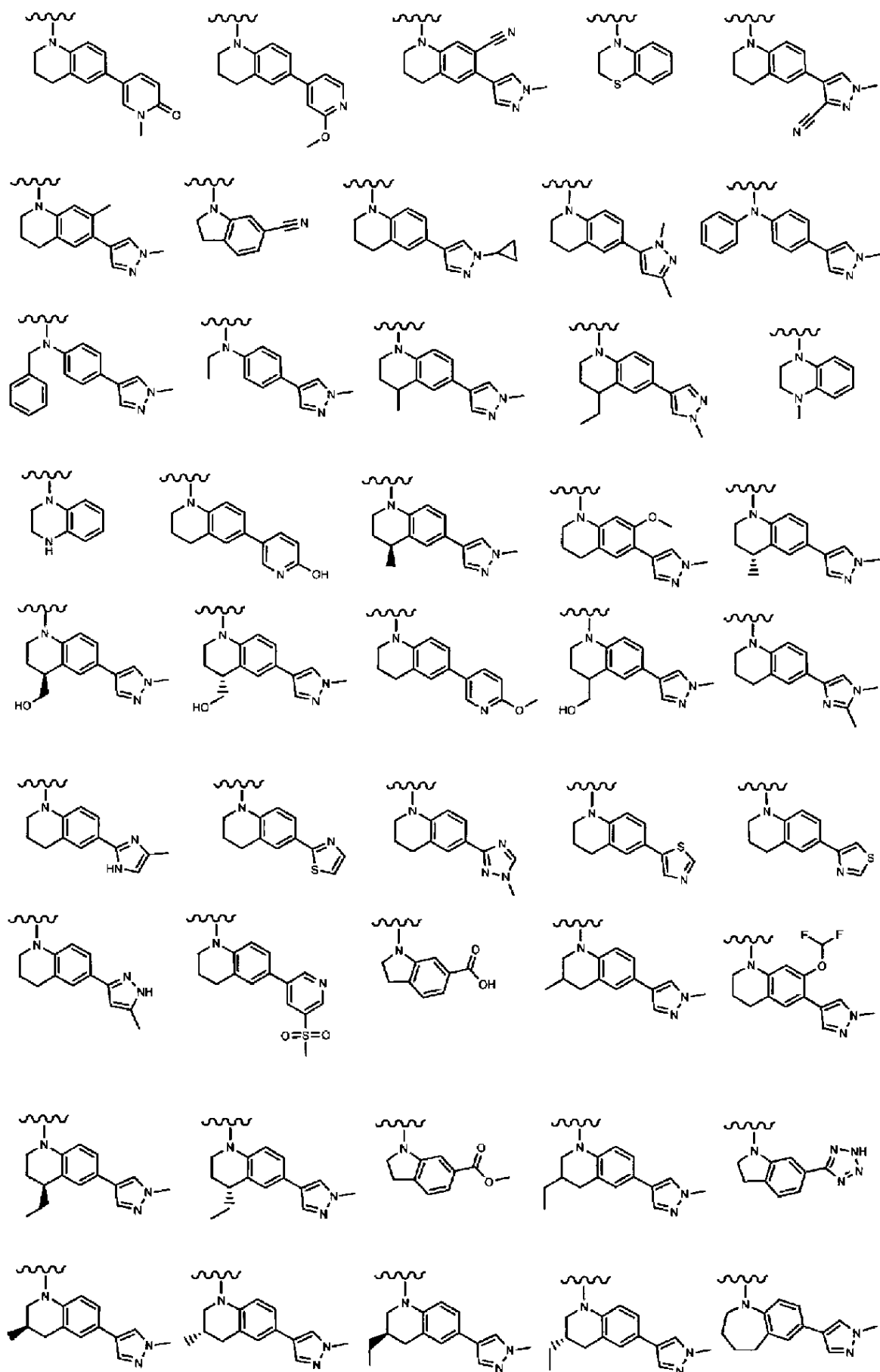
20

30

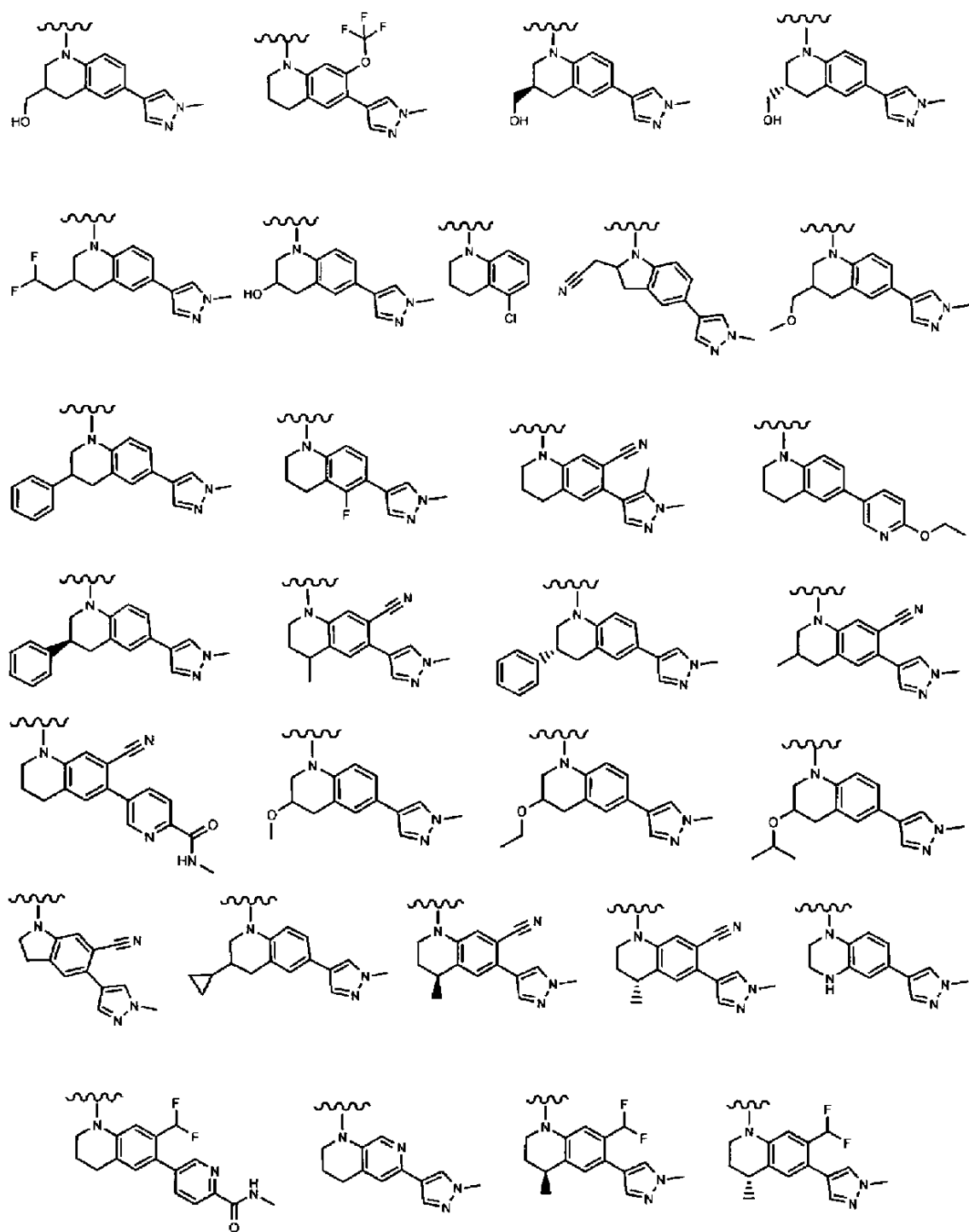
【化 8 2 7 - 2】



【化 8 2 7 - 3】



【化 8 2 7 - 4】



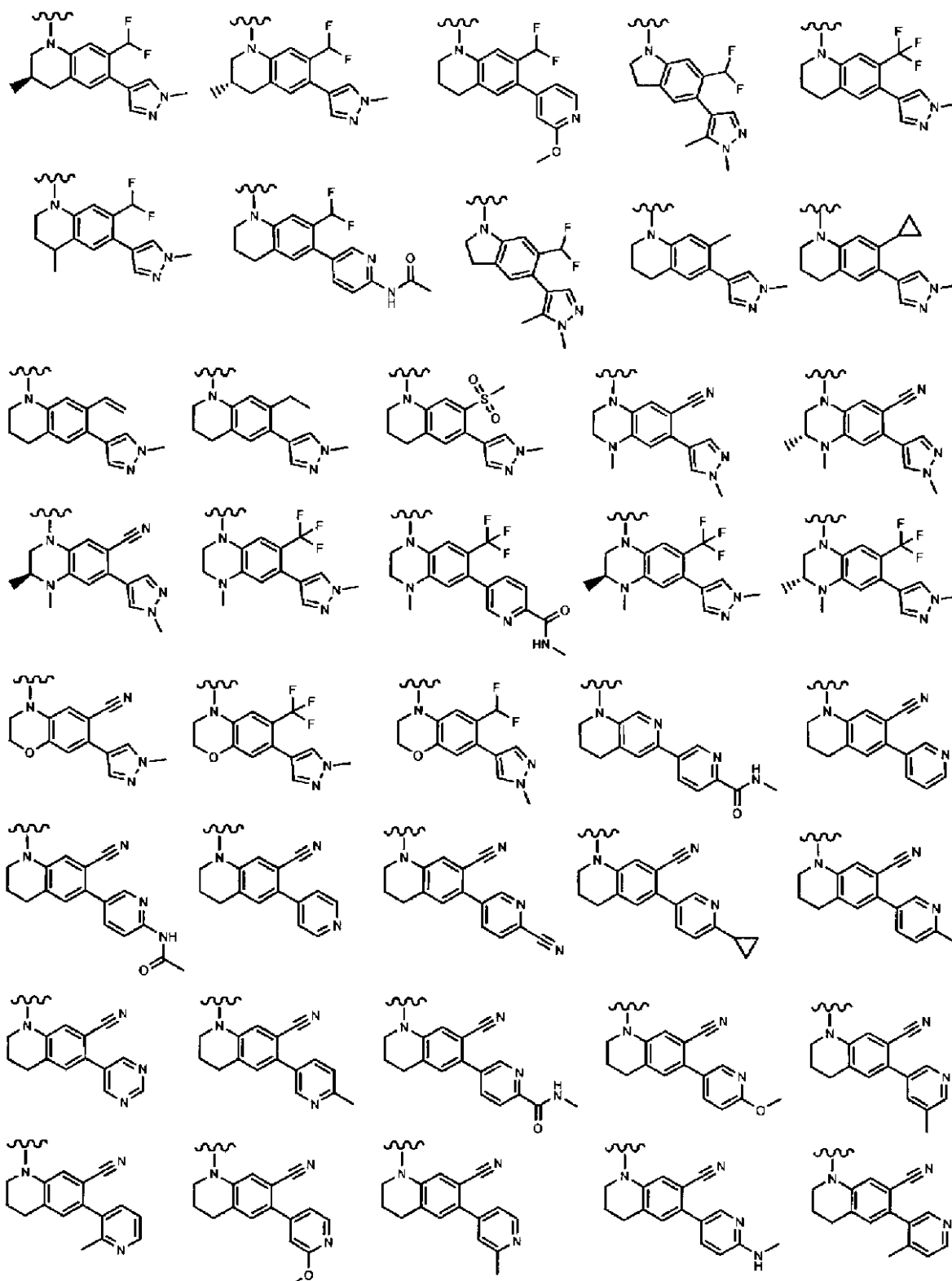
10

20

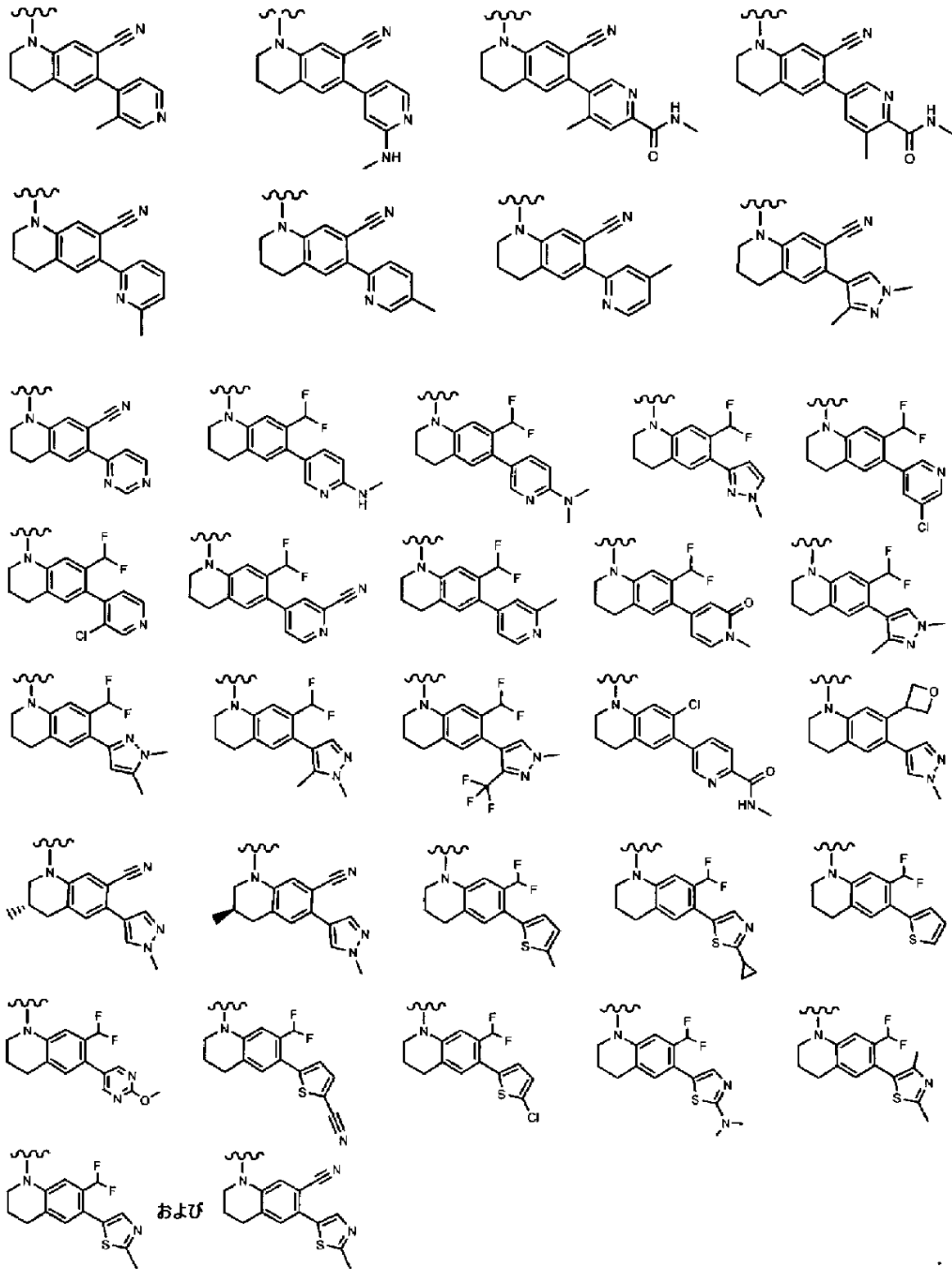
30

40

【化 8 2 7 - 5】



【化 8 2 7 - 6】



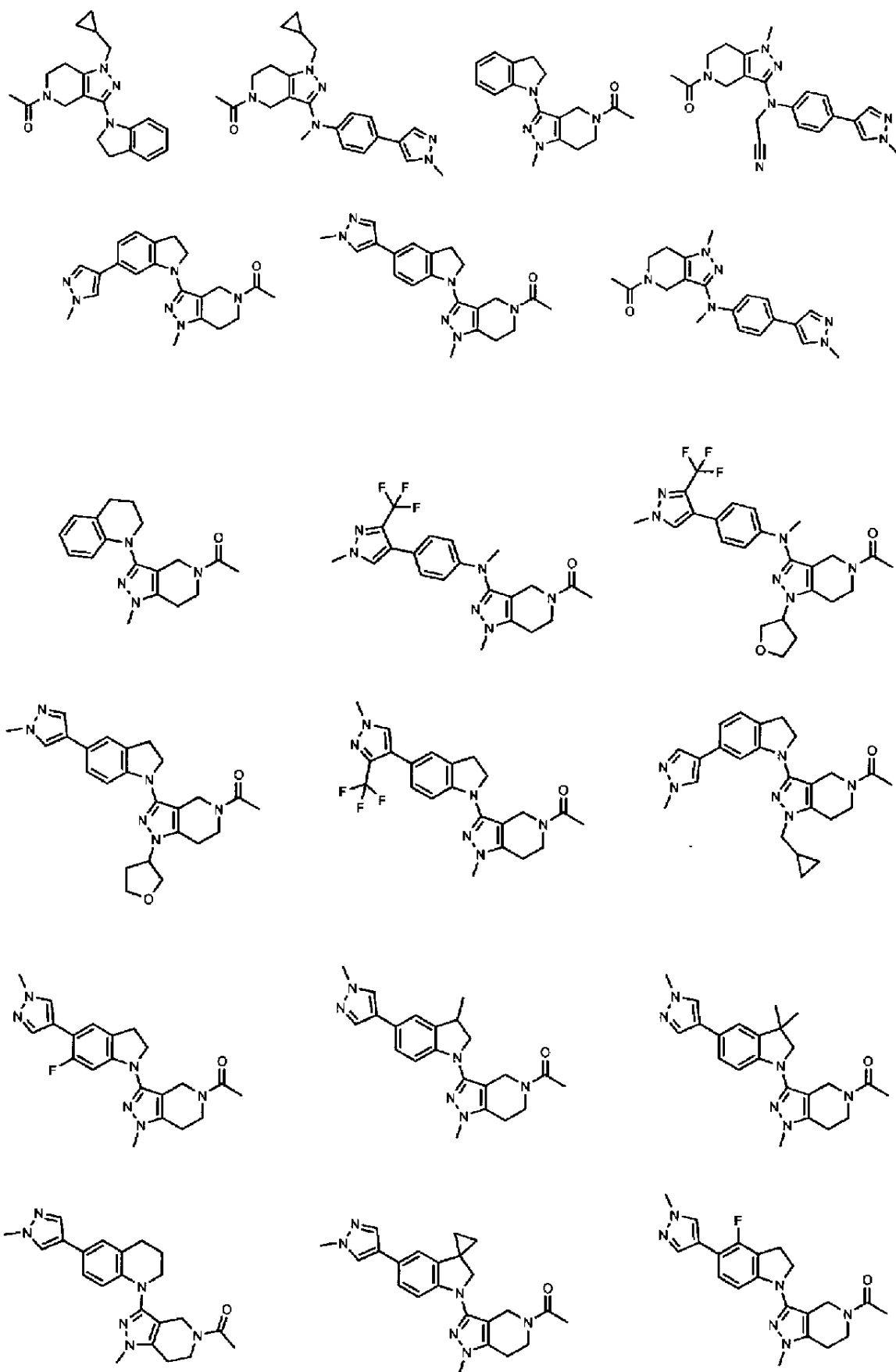
からなる群から選択され；

R^4 が、アセチル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メトキシカルボニル、プロパノイル、シクロプロピルカルボニル、メチルスルホニル、ブタノイル、ジフルオロアセチル、チアジアゾールまたはイソオキサゾールである、

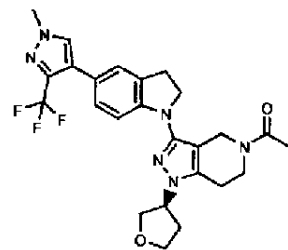
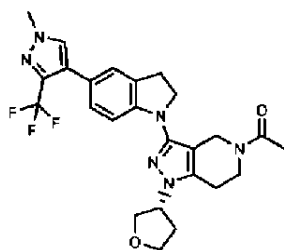
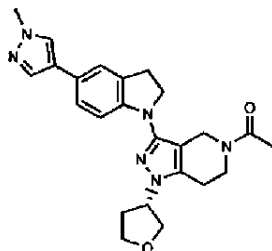
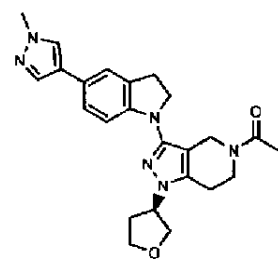
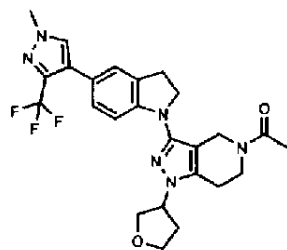
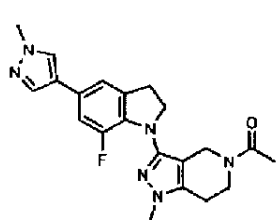
請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 3 9】

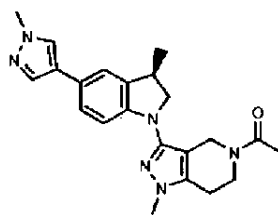
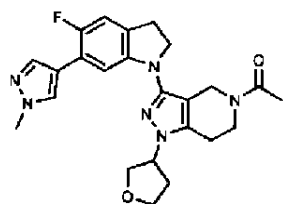
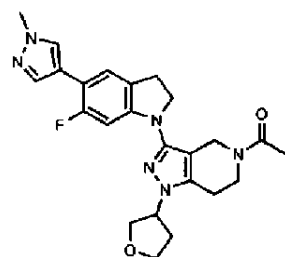
【化 8 2 8 - 1】



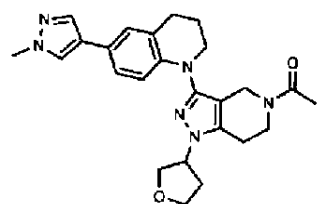
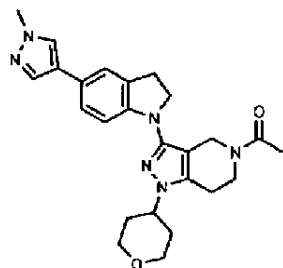
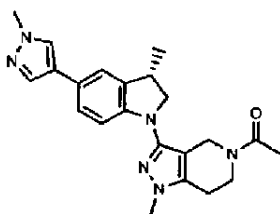
【化 8 2 8 - 2】



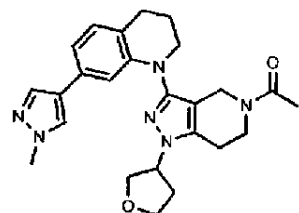
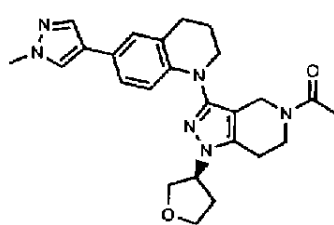
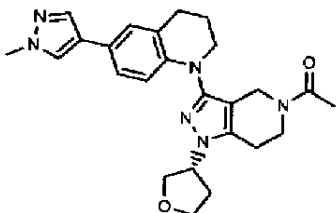
10



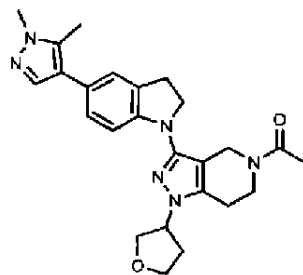
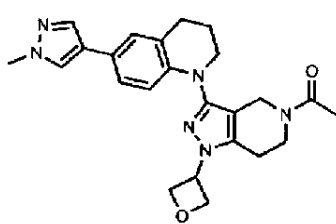
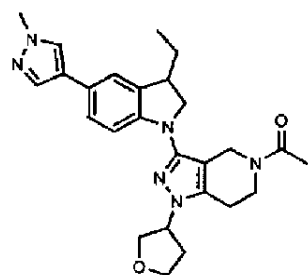
20



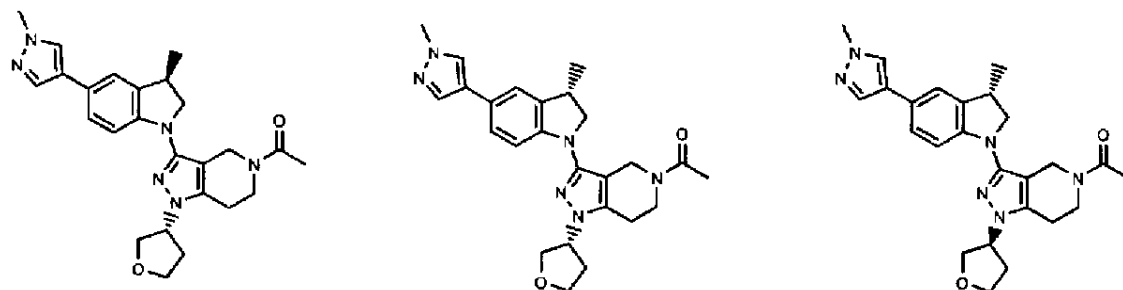
30



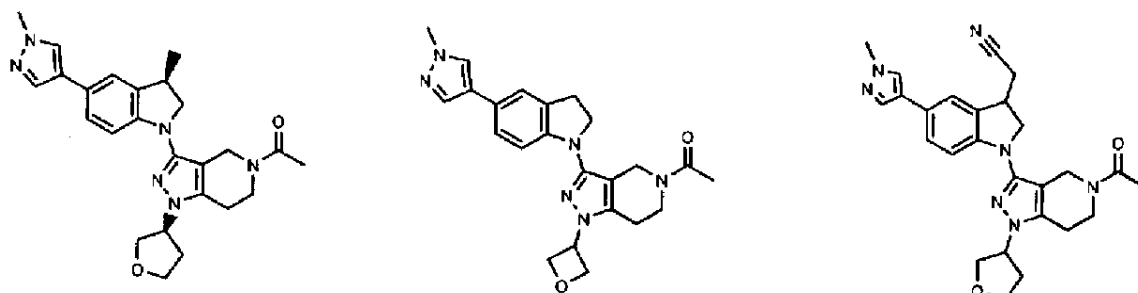
40



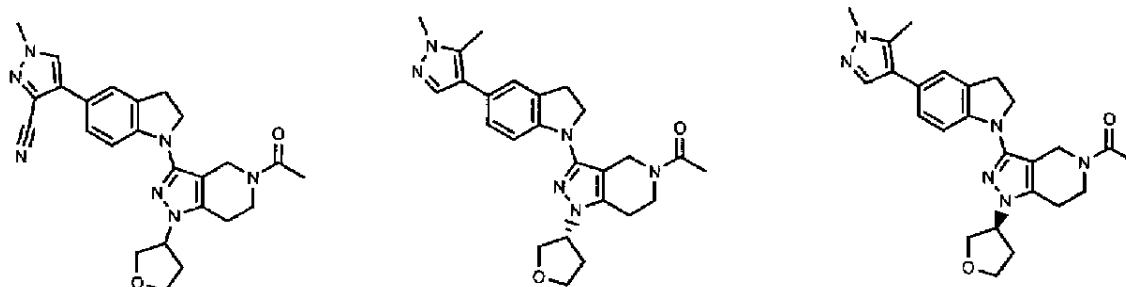
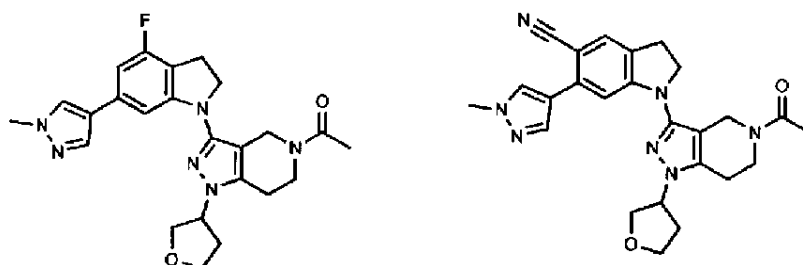
【化 8 2 8 - 3】



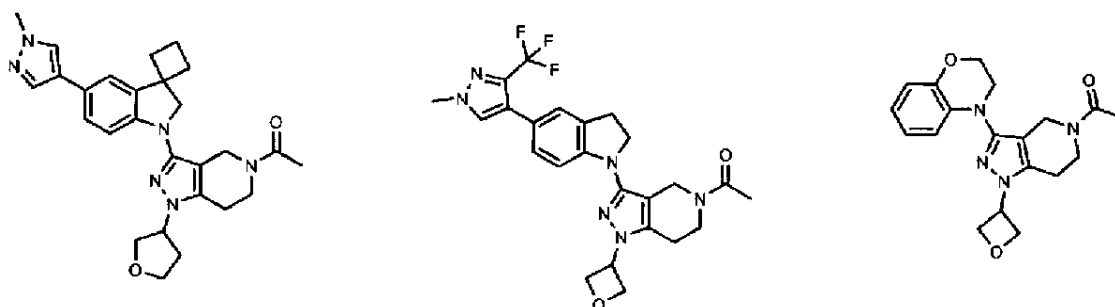
10



20

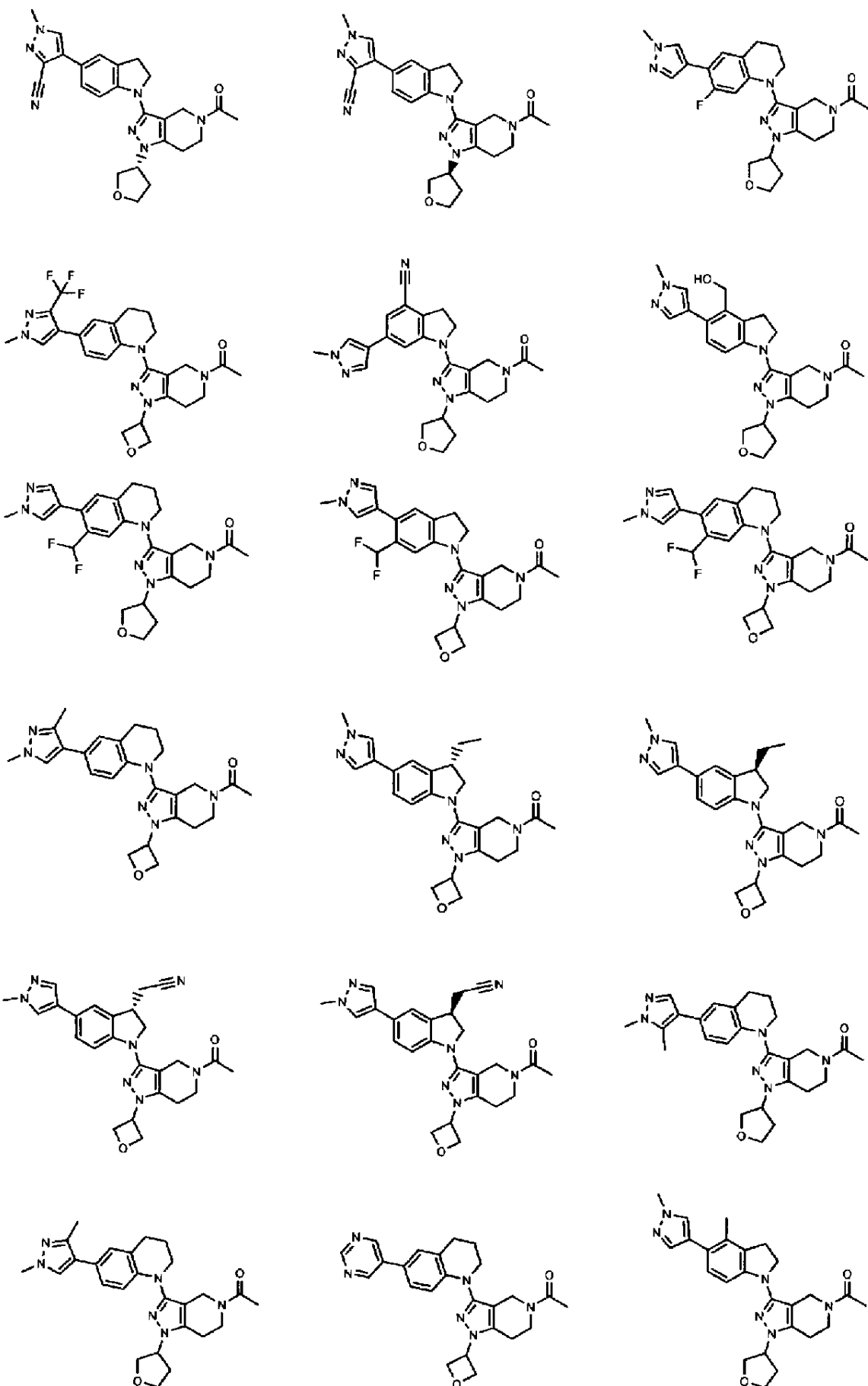


30

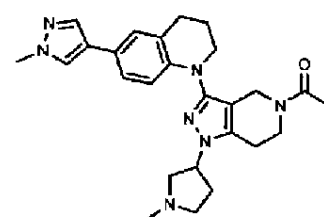
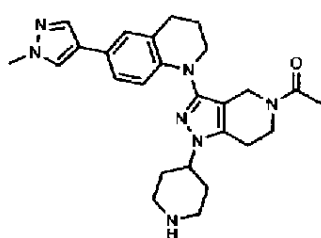
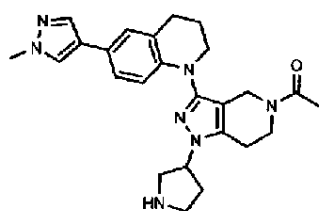
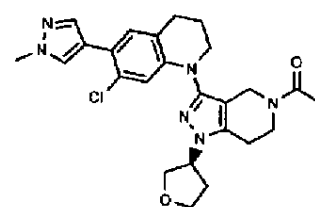
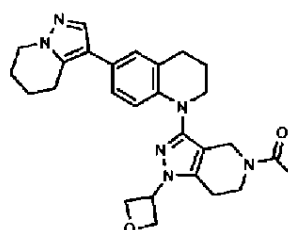
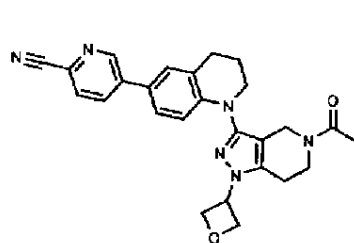
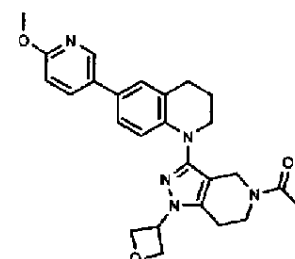
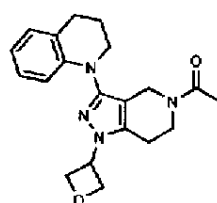
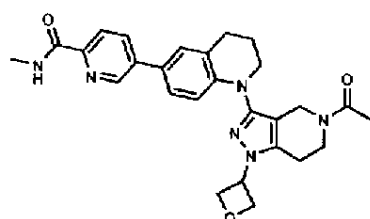
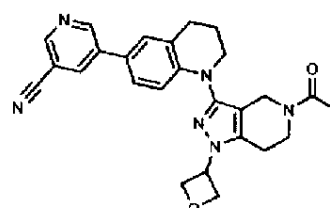
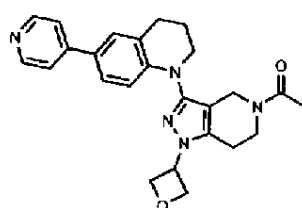
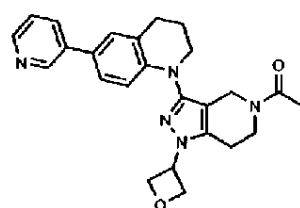
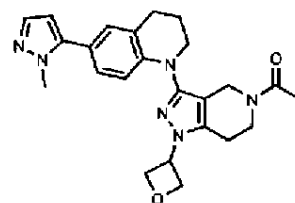
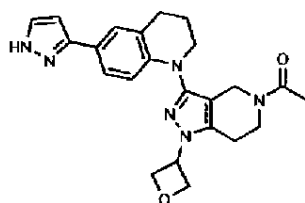
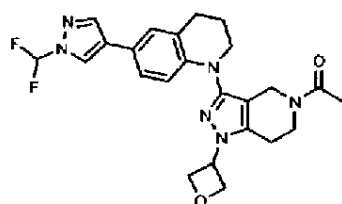
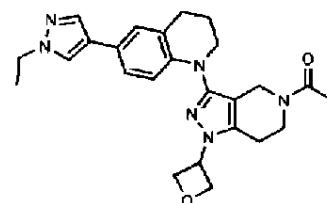
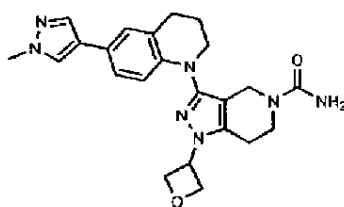
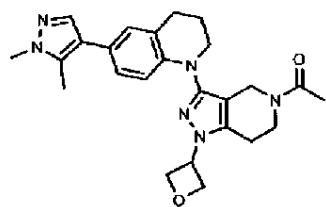


40

【化 8 2 8 - 4】



【化 8 2 8 - 5】



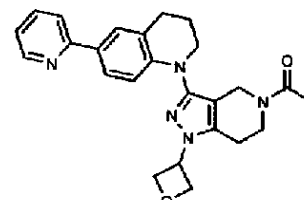
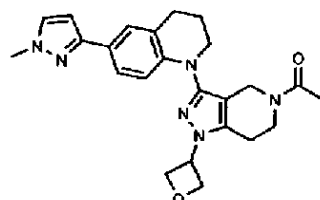
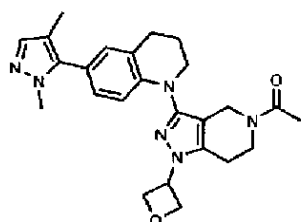
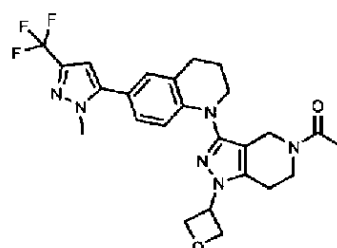
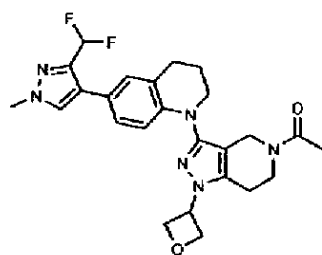
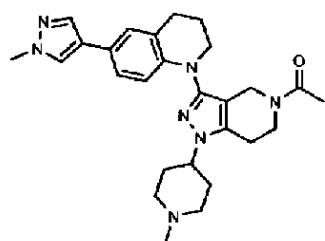
10

20

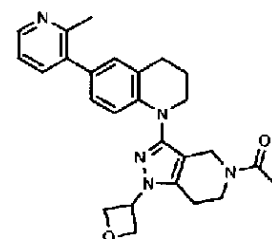
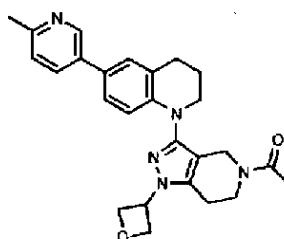
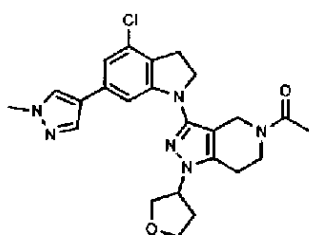
30

40

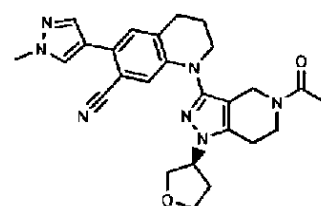
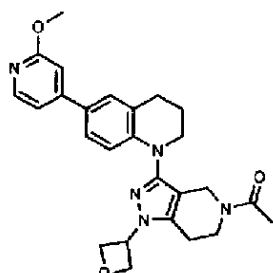
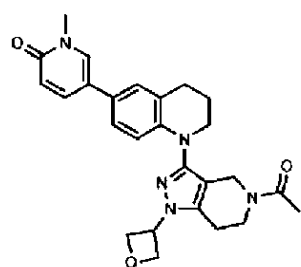
【化 8 2 8 - 6】



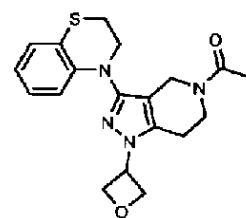
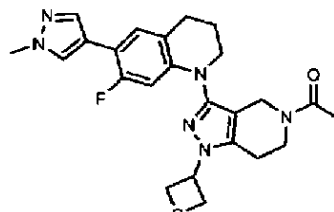
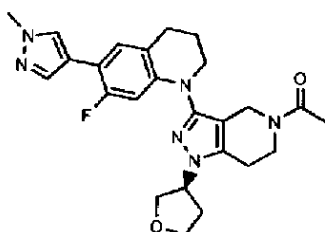
10



20

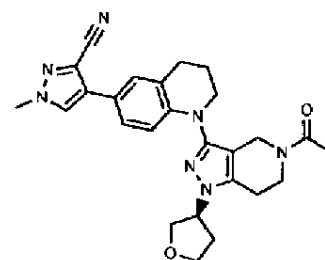
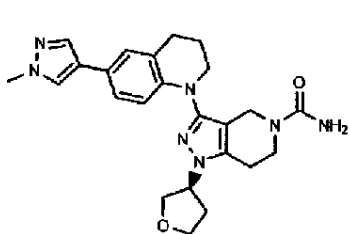
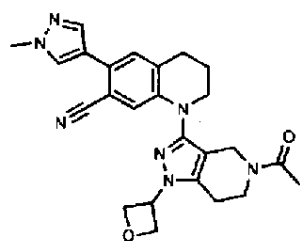


30

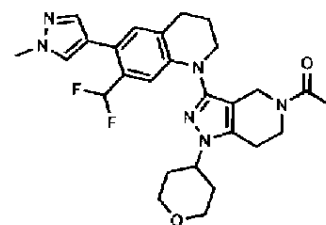
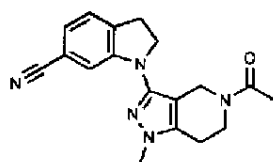
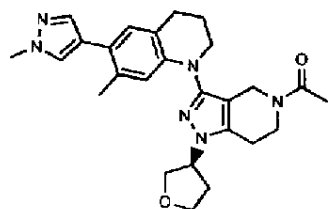


40

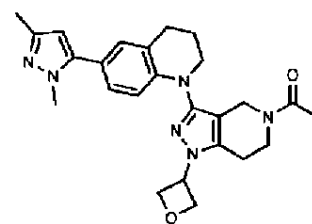
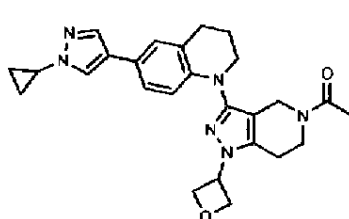
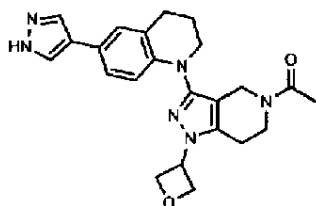
【化 8 2 8 - 7】



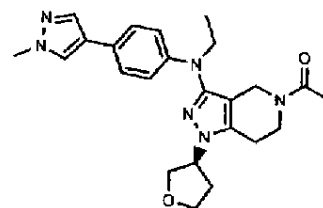
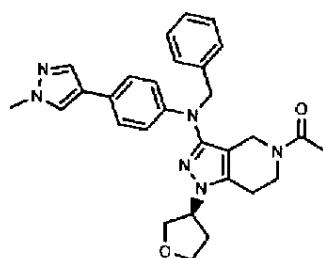
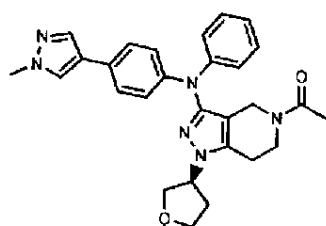
10



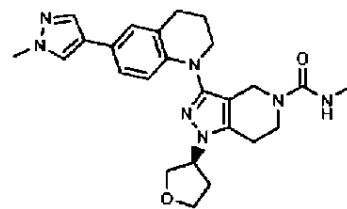
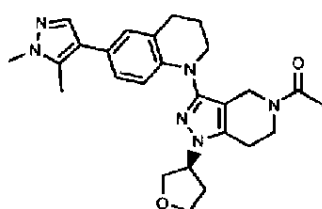
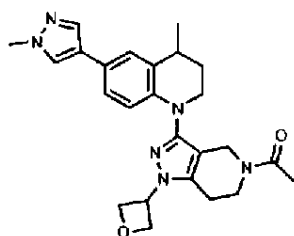
20



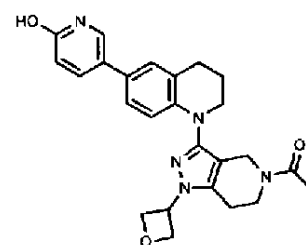
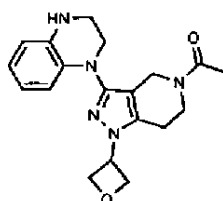
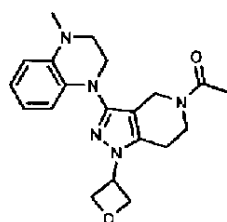
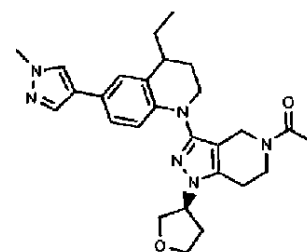
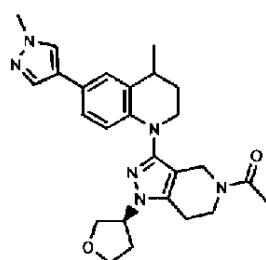
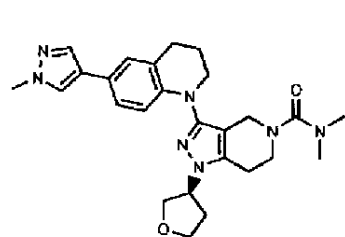
30



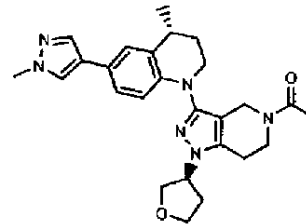
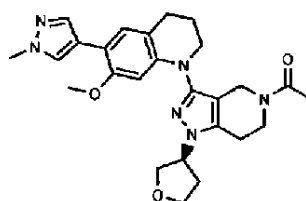
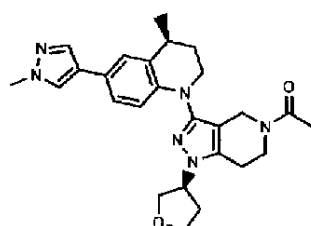
40



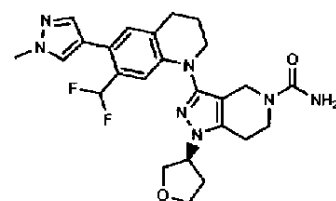
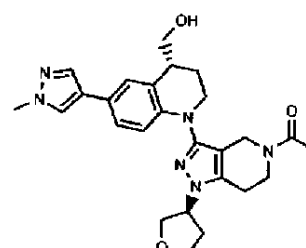
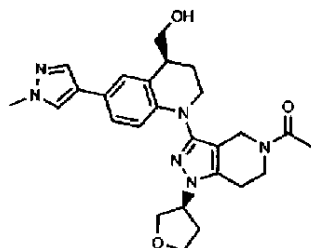
【化 8 2 8 - 8】



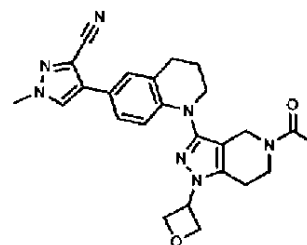
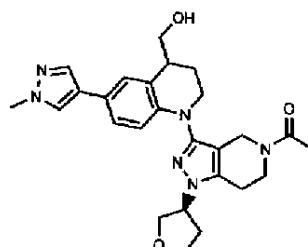
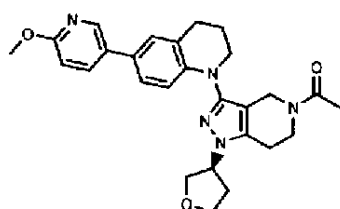
10



20

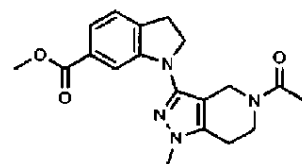
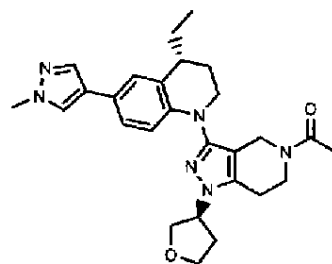
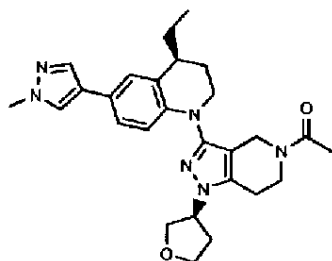
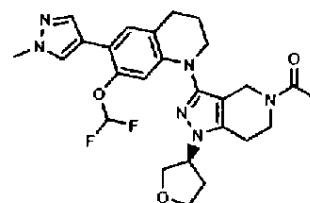
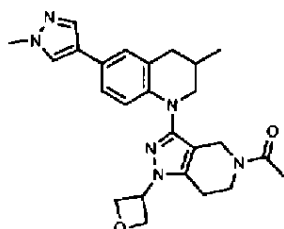
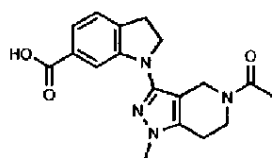
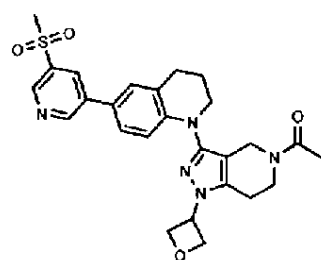
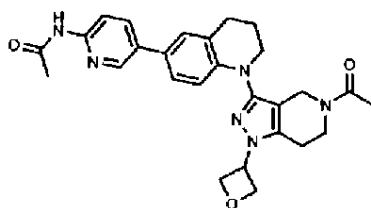
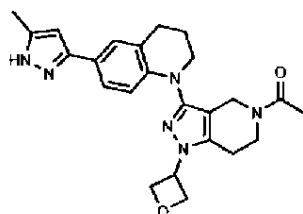
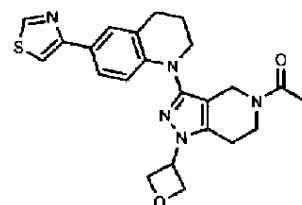
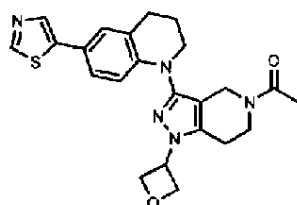
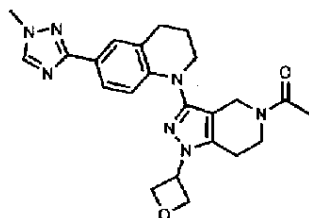
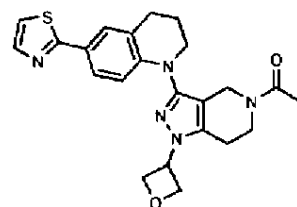
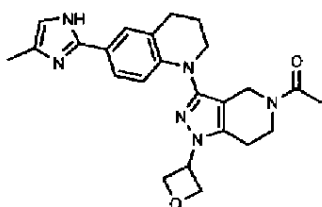
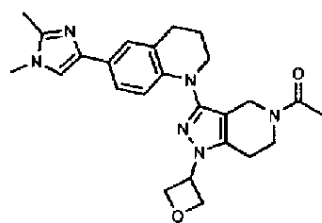


30



40

【化 8 2 8 - 9】

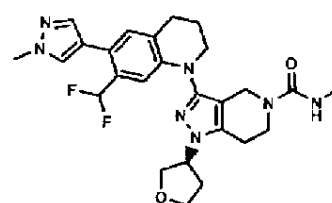
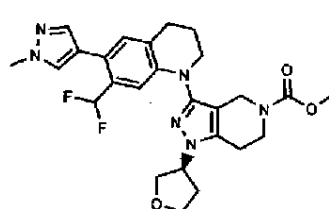
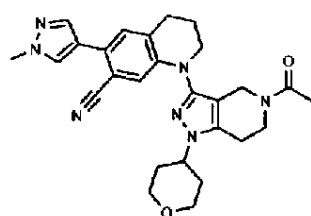
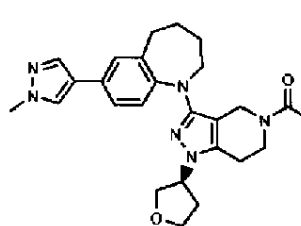
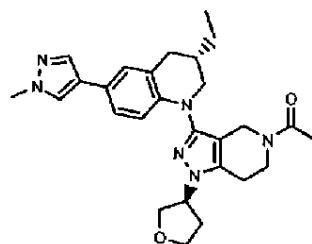
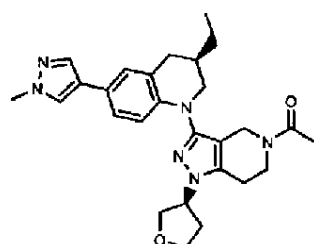
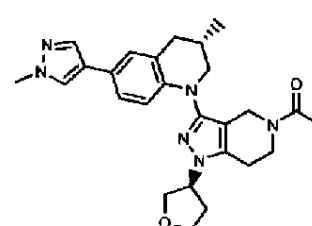
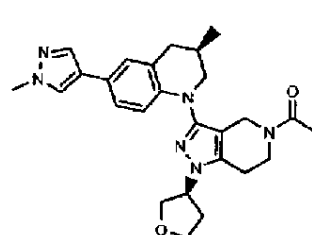
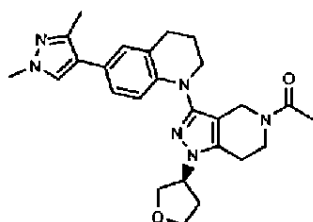
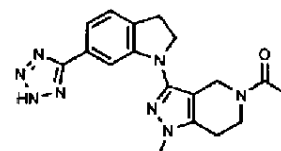
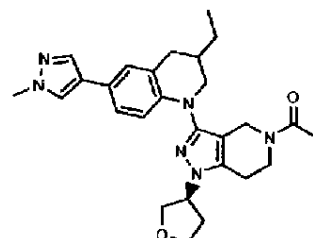
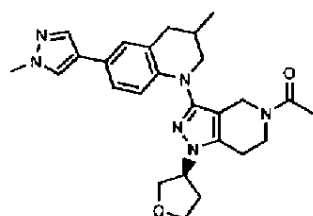
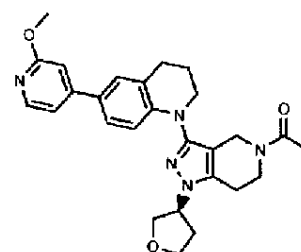
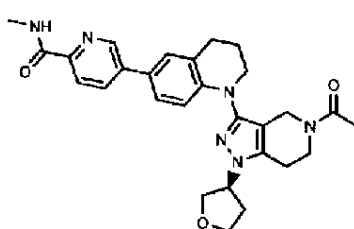
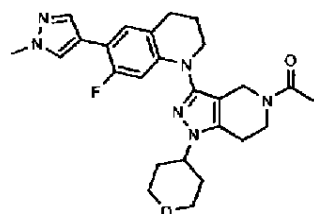


10

20

30

【化 8 2 8 - 1 0】



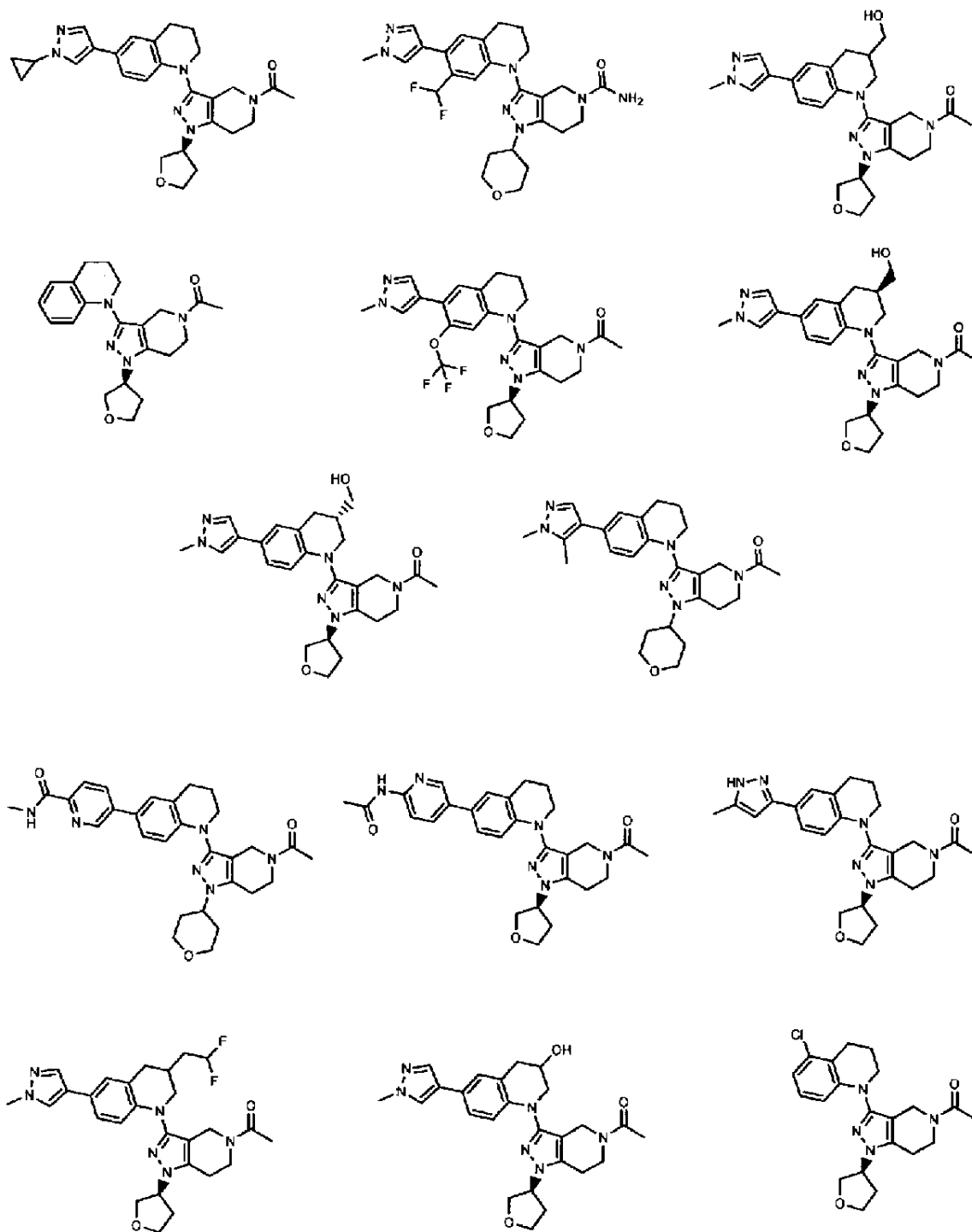
10

20

30

40

【化 8 2 8 - 1 1】



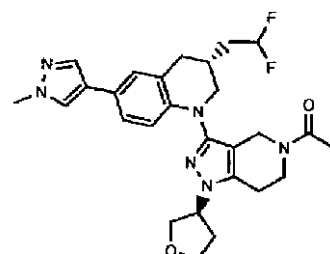
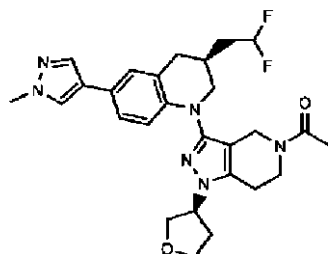
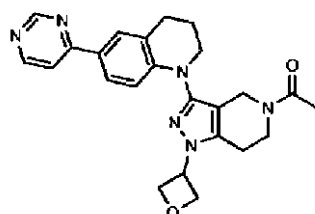
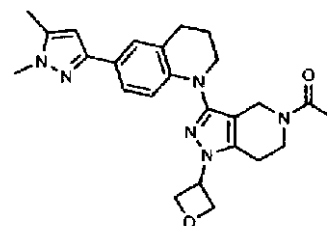
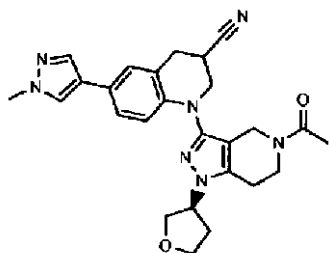
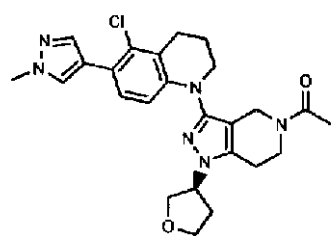
10

20

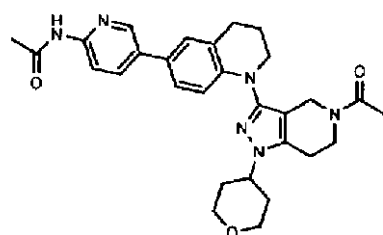
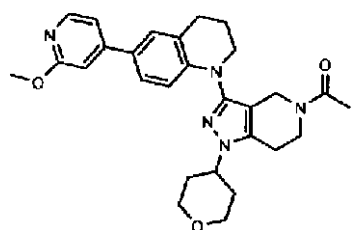
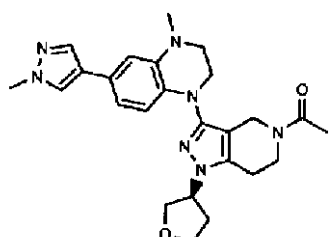
30

40

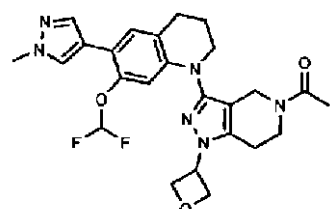
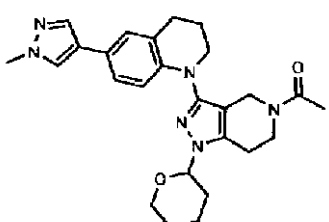
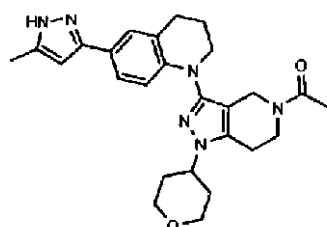
【化 8 2 8 - 1 2】



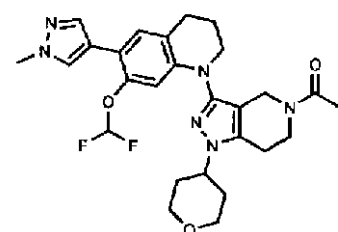
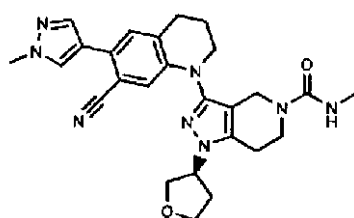
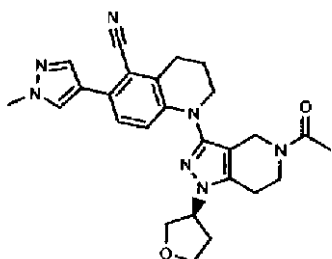
10



20

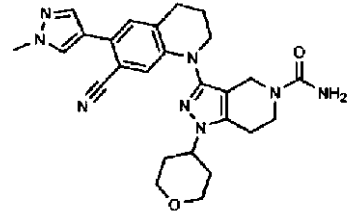
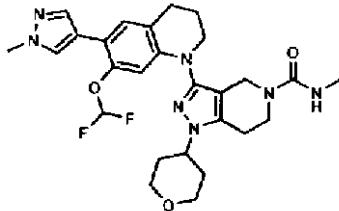
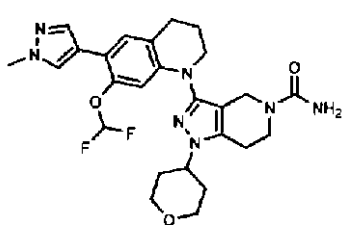
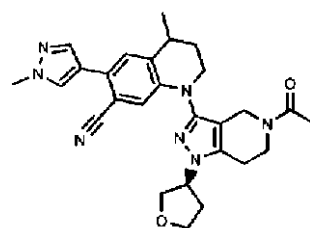
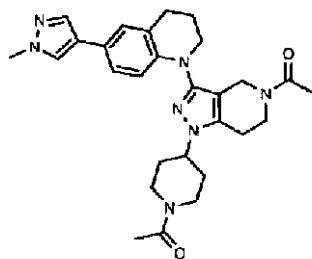
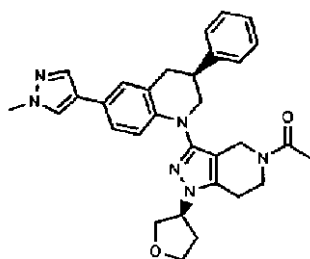
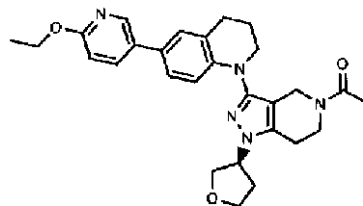
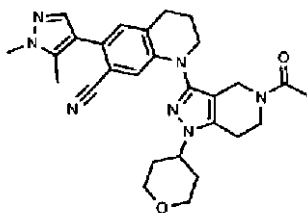
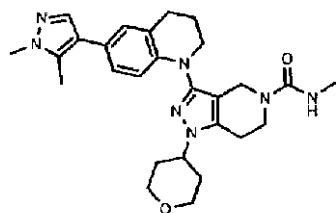
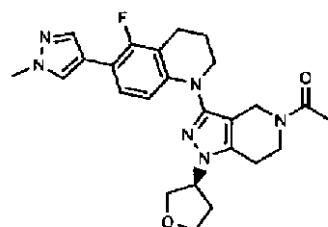
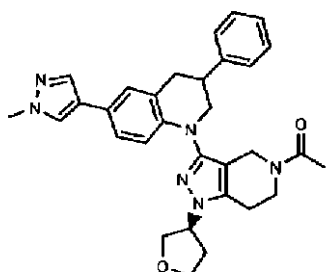
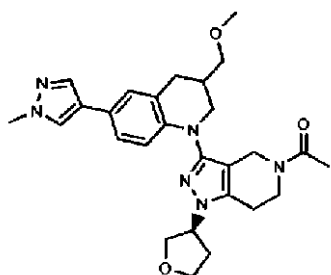
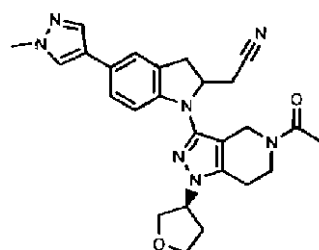
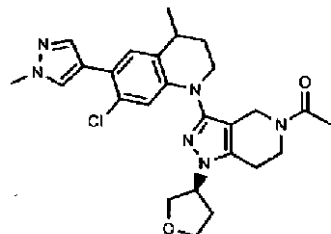
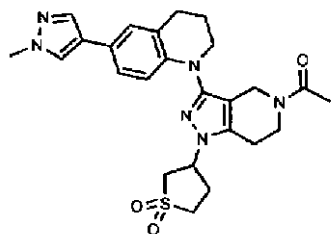


30



40

【化 8 2 8 - 1 3】



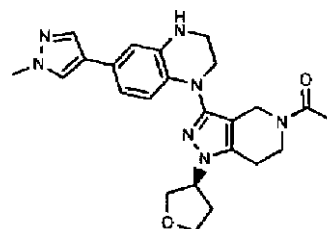
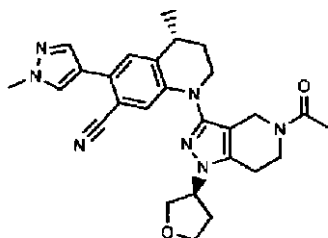
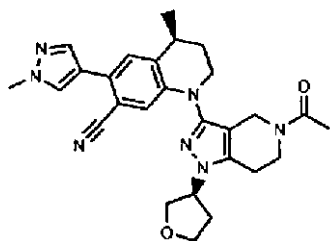
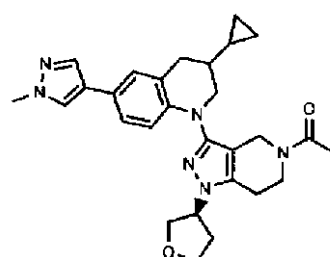
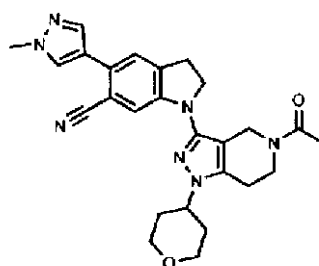
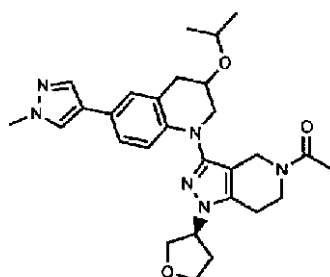
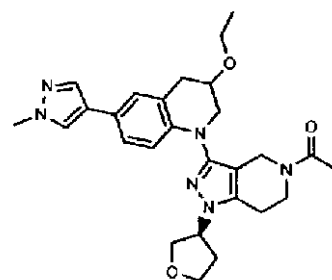
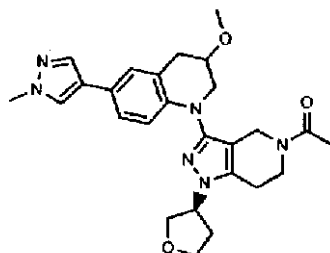
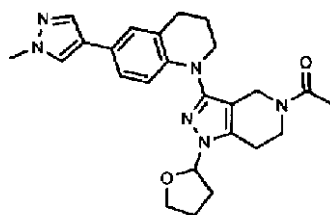
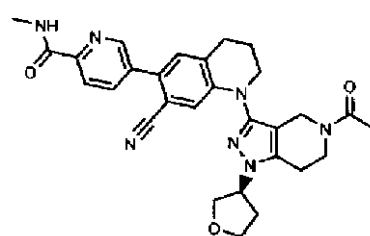
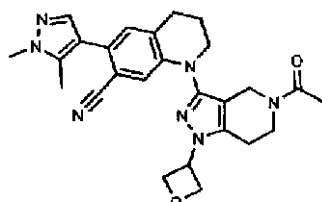
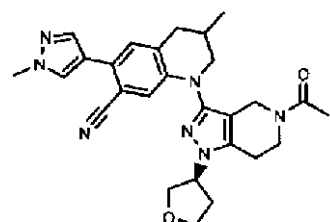
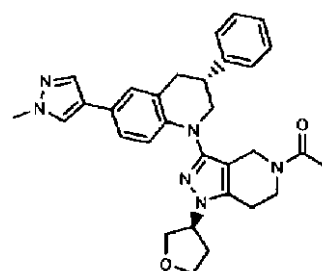
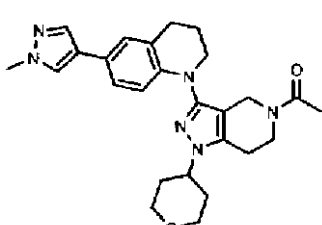
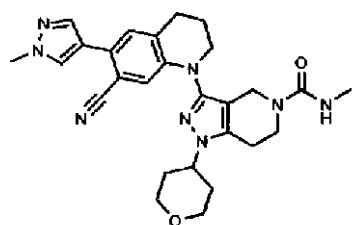
10

20

30

40

【化 8 2 8 - 1 4】

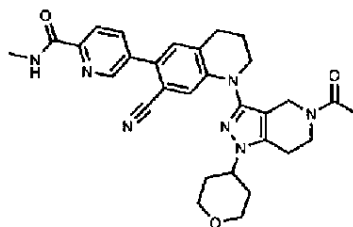
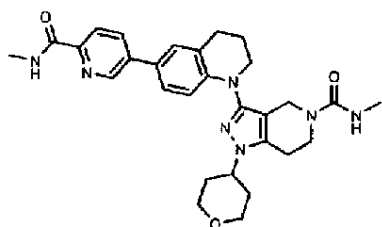
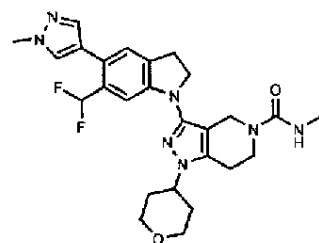
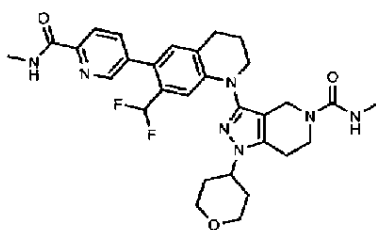
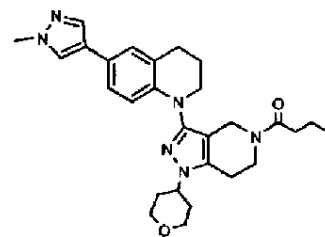
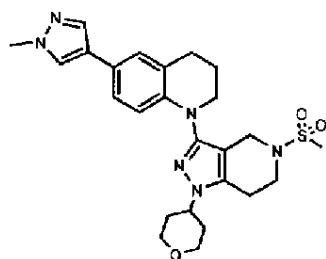
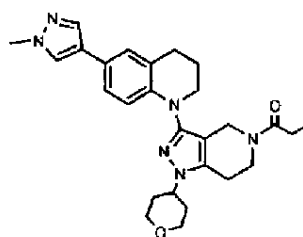
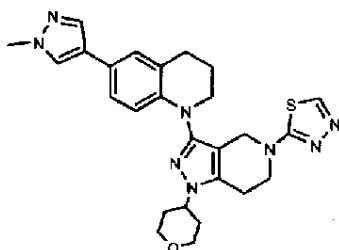


10

20

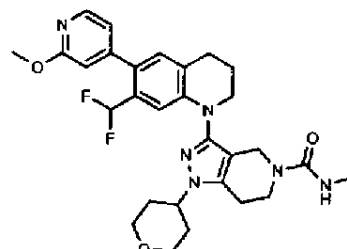
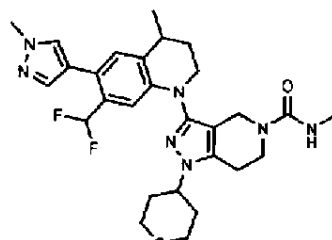
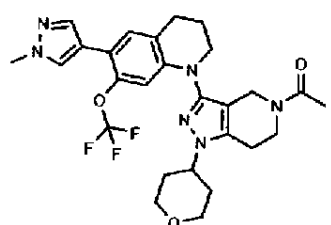
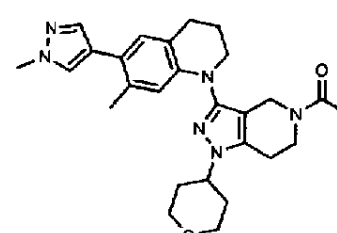
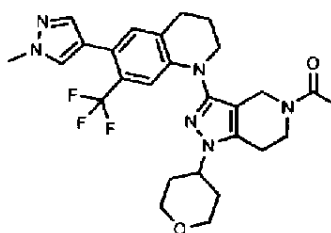
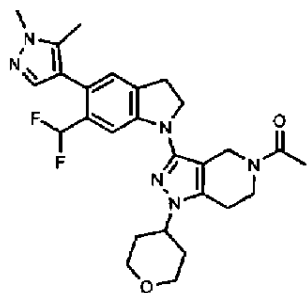
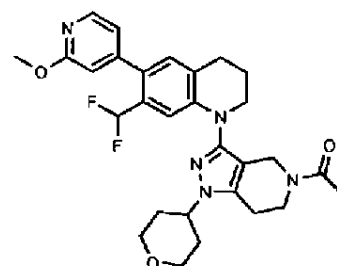
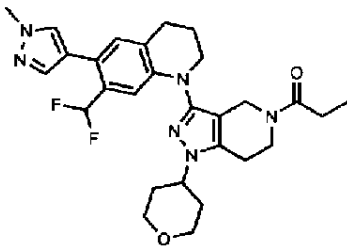
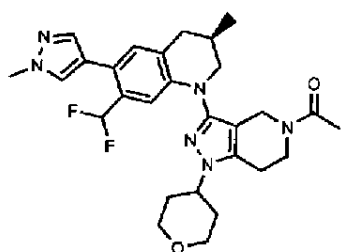
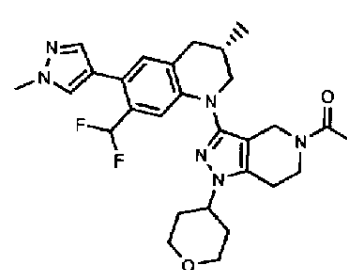
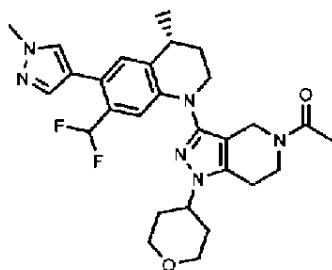
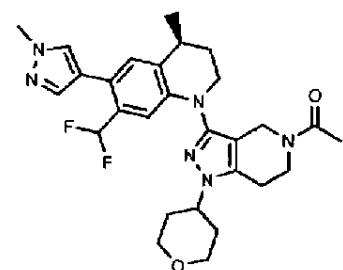
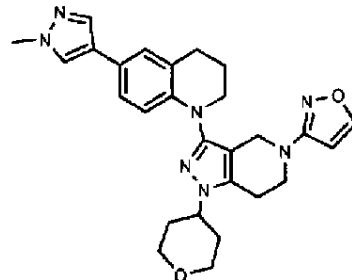
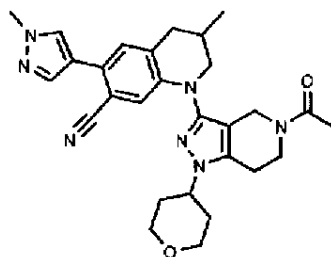
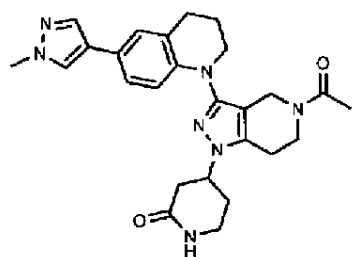
30

40

CC(=O)N1CCc2nc3c(ncn2C1C4CCOCC4)c5ccc(cc5F)c6ccc(cc6C(=O)I)zCC(=O)N1CCc2nc3c(ncn3CC4CCOCC4)c5cc6c(cc5n2)nn6Cc1cc2cc3c(cc1n2)nc4c3cnc4C(=O)F

40

【化 8 2 8 - 1 6】



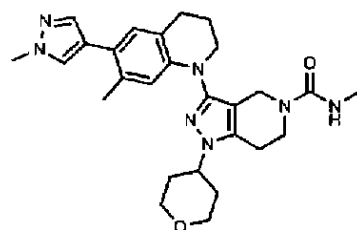
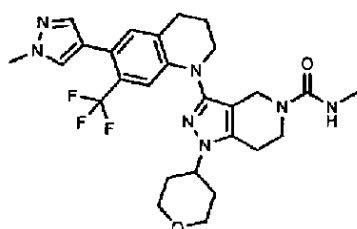
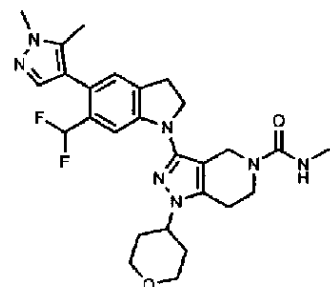
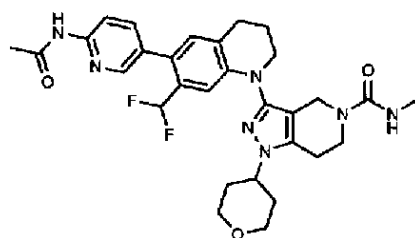
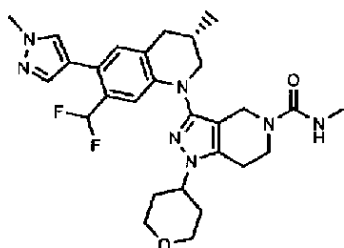
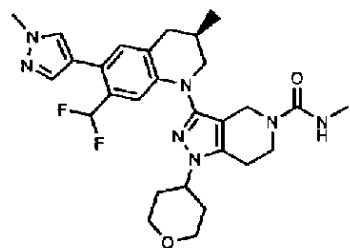
10

20

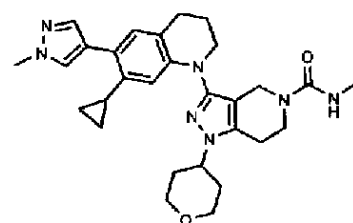
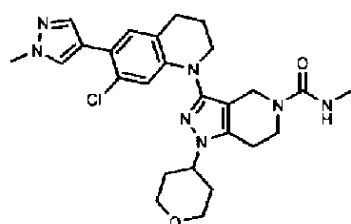
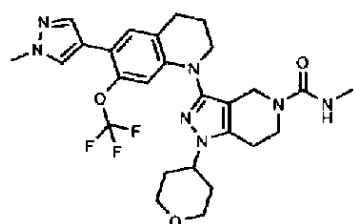
30

40

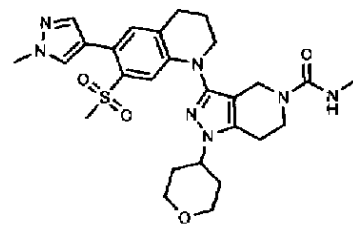
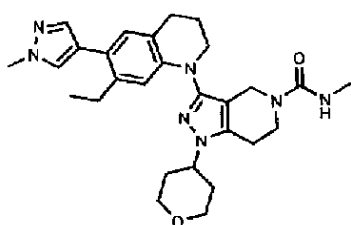
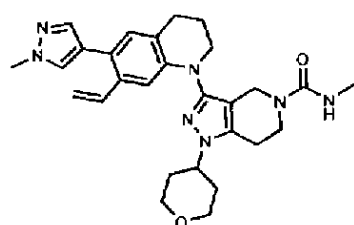
【化 8 2 8 - 1 7】



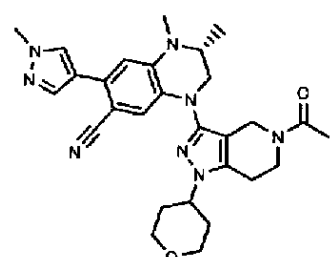
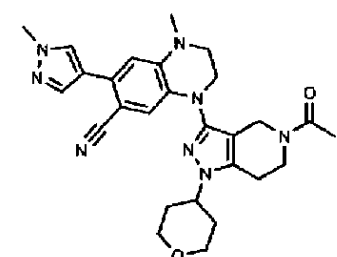
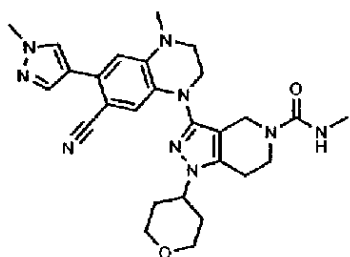
10



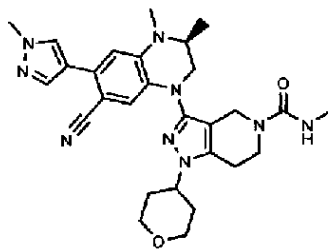
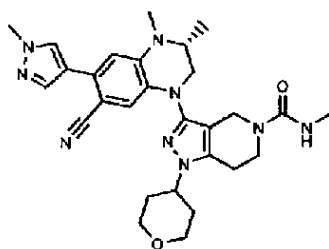
20



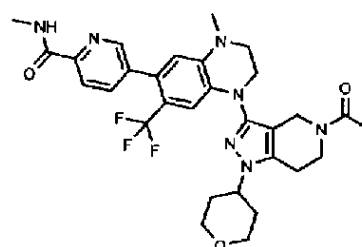
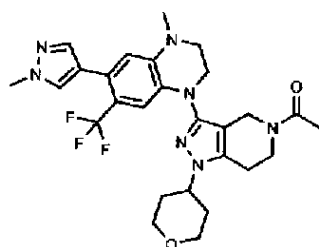
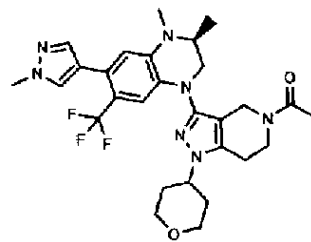
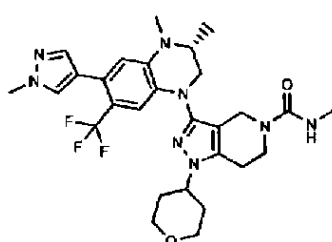
30



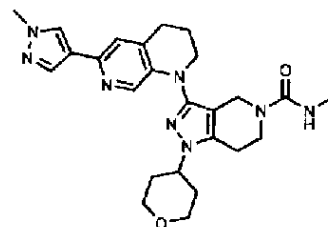
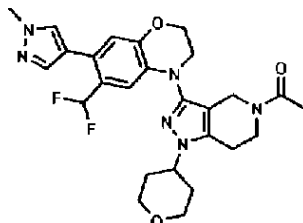
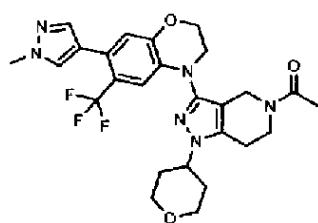
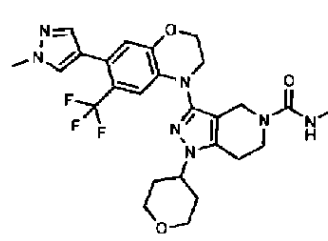
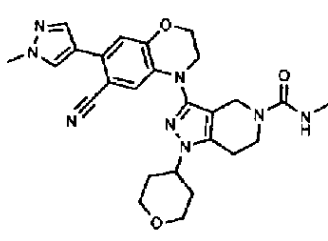
40

CN1CCCC1c2nc3c(ncn3C(=O)N)C4C(C)CCN4C5=CC=C(C#N)C6=C(C5)C(=C(C=C6)C7=CC=CN7)N8CCCCC8

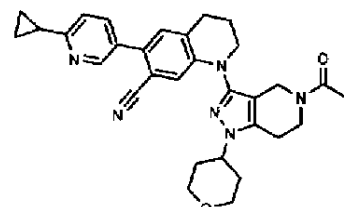
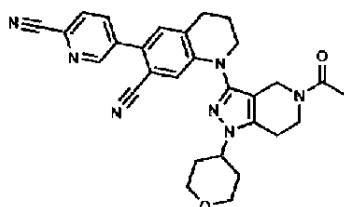
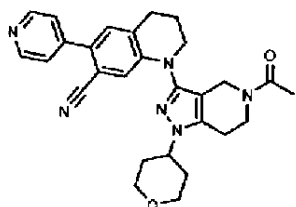
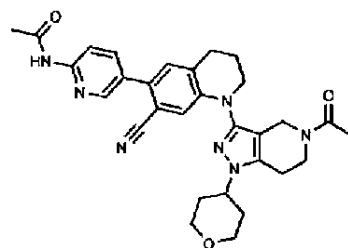
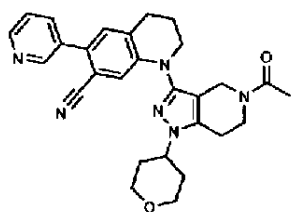
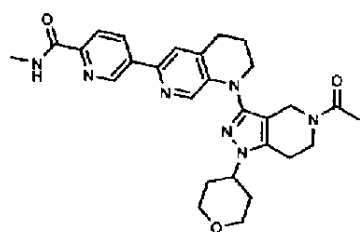
The chemical structure shows a benzimidazole system. The benzene ring is substituted with a trifluoromethyl group (-CF₃) and a 4-methyl-1H-imidazol-2-yl group. The imidazole ring is linked via its 2-position to the 2-position of another imidazole ring. This second imidazole ring is further substituted with a morpholine ring and a carbamate group (-NH-C(=O)-NH-CH₃).

CN(C)C(=O)N1CCc2nc3c(ncn3C1)C(F)(F)Fc4cc5c(c2)nn(C)cc5

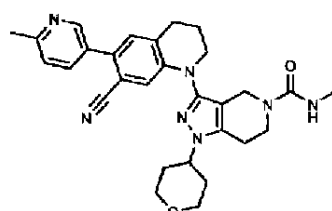
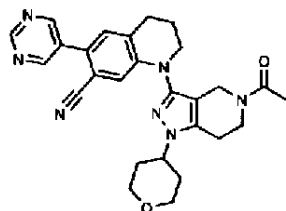
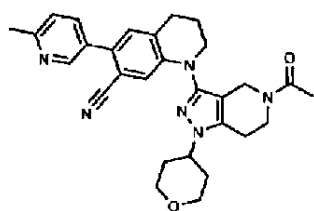
The chemical structure shows a benzimidazole system. The benzimidazole ring is substituted with a 4-fluorophenyl group at the 2-position and a morpholine ring at the 4-position. The morpholine ring is further substituted with an amide group (N-C(=O)-CH₃) and a methyl group (CH₃) at the 3-position. The benzimidazole ring is also substituted with a methyl group (CH₃) at the 1-position.



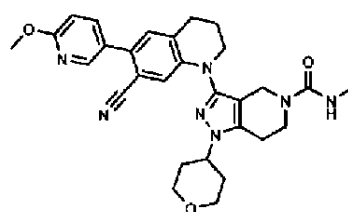
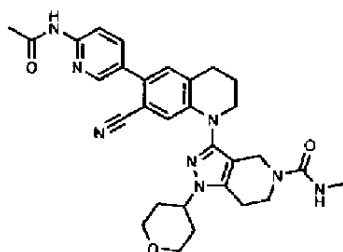
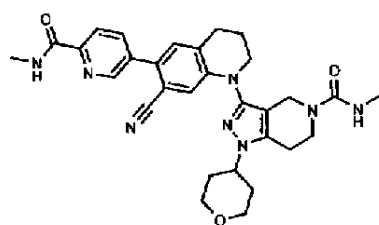
【化 8 2 8 - 1 9】



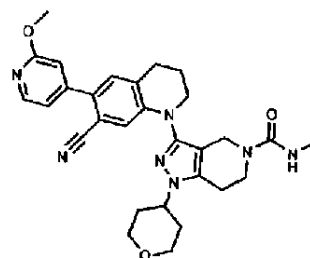
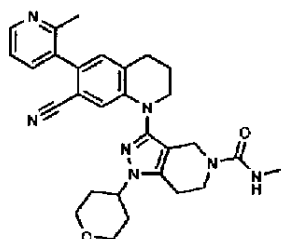
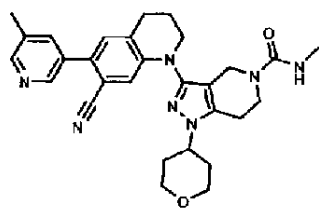
10



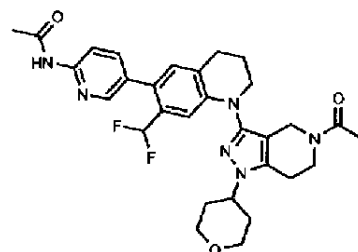
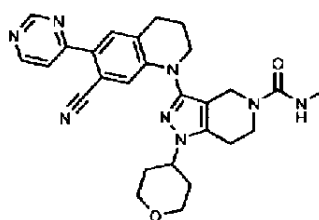
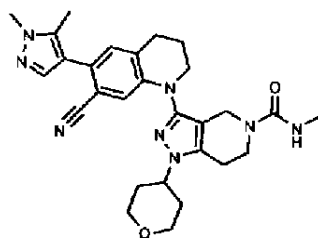
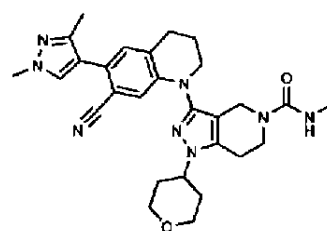
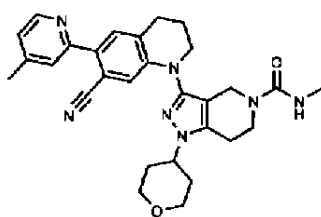
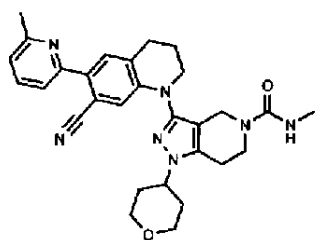
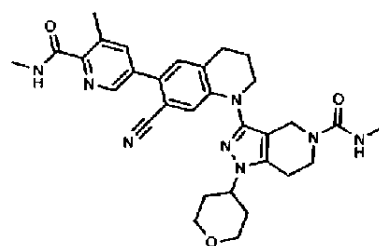
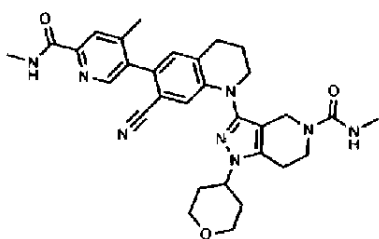
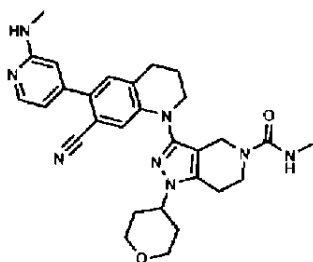
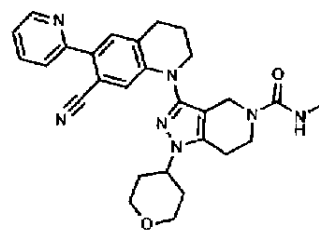
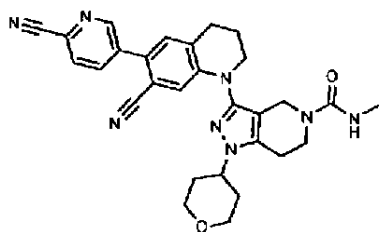
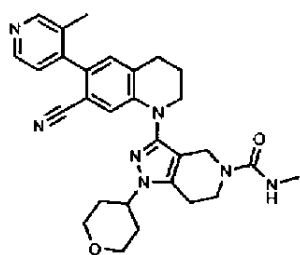
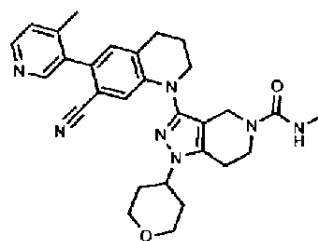
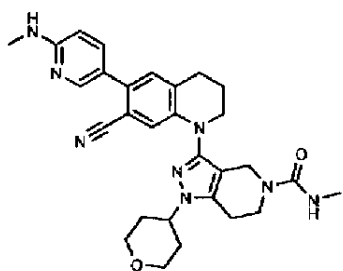
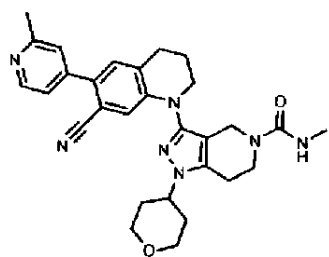
20



30



【化 8 2 8 - 2 0】



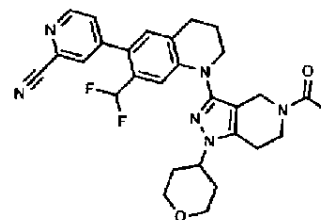
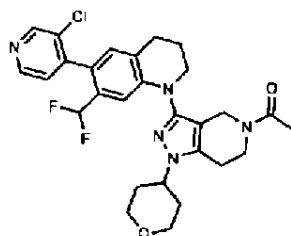
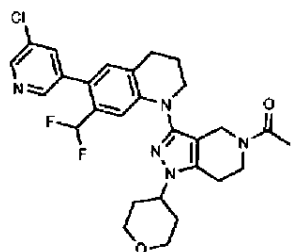
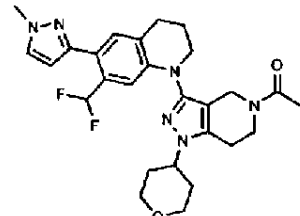
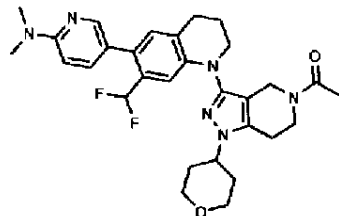
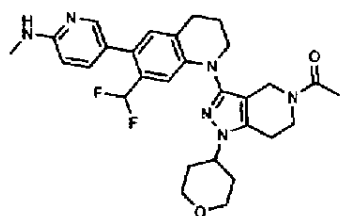
10

20

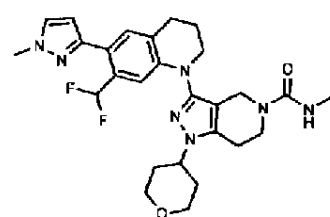
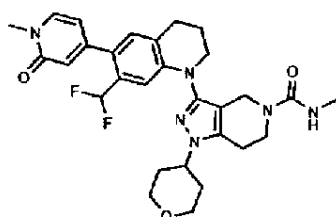
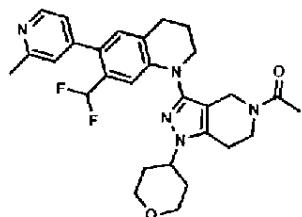
30

40

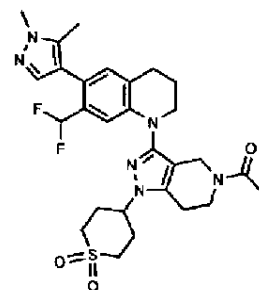
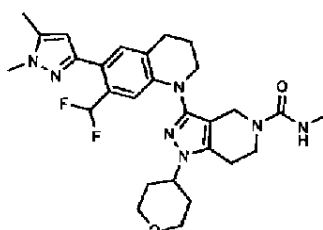
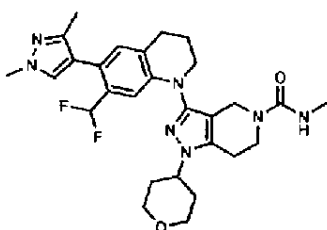
【化 8 2 8 - 2 1】



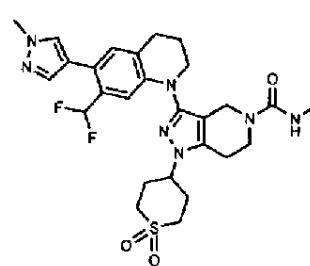
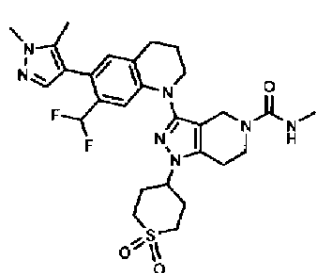
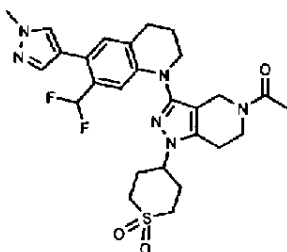
10

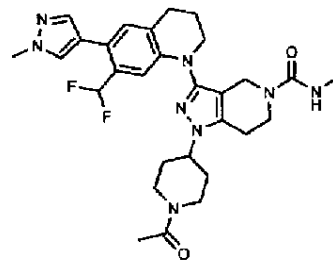
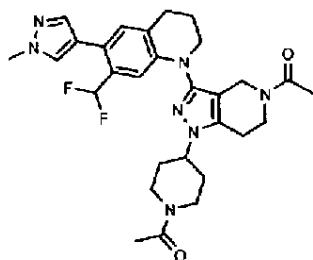
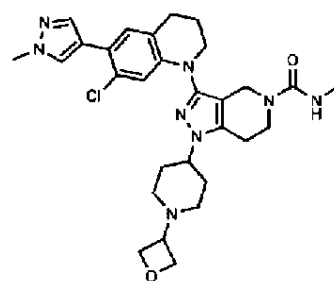
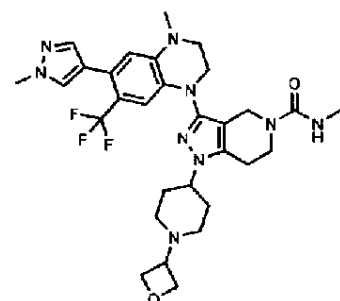
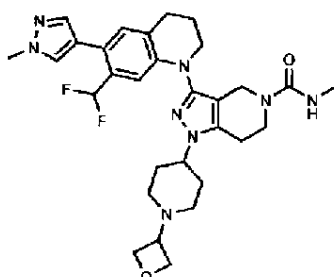
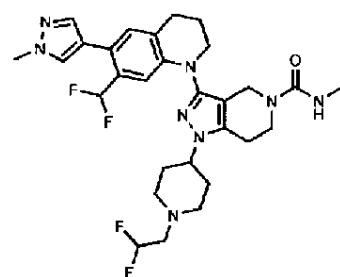
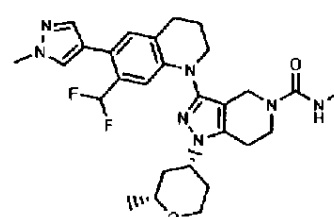
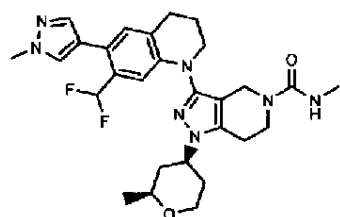


20

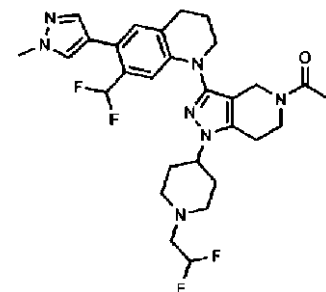
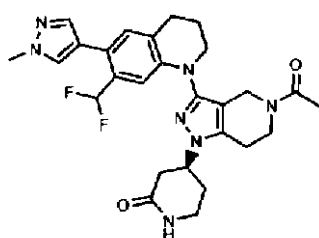
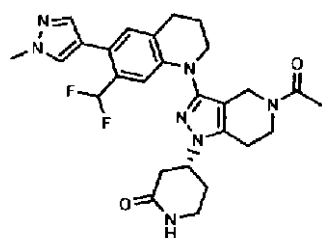
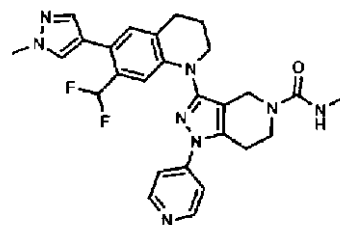
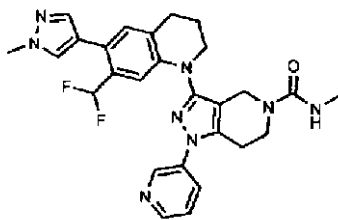
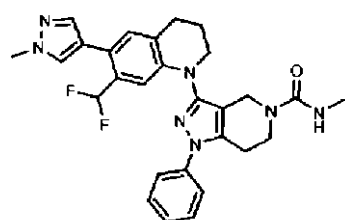


30

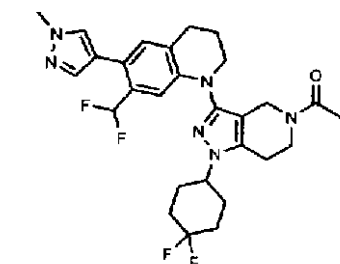
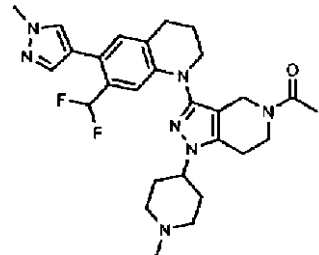
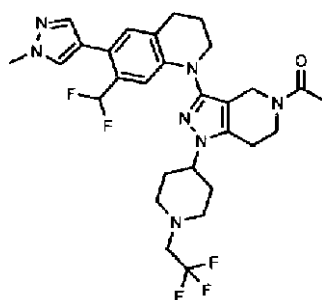


CN(C)C(=O)N1CCc2c(cc3c2N1N2C3CCc4cc5c(cc4)C(F)(F)F)c6nn(C)nc62CN(C)C(=O)N1CCc2nc3c(ncn3C1Cc4ccc(cc4C5=CN=CN5)C(F)(F)F)C(=O)N(C)CCN(C)C(=O)N1CCc2nc3c(ncn3C1Cc4ccccc4)nc5cc6c(cc5)ncn6C(F)(F)FCN(C)C(=O)N1CCc2nc3c(cc21)nc(cc34C5=CC=C(C=C5)C(F)(F)F)N4C6=CC=CC=C6S(=O)(=O)N7CCCCC7

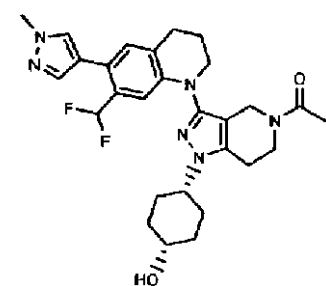
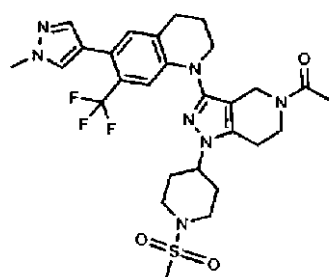
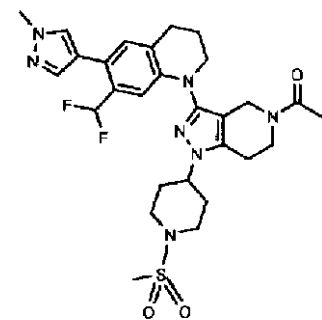
【化 8 2 8 - 2 3】



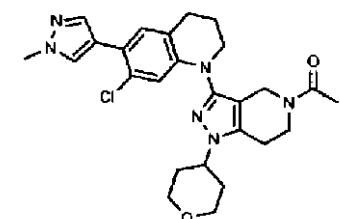
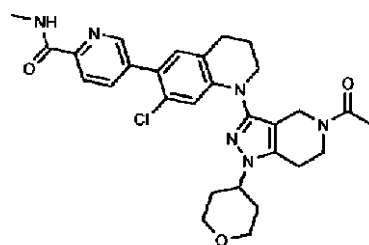
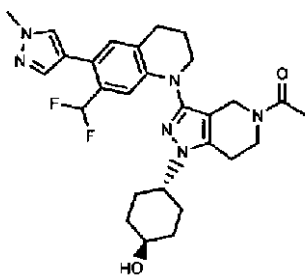
10



20

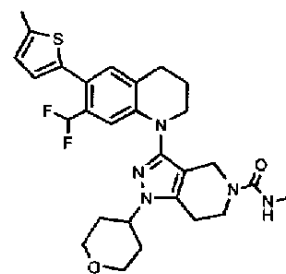
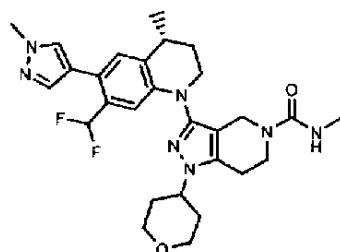
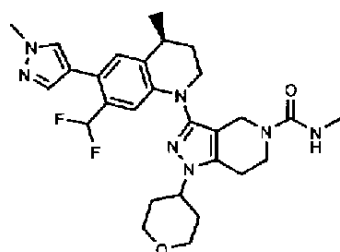
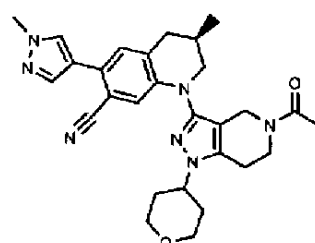
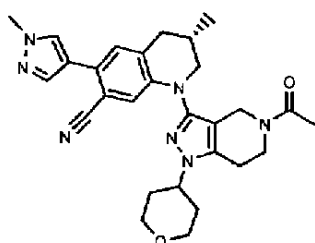
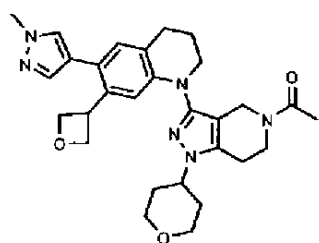


30

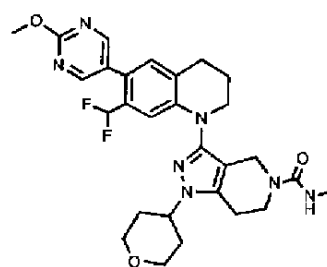
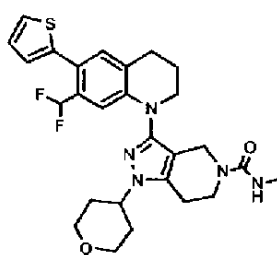
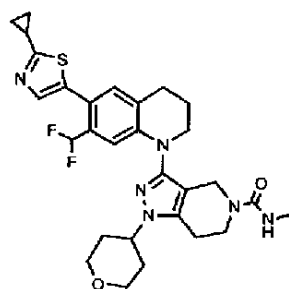


40

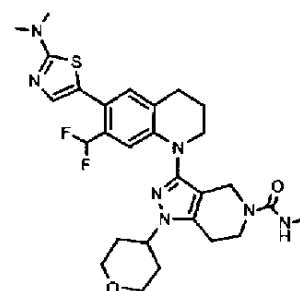
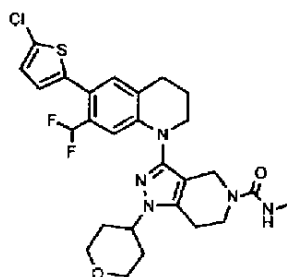
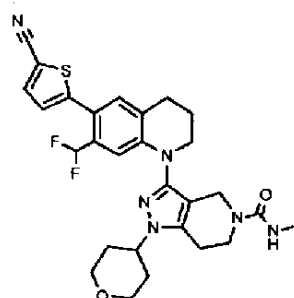
【化 8 2 8 - 2 4】



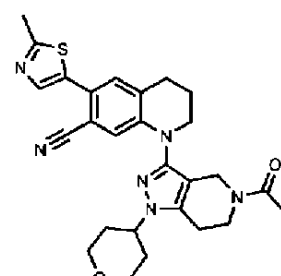
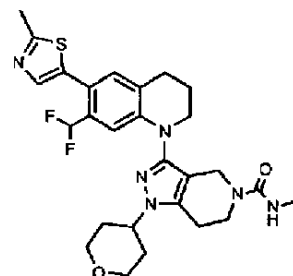
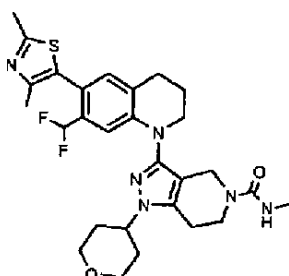
10



20

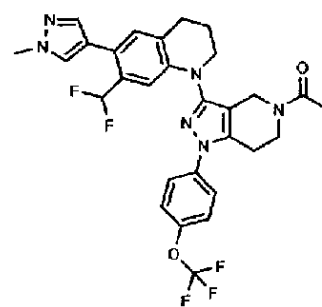
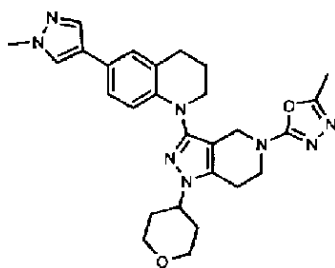
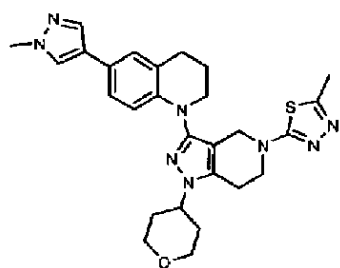


30

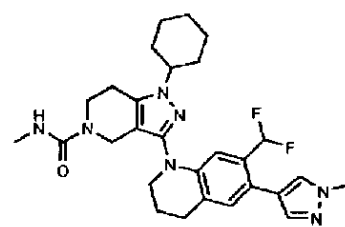
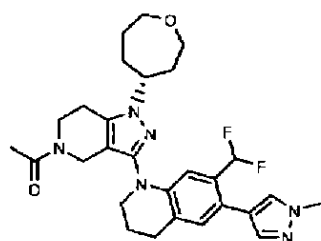
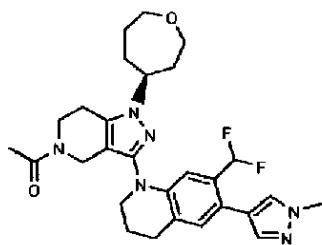


40

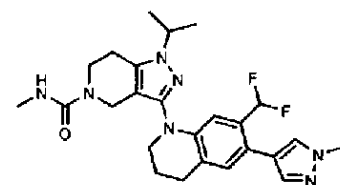
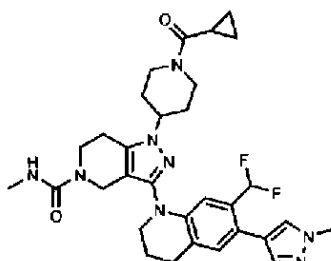
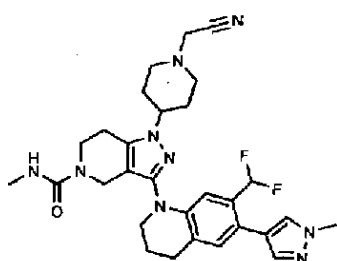
【化 8 2 8 - 2 5】



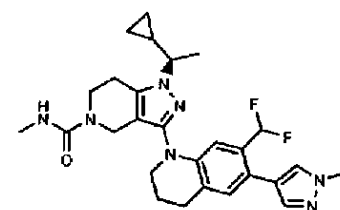
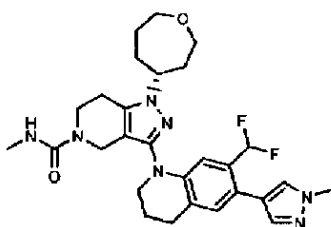
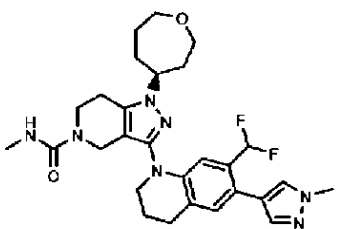
10



20

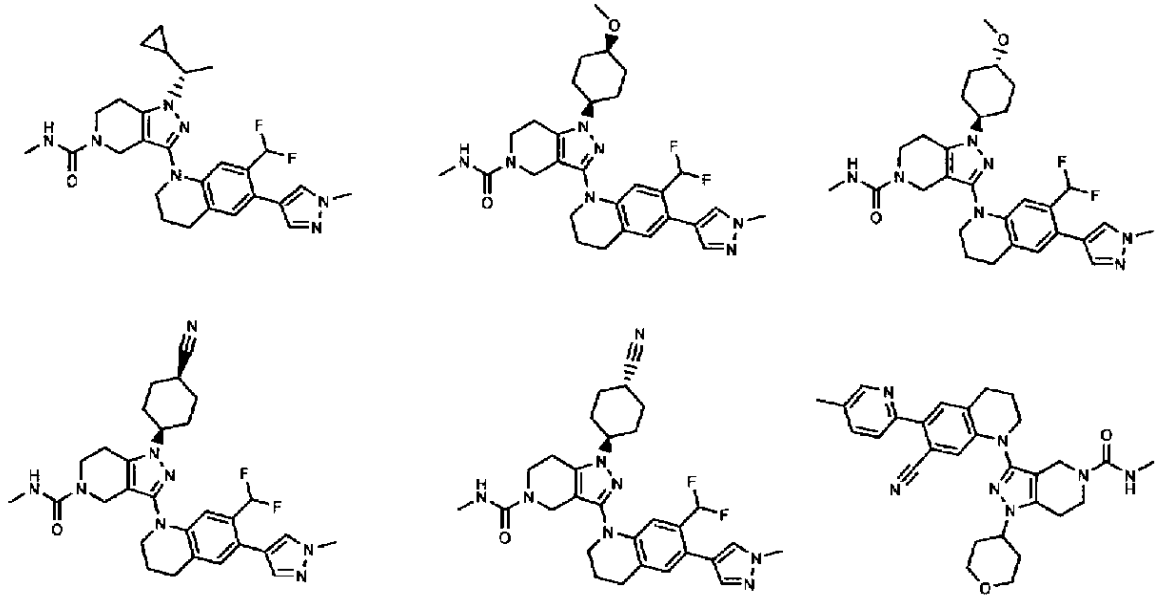


30



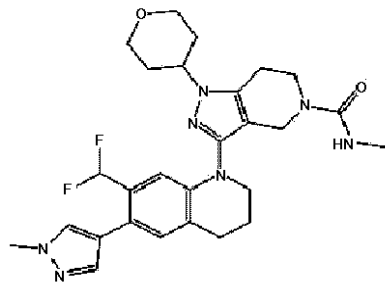
40

【化 8 2 8 - 2 6】



10

【化 8 2 8 - 2 7】



20

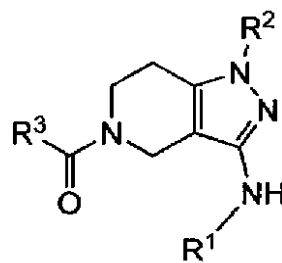
からなる群から選択される、化合物またはその塩。

【請求項 4 0】

前記化合物が、式 (I I)

30

【化 8 2 9】



(II)

40

の化合物またはその塩であり、式中、

R^1 は、 C_6-C_{20} アリール、 C_1-C_{20} ヘテロアリール、 $-(C_6-C_{20}$ アリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) および $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) から選択され、ここで、 C_6-C_{20} アリール、 C_1-C_{20} ヘテロアリール、 $-(C_6-C_{20}$ アリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) および $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) の各々は、独立して、 R^c 、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-S(O)-N(R^a)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^a)_2$ 、 $-O-R^a$ 、 $-S-R^a$ 、 $-O-C(O)-R^a$ 、 $-O-C(O)-O-R^a$ 、 $-C(O)-R^a$ 、 $-C(O)-O-R^a$ 、 $-S(O)-R^a$ 、 $-S(O)_2-R^a$ 、 $-O-$

50

$C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-C(O)-OR^a$ 、 $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-C(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-N(R^a)_2$ および $-N(R^a)-S(O)_2-N(R^a)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意に置換され；

R^2 は、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、3～12員炭素環および3～12員複素環であり、ここで、 R^2 の C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、3～12員炭素環および3～12員複素環の各々は、1つまたは複数の基 R^b で任意に置換され；

R^3 は、 C_{1-4} アルキル、アミノ、またはメチルアミノであり；

R^a の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されるか；または2つの R^a は、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されたヘテロシクリルを形成し；

R^b の各々は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-O-C(O)-O-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-O-R^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-O-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)-C(O)-OR^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-N(R^c)_2$ および $-N(R^c)-S(O)_2-N(R^c)_2$ から独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-O-R^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

R^c の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^d)_2$ 、 $-O-R^d$ 、 $-S-R^d$ 、 $-O-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-O-R^d$ 、 $-S(O)-R^d$ 、 $-S(O)_2-R^d$ 、 $-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d)-C(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-S(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-S(O)_2-R^d$ および C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され、該カルボシクリルおよび C_{1-6} アルキルは、オキソ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、シアノ、 $-N(R^d)_2$ 、 $-O-R^d$ 、ヘテロシクリル、ならびにハロおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されたカルボシクリルから

10

20

30

40

50

独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換され；

R^d の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されるか；または2つの R^d は、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されたヘテロシクリルを形成し；

10

R^e の各々は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニルおよび C_{2-5} シクロアルキルから独立して選択され、ここで、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニルおよび C_{2-5} シクロアルキルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルコキシ、およびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意に置換されるが；但し、 R^2 が、カルボキシメチルまたは2-カルボキシエチルであるとき、 R^1 は、非置換フェニルではない、請求項1に記載の化合物。

【請求項41】

20

R^1 が、 C_6-C_{20} アリール、 C_1-C_{20} ヘテロアリール、 $-(C_6-C_{20}$ アリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) および $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) から選択され、ここで、 C_6-C_{20} アリール、 C_1-C_{20} ヘテロアリール、 $-(C_6-C_{20}$ アリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) および $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) の各々は、 R^c 、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-O-R^a$ 、 $-C(O)-R^a$ および $-S(O)_2-R^a$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意に置換される、請求項40に記載の化合物。

【請求項42】

R^1 が、 $-(C_6-C_{20}$ アリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) および $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) から選択され、ここで、 $-(C_6-C_{20}$ アリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) および $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) の各々は、 R^c 、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-O-R^a$ 、 $-C(O)-R^a$ および $-S(O)_2-R^a$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意に置換される、請求項40に記載の化合物。

30

【請求項43】

R^1 が、 C_6-C_{20} アリールおよび C_1-C_{20} ヘテロアリールから選択され、ここで、 C_6-C_{20} アリールおよび C_1-C_{20} ヘテロアリールの各々は、 R^c 、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-O-R^a$ 、 $-C(O)-R^a$ および $-S(O)_2-R^a$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意に置換される、請求項40に記載の化合物。

40

【請求項44】

R^1 が、 R^c 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-S(O)-N(R^a)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^a)_2$ 、 $-O-R^a$ 、 $-S-R^a$ 、 $-O-C(O)-R^a$ 、 $-O-C(O)-O-R^a$ 、 $-C(O)-R^a$ 、 $-C(O)-O-R^a$ 、 $-S(O)-R^a$ 、 $-S(O)_2-R^a$ 、 $-O-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-C(O)-OR^a$ 、 $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-C(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-N(R^a)_2$ および $-N(R^a)-S$ (

50

O) $_2-N(R^a)_2$ から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意に置換されたアリールから選択される、請求項 40 に記載の化合物。

【請求項 45】

R^1 が、 R^c 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-S(O)-N(R^a)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^a)_2$ 、 $-O-R^a$ 、 $-S-R^a$ 、 $-O-C(O)-R^a$ 、 $-O-C(O)-O-R^a$ 、 $-C(O)-R^a$ 、 $-C(O)-O-R^a$ 、 $-S(O)-R^a$ 、 $-S(O)_2-R^a$ 、 $-O-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-C(O)-OR^a$ 、 $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-C(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-N(R^a)_2$ および $-N(R^a)-S(O)_2-N(R^a)_2$ から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意に置換されたヘテロアリールから選択される、請求項 40 に記載の化合物。

10

【請求項 46】

R^1 が、 R^c 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-S(O)-N(R^a)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^a)_2$ 、 $-O-R^a$ 、 $-S-R^a$ 、 $-O-C(O)-R^a$ 、 $-O-C(O)-O-R^a$ 、 $-C(O)-R^a$ 、 $-C(O)-O-R^a$ 、 $-S(O)-R^a$ 、 $-S(O)_2-R^a$ 、 $-O-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-C(O)-OR^a$ 、 $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-C(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-N(R^a)_2$ および $-N(R^a)-S(O)_2-N(R^a)_2$ から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意に置換されたフェニルである、請求項 40 に記載の化合物。

20

【請求項 47】

R^b の各々が、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-O-C(O)-O-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-O-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)-C(O)-OR^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-N(R^c)_2$ および $-N(R^c)-S(O)_2-N(R^c)_2$ から独立して選択される、請求項 40 に記載の化合物。

30

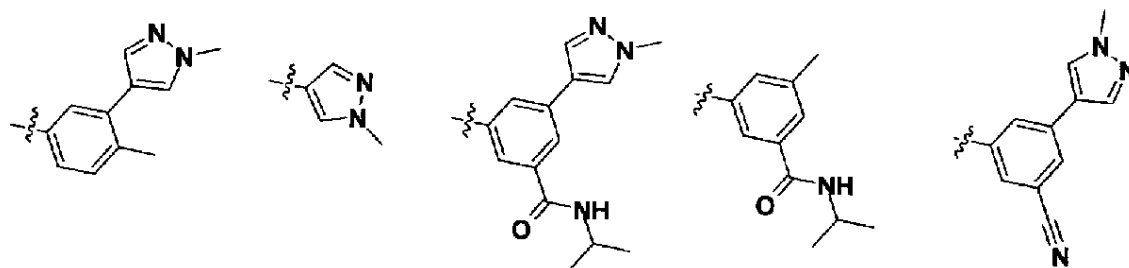
【請求項 48】

R^c の各々が、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択される、請求項 40 に記載の化合物。

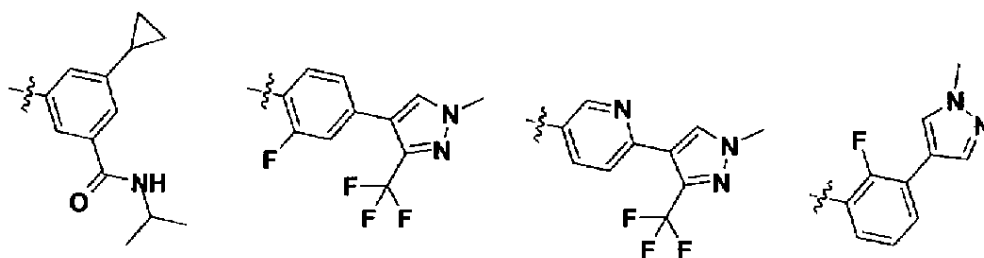
【請求項 49】

R^1 が、

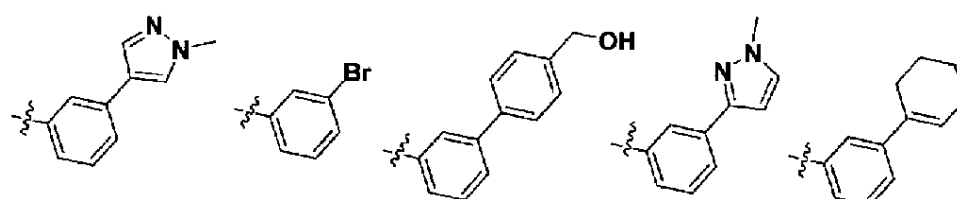
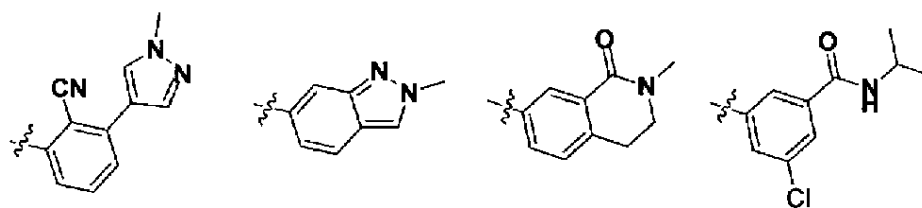
【化 8 3 0 - 1】



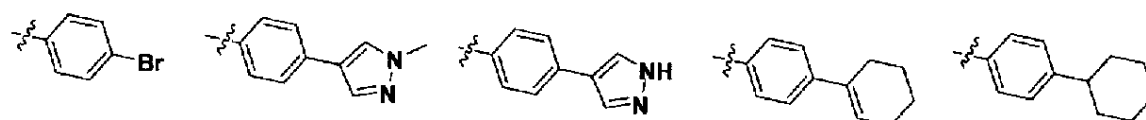
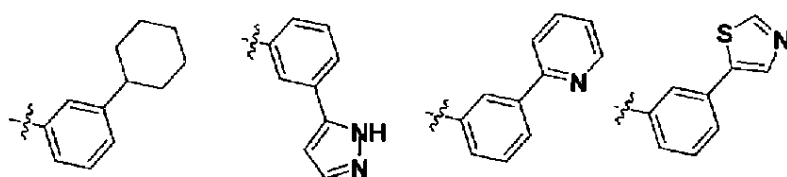
10



20

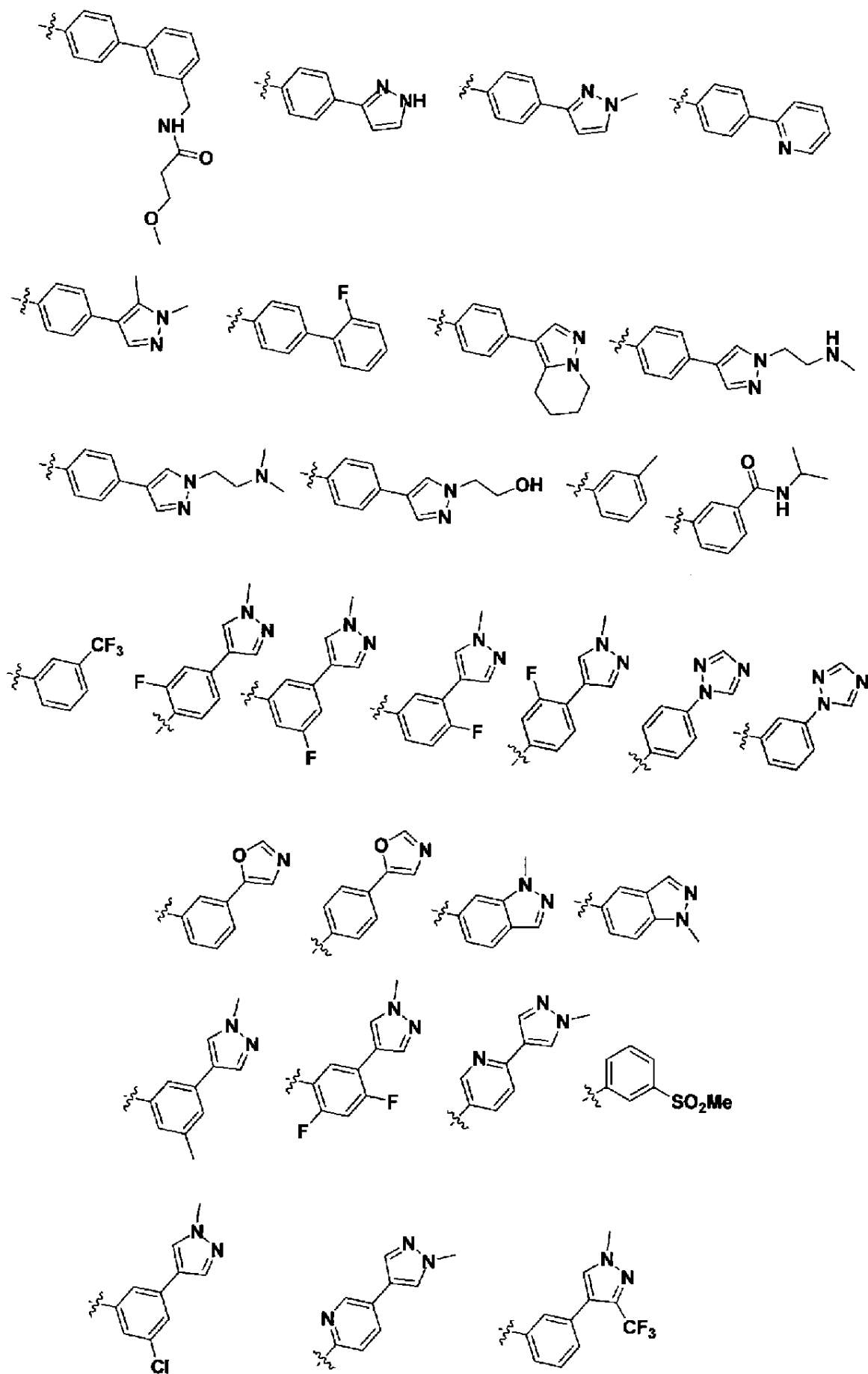


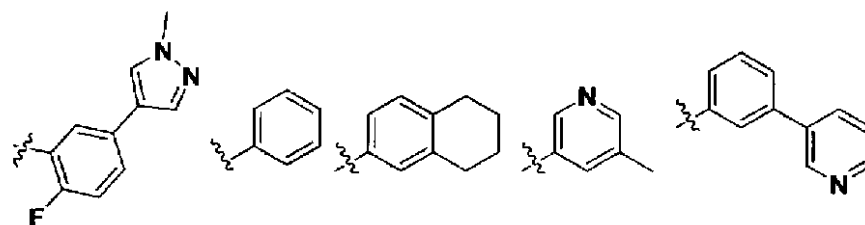
30



40

【化 8 3 0 - 2】



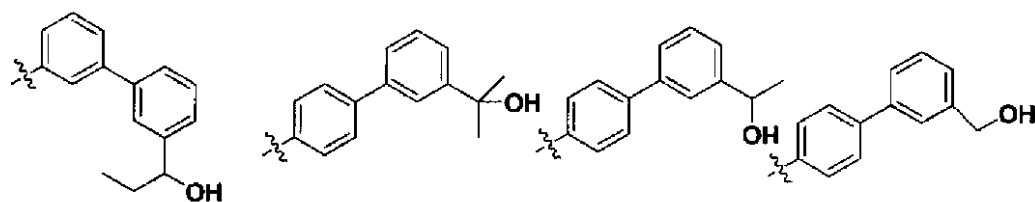


Chemical structures of three biphenyl derivatives:

- Structure 1: 2-(4-phenylphenyl)propan-2-ol
- Structure 2: 2-(4-phenylphenyl)-2-methylpropan-1-ol
- Structure 3: 4-fluorobiphenyl

Chemical structures of various biphenyl derivatives used in the study:

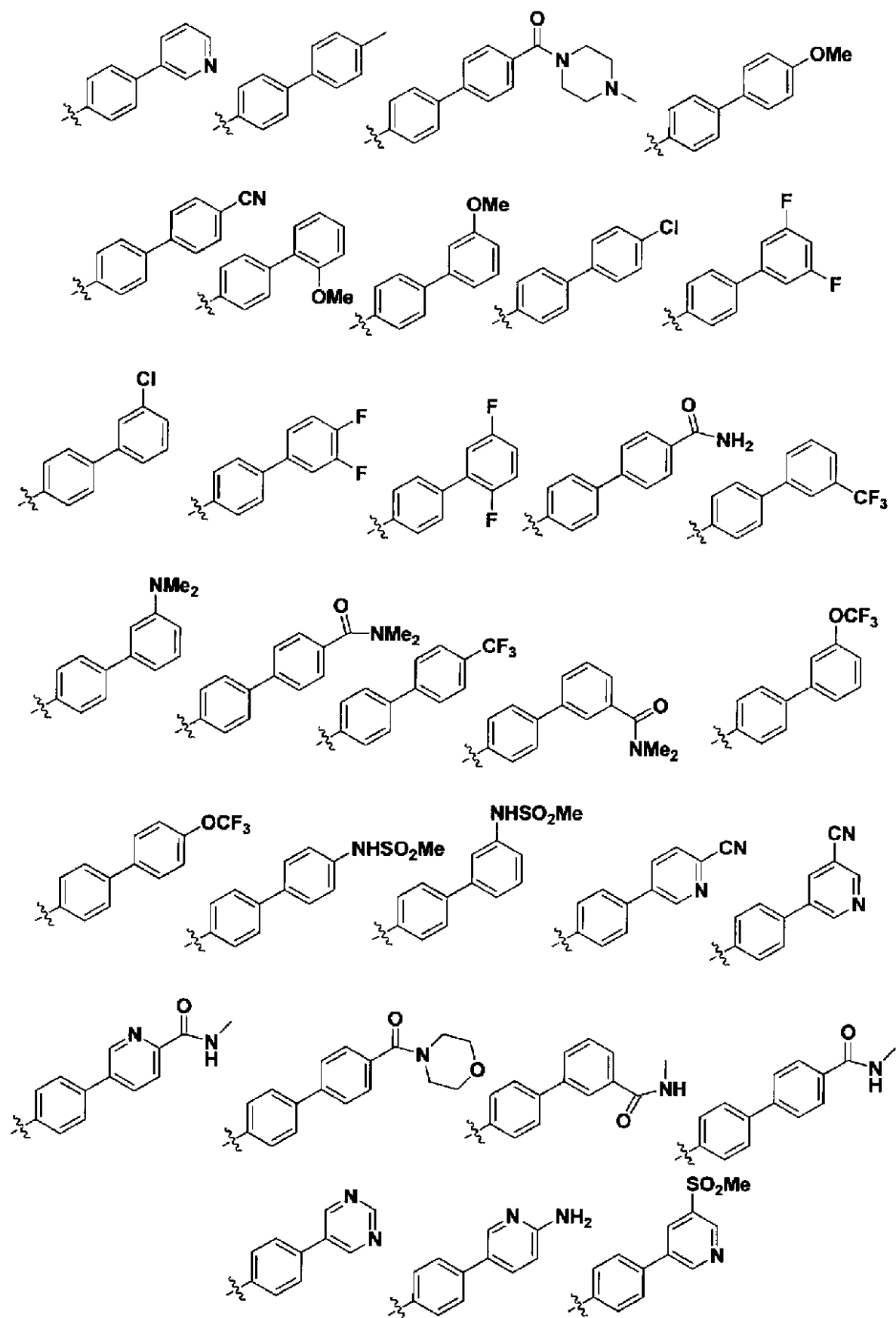
- Structure 1: A biphenyl derivative with a fluorine atom (F) at the 2-position of the second phenyl ring.
- Structure 2: A biphenyl derivative with a pyrazole ring fused to the first phenyl ring.
- Structure 3: A biphenyl derivative with a furan ring fused to the first phenyl ring.
- Structure 4: A biphenyl derivative with a fluorine atom (F) at the 4-position of the second phenyl ring.
- Structure 5: A biphenyl derivative with a pyrazole ring fused to the first phenyl ring.



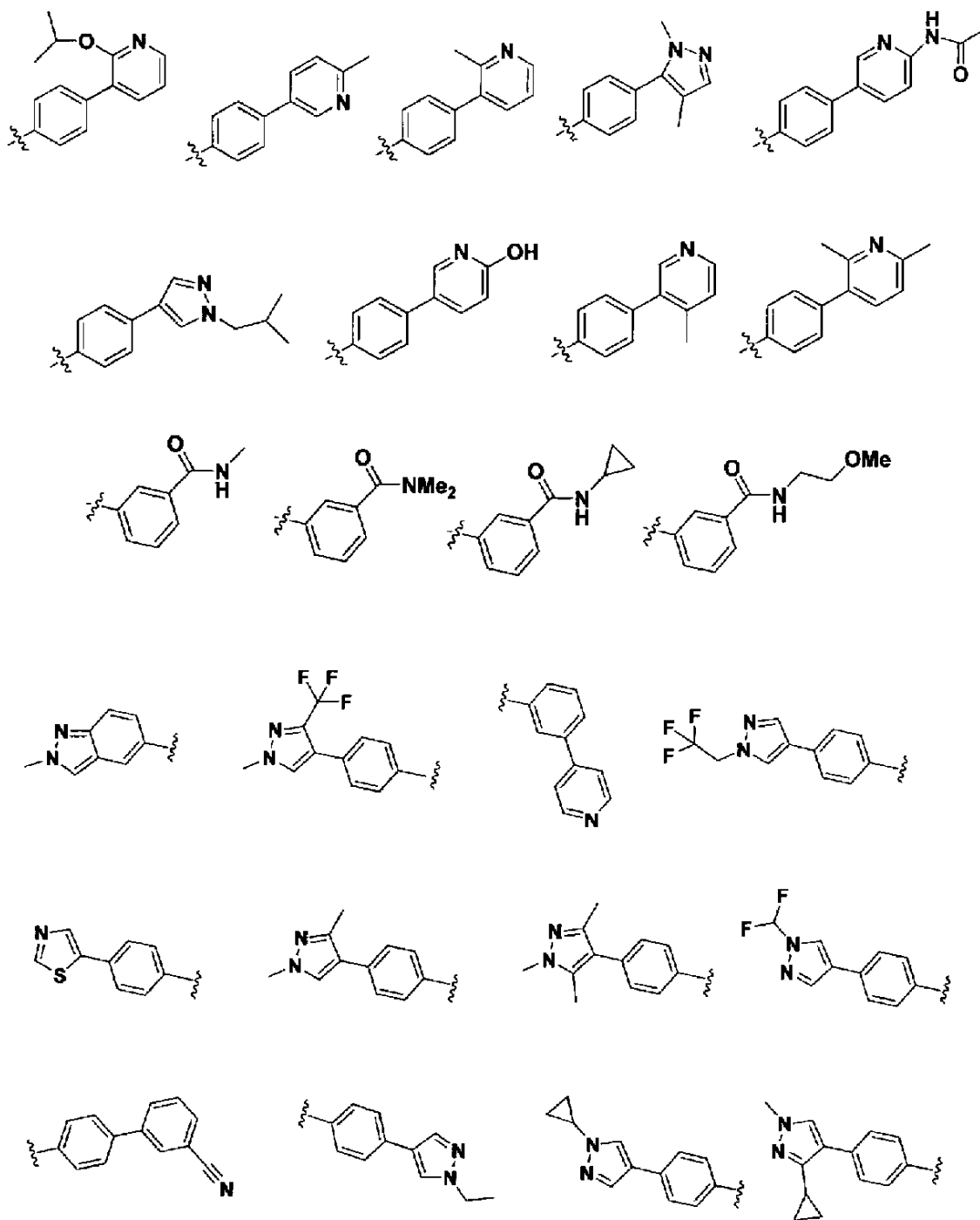
Chemical structures of building blocks:

- 4'-hydroxybiphenyl-4-yl
- 4'-pyridin-2-ylbiphenyl-4-yl
- 4'-fluorobiphenyl-4-yl
- 4'-((1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)biphenyl-4-yl
- 4'-fluorophenyl

【化 8 3 0 - 4】



【化 8 3 0 - 5】

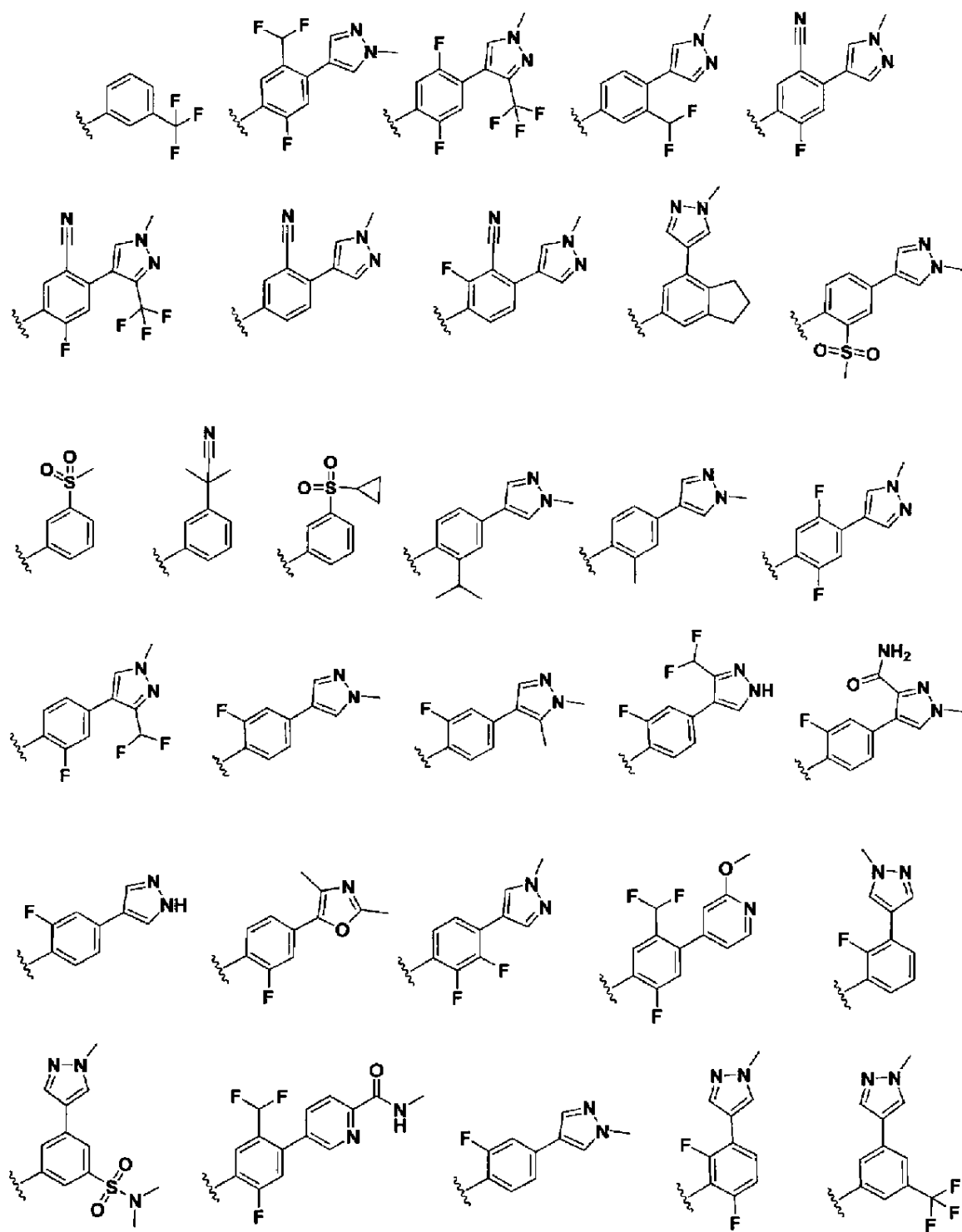


10

20

30

【化 8 3 0 - 6】



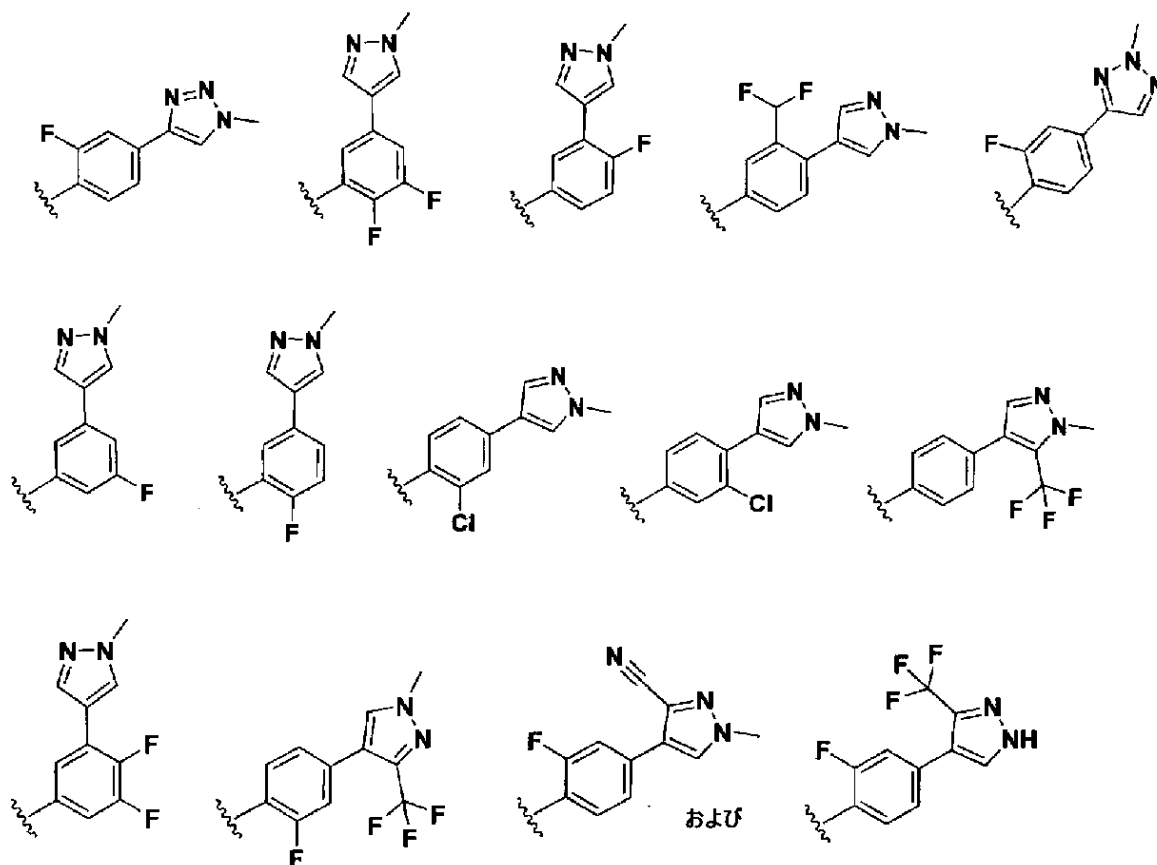
10

20

30

40

【化 8 3 0 - 7】



10

20

から選択される、請求項 40 に記載の化合物。

【請求項 50】

R^1 が、フェニル-ピラゾリル、ピラゾリル、フェニル-トリアゾリル、インダゾリル、フェニル-オキサゾリル、フェニル、ピリジル-ピラゾリル、テトラリニル、ピリジル、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、フェニル-フェニル、フェニル-ピリジル、フェニル-イソオキサゾリル、フェニル-シクロヘキセニル、フェニル-シクロヘキシル、フェニル-チアゾリルおよびフェニル-ピリミジニルであり、ここで、フェニル、ピラゾリル、トリアゾリル、インダゾリル、オキサゾリル、ピリジル、テトラリニル、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、イソオキサゾリル、シクロヘキセニル、シクロヘキシル、チアゾリルおよびピリミジニルの各々は、 R^c 、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-O-R^a$ 、 $-C(O)-R^a$ および $-S(O)_2-R^a$ から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意に置換される、請求項 40 に記載の化合物。

30

【請求項 51】

R^1 が、フェニル-ピラゾリル、ピラゾリル、フェニル-トリアゾリル、インダゾリル、フェニル-オキサゾリル、フェニル、ピリジル-ピラゾリル、テトラリニル、ピリジル、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、フェニル-フェニル、フェニル-ピリジル、フェニル-イソオキサゾリル、フェニル-シクロヘキセニル、フェニル-シクロヘキシル、フェニル-チアゾリルおよびフェニル-ピリミジニルであり、ここで、フェニル、ピラゾリル、トリアゾリル、インダゾリル、オキサゾリル、ピリジル、テトラリニル、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、イソオキサゾリル、シクロヘキセニル、シクロヘキシル、チアゾリルおよびピリミジニルの各々は、 R^c 、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-O-R^a$ 、 $-C(O)-R^a$ および $-S(O)_2-R^a$ から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意に置換され、 R^2 が、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピルメチル、2-メトキシエチル、ベンジル、 N -メチルアセトアミド、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、

40

50

N-エチルアセトアミド、4-ピリジルメチル、シクロプロピル、1-フェニルエチル、オキサゾール-5-イルメチル、(1-メチル-3-ピペリジル)メチル、プロパンアミド、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル、ブタンニトリル、プロパンニトリル、2, 2-ジフルオロシクロプロピルメチル、(E)-ペンター-3-エニル、エチル-2-アセタート、2-(3-ピペリジル)エチル、2-(1-メチル-3-ピペリジル)エチル、1-(1-メチルピラゾール-3-イル)エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、2-(メチルスルホニル)エチル、2-フルオロシクロプロピルメチル、1-メチルシクロプロピルメチル、2-フェニルエチル、3-プロパンアミド、2-プロペニル、2-(アミノカルボニル)エチル、2-シアノエチル、N-エチルアミノカルボニルメチル、2-(ピリド-2-イル)エチル、2-(ピリド-4-イル)エチル、3-メチルフェニル、テトラヒドロフラン-3-イル、オキセタン-3-イル、オキセタン-3-イルメチルまたはテトラヒドロピラン-4-イルである、請求項40に記載の化合物。

10

【請求項52】

R^1 が、フェニル-ピラゾリル、ピラゾリル、フェニル-トリアゾリル、インダゾリル、フェニル-オキサゾリル、フェニル、ピリジル-ピラゾリル、テトラリニル、ピリジル、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、フェニル-フェニル、フェニル-ピリジル、フェニル-イソオキサゾリル、フェニル-シクロヘキセニル、フェニル-シクロヘキシル、フェニル-チアゾリルおよびフェニル-ピリミジニルであり、ここで、フェニル、ピラゾリル、トリアゾリル、インダゾリル、オキサゾリル、ピリジル、テトラリニル、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、イソオキサゾリル、シクロヘキセニル、シクロヘキシル、チアゾリルおよびピリミジニルの各々は、 R^c 、オキソ、-F、-Cl、-Br、-N(R^a)₂、-CN、-C(O)-N(R^a)₂、-O- R^a 、-C(O)- R^a および-S(O)₂- R^a から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意に置換され、 R^2 が、メチル、シクロプロピルメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2-ジフルオロシクロプロピルメチル、2-(アミノカルボニル)エチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、2-(メチルスルホニル)エチル、2-フルオロシクロプロピルメチル、1-メチルシクロプロピルメチル、2-シアノエチル、2-メトキシエチル、オキサゾール-5-イルメチル、N-エチルアミノカルボニルメチル、フェネチル、2-(ピリド-2-イル)エチル、2-(ピリド-4-イル)エチル、テトラヒドロフラン-3-イル、オキセタン-3-イル、オキセタン-3-イルメチルまたはテトラヒドロピラン-4-イルである、請求項40に記載の化合物。

20

30

【請求項53】

R^1 が、フェニル-ピラゾリル、ピラゾリル、フェニル-トリアゾリル、インダゾリル、フェニル-オキサゾリル、フェニル、ピリジル-ピラゾリル、テトラリニル、ピリジル、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、フェニル-フェニル、フェニル-ピリジル、フェニル-イソオキサゾリル、フェニル-シクロヘキセニル、フェニル-シクロヘキシル、フェニル-チアゾリルおよびフェニル-ピリミジニルであり、ここで、フェニル、ピラゾリル、トリアゾリル、インダゾリル、オキサゾリル、ピリジル、テトラリニル、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、イソオキサゾリル、シクロヘキセニル、シクロヘキシル、チアゾリルおよびピリミジニルの各々は、 R^c 、オキソ、-F、-Cl、-Br、-N(R^a)₂、-CN、-C(O)-N(R^a)₂、-O- R^a 、-C(O)- R^a および-S(O)₂- R^a から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意に置換され、 R^2 が、メチル、シクロプロピルメチル、テトラヒドロフラン-3-イル、オキセタン-3-イル、オキセタン-3-イルメチルまたはテトラヒドロピラン-4-イルである、請求項40に記載の化合物。

40

【請求項54】

R^2 が、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、3~12員炭素環、3~12員複素環であり、ここで、 R^2 の C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、3~12員炭素環および3~12員複素環の各々は、1つまたは複数の基 R^b で任意に置換される、

50

請求項 40～53 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 55】

R^2 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、3～6 員炭素環または 3～6 員複素環であり、ここで、 R^2 の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、3～6 員炭素環および 3～6 員複素環の各々は、1 つまたは複数の基 R^b で任意に置換される、請求項 40～53 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 56】

R^2 が、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピルメチル、2-メトキシエチル、ベンジル、N-メチルアセトアミド、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、N-エチルアセトアミド、4-ピリジルメチル、シクロプロピル、1-フェニルエチル、オキサゾール-5-イルメチル、(1-メチル-3-ピペリジル)メチル、プロパンアミド、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル、ブタンニトリル、プロパンニトリル、2, 2-ジフルオロシクロプロピルメチル、(E)-ペンタ-3-エニル、エチル-2-アセタート、2-(3-ピペリジル)エチル、2-(1-メチル-3-ピペリジル)エチル、1-(1-メチルピラゾール-3-イル)エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、2-(メチルスルホニル)エチル、2-フルオロシクロプロピルメチル、1-メチルシクロプロピルメチル、2-フェニルエチル、3-プロパンアミド、2-プロペニル、2-(アミノカルボニル)エチル、2-シアノエチル、N-エチルアミノカルボニルメチル、2-(ピリド-2-イル)エチル、2-(ピリド-4-イル)エチル、3-メチルフェニル、テトラヒドロフラン-3-イル、オキセタン-3-イル、オキセタン-3-イルメチルまたはテトラヒドロピラン-4-イルである、請求項 40～53 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 57】

R^2 が、メチル、シクロプロピルメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2-ジフルオロシクロプロピルメチル、2-(アミノカルボニル)エチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、2-(メチルスルホニル)エチル、2-フルオロシクロプロピルメチル、1-メチルシクロプロピルメチル、2-シアノエチル、2-メトキシエチル、オキサゾール-5-イルメチル、N-エチルアミノカルボニルメチル、フェネチル、2-(ピリド-2-イル)エチル、2-(ピリド-4-イル)エチル、テトラヒドロフラン-3-イル、オキセタン-3-イル、オキセタン-3-イルメチルまたはテトラヒドロピラン-4-イルである、請求項 40～53 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 58】

R^2 が、メチル、シクロプロピルメチル、テトラヒドロフラン-3-イル、オキセタン-3-イル、オキセタン-3-イルメチルまたはテトラヒドロピラン-4-イルである、請求項 40～53 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 59】

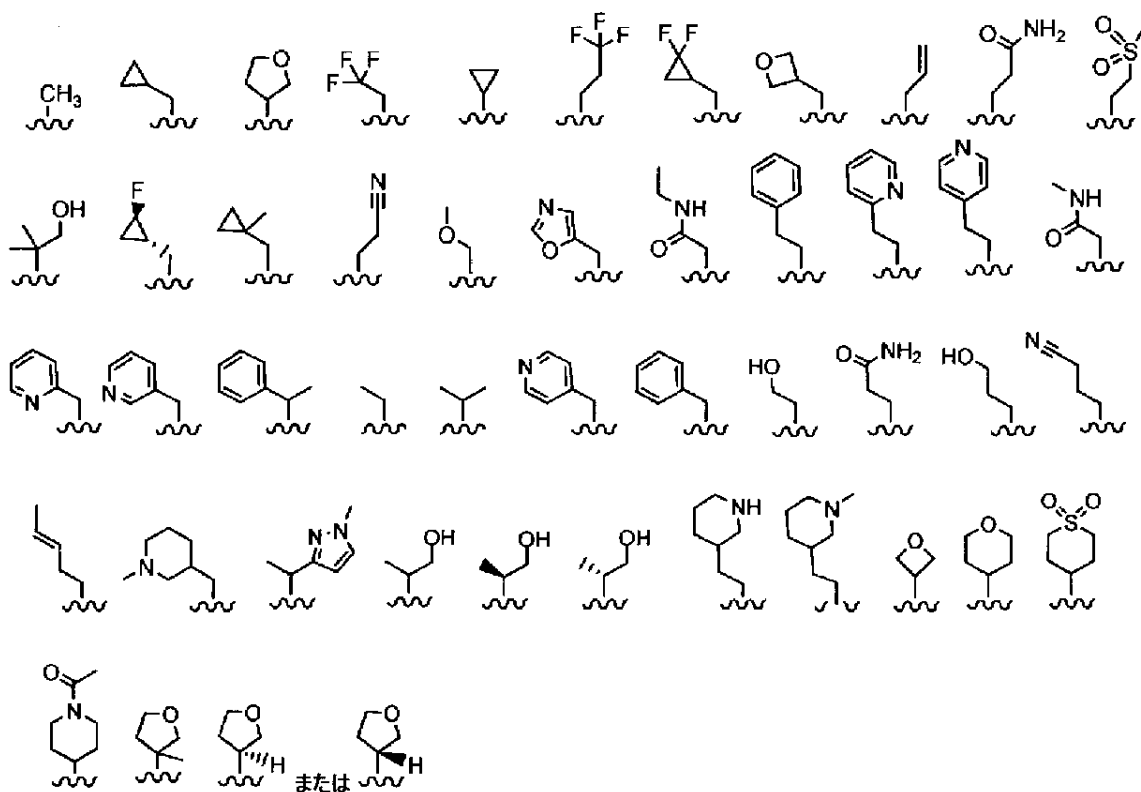
R^2 が、

10

20

30

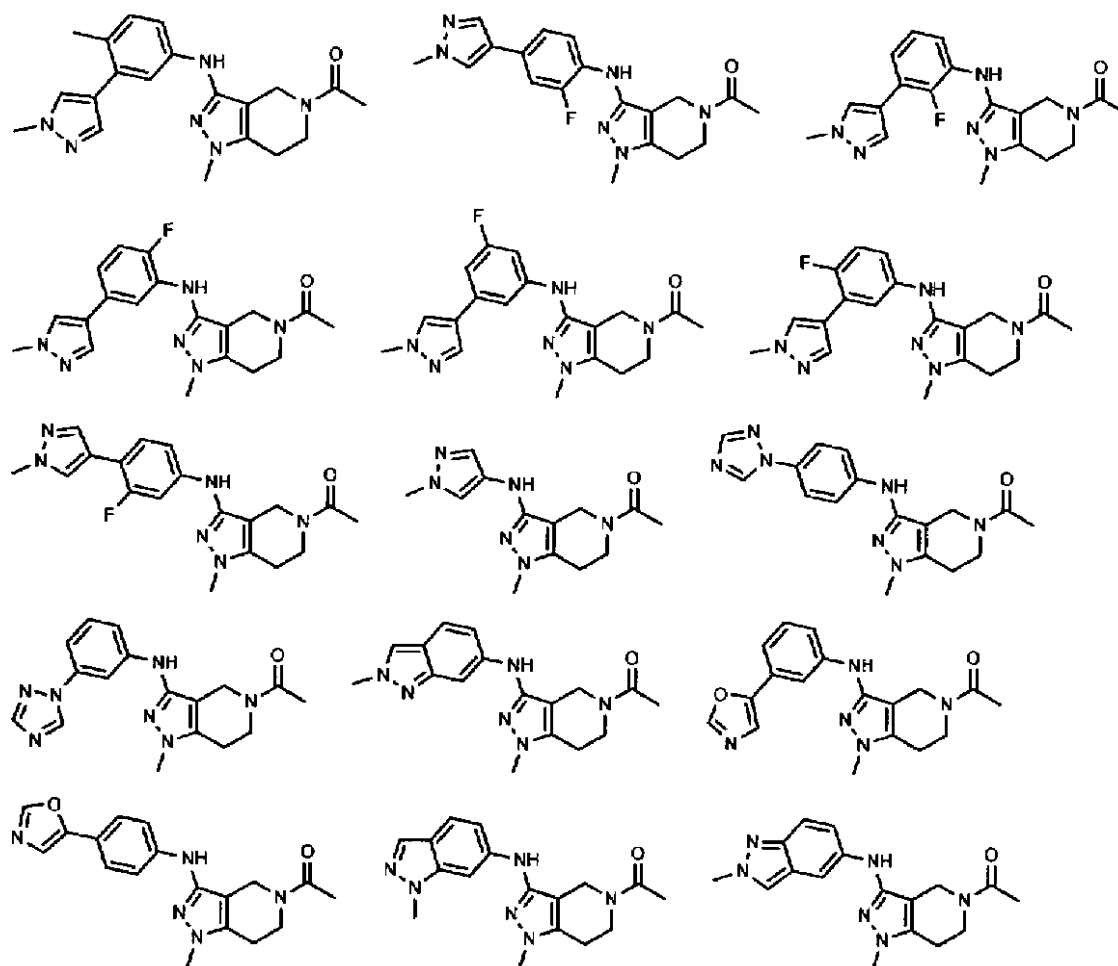
【化 8 3 1】



である、請求項 40～53 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 60】

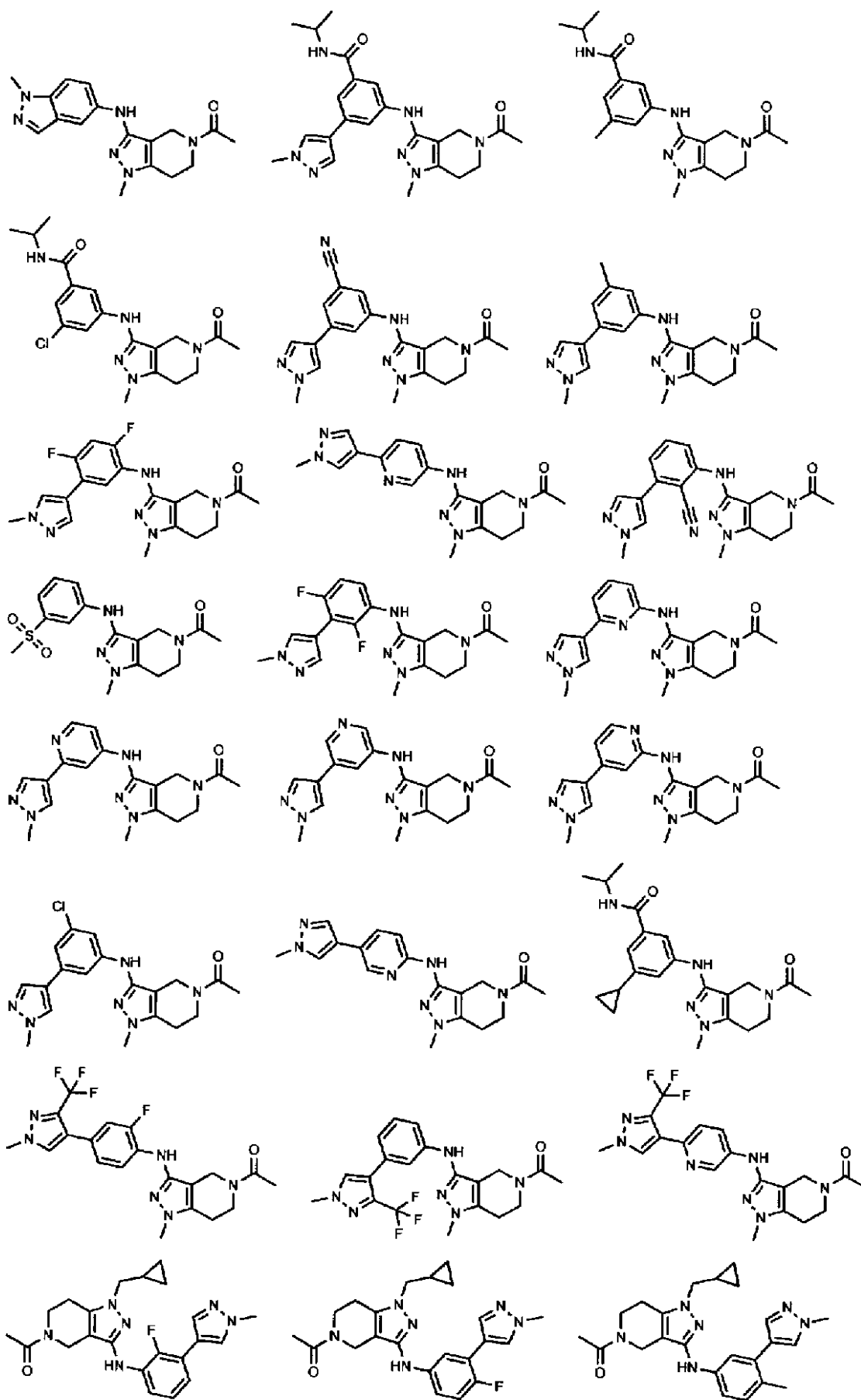
【化 8 3 4 - 1】



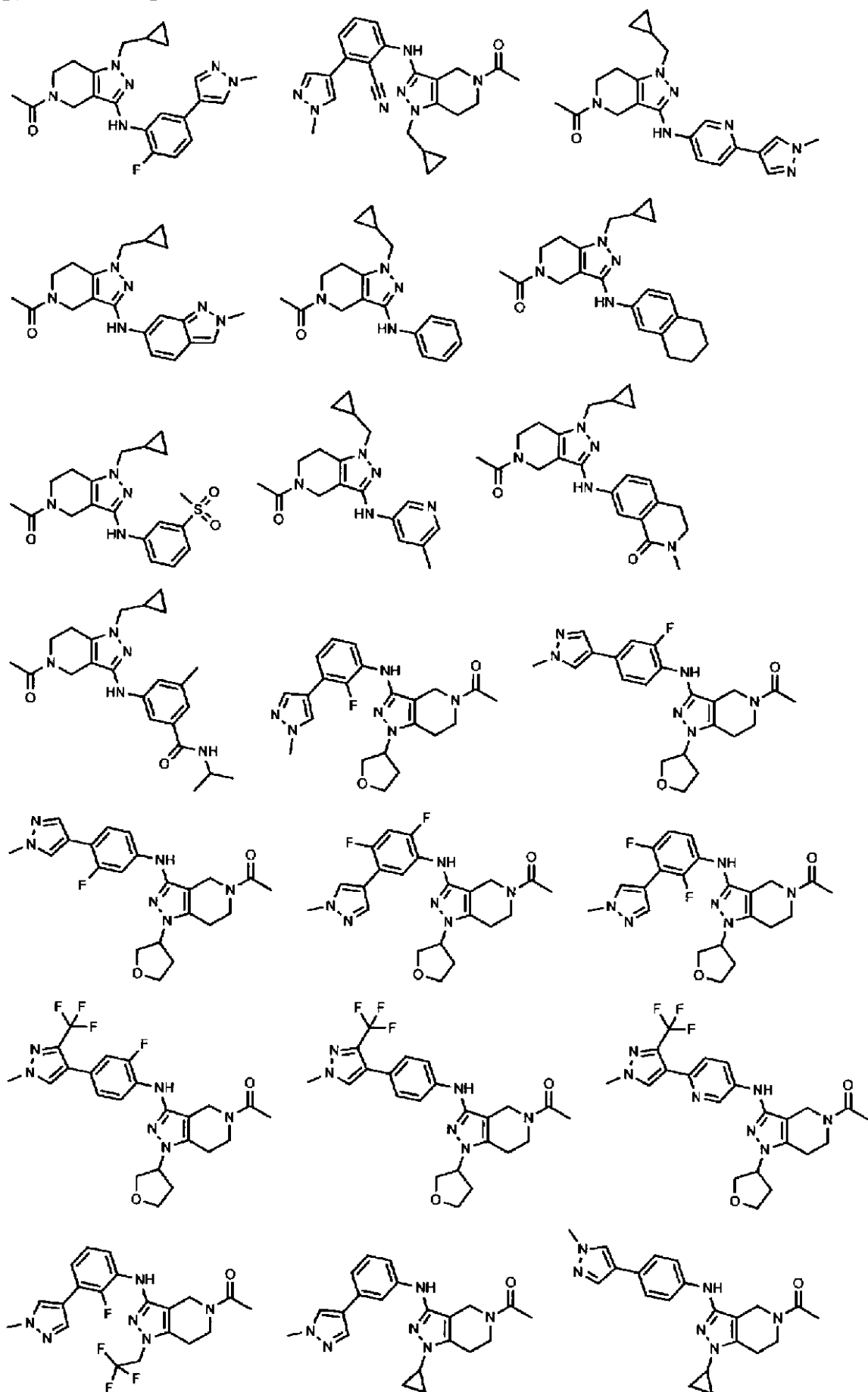
10

20

【化 8 3 4 - 2】

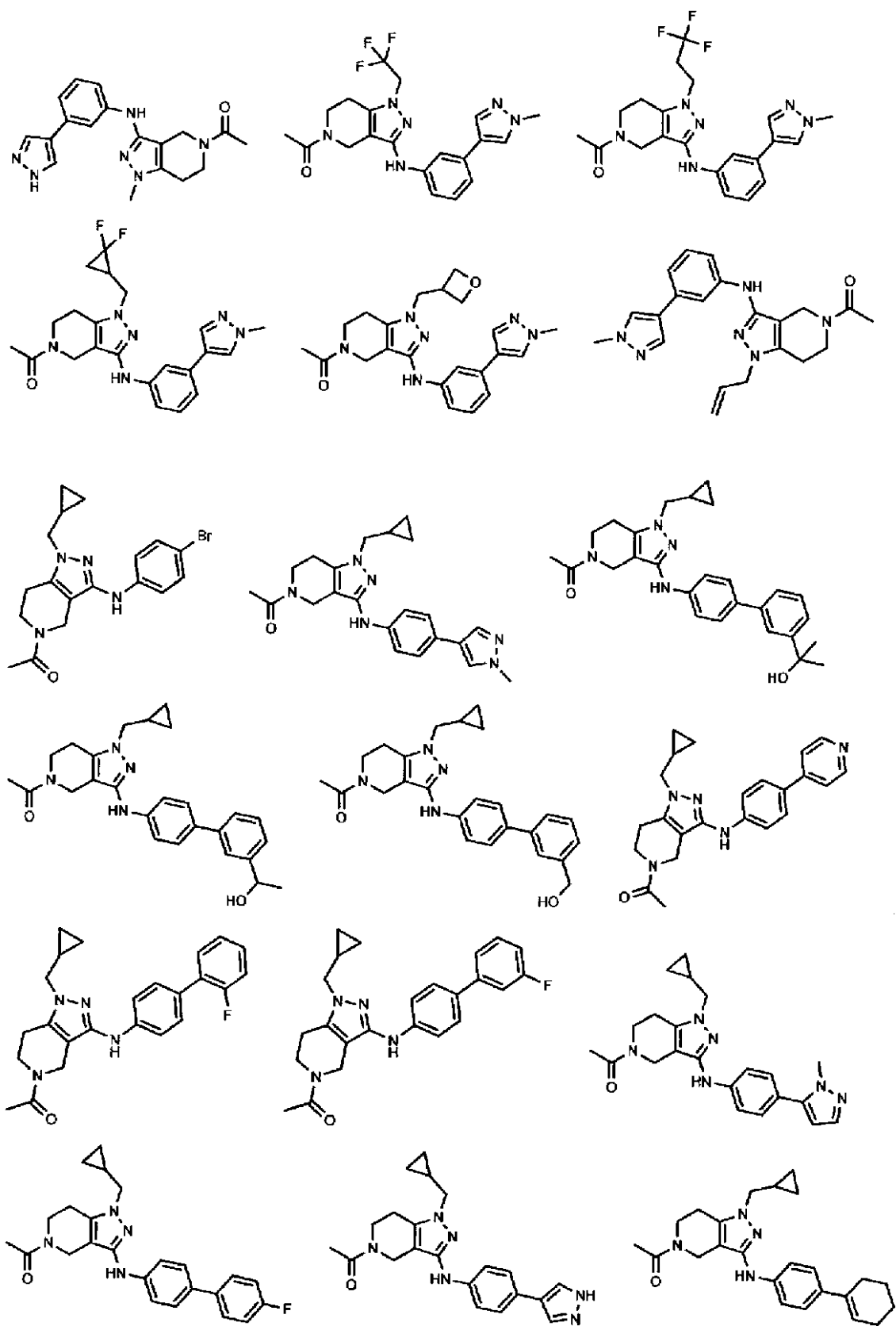


【化 8 3 4 - 3】



40

【化 8 3 4 - 5】

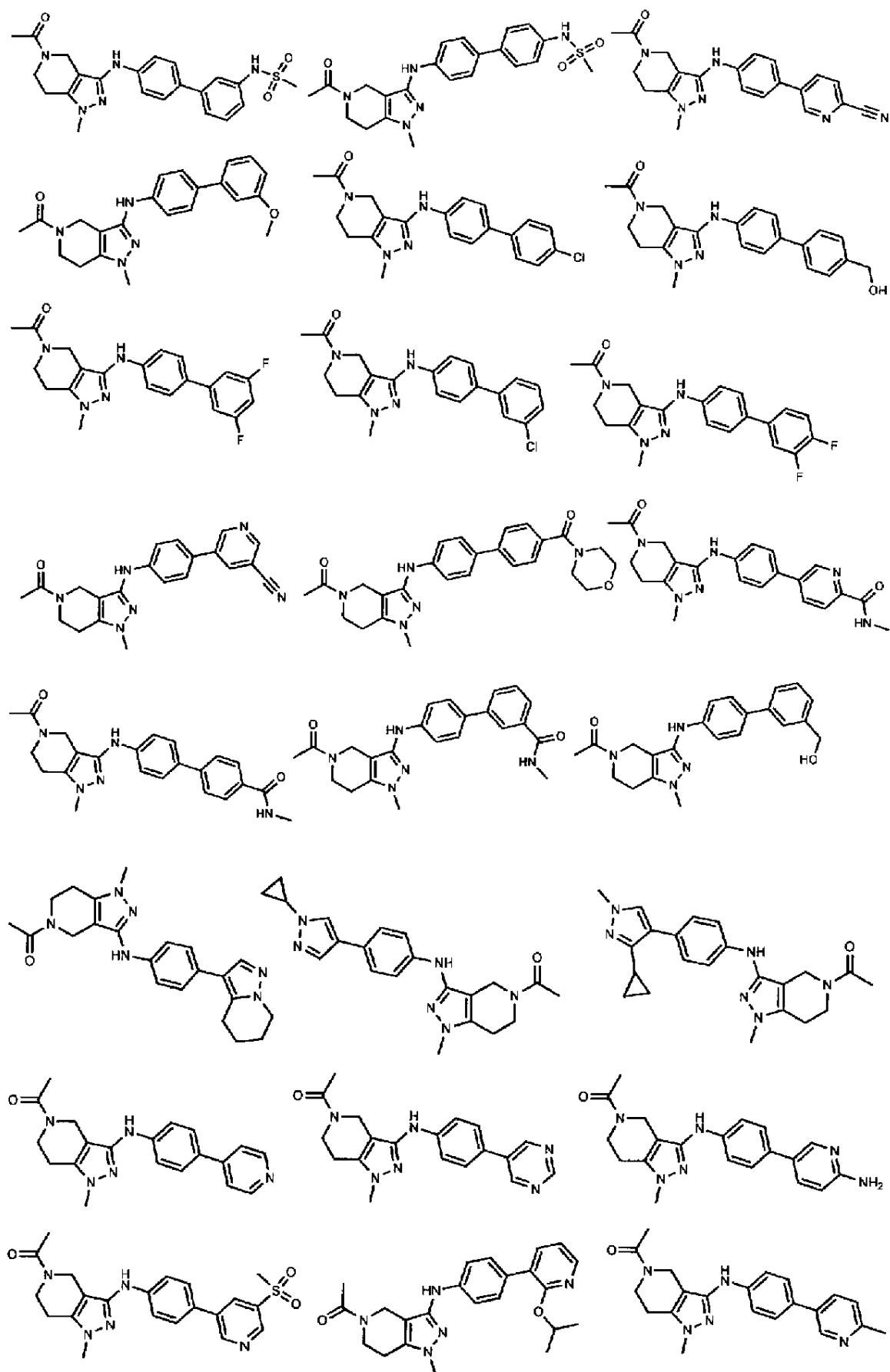


【化 8 3 4 - 6】

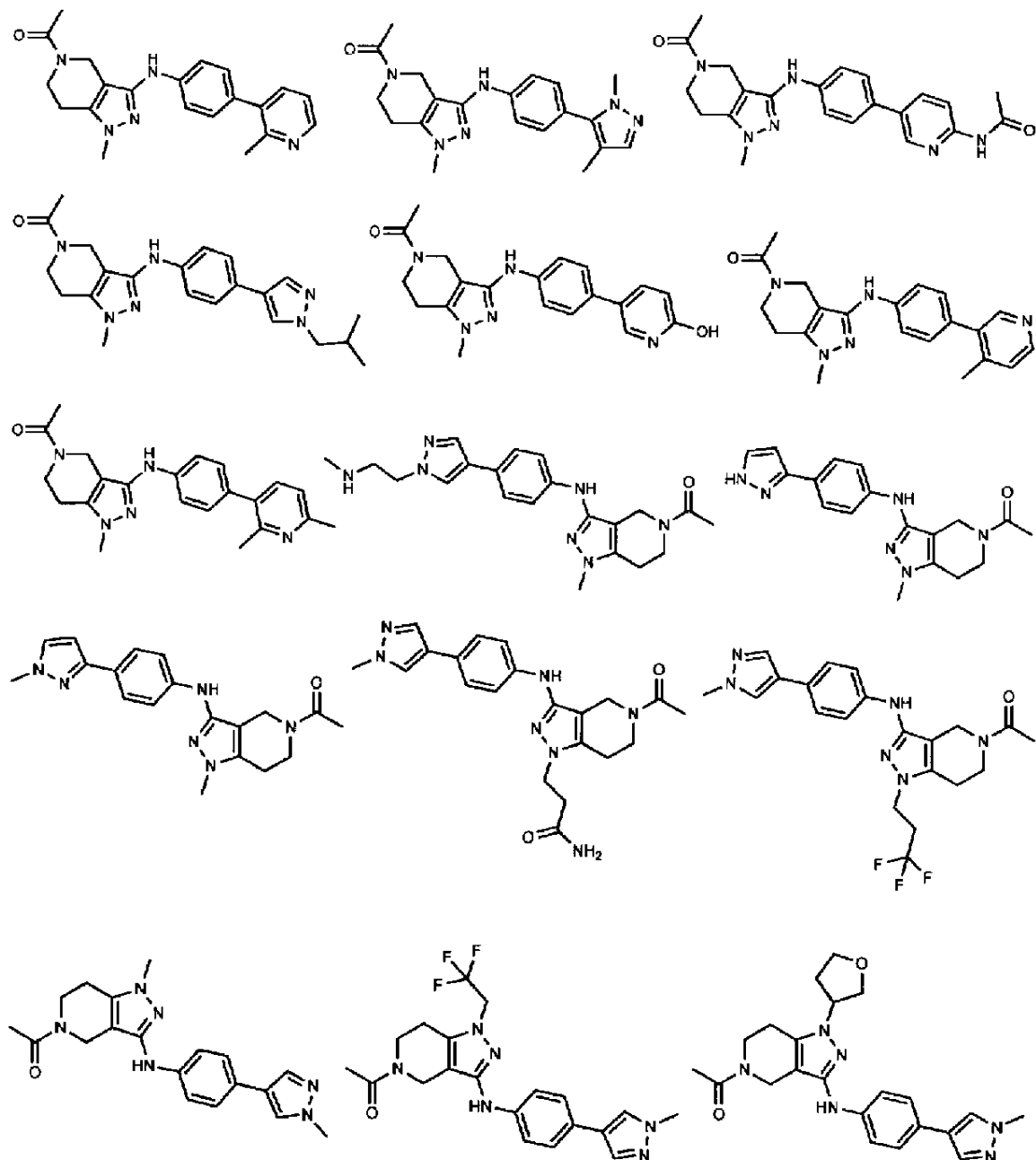


30

【化 8 3 4 - 8】



【化 8 3 4 - 9】



10

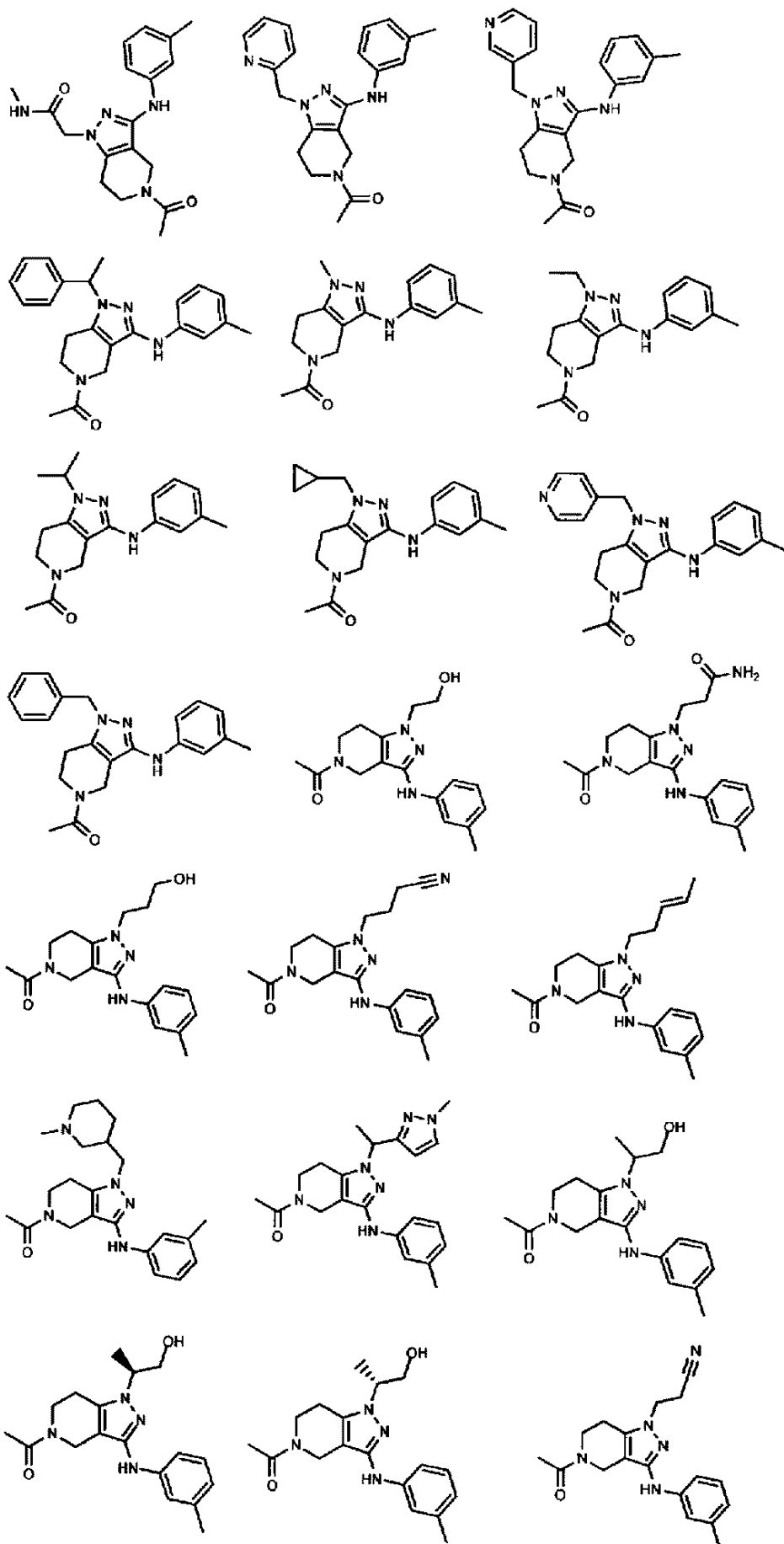
20

30

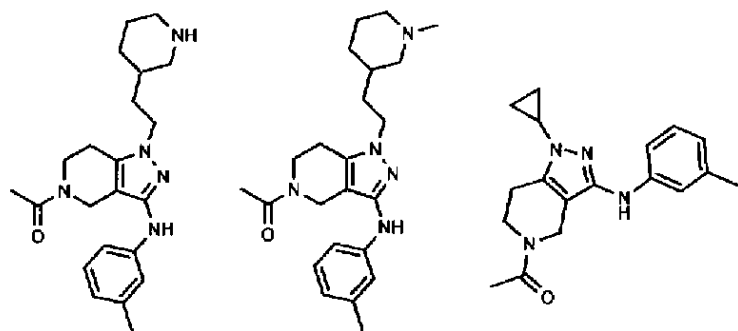
Chemical structures of 15 compounds (1-15) are displayed, showing various substituted benzimidazoles and related heterocycles. The structures include:

- 1. 1-(2-(4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidine-4-carboxamide
- 2. 1-(2-(4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidine-4-carboxamide
- 3. 1-(2-(4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidine-4-carboxamide
- 4. 1-(2-(4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidine-4-carboxamide
- 5. 1-(2-(4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidine-4-carboxamide
- 6. 1-(2-(4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidine-4-carboxamide
- 7. 1-(2-(4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidine-4-carboxamide
- 8. 1-(2-(4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidine-4-carboxamide
- 9. 1-(2-(4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidine-4-carboxamide
- 10. 1-(2-(4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidine-4-carboxamide
- 11. 1-(2-(4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidine-4-carboxamide
- 12. 1-(2-(4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidine-4-carboxamide
- 13. 1-(2-(4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidine-4-carboxamide
- 14. 1-(2-(4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidine-4-carboxamide
- 15. 1-(2-(4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)-1H-benzimidazol-5-yl)pyrrolidine-4-carboxamide

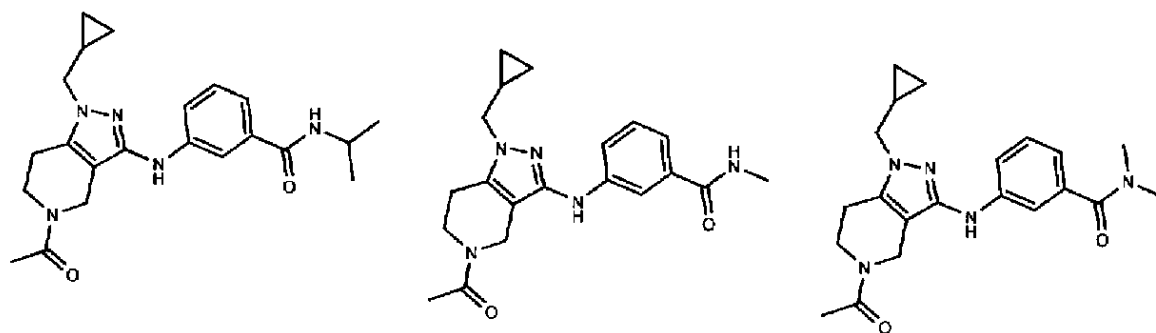
【化 8 3 4 - 1 1】



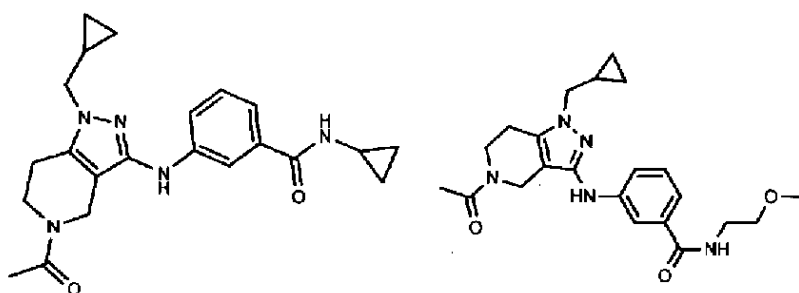
【化 8 3 4 - 1 2】



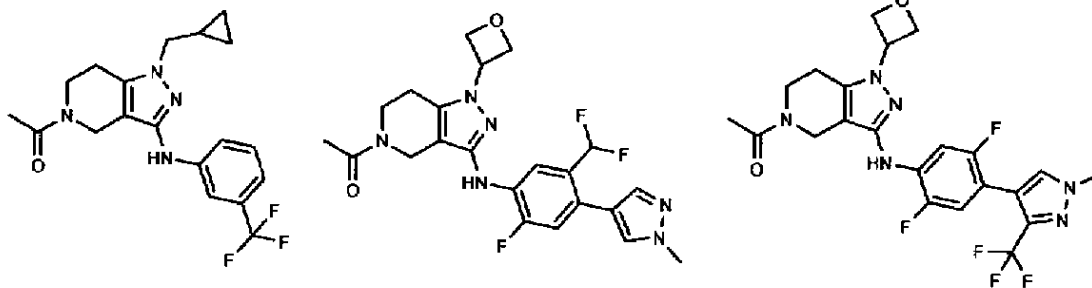
10



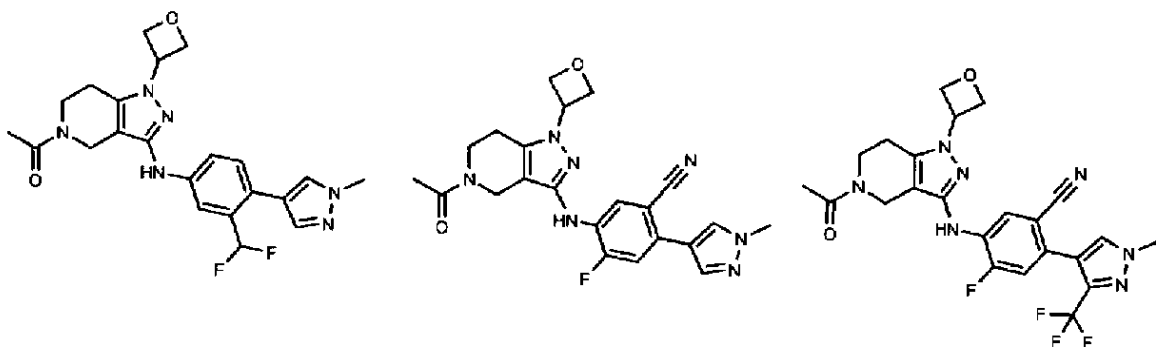
20



30

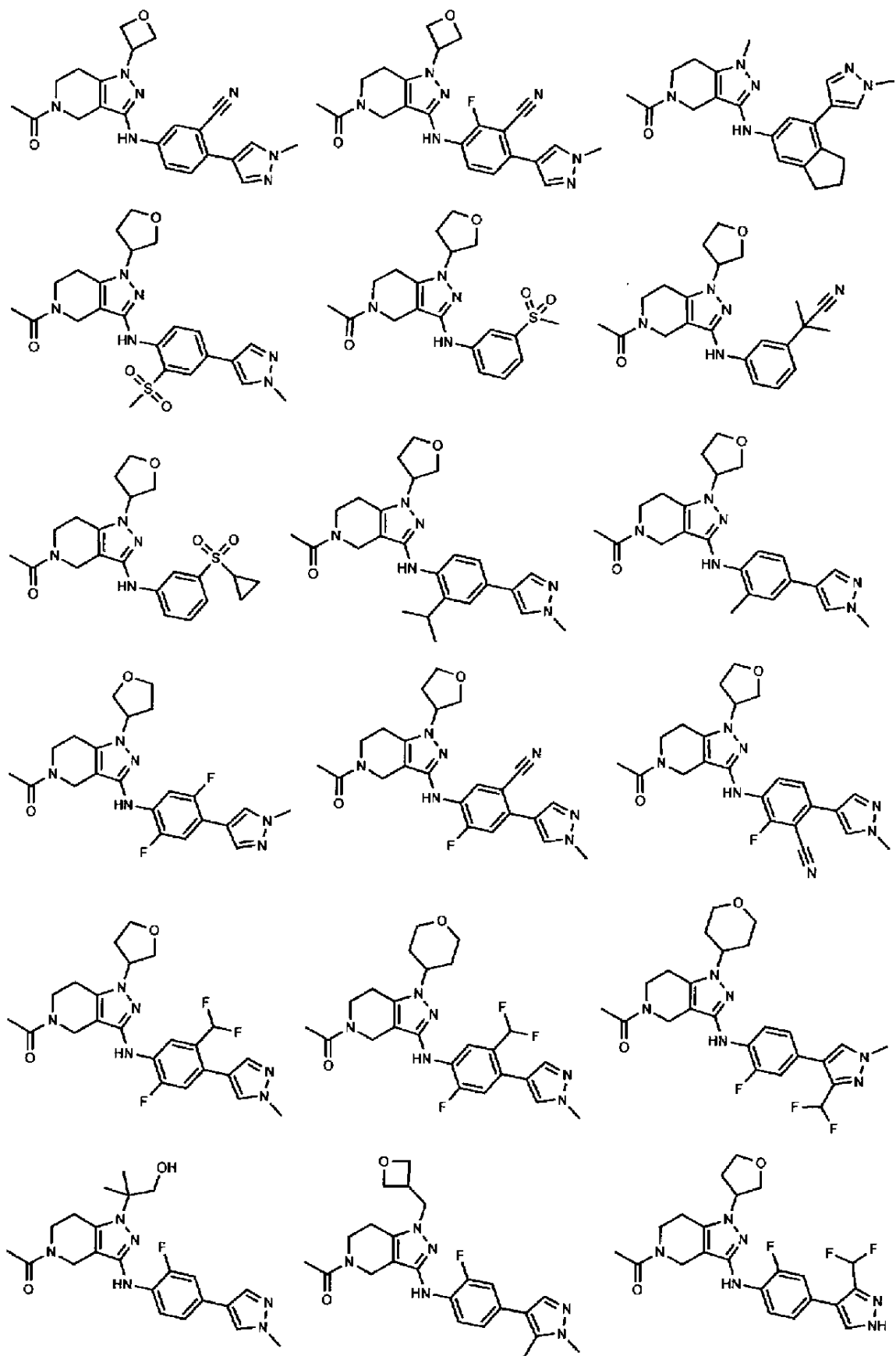


40

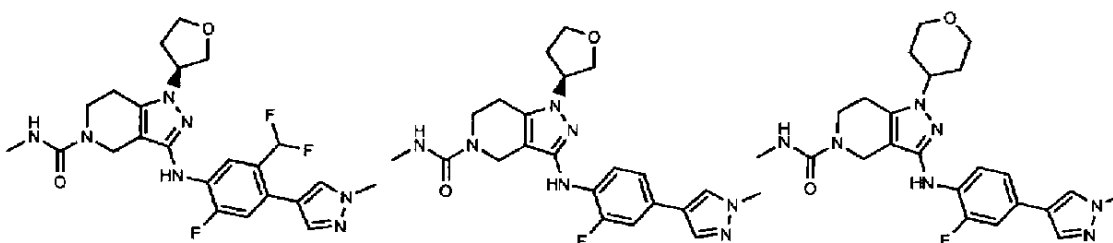
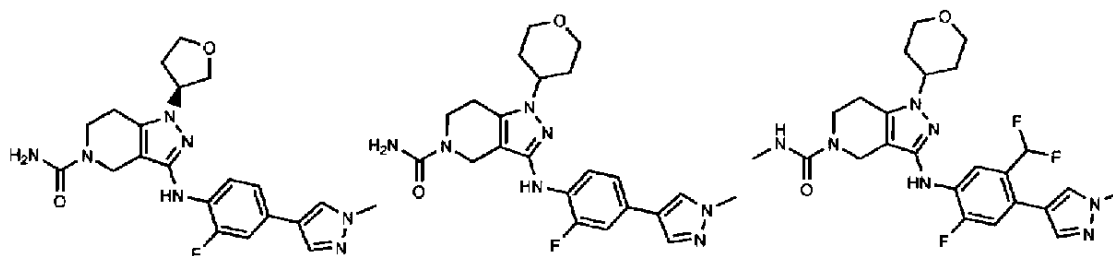
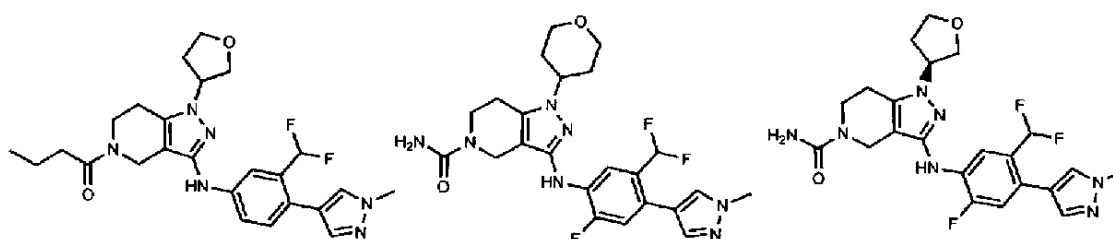
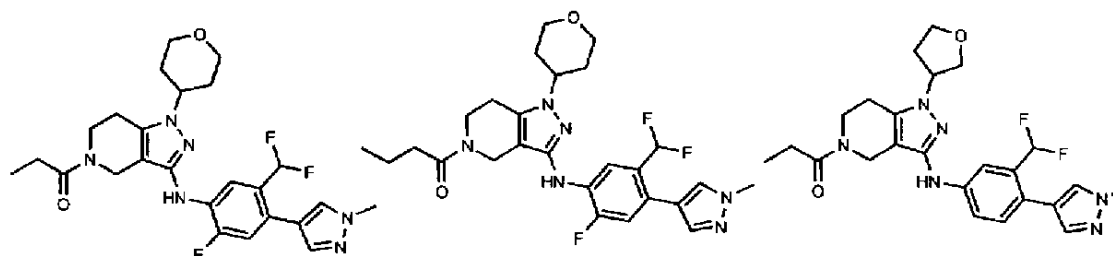
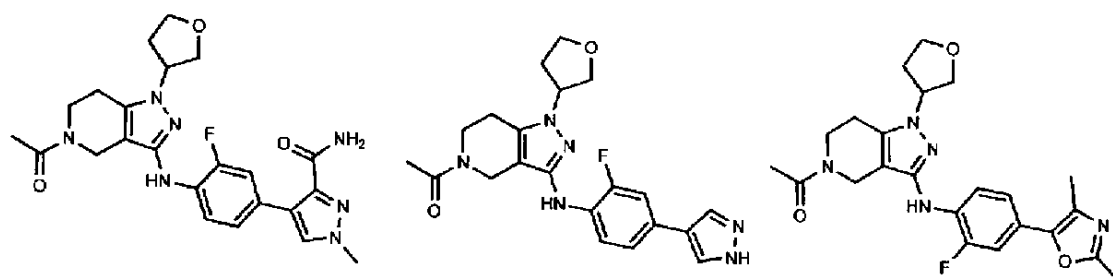


50

【化 8 3 4 - 1 3】



【化 8 3 4 - 1 4】



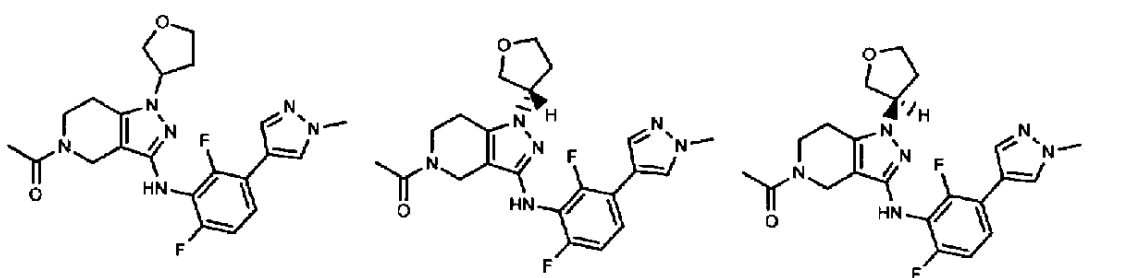
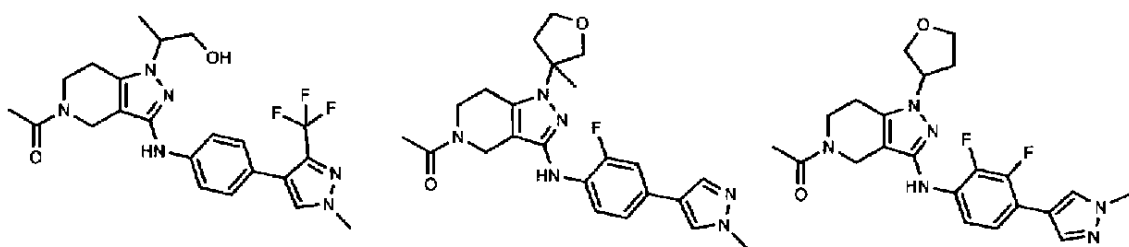
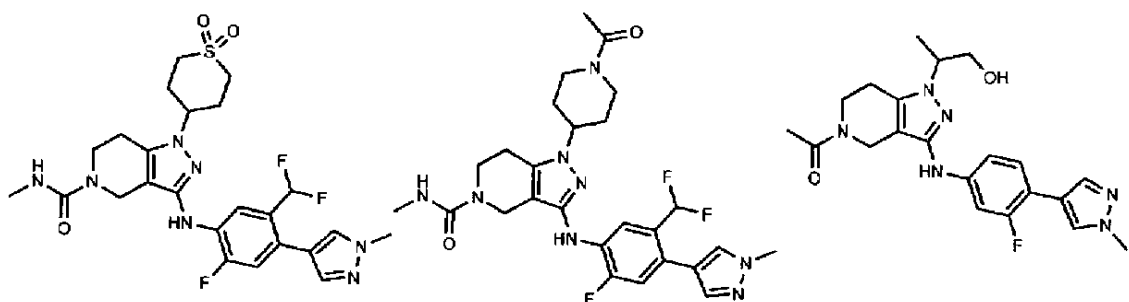
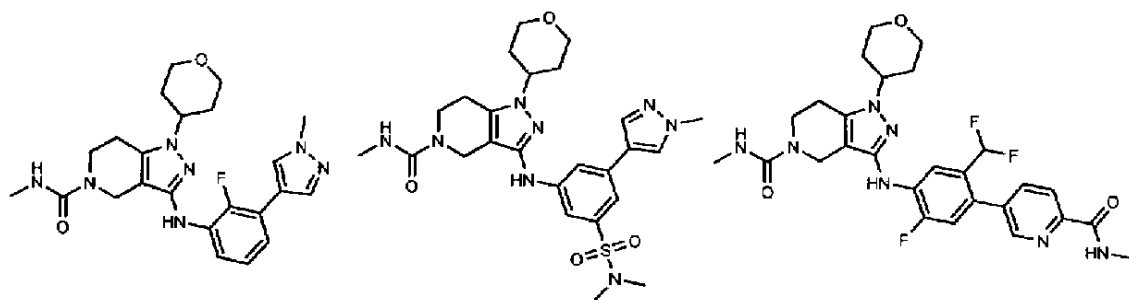
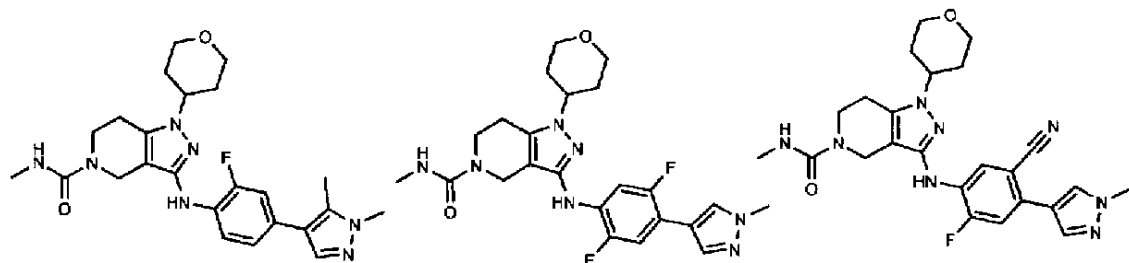
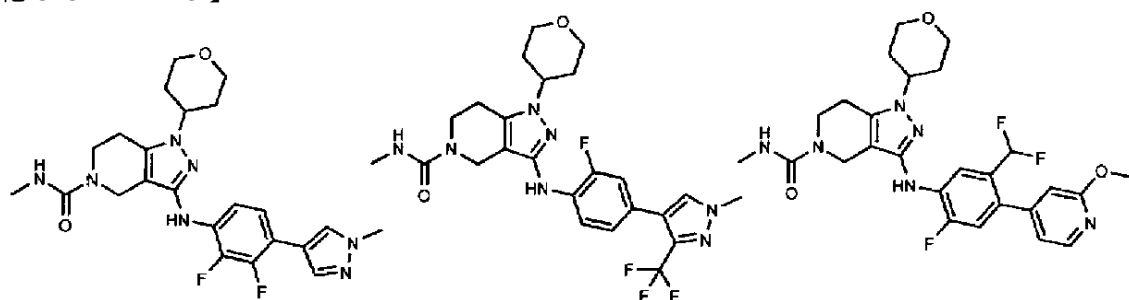
10

20

30

40

【化 8 3 4 - 1 5】



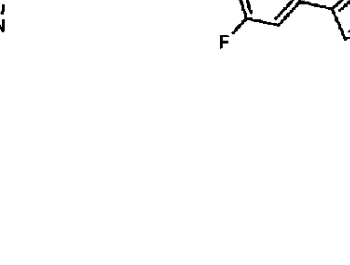
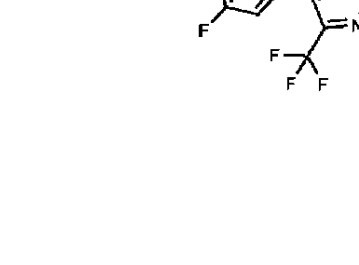
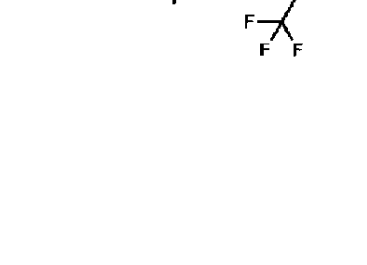
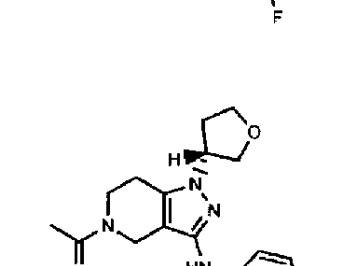
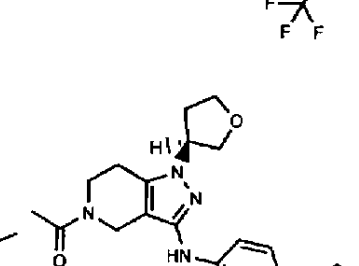
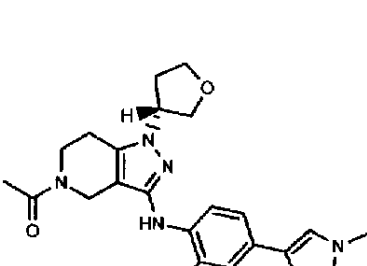
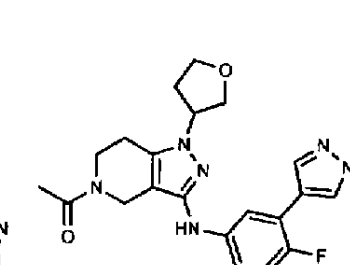
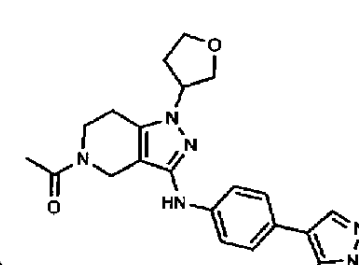
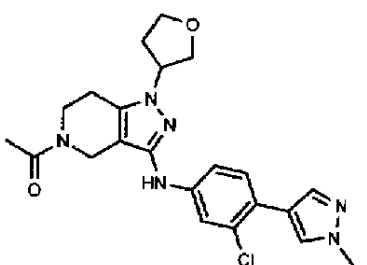
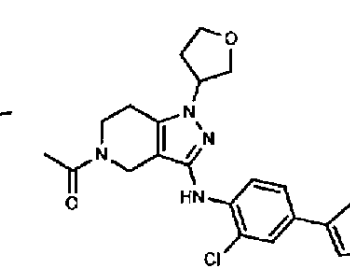
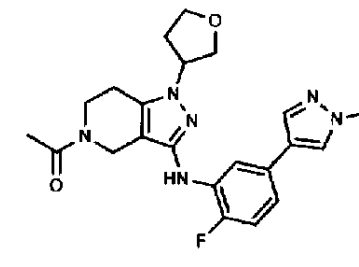
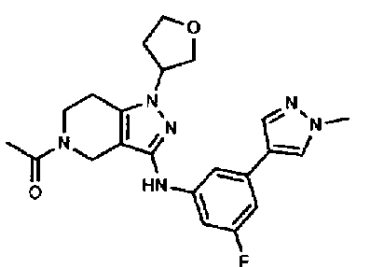
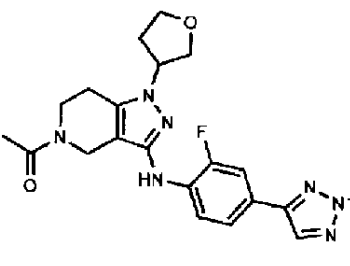
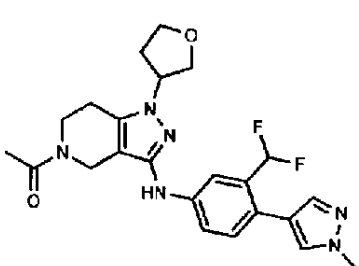
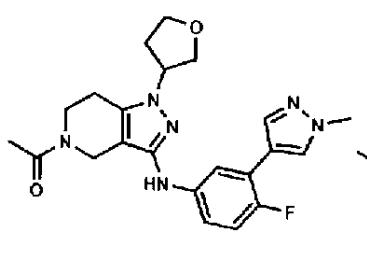
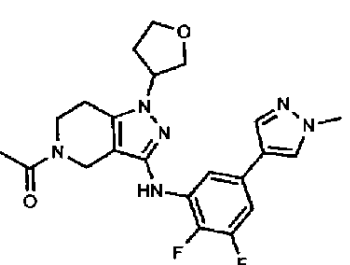
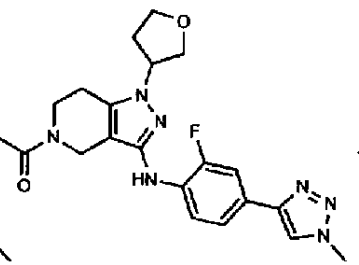
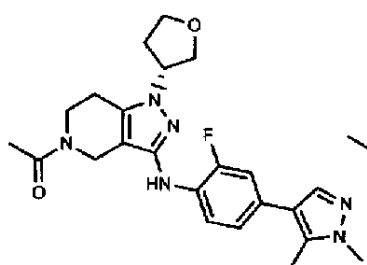
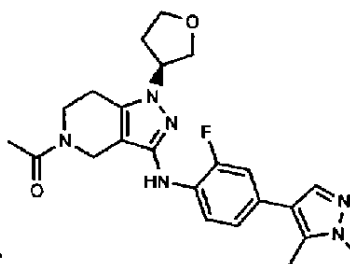
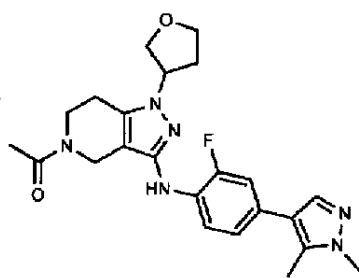
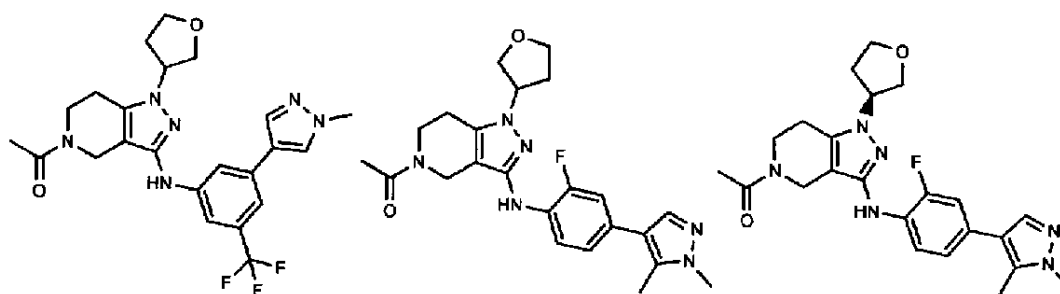
10

20

30

40

【化 8 3 4 - 1 6】



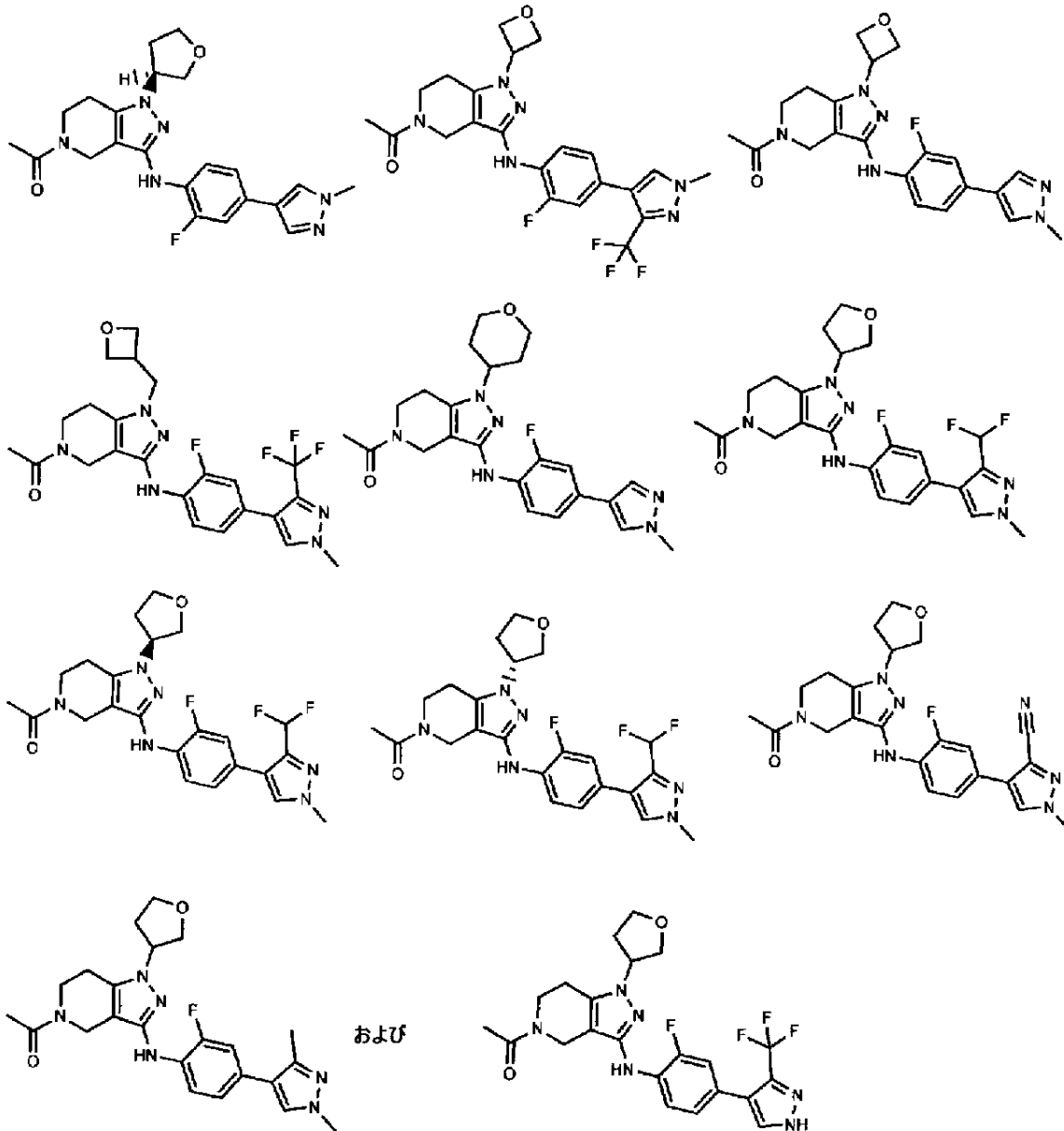
10

20

30

40

【化 8 3 4 - 1 7】

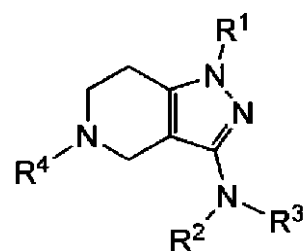


からなる群から選択される、化合物またはその塩。

【請求項 6 1】

前記化合物が、式 (I)：

【化 8 2 0】



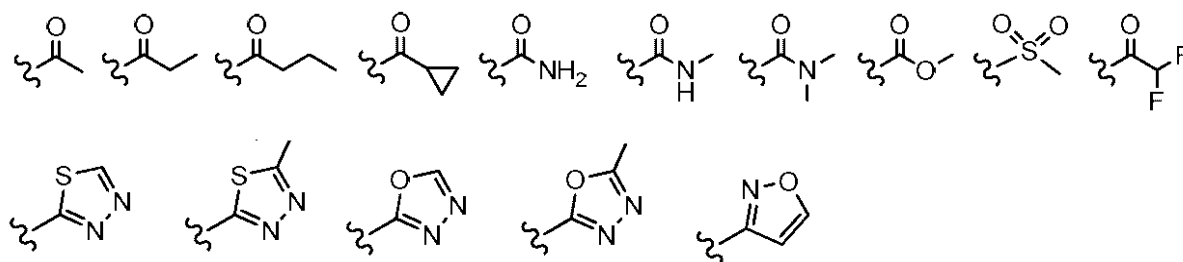
(I)

の化合物である、請求項 1 に記載の化合物またはその塩であって、式中、

R^1 は、メチルまたは 4～6 員複素環であり、ここで、 R^1 のメチルおよび 4～6 員複素環の各々は、1 つまたは複数の基 R^b で任意に置換され；

R^2 および R^3 は、それらが結合する窒素とともに、1 つまたは複数の基 R^e で任意に置換された 3～12 員複素環を形成し；

R⁴ は、以下：
【化 6 1 - 1】



10

からなる群から選択され、

式 (I) の R^b の各々は、オキソ、C₁ - 6 アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、-F、-CN、-O-R^c、-C(O)-R^c、および-S(O)₂-R^c から独立して選択され、ここで、任意の C₁ - 6 アルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、ハロおよび-CNから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換され；そして

式 (I) の R^c の各々は、水素、C₁ - 6 アルキルおよびカルボシクリルから独立して選択され、ここで、任意の C₁ - 6 アルキルおよびカルボシクリルは、ハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換され；

式 (I) の R^e の各々は、オキソ、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-F、-Cl、-CN、-O-R^f、-C(O)-O-R^f および-S(O)₂-R^f から独立して選択され、ここで、任意の C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、オキソ、ハロ、-N(R^f)₂、-CN、-C(O)-N(R^f)₂、-O-R^f、-S(O)₂-R^f、炭素環、ならびにハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換された C₁ - 6 アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換され；そして

20

式 (I) の R^f の各々は、水素および C₁ - 6 アルキルから独立して選択され、ここで、任意の C₁ - 6 アルキルは、ハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意に置換されている、

30

化合物またはその塩。

【請求項 6 2】

R¹ が、メチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルであり、ここで、R¹ のメチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルの各々は、1 つまたは複数の基 R^b で任意に置換される、請求項 6 1 に記載の化合物。

【請求項 6 3】

R¹ が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルであり、そして R^b の各々が、メチル、アセチル およびオキソから独立して選択される、請求項 6 1 に記載の化合物。

40

【請求項 6 4】

R¹ が、

【化 8 2 2】



である、請求項 6 1 に記載の化合物。

【請求項 6 5】

50

R^2 および R^3 が、それらが結合する窒素とともに、1つまたは複数の基 R^e で任意に置換された9または10員二環式複素環を形成する、請求項61～64のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項66】

R^2 および R^3 が、それらが結合する窒素とともに、1つまたは複数の基 R^e で任意に置換された9または10員二環式複素環を形成し；そしてここで、該9または10員二環式複素環は、少なくとも1つの芳香環を含む、請求項61～64のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項67】

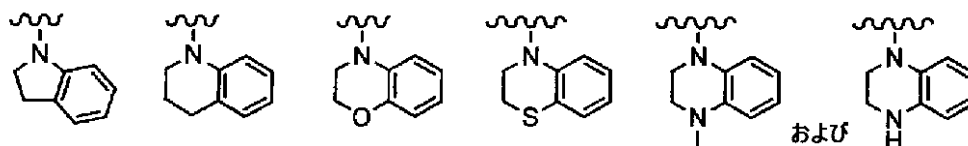
前記少なくとも1つの芳香環が、ベンゾ環である、請求項66に記載の化合物。

10

【請求項68】

一体となった $-NR^2R^3$ が、

【化823】



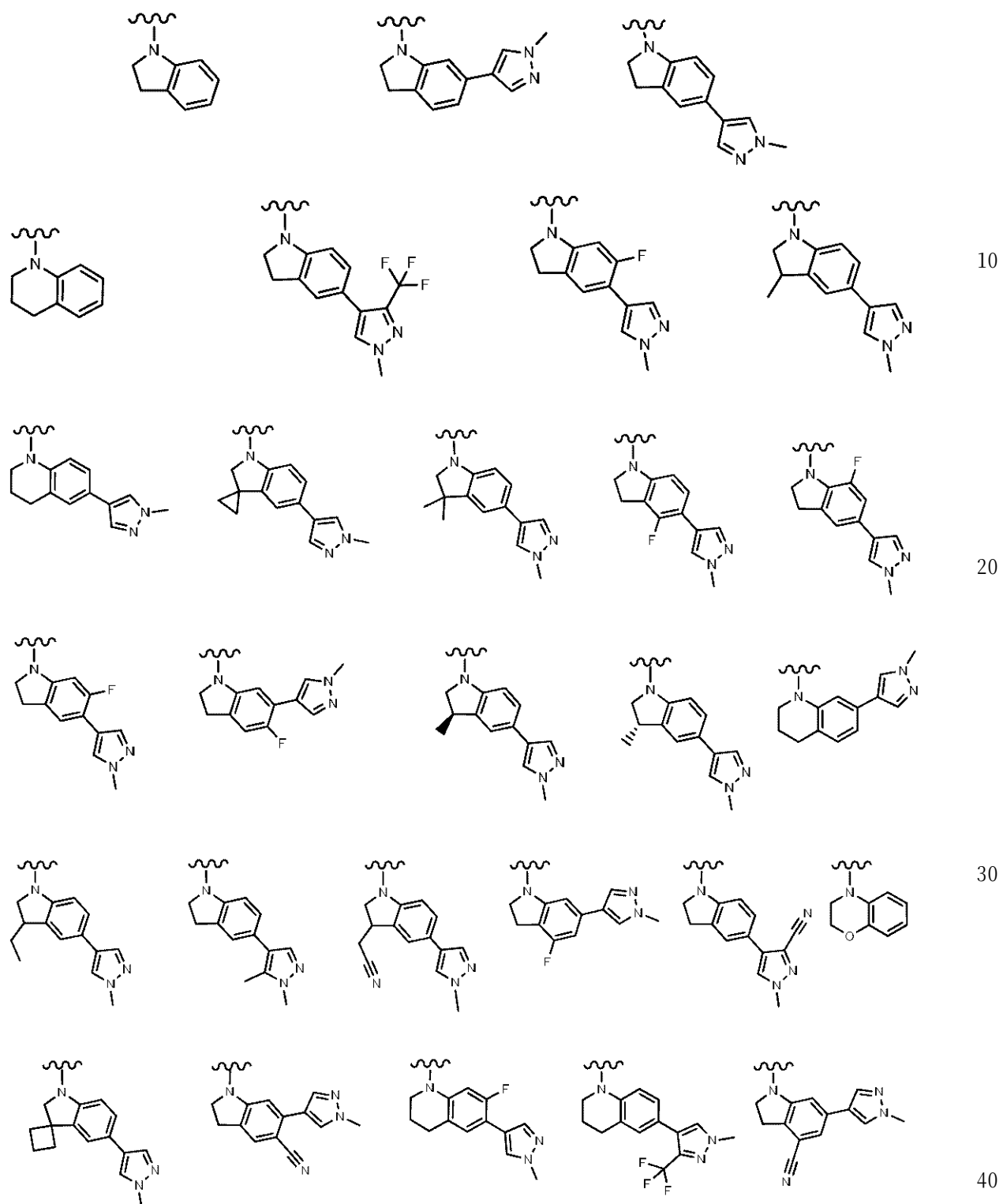
からなる群から選択され；そしてここで、 $-NR^2R^3$ の各々は、1つまたは複数の基 R^e で任意に置換される、請求項66～67のいずれか1項に記載の化合物。

20

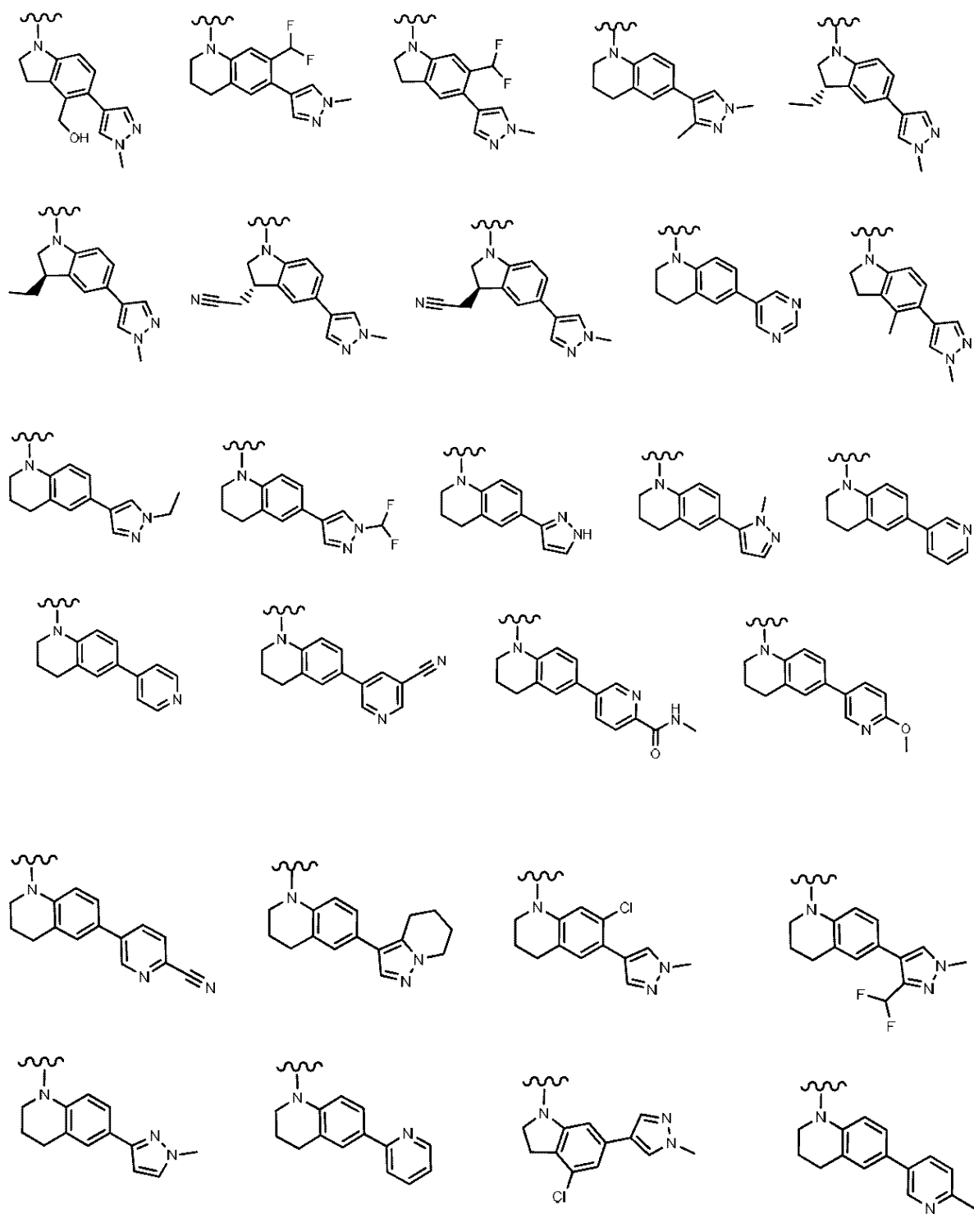
【請求項69】

一体となった $-NR^2R^3$ が、

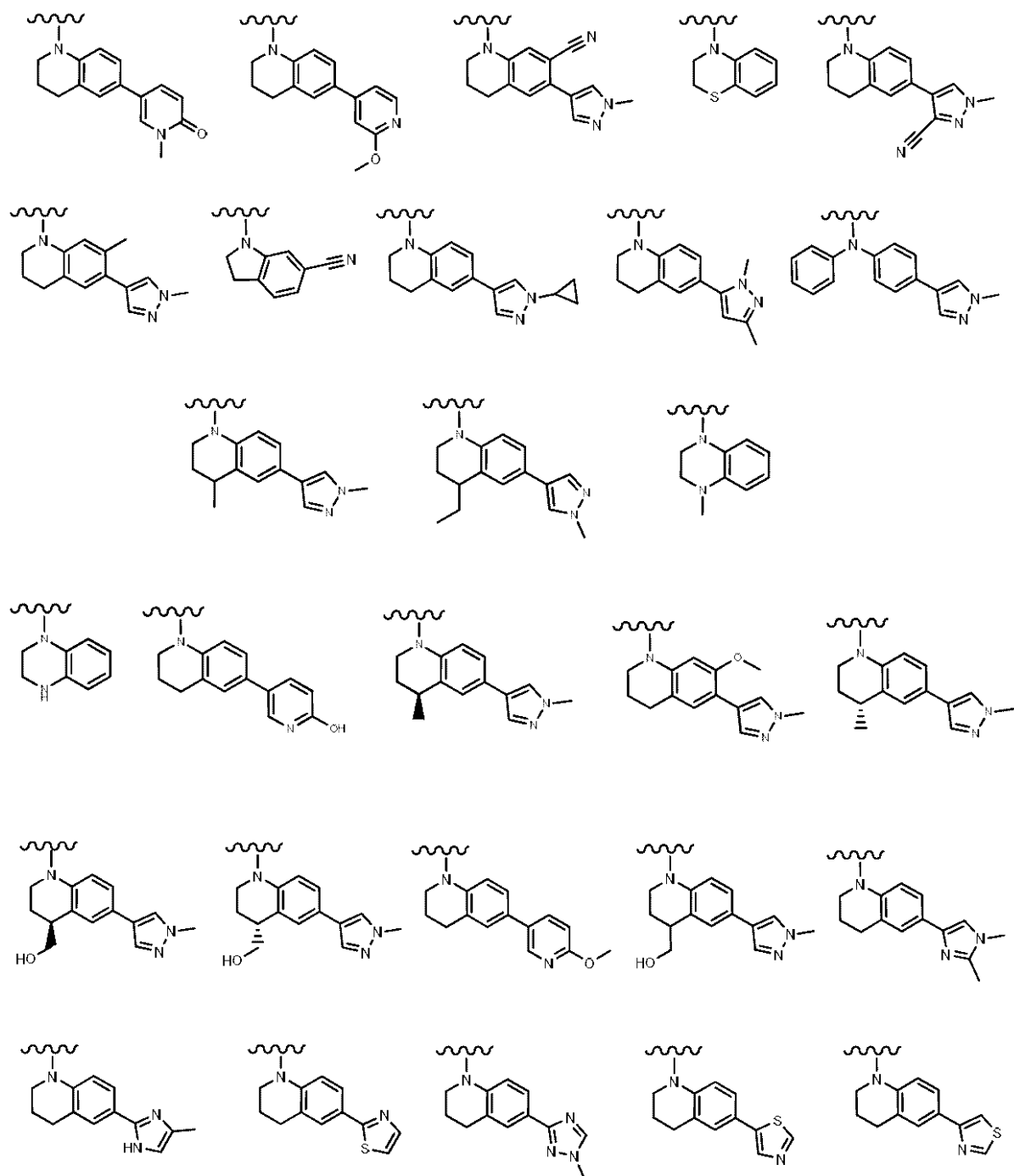
【化 6 9 - 1】



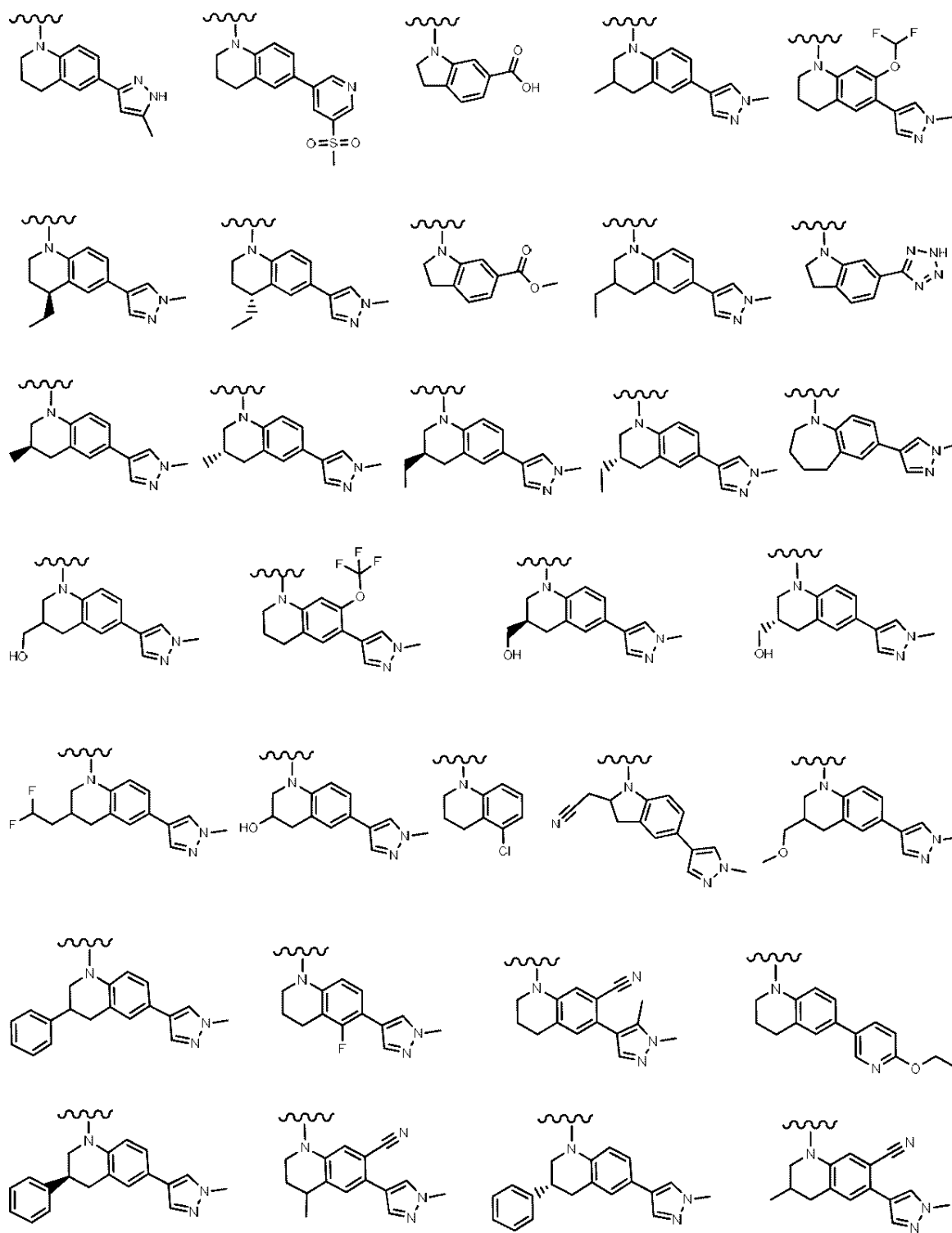
【化 6 9 - 2】



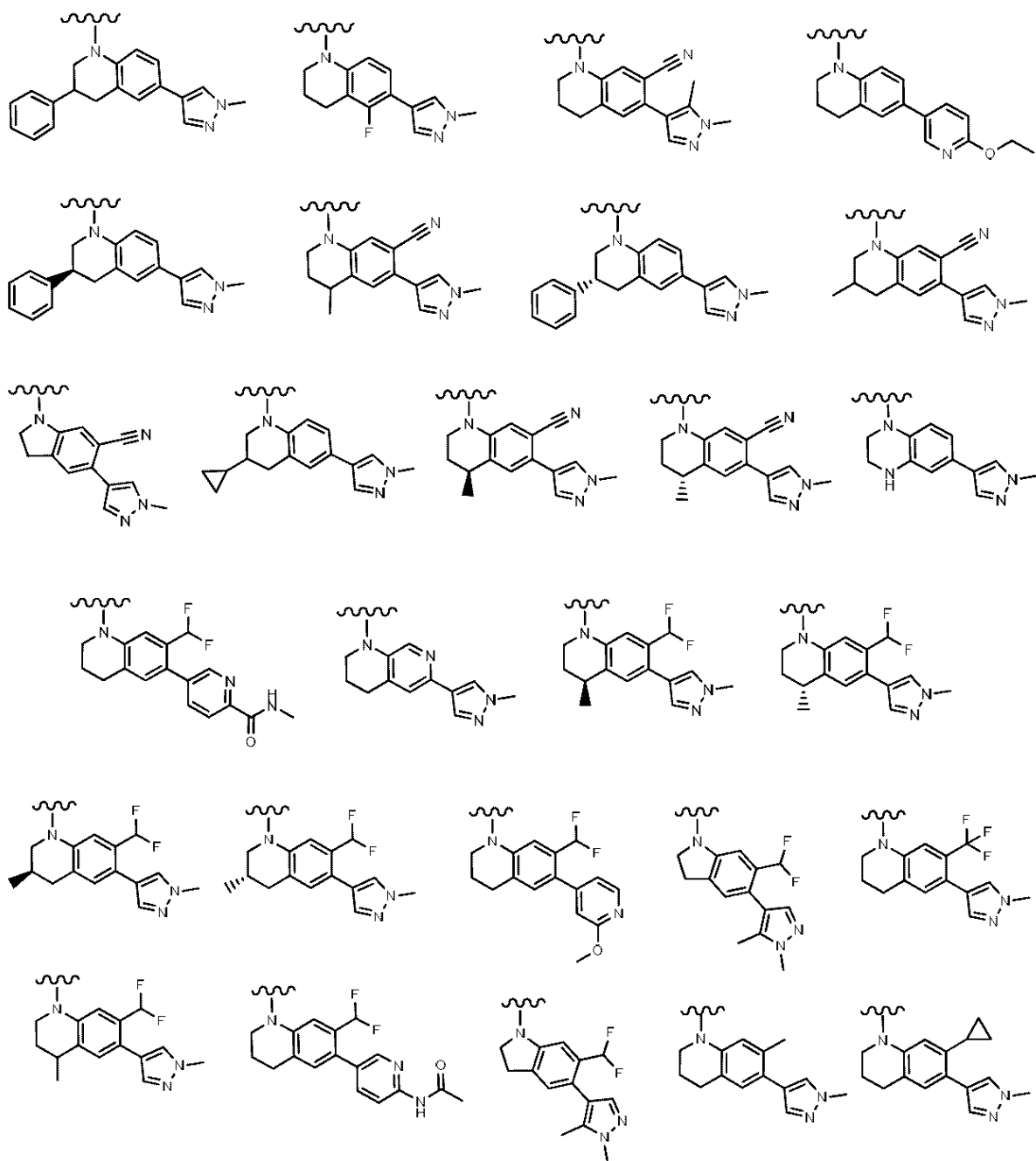
【化 6 9 - 3】



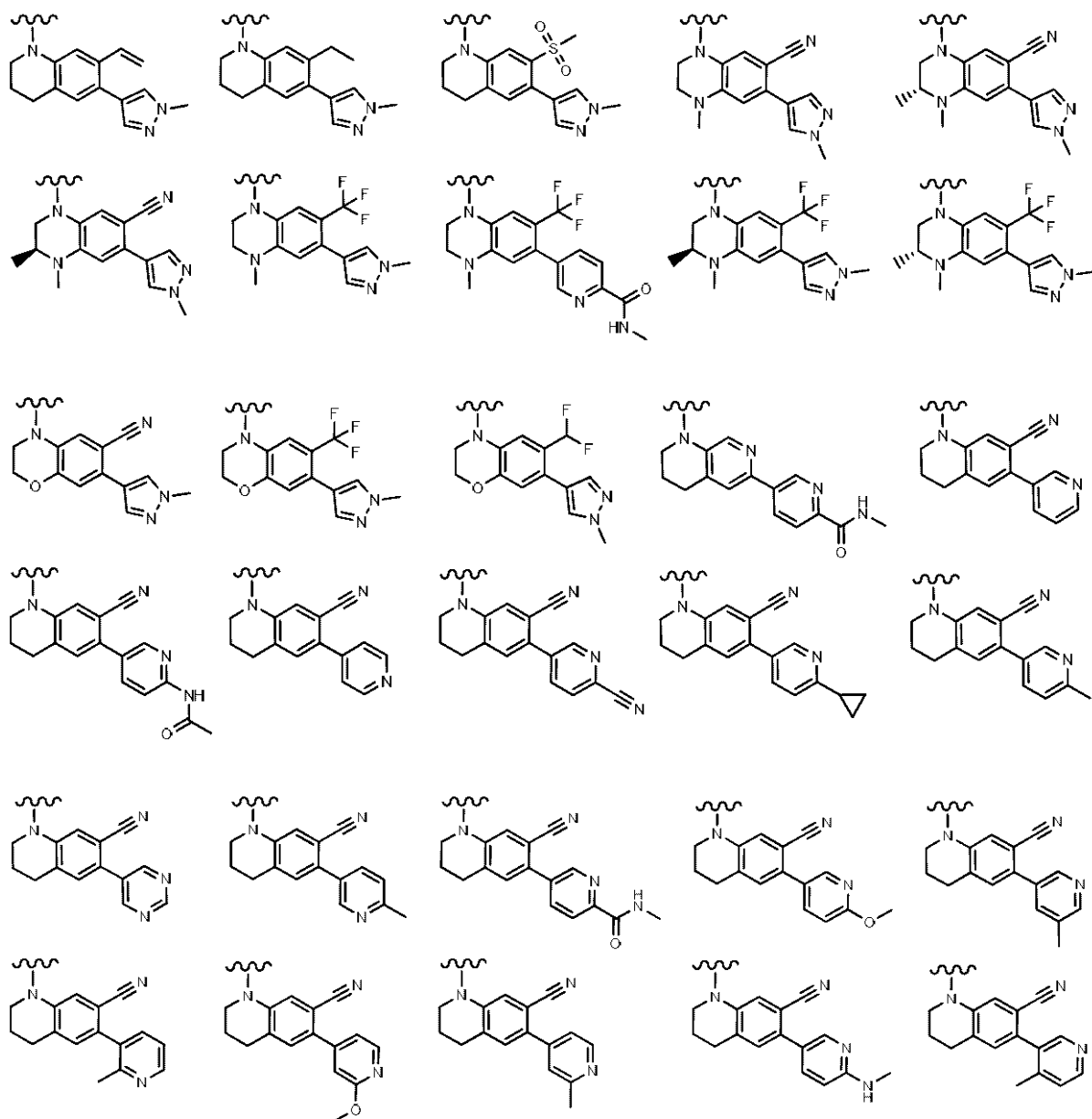
【化 6 9 - 4】



【化 6 9 - 5】



【化 6 9 - 6】

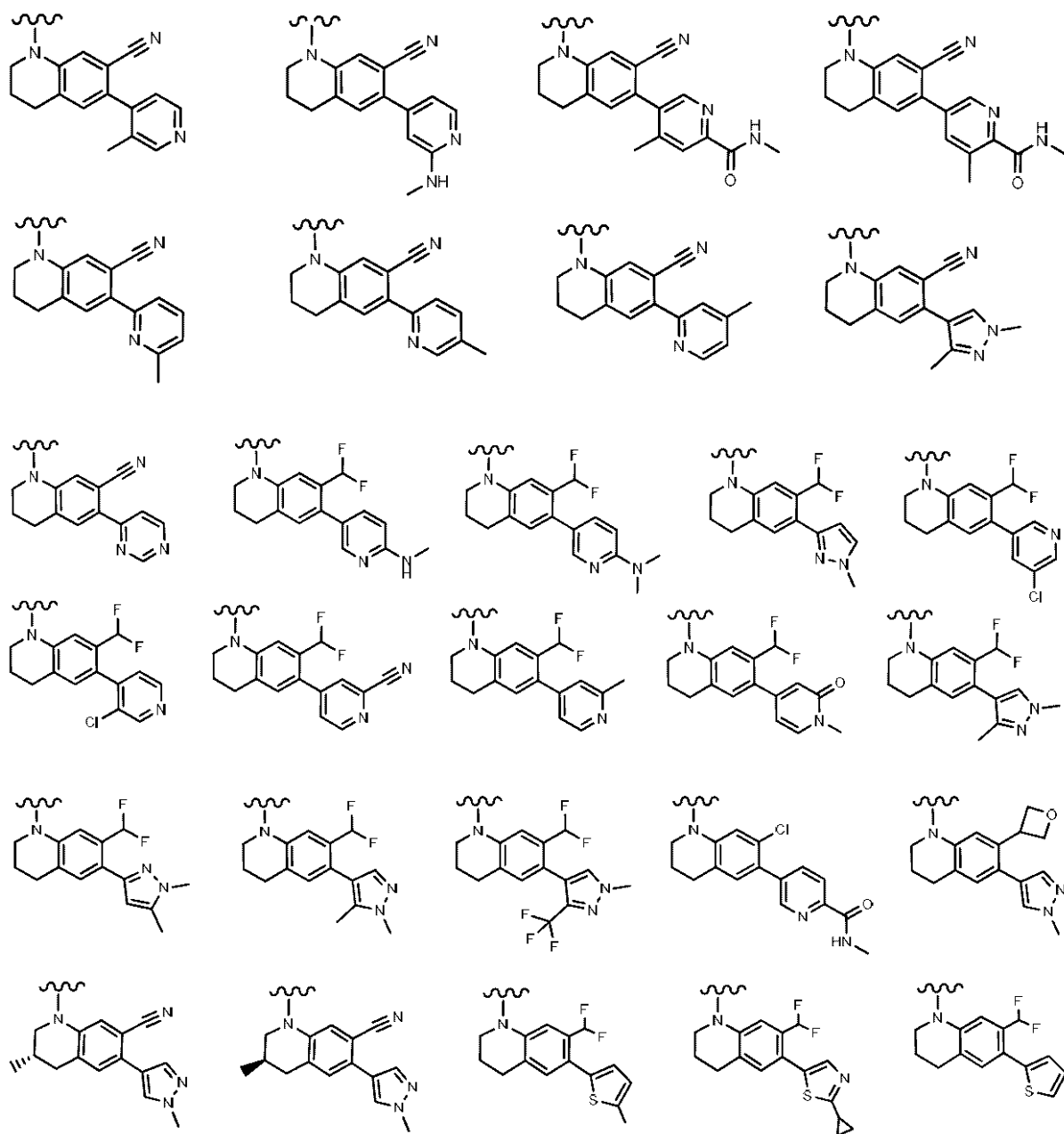


10

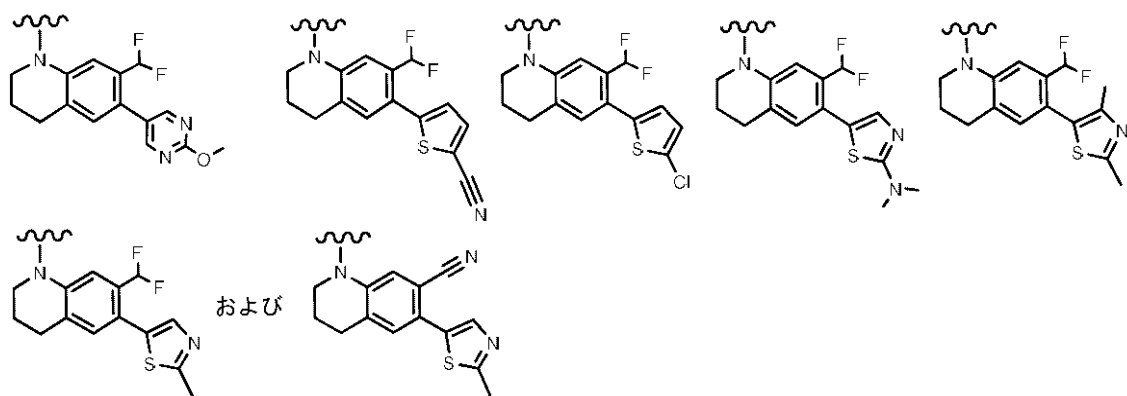
20

30

【化 6 9 - 7】



【化 6 9 - 8】

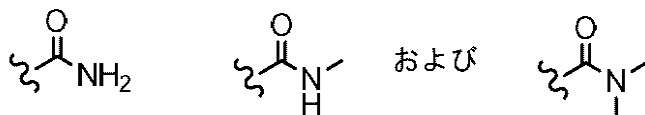


からなる群から選択される、請求項 6 1 ~ 6 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7 0】

R⁴ が、

【化 7 0】



からなる群から選択される、請求項 6 1～6 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7 1】

3- [7- (ジフルオロメトキシ) - 6- (1-メチルピラゾール-4-イル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-キノリン-1-イル] - N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボキサミド、

3- [7-シアノ-6- (1-メチルピラゾール-4-イル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-キノリン-1-イル] - N-メチル-1- [(3 S) -テトラヒドロフラン-3-イル] - 6, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボキサミド、

3- [7-シアノ-6- (1-メチルピラゾール-4-イル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-キノリン-1-イル] - N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボキサミド、

3- [6- (1, 5-ジメチルピラゾール-4-イル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-キノリン-1-イル] - N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボキサミド、

3- [7- (ジフルオロメチル) - 6- (1-メチルピラゾール-4-イル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-キノリン-1-イル] - N-メチル-1- [(3 S) -テトラヒドロフラン-3-イル] - 6, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボキサミド、および

3- [7- (ジフルオロメチル) - 6- (1-メチルピラゾール-4-イル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-キノリン-1-イル] - N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボキサミドからなる群から選択される化合物、またはその塩。

【請求項 7 2】

請求項 1～7 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、および薬学的に許容され得るアジュバント、担体またはビヒクルを含む、組成物。

【請求項 7 3】

さらなる治療剤と組み合わせた、請求項 7 2 に記載の組成物。

【請求項 7 4】

前記さらなる治療剤が、化学療法剤である、請求項 7 3 に記載の組成物。

【請求項 7 5】

動物における C B P および／または E P 3 0 0 媒介障害を処置するための、請求項 1～7 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、組成物。

【請求項 7 6】

前記障害が、がん、炎症性障害または自己免疫疾患である、請求項 7 5 に記載の組成物。

【請求項 7 7】

前記がんが、聴神経腫、急性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄球性白血病、急性 T 細胞白血病、基底細胞癌、胆管癌、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、慢性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄球性白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、増殖異常性変化、胎児性癌、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、胚細胞精巣がん、神経膠腫、膠芽腫、神経膠

肉腫、重鎖病、頭頸部がん、血管芽細胞腫、ヘパトーマ、肝細胞がん、ホルモン非感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫、T細胞またはB細胞起源のリンパ系悪性疾患、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽細胞腫、NUTミッドラインカルシノーマ(NMC)、非小細胞肺がん、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭腺癌、乳頭状癌、松果体腫、真性赤血球増加症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌、セミノーマ、皮膚がん、小細胞性肺癌、固形腫瘍(癌腫および肉腫)、小細胞肺がん、胃がん、扁平上皮癌、滑膜腫、汗腺癌、甲状腺がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮がんおよびウィルムス腫瘍から選択される、請求項76に記載の組成物。

10

【請求項78】

前記がんが、肺がん、乳がん、膵臓がん、結腸直腸がんおよび黒色腫から選択される、請求項76に記載の組成物。

【請求項79】

前記炎症性障害または前記自己免疫疾患が、アジソン病、急性痛風、強直性脊椎炎、喘息、アテローム性動脈硬化症、ベーチェット病、水疱性皮膚疾患、慢性閉塞性肺疾患、クローン病、皮膚炎、湿疹、巨細胞動脈炎、線維症、糸球体腎炎、肝血管閉塞、肝炎、下垂体炎、免疫不全症候群、炎症性腸疾患、川崎病、ループス腎炎、多発性硬化症、心筋炎、筋炎、腎炎、移植臓器拒絶、骨関節炎、膵臓炎、心包炎、結節性多発性動脈炎、肺臓炎、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強膜炎、硬化性胆管炎、敗血症、全身性エリテマトーデス、高安動脈炎、中毒性ショック、甲状腺炎、I型糖尿病、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、白斑、脈管炎およびウェグナー肉芽腫症から選択される、請求項76に記載の組成物。

20

【請求項80】

医薬療法で用いるための、請求項1～71のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物。

【請求項81】

CBPおよび／またはEP300媒介障害の予防的処置または治療的処置のための、請求項1～71のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物。

30

【請求項82】

動物におけるCBPおよび／またはEP300媒介障害の処置のための医薬を調製するための、請求項1～71のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

【請求項83】

動物における細胞毒性剤を含むがん処置の有効性を増大させるための、有効量の請求項1～71のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、組成物。

【請求項84】

前記細胞毒性剤と前記動物に共投与されることを特徴とする、請求項83に記載の組成物。

40

【請求項85】

動物におけるがん治療に対する応答の持続時間を延長させるための組成物であって、請求項1～71のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含み、該組成物は、該がん治療を受けている動物に投与され、該組成物を投与したときの該がん治療に対する応答の持続時間は、該組成物の投与の非存在下における該がん治療に対する応答の持続時間を超えて延長されることを特徴とする、組成物。

【請求項86】

個体におけるがんを処置するための組成物であって、請求項1～71のいずれか1項に

50

記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含み、該組成物は、細胞毒性剤と該個体に共投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 87】

前記細胞毒性剤が、抗微小管剤、白金配位錯体、アルキル化剤、抗生物質製剤、トポイソメラーゼ I インヒビター、代謝拮抗物質、トポイソメラーゼ I インヒビター、ホルモンおよびホルモンアナログ、シグナル伝達経路インヒビター、非受容体チロシンキナーゼ血管形成インヒビター、免疫治療剤、アポトーシス促進剤、LDH-A のインヒビター、脂肪酸生合成のインヒビター、細胞周期シグナル伝達インヒビター、HDAC インヒビター、プロテアソームインヒビターおよびがん代謝のインヒビターから選択される、請求項 86 に記載の組成物。

10

【請求項 88】

前記細胞毒性剤が、タキサンである、請求項 86 に記載の組成物。

【請求項 89】

前記タキサンが、パクリタキセルまたはドセタキセルである、請求項 88 に記載の組成物。

【請求項 90】

前記細胞毒性剤が、白金製剤である、請求項 86 に記載の組成物。

【請求項 91】

前記細胞毒性剤が、EGFR のアンタゴニストである、請求項 86 に記載の組成物。

【請求項 92】

前記 EGFR のアンタゴニストが、N- (3-エチニルフェニル) -6, 7-ビス (2-メトキシエトキシ) キナゾリン-4-アミンまたはその薬学的に許容され得る塩である、請求項 91 に記載の組成物。

20

【請求項 93】

前記細胞毒性剤が、RAF インヒビターである、請求項 86 に記載の組成物。

【請求項 94】

前記 RAF インヒビターが、BRAF インヒビターまたは CRAF インヒビターである、請求項 93 に記載の組成物。

【請求項 95】

前記 RAF インヒビターが、ベムラフェニブである、請求項 93 に記載の組成物。

30

【請求項 96】

前記細胞毒性剤が、PI3K インヒビターである、請求項 86 に記載の組成物。

【請求項 97】

動物における CBP および／または EP300 媒介障害を処置するための、CBP および／もしくは EP300 インヒビターを含む、組成物であって、ここで、該 CBP および／もしくは EP300 インヒビターが、請求項 2～39 および 61～71 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である、組成物。

【請求項 98】

動物における CBP および／または EP300 媒介障害を処置するための、CBP および／もしくは EP300 インヒビターを含む、組成物であって、ここで、該 CBP および／もしくは EP300 インヒビターが、請求項 40～60 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である、組成物。

40

【請求項 99】

前記 CBP および／または EP300 媒介障害が、線維性疾患である、請求項 97 または 98 に記載の組成物。

【請求項 100】

前記線維性疾患が、肺線維症、珪肺症、嚢胞性線維症、腎線維症、肝線維症、肝硬変、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変、心内膜心筋線維症、縦隔線維症、骨髄線維症、後腹膜線維症、進行性塊状線維症、腎性全身性線維症、クローン病、ケロイド、心筋梗塞、全身性硬化症および関節線維症からなる群から選択される、請求項 99 に記載の組成

50

物。

【請求項 101】

前記 C B P および／または E P 300 媒介障害が、線維性肺疾患である、請求項 97 または 98 に記載の組成物。

【請求項 102】

前記線維性肺疾患が、特発性肺線維症、線維性間質性肺疾患、間質性肺炎、非特異的間質性肺炎の線維性異型、嚢胞性線維症、肺線維症、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）および肺動脈高血圧症からなる群から選択される、請求項 101 に記載の組成物。

【請求項 103】

前記線維性肺疾患が、特発性肺線維症である、請求項 102 に記載の組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2014年11月27日に出願された第 P C T / C N 2014 / 092380 号および2015年10月27日に出願された第 P C T / C N 2015 / 092965 号の利益および優先権を主張する。これらは両方とも、その全体が参照により本明細書に援用される。

【0002】

発明の技術分野

20

本発明は、C B P / E P 300 のインヒビターとして有用な化合物およびかかるインヒビターを使用したがんの処置方法に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

クロマチンは、染色体を構成する D N A とタンパク質の複雑な組み合わせである。クロマチンは真核細胞の核内に見出され、ヘテロクロマチン形態（凝集型）とユークロマチン（弛緩型）形態に分類される。クロマチンの主な成分は D N A およびタンパク質である。ヒストンは、クロマチンの主なタンパク質成分であり、D N A が巻き付くスプールとして作用する。クロマチンの機能は、細胞内で適合するように D N A をより小さな体積にパッケージングし、D N A を強化して有糸分裂および減数分裂を可能にし、発現および D N A 複製の調節機構としての機能を果たすことである。クロマチン構造は、ヒストンタンパク質（特に、ヒストン H 3 および H 4、最も一般的にはコアヌクレオソーム構造を超えて伸長する「ヒストンテール」内）に対する一連の翻訳後修飾によって調節される。ヒストンテールは、タンパク質間相互作用を受けない傾向があり、最も翻訳後修飾を受ける傾向のあるヒストン部分でもある。これらの修飾には、アセチル化、メチル化、リン酸化、ユビキチン化、および S U M O 化が含まれる。これらのエピジェネティックマークは、ヒストンテール内の特異的残基上にタグを配置する特異的酵素によって書き込まれ、かつ消去され、それにより、エピジェネティック暗号を形成し、次いで、細胞によってクロマチン構造が遺伝子特異的に制御され、それにより転写されるように解釈される。

30

40

【0004】

全てのタンパク質クラスのうち、ヒストンは、翻訳後修飾に対する感受性が最も高い。ヒストン修飾は、特異的刺激に応答して付加または除去することができるので動的な修飾であり、この修飾は、クロマチンの構造を変化させ、遺伝子転写を変化させる。別の酵素クラス（すなわち、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ（H A T）およびヒストンデアセチラーゼ（H D A C）は、特定のヒストンリジン残基をアセチル化または脱アセチル化する（S t r u h l K. , G e n e s D e v. , 1989, 12, 5, 599-606）。

【0005】

ブロモドメインは、およそ110アミノ酸長であり、多数のクロマチン関連タンパク質

50

中に見出され、およそ70種のヒトタンパク質中で同定されており、しばしば、他のタンパク質モチーフに隣接する（Jeanmougin F. ら、Trends Biochem. Sci. , 1997, 22, 5, 151-153; および Tamkun J. W. ら、Cell, 1992, 7, 3, 561-572）。プロモドメインと修飾ヒストンとの間の相互作用は、クロマチン構造の変化および遺伝子制御の根底にある重要な機構であり得る。プロモドメイン含有タンパク質は、疾患過程（がん、炎症、およびウイルス複製が含まれる）に関与している。例えば、Prinjha ら、Trends Pharm. Sci. , 33 (3) : 146-153 (2012) および Muller ら、Expert Rev. , 13 (29) : 1-20 (September 2011) を参照のこと。

10

【0006】

細胞型に応じて特異性を付与し、組織が適切に機能するためには、その環境に密接に影響を受ける異なる転写プログラムを厳格に調節する必要がある。この転写ホメオスタシスの変化は、多数の疾患状態（最も注目すべきはがん、免疫性炎症、神経学的障害、および代謝性疾患）に直接関連する。プロモドメインは、特徴的な疾患関連転写経路を調節する働きをする重要なクロマチン修飾複合体内に存在する。このことは、プロモドメイン含有タンパク質の変異ががんならびに免疫機能障害および神経機能障害に関連するという観察から明らかである。それ故、特定のファミリーにわたってプロモドメインを選択的に阻害すること（CBP/EP300のプロモドメインの選択的阻害など）により、ヒト機能障害における新規の治療剤としての様々な機会が生まれる。

20

【0007】

がん、免疫障害、および他のCBP/EP300プロモドメイン関連疾患の処置が必要である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Struhl K. , Genes Dev. , 1989, 12, 5, 599-606

【非特許文献2】Jeanmougin F. ら、Trends Biochem. Sci. , 1997, 22, 5, 151-153

30

【非特許文献3】Tamkun J. W. ら、Cell, 1992, 7, 3, 561-572

【非特許文献4】Prinjha ら、Trends Pharm. Sci. , 33 (3) : 146-153 (2012)

【非特許文献5】Muller ら、Expert Rev. , 13 (29) : 1-20 (September 2011)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0009】

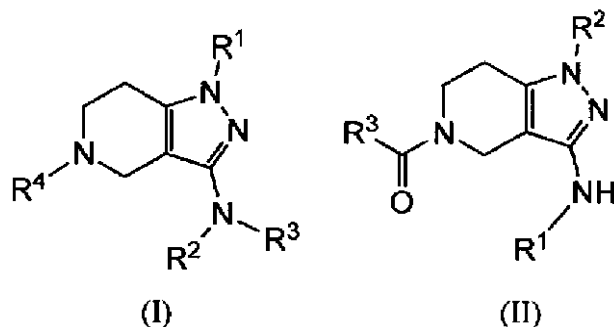
発明の要旨

40

式(I)または式(II)の化合物

1つの態様は、式(I)もしくは式(II)：

【化 1】



10

の化合物またはその塩

(式中、

式 (I) の R^1 は、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、3～12 員炭素環および 3～12 員複素環であり、ここで、 R^1 の C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、3～12 員炭素環および 3～12 員複素環の各々は、1 つまたは複数の基 R^b で任意選択的に置換され；

式 (I) の R^2 は、 C_6-C_{20} アリール、 C_1-C_{20} ヘテロアリール、 $-(C_6-C_{20}$ アリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール)、 $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) $-(C_6-C_{20}$ アリール) および $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) から選択され、ここで、 C_6-C_{20} アリール、 C_1-C_{20} ヘテロアリール、 $-(C_6-C_{20}$ アリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) および $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) の各々は、独立して、 R^c 、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-S(O)-N(R^a)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^a)_2$ 、 $-O-R^a$ 、 $-S-R^a$ 、 $-O-C(O)-R^a$ 、 $-O-C(O)-O-R^a$ 、 $-C(O)-R^a$ 、 $-C(O)-O-R^a$ 、 $-S(O)-R^a$ 、 $-S(O)_2-R^a$ 、 $-O-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-C(O)-OR^a$ 、 $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-C(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-N(R^a)_2$ および $-N(R^a)-S(O)_2-N(R^a)_2$ から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され；

20

30

式 (I) の R^3 は、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、3～12 員炭素環および 3～12 員複素環であり、ここで、 R^3 の C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、3～12 員炭素環および 3～12 員複素環の各々は、1 つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換されるか；または

式 (I) の R^2 および R^3 は、それらが結合する窒素とともに、1 つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換された 3～12 員複素環を形成し；

式 (I) の R^4 は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、3～5 員炭素環、3～5 員複素環、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ または $-S(O)_2-R^h$ であり、ここで、任意の C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、3～5 員炭素環および 3～5 員複素環は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、3～5 員炭素環、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-O-C(O)-O-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-O-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-OR^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^a$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-N(R^h)_2$ および $-N(R^h)-S(O)_2-N(R^h)_2$ から独立して選択される 1 つ

40

50

または複数の置換基で任意選択的に置換され；

式 (I) の R^a の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または2つの R^a は、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

10

式 (I) の R^b の各々は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-O-C(O)-O-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-O-R^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-O-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)-C(O)-OR^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-N(R^c)_2$ および $-N(R^c)-S(O)_2-N(R^c)_2$ から独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-O-R^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

20

式 (I) の R^c の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^d)_2$ 、 $-O-R^d$ 、 $-S-R^d$ 、 $-O-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-O-R^d$ 、 $-S(O)-R^d$ 、 $-S(O)_2-R^d$ 、 $-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d)-C(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-S(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-S(O)_2-R^d$ および C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、そのカルボシクリルおよび C_{1-6} アルキルは、オキソ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、シアノ、 $-N(R^d)_2$ 、 $-O-R^d$ 、ヘテロシクリル、ならびにハロおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

30

40

式 (I) の R^d の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；また

50

は2つの R^d は、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

式(I)の R^e の各々は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^f)_2$ 、 $-S(O)-N(R^f)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^f)_2$ 、 $-O-R^f$ 、 $-S-R^f$ 、 $-O-C(O)-R^f$ 、 $-O-C(O)-O-R^f$ 、 $-C(O)-R^f$ 、 $-C(O)-O-R^f$ 、 $-S(O)-R^f$ 、 $-S(O)_2-R^f$ 、 $-O-C(O)-N(R^f)_2$ 、 $-N(R^f)-C(O)-OR^f$ 、 $-N(R^f)-C(O)-N(R^f)_2$ 、 $-N(R^f)-C(O)-R^f$ 、 $-N(R^f)-S(O)-R^f$ 、 $-N(R^f)-S(O)_2-R^f$ 、 $-N(R^f)-S(O)-N(R^f)_2$ および $-N(R^f)-S(O)_2-N(R^f)_2$ から独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^f)_2$ 、 $-S(O)-N(R^f)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^f)_2$ 、 $-O-R^f$ 、 $-S-R^f$ 、 $-O-C(O)-R^f$ 、 $-C(O)-R^f$ 、 $-C(O)-O-R^f$ 、 $-S(O)-R^f$ 、 $-S(O)_2-R^f$ 、 $-C(O)-N(R^f)_2$ 、 $-N(R^f)-C(O)-R^f$ 、 $-N(R^f)-S(O)-R^f$ 、 $-N(R^f)-S(O)_2-R^f$ 、炭素環、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

式(I)の R^f の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^g)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^g)_2$ 、 $-S(O)-N(R^g)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^g)_2$ 、 $-O-R^g$ 、 $-S-R^g$ 、 $-O-C(O)-R^g$ 、 $-C(O)-R^g$ 、 $-C(O)-O-R^g$ 、 $-S(O)-R^g$ 、 $-S(O)_2-R^g$ 、 $-C(O)-N(R^g)_2$ 、 $-N(R^g)-C(O)-R^g$ 、 $-N(R^g)-S(O)-R^g$ 、 $N(R^g)-S(O)_2-R^g$ および C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、そのカルボシクリルおよび C_{1-6} アルキルは、オキソ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、シアノ、 $-N(R^g)_2$ 、 $-O-R^g$ 、ヘテロシクリル、ならびにハロおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

式(I)の R^g の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または2つの R^g は、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

式(I)の R^h の各々は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニルおよび C_{2-5} シクロアルキルから独立して選択され、ここで、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニルおよび C_{2-5} シクロアルキルの各々は、

オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 $C_1 - 3$ アルコキシ、およびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 - 3$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

式 (I I) の R^1 は、 $C_6 - C_{20}$ アリール、 $C_1 - C_{20}$ ヘテロアリール、 $-(C_6 - C_{20} \text{ アリール}) - (C_1 - C_{20} \text{ ヘテロアリール})$ および $-(C_1 - C_{20} \text{ ヘテロアリール}) - (C_1 - C_{20} \text{ ヘテロアリール})$ から選択され、ここで、 $C_6 - C_{20}$ アリール、 $C_1 - C_{20}$ ヘテロアリール、 $-(C_6 - C_{20} \text{ アリール}) - (C_1 - C_{20} \text{ ヘテロアリール})$ および $-(C_1 - C_{20} \text{ ヘテロアリール}) - (C_1 - C_{20} \text{ ヘテロアリール})$ の各々は、独立して、 R^c 、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O) - N(R^a)_2$ 、 $-S(O) - N(R^a)_2$ 、 $-S(O)_2 - N(R^a)_2$ 、 $-O - R^a$ 、 $-S - R^a$ 、 $-O - C(O) - R^a$ 、 $-O - C(O) - O - R^a$ 、 $-C(O) - R^a$ 、 $-C(O) - O - R^a$ 、 $-S(O) - R^a$ 、 $-S(O)_2 - R^a$ 、 $-O - C(O) - N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a) - C(O) - OR^a$ 、 $-N(R^a) - C(O) - N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a) - C(O) - R^a$ 、 $-N(R^a) - S(O) - R^a$ 、 $-N(R^a) - S(O)_2 - R^a$ 、 $-N(R^a) - S(O) - N(R^a)_2$ および $-N(R^a) - S(O)_2 - N(R^a)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され；

10

式 (I I) の R^2 は、 $C_1 - 12$ アルキル、 $C_2 - 12$ アルケニル、 $C_2 - 12$ アルキニル、3～12員炭素環および3～12員複素環であり、ここで、 R^2 の $C_1 - 12$ アルキル、 $C_2 - 12$ アルケニル、 $C_2 - 12$ アルキニル、3～12員炭素環および3～12員複素環の各々は、1つまたは複数の基 R^b で任意選択的に置換され；

20

式 (I I) の R^3 は、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_2 - 4$ アルケニル、 $C_2 - 4$ アルキニル、3～5員炭素環、3～5員複素環、 $-C(O) - N(R^e)_2$ 、 $-S(O) - N(R^e)_2$ 、 $-S(O)_2 - N(R^e)_2$ 、 $-C(O) - R^e$ 、 $-C(O) - O - R^e$ 、 $-S(O) - R^e$ または $-S(O)_2 - R^e$ であり、ここで、任意の $C_1 - 4$ アルキル、 $C_2 - 4$ アルケニル、 $C_2 - 4$ アルキニル、3～5員炭素環および3～5員複素環は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、3～5員炭素環、 $-C(O) - N(R^e)_2$ 、 $-S(O) - N(R^e)_2$ 、 $-S(O)_2 - N(R^e)_2$ 、 $-O - R^e$ 、 $-S - R^e$ 、 $-O - C(O) - R^e$ 、 $-O - C(O) - O - R^e$ 、 $-C(O) - R^e$ 、 $-C(O) - O - R^e$ 、 $-S(O) - R^e$ 、 $-S(O)_2 - R^e$ 、 $-O - C(O) - N(R^e)_2$ 、 $-N(R^e) - C(O) - O - R^e$ 、 $-N(R^e) - C(O) - N(R^e)_2$ 、 $-N(R^e) - C(O) - R^e$ 、 $-N(R^e) - S(O) - R^e$ 、 $-N(R^e) - S(O)_2 - R^e$ 、 $-N(R^e) - S(O) - N(R^e)_2$ および $-N(R^e) - S(O)_2 - N(R^e)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され；

30

式 (I I) の R^a の各々は、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 - 6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または2つの R^a は、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 - 3$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

40

式 (I I) の R^b の各々は、オキソ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O) - N(R^c)_2$ 、 $-S(O) - N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2 - N(R^c)_2$ 、 $-O - R^c$ 、 $-S - R^c$ 、 $-O - C(O) - R^c$ 、 $-O - C(O) - O - R^c$ 、 $-C(O) - R^c$ 、 $-C(O) - O - R^c$ 、 $-S(O) - R^c$ 、 $-S(O)_2 - R^c$ 、 $-O - C(O) - N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c) - C(O) - O - R^c$ 、 $-N(R^c) - C(O) - N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c) - C(O) - R^c$ 、 $-N(R^c) - S(O) - R^c$ 、 $-N(R^c) - S(O)_2 - R^c$ 、 $-N(R^c) - S(O) - N(R^c)_2$ および $-N(R^c) - S(O)_2 - N(R^c)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され；

50

$R^c) - C(O) - OR^c$ 、 $-N(R^c) - C(O) - N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c) - C(O) - R^c$ 、 $-N(R^c) - S(O) - R^c$ 、 $-N(R^c) - S(O)_2 - R^c$ 、 $-N(R^c) - S(O) - N(R^c)_2$ および $-N(R^c) - S(O)_2 - N(R^c)_2$ から独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O) - N(R^c)_2$ 、 $-S(O) - N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2 - N(R^c)_2$ 、 $-O - R^c$ 、 $-S - R^c$ 、 $-O - C(O) - R^c$ 、 $-C(O) - R^c$ 、 $-C(O) - O - R^c$ 、 $-S(O) - R^c$ 、 $-S(O)_2 - R^c$ 、 $-C(O) - N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c) - C(O) - R^c$ 、 $-N(R^c) - S(O) - R^c$ 、 $-N(R^c) - S(O)_2 - R^c$ 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

10

式 (I I) の R^c の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O) - N(R^d)_2$ 、 $-S(O) - N(R^d)_2$ 、 $-S(O)_2 - N(R^d)_2$ 、 $-O - R^d$ 、 $-S - R^d$ 、 $-O - C(O) - R^d$ 、 $-C(O) - R^d$ 、 $-C(O) - O - R^d$ 、 $-S(O) - R^d$ 、 $-S(O)_2 - R^d$ 、 $-C(O) - N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d) - C(O) - R^d$ 、 $-N(R^d) - S(O) - R^d$ 、 $N(R^d) - S(O)_2 - R^d$ および C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、そのカルボシクリルおよび C_{1-6} アルキルは、オキソ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、シアノ、 $-N(R^d)_2$ 、 $-O - R^d$ 、ヘテロシクリル、ならびにハロおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

20

式 (I I) の R^d の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または2つの R^d は、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

30

式 (I I) の R^e の各々は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニルおよび C_{2-5} シクロアルキルから独立して選択され、ここで、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニルおよび C_{2-5} シクロアルキルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルコキシ、およびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるが；但し、 R^2 が、カルボキシメチルまたは2-カルボキシエチルであるとき、 R^1 は、非置換フェニルではない）である。

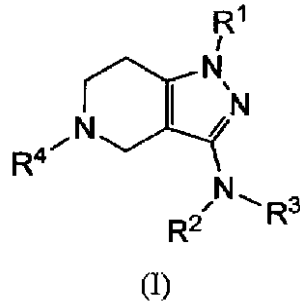
40

【0010】

式 (I) の化合物

別の態様は、式 (I)：

【化 2】



10

の化合物またはその塩

(式中、

R^1 は、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、3～12員炭素環および3～12員複素環であり、ここで、 R^1 の C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、3～12員炭素環および3～12員複素環の各々は、1つまたは複数の基 R^b で任意選択的に置換され；

R^2 は、 C_6-C_{20} アリール、 C_1-C_{20} ヘテロアリール、 $-(C_6-C_{20}$ アリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール)、 $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) $-(C_6-C_{20}$ アリール) および $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) から選択され、ここで、 C_6-C_{20} アリール、 C_1-C_{20} ヘテロアリール、 $-(C_6-C_{20}$ アリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) および $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) の各々は、独立して、 R^c 、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-S(O)-N(R^a)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^a)_2$ 、 $-O-R^a$ 、 $-S-R^a$ 、 $-O-C(O)-R^a$ 、 $-O-C(O)-O-R^a$ 、 $-C(O)-R^a$ 、 $-C(O)-O-R^a$ 、 $-S(O)-R^a$ 、 $-S(O)_2-R^a$ 、 $-O-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-C(O)-OR^a$ 、 $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-C(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-N(R^a)_2$ および $-N(R^a)-S(O)_2-N(R^a)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され；

20

30

R^3 は、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、3～12員炭素環および3～12員複素環であり、ここで、 R^3 の C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、3～12員炭素環および3～12員複素環の各々は、1つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換されるか；または

R^2 および R^3 は、それらが結合する窒素とともに、1つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換された3～12員複素環を形成し；

R^4 は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、3～5員炭素環、3～5員複素環、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ または $-S(O)_2-R^h$ であり、ここで、任意の C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、3～5員炭素環および3～5員複素環は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、3～5員炭素環、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-O-C(O)-O-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-O-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-OR^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^a$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-N(R^h)_2$ および $-N(R^h)-S(O)_2-N(R^h)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され；

40

R^a の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、

50

カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 - 6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または2つの R^a は、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 - 3$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

R^b の各々は、オキソ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-O-C(O)-O-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-O-R^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-O-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)-C(O)-OR^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-N(R^c)_2$ および $-N(R^c)-S(O)_2-N(R^c)_2$ から独立して選択され、ここで、任意の $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-O-R^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 - 6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

R^c の各々は、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、任意の $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^d)_2$ 、 $-O-R^d$ 、 $-S-R^d$ 、 $-O-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-O-R^d$ 、 $-S(O)-R^d$ 、 $-S(O)_2-R^d$ 、 $-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d)-C(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-S(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-S(O)_2-R^d$ および $C_1 - 6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、そのカルボシクリルおよび $C_1 - 6$ アルキルは、オキソ、ハロ、 $C_1 - 6$ アルキル、シアノ、 $-N(R^d)_2$ 、 $-O-R^d$ 、ヘテロシクリル、ならびにハロおよび $C_1 - 6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

R^d の各々は、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 - 6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または2つの R^d は、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 - 3$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し

10

20

30

40

50

;

R^e の各々は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^f)_2$ 、 $-S(O)-N(R^f)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^f)_2$ 、 $-O-R^f$ 、 $-S-R^f$ 、 $-O-C(O)-R^f$ 、 $-O-C(O)-O-R^f$ 、 $-C(O)-R^f$ 、 $-C(O)-O-R^f$ 、 $-S(O)-R^f$ 、 $-S(O)_2-R^f$ 、 $-O-C(O)-N(R^f)_2$ 、 $-N(R^f)-C(O)-OR^f$ 、 $-N(R^f)-C(O)-N(R^f)_2$ 、 $-N(R^f)-C(O)-R^f$ 、 $-N(R^f)-S(O)-R^f$ 、 $-N(R^f)-S(O)_2-R^f$ 、 $-N(R^f)-S(O)-N(R^f)_2$ および $-N(R^f)-S(O)_2-N(R^f)_2$ から独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^f)_2$ 、 $-S(O)-N(R^f)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^f)_2$ 、 $-O-R^f$ 、 $-S-R^f$ 、 $-O-C(O)-R^f$ 、 $-C(O)-R^f$ 、 $-C(O)-O-R^f$ 、 $-S(O)-R^f$ 、 $-S(O)_2-R^f$ 、 $-C(O)-N(R^f)_2$ 、 $-N(R^f)-C(O)-R^f$ 、 $-N(R^f)-S(O)-R^f$ 、 $-N(R^f)-S(O)_2-R^f$ 、炭素環、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され;

10

R^f の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^g)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^g)_2$ 、 $-S(O)-N(R^g)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^g)_2$ 、 $-O-R^g$ 、 $-S-R^g$ 、 $-O-C(O)-R^g$ 、 $-C(O)-R^g$ 、 $-C(O)-O-R^g$ 、 $-S(O)-R^g$ 、 $-S(O)_2-R^g$ 、 $-C(O)-N(R^g)_2$ 、 $-N(R^g)-C(O)-R^g$ 、 $-N(R^g)-S(O)-R^g$ 、 $-N(R^g)-S(O)_2-R^g$ および C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、そのカルボシクリルおよび C_{1-6} アルキルは、オキソ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、シアノ、 $-N(R^g)_2$ 、 $-O-R^g$ 、ヘテロシクリル、ならびにハロおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され;

20

30

R^g の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか; または2つの R^g は、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し;

40

R^h の各々は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニルおよび C_{2-5} シクロアルキルから独立して選択され、ここで、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニルおよび C_{2-5} シクロアルキルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルコキシ、およびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される)を含む。

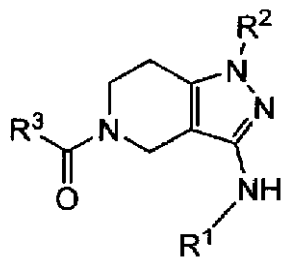
50

【0011】

式 (I I) の化合物

別の態様は、式 (I I) :

【化 3】



(II)

10

の化合物またはその塩

(式中:

R^1 は、 $C_6 - C_{20}$ アリール、 $C_1 - C_{20}$ ヘテロアリール、 $-(C_6 - C_{20}$ アリール) $-(C_1 - C_{20}$ ヘテロアリール) および $-(C_1 - C_{20}$ ヘテロアリール) $-(C_1 - C_{20}$ ヘテロアリール) から選択され、ここで、 $C_6 - C_{20}$ アリール、 $C_1 - C_{20}$ ヘテロアリール、 $-(C_6 - C_{20}$ アリール) $-(C_1 - C_{20}$ ヘテロアリール) および $-(C_1 - C_{20}$ ヘテロアリール) $-(C_1 - C_{20}$ ヘテロアリール) の各々は、 R^c 、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-S(O)-N(R^a)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^a)_2$ 、 $-O-R^a$ 、 $-S-R^a$ 、 $-O-C(O)-R^a$ 、 $-O-C(O)-O-R^a$ 、 $-C(O)-R^a$ 、 $-C(O)-O-R^a$ 、 $-S(O)-R^a$ 、 $-S(O)_2-R^a$ 、 $-O-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-C(O)-OR^a$ 、 $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-C(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-N(R^a)_2$ および $-N(R^a)-S(O)_2-N(R^a)_2$ から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され;

20

R^2 は、 $C_1 - 12$ アルキル、 $C_2 - 12$ アルケニル、 $C_2 - 12$ アルキニル、3~12 員炭素環および 3~12 員複素環であり、ここで、 R^2 の $C_1 - 12$ アルキル、 $C_2 - 12$ アルケニル、 $C_2 - 12$ アルキニル、3~12 員炭素環および 3~12 員複素環の各々は、1 つまたは複数の基 R^b で任意選択的に置換され;

30

R^3 は、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_2 - 4$ アルケニル、 $C_2 - 4$ アルキニル、3~5 員炭素環、3~5 員複素環、 $-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^e)_2$ 、 $-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-O-R^e$ 、 $-S(O)-R^e$ または $-S(O)_2-R^e$ であり、ここで、任意の $C_1 - 4$ アルキル、 $C_2 - 4$ アルケニル、 $C_2 - 4$ アルキニル、3~5 員炭素環および 3~5 員複素環は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、3~5 員炭素環、 $-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^e)_2$ 、 $-O-R^e$ 、 $-S-R^e$ 、 $-O-C(O)-R^e$ 、 $-O-C(O)-O-R^e$ 、 $-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-O-R^e$ 、 $-S(O)-R^e$ 、 $-S(O)_2-R^e$ 、 $-O-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-N(R^e)-C(O)-OR^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-N(R^e)-C(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-S(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-S(O)_2-R^e$ 、 $-N(R^e)-S(O)-N(R^e)_2$ および $-N(R^e)-S(O)_2-N(R^e)_2$ から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され;

40

R^a の各々は、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、カルボシクリル、ヘ

50

テロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または2つの R^a は、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

R^b の各々は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-O-C(O)-O-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-O-R^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-O-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)-C(O)-OR^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-N(R^c)_2$ および $-N(R^c)-S(O)_2-N(R^c)_2$ から独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-O-R^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

R^c の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^d)_2$ 、 $-O-R^d$ 、 $-S-R^d$ 、 $-O-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-O-R^d$ 、 $-S(O)-R^d$ 、 $-S(O)_2-R^d$ 、 $-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d)-C(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-S(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-S(O)_2-R^d$ および C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、そのカルボシクリルおよび C_{1-6} アルキルは、オキソ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、シアノ、 $-N(R^d)_2$ 、 $-O-R^d$ 、ヘテロシクリル、ならびにハロおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

R^d の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または2つの R^d は、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

R^e の各々は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニルおよび C_{2-5} シクロアルキルから独立して選択され、ここで、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4}

4 アルケニル、 C_{2-4} アルキニルおよび C_{2-5} シクロアルキルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルコキシ、およびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される)を含む。

【0012】

別の態様は、式 (I) もしくは式 (II) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、および薬学的に許容され得るアジュバント、担体またはビヒクルを含む組成物を含む。

【0013】

別の態様は、動物における CBP および／または EP300 媒介障害を処置する方法を含み、その方法は、式 (I) もしくは式 (II) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩をその動物に投与することを含む。

10

【0014】

別の態様は、動物における CBP および／または EP300 媒介障害を処置する方法を含み、その障害は、がんであり、その方法は、式 (I) もしくは式 (II) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩をその動物に投与することを含む。

【0015】

別の態様は、動物における CBP および／または EP300 媒介障害を処置する方法を含み、その障害は、線維性疾患であり、その方法は、式 (I) もしくは式 (II) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩をその動物に投与することを含む。

20

【0016】

別の態様は、動物における CBP および／または EP300 媒介障害を処置する方法を含み、その障害は、線維性肺疾患であり、その方法は、式 (I) もしくは式 (II) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩をその動物に投与することを含む。

【0017】

別の態様は、医薬療法で用いるための、式 (I) もしくは式 (II) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。

【0018】

別の態様は、CBP および／または EP300 媒介障害の予防的処置または治療的処置のための式 (I) もしくは式 (II) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。

30

【0019】

別の態様は、動物（例えば、ヒトなどの哺乳動物）における CBP および／または EP300 媒介障害の処置のための医薬を調製するための、式 (I) もしくは式 (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含む。

【0020】

別の態様は、CBP および／または EP300 を研究するための化合物を含む。

【0021】

別の態様は、式 (I) もしくは式 (II) の化合物またはその塩の調製に有用な本明細書中に開示される合成中間体および合成プロセスを含む。

40

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】TGF β による、繊維症を進行させる (profibrotic) 遺伝子誘導を阻害するための CBP/p300 SMI をアッセイするためのプロトコルの概要。

【0023】

【図2】TGF β および (図2A) TGF β レセプターキナーゼ活性のインヒビターまたは (図2B~E) 式 (I) の CBP/p300 インヒビターで処理された初代ヒト線維芽細胞における、qPCR によって測定された遺伝子発現。ヒートマップは、インヒビターの非存在下における誘導に対して正規化した後の、CBP/p300 インヒビターの存在下における各遺伝子の TGF β 誘導を示している。各インヒビター濃度に対する2つ組の

50

処理が、2列で表されている。CBP/p300インヒビターは、TGF β によって駆動される遺伝子発現を用量依存的様式で減少させる。Serpine1の発現は、変化しないことから、TGF β シグナル伝達はインタクトであることが示唆される。

【0024】

【図3】TGF β および式(I)のCBP/p300インヒビターで処理された初代ヒト線維芽細胞における(図3A)ACTA2または(図3B)COL3A1のqPCRによって測定された発現。CBP/p300インヒビターは、TGF β によって駆動されるACTA2およびCOL3A1の発現を用量依存的様式で減少させる。

【0025】

【図4】TGF β および(図4A)TGF β レセプターキナーゼ活性のインヒビターまたは(図4B~E)式(II)のCBP/p300インヒビターで処理された初代ヒト線維芽細胞におけるqPCRによって測定された遺伝子発現。ヒートマップは、インヒビターの非存在下における誘導に対して正規化した後の、CBP/p300インヒビターの存在下における各遺伝子のTGF β 誘導を示している。各インヒビター濃度に対する2つ組の処理が、2列で表されている。CBP/p300インヒビターは、TGF β によって駆動される遺伝子発現を用量依存的様式で減少させる。Serpine1の発現は、変化しないことから、TGF β シグナル伝達はインタクトであることが示唆される。

10

【0026】

【図5】TGF β および式(II)のCBP/p300インヒビターで処理された初代ヒト線維芽細胞における(図5A)ACTA2または(図5B)COL3A1のqPCRによって測定された発現。CBP/p300インヒビターは、TGF β によって駆動されるACTA2およびCOL3A1の発現を用量依存的様式で減少させる。

20

【0027】

【図6】TGF β および(図6A)TGF β レセプターキナーゼ活性のインヒビターまたは(図6B~E)ベンゾジアゼピノン(「BZD」)系のCBP/p300インヒビターで処理された初代ヒト線維芽細胞におけるqPCRによって測定された遺伝子発現。ヒートマップは、インヒビターの非存在下における誘導に対して正規化した後の、CBP/p300インヒビターの存在下における各遺伝子のTGF β 誘導を示している。各インヒビター濃度に対する2つ組の処理が、2列で表されている。CBP/p300インヒビターは、TGF β によって駆動される遺伝子発現を用量依存的様式で減少させる。Serpine1の発現は、変化しないことから、TGF β シグナル伝達はインタクトであることが示唆される。

30

【0028】

【図7】TGF β およびBZD系のCBP/p300インヒビターで処理された初代ヒト線維芽細胞における(図7A)ACTA2または(図7B)COL3A1のqPCRによって測定された発現。CBP/p300インヒビターは、TGF β によって駆動されるACTA2およびCOL3A1の発現を用量依存的様式で減少させる。

【0029】

【図8】TGF β および(図8A)TGF β レセプターキナーゼ活性のインヒビターまたは(図8B~D)複素環式CBP/p300インヒビターで処理された初代ヒト線維芽細胞におけるqPCRによって測定された遺伝子発現。ヒートマップは、インヒビターの非存在下における誘導に対して正規化した後の、CBP/p300インヒビターの存在下における各遺伝子のTGF β 誘導を示している。各インヒビター濃度に対する2つ組の処理が、2列で表されている。CBP/p300インヒビターは、TGF β によって駆動される遺伝子発現を用量依存的様式で減少させる。Serpine1の発現は、変化しないことから、TGF β シグナル伝達はインタクトであることが示唆される。

40

【0030】

【図9】TGF β および複素環式CBP/p300インヒビターで処理された初代ヒト線維芽細胞における(図9A)ACTA2または(図9B)COL3A1のqPCRによって測定された発現。CBP/p300インヒビターは、TGF β によって駆動されるAC

50

T A 2 および C O L 3 A 1 の発現を用量依存的様式で減少させる。

【0031】

【図10】T G F β および (図10A) T G F β レセプターキナーゼ活性のインヒビターまたは (図10B~C) 活性が低下した改変 C B P / p 3 0 0 インヒビターで処理された初代ヒト線維芽細胞における q P C R によって測定された遺伝子発現。ヒートマップは、インヒビターの非存在下における誘導に対して正規化した後の、C B P / p 3 0 0 インヒビターの存在下における各遺伝子の T G F β 誘導を示している。各インヒビター濃度に対する2つ組の処理が、2列で表されている。C B P / p 3 0 0 インヒビターの改変後、T G F β によって駆動される遺伝子発現に対する影響は、(B) 無くなるか、または (C) 減少するかのいずれかである。

10

【0032】

【図11】T G F β および活性が低下した改変 C B P / p 3 0 0 インヒビターで処理された初代ヒト線維芽細胞における (図11A) A C T A 2 または (図11B) C O L 3 A 1 の q P C R によって測定された発現。T G F β によって駆動される遺伝子発現に対する影響は、減少するかまたは無くなる。

【0033】

【図12】(図12A) 肺線維症を誘導するためにブレオマイシンで処置されたマウスの肺における q P C R によって測定された遺伝子発現。ブレオマイシン+ビヒクルまたはブレオマイシン+記載の用量の C B P / p 3 0 0 インヒビター G 0 2 7 2 (式 I I の化合物) でマウスを処置した。ヒートマップは、G A P D H 内在性コントロールに対して正規化した後のアッセイされた遺伝子の発現を示している (各縦列は1匹のマウスを表している)。G 0 2 7 2 は、肺線維症を誘導するためにブレオマイシンで処置されたマウスの肺において線維性遺伝子の発現を減少させた。(図12B) 肺線維症を誘導するためにブレオマイシンで処置されたマウスの肺における重水素化ヒドロキシプロリンの質量分析によって測定されたコラーゲン合成。ブレオマイシン+ビヒクルまたは記載の用量の C B P / p 3 0 0 インヒビター G 0 2 7 2 でマウスを処置した。G 0 2 7 2 は、肺線維症を誘導するためにブレオマイシンで処置されたマウスの肺においてコラーゲン合成を減少させた。

20

【0034】

【図13】(図13A) 肺線維症を誘導するためにブレオマイシンで処置されたマウスの肺における q P C R によって測定された遺伝子発現。ブレオマイシン+ビヒクルまたは記載の用量の C B P / p 3 0 0 インヒビター G 5 0 4 9 (式 (I) の化合物) でマウスを処置した。ヒートマップは、G A P D H 内在性コントロールに対して正規化した後のアッセイされた遺伝子の発現を示している (各縦列は1匹のマウスを表している)。G 5 0 4 9 は、肺線維症を誘導するためにブレオマイシンで処置されたマウスにおいて線維性遺伝子の発現を減少させた。(図13B) 肺線維症を誘導するためにブレオマイシンで処置されたマウスの肺における重水素化ヒドロキシプロリンの質量分析によって測定されたコラーゲン合成。ブレオマイシン+ビヒクルまたは記載の用量の C B P / p 3 0 0 インヒビター G 5 0 4 9 でマウスを処置した。G 5 0 4 9 は、肺線維症を誘導するためにブレオマイシンで処置されたマウスの肺においてコラーゲン合成を減少させた。

30

【0035】

【図14】(図14A) 肺線維症を誘導するためにブレオマイシンで処置されたマウスの肺においてコラーゲン合成が減少したマウスの肺における q P C R によって測定された遺伝子発現。ブレオマイシン+ビヒクルまたは記載の用量の C B P / p 3 0 0 インヒビター G 3 4 8 6 でマウスを処置した。ヒートマップは、G A P D H 内在性コントロールに対して正規化した後のアッセイされた遺伝子の発現を示している (各縦列は1匹のマウスを表している)。G 3 4 8 6 は、肺線維症を誘導するためにブレオマイシンで処置されたマウスの肺において線維性遺伝子の発現を減少させた。(図14B) 肺線維症を誘導するためにブレオマイシンで処置されたマウスの肺における重水素化ヒドロキシプロリンの質量分析によって測定されたコラーゲン合成。ブレオマイシン+ビヒクルまたは記載の用量の C B P / p 3 0 0 インヒビター G 3 4 8 6 でマウスを処置した。G 3 4 8 6 は、肺線維症を

40

50

誘導するためにブレオマイシンで処置されたマウスの肺においてコラーゲン合成を減少させた。

【発明を実施するための形態】

【0036】

詳細な説明

化合物および定義

定義および用語を以下により詳細に記載する。化学元素を、元素周期表、C A Sバージョン、Handbook of Chemistry and Physics, 75th Editionに従って同定する。

【0037】

別段の定めがある場合を除き、式 I または式 I I の化合物には、所与の構造の鏡像異性体、ジアステレオマー、および幾何異性体（または配座異性体）の形態が含まれる。例えば、各不斉中心に対して R 型および S 型の立体配置、Z 型および E 型の二重結合異性体、Z 型および E 型の配座異性体、単一の立体化学異性体、ならびに鏡像異性体、ジアステレオマー、および幾何異性体（または配座異性体）の混合物が含まれる。別段の定めがある場合を除き、本明細書中に記載の構造の全ての互変異性型が含まれる。さらに、別段の定めがある場合を除き、本明細書中に記載の構造は、1 つまたは複数の同位体が豊富な原子の存在のみが異なる化合物が含まれることも意味する。例えば、1 つまたは複数の水素を重水素またはトリチウムで、炭素を ¹³C 炭素または ¹⁴C 炭素で、窒素を ¹⁵N 窒素で、硫黄を ³³S 硫黄、³⁴S 硫黄、または ³⁶S 硫黄で、酸素を ¹⁷O 酸素または ¹⁸O 酸素で、またはフッ素を ¹⁸F で独立して置き換えまたは富化した式 I または式 I I の化合物が含まれる。かかる化合物は、例えば、分析ツールとして、生物学的アッセイにおけるプローブとして、または治療剤として有用である。

【0038】

特定の鏡像異性体を記載する場合、ある特定の実施形態では、この特定の鏡像異性体を、対応する鏡像異性体を実質的に含まないで提供することができ、この特定の鏡像異性体を、「光学的に富化された」ということもできる。「光学的に富化された」は、本明細書中で使用する場合、鏡像異性体の混合物が一方の鏡像異性体の比率が有意により高いように構成されていることを意味し、鏡像体過剰率 (e e %) で記載することができる。ある特定の実施形態では、鏡像異性体の混合物は、少なくとも約 90 重量%の所与の鏡像異性体 (約 90 % e e) から構成されている。他の実施形態では、鏡像異性体の混合物は、少なくとも約 95 重量%、98 重量%、または 99 重量%の所与の鏡像異性体 (約 95 %、98 %、または 99 % e e) から構成されている。鏡像異性体およびジアステレオマーを、当業者に公知の任意の方法（一方の立体異性体が他方より溶解性が高い溶媒からの再結晶、キラル高圧液体クロマトグラフィ (HPLC)、超臨界流体クロマトグラフィ (SFC)、キラル塩の形成および結晶化が含まれる）によってラセミ混合物から単離し、次いで、任意の上記方法によって分離するか、または不斉合成によって調製し、任意選択的にさらに富化することができる。例えば、Jacques ら、Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen ら、Tetrahedron 33 : 2725 (1977); Eliel, E. L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972) を参照のこと。

【0039】

用語「ヘテロ原子」は、炭素または水素以外の原子（例えば、1 つまたは複数の、酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素（窒素、硫黄、リン、またはケイ素の任意の酸化形態；および任意の窒素の四級化形態を含む））から独立して選択される任意の原子を意味す

10

20

30

40

50

る。

【0040】

用語「ハロ」および「ハロゲン」は、本明細書中で使用する場合、フッ素（フルオロ、 $-F$ ）、塩素（クロロ、 $-Cl$ ）、臭素（ブロモ、 $-Br$ ）、およびヨウ素（ヨード、 $-I$ ）から選択される原子をいう。

【0041】

用語「オキソ」は、 $=O$ をいう。

【0042】

用語「不飽和」は、本明細書中で使用する場合、ある部分が1つまたは複数の不飽和単位を有することを意味する。

【0043】

単独またはより大きな部分の一部として使用される用語「カルボシクリル」は、3～20個の炭素原子を有する飽和、部分不飽和、または芳香族の環系をいう。1つの実施形態では、カルボシクリルは、3～12個の炭素原子（ $C_3 \sim C_{12}$ ）を含む。別の実施形態では、カルボシクリルは、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_{10}$ 、または $C_5 \sim C_{10}$ を含む。他の実施形態では、カルボシクリルは、単環として、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、または $C_5 \sim C_6$ を含む。別の実施形態では、カルボシクリルは、二環として、 $C_7 \sim C_{12}$ を含む。別の実施形態では、カルボシクリルは、スピロ系として、 $C_5 \sim C_{12}$ を含む。単環式カルボシクリルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンター-1-エニル、1-シクロペンター-2-エニル、1-シクロペンター-3-エニル、シクロヘキシル、ペルジユウテリオシクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、1-シクロヘキサ-3-エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、フェニル、およびシクロドデシルが含まれ；7～12個の環原子を有する二環式カルボシクリルには、 $[4, 3]$ 、 $[4, 4]$ 、 $[4, 5]$ 、 $[5, 5]$ 、 $[5, 6]$ 、または $[6, 6]$ 環系（例えば、ビシクロ $[2. 2. 1]$ ヘプタン、ビシクロ $[2. 2. 2]$ オクタン、ナフタレン、およびビシクロ $[3. 2. 2]$ ノナン）が含まれ；スピロカルボシクリルには、スピロ $[2. 2]$ ペンタン、スピロ $[2. 3]$ ヘキサン、スピロ $[2. 4]$ ヘプタン、スピロ $[2. 5]$ オクタン、およびスピロ $[4. 5]$ デカンが含まれる。用語カルボシクリルには、本明細書中で定義のアリール環系が含まれる。用語カルボシクリル（carbocycl）には、シクロアルキル環（例えば、飽和または部分不飽和の単環、二環、またはスピロ環の炭素環）も含まれる。

【0044】

用語「アルキル」は、本明細書中で使用する場合、飽和した直鎖または分枝鎖の炭化水素ラジカルをいう。1つの実施形態では、アルキルラジカルは、1～18個の炭素原子（ $C_1 \sim C_{18}$ ）である。他の実施形態では、アルキルラジカルは、 $C_0 \sim C_6$ 、 $C_0 \sim C_5$ 、 $C_0 \sim C_3$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_5$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_3$ である。 C_0 アルキルは、結合をいう。アルキル基の例には、メチル（Me、 $-CH_3$ ）、エチル（Et、 $-CH_2CH_3$ ）、1-プロピル（n-Pr、n-プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$ ）、2-プロピル（i-Pr、i-プロピル、 $-CH(CH_3)_2$ ）、1-ブチル（n-Bu、n-ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、2-メチル-1-プロピル（i-Bu、i-ブチル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ ）、2-ブチル（s-Bu、s-ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ）、2-メチル-2-プロピル（t-Bu、t-ブチル、 $-C(CH_3)_3$ ）、1-ペンチル（n-ペンチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、2-ペンチル（ $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ ）、3-ペンチル（ $-CH(CH_2CH_3)_2$ ）、2-メチル-2-ブチル（ $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ ）、3-メチル-2-ブチル（ $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ ）、3-メチル-1-ブチル（ $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ）、2-メチル-1-ブチル（ $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ ）、1-ヘキシル（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、2-ヘキシル（ $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）

$_3$)、3-ヘキシル ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$)、2-メチル-2-ペンチル ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-メチル-2-ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、4-メチル-2-ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-メチル-3-ペンチル ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-メチル-3-ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2,3-ジメチル-2-ブチル ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3,3-ジメチル-2-ブチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、およびドデシルが含まれる。

【0045】

用語「アルケニル」は、本明細書中で使用する場合、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素ラジカルを指す。アルケニルには、「シス」および「トランス」配向、あるいは、「E」および「Z」配向を有するラジカルが含まれる。一例では、アルケニルラジカルは、2~18個の炭素原子 ($\text{C}_2\sim\text{C}_{18}$) である。他の例では、アルケニルラジカルは、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ 、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ 、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ 、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ 、または $\text{C}_2\sim\text{C}_3$ である。例には、エテニルまたはビニル ($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、プロパー-1-エニル ($-\text{CH}=\text{CHCH}_3$)、プロパー-2-エニル ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、2-メチルプロパー-1-エニル、ブター-1-エニル、ブター-2-エニル、ブター-3-エニル、ブター-1,3-ジエニル、2-メチルブター-1,3-ジエン、ヘキサ-1-エニル、ヘキサ-2-エニル、ヘキサ-3-エニル、ヘキサ-4-エニル、およびヘキサ-1,3-ジエニルが含まれるが、これらに限定されない。

【0046】

用語「アルキニル」は、本明細書中で使用する場合、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素ラジカルをいう。一例では、アルキニルラジカルは、2~18個の炭素原子 ($\text{C}_2\sim\text{C}_{18}$) である。他の例では、アルキニルラジカルは、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ 、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ 、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ 、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ 、または $\text{C}_2\sim\text{C}_3$ である。例には、エチニル ($-\text{C}\equiv\text{CH}$)、プロパー-1-イニル ($-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$)、プロパー-2-イニル (プロパルギル、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)、ブター-1-イニル、ブター-2-イニル、およびブター-3-イニルが含まれるが、これらに限定されない。

【0047】

用語「アルコキシ」は、式-OR (式中、Rは、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはカルボシクリル (carbocycl) である) によって示される直鎖または分枝鎖のラジカルをいう。アルコキシ基には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、およびシクロプロポキシが含まれる。

【0048】

用語「ハロアルキル」は、本明細書中で使用する場合、1つまたは複数の (例えば、1、2、3、または4個の) ハロ基で置換された本明細書中に定義のアルキルをいう。

【0049】

単独または「アリールアルキル」、「アリールアルコキシ」、または「アリールオキシアルキル」などのより大きな部分の一部として使用される用語「アリール」は、系内の少なくとも1つの環が芳香族である、単環、二環、または三環の炭素環系 (縮合環が含まれる) をいう。用語「アリール」を、用語「アリール環」と互換的に使用することができる。1つの実施形態では、アリールには、6~20個の炭素原子を有する基 ($\text{C}_6\sim\text{C}_{20}$ アリール) が含まれる。別の実施形態では、アリールには、6~10個の炭素原子を有する基 ($\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール) が含まれる。アリール基の例には、1つまたは複数の本明細書中に記載の置換基で置換され得るか独立して置換され得る、フェニル、ナフチル、アントラシル、ビフェニル、フェナントレニル、ナフタセニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニル、1H-インデニル、および2,3-ジヒドロ-1H-インデニルなどが含まれる。特定のアリールはフェニルである。別の実施形態では、アリールには、1つまたは複数の炭素環式環に縮合し、ラジカルまたは結合点が芳香環上に存在する、アリール環 (インダニル、ジヒドロフェナントリル、またはテトラヒドロナフチルなど) が含ま

10

20

30

40

50

れる。

【0050】

単独またはより大きな部分（例えば、「ヘテロアリールアルキル」または「ヘテロアリールアルコキシ」）の一部として使用される用語「ヘテロアリール」は、少なくとも1つの環が芳香族であり、かつ、少なくとも1つのヘテロ原子を含む、5～14個の環原子を有する単環系、二環系または三環系をいう。1つの実施形態では、ヘテロアリールには、1つまたは複数の環原子が、独立して任意選択的に置換された窒素、硫黄または酸素である、4～6員単環式芳香族基が含まれる。別の実施形態では、ヘテロアリールには、1つまたは複数の環原子が、独立して任意選択的に置換された窒素、硫黄または酸素である、5～6員単環式芳香族基が含まれる。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、C₁－C₂₀ヘテロアリール基であり、そのヘテロアリール環は、1～20個の炭素原子を含み、残りの環原子は、1つまたは複数の窒素、硫黄または酸素原子を含む。ヘテロアリール基の例には、チエニル、フリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアトリアゾリル、オキサトリアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、テトラジニル、テトラゾロ[1, 5-b]ピリダジニル、イミダゾール[1, 2-a]ピリミジニル、プリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、1, 3-チアゾール-2-イル、1, 3, 4-トリアゾール-5-イル、1, 3-オキサゾール-2-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 3, 4-チアジアゾール-5-イル、1H-テトラゾール-5-イル、1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、ピリド-2-イルN-オキシドおよびピラゾロ[4, 3-c]ピリジニルが含まれる。用語「ヘテロアリール」には、ヘテロアリールが1つまたは複数のアリール環、カルボシクリル環またはヘテロシクリル環に縮合し、ラジカルまたは付着点がヘテロアリール環上に存在する基も含まれる。制限されない例には、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルおよびピリド[2, 3-b]-1, 4-オキサジン-3(4H)-オンが含まれる。ヘテロアリール基は、単環、二環または三環であり得る。

【0051】

本明細書中で使用されるとき、用語「ヘテロシクリル」または「複素環」は、1つまたは複数の（例えば、1、2、3または4個の）炭素原子がヘテロ原子（例えば、O、NまたはS）で置換された、本明細書中で定義されるような「カルボシクリル」をいう。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルまたは複素環は、飽和環系（3～12員飽和ヘテロシクリル環系など）をいう。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルまたは複素環は、ヘテロアリール環系（5～14員ヘテロアリール環系など）をいう。ヘテロシクリルまたは複素環は、本明細書中で定義される置換基から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換することができる。

【0052】

一例では、ヘテロシクリルまたは複素環は、3～12個の環原子を含み、かつ、単環系、二環系、三環系およびスピロ環系を含み、それらの環原子は、炭素であり、かつ、1～5個の環原子は、1つまたは複数の基で独立して任意選択的に置換された窒素、硫黄または酸素から選択されるヘテロ原子である。一例では、ヘテロシクリルまたは複素環は、1～4個のヘテロ原子を含む。別の例では、ヘテロシクリルまたは複素環は、窒素、硫黄または酸素から選択される1つまたは複数のヘテロ原子を有する3～7員単環を含む。別の例では、ヘテロシクリルまたは複素環は、窒素、硫黄または酸素から選択される1つまたは複数のヘテロ原子を有する4～6員単環を含む。別の例では、ヘテロシクリルまたは複

素環は、3員単環を含む。別の例では、ヘテロシクリルまたは複素環は、4員単環を含む。別の例では、ヘテロシクリルまたは複素環は、5～6員単環を含む。一例では、ヘテロシクリル基または複素環基は、0～3個の二重結合を含む。任意の窒素または硫黄ヘテロ原子が、任意選択的に酸化型（例えば、NO、SO、SO₂）であってよく、任意の窒素ヘテロ原子が、任意選択的に四級化型（例えば、[NR₄]⁺Cl⁻、[NR₄]⁺OH⁻）であってよい。ヘテロシクリルまたは複素環の例には、オキシラニル、アジリジニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1,2-ジチエタニル、1,3-ジチエタニル、ピロリジニル、ジヒドロ-1H-ピロリル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-チオモルホリニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、ヘキサヒドロチオピラニル、ヘキサヒドロピリミジニル、オキサジナニル、チアジナニル、チオキサニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル、1,4-ジアゼパニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、チアゼパニル、テトラヒドロチオピラニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、1,1-ジオキソイソチアゾリジノニル、オキサゾリジノニル、イミダゾリジノニル、4,5,6,7-テトラヒドロ[2H]インダゾリル、テトラヒドロベンゾイミダゾリル、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]イミダゾリル、1,6-ジヒドロイミダゾール[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジニル、チアジニル、オキサジニル、チアジアジニル、オキサジアジニル、ジチアジニル、ジオキサジニル、オキサチアジニル、チアトリアジニル、オキサトリアジニル、ジチアジアジニル、イミダゾリニル、ジヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリミジニル、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、チアピラニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキソラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ジチアニル、ジチオラニル、ピリミジノニル、ピリミジンジオニル、ピリミジン-2,4-ジオニル、ピペラジノニル、ピペラジンジオニル、ピラゾリジニルイミダゾリニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、アザビシクロ[2.2.2]ヘキサニル、2-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、2-アザビシクロ[2.2.2]オクタニル、8-アザビシクロ[2.2.2]オクタニル、7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン、アザスピロ[3.5]ノナニル、アザスピロ[2.5]オクタニル、アザスピロ[4.5]デカニル、1-アザスピロ[4.5]デカン-2-オンリー(only)、アザスピロ[5.5]ウンデカニル、テトラヒドロインドリル、オクタヒドロインドリル、テトラヒドロイソインドリル、テトラヒドロインダゾリル、1,1-ジオキソヘキサヒドロチオピラニルが含まれる。硫黄または酸素原子および1～3個の窒素原子を含む5員ヘテロシクリルまたは複素環の例は、チアゾリル（チアゾール-2-イルおよびチアゾール-2-イルN-オキシドを含む）、チアジアゾリル（1,3,4-チアジアゾール-5-イルおよび1,2,4-チアジアゾール-5-イルを含む）、オキサゾリル、例えば、オキサゾール-2-イル、およびオキサジアゾリル（1,3,4-オキサジアゾール-5-イルおよび1,2,4-オキサジアゾール-5-イルなど）である。2～4個の窒素原子を含む5員環ヘテロシクリルまたは複素環の例には、イミダゾリル（イミダゾール-2-イルなど）；トリアゾリル（1,3,4-トリアゾール-5-イルなど）；1,2,3-トリアゾール-5-イル、1,2,4-トリアゾール-5-イルおよびテトラゾリル（1H-テトラゾール-5-イルなど）が含まれる。ベンゾ縮合5員ヘテロシクリルまたは複素環の例は、ベンゾオキサゾール-2-イル、ベンズチアゾール-2-イルおよびベンズイミダゾール-2-イルである。6員ヘテロシクリルまたは複素環の例は、1～3個の窒素原子および任意選択的に硫黄または酸素原子を含み、例えば、ピリジル（ピリド-2-イル、ピリド-3-イルおよびピリド-4-イルなど）；ピリミジル（ピリミド-2-イルおよびピリミド-4-イルなど）；トリアジニル

10

20

30

40

50

(1, 3, 4-トリアジン-2-イルおよび1, 3, 5-トリアジン-4-イルなど) ; ピリダジニル、特に、ピリダジン-3-イル、およびピラジニルである。ピリジンN-オキシドおよびピリダジンN-オキシド、ならびにピリジル、ピリミド-2-イル、ピリミド-4-イル、ピリダジニルおよび1, 3, 4-トリアジン-2-イル基は、ヘテロシクリル基の他の例である。

【0053】

用語「ヘテロシクリル」または「複素環」には、ヘテロシクリルが、1つまたは複数のアリール環、カルボシクリル環またはヘテロシクリル環に縮合し、ラジカルまたは付着点がヘテロシクリル環上に存在する基も含まれる。制限されない例には、テトラヒドロキノリニルおよびテトラヒドロイソキノリニルが含まれる。

10

【0054】

本明細書中で使用する場合、用語「部分不飽和」は、環原子の間に少なくとも1つの二重結合または三重結合を含む環部分をいうが、この環部分は芳香族ではない。

【0055】

本明細書中で使用する場合、用語「インヒビター」は、測定可能な親和性および活性でCBPおよび／またはEP300のプロモドメインに結合して阻害する化合物をいう。ある特定の実施形態では、インヒビターのIC₅₀または結合定数は、約20 μM未満 (less about)、約1 μM未満、約500 nM未満、約100 nM未満、または約10 nM未満である。

【0056】

20

用語「測定可能な親和性」および「測定可能に阻害する」は、本明細書中で使用する場合、(i) 式Iもしくは式IIの化合物またはその組成物およびかかるプロモドメインを含むサンプルと、(ii) 前記化合物またはその組成物がないかかるプロモドメインを含む等価なサンプルとの間のCBPおよび／またはEP300のプロモドメイン活性の測定可能な低下 (例えば、クロマチンのリジンアセチル認識の認識の低下) をいう。

【0057】

「薬学的に許容され得る塩」には、酸付加塩および塩基付加塩の両方が含まれる。本明細書中の化合物または実施例を特定の塩として示す場合、対応する遊離塩基および対応する遊離塩基の他の塩 (対応する遊離塩基の薬学的に許容され得る塩が含まれる) が意図されると理解されたい。

30

【0058】

「薬学的に許容され得る酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的な有効性および性質を保持し、かつ生物学的にもまたはその他の点でも望ましくないことがない塩をいい、これは無機酸 (塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、およびリン酸など) ならびに脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族 (araliphatic)、複素環式、カルボン酸、およびスルホン酸の有機酸クラスから選択することができる有機酸 (ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸 (malonic acid)、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、エンボン酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、およびサリチル酸など) を用いて形成される。

40

【0059】

「薬学的に許容され得る塩基付加塩」には、無機塩基から誘導された塩 (ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガ、およびアルミニウムの各塩など) が含まれる。特に、塩基付加塩は、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、およびマグネシウム塩である。薬学的に許容され得る非毒性の有機塩基から誘導される塩には、第一級、第二級、および第三級アミンの塩、置換アミン (天然に存在する置換アミンが含まれる) の塩、環状アミンの塩、および塩基性イオン交換樹脂 (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、2-ジエチルアミノエタノ

50

ール、トロメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン (p i p e r i z i n e)、ピペリジン、N-エチルピペリジン、およびポリアミンの樹脂など)の塩が含まれる。特定の非毒性有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トロメタミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、およびカフェインである。

【0060】

用語「互変異性体」または「互変異性型」は、低エネルギー障壁を介して相互転換可能な異なるエネルギーの構造異性体をいう。例えば、プロトン互変異性体 (プロトトロピー互変異性体としても公知) には、プロトンの移動による相互変換 (ケト-エノール異性化およびイミン-エナミン異性化など) が含まれる。原子価互変異性体には、いくつかの結合電子の再編成による相互変換が含まれる。

10

【0061】

「溶媒和物」は、1つまたは複数の溶媒分子と本発明の化合物との会合物または複合体をいう。溶媒の例には、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸、およびエタノールアミンが含まれる。用語「水和物」は、溶媒分子が水である複合体をいう。

【0062】

「治療有効量」は、(i) 特定の疾患、状態、または障害を処置するか、(ii) 特定の疾患、状態、または障害の1つまたは複数の症状を弱くするか、改善させるか、または除去するか、あるいは (iii) 本明細書中に記載の特定の疾患、状態、または障害の1つまたは複数の症状の発生を遅延させる本発明の化合物の量をいう。がんの場合、治療有効量の薬物は、がん細胞数を減少させ；腫瘍サイズを減少させ；末梢器官へのがん細胞の浸潤を阻害し (すなわち、いくらかの程度まで遅延させ、好ましくは停止させる)；腫瘍転移を阻害し (すなわち、いくらかの程度まで遅延させ、好ましくは停止させる)；腫瘍成長をいくらかの程度まで阻害し；かつ／または1つまたは複数のがんに関連する症状をいくらかの程度まで和らげることができる。がん治療のために、有効性を、例えば、疾患進行までの時間 (TTP) の評価および／または応答率 (RR) の決定によって測定することができる。免疫障害の場合、治療有効量は、アレルギー性障害、自己免疫疾患および／もしくは炎症性疾患の症状、または急性炎症反応の症状 (例えば、喘息) を軽減させるか、または緩和するのに十分な量である。

20

30

【0063】

「処置」 (および「処置する (treat)」または「処置している (treating)」などのバリエーション) は、処置される個体または細胞の自然経過を変化させることを試みた臨床的介入をいい、予防のためにまたは臨床病理の過程のいずれかで行うことができる。処置の望ましい効果には、疾患の再発の防止、症状の緩和、疾患の任意の直接的もしくは間接的な病理的重大性の縮小、疾患状態の安定化 (すなわち、悪化しない)、転移の防止、疾患の進行速度の低下、病状の改善もしくは寛解、処置および緩解を受けていない場合に期待される生存期間と比較して長い生存期間、または予後の改善の1つまたは複数が含まれる。ある特定の実施形態では、式 I または式 II の化合物を、疾患または障害の発症を遅延させるか、疾患または障害の進行を緩慢にするために使用する。処置を必要とする個体には、既に状態または障害を有する個体および (例えば、遺伝子もしくはタンパク質の遺伝的な変異または異常な (abberent) 発現によって) 状態または障害を有する傾向のある個体が含まれる。

40

【0064】

「CBP/EP300プロモドメインインヒビター」または「CBPおよび／またはEP300プロモドメインインヒビター」は、CBPプロモドメインおよび／またはEP300プロモドメインに結合して、CBPおよび／またはEP300の生物学的活性を阻害および／または低下させる化合物をいう。いくつかの実施形態では、CBP/EP300プロモドメインインヒビターは、CBPプロモドメインおよび／またはEP300プロモ

50

ドメインとの接触および／または相互作用を介してCBPおよび／またはEP300に主に（例えば、専ら）結合する。いくつかの実施形態では、CBP／EP300プロモドメインインヒビターは、CBPプロモドメインおよび／またはEP300プロモドメインならびにさらなるCBPおよび／またはEP300残基および／またはドメインとの接触および／または相互作用を介してCBPおよび／またはEP300に結合する。いくつかの実施形態では、CBP／EP300プロモドメインインヒビターは、CBPおよび／またはEP300の生物学的活性を実質的にまたは完全に阻害する。いくつかの実施形態では、生物学的活性は、クロマチン（例えば、DNAに会合したヒストン）および／または別のアセチル化タンパク質へのCBPおよび／またはEP300のプロモドメインの結合である。ある特定の実施形態では、CBP／EP300プロモドメインインヒビターは、T細胞による機能的応答（例えば、増殖、サイトカイン産生、標的細胞の死滅）を、機能障害状態から抗原刺激に修復するためにCBP／EP300活性を遮断する。いくつかの実施形態では、CBP／EP300プロモドメインインヒビターは、CBPプロモドメインに結合してこれを阻害する。いくつかの実施形態では、CBP／EP300プロモドメインインヒビターは、EP300プロモドメインに結合してこれを阻害する。

10

【0065】

本明細書中で使用する場合、「1つの(a)」または「1つの(an)」は、明確に別段の指示がない限り、1つまたは複数を意味する。本明細書中で使用する場合、「別の」は、少なくとも第2のものまたはそれ以上を意味する。

式(I)の化合物に対する典型的な意義(value)

20

【0066】

式(I)の化合物のある特定の実施形態では、 R^1 は、 C_{1-12} アルキルまたは3～12員複素環であり、ここで、 R^1 の C_{1-12} アルキルおよび3～12員複素環の各々は、1つまたは複数の基 R^b で任意選択的に置換される。

【0067】

式(I)の化合物のある特定の実施形態では、 R^1 は、メチルまたは4～6員複素環であり、ここで、 R^1 のメチルおよび4～6員複素環の各々は、1つまたは複数の基 R^b で任意選択的に置換される。

【0068】

式(I)の化合物のある特定の実施形態では、 R^1 は、メチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルであり、ここで、 R^1 のメチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルの各々は、1つまたは複数の基 R^b で任意選択的に置換される。

30

【0069】

式(I)の化合物のある特定の実施形態では、 R^1 は、メチルまたはシクロプロピルメチルである。

【0070】

式(I)の化合物のある特定の実施形態では、 R^1 は、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルであり、 R^b の各々は、メチル、アセチルおよびオキシから独立して選択される。

40

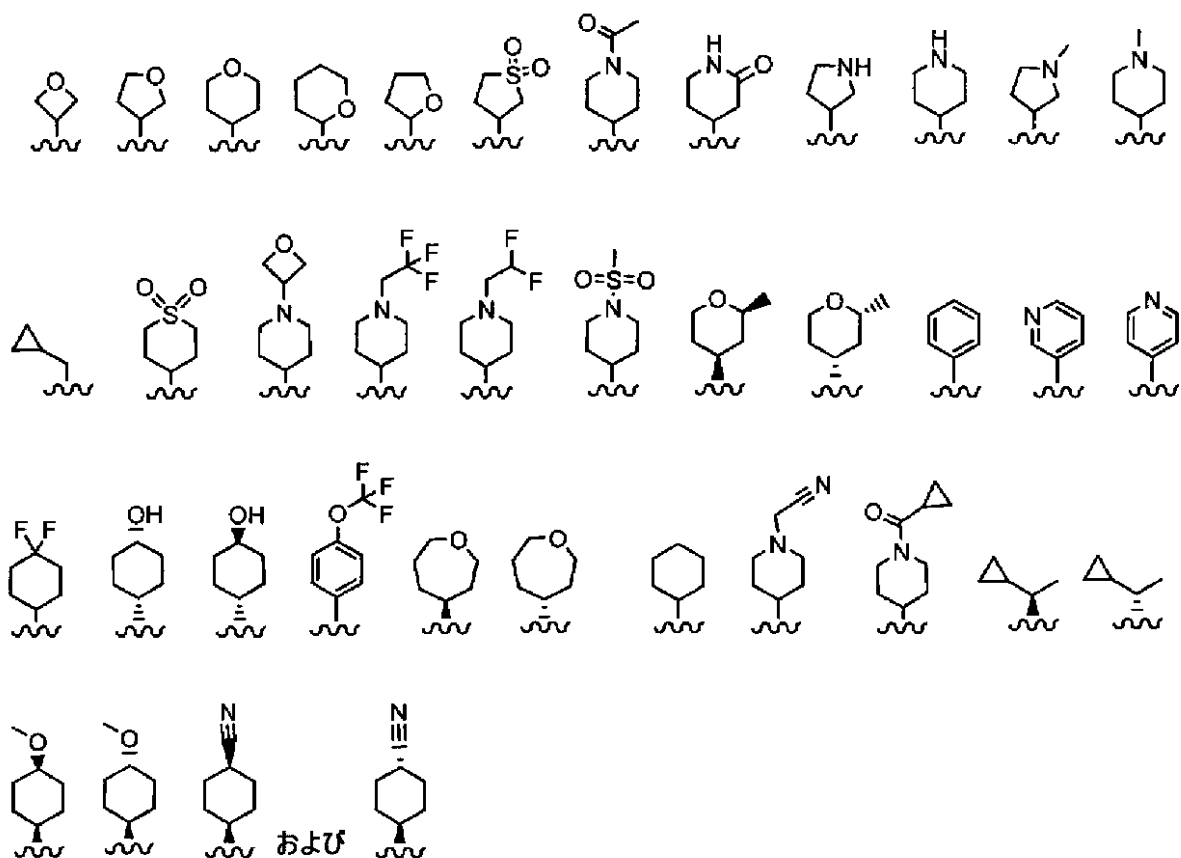
【0071】

式(I)の化合物のある特定の実施形態では、 R^1 は、シクロヘキシル、アリール、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ジオキソチアニル、ピペリジル、ピロリジニル、ピリジルまたはオキセパニルであり、 R^b の各々は、オキシ、 C_{1-6} アルキル、 $-OR^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、オキセタニル、 $-S(O)_2-R^c$ および $-CH_2CN$ から独立して選択される。

【0072】

式(I)の化合物のある特定の実施形態では、 R^1 は、

【化 4】



からなる群から選択される。

【0073】

式 (I) の化合物のある特定の実施形態では、 R^1 は、

【化 5】



である。

【0074】

式 (I) の化合物のある特定の実施形態では、 R^2 は、 R^c から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換された $C_6 - C_{20}$ アリールであり、 R^3 は、 $C_1 - C_{12}$ アルキルまたは 3 ~ 12 員炭素環であり、ここで、 R^3 の $C_1 - C_{12}$ アルキルおよび 3 ~ 12 員炭素環の各々は、1 つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換される。

【0075】

式 (I) の化合物のある特定の実施形態では、 R^2 は、 R^c から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されたフェニルであり、 R^3 は、メチルまたはフェニルであり、ここで、 R^3 のメチルおよびフェニルの各々は、1 つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換される。

【0076】

式 (I) の化合物のある特定の実施形態では、 R^c は、メチルで任意選択的に置換された 5 員ヘテロシクリルであり； R^3 は、ベンジル、メチル、シアノメチルまたはフェニルである。

【0077】

式 (I) の化合物のある特定の実施形態では、 R^c は、メチルで任意選択的に置換されたピラゾリルであり； R^3 は、ベンジル、メチル、シアノメチルまたはフェニルである。

【0078】

式(I)の化合物のある特定の実施形態では、 R^2 および R^3 は、それらが結合する窒素とともに、1つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換された3~12員複素環を形成する。

【0079】

式(I)の化合物のある特定の実施形態では、 R^2 および R^3 は、それらが結合する窒素とともに、1つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換された二環式複素環を形成する。

【0080】

式(I)の化合物のある特定の実施形態では、 R^2 および R^3 は、それらが結合する窒素とともに、1つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換された9~12員二環式複素環を形成する。

【0081】

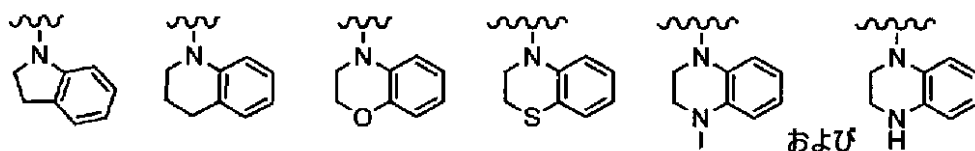
式(I)の化合物のある特定の実施形態では、 R^2 および R^3 は、それらが結合する窒素とともに、1つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換された9または10員二環式複素環を形成する。

【0082】

式(I)の化合物のある特定の実施形態では、 R^2 および R^3 は、それらが結合する窒素とともに、1つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換された9または10員二環式複素環を形成し；その9または10員二環式複素環は、少なくとも1つの芳香環を含む。ある特定の実施形態では、その少なくとも1つの芳香環は、ベンゾ環である。

【0083】

式(I)の化合物のある特定の実施形態では、一体となった $-NR^2R^3$ は、
【化6】

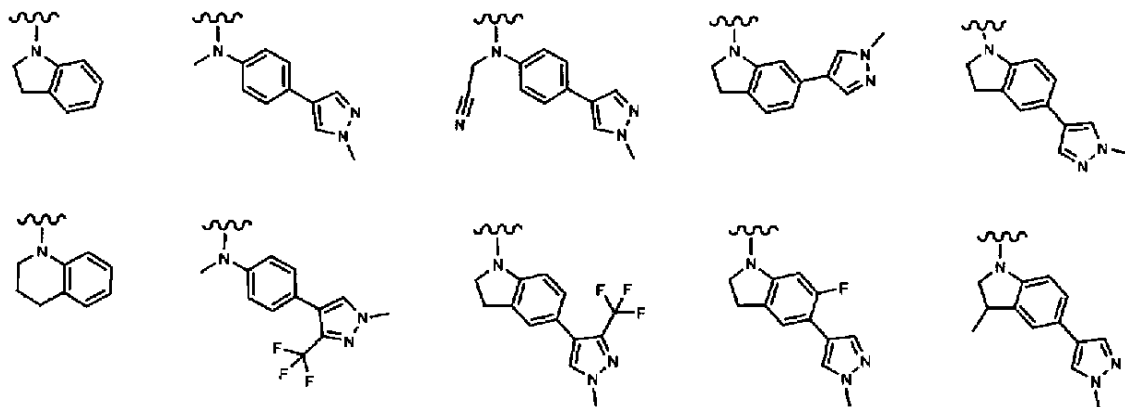


からなる群から選択され；

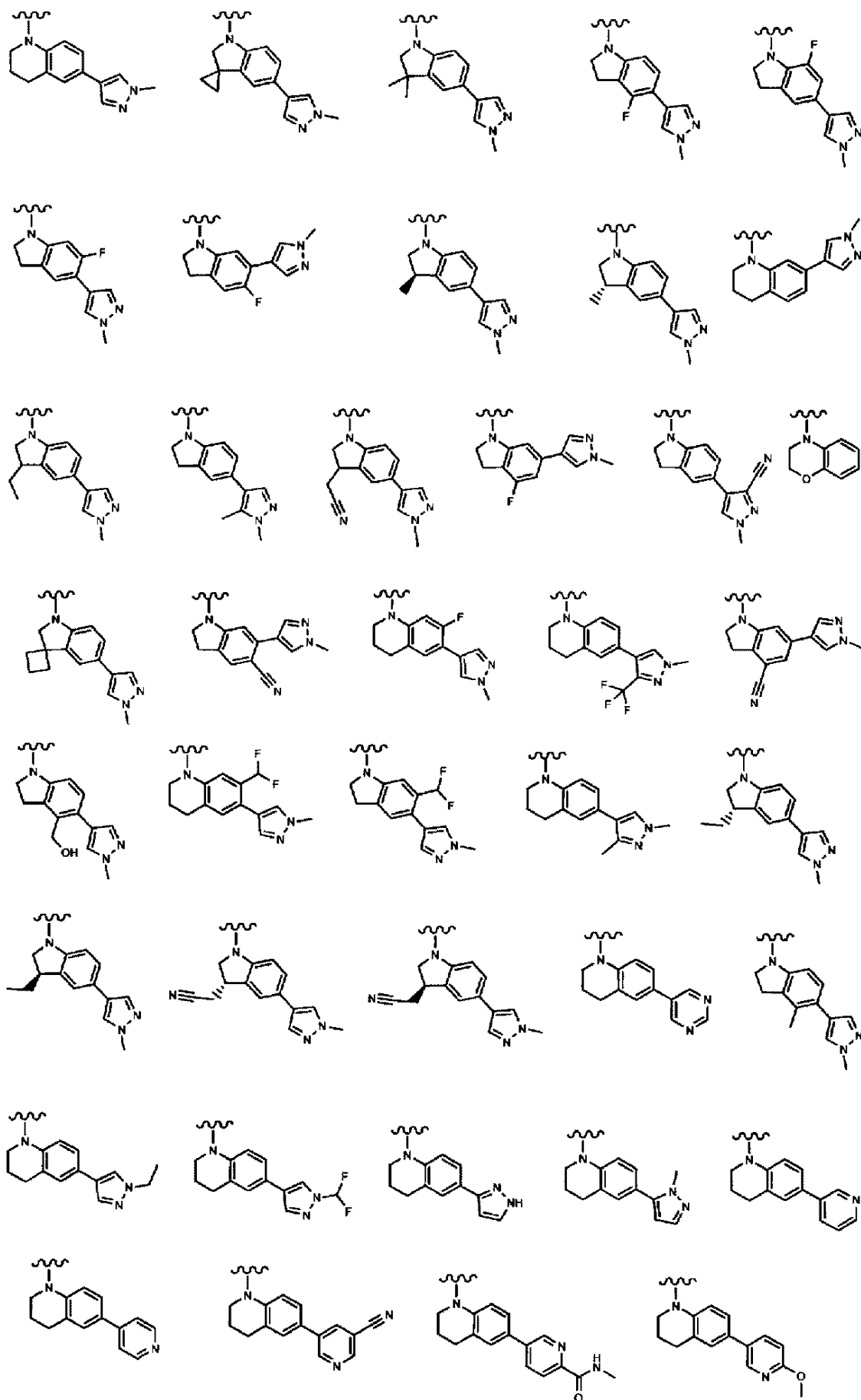
$-NR^2R^3$ の各々は、1つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換される。

【0084】

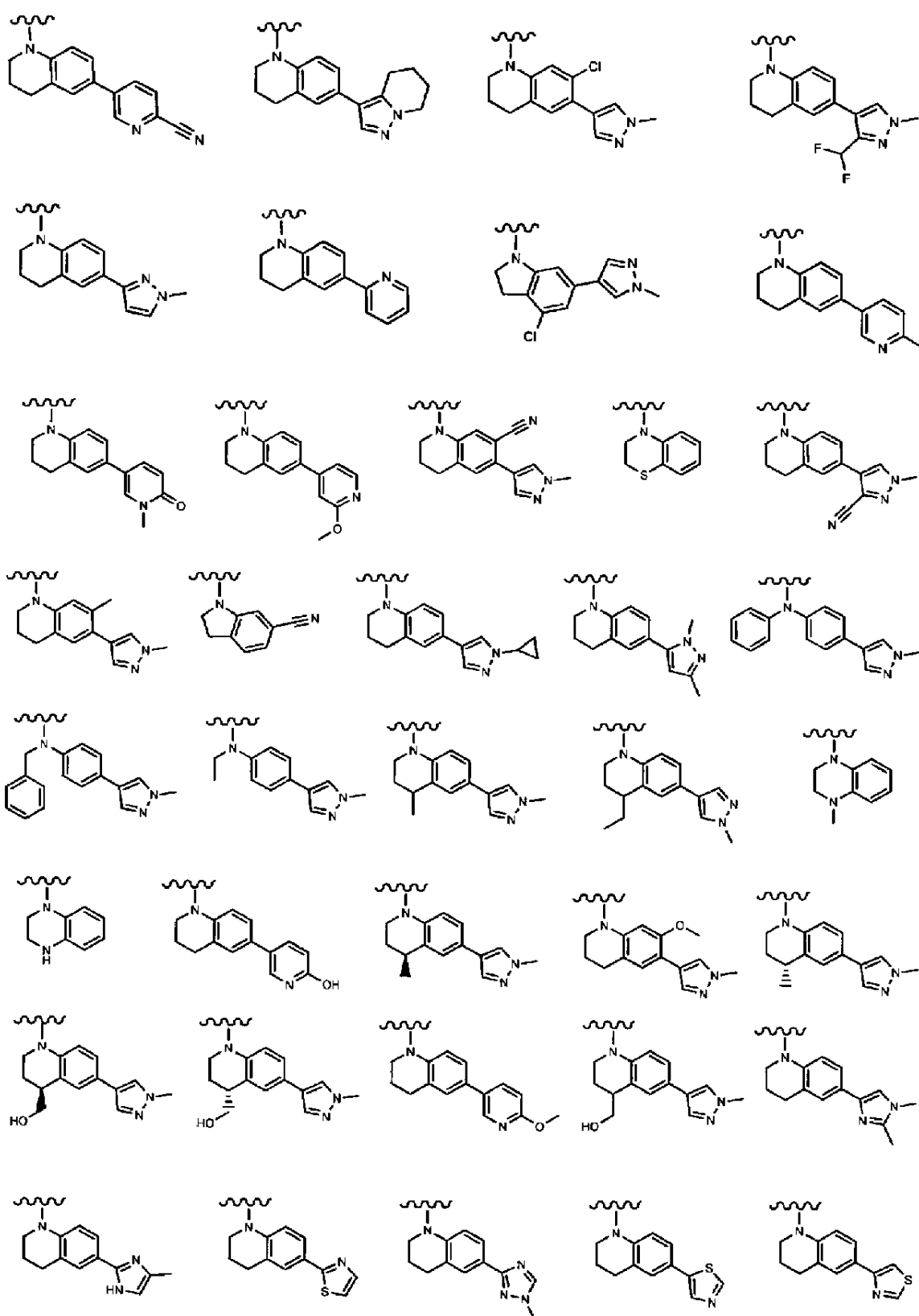
式(I)の化合物のある特定の実施形態では、一体となった $-NR^2R^3$ は、
【化7-1】



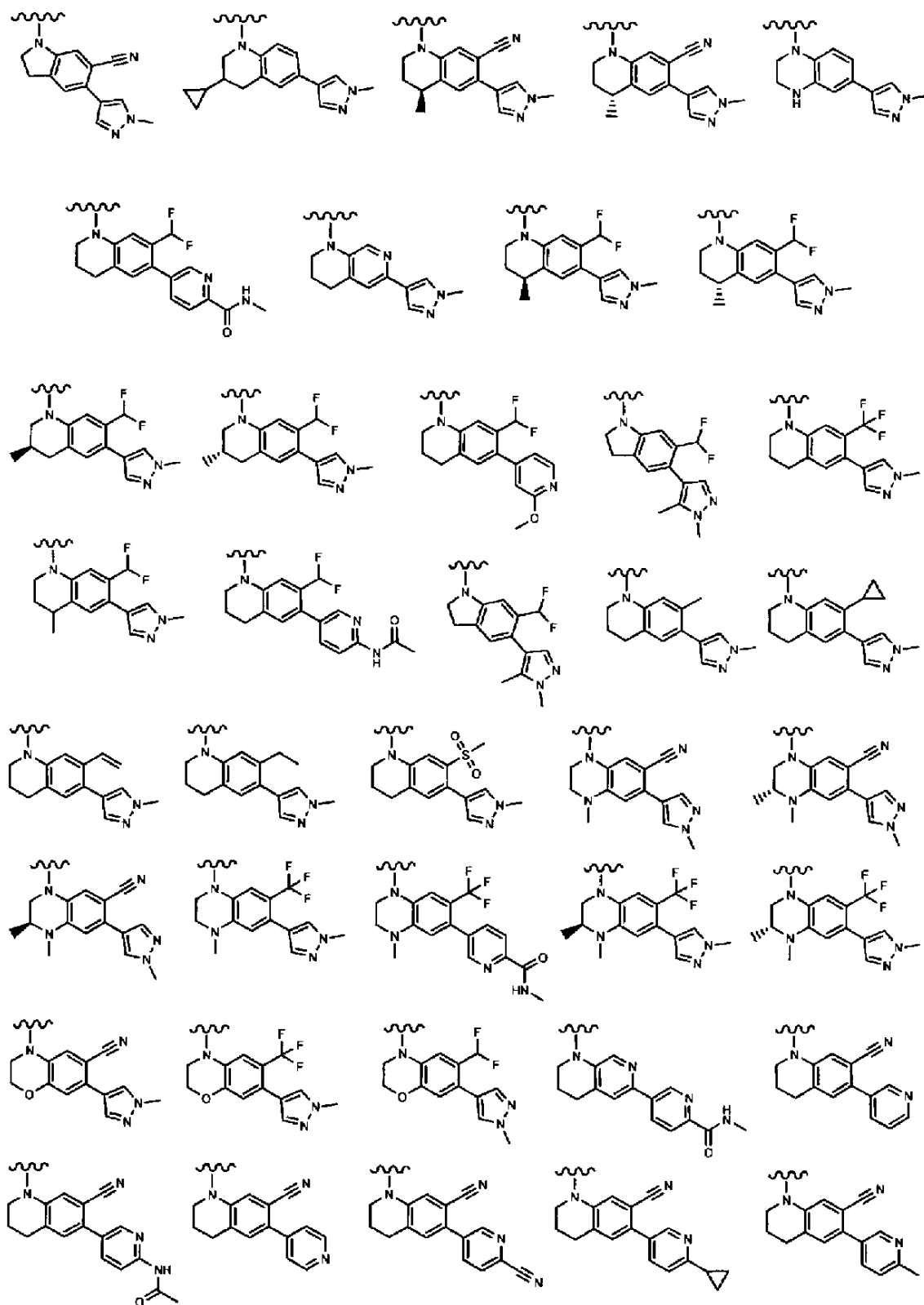
【化 7 - 2】



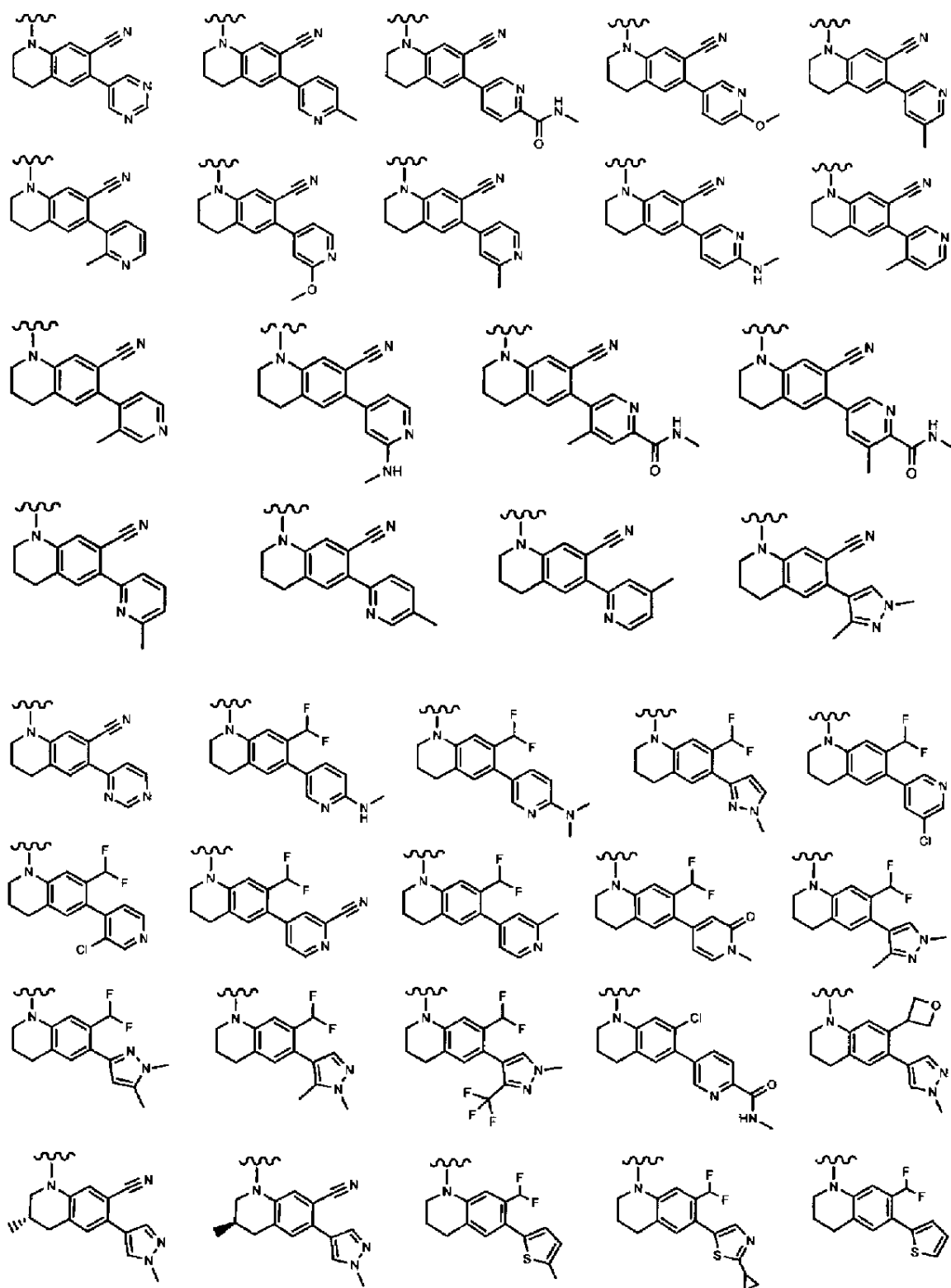
【化 7 - 3】



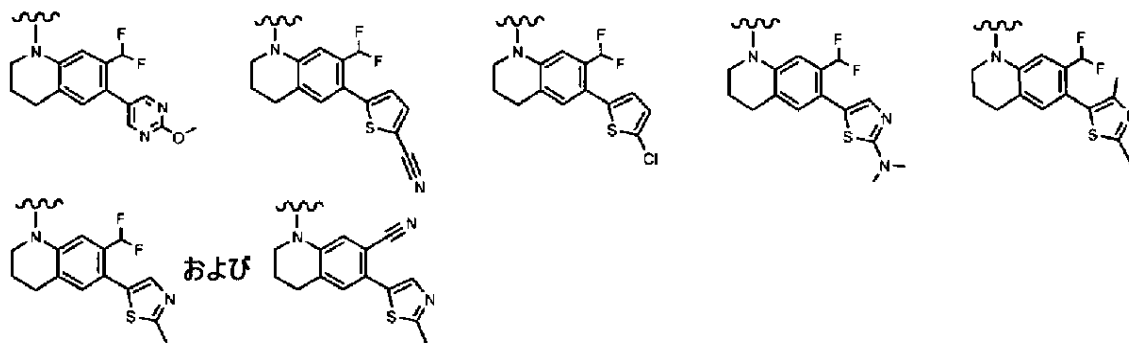
【化 7 - 5】



【化 7 - 6】



【化 7-7】



10

からなる群から選択される。

【0085】

式 (I) の化合物のある特定の実施形態では、 R^3 は、 C_{1-12} アルキルまたは 3～12 員炭素環であり、ここで、 R^3 の C_{1-12} アルキルおよび 3～12 員炭素環の各々は、1 つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換される。

【0086】

式 (I) の化合物のある特定の実施形態では、 R^3 は、メチルまたはフェニルであり、ここで、 R^3 のメチルおよびフェニルの各々は、1 つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換される。

20

【0087】

式 (I) の化合物のある特定の実施形態では、 R^3 は、ベンジル、メチル、シアノメチルまたはフェニルである。

【0088】

式 (I) の化合物のある特定の実施形態では、 R^4 は、3～5 員複素環、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ または $-S(O)_2-R^h$ であり、ここで、任意の 3～5 員複素環は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、3～5 員炭素環、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-O-C(O)-O-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-O-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-OR^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^a$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-N(R^h)_2$ および $-N(R^h)-S(O)_2-N(R^h)_2$ から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換される。

30

【0089】

式 (I) の化合物のある特定の実施形態では、 R^h は、水素、 C_{1-4} アルキルおよび C_{2-5} シクロアルキルから独立して選択され、ここで、 C_{1-4} アルキルおよび C_{2-5} シクロアルキルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルコキシ、およびハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される。

40

【0090】

式 (I) の化合物のある特定の実施形態では、 R^4 は、アセチル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メトキシカルボニル、プロパノイル、シクロプロピルカルボニル、メチルスルホニル、ブタノイル、ジフルオロアセチル、チアジアゾールまたはイソオキサゾールである。

【0091】

式 (I) の化合物のある特定の実施形態では、 R^4 は、置換または非置換のアセチル、プロピオニル、ブチリル、シクロプロピルカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メトキシカルボニル、メチルスルホニル、ジフ

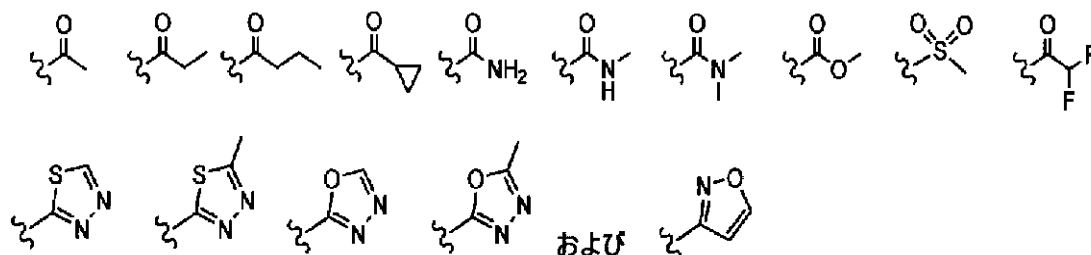
50

ルオロアセチル、チアジアゾール、メチルチアジアゾール、オキサジアゾール、メチルオキサジアゾールまたはイソオキサゾールである。

【0092】

式(I)の化合物のある特定の実施形態では、 R^4 は、

【化8】



10

からなる群から選択される。

【0093】

式(I)の化合物のある特定の実施形態では、

R^1 は、メチルまたは4～6員複素環であり、ここで、 R^1 のメチルおよび4～6員複素環の各々は、1つまたは複数の基 R^b で任意選択的に置換され；

R^2 は、 R^c から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されたフェニルであり；

20

R^3 は、メチルまたはフェニルであり、ここで、 R^3 のメチルおよびフェニルの各々は、1つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換される。

【0094】

式(I)の化合物のある特定の実施形態では、

R^1 は、メチル、オキシetanil、テトラヒドロフランil、テトラヒドロピランil、ジオキシチオランil、ピペリジルまたはピロリジニルであり、ここで、 R^1 のメチル、オキシetanil、テトラヒドロフランil、テトラヒドロピランil、ジオキシチオランil、ピペリジルまたはピロリジニルの各々は、1つまたは複数の基 R^b で任意選択的に置換され、

R^2 は、 R^c から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されたフェニルであり；

30

R^3 は、メチルまたはフェニルであり、ここで、 R^3 のメチルおよびフェニルの各々は、1つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換される。

【0095】

式(I)の化合物のある特定の実施形態では、

R^1 は、メチルまたは4～6員複素環であり、ここで、 R^1 のメチルおよび4～6員複素環の各々は、1つまたは複数の基 R^b で任意選択的に置換され；

R^2 および R^3 は、それらが結合する窒素とともに、1つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換された9または10員二環式複素環を形成する。

【0096】

式(I)の化合物のある特定の実施形態では：

40

R^1 は、テトラヒドロフランil、テトラヒドロピランil、ジオキシチオランil、ピペリジルまたはピロリジニルであり、ここで、 R^1 のテトラヒドロフランil、テトラヒドロピランil、ジオキシチオランil、ピペリジルまたはピロリジニルの各々は、1つまたは複数の基 R^b で任意選択的に置換され；

R^2 および R^3 は、それらが結合する窒素とともに、1つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換された9または10員二環式複素環を形成する。

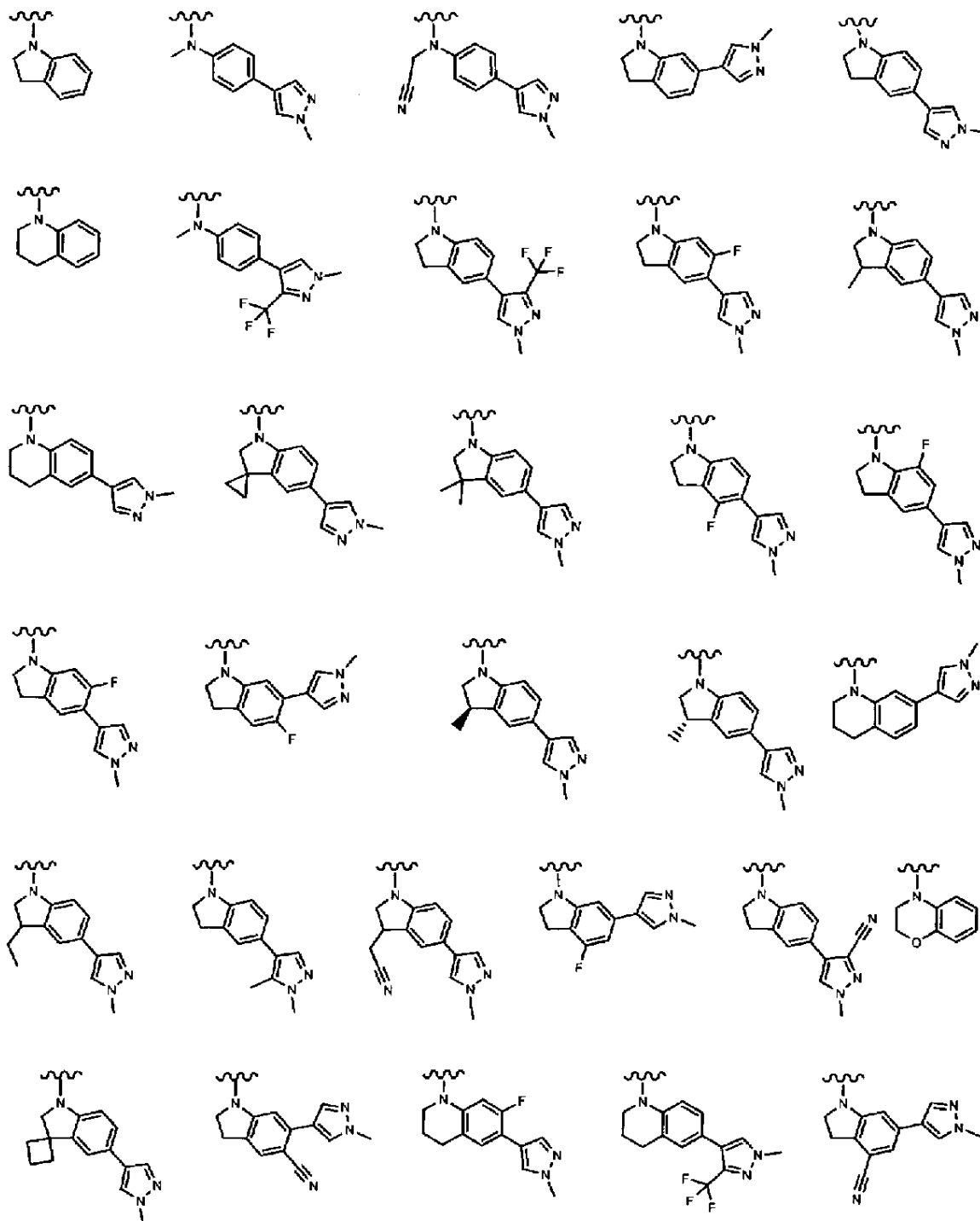
【0097】

式(I)の化合物のある特定の実施形態では、 R^1 は、メチル、オキシetanil、テトラヒドロフランil、テトラヒドロピランil、ジオキシチオランil、ピペリジルまたはピロリジニルであり、ここで、 R^1 のメチル、オキシetanil、テトラヒドロフランil、テトラヒ

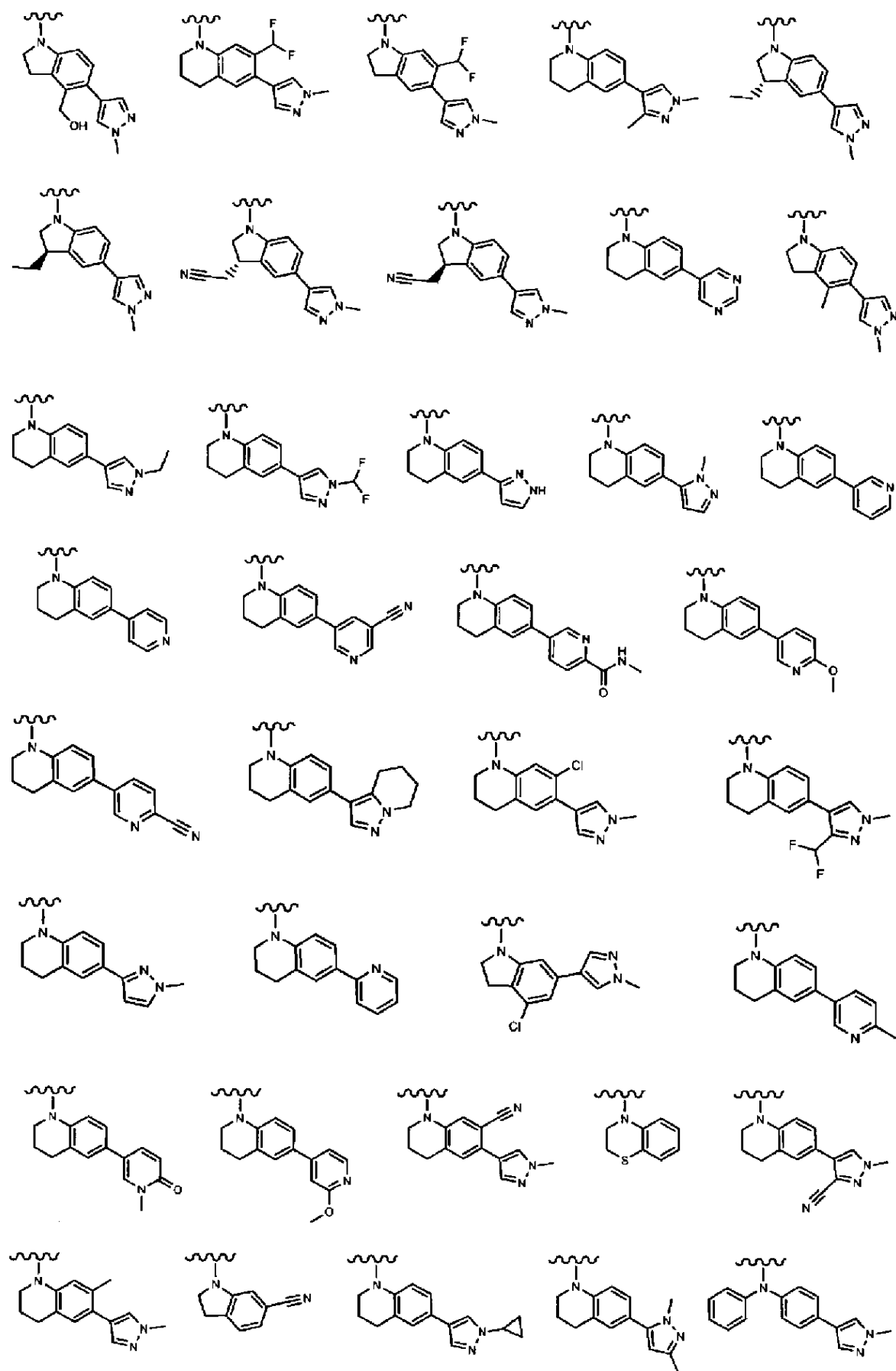
50

ドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルの各々は、1つまたは複数の基 R^b で任意選択的に置換され；一体となった $-NR^2R^3$ は、

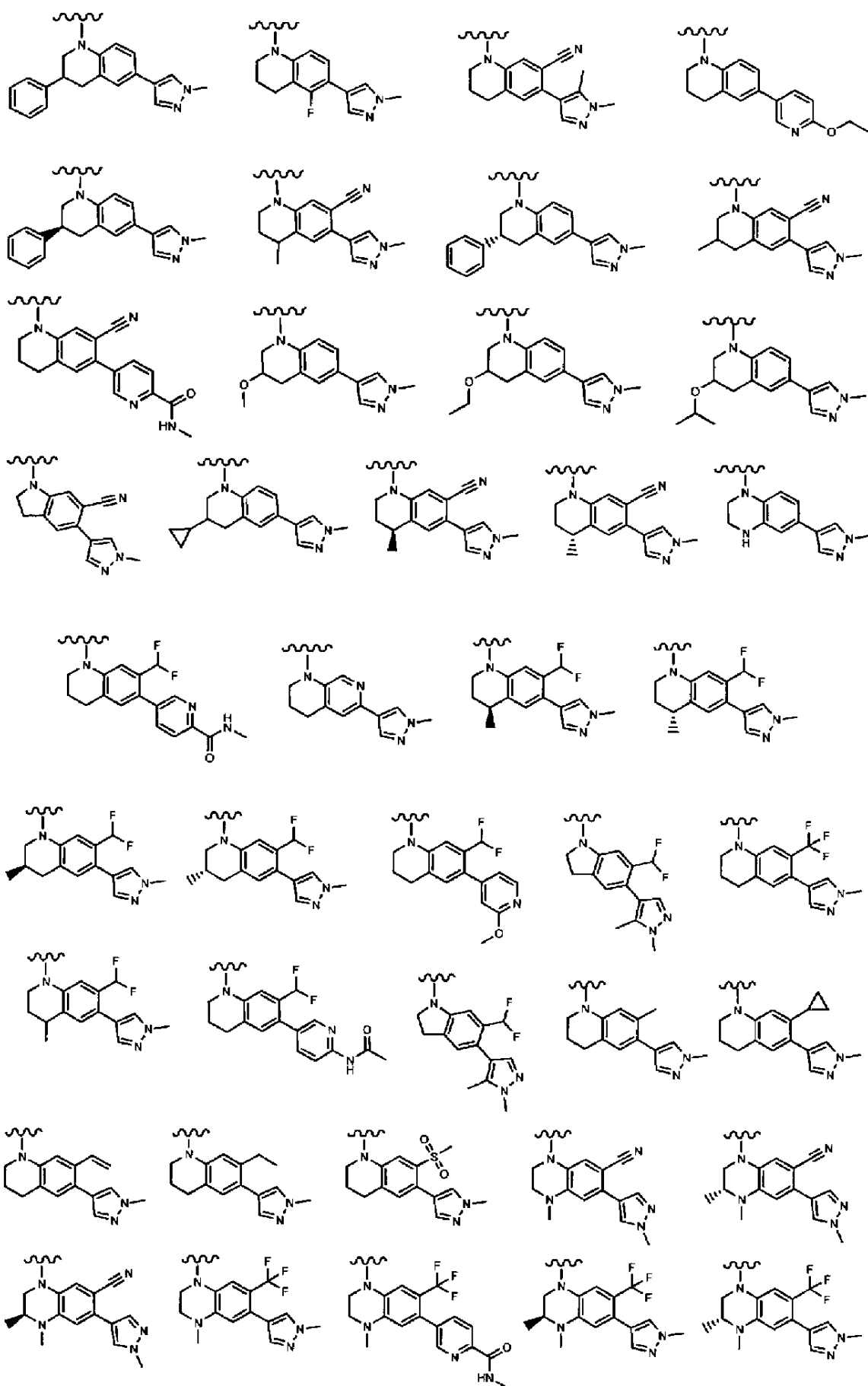
【化9-1】



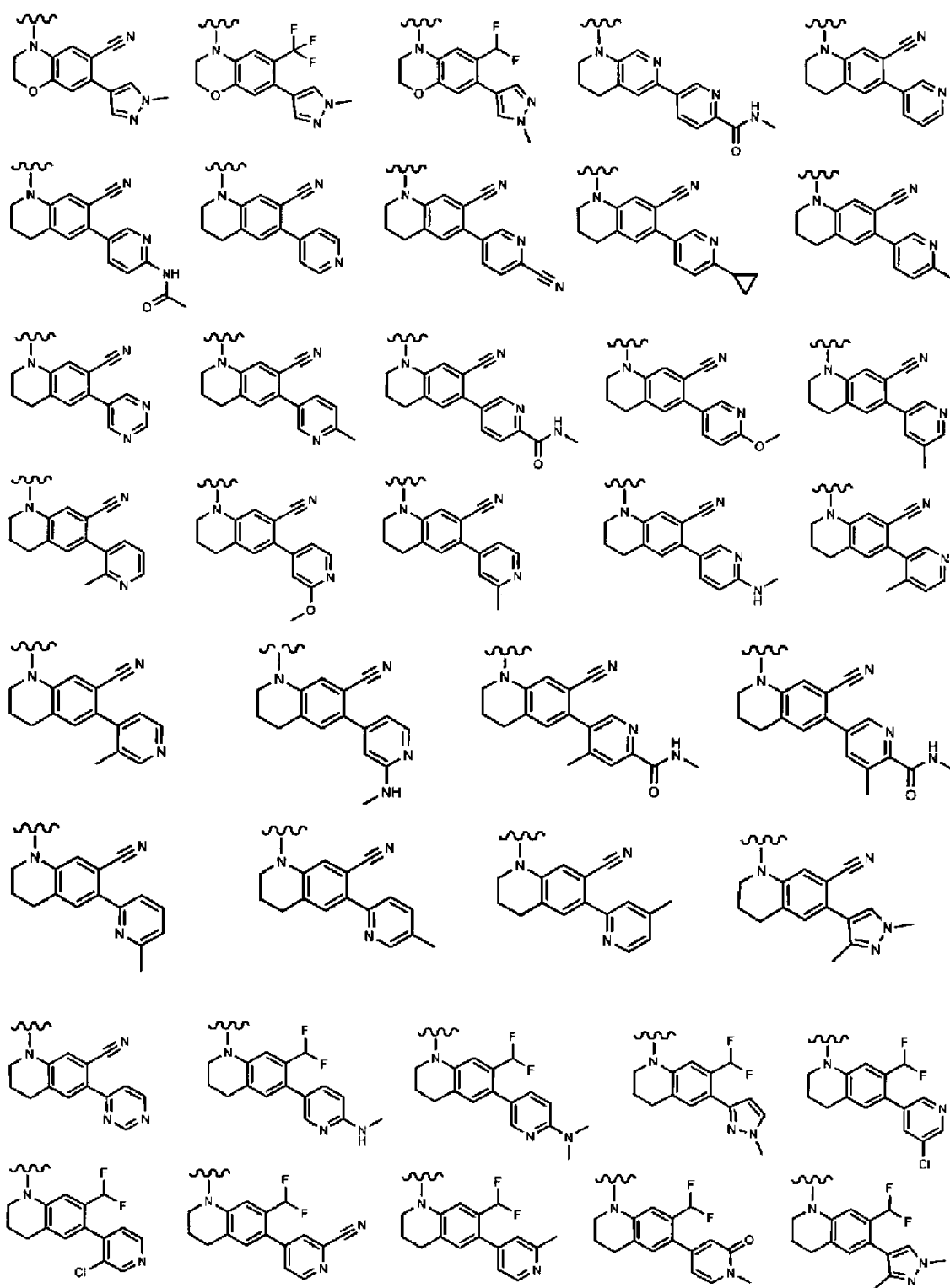
【化 9 - 2】



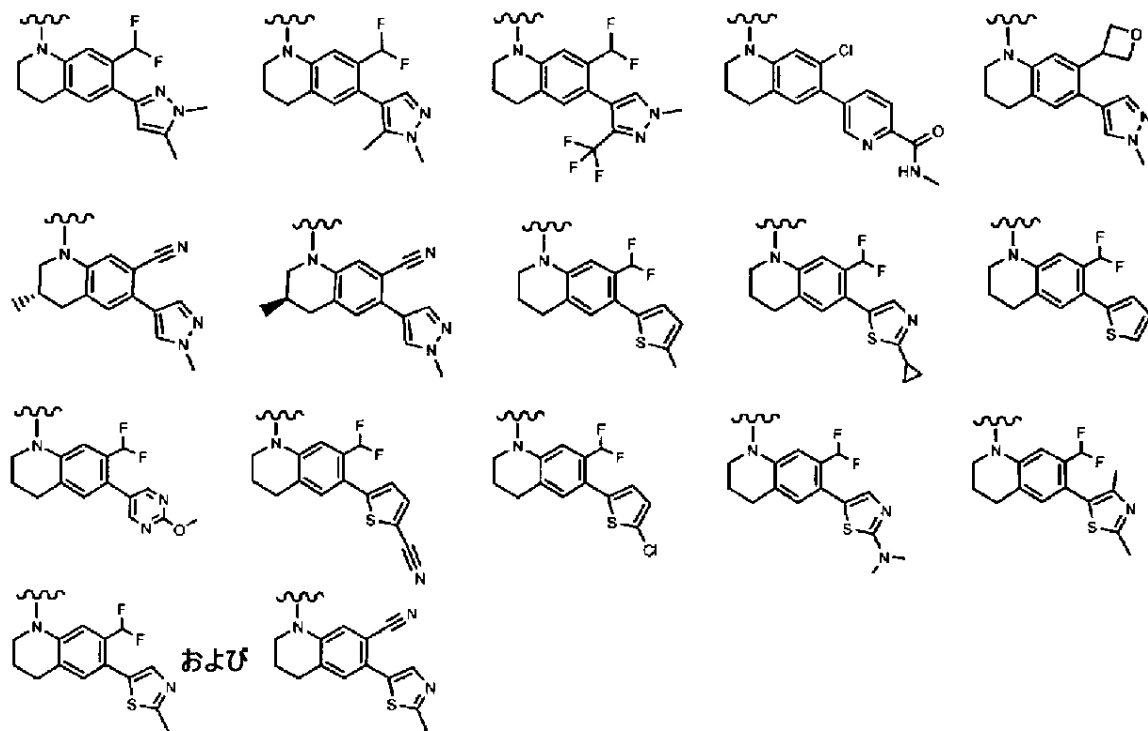
【化 9 - 4】



【化 9 - 5】



【化 9 - 6】



からなる群から選択される。

【0098】

式 (I) の化合物のある特定の実施形態では、

R^1 は、メチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルであり、ここで、 R^1 のメチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルの各々は、1つまたは複数の基 R^b で任意選択的に置換され、

R^2 は、 R^c から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されたフェニルであり；

R^3 は、メチルまたはフェニルであり、ここで、 R^3 のメチルおよびフェニルの各々は、1つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換され；

R^4 は、アセチル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メトキシカルボニル、プロパノイル、シクロプロピルカルボニル、メチルスルホン、ブタノイル、ジフルオロアセチル、チアジアゾールまたはイソオキサゾールである。

【0099】

式 (I) の化合物のある特定の実施形態では、

R^1 は、メチルまたは4～6員複素環であり、ここで、 R^1 のメチルおよび4～6員複素環の各々は、1つまたは複数の基 R^b で任意選択的に置換され；

R^2 および R^3 は、それらが結合する窒素とともに、1つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換された9または10員二環式複素環を形成し；

R^4 は、アセチル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メトキシカルボニル、プロパノイル、シクロプロピルカルボニル、メチルスルホン、ブタノイル、ジフルオロアセチル、チアジアゾールまたはイソオキサゾールである。

【0100】

式 (I) の化合物のある特定の実施形態では、

R^1 は、メチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルであり、ここで、 R^1 のメチル、オキセ

タニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルの各々は、1つまたは複数の基 R^b で任意選択的に置換され；

R^2 および R^3 は、それらが結合する窒素とともに、1つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換された9または10員二環式複素環を形成し；

R^4 は、アセチル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メトキシカルボニル、プロパノイル、シクロプロピルカルボニル、メチルスルホニル、ブタノイル、ジフルオロアセチル、チアジアゾールまたはイソオキサゾールである。

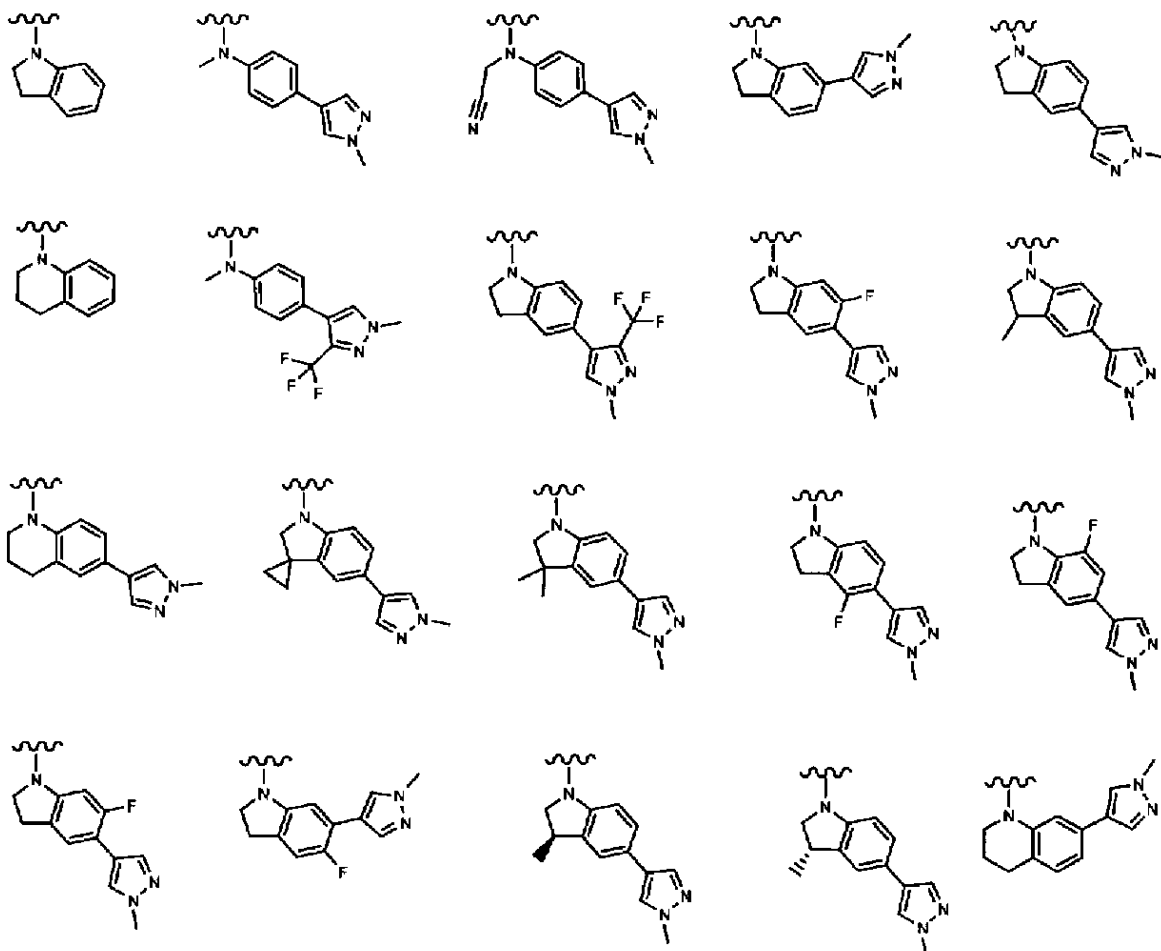
【0101】

式(I)の化合物のある特定の実施形態では、

R^1 は、メチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルであり、ここで、 R^1 のメチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルの各々は、1つまたは複数の基 R^b で任意選択的に置換され；

一体となった $-NR^2R^3$ は、

【化10-1】



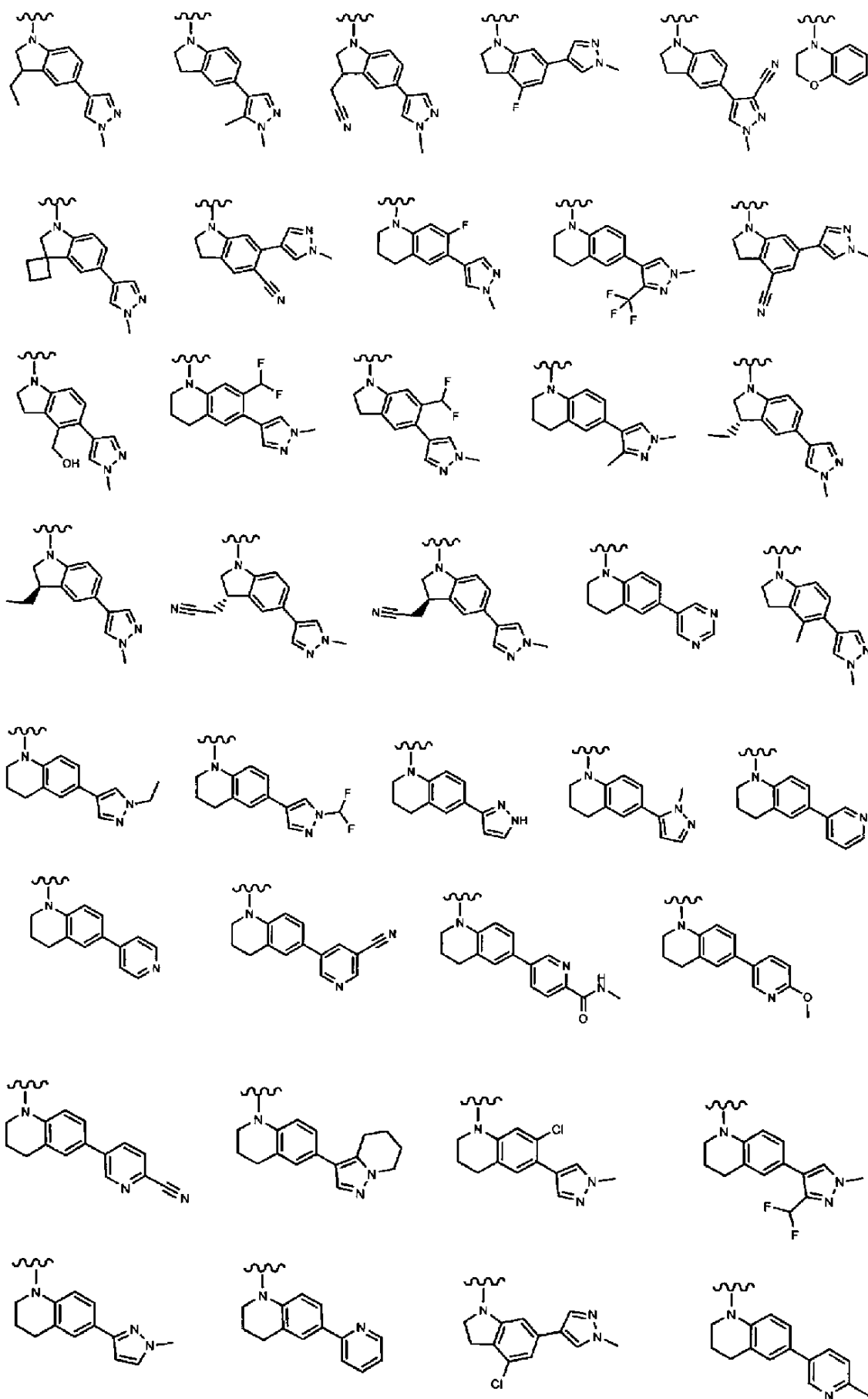
10

20

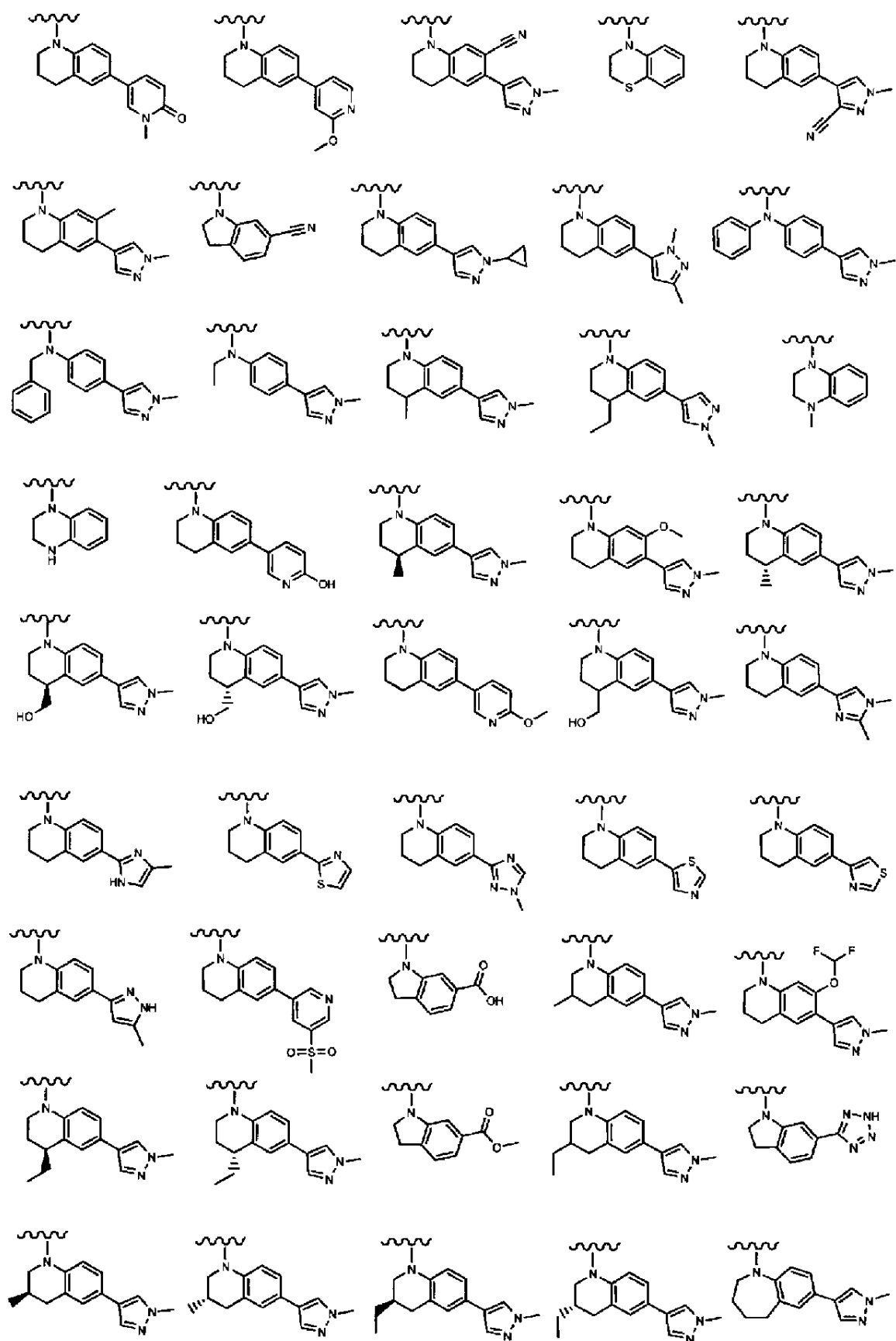
30

40

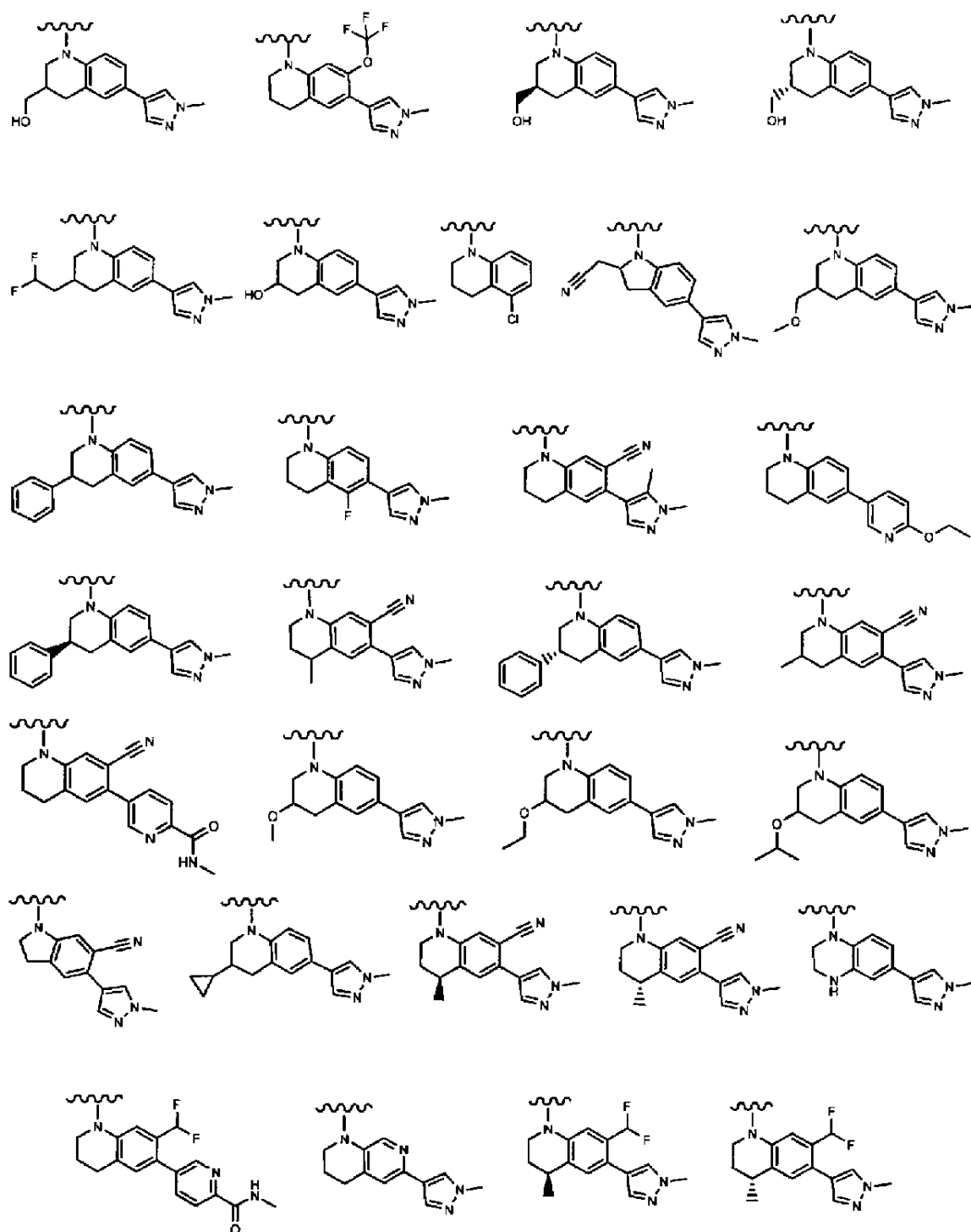
【化 10 - 2】



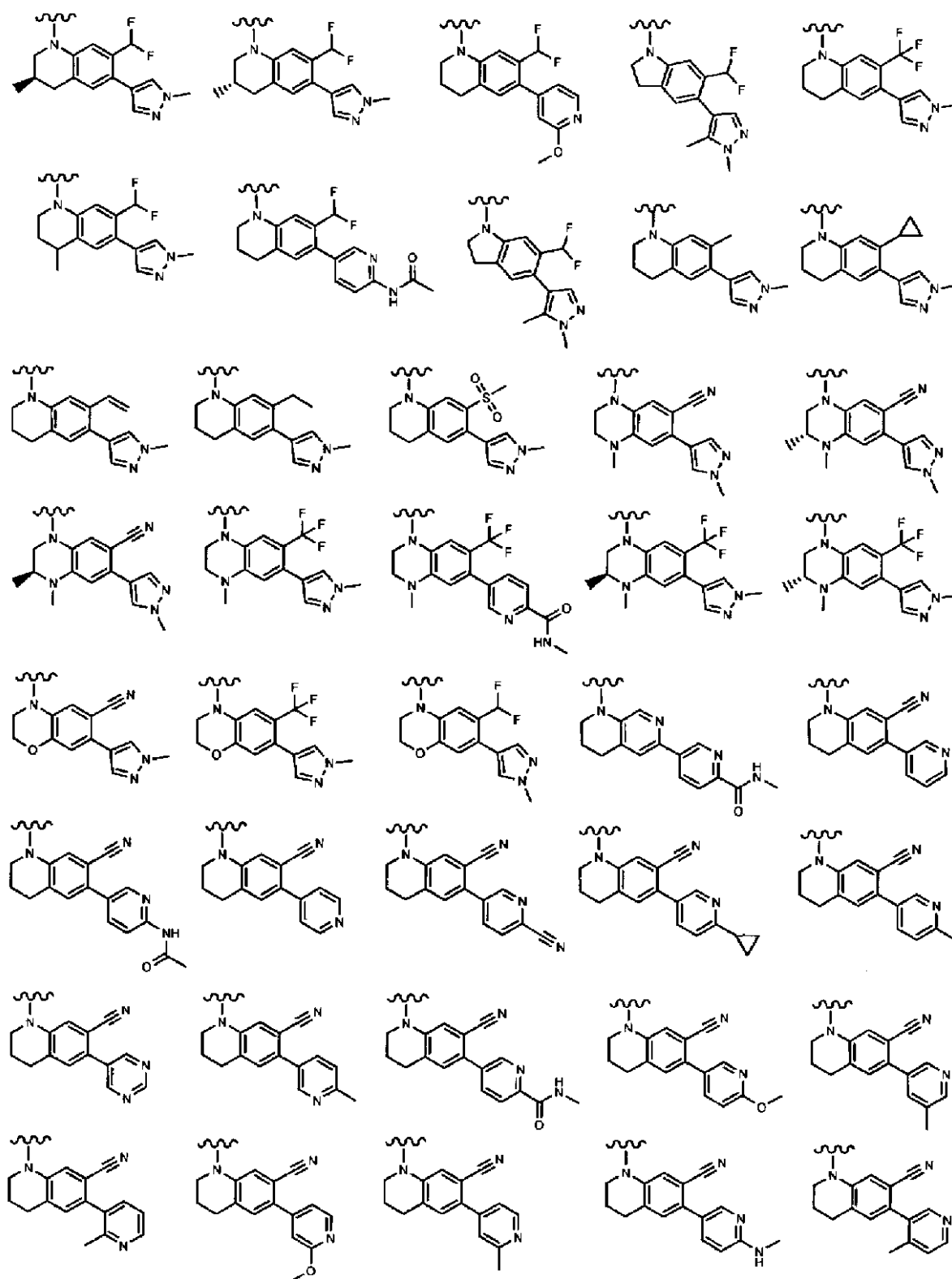
【化 10 - 3】



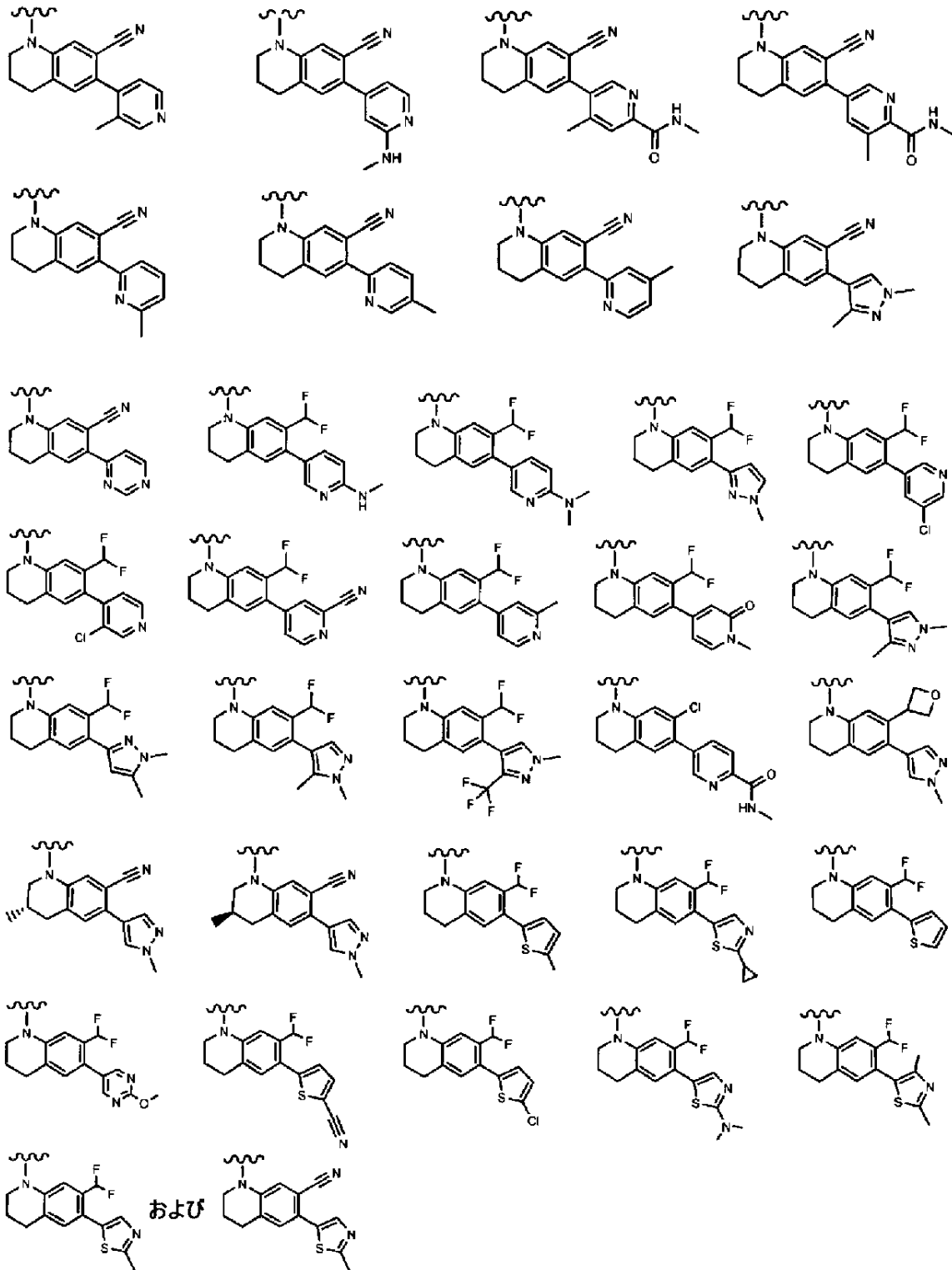
【化 10 - 4】



【化 10 - 5】



【化10-6】



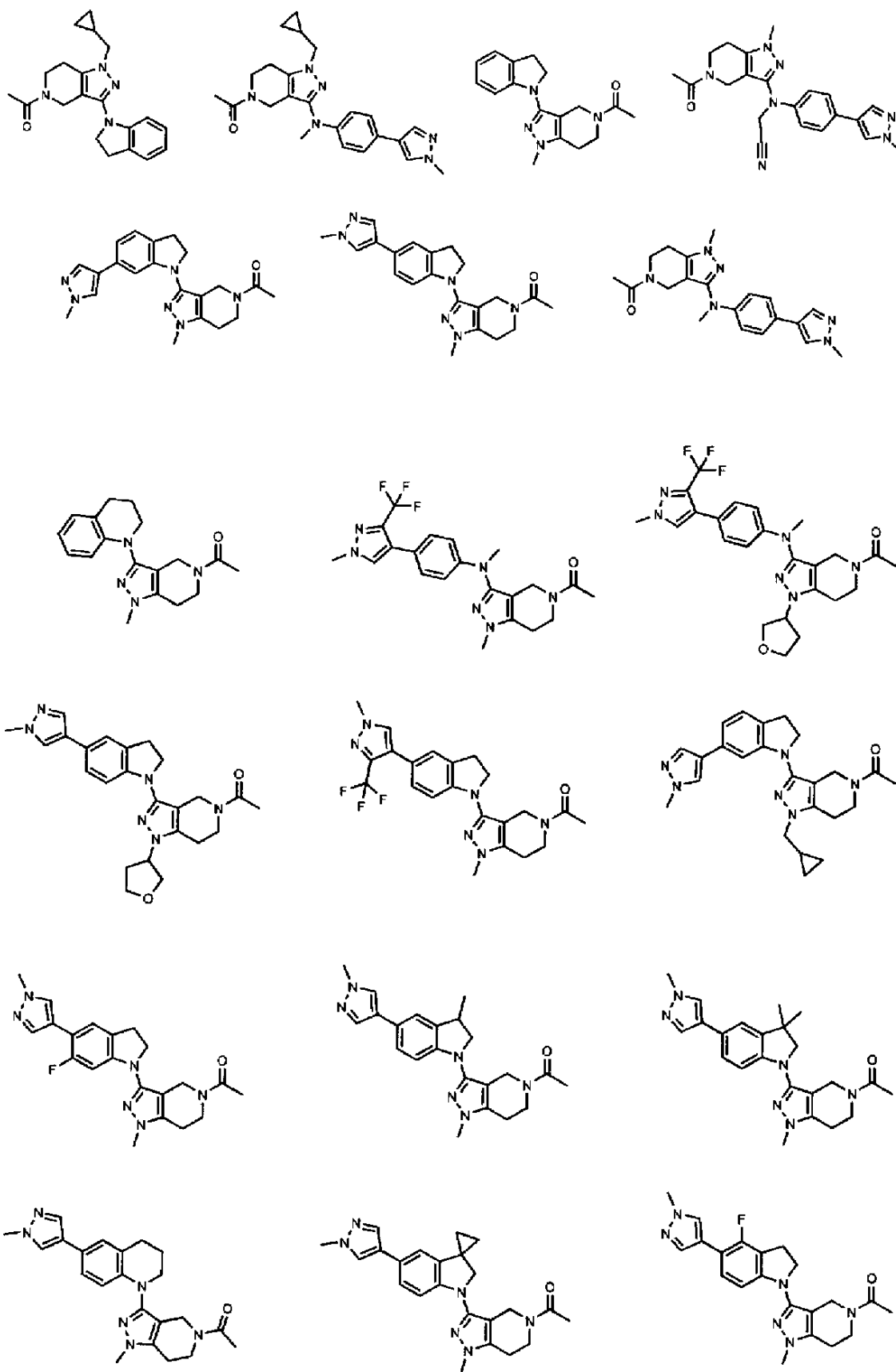
からなる群から選択され、

R⁴ は、アセチル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メトキシカルボニル、プロパノイル、シクロプロピルカルボニル、メチルスルホニル、ブタノイル、ジフルオロアセチル、チアジアゾールまたはイソオキサゾールである。

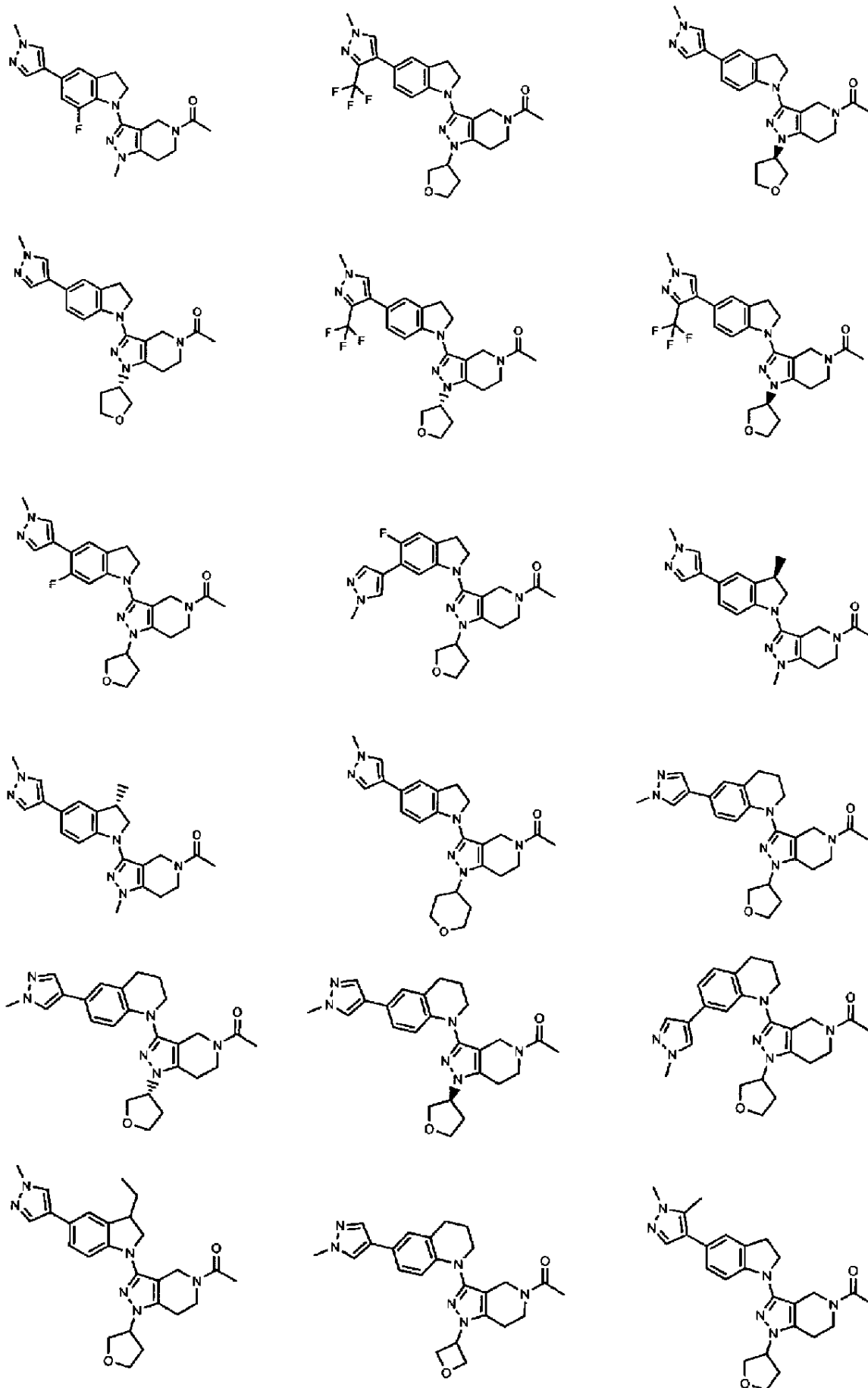
【0102】

ある特定の実施形態では、式(I)の化合物は、

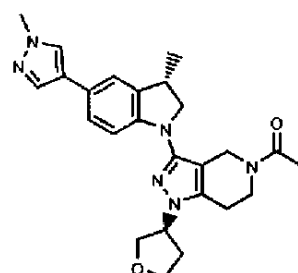
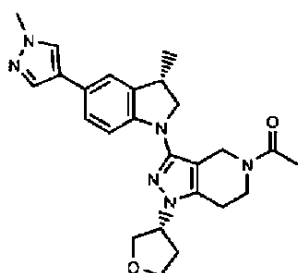
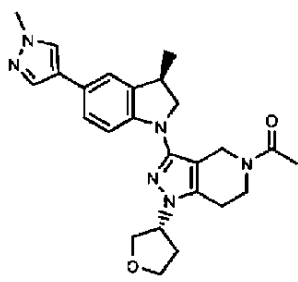
【化 1 1 - 1】



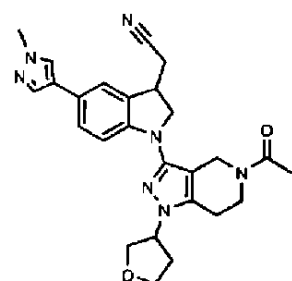
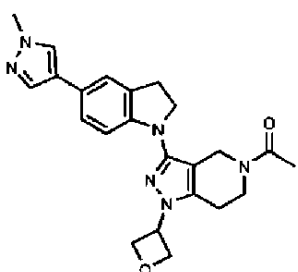
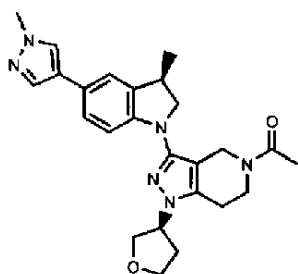
【化 1 1 - 2】



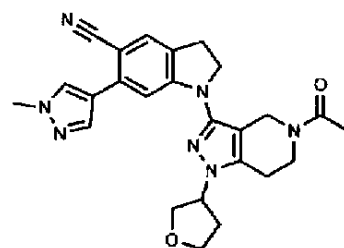
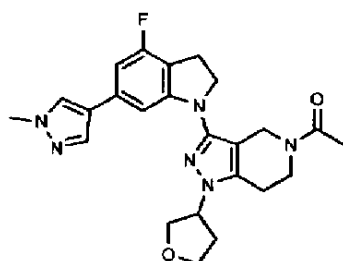
【化 1 1 - 3】



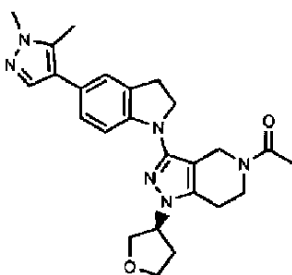
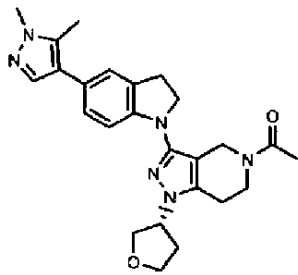
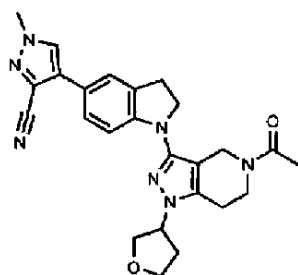
10



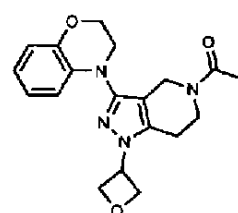
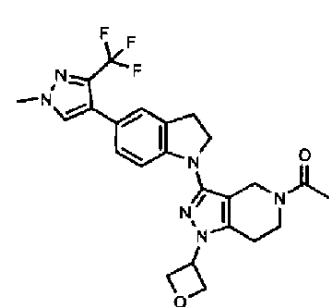
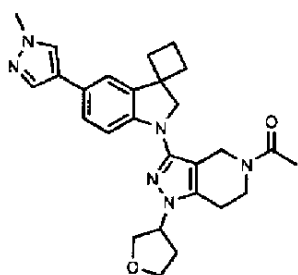
20



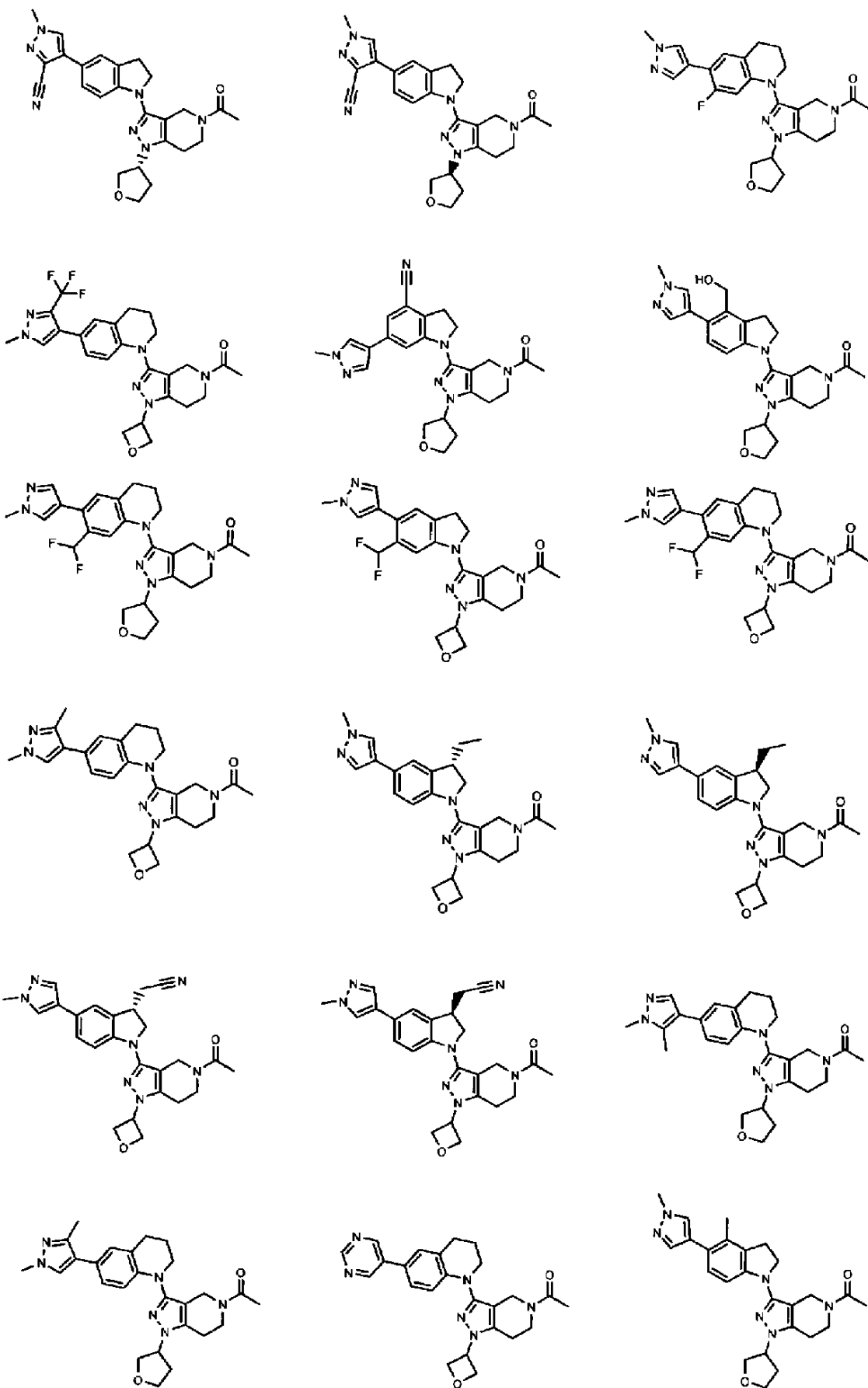
30



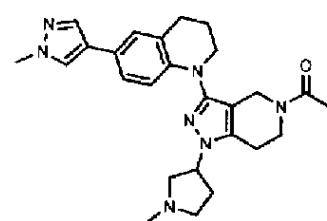
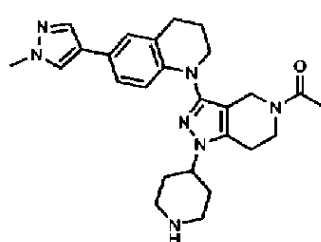
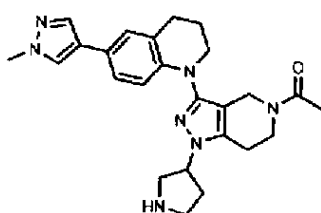
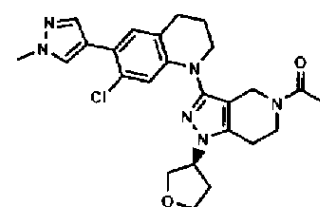
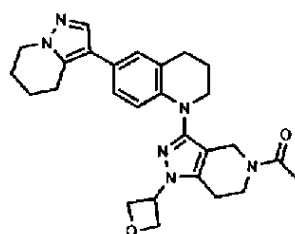
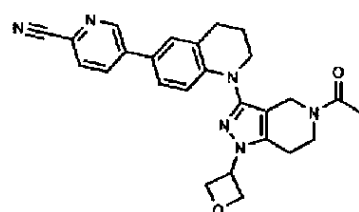
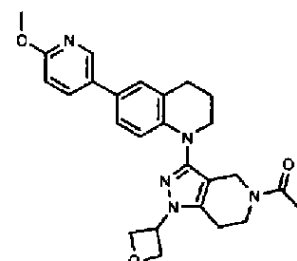
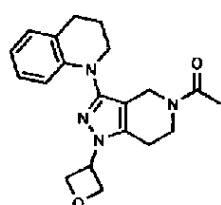
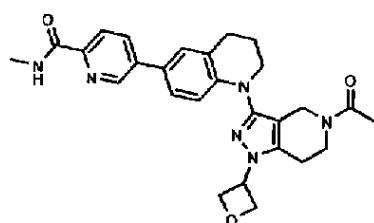
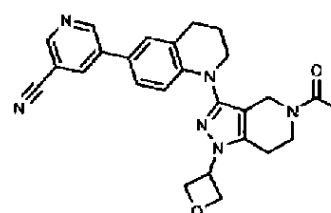
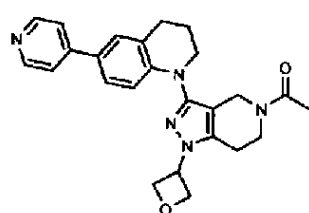
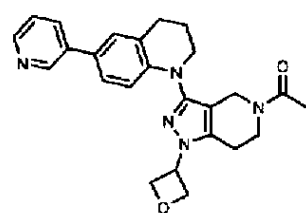
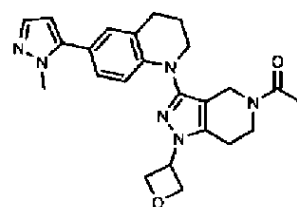
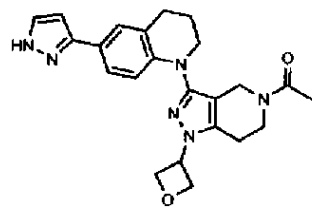
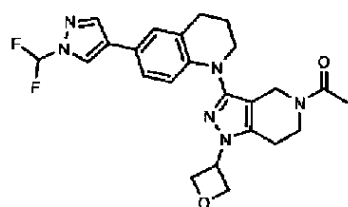
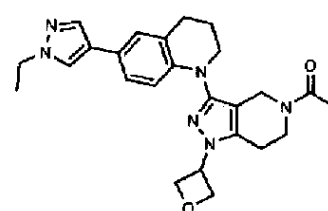
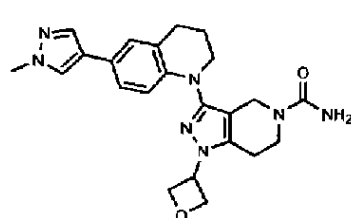
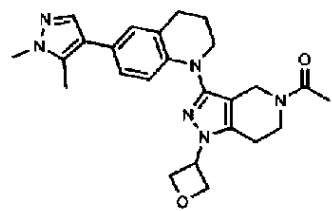
40



【化 1 1 - 4】



【化 1 1 - 5】



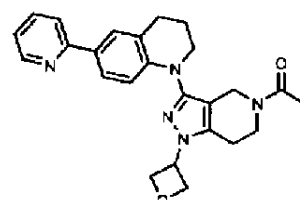
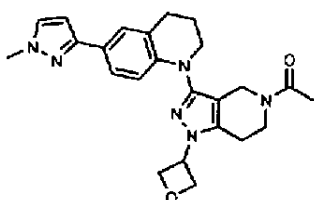
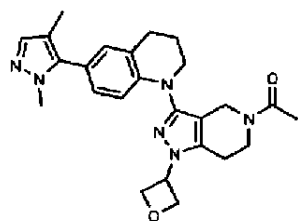
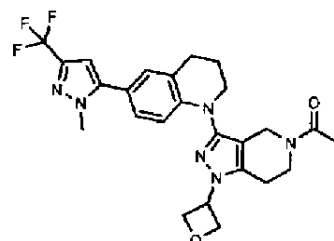
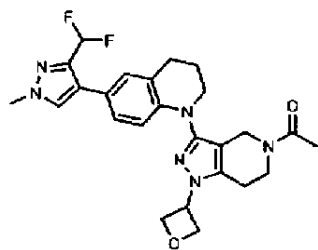
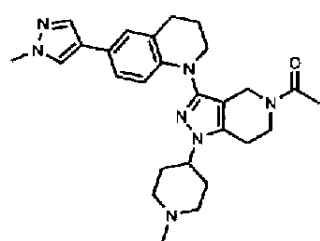
10

20

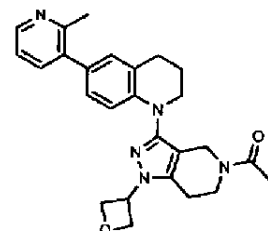
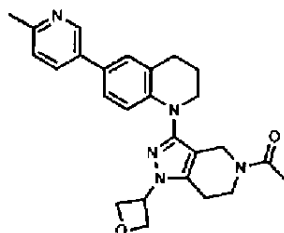
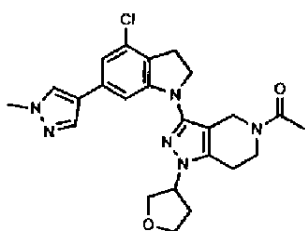
30

40

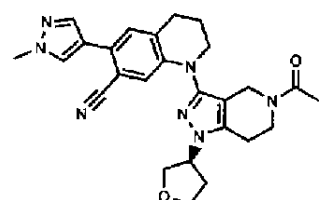
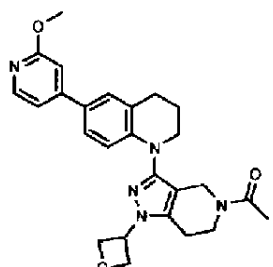
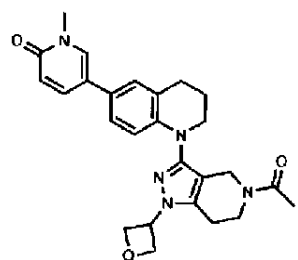
【化 1 1 - 6】



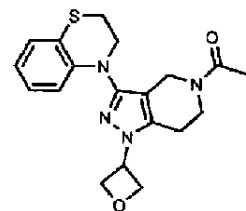
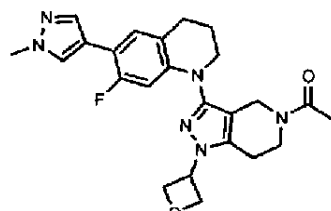
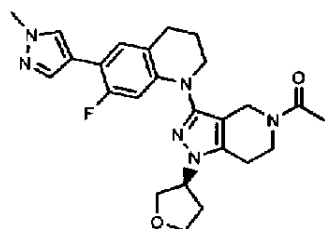
10



20

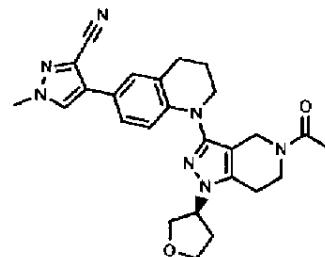
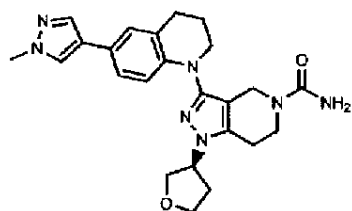
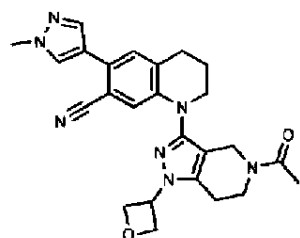


30

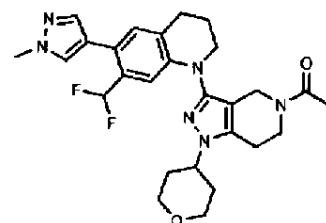
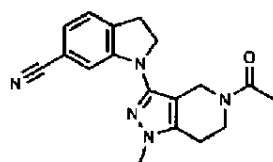
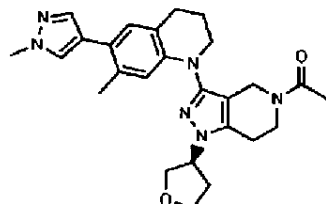


40

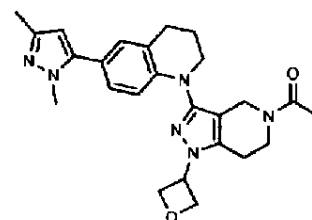
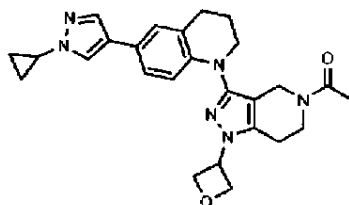
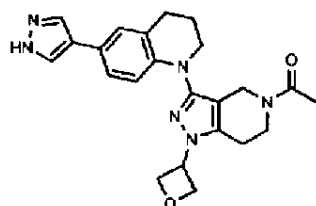
【化 1 1 - 7】



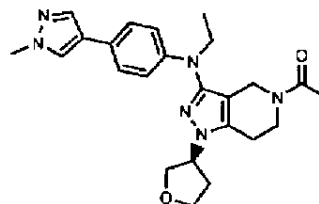
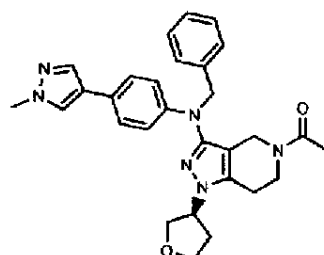
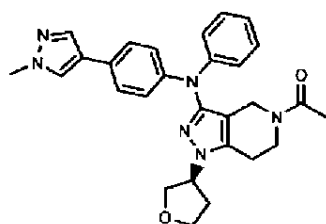
10



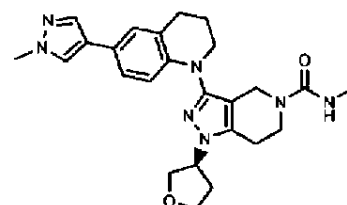
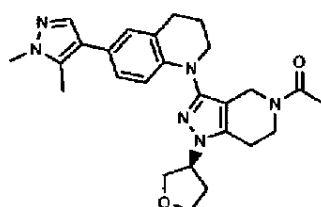
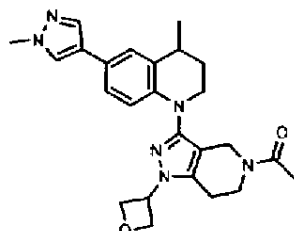
20



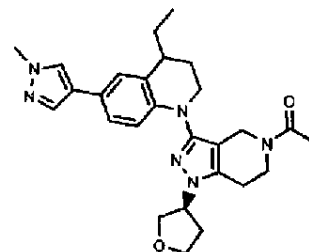
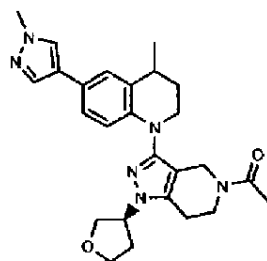
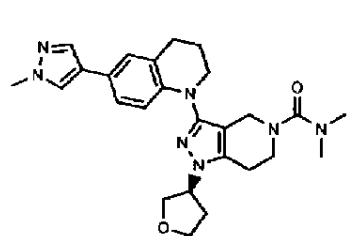
30



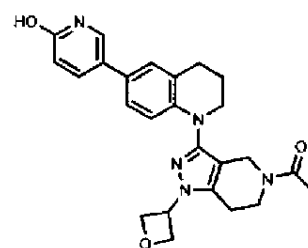
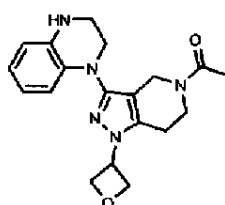
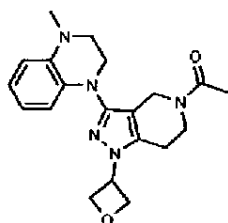
40



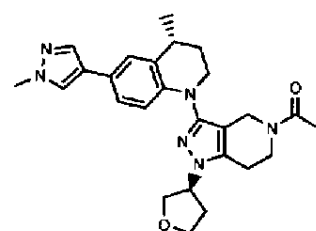
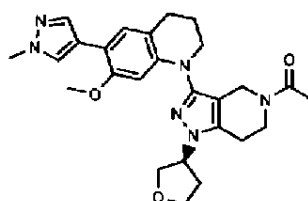
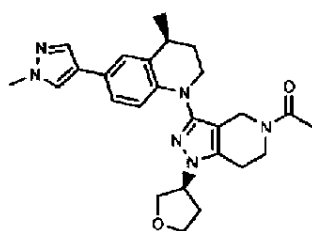
【化 1 1 - 8】



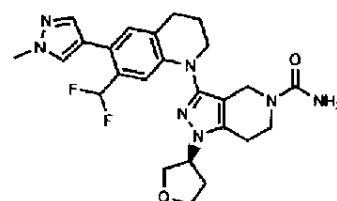
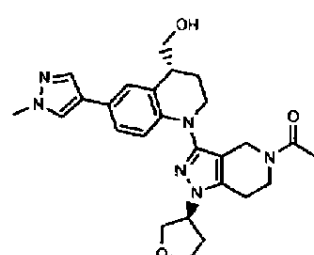
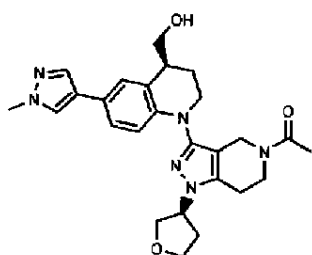
10



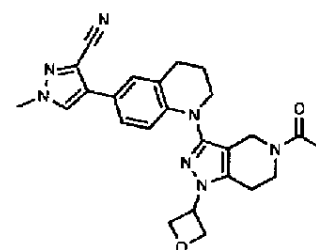
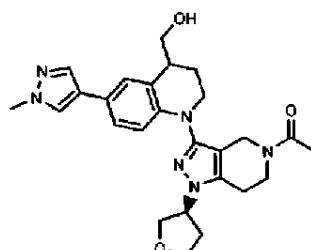
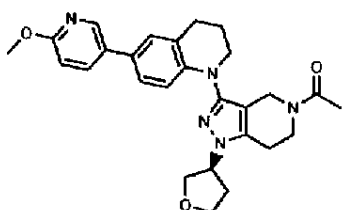
20



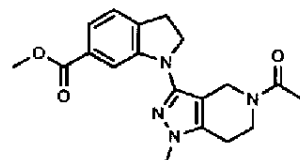
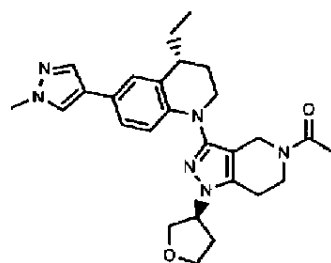
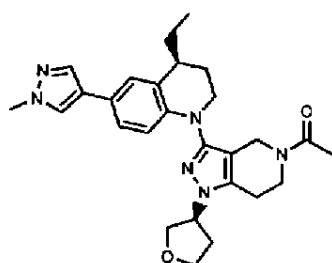
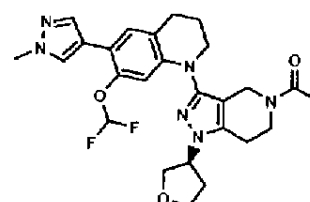
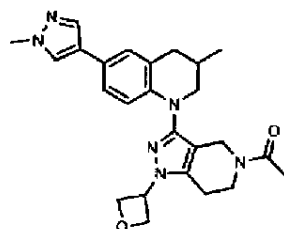
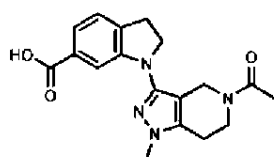
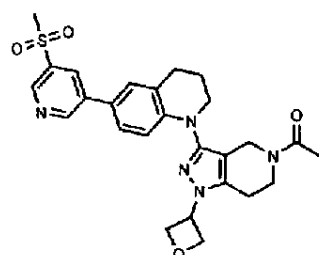
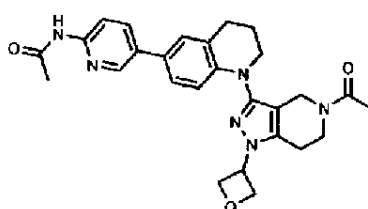
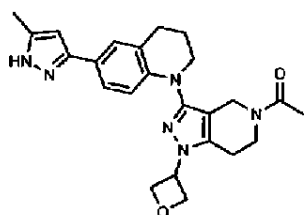
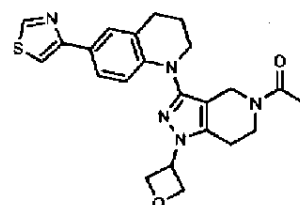
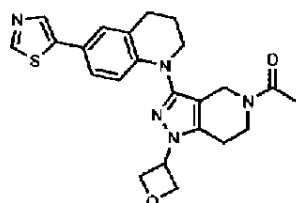
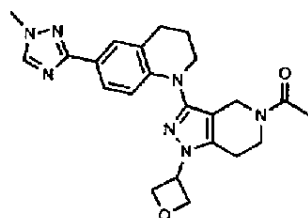
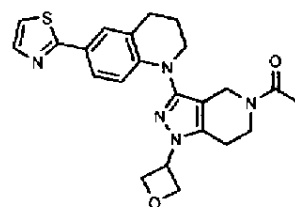
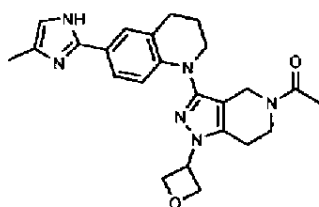
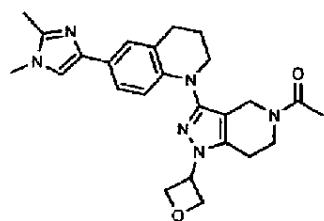
30



40



【化 1 1 - 9】



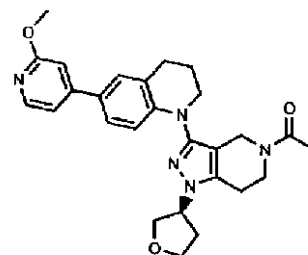
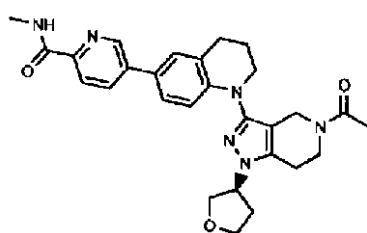
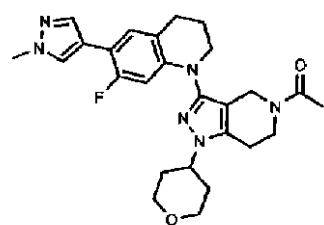
10

20

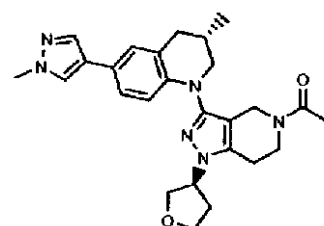
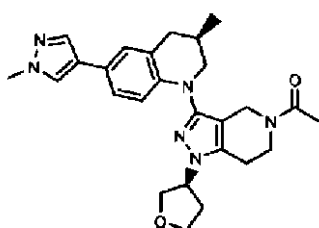
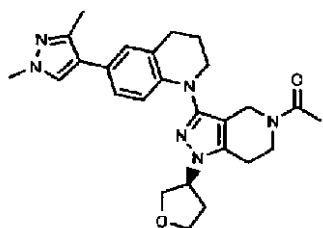
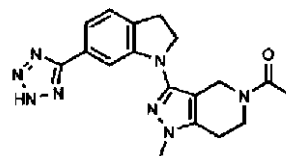
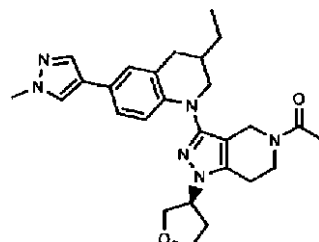
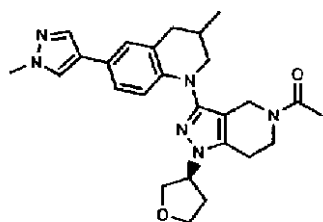
30

40

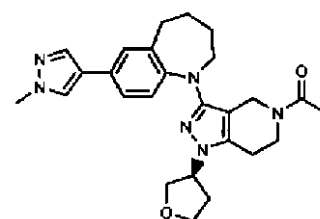
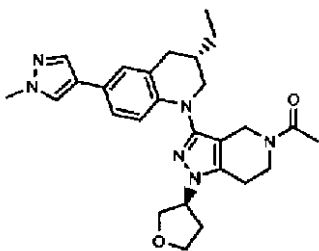
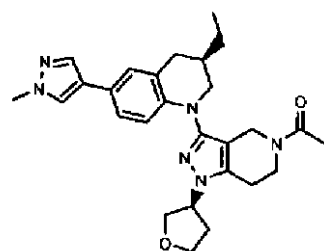
【化 1 1 - 1 0】



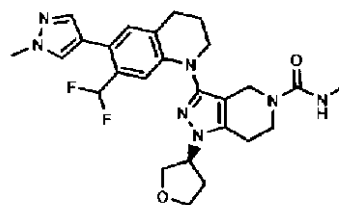
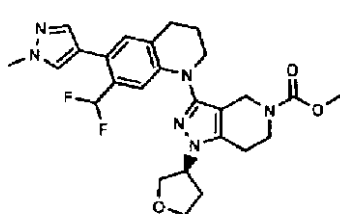
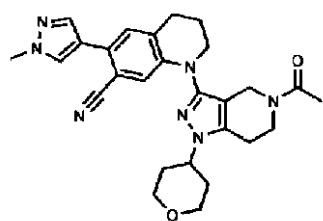
10



20



30

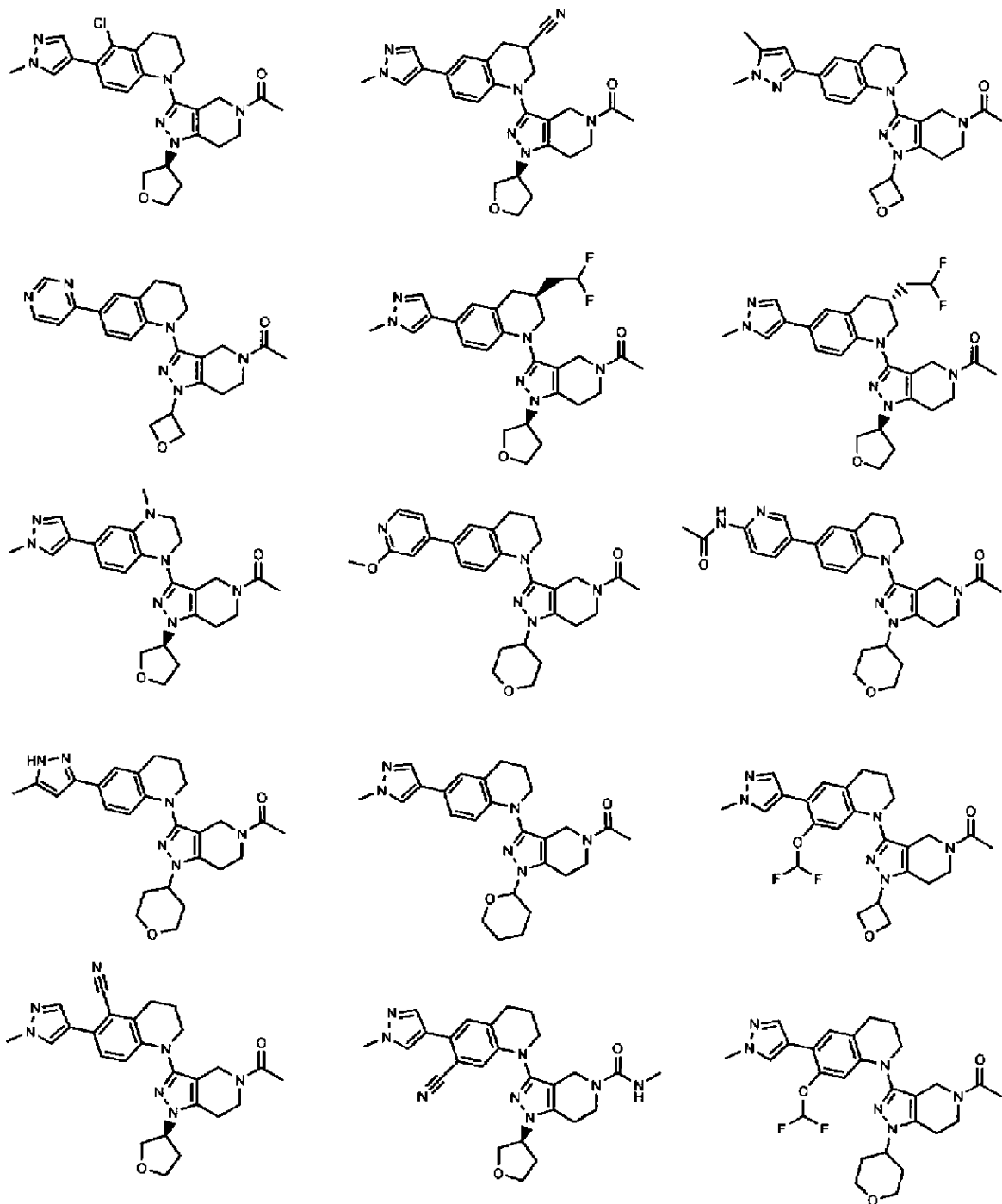


40

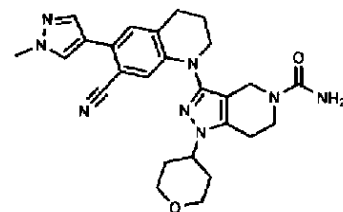
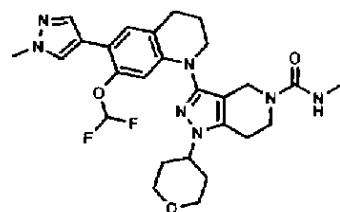
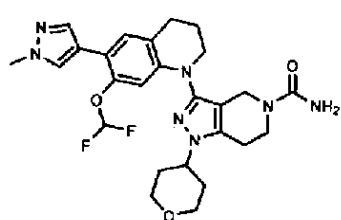
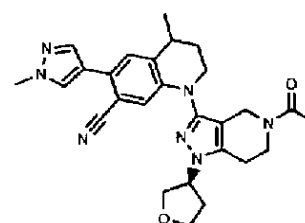
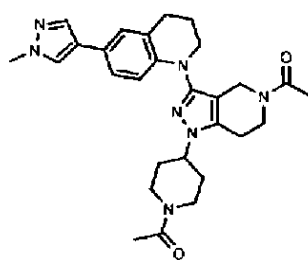
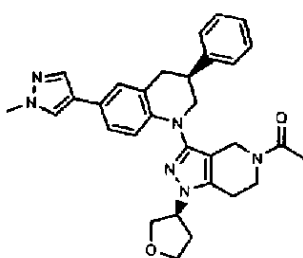
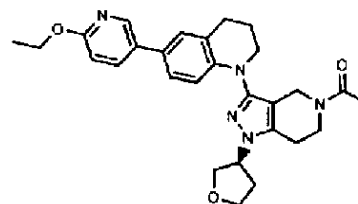
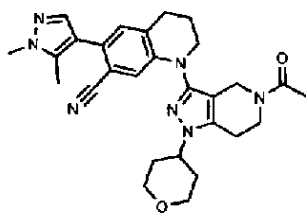
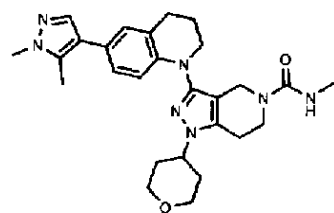
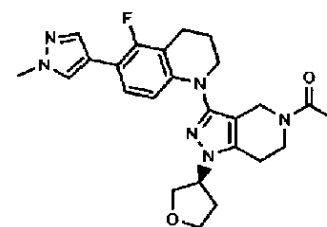
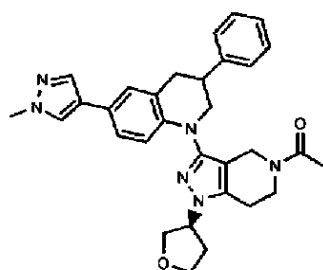
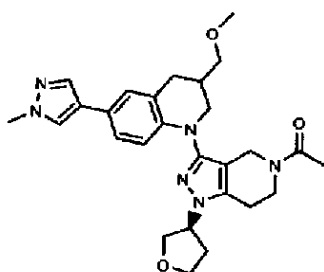
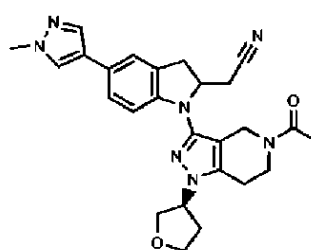
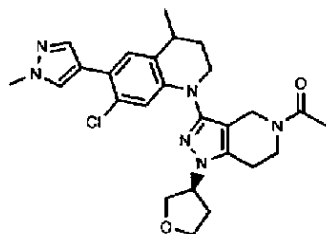
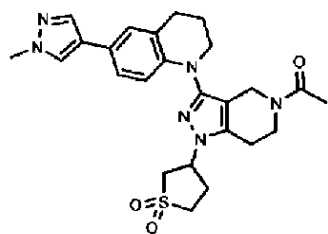
Figure 1 displays 12 chemical structures, labeled 1 through 12, which are derivatives of a central benzimidazole core. The structures are arranged in a 4x3 grid. Each structure features a central benzimidazole system with various substituents and stereocenters. The substituents include different heterocyclic rings (pyridine, imidazole, triazole, furan, morpholine, piperidine), functional groups (hydroxyl, carbonyl, amide, trifluoromethoxy), and stereocenters (chiral centers marked with wedges and dashes).

40

【化 1 1 - 1 2】



【化 1 1 - 1 3】



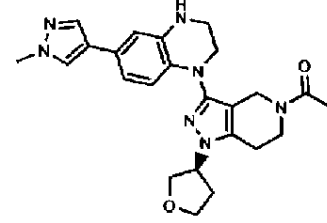
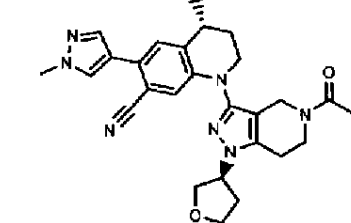
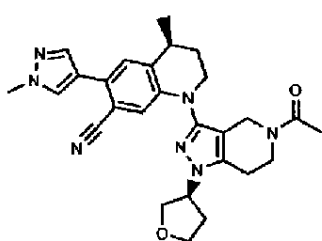
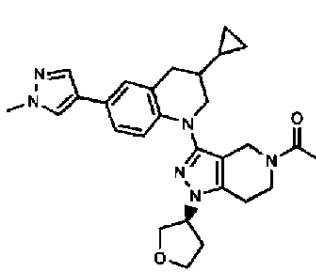
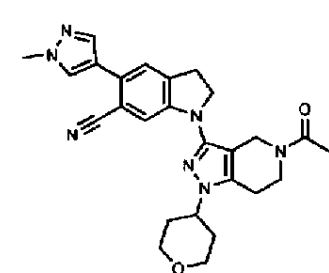
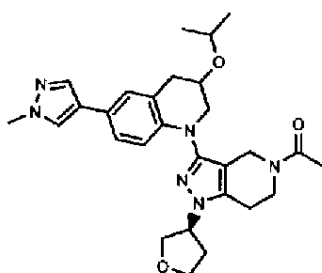
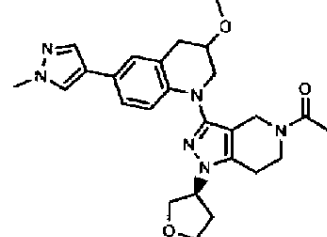
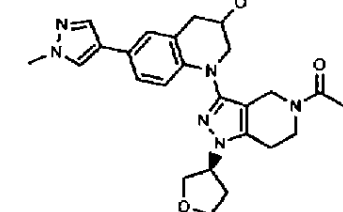
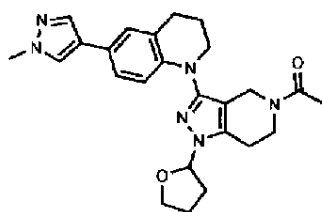
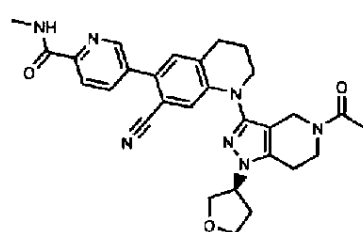
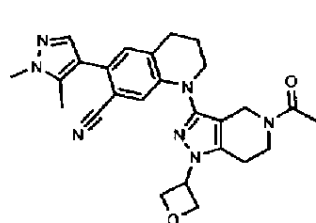
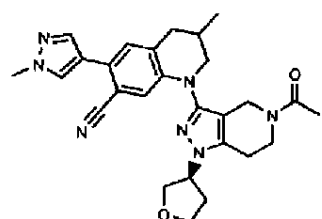
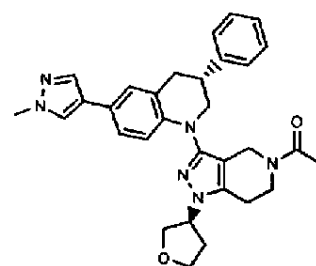
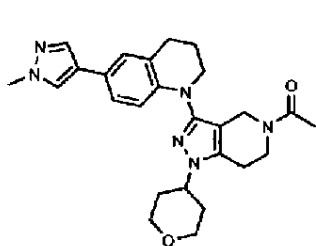
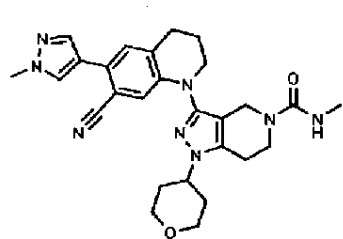
10

20

30

40

【化 1 1 - 1 4】



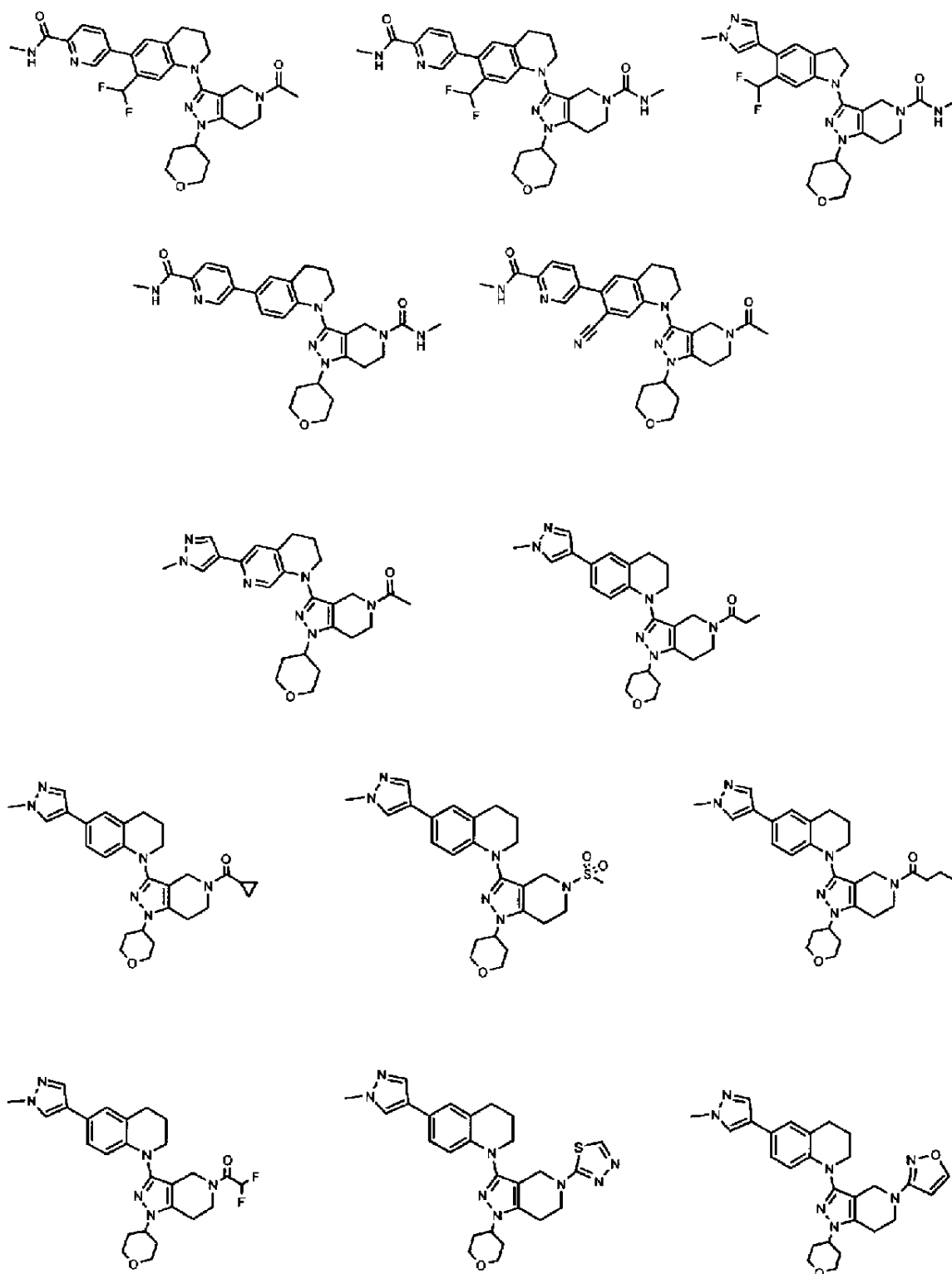
10

20

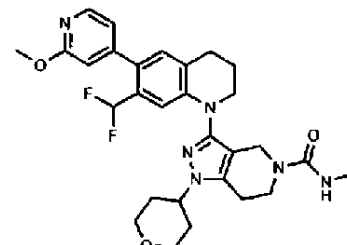
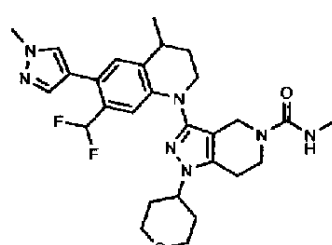
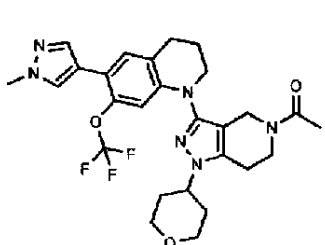
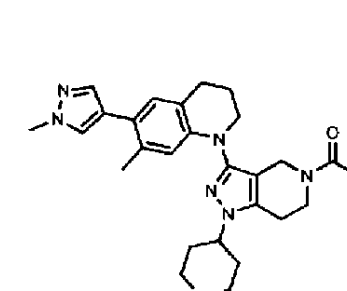
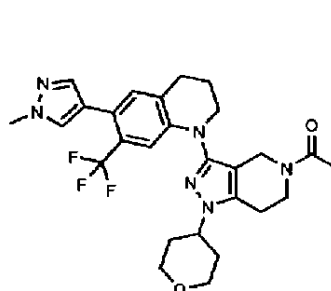
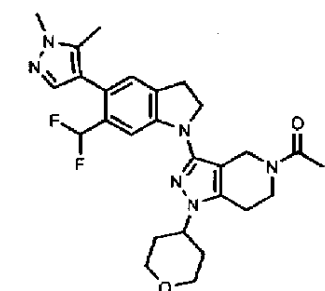
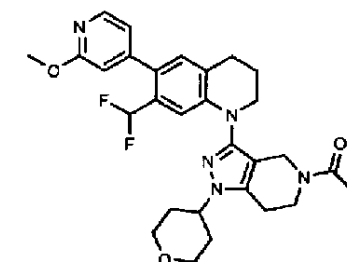
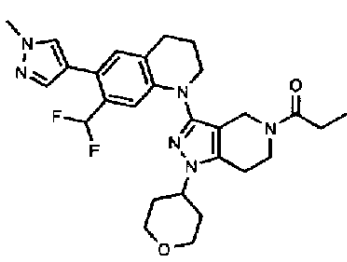
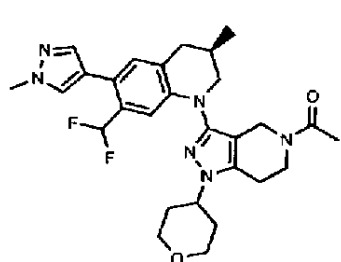
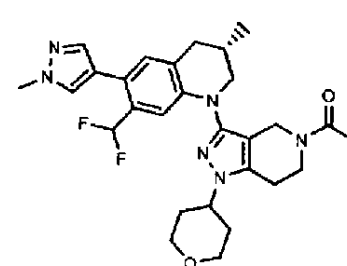
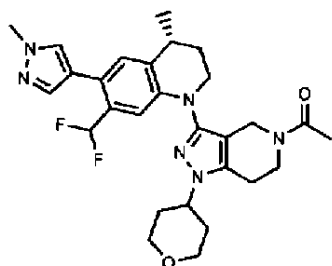
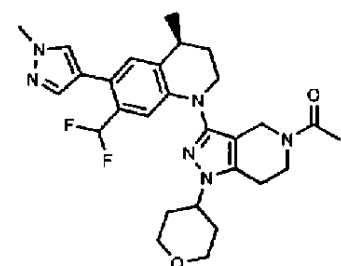
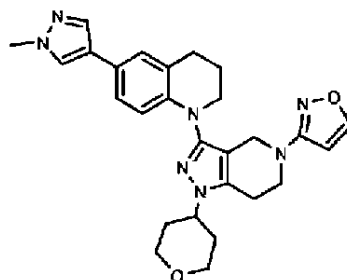
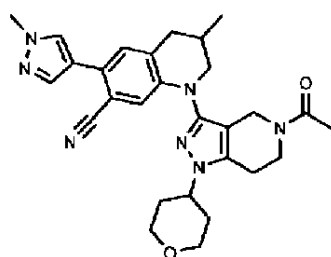
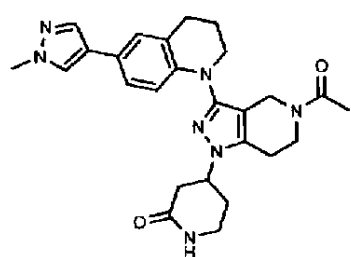
30

40

【化 1 1 - 1 5】



【化 1 1 - 1 6】



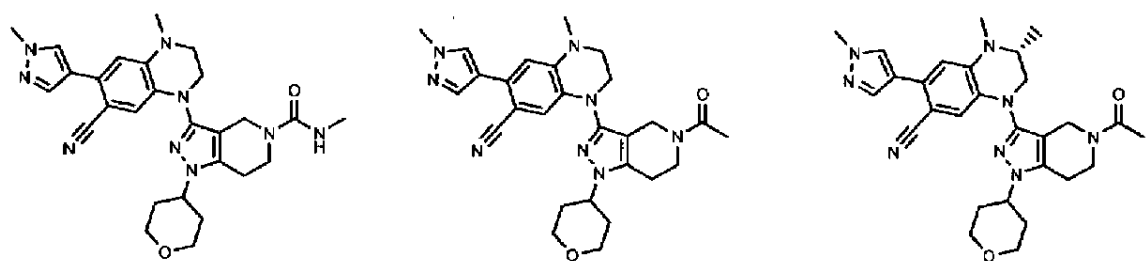
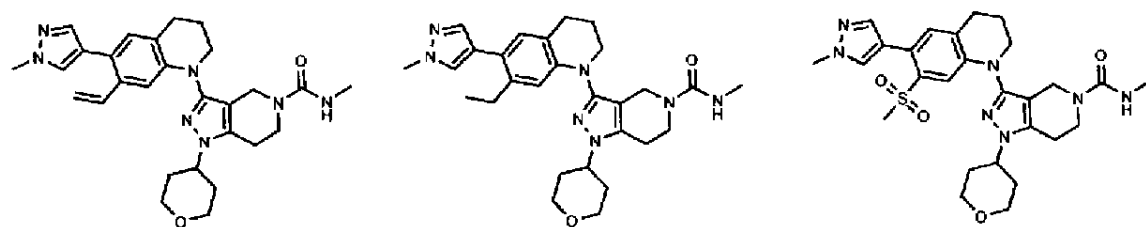
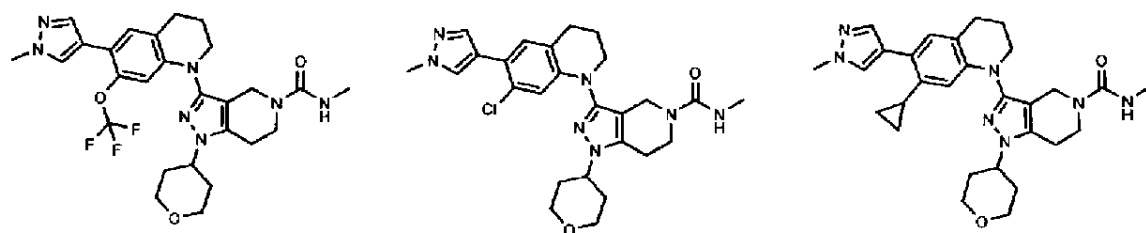
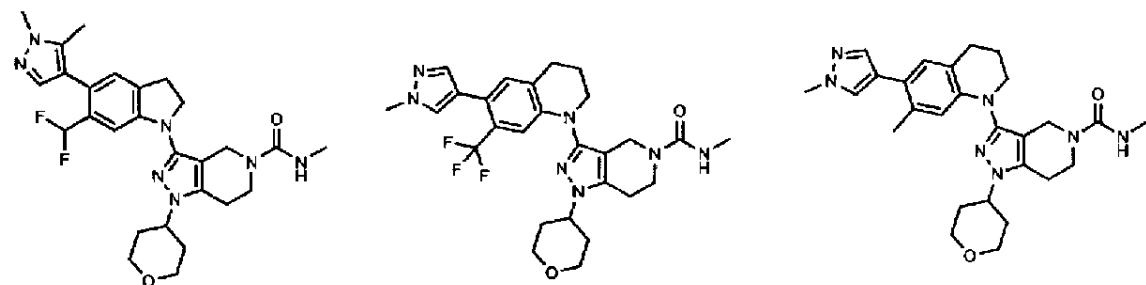
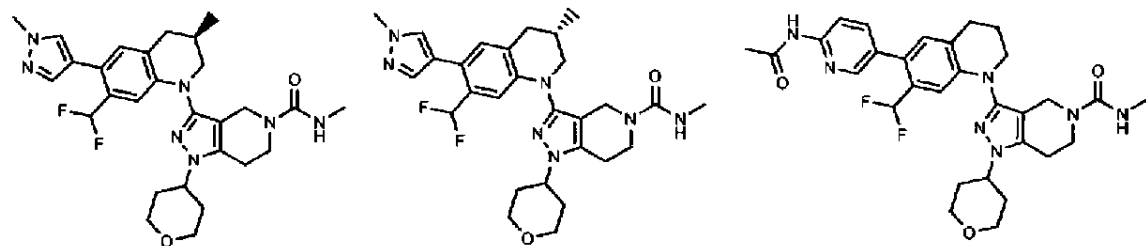
10

20

30

40

【化 1 1 - 1 7】



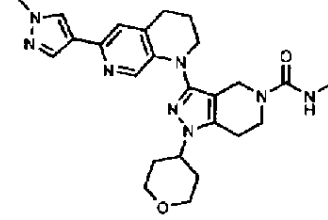
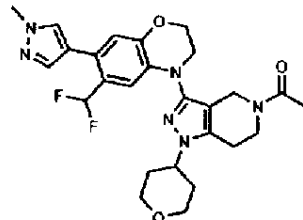
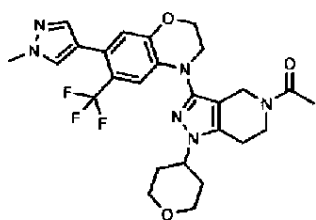
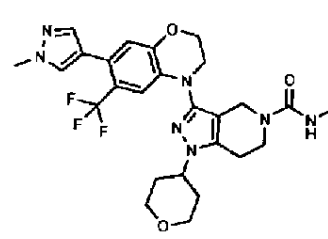
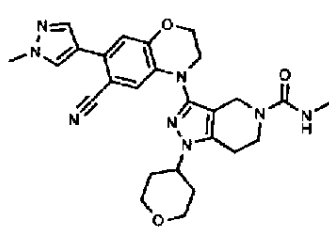
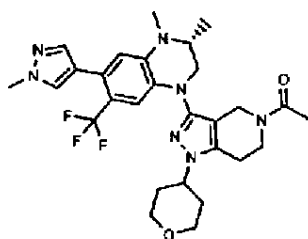
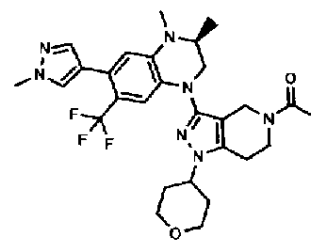
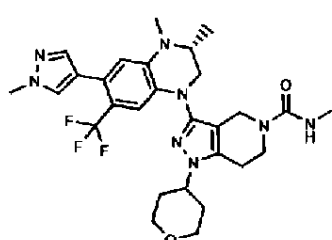
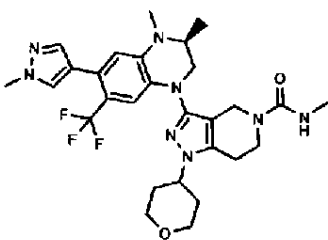
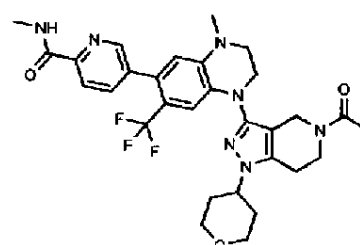
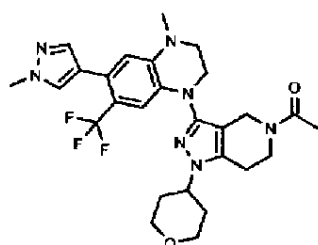
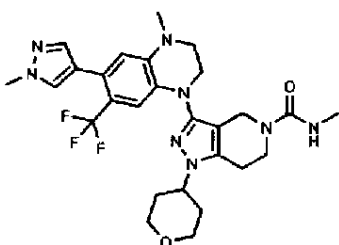
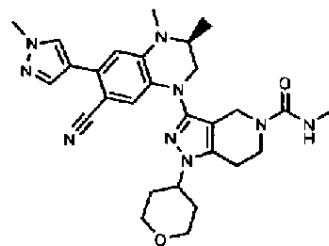
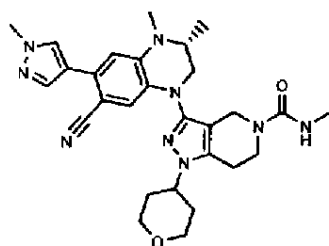
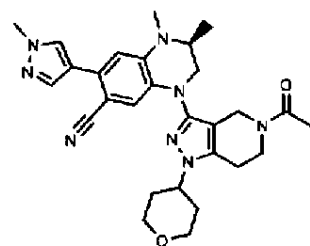
10

20

30

40

【化 1 1 - 1 8】

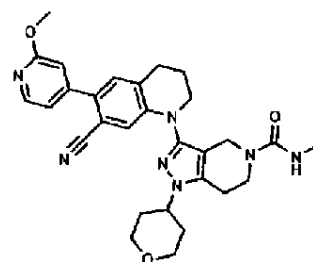
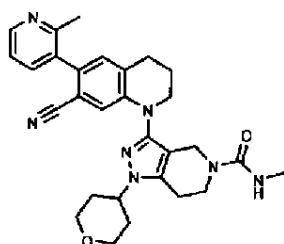
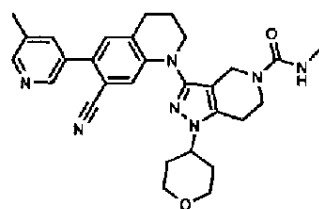
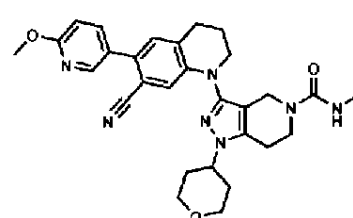
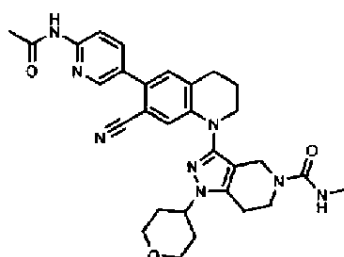
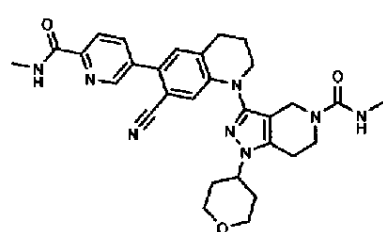
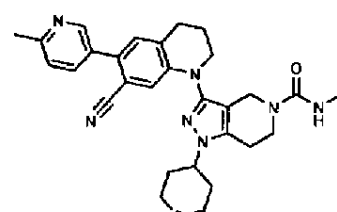
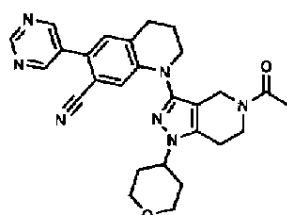
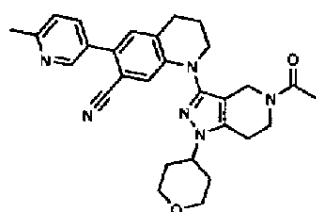
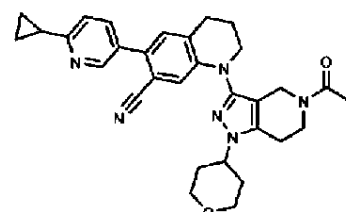
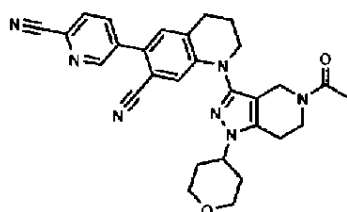
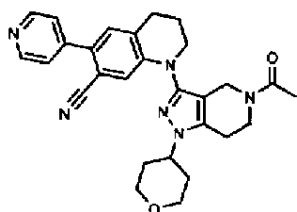
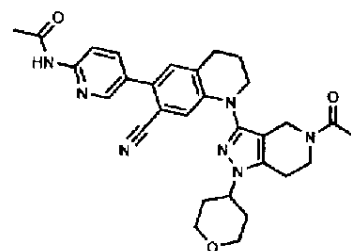
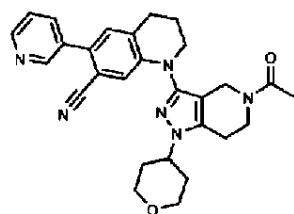
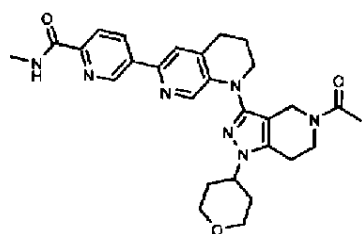


10

20

30

【化 1 1 - 1 9】

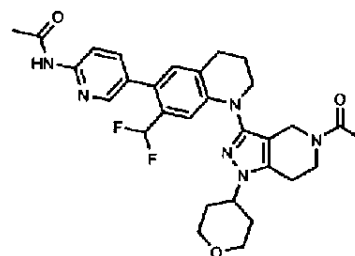
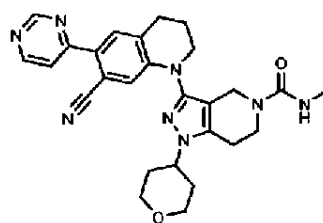
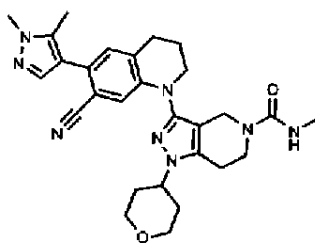
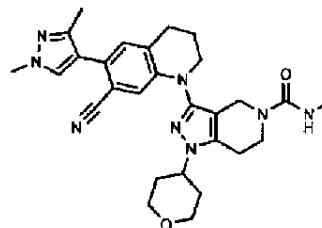
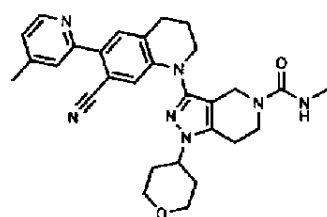
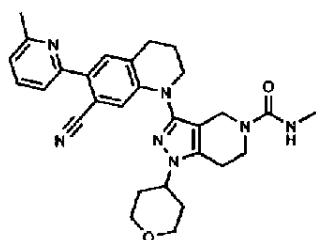
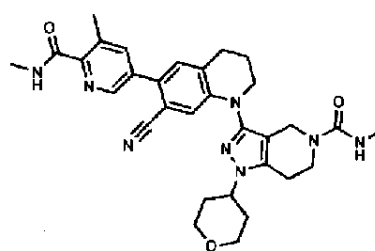
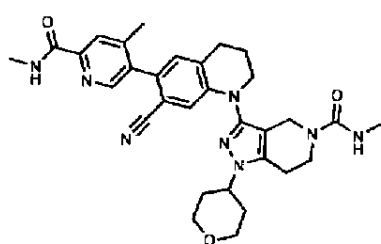
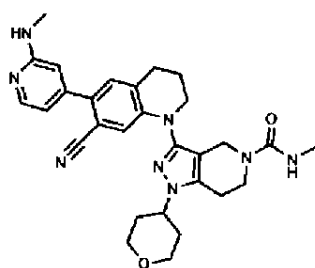
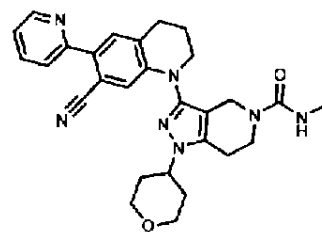
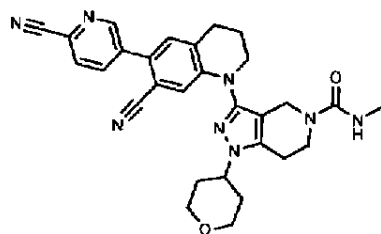
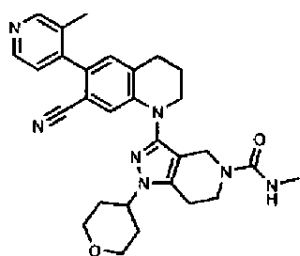
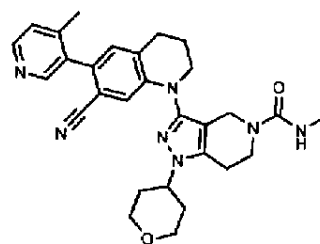
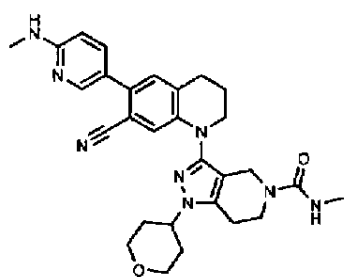
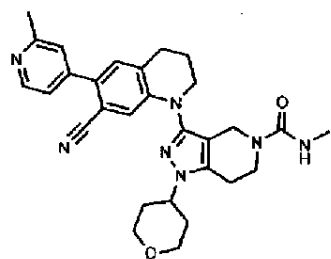


10

20

30

【化 1 1 - 2 0】



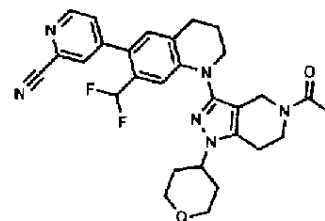
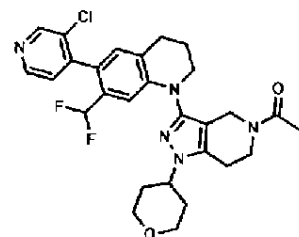
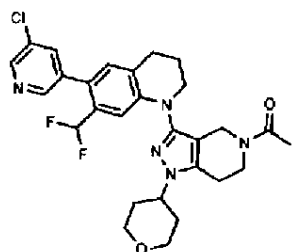
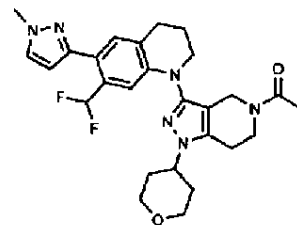
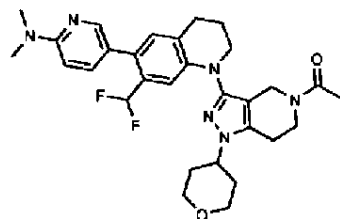
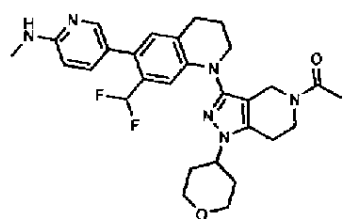
10

20

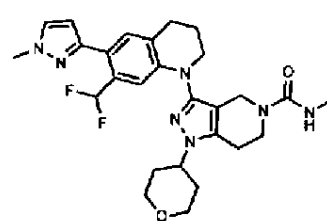
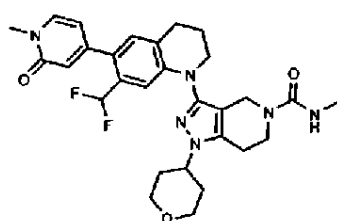
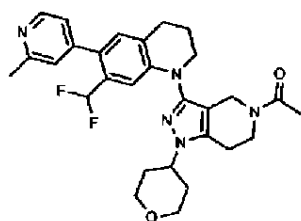
30

40

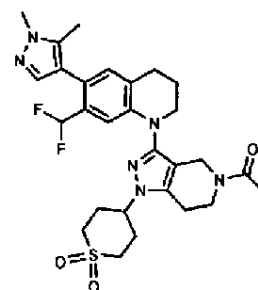
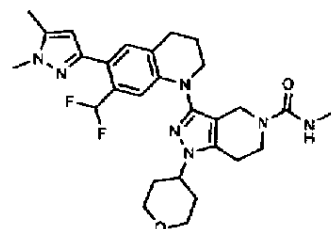
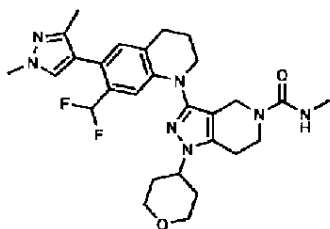
【化 1 1 - 2 1】



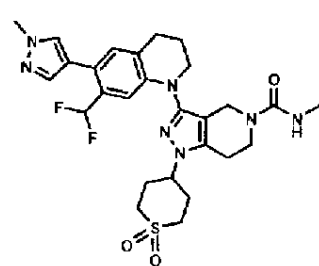
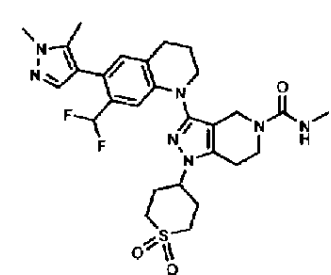
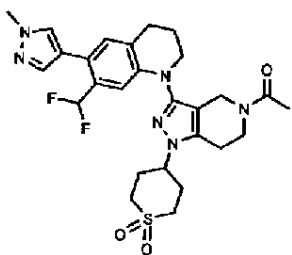
10



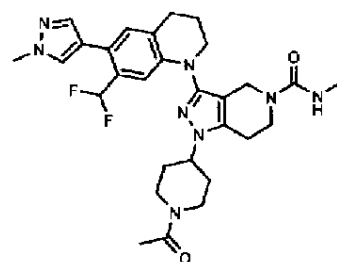
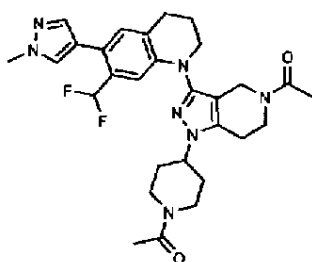
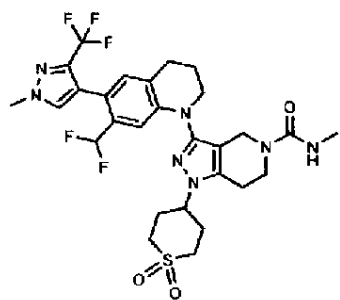
20



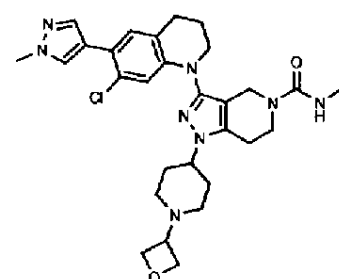
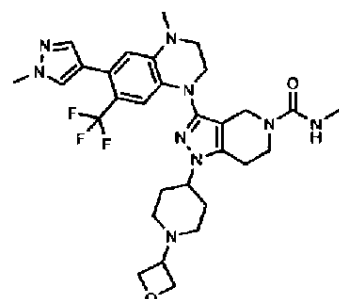
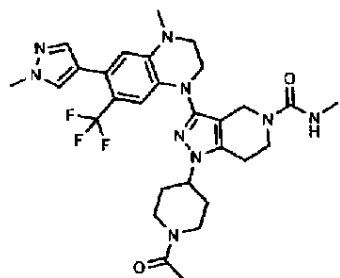
30



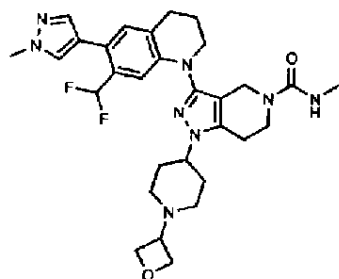
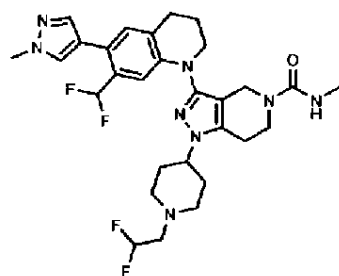
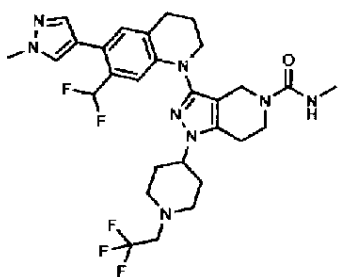
【化 1 1 - 2 2】



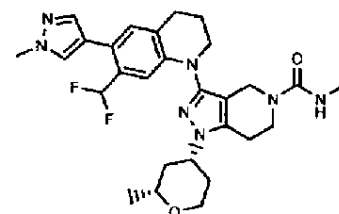
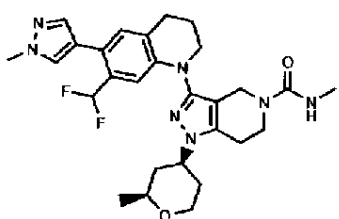
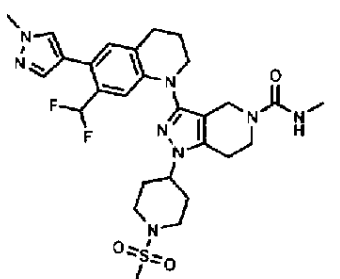
10



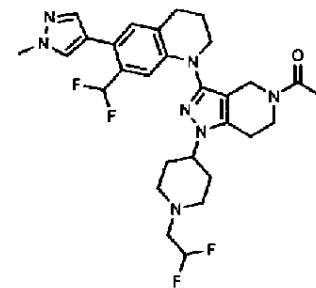
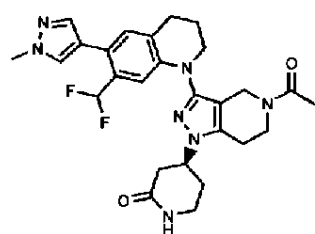
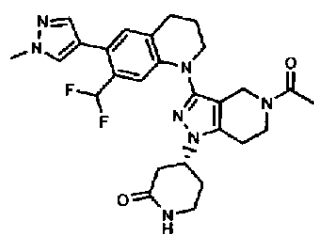
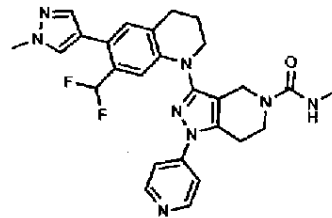
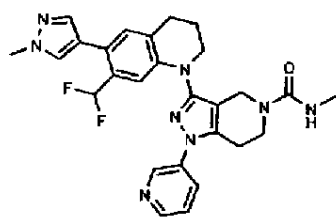
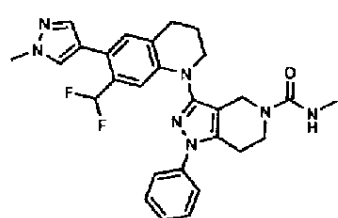
20



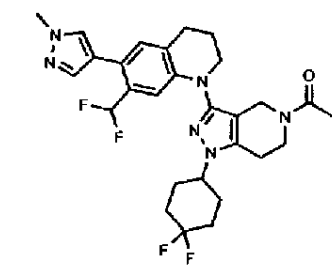
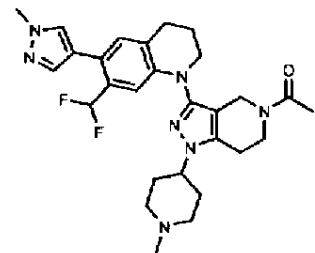
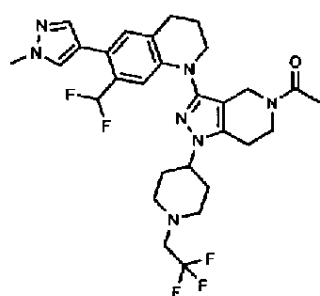
30



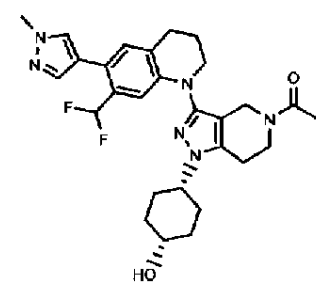
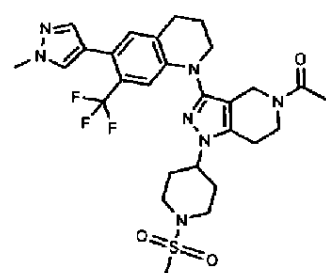
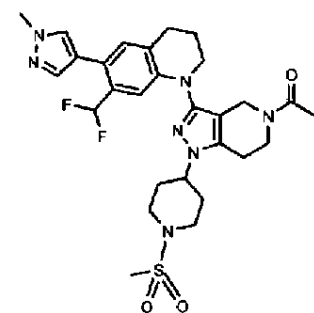
【化 1 1 - 2 3】



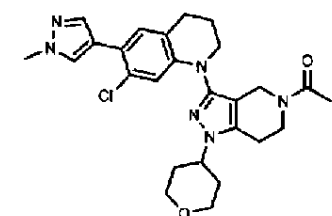
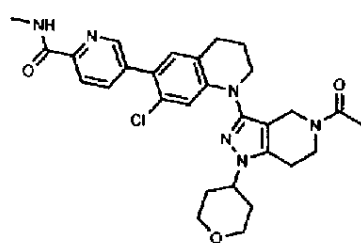
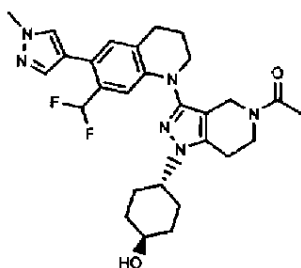
10



20

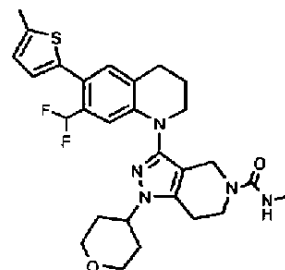
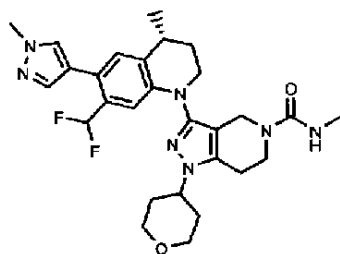
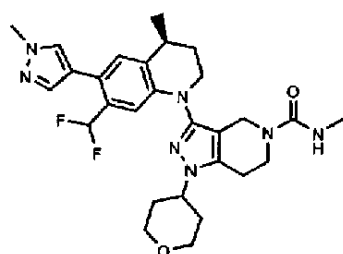
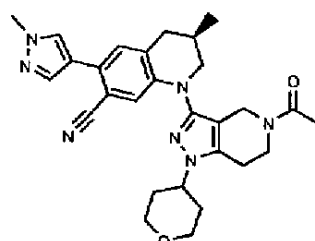
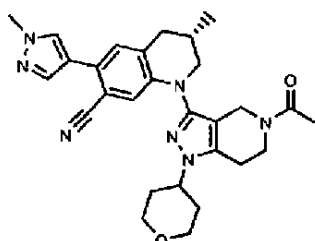
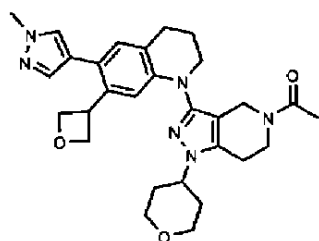


30

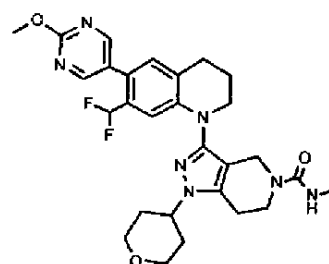
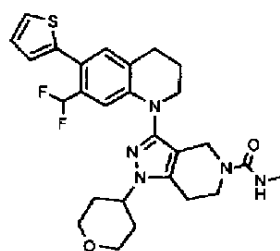
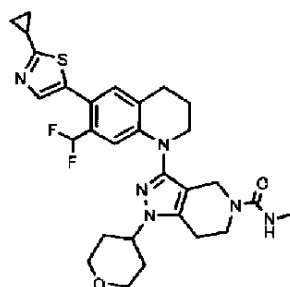


40

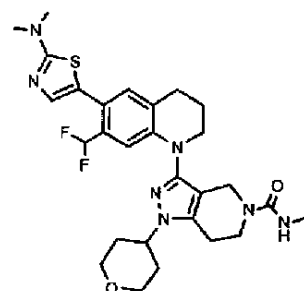
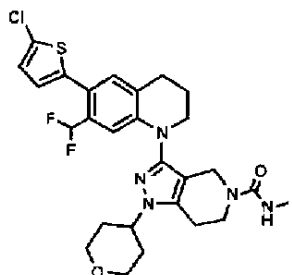
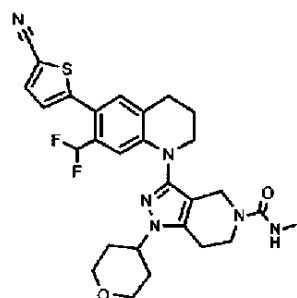
【化 1 1 - 2 4】



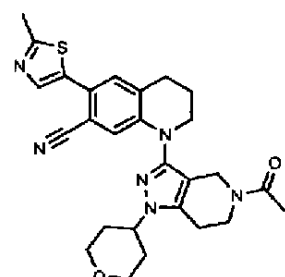
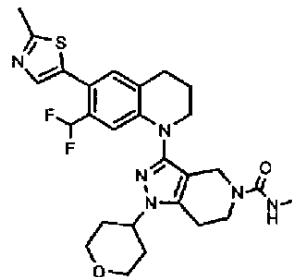
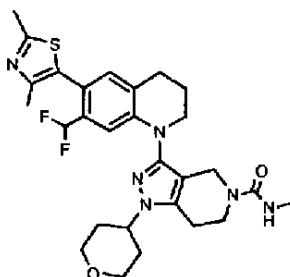
10



20

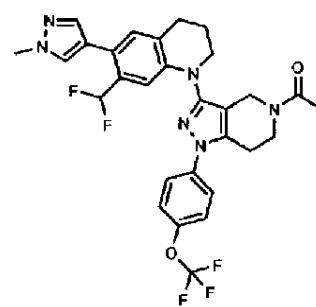
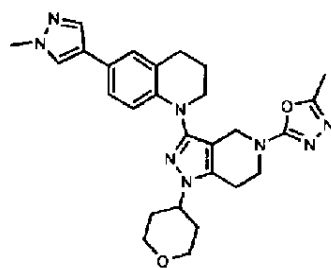
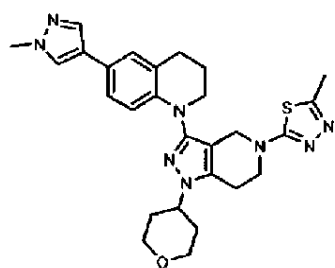


30

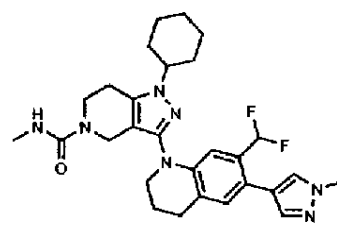
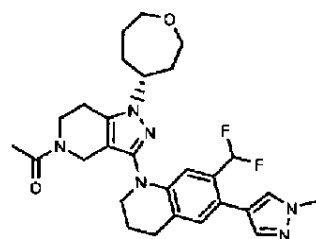
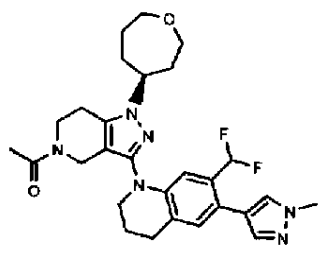


40

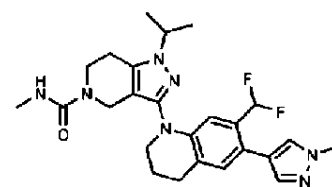
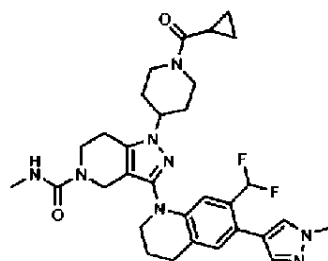
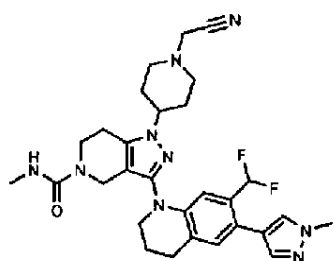
【化 1 1 - 2 5】



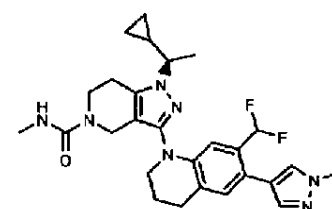
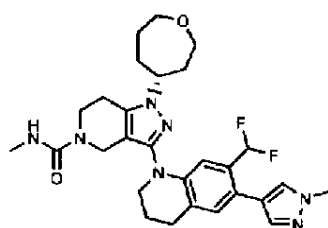
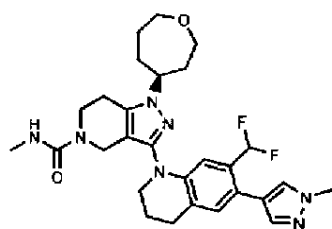
10



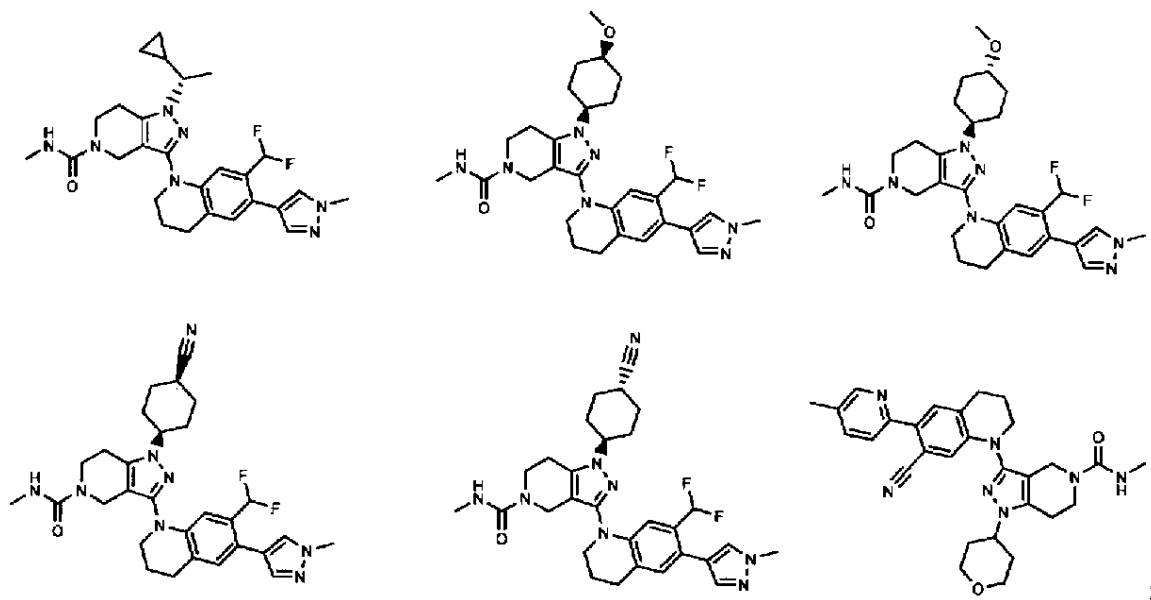
20



30



【化 1 1 - 2 6】



10

およびそれらの塩からなる群から選択される。

【0103】

ある特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、本明細書中の実施例に記載されるような化合物またはそれらの遊離塩基もしくは塩である。

20

【0104】

ある特定の実施形態では、式 (I) の化合物について記載されている任意の実施形態は、式 (I) の化合物について記載されている他の任意の実施形態と組み合わせられてもよい。

式 (II) の化合物に対する典型的な意義

【0105】

式 (II) の化合物のある特定の実施形態では、 R^2 が、カルボキシメチルまたは 2-カルボキシエチルであるとき、 R^1 は、非置換フェニルではない。

【0106】

式 (II) の化合物のある特定の実施形態では、 R^1 は、 C_6-C_{20} アリール、 C_1-C_{20} ヘテロアリール、 $-(C_6-C_{20} \text{ アリール})-(C_1-C_{20} \text{ ヘテロアリール})$ および $-(C_1-C_{20} \text{ ヘテロアリール})-(C_1-C_{20} \text{ ヘテロアリール})$ から選択され、ここで、 C_6-C_{20} アリール、 C_1-C_{20} ヘテロアリール、 $-(C_6-C_{20} \text{ アリール})-(C_1-C_{20} \text{ ヘテロアリール})$ および $-(C_1-C_{20} \text{ ヘテロアリール})-(C_1-C_{20} \text{ ヘテロアリール})$ の各々は、 R^c 、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-O-R^a$ 、 $-C(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-R^a$ および $-S(O)_2-R^a$ から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換される。

30

【0107】

式 (II) の化合物のある特定の実施形態では、 R^1 は、 $-(C_6-C_{20} \text{ アリール})-(C_1-C_{20} \text{ ヘテロアリール})$ および $-(C_1-C_{20} \text{ ヘテロアリール})-(C_1-C_{20} \text{ ヘテロアリール})$ から選択され、ここで、 $-(C_6-C_{20} \text{ アリール})-(C_1-C_{20} \text{ ヘテロアリール})$ および $-(C_1-C_{20} \text{ ヘテロアリール})-(C_1-C_{20} \text{ ヘテロアリール})$ の各々は、 R^c 、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-O-R^a$ 、 $-C(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-R^a$ および $-S(O)_2-R^a$ から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換される。

40

【0108】

式 (II) の化合物のある特定の実施形態では、 R^1 は、 C_6-C_{20} アリールおよび

50

C_1-C_{20} ヘテロアリールから選択され、ここで、 C_6-C_{20} アリールおよび C_1-C_{20} ヘテロアリールの各々は、 R^c 、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-O-R^a$ 、 $-C(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-R^a$ および $-S(O)_2-R^a$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換される。

【0109】

式 (I I) の化合物のある特定の実施形態では、 R^1 は、 $-(C_6-C_{20}$ アリール)
 $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) および $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) から選択され、ここで、 $-(C_6-C_{20}$ アリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) および $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) の各々は、 R^c 、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-S(O)-N(R^a)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^a)_2$ 、 $-O-R^a$ 、 $-S-R^a$ 、 $-O-C(O)-R^a$ 、 $-O-C(O)-O-R^a$ 、 $-C(O)-R^a$ 、 $-C(O)-O-R^a$ 、 $-S(O)-R^a$ 、 $-S(O)_2-R^a$ 、 $-O-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-C(O)-OR^a$ 、 $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-C(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-N(R^a)_2$ および $-N(R^a)-S(O)_2-N(R^a)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換される。

10

【0110】

式 (I I) の化合物のある特定の実施形態では、 R^1 は、 $-(C_6-C_{20}$ アリール)
 $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) であり、ここで、 $-(C_6-C_{20}$ アリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) は、 R^c 、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-S(O)-N(R^a)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^a)_2$ 、 $-O-R^a$ 、 $-S-R^a$ 、 $-O-C(O)-R^a$ 、 $-O-C(O)-O-R^a$ 、 $-C(O)-R^a$ 、 $-C(O)-O-R^a$ 、 $-S(O)-R^a$ 、 $-S(O)_2-R^a$ 、 $-O-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-C(O)-OR^a$ 、 $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-C(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-N(R^a)_2$ および $-N(R^a)-S(O)_2-N(R^a)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換される。

20

30

【0111】

式 (I I) の化合物のある特定の実施形態では、 R^1 は、 $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) であり、ここで、 $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) は、 R^c 、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-S(O)-N(R^a)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^a)_2$ 、 $-O-R^a$ 、 $-S-R^a$ 、 $-O-C(O)-R^a$ 、 $-O-C(O)-O-R^a$ 、 $-C(O)-R^a$ 、 $-C(O)-O-R^a$ 、 $-S(O)-R^a$ 、 $-S(O)_2-R^a$ 、 $-O-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-C(O)-OR^a$ 、 $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-C(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-N(R^a)_2$ および $-N(R^a)-S(O)_2-N(R^a)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換される。

40

【0112】

式 (I I) の化合物のある特定の実施形態では、 R^b の各々は、オキソ、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-O-C(O)-O-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-O-C(O)-N(R^c)$

50

$_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c) - \text{C}(\text{O}) - \text{OR}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c) - \text{C}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c) - \text{C}(\text{O}) - \text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c) - \text{S}(\text{O}) - \text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c) - \text{S}(\text{O})_2 - \text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c) - \text{S}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^c)_2$ および $-\text{N}(\text{R}^c) - \text{S}(\text{O})_2 - \text{N}(\text{R}^c)_2$ から独立して選択される。

【0113】

式 (I I) の化合物のある特定の実施形態では、 R^c の各々は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択される。

【0114】

式 (I I) の化合物のある特定の実施形態では、 R^a の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルの各々は、ハロ、 C_{1-6} アルコキシ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または2つの R^a は、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成する。

【0115】

式 (I I) の化合物のある特定の実施形態では、 R^b の各々は、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{O} - \text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{O} - \text{R}^c$ および $-\text{S}(\text{O})_2 - \text{R}^c$ から独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される。

【0116】

式 (I I) の化合物のある特定の実施形態では、 R^c の各々は、水素、 C_{1-6} アルキルおよびカルボシクリルから独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキルおよびカルボシクリルは、ハロ、 $-\text{N}(\text{R}^d)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^d)_2$ 、 $-\text{O} - \text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 - \text{R}^d$ 、 $-\text{N}(\text{R}^d) - \text{C}(\text{O}) - \text{R}^d$ 、 $\text{N}(\text{R}^d) - \text{S}(\text{O})_2 - \text{R}^d$ および C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、そのカルボシクリルおよび C_{1-6} アルキルは、ハロおよび $-\text{O} - \text{R}^d$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される。

【0117】

式 (I I) の化合物のある特定の実施形態では、 R^d の各々は、水素および C_{1-6} アルキルから独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキルの各々は、ハロおよび C_{1-6} アルコキシから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または2つの R^d は、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成する。

【0118】

式 (I I) の化合物のある特定の実施形態では、 R^1 は、 R^c 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 - \text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{O} - \text{R}^a$ 、 $-\text{S} - \text{R}^a$ 、 $-\text{O} - \text{C}(\text{O}) - \text{R}^a$ 、 $-\text{O} - \text{C}(\text{O}) - \text{O} - \text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{O} - \text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O}) - \text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 - \text{R}^a$ 、 $-\text{O} - \text{C}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a) - \text{C}(\text{O}) - \text{OR}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a) - \text{C}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a) - \text{C}(\text{O}) - \text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a) - \text{S}(\text{O}) - \text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a) - \text{S}(\text{O})_2 - \text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a) - \text{S}$

10

20

30

40

50

(O) - N(R^a)₂ および -N(R^a) - S(O)₂ - N(R^a)₂ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されたアリールから選択される。

【0119】

式(I I)の化合物のある特定の実施形態では、R¹は、R^c、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-N(R^a)₂、-CN、-C(O)-N(R^a)₂、-S(O)-N(R^a)₂、-S(O)₂-N(R^a)₂、-O-R^a、-S-R^a、-O-C(O)-R^a、-O-C(O)-O-R^a、-C(O)-R^a、-C(O)-O-R^a、-S(O)-R^a、-S(O)₂-R^a、-O-C(O)-N(R^a)₂、-N(R^a)-C(O)-OR^a、-N(R^a)-C(O)-N(R^a)₂、-N(R^a)-C(O)-R^a、-N(R^a)-S(O)-R^a、-N(R^a)-S(O)₂-R^a、-N(R^a)-S(O)-N(R^a)₂ および -N(R^a)-S(O)₂-N(R^a)₂ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されたヘテロアリールから選択される。

10

【0120】

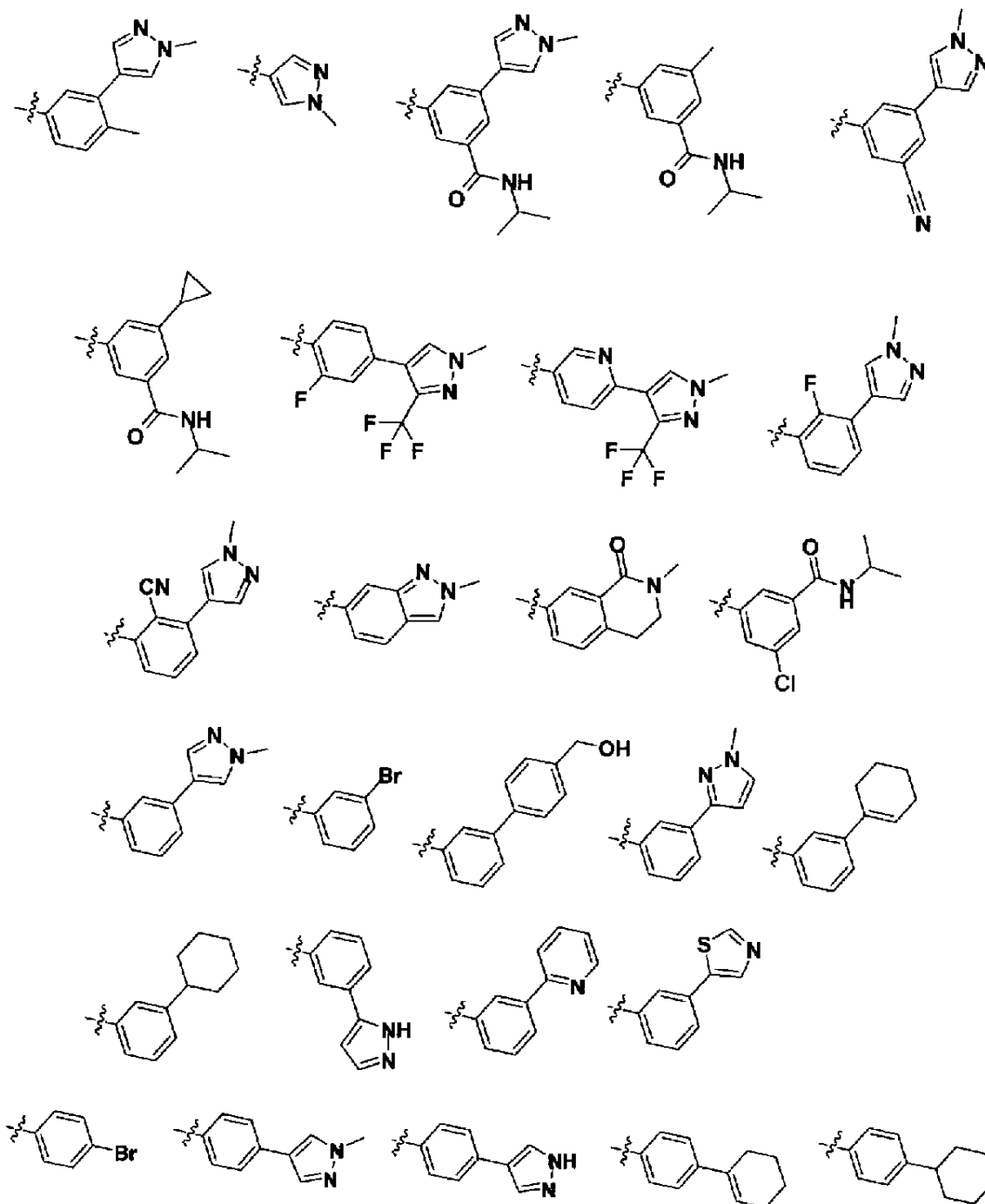
式(I I)の化合物のある特定の実施形態では、R¹は、R^c、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-N(R^a)₂、-CN、-C(O)-N(R^a)₂、-S(O)-N(R^a)₂、-S(O)₂-N(R^a)₂、-O-R^a、-S-R^a、-O-C(O)-R^a、-O-C(O)-O-R^a、-C(O)-R^a、-C(O)-O-R^a、-S(O)-R^a、-S(O)₂-R^a、-O-C(O)-N(R^a)₂、-N(R^a)-C(O)-OR^a、-N(R^a)-C(O)-N(R^a)₂、-N(R^a)-C(O)-R^a、-N(R^a)-S(O)-R^a、-N(R^a)-S(O)₂-R^a、-N(R^a)-S(O)-N(R^a)₂ および -N(R^a)-S(O)₂-N(R^a)₂ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されたフェニルである。

20

【0121】

式(I I)の化合物のある特定の実施形態では、R¹は、

【化 1 2 - 1】

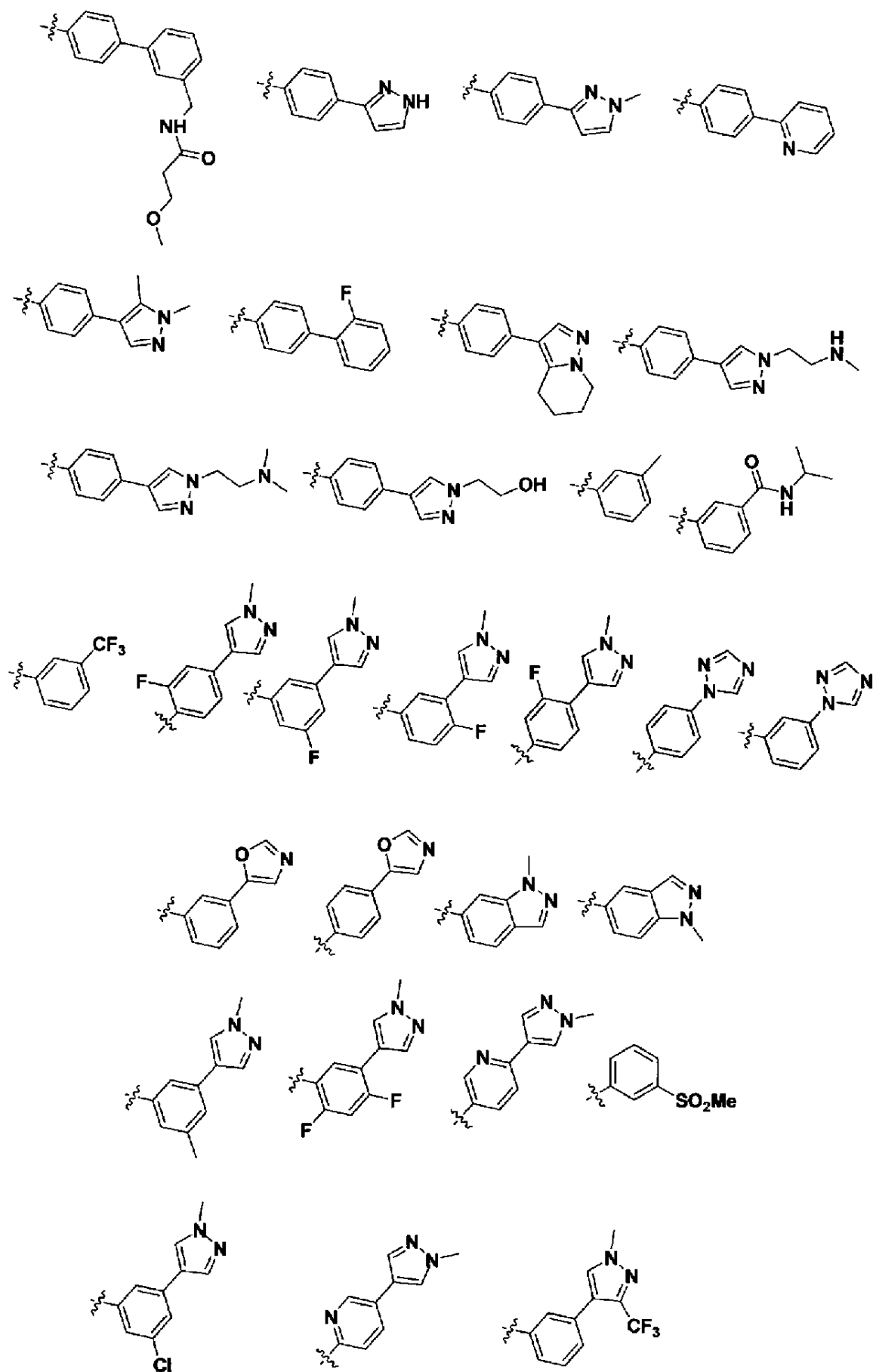


10

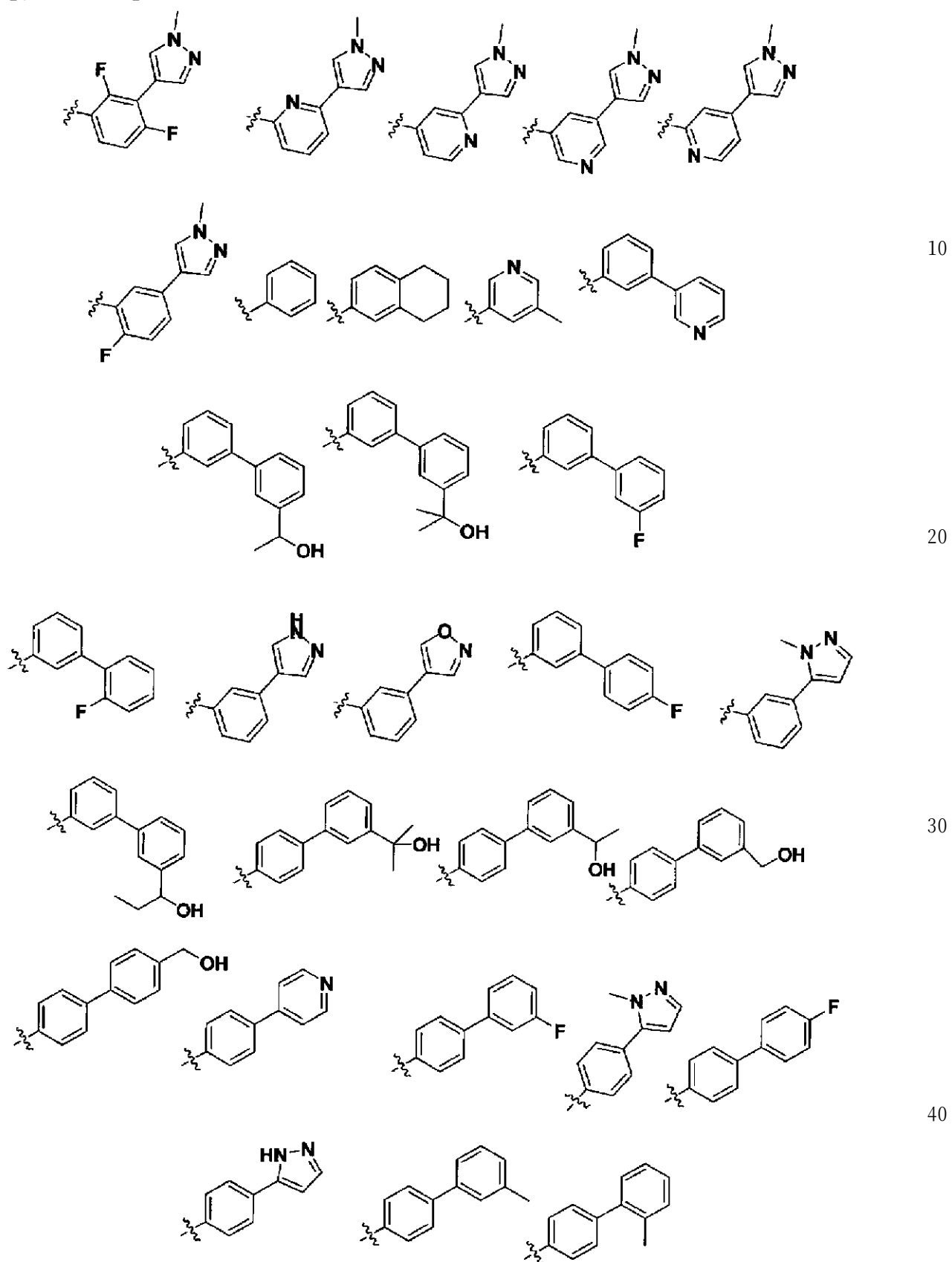
20

30

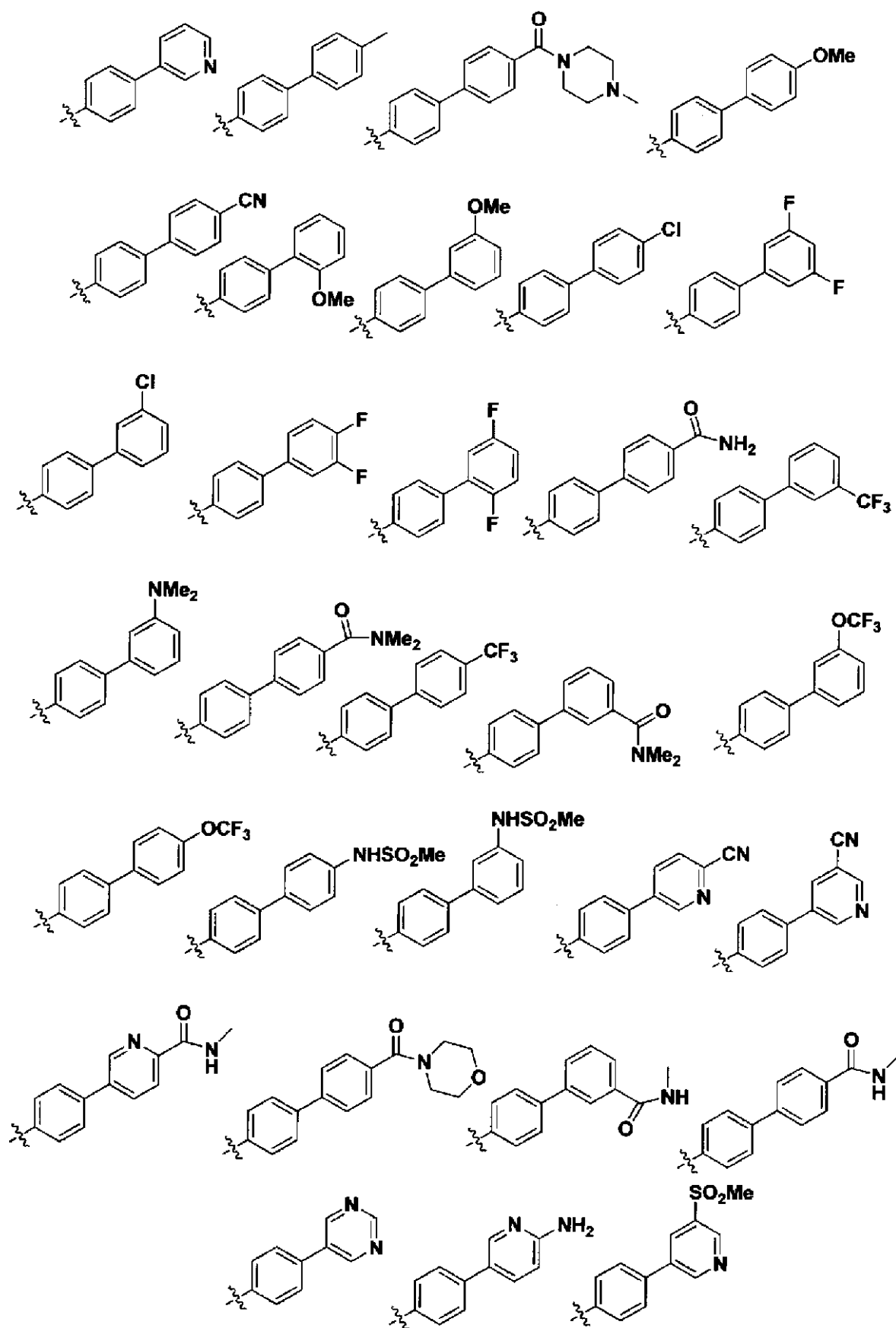
【化 1 2 - 2】



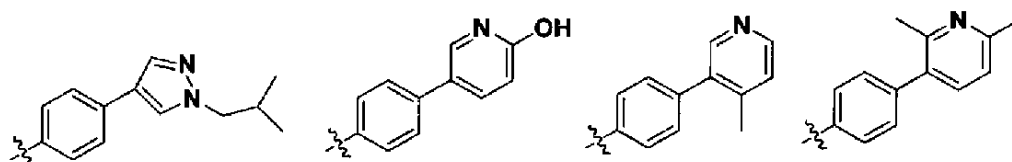
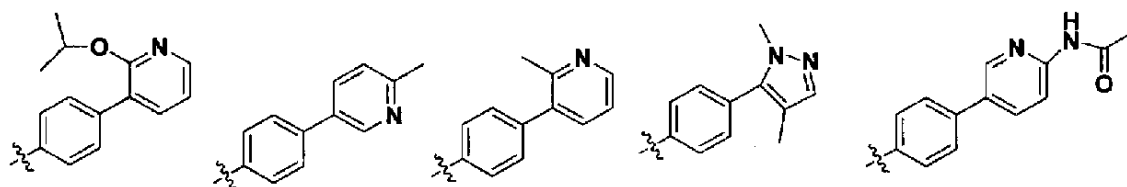
【化 1 2 - 3】



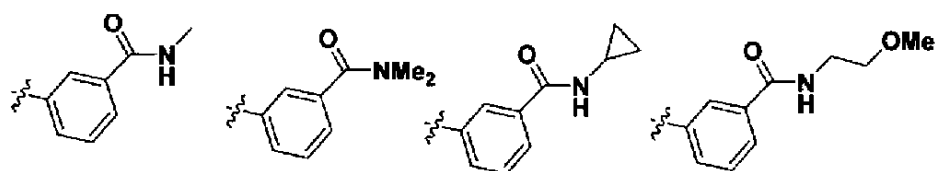
【化 1 2 - 4】



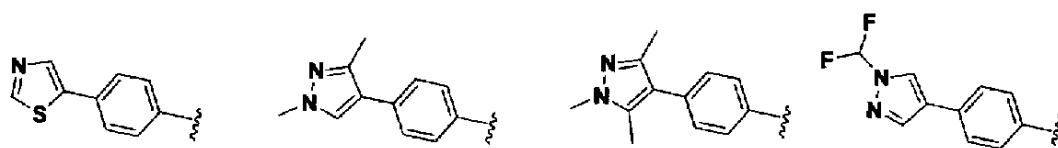
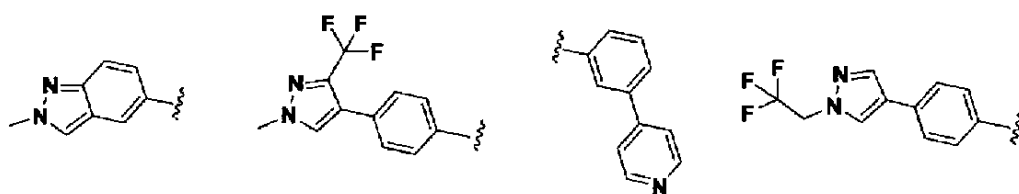
【化 1 2 - 5】



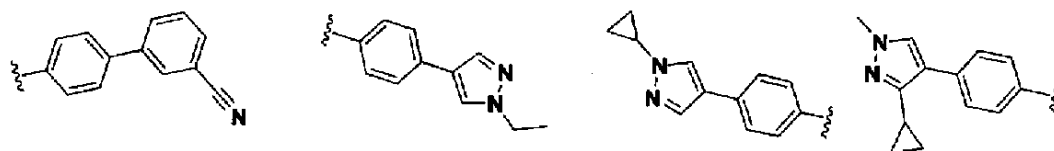
10



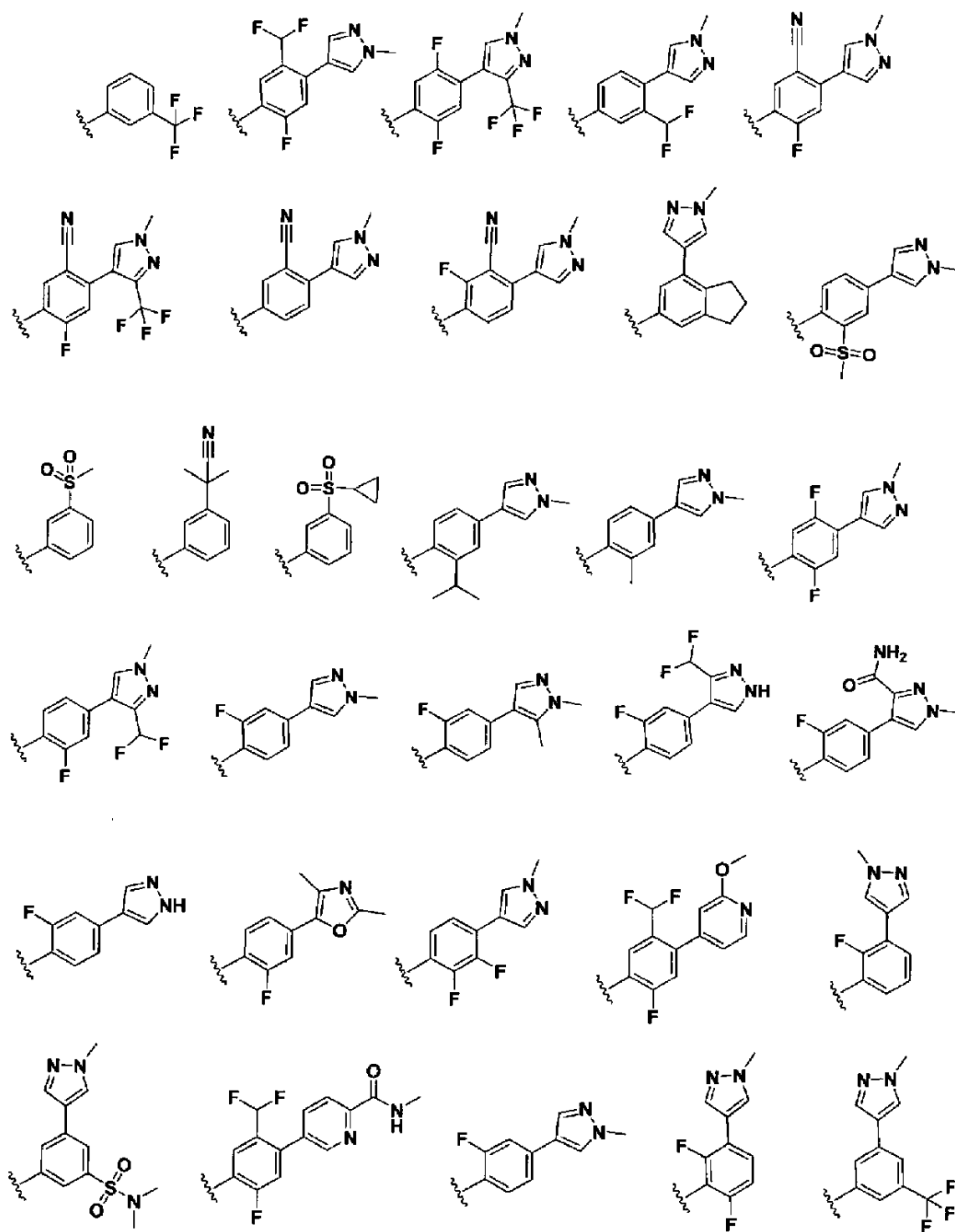
20



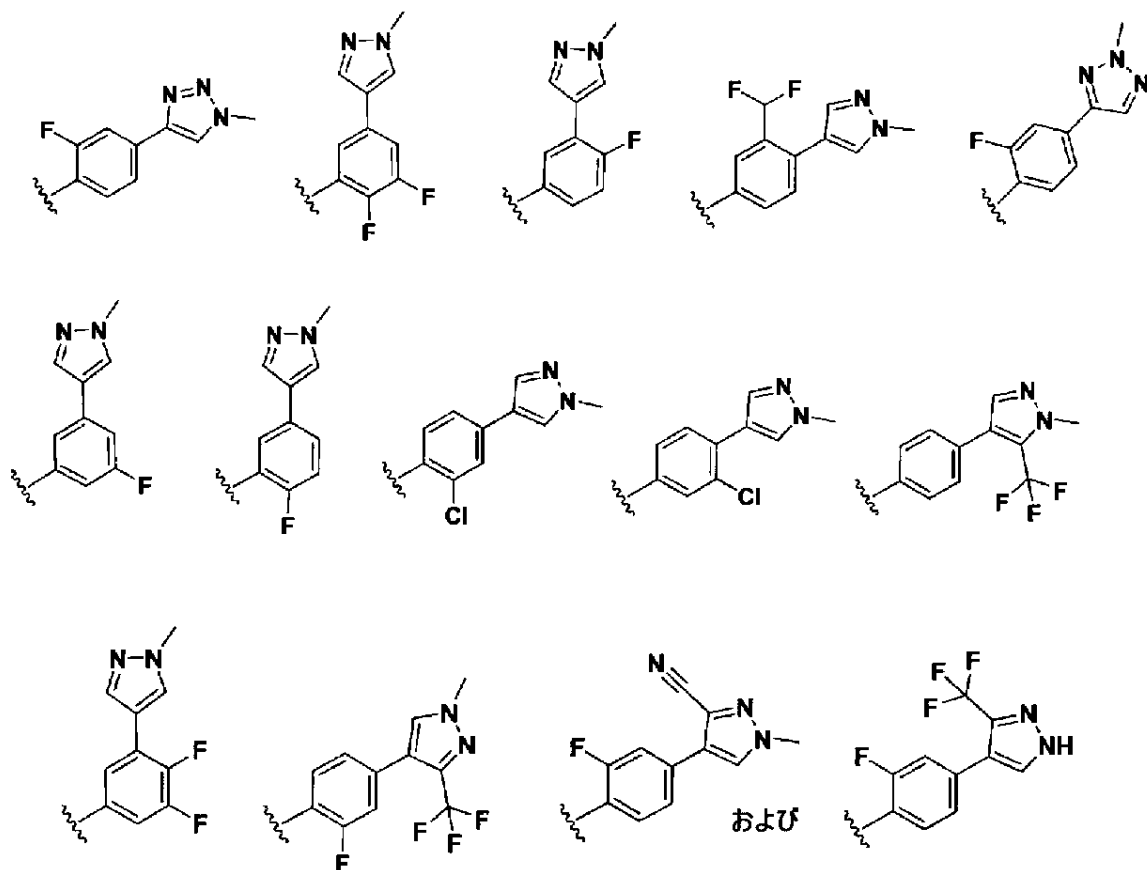
30



【化 1 2 - 6】



【化 1 2 - 7】



から選択される。

【0 1 2 2】

式 (I I) の化合物のある特定の実施形態では、 R^1 は、フェニルーピラゾリル、ピラゾリル、フェニールトリアゾリル、インダゾリル、フェニルーオキサゾリル、フェニル、ピリジルーピラゾリル、テトラリニル、ピリジル、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、フェニルーフェニル、フェニルーピリジル、フェニルーイソオキサゾリル、フェニルーシクロヘキセニル、フェニルーシクロヘキシル、フェニルーチアゾリルおよびフェニルーピリミジニルであり、ここで、フェニル、ピラゾリル、トリアゾリル、インダゾリル、オキサゾリル、ピリジル、テトラリニル、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、イソオキサゾリル、シクロヘキセニル、シクロヘキシル、チアゾリルおよびピリミジニルの各々は、 R^c 、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-O-R^a$ 、 $-C(O)-R^a$ および $-S(O)_2-R^a$ から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換される。

【0 1 2 3】

式 (I I) の化合物のある特定の実施形態では、 R^2 は、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、3~12 員炭素環または 3~12 員複素環であり、ここで、 R^2 の C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、3~12 員炭素環および 3~12 員複素環の各々は、1 つまたは複数の基 R^b で任意選択的に置換される。

【0 1 2 4】

式 (I I) の化合物のある特定の実施形態では、 R^2 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、3~6 員炭素環または 3~6 員複素環であり、ここで、 R^2 の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、3~6 員炭素環および 3~6 員複素環の各々は、1 つまたは複数の基 R^b で任意選択的に置換される。

【0 1 2 5】

式 (I I) の化合物のある特定の実施形態では、 R^2 は、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピルメチル、2-メトキシエチル、ベンジル、N-メチルアセトアミド、

10

20

30

40

50

2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、N-エチルアセトアミド、4-ピリジルメチル、シクロプロピル、1-フェニルエチル、オキサゾール-5-イルメチル、(1-メチル-3-ピペリジル)メチル、プロパンアミド、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル、ブタンニトリル、プロパンニトリル、2, 2-ジフルオロシクロプロピルメチル、(E)-ペンター-3-エニル、エチル-2-アセタート、2-(3-ピペリジル)エチル、2-(1-メチル-3-ピペリジル)エチル、1-(1-メチルピラゾール-3-イル)エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、2-(メチルスルホニル)エチル、2-フルオロシクロプロピルメチル、1-メチルシクロプロピルメチル、2-フェニルエチル、3-プロパンアミド、2-プロペニル、2-(アミノカルボニル)エチル、2-シアノエチル、N-エチルアミノカルボニルメチル、2-(ピリド-2-イル)エチル、2-(ピリド-4-イル)エチル、3-メチルフェニル、テトラヒドロフラン-3-イル、オキセタン-3-イル、オキセタン-3-イルメチルまたはテトラヒドロピラン-4-イルである。

【0126】

式(I I)の化合物のある特定の実施形態では、 R^2 は、メチル、シクロプロピルメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2-ジフルオロシクロプロピルメチル、2-(アミノカルボニル)エチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、2-(メチルスルホニル)エチル、2-フルオロシクロプロピルメチル、1-メチルシクロプロピルメチル、2-シアノエチル、2-メトキシエチル、オキサゾール-5-イルメチル、N-エチルアミノカルボニルメチル、フェネチル、2-(ピリド-2-イル)エチル、2-(ピリド-4-イル)エチル、テトラヒドロフラン-3-イル、オキセタン-3-イル、オキセタン-3-イルメチルまたはテトラヒドロピラン-4-イルである。

【0127】

式(I I)の化合物のある特定の実施形態では、 R^2 は、メチル、シクロプロピルメチル、テトラヒドロフラン-3-イル、オキセタン-3-イル、オキセタン-3-イルメチルまたはテトラヒドロピラン-4-イルである。

【0128】

式(I I)の化合物のある特定の実施形態では、 R^1 は、フェニル-ピラゾリル、ピラゾリル、フェニル-トリアゾリル、インダゾリル、フェニル-オキサゾリル、フェニル、ピリジル-ピラゾリル、テトラリニル、ピリジル、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、フェニル-フェニル、フェニル-ピリジル、フェニル-イソオキサゾリル、フェニル-シクロヘキセニル、フェニル-シクロヘキシル、フェニル-チアゾリルおよびフェニル-ピリミジニルであり、ここで、フェニル、ピラゾリル、トリアゾリル、インダゾリル、オキサゾリル、ピリジル、テトラリニル、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、イソオキサゾリル、シクロヘキセニル、シクロヘキシル、チアゾリルおよびピリミジニルの各々は、 R^c 、オキソ、-F、-Cl、-Br、-N(R^a)₂、-CN、-C(O)-N(R^a)₂、-O- R^a 、-C(O)- R^a および-S(O)₂- R^a から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、 R^2 は、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピルメチル、2-メトキシエチル、ベンジル、N-メチルアセトアミド、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、N-エチルアセトアミド、4-ピリジルメチル、シクロプロピル、1-フェニルエチル、オキサゾール-5-イルメチル、(1-メチル-3-ピペリジル)メチル、プロパンアミド、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル、ブタンニトリル、プロパンニトリル、2, 2-ジフルオロシクロプロピルメチル、(E)-ペンター-3-エニル、エチル-2-アセタート、2-(3-ピペリジル)エチル、2-(1-メチル-3-ピペリジル)エチル、1-(1-メチルピラゾール-3-イル)エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、2-(メチルスルホニル)エチル、2-フルオロシクロプロピルメチル、1-メチルシクロプロピルメチル、2-フェニルエチル、3-プロパンアミド、2-プロペニル、2-(アミノカルボニル)エチル、2-シアノエチル、N-エチルアミノカルボニルメチル、2-(ピリド-2-イル)エチル、2-

(ピリド-4-イル)エチル、3-メチルフェニル、テトラヒドロフラン-3-イル、オキセタン-3-イル、オキセタン-3-イルメチルまたはテトラヒドロピラン-4-イルである。

【 0 1 2 9 】

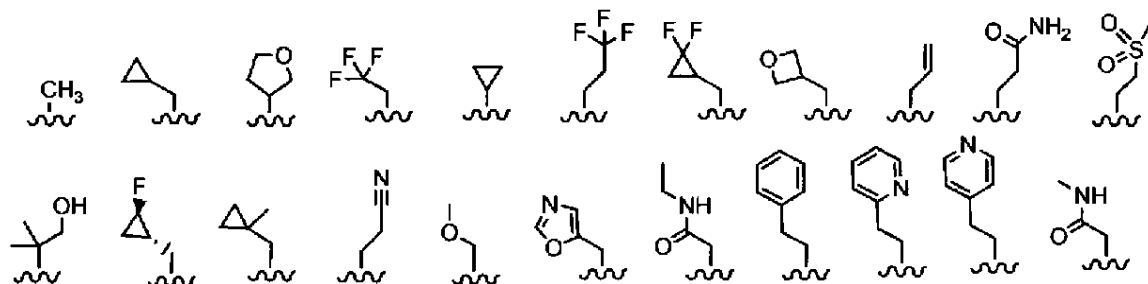
式(11)の化合物のある特定の実施形態では、 R^1 は、フェニルピラゾリル、ピラゾリル、フェニルトリアゾリル、インダゾリル、フェニルオキサゾリル、フェニル、ピリジルピラゾリル、テトラリニル、ピリジル、3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、フェニルフェニル、フェニルピリジル、フェニルイソオキサゾリル、フェニルシクロヘキセニル、フェニルシクロヘキシル、フェニルチアゾリルおよびフェニルピリミジニルであり、ここで、フェニル、ピラゾリル、トリアゾリル、インダゾリル、オキサゾリル、ピリジル、テトラリニル、3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、イソオキサゾリル、シクロヘキセニル、シクロヘキシル、チアゾリルおよびピリミジニルの各々は、 R^c 、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-O-R^a$ 、 $-C(O)-R^a$ および $-S(O)_2-R^a$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、 R^2 は、メチル、シクロプロピルメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2-ジフルオロシクロプロピルメチル、2-(アミノカルボニル)エチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、2-(メチルスルホニル)エチル、2-フルオロシクロプロピルメチル、1-メチルシクロプロピルメチル、2-シアノエチル、2-メトキシエチル、オキサゾール-5-イルメチル、N-エチルアミノカルボニルメチル、フェネチル、2-(ピリド-2-イル)エチル、2-(ピリド-4-イル)エチル、テトラヒドロフラン-3-イル、オキセタン-3-イル、オキセタン-3-イルメチルまたはテトラヒドロピラン-4-イルである。

【 0 1 3 0 】

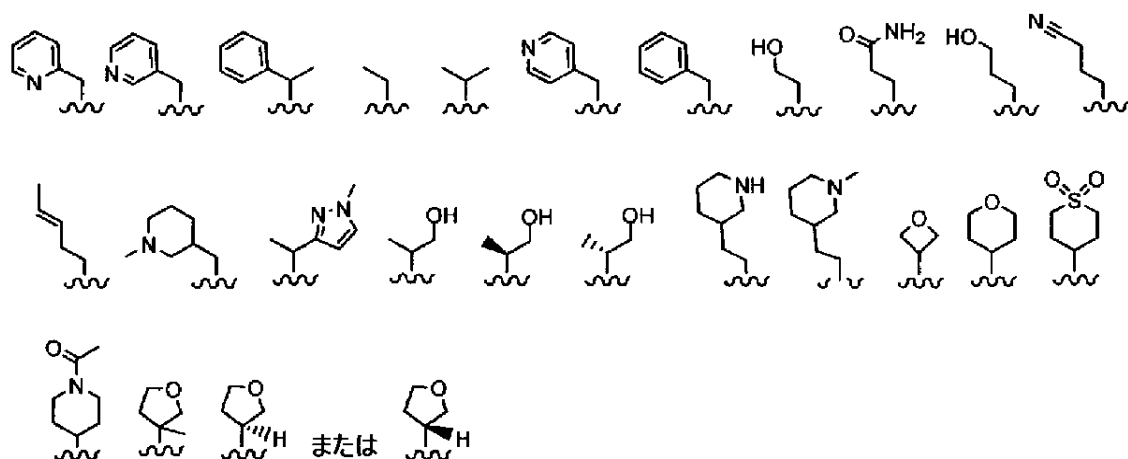
式 (I I) の化合物のある特定の実施形態では、 R^1 は、フェニルピラゾリル、ピラゾリル、フェニルトリアゾリル、インダゾリル、フェニルオキサゾリル、フェニル、ピリジルピラゾリル、テトラリニル、ピリジル、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、フェニルフェニル、フェニルピリジル、フェニルイソオキサゾリル、フェニルシクロヘキセニル、フェニルシクロヘキシル、フェニルチアゾリルおよびフェニルピリミジニルであり、ここで、フェニル、ピラゾリル、トリアゾリル、インダゾリル、オキサゾリル、ピリジル、テトラリニル、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、イソオキサゾリル、シクロヘキセニル、シクロヘキシル、チアゾリルおよびピリミジニルの各々は、 R^c 、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-O-R^a$ 、 $-C(O)-R^a$ および $-S(O)_2-R^a$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、 R^2 は、メチル、シクロプロピルメチル、テトラヒドロフラン-3-イル、オキセタン-3-イル、オキセタン-3-イルメチルまたはテトラヒドロピラン-4-イルである。

【 0 1 3 1 】

式 (I I) の化合物のある特定の実施形態では、 R^2 は、
【化 13-1】



【化 1 3 - 2】



10

である。

【0 1 3 2】

式 (I I) の化合物のある特定の実施形態では、 R^3 は、アセチル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メトキシカルボニル、プロパノイル、シクロプロピルカルボニル、メチルスルホニル、ブタノイル、ジフルオロアセチル、チアジアゾールまたはイソオキサゾールである。

20

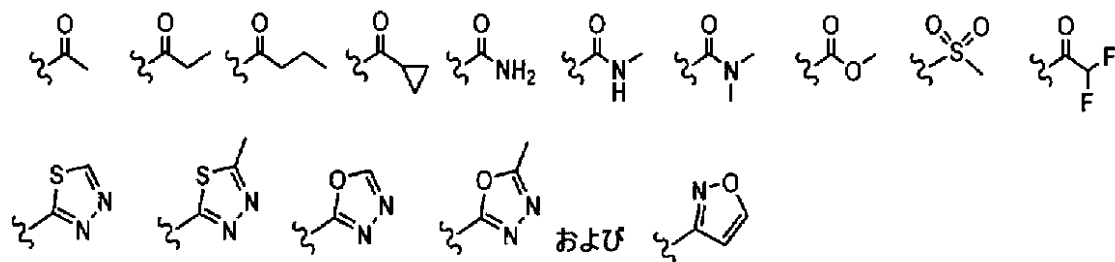
【0 1 3 3】

式 (I I) の化合物のある特定の実施形態では、 R^3 は、置換または非置換のアセチル、プロピオニル、ブチリル、シクロプロピルカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メトキシカルボニル、メチルスルホニル、ジフルオロアセチル、チアジアゾール、メチルチアジアゾール、オキサジアゾール、メチルオキサジアゾールまたはイソオキサゾールである。

【0 1 3 4】

式 (I I) の化合物のある特定の実施形態では、 R^3 は、

【化 1 4】



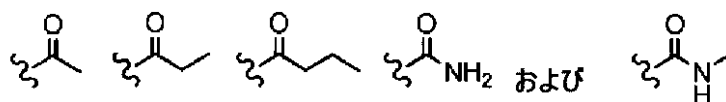
30

からなる群から選択される。

【0 1 3 5】

式 (I I) の化合物のある特定の実施形態では、 R^3 は、

【化 1 5】



40

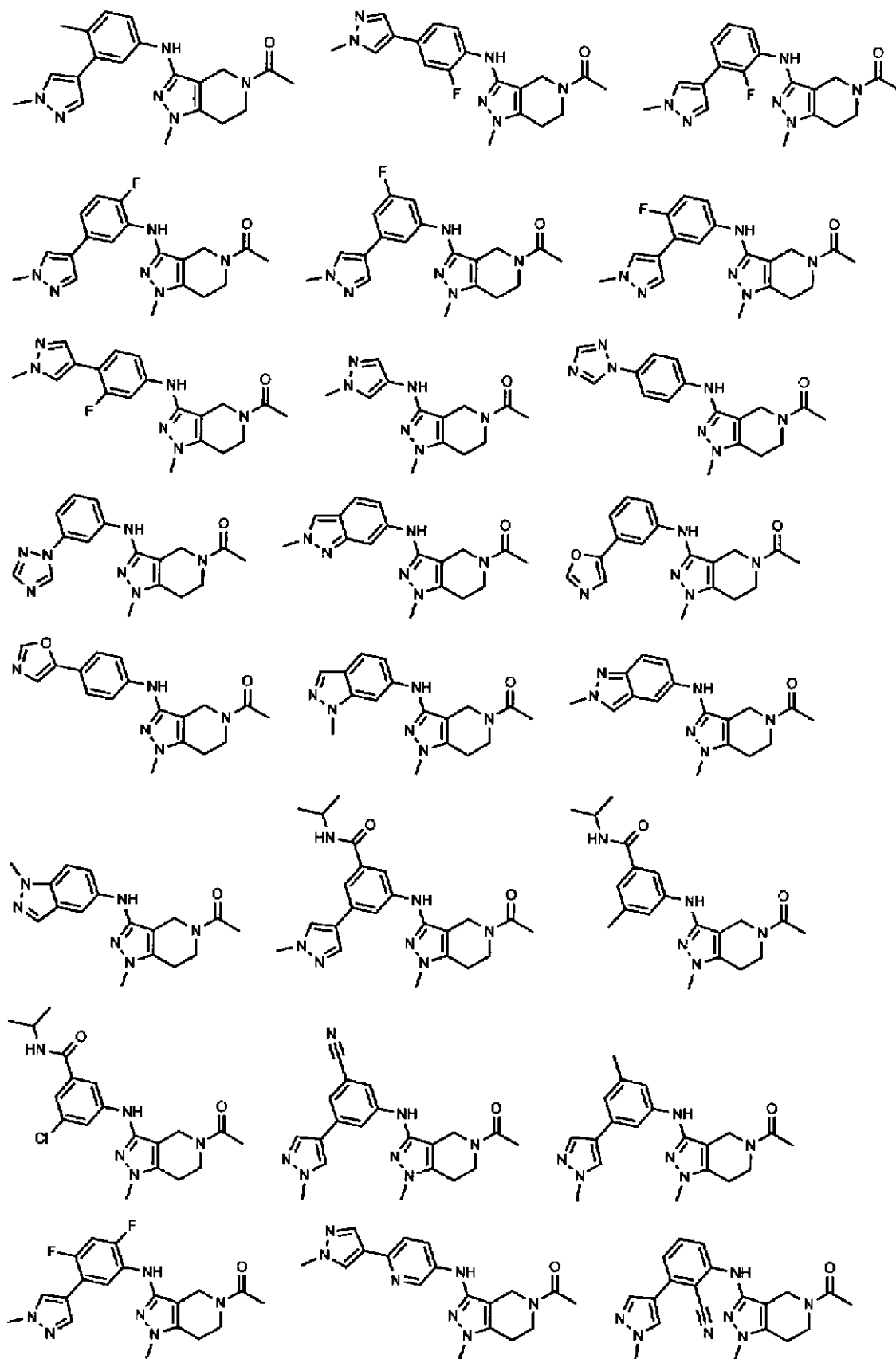
からなる群から選択される。

【0 1 3 6】

ある特定の実施形態では、式 (I I) の化合物は、

50

【化 16-1】



10

20

30

40

【化 16-2】

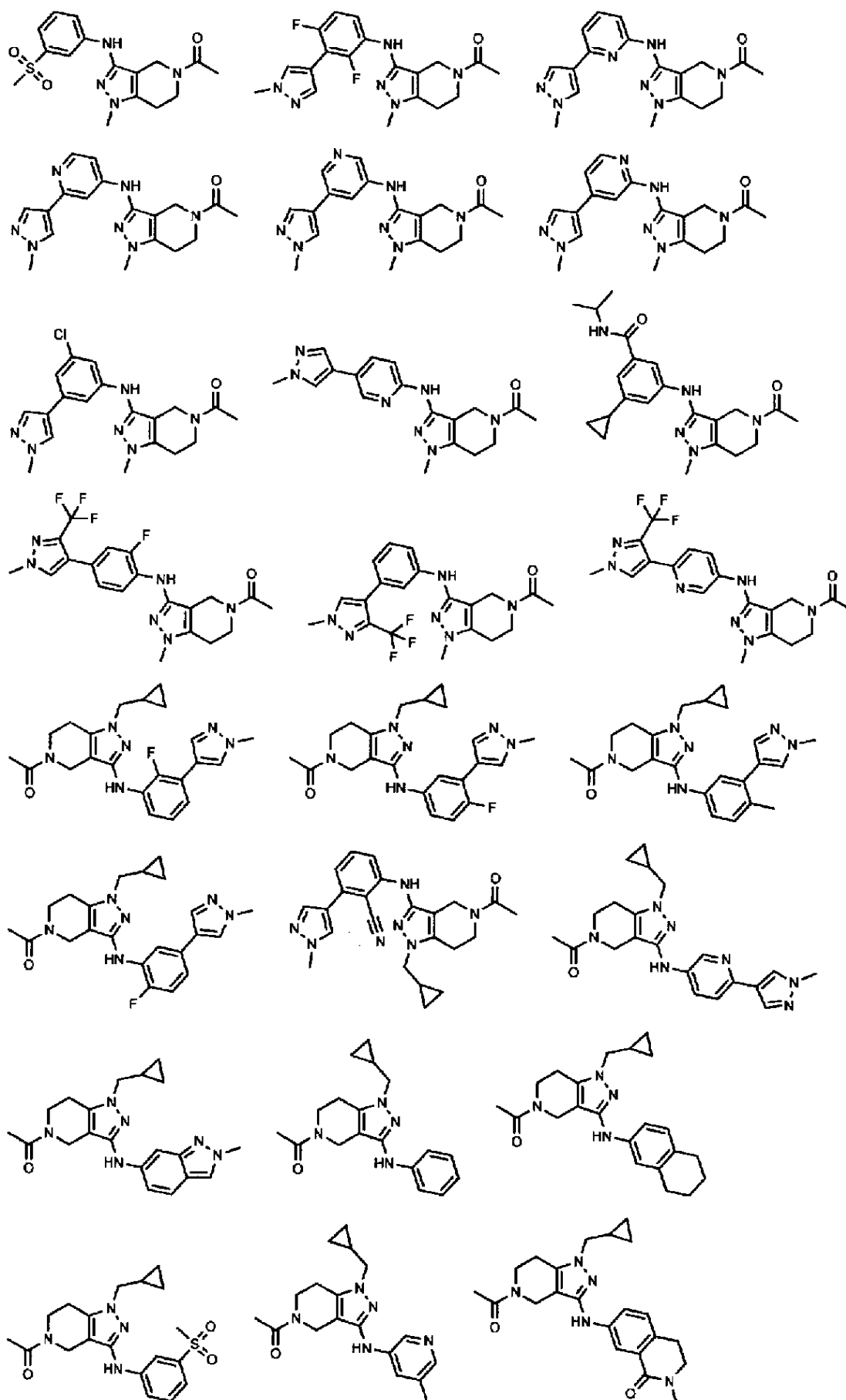
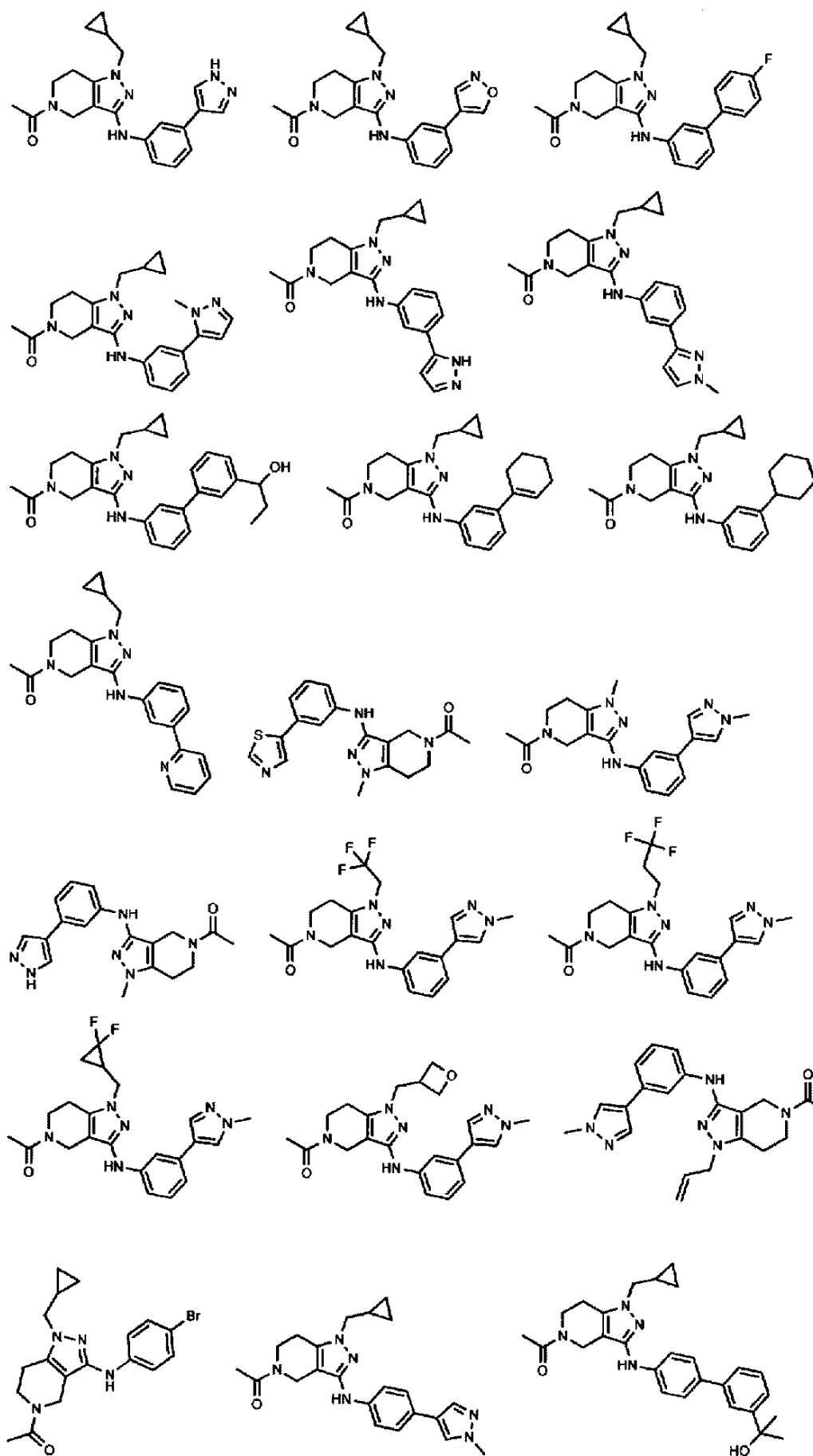
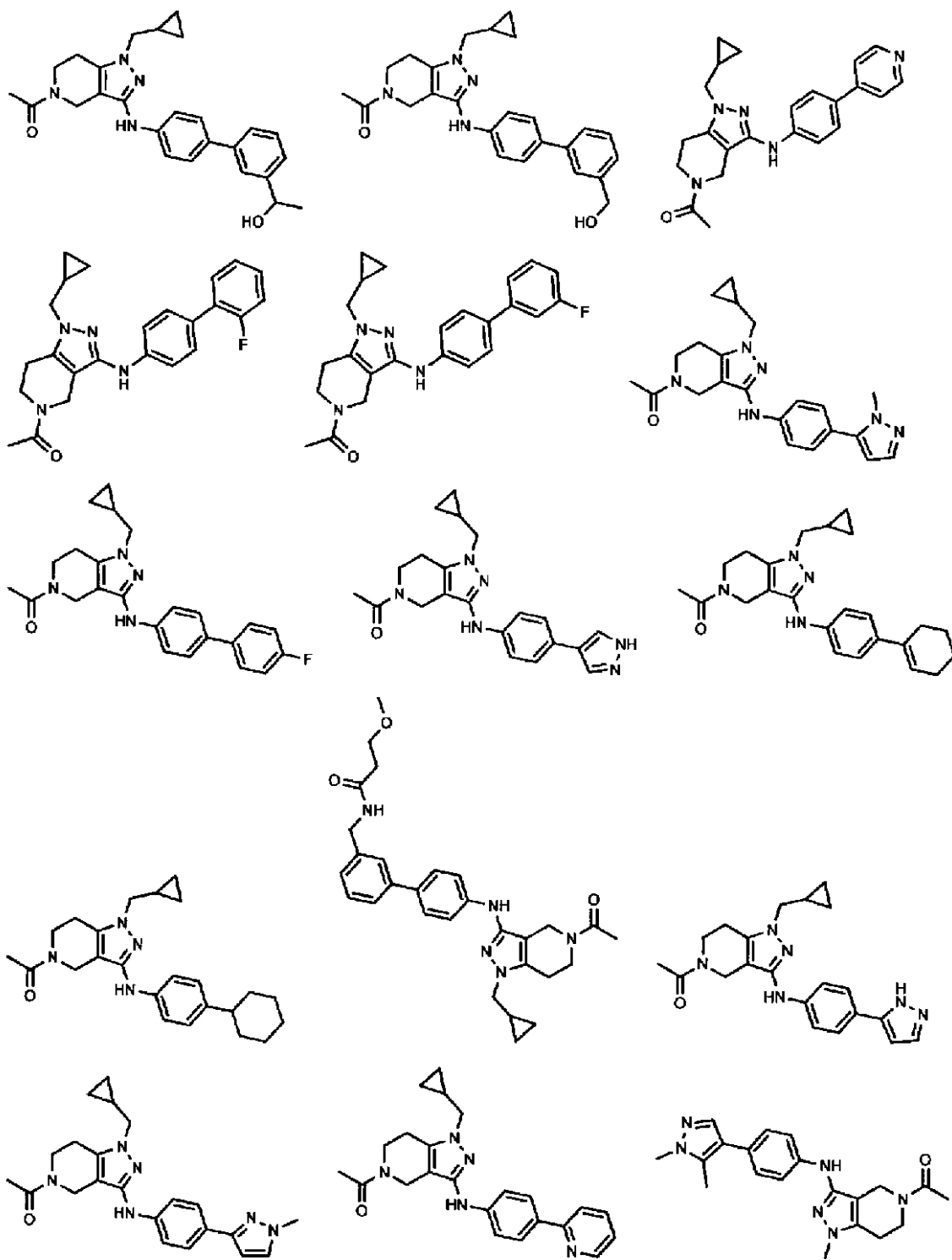


Figure 1 displays the chemical structures of 12 compounds (1-12) used in the study. The structures are arranged in a 4x3 grid. Compounds 1-9 are 1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazin-4-yl derivatives with various substituents. Compounds 10-12 are 1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazin-4-yl derivatives with a 4-(4-hydroxyphenyl)phenyl group.

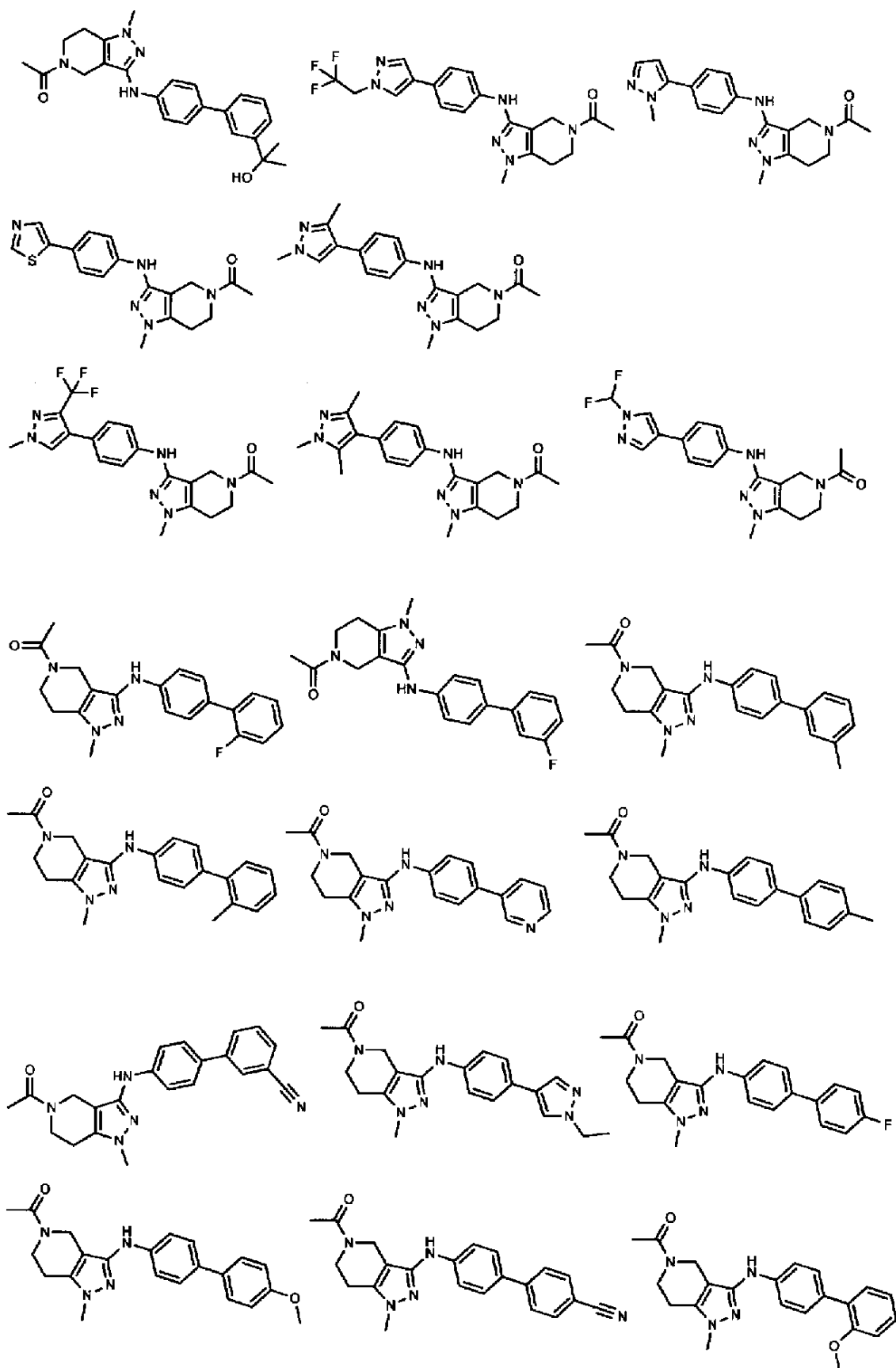
【化 16-4】



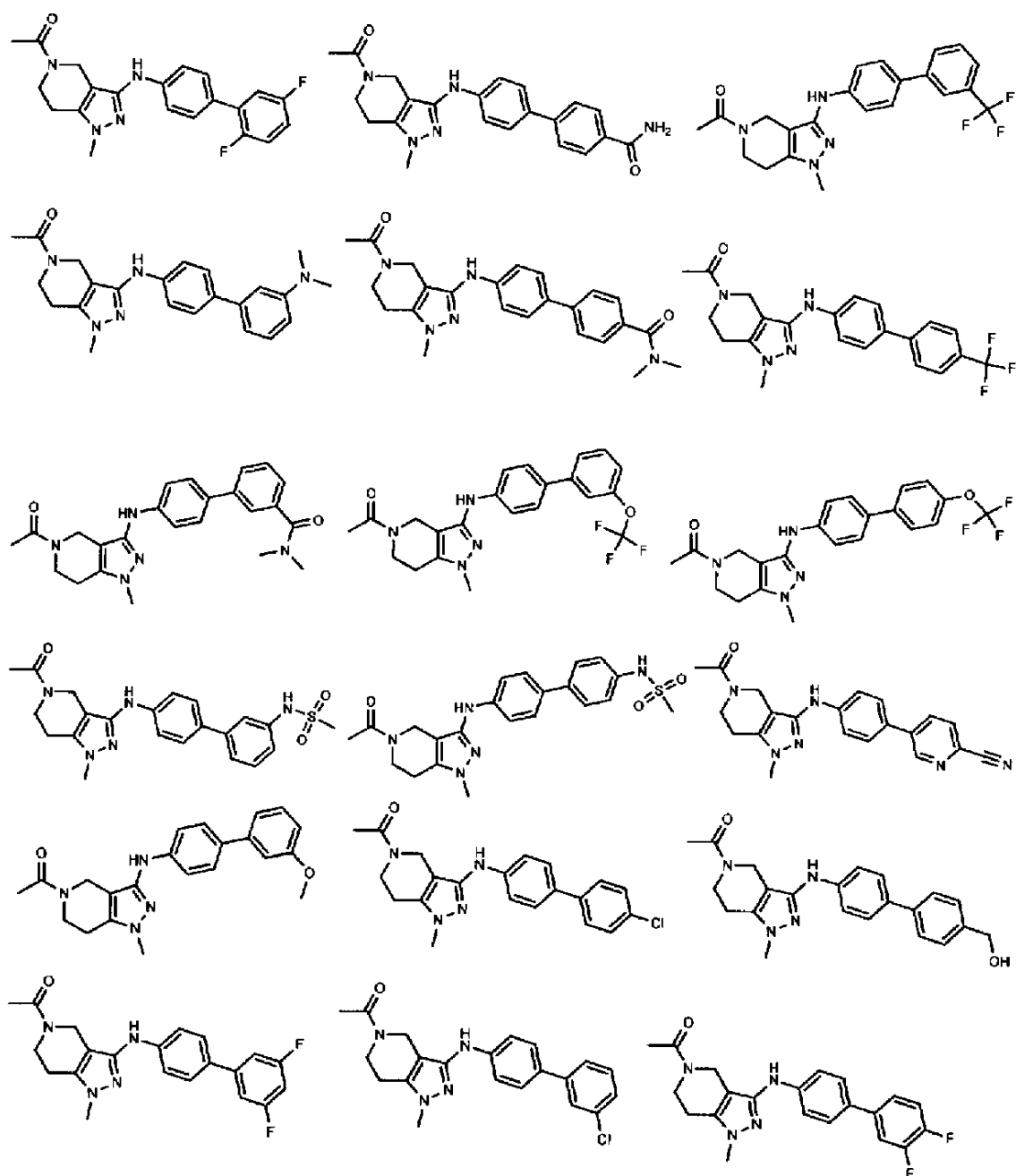
【化 16-5】



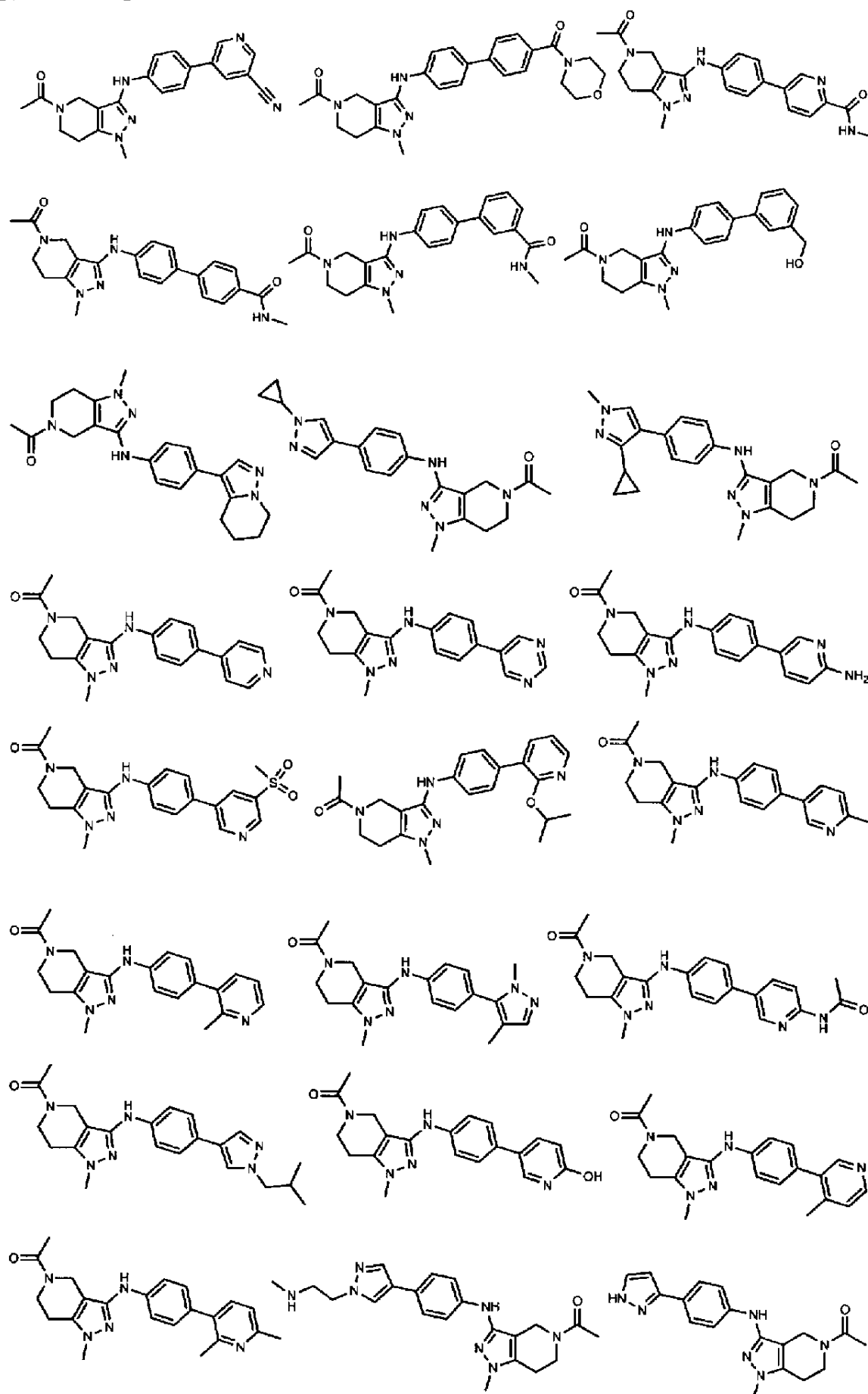
【化 1 6 - 6】



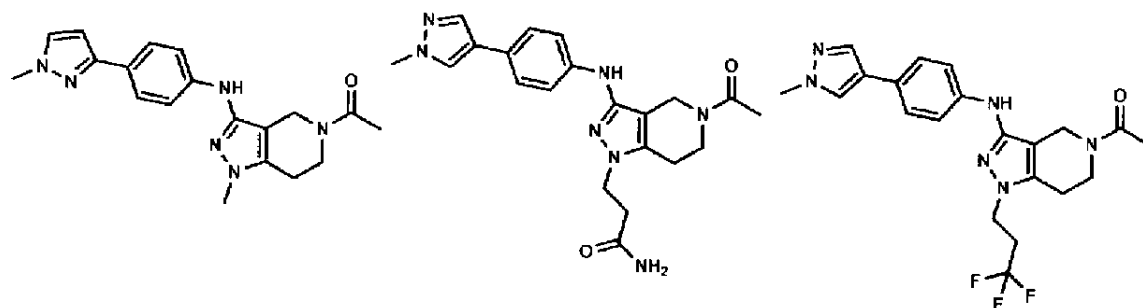
【化 1 6 - 7】



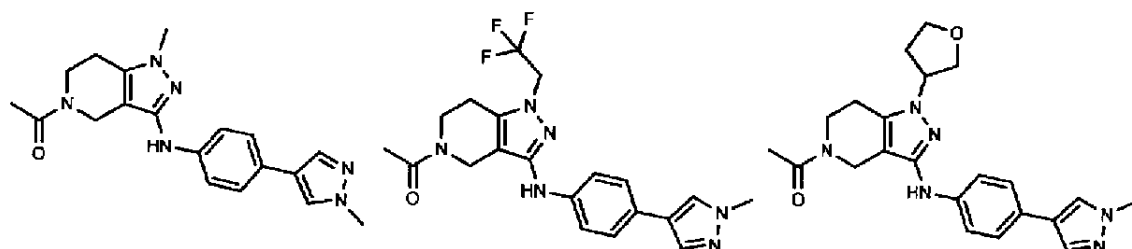
【化 1 6 - 8】



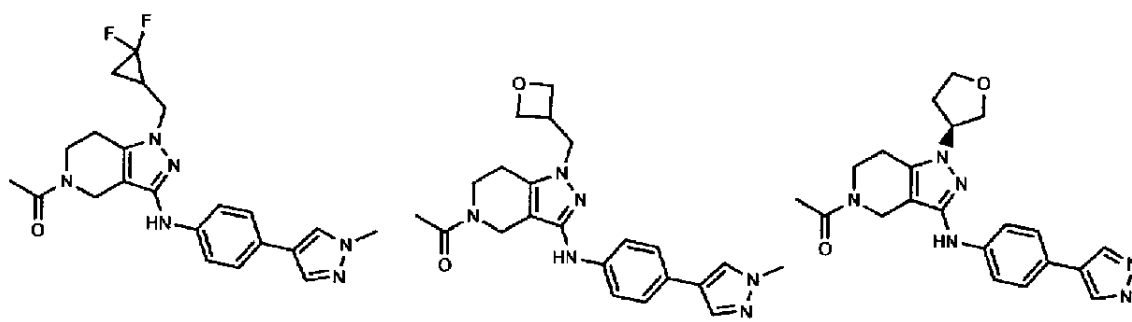
【化 1 6 - 9】



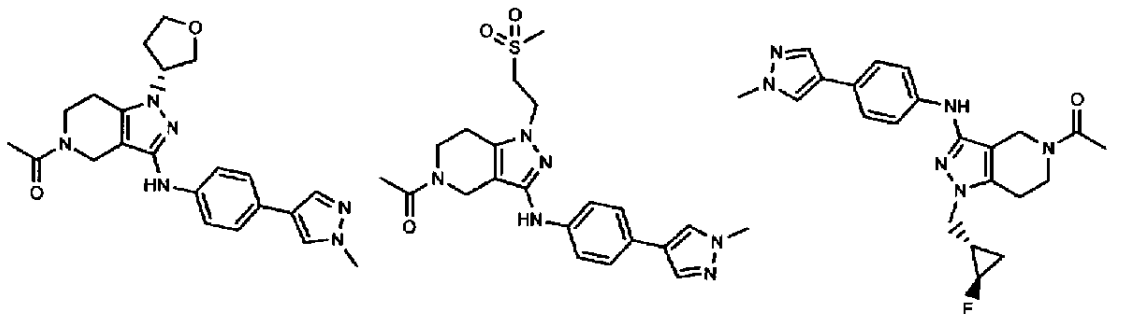
10



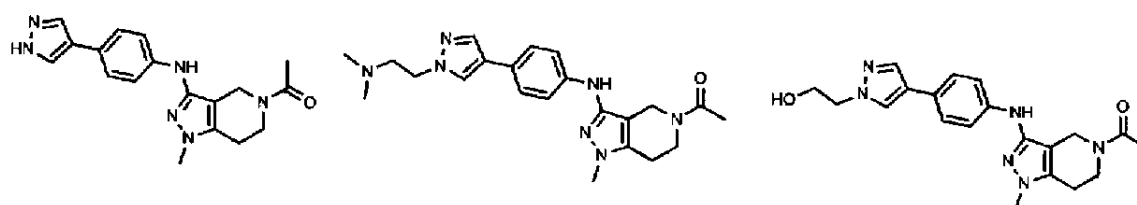
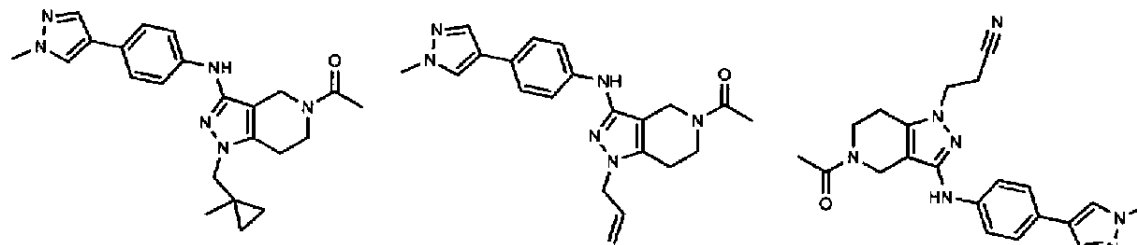
20



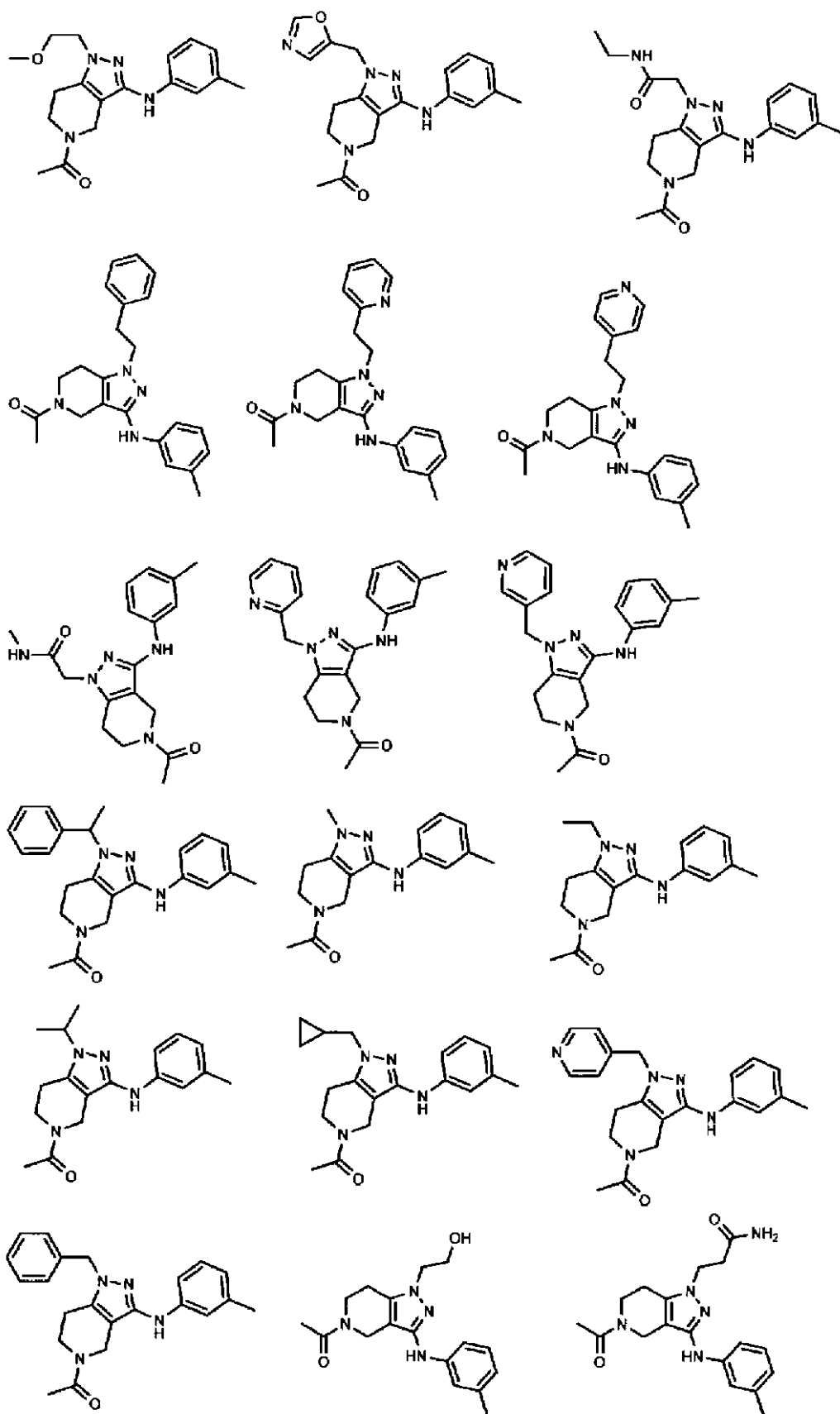
30



40



【化 16-10】



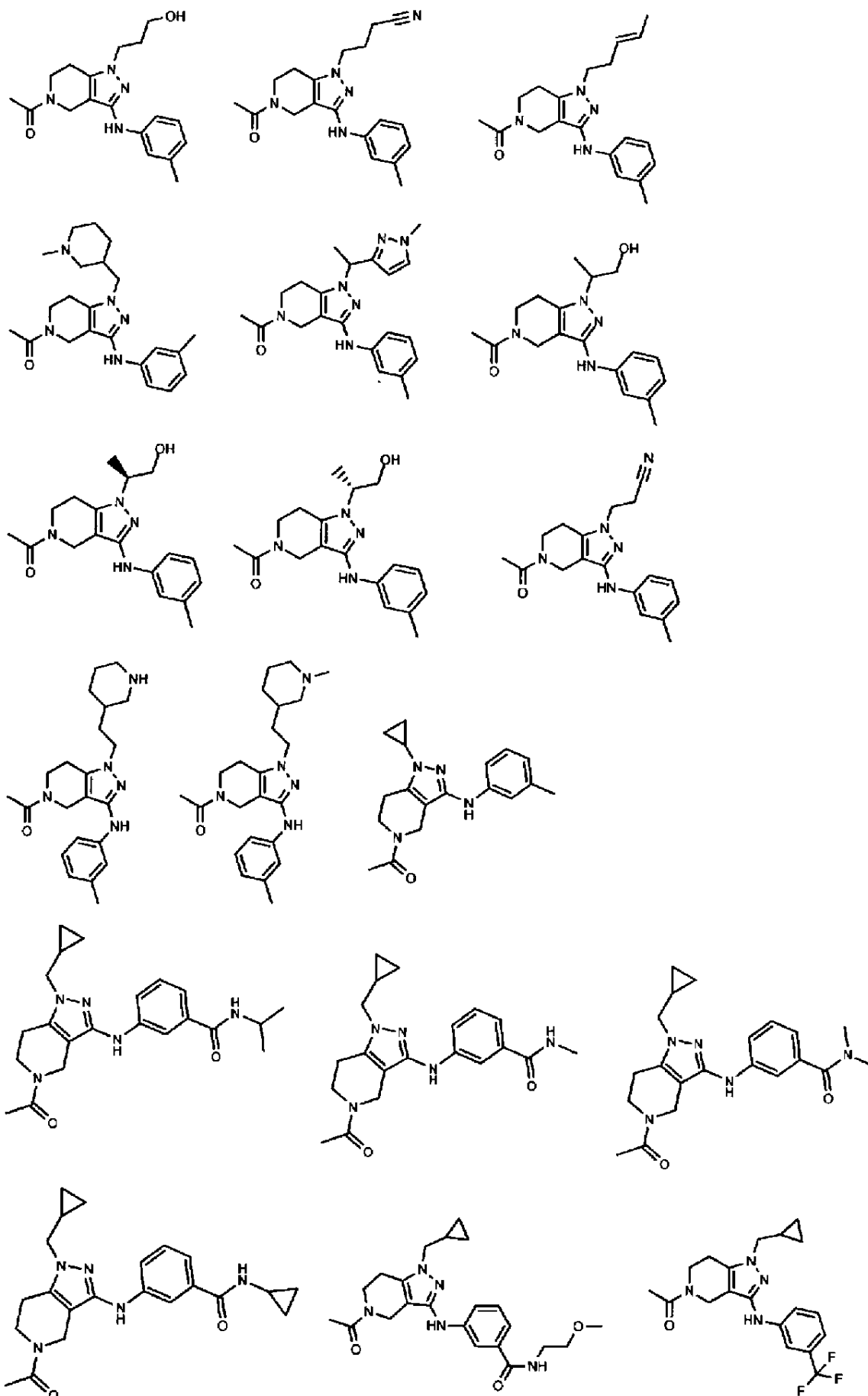
10

20

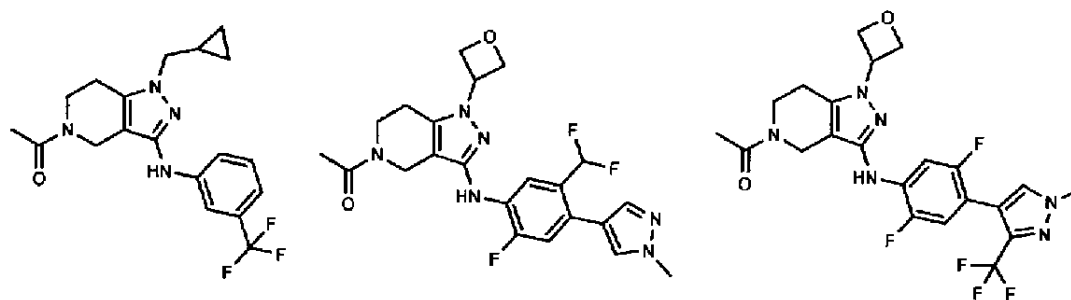
30

40

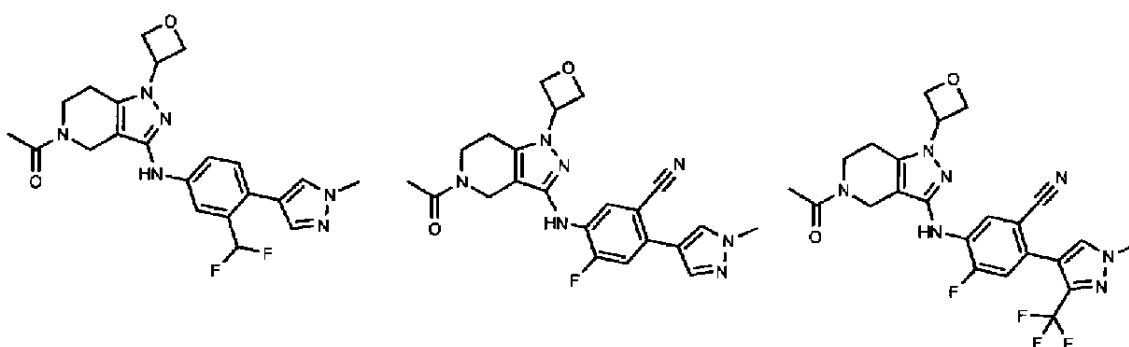
【化 1 6 - 1 1】



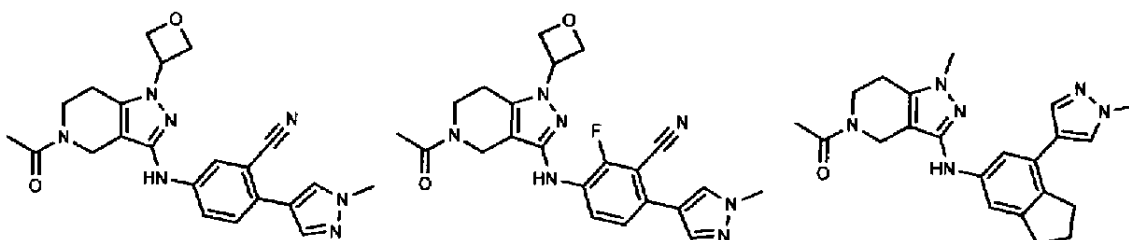
【化 1 6 - 1 2】



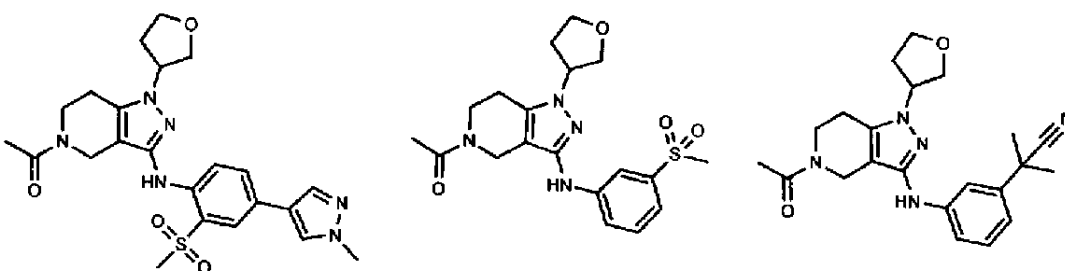
10



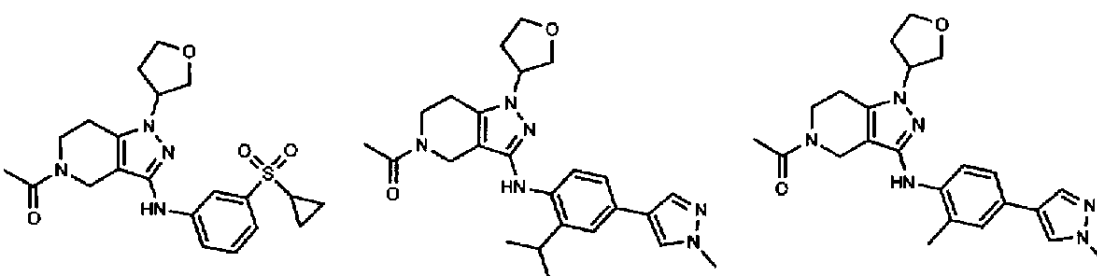
20



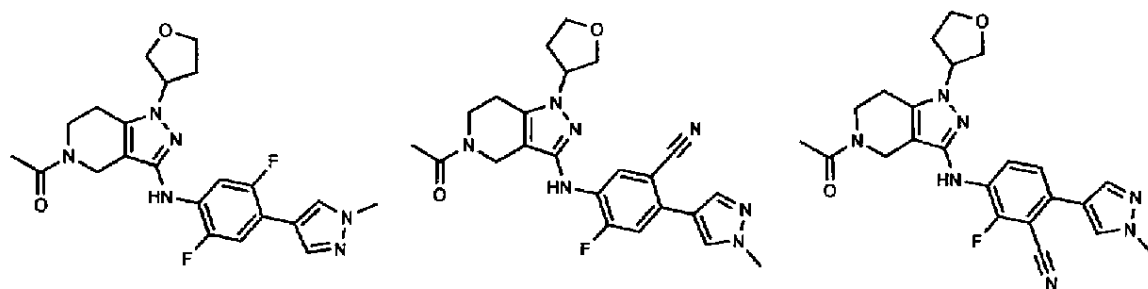
30



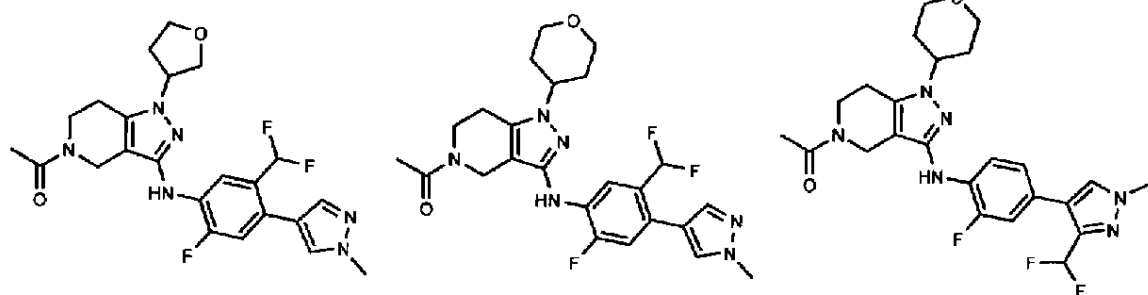
40



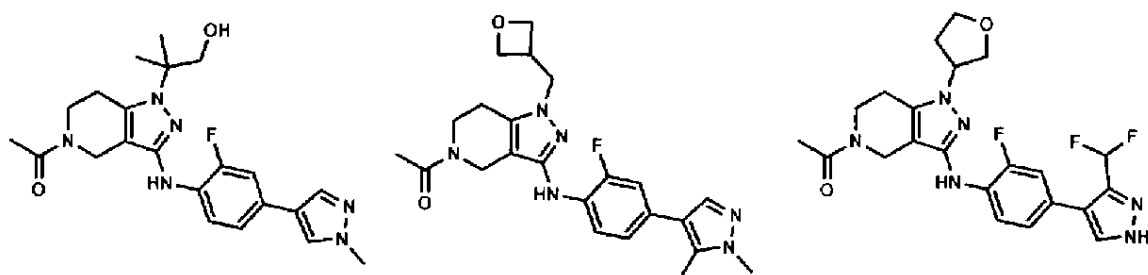
【化 1 6 - 1 3】



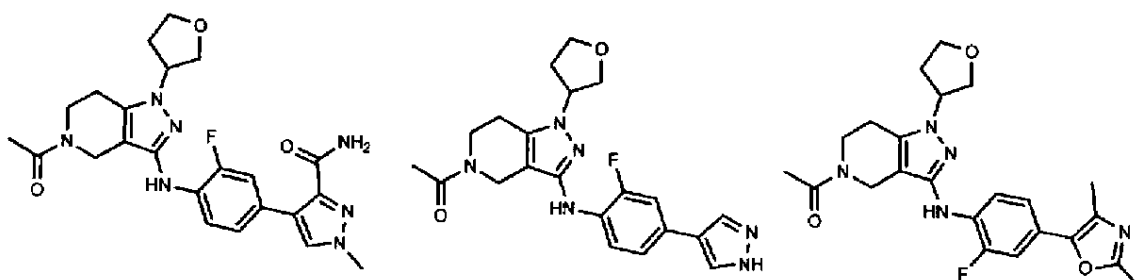
10



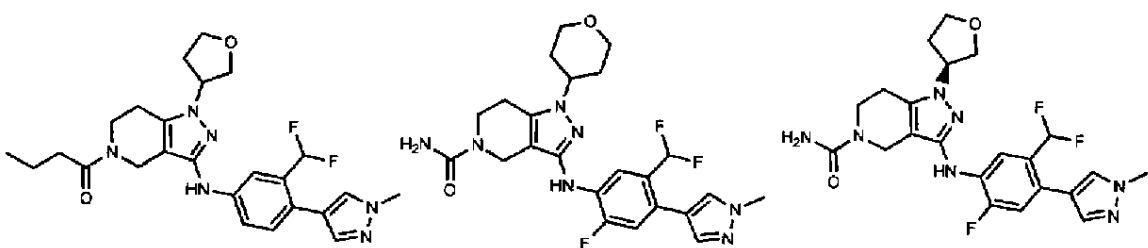
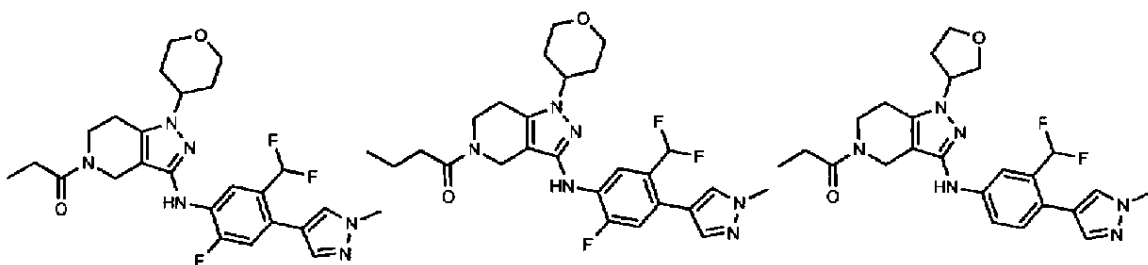
20



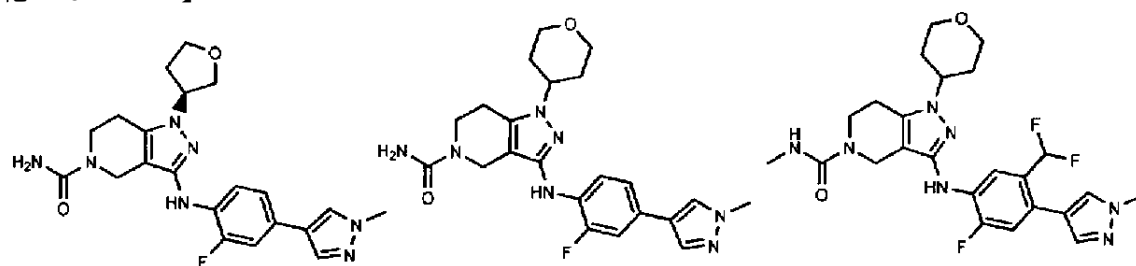
30



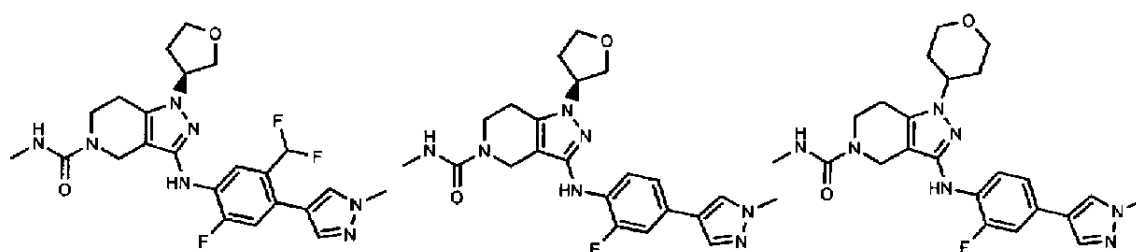
40



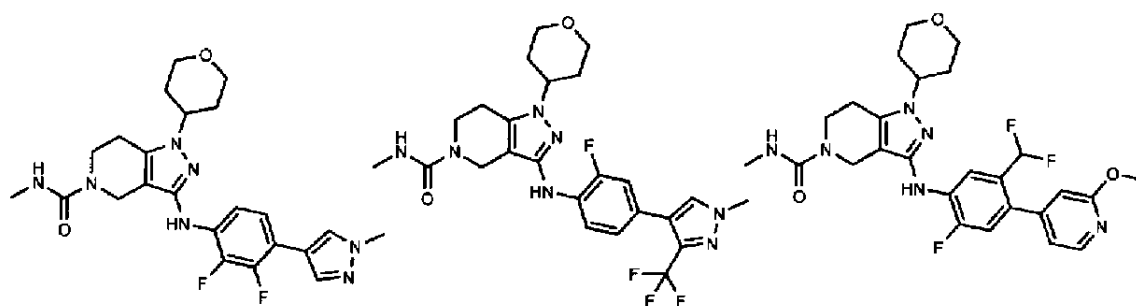
【化 1 6 - 1 4】



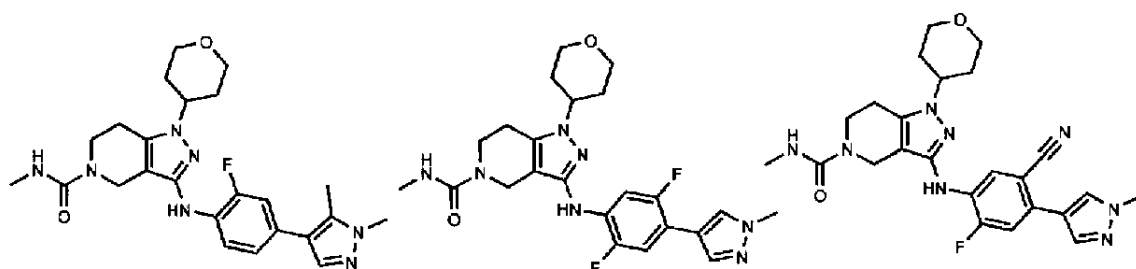
10



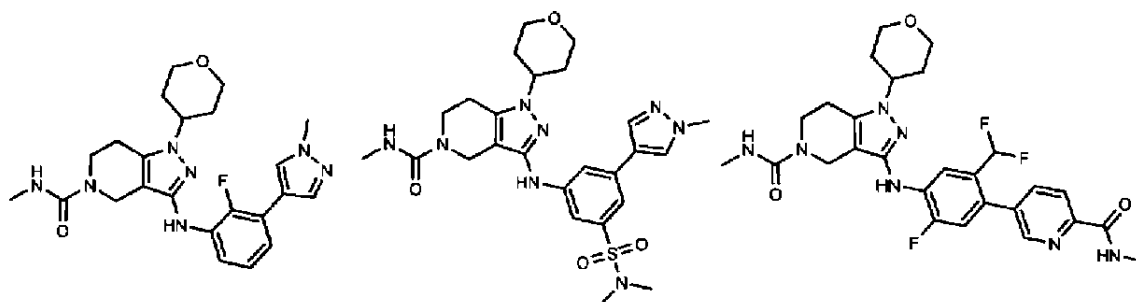
20



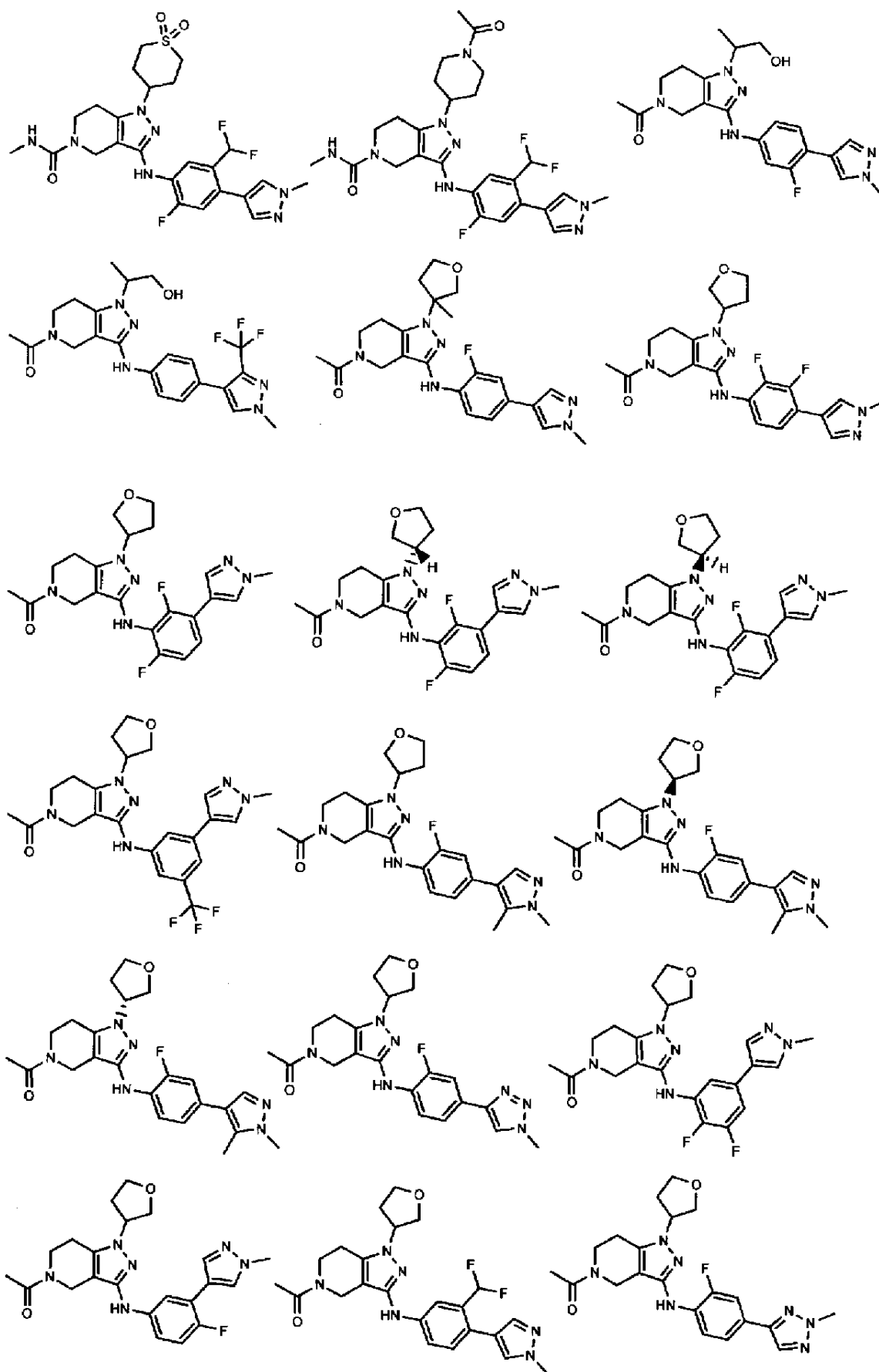
30



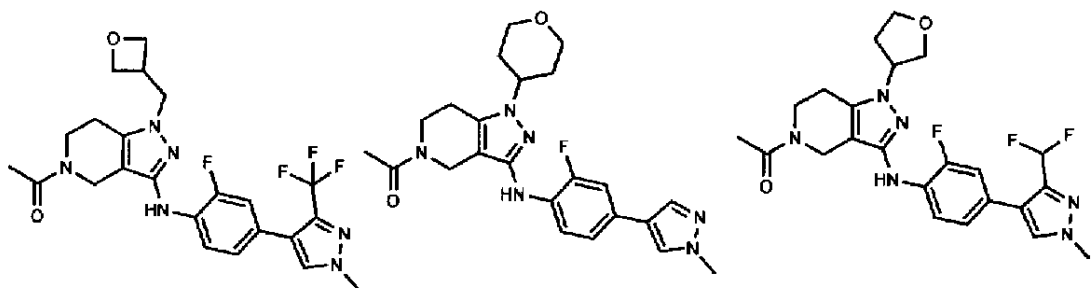
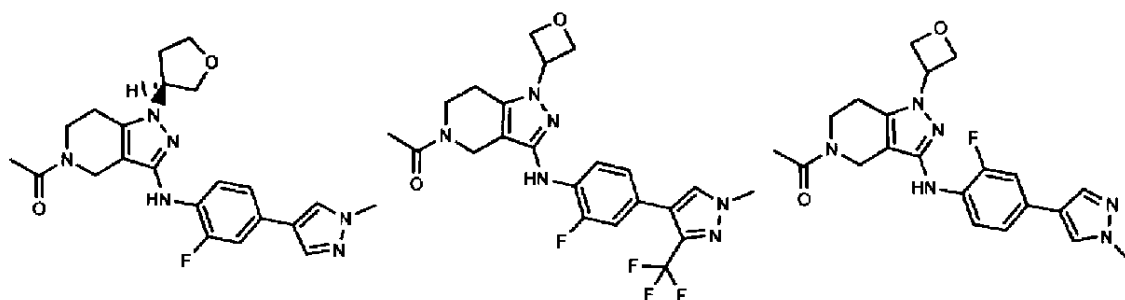
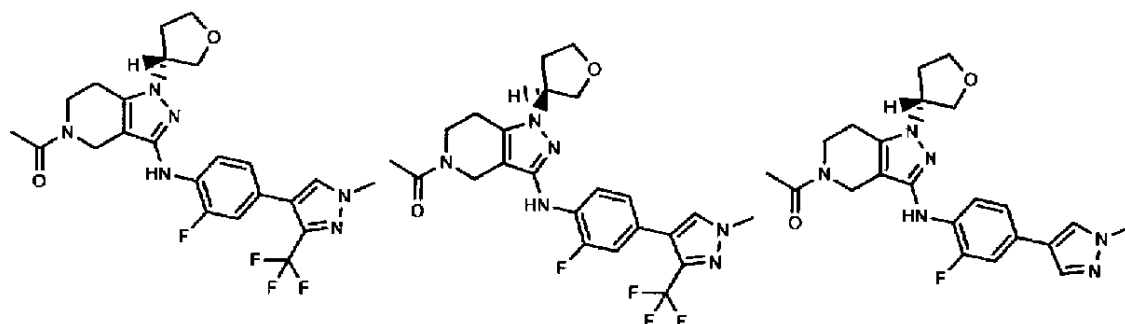
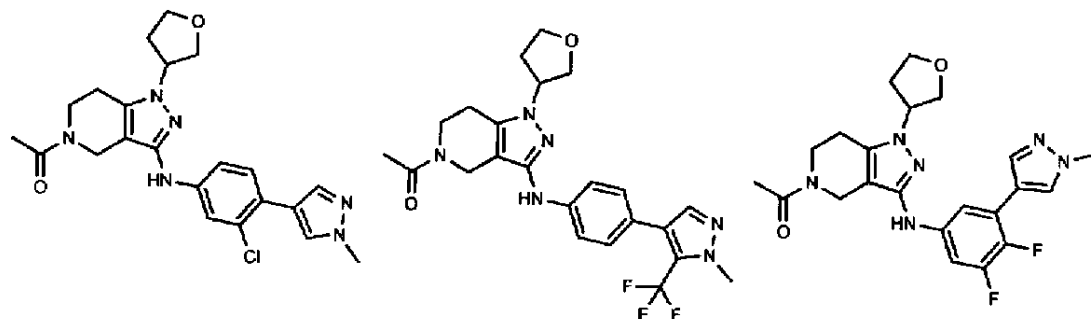
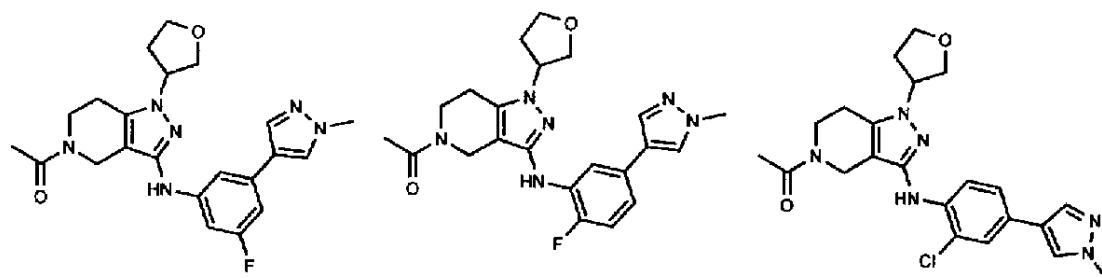
40



【化 1 6 - 1 5】



【化 1 6 - 1 6】



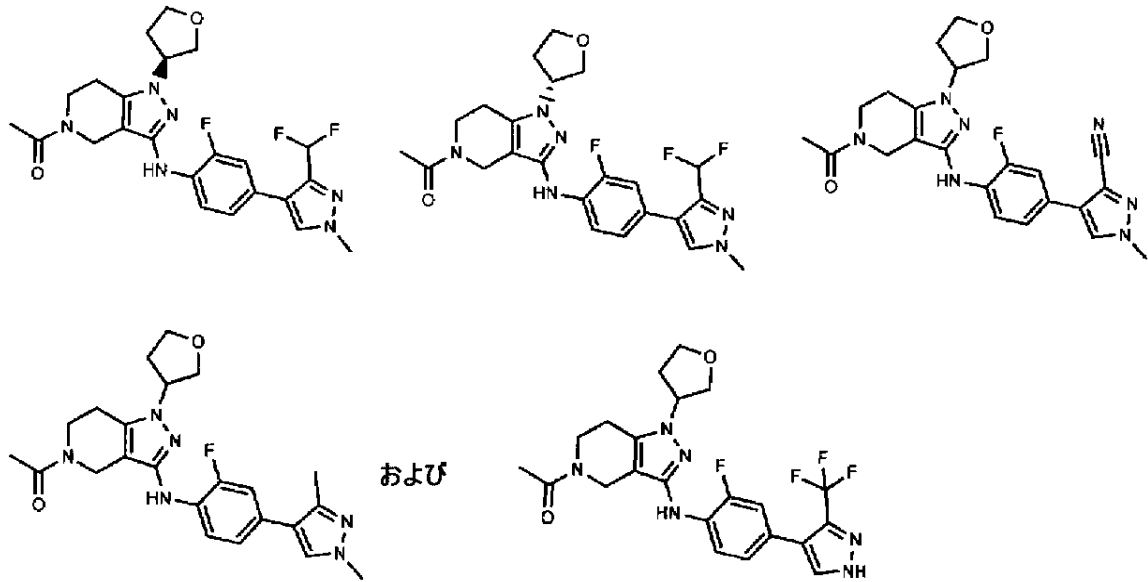
10

20

30

40

【化 16-17】



10

ならびにそれらの塩からなる群から選択される。

【0137】

ある特定の実施形態では、式 (I I) の化合物は、本明細書中の実施例に記載されるような化合物またはそれらの遊離塩基もしくは塩である。

20

【0138】

ある特定の実施形態では、式 (I I) の化合物について記載されている任意の実施形態は、式 (I I) の化合物について記載されている他の任意の実施形態と組み合わせられてもよい。

【0139】

式 (I) または式 (I I) の化合物の使用、製剤化および投与
薬学的に許容され得る組成物

別の態様は、式 (I) もしくは式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む薬学的組成物を含む。1つの実施形態では、組成物は、薬学的に許容され得る担体、アジュバント、またはビヒクルをさらに含む。別の実施形態では、組成物は、C B P および／または E P 3 0 0 のプロモドメインを測定可能に阻害するのに有効な量の化合物をさらに含む。ある特定の実施形態では、組成物を、必要とする患者へ投与するために製剤化する。

30

【0140】

用語「患者」または「個体」は、本明細書中で使用する場合、動物（ヒトなどの哺乳動物など）をいう。1つの実施形態では、患者または個体はヒトをいう。

【0141】

用語「薬学的に許容され得る担体、アジュバント、またはビヒクル」は、製剤化された化合物の薬理学的活性を壊さない非毒性の担体、アジュバント、またはビヒクルをいう。本発明の組成物中で使用することができる薬学的に許容され得る担体、アジュバント、またはビヒクルには、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（ヒト血清アルブミンなど）、緩衝物質（ホスファートなど）、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分的なグリセリド混合物、水、塩または電解質（硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩など）、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリラート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロック重合体、ポリエチレングリコール、および羊毛脂が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0142】

50

式 I もしくは式 I I の化合物またはその塩を含む組成物を、経口、非経口（吸入噴霧、局所、経皮、直腸、経鼻、口内、舌下、膣、腹腔内、肺内、皮内、硬膜外による）、または埋め込み型リザーバを介して投与することができる。用語「非経口」には、本明細書で使用する場合、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、肝臓内、病巣内、および頭蓋内への注射または注入技術が含まれる。

【0143】

1つの実施形態では、式 I もしくは式 I I の化合物またはその塩を含む組成物を、経口投与のための固体投薬形態として製剤化する。経口投与のための固体投薬形態には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤が含まれる。ある特定の実施形態では、式 (I) もしくは式 I I の化合物またはその塩を含む固体経口投薬形態は、1つまたは複数の、
(i) 不活性で薬学的に許容され得る賦形剤または担体（クエン酸ナトリウムまたは第二リン酸カルシウムなど）、および (ii) 充填剤または増量剤（デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、またはケイ酸など）、(iii) 結合剤（カルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、またはアカシアなど）、(iv) 保水剤（グリセロールなど）、(v) 崩壊剤（寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のシリケート、または炭酸ナトリウムなど）、(vi) 溶解遅延剤（パラフィンなど）、(vii) 吸収加速剤（第四級アンモニウム塩など）、(viii) 湿潤剤（セチルアルコールまたはグリセロールモノステアレートなど）、(ix) 吸収剤（カオリンまたはベントナイト粘土など）、および (x) 滑沢剤（タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、またはラウリル硫酸ナトリウムなど）をさらに含む。ある特定の実施形態では、固体経口投薬形態を、カプセル剤、錠剤、または丸剤として製剤化する。ある特定の実施形態では、固体経口投薬形態は、緩衝剤をさらに含む。ある特定の実施形態では、固体経口投薬形態のためのかかる組成物を、1つまたは複数の賦形剤（ラクトースまたは乳糖、およびポリエチレングリコールなど）を含む軟ゼラチンカプセルおよび硬ゼラチンカプセル中の充填剤として製剤化することができる。

【0144】

ある特定の実施形態では、式 I もしくは式 I I の化合物またはその塩を含む組成物の錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤は、腸溶コーティングなどのコーティングまたはシェルを任意選択的に含む。コーティングまたはシェルは、乳白剤を任意選択的に含むことができ、有効成分のみまたは有効成分を優先的に、腸管のある特定の部分中に、任意選択的に遅延様式で放出する組成物であり得る。包埋組成物の例には、高分子物質およびワックスが含まれ、この高分子物質およびワックスは、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量のポリエチレングリコール (polyethylene glycol) などの賦形剤を使用した軟ゼラチンカプセルおよび硬ゼラチンカプセル中の充填剤として使用することもできる。

【0145】

別の実施形態では、組成物は、マイクロカプセル化された式 (I) もしくは式 (I I) の化合物またはその塩を含み、任意選択的に、1つまたは複数の賦形剤をさらに含む。

【0146】

別の実施形態では、組成物は、経口投与のための式 I もしくは式 I I の化合物またはその塩を含む液体投薬製剤を含み、1つまたは複数の薬学的に許容され得るエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシルを任意選択的にさらに含む。ある特定の実施形態では、液体投薬形態は、任意選択的に、1つまたは複数の不活性希釈剤（水または他の溶媒など）、溶解補助剤、および乳化剤（エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油類（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール

、またはソルビタンの脂肪酸エステルなど)、ならびにその混合物をさらに含む。ある特定の実施形態では、液体経口組成物は、1つまたは複数のアジュバント(湿潤剤、懸濁化剤、甘味剤、香味物質、および芳香剤など)を任意選択的にさらに含む。

【0147】

注射用調製物(例えば、滅菌注射用水性懸濁液または油性懸濁液)を、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、公知の技術に従って製剤化することができる。滅菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口で許容可能な希釈剤または溶媒の滅菌注射用溶液、懸濁液、またはエマルジョン(例えば、1, 3-ブタンジオール溶液として)であり得る。使用することができる許容可能なビヒクルおよび溶媒は、水、リンゲル液、U. S. P.、および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、従来のように溶媒または懸濁媒質として滅菌固定油を使用する。この目的のために、任意の低刺激性の固定油(合成モノグリセリドまたはジグリセリドが含まれる)を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸を、注射液の調製で使用する。

10

【0148】

注射用製剤を、例えば、細菌保持フィルターでの濾過または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射用媒質に溶解または分散させることができる滅菌固体組成物の形態での安定剤を含むことによって滅菌することができる。

【0149】

式(I)または式(II)の化合物の効果を延長させるために、皮下注射または筋肉内注射からの化合物の吸収を緩慢させることが望ましくあり得る。水溶性の低い結晶性または無定形の材料の液体懸濁液を使用して実行することができる。次いで、化合物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、同様に、結晶のサイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与型の化合物形態の吸収を、化合物を油ビヒクル中に溶解または懸濁させることによって遅延させる。注射用デポー形態を、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中での化合物のマイクロカプセルマトリクス形成によって作製する。化合物対ポリマーの比および使用される特定のポリマーの性質に応じて、化合物の放出速度を調節することができる。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)が含まれる。また、デポー注射製剤を、身体組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン中に化合物を捕捉することによって調製する。

20

【0150】

ある特定の実施形態では、直腸投与または腔投与のための組成物を、式(I)もしくは式(II)の化合物またはその塩を適切な非刺激性の賦形剤または担体(カカオバター、ポリエチレングリコール、または坐剤用ワックス(例えば、周囲温度で固体であるが体温で液体であり、したがって、直腸または腔で融解して式(I)もしくは式(II)の化合物を放出するもの)など)と混合することによって調製することができる坐剤として製剤化する。

30

【0151】

式(I)または式(II)の化合物の局所投与または経皮投与のための例示的な投薬形態には、軟膏剤、ペースト、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、液剤、スプレー剤、吸入剤、または貼付剤が含まれる。式(I)もしくは式(II)の化合物またはその塩を、滅菌条件下で薬学的に許容され得る担体、および任意選択的な防腐剤または緩衝液と混合する。さらなる製剤例には、眼科用製剤、点耳薬、点眼薬、経皮貼布剤が含まれる。経皮投薬形態を、式(I)もしくは式(II)の化合物またはその塩を媒質(例えば、エタノールまたはジメチルスルホキシド)に溶解または分配(dispensing)させることによって作製することができる。吸収促進薬もまた、皮膚を通過する化合物の流動を増大させるために使用することができる。律速膜を提供するか、またはポリマーマトリクスもしくはゲル中に化合物を分散させるかのいずれかによって速度を調節することができる。

40

【0152】

式(I)もしくは式(II)の化合物またはその塩の鼻エアロゾルまたは吸入製剤を、

50

ベンジルアルコールまたは他の適切な防腐剤、生物学的利用能を増強するための吸収促進剤、フッ化炭素、および／または他の従来の溶解補助剤もしくは分散剤を使用して生理食塩水溶液として調製することができる。

【0153】

ある特定の実施形態では、薬学的組成物を、食品を使用するか、または使用せずに投与することができる。ある特定の実施形態では、薬学的に許容され得る組成物を、食品を使用せずに投与する。ある特定の実施形態では、本発明の薬学的に許容され得る組成物を、食品を使用して投与する。

【0154】

任意の特定の患者についての具体的な投薬レジメンおよび処置レジメンは、種々の要因（年齢、体重、健康全般、性別、食事、投与時期、排泄速度、薬物の組み合わせ、担当医の処置判断、および処置される特定の疾患の重症度が含まれる）に依存する。組成物中の式 I または式 I I の化合物またはその塩が提供される量はまた、組成物中の特定の化合物に依存する。

【0155】

1つの実施形態では、用量あたりで非経口投与される本発明の化合物の治療有効量は、約 0.01 ~ 100 mg / kg、あるいは約 0.1 ~ 20 mg / kg 患者体重 / 日の範囲である。化合物の典型的な初期使用範囲は 0.3 ~ 15 mg / kg / 日である。別の実施形態では、経口単位投薬形態（錠剤およびカプセル剤など）は、約 5 ~ 約 100 mg の本発明の化合物を含む。

【0156】

例示的な錠剤の経口投薬形態は、約 2 mg、5 mg、25 mg、50 mg、100 mg、250 mg、または 500 mg の式 (I) もしくは式 (I I) の化合物またはその塩を含み、約 5 ~ 30 mg の無水ラクトース、約 5 ~ 40 mg のクロスカルメロースナトリウム、約 5 ~ 30 mg のポリビニルピロリドン (PVP) K30、および約 1 ~ 10 mg のステアリン酸マグネシウムをさらに含む。錠剤の製剤化プロセスは、粉末化した成分を共に混合し、PVP 溶液をさらに混合することを含む。得られた組成物を、乾燥させ、顆粒化し、ステアリン酸マグネシウムと混合し、従来の装置を使用して打錠することができる。一例としてのエアロゾル製剤は、約 2 ~ 500 mg の式 I もしくは式 I I の化合物またはその塩を適切な緩衝液（例えば、リン酸緩衝液）へ溶解させ、必要に応じて等張化剤（例えば、塩化ナトリウムのような塩）を添加することによって調製することができる。溶液を、例えば、0.2 ミクロンのフィルターを使用して濾過して不純物および夾雑物を除去することができる。

【0157】

化合物および薬学的に許容され得る組成物の使用

別の態様は、(in vitro または in vivo での) プロモドメインの阻害（例えば、in vitro または in vivo での CBP / EP300 のプロモドメインの阻害）のための式 (I) もしくは式 (I I) の化合物またはその塩の使用を含む。

【0158】

別の実施形態は、動物においてプロモドメイン媒介障害（例えば、CBP / EP300 プロモドメイン媒介障害）を処置する方法であって、式 (I) もしくは式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を動物に投与することを含む、方法を含む。CBP / EP300 媒介障害には、本明細書中に記載の障害が含まれるが、これらに限定されない。

【0159】

別の実施形態は、動物における細胞毒性剤を含むがん処置の有効性を増大させる方法であって、有効量の式 (I) もしくは式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を動物に投与することを含む、方法を含む。

【0160】

別の実施形態は、動物におけるがん治療に対する応答の持続時間を延長させる方法であ

10

20

30

40

50

って、式 (I) もしくは式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、がん治療を受けている動物に投与することを含み、式 (I) もしくは式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を投与したときのがん治療に対する応答の持続時間が、式 (I) もしくは式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の投与がないがん治療に対する応答の持続時間を超えて延長される、方法を含む。

【0161】

別の実施形態は、個体におけるがんを処置する方法であって、(a) 式 (I) もしくは式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、および (b) 細胞毒性剤を個体に投与することを含む、方法を含む。1つの実施形態では、細胞毒性剤は、抗微小管剤、白金配位錯体、アルキル化剤、抗生物質製剤、トポイソメラーゼ I I インヒビター、代謝拮抗物質、トポイソメラーゼ I インヒビター、ホルモンおよびホルモンアナログ、シグナル伝達経路インヒビター、非受容体チロシンキナーゼ血管形成インヒビター、免疫治療剤、アポトーシス促進剤 (proapoptotic agent)、LDH-A のインヒビター、脂肪酸生合成のインヒビター、細胞周期シグナル伝達インヒビター、HDAC インヒビター、プロテアソームインヒビター、ならびにがん代謝のインヒビターから選択される。1つの実施形態では、細胞毒性剤はタキサンである。1つの実施形態では、タキサンは、パクリタキセルまたはドセタキセルである。1つの実施形態では、細胞毒性剤は白金製剤である。1つの実施形態では、細胞毒性剤は、EGFR のアンタゴニストである。1つの実施形態では、EGFR のアンタゴニストは、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミンまたはその薬学的に許容され得る塩 (例えば、エルロチニブ) である。1つの実施形態では、細胞毒性剤はRAF インヒビターである。1つの実施形態では、RAF インヒビターは、BRAF インヒビターまたはCRAF インヒビターである。1つの実施形態では、RAF インヒビターはベムラフェニブである。1つの実施形態では、細胞毒性剤はPI3K インヒビターである。

【0162】

ある特定の実施形態では、1つまたは複数の症状を生じた後に処置を施すことができる。他の実施形態では、無症状で処置を施すことができる。例えば、(例えば、症状の経歴および/または遺伝的因子もしくは他の感受性因子を考慮して) 症状の発生前に感受性個体に処置を施すことができる。症状が治まった後、例えば、その再発を防止または遅延させるために処置を継続することもできる。

【0163】

いくつかの実施形態では、CBP/EP300プロモドメインインヒビターは、CBP および/またはEP300とヒストン、特に、ヒストン中のアセチル化されたリジンとが会合するのを干渉する。いくつかの実施形態では、CBP/EP300プロモドメインインヒビターは、CBP および/またはEP300がクロマチン (例えば、ヒストンに会合したDNA) に結合するのを阻害する。いくつかの実施形態では、CBP/EP300プロモドメインインヒビターは、CBPプロモドメインおよび/またはEP300プロモドメインがクロマチン (例えば、ヒストンに会合したDNA) に結合するのを阻害し、および/または減少させる。いくつかの実施形態では、CBP/EP300プロモドメインインヒビターは、CBP および/またはEP300の他のドメインとクロマチンとの会合には影響を及ぼさない。いくつかの実施形態では、CBP/EP300プロモドメインインヒビターは、主に (例えば、専ら) CBPプロモドメインおよび/またはEP300プロモドメインとの接触および/または相互作用を介して、CBP および/またはEP300に結合する。いくつかの実施形態では、CBP/EP300プロモドメインインヒビターは、CBPプロモドメインおよび/またはEP300プロモドメイン、ならびにさらなるCBP および/またはEP300の残基および/またはドメインとの接触および/または相互作用を介して、CBP および/またはEP300に結合する。クロマチンとの会合をアッセイする方法は、当該分野で公知であり、それらの方法には、クロマチン分画、BRETAッセイ (Promega)、FRAPアッセイ、クロマチン免疫沈降 (ChIP)、生物物理学的結合アッセイおよび/またはヒストン会合アッセイが含まれるが、これら

10

20

30

40

50

に限定されない。例えば、Dasら、BioTechniques 37:961-969 (2004)を参照のこと。

【0164】

いくつかの実施形態では、CBP/EP300プロモドメインインヒビターは、CD8細胞におけるエフェクター機能に影響を及ぼさない（すなわち、エフェクター機能は、CBP/EP300プロモドメインインヒビターの存在下および/または非存在下において実質的に同じである）。いくつかの実施形態では、CBP/EP300プロモドメインインヒビターは、パーフォリン、グランザイムおよび/またはEOMESの発現レベルに影響を及ぼさない（すなわち、1つまたは複数のパーフォリン、グランザイムおよび/またはEOMESの発現レベルは、CBP/EP300プロモドメインインヒビターの存在下および/または非存在下において実質的に同じである）。いくつかの実施形態では、CBP/EP300プロモドメインインヒビターは、エフェクターサイトカインIFN-γおよび/またはTNFαの発現レベルに影響を及ぼさない（すなわち、エフェクターサイトカインIFN-γおよび/またはTNFαの発現レベルは、CBP/EP300プロモドメインインヒビターの存在下および/または非存在下において実質的に同じである）。いくつかの実施形態では、CBP/EP300プロモドメインインヒビターは、Treg細胞の存在下におけるCD3/CD28刺激に対するナイーブT細胞の応答を高める。

10

【0165】

いくつかの実施形態では、CBP/EP300プロモドメインインヒビターは、CBPおよび/またはEP300のHATドメインに実質的に結合しない（例えば、結合しない）。いくつかの実施形態では、CBP/EP300プロモドメインインヒビターは、DeIvecchioら、Nat. Struct. & Mol. Biol. 20:1040-1046 (2013)（その全体が参照により援用される）において特定されたCBPおよび/またはEP300のHATドメインに実質的に結合しない（例えば、結合しない）。いくつかの実施形態では、CBP/EP300プロモドメインインヒビターは、アミノ酸配列

20

【数1】

ENKFSAKRLQTTR

LGNHLEDVRVNKFLRRQNHPEAGEVFVRVVASDDKTVEVKPGMKSRFVDSGEMSESF
PYRTKALFAFEEIDGVDVCFFGMHVQEYGSDCPPPNTRRVYISYLDLSIHFFRPRCLRT
AVYHEILIGYLEYVKKLGYVTGHIWACPPSEGDDYIFHCHPPDQKIPKPKRLQEWYK
KMLDKAFAERIIHDYKDIFKQATEDRLTSAKELPYFEGDFWPNVLEESIKELEQEEEE
RKKEESTAASETTEGSQGDSKNAKKNNKKTNKNKSSISRANKKKPSMPNVSNLDS
QKLYATMEKHKEVFFVIHLHAGPVINTLPPIVDPDPLLSCDLMDGRDAFLTARDKH
WEFSSLRRSKWSTLCMLVELHTQGQD

30

(UniProt No. Q92793のアミノ酸残基1321~1701（配列番号1）)の1つまたは複数の残基に実質的に結合しない。いくつかの実施形態では、CBP/EP300プロモドメインインヒビターは、アミノ酸配列

40

【数 2】

ENKFSAKRLPSTRLGTFLENRVNDFLRRQNHPESEVTVRVVHASDKTVEVKPGMK
 ARFVDSGEMAESFPYRTKALFAFEEIDGVDLCFFGMHVQEYGSDCPPPNQRRVYISY
 LDSVHFPRPKCLRTAVYHEILIGYLEYVKKLGYTTGHIWACPPSEGDDYIFHCHPPDQ
 KIPKPKRLQEWYKKMLDKAVSERIVHDYKDIFKQATEDRLTSAKELPYFEGDFWPN
 VLEESIKELEQEEEEERKREENTSNESTDVTKGDSKNAKKKNNKKT SKNKSSLSRGNK
 KKGMPNVSNDLSQKLYATMEKHKEVFFVIRLIAGPAANSLPPIVDPDPLIPCDLMDG
 RDAFLT LARDKHLEFSSLRRAQWSTMCMMLVELHTQSQD

10

(UniProt No. Q09472 のアミノ酸残基 1285～1664 (配列番号 2)) の 1 つまたは複数の残基に実質的に結合しない。いくつかの実施形態では、CBP/EP300 プロモドメインインヒビターは、CBP および/または EP300 のヒストンアセチルトランスフェラーゼ (HAT) 触媒活性を阻害しない。

【0166】

CBP/EP300 プロモドメインインヒビターである化合物は、「HAT」インヒビター化合物などの他の化合物と比べて改善されたおよび/または異なる特性を有すると予想される。HAT 阻害は、細胞の生存能に大いに影響する可能性があるタンパク質のアセチル化 (ヒストンおよび非ヒストン) を全体的に減少させると予想される。いくつかの実

20

【0167】

いくつかの実施形態では、がんを有する個体における免疫機能を増強する方法であって、有効量の本明細書中に開示の任意の CBP/EP300 プロモドメインインヒビターを投与することを含む、方法を提供する。任意の方法のいくつかの実施形態では、個体内の CD8T 細胞は、CBP/EP300 プロモドメインインヒビターの投与前と比較してブライミング、活性化、増殖、および/または細胞溶解活性が増強されていた。いくつかの実施形態では、CD8T 細胞数は、CBP/EP300 プロモドメインインヒビターの投与前と比較して増加する。いくつかの実施形態では、CD8T 細胞では、CBP/EP300 プロモドメインインヒビターの投与前と比較して、1 つまたは複数の以下のバイオマ

30

【0168】

免疫機能を増強する方法のいくつかの実施形態では、免疫機能の増強は、個体内の (例えば、腫瘍部位 (複数可) での) Treg 細胞が、CBP/EP300 プロモドメインインヒビターの投与前と比較して、1 つまたは複数の以下のマーカー: IL28A、GPR87、ANKRD37、CABLES1、RAPGEF2、TRIM69、MT1L/MT1L、FAM1138、FOXP3、CSF2、OCM2、GLIPR1、FGFBP2、CTLA4、CST7、GOLGA6L1、IFIT3、FAM13A、APOD、AK2、CLDN1、HSD11B1、DNAJC12、PHEX、IL2、FOXD4L3、GNA15、ZBTB32、RDH10、OR52E5、CYP2A6、GZMH、CCL20、ADM、LOC100131541、RNF122、FAM36A、AMY2B、GPR183、MYOF、IL29、AIDA、SPRY1、ENOPH1、IL1RN、SLAMF1、PGM2L1、SSBP3、MMP23B、HIST1H3

40

50

J、MYO1B、BEND5、S1PR1、CDK6、GPR56、ZC3H1ZA、DOK5、DUSP1、CYB5R2、KCNAB2、LAG3、KLF10、GK、SHC4、IL12RB2、CD109、HAVCR2 (TIM-3)、LTA、FAM40B、HMGCS1、HSPA1A、ZNF705A、CMAH、KIF3A、CHN1、KBTBD8、TNF、MOP-1、RASGRP4、INSIG1、SLAMF7、OR10H4、LPL、HIST1H2BJ、LIF、IGF1、IL18RAP、OR52N4、OR1D2、CCR4、CXCR5、IL1R1、MICAL2、NRN1、PICALM、B3GNT5、IFI44L、CXCR3、ICOS、IFIT2、NCR3、HSPA1B、CD80、GNG2、C7orf68、GPR171、RPS10P7、IL23A、LOC283174、PLK2、EMP1、FNBP1L、CD226、RBMS3、IL23R、PTGER4、GZMB、F5、および／またはHIST1H2BKの発現を低下させることによって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、Treg細胞バイオマーカーは、1つまたは複数のLAG3、CTLA4、および／またはFOXP3である。免疫機能を増強する方法のいくつかの実施形態では、免疫機能の増強は、Treg細胞の存在下でのCD3／CD28刺激に対するナイーブT細胞の応答性の増強によって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、CD8T細胞プライミングは、T細胞増殖の増加および／またはCD8T細胞における細胞溶解活性の増強によって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、CD8T細胞活性化は、T-IFN⁺CD8T細胞の頻度の上昇によって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、CD8T細胞は、抗原特異的T細胞である。いくつかの実施形態では、免疫回避が阻害される。

【0169】

いくつかの実施形態では、本明細書中に提供した方法は、免疫原性の増強（がん処置のための腫瘍免疫原性の増大など）が望ましい状態の処置で有用である。例えば、T細胞機能を増強して細胞媒介性免疫応答を上方制御するのに使用するため、かつT細胞機能不全障害を処置（腫瘍免疫）するためのCBP／EP300プロモドメインインヒビターを本明細書中に提供する。いくつかの実施形態では、CBP／EP300プロモドメインインヒビターは、制御性T (Treg) 細胞の抑制機能の阻害および／または慢性的に刺激されたCD8⁺T細胞のT細胞消耗の軽減によって抗腫瘍免疫を促進する。CBP／EP300プロモドメインインヒビターは、胸腺外Treg細胞分化中のFOXP3発現を低下させるのにさらに有用である。連続的なFOXP3発現は、Treg細胞における抑制活性の維持に不可欠である。いくつかの実施形態では、CBP／EP300プロモドメイン阻害によるFOXP3発現の低下により、Treg細胞の抑制活性が損なわれ、腫瘍免疫が促進される。Treg細胞は、複数のがん適応症（黒色腫、NSCLC、腎がん、卵巣がん (ovarian)、結腸がん、膵臓がん、肝細胞がん、および乳がんが含まれる) 由来の腫瘍で非常に豊富である。これらの適応症のサブセットでは、腫瘍内Treg細胞密度の増大は、患者の予後不良に関連する。これらの適応症には、NSCLC、卵巣がん、膵臓がん、肝細胞がん、および乳がん (breast cancer) が含まれる。CBP／EP300プロモドメインインヒビターは、これらのがん適応症における腫瘍内 (intratumoral) Treg細胞機能を害してエフェクターT細胞活性を増強させると予想される。他の実施形態では、CBP／EP300プロモドメインインヒビターを、いくつかの病原体が制御性T (Treg) 細胞を操作して宿主を免疫抑制し、それにより確実に生存するように進化した可能性のある感染症（レトロウイルス感染（例えば、HIV）、マイコバクテリア感染（例えば、結核）、および寄生虫感染（例えば、リーシュマニアおよびマラリア）など）を処置するために使用することができる。

【0170】

いくつかの実施形態では、本明細書中に提供される方法は、線維症を含むCBPおよび／またはEP300媒介障害の処置において有用である。いくつかの実施形態では、CBPおよび／またはEP300媒介障害は、線維性疾患である。ある特定の線維性疾患には、例えば、肺線維症、珪肺症、嚢胞性線維症、腎線維症、肝線維症、肝硬変、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変、心内膜心筋線維症、縦隔線維症、骨髄線維症、後腹膜線

10

20

30

40

50

維症、進行性塊状線維症、腎性全身性線維症、クローン病、ケロイド、心筋梗塞、全身性硬化症または関節線維症が含まれ得る。

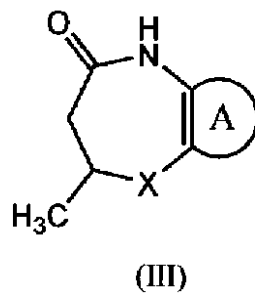
【0171】

他の実施形態では、CBPおよび／またはEP300媒介障害は、線維性肺疾患である。線維性肺疾患には、例えば、特発性肺線維症、線維性間質性肺疾患、間質性肺炎、非特異的間質性肺炎の線維性異型、嚢胞性線維症、肺線維症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）または肺動脈高血圧症が含まれ得る。ある特定の実施形態では、線維性肺疾患は、特発性肺線維症である。

【0172】

いくつかの実施形態では、任意のCBPおよび／またはEP300インヒビターを用いて、線維性疾患が処置され得る。いくつかの実施形態では、CBPおよび／またはEP300インヒビターは、本明細書中に記載されるような式（I）または式（II）の化合物である。いくつかの実施形態では、CBPおよび／またはEP300インヒビターは、式（III）：

【化17】



の化合物またはその塩

（式中：

Xは、NH、O、Sまたは $-C(R^a)_2-$ であり；

R^a の各々は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルおよび C_{3-6} カルボシクリルからなる群から独立して選択され；

環Aは、6員ヘテロアリール環またはベンゾ環であり、ここで、環Aは、 R^c 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^d)_2$ 、 $-O-R^d$ 、 $-S-R^d$ 、 $-O-C(O)-R^d$ 、 $-O-C(O)-O-R^d$ 、 $-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-O-R^d$ 、 $-S(O)-R^d$ 、 $-S(O)_2-R^d$ 、 $-O-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d)-C(O)-OR^d$ 、 $-N(R^d)-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d)-C(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-S(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-S(O)_2-R^d$ 、 $-N(R^d)-S(O)-N(R^d)_2$ 、 $-CH=C(R^e)_2$ および $-N(R^d)-S(O)_2-N(R^d)_2$ からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基 R^b で任意選択的に置換され；

R^c の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、3～20員カルボシクリル、3～20員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、3～20員カルボシクリルおよび3～20員ヘテロシクリルは、1つまたは複数の基 R^f で任意選択的に置換され；

R^f の各々は、オキソ、3～20員カルボシクリル、3～20員ヘテロシクリル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^g)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^g)_2$ 、 $-S(O)-N(R^g)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^g)_2$ 、 $-O-R^g$ 、 $-S-R^g$ 、 $-O-C(O)-R^g$ 、 $-C(O)-R^g$ 、 $-C(O)-O-R^g$ 、 $-S(O)-R^g$ 、 $-S(O)_2-R^g$ 、 $-C(O)-N(R^g)_2$ 、 $-N(R^g)-C(O)-R^g$ 、 $-Si(R^h)_3$ 、 $-N(R^g)-C(O)-O-R^g$ 、 $-N(R^g)-S(O)-R^g$ 、 $-N(R^g)-S(O)_2-R^g$ および C_{1-6} アルキルからなる群から独立して選択され、その3～20員カルボ

10

20

30

40

50

シクリル、3～20員ヘテロシクリルおよび C_{1-6} アルキルは、1つまたは複数の基 R^i で任意選択的に置換され、

R^g の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、3～20員カルボシクリルおよび3～20員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、3～20員カルボシクリルおよび3～20員ヘテロシクリルの各々は、1つまたは複数の基 R^j で任意選択的に置換されるか、または2つの R^g は、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された3～20員ヘテロシクリルを形成し；

10

R^h の各々は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルおよび C_{3-6} カルボシクリルからなる群から独立して選択され；

R^j の各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 $-Si(R^k)_3$ 、3～20員カルボシクリル、3～20員ヘテロシクリルおよび C_{1-6} アルキルからなる群から独立して選択され、ここで、任意の3～20員カルボシクリル、3～20員ヘテロシクリルおよび C_{1-6} アルキルは、オキソ、 C_{1-4} アルキルおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

R^k の各々は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルおよび C_{3-6} カルボシクリルからなる群から独立して選択され；

20

R^i の各々は、オキソ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、シアノ、 $-N(R^1)_2$ 、 $-O-R^1$ 、 $-S(O)-R^1$ 、 $-S(O)_2-R^1$ 、 $-S(O)-N(R^1)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^1)_2$ 、 $-N(R^1)-S(O)-R^1$ 、 $-N(R^1)-C(O)-R^1$ 、 $-N(R^1)-C(O)-O-R^1$ 、 $-N(R^1)-S(O)_2-R^1$ 、3～20員ヘテロシクリル、ならびにハロおよび C_{1-6} アルキルからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された3～20員カルボシクリルからなる群から独立して選択され；

R^l の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、3～20員カルボシクリルおよび3～20員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、3～20員カルボシクリルおよび3～20員ヘテロシクリルの各々は、1つまたは複数の基 R^m で任意選択的に置換されるか；または2つの R^l は、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された3～20員ヘテロシクリルを形成し；

30

R^m の各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 $-Si(R^n)_3$ 、3～20員カルボシクリル、3～20員ヘテロシクリルおよび C_{1-6} アルキルからなる群から独立して選択され、ここで、任意の3～20員カルボシクリル、3～20員ヘテロシクリルおよび C_{1-6} アルキルは、オキソ、 C_{1-4} アルキルおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

40

R^n の各々は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルおよび C_{3-6} カルボシクリルからなる群から独立して選択され；

R^d の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、3～20員カルボシクリルおよび3～20員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、3～20員カルボシクリルおよび3～20員ヘテロシクリルの各々は、1つまたは複数の基 R^o で任意選択的に置換されるか、または2つの R^d は、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルからなる群から独立して選択される1つ

50

または複数の基で任意選択的に置換された 3～20 員ヘテロシクリルを形成し；

R^o の各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、シアノ、 $-O-R^p$ 、3～20 員カルボシクリル、3～20 員ヘテロシクリルおよび $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、ここで、任意の $C_1 - C_6$ アルキル、3～20 員カルボシクリルおよび 3～20 員ヘテロシクリルは、オキソ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O-R^q$ およびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

R^p の各々は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、3～20 員カルボシクリルおよび 3～20 員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、3～20 員カルボシクリルおよび 3～20 員ヘテロシクリルの各々は、1 つまたは複数の基 R^r で任意選択的に置換され、

10

R^r の各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 $-Si(R^s)_3$ 、3～20 員カルボシクリル、3～20 員ヘテロシクリルおよび $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、ここで、任意の 3～20 員カルボシクリル、3～20 員ヘテロシクリルおよび $C_1 - C_6$ アルキルは、オキソ、 $C_1 - C_4$ アルキルおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

R^s の各々は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニルおよび $C_3 - C_6$ カルボシクリルからなる群から独立して選択され；

R^q の各々は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、3～20 員カルボシクリルおよび 3～20 員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、3～20 員カルボシクリルおよび 3～20 員ヘテロシクリルの各々は、1 つまたは複数の基 R^t で任意選択的に置換され、

20

R^t の各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 $-Si(R^u)_3$ 、3～20 員カルボシクリル、3～20 員ヘテロシクリルおよび $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から独立して選択され、ここで、任意の 3～20 員カルボシクリル、3～20 員ヘテロシクリルおよび $C_1 - C_6$ アルキルは、オキソ、 $C_1 - C_4$ アルキルおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

R^u の各々は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニルおよび $C_3 - C_6$ カルボシクリルからなる群から独立して選択され；

30

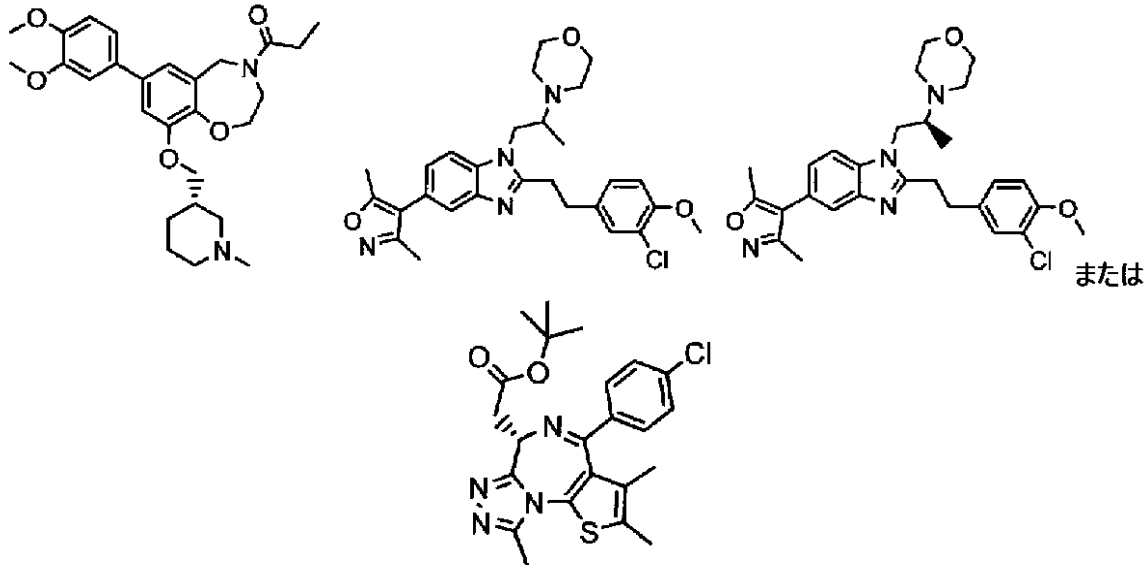
2つの R^e 基は、それらが結合する炭素とともに、3～20 員カルボシクリルを形成する)

またはその塩である。

【0173】

いくつかの実施形態では、CBP および／または EP300 インヒビターは、

【化 18】



10

である。

【0174】

C B Pおよび／またはE P 3 0 0 媒介障害

20

「C B Pおよび／またはE P 3 0 0 媒介障害」は、障害の1つまたは複数の症状もしくは疾患マーカーの初発、発現、重症度、または進行におけるC B Pおよび／またはE P 3 0 0 のプロモドメインの関与によって特徴付けられる。1つの実施形態では、プロモドメイン媒介障害はC B Pプロモドメイン媒介障害である。1つの実施形態では、プロモドメイン媒介障害はE P 3 0 0 プロモドメイン媒介障害である。

【0175】

C B Pおよび／またはE P 3 0 0 プロモドメイン媒介障害にはがんが含まれ、がんには、聴神経腫、急性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄球性白血病 (acute myelocytic leukemia) (単球性、骨髄芽球性、腺癌、血管肉腫、星状細胞腫、骨髄単球性、および前骨芽球性)、急性T細胞白血病、基底細胞癌、胆管癌、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、慢性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄球性 (顆粒球性) 白血病 (chronic myelocytic (granulocytic) leukemia)、慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia)、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、増殖異常性変化 (dysproliferative change) (異形成および化生)、胎児性癌、子宮内膜がん、内皮肉腫 (endotheliosarcoma)、上衣腫、上皮癌、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、胚細胞精巣がん (germ cell testicular cancer)、神経膠腫、膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖病、血管芽細胞腫、ヘパトーマ、肝細胞がん、ホルモン非感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫 (lymphagioendotheliosarcoma)、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫 (ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫)、膀胱、乳房、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚、および子宮の悪性疾患および過剰増殖性障害、T細胞またはB細胞起源のリンパ系悪性疾患、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽細胞腫、N U T ミッドラインカルシノーマ (midline carcinoma) (N M C)、非小細胞肺癌、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭腺癌、乳頭状癌、松果体腫、真性赤血球増加症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌、セミノーマ、皮膚がん、小細胞性肺癌、固形腫瘍 (癌腫および肉腫)、小細胞肺癌、胃がん、扁平上皮癌、滑膜腫、汗腺癌、甲状腺がん、ワンデンシュトレーム (Waldenström's) マクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮がん、ならびにウィルムス腫瘍

30

40

50

が含まれるが、これらに限定されない。

【0176】

ある特定の実施形態では、がんは、肺がん、乳がん、膵臓がん、結腸直腸がん、および／または黒色腫である。ある特定の実施形態では、がんは肺がんである。ある特定の実施形態では、肺がんはNSCLCである。ある特定の実施形態では、がんは乳がんである。

【0177】

ある特定の実施形態では、がんは黒色腫である。

【0178】

CBPおよび／またはEP300媒介障害には、炎症性疾患、炎症状態、および自己免疫疾患（アジソン病、急性痛風、強直性脊椎炎、喘息、アテローム性動脈硬化症、ベーチェット病、水疱性皮膚疾患、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、クローン病、皮膚炎、湿疹、巨細胞動脈炎、糸球体腎炎、肝炎、下垂体炎、炎症性腸疾患、川崎病、ループス腎炎、多発性硬化症、心筋炎、筋炎、腎炎、移植臓器拒絶、骨関節炎、膵臓炎、心膜炎、結節性多発性動脈炎、肺臓炎、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強膜炎、硬化性胆管炎、敗血症、全身性エリテマトーデス、高安動脈炎、中毒性ショック、甲状腺炎、I型糖尿病、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、白斑、脈管炎、およびウェゲナー肉芽腫症が含まれるが、これらに限定されない）も含まれる。

【0179】

CBPおよび／またはEP300媒介障害には、AIDS；慢性腎疾患（糖尿病性腎症、高血圧性腎症、HIV関連腎症、糸球体腎炎、ループス腎炎、IgA腎症、巣状分節性糸球体硬化症、膜性糸球体腎炎、微小変化群、多発性嚢胞腎、および尿細管間質性腎炎が含まれるが、これらに限定されない）；急性の腎臓の損傷または疾患または状態（虚血一再灌流誘導性、心臓手術および大手術誘導性、経皮的冠動脈インターベンション誘導性、造影剤誘導性、敗血症誘導性、肺炎誘導性、ならびに薬物毒性誘導性）が含まれるが、これらに限定されない）；肥満；異常脂質血症；高コレステロール血症；アルツハイマー病；代謝症候群；肝脂肪症；II型糖尿病；インスリン抵抗性；ならびに糖尿病性網膜症も含まれる。

【0180】

CBPおよび／またはEP300インヒビターを、男性避妊法を提供するために使用することもできる。

【0181】

CBPおよび／またはEP300媒介障害には、線維性疾患も含まれる。ある特定の線維性疾患には、例えば、肺線維症、珪肺症、嚢胞性線維症、腎線維症、肝線維症、肝硬変、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変、心内膜心筋線維症、縦隔線維症、骨髄線維症、後腹膜線維症、進行性塊状線維症、腎性全身性線維症、クローン病、ケロイド、心筋梗塞、全身性硬化症または関節線維症が含まれ得る。

【0182】

CBPおよび／またはEP300媒介障害には、線維性肺疾患も含まれる。線維性肺疾患には、例えば、特発性肺線維症、線維性間質性肺疾患、間質性肺炎、非特異的間質性肺炎の線維性異型、嚢胞性線維症、肺線維症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）または肺動脈高血圧症が含まれ得る。ある特定の実施形態では、線維性肺疾患は、特発性肺線維症である。

【0183】

化合物および他の薬剤の共投与

式(I)もしくは式(II)の化合物またはその塩を、単独または他の処置用薬剤と組み合わせ使用することができる。例えば、薬学的併用製剤または投薬レジメンの第2の薬剤は、式(I)または式(II)の化合物に対して、相互に悪影響を及ぼさないような補完的活性を有し得る。化合物を、1単位の薬学的組成物で共に投与するか、または個別に投与することができる。1つの実施形態では、化合物または薬学的に許容され得る塩を、増殖性疾患およびがんを処置するために細胞毒性剤と共投与することができる。

10

20

30

40

50

【0184】

用語「共投与」は、式(I)もしくは式(II)の化合物またはその塩およびさらに活性な薬学的成分(複数可)(細胞毒性剤および放射線処置が含まれる)の同時投与または任意の個別の連続的投与様式のいずれかをいう。投与が同時でない場合、化合物を、相互に近い時間に投与する。さらに、化合物を同一の投薬形態で投与するかどうかは問わない(例えば、ある化合物を局所的に投与することができ、別の化合物を経口投与することができる)。

【0185】

これらのさらなる薬剤を、複数の投薬レジメンの一部として本発明の化合物を含む組成物と別々に投与することができる。あるいは、これらの薬剤は、単一の組成物中で本発明の化合物と混合される単回投薬形態の一部であり得る。複数の投薬レジメンの一部として投与する場合、2つの活性薬剤を、同時、順次、または互いにある時間内(通常、互いに5時間内)に投与することができる。

10

【0186】

本明細書中で使用する場合、用語「組み合わせ(物)」、「組み合わせた」、および関連する用語は、本発明に従う治療剤の同時投与または順次投与をいう。例えば、本発明の化合物を、別の治療剤と同時に投与するか、または個別の単位投薬形態で順次投与するか、または単一の単位投薬形態で共に投与することができる。したがって、本発明は、式Iまたは式IIの化合物、さらなる治療剤、および薬学的に許容され得る担体、アジュバント、またはビヒクルを含む単一の単位投薬形態を提供する。

20

【0187】

単回投薬形態を生成するために担体材料と組み合わせることができる(上記のさらなる治療剤を含む組成物中の)本発明の化合物およびさらなる治療剤の両方の量は、処置される宿主および特定の投与様式に応じて変動する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物を、0.01~100mg/kg体重/日の投薬量の本発明の化合物を投与することができるように製剤化する。

【0188】

典型的には、処置される疾患または状態に対する活性を有する任意の薬剤を、共投与することができる。かかる薬剤の例を、Cancer Principles and Practice of Oncology by V. T. Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishersに見出すことができる。当業者は、関連する薬物および疾患の特定の特徴に基づいてどの薬剤の組み合わせが有用であるかを判別することができる。

30

【0189】

1つの実施形態では、処置方法は、式(I)もしくは式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および少なくとも1つの細胞毒性剤の共投与を含む。用語「細胞毒性剤」は、本明細書中で使用する場合、細胞機能を阻害または防止し、かつ/または細胞死もしくは細胞破壊を引き起こす物質をいう。細胞毒性剤には、放射性同位体(例えば、 At^{211} 、 I^{131} 、 I^{125} 、 Y^{90} 、 Re^{186} 、 Re^{188} 、 Sm^{153} 、 Bi^{212} 、 P^{32} 、 Pb^{212} 、およびLuの放射性同位体);化学療法剤;成長抑制剤;酵素およびそのフラグメント(核酸分解酵素など);および毒素(小分子毒素または細菌、真菌、植物、もしくは動物に由来する酵素活性毒素(そのフラグメントおよび/またはバリエーションが含まれる)など)が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0190】

例示的な細胞毒性剤を、抗微小管剤、白金配位錯体、アルキル化剤、抗生物質製剤、トポイソメラーゼIIインヒビター、代謝拮抗物質、トポイソメラーゼIインヒビター、ホルモンおよびホルモンアナログ、シグナル伝達経路インヒビター、非受容体チロシンキナーゼ血管形成インヒビター、免疫治療剤、アポトーシス促進剤、LDH-Aのインヒビター;脂肪酸生合成のインヒビター;細胞周期シグナル伝達インヒビター;HDACインヒ

50

ビター、プロテアソームインヒビター；およびがん代謝のインヒビターから選択することができる。

【0191】

「化学療法剤」には、がん処置で有用な化合物が含まれる。化学療法剤の例には、エルロチニブ（タルセバ（登録商標）、Genentech/OSI Pharm.）、ボルテゾミブ（ベルケイド（登録商標）、Millennium Pharm.）、ジスルフィラム、没食子酸エピガロカテキン、サリノスポラミドA、カルフィルゾミブ、17-AAG（ゲルダナマイシン）、ラジシコール、乳酸デヒドロゲナーゼA（LDH-A）、フルベストラント（ファスロデックス（登録商標）、AstraZeneca）、スニチブ（スーテント（登録商標）、Pfizer/Sugen）、レトロゾール（フェマラ（登録商標）、Novartis）、メシル酸イマチニブ（グリベック（登録商標）、Novartis）、フィナスナート（バタラニブ（登録商標）、Novartis）、オキサリプラチン（エロキサチン（登録商標）、Sanofi）、5-FU（5-フルオロウラシル）、ロイコポリン、ラパマイシン（シロリムス、ラパミューン（登録商標）、Wyeth）、ラパチニブ（タイケルブ（登録商標）、GSK572016、Glaxo Smith Kline）、ロナファミブ（SCH66336）、ソラフェニブ（ネクサバル（登録商標）、Bayer Labs）、ゲフィチニブ（イレッサ（登録商標）、AstraZeneca）、AG1478、アルキル化剤（チオテパおよびサイトキサン（登録商標）シクロホスファミド（cyclophosphamide）など）；スルホン酸アルキル（ブスルファン、インプロスルファン、およびピポスルファンなど）；アジリジン（ベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパ、およびウレドーパなど）；エチレンイミンおよびメチルメラミン（methylamelamine）（アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド、およびトリメチルメラミン（trimethylomelamine）が含まれる）；アセトゲニン（特に、ブタラシンおよびブタラシノン）；カンプトテシン（トポテカンおよびイリノテカンが含まれる）；ブリオスタチン；カリスタチン；CC-1065（そのアドゼレシン、カルゼレシン、およびビセレシンの合成アナログが含まれる）；クリプトフィシン（特に、クリプトフィシン1およびクリプトフィシン8）；副腎皮質ステロイド（プレドニゾンおよびプレドニゾロンが含まれる）；酢酸シプロテロン；5 α -レダクターゼ（フィナステリドおよびデュタステリドが含まれる）；ボリノスタット、ロミデプシン、パノビノスタット、バルプロ酸、モセチノスタットドラスタチン；アルデスロイキン、タルクデュオカルマイシン（合成アナログのKW-2189、およびCB1-TM1が含まれる）；エロイテロピン；パンクラチスタチン；サルコジクチン；スポンギスタチン；ナイトロジェンマスタード（クロラムブシル、クロマファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イフォスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノブエンピキン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなど）；ニトロソ尿素（カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、およびラミムスチン（ranimnustine）など）；抗生物質（エンジイン抗生物質（例えば、カリチアマイシン、特に、カリチアマイシン γ 1 Iおよびカリチアマイシン ω 1 I（Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 1994 33:183-186）など）；ジネミシン（ジネミシンAが含まれる）；ビスホスホナート（クロドロナートなど）；エスペラミシン；ならびにネオカルチノスタチン発色団および関連色素タンパク質エンジイン抗生物質発色団）、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アウスラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシニス、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、アドリアマイシン（登録商標）（ドキソルビシン）、モルホリノードキソルビシン、シアノモルホリノードキソルビシン、2-ピロリノードキソルビシン、およびデオキシドキソルビシン）、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン（マイトマイシンCなど）、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、

10

20

30

40

50

ペプロマイシン、ポルフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン；代謝拮抗物質（メトトレキサートおよび5-フルオロウラシル（5-FU）など）；葉酸アナログ（デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサートなど）；プリンアナログ（フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなど）；ピリミジンアナログ（アンシタピン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタピン、フロクスウリジンなど）；アンドロゲン（カルステロン、ドロモスタノロンプロピオナート、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなど）；抗アドレナル（アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなど）；葉酸補給剤（フォリン酸（frolinic acid）など）；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ビスアントレン；エダトラキサート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジクオン；エルフォミチン；エリプチニウムアセタート；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダイニン；メイタンシノイド（メイタンシンおよびアンサミトシンなど）；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダムノール；ニトラエリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK（登録商標）ポリサッカリド複合体（JHS Natural Products, Eugene, Oreg.）；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（特に、T-2毒素、ベラクリンA、ロリジンA、およびアングイジン）；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポプロマン；ガシトシン；アラビニノシド（「Ara-C」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド（例えば、タキソール（パクリタキセル；Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N. J.）、アブラキサン（登録商標）（クレモフォール非含有）、パクリタキセルのアルブミン結合ナノ粒子製剤（American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.）、およびタキソテール（登録商標）（ドセタキセル、ドキシタキセル；Sanofi-Aventis））；クロランムブシル；ジェムザール（登録商標）（ゲムシタピン）；6-チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；白金アナログ（シスプラチンおよびカルボプラチンなど）；ビンブラスチン；エトポシド（VP-16）；イフォスファミド；ミトキサントロン；ピンクリスチン；ナベルピン（登録商標）（ビノレルビン）；ノバントロン；テニポシド；エダトレキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；カペシタピン（ゼローダ（登録商標））；イバンドロナート；CPT-11；トポイソメラーゼインヒビターRFS2000；ジフルオロメチルオルニチン（DMFO）；レチノイド（レチノイン酸など）；ならびに上記のいずれかの薬学的に許容され得る塩、酸、および誘導体が含まれる。

【0192】

化学療法剤には、(i) 腫瘍に対するホルモン作用を制御または阻害するように作用する抗ホルモン剤（抗エストロゲンおよび選択的エストロゲン受容体調節因子（SERM）（例えば、タモキシフェン（ノルバデックス（登録商標）；クエン酸タモキシフェンが含まれる）、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、ヨードキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン、およびフェアストン（登録商標）（クエン酸トレミフィン）が含まれる）など）；(ii) 副腎内のエストロゲン産生を制御する酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼインヒビター（例えば、4(5)-イミダゾール、アミノグルテチミド、メガーゼ（登録商標）（酢酸メゲストロール）、アロマシン（登録商標）（エキセメスタン；Pfizer）、ホルメスタニエ、ファドロゾール、リビサー（登録商標）（ボロゾール）、フェマラ（登録商標）（レトロゾール；Novartis）、およびアリミデックス（登録商標）（アナストロゾール；AstraZeneca）など）；(iii) 抗アンドロゲン（フルタ

10

20

30

40

50

ミド、ニルタミド、ビカルタミド、ロイプロリド、およびゴセレリン；ブセレリン、トリプテレリン、酢酸メドロキシprogesteron、ジエチルスチルベストロール、プレマリン、フルオキシメステロン、全てのトランスレチノイン酸（transretinoic acid）、フェンレチニド、ならびにトロキサシタピン（1, 3-ジオキソランスクレオシドシトシンアナログ）など）；（iv）プロテインキナーゼインヒビター；（v）脂質キナーゼインヒビター；（vi）アンチセンスオリゴヌクレオチド（特に、異常な細胞増殖に關与するシグナル伝達経路における遺伝子発現を阻害するもの）（例えば、PKC- α 、Ral f、およびH-Rasなど）；（vii）リボザイム（VEGF発現インヒビター（例えば、アンギオザイム（登録商標））およびHER2発現インヒビターなど）；（viii）ワクチン（遺伝子療法ワクチン（例えば、アロベクチン（登録商標）、ロイベクチン（登録商標）、およびバキシド（登録商標））；プロリュウキン（登録商標）、rIL-2；トポイソメラーゼIインヒビター（ルルトテカン（登録商標）など）；アバレリクス（登録商標）rmRHなど）；ならびに（ix）上記のいずれかの薬学的に許容され得る塩、酸、および誘導体も含まれる。

【0193】

化学療法剤には、抗体（アレムツズマブ（キャンパス）、ベバシズマブ（アバスタチン（登録商標）、Genentech）；セツキシマブ（エルビタックス（登録商標）、Imclone）；パニツムマブ（ベクチビックス（登録商標）、Amgen）、リツキシマブ（リツキサン（登録商標）、Genentech/Biogen Idec）、ベルツズマブ（オムニターグ（登録商標）、2C4、Genentech）、トラスツズマブ（ハーセプチン（登録商標）、Genentech）、トシツモマブ（ベキサール、Corixa）、および抗体薬物コンジュゲート、ゲムツズマブオゾガマイシン（マイロターグ（登録商標）、Wyeth）など）も含まれる。本発明の化合物と組み合わせた薬剤としての治療可能性を有するさらなるヒトモノクローナル抗体には、以下が含まれる：アポリズマブ、アセリズマブ、アトリズマブ、バピノイズマブ、ビバツズマブメルタンシン、カンツズマブメルタンシン、セデリズマブ、セルトリズマブベゴール、シドフシツズマブ、シドツズマブ、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、エブラツズマブ、エルリズマブ、フェルビズマブ、フォントリズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、イノツズマブオゾガマイシン、イピリムマブ、ラベツズマブ、リンツズマブ、マツズマブ、メポリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ、ナタリズマブ、ニモツズマブ、ノロビズマブ、ヌマビズマブ、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、バスコリズマブ、ベクフシツズマブ、ベクツズマブ、ベキセリズマブ、ラリビズマブ、ラニビズマブ、レスリビズマブ、レスリズマブ、レシビズマブ、ロベリズマブ、ルプリズマブ、シブロットズマブ、シプリズマブ、ソソツズマブ、タカツズマブテトラキセタン、タドシズマブ、タリズマブ、テフィバズマブ、トシリズマブ、トラリズマブ、ツコツズマブセルモロイキン、ツクシツズマブ、ウマビズマブ、ウルトキサズマブ、ウステキヌマブ、ビジリズマブ、およびインターロイキン-12p40タンパク質を認識するように遺伝子改変された、排他的な組換えヒト配列の全長IgG₁抗体である抗インターロイキン-12（ABT-874/J695、Wyeth Research and Abbott Laboratories）。

【0194】

化学療法剤には、「EGFRインヒビター」も含まれ、このEGFRインヒビターは、EGFRに結合するか、またはそうでなければ直接相互作用してそのシグナル伝達活性を防止または低下させる化合物をいい、代替的に「EGFRアンタゴニスト」ともいう。かかる薬剤の例には、EGFRに結合する抗体および小分子が含まれる。EGFRに結合する抗体の例には、MAb579（ATCC CRL HB 8506）、MAb455（ATCC CRL HB8507）、MAb225（ATCC CRL 8508）、MAb528（ATCC CRL 8509）（Mendelsohnらの米国特許第4,943,533号を参照のこと）およびそのバリエーション（キメラ化225（C225またはセツキシマブ；エルブチック（登録商標））および再形成ヒト225（H225）（W

10

20

30

40

50

O96/40210号、Imclone Systems Inc. を参照のこと）など）；IMC-11F8、完全ヒトEGFR標的化抗体（Imclone）；タイプII変異体EGFRに結合する抗体（米国特許第5,212,290号）；米国特許第5,891,996号に記載のEGFRに結合するヒト化抗体およびキメラ抗体；およびEGFRに結合するヒト抗体（ABX-EGFまたはパニツムマブ（WO98/50433号、Abgenix/Amgenを参照のこと）など）；EMD55900（Stragliottoら、Eur. J. Cancer 32A:636-640（1996））；EMD7200（マツズマブ）（EGFおよびTGF- α の両方とEGFR結合を競合するEGFRに指向するヒト化EGFR抗体）（EMD/Merck）；ヒトEGFR抗体、HuMax-EGFR（GenMab）；E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3、およびE7.6.3として公知であり、米国特許第6,235,883号に記載の完全ヒト抗体；MDX-447（Medarex Inc.）；ならびにmAb806またはヒト化mAb806（Johnsら、J. Biol. Chem. 279（29）:30375-30384（2004））が含まれる。抗EGFR抗体を、細胞毒性剤とコンジュゲートさせ、それにより、免疫コンジュゲートを生成することができる（例えば、欧州特許第659,439A2号、Merck Patent GmbHを参照のこと）。EGFRアンタゴニストには、小分子（米国特許第5,616,582号、同第5,457,105号、同第5,475,001号、同第5,654,307号、同第5,679,683号、同第6,084,095号、同第6,265,410号、同第6,455,534号、同第6,521,620号、同第6,596,726号、同第6,713,484号、同第5,770,599号、同第6,140,332号、同第5,866,572号、同第6,399,602号、同第6,344,459号、同第6,602,863号、同第6,391,874号、同第6,344,455号、同第5,760,041号、同第6,002,008号、および同第5,747,498号、ならびに以下のPCT公開：WO98/14451号、WO98/50038号、WO99/09016号、およびWO99/24037に記載の化合物など）が含まれる。特定の小分子EGFRアンタゴニストには、OSI-774（CP-358774、エルロチニブ、タルセバ（登録商標）Genentech/OSI Pharmaceuticals）；PD183805（CI1033、2-プロペンアミド、N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[3-(4-モルホリニル)プロポキシ]-6-キナゾリニル]-,ジヒドロクロリド、Pfizer Inc.）；ZD1839、ゲフィチニブ（イレッサ（登録商標））4-(3'-クロロ-4'-フルオロアニリノ)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン、AstraZeneca）；ZM105180（(6-アミノ-4-(3-メチルフェニル-アミノ)-キナゾリン、Zeneca）；BIBX-1382（N8-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピリミド[5,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン、Boehringer Ingelheim）；PKI-166（(R)-4-[4-[(1-フェニルエチル)アミノ]-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-フェノール）；(R)-6-(4-ヒドロキシフェニル)-4-[(1-フェニルエチル)アミノ]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン）；CL-387785（N-[4-[(3-プロモフェニル)アミノ]-6-キナゾリニル]-2-ブチンアミド）；EKB-569（N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル]-4-(ジメチルアミノ)-2-ブテンアミド（Wyeth））；AG1478（Pfizer）；AG1571（SU5271；Pfizer）；デュアルEGFR/HER2チロシンキナーゼインヒビター（ラパチニブ（タイケルブ（登録商標））、GSK572016、またはN-[3-クロロ-4-[(3-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]-6-[5-[[2-メチルスルホニル)エチル]アミノ]メチル]-2-フラニル]-4-キナゾリンアミン）など）が含まれる。

【0195】

10

20

30

40

50

化学療法剤には、「チロシンキナーゼインヒビター」（前の段落に記載のEGFR標的化薬物が含まれる）；小分子HER2チロシンキナーゼインヒビター（Takedaから入手可能なTAK165など）；CP-724, 714（ErbB2受容体チロシンキナーゼの経口選択性インヒビター）（Pfizer and OSI）；デュアル-HERインヒビター（EGFRに優先的に結合するが、HER2およびEGFRの両方を過剰発現する細胞を阻害するEKB-569（Wyethから入手可能）など）；ラパチニブ（GSK572016；Glaxo-SmithKlineから入手可能）、経口HER2およびEGFRチロシンキナーゼインヒビター；PKI-166（Novartisから入手可能）；pan-HERインヒビター（カネルチニブ（CI-1033；Pharmacia）など）；Raf-1インヒビター（Raf-1シグナル伝達を阻害するISS Pharmaceuticalsから入手可能なアンチセンス剤ISS-5132など）；非HER標的化TKインヒビター（メシル酸イマチニブ（グリベック（登録商標））、Glaxo-SmithKlineから入手可能）など）；多標的化チロシンキナーゼインヒビター（スニチニブ（スーテント（登録商標））、Pfizerから入手可能）など）；VEGF受容体チロシンキナーゼインヒビター（バタラニブ（PTK787/ZK222584、Novartis/Schering AGから入手可能）など）；MAPK細胞外制御キナーゼIインヒビターCI-1040（Pharmaciaから入手可能）；キナゾリン（PD153035、4-（3-クロロアニリノ）キナゾリンなど）；ピリドピリミジン；ピリミドピリミジン；ピロロピリミジン（CGP59326、CGP60261、およびCGP62706など）；ピラゾロピリミジン、4-（フェニルアミノ）-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン；クルクミン（ジフェルロイルメタン、4, 5-ビス（4-フルオロアニリノ）フタルイミド）；ニトロチオフエン部分を含むチロホスチン；PD-0183805（Warner-Lambert）；アンチセンス分子（例えば、HERコード核酸に結合するもの）；キノキサリン（米国特許第5, 804, 396号）；トリホスチン（米国特許第5, 804, 396号）；ZD6474（AstraZeneca）；PTK-787（Novartis/Schering AG）；pan-HERインヒビター（CI-1033（Pfizer）など）；アフィニタク（ISS 3521；Isis/Lilly）；メシル酸イマチニブ（グリベック（登録商標））；PKI166（Novartis）；GW2016（Glaxo-SmithKline）；CI-1033（Pfizer）；EKB-569（Wyeth）；セマキシニブ（Pfizer）；ZD6474（AstraZeneca）；PTK-787（Novartis/Schering AG）；INC-1C11（Imclone）；ラパマイシン（シロリムス、ラパミューン（登録商標））；または以下の特許公報のいずれかに記載のもの：米国特許第5, 804, 396号；WO1999/09016号（American Cyanamid）；WO1998/43960号（American Cyanamid）；WO1997/38983号（Warner Lambert）；WO1999/06378号（Warner Lambert）；WO1999/06396号（Warner Lambert）；WO1996/30347号（Pfizer, Inc）；WO1996/33978号（Zeneca）；WO1996/3397号（Zeneca）、およびWO1996/33980号（Zeneca）も含まれる。

【0196】

化学療法剤には、デキサメタゾン、インターフェロン、コルヒチン、メトプリン、シクロスポリン、アンホテリシン、メトロニダゾール、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アミホスチン、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、BCG生菌、ベバクジマブ、ベキサロテン、クラドリピン、クロファラビン、ダルベポエチンアルファ、デニロイキン、デクスラゾキササン、エポエチンアルファ、エロチニブ、フィルグラスチム、酢酸ヒストレリン、イブリットモマブ、インターフェロン α -2a、インターフェロン α -2b、レナリドミド、レバミソール、メスナ、メトキサレン、ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オプレルベキン、パリフェルミン、パミドロナート、ペガデマラーゼ、ペガ

10

20

30

40

50

スパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドジナトリウム、プリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、キナクリン、ラスブリカーゼ、サルグラモスチム、テモゾロミド、VM-26、6-TG、トレミフェン、トレチノイン、ATRA、バルルピシン、ゾレドロナート、およびゾレドロン酸、およびその薬学的に許容され得る塩も含まれる。

【0197】

化学療法薬には、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸コルチゾン、ピバリン酸チキソコルトール、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンアルコール、メメタゾン、アムシノニド、ブデソニド、デソニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、ベタメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、フルオコルトロン、ヒドロコルチゾン-17-ブチラート、ヒドロコルチゾン-17-バレラート、アクロメタソンジプロピオナート、吉草酸ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、プレドニカルバート、クロベタゾン-17-ブチラート、クロベタゾール-17-プロピオナート、カブロン酸フルオコルトロン、ピバリン酸フルオコルトロン、および酢酸フルプレドニデン；免疫選択性抗炎症性ペプチド（ImSAID）（フェニルアラニン-グルタミン-グリシン（FEG）およびそのDイソ型（feg）（IMULAN BioTherapeutics, LLC）など）；抗リウマチ薬（アザチオプリン、シクロスポリン（シクロスポリンA）、D-ペニシラミン、金塩、ヒドロキシクロロキン、レフルノミドミノサイクリン、スルファサラジンなど）、腫瘍壊死因子 α （TNF α ）遮断薬（エタネルセプト（エンブレル）、インフリキシマブ（レミケード）、アダリムマブ（ヒューミラ）、セルトリズマブペゴール（シムジア）、ゴリムマブ（シムボニ）など）、インターロイキン1（IL-1）遮断薬（アナキンラ（Kinerekt）など）、T細胞共刺激遮断薬（アバタセプト（オレンシア）など）、インターロイキン6（IL-6）遮断薬（トシリズマブ（アクテメラ（登録商標））など）；インターロイキン13（IL-13）遮断薬（レブリキズマブなど）；インターフェロン α （IFN）遮断薬（ロンタリズマブなど）； β 7インテグリン遮断薬（rhuma β 7など）；IgE経路遮断薬（抗M1プライムなど）；分泌型ホモ三量体LTa3および膜結合型ヘテロ三量体LTa1/ β 2遮断薬（抗リンホトキシン α （LTa）など）；放射性同位体（例えば、At²¹¹、I¹³¹、I¹²⁵、Y⁹⁰、Re¹⁸⁶、Re¹⁸⁸、Sm¹⁵³、Bi²¹²、P³²、Pb²¹²、およびLuの放射性同位体）；種々の治験剤（チオプラチン、PS-341、フェニルブチラート、ET-18-OC₃H₇、またはファルネシルトランスフェラーゼインヒビター（L-739749、L-744832）など）；ポリフェノール（ケルセチン、レスベラトロール、ピセアタンノール、没食子酸エピガロカテキン、テアフラビン、フラバノール、プロシアニジン、ベツリン酸、およびその誘導体など）；オートファジーインヒビター（クロロキンなど）； δ -9-テトラヒドロカンナビノール（ドロナビノール、マリノール（登録商標））； β -ラパコン；ラパコール；コルヒチン；ベツリン酸；アセチルカンブトテシン、スコボレクチン、および9-アミノカンブトテシン）；ポドフィロトキシン；テガフル（ウフトラル（登録商標））；ベキサロテン（タルグレチン（登録商標））；ビスホスホナート（クロドロナート（例えば、ボネフォス（登録商標）、またはオスタック（登録商標））、エチドロナート（ジドロカル（登録商標））、NE-58095、ゾレドロン酸/ゾレドロナート（ゾメタ（登録商標））、アレンドロナート（フォサマックス（登録商標））、パミドロナート（アレディア（登録商標））、チルドロナート（スケリド（登録商標））、またはリセドロナート（アクトネル（登録商標））など）；および上皮成長因子受容体（EGF-R）；ワクチン（セラトープ（登録商標）ワクチンなど）；ペリホシン、COX-2インヒビター（例えば、セレコキシブまたはエトリコキシブ）、プロテオソームインヒビター（例えば、PS341）；CCI-779；チピファルニブ（R11577）；オラフェニブ、ABT510；Bcl-2インヒビター（オブリメルセンナトリウム（ゲナセンズ（登録商標））など）；ピキサントロン；ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター（ロナファルニブ（SCH6636、サラサル（商標））など）；および上記のいずれかの薬学的に許容され得る塩、酸、または誘導体；ならびに上記の2つまたはそれを超える物質の組

10

20

30

40

50

み合わせ（CHOP（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、およびプレドニゾロンの併用療法の略語）；およびFOLFOX（5-FUおよびロイコポリンを組み合わせたオキサリプラチン（エロキサチン（商標））を使用した処置レジメンの略語）など）も含まれる。

【0198】

化学療法剤には、鎮痛効果、解熱効果、および抗炎症効果を有する非ステロイド性抗炎症薬も含まれる。NSAIDには、酵素シクロオキシゲナーゼの非選択性インヒビターが含まれる。NSAIDの具体例には、アスピリン、プロピオン酸誘導体（イブプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、オキサプロジン、およびナプロキセンなど）、酢酸誘導体（インドメタシン、スリンダク、エトドラク、ジクロフェナクなど）、エノール酸誘導体（ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、およびイソキシカムなど）、フェナム酸誘導体（メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸など）、およびCOX-2インヒビター（セレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、ロフェコキシブ、およびバルデコキシブなど）が含まれる。NSAIDは、関節リウマチ、骨関節炎、炎症性関節症、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、ライター症候群、急性痛風、月経困難症、転移性骨痛、頭痛および片頭痛、術後疼痛、炎症および組織傷害に起因する軽度から中程度の疼痛、発熱、腸閉塞、ならびに腎臓痛などの状態の症状軽減に適応することができる。

【0199】

ある特定の実施形態では、化学療法剤には、ドキソルビシン、デキサメタゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、トポテカン、インターフェロン、白金誘導体、タキサン（例えば、パクリタキセル、ドセタキセル）、ピンカアルカロイド（例えば、ビンブラスチン）、アントラサイクリン（例えば、ドキソルビシン）、エピドポフィロトキシシン（例えば、エトポシド）、シスプラチン、mTORインヒビター（例えば、ラパマイシン）、メトトレキサート、アクチノマイシンD、ドラスタチン10、コルヒチン、トリメトトレキサート、メトプリン、シクロスポリン、ダウノルビシン、テニポシド、アンホテリシン、アルキル化剤（例えば、クロラムブシル）、5-フルオロウラシル、カンプトテシン、シスプラチン、メトロニダゾール、およびメシル酸イマチニブなどが含まれるが、これらに限定されない。他の実施形態では、本発明の化合物を、生物薬剤（ペバシズマブまたはパニツマブなど）と組み合わせて投与する。

【0200】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る組成物を、アバレリクス、アルデスロイキン、アテムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アミホスチン、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、BCG生菌、ベバクジマブ、フルオロウラシル、ベキサロテン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブスルファン、カルステロン、カペシタビン、カンプトテシン、カルボプラチン、カルムスチン、セツキシマブ、クロラムブシル、クラドリビン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダクチノマイシン、ダルベポエチンアルファ、ダウノルビシン、デニロイキン、デクスラゾキサソ、ドセタキセル、ドキソルビシン（中性）、塩酸ドキソルビシン、ドロモスタノロンプロピオナート、エピルビシン、エポエチンアルファ、エロチニブ、エストラムスチン、エトポシドホスファート、エトポシド、エキセメスタン、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブ、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、ヒドロキシ尿素、イブリツモマブ、イダルビシン、イフォスファミド、メシル酸イマチニブ、インターフェロン α -2a、インターフェロン α -2b、イリノテカン、レナリドミド、レトロゾール、ロイコポリン、酢酸ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、6-MP、メスナ、メトトレキサート、メトキサレン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オブレルベキン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パ

10

20

30

40

50

リフェルミン、パミドロナート、ペガデマールゼ、ペガスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドジナトリウム、ペントスタチン、ピポプロマン、プリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、サルグラモストム、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、マレイン酸スニチニブ、タルク、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、VM-26、テストラクトン、チオグアニン、6-TG、チオテパ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ATRA、ウラシルマスタード、バルルビシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ゾレドロナート、またはゾレドロン酸のうちの任意の1つまたは複数から選択される抗増殖剤または化学療法剤と組み合わせて投与する。

【0201】

化学療法剤には、アルツハイマー病処置薬 (treatment) (塩酸ドネペジルおよびリバスチグミンなど) ; パーキンソン病処置薬 (L-DOPA / カルビドパ、エンタカポン、ロピンロール、プラミペキソール、プロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキセフェンジル、およびアマンタジンなど) ; 多発性硬化症 (MS) 処置剤 (β インターフェロン (例えば、アボネックス (登録商標) およびレビフ (登録商標))、酢酸グラチラマー、およびミトキサントロンなど) ; 喘息処置薬 (アルブテロールおよびモンテルカストナトリウムなど) ; 統合失調症処置剤 (ジプレキサ、リスパダール、セロクエル、およびハロペリドールなど) ; 抗炎症剤 (コルチコステロイド、TNF 遮断薬、IL-1RA、アザチオプリン、シクロホスファミド、およびスルファサラジンなど) ; 免疫調節剤および免疫抑制剤 (シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホファミド、アザチオプリン、およびスルファサラジンなど) ; 神経栄養因子 (アセチルコリンエステラーゼインヒビター、MAO インヒビター、インターフェロン、抗痙攣薬、イオンチャネル遮断薬、リルゾール、および抗パーキンソン病薬剤など) ; 心血管疾患処置剤 (β 遮断薬、ACE インヒビター、利尿薬、ニトラート、カルシウムチャネル遮断薬、およびスタチンなど) ; 肝臓疾患処置剤 (コルチコステロイド、コレスチラミン、インターフェロン、および抗ウイルス剤など) ; 血液障害処置剤 (コルチコステロイド、抗白血病薬剤、および成長因子など) ; および免疫不全障害処置剤 (γ グロブリンなど) も含まれる。

【0202】

さらに、化学療法剤には、本明細書中に記載の任意の化学療法剤の薬学的に許容され得る塩、酸、または誘導体、ならびに2つまたはそれを超えるこれらの組み合わせが含まれる。

【0203】

別の実施形態では、PD-1 軸結合アンタゴニストと組み合わせた、がんを処置し、かつ/または進行を遅延させるためのCBP / EP300 プロモドメインインヒビターを使用する方法を提供する。がんを有する個体における免疫機能を増強する方法であって、有効量のCBP / EP300 プロモドメインインヒビターおよび有効量のPD-1 軸結合アンタゴニストを個体に投与することを含む、方法を本明細書中にさらに提供する。PD-1 軸結合アンタゴニストには、PD-1 結合アンタゴニスト、PD-L1 結合アンタゴニスト、およびPD-L2 結合アンタゴニストが含まれる。

【0204】

用語「PD-1 軸結合アンタゴニスト」は、PD-1 シグナル伝達軸上のシグナル伝達に起因するT細胞障害を除去するために、PD-1 軸結合パートナーと1つまたは複数のその結合パートナーのいずれかとの相互作用を阻害する (その結果、T細胞機能 (例えば、増殖、サイトカイン産生、標的細胞の死滅) が修復または増強される) 分子である。本明細書中で使用する場合、PD-1 軸結合アンタゴニストには、PD-1 結合アンタゴニスト、PD-L1 結合アンタゴニスト、およびPD-L2 結合アンタゴニストが含まれる。

【0205】

用語「PD-1 結合アンタゴニスト」は、PD-1 と1つまたは複数のその結合パート

10

20

30

40

50

ナー（PDL1、PDL2など）との相互作用に起因するシグナル伝達を減少させるか、遮断するか、阻害するか、抑止するか、または干渉する分子である。いくつかの実施形態では、PD-1結合アンタゴニストは、PD-1のその結合パートナーへの結合を阻害する分子である。特定の態様では、PD-1結合アンタゴニストは、PD-1のPDL1および／またはPDL2への結合を阻害する。例えば、PD-1結合アンタゴニストには、抗PD-1抗体、その抗原結合フラグメント、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド、ならびにPD-1とPDL1および／またはPDL2との相互作用に起因するシグナル伝達を減少させるか、遮断するか、阻害するか、抑止するか、または干渉する他の分子が含まれる。1つの実施形態では、PD-1結合アンタゴニストは、機能障害性T細胞の機能障害をより低くする（例えば、抗原認識に対するエフェクター応答を増強する）ために、PD-1を介したシグナル伝達によって媒介されたTリンパ球上に発現された細胞表面タンパク質によるか、または細胞表面タンパク質を介して媒介される負の共刺激シグナルを低下させる。いくつかの実施形態では、PD-1結合アンタゴニストは抗PD-1抗体である。特定の態様では、PD-1結合アンタゴニストは、本明細書中に記載されるニボルマブ（MDX-1106-04、MDX-1106、ONO-4538、BMS-936558およびOPDIVO（登録商標）としても知られる）である。別の特定の態様では、PD-1結合アンタゴニストは、本明細書中に記載されるペンブロリズマブ（MK-3475、Merck 3475、KEYTRUDA（登録商標）およびSCH-900475としても知られる）である。別の特定の態様では、PD-1結合アンタゴニストは、本明細書中に記載されるCT-011（hBATまたはhBAT-1としても知られる）である。なおも別の特定の態様では、PD-1結合アンタゴニストは、本明細書中に記載されるAMP-224（B7-DCIgとしても知られる）である。

【0206】

用語「PDL1結合アンタゴニスト」は、PDL1と1つまたは複数のその結合パートナー（PD-1、B7-1など）のいずれかとの相互作用に起因するシグナル伝達を減少させるか、遮断するか、阻害するか、抑止するか、または干渉する分子である。いくつかの実施形態では、PDL1結合アンタゴニストは、PDL1のその結合パートナーへの結合を阻害する分子である。特定の態様では、PDL1結合アンタゴニストは、PDL1のPD-1および／またはB7-1への結合を阻害する。いくつかの実施形態では、PDL1結合アンタゴニストには、抗PDL1抗体、その抗原結合フラグメント、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド、ならびにPDL1と1つまたは複数のその結合パートナー（PD-1、B7-1など）との相互作用に起因するシグナル伝達を減少させるか、遮断するか、阻害するか、抑止するか、または干渉する他の分子が含まれる。1つの実施形態では、PDL1結合アンタゴニストは、機能障害性T細胞の機能障害をより低くする（例えば、抗原認識に対するエフェクター応答を増強する）ために、PDL1を介したシグナル伝達によって媒介されたTリンパ球上に発現された細胞表面タンパク質によるか、または細胞表面タンパク質を介して媒介される負の共刺激シグナルを低下させる。いくつかの実施形態では、PDL1結合アンタゴニストは抗PDL1抗体である。特定の態様では、抗PDL1抗体は、本明細書中に記載のYW243.55.S70である。別の特定の態様では、抗PDL1抗体は、本明細書中に記載されるMDX-1105（BMS-936559としても知られる）である。さらに別の特定の態様では、抗PDL1抗体は、本明細書中に記載されるMPDL3280Aである。さらに別の特定の態様では、抗PDL1抗体は、本明細書中に記載されるMED14736である。

【0207】

用語「PDL2結合アンタゴニスト」は、PD-L2と1つまたは複数のその結合パートナー（PD-1など）のいずれかとの相互作用に起因するシグナル伝達を減少させるか、遮断するか、阻害するか、抑止するか、または干渉する分子である。いくつかの実施形態では、PD-L2結合アンタゴニストは、PD-L2のその結合パートナーへの結合を阻害する分子である。特定の態様では、PD-L2結合アンタゴニストは、PD-L2のPD-1への結合を阻害する。いくつかの実施形態では、PD-L2アンタゴニストには

、抗PD-L2抗体、その抗原結合フラグメント、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド、ならびにPD-L2と1つまたは複数のその結合パートナー（PD-1など）のいずれかとの相互作用に起因するシグナル伝達を減少させるか、遮断するか、阻害するか、抑止するか、または干渉する他の分子が含まれる。1つの実施形態では、PD-L2結合アンタゴニストは、機能障害性T細胞の機能障害をより低くする（例えば、抗原認識に対するエフェクター応答を増強する）ために、PD-L2を介したシグナル伝達によって媒介されたTリンパ球上に発現された細胞表面タンパク質によるか、または細胞表面タンパク質を介して媒介される負の共刺激シグナルを低下させる。いくつかの実施形態では、PD-L2結合アンタゴニストはイムノアドヘシンである。

【0208】

「PD-1」の別名には、CD279およびSLEB2が含まれる。「PD-L1」の別名には、B7-H1、B7-4、CD274、およびB7-Hが含まれる。「PD-L2」の別名には、B7-DC、Btdc、およびCD273が含まれる。いくつかの実施形態では、PD-1、PD-L1、およびPD-L2は、ヒトPD-1、PD-L1、およびPD-L2である。いくつかの実施形態では、PD-1結合アンタゴニストは、PD-1のそのリガンド結合パートナーへの結合を阻害する分子である。特定の態様では、PD-1リガンド結合パートナーは、PD-L1および／またはPD-L2である。別の実施形態では、PD-L1結合アンタゴニストは、PD-L1のその結合パートナーへの結合を阻害する分子である。特定の態様では、PD-L1結合パートナーは、PD-1および／またはB7-1である。別の実施形態では、PD-L2結合アンタゴニストは、PD-L2のその結合パートナーへの結合を阻害する分子である。特定の態様では、PD-L2結合パートナーはPD-1である。アンタゴニストは、抗体、その抗原結合フラグメント、イムノアドヘシン、融合タンパク質、またはオリゴペプチドであり得る。いくつかの実施形態では、PD-1結合アンタゴニストは、抗PD-1抗体（例えば、ヒト抗体、ヒト化抗体、またはキメラ抗体）である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、MDX-1106、Merck3475（以下としても公知：ペムプロリズマブ、ラムプロリズマブ、またはMK-3475）、ニボルマブ（BMS-936558）、CT-011、およびMPDL3280Aからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、PD-1結合アンタゴニストは、イムノアドヘシン（例えば、定常領域（例えば、免疫グロブリン配列のFc領域）に融合したPD-L1またはPD-L2の細胞外部分またはPD-1結合部分を含むイムノアドヘシン）である。いくつかの実施形態では、PD-1結合アンタゴニストはAMP-224である。いくつかの実施形態では、PD-L1結合アンタゴニストは抗PD-L1抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1結合アンタゴニストは、YW243.55.S70、MPDL3280A、およびMDX-1105からなる群から選択される。BMS-936559としても公知のMDX-1105は、WO2007/005874号に記載の抗PD-L1抗体である。抗体YW243.55.S70（それぞれ配列番号20および21に示す重鎖可変領域および軽鎖可変領域の配列）は、WO2010/077634A1号に記載の抗PD-L1である。MDX-1106-04、ONO-4538、またはBMS-936558としても公知のMDX-1106は、WO2006/121168号に記載の抗PD-1抗体である。MK-3475またはSCH-900475としても公知のMerck3745は、WO2009/114335号に記載の抗PD-1抗体である。hBATまたはhBAT-1としても公知のCT-011は、WO2009/101611号に記載の抗PD-1抗体である。B7-DCIgとしても公知のAMP-224は、WO2010/027827号およびWO2011/066342号に記載のPD-L2-Fc融合可溶性受容体である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、MDX-1106である。「MDX-1106」の別名には、MDX-1106-04、ONO-4538、BMS-936558、またはニボルマブが含まれる。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、ニボルマブ（CAS登録番号：946414-94-4）である。いくつかの実施形態では、がんは、黒色腫、NSCLC、および腎細胞癌である。

10

20

30

40

50

【0209】

炎症性疾患または自己免疫疾患の処置のために、式（I）もしくは式（II）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、メトトレキサート、トファシチニブ、6-メルカプトプリン、アザチオプリンスルファサラジン、メサラジン、オルサラジシクロロキニン／ヒドロキシクロロキニン、ペニシラミン、金チオリンゴ酸塩（aurothiomalate）（筋肉内および経口）、アザチオプリン、コチシン、コルチコステロイド（経口、吸入、および局所注射）、 β -2アドレナリン受容体アゴニスト（サルブタモール、テルブタリン、サルメテラル）、キサンチン（テオフィリン、アミノフィリン）、クロモグリカート、ネドクロミル、ケトチフェン、イプラトロピウムおよびオキシトロピウム、シクロスポリン、FK506、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、レフルノミド、NSAID（例えば、イブプロフェン）、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾロン）、ホスホジエステラーゼインヒビター、アデノシンアゴニスト（adenosine agonist）、抗血栓剤、補体インヒビター、アドレナリン作動剤、TNFまたはIL-1などの炎症誘発性サイトカインによるシグナル伝達を干渉する薬剤（例えば、NIK、IKK、p38、またはMAPキナーゼインヒビター）、IL-1変換酵素インヒビター、T細胞シグナル伝達インヒビター（例えば、キナーゼインヒビター）、メタロプロテインナーゼインヒビター、スルファサラジン、6-メルカプトプリン、アンギオテンシン変換酵素インヒビター、可溶性サイトカイン受容体（例えば、可溶性p55TNF受容体またはp75TNF受容体ならびに誘導体p75TNFRigG（エタネルセプト）およびp55TNFRigG（レネルセプト）、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R）、抗炎症性サイトカイン（例えば、IL-4、IL-10、IL-11、IL-13、およびTGF）、セレコキシブ、葉酸、硫酸ヒドロキシクロロキン、ロフェコキシブ、エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブ、トシリズマブ、アバタセプト、ナブロキセン、バルデコキシブ、スルファサラジン、メチルプレドニゾロン、メロキシカム、酢酸メチルプレドニゾロン、金チオリンゴ酸ナトリウム、アスピリン、トリアムシノロンアセトニド、ナブシル酸プロポキシフェン／apap、フォラート（folate）、ナブメトン、ジクロフェナク、ピロキシカム、エトドラク、ジクロフェナクナトリウム、オキサプロジン、オキシコドンHCl、重酒石酸ヒドロコドン／apap、ジクロフェナクナトリウム／ミソプロストール、フェンタニル、アナキンラ、トラマドールHCl、サルサラート、スリンダク、シアノコバラミン／fa／ピリドキシン、アセトアミノフェン、アレンドロネートナトリウム、プレドニゾロン、コルチゾン、ベタメタゾン、硫酸モルヒネ、塩酸リドカイン、インドメタシン、グルコサミンスルフ（glucosamine sulf）／コンドロイチン、アミトリプチリンHCl、スルファジアジン、オキシコドンHCVアセトアミノフェン、オロパタジンHClミソプロストール、ナブロキセンナトリウム、オメプラゾール、シクロホスファミド、リツキシマブ、IL-1 TRAP、MRA、CTLA4-Ig、IL-18BP、抗IL-12、抗IL1S、BIRB-796、SCI0-469、VX-702、AMG-548、VX-740、ロフルミラスト、IC-485、CDC-801、SLPIアゴニスト（FTY720など）、PKCファミリーインヒビター（例えば、ルボキシスタウリン、またはAEB-071）、またはメソプラムと共投与することができる。ある特定の実施形態では、式（I）もしくは式（II）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、メトトレキサートまたはレフルノミドと共投与することができる。中程度または重症な関節リウマチの症例では、式（I）もしくは式（II）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、上記のシクロスポリンおよび抗TNF抗体と共投与することができる。式（I）もしくは式（II）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、以下と共投与することもできる：ブデノシド；上皮成長因子；コルチコステロイド；シクロスポリン、スルファサラジン；アミノサリチラート；6-メルカプトプリン；アザチオプリン；メトロニダゾール；リポキシゲナーゼインヒビター；メサラミン；オルサラジン；バルサラジド；抗酸化剤；トロンボキサンインヒビター；IL-1受容体アンタゴニスト；抗IL-1モノクローナル抗体；抗IL-6モノクローナル抗体；成長因子；エラスターゼインヒビター；ピリジニルイミダゾ

10

20

30

40

50

ール化合物；他のヒトサイトカインまたは成長因子（例えば、TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-23、EMAP-11、GM-CSF、FGF、およびPDGF）の抗体またはアンタゴニスト；細胞表面分子（例えば、CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、もしくはCD90またはそのリガンド）；メトトレキサート；シクロスポリン；FK506；ラパマイシン；ミコフェノール酸モフェチル；レフルノミド；NSAID（例えば、イブプロフェン）；コルチコステロイド（例えば、プレドニゾロン）；ホスホジエステラーゼインヒビター；アデノシンアゴニスト；抗血栓剤；補体インヒビター；アドレナリン作動剤；TNF5またはIL-1などの炎症誘発性サイトカインによるシグナル伝達を干渉する薬剤（例えば、NIK、IKK、またはMAPキナーゼインヒビター）；IL-1変換酵素インヒビター；TNF変換酵素インヒビター；T細胞シグナル伝達インヒビター（キナーゼインヒビターなど）；メタロプロテインナーゼインヒビター；スルファサラジン；アザチオプリン；6-メルカプトプリン；アンギオテンシン変換酵素インヒビター；可溶性サイトカイン受容体（例えば、可溶性p55TNF受容体またはp75TNF受容体、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R）、および抗炎症性サイトカイン（例えば、IL-4、IL-10、IL-11、IL-13、またはTGF）。

10

【0210】

クローン病の処置のために、式(I)もしくは式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、TNFアンタゴニスト（例えば、抗TNF抗体）、D2E7（アダリママブ）、CA2（インフリキシマブ）、CDP571、TNFR-Ig構築物、（p75TNFRigG（エタネルセプト））、p55TNFRigG（レネルセプト（商標））インヒビター、またはPDE4インヒビターと共投与することができる。

20

【0211】

炎症性腸疾患の処置のために、式(I)もしくは式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、コルチコステロイド（例えば、ブデノシドまたはデキサメタゾン）；スルファサラジン、5-アミノサリチル酸；オルサラジン；IL-1などの炎症誘発性サイトカインの合成または作用を干渉する薬剤（例えば、IL-1変換酵素インヒビターまたはIL-1ra）；T細胞シグナル伝達インヒビター（例えば、チロシンキナーゼインヒビター）；6-メルカプトプリン；IL-11；メサラミン；プレドニゾン；アザチオプリン；メルカプトプリン；インフリキシマブ；コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム；ジフェノキシラート／アトロプスルファート；塩酸ロペラミド；メトトレキサート；オメプラゾール；フォラート；シプロフロキサシン／デキストロースー水；重酒石酸ヒドロコドン／apap；塩酸テトラサイクリン；フルオシノニド；メトロニダゾール；チロメサル／ホウ酸；コレステラミン／スクロース；塩酸シプロフロキサシン；硫酸ヒヨスチアミン；塩酸メペリジン；塩酸ミダゾラム；オキシコドンHCl／アセトアミノフェン；塩酸プロメタジン；リン酸ナトリウム；スルファメトキサゾール／トリメトプリム；セレコキシブ；ポリカルボフィル；ナプシル酸プロポキシフェン；ヒドロコルチゾン；マルチビタミン；バルサラジドジナトリウム；リン酸コデイン／apap；コレセベラムHCl；シアノコバラミン；葉酸；レボフロキサシン；メチルプレドニゾン；ナタリズマブ、またはインターフェロン-γと共投与することができる。

30

40

【0212】

多発性硬化症の処置のために、式(I)もしくは式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、コルチコステロイド；プレドニゾン；メチルプレドニゾン；アザチオプリン；シクロホスファミド；シクロスポリン；メトトレキサート；4-アミノピリジン；チザニジン；インターフェロン-1a（アボネックス（登録商標）；Biogen）；インターフェロン-1b（ベタセロン（登録商標）；Chiron／Berlex）；インターフェロン-n3（Interferon Sciences／Fujimoto）、インターフェロン（Alfa Wassermann／J&J）、インターフェロン1A-IF（Serono／Inhale Therapeutics）、ペグ

50

インターフェロン2b (Enzon/Schering-Plough)、コポリマー1 (Copoly; コパキソン (登録商標); Teva Pharmaceutical Industries, Inc.); 高圧酸素; 静脈内免疫グロブリン; クラドリビン; 他のヒトサイトカインまたは成長因子およびその受容体 (例えば、TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-23、IL-15、IL-16、EMAP-II、GM-CSF、FGF、またはPDGF) の抗体またはアンタゴニストと共投与することができる。

【0213】

AIDSの処置のために、式(I)もしくは式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、CD2、CD3、CD4、CD8、CD19、CD20、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80、CD86、CD90またはそのリガンドなどの細胞表面分子の抗体と共投与することができる。式(I)もしくは式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、メトトレキサート、シクロスポリン、FK506、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、レフルノミド、SLP1アゴニスト、NSAID (例えば、イブプロフェン)、コルチコステロイド (例えば、プレドニゾロン)、ホスホジエステラーゼインヒビター、アデノシンアゴニスト、抗血栓剤、補体インヒビター、アドレナリン作動剤、TNFまたはIL-1などの炎症誘発性サイトカインによるシグナル伝達を干渉する薬剤 (例えば、NIK、IKK、p38、またはMAPキナーゼインヒビター)、IL-1変換酵素インヒビター、TACEインヒビター、T細胞シグナル伝達インヒビター (例えば、キナーゼインヒビター)、メタロプロテインゼインヒビター、スルファサラジン、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、アンギオテンシン変換酵素インヒビター、可溶性サイトカイン受容体 (例えば、可溶性のp55TNF受容体またはp75TNF受容体、sIL-1RI、sIL-1RII、またはsIL-6R)、または抗炎症性サイトカイン (例えば、IL-4、IL-10、IL-13、またはTGF) と共投与することもできる。

【0214】

式(I)もしくは式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、アテムズマブ、ドロナビノール、ダクリズマブ、ミトキサントロン、塩酸キサリプロデン、ファンプリジン、酢酸グラチラマー、ナタリズマブ、シンナビドール、イムノカインNNSO3、ABR-215062、Anergix MS、ケモカイン受容体アンタゴニスト、BBR-2778、カラグアリン、CPI-1189、LEM (リボソームカプセル化ミトキサントロン)、THC-CBD (カンナビノイドアゴニスト)、MBP-8298、メソプラム (PDE4インヒビター)、MNA-715、抗IL-6受容体抗体、ノイロバックス、ピルフェニドンアロトラップ1258 (RDP-1258)、sTNF-R1、タランパネル、テリフルノミド、TGF- β 2、チプリモチド、VLA-4アンタゴニスト (例えば、TR-14035、VLA4 Ultrahaler、またはAntegran-ELAN/Biogen)、インターフェロン γ アンタゴニスト、またはIL-4アゴニストなどの薬剤と共投与することもできる。

【0215】

強直性脊椎炎の処置のために、式(I)もしくは式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、イブプロフェン、ジクロフェナク、ミソプロストール、ナプロキセン、メロキシカム、インドメタシン、ジクロフェナク、セレコキシブ、ロフェコキシブ、スルファサラジン、メトトレキサート、アザチオプリン、ミノサイクリン、プレドニゾン、抗TNF抗体、D2E7 (ヒューミラ (登録商標))、CA2 (インフリキシマブ)、CDP571、TNFR-Ig構築物、(p75TNFRigG (エンブレル (登録商標)))、またはp55TNFRigG (レネルセプト (登録商標)) と共投与することができる。

【0216】

喘息の処置のために、式(I)もしくは式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、アルブテロール、サルメテロール/フルチカゾン、モンテルカストナトリウ

10

20

30

40

50

ム、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、プレドニゾン、キシナホ酸サルメテロール、レバルブテロールHCl、硫酸アルブテロール／イプラトロピウム、プレドニゾロンリン酸ナトリウム、トリウムシノロンアセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、臭化イプラトロピウム、アジスロマイシン、酢酸ピルブテロール、プレドニゾロン、テオフィリン無水物、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、クラリスロマイシン、ザフィルルカスト、フマル酸ホルモテロール、インフルエンザウイルスワクチン、アモキシシリン三水和物、フルニソリド、クロモリンナトリウム、塩酸フェノキソフェナジン、フルニソリド／メントール、アモキシシリン／クラブラナート、レボフロキサシン、グアイフェネシン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、モキシフロキサシンHCl、ドキシサイクリンヒクラート、グアイフェネシン／d-メントルファン、p-エフェドリン／cod-クロルフェニル、ガチフロキサシン、塩酸セチリジン、モメタゾンフロアート、キシナホ酸サルメテロール、ベンゾナタート、セファレキシン、p-ヒドロコドン／クロルフェニル、セチリジンHCl／プソイドエフェド、フェニレフリン／cod／プロメタジン、コデイン／プロメタジン、セフprozil、デキサメタゾン、グアイフェネシン／プソイドエフェドリン、クロルフェニラミン／ヒドロコドン、ネドクロミルナトリウム、硫酸テルブタリン、エピネフリン、メチルプレドニゾロン、抗IL-13抗体、または硫酸メタプロテレノールと共投与することができる。

【0217】

COPDの処置のために、式(I)もしくは式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、硫酸アルブテロール／イプラトロピウム、臭化イプラトロピウム、サルメテロール／フルチカゾン、アルブテロール、キシナホ酸サルメテロール、プロピオン酸フルチカゾン、プレドニゾン、テオフィリン無水物、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、モンテルカストナトリウム、ブデソニド、フマル酸ホルモテロール、トリウムシノロンアセトニド、レボフロキサシン、グアイフェネシン、アジスロマイシン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、レバルブテロールHCl、フルニソリド、セフトリアキソンナトリウム、アモキシシリン三水和物、ガチフロキサシン、ザフィルルカスト、アモキシシリン／クラブラナート、フルニソリド／メントール、クロルフェニラミン／ヒドロコドン、硫酸メタプロテレノール、メチルプレドニゾロン、モメタゾンフロアート、p-エフェドリン／cod／クロルフェニル、酢酸ピルブテロール、p-エフェドリン／ロラタジン、硫酸テルブタリン、臭化チオトロピウム、(R,R)-ホルモテロール、TgAAT、シロミラスト、またはロフルミラストと共投与することができる。

【0218】

乾癬の処置のために、式(I)もしくは式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、カルシポトリエン、プロピオン酸クロベタゾール、トリウムシノロンアセトニド、プロピオン酸ハロベタゾール、タザロテン、メトトレキサート、フルオシノニド、増強型ベタメタゾンジプロプ(betamethasone diprop augmented)、フルオシノロンアセトニド、アシトレチン、タールシャンプー、吉草酸ベタメタゾン、モメタゾンフロアート、ケトコナゾール、プラモキシシン／フルオシノロン、吉草酸ヒドロコルチゾン、フルランドレノリド、尿素、ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール／エモル、プロピオン酸フルチカゾン、アジスロマイシン、ヒドロコルチゾン、保湿製剤(moisturizing formula)、葉酸、デソニド、ピメクロリムス、コールタール、ジフロラゾンジアセタート、葉酸エタネルセプト、乳酸、メトキサレン、he／次没食子酸ビスマス(bismuth subgal)／zn ox／resor、酢酸メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、遮光薬(sunscreen)、ハルシノニド、サリチル酸、アントラリン、クロコルトロンピバラート、石炭抽出物、コールタール／サリチル酸、コールタール／サリチル酸／硫黄、デスオキシメタゾン、ジアゼパム、軟化薬、フルオシノニド／軟化薬、鋇油／ヒマシ油／nallact、鋇油／ピーナッツ油、石油／ミリスチン酸イソプロピル、ソラレン、サリチル酸、セッケン／トリブロムサラン、チロメサール／ホウ酸、セレコキシブ、インフリキシマブ、シクロスポリン、アレファセプト、エファリズマブ、タクロリムス、ピメクロリムス、PUVA、UVB、スルファサラジン、ABT-874、またはウステキナマブと共投与するこ

10

20

30

40

50

とができる。

【0219】

乾癬性関節炎の処置のために、式 (I) もしくは式 (II) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、メトトレキサート、エタネルセプト、ロフェコキシブ、セレコキシブ、葉酸、スルファサラジン、ナプロキセン、レフルノミド、酢酸メチルプレドニゾロン、インドメタシン、硫酸ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、スリンダク、増強型ベタメタゾンジプロプ、インフリキシマブ、メトトレキサート、フォラート、トリアムシノロンアセトニド、ジクロフェナク、ジメチルスルホキシド、ピロキシカム、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、メロキシカム、メチルプレドニゾロン、ナブメトン、トルメチンナトリウム、カルシポトリエン、シクロスポリン、ジクロフェナクナトリウム／ミソプロストール、フルオシノニド、硫酸グルコサミン、金チオリンゴ酸ナトリウム、重石炭酸ヒドロコドン／a p a p、イブプロフェン、リセドロン酸ナトリウム、スルファジアジン、チオグアニン、バルデコキシブ、アレファセプト、D 2 E 7 (アダリムマブ)、またはエファリズマブと共投与することができる。

10

【0220】

狼瘡の処置のために、式 (I) もしくは式 (II) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、NSAID (例えば、ジクロフェナク、ナプロキセン、イブプロフェン、ピロキシカム、またはインドメタシン) ; COX 2 インヒビター (例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、またはバルデコキシブ) ; 抗マラリア薬 (例えば、ヒドロキシクロロキン) ; ステロイド (例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、ブデノシド、またはデキサメタゾン) ; 細胞傷害薬 (例えば、アザチオプリン、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、またはメトトレキサート) ; PDE 4 のインヒビター、またはプリン合成インヒビター (例えば、セルセプト (登録商標)) と共投与することができる。例えば、式 (I) もしくは式 (II) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、スルファサラジン、5-アミノサリチル酸、オルサラジン、イムラン (登録商標)、炎症誘発性サイトカイン (例えば、IL-1) の合成、産生、または作用を干渉する薬剤、またはカスパーゼインヒビター (例えば、IL-1 変換酵素インヒビターまたは IL-1 r a) と共投与することができる。

20

【0221】

式 (I) もしくは式 (II) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、T細胞シグナル伝達インヒビター (例えば、チロシンキナーゼインヒビター)、またはT細胞活性化を標的にする分子 (例えば、CTLA-4-IgG、抗B7ファミリー抗体、または抗PD-1ファミリー抗体) と共投与することもできる。

30

【0222】

式 (I) もしくは式 (II) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、IL-1 抗体、抗サイトカイン抗体 (例えば、ホノトリズマブ (抗IFN γ 抗体))、または抗受容体受容体抗体 (anti-receptor receptor antibodies) (例えば、抗IL-6受容体抗体またはB細胞表面分子の抗体) と共投与することもできる。

【0223】

式 (I) もしくは式 (II) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、LJP 394 (アベチムス)、B細胞を枯渇または不活化する薬剤 (例えば、リツキシマブ (抗CD20抗体) またはリンホスタット-B (抗BlyS抗体))、TNFアンタゴニスト (例えば、抗TNF抗体)、D 2 E 7 (アダリムマブ)、CA 2 (インフリキシマブ)、CDP 571、TNFR-Ig構築物、(p75TNFRi g G (エタネルセプト)、またはp55TNFRi g G (レネルセプト (商標)) と共投与することもできる。

40

【0224】

式 (I) もしくは式 (II) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、以下の1つまたは複数のAIDSの予防または処置で使用する薬剤と共投与することもできる：HIV逆転写酵素インヒビター、HIVプロテアーゼインヒビター、免疫調節薬、または

50

別のレトロウイルス薬。逆転写酵素インヒビターの例には、アバカビル、アデホビル、ジダノシン、ジピボキシルデラビルジン、エファビレンツ、エムトリシタビン、ラミブジン、ネビラピン、リルピビル、スタブジン、テノホビル、ザルシタビン、およびジドブジンが含まれるが、これらに限定されない。プロテアーゼインヒビターの例には、アンプレナビル、アタザナビル、ダルナビル、インジナビル、ホスアンプレナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、およびチプラナビルが含まれるが、これらに限定されない。他のレトロウイルス薬の例には、エルビテグラビル、エンフビルチド、マラビロク、およびラルテグラビルが含まれるが、これらに限定されない。

【0225】

ⅠⅠ型糖尿病、肝脂肪症、インスリン抵抗性、代謝症候群、または関連障害の処置のために、式（Ⅰ）もしくは式（ⅠⅠ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、体内の作用持続時間を改良するように改変されたインスリン；インスリン分泌を刺激する薬剤（アセトヘキサミド、クロルプロパミド、グリブリド、グリメピリド、グリピジド、グリカジド、グリコピラミド、グリキドン、ラパグリニド、ナタグリニド、トラザミド、またはトルブタミドなど）；グルカゴン様ペプチドアゴニストである薬剤（エキサナチド、リラグルチド、またはタスポグルチドなど）；ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤを阻害する薬剤（ビルダグリプチン、シタグリプチン、サキサグリプチン、リナグリプチン、アログリプチン、またはセプタグリプチンなど）；ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ に結合する薬剤（ロシグリタゾンまたはピオグリタゾンなど）；インスリン抵抗性を減少させる薬剤（メトホルミンなど）；または小腸内のグルコース吸収を低下させる薬剤（アカルボース、ミグリトールまたはボグリボースなど）と共投与することができる。

【0226】

急性腎臓障害または慢性腎疾患の処置のために、式（Ⅰ）もしくは式（ⅠⅠ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、ドーパミン、利尿薬（例えば、フロセミド）、ブメタニド、チアジド、マンニトール、グルコン酸カルシウム、重炭酸ナトリウム、アルブテロール、パリカルシトール、ドキセルカルシフェロール、シナルカルセト、またはバルドキサロンメチルと共投与することができる。

【0227】

単回投薬形態を生成するために担体材料と組み合わせることができる（上記のさらなる治療剤を含む組成物中の）式（Ⅰ）もしくは式（ⅠⅠ）の化合物またはその塩およびさらなる薬剤の両方の量は、処置される宿主および特定の投与様式に応じて変動する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物を、 $0.01 \sim 100 \text{ mg/kg}$ 体重/日の投薬量の本発明の化合物を投与することができるように製剤化する。

【0228】

さらなる治療剤および式（Ⅰ）もしくは式（ⅠⅠ）の化合物は、相乗的に作用し得る。したがって、かかる組成物中のさらなる治療剤の量は、その治療剤のみを利用する単剤療法における必要量未満であり得るか、またはより低い用量を使用することを考慮すると患者に対する副作用を抑えることができる。ある特定の実施形態では、かかる組成物において $0.01 \sim 1,000 \mu\text{g/kg}$ 体重/日の投薬量のさらなる治療剤を投与することができる。

【0229】

がんを有する個体における細胞毒性剤への応答の持続時間を延長させる方法であって、（a）有効量の式（Ⅰ）もしくは式（ⅠⅠ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および（b）有効量の細胞毒性剤を個体に投与することを含む、方法を本明細書中に提供する。

【0230】

任意の方法のある特定の実施形態では、細胞毒性剤は標的療法薬（targeted therapy）である。ある特定の実施形態では、標的療法薬は、1つまたは複数のEGFRアンタゴニスト、RAFインヒビター、および／またはPI3Kインヒビターである。

【0231】

任意の方法のある特定の実施形態では、標的療法薬はEGFRアンタゴニストである。任意の方法のある特定の実施形態では、EGFRアンタゴニストは、N-（3-エチニルフェニル）-6, 7-ビス（2-メトキシエトキシ）-4-キナゾリンアミンおよび／またはその薬学的に（pharmaceutical）許容され得る塩である。ある特定の実施形態では、EGFRアンタゴニストは、N-（3-エチニルフェニル）-6, 7-ビス（2-メトキシエトキシ）-4-キナゾリンアミンである。ある特定の実施形態では、EGFRアンタゴニストは、N-（4-（3-フルオロベンジルオキシ）-3-クロロフェニル）-6-（5-（（2-（メチルスルホニル）エチルアミノ）メチル）フラン-2-イル）キナゾリン-4-アミン、ジ4-メチルベンゼンスルホナートまたはその薬学的に許容され得る塩（例えば、ラパチニブ）である。

10

【0232】

任意の方法のある特定の実施形態では、標的療法薬はRAFインヒビターである。ある特定の実施形態では、RAFインヒビターはBRAFインヒビターである。ある特定の実施形態では、RAFインヒビターはCRAFインヒビターである。

【0233】

ある特定の実施形態では、BRAFインヒビターはベムラフェニブである。ある特定の実施形態では、RAFインヒビターは、3-（2-シアノプロパン-2-イル）-N-（4-メチル-3-（3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ）フェニル）ベンズアミドまたはその薬学的に許容され得る塩（例えば、AZ628（CAS番号878739-06-1））である。

20

【0234】

任意の方法のある特定の実施形態では、標的療法薬はPI3Kインヒビターである。

【0235】

任意の方法のある特定の実施形態では、細胞毒性剤は化学療法薬（chemotherapy）である。任意の方法のある特定の実施形態では、化学療法薬はタキサンである。ある特定の実施形態では、タキサンはパクリタキセルである。ある特定の実施形態では、タキサンはドセタキセルである。

【0236】

任意の方法のある特定の実施形態では、細胞毒性剤は白金製剤である。ある特定の実施形態では、白金製剤はカルボプラチンである。ある特定の実施形態では、白金製剤はシスプラチンである。任意の方法のある特定の実施形態では、細胞毒性剤はタキサンおよび白金製剤である。ある特定の実施形態では、タキサンはパクリタキセルである。ある特定の実施形態では、タキサンはドセタキセルである。ある特定の実施形態では、白金製剤はカルボプラチンである。ある特定の実施形態では、白金製剤はシスプラチンである。

30

【0237】

任意の方法のある特定の実施形態では、細胞毒性剤はビンカアルカロイド（vincalalkaloid）である。ある特定の実施形態では、ビンカアルカロイドはビノレルビンである。任意の方法のある特定の実施形態では、化学療法薬はヌクレオシドアナログである。ある特定の実施形態では、ヌクレオシドアナログはゲムシタビンである。

【0238】

任意の方法のある特定の実施形態では、細胞毒性剤は放射線療法薬（radiotherapy）である。

40

【0239】

任意の方法のある特定の実施形態では、式（I）もしくは式（II）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、細胞毒性剤（例えば、標的療法薬、化学療法薬、および／または放射線療法薬）と同時に投与する。ある特定の実施形態では、式（I）もしくは式（II）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、細胞毒性剤（例えば、標的療法薬、化学療法薬、および／または放射線療法薬）の投与前および／または同時に投与する。

【実施例】

50

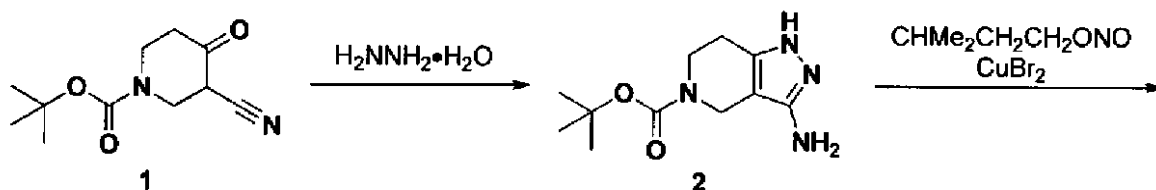
【0240】

式（I）の化合物の実施例

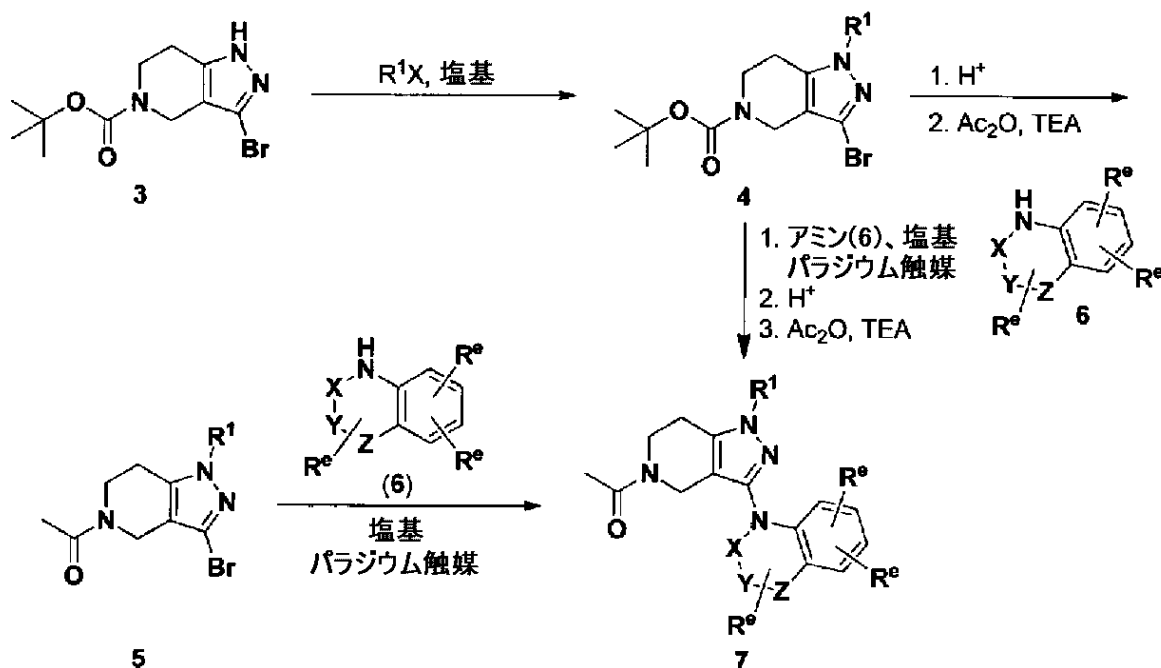
以下の式（I）の化合物の実施例に示すように、ある特定の例示的な実施形態では、式（I）の化合物を以下の一般的手順に従って調製する。一般的方法には本発明のある特定の化合物の合成を示しているが、以下の一般的方法および当業者に公知の他の方法を全ての化合物ならびに本明細書中に記載されるようなこれらの各化合物のサブクラスおよび種に適用することができると理解されたい。

スキーム 1

【化19-1】



【化19-2】



【0241】

式（7）の化合物は、スキーム 1 に示されているような一般的合成法によって調製され得る。

【0242】

およそ室温から還流温度の範囲の温度において約 30 分～約 2 時間の様々な時間にわたって、エタノールなどの適切な溶媒中でシアノケトン（1）とヒドラジンとを反応させることによって、二環式ピラゾール（2）を容易に生成することができる。約 5 時間にわたって約 20℃～約 60℃の温度の有機溶媒（organic solvent）（アセトニトリルなどであるがこれに限定されない）中で亜硝酸塩（亜硝酸イソアミル、亜硝酸ナトリウムまたは亜硝酸 tert-ブチルなどであるがこれらに限定されない）および臭化銅（II）を用いてアミノピラゾール（2）を変換することによって、プロモピラゾール（3）を形成することができる。約 30 分～約 16 時間の様々な時間にわたって、約 0℃～120℃の範囲の温度の適切な有機（organic）溶媒（N，N-ジメチルホルムアミド（DMF）またはテトラヒドロフラン（THF）などであるがこれらに限

10

20

30

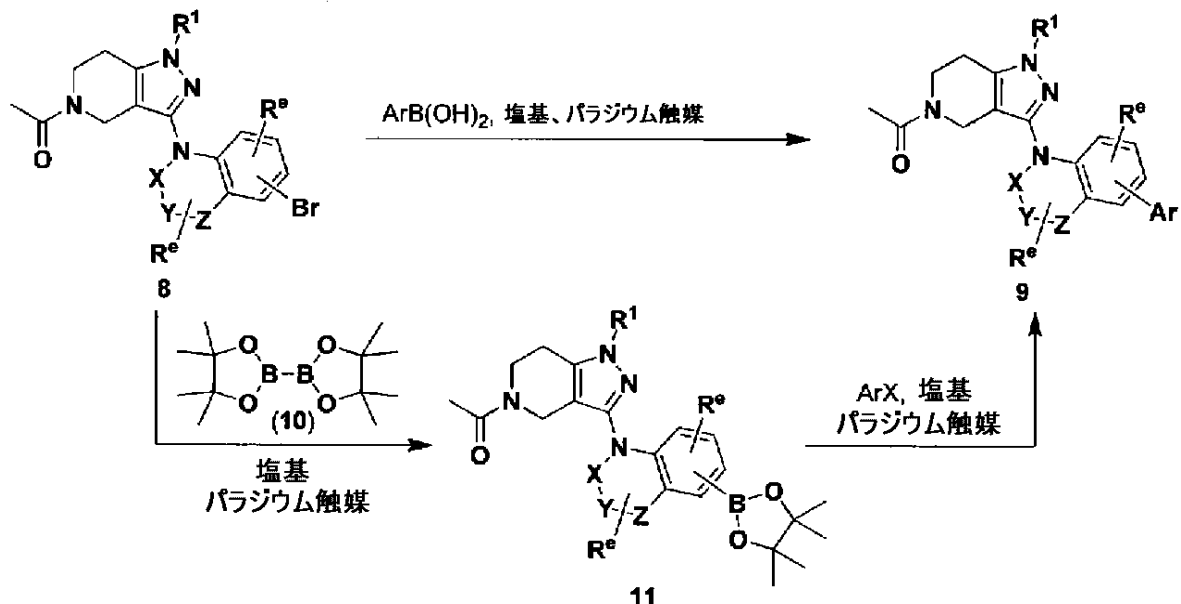
40

50

定されない) 中の無機塩基 (水素化ナトリウムまたは炭酸セシウムなどであるがこれらに限定されない) の存在 (presence) 下においてヨウ化アルキル/臭化アルキル/アルキルメシレート/アルキルトリフレートを用いて、(2) のピラゾール (pyrazole) N¹ 窒素のアルキル化を行うことにより、式 (4) の化合物を形成することができる。プロトン酸 (トリフルオロ酢酸または塩酸などであるがこれらに限定されない) を用いてN-tert-ブトキシカルボニル (Boc) 基を脱保護し、続いて、塩基 (トリエチルアミン (TEA) などであるがこれに限定されない) の存在下において無水酢酸を用いてN-アセチル化することにより、式 (5) の化合物を容易に得ることができる。高温の1, 4-ジオキサン中の無機塩基 (ナトリウムtert-ブトキシドまたは炭酸セシウムなどであるがこれらに限定されない) の存在下のパラジウム触媒系 (Brettphos/RuphosリガンドまたはPd-(ipent-PEPPSI) と併用されるRuphosプレ触媒などであるがこれらに限定されない) において、臭化物 (5) をアリールアミン/ヘテロアリールアミン/シクロアルキルアミン (6) と相互結合させることにより、式 (7) の化合物を生成することができる。あるいは、上で述べたパラジウムによって触媒される類似の条件下における無機塩基の存在下のアミン (6) による処理に続く、連続的なBoc脱保護およびN-アセチル化において臭化物 (5) から式 (7) の化合物を調製することもできる。

スキーム 2

【化20】



【0243】

式 (9) の化合物は、スキーム 2 に示されているような一般的合成法によって調製される。

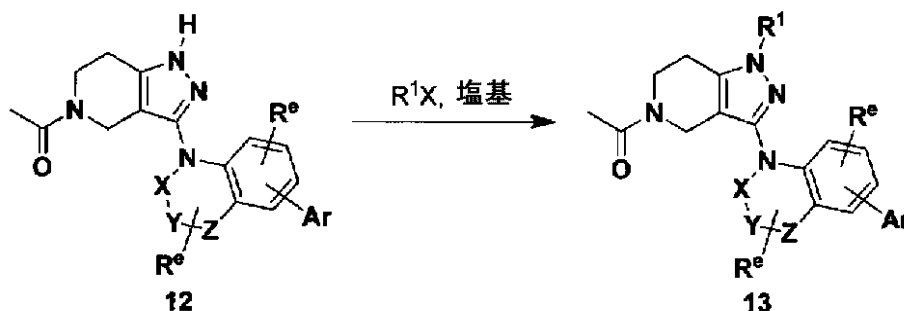
【0244】

高温の有機溶媒 (1, 4-ジオキサンなどであるがこれに限定されない) 中の無機塩基 (炭酸ナトリウムなどであるがこれに限定されない) の存在下のパラジウム触媒条件 ([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) などであるがこれに限定されない) 下におけるアリールボロン酸もしくはアリールボロン酸エステル、ヘテロアリールボロン酸もしくはヘテロアリールボロン酸エステルまたは複素環式ボロン酸もしくは複素環式ボロン酸エステルによる処理において、臭化物 (8) から式 (9) の化合物を調製することができる。あるいは、パラジウム触媒条件下において臭化物 (8) と4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン) (10) とを反応させることにより、類似のパラジウム触

媒条件下のハロゲン化アリール、ハロゲン化ヘテロアリールまたは複素環式ハロゲン化物による処理において式（９）の化合物を生成することができる対応するボロン酸エステル（１１）を生成することができる。

スキーム 3

【化 2 1】



10

【0 2 4 5】

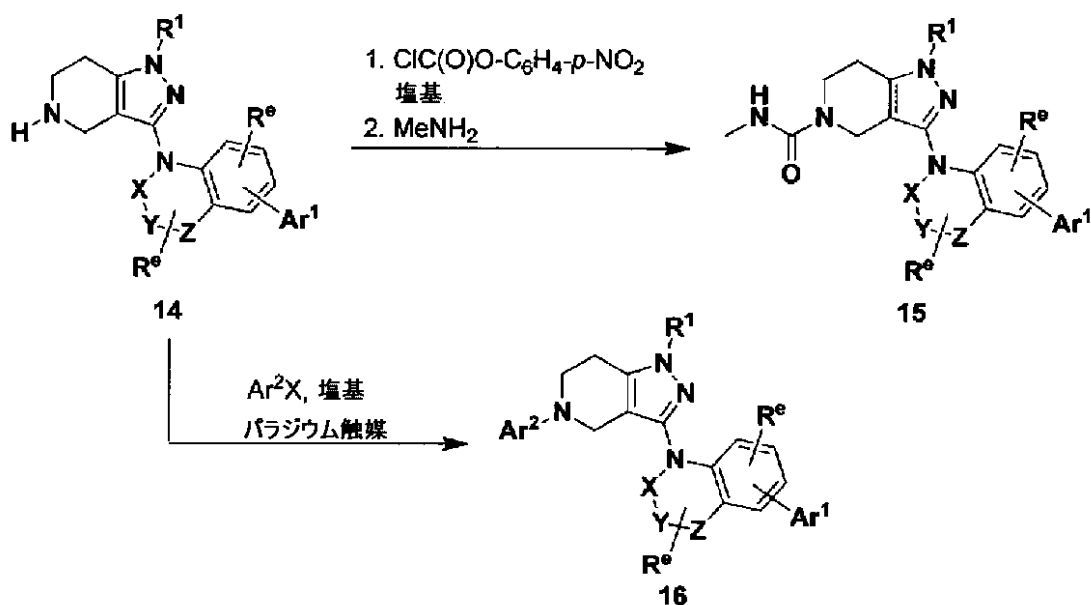
式（１３）の化合物は、スキーム 3 に示されているような一般的合成法によって調製され得る。

【0 2 4 6】

約 0℃～120℃の範囲の温度の適切な有機溶媒（DMF または THF などであるがこれらに限定されない）中の無機塩基（水素化ナトリウムまたは炭酸セシウムなどであるがこれらに限定されない）の存在下においてヨウ化アルキル／臭化アルキル／アルキルメシレート／アルキルトリフレートを用いて、式（１２）の化合物をアルキル化することにより、式（１３）の化合物を生成することができる。

スキーム 4

【化 2 2】



30

40

【0 2 4 7】

式（１４）および（１５）の化合物は、スキーム 4 に示されているような一般的合成法によって調製され得る。

【0 2 4 8】

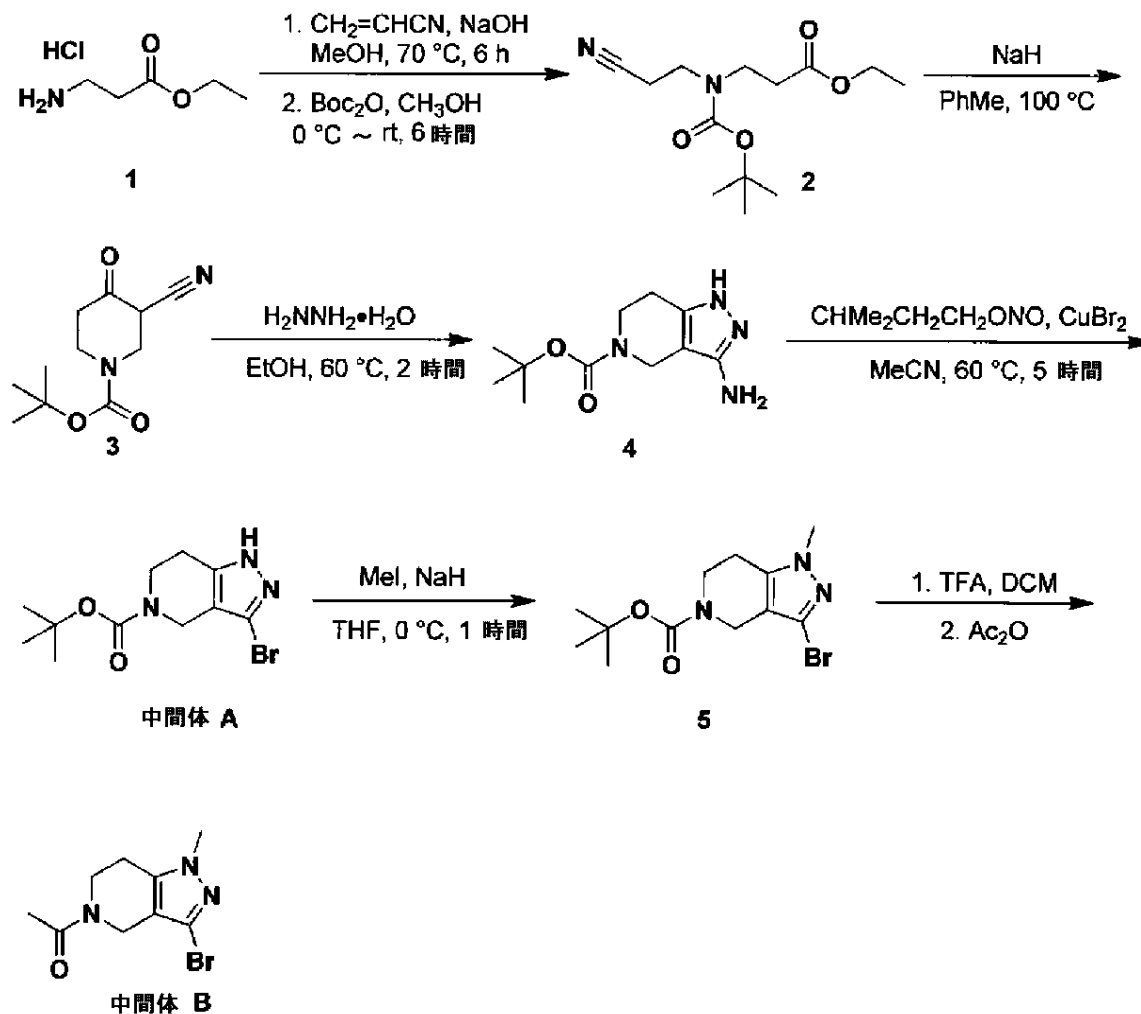
塩基（ピリジンなどであるがこれに限定されない）の存在下においてピペリジン（１４

50

を4-ニトロフェニルクロロホルマートで処理した後、メチルアミンを添加することによって、式(15)の化合物が生成される。ピペリジン(14)をパラジウム触媒条件下においてハロゲン化アリール、ハロゲン化ヘテロアリールまたは複素環式ハロゲン化物と反応させることによって、式(16)の化合物も生成することができる。

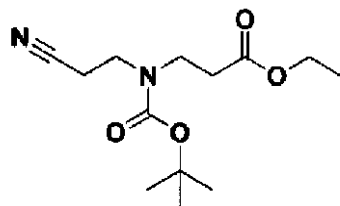
中間体AおよびBの一般的手順

【化23】



工程1：エチル3-((tert-ブトキシカルボニル)(2-シアノエチル)アミノ)プロパノアート

【化24】

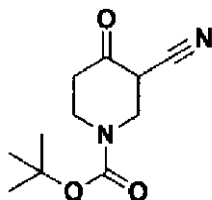


【0249】

エチル3-アミノプロパノアート塩酸塩(366.5g, 2.39mol)を含む室温のMeOH(1.2L)の溶液に、NaOH(95.6g, 2.39mol)を分割して添加した。混合物を70℃に加熱し、アクリロニトリル(158g, 2.98mol)を滴下し、反応混合物を6時間攪拌した。溶液を0℃に冷却した後、(Boc)₂O(521g, 2.39mol)を添加した。反応物を室温で6時間攪拌し、濾過し、MeOH(200mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮することにより、黄色油状残渣を得た。こ

れをEtOAcおよび水(500mL)に再溶解した。水層をEtOAc(800mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(638g)を淡黄色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.68 - 3.62 (m, 4H), 2.57 - 2.53 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

工程2: tert-ブチル3-シアノ-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート【化25】



10

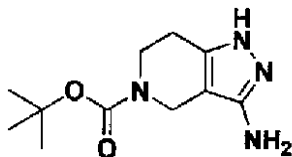
【0250】

25℃のトルエン(2.7L)に、NaH(80g, 2.0mol)を分割して添加し、懸濁液を80℃に加熱した。エチル3-((tert-ブトキシカルボニル)(2-シアノエチル)アミノ)プロパノアート(270g、粗化合物)を含む無水トルエン(270mL)を滴下した。混合物を100℃に加熱し、5時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液(800mL)でクエンチし、ヘキサン(800mL)で洗浄した。水相をHCl(2N)でpH6に酸性化し、次いで、EtOAc(1L×2)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(310g)を黄色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.17 - 4.14 (m, 1H), 3.59 - 3.56 (m, 2H), 3.43 - 3.41 (m, 2H), 2.70 - 2.66 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

20

工程3: tert-ブチル3-アミノ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート

【化26】



30

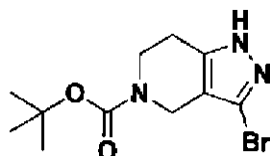
【0251】

tert-ブチル3-シアノ-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(310g, 1.38mol)およびヒドラジン-水和物(140mL, 2.08mol)を含むEtOH(1.5L)の混合物を60℃に2時間加熱した。混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得た。これをEtOAc(1L)に溶解し、水(1L×2)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(230g, 70%)を無色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.28 (s, 2H), 3.66 - 3.63 (m, 2H), 2.62 - 2.59 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

40

工程4: tert-ブチル3-ブロモ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート

【化27】



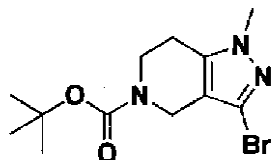
【0252】

50

0℃のtert-ブチル3-アミノ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート(120g, 503.6mmol)、CuBr₂(112.5g, 503.6mmol)およびMeCN(1.2L)の攪拌混合物に、亜硝酸イソペンチル(76.7g, 654.7mmol)を添加し、反応混合物を20分間攪拌した。温度を60℃に上げ、反応混合物をさらに5時間攪拌した。反応物を室温に冷却した後、反応混合物を水(1L)でクエンチし、混合物をEtOAc(1L×2)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc=4:1)によって精製して、表題化合物(中間体A, 52g, 34%)を淡黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 302.

10

工程5: tert-ブチル3-ブロモ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート
【化28】



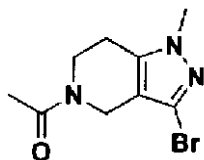
【0253】

tert-ブチル3-ブロモ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート(中間体A, 32g, 105.9mmol)を含む0℃のTHF(350mL)の攪拌溶液に、NaH(5.08g, 127.1mmol)を添加し、混合物を30分間攪拌した。ヨウ化メチル(18.05g, 127.1mmol)を滴下し、混合物をさらに2時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、EtOAc(300mL×2)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc=8:1)によって精製して、表題化合物(16g, 48%)を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.24 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.69 - 3.67 (m, 2H), 2.70 - 2.67 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

20

工程6: 1-(3-ブロモ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン
【化29】

30



【0254】

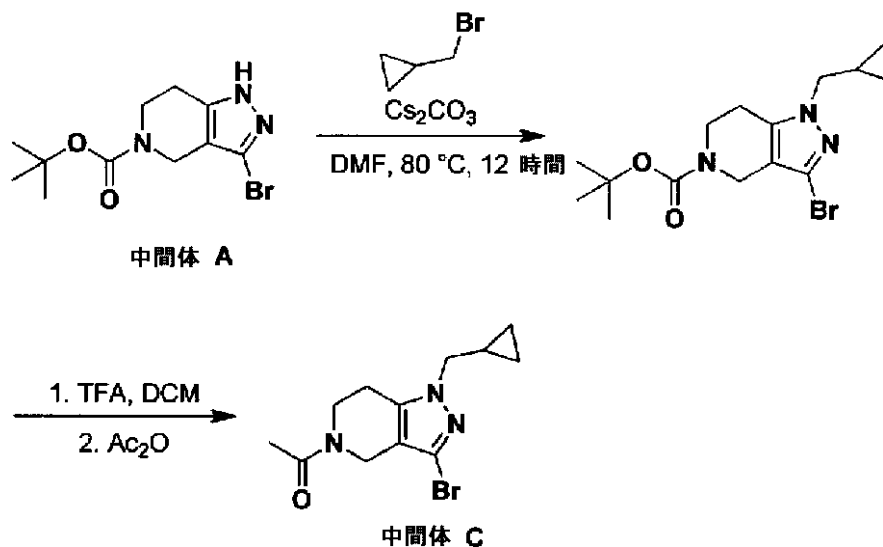
tert-ブチル3-ブロモ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート(12g, 38.0mmol)およびトリフルオロ酢酸(40mL)を含むDCM(80mL)の混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をDCM(120mL)に再溶解した。混合物を0℃に冷却した後、TEA(12.1g, 120mmol)および無水酢酸(5.3g, 52mmol)を滴下した。混合物を室温でさらに2時間攪拌した後、水(100mL)を添加した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM/MeOH=20:1)によって精製して、表題化合物(中間体B, 8.5g, 87%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.40 - 4.39 (m, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.83 - 2.70 (m, 2H), 2.20 - 2.17 (m, 3H).

40

中間体Cに対する一般的手順

50

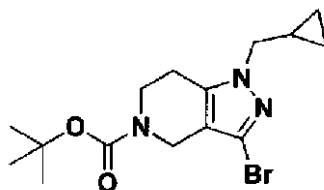
【化 3 0】



工程 1 : tert-ブチル 3-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート

【化 3 1】

20



【0 2 5 5】

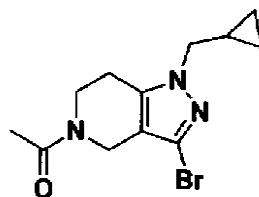
tert-ブチル 3-ブロモ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート (中間体 A, 6.0 g, 19.8 mmol) を含む DMF (40 mL) の攪拌溶液に、Cs₂CO₃ (9.70 g, 29.8 mmol) および (ブROMOMETHYL) シクロプロパン (4.0 g, 29.8 mmol) を添加した。反応混合物を 80 °C に 12 時間加熱した。混合物を EtOAc (200 mL) で希釈し、ブライン (100 mL × 3) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテルから石油エーテル/tert-ブチルメチルエーテル/THF = 10 : 1 : 1 の溶離剤グラジエント) によって精製して、表題化合物 (3.0 g, 42%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.29 (s, 2H), 3.85 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.25 - 1.18 (m, 1H), 0.61 - 0.55 (m, 2H), 0.35 - 0.31 (m, 2H).

30

工程 2 : 1-(3-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

40

【化 3 2】



【0 2 5 6】

tert-ブチル 3-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-6,7-ジヒドロ-1

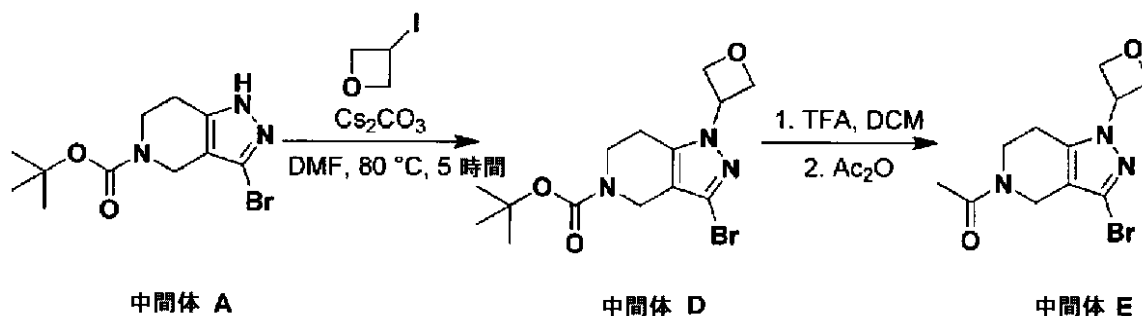
50

H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H) -カルボキシラート (3.0 g, 8.4 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (30 mL) を含む DCM (30 mL) の混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、粗生成物を DCM (120 mL) に再溶解した。溶液を 0℃ に冷却した後、TEA (2.49 g, 24.6 mmol) および無水酢酸 (1.26 g, 12.3 mmol) を滴下した。反応混合物を室温でさらに2時間攪拌した後、水でクエンチした。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 20:1) によって精製して、表題化合物 (2.40 g, 96%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.49 - 4.33 (m, 3H), 3.90 - 3.70 (m, 4H), 2.77 - 2.67 (m, 2H), 2.23 - 2.19 (m, 3H), 1.28 - 1.18 (m, 1H), 0.63 - 0.58 (m, 2H), 0.36 - 0.32 (m, 2H).

10

中間体 D および E に対する一般的手順

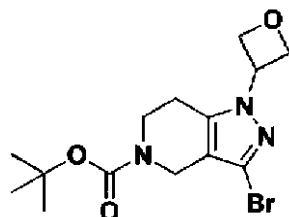
【化 3 3】



20

工程 1: tert-ブチル 3-ブromo-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H) -カルボキシラート

【化 3 4】



30

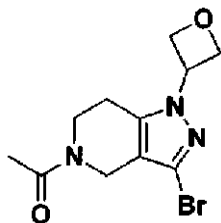
【0257】

tert-ブチル 3-ブromo-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H) -カルボキシラート (中間体 A, 40.0 g, 132 mmol) を含む DMF (500 mL) の溶液に、Cs₂CO₃ (87 g, 264 mmol) および 3-ヨードオキセタン (27 g, 146 mmol) を添加した。混合物を 60℃ に 12 時間加熱した後、3-ヨードオキセタン (5 g, 27.0 mmol) を添加し、混合物を 60℃ でさらに 6 時間攪拌した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、EtOAc (500 mL) で洗浄し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル: tert-ブチルメチルエーテル: THF = 100:1:1 ~ 5:1:1) によって精製して、表題化合物 (中間体 D, 30 g, 64%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.30 - 5.25 (m, 1H), 5.18 - 5.14 (m, 2H), 4.95 - 4.91 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.73 - 3.66 (m, 2H), 2.64 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H).

40

工程 2: 1-(3-ブromo-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H) -イル) エタノン

【化 3 5】

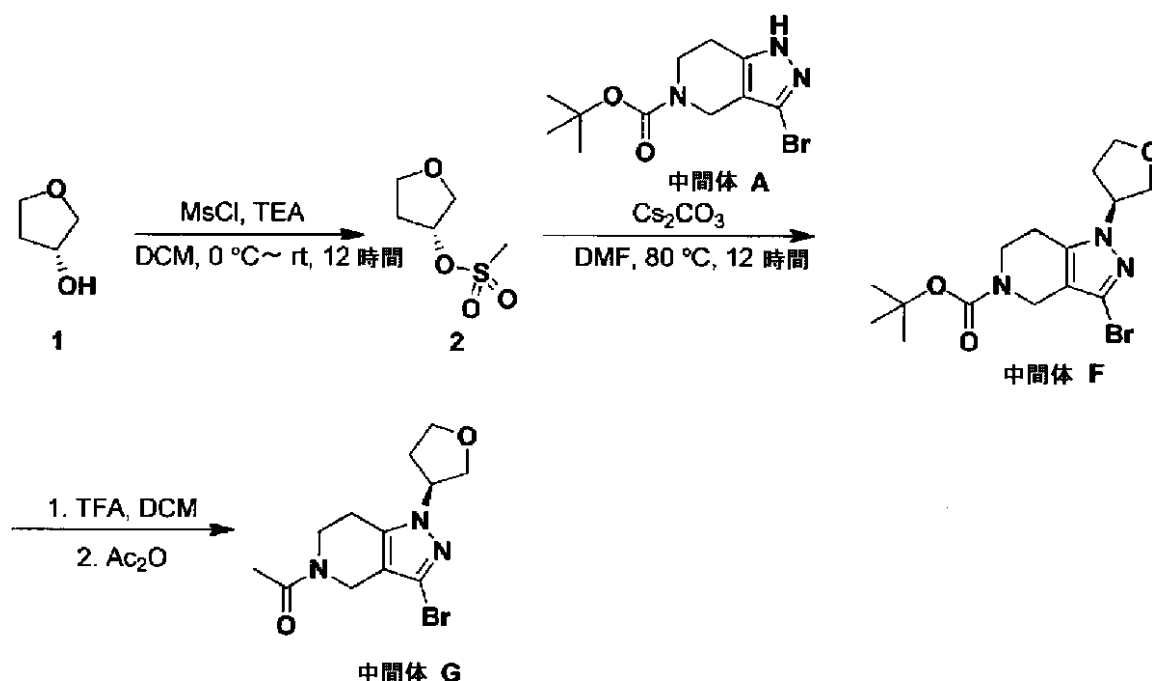


【0258】

tert-ブチル 3-ブromo-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート (中間体 D, 25.0 g, 70.0 mmol) を含む DCM (50 mL) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (50 mL) を 0℃ で滴下した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を DCM (500 mL) に再溶解した。混合物を 0℃ に冷却した後、トリエチルアミン (36.0 g, 350 mmol) および無水酢酸 (7.2 g, 70.0 mmol) を滴下した。混合物を室温でさらに 2 時間攪拌した。反応物を水でクエンチした。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 80:1) によって精製して、表題化合物 (中間体 E, 17.0 g, 81%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.32 - 5.27 (m, 1H), 5.16 - 5.13 (m, 2H), 4.95 - 4.91 (m, 2H), 4.47 - 4.31 (m, 2H), 3.88 - 3.70 (m, 2H), 2.75 - 2.63 (m, 2H), 2.17 (s, 3H).

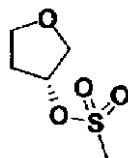
中間体 F および G に対する一般的手順

【化 3 6】



工程 1: (R)-テトラヒドロフラン-3-イルメタンスルホナート

【化 3 7】

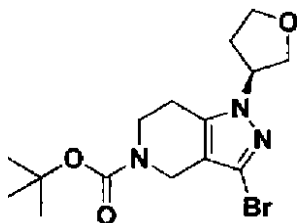


【0259】

(R)－テトラヒドロフラン－3－オール（25 g, 253.7 mmol）を含む0℃のDCM（250 mL）の溶液に、トリエチルアミン（86 g, 851.2 mmol）および塩化メシル（39 g, 340.48 mmol）を滴下した。混合物を室温で12時間攪拌した。反応物を水（100 mL）でクエンチし、DCM（100 mL×2）で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物（47 g, 99%）を茶色油状物として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 5.35 - 5.27 (m, 1H), 4.05 - 3.83 (m, 4H), 3.04 (s, 3 H), 2.28 - 2.20 (m, 2 H).

工程2：(S)－tert－ブチル3－ブロモ－1－（テトラヒドロフラン－3－イル）－6,7－ジヒドロ－1H－ピラゾロ[4,3-c]ピリジン－5（4H）－カルボキシラート

【化38】

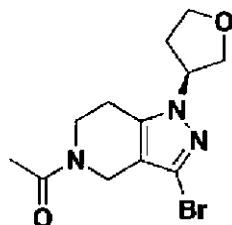


【0260】

tert－ブチル3－ブロモ－6,7－ジヒドロ－1H－ピラゾロ[4,3-c]ピリジン－5（4H）－カルボキシラート（中間体A, 24.8 g, 82 mmol）を含むDMF（200 mL）の溶液に、Cs₂CO₃（79 g, 246 mmol）および(R)－テトラヒドロフラン－3－イルメタンスルホナート（17.4 g, 98 mmol）を添加した。混合物を80℃に12時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（石油エーテル/EtOAc=10:1~3:1）によって精製して、表題化合物（中間体F, 50 g, 71%）を黄色油状物として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 4.97 - 4.78 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.98 - 3.86 (m, 2H), 3.81 - 3.67 (m, 2H), 3.56 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.33 - 2.08 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

工程3：(S)－1－（3－ブロモ－1－（テトラヒドロフラン－3－イル）－6,7－ジヒドロ－1H－ピラゾロ[4,3-c]ピリジン－5（4H）－イル）エタノン

【化39】



【0261】

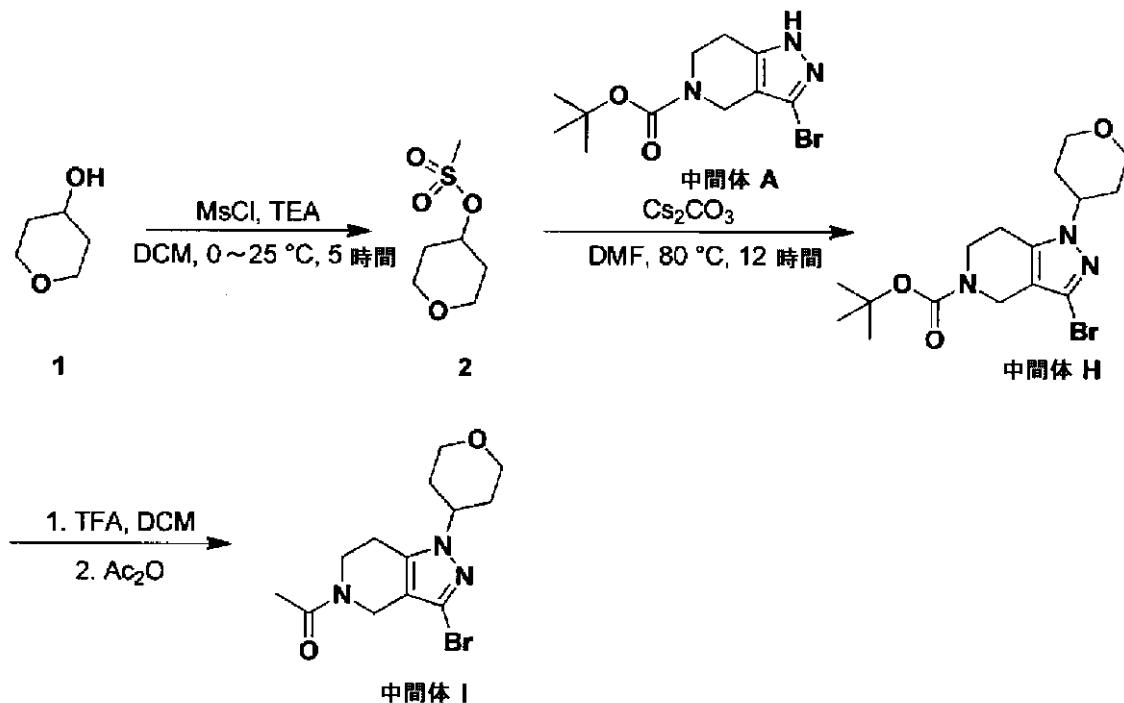
(S)－tert－ブチル3－ブロモ－1－（テトラヒドロフラン－3－イル）－6,7－ジヒドロ－1H－ピラゾロ[4,3-c]ピリジン－5（4H）－カルボキシラート（29 g, 78 mmol）を含むDCM（300 mL）の溶液に、トリフルオロ酢酸（trifluoroacetic acid）（70 mL）を滴下した。混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、粗残渣をDMF（100 mL）に再溶解した。混合物を0℃に冷却した後、トリエチルアミン（30 g, 156 mmol）および無水酢酸（8.7 g, 86 mmol）を滴下した。混合物を室温でさらに2時間攪拌した。反応物を

0℃の水(200 mL)でクエンチし、EtOAc(150 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM/MeOH=30:1)によって精製して、表題化合物(中間体G, 21.3 g, 87%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)

δ 4.78 - 4.67 (m, 1H), 4.45 - 4.29 (m, 2H), 4.15 - 4.06 (m, 2H), 3.96 - 3.92 (m, 2H), 3.88 - 3.70 (m, 2H), 2.71 - 2.67 (m, 2H), 2.38 - 2.34 (m, 2H), 2.16 (s, 3H).

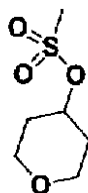
中間体HおよびIに対する一般的手順

【化40】



工程1：テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメタンスルホナート

【化41】

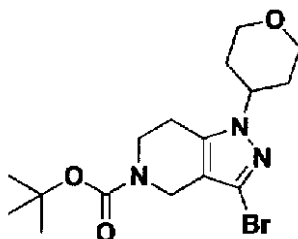


【0262】

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール(5 g, 49.0 mmol)およびトリエチルアミン(5.94 g, 58.7 mmol)を含むDCM(100 mL)の溶液に、塩化メシル(16.8 g, 146.9 mmol)を窒素雰囲気下にて0℃で滴下した。混合物を室温で5時間攪拌した。水(100 mL)を添加し、DCM(100 mL×2)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(4 g, 45%)を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 4.85 - 4.81 (m, 1H), 3.90 - 3.87 (m, 2H), 3.52 - 3.46 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.01 - 1.97 (m, 2H), 1.83 - 1.80 (m, 2H).

工程2：tert-ブチル3-ブromo-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート

【化 4 2】

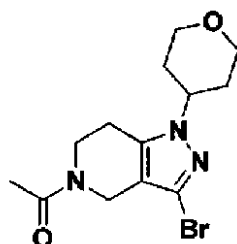


【0263】

tert-ブチル 3-ブromo-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート(中間体A, 6 g, 19.8 mmol)を含むDMF(40 mL)の溶液に、Cs₂CO₃(19.5 g, 59.6 mmol)およびテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメタンスルホナート(3.9 g, 21.8 mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて80℃に12時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過した。混合物をEtOAc(100 mL)で希釈し、ブライン(100 mL×2)で洗浄した。有機層を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル:tert-ブチルメチルエーテル:THF=10:1:1~2:1:1)によって精製して、表題化合物(中間体H, 3.2 g, 47%)を透明油状物として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.35 - 4.25 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.95 - 3.93 (m, 2H), 3.62 - 3.57 (m, 2H), 3.42 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.74 - 2.73 (m, 2H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.80 - 1.77 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

工程3: 1-(3-ブromo-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

【化 4 3】

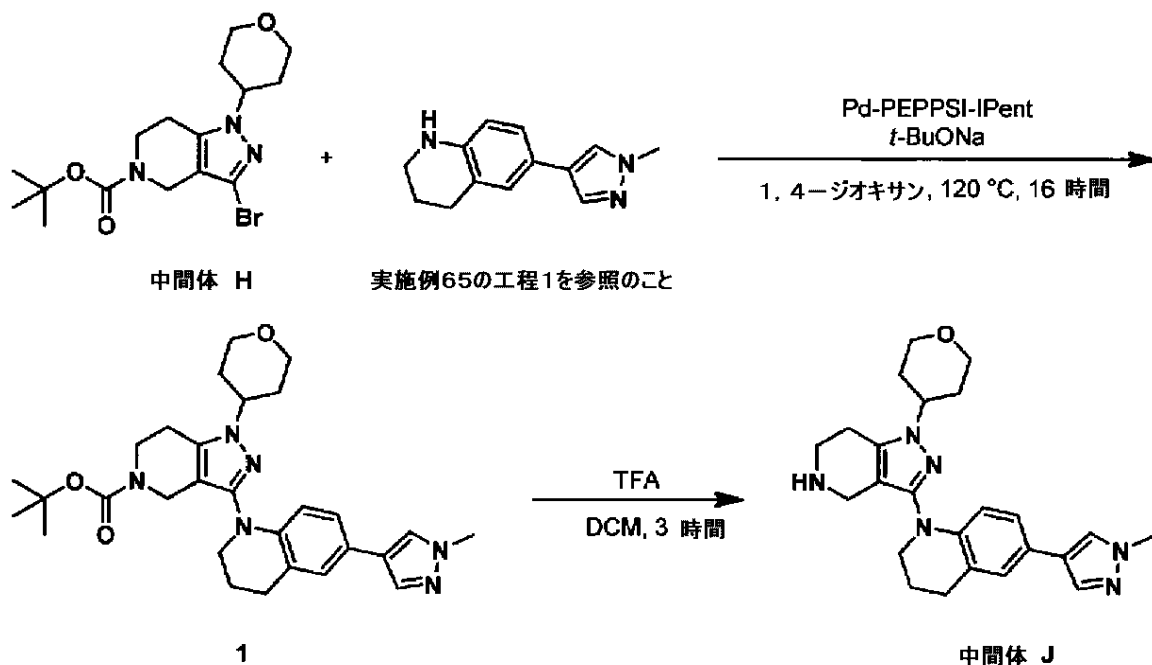


【0264】

tert-ブチル 3-ブromo-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート(中間体H, 3.2 g, 8.3 mmol)を含むDCM(20 mL)の溶液に、トリフルオロ酢酸(20 mL)を0℃で滴下した。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をDCM(30 mL)に再溶解した。混合物を0℃に冷却した後、トリエチルアミン(2.1 g, 21 mmol)および無水酢酸(0.93 g, 9.1 mmol)を滴下した。混合物を室温でさらに0.5時間攪拌した。反応物を水(60 mL)でクエンチした。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM/MeOH=50:1)によって精製して、表題化合物(中間体I, 2.1 g, 77%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.33 - 4.29 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.95 - 3.92 (m, 2H), 3.70 - 3.67 (m, 2H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 2.84 - 2.69 (m, 2H), 2.09 - 2.08 (m, 3H), 1.96 - 1.91 (m, 2H), 1.80 - 1.76 (m, 2H).

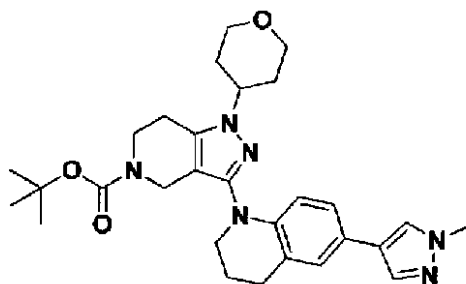
中間体Jに対する一般の手順

【化 4 4】



工程 1: tert-ブチル 3- [6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H) -イル] -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H) -カルボキシラート

【化 4 5】



【 0 2 6 5 】

バイアルに、6- (1-メチルピラゾール-4-イル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (実施例 65 の工程 1 を参照のこと。0. 300 g, 1. 41 mmol)、tert-ブチル 3-ブromo-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボキシラート (中間体 H, 0. 625 g, 1. 62 mmol)、ジクロロ [1, 3-ビス (2, 6-ジ-3-ペンチルフェニル) イミダゾール-2-イリデン] (3-クロロピリジル) パラジウム (II) (176 mg, 0. 221 mmol)、t-BuONa (0. 270 g, 2. 81 mmol) および 1, 4-ジオキサン (4. 7 mL) を添加した。アルゴンバルーンを用いて混合物にスパー

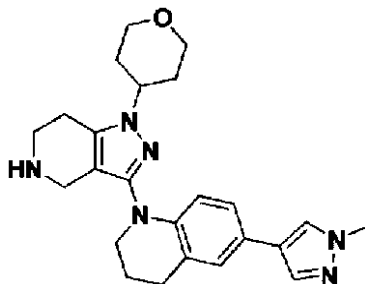
ジし、次いで、アルゴン雰囲気下にて 120 °C に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、DCM (5 mL) を添加し、反応物をセライトで濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (100 % ヘプタン ~ 100 % EtOAc のグラジエント) によって精製して、表題化合物 (0. 311 g, 43 %) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.31 - 4.20 (m, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.61 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.57 - 3.50 (m, 2H), 3.44 (dd, J = 12.7, 10.6 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 5.9

Hz, 2H), 2.01-1.89 (m, 4H), 1.80 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 1.36 (s, 9H). LCMS M/Z (M+H) 520.

工程 2: 6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化 4 6】



10

【0 2 6 6】

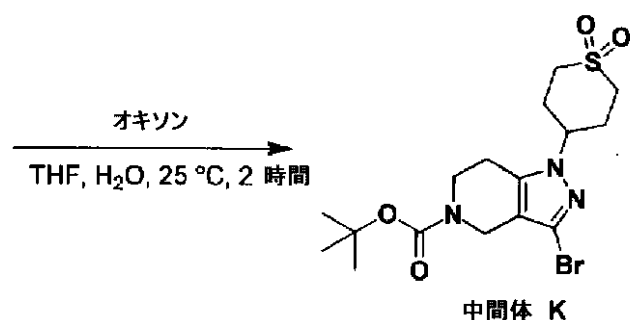
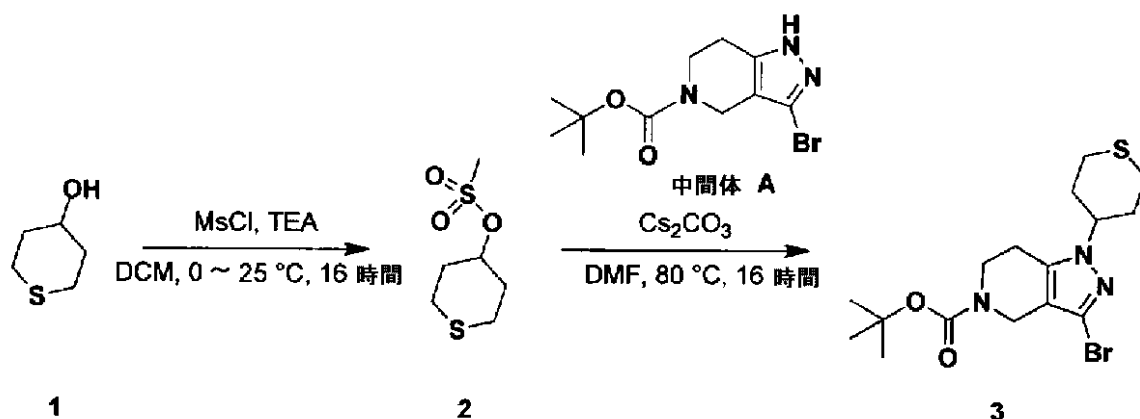
tert-ブチル 3-[6-((1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート (311 mg, 0.600 mmol) を含む DCM (4 mL) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで、飽和 NaHCO_3 を滴下することによってクエンチし、EtOAc (100 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィ (100% DCM $\sim$ 15% MeOH を含む DCM のグラジエント) によって精製して、表題化合物 (158 mg, 63%) を黄褐色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.78 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 4.07 (dd, $J = 11.7, 4.3$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.66 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.57 (dt, $J = 12.5, 8.3$ Hz, 4H), 3.12 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.21 (qd, $J = 12.4, 4.6$ Hz, 2H), 2.04 (p, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.87 (dd, $J = 13.7, 4.0$ Hz, 2H). LCMS M/Z (M+H) 419.

20

30

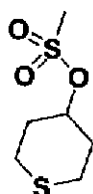
中間体 K に対する一般の手順

【化 4 7】



工程 1：テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルメタンスルホナート

【化 4 8】



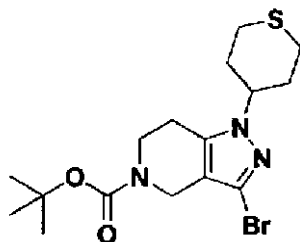
【0 2 6 7】

テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オール (10 g, 84.6 mmol) およびトリエチルアミン (35.4 mL, 253.8 mmol) を含む 0 °C の DCM (150 mL) の溶液に、メタンスルホニルクロリド (10.7 mL, 138.8 mmol) を窒素雰囲気下にて滴下した。混合物を 25 °C で 16 時間攪拌した。水 (100 mL) を添加し、DCM (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (17 g、粗化合物) を黄色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.73 - 4.69 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.76 - 2.63 (m, 4H), 2.17 - 2.16 (m, 2H), 1.87 - 1.84 (m, 2H).

40

工程 2：tert-ブチル 3-ブromo-1-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート

【化 4 9】



【0268】

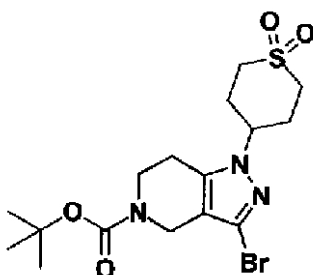
10

tert-ブチル 3-ブロモ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート(中間体A, 10 g, 33.1 mmol)を含むDMF(50 mL)の溶液に、 Cs_2CO_3 (27 g, 82.7 mmol)およびテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルメタンスルホナート(8.4 g, 43.0 mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて80℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過した。混合物をEtOAc(100 mL)で希釈し、ブライン(100 mL×2)で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル:tert-ブチルメチルエーテル:THF=10:1:1~3:1:1)によって精製して、表題化合物(5.9 g, 44%)を白色固体として得た。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.17 (s, 2H), 4.09 - 4.04 (m, 1H), 3.62 - 3.59 (m, 2H), 2.83 - 2.77 (m, 2H), 2.71 - 2.68 (m, 4H), 2.13 - 2.10 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

20

工程3: tert-ブチル 3-ブロモ-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート

【化 5 0】



30

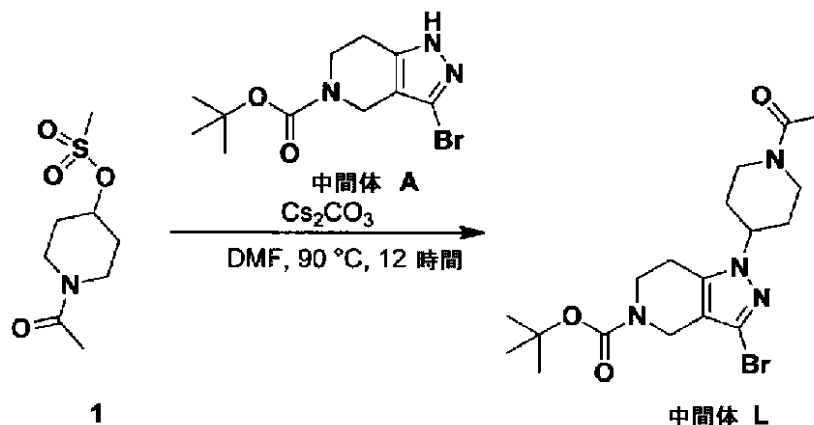
【0269】

tert-ブチル 3-ブロモ-1-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート(2.0 g, 5.0 mmol)を含む0℃のTHF(10 mL)および水(2 mL)の溶液に、オキソソ(3.1 g, 5 mmol)を分割して添加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。反応物を飽和 Na_2SO_3 水溶液でクエンチし、DCM(20 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(中間体K, 2.1 g, 98%)を白色固体として得た。LCMS M/Z ($M+H$) 436.

40

中間体Lに対する一般的手順

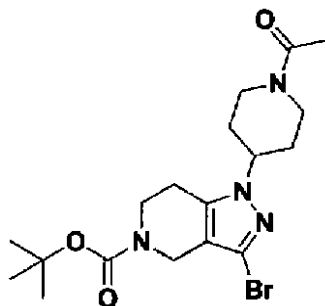
【化 5 1】



10

tert-ブチル 1-(1-(tert-ブトキシカルボキシ)-3-ブロモ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート

【化 5 2】



20

【0270】

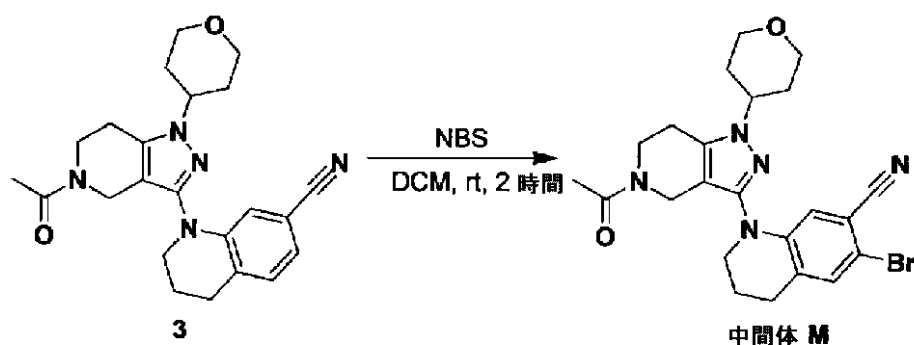
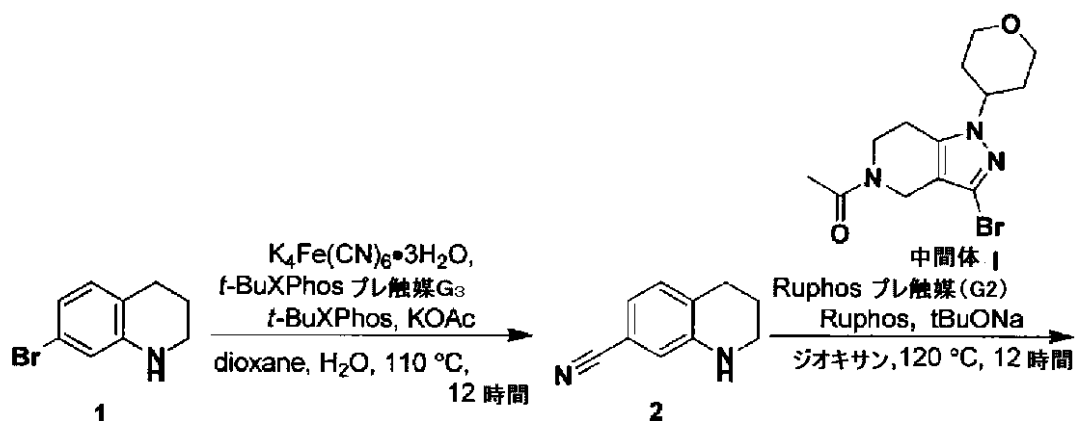
tert-ブチル 3-ブロモ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート (中間体 A, 5 g, 16.6 mmol) を含む DMF (40 mL) の溶液に、Cs₂CO₃ (19.5 g, 59.6 mmol) および 1-(tert-ブチル 1-(tert-ブトキシカルボキシ)-3-ブロモ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート (実施例 75 の工程 1 を参照のこと。5.5 g, 24.8 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 90 °C に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。混合物を DCM (100 mL) で希釈し、ブライン (80 mL × 2) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル: tert-ブチルメチルエーテル: THF = 10:1:1 ~ 2:1:1) によって精製して、表題化合物 (中間体 L, 2 g, 28%) を透明油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.50 - 4.41 (m, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.64 - 3.57 (m, 2H), 3.21 - 3.09 (m, 1H), 2.75 - 2.58 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.91 - 1.80 (m, 3H), 1.73 - 1.61 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

30

40

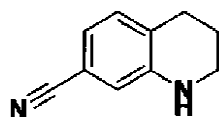
中間体 M に対する一般的手順

【化 5 3】



工程 1 : 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-カルボニトリル

【化 5 4】



【0 2 7 1】

7-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (8 g, 37 mmol) を含む 1, 4-ジオキサン (50 mL) および水 (50 mL) の溶液に、ヘキサシアノ鉄酸カリウム (I I) 三水和物 (14 g, 37 mmol)、KOAc (15 g, 151 mmol)、メタンスルホナト (2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリ-isoプロピル-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (I I) (3 g, 3.7 mmol) および 2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (1.6 g, 3.7 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 110 °C に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を EtOAc (100 mL) で希釈し、水 (50 mL × 2) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 1 : 1) によって精製して、表題化合物 (5 g, 84%) を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 158.

40

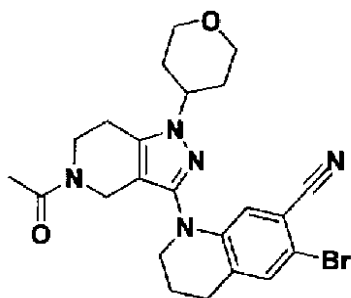
工程 2 : 1-(5-アセチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-カルボニトリル

CC(=O)N1CCc2c1nnc2N3C4=CC=C(C#N)C=C4CC5CCOCC53

10

20

【化 5 6】

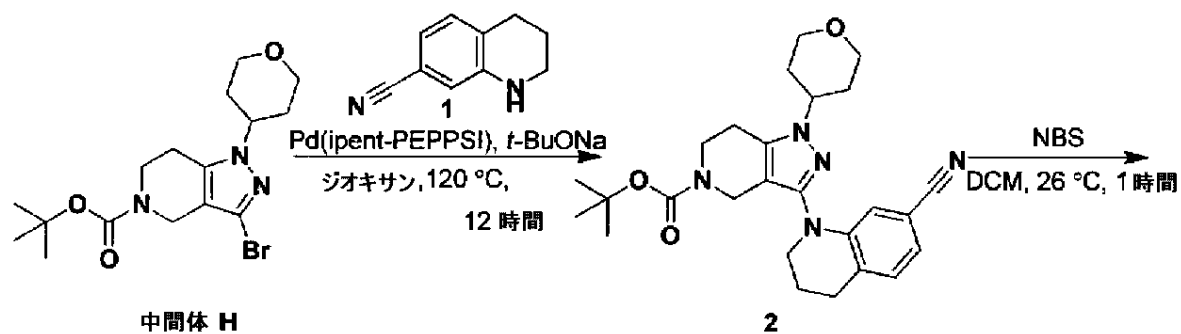


30

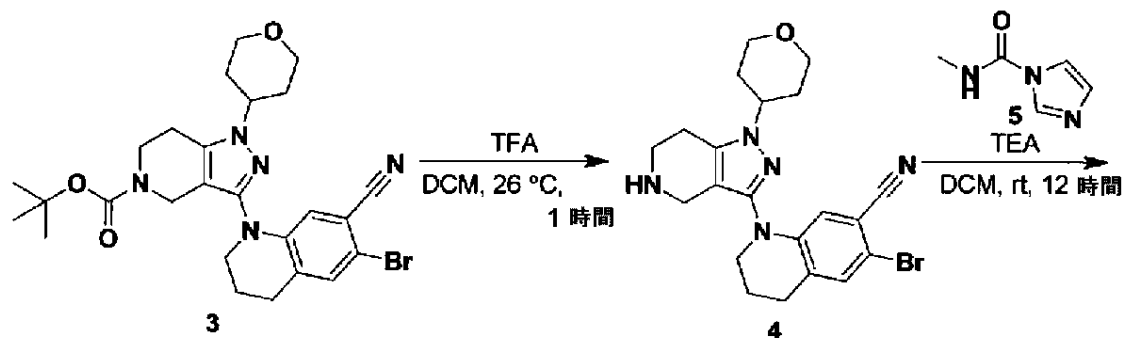
40

中間体NおよびOに対する一般的手順

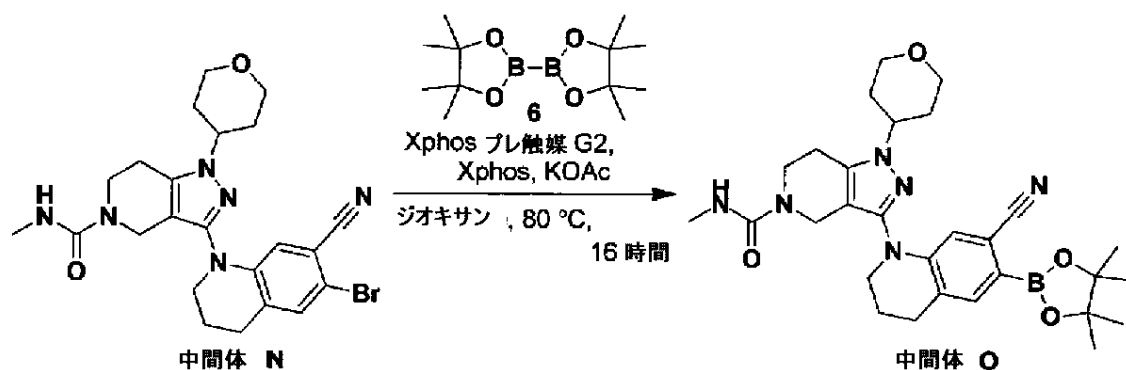
【化 5 7】



10



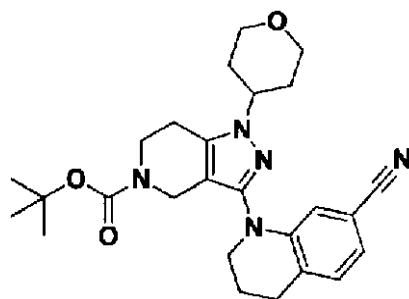
20



30

工程 1 : tert-ブチル 3-(7-シアノ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート

【化 5 8】



40

【0 2 7 4】

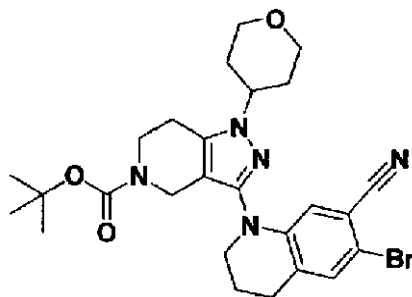
tert-ブチル 3-ブromo-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシラート (中間体 H, 10 g, 26 mmol) を含む 1,4-ジオキサン (80 mL) の溶液に、ジクロロ[1,3-ビス(2,6-ジ-3-ペンチルフェニル)イミダゾール-2-イリデン] (3-クロロピリジル) パラジウム (II) (2 g, 2.6 mmol)、1,2,3,4-テトラヒドロ

50

キノリン-7-カルボニトリル (4 g, 26 mmol) および *t*-BuONa (7.3 g, 76 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120 °C に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を DCM (100 mL) で希釈し、水 (50 mL × 2) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 100 : 1) によって精製して、表題化合物 (8 g, 67%) を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 464.

工程 2: *tert*-ブチル 3-(6-ブロモ-7-シアノ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート
【化 59】

10



【0275】

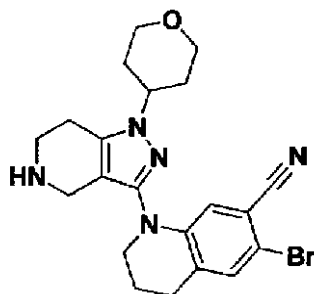
20

tert-ブチル 3-(7-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシラート (8 g, 17 mmol) を含む 0 °C の DCM (50 mL) の溶液に、*N*-ブモスクシンイミド (3 g, 17 mmol) を分割して添加した。混合物を 26 °C で 1 時間攪拌した。DCM (80 mL) を添加し、水 (30 mL × 3) およびブライン (30 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (9 g, 96%) を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 542.

工程 3: 6-ブロモ-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-カルボニトリル

30

【化 60】



40

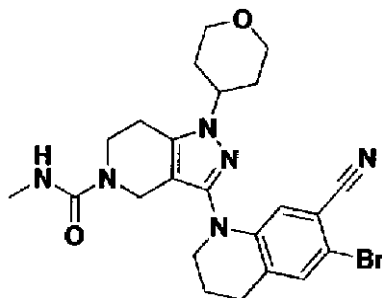
【0276】

tert-ブチル 3-(6-ブロモ-7-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシラート (8 g, 14 mmol) を含む DCM (20 mL) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (10 mL, 174 mmol) を添加した。反応物を 26 °C で 1 時間攪拌し、真空中で濃縮した。粗残渣を DCM (100 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL × 3) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (6.3 g, 96%) を黄色固体として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M

50

／Z (M+H) 442.

工程4：3-(6-ブロモ-7-シアノ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキサミド
【化61】



10

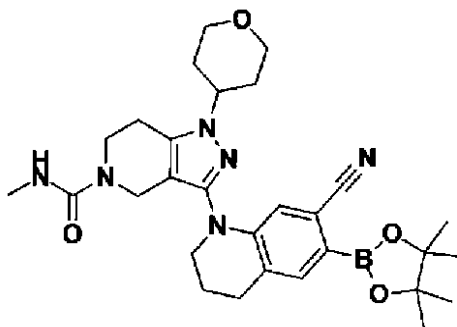
【0277】

6-ブロモ-1-(1-テトラヒドロピラン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-7-カルボニトリル(3.3g, 7.5mmol)を含むDCM(20mL)の溶液に、トリエチルアミン(6mL, 44mmol)およびN-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド(1.8g, 15mmol)を添加した。反応物を室温で12時間攪拌し、真空中で濃縮した。粗残渣をDCM(100mL)で希釈し、水(50mL×3)およびブライン(50mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM/MeOH=50:1)によって精製して、表題化合物(中間体N, 1.9g, 51%)を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 500.

20

工程5：3-(7-シアノ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキサミド

【化62】



30

【0278】

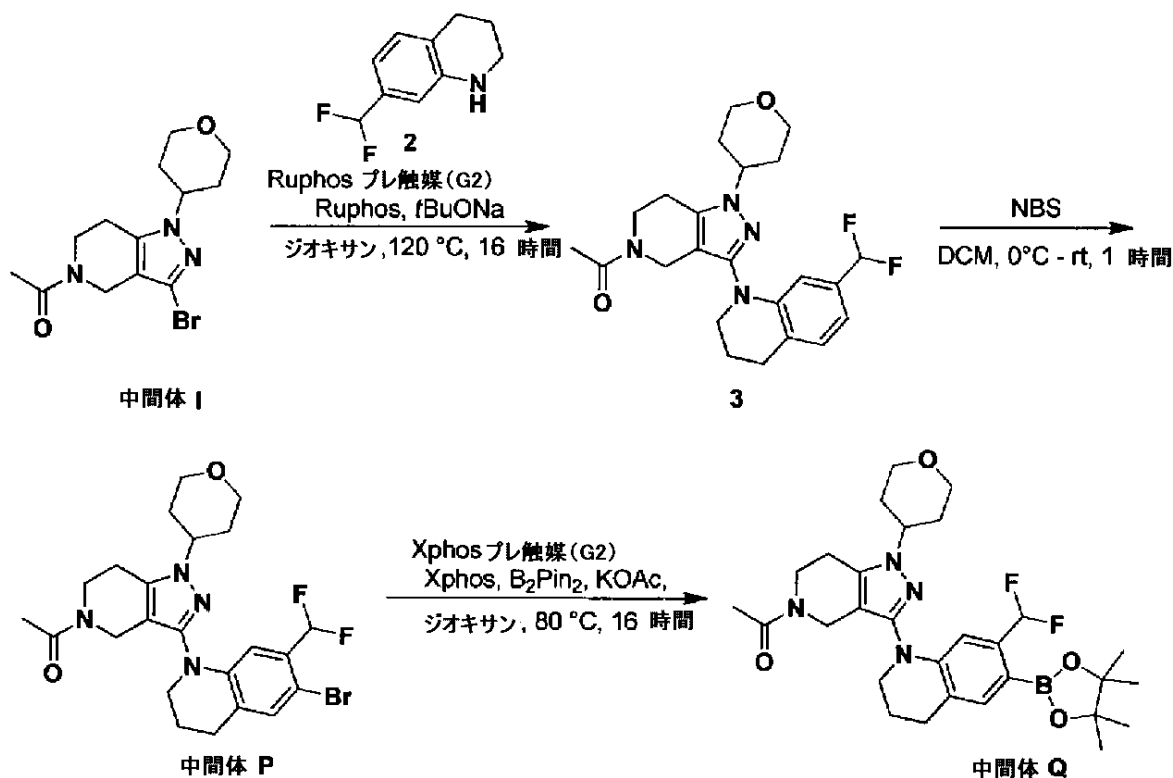
3-(6-ブロモ-7-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体N, 1.0g, 2mmol)を含む1,4-ジオキサン(10mL)の溶液に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(157mg, 0.2mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(95mg, 0.2mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(762mg, 3mmol)およびKOAc(393mg, 4mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて80℃に16時

40

50

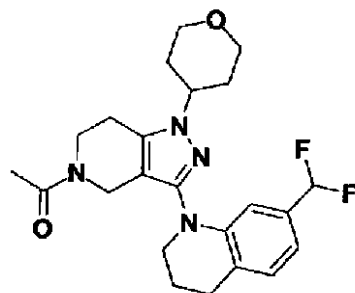
間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をDCM（100 mL）で希釈し、水（50 mL×3）およびブライン（50 mL）で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（DCM/MeOH=50：1）によって精製して、表題化合物（中間体O，1.2 g，80%）を黄色固体として得た。LCMS M/Z（M+H）547.

中間体PおよびQに対する一般的手順
【化63】



工程1：1-（3-（7-（ジフルオロメチル）-3,4-ジヒドロキノリン-1（2H）-イル）-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5（4H）-イル）エタノン

【化64】



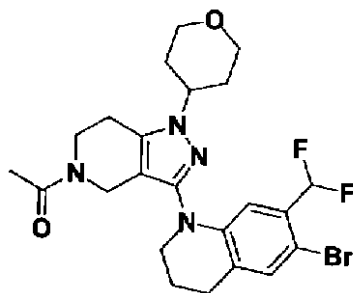
【0279】

1-（3-ブromo-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル）エタノン（中間体I，8.0 g，24.4 mmol）を含むジオキサン（60 mL）の溶液に、7-（ジフルオロメチル）-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン（4.5 g，24.4 mmol）、クロロ（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル）（2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル）パラジウム（II）（1.89 g，2.4 mmol）、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,

1'-ビフェニル (1.1 g, 2.4 mmol) および t-BuONa (7.0 g, 73.1 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120℃ に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH=100:1) によって精製して、表題化合物 (6 g, 57%) を淡黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 431.

工程 2: 1-(3-(6-ブromo-7-(ジフルオロメチル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

【化 65】



10

【0280】

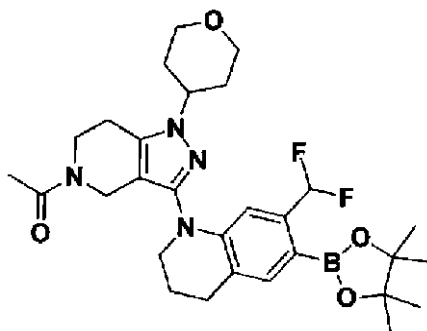
1-(3-(7-(ジフルオロメチル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン (6.0 g, 13.9 mmol) を含む 0℃ の DCM (50 mL) の溶液に、N-ブロモスクシンイミド (1.7 g, 9.8 mmol) を分割して添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を水 (30 mL) に注ぎ、DCM (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH=50:1) によって精製して、表題化合物 (中間体 P, 7.2 g、粗化合物) を黄色固体として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 509.

20

工程 3: 1-(3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

30

【化 66】



40

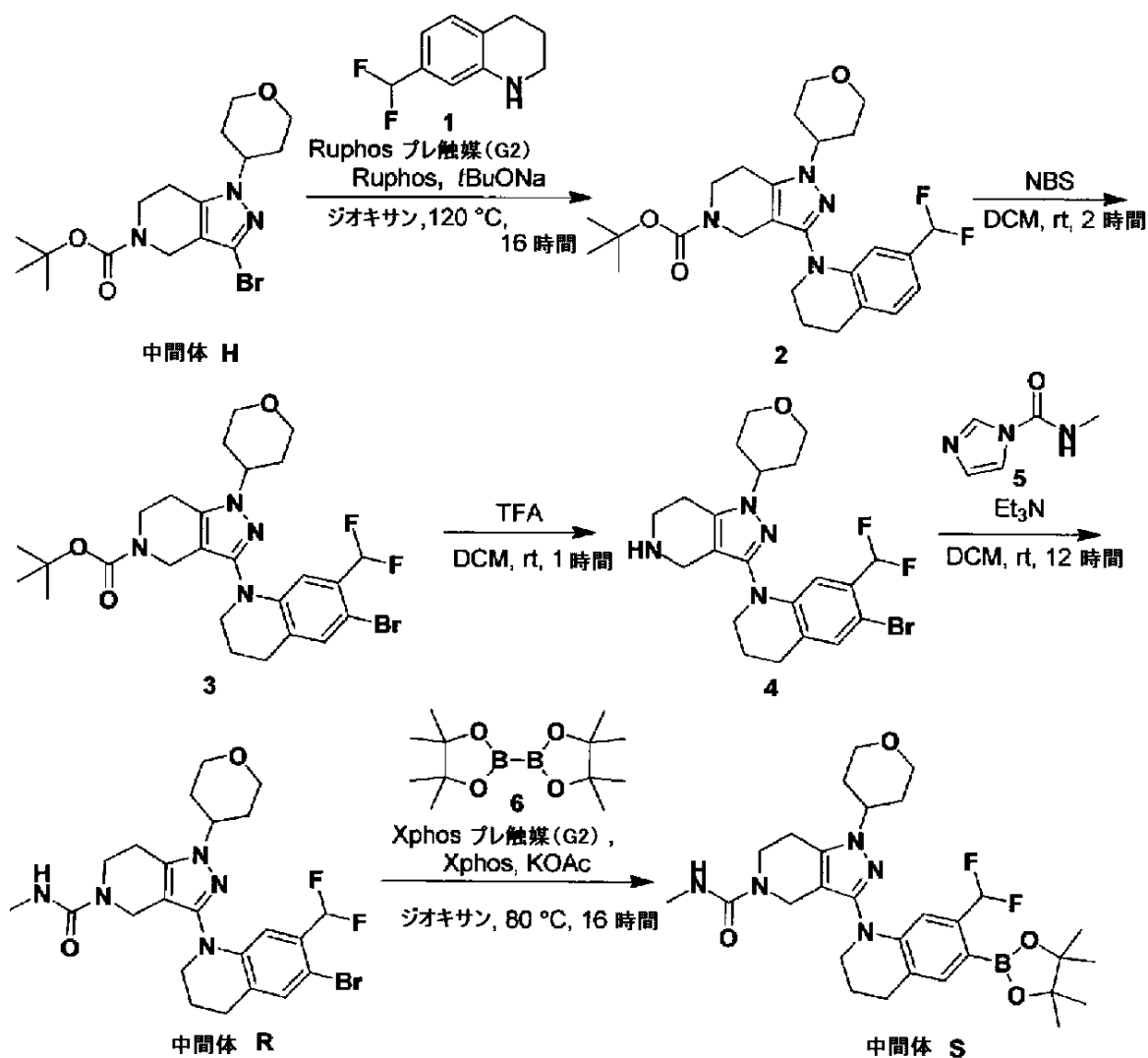
【0281】

1-(3-(6-ブromo-7-(ジフルオロメチル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン (中間体 P, 1.0 g, 1.96 mmol) を含む 1,4-ジオキサン (10 mL) の溶液に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリ-*i*-プロピル-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II) (

50

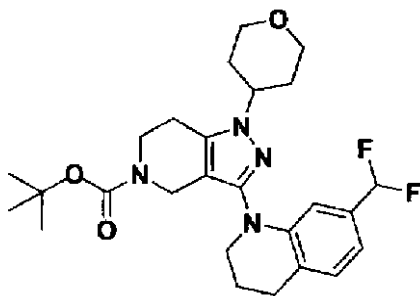
154 mg, 0.20 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(748 mg, 2.94 mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル(94 mg, 0.20 mmol)および酢酸カリウム(385 mg, 3.93 mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて80℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。DCM(100 mL)を添加し、混合物を水(100 mL)およびブライン(100 mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM/MeOH=10:1)によって精製して、表題化合物(中間体Q, 1.2 g、粗化合物)を黒色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。

中間体RおよびSに対する一般的手順
【化67】



工程1: tert-ブチル 3-(7-(ジフルオロメチル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート

【化 6 8】



10

【0282】

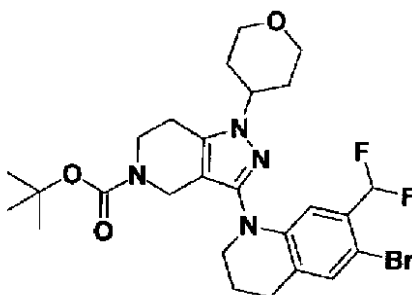
tert-ブチル 3-ブromo-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボキシラート (中間体H, 1.0 g, 2.6 mmol) を含む 1, 4-ジオキサン (8 mL) の溶液に、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-1-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) (201 mg, 0.26 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-1-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル (121 mg, 0.26 mmol)、7-(ジフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (527 mg, 2.6 mmol) および t-BuONa (746 mg, 7.8 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120℃ に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。DCM (100 mL) を添加し、混合物を水 (50 mL × 2) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 1:1) によって精製して、表題化合物 (720 mg, 55%) を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 489.

20

工程 2: tert-ブチル 3-(6-ブromo-7-(ジフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート

30

【化 6 9】



40

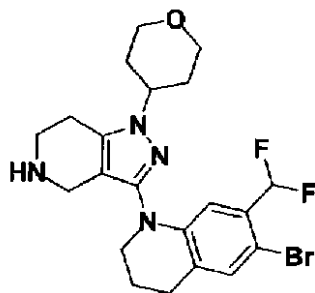
【0283】

tert-ブチル 3-(7-(ジフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート (720 mg, 1.4 mmol) を含む DCM (10 mL) の溶液に、N-ブromosuccinimide (250 mg, 1.4 mmol) を分割して添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。DCM (30 mL) を添加し、水 (10 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (850 mg, 92%) を黄色固体として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 567.

工程 3: 6-ブromo-7-(ジフルオロメチル)-1-(1-(テトラヒドロ-2H-

50

ピラン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン
【化70】



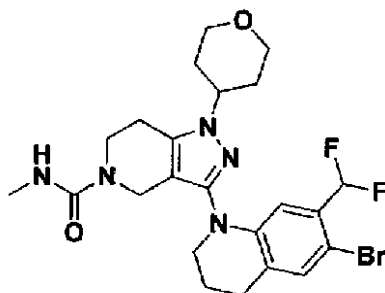
10

【0284】

tert-ブチル 3-(6-ブromo-7-(ジフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート(0.78 g, 1.4 mmol)を含むDCM(2 mL)の溶液に、トリフルオロ酢酸(1 mL, 13 mmol)を滴下した。混合物を室温で1時間攪拌し、真空中で濃縮した。DCM(30 mL)を添加し、飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)およびブライン(10 mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(0.7 g、粗化合物)を黄色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 467.

20

工程4: 3-(6-ブromo-7-(ジフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキサミド
【化71】



30

【0285】

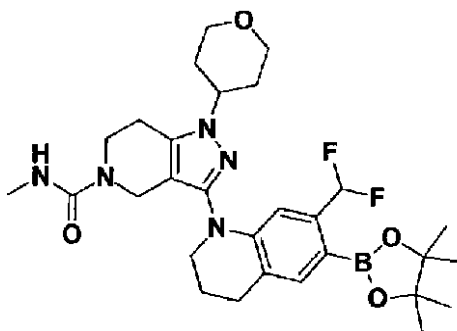
6-ブromo-7-(ジフルオロメチル)-1-(1-テトラヒドロピラン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン(0.7 g, 1.3 mmol)を含むDCM(10 mL)の溶液に、トリエチルアミン(0.9 mL, 6.6 mmol)およびN-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド(330 mg, 2.6 mmol)を添加した。混合物を室温で12時間攪拌した。DCM(50 mL)を添加し、水(30 mL×3)およびブライン(30 mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM/MeOH=50:1)によって精製して、表題化合物(中間体R, 720 mg, 88%)を淡黄色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 524.

40

工程5: 3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(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, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ

50

－1H－ピラゾロ[4,3-c]ピリジン－5(4H)－カルボキサミド
【化72】



10

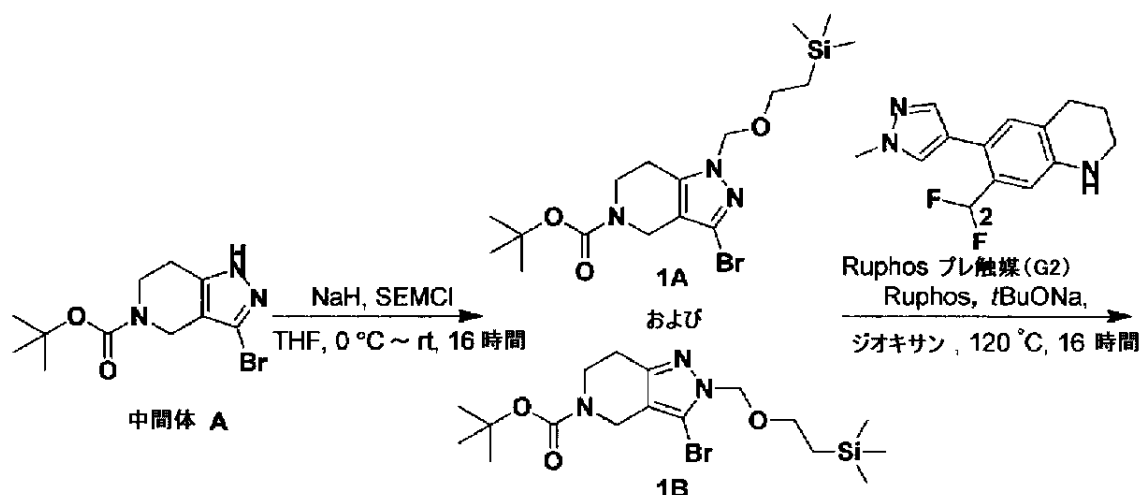
【0286】

3-(6-ブromo-7-(ジフルオロメチル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキサミド(中間体R, 150mg, 0.3mmol)を含む1,4-ジオキサン(5mL)の溶液に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(23mg, 0.03mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(109mg, 0.4mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(14mg, 0.03mmol)、酢酸カリウム(57mg, 0.6mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて80℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。DCM(50mL)を添加し、混合物を水(30mL)およびブライン(30mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM/MeOH=10:1)によって精製して、表題化合物(中間体S, 0.2g、粗化合物)を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 572.

20

中間体TおよびUに対する一般的手順

【化 7 3】



10

20

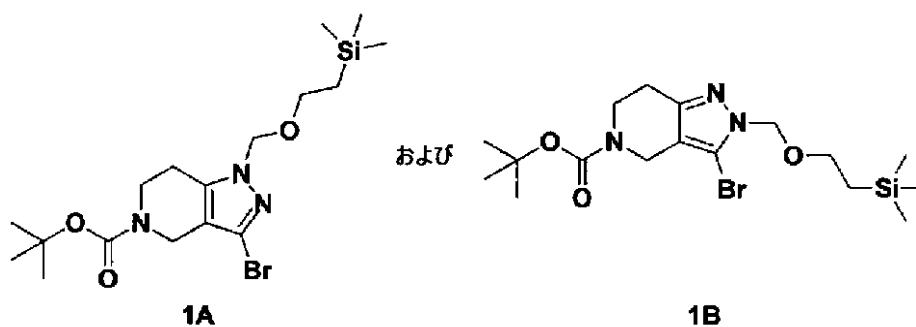
工程 1 :

【0287】

tert-ブチル 3-ブromo-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレートおよび tert-ブチル 3-ブromo-2-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート

30

【化 7 4】



40

【0288】

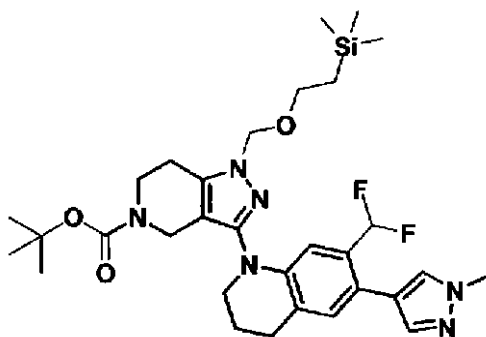
tert-ブチル 3-ブromo-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート (中間体 A, 80.0 g, 264.8 mmol) を含む 0 °C の THF (1.5 L) の溶液に、水素化ナトリウム (60%, 12.71 g, 317.7 mmol) を分割して添加した。混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (52.97 g, 317.7 mmol) を滴下し、混合物を室温でさらに 16 時間攪拌した。混合物を水 (1 L) でクエンチし、EtO

50

Ac (500 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル / EtOAc = 5 : 1) によって精製して、表題化合物の混合物 (95 g, 83%) を黄色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 434.

工程2: tert-ブチル 3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート

【化75】



【0289】

tert-ブチル 3-ブromo-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラートおよび tert-ブチル 3-ブromo-2-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート (65.7 g, 151.9 mmol) を含む 1,4-ジオキサン (200 mL) の溶液に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II) (5.9 g, 7.6 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル (3.54 g, 7.6 mmol)、7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (20 g, 75.96 mmol) および *t*-BuONa (21.9 g, 227.89 mmol) を添加した。混合物をアルゴン雰囲気下にて 120 °C に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (800 mL) を添加し、EtOAc (500 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (500 mL × 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM / MeOH = 50 : 1) によって精製して、表題化合物 (中間体 T, 9.1 g, 20%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3)

δ 7.54 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.52 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.73 - 3.70 (m, 4H), 3.64 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.87 - 2.80 (m, 4H), 2.09 - 2.07 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.93 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 0.00 (s, 9H). LCMS M/Z (M+H) 615.

工程3: tert-ブチル 3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート

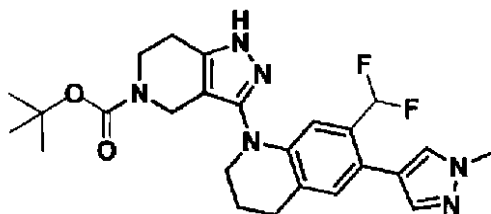
10

20

30

40

【化 7 6】

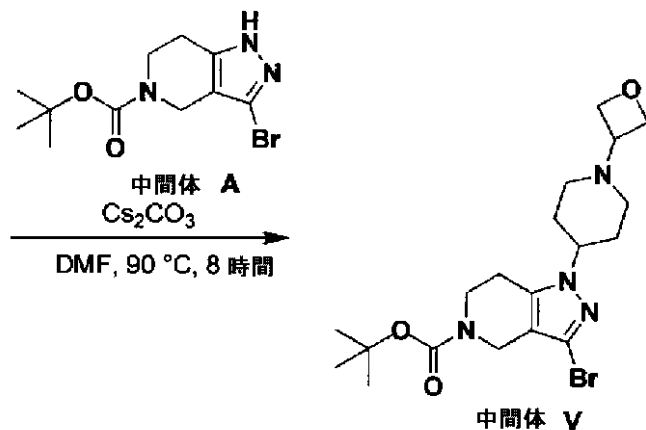
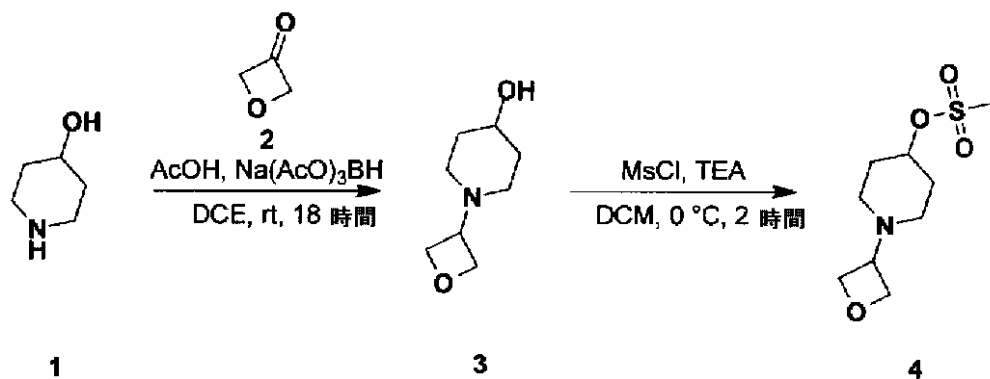


【0290】

tert-ブチル 3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート (8.5 g, 13.83 mmol) を含む THF (50 mL) の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム (1.0 M THF 溶液, 40 mL, 40 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 60℃ に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、EtOAc (200 mL) を添加し、ブライン (100 mL × 3) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 20:1) によって精製して、表題化合物 (中間体 U, 4.4 g, 66%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.52 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.72 - 3.69 (m, 4H), 2.86 - 2.76 (m, 4H), 2.08 - 2.05 (m, 2H), 1.45 (s, 9H). LCMS M/Z (M+H) 485.

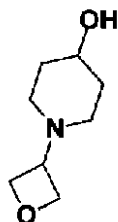
中間体 V に対する一般的手順

【化 7 7】



工程 1 : 1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-オール

【化 7 8】

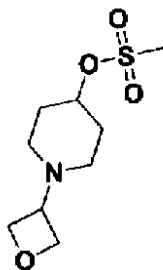


【0291】

4-ピペリジノール（10.0 g, 98.86 mmol）および3-オキセタノン（7.12 g, 98.86 mmol）を含む1,2-ジクロロエタン（150 mL）の溶液に、酢酸（0.59 mL, 9.89 mmol）を添加した。室温で2時間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（41.91 g, 197.73 mmol）を分割して添加した。得られた混合物を室温でさらに16時間攪拌した。MeOH（5 mL）を添加し、反応物を濃NH₄OH（5 mL）でクエンチし、無水（anhydrous）Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（DCM/MeOH = 30/1 ~ 10/1）によって精製して、表題化合物（2.2 g, 14%）を浅黄色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 4.65 - 4.57（m, 4H）, 3.75 - 3.69（m, 1H）, 3.48 - 3.41（m, 1H）, 2.60 - 2.55（m, 2H）, 2.02 - 1.96（m, 2H）, 1.92 - 1.82（m, 2H）, 1.65 - 1.57（m, 2H）。

工程2：1-（オキセタン-3-イル）ピペリジン-4-イルメタンスルホナート

【化 7 9】

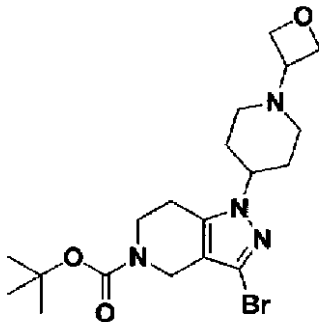


【0292】

1-（オキセタン-3-イル）ピペリジン-4-オール（2.2 g, 14.0 mmol）およびトリエチルアミン（3.9 mL, 28.0 mmol）を含む0℃の無水DCM（25 mL）の溶液に、メタンスルホニルクロリド（1.34 mL, 16.79 mmol）を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。水（20 mL）を添加し、DCM（20 mL）で抽出した。有機（organic）層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物（2.6 g、粗化合物）を白色固体として得た。これをさらに精製する必要はなかった。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 4.84 - 4.75（m, 1H）, 4.68 - 4.59（m, 4H）, 3.56 - 3.49（m, 1H）, 3.03（s, 3H）, 2.60 - 2.53（m, 2H）, 2.25 - 2.20（m, 2H）, 2.16 - 2.04（m, 2H）, 1.98 - 1.90（m, 2H）。

工程3：tert-ブチル3-ブロモ-1-（1-（オキセタン-3-イル）ピペリジン-4-イル）-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5（4H）-カルボキシレート

【化 8 0】



10

【0293】

tert-ブチル 3-ブロモ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート(中間体A, 2.0 g, 6.62 mmol)および1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イルメタンスルホナート(2.6 g, 11.05 mmol)を含むDMF(30 mL)の溶液に、Cs₂CO₃(6.47 g, 19.86 mmol)を添加した。混合物を90℃に8時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル:tert-ブチルメチルエーテル:THF=5:1:1~2:1:1)によって精製して、表題化合物(中間体V, 950 mg, 33%)を黄色固体として得た。¹H

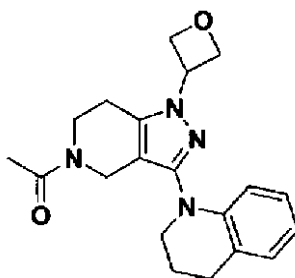
20

NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 4.67 - 4.58 (m, 4H), 4.27 (s, 2H), 3.94 - 3.90 (m, 1H), 3.75 - 3.70 (m, 2H), 3.54 - 3.50 (m, 1H), 2.89 - 2.84 (m, 2H), 2.70 - 2.66 (m, 2H), 2.27 - 2.23 (m, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).

実施例 1

1-[3-(3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化 8 1】



30

【0294】

1-[3-ブロモ-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン(中間体E, 8.2 g, 27.32 mmol)、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(4.12 mL, 32.78 mmol)およびt-BuONa(5.25 g, 54.64 mmol)を含むトルエン(80 mL)の溶液に、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(1.57 g, 2.73 mmol)およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(1.25 g, 1.37 mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて110℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水(100 mL)を添加し、混合物をEtOAc(100 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100 mL×3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc=1:1)によって精製して、表題化合物(5.0 g, 44%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)

40

50

) δ 7.01 - 6.92 (m, 2H), 6.65 - 6.61 (m, 1H), 6.49 - 6.44 (m, 1H), 5.47 - 5.44 (m, 1H), 4.93 - 4.90 (m, 2H), 4.86 - 4.83 (m, 2H), 4.06 - 4.04 (m, 2H), 3.70 - 3.58 (m, 4H), 2.80 - 2.74 (m, 4H), 2.04 - 1.91 (m, 5H). LCMS M/Z (M+H) 353.

以下の化合物を実施例 1 に類似の様式で調製した：

実施例 2 ～ 5

【表 1】

実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例2	1-[3-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.81 - 6.62 (m, 4H), 5.48 - 5.45 (m, 1H), 4.93 - 4.84 (m, 4H), 4.28 - 4.26 (m, 2H), 4.16 - 4.15 (m, 2H), 3.72 - 3.68 (m, 4H), 2.77 - 2.65 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 3H)	355
実施例3	1-[3-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾチアジン-4-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.09 - 7.07 (m, 1H), 6.93 - 6.90 (m, 1H), 6.76 - 6.73 (m, 1H), 6.60 - 6.54 (m, 1H), 5.46 - 5.43 (m, 1H), 4.95 - 4.83 (m, 4H), 3.98 - 3.93 (m, 4H), 3.69 - 3.64 (m, 2H), 3.16 - 3.14 (m, 2H), 2.77 - 2.64 (m, 2H), 2.04 - 1.89 (m, 3H)	371
実施例4	1-[3-(3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.65 - 6.62 (m, 1H), 6.44 - 6.39 (m, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.59 - 3.56 (m, 2H), 2.81 - 2.71 (m, 4H), 2.01 - 1.97 (m, 5H)	311
実施例5	1-[3-(4-メチル-2,3-ジヒドロキノキサリン-1-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.70 - 6.65 (m, 1H), 6.61 - 6.59 (m, 1H), 6.53 - 6.47 (m, 1H), 6.43 - 6.37 (m, 1H), 5.46 - 5.39 (m, 1H), 4.94 - 4.82 (m, 4H), 4.03 - 4.01 (m, 2H), 3.74 - 3.65 (m, 4H), 3.34 - 3.30 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.76 - 2.61 (m, 2H), 2.03 - 1.90 (m, 3H)	368

【0295】

実施例 6

1 - [3 - [6 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1 - (オキセタン - 3 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン

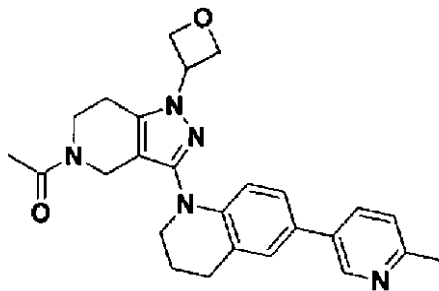
10

20

30

40

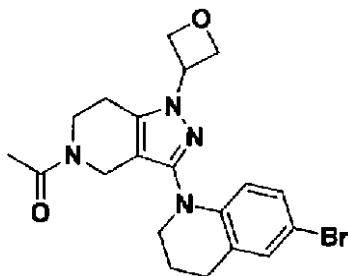
【化 8 2】



工程 1：1-（3-（6-ブロモ-3，4-ジヒドロキノリン-1（2H）-イル）-1-（オキセタン-3-イル）-6，7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4，3-c]ピリジン-5（4H）-イル）エタノン

10

【化 8 3】



20

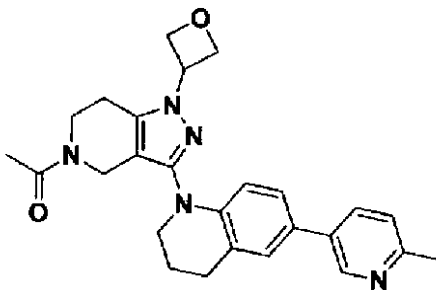
【0 2 9 6】

1-〔3-（3，4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル）-1-（オキセタン-3-イル）-6，7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4，3-c]ピリジン-5-イル〕エタノン（4.2 g，11.9 mmol）を含むDMF（40 mL）の溶液に、N-ブロモスクシンイミド（2.55 g，14.3 mmol）を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて20℃で12時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（DCM/MeOH=20：1）によって精製して、表題化合物（5.0 g，78%）を白色固体として得た。LCMS M/Z（M+H）431.

工程 2：1-〔3-〔6-（6-メチル-3-ピリジル）-3，4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル〕-1-（オキセタン-3-イル）-6，7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4，3-c]ピリジン-5-イル〕エタノン

30

【化 8 4】



40

【0 2 9 7】

1-〔3-（6-ブロモ-3，4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル）-1-（オキセタン-3-イル）-6，7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4，3-c]ピリジン-5-イル〕エタノン（100 mg，0.23 mmol）、2-メチル-5-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン（60.95 mg，0.28 mmol）およびNa₂CO₃（49.15 mg，0.46 mmol）を含む1，4-ジオキサン（2 mL）および水（0.5 mL）の溶液に、〔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）（ジクロロメタンとの錯体）（16.95 mg，0.02 mmol）を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて2

50

0℃で12時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ（アセトニトリル18～48％／0.2％ギ酸水溶液）によって精製して、表題化合物（38 mg, 36％）を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (s, 1H), 7.86 - 7.84 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 6.60 - 6.54 (m, 1H), 5.49 - 5.42 (m, 1H), 4.94 - 4.84 (m, 4H), 4.12 - 4.10 (m, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 4H), 2.93 - 2.82 (m, 2H), 2.78 - 2.62 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.05-1.94 (m, 5H). LCMS M/Z (M+H) 444.

以下の化合物を実施例6の工程2に類似の様式で調製した：

実施例7～26

【表 2 - 1】

実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例7	1-[3-[6-(1-エチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.95 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 - 7.08 (m, 1H), 6.48 - 6.42 (m, 1H), 5.43 - 5.39 (m, 1H), 4.89 - 4.81 (m, 4H), 4.08 - 4.03 (m, 4H), 3.63 - 3.58 (m, 4H), 2.80 - 2.73 (m, 4H), 2.01 - 1.89 (m, 5H), 1.34 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	447
実施例8	1-[1-(オキセタン-3-イル)-3-[6-(4-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.50 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 7.63 - 7.42 (m, 4H), 6.61 - 6.55 (m, 1H), 5.50 - 5.43 (m, 1H), 4.94 - 4.91 (m, 2H), 4.89 - 4.86 (m, 2H), 4.13 - 4.11 (m, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 4H), 2.91 - 2.88 (m, 2H), 2.79 - 2.67 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 5H)	430
実施例9	1-[1-(オキセタン-3-イル)-3-[6-(1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.83 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 6.48 - 6.43 (m, 1H), 5.42 - 5.37 (m, 1H), 4.89 - 4.80 (m, 4H), 4.05 - 4.03 (m, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 4H), 2.80 - 2.73 (m, 4H), 2.01 - 1.93 (m, 5H)	419
実施例10	1-[3-[6-(1-シクロプロピルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.83 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 5.42 - 5.37 (m, 1H), 4.89 - 4.80 (m, 4H), 4.05 - 4.03 (m, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 4H), 2.80 - 2.73 (m, 4H), 2.01 - 1.89 (m, 3H), 1.01 - 1.91 (m, 4H)	459
実施例11	1-[3-[6-(2,5-ジメチルピラゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.12 (s, 1H), 7.04 - 7.02 (m, 1H), 6.57 - 6.51 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.49 - 5.46 (m, 1H), 4.91 - 4.85 (m, 4H), 4.14 - 4.12 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.68 - 3.63 (m, 4H), 2.86 - 2.77 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.05 - 1.98 (m, 5H)	447
実施例12	1-[3-[6-(6-ヒドロキシ-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.68 (s, 1H), 7.75 - 7.72 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12 - 7.10 (m, 1H), 6.51 - 6.47 (m, 1H), 6.37 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 5.48 - 5.42 (m, 1H), 4.91 - 4.84 (m, 4H), 4.09 - 4.07 (m, 2H), 3.66 - 3.59 (m, 4H), 2.84 - 2.76 (m, 4H), 2.04 - 1.93 (m, 5H)	446

10

20

30

40

【表 2 - 2】

実施例13	1-[1-(オキセタン-3-イル)-3-[6-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.55 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.03 - 7.00 (m, 1H), 6.54 - 6.48 (m, 1H), 5.46 - 5.43 (m, 1H), 4.94 - 4.91 (m, 2H), 4.87 - 4.83 (m, 2H), 4.10 - 4.05 (m, 4H), 3.69 - 3.60 (m, 4H), 2.85 - 2.67 (m, 6H), 2.04 - 1.93 (m, 7H), 1.80 - 1.71 (m, 2H)	473
実施例14	1-[3-[6-(2-メチルピラゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.39 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.59 - 6.53 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.50 - 5.43 (m, 1H), 4.94 - 4.91 (m, 2H), 4.87 - 4.84 (m, 2H), 4.15 - 4.13 (m, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 4H), 2.88 - 2.50 (m, 4H), 2.05 - 1.96 (m, 5H)	433
実施例15	5-[1-[5-アセチル-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-6-イル]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.45 (s, 1H), 8.72 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 6.64 - 6.58 (m, 1H), 5.49 - 5.46 (m, 1H), 4.94 - 4.91 (m, 2H), 4.87 - 4.84 (m, 2H), 4.15 - 4.12 (m, 2H), 3.73 - 3.65 (m, 4H), 2.92 - 2.79 (m, 7H), 2.06 - 1.95 (m, 5H)	487
実施例16	1-[3-[6-(2-メチル-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.37 (s, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 6.59 - 6.53 (m, 1H), 5.49 - 5.44 (m, 1H), 4.94 - 4.91 (m, 2H), 4.87 - 4.84 (m, 2H), 4.15 - 4.12 (m, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 4H), 2.88 - 2.70 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.06 - 1.95 (m, 5H)	444
実施例17	1-[3-[6-(2-メトキシ-4-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.12 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.58 - 6.52 (m, 1H), 5.48 - 5.45 (m, 1H), 4.94 - 4.91 (m, 2H), 4.87 - 4.84 (m, 2H), 4.13 - 4.11 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.70 - 3.65 (m, 4H), 2.90 - 2.66 (m, 4H), 2.05 - 1.95 (m, 5H)	460
実施例18	1-[1-(オキセタン-3-イル)-3-[6-(3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.45 - 8.44 (m, 1H), 7.97 - 7.95 (m, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 3H), 6.61 - 6.55 (m, 1H), 5.50 - 5.43 (m, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 4H), 4.14 - 4.11 (m, 2H), 3.74 - 3.64 (m, 4H), 2.89 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.79 - 2.67 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 5H)	430

10

20

30

40

【表 2 - 3】

実施例19	1-[3-[6-(6-メトキシ-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.37 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.57 - 6.53 (m, 1H), 5.48 - 5.44 (m, 1H), 4.93 - 4.86 (m, 4H), 4.12 - 4.10 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.72 - 3.64 (m, 4H), 2.87 - 2.66 (m, 4H), 2.05 - 1.94 (m, 5H)	460
実施例20	1-[3-[6-(2,4-ジメチルピラゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.23 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 1H), 6.59 - 6.53 (m, 1H), 5.47 - 5.40 (s, 1H), 4.91 - 4.82 (m, 4H), 4.14 - 4.12 (m, 2H), 3.70 - 3.60 (m, 7H), 2.85 - 2.64 (m, 4H), 2.03 - 1.91 (m, 8H)	447
実施例21	5-[1-[5-アセチル-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-6-イル]ピリジン-3-カルボニトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 6.61 - 6.50 (m, 1H), 5.45 - 5.42 (m, 1H), 4.94 - 4.79 (m, 4H), 4.15 - 4.05 (m, 2H), 3.73 - 3.58 (m, 4H), 2.86 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.76 - 2.60 (m, 2H), 2.06 - 1.90 (m, 5H)	455
実施例22	1-[3-[6-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.25 (s, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.64 - 6.52 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 4.96 - 4.82 (m, 4H), 4.19 - 4.10 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.76 - 3.60 (m, 4H), 2.87 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.81 - 2.64 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 5H)	501
実施例23	5-[1-[5-アセチル-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-6-イル]-1-メチル-ピリジン-2-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.93 (s, 1H), 7.71 - 7.68 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12 - 7.96 (m, 1H), 6.55 - 6.45 (m, 1H), 6.40 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 5.42 (m, 1H), 4.94 - 4.78 (m, 4H), 4.12 - 3.99 (m, 2H), 3.72 - 3.56 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 2.81 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.81 - 2.63 (m, 2H), 2.10 - 1.83 (m, 5H)	460
実施例24	1-[1-(オキセタン-3-イル)-3-[6-(1H-ピラゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.75 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 2H), 6.54 - 6.48 (m, 2H), 5.47 - 5.43 (m, 1H), 4.92 - 4.83 (m, 4H), 4.10 - 4.08 (m, 2H), 3.67 - 3.62 (m, 4H), 2.82 - 2.77 (m, 4H), 2.04 - 1.93 (m, 5H)	419

10

20

30

40

【表 2 - 4】

実施例25	1-[1-(オキセタン-3-イル)-3-(6-ピリミジン-5-イル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.03 - 9.02 (m, 3H), 7.48 - 7.47 (m, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 6.67 - 6.62 (m, 1H), 5.55 - 5.53 (m, 1H), 5.15 - 5.12 (m, 2H), 5.04 - 5.01 (m, 2H), 4.26 - 4.24 (m, 2H), 3.89 - 3.76 (m, 4H), 3.00 - 2.77 (m, 4H), 2.19 - 2.05 (m, 5H)	431
実施例26	5-[1-[5-アセチル-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-6-イル]ピリジン-2-カルボニトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.03 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 6.63 - 6.57 (m, 1H), 5.50 - 5.46 (m, 1H), 4.95 - 4.88 (m, 4H), 4.15 - 4.13 (m, 2H), 3.73 - 3.68 (m, 4H), 2.92 - 2.67 (m, 4H), 2.06 - 1.96 (m, 5H)	455

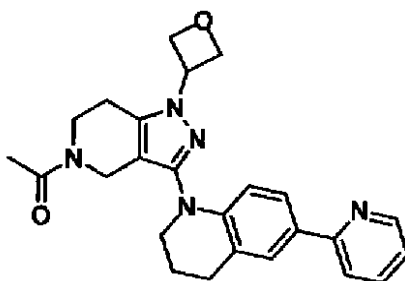
10

実施例 2 7

1 - [1 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 - [6 - (2 - ピリジル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン

20

【化 8 5】



30

【0 2 9 8】

1 - [3 - (6 - ブロモ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル) - 1 - (オキセタン - 3 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン (100 mg, 0.2 mmol) およびトリブチルスタンナン (85 mg, 0.2 mmol) を含むトルエン (5 mL) の溶液に、窒素雰囲気下にてテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (27 mg, 0.02 mmol) を添加した。混合物を 120 °C に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。得られた残渣を EtOAc (200 mL) に溶解し、水 (200 mL × 2) およびブライン溶液 (100 mL) で洗浄した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 10 % ~ 40 % / 0.2 % ギ酸水溶液) によって精製して、表題化合物 (9 mg, 8 %) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.55 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.82 - 7.68 (m, 4H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 6.59 - 6.53 (m, 1H), 5.50 - 5.43 (m, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 4H), 4.13 - 4.11 (m, 2H), 3.74 - 3.65 (m, 4H), 2.90 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.80 - 2.76 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 5H). LCMS M/Z (M+H) 430.

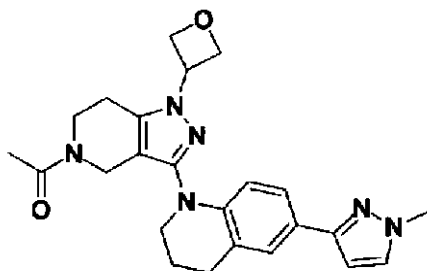
40

実施例 2 8

1 - [3 - [6 - (1 - メチルピラゾール - 3 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1 - (オキセタン - 3 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン

50

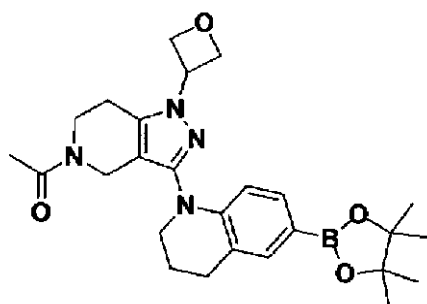
【化 8 6】



工程 1：1-（1-（オキセタン-3-イル）-3-（6-（4,4,5,5-テトラ
メチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-3,4-ジヒドロキノリン-1（
2H）-イル）-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5（4H
）-イル）エタノン

10

【化 8 7】



20

【0299】

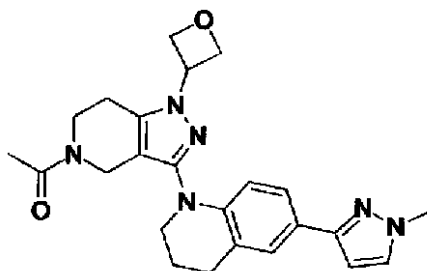
1-〔3-（6-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル）-1-（オ
キセタン-3-イル）-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5
-イル〕エタノン（5 g, 11.6 mmol）、 Na_2CO_3 （2.46 g, 23.2 m
mol）および4,4,5,5-テトラメチル-2-（4,4,5,5-テトラメチル-
1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1,3,2-ジオキサボロラン（8.83
g, 34.8 mmol）を含むDMF（50 mL）の混合物に、〔1,1'-ビス（ジフ
ェニルホスフィノ）フェロセン〕ジクロロパラジウム（II）（ジクロロメタンとの錯体
）（847 mg, 1.16 mmol）を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて70℃に1
2時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した
。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（DCM/MeOH=50:1）によって精製し
て、表題化合物（3.0 g, 27%）を赤色油状物として得た。LCMS M/Z （ $M+H$ ）352.

30

工程 2：1-〔3-〔6-（1-メチルピラゾール-3-イル）-3,4-ジヒドロ-
2H-キノリン-1-イル〕-1-（オキセタン-3-イル）-6,7-ジヒドロ-4H
-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル〕エタノン

【化 8 8】

40



【0300】

3-ブロモ-1-メチル-ピラゾール（40 mg, 0.25 mmol）、1-〔1-（

50

オキセタン-3-イル)-3-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジ
オキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-6,7-
ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン(100mg
, 0.21mmol)および Na_2CO_3 (44mg, 0.42mmol)を含む1,4-
ジオキサン(1mL)および水(0.25mL)の混合物に、[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)(ジクロロメタンとの錯体
) (15mg, 0.02mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて100℃に1
2時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した
。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル22~52%/0.2%ギ酸水溶液)
によって精製して、表題化合物(16mg, 17%)を白色固体として得た。¹H NMR (10
400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.60 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1
H), 6.49 - 6.43 (m, 2H), 5.45 - 5.40 (m, 1H), 4.91 - 4.88 (m, 2H)
, 4.84 - 4.80 (m, 2H), 4.07 - 4.04 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.64 -
3.58 (m, 4H), 2.82 - 2.80 (m, 2H), 2.76 - 2.61 (m, 2H), 2.01-1.89
(m, 5H). LCMS M/Z (M+H) 433.

以下の化合物を実施例28の工程2に類似の様式で調製した：

実施例29~43

【表 3 - 1】

実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例29	1-[3-[6-(1,3-ジメチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.69 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 1H), 6.54 - 6.48 (m, 1H), 5.49 - 5.41 (m, 1H), 4.96 - 4.81 (m, 4H), 4.11 - 4.09 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.73 - 3.59 (m, 4H), 2.87 - 2.62 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 5H)	447
実施例30	1-[1-(オキセタン-3-イル)-3-(6-チアゾール-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.74 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 3H), 6.55 - 6.49 (m, 1H), 5.46 - 5.43 (m, 1H), 4.92 - 4.83 (m, 4H), 4.11 - 4.08 (m, 2H), 3.66 - 3.62 (m, 4H), 2.87 - 2.76 (m, 4H), 2.03 - 1.97 (m, 5H)	436
実施例31	1-[1-(オキセタン-3-イル)-3-(6-チアゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 6.56 - 6.50 (m, 1H), 5.47 - 5.46 (m, 1H), 4.92 - 4.84 (m, 4H), 4.12 - 4.09 (m, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 4H), 2.86 - 2.77 (m, 4H), 2.04 - 1.94 (m, 5H)	436
実施例32	1-[3-[6-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.39 (s, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 6.51 - 6.45 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.46 - 5.43 (m, 1H), 4.92 - 4.83 (m, 4H), 4.09 - 4.07 (m, 2H), 3.67 - 3.61 (m, 4H), 2.84 - 2.76 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.04 - 1.92 (m, 5H)	433
実施例33	N-[5-[1-[5-アセチル-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-6-イル]-2-ピリジル]アセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.06 - 8.03 (m, 1H), 7.94 - 7.91 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 6.56 - 6.51 (m, 1H), 5.44 - 5.41 (m, 1H), 4.91 - 4.81 (m, 4H), 4.09 - 4.07 (m, 2H), 3.65 - 3.60 (m, 4H), 2.86 - 2.75 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 2.02 - 1.95 (m, 5H)	487

10

20

30

40

【表 3 - 2】

実施例34	4-[1-[5-アセチル-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-6-イル]-1-メチル-ピラゾール-3-カルボニトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.21 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.24 - 7.21 (m, 1H), 6.59 - 6.53 (m, 1H), 5.47 - 5.44 (m, 1H), 4.92 - 4.85 (m, 4H), 4.12 - 4.10 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.70 - 3.62 (m, 4H), 2.85 - 2.77 (m, 4H), 2.05 - 1.94 (m, 5H)	458
実施例35	1-[3-[6-(1,5-ジメチルピラゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.39 (s, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 6.54 - 6.41 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.47 - 5.42 (m, 1H), 5.02 - 4.76 (m, 4H), 4.16 - 4.00 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.68 - 3.61 (m, 4H), 2.88 - 2.66 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.05 - 1.87 (m, 5H)	447
実施例36	1-[3-[6-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.42 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.98 - 6.94 (m, 1H), 6.55 - 6.49 (m, 1H), 5.48 - 5.43 (m, 1H), 4.94 - 4.83 (m, 4H), 4.11 - 4.09 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.71 - 3.61 (m, 4H), 2.84 - 2.65 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 5H)	447
実施例37	1-[3-[6-[1-(ジフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.49 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.78 (t, <i>J</i> = 59.6 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 6.54 - 6.48 (m, 1H), 5.49 - 5.42 (m, 1H), 4.94 - 4.84 (m, 4H), 4.10 - 4.08 (m, 2H), 3.73 - 3.61 (m, 4H), 2.85 - 2.65 (m, 4H), 2.05 - 1.93 (m, 5H)	469
実施例38	1-[3-[6-[3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-ピラゾール-4-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.95 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 7.00 (t, <i>J</i> = 53.6 Hz, 1H), 6.54 - 6.48 (m, 1H), 5.49 - 5.42 (m, 1H), 4.94 - 4.84 (m, 4H), 4.12 - 4.10 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.72 - 3.61 (m, 4H), 2.84 - 2.65 (m, 4H), 2.05 - 1.94 (m, 5H)	483
実施例39	1-[3-[6-(1,2-ジメチルイミダゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.35 (s, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 6.48 - 6.42 (m, 1H), 5.45 - 5.42 (m, 1H), 4.92 - 4.83 (m, 4H), 4.08 - 4.06 (m, 2H), 3.68 - 4.61 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.82 - 2.67 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.04 - 1.92 (m, 5H)	447

10

20

30

40

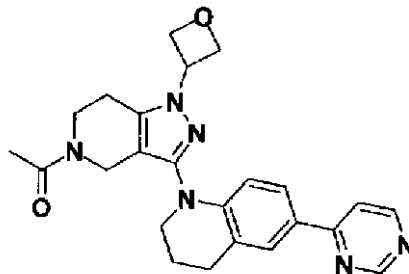
【表 3 - 3】

実施例40	1-[3-[6-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.55 (s, 1H), 7.46 - 7.44 (m, 1H), 6.53 - 6.47 (m, 1H), 5.47 - 5.42 (m, 1H), 4.94 - 4.84 (m, 4H), 4.10 - 4.08 (m, 2H), 3.68 - 4.62 (m, 2H), 2.86 - 2.67 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.10 - 1.93 (m, 8H)	433
実施例41	1-[3-[6-(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.40 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 6.55 - 6.49 (m, 1H), 5.47 - 5.44 (m, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 4H), 4.12 - 4.10 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.68 - 4.63 (m, 4H), 2.88 - 2.79 (m, 4H), 2.05 - 1.94 (m, 5H)	434
実施例42	1-[1-(オキセタン-3-イル)-3-(6-チアゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.10 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 6.57 - 6.51 (m, 1H), 5.48 - 5.42 (m, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 4H), 4.12 - 4.10 (m, 2H), 3.72 - 4.64 (m, 4H), 2.86 - 2.79 (m, 4H), 2.05 - 1.94 (m, 5H)	436
実施例43	1-[3-[6-(5-メチルスルホニル-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.16 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 6.66 - 6.60 (m, 1H), 5.49 - 5.46 (m, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 4H), 4.15 - 4.12 (m, 2H), 3.69 - 4.66 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 2.93 - 2.79 (m, 4H), 2.05 - 1.94 (m, 5H)	508

実施例 4 4

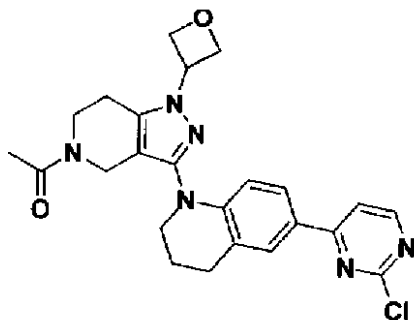
1 - [1 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 - (6 - ピリミジン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン

【化 8 9】



工程 1 : 1 - [3 - [6 - (1 - メチルピラゾール - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1 - (オキセタン - 3 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン

【化 9 0】



10

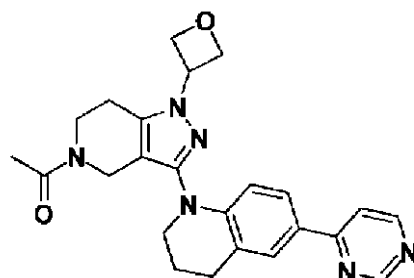
【0301】

1- [1- (オキセタン-3-イル) -3- [6- (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, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル] -6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン (300 mg, 0.44 mmol)、2, 4-ジクロロピリミジン (78 mg, 0.53 mmol) および Na_2CO_3 (93 mg, 0.88 mmol) を含む 1, 4-ジオキサン (3.0 mL) および水 (1.0 mL) の溶液に、[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) (ジクロロメタンとの錯体) (32 mg, 0.04 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 100 °C に 2 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH=50:1) によって精製して、表題化合物 (150 mg, 62%) を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 465.

20

工程 2: 1- [1- (オキセタン-3-イル) -3- (6-ピリミジン-4-イル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-4-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン

【化 9 1】



30

【0302】

1- [3- [6- (2-クロロピリミジン-4-イル) -3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル] -1- (オキセタン-3-イル) -6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン (50 mg, 0.09 mmol) を含む MeOH (2.0 mL) の溶液に、10% Pd/C (10 mg, 0.1 mmol) を添加した。混合物を水素雰囲気下 (15 Psi) にて 25 °C で 12 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 20 ~ 16% / 0.2% 酢酸水溶液) によって精製して、表題化合物 (8 mg, 19%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 2H), 6.60 - 6.54 (m, 1H), 5.50 - 5.45 (m, 1H), 4.92 - 4.85 (m, 4H), 4.14 - 4.12 (m, 2H), 3.69 - 3.66 (m, 4H), 2.92 - 2.79 (m, 4H), 2.05 - 1.94 (m, 5H). LCMS M/Z (M+H) 431.

40

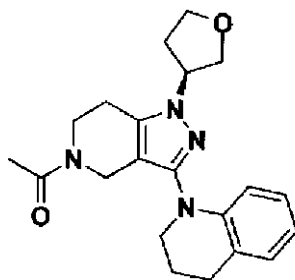
実施例 45

1- [3- (3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル) -1- [(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル] -6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジ

50

ン-5-イル] エタノン

【化92】



10

【0303】

(S)-1-(3-bromo-1-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)ethanone (intermediate G, 200 mg, 0.64 mmol), 1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline (85 mg, 0.64 mmol) および t-BuONa (123 mg, 1.28 mmol) を含む 1, 4-ジオキサン (2.0 mL) の溶液に、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-イ-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル) [2-(2-アミノエチルフェニル)] パラジウム (ii)、メチル-tert-ブチルエーテル付加物 (52 mg, 0.064 mmol) および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-イ-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル (30 mg, 0.064 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120 °C に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 38 ~ 68 % / 0.2 % 酢酸水溶液) によって精製して、表題化合物 (37 mg, 16 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 1H), 6.63 - 6.60 (m, 1H), 6.44 - 6.39 (m, 1H), 4.98 - 4.81 (m, 1H), 4.07 - 3.94 (m, 4H), 3.82 - 3.68 (m, 4H), 3.57 - 3.52 (m, 2H), 2.84 - 2.70 (m, 4H), 2.33 - 2.19 (m, 2H), 2.06 - 1.93 (m, 5H). LCMS M/Z (M+H) 367.

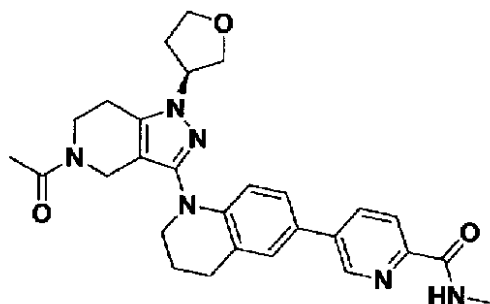
20

実施例 46

5-[1-[5-アセチル-1-[(3S)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-3,4-dihydro-2H-quinolin-6-yl]-N-methylpyridin-2-carboxamide

30

【化93】



40

工程 1: (S)-1-(3-(6-bromo-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)-1-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)ethanone

CC(=O)N1CCc2nc(nc2N1C3Cc4cc(Br)ccc4N3)[C@H]5OCCO5

10

20

CC(=O)N1CCc2c1c1ccccc1c1c2n1c3ccccc3n1C4CCOCC4

30

40

50

以下の化合物を実施例 46 の工程 2 に類似の様式で調製した：

実施例 47～50

【表 4】

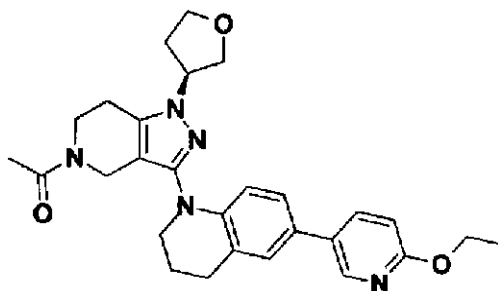
実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例47	1-[3-[6-(1,3-ジメチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.68 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 6.49 - 6.39 (m, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 1H), 4.11 - 4.09 (m, 2H), 4.05 - 3.93 (m, 2H), 3.82 - 3.68 (m, 7H), 3.60 - 3.50 (m, 2H), 2.89 - 2.63 (m, 4H), 2.34 - 2.18 (m, 5H), 2.09 - 1.90 (m, 5H)	461
実施例48	1-[3-[6-(2-メトキシ-4-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 7.21 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.51 - 6.45 (m, 1H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 4.13 - 4.11 (m, 2H), 3.91 - 3.97 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.81 - 3.70 (m, 4H), 3.58 - 3.57 (m, 2H), 2.87 - 2.84 (m, 4H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 5H)	474
実施例49	1-[3-[6-(1-シクロプロピルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 6.45 - 6.39 (m, 1H), 4.91 - 4.88 (m, 1H), 4.09 - 4.07 (m, 4H), 3.81 - 3.67 (m, 5H), 3.55 - 3.53 (m, 2H), 2.82 - 2.77 (m, 4H), 2.29 - 2.15 (m, 2H), 2.07 - 1.93 (m, 5H), 1.03 - 0.93 (m, 4H)	473
実施例50	1-[3-[7-(1-メチルピラゾール-4-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンズアゼピン-1-イル]-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 - 8.05 (m, 1H), 8.00 - 7.79 (m, 1H), 7.44 - 7.42 (m, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 6.90 - 6.77 (m, 1H), 4.81 - 4.78 (m, 1H), 4.03 - 3.98 (m, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 5H), 3.55 - 3.43 (m, 6H), 2.77 - 2.55 (m, 4H), 2.25 - 2.22 (m, 2H), 1.97 - 1.62 (m, 7H)	461

【0306】

実施例 51

1-[3-[6-(6-エトキシ-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化 96】



10

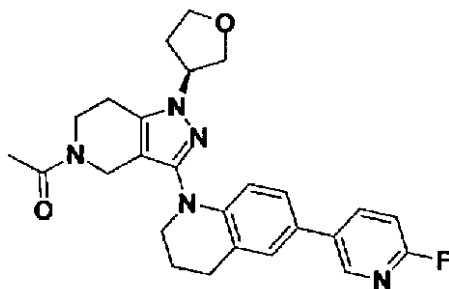
20

30

40

50

工程 1: (S)-1-(3-(6-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン
【化 97】



10

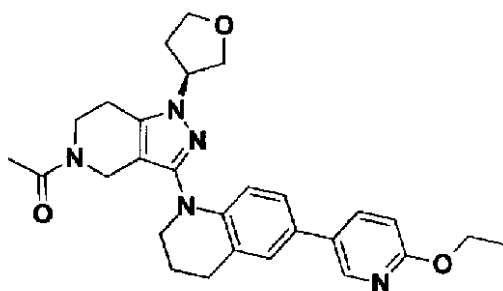
【0307】

(S)-1-(3-(6-(6-ブromo-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン (762 mg, 1.70 mmol)、2-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)ピリジン (382 mg, 1.70 mmol) および Na_2CO_3 (363 mg, 3.40 mmol) を含む 1,4-ジオキサン (4.0 mL) および水 (1 mL) の溶液に、
[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) (125 mg, 0.17 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120℃ に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した (concentrated)。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 100:1 ~ 20:1) によって精製して、表題化合物 (0.58 g, 73%) を黄色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 462。

20

工程 2: 1-[3-[6-(6-エトキシ-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化 98】



30

【0308】

(S)-1-(3-(6-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン (170 mg, 0.37 mmol) を含む EtOH (3.0 mL) の溶液に、EtONa (1.0 M EtOH 溶液, 0.55 mL, 0.55 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 80℃ に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィー (アセトニトリル 30 ~ 60% / 0.2% ギ酸水溶液) によって精製して、表題化合物 (11 mg, 6%) を白色固体として得た。
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.52 - 6.40 (m, 1H), 4.91 - 4.88 (m, 1H), 4.33 - 4.28 (m, 2H),

40

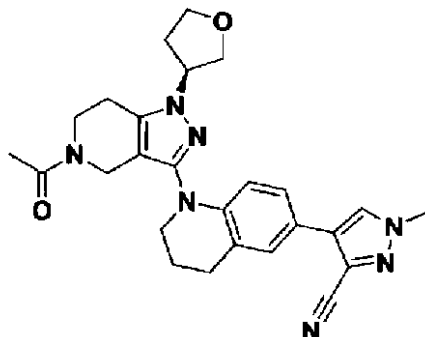
50

4.17 - 4.07 (m, 2H), 4.06 - 3.91 (m, 2H), 3.86 - 3.65 (m, 4H), 3.63 - 3.56 (m, 2H), 2.90-2.68 (m, 4H), 2.30-2.25 (m, 2H), 2.09-1.93 (m, 5H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS M/Z (M+H) 488.

実施例 5 2

4 - [1 - [5 - アセチル - 1 - [(3S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - キノリン - 6 - イル] - 1 - メチル - ピラゾール - 3 - カルボニトリル

【化 9 9】

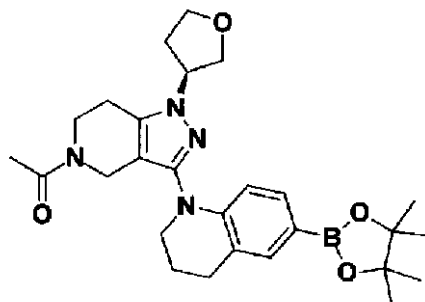


10

工程 1 : (S) - 1 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 3 - (6 - (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, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2H) - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 (4H) - イル) エタノン

20

【化 1 0 0】



30

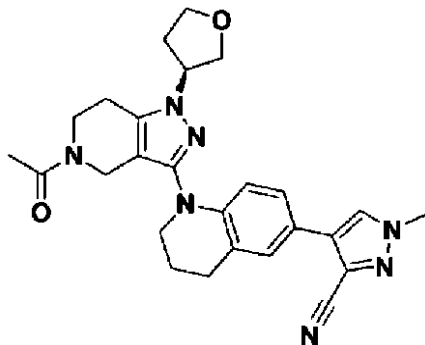
【0 3 0 9】

1 - [3 - (6 - ブロモ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - キノリン - 1 - イル) - 1 - [(3S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン (1.7 g, 3.82 mmol)、4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (2.91 g, 11.45 mmol)、AcOK (748 mg, 7.63 mmol) を含む DMF (17 mL) の混合物に、[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) (ジクロロメタンとの錯体) (279 mg, 0.38 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 100 °C に 2 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 100 : 1) によって精製して、表題化合物 (0.9 g, 40%) を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 493.

40

工程 2 : 4 - [1 - [5 - アセチル - 1 - [(3S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - キノリン - 6 - イル] - 1 - メチル - ピラゾール - 3 - カルボニトリル

【化 1 0 1】



10

【0 3 1 0】

4-ブロモ-1-メチル-ピラゾール-3-カルボニトリル (91 mg, 0.49 mmol)、1-[1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-3-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン (200 mg, 0.41 mmol) および Na_2CO_3 (86 mg, 0.81 mmol) を含む 1,4-ジオキサン (2 mL) および水 (0.5 mL) の懸濁液に、[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) (ジクロロメタンとの錯体) (30 mg, 0.04 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 100 °C に 2 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 36 ~ 16 % / 0.2 % ギ酸水溶液) によって精製して、表題化合物 (22 mg, 11 %) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.53 - 6.46 (m, 1H), 4.96 - 4.85 (m, 1H), 4.12 - 4.11 (m, 2H), 4.00 - 3.95 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.81 - 3.70 (m, 4H), 3.57 - 3.56 (m, 2H), 2.83 - 2.80 (m, 4H), 2.28 - 2.24 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 5H). LCMS M/Z ($\text{M}+\text{H}$) 472.

20

以下の化合物を実施例 52 の工程 2 に類似の様式で調製した：

実施例 53 ~ 58

30

【表 5 - 1】

実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例53	1-[3-[6-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.41 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.96 - 6.91 (m, 1H), 6.49 - 6.43 (m, 1H), 4.92 - 4.89 (m, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 2H), 4.01 - 3.85 (m, 2H), 3.82 - 3.68 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.56 - 3.54 (m, 2H), 2.82 - 2.79 (m, 4H), 2.30 - 2.29 (m, 5H), 2.06 - 1.93 (m, 5H)	461
実施例54	1-[3-[6-(6-メトキシ-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.32 (s, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.18 - 7.16 (m, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.49 - 6.43 (m, 1H), 4.90 - 4.85 (m, 1H), 4.09 - 4.07 (m, 2H), 3.98 - 3.82 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.77 - 3.67 (m, 4H), 3.63 - 3.54 (m, 2H), 2.83 - 2.80 (m, 4H), 2.47 - 2.27 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 5H)	474
実施例55	1-[3-[6-(1,3-ジメチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.68 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 6.47 - 6.41 (m, 1H), 4.92 - 4.86 (m, 1H), 4.11 - 4.09 (m, 2H), 4.00 - 3.85 (m, 2H), 3.80 - 3.69 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.55 - 3.54 (m, 2H), 2.82 - 2.78 (m, 4H), 2.35 - 2.29 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.21 - 1.94 (m, 5H)	461
実施例56	1-[3-[6-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.41 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.96 - 6.91 (m, 1H), 6.49 - 6.43 (m, 1H), 4.93 - 4.86 (m, 1H), 4.11 - 4.10 (m, 2H), 4.03 - 3.94 (m, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.71 - 3.68 (m, 2H), 3.58 - 3.53 (m, 2H), 2.83 - 2.71 (m, 4H), 2.30 - 2.19 (m, 3H), 2.06 - 1.93 (m, 5H)	461
実施例57	N-[5-[1-[5-アセチル-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-6-イル]-2-ピリジル]アセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.50 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 6.58 - 6.46 (m, 1H), 4.93 - 4.88 (m, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 2H), 4.06 - 3.93 (m, 2H), 3.86 - 3.66 (m, 4H), 3.64 - 3.53 (m, 2H), 2.91 - 2.69 (m, 4H), 2.36 - 2.20 (m, 2H), 2.10 - 2.07 (m, 5H), 2.02 - 1.91 (m, 3H)	501

10

20

30

40

【表 5 - 2】

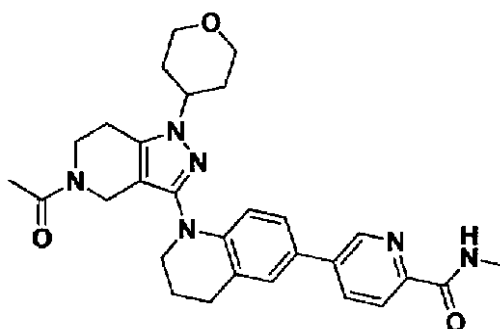
実施例58	1-[3-[6-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.61 - 12.17 (m, 1H), 7.44 - 7.19 (m, 2H), 6.49 - 6.38 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.92 - 4.88 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.05 - 3.92 (m, 2H), 3.86 - 3.64 (m, 4H), 3.61 - 3.51 (m, 2H), 2.89 - 2.66 (m, 4H), 2.35 - 2.12 (m, 5H), 2.07 - 1.94 (m, 2H), 1.94 (s, 3H)	447

10

実施例 59

5 - [1 - (5 - アセチル - 1 - テトラヒドロピラン - 4 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 6 - イル] - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド

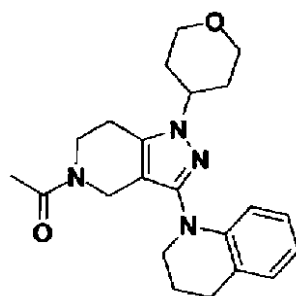
【化 102】



20

工程 1 : 1 - (3 - (3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 (4 H) - イル) エタノン

【化 103】



30

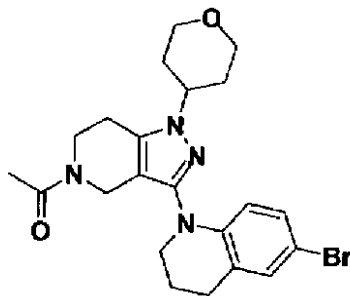
【0311】

1 - (3 - ブロモ - 1 - テトラヒドロピラン - 4 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル) エタノン (中間体 I , 1 . 8 g , 5 . 48 mmol) を含む 1 , 4 - ジオキサン (16 mL) の溶液に、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン (0 . 7 mL , 5 . 48 mmol) 、クロロ (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 6 ' - ジ - i - プロポキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル) (2 ' - アミノ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 2 - イル) パラジウム (II) (426 mg , 0 . 55 mmol) 、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 6 ' - ジ - i - プロポキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル (256 mg , 0 . 55 mmol) および t - BuONa (2 . 1 g , 21 . 94 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120 °C に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィ (DCM / MeOH = 20 : 1) によって精製して、表題化合物 (1 . 7 g , 73 %) を黄色固体として得た。

40

50

工程 2: 1-(3-(6-ブロモ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン
【化104】



10

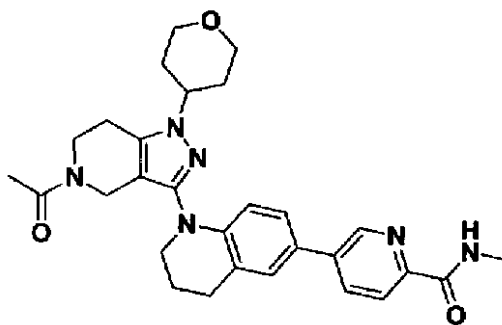
【0312】

1-(3-(6-ブロモ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(1.7g, 4.02mmol)を含むDCM(20mL)の溶液に、室温のN-ブロモスクシンイミド(787mg, 4.42mmol)を分割して添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM/MeOH=20:1)によって精製して、表題化合物(2g, 90%)を黄色固体として得た。

20

工程 3: 5-[1-(5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-6-イル]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド

【化105】



30

【0313】

1-(3-(6-ブロモ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(200mg, 0.36mmol)を含むジオキサン(10mL)および水(2mL)の溶液に、N-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピコリンアミド(96mg, 0.36mmol)、K₂CO₃(152mg, 1.10mmol)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)(ジクロロメタンとの錯体)(26mg, 0.036mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて110℃に12時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。残渣をPrep-TLC(DCM/MeOH=15:1)によって精製して、表題化合物(59mg, 26%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.71(s, 1H), 8.20-8.17(m, 1H), 8.00-7.94(m, 2H), 7.33(s, 1H), 7.24-7.21(m, 1H), 6.60(d, J=8.0 Hz, 1H), 4.31-4.12(m, 5H), 3.92(t, J=6.0 Hz, 1H), 3.76-3.70(m, 3H), 3.53(t, J=12 Hz, 1H), 3.06(t, J=4.8 Hz, 1H), 2.96-2.92(m, 2H), 2.83-2.75(m, 2H), 2.33-2.30(m, 2H), 2.18-2.06(m, 5H), 1.89-1.85(m, 2H)

40

50

.LCMS M/Z (M+H) 515.

以下の化合物を実施例 59 の工程 3 に類似の様式で調製した：

実施例 60 ～ 64

【表 6】

実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例60	1-[3-[6-(2-メトキシ-4ピリジル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.10 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.51 - 6.45 (m, 1H), 4.68 - 4.44 (m, 1H), 4.14 - 4.12 (m, 2H), 3.96 - 3.94 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75 - 3.70 (m, 2H), 3.61 - 3.58 (m, 2H), 3.45 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.86 - 2.67 (m, 4H), 2.06 - 1.96 (m, 7H), 1.83 - 1.80 (m, 2H)	488
実施例61	N-[5-[1-(5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-6-イル]-2-ピリジル]アセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.5 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.08 - 8.06 (m, 1H), 7.96 - 7.93 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 6.53 - 6.47 (m, 1H), 4.30 - 4.24 (m, 1H), 4.13 - 4.11 (m, 2H), 3.96 - 3.93 (m, 2H), 3.75 - 3.68 (m, 2H), 3.60 - 3.55 (m, 2H), 3.44 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.85 - 2.66 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.06 - 1.95 (m, 7H), 1.82 - 1.79 (m, 2H)	515
実施例62	1-[3-[6-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.32 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 6.42 - 6.36 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 4.11 - 4.09 (m, 2H), 3.95 - 3.93 (m, 2H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 3.58 - 3.53 (m, 2H), 3.47 - 3.41 (m, 2H), 2.83 - 2.66 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.05 - 1.93 (m, 7H), 1.82 - 1.78 (m, 1H)	461
実施例63	1-[3-[6-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.41 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.96 - 6.91 (m, 1H), 6.49 - 6.43 (m, 1H), 4.29 - 4.24 (m, 1H), 4.13 - 4.11 (m, 2H), 4.00 - 3.94 (m, 2H), 3.76 - 3.69 (m, 5H), 3.58 - 3.42 (m, 4H), 2.86 - 2.71 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.07 - 1.94 (m, 7H), 1.82 - 1.79 (m, 2H)	475
実施例64	1-[3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 1H), 6.49 - 6.36 (m, 1H), 4.35 - 4.19 (m, 1H), 4.16 - 4.02 (m, 2H), 3.96 - 3.94 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 - 3.64 (m, 2H), 3.55 - 3.33 (m, 4H), 2.90 - 2.69 (m, 4H), 2.06 - 1.90 (m, 7H), 1.82 - 1.79 (m, 2H)	461

【0314】

実施例 65

1-[1-メチル-3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

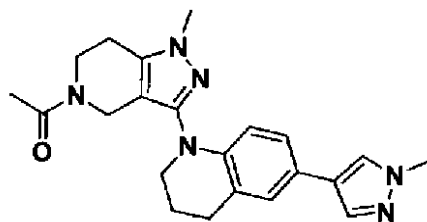
10

20

30

40

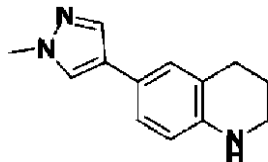
【化106】



工程1：6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

10

【化107】



【0315】

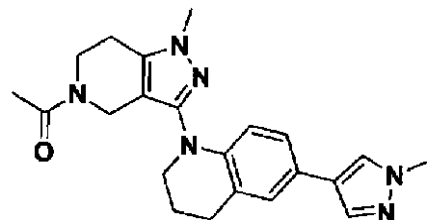
6-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (17.0 g, 80.16 mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (25.0 g, 120.23 mmol) および K_2CO_3 (33.2 g, 240.47 mmol) を含むジオキサン/ H_2O (5:1, 150 mL) の溶液に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (5.8 g, 8.02 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120℃ に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/ $EtOAc$ = 1:1) によって精製して、表題化合物 (8.0 g, 47%) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.71 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.07 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.94 - 1.88 (m, 2H).

20

工程2：1-[1-メチル-3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

30

【化108】



40

【0316】

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (300 mg, 0.98 mmol)、1-(3-ブロモ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン (中間体 B, 280 mg, 1.08 mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチルフェニル)]パラジウム(II)、メチル-tert-ブチルエーテル付加物 (84 mg, 0.10 mmol) および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル (47 mg, 0.10 mmol) を含むジオキサン (3 mL) の溶液に、 $t-BuONa$ (284 mg, 2.95 mmol) を添加した。混合物に、1

50

20℃で30分間マイクロ波を照射した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（DCM／MeOH＝30：1）によって精製して、粗生成物を得た。これを逆相クロマトグラフィ（アセトニトリル30～60％／0.1％NH₄HCO₃水溶液）によってさらに精製して、表題化合物（30mg，8％）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 7.89（s，1H），7.66（s，1H），7.18（s，1H），7.10 - 7.07（m，1H），6.42 - 6.37（m，1H），4.06（s，2H），3.80（s，3H），3.72 - 3.63（m，5H），3.53 - 3.50（m，2H），2.77（s，3H），2.64 - 2.49（m，1H），2.04 - 1.91（m，5H）。LCMS M/Z（M+H）391。

以下の化合物を実施例65に類似の様式で調製した：

実施例66～69

【表7】

実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例66	1-[3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 1H), 6.49 - 6.37 (m, 1H), 4.93 - 4.85 (m, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 2H), 4.05 - 3.92 (m, 2H), 3.87 - 3.65 (m, 7H), 3.62 - 3.48 (m, 2H), 2.83 - 2.78 (m, 4H), 2.37 - 2.18 (m, 2H), 2.06 (s, 2H), 1.95 - 1.94 (m, 3H)	447
実施例67	1-[3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.93 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 1H), 6.54 - 6.44 (m, 1H), 5.47 - 5.41 (m, 1H), 4.96 - 4.82 (m, 4H), 4.11 - 4.04 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.75 - 3.58 (m, 4H), 2.86 - 2.61 (m, 4H), 2.05 - 1.93 (m, 5H)	433
実施例68	1-[3-[7-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.88 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 - 6.63 (m, 1H), 4.91 - 4.88 (m, 1H), 4.09 - 4.07 (m, 4H), 3.84 - 3.80 (m, 7H), 3.58 - 3.57 (m, 2H), 2.84 - 2.73 (m, 4H), 2.29 - 2.27 (m, 2H), 2.06 - 1.85 (m, 5H)	447
実施例69	1-[3-[6-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.01 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 6.56 - 6.49 (m, 1H), 5.47 - 5.43 (m, 1H), 4.92 - 4.85 (m, 4H), 4.10 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.72 - 3.63 (m, 4H), 2.82 - 2.65 (m, 4H), 2.09 - 1.94 (m, 5H)	501

実施例70および71

【0317】

1 - [3 - [6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キ

10

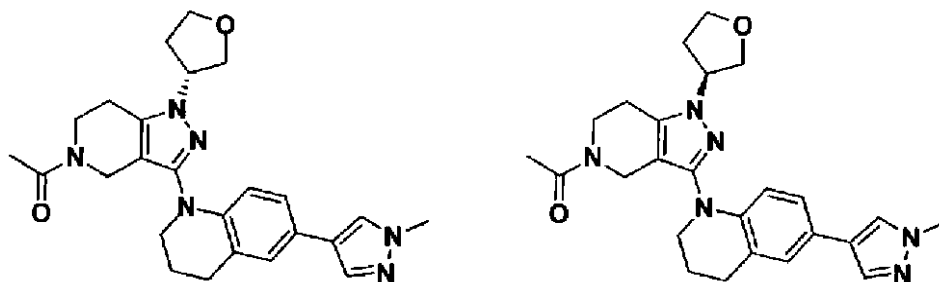
20

30

40

50

ノリン-1-イル]-1-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノンおよび1-[3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン
【化109】



10

【0318】

ラセミ体の1-[3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン(実施例66,75mg)を、キラルSFC(Chiralcel OJ 250×30mm I.D., 5μm; 超臨界CO₂/EtOH(0.1%NH₃H₂O)=65:35, 50mL/分)を使用して、1-[3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン(23mg, 第1ピーク)および1-[3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン(30mg, 第2ピーク)に分離した。各鏡像異性体に絶対配置を任意に割り当てた。実施例70:¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.20(s, 1H), 7.15-7.06(m, 1H), 6.49-6.37(m, 1H), 4.93-4.85(m, 1H), 4.14-4.06(m, 2H), 4.05-3.92(m, 2H), 3.87-3.65(m, 7H), 3.62-3.48(m, 2H), 2.83-2.78(m, 4H), 2.37-2.18(m, 2H), 2.06-1.94(m, 5H).LCMS M/Z (M+H) 447.実施例71:¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.20(s, 1H), 7.15-7.06(m, 1H), 6.49-6.37(m, 1H), 4.93-4.85(m, 1H), 4.14-4.06(m, 2H), 4.05-3.92(m, 2H), 3.87-3.65(m, 7H), 3.62-3.48(m, 2H), 2.83-2.78(m, 4H), 2.37-2.18(m, 2H), 2.06-1.94(m, 5H).LCMS M/Z (M+H) 447.

20

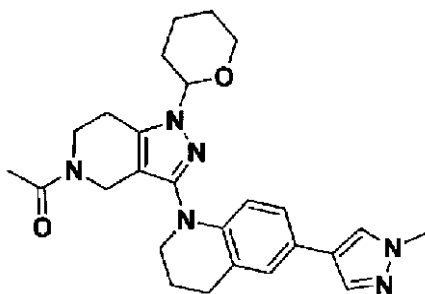
30

実施例72

1-[3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

40

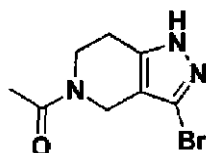
【化 1 1 0】



10

工程 1：1-(3-ブロモ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

【化 1 1 1】



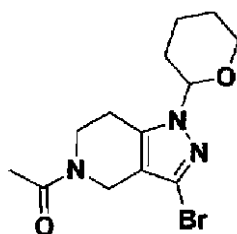
【0 3 1 9】

tert-ブチル 3-ブロモ-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート (10.0 g, 33.1 mmol) を含む 0℃の DCM (80 mL) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (40 mL, 538.6 mmol) を滴下した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、3-ブロモ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン (5.9 g, 70.6%) を得た。これを DCM (100 mL) に溶解した。0℃の混合物に、トリエチルアミン (18.4 mL, 132.4 mmol) および無水酢酸 (2.7 g, 26.5 mmol) を滴下した。混合物を 0℃でさらに 1 時間攪拌した。反応物を水 (100 mL) でクエンチし、DCM (200 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (7.0 g, 87%) を淡緑色固体として得た。

30

工程 2：1-(3-ブロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

【化 1 1 2】



40

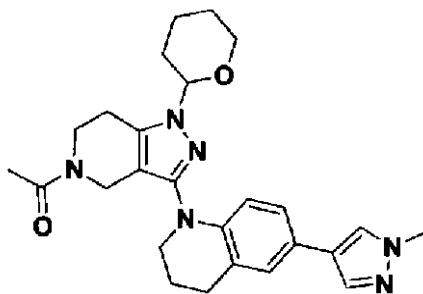
【0 3 2 0】

1-(3-ブロモ-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)エタノン (6.0 g, 20.2 mmol) および p-トルエンスルホン酸 (1.7 g, 10.1 mmol) を含む 25℃の THF (40 mL) の溶液に、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (3.4 g, 40.3 mmol) を滴下した。混合物を 100℃に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、表題化合物 (7.0 g, 64%) を茶色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 328.

工程 3：1-[3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-

50

2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-2-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン
【化113】



10

【0321】

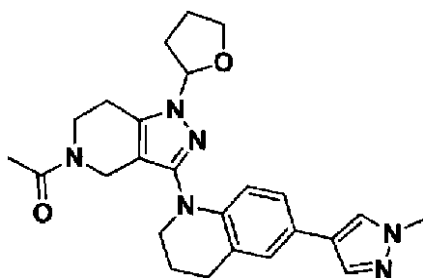
1-([3-([6-(1-methylpyrazol-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl]-1-tetrahydropyran-2-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン (7.0 g, 12.6 mmol) を含む1,4-ジオキサン (30 mL) の溶液に、t-BuONa (3.6 g, 37.8 mmol)、6-(1-methylpyrazol-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroキノリン (3.2 g, 15.1 mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II) (0.98 g, 1.3 mmol) および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル (0.59 g, 1.3 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて120℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、反応物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM/MeOH=10:1)によって精製して、表題化合物 (5.8 g, 85%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 6.45 - 6.39 (m, 1H), 5.30 - 5.28 (m, 1H), 4.13 - 4.09 (m, 1H), 4.01 - 3.87 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.62 - 3.61 (m, 1H), 3.58 - 3.53 (m, 3H), 2.87 - 2.76 (m, 4H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.97-1.93 (m, 3H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.64-1.45 (m, 4H). LCMS M/Z (M+H) 461.

20

30

実施例73

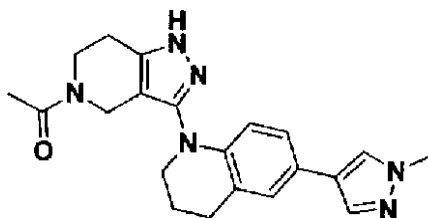
1-[3-[6-(1-methylpyrazol-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl]-1-tetrahydropyran-2-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン
【化114】



40

工程1: 1-([3-([6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl]-1-tetrahydropyran-2-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化 1 1 5】



【0 3 2 2】

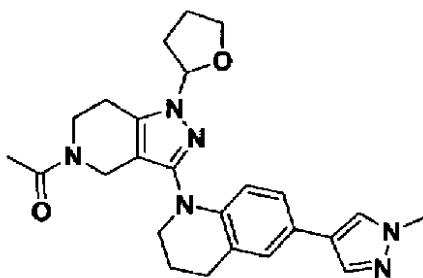
1-[3-[6-(1-methylpyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl]-1-tetrahydropyran-2-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5-yl ethanone (5.8 g, 12.6 mmol)を含む0℃のMeOH (30 mL)の溶液に、HClのMeOH溶液 (4 M, 10 mL, 40 mmol)を滴下し、2時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をH₂O (30 mL)に溶解し、pHを飽和Na₂CO₃水溶液でおよそ7に調整した。混合物をEtOAc (30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (3.7 g, 62%)を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 377.

10

工程2: 1-[3-[6-(1-methylpyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl]-1-tetrahydropyran-2-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5-yl ethanone

20

【化 1 1 6】



【0 3 2 3】

1-[3-[6-(1-methylpyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl]-1,4,6,7-tetrahydropyran-2-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5-yl ethanone (200 mg, 0.53 mmol)およびp-トルエンスルホン酸 (46 mg, 0.27 mmol)を含む室温のTHF (2 mL)の溶液に、2,3-dihydrofluran (74 mg, 1.06 mmol)を滴下した。混合物を60℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (10 mL)を添加し、混合物をEtOAc (10 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル32~62%/0.1% NH₄OH水溶液)によって精製して、表題化合物 (22 mg, 9%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 6.48 - 6.42 (m, 1H), 5.95 - 5.92 (m, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.88 - 3.82 (m, 5H), 3.72 - 3.61 (m, 2H), 3.57 - 3.54 (m, 2H), 2.81 - 2.78 (m, 4H), 2.58-2.50 (m, 2H), 2.21-2.18 (m, 2H), 2.06-1.93 (m, 5H). LCMS M/Z (M+H) 447.

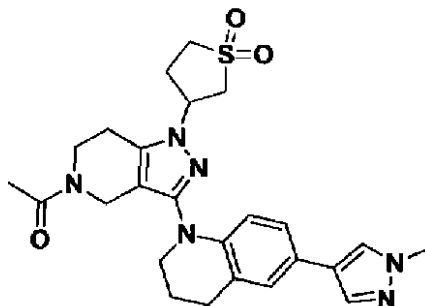
30

40

実施例 7 4

1-[1-(1,1-dioxo-3-yl)-3-[6-(1-methylpyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5-yl ethanone

【化 1 1 7】



10

【0 3 2 4】

1- [3- [6- (1-メチルピラゾール-4-イル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル] - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン (工程 1, 実施例 7 3, 200 mg, 0.53 mmol) および 1, 8-ジアザビシクロウンデカ-7-エン (149 mg, 1.0 mmol) を含む MeCN (5 mL) の溶液に、2, 3-ジヒドロチオフエン 1, 1-ジオキッド (69 mg, 0.6 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 80 °C に 2 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (20 mL) を添加し、混合物を EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 16 ~ 46 % / 0.1 % NH₄OH 水溶液) によって精製して、表題化合物 (60 mg, 25 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 6.48 - 6.42 (m, 1H), 5.14 - 5.06 (m, 1H), 4.06 - 4.04 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.76 - 3.68 (m, 3H), 3.60 - 3.45 (m, 3H), 3.38 - 3.36 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 4H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 2.06-1.93 (m, 5H). LCMS M/Z (M+H) 495.

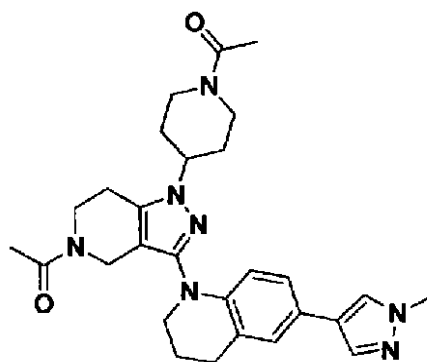
20

実施例 7 5

1- [4- [5-アセチル-3- [6- (1-メチルピラゾール-4-イル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル] - 6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - 1-ピペリジル] エタノン

30

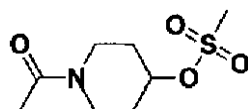
【化 1 1 8】



40

工程 1 : 1-アセチルピペリジン-4-イルメタンスルホナート

【化 1 1 9】



【0 3 2 5】

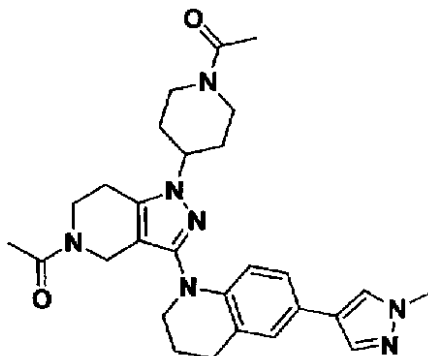
1- (4-ヒドロキシ-1-ピペリジル) エタノン (200 mg, 1.4 mmol) を含む 0 °C の DCM (5 mL) の溶液に、トリエチルアミン (212 mg, 2.1 mmol)

50

）およびメタンスルホニルクロリド（480mg, 4.19mmol）を添加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。水（50mL）を添加し、混合物をDCM（50mL×3）で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物（300mg、粗化合物）を黄色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 4.98 - 4.92 (m, 1H), 3.83 - 3.81 (m, 1H), 3.67 - 3.65 (m, 1H), 3.58 - 3.56 (m, 1H), 3.43 - 3.41 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.00 - 1.88 (m, 4H).

工程2：1-[4-[5-アセチル-3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-1-ピペリジル]エタノン
【化120】

10



20

【0326】

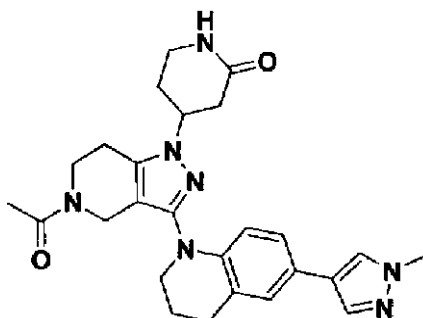
1-[3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン（工程1, 実施例73, 200mg, 0.53mmol）を含むDMF（3mL）の溶液に、（1-アセチル-4-ピペリジル）メタンスルホナート（309mg, 1.4mmol）およびCs₂CO₃（346mg, 1.06mmol）を添加した。混合物を60℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ（アセトニトリル30～60% / 0.1% NH₄OH水溶液）によって精製して、表題化合物（26mg, 9%）を淡黄色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.91 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 6.44 - 6.38 (m, 1H), 4.47 - 4.44 (m, 1H), 4.30 - 4.28 (m, 1H), 4.11 - 4.09 (m, 2H), 3.89 - 3.70 (m, 5H), 3.54 - 3.51 (m, 2H), 3.32 - 3.10 (m, 2H), 2.84 - 2.67 (m, 4H), 2.06-1.73 (m, 7H), 2.03 (s, 3H). LCMS M/Z (M+H) 502.

30

実施例76

4-(5-アセチル-3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-2-オン
【化121】

40

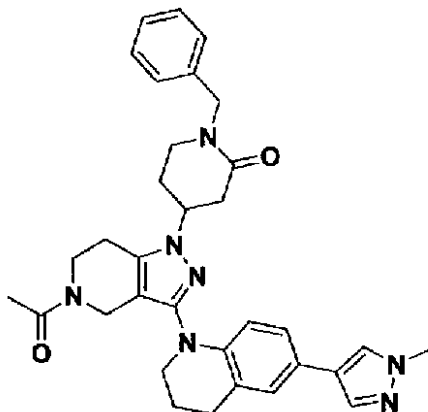


工程1：4-(5-アセチル-3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル

50

)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)-1-ベンジルピペリジン-2-オン

【化122】



10

【0327】

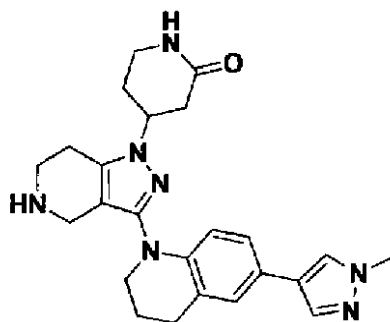
1-[[3-[[6-(1-methylpyrazol-4-yl)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン(工程1, 実施例73, 300mg, 0.80mmol)を含むMeCN(5mL)の溶液に、1-ベンジル-2,3-ジヒドロピリジン-6-オン(298mg, 1.59mmol)および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(243mg, 1.59mmol)を添加した。混合物を70℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をPrep-TLC(DCM/MeOH=20:1)によって精製して、表題化合物(200mg, 45%)を淡黄色油状物として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 - 7.58 (m, 1H), 7.43 - 7.41 (m, 1H), 7.22 - 7.21 (m, 5H), 7.10 - 7.00 (m, 2H), 6.42 - 6.38 (m, 1H), 6.11 - 6.04 (m, 1H), 5.86 - 5.83 (m, 1H), 4.80 - 4.76 (m, 1H), 4.44 - 4.37 (m, 2H), 4.25 - 4.00 (m, 2H), 3.86 - 3.85 (m, 3H), 3.58-3.56 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.35-3.15 (m, 3H), 2.81-2.62 (m, 4H), 2.27-2.06 (m, 9H). LCMS M/Z (M+H) 564.

20

30

工程2: 4-[[3-[[6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピペリジン-2-オン

【化123】



40

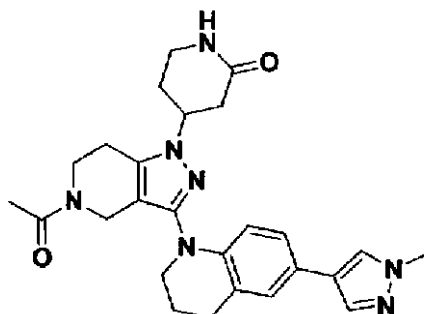
【0328】

-78℃の飽和NH₃のTHF(10mL)の溶液に、ナトリウム(26mg, 1.06mmol)を添加した。混合物を同じ温度で10分間攪拌した後、4-[[5-アセチル-3-[[6-(1-methylpyrazol-4-yl)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-1-ベンジル-ピペリジン-2-オン(60mg, 0.11mmol)を含むTHF(

50

3 mL) の溶液を滴下した。混合物を -78°C でさらに2時間攪拌した。反応物を固体 NH_4Cl (200 mg) でクエンチし、室温に加温した。水 (100 mL) を添加し、混合物をDCM (50 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (80 mg、粗化合物) を白色固体として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z ($\text{M}+\text{H}$) 432.

工程3: 4-(5-アセチル-3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-2-オン
【化124】



10

【0329】

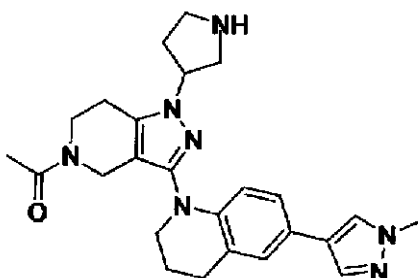
4-[3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピペリジン-2-オン (80 mg, 0.19 mmol) を含む 0°C のDCM (10 mL) の溶液に、トリエチルアミン (0.026 mL, 0.19 mmol) および無水酢酸 (0.018 mL, 0.19 mmol) を添加した。混合物を1時間攪拌した後、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル6~36%/0.2%ギ酸水溶液) によって精製して、表題化合物 (5 mg, 6%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 - 7.65 (m, 1H), 7.50 - 7.48 (m, 1H), 7.17 - 7.05 (m, 2H), 6.53 - 6.50 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.44 - 4.41 (m, 1H), 4.30 - 4.15 (m, 1H), 4.10 - 4.09 (m, 1H), 3.93 - 3.64 (m, 1H), 3.51 - 3.30 (m, 2H), 3.03 - 3.01 (m, 1H), 2.88 - 2.71 (m, 5H), 2.45-2.25 (m, 1H), 2.17-2.03 (m, 6H). LCMS M/Z ($\text{M}+\text{H}$) 474.

20

30

実施例77

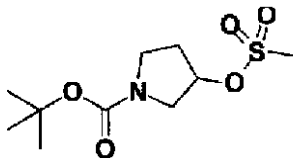
1-[3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-ピロリジン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン
【化125】



40

工程1: tert-ブチル3-((メチルスルホニル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート

【化 1 2 6】



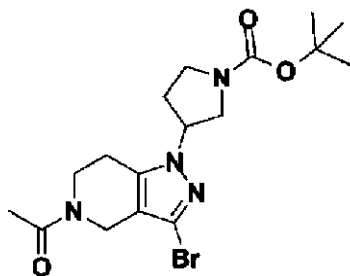
【0 3 3 0】

tert-ブチル 3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート (2 g, 10.6 mmol) およびトリエチルアミン (3.24 g, 32.05 mmol) を含む 0℃ の DCM (10 mL) の溶液に、塩化メシル (1.47 g, 12.82 mmol) を滴下した。混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を DCM (20 mL) で希釈し、混合物 (mixture) をブライン (10 mL × 2) で洗浄した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (2.1 g、粗化合物) を無色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。

10

工程 2: tert-ブチル 3-(5-アセチル-3-ブromo-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート

【化 1 2 7】



20

【0 3 3 1】

1-(3-ブromo-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H)-イル) エタノン (1.3 g, 5.33 mmol) を含む DMF (10 mL) の溶液に、Cs₂CO₃ (19.5 g, 59.6 mmol) および tert-ブチル 3-(メチルスルホニル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシラート (2.1 g, 7.99 mmol) を添加した。混合物を 80℃ に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、反応物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を EtOAc (40 mL) に溶解し、混合物をブライン (20 mL × 2) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/tert-ブチルメチルエーテル/THF = 10:1:1 ~ 1:10:10) によって精製して、表題化合物 (680 mg, 31%) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)

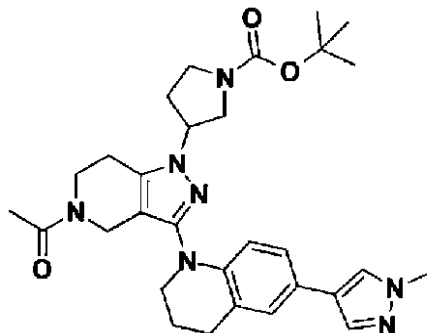
30

δ 4.41 - 4.39 (m, 2H), 3.92 - 3.87 (m, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 3.66 - 3.43 (m, 4H), 2.88 - 2.76 (m, 4H), 2.33 - 2.31 (m, 2H), 2.20 - 2.17 (m, 3H), 1.48 (s, 9H).

40

工程 3: tert-ブチル 3-(5-アセチル-3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート

【化 1 2 8】



10

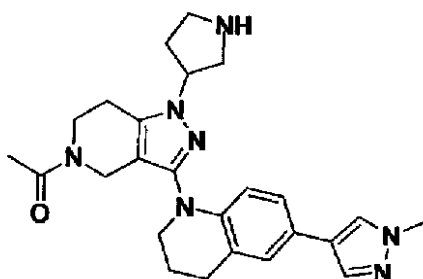
【0 3 3 2】

tert-ブチル 3- (5-アセチル-3-ブロモ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル) ピロリジン-1-カルボキシレート (530 mg, 1.28 mmol) を含むジオキサン (8 mL) の溶液に、6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (328 mg, 1.54 mmol)、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル) [2- (2-アミノエチルフェニル)] パラジウム (II)、メチル-tert-ブチルエーテル付加物 (104 mg, 0.13 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル (60 mg, 0.13 mmol) および *t*-BuONa (370 mg, 3.85 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120 °C に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 20 : 1) によって精製して、表題化合物 (420 mg, 60%) を無色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 546.

20

工程 4 : 1- [3- [6- (1-メチルピラゾール-4-イル) -3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル] -1-ピロリジン-3-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン

【化 1 2 9】



30

【0 3 3 3】

tert-ブチル 3- (5-アセチル-3- (6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H) -イル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル) ピロリジン-1-カルボキシレート (420 mg, 0.77 mmol) を含む 0 °C の DCM (10 mL) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を滴下した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、真空中で濃縮した。水 (20 mL) を添加し、混合物を固体 NaHCO₃ で pH 8 に塩基性とし、次いで、混合物を EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物 (220 mg) を黄色固体として得た。粗生成物の一部 (100 mg) を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 20 ~ 50 % / 0.1 % NH₄HCO₃ 水溶液) によって精製して、表題化合物 (68 mg) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 6.43 - 6.38 (m, 1H), 4.85 -

40

50

4.55 (m, 1H), 4.09 - 4.06 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 - 3.50 (m, 2H), 3.07 - 3.05 (m, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 5H), 2.70 - 2.65 (m, 1H), 2.21 - 2.05 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 6H).LCMS M/Z (M+H) 446.

以下の化合物を実施例 77 に類似の様式で調製した：

実施例 78

【表 8】

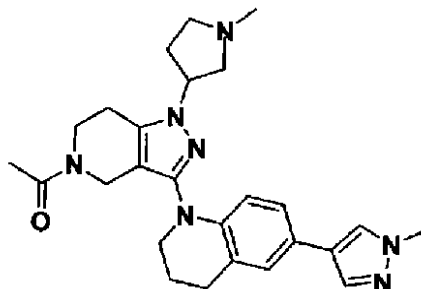
実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例78	1-[3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(4-ピペリジル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.90 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 6.44 - 6.38 (m, 1H), 4.30 - 4.25 (m, 2H), 4.24 - 4.10 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.81 - 3.63 (m, 2H), 3.54 - 3.51 (m, 2H), 3.24 - 3.22 (m, 2H), 2.81 - 2.70 (m, 6H), 2.06 - 1.93 (m, 9H)	460

【0334】

実施例 79

1 - [3 - [6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン

【化 130】



【0335】

1 - [3 - [6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1 - ピロリジン - 3 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン (120 mg , 0.25 mmol) を含む MeOH (5 mL) の溶液に、ホルムアルデヒド水溶液 (30 % , 54 mg , 0.54 mmol) 、 NaBH₃CN (34 mg , 0.54 mmol) および AcOH (0.2 mL) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。水 (10 mL) を添加し、混合物を EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 (anhydrous) Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 20 ~ 50 % / 0.1 % NH₄HCO₃ 水溶液) によって精製して、表題化合物 (18 mg , 17 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 6.43 - 6.37 (m, 1H), 4.77 - 4.73 (m, 1H), 4.11 - 4.10 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 - 3.60 (m, 2H), 3.55 - 3.50 (m, 2H), 3.01 - 2.90 (m, 1H), 2.81 - 2.78 (m, 3H), 2.65 - 2.60 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.30-2.05 (m, 7H), 1.75-1.65 (m, 3H).LCMS M/Z (M+H) 460.

以下の化合物を実施例 79 に類似の様式で調製した：

実施例 80

【表 9】

実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例80	1-[1-(1-メチル-4-ピペリジル)-3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.21 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 6.43 - 6.38 (m, 1H), 4.09 - 4.08 (m, 2H), 4.07 - 3.99 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73 - 3.66 (m, 4H), 2.93 - 2.91 (m, 2H), 2.80 - 2.77 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.14 - 2.11 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 3H), 2.03 - 2.00 (m, 4H), 1.93 - 1.84 (m, 2H)	474

10

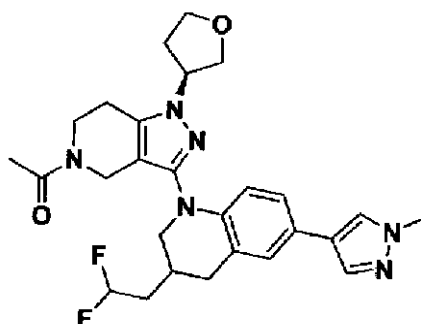
【0336】

実施例 81

1-(3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

20

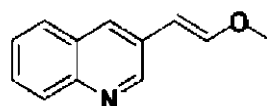
【化131】



30

工程 1: (E)-3-(2-メトキシビニル)キノリン

【化132】



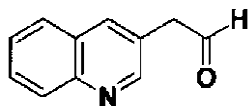
【0337】

(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド (22.9 g, 66.81 mmol) を含む 0℃ の THF (100 mL) の溶液に、*n*-BuLi (2.5 M ヘキサン溶液, 31 mL, 76.35 mmol) を添加した。得られた深紅色溶液を 0℃ で 5 分間攪拌した後、直ちにキノリン-3-カルボアルデヒド (10 g, 63.63 mmol) を含む 0℃ の THF (50 mL) の溶液に添加した。温度を 25℃ にゆっくり上げ、さらに 1 時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 3:1) によって精製して、表題化合物 (5.5 g, 51%) を黄色油状物として得た。

40

工程 2: 2-(キノリン-3-イル)アセトアルデヒド

【化 1 3 3】



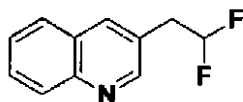
【0 3 3 8】

(E) - 3 - (2 - メトキシビニル) キノリン (5.5 g, 29.69 mmol) を含む HCl 水溶液 (5.5 M, 115 mL) の混合物を窒素雰囲気下にて 80℃ に 1 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 mL × 2) を滴下し、混合物を EtOAc (200 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (5 g、粗化合物) を得た。これをさらに精製する必要はなかった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.89 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.13 - 8.10 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 - 7.81 (m, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 1H), 7.60 - 7.58 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.94 (s, 2H).

10

工程 3 : 3 - (2, 2 - ジフルオロエチル) キノリン

【化 1 3 4】



20

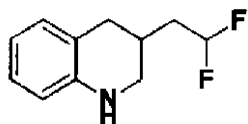
【0 3 3 9】

2 - (キノリン - 3 - イル) アセトアルデヒド (5 g, 29.21 mmol) を含む 0℃ の DCM (100 mL) の溶液に、三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (18.83 mg, 116.83 mmol) を添加した。混合物を室温で 12 時間攪拌した。次いで、混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (600 mL) に 0℃ で滴下し、DCM (1 L × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル / EtOAc = 5 : 1) によって精製して、表題化合物 (900 mg, 16%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (s, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 2H), 7.83 - 7.81 (m, 1H), 7.73 - 7.71 (m, 1H), 7.60 - 7.58 (m, 1H), 6.05 (t, J = 60.4 Hz, 1H), 3.40 - 3.30 (m, 2H).

30

工程 4 : 3 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン

【化 1 3 5】



【0 3 4 0】

3 - (2, 2 - ジフルオロエチル) キノリン (900 mg, 4.66 mmol) および NaBH₃CN (1.5 g, 23.29 mmol) を含む 0℃ の MeOH (10 mL) の溶液に、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート (1.18 mL, 9.32 mmol) を滴下した。混合物を窒素雰囲気下にて 70℃ に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (10 mL) を添加し、混合物を EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル / EtOAc = 5 : 1) によって精製して、表題化合物 (230 mg, 25%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.02 - 6.95 (m, 2H), 6.66 - 6.62 (m, 1H), 6.51 - 6.49 (m, 1H), 5.98 (t, J = 56.8 Hz, 1H), 3.42 - 3.39 (m, 1H), 3.08 - 3.04 (m,

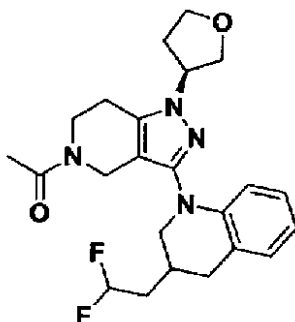
40

50

1H), 2.95 - 2.91 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.33 - 2.19 (m, 1H), 1.96 - 1.90 (m, 2H).

工程5: 1-(3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

【化136】



10

【0341】

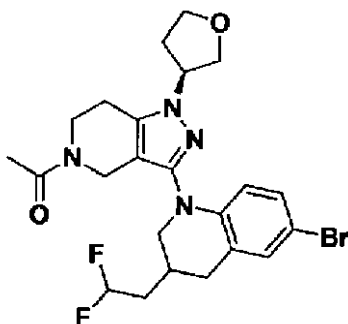
3-(2,2-ジフルオロエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(260 mg, 1.32 mmol)を含む1,4-ジオキサン(10 mL)の溶液に、(S)-1-(3-ブromo-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(中間体G, 414 mg, 1.32 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル(62 mg, 0.13 mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチルフェニル)]パラジウム(II)、メチル-*tert*-ブチルエーテル付加物(96 mg, 0.13 mmol)および $t\text{-BuONa}$ (507 mg, 5.27 mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて120℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM/MeOH=20:1)によって精製して、表題化合物(460 mg, 62%)を黄色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 431.

20

工程6: 1-(3-(6-ブromo-3-(2,2-ジフルオロエチル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

30

【化137】



40

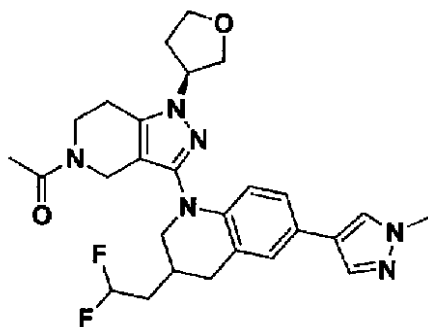
【0342】

1-(3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(460 mg, 0.82 mmol)を含むDCM(6 mL)の溶液に、*N*-ブromosuccinimide(146 mg, 0.82 mmol)を滴下し、混合物を1時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM/MeOH=20:1)によって精製して、

50

表題化合物 (400 mg, 76%) を黄色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 509.

工程7: 1-(3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン
【化138】



10

【0343】

1-(3-(6-ブromo-3-(2,2-ジフルオロエチル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン (400 mg, 0.76 mmol) を含む1,4-ジオキサン (12 mL) および水 (3 mL) の溶液に、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (163 mg, 0.76 mmol)、[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) (56 mg, 0.076 mmol) および K_2CO_3 (326 mg, 2.36 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて110℃に12時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (50 mL) を添加し、混合物を EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 50:1) によって精製して、粗化合物を得た。これを逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 20~50% / 0.1% NH_4HCO_3 水溶液) によってさらに精製して、表題化合物 (80 mg, 27%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 - 7.64 (m, 1H), 7.50 - 7.48 (m, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 2H), 6.52 - 6.49 (m, 1H), 6.15 - 5.55 (m, 1H), 4.77 - 4.73 (m, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 4H), 3.97 - 3.90 (m, 7H), 3.85 - 3.75 (m, 2H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.85-2.60 (m, 2H), 2.41-2.39 (m, 2H), 2.16-1.96 (m, 6H). LCMS M/Z (M+H) 511.

20

30

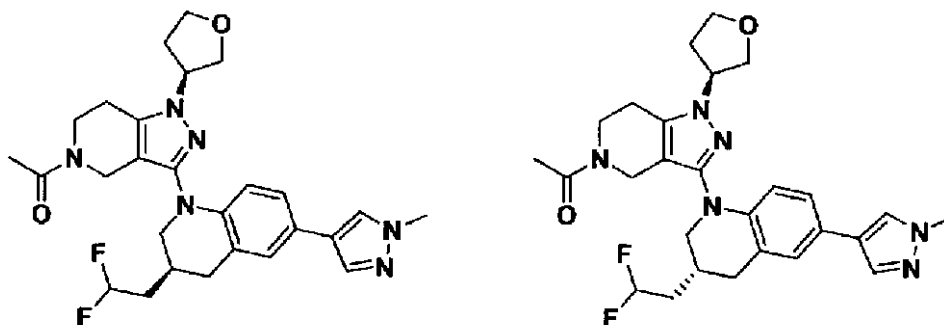
実施例82および83

【0344】

(S,S)-1-[3-[3-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノンおよび (S,R)-1-[3-[3-(2,2-ジフルオロエチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

40

【化 1 3 9】



10

【0 3 4 5】

ラセミ体の 1- [3- [3- (2, 2-ジフルオロエチル) - 6- (1-メチルピラゾール-4-イル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル] - 1-テトラヒドロフラン-3-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン (実施例 8 1, 65 mg) を、キラル SFC (MG-11; Chiralpak AD 250×30 mm I. D., 5 μm; 超臨界 CO₂/EtOH (0.1% NH₃H₂O) = 70:30, 60 mL/分) を使用して、(S, S)-1- [3- [3- (2, 2-ジフルオロエチル) - 6- (1-メチルピラゾール-4-イル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル] - 1-テトラヒドロフラン-3-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン (19 mg, 第 1 ピーク) および (S, R)-1- [3- [3- (2, 2-ジフルオロエチル) - 6- (1-メチルピラゾール-4-イル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル] - 1-テトラヒドロフラン-3-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン (21 mg, 第 2 ピーク) に分離した。各鏡像異性体に絶対配置を任意に割り当てた。実施例 8 2: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 - 7.66 (m, 1H), 7.52 - 7.50 (m, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 2H), 6.54 - 6.50 (m, 1H), 6.01 - 5.87 (m, 1H), 4.78 - 4.74 (m, 1H), 4.21 - 4.04 (m, 4H), 4.02 - 3.93 (m, 7H), 3.85 - 3.76 (m, 2H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.76 - 2.70 (m, 2H), 2.42-2.39 (m, 2H), 2.18-1.96 (m, 6H). LCMS M/Z (M+H) 511. 実施例 8 3: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 - 7.63 (m, 1H), 7.49 - 7.47 (m, 1H), 7.18 - 7.06 (m, 2H), 6.51 - 6.48 (m, 1H), 5.99 - 5.96 (m, 1H), 4.78 - 4.74 (m, 1H), 4.27 - 4.10 (m, 4H), 4.00 - 3.90 (m, 7H), 3.85 - 3.75 (m, 2H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.74-2.66 (m, 2H), 2.40-2.39 (m, 2H), 2.16-1.95 (m, 6H). LCMS M/Z (M+H) 511.

20

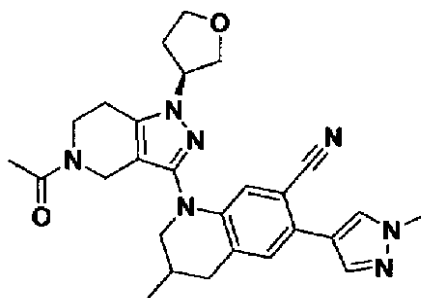
30

実施例 8 4

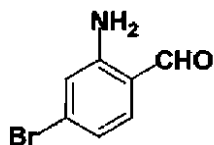
1- (5-アセチル-1- ((S)-テトラヒドロフラン-3-イル) - 6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル) - 3-メチル-6- (1-メチルピラゾール-4-イル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-7-カルボニトリル

【化 1 4 0】

40



【化 1 4 1】

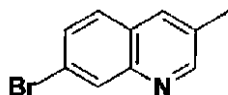


【0 3 4 6】

4-ブロモ-2-ニトロベンズアルデヒド (10 g, 43.47 mmol) を含む EtOH (50 mL) および酢酸 (50 mL) の溶液に、Fe 粉 (7.28 g, 130.42 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 0℃ で 40 分間攪拌した。不溶性固体を濾去し、固体 NaHCO₃ を連続的に添加することによって、濾液を pH = 8 に調整した。得られた溶液を EtOAc (300 mL × 2) で抽出し、飽和 NaHCO₃ (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 10 : 1) によって精製して、表題化合物 (6 g, 64%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.79 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

工程 2 : 7-ブロモ-3-メチルキノリン

【化 1 4 2】

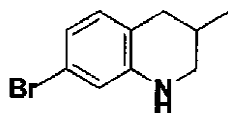


【0 3 4 7】

2-アミノ-4-ブロモベンズアルデヒド (6 g, 28.2 mmol) を含むトルエン (50 mL) の溶液に、(E)-1-エトキシプロパー-1-エン (6.07 g, 70.49 mmol) および 4-メチルベンゼンスルホン酸 (0.49 g, 2.82 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 18 時間加熱還流した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 5 : 1) によって精製して、表題化合物 (4 g, 57%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 1H), 8.19 - 8.17 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 1H), 2.47 (s, 3H).

工程 3 : 7-ブロモ-3-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

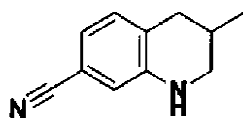
【化 1 4 3】



【0 3 4 8】

7-ブロモ-3-メチルキノリン (2.5 g, 11.26 mmol) を含むトルエン (10 mL) の溶液に、リン酸水素ジフェニル (28.16 mg, 0.11 mmol) およびジエチル 2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボキシレート (6.84 g, 27 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 60℃ に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、反応物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 10 : 1) によって精製して、表題化合物 (2.1 g, 83%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.51 - 6.48 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.18 - 3.16 (m, 1H), 2.76 - 2.71 (m, 1H), 2.65 - 2.61 (m, 1H), 2.27 - 2.21 (m, 1H), 1.85 - 1.83 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 1H).

工程4：3-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-カルボニトリル
【化144】



【0349】

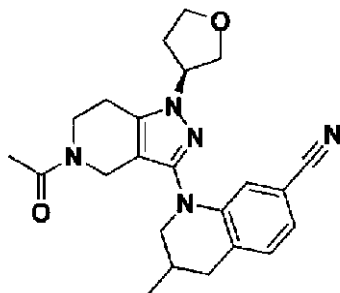
7-ブロモ-3-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (1.2 g, 5.31 mmol) を含む 1, 4-ジオキサン (6 mL) および水 (6 mL) の溶液に、ヘキサシアノ鉄酸カリウム (II) 三水和物 (1.57 g, 2.65 mmol)、メタンスルホナト (2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリ-イソプロピル-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) (422 mg, 0.53 mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (225 mg, 0.53 mmol) および KOAc (65 mg, 0.66 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 100 °C に 1 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、反応物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 5:1) によって精製して、表題化合物 (780 mg, 85%) を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 173.

10

工程5：1-(5-アセチル-1-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)-3-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-カルボニトリル

20

【化145】



30

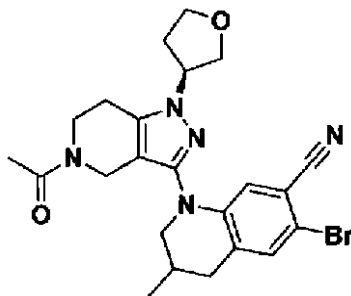
【0350】

3-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-カルボニトリル (430 mg, 2.5 mmol) を含む 1, 4-ジオキサン (10 mL) の溶液に、(S)-1-(3-ブロモ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-イル) エタノン (中間体 G, 784 mg, 2.50 mmol)、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-イソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル) [2-(2-アミノエチルフェニル)] パラジウム (II)、メチル-tert-ブチルエーテル付加物 (182 mg, 0.25 mmol)、t-BuONa (720 mg, 7.49 mmol) および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-イソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル (117 mg, 0.25 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120 °C に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 20:1) によって精製して、表題化合物 (800 mg, 42%) を黄色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 406.

40

工程6：1-(5-アセチル-1-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)-6-ブロモ-3-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-カルボニトリル

【化 1 4 6】



10

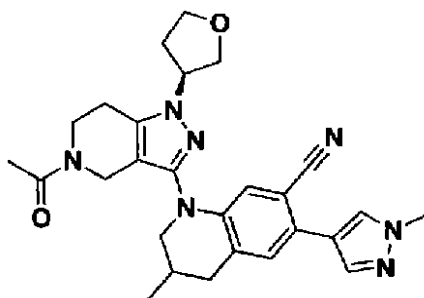
【0 3 5 1】

1-((5-acetyl-1-((S)-tetrahydrofuran-3-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carbonitrile (800 mg, 1.05 mmol) を含む 0℃ の MeCN (6 mL) の溶液に、N-ブロモスクシンイミド (186 mg, 1.05 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 0℃ で 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 16:1) によって精製して、表題化合物 (600 mg, 56%) を黄色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 486.

工程 7: 1-((5-acetyl-1-((S)-tetrahydrofuran-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl)-3-methyl-6-(1-methylpyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-2H-quinolin-7-carbonitrile

20

【化 1 4 7】



30

【0 3 5 2】

1-((5-acetyl-1-((S)-tetrahydrofuran-3-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl)-6-bromo-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carbonitrile (600 mg, 0.74 mmol) を含む THF (5 mL) および水 (1 mL) の溶液に、1-methyl-4-((4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)-3,4-dihydro-2H-quinolin-7-carbonitrile (309.27 mg, 1.49 mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II) (58 mg, 0.07 mmol)、Na₂CO₃ (236 mg, 2.23 mmol) および 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 (35 mg, 0.07 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 60℃ に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、反応物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 15~45% / 0.1% NH₄HCO₃ 水溶液) によって精製して、表題化合物 (150 mg, 37%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.76 - 7.75 (m, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 6.73 - 6.70 (m, 1H), 4.80 - 4.78 (m, 1H), 4.26 - 4.11 (m, 4H), 4.05 - 3.90 (m, 6H), 3.79 - 3.78 (m, 1H), 3.75 - 3.60 (m, 1H

40

50

), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 2.91 - 2.78 (m, 3H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 4H), 1.12-1.08 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 486.

以下の化合物を実施例 8 4 に類似の様式で調製した：

実施例 8 5

【表 1 0】

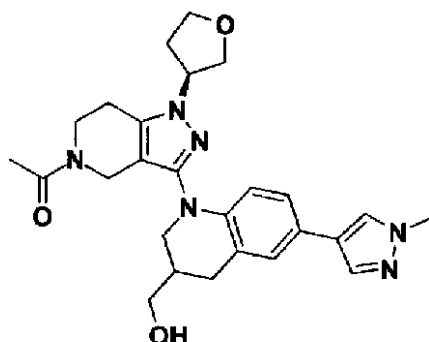
実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例85	1-(5-アセチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-3-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-カルボニトリル	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.72 - 6.68 (m, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 4.18 - 4.16 (m, 2H), 3.96 - 3.93 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.73 - 3.71 (m, 2H), 3.58 - 3.48 (m, 2H), 3.35 - 3.15 (m, 2H), 2.88 - 2.74 (m, 2H), 2.56 - 2.54 (m, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 6H), 1.84 - 1.81 (m, 2H), 1.04 - 1.02 (m, 3H)	500

【0 3 5 3】

実施例 8 6

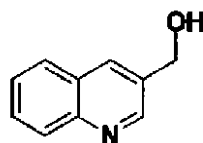
1 - [3 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン

【化 1 4 8】



工程 1：キノリン-3-イルメタノール

【化 1 4 9】

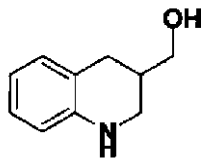


【0 3 5 4】

3-キノリンカルボアルデヒド (6.0 g, 38.2 mmol) を含む 0℃ の MeOH (60 mL) の溶液に、NaBH₄ (1.73 g, 45.8 mmol) を分割して添加した。混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応物を水 (100 mL) でクエンチし、真空中で濃縮し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (5.6 g、粗化合物) を黄色油状

物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 2H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.73 (d, J = 2.8 Hz, 2H).

工程2: (1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-3-イル) メタノール
【化150】



10

【0355】

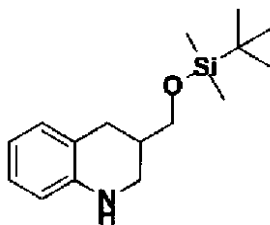
3-キノリルメタノール (5.6 g, 35.2 mmol) および NaBH_3CN (11.1 g, 175.9 mmol) を含む 0°C の MeOH (60 mL) の溶液に、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート (28.5 mL, 105.5 mmol) を滴下した。混合物を窒素雰囲気下にて 70°C に12時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、反応物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (100 mL) でクエンチし、有機層を除去し、水層を EtOAc (100 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/ EtOAc = 20:1~4:1) によって精製して、(1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル) メタノール (2.6 g, 46%) を得た。得られた化合物を MeOH (25 mL) に溶解し、10% Pd/C (1.7 g, 1.61 mmol) を添加した。混合物を水素雰囲気下 (15 psi) にて 25°C で12時間撹拌した。反応物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/ EtOAc = 9:1~2:1) によって精製して、表題化合物 (840 mg, 32%) を淡黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.83 - 6.80 (m, 2H), 6.42 - 6.37 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 3.41 - 3.40 (m, 1H), 3.33 - 3.29 (m, 2H), 2.86 - 2.84 (m, 1H), 2.63 - 2.62 (m, 1H), 2.39 - 2.33 (m, 1H), 1.89 - 1.85 (m, 1H).

20

工程3: 3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

30

【化151】



【0356】

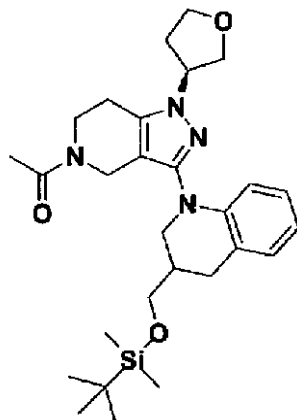
40

1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-3-イルメタノール (840 mg, 5.15 mmol) およびイミダゾール (1.75 g, 25.7 mmol) を含む THF (40 mL) の溶液に、tert-ブチルジメチルシリルクロリド (1.71 g, 11.3 mmol) を滴下した。混合物を室温で16時間撹拌した。ブライン (40 mL) を添加し、混合物を EtOAc (40 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/ EtOAc = 40:1~9:1) によって精製して、表題化合物 (1.2 g, 84%) を黄色油状物として得た。LCMS M^+/Z ($\text{M}+\text{H}$) 365.

工程4: 1-(3-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-((S)-テトラヒドロフラン

50

－3－イル）－6，7－ジヒドロ－1H－ピラゾロ[4，3－c]ピリジン－5（4H）－イル）エタノン
【化152】



10

【0357】

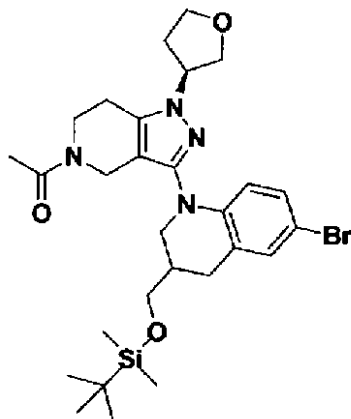
1-[[3-bromo-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]ethanol] tert-butyltrimethylsilyl ether (中間体G, 1.2 g, 3.82 mmol) を含む1,4-ジオキサン(12 mL)の溶液に、tert-ブトキシナトリウム(532 mg, 5.54 mmol)、tert-ブチルジメチルシラン(615 mg, 2.22 mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-イプロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチルフェニル)]パラジウム(II)、メチルtert-ブチルエーテル付加物(375 mg, 0.46 mmol)および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-イプロポキシ-1,1'-ビフェニル(214 mg, 0.46 mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて120℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、反応物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM/MeOH=100:1)によって精製して、表題化合物(1.2 g, 61%)を黄色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 511.

20

30

工程5: 1-(3-(6-bromo-3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)-4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)-1-((S)-tetrahydrofuran-3-yl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5(4H)-yl] ethanol

【化153】



40

【0358】

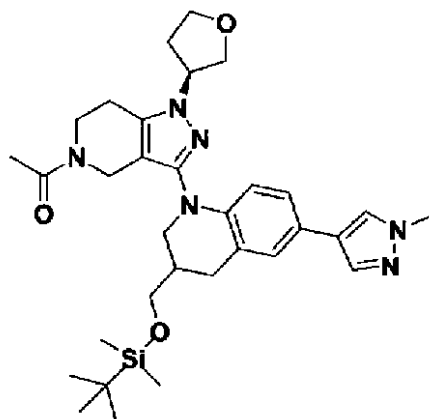
1-[[3-[[3-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]methyl]-4-dihydroquinolin-1-yl]-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5(4H)-yl]ethanol] ethanol

50

イル] - 6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル] エタノン (1.2 g, 2.35 mmol) を含む 0℃ の DCM (90 mL) の溶液に、N-ブロモスクシンイミド (376 mg, 2.11 mmol) を滴下した。混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌し、水 (100 mL) でクエンチし、DCM (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 50 : 1 ~ 20 : 1) によって精製して、表題化合物 (1.16 g, 84%) を淡黄色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 591.

工程 6 : 1 - (3 - (3 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2H) - イル) - 1 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン - 5 (4H) - イル) エタノン

【化 154】

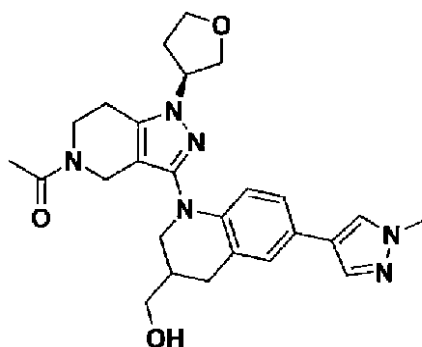


【0359】

1 - [3 - [6 - ブロモ - 3 - [[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - キノリン - 1 - イル] - 1 - [(3S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン - 5 - イル] エタノン (0.6 g, 1.02 mmol) を含む 1, 4 - ジオキサン (4 mL) および水 (1 mL) の溶液に、Na₂CO₃ (324 mg, 3.05 mmol)、1 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピラゾール (254 mg, 1.22 mmol) 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) (85 mg, 0.10 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120℃ に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 50 : 1 ~ 20 : 1) によって精製して、表題化合物 (340 mg, 57%) を黄色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 591.

工程 7 : 1 - [3 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - キノリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン - 5 - イル] エタノン

【化 1 5 5】



10

【0 3 6 0】

1-[3-[3-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン(340mg, 0.58mmol)を含むTHF(2mL)の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム(1.0M THF溶液, 0.69mL, 0.69mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて80℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水(10mL)を添加し、混合物をEtOAc(5mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル23~53%/0.1%NH₄OH水溶液)によって精製して、表題化合物(102mg, 37%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.21(s, 1H), 7.13-7.10(m, 1H), 6.45-6.39(m, 1H), 4.95-4.70(m, 1H), 4.68(br s, 1H), 4.08-3.96(m, 4H), 3.82-3.67(m, 7H), 3.45-3.50(m, 2H), 3.27-3.25(m, 2H), 2.83-2.62(m, 3H), 2.54-2.52(m, 1H), 2.33-2.25(m, 2H), 2.06-1.93(m, 4H).LCMS M/Z (M+H) 477.

20

以下の化合物を実施例86に類似の様式で調製した：

実施例87

30

【表 1 1】

実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例87	1-[3-[4-(ヒドロキシメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.92(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.29(s, 1H), 7.14-7.10(m, 1H), 6.46-6.39(m, 1H), 4.90-4.83(m, 2H), 4.07-3.80(m, 4H), 3.69-3.60(m, 7H), 3.55-3.48(m, 2H), 3.31-3.25(m, 2H), 2.89-2.83(m, 2H), 2.73-2.65(m, 1H), 2.28-2.23(m, 2H), 2.06-1.93(m, 5H).	477

40

実施例88および89

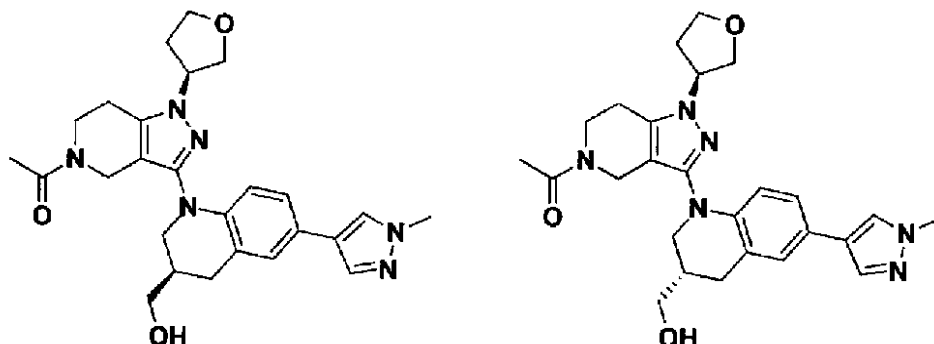
【0 3 6 1】

(S, R)-1-[3-[3-(ヒドロキシメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エ

50

タノンおよび (S, S) - 1 - [3 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (1-メチルピラゾール-4-イル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル] - 1-テトラヒドロフラン-3-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン

【化156】



10

【0362】

ラセミ体の 1 - [3 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (1-メチルピラゾール-4-イル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル] - 1-テトラヒドロフラン-3-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン (実施例 86, 76mg) を、キラル SFC (SFC80; Chiralpak AD 250×30mm I.D., 5μm; 超臨界CO₂/MeOH+NH₃·H₂O=55/45; 50mL/分) を使用して、(S, R) - 1 - [3 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (1-メチルピラゾール-4-イル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル] - 1-テトラヒドロフラン-3-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン (24mg, 第1ピーク) および (S, S) - 1 - [3 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (1-メチルピラゾール-4-イル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル] - 1-テトラヒドロフラン-3-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン (24mg, 第2ピーク) に分離した。各鏡像異性体に絶対配置を任意に割り当てた。実施例 88: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 6.45 - 6.39 (m, 1H), 4.92 - 4.88 (m, 1H), 4.68 - 4.67 (m, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 4H), 3.82 - 3.69 (m, 7H), 3.67 - 3.45 (m, 1H), 3.42 - 3.39 (m, 2H), 3.25 - 3.20 (m, 1H), 2.83-2.60 (m, 3H), 2.55-2.53 (m, 1H), 2.28-2.25 (m, 2H), 2.06-1.93 (m, 4H). LCMS M/Z (M+H) 477. 実施例 89: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 6.45 - 6.39 (m, 1H), 4.92 - 4.88 (m, 1H), 4.68 - 4.67 (m, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 4H), 3.82 - 3.69 (m, 7H), 3.67 - 3.45 (m, 1H), 3.42 - 3.39 (m, 2H), 3.25 - 3.20 (m, 1H), 2.83-2.60 (m, 3H), 2.55-2.53 (m, 1H), 2.28-2.24 (m, 2H), 2.06-1.93 (m, 4H). LCMS M/Z (M+H) 477.

20

30

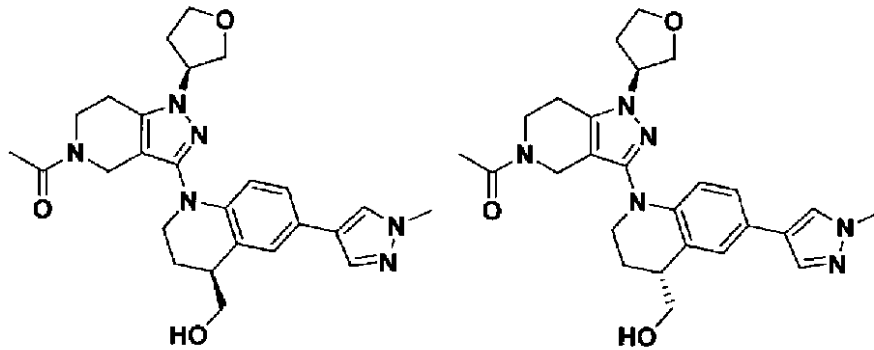
40

実施例 90 および 91

【0363】

(S, S) - 1 - [3 - [4 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (1-メチルピラゾール-4-イル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル] - 1-テトラヒドロフラン-3-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン および (S, R) - 1 - [3 - [4 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (1-メチルピラゾール-4-イル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル] - 1-テトラヒドロフラン-3-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン

【化 1 5 7】



10

【0 3 6 4】

ラセミ体の 1-[3-[4-(ヒドロキシメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノール (実施例 87, 100 mg) を、キラル SFC (Chiralpak AD 250 × 30 mm I. D., 5 μm; 超臨界 CO₂/MeOH+NH₃·H₂O=55/45; 25 mL/分) を使用して、(S,S)-1-[3-[4-(ヒドロキシメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノール (30 mg, 第 1 ピーク) および (S,R)-1-[3-[4-(ヒドロキシメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノール (34 mg, 第 2 ピーク) に分離した。各鏡像異性体に絶対配置を任意に割り当てた。実施例 90: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 6.45 - 6.39 (m, 1H), 4.90 - 4.83 (m, 2H), 4.07 - 3.80 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.68 - 3.60 (m, 8H), 2.89 - 2.83 (m, 2H), 2.73 - 2.65 (m, 1H), 2.28 - 2.24 (m, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 5H). LCMS M/Z (M+H) 477. 実施例 91: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 6.42 - 6.38 (m, 1H), 4.92 - 4.87 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.68 - 3.60 (m, 8H), 2.89 - 2.83 (m, 2H), 2.73 - 2.60 (m, 1H), 2.26 - 2.21 (m, 2H), 2.05 - 1.84 (m, 5H). LCMS M/Z (M+H) 477.

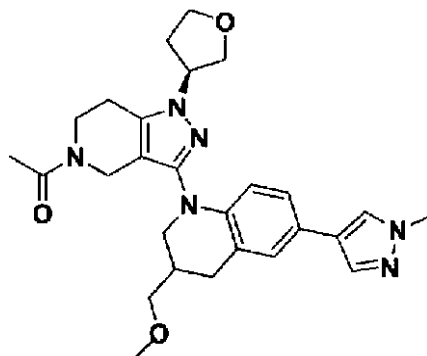
20

30

実施例 92

1-[3-[3-(メトキシメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノール

【化 1 5 8】



40

【0 3 6 5】

50

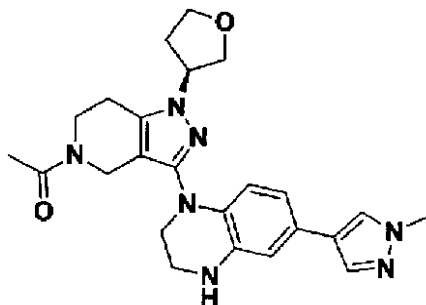
1- [3- [3- (ヒドロキシメチル) - 6- (1-メチルピラゾール-4-イル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル] - 1- [(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル] - 6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン (190 mg, 0.40 mmol) を含む 0℃ の DMF (1 mL) の溶液に、NaH (60%, 19 mg, 0.48 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 0℃ で 1 時間攪拌した。MeI (68 mg, 0.48 mmol) を 0℃ で滴下した。混合物を 25℃ でさらに 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (2 mL) でクエンチし、EtOAc (2 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 27~57% / 0.1% NH₄OH 水溶液) によって精製して、表題化合物 (24 mg, 14%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 6.45 - 6.39 (m, 1H), 4.93 - 4.87 (m, 1H), 4.09 - 4.08 (m, 2H), 4.01 - 3.96 (m, 2H), 3.82 - 3.80 (m, 5H), 3.74 - 3.62 (m, 2H), 3.37 - 3.25 (m, 7H), 2.85 - 2.84 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.29-2.25 (m, 3H), 2.06-1.94 (m, 3H). LCM S M/Z (M+H) 491.

10

実施例 9 3

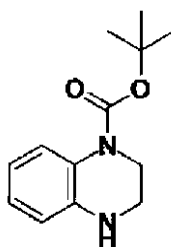
1- [3- [6- (1-メチルピラゾール-4-イル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-キノキサリン-1-イル] - 1- [(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル] - 6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン
【化 159】

20



30

工程 1: tert-ブチル 3, 4-ジヒドロキノキサリン-1 (2H)-カルボキシラート
【化 160】



40

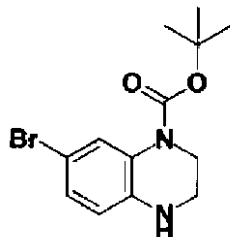
【0366】

1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン (50 g, 372.6 mmol) を含む THF (200 mL) および水 (50 mL) の溶液に、水酸化ナトリウム (29.8 g, 745.3 mmol) および tert-ブチルジカルボナート (89.5 g, 409.9 mmol) を添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応が完了した後、水 (20 mL) を添加し、混合物を DCM (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル / EtOAc = 20 : 1 ~ 4 : 1) によって精製して、表題化合物 (17.0 g, 20%) を黄色固体として得た。

50

工程 2: *tert*-ブチル 7-ブロモ-3, 4-ジヒドロキノキサリン-1 (2H)-カルボキシラート

【化 161】



10

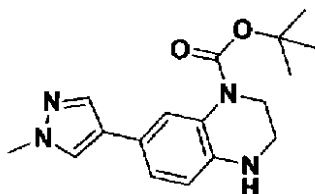
【0367】

tert-ブチル 3, 4-ジヒドロ-2H-キノキサリン-1-カルボキシラート (17 g, 72.6 mmol) を含む MeCN (150 mL) の溶液に、0℃で N-ブロモスクシンイミド (12.3 g, 68.9 mmol) を分割して添加した。混合物を 0℃で 1 時間攪拌した。反応物を水 (200 mL) でクエンチし、EtOAc (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 20:1~4:1) によって精製して、表題化合物 (14.0 g, 62%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.50 (s, 1H), 6.95 - 6.92 (m, 1H), 6.52 - 6.50 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.58 - 3.56 (m, 2H), 3.24 - 3.23 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

20

工程 3: *tert*-ブチル 7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロキノキサリン-1 (2H)-カルボキシラート

【化 162】



30

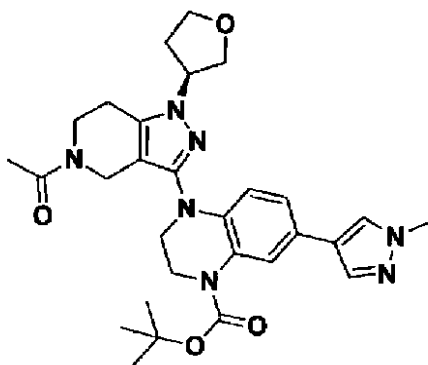
【0368】

tert-ブチル 7-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノキサリン-1-カルボキシラート (14 g, 44.7 mmol) を含む THF (75 mL) および水 (15 mL) の溶液に、[2-(2-アミノフェニル)フェニル]クロロパラジウムジシクロヘキシル-[3-(2, 4, 6-トリイソプロピルフェニル)フェニル]ホスファン (3.5 g, 4.47 mmol)、1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (11.2 g, 53.6 mmol)、Na₂CO₃ (14.2 g, 134.1 mmol) およびジシクロヘキシル-[3-(2, 4, 6-トリイソプロピルフェニル)フェニル]ホスファン (2.2 g, 4.5 mmol) を添加した。混合物を 60℃に 16 時間加熱した。水 (20 mL) を添加し、混合物を DCM (60 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 20:1~3:1) によって精製して、表題化合物 (7.7 g, 55%) を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 315.

40

工程 4: (S)-*tert*-ブチル 4-(5-アセチル-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロキノキサリン-1 (2H)-カルボキシラート

【化 1 6 3】



10

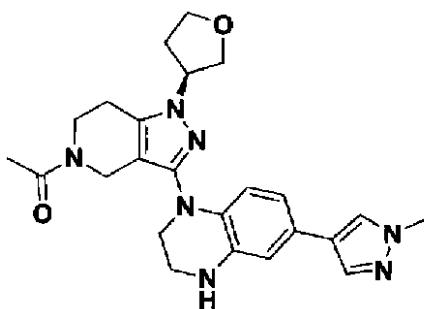
【0 3 6 9】

1- [3-bromo-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl] ethanol (intermediate G, 6.5 g, 20.7 mmol)を含む1,4-ジオキサン(40 mL)の溶液に、[2-(2-アミノエチル)フェニル]-クロロパラジウム、ジシクロヘキシル-[2-(2,6-ジイソプロポキシフェニル)フェニル]ホスファン(1.5 g, 2.1 mmol)、tert-ブトキシナトリウム(5.96 g, 62.1 mmol)、ジシクロヘキシル-[2-(2,6-ジイソプロポキシフェニル)フェニル]ホスファン(965 mg, 2.1 mmol)およびtert-ブチル7-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノキサリン-1-カルボキシレート(7.2 g, 22.8 mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて110℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、反応物を濾過し、濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM/MeOH=20:1)によって精製して、表題化合物(7 g, 53%)を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 548.

20

工程5: 1- [3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノキサリン-1-イル]-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl] ethanol

【化 1 6 4】



30

【0 3 7 0】

tert-ブチル4-[5-アセチル-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl]-7-(1-メチルピラゾール-4-イル)-2,3-ジヒドロキノキサリン-1-カルボキシレート(7 g, 12.8 mmol)を含む0℃のMeOH(25 mL)の溶液に、HClのMeOH溶液(4M, 6.4 mL, 25.6 mmol)を滴下した。混合物を0℃で2時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。水(30 mL)を添加し、混合物を飽和NaHCO₃水溶液でpH7に塩基性とし、次いで、EtOAc(30 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物(3.9 g)を茶色固体として得た。粗生成物(200 mg)を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル18~48%/0.1% NH₄HCO₃水溶液)によって精製して、表題化合物(103 mg)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (

40

50

s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.58 - 6.55 (m, 1H), 6.40 - 6.34 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.89 - 4.84 (m, 1H), 4.08 - 4.07 (m, 2H), 3.99 - 3.97 (m, 2H), 3.81 - 3.79 (m, 5H), 3.70 - 3.55 (m, 2H), 3.55 - 3.53 (m, 2H), 3.33 - 3.31 (m, 2H), 2.81-2.62 (m, 2H), 2.26-2.23 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 3H).LCMS M/Z (M+H) 448.

以下の化合物を実施例 9 3 に類似の様式で調製した：

実施例 9 4

【表 1 2】

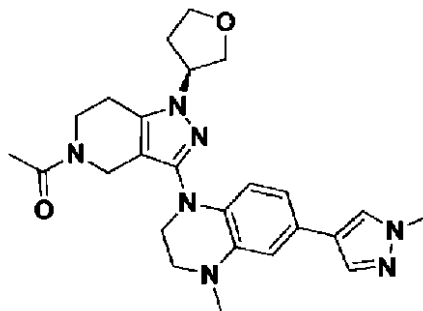
実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例94	1-[3-(3,4-ジヒドロ-2H-キノキサリン-1-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 6.73 - 6.53 (m, 4H), 5.28 - 5.19 (m, 3H), 4.95 - 4.92 (m, 2H), 4.23 - 4.05 (m, 2H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 4H), 3.51 - 3.49 (m, 2H), 2.74 - 2.63 (m, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 3H)	354

【0 3 7 1】

実施例 9 5

1 - [3 - [4 - メチル - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキノキサリン - 1 - イル] - 1 - [(3 S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン

【化 1 6 5】



【0 3 7 2】

1 - [3 - [6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノキサリン - 1 - イル] - 1 - [(3 S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン (実施例 9 3 , 220 mg , 0.49 mmol) を含む 0 °C の DMF (2 mL) の溶液に、NaH (60 % , 24 mg , 0.59 mmol) を添加した。混合物を 0 °C で 1 時間攪拌し、次いで、MeI (0.04 mL , 0.59 mmol) を添加した。混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応物を水 (5 mL) でクエンチし、EtOAc (5 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 50 % / 0.1 % NH₄OH 水溶液) によって精製して、表題化合物 (30 mg , 13 %) を茶色固体として得た。¹H NMR (400 MHz , DMSO-*d*₆)

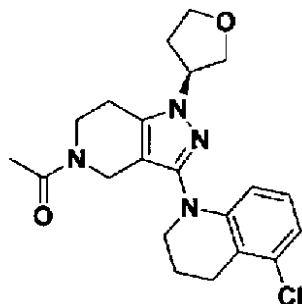
δ 7.94 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.70 - 6.66 (m, 1H), 6.38 - 6.32 (m, 1H), 4.90 - 4.85 (m, 1H), 4.06 - 4.05 (m, 2H), 3.99 - 3.98 (m, 2H), 3.82 - 3.79 (m, 5H), 3.68 - 3.65 (m, 4H), 3.30 - 3.29 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.81 - 2.65 (m, 2H), 2.29-2.23

(m, 2H), 2.05-1.92 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 462.

実施例 96

1- [3- (5-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル) -1- [(3S) -テトラヒドロフラン-3-イル] -6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン

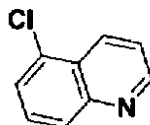
【化166】



10

工程 1 : 5-クロロキノリン

【化167】



20

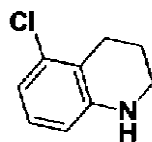
【0373】

5-キノリンアミン (9 g, 62.4 mmol) を含む 0℃ の水 (80 mL) の溶液に、濃 HCl (5.2 mL, 62.4 mmol) および NaNO₂ (6.5 g, 93.6 mmol) を分割して添加した。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、次いで、CuCl (9.2 g, 93.7 mmol) を含む濃 HCl (5.2 mL, 62.4 mmol) の溶液を 0℃ で滴下した。0℃ で 2 時間攪拌した後、混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で pH 7 に塩基性とし、次いで、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 9 : 1 ~ 5 : 1) によって精製して、表題化合物 (9.2 g, 90%) を透明油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 - 8.98 (m, 1H), 8.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 2H), 7.68 - 7.65 (m, 1H).

30

工程 2 : 5-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【化168】



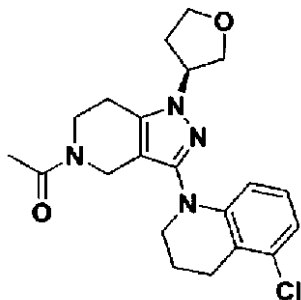
【0374】

5-クロロキノリン (5.0 g, 30.7 mmol)、NaBH₃CN (7.7 g, 122.3 mmol) を含む 0℃ の EtOH (200 mL) の溶液に、濃 HCl (10.2 mL, 122.3 mmol) を滴下した。反応物を室温で 15 分間攪拌し、次いで、60℃ に 2 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を NaOH (2N) で pH 9 に塩基性にし、次いで、EtOAc (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 9 : 1) によって精製して、表題化合物 (4.88 g, 95%) を淡黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.85 - 6.81 (m, 1H), 6.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.15 - 3.12 (m, 2H), 2.65 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.83 - 1.79 (m, 2H).

40

50

工程 3 : 1 - [3 - (5 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル) - 1 - [(3 S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン
【化 1 6 9】



10

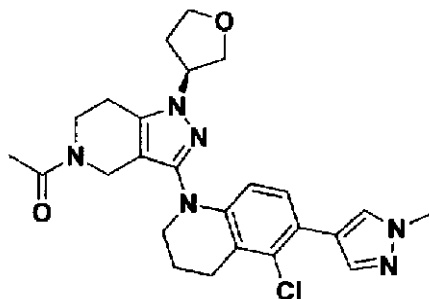
【 0 3 7 5】

1 - [3 - ブロモ - 1 - [(3 S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン (中間体 G , 1 . 0 g , 3 . 2 mmol) を含む 1 , 4 - ジオキサン (1 0 mL) の溶液に、 5 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン (0 . 6 4 g , 3 . 8 mmol) 、 t - BuONa (0 . 9 2 g , 9 . 6 mmol) 、 トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0 . 2 9 g , 0 . 3 2 mmol) および (5 - ジフェニルホスファニル - 9 , 9 - ジメチル - キサンテン - 4 - イル) - ジフェニル - ホスファン (0 . 3 7 g , 0 . 6 4 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 1 1 0 °C に 1 6 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、反応物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 7 0 % ~ 4 0 % / 0 . 1 % NH₄OH 水溶液) によって精製して、表題化合物を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz , DMSO-d₆) δ 6.96 - 6.90 (m , 1H) , 6.75 (d , J = 8.0 Hz , 1H) , 6.41 - 6.35 (m , 1H) , 4.93 - 4.87 (m , 1H) , 4.09 - 4.08 (m , 2H) , 4.02 - 3.93 (m , 2H) , 3.81 - 3.68 (m , 4H) , 3.55 - 3.50 (m , 2H) , 2.83 - 2.71 (m , 4H) , 2.33 - 2.20 (m , 2H) , 2.06 - 1.94 (m , 5H) . LCMS M/Z (M+H) 401 .

20

実施例 9 7

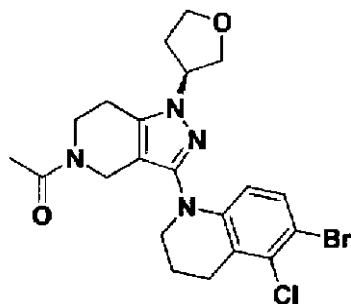
1 - [3 - [5 - クロロ - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1 - [(3 S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン
【化 1 7 0】



40

工程 1 : (S) - 1 - (3 - (6 - ブロモ - 5 - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 (4 H) - イル) エタノン

【化 171】



【0376】

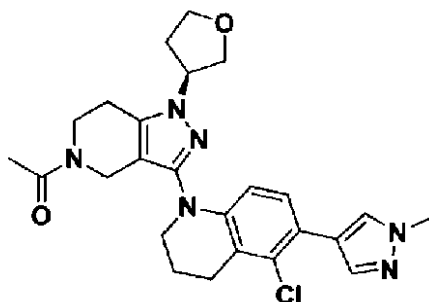
10

1- [3- (5-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル) -1- [(3S) -テトラヒドロフラン-3-イル] -6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン (880 mg, 1.67 mmol) を含む 0℃ の DCM (6 mL) の溶液に、N-ブモスクシンイミド (281 mg, 1.6 mmol) を分割して添加した。混合物を 25℃ で 0.5 時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH=50:1~20:1) によって精製して、表題化合物 (1 g, 95%) を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 481.

工程 2: 1- [3- [5-クロロ-6- (1-メチルピラゾール-4-イル) -3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル] -1- [(3S) -テトラヒドロフラン-3-イル] -6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン

20

【化 172】



30

【0377】

1- [3- (6-ブromo-5-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル) -1- [(3S) -テトラヒドロフラン-3-イル] -6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン (1.0 g, 2.1 mmol) を含む 1, 4-ジオキサン (8 mL) および水 (2 mL) の溶液に、Na₂CO₃ (663 mg, 6.3 mmol)、1-メチル-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピラゾール (477 mg, 2.3 mmol) 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) (152 mg, 0.21 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 100℃ に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 40~70% / 0.1% NH₄OH 水溶液) によって精製して、表題化合物 (430 mg, 32%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 6.47 - 6.41 (m, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 1H), 4.12 - 4.10 (m, 2H), 4.01 - 3.99 (m, 2H), 3.86 - 3.69 (m, 7H), 3.58 - 3.48 (m, 2H), 2.87 - 2.68 (m, 4H), 2.32 - 2.15 (m, 2H), 2.07 - 1.96 (m, 5H). LC MS M/Z (M+H) 481.

40

以下の化合物を実施例 97 に類似の様式で調製した:

50

実施例 98

【表 13】

実施例	化合物名	<u>NMR</u>	<u>m/z</u>
実施例98	1-[3-[5-フルオロ-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 6.35 - 6.24 (m, 1H), 4.96 - 4.85 (m, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 2H), 4.06 - 3.91 (m, 2H), 3.89 - 3.65 (m, 7H), 3.58 - 3.48 (m, 2H), 2.88 - 2.66 (m, 4H), 2.35 - 2.17 (m, 2H), 1.96 (s, 2H), 2.07 (s, 3H)	465

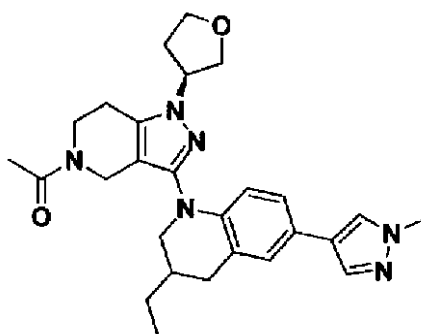
10

実施例 99

1-[3-[3-エチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

20

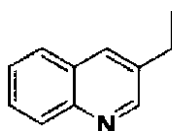
【化 173】



30

工程 1：3-エチルキノリン

【化 174】



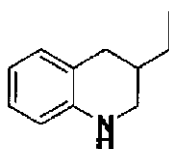
【0378】

3-ブロモキノリン (10.0 g, 48.06 mmol) の溶液に、ジエチル亜鉛 (1 M の THF 溶液, 192 mL, 192 mmol) 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) (1.8 g, 4.81 mmol) を含む THF (100 mL) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 70 °C に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、飽和 NH₄Cl 水溶液 (50 mL) を添加し、混合物を EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 9:1) によって精製して、表題化合物 (5.2 g, 68%) を茶色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 1.36 - 1.32 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

40

50

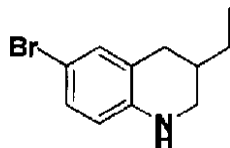
工程 2：3-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン
【化 175】



【0379】

3-エチルキノリン (5.2 g, 32.68 mmol) を含む MeOH (50 mL) の溶液に、 NaBH_3CN (6.2 g, 98.04 mmol) および三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート (9.3 g, 65.36 mmol) を添加した。混合物を 80℃ に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、飽和 NaHCO_3 水溶液 (100 mL) を添加し、混合物を EtOAc (100 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、3-エチル-1, 2-ジヒドロキノリン (5.0 g、粗化合物) を茶色油状物として得た。3-エチル-1, 2-ジヒドロキノリン (5.0 g, 30.83 mmol) を含む MeOH (50 mL) の溶液に、10% Pd/C (1.0 g) を添加した。混合物を水素雰囲気下 (15 psi) にて 30℃ で 16 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 100:1) によって精製して、表題化合物 (1.8 g, 33%) を茶色油状物として得た。

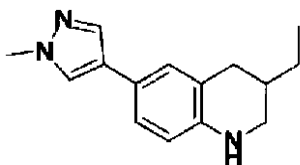
工程 3：6-ブロモ-3-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン
【化 176】



【0380】

3-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (2.0 g, 12.30 mmol) を含む DCM (20 mL) の溶液に、N-ブロモスクシンイミド (2.0 g, 11.10 mmol) を添加した。混合物を 30℃ で 2 時間攪拌し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 100:1) によって精製して、表題化合物 (2.0 g, 66%) を茶色固体として得た。

工程 4：3-エチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン
【化 177】



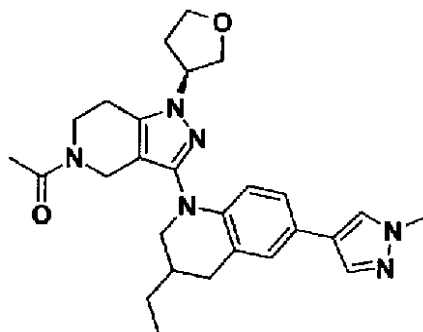
【0381】

6-ブロモ-3-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (2.0 g, 5.50 mmol)、1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (1.4 g, 6.60 mmol) および K_2CO_3 (2.3 g, 16.49 mmol) を含むジオキササン/ H_2O (25 mL, 4:1) の溶液に、[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) (403 mg, 0.55 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 110℃ に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を真空中

で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（石油エーテル／EtOAc＝5：1）によって精製して、表題化合物（600mg，46％）を茶色固体として得た。

工程5：1－[3－[3－エチル－6－（1－メチルピラゾール－4－イル）－3，4－ジヒドロ－2H－キノリン－1－イル]－1－テトラヒドロフラン－3－イル－6，7－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4，3－c]ピリジン－5－イル]エタノン

【化178】



10

【0382】

3－エチル－6－（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）－1，2，3，4－テトラヒドロキノリン（600mg，2.49mmol）および（S）－1－（3－ブロモ－1－（テトラヒドロフラン－3－イル）－6，7－ジヒドロ－1H－ピラゾロ[4，3－c]ピリジン－5（4H）－イル）エタノン（中間体G，859mg，2.74mmol）を含むジオキサン（10mL）の溶液に、クロロ（2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2'，6'－ジ－i－プロポキシ－1，1'－ビフェニル）[2－（2－アミノエチルフェニル）]パラジウム（II）、メチル－tert－ブチルエーテル付加物（203mg，0.25mmol）、2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2'，6'－ジ－i－プロポキシ－1，1'－ビフェニル（116mg，0.25mmol）およびt－BuONa（716mg，7.46mmol）を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて120℃で16時間攪拌した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ（アセトニトリル34～64％／0.1％NH₄OH水溶液）によって精製して、表題化合物（130mg，11％）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 7.91（s，1H），7.68（s，1H），7.21（s，1H），7.14 - 7.07（m，1H），6.47 - 6.36（m，1H），4.94 - 4.85（m，1H），4.09（s，2H），4.04 - 3.93（m，2H），3.86 - 3.64（m，7H），3.60（d，J = 11.6 Hz，1H），3.27 - 3.16（m，1H），2.95 - 2.80（m，2H），2.75-2.65（m，1H），2.46（s，1H），2.35-2.19（m，2H），2.06（s，2H），1.94（s，1H），1.85（s，1H），1.46-1.28（m，2H），1.00-0.87（m，3H）。LCMS M/Z（M+H） 475.

20

30

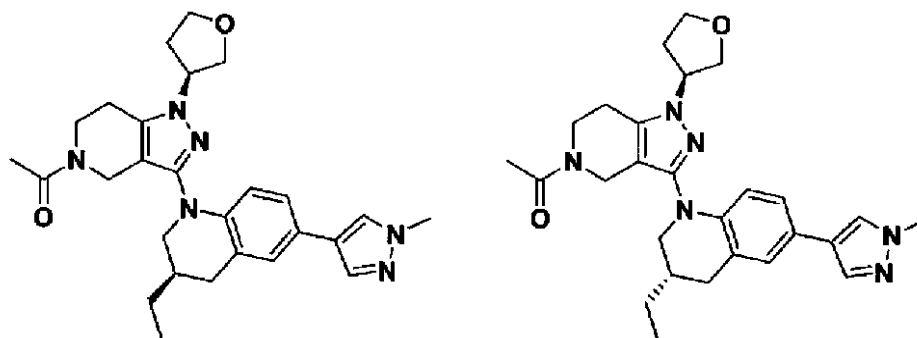
実施例100および101

【0383】

（S，R）－1－[3－[3－エチル－6－（1－メチルピラゾール－4－イル）－3，4－ジヒドロ－2H－キノリン－1－イル]－1－テトラヒドロフラン－3－イル－6，7－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4，3－c]ピリジン－5－イル]エタノンおよび（S，S）－1－[3－[3－エチル－6－（1－メチルピラゾール－4－イル）－3，4－ジヒドロ－2H－キノリン－1－イル]－1－テトラヒドロフラン－3－イル－6，7－ジヒドロ－4H－ピラゾロ[4，3－c]ピリジン－5－イル]エタノン

40

【化 1 7 9】



10

【0384】

ラセミ体の 1 - [3 - [3 - エチル - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン (実施例 9 9 , 104 mg) を、キラル SFC (SFC 80 ; Chiralpak AD 250 × 30 mm I. D. , 5 μm ; 超臨界 CO₂ / MeOH + NH₃ · H₂O = 55 / 45 ; 50 mL / 分) を使用して、(S , R) - 1 - [3 - [3 - エチル - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン (26 mg , 第 1 ピーク) および (S , S) - 1 - [3 - [3 - エチル - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン (26 mg , 第 2 ピーク) に分離した。各鏡像異性体に絶対配置を任意に割り当てた。実施例 100 : ¹H NMR (400 MHz , DMSO-d₆) δ 7.91 (s , 1H) , 7.68 (s , 1H) , 7.21 (s , 1H) , 7.14 - 7.07 (m , 1H) , 6.47 - 6.36 (m , 1H) , 4.94 - 4.85 (m , 1H) , 4.09 (s , 2H) , 4.04 - 3.93 (m , 2H) , 3.86 - 3.64 (m , 7H) , 3.60 (d , J = 11.6 Hz , 1H) , 3.27 - 3.16 (m , 1H) , 2.95 - 2.80 (m , 2H) , 2.75-2.65 (m , 1H) , 2.46 (s , 1H) , 2.35-2.19 (m , 2H) , 2.06 (s , 2H) , 1.94 (s , 1H) , 1.85 (s , 1H) , 1.46-1.28 (m , 2H) , 1.00-0.87 (m , 3H) . LCMS M/Z (M+H) 475 . 実施例 101 : ¹H NMR (400 MHz , DMSO-d₆) δ 7.91 (s , 1H) , 7.68 (s , 1H) , 7.21 (s , 1H) , 7.14 - 7.07 (m , 1H) , 6.47 - 6.36 (m , 1H) , 4.94 - 4.85 (m , 1H) , 4.09 (s , 2H) , 4.04 - 3.93 (m , 2H) , 3.86 - 3.64 (m , 7H) , 3.60 (d , J = 11.6 Hz , 1H) , 3.27 - 3.16 (m , 1H) , 2.95 - 2.80 (m , 2H) , 2.75-2.65 (m , 1H) , 2.46 (s , 1H) , 2.35-2.19 (m , 2H) , 2.06 (s , 2H) , 1.94 (s , 1H) , 1.85 (s , 1H) , 1.46-1.28 (m , 2H) , 1.00-0.87 (m , 3H) . LCMS M/Z (M+H) 475 .

20

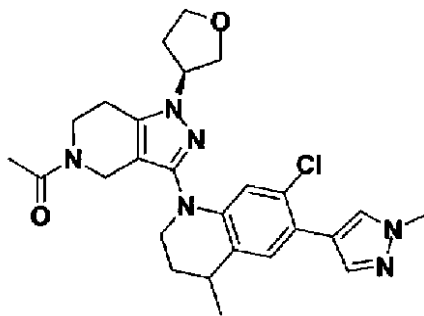
30

実施例 102

1 - [3 - [7 - クロロ - 4 - メチル - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン

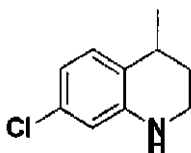
40

【化180】



10

工程1：7-クロロ-4-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン
【化181】



【0385】

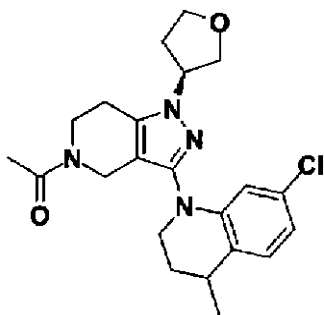
7-クロロ-4-メチル-キノリン (5 g, 28.15 mmol) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (5.31 g, 84.45 mmol) を含む MeOH (60 mL) の溶液に、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート (3.41 mL, 56.3 mmol) を滴下した。混合物を窒素雰囲気下にて 70℃ に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。EtOAc (100 mL) を添加し、混合物を水 (100 mL × 2) およびブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 20:1) によって精製して、表題化合物 (3 g, 53%) を茶色固体として得た。

20

工程2：1-(3-(7-クロロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(S)-テトラヒドロフラン-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H)-イル) エタノン

【化182】

30



【0386】

40

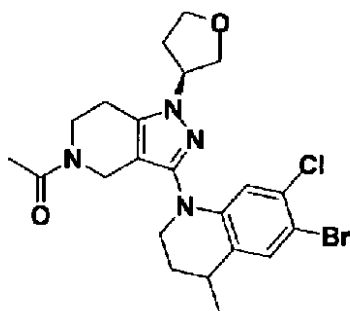
1-[3-ブロモ-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン (中間体 G, 5.19 g, 16.51 mmol) を含む 1, 4-ジオキサン (40 mL) の溶液に、4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンテン (1.91 g, 3.3 mmol)、炭酸セシウム (16.14 g, 49.54 mmol)、7-クロロ-4-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (3.33 g, 16.51 mmol) およびトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (1.51 g, 1.65 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120℃ に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 50:1) によって精製して、表題化合物 (3.1 g, 27%)

50

）を茶色固体として得た。

工程 3：1-（3-（6-ブromo-7-クロロ-4-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1-イル）-1-（（S）-テトラヒドロフラン-3-イル）-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5（4H）-イル）エタノン

【化183】



10

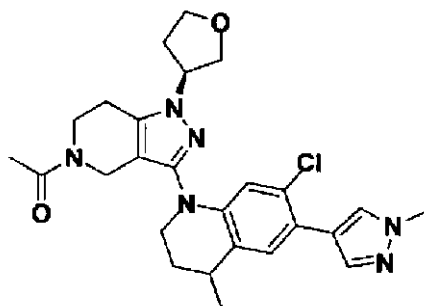
【0387】

1-〔3-（7-クロロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル）-1-〔（3S）-テトラヒドロフラン-3-イル〕-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル〕エタノン（3.4 g, 4.92 mmol）を含む0℃のDCM（30 mL）の溶液に、N-ブromosuccinimide（788 mg, 4.42 mmol）を添加した。混合物を26℃で16時間攪拌し、次いで、30℃で0.5時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（DCM/MeOH=20:1）によって精製して、表題化合物（2.7 g, 89%）を茶色固体として得た。

20

工程 4：1-〔3-〔7-クロロ-4-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル〕-1-（（S）-テトラヒドロフラン-3-イル）-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル〕エタノン

【化184】



30

【0388】

1-〔3-（6-ブromo-7-クロロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル）-1-〔（3S）-テトラヒドロフラン-3-イル〕-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル〕エタノン（1.5 g, 3.04 mmol）および1-メチル-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール（758 mg, 3.65 mmol）を含む1,4-ジオキサン（15 mL）および水（3 mL）の溶液に、炭酸カリウム（1.26 g, 9.11 mmol）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）（222 mg, 0.300 mmol）を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて120℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（DCM/MeOH=20:1）によって精製して、粗生成物（900 mg）を茶色固体として得た。粗生成物（50 mg）をPrep-TLC（DCM/MeOH=20:1）によって精製して、表題化合物（1

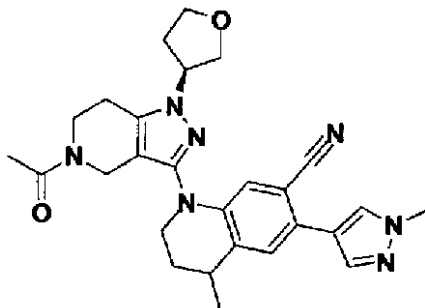
40

50

8 mg) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (s, 1 H), 7.70 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.56 - 6.45 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.21 - 4.10 (m, 2H), 4.07 - 3.96 (m, 2H), 3.89 - 3.66 (m, 7H), 3.62 - 3.50 (m, 2H), 3.00 - 2.70 (m, 3H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.12 - 1.93 (m, 4H), 1.70 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.34-1.20 (m, 3H).LCMS M/Z (M+H) 495.

実施例 103

1 - (5 - アセチル - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - 4 - メチル - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 7 - カルボニトリル
【化 185】



【0389】

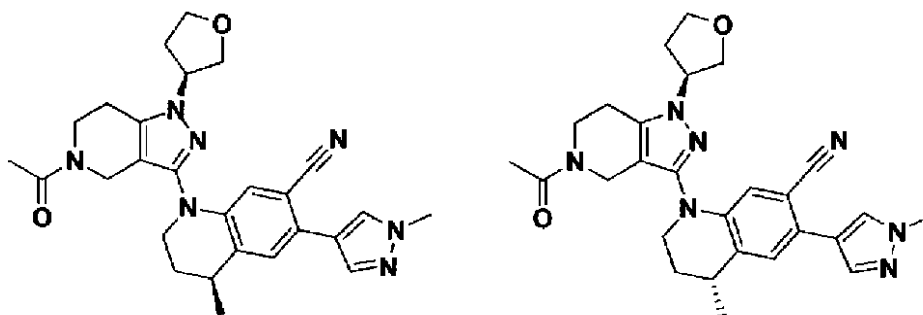
1 - [3 - [7 - クロロ - 4 - メチル - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1 - [(3 S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン (200 mg, 0.36 mmol) を含む 1, 4 - ジオキサン (2 mL) および水 (2 mL) の溶液に、KOAc (4.46 mg, 0.05 mmol)、ヘキサシアノ鉄酸カリウム (I I) 三水和物 (72 mg, 0.22 mmol)、メタンスルホナト (2 - ジ - tert - ブチルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリ - i - プロピル - 1, 1' - ビフェニル) (2' - アミノ - 1, 1' - ビフェニル - 2 - イル) パラジウム (I I) (32 mg, 0.04 mmol) および 2 - ジ - tert - ブチルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピルビフェニル (28 mg, 0.04 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 110 °C に 1 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣を Prep - TLC (DCM / MeOH = 20 : 1) によって精製して、表題化合物 (110 mg, 62%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.80 - 6.71 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.16 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.05 - 3.93 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 - 3.70 (m, 4H), 3.64 - 3.53 (m, 2H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.89 - 2.72 (m, 2H), 2.34 - 2.22 (m, 2H), 2.11-1.97 (m, 4H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.37-1.28 (m, 3H).LCMS M/Z (M+H) 486.

実施例 104 および 105

【0390】

(S, S) - 1 - (5 - アセチル - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - 4 - メチル - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 7 - カルボニトリル および (S, R) - 1 - (5 - アセチル - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - 4 - メチル - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 7 - カルボニトリル

【化 1 8 6】



10

【 0 3 9 1 】

ラセミ体の1-(5-アセチル-1-テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-4-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-7-カルボニトリル(実施例103, 150mg)を、キラルSFC(Chiralpak AD 250mm×30mm I.D., 5μm; 超臨界CO₂/MeOH+NH₄OH=75/25; 60mL/分)を使用して、(S,S)-1-(5-アセチル-1-テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-4-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-7-カルボニトリル(32mg, 第1ピーク)および(S,R)-1-(5-アセチル-1-テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-4-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-7-カルボニトリル(27mg, 第2ピーク)に分離した。各鏡像異性体に絶対配置を任意に割り当てた。実施例104: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.80 - 6.71 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.16 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.05 - 3.93 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 - 3.70 (m, 4H), 3.64 - 3.53 (m, 2H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.89 - 2.72 (m, 2H), 2.34 - 2.22 (m, 2H), 2.11-1.97 (m, 4H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.37-1.28 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 486. 実施例105: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.80 - 6.71 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.16 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.05 - 3.93 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 - 3.70 (m, 4H), 3.64 - 3.53 (m, 2H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.89 - 2.72 (m, 2H), 2.34 - 2.22 (m, 2H), 2.11-1.97 (m, 4H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.37-1.28 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 486.

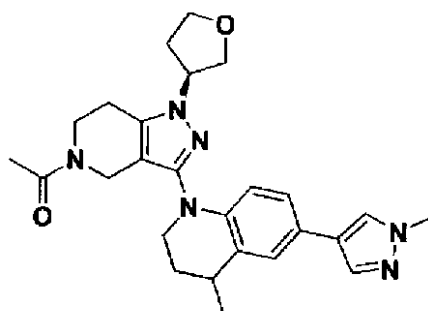
20

30

实施例 106

1-〔3-〔4-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル〕-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-5-イル〕エタノン

【化 1 8 7】

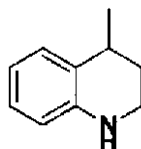


40

工程 1 : 4-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

50

【化188】



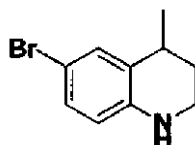
【0392】

4-メチルキノリン (5.0 g, 34.9 mmol) および NaBH_3CN (8.78 g, 139.7 mmol) を含む MeOH (30 mL) の溶液に、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート (37 mL, 70 mmol) を滴下した。混合物を窒素雰囲気下にて 70 °C に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、反応物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) でクエンチし、混合物を EtOAc (10 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL $\times$ 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/ EtOAc = 10 : 1) によって精製して、表題化合物 (4.0 g, 78%) を無色油状物として得た。LCMS M/Z ($M+H$) 148.

10

工程2：6-ブロモ-4-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【化189】



20

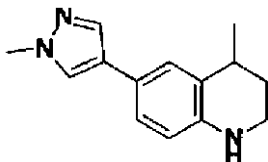
【0393】

4-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (2.0 g, 13.6 mmol) を含む DCM (20.0 mL) の溶液に、 N -ブロモスクシンイミド (2.42 g, 13.6 mmol) を分割して添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 30 °C で 3 時間攪拌した。反応物を室温に冷却した後、反応物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) でクエンチし、 EtOAc (10 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL $\times$ 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/ EtOAc = 20 : 1) によって精製して、表題化合物 (1.0 g, 33%) を茶色油状物として得た。

30

工程3：4-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【化190】



40

【0394】

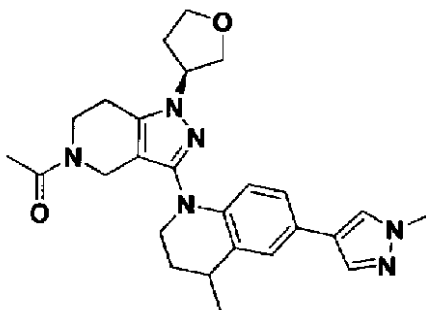
6-ブロモ-4-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (750 mg, 3.32 mmol)、1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (830 mg, 3.98 mmol)、 K_2CO_3 (1.38 g, 10 mmol) を含むジオキサン/ H_2O (8 mL, 3 : 1) の攪拌溶液に、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (121 mg, 0.166 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120 °C に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (10 mL) を添加し、混合物を EtOAc (10 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL $\times$ 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣を

50

工程 4 : 1 - [3 - [4 - メチル - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン

【化 1 9 1】

10



20

30

40

【表 1 4】

実施例	化合物名	<u>NMR</u>	<u>m/z</u>
実施例107	1-[3-[4-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.93 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 6.49 - 6.42 (m, 1H), 5.46 - 5.40 (m, 1H), 4.92 - 4.87 (m, 2H), 4.85 - 4.81 (m, 2H), 4.01 - 3.80 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.39 - 3.57 (m, 4H), 2.96 - 2.91 (m, 1H), 2.75 - 2.62 (m, 2H), 2.02 - 1.89 (m, 4H), 1.71 - 1.66 (m, 1H), 1.31 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)	447
実施例108	1-[3-[4-エチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.66 - 7.64 (m, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.18 - 7.04 (m, 2H), 6.54 - 6.49 (m, 1H), 4.75 - 4.73 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 3H), 4.00 - 3.90 (m, 7H), 3.71 - 3.64 (m, 3H), 2.72 - 2.70 (m, 3H), 2.43 - 2.34 (m, 2H), 2.14 - 1.94 (m, 5H), 1.81 - 1.78 (m, 1H), 1.61 - 1.59 (m, 1H), 1.03 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	475
実施例109	1-[3-[3-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.93 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 6.51 - 6.45 (m, 1H), 5.48 - 5.43 (m, 1H), 4.94 - 4.84 (m, 4H), 4.08 - 4.07 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.73 - 3.64 (m, 4H), 3.26 - 3.20 (m, 1H), 2.91 - 2.67 (m, 4H), 2.05 - 1.92 (m, 3H), 1.07 - 1.04 (m, 3H)	447
実施例110	1-[3-[3-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 6.44 - 6.39 (m, 1H), 4.92 - 4.86 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.00 - 3.95 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.75 - 3.54 (m, 4H), 3.42 - 3.38 (m, 2H), 3.18 - 3.13 (m, 1H), 2.87 - 2.67 (m, 4H), 2.33 - 2.22 (m, 2H), 2.06 - 1.93 (m, 3H), 1.06 - 1.01 (m, 3H)	461

実施例 1 1 1 および 1 1 2

【 0 3 9 6 】

(S, S) - 1 - [3 - [4 - メチル - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン および (S , R) - 1 - [3 - [4 - メチル - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン

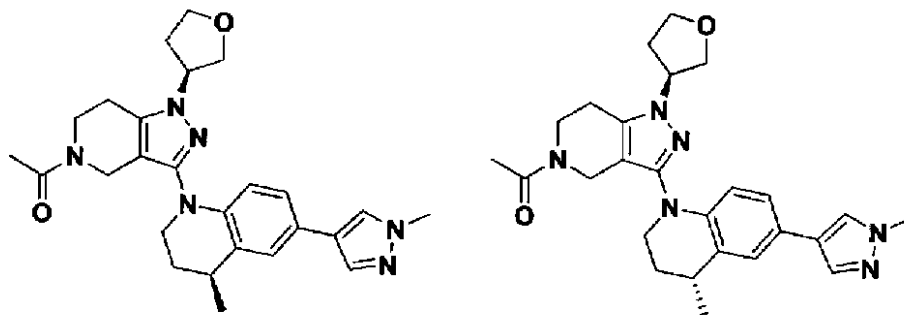
10

20

30

40

【化 1 9 2】



10

【0 3 9 7】

ラセミ体の 1- [3- [4-メチル-6- (1-メチルピラゾール-4-イル) -3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル] -1-テトラヒドロフラン-3-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン (実施例 106, 190 mg) を、キラル SFC (Chiralpak AD-3 50 * 4.6 mm I. D., 3 μm; 移動相: 5% ~ 40% の CO₂ 中のエタノール (0.05% ジエチルアミン); 流速: 60 mL/分) を使用して、(S, S)-1- [3- [4-メチル-6- (1-メチルピラゾール-4-イル) -3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル] -1-テトラヒドロフラン-3-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン (92 mg, 第 1 ピーク) および (S, R)-1- [3- [4-メチル-6- (1-メチルピラゾール-4-イル) -3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル] -1-テトラヒドロフラン-3-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン (76 mg, 第 2 ピーク) に分離した。各鏡像異性体に絶対配置を任意に割り当てた。実施例 111: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.65 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.54-6.50 (m, 1H), 4.78-4.74 (m, 1H), 4.27-3.89 (m, 10H), 3.71-3.55 (m, 2H), 3.00-2.72 (m, 3H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.15-1.77 (m, 4H), 1.79-1.77 (m, 1H), 1.38-1.36 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 461. 実施例 112: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.65 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.54-6.50 (m, 1H), 4.78-4.74 (m, 1H), 4.27-3.89 (m, 10H), 3.71-3.55 (m, 2H), 3.00-2.72 (m, 3H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.15-1.77 (m, 4H), 1.79-1.77 (m, 1H), 1.38-1.36 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 461.

20

30

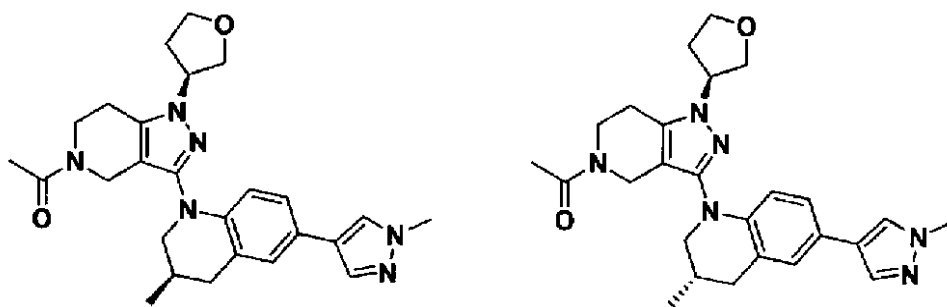
実施例 113 および 114

【0 3 9 8】

(S, R)-1- [3- [3-メチル-6- (1-メチルピラゾール-4-イル) -3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル] -1-テトラヒドロフラン-3-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン および (S, S)-1- [3- [3-メチル-6- (1-メチルピラゾール-4-イル) -3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル] -1-テトラヒドロフラン-3-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン

40

【化 1 9 3】



10

【0 3 9 9】

ラセミ体の 1 - [3 - [3 - メチル - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン (実施例 1 1 0 , 8 5 m g) を、キラル SFC (Chiralpak AD 250 × 30 mm I . D . , 5 μ m ; 超臨界 CO₂ / EtOH + NH₃ · H₂O = 45 / 55 ; 45 ml / 分) を使用して、(S , R) - 1 - [3 - [3 - メチル - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン (18 m g , 第 1 ピーク) および (S , S) - 1 - [3 - [3 - メチル - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン (21 m g , 第 2 ピーク) に分離した。各鏡像異性体に絶対配置を任意に割り当てた。実施例 1 1 3 : ¹H NMR (400 MHz , DMSO-d₆) δ 7.89 (s , 1H) , 7.65 (s , 1H) , 7.16 (s , 1H) , 7.11 - 7.06 (m , 1H) , 6.42 - 6.37 (m , 1H) , 4.87 - 4.84 (m , 1H) , 4.06 (s , 2H) , 4.00 - 3.93 (m , 2H) , 3.79 (s , 3H) , 3.76 - 3.52 (m , 4H) , 3.28 - 3.26 (m , 2H) , 3.16 - 3.11 (m , 1H) , 2.85 - 2.65 (m , 4 H) , 2.30-2.20 (m , 2H) , 2.04-1.91 (m , 3H) , 1.02-0.99 (m , 3H) . LCMS M/Z (M+H) 461 . 実施例 1 1 4 : ¹H NMR (400 MHz , DMSO-d₆) δ 7.89 (s , 1H) , 7.65 (s , 1H) , 7.16 (s , 1H) , 7.11 - 7.06 (m , 1H) , 6.43 - 6.37 (m , 1H) , 4.88 - 4.84 (m , 1H) , 4.06 (s , 2H) , 4.01 - 3.92 (m , 2H) , 3.79 (s , 3H) , 3.77 - 3.52 (m , 4H) , 3.28 - 3.26 (m , 2H) , 3.19 - 3.11 (m , 1H) , 2.85 - 2.65 (m , 4H) , 2.30-2.19 (m , 2H) , 2.04-1.91 (m , 3H) , 1.01-0.99 (m , 3H) . LCMS M/Z (M+H) 461 .

20

30

実施例 1 1 5 および 1 1 6

【0 4 0 0】

(S , S) - 1 - [3 - [4 - エチル - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン および (S , R) - 1 - [3 - [4 - エチル - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン

40

10

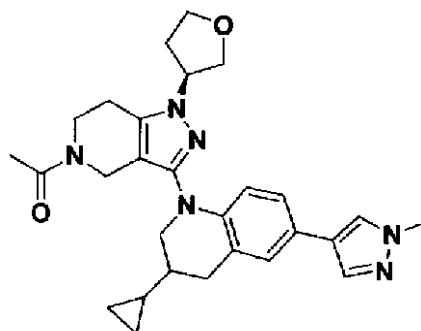
ラセミ体の 1 - [3 - [4 - エチル - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン (実施例 108, 100 mg) を、キラル SFC (Chiralpak AD-H 250 × 4.6 mm I. D., 5 μm 移動相: CO₂ 中の 40 % エタノール (0.05 % ジエチルアミン) 流速: 60 mL / 分) を使用して、(S, S) - 1 - [3 - [4 - エチル - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン (33 mg, 第 1 ピーク) および (S, R) - 1 - [3 - [4 - エチル - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン (22 mg, 第 2 ピーク) に分離した。各鏡像異性体に絶対配置を任意に割り当てた。実施例 115: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66-7.64 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.18-7.04 (m, 2H), 6.54-6.49 (m, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 4.17-4.10 (m, 3H), 4.00-3.90 (m, 7H), 3.71-3.64 (m, 3H), 2.72-2.70 (m, 3H), 2.43-2.34 (m, 2H), 2.14-1.94 (m, 5H), 1.81-1.78 (m, 1H), 1.61-1.59 (m, 1H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS M/Z (M+H) 475. 実施例 116: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66-7.64 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.18-7.04 (m, 2H), 6.54-6.49 (m, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 4.17-4.10 (m, 3H), 4.00-3.90 (m, 7H), 3.71-3.64 (m, 3H), 2.72-2.70 (m, 3H), 2.43-2.34 (m, 2H), 2.14-1.94 (m, 5H), 1.81-1.78 (m, 1H), 1.61-1.59 (m, 1H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS M/Z (M+H) 475.

20

30

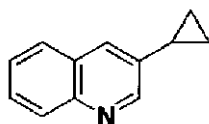
1-〔3-〔3-シクロプロピル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル〕-1-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔4,3-c〕ピリジン-5-イル〕エタノン
【化195】

40



50

工程 1：3-シクロプロピルキノリン
【化 196】



【0402】

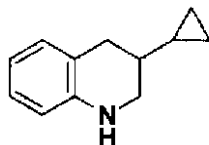
3-ブロモキノリン (3.0 g, 14.4 mmol) を含むトルエン/H₂O (22 mL, 10:1) の溶液に、シクロプロピルボロン酸 (6.2 g, 7.21 mmol)、酢酸パラジウム (II) (162 mg, 0.72 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (404 mg, 1.44 mmol) および K₃PO₄ (10.7 g, 50.5 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 100℃ に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、EtOAc (40 mL) を添加し、H₂O (50 mL × 2) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 3:1) によって精製して、表題化合物 (title compound) (2.4 g, 98%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.08-1.06 (m, 2H), 0.89-0.86 (m, 2H).

10

工程 2：3-シクロプロピル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

20

【化 197】



【0403】

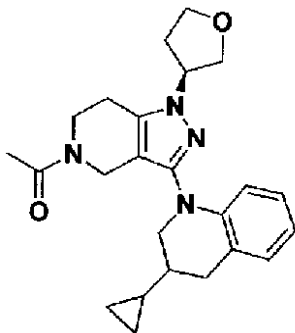
3-シクロプロピルキノリン (2.3 g, 13.6 mmol) を含む乾燥トルエン (45 mL) の溶液に、ジエチル 2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボキシレート (8.3 g, 32.6 mmol) およびリン酸水素ジフェニル (34 mg, 0.14 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 60℃ に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 30:1) によって精製して、表題化合物 (2.3 g, 98%) を白色固体として得た。;¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.83-6.79 (m, 2H), 6.41-6.36 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 3.25-3.22 (m, 1H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.53-2.48 (m, 1H), 1.08-0.98 (m, 1H), 0.64-0.55 (m, 1H), 0.46-0.38 (m, 2H), 0.22-0.15 (m, 2H).

30

工程 3：1-((3-((3-シクロプロピル-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

40

【化 1 9 8】



10

【0 4 0 4】

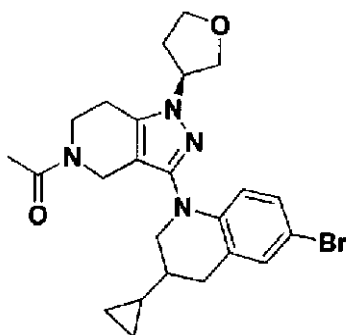
(S)-1-(3-bromo-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5(4H)-yl)エタノン(中間体G, 200mg, 0.64mmol)を含むジオキサン(8mL)の溶液に、3-シクロプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(132mg, 0.76mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル(30mg, 0.06mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチルフェニル)]パラジウム(II)、メチル-*tert*-ブチルエーテル付加物(52mg, 0.06mmol)および $t\text{-BuONa}$ (214mg, 2.23mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて120℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、 EtOAc (30mL)を添加し、混合物を H_2O (30mL $\times$ 2)で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM/MeOH=3:1)によって精製して、表題化合物(150mg、粗化合物)を黄色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z ($M+H$) 407.

20

工程4: 1-(3-(6-bromo-3-シクロプロピル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-yl)-1-(S)-テトラヒドロフラン-3-yl)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-yl)エタノン

30

【化 1 9 9】



40

【0 4 0 5】

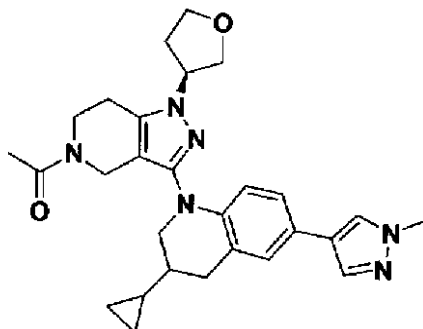
1-(1-シクロペンチル-3-(3-シクロプロピル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-yl)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-yl)エタノン(150mg、粗化合物)を含む0℃のDCM(4mL)の溶液に、*N*-ブロモスクシンイミド(41mg, 0.23mmol)を添加した。混合物を0℃で攪拌し、窒素雰囲気下にて1時間にわたって徐々に室温まで昇温させた。DCM(30mL)を添加し、混合物を H_2O (30mL)および飽和 NaHCO_3 水溶液(30mL $\times$ 2)で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮して、表題化合物(130mg、粗化合物)を茶色油状物として得た。これをさらに精

50

製する必要はなかった。

工程5：1-[3-[3-シクロプロピル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化200】



10

【0406】

1-((3-(6-bromo-3-propyl-3,4-dihydroquinoline-1(2H)-yl)-1-((S)-tetrahydrofuran-3-yl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5(4H)-yl)ethanone (630 mg, 1.3 mmol)を含むTHF/H₂O (6 mL, 5:1)の溶液に、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (405 mg, 2.0 mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル (62 mg, 0.13 mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II) (102 mg, 0.13 mmol)およびK₂CO₃ (448 mg, 3.24 mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて60℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、EtOAc (100 mL)を添加し、混合物をH₂O (60 mL×2)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル32~62%/0.225%ギ酸水溶液)によって精製して、表題化合物(240 mg, 27%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.45-6.39 (m, 1H), 4.93-4.85 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.03-3.95 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77-3.63 (m, 4H), 3.41-3.33 (m, 2H), 2.93-2.83 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 2H), 2.32-2.25 (m, 2H), 2.06, 1.96 (2s, 3H), 1.30-1.19 (m, 1H), 0.74-0.63 (m, 1H), 0.50-0.40 (m, 2H), 0.29-0.17 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 487.

20

30

以下の化合物を実施例117に類似の様式で調製した：

実施例118

【表 15】

実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例118	1-[3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.93 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 5H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 6.53 - 6.47 (m, 1H), 4.88 (br s, 1H), 4.18 - 3.91 (m, 4H), 3.84 - 3.59 (m, 9H), 3.28 - 3.16 (m, 1H), 3.14 - 2.96 (m, 2H), 2.86 - 2.65 (m, 2H), 2.31 - 2.16 (m, 2H), 2.10 - 1.88 (m, 3H)	523

10

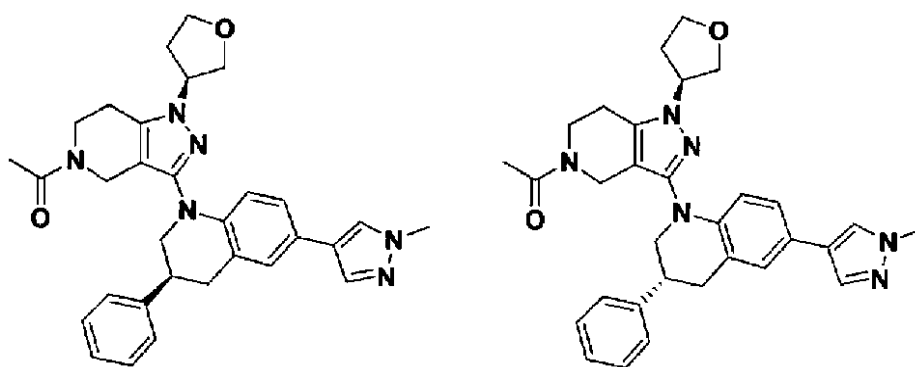
実施例 119 および 120

【0407】

(S, S) - 1 - [3 - [6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノンおよび (S , R) - 1 - [3 - [6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン

20

【化 201】



30

【0408】

ラセミ体の 1 - [3 - [6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン (実施例 118 , 150 mg) を、キラル SFC (Chiralpak AD 250 mm × 30 mm I. D. , 5 μm ; 超臨界 CO₂ / MeOH + NH₄OH = 55 / 45 ; 50 mL / 分) を使用して、(S , S) - 1 - [3 - [6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン (52 mg , 第 1 ピーク) および (S , R) - 1 - [3 - [6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン (64 mg , 第 2 ピーク) に分離した。各鏡像異性体に絶対配置を任意に割り当てた。実施例 119 : ¹H NMR (400 MHz , DMSO-d₆) δ 7 . 93 (s , 1H) , 7.70 (s , 1H) , 7.40-7.27 (m , 5H) , 7.27-7.21 (m , 1H) , 7.20-7.13 (m , 1H) , 6.53-6.47 (m , 1H) , 4.90-4.87 (m , 1H) , 4.18-3.91 (m , 4 H) , 3.84-3.59 (m , 9H) , 3.28-3.16 (m , 1H) , 3.14-2.96 (m , 2H) , 2.86-2.65 (m , 2H) , 2.31-2.16 (m , 2H) , 2.10-1.88 (m , 3H) . LCMS M/Z (M+H) 523 . 実施例 120 : ¹H NMR (400 MHz , DMSO-d₆) δ 7.93 (s , 1H) , 7.70 (s , 1H) ,

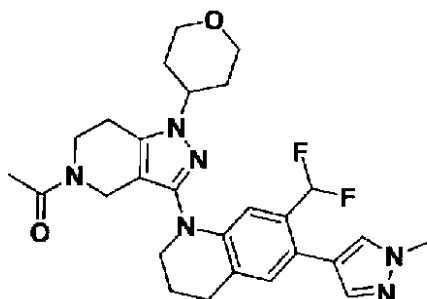
40

50

7.40-7.27 (m, 5H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 6.53-6.47 (m, 1H), 4.90-4.87 (m, 1H), 4.18-3.91 (m, 4H), 3.84-3.59 (m, 9H), 3.28-3.16 (m, 1H), 3.14-2.96 (m, 2H), 2.86-2.65 (m, 2H), 2.31-2.16 (m, 2), 2.10-1.88 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 523.

実施例 121

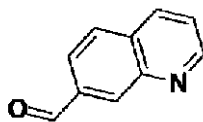
1-〔3-〔7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル〕-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔4,3-c〕ピリジン-5-イル〕エタノン
【化202】



10

工程 1：キノリン-7-カルボアルデヒド
【化203】

20

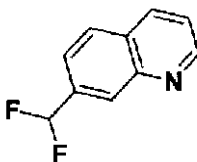


【0409】

160℃の7-メチルキノリン(27.0g, 189mmol)の溶液に、SeO₂(21.0g, 189mmol)を分割して5分間にわたって添加した。混合物を160℃で8時間攪拌した。反応物を室温に冷却した後、DCM(400mL)を添加し、混合物をセライトで濾過した。有機層を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc=10:1)によって精製して、表題化合物(14.0g, 47%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.23 (s, 1H), 9.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H).

30

工程 2：7-(ジフルオロメチル)キノリン
【化204】



40

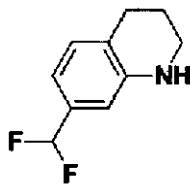
【0410】

7-(ジフルオロメチル)キノリン(14.0g, 89.2mmol)を含む0℃のDCM(150mL)の溶液に、三フッ化ジエチルアミノ硫黄(65.0g, 446mmol)を20分間にわたって滴下した。混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を0℃の飽和NaHCO₃水溶液(1L)に注ぎ、DCM(200mL×2)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc=5:1)によって精製して、表題化合物(13.0g, 81%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.86 (d, J

50

= 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 6.78 (t, J = 56.0 Hz, 1H).

工程 3 : 7-(ジフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン
【化 2 0 5】



10

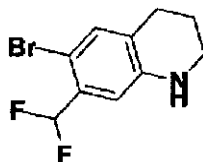
【0 4 1 1】

7-(ジフルオロメチル)キノリン (13.0 g, 72.6 mmol) および NaBH₃CN (23.0 g, 363 mmol) を含む 0℃ の MeOH (150 mL) の溶液に、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート (17.9 mL, 145 mmol) を 20 分間にわたって滴下した。混合物を 90℃ に 24 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を 0℃ の飽和 NaHCO₃ 水溶液 (1 L) に注ぎ、DCM (200 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 20 : 1) によって精製して、表題化合物 (8.0 g, 56%) を茶色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.50 (t, J = 56.8 Hz, 1H), 3.33 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H).

20

工程 4 : 6-ブロモ-7-(ジフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【化 2 0 6】



30

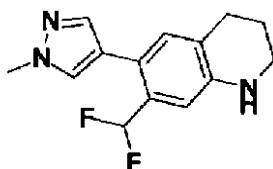
【0 4 1 2】

7-(ジフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (7.0 g, 38.3 mmol) を含む 0℃ の DCM (100 mL) の溶液に、N-ブロモスクシンイミド (6.9 g, 38.3 mmol) を分割して 20 分間にわたって添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を水 (100 mL) に注ぎ、DCM (200 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 300 : 1) によって精製して、表題化合物 (6.0 g, 60%) を淡黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (s, 1H), 6.78 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.31 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.95-1.87 (m, 2H).

40

工程 5 : 7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【化 2 0 7】



50

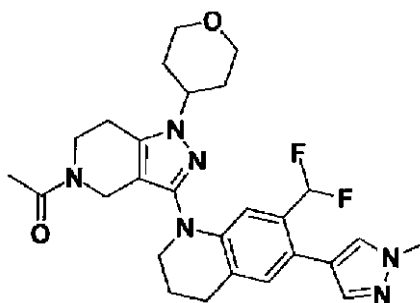
【0413】

6-ブロモ-7-(ジフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(600mg, 2.3mmol)を含むジオキサン(8mL)およびH₂O(2mL)の溶液に、K₂CO₃(635mg, 4.6mmol)、[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)(169mg, 0.23mmol)および1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(478mg, 2.3mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて110℃に18時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc=40:1)によって精製して、表題化合物(520mg, 86%)を黄色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 264.

10

工程6: 1-[3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化208】



20

【0414】

7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(263mg, 1.0mmol)を含むジオキサン(10mL)の溶液に、1-(3-ブロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(中間体I, 327mg, 1.0mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチルフェニル)]パラジウム(II)、メチル-*tert*-ブチルエーテル付加物(82mg, 0.10mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル(47mg, 0.10mmol)および*t*-BuONa(288mg, 3.0mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて120℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をprep-TLC(DCM/MeOH=20:1)によって精製して、表題化合物(26mg, 6%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.75 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.96 - 6.63 (m, 2H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 2H), 3.99 - 3.90 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 - 3.66 (m, 2H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 3.49 - 3.41 (m, 2H), 2.89 - 2.66 (m, 4H), 2.11 - 1.90 (m, 7H), 1.85-1.80 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 511.

30

40

以下の化合物を実施例121に類似の様式で調製した:

実施例122~124

【表 1 6】

実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例122	1-[3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.96 - 6.67 (m, 2H), 5.48 - 5.45 (m, 1H), 4.93 - 4.84 (m, 4H), 4.15 - 4.10 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.71 - 3.66 (m, 4H), 2.86 - 2.68 (m, 4H), 2.06 - 1.95 (m, 5H)	483
実施例123	1-[3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.94 - 6.65 (m, 2H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 4.16 - 4.12 (m, 2H), 4.03 - 3.90 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.82 - 3.79 (m, 4H), 3.70 - 3.56 (m, 2H), 2.86 - 2.74 (m, 4H), 2.29 - 2.22 (m, 2H), 2.07 - 1.96 (m, 5H)	497

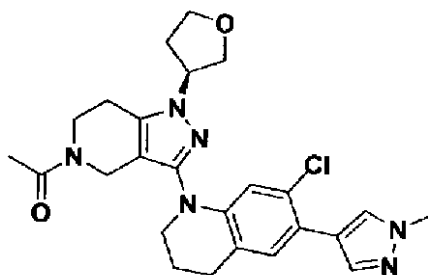
実施例124	5-(1-(5-アセチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-7-(ジフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルピコリンアミド	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 - 8.82 (m, 1H), 8.55 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.90 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.74 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 4.22 - 4.18 (m, 2H), 3.98 - 3.94 (m, 2H), 3.80 - 3.68 (m, 2H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 3.46 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.93 - 2.74 (m, 7H), 2.09 - 1.91 (m, 7H), 1.87 - 1.80 (m, 2H)	565

【0 4 1 5】

実施例 1 2 5

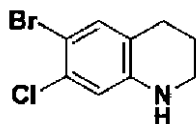
1 - [3 - [7 - クロロ - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1 - [(3 S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン

【化 2 0 9】



工程 1 : 6 - ブロモ - 7 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン

【化 2 1 0】



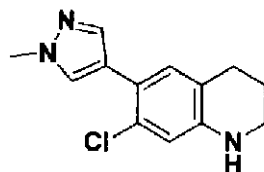
【0 4 1 6】

7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (14 g, 80 mmol) を含む 0℃のDCM (100 mL) の溶液に、N-ブロモスクシンイミド (14.8 g, 80 mmol) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。水 (100 mL) を添加し、混合物をDCM (100 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc=100:1) によって精製して、表題化合物 (7.1 g, 36%) を淡黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 246.

10

工程2: 7-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【化 2 1 1】



20

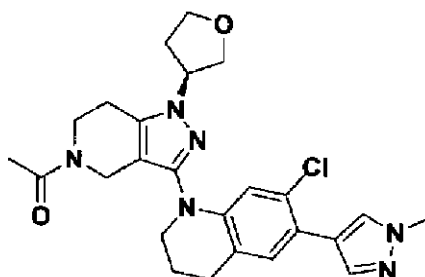
【0 4 1 7】

6-ブロモ-7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (2.1 g, 8.5 mmol) を含むジオキサン/H₂O (60 mL, 5:1) の溶液に、1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (1.9 g, 9.4 mmol)、Na₂CO₃ (1.8 g, 17 mmol) 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) (622 mg, 0.9 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて100℃に12時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc=4:1) によって精製して、表題化合物 (2.0 g, 95%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.86 - 3.84 (m, 3H), 3.38 - 3.16 (m, 2 H), 2.65 - 2.62 (m, 2 H), 1.80 - 1.74 (m, 2 H).

30

工程3: 1-[3-[7-クロロ-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化 2 1 2】



40

【0 4 1 8】

7-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (247 mg, 1.0 mmol) を含むジオキサン (3 mL) および

50

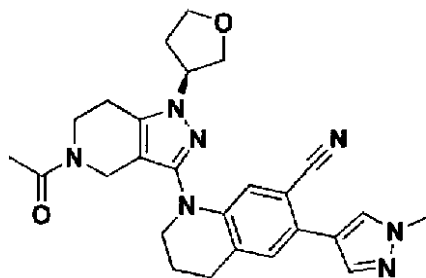
トルエン (3 mL) の溶液に、*t*-BuONa (288 mg, 3.0 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (46 mg, 0.05 mmol)、4,5-ビス (ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (59 mg, 0.1 mmol) および (S)-1-(3-ブromo-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1*H*-ピラゾロ [4,3-*c*] ピリジン-5(4*H*)-イル) エタノン (中間体 G, 313 mg, 1.0 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 90 °C に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣を Prep-TLC (DCM/MeOH = 20 : 1) によって精製して、表題化合物 (240 mg, 50%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.21 - 7.20 (m, 1H), 6.54 - 6.50 (m, 1H), 4.95 - 4.89 (m, 1H), 4.18 - 4.15 (m, 2H), 4.03 - 3.98 (m, 2H), 3.85 - 3.71 (m, 7H), 3.54 - 3.50 (m, 2H), 2.86 - 2.77 (m, 4H), 2.33 - 2.27 (m, 2H), 2.08 - 1.94 (m, 5H). LCMS *M/Z* (*M*+*H*) 481.

10

実施例 126

1-[5-アセチル-1-[(3*S*)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4*H*-ピラゾロ [4,3-*c*] ピリジン-3-イル]-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2*H*-キノリン-7-カルボニトリル

【化 213】



20

【0419】

1-(3-(7-クロロ-6-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2*H*)-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1*H*-ピラゾロ [4,3-*c*] ピリジン-5(4*H*)-イル) エタノン (200 mg, 0.429 mmol) を含むジオキサン (5 mL) および H₂O (3 mL) の溶液に、KOAc (170 mg, 1.72 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (40 mg, 0.0429 mmol)、2-ジ-*tert*-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル (69 mg, 0.0858 mmol) およびヘキサシアノ鉄酸カリウム (II) 三水和物 (1.0 g, 2.57 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120 °C に 36 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 37 ~ 67 % / 0.1 % NH₄OH 水溶液) によって精製して、表題化合物 (50 mg, 25%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.79 - 6.74 (m, 1H), 4.94 - 4.91 (m, 1H), 4.19 - 4.17 (m, 2H), 4.03 - 3.96 (m, 2H), 3.83 - 3.72 (m, 7H), 3.58 - 3.54 (m, 2H), 2.89 - 2.75 (m, 4H), 2.32 - 2.25 (m, 2H), 2.09 - 1.95 (m, 5H). LCMS *M/Z* (*M*+*H*) 472.

30

40

以下の化合物を実施例 126 に類似の様式で調製した：

実施例 127 ~ 133

【表 17-1】

実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例127	1-[5-アセチル-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-7-カルボニトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.83 - 6.77 (m, 1H), 5.51 - 5.44 (m, 1H), 4.93 - 4.87 (m, 4H), 4.18 - 4.15 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.73 - 3.61 (m, 4H), 2.91 - 2.67 (m, 4H), 2.07 - 1.98 (m, 5H)	458
実施例128	1-(5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-7-カルボニトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.75 - 6.70 (m, 1H), 4.36 - 4.31 (m, 1H), 4.20 - 4.17 (m, 2H), 3.97 - 3.94 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.77 - 3.72 (m, 2H), 3.59 - 3.51 (m, 4H), 2.89 - 2.67 (m, 4H), 2.08 - 1.99 (m, 3H), 1.96 - 1.81 (m, 6H)	486
実施例129	1-(5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-6-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-7-カルボニトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.44 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.79 - 6.74 (m, 1H), 4.33 - 4.28 (m, 1H), 4.21 - 4.18 (m, 2H), 3.96 - 3.94 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.73 - 3.71 (m, 2H), 3.60 - 3.55 (m, 2H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 2.89 - 2.75 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 3H), 2.06 - 1.96 (m, 4H), 1.85 - 1.82 (m, 2H)	500
実施例130	1-[5-アセチル-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-6-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-7-カルボニトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.45 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.91 - 6.72 (m, 1H), 5.51 - 5.45 (m, 1H), 5.08 - 4.73 (m, 4H), 4.30 - 4.08 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 3.67 - 3.61 (m, 2H), 2.90 - 2.68 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.07 - 1.99 (m, 5H)	472
実施例131	5-[1-[5-アセチル-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-7-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-6-イル]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.86 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.90 - 6.87 (m, 1H), 5.05 - 4.85 (m, 1H), 4.23 - 4.20 (m, 2H), 4.02 - 4.00 (m, 2H), 3.84 - 3.80 (m, 4H), 3.61 - 3.59 (m, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 5H), 2.66 - 2.50 (m, 2H), 2.35 - 2.20 (m, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 5H)	526
実施例132	1-[5-アセチル-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-5-カルボニトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 6.78 - 6.71 (m, 1H), 4.93 - 4.90 (m, 1H), 4.14 - 4.12 (m, 2H), 4.01 - 3.94 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.83 - 3.79 (m, 2H), 2.99 - 2.96 (m, 2H), 2.84 - 2.60 (m, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 2.07 - 1.96 (m, 5H)	472

10

20

30

40

【表 17-2】

実施例133	5-(1-(5-アセチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-7-シアノ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-N-メチルピコリンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.86 - 8.85 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.14 - 8.09 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.25 - 4.22 (m, 2H), 3.98 - 3.95 (m, 2H), 3.76 - 3.74 (m, 2H), 3.63 - 3.61 (m, 2H), 3.50 - 3.44 (m, 2H), 2.96 - 2.83 (m, 7H), 2.10 - 1.97 (m, 7H), 1.87 - 1.82 (m, 2H)	540

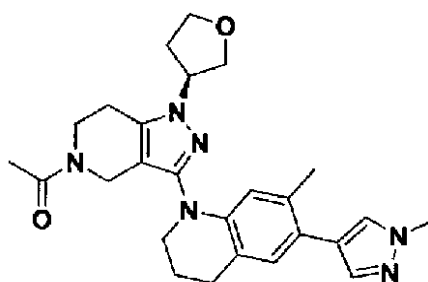
【0420】

10

実施例 134

1-[3-[7-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化 214】



20

【0421】

1-[3-[7-クロロ-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン (150 mg, 0.313 mmol) を含むトルエン (3 mL) および H₂O (1 mL) の溶液に、MeBF₃K (116 mg, 0.939 mmol)、酢酸パラジウム (II) (7 mg, 0.0313 mmol)、Cs₂CO₃ (612 mg, 0.626 mmol) およびジ(アダマンタン-1-イル)(ブチル)ホスフィン (23 mg, 0.0616 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 100 °C に 18 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣を Prep-TLC (DCM/MeOH = 20:1) によって精製して、表題化合物 (21 mg, 15%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.99 - 6.98 (m, 1H), 6.36 - 6.34 (m, 1H), 4.90 - 4.85 (m, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 2H), 4.04 - 3.93 (m, 2H), 3.87 - 3.66 (m, 7H), 3.58 - 3.52 (m, 2H), 2.84 - 2.67 (m, 4H), 2.34 - 2.21 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.09-1.81 (m, 5H). LCMS M/Z (M+H) 461.

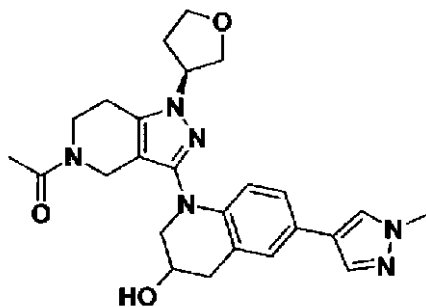
30

40

実施例 135

1-[3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

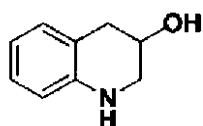
【化 2 1 5】



10

工程 1 : 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-3-オール

【化 2 1 6】



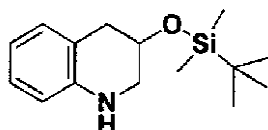
【0 4 2 2】

ナトリウム (41.2 g, 1.8 mol) を含む EtOH (1200 mL) の溶液に、80℃においてキノリン-3-オール (20 g, 137.8 mmol) を添加した。混合物を 80℃に 2 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、氷水 (100 mL) を添加し、混合物を EtOAc (300 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 10:1) によって精製して、表題化合物 (10 g, 48%) を黄色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 150.

20

工程 2 : 3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化 2 1 7】



30

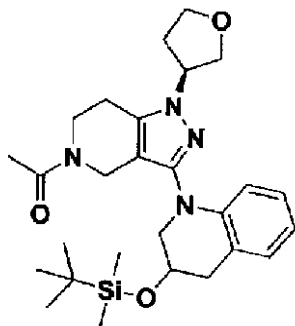
【0 4 2 3】

1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-3-オール (5.0 g, 33.5 mmol) およびイミダゾール (11.4 g, 167.6 mmol) を含む THF (50 mL) の溶液に、tert-ブチルジメチルシリルクロリド (12.6 g, 83.8 mmol) を添加した。混合物を 80℃に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。EtOAc (100 mL) を添加し、混合物を水 (100 mL × 3) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 10:1) によって精製して、表題化合物 (3.5 g, 38%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.86 - 6.82 (m, 2H), 6.47 - 6.40 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 4.09 - 4.05 (m, 1H), 3.22 - 3.19 (m, 1H), 2.93 - 2.80 (m, 2H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.09 - 0.01 (m, 6H).

40

工程 3 : 1-(3-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

【化 2 1 8】



10

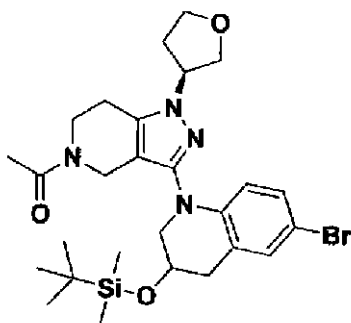
【0 4 2 4】

tert-ブチルジメチル(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-3-イルオキシ)シラン(260.79mg, 0.99mmol)を含む1, 4-ジオキサン(3mL)の溶液に、1-[3-ブromo-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]エタノン(中間体G, 313mg, 0.99mmol)、ジシクロヘキシル[2-(2, 6-ジイソプロポキシフェニル)フェニル]ホスファン(46.19mg, 0.10mmol)およびジクロロ[1, 3-ビス(2, 6-ジ-3-ペンチルフェニル)イミダゾール-2-イリデン](3-クロロピリジル)パラジウム(II)(76.89mg, 0.10mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて120℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM/MeOH=80:1)によって精製して、表題化合物(200mg, 41%)を淡黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 497.

20

工程4: 1-(3-(6-ブromo-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

【化 2 1 9】



30

【0 4 2 5】

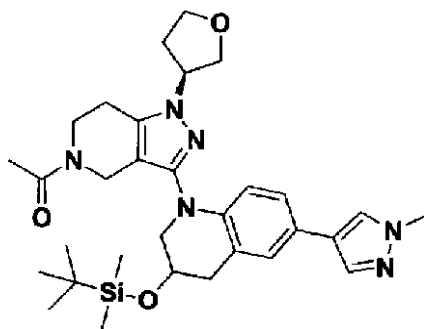
1-[3-[3-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]エタノン(200mg, 0.40mmol)を含むDCM(2mL)の溶液に、N-ブromosuccinimide(71.66mg, 0.40mmol)を分割して添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。水(20mL)を添加し、混合物をDCM(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(280mg、粗化合物)を黄色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 575.

40

工程5: 1-(3-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラ

50

ゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H) -イル) エタノン
【化220】



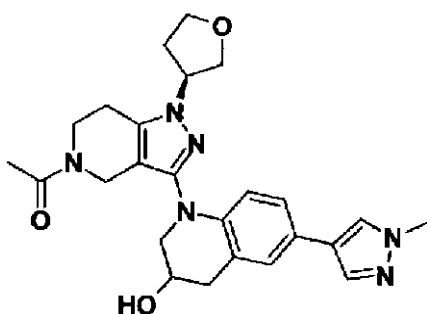
10

【0426】

1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール (97.17 mg, 0.47 mmol)、1-[3-[6-ブromo-3-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-[(3S) -テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4,3-c] ピリジン-5-イル] エタノン (中間体G, 280 mg, 0.39 mmol)、[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) (28.47 mg, 0.04 mmol) および Na_2CO_3 (82.49 mg, 0.78 mmol) を含む1,4-ジオキサン (2 mL) および水 (0.5 mL) の溶液を窒素雰囲気下にて110℃に12時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をPrep-TLC (DCM/MeOH=20:1) によって精製して、表題化合物 (200 mg, 62%) を淡黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 577.

20

工程6: (S)-1-[3-[3-ヒドロキシ-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4,3-c] ピリジン-5-イル] エタノン
【化221】



30

【0427】

1-[3-[3-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-[(3S) -テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4,3-c] ピリジン-5-イル] エタノン (200 mg, 0.24 mmol) を含むTHF (2 mL) の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム (253.8 mg, 0.97 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて80℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (20 mL) を添加し、混合物をDCM (20 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル8~28%/0.1% NH_4HCO_3 水溶液) によって精製して、表題化合物 (8 mg, 7%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 - 7.65 (m, 1H), 7.51 - 7.49 (m, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 6.57 - 6.53 (m, 1H), 4.78 - 4.73 (m, 1H), 4.29 - 4.25 (m

40

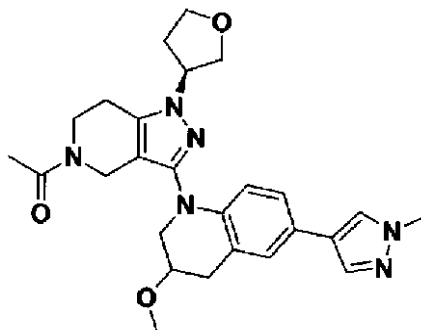
50

, 2H), 4.17 - 4.12 (m, 3H), 3.99 - 3.64 (m, 9H), 3.17 - 3.14 (m, 1H), 2.92 - 2.73 (m, 3H), 2.42 - 2.31 (m, 2H), 2.17-2.03 (m, 3H).
LCMS M/Z (M+H) 463.

実施例 136

(S)-1-[3-[3-メトキシ-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化 222】



10

【0428】

(S)-1-[3-[3-ヒドロキシ-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン (実施例 135, 150 mg, 0.32 mmol) を含む 0℃ の THF (3 mL) の溶液に、NaH (60%, 38.92 mg, 0.97 mmol) を添加した。混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。ヨードメタン (0.1 mL, 1.6 mmol) を 0℃ において添加した。混合物を 25℃ でさらに 16 時間攪拌し、MeOH (1 mL) でクエンチし、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 36 ~ 66% / 0.1% NH₄HCO₃ 水溶液) によって精製して、表題化合物 (62 mg, 40%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 6.45 - 6.38 (m, 1H), 4.90 - 4.86 (m, 1H), 4.06 - 3.96 (m, 4H), 3.83 - 3.80 (m, 6H), 3.69 - 3.64 (m, 3H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.05 - 3.00 (m, 1H), 2.82 - 2.67 (m, 3H), 2.28-2.24 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 477.

20

30

以下の化合物を実施例 136 に類似の様式で調製した：

実施例 137 および 138

【表 18】

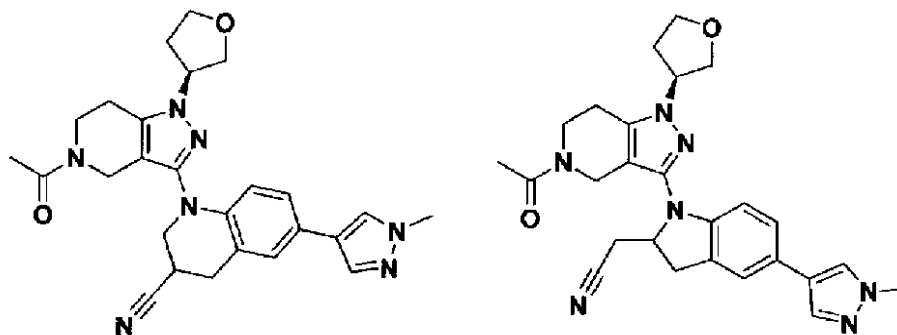
実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例137	(S)-1-[3-[3-エトキシ-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 6.46 - 6.39 (m, 1H), 4.90 - 4.86 (m, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 4H), 3.85 - 3.80 (m, 6H), 3.70 - 3.65 (m, 2H), 3.50 - 3.41 (m, 4H), 3.04 - 3.00 (m, 1H), 2.82 - 2.67 (m, 3H), 2.28 - 2.23 (m, 2H), 2.05 - 1.90 (m, 3H), 1.07 (t, J = 6.8 Hz, 3H)	491
実施例138	(S)-1-[3-[3-イソプロポキシ-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 6.47 - 6.40 (m, 1H), 4.92 - 4.87 (m, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 5H), 3.83 - 3.63 (m, 9H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 3.03 - 3.00 (m, 1H), 2.83 - 2.71 (m, 3H), 2.28 - 2.24 (m, 2H), 2.05 - 1.91 (m, 3H), 1.09 - 1.03 (m, 6H)	505

実施例 139 および 140

【0429】

(S)-1-(5-アセチル-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-3-カルボニトリルおよび (S)-2-[1-(5-アセチル-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-2-イル]アセトニトリル

【化223】



工程1: 1-(5-アセチル-1-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-イルメタンスルホナート

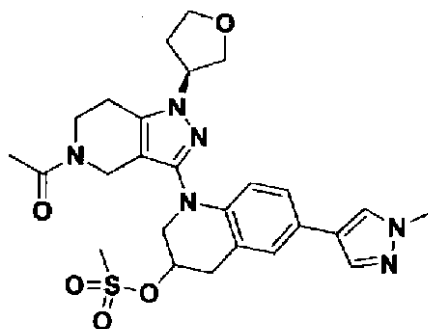
10

20

30

40

【化 2 2 4】



10

【0 4 3 0】

1- [3- [3-ヒドロキシ-6- (1-メチルピラゾール-4-イル) -3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル] -1- [(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル] -6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン (200mg, 0.43mmol) を含む0℃のDCM (2mL) の溶液に、メタンスルホンクロリド (0.07mL, 0.86mmol) およびトリエチルアミン (0.18mL, 1.3mmol) を添加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。水 (10mL) を添加し、混合物をDCM (10mL×2) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物 (400mg、粗化合物) を黄色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) = 541

20

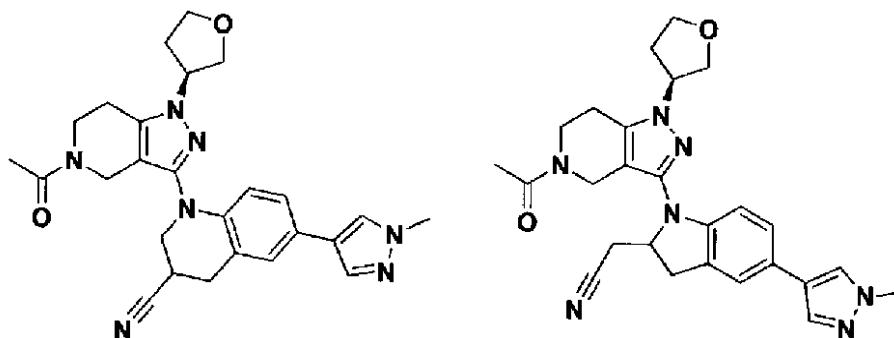
工程 2 :

【0 4 3 1】

(S)-1- (5-アセチル-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル) -6- (1-メチルピラゾール-4-イル) -3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-3-カルボニトリルおよび (S)-2- [1- (5-アセチル-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) インドリン-2-イル] アセトニトリル

【化 2 2 5】

30



40

【0 4 3 2】

シアン化カリウム (48mg, 0.74mmol) を含むDMSO (2mL) の溶液に、[1- [5-アセチル-1- [(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル] -6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル] -6- (1-メチルピラゾール-4-イル) -3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-3-イル] メタンスルホナート (400mg, 0.74mmol) を添加した。混合物を室温 (room temperature) で16時間攪拌した。水 (20mL) を添加し、混合物をDCM (20mL×2) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル15~45%/0.1%NH₄HCO₃水溶液) によって精製して、白色固体として (S)-1- (5-アセチル-1

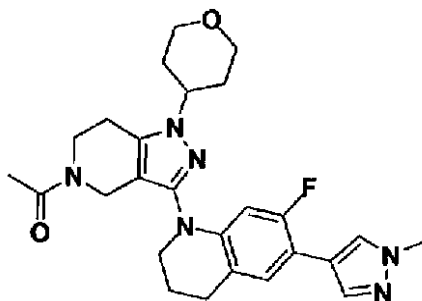
50

ーテトラヒドロフランー3-イルー6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)ー6-(1-メチルピラゾールー4-イル)ー3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-3-カルボニトリル(17.5mg, 5%)および淡黄色固体として(S)ー2-[1-(5-アセチル-1-テトラヒドロフランー3-イルー6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)ー5-(1-メチルピラゾールー4-イル)インドリン-2-イル]アセトニトリル(10mg, 3%)を得た。実施例139: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 6.50 - 6.43 (m, 1H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 4.15 - 4.11 (m, 1H), 4.02 - 3.93 (m, 3H), 3.83 - 3.75 (m, 6H), 3.74 - 3.70 (m, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 1H), 3.26 - 3.22 (m, 1H), 3.12-3.09 (m, 1H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.33-2.30 (m, 3H), 2.07-1.89 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 472. 実施例140: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.23 - 7.21 (m, 1H), 6.66 - 6.60 (m, 1H), 4.93 - 4.89 (m, 1H), 4.58 - 4.47 (m, 1H), 4.35 - 4.33 (m, 2H), 4.01 - 3.97 (m, 3H), 3.86 - 3.79 (m, 6H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 2.98 - 2.85 (m, 4H), 2.68-2.65 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 2H), 2.09-2.00 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 472.

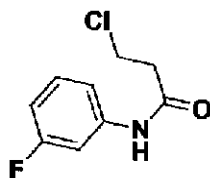
実施例141

1-[3-[7-フルオロ-6-(1-メチルピラゾールー4-イル)ー3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]ー1-テトラヒドロピランー4-イルー6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化226】



工程1: 3-クロロ-N-(3-フルオロフェニル)プロパンアミド
 【化227】

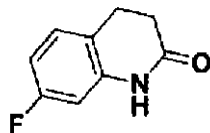


【0433】

3-フルオロアニリン(5.0g, 45mmol)およびピリジン(7.2g, 90mmol)を含むアセトン(120mL)の溶液に、3-クロロプロパノイルクロリド(6.3g, 49.5mmol)を添加した。混合物を窒素下にて50℃に12時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。水(200mL)を添加し、混合物をHCl(1N)でpH7に酸性化し、次いで、EtOAc(200mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL×3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物(9g, 99%)を茶色固体として得た。

工程2: 7-フルオロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

【化 2 2 8】

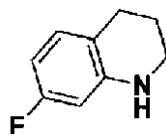


【0 4 3 4】

3-クロロ-N-(3-フルオロフェニル)プロパンアミド(2.0 g, 9.9 mmol)の溶液に、 $AlCl_3$ (5.0 g, 37.9 mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて120℃に5時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、氷(20 g)および濃HCl(15 mL)を添加した。得られた沈殿物を濾過し、 H_2O (20 mL)で洗浄し、EtOHから再結晶した。沈殿物を回収し、乾燥させて、表題化合物(1.0 g, 62%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (s, 1H), 7.13 - 7.10 (m, 1H), 6.72 - 6.67 (m, 1H), 6.56 - 6.53 (m, 1H), 2.95 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.6 Hz, 2H).

工程3: 7-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【化 2 2 9】

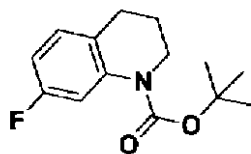


【0 4 3 5】

7-フルオロ-3, 4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(1.0 g, 6.0 mmol)を含むTHF(20 mL)の溶液に、 BH_3 -THF(18 mL, 18 mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて70℃に12時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、MeOH(10 mL)および濃HCl(4 mL)を添加した。混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をEtOAc(50 mL)に溶解し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(20 mL $\times$ 2)およびブライン(20 mL $\times$ 2)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc = 10 : 1)によって精製して、表題化合物(730 mg, 80%)を無色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 151.

工程4: tert-ブチル7-フルオロ-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレート

【化 2 3 0】



【0 4 3 6】

7-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン(3.0 g, 20 mmol)およびトリエチルアミン(6.1 g, 60 mmol)を含むDCM(100 mL)の溶液に、DMAP(cat.)およびtert-ブチルジカルボナート(6.5 g, 30 mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて20℃で12時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc = 20 : 1)によって精製して、表題化合物(600 mg, 12%)を茶色油状物として得た。

工程5: tert-ブチル6-ブロモ-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレート

10

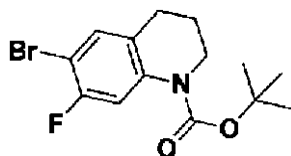
20

30

40

50

【化 2 3 1】



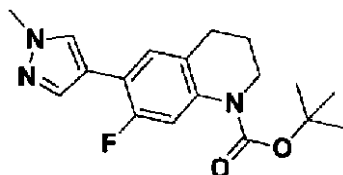
【0 4 3 7】

tert-ブチル 7-フルオロ-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-カルボキシラート (600 mg, 2.4 mmol) を含む DCM (20 mL) の溶液に、N-ブロモスクシンイミド (420 mg, 2.4 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 15℃で2時間攪拌した。水 (30 mL) を添加し、混合物を DCM (20 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 10:1) によって精製して、表題化合物 (500 mg, 63%) を茶色油状物として得た。

10

工程 6: tert-ブチル 7-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-カルボキシラート

【化 2 3 2】



20

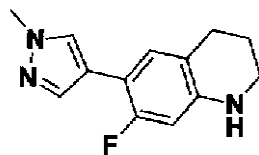
【0 4 3 8】

tert-ブチル 6-ブロモ-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-カルボキシラート (500 mg, 1.5 mmol)、1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (320 mg, 1.5 mmol) および K₂CO₃ (520 mg, 3.8 mmol) を含むジオキサン (20 mL) および H₂O (2 mL) の溶液に、[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) (70 mg, 0.1 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 90℃に12時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 3:1) によって精製して、表題化合物 (300 mg, 61%) を茶色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 332.

30

工程 7: 7-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【化 2 3 3】



40

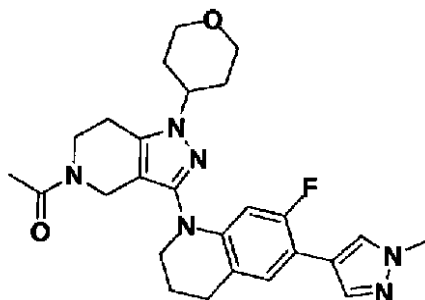
【0 4 3 9】

tert-ブチル 7-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-カルボキシラート (300 mg, 0.9 mmol) を含む DCM (10 mL) の溶液に、トリフルoro酢酸 (5 mL) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 18℃で2時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、粗残渣を得た。これを EtOAc (50 mL) に溶解し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL×2) および ブライン (50 mL×2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 3:1) によって精製して、表題化合物 (130 mg, 65%) を茶色固体として得た。¹H

50

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.31 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.97 - 1.91 (m, 2H).

工程 8 : 1 - [3 - [7 - フルオロ - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロピラン - 4 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン
【化 2 3 4】



10

【 0 4 4 0 】

7 - フルオロ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン (2 0 0 m g , 0 . 8 6 m m o l) を含むジオキサン (1 0 m L) の溶液に、1 - (3 - ブロモ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 (4 H) - イル) エタノン (中間体 I , 3 1 2 m g , 0 . 9 5 m m o l) 、クロロ (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 6 ' - ジ - i - プロポキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル) (2 ' - アミノ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 2 - イル) パラジウム (I I) (6 7 m g , 0 . 0 9 m m o l) 、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 6 ' - ジ - i - プロポキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル (4 0 m g , 0 . 0 9 m m o l) および t - B u O N a (3 3 3 m g , 3 . 4 6 m m o l) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 1 2 0 ° C に 1 6 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 3 0 ~ 6 0 % / 0 . 1 % N H ₄ H C O ₃ 水溶液) によって精製して、表題化合物 (7 5 m g , 1 8 %) を白色固体として得た。¹H NMR (4 0 0 MHz , C D C l ₃) δ 7.75 - 7.73 (m , 1 H) , 7.64 - 7.60 (m , 1 H) , 7.19 - 7.11 (m , 1 H) , 6.28 - 6.24 (m , 1 H) , 4.31 - 4.11 (m , 5 H) , 3.92 - 3.90 (m , 4 H) , 3.76 - 3.65 (m , 3 H) , 3.55 - 3.55 (m , 2 H) , 2.85 - 2.75 (m , 4 H) , 2.32 - 2.29 (m , 2 H) , 2.11 - 2.05 (m , 5 H) , 1.88 - 1.60 (m , 2 H) . LCMS M / Z (M + H) 479.

20

30

以下の化合物を実施例 1 4 1 に類似の様式で調製した：

実施例 1 4 2 ~ 1 4 4

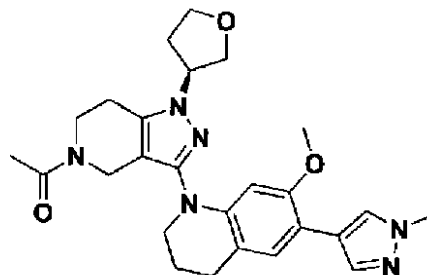
【表 19】

実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例142	1-[3-[7-フルオロ-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.29 - 6.20 (m, 1H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 4.18 - 4.15 (m, 2H), 4.03 - 3.94 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 - 3.69 (m, 2H), 3.53 - 3.51 (m, 2H), 3.48 - 3.41 (m, 2H), 2.86 - 2.66 (m, 4H), 2.33 - 2.21 (m, 2H), 2.07 - 1.90 (m, 5H)	465
実施例143	1-[3-[7-フルオロ-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.29 - 6.20 (m, 1H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 4.18 - 4.15 (m, 2H), 4.03 - 3.94 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 - 3.69 (m, 2H), 3.53 - 3.51 (m, 2H), 3.48 - 3.41 (m, 2H), 2.86 - 2.66 (m, 4H), 2.33 - 2.21 (m, 2H), 2.07 - 1.94 (m, 5H)	465
実施例144	1-[3-[7-フルオロ-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.89 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.31 - 6.23 (m, 1H), 5.45 - 5.42 (m, 1H), 4.89 - 4.83 (m, 4H), 4.14 - 4.12 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.70 - 3.66 (m, 2H), 3.58 - 3.57 (m, 2H), 2.77 - 2.63 (m, 4H), 2.03 - 1.93 (m, 5H)	451

実施例 145

1-[3-[7-メトキシ-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化 235】



工程 1 : 7-メトキシキノリン

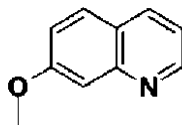
10

20

30

40

【化 2 3 6】



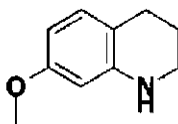
【0 4 4 1】

キノリン-7-オール (5 g, 34.44 mmol) および Cs_2CO_3 (22.46 g, 68.89 mmol) を含む DMF (50 mL) の溶液に、ヨードメタン (2.1 mL, 34.44 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 20℃ で 12 時間撹拌した。水 (100 mL) を添加し、混合物を EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL × 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 10 : 1) によって精製して、表題化合物 (2.0 g, 25%) を黄色油状物として得た。

10

工程 2 : 7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【化 2 3 7】



20

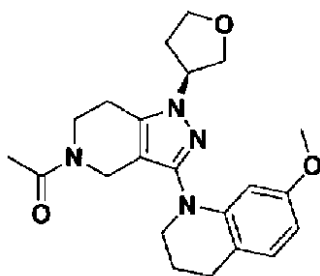
【0 4 4 2】

7-メトキシキノリン (800 mg, 5.03 mmol) を含む MeOH (8 mL) の溶液に、 PtO_2 (137 mg, 0.6 mmol) を添加した。混合物を水素雰囲気下 (15 psi) にて 76℃ に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 10 : 1) によって精製して、表題化合物 (350 mg, 38%) を黄色固体として得た。

工程 3 : (S)-1-(3-(7-メトキシ-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5(4H)-イル) エタノン

【化 2 3 8】

30



【0 4 4 3】

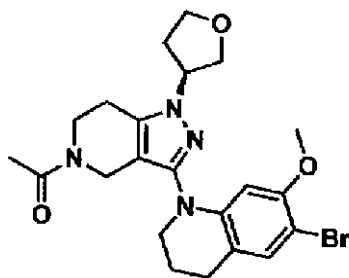
1-[3-ブromo-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン (中間体 G, 566 mg, 1.8 mmol)、7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (353 mg, 2.16 mmol) および $t\text{-BuONa}$ (346 mg, 3.6 mmol) を含む トルエン (5 mL) の溶液に、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル) [2-(2-アミノエチルフェニル)] パラジウム (II)、メチル-tert-ブチルエーテル付加物 (146.91 mg, 0.18 mmol) および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル (84 mg, 0.18 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120℃ に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 100 : 1) に

40

50

よって精製して、表題化合物（240 mg, 26%）を赤色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 397.

工程4：(S)-1-(3-(6-bromo-7-methoxy-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)エタノン
【化239】



10

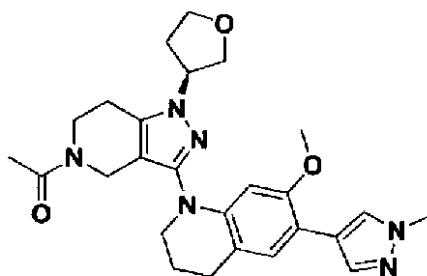
【0444】

1-[3-(7-methoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]エタノン(442 mg, 1.11 mmol)を含むDCM(5 mL)の溶液に、N-ブロモスクシンイミド(198 mg, 1.11 mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて20℃で1時間攪拌した。水(50 mL)を添加し、混合物をEtOAc(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30 mL×3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物(320 mg、粗化合物)を黄色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 475.

20

工程5：1-[3-[7-methoxy-6-(1-methylpyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl]-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]エタノン

【化240】



30

【0445】

1-[3-(6-bromo-7-methoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]エタノン(320 mg, 0.67 mmol)を含むジオキサン(3 mL)および水(1 mL)の溶液に、[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)(49 mg, 0.07 mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-ジオキサборолан-2-ил)ピラゾール(168 mg, 0.81 mmol)およびNa₂CO₃(143 mg, 1.35 mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて110℃に12時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル30~16%/0.2%ギ酸水溶液)によって精製して、表題化合物(85 mg, 24%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.95 -

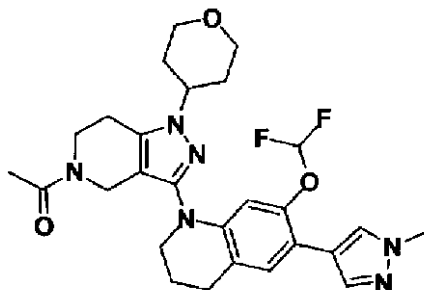
40

50

4.86 (m, 1H), 4.19 - 4.22 (m, 2H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.82 - 3.55 (m, 6H), 3.80 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.83 - 2.72 (m, 4H), 2.38 - 2.12 (m, 2H), 2.07 - 1.91 (m, 5H). LCMS M/Z (M+H) 477.

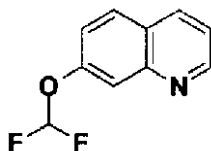
実施例 146

1- [3- [7- (ジフルオロメトキシ) -6- (1-メチルピラゾール-4-イル) -3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル] -1-テトラヒドロピラン-4-イル -6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン
【化 241】



10

工程 1 : 7- (ジフルオロメトキシ) キノリン
【化 242】



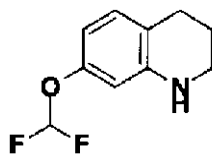
20

【0446】

キノリン-7-オール (1 g, 6.89 mmol) および (2-クロロ-2, 2-ジフルオロアセチル) オキシナトリウム (10.5 g, 68.89 mmol) を含む DMF (10 mL) および水 (10 mL) の溶液に、 K_2CO_3 (9.51 g, 68.89 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 100 °C に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 20 : 1) によって精製して、表題化合物 (240 mg, 16%) を黄色固体として得た。

30

工程 2 : 7- (ジフルオロメトキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン
【化 243】



【0447】

7- (ジフルオロメトキシ) キノリン (230 mg, 1.18 mmol) および NaBH₃CN (371 mg, 5.89 mmol) を含む MeOH (5 mL) の溶液に、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート (0.29 mL, 2.36 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 80 °C に 12 時間加熱した。水 (20 mL) を添加し、混合物を EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 100 : 1) によって精製して、表題化合物 (120 mg, 44%) を白色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.43 (t, J = 74.8 Hz, 1H), 6.34 - 6.32 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.30 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.95

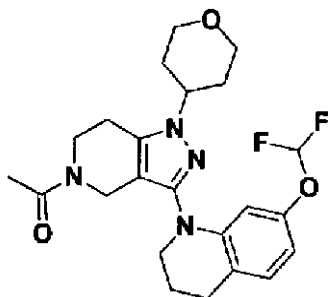
40

50

- 1.89 (m, 2H).

工程3：1-(3-(7-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

【化244】



10

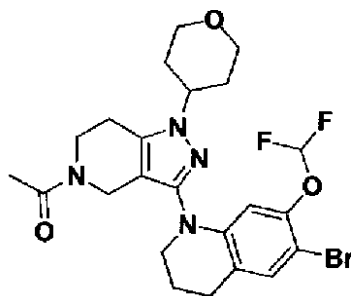
【0448】

1-(3-ブromo-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)エタノン(中間体I, 500mg, 1.4mmol)、t-BuONa(269mg, 2.8mmol)および7-(ジフルオロメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(335mg, 1.68mmol)を含むジオキサン(5mL)の溶液に、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル(65mg, 0.14mmol)およびクロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(109mg, 0.14mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて120℃に12時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM/MeOH=100:1)によって精製して、表題化合物(340mg, 43%)を黄色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 447.

20

工程4：1-(3-(6-ブromo-7-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

【化245】



30

【0449】

1-[3-[7-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン(340mg, 0.61mmol)を含むDCM(3mL)の溶液に、N-ブromosuccinimide(0.12g, 0.67mmol)を添加した。混合物を30℃で1時間攪拌した。水(50mL)を添加し、混合物をEtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(250mg、粗化合物)を黄色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 525.

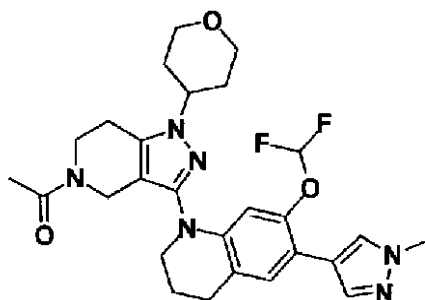
40

工程5：1-[3-[7-(ジフルオロメトキシ)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタ

50

ノン

【化 2 4 6】



10

【0 4 5 0】

1- [3- [6-ブromo-7- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル] -1-テトラヒドロピラン-4-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン (300 mg, 0.46 mmol) を含むジオキサン (3 mL) および水 (1 mL) の溶液に、[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) (41 mg, 0.05 mmol)、1-メチル-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-ピラゾール (114 mg, 0.55 mmol) および Na_2CO_3 (99 mg, 0.91 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 100°C に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 1~28% / 0.2% ギ酸水溶液) によって精製して、表題化合物 (38 mg, 15%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.93 (t, $J = 74.4$ Hz, 1H), 6.46 - 6.43 (m, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 4.20 - 4.18 (m, 2H), 3.95 - 3.93 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 3.55 - 3.53 (m, 2H), 3.47 - 3.44 (m, 2H), 2.85-2.73 (m, 4H), 2.08-1.94 (m, 7H), 1.87-1.81 (m, 2H). LCMS M/Z ($M+H$) 527.

20

以下の化合物を実施例 146 に類似の様式で調製した：

実施例 147 および 148

30

【表 20】

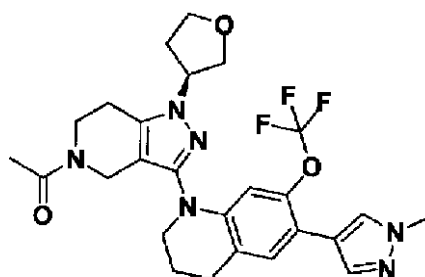
実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例147	1-[3-[7-(ジフルオロメトキシ)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.86 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.94 (t, <i>J</i> = 74.4 Hz, 1H), 6.47 - 6.43 (m, 1H), 5.46 - 5.43 (m, 1H), 4.90 - 4.80 (m, 4H), 4.15 - 4.12 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.65 - 3.57 (m, 4H), 2.79 - 2.75 (m, 4H), 2.47 - 1.91(m, 5H)	499
実施例148	1-[3-[7-(ジフルオロメトキシ)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.88 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.94 (t, <i>J</i> = 74.4 Hz, 1H), 6.46 - 6.43 (m, 1H), 4.85 - 4.94 (m, 1H), 4.19 - 4.17 (m, 2H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 - 3.69 (m, 4H), 3.56 - 3.54 (m, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 4H), 2.15 - 2.35 (m, 2H), 2.08 - 1.98 (m, 5H)	513

【0451】

実施例149

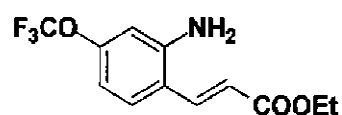
1-[3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化247】



工程1：(E)-エチル3-(2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アクリレート

【化248】



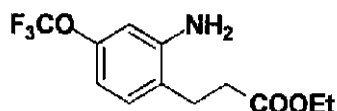
【0452】

2-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)アニリン (7 g, 27.34 mmol)、アクリル酸エチル (4.4 mL, 40.95 mmol) およびトリエチルアミン (7.6

mL, 54.68 mmol)を含むMeCN (70 mL)の溶液に、酢酸パラジウム (I) (614 mg, 2.73 mmol) およびトリス (2-メチルフェニル) ホスフィン (2.24 g, 8.2 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて120℃に12時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc=100:1~50:1~20:1) によって精製して、表題化合物 (2.8 g, 29%) を黄色油状物として得た。

工程2: エチル 3- (2-アミノ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル) プロパノアート

【化249】



10

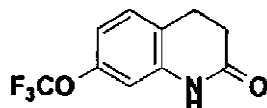
【0453】

エチル (E) - 3 - [2-アミノ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] プロパノ-2-エノアート (500 mg, 1.82 mmol) を含むMeOH (5 mL) の溶液に、10% Pd/C (50 mg, 1.82 mmol) を添加した。混合物を水素雰囲気下 (15 Psi) にて20℃で12時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して、表題化合物 (410 mg, 粗化合物) を黄色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 278.

20

工程3: 7- (トリフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H) -オン

【化250】



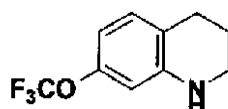
【0454】

エチル 3- [2-アミノ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] プロパノアート (2.7 g, 7.79 mmol) を含むAcOH (27 mL) の溶液に、濃HCl (0.65 mL, 7.79 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて90℃に1時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、氷水 (20 mL) を添加し、混合物をNaOH (2N) でpH9に塩基性とし、次いで、EtOAc (100 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL x 3) で洗浄し、無水Na2SO4で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物 (1.8 g, 粗化合物) を黄色固体として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 232.

30

工程4: 7- (トリフルオロメトキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【化251】



40

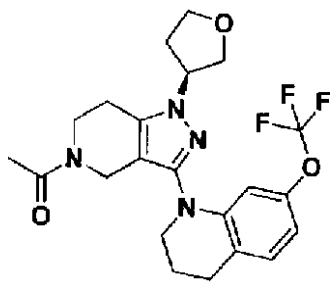
【0455】

7- (トリフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン (500 mg, 1.73 mmol) を含むTHF (5 mL) の溶液に、水素化アルミニウムリチウム (85 mg, 2.25 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて20℃で12時間撹拌した。水 (1 mL) を添加し、混合物を濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (0.35 g, 粗化合物) を黄色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 218.

工程5: (S) -1- (1- (テトラヒドロフラン-3-イル) -3- (7- (トリフ

50

ルオロメトキシ) - 3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H) -イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H) -イル) エタノン
【化252】



10

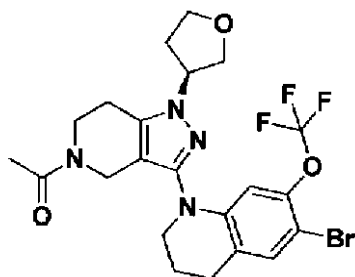
【0456】

1-[[3-bromo-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン (中間体G, 400 mg, 1.21 mmol)、7-(トリフルオロメトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (371 mg, 1.45 mmol) および t-BuONa (256 mg, 2.42 mmol) を含むジオキサン (4 mL) の溶液に、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-イ-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル) [2-(2-アミノエチルフェニル)] パラジウム (II)、メチル-tert-ブチルエーテル付加物 (99 mg, 0.12 mmol) および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-イ-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル (57 mg, 0.12 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120℃ に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 100:1) によって精製して、表題化合物 (200 mg, 29%) を黄色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 451.

20

工程6: (S)-1-[(3-(6-bromo-7-(トリフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H) -イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H) -イル) エタノン

【化253】



30

【0457】

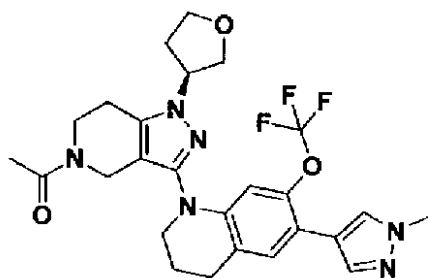
1-[[1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]-3-[[7-(トリフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン (300 mg, 0.53 mmol) を含む DCM (2 mL) の溶液に、N-ブロモスクシンイミド (95 mg, 0.53 mmol) を添加した。混合物を 26℃ で 1 時間攪拌した。水 (50 mL) を添加し、混合物を EtOAc (50 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL x 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物 (310 mg, 粗化合物) を黄色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 531.

40

工程7: 1-[[3-[[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン

50

－５－イル］ エタノン
【化２５４】



10

【０４５８】

１－〔３－〔６－ブロモ－７－（トリフルオロメトキシ）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－キノリン－１－イル〕－１－〔（３Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル〕－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン－５－イル〕エタノン（３１０ｍｇ，０．４７ｍｍｏｌ）を含むジオキサン（３ｍＬ）および水（１ｍＬ）の溶液に、 Na_2CO_3 （９９ｍｇ，０．９４ｍｍｏｌ）、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール（１１７ｍｇ，０．５６ｍｍｏｌ）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）（３４ｍｇ，０．０５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて１２０℃に１２時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ（アセトニトリル３５～１６％／０．２％ギ酸水溶液）によって精製して、表題化合物（１３ｍｇ，５％）を白色固体として得た。 ^1H NMR（４００ MHz， DMSO-d_6 ） δ ７．８８（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），６．６０－６．５６（ｍ，１Ｈ），４．９３－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．１５（ｍ，２Ｈ），４．２３－４．０２（ｍ，２Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），３．７３－３．６８（ｍ，４Ｈ），３．５５－３．５３（ｍ，２Ｈ），２．８５－２．８０（ｍ，４Ｈ），２．０８－１．９６（ｍ，５Ｈ）。LCMS M/Z ($\text{M}+\text{H}$) 531.

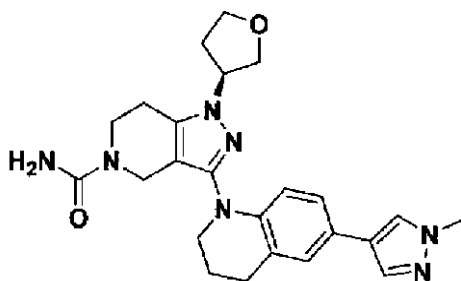
20

実施例１５０

３－〔６－（１－メチルピラゾール－４－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－キノリン－１－イル〕－１－〔（３Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル〕－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン－５－カルボキサミド

30

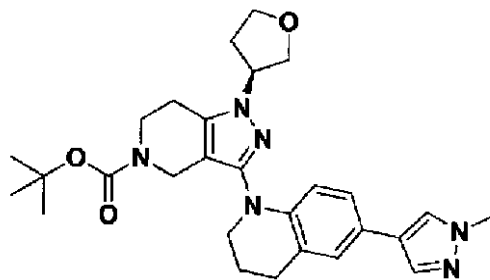
【化２５５】



工程１：（Ｓ）－tert－ブチル ３－（６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３，４－ジヒドロキノリン－１（２Ｈ）－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン－５（４Ｈ）－カルボキシラート

40

【化 2 5 6】



【0 4 5 9】

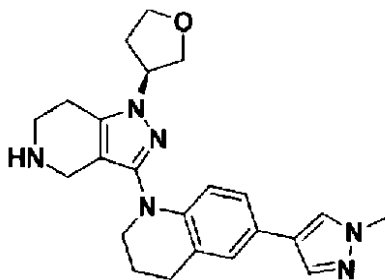
10

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(実施例65の工程1,3.0g,14.1mmol)を含むジオキサン(30mL)の溶液に、(S)-tert-ブチル3-ブロモ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート(中間体F,6.3g,16.9mmol)、Cs₂CO₃(9.2g,28.1mmol)、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(814mg,1.41mmol)およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(644mg,0.70mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて110℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM/MeOH=30:1)によって精製して、表題化合物(4.0g,56%)を茶色固体として得た。

20

工程2:(S)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化 2 5 7】



30

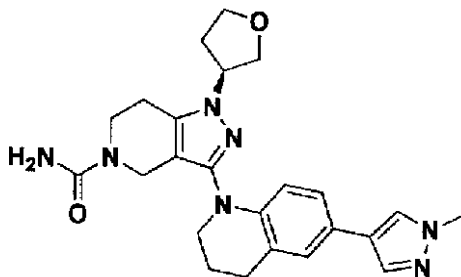
【0 4 6 0】

(S)-tert-ブチル3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート(4.0g,7.93mmol)を含むDCM(40mL)の溶液に、トリフルオロ酢酸(10mL)を添加した。混合物を30℃で3時間攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液(200mL)を添加し、混合物をDCM(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL×3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM/MeOH=20:1)によって精製して、表題化合物(1.9g,59%)を茶色固体として得た。

40

工程3:3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド

【化 2 5 8】



【0 4 6 1】

10

(S)-6-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-((1-(tetrahydroフラン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(200 mg, 0.49 mmol))を含むDCM(5 mL)の溶液に、トリメチルシリルイソシアナート(114 mg, 0.99 mmol)を添加した。混合物を30℃で3時間攪拌し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル27~57%/0.1% NH₄OH水溶液)によって精製して、表題化合物(125 mg, 57%)を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.93 - 4.84 (m, 1H), 4.05 - 3.91 (m, 4H), 3.85 - 3.74 (m, 5H), 3.56 (m, 4H), 2.80 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.32 - 2.16 (m, 2H), 2.01-1.89 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 448.

20

以下の化合物を実施例150に類似の様式で調製した：

実施例151~155

【表 2 1 - 1】

実施例	化合物名	<u>NMR</u>	<u>m/z</u>
実施例151	3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.89 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.45 - 5.38 (m, 1H), 4.90 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.83 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.59 - 3.51 (m, 4H), 2.80 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.62 - 2.60 (m, 3H), 1.97 - 1.91 (m, 2H)	434
実施例152	3-[7-(ジフルオロメトキシ)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.87 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.95 (t, <i>J</i> = 74.4 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.10 (s, 2H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.94 - 3.92 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.60 - 3.53 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 2.81 - 2.71 (m, 4H), 2.07 - 1.94 (m, 4H), 1.81 - 1.78 (m, 2H)	528
実施例153	3-[7-シアノ-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.32 - 4.30 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.96 - 3.93 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.64 - 3.61 (m, 2H), 3.57 - 3.54 (m, 2H), 3.46 - 3.42 (m, 2H), 2.88 - 2.85 (m, 2H), 2.76 - 2.75 (m, 2H), 1.98 - 1.92 (m, 4H), 1.84 - 1.81 (m, 2H)	487
実施例154	3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.75 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.78 (t, <i>J</i> = 55.2 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.94 - 4.89 (m, 1H), 4.03 - 3.86 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.80 - 3.78 (m, 2H), 3.59 - 3.57 (m, 4H), 2.83 - 2.74 (m, 4H), 2.29 - 2.21 (m, 2H), 1.98 - 1.96 (m, 2H)	498

10

20

30

40

【表 2 1 - 2】

実施例155	3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.75 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.78 (t, <i>J</i> = 55.2 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.31 - 4.26 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.97 - 3.94 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.60 - 3.55 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 2.84 - 2.67 (m, 4H), 2.00 - 1.94 (m, 4H), 1.83 - 1.80 (m, 2H)	512

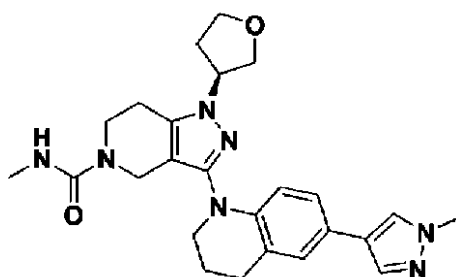
10

【0 4 6 2】

実施例 1 5 6

N-メチル-3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド

【化 2 5 9】



20

【0 4 6 3】

(S)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(200 mg, 0.49 mmol)を含むDMF(3 mL)の溶液に、4-ニトロフェニルカルボノクロリダート(150 mg, 0.74 mmol)およびピリジン(117 mg, 1.48 mmol)を添加した。混合物を30℃で4時間攪拌した後、メタンアミンのTHF溶液(1 M, 2.5 mL, 2.50 mmol)を添加した。混合物を70℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をPrep-TLC(DCM/MeOH=20:1)によって精製して、表題化合物(26 mg, 23%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.90 - 4.86 (m, 1H), 4.06 - 3.90 (m, 5H), 3.87 - 3.70 (m, 7H), 3.61 - 3.52 (m, 4H), 2.81 - 2.70 (m, 4H), 2.32 - 2.16 (m, 2H), 1.98-1.93 (m, 2H). LCMS *M/Z* (*M*+*H*) 462.

30

40

以下の化合物を実施例 1 5 6 に類似の様式で調製した：

実施例 1 5 7 ~ 1 6 5

【表 2 2 - 1】

実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例157	3-[7-(ジフルオロメトキシ)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.87 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.93 (t, <i>J</i> = 74.4 Hz, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.29 - 4.26 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.95 - 3.92 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.60 - 3.52 (m, 4H), 3.44 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.81 - 2.70 (m, 4H), 2.54 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H), 2.07 - 1.93 (m, 4H), 1.80 - 1.77 (m, 2H)	542
実施例158	3-[7-シアノ-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.57 - 6.56 (m, 1H), 4.95 - 4.89 (m, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.82 - 3.80 (m, 2H), 3.61 - 3.55 (m, 4H), 2.89 - 2.85 (m, 2H), 2.73 - 2.70 (m, 2H), 2.55 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 1.99 - 1.96 (m, 2H)	487
実施例159	3-[7-シアノ-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.57 - 6.56 (m, 1H), 4.33 - 4.28 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.99 - 3.94 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.62 - 3.56 (m, 4H), 3.48 - 3.40 (m, 3H), 2.87 - 2.74 (m, 4H), 2.55 - 2.54 (m, 3H), 1.98 - 1.81 (m, 6H)	501
実施例160	3-[6-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.41 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 1H), 4.07 - 3.88 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.65 - 3.50 (m, 4H), 3.48 - 3.41 (m, 2H), 2.81 - 2.70 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.03 - 1.87 (m, 4H), 1.85 - 1.71 (m, 2H)	490
実施例161	3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.75 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.79 (t, <i>J</i> = 55.2 Hz, 1H), 6.56 - 6.55 (m, 1H), 4.93 - 4.89 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.86 - 3.71 (m, 2H), 3.60 - 3.55 (m, 4H), 2.84 - 2.60 (m, 4H), 2.55 - 2.53 (m, 3H), 2.28 - 2.22 (m, 2H), 1.98 - 1.95 (m, 2H)	534
実施例162	3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.76 - 7.75 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.92 - 6.78 (t, <i>J</i> = 55.2 Hz, 1H), 6.65 - 6.53 (m, 1H), 4.31 - 4.28 (m, 1H), 4.13 - 3.93 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.69 - 3.58 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 2.84 - 2.74 (m, 4H), 2.54 - 2.53 (m, 3H), 1.97 - 1.80 (m, 6H)	526

10

20

30

40

【表 2 2 - 2】

実施例163	3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.84 - 8.82 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.90 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.75 (t, <i>J</i> = 54.8 Hz, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.37 - 4.24 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.95 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.64 - 3.60 (m, 4H), 3.46 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.94 - 2.70 (m, 7H), 2.55 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3H), 2.06 - 1.91 (m, 4H), 1.82 - 1.76 (m, 1H)	580
実施例164	3-(6-(ジフルオロメチル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル)-N-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.80 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.83 (t, <i>J</i> = 55.6 Hz, 1H), 6.62 - 6.61 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 4.06 (t, <i>J</i> = 10.0 Hz, 2H), 3.98 - 3.95 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.60 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 3.18 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.70 - 2.65 (m, 2H), 2.59 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3H), 2.05 - 1.98 (m, 2H), 1.80 - 1.77 (m, 2H)	512
実施例165	N-メチル-3-(6-(6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.83 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.15 - 8.12 (m, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 6.55 - 6.51 (m, 2H), 4.31 - 4.26 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.96 - 3.94 (m, 2H), 3.61 - 3.57 (m, 4H), 3.48 - 3.45 (m, 2H), 2.89 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.82 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 3H), 2.75 - 2.70 (m, 2H), 2.53 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 4H), 1.82 - 1.80 (m, 2H)	530

10

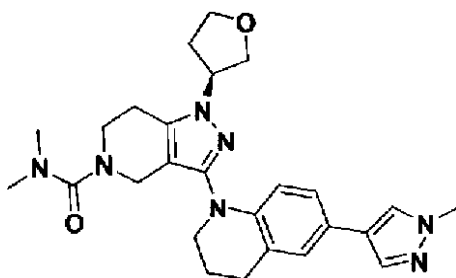
20

【0464】

実施例 166

N, N-ジメチル-3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボキサミド

【化 260】



30

【0465】

(S)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (200 mg, 0.49 mmol) を含む DMF (3 mL) の溶液に、ジメチルカルバミン酸クロリド (106 mg, 0.99 mmol) およびトリエチルアミン (149 mg, 1.47 mmol) を添加した。混合物を 30 °C で 16 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 31 ~ 61 % / 0.1 % NH₄OH 水溶液) によって精製して、表題化合物 (108 mg, 46 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 6.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.93 - 4.84 (m, 1H), 4.06 - 3.93 (m, 2H), 3.86 - 3.71 (m, 7H), 3.55 - 3.50 (m, 2H), 3.40 - 3.36 (m, 2H), 2.84 - 2.75 (m, 4H), 2.69 (s, 6H), 2.35 - 2.17 (m, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 476.

40

50

以下の化合物を実施例 166 に類似の様式で調製した：

実施例 167

【表 23】

実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例167	メチル3-[7-(ジフル オロメチル)-6-(1-メ チルピラゾール-4- イル)-3,4-ジヒドロ- 2H-キノリン-1-イル]-1-[(3S)-テトラヒ ドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H- ピラゾロ[4,3-c]ピリ ジン-5-カルボキシ ラート	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.79 (t, $J = 55.2$ Hz, 1H), 4.93 - 4.89 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.06 - 3.81 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77 - 3.71 (m, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 7H), 2.88 - 2.65 (m, 4H), 2.28 - 2.22 (m, 2H), 1.97 - 1.94 (m, 2H)	513

10

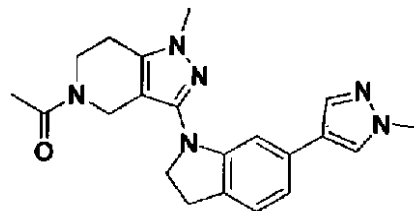
【0466】

実施例 168

1-[1-メチル-3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

20

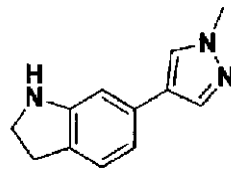
【化261】



30

工程 1：6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン

【化262】



【0467】

6-ブロモインドリン (5 g, 25.1 mmol) および 1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (6.3 g, 30.3 mmol) を含むジオキサン (80 mL) および水 (20 mL) の溶液に、 Na_2CO_3 (8.03 g, 75.7 mmol) 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) (1.83 g, 2.51 mmol) を添加した。混合物 (mixture) を窒素雰囲気下にて 100°C に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (200 mL) を添加し、混合物を EtOAc (200 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 1:1) によって精製して、表題化合物 (1.8 g, 36%) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.10 (d, $J =$

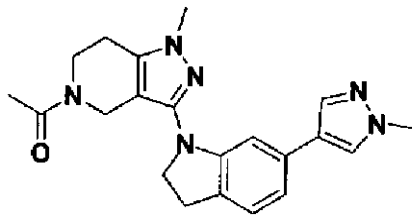
40

50

8.0 Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.59 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.04 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H).

工程2: 1-[1-メチル-3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化263】



10

【0468】

1-(3-ブロモ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)エタノン(中間体(Interm ediated)B, 200mg, 0.77mmol)、6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン(154mg, 0.77mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル(36mg, 0.08mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチルフェニル)]パラジウム(II)、メチル-*tert*-ブチルエーテル付加物(63mg, 0.08mmol)、*t*-BuONa(223mg, 2.32mmol)を含む1,4-ジオキサン(4mL)の混合物を120℃に12時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を水(20mL)で希釈し、DCM(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル8~38%/0.2%ギ酸水溶液)によって精製して、表題化合物(39mg, 13%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.86 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.13 - 7.11 (m, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 2H), 4.53 - 4.47 (m, 2H), 3.97 - 3.85 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.71(s, 3H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 2.86 - 2.75 (m, 2H), 2.22 - 2.08 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 377.

20

30

以下の化合物を実施例168に類似の様式で調製した:

実施例169~176

【表 2 4 - 1】

実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例169	1-[1-メチル-3-[5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.79 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.24 - 7.21 (m, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 4.52 - 4.48 (m, 2H), 3.97 - 3.83 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.17 - 3.13 (m, 2H), 2.84 - 2.73 (m, 2H), 2.20 - 2.12 (m, 3H)	377
実施例170	1-[1-(シクロプロピルメチル)-3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.85 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 6.94 - 6.90 (m, 1H), 4.55 - 4.50 (m, 2H), 3.99 - 3.85 (m, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.15 - 3.13 (m, 2H), 2.90 - 2.78 (m, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 3H), 1.26 - 1.25 (m, 1H), 0.63 - 0.57 (m, 2H), 0.43 - 0.41 (m, 2H)	417
実施例171	1-[3-[5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 - 7.13 (m, 3H), 4.74 - 4.71 (m, 1H), 4.68 - 4.48 (m, 2H), 4.12 - 4.06 (m, 2H), 4.04 - 4.01 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.93 - 3.75 (m, 2H), 3.21 - 3.17 (m, 2H), 2.73 - 2.70 (m, 2H), 2.45 - 2.32 (m, 2H), 2.20 - 2.15 (m, 3)	433
実施例172	1-[1-(シクロプロピルメチル)-3-インドリン-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.16 - 7.13 (m, 1H), 7.05 - 7.04 (m, 1H), 6.90 - 6.87 (m, 1H), 6.73 - 6.72 (m, 1H), 4.52 - 4.49 (m, 2H), 3.96 - 3.86 (m, 6H), 3.16 - 3.14 (m, 2H), 2.88 - 2.78 (m, 2H), 2.22 - 2.15 (m, 3H), 1.29 - 1.27 (m, 1H), 0.61 - 0.58 (m, 2H), 0.42 - 0.38 (m, 2H)	337
実施例173	1-(3-インドリン-1-イル-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)エタノン	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.12 - 7.08 (m, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 1H), 6.83 - 6.79 (m, 1H), 6.69 - 6.68 (m, 1H), 4.47 - 4.43 (m, 2H), 3.92 - 3.80 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.11 - 3.09 (m, 2H), 2.81 - 2.71 (m, 2H), 2.18 - 2.09 (m, 3H)	297

10

20

30

【表 2 4 - 2】

実施例174	1-[3-[5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.94 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.44 - 7.24 (m, 3H), 4.55 - 4.53 (m, 2H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.74 - 3.70 (m, 2H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 3.14 - 3.10 (m, 2H), 2.80 - 2.68 (m, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 5H), 1.79 - 1.77 (m, 2H)	446
実施例175	1-[3-[5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.95 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 1H), 5.44 - 4.41 (m, 1H), 5.50 - 4.96 (m, 2H), 4.86 - 4.84 (m, 2H), 4.55 - 4.54 (m, 2H), 4.08 - 4.01 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.71 - 3.68 (m, 2H), 3.17 - 3.15 (m, 2H), 2.74 - 2.61 (m, 2H), 2.50 - 2.09 (m, 3)	419
実施例176	1-[1-メチル-3-[5'-(1-メチルピラゾール-4-イル)スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.76 - 7.77 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.17 - 7.21 (m, 1H), 6.91 - 6.97 (m, 1H), 6.81 - 6.82 (m, 1H), 4.47 - 4.51 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.79 - 3.89 (m, 5H), 3.66 - 3.67 (m, 3H), 2.70 - 2.82 (m, 2H), 2.11 - 2.18 (m, 3H), 1.04 - 1.11 (m, 4H)	403

10

20

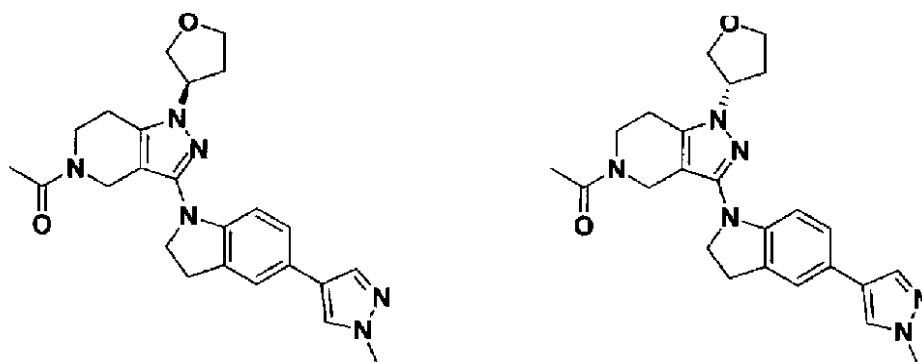
実施例 1 7 7 および 1 7 8

【0 4 6 9】

(R) - 1 - [3 - [5 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) インドリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノンおよび (S) - 1 - [3 - [5 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) インドリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン

30

【化 2 6 4】



40

【0 4 7 0】

ラセミ体の 1 - [3 - [5 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) インドリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン (実施例 7 1 , 5 0 m g) を、キラル S F C (C h i r a l c e l O J 2 5 0 × 3 0 m m I . D . , 1 0 μ m ; 超臨界 C O ₂ / M e O H (0 . 1 % N H ₃ H ₂ O) = 5 0 / 5 0 , 7 0 m L / 分) を使用して、(R) - 1 - [3 - [5 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) インドリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン (5 m g , 第 1 ピーク) および (S) - 1 - [3 - [5 - (1 - メチル

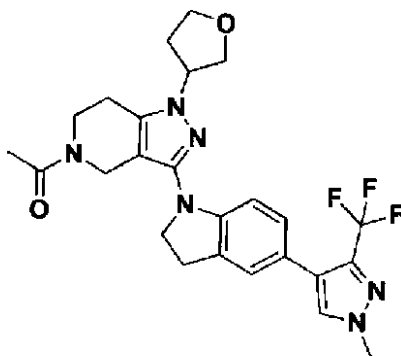
50

ピラゾール-4-イル) インドリン-1-イル] - 1-テトラヒドロフラン-3-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン (27 mg, 第2ピーク) に分離した。各鏡像異性体に絶対配置を任意に割り当てた。実施例 177: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 4.89 - 4.83 (m, 1H), 4.55 - 4.53 (m, 2H), 4.05 - 3.97 (m, 4H), 3.86 - 3.70 (m, 7H), 3.14 - 3.10 (m, 2H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 2.26 - 2.23 (m, 2H), 2.10 - 2.28 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 433. 実施例 178: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 4.88 - 4.86 (m, 1H), 4.55 - 4.53 (m, 2H), 4.03 - 3.96 (m, 4H), 3.86 - 3.70 (m, 7H), 3.14 - 3.10 (m, 2H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 2.26 - 2.24 (m, 2H), 2.10 - 2.28 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 433.

10

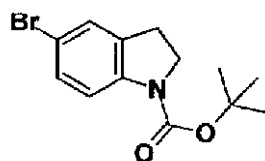
実施例 179

1- [3- [5- [1-メチル-3- (トリフルオロメチル) ピラゾール-4-イル] インドリン-1-イル] - 1-テトラヒドロフラン-3-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン
【化 265】



20

工程 1: tert-ブチル 5-ブロモインドリン-1-カルボキシレート
【化 266】



30

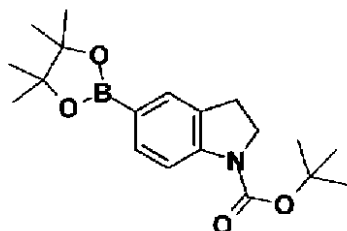
【0471】

5-ブロモインドリン (3.3 g, 16.7 mmol) を含む室温の DCM (33 mL) の溶液に、4-ジメチルアミノピリジン (0.21 g, 1.7 mmol)、ジーソープロピルエチルアミン (4.3 g, 33.4 mmol) および tert-ブチルジカルボナート (5.8 g, 26.7 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 9:1) によって精製して、表題化合物 (3.63 g, 73%) を白色固体として得た。

40

工程 2: tert-ブチル 5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) インドリン-1-カルボキシレート

【化 2 6 7】



【0 4 7 2】

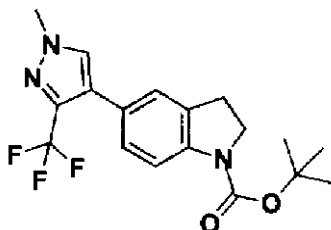
tert-ブチル5-ブromoインドリン-1-カルボキシラート (6 g, 20.12 mmol) を含むジオキサン (100 mL) の溶液に、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (1.5 g, 2.01 mmol)、K OAc (6 g, 60.37 mmol) および4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (6.1 g, 24.15 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて80℃に12時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc=10:1) によって精製して、表題化合物 (5.5 g, 80%) を黄色固体として得た。

10

工程3: tert-ブチル5-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル) インドリン-1-カルボキシラート

20

【化 2 6 8】



【0 4 7 3】

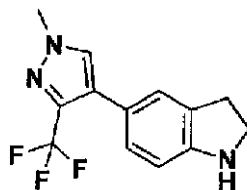
tert-ブチル5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) インドリン-1-カルボキシラート (2.5 g, 7.24 mmol) を含むジオキサン (20 mL) およびH₂O (4 mL) の溶液に、Na₂CO₃ (1.5 g, 14.48 mmol)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (500 mg, 0.7 mmol) および4-ブromo-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール (1.7 g, 7.24 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて120℃に12時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc=1:1) によって精製して、表題化合物 (2.3 g, 86%) を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 368.

30

工程4: 5-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル) インドリン

40

【化 2 6 9】



【0 4 7 4】

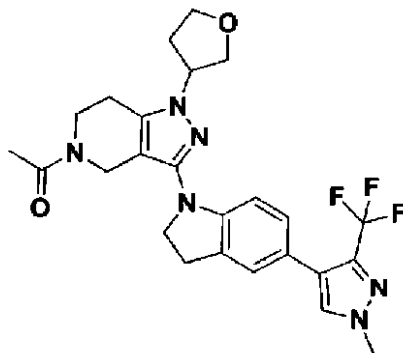
tert-ブチル5-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール

50

ー４－イル）インドリンー１－カルボキシラート（２．３ｇ，６．２６ｍｍｏｌ）を含むＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）の溶液に、０℃においてＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４Ｍ，１０ｍＬ）を添加した。混合物を室温で１時間攪拌し、真空中で濃縮した。水（２０ｍＬ）を添加し、混合物を固体ＮａＨＣＯ₃でｐＨ８に塩基性とし、次いで、混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ₂ＳＯ₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物（１．６ｇ，９５％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ　Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）２６８．

工程５：１－〔３－〔５－〔１－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾール－４－イル〕インドリンー１－イル〕－１－テトラヒドロフラン－３－イル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン－５－イル〕エタノン
【化２７０】

10



20

【０４７５】

５－（１－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）インドリン（６００ｍｇ，２．２５ｍｍｏｌ）を含むジオキサン（１０ｍＬ）の溶液に、１－（３－ブromo－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン－５（４Ｈ）－イル）エタノン（７０５ｍｇ，２．２５ｍｍｏｌ）、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジ－i－プロポキシ－１，１’－ビフェニル）〔２－（２－アミノエチルフェニル）〕パラジウム（ＩＩ）、メチル－t e r t－ブチルエーテル付加物（１６７ｍｇ，０．２３ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジ－i－プロポキシ－１，１’－ビフェニル（１０７ｍｇ，０．２３ｍｍｏｌ）およびt－BuONa（８６３ｍｇ，８．９８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて１２０℃に１２時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ（アセトニトリル１５～４５％／０．１％NH₄HCO₃水溶液）によって精製して、表題化合物（１５０ｍｇ，１３％）を白色固体として得た。¹H NMR（４００ MHz，DMSO-d₆）δ 8.01（s，1H），7.42 - 7.33（m，1H），7.13（s，1H），7.07 - 7.05（m，1H），4.90 - 4.86（m，1H），4.55 - 4.54（m，2H），4.05 - 4.00（m，4H），3.99（s，3H），3.99 - 3.86（m，2H），3.85 - 3.70（m，2H），3.14（t，J = 8.0 Hz，2H），2.80 - 2.67（m，2H），2.26-2.24（m，2H），2.10-2.08（m，3H）。LCMS M/Z（M+H）501．

30

40

以下の化合物を実施例１７９に類似の様式で調製した：
実施例１８０および１８１

【表 25】

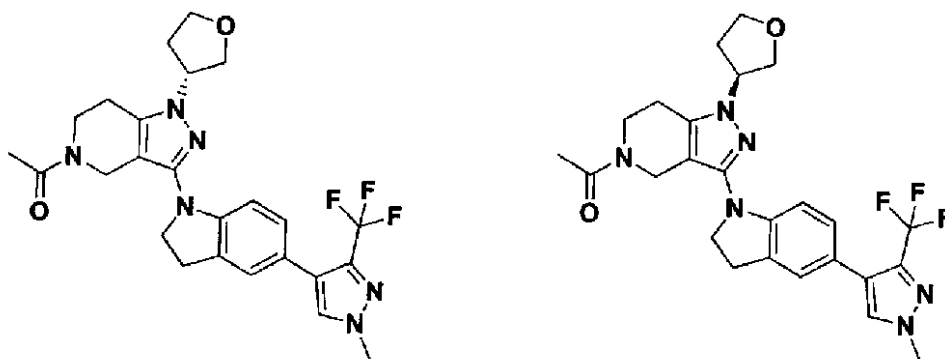
実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例180	1-[1-メチル-3-[5-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]インドリン-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.74 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.11 - 7.08 (m, 1H), 6.94 - 6.91 (m, 1H), 4.53 - 4.49 (m, 2H), 3.99 - 3.97 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.88 - 3.81 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.14 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.82 - 2.72 (m, 2H), 2.22 - 2.13 (m, 3H)	445
実施例181	1-[3-[5-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]インドリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.02 (s, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 5.47 - 5.43 (m, 1H), 4.98 - 4.95 (m, 2H), 4.87 - 4.82 (m, 2H), 4.56 - 4.54 (m, 2H), 4.09 - 4.00 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.71 - 3.67 (m, 2H), 3.19 - 3.15 (m, 2H), 2.74 - 2.61 (m, 2H), 2.09 - 2.07 (m, 3H)	487

実施例 182 および 183

【0476】

(R) - 1 - [3 - [5 - [1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - イル] インドリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン および (S) - 1 - [3 - [5 - [1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - イル] インドリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン

【化 271】



【0477】

ラセミ体の 1 - [3 - [5 - [1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - イル] インドリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン (実施例 179 , 120 mg) を、キラル SFC (Chiralcel OJ 250 × 30 mm I. D. , 5 μm ; 超臨界 CO_2 / MeOH (0.1 % $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) = 65 / 35 , 50 mL / 分) を使用して、(R) - 1 - [3 - [5 - [1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - イル] インドリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン (47

mg, 第1ピーク) および (S) - 1 - [3 - [5 - [1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - イル] インドリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン (32 mg, 第2ピーク) に分離した。各鏡像異性体に絶対配置を任意に割り当てた。

実施例 182 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.07 - 7.05 (m, 1H), 4.90 - 4.89 (m, 1H), 4.55 - 4.54 (m, 2H), 4.05 - 4.00 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.99 - 3.86 (m, 2H), 3.85 - 3.70 (m, 2H), 3.15 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 2.26-2.24 (m, 2H), 2.10-2.08 (m, 3H). LCMS M/Z ($M+H$)

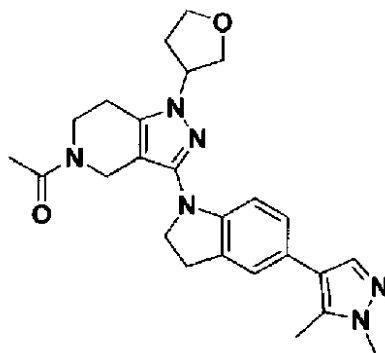
501. 実施例 183 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 - 7.04 (m, 1H), 4.89 - 4.86 (m, 1H), 4.54 - 4.53 (m, 2H), 4.04 - 4.00 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.98 - 3.85 (m, 2H), 3.83 - 3.69 (m, 2H), 3.14 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 2.25-2.24 (m, 2H), 2.09-2.07 (m, 3H). LCMS M/Z ($M+H$)

501.

実施例 184

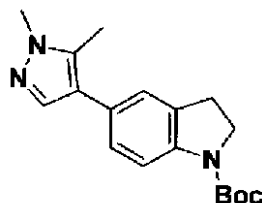
1 - [3 - [5 - (1, 5 - ジメチルピラゾール - 4 - イル) インドリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン

【化 272】



工程 1 : tert - ブチル 5 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) インドリン - 1 - カルボキシラート

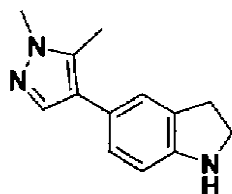
【化 273】



【0478】

tert - ブチル 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) インドリン - 1 - カルボキシラート (1.5 g, 4.34 mmol) を含むジオキサン (15 mL) および H_2O (3 mL) の溶液に、 K_2CO_3 (1.2 g, 8.69 mmol)、[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) (290 mg, 0.4 mmol) および 4 - ブロモ - 1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール (912 mg, 5.21 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120 °C に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル / EtOAc = 1 : 1) によって精製して、表題化合物 (1.2 g, 88 %) を黄色固体として得た。LCMS M/Z ($M+H$) 314.

工程 2: 5-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン
【化 274】



【0479】

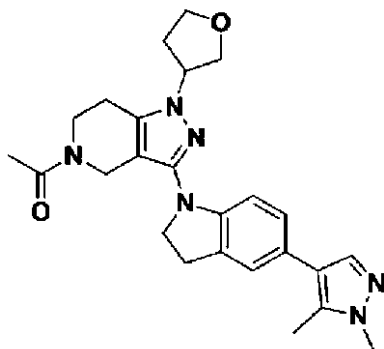
tert-ブチル 5-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン-1-カルボキシレート (1.2 g, 3.83 mmol) を含む EtOAc (10 mL) の溶液に、HCl の EtOAc 溶液 (4M, 10 mL) を添加した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌し、真空中で濃縮した。水 (20 mL) を添加し、混合物を固体 NaHCO₃ で pH 8 に塩基性とし (made basic)、次いで、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (700 mg, 74%) を黄色固体として得た。

10

工程 3: 1-[3-[5-(1, 5-ジメチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン

【化 275】

20



30

【0480】

5-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン (400 mg, 1.88 mmol) を含むジオキサン (10 mL) の溶液に、1-(3-ブromo-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5(4H)-イル) エタノン (590 mg, 1.88 mmol)、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル) [2-(2-アミノエチルフェニル)] パラジウム (II)、メチル-tert-ブチルエーテル付加物 (136 mg, 0.19 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル (88 mg, 0.19 mmol) および tBuONa (721 mg, 7.5 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120 °C に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 20:1) によって精製して、表題化合物 (200 mg, 24%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.06 - 7.03 (m, 1H), 4.90 - 4.83 (m, 1H), 4.56 - 4.54 (m, 2H), 4.05 - 3.95 (m, 4H), 3.88 - 3.82 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.14 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.26 - 2.24 (m, 2H), 2.10-2.08 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 447.

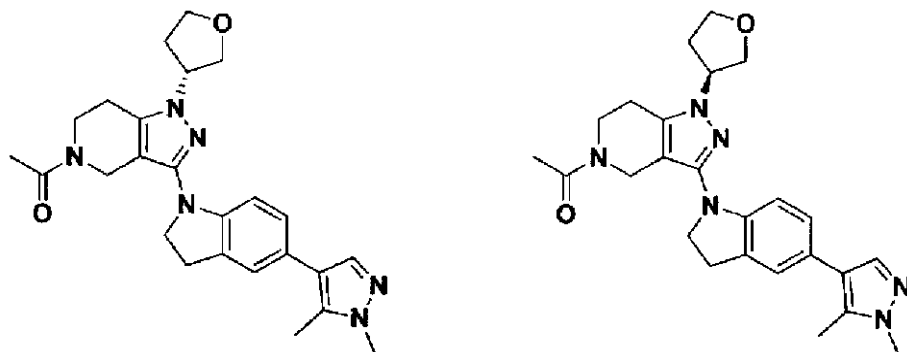
40

実施例 185 および 186

【0481】

50

(R) - 1 - [3 - [5 - (1, 5 - ジメチルピラゾール - 4 - イル) インドリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノンおよび (S) - 1 - [3 - [5 - (1, 5 - ジメチルピラゾール - 4 - イル) インドリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン
【化 2 7 6】



10

【 0 4 8 2 】

ラセミ体の 1 - [3 - [5 - (1, 5 - ジメチルピラゾール - 4 - イル) インドリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン (実施例 1 8 4, 1 6 7 m g) を、キラル S F C (Chiralcel OJ 250 × 30 m m I. D., 5 μ m; 超臨界 C O₂ / M e O H (0. 1 % N H₃ H₂ O) = 6 5 / 3 5, 5 0 m L / 分) を使用して、(R) - 1 - [3 - [5 - (1, 5 - ジメチルピラゾール - 4 - イル) インドリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン (7 6 m g, 第 1 ピーク) および (S) - 1 - [3 - [5 - (1, 5 - ジメチルピラゾール - 4 - イル) インドリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン (6 8 m g, 第 2 ピーク) に分離した。各鏡像異性体に絶対配置を任意に割り当てた。実施例 1 8 5 : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 - 7.43 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.06 - 7.03 (m, 1H), 4.89 - 4.83 (m, 1H), 4.55 - 4.54 (m, 2H), 4.03 - 3.97 (m, 4H), 3.85 - 3.70 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.14 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.25 - 2.24 (m, 2H), 2.10-2.08 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 447. 実施例 1 8 6 : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 - 7.43 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.06 - 7.03 (m, 1H), 4.90 - 4.83 (m, 1H), 4.56 - 4.54 (m, 2H), 4.03 - 3.97 (m, 4H), 3.86 - 3.70 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.14 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.26 - 2.24 (m, 2H), 2.10-2.08 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 447.

20

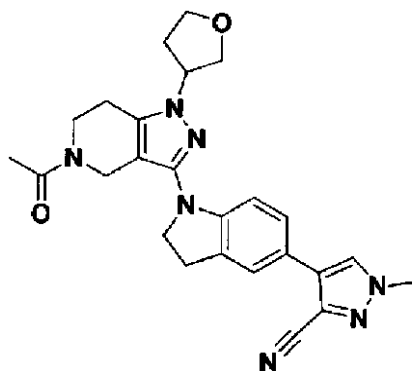
30

実施例 1 8 7

4 - [1 - (5 - アセチル - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル) インドリン - 5 - イル] - 1 - メチル - ピラゾール - 3 - カルボニトリル

40

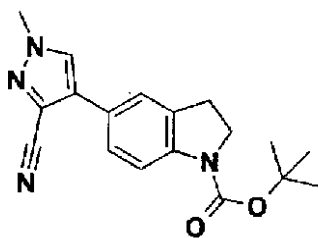
【化 2 7 7】



10

工程 1: tert-ブチル 5-(3-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン-1-カルボキシラート

【化 2 7 8】



20

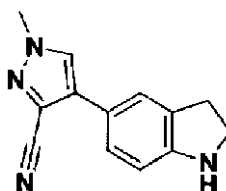
【0 4 8 3】

tert-ブチル 5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)インドリン-1-カルボキシラート (1. 8 g, 5. 32 mmol) を含むジオキサン (20 mL) および H_2O (4 mL) の溶液に、 K_2CO_3 (2 g, 14. 52 mmol)、[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) (350 mg, 0. 5 mmol) および 4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (0. 9 g, 4. 84 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120 °C に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 1 : 1) によって精製して、表題化合物 (1. 13 g, 70 %) を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H-t-Bu) 269.

30

工程 2: 4-(インドリン-5-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル

【化 2 7 9】



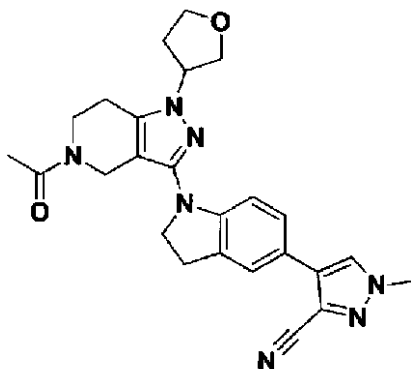
40

【0 4 8 4】

tert-ブチル 5-(3-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン-1-カルボキシラート (1. 13 g, 3. 50 mmol) を含む EtOAc (10 mL) の溶液に、HCl/EtOAc (4M, 4 mL) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、真空中で濃縮した。水 (20 mL) を添加し、混合物を固体 $NaHCO_3$ で pH 8 に塩基性とし、次いで、EtOAc (50 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (0. 79 g, 90 %) を黄色固体として得た。

50

工程 3: 4- [1- (5-アセチル-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル) インドリン-5-イル] -1-メチル-ピラゾール-3-カルボニトリル
【化 280】



10

【0485】

4- (インドリン-5-イル) -1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (500 mg, 2.23 mmol) を含むジオキサン (10 mL) の溶液に、1- (3-ブロモ-1- (テトラヒドロフラン-3-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H) -イル) エタノン (770 mg, 2.45 mmol)、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル) [2- (2-アミノエチルフェニル)] パラジウム (II)、メチル-*tert*-ブチルエーテル付加物 (160 mg, 0.22 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル (100 mg, 0.22 mmol) および *t*-BuONa (856 mg, 8.91 mmol) を添加した。混合物を 120 °C に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 20:1) によって精製して、表題化合物 (250 mg, 24%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (s, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 3H), 4.90 - 4.84 (m, 1H), 4.56 - 4.54 (m, 2H), 4.10 - 3.99 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.86 - 3.70 (m, 4H), 3.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.80 - 2.68 (m, 2H), 2.26 - 2.25 (m, 2H), 2.10 - 2.08 (m, 3H). LCMS *M/Z* (*M*+*H*) 458.

20

30

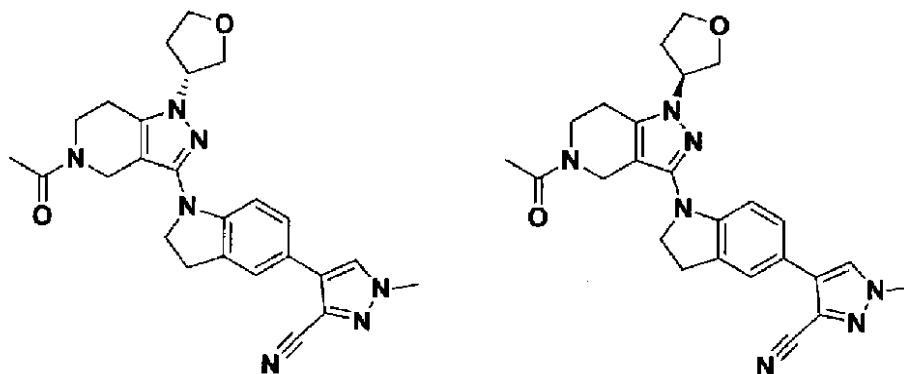
実施例 188 および 189

【0486】

(*R*)-4- [1- (5-アセチル-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル) インドリン-5-イル] -1-メチル-ピラゾール-3-カルボニトリルおよび (*S*)-4- [1- (5-アセチル-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル) インドリン-5-イル] -1-メチル-ピラゾール-3-カルボニトリル

40

【化 2 8 1】



10

【0 4 8 7】

ラセミ体の 4-(1-(5-アセチル-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)インドリン-5-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル(実施例 187, 200mg)を、キラルSFC(Chiralcel OJ 250×30mm I.D., 5μm; 超臨界CO₂/MeOH(0.1% NH₃ H₂O)=60/40, 80mL/分)を使用して、(R)-4-(1-(5-アセチル-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)インドリン-5-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル(62mg, 第1ピーク)および(S)-4-(1-(5-アセチル-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)インドリン-5-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル(65mg, 第2ピーク)に分離した。各鏡像異性体に絶対配置を任意に割り当てた。実施例 188: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (s, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 3H), 4.89 - 4.87 (m, 1H), 4.56 - 4.54 (m, 2H), 4.07 - 3.99 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.86 - 3.70 (m, 4H), 3.17 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.81 - 2.68 (m, 2H), 2.27 - 2.25 (m, 2H), 2.10 - 2.08 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 458. 実施例 189: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (s, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 3H), 4.89 - 4.85 (m, 1H), 4.56 - 4.54 (m, 2H), 4.10 - 3.99 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.86 - 3.70 (m, 4H), 3.17 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.81 - 2.68 (m, 2H), 2.27 - 2.23 (m, 2H), 2.10 - 2.08 (s, 3H). LCMS M/Z (M+H) 458.

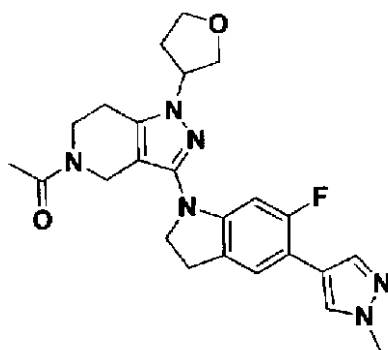
20

30

実施例 190

1-[3-[6-フルオロ-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化 2 8 2】



40

工程 1: tert-ブチル 6-フルオロインドリン-1-カルボキシレート

50

【化 2 8 3】



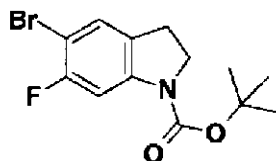
【0 4 8 8】

6-フルオロインドリン (5 g, 36.46 mmol) を含む DCM (100 mL) の溶液に、DMAP (445 mg, 3.65 mmol)、トリエチルアミン (15 mL, 109 mmol) および *tert*-ブチルジカルボナート (9.5 g, 43.75 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 50 : 1) によって精製して、表題化合物 (6.8 g, 78%) を白色固体として得た。

10

工程 2 : *tert*-ブチル 5-ブロモ-6-フルオロインドリン-1-カルボキシラート

【化 2 8 4】



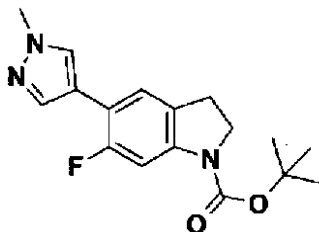
20

【0 4 8 9】

tert-ブチル 6-フルオロインドリン-1-カルボキシラート (3 g, 12.64 mmol) を含む DCM (50 mL) の溶液に、*N*-ブロモスクシンイミド (2.7 g, 15.17 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 20 : 1) によって精製して、表題化合物 (3.6 g, 90%) を黄色固体として得た。

工程 3 : *tert*-ブチル 6-フルオロ-5-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)インドリン-1-カルボキシラート

【化 2 8 5】



30

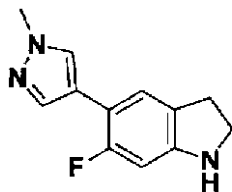
【0 4 9 0】

tert-ブチル 5-ブロモ-6-フルオロインドリン-1-カルボキシラート (1.5 g, 4.74 mmol) を含む ジオキサン/H₂O (12 mL, 5/1) の溶液に、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1*H*-ピラゾール (1.09 g, 5.22 mmol)、K₂CO₃ (1.3 g, 9.5 mmol) 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) (340 mg, 0.47 mmol) を添加した。混合物に、120 °C で 0.5 時間マイクロ波を照射した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 20 : 1) によって精製して、表題化合物 (900 mg, 60%) を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 318.

40

工程 4 : 6-フルオロ-5-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)インドリン

【化 2 8 6】

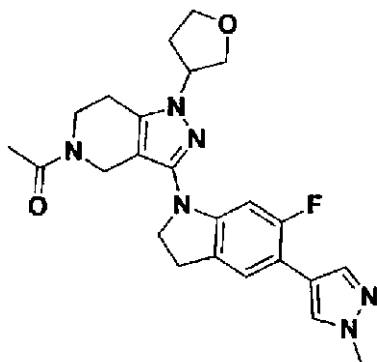


【0 4 9 1】

tert-ブチル 6-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン-1-カルボキシレート (900 mg, 2.84 mmol) を含む EtOAc (10 mL) の溶液に、HCl の EtOAc 溶液 (4 M, 2 mL) を添加した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。水 (20 mL) を添加し、混合物を固体 NaHCO₃ で pH 8 に塩基性とし、次いで、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (400 mg、粗化合物) を淡黄色固体として得た。これをさらに精製する必要はなかった。

工程 5: 1-[3-[6-フルオロ-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化 2 8 7】



【0 4 9 2】

6-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン (200 mg, 0.9 mmol) を含むジオキサン (5 mL) の溶液に、1-(3-ブromo-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン (318 mg, 1.01 mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチルフェニル)]パラジウム(II)、メチル-tert-ブチルエーテル付加物 (70 mg, 0.09 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル (40 mg, 0.09 mmol) および tBuONa (306 mg, 3.18 mmol) を添加した。混合物に、120 °C で 0.5 時間マイクロ波を照射した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 10:1) によって精製して、表題化合物 (60 mg, 15%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 2H), 4.59 - 4.56 (m, 1H), 4.58 - 4.57 (m, 2H), 4.13 - 4.00 (m, 4H), 3.86 - 3.82 (m, 5H), 3.73 - 3.69 (m, 2H), 3.17 - 3.10 (m, 2H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 2.10 - 2.09 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 451.

以下の化合物を実施例 190 に類似の様式で調製した：

実施例 191

【表 2 6】

実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例191	1-[3-[6-フルオロ-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.37 - 7.35 (m, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 1H), 4.53 - 4.51 (m, 2H), 4.07 - 3.97 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.70 - 3.65 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.11 - 3.06 (m, 2H), 2.74 - 2.60 (m, 2H), 2.07 - 2.05 (m, 3H)	395

10

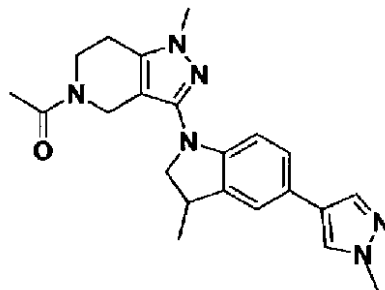
【0493】

実施例 192

1-[1-メチル-3-[3-メチル-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化 2 8 8】

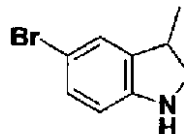
20



工程 1：5-ブロモ-3-メチルインドリン

【化 2 8 9】

30



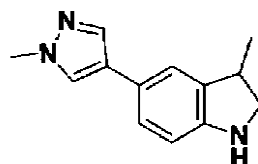
【0494】

5-ブロモ-3-メチル-1H-インドール (1.0 g, 4.76 mmol) を含む AcOH (10 mL) の攪拌溶液に、 NaBH_3CN (898 mg, 14.28 mmol) を分割して添加した。混合物を窒素雰囲気下にて室温で4時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 20:1) によって精製して、表題化合物 (400 mg, 40%) を無色油状物として得た。

40

工程 2：3-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン

【化 2 9 0】



【0495】

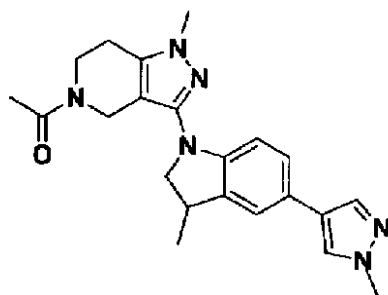
50

5-ブロモ-3-メチルインドリン (200 mg, 0.94 mmol)、1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (216 mg, 1.04 mmol) および K_2CO_3 (391 mg, 2.83 mmol) を含むジオキサン/ H_2O (3.0 mL, 3:1) の攪拌溶液に、[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) (70 mg, 0.094 mmol) を添加した。混合物に、120℃で0.5時間マイクロ波を照射した。反応物を室温に冷却した後、水(10 mL)を添加し、混合物をEtOAc (10 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃水溶液(10 mL×3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し(filtrate)、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc=3:1)によって精製して、表題化合物(120 mg, 60%)を淡黄色油状物として得た。

10

工程3: 1-[1-メチル-3-[3-メチル-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化291】



20

【0496】

3-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン (110 mg, 0.52 mmol)、1-(3-ブロモ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(中間体B, 160 mg, 0.62 mmol) および *t*-BuONa (149 mg, 1.53 mmol) を含むジオキサン (2.0 mL) の溶液に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチルフェニル)]パラジウム(II)、メチル-*tert*-ブチルエーテル付加物 (42 mg, 0.052 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル (24 mg, 0.052 mmol) を添加した。混合物に、120℃で45分間マイクロ波を照射した。反応物を室温に冷却した後、水(10 mL)を添加し、混合物をEtOAc (10 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃水溶液(10 mL×3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル25~55%/0.1% NH₄HCO₃水溶液)によって精製して、表題化合物(50 mg, 25%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.93 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 4.48-4.46 (m, 2H), 4.14-4.06 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68-3.65 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.47-3.41 (m, 2H), 2.74-2.58 (m, 2H), 2.07-2.04 (m, 3H), 1.31 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H). LCMS *M/Z* (*M*+*H*) 391.

30

40

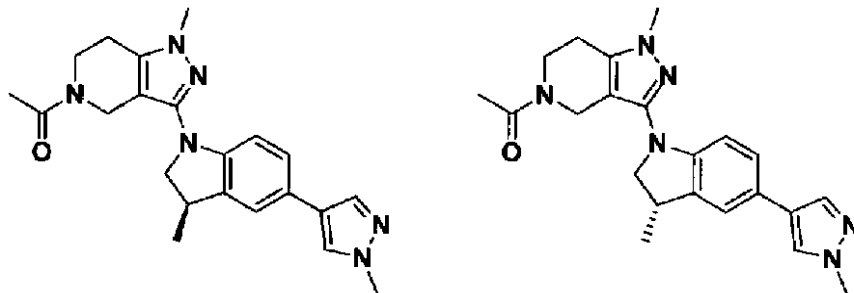
実施例193および194

【0497】

(R)-1-[1-メチル-3-[3-メチル-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]エタノンおよび (S)-1-[1-メチル-3-[3-メチル-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

50

【化 2 9 2】



10

【0 4 9 8】

ラセミ体の 1-[1-メチル-3-[3-メチル-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン(実施例192, 160mg)を、キラルSFC(Chiralpak AS-H 150*4.6mm I.D., 5μm 移動相:5%~40%のCO₂中のエタノール(0.05%ジエチルアミン)、流速:60mL/分)を使用して、(R)-1-[1-メチル-3-[3-メチル-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン(38mg, 第1ピーク)および(S)-1-[1-メチル-3-[3-メチル-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン(42mg, 第2ピーク)に分離した。各鏡像異性体に絶対配置を任意に割り当てた。実施例193:¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.29(s, 1H), 7.23-7.15(m, 2H), 4.48-4.47(m, 2H), 4.14-4.06(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.68-3.65(m, 2H), 3.59(s, 3H), 3.47-3.41(m, 2H), 2.74-2.58(m, 2H), 2.07-2.04(m, 3H), 1.31(d, J = 4.4 Hz, 3H).LCMS M/Z (M+H) 391.実施例194:¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.29(s, 1H), 7.23-7.15(m, 2H), 4.48-4.47(m, 2H), 4.14-4.06(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.68-3.65(m, 2H), 3.59(s, 3H), 3.47-3.41(m, 2H), 2.74-2.58(m, 2H), 2.07-2.04(m, 3H), 1.31(d, J = 4.4 Hz, 3H).LCMS M/Z (M+H) 391.

20

30

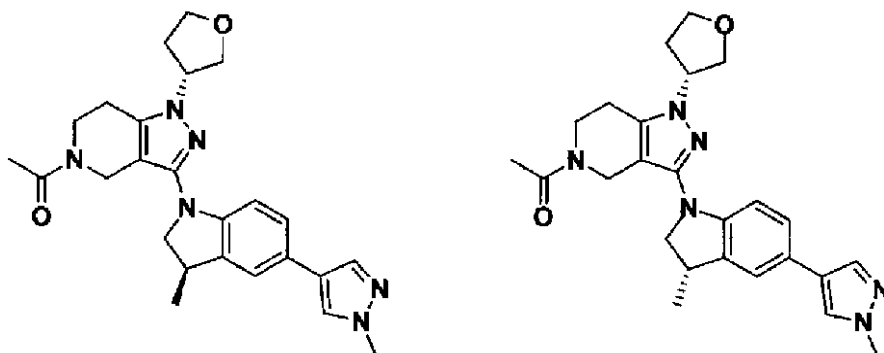
実施例195および196

【0 4 9 9】

(R,R)-1-[3-[3-メチル-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノンおよび(R,S)-1-[3-[3-メチル-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化 2 9 3】

40



50

【0500】

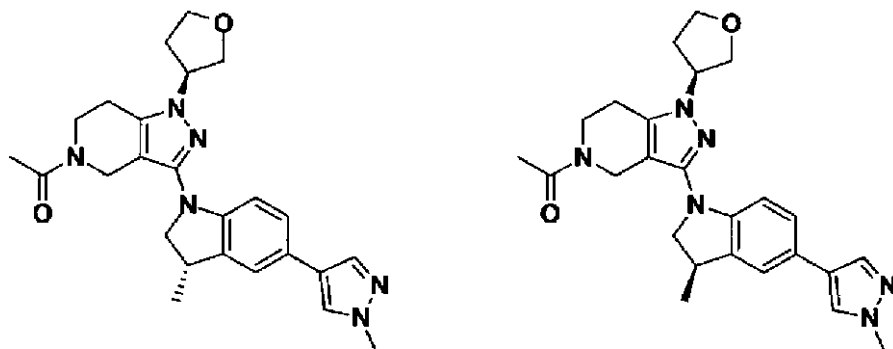
3-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン(185 mg, 0.87 mmol)、(R)-1-(3-ブロモ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(300 mg, 0.95 mmol)およびt-BuONa(25 mg, 2.6 mmol)を含むジオキサン(5 mL)の溶液に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノー2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチルフェニル)]パラジウム(ii)、メチル-tert-ブチルエーテル付加物(74 mg, 0.088 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノー2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル(41 mg, 0.088 mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて120℃に12時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水(10 mL)を添加し、混合物をEtOAc(10 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃水溶液(10 mL×3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル25~55%/0.1% NH₄HCO₃水溶液)によって精製して、ラセミ体の(R)-1-[1-メチル-3-[3-メチル-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン(120 mg, 31%)を白色固体として得た。これを、キラルSFC(Chiralcel OJ-3 50*4.6 mm I.D., 3 μm 移動相: 5%~40%のCO₂中のエタノール(0.05%ジエチルアミン)流速: 80 mL/分)を使用して、(R,R)-1-[3-[3-メチル-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン(32 mg, 第1ピーク)および(R,S)-1-[3-[3-メチル-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン(24 mg, 第2ピーク)に分離した。各鏡像異性体に絶対配置を任意に割り当てた。実施例195: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.40-7.23 (m, 3H), 4.88-4.83 (m, 1H), 4.54-4.53 (m, 2H), 4.16-4.02 (m, 1H), 4.00-3.98 (m, 2H), 3.85-3.77 (m, 7H), 3.68-3.44 (m, 2H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.24-2.21 (m, 2H), 2.09-2.07 (m, 3H), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS M/Z (M+H) 447. 実施例196: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.40-7.23 (m, 3H), 4.88-4.83 (m, 1H), 4.54-4.53 (m, 2H), 4.16-4.02 (m, 1H), 4.00-3.98 (m, 2H), 3.85-3.77 (m, 7H), 3.68-3.44 (m, 2H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.24-2.21 (m, 2H), 2.09-2.07 (m, 3H), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS M/Z (M+H) 447.

実施例197および198

【0501】

(S,S)-1-[3-[3-メチル-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノンおよび(S,R)-1-[3-[3-メチル-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化 2 9 4】



10

【0502】

3-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン (185 mg, 0.87 mmol)、(S)-1-(3-プロモ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン (中間体G, 300 mg, 0.95 mmol) および *t*-BuONa (25 mg, 2.6 mmol) を含むジオキサン (5 mL) の溶液に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチルフェニル)]パラジウム(II)、メチル-*tert*-ブチルエーテル付加物 (74 mg, 0.088 mmol) および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル (41 mg, 0.088 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120 °C に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (10 mL) を添加し、混合物を EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 25~55 % / 0.1 % NH₄HCO₃ 水溶液) によって精製して、ラセミ体の 1-(3-(3-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル)-1-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン (130 mg, 34 %) を白色固体として得た。これを、キラル SFC (Chiralpak AD-3 150 × 4.6 mm I.D., 3 μm 移動相: CO₂ 中の 40 % のエタノール (0.05 % ジエチルアミン) 流速: 50 mL/分) を使用して、(S,S)-1-[3-[3-メチル-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン (36 mg, 第1ピーク) および (R,S)-1-[3-[3-メチル-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン (43 mg, 第2ピーク) に分離した。各鏡像異性体に絶対配置を任意に割り当てた。実施例 197: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.95 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.40-7.23 (m, 3H), 4.88-4.83 (m, 1H), 4.54-4.53 (m, 2H), 4.16-4.02 (m, 1H), 4.00-3.98 (m, 2H), 3.85-3.77 (m, 7H), 3.68-3.44 (m, 2H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.24-2.21 (m, 2H), 2.09-2.07 (m, 3H), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS M/Z (M+H) 447. 実施例 198: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.95 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.40-7.23 (m, 3H), 4.88-4.83 (m, 1H), 4.54-4.53 (m, 2H), 4.16-4.02 (m, 1H), 4.00-3.98 (m, 2H), 3.85-3.77 (m, 7H), 3.68-3.44 (m, 2H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.24-2.21 (m, 2H), 2.09-2.07 (m, 3H), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS M/Z (M+H) 447.

20

30

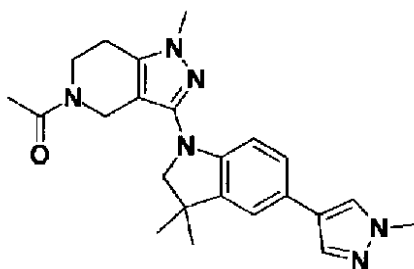
40

実施例 199

1-[3-[3,3-ジメチル-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン

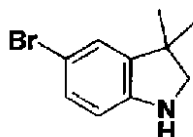
50

－５－イル］ エタノン
【化２９５】



10

工程１：５－ブロモ－３，３－ジメチルインドリン
【化２９６】



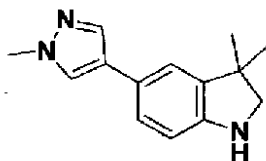
【０５０３】

（４－ブロモフェニル）ヒドラジン（６．０ｇ，２６．８ｍｍｏｌ）を含むＡｃＯＨ（６０ｍＬ）の溶液に、イソブチルアルデヒド（１．９４ｇ，２６．８ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を窒素雰囲気下にて６０℃に３時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ （５．６９ｇ，２６．８ｍｍｏｌ）を分割して０℃で添加した。混合物を室温でさらに１時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１０：１）によって精製して、表題化合物（６００ｍｇ，１０％）を黄色油状物として得た。

20

工程２：３，３－ジメチル－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）インドリン

【化２９７】



30

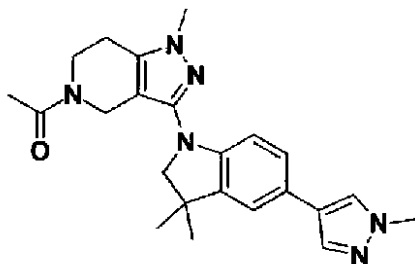
【０５０４】

５－ブロモ－３，３－ジメチルインドリン（３６０ｍｇ，１．５９ｍｍｏｌ）、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（３６４ｍｇ，１．７５ｍｍｏｌ）、 K_2CO_3 （６６０ｍｇ，４．７８ｍｍｏｌ）を含むジオキサン／ H_2O （３．０ｍＬ，３：１）の溶液に、〔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）（１１７ｍｇ，０．１６０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をマイクロ波条件下において１２０℃に０．５時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水（１０ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液（１０ｍＬ×３）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝３：１）によって精製して、表題化合物（１４０ｍｇ，３９％）を淡黄色油状物として得た。

40

工程３：１－〔３－〔３，３－ジメチル－５－（１－メチルピラゾール－４－イル）インドリン－１－イル〕－１－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン－５－イル〕エタノン

【化 2 9 8】



【0 5 0 5】

10

3, 3-ジメチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) インドリン (200 mg, 0.88 mmol)、1-(3-ブロモ-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H) -イル) エタノン (中間体 B, 272 mg, 1.06 mmol) および t-BuONa (254 mg, 2.64 mmol) を含むジオキサン (5 mL) の溶液に、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル) [2-(2-アミノエチルフェニル)] パラジウム (II)、メチル-tert-ブチルエーテル付加物 (74 mg, 0.088 mmol) および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル (41 mg, 0.088 mmol) を添加した。混合物に、120 °C で 45 分間マイクロ波を照射した。反応物を室温に冷却した後、水 (10 mL) を添加し、混合物を EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 25 ~ 55 % / 0.1 % NH₄HCO₃ 水溶液) によって精製して、表題化合物 (65 mg, 18 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (s, 1H), 7.52-7.51 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21-6.88 (m, 3H), 4.62 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.92-3.91 (m, 4H), 3.76-3.72 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.75-2.67 (m, 2 H), 2.19-2.12 (m, 3H), 1.40-1.37 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 405.

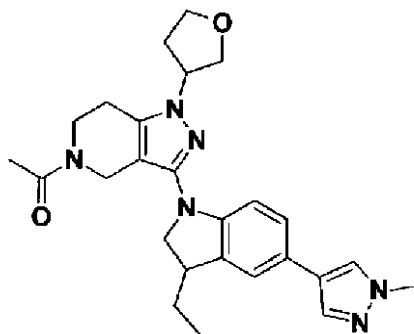
20

実施例 200

1-[3-[3-エチル-5-(1-メチルピラゾール-4-イル) インドリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン

30

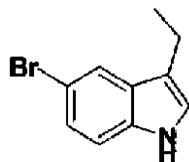
【化 2 9 9】



40

工程 1 : 5-ブロモ-3-エチル-1H-インドール

【化 3 0 0】



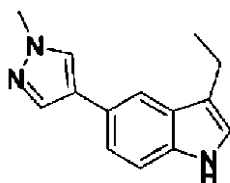
【0 5 0 6】

(4-ブロモフェニル)ヒドラジン塩酸塩(5.0 g, 22.4 mmol)を含むAcOH(20 mL)の溶液に、ブチルアルデヒド(1.61 g, 22.4 mmol)を滴下した。混合物を窒素雰囲気下にて60℃に3時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc=10:1)によって精製して、表題化合物(800 mg, 16%)を黄色油状物として得た。

10

工程2: 3-エチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール

【化 3 0 1】



20

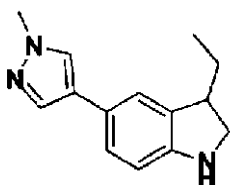
【0 5 0 7】

5-ブロモ-3-エチル-1H-インドール(800 mg, 3.57 mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(891 mg, 4.28 mmol)およびK₂CO₃(1.48 g, 10.7 mmol)を含むジオキサン/H₂O(10 mL, 4:1)の溶液に、[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)(250 mg, 0.36 mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて120℃に12時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水(10 mL)を添加し、混合物をEtOAc(10 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃水溶液(10 mL×3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc=3:1)によって精製して、表題化合物(500 mg, 62%)を黄色固体として得た。

30

工程3: 3-エチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン

【化 3 0 2】



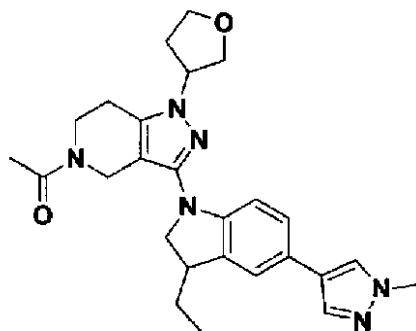
40

【0 5 0 8】

3-エチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール(0.5 g, 2.22 mmol)を含むAcOH(6 mL)の攪拌溶液に、NaBH₃CN(418 mg, 6.66 mmol)を分割して添加した。混合物を窒素雰囲気下にて室温で3時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc=3:1)によって精製して、表題化合物(280 mg, 56%)を黄色油状物として得た。

50

工程 4: 1-[3-[3-エチル-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-1-(オキシタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン
【化 303】



10

【0509】

3-エチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン (150 mg, 0.66 mmol)、1-(3-ブromo-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン (249 mg, 0.79 mmol) および *t*-BuONa (190 mg, 1.98 mmol) を含むジオキサン (3 mL) の溶液に、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル) [2-(2-アミノエチルフェニル)]パラジウム (II)、メチル-*tert*-ブチルエーテル付加物 (56 mg, 0.068 mmol) および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル (32 mg, 0.068 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120 °C に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (10 mL) を添加し、混合物を EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 25~55% / 0.1% NH₄HCO₃ 水溶液) によって精製して、表題化合物 (33 mg, 11%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.38-7.25 (m, 3H), 4.86-4.85 (m, 1H), 4.57-4.52 (m, 2H), 4.09-3.97 (m, 3H), 3.85-3.62 (m, 9H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.24-2.23 (m, 2H), 2.09-2.07 (m, 3H), 1.88-1.83 (m, 1H), 1.60-1.55 (m, 1H), 0.96 (t, *J* = 3.2 Hz, 3H). LCMS *M/Z* (*M*+H) 461.

20

30

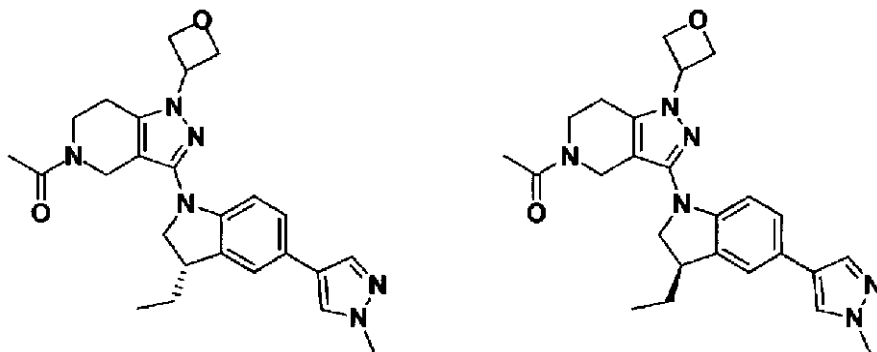
実施例 201 および 202

【0510】

(S)-1-[3-[3-エチル-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-1-(オキシタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン および (R)-1-[3-[3-エチル-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-1-(オキシタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

40

【化 3 0 4】



10

【0 5 1 1】

3-エチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン (320 mg, 1.41 mmol)、1-(3-ブromo-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)エタノン (423 mg, 1.41 mmol) および t-BuONa (406 mg, 4.22 mmol) を含むジオキサン (3 mL) の溶液に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチルフェニル)]パラジウム(II)、メチル-tert-ブチルエーテル付加物 (114 mg, 0.14 mmol) および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル (63 mg, 0.14 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120℃ に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (10 mL) を添加し、混合物を EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 25~55% / 0.1% NH₄HCO₃ 水溶液) によって精製して、ラセミ体の 1-[3-[3-エチル-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン (175 mg, 28%) を白色固体として得た。これを、キラル SFC (Chiralpak AD-3 50 × 4.6 mm I.D., 3 μm; 移動相: 5%~40% の CO₂ 中のエタノール (0.05% ジエチルアミン); 流速: 80 mL/分) によって、(S)-1-[3-[3-エチル-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン (30 mg, 第 1 ピーク) および (R)-1-[3-[3-エチル-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン (30 mg, 第 2 ピーク) に分離した。各鏡像異性体に絶対配置を任意に割り当てた。実施例 201: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.51-7.41 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 5.43-5.38 (m, 1H), 4.97-4.94 (m, 2H), 4.85-4.81 (m, 2H), 4.55-4.22 (m, 2H), 4.20-4.12 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.71-3.63 (m, 3H), 2.74-2.60 (m, 2H), 2.08-2.07 (m, 3H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.61-1.55 (m, 1H), 0.99-0.95 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 447. 実施例 202: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.51-7.41 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 5.43-5.38 (m, 1H), 4.97-4.94 (m, 2H), 4.85-4.81 (m, 2H), 4.55-4.22 (m, 2H), 4.20-4.12 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.71-3.63 (m, 3H), 2.74-2.60 (m, 2H), 2.08-2.07 (m, 3H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.61-1.55 (m, 1H), 0.99-0.95 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 447.

20

30

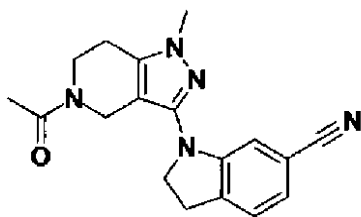
40

実施例 203

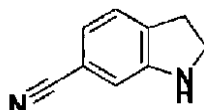
1-(5-アセチル-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]

50

ピリジン-3-イル) インドリン-6-カルボニトリル
【化305】



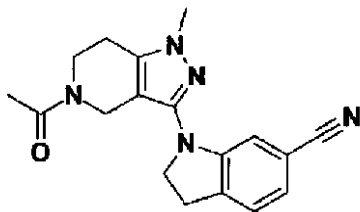
工程1: インドリン-6-カルボニトリル
【化306】



【0512】

1H-インドリン-6-カルボニトリル (3.0 g, 21.1 mmol) を含む AcOH (10 mL) の攪拌溶液に、NaBH₃CN (3.98 g, 63.3 mmol) を分割して添加した。混合物を窒素雰囲気下にて室温で16時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 5:1) によって精製して、表題化合物 (800 mg, 26%) を白色固体として得た。

工程2: 1-(5-アセチル-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル) インドリン-6-カルボニトリル
【化307】



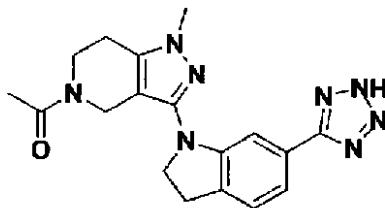
【0513】

インドリン-6-カルボニトリル (120 mg, 0.83 mmol)、1-(3-ブromo-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル) エタノン (中間体B, 258 mg, 1.0 mmol) および t-BuONa (200 mg, 2.08 mmol) を含むジオキサン (5 mL) の溶液に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル) [2-(2-アミノエチルフェニル)] パラジウム (II)、メチル-tert-ブチルエーテル付加物 (68 mg, 0.083 mmol) および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル (37 mg, 0.083 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて120℃に12時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (10 mL) を添加し、混合物を EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 25~55% / 0.1% NH₄HCO₃ 水溶液) によって精製して、表題化合物 (150 mg, 56%) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.34 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 4.62-4.44 (m, 2H), 4.06-4.02 (m, 2H), 3.92-3.91 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 4H), 3.24-3.18 (m, 2H), 3.78-3.70 (m, 2H), 2.20-2.16 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 322.

実施例 204

1-〔3-〔6-〔2H-テトラゾール-5-イル〕インドリン-1-イル〕-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔4,3-c〕ピリジン-5(4H)-イル〕エタノン

【化308】



10

【0514】

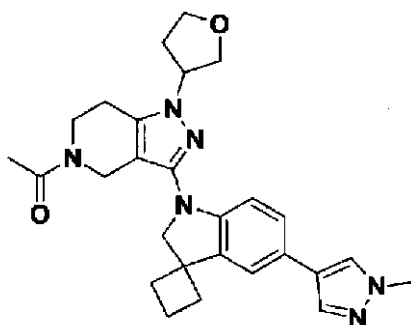
1-〔5-アセチル-1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ〔4,3-c〕ピリジン-3-イル〕インドリン-6-カルボニトリル(実施例203, 190mg, 0.59mmol)を含むDMF(3.0mL)の攪拌溶液に、トリ-n-ブチルスズ(butytytin)アジド(390mg, 1.18mmol)を分割して添加した。混合物を窒素雰囲気下にて120℃に24時間加熱した。混合物を真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル25~55%/0.1%NH₄HCO₃水溶液)によって精製して、表題化合物(8mg, 4%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.57(m, 1H), 7.22-7.20(m, 1H), 6.93(s, 1H), 4.57(s, 2H), 4.01(t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.86-3.83(m, 2H), 3.63(s, 3H), 3.12(m, J = 8.0 Hz, 2H), 2.80-2.77(m, 2H), 2.26(s, 3H). LCMS M/Z (M+H) 365.

20

実施例 205

1-〔3-〔5'-(1-メチルピラゾール-4-イル)スピロ〔シクロブタン-1,3'-インドリン〕-1'-イル〕-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔4,3-c〕ピリジン-5-イル〕エタノン

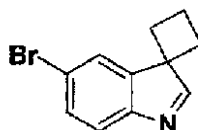
【化309】



30

工程1: 5'-ブロモスピロ〔シクロブタン-1,3'-インドール〕

【化310】



40

【0515】

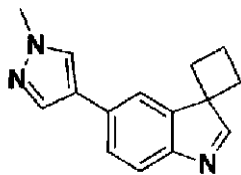
(4-ブロモフェニル)ヒドラジン塩酸塩(5.0g, 22.4mmol)を含むAcOH(20mL)の溶液に、シクロブタンカルボアルデヒド(1.61g, 22.4mmol)を滴下した。混合物を窒素雰囲気下にて60℃に3時間加熱した。混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc=10:1)

50

によって精製して、表題化合物（2.5 g, 47%）を黄色油状物として得た。

工程2：5'-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）スピロ〔シクロブタン-1, 3'-インドール〕

【化311】



【0516】

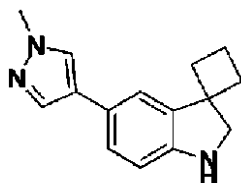
10

5'-ブロモスピロ〔シクロブタン-1, 3'-インドール〕（1.2 g, 5.08 mmol）、1-メチル-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール（1.27 g, 6.10 mmol）および K_2CO_3 （2.11 g, 15.25 mmol）を含むジオキサン/ H_2O （10 mL, 4:1）の攪拌溶液に、〔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）（450 mg, 0.5 mmol）を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて120℃に12時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水（10 mL）を添加し、混合物をEtOAc（10 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液（10 mL×3）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（石油エーテル/EtOAc=3:1）によって精製して、表題化合物（0.65 g, 54%）を黄色固体として得た。LCMS M/Z ($M+H$) 238.

20

工程3：5'-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）スピロ〔シクロブタン-1, 3'-インドリン〕

【化312】



30

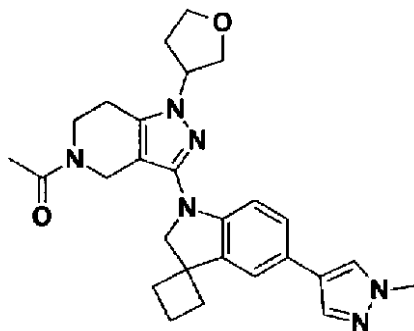
【0517】

5'-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）スピロ〔シクロブタン-1, 3'-インドール〕（0.65 g, 2.74 mmol）を含むAcOH（5.0 mL）の溶液に、 $NaBH_3CN$ （0.52 g, 8.22 mmol）を分割して添加した。混合物を窒素雰囲気下にて室温で3時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（石油エーテル/EtOAc=3:1）によって精製して、表題化合物（160 mg, 40%）を無色油状物として得た。

工程4：1-〔3-〔5'-（1-メチルピラゾール-4-イル）スピロ〔シクロブタン-1, 3'-インドリン〕-1'-イル〕-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-5-イル〕エタノン

40

【化 3 1 3】



10

【0 5 1 8】

5'-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スピロ[シクロブタン-1, 3'-インドリン]) (160 mg, 0.67 mmol)、1-(3-ブromo-1-(4-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン (252 mg, 0.80 mmol) および t-BuONa (193 mg, 2.00 mmol) を含むジオキサン (3 mL) の溶液に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチルフェニル)]パラジウム(II)、メチル-tert-ブチルエーテル付加物 (56 mg, 0.067 mmol) および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル (32 mg, 0.067 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120℃ に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (10 mL) を添加し、混合物を EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 25~55% / 0.1% NH₄HCO₃ 水溶液) によって精製して、表題化合物 (20 mg, 6%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.35-7.20 (m, 3H), 4.88-4.71 (m, 2H), 4.54-4.48 (m, 2H), 4.04-4.00 (m, 2H), 3.89-3.69 (m, 8H), 2.82-2.68 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H), 2.10-2.08 (m, 3H), 1.85-1.62 (m, 5H), 1.30-1.24 (m, 1H). LCMS M/Z (M+H) 473.

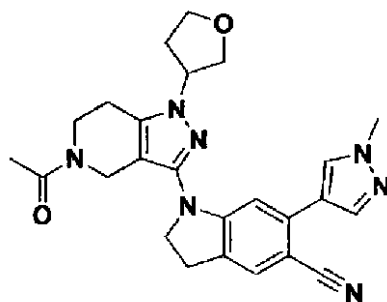
20

30

実施例 206

1-(5-アセチル-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-5-カルボニトリル

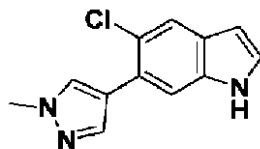
【化 3 1 4】



40

工程 1: 5-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール

【化 3 1 5】



【0 5 1 9】

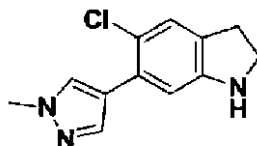
6-ブロモ-5-クロロ-1H-インドール (500 mg, 2.17 mmol)、1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (0.54 g, 2.60 mmol) および Na_2CO_3 (0.69 g, 6.51 mmol) を含む DME/H₂O (10 mL, 4:1) の溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリド (140 mg, 0.22 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120℃ に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (10 mL) を添加し、混合物を EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL × 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 3:1) によって精製して、表題化合物 (0.38 g, 76%) を淡黄色固体として得た。

10

工程 2: 5-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) インドリン

【化 3 1 6】

20



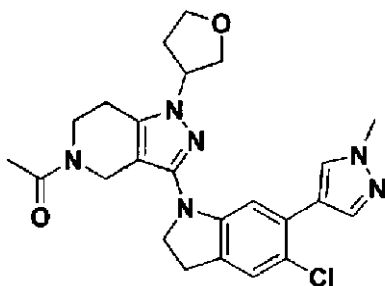
【0 5 2 0】

5-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール (0.32 g, 1.38 mmol) を含む AcOH (4.0 mL) の溶液に、 NaBH_3CN (0.26 g, 4.14 mmol) を分割して添加した。混合物を窒素雰囲気下にて室温で 3 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 3:1) によって精製して、表題化合物 (150 mg, 46%) を白色固体として得た。

30

工程 3: 1-(3-(5-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) インドリン-1-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H)-イル) エタノン

【化 3 1 7】



40

【0 5 2 1】

5-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) インドリン (150 mg, 0.64 mmol)、1-(3-ブロモ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H)-イル) エタノン (262 mg, 0.83 mmol) および $t\text{-BuONa}$ (185 mg, 1.93 mmol) を含むジオキサン (5 mL) の溶液に、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ

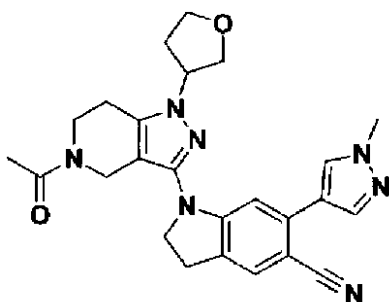
50

ー2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル) [2-(2-アミノエチルフェニル)] パラジウム (II)、メチル-*tert*-ブチルエーテル付加物 (52 mg, 0.064 mmol) および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル (28 mg, 0.064 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120 °C に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (10 mL) を添加し、混合物を EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣を Prep-TLC (DCM/MeOH = 20:1) によって精製して、表題化合物 (110 mg, 37%) を黄色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 467.

10

工程 4: 1-(5-アセチル-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル) インドリン-5-カルボニトリル

【化 318】



20

【0522】

1-(3-(5-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) インドリン-1-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5(4H)-イル) エタノン (100 mg, 0.21 mmol)、ヘキサシアノ鉄酸カリウム (II) 三水和物 (248 mg, 0.63 mmol)、2-ジ-*tert*-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (18 mg, 0.021 mmol) および KOAc (84 mg, 0.86 mmol) を含むジオキサン/H₂O (5 mL, 4:1) の溶液に、トリス(ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (10 mg, 0.011 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120 °C に 36 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (10 mL) を添加し、混合物を EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 25~55% / 0.1% NH₄HCO₃ 水溶液) によって精製して、表題化合物 (10 mg, 11%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.79-7.57 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 4.92-4.89 (m, 2H), 4.57-4.54 (m, 2H), 4.09-3.98 (m, 4H), 3.89-3.84 (m, 5H), 3.71-3.70 (m, 2H), 3.17 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.83-2.69 (m, 2H), 2.32-2.21 (m, 2H), 2.10-2.07 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 458.

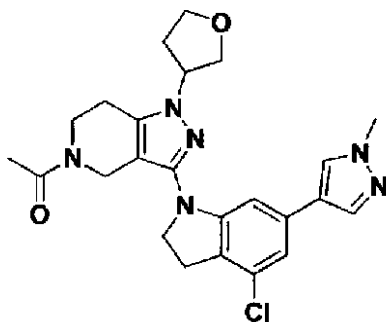
30

40

実施例 207

1-[3-[4-クロロ-6-(1-メチルピラゾール-4-イル) インドリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン

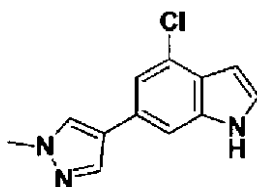
【化 3 1 9】



10

工程 1：4-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール

【化 3 2 0】



【0 5 2 3】

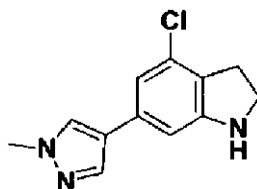
20

6-ブロモ-4-クロロ-1H-インドール (500 mg, 2.17 mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (0.54 g, 2.60 mmol) および Na_2CO_3 (0.69 g, 6.51 mmol) を含む DME/ H_2O (10 mL, 4:1) の溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリド (140 mg, 0.22 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120 °C に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (10 mL) を添加し、混合物を EtOAc (10 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL $\times$ 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 3:1) によって精製して、表題化合物 (0.38 g, 76%) を淡黄色固体として得た。

30

工程 2：4-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン

【化 3 2 1】



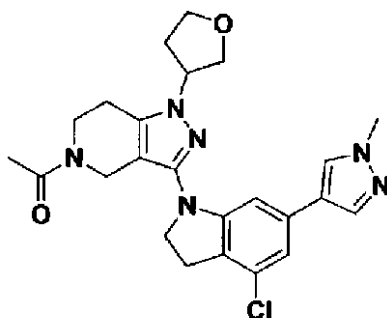
【0 5 2 4】

40

4-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール (0.33 g, 1.53 mmol) を含む AcOH (3 mL) の溶液に、 NaBH_3CN (0.27 g, 4.27 mmol) を分割して添加した。混合物を窒素雰囲気下にて室温で 3 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 3:1) によって精製して、表題化合物 (200 mg, 60%) を淡黄色固体として得た。LCMS M/Z ($\text{M}+\text{H}$) 234.

工程 3：1-[3-[4-クロロ-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化 3 2 2】



10

【0 5 2 5】

4-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン(180mg, 0.77mmol)、1-(3-ブromo-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(314mg, 1.00mmol)およびt-BuONa(222mg, 2.31mmol)を含むジオキサン(4mL)の溶液に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチルフェニル)]パラジウム(II)、メチル-tert-ブチルエーテル付加物(63mg, 0.077mmol)および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル(34mg, 0.077mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて120℃に12時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水(10mL)を添加し、混合物をEtOAc(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃水溶液(10mL×3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣をPrep-TLC(DCM/MeOH=20:1)によって精製して、表題化合物(130mg, 36%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06-8.05 (m, 1H), 7.76-7.75 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.62-7.48 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.54-4.53 (m, 2H), 4.10-4.02 (m, 24H), 3.88-3.84 (m, 5H), 3.74-3.71 (m, 2H), 3.13 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.81-2.68 (m, 2H), 2.30-2.22 (m, 2H), 2.10-2.07 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 467.

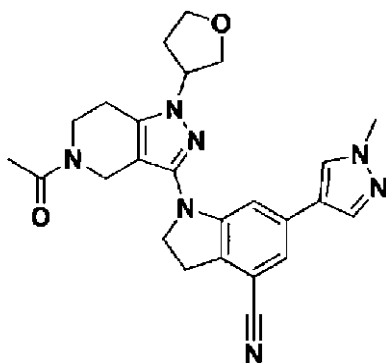
20

30

実施例 208

1-(5-アセチル-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-4-カルボニトリル

【化 3 2 3】



40

【0 5 2 6】

1-(3-(4-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(130mg, 0.28mmol)、ヘキサシアノ鉄酸カリウム(II)三水和物(323mg, 0.84mmol)

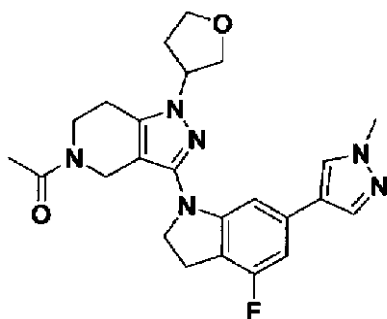
50

）および 2-*tert*-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (45 mg, 0.056 mmol)、KOAc (109 mg, 1.11 mmol) を含むジオキサン/H₂O (5 mL, 4:1) の溶液に、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (30 mg, 0.028 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120℃ に 36 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (10 mL) を添加し、混合物を EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 25~55% / 0.1% NH₄HCO₃ 水溶液) によって精製して、表題化合物 (16 mg, 13%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.97-7.85 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 4.92-4.89 (m, 1H), 4.57-4.56 (m, 2H), 4.10-4.02 (m, 4H), 3.90-3.85 (m, 5H), 3.73-3.72 (m, 2H), 3.29-3.26 (m, 2H), 2.83-2.70 (m, 2H), 2.34-2.29 (m, 2H), 2.11-2.08 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 458.

10

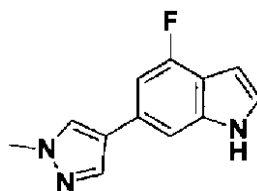
実施例 209

1-[3-[4-フルオロ-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン
【化 324】



20

工程 1: 4-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール
【化 325】



30

【0527】

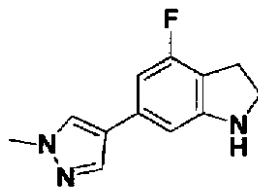
6-ブロモ-4-フルオロ-1H-インドール (500 mg, 2.34 mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (0.63 g, 3.04 mmol) および K₂CO₃ (0.97 g, 7.01 mmol) を含むジオキサン/H₂O (10.0 mL, 4:1) の溶液に、[1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (171 mg, 0.24 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120℃ に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (10 mL) を添加し、混合物を EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 3:1) によって精製して、表題化合物 (0.33 g, 66%) を淡黄色固体として得た。

40

工程 2: 4-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン

50

【化 3 2 6】



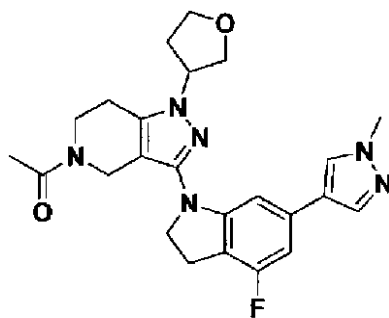
【0 5 2 8】

4-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール (0.33 g, 1.53 mmol) を含む AcOH (3 mL) の溶液に、NaBH₃CN (0.29 g, 4.6 mmol) を分割して添加した。混合物を窒素雰囲気下にて室温で 3 時間攪拌した。粗混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 3:1) によって精製して、表題化合物 (210 mg, 63%) を淡黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 218.

10

工程 3: 1-[3-[4-フルオロ-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化 3 2 7】



20

【0 5 2 9】

4-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン (150 mg, 0.69 mmol)、1-(3-ブromo-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン (282 mg, 0.90 mmol) および t-BuONa (200 mg, 2.07 mmol) を含むジオキサン (3 mL) の溶液に、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル) [2-(2-アミノエチルフェニル)] パラジウム (II)、メチル-tert-ブチルエーテル付加物 (56 mg, 0.069 mmol) および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル (31 mg, 0.069 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120 °C に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (10 mL) を添加し、混合物を EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 25~55% / 0.1% NH₄HCO₃ 水溶液) によって精製して、表題化合物 (60 mg, 19%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.92-4.89 (m, 1H), 4.55-4.53 (m, 2H), 4.06-4.02 (m, 4H), 3.88-3.84 (m, 5H), 3.75-3.72 (m, 2H), 3.14 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.84-2.69 (m, 2H), 2.30-2.28 (m, 2H), 2.11-2.07 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 451.

30

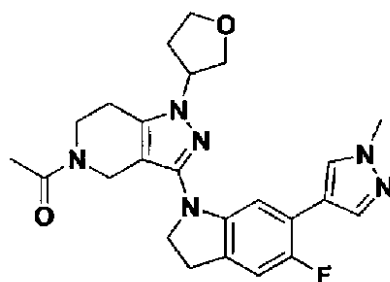
40

実施例 210

1-[3-[5-フルオロ-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4

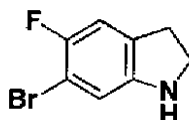
50

, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン
【化328】



10

工程1：6-ブロモ-5-フルオロインドリン
【化329】



【0530】

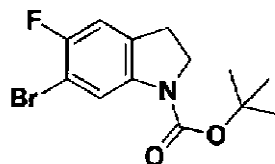
5-フルオロインドリン塩酸塩 (1.6 g, 9.2 mmol) を含む 0℃ の H_2SO_4 (10 mL) の溶液に、 Ag_2SO_4 (1.72 g, 5.5 mmol) を分割して添加した。混合物をその温度で 0.5 時間攪拌した後、臭素 (2.2 g, 13.8 mmol) を滴下した。粗混合物を室温でさらに 2 時間攪拌した。水 (20 mL) を添加し、混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液で pH 7 に中和し、次いで、 EtOAc (20 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL $\times$ 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/ EtOAc = 3 : 1) によって精製して、表題化合物 (560 mg, 28%) を茶色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.43 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 8.8 Hz, 2H).

20

工程2：tert-ブチル 6-ブロモ-5-フルオロインドリン-1-カルボキシラート

30

【化330】



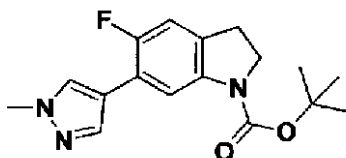
【0531】

6-ブロモ-5-フルオロインドリン (560 mg, 2.59 mmol) を含む DCM (10.0 mL) の溶液に、ジ-tert-ブチルジカルボナート (848 mg, 3.89 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (580 mg, 4.51 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて室温で 12 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/ EtOAc = 20 : 1) によって精製して、表題化合物 (520 mg, 63%) を茶色油状物として得た。

40

工程3：tert-ブチル 5-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) インドリン-1-カルボキシラート

【化 3 3 1】



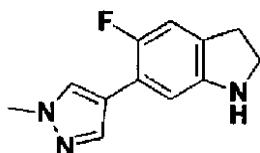
【0 5 3 2】

tert-ブチル 6-ブromo-5-フルオロインドリン-1-カルボキシレート (520 mg, 1.64 mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (410 mg, 1.97 mmol) および K_2CO_3 (682 mg, 4.93 mmol) を含むジオキサン/ H_2O (4 mL, 3:1) の溶液に、[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) (120 mg, 0.165 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120℃ に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (10 mL) を添加し、混合物を EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (10 mL × 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 5:1) によって精製して、表題化合物 (380 mg, 78%) を無色油状物として得た。

10

工程 4: 5-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン
【化 3 3 2】

20



【0 5 3 3】

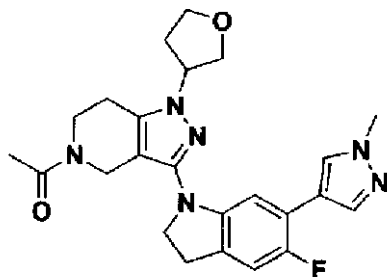
tert-ブチル 5-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン-1-カルボキシレート (460 mg, 1.45 mmol) を含む EtOAc (3 mL) の攪拌溶液に、HCl の EtOAc 溶液 (4 M, 10 mL) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて室温で 4 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。水 (20 mL) を添加し、混合物を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で pH 7 に中和し、次いで、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (20 mL × 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (260 mg, 83%) を無色油状物として得た。

30

工程 5: 1-[3-[5-フルオロ-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化 3 3 3】

40



【0 5 3 4】

5-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン (150 mg, 0.69 mmol)、1-(3-ブromo-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタ

50

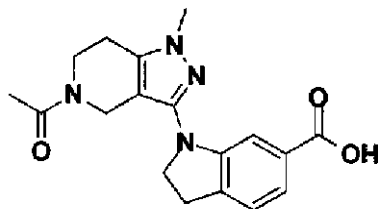
ノン (260 mg, 0.83 mmol) および *t*-BuONa (299 mg, 2.07 mmol) を含むジオキサン (3 mL) の溶液に、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル) [2-(2-アミノエチルフェニル)] パラジウム (II)、メチル-*tert*-ブチルエーテル付加物 (56 mg, 0.069 mmol) および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル (32 mg, 0.069 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120 °C に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (10 mL) を添加し、混合物を EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 25 ~ 55 % / 0.1 % NH₄HCO₃ 水溶液) によって精製して、表題化合物 (49 mg, 16 %) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.83-7.67 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.89-4.87 (m, 1H), 4.56-4.54 (m, 2H), 4.05-3.98 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.88-3.86 (m, 2H), 3.72-3.69 (m, 2H), 3.11-3.07 (m, 2H), 2.81-2.66 (m, 2H), 2.27-2.19 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 3H). LCMS *M/Z* (*M*+*H*) 451.

10

実施例 211

1-(5-アセチル-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1*H*-ピラゾロ [4, 3-*c*] ピリジン-3-イル) インドリン-6-カルボン酸
【化 334】

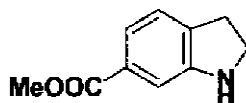
20



工程 1: メチルインドリン-6-カルボキシラート

【化 335】

30



【0535】

メチル 1*H*-インドール-6-カルボキシラート (5.0 g, 28.54 mmol) を含む AcOH (30 mL) の溶液に、NaBH₃CN (5.4 g, 85.62 mmol) を添加した。混合物を 30 °C で 16 時間攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (300 mL) でクエンチし、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル / EtOAc = 50 : 1 ~ 3 : 1) によって精製して、表題化合物 (1.2 g, 24 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.52 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.95 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H).

40

工程 2: 1-(5-アセチル-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1*H*-ピラゾロ [4, 3-*c*] ピリジン-3-イル) インドリン-6-カルボン酸

CC(=O)N1CCc2nc3c4ccccc4c3n2C1

20

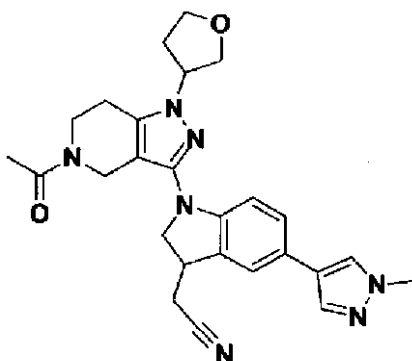
30

CN1CC2C(C1)N(C)C3C2C(=C3)N4C(=C5C=C(C=C5)C(=O)OC)CC4

50

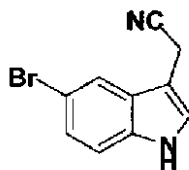
実施例 213

2- [1- (5-アセチル-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル) -5- (1-メチルピラゾール-4-イル) インドリン-3-イル] アセトニトリル
【化 338】



10

工程 1: 2- (5-ブロモ-1H-インドール-3-イル) アセトニトリル
【化 339】



20

【0538】

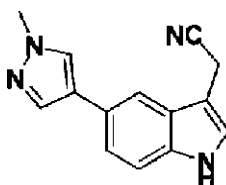
5-ブロモ-1H-インドール (4.0 g, 20.4 mmol) を含む MeCN/AcOH (80 mL, 19:1) の溶液に、N-メチル-N-メチレンメタンアミニウムヨージド (4.5 g, 24.3 mmol) を添加した。20℃で3時間攪拌した後、さらなる N-メチル-N-メチレンメタンアミニウムヨージド (0.4 g, 2.2 mmol) を添加した。混合物を 20℃でさらに1時間攪拌した。水 (50 mL) を添加し、混合物を 10% KOH 水溶液 (45 mL) で pH > 9 に塩基性とし、次いで、EtOAc (300 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を EtOH (40 mL) に溶解した後、MeI (5.7 g, 40 mmol) を添加し、混合物を 20℃で16時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、アンモニウム塩を黄色固体 (7.9 g、粗化合物) として得た。この粗塩 (7.9 g) を含む DMF (50 mL) に、NaCN (5.0 g, 0.10 mmol) を含む水 (10 mL) の溶液を添加した。混合物を 70℃に4時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、EtOAc (350 mL) を添加し、混合物を水 (50 mL × 5) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 1:1) によって精製して、表題化合物 (2.6 g, 54%) を黄色固体として得た。

30

40

工程 2: 2- (5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -1H-インドール-3-イル) アセトニトリル

【化 340】



50

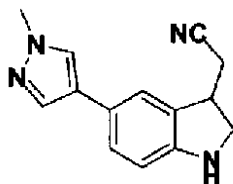
【0539】

2-(5-ブromo-1H-インドール-3-イル)アセトニトリル(1.3g, 5.53mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(1.4g, 6.64mmol)および K_2CO_3 (2.3g, 16.59mmol)を含むジオキサン/ H_2O (13mL, 3:1)の溶液に、[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)(405mg, 0.55mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて120℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM/MeOH=30:1)によって精製して、表題化合物(1.1g, 83%)を茶色固体として得た。

10

工程3: 2-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン-3-イル)アセトニトリル

【化341】



【0540】

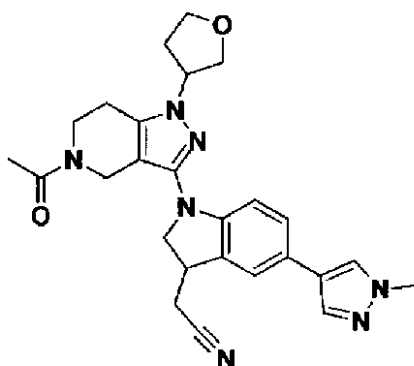
20

2-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-3-イル)アセトニトリル(1.1g, 4.66mmol)を含むトリフルオロ酢酸(10mL)の溶液に、0℃でトリエチルシラン(1.6g, 13.97mmol)を添加した。混合物を20℃で24時間攪拌した。水(20mL)を添加し、混合物をEtOAc(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM/MeOH=30:1)によって精製して、表題化合物(1.0g, 91%)を茶色固体として得た。

工程4: 2-[1-(5-アセチル-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-3-イル]アセトニトリル

30

【化342】



40

【0541】

2-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン-3-イル)アセトニトリル(230mg, 1.0mmol)、1-(3-ブromo-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(334mg, 1.1mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチルフェニル)]パラジウム(II)、メチル-*tert*-ブチルエーテル付加物(81mg, 0.1mmol)および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-

50

ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル (45 mg, 0.1 mmol) の溶液に、*t*-BuONa (278 mg, 3.0 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120 °C に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 27 ~ 57 % / 0.1 % NH₄OH 水溶液) によって精製して、表題化合物 (32 mg, 7%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 - 4.86 (m, 1H), 4.61 - 4.49 (m, 2H), 4.30 - 4.13 (m, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 2H), 3.89 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 - 3.62 (m, 4H), 3.06-2.90 (m, 2H), 2.83-2.51 (m, 2H), 2.37-2.19 (m, 2H), 2.12-2.06 (m, 3H). LCMS *M/Z* (*M*+*H*) 472.

10

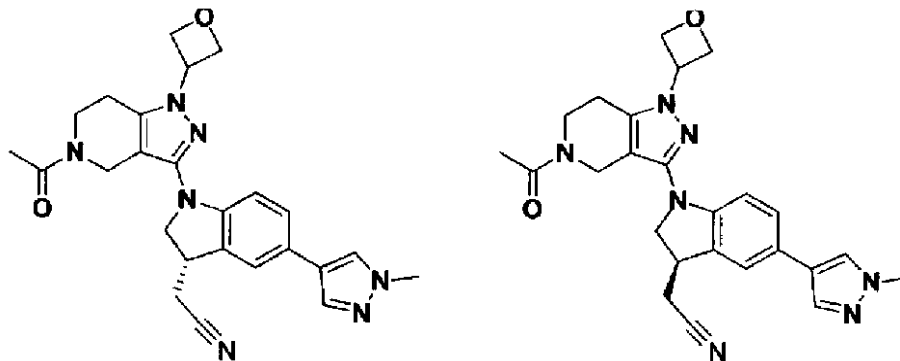
実施例 214 および 215

【0542】

(*S*)-2-[1-[5-アセチル-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4*H*-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-3-イル]-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-3-イル]アセトニトリルおよび (*R*)-2-[1-[5-アセチル-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4*H*-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-3-イル]-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-3-イル]アセトニトリル

【化343】

20



30

【0543】

2-(5-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)インドリン-3-イル)アセトニトリル (600 mg, 2.52 mmol)、1-(3-ブromo-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1*H*-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-5(4*H*)-イル)エタノン (中間体 E, 831 mg, 2.77 mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチルフェニル)]パラジウム(II)、メチル-*tert*-ブチルエーテル付加物 (211 mg, 0.25 mmol) および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル (118 mg, 0.25 mmol) を含むジオキサン (6 mL) の溶液に、*t*-BuONa (726 mg, 7.55 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120 °C に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 26 ~ 56 % / 0.1 % NH₄OH 水溶液) によって精製して、ラセミ体の 2-[1-[5-アセチル-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4*H*-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-3-イル]-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-3-イル]アセトニトリル (150 mg, 13%) を白色固体として得た。これを、キラル SFC (Chiralpak AD 250 × 30 mm I.D., 5 μm; 超臨界 CO₂ / MeOH + NH₃ · H₂O = 55 / 45; 80 mL / 分) によって、(*S*)-2-[1-[5-アセチル-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4*H*-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-3-イル]-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)

40

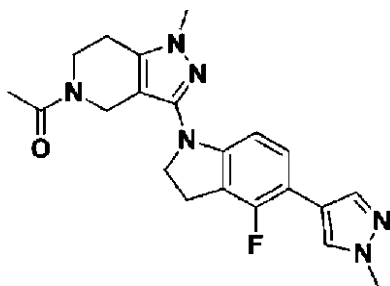
50

）インドリン-3-イル] アセトニトリル（65mg, 第1ピーク）および（R）-2-[1-[5-アセチル-1-（オキセタン-3-イル）-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-5-（1-メチルピラゾール-4-イル）インドリン-3-イル] アセトニトリル（62mg, 第2ピーク）に分割した。各鏡像異性体に絶対配置を任意に割り当てた。実施例214：¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ

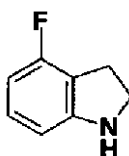
8.01 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.42 (m, 1H), 4.97 - 4.93 (m, 2H), 4.89 - 4.80 (m, 2H), 4.53 - 4.41 (m, 2H), 4.29 - 4.14 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.80 - 3.59 (m, 4H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.74-2.62 (m, 2H), 2.07-2.00 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 458. 実施例215：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.42 (m, 1H), 4.97 - 4.93 (m, 2H), 4.89 - 4.80 (m, 2H), 4.53 - 4.41 (m, 2H), 4.29 - 4.14 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.80 - 3.59 (m, 4H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.74-2.62 (m, 2H), 2.07-2.00 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 458.

実施例216

1-[3-[4-フルオロ-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル] エタノン
【化344】



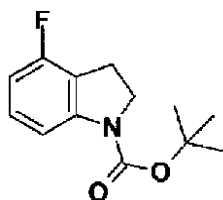
工程1：4-フルオロインドリン
【化345】



【0544】

4-フルオロ-1H-インドール（5.0g, 37.0mmol）を含むAcOH（50mL）の溶液に、NaBH₃CN（4.7g, 74.0mmol）を添加した。混合物を20℃で30分間攪拌した。水（50mL）を添加し、混合物をEtOAc（50mL × 2）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物（4.5g, 90%）を茶色油状物として得た。

工程2：tert-ブチル4-フルオロインドリン-1-カルボキシレート
【化346】



10

20

30

40

50

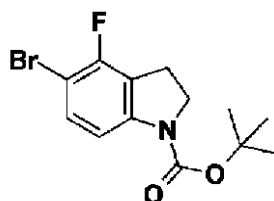
【0545】

4-フルオロインドリン (2.5 g, 18.23 mmol)、*tert*-ブチルジカルボナート (6.0 g, 27.34 mmol) およびジ-イソプロピル-エチルアミン (5.5 g, 54.68 mmol) を含む DCM (25 mL) の溶液に、DMA P (222 mg, 1.82 mmol) を添加した。混合物を 20℃ で 12 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 50:1) によって精製して、表題化合物 (4 g, 93%) を茶色油状物として得た。

工程 3: *tert*-ブチル 5-ブロモ-4-フルオロインドリン-1-カルボキシラート

【化347】

10



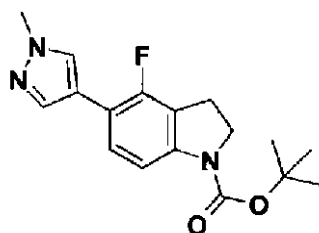
【0546】

tert-ブチル 4-フルオロインドリン-1-カルボキシラート (3.0 g, 12.64 mmol) を含む DCM (30 mL) の溶液に、*N*-ブロモスクシンイミド (3.4 g, 12.64 mmol) を添加した。混合物を 20℃ で 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 9:1) によって精製して、表題化合物 (3.0 g, 75%) を茶色油状物として得た。

20

工程 4: *tert*-ブチル 4-フルオロ-5-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)インドリン-1-カルボキシラート

【化348】



30

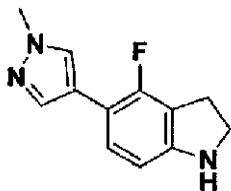
【0547】

tert-ブチル 5-ブロモ-4-フルオロインドリン-1-カルボキシラート (2.0 g, 6.33 mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1*H*-ピラゾール (2.0 g, 9.49 mmol) および Na₂CO₃ (2.0 g, 18.98 mmol) を含むジオキサン/H₂O (27 mL, 3:1) の溶液に、[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) (461 mg, 0.63 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120℃ に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 1:1) によって精製して、表題化合物 (1.5 g, 75%) を茶色固体として得た。

40

工程 5: 4-フルオロ-5-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)インドリン

【化 3 4 9】



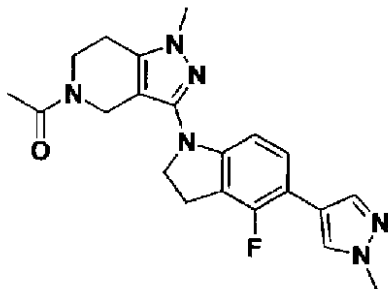
【0 5 4 8】

t e r t -ブチル 4-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) インドリン-1-カルボキシラート (1.0 g, 3.15 mmol) を含む HCl/EtOAc (4M, 10 mL) の溶液を 20℃ で 12 時間 攪拌 した。混合物を真空中で濃縮して、表題化合物 (500 mg, 73%) を茶色固体として得た。

10

工程 6: 1-[3-[4-フルオロ-5-(1-メチルピラゾール-4-イル) インドリン-1-イル]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル] エタノン

【化 3 5 0】



20

【0 5 4 9】

4-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) インドリン (300 mg, 1.38 mmol)、1-(3-ブromo-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル) エタノン (中間体 B, 392 mg, 1.52 mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチルフェニル)]パラジウム(II)、メチル-tert-ブチルエーテル付加物 (117 mg, 0.14 mmol) および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル (65 mg, 0.14 mmol) を含む ジオキサン (3 mL) の溶液に、t-BuONa (398 mg, 4.14 mmol) を添加した。混合物に、120℃ で 45 分間 マイクロ波を照射した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 20~50% / 0.1% NH₄HCO₃ 水溶液) によって精製して、表題化合物 (17 mg, 3%) を緑色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.34 - 7.31 (m, 1H), 7.15 - 7.03 (m, 1H), 4.50 - 4.48 (m, 2H), 4.09 - 3.99 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.17 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.75 - 2.62 (m, 2H), 2.09 - 2.06 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 395.

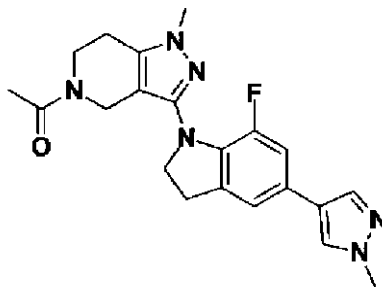
30

40

実施例 2 1 7

1-[3-[7-フルオロ-5-(1-メチルピラゾール-4-イル) インドリン-1-イル]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル] エタノン

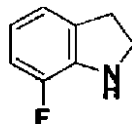
【化 3 5 1】



工程 1：7-フルオロインドリン

10

【化 3 5 2】



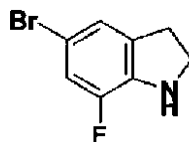
【0 5 5 0】

7-フルオロ-1H-インドール (5.0 g, 37 mmol) を含む 0℃ の AcOH (30 mL) の溶液に、NaCNBH₃ (9.3 g, 148 mmol) を添加した。混合物を室温 (room temperature) で 2 時間攪拌した。水 (50 mL) を添加し、混合物を EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (4.6 g, 90%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.82 (s, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 3.36 - 3.27 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 1H).

20

工程 2：5-ブロモ-7-フルオロインドリン

【化 3 5 3】



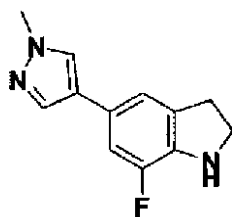
30

【0 5 5 1】

7-フルオロインドリン (4.5 g, 32.8 mmol) を含む DCM (10 mL) の溶液に、N-ブロモスクシンイミド (5.8 g, 32.8 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 20:1) によって精製して、表題化合物 (4.0 g, 56%) を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 216.

工程 3：7-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン

【化 3 5 4】



40

【0 5 5 2】

5-ブロモ-7-フルオロインドリン (1.0 g, 4.6 mmol) および 1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (963 mg, 4.6 mmol) を含むジオキサン (12 mL) および

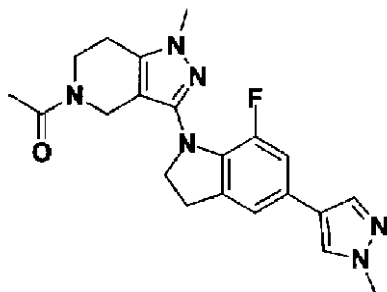
50

H₂O (3 mL) の溶液に、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロパラジウム (II) (336 mg, 0.46 mmol) および Na₂CO₃ (980 mg, 9.3 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 110℃ に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 2:1) によって精製して、表題化合物 (560 mg, 55%) を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 218.

工程 4: 1-[3-[7-フルオロ-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化 355】

10



【0553】

7-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン (200 mg, 0.92 mmol) および 1-(3-ブromo-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン (中間体 B, 238 mg, 0.92 mmol) を含むジオキサン (5 mL) の溶液に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチルフェニル)]パラジウム (II)、メチル-tert-ブチルエーテル付加物 (82 mg, 0.10 mmol)、ジシクロヘキシル(2', 6'-ジイソプロポキシ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフィン (54 mg, 0.10 mmol) および t-BuONa (177 mg, 1.8 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120℃ に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 20~55% / 0.1% NH₄HCO₃ 水溶液) によって精製して、表題化合物 (25 mg, 7%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 4.29 - 4.27 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.80 - 3.75 (m, 2H), 3.71 - 3.63 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.11 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.73 - 2.60 (m, 2H), 2.05 - 1.99 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 395.

20

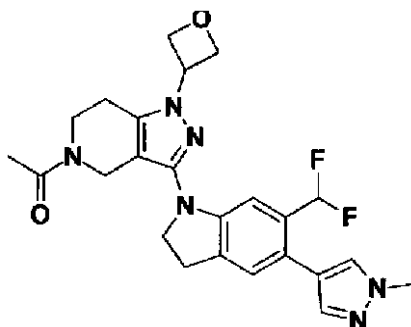
30

実施例 218

1-[3-[6-(ジフルオロメチル)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

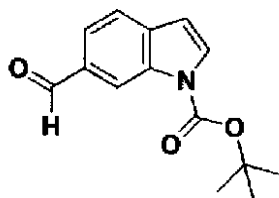
40

【化 356】



50

工程 1: *tert*-ブチル 6-ホルミル-1*H*-インドール-1-カルボキシラート
【化 357】



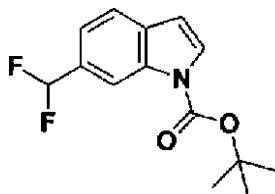
【0554】

1*H*-インドール-6-カルボアルデヒド (19.0 g, 131 mmol) およびトリ
エチルアミン (40.0 g, 390 mmol) を含む DCM (100 mL) の溶液に、4-
ジメチルアミノピリジン (触媒量) および *tert*-ブチルジカルボナート (42
.8 g, 196 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 15℃ で 16 時間攪拌
した。混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル
/ EtOAc = 20:1) によって精製して、表題化合物 (23.0 g, 72%) を茶色
固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 246.

10

工程 2: *tert*-ブチル 6-(ジフルオロメチル)-1*H*-インドール-1-カルボ
キシラート

【化 358】



20

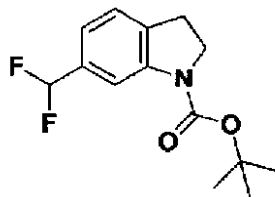
【0555】

tert-ブチル 6-ホルミル-1*H*-インドール-1-カルボキシラート (1.0 g
, 4.1 mmol) を含む DCM (15 mL) の溶液に、窒素雰囲気下にて三フッ化 (ジ
エチルアミノ) 硫黄 (3.0 g, 18.6 mmol) を添加した。混合物を 20℃ で 16
時間攪拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30 mL) でクエンチし、次いで、D
CM (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL × 2) で洗浄し
、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマ
トグラフィ (石油エーテル / EtOAc = 20:1) によって精製して、表題化合物 (4
50 mg, 45%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 7.69 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 56.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.70 (s, 9H).

30

工程 3: *tert*-ブチル 6-(ジフルオロメチル) インドリン-1-カルボキシラ
ート

【化 359】



40

【0556】

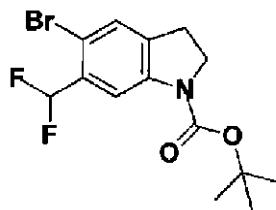
tert-ブチル 6-(ジフルオロメチル)-1*H*-インドール-1-カルボキシラ
ート (450 mg, 1.7 mmol) を含む MeOH (20 mL) の溶液に、Pd/C (7
0 mg, 10 重量%) を添加した。混合物を水素雰囲気下 (15 psi) にて室温で 12

50

時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（石油エーテル／E t O A c = 2 0 : 1）によって精製して、表題化合物（3 1 0 m g, 6 9 %）を白色固体として得た。

工程4：t e r t -ブチル5-ブロモ-6-（ジフルオロメチル）インドリン-1-カルボキシレート

【化360】



10

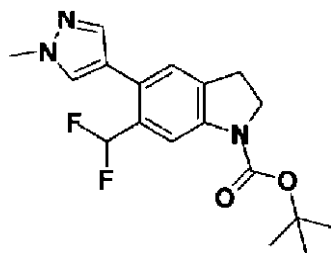
【0557】

t e r t -ブチル6-（ジフルオロメチル）インドリン-1-カルボキシレート（3 1 0 m g, 1. 2 m m o l）を含むDMF（5 m L）の溶液に、N-ブロモスクシンイミド（2 1 0 m g, 1. 2 m m o l）を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて1 5 °Cで1 2 時間攪拌した。E t O A c（3 0 m L）を添加し、混合物をブライン（2 0 m L × 2）で洗浄し、無水N a₂ S O₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（石油エーテル／E t O A c = 2 0 : 1）によって精製して、表題化合物（3 0 0 m g, 7 5 %）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, C D C l₃） δ 8.1 5 - 7.79（m, 1H）, 7.34（s, 1H）, 6.87（t, J = 55.2 Hz, 1H）, 4.02（t, J = 8.0 Hz, 2H）, 3.12（t, J = 8.4 Hz, 2H）, 1.58 - 1.57（m, 9H）.

20

工程5：t e r t -ブチル6-（ジフルオロメチル）-5-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）インドリン-1-カルボキシレート

【化361】



30

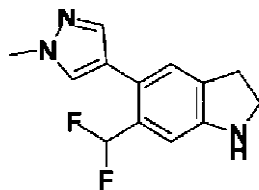
【0558】

t e r t -ブチル5-ブロモ-6-（ジフルオロメチル）インドリン-1-カルボキシレート（3 0 0 m g, 0. 8 6 m m o l）、1-メチル-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール（2 2 0 m g, 1. 0 m m o l）およびK₂ C O₃（5 2 0 m g, 3. 8 m m o l）を含むジオキサン（2 0 m L）およびH₂ O（2 m L）の溶液に、[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）（7 0 m g, 0. 1 m m o l）を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて9 0 °Cに1 2 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（石油エーテル／E t O A c = 3 : 1）によって精製して、表題化合物（2 8 0 m g, 9 3 %）を茶色油状物として得た。LCMS M/Z（M+H）3 5 0.

40

工程6：6-（ジフルオロメチル）-5-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）インドリン

【化 3 6 2】

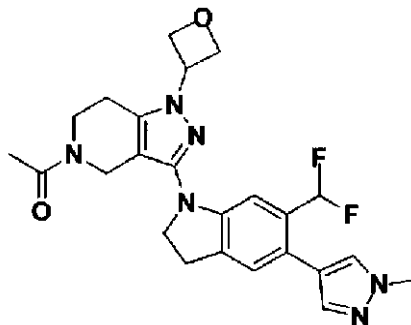


【0 5 5 9】

tert-ブチル 6-(ジフルオロメチル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン-1-カルボキシレート (280 mg, 0.8 mmol) を含む DCM (10 mL) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 18℃ で 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。EtOAc (50 mL) を添加し、混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) およびブライン (50 mL × 2) で洗浄し、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 5:1 ~ 3:1) によって精製して、表題化合物 (190 mg, 95%) を茶色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.56 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.63 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 8.4 Hz, 2H).

工程 7: 1-[3-[6-(ジフルオロメチル)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化 3 6 3】



【0 5 6 0】

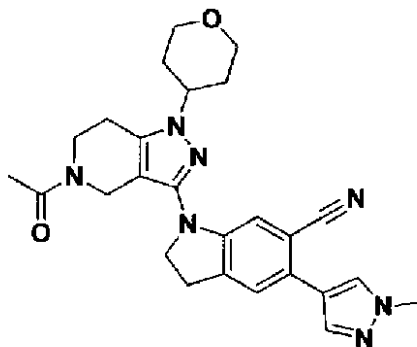
6-(ジフルオロメチル)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン (90 mg, 0.36 mmol)、tert-ブトキシナトリウム (69 mg, 0.72 mmol) および 1-[3-ブromo-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン (中間体 E, 108 mg, 0.36 mmol) を含む 1,4-ジオキサン (5 mL) の溶液に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチルフェニル)]パラジウム (II)、メチル-tert-ブチルエーテル付加物 (30 mg, 0.04 mmol) および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル (16 mg, 0.04 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120℃ に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。EtOAc (100 mL) を添加し、混合物を水 (100 mL × 2) およびブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 6 ~ 36% / 0.2% ギ酸水溶液) によって精製して、表題化合物 (48 mg, 28%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.00 - 6.71 (m, 1H), 5.47 - 5.41 (m, 1H), 4.98 - 4.83 (m, 2H), 4.86 - 4.83 (m, 2H), 4.57 - 4.55 (m, 2H), 4.15 - 4.

05 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.72 - 3.67 (m, 2H), 3.23 - 3.19 (m, 2H), 2.76-2.61 (m, 2H), 2.09-2.08 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 469.

実施例 219

1-(5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-6-カルボニトリル

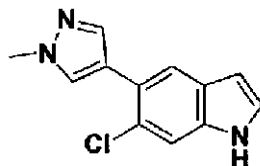
【化364】



10

工程 1: 6-クロロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール

【化365】



20

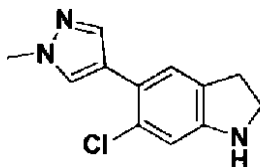
【0561】

5-ブromo-6-クロロ-1H-インドール (10.0 g, 43.4 mmol) を含む THF (20 mL) および水 (4 mL) の溶液に、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (9.0 g, 43.4 mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II) (1.7 g, 2.2 mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル (2.1 g, 4.34 mmol) および Na₂CO₃ (9.2 g, 86.8 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 60℃ に 16 時間加熱した。溶液を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 20:1) によって精製して、表題化合物 (9.6 g, 74%) を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 232.

30

工程 2: 6-クロロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン

【化366】



40

【0562】

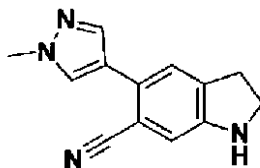
6-クロロ-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)-1H-インドール (2.0 g, 6.7 mmol) を含む AcOH (10 mL) の溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (410 mg, 6.7 mmol) を添加した。混合物を 26℃ で 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。EtOAc (200 mL) を添加し、混合物を水 (200 mL ×

50

2) およびブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/ EtOAc = 3 : 1) によって精製して、表題化合物 (1.4 g, 57%) を黄色固体として得た。LCMS M/Z ($\text{M}+\text{H}$) 234.

工程3: 5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) インドリン-6-カルボニトリル

【化367】



10

【0563】

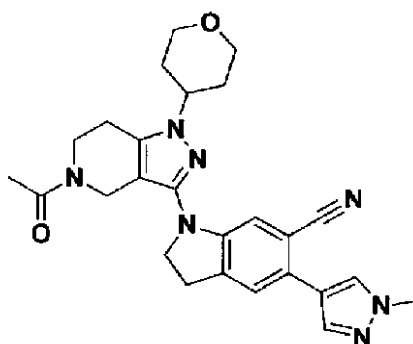
6-クロロ-5-(1-メチルピラゾール-4-イル) インドリン (0.7 g, 2.6 mmol)、酢酸カリウム (1.0 g, 10.3 mmol) およびヘキサシアノ鉄酸カリウム (II) 三水和物 (5.9 g, 15.4 mmol) を含む1,4-ジオキサン (30 mL) および水 (30 mL) の溶液に、[2-(2-アミノフェニル)フェニル]-メチルスルホニルオキシ-パラジウムジ-tert-ブチル-[2-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)フェニル]ホスファン (204 mg, 0.3 mmol) およびジ-tert-ブチル (2',4',6'-トリイソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフィン (218 mg, 0.5 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて120℃に2時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。 EtOAc (500 mL) を添加し、混合物を水 (200 mL × 2) およびブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/ EtOAc = 3 : 1) によって精製して、表題化合物 (540 mg, 67%) を黄色固体として得た。LCMS M/Z ($\text{M}+\text{H}$) 225.

20

工程4: 1-(5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル) インドリン-6-カルボニトリル

30

【化368】



40

【0564】

1-(3-ブロモ-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル) エタノン (中間体I, 300 mg, 0.9 mmol)、5-(1-メチルピラゾール-4-イル) インドリン-6-カルボニトリル (246 mg, 1.1 mmol) およびtert-ブトキシナトリウム (176 mg, 1.8 mmol) を含む1,4-ジオキサン (5 mL) の溶液に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-tert-ブトキシ-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム (II) (71 mg, 0.09 mmol)、ジシクロヘキシル (2',6'-ジイソプロポキシ-[1,1'-ビフェニル]

50

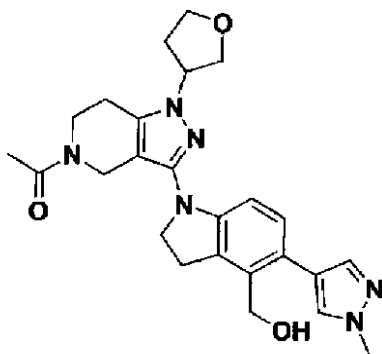
ー 2 - イル) ホスフィン (43 mg, 0.09 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120℃ に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。EtOAc (300 mL) を添加し、混合物を水 (300 mL × 2) およびブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を MeOH (5 mL) から再結晶して、表題化合物 (155 mg, 36%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.60 - 4.58 (m, 2H), 4.29 - 4.24 (m, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 2H), 4.00 - 3.98 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 - 3.69 (m, 2H), 3.50 - 3.44 (m, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 2H), 2.84 - 2.68 (m, 2H), 2.11-2.10 (m, 3H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.82-1.79 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 472.

10

実施例 220

1 - [3 - [4 - (ヒドロキシメチル) - 5 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) インドリン - 1 - イル] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン

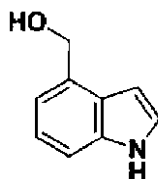
【化 369】



20

工程 1 : (1 H - インドール - 4 - イル) メタノール

【化 370】



30

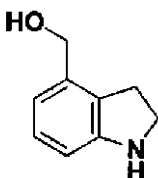
【0565】

1 H - インドール - 4 - カルボアルデヒド (10 g, 68.89 mmol) を含む 0℃ の MeOH (200 mL) の溶液に、NaBH₄ (3.1 g, 82.67 mmol) を添加した。得られた混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌した。水 (100 mL) をゆっくり添加し、混合物を EtOAc (300 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物 (10 g、粗化合物) を無色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。

40

工程 2 : インドリン - 4 - イルメタノール

【化 371】

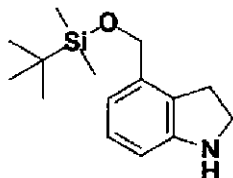


【0566】

50

(1H-インドール-4-イル)メタノール(10g, 67.95mmol)を含むAcOH(100mL)の溶液に、 NaBH_3CN (12.8g, 203.84mmol)を分割して添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。水(200mL)を添加し、混合物を固体 NaHCO_3 でpH8に塩基性とし、次いで、EtOAc(600mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc=10:1)によって精製して、表題化合物(6g, 60%)を白色固体として得た。

工程3: 4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)インドリン
【化372】



10

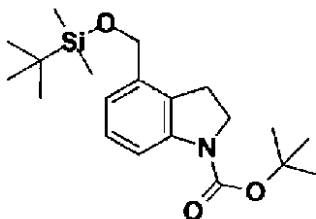
【0567】

インドリン-4-イルメタノール(6g, 40.22mmol)を含むTHF(200mL)の溶液に、1H-イミダゾール(11g, 160.87mmol)およびtert-ブチルジメチルシリルクロリド(13.3g, 88.48mmol)を添加した。混合物を室温で12時間攪拌し、得られた沈殿物を濾過によって除去した。濾液を真空中で濃縮した。EtOAc(200mL)を添加し、混合物を水(200mL×2)で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc=10:1)によって精製して、表題化合物(8g, 75%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.89 - 6.86 (m, 1H), 6.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.40 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

20

工程4: tert-ブチル4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)インドリン-1-カルボキシラート

【化373】



30

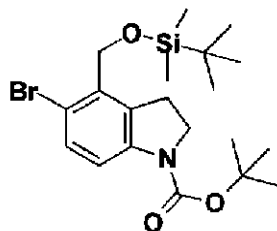
【0568】

4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)インドリン(8g, 30.37mmol)を含むDCM(200mL)の溶液に、DMAP(371mg, 3.04mmol)、トリエチルアミン(9.2g, 91.1mmol)およびtert-ブチルジカルボナート(8g, 36.44mmol)を添加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。水(100mL)を添加し、混合物をEtOAc(200mL×2)で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc=50:1)によって精製して、表題化合物(9g, 81%)を白色固体として得た。

40

工程5: tert-ブチル5-ブromo-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)インドリン-1-カルボキシラート

【化 3 7 4】

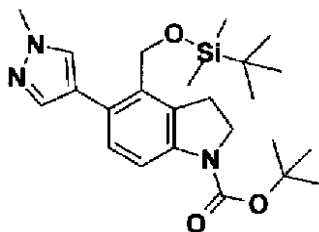


【0 5 6 9】

tert-ブチル 4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)インドリン-1-カルボキシラート (9 g, 24.75 mmol) を含む DCM (200 mL) の溶液に、N-ブロモスクシンイミド (4.9 g, 27.23 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 50 : 1) によって精製して、表題化合物 (9.5 g, 86%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 - 7.50 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.93 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

工程 6: tert-ブチル 4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン-1-カルボキシラート

【化 3 7 5】

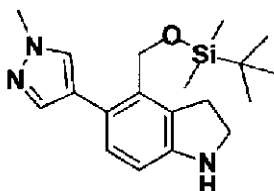


【0 5 7 0】

tert-ブチル 5-ブロモ-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)インドリン-1-カルボキシラート (9.5 g, 21.47 mmol) を含むジオキサン (100 mL) および H₂O (10 mL) の溶液に、K₂CO₃ (6.8 g, 64.41 mmol)、[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) (1 g, 2.2 mmol) および 1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (4.5 g, 21.47 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120 °C に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 3 : 1) によって精製して、表題化合物 (4.9 g, 51%) を黄色固体として得た。

工程 7: 4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン

【化 3 7 6】



【0 5 7 1】

10

20

30

40

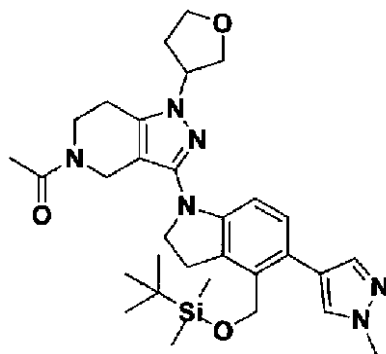
50

tert-ブチル4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン-1-カルボキシラート(1 g, 2.25 mmol)を含むDCM(60 mL)の溶液に、トリフルオロ酢酸(10 mL)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。水(60 mL)を添加し、混合物を固体NaHCO₃でpH8に塩基性とし、次いで、DCM(60 mL×2)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(600 mg、粗化合物)を黄色固体として得た。これをさらに精製する必要はなかった。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.69 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.44 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

10

工程8: 1-(3-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

【化377】



20

【0572】

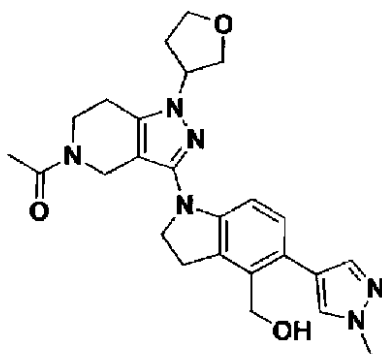
4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン(300 mg, 0.87 mmol)を含むジオキサン(10 mL)の溶液に、1-(3-ブロモ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(302 mg, 0.96 mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチルフェニル)]パラジウム(II)、メチル-tert-ブチルエーテル付加物(65 mg, 0.08 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル(35 mg, 0.08 mmol)およびt-BuONa(336 mg, 3.49 mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて120℃に12時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM/MeOH=20:1)によって精製して、表題化合物(150 mg, 30%)を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 577.

30

40

工程9: 1-[3-[4-(ヒドロキシメチル)-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-1-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)エタノン

【化 3 7 8】



10

【0 5 7 3】

1- (3- (4- ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) -5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) インドリン-1-イル) -1- (テトラヒドロフラン-3-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H) -イル) エタノン (150 mg, 0.26 mmol) を含む THF (10 mL) の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム (82 mg, 0.31 mmol) を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。得られた混合物を真空中で濃縮した。水 (10 mL) を添加し、混合物を EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 20 ~ 50 % / 0.1 % NH₄HCO₃ 水溶液) によって精製して、表題化合物 (33 mg, 24 %) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.89 (m, 1H), 5.01 - 4.90 (m, 1H), 4.85 - 4.78 (m, 4H), 4.77 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.43-4.42 (m, 2H), 4.07-4.01 (m, 8H), 3.90-3.84 (m, 10H), 3.82 (s, 2H), 3.26 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.95-2.70 (m, 2H), 2.69-2.60 (m, 2H), 2.30-2.27 (m, 2H), 2.25-2.09 (m, 2H), 2.05 (s, 6H). LCMS M/Z (M+H) 463.

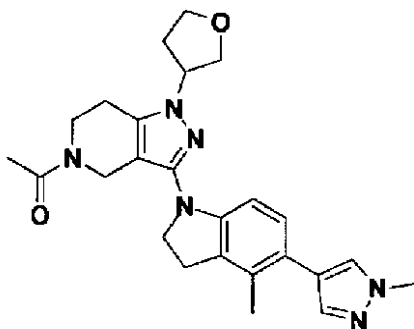
20

実施例 2 2 1

30

1- [3- [4-メチル-5- (1-メチルピラゾール-4-イル) インドリン-1-イル] -1-テトラヒドロフラン-3-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン

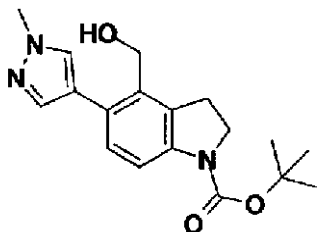
【化 3 7 9】



40

工程 1 : tert-ブチル 4- (ヒドロキシメチル) -5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) インドリン-1-カルボキシラート

【化 3 8 0】

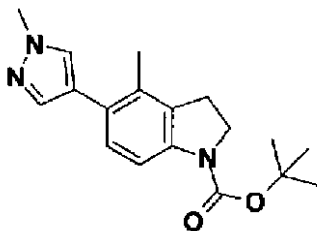


【0 5 7 4】

tert-ブチル 4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン-1-カルボキシラート (1 g, 2.26 mmol) を含む DCM (40 mL) の溶液に、HCl の EtOAc 溶液 (10 mL) を添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌した。水 (20 mL) を添加し、混合物を固体 NaHCO₃ で pH 8 に塩基性とし、次いで、EtOAc (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (700 mg、粗化合物) を白色固体として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 330.

工程 2: tert-ブチル 4-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン-1-カルボキシラート

【化 3 8 1】

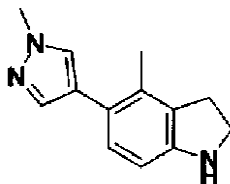


【0 5 7 5】

tert-ブチル 4-(ヒドロキシメチル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン-1-カルボキシラート (700 mg, 2.13 mmol) を含む MeOH (10 mL) の溶液に、Pd/C (1 g, 10 重量%) を添加した。混合物を水素雰囲気下 (15 psi) にて室温で 12 時間攪拌した。反応物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 1:1) によって精製して、表題化合物 (120 mg, 18%) を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 314.

工程 3: 4-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン

【化 3 8 2】



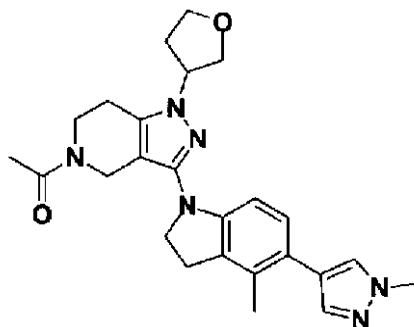
【0 5 7 6】

tert-ブチル 4-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)インドリン-1-カルボキシラート (120 mg, 0.38 mmol) を含む EtOAc (2 mL) の溶液に、HCl の EtOAc 溶液 (4M, 2 mL) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。得られた混合物を真空中で濃縮した。水 (10 mL) を添加し、混合物を固体 NaHCO₃ で pH 8 に塩基性とし、次いで、EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題

化合物（80 mg、粗化合物）を黄色固体として得た。これをさらに精製する必要はなかった。

工程4：1-〔3-〔4-メチル-5-（1-メチルピラゾール-4-イル）インドリン-1-イル〕-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔4,3-c〕ピリジン-5-イル〕エタノン

【化383】



10

【0577】

4-メチル-5-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）インドリン（80 mg, 0.38 mmol）を含むジオキサン（5 mL）の溶液に、1-（3-ブromo-1-（テトラヒドロフラン-3-イル）-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔4,3-c〕ピリジン-5（4H）-イル）エタノン（142 mg, 0.45 mmol）、クロロ（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル）〔2-（2-アミノエチルフェニル）〕パラジウム（II）、メチル-*tert*-ブチルエーテル付加物（180 mg, 0.04 mmol）、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル（25 mg, 0.04 mmol）および *t*-BuONa（144 mg, 1.5 mmol）を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて100℃に12時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ（アセトニトリル20～50%／0.1% NH_4HCO_3 水溶液）によって精製して、表題化合物（45 mg, 20%）を白色固体として得た。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO-d_6 ） δ 7.76（s, 1H），7.50（s, 1H），7.23 - 7.17（m, 1H），7.03 - 7.00（m, 1H），4.88 - 4.82（m, 1H），4.54 - 4.52（m, 2H），4.03 - 3.98（m, 3H），3.85（s, 3H），3.83 - 3.69（m, 2H），3.31（s, 3H），3.08（t, J = 8.4 Hz, 2H），2.79 - 2.66（m, 2H），2.25-2.08（m, 7H）。LCMS M/Z （ $M+H$ ）447.

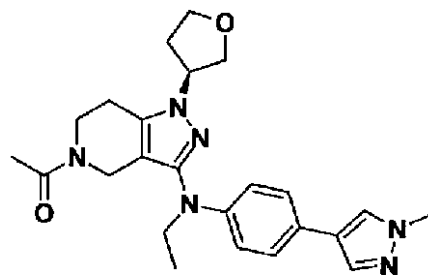
20

30

実施例222

1-〔3-〔N-エチル-4-（1-メチルピラゾール-4-イル）アニリノ〕-1-〔（3*S*）-テトラヒドロフラン-3-イル〕-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔4,3-c〕ピリジン-5-イル〕エタノン

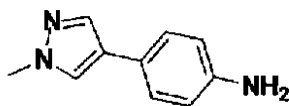
【化384】



40

工程1：4-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）アニリン

【化 3 8 5】



【0 5 7 8】

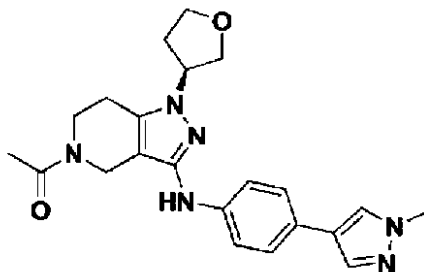
4-ブロモアニリン (3.0 g, 17.4 mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール (4.4 g, 20.9 mmol) および K_2CO_3 (4.9 g, 34.9 mmol) を含む 1,4-ジオキサン (20 mL) および水 (5 mL) の溶液に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (1.2 g, 1.7 mmol) を添加した。混合物を 120℃ に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。水 (100 mL) を添加し、混合物を EtOAc (300 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL × 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 1:1) によって精製して、表題化合物 (2.7 g, 72%) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.85 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

10

工程 2: (S)-1-(3-((4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

20

【化 3 8 6】



30

【0 5 7 9】

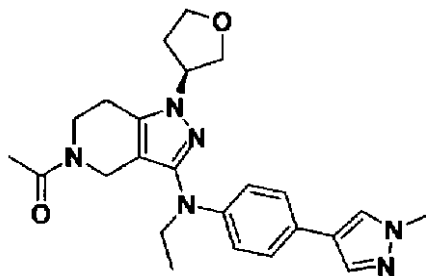
1-[3-ブロモ-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン (中間体 G, 1.0 g, 3.2 mmol)、 $t-BuONa$ (0.6 g, 6.4 mmol) および 4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリン (661.6 mg, 3.8 mmol) を含む 1,4-ジオキサン (10 mL) の溶液に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチルフェニル)]パラジウム (II)、メチル-*tert*-ブチルエーテル付加物 (260.0 mg, 0.3 mmol) および 2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル (170.6 mg, 0.3 mmol) を添加した。混合物を 120℃ に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。水 (100 mL) を添加し、混合物を EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL × 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 20:1) によって精製して、表題化合物 (920 mg, 59%) を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 407.

40

工程 3: 1-[3-[N-エチル-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

50

【化 3 8 7】



【0 5 8 0】

10

1 - [3 - [4 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) アニリノ] - 1 - [(3 S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン (100 mg, 0.25 mmol) を含む DMF (2 mL) の溶液に、NaH (60%, 20 mg, 0.49 mmol) を添加した。混合物を 25℃ で 0.5 時間攪拌した後、ヨードエタン (46 mg, 0.3 mmol) を滴下した。混合物を 25℃ でさらに 2 時間攪拌した。水 (5 mL) を添加し、混合物を EtOAc (5 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 29 ~ 59% / 0.1% NH₄OH 水溶液) によって精製して、表題化合物 (45 mg, 42%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 6.78 - 6.74 (m, 2H), 4.91 - 4.84 (m, 1H), 4.01 - 3.99 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.83 - 3.79 (m, 5H), 3.72 - 3.65 (m, 4H), 2.82 - 2.67 (m, 2H), 2.27 - 2.22 (m, 2H), 2.03 - 1.85 (m, 3H), 1.16-1.12 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 435.

20

以下の化合物を実施例 222 に類似の様式で調製した：
実施例 223 ~ 226

【表 27】

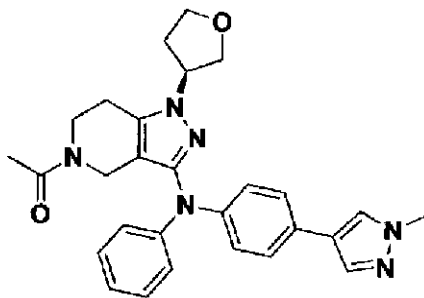
実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例223	1-[3-[N-ベンジル-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.39 - 7.19 (m, 7H), 6.78 - 6.73 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.89 - 4.85 (m, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.80 - 3.66 (m, 4H), 2.81 - 2.67 (m, 2H), 2.28 - 2.22 (m, 2H), 2.04 - 1.85 (m, 3H)	495
実施例224	1-[1-メチル-3-[N-メチル-4-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 2H), 6.88 - 6.84 (m, 2H), 3.98 - 3.92 (m, 5H), 3.72 - 3.66 (m, 5H), 3.27 (s, 3H), 2.78 - 2.63 (m, 2H), 2.05 - 1.88 (m, 5H)	433
実施例225	1-[1-(シクロプロピルメチル)-3-[N-メチル-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.41 - 7.38 (m, 2H), 6.82 - 6.77 (m, 2H), 3.99 - 3.97 (m, 2H), 3.83 - 3.81 (m, 5H), 3.71 - 3.65 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 2.05 - 1.89 (m, 3H), 1.19 - 1.17 (m, 1H), 0.53 - 0.49 (m, 2H), 0.34 - 0.33 (m, 2H)	405
実施例226	1-[3-[N-メチル-4-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 - 8.03 (m, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 2H), 6.85 - 6.80 (m, 2H), 4.93 - 4.87 (m, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.80 - 3.71 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 2.84 - 2.70 (m, 2H), 2.28 - 2.24 (m, 2H), 2.07 - 1.90 (m, 3H)	489
実施例227	2-[N-(5-アセチル-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]アセトニトリル	測定せず	390
実施例228	1-[1-メチル-3-[N-メチル-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 - 7.67 (m, 2H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 6.86 - 6.73 (m, 2H), 3.95 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.74 - 3.58 (m, 5H), 3.24 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 2.81 - 2.58 (m, 2H), 2.04 (s, 2H), 1.87 (s, 1H)	365

【0581】

実施例 229

1 - [3 - (N - [4 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) フェニル] アニリノ) - 1 - [(3 S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン

【化 3 8 8】



【0 5 8 2】

10

1- [3- [4- (1-メチルピラゾール-4-イル) アニリノ] -1- [(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル] -6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン (実施例 222 の工程 2, 100 mg, 0.3 mmol)、ヨードベンゼン (0.04 mL, 0.4 mmol) および t-BuOK (55.2 mg, 0.5 mmol) を含むトルエン (5 mL) の溶液に、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニル (21 mg, 0.05 mmol) およびトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (23 mg, 0.02 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 130°C に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。水 (50 mL) を添加し、混合物を EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 15~45% / 0.1% NH₄HCO₃ 水溶液) によって精製して、表題化合物 (13 mg, 10%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.32 - 7.18 (m, 2H), 6.98 - 6.91 (m, 5H), 4.92 - 4.88 (m, 1H), 4.01 - 3.97 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 - 3.73 (m, 4H), 3.69 - 3.61 (m, 2H), 2.84 - 2.69 (m, 2H), 2.29 - 2.14 (m, 2H), 2.03-1.73 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 483

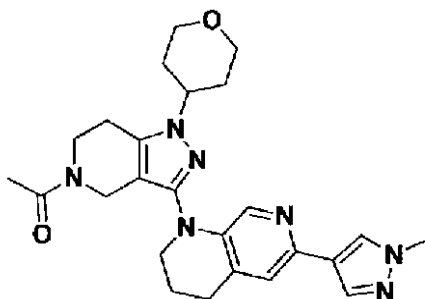
20

実施例 230

1- (3- (6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -3, 4-ジヒドロ-1, 7-ナフチリジン-1 (2H)-イル) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H)-イル) エタノン

30

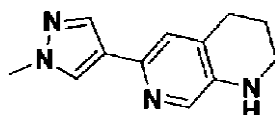
【化 3 8 9】



40

工程 1: 6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン

【化 3 9 0】



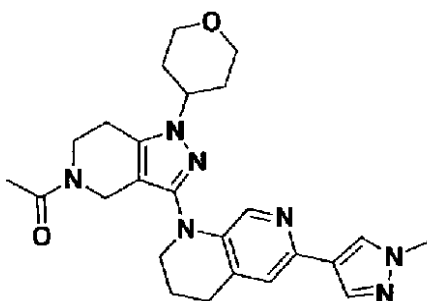
50

【0583】

6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン (200 mg, 1.19 mmol)、1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (296 mg, 1.42 mmol) および Na_2CO_3 (377 mg, 3.56 mmol) を含む 1, 4-ジオキサン (5 mL) および H_2O (1 mL) の溶液に、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) (93 mg, 0.12 mmol) および 2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (57 mg, 0.12 mmol) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて 100°C に 16 時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を Prep-TLC (DCM/MeOH = 10:1) によって精製して、表題化合物 (200 mg, 79%) を浅黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.36 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.99 - 1.93 (m, 2H).

工程 2: 1-(3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 7-ナフチリジン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5(4H)-イル) エタノン

【化 391】



【0584】

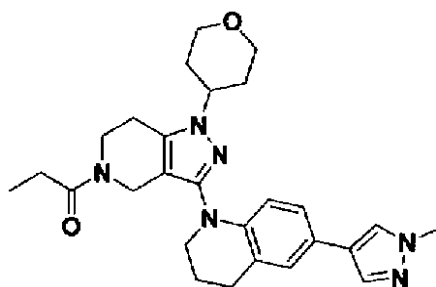
6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン (100 mg, 0.47 mmol) および 1-(3-ブromo-1-テトラヒドロピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル) エタノン (中間体 I, 184 mg, 0.56 mmol) を含む 1, 4-ジオキサン (1.5 mL) の溶液に、 $t\text{-BuONa}$ (90 mg, 0.93 mmol) およびジクロロ [1, 3-ビス (2, 6-ジ-3-ペンチルフェニル) イミダゾール-2-イリデン] (3-クロロピリジル) パラジウム (II) (56 mg, 0.07 mmol) を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下にて 120°C に 16 時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 15 ~ 45% / 0.05 NH_4OH 水溶液) によって精製して、表題化合物 (23 mg, 11%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 3.99 - 3.90 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 - 3.68 (m, 2H), 3.59 - 3.48 (m, 4H), 2.88 - 2.65 (m, 4H), 2.09 - 1.91 (m, 7H), 1.85 - 1.75 (m, 2H). LCMS M/Z ($\text{M}+\text{H}$) 462.

実施例 231

1-(3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5(4H)-イル) プロパン-1

ーオン

【化 3 9 2】



10

【0585】

6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-1-(1-テトラヒドロピラン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン(中間体J, 17.4 mg, 0.0416 mmol)を含むDCM(0.21 mL)の溶液に、TEA(9.3 μ L, 0.067 mmol)およびプロピオンクロリド(5.1 μ L, 0.058 mmol)を添加した。混合物を室温で1.5時間攪拌し、水(1 mL)を添加し、得られた二相性混合物をDCM(1 mL $\times$ 3)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。これを逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル5~50%/0.1%ギ酸水溶液)によって精製して、表題化合物(8.7 mg, 42%収率)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91(s, 1H), 7.67(d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.19(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.09(d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.42(t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.26(s, 1H), 4.10(s, 2H), 3.95(dd, J = 12.1, 3.7 Hz, 2H), 3.82(s, 3H), 3.79-3.68(m, 2H), 3.56-3.54(m, 2H), 3.47-3.42(m, 2H), 2.88-2.77(m, 4H), 2.42-2.08(m, 2H), 2.08-1.89(m, 4H), 1.81(d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.00-0.89(m, 3H). LC MS M/Z (M+H) 475.

20

以下の化合物を実施例231に類似の様式で調製した：

実施例232~234

【表 28】

実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例232	シクロプロピル(3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)メタノン	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.32 – 4.22 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.99 – 3.92 (m, 3H), 3.82 (s, 4H), 3.59 – 3.51 (m, 2H), 3.49 – 3.41 (m, 2H), 2.91 – 2.70 (m, 4H), 2.04 – 1.92 (m, 4H), 1.81 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 0.71 (d, J = 5.9 Hz, 4H)	487

10

実施例233	6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(5-(メチルスルホニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.33 – 4.22 (m, 1H), 3.96 (dd, J = 11.2, 4.3 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.57 – 3.52 (m, 2H), 3.51 – 3.42 (m, 4H), 2.92 – 2.87 (m, 5H), 2.83 – 2.77 (m, 2H), 2.04 – 1.93 (m, 4H), 1.82 (d, J = 13.3 Hz, 2H)	497
実施例234	1-(3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)ブタン-1-オン	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.70 – 7.64 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 1H), 6.44 – 6.40 (m, 1H), 4.29 – 4.21 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.95 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 – 3.70 (m, 2H), 3.59 – 3.52 (m, 2H), 3.48 – 3.41 (m, 2H), 2.85 – 2.70 (m, 4H), 2.38 – 2.17 (m, 2H), 2.00 – 2.17 (m, 4H), 1.80 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.53 – 1.40 (m, 2H), 0.90 – 0.77 (m, 3H)	489

20

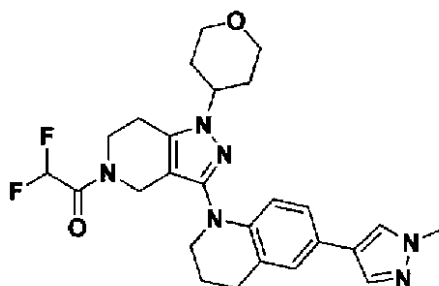
【0586】

30

実施例 235

2, 2-ジフルオロ-1-(3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

【化393】



40

【0587】

6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-1-(1-テトラヒドロピラン-4-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン(中間体J, 35.5 mg, 0.0848 mmol)を含む MeCN (0.4 mL) の溶液に、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート (32.0 mg, 0.0976 m

50

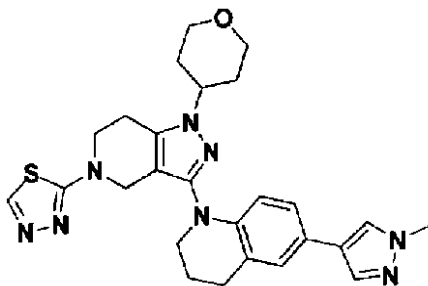
mol)、TEA (35.5 μ L, 0.254 mmol) および 2, 2-ジフルオロ酢酸 (10.7 μ L, 0.170 mmol) を添加した。混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。これを逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 5~50% / 0.1% ギ酸水溶液) によって精製して、表題化合物 (7.2 mg, 15%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 - 7.91 (m, 1H), 7.68-7.67 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 1H), 6.82-6.61 (m, 1H), 6.45-6.41 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.21-4.17 (m, 2H), 4.00-3.91 (m, 2H), 3.88-3.75 (m, 5H), 3.59-3.52 (m, 2H), 3.51-3.41 (m, 2H), 2.92-2.77 (m, 4H), 2.02-1.89 (m, 4H), 1.81 (d, J = 12.8 Hz, 2H). LCMS M/Z (M+H) 497.

10

実施例 236

2-(3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-イル)-1, 3, 4-チアジアゾール

【化 394】



20

【0588】

バイアルに、6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-1-(1-テトラヒドロピラン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン (中間体 J, 18.8 mg, 0.0449 mmol)、2-ブromo-1, 3, 4-チアジアゾール (15.0 mg, 0.0898 mmol)、ジクロロ[1, 3-ビス(2, 6-ジ-3-ペンチルフェニル)イミダゾール-2-イリデン] (3-クロロピリジル) パラジウム (II) (7.5 mg, 0.0090 mmol)、t-BuONa (8.6 mg, 0.090 mmol) および 1, 4-ジオキサソ (0.4 mL) を添加した。アルゴンバルーンを用いて混合物にスパージし、次いで、アルゴン雰囲気下にて 120 °C に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、DCM (1 mL) を添加し、反応物をセライトで濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。これを逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 5~85% / 0.1% NH₄OH 水溶液) によって精製して、表題化合物 (2.5 mg, 10%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (s, 1H), 7.91 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 3.85 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.45 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.05-1.92 (m, 4H), 1.81 (d, J = 10.9 Hz, 2H). LCMS M/Z (M+H) 503.

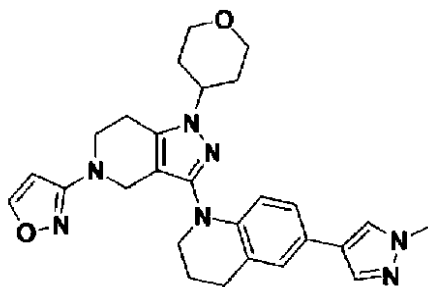
30

40

実施例 237

3-(3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-イル) イソオキサゾール

【化 3 9 5】



【0 5 8 9】

バイアルに、6-（1-メチルピラゾール-4-イル）-1-（1-テトラヒドロピラン-4-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル）-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン（中間体J, 20.0mg, 0.048mmol）、ジクロロ[1, 3-ビス（2, 6-ジ-3-ペンチルフェニル）イミダゾール-2-イリデン]（3-クロロピリジル）パラジウム（II）（8.0mg, 0.0096mmol）、t-BuONa（9.2mg, 0.096mmol）、1, 4-ジオキサン（0.2mL）および3-ブロモイソキサゾール（10.8mg, 0.717mmol）を添加した。アルゴンバルーンを用いて混合物にスパージし、次いで、アルゴン雰囲気下にて120℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、DCM（1mL）を添加し、反応物をセライトで濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。これを逆相クロマトグラフィ（アセトニトリル5～50％／0.1％ギ酸水溶液）によって精製して、表題化合物（4.6mg, 20％）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）

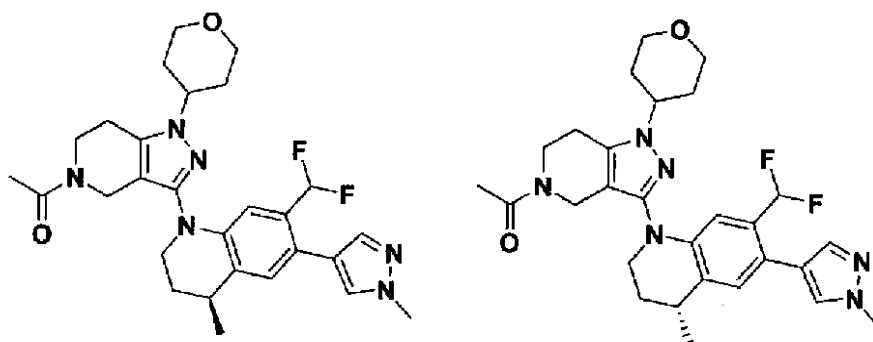
δ 7.91 - 7.90 (m, 1H), 7.67 - 7.66 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 6.54 - 6.39 (m, 1H), 4.30 - 4.24 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.06 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.67 - 3.51 (m, 4H), 3.50-3.42 (m, 2H), 2.90-2.76 (m, 4H), 2.01-1.90 (m, 4H), 1.79 (d, J = 12.9 Hz, 2H). LCMS M/Z (M+H) 486.

実施例 2 3 8 および 2 3 9

【0 5 9 0】

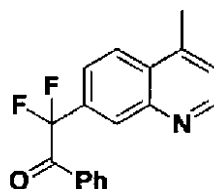
(S)-1-〔3-〔7-（ジフルオロメチル）-4-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル〕-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル〕エタノンおよび(R)-1-〔3-〔7-（ジフルオロメチル）-4-メチル-6-（1-メチルピラゾール-4-イル）-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル〕-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル〕エタノン

【化 3 9 6】



工程 1 : 2, 2-ジフルオロ-2-（4-メチルキノリン-7-イル）-1-フェニルエタノン

【化 3 9 7】

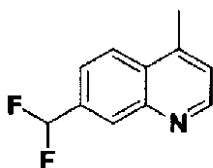


【0 5 9 1】

7-クロロ-4-メチルキノリン (5.0 g, 28.15 mmol) を含むトルエン (100 mL) の溶液に、2, 2-ジフルオロ-1-フェニルエタノン (8.79 g, 56.3 mmol)、クロロ〔(トリシクロヘキシルホスフィン)-2-(2'-アミノビフェニル)〕パラジウム (II) (1.66 g, 2.81 mmol) および K_3PO_4 (23.9 g, 112.59 mmol) を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下にて 120 °C に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (100 mL) を添加し、混合物を DCM (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (5 g、粗化合物) を茶色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 298.

工程 2: 7-(ジフルオロメチル)-4-メチルキノリン

【化 3 9 8】

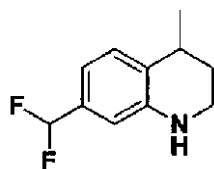


【0 5 9 2】

2, 2-ジフルオロ-2-(4-メチル-7-キノリル)-1-フェニルエタノン (5.0 g, 16.82 mmol) を含むトルエン (100 mL) および水 (6 mL) の溶液に、KOH (5.66 g, 100.91 mmol) を添加した。反応混合物を 100 °C に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (100 mL) を添加し、混合物を DCM (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 10/1) によって精製して、表題化合物 (3.7 g, 80%) を黄色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 194.

工程 3: 7-(ジフルオロメチル)-4-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【化 3 9 9】



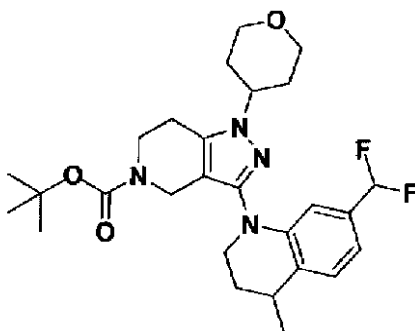
【0 5 9 3】

7-(ジフルオロメチル)-4-メチルキノリン (3.7 g, 19.15 mmol) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (6.02 g, 95.76 mmol) を含む 0 °C の MeOH (200 mL) の溶液に、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート (20.67 mL, 38.30 mmol) を滴下した。反応混合物を窒素雰囲気下にて 100 °C に 36 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (100 mL) を添加し、混合物を DCM (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 50/1) によって精製して、7-(ジフルオロメチル)-4-メ

チル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンおよび7-(ジフルオロメチル)-4-メチル-1, 2-ジヒドロキノリンの混合物(2.5 g, 比率=7:2)を茶色油状物として得た。得られた混合物をMeOH(50 mL)に溶解し、10% Pd/C(403 mg, 0.19 mmol)を添加した。混合物を水素雰囲気下(15 psi)にて25℃で1時間攪拌した。反応物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc=100/1)によって精製して、表題化合物(1.9 g, 50%)を淡黄色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 198.

工程4: tert-ブチル 3-(7-(ジフルオロメチル)-4-メチル-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート

【化400】

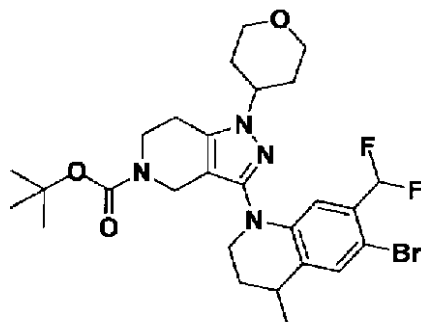


【0594】

7-(ジフルオロメチル)-4-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン(899 mg, 4.56 mmol)、tert-ブチル 3-ブromo-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート(中間体H, 1.6 g, 4.14 mmol)およびt-BuONa(1.19 g, 12.43 mmol)を含む1, 4-ジオキサン(20 mL)の溶液に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-イ-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(322 mg, 0.41 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-イ-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル(193 mg, 0.41 mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて120℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc=3/1)によって精製して、表題化合物(1.15 g, 44%)を黄色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 503.

工程5: tert-ブチル 3-(6-ブromo-7-(ジフルオロメチル)-4-メチル-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート

【化401】

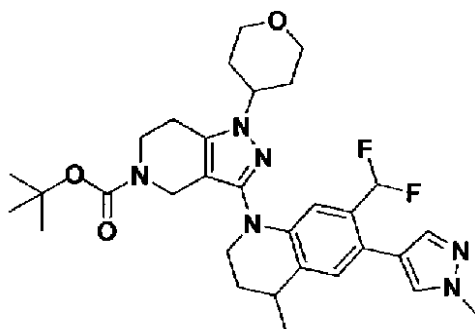


【0595】

tert-ブチル 3-(7-(ジフルオロメチル)-4-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート(1.15 g, 1.81 mmol)を含む0℃のDCM(12 mL)の溶液に、N-プロモスクシンイミド(322 mg, 1.81 mmol)を含むDCM(8 mL)を滴下した。混合物を室温で2時間攪拌した。水(20 mL)を添加し、混合物をDCM(20 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL×3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(1 g、粗化合物)を黄色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 581.

工程6: tert-ブチル 3-(7-(ジフルオロメチル)-4-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート
【化402】

10



20

【0596】

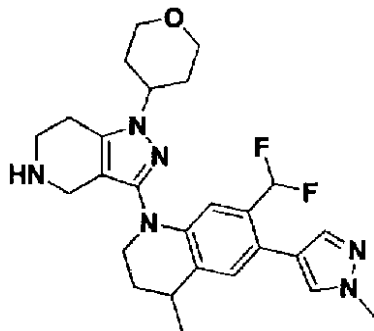
tert-ブチル 3-(6-ブromo-7-(ジフルオロメチル)-4-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート(800 mg, 1.38 mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール(344 mg, 1.65 mmol)およびNa₂CO₃(292 mg, 2.75 mmol)を含むTHF(15 mL)および水(3 mL)の溶液に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリ-*i*-プロピル-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(108 mg, 0.14 mmol)および2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(66 mg, 0.14 mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて60℃に12時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc=1/1)によって精製して、表題化合物(560 mg, 70%)を黄色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 583.

30

工程7: 7-(ジフルオロメチル)-4-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

40

【化 4 0 3】



10

【0 5 9 7】

tert-ブチル 3- (7- (ジフルオロメチル) -4-メチル-6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H) -イル) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H) -カルボキシラート (200 mg, 0.34 mmol) を含む 0℃の DCM (1 mL) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.2 mL, 0.34 mmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、真空中で濃縮して、表題化合物 (200 mg、粗化合物) を黄色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 483.

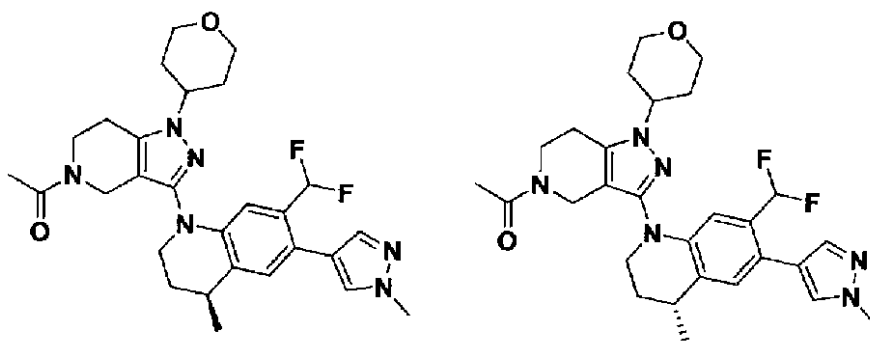
工程 8:

20

【0 5 9 8】

(S) -1- [3- [7- (ジフルオロメチル) -4-メチル-6- (1-メチルピラゾール-4-イル) -3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル] -1-テトラヒドロピラン-4-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノンおよび (R) -1- [3- [7- (ジフルオロメチル) -4-メチル-6- (1-メチルピラゾール-4-イル) -3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル] -1-テトラヒドロピラン-4-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン

【化 4 0 4】



30

【0 5 9 9】

7- (ジフルオロメチル) -4-メチル-6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -1- (1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (166 mg, 0.34 mmol) を含む 0℃の DCM (2 mL) の溶液 (solution) に、トリエチルアミン (0.15 mL, 1.03 mmol) および無水酢酸 (0.065 mL, 0.69 mmol) を添加した。混合物を 0℃で 1 時間攪拌し、真空中で濃縮した。DCM (10 mL) を添加し、水 (10 mL × 3) およびブライン (10 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を Prep-TLC (DCM/MeOH = 10/1) によって精製して、表題化合物 (60 mg, 31%) を白色固体として得た。これを、キラル SFC (SF

40

50

C80; Chiralpak OJ 250×30mm, 5μm; 超臨界CO₂/MeOH+塩基=75/25、60mL/分)を使用して、(S)-1-[3-[7-(ジフルオロメチル)-4-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン(23mg, 第1ピーク)および(R)-1-[3-[7-(ジフルオロメチル)-4-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン(14mg, 第2ピーク)に分離した。各鏡像異性体に絶対配置を任意に割り当てた。実施例238: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.94-6.65 (m, 2H), 4.29-4.23 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 2H), 3.99-3.93 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.74-3.50 (m, 6H), 2.92-2.70 (m, 3H), 2.07-1.92 (m, 6H), 1.84-1.72 (m, 3H), 1.32-1.28 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 525. 実施例239: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.94-6.65 (m, 2H), 4.29-4.23 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 2H), 3.99-3.93 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.74-3.50 (m, 6H), 2.92-2.70 (m, 3H), 2.07-1.92 (m, 6H), 1.84-1.72 (m, 3H), 1.32-1.28 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 525.

以下の化合物を実施例238に類似の様式で調製した:

実施例240~248

10

20

【表 29-1】

実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例240	(S)-1-[3-[7-(ジフルオロメチル)-3-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.75 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.94 - 6.64 (m, 2H), 4.33 - 4.24 (m, 1H), 4.16 - 4.11 (m, 2H), 3.97 - 3.93 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.70 - 3.57 (m, 2H), 3.48 - 3.44 (m, 2H), 3.26 - 3.18 (m, 2H), 2.91 - 2.66 (m, 4H), 2.13 - 1.89 (m, 6H), 1.84 - 1.80 (m, 2H), 1.05 - 1.03 (m, 3H)	525
実施例241	(R)-1-[3-[7-(ジフルオロメチル)-3-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.75 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.94 - 6.64 (m, 2H), 4.34 - 4.24 (m, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 2H), 3.96 - 3.93 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.73 - 3.56 (m, 2H), 3.50 - 3.43 (m, 2H), 3.29 - 3.17 (m, 2H), 2.98 - 2.57 (m, 4H), 2.11 - 1.93 (m, 6H), 1.84 - 1.80 (m, 2H), 1.07 - 1.00 (m, 3H)	525
実施例242	1-[3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]プロパン-1-オン	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.75 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.79 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 2H), 3.96 - 3.93 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.79 - 3.68 (m, 2H), 3.60 - 3.57 (m, 2H), 3.45 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.89 - 2.74 (m, 4H), 2.42 - 2.26 (m, 2H), 2.00 - 1.76 (m, 6H), 1.02 - 0.87 (m, 3H)	525
実施例243	1-[3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(2-メトキシ-4-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.95 - 6.84 (m, 2H), 6.80 - 6.59 (m, 2H), 4.30 - 4.25 (m, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 2H), 3.96 - 3.93 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.79 - 3.67 (m, 2H), 3.63 - 3.60 (m, 2H), 3.53 - 3.44 (m, 2H), 2.93 - 2.72 (m, 4H), 2.10 - 1.93 (m, 7H), 1.88 - 1.79 (m, 2H)	538
実施例244	1-[3-[6-(ジフルオロメチル)-5-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.81 - 7.73 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.59 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 4.59 - 4.55 (m, 2H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 4.15 - 3.90 (m, 4H), 3.83 - 3.64 (m, 5H), 3.47 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.87 - 2.67 (m, 2H), 2.23 - 1.93 (m, 8H), 1.82 - 1.78 (m, 2H)	511

10

20

30

40

【表 29-2】

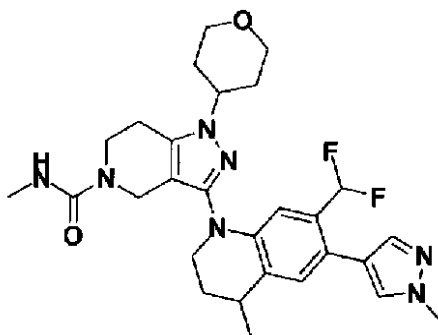
実施例245	1-[3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.72 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 2H), 3.95 - 3.91 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.70 - 3.68 (m, 2H), 3.58 - 3.56 (m, 2H), 3.44 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.84 - 2.74 (m, 4H), 2.07 - 1.94 (m, 7H), 1.82 - 1.78 (m, 2H)	529
実施例246	1-[3-[7-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.76 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 1H), 6.36 - 6.29 (m, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 2H), 3.97 - 3.92 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.78 - 3.65 (m, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 3.45 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.90 - 2.69 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.09 - 1.87 (m, 7H), 1.85 - 1.80 (m, 2H)	475
実施例247	1-[3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.88 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.65 - 6.53 (m, 1H), 4.34 - 4.15 (m, 3H), 3.96 - 3.93 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 - 3.65 (m, 2H), 3.57 - 3.52 (m, 2H), 3.45 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.89 - 2.72 (m, 4H), 2.08 - 1.85 (m, 7H), 1.83 - 1.78 (m, 2H)	545

【0600】

実施例 248

3-[7-(ジフルオロメチル)-4-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド

【化405】



【0601】

7-(ジフルオロメチル)-4-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(実施例238および239の工程7, 180mg, 0.4mmol)を含むDMF(2mL)の溶液に、4-ニトロフェニルカルボノクロリダート(752mg, 3.7mmol)およびピリジン(3mL, 3.7mmol)を添加した。混合物を26℃で12時間攪拌した後、メタンアミンを含むTHF(1M, 6mL, 6mmol)の溶液を添加した。混合物を60℃に12時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混

10

20

30

40

50

合物を真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ（アセトニトリル 30～60 % / 0.05 % NH_4OH 水溶液）によって精製して、表題化合物（106 mg, 31 %）を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.79 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 6.56 - 6.53 (m, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.71 - 3.51 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 3.00 - 2.95 (m, 1H), 2.75 - 2.72 (m, 2H), 2.53 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.88-1.68 (m, 3H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS M/Z (M+H) 540.

以下の化合物を実施例 248 に類似の様式で調製した：

10

実施例 249～256

【表 30-1】

実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例249	3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(2-メトキシ-4-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.18 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.97 - 6.82 (m, 2H), 6.80 - 6.60 (m, 2H), 6.57 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.96 - 3.93 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.62 - 3.59 (m, 4H), 3.49 - 3.42 (m, 2H), 2.89 - 2.85 (m, 2H), 2.77 - 2.74 (m, 2H), 2.54 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3H), 2.09 - 1.92 (m, 4H), 1.83 - 1.78 (m, 2H)	553
実施例250	(R)-3-[7-(ジフルオロメチル)-3-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.75 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.79 (t, <i>J</i> = 56.0 Hz, 1H), 6.57 - 6.56 (m, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.95 - 3.93 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.65 - 3.53 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 2.91 - 2.88 (m, 1H), 2.75 - 2.72 (m, 2H), 2.53 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3H), 2.11 - 2.08 (m, 1H), 2.01 - 1.94 (m, 2H), 1.82 - 1.79 (m, 2H), 1.05 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)	540
実施例251	(S)-3-[7-(ジフルオロメチル)-3-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.75 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.77 (t, <i>J</i> = 55.2 Hz, 1H), 6.53 - 6.52 (m, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.95 - 3.93 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.65 - 3.53 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 2.91 - 2.88 (m, 1H), 2.77 - 2.70 (m, 2H), 2.53 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3H), 2.11 - 2.08 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.82 - 1.79 (m, 2H), 1.05 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)	540
実施例252	3-[6-(6-アセトアミド-3-ピリジル)-7-(ジフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.26 - 8.23 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.69 - 7.67 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.40 (t, <i>J</i> = 55.2 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.42 - 4.38 (m, 1H), 4.15 - 4.12 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.80 - 3.74 (m, 4H), 3.55 - 3.51 (m, 2H), 2.91 - 2.88 (m, 2H), 2.81 - 2.78 (m, 5H), 2.38 - 2.26 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.11 - 2.08 (m, 2H), 1.89 - 1.86 (m, 2H)	580
実施例253	3-[6-(ジフルオロメチル)-5-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)インドリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.77 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.74 - 6.42 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.30 - 4.17 (m, 1H), 4.06 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.99 - 3.94 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 3.46 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 3.22 - 3.18 (m, 2H), 2.69 - 2.66 (m, 2H), 2.59 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.80 - 1.77 (m, 2H)	526

10

20

30

40

【表 30 - 2】

実施例254	N-メチル-3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.71 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.55 - 6.54 (m, 1H), 4.35 - 4.22 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.94 - 3.92 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.60 - 3.55 (s, 4H), 3.46 - 3.40 (m, 2H), 2.85 - 2.82 (m, 2H), 2.73 - 2.71 (m, 2H), 2.53 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3H), 1.99 - 1.87 (m, 4H), 1.85 - 1.75 (m, 2H)	544
実施例255	N-メチル-3-[7-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.75 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.58 - 6.48 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.60 - 3.55 (m, 2H), 3.56 - 3.50 (m, 2H), 3.45 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 2.79 - 2.68 (m, 4H), 2.54 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.04 - 1.89 (m, 4H), 1.82 - 1.78 (m, 2H)	490
実施例256	N-メチル-3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.87 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.58 - 6.50 (m, 1H), 4.35 - 4.20 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.96 - 3.92 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.63 - 3.57 (m, 2H), 3.57 - 3.51 (m, 2H), 3.45 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.82 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 2H), 2.55 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3H), 2.04 - 1.89 (m, 4H), 1.81 - 1.77 (m, 2H)	560

10

20

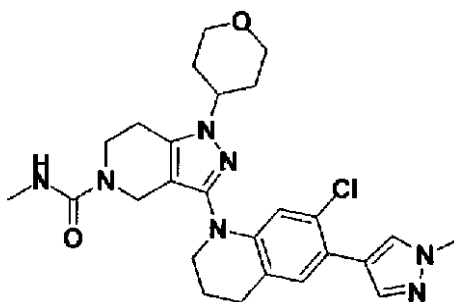
【0602】

実施例 257

3-[7-クロロ-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド

【化 406】

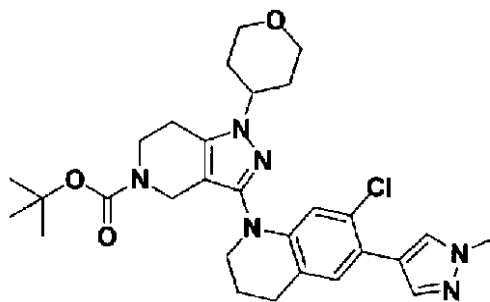
30



工程 1: tert-ブチル 3-(7-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート

40

【化407】



【0603】

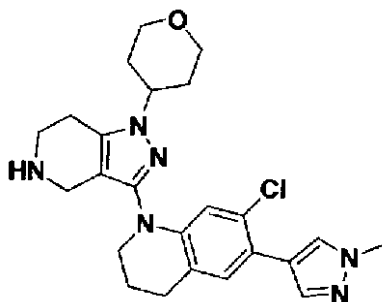
10

tert-ブチル 3-ブromo-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート(中間体H, 0.5 g, 1.3 mmol)を含む1,4-ジオキサン(10 mL)の溶液に、7-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(320 mg, 1.3 mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(100 mg, 0.13 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル(60 mg, 0.13 mmol)およびt-BuONa(373 mg, 3.9 mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて120℃に12時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=50:1)によって精製して、表題化合物(1.1 g, 42%純度)を黄色固体として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z(M+H) 553.

20

工程2: 7-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化408】



30

【0604】

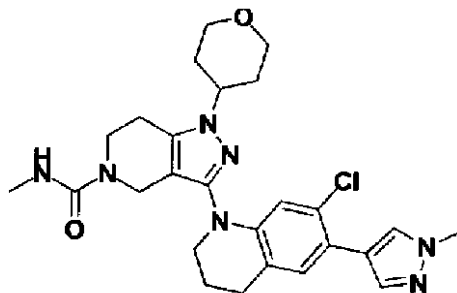
tert-ブチル 3-(7-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート(1.1 g, 2.0 mmol)を含むDCM(3 mL)の溶液に、トリフルオロ酢酸(1.5 mL, 20 mmol)を添加した。混合物を26℃で1時間攪拌し、真空中で濃縮した。DCM(30 mL)を添加し、飽和NaHCO₃水溶液(10 mL×3)およびブライン(10 mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(450 mg、粗化合物)を黄色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z(M+H) 453.

40

工程3: 3-[7-クロロ-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド

50

【化 4 0 9】



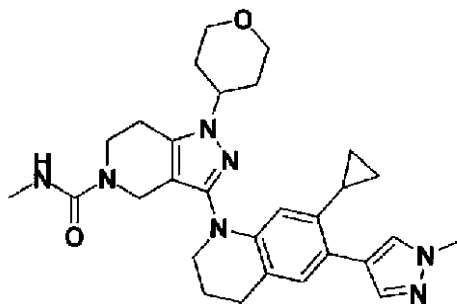
【0 6 0 5】

7-クロロ-6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-((1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(200mg, 0.36mmol)を含むDCM(5mL)の溶液に、トリエチルアミン(2.5mL, 1.8mmol)およびN-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド(135mg, 1.1mmol)を添加した。混合物を20℃で1時間攪拌し、真空中で濃縮した。DCM(50mL)を添加し、水(30mL×3)およびブライン(30mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル30~60%/0.05%NH₄OH水溶液)によって精製して、表題化合物(23mg, 12%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.56 - 6.55 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.96 - 3.94 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.63 - 3.51 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 4H), 2.54 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 1.99-1.90 (m, 4H), 1.83-1.80 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 510.

実施例 2 5 8

3-[7-シクロプロピル-6-((1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド

【化 4 1 0】



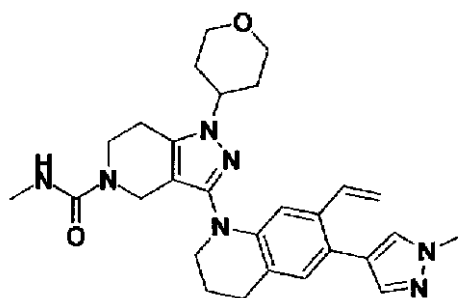
【0 6 0 6】

3-[7-クロロ-6-((1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド(実施例257, 50mg, 0.1mmol)を含む1,4-ジオキサン(2mL)および水(0.5mL)の溶液に、酢酸パラジウム(II)(4mg, 0.02mmol)、シクロプロピルボロン酸(17mg, 0.2mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(6mg, 0.02mmol)およびCs₂CO₃(96mg, 0.3mmol)を添加した。混合物に、80℃で0.5時間マイクロ波を照射した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル25~55%/0.05%NH₄OH水溶液)によって精製して、表題化合物(15mg, 71%純度)

を得た。これを、キラルSFC (SFC80; Chiralpak AD 250×30 mm I.D., 5 μm; 超臨界CO₂/IPA+NH₃・H₂O=65/35; 80 mL/分) を使用してさらに分離して、表題化合物 (5 mg, 10%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.53 - 6.52 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.29 - 4.24 (m, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.62 - 3.49 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 2.79 - 2.69 (m, 4H), 2.54 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.05 - 1.86 (m, 5H), 1.82-1.79 (m, 2H), 0.80-0.78 (m, 2H), 0.35-0.34 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 516.

実施例 259

N-メチル-3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-7-ビニル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド
【化411】



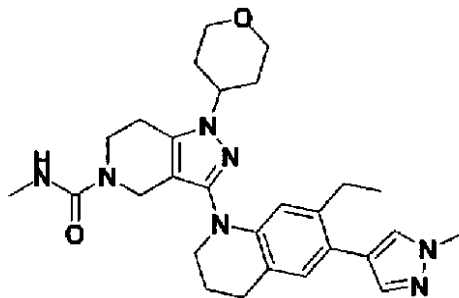
【0607】

3-[7-クロロ-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド (実施例257, 50 mg, 0.1 mmol) を含む1,4-ジオキサン (2 mL) および水 (0.5 mL) の溶液に、酢酸パラジウム (II) (4 mg, 0.02 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン (30 mg, 0.2 mmol)、K₃PO₄ (42 mg, 0.2 mmol) および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル (4 mg, 0.01 mmol) を添加した。混合物に、80℃で0.5時間マイクロ波を照射した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル22~52% / 0.05% NH₄OH水溶液) によって精製して、表題化合物 (15 mg, 31%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.81 - 6.74 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.56 - 6.51 (m, 1H), 5.32 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.97 - 3.91 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.61 - 3.54 (m, 4H), 3.48-3.42 (m, 2H), 2.81-2.72 (m, 4H), 2.53 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.01-1.93 (m, 4H), 1.82-1.81 (m, 2H). LCM S M/Z (M+H) 502.

実施例 260

3-[7-エチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド

【化 4 1 2】



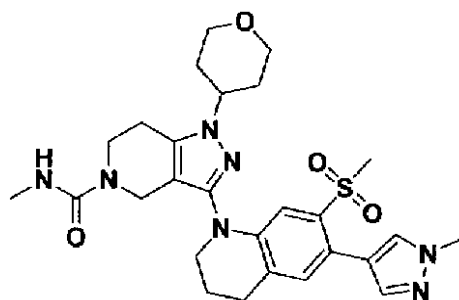
【0608】

N-メチル-3-〔6-（1-メチルピラゾール-4-イル）-7-ビニル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル〕-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔4,3-c〕ピリジン-5-カルボキサミド（実施例259, 80mg, 0.16mmol）を含むMeOH（5mL）の溶液に、10% Pd/C（13mg）を添加した。混合物を水素雰囲気下（15psi）にて25℃で12時間攪拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を、キラルSFC（SFC80；Chiralpak AD 250×30mm I.D., 5μm；超臨界CO₂/MeOH+NH₃・H₂O=70/30；80mL/分）を使用して分離して、表題化合物（6mg, 2%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.70（s, 1H）, 7.44（s, 1H）, 6.90（s, 1H）, 6.54 - 6.53（m, 1H）, 6.37（s, 1H）, 4.32 - 4.19（m, 1H）, 4.00（s, 2H）, 3.96 - 3.94（m, 2H）, 3.85（s, 3H）, 3.62 - 3.51（m, 4H）, 3.48 - 3.42（m, 2H）, 2.79 - 2.69（m, 4H）, 2.53（d, J = 4.4 Hz, 3H）, 2.46-2.44（m, 2H）, 2.04-1.90（m, 4H）, 1.81-1.79（m, 2H）, 0.98（t, J = 8.0 Hz, 3H）。LCMS M/Z（M+H）504.

実施例261

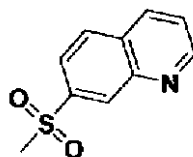
N-メチル-3-〔6-（1-メチルピラゾール-4-イル）-7-メチルスルホニル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル〕-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔4,3-c〕ピリジン-5-カルボキサミド

【化 4 1 3】



工程1：7-（メチルスルホニル）キノリン

【化 4 1 4】

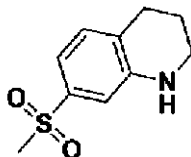


【0609】

7-プロモキノリン（2.0g, 9.6mmol）、N¹, N²-ジメチルエタン-1,2-ジアミン（339mg, 3.9mmol）およびトリフルオロメタンスルホン酸銅（I）409mg, 1.9mmolを含むDMSO（20mL）の溶液に、メタンスルフィン酸ナトリウム（5g, 48.1mmol）を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて

120℃に2時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（石油エーテル／EtOAc＝1：1）によって精製して、表題化合物（1.2g，60％）を淡黄色固体として得た。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 9.09 - 9.08（m，1H），8.55 - 8.53（m，2H），8.27（d，J＝8.0 Hz，3H），8.07 - 8.05（m，1H），7.75 - 7.72（m，1H），3.34（s，1H）。

工程2：7-（メチルスルホニル）-1，2，3，4-テトラヒドロキノリン
【化415】



10

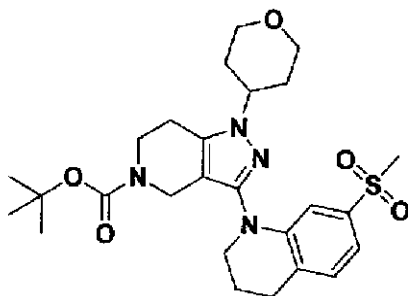
【0610】

7-（メチルスルホニル）キノリン（1.6g，7.9mmol）を含むトルエン（20mL）の溶液（solution）に、ジエチル-1，4-ジヒドロ-2，6-ジメチル-3，5-ピリジンジカルボキシレート（6.0g，23.6mmol）およびジフェニルホスファート（98mg，0.39mmol）を添加した。混合物を60℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（石油エーテル／EtOAc＝2：1）によって精製して、表題化合物（1.2g，72％）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 7.03（d，J＝7.2 Hz，1H），6.91 - 6.90（m，1H），6.86 - 6.84（m，1H），6.25（s，1H），3.21 - 3.17（m，2H），3.04（s，3H），2.71 - 2.68（m，2H），1.80 - 1.74（m，2H）。

20

工程3：tert-ブチル3-（7-（メチルスルホニル）-3，4-ジヒドロキノリン-1（2H）-イル）-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-6，7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4，3-c]ピリジン-5（4H）-カルボキシレート

【化416】



30

【0611】

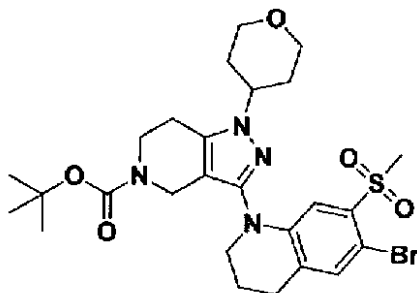
tert-ブチル3-ブromo-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-6，7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4，3-c]ピリジン-5（4H）-カルボキシレート（中間体H，1.2g，3.1mmol）を含む1，4-ジオキサン（10mL）の溶液に、7-（メチルスルホニル）-1，2，3，4-テトラヒドロキノリン（644mg，3.1mmol）、クロロ（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'，6'-ジ-*i*-プロポキシ-1，1'-ビフェニル）（2'-アミノ-1，1'-ビフェニル-2-イル）パラジウム（II）（249mg，0.3mmol）、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'，6'-ジ-*i*-プロポキシ-1，1'-ビフェニル（142mg，0.3mmol）およびt-BuONa（878mg，9.1mmol）を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて110℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（DCM／MeOH＝50：1）によって精製して、表題化合物（970mg，62％）を淡黄色固体として得た。LCMS M/Z（M+H）517。

40

50

工程4: tert-ブチル 3-(6-ブromo-7-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート

【化417】



10

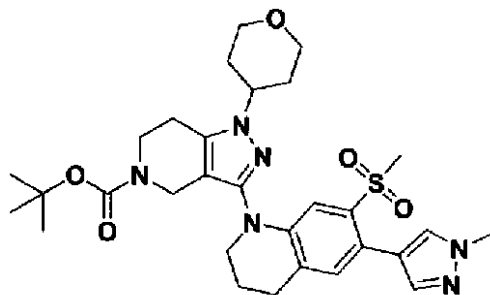
【0612】

tert-ブチル 3-(7-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート (970 mg, 1.9 mmol) を含む 0℃の DCM (8 mL) の溶液に、N-ブロモスクシンイミド (318 mg, 1.8 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。水 (20 mL) を添加し、混合物を DCM (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (1.1 g、粗化合物) を黄色固体として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 597.

20

工程5: tert-ブチル 3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート

【化418】



30

【0613】

tert-ブチル 3-(6-ブromo-7-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート (300 mg, 0.5 mmol) を含む THF (5 mL) および水 (1 mL) の溶液に、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (126 mg, 0.6 mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリ-*i*-プロピル-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II) (40 mg, 0.05 mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル (24 mg, 0.05 mmol) および Na₂CO₃ (160 mg, 1.5 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 60℃ に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 50:1) によって精製して、表題化合物 (200 mg,

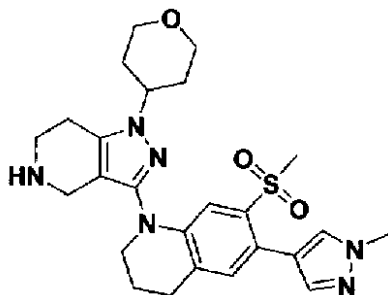
40

50

67%)を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 597.

工程6: 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(メチルスルホニル)-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化419】



10

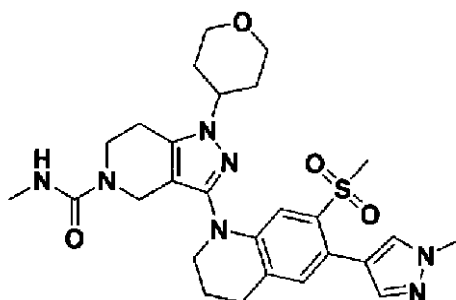
【0614】

tert-ブチル 3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(メチルスルホニル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート(100mg, 0.17mmol)を含む0℃のDCM(2mL)の溶液に、トリフルオロ酢酸(0.12mL, 1.7mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、真空中で濃縮して、表題化合物(131mg、粗化合物)を黄色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 497.

20

工程7: N-メチル-3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-7-メチルスルホニル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド

【化420】



30

【0615】

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(メチルスルホニル)-1-(1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(131mg, 0.26mmol)を含むDCM(2mL)の溶液に、トリエチルアミン(0.18mL, 1.3mmol)およびN-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド(50mg, 0.4mmol)を添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、真空中で濃縮した。DCM(10mL)を添加し、水(10mL×3)およびブライン(10mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル18~48%/0.05%NH₄OH水溶液)によって精製して、表題化合物(28mg, 19%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.56 - 6.47 (m, 1H), 4.28 - 4.27 (m, 1H), 4.0

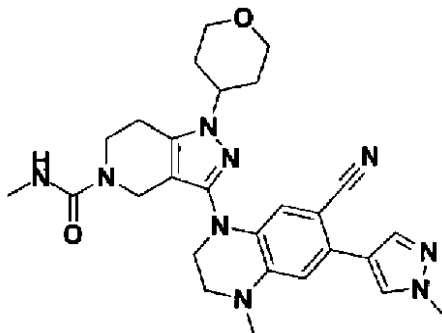
40

50

3 (s, 2H), 3.92 - 3.91 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.61 - 3.56 (m, 4H), 3.47 - 3.40 (m, 2H), 2.86 - 2.83 (m, 2H), 2.74 - 2.72 (m, 5H), 2.52 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 2.00-1.94 (m, 4H), 1.80-1.79 (m, 2H). LCM S M/Z (M+H) 554.

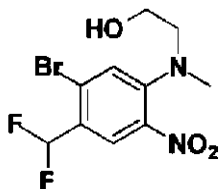
実施例 262

3- [7-シアノ-4-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-2,3-ジヒドロキノキサリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4,3-c] ピリジン-5-カルボキサミド
【化 421】



10

工程 1: 2-((5-ブロモ-4-(ジフルオロメチル)-2-ニトロフェニル)(メチル)アミノ)エタノール
【化 422】



20

【0616】

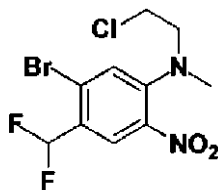
2-(メチルアミノ)エタノール (1.67 g, 22.2 mmol) および 1-ブロモ-2-(ジフルオロメチル)-5-フルオロ-4-ニトロベンゼン (5.0 g, 18.5 mmol) を含む DMF (50 mL) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (6.65 mL, 37.0 mmol) を添加した。混合物を 80 °C に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (50 mL) を添加し、混合物を EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 3:1) によって精製して、表題化合物 (5.5 g, 91%) を赤色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.03 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.80 (t, $J = 55.2$ Hz, 1H), 3.86 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.49 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.91 (s, 3H).

30

工程 2: 5-ブロモ-N-(2-クロロエチル)-4-(ジフルオロメチル)-N-メチル-2-ニトロアニリン

40

【化 423】



【0617】

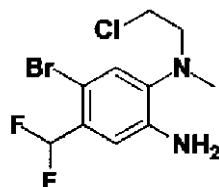
2-((5-ブロモ-4-(ジフルオロメチル)-2-ニトロフェニル)(メチル)ア

50

ミノ) エタノール (2.0 g, 6.15 mmol) およびピリジン (0.5 mL, 6.15 mmol) を含む 0℃ の DCM (20 mL) の溶液に、塩化チオニル (0.89 mL, 12.3 mmol) を滴下した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。DCM (50 mL) を添加し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL × 3) で洗浄し、ブライン (50 mL × 2)、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (2.2 g、粗化合物) を赤色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 345.

工程 3: 5-ブロモ-N¹-(2-クロロエチル)-4-(ジフルオロメチル)-N¹-メチルベンゼン-1, 2-ジアミン

【化 4 2 4】

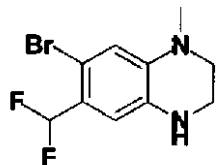


【0 6 1 8】

5-ブロモ-N-(2-クロロエチル)-4-(ジフルオロメチル)-N-メチル-2-ニトロアニリン (2.0 g, 5.82 mmol) を含む AcOH (20 mL) の溶液に、Fe 粉 (1.63 g, 29.1 mmol) を添加した。混合物を 20℃ で 1 時間攪拌した。不溶性固体を濾去し、濾液を、飽和 NaHCO₃ 水溶液を添加することによって pH 8 に調整し、混合物を EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (2 g、粗化合物) を赤色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 315.

工程 4: 7-ブロモ-6-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン

【化 4 2 5】



【0 6 1 9】

5-ブロモ-N¹-(2-クロロエチル)-4-(ジフルオロメチル)-N¹-メチルベンゼン-1, 2-ジアミン (2.0 g, 6.38 mmol) を含む DMF (50 mL) の溶液に、ヨウ化カリウム (2.12 g, 12.8 mmol) および炭酸カリウム (2.64 g, 19.1 mmol) を添加した。混合物を 80℃ に 3 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (100 mL) を添加し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (1.7 g、粗化合物) を茶色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 277.

工程 5: 1-メチル-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボアルデヒド

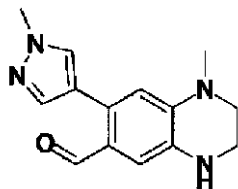
10

20

30

40

【化 4 2 6】

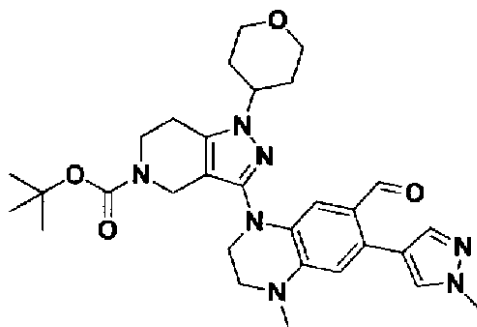


【0 6 2 0】

7-プロモ-6-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン(1.7g, 6.13mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(1.53g, 7.36mmol)および炭酸ナトリウム(1.95g, 18.4mmol)を含むTHF(20mL)および水(4mL)の溶液に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(483mg, 0.61mmol)および2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(292mg, 0.61mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて60℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc=1:3)によって精製して、表題化合物(500mg, 32%)を濃緑色固体として得た。¹HNMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.87 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 4H), 2.99 (s, 3H).

工程6: tert-ブチル3-(7-ホルミル-4-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート

【化 4 2 7】



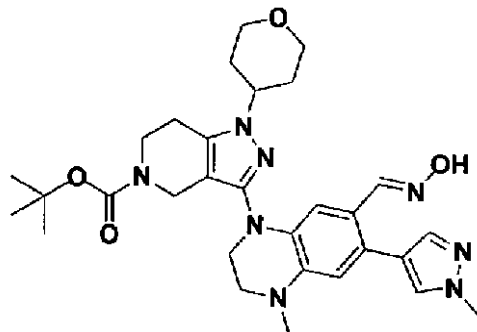
【0 6 2 1】

1-メチル-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボアルデヒド(500mg, 1.95mmol)、tert-ブチル3-プロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート(中間体H, 904mg, 2.34mmol)およびt-BuONa(562mg, 5.85mmol)を含む1,4-ジオキサン(15mL)の溶液に、ジクロロ[1,3-ビス(2,6-ジ-3-ペンチルフェニル)イミダゾール-2-イリデン](3-クロロピリジル)パラジウム(II)(155mg, 0.20mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて120℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM/MeOH=50/1)によって精製して、表題化合物(600mg, 55%)を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.87 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.

10 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.20 - 4.01 (m, 5H), 3.98 (s, 3H), 3.85 - 3.68 (m, 4H), 3.62 - 3.43 (m, 4H), 3.07 (s., 3H), 2.74 - 2.70 (m, 2H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 1.88 - 1.82 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

工程7: (E)-tert-ブチル 3-(7-((ヒドロキシイミノ)メチル)-4-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート

【化428】



10

【0622】

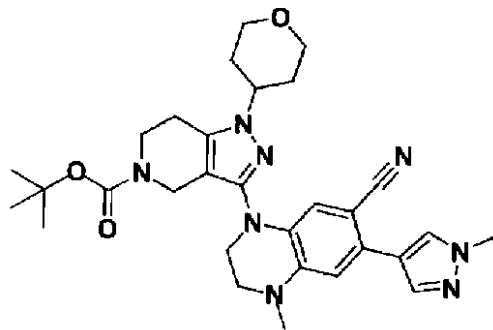
tert-ブチル 3-(7-ホルミル-4-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート (300 mg, 0.53 mmol) を含む EtOH (2 mL) の溶液に、酢酸ナトリウム (66 mg, 0.80 mmol) を含む水 (1 mL) および塩酸ヒドロキシルアミン (56 mg, 0.80 mmol) を含む水 (1 mL) を添加した。混合物を 20℃ で 16 時間攪拌した。DCM (20 mL) を添加し、混合物を水 (10 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (300 mg、粗化合物) を茶色固体として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 519.

20

工程8: tert-ブチル 3-(7-シアノ-4-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート

30

【化429】



40

【0623】

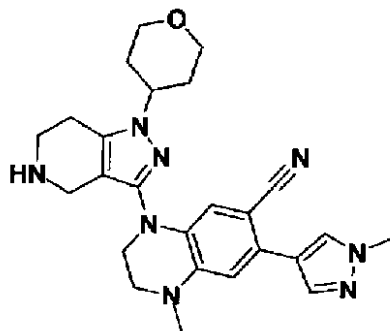
(E)-tert-ブチル 3-(7-((ヒドロキシイミノ)メチル)-4-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート (150 mg, 0.26 mmol) を含む THF (3 mL) の溶液に、2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン 2,4,6-トリオキシド (414 mg, 1.3 mmol) およびトリエチルアミン (0.55 mL, 3.9 mmol) を添

50

加した。混合物を60℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、DCM(20 mL)を添加し、混合物を水(10 mL×3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(150 mg、粗化合物)を茶色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 559.

工程9: 1-メチル-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボニトリル

【化430】



10

【0624】

tert-ブチル 3-(7-シアノ-4-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート(300 mg, 0.54 mmol)を含む0℃のDCM(3 mL)の溶液に、トリフルオロ酢酸(1.0 mL, 13.5 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。

20

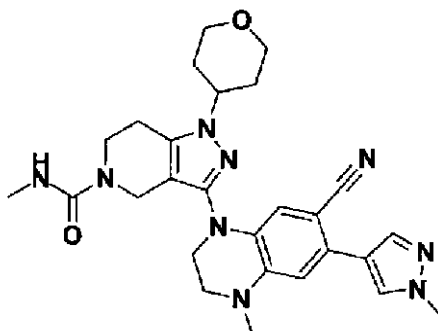
【0625】

DCM(20 mL)を添加し、飽和NaHCO₃水溶液(10 mL×3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(130 mg、粗化合物)を茶色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 459.

30

工程10: 3-[7-シアノ-4-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-2,3-ジヒドロキノキサリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド

【化431】



40

【0626】

1-メチル-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボニトリル(130 mg, 0.28 mmol)を含むDCM(2 mL)の溶液に、ト

50

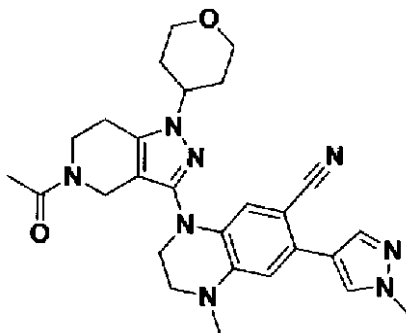
リエチルアミン (0.12 mL, 0.85 mmol) および N-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド (71 mg, 0.57 mmol) を添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌し、真空中で濃縮した。DCM (10 mL) を添加し、水 (10 mL × 3) およびブライン (10 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 30 ~ 60 % / 0.05 % NH₄OH 水溶液) によって精製して、表題化合物 (58 mg, 40 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.10 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.57 - 6.52 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.33 - 4.28 (m, 1H), 4.02 - 4.00 (m, 2H), 3.95 - 3.92 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.65 - 3.60 (m, 4H), 3.52 - 3.45 (m, 4H), 3.03 (s, 1H), 2.75 - 2.70 (m, 2H), 2.54 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.82-1.77 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 516.

10

実施例 263

4- (5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル) -1-メチル-7- (1-メチルピラゾール-4-イル) -2, 3-ジヒドロキノキサリン-6-カルボニトリル

【化 432】



20

【0627】

1-メチル-7- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -4- (1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボニトリル (233 mg, 0.51 mmol) を含む 0 °C の DCM (2 mL) の溶液に、トリエチルアミン (0.35 mL, 2.5 mmol) および無水酢酸 (0.05 mL, 0.51 mmol) を添加した。混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。反応溶液を DCM (10 mL) で希釈し (diluted)、水 (10 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 35 ~ 65 % / 0.05 % NH₄OH 水溶液) によって精製して、表題化合物 (36 mg, 14 %) を薄茶色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.54-6.49 (m, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 4.14-4.08 (m, 2H), 3.95-3.92 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.64-3.62 (m, 2H), 3.48-3.44 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 5H), 1.82-1.79 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 501.

30

40

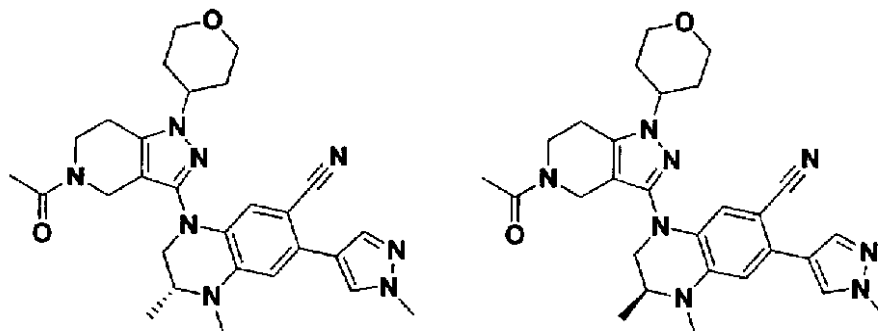
実施例 264 および 265

【0628】

(R) -4- (5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル) -1, 2-ジメチル-7- (1-メチルピラゾール-4-イル) -2, 3-ジヒドロキノキサリン-6-カルボニトリル および (S) -4- (5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル) -1, 2-ジメチル-7- (1-メチルピラゾール-4-イル) -2, 3-ジヒドロキノキサリン-6-カルボニトリル

50

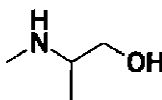
【化 4 3 3】



10

工程 1：2-（メチルアミノ）プロパン-1-オール

【化 4 3 4】



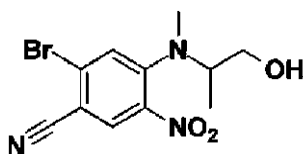
【0 6 2 9】

2-（メチルアミノ）プロパン酸（10.0 g, 96.97 mmol）を含む THF（200 mL）の溶液に、LiAlH₄（5.52 g, 145.46 mmol）を分割して添加した。混合物を 70℃ に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水（10 mL）を添加した。混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を HCl/EtOAc（2 M, 50 mL）で洗浄して、表題化合物（5.3 g, 61%）を茶色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）δ 3.81 - 3.78 (m, 1H), 3.56 - 3.51 (m, 1H), 3.26 - 3.22 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.28 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

20

工程 2：2-ブロモ-4-（（1-ヒドロキシプロパン-2-イル）（メチル）アミノ）-5-ニトロベンズニトリル

【化 4 3 5】



30

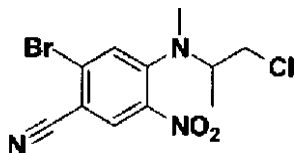
【0 6 3 0】

2-ブロモ-4-フルオロ-5-ニトロベンズニトリル（0.5 g, 2.04 mmol）を含む DMF（10 mL）の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.53 g, 4.08 mmol）および 2-（メチルアミノ）プロパン-1-オール（0.6 g, 6.73 mmol）を添加した。混合物を 80℃ に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水（50 mL）を添加し、EtOAc（30 mL × 3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30 mL × 3）で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（石油エーテル/EtOAc = 1：1）によって精製して、表題化合物（440 mg, 69%）を黄色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.04 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.95 - 3.92 (m, 1H), 3.76 - 3.73 (m, 1H), 3.65 - 3.62 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.28 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

40

工程 3：2-ブロモ-4-（（1-クロロプロパン-2-イル）（メチル）アミノ）-5-ニトロベンズニトリル

【化 4 3 6】



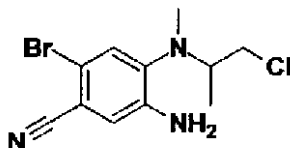
【0 6 3 1】

2-ブロモ-4-((1-ヒドロキシプロパン-2-イル)(メチル)アミノ)-5-ニトロベンゾニトリル (220 mg, 0.7 mmol) およびピリジン (0.056 mL, 0.7 mmol) を含む 0℃ の DCM (10 mL) の溶液に、塩化チオニル (0.1 mL, 1.4 mmol) を滴下した。混合物を 20℃ で 16 時間攪拌した。DCM (70 mL) を添加し、混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (40 mL × 3) で洗浄し、ブライン (40 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (200 mg、粗化合物) を茶色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。

10

工程 4: 5-アミノ-2-ブロモ-4-((1-クロロプロパン-2-イル)(メチル)アミノ)ベンゾニトリル

【化 4 3 7】



20

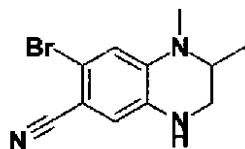
【0 6 3 2】

2-ブロモ-4-((1-クロロプロパン-2-イル)(メチル)アミノ)-5-ニトロベンゾニトリル (200 mg, 0.6 mmol) を含む AcOH (20 mL) の溶液に、Fe 粉 (168 mg, 3 mmol) を添加した。混合物を 20℃ で 2 時間攪拌した。不溶性固体を濾去し、濾液を、飽和 NaHCO₃ 水溶液を添加することによって pH = 8 に調整し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (150 mg、粗化合物) を赤色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 302.

30

工程 5: 7-ブロモ-1,2-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボニトリル

【化 4 3 8】



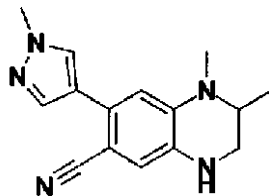
40

【0 6 3 3】

5-アミノ-2-ブロモ-4-((1-クロロプロパン-2-イル)(メチル)アミノ)ベンゾニトリル (2.63 g, 8.69 mmol) を含む DMF (50 mL) の溶液に、ヨウ化カリウム (2.89 g, 17.38 mmol) および炭酸カリウム (3.6 g, 26.07 mmol) を添加した。混合物を 80℃ に 5 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (150 mL) を添加し、混合物を EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 3:1) によって精製して、表題化合物 (1.1 g, 48%) を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 266.

50

工程 6: 1, 2-ジメチル-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボニトリル
【化 4 3 9】



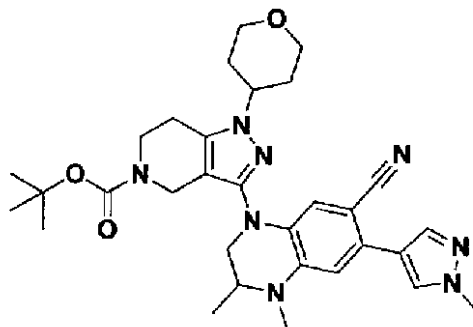
【0634】

10

7-ブロモ-1, 2-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボニトリル (900 mg, 3.38 mmol)、1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (844 mg, 4.06 mmol) および炭酸ナトリウム (1.1 g, 10.15 mmol) を含む THF (50 mL) および水 (10 mL) の溶液に、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) (266 mg, 0.34 mmol) および 2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (161 mg, 0.34 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 60 °C に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 20/1) によって精製して、表題化合物 (0.81 g, 90%) を茶色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 268.

20

工程 7: tert-ブチル 3-(7-シアノ-3, 4-ジメチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5(4H)-カルボキシレート
【化 4 4 0】



30

【0635】

1, 2-ジメチル-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボニトリル (800 mg, 2.99 mmol)、tert-ブチル 3-ブロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5(4H)-カルボキシレート (中間体 H, 1.6 g, 4.14 mmol) および t-BuONa (863 mg, 8.98 mmol) を含む 1, 4-ジオキサン (20 mL) の溶液に、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) (232 mg, 0.30 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル (139 mg, 0.30 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120 °C に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 20/1) によ

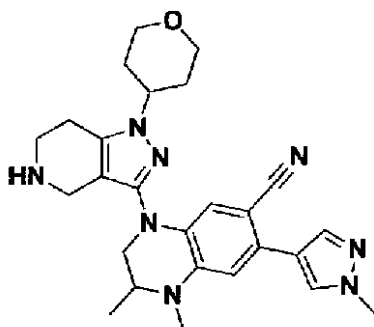
40

50

って精製して、表題化合物（1 g，58%）を茶色固体として得た。LCMS M/Z（M+H）573.

工程8：1，2-ジメチル-7-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-4-（1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-4，5，6，7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4，3-c]ピリジン-3-イル）-1，2，3，4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボニトリル

【化441】



10

【0636】

tert-ブチル 3-（7-シアノ-3，4-ジメチル-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-3，4-ジヒドロキノキサリン-1（2H）-イル）-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-6，7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4，3-c]ピリジン-5（4H）-カルボキシレート（1 g，1.75 mmol）を含む0℃のDCM（15 mL）の溶液に、トリフルオロ酢酸（1.53 mL，17.46 mmol）を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、真空中で濃縮して、表題化合物（800 mg，粗化合物）を茶色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z（M+H）473.

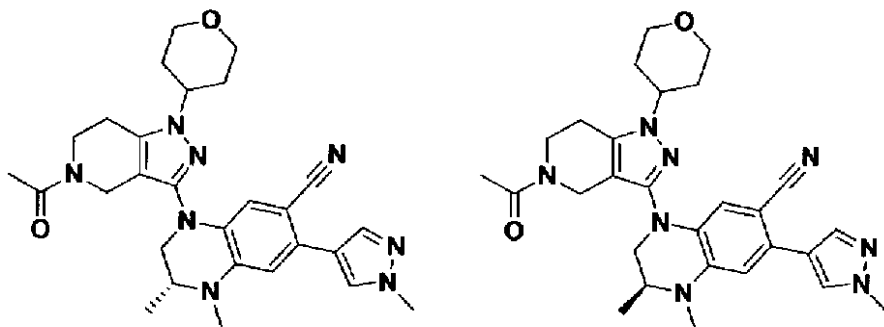
20

工程9：

【0637】

(R)-4-（5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6，7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4，3-c]ピリジン-3-イル）-1，2-ジメチル-7-（1-メチルピラゾール-4-イル）-2，3-ジヒドロキノキサリン-6-カルボニトリルおよび(S)-4-（5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6，7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4，3-c]ピリジン-3-イル）-1，2-ジメチル-7-（1-メチルピラゾール-4-イル）-2，3-ジヒドロキノキサリン-6-カルボニトリル【化442】

30



40

【0638】

1，2-ジメチル-7-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-4-（1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-4，5，6，7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4，3-c]ピリジン-3-イル）-1，2，3，4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボニトリル（400 mg，0.85 mmol）を含む0℃のDCM（15 mL）の溶液に、トリエチルアミン（0.35 mL，2.54 mmol）および無水酢酸（0

50

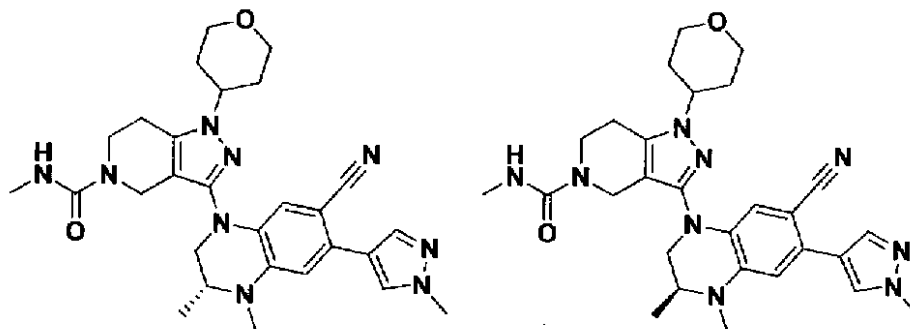
． 16 mL, 1.69 mmol) を添加した。混合物を 17℃ で 1 時間攪拌し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 38 ~ 68 % / 0.225 % ギ酸水溶液) によって精製して、ラセミ体の 4- (5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル)-1, 2-ジメチル-7- (1-メチルピラゾール-4-イル)-2, 3-ジヒドロキノキサリン-6-カルボニトリル (230 mg, 51 %) を白色固体として得た。これを、キラル SFC (Chiralcel OJ 250 mm × 30 mm, 10 μm, I. D., 3 μm 移動相: 5 % ~ 40 % の CO₂ 中のエタノール (0.05 % ジエチルアミン)、流速: 80 mL / 分) を使用して、(R)-4- (5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル)-1, 2-ジメチル-7- (1-メチルピラゾール-4-イル)-2, 3-ジヒドロキノキサリン-6-カルボニトリル (55 mg, 第 1 ピーク) および (S)-4- (5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル)-1, 2-ジメチル-7- (1-メチルピラゾール-4-イル)-2, 3-ジヒドロキノキサリン-6-カルボニトリル (62 mg, 第 2 ピーク) に分離した。各鏡像異性体に絶対配置を任意に割り当てた。実施例 264: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.77 - 7.76 (m, 1H), 6.65 - 6.61 (m, 1H), 6.58 - 6.52 (m, 1H), 4.57 - 4.10 (m, 5H), 4.06 - 3.95 (m, 4H), 3.80 - 3.60 (m, 3H), 3.55 - 3.50 (m, 3H), 3.06 - 3.03 (m, 3H), 2.83 - 2.76 (m, 2H), 2.32 - 2.27 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 3H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS M/Z (M+H) 515. 実施例 265: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.77 - 7.76 (m, 1H), 6.65 - 6.61 (m, 1H), 6.58 - 6.52 (m, 1H), 4.57 - 4.10 (m, 5H), 4.06 - 3.95 (m, 4H), 3.80 - 3.60 (m, 3H), 3.55 - 3.50 (m, 3H), 3.06 - 3.03 (m, 3H), 2.83 - 2.76 (m, 2H), 2.32 - 2.27 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 3H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS M/Z (M+H) 515.

実施例 266 および 267

【0639】

(R)-3- [7-シアノ-3, 4-ジメチル-6- (1-メチルピラゾール-4-イル)-2, 3-ジヒドロキノキサリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボキサミド および (S)-3- [7-シアノ-3, 4-ジメチル-6- (1-メチルピラゾール-4-イル)-2, 3-ジヒドロキノキサリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボキサミド

【化 443】



【0640】

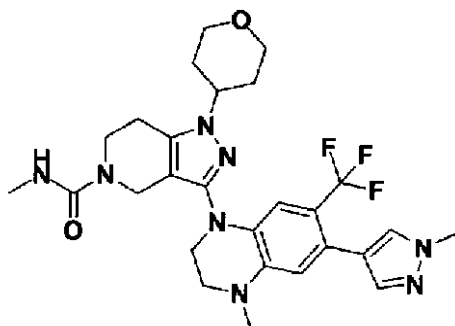
1, 2-ジメチル-7- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4- (1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラ

ゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボニトリル (400 mg, 0.85 mmol) を含む DCM (15 mL) の溶液に、トリエチルアミン (0.35 mL, 2.54 mmol) および N-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド (213 mg, 1.69 mmol) を添加した。混合物を 20℃ で 16 時間攪拌し、真空中で濃縮した。DCM (100 mL) を添加し、水 (50 mL × 3) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 24~54% / 0.05% NH₄OH 水溶液) によって精製して、ラセミ体の 3-[7-シアノ-3, 4-ジメチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-2, 3-ジヒドロキノキサリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボキサミド (220 mg, 49%) を白色固体として得た。これを、キラル SFC (AD 250 mm × 30 mm, 5 μm, I. D., 3 μm 移動相: 5%~40% の CO₂ 中のエタノール (0.05% ジエチルアミン)、流速: 80 mL/分) を使用して、(R)-3-[7-シアノ-3, 4-ジメチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-2, 3-ジヒドロキノキサリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボキサミド (51 mg, 第 1 ピーク) および (S)-3-[7-シアノ-3, 4-ジメチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-2, 3-ジヒドロキノキサリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボキサミド (72 mg, 第 2 ピーク) に分離した。各鏡像異性体に絶対配置を任意に割り当てた。実施例 266: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.44 - 4.40 (m, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 3H), 4.00 - 3.85 (m, 6H), 3.74 - 3.60 (m, 3H), 3.55 - 3.50 (m, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.81 - 2.77 (m, 5H), 2.29 - 2.26 (m, 2H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H). LCMS M/Z (M+H) 530. 実施例 267: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.43 - 4.39 (m, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 3H), 4.00 - 3.85 (m, 6H), 3.74 - 3.60 (m, 3H), 3.56 - 3.50 (m, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.81 - 2.77 (m, 5H), 2.32 - 2.26 (m, 2H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H). LCMS M/Z (M+H) 530.

実施例 268

N-メチル-3-[4-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-2, 3-ジヒドロキノキサリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボキサミド

【化 444】



工程 1: 2-((5-ブロモ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)(メチル)アミノ)エタノール

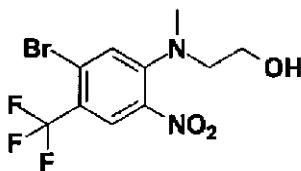
10

20

30

40

【化 4 4 5】

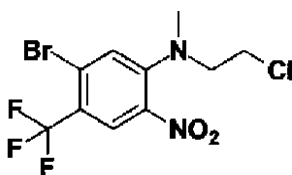


【 0 6 4 1 】

1-ブロモ-5-フルオロ-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (7.0 g, 24.3 mmol) を含む DMF (50 mL) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (12.9 mL, 72.9 mmol) および 2-(メチルアミノ)エタノール (2.2 g, 29.2 mmol) を添加した。混合物を 80 °C に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (50 mL) を添加し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 3 : 1) によって精製して、表題化合物 (7.5 g, 90 %) を黄色固体として得た。

工程 2: 5-ブロモ-N-(2-クロロエチル)-N-メチル-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)アニリン

【化 4 4 6】

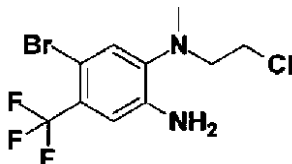


【 0 6 4 2 】

2-((5-ブロモ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)アミノ)エタノール(4 g, 11.7 mmol)およびピリジン(0.94 mL, 11.7 mmol)を含む0℃のDCM(40 mL)の溶液に、塩化チオニル(1.7 mL, 23.3 mmol)を滴下した。混合物を室温で16時間攪拌した。DCM(50 mL)を添加し、混合物を飽和NaHCO₃水溶液(50 mL×3)およびブライン(50 mL×2)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc=3:1)によって精製して、表題化合物(2.7 g, 64%)を黄色油状物として得た。

工程 3: 5-ブロモ-N¹-(2-クロロエチル)-N¹-メチル-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1,2-ジアミン

【化 4 4 7】



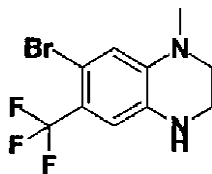
【 0 6 4 3 】

5-ブロモ-N-(2-クロロエチル)-N-メチル-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)アニリン (2.7 g, 7.5 mmol) を含む AcOH (20 mL) の溶液に、Fe 粉 (2.1 g, 37.3 mmol) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。不溶性固体を濾去し、濾液を、飽和 NaHCO₃ 水溶液を添加することによって pH 8 に調整し、混合物を EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (2.2 g、粗化合物) を茶色固体として得た。これをさらに精製する必要はな

かった。LCMS M/Z (M+H) 333.

工程4：7-ブロモ-1-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン

【化448】



10

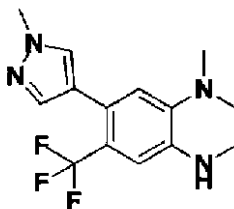
【0644】

5-ブロモ-N¹-(2-クロロエチル)-N¹-メチル-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1,2-ジアミン(2.0g, 6.0mmol)を含むDMF(20mL)の溶液に、ヨウ化カリウム(2.0g, 12.1mmol)および炭酸カリウム(2.5g, 18.1mmol)を添加した。混合物を80℃に3時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水(50mL)を添加し、混合物をEtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc=3:1)によって精製して、表題化合物(830mg, 47%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.72 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.29 - 3.26 (m, 2H), 3.24 - 3.21 (m, 2H), 2.83 (s, 3H).

20

工程5：1-メチル-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン

【化449】



30

【0645】

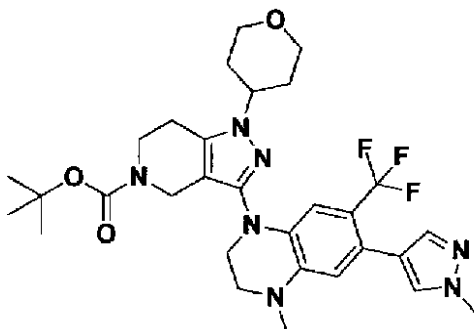
7-ブロモ-1-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン(830mg, 2.8mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(702mg, 3.4mmol)および炭酸ナトリウム(894mg, 8.4mmol)を含むTHF(10mL)および水(2mL)の溶液に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリ-*i*-プロピル-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(221mg, 0.28mmol)および2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(134mg, 0.28mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて60℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc=1:1)によって精製して、表題化合物(383mg, 46%)を茶色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 297.

40

工程6：tert-ブチル3-(4-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート

50

【化 4 5 0】



10

【0 6 4 6】

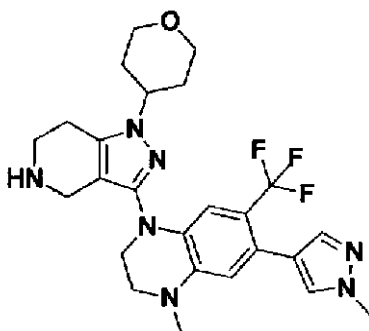
1-メチル-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン(384mg, 1.3mmol)、tert-ブチル3-ブromo-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート(中間体H, 0.5g, 1.3mmol)およびt-BuONa(373mg, 3.9mmol)を含む1,4-ジオキサン(5mL)の溶液に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-イ-プロポキシ-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(101mg, 0.13mmol)および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-イ-プロポキシ-1,1'-ビフェニル(373mg, 3.9mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて120℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM/MeOH=20/1)によって精製して、表題化合物(0.66g, 85%)を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 601.

20

工程7: 1-メチル-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン

【化 4 5 1】

30



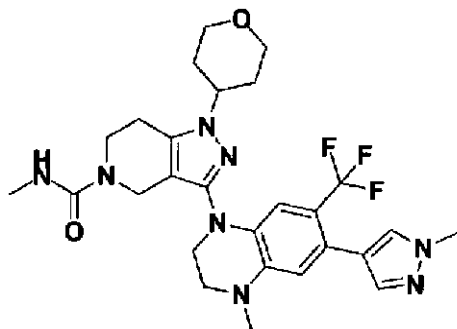
【0 6 4 7】

40

tert-ブチル3-(4-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート(240mg, 0.4mmol)を含む0℃のDCM(4mL)の溶液に、トリフルオロ酢酸(1mL, 13.3mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、真空中で濃縮して、表題化合物(320mg、粗化合物)を茶色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 502.

工程8: N-メチル-3-[4-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロキノキサリン-1-イル]-1-テトラ

50



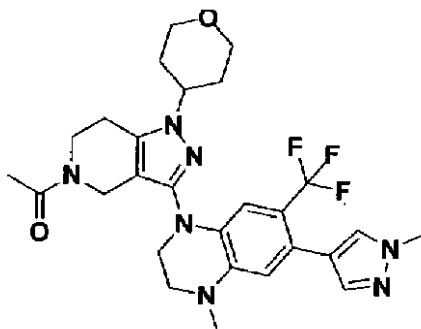
10

1-メチル-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル))-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン(270 mg, 0.54 mmol)を含むDCM(2 mL)の溶液に、トリエチルアミン(0.37 mL, 2.7 mmol)およびN-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド(135 mg, 1.1 mmol)を添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、真空中で濃縮した。DCM(10 mL)を添加し、水(10 mL×3)およびブライン(10 mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル30~60% / 0.225%ギ酸水溶液)によって精製して、表題化合物(40 mg, 13%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.75 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.55 - 6.51 (m, 2H), 4.28 - 4.25 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.96 - 3.93 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.71 - 3.67 (m, 2H), 3.60 - 3.56 (m, 2H), 3.48 - 3.42 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.74 - 2.71 (m, 2H), 2.54-2.52 (m, 3H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.81-1.76 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 559.

20

30

【化 4 5 3】



40

1-メチル-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(実施例268の工程7, 270mg, 0.54mmol)を含むDCM(2mL)の溶液に、トリエチルアミン(0.37mL, 2.7mmol)およ

50

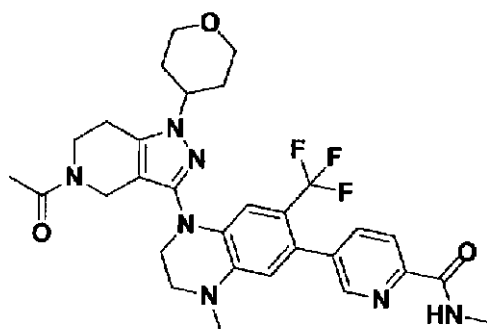
び無水酢酸 (0.05 mL, 0.54 mmol) を添加した。混合物を室温で 0.5 時間攪拌し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 30~60 % / 0.05 % NH_4HCO_3 水溶液) によって精製して、表題化合物 (77 mg, 26 %) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.82 - 6.78 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.29 - 4.24 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 2H), 3.96 - 3.92 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.70 - 3.62 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.88 - 2.74 (m, 2H), 2.07 - 1.95 (m, 5H), 1.83-1.78 (m, 2H). LCMS M/Z ($\text{M}+\text{H}$) 544.

実施例 270

5 - [1 - (5 - アセチル - 1 - テトラヒドロピラン - 4 - イル - 6, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロキノキサリン - 6 - イル] - N - メチル - ピリジン - 2 - カ

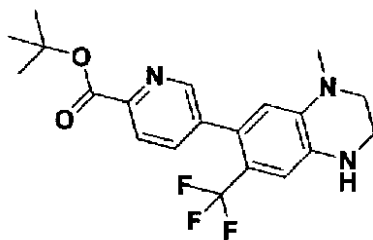
ルボキサミド

【化 454】



工程 1 : tert - ブチル 5 - (4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル) ピコリナート

【化 455】

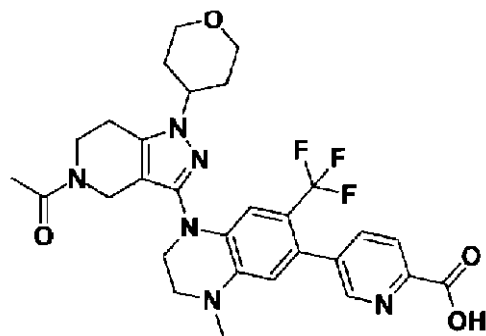


【0650】

7 - ブロモ - 1 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン (1.0 g, 3.4 mmol)、tert - ブチル 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピコリナート (1.2 g, 4.1 mmol) および K_3PO_4 (1.8 g, 8.5 mmol) を含むジオキサン (20 mL) および水 (4 mL) の溶液に、[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) (248 mg, 0.34 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 90 °C に 2 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル / EtOAc = 2 : 1) によって精製して、表題化合物 (1.27 g, 95 %) を黄色固体として得た。LCMS M/Z ($\text{M}+\text{H}$) 394.

工程 2 : 5 - (1 - (5 - アセチル - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - 4 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 6 - イル) ピコリン酸

【化 4 5 6】



10

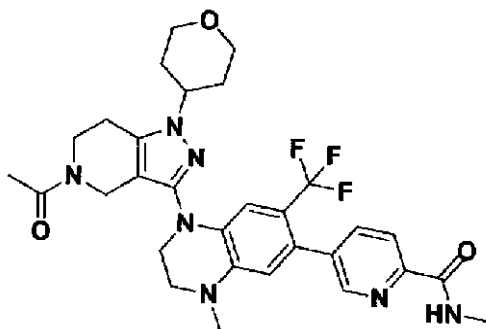
【0 6 5 1】

tert-ブチル 5-(4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル)ピコリナート (599 mg, 1.5 mmol)、1-(3-ブromo-1-テトラヒドロピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)エタノン (中間体 I, 0.5 g, 1.5 mmol) および K_3PO_4 (970 mg, 4.6 mmol) を含む t-AmOH (10 mL) の溶液に、メタンスルホナト (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリ-*i*-プロピル-1,1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム (II) (129 mg, 0.15 mmol) を添加した。混合物をアルゴン雰囲気下にて 105 °C に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 14~44 % / 0.225 % 酢酸水溶液) によって精製して、表題化合物 (63 mg, 7 %) を黄色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 585.

20

工程 3: 5-[1-(5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロキノキサリン-6-イル]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド

【化 4 5 7】



30

【0 6 5 2】

5-(1-(5-アセチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-イル)ピコリン酸 (63 mg, 0.11 mmol)、メタンアミン塩酸塩 (9 mg, 0.13 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.08 mL, 0.43 mmol) を含む DCM (2 mL) の溶液に、HATU (53 mg, 0.14 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。水 (5 mL) を添加し、混合物を DCM (5 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 35~65 % / 0.05 % NH_4HCO_3 水溶液) によって精製して、表題化合物 (17 mg, 26 %) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 - 8.78 (m, 1H), 8.53 -

40

50

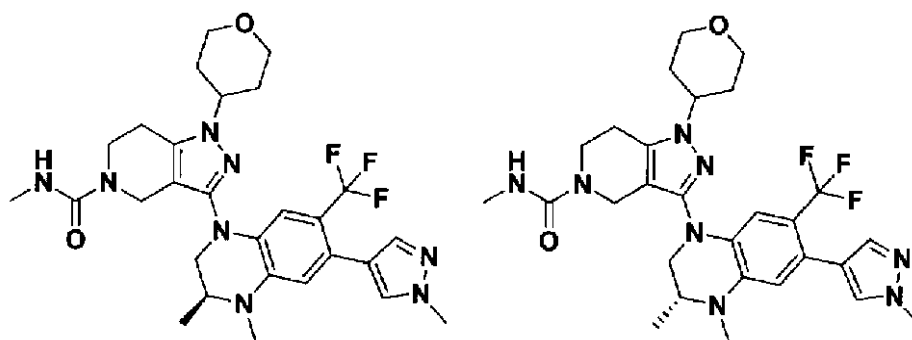
8.51 (m, 1H), 8.04 - 8.02 (m, 1H), 7.91 - 7.88 (m, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.31 - 4.27 (m, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 2H), 3.95 - 3.91 (m, 2H), 3.73 - 3.69 (m, 4H), 3.47 - 3.42 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.88-2.74 (m, 5H), 2.07-1.93 (m, 5H), 1.82-1.78 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 598.

実施例 271 および 272

【0653】

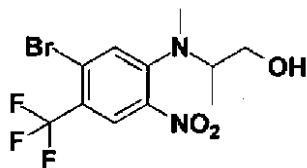
(S)-3-[3,4-ジメチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロキノキサリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミドおよび (R)-3-[3,4-ジメチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロキノキサリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド

【化458】



工程 1: 2-((5-ブロモ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)(メチル)アミノ)プロパン-1-オール

【化459】

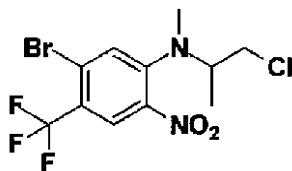


【0654】

1-ブロモ-5-フルオロ-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (5.0 g, 17.36 mmol) を含む DMF (50 mL) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (6.2 mL, 17.36 mmol) および 2-(メチルアミノ)プロパン-1-オール (3.0 g, 33.66 mmol) を添加した。混合物を 80℃ に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (150 mL) を添加し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 1:1) によって精製して、表題化合物 (5 g, 80%) を茶色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 357.

工程 2: 5-ブロモ-N-(1-クロロプロパン-2-イル)-N-メチル-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)アニリン

【化 4 6 0】



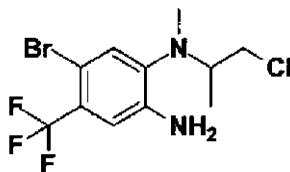
【0 6 5 5】

2-((5-ブロモ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)(メチル)アミノ)プロパン-1-オール(5.0 g, 14 mmol)およびピリジン(1.1 mL, 14 mmol)を含む0℃のDCM(30 mL)の溶液に、塩化チオニル(2.0 mL, 28 mmol)を滴下した。混合物を室温で16時間攪拌した。DCM(200 mL)を添加し、混合物を飽和NaHCO₃水溶液(150 mL×3)およびブライン(150 mL×2)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(5 g、粗化合物)を茶色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 375.

10

工程3: 5-ブロモ-N¹-(1-クロロプロパン-2-イル)-N¹-メチル-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1,2-ジアミン

【化 4 6 1】



20

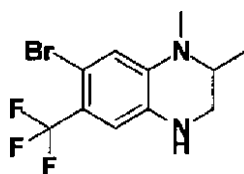
【0 6 5 6】

5-ブロモ-N-(1-クロロプロパン-2-イル)-N-メチル-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)アニリン(5 g, 13.3 mmol)を含むAcOH(20 mL)の溶液に、Fe粉(3.7 g, 66.6 mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。不溶性固体を濾去し、濾液を、飽和NaHCO₃水溶液を添加することによってpH8に調整し、混合物をEtOAc(100 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100 mL×3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(3.8 g、粗化合物)を茶色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 345.

30

工程4: 7-ブロモ-1,2-ジメチル-6-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン

【化 4 6 2】



40

【0 6 5 7】

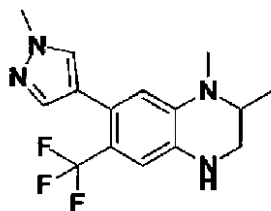
5-ブロモ-N¹-(1-クロロプロパン-2-イル)-N¹-メチル-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1,2-ジアミン(3.8 g, 11 mmol)を含むDMF(50 mL)の溶液に、ヨウ化カリウム(3.7 g, 22 mmol)および炭酸カリウム(4.6 g, 33 mmol)を添加した。混合物を80℃に5時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、EtOAc(200 mL)を添加し、ブライン(100 mL×3)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc=3:1)によって精製して、表題

50

化合物 (1.6 g, 47%) を茶色油状物として得た。LCMS M/Z ($M+H$) 309.

工程5: 1, 2-ジメチル-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン

【化463】



10

【0658】

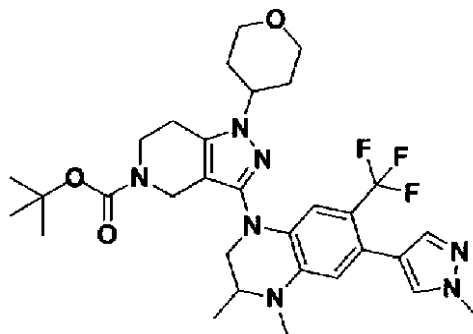
7-ブロモ-1, 2-ジメチル-6-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン (800 mg, 2.59 mmol)、1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (646 mg, 3.11 mmol) および炭酸ナトリウム (823 mg, 7.76 mmol) を含む THF (10 mL) および水 (2 mL) の溶液に、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) (203 mg, 0.26 mmol) および 2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (123 mg, 0.26 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 60℃ に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (100 mL) を添加し、混合物を EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL × 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 1:1) によって精製して、表題化合物 (0.5 g, 62%) を黄色油状物として得た。LCMS M/Z ($M+H$) 311.

20

工程6: tert-ブチル 3-(3, 4-ジメチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5(4H)-カルボキシレート

30

【化464】



40

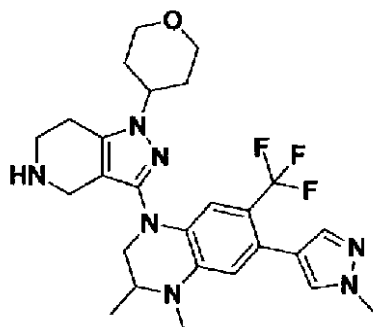
【0659】

1, 2-ジメチル-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン (200 mg, 0.64 mmol)、tert-ブチル 3-ブロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5(4H)-カルボキシレート (中間体 H, 373 mg, 0.97 mmol) および t-BuONa (185 mg, 1.93 mmol) を含む 1, 4-ジオキサン (5 mL) の溶液に、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) (50 mg, 0

50

． 06 mmol) および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル (30 mg, 0.06 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120℃ に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (50 mL) を添加し、混合物を EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 20/1) によって精製して、表題化合物 (0.2 g, 50%) を黄色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 616.

工程 7: 1, 2-ジメチル-7-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1*H*-ピラゾロ [4, 3-*c*] ピリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン
【化 465】



【0660】

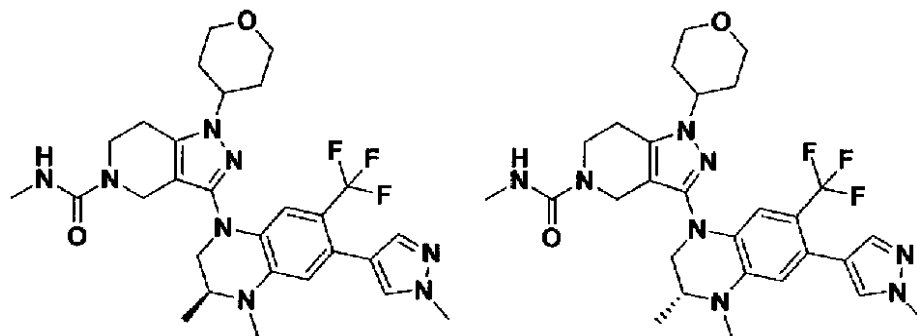
tert-ブチル 3-(3, 4-ジメチル-6-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロキノキサリン-1(2*H*)-イル)-1-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-1*H*-ピラゾロ [4, 3-*c*] ピリジン-5(4*H*)-カルボキシラート (0.2 g, 0.32 mmol) を含む 0℃ の DCM (5 mL) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.28 mL, 3.25 mmol) を添加した。混合物を 0℃ で 2 時間攪拌し、真空中で濃縮して、表題化合物 (0.1 g、粗化合物) を茶色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 516.

工程 8:

【0661】

(S)-3-[3, 4-ジメチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-2, 3-ジヒドロキノキサリン-1-イル]-*N*-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6, 7-ジヒドロ-4*H*-ピラゾロ [4, 3-*c*] ピリジン-5-カルボキサミドおよび (R)-3-[3, 4-ジメチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-2, 3-ジヒドロキノキサリン-1-イル]-*N*-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6, 7-ジヒドロ-4*H*-ピラゾロ [4, 3-*c*] ピリジン-5-カルボキサミド

【化 4 6 6】



10

【0 6 6 2】

1, 2-ジメチル-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(150 mg, 0.29 mmol)を含むDCM(5 mL)の溶液に、トリエチルアミン(0.12 mL, 0.87 mmol)およびN-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド(73 mg, 0.58 mmol)を添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル35~65%/0.225%ギ酸水溶液)によって精製して、ラセミ体の3-

20

[3, 4-ジメチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-2, 3-ジヒドロキノキサリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボキサミド(70 mg, 42%)を白色固体として得た。これを、キラルSFC(AD 250 mm×30 mm, 5 μm, I. D., 3 μm 移動相: 5%~40%のCO₂中のエタノール(0.05%ジエチルアミン)、流速: 80 mL/分)によって、(S)-3-[3, 4-ジメチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-2, 3-ジヒドロキノキサリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボキサミド(18 mg, 第1ピーク)および(R)-3-[3, 4-ジメチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-2, 3-ジヒドロキノキサリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボキサミド(24 mg, 第2ピーク)に分離した。各鏡像異性体に絶対配置を任意に割り当てた。実施例271: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.40 - 4.36 (m, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 3H), 3.95 - 3.80 (m, 6H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.62 - 3.50 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.80 - 2.75 (m, 5H), 2.31 - 2.26 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.26-1.22 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 573. 実施例272: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.40 - 4.36 (m, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 3H), 3.96 - 3.80 (m, 6H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.62 - 3.50 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.80 - 2.75 (m, 5H), 2.31 - 2.26 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.26-1.22 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 573.

30

40

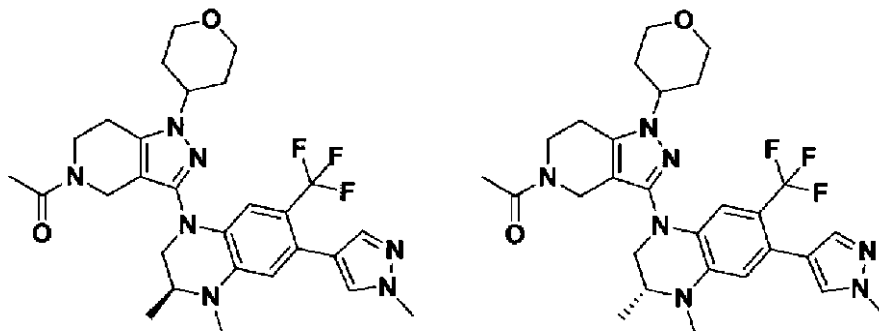
実施例273および274

【0 6 6 3】

(S)-1-[3-[3, 4-ジメチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-2, 3-ジヒドロキノキサリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]エタノンおよび(R)-1-[3-[3, 4-ジメチル-6-(1-メチルピ

50

ラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロキノキサリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン
【化467】



10

【0664】

1,2-ジメチル-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン(100mg, 0.19mmol)を含む0℃のDCM(5mL)の溶液に、トリエチルアミン(0.054mL, 0.39mmol)および無水酢酸(0.037mL, 0.39mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル45~75%/0.225%ギ酸水溶液)によって精製して、ラセミ体の1-[3-[3,4-ジメチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロキノキサリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン(60mg, 55%)を白色固体として得た。これを、キラルSFC(OJ 250mm×30mm, 5μm, I.D., 3μm 移動相: 5%~40%のCO₂中のエタノール(0.05%ジエチルアミン)、流速: 80mL/分)によって、(S)-1-[3-[3,4-ジメチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロキノキサリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン(23mg, 第1ピーク)および(R)-1-[3-[3,4-ジメチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロキノキサリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン(25mg, 第2ピーク)に分離した。各鏡像異性体に絶対配置を任意に割り当てた。実施例273: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 - 7.55 (m, 1H), 7.45 - 7.43 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.49 - 6.44 (m, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 4H), 4.02 - 3.91 (m, 5H), 3.88 - 3.75 (m, 2H), 3.61 - 3.50 (m, 4H), 2.99 - 2.95 (m, 3H), 2.82 - 2.75 (m, 2H), 2.32 - 2.25 (m, 2H), 2.17 - 2.04 (m, 3H), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.26-1.23 (m, 3H). 実施例274: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 - 7.55 (m, 1H), 7.45 - 7.43 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.49 - 6.44 (m, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 4H), 4.02 - 3.91 (m, 5H), 3.88 - 3.75 (m, 2H), 3.61 - 3.50 (m, 4H), 2.99 - 2.95 (m, 3H), 2.82 - 2.75 (m, 2H), 2.32 - 2.25 (m, 2H), 2.17 - 2.04 (m, 3H), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.26-1.23 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 558.

20

30

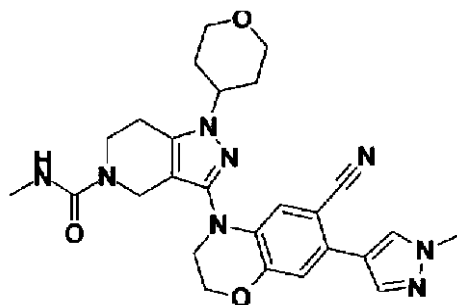
40

実施例275

3-[6-シアノ-7-(1-メチルピラゾール-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル

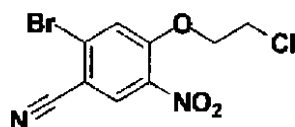
50

ー6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボキサミド
【化468】



10

工程1: 2-ブロモ-4-(2-クロロエトキシ)-5-ニトロベンゾニトリル
【化469】

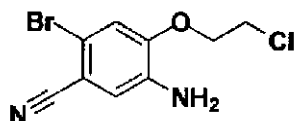


【0665】

2-クロロエタノール (1.25 mL, 18.6 mmol) を含む 0℃ の THF (18 mL) の溶液に、リチウムジイソプロピルアミド (2M, 9.31 mL, 18.62 mmol) を滴下した。室温で15分間攪拌した後、2-ブロモ-4-フルオロ-5-ニトロベンゾニトリル (3.8 g, 15.51 mmol) を含む THF (7 mL) を滴下した。混合物を室温でさらに16時間攪拌した。水 (30 mL) を添加し、混合物を EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 2:1) によって精製して、表題化合物 (4 g, 84%) を黄色固体として得た。

20

工程2: 5-アミノ-2-ブロモ-4-(2-クロロエトキシ)ベンゾニトリル
【化470】



30

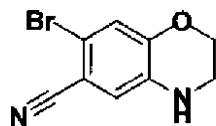
【0666】

2-ブロモ-4-(2-クロロエトキシ)-5-ニトロベンゾニトリル (4.8 g, 15.8 mmol) を含む AcOH (50 mL) の溶液に、Fe 粉 (4.4 g, 78.8 mmol) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。不溶性固体を濾去し、濾液を、飽和 NaHCO₃ 水溶液を添加することによって pH 8 に調整し、混合物を EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 2:1) によって精製して、表題化合物 (3.6 g, 83%) を黄色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 275.

40

工程3: 7-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジーン-6-カルボニトリル

【化471】



【0667】

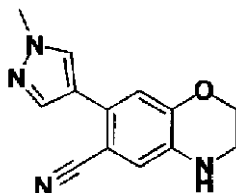
5-アミノ-2-ブロモ-4-(2-クロロエトキシ)ベンゾニトリル (3.1 g, 1

50

1. 3 mmol) を含む DMF (20 mL) の溶液に、ヨウ化カリウム (3.7 g, 22.5 mmol) および炭酸カリウム (4.7 g, 33.8 mmol) を添加した。混合物を 80 °C に 7 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (50 mL) を添加し、EtOAc (150 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (2.68 g、粗化合物) を茶色固体として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 239.

工程 4: 7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジンを 6-カルボニトリル
【化 472】

10



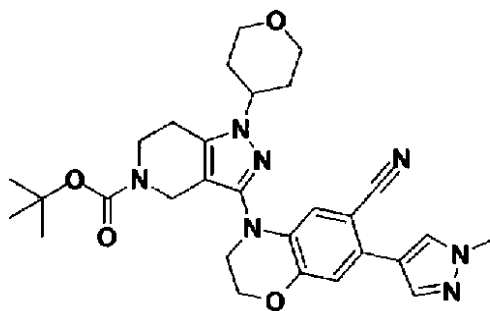
【0668】

7-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジンを 6-カルボニトリル (0.6 g, 2.5 mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (0.63 g, 3.0 mmol) および炭酸ナトリウム (0.8 g, 7.5 mmol) を含む THF (10 mL) および水 (2 mL) の溶液に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリ-*i*-プロピル-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II) (0.2 g, 0.25 mmol) および 2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル (120 mg, 0.25 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 60 °C に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 1:2) によって精製して、表題化合物 (0.47 g, 78%) を茶色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 241.

20

30

工程 5: tert-ブチル 3-(6-シアノ-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート
【化 473】



40

【0669】

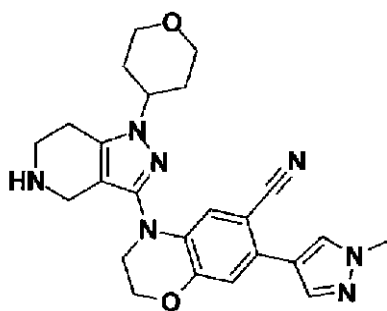
7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジンを 6-カルボニトリル (230 mg, 0.96 mmol)、tert-ブチル 3-ブロモ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート (中間体 H, 0.37 g, 0.96 mmol) および t-BuONa ((276 mg, 2.

50

87 mmol)を含む1, 4-ジオキサン (5 mL) の溶液に、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) (74 mg, 0.1 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル (45 mg, 0.1 mmol) を添加した。混合物をアルゴン雰囲気下にて120℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 1:2) によって精製して、表題化合物 (0.44 g, 84%) を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 546.

工程6: 7-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*c*]ピリジン-3-イル)-3, 4-ジヒドロ-2*H*-ベンゾ[*b*][1, 4]オキサジン-6-カルボニトリル

【化474】

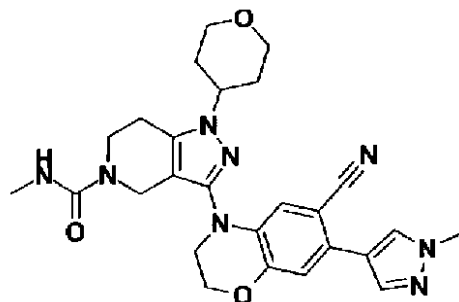


【0670】

tert-ブチル 3-(6-シアノ-7-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)-2*H*-ベンゾ[*b*][1, 4]オキサジン-4(3*H*)-イル)-1-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*c*]ピリジン-5(4*H*)-カルボキシラート (200 mg, 0.37 mmol) を含む0℃のDCM (2 mL) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.27 mL, 3.7 mmol) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、真空中で濃縮して、表題化合物 (163 mg、粗化合物) を黄色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 446.

工程7: 3-[6-シアノ-7-(1-メチルピラゾール-4-イル)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル]-*N*-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6, 7-ジヒドロ-4*H*-ピラゾロ[4, 3-*c*]ピリジン-5-カルボキサミド

【化475】



【0671】

7-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*c*]ピリジン-3-イル)-3, 4-ジヒドロ-2*H*-ベンゾ[*b*][1, 4]オキサジン-

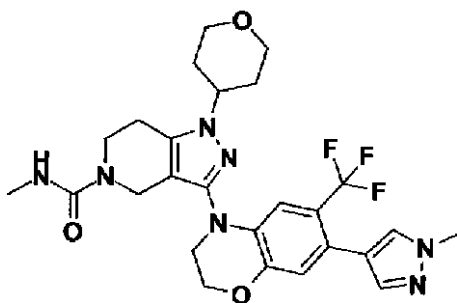
6-カルボニトリル (163 mg, 0.37 mmol) を含む DCM (4 mL) の溶液に、トリエチルアミン (0.15 mL, 1.1 mmol) および N-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド (92 mg, 0.73 mmol) を添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 20~50% / 0.225% ギ酸水溶液) によって精製して、表題化合物 (62 mg, 33%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.11 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.56 - 6.52 (m, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 3H), 4.12 (s, 2H), 3.95 - 3.90 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.70 - 3.65 (m, 2H), 3.64 - 3.60 (m, 2H), 3.48 - 3.44 (m, 2H), 2.74 - 2.62 (m, 2H), 2.56 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 503.

10

実施例 276

N-メチル-3-[7-(1-メチルピラゾール-4-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル]-1-テトラヒロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド

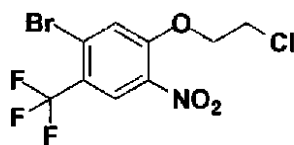
【化 476】



20

工程 1: 1-ブロモ-5-(2-クロロエトキシ)-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン

【化 477】



30

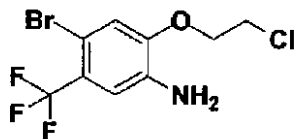
【0672】

2-クロロエタノール (1.7 mL, 25 mmol) を含む 0°C の THF (25 mL) の溶液に、リチウムジイソプロピルアミド (2 M, 12.5 mL, 25 mmol) を滴下した。室温で15分間攪拌した後、1-ブロモ-5-フルオロ-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (6.0 g, 20.8 mmol) を含む THF (10 mL) を滴下した。混合物を室温でさらに16時間攪拌した。水 (30 mL) を添加し、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル / EtOAc = 4:1) によって精製して、表題化合物 (6.8 g, 94%) を黄色油状物として得た。

40

工程 2: 4-ブロモ-2-(2-クロロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリン

【化 4 7 8】



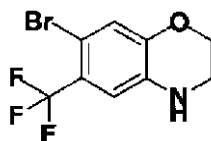
【0 6 7 3】

1-ブロモ-5-(2-クロロエトキシ)-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (6.8 g, 19.5 mmol) を含む AcOH (20 mL) の溶液に、Fe 粉 (5.45 g, 97.6 mmol) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。不溶性固体を濾去し、濾液を、飽和 NaHCO₃ 水溶液を添加することによって pH 8 に調整し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 3 : 1) によって精製して、表題化合物 (6 g, 97%) を茶色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 318.

10

工程 3 : 7-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン

【化 4 7 9】



20

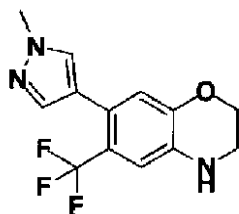
【0 6 7 4】

4-ブロモ-2-(2-クロロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリン (6.0 g, 18.8 mmol) を含む DMF (20 mL) の溶液に、ヨウ化カリウム (6.25 g, 37.7 mmol) および炭酸カリウム (7.8 g, 56.5 mmol) を添加した。混合物を 80 °C に 7 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (50 mL) を添加し、混合物を EtOAc (150 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 3 : 1) によって精製して、表題化合物 (5.3 g, 99%) を茶色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 282.

30

工程 4 : 7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン

【化 4 8 0】



40

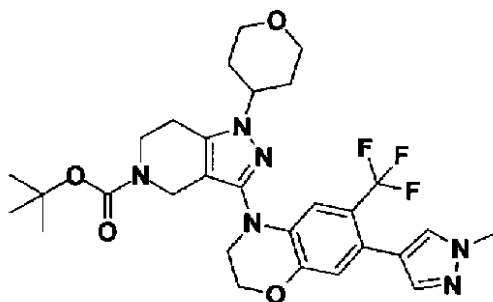
【0 6 7 5】

7-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン (1.0 g, 3.55 mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (0.89 g, 4.25 mmol) および炭酸ナトリウム (1.13 g, 10.6 mmol) を含む THF (20 mL) および水 (4 mL) の溶液に、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリ-*i*-プロピル-1,1'-ビフェニル) (2'-

50

アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) (279 mg, 0.35 mmol) および 2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (169 mg, 0.35 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 60℃ に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 1:1) によって精製して、表題化合物 (0.95 g, 95%) を茶色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 284.

工程 5: tert-ブチル 3-(7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-4(3H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5(4H)-カルボキシラート
【化 481】

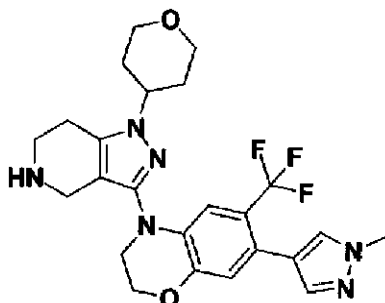


【0676】

7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン (450 mg, 1.59 mmol)、tert-ブチル 3-ブromo-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5(4H)-カルボキシラート (中間体 H, 0.61 g, 1.59 mmol) および t-BuONa (458 mg, 4.77 mmol) を含む 1, 4-ジオキサン (15 mL) の溶液に、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-イ-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) (123 mg, 0.16 mmol) および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-イ-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル (74 mg, 0.16 mmol) を添加した。混合物をアルゴン雰囲気下にて 120℃ に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 1:2) によって精製して、表題化合物 (670 mg, 72%) を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 589.

工程 6: 7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン

【化 482】



【0677】

10

20

30

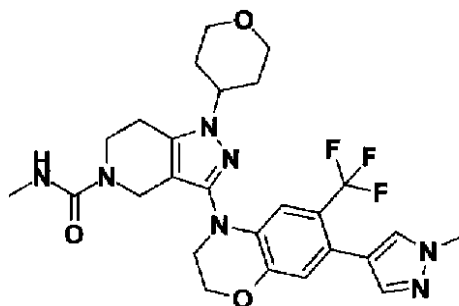
40

50

tert-ブチル 3- (7- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (トリフルオロメチル) -2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-4 (3H)-イル) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H)-カルボキシラート (340 mg, 0.58 mmol) を含む 0℃ の DCM (4 mL) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1.72 mL, 23.1 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、真空中で濃縮して、表題化合物 (282 mg、粗化合物) を茶色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 489.

工程 7: N-メチル-3- [7- (1-メチルピラゾール-4-イル) -6- (トリフルオロメチル) -2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル] -1-テトラヒドロピラン-4-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボキサミド

【化 483】



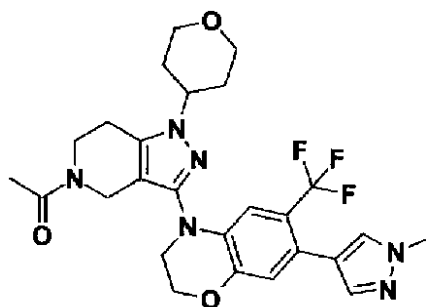
【0678】

7- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -4- (1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル) -6- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン (141 mg, 0.29 mmol) を含む DCM (4 mL) の溶液に、トリエチルアミン (0.12 mL, 0.87 mmol) および N-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド (144 mg, 1.15 mmol) を添加した。混合物を室温で 18 時間攪拌し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 18~48% / 0.225% ギ酸水溶液) によって精製して、表題化合物 (40 mg, 25%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.42 - 4.38 (m, 3H), 4.16 - 4.10 (m, 3H), 4.05 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.85 - 3.80 (m, 4H), 3.55 - 3.50 (m, 2H), 2.81 - 2.75 (m, 5H), 2.31 - 2.25 (m, 2H), 1.87 - 1.85 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 546.

実施例 277

1- [3- [7- (1-メチルピラゾール-4-イル) -6- (トリフルオロメチル) -2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル] -1-テトラヒドロピラン-4-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン

【化 484】



10

20

30

40

50

【0679】

7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン(141mg, 0.29mmol)を含むDCM(2mL)の溶液に、トリエチルアミン(0.12mL, 0.87mmol)および無水酢酸(0.11mL, 1.15mmol)を添加した。混合物を室温で18時間攪拌し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル18~48%/0.225%ギ酸水溶液)によって精製して、表題化合物(52mg, 33%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (s, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 3H), 4.20 - 4.13 (m, 4H), 3.95 - 3.90 (m, 4H), 3.83 - 3.75 (m, 3H), 3.56 - 3.53 (m, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 2H), 2.32 - 2.26 (m, 2H), 2.19 - 2.08 (m, 3H), 1.88-1.85 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 531.

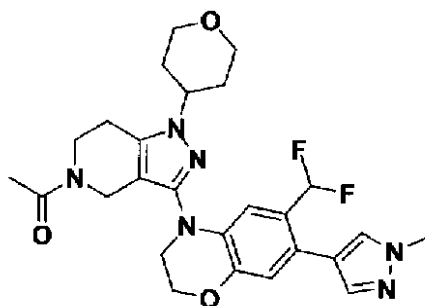
10

実施例278

1-[3-[6-(ジフルオロメチル)-7-(1-メチルピラゾール-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化485】

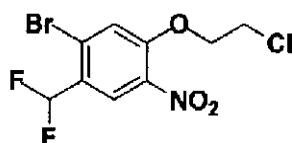
20



工程1: 1-ブロモ-5-(2-クロロエトキシ)-2-(ジフルオロメチル)-4-ニトロベンゼン

30

【化486】



【0680】

2-クロロエタノール(0.3mL, 4.44mmol)を含む0℃のTHF(5mL)の溶液に、リチウムジイソプロピルアミド(2M, 2.22mL, 4.44mmol)を滴下した。室温で15分間攪拌した後、1-ブロモ-2-(ジフルオロメチル)-5-フルオロ-4-ニトロベンゼン(1.0g, 3.7mmol)を含むTHF(5mL)を滴下した。混合物を室温でさらに16時間攪拌した。水(30mL)を添加し、混合物をEtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc=9:1)によって精製して、表題化合物(1g, 82%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.85 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 6.0 Hz, 2H).

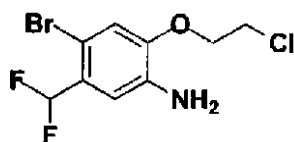
40

工程2: 4-ブロモ-2-(2-クロロエトキシ)-5-(ジフルオロメチル)アニリ

50

ン

【化 4 8 7】



【0 6 8 1】

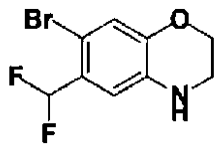
1-ブロモ-5-(2-クロロエトキシ)-2-(ジフルオロメチル)-4-ニトロベンゼン (1.0 g, 3.03 mmol) を含む AcOH (10 mL) の溶液に、Fe 粉 (0.84 g, 15.1 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。不溶性固体を濾去し、濾液を、飽和 NaHCO₃ 水溶液を添加することによって pH 8 に調整し、混合物を EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (700 mg, 77%) を赤色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.00 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.81 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H).

10

工程 3: 7-ブロモ-6-(ジフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン

20

【化 4 8 8】



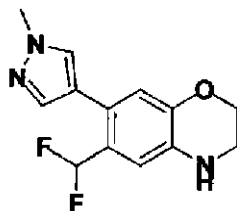
【0 6 8 2】

4-ブロモ-2-(2-クロロエトキシ)-5-(ジフルオロメチル)アニリン (700 mg, 2.33 mmol) を含む DMF (14 mL) の溶液に、ヨウ化カリウム (773 mg, 4.66 mmol) および炭酸カリウム (966 mg, 6.99 mmol) を添加した。混合物を 80 °C に 24 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (100 mL) を添加し、混合物を EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (700 mg、粗化合物) を茶色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 264.

30

工程 4: 6-(ジフルオロメチル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン

【化 4 8 9】



40

【0 6 8 3】

7-ブロモ-6-(ジフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン (700 mg, 2.65 mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (662 mg, 3.18 mmol) および炭酸ナトリウム (843 mg, 7.95 mmol) を含む THF (10 mL) を含む水 (2 mL) の溶液に、クロロ (2-ジシクロヘキシル

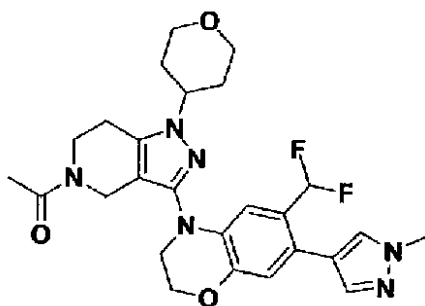
50

ホスフィノ-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) (209 mg, 0.27 mmol) および 2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (130 mg, 0.27 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 60℃ に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 1:1) によって精製して、表題化合物 (300 mg, 43%) を茶色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.52 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.44 (t, J = 4.4 Hz, 2H).

10

工程 5: 1-[3-[6-(ジフルオロメチル)-7-(1-メチルピラゾール-4-イル)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン

【化 490】



20

【0684】

6-(ジフルオロメチル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン (100 mg, 0.38 mmol)、1-(3-ブromo-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H)-イル) エタノン (中間体 I, 136 mg, 0.41 mmol) および *t*-BuONa (109 mg, 1.13 mmol) を含む 1, 4-ジオキサン (3 mL) の溶液に、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) (29 mg, 0.04 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル (18 mg, 0.04 mmol) を添加した。混合物をアルゴン雰囲気下にて 120℃ に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 25~55% / 0.05% NH₄OH 水溶液) によって精製して、表題化合物 (38 mg, 20%) を浅黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.79 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 6.97 - 6.64 (m, 2H), 4.38 - 4.18 (m, 5H), 3.97 - 3.93 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.79 - 3.63 (m, 4H), 3.46 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.92 - 2.71 (m, 2H), 2.13 - 1.91 (m, 5H), 1.83 - 1.80 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 513.

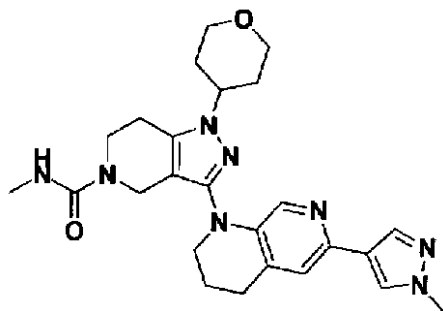
30

40

実施例 279

N-メチル-3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 7-ナフチリジン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボキサミド

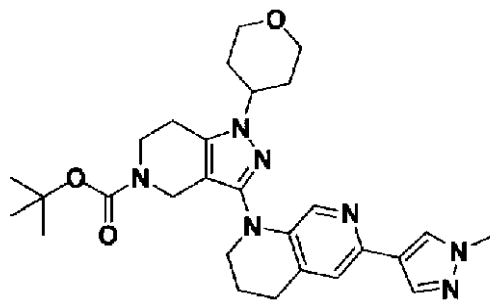
【化 4 9 1】



10

工程 1: tert-ブチル 3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート

【化 4 9 2】



20

【0 6 8 5】

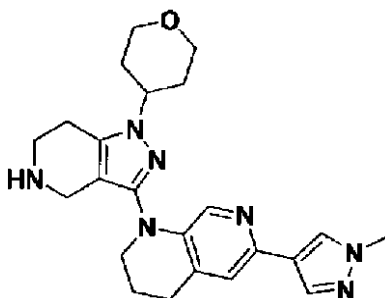
6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,7-ナフチリジン (180 mg, 0.84 mmol) および tert-ブチル 3-ブromo-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート (中間体 H, 389 mg, 1.01 mmol) および t-BuONa (161 mg, 1.68 mmol) を含む 1,4-ジオキサン (2 mL) の溶液に、ジクロロ[1,3-ビス(2,6-ジ-3-ペンチルフェニル)イミダゾール-2-イリデン] (3-クロロピリジル) パラジウム (II) (100 mg, 0.13 mmol) を添加した。混合物をアルゴン雰囲気下にて 120℃ に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を Prep-TLC (DCM/MeOH=10:1) によって精製して、表題化合物 (80 mg, 18%) を黄色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 520.

30

工程 2: 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,7-ナフチリジン

【化 4 9 3】

40



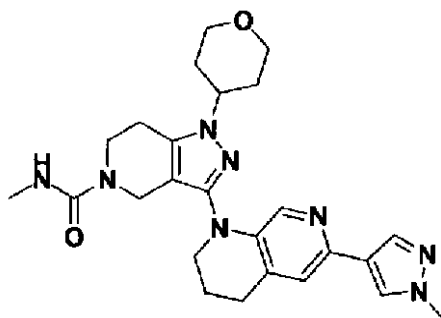
【0 6 8 6】

50

tert-ブチル 3- (6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -3, 4-ジヒドロ-1, 7-ナフチリジン-1 (2H)-イル) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H)-カルボキシラート (80 mg, 0.15 mmol) を含む 0℃ の DCM (1.5 mL) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.3 mL, 4.04 mmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、真空中で濃縮した。DCM (10 mL) を添加し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (60 mg, 93%) を茶色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 420.

工程 3: N-メチル-3- [6- (1-メチルピラゾール-4-イル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 7-ナフチリジン-1-イル] -1-テトラヒドロピラン-4-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボキサミド
【化 494】

10



20

【0687】

6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -1- (1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン (60 mg, 0.14 mmol) を含む DCM (2 mL) の溶液に、トリエチルアミン (0.06 mL, 0.43 mmol) および N-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド (27 mg, 0.21 mmol) を添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 15~45% / 0.05% NH₄OH 水溶液) によって精製して、表題化合物 (24 mg, 35%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.59 - 6.55 (m, 1H), 4.32 - 4.28 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.98 - 3.93 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.62 - 3.57 (m, 4H), 3.46 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.89 - 2.70 (m, 4H), 2.55 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 1.99-1.91 (m, 4H), 1.83-1.77 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 477.

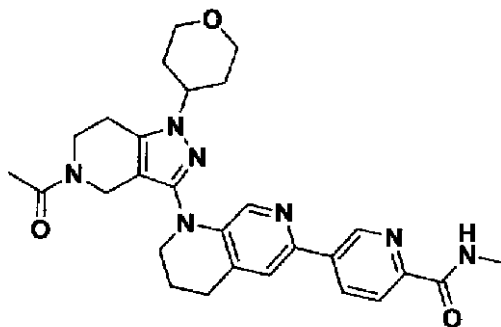
30

実施例 280

5- [1- (5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 7-ナフチリジン-6-イル] -N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド

40

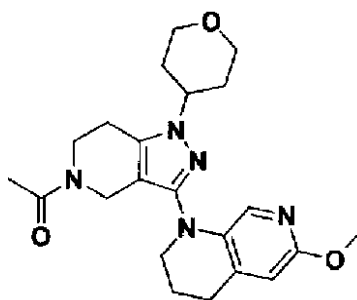
【化 4 9 5】



10

工程 1：1-（3-（6-メトキシ-3，4-ジヒドロ-1，7-ナフチリジン-1（2H）-イル）-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-6，7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4，3-c]ピリジン-5（4H）-イル）エタノン

【化 4 9 6】



20

【0 6 8 8】

6-メトキシ-1，2，3，4-テトラヒドロ-1，7-ナフチリジン（1.2 g，7.31 mmol）、1-（3-ブromo-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-6，7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4，3-c]ピリジン-5（4H）-イル）エタノン（中間体 I，2.0 g，6.09 mmol）および t-BuONa（1.7 g，18.3 mmol）を含む 1，4-ジオキサン（20 mL）の溶液に、ジクロロ[1，3-ビス（2，6-ジ-3-ペンチルフェニル）イミダゾール-2-イリデン]（3-クロロピリジル）パラジウム（II）（484 mg，0.6 mmol）を添加した。混合物をアルゴン雰囲気下にて 120℃ に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（DCM/MeOH=10/1）によって精製して、表題化合物（1.7 g，68%）を茶色固体として得た。¹H

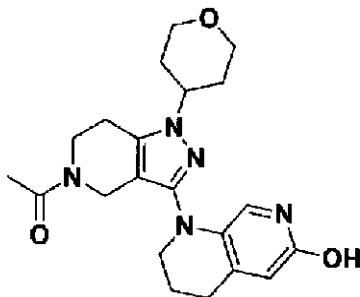
30

NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 7.39（s，1H），6.50（s，1H），4.46 - 4.13（m，3H），4.01 - 3.92（m，2H），3.77 - 3.72（m，4H），3.57 - 3.41（m，4H），3.08（s，3H），2.81 - 2.78（m，3H），2.09 - 2.00（m，4H），1.98 - 1.90（m，2H），1.87 - 1.75（m，2H）。LCMS M/Z（M+H）412.

工程 2：1-（3-（6-ヒドロキシ-3，4-ジヒドロ-1，7-ナフチリジン-1（2H）-イル）-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-6，7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4，3-c]ピリジン-5（4H）-イル）エタノン

40

【化 4 9 7】



50

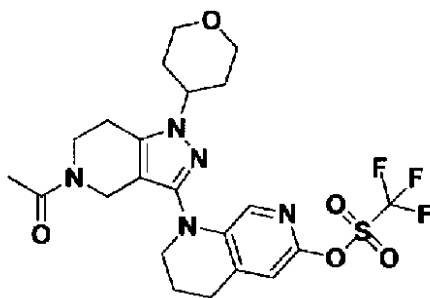
【0689】

1-(3-(6-メトキシ-3,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(1.3g, 3.16mmol)およびピリジン塩酸塩(3.0g, 26.2mmol)の混合物を150℃に0.5時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、DCM(30mL)を添加し、混合物をトリエチルアミンでpH8に塩基性とした後、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM/MeOH=10/1)によって精製して、表題化合物(400mg, 32%)を茶色油状物として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.65 (s, 1H), 6.76 - 6.71 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 2H), 3.98 - 3.94 (m, 2H), 3.76 - 3.64 (m, 2H), 3.51 - 3.39 (m, 4H), 2.86 - 2.65 (m, 4H), 2.11 - 1.92 (m, 5H), 1.91 - 1.71 (m, 4H). LCMS M/Z (M+H) 398.

10

工程3: 1-(5-アセチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,7-ナフチリジン-6-イルトリフルオロメタンスルホナート

【化498】



20

【0690】

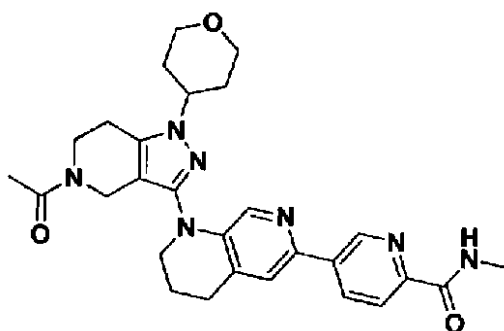
1-(3-(6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(200mg, 0.5mmol)を含む0℃のDCM(5mL)の溶液に、トリエチルアミン(0.21mL, 1.51mmol)および1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミド(270mg, 0.75mmol)を添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。DCM(50mL)を添加し、水(40mL×2)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(200mg, 粗化合物)を茶色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。

30

工程4: 5-[1-(5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,7-ナフチリジン-6-イル]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド

40

【化499】



50

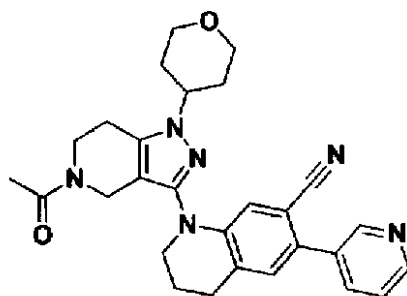
【0691】

1-(5-アセチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,7-ナフチリジン-6-イルトリフルオロメタンスルホナート(100mg, 0.19mmol)、N-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピコリンアミド(59mg, 0.23mmol)および炭酸ナトリウム(60mg, 0.6mmol)を含むTHF(5mL)および水(1mL)の溶液に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリ-*i*-プロピル-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(16mg, 0.02mmol)および2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(8mg, 0.02mmol)を添加した。混合物に、60℃で0.5時間マイクロ波を照射した。反応物を室温に冷却した後、DCM(50mL)を添加し、水(40mL×2)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をPrep-TLC(DCM/MeOH=20/1)によって精製して、表題化合物(40mg, 38%)を黄色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.17(s, 1H), 8.79-8.72(m, 1H), 8.47-8.45(m, 1H), 8.04(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.96-7.87(m, 1H), 7.83(s, 1H), 4.35-4.29(m, 1H), 4.26-4.18(m, 2H), 4.00-3.92(m, 2H), 3.81-3.71(m, 2H), 3.66-3.58(m, 2H), 3.50-3.44(m, 2H), 2.93-2.86(m, 3H), 2.83(d, J=4.8 Hz, 3H), 2.78-2.71(m, 1H), 2.11-1.94(m, 7H), 1.86-1.83(m, 2H). LC MS M/Z (M+H) 516.

実施例281

1-(5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-6-(3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-7-カルボニトリル

【化500】



【0692】

1-(5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-6-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-7-カルボニトリル(中間体M, 150mg, 0.3mmol)を含むTHF(5mL)および水(1mL)の溶液に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリ-*i*-プロピル-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(24mg, 0.03mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(15mg, 0.03mmol)およびピリジン-3-イルボロン酸(46mg, 0.37mmol)、Na₂CO₃(65mg, 0.6mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて60℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。DCM(50mL)を添加し、混合物を水(30mL×3)およびブライン(30mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル24~54%/0.05%NH₄OH水溶液)によって精製して、表題化合物(30mg, 20%)を黄色固体として得た

。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.60 - 8.59 (m, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 1H), 4.25 - 4.20 (m, 2H), 3.98 - 3.95 (m, 2H), 3.81 - 3.71 (m, 2H), 3.66 - 3.57 (m, 2H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 2.96-2.74 (m, 4H), 2.16-1.94 (m, 7H), 1.87-1.83 (m, 2H). LCMS *M/Z* (*M*+*H*) 483.

以下の化合物を実施例 281 に類似の様式で調製した：

実施例 282 ~ 287

【表 31 - 1】

実施例	化合物名	<u>NMR</u>	<u>m/z</u>
実施例282	N-[5-[1-(5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-3-イル)-7-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-6-イル]-2-ピリジル]アセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.63 (s, 1H), 8.44 - 8.43 (m, 1H), 8.15 - 8.12 (m, 1H), 7.93 - 7.90 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.86 - 6.75 (m, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 2H), 3.97 - 3.95 (m, 2H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 3.64 - 3.57 (m, 2H), 3.48 - 3.46 (m, 2H), 2.94 - 2.74 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.10 - 1.92 (m, 7H), 1.88 - 1.81 (m, 2H)	540
実施例283	1-(5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-3-イル)-6-(4-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-7-カルボニトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.73 - 8.57 (m, 2H), 7.60 - 7.48 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.91 - 6.79 (m, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 2H), 3.98 - 3.95 (m, 2H), 3.79 - 3.72 (m, 2H), 3.66 - 3.57 (m, 2H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 2.96 - 2.74 (m, 4H), 2.12 - 1.93 (m, 7H), 1.90 - 1.80 (m, 2H)	483
実施例284	1-(5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-3-イル)-6-(6-シアノ-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-7-カルボニトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.93 - 6.82 (m, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 2H), 3.97 - 3.93 (m, 2H), 3.82 - 3.69 (m, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 3.46 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.98 - 2.73 (m, 4H), 2.13 - 1.91 (m, 7H), 1.90 - 1.80 (m, 2H)	508
実施例285	1-(5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-3-イル)-6-(6-シクロプロピル-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-7-カルボニトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.51 (s, 1H), 7.79 - 7.76 (m, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.85 - 6.79 (m, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 4.24 - 4.17 (m, 2H), 3.97 - 3.94 (m, 2H), 3.80 - 3.70 (m, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 2.94 - 2.75 (m, 4H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 2.10 - 1.96 (m, 7H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 0.99 - 0.94 (m, 4H)	523
実施例286	1-(5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-3-イル)-6-(6-メチル-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-7-カルボニトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.57 (s, 1H), 7.83 - 7.80 (m, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 6.88 - 6.76 (m, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 2H), 3.97 - 3.93 (m, 2H), 3.82 - 3.68 (m, 2H), 3.65 - 3.54 (m, 2H), 3.46 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.97 - 2.72 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.14 - 1.90 (m, 7H), 1.89 - 1.78 (m, 2H)	497

10

20

30

40

50

【表 3 1 - 2】

実施例287	1-(5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-6-ピリミジン-5-イル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-7-カルボニトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.21 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.93 - 6.82 (m, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 2H), 3.97 - 3.95 (m, 2H), 3.83 - 3.70 (m, 2H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 2.96 - 2.74 (m, 4H), 2.10 - 1.96 (m, 7H), 1.90 - 1.81 (m, 2H)	484

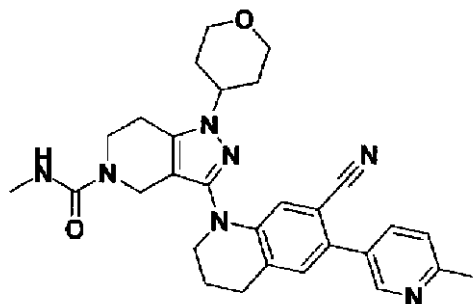
10

【0693】

実施例 288

3-[7-シアノ-6-(6-メチル-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド

【化501】



20

【0694】

3-(6-ブromo-7-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体N, 100mg, 0.2mmol)を含むTHF(2.5mL)および水(0.5mL)の溶液に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリ-*i*-プロピル-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(16mg, 0.02mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(10mg, 0.02mmol)、6-メチルピリジン-3-ボロン酸(41mg, 0.3mmol)およびNa₂CO₃(42mg, 0.4mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて60℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。DCM(50mL)を添加し、混合物を水(30mL×3)およびブライン(30mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル22~52%/0.05%NH₄OH水溶液)によって精製して、表題化合物(37mg, 36%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.55 - 8.54 (m, 1H), 7.81 - 7.79 (m, 1H), 7.35 - 7.33 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.56 - 6.55 (m, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.97 - 3.94 (m, 2H), 3.64 - 3.58 (m, 4H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 2.93 - 2.90 (m, 2H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.55 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.02-1.92 (m, 4H), 1.85-1.82 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 512.

30

40

以下の化合物を実施例288に類似の様式で調製した：

実施例289~299

【表 3 2 - 1】

実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例289	3-[7-シアノ-6-[6-(メチルカルバモイル)-3-ピリジル]-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.68 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.46 - 4.44 (m, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 5H), 3.78 - 3.76 (m, 2H), 3.72 - 3.69 (m, 2H), 3.53 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.06 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 2.97 - 2.91 (m, 2H), 2.83 - 2.80 (m, 5H), 2.30 - 2.26 (m, 2H), 2.13 - 2.10 (m, 2H), 1.90 - 1.88 (m, 2H).	555
実施例290	3-[6-(6-アセトアミド-3-ピリジル)-7-シアノ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.39 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.21 - 4.10 (m, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.79 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.70 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.53 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 2.93 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.87 - 2.77 (m, 5H), 2.36 - 2.26 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 2H)	555
実施例291	3-[7-シアノ-6-(6-メトキシ-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.30 - 8.29 (m, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.59 - 6.51 (m, 1H), 4.33 - 4.32 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.95 - 3.94 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.63 - 3.58 (m, 4H), 3.46 - 3.43 (m, 2H), 2.93 - 2.90 (m, 2H), 2.76 - 2.74 (m, 2H), 2.56 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H), 2.06 - 1.91 (m, 4H), 1.87 - 1.78 (m, 2H).	528
実施例292	3-[7-シアノ-6-(5-メチル-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.54 - 8.51 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.60 - 6.52 (m, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.97 - 3.95 (m, 2H), 3.63 - 3.59 (m, 4H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 2.94 - 2.91 (m, 2H), 2.75 - 2.76 (m, 2H), 2.56 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.05 - 1.90 (m, 4H), 1.86 - 1.78 (m, 2H)	512
実施例293	3-[7-シアノ-6-(2-メチル-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.55 - 8.48 (m, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.51 - 4.45 (m, 1H), 4.23 - 4.08 (m, 5H), 3.78 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.70 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.53 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 3H), 2.91 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.84 - 2.79 (m, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.36 - 2.23 (m, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 2H)	512

10

20

30

40

【表 3 2 - 2】

実施例294	3-[7-シアノ-6-(2-メトキシ-4-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6) δ 8.24 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.13 - 7.11 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.57 - 6.49 (m, 1H), 4.41 - 4.24 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.99 - 3.91 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.67 - 3.55 (m, 4H), 3.46 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.75 - 2.72 (m, 2H), 2.54 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.05 - 1.91 (m, 4H), 1.85 - 1.80 (m, 2H)	528
実施例295	3-[7-シアノ-6-(2-メチル-4-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6) δ 8.51 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.58 - 6.50 (m, 1H), 4.42 - 4.26 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.95 - 3.90 (m, 2H), 3.70 - 3.54 (m, 4H), 3.44 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.80 - 2.71 (m, 2H), 2.56 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.06 - 1.90 (m, 4H), 1.88 - 1.78 (m, 2H)	512
実施例296	3-[7-シアノ-6-[6-(メチルアミノ)-3-ピリジル]-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.71 - 6.65 (m, 1H), 6.58 - 6.53 (m, 1H), 6.51 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.37 - 4.24 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 2H), 3.64 - 3.60 (s, 2H), 3.58 - 3.54 (m, 2H), 3.45 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.91 - 2.88 (m, 2H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.77 - 2.72 (m, 2H), 2.55 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.04 - 1.92 (m, 4H), 1.87 - 1.81 (m, 2H)	527
実施例297	3-[7-シアノ-6-(4-メチル-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	^1H NMR (400 Hz, DMSO- d_6) δ 8.46 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.37 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.61 - 6.53 (m, 1H), 4.38 - 4.24 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.98 - 3.94 (m, 2H), 3.67 - 3.54 (m, 4H), 3.46 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.93 - 2.89 (m, 2H), 2.78 - 2.74 (m, 2H), 2.56 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.06 - 1.90 (m, 4H), 1.86 - 1.80 (m, 2H).	512
実施例298	3-[7-シアノ-6-(3-メチル-4-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (s, 1H), 8.46 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.58 - 6.51 (m, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.99 - 3.91 (m, 2H), 3.65 - 3.58 (m, 4H), 3.52 - 3.41 (m, 2H), 2.92 - 2.88 (m, 2H), 2.78 - 2.72 (m, 2H), 2.56 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 4H), 1.88 - 1.80 (m, 2H)	512

【表 3 2 - 3】

実施例299	3-[7-シアノ-6-(6-シアノ-3-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.23 - 8.20 (m, 1H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.60 - 6.51 (m, 1H), 4.34 - 4.30 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.95 - 3.91 (m, 2H), 3.61 - 3.58 (m, 4H), 3.47 - 3.41 (m, 2H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 2.78 - 2.72 (m, 2H), 2.54 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.02 - 1.91 (m, 4H), 1.84 - 1.81 (m, 2H).	523

10

20

30

40

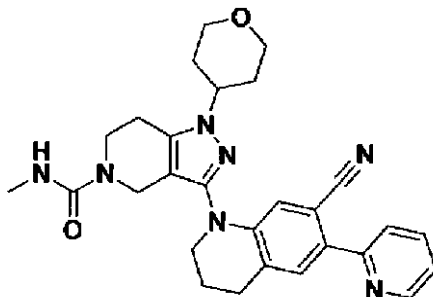
50

【0695】

実施例300

3-[7-シアノ-6-(2-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド

【化502】



10

【0696】

3-(7-シアノ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキサミド(中間体O, 100mg, 0.2mmol)を含むTHF(2.5mL)および水(0.5mL)の溶液に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(16mg, 0.02mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(10mg, 0.02mmol)、2-ブロモピリジン(48mg, 0.3mmol)および Na_2CO_3 (66mg, 0.6mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて60℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。DCM(50mL)を添加し、混合物を水(30mL×3)およびブライン(30mL)で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をPrep-TLC(DCM/MeOH=20:1)によって精製して、表題化合物(21mg, 20%)を白色固体として得た。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 - 8.63 (m, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.60 - 6.52 (m, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.99 - 3.93 (m, 2H), 3.65 - 3.59 (m, 4H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 2.95-2.92 (m, 2H), 2.77-2.75 (m, 2H), 2.55 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.03-1.93 (m, 4H), 1.89-1.82 (m, 2H). LCMS M/Z ($M+H$) 498.

20

30

以下の化合物を実施例300に類似の様式で調製した：

実施例301～308

【表 3 3 - 1】

実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例301	3-[7-シアノ-6-[2-(メチルアミノ)-4-ピリジル]-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.59 - 6.52 (m, 3H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.95 - 3.93 (m, 2H), 3.61 - 3.56 (m, 4H), 3.47 - 3.41 (m, 2H), 2.92 - 2.88 (m, 2H), 2.78 - 2.73 (m, 5H), 2.55 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.99 - 1.83 (m, 4H), 1.82 - 1.78 (m, 2H).	527
実施例302	3-[7-シアノ-6-[4-メチル-6-(メチルカルバモイル)-3-ピリジル]-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 - 8.80 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.60 - 6.52 (m, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.96 - 3.93 (m, 2H), 3.69 - 3.54 (m, 4H), 3.46 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.93 - 2.91 (m, 2H), 2.83 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.75 - 2.70 (m, 2H), 2.56 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.06 - 1.90 (m, 4H), 1.88 - 1.78 (m, 2H)	569
実施例303	3-[7-シアノ-6-[5-メチル-6-(メチルカルバモイル)-3-ピリジル]-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 - 8.64 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.60 - 6.52 (m, 1H), 4.33 - 4.30 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.95 - 3.90 (m, 2H), 3.63 - 3.59 (m, 4H), 3.46 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.93 - 2.90 (m, 2H), 2.80 - 2.75 (m, 5H), 2.60 (s, 3H), 2.56 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.06 - 1.91 (m, 4H), 1.88 - 1.79 (m, 2H)	569
実施例304	3-[7-シアノ-6-(6-メチル-2-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 - 7.55 (m, 1H), 7.23 - 7.22 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.57 - 6.56 (m, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.97 - 3.95 (m, 2H), 3.64 - 3.59 (m, 4H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 2.93 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.81 - 2.72 (m, 2H), 2.55 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.05 - 1.92 (m, 4H), 1.88 - 1.81 (m, 2H)	512
実施例305	3-[7-シアノ-6-(5-メチル-2-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (s, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.57 - 6.51 (m, 1H), 4.33 - 4.27 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.95 - 3.93 (m, 2H), 3.61 - 3.57 (m, 4H), 3.47 - 3.44 (m, 2H), 2.93 - 2.90 (m, 2H), 2.74 - 2.73 (m, 2H), 2.53 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.00 - 1.95 (m, 4H), 1.84 - 1.81 (m, 2H)	512

10

20

30

40

【表 3 3 - 2】

実施例306	3-[7-シアノ-6-(4-メチル-2-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.49 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.61 - 6.53 (m, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.97 - 3.94 (m, 2H), 3.70 - 3.60 (m, 4H), 3.46 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 2.93 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.77 - 2.73 (m, 2H), 2.55 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.05 - 1.93 (m, 4H), 1.91 - 1.85 (m, 2H)	512
実施例307	3-[7-シアノ-6-(1,3-ジメチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.74 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.57 - 6.56 (m, 1H), 4.33 - 4.27 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.96 - 3.94 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.65 - 3.53 (m, 4H), 3.48 - 3.43 (m, 2H), 2.87 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.78 - 2.72 (m, 2H), 2.55 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.02 - 1.90 (m, 4H), 1.84 - 1.81 (m, 2H)	515
実施例308	3-[7-シアノ-6-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.44 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.59 - 6.55 (m, 1H), 4.34 - 4.31 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.95 - 3.94 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.64 - 3.57 (m, 4H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 2.79 - 2.86 (m, 2H), 2.76 - 2.73 (m, 2H), 2.56 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.04 - 1.91 (m, 4H), 1.87 - 1.78 (m, 2H).	515

10

20

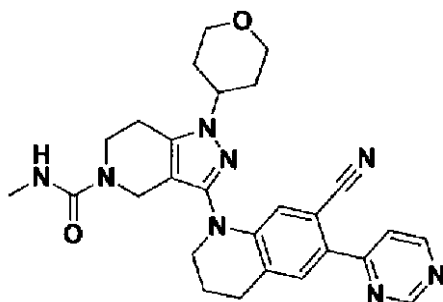
【0 6 9 7】

実施例 3 0 9

3 - (7 - シアノ - 6 - ピリミジン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル) - N - メチル - 1 - テトラヒドロピラン - 4 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキサミド

【化 5 0 3】

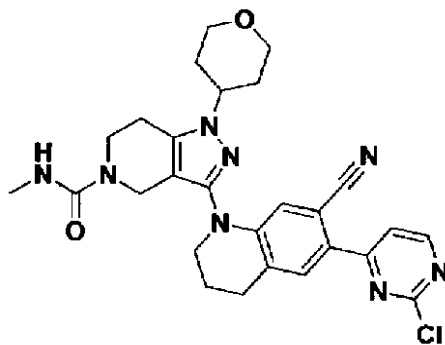
30



工程 1 : 3 - (6 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) - 7 - シアノ - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - N - メチル - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 (4 H) - カルボキサミド

40

【化504】



10

【0698】

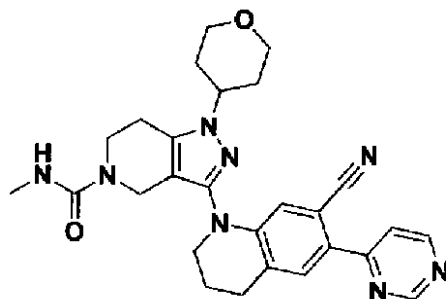
3-(7-シアノ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキサミド(中間体O, 200mg, 0.37mmol)を含むTHF(2.5mL)および水(0.5mL)の溶液に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリ-*i*-プロピル-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(29mg, 0.04mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(17mg, 0.04mmol)、2,4-ジクロロピリミジン(81mg, 0.55mmol)および Na_2CO_3 (78mg, 0.73mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて60℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。DCM(50mL)を添加し、混合物を水(30mL×3)およびブライン(30mL)で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM/MeOH=50:1)によって精製して、表題化合物(180mg, 92%)を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 533.

20

工程2: 3-(7-シアノ-6-ピリミジン-4-イル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド

30

【化505】



40

【0699】

3-(6-(2-クロロピリミジン-4-イル)-7-シアノ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキサミド(130mg, 0.24mmol)を含むMeOH(2mL)の溶液に、10%Pd/C(13mg)を添加した。反応混合物を水素雰囲気下(15psi)にて25℃で12時間攪拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル22~55%/0.05% NH_4OH 水溶液)によって精製して、表題化合物(14mg, 12%)を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)

50

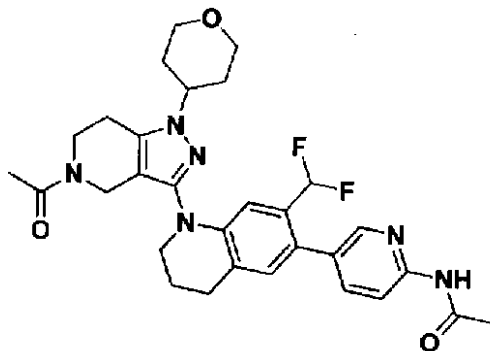
δ 9.23 (s, 1H), 8.87 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.94 - 7.93 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.58 - 6.57 (m, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.03 - 3.91 (m, 2H), 3.68 - 3.59 (m, 4H), 3.51 - 3.43 (m, 2H), 2.98 - 2.94 (m, 2H), 2.78-2.76 (m, 2H), 2.56 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 2.07-1.93 (m, 4H), 1.87-1.81 (m, 2H). LCMS M/Z ($M+H$) 499.

実施例 310

N-[5-[1-(5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-7-(ジフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-6-イル]-2-ピリジル]アセトアミド

【化506】

10



20

【0700】

1-(3-(6-ブromo-7-(ジフルオロメチル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(中間体P, 210mg, 0.41mmol)を含むTHF(5mL)および水(1mL)の溶液に、N-(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-2-イル)アセトアミド(130mg, 0.49mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリ-*i*-プロピル-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(32mg, 0.04mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(20mg, 0.04mmol)および Na_2CO_3 (130mg, 1.23mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて60℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル30~60%/0.05% NH_4OH 水溶液)によって精製して、表題化合物(131mg, 56%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 - 8.19 (m, 2H), 8.05 - 8.03 (m, 1H), 7.69 - 7.66 (m, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.53 - 6.23 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.16 - 4.13 (m, 4H), 3.93 - 3.91 (m, 1H), 3.77 - 3.72 (m, 3H), 3.56 - 3.50 (m, 2H), 2.92 - 2.88 (m, 3H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.33-2.30 (m, 5H), 2.18-2.07 (m, 4H), 1.90-1.87 (m, 2H). LCMS M/Z ($M+H$) 565.

30

40

以下の化合物を実施例310に類似の様式で調製した：

実施例311~312

【表 3 4】

実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例311	1-[3-[7-(ジフルオロメチル)-6-[6-(メチルアミノ)-3-ピリジル]-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H), 7.43 - 7.41 (m, 1H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.60 - 6.28 (m, 2H), 4.66 - 4.57 (m, 1H), 4.29 - 4.07 (m, 5H), 3.95 - 3.90 (m, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 3H), 3.58 - 3.48 (m, 2H), 2.98 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.91 - 2.76 (m, 4H), 2.39 - 2.25 (m, 2H), 2.30 - 2.17 (m, 5H), 1.92 - 1.85 (m, 2H)	537

10

実施例312	1-[3-[7-(ジフルオロメチル)-6-[6-(ジメチルアミノ)-3-ピリジル]-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 6.97 - 6.93 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.61 - 6.29 (m, 2H), 4.30 - 4.09 (m, 5H), 3.95 - 3.89 (m, 1H), 3.79 - 3.74 (m, 3H), 3.58 - 3.49 (m, 2H), 3.13 (s, 6H), 2.93 - 2.74 (m, 4H), 2.38 - 2.26 (m, 2H), 2.19 - 2.01 (m, 5H), 1.92 - 1.84 (m, 2H)	551

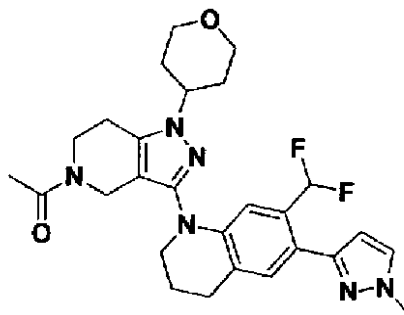
20

【0701】

実施例 3 1 3

1 - [3 - [7 - (ジフルオロメチル) - 6 - (1-メチルピラゾール-3-イル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル] - 1-テトラヒドロピラン-4-イル - 6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化 5 0 7】



30

【0702】

1 - (3 - (7 - (ジフルオロメチル) - 6 - (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, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H) - イル) - 1 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5 (4H) - イル)エタノン (中間体Q, 200mg, 0.36mmol) を含むTHF (5mL) および水 (1mL) の溶液に、3-ブromo-1-メチル-ピラゾール (58mg, 0.36mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム (II) (28mg, 0.04mmol)、 Na_2CO_3 (76mg, 0.72mmol) および2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (17mg, 0.04mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて60℃に16時間加熱した。反応物を室温

40

50

に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ（アセトニトリル 40～70% / 0.225% ギ酸水溶液）によって精製して、表題化合物（13 mg, 7%）を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.73 (s, 1H), 7.62 - 7.29 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.40 - 4.24 (m, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 2H), 3.97 - 3.94 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 - 3.67 (m, 2H), 3.63 - 3.58 (m, 2H), 3.51 - 3.44 (m, 2H), 2.93 - 2.75 (m, 4H), 2.07 - 1.90 (m, 7H), 1.84-1.74 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 511.

以下の化合物を実施例 313 に類似の様式で調製した：

実施例 314～317

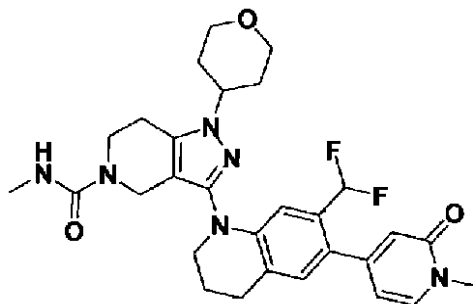
【表 35】

実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例314	1-[3-[6-(5-クロロ-3-ピリジル)-7-(ジフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.62 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.95 - 6.62 (m, 2H), 4.36 - 4.26 (m, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 2H), 3.97 - 3.94 (m, 2H), 3.79 - 3.68 (m, 2H), 3.66 - 3.59 (m, 2H), 3.46 (t, <i>J</i> = 12 Hz, 2H), 2.94 - 2.73 (m, 4H), 2.08 - 1.92 (m, 7H), 1.85 - 1.78 (m, 2H)	542
実施例315	1-[3-[6-(3-クロロ-4-ピリジル)-7-(ジフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 6.70 - 6.39 (m, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 4.23 - 4.17 (m, 2H), 3.97 - 3.93 (m, 2H), 3.79 - 3.69 (m, 2H), 3.65 - 3.60 (m, 2H), 3.50 - 3.45 (m, 2H), 2.89 - 2.75 (m, 4H), 2.09 - 1.92 (m, 7H), 1.85 - 1.78 (m, 2H)	542
実施例316	4-[1-(5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-7-(ジフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-6-イル]ピリジン-2-カルボニトリル	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.75 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.05 - 6.72 (m, 2H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 2H), 3.97 - 3.93 (m, 2H), 3.80 - 3.68 (m, 2H), 3.65 - 3.62 (m, 2H), 3.46 - 3.42 (m, 2H), 2.94 - 2.74 (m, 4H), 2.09 - 1.92 (m, 7H), 1.85 - 1.72 (m, 2H)	533
実施例317	1-[3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(2-メチル-4-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.55 - 8.49 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 - 7.06 (m, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.60 - 6.26 (m, 1H), 4.32 - 4.08 (m, 5H), 3.97 - 3.89 (m, 1H), 3.81 - 3.69 (m, 3H), 3.54 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.96 - 2.74 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.37 - 2.25 (m, 2H), 2.23 - 2.07 (m, 5H), 1.94 - 1.83 (m, 2H)	522

実施例 318

3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-2-オキソ-4-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド

【化508】



10

【0704】

3-(6-ブロモ-7-(ジフルオロメチル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキサミド(中間体 R, 100 mg, 0.2 mmol)を含む THF (2.5 mL) および水 (0.5 mL) の溶液に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II) (16 mg, 0.02 mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル (9 mg, 0.02 mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-オン (70 mg, 0.3 mmol) および Na_2CO_3 (42 mg, 0.4 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 60℃ に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。DCM (50 mL) を添加し、混合物を水 (30 mL × 3) およびブライン (30 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル 20~50% / 0.05% NH_4OH 水溶液)によって精製して、表題化合物 (43 mg, 20%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 - 7.71 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.81 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.56 - 6.55 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.20 - 6.18 (m, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.98 - 3.91 (m, 2H), 3.61 - 3.60 (m, 4H), 3.50 - 3.40 (m, 5H), 2.92-2.72 (m, 4H), 2.55 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.06-1.90 (m, 4H), 1.83-1.81 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 553.

20

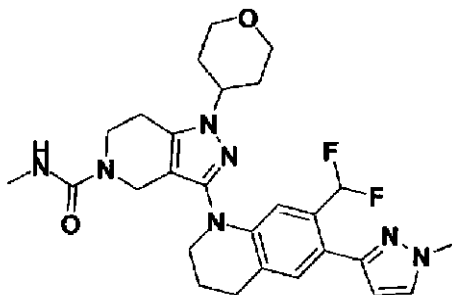
30

実施例 319

3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド

40

【化 5 0 9】



10

【0 7 0 5】

3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキサミド(中間体S, 100mg, 0.2mmol)を含むTHF(2.5mL)および水(0.5mL)の溶液に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリ-*i*-プロピル-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(16mg, 0.02mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(9mg, 0.02mmol)、3-ブromo-1-メチル-ピラゾール(48mg, 0.3mmol)およびNa₂CO₃(42mg, 0.4mmol)を添加した。反応物を窒素雰囲気下にて60℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。DCM(50mL)を添加し、混合物を水(30mL×3)およびブライン(30mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル40~70%/0.05%NH₄OH水溶液)によって精製して、表題化合物(11mg, 11%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.73(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44(t, J = 55.6 Hz, 1H), 7.32(s, 1H), 6.86(s, 1H), 6.55(d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.46(s, 1H), 4.33 - 4.23(m, 1H), 4.02(s, 2H), 3.95 - 3.93(m, 2H), 3.86(s, 3H), 3.61 - 3.58(m, 4H), 3.48 - 3.42(m, 2H), 2.89-2.71(m, 4H), 2.53(d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.01-1.93(m, 4H), 1.82-1.80(m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 526.

20

30

以下の化合物を実施例319に類似の様式で調製した：

実施例320~321

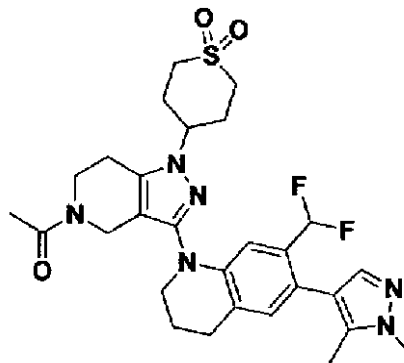
【表 3 6】

実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例320	3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1,3-ジメチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.50 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.56 - 6.39 (m, 2H), 4.34 - 4.23 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.95 - 3.93 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.64 - 3.54 (m, 4H), 3.49 - 3.40 (m, 2H), 2.87 - 2.71 (m, 4H), 2.54 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.01 - 1.91 (m, 4H), 1.82 - 1.79 (m, 2H)	540
実施例321	3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1,5-ジメチルピラゾール-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.44 (t, <i>J</i> = 56.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.98 - 3.91 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.63 - 3.55 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 2.87 - 2.72 (m, 4H), 2.53 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.02 - 1.92 (m, 4H), 1.82 - 1.80 (m, 2H)	540

実施例 3 2 2

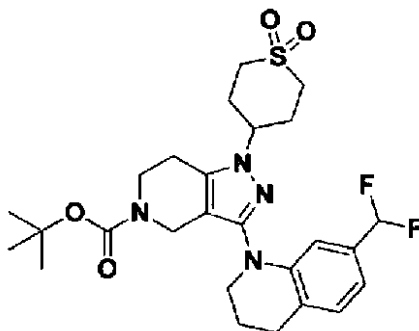
1 - [3 - [7 - (ジフルオロメチル) - 6 - (1 , 5 - ジメチルピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1 - (1 , 1 - ジオキソチアン - 4 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン

【化 5 1 0】



工程 1 : t e r t - ブチル 3 - (7 - (ジフルオロメチル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 1 - (1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 (4 H) - カルボキシレート

【化 5 1 1】



10

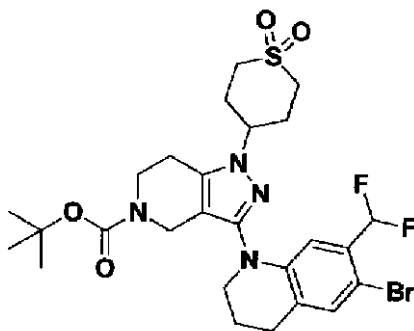
【0 7 0 6】

7-(ジフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (422 mg, 2.3 mmol) を含むジオキサン (20 mL) の溶液に、tert-ブチル 3-ブロモ-1-(1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H)-カルボキシラート (中間体 K, 1.0 g, 2.3 mmol)、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) (179 mg, 0.23 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル (107 mg, 0.23 mmol) および t-BuONa (664 mg, 6.9 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120℃ に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH=100:1) によって精製して、表題化合物 (1.1 g, 89%) を淡黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 537.

20

工程 2: tert-ブチル 3-(6-ブロモ-7-(ジフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-イル)-1-(1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H)-カルボキシラート

【化 5 1 2】



30

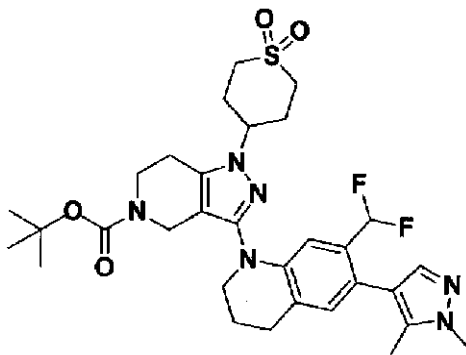
【0 7 0 7】

tert-ブチル 3-(7-(ジフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-イル)-1-(1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H)-カルボキシラート (1.1 g, 1.6 mmol) を含む 0℃ の DCM (10 mL) の溶液に、N-ブロモスクシンイミド (281 mg, 1.6 mmol) を分割して添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) に注ぎ、DCM (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (1.32 g、粗化合物) を茶色固体として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 617.

40

工程 3: tert-ブチル 3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-イル)-1

50

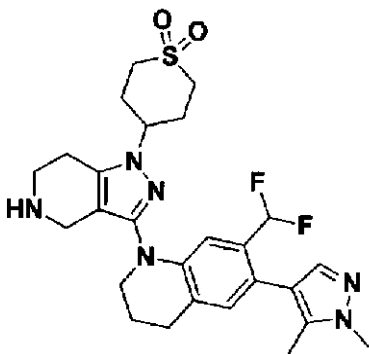


10

tert-ブチル 3-(6-ブromo-7-(ジフルオロメチル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート(400mg, 0.65mmol)を含むTHF(2mL)および水(0.4mL)の溶液に、Na₂CO₃(207mg, 1.9mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリ-*i*-プロピル-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(51mg, 0.06mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(32mg, 0.06mmol)および1,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(173mg, 0.78mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて60℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM/MeOH=100:3)によって精製して、表題化合物(240mg, 59%)を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 631.

20

30



40

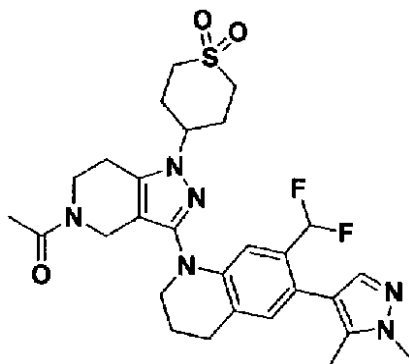
tert-ブチル 3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート(242 mg, 0.

50

3.8 mmol)を含む0℃のDCM(2 mL)の溶液に、トリフルオロ酢酸(0.5 mL, 6.8 mmol)を滴下した。混合物を25℃で1時間攪拌し、真空中で濃縮して、表題化合物(212 mg、粗化合物)を茶色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 531.

工程5: 1-[3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(1,1-ジオキソチアン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化515】



【0710】

4-(3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-チオピラン1,1-ジオキシド(106 mg, 0.2 mmol)を含む0℃のDCM(2 mL)の溶液に、トリエチルアミン(0.14 mL, 1.0 mmol)および無水酢酸(0.02 mL, 0.2 mmol)を添加した。混合物を室温で0.5時間攪拌した。水(5 mL)を添加し、混合物をDCM(5 mL×2)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル28~58%/0.05% NH₄OH水溶液)によって精製して、表題化合物(16 mg, 14%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37(s, 1H), 6.91 - 6.87(m, 1H), 6.85(s, 1H), 6.57 - 6.27(m, 1H), 4.34 - 4.30(m, 1H), 4.27 - 4.14(m, 2H), 3.92 - 3.91(m, 1H), 3.86 - 3.85(m, 3H), 3.77 - 3.72(m, 5H), 3.06 - 3.03(m, 2H), 2.89 - 2.85(m, 2H), 2.79 - 2.73(m, 2H), 2.56-2.51(m, 4H), 2.20-2.17(m, 3H), 2.15-2.07(m, 5H). LCMS M/Z (M+H) 573.

以下の化合物を実施例322に類似の様式で調製した:

実施例323

【表 3 7】

実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例323	1-[3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(1,1-ジオキソチアーン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.94 - 6.65 (m, 2H), 4.52 - 4.48 (m, 1H), 4.16 - 4.11 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.75 - 3.69 (m, 2H), 3.60 - 3.58 (m, 2H), 3.35 - 3.30 (m, 2H), 3.25 - 3.22 (m, 2H), 2.84 - 2.73 (m, 4H), 2.43 - 2.41 (m, 2H), 2.23 - 2.20 (m, 2H), 2.07 - 1.96 (m, 5H)	559

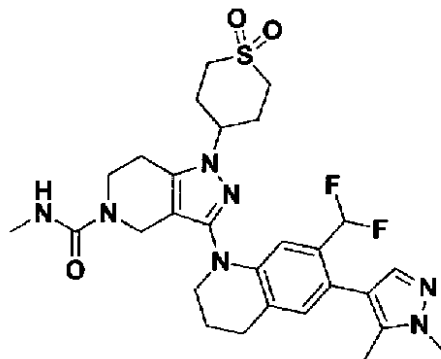
10

実施例 3 2 4

3 - [7 - (ジフルオロメチル) - 6 - (1 , 5 - ジメチルピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1 - (1 , 1 - ジオキソチアーン - 4 - イル) - N - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキサミド

【化 5 1 6】

20



30

【0 7 1 1】

4 - (3 - (7 - (ジフルオロメチル) - 6 - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - チオピラン 1 , 1 - ジオキシド (1 0 6 m g , 0 . 2 m m o l) を含む 0 °C の D C M (2 m L) の溶液に、トリエチルアミン (0 . 1 4 m L , 1 . 0 m m o l) および N - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - カルボキサミド (5 0 m g , 0 . 4 m m o l) を添加した。混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。水 (5 m L) を添加し、混合物を D C M (5 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 2 9 ~ 5 9 % / 0 . 0 5 % NH_4OH 水溶液) によって精製して、表題化合物 (8 m g , 7 %) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (s , 1H) , 6.91 (s , 1H) , 6.85 (s , 1H) , 6.44 (t , J = 56.0 Hz , 1H) , 4.43 - 4.42 (m , 1H) , 4.33 - 4.32 (m , 1H) , 4.00 (s , 2H) , 3.86 (s , 3H) , 3.81 - 3.72 (m , 6H) , 3.08 - 3.05 (m , 2H) , 2.87 - 2.86 (m , 2H) , 2.79 (d , J = 4.4 Hz , 3H) , 2.74 - 2.72 (m , 2H) , 2.56 - 2.54 (m , 4H) , 2.21 (s , 3H) , 2.10 - 2.05 (m , 2H) . LCMS M/Z (M + H) 588 .

40

以下の化合物を実施例 3 2 4 に類似の様式で調製した：

実施例 3 2 5 ~ 3 2 6

【表 3 8】

実施例	化合物名	<u>NMR</u>	<u>m/z</u>
実施例325	3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(1,1-ジオキソチアン-4-イル)-N-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.55 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.57 (t, <i>J</i> = 55.6 Hz, 1H), 4.47 - 4.38, (m, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 1H), 3.97 - 3.94 (m, 5H), 3.83 - 3.62 (m, 6H), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 2.88 - 2.84 (m, 2H), 2.79 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H), 2.74 - 2.68 (m, 2H), 2.57 - 2.53 (m, 4H), 2.11 - 2.06 (m, 2H)	574
実施例326	3-[7-(ジフルオロメチル)-6-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(1,1-ジオキソチアン-4-イル)-N-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.39 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.35 (t, <i>J</i> = 55.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.33 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 3.81 - 3.72 (m, 6H), 3.07 - 3.03 (m, 2H), 2.88 - 2.84 (m, 2H), 2.79 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3H), 2.74 - 2.72 (m, 2H), 2.57 - 2.50 (m, 4H), 2.10 - 2.06 (m, 2H)	642

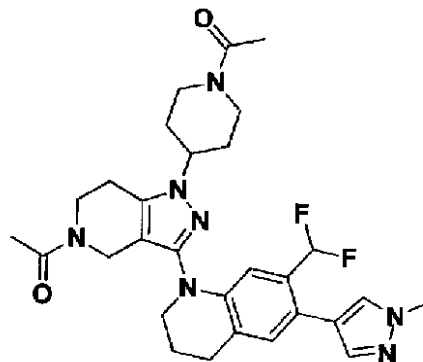
10

20

【0712】

実施例 3 2 7

1 - [4 - [5 - アセチル - 3 - [7 - (ジフルオロメチル) - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 1 - ピペリジル] エタノン
【化 5 1 7】

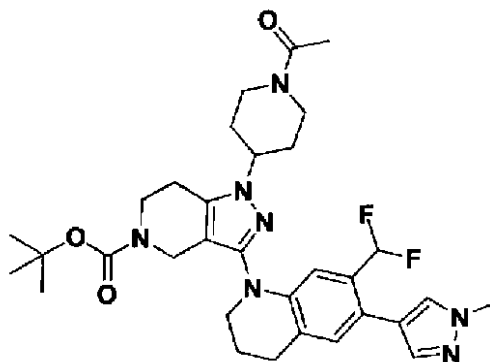


30

工程 1 : t e r t - ブチル 1 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 3 - (7 - (ジフルオロメチル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 (4 H) - カルボキシラート

40

【化 5 1 8】



10

【0 7 1 3】

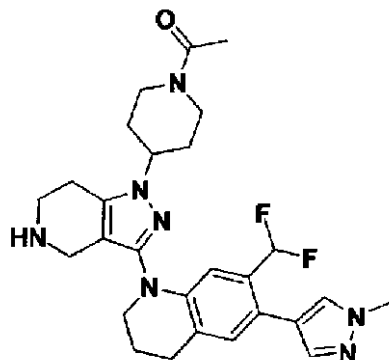
7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(370mg, 1.4mmol)を含むジオキサン(10mL)の溶液に、tert-ブチル1-(1-アセチル-4-ピペリジル)-3-ブロモ-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート(中間体L, 500mg, 1.2mmol)、ジクロロ[1,3-ビス(2,6-ジ-3-ペンチルフェニル)イミダゾール-2-イリデン](3-クロロピリジル)パラジウム(II)(93mg, 0.12mmol)およびt-BuONa(562mg, 5.9mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて120℃に12時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM/MeOH=20:1)によって精製して、表題化合物(300mg, 42%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.75 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.92 - 6.65 (m, 2H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.94 - 3.90 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.61 - 3.56 (m, 2H), 3.24 - 3.09 (m, 1H), 2.84 - 2.74 (m, 4H), 2.73 - 2.63 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.98-1.85 (m, 6H), 1.41-1.37 (m, 9H)

20

工程2: 1-(4-(3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン

30

【化 5 1 9】



40

【0 7 1 4】

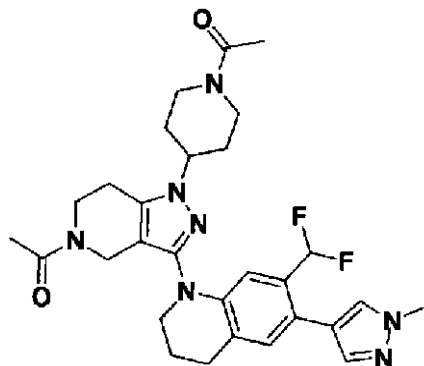
tert-ブチル1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート(300mg, 0.5mmol)を含む0℃のDCM(2mL)の溶液に、トリフルオロ酢酸(0.4mL, 4.9mmol)を滴下した。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をDCM(50mL)で

50

希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (30 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (200 mg, 70%) を白色固体として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z ($M+H$) 510.

工程 3: 1-[4-[5-アセチル-3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-1-ピペリジル]エタノン

【化 520】



10

【0715】

1-(4-(3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン (100 mg, 0.17 mmol) を含む 0°C の DCM (2 mL) の溶液に、トリエチルアミン (0.07 mL, 0.52 mmol) および無水酢酸 (0.021 mL, 0.21 mmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を DCM (50 mL) で希釈し、水 (40 mL) およびブライン (40 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を Prep-TLC (DCM/MeOH = 20:1) によって精製して、表題化合物 (53 mg, 52%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.75 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.94 - 6.64 (m, 2H), 4.46 - 4.42 (m, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 2H), 3.93 - 3.89 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 - 3.65 (m, 2H), 3.63 - 3.52 (m, 2H), 3.25 - 3.11 (m, 1H), 2.90 - 2.83 (m, 3H), 2.80-2.64 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 6H), 1.95-1.83 (m, 5H), 1.80-1.67 (m, 1H). LCMS M/Z ($M+H$) 552.

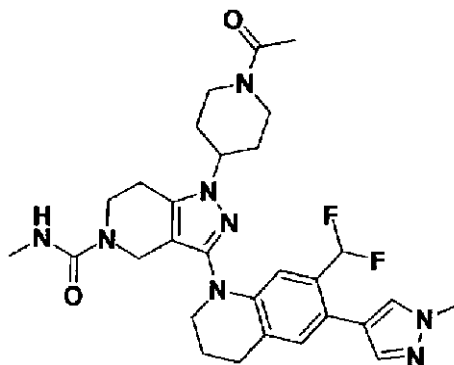
20

30

実施例 328

1-(1-アセチル-4-ピペリジル)-3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド

【化 521】



40

50

【0716】

1-(4-(3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン(100mg, 0.17mmol)を含むDCM(3mL)の溶液に、トリエチルアミン(0.07mL, 0.52mmol)およびN-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド(26mg, 0.21mmol)を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。混合物をDCM(50mL)で希釈し、水(40mL)およびブライン(40mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をPrep-TLC(DCM/MeOH=20:1)によって精製して、表題化合物(29mg, 29%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.75 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.94 - 6.62 (m, 2H), 6.55 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.45 - 4.42 (m, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.66 - 3.52 (m, 4H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 2.89 - 2.78 (m, 2H), 2.78-2.62 (m, 3H), 2.54 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.00-1.81 (m, 5H), 1.79-1.65 (m, 1H). LCMS M/Z (M+H) 567.

以下の化合物を実施例328に類似の様式で調製した：

実施例329

【表39】

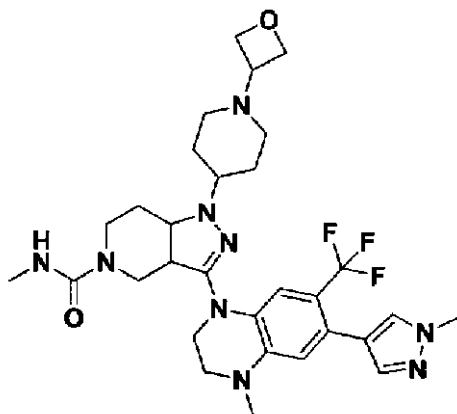
実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例329	1-(1-アセチル-4-ピペリジル)-N-メチル-3-[4-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロキノキサリン-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.78 - 4.70 (m, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 4.04 - 3.93 (m, 6H), 3.84 - 3.76 (m, 4H), 3.49 - 3.47 (m, 2H), 3.26 - 3.20 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.81 - 2.71 (m, 6H), 2.23 - 1.90 (m, 7H)	600

【0717】

実施例330

N-メチル-3-[4-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロキノキサリン-1-イル]-1-[1-(オキセタン-3-イル)-4-ピペリジル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド

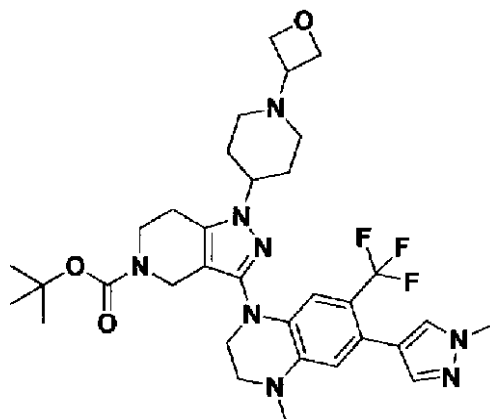
【化 5 2 2】



10

工程 1: tert-ブチル 3-(4-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル)-1-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート

【化 5 2 3】



20

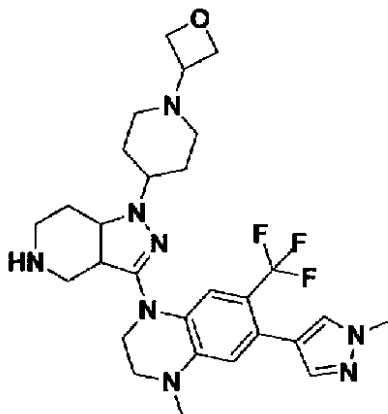
【0 7 1 8】

tert-ブチル 3-ブromo-1-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート(中間体 V, 150 mg, 0.34 mmol)、4-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-キノキサリン(100 mg, 0.34 mmol) および t-BuONa(97 mg, 1.01 mmol)を含む1,4-ジオキサン(4 mL)の溶液に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-イ-プロポキシ-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(26 mg, 0.03 mmol) および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-イ-プロポキシ-1,1'-ビフェニル(16 mg, 0.03 mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて120℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、反応物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM/MeOH=50/1)によって精製して、表題化合物(140 mg, 63%)を黄色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 657.

40

工程 2: 1-メチル-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(1-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン

【化 5 2 4】



10

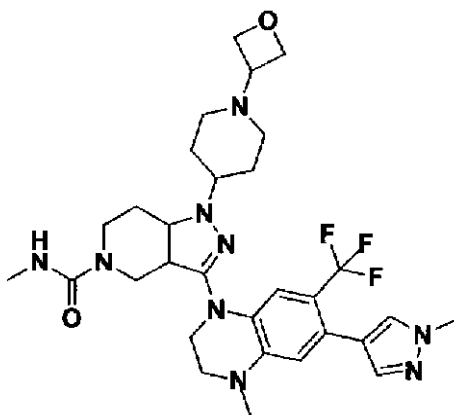
【0 7 1 9】

tert-ブチル 3-(4-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル)-1-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート (140 mg, 0.21 mmol) を含む 0℃ の DCM (2 mL) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.32 mL, 4.26 mmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) でクエンチし、DCM (20 mL) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (80 mg、粗化合物) を茶色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 557.

20

工程 3: N-メチル-3-[4-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロキノキサリン-1-イル]-1-[1-(オキセタン-3-イル)-4-ピペリジル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド

【化 5 2 5】



30

【0 7 2 0】

1-メチル-7-(1-メチルピラゾール-4-イル)-4-[1-[1-(オキセタン-3-イル)-4-ピペリジル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロキノキサリン (80 mg, 0.14 mmol) およびトリエチルアミン (0.08 mL, 0.57 mmol) を含む DCM (2 mL) の溶液に、N-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド (54 mg, 0.43 mmol) を添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。水 (10 mL) を添加し、DCM (20 mL) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 20~50% / 0.05% NH₄OH 水溶液) によって精製して、表題化合物 (35

40

50

mg, 40%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.75 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.58 - 6.52 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.53 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.12 - 3.94 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.73 - 3.65 (m, 2H), 3.60 - 3.57 (m, 2H), 3.49 - 3.42 (m, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.81-2.64 (m, 4H), 2.54-2.52 (m, 3H), 2.07-1.77 (m, 6H). LCMS M/Z (M+H) 614.

以下の化合物を実施例 330 に類似の様式で調製した：

【表 40】

実施例331	3-[7-クロロ-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-[1-(オキセタン-3-イル)-4-ピペリジル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.56 - 6.52 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.53 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.05 - 4.01 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.63 - 3.50 (m, 4H), 3.48 - 3.46 (m, 1H), 2.83 - 2.64 (m, 6H), 2.54 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.03 - 1.78 (m, 8H)	565

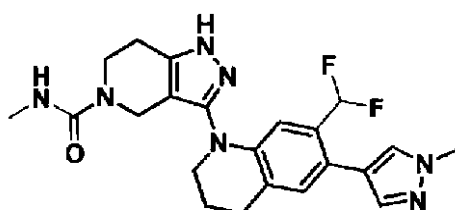
10

【0721】

実施例 332

3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド

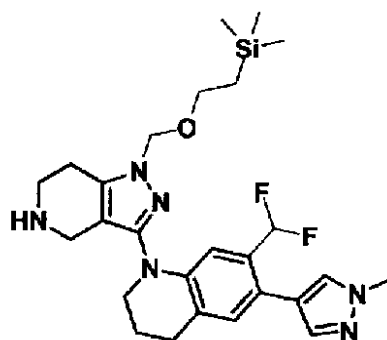
【化 526】



30

工程 1：7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化 527】



40

【0722】

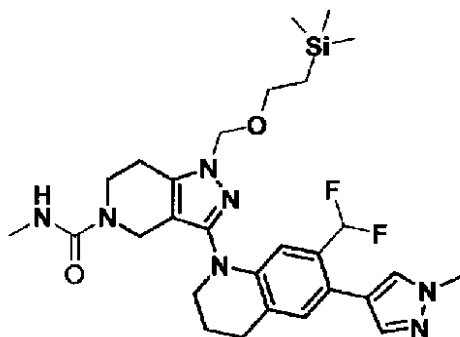
tert-ブチル 3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]

50

〕ピリジン-5(4H)-カルボキシラート(中間体T, 100mg, 0.16mmol)およびギ酸(1.48mL, 40mmol)の混合物を16℃で16時間攪拌した。反応溶液を真空中で濃縮して、表題化合物(80mg、粗化合物)を黄色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 515.

工程2: 3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキサミド

【化528】



10

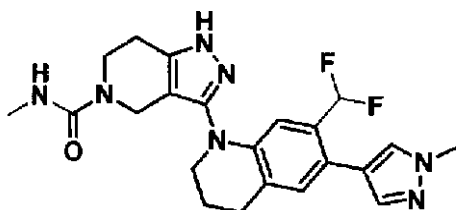
【0723】

7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(80mg, 0.16mmol)を含む16℃のDCM(15mL)の溶液に、トリエチルアミン(0.07mL, 0.47mmol)およびN-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド(39mg, 0.31mmol)を添加した。混合物を16℃で16時間攪拌した。反応溶液をDCM(50mL)で希釈し、ブライン(30mL×3)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をPrep-TLC(DCM/MeOH=20:1)によって精製して、表題化合物(40mg, 45%)を白色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 572.

20

工程3: 3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド

【化529】



30

40

【0724】

3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキサミド(30mg, 0.05mmol)を含むDCM(10mL)の溶液に、トリフルオロ酢酸(1.5mL, 17.54mmol)を添加した。混合物を16℃で4時間攪拌し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル15~45%/0.225%ギ酸水溶液)によって精製して、表題化合物(8mg, 34%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.61 (t, J = 55.6

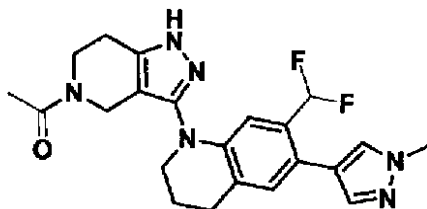
50

Hz, 1H), 4.03 - 4.00 (m, 5H), 3.90 (s, 2H), 3.70 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 2.87 - 2.84 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.14 - 2.11 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 442.

実施例 333

1-[3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

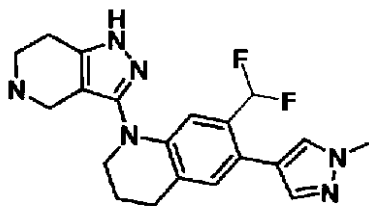
【化530】



10

工程1: 7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化531】



20

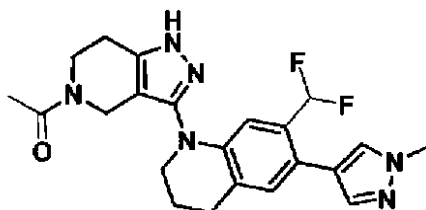
【0725】

tert-ブチル 3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート(中間体U, 2.0 g, 4.13 mmol)を含む0℃のDCM(5 mL)の溶液に、トリフルオロ酢酸(4.0 mL, 4.13 mmol)を添加した。混合物を20℃で16時間攪拌し、真空中で濃縮して、表題化合物(2.0 g、粗化合物)を茶色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 385.

30

工程2: 1-[3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化532】



40

【0726】

7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(120 mg, 0.31 mmol)を含む0℃のDCM(5 mL)の溶液に、トリエチルアミン(0.09 mL, 0.62 mmol)および無水酢酸(0.04 mL, 0.62 mmol)を添加した。混合物を20℃で1時間攪拌した。DCM(50 mL)を添加し、混合物を水(30 mL×3)およびブライン(

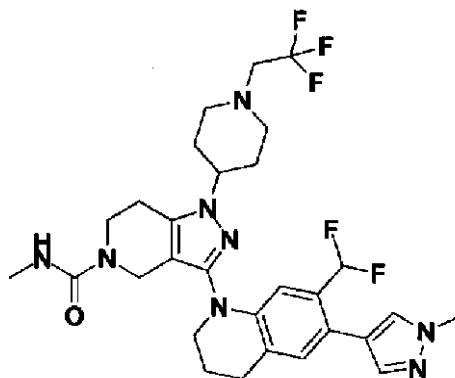
50

30 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 26 ~ 56 % / 0.05 % NH_4OH 水溶液) によって精製して、表題化合物 (19 mg, 14 %) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.42 - 12.31 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.96 - 6.62 (m, 2H), 4.21 - 4.04 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.76 - 3.51 (m, 4H), 2.88 - 2.66 (m, 4H), 2.07 - 1.87 (m, 5H). LCMS M/Z ($\text{M}+\text{H}$) 427.

実施例 334

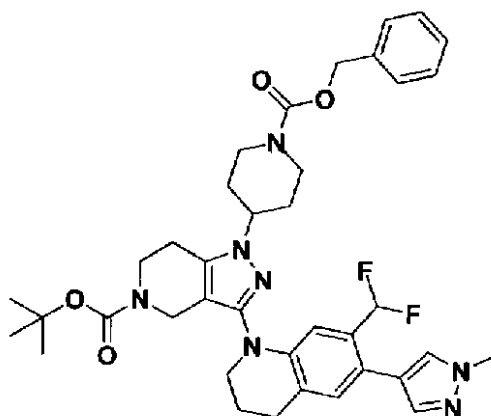
3 - [7 - (ジフルオロメチル) - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - N - メチル - 1 - [1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 4 - ピペリジル] - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキサミド

【化 533】



工程 1 : tert - ブチル 1 - (1 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - (7 - (ジフルオロメチル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 (4 H) - カルボキシラート

【化 534】



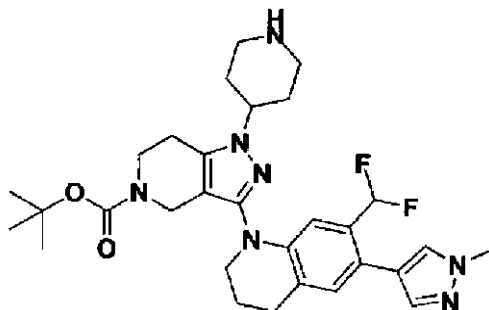
【0727】

tert - ブチル 3 - (7 - (ジフルオロメチル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 (4 H) - カルボキシラート (中間体 U, 700 mg, 1.44 mmol) を含む 1, 4 - ジオキサソ (10 mL) の溶液に、ベンジル 4 - (2 - トリヒドロゾノ) ピペリジン - 1 - カルボキシラート (696 mg, 1.73 mmol)、 Cs_2CO_3 (1.04 g, 3.18 mmol) およびアセチルアセトン酸銅 (II) (38 mg, 0.14 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 100 °C に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過した。濾液を

真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（DCM/MeOH=20:1）によって精製して、表題化合物（650mg, 65%）を茶色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 702.

工程2: tert-ブチル 3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(ピペリジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート

【化535】



10

【0728】

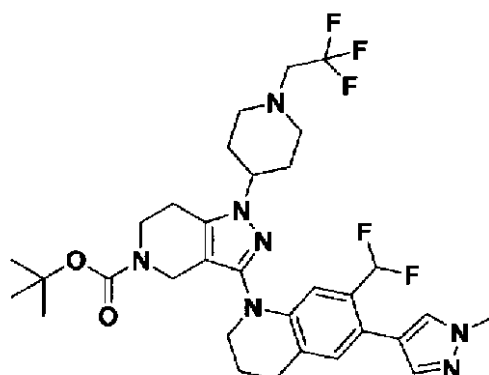
tert-ブチル 1-(1-((ベンジルオキシ)カルボニル)ピペリジン-4-イル)-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート (650mg, 0.93mmol) を含む MeOH (10mL) の溶液に、10% Pd/C (50mg) を添加した。混合物を水素雰囲気下 (15psi) にて 25℃ で 6 時間攪拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (420mg, 80%) を白色固体として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 568

20

工程3: tert-ブチル 3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート

30

【化536】



40

【0729】

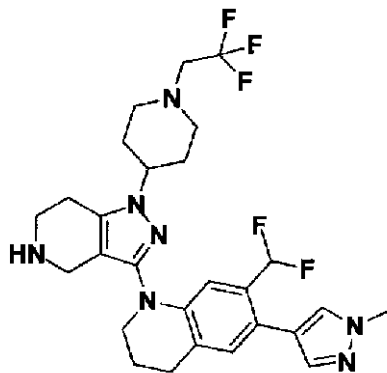
tert-ブチル 3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(ピペリジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート (70.0mg, 0.12mmol) を含む MeCN (2mL) の溶液に、トリエチルアミン (0.052mL, 0.37mmol) および 2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (0.036mL, 0.25mmol) を添加した。混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。水 (10mL) を添加し、混合物 (he

50

mixture) を EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (70 mg、粗化合物) を黄色固体として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 650.

工程4: 7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化537】

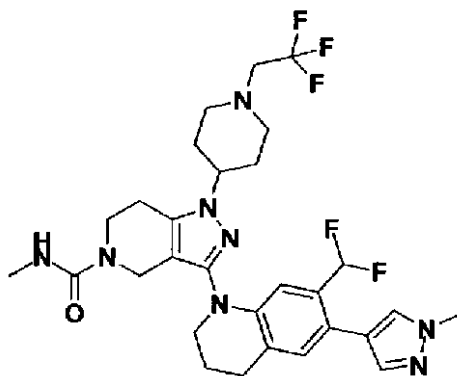


【0730】

tert-ブチル 3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート (70 mg, 0.11 mmol) を含む 0℃ の DCM (1 mL) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.08 mL, 1.1 mmol) を添加した。混合物を 25℃ で 2 時間攪拌し、真空中で濃縮して、表題化合物 (50 mg、粗化合物) を茶色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 550.

工程5: 3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-ピペリジル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド

【化538】



【0731】

7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (50 mg, 0.09 mmol) を含む DCM (3 mL) の溶液に、トリエチルアミン (0.038 mL, 0.27 mmol) および N-メチル-1

10

20

30

40

50

H-イミダゾール-1-カルボキサミド (23 mg, 0.18 mmol) を添加した。混合物を 25 °C で 3 時間攪拌し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 30 ~ 60 % / 0.225 % ギ酸水溶液) によって精製して、表題化合物 (19 mg, 34 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.55 (d, J = 55.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.38 (m, 1H), 3.96 - 3.80 (m, 6H), 3.79 - 3.72 (m, 4H), 3.13 - 3.04 (m, 4H), 2.88 - 2.87 (m, 2H), 2.79 - 2.75 (m, 5H), 2.58 - 2.57 (m, 2H), 2.31 - 2.29 (m, 2H), 2.08-2.07 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 607.

以下の化合物を実施例 334 に類似の様式で調製した：

実施例 335 ~ 339

【表 4 1】

実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例335	1-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-4-ピペリジル]-3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.54 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.55 (t, <i>J</i> = 55.6 Hz, 1H), 6.04 - 5.74 (m, 1H), 4.40 - 4.39 (m, 1H), 3.96 - 3.80 (m, 6H), 3.78 - 3.72 (m, 4H), 3.10 - 3.07 (m, 2H), 2.87 - 2.73 (m, 9H), 2.39 - 2.25 (m, 4H), 2.06 - 2.01 (m, 2H), 1.92 - 1.90 (m, 2H)	589
実施例336	3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-[1-(オキセタン-3-イル)-4-ピペリジル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.54 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 55.6 Hz, 1H), 4.69 - 4.62 (m, 4H), 4.40 - 4.39 (s, 1H), 3.96 - 3.95 (m, 6H), 3.80 - 3.72 (m, 4H), 3.54 - 3.52 (m, 1H), 2.89 - 2.87 (m, 4H), 2.79 - 2.74 (m, 5H), 2.08 - 2.05 (m, 2H), 1.99 - 1.93 (m, 6H)	581
実施例337	3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-(1-メチルスルホニル-4-ピペリジル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.54 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.55 (t, <i>J</i> = 55.6 Hz, 1H), 4.44 - 4.37 (m, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 7H), 3.84 - 3.76 (m, 2H), 3.74 - 3.70 (m, 2H), 2.97 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 2.91 - 2.87 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.79 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3H), 2.78 - 2.72 (m, 2H), 2.38 - 2.24 (m, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 4H)	603
実施例338	(S,S)-3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-(2-メチルテトラヒドロピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.54 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.55 (t, <i>J</i> = 55.6 Hz, 1H), 4.41 - 4.40 (m, 1H), 4.15 - 4.12 (m, 2H), 3.97 - 3.95 (m, 5H), 3.81 - 3.72 (m, 4H), 3.58 - 3.54 (m, 2H), 2.88 - 2.86 (m, 2H), 2.79 - 2.74 (m, 5H), 2.08 - 2.06 (m, 1H), 1.96 - 1.70 (m, 5H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H)	540
実施例339	(R,R)-3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-(2-メチルテトラヒドロピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.54 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.54 (t, <i>J</i> = 55.6 Hz, 1H), 4.40 - 4.39 (m, 1H), 4.15 - 4.12 (m, 2H), 3.97 - 3.95 (m, 5H), 3.81 - 3.72 (m, 4H), 3.58 - 3.54 (m, 2H), 2.87 - 2.86 (m, 2H), 2.79 - 2.74 (m, 5H), 2.08 - 2.06 (m, 1H), 1.96 - 1.70 (m, 5H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H).	540

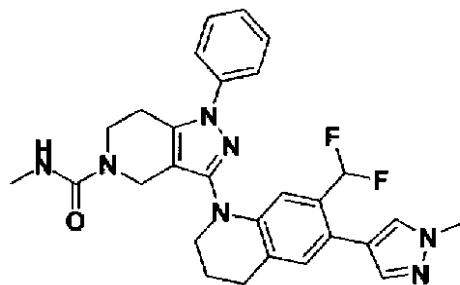
【0732】

実施例 340

3 - [7 - (ジフルオロメチル) - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4

50

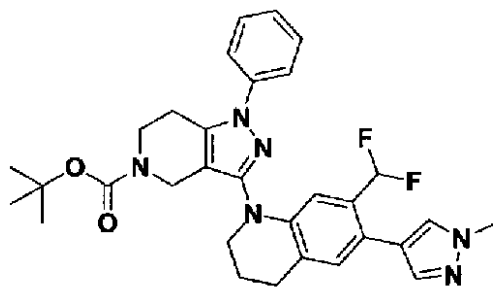
ージヒドロ-2H-キノリン-1-イル] -N-メチル-1-フェニル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド
【化539】



10

工程1: tert-ブチル 3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-フェニル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート

【化540】



20

【0733】

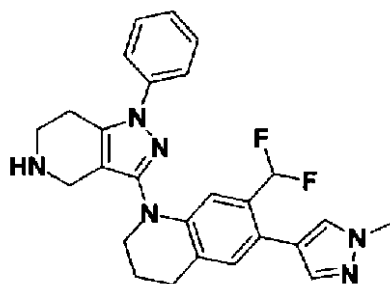
tert-ブチル 3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート (中間体U, 200 mg, 0.41 mmol) を含む DCM (8 mL) の溶液に、フェニル硼酸 (50 mg, 0.41 mmol)、酢酸銅 (II) (75 mg, 0.41 mmol) および トリエチルアミン (0.139 mL, 1 mmol) を添加した。混合物を酸素雰囲気下 (15 psi) にて室温で16時間撹拌した。水 (10 mL) を添加し、EtOAc (15 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 1:1) によって精製して、表題化合物 (135 mg, 58%) を無色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 561.

30

工程2: 7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(1-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化541】

40



【0734】

tert-ブチル 3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾ

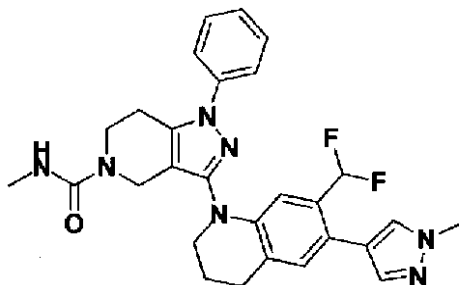
50

ール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-フェニル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート(135mg, 0.24mmol)を含む0℃のDCM(2mL)の溶液に、トリフルオロ酢酸(1.8mL, 24.1mmol)を添加した。混合物を25℃で2時間攪拌し、真空中で濃縮して、表題化合物(110mg、粗化合物)を茶色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 461.

工程3: 3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-1-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-N-メチル-1-フェニル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド

【化542】

10



【0735】

7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(110mg, 0.24mmol)を含むDCM(2mL)の溶液に、トリエチルアミン(0.1mL, 0.72mmol)およびN-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド(60mg, 0.48mmol)を添加した。混合物を25℃で16時間攪拌し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル23~53%/0.225%ギ酸水溶液)によって精製して、表題化合物(37mg, 29%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (s, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 5H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.73 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.93 - 2.89 (m, 4H), 2.82 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.13-2.09 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 518.

以下の化合物を実施例340に類似の様式で調製した:

実施例341~342

20

30

【表 4 2】

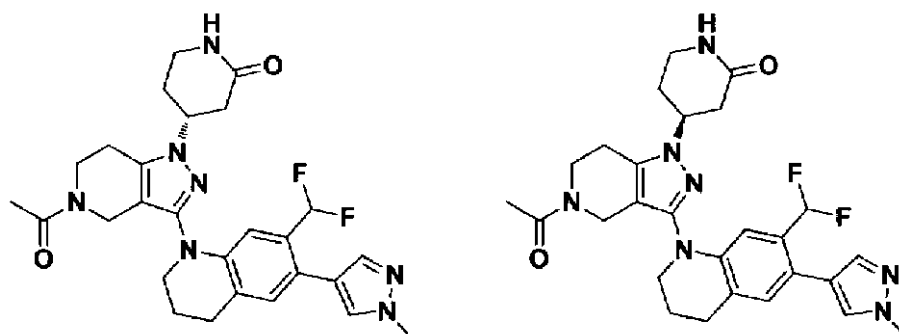
実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例341	3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-(3-ピリジル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.83 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 6.62 - 6.57 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.70 - 3.68 (m, 2H), 3.59 - 3.57 (m, 2H), 2.92 - 2.86 (m, 4H), 2.54 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.01 - 1.98 (m, 2H).	519
実施例342	3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-(4-ピリジル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 8.66 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.60 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 4.48 - 4.42 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.08 - 3.02 (m, 2H), 2.91 - 2.88 (m, 2H), 2.81 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.14 - 2.07 (m, 2H)	519

実施例 3 4 3 および 3 4 4

【0 7 3 6】

(R) - 4 - [5 - アセチル - 3 - [7 - (ジフルオロメチル) - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピペリジン - 2 - オンおよび
(S) - 4 - [5 - アセチル - 3 - [7 - (ジフルオロメチル) - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] ピペリジン - 2 - オン

【化 5 4 3】

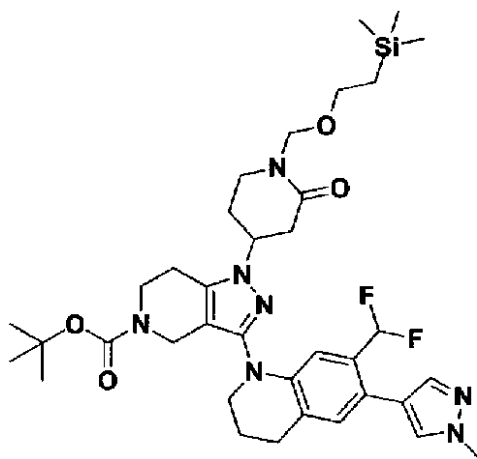


工程 1 :

【0 7 3 7】

t e r t - ブチル 3 - (7 - (ジフルオロメチル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 1 - (2 - オキソ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 (4 H) - カルボキシラート

【化 5 4 4】



10

【0 7 3 8】

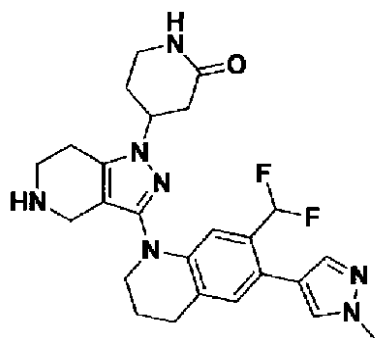
tert-ブチル 3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート(中間体U, 600mg, 1.24mmol)を含むMeCN(10mL)の溶液に、2,3,4,6,7,8,9,10-オクタヒドロピリミド[1,2-a]アゼピン(942mg, 6.19mmol)および1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-2,3-ジヒドロピリジン-6-オン(845mg, 3.71mmol)を添加した。混合物を100℃に48時間加熱した。反応溶液をEtOAc(150mL)で希釈し、ブライン(50mL×3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をPrep-TLC(DCM/MeOH=20:1)によって精製して、表題化合物(400mg, 45%)を無色油状物として得た。LCMS M/Z (M+23) 734.

20

工程2: 4-(3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-2-オン

【化 5 4 5】

30



【0 7 3 9】

40

tert-ブチル 3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(2-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート(100mg, 0.14mmol)を含むDCM(6mL)の溶液に、トリフルオロ酢酸(2mL, 7.02mmol)を添加した。混合物を16℃で4時間攪拌し、真空中で濃縮した。粗残渣をMeOH(10mL)に再溶解し、K₂CO₃(86mg, 0.63mmol)を添加した。混合物を16℃で16時間攪拌した。反応溶液を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をPrep-TLC(DCM/MeOH=20:1)によって精製して、表題化合物(40mg, 53%)を白色固体として得た。LCMS M/Z (M+H)

50

482.

工程3:

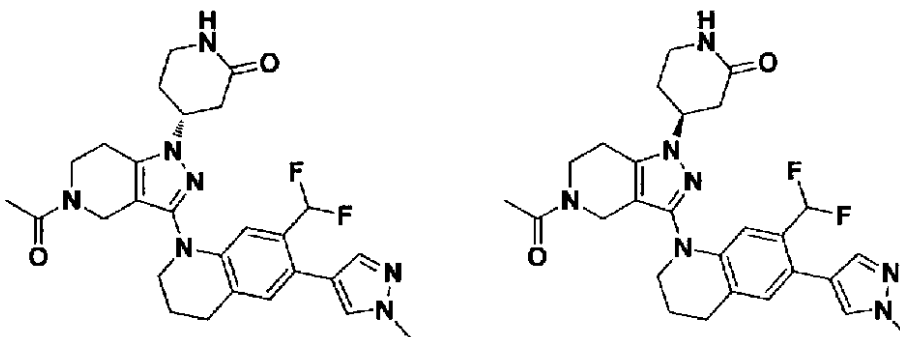
【0740】

(R)-4-[5-アセチル-3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピペリジン-2-オンおよび

(S)-4-[5-アセチル-3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピペリジン-2-オン

【化546】

10



【0741】

20

4-(3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-2-オン(100 mg, 0.21 mmol)を含む0℃のDCM(10 mL)の溶液に、トリエチルアミン(0.044 mL, 0.31 mmol)および無水酢酸(0.02 mL, 0.21 mmol)を添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。反応溶液をDCM(50 mL)で希釈し、ブライン(30 mL×3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル15~45%/0.225%ギ酸水溶液)によって精製して、ラセミ体の4-[5-アセチル-3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピペリジン-2-オン(30 mg, 28%)を白色固体として得た。これを、キラルSFC(AD(250 mm×30 mm, 10 μm), I.D., 3 μm 移動相: 5%~40%のCO₂中のエタノール(Neu); 流速: 80 mL/分)を使用して、(R)-4-[5-アセチル-3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピペリジン-2-オン(4 mg, 第1ピーク)および(S)-4-[5-アセチル-3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ピペリジン-2-オン(4 mg, 第2ピーク)に分離した。各鏡像異性体に絶対配置を任意に割り当てた。実施例343: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.53 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.89-6.87 (m, 1H), 6.69-6.38 (m, 1H), 5.90-5.82 (m, 1H), 4.48-4.45 (m, 1H), 4.26-4.03 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.83-3.68 (m, 3H), 3.47-3.40 (m, 2H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.88-2.74 (m, 5H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 6H). LCMS M/Z (M+H) 524. 実施例344: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.53 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.88-6.87 (m, 1H), 6.69-6.38 (m, 1H), 5.98-5.89 (m, 1H), 4.48-4.45 (m, 1H), 4.26-4.03 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.82-3.68 (m, 3H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.88-2.74 (m, 5H),

30

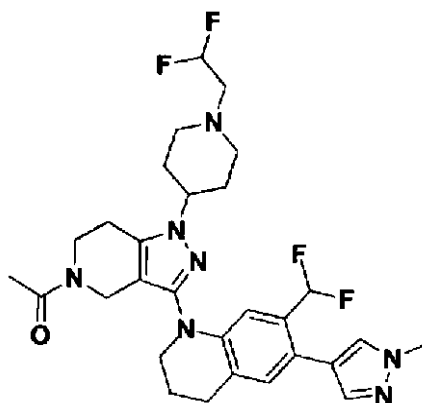
40

50

2.37-2.31 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 6H). LCMS M/Z (M+H) 524.

実施例 345

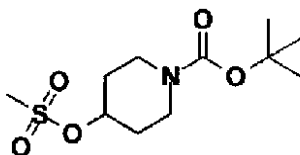
1- [1- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -4-ピペリジル] -3- [7- (ジフルオロメチル) -6- (1-メチルピラゾール-4-イル) -3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル] -6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン
【化 547】



10

工程 1: tert-ブチル 4- ((メチルスルホニル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート
【化 548】

20



【0742】

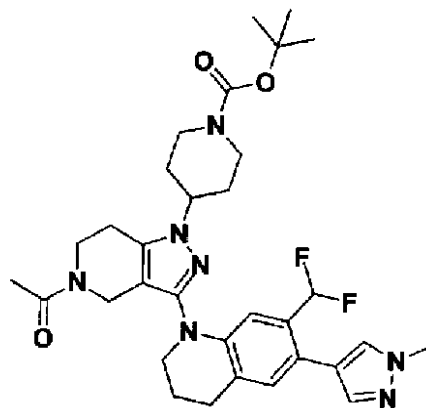
tert-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (5.0 g, 24.84 mmol) を含む 0 °C の DCM (40 mL) の溶液に、トリエチルアミン (10.33 mL, 74.53 mmol) およびメタンスルホニルクロリド (2.6 mL, 33.44 mmol) を滴下した。混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応物を水 (60 mL) でクエンチし、DCM (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (7.25 g、粗化合物) を淡黄色固体として得た。これをさらに精製する必要はなかった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.93 - 4.82 (m, 1H), 3.75 - 3.62 (m, 2H), 3.40 - 3.23 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

30

工程 2: tert-ブチル 4- (5-アセチル-3- (7- (ジフルオロメチル) -6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H) -イル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート

40

【化 5 4 9】



10

【0 7 4 3】

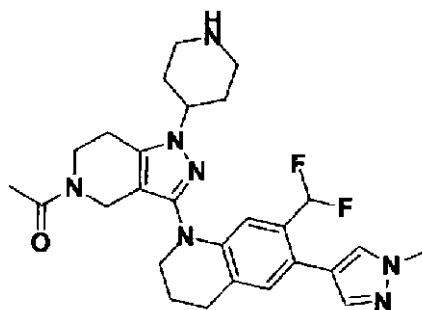
1 - [3 - [7 - (ジフルオロメチル) - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン (実施例 3 3 3, 8 5 0 m g, 2. 0 m m o l) を含む DMF (1 0 m L) の溶液に、 Cs_2CO_3 (1. 3 0 g, 3. 9 9 m m o l) および tert - ブチル 4 - ((メチルスルホニル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (8 3 5 m g, 2. 9 9 m m o l) を添加した。混合物を 8 0 °C に 1 2 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 3 7 ~ 6 7 % / 0. 0 5 % NH_4OH 水溶液) によって精製して、表題化合物 (2 1 0 m g, 1 7 %) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 - 7.53 (m, 1H), 7.42 - 7.40 (m, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.68 - 6.37 (m, 1H), 4.38 - 4.12 (m, 3H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95 - 3.89 (m, 2H), 3.75 - 3.67 (m, 3H), 2.89 - 2.70 (m, 6H), 2.17 - 2.03 (m, 7H), 1.92 - 1.88 (m, 2H), 1.48 (s, 9H). LCMS M/Z (M+H) 610.

20

工程 3 : 1 - (3 - (7 - (ジフルオロメチル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 (4 H) - イル) エタノン

30

【化 5 5 0】



40

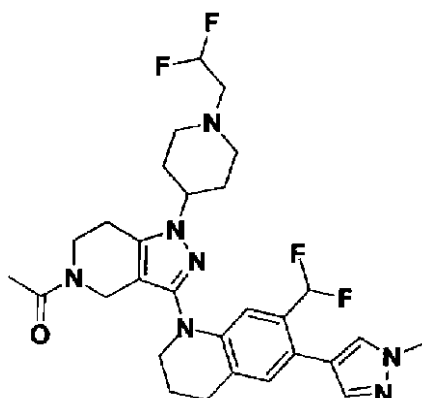
【0 7 4 4】

tert - ブチル 4 - (5 - アセチル - 3 - (7 - (ジフルオロメチル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (8 0 m g, 0. 1 3 m m o l) を含む 0 °C の DCM (2 m L) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0. 1 m L, 1. 3 m m o l) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、真空中で濃縮して、表題化合物 (7 3 m g、粗化合物) を茶色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 510.

50

工程 4 : 1 - [1 - [1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 4 - ピペリジル] - 3 - [7 - (ジフルオロメチル) - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン

【化 5 5 1】



【 0 7 4 5】

1 - (3 - (7 - (ジフルオロメチル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 (4 H) - イル) エタノン (7 3 m g , 0 . 1 4 m m o l) を含む Me C N (2 m L) の溶液に、トリエチルアミン (0 . 0 6 m L , 0 . 4 3 m m o l) および 2 , 2 - ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (4 6 m g , 0 . 2 1 m m o l) を添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 3 0 ~ 6 0 % / 0 . 2 2 5 % ギ酸水溶液) によって精製して、表題化合物 (1 9 m g , 2 3 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.73 (s , 1H) , 7.48 (s , 1H) , 7.08 (s , 1H) , 6.92-6.63 (m , 2H) , 6.12 (t , J = 56.0 Hz , 1H) , 4.15-4.10 (m , 2H) , 4.04-3.98 (m , 1H) , 3.85 (s , 3H) , 3.74-3.62 (m , 2H) , 3.58-3.55 (m , 2H) , 2.98-2.96 (m , 2H) , 2.83-2.70 (m , 6H) , 2.34-2.31 (m , 2H) , 2.05-1.88 (m , 7H) , 1.82-1.79 (m , 2H) . LCMS M/Z (M+H) 574.

以下の化合物を実施例 3 4 5 に類似の様式で調製した：

実施例 3 4 6

【表 4 3】

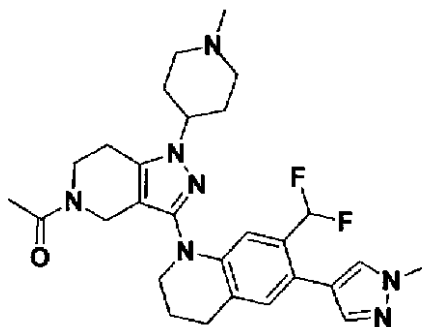
実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例346	1-[3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4-ピペリジル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.70 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.75 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 4.17 - 4.13 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.73 - 3.70 (m, 2H), 3.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.47 - 3.38 (m, 2H), 3.17 - 3.13 (m, 2H), 2.89 - 2.64 (m, 6H), 2.35 - 1.87 (m, 9H)	592

【 0 7 4 6】

実施例 3 4 7

1 - [3 - [7 - (ジフルオロメチル) - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) -

3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(1-メチル-4-ピペリジル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル] エタノン
【化552】



10

【0747】

1-(3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(ピペリジン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(80mg, 0.16mmol)を含むDCE(2mL)の溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(30mg, 0.47mmol)、AcOH(0.05mL, 0.87mmol)およびホルムアルデヒド(37%水溶液, 0.035mL, 0.47mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃水溶液(10mL)でクエンチし、混合物をDCM(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル24~54%/0.05%NH₄OH水溶液)によって精製して、表題化合物(19mg, 23%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.73(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.08(s, 1H), 6.92-6.62(m, 2H), 4.15-4.10(m, 2H), 4.02-3.94(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.72-3.65(m, 2H), 3.60-3.55(m, 2H), 2.83-2.71(m, 6H), 2.18(s, 3H), 2.05-1.90(m, 9H), 1.84-1.75(m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 524.

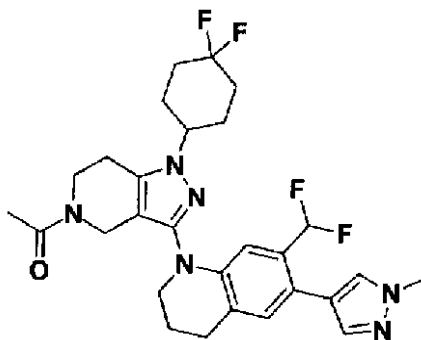
20

実施例348

1-[1-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

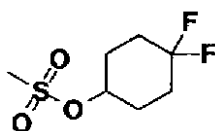
30

【化553】



40

工程1: 4, 4-ジフルオロシクロヘキシルメタンスルホナート
【化554】



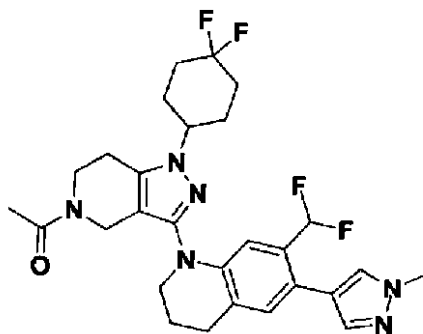
50

【0748】

4, 4-ジフルオロシクロヘキサノール (800 mg, 5.88 mmol) を含む 0 °C の DCM (10 mL) の溶液に、トリエチルアミン (2.44 mL, 17.63 mmol) およびメタンスルホニルクロリド (0.65 mL, 8.38 mmol) を滴下した。混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応物を水 (30 mL) でクエンチし、混合物を DCM (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (1.2 g, 95%) を薄赤色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.92 - 4.91 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.15 - 2.04 (m, 4H), 2.02 - 1.96 (m, 4H).

工程 2: 1 - [1 - (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) - 3 - [7 - (ジフルオロメチル) - 6 - (1-メチルピラゾール-4-イル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル] - 6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン

【化555】



【0749】

1 - [3 - [7 - (ジフルオロメチル) - 6 - (1-メチルピラゾール-4-イル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル] - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン (実施例 333, 100 mg, 0.23 mmol) を含む DMF (3 mL) の溶液に、 Cs_2CO_3 (230 mg, 0.71 mmol) および 4, 4-ジフルオロシクロヘキシルメタンスルホナート (75 mg, 0.35 mmol) を添加した。混合物を 80 °C に 16 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過した。濾液を EtOAc (20 mL) で希釈し、ブライン (20 mL × 2) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 37 ~ 67 % / 0.05 % NH_4OH 水溶液) によって精製して、表題化合物 (23 mg, 18%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 - 7.53 (m, 1H), 7.42 - 7.40 (m, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.68 - 6.38 (m, 1H), 4.29 - 4.12 (m, 2H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.93 - 3.66 (m, 4H), 2.93 - 2.61 (m, 4H), 2.41 - 2.25 (m, 4H), 2.17 - 1.81 (m, 9H). LC MS M/Z (M+H) 545.

以下の化合物を実施例 348 に類似の様式で調製した:

実施例 349 ~ 350

【表 4 4】

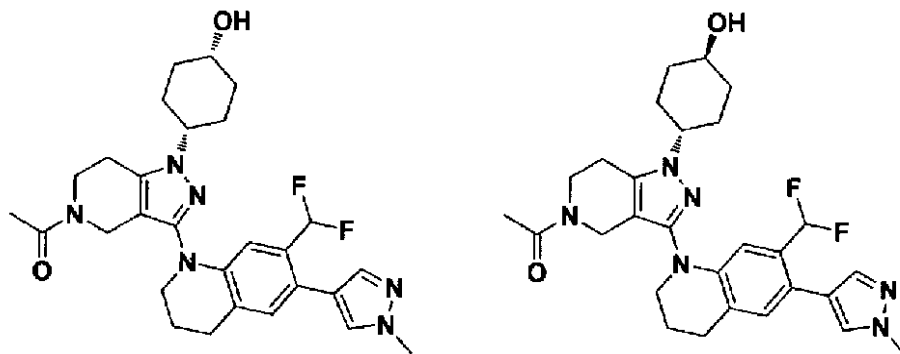
実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例349	1-[3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(1-メチルスルホニル-4-ピペリジル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 - 7.54 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 6.90 - 6.87 (m, 1H), 6.71 - 6.37 (m, 1H), 4.28 - 4.13 (m, 2H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 6H), 3.75 - 3.69 (m, 3H), 3.02 - 2.92 (m, 2H), 2.90 - 2.83 (m, 5H), 2.81 - 2.71 (m, 2H), 2.39 - 2.24 (m, 2H), 2.17 - 2.05 (m, 7H)	588
実施例350	1-[3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(1-メチルスルホニル-4-ピペリジル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.71 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.97 - 6.93 (m, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.74 - 3.55 (m, 6H), 2.89 - 2.73 (m, 9H), 2.07 - 1.95 (m, 9H)	606

実施例 3 5 1 および 3 5 2

【0 7 5 0】

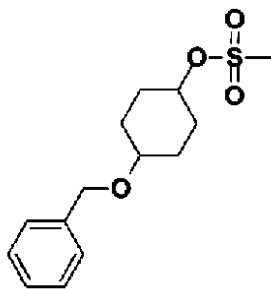
(S, S) - 1 - [3 - [7 - (ジフルオロメチル) - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1 - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノンおよび (R, R) - 1 - [3 - [7 - (ジフルオロメチル) - 6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - イル] - 1 - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン

【化 5 5 6】



工程 1 : 4 - (ベンジルオキシ) シクロヘキシルメタンスルホナート

【化 5 5 7】



【0 7 5 1】

10

4-(ベンジルオキシ)シクロヘキサノール(4 g, 19.4 mmol)およびトリエチルアミン(5.4 mL, 38.8 mmol)を含む0℃のDCM(20 mL)の溶液に、メタンスルホニルクロリド(3.5 mL, 44.8 mmol)を添加した。DCM(50 mL)を添加し、水(40 mL×2)で洗浄した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(5 g、粗化合物)を白色固体として得た。これをさらに精製する必要はなかった。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.26 (m, 5H), 4.80-4.76 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.11-1.89 (m, 4H), 1.80-1.60 (m, 4H).

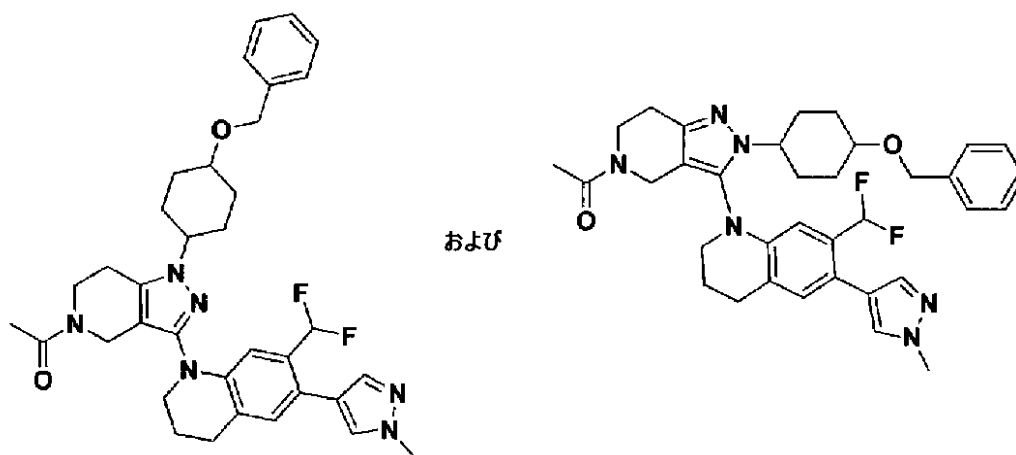
工程 2:

【0 7 5 2】

20

1-(1-(4-(ベンジルオキシ)シクロヘキシル)-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノンおよび1-(2-(4-(ベンジルオキシ)シクロヘキシル)-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

【化 5 5 8】



30

40

【0 7 5 3】

1-[3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン(実施例333, 400 mg, 0.9 mmol)を含むDMFの溶液に、Cs₂CO₃(917 mg, 2.8 mmol)および4-(ベンジルオキシ)シクロヘキシルメタンスルホナート(320 mg, 1.13 mmol)を添加した。混合物を80℃に12時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc=10:1~1:1)によって精製して、表題化合物の混合物(350 mg,

50

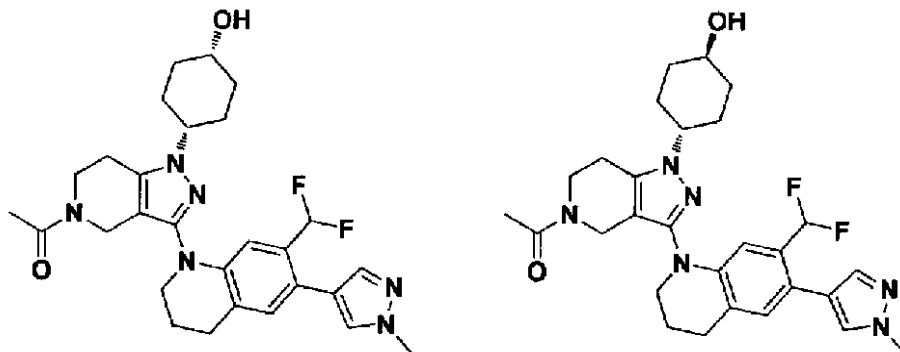
約 3 : 1) を白色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 615.

工程 3 :

【0754】

(S, S)-1-[3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]エタノンおよび(R, R)-1-[3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化559】



【0755】

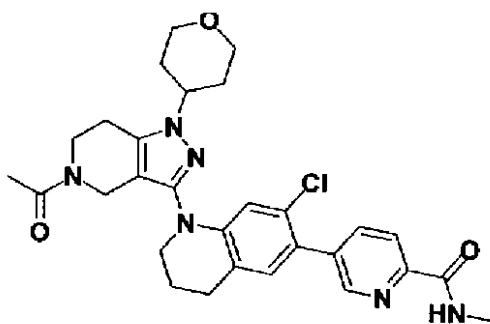
1-(1-(4-(ベンジルオキシ)シクロヘキシル)-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノンおよび1-(2-(4-(ベンジルオキシ)シクロヘキシル)-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-6, 7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(200mg, 0.3mmol)を含むMeOH(10mL)の溶液に、10%Pd(OH)₂/C(50mg)を添加した。混合物を水素雰囲気下(15psi)にて室温で9日間攪拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル20~50%/0.225%ギ酸水溶液)によって精製して、(S, S)-1-[3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]エタノン(16mg, 78%純度)および(R, R)-1-[3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]エタノン(26mg, 51%純度)を得た。不純化合物をさらに、キラルSFC(OD(250mm×30mm, 10μm)、移動相:CO₂中の30%エタノール(0.05%ジエチルアミン)、流速:80mL/分)を使用して、それぞれ、白色固体として(S, S)-1-[3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]エタノン(3mg)および白色固体として(R, R)-1-[3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]エタノン(10mg)に分離した。実施例351:¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 - 7.53 (m, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.

08 - 6.96 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.69 - 6.36 (m, 1H), 4.27 - 4.12 (m, 2H), 4.11 - 4.08 (m, 1H), 4.03 - 3.87 (m, 5H), 3.78 - 3.68 (m, 2H), 2.94 - 2.80 (m, 3H), 2.77 - 2.75 (m, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 2H), 2.21-1.94 (m, 7H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.72-1.69 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 525. 実施例 352: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 - 7.52 (m, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.07 - 6.96 (m, 1H), 6.87 - 6.85 (m, 1H), 6.69 - 6.35 (m, 1H), 4.31 - 4.10 (m, 2H), 4.01 - 3.85 (m, 5H), 3.81 - 3.65 (m, 4H), 2.92 - 2.72 (m, 4H), 2.22 - 2.03 (m, 7H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.65-1.61 (m, 2H), 1.53-1.40 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 525.

10

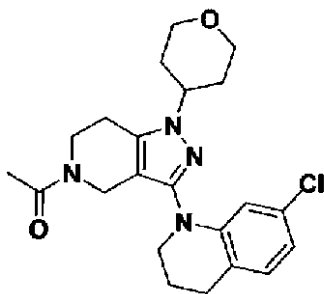
実施例 353

5 - [1 - (5 - アセチル - 1 - テトラヒドロピラン - 4 - イル - 6, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - 7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - キノリン - 6 - イル] - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド
【化 560】



20

工程 1: 1 - (3 - (7 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2H) - イル) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 (4H) - イル) エタノン
【化 561】



30

【0756】

1 - (3 - ブロモ - 1 - テトラヒドロピラン - 4 - イル - 6, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) エタノン (中間体 I, 0.4 g, 1.2 mmol) を含む 1, 4 - ジオキサン (10 mL) の溶液に、7 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン (482 mg, 3 mmol)、クロロ (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジ - i - プロポキシ - 1, 1' - ビフェニル) (2' - アミノ - 1, 1' - ビフェニル - 2 - イル) パラジウム (II) (95 mg, 0.12 mmol)、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジ - i - プロポキシ - 1, 1' - ビフェニル (67 mg, 0.12 mmol) および t - BuONa (351 mg, 3.7 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 120 °C に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を DCM (100 mL) で希釈し、混合物を水 (50 mL × 3) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 50:1) によって精製して、表題化合物 (320 mg, 6

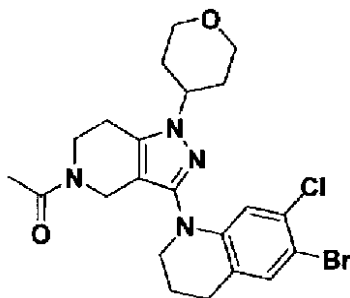
40

50

3%)を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 415.

工程2: 1-(3-(6-ブロモ-7-クロロ-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

【化562】



10

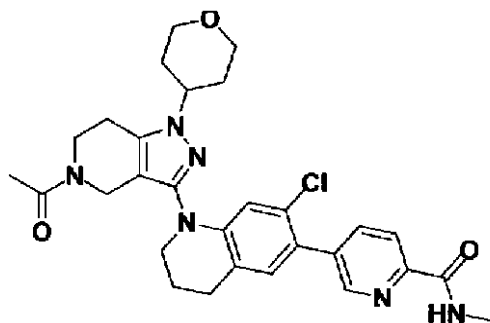
【0757】

1-(3-(7-クロロ-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(400mg, 0.37mmol)を含むDCM(5mL)の溶液に、N-ブロモスクシンイミド(65mg, 0.37mmol)を分割して添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。DCM(50mL)を添加し、混合物を水(30mL×3)およびブライン(30mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(480mg、粗化合物)を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 495.

20

工程3: 5-[1-(5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)-7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-6-イル]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド

【化563】



30

【0758】

1-(3-(6-ブロモ-7-クロロ-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(100mg, 0.2mmol)を含むTHF(5mL)および水(1mL)の溶液に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(16mg, 0.02mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル(10mg, 0.02mmol)、N-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピコリンアミド(81mg, 0.3mmol)およびNa₂CO₃(65mg, 0.6mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて60℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。DCM(50mL)を添加し、混合物を水(30mL×3)およびブライン(30mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル45~75%/0.05

40

50

% NH₄OH水溶液)によって精製して、表題化合物(31mg, 27%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 - 8.79 (m, 1H), 8.67 - 8.62 (m, 1H), 8.08 - 7.97 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.64 - 6.55 (m, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 2H), 3.98 - 3.95 (m, 2H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 2.91 - 2.76 (m, 7H), 2.11-1.92 (m, 7H), 1.86-1.83 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 549.

以下の化合物を実施例353に類似の様式で調製した：

実施例354

【表45】

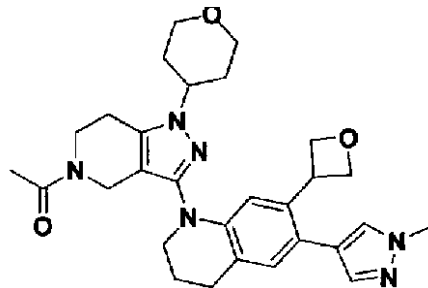
実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例354	1-[3-[7-クロロ-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.54 - 6.46 (m, 1H), 4.35 - 4.23 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 2H), 3.97 - 3.94 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 - 3.68 (m, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 2.91 - 2.71 (m, 4H), 2.12 - 1.90 (m, 7H), 1.84 - 1.81 (m, 2H)	495

【0759】

実施例355

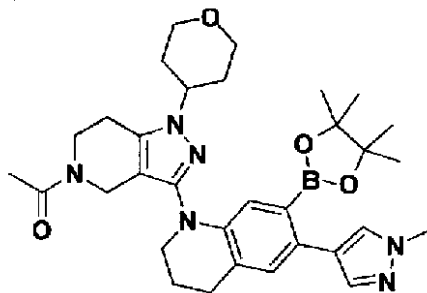
1-[3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-7-(オキシタン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化564】



工程1：1-(3-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

【化565】

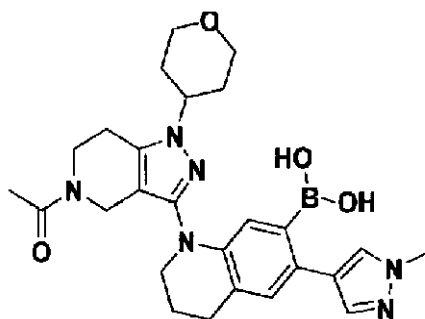


【0760】

1- [3- [7-クロロ-6- (1-メチルピラゾール-4-イル) -3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル] -1-テトラヒドロピラン-4-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン (実施例354, 3.8 g, 7.68 mmol) を含む1, 4-ジオキサン (150 mL) の溶液に、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) (604 mg, 0.77 mmol)、2- (ジシクロヘキシルホスフィノ) -2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (366 mg, 0.77 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (5.85 g, 23.03 mmol) および酢酸カリウム (1.5 g, 15.35 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて90℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。EtOAc (150 mL) を添加し、水 (100 mL×3) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH=20:1) によって精製して、表題化合物 (1.64 g, 36%) を茶色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 587.

工程2: (1- (5-アセチル-1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル) -6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル) ボロン酸

【化566】



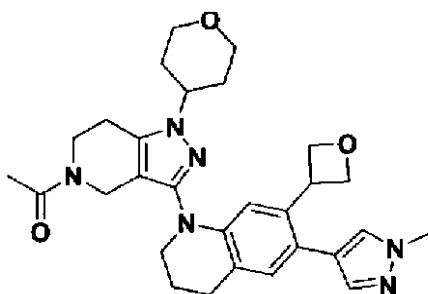
【0761】

1- (3- (6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -7- (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, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H) -イル) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H) -イル) エタノン (1.64 g, 2.8 mmol) を含むTHF (30 mL) および水 (15 mL) の溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム (1.79 g, 8.39 mmol) および酢酸アンモニア (0.65 g, 8.39 mmol) を添加した。混合物を室温で48時間攪拌した。水 (100 mL) を添加し、混合物をDCM (80 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (50

DCM/MeOH=20:1)によって精製して、表題化合物(560mg, 40%)を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 505.

工程3: 1-[3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-7-(オキセタン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化567】



【0762】

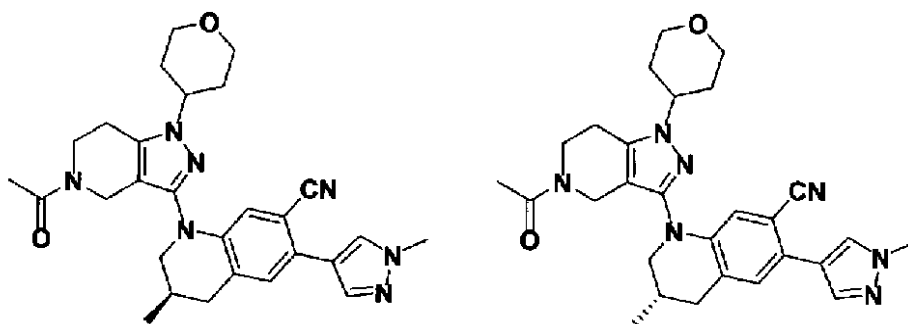
(1-(5-アセチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)ボロン酸(250mg, 0.50mmol)を含む1,4-ジオキサン(3mL)の溶液に、4-メトキシ-N-(オキセタン-3-イル)デンアミノ)ベンゼンスルホンアミド(127mg, 0.50mmol)および炭酸セシウム(200mg, 0.61mmol)を添加した。混合物をアルゴン雰囲気下にて110℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。EtOAc(50mL)を添加し、混合物を水(30mL×3)およびブライン(30mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をPrep-TLC(DCM/MeOH=20:1)によって精製して、表題化合物(12mg, 5%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.95 - 6.93 (m, 1H), 6.72 - 6.71 (m, 1H), 4.83 - 4.75 (m, 2H), 4.60 - 4.46 (m, 3H), 4.40 - 4.28 (m, 3H), 4.07 - 4.04 (m, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 5H), 3.66 - 3.60 (m, 4H), 2.93 - 2.84 (m, 4H), 2.30 - 2.05 (m, 7H), 1.90-1.88 (m, 2H).

実施例356および357

【0763】

(R)-1-(5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-3-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-7-カルボニトリルおよび(S)-1-(5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-3-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-7-カルボニトリル

【化568】



10

20

30

40

50

【0764】

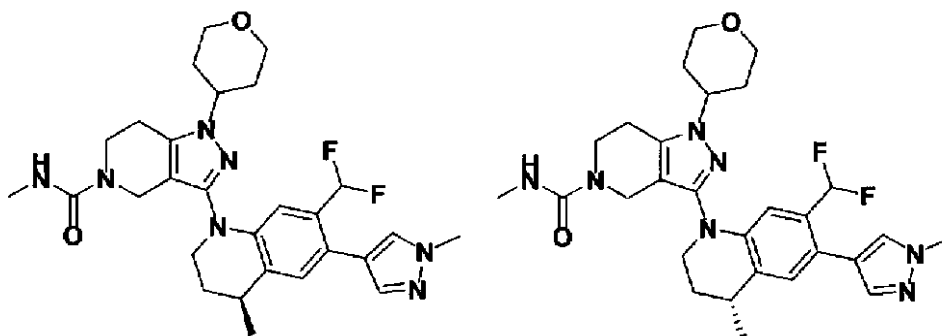
ラセミ体の1-(5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-3-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-7-カルボニトリル(実施例85, 50mg)を、HPLC-キラル順相(Chiralpak AD 250×30mm I.D., 5μm; 移動相A:ヘプタン; 移動相B:0.1%ギ酸を含むエタノール; 条件:20%Bで均一濃度; ラン; 時間:30分; 流速:40ml/分; カラムオープン:40℃; 波長:254nm)を使用して、(R)-1-(5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-3-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-7-カルボニトリル(7.7mg, 第1ピーク)および(S)-1-(5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-3-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-7-カルボニトリル(6.2mg, 第2ピーク)に分離した。各鏡像異性体に絶対配置を任意に割り当てた。実施例356:¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.73 - 6.67 (m, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 4.19 - 4.16 (m, 2H), 3.97 - 3.94 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.73 - 3.71 (m, 2H), 3.58 - 3.48 (m, 2H), 3.35 - 3.15 (m, 2H), 2.88 - 2.74 (m, 2H), 2.56 - 2.54 (m, 2H), 2.08-1.95 (m, 6H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.04-1.02 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 500. 実施例357:¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.72 - 6.68 (m, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 4.18 - 4.16 (m, 2H), 3.96 - 3.93 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.73 - 3.71 (m, 2H), 3.58 - 3.48 (m, 2H), 3.35 - 3.15 (m, 2H), 2.88 - 2.74 (m, 2H), 2.56 - 2.54 (m, 2H), 2.08-1.95 (m, 6H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.04-1.02 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 500.

実施例358および359

【0765】

(R)-3-[7-(ジフルオロメチル)-4-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミドおよび(S)-3-[7-(ジフルオロメチル)-4-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド

【化569】



【0766】

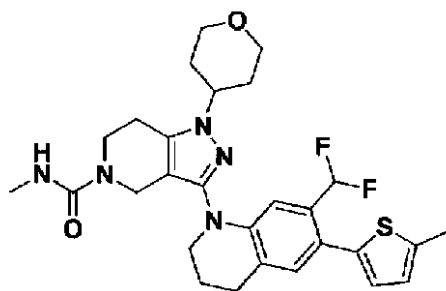
ラセミ体の3-[7-(ジフルオロメチル)-4-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジ

ン-5-カルボキサミド（実施例248, 50mg）を、HPLC-キラル順相（Chiralpak AD 250×30mm I. D., 5μm; 移動相A: ヘプタン; 移動相B: 0.1%ギ酸を含むエタノール; 条件: 20%Bで均一濃度; ラン; 時間: 30分; 流速: 40ml/分; カラムオープン: 40℃; 波長: 254nm）を使用して、(R)-3-[7-(ジフルオロメチル)-4-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド（13.7mg, 第1ピーク）および(S)-3-[7-(ジフルオロメチル)-4-メチル-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド（29.1mg, 第2ピーク）に分離した。各鏡像異性体に絶対配置を任意に割り当てた。実施例358: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.80 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 6.56 - 6.52 (m, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.71 - 3.51 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 3.00 - 2.95 (m, 1H), 2.75 - 2.72 (m, 2H), 2.53 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.88-1.68 (m, 3H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS M/Z (M+H) 540. 実施例359: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.79 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 6.56 - 6.53 (m, 1H), 4.33 - 4.28 (m, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.71 - 3.51 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 3.00 - 2.95 (m, 1H), 2.75 - 2.72 (m, 2H), 2.54 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.88-1.68 (m, 3H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS M/Z (M+H) 540.

実施例360

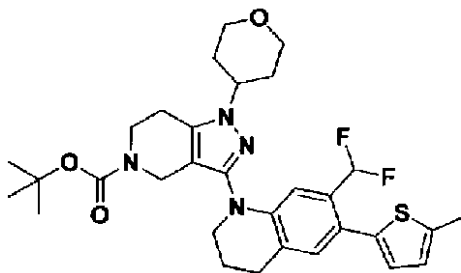
3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(5-メチル-2-チエニル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド

【化570】



工程1: tert-ブチル 3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(5-メチル-2-チエニル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート

【化 5 7 1】



【0 7 6 7】

10

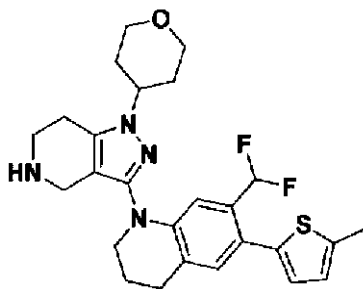
バイアルに、tert-ブチル 3-[6-ブromo-7-(ジフルオロメチル)-3,4,4a,8a-テトラヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート(中間体R, 35.0 mg, 0.0617 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(5-メチル-2-チエニル)-1,3,2-ジオキサボロラン(20.7 mg, 0.0925 mmol)、K₂CO₃(39.3 mg, 0.185 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(1.7 mg, 0.0037 mmol)および(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-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II)クロリド(1.4 mg, 0.0018 mmol)を添加した。THF(0.4 mL)および水(0.1 mL)を添加し、アルゴンバルーンを用いて混合物にスパージした後、アルゴン雰囲気下にて100℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、DCM(1 mL)を添加し、反応物をセライト(celite)で濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。これを逆相分取HPLC(アセトニトリル50~90%/0.1%ギ酸水溶液)によって精製して、表題化合物(25.1 mg, 70%収率)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.11(d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.99 - 6.56(m, 4H), 4.35 - 4.23(m, 1H), 4.06(d, J = 1.9 Hz, 2H), 4.00 - 3.90(m, 2H), 3.67 - 3.55(m, 4H), 3.49 - 3.41(m, 2H), 2.88 - 2.81(m, 2H), 2.79(ddddd, J = 5.1, 3.6, 3.1, 1.5, 1.0 Hz, 2H), 2.46(d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.08-1.91(m, 4H), 1.82(d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.37(s, 9H). LCMS M/Z (M+H) 585.

20

30

工程2: 7-(ジフルオロメチル)-6-(5-メチル-2-チエニル)-1-(1-テトラヒドロピラン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン

【化 5 7 2】



40

【0 7 6 8】

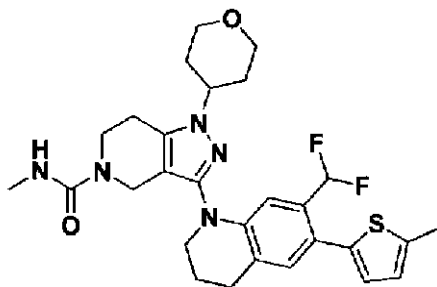
tert-ブチル 3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(5-メチル-2-チエニル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート(25.1 mg, 0.0429 mmol)を含む0℃のDCM(1.0 mL)の溶液に、トリフルオロ酢酸(0.5 mL)を滴下した。混合物をrtで1.5時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。これをさらに精製せずにその後の工程において使

50

用した。LCMS M/Z (M+H) 485.

工程3: 3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(5-メチル-2-チエニル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド

【化573】



10

【0769】

7-(ジフルオロメチル)-6-(5-メチル-2-チエニル)-1-(1-テトラヒドロピラン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリンを含むDCM(2mL)の溶液に、TEA(23.9μL, 0.172mmol)およびN-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド(11.3mg, 0.0859mmol)を添加した。混合物をマイクロ波反応器内にて100℃で10分間加熱した後、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。これを逆相分取HPLC(アセトニトリル30~70%/0.1%ギ酸水溶液)によって精製して、表題化合物(10.5mg, 45%収率, 2工程)を白色固体として得た。¹H

20

NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.10 (s, 1H), 6.96 - 6.63 (m, 4H), 6.57 - 6.50 (m, 1H), 4.30 (td, J = 11.1, 5.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.00 - 3.88 (m, 2H), 3.65 - 3.55 (m, 4H), 3.45 (dddd, J = 11.7, 11.1, 2.0, 1.0, 0.5 Hz, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.54 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 2.46 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.98 (dt, J = 11.9, 6.0 Hz, 4H), 1.81 (d, J = 11.2 Hz, 2H). LCMS M/Z (M+H) 542.

30

以下の化合物を実施例360に類似の様式で調製した:

実施例361~367

【表 4 6 - 1】

実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例361	3-[6-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)-7-(ジフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.42 (s, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 6.97 – 6.65 (m, 2H), 6.54 (q, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 4.29 (td, <i>J</i> = 11.2, 5.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.00 – 3.88 (m, 2H), 3.60 (ddddd, <i>J</i> = 4.6, 4.1, 3.1, 2.0, 1.5 Hz, 4H), 3.50 – 3.42 (m, 2H), 2.88 – 2.79 (m, 2H), 2.77 – 2.70 (m, 2H), 2.54 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 3H), 2.39 (tt, <i>J</i> = 8.2, 4.8 Hz, 1H), 1.97 (ddt, <i>J</i> = 17.2, 12.0, 5.7 Hz, 4H), 1.81 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 1.16 – 1.08 (m, 2H), 1.01 – 0.95 (m, 2H).	569
実施例362	3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(2-チエニル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.58 (dd, <i>J</i> = 5.2, 1.1 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 5.2, 3.5 Hz, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 3.5, 1.2 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 19.1 Hz, 2H), 6.54 (q, <i>J</i> = 5.1, 4.6 Hz, 1H), 4.35 – 4.22 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.97 – 3.87 (m, 2H), 3.66 – 3.57 (m, 4H), 3.50 – 3.42 (m, 2H), 2.87 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.75 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.55 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 3H), 2.08 – 1.89 (m, 4H), 1.82 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H).	528
実施例363	3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.52 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.94 – 6.60 (m, 2H), 6.60 – 6.49 (m, 1H), 4.36 – 4.23 (m, 1H), 4.10 – 4.01 (m, 2H), 4.00 – 3.85 (m, 5H), 3.61 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 4H), 3.51 – 3.38 (m, 2H), 2.87 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.75 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.55 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 3H), 2.08 – 1.88 (m, 4H), 1.86 – 1.76 (m, 2H).	554
実施例364	3-[6-(5-シアノ-2-チエニル)-7-(ジフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.05 – 6.69 (m, 2H), 6.54 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.37 – 4.23 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 4.00 – 3.89 (m, 2H), 3.66 – 3.55 (m, 4H), 3.49 – 3.39 (m, 2H), 2.87 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 2.75 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.55 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 3H), 1.98 (dt, <i>J</i> = 11.7, 5.5 Hz, 4H), 1.83 (s, 2H).	553
実施例365	3-[6-(5-クロロ-2-チエニル)-7-(ジフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.16 – 7.10 (m, 2H), 6.99 – 6.68 (m, 3H), 6.53 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 4.38 – 4.22 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.98 – 3.86 (m, 2H), 3.60 (td, <i>J</i> = 5.9, 3.3 Hz, 4H), 3.45 (td, <i>J</i> = 11.7, 2.0 Hz, 2H), 2.86 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.75 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.54 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 3H), 2.06 – 1.90 (m, 4H), 1.87 – 1.77 (m, 2H).	562

10

20

30

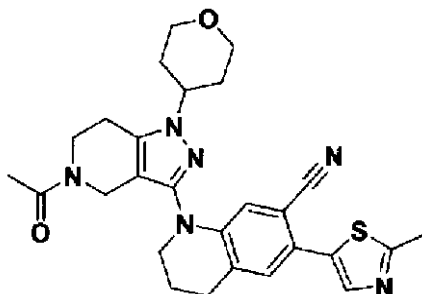
40

【表 4 6 - 2】

実施例366	3-[7-(ジフルオロメチル)-6-[2-(ジメチルアミノ)チアゾール-5-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.07 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.95 – 6.64 (m, 2H), 6.57 – 6.49 (m, 1H), 4.34 – 4.24 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 4.00 – 3.90 (m, 2H), 3.59 (q, <i>J</i> = 5.9 Hz, 4H), 3.51 – 3.39 (m, 2H), 3.04 (s, 6H), 2.84 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.76 – 2.70 (m, 2H), 2.54 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 3H), 2.04 – 1.91 (m, 4H), 1.86 – 1.71 (m, 2H).	572
実施例367	3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.00 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.72 – 6.37 (m, 2H), 4.37 – 4.22 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.94 (dd, <i>J</i> = 11.8, 4.3 Hz, 2H), 3.60 (q, <i>J</i> = 5.6 Hz, 4H), 3.45 (td, <i>J</i> = 11.9, 1.9 Hz, 2H), 2.84 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.75 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.55 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.02 – 1.91 (m, 4H), 1.85 – 1.78 (m, 2H).	557
実施例368	3-[7-(ジフルオロメチル)-6-(2-メチルチアゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.48 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.97 – 6.65 (m, 2H), 6.54 (q, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 4.29 (tt, <i>J</i> = 11.2, 4.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.01 – 3.90 (m, 2H), 3.60 (dq, <i>J</i> = 5.9, 3.4 Hz, 4H), 3.51 – 3.43 (m, 2H), 2.85 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.75 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.54 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 3H), 1.98 (ddd, <i>J</i> = 12.2, 7.5, 5.4 Hz, 4H), 1.81 (dd, <i>J</i> = 13.3, 4.2 Hz, 2H).	543

実施例 3 6 9

1-(5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-6-(2-メチルチアゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-7-カルボニトリル
【化 5 7 4】



【0 7 7 0】

バイアルに、1-(5-アセチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-6-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-7-カルボニトリル(中間体M, 15.0 mg, 0.0310 mmol)、2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)チアゾール(10.6 mg, 0.0465 mmol)、K₃PO₄(19.2 mg, 0.0929 mmol)、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(0.9 mg, 0.002 mmol)、(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

10

20

30

40

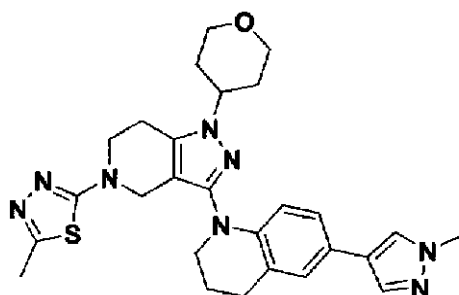
50

) [2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II)クロリド(0.7 mg, 0.001 mmol)を添加し、次いで、THF(0.4 mL)および水(0.1 mL)を添加した。アルゴンバルーンを用いて混合物にスパージし、次いで、アルゴン雰囲気下にて100℃に1時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、DCM(1 mL)を添加し、反応物をセライトで濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。これを逆相分取HPLC(アセトニトリル20~60%/0.1%ギ酸水酸化アンモニウム(formic ammonium hydroxide)水溶液)によって精製して、表題化合物(5.7 mg, 37%収率)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.31 (td, J = 11.2, 5.5 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.80 - 3.70 (m, 2H), 3.60 (dt, J = 11.0, 5.4 Hz, 2H), 3.55 - 3.40 (m, 2H), 2.94 - 2.73 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.09 (s, 2H), 2.02-1.94 (m, 5H), 1.84 (d, J = 13.0 Hz, 2H). LCMS M/Z (M+H) 503.2.

10

実施例370

2-メチル-5-[3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]-1,3,4-チアジアゾール【化575】



20

【0771】

バイアルに、6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-1-(1-テトラヒドロピラン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン(中間体XX, 30.3 mg, 0.0724 mmol)、2-ブromo-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール(27.3 mg, 0.145 mmol)、ジクロロ[1,3-ビス(2,6-ジ-3-ペンチルフェニル)イミダゾール-2-イリデン](3-クロロピリジル)パラジウム(II)(12.1 mg, 0.0145 mmol)、t-BuONa(13.9 mg, 0.145 mmol)を添加し、次いで、1,4-ジオキサン(0.4 mL)を添加した。アルゴンバルーンを用いて混合物にスパージし、次いで、アルゴン雰囲気下にて120℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、DCM(1 mL)を添加し、反応物をセライトで濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。これを逆相分取HPLC(アセトニトリル20~60%/0.1%水酸化アンモニウム水溶液)によって精製して、表題化合物(10.3 mg, 23%収率)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.34 - 4.24 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.95 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 3.78 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.49-3.41 (m, 2H), 2.92 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.97 (tt, J = 11.7, 5.2 Hz, 4H), 1.81 (d, J = 12.3 Hz, 2H). LCMS M/Z (M+H) 517.

30

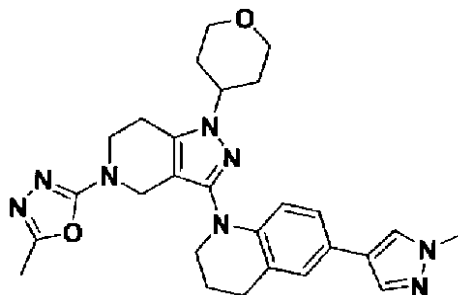
40

実施例371

50

2-メチル-5-[3-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]-1,3,4-オキサジアゾール

【化576】



10

【0772】

バイアルに、6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-1-(1-テトラヒドロピラン-4-イル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン(中間体J, 30.3 mg, 0.0724 mmol)、2-ブロモ-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール(24.8 mg, 0.145 mmol)、ジクロロ[1,3-ビス(2,6-ジ-3-ペンチルフェニル)イミダゾール-2-イリデン](3-クロロピリジル)パラジウム(II)(12.1 mg, 0.0145 mmol)、t-BuONa(13.9 mg, 0.145 mmol)を添加し、次いで、1,4-ジオキサン(0.4 mL)を添加した。アルゴンバルーンを用いて混合物にスパージし、次いで、アルゴン雰囲気下にて120℃に16時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、DCM(1 mL)を添加し、反応物をセライトで濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。これを逆相分取HPLC(アセトニトリル20~60%/0.1%水酸化アンモニウム水溶液)によって精製して、表題化合物(3.5 mg, 8%収率)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91(d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.67(d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.21(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.11(dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.42(d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.34 - 4.25(m, 1H), 4.07(s, 2H), 3.94(d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.82(s, 3H), 3.73(t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.61-3.52(m, 2H), 3.50-3.43(m, 2H), 2.90(t, J = 4.5 Hz, 2H), 2.81(t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.31(s, 3H), 2.06-1.90(m, 4H), 1.81(dd, J = 11.4, 2.4 Hz, 2H). LCMS M/Z (M+H) 501.

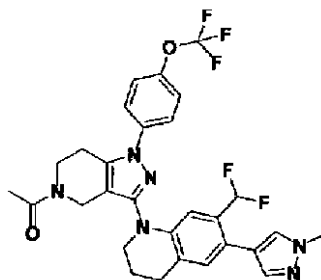
20

30

実施例372

1-(3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-オン

【化577】

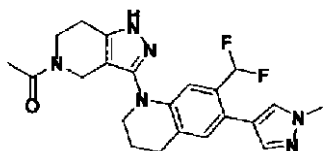


40

工程1: 1-(3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール

50

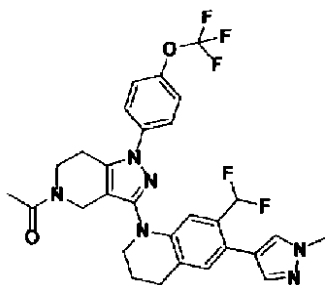
ル-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-オン
【化578】



tert-ブチル 3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート
【0773】

(中間体U, 500 mg, 1.03 mmol)を含む0℃のジクロロメタン(5 mL)の攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸(1.56 g, 13.6 mmol)を添加し、得られた溶液を室温で2時間攪拌した。粗混合物を真空中で濃縮して、過剰なトリフルオロ酢酸を除去した。混合物をアセトニトリル(3.4 mL, 65 mmol)に溶解し、炭酸水素ナトリウムの5.25%水溶液(2.06 mL, 1.34 mmol)を室温で添加した後、無水酢酸(116 mg, 1.14 mmol)を0℃で滴下した。反応混合物を0℃で1時間攪拌し、反応混合物をゆっくり室温まで加温し、さらに1時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、この温度で無水酢酸(116 mg, 1.14 mmol)を滴下した。滴下後、反応混合物をゆっくり室温まで加温し、さらに16時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。飽和NH₄Cl水溶液(60 mL)を添加し、混合物をEtOAc(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(1% Et₃Nを含むMeOHを含むiPrOAc溶液=3:1)によって精製して、表題化合物を含む生成物の混合物(220 mg, 50%)を白色固体として得た。これをさらにいかなる精製も行わずに次の工程で使用した。LCMS M/Z (M+H) 427.

工程2: 1-(3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-オン
【化579】



【0774】

バイアルに、1-(3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-オン(30 mg, 0.070 mmol)、(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸(18 mg, 0.085 mmol)および酢酸銅(II)(2.6 mg, 0.01407 mmol)を含むメタノール(0.5 mL)を添加した。反応混合物を空気下にて室温で一晩攪拌した。粗混合物を真空中で濃縮し、DCM(15 mL)と水(10 mL)とに分割した(partitioned)。2つの相を分離し、水層をDCM(15 mL)で洗浄した。合わせた有機層を無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣

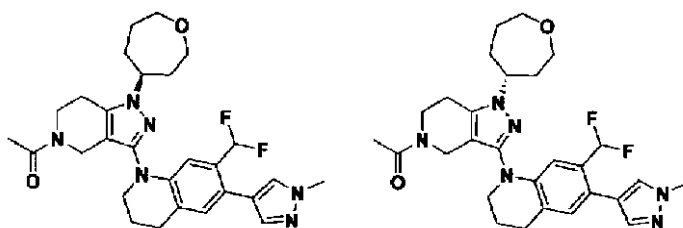
を逆相クロマトグラフィ（アセトニトリル 30～90% / 0.1% NH_4OH 水溶液）によって精製して、表題化合物（7.3 mg, 18%）を白色固体として得た。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO-d_6 ） δ 7.83 - 7.69 (m, 3H), 7.52 (q, J = 6.3, 4.8 Hz, 3H), 7.18 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.01 - 6.63 (m, 2H), 4.19 (d, J = 25.8 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 3.71 (dq, J = 11.9, 6.1 Hz, 4H), 3.05 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 21.1 Hz, 3H), 2.10 (s, 2H), 2.06-1.81 (m, 3H). LCMS M/Z ($M+H$) 587.

実施例 373 および 374

【0775】

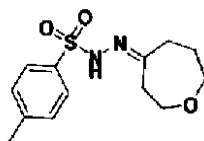
(S)-1-(3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(オキセパン-4-イル)-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-オンおよび (R)-1-(3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(オキセパン-4-イル)-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-オン

【化580】



工程 1: 4-メチル-N'-(オキセパン-4-イルイデン)ベンゼンスルホノヒドラジド

【化581】

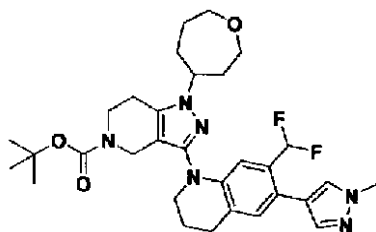


【0776】

オキセパン-4-オン（500 mg, 4.38 mmol）を含むメタノール（10 mL）の攪拌溶液に、4-メチルベンゼンスルホンヒドラジド（841 mg, 4.38 mmol）を添加し、反応混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をtert-ブチルメチルエーテル（10 mL）で洗浄して、表題化合物（1.10 g, 90%）を白色結晶として得た。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 3.83 - 3.75 (m, 1H), 3.75 - 3.68 (m, 2H), 3.68 - 3.62 (m, 1H), 2.69 - 2.52 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.47 - 2.33 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 1H). LCMS M/Z ($M+H$) 283.

工程 2: tert-ブチル 3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(オキセパン-4-イル)-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート

【化582】



【0777】

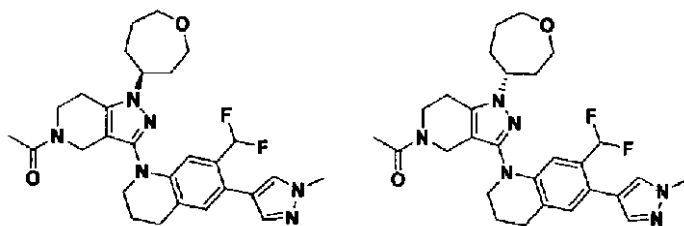
tert-ブチル 3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート(中間体U, 25 mg, 0.052 mmol)の攪拌溶液に、4-メチル-N'-オキセパン-4-イリデン)ベンゼンスルホノヒドラジド(29 mg, 0.10 mmol)、アセチルアセトン酸銅(II)(3 mg, 0.01 mmol)および炭酸セシウム(59 mg, 0.18 mmol)を含む1,4-ジオキサン(0.5 mL)を添加し、反応混合物を窒素雰囲気下にて100℃で16時間攪拌した。反応混合物をDCM(5 mL)で希釈し、セライトで濾過し、真空中で濃縮した。得られた茶色固体をさらにいかなる精製も行わずに次の工程で使用した。LCMS M/Z (M+H) 583.

10

工程3: (S)-1-(3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(オキセパン-4-イル)-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-オンおよび(R)-1-(3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(オキセパン-4-イル)-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-オン

20

【化583】



30

【0778】

tert-ブチル 3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(オキセパン-4-イル)-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート(工程2から得られた粗混合物)を含む0℃のジクロロメタン(0.2 mL)の攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸(99 mg, 0.87 mmol)を添加し、得られた溶液を室温で2時間攪拌した。粗混合物を真空中で濃縮して、過剰なトリフルオロ酢酸を除去した。黒色残渣をジクロロメタン(0.2 mL)に再溶解した。この溶液にトリエチルアミン(17 mg, 0.17 mmol)および無水酢酸(13 mg, 0.12 mmol)を添加し、反応混合物を室温でさらに3時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル20~60%/0.1%ギ酸水溶液)によって精製して、表題化合物のラセミ混合物を得た。次いで、2つの鏡像異性体を、キラルSFC(Chiralcel OJ 250×21.2 mm I.D., 5 μm; 超臨界CO₂/EtOH(0.1% NH₃·H₂O)=80:20, 70 mL/分)を使用して、(S)-1-(3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(オキ

40

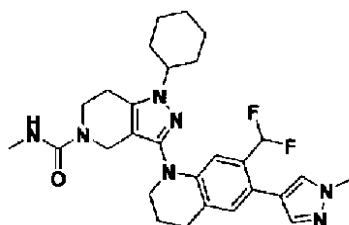
50

セパン-4-イル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-オン(3.4mg, 第1ピーク)および(R)-1-(3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(オキセパン-4-イル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-オン(5.2mg, 第2ピーク)に分離した。各鏡像異性体に絶対配置を任意に割り当てた。実施例251: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.84 - 6.80 (m, 1H), 6.95 - 6.58 (m, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 1H), 4.20 - 4.06 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.80 - 3.54 (m, 8H), 2.84 (q, $J = 5.8$ Hz, 4H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 2.24 - 2.11 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 3H), 1.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 4H), 1.85-1.69 (m, 2H). LCMS M/Z ($M+H$) 525. 実施例252: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.84 - 6.80 (m, 1H), 6.95 - 6.58 (m, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 1H), 4.20 - 4.06 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.80 - 3.54 (m, 8H), 2.84 (q, $J = 5.8$ Hz, 4H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 2.24 - 2.11 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 3H), 1.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 4H), 1.85-1.69 (m, 2H). LCMS M/Z ($M+H$) 525.

実施例375

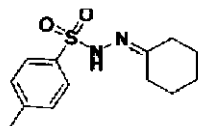
1-シクロヘキシル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-メチル-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボキサミド

【化584】



工程1: N'-シクロヘキシリデン-4-メチルベンゼンスルホノヒドラジド

【化585】

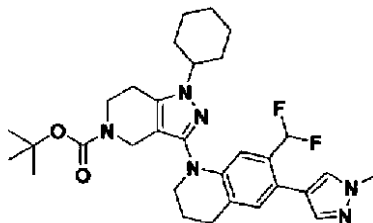


【0779】

シクロヘキサノン(1.00g, 10.2mmol)を含むメタノール(20mL)の攪拌溶液に、4-メチルベンゼンスルホンヒドラジド(1.96g, 10.2mmol)を添加し、反応混合物を室温で4時間攪拌した。白色固体が、反応混合物中に沈殿した。溶液を0℃に冷却した。固体を真空下で濾過して、表題化合物(1.94g, 72%)を白色結晶として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 - 2.16 (m, 4H), 1.69 - 1.51 (m, 6H). LCMS M/Z ($M+H$) 267.

工程2: tert-ブチル1-シクロヘキシル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボキシレート

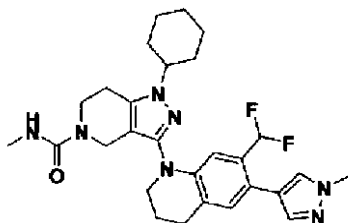
【化 5 8 6】



tert-ブチル 3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート(中間体U, 60 mg, 0.12 mmol)の攪拌溶液に、N'-シクロヘキシリデン-4-メチルベンゼンスルホノヒドラジド(66 mg, 0.25 mmol)、アセチルアセトン酸銅(I) (7 mg, 0.025 mmol) および炭酸セシウム(141 mg, 0.433 mmol)を含む1,4-ジオキサン(1.2 mL)を添加し、反応混合物を窒素雰囲気下にて100℃で16時間攪拌した。反応混合物をDCM(5 mL)で希釈し、セライトで濾過し、真空中で濃縮した。得られた茶色固体を、さらにいかなる精製も行わずに次の工程で使用した。LCMS M/Z (M+H) 567.

工程3: 1-シクロヘキシル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド

【化 5 8 7】



【0780】

tert-ブチル 3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(オキセパン-4-イル)-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート(工程2から得られた粗混合物)を含む0℃のジクロロメタン(0.4 mL)の攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸(200 mg, 1.75 mmol)を添加し、得られた溶液を室温で2時間攪拌した。粗混合物を真空中で濃縮して、過剰なトリフルオロ酢酸を除去した。黒色残渣をジクロロメタン(0.4 mL)に再溶解した。この溶液に、トリエチルアミン(35 mg, 0.34 mmol)およびN-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド(23 mg, 0.17 mmol)を添加した。反応混合物に、100℃で10分間マイクロ波を照射した。混合物を真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル30~70%/0.1% NH₄OH水溶液)によって精製して、表題化合物(2工程で30 mg, 43%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.74 (s, 1H), 7.49 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.77 (t, J = 55.3 Hz, 1H), 6.52 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 4.06 - 3.94 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.63 - 3.53 (m, 4H), 2.88 - 2.80 (m, 2H), 2.71 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.90-1.59 (m, 7H), 1.45-1.31 (m, 2H), 1.18 (q, J = 13.3 Hz, 1H). LCMS M/Z (M+H) 524.

以下の化合物を実施例 375 に類似の様式で調製した：

実施例 376 ～ 378

【表 47】

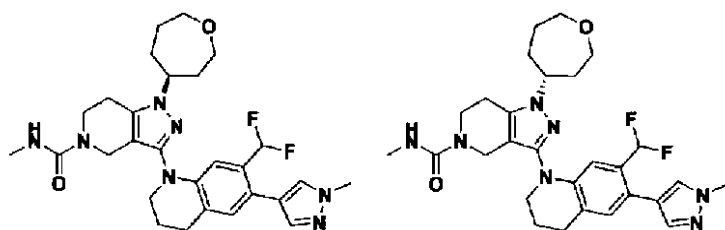
実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例376	1-(1-(シアノメチル)ペペリジン-4-イル)-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.74 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.77 (t, <i>J</i> = 55.4 Hz, 1H), 6.53 (q, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 4.13 – 3.99 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.58 (q, <i>J</i> = 5.7 Hz, 4H), 2.93 – 2.80 (m, 4H), 2.73 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.54 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 3H), 2.41 – 2.30 (m, 2H), 2.10 – 1.92 (m, 4H), 1.92 – 1.84 (m, 2H).	564
実施例377	1-(1-(シクロプロパンカルボニル)ペペリジン-4-イル)-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 36 / 38 H) δ 7.74 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.79 (t, <i>J</i> = 55.2 Hz, 1H), 6.53 (q, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 4.58 – 4.29 (m, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.59 (dt, <i>J</i> = 14.0, 5.7 Hz, 4H), 2.83 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.75 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.54 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 3H), 2.06 – 1.84 (m, 6H), 1.74 (s, 1H), 0.71 (tt, <i>J</i> = 7.9, 2.9 Hz, 4H).	593
実施例378	3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-イソプロピル-N-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.74 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.53 (p, <i>J</i> = 4.4, 3.9 Hz, 1H), 4.39 (hept, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.58 (q, <i>J</i> = 5.8 Hz, 4H), 2.88 – 2.80 (m, 2H), 2.71 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.54 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 3H), 2.03 – 1.92 (m, 2H), 1.35 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H).	484

実施例 379 および 380

【0781】

(S) – 3 – (7 – (ジフルオロメチル) – 6 – (1 – メチル – 1H – ピラゾール – 4 – イル) – 3, 4 – ジヒドロキノリン – 1 (2H) – イル) – N – メチル – 1 – (オキセパン – 4 – イル) – 1, 4, 6, 7 – テトラヒドロ – 5H – ピラゾロ [4, 3 – c] ピリジン – 5 – カルボキサミド および (R) – 3 – (7 – (ジフルオロメチル) – 6 – (1 – メチル – 1H – ピラゾール – 4 – イル) – 3, 4 – ジヒドロキノリン – 1 (2H) – イル) – N – メチル – 1 – (オキセパン – 4 – イル) – 1, 4, 6, 7 – テトラヒドロ – 5H – ピラゾロ [4, 3 – c] ピリジン – 5 – カルボキサミド

【化 588】



【0782】

tert – ブチル 3 – (7 – (ジフルオロメチル) – 6 – (1 – メチル – 1H – ピラゾール – 4 – イル) – 3, 4 – ジヒドロキノリン – 1 (2H) – イル) – 1 – (オキセパン – 4 – イル) – 1, 4, 6, 7 – テトラヒドロ – 5H – ピラゾロ [4, 3 – c] ピリジン

ー５－カルボキシラート（実施例３７３および３７４の工程２から得られた粗混合物）を含む０℃のジクロロメタン（０．２ｍＬ）の攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸（９９ｍｇ，０．８７ｍｍｏｌ）を添加し、得られた溶液を室温で２時間攪拌した。粗混合物を真空中で濃縮して、過剰なトリフルオロ酢酸を除去した。黒色残渣をジクロロメタン（０．２ｍＬ）に再溶解した。この溶液に、トリエチルアミン（１７ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）およびＮ－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミド（１１ｍｇ，０．０８３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物に、１００℃で１０分間マイクロ波を照射した。混合物を真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ（アセトニトリル２０～６０％／０．１％ギ酸水溶液）によって精製して、表題化合物のラセミ混合物を得た。次いで、２つの鏡像異性体を、キラルＳＦＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－３ ２５０× 21.2mm I.D., 5μm; 超臨界CO₂/EtOH（０．１％NH₃H₂O）＝ 85：15，70mL／分）を使用して、（Ｓ）－３－（７－（ジフルオロメチル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３，４－ジヒドロキノリン－１（２Ｈ）－イル）－Ｎ－メチル－１－（オキセパン－４－イル）－１，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン－５－カルボキサミド（６．５ｍｇ，第１ピーク）および（Ｒ）－３－（７－（ジフルオロメチル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３，４－ジヒドロキノリン－１（２Ｈ）－イル）－Ｎ－メチル－１－（オキセパン－４－イル）－１，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン－５－カルボキサミド（６．０ｍｇ，第２ピーク）に分離した。各鏡像異性体に絶対配置を任意に割り当てた。実施例３７９：¹H NMR（４００ MHz，DMSO-d₆）

δ 7.74 (s, 1H), 7.49 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.77 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 6.52 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 4.32 (tt, J = 9.3, 4.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.80 - 3.69 (m, 2H), 3.69 - 3.52 (m, 6H), 2.88 - 2.80 (m, 2H), 2.72 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 2.21-1.86 (m, 6H), 1.85 -1.66 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 540.

実施例３８０：¹H NMR（４００ MHz，DMSO-d₆）

δ 7.74 (s, 1H), 7.49 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.77 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 6.52 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 4.32 (tt, J = 9.3, 4.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.80 - 3.69 (m, 2H), 3.69 - 3.52 (m, 6H), 2.88 - 2.80 (m, 2H), 2.72 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 2.21-1.86 (m, 6H), 1.85-1.66 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 540.

以下の化合物を実施例３７９および３８０に類似の様式で調製した：

実施例３８１～３８６

【表 4 8 - 1】

実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例381	(R)-1-(1-シクロプロピルエチル)-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.74 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.77 (t, $J = 55.2$ Hz, 1H), 6.52 (q, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.12 – 3.96 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.70 – 3.47 (m, 5H), 2.84 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.74 – 2.60 (m, 2H), 2.54 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H), 1.99 (p, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.26 (ddt, $J = 13.3$, 8.2, 4.4 Hz, 1H), 0.60 – 0.49 (m, 1H), 0.44 – 0.34 (m, 1H), 0.28 (dt, $J = 4.8$, 2.5 Hz, 2H).	510
実施例382	(S)-1-(1-シクロプロピルエチル)-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.74 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.77 (t, $J = 55.2$ Hz, 1H), 6.52 (q, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.12 – 3.96 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.70 – 3.47 (m, 5H), 2.84 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.74 – 2.60 (m, 2H), 2.54 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H), 1.99 (p, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.26 (ddt, $J = 13.3$, 8.2, 4.4 Hz, 1H), 0.60 – 0.49 (m, 1H), 0.44 – 0.34 (m, 1H), 0.28 (dt, $J = 4.8$, 2.5 Hz, 2H).	510
実施例383	3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-((Z)-4-メトキシシクロヘキシル)-N-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.74 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.79 (s, 0H), 6.77 (t, $J = 55.2$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.52 (q, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.11 – 4.03 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.64 – 3.39 (m, 4H), 3.23 – 3.20 (m, 3H), 2.88 – 2.80 (m, 2H), 2.70 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.54 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H), 2.10 – 1.92 (m, 6H), 1.66 – 1.45 (m, 4H).	554
実施例384	3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-((E)-4-メトキシシクロヘキシル)-N-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.74 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.77 (t, $J = 55.2$ Hz, 1H), 6.52 (q, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.11 – 4.01 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.57 (dt, $J = 8.3$, 5.6 Hz, 4H), 3.25 (s, 3H), 3.25 – 3.11 (m, 1H), 2.84 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.54 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H), 2.12 – 2.04 (m, 2H), 2.01 – 1.93 (m, 2H), 1.93 – 1.74 (m, 4H), 1.29 (qd, $J = 12.9$, 4.0 Hz, 2H).	554

10

20

30

40

【表 4 8 - 2】

実施例385	1-((Z)-4-シアノシクロヘキシル)-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.75 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.77 (t, <i>J</i> = 55.2 Hz, 1H), 6.53 (q, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 4.14 – 4.03 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.59 (td, <i>J</i> = 5.9, 2.8 Hz, 4H), 3.17 (q, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 2.85 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.71 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.54 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 3H), 1.99 (dd, <i>J</i> = 10.7, 4.4 Hz, 6H), 1.91 (dt, <i>J</i> = 13.7, 6.0 Hz, 2H), 1.81 – 1.69 (m, 2H).	549
実施例386	1-((E)-4-シアノシクロヘキシル)-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-N-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.74 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.77 (t, <i>J</i> = 55.2 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.52 (q, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 4.09 (tt, <i>J</i> = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.57 (dt, <i>J</i> = 11.3, 5.7 Hz, 4H), 2.87 – 2.76 (m, 3H), 2.76 – 2.65 (m, 2H), 2.53 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 3H), 2.17 – 2.07 (m, 2H), 2.02 – 1.62 (m, 8H).	549

10

実施例 3 8 7

C B P T R - F R E T 結合アッセイを使用したインヒビターの I C ₅₀ 測定

20

【0 7 8 3】

H i s / F l a g エピトープタグ化 C B P をクローン化し、発現させ、均一になるまで精製した。C B P の結合および阻害を、T R - F R E T アッセイテクノロジー (P e r k i n - E l m e r) を使用してビオチン化小分子化合物と標的との結合をモニタリングすることによって評価した。具体的には、3 8 4 ウェル P r o x i P l a t e 中で、D M S O (最終濃度 0 . 2 % D M S O) または化合物の D M S O 連続希釈物のいずれかの存在下にて C B P (最終濃度 4 n M) をビオチン-リガンド (最終濃度 6 0 n M) を含む 5 0 m M H E P E S (p H 7 . 5) 、 5 0 m M N a C l 、 1 m M T C E P 、 0 . 0 1 % (w / v) B S A および 0 . 0 0 8 % (w / v) B r i j - 3 5 と組み合わせた。室温で 1 0 分間のインキュベーション後、E u - W 1 0 2 4 抗 6 x H i s 抗体 (P e r k i n E l m e r A D 0 1 1 0) と S u r e L i g h t (商標) アロフィコシアニン-ストレプトアビジン (A P C - S A , P e r k i n E l m e r C R 1 3 0 - 1 0 0) との混合物を、それぞれ最終濃度が 0 . 2 ナノモルの抗体および 5 0 ナノモルの A P C - S A となるように添加した。2 0 分間の平衡後、プレートを E n v i s i o n 装置で読み取り、4 パラメーター非線形カーブフィットを使用して I C ₅₀ を算出した。

30

B R D 4 B D 1 T R - F R E T 結合アッセイを使用したインヒビターの I C ₅₀ 測定

【0 7 8 4】

H i s / F l a g エピトープタグ化 B R D 4 B D 1 (ブロモドメイン 1) をクローン化し、発現させ、均一になるまで精製した。B R D 4 B D 1 の結合および阻害を、T R - F R E T アッセイテクノロジー (P e r k i n E l m e r) を使用してビオチン化小分子化合物と標的との結合をモニタリングすることによって評価した。具体的には、D M S O のみまたは化合物の D M S O 連続希釈物 (最終濃度 0 . 2 % D M S O) を含む 3 8 4 ウェル白色 P r o x i P l a t e のウェルに、B R D 4 B D 1 (最終濃度 2 . 5 n M) を含む 5 0 m M H E P E S (p H 7 . 5) 、 5 0 m M N a C l 、 1 m M T C E P 、 0 . 0 1 % (w / v) B S A および 0 . 0 0 8 % (w / v) B r i j - 3 5 を添加した。室温で 1 0 分間のインキュベーション後、ビオチン-リガンド (最終濃度 2 5 n M) を添加して、さらに 1 0 分間インキュベートした。次いで、E u - W 1 0 2 4 抗 6 x H i s 抗体 (P e r k i n E l m e r A D 0 1 1 0) と S u r e L i g h t (商標) アロフィコシアニン-ストレプトアビジン (A P C - S A , P e r k i n E l m e r C R 1 3 0 -

40

50

100)との混合物を、それぞれ最終濃度が0.2 nMの抗体および100 nMのAPC-SAとなるように添加した。周囲条件下での40分間の平衡後、プレートをEnvisionプレートリーダーで読み取り、4パラメーター非線形カーブフィットを使用してIC₅₀値を算出した。

MV-4-11細胞におけるMYC_RPL19 Quant i Geneアッセイ
【0785】

Quant i Gene 2.0 Reagent システム、Affymetrix: HUMAN MYCN; V-myc 骨髄球腫症ウイルス関連がん遺伝子、神経芽細胞腫由来(トリ); NM_005378 SA-15008.10, 000個のMV-4-11細胞(GNEインハウス)を、75 u lの以下の完全培地にプレートした: RPMI-1640 (GNEインハウス)、10% FBS (Life Technologies, カタログ番号10082)、1% Pen-strep (GNEインハウス)を含む96ウェル透明平底プレート(Costar, カタログ番号3595)。3倍系列希釈を使用した10点用量応答(最終DMSO濃度=0.2%)において、25 u lの化合物を37℃で4時間添加した。次いで、細胞を、アッセイキットのプロトコールに従って溶解させ、-80℃で凍結させた。翌日、適量のワーキングプローブセットを、以下の試薬を以下に列挙した順序で組み合わせることによって調製した: 無ヌクレアーゼ水、溶解混合物、ブロッキング試薬および2.0プローブセット(MYCまたはRPL19)。20 u lのワーキングプローブセットを、捕捉プレート上の各アッセイウェル中に添加し、次いで、80 u lのライセートを、アッセイプレート中に移した。捕捉プレートを、55℃のインキュベーターに一晩おいてハイブリダイゼーションさせた(16~20時間)。翌日、製造者の指示に従って洗浄緩衝液を調製した。捕捉プレートを、300 u l/ウェルの1×洗浄緩衝液で3回洗浄した。次いで、100 u lのプレアンプリファイアをプレートに添加し、55℃で60分間インキュベーションした。インキュベーション後、捕捉プレートを300 u l/ウェルの1×洗浄緩衝液で3回洗浄し、100 u lのアンプリファイアをプレートに添加して55℃で60分間インキュベーションした。捕捉プレートを300 u l/ウェルの1×洗浄緩衝液で3回再度洗浄し、100 u lラベルプローブをプレートに添加して50℃で60分間インキュベーションした。次いで、捕捉プレートを、300 u l/ウェルの1×洗浄緩衝液で3回洗浄し、100 u lの2.0基質をプレートの各ウェルに添加した。プレートを、暗所にてRTで5分間インキュベーションし、Envisionにて積分時間を0.2秒に設定した発光プロトコールを使用して読み取った。

【0786】

上に記載された3つのアッセイ由来の代表的な式(I)の化合物のデータを、以下の表に提供する(単位は全てμM)。

【表 4 9 - 1】

実施例	CBP HTRF IC ₅₀ (μM)	BRD4 HTRF IC ₅₀ (μM)	Myc IC ₅₀ (μM)
1	1.181	>20.0	
2	1.593	>20.0	
3	1.575	>20.0	
4	0.627	>20.0	
5	0.994	>20.0	
6	0.029	>20.0	0.375
7	0.046	>20.0	
8	0.050	>20.0	
9	0.032	>20.0	5.058
10	0.025	>20.0	2.130
11	0.051	>20.0	
12	0.063	9.8	
13	0.048	16.7	1.237
14	0.074	>20.0	
15	0.026	>20.0	1.350
16	0.115	>20.0	
17	0.014	8.8	1.141
18	0.050	>20.0	1.555
19	0.034	>20.0	2.598
20	0.258	>20.0	
21	0.071	>20.0	
22	0.115	>20.0	
23	0.051	1.8	1.711
24	0.035	>20.0	4.647
25	0.107	>20.0	
26	0.064	>20.0	
27	0.070	>20.0	
28	0.063	>20.0	
29	0.083	>20.0	
30	0.043	>20.0	18.449
31	0.033	>20.0	
32	0.021	>20.0	7.043
33	0.009	>20.0	1.583
34	0.058	>20.0	
35	0.023	>20.0	0.202

10

20

30

【表 4 9 - 2】

36	0.039	>20.0	1.857
37	0.074	>20.0	
38	0.089	>20.0	
39	0.187	>20.0	
40	0.424	>20.0	
41	0.065	>20.0	
42	0.054	>20.0	
43	0.091	>20.0	
44	0.080	>20.0	
45	0.237	>20.0	
46	0.005	14.5	1.531
47	0.049	18.7	19.238
48	0.004	7.7	0.669
49	0.011	14.3	1.127
50	1.523	>20.0	
51	0.007	>20.0	0.729
52	0.020	>20.0	3.277
53	0.011	18.0	0.721
54	0.010	15.2	9.556
55	0.023	>20.0	0.254
56	0.020	18.1	1.845
57	0.008	>20.0	0.037
58	0.004	>20.0	0.199
59	0.004	>20.0	0.188
60	0.001	7.4	0.089
61	0.003	>20.0	
62	0.003	>20.0	0.598
63	0.008	>20.0	0.019
64	0.007	>20.0	0.334
65	0.029	18.0	0.401
66	0.020	14.2	4.913
67	0.040	>20.0	0.744
68	0.148	13.7	
69	0.070	>20.0	4.860
70	0.024	17.2	1.341
71	0.016	18.2	0.582
72	0.025	>20.0	0.681
73	0.035	>20.0	1.567
74	0.041	>20.0	1.474
75	0.008	>20.0	0.411
76	0.007	>20.0	0.652
77	0.080	>20.0	
78	0.021	10.5	3.498
79	0.082	>20.0	
80	0.020	12.1	4.749
81	0.024	>20.0	0.280
82	0.019	>20.0	1.338
83	0.024	>20.0	0.830
84	0.006	16.5	0.088
85	0.002	11.4	
86	0.030	>20.0	6.103

10

20

30

40

【表 4 9 - 3】

87	0.041	>20.0	14.335
88	0.031	>20.0	0.354
89	0.057	>20.0	
90	0.276	>20.0	
91	0.024	>20.0	7.873
92	0.026	>20.0	0.937
93	0.025	>20.0	1.249
94	2.190	>20.0	
95	0.005	>20.0	0.474
96	0.511	>20.0	
97	0.014	>20.0	0.149
98	0.008	>20.0	0.673
99	0.019	>20.0	5.653
100	0.026	>20.0	0.232
101	0.021	>20.0	0.110
102	0.003	9.7	0.154
103	0.006	>20.0	0.224
104	0.003	16.7	0.085
105	0.012	>20.0	0.364
106	0.031	>20.0	2.148
107	0.073	>20.0	
108	0.034	>20.0	5.167
109	0.071	>20.0	
110	0.019	>20.0	8.932
111	0.018	>20.0	4.246
112	0.058	>20.0	
113	0.023	>20.0	0.250
114	0.016	>20.0	0.126
115	0.019	>20.0	2.622
116	0.101	>20.0	
117	0.010	>20.0	0.256
118	0.022	16.0	0.809
119	0.026	>20.0	0.657
120	0.021	18.4	1.500
121	0.001	4.9	0.011
122	0.008	9.4	0.274
123	0.006	3.3	0.233
124	0.001	4.9	0.006
125	0.006	4.3	0.259
126	0.006	8.6	0.087
127	0.006	>20.0	0.693
128	0.001	8.8	0.027
129	0.002	10.6	0.028
130	0.009	>20.0	0.323
131	0.005	19.7	0.051
132	0.015	>20.0	0.737
133	0.005	>20.0	0.047
134	0.005	9.2	0.957
135	0.041	>20.0	1.073
136	0.0646	>20.0	
137	0.085	>20.0	

10

20

30

40

【表 4 9 - 4】

138	0.069	>20.0	
139	0.159	>20.0	
140	0.686	>20.0	
141	0.002	11.1	0.206
142	0.008	8.7	1.348
143	0.009	8.8	0.160
144	0.017	>20.0	1.021
145	0.005	1.9	0.055
146	0.001	1.9	0.051
147	0.004	7.9	0.135
148	0.001	2.3	0.023
149	0.001	2.9	0.004
150	0.017	>20.0	14.416
151	0.058	>20.0	
152	0.002	7.9	0.072
153	0.0034	>20.0	0.119
154	0.001	9.8	0.017
155	0.001	10.9	0.014
156	0.004	14.3	0.706
157	0.001	5.4	0.015
158	0.002	11.5	0.046
159	0.001	11.2	0.016
160	0.003	>20.0	0.150
161	0.001	4.3	0.009
162	0.001	6.3	0.004
163	0.001	5.8	0.005
164	0.001	7.8	0.018
165	0.001	8.9	0.013
166	3.218	13.1	
167	0.001	3.5	0.237
168	0.025	6.5	0.478
169	0.041	11.8	0.980
170	0.011	1.5	0.499
171	0.043	8.4	2.947
172	0.128	14.4	1.691
173	0.757	>20.0	
174	0.027	4.6	0.478
175	0.068	13.5	
176	0.038	5.8	0.523
177	0.0688	7.6	0.892
178	0.040	4.0	0.209
179	0.015	2.0	2.457
180	0.015	2.6	0.549
181	0.025	3.7	0.188
182	0.018	1.7	0.135
183	0.016	2.1	0.667
184	0.021	3.2	0.982
185	0.025	5.0	0.565
186	0.032	6.9	1.282
187	0.025	3.6	0.284
188	0.027	5.1	1.311

10

20

30

40

【表 4 9 - 5】

189	0.026	4.3	1.760
190	0.025	9.2	0.562
191	0.016	7.2	0.329
192	0.034	12.8	0.745
193	0.219	12.0	
194	0.031	7.0	0.915
195	0.161	9.1	
196	0.027	3.6	3.599
197	0.023	3.9	1.575
198	0.137	7.7	
199	0.222	>20.0	1.792
200	0.028	6.1	0.228
201	0.020	13.9	1.434
202	0.314	>20.0	
203	0.151	>20.0	
204	0.010	>20.0	>20.0
205	0.067	>20.0	
206	0.119	9.9	
207	0.041	4.1	1.219
208	0.107	>20.0	
209	0.032	5.9	3.364
210	0.044	2.5	0.564
211	0.014	>20.0	>20.0
212	0.041	>20.0	4.497
213	0.050	3.0	
214	0.343	>20.0	
215	0.054	5.3	7.648
216	0.069	7.8	1.284
217	0.040	14.6	0.395
218	0.010	5.1	0.551
219	0.004	>20.0	0.192
220	0.041	7.0	3.840
221	0.070	10.4	
222	0.201	>20.0	
223	0.159	>20.0	
224	0.112	>20.0	>4.0
225	0.055	19.3	0.535
226	0.047	10.4	0.514
227	2.125		
228	0.115	>20.0	>4.0
229	0.461	>20.0	
230	0.005	>20.0	0.236
231	0.031	>20.0	
232	0.088	>20.0	
233	2.318	6.1	
234	2.547	>20.0	
235	0.163	>20.0	
236	1.245	>20.0	
237	2.886	>20.0	
238	0.0011	4.7	0.028
239	0.0047	9.7	0.176

10

20

30

40

【表 4 9 - 6】

240	0.0020	7.8	0.035
241	0.0013	6.8	0.02
242	0.0033	7.0	0.112
243	0.0007	1.9	0.016
244	0.0016	4.4	0.086
245	0.0011	3.9	0.011
246	0.0029	6.2	0.094
247	0.0011	1.3	0.018
248	0.0009	4.1	0.017
249	0.0006	2.5	0.011
250	0.0008	3.7	0.006
251	0.0007	3.8	0.006
252	0.0007	3.7	0.005
253	0.0012	7.3	0.028
254	0.0007	3.8	0.004
255	0.0017	5.7	0.047
256	0.0010	2.2	0.011
257	0.0012	4.9	0.008
258	0.0011	2.0	0.011
259	0.0014	2.9	0.019
260	0.0025	4.7	0.039
261	0.0014	8.1	0.029
262	0.0008	7.5	0.005
263	0.0012	4.5	0.015
264	0.0013	2.8	0.016
265	0.0134	>20.0	0.358
266	0.0009	4.6	0.004
267	0.0085	>20.0	0.082
268	0.0010	4.0	0.007
269	0.0013	1.5	0.007
270	0.0012	2.0	0.019
271	0.0042	>20.0	2.077
272	0.0010	3.6	0.006
273	0.0014	1.4	0.027
274	0.0175	>20.0	
275	0.0020	15.3	0.046
276	0.0017	7.7	0.013
277	0.0017	4.6	0.021
278	0.0016	5.8	0.029
279	0.0026	>20.0	0.104
280	0.0052	>20.0	0.057
281	0.0036	19.3	0.062
282	0.0014	13.0	0.019
283	0.0024	15.4	0.051
284	0.0029	19.9	0.052
285	0.0014	7.3	0.040
286	0.0022	10.3	0.043
287	0.0080	>20.0	0.069
288	0.0016	11.0	0.025
289	0.0017	14.2	0.016
290	0.0009	10.3	0.007

10

20

30

40

【表 4 9 - 7】

291	0.0014	11.8	0.027
292	0.0029	11.2	0.033
293	0.0039	11.9	0.073
294	0.0012	4.5	0.031
295	0.0014	2.8	0.027
296	0.0011	7.9	0.011
297	0.0080	16.9	0.070
298	0.0021	12.8	0.083
299	0.0024	>20.0	0.038
300	0.0021	17.2	0.053
301	0.0014	6.0	0.038
302	0.0041	12.9	0.032
303	0.0040	11.8	0.028
304	0.0028	11.8	0.086
305	0.0017	7.0	0.030
306	0.0036	7.1	0.106
307	0.0063	11.9	0.075
308	0.0017	10.5	0.015
309	0.0023	>20.0	0.063
310	0.0009	3.6	0.004
311	0.0015	3.1	0.019
312	0.0015	>7.0	0.017
313	0.0015	3.5	0.015
314	0.0016	3.8	0.059
315	0.0027	4.2	0.022
316	0.0020	6.4	0.034
317	0.0017	2.6	0.017
318	0.0012	6.3	0.005
319	0.0008	4.2	0.008
320	0.0020	3.9	0.021
321	0.0010	2.4	0.011
322	0.0012	5.1	0.019
323	0.0012	5.4	0.021
324	0.0007	4.6	0.011
325	0.0010	8.1	0.017
326	0.0059	6.9	0.078
327	0.0007	3.8	0.006
328	0.0007	3.6	0.007
329	0.0009	3.9	0.007
330	0.0010	4.7	0.015
331	0.0010	3.7	0.018
332	0.0039	>20.0	0.062
333	0.0037	15.9	0.063
334	0.0009	5.9	0.009
335	0.0009	3.4	0.005
336	0.0010	4.5	0.005
337	0.0010	4.9	0.012
338	0.0008	6.2	0.008
339	0.0008	5.2	0.006
340	0.0011	8.7	0.021
341	0.0030	16.2	0.038

10

20

30

40

【表 4 9 - 8】

342	0.0021	9.7	0.023
343	0.0070	10.6	0.285
344	0.0022	12.7	0.009
345	0.0010	3.4	0.013
346	0.0013	4.8	0.012
347	0.0020	4.2	>1.0
348	0.0009	3.9	0.019
349	0.0008	3.6	0.026
350	0.0014	4.4	0.041
351	0.0011	3.6	0.008
352	0.0011	2.7	0.007
353	0.0023	5.3	0.029
354	0.0013	4.8	0.024
355	0.0060	4.0	0.070
356	0.0044	>20.0	0.049
357	0.0061	19.2	
358	0.0007	3.6	0.010
359	0.0009	4.7	0.019
360	0.0011	3.6	0.113
361	0.0010	1.4	0.007
362	0.0009	4.8	0.056
363	0.0011	10.4	0.048
364	0.0010	2.8	0.095
365	0.0019	8.8	0.235
366	0.0013	1.2	0.008
367	0.0012	1.1	0.070
368	0.0011	2.8	0.006
369	0.0021	9.3	0.067
370	1.6582	>20.0	
371	0.3836	>20.0	
372	0.0108	>20.0	
373	0.0012	4.9	0.023
374	0.0012	4.2	0.010
375	0.0010	4.1	0.008
376	0.0009	4.2	0.014
377	0.0007	3.5	0.006
378	0.0008	3.2	0.004
379	0.0009	4.2	0.006
380	0.0008	2.7	0.004
381	0.0010	1.7	0.006
382	0.0009	2.8	0.007
383	0.0009	4.0	0.006
384	0.0009	3.6	0.003
385	0.0009	3.0	0.016
386	0.0009	3.5	0.004

【0 7 8 7】

多数の実施形態を記載しているが、これらの実施例を、本明細書中に記載の化合物および方法を利用する他の実施形態を得るために変更することができる。したがって、本発明の範囲を、例で示した特定の実施形態ではなく添付の特許請求の範囲によって定義すべきである。

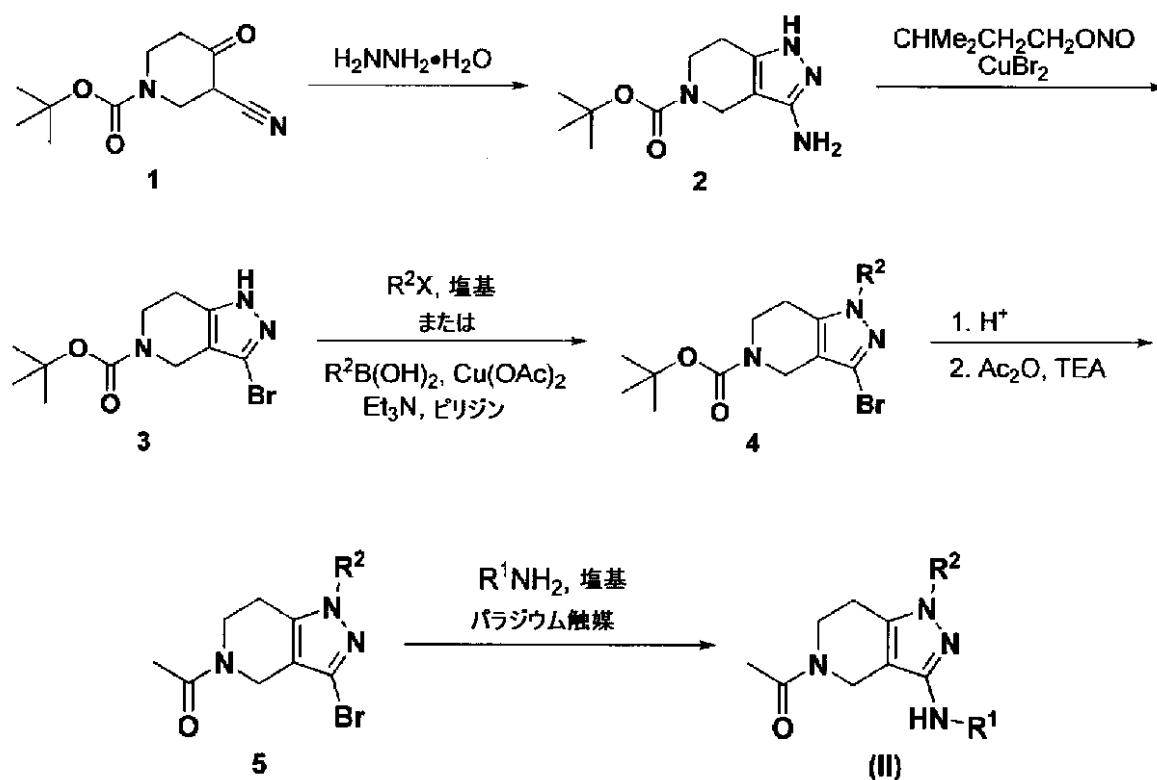
式 (I I) の化合物の実施例

【0788】

以下の実施例に示すように、ある特定の例示的な実施形態では、式 (I I) の化合物を以下の一般の手順に従って調製する。一般的方法には本発明のある特定の化合物の合成を示しているが、以下の一般的方法および当業者に公知の他の方法を全ての化合物ならびに本明細書中に記載されるようなこれらの各化合物のサブクラスおよび種に適用することができる。と理解されたい。

スキーム 1

【化589】



【0789】

式 (I I) の化合物は、スキーム 1 に示されているような一般的合成法によって調製され得る。

【0790】

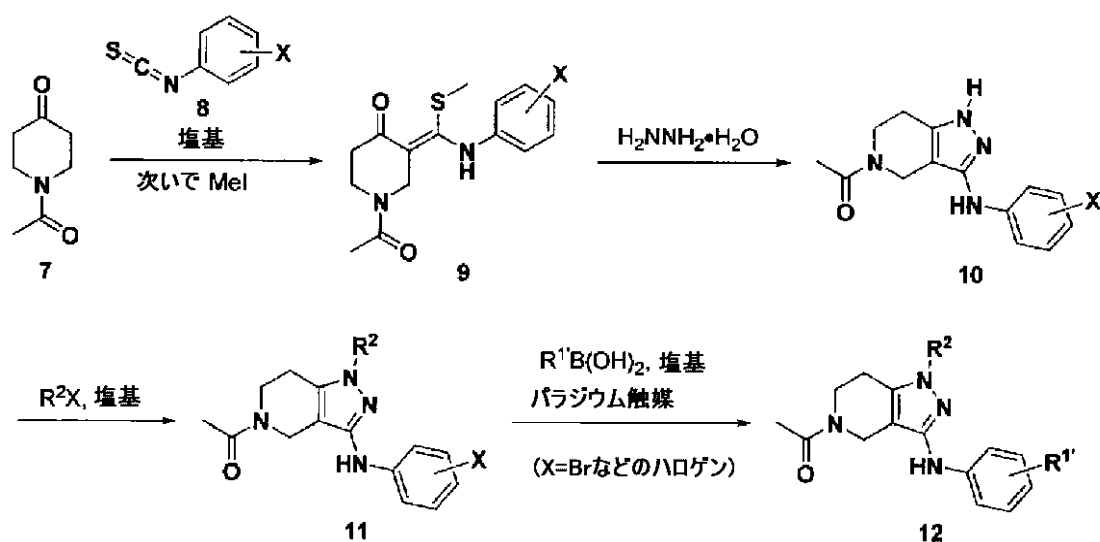
およそ室温から還流温度の範囲の温度において約 30 分～約 2 時間の様々な時間にわたって、適切な溶媒（エタノールなどであるがこれに限定されない）中で α-シアノケトン（1）とヒドラジンとを反応させることによって、アミノピラゾール（2）を提供することができる。約 5 時間にわたって約 20℃～約 60℃の温度の適切な有機溶媒（アセトニトリルなどであるがこれに限定されない）中で亜硝酸イソアミル、亜硝酸ナトリウムまたは亜硝酸 tert-ブチルおよび臭化銅 (I I) を用いてアミノピラゾールをジアゾ化 (diazotization) することによって、プロモピラゾール（3）を形成することができる。約 30 分～約 16 時間の様々な時間にわたって、約 0℃～120℃の範囲の温度の適切な溶媒（N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) またはテトラヒドロフラン (THF) などであるがこれらに限定されない）中の無機塩基（水素化ナトリウムまたは炭酸セシウムなどであるがこれらに限定されない）の存在下においてヨウ化アルキル、臭化アルキル、アルキルメシレートまたはアルキルトリフレートを用いて、式 (5) の化合物を形成するためのピラゾール N¹ 窒素のアルキル化を行うことができる。適切な溶媒（THF などであるがこれに限定されない）中の酢酸銅 (I I) および有機塩基（トリエチルアミンまたはピリジンなどであるがこれらに限定されない）の存在下において、およそ

40

50

60℃で12時間、アルキルボロン酸またはアルキルボロン酸エステル（シクロプロピルボロン酸など）で処理することによっても、式（3）の化合物を形成することができる。プロトン酸（トリフルオロ酢酸または塩酸などであるがこれらに限定されない）を用いてN-tert-ブトキシカルボニル（Boc）基を脱保護し、続いて、有機塩基（トリエチルアミンなどであるがこれに限定されない）の存在下において無水酢酸を用いてN-アセチル化することにより、式（5）の化合物を得ることができる。高温の適切な有機溶媒（1,4-ジオキサンなどであるがこれに限定されない）中の無機塩基（ナトリウムtert-ブトキシドまたは炭酸セシウムなどであるがこれらに限定されない）の存在下のパラジウム触媒条件（Brettphos/Ruphosリガンドと併用されるRuphosプレ触媒などであるがこれらに限定されない）下において、式（5）の化合物をアリールアミン、ヘテロアリールアミン、アルキルアミンまたはシクロアルキルアミンと相互結合させることにより、式（II）の化合物を生成することができる。

スキーム2
【化590】



【0791】

R²が式I Iに示されているような値を有する式（12）の化合物は、スキーム2に示されているような一般的合成法によって調製され得る。スキーム2に示されているような「-R¹'」基が、式I Iに示されているようなR¹基上の任意選択的に置換され得る1つまたは複数の置換基のリストに対応することが理解されるべきである。

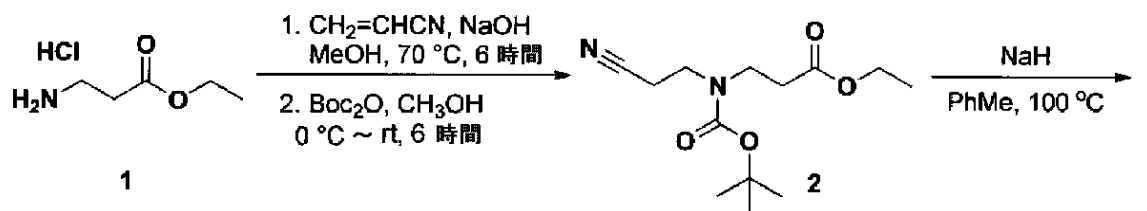
【0792】

適切な有機溶媒（THFなどであるがこれに限定されない）中の塩基（カリウムtert-ブトキシドなどであるがこれに限定されない）の存在下において、約20℃で約3時間、式（8）の化合物とケトン（7）とを反応させた後、ヨウ化メチルを添加し、およそ1時間攪拌することにより、式（9）の化合物を生成することができる。還流温度で約2時間、適切な溶媒（エタノールなどであるがこれに限定されない）中で式（9）の化合物とヒドラジンとを反応させることにより、式（10）の化合物を生成することができる。適切な溶媒（N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）またはテトラヒドロフラン（THF）などであるがこれらに限定されない）中の無機塩基（水素化ナトリウムまたは炭酸セシウムなどであるがこれらに限定されない）の存在下において、約0℃～120℃の範囲の温度で、約30分～約16時間の様々な時間にわたって、ヨウ化アルキル、臭化アルキル、アルキルメシレートまたはアルキルトリフレートで処理することにより、式（11）の化合物を生成することができる。高温の適切な有機溶媒（1,4-ジオキサンなどであるがこれに限定されない）中の無機塩基（炭酸ナトリウムなどであるがこれに限定されない）の存在下のパラジウム触媒条件（Pd(dppf)Cl₂などであるがこれに限定されない）下において、アリールボロン酸／ヘテロアリールボロン酸またはアリールボロン

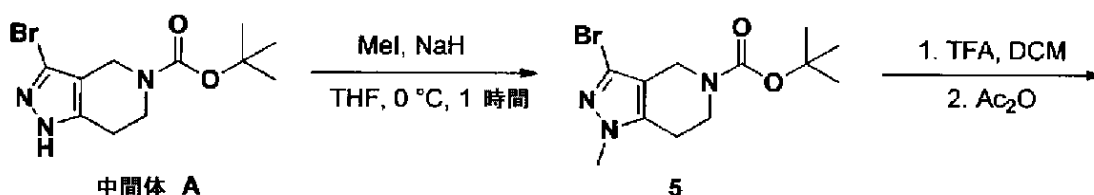
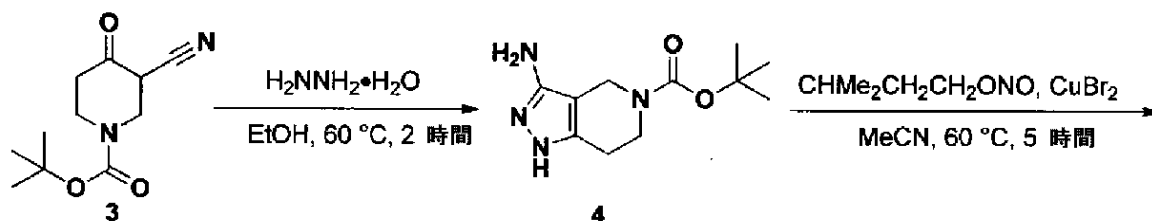
酸エステル／ヘテロアリアルボロン酸エステルと式（１１）の化合物を相互結合させることにより、式（１２）の化合物を生成することができる。

中間体 A および B に対する一般的手順

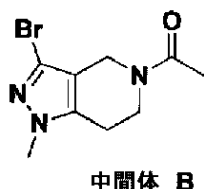
【化 5 9 1】



10



20

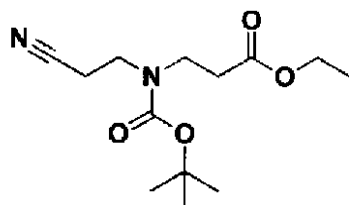


中間体 B

30

工程 1：3-((tert-ブトキシカルボニル)(2-シアノエチル)アミノ)プロパノアート

【化 5 9 2】



40

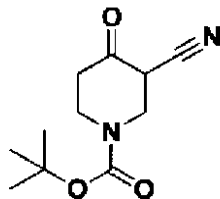
【0 7 9 3】

エチル 3-アミノプロパノアート塩酸塩 (366.5 g, 2.39 mol) を含む rt の MeOH (1.2 L) に、 NaOH (95.6 g, 2.39 mol) を分割して添加した。混合物を 70°C に加熱し、アクリロニトリル (158 g, 2.98 mol) を滴下し、反応混合物を 6 時間攪拌した。溶液を 0°C に冷却した後、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (521 g, 2.39 mol) を添加した。反応物を rt で 6 時間攪拌し、濾過し、 MeOH (200 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、黄色油状残渣を得た。これを EtOAc および水 (500 mL) に再溶解した。水層を EtOAc (800 mL) で抽出した。合わ

50

せた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物（638g）を淡黄色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 4.17（q, $J = 7.2$ Hz, 2H）, 3.68 - 3.62（m, 4H）, 2.57 - 2.53（m, 4H）, 1.49（s, 9H）, 1.29（t, $J = 7.2$ Hz, 3H）.

工程2：tert-ブチル3-シアノ-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート【化593】



10

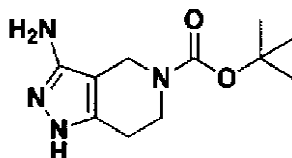
【0794】

25℃のトルエン（2.7L）に、 NaH （80g, 2.0mol）を分割して添加し、懸濁液を80℃に加熱した。エチル3-（（tert-ブトキシカルボニル）（2-シアノエチル）アミノ）プロパノアート（270g、粗化合物）を含む無水トルエン（270mL）を滴下した。混合物を100℃に加熱し、5時間攪拌した。混合物をrtに冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液（800mL）でクエンチし、ヘキサン（800mL）で洗浄した。水相を HCl （2N）でpH6に酸性化し、次いで、 EtOAc （1L×2）で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物（310g）を黄色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 4.17 - 4.14（m, 1H）, 3.59 - 3.56（m, 2H）, 3.43 - 3.41（m, 2H）, 2.70 - 2.66（m, 2H）, 1.51（s, 9H）.

20

工程3：tert-ブチル3-アミノ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5（4H）-カルボキシレート

【化594】



30

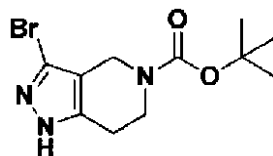
【0795】

tert-ブチル3-シアノ-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート（310g, 1.38mol）およびヒドラジン-水和物（140mL, 2.08mol）を含む EtOH （1.5L）の混合物を60℃に2時間加熱した。混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得た。これを EtOAc （1L）に溶解し、水（1L×2）で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物（230g, 70%）を無色固体として得た。 ^1H NMR（400 MHz, CD_3OD ） δ 4.28（s, 2H）, 3.66 - 3.63（m, 2H）, 2.62 - 2.59（m, 2H）, 1.49（s, 9H）.

工程4：tert-ブチル3-ブロモ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5（4H）-カルボキシレート

40

【化595】



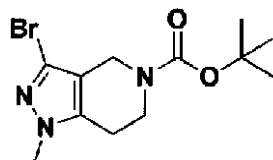
【0796】

tert-ブチル3-アミノ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5（4H）-カルボキシレート（120g, 503.6mmol）、 CuBr_2 （

50

112.5 g, 503.6 mmol) および MeCN (1.2 L) の 0℃ の攪拌混合物に、亜硝酸イソペンチル (76.7 g, 654.7 mmol) を添加し、反応混合物を 20 分間攪拌した。温度を 60℃ に上げ、反応混合物をさらに 5 時間攪拌した。反応物を室温に冷却した後、反応混合物を水 (1 L) でクエンチし、混合物を EtOAc (1 L × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 4 : 1) によって精製して、表題化合物 (中間体 A, 52 g, 34%) を淡黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 302.

工程 5: tert-ブチル 3-ブロモ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4,3-c] ピリジン-5 (4H)-カルボキシレート
【化 596】

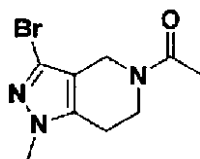


【0797】

tert-ブチル 3-ブロモ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4,3-c] ピリジン-5 (4H)-カルボキシレート (32 g, 105.9 mmol) を含む 0℃ の THF (350 mL) の攪拌溶液に、NaH (5.08 g, 127.1 mmol) を添加し、混合物を 30 分間攪拌した。ヨウ化メチル (18.05 g, 127.1 mmol) を滴下し、混合物をさらに 2 時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、EtOAc (300 mL × 2) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 8 : 1) によって精製して、表題化合物 (16 g, 48%) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.24 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.69 - 3.67 (m, 2H), 2.70 - 2.67 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

工程 6 1-(3-ブロモ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4,3-c] ピリジン-5 (4H)-イル) エタノン

【化 597】

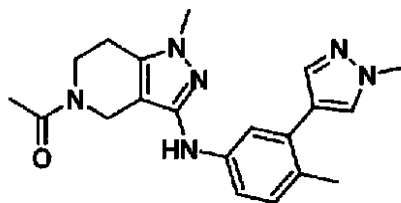


【0798】

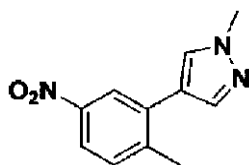
tert-ブチル 3-ブロモ-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4,3-c] ピリジン-5 (4H)-カルボキシレート (12 g, 38.0 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (40 mL) を含む DCM (80 mL) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を DCM (120 mL) に再溶解した。混合物を 0℃ に冷却した後、TEA (12.1 g, 120 mmol) および無水酢酸 (5.3 g, 52 mmol) を滴下した。混合物を室温でさらに 2 時間攪拌した後、水 (100 mL) を添加した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 20 : 1) によって精製して、表題化合物 (中間体 B, 8.5 g, 87%) を無色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.40 - 4.39 (m, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.83 - 2.70 (m, 2H), 2.20 - 2.17 (m, 3H).

実施例 1

【化598】



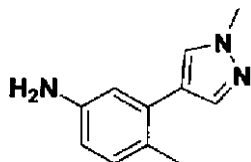
工程1：1-メチル-4-(2-メチル-5-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール
【化599】



【0799】

2-ブromo-1-メチル-4-ニトロベンゼン (860 mg, 4.0 mmol)、(1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (998 mg, 4.8 mmol) および炭酸セシウム (2.6 g, 8 mmol) を含むジオキサン (20 mL) / H₂O (4 mL) の混合物に、[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) (ジクロロメタンとの錯体) (292 mg, 0.4 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて90℃に10時間加熱した。rtに冷却した後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc=5:1~3:1) によって精製して、表題化合物 (860 mg, 99%) を黄色固体として得た。

工程2：4-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン
【化600】

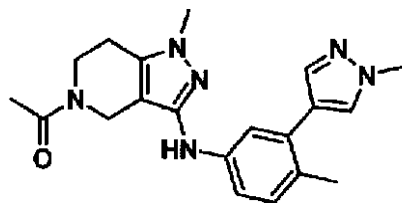


【0800】

1-メチル-4-(2-メチル-5-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール (434 mg, 2 mmol) およびNH₄Cl (530 mg, 10 mmol) を含むMeOH (20 mL) の混合物に、Fe粉 (560 mg, 10 mmol) を添加し、反応混合物を60℃に10時間加熱した。濾過した後、濾液を濃縮し、水で洗浄し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (370 mg, 98%) を黄色固体として得た。これをさらに精製する必要はなかった。

工程3：1-[1-メチル-3-[4-メチル-3-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化601】



【0801】

1-(3-ブromo-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピ

10

20

30

40

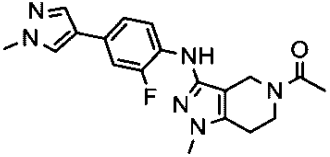
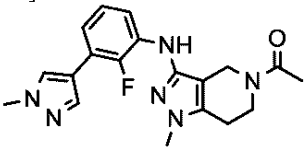
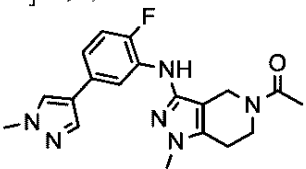
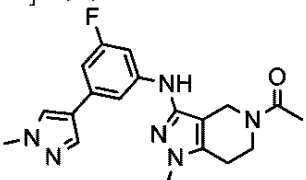
50

リジン-5-イル) エタノン (中間体 B, 200 mg, 0.77 mmol)、4-メチル-3-(1-メチルピラゾール-4-イル) アニリン (145 mg, 0.77 mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ) 3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル (42 mg, 0.08 mmol)、クロロ-(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル) [2-(2-アミノエチル) フェニル] パラジウム (II) (63 mg, 0.08 mmol) および t-BuONa (223 mg, 2.32 mmol) を含む 1,4-ジオキサン (4 mL) の混合物を 120 °C に 12 時間加熱した。rt に冷却した後、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、DCM (20 mL × 2) で洗浄した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 30 ~ 60 % / 0.1 % NH₄OH 水溶液) によって精製して、表題化合物 (44 mg, 16 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.72 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 6.95 - 6.92 (m, 1H), 4.37 - 4.35 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 3.65 - 3.64 (m, 3H), 2.81 - 2.69 (m, 2H), 2.29 - 2.28 (m, 3H), 2.20 - 2.09 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 365.

【0802】

以下の実施例 2 ~ 7 を実施例 1 に類似の様式で調製した。

【表 50-1】

実施例	化合物名および構造	NMR	m/z
実施例2	1-[3-[2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.36 – 7.17 (m, 3H), 4.40 – 4.39 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 – 3.80 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.84 – 2.71 (m, 2H), 2.20 – 2.13 (m, 3H)	369
実施例3	1-[3-[2-フルオロ-3-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.20 – 7.06 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.93 – 3.83 (m, 2H), 3.72 – 3.71 (m, 3H), 2.87 – 2.74 (m, 2H), 2.22 – 2.15 (m, 3H)	369
実施例4	1-[3-[2-フルオロ-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 – 7.38 (m, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.01 – 7.03 (m, 2H), 4.43 – 4.41 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 – 3.82 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.86 – 2.73 (m, 2H), 2.21 – 2.10 (m, 3H)	369
実施例5	1-[3-[3-フルオロ-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.92 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.11 – 7.08 (m, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 4.45 – 4.43 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.92 – 3.82 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.85 – 2.72 (m, 2H), 2.23 – 2.15 (m, 3H)	369

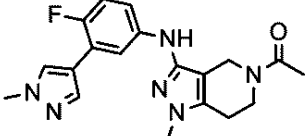
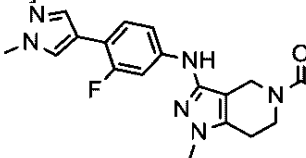
10

20

30

40

【表 50-2】

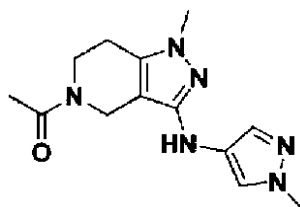
実施例6	1-[3-[4-フルオロ-3-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.39 – 7.37 (m, 1H), 7.00 – 6.95 (m, 2H), 4.38 – 4.36 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.85 – 3.78 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.79 – 2.66 (m, 2H), 2.18 – 2.10 (s, 3H)	369
実施例7	1-[3-[3-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.43 – 7.42 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 9.6, 9.6 Hz, 1H), 6.95 – 6.91 (m, 1H), 4.42 – 4.41 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.91 – 3.79 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.82 – 2.69 (m, 2H), 2.20 – 2.15 (m, 3H)	369

10

【0803】

実施例 8

1-(1-メチル-3-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン
【化602】



20

30

【0804】

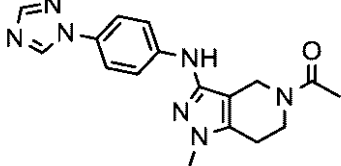
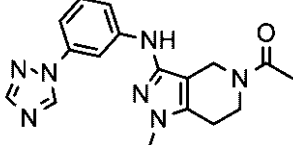
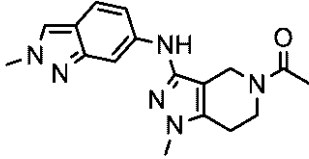
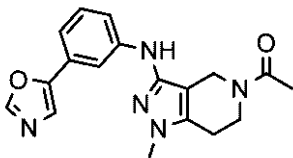
1-(3-ブromo-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(中間体B, 200 mg, 0.77 mmol)を含むジオキサン(8.0 mL)の溶液に、1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミン(90 mg, 0.93 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)-クロロホルム付加物(71.6 mg, 0.07 mmol)、キサントホス(41.2 mg, 0.07 mmol)およびCs₂CO₃(504.9 mg, 1.55 mmol)を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下で1分間パージし、次いで、120℃で12時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し(concentrated)、粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル1~28%/0.2%ギ酸水溶液)によって精製して、表題化合物(6.8 mg, 3%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.35 – 7.34 (m, 1H), 5.95 – 5.93 (m, 1H), 4.37 – 4.36 (m, 2H), 3.87 – 3.76 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.78 – 2.65 (m, 2H), 2.18 – 2.13 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 275.

40

【0805】

以下の実施例9~16を実施例1の工程3に類似の様式で調製した。

【表 5 1 - 1】

実施例	化合物名および構造	NMR	m/z
実施例9	1-(3-((4-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)アミノ)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5(4 <i>H</i>)-イル)エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.90 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.8, 7.2 Hz, 2H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 11.2, 8.8 Hz, 2H), 4.42 – 4.41 (m, 2H), 3.90 – 3.79 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.82 – 2.69 (m, 2H), 2.20 – 2.15 (m, 3H)	338
実施例10	1-(3-((3-(1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)アミノ)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5(4 <i>H</i>)-イル)エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.00 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 7.17 – 7.14 (m, 1H), 4.43 – 4.41 (m, 2H), 3.90 – 3.79 (m, 2H), 3.69 – 3.68 (m, 3H), 2.83 – 2.70 (m, 2H), 2.20 – 2.13 (m, 3H)	338
実施例11	1-[1-メチル-3-[(2-メチルインダゾール-6-イル)アミノ]-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.97 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.41 – 4.39 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.91 – 3.80 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.84 – 2.71 (m, 2H), 2.20 – 2.12 (m, 3H)	325
実施例12	1-(1-メチル-3-((3-(オキサゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5(4 <i>H</i>)-イル)エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.23 – 8.22 (s, 1H), 7.54 – 7.51 (m, 1H), 7.43 – 7.42 (m, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 7.15 – 7.12 (m, 2H), 4.41 – 4.40 (m, 2H), 3.90 – 3.80 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.83 – 2.70 (m, 2H), 2.20 – 2.13 (m, 3H)	338

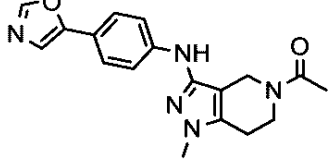
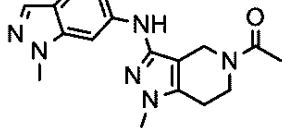
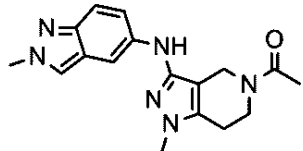
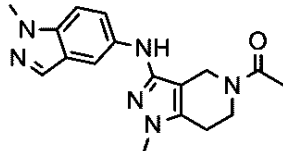
10

20

30

40

【表 5 1 - 2】

実施例13	1-(1-メチル-3-((4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5(4 <i>H</i>)-イル)エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.57 – 7.53 (m, 2H), 7.30 – 7.21 (m, 3H), 4.41 – 4.40 (m, 2H), 3.90 – 3.80 (m, 2H), 3.69 – 3.68 (m, 3H), 2.83 – 2.70 (m, 2H), 2.20 – 2.14 (m, 3H)	338
実施例14	1-[1-メチル-3-[(1-メチルインダゾール-6-イル)アミノ]-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.77 (s, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 7.37 – 7.27 (s, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.42 – 4.41 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.91 – 3.79 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.82 – 2.71 (m, 2H), 2.19 – 2.12 (m, 3H)	325
実施例15	1-[1-メチル-3-[(2-メチルインダゾール-5-イル)アミノ]-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.89 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.45 – 7.42 (m, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.38, 4.36 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.87 – 3.76 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.79 – 2.69 (m, 2H), 2.18 – 2.10 (m, 3H)	325
実施例16	1-[1-メチル-3-[(1-メチルインダゾール-5-イル)アミノ]-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.77 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.35 – 4.33 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.85 – 3.75 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.78 – 2.67 (m, 2H), 2.17 – 2.08 (m, 3H)	325

【0806】

実施例 17

3 - [(5-アセチル-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-4*H*-ピラゾロ[4, 3-*c*]ピリジン-3-イル)アミノ] - *N*-イソプロピル-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)ベンズアミド

10

20

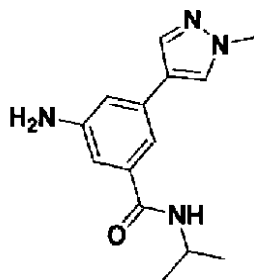
30

40

CC(=O)Nc1ccc(cc1Nc2nc3c(ncn3C)C(=O)N2C)c4nn[nH]4CC(NC(=O)c1ccc([N+](=O)[O-])cc1Br)CCC(C)NC(=O)c1ccc(cc1[N+](=O)[O-])c2ccncc2

工程3：3-アミノ-N-イソプロピル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド

【化 6 0 6】



【0 8 0 9】

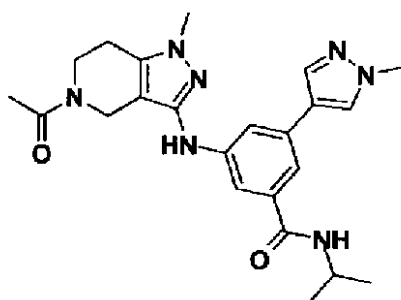
10

表題化合物を、実施例 1 の工程 2 に類似の様式で N-イソプロピル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロベンズアミドから調製した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 1 : 1) によって精製して、表題化合物 (0.24 g, 90%) を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) = 259.

工程 4 : 3-[(5-アセチル-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ]-N-イソプロピル-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)ベンズアミド

【化 6 0 7】

20



【0 8 1 0】

30

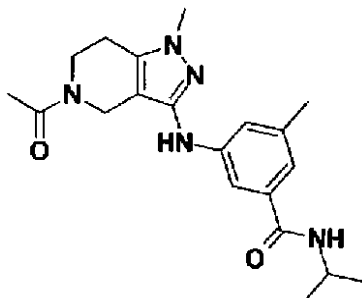
表題化合物を、実施例 1 の工程 3 に類似の様式で 3-アミノ-N-イソプロピル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミドから調製した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 32 ~ 62 % / 0.1 % NH₄OH 水溶液) によって精製して、表題化合物を 12 % 収率で得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.95 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 3H), 4.42 - 4.40 (m, 2H), 4.23 - 4.19 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.84 - 2.72 (m, 2H), 2.21 - 2.12 (m, 3H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LCMS M/Z (M+H) 436.

実施例 1 8

3-[(5-アセチル-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ]-N-イソプロピル-5-メチルベンズアミド

【化 6 0 8】

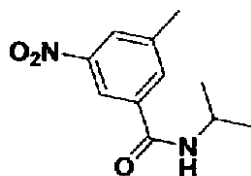
40



工程 1 : N-イソプロピル-3-メチル-5-ニトロベンズアミド

50

【化 6 0 9】



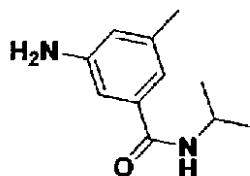
【0 8 1 1】

表題化合物を、実施例 17 の工程 1 に類似の様式で 3-メチル-5-ニトロ安息香酸から調製した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（石油エーテル／EtOAc = 5 : 1 ~ 3 : 1）によって精製して、表題化合物（560 mg, 84%）を黄色油状物として得た。

10

工程 2 : 3-アミノ-N-イソプロピル-5-メチルベンズアミド

【化 6 1 0】



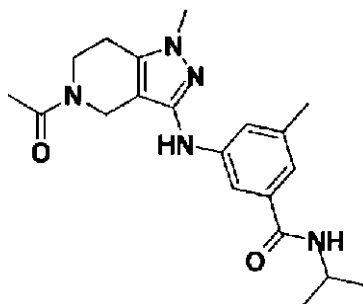
【0 8 1 2】

20

表題化合物を、実施例 1 の工程 2 に類似の様式で N-イソプロピル-3-メチル-5-ニトロベンズアミドから調製した。表題化合物（400 mg, 83%）を黄色固体として得るために精製する必要はなかった。

工程 3 : 3-[(5-アセチル-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ]-N-イソプロピル-5-メチルベンズアミド

【化 6 1 1】



30

【0 8 1 3】

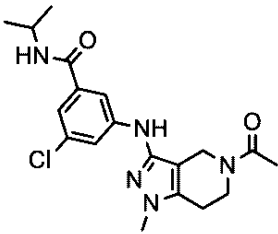
表題化合物を、実施例 1 の工程 3 に類似の様式で 3-アミノ-N-イソプロピル-5-メチルベンズアミドから調製した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ（アセトニトリル 30 ~ 60% / 0.1% NH₄OH 水溶液）によって精製して、表題化合物を 22% 収率で得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 - 6.83 (m, 2H), 4.37 - 4.35 (m, 2H), 4.17 - 4.13 (m, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.80 - 2.69 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.18 - 2.11 (m, 3H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LCMS M/Z (M+H) 369.

40

【0 8 1 4】

以下の実施例 19 を実施例 18 に類似の様式で調製した。

【表 5 2】

実施例	化合物名および構造	NMR	m/z
実施例19	3-[(5-アセチル-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-3-イル)アミノ]-5-クロロ- <i>N</i> -イソプロピル-ベンズアミド 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.45 (s, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.42 – 4.40 (m, 2H), 4.18 – 4.16 (m, 1H), 3.89 – 3.80 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.83 – 2.70 (m, 2H), 2.21 – 2.15 (m, 3H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H)	390

10

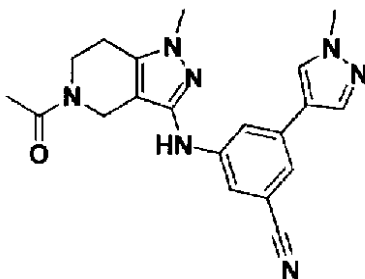
【0815】

実施例 20

3-[(5-アセチル-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4*H*-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-3-イル)アミノ]-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)ベンゾニトリル

20

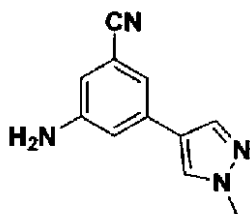
【化 6 1 2】



30

工程 1：3-アミノ-5-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)ベンゾニトリル

【化 6 1 3】



40

【0816】

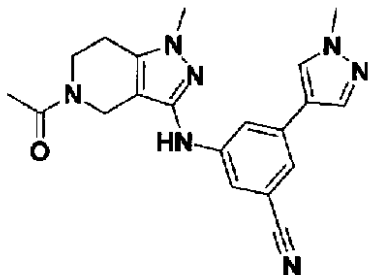
3-アミノ-5-ブロモベンゾニトリル (1.4 g, 7.1 mmol) を含むジオキサン (8 mL) / 水 (2 mL) の溶液に、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール (1.8 g, 8.5 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (I) (ジクロロメタンとの錯体) (0.5 g, 0.7 mmol) および Na₂CO₃ (1.5 g, 14.2 mmol) を添加した。反応物を窒素雰囲気下にて 120℃ に 16 時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル : EtOAc = 10 : 1 ~ 1 : 2) によって精製して

50

、表題化合物（1.3 g, 92%）を茶色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 199.

工程2: 3-[(5-アセチル-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ]-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)ベンゾニトリル

【化614】



10

【0817】

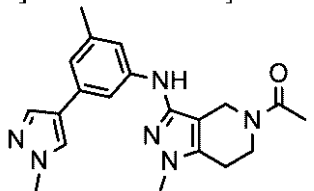
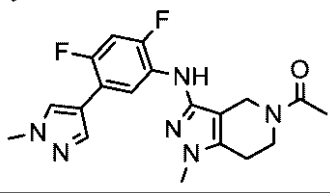
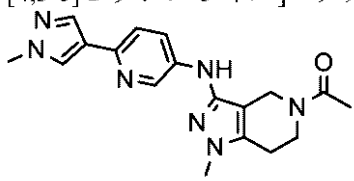
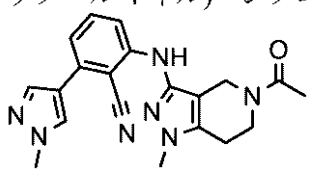
表題化合物を、実施例1の工程3に類似の様式で3-アミノ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾニトリルから調製した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ（アセトニトリル35～65% / 0.1% NH₄OH水溶液）によって精製して、表題化合物を17%収率で得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.00 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.47 - 4.45 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.93 - 3.82 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.84 - 2.74 (m, 2H), 2.23 - 2.17 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 376.

20

【0818】

以下の実施例21～32を実施例20に類似の様式で調製した。

【表 5 3 - 1】

実施例	化合物名および構造	NMR	m/z
実施例21	1-[1-メチル-3-[3-メチル-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.82 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.07 – 7.04 (m, 1H), 6.80 – 6.76 (m, 2H), 4.36 – 4.34 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.87 – 3.78 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.80 – 2.69 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.17 – 2.07 (m, 3H).	365
実施例22	1-[3-[2,4-ジフルオロ-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.09 – 7.88 (m, 2H), 7.75 – 7.69 (m, 2H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 4.38 – 4.32 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.73 – 3.66 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.74 – 2.59 (m, 2H), 2.08 – 2.03 (m, 3H)	387
実施例23	1-[1-メチル-3-[[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)-3-ピリジル]アミノ]-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.21 (dd, <i>J</i> = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.73 – 7.70 (m, 2H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 14.4, 4.8 Hz, 1H), 4.41 – 4.39 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 – 3.79 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.82 – 2.71 (m, 2H), 2.17 – 2.10 (m, 3H)	352
実施例24	2-[(5-アセチル-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-3-イル)アミノ]-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)ベンゾニトリル 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.18 (s, 1H), 8.02 – 7.92 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.32 – 4.28 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.74 – 3.67 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.78 – 2.64 (m, 2H), 2.09 – 2.03 (m, 3H)	376

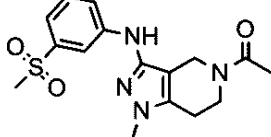
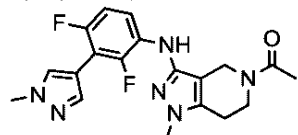
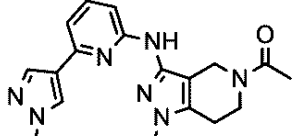
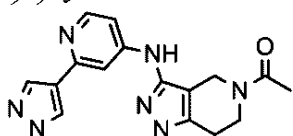
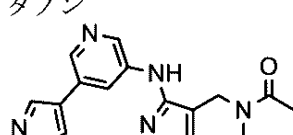
10

20

30

40

【表 5 3 - 2】

実施例25	1-(1-メチル-3-((3-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5(4 <i>H</i>)-イル)エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.62 – 8.57 (m, 1H), 7.85 – 7.81 (m, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 6.4, 6.4 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.71 – 3.64 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.72 – 2.59 (m, 2H), 2.07 – 2.05 (s, 3H)	349
実施例26	1-(3-((2,4-ジフルオロ-3-(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5(4 <i>H</i>)-イル)エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.13 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.60 – 7.42 (m, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 9.6, 9.6 Hz, 1H), 4.39 – 4.32 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.73 – 3.66 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.76 – 2.60 (m, 2H), 2.08 – 2.04 (m, 3H)	387
実施例27	1-(1-メチル-3-((6-(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5(4 <i>H</i>)-イル)エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.01 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.01 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 7.3, 2.9 Hz, 1H), 6.85 – 6.77 (m, 1H), 4.42 – 4.39 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.90 – 3.81 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.85 – 2.72 (m, 2H), 2.01 – 1.96 (m, 3H)	352
実施例28	1-(1-メチル-3-((2-(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5(4 <i>H</i>)-イル)エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.11 – 8.03 (m, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 6.98 – 6.95 (m, 1H), 4.45 – 4.43 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92 – 3.79 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.83 – 2.70 (m, 2H), 2.20 – 2.14 (m, 3H)	352
実施例29	1-(1-メチル-3-((5-(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5(4 <i>H</i>)-イル)エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.30 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.94 – 7.87 (m, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.46 – 4.44 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.89 – 3.80 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.83 – 2.70 (m, 2H), 2.21 – 2.16 (m, 3H)	352

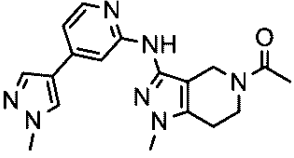
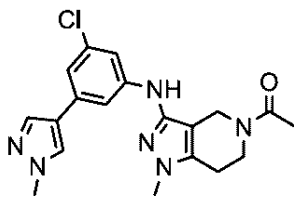
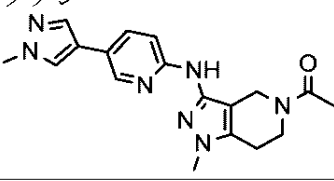
10

20

30

40

【表 5 3 - 3】

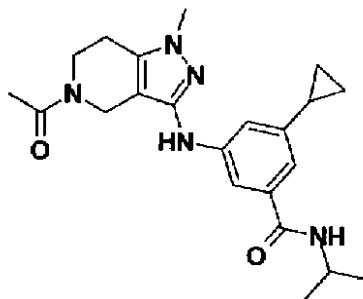
実施例30	1-(1-メチル-3-((4-(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5(4 <i>H</i>)-イル)エタノン		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.10 (s, 1H), 8.00 – 7.97 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.12 – 7.09 (m, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.89 – 3.81 (m, 2H), 3.72 – 3.71 (m, 3H), 2.85 – 2.72 (m, 2H), 2.19 – 2.11 (m, 3H)	352
実施例31	1-(3-((3-クロロ-5-(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5(4 <i>H</i>)-イル)エタノン		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.90 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.22 – 7.19 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.42 – 4.40 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.95 – 3.70 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.83 – 2.70 (m, 2H), 2.21 – 2.13 (m, 3H)	385
実施例32	1-(1-メチル-3-((5-(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5(4 <i>H</i>)-イル)エタノン		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.24 (dd, <i>J</i> = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.75 – 7.73 (m, 2H), 7.03 – 6.97 (m, 1H), 4.43 – 4.41 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.89 – 3.81 (m, 2H), 3.70 – 3.69 (m, 3H), 2.85 – 2.72 (m, 2H), 2.19 – 2.13 (m, 3H)	352

【0819】

実施例 33

3-[(5-アセチル-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4*H*-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-3-イル)アミノ]-5-シクロプロピル-N-イソプロピル-ベンズアミド

【化615】



工程 1 : 3-シクロプロピル-N-イソプロピル-5-ニトロベンズアミド

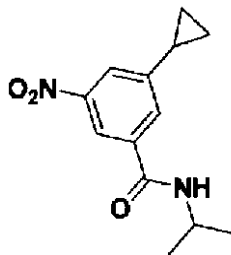
10

20

30

40

【化 6 1 6】



【0 8 2 0】

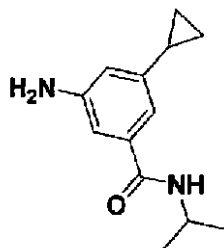
10

[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) (ジクロロメタンとの錯体) (0.13 g, 0.17 mmol) を、3-ブロモ-N-イソプロピル-5-ニトロベンズアミド (0.5 g, 1.7 mmol)、シクロプロピルboron酸 (0.18 g, 2.1 mmol) および K_2CO_3 (0.48 g, 3.5 mmol) を含む 1, 4-ジオキサン (5.0 mL) および水 (1.3 mL) の混合物に添加した。反応混合物を窒素雰囲気下にて 120℃ で 12 時間攪拌した後、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 3:1 ~ 1:1) によって精製して、表題化合物 (0.24 g, 55%) を薄赤色固体として得た。

工程 2: 3-アミノ-5-シクロプロピル-N-イソプロピルベンズアミド

20

【化 6 1 7】



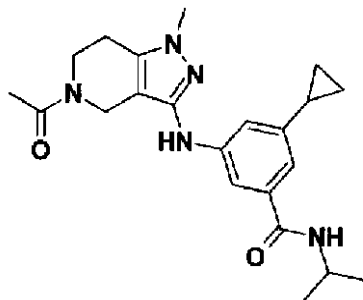
【0 8 2 1】

30

表題化合物を、実施例 1 の工程 2 に類似の様式で 3-シクロプロピル-N-イソプロピル-5-ニトロベンズアミドから調製した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 1:1) によって精製して、表題化合物 (0.18 g, 85%) を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 219.

工程 3: 3-[(5-アセチル-1-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)アミノ]-5-シクロプロピル-N-イソプロピルベンズアミド

【化 6 1 8】



40

【0 8 2 2】

表題化合物を、実施例 1 の工程 3 に類似の様式で 3-アミノ-5-シクロプロピル-N-イソプロピルベンズアミドから調製した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 35 ~ 65% / 0.1% HCl 水溶液) によって精製して、表題化合物を 1% 収率で

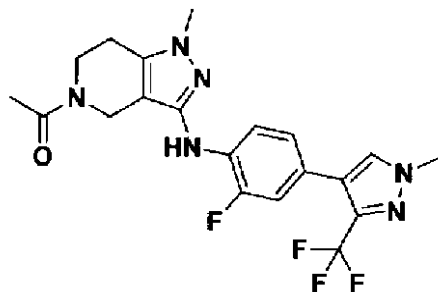
50

得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38 - 7.37 (m, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 7.05 - 7.04 (m, 1H), 4.42 - 4.41 (m, 2H), 4.21 - 4.17 (m, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 2H), 3.74 - 3.73 (m, 3H), 2.89 - 2.76 (m, 2H), 2.22 - 2.15 (m, 3H), 1.97 - 1.95 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.03-0.99 (m, 2H), 0.79-0.76 (m, 2H). LCMS M/Z ($M+H$) 396.

実施例 3 4

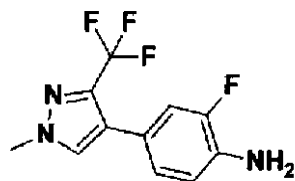
1 - [3 - [2 - フルオロ - 4 - [1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - イル] アニリノ] - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン

【化 6 1 9】



工程 1 : 2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アニリン

【化 6 2 0】

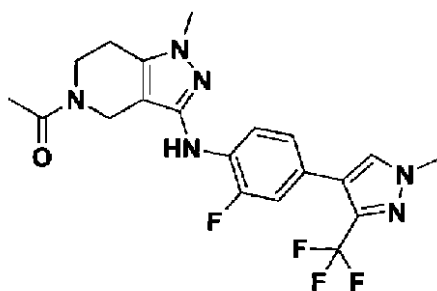


【0 8 2 3】

[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) (ジクロロメタンとの錯体) (0.64 g, 0.87 mmol) を、4 - ブロモ - 1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール (2.0 g, 8.7 mmol)、2 - フルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリン (2.1 g, 8.7 mmol) および Na_2CO_3 (1.8 g, 17.4 mmol) を含む 1, 4 - ジオキサン (20 mL) および水 (4 mL) の混合物に添加した。反応混合物を窒素雰囲気下にて 120 °C で 12 時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を濾過し、真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル / EtOAc = 3 : 1 ~ 1 : 1) によって精製して、表題化合物 (1.2 g, 55%) を淡黄色固体として得た。LCMS M/Z ($M+H$) 260.

工程 2 : 1 - [3 - [2 - フルオロ - 4 - [1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - イル] アニリノ] - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン

【化 6 2 1】



【0 8 2 4】

10

20

30

40

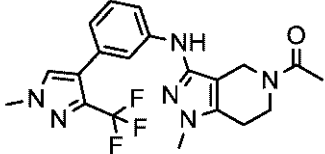
50

表題化合物を、実施例 1 の工程 3 に類似の様式で 2-フルオロ-4-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル) アニリンから調製した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 44~74% / 0.1% HCl 水溶液) によって精製して、表題化合物を 4% 収率で白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.81 (s, 1H), 7.39 - 7.13 (m, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.83 - 2.71 (m, 2H), 2.19 - 2.13 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 437.

【0825】

以下の実施例 35 を実施例 34 に類似の様式で調製した。

【表 54】

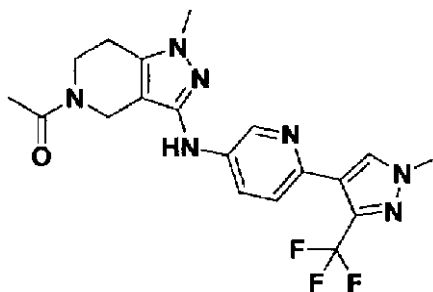
実施例	化合物名および構造	NMR	m/z
実施例35	1-(1-メチル-3-(メチル(4-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.19 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.37 - 4.34 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.73 - 3.66 (m, 2H), 3.60 - 3.59 (m, 3H), 2.74 - 2.59 (m, 2H), 2.09 - 2.04 (m, 3H)	441 [M+Na]

【0826】

実施例 36

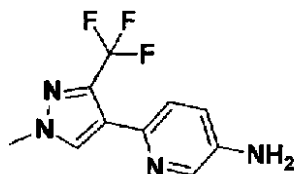
1-(1-メチル-3-(6-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

【化 622】



工程 1: 6-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-アミン

【化 623】



【0827】

10

20

30

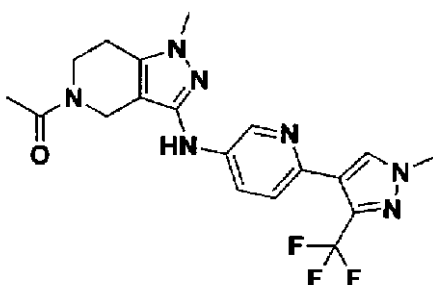
40

50

[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)(ジクロロメタンとの錯体)(39.7mg, 0.054mmol)を、6-ブロモピリジン-3-アミン(94.0mg, 0.54mmol)、1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール(150.0mg, 0.54mmol)および K_2CO_3 (149.0mg, 1.1mmol)を含む1, 4-ジオキサン(2.0mL)および水(0.5mL)の混合物に添加した。反応混合物を窒素雰囲気下にて120℃で12時間撹拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc=3:1~1:1)によって精製して、表題化合物(80mg, 60%)を赤色固体として得た。LCMS M/Z (M+H)=243.

10

工程2: 1-(1-メチル-3-((6-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン
【化624】



20

【0828】

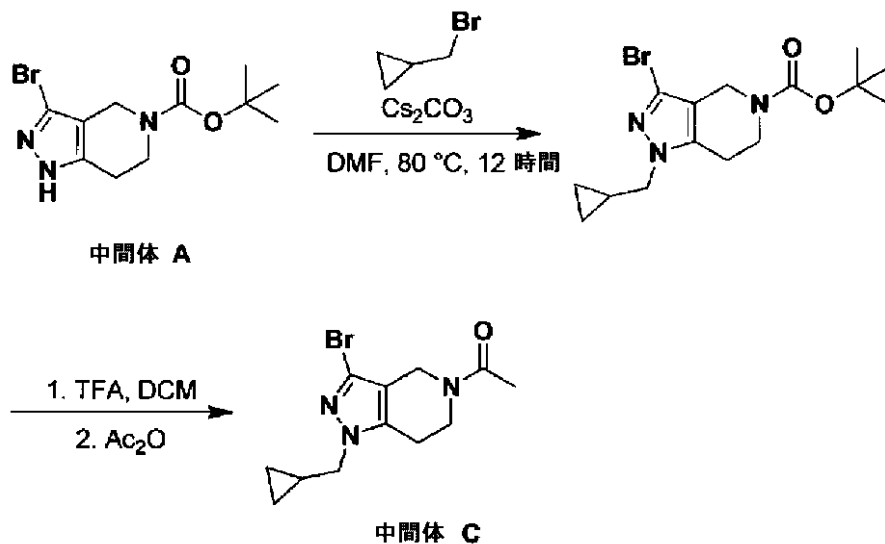
表題化合物を、実施例1の工程3に類似の様式で6-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-アミンから調製した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル16~46%/0.1%ギ酸水溶液)によって精製して、表題化合物を29%収率で白色として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)

δ 8.66 - 8.64 (m, 1H), 8.49 - 8.45 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.74 - 3.66 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.74 - 2.59 (m, 2H), 2.10 - 2.07 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 420.

30

中間体Cに対する一般的手順

【化625】

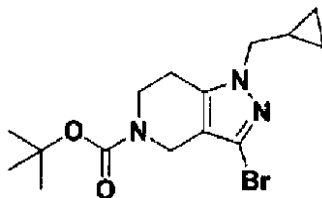


40

工程1: tert-ブチル 3-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート

50

【化 6 2 6】

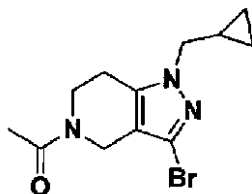


【0 8 2 9】

tert-ブチル 3-ブromo-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート(中間体A, 6.0 g, 19.8 mmol)を含む DMF (40 mL) の攪拌溶液に、Cs₂CO₃ (9.70 g, 29.8 mmol) および (ブromomethyl) シクロプロパン (4.0 g, 29.8 mmol) を添加した。反応混合物を 80 °C に 12 時間加熱した。混合物を EtOAc (200 mL) で希釈し、ブライン (100 mL × 3) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテルから石油エーテル/MTBE/THF = 10:1:1 の溶離剤グラジエント) によって精製して、表題化合物 (3.0 g, 42%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.29 (s, 2H), 3.85 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.25 - 1.18 (m, 1H), 0.61 - 0.55 (m, 2H), 0.35 - 0.31 (m, 2H).

工程 2: 1-(3-ブromo-1-(シクロプロピルメチル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル) エタノン

【化 6 2 7】



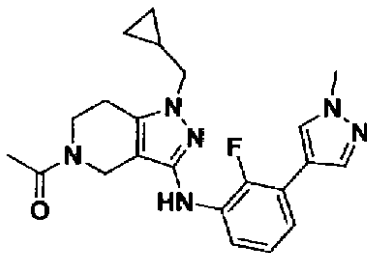
【0 8 3 0】

tert-ブチル 3-ブromo-1-(シクロプロピルメチル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート (3.0 g, 8.4 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (30 mL) を含む DCM (30 mL) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発によって除去し、粗生成物を DCM (120 mL) に再溶解した。溶液を 0 °C に冷却した後、TEA (2.49 g, 24.6 mmol) および無水酢酸 (1.26 g, 12.3 mmol) を滴下した。反応混合物を室温でさらに 2 時間攪拌した後、水でクエンチした。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 20:1) によって精製して、表題化合物 (2.40 g, 96%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.49 - 4.33 (m, 3H), 3.90 - 3.70 (m, 4H), 2.77 - 2.67 (m, 2H), 2.23 - 2.19 (m, 3H), 1.28 - 1.18 (m, 1H), 0.63 - 0.58 (m, 2H), 0.36 - 0.32 (m, 2H).

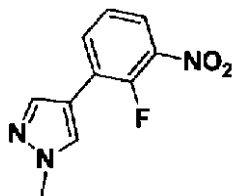
実施例 37

1-[1-(シクロプロピルメチル)-3-[2-フルオロ-3-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル] エタノン

【化 6 2 8】



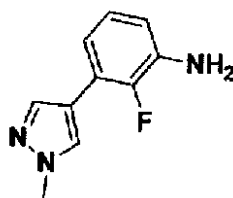
工程 1 : 4 - (2 - フルオロ - 3 - ニトロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール 10
 【化 6 2 9】



【0 8 3 1】

表題化合物を、実施例 1 の工程 1 に類似の様式で 1 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - ニトロベンゼンから調製した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル / EtOAc = 5 : 1 ~ 3 : 1) によって精製して、表題化合物 (9.5 g, 95%) を黄色固体として得た。 20

工程 2 : 2 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アニリン
 【化 6 3 0】

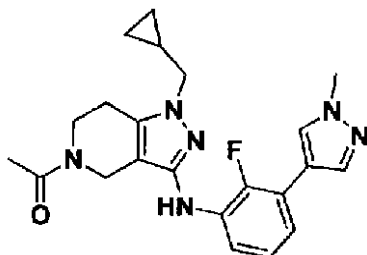


【0 8 3 2】

表題化合物を、実施例 1 の工程 2 に類似の様式で 4 - (2 - フルオロ - 3 - ニトロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールから調製した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル / EtOAc = 1 : 1) によって精製して、表題化合物 (7.9 g, 96% 収率) を赤色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.81 - 6.58 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).

工程 3 : 1 - [1 - (シクロプロピルメチル) - 3 - [2 - フルオロ - 3 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) アニリノ] - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン

【化 6 3 1】



【0 8 3 3】

2 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アニリン (1.4 g 50

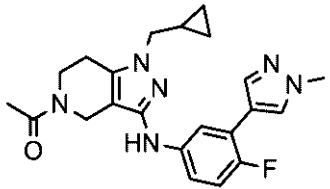
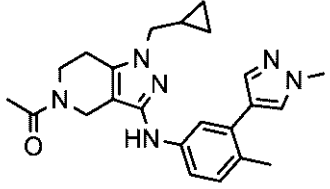
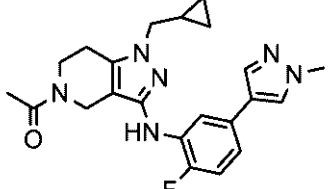
, 7.0 mmol) および 1-(3-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(1.8 g, 6.0 mmol)を含む1,4-ジオキサン(40 mL)の溶液に、NaOtBu(1.9 g, 19.8 mmol)、クロロ-(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II)(240 mg, 0.26 mmol) および 2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル(160 mg, 0.24 mmol)を添加した。反応混合物をN₂雰囲気下にて120℃に12時間加熱した。混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル30~60%/0.1% NH₄OH水溶液)によって精製して、表題化合物(536 mg, 22%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, C₃D₈OD) δ 8.00 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.17 - 6.91 (m, 3H), 4.44 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.90 - 3.75 (m, 4H), 2.89 - 2.71 (m, 2H), 2.22 - 2.08 (m, 3H), 1.27 - 1.22 (m, 1H), 0.60 - 0.49 (m, 2H), 0.40 - 0.31 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 409.

10

【0834】

以下の実施例38~40を実施例37に類似の様式で調製した。

【表 5 5】

実施例	化合物名および構造	NMR	m/z
実施例38	1-(1-(シクロプロピルメチル)-3-((4-フルオロ-3-(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5(4 <i>H</i>)-イル)エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.12 – 8.07 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72 – 7.71 (m, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.74 – 3.66 (m, 2H), 2.74 – 2.62 (m, 2H), 2.11 – 2.07 (m, 3H), 1.25 – 1.11 (m, 1H), 0.51 – 0.49 (m, 2H), 0.36 – 0.35 (m, 2H)	409
実施例39	1-[1-(シクロプロピルメチル)-3-[4-メチル-3-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.75 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 7.09 – 7.08 (m, 1H), 7.06 – 6.95 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 – 3.79 (m, 4H), 2.85 – 2.74 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.30 – 2.12 (m, 3H), 1.24 – 1.21 (m, 1H), 0.59 – 0.56 (m, 2H), 0.39 – 0.37 (m, 2H)	405
実施例40	1-[1-(シクロプロピルメチル)-3-[2-フルオロ-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.82 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 – 7.42 (m, 1H), 7.06 – 7.02 (m, 1H), 6.95 – 6.93 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.90 – 3.84 (m, 4H), 2.90 – 2.76 (m, 2H), 2.22 – 2.13 (m, 3H), 1.27 – 1.23 (m, 1H), 0.62 – 0.60 (m, 2H), 0.43 – 0.41 (m, 2H)	431 (M+Na)

【0835】

実施例 4 1

2-[[5-アセチル-1-(シクロプロピルメチル)-6,7-ジヒドロ-4*H*-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-3-イル]アミノ]-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)ベンゾニトリル

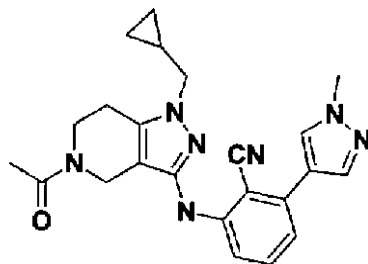
10

20

30

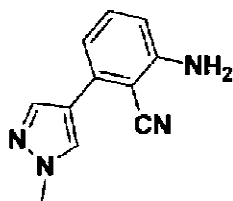
40

【化 6 3 2】



工程 1：2-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾニトリル 10

【化 6 3 3】

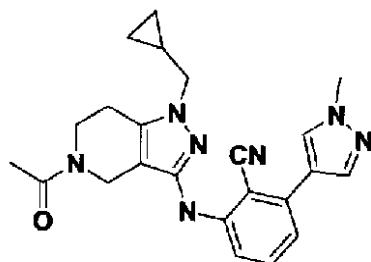


【0 8 3 6】

表題化合物を、実施例 20 の工程 1 に類似の様式で 2-アミノ-6-ブロモベンゾニトリルから調製した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（石油エーテル：EtOAc = 2：1）によって精製して、表題化合物（900mg，89%）を茶色固体として得た。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 7.94（s，1H），7.82（s，1H），7.32 - 7.26（m，1H），6.85（d，J = 7.2 Hz，1H），6.62（d，J = 8.4 Hz，1H），4.48（s，2H），3.97（s，3H）。 20

工程 2：2-[[5-アセチル-1-(シクロプロピルメチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]アミノ]-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)ベンゾニトリル

【化 6 3 4】



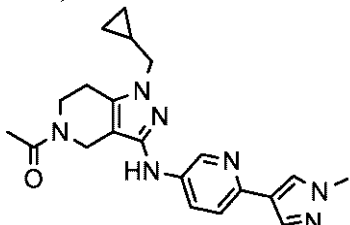
【0 8 3 7】

表題化合物を、実施例 1 の工程 3 に類似の様式で 2-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾニトリルから調製した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ（アセトニトリル 25～55% / 0.1% NH₄OH 水溶液）によって精製して、表題化合物を 8% 収率で白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz，CD₃OD）δ 8.10（s，1H），7.91（s，1H），7.43 - 7.39（m，1H），7.02 - 6.88（m，2H），4.41 - 4.00（m，2H），3.97（s，3H），3.92 - 3.83（m，4H），2.90 - 2.77（m，2H），2.20 - 2.13（m，3H），1.26 - 1.25（m，1H），0.61 - 0.55（m，2H），0.40 - 0.39（m，2H）。LCMS M/Z（M+H）416。 40

【0 8 3 8】

以下の実施例 42 を実施例 41 に類似の様式で調製した。

【表 5 6】

実施例	化合物名および構造	NMR	m/z
実施例42	1-(1-(シクロプロピルメチル)-3-((6-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5(4<i>H</i>)-イル)エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.52 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 – 7.76 (m, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.90 – 3.78 (m, 4H), 2.85 – 2.71 (m, 2H), 2.21 – 2.17 (m, 3H), 1.30 – 1.20 (m, 1H), 0.61 – 0.54 (m, 2H), 0.42 – 0.35 (m, 2H)	392

10

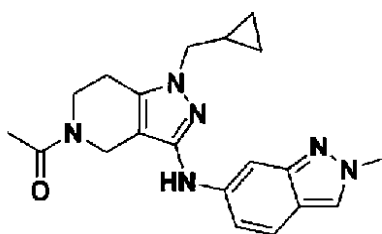
【0839】

実施例 4 3

20

1 – [1 – (シクロプロピルメチル) – 3 – [(2 – メチルインダゾール – 6 – イル)アミノ] – 6, 7 – ジヒドロ – 4*H* – ピラゾロ [4, 3 – *c*] ピリジン – 5 – イル] エタノン

【化 6 3 5】



30

【0840】

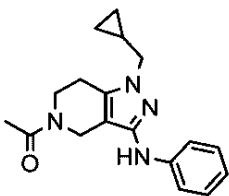
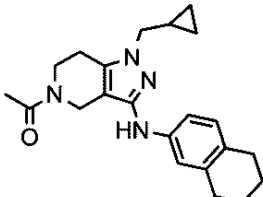
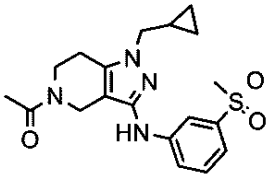
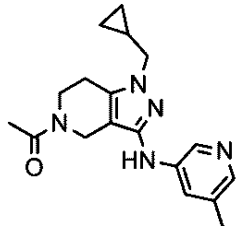
表題化合物を、実施例 3 7 の工程 3 に類似の様式で 2 – メチル – 2*H* – インダゾール – 6 – アミンから調製した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 20 ~ 50 % / 0.2 % ギ酸水溶液) によって精製して、表題化合物を 8 % 収率で白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.41 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.70 – 7.59 (m, 2H), 7.13 (dd, *J* = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.90 – 3.80 (m, 4H), 2.87 – 2.75 (m, 2H), 2.21 – 2.15 (m, 3H), 1.28 – 1.26 (m, 1H), 0.62 – 0.58 (m, 2H), 0.42 – 0.39 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 365.

40

【0841】

以下の実施例 4 4 ~ 4 7 を実施例 4 3 に類似の様式で調製した。

【表 57】

実施例	化合物名および構造	NMR	m/z
実施例44	1-[3-アニリノ-1-(シクロプロピルメチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.20 – 7.08(M,4H), 6.78 – 6.73(M,1H), 4.38 – 4.37(M,2H), 3.87 – 3.78(M,4H), 2.84 – 2.71(M,2H), 2.20 – 2.12(M,3H), 1.25 – 1.20(M,1H), 0.58 – 0.55(M,2H), 0.39 – 0.35(M,2H)	311
実施例45	1-[1-(シクロプロピルメチル)-3-(テトラリン-6-イルアミノ)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 6.89 – 6.80(M,3H), 3.88(s, 2H), 3.87 – 3.79(M,4H), 2.75 – 2.67(M,6H), 2.21 – 2.13(M,3H), 1.78(M,4H), 1.29 – 1.22(M,1H), 0.59 – 0.57(M,2H), 0.56 – 0.38(M,2H)	365
実施例46	1-[1-(シクロプロピルメチル)-3-(3-メチルスルホニルアニリノ)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7.93 – 7.92(M,1H), 7.46 – 7.43(M,2H), 7.33 – 7.31(M,1H), 4.45(s, 2H), 3.90 – 3.81(M,4H), 3.33(s, 3H), 2.88 – 2.76(M,2H), 2.23 – 2.18(M,3H), 1.28 – 1.24(m, 1H), 0.62 – 0.59(M,2H), 0.57 – 0.40(M,2H)	389
実施例47	1-[1-(シクロプロピルメチル)-3-[(5-メチル-3-ピリジル)アミノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.35(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.66 – 7.62(M,1H), 4.45(s, 2H), 3.88 – 3.79(M,4H), 2.83(t, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.73(t, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.31(s, 3H), 2.21 – 2.17(M,3H)	326

【0842】

実施例 48

7-[[5-アセチル-1-(シクロプロピルメチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オン

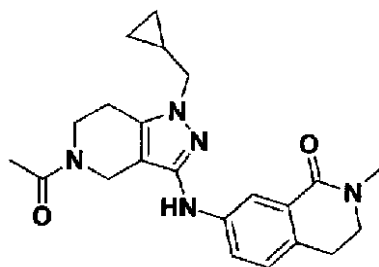
10

20

30

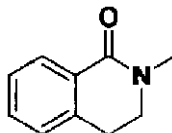
40

【化 6 3 6】



工程 1：2-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン
【化 6 3 7】

10

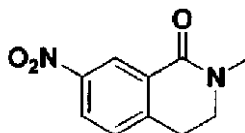


【0 8 4 3】

水素化ナトリウム(408 mg, 10.2 mmol)を、3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(1.00 g, 6.80 mmol)を含む0℃のTHF(30 mL)の攪拌溶液にゆっくり添加した。混合物を0.5時間攪拌した後、ヨウ化メチル(1.45 mg, 10.2 mmol)を添加し、混合物を16時間加熱還流した。室温に冷却した後、水(20 mL)を添加し、混合物をEtOAc(20 mL×2)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物(1.2 g)を黄色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。

20

工程 2：2-メチル-7-ニトロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン
【化 6 3 8】



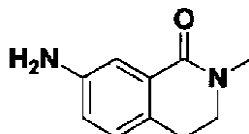
30

【0 8 4 4】

2-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(500 mg, 3.10 mmol)を含む0℃の濃H₂SO₄(10 mL)の混合物に、硝酸カリウム(2.89 mg, 3.10 mmol)を添加した。混合物を15℃に16時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を氷水(25 mL)でクエンチし、EtOAc(30 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(500 mg, 27%)を黄色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.15 (d, J = 6.8 Hz, 2H).

40

工程 3：7-アミノ-2-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン
【化 6 3 9】



【0 8 4 5】

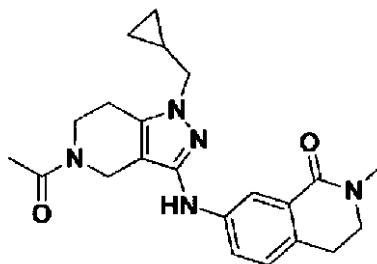
2-メチル-7-ニトロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(500 mg, 2.43 mmol)を含むEtOAc(20 mL)の溶液に、Pd/C(300 m

50

g) を添加した。混合物を水素雰囲気 (20 Psi) 下にて室温で 16 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、表題化合物 (400 mg、粗化合物) を黄色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。

工程 4: 7-[[5-アセチル-1-(シクロプロピルメチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]アミノ]-2-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オン

【化 640】



10

【0846】

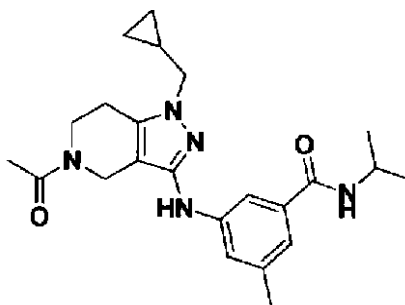
表題化合物を、実施例 37 の工程 3 に類似の様式で 2-メチル-7-ニトロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オンから調製した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 20~50% / 0.2% ギ酸水溶液) によって精製して、表題化合物を 4% 収率で白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.67 - 7.50 (m, 1H), 7.19 - 6.97 (m, 2H), 5.97 - 5.74 (m, 1H), 4.43 - 4.19 (m, 2H), 3.99 - 3.70 (m, 4H), 3.64 - 3.47 (m, 2H), 3.23 - 3.08 (m, 3H), 3.04 - 2.86 (m, 2H), 2.86 - 2.62 (m, 2H), 2.24 - 2.07 (m, 3H), 1.26 - 1.14 (m, 1H), 0.69 - 0.53 (m, 2H), 0.42-0.27 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 394.

20

実施例 49

3-[[5-アセチル-1-(シクロプロピルメチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]アミノ]-N-イソプロピル-5-メチルベンズアミド

【化 641】



30

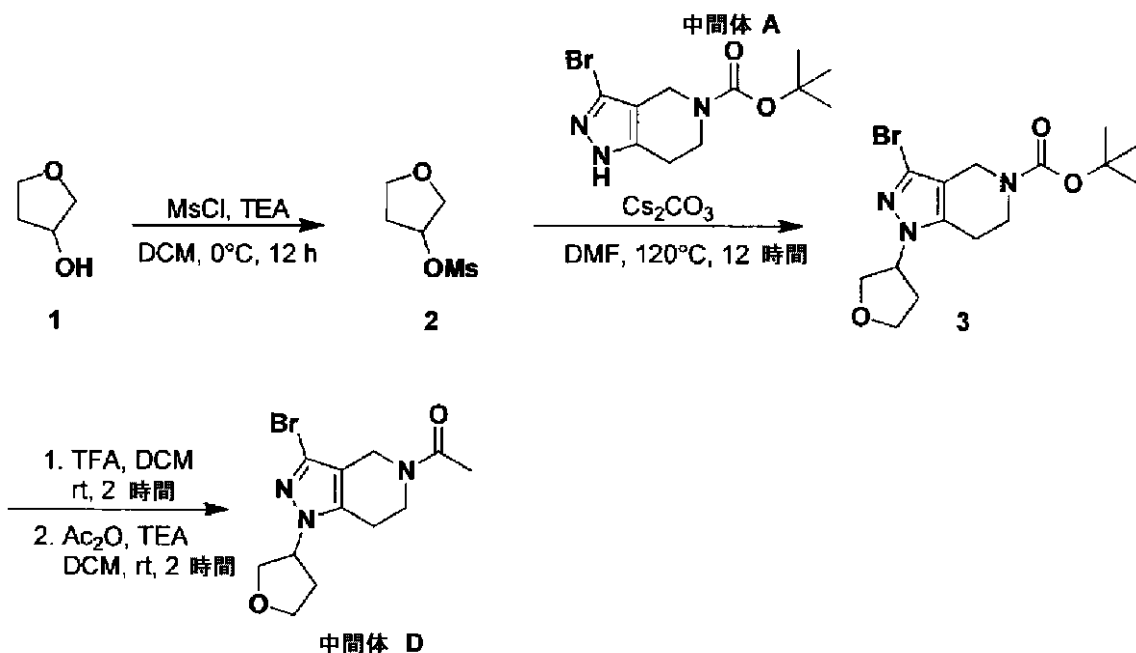
【0847】

表題化合物を、実施例 37 の工程 3 に類似の様式で 3-アミノ-N-イソプロピル-5-メチルベンズアミド (実施例 18 の工程 2) から調製した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 30~60% / 0.2% ギ酸水溶液) によって精製して、表題化合物を 4% 収率で白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.4 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.23 - 4.12 (m, 1H), 3.92 - 3.79 (m, 4H), 2.86 - 2.69 (m, 2H), 2.34 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.25 - 2.18 (m, 3H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.62-0.51 (m, 2H), 0.42-0.37 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 410.

40

中間体 D に対する一般的手順

【化 6 4 2】

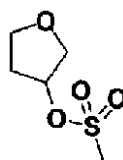


10

工程 1：テトラヒドロフラン-3-イルメタンスルホナート

20

【化 6 4 3】



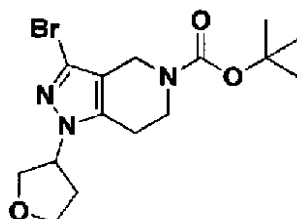
【0 8 4 8】

テトラヒドロフラン-3-オール (10 g, 113.5 mmol) を含む DCM (150 mL) の溶液に、MsCl (15.6 g, 136.2 mmol) および TEA (23 g, 227 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。水 (100 mL) を添加し、混合物を DCM (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (16 g, 85%) を茶色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.27 - 5.25 (m, 1 H), 4.00 - 3.83 (m, 4 H), 3.01 (s, 3 H), 2.23 - 2.18 (m, 2 H).

30

工程 2：tert-ブチル 3-ブロモ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート

【化 6 4 4】



40

【0 8 4 9】

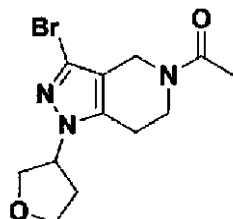
tert-ブチル 3-ブロモ-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート (中間体 A, 20.0 g, 66.0 mmol) を含む DMF (100 mL) の溶液に、 Cs_2CO_3 (40.0 g, 123 mmol) および テトラヒドロフラン-3-イルメタンスルホナート (16.0 g, 98.0 mmol) を添加した。混合物を 80°C に 12 時間加熱した。溶液を真空中で濃縮し、粗残渣をシリカ

50

ゲルクロマトグラフィ（石油エーテル／EtOAc＝10：1～3：1の溶離剤）によって精製して、表題化合物（17 g，69%）を黄色油状物として得た。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃） δ 4.78 - 4.69（m，1 H），4.26（s，2 H），4.18 - 3.86（m，4 H），3.72（s，2 H），2.72 - 2.62（m，2H），2.44 - 2.22（m，2H），1.48（s，9H）。

工程3：1-（3-ブromo-1-（テトラヒドロフラン-3-イル）-6，7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4，3-c]ピリジン-5（4H）-イル）エタノン

【化645】



10

【0850】

tert-ブチル 3-ブromo-1-（テトラヒドロフラン-3-イル）-6，7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4，3-c]ピリジン-5（4H）-カルボキシラート（17.0 g，45.0 mmol）を含むDCM（60 mL）の溶液に、TFA（30 mL）を滴下した。反応溶液を室温で2時間攪拌した。溶媒を蒸発によって除去し、粗生成物をDMF（50 mL）に再溶解した。混合物を0℃に冷却した後、TEA（41.0 g，40.5 mmol）および無水酢酸（7.0 g，68.0 mmol）を滴下した。氷浴を取り除き、反応物を室温でさらに2時間攪拌した。水（50 mL）を添加し、溶液をEtOAc（150 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（DCM：MeOH＝30：1）によって精製して、表題化合物（12.0 g，82%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ 4.96 - 4.92（m 1H），4.28（s，2H），3.99 - 3.95（m，2H），3.80 - 3.68（m，4H），2.82 - 2.70（m，2H），2.29 - 2.19（m，2H），2.10 - 2.08（m，3H）。

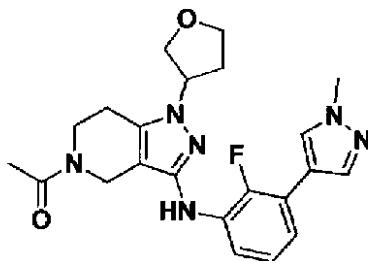
20

実施例50

30

1-〔3-〔2-フルオロ-3-（1-メチルピラゾール-4-イル）アニリノ〕-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6，7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4，3-c]ピリジン-5-イル〕エタノン

【化646】



40

【0851】

1-（3-ブromo-1-（テトラヒドロフラン-3-イル）-6，7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4，3-c]ピリジン-5（4H）-イル）エタノン（中間体D，300 mg，0.96 mmol）を含むジオキサン（8.0 mL）の溶液に、2-フルオロ-3-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）アニリン（実施例37の工程2，183 mg，0.96 mmol）、クロロ（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'，6'-ジイソプロポキシ-1，1'-ビフェニル）[2-（2-アミノエチル）フェニル]パラジウム（II）（81.7 mg，0.10 mmol）、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ

50

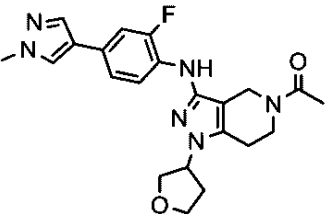
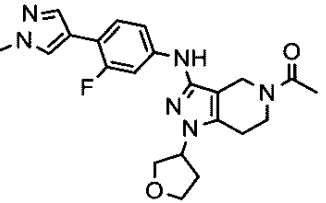
3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル (53.6 mg, 0.10 mmol) および tBuONa (277 mg, 2.9 mmol) を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下で1分間パージし、次いで、120℃に18時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル25～55% / 0.1% NH₄OH水溶液) によって精製して、表題化合物 (67 mg, 16%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (s, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 2H), 7.57 - 7.38 (m, 1H), 7.04 - 6.95 (m, 2H), 4.89 - 4.82 (m, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 2H), 4.02 - 3.95 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.85 - 3.68 (m, 4H), 2.79 - 2.63 (m, 2H), 2.33 - 2.22 (m, 2H), 2.08 - 2.05 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 425.

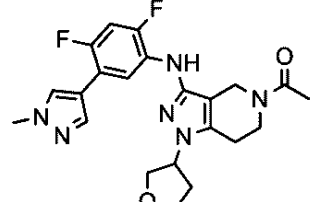
10

【0852】

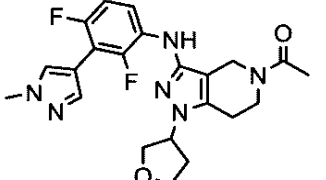
以下の実施例51～54を実施例50に類似の様式で調製した。

【表 5 8 - 1】

実施例	化合物名および構造	NMR	m/z
実施例51	1-(3-((2-フルオロ-4-(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5(4 <i>H</i>)-イル)エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.02 (s, 1H), 7.83 – 7.74 (m, 2H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.36 – 7.33 (m, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 4.87 – 4.82 (m, 1H), 4.40 – 4.33 (m, 2H), 4.01 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.84 – 3.77 (m, 5H), 3.72 – 3.67 (m, 2H), 2.78 – 2.66 (m, 2H), 2.26 – 2.22 (m, 2H), 2.08 – 2.05 (m, 3H)	425
実施例52	1-[3-[3-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.88 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 1H), 7.33 – 7.30 (m, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.93 – 4.92 (m, 1H), 4.45 – 4.44 (m, 2H), 4.22 – 4.10 (m, 2H), 3.99 – 3.82 (m, 7H), 2.85 – 2.75 (m, 2H), 2.38 – 2.34 (m, 2H), 2.22 – 2.18 (m, 3H)	425

実施例53	1-[3-[2,4-ジフルオロ-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.33 – 8.11 (m, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.99 – 6.93 (m, 1H), 4.90 – 4.88 (m, 1H), 4.45 – 4.43 (m, 2H), 4.22 – 4.19 (m, 1H), 4.04 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.91 – 3.78 (m, 6H), 2.85 – 2.72 (m, 2H), 2.37 – 2.29 (m, 2H), 2.19 – 2.13 (m, 3H)	443

【表 5 8 - 2】

実施例54	1-(3-ブromo-1-(シクロプロピルメチル)-6,7-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5(4 <i>H</i>)-イル)エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.31 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 9.6, 9.6 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.44 – 4.41 (m, 2H), 4.20 – 4.15 (m, 1H), 4.07 – 4.03 (m, 4H), 3.95 – 3.88 (m, 3H), 3.81 – 3.75 (m, 1H), 3.02 – 2.87 (m, 2H), 2.61 – 2.48 (m, 1H), 2.26 – 2.15 (m, 4H)	443

10

20

30

40

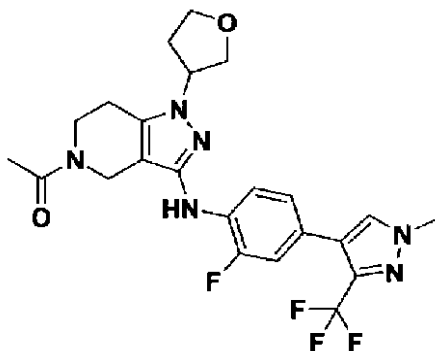
50

【0853】

実施例 55

1-((3-((2-フルオロ-4-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

【化647】



10

【0854】

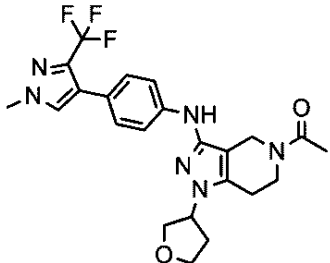
表題化合物を、実施例50に類似の様式で2-フルオロ-4-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン(実施例34の工程1)および中間体Dから調製した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル20~50% / 0.2%ギ酸水溶液)によって精製して、表題化合物を29%収率で白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 1H), 7.85 - 7.68 (m, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 4.92 - 4.80 (m, 1H), 4.41 - 4.35 (m, 2H), 4.03 - 3.80 (m, 5H), 3.87 - 3.75 (m, 2H), 3.73 - 3.68 (m, 2H), 2.79 - 2.67 (m, 2H), 2.27-2.23 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 493.

20

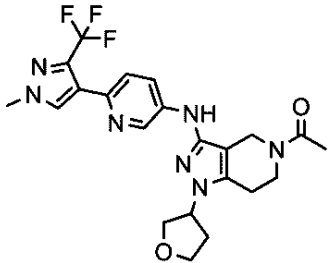
【0855】

以下の実施例56~57を実施例55に類似の様式で調製した。

【表 5 9】

実施例	化合物名および構造	NMR	m/z
実施例56	1-[3-[4-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.31 – 8.25 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 2H), 4.87 – 4.82 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.03 – 3.95 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 – 3.66 (m, 4H), 2.78 – 2.60 (m, 2H), 2.26 – 2.20 (m, 2H), 2.07 (s, 3H)	475

10

実施例57	1-[3-[[6-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]-3-ピリジル]アミノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (dd, J = 3.2, 3.2 Hz, 1H), 7.98 – 7.93 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 4.93 – 4.90 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.20 – 4.00 (m, 2H), 3.99 – 3.95 (m, 5H), 3.89 – 3.81 (m, 2H), 2.85 – 2.75 (m, 2H), 2.39 – 2.33 (m, 2H), 2.22 – 2.18 (m, 3H)	476

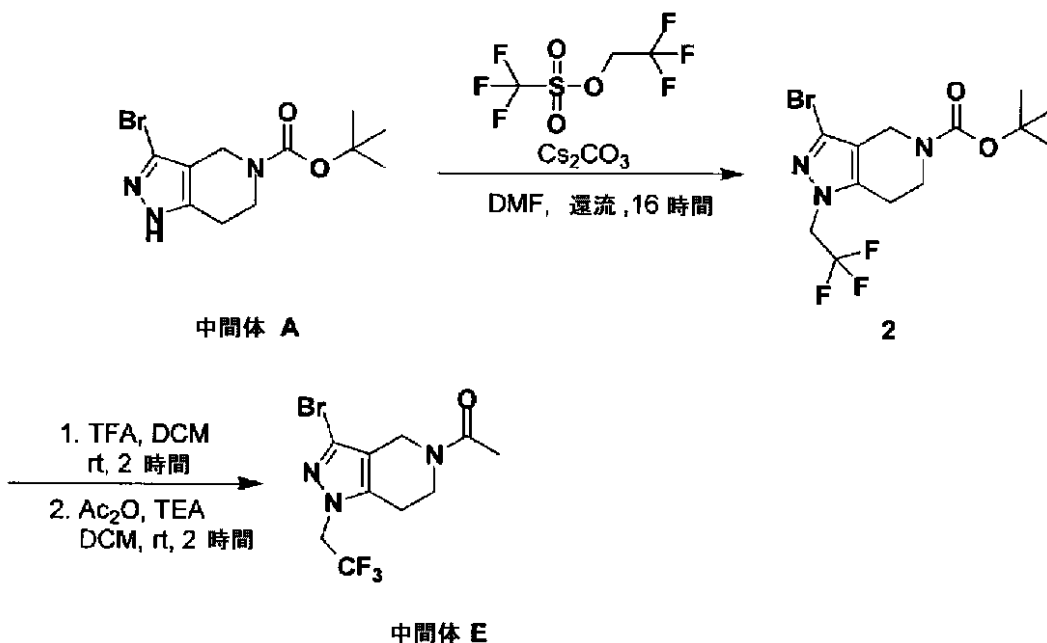
20

30

【0856】

中間体 E に対する一般的手順

【化 6 4 8】

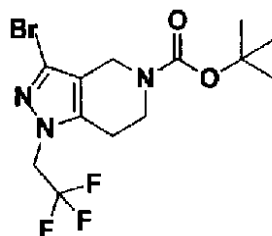


10

工程 1: tert-ブチル 3-ブromo-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H)-カルボキシレート

20

【化 6 4 9】



30

【0 8 5 7】

tert-ブチル 3-ブromo-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H)-カルボキシレート (中間体 A, 4.0 g, 13.2 mmol) および 2, 2, 2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (1.5 g, 19.9 mmol) を含む DMF (20 mL) の溶液に、Cs₂CO₃ (10.8 g, 33.1 mmol) を添加した。反応混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。混合物を EtOAc (200 mL) で希釈し、ブライン (100 mL × 3) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテルから石油エーテル/MTBE/THF = 10:1:1 の溶離剤グラジエント) によって精製して、表題化合物 (1.4 g, 27%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.56 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.68 (s, 2H), 1.50 (s, 9H).

40

工程 2: 1-(3-ブromo-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H)-イル) エタノン

CC(=O)N1CCc2nc(C(F)(F)F)n(c2Br)C1

tert-ブチル 3-ブロモ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H)-カルボキシラート (1.4 g, 3.6 mmol) を含む DCM (20 mL) の溶液に、TFA (20 mL) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶液を真空中で濃縮し、得られた残渣を DMF (20 mL) に溶解した。TEA (1.05 g, 10.5 mmol) および Ac₂O (700 mg, 7.0 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を EtOAc (200 mL) で希釈し、ブライン (100 mL × 3) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM から DCM/MeOH = 25 : 1 の溶離剤) によって精製して、表題化合物 (1.0 g, 89%) を白色固体として得た。LCMS M/Z (M+H)⁺ = 328 (Br⁸¹)

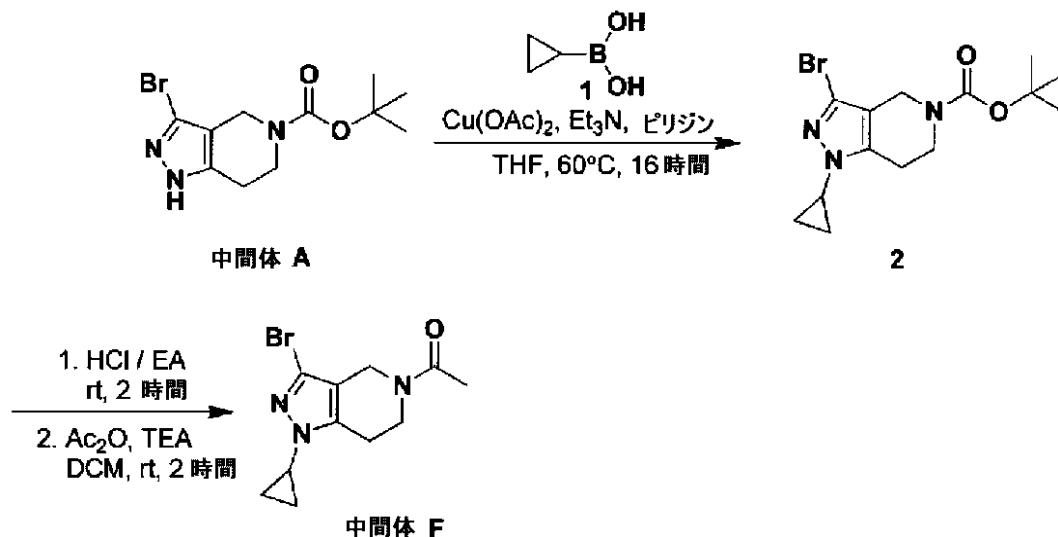
1-((3-((2-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

CC(=O)N1CCc2c(c1)c(c3nn(CF)(F)F3)c(Nc4ccc(cc4)c5ccnn5C)C2

1 - (3-ブromo-1 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 6, 7-ジヒドロ-1 H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H) -イル) エタノン (中間体 E, 400 mg, 0.9 mmol) および 2-フルオロ-3 - (1-メチル-1 H-ピラゾール-4-イル) アニリン (実施例 37 の工程 2, 260 mg, 1.4 mmol)、t BuONa (220 mg, 1.4 mmol) を含む 1, 4-ジオキサン (20 mL) の溶液に、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル) [2 - (2-アミノエチル) フェニル] パラジウム (II) (50 mg, 0.05 mmol) および 2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) 3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル (30 mg, 0.05 mmol) を添加した。反応混合物を N₂ 雰囲気下にて 120 °C に 12 時間加熱した。混合物を濾過し、濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 39 ~ 69 % / 0.1 % HCl 水溶液) によって精製して、表題化合物 (34 mg, 27 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.38 - 8.30 (m, 2H), 7.54 - 7.42 (m, 1H), 7.24 - 7.10 (m, 2H), 4.81 - 4.74 (m, 2H), 4.48 - 4.46 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.81 - 3.90 (m, 2H), 2.88 - 2.73 (m, 2H), 2.21 - 2.16 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 437.

中間体 F に対する一般的手順

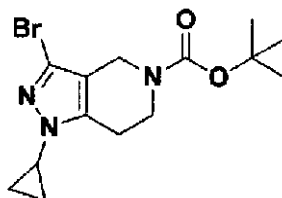
【化 6 5 2】



10

工程 1 : tert-ブチル 3-ブromo-1-シクロプロピル-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H) -カルボキシラート

【化 6 5 3】



20

【0 8 6 0】

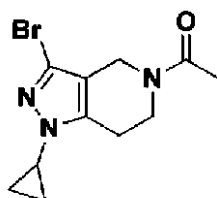
シクロプロピルボロン酸 (568 mg, 6.62 mmol)、酢酸銅 (903 mg, 4.96 mmol)、ピリジン (915 mg, 11.58 mmol) およびトリエチルアミン (835 mg, 8.27 mmol) を、tert-ブチル 3-ブromo-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H) -カルボキシラート (中間体 A, 500 mg, 1.27 mmol) を含む THF (10 mL) の溶液に連続的に添加し、得られた混合物を 60 °C に 12 時間加熱した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を真空中で濃縮し、EtOAc (50 mL) で希釈した。有機層を 1 N HCl (10 mL) で洗浄し、ブライン (25 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (THF / メチル第三級ブチルエーテル / 石油エーテル = 1 / 1 / 20) によって精製して、表題化合物 (140 mg, 24%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.16 (s, 2H), 3.61 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.51 - 3.44 (m, 1H), 2.75 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.03 - 0.99 (m, 2H), 0.96 - 0.92 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 344.

30

40

工程 2 : 1-(3-ブromo-1-シクロプロピル-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H) -イル) エタノン

【化 6 5 4】



【0 8 6 1】

50

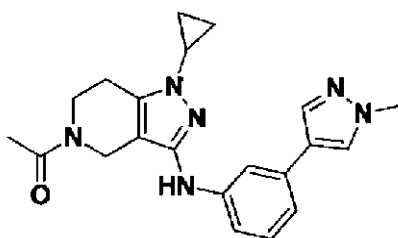
tert-ブチル 3-ブロモ-1-シクロプロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート(140mg, 0.41mmol)を含むEtOAc(5mL)に、HCl(2mL, 4M EtOAc溶液)を添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮し、粗生成物をDCM(120mL)に再溶解した。混合物を0℃に冷却し、TEA(12.5mg, 1.24mmol)および無水酢酸(84mg, 0.82mmol)を滴下した。混合物を室温でさらに2時間攪拌した後、水(25mL)を添加した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc=2/1)によって精製して、表題化合物(100mg, 85%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 4.26 (s, 2H), 3.74 - 3.67 (m, 2H), 3.49 - 3.43 (m, 1H), 2.85 - 2.71 (m, 2H), 2.09 - 2.07 (s, 3H), 1.03 - 0.99 (m, 2H), 0.97 - 0.92 (m, 2H).

10

実施例 59

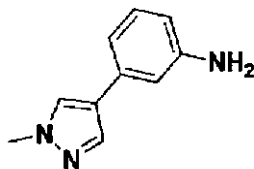
1-(1-シクロプロピル-3-((3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

【化655】



20

工程1: 3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリンの調製
【化656】



30

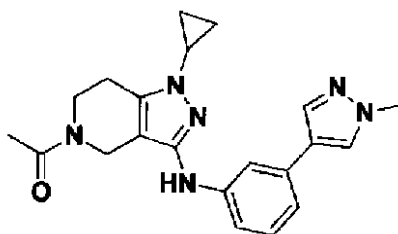
【0862】

3-ブロモアニリン(500mg, 2.9mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(601mg, 2.9mmol)およびNa₂CO₃(613mg, 5.8mmol)を含むジオキサン(4mL)/H₂O(1mL)の混合物に、[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)(ジクロロメタンとの錯体)(219mg, 0.3mmol)を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて120℃に16時間加熱した。室温に冷却した後、溶媒を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc=5:1)によって精製して、表題化合物(380mg, 75%)を白色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 174.

40

工程2: 1-(1-シクロプロピル-3-((3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

【化 6 5 7】



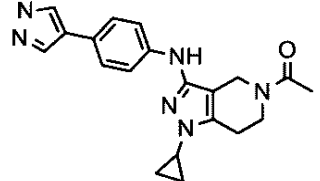
【0 8 6 3】

1-(3-ブromo-1-シクロプロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(200mg, 0.70mmol)を含むジオキサン(8.0mL)の溶液に、3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン(122mg, 0.70mmol)、クロロ-(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II)(57.2mg, 0.07mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル(37.6mg, 0.07mmol)およびt-BuONa(135mg, 1.41mmol)を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下で1分間パージした。反応混合物を120℃に16時間加熱した。rtに冷却した後、反応混合物を水(20mL)で希釈し、DCM(20mL×2)で洗浄した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル28~48%/0.1%NH₄OH水溶液)によって精製して、表題化合物(77mg, 30%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 - 8.06 (m, 1H), 7.98 - 7.97 (m, 1H), 7.70 - 7.68 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.76 - 3.67 (m, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 2.82 - 2.67 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 3H), 1.05-0.85 (m, 4H). LCMS M/Z (M+H) 377.

【0 8 6 4】

以下の実施例60を実施例59に類似の様式で調製した。

【表 6 0】

実施例	化合物名および構造	NMR	m/z
実施例60	1-(1-シクロプロピル-3-((4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.79, (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 8.4, 6.8 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 8.4, 6.8 Hz, 2H), 4.36 - 4.34 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 - 3.78 (m, 2H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 3H)	377

【0 8 6 5】

中間体Gに対する一般的手順

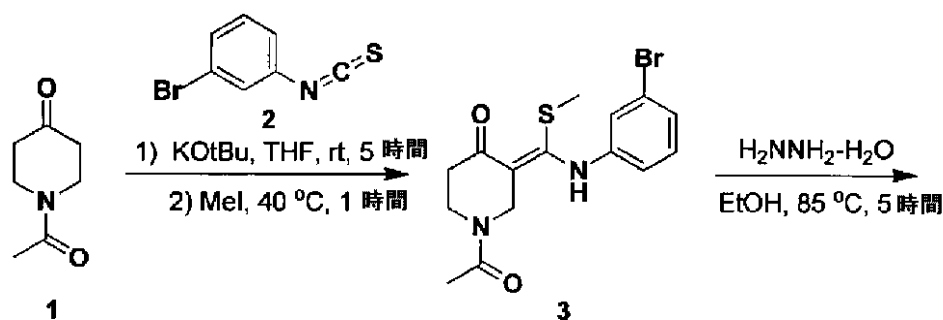
10

20

30

40

【化 6 5 8】

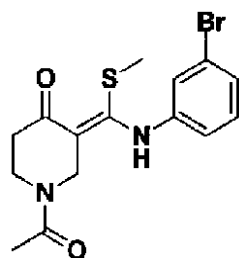


10

工程 1：(Z)-1-アセチル-3-((3-ブロモフェニル)アミノ)(メチルチオ)メチレン)ピペリジン-4-オン

20

【化 6 5 9】



【0 8 6 6】

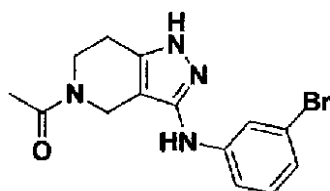
30

1-アセチルピペリジン-4-オン (10.0 g, 70.8 mmol) を含む無水 THF (100 mL) の溶液に、*t*-BuOK (9.5 g, 85.0 mmol) を分割して添加した。混合物を rt で 3 時間攪拌した。1-ブロモ-3-イソチオシアナトベンゼン (18.2 g, 85.0 mmol) を含む無水 THF (100 mL) の溶液を 40 °C で滴下し、2 時間攪拌した。次いで、MeI (30.2 g, 212.5 mmol) を滴下し、反応物をさらに 1 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を水 (200 mL) に注ぎ、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 1/1) によって精製して、表題化合物 (16.4 g, 63%) を黄色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 371 (Br⁸¹) .

40

工程 2：1-(3-((3-ブロモフェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

【化 6 6 0】



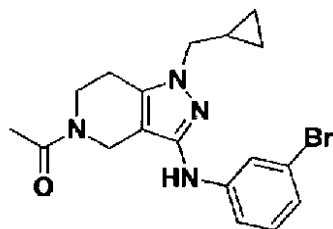
【0 8 6 7】

50

(Z)-1-アセチル-3-((3-ブロモフェニル)アミノ)-(メチルチオ)メチレン)ピペリジン-4-オン(13.4 g, 36.3 mmol)を含むEtOH(100 mL)の溶液に、ヒドラジン水和物(1.8 g, 36.3 mmol)を添加した。混合物を2時間加熱還流した。溶媒を真空中で濃縮して、表題化合物(11.4 g, 94%)を黄色固体として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 337 (Br⁸¹)。

実施例 61

1-(3-((3-ブロモフェニル)アミノ)-1-(シクロプロピルメチル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン
【化661】

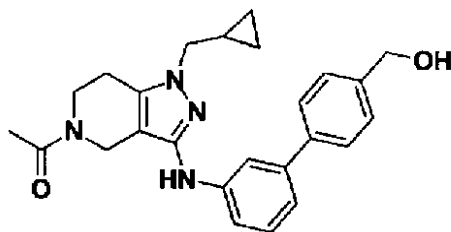


【0868】

1-(3-((3-ブロモフェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(中間体G, 6.0 g, 17.9 mmol)を含むDMF(30 mL)の溶液に、(ブロモメチル)シクロプロパン(3.6 g, 26.9 mmol)およびCs₂CO₃(11.7 g, 35.8 mmol)を添加した。混合物を80℃に12時間加熱した。混合物をEtOAc(100 mL)で希釈し、水(100 mL×3)で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM/MeOH=50/1~20/1)によって精製して、表題化合物(3.3 g, 47%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 - 8.31 (m, 1H), 7.75 - 7.73 (m, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 15.2, 7.6 Hz, 1H), 6.86 - 6.83 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.78 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.74 - 3.66 (m, 2H), 2.74 - 2.61 (m, 2H), 2.10 - 2.07 (m, 3H), 1.23 - 1.09 (m, 1H), 0.50-0.49 (m, 2H), 0.36-0.32 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 389.

実施例 62

1-[1-(シクロプロピルメチル)-3-[3-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン
【化662】



【0869】

1-(3-((3-ブロモフェニル)アミノ)-1-(シクロプロピルメチル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(実施例61, 100 mg, 0.26 mmol)を含むジオキサン(10 mL)および水(3 mL)の溶液に、(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)ボロン酸(47 mg, 0.31 mmol)、Na₂CO₃(55 mg, 0.52 mmol)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)(ジクロロメタンとの

10

20

30

40

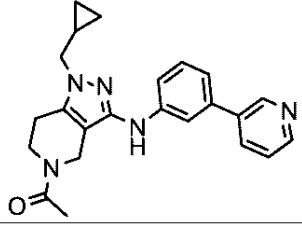
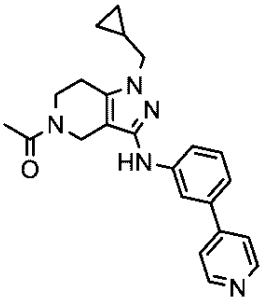
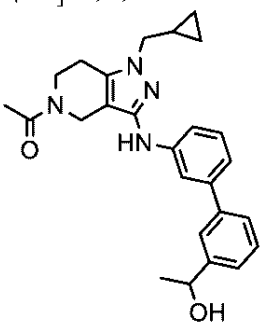
50

錯体) (20 mg) を添加した。混合物を窒素で脱気し、混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を真空中で濃縮し、粗生成物をEtOAc (50 mL) に再溶解した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 38 ~ 68 % / 0.1 % NH₄OH 水溶液) によって精製して、表題化合物 (29.3 mg, 29 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.58-7.56 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 3H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.42-4.40 (m, 2H), 3.88-3.78 (m, 4H), 2.84-2.82 (m, 1H), 2.74-2.71 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 3H), 1.24-1.21 (m, 1H), 0.60-0.54 (m, 2H), 0.40-0.38 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 417.

【0870】

以下の実施例 63 ~ 73 を実施例 62 に類似の様式で調製した。

【表 6 1 - 1】

実施例	化合物名および構造	NMR	m/z
実施例63	1-(1-(シクロプロピルメチル)-3-((3-(ピリジン-3-イル)フェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5(4 <i>H</i>)-イル)エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.77 (s, 1H), 8.49 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 2H), 7.32 – 7.18 (m, 1H), 7.09 – 7.06 (m, 1H), 7.05 – 7.03 (m, 1H), 4.43 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.87 – 3.78 (m, 4H), 2.84 – 2.81 (m, 1H), 2.74 – 2.71 (m, 1H), 2.20 – 2.12 (m, 3H), 1.28 – 1.20 (m, 1H), 0.59 – 0.53 (m, 2H), 0.39 – 0.37 (m, 2H)	388
実施例64	1-(1-(シクロプロピルメチル)-3-((3-(ピリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5(4 <i>H</i>)-イル)エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.56 – 8.54 (m, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 3H), 7.34 – 7.33 (m, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 7.17 – 7.15 (m, 1H), 4.44 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.90 – 3.82 (m, 4H), 2.86 – 2.85 (m, 1H), 2.83 – 2.75 (m, 1H), 2.21 – 2.14 (m, 3H), 1.26 – 1.24 (m, 1H), 0.59 – 0.57 (m, 2H), 0.41 – 0.39 (m, 2H)	388
実施例65	1-[1-(シクロプロピルメチル)-3-[3-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.60 (s, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.40 – 7.28 (m, 2H), 7.26 – 7.18 (m, 1H), 7.11 – 6.97 (m, 2H), 4.91 – 4.89 (m, 1H), 4.42 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 3.89 – 3.78 (m, 4H), 2.84 – 2.83 (m, 1H), 2.82 – 2.17 (m, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 3H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.25 – 1.23 (m, 1H), 0.58 – 0.55 (m, 2H), 0.40 – 0.37 (m, 2H)	431

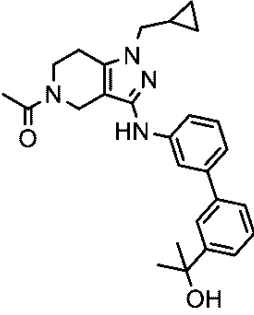
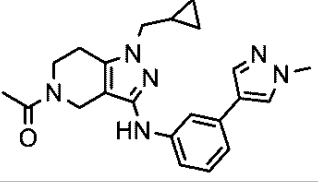
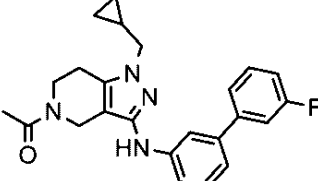
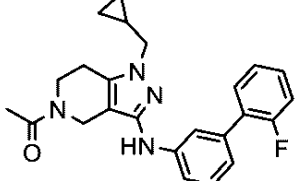
10

20

30

40

【表 6 1 - 2】

実施例66	1-[1-(シクロプロピルメチル)-3-[3-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル]アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.73 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 3H), 7.37 – 7.35 (m, 1H), 7.26 – 7.24 (m, 1H), 7.09 – 7.03 (m, 2H), 4.41 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.88 – 3.78 (m, 4H), 2.84 – 2.81 (m, 1H), 2.74 – 2.71 (m, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.25 – 1.20 (m, 1H), 0.58 – 0.54 (m, 2H), 0.39 – 0.36 (m, 2H)	445
実施例67	1-[1-(シクロプロピルメチル)-3-((3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 1H), 3.96 – 6.92 (m, 2H), 4.40 – 4.38 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 – 3.80 (m, 4H), 2.84 – 2.81 (m, 1H), 2.74 – 2.72 (m, 1H), 2.19 – 2.11 (m, 3H), 1.24 – 1.21 (m, 1H), 0.60 – 0.54 (m, 2H), 0.40 – 0.38 (m, 2H)	391
実施例68	1-[1-(シクロプロピルメチル)-3-[3-(3-フルオロフェニル)アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.25 – 8.19 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.52 – 7.38 (m, 4H), 7.27 (dd, J = 15.6, 7.6 Hz, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 1H), 7.04 – 7.01 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.78 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.75 – 3.67 (m, 2H), 2.76 – 2.62 (m, 2H), 2.11 – 2.07 (m, 3H), 1.23 – 1.10 (m, 1H), 0.52 – 0.47 (m, 2H), 0.37 – 0.31 (m, 2H)	405
実施例69	1-[1-(シクロプロピルメチル)-3-[3-(2-フルオロフェニル)アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.22 – 8.16 (m, 1H), 7.62 – 7.60 (m, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 3H), 6.86 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.76 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.73 – 3.66 (m, 2H), 2.76 – 2.61 (m, 2H), 2.10 – 2.06 (m, 3H), 1.19 – 1.11 (m, 1H), 0.50 – 0.44 (m, 2H), 0.34 – 0.30 (m, 2H)	405

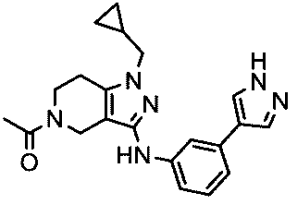
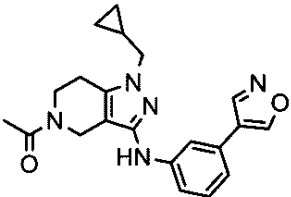
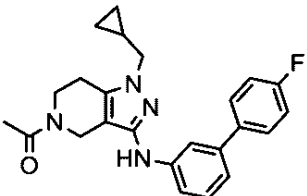
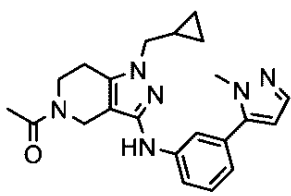
10

20

30

40

【表 6 1 - 3】

実施例70	1-[1-(シクロプロピルメチル)-3-[3-(1H-ピラゾール-4-イル)アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.90 (s, 1H), 8.08 – 8.03 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.22 – 7.20 (m, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 15.6, 7.6 Hz, 1H), 6.96 – 6.92, (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.79 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.75 – 3.67 (m, 2H), 2.76 – 2.61 (m, 2H), 2.10 – 2.07 (m, 3H), 1.22 – 1.18 (m, 1H), 0.51 – 0.48 (m, 2H), 0.38 – 0.35 (m, 2H)	377
実施例71	1-(1-(シクロプロピルメチル)-3-((3-(イソオキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.30 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.98 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.25 – 8.19 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.03 – 7.00 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.79 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.73 – 3.67 (m, 2H), 2.75 – 2.63 (m, 2H), 2.10 – 2.06 (m, 3H), 1.40 – 1.22 (m, 1H), 0.52 – 0.47 (m, 2H), 0.37 – 0.33 (m, 2H)	338
実施例72	1-[1-(シクロプロピルメチル)-3-[3-(4-フルオロフェニル)アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.21 – 8.16 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 – 7.61 (m, 2H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 3H), 6.98 – 6.95 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.78 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.76 – 3.67 (m, 2H), 2.77 – 2.62 (m, 2H), 2.11 – 2.07 (m, 3H), 1.21 – 1.13 (m, 1H), 0.53 – 0.47 (m, 2H), 0.37 – 0.32 (m, 2H)	405
実施例73	1-[1-(シクロプロピルメチル)-3-[3-(2-メチルピラゾール-3-イル)アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.47 – 7.29 (m, 3H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 6.32 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 – 3.78 (m, 4H), 2.83 – 2.71 (m, 2H), 2.19 – 2.13 (m, 3H), 1.22 – 1.18 (m, 1H), 0.55 – 0.52 (m, 2H), 0.37 – 0.33 (m, 2H)	391

【0871】

実施例74

1-[1-(シクロプロピルメチル)-3-[3-(1H-ピラゾール-5-イル)アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

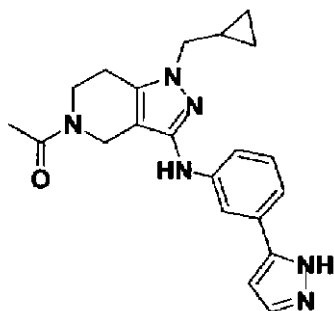
10

20

30

40

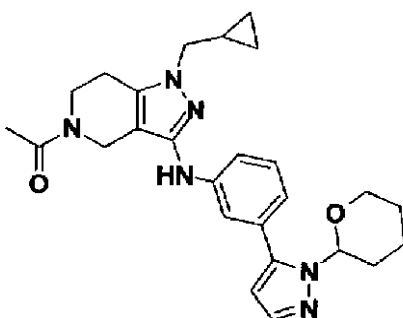
【化 6 6 3】



10

工程 1 : 1 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 3 - ((3 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) アミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 (4 H) - イル) エタノン

【化 6 6 4】



20

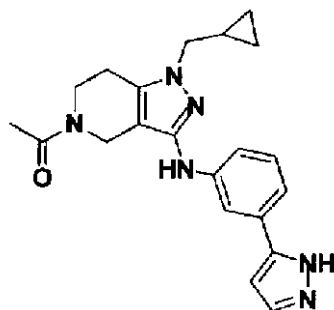
【 0 8 7 2】

表題化合物を、実施例 6 2 に類似の様式で 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール から調製した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (D C M / M e O H = 5 0 / 1 ~ 2 0 / 1) によって精製して、表題化合物を 6 8 % 収率で白色固体として得た。L C M S M / Z (M + N a) 4 8 3 .

工程 2 : 1 - [1 - (シクロプロピルメチル) - 3 - [3 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) アミノ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン

30

【化 6 6 5】



40

【 0 8 7 3】

1 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 3 - ((3 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) アミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 (4 H) - イル) エタノン (4 0 0 m g) を含む 0 ° C のメタノール (4 . 0 m L) の溶液に、H C l (2 . 0 m L , 1 . 0 N) を添加した。混合物を 0 ° C で 1 時間攪拌した後、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 2 2 ~ 5 2 % / 0 . 1 % N H ₄ O H 水溶液) によって精製して、表題化合物 (2 5 . 6 m g , 1 2 %) を白色固体として得た。¹H N M R (4 0 0 M H z , C

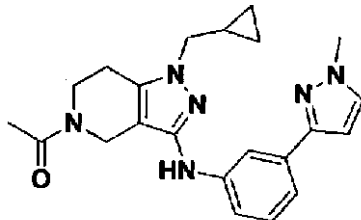
50

D₃OD) δ 7.63 - 7.51 (m, 2H), 7.21 - 7.07 (m, 3H), 6.57 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.01 - 3.69 (m, 4H), 2.81 - 2.72 (m, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 3H), 1.37 - 1.25 (m, 1H), 0.55 - 0.52 (m, 2H), 0.37 - 0.33 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 377.

実施例 75

1 - [1 - (シクロプロピルメチル) - 3 - [3 - (1 - メチルピラゾール - 3 - イル) アニリノ] - 6, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン

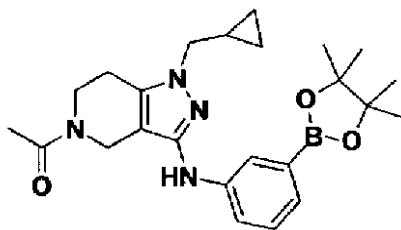
【化 666】



10

工程 1: 1 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 3 - ((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) フェニル) アミノ) - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 (4H) - イル) エタノン

【化 667】



20

【0874】

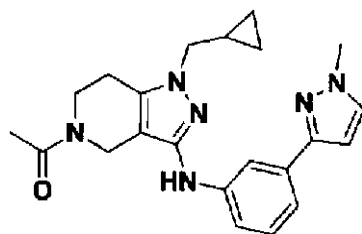
1 - (3 - ((3 - ブロモフェニル) アミノ) - 1 - (シクロプロピルメチル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 (4H) - イル) エタノン (実施例 61, 600 mg, 1.54 mmol) を含むジオキサン (20 mL) の溶液に、KOAc (300 mg, 3.06 mmol)、[1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (ジクロロメタンとの錯体) (110 mg, 0.15 mmol) および 4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ (1, 3, 2 - ジオキサボロラン) (600 mg, 2.31 mmol) を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下で 1 分間パージし、次いで、110 °C に 18 時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル: EtOAc = 1:1) によって精製して、表題化合物 (600 mg, 85%) を茶色油状物として得た。

30

工程 2: 1 - [1 - (シクロプロピルメチル) - 3 - [3 - (1 - メチルピラゾール - 3 - イル) アニリノ] - 6, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン

40

【化 668】



50

【0875】

1-(1-(シクロプロピルメチル)-3-((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)フェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(200mg, 0.46mmol)を含むジオキサン(4mL)および水(1mL)の溶液に、 Na_2CO_3 (98mg, 0.92mmol)、[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)(ジクロロメタンとの錯体)(34mg, 0.05mmol)および3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール(111mg, 0.69mmol)を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下で1分間パージし、110℃に18時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM:MeOH=10:1)によって精製して、粗生成物(100mg)を得た。残渣をさらに逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル40~70%/0.1% NH_4OH 水溶液)によって精製して、表題化合物(21.2mg, 12%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.15 - 8.10 (m, 1H), 7.79 - 7.75 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 2H), 6.55 - 6.52 (m, 1H), 4.36 - 4.35 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.79 - 3.66 (m, 4H), 2.76 - 2.63 (m, 2H), 2.10 - 2.06 (m, 3H), 1.28 - 1.10 (m, 1H), 0.51-0.47 (m, 2H), 0.37-0.34 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 391.

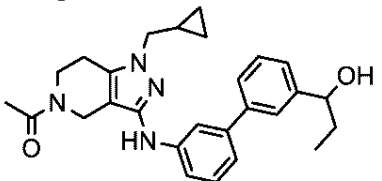
10

【0876】

以下の実施例76を実施例75に類似の様式で調製した。

20

【表62】

実施例	化合物名および構造	NMR	m/z
実施例76	1-[1-(シクロプロピルメチル)-3-[3-[3-(1-ヒドロキシプロピル)フェニル]アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.22 - 8.17 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 7.04 - 6.95 (m, 1H), 5.18 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.51 - 4.50 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.82 - 3.64 (m, 4H), 2.76 - 2.60 (m, 2H), 2.11 - 2.07 (m, 3H), 1.71 - 1.59 (m, 2H), 1.25 - 1.16 (m, 1H), 0.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.51 - 0.48 (m, 2H), 0.35 - 0.30 (m, 2H)	445

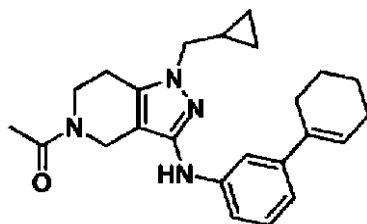
30

実施例77

1-(1-(シクロプロピルメチル)-3-((2',3',4',5'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

【化669】

40



【0877】

1-(3-((3-ブロモフェニル)アミノ)-1-(シクロプロピルメチル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(

50

実施例 61, 100 mg, 0.26 mmol) を含むジオキサン (5 mL) および水 (1 mL) の溶液に、シクロヘキサ-1-エン-1-イルボロン酸 (65 mg, 0.51 mmol)、KOAc (50 mg, 0.51 mmol) および Pb(dppf)Cl₂ (20 mg, 0.03 mmol) を添加した。反応混合物 (reaction mixture) を 120 °C に 12 時間加熱した。混合物を水 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 46 ~ 76 % / 0.2 % ギ酸水溶液) によって精製して、表題化合物 (15 mg, 15 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 - 7.98 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.74 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.76 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.73 - 3.67 (m, 2H), 2.73 - 2.62 (m, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 2H), 2.18 - 2.14 (m, 2H), 2.10-2.06 (m, 3H), 1.71-1.70 (m, 2H), 1.61-1.60 (m, 2H), 1.10-1.20 (m, 1H), 0.49-0.48 (m, 2H), 0.35-0.30 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 391.

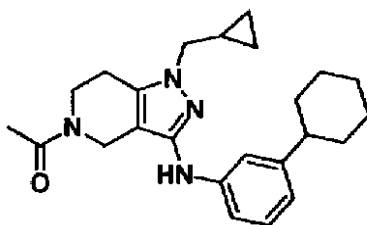
10

実施例 78

1 - (3 - ((3 - シクロヘキシルフェニル) アミノ) - 1 - (シクロプロピルメチル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 (4H) - イル) エタノン

【化 670】

20



【0878】

1 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 3 - ((2', 3', 4', 5' - テトラヒドロ [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) アミノ) - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 (4H) - イル) エタノン (実施例 77, 100 mg, 0.26 mmol) を含む EtOH (10 mL) の溶液に、Pd/C (10 %, 15 mg) を添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H₂ で数回パージした。混合物を H₂ バルーン下にて 25 °C で 16 時間攪拌した。懸濁液をセライトパッドで濾過し、EtOH (50 mL × 3) で洗浄し、有機層を真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 46 ~ 76 % / 0.2 % ギ酸水溶液) によって精製して、表題化合物 (22 mg, 21 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 15.6, 7.6 Hz, 1H), 6.57 - 6.53 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.76 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.72 - 3.67 (m, 2H), 2.73 - 2.61 (m, 2H), 2.38 - 2.33 (m, 1H), 2.09 - 2.06 (m, 3H), 1.79-1.68 (m, 5H), 1.37-1.16 (m, 6H), 0.50-0.48 (m, 2H), 0.40-0.31 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 393.

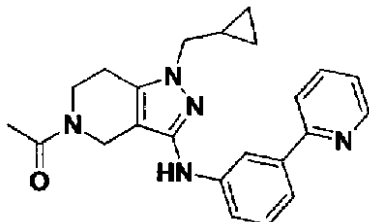
30

40

実施例 79

1 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 3 - ((3 - (ピリジン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 (4H) - イル) エタノン

【化 6 7 1】

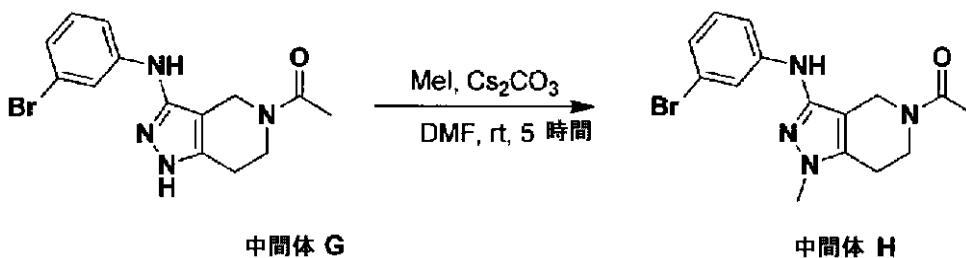


【0 8 7 9】

1-((3-((3-ブロモフェニル)アミノ)-1-(シクロプロピルメチル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(実施例61, 100mg, 0.26mmol)および2-(トリブチルスタンニル)ピリジン(94mg, 0.26mmol)を含むトルエン(10mL)の溶液に、Pd(PPh₃)₄(30mg, 0.026mmol)を添加した。反応物を12時間加熱還流した。混合物を水(20mL)に注ぎ、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル18~48%/0.2%ギ酸水溶液)によって精製して、表題化合物(31mg, 31%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.59 - 8.57 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.72 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 3H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 4.43 - 4.41 (m, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 4H), 2.87 - 2.75 (m, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 3H), 1.27 - 1.22 (m, 1H), 0.60-0.54 (m, 2H), 0.41-0.36 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 388.

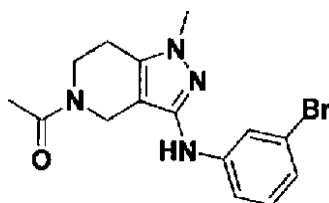
中間体Hに対する一般的手順

【化 6 7 2】



1-((3-((3-ブロモフェニル)アミノ)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

【化 6 7 3】



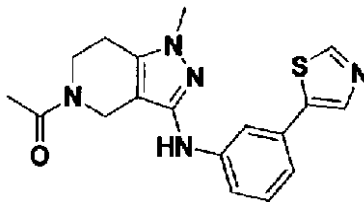
【0 8 8 0】

1-((3-((3-ブロモフェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(中間体G, 5.0g, 15.5mmol)を含むDMF(30mL)の溶液に、ヨードメタン(3.8g, 22.3mmol)およびCs₂CO₃(9.7g, 29.8mmol)を添加した。混合物を室温で5時間攪拌した。混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、水(100mL×3)で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM/MeOH=50/1~20/1)によって精製し

て、表題化合物（2.1 g, 40%）を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H)
351 (Br⁸¹) .

実施例 80

1- [1-メチル-3-(3-チアゾール-5-イル-アニリノ)-6,7-ジヒドロ-
4H-ピラゾロ [4,3-c] ピリジン-5-イル] エタノン
【化 674】



10

【0881】

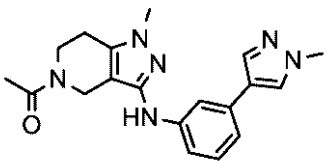
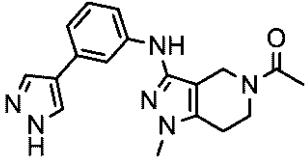
1-(3-((3-ブロモフェニル)アミノ)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-
ピラゾロ [4,3-c] ピリジン-5(4H)-イル) エタノン (中間体H, 100 mg,
0.28 mmol) を含む 1,4-ジオキサン (5.0 mL) および水 (1.0 mL)
の溶液に、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-
イル) チアゾール (84 mg, 0.43 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホ-
スフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (ジクロロメタンとの錯体) (20
.9 mg, 0.03 mmol) および Na₂CO₃ (60.7 mg, 0.57 mmol) 20
を添加した。混合物を 120 °C に 12 時間加熱した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮
した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 25 ~ 55 % / 0.2 % ギ酸水溶
液) によって精製して、表題化合物 (5.5 mg, 5%) を白色固体として得た。¹H NM
R (400 MHz, CD₃OD) δ 8.91 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.8
Hz, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 7.26 (dd, J = 14.0, 6.4 Hz, 1H),
7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.08 - 7.05 (m, 1H), 4.42 - 4.41 (m, 2H), 3.
90 - 3.80 (m, 2H), 3.69 - 3.68 (m, 3H), 2.83 - 2.70 (m, 2H), 2.21
- 2.13 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 354.

【0882】

以下の実施例 81 ~ 82 を実施例 80 に類似の様式で調製した。

30

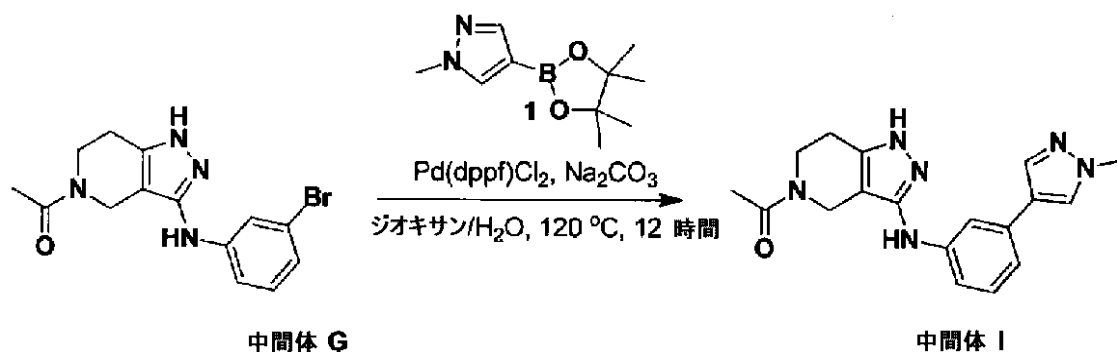
【表 6 3】

実施例	化合物名および構造	NMR	m/z
実施例81	1-[1-メチル-3-[3-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.88 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.22 – 7.19 (m, 1H), 6.95 (dd, <i>J</i> = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.91 – 6.95 (m, 2H), 4.37 – 4.35 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.90 – 3.78 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.78 – 2.67 (m, 2H), 2.21 – 2.11 (m, 3H)	351
実施例82	1-(3-((3-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5(4 <i>H</i>)-イル)エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.89 (s, 1H), 8.06 – 8.01 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 15.6, 7.6 Hz, 1H), 6.95 – 6.92 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.74 – 3.66 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.73 – 2.59 (m, 2H), 2.10 – 2.05 (m, 3H)	337

【0883】

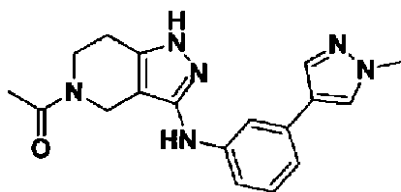
中間体 I に対する一般的手順

【化 6 7 5】



1 - (3 - ((3 - (1 - メチル - 1 *H* - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) アミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 *H* - ピラゾロ [4 , 3 - *c*] ピリジン - 5 (4 *H*) - イル) エタノン

【化 6 7 6】



【0884】

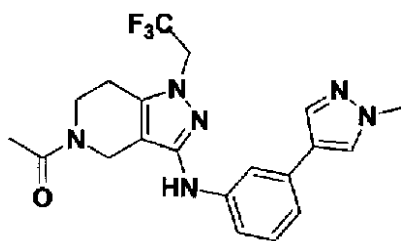
1 - (3 - ((3 - ブロモフェニル) アミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 *H* - ピラゾロ [

4, 3-c] ピリジン-5 (4H) -イル) エタノン (中間体 G, 1.0 g, 3.0 mmol) を含む 1, 4-ジオキサン (10.0 mL) および水 (2.5 mL) の溶液に、[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) (ジクロロメタンとの錯体) (0.22 g, 0.30 mmol)、1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (0.74 g, 3.6 mmol) および Na_2CO_3 (0.63 g, 6.0 mmol) を添加した。混合物を N_2 雰囲気下にて 120 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (ジクロロメタン/メタノール = 20 : 1 ~ 3 : 1) によって精製して、表題化合物 (0.82 g, 82%) を白色固体として得た。

10

実施例 83

1-(3-((3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5 (4H) -イル) エタノン
【化 677】



20

【0885】

1-(3-((3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5 (4H) -イル) エタノン (中間体 I, 0.3 g, 0.89 mmol) を含む DMF (5.0 mL) の攪拌溶液に、 Cs_2CO_3 (0.58 g, 1.8 mmol) および 1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヨードエタン (0.37 g, 1.8 mmol) を添加した。混合物を 110 °C に 8 時間加熱した。混合物を水でクエンチし、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 39 ~ 59% / 0.1% NH_4OH 水溶液) によって精製して、表題化合物 (6 mg, 2%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)

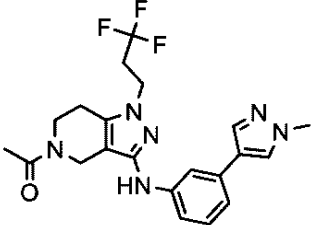
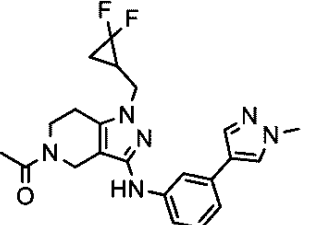
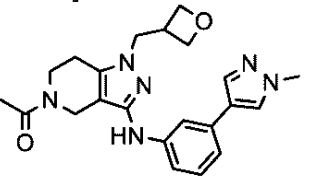
30

δ 7.84 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 2H), 6.99 - 6.96 (m, 1H), 4.72 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.43 - 4.42 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 2H), 2.19 - 2.14 (m, 3H). LCMS M/Z ($M+H$) 419.

【0886】

以下の実施例 84 ~ 86 を実施例 83 に類似の様式で調製した。

【表 6 4】

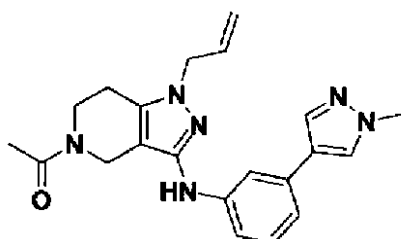
実施例	化合物名および構造	NMR	m/z
実施例84	1-[3-[3-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.84 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 6.96 (dd, J = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 4.40 – 4.38 (m, 2H), 4.20 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 – 3.79 (m, 2H), 2.80 – 2.70 (m, 4H), 2.19 – 2.11 (m, 3H)	433
実施例85	1-[1-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル]-3-[3-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.17 – 8.11 (m, 1 H), 7.98 – 7.96 (m, 1H), 7.72 – 7.70 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.24 – 7.22 (m, 1H), 7.18 – 7.11 (m, 1H), 6.95 – 6.85 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.13 – 3.94 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.79 – 3.65 (m, 2H), 2.76 – 2.59 (m, 2H), 2.22 – 2.11 (m, 1H), 2.10 – 2.07 (m, 3H), 1.70 – 1.65 (m, 1 H), 1.53 – 1.36 (m, 1 H)	427
実施例86	1-[3-[3-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-(オキセタン-3-イルメチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.12 – 8.07 (m, 1H), 7.97 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.21 – 7.11 (m, 1H), 6.93 – 6.85 (m, 1H), 4.67 (dd, J = 7.6, 6.0 Hz, 2H), 4.49 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.18 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 – 3.64 (m, 2H), 2.7 – 2.58 (m, 2H), 2.10 – 2.06 (m, 3H)	407

【0887】

実施例 87

1-(1-アリル-3-((3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

【化 678】



【0888】

10

20

30

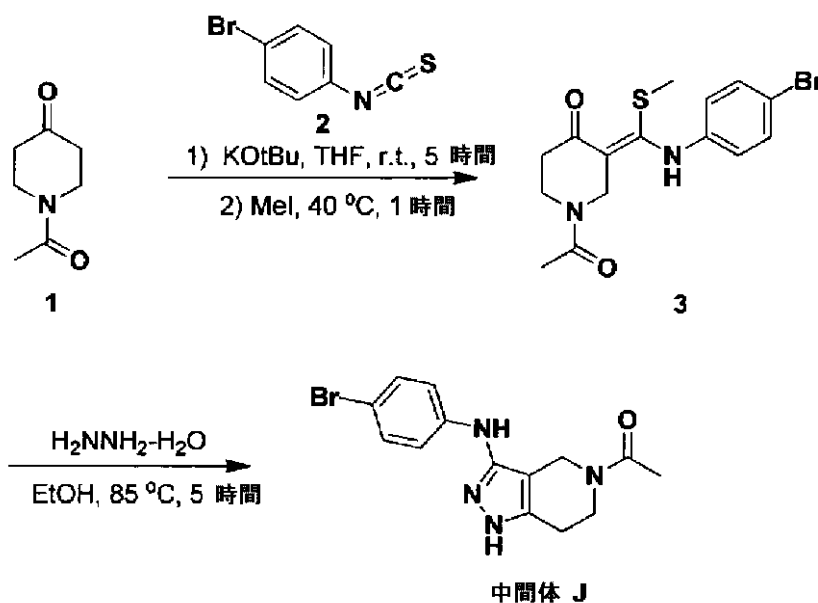
40

50

(1-(3-((3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(中間体I, 300mg, 0.89mmol)を含むブロモシクロプロパン(5mL)の溶液に、 Cs_2CO_3 (1.45g, 4.46mmol)を添加した。反応混合物をオートクレーブ内で100℃に16時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル32~62%/0.1% NH_4OH 水溶液)によって精製して、表題化合物(13mg, 4%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.84 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.33 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 14.8, 8.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.92 (m, 1H), 6.01 - 5.94 (m, 1H), 5.19 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.60 - 4.59 (m, 2H), 4.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86-3.79 (m, 2H), 2.78-2.62 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 3H). LCMS M/Z ($M+\text{Na}$) 399.

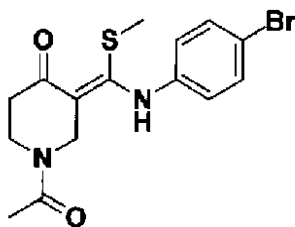
中間体Jに対する一般的手順

【化679】



工程1: (Z)-1-アセチル-3-((4-ブロモフェニル)アミノ)(メチルチオ)メチレン)ピペリジン-4-オン

【化680】



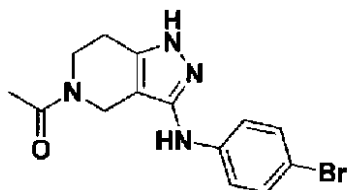
【0889】

1-アセチルピペリジン-4-オン(15.0g, 106.3mmol)を含む無水THF(100mL)の溶液に、 $t\text{-BuOK}$ (14.3g, 127.5mmol)を分割して添加した。混合物を3時間攪拌した後、1-ブロモ-4-イソチオシアナトベンゼン(27.3g, 127.5mmol)を含む無水THF(100mL)の溶液を40℃で滴下した。混合物をこの温度でさらに2時間攪拌した。次いで、 MeI (45.3g, 318.8mmol)を滴下し、反応物をさらに1時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を水(200mL)に注ぎ、 EtOAc (150mL $\times$ 3)で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグ

ラフィ（石油エーテル／EtOAc＝1／1）によって精製して、表題化合物（24.3 g, 62%）を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 371 (Br⁸¹) .

工程2：1-（3-（（4-ブロモフェニル）アミノ）-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5（4H）-イル）エタノン

【化681】



10

【0890】

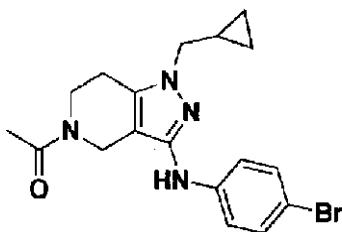
1-（3-（（4-ブロモフェニル）アミノ）-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5（4H）-イル）エタノン（24.3 g, 65.8 mmol）を含むEtOH（200 mL）の溶液に、ヒドラジン水和物（3.3 g, 65.8 mmol）を添加した。混合物を2時間加熱還流した。溶媒を除去して、表題化合物（20.0 g, 91%）を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 335.

実施例88

1-（3-（（4-ブロモフェニル）アミノ）-1-（シクロプロピルメチル）-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5（4H）-イル）エタノン

20

【化682】



【0891】

1-（3-（（4-ブロモフェニル）アミノ）-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5（4H）-イル）エタノン（中間体J, 7.0 g, 20.9 mmol）を含むDMF（30 mL）の溶液に、（ブロモメチル）シクロプロパン（4.2 g, 31.3 mmol）およびCs₂CO₃（13.6 g, 41.8 mmol）を添加した。混合物を80℃に12時間加熱した。混合物をEtOAc（100 mL）で希釈し、水（100 mL×3）で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（DCM/MeOH＝50／1～20／1、Rf＝0.2）によって精製して、表題化合物を黄色固体として得た（4.0 g, 49%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆, T＝80℃）δ 7.97 (s, 1 H), 7.34-7.28 (m, 4 H), 4.35 (s, 2 H), 3.80 (d, J＝6.8 Hz, 2 H), 3.71 (s, 2 H), 2.72 (s, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 1.27-1.17 (m, 1 H), 0.54-0.49 (m, 2 H), 0.35-0.33 (m, 2 H). LCMS M/Z (M+H) 389.

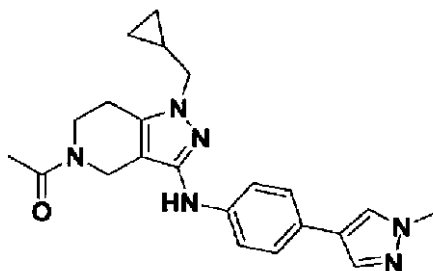
30

40

実施例89

1-〔1-（シクロプロピルメチル）-3-〔4-（1-メチルピラゾール-4-イル）アニリノ〕-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル〕エタノン

【化 6 8 3】



【0 8 9 2】

10

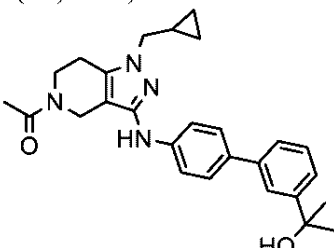
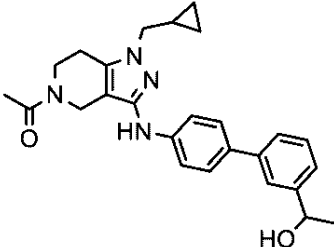
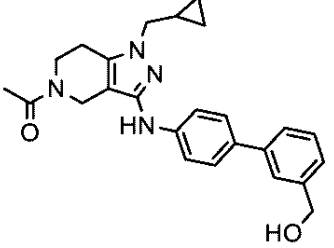
1- (3- ((4-ブロモフェニル) アミノ) -1- (シクロプロピルメチル) -6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H) -イル) エタノン (実施例 88, 300 mg, 0.77 mmol) を含むジオキサン (3.0 mL) および水 (1.0 mL) の溶液に、1-メチル-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-ピラゾール (192.4 mg, 0.92 mmol)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] -ジクロロパラジウム (II) (ジクロロメタンとの錯体) (56.29 mg, 0.07 mmol) および Na_2CO_3 (161.7 mg, 1.5 mmol) を添加した。反応物を 120 °C に 12 時間加熱した。室温に冷却した後、反応物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 32 ~ 62 % / 0.1 % NH_4OH 水溶液) によって精製して、表題化合物 (61 mg, 20 %) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (dd, J = 6.4, 6.4 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2H), 4.42 - 4.40 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.90 - 3.80 (m, 4H), 2.86 - 2.73 (m, 2H), 2.22 - 2.15 (m, 3H), 1.26 - 1.25 (m, 1H), 0.62-0.56 (m, 2H), 0.40-0.39 (m, 2H). LCMS M/Z ($M+H$) 391.

20

【0 8 9 3】

以下の実施例 90 ~ 97 を実施例 89 に類似の様式で調製した。

【表 6 5 - 1】

実施例	化合物名および構造	NMR	m/z
実施例90	1-(1-(シクロプロピルメチル)-3-((3'-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5(4<i>H</i>)-イル)エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.72 (s, 1H), 7.52 – 7.48 (m, 2H), 7.42 – 7.41 (m, 1H), 7.36 – 7.34 (m, 2H), 7.22 – 7.20 (m, 2H), 4.41 – 4.40 (m, 2H), 3.92 – 3.81 (m, 4H), 2.86 – 2.84 (m, 1H), 2.77 – 2.74 (m, 1H), 2.22 – 2.16 (m, 3H), 1.59 (s, 6H), 1.24 – 1.21 (m, 1H), 0.61 – 0.58 (m, 2H), 0.41 – 0.40 (m, 2H)	445
実施例91	1-(1-(シクロプロピルメチル)-3-((3'-(1-ヒドロキシエチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5(4<i>H</i>)-イル)エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 7.57 (s, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 3H), 7.35 – 7.33 (m, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 3H), 4.42 – 4.41 (m, 2H), 3.88 – 3.79 (m, 4H), 2.85 – 2.82 (m, 1H), 2.75 – 2.72 (m, 1H), 2.20 – 2.14 (m, 3H), 1.48 – 1.47 (m, 3H), 1.25 – 1.24 (m, 1H), 0.59 – 0.56 (m, 2H), 0.39 – 0.38 (m, 2H)	431
実施例92	1-(1-(シクロプロピルメチル)-3-((3'-(ヒドロキシメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5(4<i>H</i>)-イル)エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): 7.55 (s, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 3H), 7.35 – 7.33 (m, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 4.64 – 4.59 (m, 2H), 4.41 – 4.40 (m, 2H), 3.88 – 3.80 (m, 4H), 2.83 – 2.81 (m, 1H), 2.73 – 2.71 (m, 1H), 2.19 – 2.14 (m, 3H), 1.24 – 1.21 (m, 1H), 0.58 – 0.55 (m, 2H), 0.38 – 0.37 (m, 2H)	417

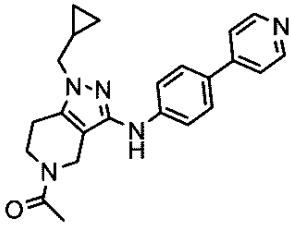
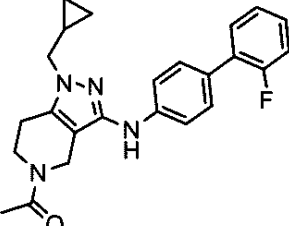
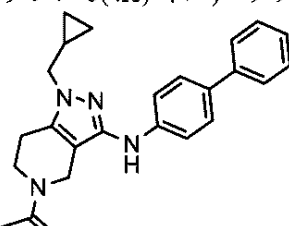
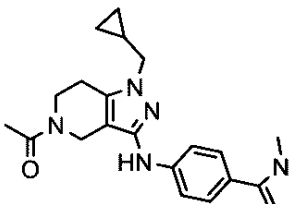
10

20

30

40

【表 6 5 - 2】

実施例93	1-(1-(シクロプロピルメチル)-3-((4-(ピリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5(4<i>H</i>)-イル)エタノン 	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.64 – 8.62 (m, 2H), 8.28 – 8.26 (m, 2H), 7.95 – 7.93 (m, 2H), 7.43 – 7.40 (m, 1H), 7.37 – 7.34 (m, 1H), 3.90 – 3.80 (m, 4H), 2.90 – 2.75 (m, 2H), 2.23 – 2.12 (m, 3H)	388
実施例94	1-(1-(シクロプロピルメチル)-3-((2'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5(4<i>H</i>)-イル)エタノン 	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.29 – 8.24 (m, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 3H), 7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.80 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.76 – 3.67 (m, 2H), 2.77 – 2.62 (m, 2 H), 2.11 – 2.08 (m, 3H), 1.23 – 1.15 (m, 1H), 0.52 – 0.47 (m, 2H), 0.36 – 0.32 (m, 2H)	405
実施例95	1-(1-(シクロプロピルメチル)-3-((3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5(4<i>H</i>)-イル)エタノン 	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.30 – 8.25 (m, 1H), 7.58 – 7.39 (m, 7H), 7.08 – 7.04 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.80 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.76 – 3.67 (m, 2H), 2.76 – 2.62 (m, 2 H), 2.10 – 2.08 (m, 3H), 1.23 – 1.16 (m, 1H), 0.52 – 0.47 (m, 2H), 0.36 – 0.31 (m, 2H)	405
実施例96	1-(1-(シクロプロピルメチル)-3-((4-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-5-イル)フェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5(4<i>H</i>)-イル)エタノン 	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.34 – 8.30 (m, 1H), 7.51 – 7.48 (m, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 6.27 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.72 – 3.66 (m, 2H), 2.76 – 2.61 (m, 2 H), 2.10 – 2.08 (m, 3H), 1.25 – 1.15 (m, 1H), 0.51 – 0.47 (m, 2H), 0.35 – 0.33 (m, 2H)	391

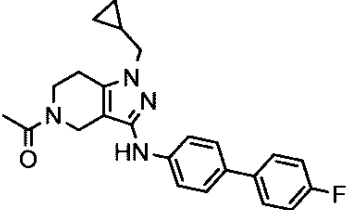
10

20

30

40

【表 6 5 - 3】

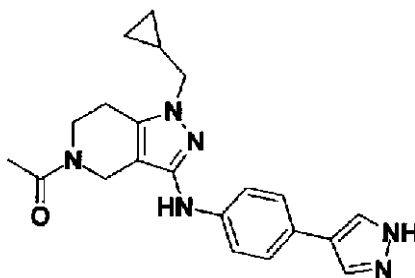
実施例97	1-[1-(シクロプロピルメチル)-3-[4-(4-フルオロフェニル)アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.54 (dd, <i>J</i> = 6.4, 6.4 Hz, 2H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 8.4, 8.4 Hz, 2H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 9.2, 9.2 Hz, 2H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 2.0, 2.0 Hz, 2H), 4.40 – 4.39 (m, 2H), 3.87 – 3.78 (m, 4H), 2.83 – 2.71 (m, 2H), 2.19 – 2.13 (m, 3H), 1.24 – 1.23 (m, 1H), 0.59 – 0.54 (m, 2H), 0.38 – 0.37 (m, 2H)	405

10

実施例 9 8

1 - (3 - ((4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) アミノ) - 1 - (シクロプロピルメチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 (4 H) - イル) エタノン

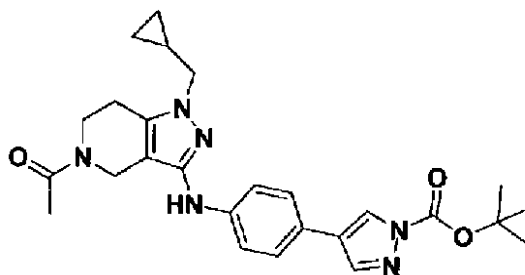
【化 6 8 4】



20

工程 1 : t e r t - ブチル 4 - (4 - ((5 - アセチル - 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) アミノ) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシラート

【化 6 8 5】



30

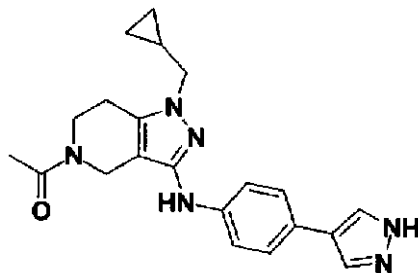
【 0 8 9 4】

表題化合物を、実施例 8 9 に類似の様式で t e r t - ブチル 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシラートから 8 0 % 収率で調製した。

40

工程 2 : 1 - (3 - ((4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) アミノ) - 1 - (シクロプロピルメチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 (4 H) - イル) エタノン

【化 6 8 6】



【0 8 9 5】

10

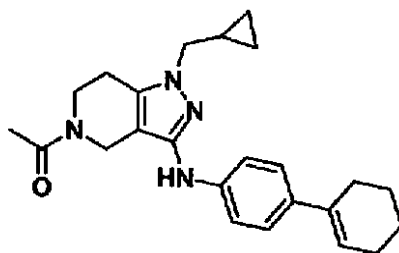
tert-ブチル 4- (4- ((5-アセチル-1- (シクロプロピルメチル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル) アミノ) フェニル) -1H-ピラゾール-1-カルボキシラート (500 mg, 0.24 mmol) を含む DCM (2 mL) の溶液に、TFA (2 mL) を滴下した。反応物を室温 (room temperature) で 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 18~48 % / 0.1 % NH₄OH 水溶液) によって精製して、表題化合物 (24 mg, 6 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.76 (s, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.40 - 7.39 (m, 4H), 4.35 (s, 2H), 3.77 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.74 - 3.66 (m, 2H), 2.75 - 2.60 (m, 2H), 2.10 - 2.07 (m, 3H), 1.19 - 1.17 (m, 1H), 0.50 - 0.47 (m, 2H), 0.35-0.33 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 377.

20

実施例 99

1- (1- (シクロプロピルメチル) -3- ((2', 3', 4', 5'-テトラヒドロ- [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) アミノ) -6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H) -イル) エタノン

【化 6 8 7】



30

【0 8 9 6】

表題化合物を、実施例 89 に類似の様式で 1- (3- ((4-ブロモフェニル) アミノ) -1- (シクロプロピルメチル) -6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H) -イル) エタノン (実施例 88) から調製した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 46~76 % / 0.2 % ギ酸水溶液) によって精製して、表題化合物を 15 % 収率で得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 - 8.03 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.77 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.74 - 3.65 (m, 2H), 2.74 - 2.61 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.15 - 2.14 (m, 2H), 2.10 - 2.06 (m, 3H), 1.71 - 1.69 (m, 2H), 1.59-1.57 (m, 2H), 1.17 -1.16 (m, 1H), 0.49-0.46 (m, 2H), 0.33-0.32 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 391.

40

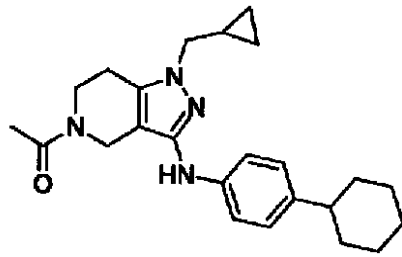
実施例 100

1- (3- ((4-シクロヘキシルフェニル) アミノ) -1- (シクロプロピルメチル) -6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H) -イル) エ

50

タノン

【化 6 8 8】



10

【0 8 9 7】

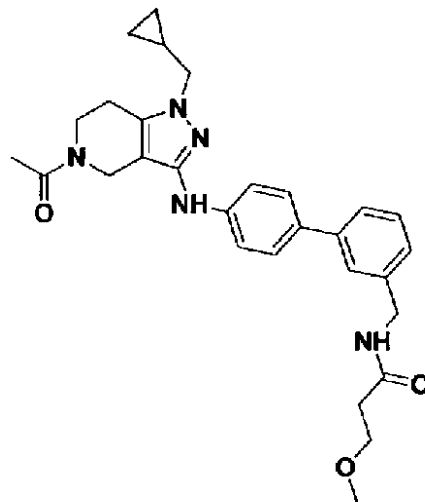
表題化合物を、実施例 7 8 に類似の様式で 1 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 3 - ((2', 3', 4', 5' - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) アミノ) - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 (4 H) - イル) エタノンから調製した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 5 2 ~ 8 2 % / 0. 2 % ギ酸水溶液) によって精製して、表題化合物を 1 5 % 収率で得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 - 6.99 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.76 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 2H), 2.74 - 2.61 (m, 2H), 2.34 - 2.33 (m, 2H), 2.10 - 2.09 (m, 3H), 1.76 - 1.67 (m, 5H), 1.37 - 1.16 (m, 6H), 0.49 - 0.46 (m, 2H), 0.33-0.30 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 393.

20

実施例 1 0 1

N - ((4' - ((5 - アセチル - 1 - (シクロプロピルメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル) アミノ) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) メチル) - 3 - メトキシプロパンアミド

【化 6 8 9】

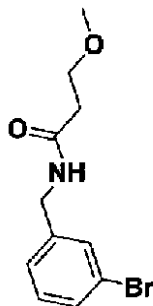


30

40

工程 1 : N - (3 - ブロモベンジル) - 3 - メトキシプロパンアミド

【化 6 9 0】



10

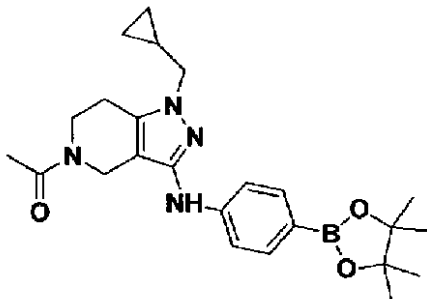
【0 8 9 8】

(3-ブロモフェニル)メタンアミン(0.5 g, 2.69 mmol)を含む0℃のDCM(6 mL)の溶液に、3-メトキシプロパン酸(0.28 g, 2.69 mmol)、HATU(1.23 g, 3.22 mmol)およびDIPEA(1.04 g, 8.10 mmol)を添加した。反応物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をDCM(10 mL×3)および水(10 mL)で洗浄し、合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc=10:1~1:2)によって精製して、表題化合物(0.5 g, 68%)を黄色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 274.

工程2: 1-(1-(シクロプロピルメチル)-3-((4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

20

【化 6 9 1】



30

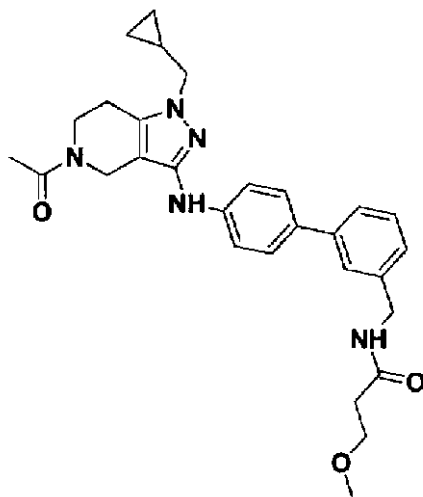
【0 8 9 9】

1-(3-((4-ブロモフェニル)アミノ)-1-(シクロプロピルメチル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(1 g, 2.57 mmol)を含むジオキサン(5 mL)の溶液に、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(0.78 g, 3.08 mmol)、[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)(ジクロロメタンとの錯体)(0.19 g, 0.26 mmol)およびKOAc(0.50 g, 5.14 mmol)を添加した。反応物を120℃に16時間加熱した。室温に冷却した後、反応物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM:MeOH=0~5%)によって精製して、表題化合物(0.64 g, 57%)を淡黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 437.

40

工程3: N-((4'-(5-アセチル-1-(シクロプロピルメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-3-メトキシプロパンアミド

【化 6 9 2】



10

【0900】

1-(1-(シクロプロピルメチル)-3-((4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(0.2g, 0.46mmol)を含むジオキサン(2mL)および水(0.5mL)の溶液に、N-(3-ブロモベンジル)-3-メトキシプロパンアミド(0.15g, 0.55mmol)、[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)(ジクロロメタンとの錯体)(0.03g, 0.05mmol)および Na_2CO_3 (0.15g, 1.38mmol)を添加した。反応物を120℃に16時間加熱した。室温に冷却した後、反応物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル20~50%/0.1% NH_4OH 水溶液)によって精製して、表題化合物(47mg, 20%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (s, 1H), 8.25 - 8.20 (m, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 7H), 7.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.37 - 4.33 (m, 4H), 3.80 - 3.68 (m, 6H), 3.23 (s, 3H), 2.75 - 2.63 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.11 - 2.08 (m, 3H), 1.26 - 1.10 (m, 1H), 0.57 - 0.40 (m, 2H), 0.36-0.25 (m, 2H). LCMS M/Z (M+Na) 524.

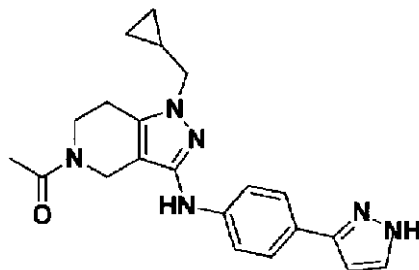
20

30

実施例 102

1-[1-(シクロプロピルメチル)-3-[4-(1H-ピラゾール-5-イル)アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化 6 9 3】



40

【0901】

表題化合物を、実施例74に類似の様式で1-(3-((4-ブロモフェニル)アミノ)-1-(シクロプロピルメチル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノンから調製した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル46~76%/0.1% NH_4OH 水溶液)によって精製して、表題化合

50

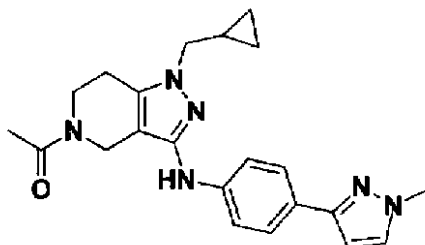
物を6%収率で得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.61 - 7.48 (m, 3H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 6.55 - 6.45 (m, 1H), 4.42 - 4.41 (m, 2H), 3.89 - 3.81 (m, 4H), 2.85 - 2.73 (m, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 3H), 1.28 - 1.24 (m, 1H), 0.61 - 0.56 (m, 2H), 0.41 - 0.37 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 337.

実施例103

1-[1-(シクロプロピルメチル)-3-[4-(1-メチルピラゾール-3-イル)アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化694】

10



【0902】

表題化合物を、実施例75に類似の様式で1-(3-((4-ブロモフェニル)アミノ)-1-(シクロプロピルメチル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノンから調製した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル34~64%/0.1% NH₄OH水溶液)によって精製して、表題化合物を5%収率で得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 - 8.11 (m, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.76 - 3.62 (m, 2H), 2.78 - 2.65 (m, 2H), 2.10 - 2.07 (m, 1H), 1.18 - 1.15 (m, 1H), 0.53-0.45 (m, 2H), 0.36-0.31 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 391.

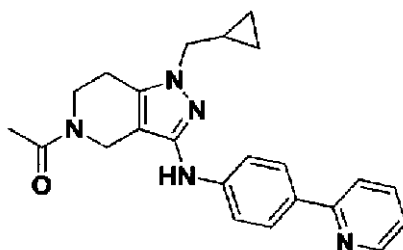
20

実施例104

1-(1-(シクロプロピルメチル)-3-((4-(ピリジン-2-イル)フェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

【化695】

30



40

【0903】

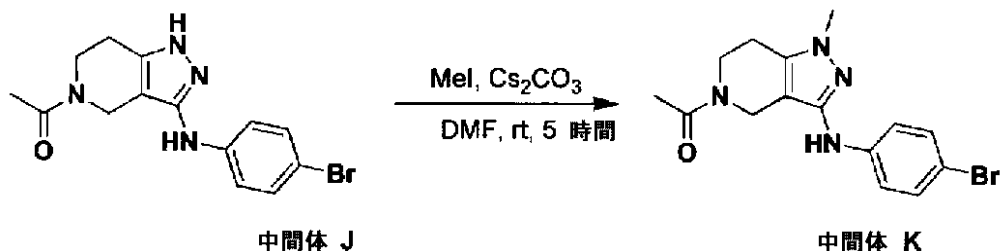
表題化合物を、実施例79に類似の様式で1-(3-((4-ブロモフェニル)アミノ)-1-(シクロプロピルメチル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノンおよび2-(トリブチルスタンニル)ピリジンから調製した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル18~48%/0.1% NH₄OH水溶液)によって精製して、表題化合物を8%収率で得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.54 - 8.53 (m, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 4H), 7.30 - 7.26 (m, 3H), 4.46 - 4.42 (m, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 4H), 2.88 - 2.76 (m, 2H), 2.21 - 2.15 (m, 3H), 1.26 - 1.25 (m, 1H), 0.61 - 0.56 (m

50

, 2H), 0.41 - 0.37 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 338. (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 2H), 4.87-4.82 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.03-3.95 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84-3.66 (m, 4H), 2.78-2.60 (m, 2H), 2.26-2.20 (m, 2H), 2.07 (s, 3H). LCMS M/Z (M+H) 475.

中間体 K に対する一般の手順

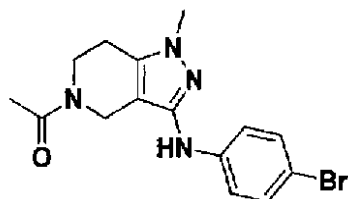
【化 6 9 6】



10

1-(3-((4-bromophenyl)amino)-1-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)ethanone

【化 6 9 7】



20

【0 9 0 4】

1-(3-((4-bromophenyl)amino)-1-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)ethanone (中間体 J, 5.0 g, 14.92 mmol) および Cs₂CO₃ (14.58 g, 44.75 mmol) を含む DMF (30 mL) の溶液に、ヨードメタン (3.18 g, 22.37 mmol) を 0℃ で滴下した。反応物を室温で 5 時間攪拌した。混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、ブライン (100 mL × 3) で洗浄した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 100/1) によって精製して、1-(3-((4-bromophenyl)amino)-1-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)ethanone (2.7 g, 51%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.27 - 7.24 (m, 2H), 7.10 - 7.06 (m, 2H), 4.37 - 4.35 (m, 2H), 3.87 - 3.76 (m, 2H), 3.64 - 3.63 (m, 3H), 2.79 - 2.67 (m, 2H), 2.18 - 2.12 (m, 3H).

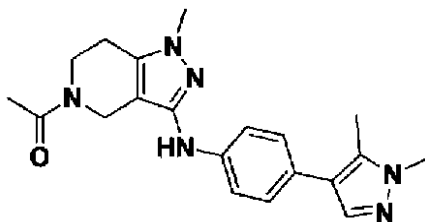
30

実施例 105

1-(3-((4-(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)amino)-1-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)ethanone

40

【化 6 9 8】



【0 9 0 5】

50

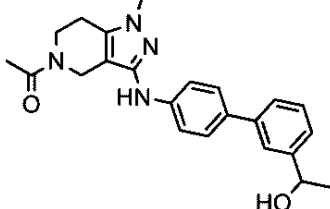
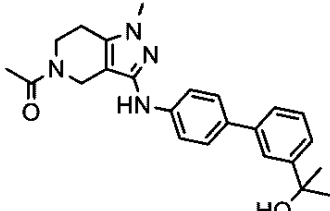
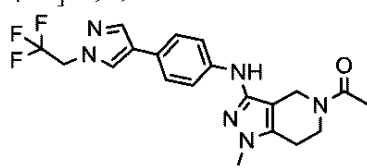
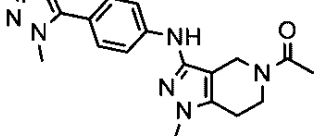
1-(3-((4-ブロモフェニル)アミノ)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(中間体K, 0.1 g, 0.29 mmol)および1,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.076 g, 0.34 mmol)の混合物に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(ジクロロメタンとの錯体)(0.021 g, 0.029 mmol)および Na_2CO_3 (0.061 g, 0.57 mmol)を含む1,4-ジオキサン/水(4:1, 5 mL)を添加した。反応混合物を120℃に12時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル27~57%/0.1% NH_4OH 水溶液)によって精製して、表題化合物(0.022 g, 21%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 - 8.04 (s, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 3H), 7.19 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.75 - 3.66 (m, 5H), 3.60 (s, 3H), 2.73 - 2.58 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.10 - 2.06 (s, 3H). LCMS M/Z ($M+H$) 387 [$M+Na$].

10

【0906】

以下の実施例106~114を実施例105に類似の様式で調製した。

【表 6 6 - 1】

実施例	化合物名	NMR	m/z
実施例106	1-[3-[4-[3-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]アニリノ]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.61 (s, 1H), 7.55 – 7.54 (m, 2H), 7.47 – 7.30 (m, 2H), 7.27 – 7.23 (m, 3H), 4.85 – 4.82 (m, 1H), 4.45 – 4.43 (s, 2H), 3.93 – 3.84 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.87 – 2.73 (m, 2H), 2.23 – 2.17 (m, 3H), 1.50 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)	391
実施例107	1-[3-[4-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)フェニル]アニリノ]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.72 (s, 1H), 7.52 – 7.50 (m, 2H), 7.48 – 7.35 (m, 3H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 4.44 – 4.42 (m, 2H), 3.93 – 3.82 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.85 – 2.73 (m, 2H), 2.23 – 2.16 (m, 3H), 1.59 (s, 6H)	405
実施例108	1-[1-メチル-3-[4-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾール-4-イル]アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.80 – 7.79 (m, 1H), 7.66 – 7.64 (m, 1H), 7.38 – 7.34 (m, 2H), 7.12 – 6.96 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 4.76 – 4.70 (m, 2H), 4.43 – 4.24 (m, 2H), 3.93 – 3.70 (m, 2H), 2.22 (s, 1H), 2.76 – 2.68 (m, 2H), 2.20 – 2.10 (m, 3H)	419
実施例109	1-[1-メチル-3-[4-(2-メチルピラゾール-3-イル)アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 – 8.29 (m, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.8 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 8.4, 8.4 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 – 3.66 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.75 – 2.59 (m, 1H), 2.10 – 2.07 (m, 3H)	351

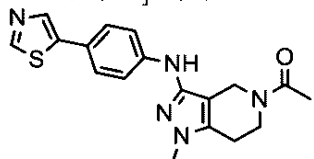
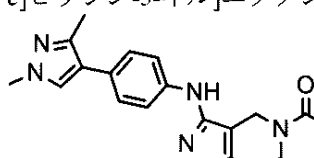
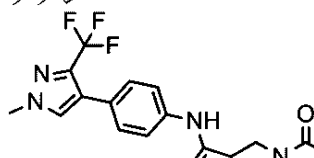
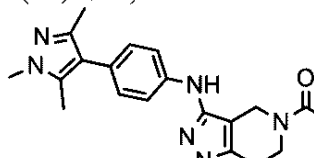
10

20

30

40

【表 6 6 - 2】

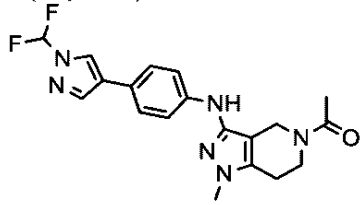
実施例110	1-[1-メチル-3-(4-チアゾール-5-イルアニリノアニリノ)-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.93 (s, 1H), 8.37 – 8.32 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.55 – 7.41 (m, 4H), 4.35 – 4.33 (s, 2H), 3.77 – 3.64 (m, 2 H), 3.61 (s, 3H), 2.76 – 2.58 (m, 1H), 2.10 – 2.06 (m, 3H)	354
実施例111	1-[3-[4-(1,3-ジメチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.56 – 7.55 (m, 1H), 7.24 – 7.13 (m, 4H), 4.38 – 4.36 (m, 2H), 3.87 – 3.75 (m, 5H), 3.65 – 3.64 (m, 3H), 2.77 – 2.60 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.18 – 2.11 (s, 3H)	365
実施例112	1-(1-メチル-3-((4-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5(4 <i>H</i>)-イル)エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.76 (s, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 2H), 7.18 – 7.14 (m, 2H), 4.40 – 4.39 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.89 – 3.79 (m, 2H), 3.67 – 3.66 (m, 3H), 2.82 – 2.69 (m, 2H), 2.20 – 2.13 (m, 3H)	419
実施例113	1-(1-メチル-3-((4-(1,3,5-トリメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5(4 <i>H</i>)-イル)エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.22 – 7.16 (m, 2H), 7.08 – 7.04 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.90 – 3.80 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.76 – 3.66 (m, 3H), 2.83 – 2.70 (m, 2H), 2.22 – 2.15 (m, 9H)	379

10

20

30

【表 6 6 - 3】

実施例114	1-(3-((4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン 	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.25 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.46 (t, <i>J</i> = 60.0 Hz, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 2H), 4.40 – 4.39 (m, 2H), 3.90 – 3.79 (m, 2H), 3.68 – 3.67 (s, 3H), 2.82 – 2.70 (m, 2H), 2.20 – 2.14 (m, 3H)	387

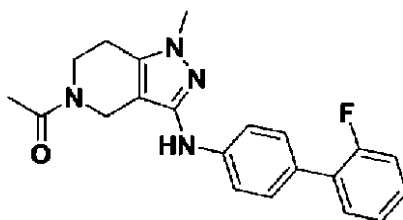
10

【0907】

実施例 115

1 - [3 - [4 - (2 - フルオロフェニル) アニリノ] - 1 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン

【化 6 9 9】



20

【0908】

8 mL バイアルに、1 - [3 - (4 - ブロモアニリノ) - 1 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン (中間体 K , 35 mg , 0.10 mmol) 、 (2 - フルオロフェニル) ボロン酸 (28 mg , 0.20 mmol) 、第三リン酸カリウム (2.0 mmol / L , 0.15 mL 水溶液 , 0.30 mmol) 、 [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) (4.2 mg , 0.005 mmol) および 1 , 4 - ジオキサン (0.3 mL) を添加した。反応物をキャップし、85℃で1時間振盪し、次いで、室温に冷却し、セライトで濾過した。濾液相を分離し、有機層を真空中で濃縮した。残渣を逆相 HPLC (アセトニトリル 20 ~ 60 % / 0.1 % NH₄OH 水溶液) によって精製して、表題化合物 (19 mg , 53 %) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz , DMSO-*d*₆) δ 8.32 - 8.15 (m , 1H) , 7.52 - 7.44 (m , 3H) , 7.44 - 7.35 (m , 2H) , 7.35 - 7.29 (m , 1H) , 7.29 - 7.20 (m , 2H) , 4.37 (s , 2H) , 3.79 - 3.65 (m , 2H) , 3.65 - 3.58 (m , 3H) , 2.76 - 2.58 (m , 2H) , 2.15 - 2.03 (m , 3H) . LCMS M/Z (M+H) 365.

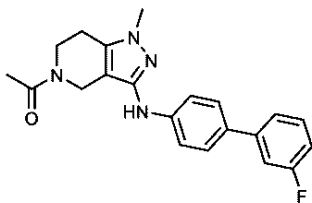
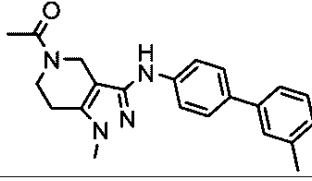
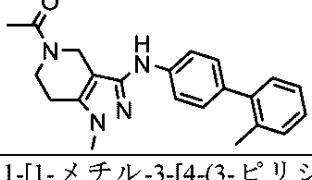
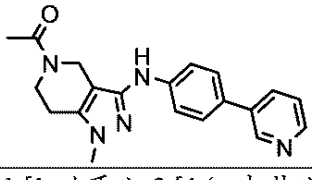
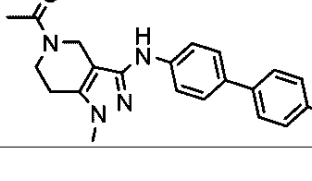
30

【0909】

以下の実施例 116 ~ 151 を実施例 115 に類似の様式で調製した。

40

【表 67-1】

実施例	化合物名および構造	NMR	m/z
実施例116	1-[3-[4-(3-フルオロフェニル)アニリノ]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 – 8.19 (m, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 2H), 7.51 – 7.37 (m, 5H), 7.12 – 6.98 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.76 – 3.65 (m, 2H), 3.65 – 3.59 (m, 3H), 2.77 – 2.56 (m, 2H), 2.16 – 2.05 (m, 3H)	365
実施例117	1-[1-メチル-3-[4-(m-トリル)アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 – 8.11 (m, 1H), 7.60 – 7.34 (m, 6H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 1H), 3.78 – 3.64 (m, 2H), 3.61 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.78 – 2.57 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.13 – 2.03 (m, 3H)	361
実施例118	1-[1-メチル-3-[4-(o-トリル)アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 – 8.07 (m, 1H), 7.60 – 7.40 (m, 2H), 7.28 – 7.11 (m, 6H), 4.37 (s, 2H), 3.79 – 3.65 (m, 2H), 3.63 – 3.58 (m, 3H), 2.77 – 2.58 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.13 – 2.06 (m, 3H)	361
実施例119	1-[1-メチル-3-[4-(3-ピリジル)アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 – 8.80 (m, 1H), 8.50 – 8.42 (m, 1H), 8.33 – 8.21 (m, 1H), 8.04 – 7.93 (m, 1H), 7.62 – 7.47 (m, 4H), 7.44 – 7.31 (m, 1H), 4.42 – 4.30 (m, 2H), 3.79 – 3.65 (m, 3H), 3.60 – 3.57 (m, 1H), 2.79 – 2.56 (m, 3H), 2.13 – 2.01 (m, 3H)	348
実施例120	1-[1-メチル-3-[4-(p-トリル)アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 – 8.08 (m, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 6H), 7.26 – 7.17 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.78 – 3.64 (m, 2H), 3.61 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.77 – 2.57 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.13 – 2.03 (m, 3H)	361

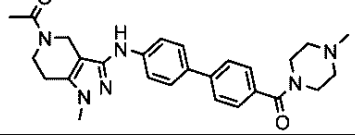
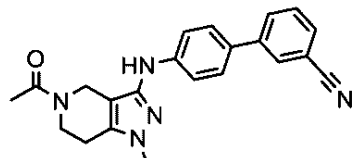
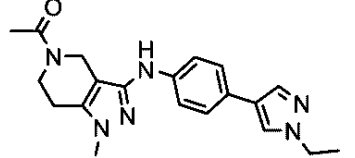
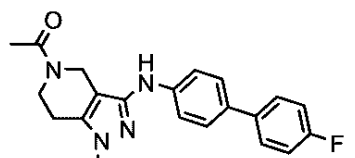
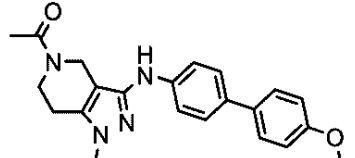
10

20

30

40

【表 6 7 - 2】

実施例121	1-[1-メチル-3-[4-[4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル]アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.29 – 8.20 (m, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 2H), 7.60 – 7.52 (m, 2H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.77 – 3.65 (m, 2H), 3.64 – 3.60 (m, 3H), 2.77 – 2.58 (m, 2H), 2.52 – 2.47 (m, 4H), 2.40 – 2.26 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.13 – 2.05 (m, 3H)	473
実施例122	3-[4-[(5-アセチル-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-3-イル)アミノ]フェニル]ベンゾニトリル 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.35 – 8.24 (m, 1H), 8.08 – 8.03 (m, 1H), 7.99 – 7.92 (m, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 3H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 4.37 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 2H), 3.77 – 3.65 (m, 2H), 3.62 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 3H), 2.77 – 2.57 (m, 2H), 2.14 – 2.05 (m, 3H)	372
実施例123	1-[3-[4-(1-エチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.07 – 7.95 (m, 2H), 7.72 – 7.68 (m, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 4.12 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 3.77 – 3.64 (m, 2H), 3.63 – 3.57 (m, 3H), 2.75 – 2.56 (m, 2H), 2.12 – 2.04 (m, 3H), 1.39 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H)	365
実施例124	1-[3-[4-(4-フルオロフェニル)アニリノ]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.23 – 8.13 (m, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.51 – 7.42 (m, 4H), 7.27 – 7.17 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.77 – 3.66 (m, 2H), 3.64 – 3.58 (m, 3H), 2.76 – 2.58 (m, 2H), 2.13 – 2.05 (m, 3H)	365
実施例125	1-[3-[4-(4-メトキシフェニル)アニリノ]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.16 – 8.06 (m, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.46 – 7.42 (m, 4H), 7.00 – 6.94 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.76 – 3.65 (m, 2H), 3.63 – 3.59 (m, 3H), 2.76 – 2.57 (m, 2H), 2.12 – 2.04 (m, 3H)	377

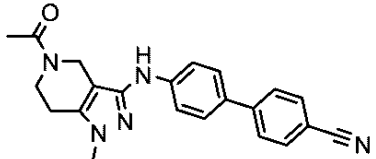
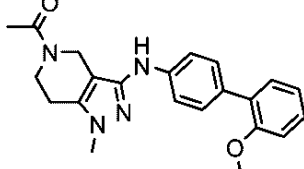
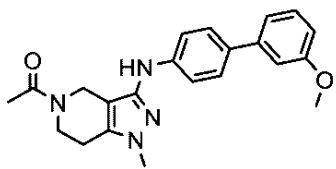
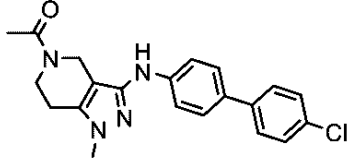
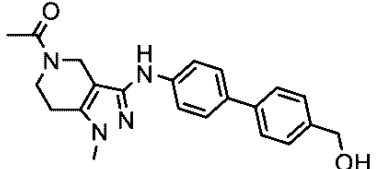
10

20

30

40

【表 6 7 - 3】

実施例126	4-[4-[(5-アセチル-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-3-イル)アミノ]フェニル]ベンゾニトリル 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.41 – 8.32 (m, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 4H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 4.41 – 4.33 (m, 2H), 3.77 – 3.65 (m, 2H), 3.65 – 3.59 (m, 3H), 2.78 – 2.59 (m, 2H), 2.12 – 2.04 (m, 3H)	372
実施例127	1-[3-[4-(2-メトキシフェニル)アニリノ]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.18 – 8.01 (m, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 2H), 7.34 – 7.20 (m, 4H), 7.08 – 7.02 (m, 1H), 7.02 – 6.94 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.80 – 3.64 (m, 5H), 3.64 – 3.56 (m, 3H), 2.79 – 2.56 (m, 2H), 2.13 – 2.03 (m, 3H)	377
実施例128	1-[3-[4-(3-メトキシフェニル)アニリノ]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.24 – 8.14 (m, 1H), 7.56 – 7.43 (m, 4H), 7.34 – 7.26 (m, 1H), 7.20 – 7.09 (m, 2H), 6.86 – 6.79 (m, 1H), 4.40 – 4.34 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.78 – 3.65 (m, 2H), 3.64 – 3.58 (m, 3H), 2.77 – 2.58 (m, 2H), 2.15 – 2.04 (m, 3H)	377
実施例129	1-[3-[4-(4-クロロフェニル)アニリノ]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.30 – 8.17 (m, 1H), 7.67 – 7.38 (m, 8H), 4.36 (s, 2H), 3.79 – 3.65 (m, 2H), 3.65 – 3.59 (m, 3H), 2.78 – 2.58 (m, 2H), 2.15 – 2.04 (m, 3H)	381
実施例130	1-[3-[4-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]アニリノ]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.24 – 8.10 (m, 1H), 7.58 – 7.42 (m, 6H), 7.38 – 7.28 (m, 2H), 4.50 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.78 – 3.65 (m, 2H), 3.63 – 3.56 (m, 3H), 2.76 – 2.57 (m, 2H), 2.13 – 2.04 (m, 3H)	377

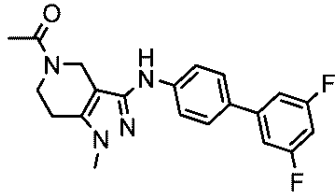
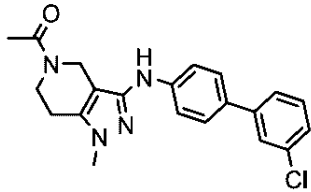
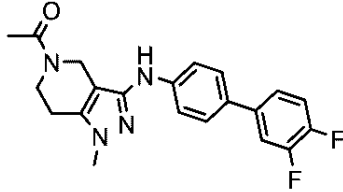
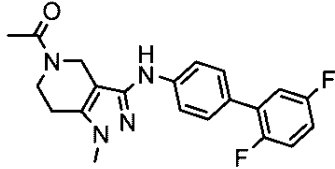
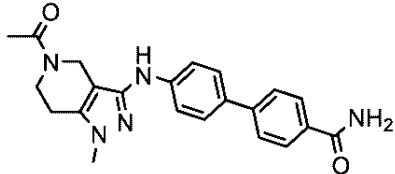
10

20

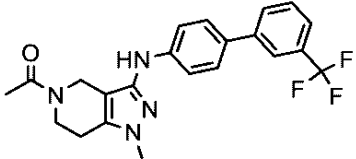
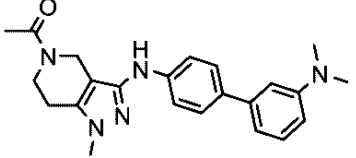
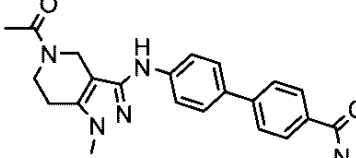
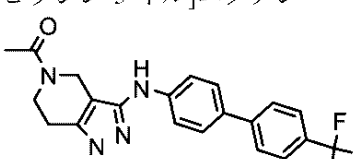
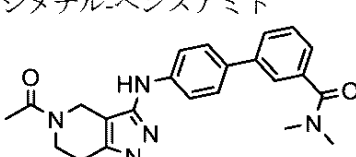
30

40

【表 6 7 - 4】

実施例131	1-[3-[4-(3,5-ジフルオロフェニル)アニリノ]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 – 8.27 (m, 1H), 7.65 – 7.45 (m, 5H), 7.39 – 7.30 (m, 2H), 7.10 – 7.01 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.79 – 3.65 (m, 2H), 3.65 – 3.57 (m, 3H), 2.78 – 2.58 (m, 2H), 2.15 – 2.03 (m, 3H)	383	10
実施例132	1-[3-[4-(3-クロロフェニル)アニリノ]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 – 8.21 (m, 1H), 7.65 – 7.38 (m, 7H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.78 – 3.65 (m, 2H), 3.65 – 3.59 (m, 3H), 2.77 – 2.57 (m, 2H), 2.13 – 2.04 (m, 3H)	381	
実施例133	1-[3-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)アニリノ]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 – 8.19 (m, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 1H), 7.57 – 7.41 (m, 6H), 4.36 (s, 2H), 3.77 – 3.65 (m, 2H), 3.65 – 3.58 (m, 3H), 2.77 – 2.57 (m, 2H), 2.13 – 2.04 (m, 3H)	383	20
実施例134	1-[3-[4-(2,5-ジフルオロフェニル)アニリノ]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 – 8.25 (m, 1H), 7.51 – 7.39 (m, 4H), 7.38 – 7.25 (m, 2H), 7.18 – 7.09 (m, 1H), 4.40 – 4.33 (m, 2H), 3.77 – 3.64 (m, 2H), 3.64 – 3.58 (m, 3H), 2.77 – 2.57 (m, 2H), 2.13 – 2.05 (m, 3H)	383	30
実施例135	4-[4-[(5-アセチル-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ]フェニル]ベンズアミド 	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 – 8.22 (m, 1H), 7.95 – 7.87 (m, 3H), 7.71 – 7.65 (m, 2H), 7.63 – 7.55 (m, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 4.41 – 4.30 (m, 2H), 3.77 – 3.64 (m, 2H), 3.64 – 3.60 (m, 3H), 3.60 – 3.56 (m, 1H), 2.77 – 2.56 (m, 2H), 2.13 – 2.03 (m, 3H)	390	40

【表 6 7 - 5】

実施例136	1-[1-メチル-3-[4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.33 – 8.24 (m, 1H), 7.94 – 7.85 (m, 2H), 7.67 – 7.57 (m, 4H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.78 – 3.64 (m, 2H), 3.65 – 3.60 (m, 3H), 2.78 – 2.57 (m, 2H), 2.14 – 2.04 (m, 3H)	415
実施例137	1-[3-[4-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]アニリノ]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.20 – 8.09 (m, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 4H), 7.23 – 7.16 (m, 1H), 6.90 – 6.84 (m, 2H), 6.67 – 6.60 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.78 – 3.65 (m, 2H), 3.64 – 3.58 (m, 3H), 2.94 (s, 6H), 2.67 (d, <i>J</i> = 47.2, 5.8 Hz, 2H), 2.13 – 2.04 (m, 3H)	390
実施例138	4-[4-[(5-アセチル-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-3-イル)アミノ]フェニル]- <i>N,N</i> -ジメチル-ベンズアミド 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.28 – 8.19 (m, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 2H), 7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 4.40 – 4.34 (m, 2H), 3.78 – 3.64 (m, 2H), 3.64 – 3.58 (m, 3H), 2.98 (s, 7H), 2.77 – 2.57 (m, 2H), 2.13 – 2.04 (m, 3H)	419
実施例139	1-[1-メチル-3-[4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.36 – 8.27 (m, 1H), 7.85 – 7.79 (m, 2H), 7.77 – 7.70 (m, 2H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.79 – 3.66 (m, 2H), 3.65 – 3.58 (m, 3H), 2.79 – 2.58 (m, 2H), 2.14 – 2.05 (m, 3H)	415
実施例140	3-[4-[(5-アセチル-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-3-イル)アミノ]フェニル]- <i>N,N</i> -ジメチル-ベンズアミド 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.28 – 8.17 (m, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 3H), 7.50 – 7.42 (m, 3H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.77 – 3.65 (m, 2H), 3.64 – 3.59 (m, 3H), 2.98 (d, <i>J</i> = 19.1 Hz, 6H), 2.76 – 2.58 (m, 2H), 2.08 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 3H)	419

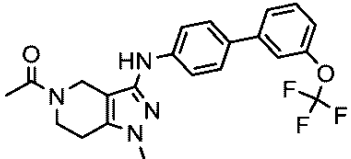
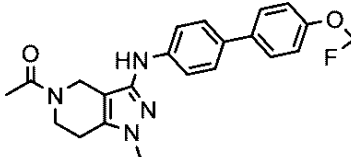
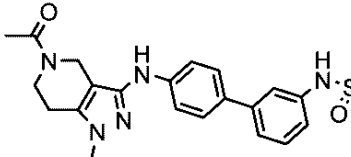
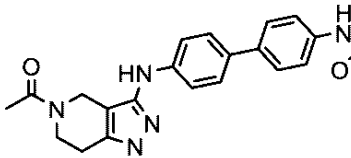
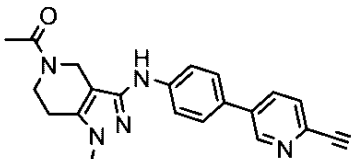
10

20

30

40

【表 6 7 - 6】

実施例141	1-[1-メチル-3-[4-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 – 8.22 (m, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 1H), 7.61 – 7.44 (m, 6H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.78 – 3.65 (m, 2H), 3.65 – 3.59 (m, 3H), 2.77 – 2.57 (m, 2H), 2.13 – 2.05 (m, 3H)	431
実施例142	1-[1-メチル-3-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 – 8.19 (m, 1H), 7.74 – 7.67 (m, 2H), 7.56 – 7.45 (m, 4H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 4.40 – 4.32 (m, 2H), 3.77 – 3.65 (m, 2H), 3.64 – 3.59 (m, 3H), 2.77 – 2.57 (m, 2H), 2.12 – 2.05 (m, 3H)	431
実施例143	N-[3-[4-[(5-アセチル-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ]フェニル]フェニル]-メタンスルホンアミド 	測定せず	440
実施例144	N-[4-[4-[(5-アセチル-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ]フェニル]フェニル]-メタンスルホンアミド 	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 – 8.11 (m, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.51 – 7.42 (m, 4H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.78 – 3.64 (m, 2H), 3.64 – 3.57 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.77 – 2.58 (m, 2H), 2.14 – 2.04 (m, 3H)	440
実施例145	5-[4-[(5-アセチル-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ]フェニル]ピリジン-2-カルボニトリル 	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 – 9.03 (m, 1H), 8.50 – 8.41 (m, 1H), 8.28 – 8.20 (m, 1H), 8.05 – 7.99 (m, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 2H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.71 (dt, J = 20.4, 5.8 Hz, 2H), 3.66 – 3.61 (m, 3H), 2.78 – 2.56 (m, 2H), 2.14 – 2.02 (m, 3H)	373

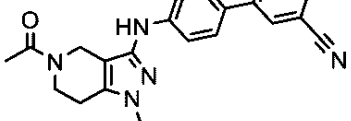
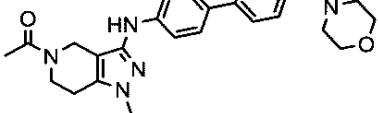
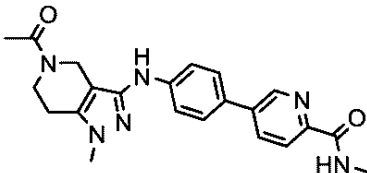
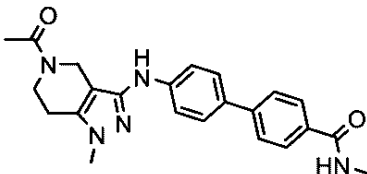
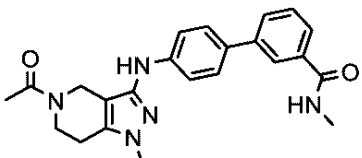
10

20

30

40

【表 67-7】

実施例146	5-[4-[(5-アセチル-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-3-イル)アミノ]フェニル]ピリジン-3-カルボニトリル 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.14 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.86 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.55 – 8.50 (m, 1H), 8.42 – 8.32 (m, 1H), 7.72 – 7.65 (m, 2H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.79 – 3.66 (m, 2H), 3.65 – 3.61 (m, 3H), 2.77 – 2.57 (m, 2H), 2.14 – 2.05 (m, 3H)	373
実施例147	1-[1-メチル-3-[4-[4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.30 – 8.20 (m, 1H), 7.70 – 7.64 (m, 2H), 7.60 – 7.52 (m, 2H), 7.52 – 7.40 (m, 4H), 4.37 (s, 2H), 3.78 – 3.65 (m, 2H), 3.65 – 3.57 (m, 6H), 3.57 – 3.43 (m, 5H), 2.77 – 2.57 (m, 2H), 2.12 – 2.03 (m, 3H)	460
実施例148	5-[4-[(5-アセチル-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-3-イル)アミノ]フェニル]- <i>N</i> -メチル-ピリジン-2-カルボキサミド 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.91 – 8.84 (m, 1H), 8.74 – 8.66 (m, 1H), 8.41 – 8.30 (m, 1H), 8.21 – 8.11 (m, 1H), 8.06 – 7.98 (m, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.78 – 3.65 (m, 2H), 3.65 – 3.60 (m, 3H), 2.88 – 2.80 (m, 3H), 2.77 – 2.57 (m, 2H), 2.14 – 2.06 (m, 3H)	405
実施例149	4-[4-[(5-アセチル-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-3-イル)アミノ]フェニル]- <i>N</i> -メチル-ベンズアミド 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.43 – 8.36 (m, 1H), 8.31 – 8.22 (m, 1H), 7.89 – 7.83 (m, 2H), 7.72 – 7.66 (m, 2H), 7.63 – 7.55 (m, 2H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.78 – 3.64 (m, 2H), 3.64 – 3.60 (m, 3H), 2.83 – 2.77 (m, 3H), 2.76 – 2.59 (m, 2H), 2.13 – 2.06 (m, 3H)	404
実施例150	3-[4-[(5-アセチル-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-3-イル)アミノ]フェニル]- <i>N</i> -メチル-ベンズアミド 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.54 – 8.45 (m, 1H), 8.29 – 8.18 (m, 1H), 8.07 – 8.02 (m, 1H), 7.79 – 7.68 (m, 2H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 7.53 – 7.44 (m, 3H), 4.36 (s, 2H), 3.78 – 3.65 (m, 2H), 3.64 – 3.60 (m, 3H), 2.81 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H), 2.77 – 2.59 (m, 2H), 2.13 – 2.06 (m, 3H)	404

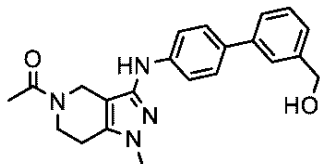
10

20

30

40

【表 67-8】

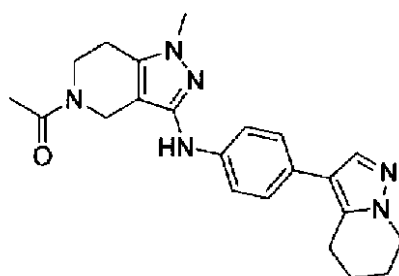
実施例151	1-[3-[4-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]アニリノ]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 – 8.11 (m, 1H), 7.57 – 7.42 (m, 6H), 7.38 – 7.31 (m, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 5.21 – 5.12 (m, 1H), 4.59 – 4.51 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.78 – 3.65 (m, 2H), 3.65 – 3.59 (m, 3H), 2.77 – 2.55 (m, 2H), 2.08 (d, J = 13.4 Hz, 3H)	377

10

実施例 152

1-[1-メチル-3-[4-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化 700】



20

【0910】

マイクロ波用バイアルに、1-[3-(4-ブロモアニリノ)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン(中間体K, 30 mg, 0.08591 mmol)、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)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン(27.71 mg, 0.1117 mmol)、Silica Cat DPP-Pd(17 mg, 0.004296 mmol)および炭酸カリウム(23.75 mg, 0.1718 mmol)を充填した。メタノール(2 mL)を添加し、混合物に120℃で15分間照射した後、濾過した。溶液を真空中で濃縮して、粗残渣を得た。これを逆相HPLCによって精製して、表題化合物(20.4 mg, 59%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 – 7.95 (m, 1H), 7.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.45 – 7.19 (m, 3H), 4.34 (s, 2H), 4.07 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.78 – 3.63 (m, 2H), 3.59 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.87 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.77 – 2.55 (m, 2H), 2.13 – 2.02 (m, 3H), 2.02 – 1.91 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 2H). LCMS M/Z ($M+H$) 391.

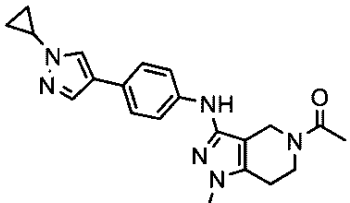
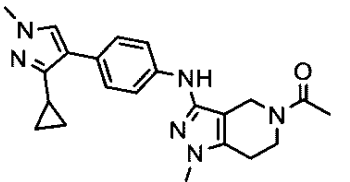
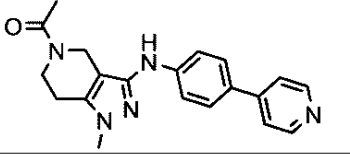
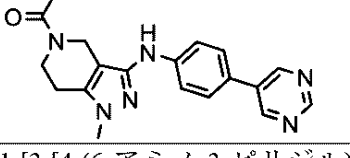
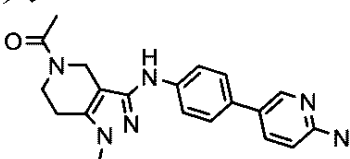
30

【0911】

以下の実施例153～167を実施例152に類似の様式で調製した。

40

【表 6 8 - 1】

実施例	化合物名および構造	NMR	m/z
実施例153	1-[3-[4-(1-シクロプロピルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 – 7.95 (m, 2H), 7.74 – 7.66 (m, 1H), 7.36 (d, J = 3.3 Hz, 4H), 4.34 (s, 2H), 3.79 – 3.62 (m, 3H), 3.60 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.80 – 2.55 (m, 3H), 2.07 (d, J = 14.8 Hz, 3H), 1.08 – 1.01 (m, 2H), 1.00 – 0.89 (m, 2H)	377
実施例154	1-[3-[4-(3-シクロプロピル-1-メチル-ピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 – 7.97 (m, 1H), 7.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 8.8, 6.9 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.78 – 3.55 (m, 8H), 2.77 – 2.56 (m, 2H), 2.08 (d, J = 14.0 Hz, 3H), 1.89 (tt, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 0.90 – 0.79 (m, 2H), 0.79 – 0.71 (m, 2H)	391
実施例155	1-[1-メチル-3-[4-(4-ピリジル)アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	測定せず	348
実施例156	1-[1-メチル-3-(4-ピリミジン-5-イル)アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 – 9.04 (m, 3H), 8.40 – 8.31 (m, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 2H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.78 – 3.57 (m, 5H), 2.79 – 2.58 (m, 2H), 2.14 – 2.03 (m, 3H)	349
実施例157	1-[3-[4-(6-アミノ-3-ピリジル)アニリノ]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 – 7.99 (m, 2H), 7.64 – 7.56 (m, 1H), 7.46 – 7.32 (m, 4H), 6.51 – 6.46 (m, 1H), 5.88 – 5.80 (m, 2H), 4.38 – 4.30 (m, 2H), 3.78 – 3.63 (m, 2H), 3.63 – 3.56 (m, 3H), 2.77 – 2.56 (m, 2H), 2.14 – 2.02 (m, 3H)	363

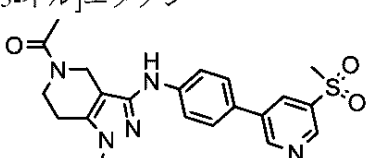
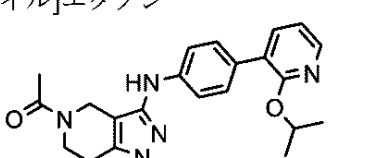
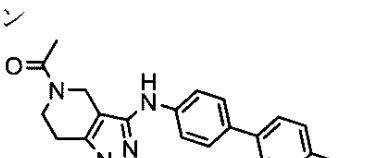
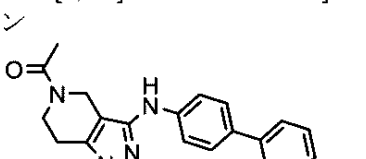
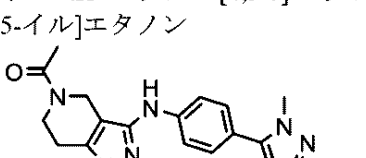
10

20

30

40

【表 6 8 - 2】

実施例158	1-[1-メチル-3-[4-(5-メチルスルホニル-3-ピリジル)アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.20 – 9.15 (m, 1H), 8.95 – 8.89 (m, 1H), 8.47 – 8.39 (m, 1H), 7.76 – 7.68 (m, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 7.21 – 7.10 (m, 1H), 4.41 – 4.30 (m, 2H), 3.81 – 3.55 (m, 6H), 3.38 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 3H), 2.79 – 2.56 (m, 1H), 2.15 – 2.03 (m, 3H)	427
実施例159	1-[3-[4-(2-イソプロポキシ-3-ピリジル)アニリノ]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.22 – 8.11 (m, 1H), 8.07 – 8.02 (m, 1H), 7.66 (dt, <i>J</i> = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 4H), 7.02 – 6.96 (m, 1H), 5.34 (hept, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 4.36 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 2H), 3.81 – 3.65 (m, 2H), 3.61 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 3H), 2.78 – 2.57 (m, 2H), 2.15 – 1.99 (m, 3H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 6H)	406
実施例160	1-[1-メチル-3-[4-(6-メチル-3-ピリジル)アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.70 – 8.66 (m, 1H), 8.27 – 8.17 (m, 1H), 7.86 (dt, <i>J</i> = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.39 (m, 5H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.78 – 3.66 (m, 2H), 3.61 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 3H), 2.78 – 2.58 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.13 – 2.04 (m, 3H)	362
実施例161	1-[1-メチル-3-[4-(2-メチル-3-ピリジル)アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	測定せず	362
実施例162	1-[3-[4-(2,4-ジメチルピラゾール-3-イル)アニリノ]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	測定せず	365

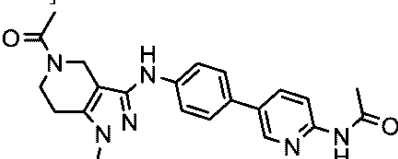
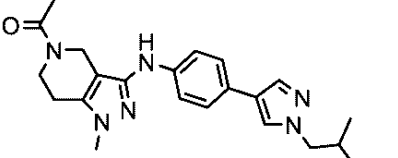
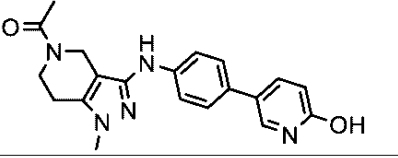
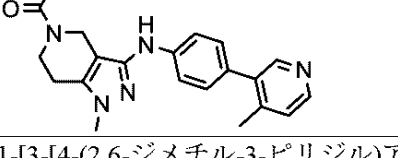
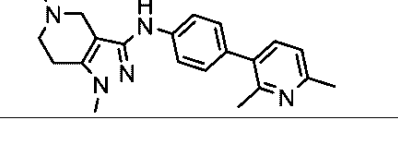
10

20

30

40

【表 6 8 - 3】

実施例163	<i>N</i>-[5-[4-[(5-アセチル-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-3-イル)アミノ]フェニル]-2-ピリジル]アセトアミド 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.59 – 8.52 (m, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 20.0 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.98 (dt, <i>J</i> = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.58 – 7.43 (m, 4H), 4.36 (s, 2H), 3.71 (dt, <i>J</i> = 21.2, 5.8 Hz, 2H), 3.64 – 3.57 (m, 3H), 2.77 – 2.57 (m, 2H), 2.08 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 6H)	405
実施例164	1-[3-[4-(1-イソブチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.08 – 7.97 (m, 1H), 7.96 – 7.92 (m, 1H), 7.73 – 7.69 (m, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 3.89 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.79 – 3.63 (m, 2H), 3.60 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 3H), 2.77 – 2.56 (m, 2H), 2.19 – 2.01 (m, 4H), 0.86 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H)	393
実施例165	1-[3-[4-(6-ヒドロキシ-3-ピリジル)アニリノ]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	測定せず	364
実施例166	1-[1-メチル-3-[4-(4-メチル-3-ピリジル)アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	測定せず	362
実施例167	1-[3-[4-(2,6-ジメチル-3-ピリジル)アニリノ]-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	測定せず	376

【0912】

実施例168

1-[1-メチル-3-[4-[1-[2-(メチルアミノ)エチル]ピラゾール-4-イル]アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4*H*-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-5-イル]エタノン

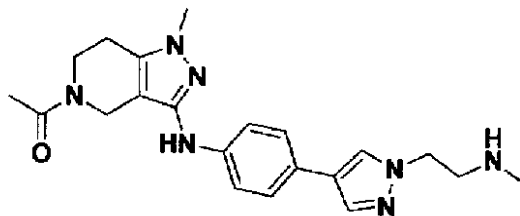
10

20

30

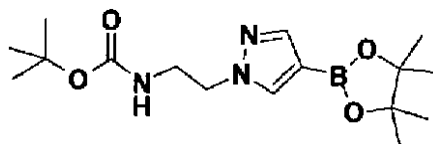
40

【化 701】



工程 1: tert-ブチル (2- (4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) エチル) カルバマート
【化 702】

10



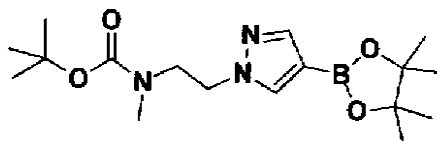
【0913】

4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-ピラゾール (2 g, 10.3 mmol) を含む MeCN (30 mL) の溶液に、tert-ブチル (2-ブロモエチル) カルバマート (3.46 g, 15.5 mmol) および Cs₂CO₃ (10.1 g, 30.9 mmol) を添加した。混合物を 60℃ に 12 時間加熱した。rt に冷却した後、反応物を水 (80 mL) で希釈し、EtOAc (80 mL × 2) で洗浄した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 8/1) によって精製して、表題化合物 (1.2 g, 35%) を白色固体として得た。

20

工程 2: tert-ブチルメチル (2- (4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) エチル) カルバマート

【化 703】



30

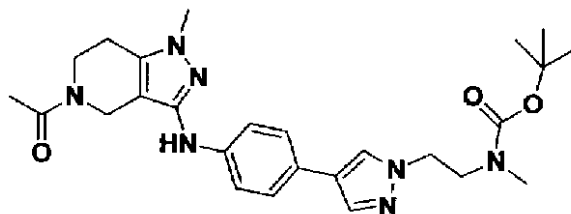
【0914】

tert-ブチル (2- (4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) エチル) カルバマート (500 mg, 1.48 mmol) を含む THF (10 mL) の攪拌溶液に、氷浴内で NaH (77 mg, 1.93 mmol) を添加した。0℃ で 30 分間攪拌した後、MeI (274 mg, 1.93 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応物を水 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル: EtOAc = 5:1) によって精製して、表題化合物 (200 mg, 38%) を白色固体として得た。

40

工程 3: tert-ブチル (2- (4- (4- (5-アセチル-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル) アミノ) フェニル) -1H-ピラゾール-1-イル) エチル) (メチル) カルバマート

【化 704】



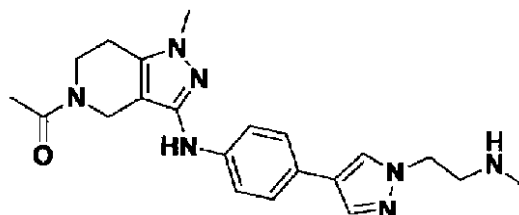
【0915】

表題化合物を、実施例105に類似の様式で1-(3-((4-ブロモフェニル)アミノ)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(中間体K, 201mg, 0.57mmol)およびtert-ブチルメチル(2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)カルバマートから調製した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM/MeOH=20/1)によって精製して、表題化合物(110mg, 39%)を白色固体として得た。

10

工程4: 1-[1-メチル-3-[4-[1-[2-(メチルアミノ)エチル]ピラゾール-4-イル]アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化 705】



20

【0916】

tert-ブチルN-[2-[4-[4-[(5-アセチル-1-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ]フェニル]ピラゾール-1-イル]エチル]-N-メチルカルバマート(100mg, 0.2mmol)を含むDCM(4mL)の攪拌溶液に、TFA(2mL)を滴下した。混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル27~57%/0.1%NH₄OH水溶液)によって精製して、表題化合物(26mg, 33%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.86 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.37 (m, 2H), 4.27 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.03 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.81 - 2.36 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.19-2.12 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 394.

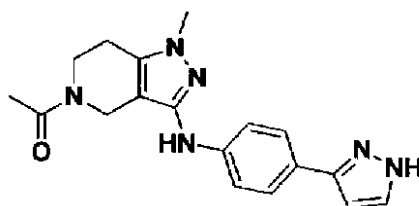
30

実施例169

1-[1-メチル-3-[4-(1H-ピラゾール-3-イル)アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

40

【化 706】



【0917】

表題化合物を、実施例74に類似の様式で1-(3-((4-ブロモフェニル)アミノ

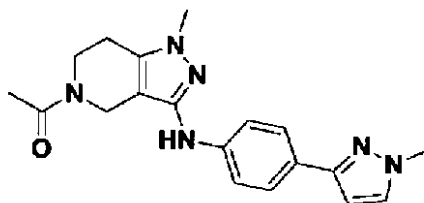
50

)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノンから調製した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル30~60%/0.1%NH₄OH水溶液)によって精製して、表題化合物を70%収率で得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.0 (s, 1H), 12.6 (s, 1H), 8.33 - 8.07 (m, 1H), 7.76 - 7.33 (m, 5 H), 6.58 - 6.42 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.75 - 2.60 (m, 2H), 2.09 - 2.07 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 337.

実施例170

1-[1-メチル-3-[4-(1-メチルピラゾール-3-イル)アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン
【化707】

10



【0918】

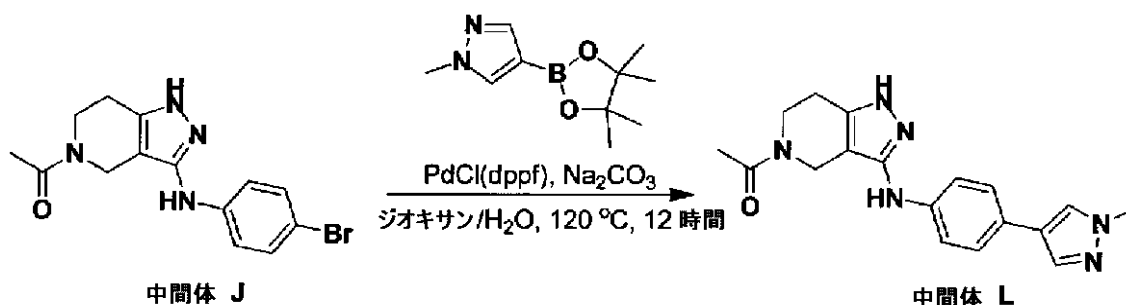
表題化合物を、実施例75に類似の様式で1-(3-((4-ブロモフェニル)アミノ)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノンから調製した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル26~56%/0.1%NH₄OH水溶液)によって精製して、表題化合物を43%収率で得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.59 (dd, J = 8.4, 6.0 Hz, 2H), 7.54 (dd, J = 6.8, 6.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 2H), 6.49 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.38 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.81 - 2.69 (m, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 351.

20

中間体Lに対する一般的手順

【化708】

30



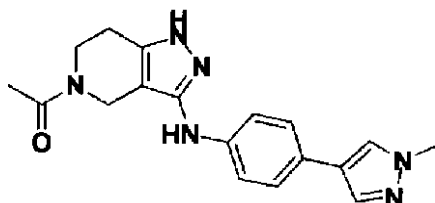
中間体 J

中間体 L

工程1: 1-(3-((4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

40

【化709】



【0919】

1-[3-(4-ブロモアニリノ)-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3

50

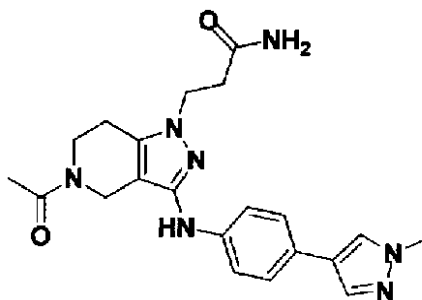
-c]ピリジン-5-イル]エタノン(中間体J, 7.0 g, 20.88 mmol)を含む1,4-ジオキサン(40.0 mL)および水(10.0 mL)の溶液に、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール(5.21 g, 25.06 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(ジクロロメタンとの錯体)(1.52 g, 2.09 mmol)および Na_2CO_3 (4.43 g, 41.77 mmol)を添加した。混合物を120℃に12時間加熱した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ(ジクロロメタン/メタノール=50:1~10:1)によって精製して、表題化合物(4.80 g, 65%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.80 - 7.79 (m, 1H), 7.69 - 7.68 (m, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 2H), 7.12 - 6.97 (m, 2H), 4.40 - 4.39 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.88 - 3.77 (m, 2H), 2.82 - 2.69 (m, 2H), 2.19 - 2.12 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 337.

10

実施例171

3-(5-アセチル-3-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)プロパンアミドの調製

【化710】



20

【0920】

1-(3-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル]エタノン(中間体L, 0.4 g, 1.19 mmol)、3-クロロプロパンアミド(0.14 g, 1.31 mmol)、 Cs_2CO_3 (0.77 g, 2.38 mmol)を含むDMF(2 mL)の混合物を90℃に16時間加熱した。反応混合物をEtOAc(5 mL×3)およびブライン(5 mL)で洗浄した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル17~47%/0.1% NH_4OH 水溶液)によって精製して、表題化合物(38.3 mg, 8%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.10 - 8.06 (m, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 4H), 6.95 - 6.87 (m, 1H), 6.64 - 6.59 (m, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.71 - 3.65 (m, 2H), 2.74 - 2.67 (m, 2H), 2.57 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 2.08-2.06 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 408.

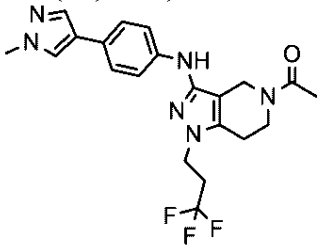
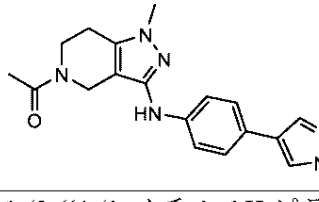
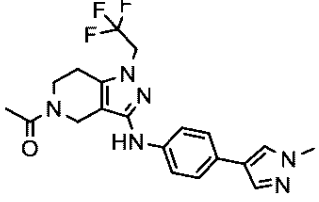
30

40

【0921】

以下の実施例172~177を実施例171に類似の様式で調製した。

【表 6 9 - 1】

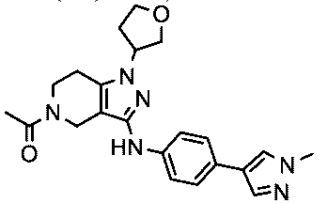
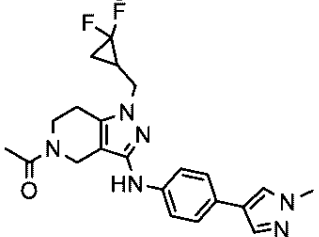
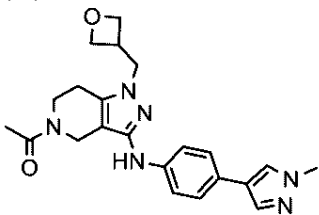
実施例	化合物名および構造	NMR	m/z
実施例172	1-(3-((4-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-6,7-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5(4<i>H</i>)-イル)エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.15 – 8.10 (m, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 4H), 4.43 (s, 2H), 4.13 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.72 – 3.65 (m, 2H), 2.82 – 2.73 (m, 2H), 2.09 – 2.06 (m, 3H)	433
実施例173	1-(1-メチル-3-((4-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5(4<i>H</i>)-イル)エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.08 – 8.04 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.72 – 3.66 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.73 – 2.58 (m, 2H), 2.09 – 2.06 (m, 3H)	351
実施例174	1-(3-((4-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-6,7-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5(4<i>H</i>)-イル)エタノン 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.27 – 8.22 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 4.89 (q, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.74 – 3.67 (m, 2H), 2.75 – 2.67 (m, 2H), 2.11 – 2.09 (m, 3H)	419

10

20

30

【表 6 9 - 2】

実施例175	1-(3-((4-(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5(4 <i>H</i>)-イル)エタノン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.15 – 8.11 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 4H), 4.86 – 4.80 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.03 – 4.00 (m, 2H), 3.86 – 3.81 (m, 5H), 3.73 – 3.67 (m, 2H), 2.76 – 2.64 (m, 2H), 2.26 – 2.21 (m, 2H), 2.09 – 2.06 (m, 3H)	407
実施例176	1-[1-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル]-3-[4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.16 – 8.11 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.44 – 7.41 (m, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.01 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.76 – 3.65 (m, 2H), 2.74 – 2.59 (m, 2H), 2.41 – 2.20 (m, 1H), 2.10 – 2.07 (m, 3H), 1.68 – 1.65 (m, 1H), 1.45 – 1.35 (m, 1H)	427
実施例177	1-[3-[4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-(オキセタン-3-イルメチル)-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.12 – 8.07 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 4H), 4.66 (dd, <i>J</i> = 8.0, 6.0 Hz, 2H), 4.48 (dd, <i>J</i> = 9.6, 6.0 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.17 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.75 – 3.60 (m, 2H), 2.75 – 2.59 (m, 2H), 2.10 – 2.07 (m, 3H)	407

実施例 178 および 179

【0922】

(S) - 1 - [3 - [4 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) アニリノ] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン および (R) - 1 - [3 - [4 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) アニリノ] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン

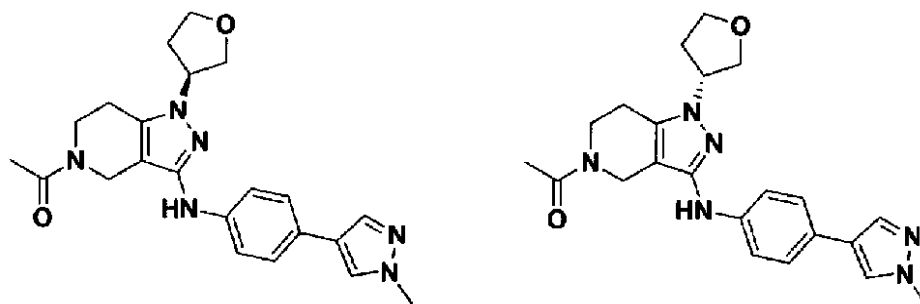
10

20

30

40

【化 7 1 1】



10

【0 9 2 3】

ラセミ体の 1-[3-[4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン(35mg)を、キラルSFC(Chiralpak AD 21.2×150mm、5ミクロン、移動相：二酸化炭素、0.1%NH₄OHを含むメタノール、方法：6分間45%Bで均一濃度、流速：70mL/分、圧力：100bar、温度：40℃、波長：211nm)を使用して、(S)-1-[3-[4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン(12.2mg, 第1ピーク)および(R)-1-[3-[4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン(9.3mg, 第2ピーク)に分離した。各鏡像異性体に絶対配置を任意に割り当てた。実施例178：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 - 8.07 (m, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 4H), 4.88 - 4.78 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.08 - 3.96 (m, 2H), 3.90 - 3.63 (m, 7H), 2.82 - 2.60 (m, 2H), 2.35 - 2.19 (m, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 407.実施例179：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 - 8.08 (m, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 4H), 4.89 - 4.78 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.07 - 3.96 (m, 2H), 3.90 - 3.64 (m, 7H), 2.80 - 2.60 (m, 2H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 407.

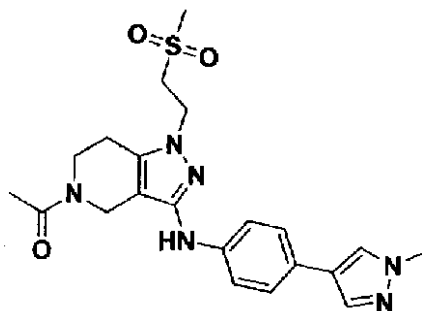
20

30

実施例180

1-(3-((4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

【化 7 1 2】



40

【0 9 2 4】

1-(3-((4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(中間体L, 0.20g, 0.595mmol)およびDBU(0.18g, 1.1

50

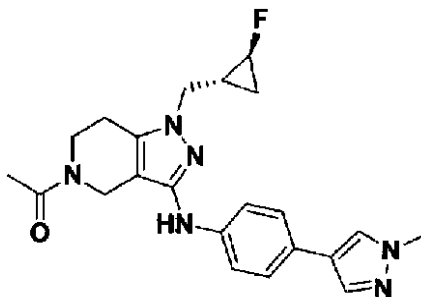
9 mmol) を含む MeCN (2 mL) の溶液に、(メチルスルホニル) エタン (0.095 g, 0.892 mmol) を添加した。反応混合物を 90 °C に 16 時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、EtOAc (5 mL × 3) およびブライン (5 mL) で洗浄した。合わせた有機層を無水 MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 5 ~ 35 % / 0.1 % NH₄OH 水溶液) によって精製して、表題化合物 (2 mg, 1 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.19 - 8.14 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.30 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.72 - 3.66 (m, 2H), 3.63 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.77-2.66 (m, 2H), 2.10-2.07 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 443.

10

実施例 181

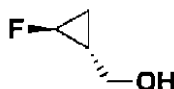
1 - [1 - [(2-フルオロシクロプロピル) メチル] - 3 - [4 - (1-メチルピラゾール-4-イル) アニリノ] - 6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン

【化 713】



20

工程 1 : ((1R, 2S) - 2-フルオロシクロプロピル) メタノール
【化 714】

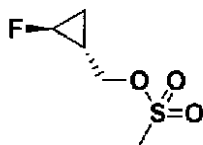


30

【0925】

((1R, 2S) - エチル 2-フルオロシクロプロパンカルボキシレート (1 g, 7.57 mmol) を含む THF (20 mL) の攪拌溶液に、氷浴内で LiAlH₄ (862 mg, 22.7 mmol) を添加し、混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応物を水 (1 mL) および 1N NaOH (1 mL) でクエンチし、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。混合物を濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (0.8 g、粗化合物) を淡黄色油状物として得た。

工程 2 : ((1R, 2S) - 2-フルオロシクロプロピル) メチルメタンスルホナート
【化 715】



40

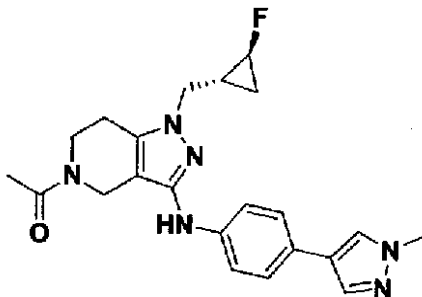
【0926】

((1R, 2S) - 2-フルオロシクロプロピル) メタノール (400 mg, 2.24 mmol) および TEA (681 mg, 6.73 mmol) を含む 0 °C の DCM (8 mL) の攪拌溶液に、MsCl (379 mg, 3.37 mmol) を添加した。混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応物を水 (20 mL) でクエンチし、DCM (20 mL × 2) で洗浄し、合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。溶液を真空中で濃縮して、表題化合物 (300 mg, 52 %) を淡黄色油状物として得た。

50

工程 3: 1- [1- [(2-フルオロシクロプロピル) メチル] -3- [4- (1-メチルピラゾール-4-イル) アニリノ] -6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン

【化 7 1 6】



10

【0 9 2 7】

1- (3- ((4- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) アミノ) -6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H) -イル) エタノン (中間体 L, 200 mg, 0.59 mmol) を含む DMF (5 mL) の攪拌溶液に、((1R, 2S) -2-フルオロシクロプロピル) メチルメタンスルホナート (150 mg, 0.89 mmol) および Cs_2CO_3 (581 mg, 1.81 mmol) を添加した。混合物を 100 °C に 12 時間加熱した。rt に冷却した後、反応混合物を水 (40 mL) で希釈し、EtOAc (40 mL × 2) で洗浄した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 40 ~ 60 % / 0.2 % ギ酸水溶液) によって精製して、表題化合物 (15 mg, 6 %) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.81 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 7.21 - 7.17 (m, 2H), 4.71 - 4.55 (m, 1H), 4.42 - 4.41 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 - 3.80 (m, 4H), 2.84 - 2.72 (m, 2H), 2.21 - 2.15 (m, 3H), 1.73 - 1.69 (m, 1H), 1.13-1.07 (m, 1H), 0.74-1.69 (m, 1H). LCMS M/Z ($M+H$) 409.

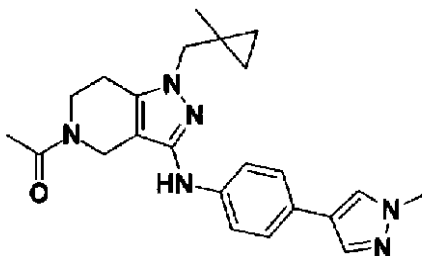
20

実施例 1 8 2

1- [1- [(1-メチルシクロプロピル) メチル] -3- [4- (1-メチルピラゾール-4-イル) アニリノ] -6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン

30

【化 7 1 7】



40

【0 9 2 8】

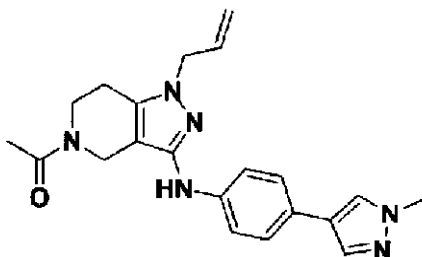
表題化合物を、実施例 1 8 3 に類似の様式で 1- (3- ((4- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) アミノ) -6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H) -イル) エタノン (中間体 L) および (1-メチルシクロプロピル) メチルメタンスルホナートから調製した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 40 ~ 60 % / 0.2 % ギ酸水溶液) によって精製して、表題化合物を 6 % 収率で得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.83 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.41 - 4.37 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.92 (m, 3H), 3.90 - 3.82 (m, 4H), 2.

50

87 - 2.75 (m, 2H), 2.23 - 2.17 (m, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.66 - 0.64 (m, 2H), 0.44-0.41 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 405.

実施例 183

1-(1-アリル-3-((4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン
【化718】



10

【0929】

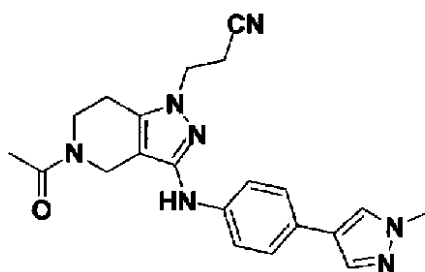
表題化合物を、実施例87に類似の様式で1-(3-((4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(中間体L)およびプロモシクロプロパンから調製した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル27~57%/0.2%ギ酸水溶液)によって精製して、表題化合物を4%収率で得た。¹H NMR (400 MHz, C₃D₃OD) δ 7.81 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.17 - 7.13 (m, 2H), 6.02 - 5.95 (m, 1H), 5.19 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.40 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 2.80-2.67 (m, 2H), 2.20-2.14 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 377.

20

実施例 184

3-(5-アセチル-3-((4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)プロパンニトリル
【化719】

30



【0930】

表題化合物を、実施例182に類似の様式で1-(3-((4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(中間体L)およびアクリロニトリルから調製した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル17~42%/0.05% HCl水溶液)によって精製して、表題化合物を5%収率で得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 2H), 4.41 - 4.36 (m, 2H), 4.17 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.73 - 3.68 (m, 2H), 2.77 - 2.66 (m, 2H), 2.09 - 2.07 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 390.

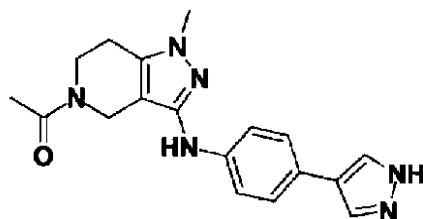
40

実施例 185

50

1- (3- ((4- (1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) アミノ) -1-メチル-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H)-イル) エタノン

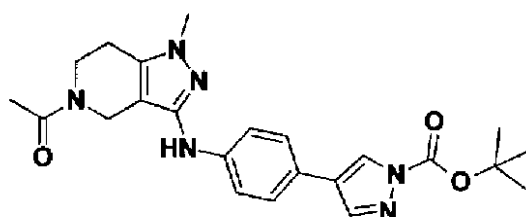
【化720】



10

工程1: tert-ブチル 4- (4- ((5-アセチル-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル) アミノ) フェニル) -1H-ピラゾール-1-カルボキシラート

【化721】



20

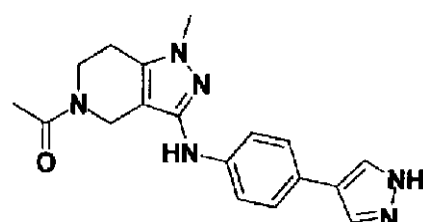
【0931】

1- (3- ((4-ブロモフェニル) アミノ) -1-メチル-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H)-イル) エタノン (中間体K, 500 mg, 1.43 mmol) を含むジオキサン (12 mL) および H₂O (3 mL) の溶液に、Na₂CO₃ (303 mg, 2.86 mmol)、[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) (ジクロロメタンとの錯体) (103 mg, 0.14 mmol) および tert-ブチル 4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-カルボキシラート (630 mg, 2.14 mmol) を添加した。窒素雰囲気下で1分間パージした後、反応混合物を110℃に18時間加熱した。混合物を蒸発乾固し、粗化合物をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM: MeOH = 20:1) によって精製して、表題化合物 (500 mg, 80% 収率) を茶色固体として得た。

30

工程2: 1- (3- ((4- (1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) アミノ) -1-メチル-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H)-イル) エタノン

【化722】



40

【0932】

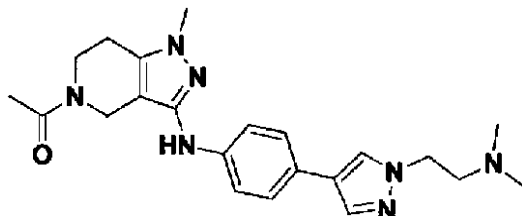
tert-ブチル 4- (4- ((5-アセチル-1-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル) アミノ) フェニル) -1H-ピラゾール-1-カルボキシラート (500 mg, 0.24 mmol) を含む DCM (2 mL) の溶液に、TFA (2 mL) を滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。

50

混合物を真空中で濃縮し、逆相クロマトグラフィ（アセトニトリル 18～48% / 0.1% NH_4OH 水溶液）によって精製して、表題化合物（24.2 mg, 6%）を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.76 (br s, 1H), 8.06 - 8.01 (m, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.46 - 7.33 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 3.75 - 3.64 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.73 - 2.56 (m, 2H), 2.09 - 2.06 (m, 3H). LCMS M/Z ($\text{M}+\text{H}$) 337.

実施例 186

1- [3- [4- [1- [2- (ジメチルアミノ) エチル] ピラゾール-4-イル] アニリノ] -1-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン
【化 723】

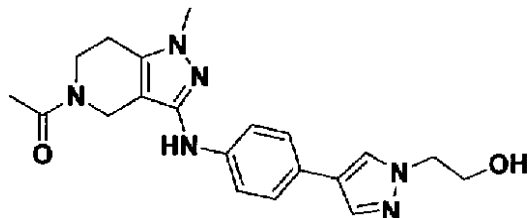


【0933】

1- [1-メチル-3- [4- (1H-ピラゾール-4-イル) アニリノ] -6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン（実施例 187, 100 mg, 0.30 mmol）を含む DMF (2.0 mL) の溶液に、2-ブロモ-N, N-ジメチルエタンアミン (86 mg, 0.60 mmol) および Cs_2CO_3 (200 mg, 0.60 mmol) を添加した。反応混合物を 120℃ に 24 時間加熱した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ（アセトニトリル 22～42% / 0.1% NH_4OH 水溶液）によって精製して、表題化合物（41 mg, 34% 収率）を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 - 8.03 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 4.17 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.74 - 3.60 (m, 1H), 2.73 - 2.63 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.09 - 2.06 (m, 3H). LCMS M/Z ($\text{M}+\text{H}$) 408.

実施例 187

1- [3- [4- [1- (2-ヒドロキシエチル) ピラゾール-4-イル] アニリノ] -1-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン
【化 724】



【0934】

表題化合物を、実施例 188 に類似の様式で 1- [1-メチル-3- [4- (1H-ピラゾール-4-イル) アニリノ] -6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン（実施例 186）および 2-ブロモエタノールから調製した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ（アセトニトリル 21～41% / 0.1% NH_4OH 水溶液）によって精製して、表題化合物を 6% 収率で得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.15 - 7.11 (m, 2H), 4.39 - 4.37 (m, 2H), 4.23 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.93 -

10

20

30

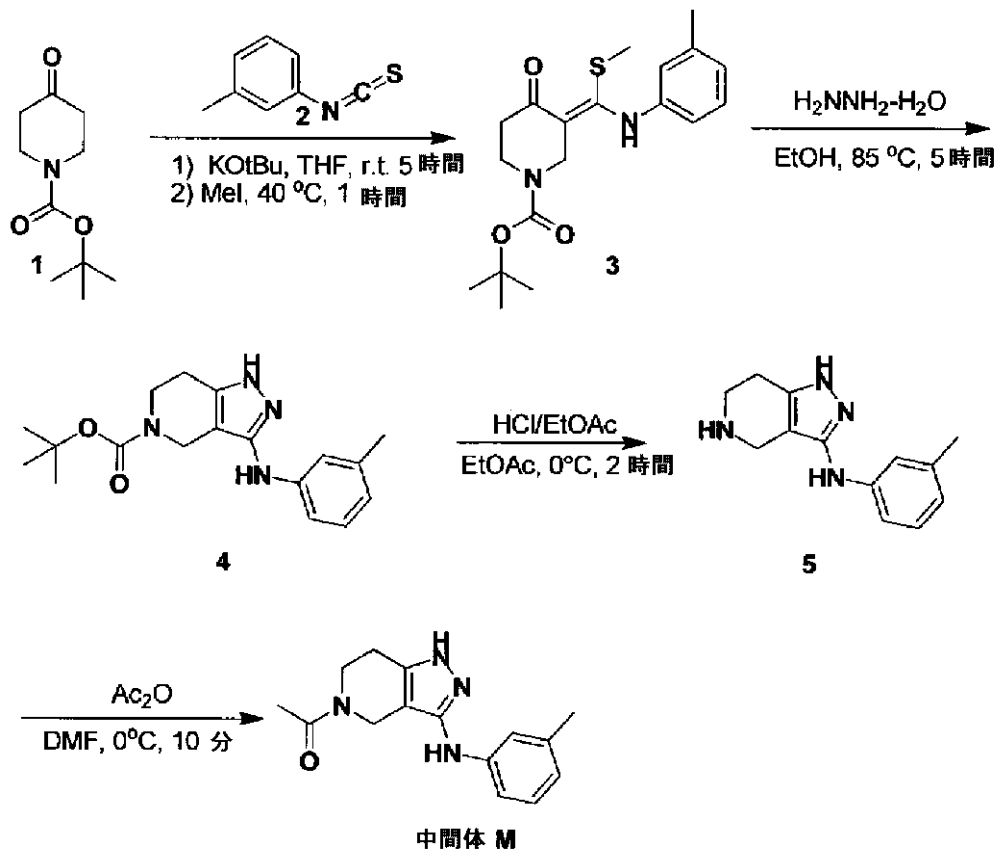
40

50

3.85 (m, 4H), 3.66 - 3.65 (m, 3H), 2.81 - 2.68 (m, 2H), 2.19 - 2.12 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 381.

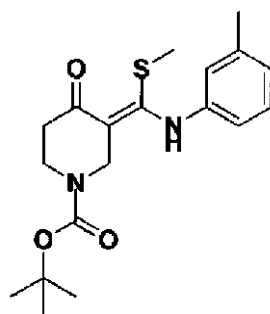
中間体Mに対する一般の手順

【化725】



工程1：(Z)-tert-ブチル3-((メチルチオ)(m-トリルアミノ)メチレン)-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート

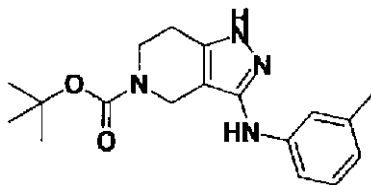
【化726】



【0935】

tert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (9.0 g, 45.17 mmol) を含む無水THF (100 mL) の溶液に、t-BuOK (6.1 g, 54.20 mmol) を分割して添加した。反応混合物を室温で5時間攪拌した後、40 °Cに加温した。1-イソチオシアナト-3-メチルベンゼン (8.1 g, 54.20 mmol) を含む無水THF (50 mL) の溶液を滴下し、この温度でさらに2時間攪拌した後、MeI (19.23 g, 135.51 mmol) を滴下した。反応混合物をさらに1時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を水 (100 mL) に注ぎ、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 10/1 ~ 5/1) によって精製して、表題化合物 (9.5 g, 58%) を黄色油状物として得た。

工程2: tert-ブチル 3-(m-トリルアミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート
【化727】



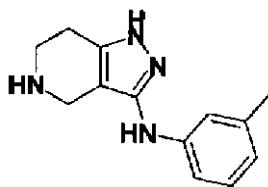
【0936】

10

(Z)-tert-ブチル 3-((メチルチオ)(m-トリルアミノ)メチレン)-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (9.5 g, 26.21 mmol) を含む EtOH (50 mL) の溶液に、ヒドラジン水和物 (1.7 g, 28.83 mmol) を添加した。反応物を2時間加熱還流した。溶媒を除去し、残渣を DCM (50 mL × 3) で抽出し、水 (50 mL) で洗浄した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 3/1 ~ 1/1) によって精製して、表題化合物 (5.8 g, 67%) を黄色固体として得た。

工程3: N-(m-トリル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-アミン
【化728】

20



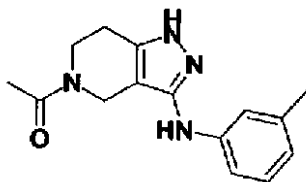
【0937】

tert-ブチル 3-(m-トリルアミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート (5.8 g, 17.66 mmol) を含む 0℃の EtOAc (30 mL) の溶液に、HCl/EtOAc (20 mL) を滴下した。反応物を室温で2時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、表題化合物 (8.5 g, DCM:MeOH = 20:1) を黄色固体として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 229.

30

工程4: 1-(3-(m-トリルアミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

【化729】



40

【0938】

N-(m-トリル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-アミン (8.5 g) および TEA (5.36 g, 52.96 mmol) を含む 0℃の DMF (30 mL) の溶液に、Ac₂O (1.8 g, 17.65 mmol) を含む DMF (5 mL) の溶液を滴下した。反応混合物を 0℃で10分間攪拌し、ブライン (50 mL) を添加することによってクエンチした。混合物を EtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残

50

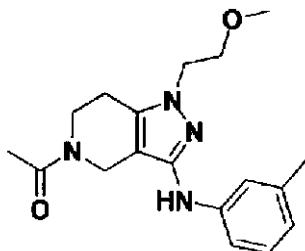
渣をシリカゲルクロマトグラフィ（DCM/MeOH = 50/1 ~ 20/1）によって精製して、表題化合物（3.7 g, 77%, 2工程）を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.62 - 8.53 (m, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.09 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 6.64 - 6.62 (m, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 2H), 3.66 - 3.59 (m, 2H), 2.99 - 2.87 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.06 (s, 3H). LCMS M/Z (M+H) 271.

実施例 188

1 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 3 - (m - トリルアミノ) - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 (4H) - イル) エタノン

【化 730】

10



【0939】

1 - (3 - (m - トリルアミノ) - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 (4H) - イル) エタノン (中間体M, 200 mg, 0.74 mmol) および Cs₂CO₃ (481 mg, 1.48 mmol) を含む DMF (4 mL) の溶液に、クロロ - 2 - メトキシエタン (73.5 mg, 0.77 mmol) を添加した。混合物を 80 °C に 2 時間加熱した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ（アセトニトリル 1 ~ 28 % / 0.2 % ギ酸水溶液）によって精製して、表題化合物 (49 mg, 20%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, T = 80 °C, DMSO-d₆) δ 7.67 (br s, 1H), 7.14-7.01 (m, 3 H), 6.54 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.32 (s, 2 H), 4.05-4.02 (m, 2 H), 3.75-3.63 (m, 4 H), 3.25 (s, 3 H), 2.71 (br s, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.08 (s, 3H). LCMS M/Z (M+H) 329.

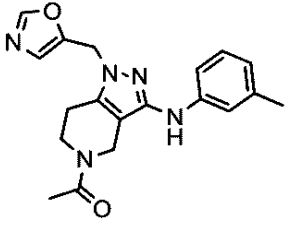
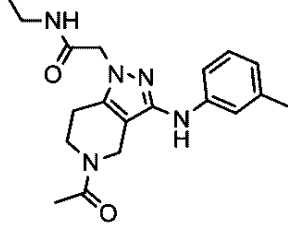
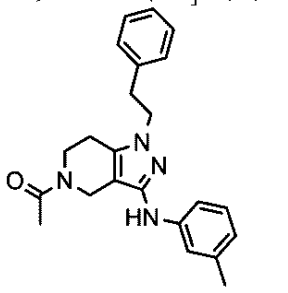
20

【0940】

以下の実施例 189 ~ 207 を実施例 188 に類似の様式で調製した。

30

【表 70-1】

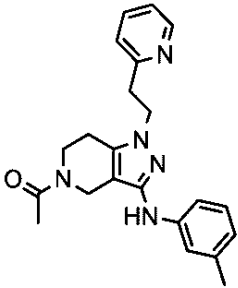
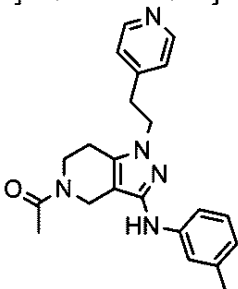
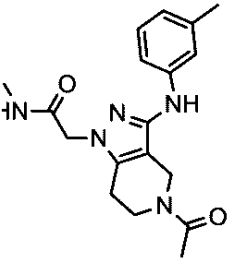
実施例	化合物名および構造	NMR	m/z
実施例189	1-(1-(オキサゾール-5-イルメチル)-3-(<i>m</i> -トリルアミノ)-6,7-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5(4 <i>H</i>)-イル)エタノン 	^1H NMR (400 MHz, T = 80 °C, DMSO- d_6) δ 8.23 (s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.12 – 7.10 (m, 3H), 7.05 – 7.01 (m, 1H), 6.54 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.72 (br s, 2H), 2.76 (br s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)	352
実施例190	2-(5-アセチル-3-(<i>m</i> -トリルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-1-イル)- <i>N</i> -エチルアセトアミド 	^1H NMR (400 MHz, T = 80 °C, DMSO- d_6) δ 7.71 (br s, 2H), 7.15 – 7.01 (m, 3H), 6.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.71 (br s, 2H), 3.17 – 3.11 (m, 2H), 2.70 (br s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H)	356
実施例191	1-[3-(3-メチルアニリノ)-1-(2-フェニルエチル)-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.72 (s, 1H), 7.21 – 7.11 (m, 4H), 7.10 – 6.94 (m, 1H), 6.55 – 6.52 (m, 1H), 6.38 – 6.31 (m, 2H), 4.11 – 4.02 (m, 4H), 3.71 – 3.63 (m, 2H), 3.15 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.60 – 2.51 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)	375

10

20

30

【表 70-2】

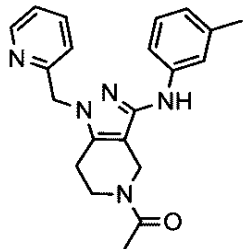
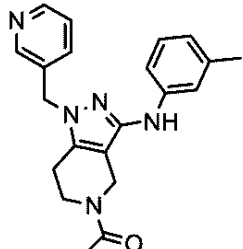
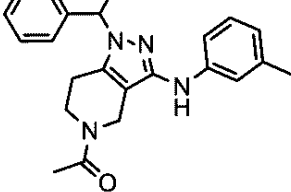
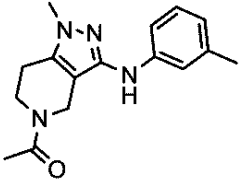
実施例192	1-(1-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-3-(<i>m</i>-トリルアミノ)-6,7-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5(4<i>H</i>)-イル)エタノン 	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.5 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 1H), 7.25 – 7.06 (m, 6H), 6.53 – 6.45 (m, 1H), 4.34 – 4.21 (m, 4H), 3.64 – 3.52 (m, 2H), 3.19 – 3.11 (m, 2H), 2.47 – 2.42 (m, 1H), 2.38 – 2.31 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)	376
実施例193	1-[3-(3-メチルアニリノ)-1-[2-(4-ピリジル)エチル]-6,7-ジヒドロ-4<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.42 – 8.41 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.07 – 7.01 (m, 5 H), 6.54 – 6.51 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.16 – 4.13 (m, 2H), 3.60 – 3.50 (m, 2H), 3.05 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.39 – 2.32 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)	376
実施例194	2-(5-アセチル-3-(<i>m</i>-トリルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-1-イル)-<i>N</i>-メチルアセトアミド 	¹H NMR (400 MHz, T = 80 °C, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.71 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.15 – 7.01 (m, 3H), 6.54 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.70 (br s, 2H), 2.75 – 2.55 (m, 5 H), 2.23 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)	342

10

20

30

【表 70-3】

実施例195	1-[3-(3-メチルアニリノ)-1-(2-ピリジルメチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹H NMR (400 MHz, T = 80 °C, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.52 – 8.51 (m, 1H), 7.76 – 7.68 (m, 2H), 7.28 – 7.27 (m, 1H), 7.15 – 6.99 (m, 4H), 6.52 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 5.21 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.70 (br s, 2H), 2.71 (br s, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)	362
実施例196	1-[3-(3-メチルアニリノ)-1-(3-ピリジルメチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹H NMR (400 MHz, T = 80 °C, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.48 (m, 2H), 8.14 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.62 – 7.61 (m, 1H), 7.36 – 7.33 (m, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.04 – 7.00 (m, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.70 (br s, 2H), 2.72 (br s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)	362
実施例197	1-[3-(3-メチルアニリノ)-1-(1-フェニルエチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹H NMR (400 MHz, T = 80 °C, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.71 (br s, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 5 H), 7.15 – 7.07 (m, 2H), 7.05 – 7.04 (m, 3H), 6.54 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.43 – 5.38 (m, 1H), 4.38 – 4.26 (m, 2H), 3.65 (br s, 2H), 2.75 (br s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.80 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)	375
実施例198	1-[1-メチル-3-(3-メチルアニリノ)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹H NMR (400 MHz, T = 80 °C, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.62 (br s, 1H), 7.12 – 7.01 (m, 3H), 6.53 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.71 (br s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.67 (br s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.07 (br s, 3H)	285

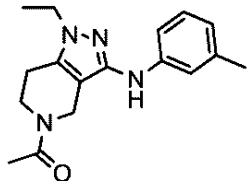
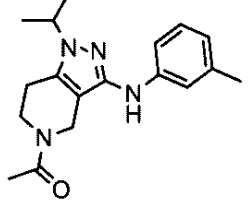
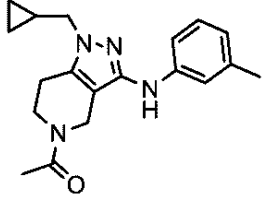
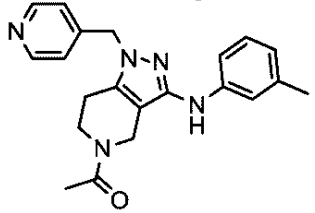
10

20

30

40

【表 70-4】

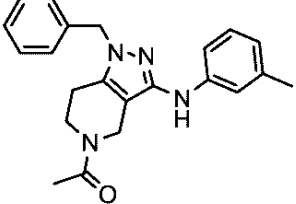
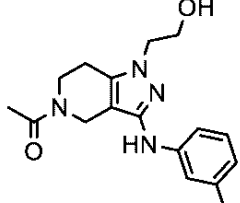
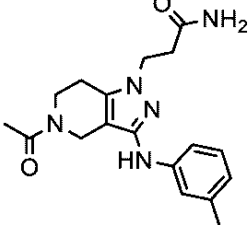
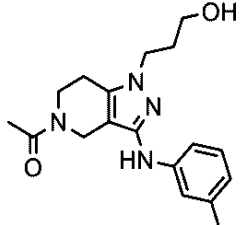
実施例199	1-[1-エチル-3-(3-メチルアニリノ)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, T = 80 °C, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.63 (br s, 1H), 7.12 – 7.01 (m, 3H), 6.53 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.95 – 3.89 (m, 2H), 3.72 (br s, 2H), 2.71 (br s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (br s, 3H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)	299
実施例200	1-[1-イソプロピル-3-(3-メチルアニリノ)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, T = 80 °C, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.64 (br s, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.05 – 7.01 (m, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.36 – 4.30 (m, 3H), 3.71 (br s, 2H), 2.73 (br s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.06 (br s, 3H), 1.38 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)	313
実施例201	1-(1-(シクロプロピルメチル)-3-(<i>m</i> -トリルアミノ)-6,7-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5(4 <i>H</i>)-イル)エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, T = 80 °C, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.63 (br s, 1H), 7.12 – 7.11 (m, 2H), 7.05 – 7.01 (m, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.79 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.71 (br s, 2H), 2.72 (br s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (br s, 3H), 1.22 – 1.43 (m, 1H), 0.54 – 0.49 (m, 2H), 0.36 – 0.33 (m, 2H)	325
実施例202	1-[3-(3-メチルアニリノ)-1-(4-ピリジルメチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.57 – 8.51 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.15 – 7.11 (m, 4H), 7.00 – 7.05 (m, 1H), 6.55 – 6.53 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.75 – 3.65 (m, 2H), 2.55 – 2.75 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)	362

10

20

30

【表 70 - 5】

実施例203	1-[1-ベンジル-3-(3-メチルアニリノ)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, T = 80 °C, DMSO- d_6) δ 7.70 (br s, 1H), 7.35 – 7.32 (m, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 7.15 – 7.10 (m, 2H), 7.05 – 7.00 (s, 1H), 6.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.69 (br s, 2H), 2.66 (br s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)	361
実施例204	1-[1-(2-ヒドロキシエチル)-3-(3-メチルアニリノ)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.17 – 7.07 (m, 3H), 6.60 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 4.34 – 4.30 (s, 2H), 3.97 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.71 – 3.67 (m, 4H), 2.78 – 2.65 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.09 – 2.05 (s, 3H)	315
実施例205	3-[5-アセチル-3-(3-メチルアニリノ)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]プロパンアミド 	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.97 – 7.92 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H) 7.07 – 7.01 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.04 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.70 – 3.64 (m, 2H), 2.74 – 2.62 (m, 2H), 2.57 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.23 – 2.22 (m, 3H), 2.09 – 2.05 (m, 3H)	342
実施例206	1-[1-(3-ヒドロキシプロピル)-3-(3-メチルアニリノ)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.16 – 7.06 (m, 3H), 6.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.60 – 4.35 (m, 2H), 4.00 – 3.95 (m, 2H), 3.72 – 3.66 (m, 2H), 3.37 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.76 – 2.63 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.09 – 2.05 (m, 3H), 1.88 – 1.83 (m, 2H)	329

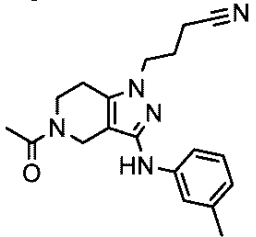
10

20

30

40

【表 70-6】

実施例207	4-[5-アセチル-3-(3-メチルアニリノ)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]ブタンニトリル 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.02 – 7.97 (m, 1H), 7.17 (s, 2H), 7.07 – 7.01 (m, 1H), 6.53 (dd, <i>J</i> = 6.4, 6.4 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.95 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.74 – 3.66 (m, 2H), 2.74 – 2.52 (m, 2H), 2.51 – 2.49 (m, 2H), 2.23 – 2.22 (m, 3H), 2.09 – 2.05 (m, 3H), 2.02 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H)	360 [M+Na]

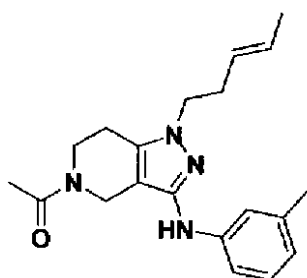
10

【0941】

実施例 208

1- [3- (3-メチルアニリノ) -1- [(E) -ペンター 3-エニル] -6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン

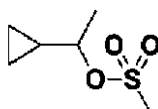
【化 731】



20

工程 1 : 1-シクロプロピルエチルメタンスルホナート

【化 732】



30

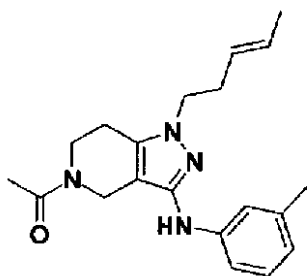
【0942】

1-シクロプロピルエタノール (5 g, 58.1 mmol) および TEA (17.6 g, 174.4 mmol) を含む 0℃ の DCM (100 mL) の攪拌溶液に、MSCl (8.02 g, 69.7 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。混合物を DCM (100 mL) で希釈し、1N HCl で洗浄し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、ブライン (120 mL) で洗浄した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (6.5 g) を無色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。

工程 2 : 1- [3- (3-メチルアニリノ) -1- [(E) -ペンター 3-エニル] -6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン

40

【化 733】



50

【0943】

1-(3-(m-トリルアミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(中間体M, 200mg, 0.74mmol)を含むDMF(5mL)の溶液に、1-シクロプロピルエチルメタンスルホナート(607mg, 3.70mmol)および K_2CO_3 (306mg, 2.22mmol)を添加した。混合物をオートクレーブ下にて100℃に16時間加熱した。反応混合物をrtに冷却した後、反応混合物を水(30mL)で希釈し、EtOAc(30mL×2)で洗浄した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル40~60%/0.2%ギ酸水溶液)によって精製して、表題化合物(11mg, 4%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $C D_3OD$) δ 7.10 - 7.14 (m, 1H), 6.92 - 6.87 (m, 2H), 6.61 (dd, J = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 5.46 - 5.43 (m, 2H), 4.37 - 4.36 (s, 2H), 3.98 - 3.95 (m, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 2.82 - 2.71 (m, 2H), 2.46 - 2.44 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.21 - 2.13 (m, 3H), 1.64-1.57 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 339.

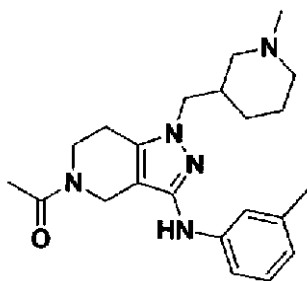
10

実施例209

1-(1-((1-メチルピペリジン-3-イル)メチル)-3-(m-トリルアミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

【化734】

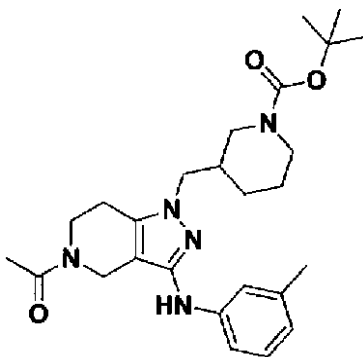
20



工程1: tert-ブチル3-((5-アセチル-3-(m-トリルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート

30

【化735】



40

【0944】

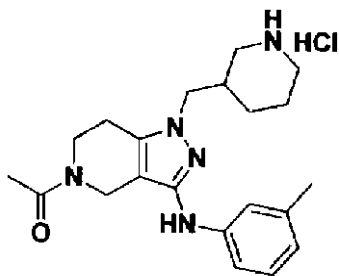
1-(3-(m-トリルアミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(中間体M, 150mg, 0.56mmol)を含むDMF(10mL)の溶液に、tert-ブチル3-(ブロモメチル)ピペリジン-1-カルボキシラート(169mg, 0.61mmol)および Cs_2CO_3 (362mg, 1.11mmol)を添加した。反応混合物を80℃に2時間加熱した。反応混合物をEtOAc(30mL)で希釈し、水(30mL×3)で洗浄した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(石油

50

エーテル／EtOAc（１／１））によって精製して、表題化合物（２００ｍｇ，７７％）を得た。

工程２：１－（１－（ピペリジン－３－イルメチル）－３－（ｍ－トリルアミノ）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン－５（４Ｈ）－イル）エタノン塩酸塩

【化７３６】



10

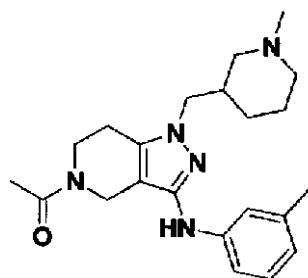
【０９４５】

tert-ブチル 3-((5-アセチル-3-(m-トリルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート（０．２ｇ，０．４２８ｍｍｏｌ）を含むEtOAc（１０ｍＬ）の溶液に、HCl／EtOAc（２．０ｍＬ）を添加した。混合物を室温で２時間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮したところ、粗生成物をさらに精製する必要はなかった。

20

工程３：１－（１－（（１－メチルピペリジン－３－イル）メチル）－３－（ｍ－トリルアミノ）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン－５（４Ｈ）－イル）エタノン

【化７３７】



30

【０９４６】

１－（１－（ピペリジン－３－イルメチル）－３－（ｍ－トリルアミノ）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン－５（４Ｈ）－イル）エタノン塩酸塩を含むDCM（５．０ｍＬ）の溶液に、HCHO（２６ｍｇ，０．８５６ｍｍｏｌ）およびEt₃N（０．５ｍＬ）を添加した。混合物を３０℃に１時間加熱した後、NaBH(OAc)₃（１８１ｍｇ，０．８６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃でさら１時間攪拌した。反応混合物を、ブライン（１０ｍＬ）を添加することによってクエンチし、溶液をDCM（２０ｍＬ×２）で抽出し、水（１０ｍＬ×３）で洗浄した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ（アセトニトリル３０～６０％／０．１％NH₄OH水溶液）によって精製して、表題化合物（４７ｍｇ，２８％）を白色固体として得た。¹H NMR（４００ MHz，DMSO-d₆）δ 7.98（s，１H），7.19 - 7.14（m，２H），7.06 - 7.01（m，１H），6.54 - 6.50（m，１H），4.37 - 4.26（m，２H），3.82 - 3.70（m，４H），2.72 - 2.60（m，５H），2.35 - 2.30（m，５H），2.20 - 1.95（m，５H），1.65 - 1.60（m，１H），1.58 - 1.55（m，１H），1.49 - 1.47（m，１H），1.23-1.1（m，１H），1.04-1.02（m，１H）。LCMS M/Z（M+H） 382.

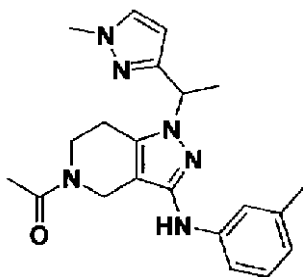
40

実施例２１０

１－（１－（１－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）エチル）－３－（ｍ－

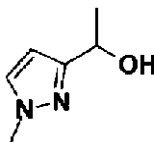
50

トリルアミノ) - 6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H)
) -イル) エタノン
 【化738】



10

工程1: 1-(1-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) ethanol)
 【化739】

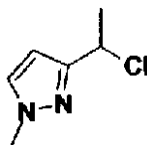


【0947】

1-methylpyrazol-3-carbaldehyde (1 g, 9.1 mmol)を含む0℃の THF (5 mL) の溶液に、MeMgBr (4.54 mL, 13.62 mmol) を滴下した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl水溶液 (10 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物 (0.55 g) を得た。これをさらに精製する必要はなかった。

20

工程2: 3-(1-chloroethyl)-1-methyl-1H-pyrazole
 【化740】



30

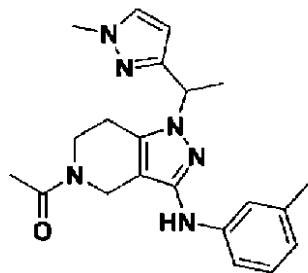
【0948】

1-(1-(1-methylpyrazol-3-yl) ethanol) (0.55 g, 4.36 mmol) を含む0℃のDCM (10 mL) の溶液に、SOCl₂ (0.57 g, 4.80 mmol) を滴下し、反応混合物を10分間攪拌した。反応物をブライン (10 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (0.6 g) を得た。これをさらに精製する必要はなかった。

工程3: 1-(1-(1-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl) ethyl)-3-(m-trifluoromethyl)-6, 7-dihydro-1H-pyrazolo [4, 3-c] pyridin-5 (4H)-yl) ethanol
 【化741】

40

【化 7 4 1】



【0 9 4 9】

10

表題化合物を、実施例 1 8 8 に類似の様式で 1 - (3 - (m-トリルアミノ) - 6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H) -イル) エタノン (中間体 M) および 3 - (1-クロロエチル) - 1-メチル-1H-ピラゾールから調製した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 31 ~ 61 % / 0.1 % NH₄OH 水溶液) によって精製して、表題化合物を 4 % 収率で得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆)

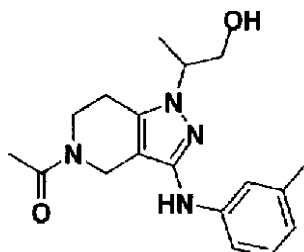
δ 7.98 - 7.93 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.14 - 7.11 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.34 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.37 - 4.20 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 2.79 - 2.64 (m, 2H), 2.22-2.21 (m, 3H), 2.08-2.04 (m, 3H), 1.72 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS M/Z (M+H) 401[M+Na].

20

実施例 2 1 1

1 - (1 - (1-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 3 - (m-トリルアミノ) - 6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H) -イル) エタノン

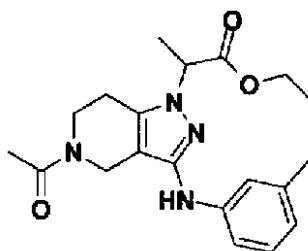
【化 7 4 2】



30

工程 1 : エチル 2 - (5 - アセチル - 3 - (m-トリルアミノ) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル) プロパノアート

【化 7 4 3】



40

【0 9 5 0】

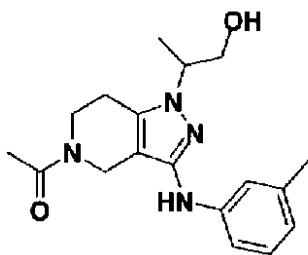
表題化合物を、実施例 1 8 8 に類似の様式で 1 - (3 - (m-トリルアミノ) - 6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H) -イル) エタノン (中間体 M) およびエチル 2-ブロモプロパノアートから調製した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM : MeOH = 2 % ~ 50 %) によって精製して、表題化合物 (0.185 g, 27 %) を黄色油状物として得た。LCMS M/Z (M+Na) 393.

工程 2 : 1 - (1 - (1-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 3 - (m-トリルアミノ

50

)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

【化744】



10

【0951】

エチル 2-(5-アセチル-3-(m-トリルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル)プロパノアート(0.23 g, 0.62 mmol)を含む0℃のMeOH(5 mL)の溶液に、NaBH₄(0.094 mg, 2.48 mmol)を分割して添加し、室温で4時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液(5 mL)でクエンチし、EtOAc(5 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル20~50%/0.1%NH₄OH水溶液)によって精製して、表題化合物(0.049 g, 22%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 - 7.93 (m, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 2H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 6.51 (dd, J = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 4.83 - 4.75 (m, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 2H), 4.12 - 4.11 (m, 1H), 3.67 - 3.65 (m, 2H), 3.60 - 3.54 (m, 2H), 2.76 - 2.63 (m, 2H), 2.23 - 2.21 (m, 3H), 2.09-2.05 (m, 3H), 1.33-1.31 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 329.

20

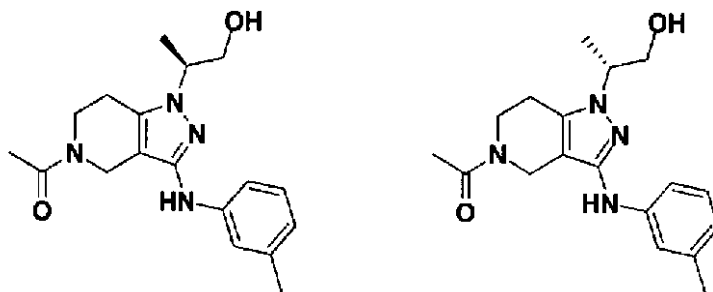
実施例212および213

【0952】

(S)-1-(1-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-(m-トリルアミノ))-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノンおよび(R)-1-(1-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-(m-トリルアミノ))-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

30

【化745】



40

【0953】

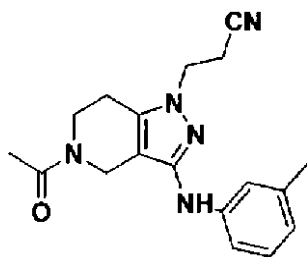
ラセミ体の1-(1-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-(m-トリルアミノ))-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(45 mg)を、キラルSFC(SFC80; Chiralpak AD 250×30 mm I.D., 5 μm; 超臨界CO₂/MeOH+NH₃·H₂O=55/45; 50 ml/分)を使用して、(S)-1-(1-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-(m-トリルアミノ))-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(12.0 mg, 第1ピーク)および(R)-1-(1-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-(m-トリルアミノ))-6, 7-ジ

50

ヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(12.4 mg, 第2ピーク)に分離した。各鏡像異性体に絶対配置を任意に割り当てた。実施例212: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 - 7.93 (m, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 6.51 (dd, J = 6.4, 6.4 Hz, 1H), 4.84 - 4.79 (m, 1H), 4.32 - 4.27 (m, 2H), 4.12 - 4.10 (m, 1H), 3.67 - 3.64 (m, 2H), 3.58 - 3.54 (m, 2H), 2.76 - 2.63 (m, 2H), 2.22 - 2.21 (m, 3H), 2.08-2.05 (m, 3H), 1.33-1.31 (m, 3H). LCMS M/Z ($M+H$) 329. 実施例213: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 - 7.92 (s, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 7.05 - 6.99 (m, 1H), 6.50 (dd, J = 6.4, 6.4 Hz, 1H), 4.83 - 4.80 (m, 1H), 4.31 - 4.27 (m, 2H), 4.12 - 4.10 (m, 1H), 3.66 - 3.58 (m, 2H), 3.57 - 3.53 (m, 2H), 2.75 - 2.62 (m, 2H), 2.22 - 2.21 (m, 3H), 2.08-2.04 (m, 3H), 1.33-1.30 (m, 3H). LCMS M/Z ($M+H$) 329.

実施例214

3-(5-アセチル-3-(*m*-トリルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)プロパンニトリル
【化746】

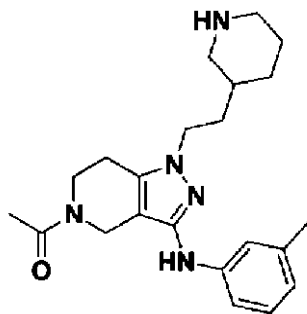


【0954】

表題化合物を、実施例180に類似の様式で1-(3-(*m*-トリルアミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(中間体M)およびアクリロニトリルから調製した。残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル35~65% / 0.1% NH_4OH 水溶液)によって精製して、表題化合物を27%収率で得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 6.53 (dd, J = 6.8, 6.8 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.16 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.74 - 3.66 (m, 2H), 2.96 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.76 - 2.65 (m, 2H), 2.23 - 2.22 (m, 3H), 2.09 - 2.06 (m, 3H). LCMS M/Z ($M+H$) 324.

実施例215

1-[3-(3-メチルアニリノ)-1-[2-(3-ピペリジル)エチル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン
【化747】



【0955】

表題化合物を、実施例209に類似の様式で1-(3-(*m*-トリルアミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(中

10

20

30

40

50

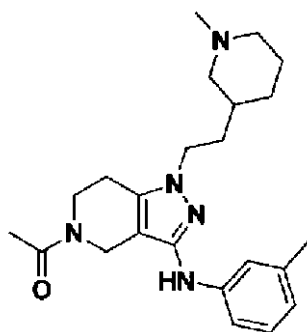
間体M) および *tert*-ブチル 3-(2-((メチルスルホニル)オキシ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレートから調製した。残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル20~50%/0.1% HCl 水溶液)によって精製して、表題化合物を13%収率で得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.25 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.11 - 6.86 (m, 3H), 4.38 (s, 2H), 4.19 - 4.11 (m, 2H), 3.96 - 3.82 (m, 2H), 3.38 - 3.28 (m, 2H), 3.01 - 2.61 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.20 - 2.13 (m, 3H), 2.01 - 1.60 (m, 6H), 1.40 - 1.19 (m, 1H). LCMS M/Z (M+H) 382.

実施例 216

1-[3-(3-メチルアニリノ)-1-[2-(1-メチル-3-ピペリジル)エチル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

10

【化748】



20

【0956】

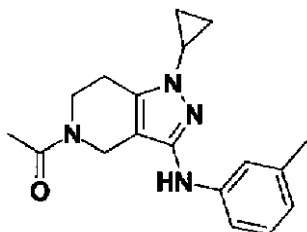
表題化合物を、実施例209に類似の様式で1-(3-(*m*-トリルアミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(中間体M)から調製した。残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル20~50%/0.1% HCl 水溶液)によって精製して、表題化合物を20%収率で得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.30 (dd, J = 7.2, 3.6 Hz, 1H), 7.15 - 6.98 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 4.26 - 4.10 (m, 2H), 3.97 - 3.90 (m, 2H), 3.50 - 3.45 (m, 2H), 3.05 - 2.68 (m, 7H), 2.37 (s, 3H), 2.24 - 2.17 (m, 3H), 2.06 - 1.75 (m, 6H), 1.29 - 1.25 (m, 1H). LCMS M/Z (M+H) 396.

30

実施例 217

1-(1-シクロプロピル-3-(*m*-トリルアミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

【化749】



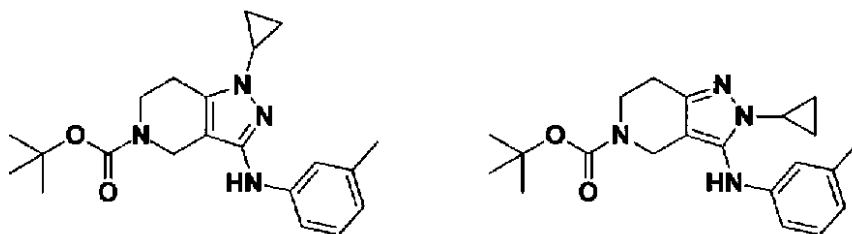
40

工程 1:

【0957】

tert-ブチル 1-シクロプロピル-3-(*m*-トリルアミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレートおよび *tert*-ブチル 2-シクロプロピル-3-(フェニルアミノ)-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート

【化 7 5 0】

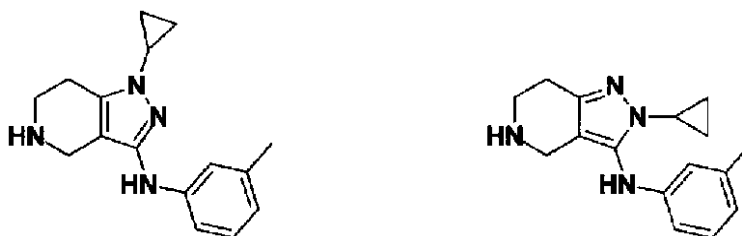


【0 9 5 8】

(Z)-tert-butyl 3-((methylthio)(m-trifluoromethyl) methylene)-4-oxopiperidin-1-carboxylate (0.2 g, 0.55 mmol) を含むエタノール (10 mL) の溶液に、シクロプロピルヒドラジン塩酸塩 (77.5 mg, 0.71 mmol) および Et₃N (71 mg, 0.71 mmol) を添加した。混合物を2時間加熱還流した。混合物を真空中で濃縮し、EtOAc に溶解した。白色固体を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、表題化合物の粗混合物 (0.2 g, 99%) を黄色油状物として得た。

工程 2: 1-シクロプロピル-N-(m-trifluoromethyl)-4, 5, 6, 7-tetrahydro-1H-pyrazolo [4, 3-c] pyridine-3-amine 塩酸塩および 2-シクロプロピル-N-(m-trifluoromethyl)-4, 5, 6, 7-tetrahydro-2H-pyrazolo [4, 3-c] pyridine-3-amine 塩酸塩

【化 7 5 1】

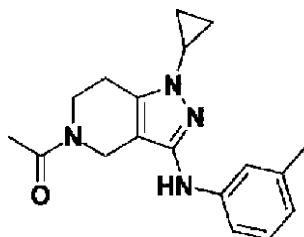


【0 9 5 9】

tert-butyl 1-cyclopropyl-3-((methylthio)(m-trifluoromethyl) methylene)-6, 7-dihydro-1H-pyrazolo [4, 3-c] pyridine-5(4H)-carboxylate および tert-butyl 2-cyclopropyl-3-((methylthio)(m-trifluoromethyl) methylene)-6, 7-dihydro-2H-pyrazolo [4, 3-c] pyridine-5(4H)-carboxylate (0.2 g, 0.54 mmol) を含む EtOAc (2 mL) の混合物を 4N HCl/EtOAc (10 mL) で処理し、rt で 2 時間攪拌した。得られた混合物を真空中で濃縮して、表題化合物の粗混合物 (164 mg, 100%) を薄茶色固体として得た。

工程 3: 1-((1-cyclopropyl-3-((methylthio)(m-trifluoromethyl) methylene)-6, 7-dihydro-1H-pyrazolo [4, 3-c] pyridine-5(4H)-yl) ethanone

【化 7 5 2】



【0 9 6 0】

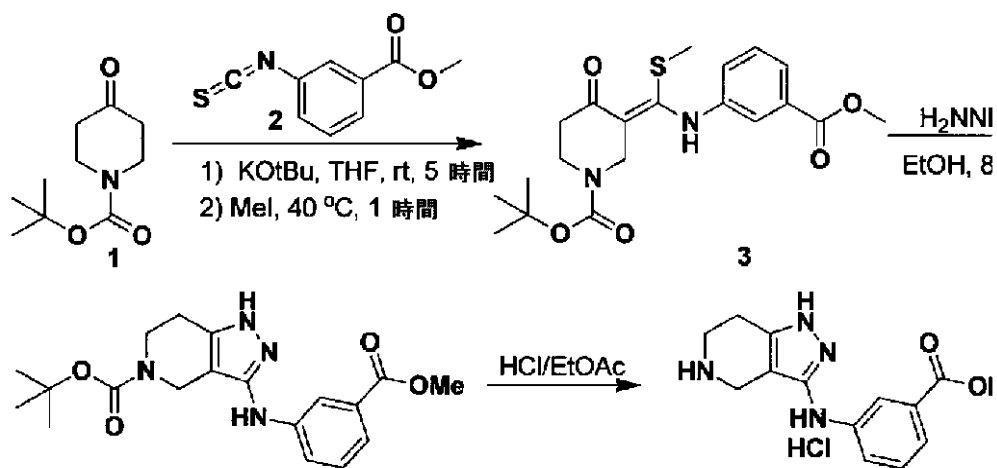
1-cyclopropyl-N-(m-trifluoromethyl)-4, 5, 6, 7-tetrahydro-1H-pyrazolo [4, 3-c] pyridine-3-amine 塩酸塩および 2-cyclopropyl-N-(m-trifluoromethyl)-4, 5, 6, 7-tetrahydro-2H-pyrazolo [4, 3-c] pyridine-3-amine 塩酸塩

3-アミン塩酸塩 (164 mg, 0.54 mmol、工程2から) および Et₃N (166.9 mg, 1.65 mmol) を含む rt の DMF (2 mL) の溶液に、無水酢酸 (56.1 mg, 0.55 mmol) を添加した。混合物を2時間攪拌した後、濾過した。濾液を真空中で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 40~70% / 0.1% NH₄HCO₃ 水溶液) によって精製して、表題化合物 (5.8 mg, 35%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, T = 80 °C, DMSO-d₆) δ 7.63 (br s, 1H), 7.11-7.01 (m, 3H), 6.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.71 (br s, 2H), 3.36-3.34 (m, 1H), 2.78 (br s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.01-0.98 (m, 2H), 0.95-0.90 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 311.

10

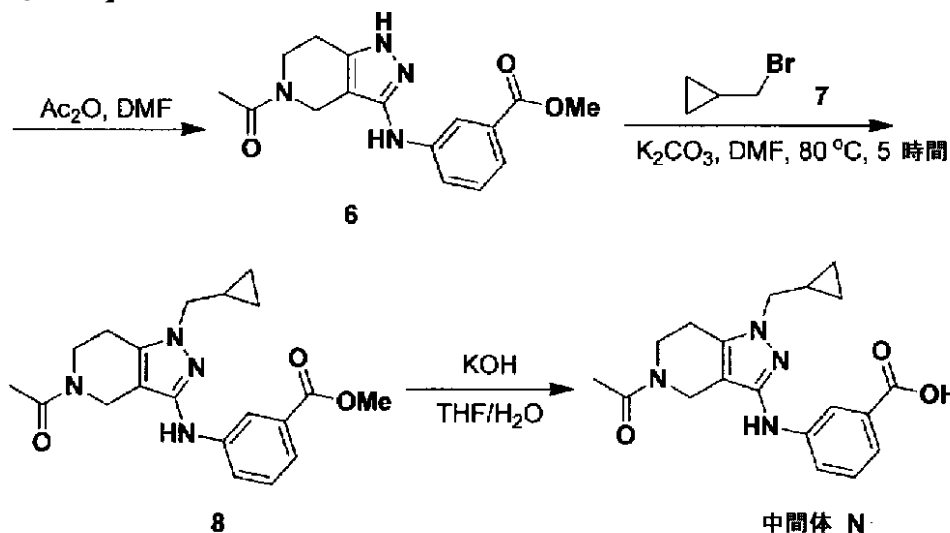
中間体 N に対する一般的手順

【化753-1】



20

【化753-2】

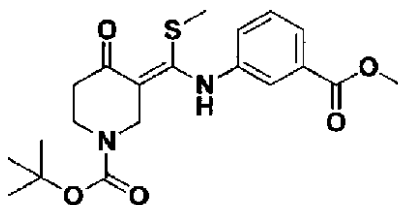


30

40

工程1: (Z)-tert-ブチル 3-(((3-(メトキシカルボニル)フェニル)アミノ)(メチルチオ)メチレン)-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート

【化 7 5 4】



【0 9 6 1】

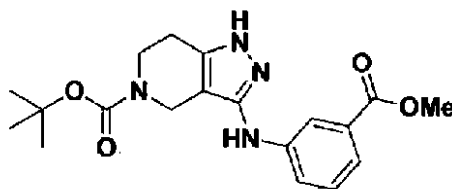
tert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (5.0 g, 25.0 mmol) を含む無水THF (180 mL) の溶液に、t-BuOK (3.4 g, 30.3 mmol) を分割して添加した。混合物を室温で3時間攪拌した後、混合物を40℃に加熱し、1-イソチオシアナト-3-メチルベンゼン (5.8 g, 30.1 mmol) を滴下した。滴下後、反応混合物を同じ温度で2時間攪拌した後、MeI (10.68 g, 75.2 mmol) を滴下した。室温に冷却した後、混合物を水 (500 mL) に注ぎ、EtOAc (200 mL × 4) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物 (10.0 g) を茶色油状物として得た。

10

工程2: tert-ブチル3-((3-(メトキシカルボニル)フェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート

【化 7 5 5】

20



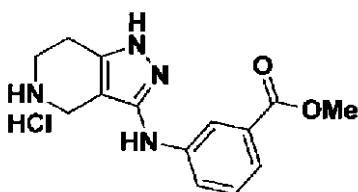
【0 9 6 2】

(Z)-tert-ブチル3-((メチルチオ)(m-トリルアミノ)メチレン)-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (10.0 g, 24.6 mmol) を含むエタノール (250 mL) の溶液に、ヒドラジン水和物 (85% aq., 10 g) を添加した。添加後、混合物を5時間加熱還流した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル: EtOAc = 9:1) によって精製して、表題化合物 (7.5 g, 82%) を淡黄色油状物として得た。

30

工程3: メチル3-((4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)ベンゾアート塩酸塩

【化 7 5 6】



40

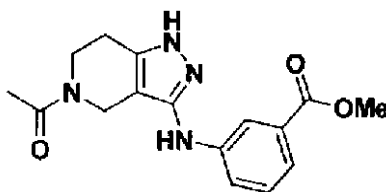
【0 9 6 3】

tert-ブチル3-((3-(メトキシカルボニル)フェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート (6.1 g, 16.4 mmol) を含むEtOAc (60 mL) の溶液に、HCl/EtOAc (100 mL) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、表題化合物 (436 mg、粗化合物) を得た。これをさらに精製する必要はなかった。

工程4: メチル3-((5-アセチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾ

50

ロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル) アミノ) ベンゾアート
【化757】



【0964】

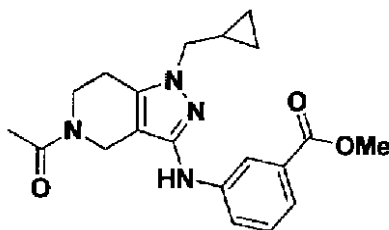
メチル3-((4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル) アミノ) ベンゾアート塩酸塩 (3.8 g, 12.3 mmol) および TEA (3.7 g, 36.9 mmol) を含む DMF (50 mL) の溶液に、無水酢酸 (1.3 g, 12.3 mmol) を添加した。混合物を 32 °C に 2 時間加熱した。反応混合物を、H₂O (50 mL) を添加することによってクエンチし、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物 (3.0 g, 78%) を得た。これをさらに精製する必要はなかった。

10

工程5：メチル3-((5-アセチル-1-(シクロプロピルメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル) アミノ) ベンゾアート

【化758】

20



【0965】

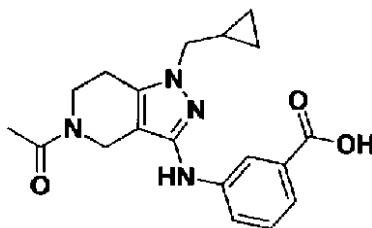
メチル3-((5-アセチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル) アミノ) ベンゾアート (1.0 g, 3.18 mmol) および Cs₂CO₃ (2.1 g, 6.35 mmol) を含む DMF (40 mL) の溶液に、(ブロモメチル)シクロプロパン (0.5 g, 3.33 mmol) を添加した。混合物を 80 °C に 8 時間加熱した。反応混合物を H₂O (50 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物 (1.1 g, 89%) を得た。これをさらに精製する必要はなかった。

30

工程6：3-((5-アセチル-1-(シクロプロピルメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル) アミノ) 安息香酸

【化759】

40



【0966】

KOH (0.8 g, 14.8 mmol) を含む MeOH/H₂O (2:1, 12 mL) の溶液に、メチル3-((5-アセチル-1-(シクロプロピルメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル) アミノ) ベンゾ

50

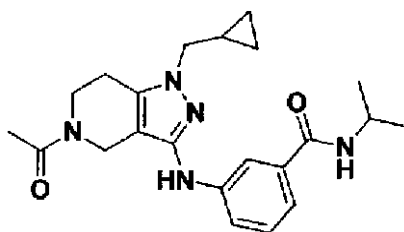
アート (0.8 g, 2.27 mmol) を含む THF (20 mL) を添加した。反応混合物を 32 °C に 2 時間加熱した。反応混合物を H₂O (50 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、表題化合物 (410 mg, 53%) を得た。これをさらに精製する必要はなかった。

実施例 218

3-((5-アセチル-1-(シクロプロピルメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)-N-イソプロピルベンズアミド

【化760】

10



【0967】

3-((5-アセチル-1-(シクロプロピルメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)安息香酸(中間体N, 110 mg, 0.35 mmol)、イソプロピルアミン(84 mg, 1.40 mmol)および DIEA (136 mg, 1.05 mmol) を含む DMF (5 mL) の混合物に、HATU (133 mg, 0.35 mmol) を添加した。反応混合物を 32 °C に 8 時間加熱した後、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル 28~58% / 0.2% ギ酸水溶液)によって精製して、表題化合物 (48 mg, 35%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (s, 1H), 7.75 - 7.61 (m, 2H), 7.57 - 7.45 (m, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.80 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.76 - 3.63 (m, 2H), 2.77 - 2.58 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.25 - 1.14 (m, 7 H), 0.55-0.48 (m, 2H), 0.48-0.32 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 396.

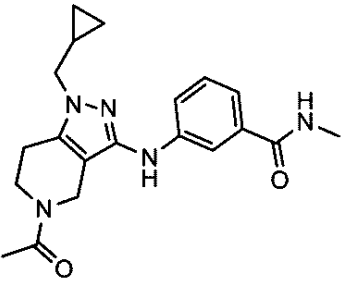
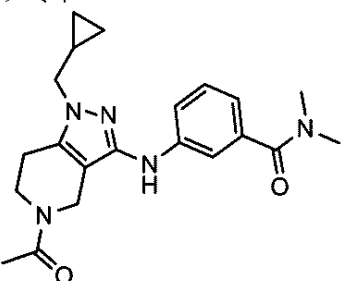
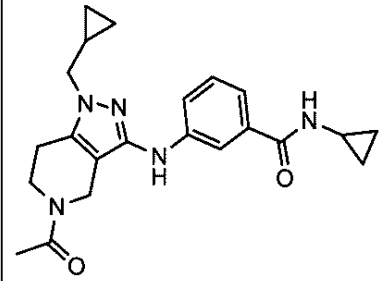
20

30

【0968】

以下の実施例 219~222 を実施例 218 に類似の様式で調製した。

【表 7 1 - 1】

実施例	化合物名および構造	NMR	m/z
実施例219	3-[[5-アセチル-1-(シクロプロピルメチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]アミノ]-N-メチル-ベンズアミド 	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 – 7.90 (m, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.58 – 7.45 (m, 1H), 7.25 – 7.11 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.81 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.75 – 3.65 (m, 2H), 2.78 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.76 – 2.60 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.25 – 1.14 (m, 1H), 0.55 – 0.48 (m, 2H), 0.48 – 0.32 (m, 2H)	368
実施例220	3-[[5-アセチル-1-(シクロプロピルメチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]アミノ]-N,N-ジメチル-ベンズアミド 	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 – 7.90 (m, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 6.71 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.80 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.75 – 3.65 (m, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.76 – 2.60 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.25 – 1.12 (m, 1H), 0.55 – 0.48 (m, 2H), 0.48 – 0.32 (m, 2H)	382
実施例221	3-[[5-アセチル-1-(シクロプロピルメチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]アミノ]-N-シクロプロピル-ベンズアミド 	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 – 7.45 (m, 1H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.82 – 3.78 (m, 2H), 3.75 – 3.65 (m, 2H), 2.92 – 2.70 (m, 1H), 2.69 – 2.60 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.25 – 1.15 (m, 1H), 0.75 – 0.65 (m, 2H), 0.60 – 0.55 (m, 2H), 0.54 – 0.45 (m, 2H), 0.39 – 0.30 (m, 2H)	394

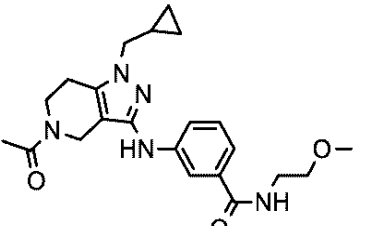
10

20

30

40

【表 7 1 - 2】

実施例222	3-[[5-アセチル-1-(シクロプロピルメチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]アミノ]-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド 	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.05 – 7.90 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 1H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.75 – 3.70 (m, 2H), 3.68 – 3.65 (m, 2H), 3.51 – 3.45 (m, 2H), 3.43 – 3.40 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.21 (s, 1H), 2.65 – 2.60 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.30 – 1.15 (m, 1H), 0.60 – 0.45 (m, 2H), 0.48 – 0.32 (m, 2H)	412

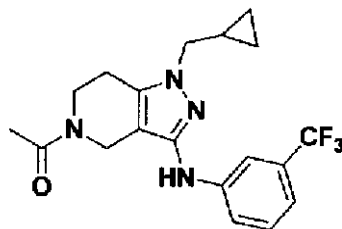
10

【0969】

実施例 223

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

【化 7 6 1】



20

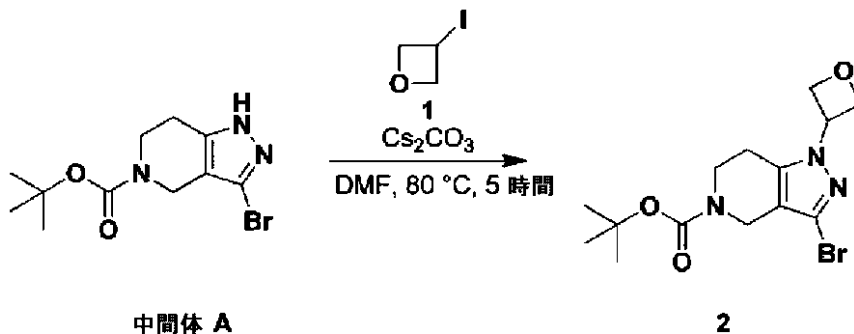
【0970】

表題化合物を、中間体Nに類似の様式でtert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシレートおよび1-イソチオシアナト-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンから調製した。残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル53~63%/0.2%ギ酸水溶液)によって精製して、表題化合物を4%収率で得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.27 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.81 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.79 - 2.65 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.21 - 1.17 (m, 1H), 0.53 - 0.50 (m, 2H), 0.37-0.34 (m, 2H). LCMS M/Z ($M+H$) 379.

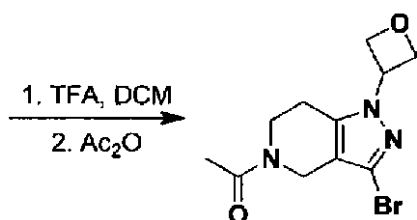
30

中間体Oに対する一般の手順

【化 7 6 2】



10

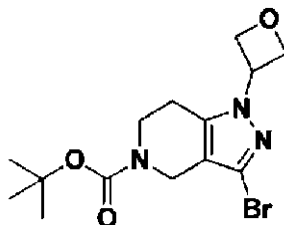


中間体 O

20

工程 1 : t e r t - ブチル 3 - ブロモ - 1 - (オキシタン - 3 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 (4 H) - カルボキシラート

【化 7 6 3】



30

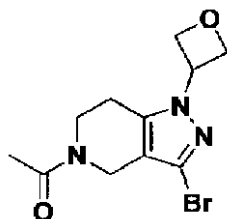
【 0 9 7 1】

t e r t - ブチル 3 - ブロモ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 (4 H) - カルボキシラート (中間体 A , 4 0 . 0 g , 1 3 2 m m o l) を含む DMF (5 0 0 m L) の溶液に、C s ₂ C O ₃ (8 7 g , 2 6 4 m m o l) および 3 - ヨードオキシタン (2 7 g , 1 4 6 m m o l) を添加した。混合物を 6 0 ° C に 1 2 時間加熱した後、3 - ヨードオキシタン (5 g , 2 7 . 0 m m o l) を添加し、混合物を 6 0 ° C でさらに 6 時間攪拌した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過し、E t O A c (5 0 0 m L) で洗浄し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (石油エーテル : t e r t - ブチルメチルエーテル : T H F = 1 0 0 : 1 : 1 ~ 5 : 1 : 1) によって精製して、表題化合物 (3 0 g , 6 4 %) を白色固体として得た。¹H NMR (40 0 M H z , C D C l ₃) δ 5.30 - 5.25 (m , 1 H) , 5.18 - 5.14 (m , 2 H) , 4.95 - 4.91 (m , 2 H) , 4.28 (s , 2 H) , 3.73 - 3.66 (m , 2 H) , 2.64 (t , J = 5 . 6 H z , 2 H) , 1.48 (s , 9 H) .

40

工程 2 : 1 - (3 - ブロモ - 1 - (オキシタン - 3 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 (4 H) - イル) エタノン

【化 7 6 4】



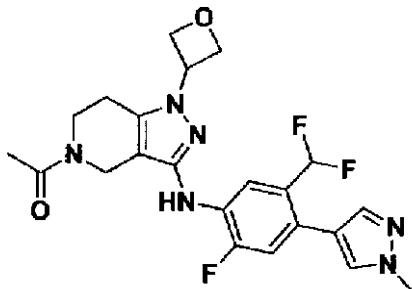
【0972】

tert-ブチル 3-ブromo-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート (25.0 g, 70.0 mmol) を含む DCM (50 mL) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (50 mL) を 0℃ で滴下した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を DCM (500 mL) に再溶解した。混合物を 0℃ に冷却した後、トリエチルアミン (36.0 g, 350 mmol) および無水酢酸 (7.2 g, 70.0 mmol) を滴下した。混合物を室温でさらに 2 時間攪拌した。反応物を水でクエンチした。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 80:1) によって精製して、表題化合物 (中間体 O, 17.0 g, 81%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.32 - 5.27 (m, 1H), 5.16 - 5.13 (m, 2H), 4.95 - 4.91 (m, 2H), 4.47 - 4.31 (m, 2H), 3.88 - 3.70 (m, 2H), 2.75 - 2.63 (m, 2H), 2.17 (s, 3H).

実施例 224

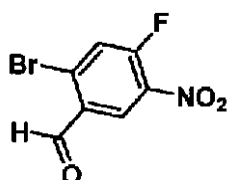
1-[3-[5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化 7 6 5】



工程 1: 2-ブromo-4-フルオロ-5-ニトロベンズアルデヒド

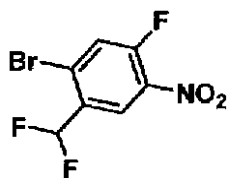
【化 7 6 6】



【0973】

2-ブromo-4-フルオロ-ベンズアルデヒド (10 g, 49.3 mmol) を含む濃 H₂SO₄ (100 mL) の攪拌溶液に、氷浴内で KNO₃ (5.5 g, 54.2 mmol) を分割して添加した。反応混合物を 20℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を、水 (500 mL) を添加することによってクエンチし、EtOAc (200 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (12 g, 98%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.30 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.6 Hz, 1H).

工程 2：1-ブロモ-2-(ジフルオロメチル)-5-フルオロ-4-ニトロベンゼン
【化 767】



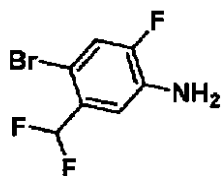
【0974】

2-ブロモ-4-フルオロ-5-ニトロベンズアルデヒド (11 g, 44.4 mmol) を含む DCM (110 mL) の攪拌溶液に、氷浴内で三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (14.3 g, 88.7 mmol) を添加した。反応混合物を 20 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) でクエンチし、DCM (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 30:1) によって精製して、表題化合物 (7.2 g, 60%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 54.0 Hz, 1H).

10

工程 3：4-ブロモ-5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロアニリン
【化 768】

20



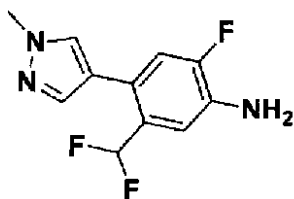
【0975】

1-ブロモ-2-(ジフルオロメチル)-5-フルオロ-4-ニトロベンゼン (7.2 g, 26.7 mmol)、Fe 粉 (7.5 g, 133.3 mmol) および NH₄Cl (8.6 g, 160.0 mmol) を含む EtOH (80 mL) および水 (20 mL) の混合物を 80 °C に 4 時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (3.8 g, 59%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.43 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H).

30

工程 4：5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アニリン

【化 769】



40

【0976】

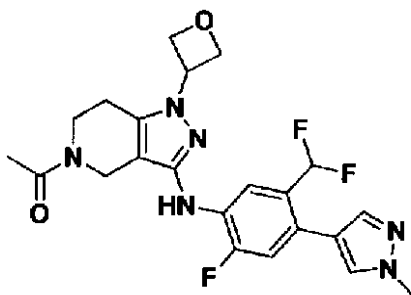
4-ブロモ-5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロアニリン (800 mg, 3.3 mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール (832 mg, 4 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (244 mg, 0.33 mmol) および Na₂CO₃ (1.06 g, 10.00 mmol) を含む 1,4-ジオ

50

キサン（10 mL）および水（2 mL）の混合物を窒素雰囲気下にて90℃に12時間加熱した。室温に冷却した後、水（40 mL）を添加し、混合物をEtOAc（40 mL×2）で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（石油エーテル/EtOAc=5:1）によって精製して、表題化合物（620 mg, 77%）を淡黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 242.

工程5: 1-[3-[5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化770】



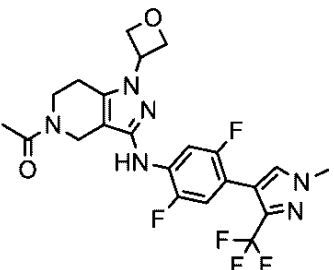
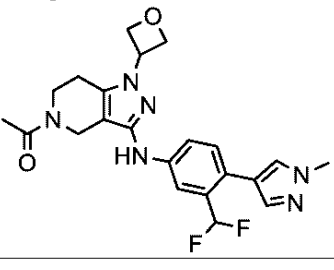
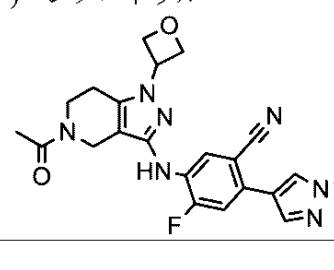
【0977】

5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリン（289 mg, 1.2 mmol）を含む1,4-ジオキサン（3 mL）の攪拌溶液に、1-(3-ブromo-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン（300 mg, 1.0 mmol）、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル（54 mg, 0.1 mmol）、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチルフェニル)]パラジウム(II)、メチル-*t*-ブチルエーテル付加物（82 mg, 0.1 mmol）およびtBuONa（288 mg, 3 mmol）を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下にて120℃に12時間加熱した。室温に冷却した後、水（20 mL）を添加し、混合物をDCM（20 mL×2）で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ（アセトニトリル28~58%/0.2%ギ酸水溶液）によって精製して、表題化合物（61 mg, 13%）を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 - 8.23 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 6.91 (t, J = 54.8, 1H), 5.46 - 5.39 (m, 1H), 4.95 - 4.92 (m, 2H), 4.86 - 4.84 (m, 2H), 4.42 - 4.37 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.71 - 3.64 (m, 2H), 2.74 - 2.59 (m, 2H), 2.07-2.04 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 461.

【0978】

以下の実施例225~231を実施例224に類似の様式で調製した。

【表 7 2 - 1】

実施例	化合物名および構造	NMR	m/z
実施例225	1-[3-[2,5-ジフルオロ-4-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]アニリノ]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.47 – 8.38 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 – 7.95 (m, 1H), 7.91 – 7.86 (m, 1H), 7.19 – 7.12 (m, 1H), 5.45 – 5.42 (m, 1H), 4.95 – 4.92 (m, 2H), 4.88 – 4.84 (m, 2H), 4.45 – 4.40 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.70 – 3.64 (m, 2H), 2.75 – 2.60 (m, 2H), 2.08 – 2.05 (m, 3H).	497
実施例226	1-[3-[3-(ジフルオロメチル)-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.61 – 8.55 (m, 1H), 7.89 – 7.84 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 – 7.70 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 – 7.32 (m, 1H), 6.92 (t, <i>J</i> = 55.2, 1H), 5.43 – 5.40 (m, 1H), 5.00 – 4.97 (m, 2H), 4.86 – 4.82 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.73 – 3.66 (m, 2H), 2.73 – 2.59 (m, 2H), 2.09 – 2.07 (m, 3H)	443
実施例227	5-[[5-アセチル-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-3-イル]アミノ]-4-フルオロ-2-(1-メチルピラゾール-4-イル)ベンゾニトリル 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.53 – 8.34 (m, 2 H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 5.46 – 5.43 (m, 1H), 4.94 – 4.87 (m, 4H), 4.40 – 4.39 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.70 – 3.66 (m, 2H), 2.74 – 2.62 (m, 2H), 2.08 – 2.06 (m, 3H)	436

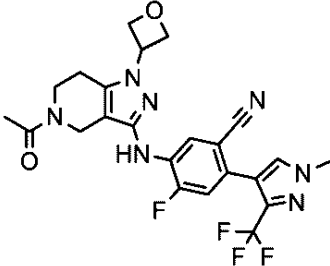
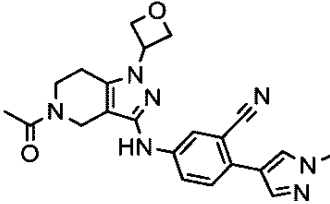
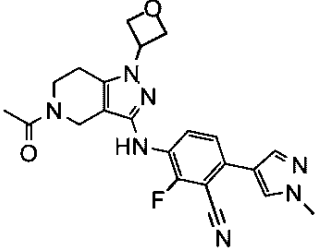
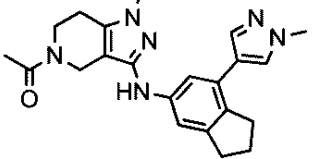
10

20

30

40

【表 7 2 - 2】

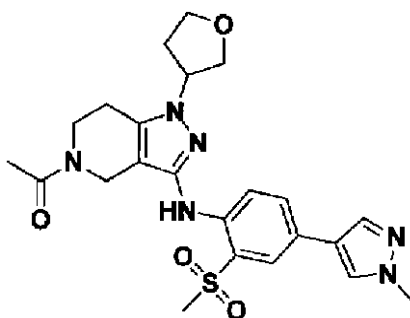
実施例228	5-[[5-アセチル-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-3-イル]アミノ]-4-フルオロ-2-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]ベンゾニトリル		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.69 – 8.60 (m, 1H), 8.48 – 8.38 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 5.49 – 5.42 (m, 1H), 4.95 – 4.86 (m, 4H), 4.45 – 4.41 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.72 – 3.65 (m, 2H), 2.75 – 2.63 (m, 2H), 2.08 – 2.06 (m, 3H)	504
実施例229	5-[[5-アセチル-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-3-イル]アミノ]-2-(1-メチルピラゾール-4-イル)ベンゾニトリル		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.76 – 8.71 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 – 7.98 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 – 7.76 (m, 1H), 7.59 – 7.56 (m, 1H), 5.46 – 5.41 (m, 1H), 5.00 – 4.95 (m, 2H), 4.88 – 4.84 (m, 2H), 4.39 – 4.38 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.73 – 3.66 (m, 2H), 2.74 – 2.60 (m, 2H), 2.09 – 2.07 (m, 3H)	418
実施例230	3-[[5-アセチル-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-3-イル]アミノ]-2-フルオロ-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)ベンゾニトリル		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.47 – 8.39 (m, 1H), 8.32 – 8.19 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 1H), 5.47 – 5.40 (m, 1H), 4.95 – 4.92 (m, 2H), 4.87 – 4.83 (m, 2H), 4.42 – 4.38 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.71 – 3.64 (m, 2H), 2.75 – 2.61 (m, 2H), 2.08 – 2.05 (m, 3H)	436
実施例231	1-[1-メチル-3-[[7-(1-メチルピラゾール-4-イル)インダン-5-イル]アミノ]-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.89 – 7.85 (m, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.20 – 7.18 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.72 – 3.59 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.87 – 2.81 (m, 4H), 2.72 – 2.50 (m, 2H), 2.09 – 2.03 (m, 3H), 2.01 – 1.97 (m, 2H)	391

【0979】

実施例 2 3 2

1 - [3 - [4 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) - 2 - メチルスルホニル - アニリノ] - 1 - テトラヒドロフラン - 3 - イル - 6, 7 - ジヒドロ - 4*H* - ピラゾロ [4, 3 - *c*] ピリジン - 5 - イル] エタノン

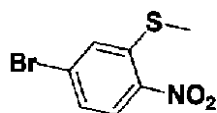
【化 771】



10

工程 1: (5-ブロモ-2-ニトロフェニル) (メチル) スルファン

【化 772】



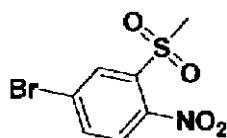
【0980】

4-ブロモ-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン (5 g, 22.73 mmol) を含む 0℃の DMF (100 mL) の溶液に、NaSMe (1.8 g, 25 mmol) を含む H₂O (40 mL) の溶液を滴下した。反応混合物を 0℃で 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、H₂O (50 mL × 3) で洗浄した。得られた黄色固体を DCM (200 mL) に溶解し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ (drived)、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (5.4 g, 96%) を黄色固体として得た。

20

工程 2: 4-ブロモ-2-(メチルスルホニル)-1-ニトロベンゼン

【化 773】



30

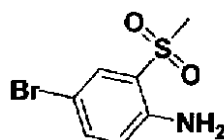
【0981】

(5-ブロモ-2-ニトロフェニル) (メチル) スルファン (3 g, 12.09 mmol) を含む -10℃の DCM (50 mL) の溶液に、mCPBA (85%, 8.59 g, 42.32 mmol) を添加した。反応混合物を -10℃で 10 分間攪拌した。温度を 20℃に上げ、反応混合物をさらに 2 時間攪拌した。過酸化物が消失するまで (KI デンブン紙で示される)、飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液をゆっくり添加した。有機層を分離し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (3.1 g、粗化合物) を黄色固体として得た。これをさらに精製する必要はなかった。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 - 8.20 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H).

40

工程 3: 4-ブロモ-2-(メチルスルホニル) アニリン

【化 774】



【0982】

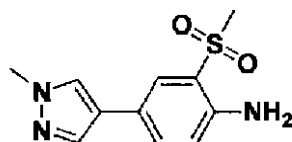
4-ブロモ-2-(メチルスルホニル)-1-ニトロベンゼン (1 g, 3.57 mmol)

50

1)を含むMeOH(27mL)の溶液に、NH₄Cl(2.9g, 53.55mmol)およびZn粉(2.3g, 35.70mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。濾過した後、濾液を濃縮し、水で洗浄し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(0.8g, 90%)を茶色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.86 - 6.83 (m, 1H), 6.28 (s, 2H), 3.11 (s, 3H).

工程4: 4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(メチルスルホニル)アニリン

【化775】

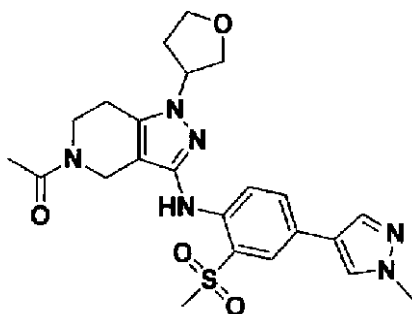


【0983】

4-ブロモ-2-(メチルスルホニル)アニリン(0.8g, 3.2mmol)を含むジオキサン(20mL)およびH₂O(4mL)の溶液に、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(666mg, 3.2mmol)、[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)(250mg, 0.34mmol)およびNa₂CO₃(678mg, 6.4mmol)を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下にて120℃に12時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM/MeOH=20:1)によって精製して、表題化合物(600mg, 75%)を黄色固体として得た。

工程5: 1-[3-[4-(1-メチルピラゾール-4-イル)-2-メチルスルホニル-アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

【化776】



【0984】

1-(3-ブロモ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(中間体D, 188mg, 0.60mmol)を含むジオキサン(10mL)の溶液に、4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(メチルスルホニル)アニリン(150mg, 0.60mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II)(50mg, 0.06mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル(32mg, 0.06mmol)およびtBuONa(230mg, 2.39mmol)を添加した。反応混合物を1分間窒素でパージし、次いで、120℃に18時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM/MeOH=20:1)によって精製して、粗生成物を得た。これをさらに再結晶(MeO

10

20

30

40

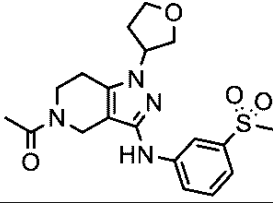
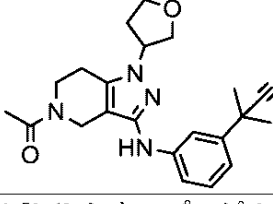
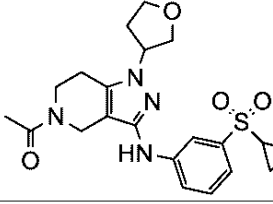
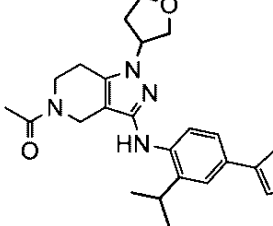
50

H)によって精製して、表題化合物(99 mg, 35%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 - 8.03 (m, 2H), 7.84 - 7.65 (m, 4H), 4.94 - 4.91 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.03 - 3.99 (m, 2H), 3.85 - 3.70 (m, 7H), 3.31 (s, 3H), 2.82 - 2.70 (m, 2H), 2.31 - 2.23 (m, 2H), 2.09 - 2.03 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 485.

【0985】

以下の実施例233～240を実施例232に類似の様式で調製した。

【表 7 3 - 1】

実施例	化合物名および構造	NMR	m/z
実施例233	1-[3-(3-メチルスルホニルアニリノ)-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 – 8.68 (m, 1H), 8.09 – 8.06 (m, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 1H), 7.23 – 7.20 (m, 1H), 4.87 – 4.81 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.04 – 3.99 (m, 2H), 3.86 – 3.84 (m, 1H), 3.77 – 3.68 (m, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.77 – 2.65 (m, 2H), 2.26 – 2.24 (m, 2H), 2.09 – 2.06 (m, 3H)	405
実施例234	2-[3-[(5-アセチル-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-3-イル)アミノ]フェニル]-2-メチル-プロパンニトリル 	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.39 – 8.30 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 6.87 – 6.78 (m, 1H), 4.88 – 4.78 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.07 – 3.96 (m, 2H), 3.88 – 3.65 (m, 4H), 2.78 – 2.62 (m, 2H), 2.31 – 2.20 (m, 2H), 2.10 – 2.07 (m, 3H), 1.70 – 1.58 (m, 6H).	394
実施例235	1-[3-(3-シクロプロピルスルホニルアニリノ)-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 – 8.67 (m, 1H), 8.12 – 8.08 (m, 1H), 7.63 – 7.60 (m, 1H), 7.45 – 7.41 (m, 1H), 7.21 – 7.18 (m, 1H), 4.87 – 4.84 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.06 – 4.01 (m, 2H), 3.87 – 3.68 (m, 4H), 2.78 – 2.66 (m, 3H), 2.28 – 2.23 (m, 2H), 2.10 – 2.07, (s, 3H), 1.09 – 1.02 (m, 4H)	431
実施例236	1-[3-[2-イソプロピル-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.33 – 7.32 (m, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.04 – 6.97 (m, 1H), 4.84 – 4.81 (m, 1H), 4.16 – 4.13 (m, 2H), 3.99 – 3.95 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.81 – 3.66 (m, 4H), 2.78 – 2.66 (m, 2H), 2.27 – 2.20 (m, 2H), 2.08 – 1.97 (m, 3H), 1.23 – 1.16 (m, 6H)	449

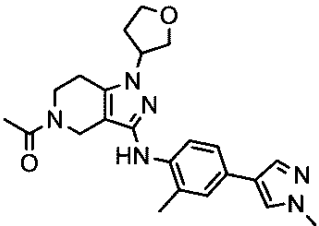
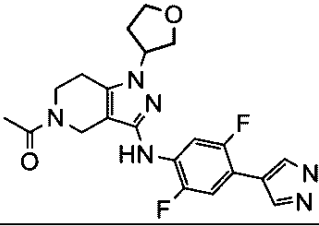
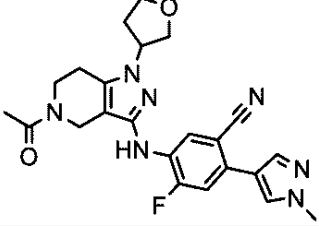
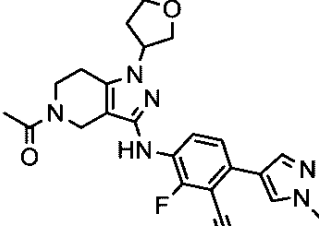
10

20

30

40

【表 7 3 - 2】

実施例237	1-[3-[2-メチル-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.94 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.23 – 6.97 (m, 3H), 4.87 – 4.81 (m, 1H), 4.23 – 4.19 (m, 2H), 4.00 – 3.96 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.81 – 3.67 (m, 4H), 2.79 – 2.67 (m, 2H), 2.29 – 2.19 (m, 5H), 2.08 – 2.00 (m, 3H)	421
実施例238	1-[3-[2,5-ジフルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.20 – 8.12 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85 – 7.74 (m, 2H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 4.89 – 4.85 (m, 1H), 4.44 – 4.38 (m, 2H), 4.03 – 3.99 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.80 – 3.67 (m, 4H), 2.79 – 2.67 (m, 2H), 2.31 – 2.23 (m, 2H), 2.09 – 2.06 (m, 3H)	443
実施例239	5-[(5-アセチル-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-3-イル)アミノ]-4-フルオロ-2-(1-メチルピラゾール-4-イル)ベンゾニトリル 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.43 – 8.34 (m, 2H), 8.17 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.53 (m, 1H), 4.91 – 4.84 (m, 1H), 4.43 – 4.38 (m, 2H), 4.03 – 3.99 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.79 – 3.67 (m, 4H), 2.78 – 2.66 (m, 2H), 2.33 – 2.23 (m, 2H), 2.08 – 2.05 (m, 3H)	450
実施例240	3-[(5-アセチル-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-3-イル)アミノ]-2-フルオロ-6-(1-メチルピラゾール-4-イル)ベンゾニトリル 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8.38 – 8.30 (m, 1H), 8.17 – 8.02 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 4.91 – 4.85 (m, 1H), 4.41 – 4.36 (m, 2H), 4.00 – 3.98 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 – 3.79 (m, 2H), 3.77 – 3.68 (m, 2H), 2.79 – 2.67 (m, 2H), 2.28 – 2.22 (m, 2H), 2.09 – 2.06 (m, 3H).	450

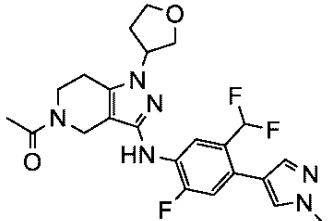
10

20

30

40

【表 7 3 - 3】

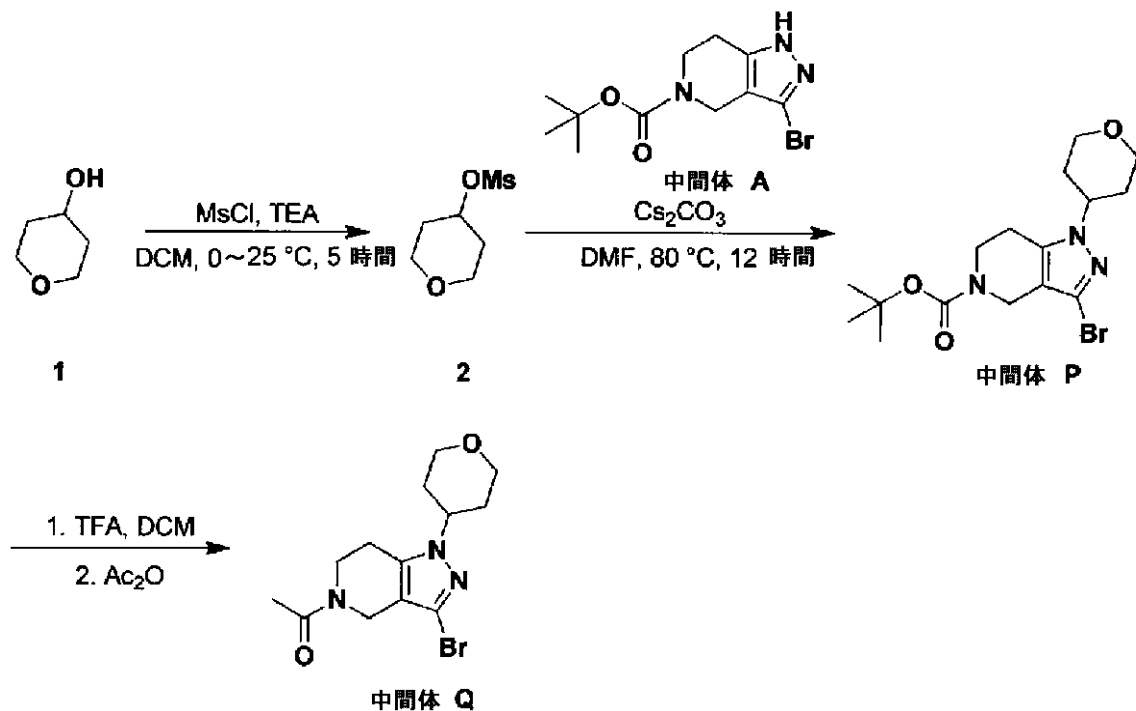
実施例241	1-[3-[5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.40 – 8.28 (m, 1H), 8.22 – 8.14 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.230 – 7.24 (m, 1H), 6.89 (t, $J = 54.8$, 1H), 4.88 – 4.85 (m, 1H), 4.44 – 4.38 (m, 2H), 4.06 – 4.00 (m, 2H), 3.88 – 3.84 (m, 4H), 3.78 – 3.66 (m, 3H), 2.79 – 2.67 (m, 2H), 2.29 – 2.25 (m, 2H), 2.09 – 2.06 (m, 3H)	475

10

【0986】

中間体 P および Q に対する一般的手順

【化 7 7 7】

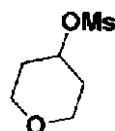


20

30

工程 1 : テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イルメタンスルホナート

【化 7 7 8】



40

【0987】

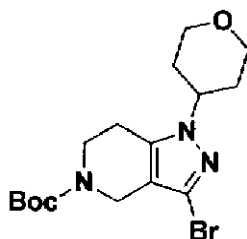
テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-オール (5 g, 49.0 mmol) およびトリエチルアミン (5.94 g, 58.7 mmol) を含む DCM (100 mL) の溶液に、塩化メシル (16.8 g, 146.9 mmol) を窒素雰囲気下にて 0 °C で滴下した。混合物を室温で 5 時間攪拌した。水 (100 mL) を添加し、ブライン (100 mL × 2) で洗浄した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (4 g, 45%) を黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.85 – 4.81 (m, 1H), 3.90 – 3.87 (m, 2H), 3.52 – 3.46 (m, 2H), 2.99

50

(s, 3H), 2.01 - 1.97 (m, 2H), 1.83 - 1.80 (m, 2H).

工程2: tert-ブチル 3-ブromo-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート

【化779】



10

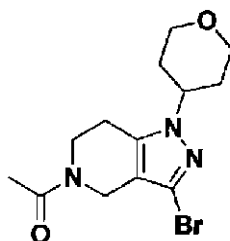
【0988】

tert-ブチル 3-ブromo-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート (中間体A, 6 g, 19.8 mmol) を含む DMF (40 mL) の溶液に、Cs₂CO₃ (19.5 g, 59.6 mmol) およびテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメタンスルホナート (3.9 g, 21.8 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下にて 80 °C に 12 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、混合物を濾過した。混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、ブライン (100 mL × 2) で洗浄した。有機層を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル: tert-ブチルメチルエーテル: THF = 10:1:1 ~ 2:1:1) によって精製して、表題化合物 (中間体P, 3.2 g, 47%) を透明油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.35 - 4.25 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.95 - 3.93 (m, 2H), 3.62 - 3.57 (m, 2H), 3.42 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.74 - 2.73 (m, 2H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.80 - 1.77 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

20

工程3: 1-(3-ブromo-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

【化780】



30

【0989】

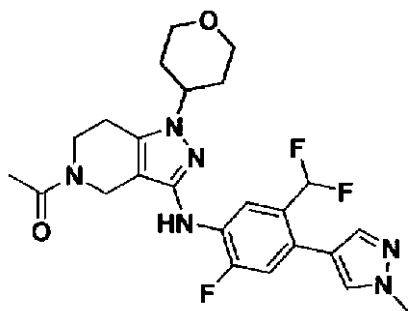
tert-ブチル 3-ブromo-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート (中間体P, 3.2 g, 8.3 mmol) を含む DCM (20 mL) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (20 mL) を 0 °C で滴下した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を DCM (30 mL) に再溶解した。混合物を 0 °C に冷却した後、トリエチルアミン (2.1 g, 21 mmol) および無水酢酸 (0.93 g, 9.1 mmol) を滴下した。混合物を室温でさらに 0.5 時間攪拌した。反応物を水 (60 mL) でクエンチした。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 50:1) によって精製して、表題化合物 (中間体Q, 2.1 g, 77%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.33 - 4.29 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.95 - 3.92 (m, 2H), 3.70 - 3.67 (m, 2H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 2.84 - 2.69 (m, 2H), 2.09 - 2.08 (m, 3H), 1.96 - 1.91 (m, 2H), 1.80 - 1.76 (m, 2H).

40

50

実施例 242

1-[3-[5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン
【化781】



10

【0990】

5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリン (176 mg, 0.73 mmol) を含む 1,4-ジオキサン (4 mL) の攪拌溶液に、1-(3-ブromo-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン (中間体Q, 200 mg, 0.61 mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル (33 mg, 0.06 mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチルフェニル)]パラジウム(II)、メチル-t-ブチルエーテル付加物 (50 mg, 0.06 mmol) および tBuONa (176 mg, 1.83 mmol) を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下にて 120℃ に 12 時間加熱した。室温に冷却した後、水 (40 mL) を添加し、DCM (40 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 38~68% / 0.225% ギ酸水溶液) によって精製して、表題化合物 (28 mg, 9%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.98 - 7.86 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 6.66 (t, J = 55.6, 1H), 4.45 - 4.37 (m, 2H), 4.29 - 4.26 (m, 1H), 4.08 - 4.05 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 2H), 3.60 - 3.55 (m, 2H), 2.89 - 2.78 (m, 2H), 2.24-2.14 (m, 5H), 1.88-1.85 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 489.

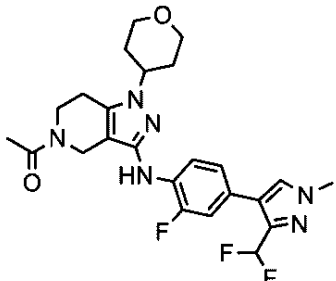
20

30

【0991】

以下の実施例 243 を実施例 242 に類似の様式で調製した。

【表 7 4】

実施例	化合物名および構造	NMR	m/z
実施例243	1-[3-[4-[3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-ピラゾール-4-イル]-2-フルオロ-アニリノ]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.90 – 7.70 (m, 2H), 7.26 – 7.14 (m, 1H), 7.04 – 6.91 (m, 2H), 4.41 – 4.35 (m, 2H), 4.25 – 4.22 (m, 1H), 3.97 – 3.94 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.73 – 3.66 (m, 2H), 3.48 – 3.42 (m, 2H), 2.79 – 2.67 (m, 2H), 2.08 – 1.98 (m, 5H), 1.80 – 1.76 (m, 2H)	489

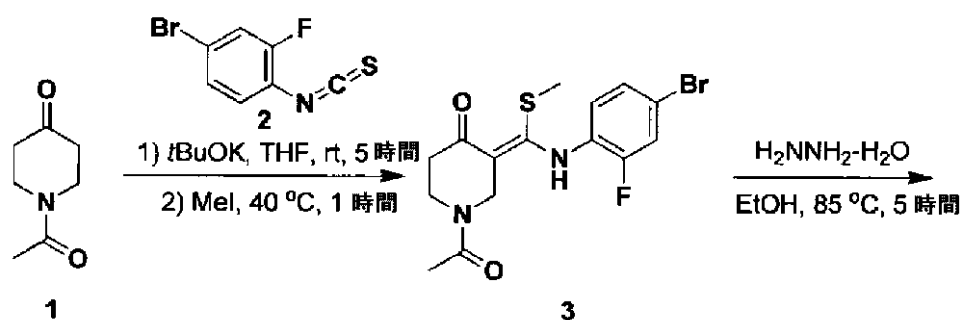
10

【0992】

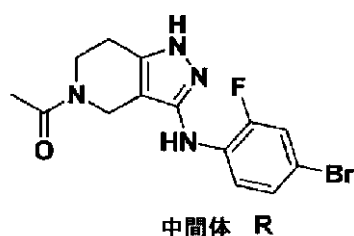
中間体 R に対する一般的手順

20

【化 7 8 2】



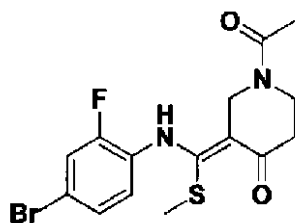
30



40

工程 1 : (Z) - 1 - アセチル - 3 - ((4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) (メチルチオ) メチレン) ピペリジン - 4 - オン

【化 7 8 3】

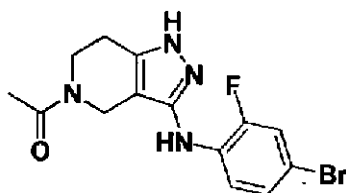


【 0 9 9 3 】

1-アセチルピペリジン-4-オン (6.08 g, 43.09 mmol) を含む 0℃ の THF (100 mL) の攪拌溶液に、tBuOK (4.83 g, 43.09 mmol) を添加した。室温で 30 分間攪拌した後、4-ブromo-2-フルオロ-1-イソチオシアナトベンゼン (10 g, 43.09 mmol) を添加した。混合物を室温でさらに 3 時間攪拌した後、MeI (7.34 g, 51.71 mmol) を添加した。反応混合物を 40℃ に 1 時間加熱した。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) でクエンチし、EtOAc (100 mL × 2) で洗浄した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 1 : 1) によって精製して、表題化合物 (8.5 g, 51%) を黄色油状物として得た。

工程2：1-(3-((4-ブromo-2-フルオロフェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

【化 7 8 4】



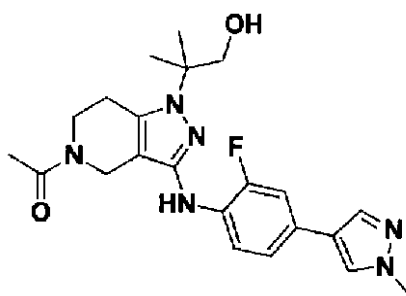
【 0 9 9 4 】

(Z)-1-アセチル-3-((4-ブromo-2-フルオロフェニル)アミノ)(メチルチオ)メチレン)ピペリジン-4-オン (8.5 g, 21.95 mmol) およびヒドラジン-水和物 (1.65 g, 32.92 mmol) を含む EtOH (85 mL) の混合物を 60 °C に 2 時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮して、表題化合物 (中間体 R, 7.5 g、粗化合物) を白色固体として得た。これをさらに精製する必要はなかった。

实施例 244

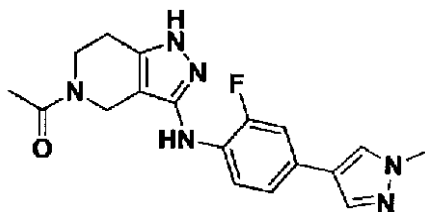
1-〔3-〔2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ〕-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔4,3-c〕ピリジン-5-イル〕エタノン

【化 7 8 5】



工程 1: 1-(3-((2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

【化 7 8 6】



【0 9 9 5】

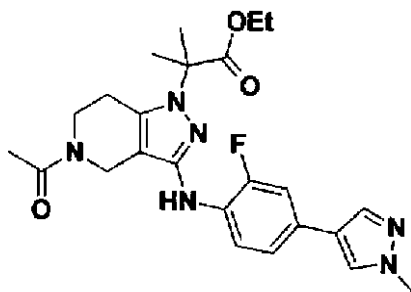
1- (3- ((4-ブロモ-2-フルオロフェニル) アミノ) -6, 7-ジヒドロ-1 H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H) -イル) エタノン (中間体 R, 6 g, 16.99 mmol) を含む 1, 4-ジオキサン (50 mL) および水 (10 mL) の溶液に、1-メチル-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピラゾール (4.24 g, 20.39 mmol)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (1.24 g, 1.7 mmol) および Na_2CO_3 (3.6 g, 33.98 mmol) を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下にて 100 °C に 12 時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM/MeOH=30:1) によって精製して、表題化合物 (3.8 g, 63%) を茶色固体として得た。

10

工程 2: エチル 2- (5-アセチル-3- ((2-フルオロ-4- (1-メチル-1 H-ピラゾール-4-イル) フェニル) アミノ) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル) -2-メチルプロパノアート

20

【化 7 8 7】



30

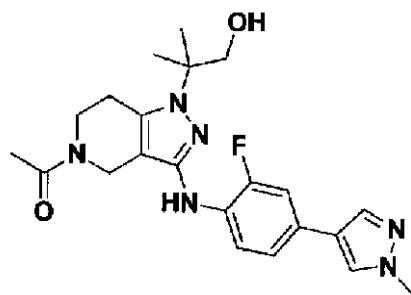
【0 9 9 6】

1- (3- ((2-フルオロ-4- (1-メチル-1 H-ピラゾール-4-イル) フェニル) アミノ) -6, 7-ジヒドロ-1 H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H) -イル) エタノン (500 mg, 1.4 mmol) および Cs_2CO_3 (600 mg, 1.8 mmol) を含む DMF (10 mL) の溶液に、エチル 2-ブロモ-2-メチルプロパノアート (320 mg, 1.6 mmol) を添加した。反応混合物を 80 °C に 16 時間加熱した。室温に冷却した後、EtOAc (50 mL) を添加し、混合物をブライン (100 mL x 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM/MeOH=20:1) によって精製して、表題化合物 (150 mg, 25%) を茶色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 469.

40

工程 3: 1- [3- [2-フルオロ-4- (1-メチルピラゾール-4-イル) アミノ] -1- (2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチル-エチル) -6, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン

【化 7 8 8】



10

【0 9 9 7】

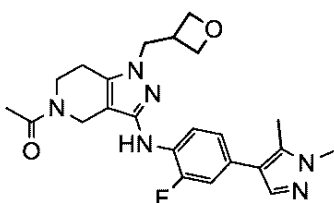
エチル 2- (5-アセチル-3- ((2-フルオロ-4- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) アミノ) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル) -2-メチルプロパノアート (150 mg, 0.3 mmol) を含む MeOH (20 mL) の溶液に、LiBH₄ (150 mg, 7.0 mmol) を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下にて 60 °C に 16 時間加熱した。室温に冷却した後、NaOH (1 M, 10 mL) を添加し、混合物を EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 15 : 1) によって精製して、表題化合物 (50 mg, 40 %) を浅茶色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.81 - 7.61 (m, 3H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.68 - 3.58 (m, 4H), 2.98 - 2.83 (m, 2H), 2.07 - 2.05 (m, 3H), 1.48 (s, 6H). LCMS M/Z (M+H) 427.

20

【0 9 9 8】

以下の実施例 245 を実施例 244 に類似の様式で調製した。

【表 7 5】

実施例	化合物名および構造	NMR	m/z
実施例245	1-[3-[4-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-2-フルオロ-アニリノ]-1-(オキセタン-3-イルメチル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4,3-c] ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.86 - 7.72 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.17 - 7.03 (m, 2H), 4.67 - 4.63 (m, 2H), 4.46 - 4.43 (m, 2H), 4.41 - 4.34 (m, 2H), 4.19 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.73 - 3.65 (m, 2H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 2.76 - 2.63 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.09 - 2.05 (m, 3H)	439

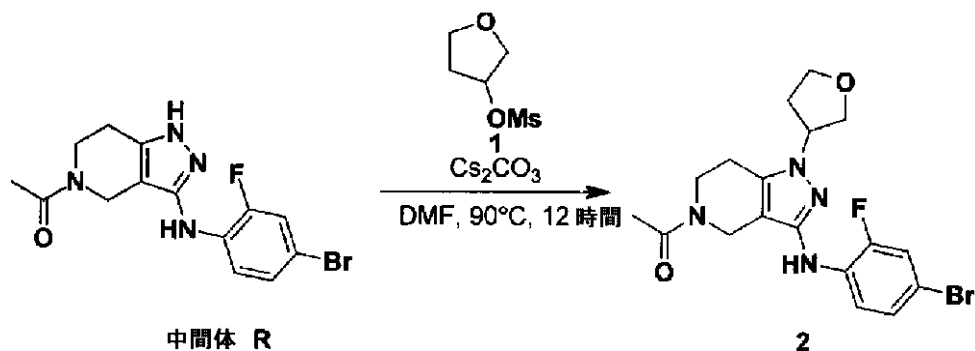
30

40

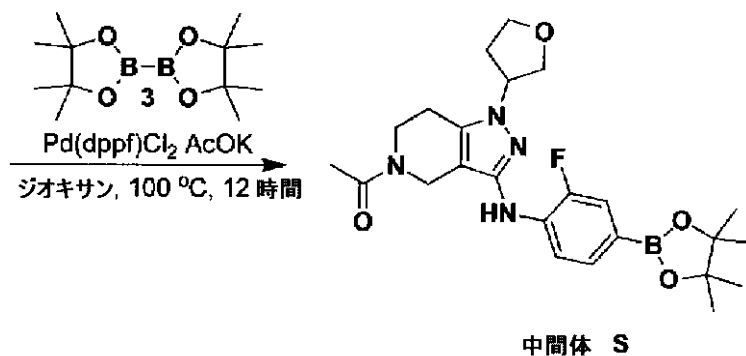
【0 9 9 9】

中間体 S に対する一般的手順

【化 7 8 9】



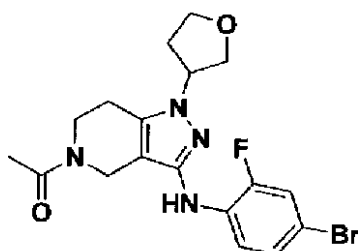
10



20

工程 1：1-（3-（（4-ブロモ-2-フルオロフェニル）アミノ）-1-（テトラヒドロフラン-3-イル）-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔4,3-c〕ピリジン-5（4H）-イル）エタノン

【化 7 9 0】



30

【1 0 0 0】

1-（3-（（4-ブロモ-2-フルオロフェニル）アミノ）-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔4,3-c〕ピリジン-5（4H）-イル）エタノン（4.5 g, 12.74 mmol）、テトラヒドロフラン-3-イルメタンスルホナート（2.54 g, 15.29 mmol）および Cs_2CO_3 （8.31 g, 25.48 mmol）を含む DMF（45 mL）の混合物を 90°C に 12 時間加熱した。室温に冷却した後、水（50 mL）を添加し、混合物を DCM（50 mL × 2）で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（DCM/MeOH = 30 : 1）によって精製して、表題化合物（3.5 g, 65%）を黄色固体として得た。 ^1H NMR（400 MHz, CD_3OD ） δ 8.03 - 7.96 (m, 1H), 7.76 - 7.61 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 4.86 - 4.84 (m, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 2H), 3.99 - 3.97 (m, 2H), 3.83 - 3.66 (m, 4H), 2.78 - 2.66 (m, 2H), 2.24 - 2.21 (m, 2H), 2.08 - 2.04 (m, 3H).

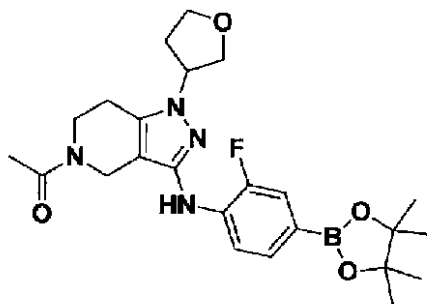
40

工程 2：1-（3-（（2-フルオロ-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）アミノ）-1-（テトラヒドロフラン-

50

3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

【化791】



10

【1001】

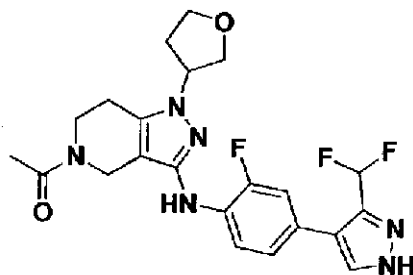
1-(3-((4-bromo-2-fluorophenyl)amino)-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(2g, 4.73mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(1.44g, 5.67mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(0.35g, 0.47mmol)およびKOA(1.39g, 14.18mmol)を含む1,4-ジオキサン(20mL)の混合物を1分間窒素でパージした。反応混合物を100℃に12時間加熱した。室温に冷却した後、水(40mL)を添加し、混合物をDCM(40mL×2)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM/MeOH=30:1)によって精製して、表題化合物(中間体S, 1.5g, 67%)を黄色固体として得た。

20

実施例246

1-[3-[4-[3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-フルオロ-アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)エタノン

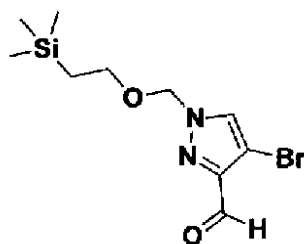
【化792】



30

工程3: 4-bromo-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrazol-3-carbaldehyde

【化793】



40

【1002】

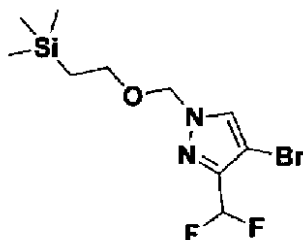
4-bromo-1H-pyrazol-3-carbaldehyde(2.0g, 11.4mmol)

50

を含む 0°C のDMF (20 mL) の溶液に、水素化ナトリウム (60%, 0.55 g, 13.7 mmol) を添加し、混合物を30分間攪拌した後、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (2.4 mL, 13.7 mmol) を添加し、混合物を室温でさらに16時間攪拌した。混合物を水 (25 mL) でクエンチし、DCM (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 8:1) によって精製して、表題化合物 (1 g, 29%) を黄色油状物として得た。

工程4: 4-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール

【化794】

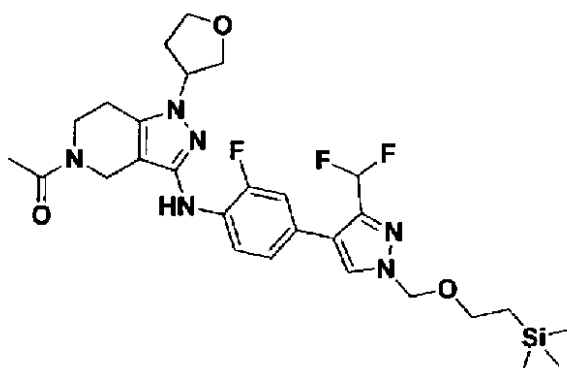


【1003】

4-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピラゾール-3-カルボアルデヒド (800 mg, 2.6 mmol) を含む 0°C のDCM (8 mL) の溶液に、三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (0.87 mL, 6.6 mmol) を添加し、混合物を 0°C で16時間攪拌した。混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) でクエンチし、混合物をDCM (10 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (石油エーテル/EtOAc = 100:1~50:1) によって精製して、表題化合物 (560 mg, 65%) を黄色油状物として得た。

工程5: 1-((3-((4-(3-(ジフルオロメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロフェニル)アミノ)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン

【化795】



【1004】

1-((3-((2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)アミノ)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン (中間体S, 300 mg, 0.64 mmol) を含む1,4-ジオキサン (8 mL) および水 (2 mL) の溶液に、4-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール (251 mg, 0.77 mmol)、[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) (47 mg, 0.06 mmol) および Na_2CO_3 (207 mg, 1.9 mmol)

10

20

30

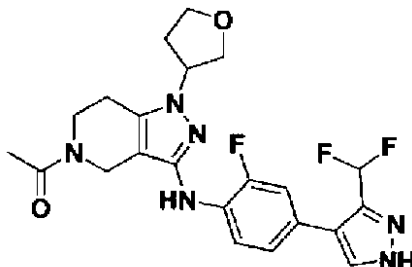
40

50

o 1) を添加した。反応混合物を 120℃ に 16 時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 50 : 1 ~ 20 : 1) によって精製して、表題化合物 (80 mg, 21%) を黄色油状物として得た。

工程 6 : 1 - [3 - [4 - [3 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - 2-フルオロ-アニリノ] - 1-テトラヒドロフラン-3-イル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] エタノン

【化 796】



10

【1005】

1 - (3 - ((4 - (3 - (ジフルオロメチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 2-フルオロフェニル) アミノ) - 1 - (テトラヒドロフラン-3-イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H) -イル) エタノン (150 mg, 0.25 mmol) を含む 1, 4-ジオキサン (2 mL) の溶液に、HCl/ジオキサン (4 M, 4 mL) を添加し、反応混合物を 25℃ で 16 時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。水 (20 mL) を添加し、混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で pH 7 に塩基性とし、次いで、DCM (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 23 ~ 53 % / 0.1 % ギ酸水溶液) によって精製して、表題化合物 (40 mg, 34%) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.87 (s, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 6.85 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.89 - 4.86 (m, 1H), 4.44 - 4.42 (m, 2H), 4.18 - 4.15 (m, 1H), 4.09 - 4.06 (m, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 3H), 3.84 - 3.79 (m, 1H), 2.88 - 2.76 (m, 2H), 2.39-2.33 (m, 2H), 2.20-2.14 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 461.

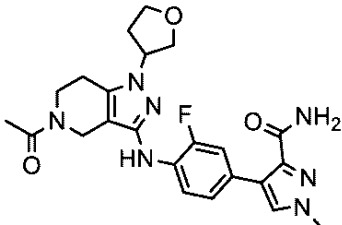
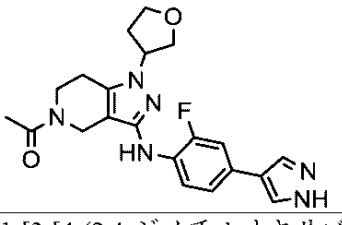
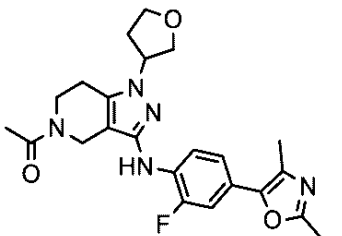
20

30

【1006】

以下の実施例 247 ~ 249 を実施例 246 に類似の様式で調製した。

【表 7 6】

実施例	化合物名および構造	NMR	m/z
実施例247	4-[4-[(5-アセチル-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-3-イル)アミノ]-3-フルオロ-フェニル]-1-メチル-ピラゾール-3-カルボキサミド 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.98 (s, 1H), 7.85 – 7.64 (m, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.23 – 7.20 (m, 2H), 4.87 – 4.84 (m, 1H), 4.41 – 4.35 (m, 2H), 4.03 – 3.99 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.84 – 3.80 (m, 2H), 3.76 – 3.67 (m, 2H), 2.78 – 2.66 (m, 2H), 2.28 – 2.23 (m, 2H), 2.09 – 2.05 (m, 3H)	468
実施例248	1-[3-[2-フルオロ-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.84 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.91 – 7.79 (m, 2H), 7.76 – 7.67 (m, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 4.90 – 4.80 (m, 1H), 4.42 – 4.32 (m, 2H), 4.05 – 3.96 (m, 2H), 3.88 – 3.76 (m, 2H), 3.74 – 3.64 (m, 2H), 2.81 – 2.63 (m, 2H), 2.31 – 2.19 (m, 2H), 2.08 – 2.05 (m, 3H).	411
実施例249	1-[3-[4-(2,4-ジメチルオキサゾール-5-イル)-2-フルオロ-アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.11 – 7.99 (m, 1H), 7.93 – 7.72 (m, 1H), 7.34 – 7.18 (m, 2H), 4.91 – 4.82 (m, 1H), 4.44 – 4.31 (m, 2H), 4.06 – 3.95 (m, 2H), 3.88 – 3.76 (m, 2H), 3.74 – 3.66 (m, 2H), 2.81 – 2.65 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.32 – 2.22 (s, 5H), 2.09 – 2.05 (m, 3H).	440

【1007】

実施例 250

1 – [3 – [N – ベンジル – 4 – (1 – メチルピラゾール – 4 – イル) アニリノ] – 1 – [(3 S) – テトラヒドロフラン – 3 – イル] – 6 , 7 – ジヒドロ – 4 H – ピラゾロ [4 , 3 – c] ピリジン – 5 – イル] エタノン

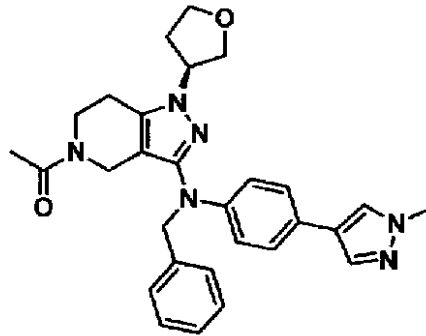
10

20

30

40

【化 7 9 7】



10

【1 0 0 8】

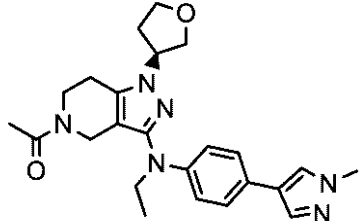
(S)-1-[3-[4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン(実施例178, 100mg, 0.25mmol)を含む0℃のDMF(2mL)の溶液に、水素化ナトリウム(60%, 20mg, 0.49mmol)を添加し、混合物を30分間攪拌した。臭化ベンジル(51mg, 0.3mmol)を添加し、混合物を室温でさらに2時間攪拌した。混合物を水(10mL)でクエンチし、EtOAc(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル36~66% / 0.1% NH₄OH水溶液)によって精製して、表題(t i t t l e)化合物(45mg, 37%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.39 - 7.19 (m, 7H), 6.78 - 6.73 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.87 - 3.85 (m, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 4H), 3.81 - 3.66 (m, 7H), 2.81 - 2.67 (m, 2H), 2.28 - 2.22 (m, 2H), 2.04 - 1.85 (m, 3H). LCMS M/Z (M+Na)519.

20

【1 0 0 9】

以下の実施例251を実施例250に類似の様式で調製した。

【表 7 7】

実施例	化合物名および構造	NMR	m/z
実施例251	1-[3-[N-エチル-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 6.78 - 6.74 (m, 2H), 4.91 - 4.84 (m, 1H), 4.01 - 3.99 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.82 - 3.79 (m, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 4H), 2.82 - 2.67 (m, 2H), 2.27 - 2.22 (m, 2H), 2.03 - 1.85 (m, 3H), 1.16 - 1.12 (m, 3H).	435

30

40

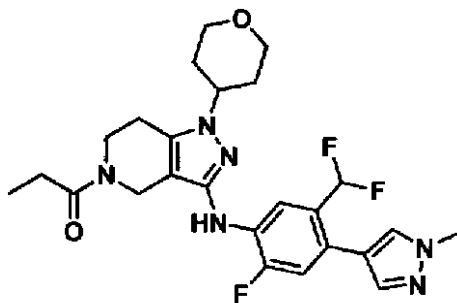
【1 0 1 0】

実施例252

1-[3-[5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]プロパン-1-オン

50

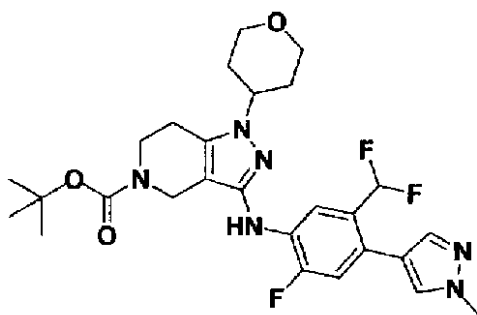
【化 7 9 8】



10

工程 1 : t e r t - ブチル 3 - ((5 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) アミノ) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 (4 H) - カルボキシラート

【化 7 9 9】



20

【1 0 1 1】

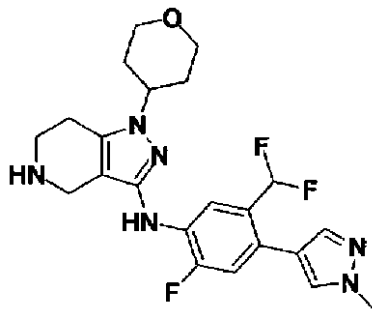
5 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロ - 4 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) アニリン (5 0 0 m g , 2 . 1 m m o l) を含む 1 , 4 - ジオキサソ (8 m L) の攪拌溶液に、t e r t - ブチル 3 - ブロモ - 1 - テトラヒドロピラン - 4 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキシラート (中間体 P , 9 6 1 m g , 2 . 5 m m o l) 、 2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) 3 , 6 - ジメトキシ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピル - 1 , 1 ' - ビフェニル (1 1 1 m g , 0 . 2 m m o l) 、 クロロ (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 6 ' - ジ - i - プロポキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル) (2 ' - アミノ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 2 - イル) パラジウム (I I) (1 6 1 m g , 0 . 2 m m o l) および t B u O N a (4 9 8 m g , 5 . 2 m m o l) を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下にて 1 2 0 ° C に 1 6 時間加熱した。室温に冷却した後、水 (4 0 m L) を添加し、混合物を E t O A c (4 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (D C M / M e O H = 5 0 : 1) によって精製して、表題化合物 (6 0 0 m g , 5 3 %) を得た。L C M S M / Z (M + H) 5 4 8 .

30

工程 2 : N - (5 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - アミン

40

【化 8 0 0】



10

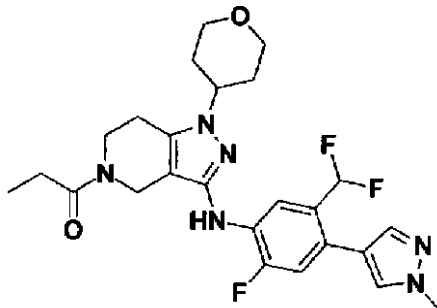
【1 0 1 2】

tert-ブチル 3-((5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート(150 mg, 0.2 mmol)を含む0℃のDCM(2 mL)の攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸(0.08 mL, 1.1 mmol)を含むDCM(2 mL)の溶液を添加した。混合物を20℃で15分間攪拌し、真空中で濃縮して、表題化合物(100 mg、粗化合物)を茶色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。

工程 3: 1-[3-[5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-テトラヒドロピラン-4-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]プロパン-1-オン

20

【化 8 0 1】



30

【1 0 1 3】

N-(5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-アミン(100 mg, 0.2 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.12 mL, 0.7 mmol)を含む0℃のDCM(3 mL)の攪拌溶液に、プロピオニルクロリド(0.02 mL, 0.25 mmol)を含むDCM(2 mL)の溶液を滴下した。反応混合物を20℃で10分間攪拌した。水(10 mL)を添加し、混合物をDCM(10 mL×2)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル30~60%/0.225%ギ酸水溶液)によって精製して、表題化合物(22 mg, 19%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38-8.24(m, 1H), 8.19-8.10(m, 1H), 7.84(s, 1H), 7.59(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.30-7.24(m, 1H), 6.90(t, J = 54.8 Hz, 1H), 4.44-4.38(m, 2H), 4.27-4.18(m, 1H), 4.00-3.92(m, 2H), 3.88(s, 3H), 3.76-3.67(m, 2H), 3.48-4.42(m, 2H), 2.81-2.67(m, 2H), 2.44-2.34(m, 2H), 1.95-2.06(m, 2H), 1.83-1.75(m, 2H), 1.02-0.98(m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 503.

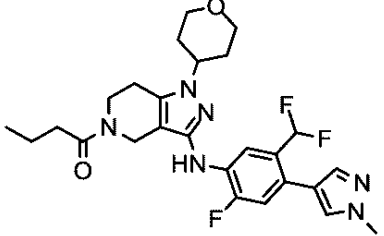
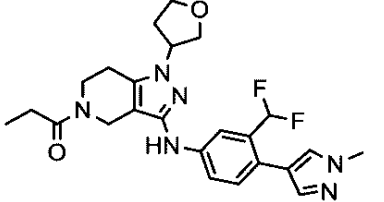
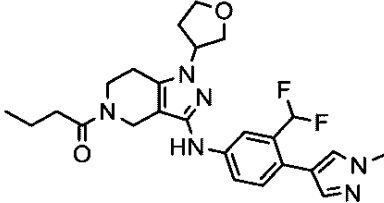
40

【1 0 1 4】

50

以下の実施例 253～255 を実施例 252 に類似の様式で調製した。

【表 78】

実施例	化合物名および構造	NMR	m/z
実施例253	1-[3-[5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]ブタン-1-オン 	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.38 – 8.24 (m, 1H), 8.18 – 8.09 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 6.89 (t, <i>J</i> = 55.2, 1H), 4.46 – 4.36 (m, 2H), 4.27 – 4.19 (m, 1H), 3.97 – 3.94 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.77 – 3.67 (m, 2H), 3.49 – 3.42 (m, 2H), 2.81 – 2.65 (m, 2H), 2.40 – 2.32 (m, 2H), 2.06 – 1.95 (m, 2H), 1.84 – 1.75 (m, 2H), 1.57 – 1.49 (m, 2H), 0.92 – 0.87 (m, 3H)	517
実施例254	1-[3-[3-(ジフルオロメチル)-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]プロパン-1-オン 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.55 – 8.42 (m, 1H), 7.93 – 7.83 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 – 7.52 (m, 2H), 7.34 – 7.23 (m, 1H), 6.89 (t, <i>J</i> = 55.2, 1H), 4.88 – 4.79 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.09 – 3.98 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 – 3.67 (m, 4H), 2.80 – 2.62 (m, 2H), 2.47 – 2.35 (m, 2H), 2.25 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	471
実施例255	1-[3-[3-(ジフルオロメチル)-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]ブタン-1-オン 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.53 – 8.42 (m, 1H), 7.93 – 7.83 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.32 – 7.25 (m, 1H), 6.89 (t, <i>J</i> = 54.8, 1H), 4.91 – 4.79 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.08 – 3.97 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 – 3.68 (m, 4H), 2.78 – 2.63 (m, 2H), 2.41 – 2.33 (m, 2H), 2.25 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.60 – 1.48 (m, 2H), 0.93 – 0.86 (m, 3H)	485

【1015】

実施例 256

3-[5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド

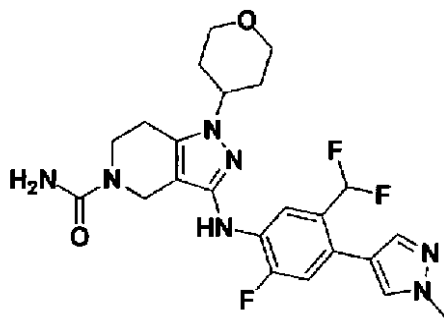
10

20

30

40

【化 8 0 2】



10

【1 0 1 6】

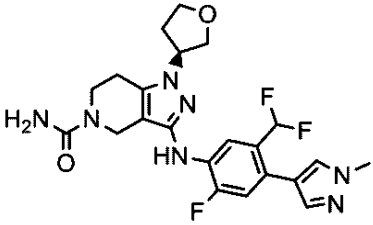
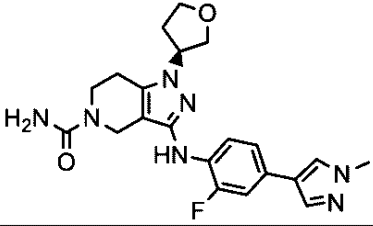
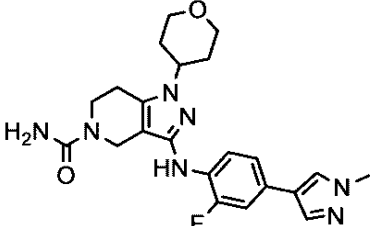
N-((5-((ジフルオロメチル)-2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-アミン(100 mg, 0.2 mmol))を含むDCM(2 mL)の溶液に、トリメチルシリルイソシアナート(46 mg, 0.4 mmol)を添加した。反応混合物を26℃で4時間攪拌し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル30~60%/0.2%ギ酸水溶液)によって精製して、表題化合物(11 mg, 11%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.25 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.26 - 4.21 (m, 3H), 3.96 - 3.94 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.59 - 3.56 (m, 2H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 2.68-2.66 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.80-1.78 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 490.

20

【1 0 1 7】

以下の実施例257~259を実施例256に類似の様式で調製した。

【表 7 9】

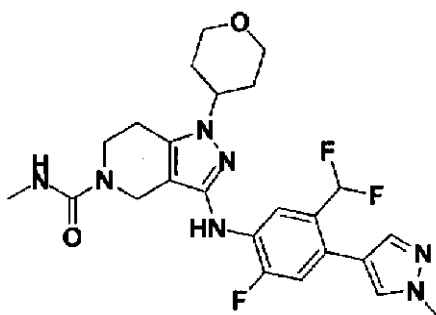
実施例	化合物名および構造	NMR	m/z
実施例257	3-[5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-[(3 <i>S</i>)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-カルボキサミド 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.20 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 6.89 (t, <i>J</i> = 54.8 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.90 – 4.87 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.11 – 3.96 (m, 2H), 3.92 – 3.81 (m, 4H), 3.77 – 3.75 (m, 1H), 3.59 – 3.56 (m, 2H), 2.68 – 2.65 (m, 2H), 2.31 – 2.18 (m, 2H)	476
実施例258	3-[2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-[(3 <i>S</i>)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-カルボキサミド 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.02 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 2H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.89 – 4.85 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.01 – 3.99 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.83 – 3.78 (m, 2H), 3.58 – 2.58 (m, 2H), 2.68 – 2.65 (m, 2H), 2.26 – 2.21 (m, 2H)	426
実施例259	3-[2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-カルボキサミド 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.01 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.36 – 7.32 (m, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.31 – 4.13 (m, 3H), 3.97 – 3.94 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.59 – 3.56 (m, 2H), 3.48 – 3.43 (m, 2H), 2.69 – 2.63 (m, 2H), 2.07 – 2.01 (m, 2H), 1.79 – 1.76 (m, 2H)	440

【1018】

実施例 260

3-[5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-N-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4*H*-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-5-カルボキサミド

【化 803】



10

20

30

40

50

【1019】

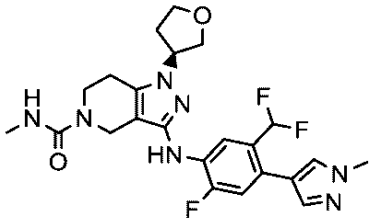
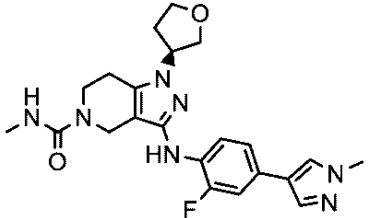
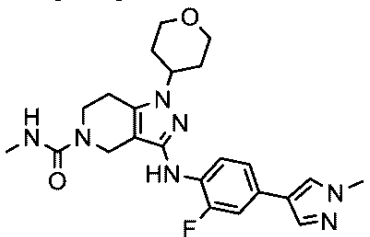
N-(5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-アミン(200 mg, 0.4 mmol)およびピリジン(0.06 mL, 2.02 mmol)を含むDMF(2 mL)の溶液に、4-ニトロフェニルクロロホルマート(244 mg, 1.21 mmol)を添加した。反応混合物を26℃で4時間攪拌した。メタンアミンのTHF溶液(2 M, 0.77 mL, 1.54 mmol)を添加し、反応混合物を60℃にさらに12時間加熱した。混合物を真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル26~56%/0.2%ギ酸水溶液)によって精製して、表題化合物(15 mg, 19%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.25 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.25 - 4.20 (m, 3H), 3.96 - 3.93 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.58 - 3.56 (m, 2H), 3.45 - 3.42 (m, 2H), 2.68-2.66 (m, 2H), 2.57-2.55 (m, 3H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.79-1.77 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 504.

10

【1020】

以下の実施例261~272を実施例260に類似の様式で調製した。

【表 80-1】

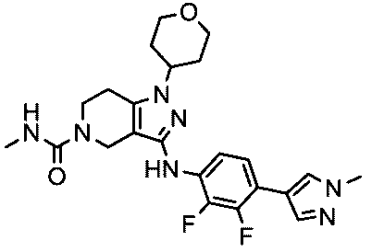
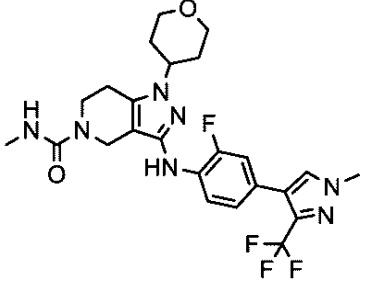
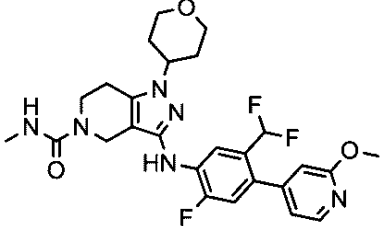
実施例	化合物名および構造	NMR	m/z
実施例261	3-[5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]- <i>N</i> -メチル-1-[(3 <i>S</i>)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-カルボキサミド 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.18 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 6.88 (t, <i>J</i> = 54.8 Hz, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.89 – 4.86 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.10 – 3.96 (m, 2H), 3.90 – 3.86 (m, 4H), 3.79 – 3.66 (m, 1H), 3.59 – 3.56 (m, 2H), 2.69 – 2.65 (m, 2H), 2.58 – 2.54 (m, 3H), 2.34 – 2.20 (m, 2H)	490
実施例262	3-[2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]- <i>N</i> -メチル-1-[(3 <i>S</i>)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-カルボキサミド 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.99 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.33 – 7.30 (m, 1H), 7.20 – 7.17 (m, 1H), 6.46 – 6.45 (m, 1H), 4.84 – 4.82 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.97 – 3.95 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76 – 3.74 (m, 2H), 3.55 – 3.52 (m, 2H), 2.64 – 2.62 (m, 2H), 2.54 – 2.52 (m, 3H), 2.22 – 2.17 (m, 2H)	440
実施例263	3-[2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]- <i>N</i> -メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-カルボキサミド 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.21 – 8.05 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85 – 7.70 (m, 2H), 7.67 – 7.55 (m, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 7.26 – 7.23 (m, 1H), 6.49 – 6.48 (m, 1H), 4.32 – 4.18 (m, 3H), 3.97 – 3.95 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.73 – 3.63 (m, 1H), 3.58 – 3.42 (m, 3H), 2.80 – 2.66 (m, 2H), 2.57 – 2.55 (m, 3H), 2.04 – 2.00 (m, 2H), 1.79 – 1.75 (m, 2H)	454

10

20

30

【表 80-2】

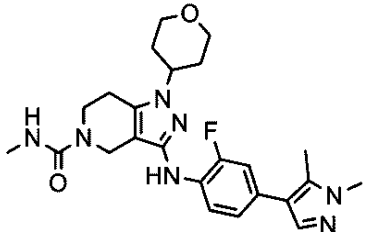
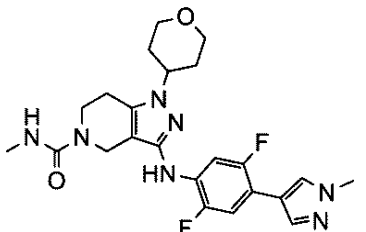
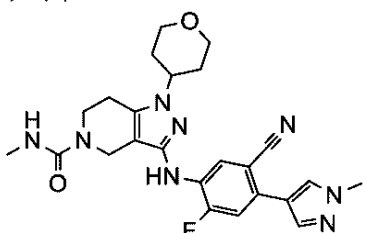
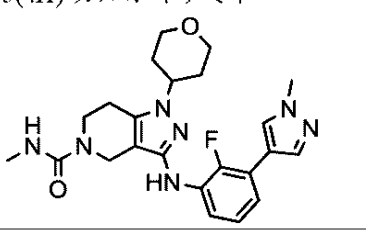
実施例264	3-[2,3-ジフルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-<i>N</i>-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5-カルボキサミド 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.15 – 7.95 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.54 – 7.25 (m, 2H), 6.49 – 6.48(m, 1H), 4.33 – 4.13 (m, 3H), 4.00 – 3.91 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.59 – 3.56 (m, 2H), 3.48 – 3.42 (m, 2H), 2.71 – 2.64 (m, 2H), 2.57 – 2.55 (m, 3H), 2.08 – 1.93 (m, 2H), 1.80 – 1.76 (m, 2H)	472
実施例265	3-[2-フルオロ-4-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]アニリノ]-<i>N</i>-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5-カルボキサミド 	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.10 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.50 – 6.47 (m, 1H), 4.28 – 4.21 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.99 – 3.94 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.59 – 3.57 (m, 2H), 3.48 – 3.42 (m, 2H), 2.72 – 2.63 (m, 2H), 2.57 – 2.55 (m, 3H), 2.05 – 1.96 (m, 2H), 1.84 – 1.73 (m, 2H).	522
実施例266	3-[5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-4-(2-メトキシ-4ピリジル)アニリノ]-<i>N</i>-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5-カルボキサミド 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.23 – 8.21 (m, 2H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 6.84 (t, <i>J</i> = 54.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.31 – 4.17 (m, 3H), 3.97 – 3.94 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.64 – 3.54 (m, 2H), 3.51 – 3.42 (m, 2H), 2.75 – 2.65 (m, 2H), 2.57 – 2.56 (m, 3H), 2.08 – 1.93 (m, 2H), 1.82 – 1.78 (m, 2H)	531

10

20

30

【表 80-3】

実施例267	3-[4-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-2-フルオロ-アニリノ]-<i>N</i>-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5-カルボキサミド 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.68 – 7.64 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.49 – 6.47 (m, 1H), 4.22 – 4.19 (m, 3H), 3.97 – 3.95 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.58 – 3.57 (m, 2H), 3.48 – 3.42 (m, 2H), 2.67 – 2.57 (m, 2H), 2.56 – 2.50 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.04 – 2.01 (m, 2H), 2.00 – 1.76 (m, 2H)	468
実施例268	3-[2,5-ジフルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-<i>N</i>-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5-カルボキサミド 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.00 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.63 – 6.59 (m, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.25 – 4.18 (m, 3H), 3.98 – 3.95 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.58 – 3.57 (m, 2H), 3.49 – 3.43 (m, 2H), 2.67 – 2.60 (m, 2H), 2.58 – 2.57 (m, 3H), 2.05 – 1.97 (m, 2H), 1.81 – 1.78 (m, 2H).	472
実施例269	3-[5-シアノ-2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-<i>N</i>-メチル-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5-カルボキサミド 	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 5.91 – 5.89 (m, 1H), 4.56 – 4.54 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.22 – 4.17 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.84 – 3.82 (m, 2H), 3.61 – 3.55 (m, 2H), 2.90 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H), 2.83 – 2.80 (m, 2H), 2.36 – 2.23 (m, 2H), 1.92 – 1.89 (m, 2H)	479
実施例270	3-((2-フルオロ-3-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-<i>N</i>-メチル-1-(テトラヒドロ-2<i>H</i>-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5(4<i>H</i>)-カルボキサミド 	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.85 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.26 – 7.24 (m, 1H), 6.96 – 7.05 (m, 2H), 5.88 – 5.87 (m, 1H), 4.50 – 4.49 (m, 1H), 4.15 – 4.11 (m, 5H), 3.98 (s, 3H), 3.82 – 3.79 (m, 2H), 3.56 – 3.50 (m, 2H), 2.82 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 2.76 – 2.73 (m, 2H), 2.34 – 2.29 (m, 2H), 1.87 – 1.83 (m, 2H).	454

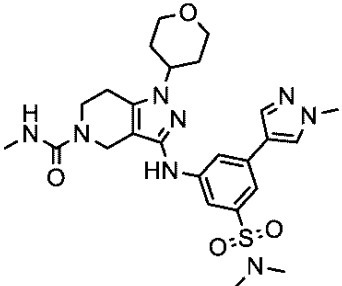
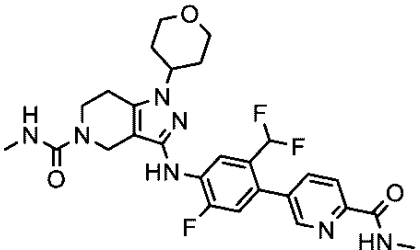
10

20

30

40

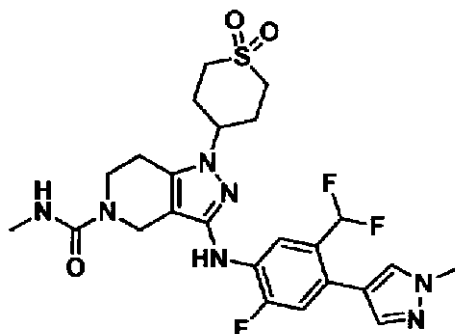
【表 80-4】

実施例271	3-((3-(<i>N,N</i>-ジメチルスルファモイル)-5-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-<i>N</i>-メチル-1-(テトラヒドロ-2<i>H</i>-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5(4<i>H</i>)-カルボキサミド 	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.85 – 7.70 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 6.55 – 6.54 (m, 1H), 4.25 – 4.22 (m, 3H), 3.97 – 3.95 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.58 – 3.56 (m, 2H), 3.49 – 3.43 (m, 2H), 2.67 – 2.65 (m, 8H), 2.58 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 2.09 – 1.91 (m, 2H), 1.81 – 1.75 (m, 2H).	543
実施例272	3-((5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-4-(6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)フェニル)アミノ)-<i>N</i>-メチル-1-(テトラヒドロ-2<i>H</i>-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5(4<i>H</i>)-カルボキサミド 	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.87 – 8.84 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.97 – 7.95 (m, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 6.82 (t, <i>J</i> = 54.8 Hz, 1H), 6.52 – 6.48 (m, 1H), 4.38 – 4.16 (m, 3H), 3.98 – 3.95 (m, 2H), 3.60 – 3.58 (m, 2H), 3.50 – 3.44 (m, 2H), 2.85 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H), 2.71 – 2.62 (m, 2H), 2.58 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3H), 2.09 – 1.94 (m, 2H), 1.83 – 1.78 (m, 2H).	558

実施例 273

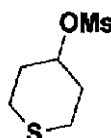
3-〔5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ〕-1-(1,1-ジオキソチアン-4-イル)-*N*-メチル-6,7-ジヒドロ-4*H*-ピラゾロ[4,3-*c*]ピリジン-5-カルボキサミド

【化 804】



工程 1 : テトラヒドロ-2*H*-チオピラン-4-イルメタンスルホナート

【化 805】



【1021】

10

20

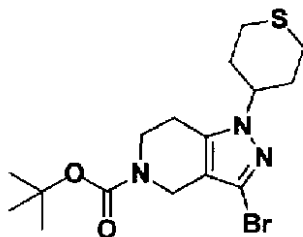
40

50

テトラヒドロチオピラン-4-オール (10 g, 84.6 mmol) およびトリエチルアミン (35.4 mL, 253.8 mmol) を含む 0℃ の DCM (150 mL) の溶液に、メタンスルホニルクロリド (10.7 mL, 138.8 mmol) を滴下した。反応物を 25℃ で 16 時間攪拌した。水 (100 mL) を添加し、混合物を DCM (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物 (17 g、粗化合物) を橙色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.73 - 4.69 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.76 - 2.63 (m, 4H), 2.17 - 2.16 (m, 2H), 1.87 - 1.84 (m, 2H).

工程 2: tert-ブチル 3-ブロモ-1-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート

【化 806】

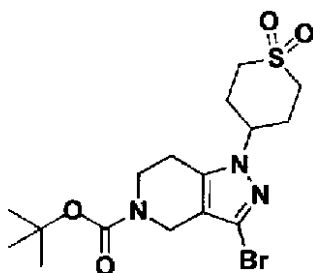


【1022】

tert-ブチル 3-ブロモ-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート (10 g, 33 mmol)、テトラヒドロチオピラン-4-イルメタンスルホナート (8.4 g, 43 mmol) および Cs₂CO₃ (27 g, 83 mmol) を含む DMF (50 mL) の混合物を 80℃ に 16 時間加熱した。反応混合物を EtOAc (300 mL) で希釈し、ブライン (200 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (石油エーテルから石油エーテル/MTBE/THF = 10:1:1 の溶離剤グラジエント) によって精製して、表題化合物 (5.9 g, 44%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.17 (s, 2H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 3.61 - 3.59 (m, 2H), 2.83 - 2.77 (m, 2H), 2.71 - 2.68 (m, 4H), 2.13 - 2.10 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

工程 3: tert-ブチル 3-ブロモ-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート

【化 807】



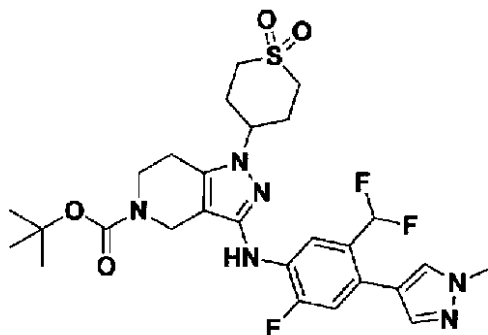
【1023】

tert-ブチル 3-ブロモ-1-テトラヒドロチオピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート (2 g, 5.0 mmol) を含む 25℃ の THF (8 mL) および水 (2 mL) の溶液に、ペルオキシ硫酸カリウム (5.8 g, 9.4 mmol) を添加した。反応物を 25℃ で 2 時間攪拌した。水 (20 mL) を添加し、混合物を DCM (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機

層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物（2.1g, 99%）を白色固体として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z ($M+H$) 434.

工程4: tert-ブチル 3-((5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート

【化808】



10

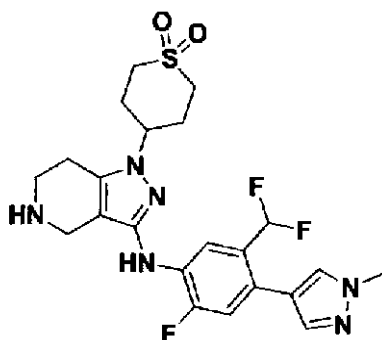
【1024】

tert-ブチル 3-ブromo-1-(1,1-ジオキソチアン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート (200mg, 0.46mmol) を含む 1,4-ジオキサン (2mL) の溶液 (solution) に、5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリン (133mg, 0.55mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II) (36mg, 0.05mmol)、tBuONa (133mg, 1.4mmol) および 2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル (25mg, 0.05) を添加した。反応物を窒素雰囲気下にて 120℃ に 16 時間加熱した。室温に冷却した後、反応物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM/MeOH=20:1) によって精製して、表題化合物 (148mg, 54%) を淡黄色固体として得た。LCMS M/Z ($M+H$) 595.

20

工程4: 4-(3-((5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキソ

【化809】



40

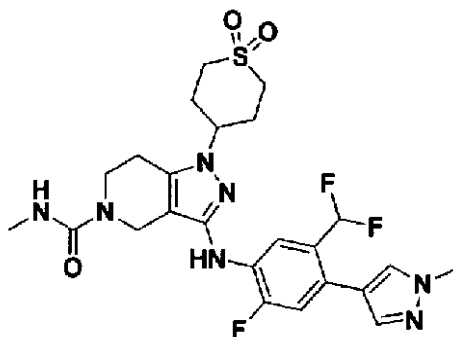
【1025】

tert-ブチル 3-[5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリン]-1-(1,1-ジオキソチアン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシレート (200mg, 0.46mmol) を含む 1,4-ジオキサン (2mL) の溶液 (solution) に、5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリン (133mg, 0.55mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジ-*i*-プロポキシ-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II) (36mg, 0.05mmol)、tBuONa (133mg, 1.4mmol) および 2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル (25mg, 0.05) を添加した。反応物を窒素雰囲気下にて 120℃ に 16 時間加熱した。室温に冷却した後、反応物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM/MeOH=20:1) によって精製して、表題化合物 (148mg, 54%) を淡黄色固体として得た。LCMS M/Z ($M+H$) 595.

50

7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシラート(130 mg, 0.22 mmol)を含むDCM(1 mL)およびトリフルオロ酢酸(1 mL)の溶液を25℃で1時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮して、表題化合物(70 mg、粗化合物)を黄色油状物として得た。これをさらに精製する必要はなかった。LCMS M/Z (M+H) 495.

工程5: 3-[5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-(1,1-ジオキソチアン-4-イル)-N-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド
【化810】



【1026】

N-[5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)フェニル]-1-(1,1-ジオキソチアン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-アミン(70 mg, 0.14 mmol)、トリエチルアミン(0.08 mL, 0.57 mmol)を含むDCM(1 mL)の溶液に、N-メチルイミダゾール-1-カルボキサミド(21 mg, 0.17 mmol)を添加した。反応物を25℃で16時間攪拌した。水(2 mL)を添加し、混合物をDCM(2 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM/MeOH=20:1)によって精製して、表題化合物(33 mg, 41%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.09 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 55.2, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.50 - 4.49 (m, 1H), 4.32 - 4.30 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.81 - 3.71 (m, 4H), 3.07 - 3.04 (m, 2H), 2.84 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.74-2.72 (m, 2H), 2.56-2.53 (m, 4H). LCMS M/Z (M+H) 552.

【1027】

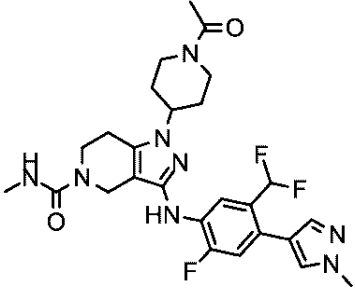
以下の実施例274を実施例273に類似の様式で調製した。

10

20

30

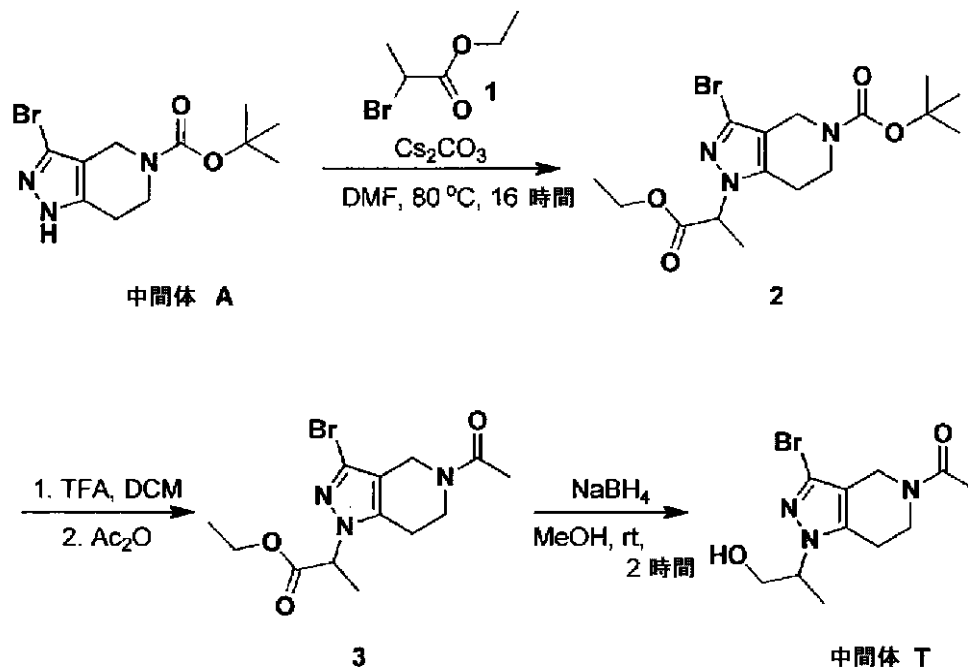
【表 8 1】

実施例	化合物名および構造	NMR	m/z
実施例274	1-(1-アセチル-4-ピペリジル)-3-[5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-N-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.04 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 6.88 (t, <i>J</i> = 54.8, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.44 – 4.41 (m, 1H), 4.33 – 4.24 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.63 – 3.54 (m, 2H), 3.24 – 3.17 (m, 1H), 2.75 – 2.65 (m, 3H), 2.56 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.90 – 1.77 (m, 4H).	545

【1028】

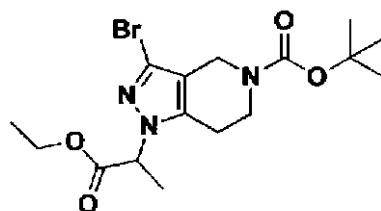
中間体 T に対する一般的手順

【化 8 1 1】



工程 1 : tert-ブチル 3-ブromo-1-(1-エトキシ-1-オキソプロパン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシレート

【化 8 1 2】



10

20

30

40

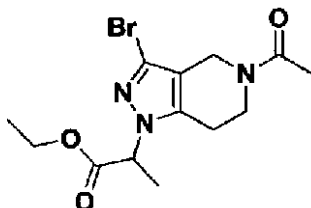
50

【1029】

tert-ブチル 3-ブロモ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H)-カルボキシラート (20.0 g, 66.19 mmol) を含むジオキサン (100 mL) の溶液に、エチル 2-ブロモプロパノアート (13.18 g, 72.81 mmol) および Cs_2CO_3 (64.7 g, 198.57 mmol) を添加した。反応混合物を 120 °C に 16 時間加熱した。室温に冷却した後、水 (100 mL) を添加し、混合物を EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/MTBE/THF = 10 : 1 : 1 ~ 2 : 1 : 1 の溶離剤グラジエント) によって精製して、表題化合物 (7.3 g, 27%) を透明油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5.20 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.22 - 4.08 (m, 4H), 3.67 - 3.53 (m, 2H), 2.73 - 2.59 (m, 2H), 1.61 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

工程 2 : エチル 2- (5-アセチル-3-ブロモ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル) プロパノアート

【化 813】

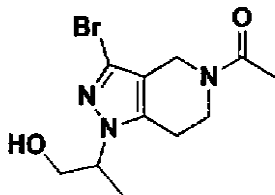


【1030】

tert-ブチル 3-ブロモ-1- (1-エトキシ-1-オキソプロパン-2-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H)-カルボキシラート (1.9 g, 4.7 mmol) を含む 0 °C の DCM (10 mL) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (10 mL) を滴下した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を DMF (10 mL) に再溶解した。混合物を 0 °C に冷却した後、トリエチルアミン (2.7 g, 26.4 mmol) および無水酢酸 (0.68 g, 6.62 mmol) を滴下した。混合物を室温でさらに 0.5 時間攪拌した。反応物を水 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 50 : 1) によって精製して、表題化合物 (1.3 g, 57%) を透明油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 344.

工程 3 : 1- (3-ブロモ-1- (1-ヒドロキシプロパン-2-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H)-イル) エタノール

【化 814】



【1031】

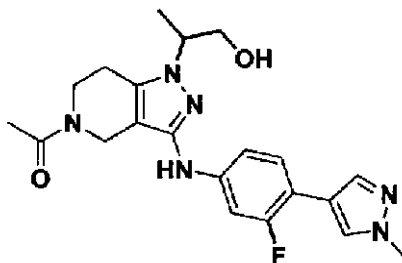
エチル 2- (5-アセチル-3-ブロモ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル) プロパノアート (1.3 g, 3.78 mmol) を含む 0 °C の MeOH (10 mL) の溶液に、 NaBH_4 (0.71 g, 18.9 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応物をブライン (10 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (D

CM/MeOH = 20 : 1) によって精製して、表題化合物 (0.8 g, 70%) を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 4.92 - 4.87 (m, 1H), 4.34 - 4.19 (m, 3H), 3.74 - 3.65 (m, 2H), 3.55 - 3.51 (m, 2H), 2.80 - 2.66 (m, 2H), 2.09 - 2.88 (m, 3H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

実施例 275

1 - [3 - [3 - フルオロ - 4 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) アニリノ] - 1 - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] エタノン

【化 815】



10

【1032】

1 - (3 - ブロモ - 1 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 (4H) - イル) エタノン (0.25 g, 0.80 mmol) を含む 1, 4 - ジオキサン (3 mL) の溶液に、2 - フルオロ - 4 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) アニリン (0.18 g, 0.95 mmol)、クロロ (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジイソプロポキシ - 1, 1' - ビフェニル) [2 - (2 - アミノエチルフェニル)] パラジウム (II)、メチル - t - ブチルエーテル付加物 (0.07 g, 0.08 mmol)、t BuONa (0.23 g, 2.39 mmol) および 2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) 3, 6 - ジメトキシ - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル (0.04 g, 0.08 mmol) を添加した。反応物を窒素雰囲気下にて 120 °C に 16 時間加熱した。室温に冷却した後、反応物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 26 ~ 56 % / 0.2 % 酢酸水溶液) によって精製して、表題化合物 (24 mg, 6%) を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 - 8.36 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 4.85 - 4.82 (m, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 2H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.67 - 3.38 (m, 4H), 2.75 - 2.63 (m, 2H), 2.09 - 2.07 (m, 3H), 1.34-1.32 (m, 3H).

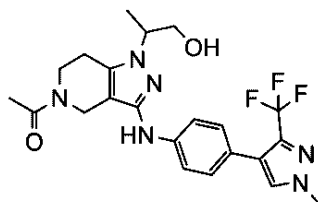
20

30

【1033】

以下の実施例 276 を実施例 275 に類似の様式で調製した。

【表 8 2】

実施例	化合物名および構造	NMR	m/z
実施例276	1-[1-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-3-[4-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]アニリノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.29 – 8.16 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 2H), 7.26 – 7.14 (m, 2H), 4.88 – 4.77 (m, 1H), 4.45 – 4.26 (m, 2H), 4.19 – 4.04 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.83 – 3.49 (m, 4H), 2.81 – 2.60 (m, 2H), 2.10 – 2.07 (m, 3 H), 1.34 – 1.32 (m, 3H).	463

10

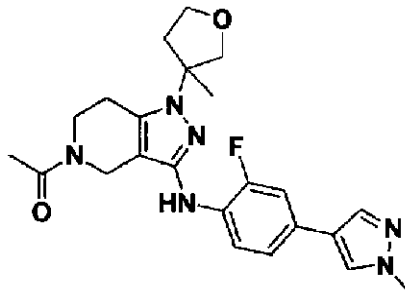
【1034】

実施例 277

1-[3-[2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン

20

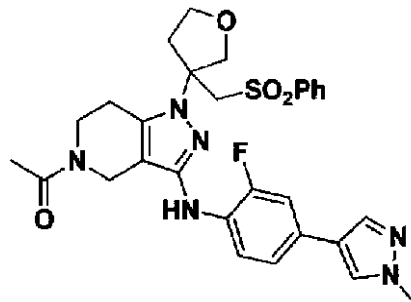
【化 8 1 6】



30

工程 1：1-(3-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-1-(3-(フェニルスルホニル)メチル)テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル]エタノン

【化 8 1 7】



40

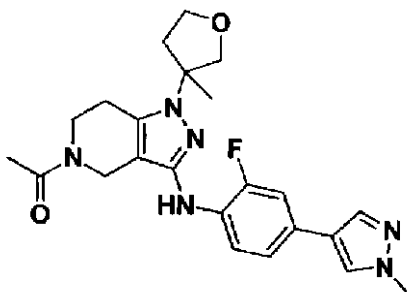
【1035】

1-(3-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル]エタノン (400 mg, 1.13 mmol) および Cs₂CO₃ (368 mg, 1.13 mmol) を含む DMF (4 mL) の溶液に、(E)-3-(フェニルスルホニル)メチレン)テトラヒドロフラン (506 mg, 2.26 mmol) を添加した。

50

反応混合物を20℃で12時間攪拌した。水(20mL)を添加し、混合物をDCM(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM/MeOH=20:1)によって精製して、表題化合物(100mg, 15%)を淡黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 579.

工程2: 1-[3-[2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン
【化818】



10

【1036】

1-(3-((2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-1-(3-((フェニルスルホニル)メチル)テトラヒドロフラン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン(90mg, 0.16mmol)を含むMeOH(2mL)の溶液に、Mg(19mg, 0.78mmol)およびHgCl₂(8mg, 0.03mmol)を添加した。反応混合物を超音波下にて20℃で20分間攪拌し、20℃でさらに12時間攪拌した。水(40mL)を添加し、混合物をDCM(40mL×2)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル33~63%/0.2%ギ酸水溶液)によって精製して、表題化合物(10mg, 15%)を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 4.47 - 4.30 (m, 3H), 4.04 - 3.97 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.82 - 3.75 (m, 2H), 2.95 - 2.84 (m, 2H), 2.72 - 2.71 (m, 1H), 2.33 - 2.30 (m, 1H), 2.20 - 2.14 (m, 3H), 1.55-1.54 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 439.

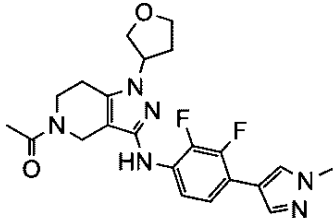
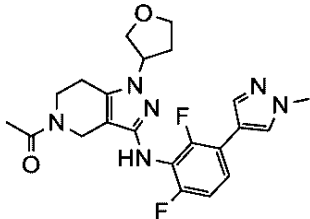
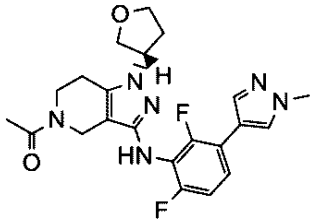
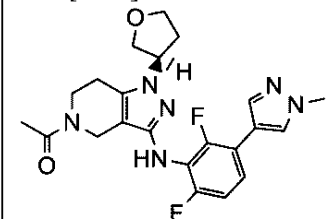
20

30

【1037】

以下の実施例278~300、301~302、303~304および305~310をそれぞれ実施例50、224、244および246に類似の様式で調製した。

【表 8 3 - 1】

実施例	化合物名および構造	NMR	m/z
実施例278	1-[3-[2,3-ジフルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 7.91 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.42 – 7.19 (m, 2H), 4.94 – 4.87 (m, 1H), 4.44 – 4.42 (m, 2H), 4.16 – 4.08 (m, 2H), 3.96 – 3.81 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 2.87 – 2.76 (m, 2H), 2.42 – 2.33 (m, 2H), 2.20 – 2.15 (m, 3H)	443
実施例279	1-[3-[2,6-ジフルオロ-3-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 1H), 6.96 – 6.89 (m, 1H), 4.86 – 4.75 (m, 1H), 4.33 – 4.32 (m, 2H), 4.04 – 3.99 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.86 – 3.76 (m, 4H), 2.83 – 2.72 (m, 2H), 2.29 – 2.21 (m, 2H), 2.17 – 2.08 (m, 3H)	443
実施例280	(<i>S</i>)-1-[3-[2,6-ジフルオロ-3-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 7.07 – 7.01 (m, 1H), 4.79 – 4.76 (m, 1H), 4.30 – 4.23 (m, 2H), 3.95 – 3.83 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.73 – 3.65 (m, 4H), 2.74 – 2.63 (m, 2H), 2.22 – 2.10 (m, 2H), 2.07 – 2.01 (m, 3H)	443
実施例281	(<i>R</i>)-1-[3-[2,6-ジフルオロ-3-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 7.06 – 7.01 (m, 1H), 4.79 – 4.74 (m, 1H), 4.30 – 4.23 (m, 2H), 3.91 – 3.83 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.73 – 3.63 (m, 4H), 2.76 – 2.63 (m, 2H), 2.18 – 2.09 (m, 2H), 2.07 – 2.01 (m, 3H)	443

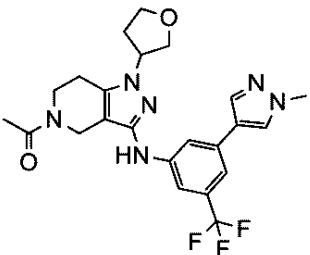
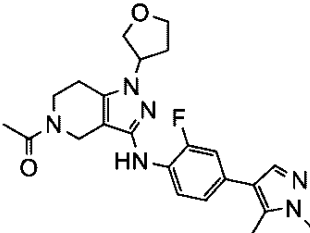
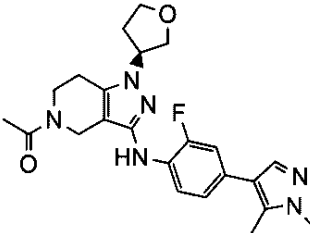
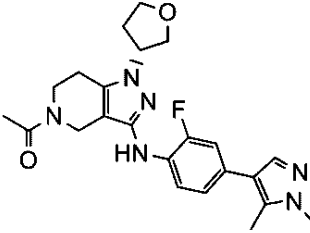
10

20

30

40

【表 8 3 - 2】

実施例282	1-[3-[3-(1-メチルピラゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.68 – 8.63 (m, 1H), 8.17 – 8.16 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 – 7.82 (m, 1H), 7.68 – 7.67 (m, 1H), 7.22 – 7.20 (m, 1H), 4.90 – 4.85 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.06 – 4.00 (m, 2H), 3.89 – 3.79 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.73 – 3.68 (m, 2H), 2.79 – 2.67 (m, 2H), 2.29 – 2.23 (m, 2H), 2.10 – 2.08 (m, 3H)	475
実施例283	1-[3-[4-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-2-フルオロ-アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 7.87 – 7.83 (m, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.15 – 7.13 (m, 1H), 7.12 – 7.03 (m, 1H), 4.88 – 4.82 (m, 1H), 4.40 – 4.34 (m, 2H), 4.02 – 3.98 (m, 2H), 3.84 – 3.67 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 2.78 – 2.66 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.26 – 2.22 (m, 2H), 2.08 – 2.05 (m, 3H)	439
実施例284	(<i>S</i>)-1-[3-[4-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-2-フルオロ-アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.87 – 7.83 (m, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.15 – 7.13 (m, 1H), 7.12 – 7.03 (m, 1H), 4.88 – 4.82 (m, 1H), 4.40 – 4.34 (m, 2H), 4.02 – 3.98 (m, 2H), 3.84 – 3.67 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 2.78 – 2.66 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.26 – 2.22 (m, 2H), 2.09 – 2.05 (m, 3H)	439
実施例285	(<i>R</i>)-1-[3-[4-(1,5-ジメチルピラゾール-4-イル)-2-フルオロ-アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 7.88 – 7.83 (m, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 1H), 7.08 – 7.03 (m, 1H), 4.88 – 4.84 (m, 1H), 4.41 – 4.35 (m, 2H), 4.03 – 3.99 (m, 2H), 3.84 – 3.67 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 2.78 – 2.66 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.28 – 2.23 (m, 2H), 2.09 – 2.06 (m, 3H)	439

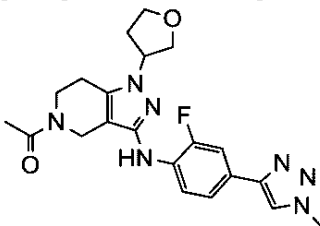
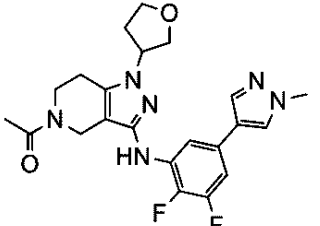
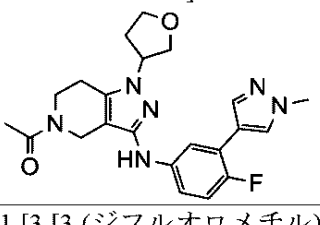
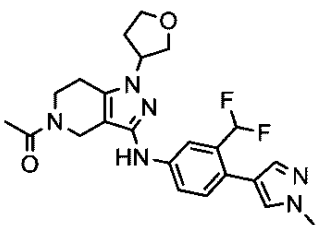
10

20

30

40

【表 8 3 - 3】

実施例286	1-[3-[2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.38 (s, 1H), 7.99 – 7.93 (m, 1H), 7.88 – 7.67 (m, 1H), 7.60 – 7.47 (m, 2H), 4.90 – 4.83 (m, 1H), 4.41 – 4.34 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.03 – 3.96 (m, 2H), 3.85 – 3.66 (m, 4H), 2.79 – 2.64 (m, 2H), 2.40 – 2.17 (m, 2H), 2.09 – 2.05 (m, 3H)	426
実施例287	1-[3-[2,3-ジフルオロ-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.26 – 8.17 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.00 – 7.85 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.98 – 6.93 (m, 1H), 4.93 – 4.88 (m, 1H), 4.43 – 4.37 (m, 2H), 4.04 – 4.01 (m, 2H), 3.88 – 3.84 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.83 – 3.69 (m, 2H), 2.81 – 2.68 (m, 2H), 2.30 – 2.21 (m, 2H), 2.10 – 2.05 (m, 3H)	443
実施例288	1-[3-[4-フルオロ-3-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.22 – 8.17 (m, 1H), 8.00 – 7.94 (m, 2H), 7.74 – 7.73 (m, 1H), 7.17 – 7.15 (m, 1H), 7.08 – 7.03 (m, 1H), 4.90 – 4.80 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.06 – 4.01 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86 – 3.84 (m, 2H), 3.74 – 3.69 (m, 2H), 2.77 – 2.65 (m, 2H), 2.28 – 2.21 (m, 2H), 2.10 – 2.07 (m, 3H)	425
実施例289	1-[3-[3-(ジフルオロメチル)-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.51 – 8.46 (m, 1H), 7.91 – 7.90 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55 – 7.53 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 6.89 (t, <i>J</i> = 56.0 Hz, 1H), 4.88 – 4.85 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.05 – 4.02 (m, 2H), 3.90 – 3.68 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 2.78 – 2.66 (m, 2H), 2.27 – 2.23 (m, 2H), 2.10 – 2.08 (m, 3H)	457

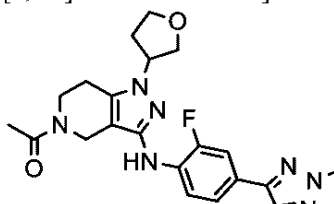
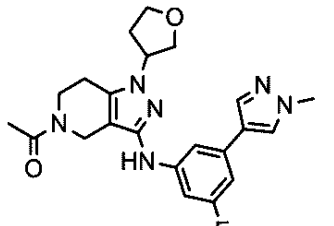
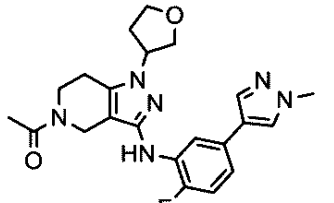
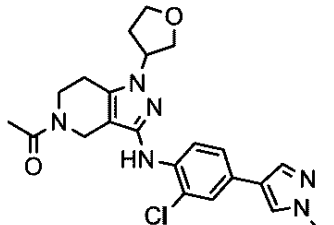
10

20

30

40

【表 8 3 - 4】

実施例290	1-[3-[2-フルオロ-4-(2-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.13 (s, 1H), 8.12 – 8.06 (m, 1H), 7.99 – 7.73 (m, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 2H), 4.90 – 4.84 (m, 1H), 4.41 – 4.35 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.03 – 4.00 (m, 2H), 3.85 – 3.78 (m, 2H), 3.73 – 3.68 (m, 2H), 2.80 – 2.67 (m, 2H), 2.29 – 2.09 (m, 2H), 2.07 – 2.05 (m, 3H)	426
実施例291	1-[3-[3-フルオロ-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.49 – 8.45 (m, 1H), 8.05 – 8.03 (m, 1H), 7.75 – 7.74 (m, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 1H), 7.14 – 7.10 (m, 1H), 6.75 – 6.71 (m, 1H), 4.89 – 4.83 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.07 – 3.99 (m, 2H), 3.90 – 3.80 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75 – 3.67 (m, 2H), 2.78 – 2.66 (m, 2H), 2.32 – 2.20 (m, 2H), 2.10 – 2.07 (m, 3H)	425
実施例292	1-[3-[2-フルオロ-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.25 – 8.05 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 – 7.84 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.11 – 7.06 (m, 1H), 6.91 – 6.88 (m, 1H), 4.90 – 4.86 (m, 1H), 4.43 – 4.36 (m, 2H), 4.03 – 3.99 (m, 2H), 3.88 – 3.83 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.71 – 3.68 (m, 2H), 2.79 – 2.67 (m, 2H), 2.32 – 2.31 (m, 2H), 2.09 – 2.04 (m, 3H)	425
実施例293	1-[3-[2-クロロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 – 7.29 (m, 3H), 4.92 – 4.82 (m, 1H), 4.35 – 4.28 (m, 2H), 4.03 – 3.96 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.80 – 3.68 (m, 4H), 2.80 – 2.68 (m, 2H), 2.33 – 2.22 (m, 2H), 2.09 – 2.04 (m, 3H)	441

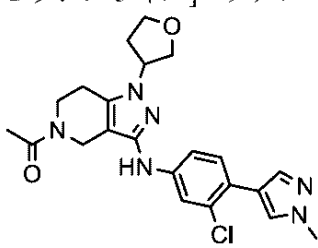
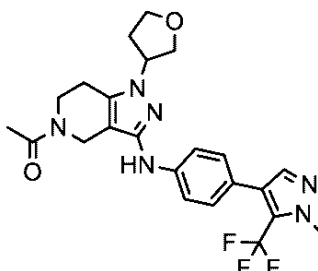
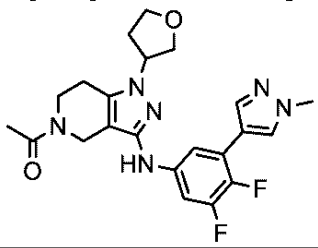
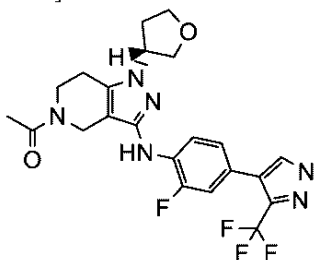
10

20

30

40

【表 8 3 - 5】

実施例294	1-[3-[3-クロロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.46 – 8.42 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 2H), 4.88 – 4.82 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.05 – 4.01 (m, 2H), 3.88 – 3.67 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 2.77 – 2.65 (m, 2H), 2.28 – 2.24 (m, 2H), 2.10 – 2.07 (m, 3H)	441
実施例295	1-[3-[4-[1-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 – 8.30 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.45 – 7.42 (m, 2H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 4.86 – 4.83 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.05 – 3.99 (m, 5H), 3.88 – 3.67 (m, 4H), 2.79 – 2.66 (m, 2H), 2.25 – 2.22 (m, 2H), 2.10 – 2.07 (m, 3H)	475
実施例296	1-[3-[3,4-ジフルオロ-5-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.45 – 8.41 (m, 1H), 8.07 – 8.06 (m, 1H), 7.76 – 7.75 (m, 1H), 7.60 – 7.57 (m, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 4.89 – 4.85 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.05 – 4.00 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 – 3.85 (m, 2H), 3.84 – 3.67 (m, 2H), 2.78 – 2.64 (m, 2H), 2.27 – 2.20 (m, 2H), 2.10 – 2.07 (m, 3H)	443
実施例297	(<i>R</i>)-1-[3-[2-フルオロ-4-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.11 (s, 1H), 8.00 – 7.93 (m, 1H), 7.86 – 7.69 (m, 1H), 7.16 – 7.13 (m, 1H), 7.12 – 7.04 (m, 1H), 4.90 – 4.85 (m, 1H), 4.41 – 4.35 (m, 2H), 4.03 – 3.99 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.84 – 3.68 (m, 4H), 2.80 – 2.67 (m, 2H), 2.27 – 2.23 (m, 2H), 2.09 – 2.05 (m, 3H)	493

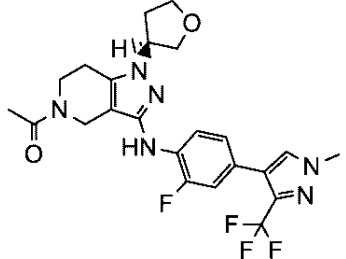
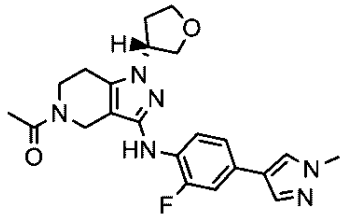
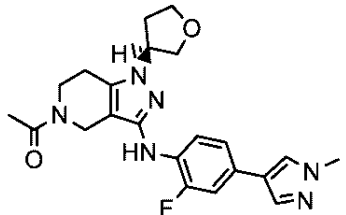
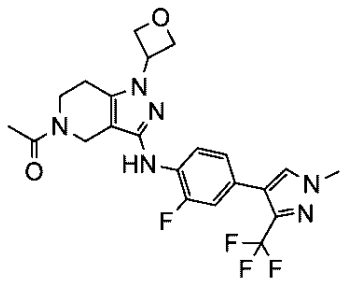
10

20

30

40

【表 8 3 - 6】

実施例298	(S)-1-[3-[2-フルオロ-4-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.99 – 7.93 (m, 1H), 7.86 – 7.69 (m, 1H), 7.16 – 7.12 (m, 1H), 7.08 – 7.04 (m, 1H), 4.89 – 4.83 (m, 1H), 4.41 – 4.35 (m, 2H), 4.03 – 3.98 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.84 – 3.68 (m, 4H), 2.79 – 2.67 (m, 2H), 2.28 – 2.23 (m, 2H), 2.09 – 2.05 (m, 3H)	493
実施例299	1-[3-[2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.83 – 7.67 (m, 3H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 4.87 – 4.77 (m, 1H), 4.41 – 4.34 (m, 2H), 4.02 – 3.97 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.81 – 3.67 (m, 4H), 2.77 – 2.66 (m, 2H), 2.26 – 2.22 (m, 2H), 2.08 – 2.05 (m, 3H)	425
実施例300	1-[3-[2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.83 – 7.68 (m, 3H), 7.36 – 7.33 (m, 1H), 7.32 – 7.21 (m, 1H), 4.88 – 4.84 (m, 1H), 4.40 – 4.33 (m, 2H), 4.03 – 3.99 (m, 2H), 3.84 – 3.67 (m, 7H), 2.79 – 2.64 (m, 2H), 2.26 – 2.21 (m, 2H), 2.08 – 2.05 (m, 3H)	425
実施例301	1-[3-[2-フルオロ-4-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]アニリノ]-1-(オキシetan-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.12 (s, 1H), 8.01 – 7.84 (m, 2H), 7.20 – 7.09 (m, 2H), 5.44 – 5.38 (m, 1H), 4.96 – 4.93 (m, 2H), 4.85 – 4.83 (m, 2H), 4.42 – 4.36 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.71 – 3.64 (m, 2H), 2.73 – 2.60 (m, 2H), 2.08 – 2.05 (m, 3H)	479

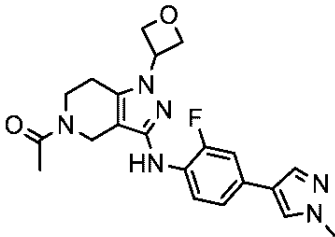
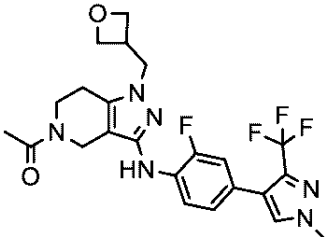
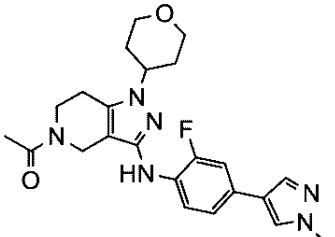
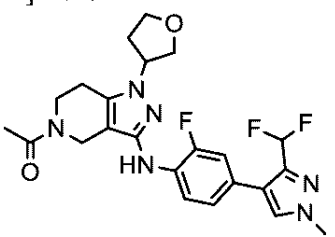
10

20

30

40

【表 8 3 - 7】

実施例302	1-[3-[2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.04 (s, 1H), 7.97 – 7.90 (m, 1H), 7.88 – 7.79 (m, 2H), 7.40 – 7.36 (m, 1H), 7.35 – 7.26 (m, 1H), 5.44 – 5.37 (m, 1H), 4.96 – 4.93 (m, 2H), 4.86 – 4.81 (m, 2H), 4.41 – 4.34 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.71 – 3.63 (m, 2H), 2.71 – 2.58 (m, 2H), 2.07 – 2.05 (m, 3H)	411
実施例303	1-[3-[2-フルオロ-4-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]アニリノ]-1-(オキセタン-3-イルメチル)-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.10 (s, 1H), 7.96 – 7.85 (m, 2H), 7.17 – 7.04 (m, 2H), 4.67 – 4.64 (m, 2H), 4.46 – 4.36 (m, 4H), 4.21 – 4.19 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.72 – 3.67 (m, 2H), 3.41 – 3.39 (m, 1H), 2.76 – 2.64 (m, 2H), 2.09 – 2.06 (m, 3H)	493
実施例304	1-[3-[2-フルオロ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)アニリノ]-1-テトラヒドロピラン-4-イル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.01 (s, 1H), 7.87 – 7.67 (m, 3H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 4.40 – 4.32 (m, 2H), 4.25 – 4.16 (m, 1H), 3.96 – 3.94 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.72 – 3.66 (m, 2H), 3.45 – 3.38 (m, 2H), 2.78 – 2.66 (m, 2H), 2.08 – 1.99 (m, 5H), 1.78 – 1.75 (m, 2H)	439
実施例305	1-[3-[4-[3-(ジフルオロメチル)-1-メチルピラゾール-4-イル]-2-フルオロ-アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 1H), 7.86 – 7.69 (m, 1H), 7.27 – 7.15 (m, 2H), 7.05 (t, <i>J</i> = 53.6 Hz, 1H), 4.89 – 4.83 (m, 1H), 4.41 – 4.35 (m, 2H), 4.03 – 3.97 (m, 2H), 3.89 – 3.66 (m, 7H), 2.79 – 2.68 (m, 2H), 2.28 – 2.23 (m, 2H), 2.09 – 2.05 (m, 3H)	475

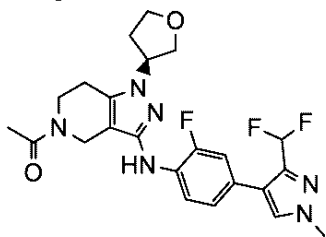
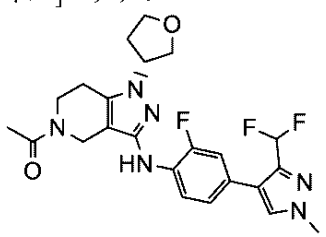
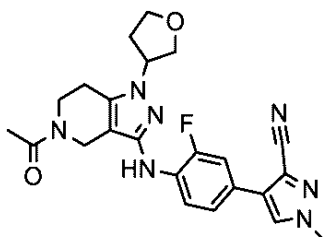
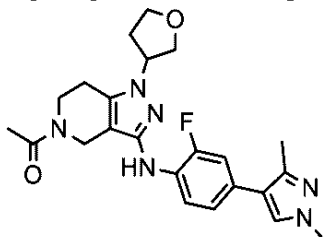
10

20

30

40

【表 8 3 - 8】

実施例306	(S)-1-[3-[4-[3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-ピラゾール-4-イル]-2-フルオロ-アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.08 (s, 1H), 7.96 – 7.89 (m, 1H), 7.86 – 7.69 (m, 1H), 7.27 – 7.15 (m, 2H), 7.05 (t, <i>J</i> = 53.6 Hz, 1H), 4.87 – 4.83 (m, 1H), 4.41 – 4.35 (m, 2H), 4.03 – 3.97 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.88 – 3.66 (m, 4H), 2.79 – 2.68 (m, 2H), 2.28 – 2.23 (m, 2H), 2.09 – 2.06 (m, 3H)	475
実施例307	(R)-1-[3-[4-[3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-ピラゾール-4-イル]-2-フルオロ-アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 1H), 7.86 – 7.69 (m, 1H), 7.27 – 7.15 (m, 2H), 7.05 (t, <i>J</i> = 53.6 Hz, 1H), 4.89 – 4.83 (m, 1H), 4.41 – 4.35 (m, 2H), 4.03 – 3.97 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.88 – 3.66 (m, 4H), 2.79 – 2.66 (m, 2H), 2.28 – 2.23 (m, 2H), 2.09 – 2.05 (m, 3H)	475
実施例308	4-[4-[(5-アセチル-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ]-3-フルオロ-フェニル]-1-メチル-ピラゾール-3-カルボニトリル 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.32 (s, 1H), 8.09 – 8.02 (m, 1H), 7.90 – 7.75 (m, 1H), 7.44 – 7.31 (m, 2H), 4.89 – 4.85 (m, 1H), 4.42 – 4.35 (m, 2H), 4.03 – 3.99 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.85 – 3.68 (m, 4H), 2.79 – 2.67 (m, 2H), 2.29 – 2.22 (m, 2H), 2.09 – 2.05 (m, 3H).	450
実施例309	1-[3-[4-(1,3-ジメチルピラゾール-4-イル)-2-フルオロ-アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.85 – 7.76 (m, 3H), 7.19 – 7.06 (m, 2H), 4.89 – 4.82 (m, 1H), 4.41 – 4.43 (m, 2H), 4.03 – 3.99 (m, 2H), 3.84 – 3.67 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 2.79 – 2.65 (m, 2H), 2.24 – 2.22 (m, 5H), 2.09 – 2.05 (m, 3H)	439

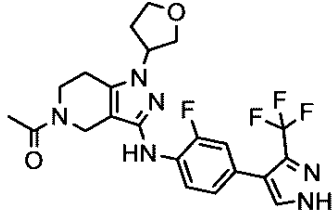
10

20

30

40

【表 8 3 - 9】

実施例310	1-[3-[2-フルオロ-4-[3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル]アニリノ]-1-テトラヒドロフラン-3-イル-6,7-ジヒドロ-4 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-5-イル]エタノン 	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.67 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97 – 7.13 (m, 2H), 7.21 – 7.07 (m, 2H), 4.88 – 4.82 (m, 1H), 4.41 – 4.35 (m, 2H), 4.01 – 3.84 (m, 2H), 3.83 – 3.68 (m, 4H), 2.79 – 2.67 (m, 2H), 2.25 – 2.23 (m, 2H), 2.09 – 2.05 (s, 3H)	479

10

実施例 3 1 1

【1038】

CBP／EP300に対する式（I I）の代表的な化合物の阻害活性を、公知の方法または以下のアッセイプロトコールのうちの1つを用いて評価することができる。

CBP TR-FRET結合アッセイを使用したインヒビターのIC₅₀測定

【1039】

His／Flagエピトープタグ化CBPをクローン化し、発現させ、均一になるまで精製した。CBPの結合および阻害を、TR-FRETアッセイテクノロジー（Perkin-Elmer）を使用してビオチン化小分子化合物と標的との結合をモニタリングすることによって評価した。具体的には、384ウェルProxiPlate中で、DMSO（最終濃度0.2% DMSO）または化合物のDMSO連続希釈物のいずれかの存在下にてCBP（最終濃度4 nM）をビオチン-リガンド（最終濃度60 nM）を含む50 mM HEPES（pH 7.5）、50 mM NaCl、1 mM TCEP、0.01%（w/v）BSAおよび0.008%（w/v）Brij-35と組み合わせた。室温で10分間のインキュベーション後、Eu-W1024 抗6xHis抗体（Perkin Elmer AD0110）とSureLight（商標）アロフィコシアニン-ストレプトアビジン（APC-SA, Perkin Elmer CR130-100）との混合物を、それぞれ最終濃度が0.2 nモルの抗体および50 nモルのAPC-SAとなるように添加した。20分間の平衡後、プレートをEnvision装置で読み取り、4パラメーター非線形カーブフィットを使用してIC₅₀を算出した。

20

30

BRD4 AlphaLis結合アッセイを使用したインヒビターのIC₅₀測定

【1040】

His／Flagエピトープタグ化BRD4 BD1₄₂₋₁₆₈をクローン化し、発現させ、精製した。BRD4の結合および阻害を、AlphaLisテクノロジー（Perkin-Elmer）を使用してビオチン化H4-テトラアセチルペプチド（New England Peptide, NEP2069-1/13）と標的との結合をモニタリングすることによって評価した。具体的には、384ウェルProxiPlate中で、DMSO（最終濃度1.2% DMSO）または化合物のDMSO連続希釈物のいずれかの存在下にてBRD4（BD1）（最終濃度30 nM）を、ペプチド（最終濃度200 nM）を含む40 mM HEPES（pH 7.0）、40 mM NaCl、1 mM DTT、0.01%（w/v）BSAおよび0.008%（w/v）Brij-35と組み合わせた。室温で20分間のインキュベーション後、AlphaストレプトアビジンドナービーズおよびAlphaLis抗Flagアクセプタービーズを、それぞれの最終濃度が10 μg/mLとなるように添加した。3時間の平衡後、プレートをEnvision装置で読み取り、4パラメーター非線形カーブフィットを使用してIC₅₀を算出した。

40

MV-4-11細胞におけるMYC_RPL19 QuantiGeneアッセイ

【1041】

50

Quant i Gene 2. 0 Reagent システム、Affymetrix : HUMAN MYCN ; V-myc 骨髄球腫症ウイルス関連がん遺伝子、神経芽細胞腫由来 (トリ) ; NM_005378 SA-15008。10,000 個の MV-4-11 細胞 (GNE インハウス) を、75 μ l の以下の完全培地にプレートした : RPMI-1640 (GNE インハウス)、10% FBS (Life Technologies, カタログ番号 10082)、1% Pen-strep (GNE インハウス) を含む 96 ウェル透明平底プレート (Costar, カタログ番号 3595)。3 倍系列希釈を使用した 10 点用量応答 (最終 DMSO 濃度 = 0.2%) において、25 μ l の化合物を 37°C で 4 時間添加した。次いで、細胞を、アッセイキットのプロトコールに従って溶解させ、-80°C で凍結させた。翌日、適量のワーキングプローブセットを、以下の試薬を以下に列挙した順序で組み合わせることによって調製した : 無ヌクレアーゼ水、溶解混合物、ブロッキング試薬および 2.0 プローブセット (MYC または RPL19)。20 μ l のワーキングプローブセットを、捕捉プレート上の各アッセイウェル中に添加し、次いで、80 μ l のライセートを、アッセイプレート中に移した。捕捉プレートを、55°C のインキュベーターに一晩おいてハイブリダイゼーションさせた (16~20 時間)。翌日、製造者の指示に従って洗浄緩衝液を調製した。捕捉プレートを、300 μ l / ウェルの 1×洗浄緩衝液で 3 回洗浄した。次いで、100 μ l のプレアンプリファイアをプレートに添加し、55°C で 60 分間インキュベーションした。インキュベーション後、捕捉プレートを 300 μ l / ウェルの 1×洗浄緩衝液で 3 回洗浄し、100 μ l のアンプリファイアをプレートに添加して 55°C で 60 分間インキュベーションした。捕捉プレートを 300 μ l / ウェルの 1×洗浄緩衝液で 3 回再度洗浄し、100 μ l ラベルプローブをプレートに添加して 50°C で 60 分間インキュベーションした。次いで、捕捉プレートを、300 μ l / ウェルの 1×洗浄緩衝液で 3 回洗浄し、100 μ l の 2.0 基質をプレートの各ウェルに添加した。プレートを、暗所にて RT で 5 分間インキュベーションし、Envision にて積分時間を 0.2 秒に設定した発光プロトコールを使用して読み取った。

【1042】

上に記載された 3 つのアッセイの代表的な式 (I I) の化合物のデータを、以下の表に提供する (単位は全て μ M)。

【表 8 4 - 1】

実施例	CBP HTRF IC50 (μ M)	BRD4 アルファ IC50 (μ M)	Myc IC50 (μ M)
1	0.06	7.32	0.88
2	0.06	12.50	0.70
3	0.12	7.73	
4	0.03	10.24	0.98
5	0.02	4.98	0.68
6	0.02	4.77	0.65
7	0.02	6.22	0.29
8	1.43	>19.74	
9	0.10	15.57	0.14
10	0.14	11.94	2.32
11	0.06	15.58	0.74
12	0.03		
13	0.04	3.33	0.68
14	0.04	6.72	0.35
15	0.27	17.62	

10

20

【表 8 4 - 2】

実施例	CBP HTRF IC50 (μ M)	BRD4 アルファ IC50 (μ M)	Myc IC50 (μ M)
16	0.19	18.14	
17	0.02	2.93	0.29
18	0.05	9.41	0.73
19	0.15	>19.74	
20	0.02	3.82	0.33
21	0.01	2.87	0.24
22	0.02	7.80	0.34
23	0.16	>19.74	
24	0.13	10.37	1.06
25	0.04	4.29	0.63
26	0.13	14.63	1.79
27	0.30	>19.74	
28	0.17	>19.74	
29	0.04	4.89	2.39
30	0.07	15.86	
31	0.02	2.70	0.24
32	0.15	>19.74	2.46
33	>20.00		
34	0.01	3.52	0.60
35	0.01	1.98	0.15
36	0.02	2.46	0.39
37	0.04	2.84	0.46
38	0.01	2.52	
39	0.03	3.06	0.36
40	0.01	2.77	0.61
41	0.06	4.59	0.49
42	0.03	3.29	0.23
43	0.04		
44	0.15	11.08	
45	0.03		
46	0.04		
47	0.14	7.15	

10

20

30

40

【表 8 4 - 3】

実施例	CBP HTRF IC50 (μ M)	BRD4 アルファ IC50 (μ M)	Myc IC50 (μ M)
48	0.05	6.62	
49	0.03		
50	0.04	2.65	0.65
51	0.03	10.51	0.41
52	0.01	3.69	0.24
53	0.02	4.05	0.63
54	0.09	13.97	1.81
55	0.01	1.79	0.14
56	0.01	1.60	0.08
57	0.01	2.49	0.28
58	0.04	3.50	0.70
59	0.01	1.69	0.13
60	0.01	2.34	0.15
61	0.03	5.60	0.59
62	0.01	1.02	0.31
63	0.02	1.16	0.47
64	0.01	0.84	0.24
65	0.01	1.25	0.80
66	0.01	0.89	1.12
67	0.01	2.11	0.23
68	0.02	2.20	1.24
69	0.03	1.97	1.29
70	0.01	2.63	0.22
71	0.02		
72	0.02	2.49	1.39
73	0.03	3.05	0.63
74	0.02	2.47	0.47
75	0.02	2.64	0.44
76	0.01	0.90	1.04
77	0.01	1.51	
78	0.02	2.36	
79	0.02	2.02	0.77

10

20

30

40

【表 8 4 - 4】

実施例	CBP HTRF IC50 (μ M)	BRD4 アルファ IC50 (μ M)	Myc IC50 (μ M)
80	0.02	2.34	
81	0.02	5.29	0.50
82	0.03	5.38	
83	0.02		
84	0.02	2.65	0.39
85	0.01	2.41	0.45
86	0.02	2.72	0.44
87	0.02		
88	0.05	11.02	0.63
89	0.02	3.27	0.23
90	0.03	2.90	0.55
91	0.03	2.86	0.50
92	0.02	3.99	0.35
93	0.04	4.33	0.36
94	0.02	3.54	0.38
95	0.04	3.57	1.04
96	0.03	3.69	0.45
97	0.04	3.19	0.71
98	0.02	4.42	0.20
99	0.05	7.22	1.42
100	0.04	4.25	2.30
101	0.02	1.93	0.39
102	0.02		
103	0.02	3.78	0.24
104	0.02	4.49	0.42
105	0.03	6.45	0.30
106	0.06	5.04	1.09
107	0.05	5.06	1.13
108	0.05	9.06	1.09
109	0.08	7.87	1.11
110	0.05		0.63
111	0.03	5.59	0.116

10

20

30

40

【表 8 4 - 5】

実施例	CBP HTRF IC50 (μ M)	BRD4 アルファ IC50 (μ M)	Myc IC50 (μ M)
112	0.01	2.20	0.18
113	0.10	10.48	1.88
114	0.07	8.16	1.20
115	0.02	6.98	0.63
116	0.02	6.02	1.08
117	0.09	3.99	
118	0.11	5.48	
119	0.04	7.50	1.03
120	0.11	4.34	
121	0.20	3.76	
122	0.15	5.32	
123	0.05	6.32	0.99
124	0.17	5.48	
125	0.10	3.53	
126	0.12	5.34	
127	0.15	6.53	
128	0.10	4.30	
129	0.16	5.59	
130	0.11	7.74	
131	0.15	6.83	
132	0.09	4.19	
133	0.11	6.33	
134	0.15	5.47	
135	0.18	4.66	
136	0.16	4.24	
137	0.11	2.12	
138	0.16	6.38	
139	0.16	5.27	
140	0.19	6.08	
141	0.17	6.20	
142	0.09	5.25	
143	0.08	3.43	

10

20

30

40

【表 8 4 - 6】

実施例	CBP HTRF IC50 (μ M)	BRD4 アルファ IC50 (μ M)	Myc IC50 (μ M)
144	0.09	4.72	
145	0.10	4.40	
146	0.03	5.32	
147	0.16	4.77	
148	0.12	3.85	
149	0.11	2.74	
150	0.11	3.52	
151	0.03	10.27	0.87
152	0.02	3.66	0.38
153	0.03	5.36	0.64
154	0.02	1.36	0.37
155	0.03		
156	0.07	>19.74	2.29
157	0.03	4.52	0.69
158	0.06	7.77	1.86
159	0.03	2.63	1.89
160	0.02	3.68	0.41
161	0.03		
162	0.03		
163	0.02	4.14	0.44
164	0.04	5.10	1.07
165	0.08		
166	0.08		
167	0.04		
168	0.11	10.22	
169	0.06	11.72	1.05
170	0.04	8.25	0.52
171	0.06	15.94	4.55
172	0.04		0.44
173	0.04	6.47	0.63
174	0.03	2.92	0.44
175	0.03	8.09	0.89

10

20

30

40

【表 8 4 - 7】

実施例	CBP HTRF IC50 (μM)	BRD4 アルファ IC50 (μM)	Myc IC50 (μM)
176	0.03	3.85	0.60
177	0.04	6.66	0.36
178	0.03	5.18	0.61
179	0.02	2.54	0.42
180	0.15		
181	0.03	3.98	0.31
182	0.02		
183	0.02	4.06	
184	0.08	9.65	
185	0.05	11.42	0.86
186	0.12	6.75	
187	0.08	12.33	
188	0.36	19.38	
189	0.20	5.48	0.81
190	0.87	28.37	
191	3.38		
192	1.65	>19.74	
193	1.25		
194	0.93	>19.74	
195	0.28		3.45
196	0.29		2.72
197	0.22	4.07	1.17
198	0.26	25.68	2.74
199	0.18	14.07	2.89
200	0.05	15.81	1.48
201	0.13	9.08	2.38
202	0.22	5.19	
203	0.17	2.63	
204	0.31	>19.74	
205	0.16	>19.74	
206	0.16	13.08	
207	0.27	>19.74	

10

20

30

40

【表 8 4 - 8】

実施例	CBP HTRF IC50 (μ M)	BRD4 アルファ IC50 (μ M)	Myc IC50 (μ M)
208	0.30	11.65	
209	0.88	6.05	
210	0.12	8.46	
211	0.22	>19.74	
212	0.23	>19.74	
213	0.21	18.65	
214	0.22	14.56	
215	0.22	5.88	
216	0.20	6.89	
217	0.13	13.60	1.30
218	0.02	5.25	0.50
219	0.08	>10.53	0.79
220	0.29	9.72	1.72
221	0.03	6.18	0.41
222	3.28	>19.74	
223	0.02	5.11	0.50
224	0.007	3.46	0.69
225	0.021	5.32	1.65
226	0.010	2.90	0.10
227	0.024	8.41	0.51
228	0.082	7.58	
229	0.022	4.40	1.33
230	0.072	>6.67	
231	0.017	2.61	0.03
232	0.067	15.03	
233	0.063	2.13	
234	0.018	2.72	0.38
235	0.034	2.18	0.91
236	0.031	5.90	0.78
237	0.022	11.06	0.37
238	0.021	3.19	0.39
239	0.015	5.07	0.44

10

20

30

40

【表 8 4 - 9】

実施例	CBP HTRF IC50 (μ M)	BRD4 アルファ IC50 (μ M)	Myc IC50 (μ M)
240	0.035	5.01	2.84
241	0.007	2.14	0.02
242	0.002	2.48	0.20
243	0.013	2.99	2.75
244	0.074	6.66	
245	0.031	5.93	3.47
246	0.016	4.27	0.49
247	0.141	9.08	
248	0.028	5.80	1.09
249	0.032	2.78	4.09
250	0.159	>20	
251	0.202	>20	
252	0.004	4.81	0.18
253	0.239	>20	
254	0.017	2.52	1.15
255	0.854	>20	
256	0.002	>20	0.07
257	0.003	>20	0.10
258	0.061	>20	
259	0.032	>20	4.72
260	0.001	11.69	0.03
261	0.003	14.47	0.07
262	0.016	>20	1.21
263	0.028	>20	1.88
264	0.015	>20	0.95
265	0.005	15.42	0.21
266	0.002	3.85	0.05
267	0.011	>20	0.60
268	0.004	12.24	>10
269	0.005	17.99	0.22
270	0.077	12.52	
271	0.003	7.07	0.09

10

20

30

40

【表 8 4 - 1 0】

実施例	CBP HTRF IC50 (μ M)	BRD4 アルファ IC50 (μ M)	Myc IC50 (μ M)
272	0.002	14.66	0.03
273	0.002	7.88	0.10
274	0.001	8.86	0.02
275	0.020	4.89	0.27
276	0.015	1.68	0.18
277	0.035		0.08
278	0.021	6.49	0.37
279	0.020	8.26	0.34
280	0.032	8.01	0.46
281	0.022	8.26	0.33
282	0.010	0.76	0.11
283	0.023	5.01	0.078
284	0.019	4.93	0.36
285	0.035	4.09	0.58
286	0.038	8.55	1.06
287	0.023	4.56	0.67
288	0.019	2.33	0.57
289	0.008	1.54	0.04
290	0.045	8.67	1.16
291	0.027	1.99	0.61
292	0.025	3.40	0.56
293	0.026	4.13	0.35
294	0.015	1.20	0.13
295	0.013	1.98	0.16
296	0.020	1.93	0.48
297	0.010	1.69	0.13
298	0.015	2.34	0.15
299	0.040	6.25	0.77
300	0.022	5.49	1.2
301	0.012	5.33	0.24
302	0.039	8.25	0.56
303	0.019	3.67	0.25

10

20

30

40

【表 8 4 - 1 1】

実施例	CBP HTRF IC50 (μ M)	BRD4 アルファ IC50 (μ M)	Myc IC50 (μ M)
304	0.021	8.87	0.19
305	0.023	3.06	0.093
306	0.018	2.08	0.21
307	0.020	2.45	0.54
308	0.016	4.00	0.43
309	0.032	3.62	0.40
310	0.010	2.91	0.26

線維性疾患を処置するための C B P / E P 3 0 0 インヒビターの実施例

【1043】

本明細書中に記載される線維症の実験結果を図 1 ～ 1 4 に示す。

【1044】

細胞培養：コラーゲン 1 でコーティングされた 3 8 4 ウェルプレート (B D B i o s c i e n c e s カタログ番号 3 5 6 6 6 7) に、正常ヒト肺線維芽細胞 (L o n z a カタログ番号 C C - 2 5 1 2) を、0. 5 % ウシ胎児血清 (S i g m a カタログ番号 F 2 4 4 2) を含む 5 0 μ l の D M E M (G e n e n t e c h) において 2 0 0 0 細胞 / ウェルで播種した。1 6 時間後、記載の化合物を 1 0 μ M ～ 0. 0 0 5 n M の範囲の 8 倍希釈系列の最終濃度で細胞に添加した。1 時間後、T G F ベータ (G e n e n t e c h) を 1 0 n g / m l の最終濃度で細胞に添加した。全ての処理を 2 つ組で行った。

【1045】

動物試験：ブレオマイシンを、浸透圧ポンプ (A l z e t カタログ番号 1 0 0 7 D) の皮下埋め込みによってマウスに投与した。ブレオマイシンの投与後、経口胃管栄養法によって化合物でマウスを処置した。M C T ビヒクル (0. 5 % w / v メチルセルロース、0. 2 % w / v ポリソルベート 8 0)、1 日 2 回の 5 m g / k g の G 0 2 7 2 の M C T 溶液、1 日 2 回の 1 5 m g / k g の G 0 2 7 2 の M C T 溶液、1 日 2 回の 5 m g / k g の G 5 0 4 9 の M C T 溶液、1 日 2 回の 1 5 m g / k g の G 5 0 4 9 の M C T 溶液、1 日 2 回の 1 5 m g / k g の G 3 4 8 6 の M C T 溶液または 1 日 2 回の 4 5 m g / k g の G 3 4 8 6 の M C T 溶液をマウスに投与した。新たに合成されたコラーゲンを標識するために、マウスの腹腔内に 3 5 m l / k g の重水 (S i g m a A l d r i c h, カタログ番号 1 5 1 8 8 2) を 2 回注射し、重水を飲料水中に提供した。研究の終了時に、血液サンプルをイソフルラン麻酔下の後眼窩出血によって回収し、マウスを安楽死させた。右上肺葉をガラスバイアルに入れ、質量分析のために液体窒素中で急凍した。右下肺葉を発現解析のために R N A l a t e r に入れ、- 2 0 $^{\circ}$ C で凍結した。

【1046】

肺ヒドロキシプロリンの測定：肺を解凍し、8 0 $^{\circ}$ C で一晩乾燥させ、次いで、1 1 0 $^{\circ}$ C の 6 N H C l 中で一晩加水分解した。このパラグラフの残りの部分は、K i n e M e d , E m e r y v i l l e C A が行った。組織の加水分解産物の 1 0 0 μ l のアリコートに、1 μ g の ^{2} H $_3$ で標識されたヒドロキシプロリン (D 3 - O H P ; t r a n s - 4 - ヒドロキシ-L-プロリン-2, 5, 5-d 3 ; C D N) を含むスパイク (s p i k e) を添加し、次いで、真空下で乾燥させ、5 0 % アセトニトリル、5 0 m M K $_2$ H P O $_4$ およびペンタフルオロベンジルプロミドの溶液に再懸濁した後、インキュベーションした。誘導体を酢酸エチル中に抽出し、上層を除去し、真空遠心分離によって乾燥させた。ヒドロキシプロリンのヒドロキシル部分をアセチル化するために、サンプルをアセトニトリル、N-メチル-N-[t e r t -ブチルジメチル-シリル] トリフルオロアセトアミド

およびメチルイミジゾールの溶液とともにインキュベートした。この材料を石油エーテルで抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。誘導体化されたヒドロキシプロリンを、負化学イオン化モードで行うGC/MSによって解析した。選択されたイオンのモニタリングを、ヒドロキシプロリンからの炭素-水素結合の全てを含む、質量電荷比(m/z) 445、446、447および448を有するイオンについて行った。ヒドロキシプロリンへの ^2H の組み込みを、天然存在度の割合よりも1単位過剰な質量単位(EM1)を有する分子のモル分率として算出した。タンパク質に結合したヒドロキシプロリンにおけるEM1値と、体内水分濃縮時に存在する可能性のある最大値との比として、コラーゲン合成率(f)を算出した。この方法は、以前に記載されている(Gardner, J. L., *ら*, Measurement of liver collagen synthesis by heavy water labeling: effects of profibrotic toxicants and antifibrotic interventions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007. 292(6): p. G1695-705)。さらに、各サンプル中のD3-OHP内標準に相当する m/z 448m/zチャンネル中の存在量を m/z 445m/zイオンのそれと比較することによって、各組織サンプル中のヒドロキシプロリン含有量を測定した。既知のOHP/D3-OHP濃度比を有する標準物質のセットをサンプルとともに解析した。血漿中の $^2\text{H}_2\text{O}$ 濃縮を、以前に記載された方法(Previss SF, Hazey JW, Diraison F, Beylot M, David F, Brunengraber H (1996) Assay of the deuterium enrichment of water via acetylene. *J Mass Spectrom* 31: 639-642.)を用いて測定した。簡潔には、 80°C で一晩インキュベーションによって血漿から体内水分を蒸発させた。次いで、サンプルを10M NaOHおよびアセトンと混合した後、2回目の一晩インキュベーションを行った。この材料をヘキサンで抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させた後、GCMS解析を行った。

【1047】

RNA単離：培養細胞の場合、TGFベータおよびCBP/p300インヒビターで24時間処理した後、Turbo capture 384 mRNAキット(Qiagen カタログ番号72271)を製造者の指示書に従って用いてmRNAを単離し、30 μl の溶出緩衝液で溶出した。肺の場合、組織を解凍し、RNA laterから取り出し、GentleMACS Mチューブ(Miltenyi Biotec カタログ番号130-093-236)内でホモジナイズし、RNeasy 96キット(Qiagen カタログ番号74182)を製造者の指示書に従って用いてRNAを抽出した。

【1048】

発現解析：培養細胞の場合14 μl のmRNAおよび肺の場合150 ngのRNAを用いて第1鎖cDNAを合成した。High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit(Life Technologies カタログ番号4368814)を製造者のプロトコールに従って使用した。特定の標的の増幅を、1.25 μl のcDNA、0.2Xの最終濃度のTaqmanアッセイ(Life Technologies カタログ番号4331182)およびTaqman Preamp Master Mix(Life Technologies カタログ番号4488593)を用いて行い、続いて、Fluidigm qPCR(Fluidigm Corp)のプロトコールに従って希釈した。サンプルおよびアッセイをローディング緩衝液と混合し、製造者の指示書に従って192.24 IFC(Fluidigm カタログ番号100-6266)にローディングした。反応物を、IFCコントローラRX(Fluidigm)を用いて混合し、次いで、Biomarkシステム(Fluidigm)を用いて増幅し、測定した。培養細胞の場合、各標的遺伝子の相対的な発現を、Excelソフトウェア(Microsoft)を使用してHPRT1のCtに対して正規化する ΔCt 法を用いて決定した。ヒートマップを作成するために、CBP/p300イン

ヒビターの存在下における各遺伝子に対するTGFベータによって媒介された発現の増加を、Excelを用いてCBP/p300インヒビターの非存在下における増加で除算した(すなわち(2-ΔCt, SMI+TGFb-2-ΔCt, SMI, TGFbなし)/(2-ΔCt, TGFb-2-ΔCt, TGFbなし))。Prismソフトウェア(Graphpad)を用いて2-ΔCt値の折れ線グラフを作成した。肺の場合、各標的遺伝子の相対的な発現を、GAPDHおよびビヒクルコントロール群のCtに対して正規化するΔΔCt法を用いて決定した。Excelソフトウェア(Microsoft)を用いてヒートマップを作成した。

【1049】

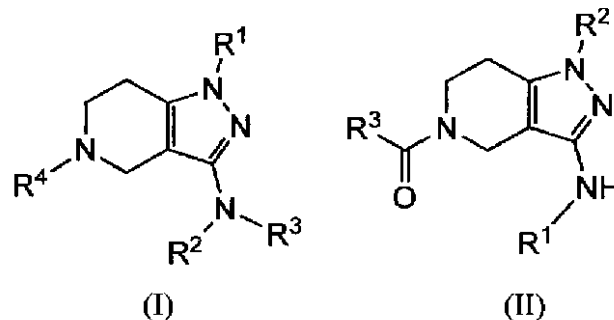
多数の実施形態を記載しているが、これらの実施例を、本明細書中に記載の化合物および方法を利用する他の実施形態を得るために変更することができる。したがって、本発明の範囲を、例で示した特定の実施形態ではなく添付の特許請求の範囲によって定義すべきである。

例えば、本発明の実施形態の一部の例として、以下の項目が挙げられる。

(項目1)

式(I)もしくは式(II)

【化819】



の化合物またはその塩であって、式中、

式(I)のR¹は、C₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、3~12員炭素環および3~12員複素環であり、ここで、R¹のC₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、3~12員炭素環および3~12員複素環の各々は、1つまたは複数の基R^bで任意選択的に置換され；

式(I)のR²は、C_{6-C20}アリール、C_{1-C20}ヘテロアリール、-(C_{6-C20}アリール)-(C_{1-C20}ヘテロアリール)、-(C_{1-C20}ヘテロアリール)-(C_{6-C20}アリール)および-(C_{1-C20}ヘテロアリール)-(C_{1-C20}ヘテロアリール)から選択され、ここで、C_{6-C20}アリール、C_{1-C20}ヘテロアリール、-(C_{6-C20}アリール)-(C_{1-C20}ヘテロアリール)および-(C_{1-C20}ヘテロアリール)-(C_{1-C20}ヘテロアリール)の各々は、独立して、R^c、オキソ、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-N(R^a)₂、-CN、-C(O)-N(R^a)₂、-S(O)-N(R^a)₂、-S(O)₂-N(R^a)₂、-O-R^a、-S-R^a、-O-C(O)-R^a、-O-C(O)-O-R^a、-C(O)-R^a、-C(O)-O-R^a、-S(O)-R^a、-S(O)₂-R^a、-O-C(O)-N(R^a)₂、-N(R^a)-C(O)-OR^a、-N(R^a)-C(O)-N(R^a)₂、-N(R^a)-C(O)-R^a、-N(R^a)-S(O)-R^a、-N(R^a)-S(O)₂-R^a、-N(R^a)-S(O)-N(R^a)₂および-N(R^a)-S(O)₂-N(R^a)₂から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され；

式(I)のR³は、C₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、3~12員炭素環および3~12員複素環であり、ここで、R³のC₁₋₁₂アルキ

ル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、3～12員炭素環および3～12員複素環の各々は、1つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換されるか；または

式(I)の R^2 および R^3 は、それらが結合する窒素とともに、1つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換された3～12員複素環を形成し；

式(I)の R^4 は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、3～5員炭素環、3～5員複素環、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ または $-S(O)_2-R^h$ であり、ここで、任意の C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、3～5員炭素環および3～5員複素環は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、3～5員炭素環、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-O-C(O)-O-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-O-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-OR^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^a$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-N(R^h)_2$ および $-N(R^h)-S(O)_2-N(R^h)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され；

式(I)の R^a の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または2つの R^a は、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

式(I)の R^b の各々は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-O-C(O)-O-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-O-R^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-O-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)-C(O)-OR^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-N(R^c)_2$ および $-N(R^c)-S(O)_2-N(R^c)_2$ から独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-O-R^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

式(I)の R^c の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)_2$

10

20

30

40

50

$-N(R^d)_2$ 、 $-O-R^d$ 、 $-S-R^d$ 、 $-O-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-O-R^d$ 、 $-S(O)-R^d$ 、 $-S(O)_2-R^d$ 、 $-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d)-C(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-S(O)-R^d$ 、 $N(R^d)-S(O)_2-R^d$ および C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該カルボシクリルおよび C_{1-6} アルキルは、オキソ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、シアノ、 $-N(R^d)_2$ 、 $-O-R^d$ 、ヘテロシクリル、ならびにハロおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

式(I)の R^d の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または2つの R^d は、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

式(I)の R^e の各々は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^f)_2$ 、 $-S(O)-N(R^f)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^f)_2$ 、 $-O-R^f$ 、 $-S-R^f$ 、 $-O-C(O)-R^f$ 、 $-O-C(O)-O-R^f$ 、 $-C(O)-R^f$ 、 $-C(O)-O-R^f$ 、 $-S(O)-R^f$ 、 $-S(O)_2-R^f$ 、 $-O-C(O)-N(R^f)_2$ 、 $-N(R^f)-C(O)-O-R^f$ 、 $-N(R^f)-C(O)-N(R^f)_2$ 、 $-N(R^f)-C(O)-R^f$ 、 $-N(R^f)-S(O)-R^f$ 、 $-N(R^f)-S(O)_2-R^f$ 、 $-N(R^f)-S(O)-N(R^f)_2$ および $-N(R^f)-S(O)_2-N(R^f)_2$ から独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^f)_2$ 、 $-S(O)-N(R^f)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^f)_2$ 、 $-O-R^f$ 、 $-S-R^f$ 、 $-O-C(O)-R^f$ 、 $-C(O)-R^f$ 、 $-C(O)-O-R^f$ 、 $-S(O)-R^f$ 、 $-S(O)_2-R^f$ 、 $-C(O)-N(R^f)_2$ 、 $-N(R^f)-C(O)-R^f$ 、 $-N(R^f)-S(O)-R^f$ 、 $-N(R^f)-S(O)_2-R^f$ 、炭素環、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

式(I)の R^f の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^g)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^g)_2$ 、 $-S(O)-N(R^g)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^g)_2$ 、 $-O-R^g$ 、 $-S-R^g$ 、 $-O-C(O)-R^g$ 、 $-C(O)-R^g$ 、 $-C(O)-O-R^g$ 、 $-S(O)-R^g$ 、 $-S(O)_2-R^g$ 、 $-C(O)-N(R^g)_2$ 、 $-N(R^g)-C(O)-R^g$ 、 $-N(R^g)-S(O)-R^g$ 、 $N(R^g)-S(O)_2-R^g$ および C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該カルボシクリルおよび C_{1-6} アルキルは、オキソ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、シアノ、 $-N(R^g)_2$ 、 $-O-R^g$ 、ヘテロシクリル、ならびにハロおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換さ

10

20

30

40

50

れたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

式(I)の R^g の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または2つの R^g は、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

10

式(I)の R^h の各々は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニルおよび C_{2-5} シクロアルキルから独立して選択され、ここで、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニルおよび C_{2-5} シクロアルキルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルコキシ、およびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

式(II)の R^1 は、 C_6-C_{20} アリール、 C_1-C_{20} ヘテロアリール、 $-(C_6-C_{20} \text{アリール})-(C_1-C_{20} \text{ヘテロアリール})$ および $-(C_1-C_{20} \text{ヘテロアリール})-(C_1-C_{20} \text{ヘテロアリール})$ から選択され、ここで、 C_6-C_{20} アリール、 C_1-C_{20} ヘテロアリール、 $-(C_6-C_{20} \text{アリール})-(C_1-C_{20} \text{ヘテロアリール})$ および $-(C_1-C_{20} \text{ヘテロアリール})-(C_1-C_{20} \text{ヘテロアリール})$ の各々は、独立して、 R^c 、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-S(O)-N(R^a)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^a)_2$ 、 $-O-R^a$ 、 $-S-R^a$ 、 $-O-C(O)-R^a$ 、 $-O-C(O)-O-R^a$ 、 $-C(O)-R^a$ 、 $-C(O)-O-R^a$ 、 $-S(O)-R^a$ 、 $-S(O)_2-R^a$ 、 $-O-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-C(O)-OR^a$ 、 $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-C(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-N(R^a)_2$ および $-N(R^a)-S(O)_2-N(R^a)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され；

20

30

式(II)の R^2 は、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、3~12員炭素環および3~12員複素環であり、ここで、 R^2 の C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、3~12員炭素環および3~12員複素環の各々は、1つまたは複数の基 R^b で任意選択的に置換され；

式(II)の R^3 は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、3~5員炭素環、3~5員複素環、 $-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^e)_2$ 、 $-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-O-R^e$ 、 $-S(O)-R^e$ または $-S(O)_2-R^e$ であり、ここで、任意の C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、3~5員炭素環および3~5員複素環は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、3~5員炭素環、 $-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^e)_2$ 、 $-O-R^e$ 、 $-S-R^e$ 、 $-O-C(O)-R^e$ 、 $-O-C(O)-O-R^e$ 、 $-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-O-R^e$ 、 $-S(O)-R^e$ 、 $-S(O)_2-R^e$ 、 $-O-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-N(R^e)-C(O)-OR^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-N(R^e)-C(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-S(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-S(O)_2-R^e$ 、 $-N(R^e)-S(O)-N(R^e)_2$ および $-N(R^e)-S(O)_2-N(R^e)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され；

40

50

式 (I I) の R^a の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または2つの R^a は、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

10

式 (I I) の R^b の各々は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-O-C(O)-O-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-O-R^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-O-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)-C(O)-OR^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-N(R^c)_2$ および $-N(R^c)-S(O)_2-N(R^c)_2$ から独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-O-R^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

20

式 (I I) の R^c の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^d)_2$ 、 $-O-R^d$ 、 $-S-R^d$ 、 $-O-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-O-R^d$ 、 $-S(O)-R^d$ 、 $-S(O)_2-R^d$ 、 $-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d)-C(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-S(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-S(O)_2-R^d$ および C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該カルボシクリルおよび C_{1-6} アルキルは、オキソ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、シアノ、 $-N(R^d)_2$ 、 $-O-R^d$ 、ヘテロシクリル、ならびにハロおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

30

40

式 (I I) の R^d の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または2つの R^d は、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよ

50

びハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたC₁₋₃アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

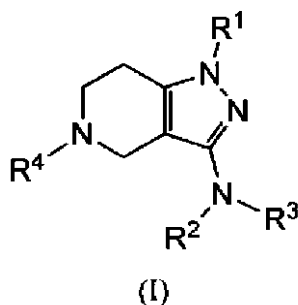
式(I I)のR^eの各々は、水素、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニルおよびC₂₋₅シクロアルキルから独立して選択され、ここで、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニルおよびC₂₋₅シクロアルキルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、C₁₋₃アルコキシ、およびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたC₁₋₃アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるが；但し、R²が、カルボキシメチルまたは2-カルボキシエチルであるとき、R¹は、非置換フェニルではない、化合物またはその塩。

10

(項目2)

前記化合物が、式(I)

【化820】



20

の化合物またはその塩であり、式中、

R¹は、C₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、3~12員炭素環および3~12員複素環であり、ここで、R¹のC₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、3~12員炭素環および3~12員複素環の各々は、1つまたは複数の基R^bで任意選択的に置換され；

R²は、C_{6-C20}アリール、C_{1-C20}ヘテロアリール、-(C_{6-C20}アリール)-(C_{1-C20}ヘテロアリール)、-(C_{1-C20}ヘテロアリール)-(C_{6-C20}アリール)および-(C_{1-C20}ヘテロアリール)-(C_{1-C20}ヘテロアリール)から選択され、ここで、C_{6-C20}アリール、C_{1-C20}ヘテロアリール、-(C_{6-C20}アリール)-(C_{1-C20}ヘテロアリール)および-(C_{1-C20}ヘテロアリール)-(C_{1-C20}ヘテロアリール)の各々は、独立して、R^c、オキソ、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-N(R^a)₂、-CN、-C(O)-N(R^a)₂、-S(O)-N(R^a)₂、-S(O)₂-N(R^a)₂、-O-R^a、-S-R^a、-O-C(O)-R^a、-O-C(O)-O-R^a、-C(O)-R^a、-C(O)-O-R^a、-S(O)-R^a、-S(O)₂-R^a、-O-C(O)-N(R^a)₂、-N(R^a)-C(O)-OR^a、-N(R^a)-C(O)-N(R^a)₂、-N(R^a)-C(O)-R^a、-N(R^a)-S(O)-R^a、-N(R^a)-S(O)₂-R^a、-N(R^a)-S(O)-N(R^a)₂および-N(R^a)-S(O)₂-N(R^a)₂から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され；

30

R³は、C₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、3~12員炭素環および3~12員複素環であり、ここで、R³のC₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、3~12員炭素環および3~12員複素環の各々は、1つまたは複数の基R^eで任意選択的に置換されるか；または

40

R²およびR³は、それらが結合する窒素とともに、1つまたは複数の基R^eで任意選択的に置換された3~12員複素環を形成し；

R⁴は、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、3~5員炭素環、3~5員複素環、-C(O)-N(R^h)₂、-S(O)-N(R^h)₂、-S(O)

50

$\text{)}_2 - \text{N}(\text{R}^h)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{R}^h$ 、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{O} - \text{R}^h$ 、 $-\text{S}(\text{O}) - \text{R}^h$ または $-\text{S}(\text{O})_2 - \text{R}^h$ であり、ここで、任意の C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、3～5員炭素環および3～5員複素環は、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、3～5員炭素環、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^h)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^h)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 - \text{N}(\text{R}^h)_2$ 、 $-\text{O} - \text{R}^h$ 、 $-\text{S} - \text{R}^h$ 、 $-\text{O} - \text{C}(\text{O}) - \text{R}^h$ 、 $-\text{O} - \text{C}(\text{O}) - \text{O} - \text{R}^h$ 、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{R}^h$ 、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{O} - \text{R}^h$ 、 $-\text{S}(\text{O}) - \text{R}^h$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 - \text{R}^h$ 、 $-\text{O} - \text{C}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^h)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^h) - \text{C}(\text{O}) - \text{O} - \text{R}^h$ 、 $-\text{N}(\text{R}^h) - \text{C}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^h)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^h) - \text{C}(\text{O}) - \text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^h) - \text{S}(\text{O}) - \text{R}^h$ 、 $-\text{N}(\text{R}^h) - \text{S}(\text{O})_2 - \text{R}^h$ 、 $-\text{N}(\text{R}^h) - \text{S}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^h)_2$ および $-\text{N}(\text{R}^h) - \text{S}(\text{O})_2 - \text{N}(\text{R}^h)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され；

10

R^a の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または2つの R^a は、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意

20

選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；
 R^b の各々は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 - \text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{O} - \text{R}^c$ 、 $-\text{S} - \text{R}^c$ 、 $-\text{O} - \text{C}(\text{O}) - \text{R}^c$ 、 $-\text{O} - \text{C}(\text{O}) - \text{O} - \text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{O} - \text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O}) - \text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 - \text{R}^c$ 、 $-\text{O} - \text{C}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c) - \text{C}(\text{O}) - \text{O} - \text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c) - \text{C}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c) - \text{C}(\text{O}) - \text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c) - \text{S}(\text{O}) - \text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c) - \text{S}(\text{O})_2 - \text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c) - \text{S}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^c)_2$ および $-\text{N}(\text{R}^c) - \text{S}(\text{O})_2 - \text{N}(\text{R}^c)_2$ から独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、オキソ、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 - \text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{O} - \text{R}^c$ 、 $-\text{S} - \text{R}^c$ 、 $-\text{O} - \text{C}(\text{O}) - \text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{O} - \text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O}) - \text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 - \text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c) - \text{C}(\text{O}) - \text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c) - \text{S}(\text{O}) - \text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^c) - \text{S}(\text{O})_2 - \text{R}^c$ 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

30

R^c の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^d)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^d)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^d)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 - \text{N}(\text{R}^d)_2$ 、 $-\text{O} - \text{R}^d$ 、 $-\text{S} - \text{R}^d$ 、 $-\text{O} - \text{C}(\text{O}) - \text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{O} - \text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O}) - \text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 - \text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O}) - \text{N}(\text{R}^d)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^d) - \text{C}(\text{O}) - \text{R}^d$ 、 $-\text{N}(\text{R}^d) - \text{S}(\text{O}) - \text{R}^d$ 、 $-\text{N}(\text{R}^d) - \text{S}(\text{O})_2 - \text{R}^d$ および C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該カルボシクリルおよび C_{1-6} アルキルは、オキソ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、シアノ、 $-\text{N}(\text{R}^d)_2$ 、 $-\text{O} - \text{R}^d$ 、ヘテロシクリル、ならびにハロおよび C_{1-6}

40

50

C_6 アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

R^d の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または2つの R^d は、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

R^e の各々は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^f)_2$ 、 $-S(O)-N(R^f)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^f)_2$ 、 $-O-R^f$ 、 $-S-R^f$ 、 $-O-C(O)-R^f$ 、 $-O-C(O)-O-R^f$ 、 $-C(O)-R^f$ 、 $-C(O)-O-R^f$ 、 $-S(O)-R^f$ 、 $-S(O)_2-R^f$ 、 $-O-C(O)-N(R^f)_2$ 、 $-N(R^f)-C(O)-OR^f$ 、 $-N(R^f)-C(O)-N(R^f)_2$ 、 $-N(R^f)-C(O)-R^f$ 、 $-N(R^f)-S(O)-R^f$ 、 $-N(R^f)-S(O)_2-R^f$ 、 $-N(R^f)-S(O)-N(R^f)_2$ および $-N(R^f)-S(O)_2-N(R^f)_2$ から独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^f)_2$ 、 $-S(O)-N(R^f)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^f)_2$ 、 $-O-R^f$ 、 $-S-R^f$ 、 $-O-C(O)-R^f$ 、 $-C(O)-R^f$ 、 $-C(O)-O-R^f$ 、 $-S(O)-R^f$ 、 $-S(O)_2-R^f$ 、 $-C(O)-N(R^f)_2$ 、 $-N(R^f)-C(O)-R^f$ 、 $-N(R^f)-S(O)-R^f$ 、 $-N(R^f)-S(O)_2-R^f$ 、炭素環、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

R^f の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^g)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^g)_2$ 、 $-S(O)-N(R^g)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^g)_2$ 、 $-O-R^g$ 、 $-S-R^g$ 、 $-O-C(O)-R^g$ 、 $-C(O)-R^g$ 、 $-C(O)-O-R^g$ 、 $-S(O)-R^g$ 、 $-S(O)_2-R^g$ 、 $-C(O)-N(R^g)_2$ 、 $-N(R^g)-C(O)-R^g$ 、 $-N(R^g)-S(O)-R^g$ 、 $N(R^g)-S(O)_2-R^g$ および C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該カルボシクリルおよび C_{1-6} アルキルは、オキソ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、シアノ、 $-N(R^g)_2$ 、 $-O-R^g$ 、ヘテロシクリル、ならびにハロおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

R^g の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルか

10

20

30

40

50

ら独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または2つのR^gは、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたC₁₋₃アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

R^hの各々は、水素、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニルおよびC₂₋₅シクロアルキルから独立して選択され、ここで、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニルおよびC₂₋₅シクロアルキルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、C₁₋₃アルコキシ、およびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたC₁₋₃アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される、
項目1に記載の化合物。

10

(項目3)

R¹が、C₁₋₁₂アルキルまたは3～12員複素環であり、ここで、R¹のC₁₋₁₂アルキルおよび3～12員複素環の各々は、1つまたは複数の基R^bで任意選択的に置換される、項目2に記載の化合物。

(項目4)

R¹が、メチルまたは4～6員複素環であり、ここで、R¹のメチルおよび4～6員複素環の各々は、1つまたは複数の基R^bで任意選択的に置換される、項目2に記載の化合物。

20

(項目5)

R¹が、メチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルであり、ここで、R¹のメチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルの各々は、1つまたは複数の基R^bで任意選択的に置換される、項目2に記載の化合物。

(項目6)

R¹が、メチルまたはシクロプロピルメチルである、項目2に記載の化合物。

(項目7)

R¹が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルであり、R^bの各々が、メチル、アセチルおよびオキソから独立して選択される、項目2に記載の化合物。

30

(項目8)

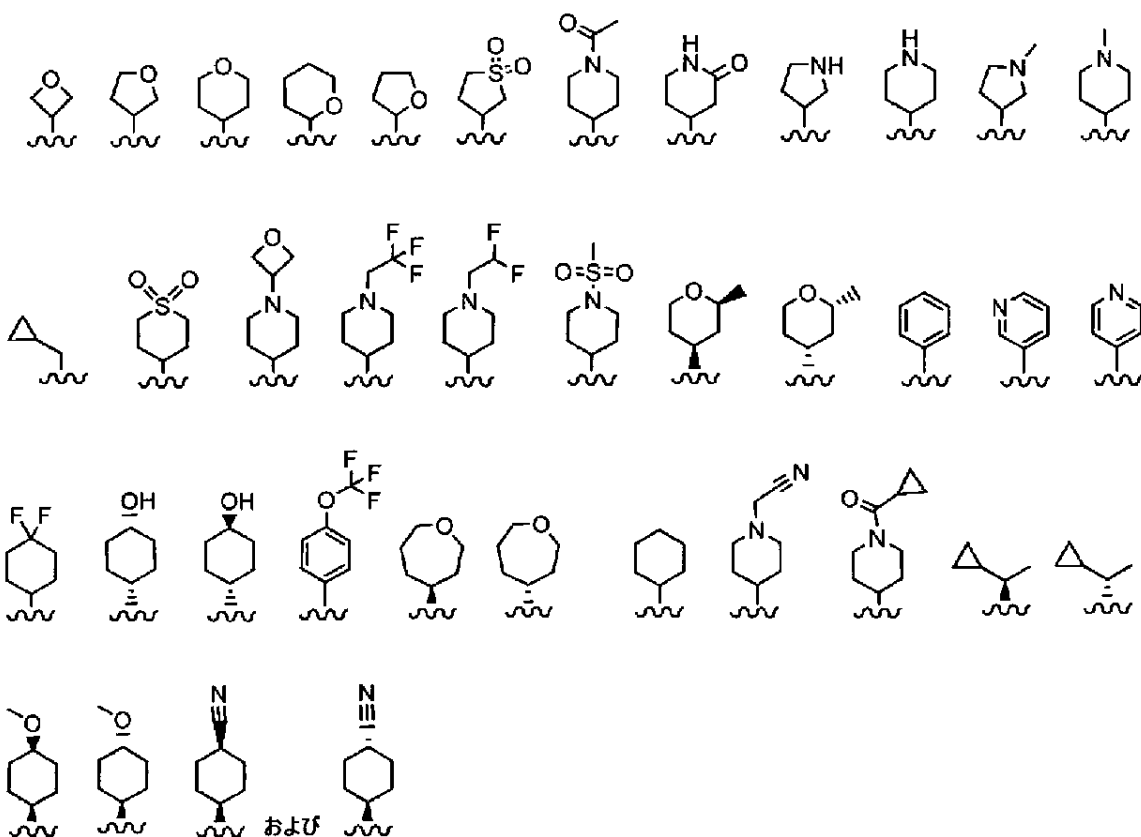
R¹が、シクロヘキシル、アリール、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ジオキソチアニル、ピペリジル、ピロリジニル、ピリジルまたはオキセパニルであり、R^bの各々が、オキソ、C₁₋₆アルキル、-OR^c、-C(O)-R^c、オキセタニル、-S(O)₂-R^cおよび-CH₂CNから独立して選択される、項目2に記載の化合物。

(項目9)

R¹が、

40

【化 8 2 1】



10

20

からなる群から選択される、項目 2 に記載の化合物。

(項目 1 0)

R¹ が、

【化 8 2 2】



30

である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 1 1)

R² が、R^c から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換された C₆ - C₂₀ アリールであり、R³ が、C₁ - C₁₂ アルキルまたは 3 ~ 12 員炭素環であり、ここで、R³ の C₁ - C₁₂ アルキルおよび 3 ~ 12 員炭素環の各々は、1 つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換される、項目 2 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

(項目 1 2)

R² が、R^c から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されたフェニルであり、R³ が、メチルまたはフェニルであり、ここで、R³ のメチルおよびフェニルの各々は、1 つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換される、項目 2 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 3)

R^c が、メチルで任意選択的に置換された 5 員ヘテロシクリルであり；R³ が、ベンジル、メチル、シアノメチルまたはフェニルである、項目 1 1 または 1 2 に記載の化合物。

(項目 1 4)

R^c が、メチルで任意選択的に置換されたピラゾリルであり；R³ が、ベンジル、メチ

50

ル、シアノメチルまたはフェニルである、項目 1 1 または 1 2 に記載の化合物。

(項目 1 5)

R^2 および R^3 が、それらが結合する窒素とともに、1 つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換された 3 ～ 1 2 員複素環を形成する、項目 2 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 6)

R^2 および R^3 が、それらが結合する窒素とともに、1 つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換された二環式複素環を形成する、項目 2 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 7)

R^2 および R^3 が、それらが結合する窒素とともに、1 つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換された 9 または 1 0 員二環式複素環を形成する、項目 2 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 8)

R^2 および R^3 が、それらが結合する窒素とともに、1 つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換された 9 または 1 0 員二環式複素環を形成し；該 9 または 1 0 員二環式複素環は、少なくとも 1 つの芳香環を含む、項目 2 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

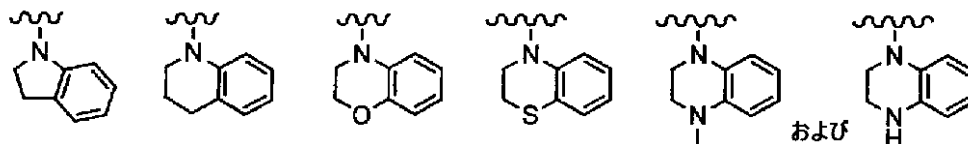
(項目 1 9)

前記少なくとも 1 つの芳香環が、ベンゾ環である、項目 1 8 に記載の化合物。

(項目 2 0)

一体となった $-NR^2R^3$ が、

【化 8 2 3】



からなる群から選択され； $-NR^2R^3$ の各々は、1 つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換される、項目 1 8 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 1)

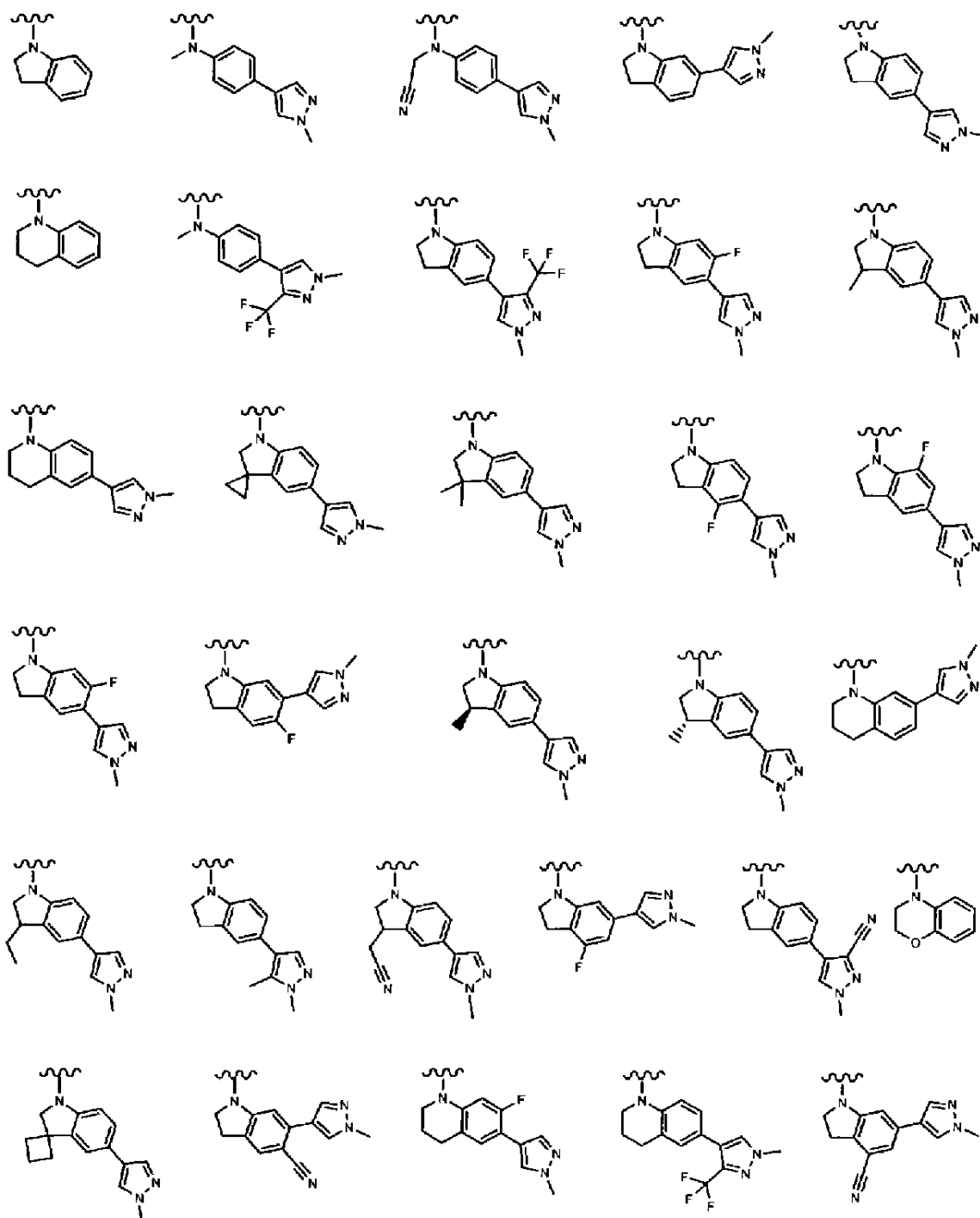
一体となった $-NR^2R^3$ が、

10

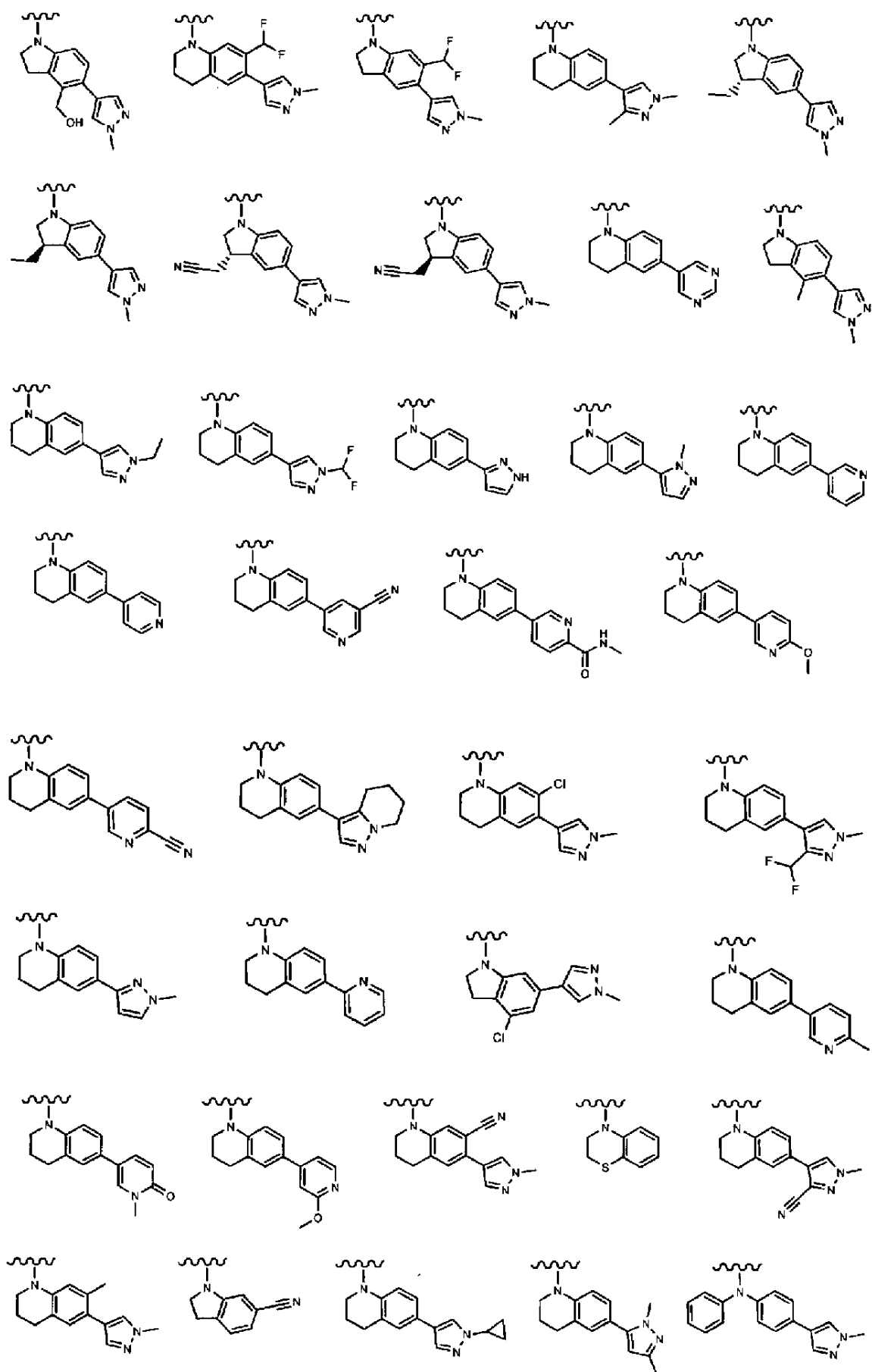
20

30

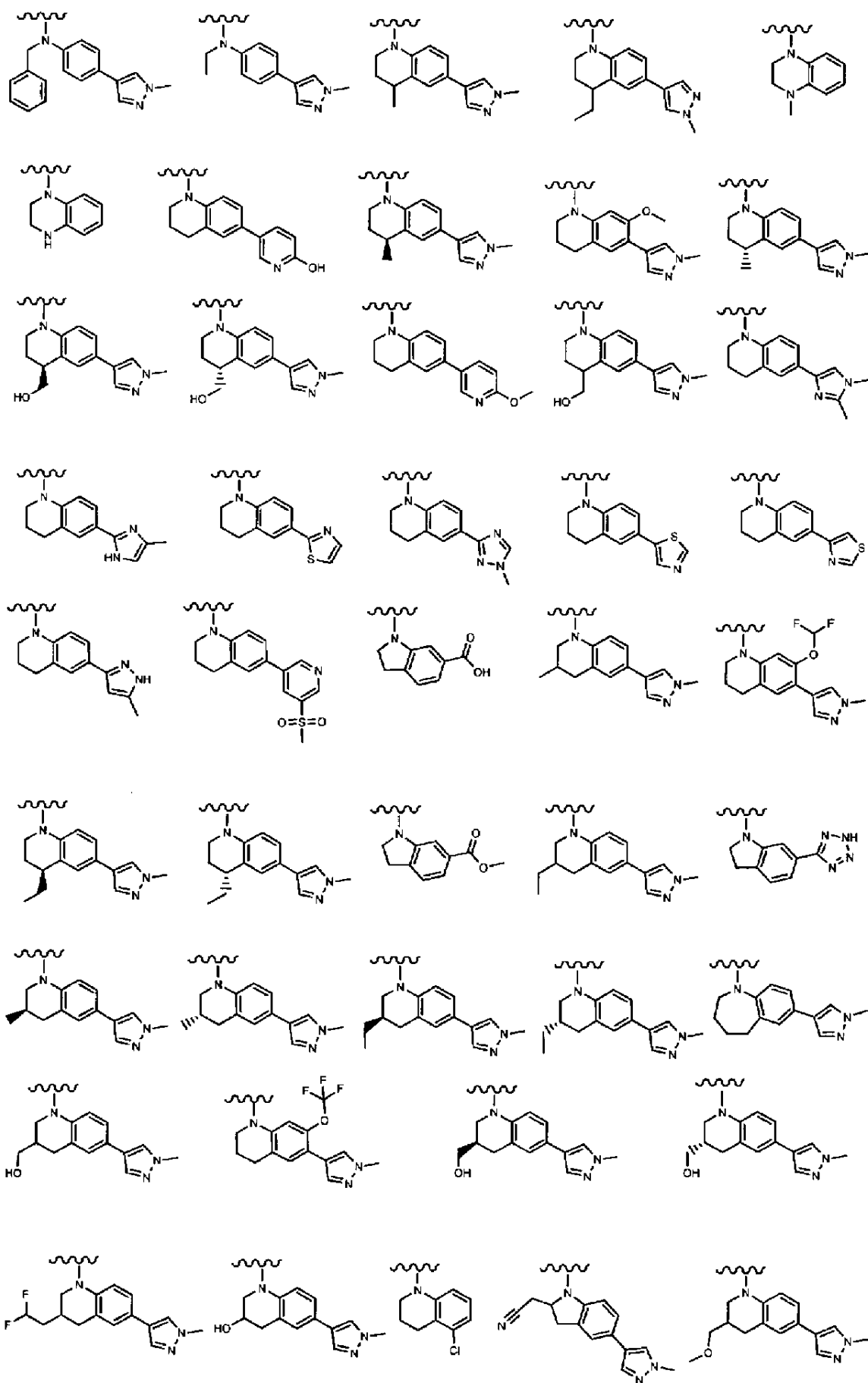
【化 8 2 4 - 1】



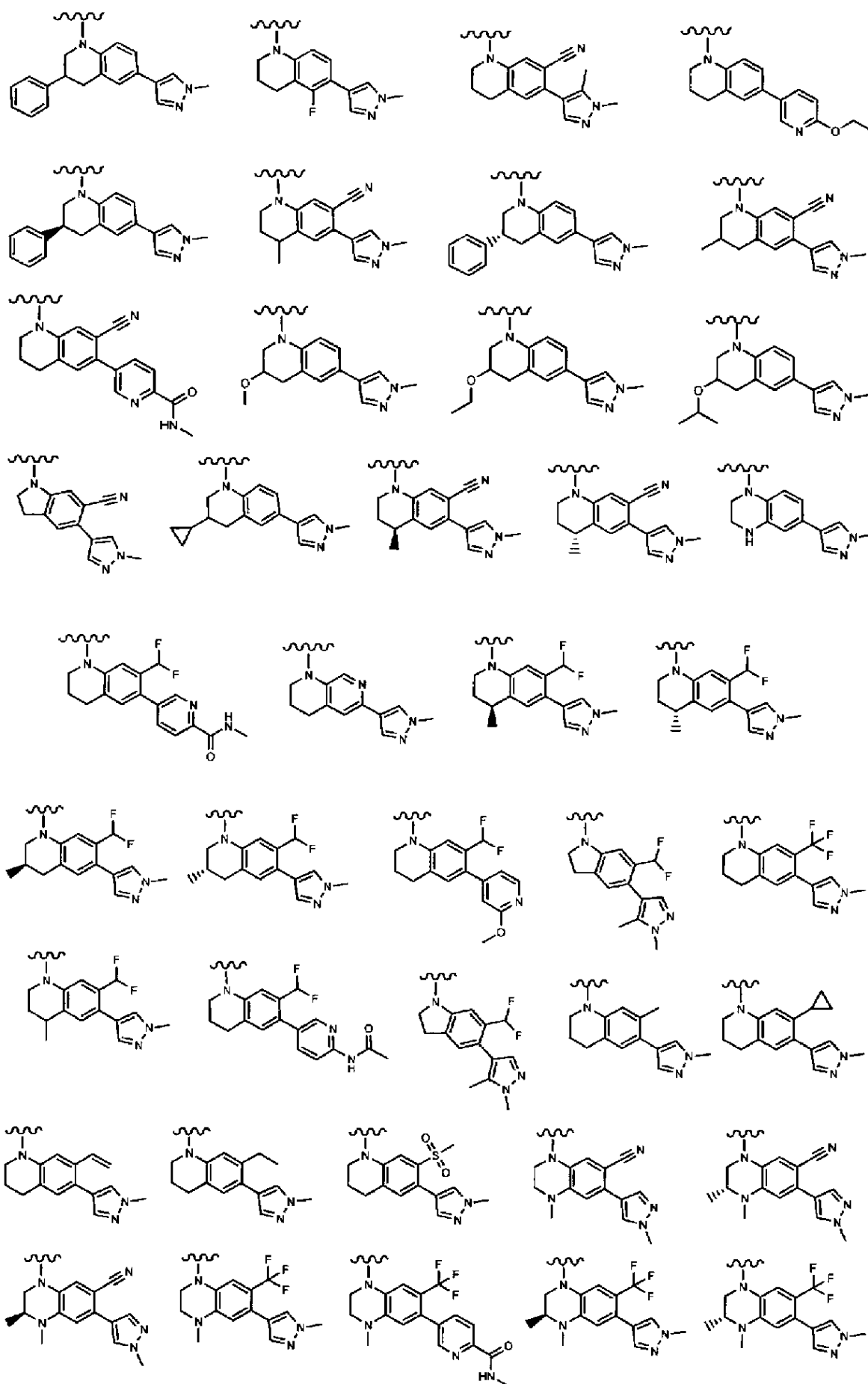
【化 8 2 4 - 2】



【化 8 2 4 - 3】



【化 8 2 4 - 4】



10

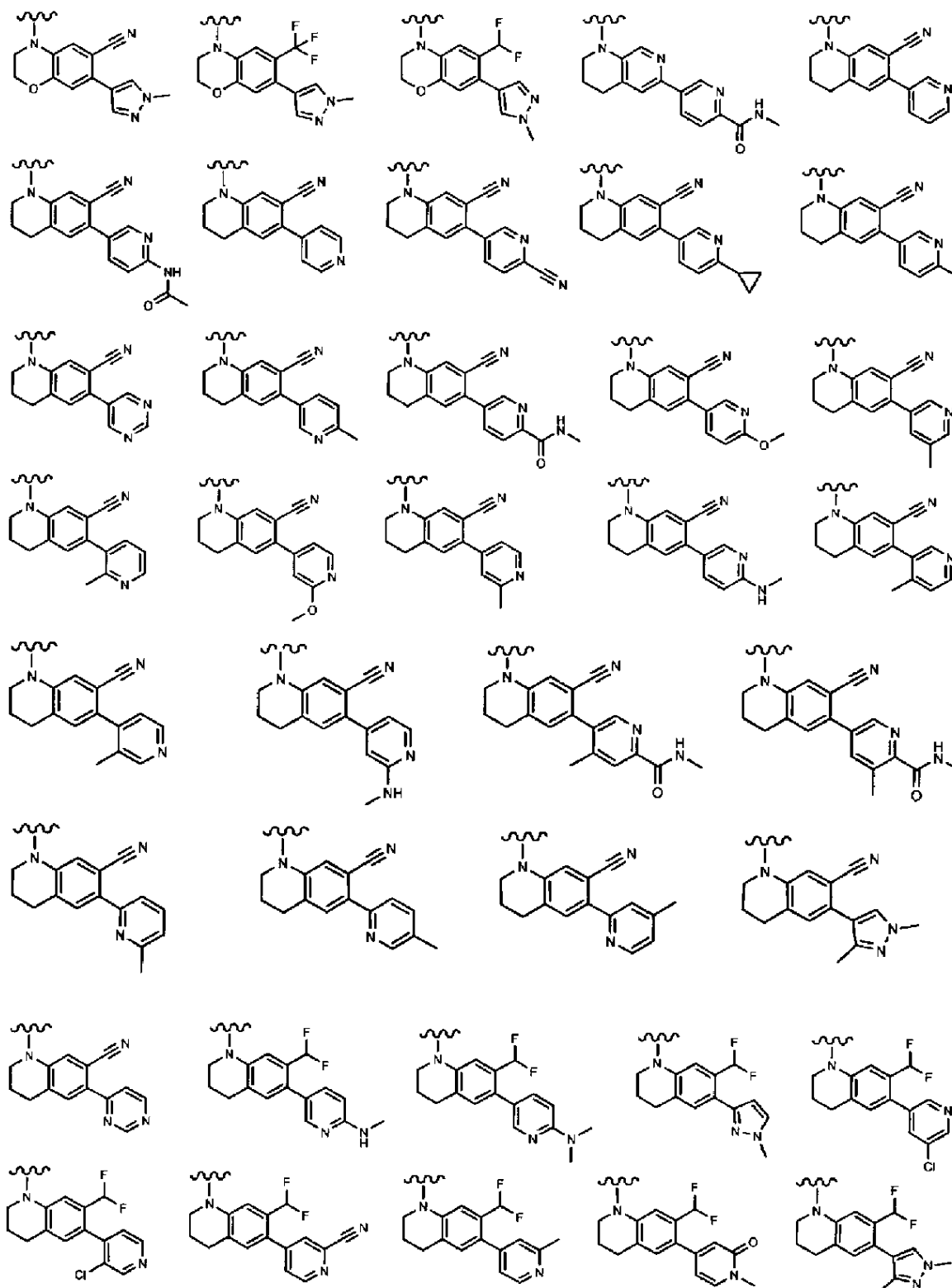
20

30

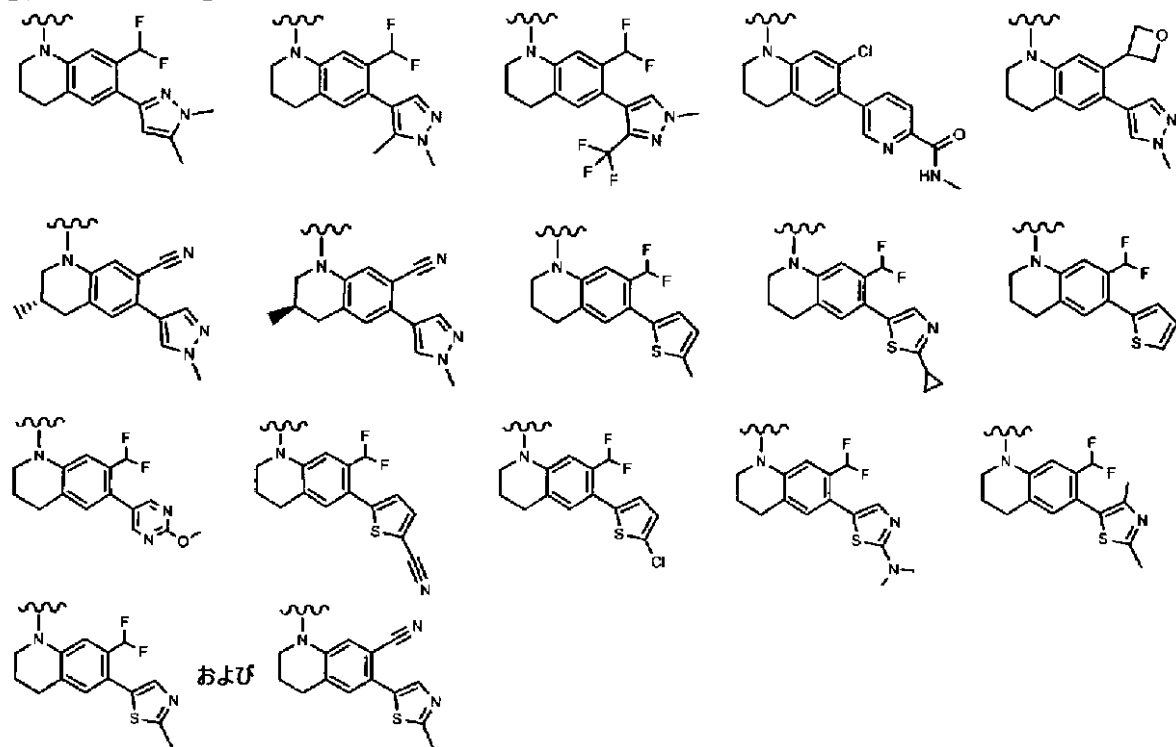
40

50

【化 8 2 4 - 5】



【化 8 2 4 - 6】



10

20

からなる群から選択される、項目 2 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 2)

R^3 が、 C_{1-12} アルキルまたは 3 ～ 12 員炭素環であり、ここで、 R^3 の C_{1-12} アルキルおよび 3 ～ 12 員炭素環の各々は、1 つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換される、項目 2 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 3)

R^3 が、メチルまたはフェニルであり、ここで、 R^3 のメチルおよびフェニルの各々は、1 つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換される、項目 2 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

(項目 2 4)

R^3 が、ベンジル、メチル、シアノメチルまたはフェニルである、項目 2 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 5)

R^4 が、3 ～ 5 員複素環、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ または $-S(O)_2-R^h$ であり、ここで、任意の 3 ～ 5 員複素環は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、3 ～ 5 員炭素環、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-O-C(O)-O-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-O-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-OR^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^a$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-N(R^h)_2$ および $-N(R^h)-S(O)_2-N(R^h)_2$ から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換される、項目 2 ～ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

(項目 2 6)

R^h の各々が、水素、 C_{1-4} アルキルおよび C_{2-5} シクロアルキルから独立して選択され、ここで、 C_{1-4} アルキルおよび C_{2-5} シクロアルキルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルコキシ、およびハロから独立して選択される 1

50

つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される、項目 25 に記載の化合物。

(項目 27)

R^4 が、アセチル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メトキシカルボニル、プロパノイル、シクロプロピルカルボニル、メチルスルホニル、ブタノイル、ジフルオロアセチル、チアジアゾールまたはイソオキサゾールである、項目 2 ～ 26 のいずれか 1 項に記載の化合物。

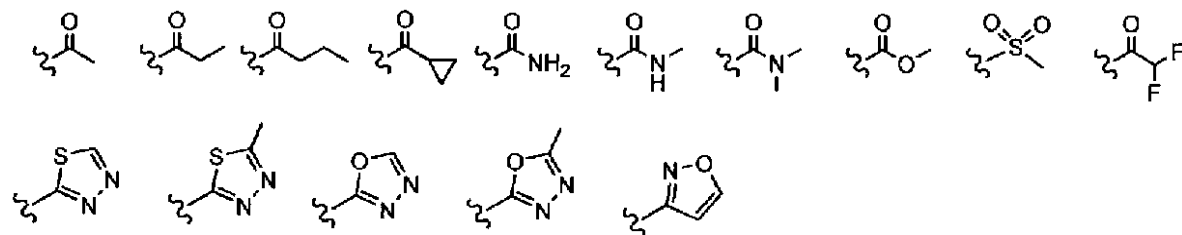
(項目 28)

R^4 が、置換または非置換のアセチル、プロピオニル、ブチリル、シクロプロピルカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メトキシカルボニル、メチルスルホニル、ジフルオロアセチル、チアジアゾール、メチルチアジアゾール、オキサジアゾール、メチルオキサジアゾールまたはイソオキサゾールである、項目 2 ～ 26 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 29)

R^4 が、

【化 825】



からなる群から選択される、項目 2 ～ 26 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 30)

R^1 が、メチルまたは 4 ～ 6 員複素環であり、ここで、 R^1 のメチルおよび 4 ～ 6 員複素環の各々は、1 つまたは複数の基 R^b で任意選択的に置換され；

R^2 が、 R^c から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されたフェニルであり；

R^3 が、メチルまたはフェニルであり、ここで、 R^3 のメチルおよびフェニルの各々は、1 つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換される、項目 2 に記載の化合物。

(項目 31)

R^1 が、メチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルであり、ここで、 R^1 のメチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルの各々は、1 つまたは複数の基 R^b で任意選択的に置換され、

R^2 が、 R^c から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されたフェニルであり；

R^3 が、メチルまたはフェニルであり、ここで、 R^3 のメチルおよびフェニルの各々は、1 つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換される、項目 2 に記載の化合物。

(項目 32)

R^1 が、メチルまたは 4 ～ 6 員複素環であり、ここで、 R^1 のメチルおよび 4 ～ 6 員複素環の各々は、1 つまたは複数の基 R^b で任意選択的に置換され；

R^2 および R^3 が、それらが結合する窒素とともに、1 つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換された 9 または 10 員二環式複素環を形成する、項目 2 に記載の化合物。

(項目 3 3)

R^1 が、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルであり、ここで、 R^1 のテトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルの各々は、1 つまたは複数の基 R^b で任意選択的に置換され；

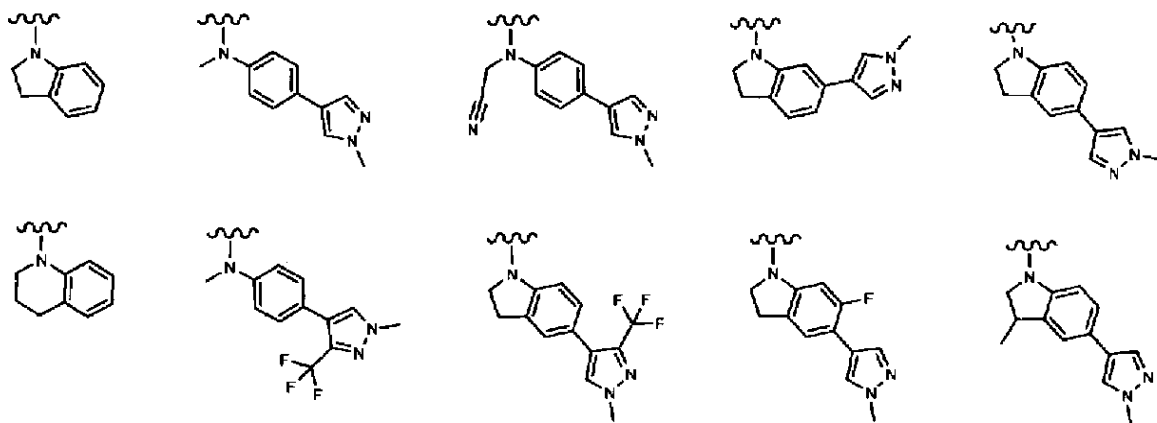
R^2 および R^3 が、それらが結合する窒素とともに、1 つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換された 9 または 10 員二環式複素環を形成する、

項目 2 に記載の化合物。

(項目 3 4)

R^1 が、メチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルであり、ここで、 R^1 のメチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルの各々は、1 つまたは複数の基 R^b で任意選択的に置換され；一体となった $-NR^2R^3$ が、

【化 8 2 6 - 1】

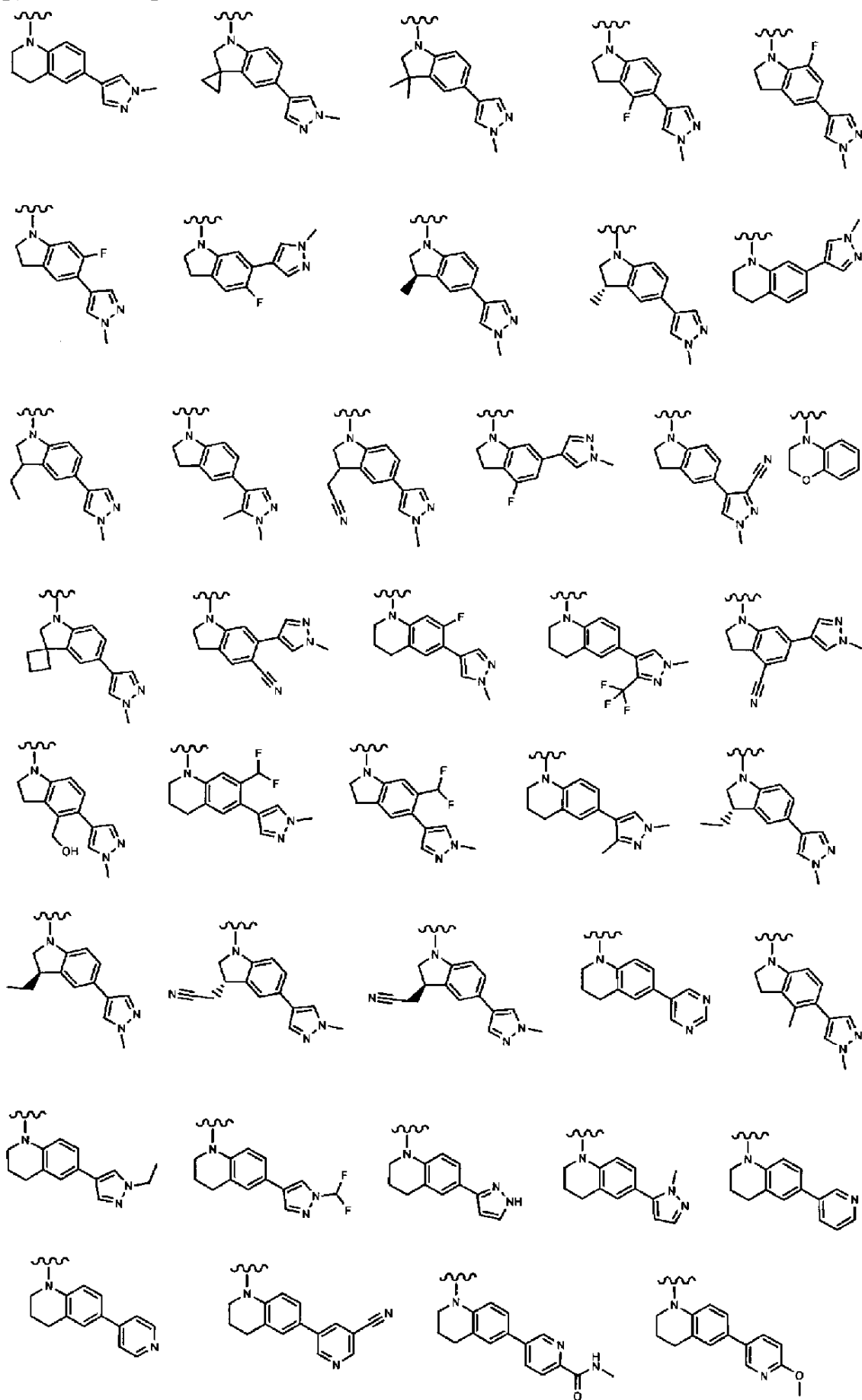


10

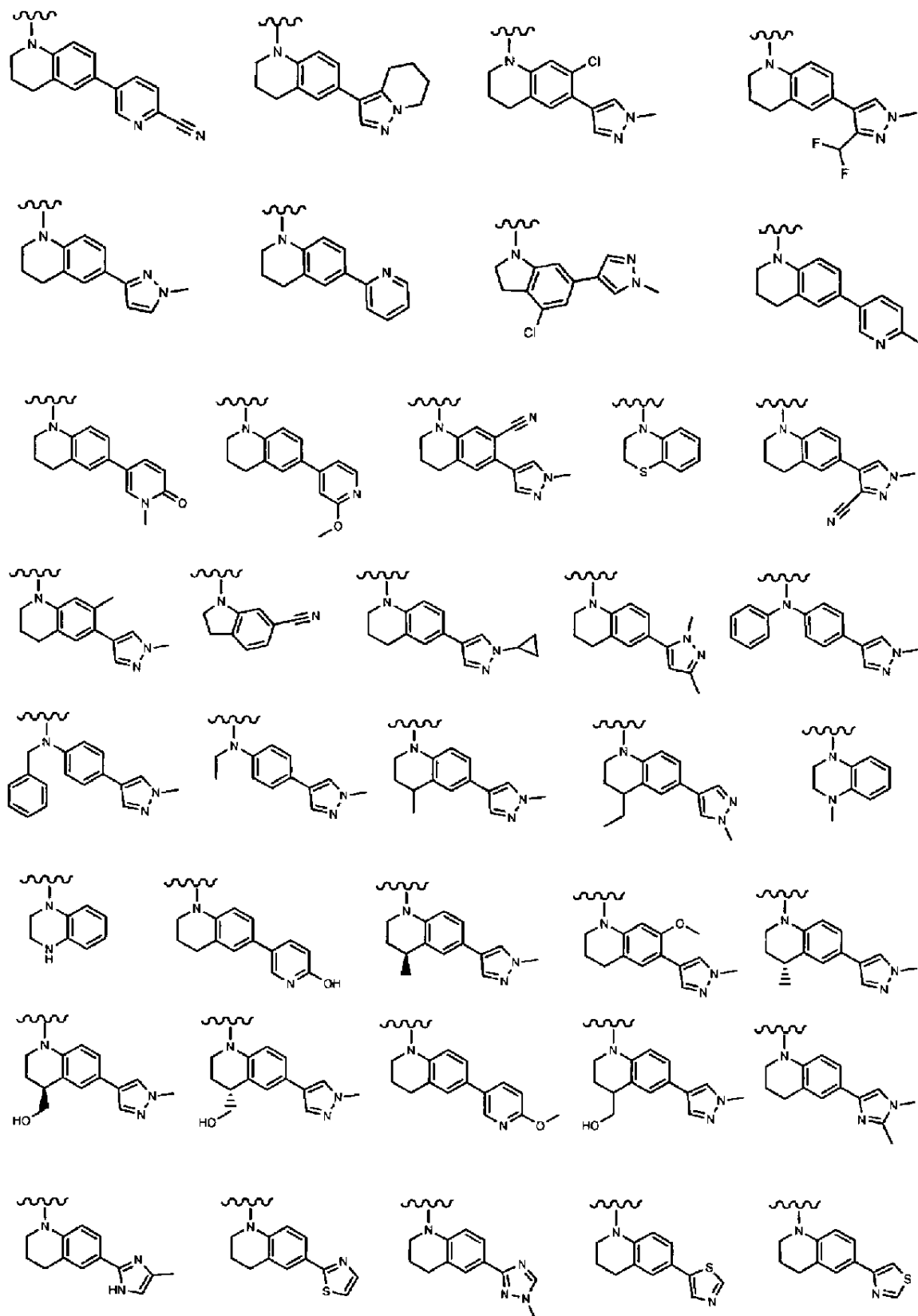
20

30

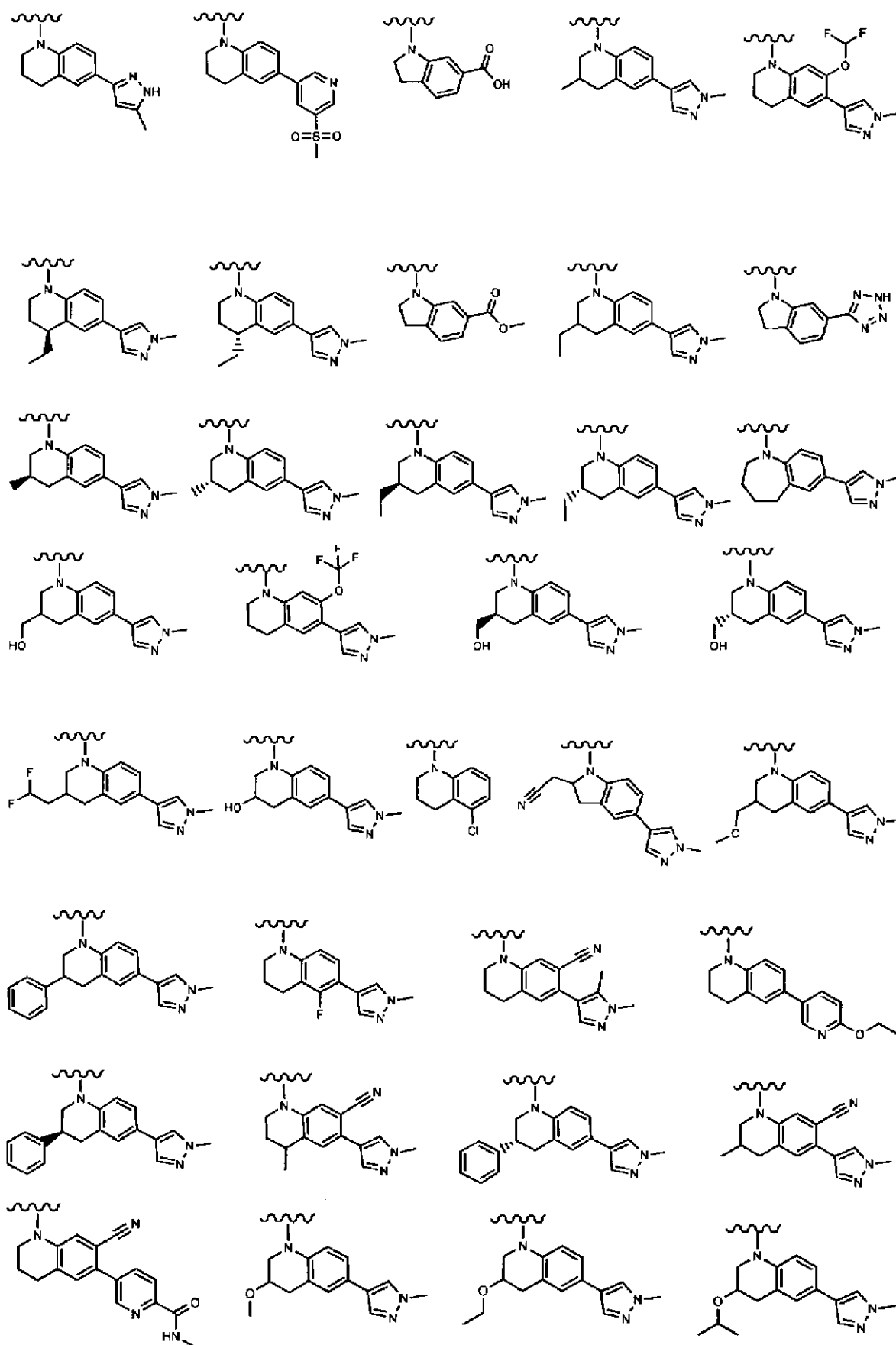
【化 8 2 6 - 2】



【化 8 2 6 - 3】



【化 8 2 6 - 4】



10

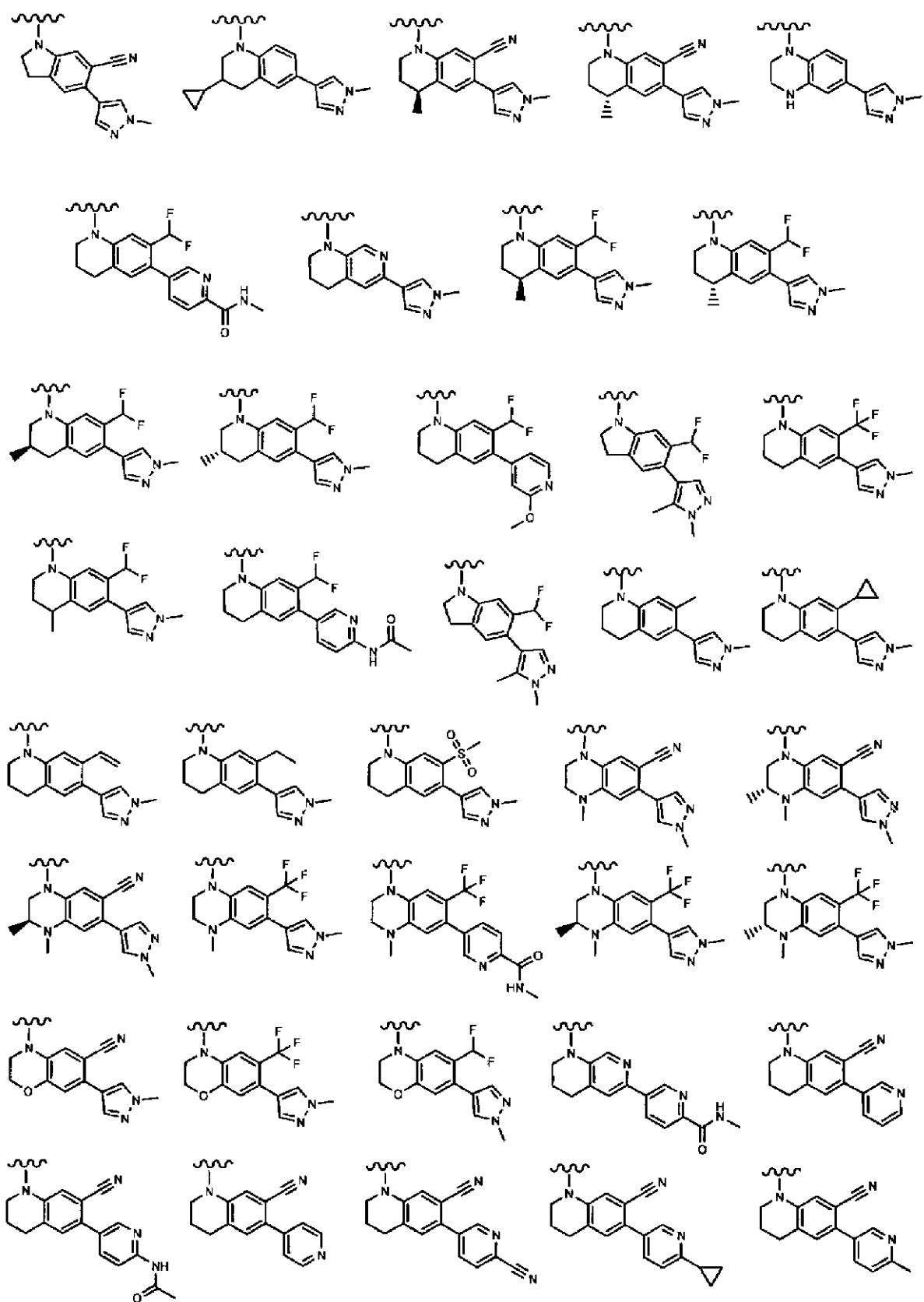
20

30

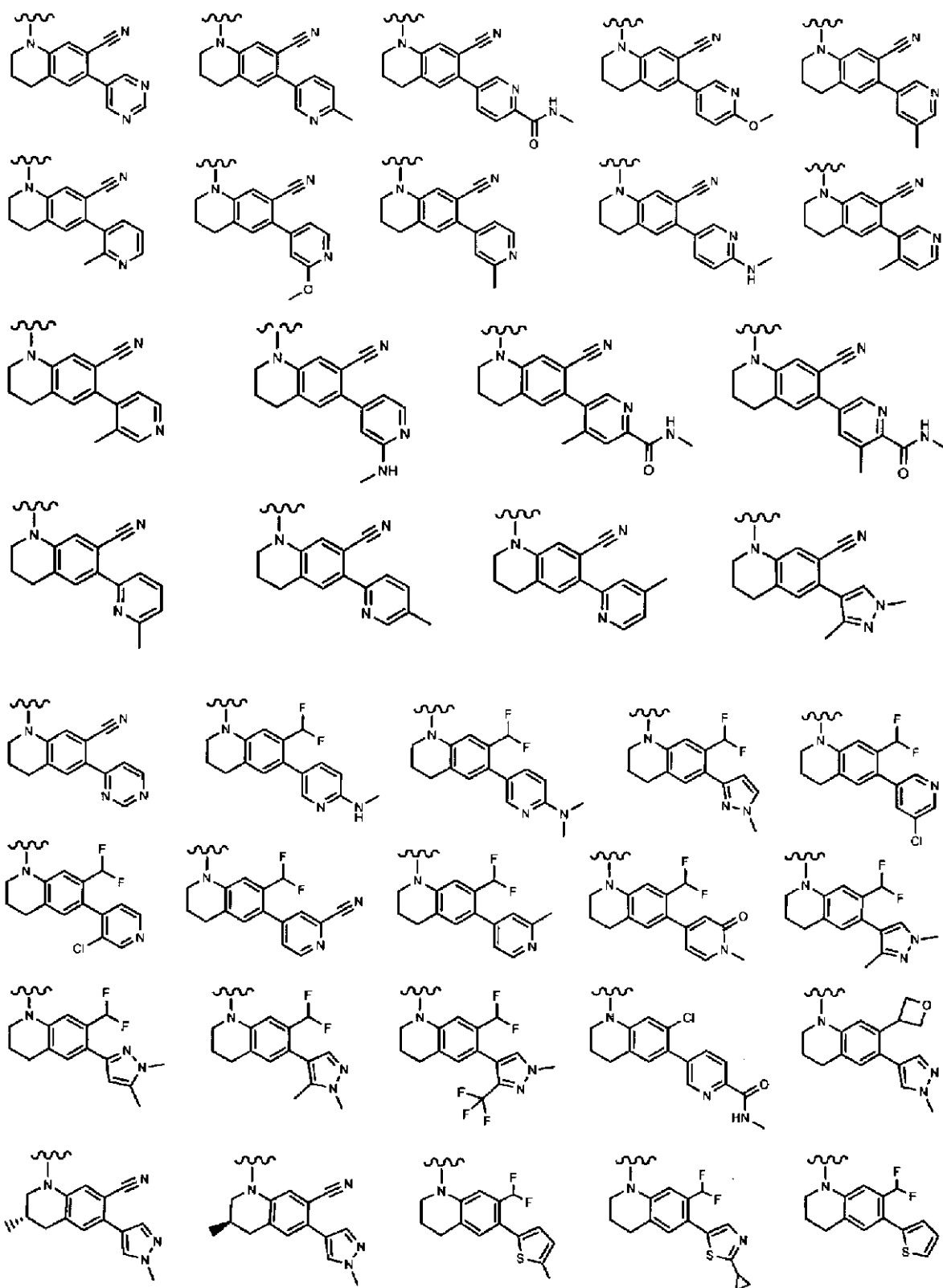
40

50

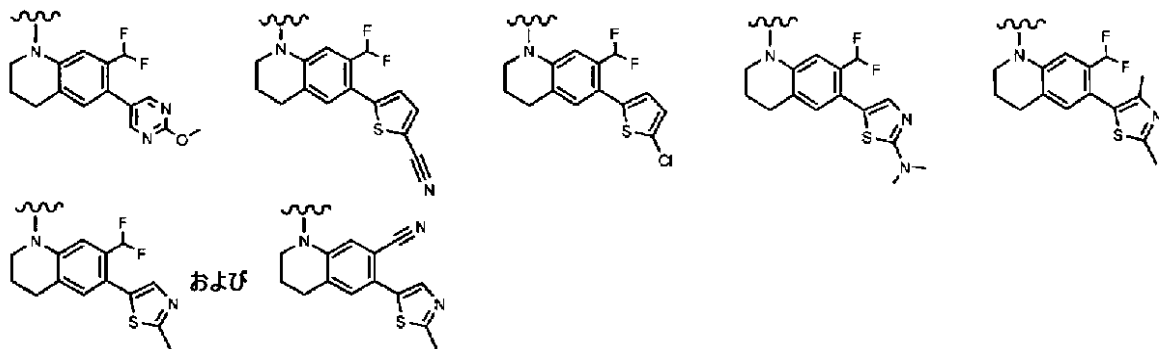
【化 8 2 6 - 5】



【化 8 2 6 - 6】



【化 8 2 6 - 7】



10

からなる群から選択される、項目 2 に記載の化合物。

(項目 3 5)

R^1 が、メチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルであり、ここで、 R^1 のメチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルの各々は、1 つまたは複数の基 R^b で任意選択的に置換され、

R^2 が、 R^c から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されたフェニルであり；

20

R^3 が、メチルまたはフェニルであり、ここで、 R^3 のメチルおよびフェニルの各々は、1 つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換され；

R^4 が、アセチル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メトキシカルボニル、プロパノイル、シクロプロピルカルボニル、メチルスルホニル、ブタノイル、ジフルオロアセチル、チアジアゾールまたはイソオキサゾールである、

項目 2 に記載の化合物。

(項目 3 6)

R^1 が、メチルまたは 4 ～ 6 員複素環であり、ここで、 R^1 のメチルおよび 4 ～ 6 員複素環の各々は、1 つまたは複数の基 R^b で任意選択的に置換され；

30

R^2 および R^3 が、それらが結合する窒素とともに、1 つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換された 9 または 10 員二環式複素環を形成し；

R^4 が、アセチル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メトキシカルボニル、プロパノイル、シクロプロピルカルボニル、メチルスルホニル、ブタノイル、ジフルオロアセチル、チアジアゾールまたはイソオキサゾールである、

項目 2 に記載の化合物。

(項目 3 7)

R^1 が、メチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルであり、ここで、 R^1 のメチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルの各々は、1 つまたは複数の基 R^b で任意選択的に置換され；

40

R^2 および R^3 が、それらが結合する窒素とともに、1 つまたは複数の基 R^e で任意選択的に置換された 9 または 10 員二環式複素環を形成し；

R^4 が、アセチル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メトキシカルボニル、プロパノイル、シクロプロピルカルボニル、メチルスルホニル、ブタノイル、ジフルオロアセチル、チアジアゾールまたはイソオキサゾールである、

項目 2 に記載の化合物。

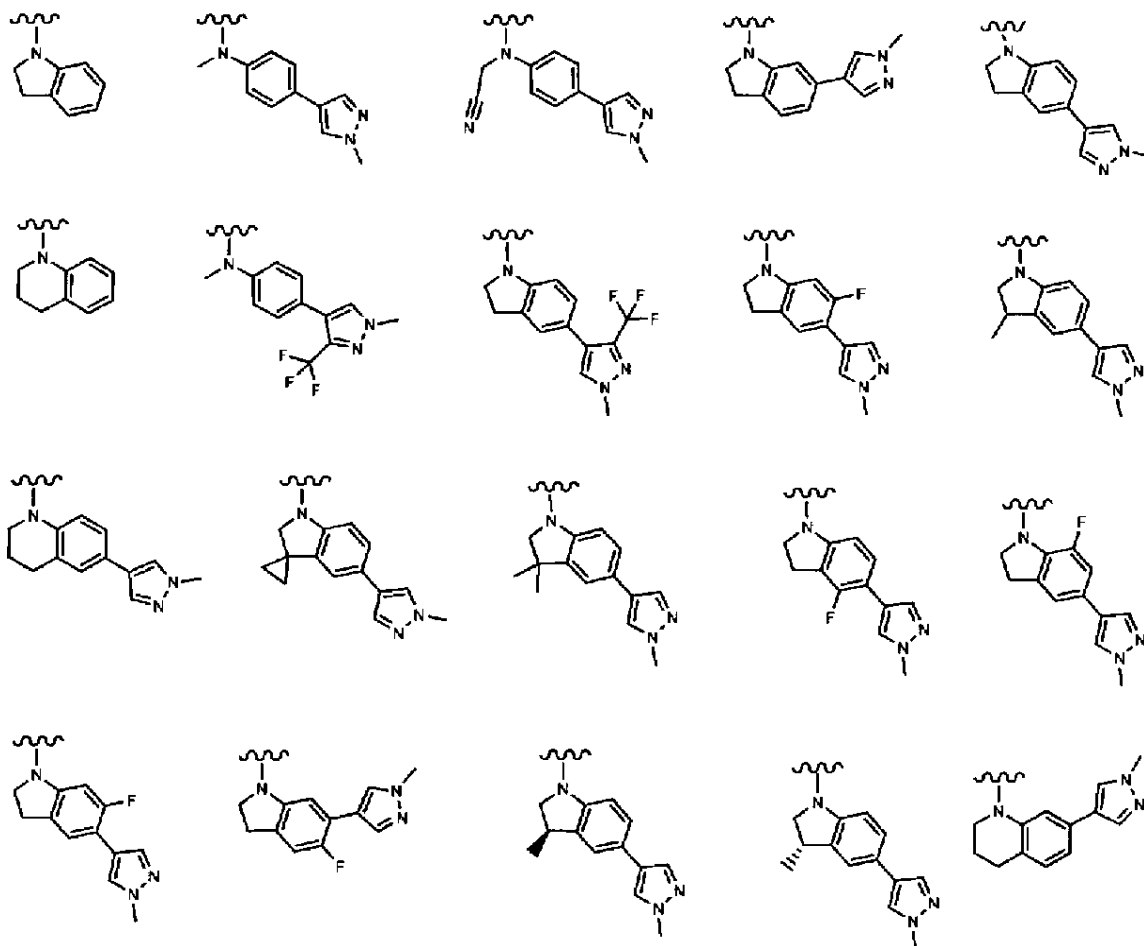
(項目 3 8)

50

R^1 が、メチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルであり、ここで、 R^1 のメチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソチオラニル、ピペリジルまたはピロリジニルの各々は、1つまたは複数の基 R^b で任意選択的に置換され；

一体となった $-NR^2R^3$ が、

【化 8 2 7 - 1】

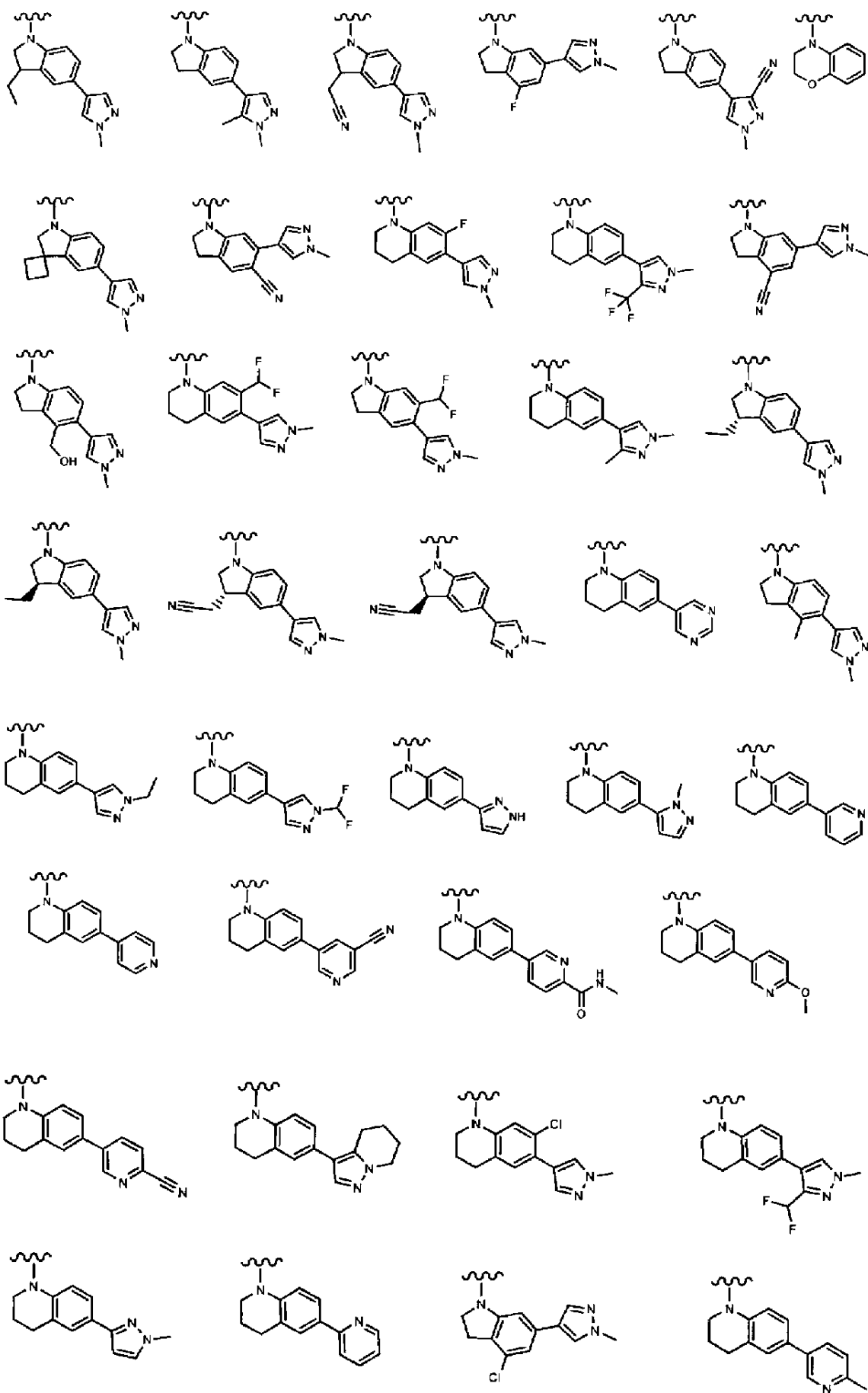


10

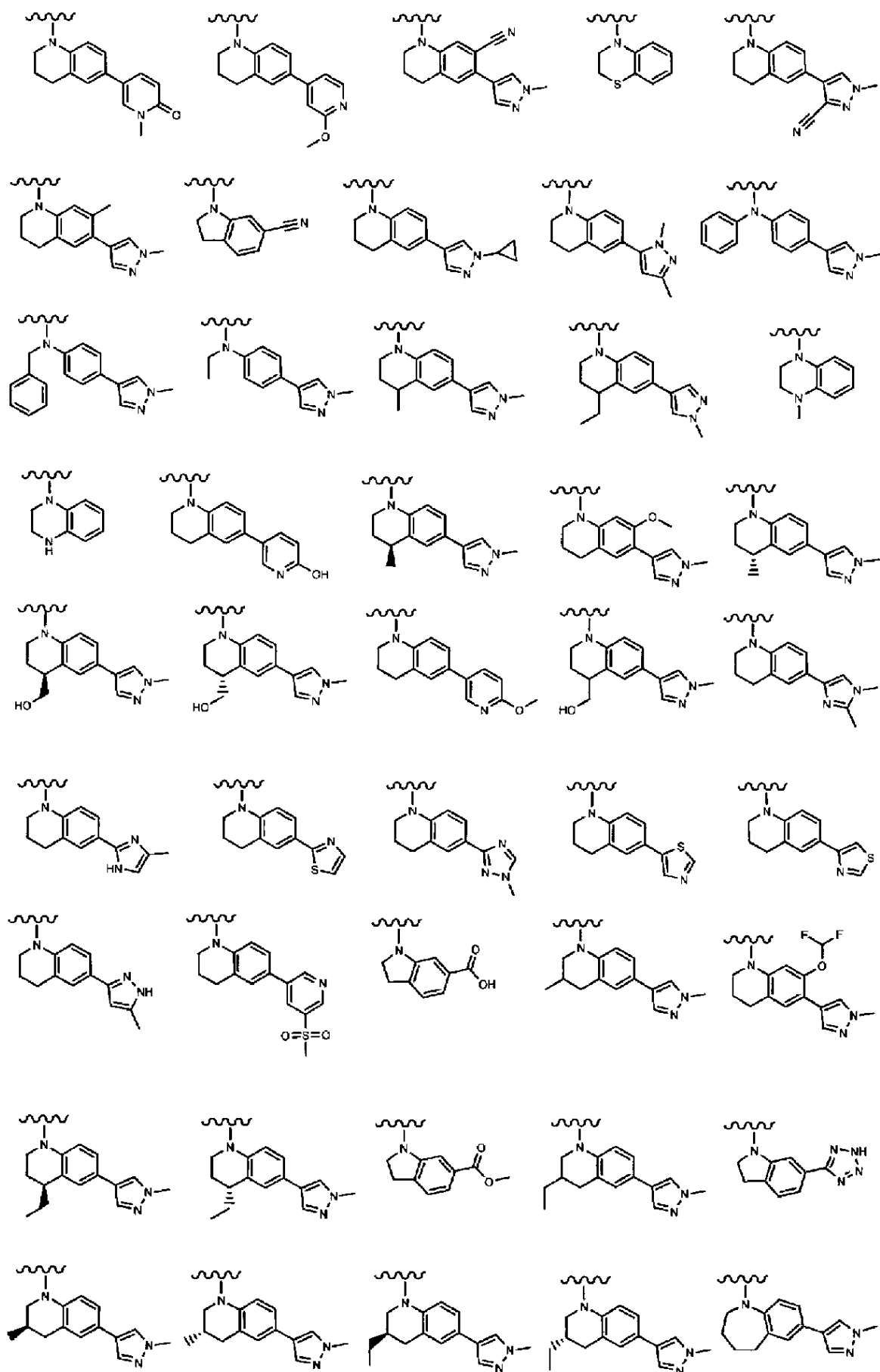
20

30

【化 8 2 7 - 2】



【化 8 2 7 - 3】



10

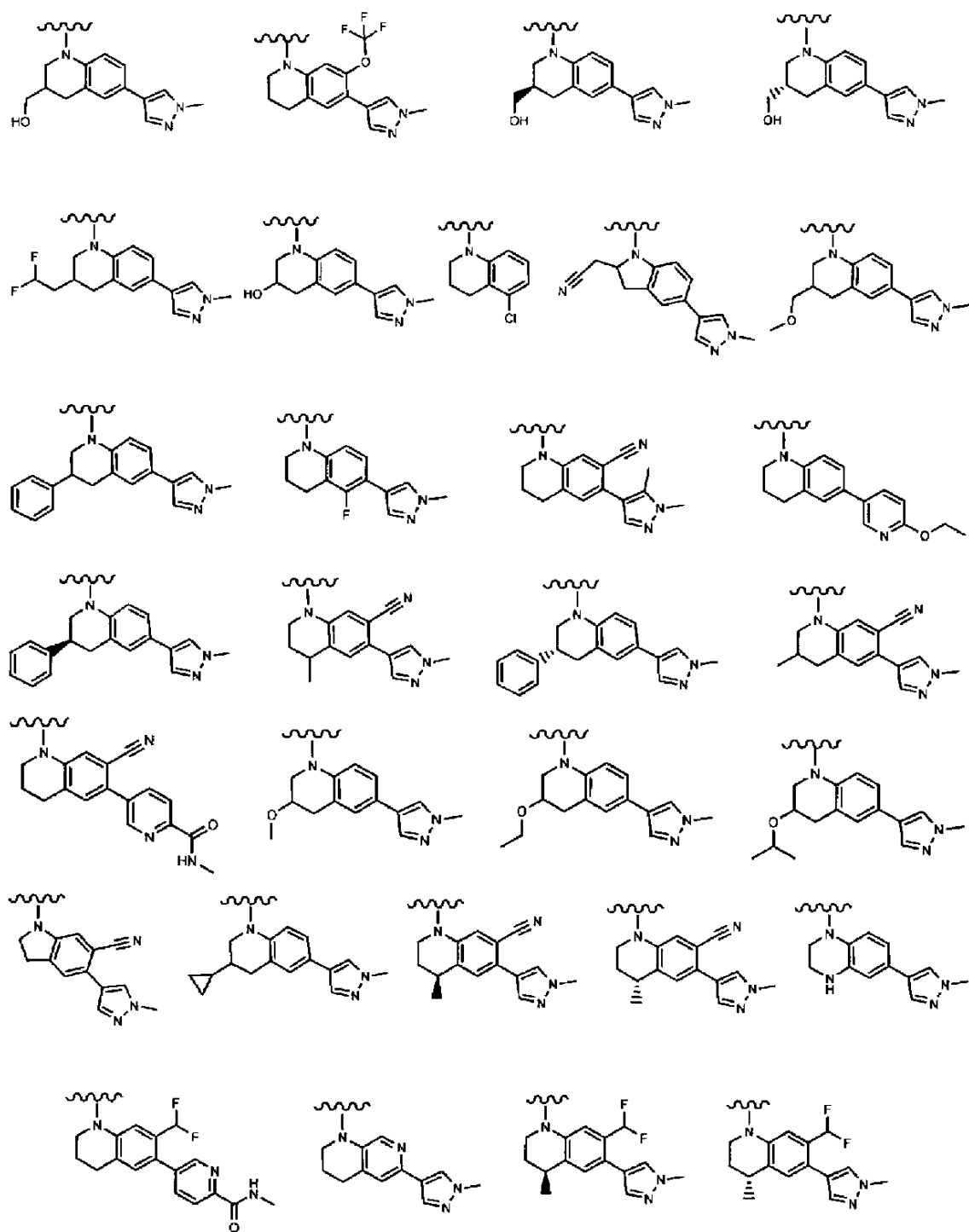
20

30

40

50

【化 8 2 7 - 4】



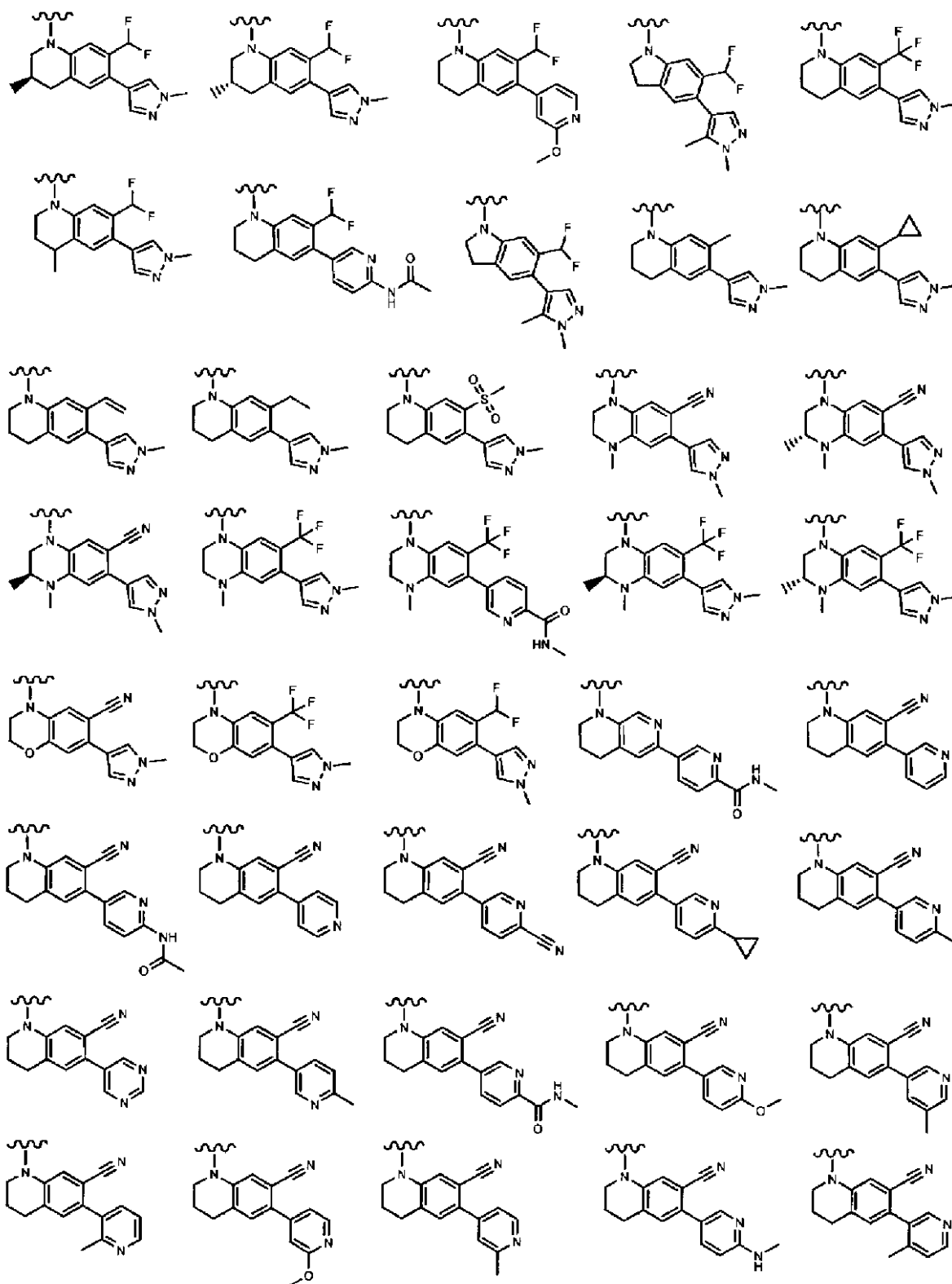
10

20

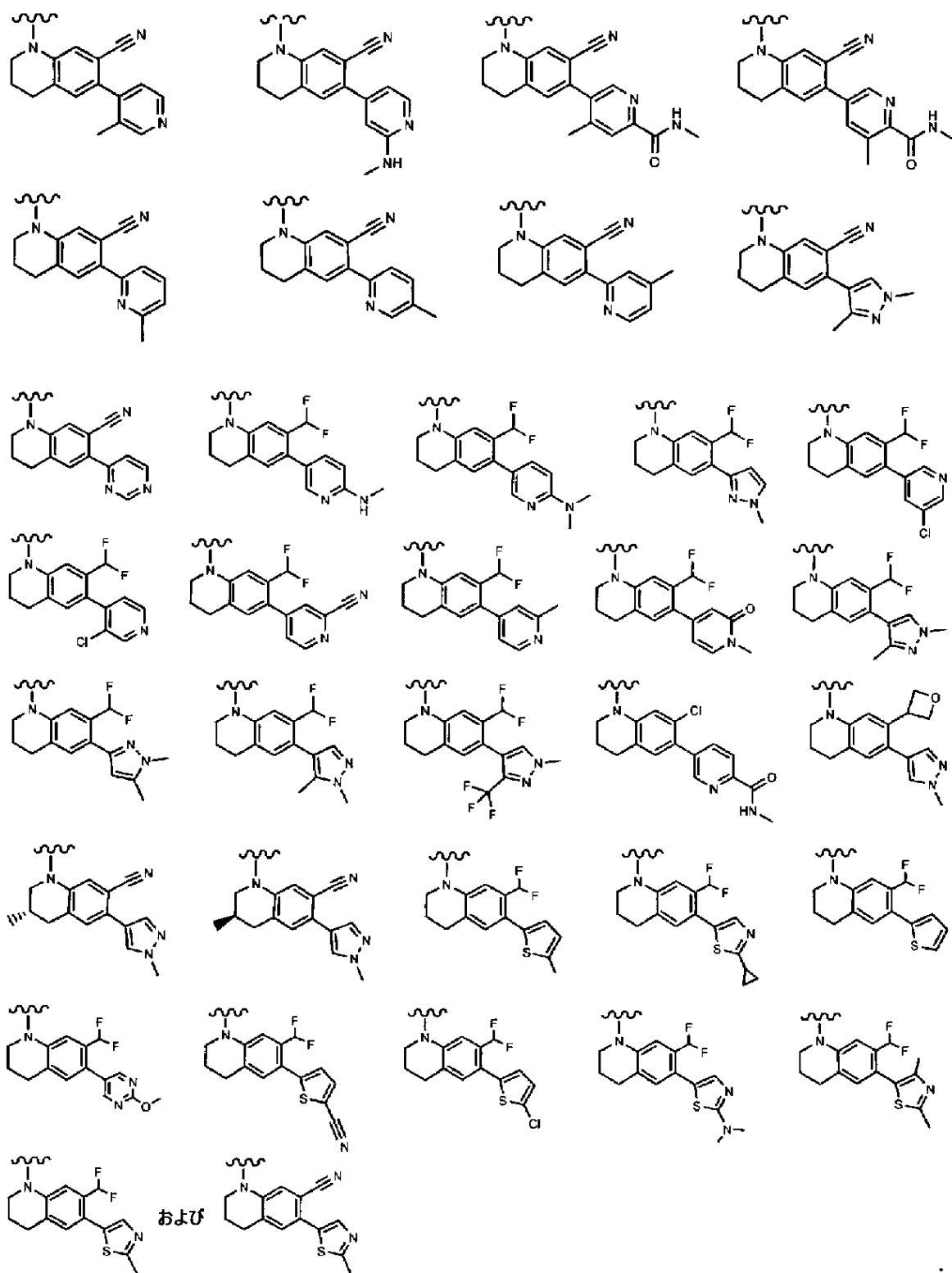
30

40

【化 8 2 7 - 5】



【化 8 2 7 - 6】



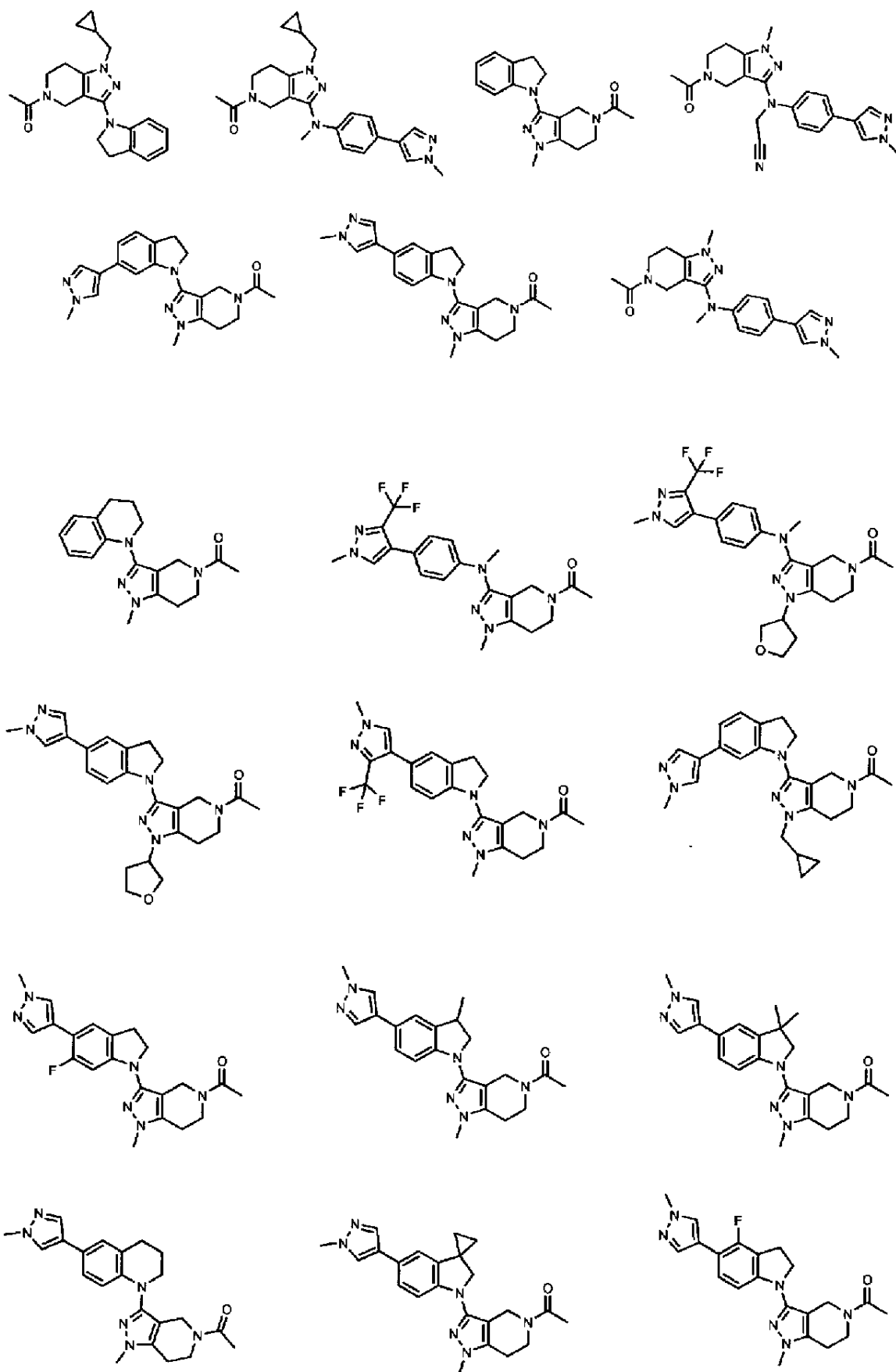
からなる群から選択され；

R^4 が、アセチル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メトキシカルボニル、プロパノイル、シクロプロピルカルボニル、メチルスルホニル、ブタノイル、ジフルオロアセチル、チアジアゾールまたはイソオキサゾールである

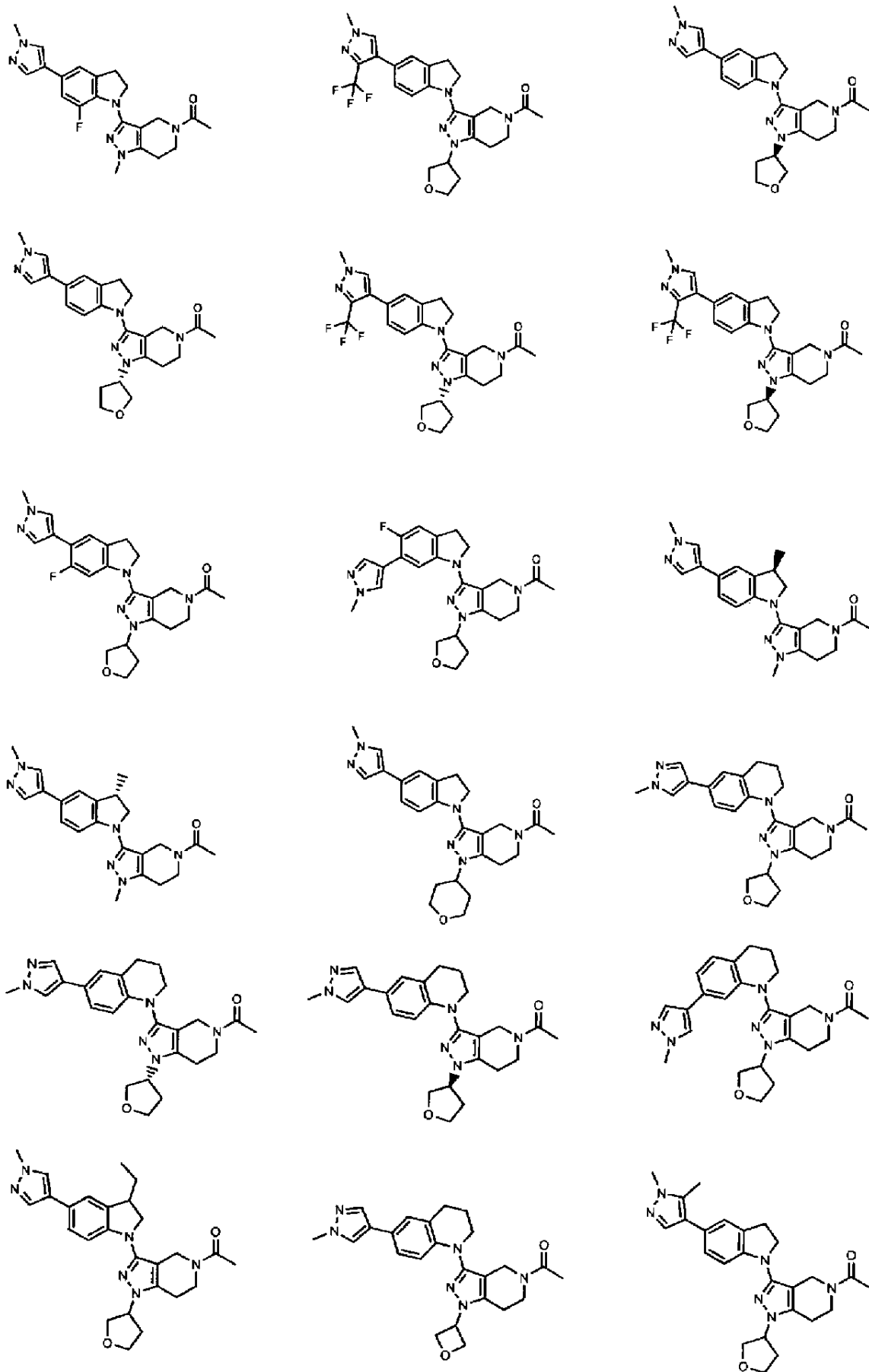
項目 2 に記載の化合物。

(項目 3 9)

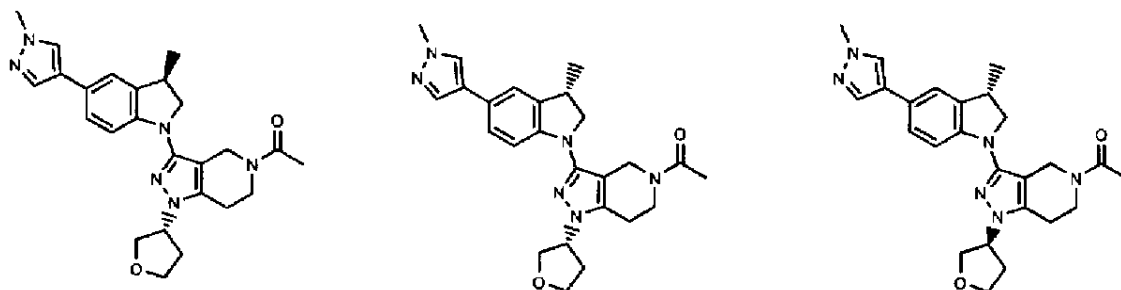
【化 8 2 8 - 1】



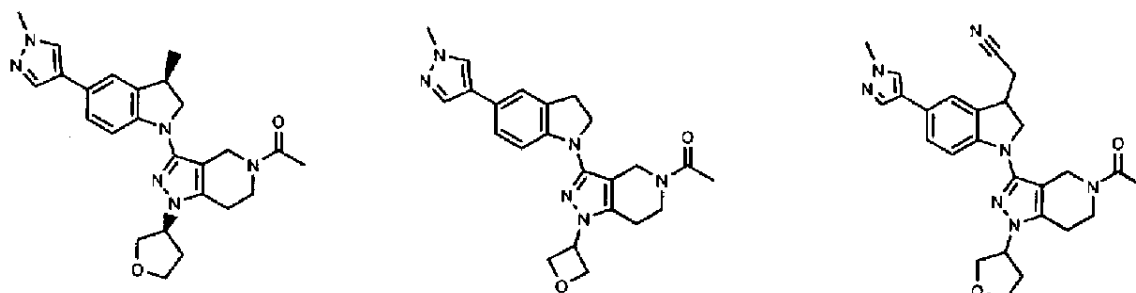
【化 8 2 8 - 2】



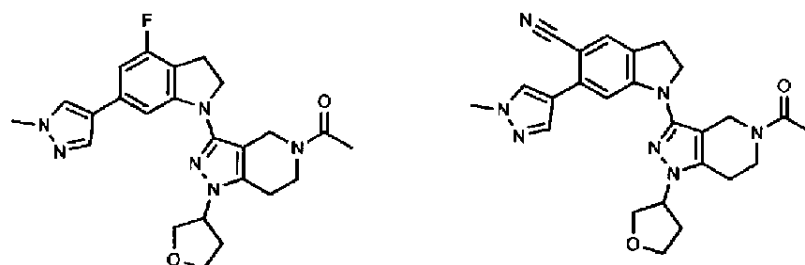
【化 8 2 8 - 3】



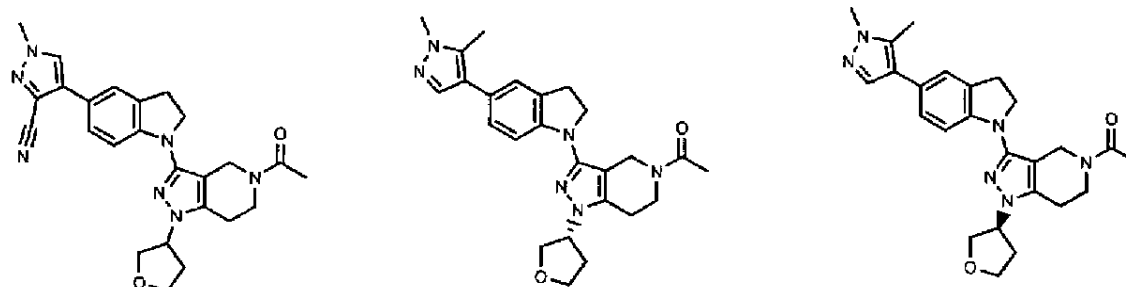
10



20

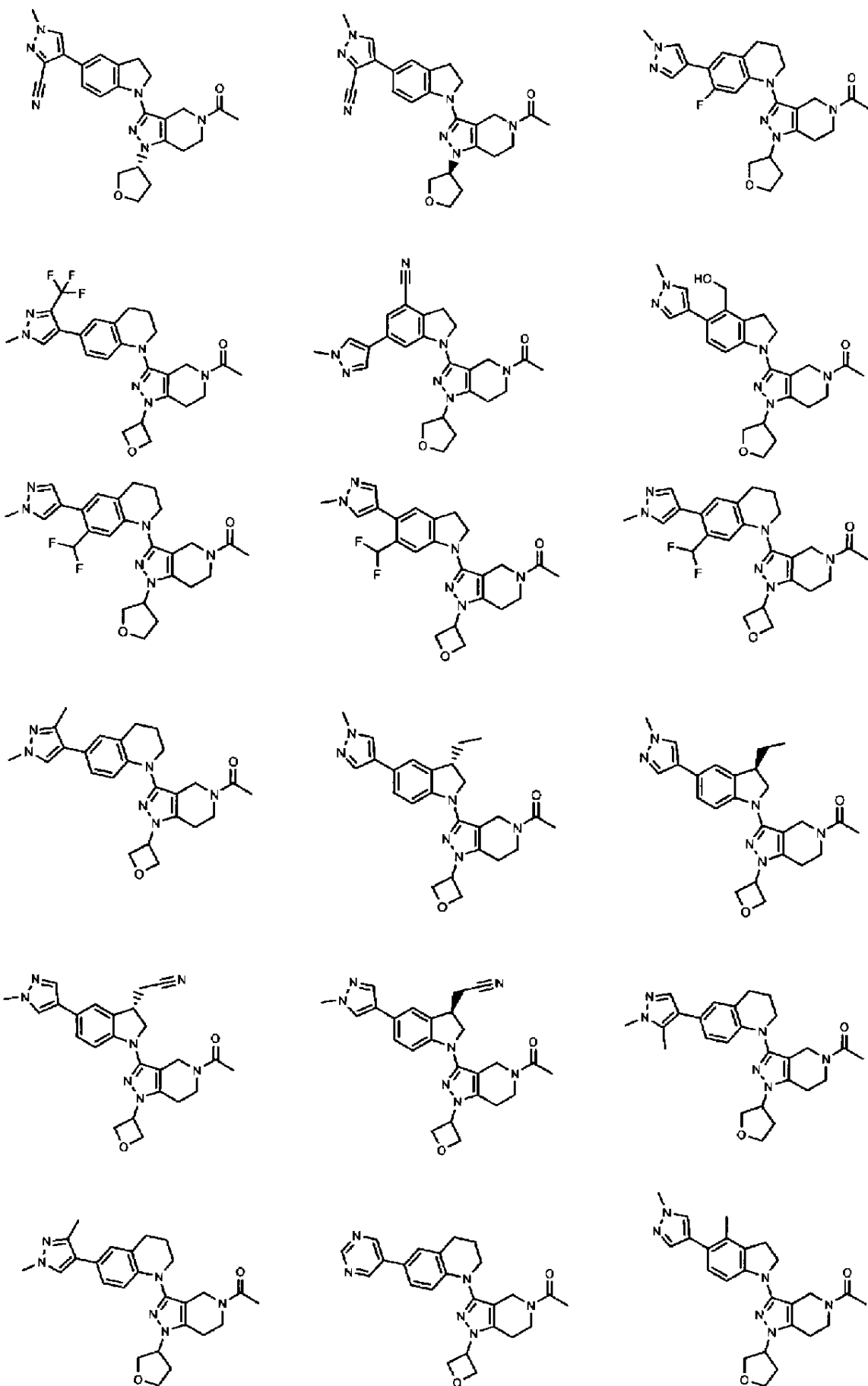


30

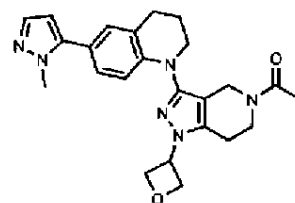
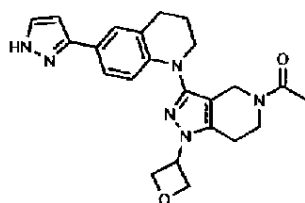
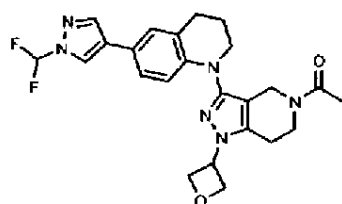
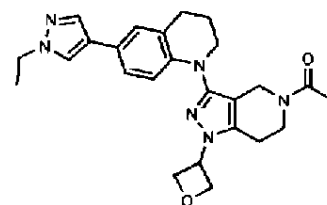
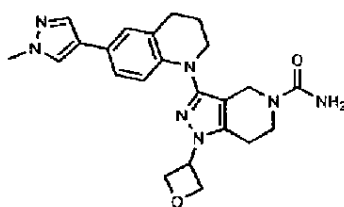
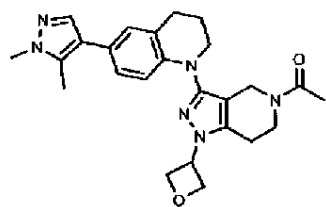


40

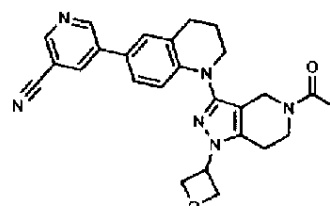
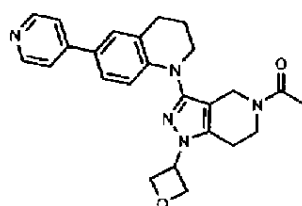
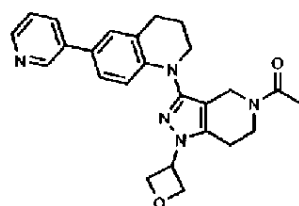
【化 8 2 8 - 4】



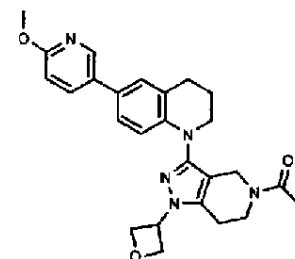
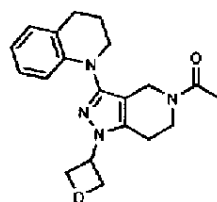
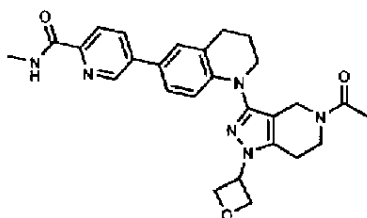
【化 8 2 8 - 5】



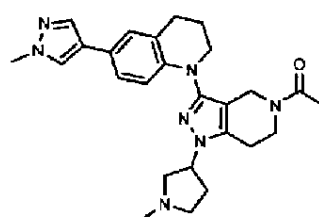
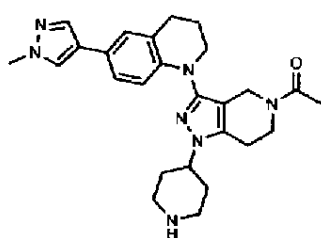
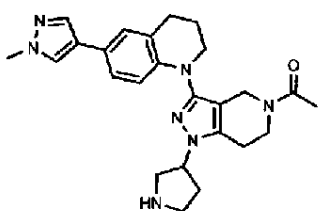
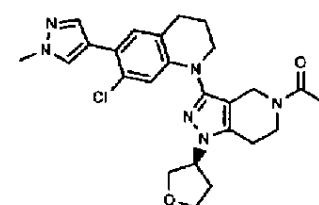
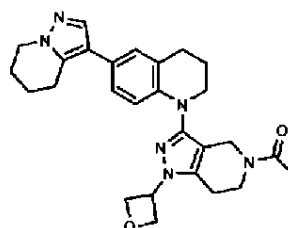
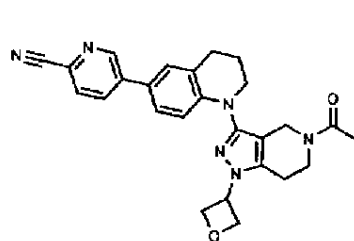
10



20

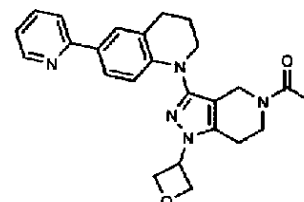
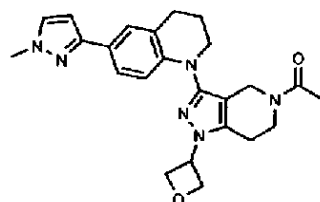
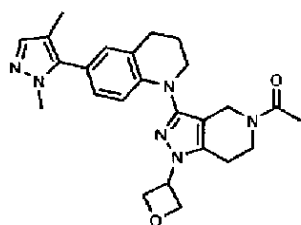
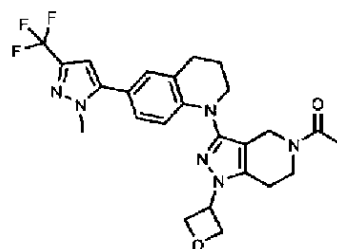
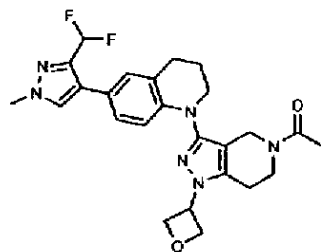
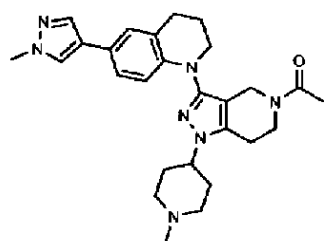


30

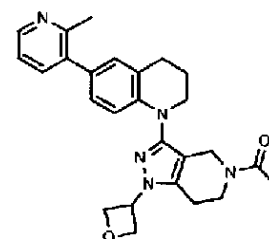
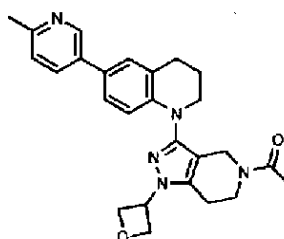
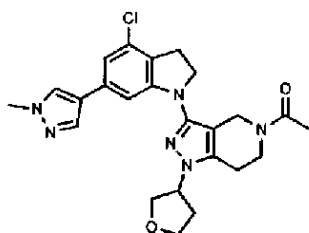


40

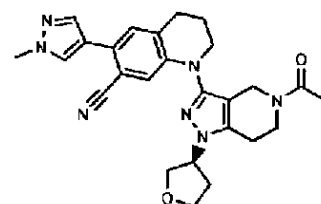
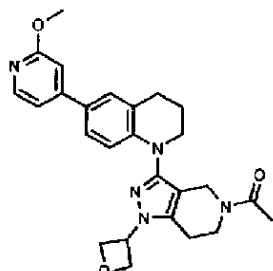
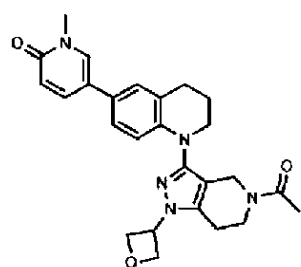
【化 8 2 8 - 6】



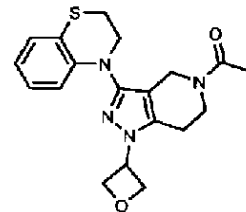
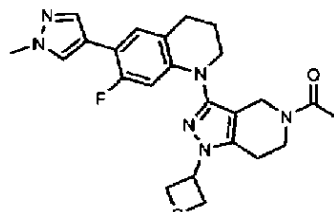
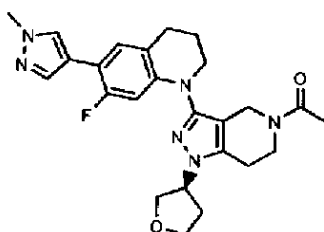
10



20

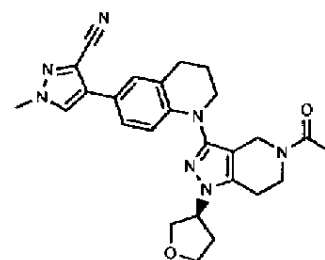
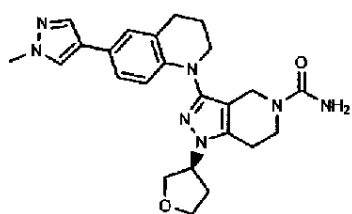
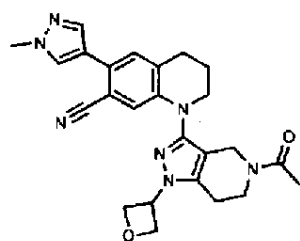


30

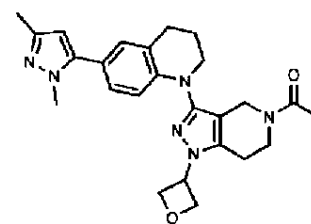
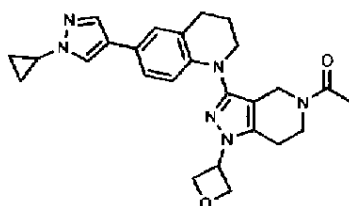
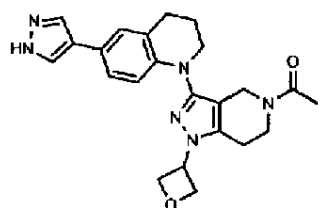
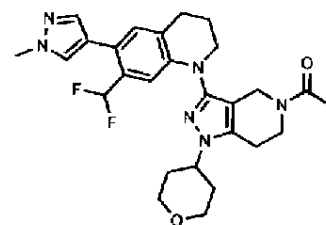
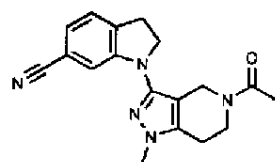
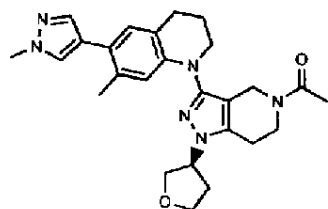


40

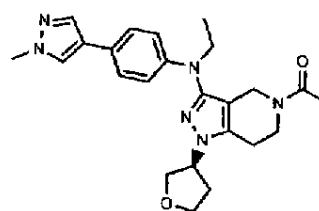
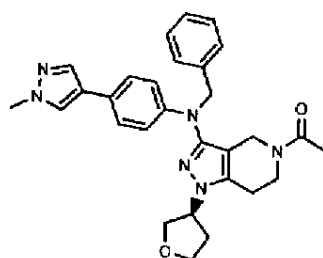
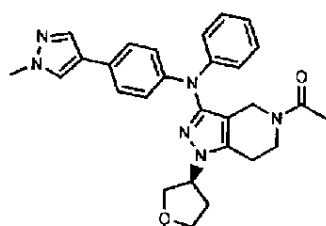
【化 8 2 8 - 7】



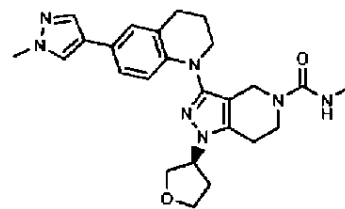
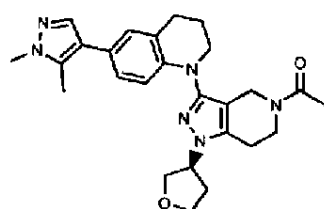
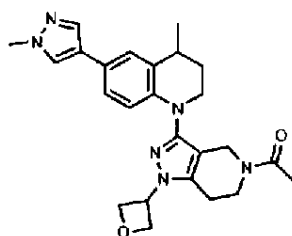
10



20

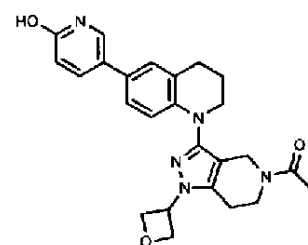
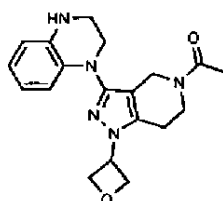
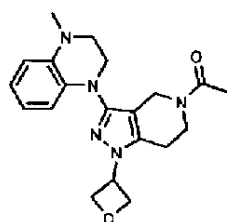
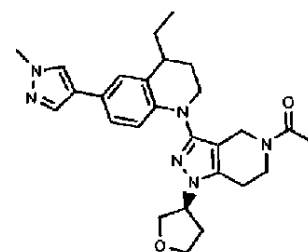
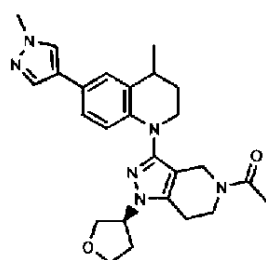
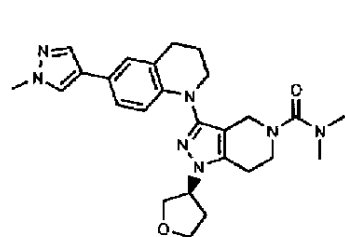


30

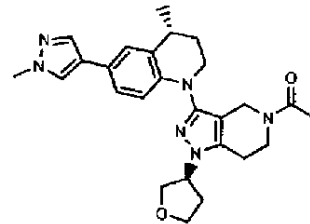
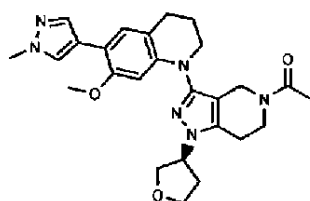
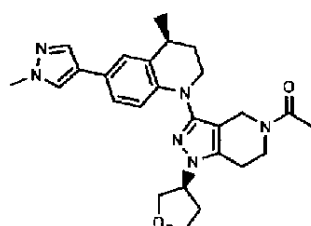


40

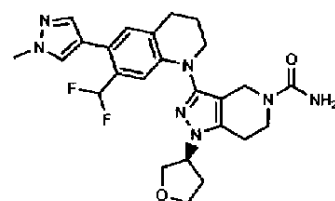
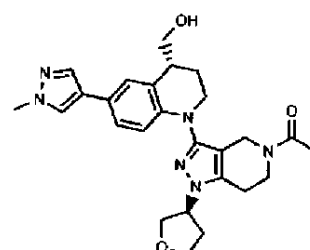
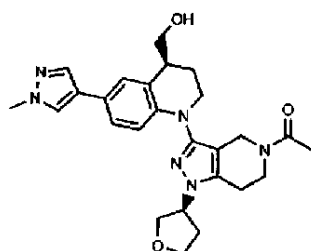
【化 8 2 8 - 8】



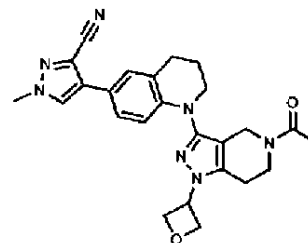
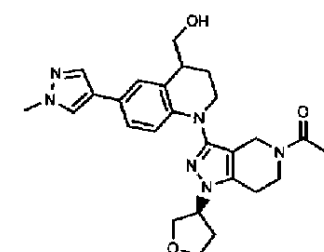
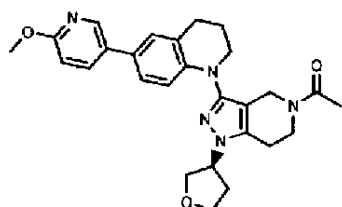
10



20

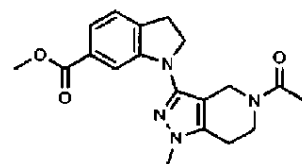
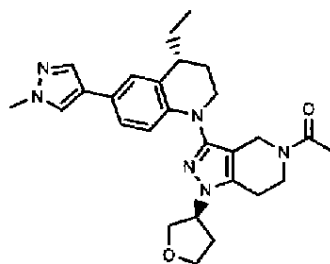
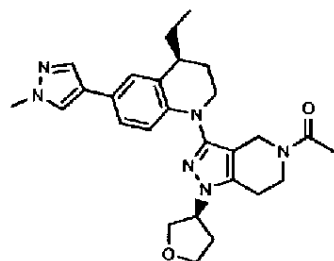
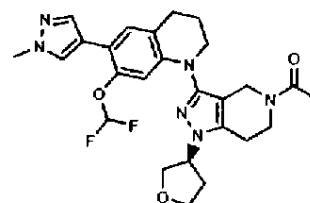
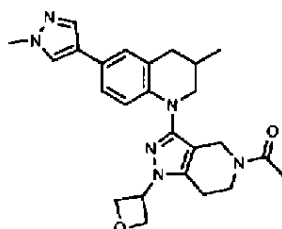
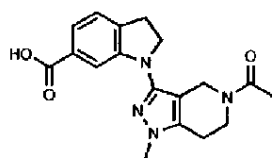
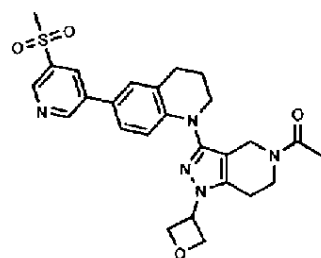
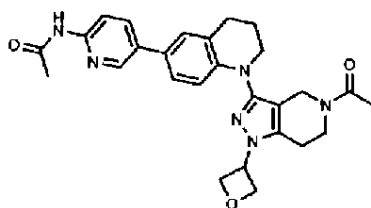
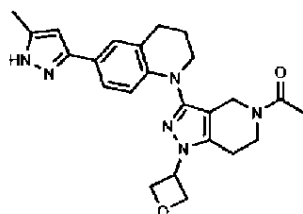
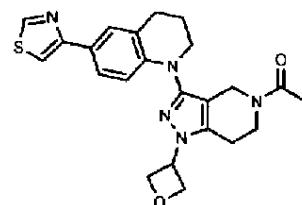
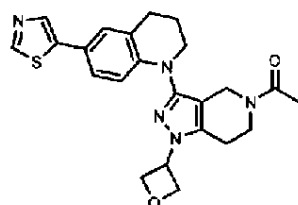
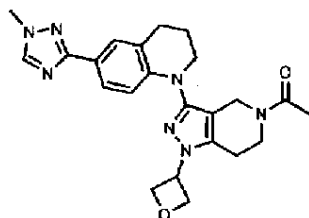
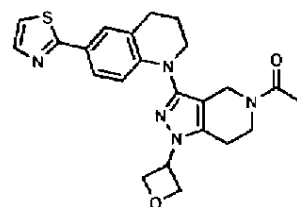
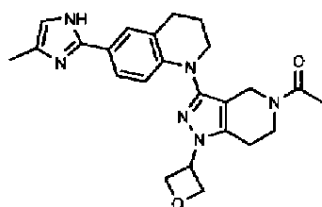
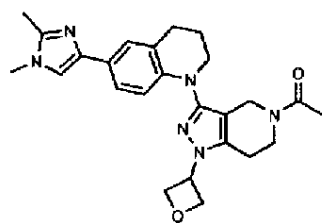


30



40

【化 8 2 8 - 9】

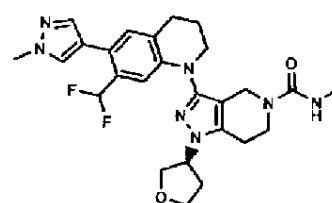
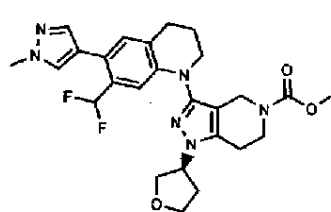
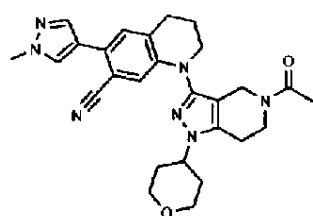
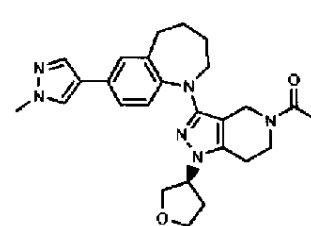
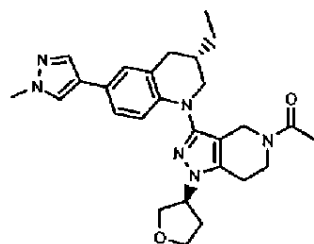
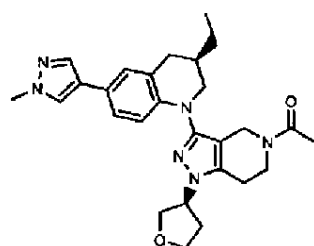
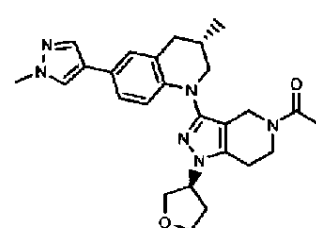
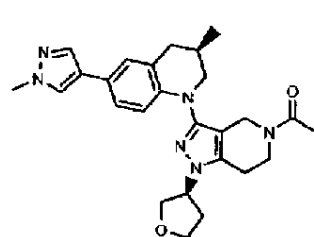
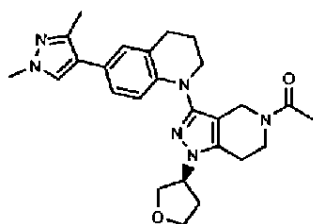
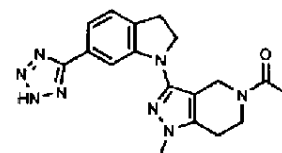
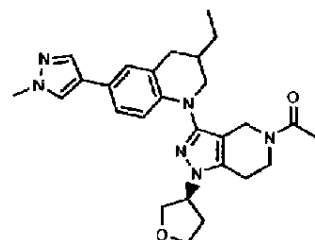
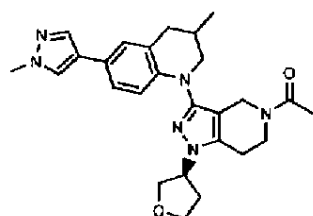
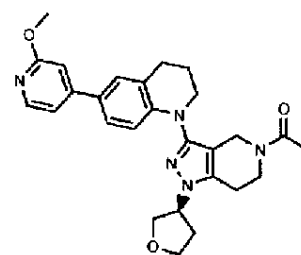
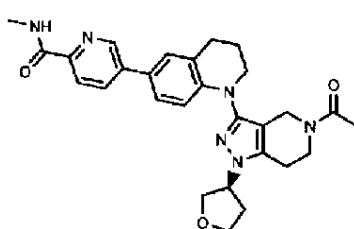
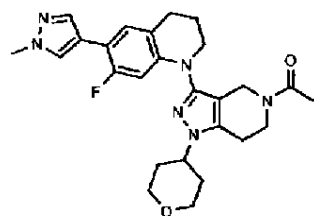


10

20

30

【化 8 2 8 - 1 0】



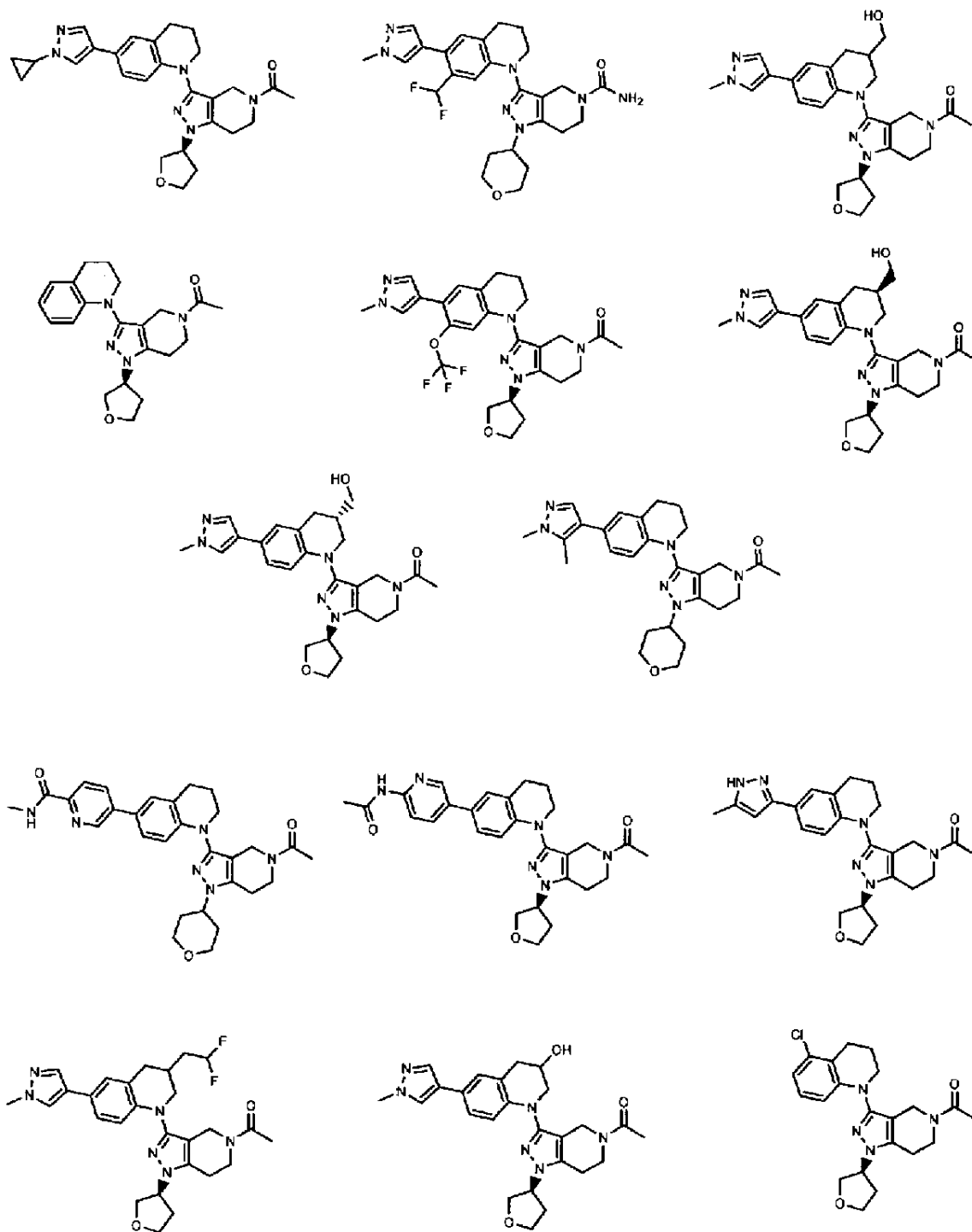
10

20

30

40

【化 8 2 8 - 1 1】



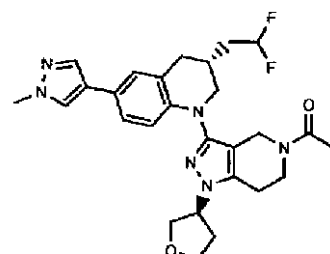
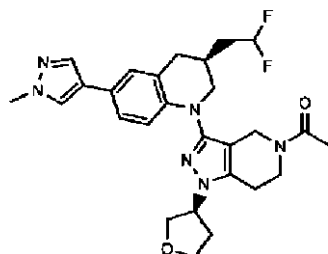
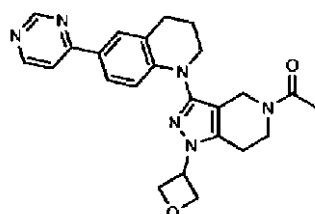
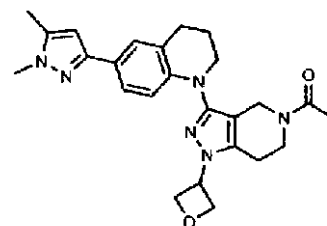
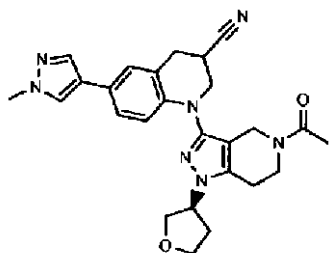
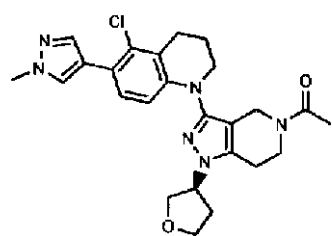
10

20

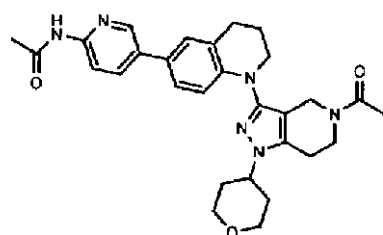
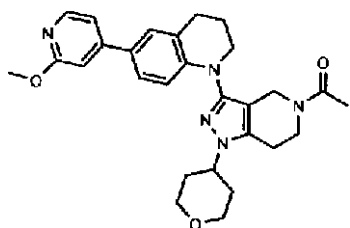
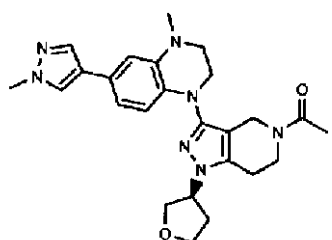
30

40

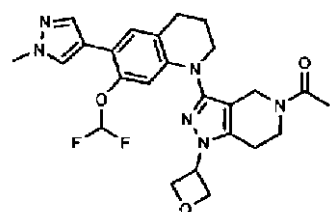
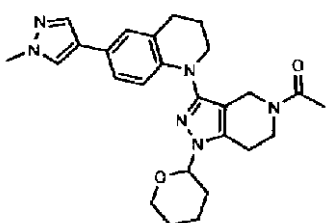
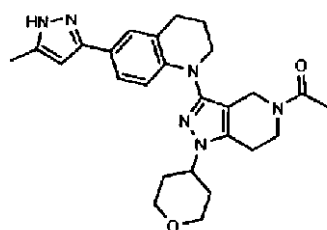
【化 8 2 8 - 1 2】



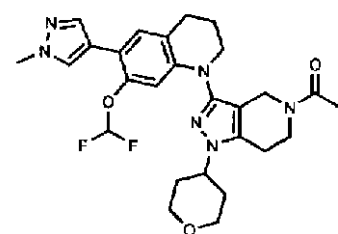
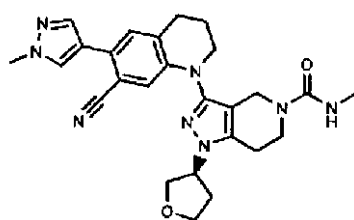
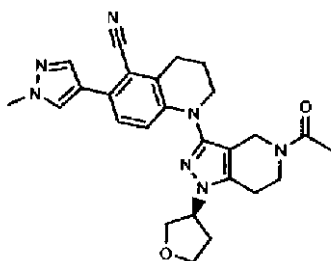
10



20

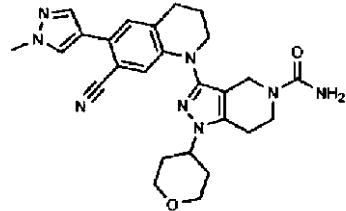
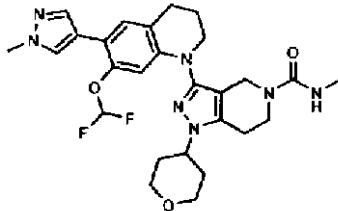
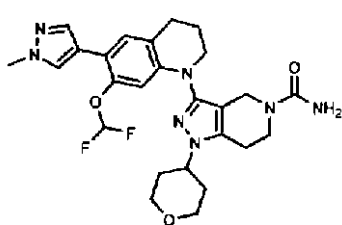
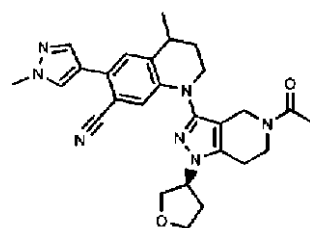
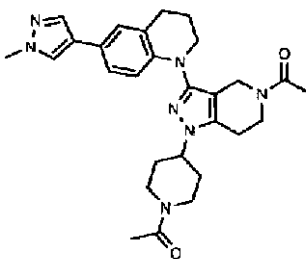
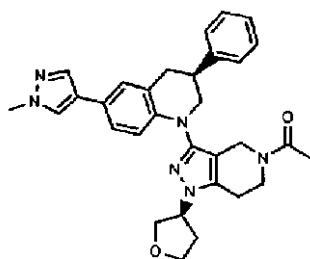
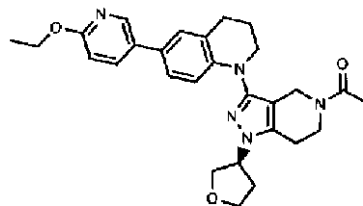
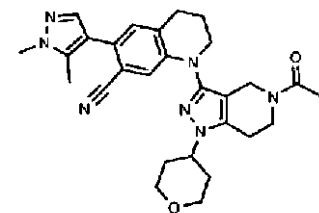
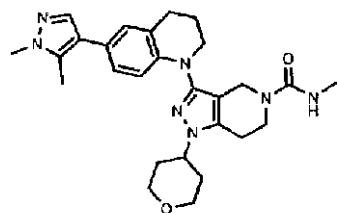
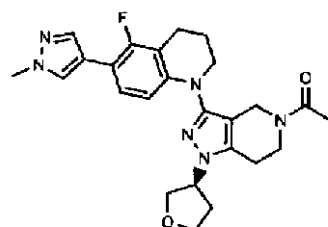
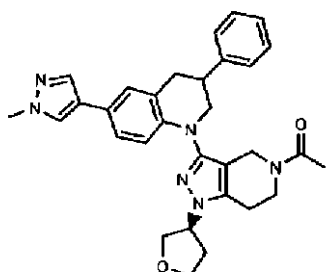
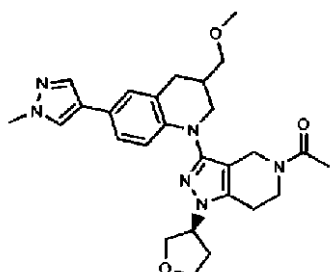
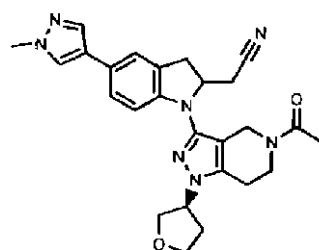
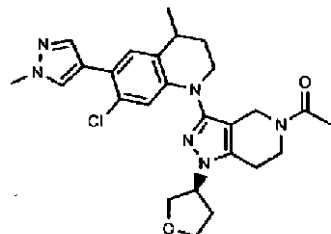
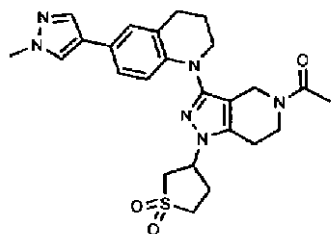


30



40

【化 8 2 8 - 1 3】



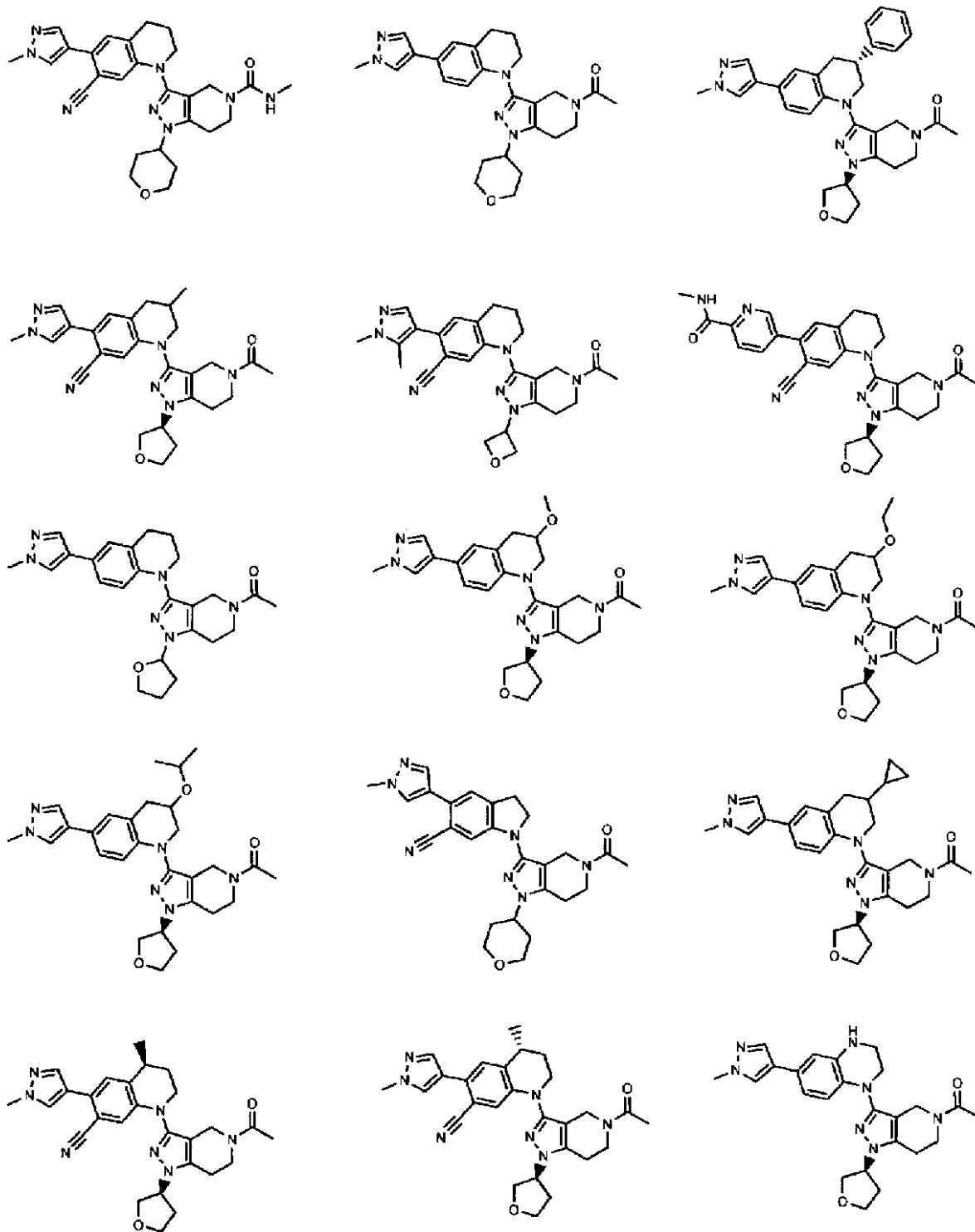
10

20

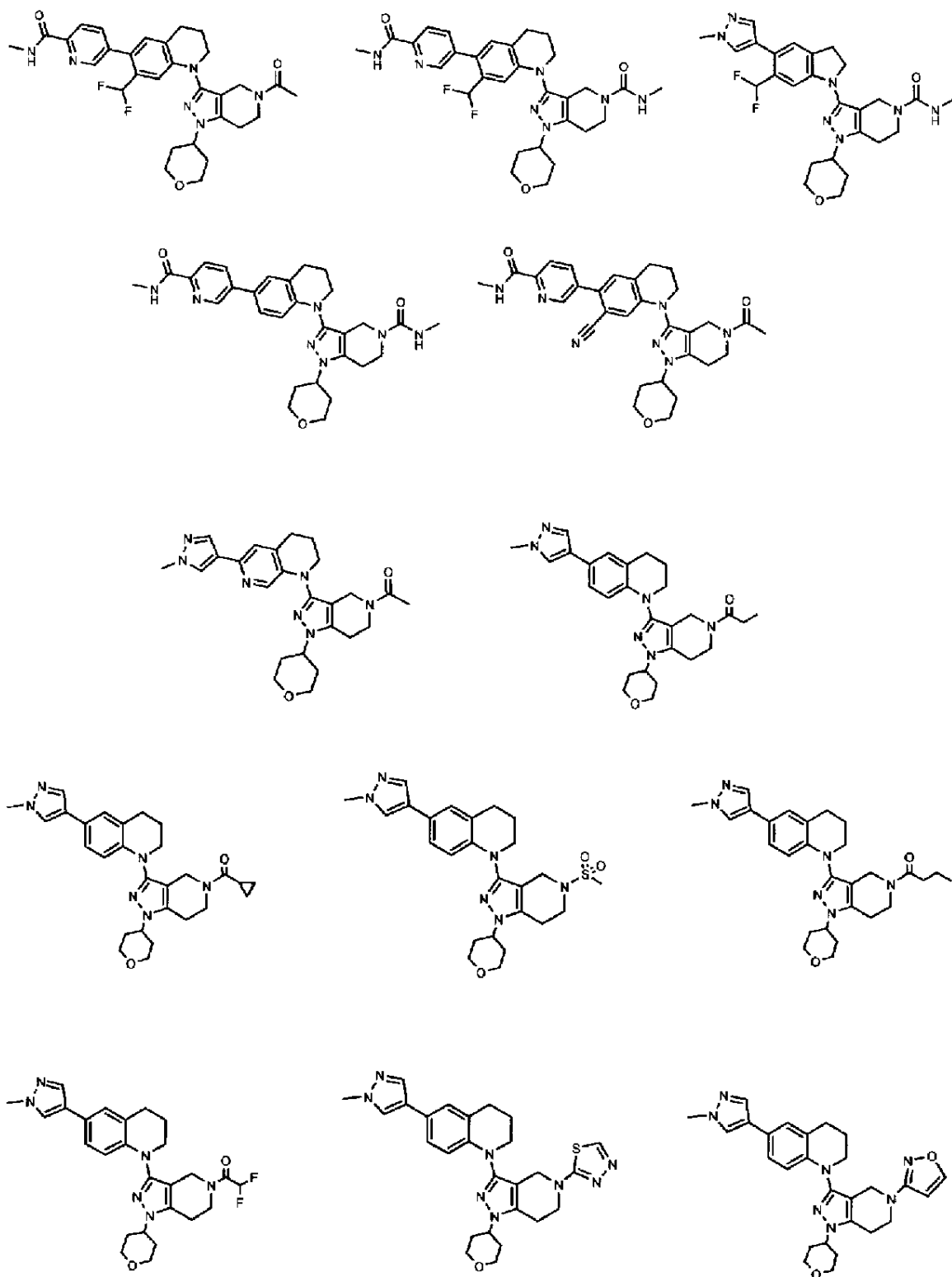
30

40

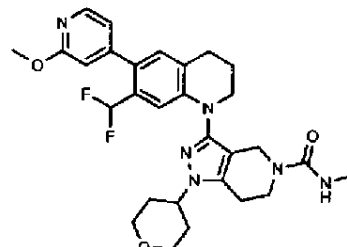
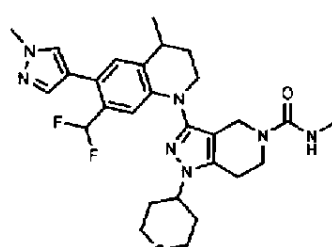
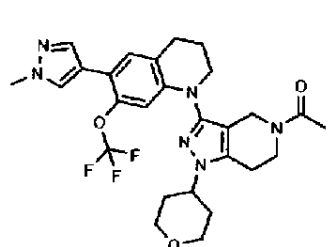
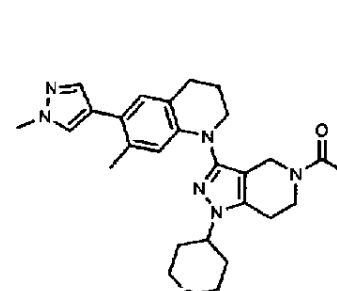
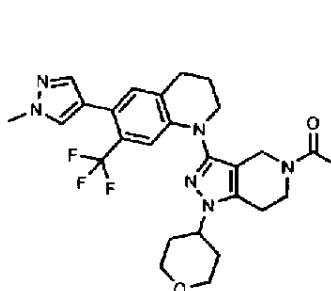
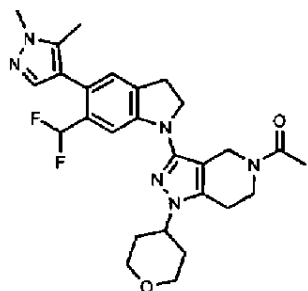
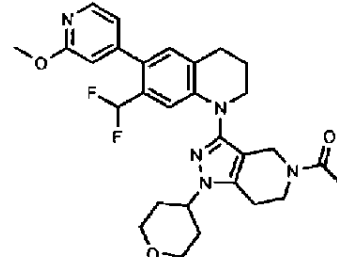
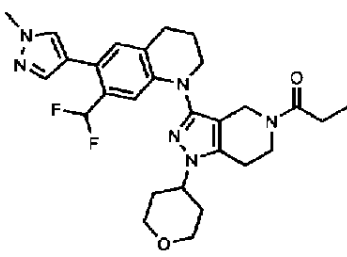
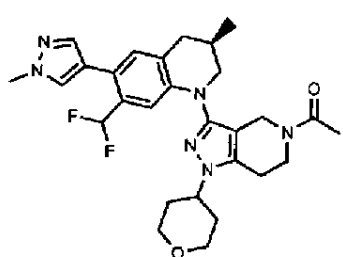
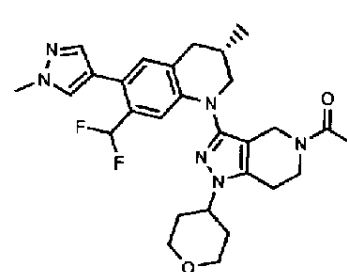
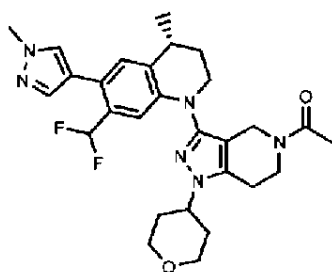
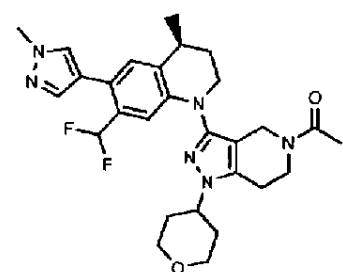
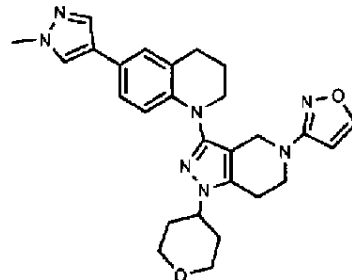
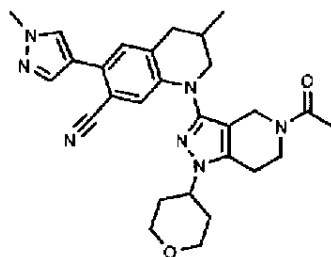
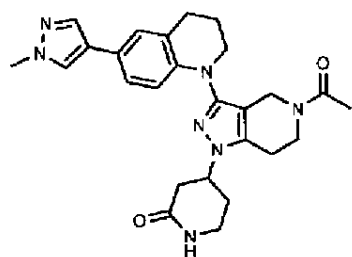
【化 8 2 8 - 1 4】



【化 8 2 8 - 1 5】



【化 8 2 8 - 1 6】



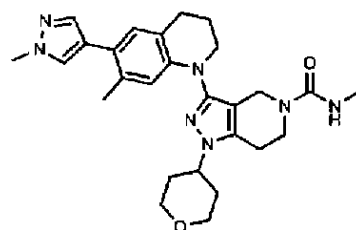
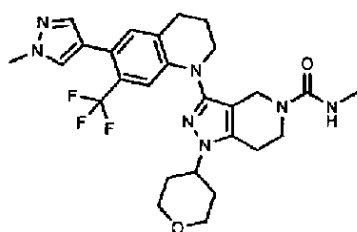
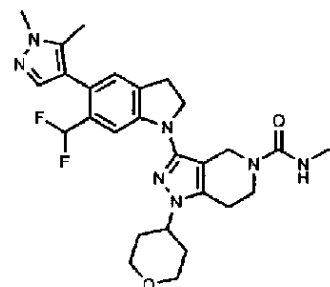
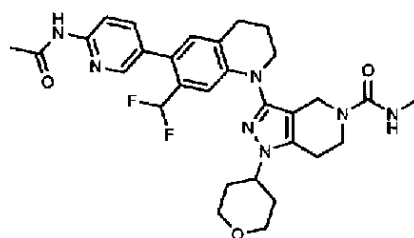
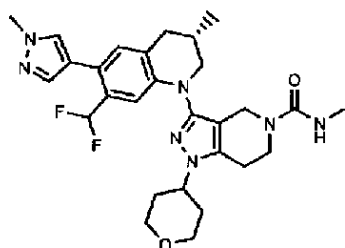
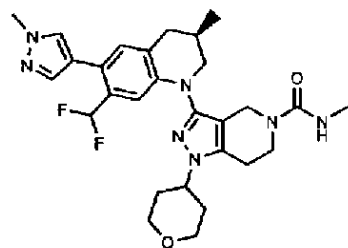
10

20

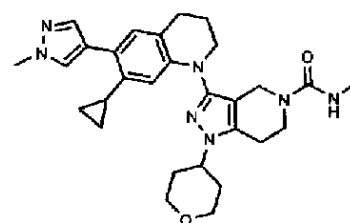
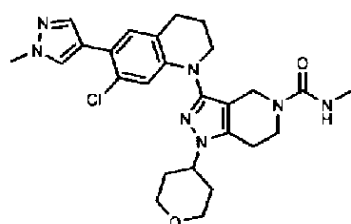
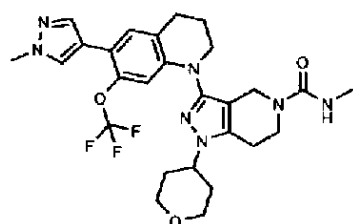
30

40

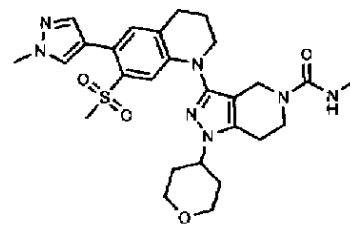
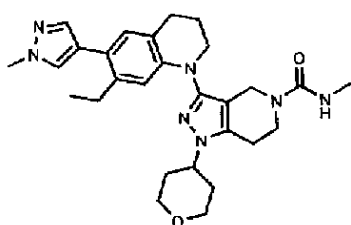
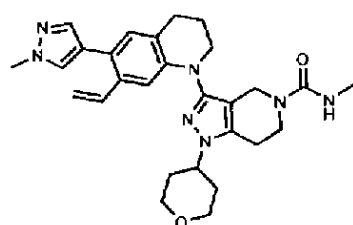
【化 8 2 8 - 1 7】



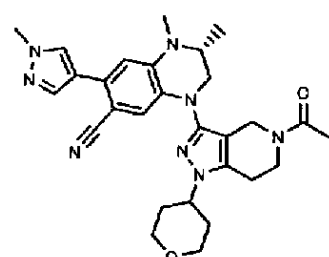
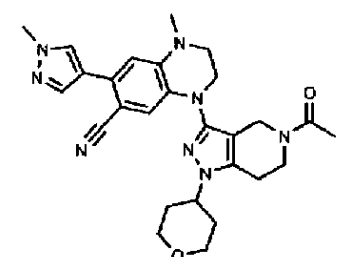
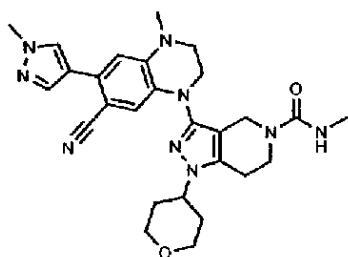
10



20

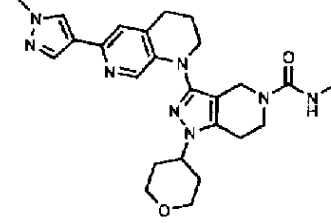
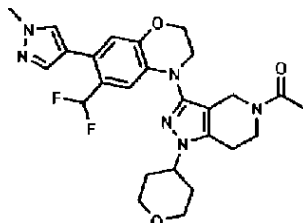
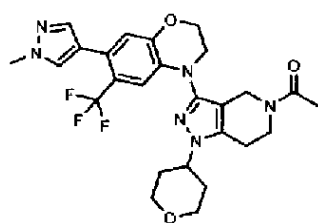
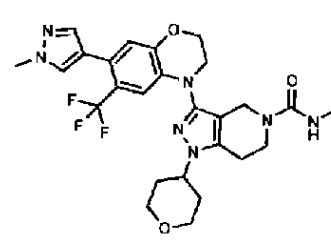
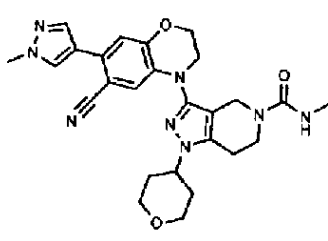
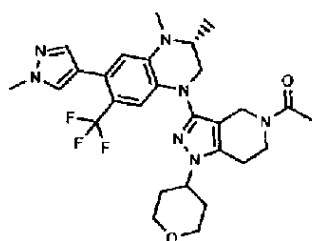
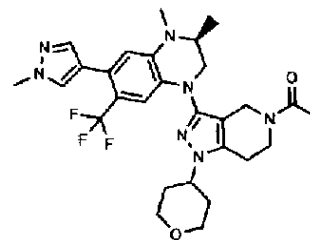
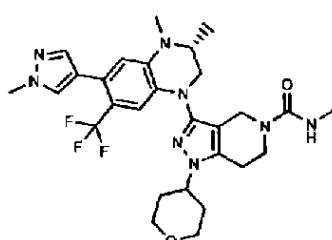
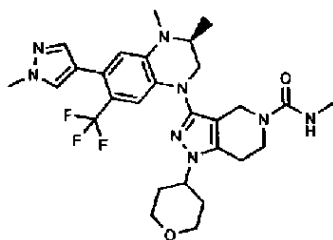
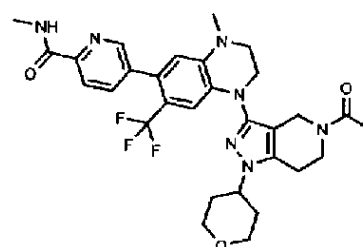
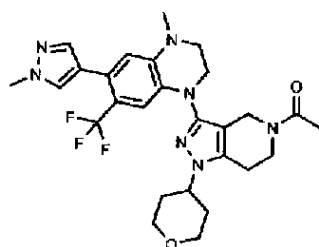
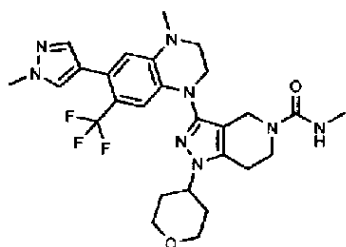
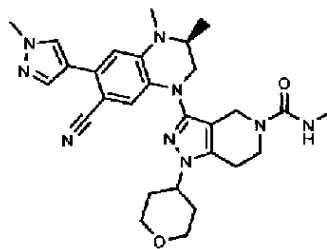
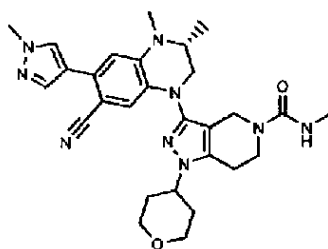
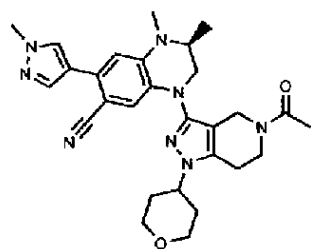


30



40

【化 8 2 8 - 1 8】

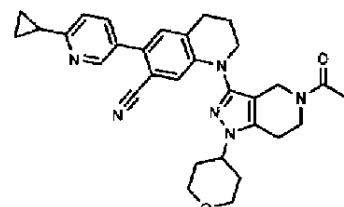
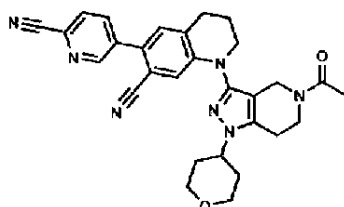
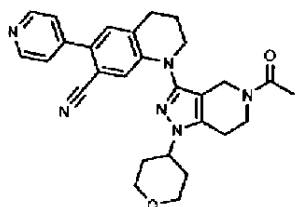
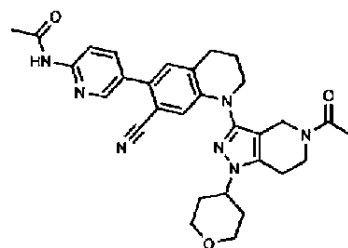
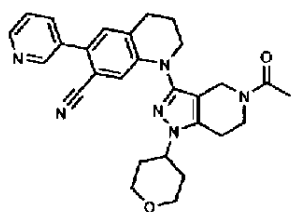
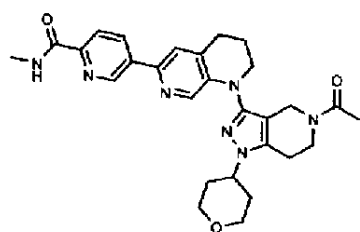


10

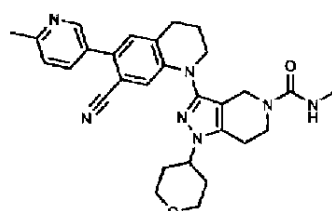
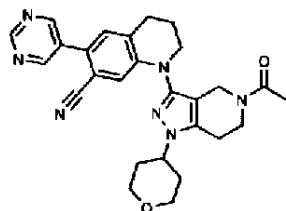
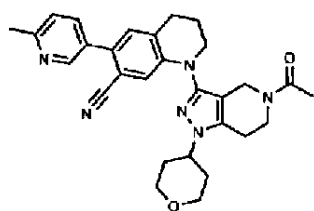
20

30

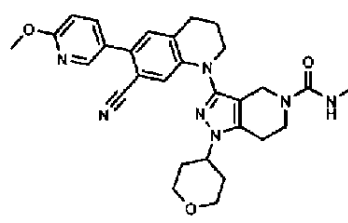
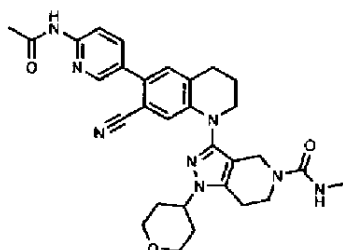
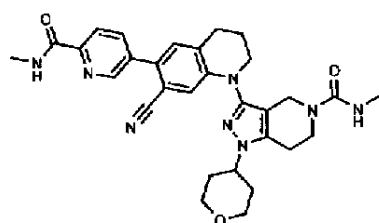
【化 8 2 8 - 1 9】



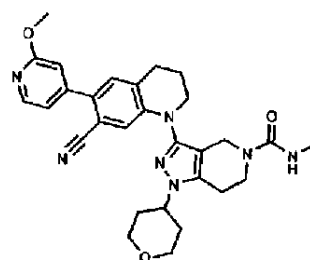
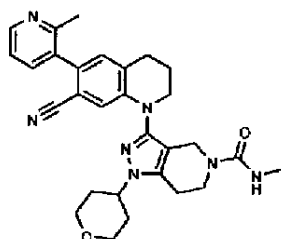
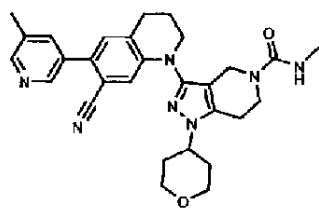
10



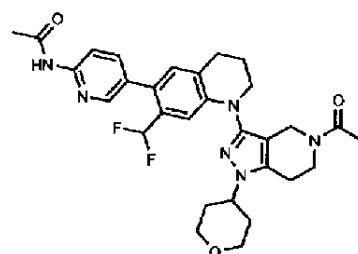
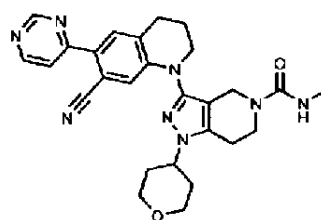
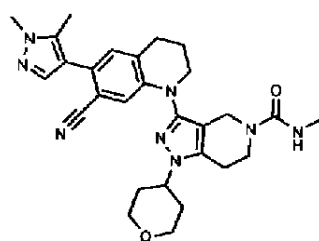
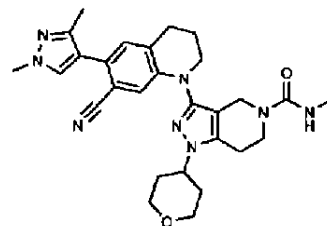
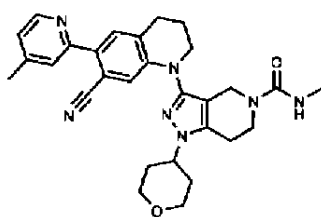
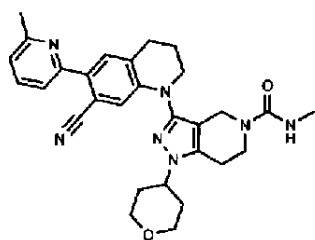
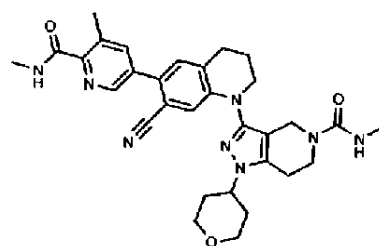
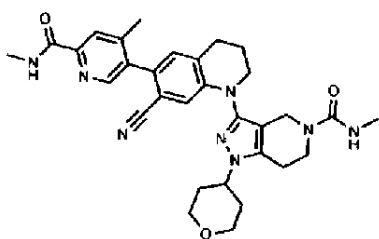
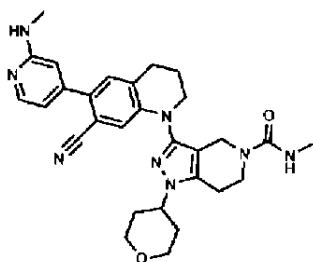
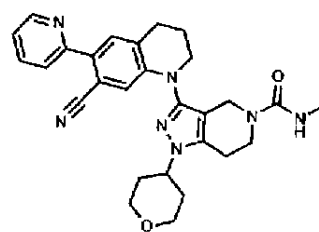
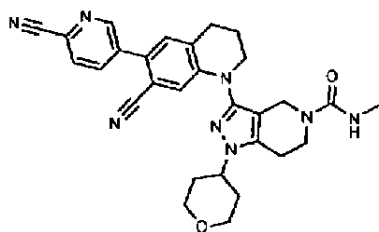
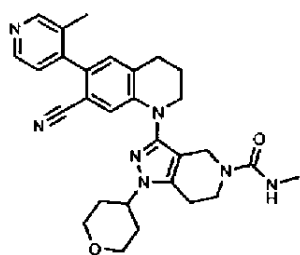
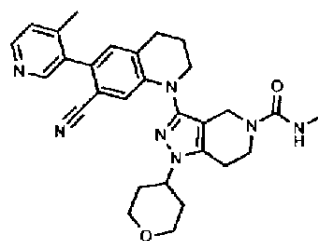
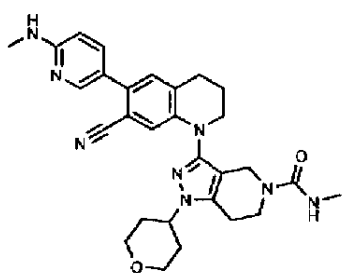
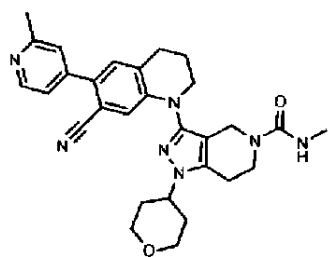
20



30



【化 8 2 8 - 2 0】



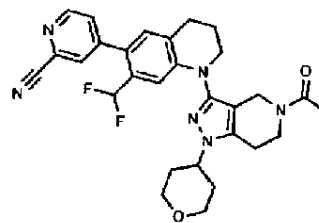
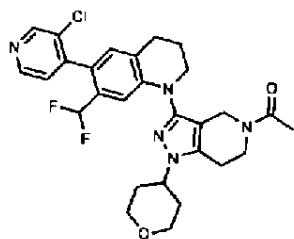
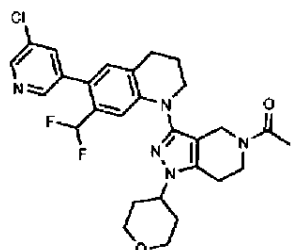
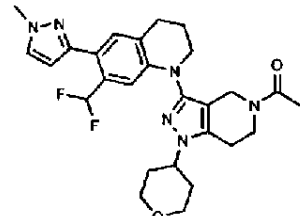
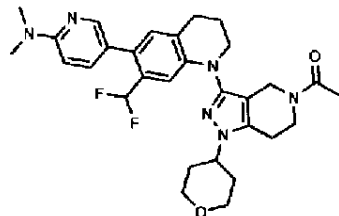
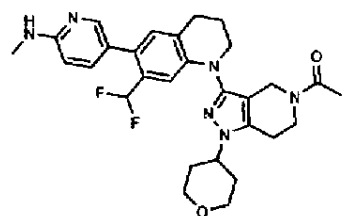
10

20

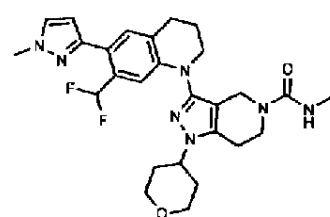
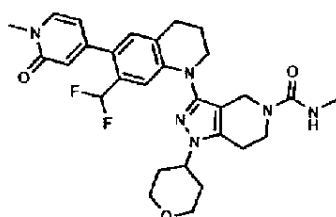
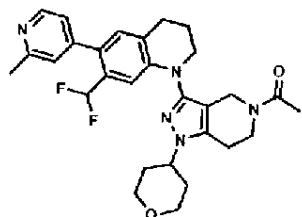
30

40

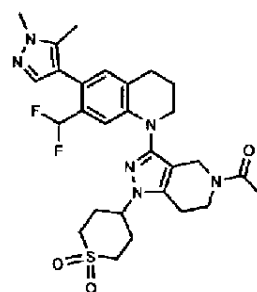
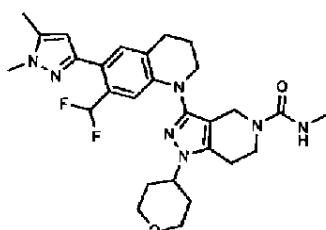
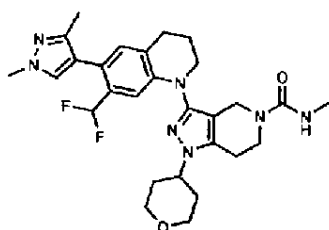
【化 8 2 8 - 2 1】



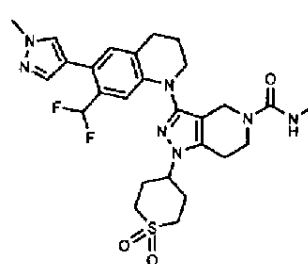
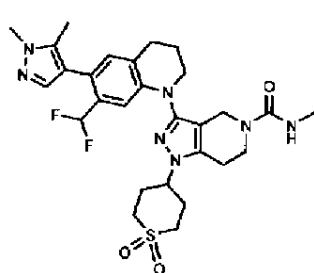
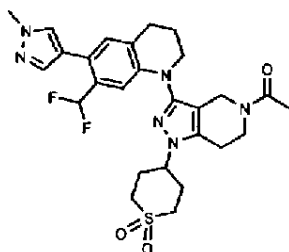
10



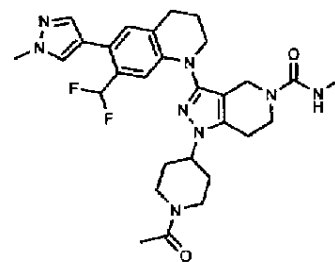
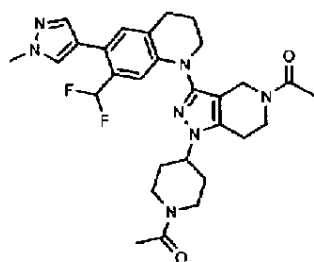
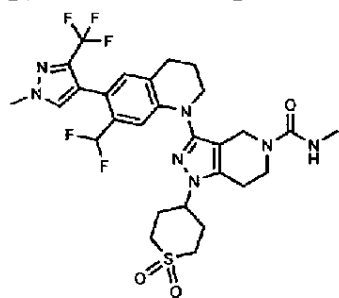
20



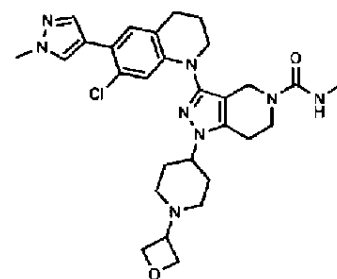
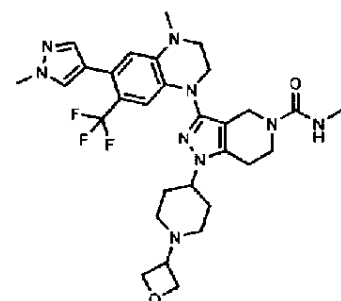
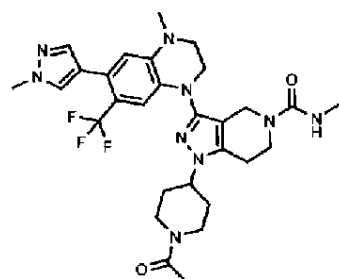
30



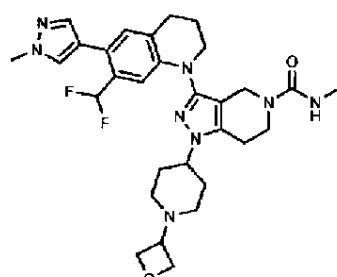
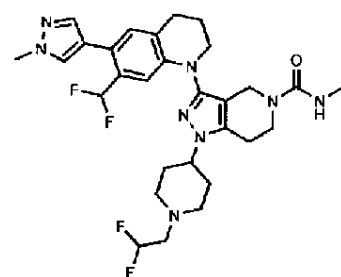
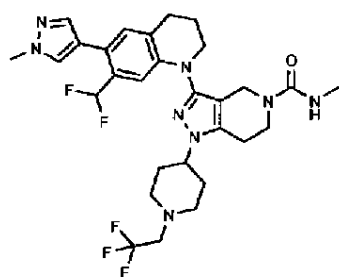
【化 8 2 8 - 2 2】



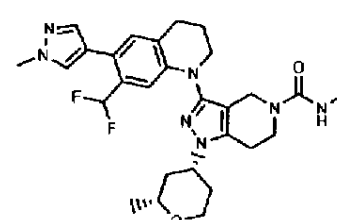
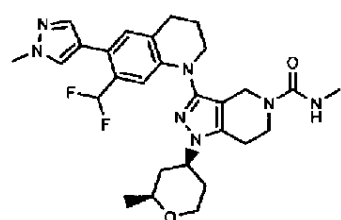
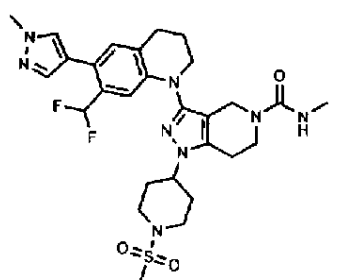
10



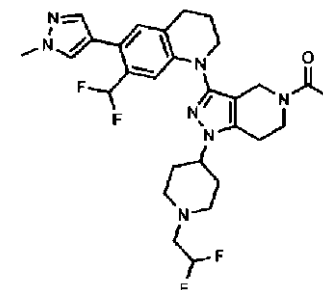
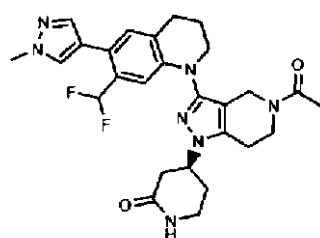
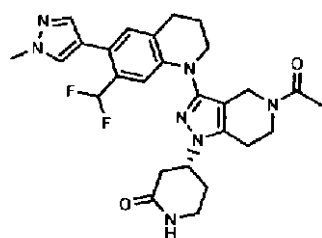
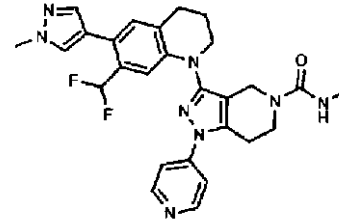
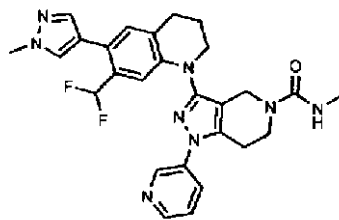
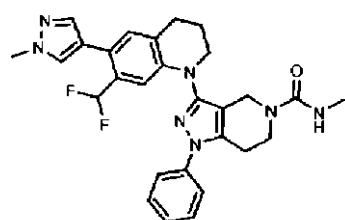
20



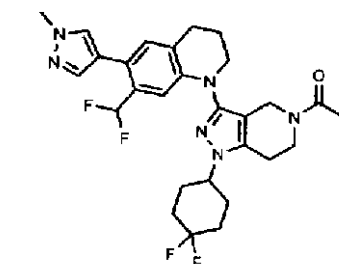
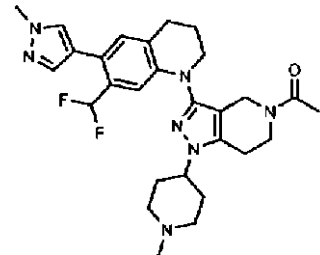
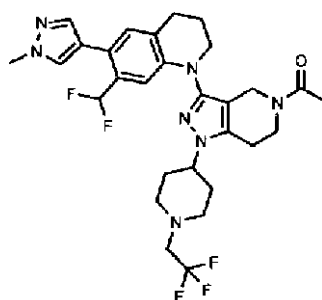
30



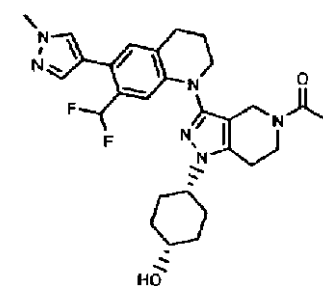
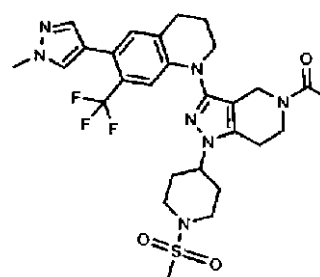
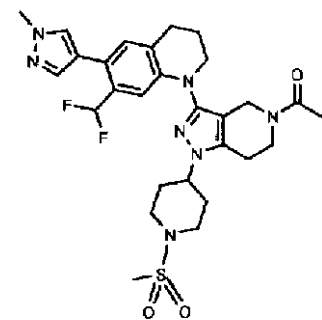
【化 8 2 8 - 2 3】



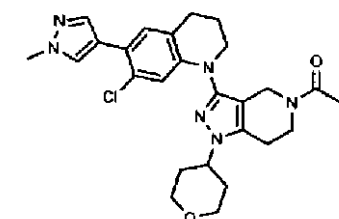
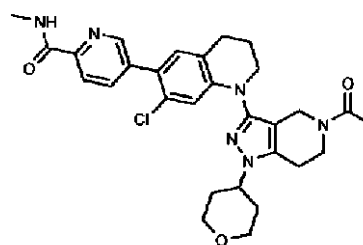
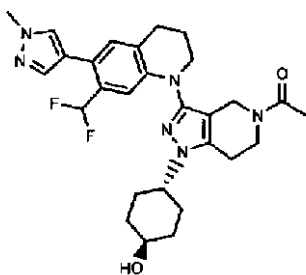
10



20

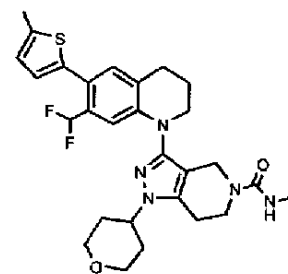
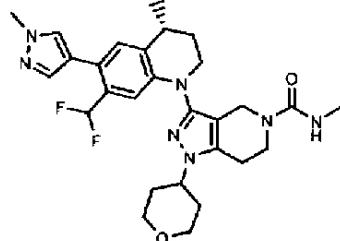
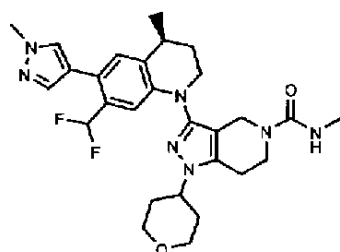
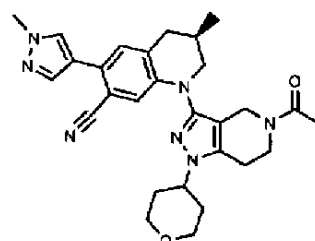
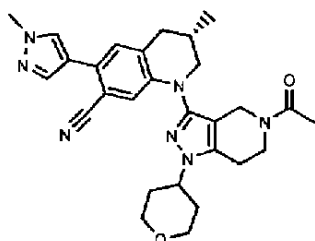
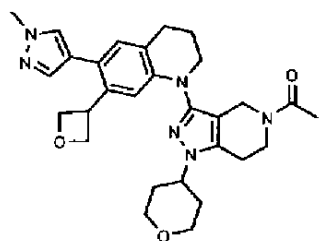


30

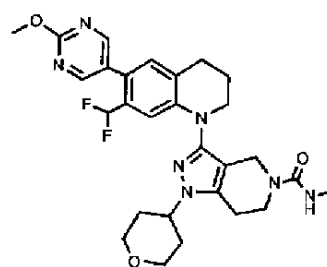
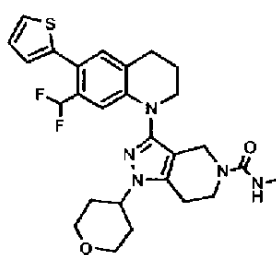
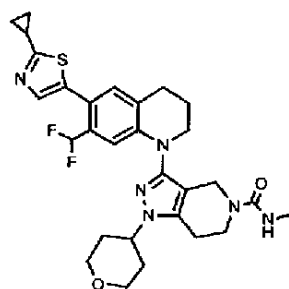


40

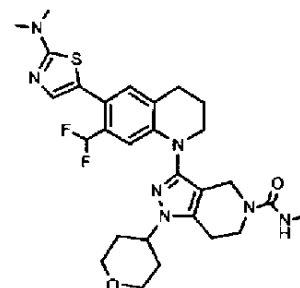
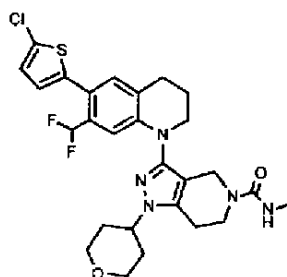
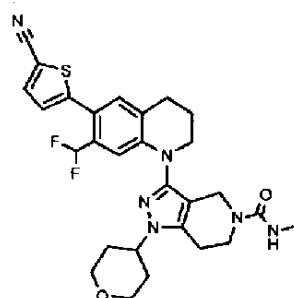
【化 8 2 8 - 2 4】



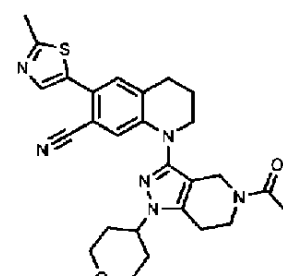
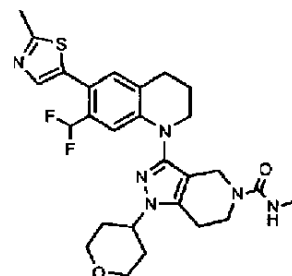
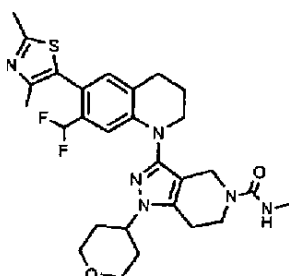
10



20

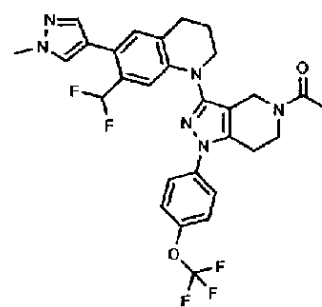
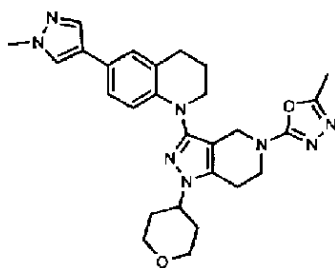
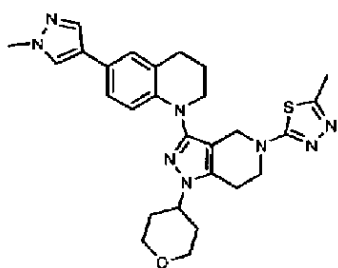


30

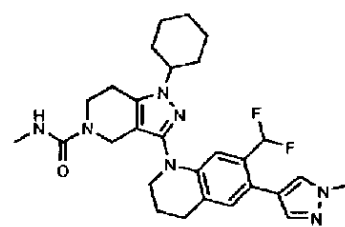
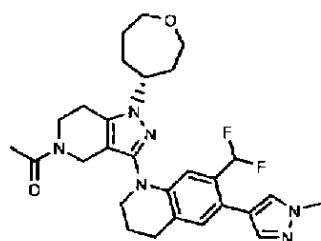
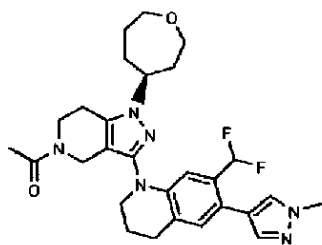


40

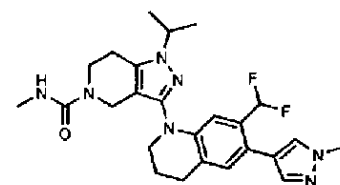
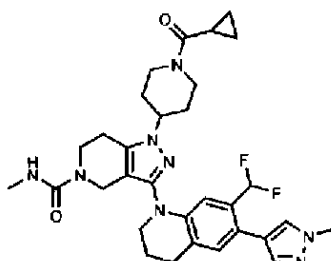
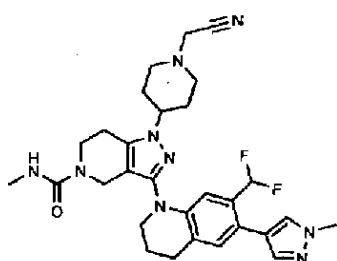
【化 8 2 8 - 2 5】



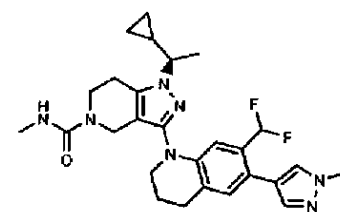
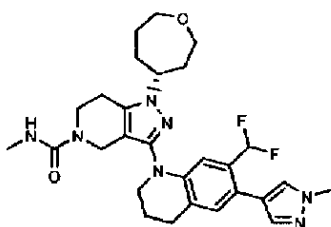
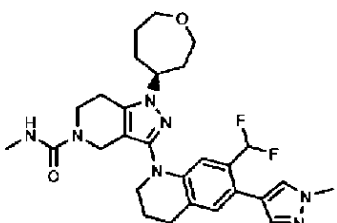
10



20

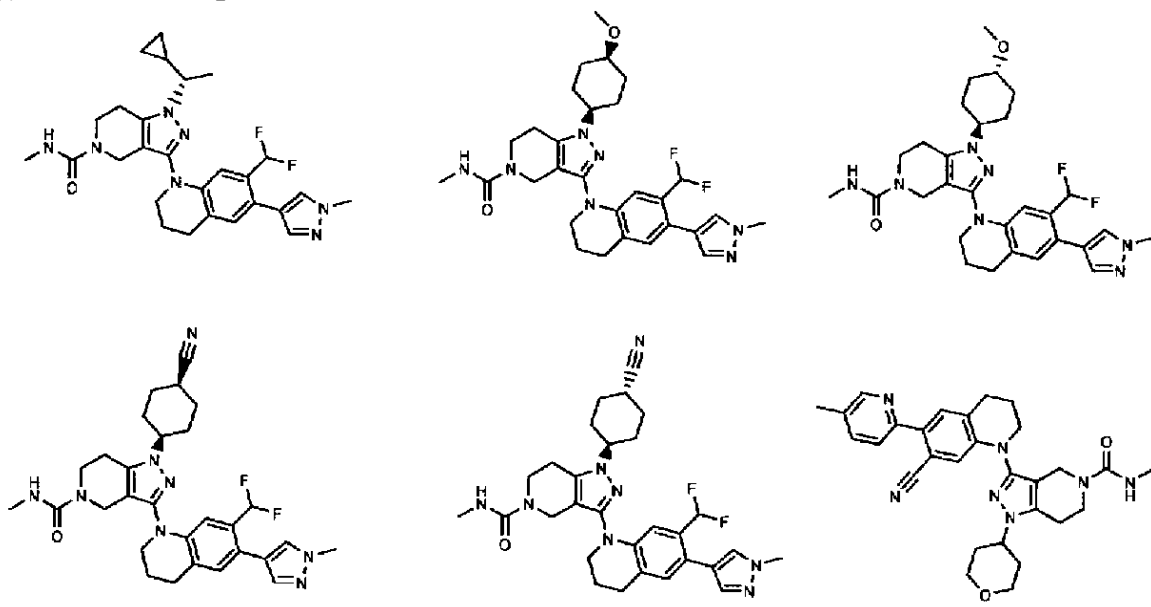


30



40

【化 8 2 8 - 2 6】



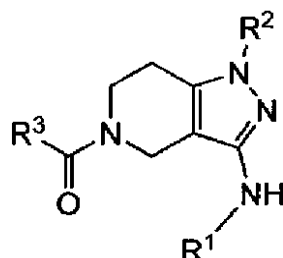
10

およびそれらの塩からなる群から選択される、項目 2 に記載の化合物。

(項目 4 0)

前記化合物が、式 (I I)

【化 8 2 9】



(II)

30

の化合物またはその塩であり、式中、

R^1 は、 C_6-C_{20} アリール、 C_1-C_{20} ヘテロアリール、 $-(C_6-C_{20}$ アリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) および $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) から選択され、ここで、 C_6-C_{20} アリール、 C_1-C_{20} ヘテロアリール、 $-(C_6-C_{20}$ アリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) および $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) の各々は、独立して、 R^c 、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-S(O)-N(R^a)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^a)_2$ 、 $-O-R^a$ 、 $-S-R^a$ 、 $-O-C(O)-R^a$ 、 $-O-C(O)-O-R^a$ 、 $-C(O)-R^a$ 、 $-C(O)-O-R^a$ 、 $-S(O)-R^a$ 、 $-S(O)_2-R^a$ 、 $-O-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-C(O)-OR^a$ 、 $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-C(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-N(R^a)_2$ および $-N(R^a)-S(O)_2-N(R^a)_2$ から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され；

40

R^2 は、 C_1-12 アルキル、 C_2-12 アルケニル、 C_2-12 アルキニル、3~12 員炭素環および 3~12 員複素環であり、ここで、 R^2 の C_1-12 アルキル、 C_2-12 アルケニル、 C_2-12 アルキニル、3~12 員炭素環および 3~12 員複素環の各

50

々は、1つまたは複数の基 R^b で任意選択的に置換され；

R^3 は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、3～5員炭素環、3～5員複素環、 $-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^e)_2$ 、 $-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-O-R^e$ 、 $-S(O)-R^e$ または $-S(O)_2-R^e$ であり、ここで、任意の C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、3～5員炭素環および3～5員複素環は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、3～5員炭素環、 $-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^e)_2$ 、 $-O-R^e$ 、 $-S-R^e$ 、 $-O-C(O)-R^e$ 、 $-O-C(O)-O-R^e$ 、 $-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-O-R^e$ 、 $-S(O)-R^e$ 、 $-S(O)_2-R^e$ 、 $-O-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-N(R^e)-C(O)-OR^e$ 、 $-N(R^e)-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-N(R^e)-C(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-S(O)-R^e$ 、 $-N(R^e)-S(O)_2-R^e$ 、 $-N(R^e)-S(O)-N(R^e)_2$ および $-N(R^e)-S(O)_2-N(R^e)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され；

R^a の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または2つの R^a は、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

R^b の各々は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-O-C(O)-O-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-O-R^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-O-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)-C(O)-OR^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-N(R^c)_2$ および $-N(R^c)-S(O)_2-N(R^c)_2$ から独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-O-R^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

R^c の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^d)_2$ 、 $-O-R^d$ 、 $-S-R^d$ 、 $-O-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-O-R^d$ 、 $-S(O)-R^d$ 、 $-S(O)_2-R^d$ 、 $-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d)-C(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-S(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-S(O)_2-R^d$ 、 $-N(R^d)-S(O)-N(R^d)_2$ および $-N(R^d)-S(O)_2-N(R^d)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

10

20

30

40

50

R^d および C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該カルボシクリルおよび C_{1-6} アルキルは、オキソ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、シアノ、 $-N(R^d)_2$ 、 $-O-R^d$ 、ヘテロシクリル、ならびにハロおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

R^d の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリルおよびヘテロシクリルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または2つの R^d は、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

R^e の各々は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニルおよび C_{2-5} シクロアルキルから独立して選択され、ここで、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニルおよび C_{2-5} シクロアルキルの各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 C_{1-3} アルコキシ、およびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるが；但し、 R^2 が、カルボキシメチルまたは2-カルボキシエチルであるとき、 R^1 は、非置換フェニルではない、

項目1に記載の化合物。

(項目41)

R^1 が、 C_6-C_{20} アリール、 C_1-C_{20} ヘテロアリール、 $-(C_6-C_{20}$ アリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) および $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) から選択され、ここで、 C_6-C_{20} アリール、 C_1-C_{20} ヘテロアリール、 $-(C_6-C_{20}$ アリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) および $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) の各々は、 R^c 、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-O-R^a$ 、 $-C(O)-R^a$ および $-S(O)_2-R^a$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換される、項目40に記載の化合物。

(項目42)

R^1 が、 $-(C_6-C_{20}$ アリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) および $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) から選択され、ここで、 $-(C_6-C_{20}$ アリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) および $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) の各々は、 R^c 、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-O-R^a$ 、 $-C(O)-R^a$ および $-S(O)_2-R^a$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換される、項目40に記載の化合物。

(項目43)

R^1 が、 C_6-C_{20} アリールおよび C_1-C_{20} ヘテロアリールから選択され、ここで、 C_6-C_{20} アリールおよび C_1-C_{20} ヘテロアリールの各々は、 R^c 、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-O-R^a$ 、 $-C(O)-R^a$ および $-S(O)_2-R^a$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換される、項目40に記載の化合物。

(項目44)

R^1 が、 R^c 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-S(O)-N(R^a)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^a)_2$ 、 $-$

$O-R^a$ 、 $-S-R^a$ 、 $-O-C(O)-R^a$ 、 $-O-C(O)-O-R^a$ 、 $-C(O)-R^a$ 、 $-C(O)-O-R^a$ 、 $-S(O)-R^a$ 、 $-S(O)_2-R^a$ 、 $-O-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-C(O)-OR^a$ 、 $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-C(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-N(R^a)_2$ および $-N(R^a)-S(O)_2-N(R^a)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されたアリールから選択される、項目40に記載の化合物。

(項目45)

R^1 が、 R^c 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-S(O)-N(R^a)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^a)_2$ 、 $-O-R^a$ 、 $-S-R^a$ 、 $-O-C(O)-R^a$ 、 $-O-C(O)-O-R^a$ 、 $-C(O)-R^a$ 、 $-C(O)-O-R^a$ 、 $-S(O)-R^a$ 、 $-S(O)_2-R^a$ 、 $-O-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-C(O)-OR^a$ 、 $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-C(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-N(R^a)_2$ および $-N(R^a)-S(O)_2-N(R^a)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されたヘテロアリールから選択される、項目40に記載の化合物。

10

(項目46)

R^1 が、 R^c 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-S(O)-N(R^a)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^a)_2$ 、 $-O-R^a$ 、 $-S-R^a$ 、 $-O-C(O)-R^a$ 、 $-O-C(O)-O-R^a$ 、 $-C(O)-R^a$ 、 $-C(O)-O-R^a$ 、 $-S(O)-R^a$ 、 $-S(O)_2-R^a$ 、 $-O-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-C(O)-OR^a$ 、 $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)-C(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)_2-R^a$ 、 $-N(R^a)-S(O)-N(R^a)_2$ および $-N(R^a)-S(O)_2-N(R^a)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されたフェニルである、項目40に記載の化合物。

20

(項目47)

R^b の各々が、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-O-C(O)-O-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-O-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)-C(O)-OR^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-N(R^c)_2$ および $-N(R^c)-S(O)_2-N(R^c)_2$ から独立して選択される、項目40に記載の化合物。

30

(項目48)

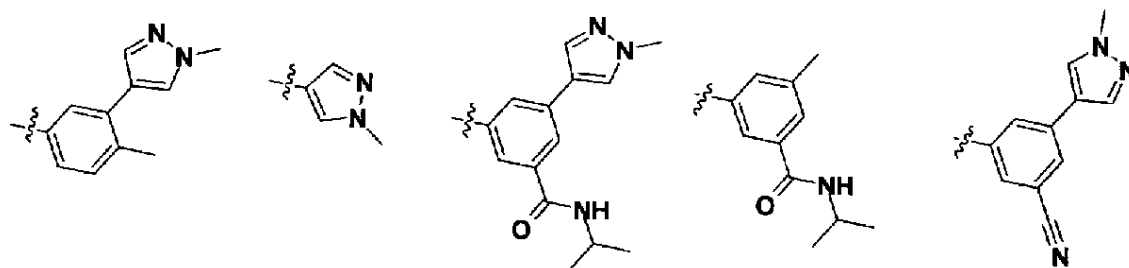
R^c の各々が、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択される、項目40に記載の化合物。

40

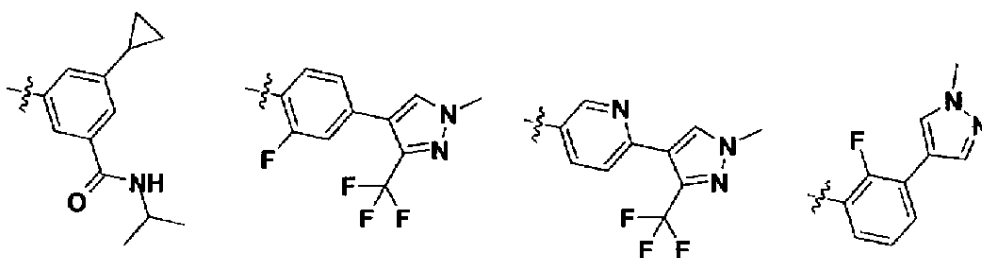
(項目49)

R^1 が、

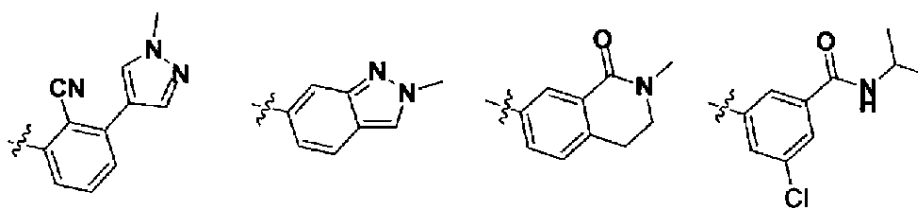
【化 8 3 0 - 1】



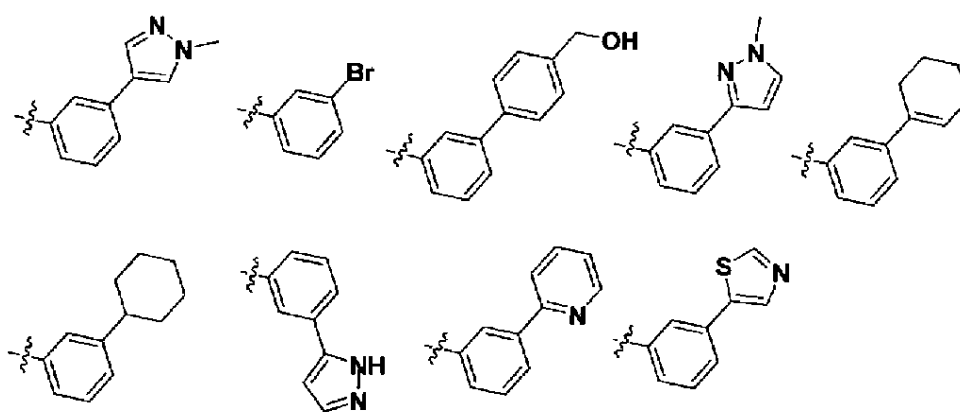
10



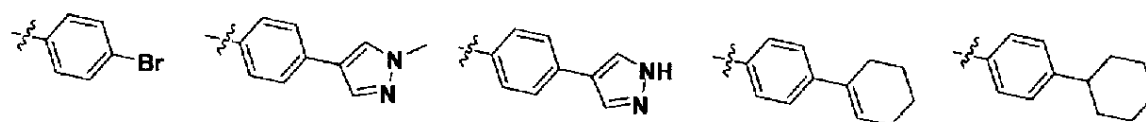
20



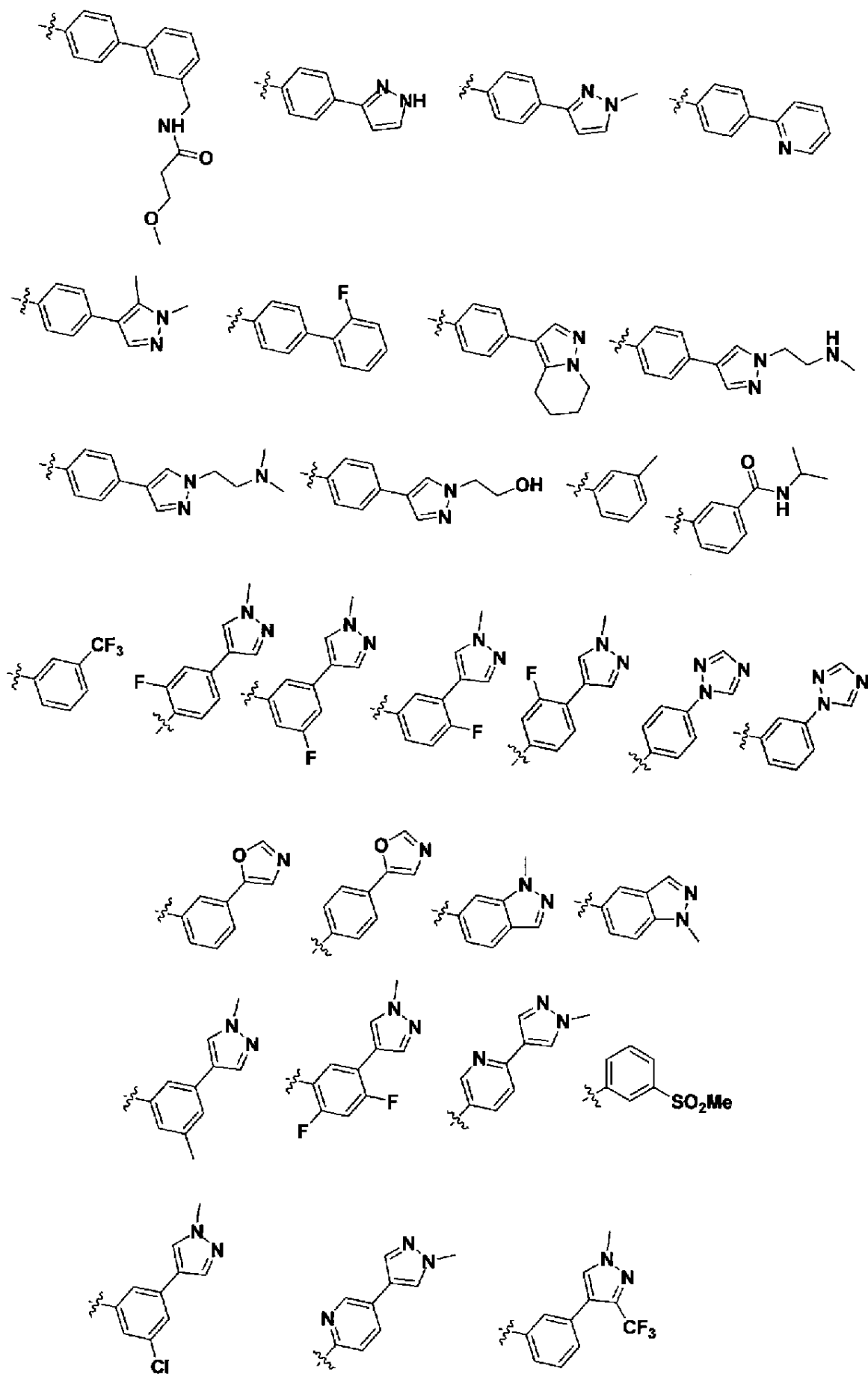
30



40



【化 8 3 0 - 2】



10

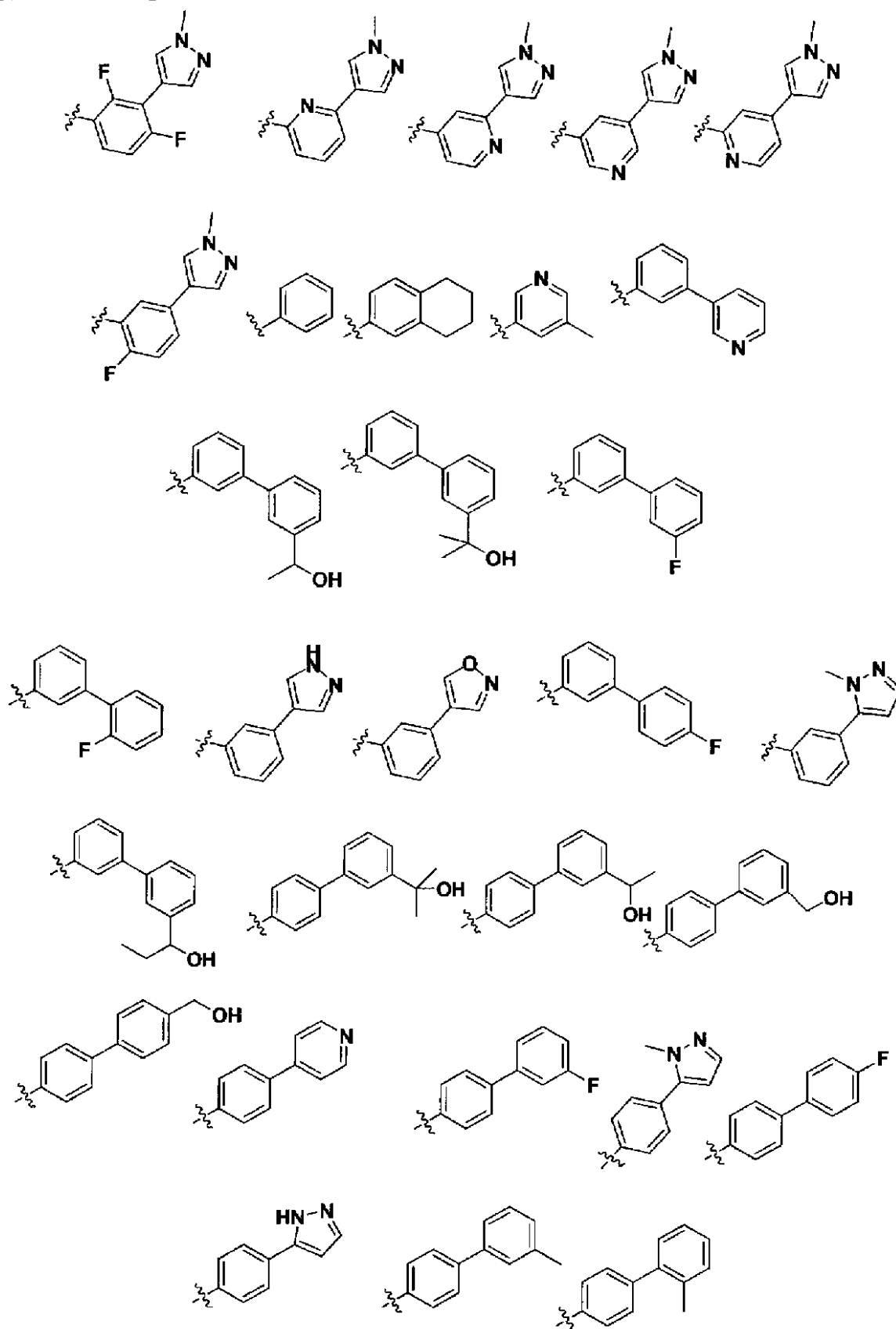
20

30

40

50

【化 8 3 0 - 3】



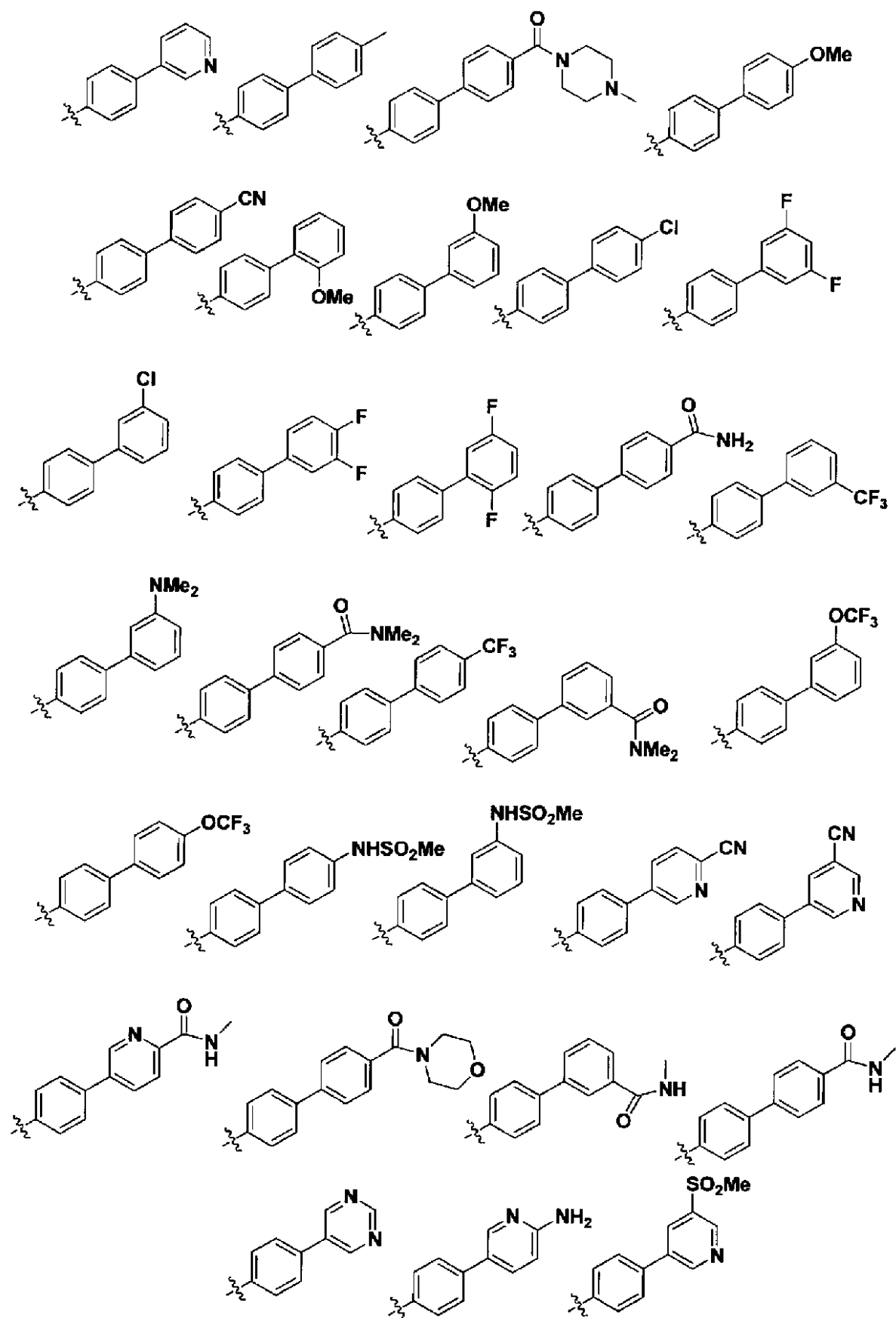
10

20

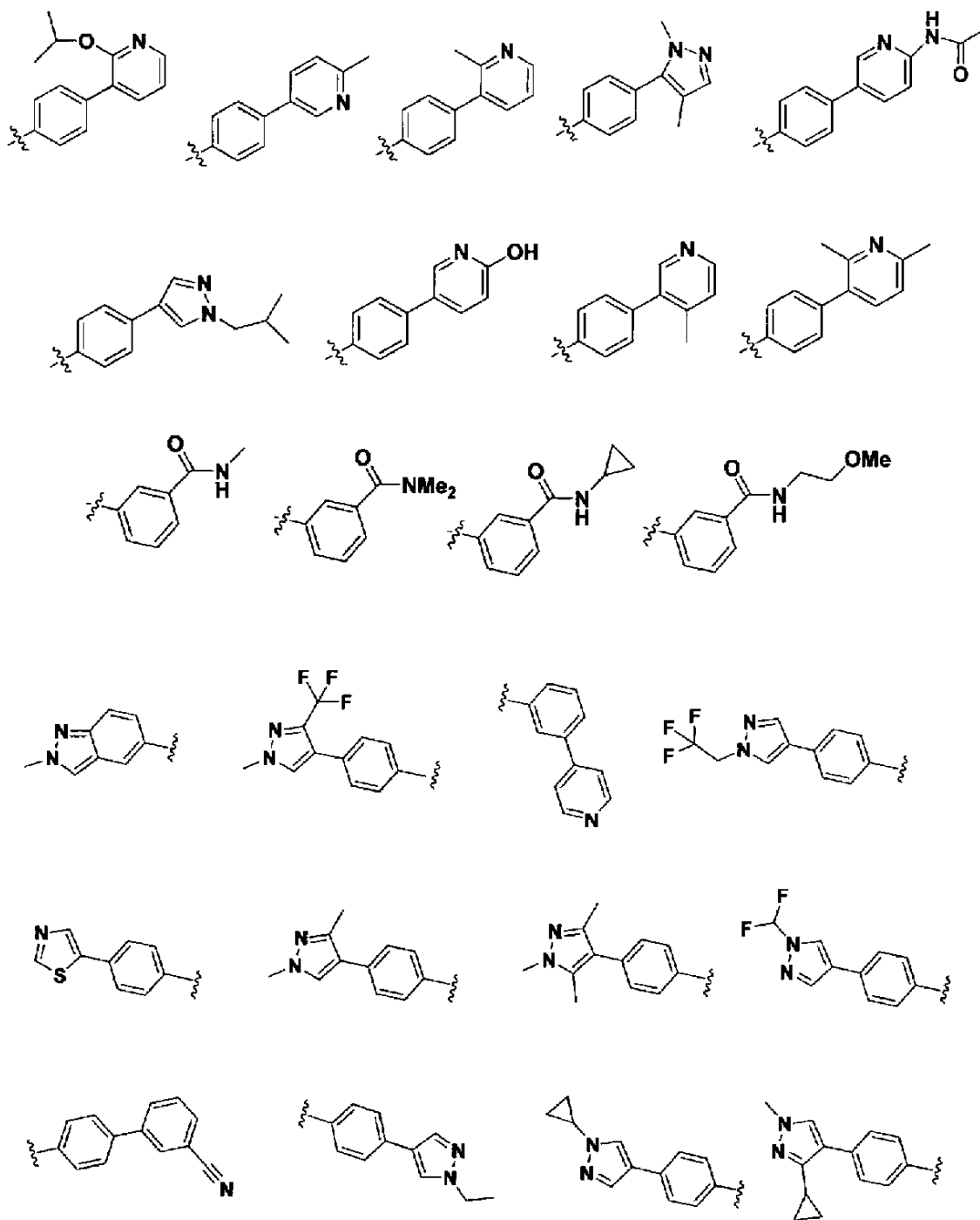
30

40

【化 8 3 0 - 4】



【化 8 3 0 - 5】

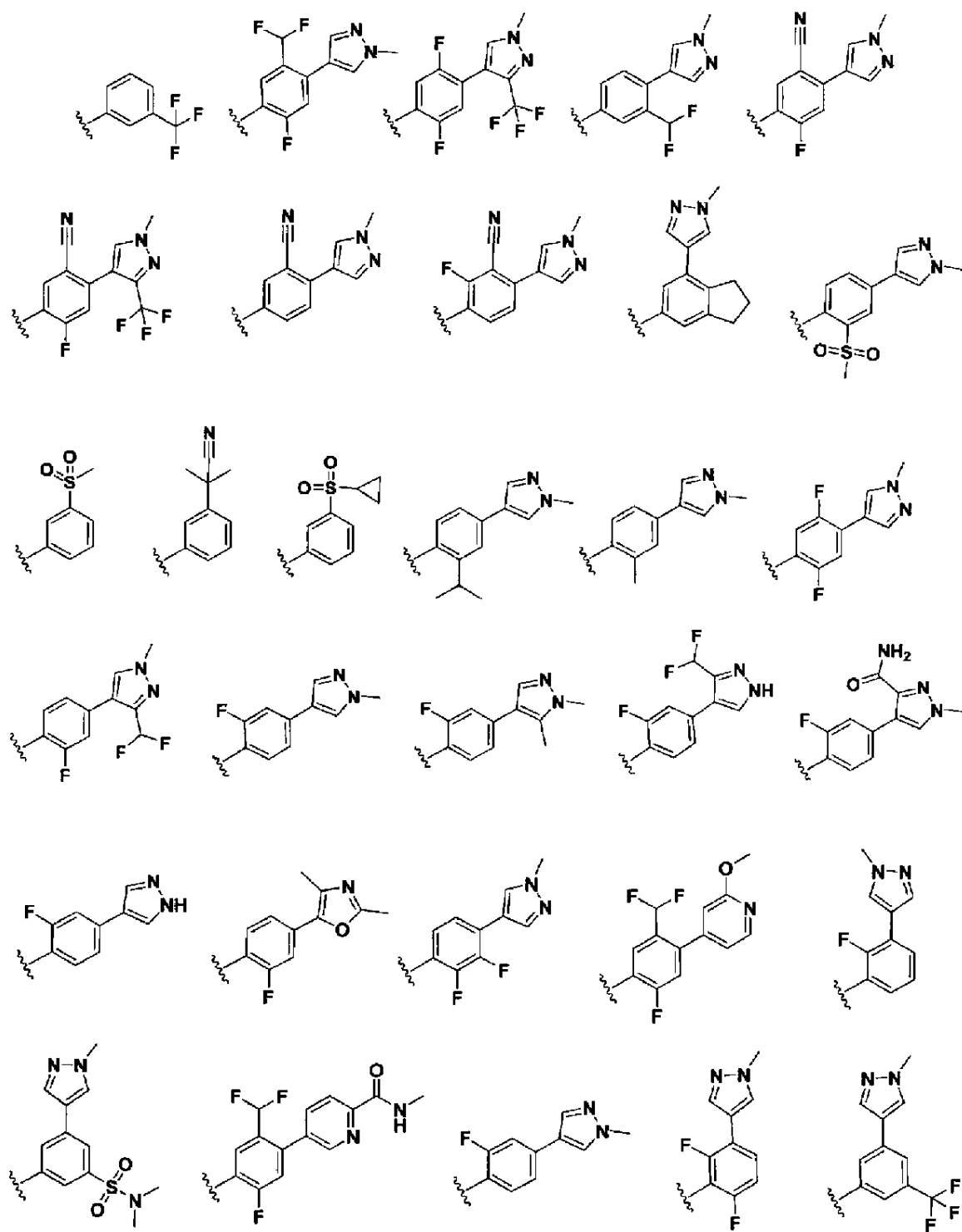


10

20

30

【化 8 3 0 - 6】



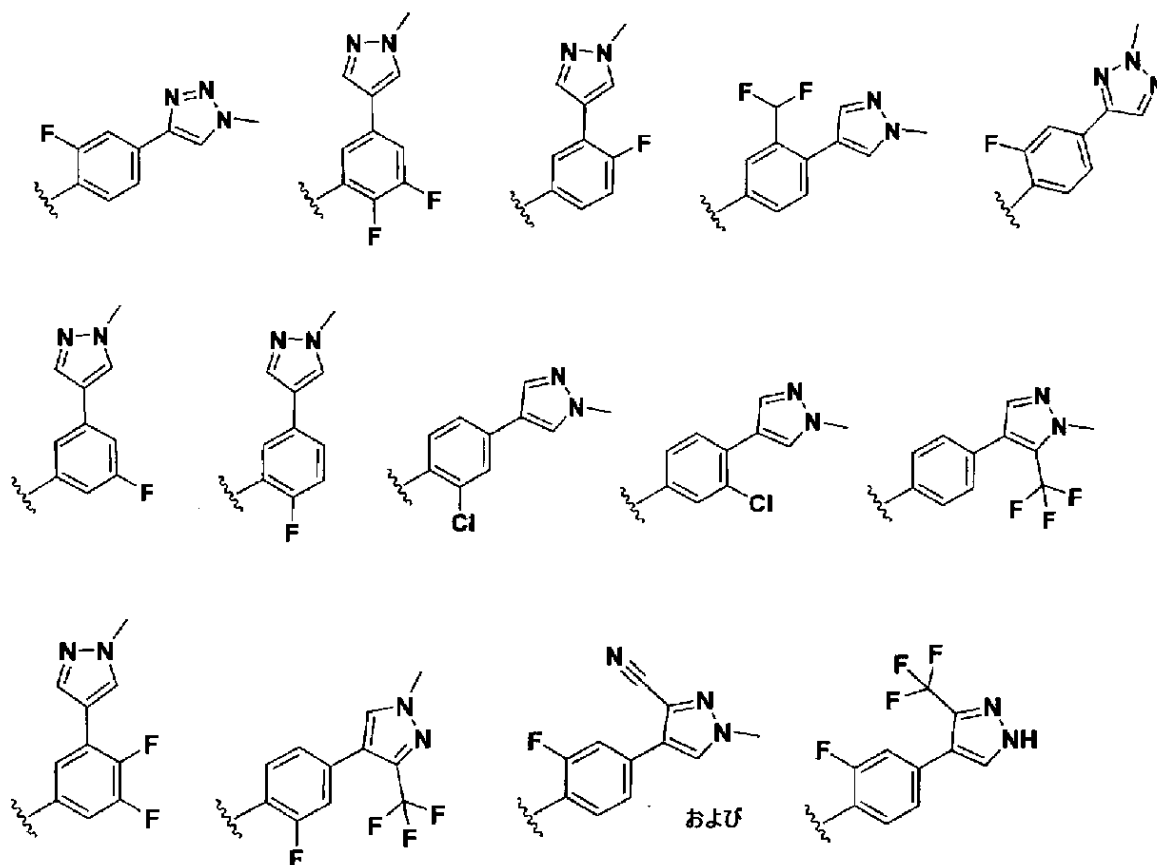
10

20

30

40

【化 8 3 0 - 7】



から選択される、項目40に記載の化合物。

(項目 50)

R^1 が、フェニル-ピラゾリル、ピラゾリル、フェニル-トリアゾリル、インダゾリル、フェニル-オキサゾリル、フェニル、ピリジル-ピラゾリル、テトラリニル、ピリジル、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、フェニル-フェニル、フェニル-ピリジル、フェニル-イソオキサゾリル、フェニル-シクロヘキセニル、フェニル-シクロヘキシル、フェニル-チアゾリルおよびフェニル-ピリミジニルであり、ここで、フェニル、ピラゾリル、トリアゾリル、インダゾリル、オキサゾリル、ピリジル、テトラリニル、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、イソオキサゾリル、シクロヘキセニル、シクロヘキシル、チアゾリルおよびピリミジニルの各々は、 R^c 、オキソ、-F、-Cl、-Br、-N(R^a)₂、-CN、-C(O)-N(R^a)₂、-O- R^a 、-C(O)- R^a および-S(O)₂- R^a から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換される、項目40に記載の化合物。

(項目 5 1)

R^1 が、フェニル-ピラゾリル、ピラゾリル、フェニル-トリアゾリル、インダゾリル、フェニル-オキサゾリル、フェニル、ピリジル-ピラゾリル、テトラリニル、ピリジル、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、フェニル-フェニル、フェニル-ピリジル、フェニル-イソオキサゾリル、フェニル-シクロヘキセニル、フェニル-シクロヘキシル、フェニル-チアゾリルおよびフェニル-ピリミジニルであり、ここで、フェニル、ピラゾリル、トリアゾリル、インダゾリル、オキサゾリル、ピリジル、テトラリニル、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、イソオキサゾリル、シクロヘキセニル、シクロヘキシル、チアゾリルおよびピリミジニルの各々は、 R^c 、オキソ、-F、-Cl、-Br、-N(R^a)₂、-CN、-C(O)-N(R^a)₂、-O- R^a 、-C(O)- R^a および-S(O)₂- R^a から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、 R^2 が、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピルメチル、2-メト

キシエチル、ベンジル、N-メチルアセトアミド、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、N-エチルアセトアミド、4-ピリジルメチル、シクロプロピル、1-フェニルエチル、オキサゾール-5-イルメチル、(1-メチル-3-ピペリジル)メチル、プロパンアミド、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル、ブタンニトリル、プロパンニトリル、2, 2-ジフルオロシクロプロピルメチル、(E)-ペンタ-3-エニル、エチル-2-アセタート、2-(3-ピペリジル)エチル、2-(1-メチル-3-ピペリジル)エチル、1-(1-メチルピラゾール-3-イル)エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、2-(メチルスルホニル)エチル、2-フルオロシクロプロピルメチル、1-メチルシクロプロピルメチル、2-フェニルエチル、3-プロパンアミド、2-プロペニル、2-(アミノカルボニル)エチル、2-シアノエチル、N-エチルアミノカルボニルメチル、2-(ピリド-2-イル)エチル、2-(ピリド-4-イル)エチル、3-メチルフェニル、テトラヒドロフラン-3-イル、オキセタン-3-イル、オキセタン-3-イルメチルまたはテトラヒドロピラン-4-イルである、項目40に記載の化合物。

(項目52)

R¹が、フェニル-ピラゾリル、ピラゾリル、フェニル-トリアゾリル、インダゾリル、フェニル-オキサゾリル、フェニル、ピリジル-ピラゾリル、テトラリニル、ピリジル、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、フェニル-フェニル、フェニル-ピリジル、フェニル-イソオキサゾリル、フェニル-シクロヘキセニル、フェニル-シクロヘキシル、フェニル-チアゾリルおよびフェニル-ピリミジニルであり、ここで、フェニル、ピラゾリル、トリアゾリル、インダゾリル、オキサゾリル、ピリジル、テトラリニル、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、イソオキサゾリル、シクロヘキセニル、シクロヘキシル、チアゾリルおよびピリミジニルの各々は、R^c、オキソ、-F、-Cl、-Br、-N(R^a)₂、-CN、-C(O)-N(R^a)₂、-O-R^a、-C(O)-R^aおよび-S(O)₂-R^aから独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、R²が、メチル、シクロプロピルメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2-ジフルオロシクロプロピルメチル、2-(アミノカルボニル)エチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、2-(メチルスルホニル)エチル、2-フルオロシクロプロピルメチル、1-メチルシクロプロピルメチル、2-シアノエチル、2-メトキシエチル、オキサゾール-5-イルメチル、N-エチルアミノカルボニルメチル、フェネチル、2-(ピリド-2-イル)エチル、2-(ピリド-4-イル)エチル、テトラヒドロフラン-3-イル、オキセタン-3-イル、オキセタン-3-イルメチルまたはテトラヒドロピラン-4-イルである、項目40に記載の化合物。

(項目53)

R¹が、フェニル-ピラゾリル、ピラゾリル、フェニル-トリアゾリル、インダゾリル、フェニル-オキサゾリル、フェニル、ピリジル-ピラゾリル、テトラリニル、ピリジル、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、フェニル-フェニル、フェニル-ピリジル、フェニル-イソオキサゾリル、フェニル-シクロヘキセニル、フェニル-シクロヘキシル、フェニル-チアゾリルおよびフェニル-ピリミジニルであり、ここで、フェニル、ピラゾリル、トリアゾリル、インダゾリル、オキサゾリル、ピリジル、テトラリニル、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オン、イソオキサゾリル、シクロヘキセニル、シクロヘキシル、チアゾリルおよびピリミジニルの各々は、R^c、オキソ、-F、-Cl、-Br、-N(R^a)₂、-CN、-C(O)-N(R^a)₂、-O-R^a、-C(O)-R^aおよび-S(O)₂-R^aから独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、R²が、メチル、シクロプロピルメチル、テトラヒドロフラン-3-イル、オキセタン-3-イル、オキセタン-3-イルメチルまたはテトラヒドロピラン-4-イルである、項目40に記載の化合物。

(項目54)

R²が、C₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、3~12員炭素環、3~12員複素環であり、ここで、R²のC₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、3~12員

10

20

30

40

50

炭素環および 3～12 員複素環の各々は、1 つまたは複数の基 R^b で任意選択的に置換される、項目 40～53 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 55)

R^2 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、3～6 員炭素環または 3～6 員複素環であり、ここで、 R^2 の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、3～6 員炭素環および 3～6 員複素環の各々は、1 つまたは複数の基 R^b で任意選択的に置換される、項目 40～53 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 56)

R^2 が、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピルメチル、2-メトキシエチル、ベンジル、N-メチルアセトアミド、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、N-エチルアセトアミド、4-ピリジルメチル、シクロプロピル、1-フェニルエチル、オキサゾール-5-イルメチル、(1-メチル-3-ピペリジル)メチル、プロパンアミド、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル、ブタンニトリル、プロパンニトリル、2, 2-ジフルオロシクロプロピルメチル、(E)-ペンタ-3-エニル、エチル-2-アセタート、2-(3-ピペリジル)エチル、2-(1-メチル-3-ピペリジル)エチル、1-(1-メチルピラゾール-3-イル)エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、2-(メチルスルホニル)エチル、2-フルオロシクロプロピルメチル、1-メチルシクロプロピルメチル、2-フェニルエチル、3-プロパンアミド、2-プロベニル、2-(アミノカルボニル)エチル、2-シアノエチル、N-エチルアミノカルボニルメチル、2-(ピリド-2-イル)エチル、2-(ピリド-4-イル)エチル、3-メチルフェニル、テトラヒドロフラン-3-イル、オキセタン-3-イル、オキセタン-3-イルメチルまたはテトラヒドロピラン-4-イルである、項目 40～53 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 57)

R^2 が、メチル、シクロプロピルメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2-ジフルオロシクロプロピルメチル、2-(アミノカルボニル)エチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、2-(メチルスルホニル)エチル、2-フルオロシクロプロピルメチル、1-メチルシクロプロピルメチル、2-シアノエチル、2-メトキシエチル、オキサゾール-5-イルメチル、N-エチルアミノカルボニルメチル、フェネチル、2-(ピリド-2-イル)エチル、2-(ピリド-4-イル)エチル、テトラヒドロフラン-3-イル、オキセタン-3-イル、オキセタン-3-イルメチルまたはテトラヒドロピラン-4-イルである、項目 40～53 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 58)

R^2 が、メチル、シクロプロピルメチル、テトラヒドロフラン-3-イル、オキセタン-3-イル、オキセタン-3-イルメチルまたはテトラヒドロピラン-4-イルである、項目 40～53 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 59)

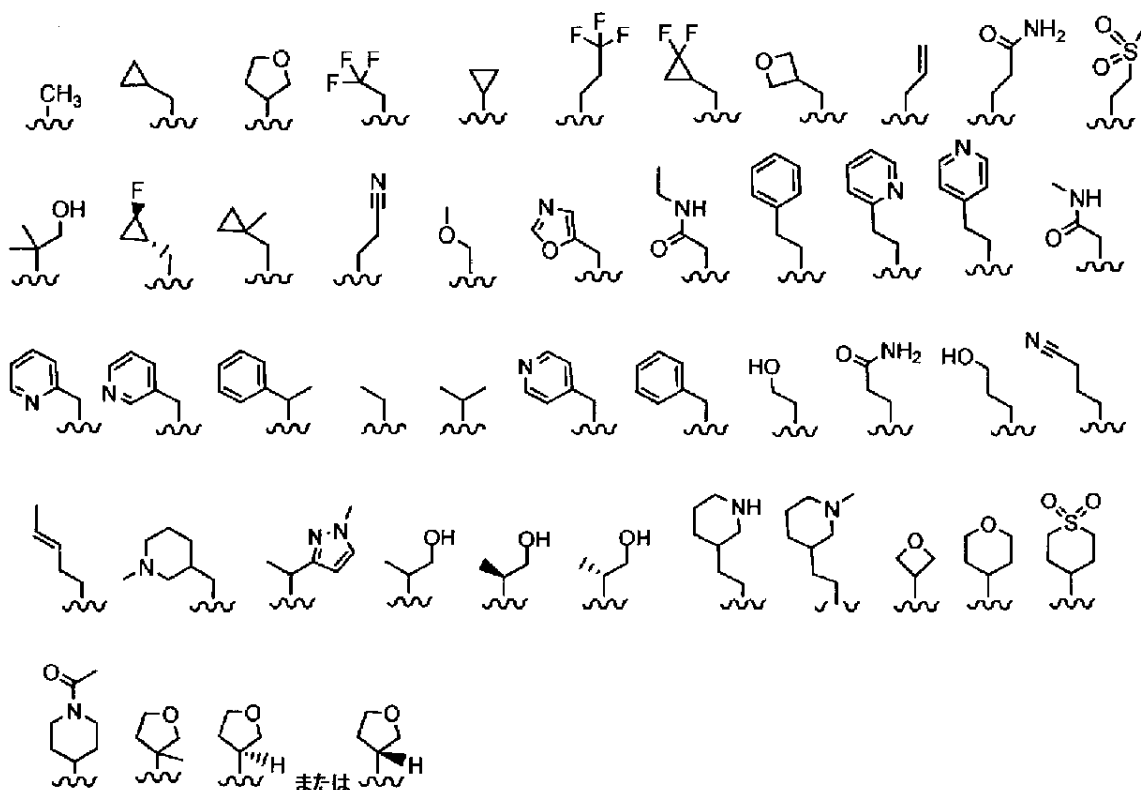
R^2 が、

10

20

30

【化 8 3 1】



である、項目 40～53 のいずれかに記載の化合物。

(項目 60)

R³ が、アセチル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メトキシカルボニル、プロパノイル、シクロプロピルカルボニル、メチルスルホニル、ブタノイル、ジフルオロアセチル、チアジアゾールまたはイソオキサゾールである、項目 40～59 のいずれか 1 項に記載の化合物。

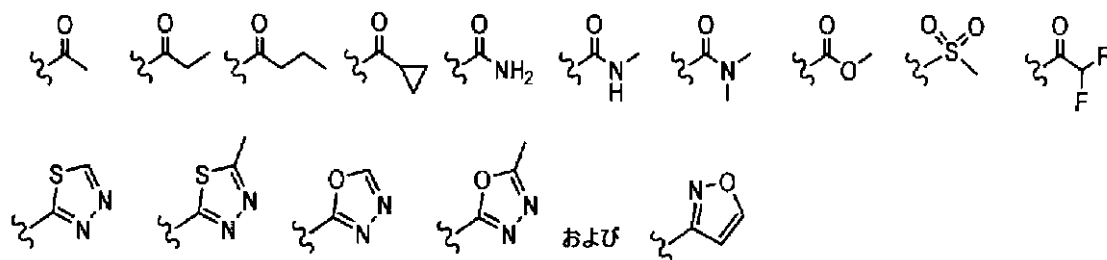
(項目 6 1)

R³ が、置換または非置換のアセチル、プロピオニル、ブチリル、シクロプロピルカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メトキシカルボニル、メチルスルホニル、ジフルオロアセチル、チアジアゾール、メチルチアジアゾール、オキサジアゾール、メチルオキサジアゾールまたはイソオキサゾールである、項目 40～59 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 6 2)

$\mathbb{R}^3$ が、

【化 8 3 2】



10

20

30

40

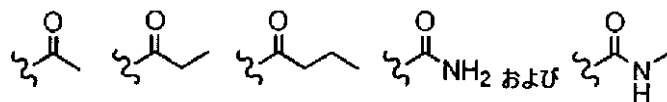
50

からなる群から選択される、項目 40～59 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 63)

R³ が、

【化 833】

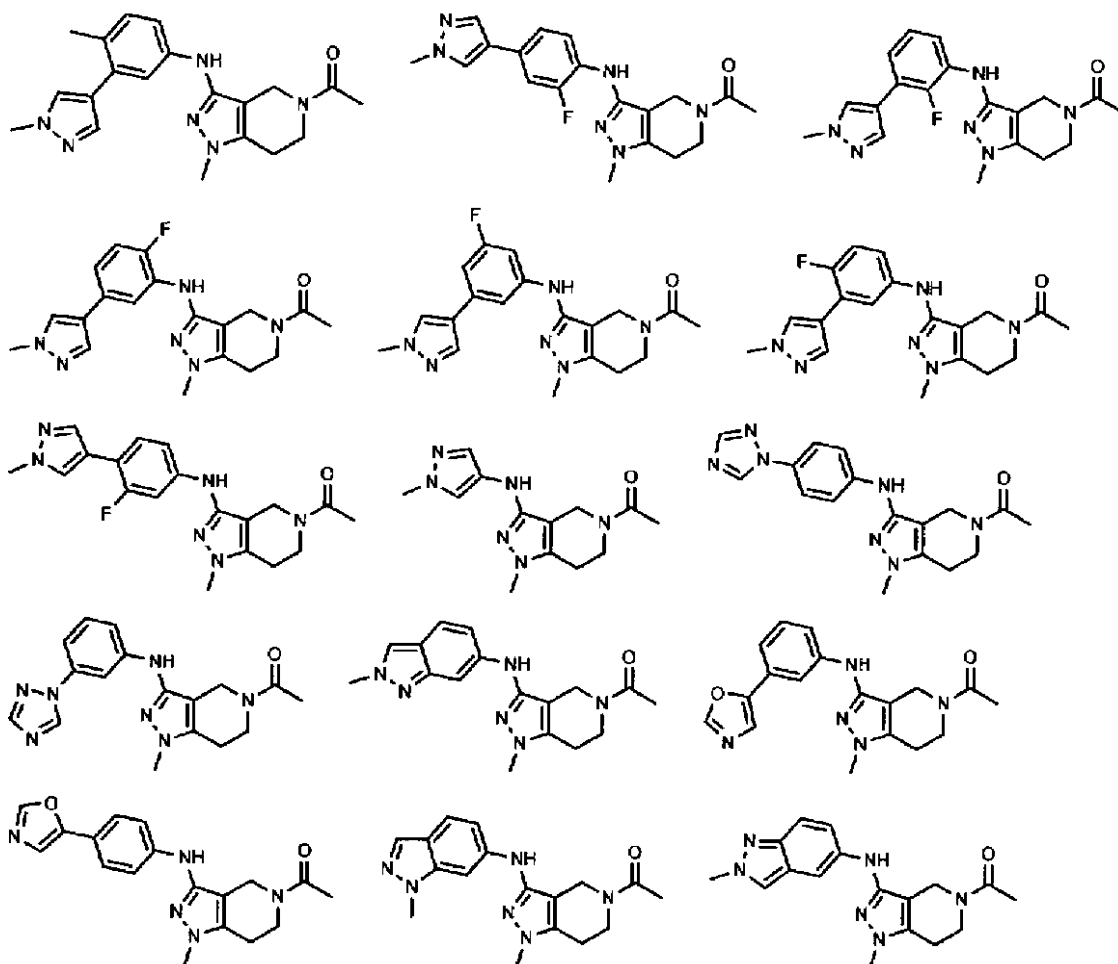


からなる群から選択される、項目 40～59 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

(項目 64)

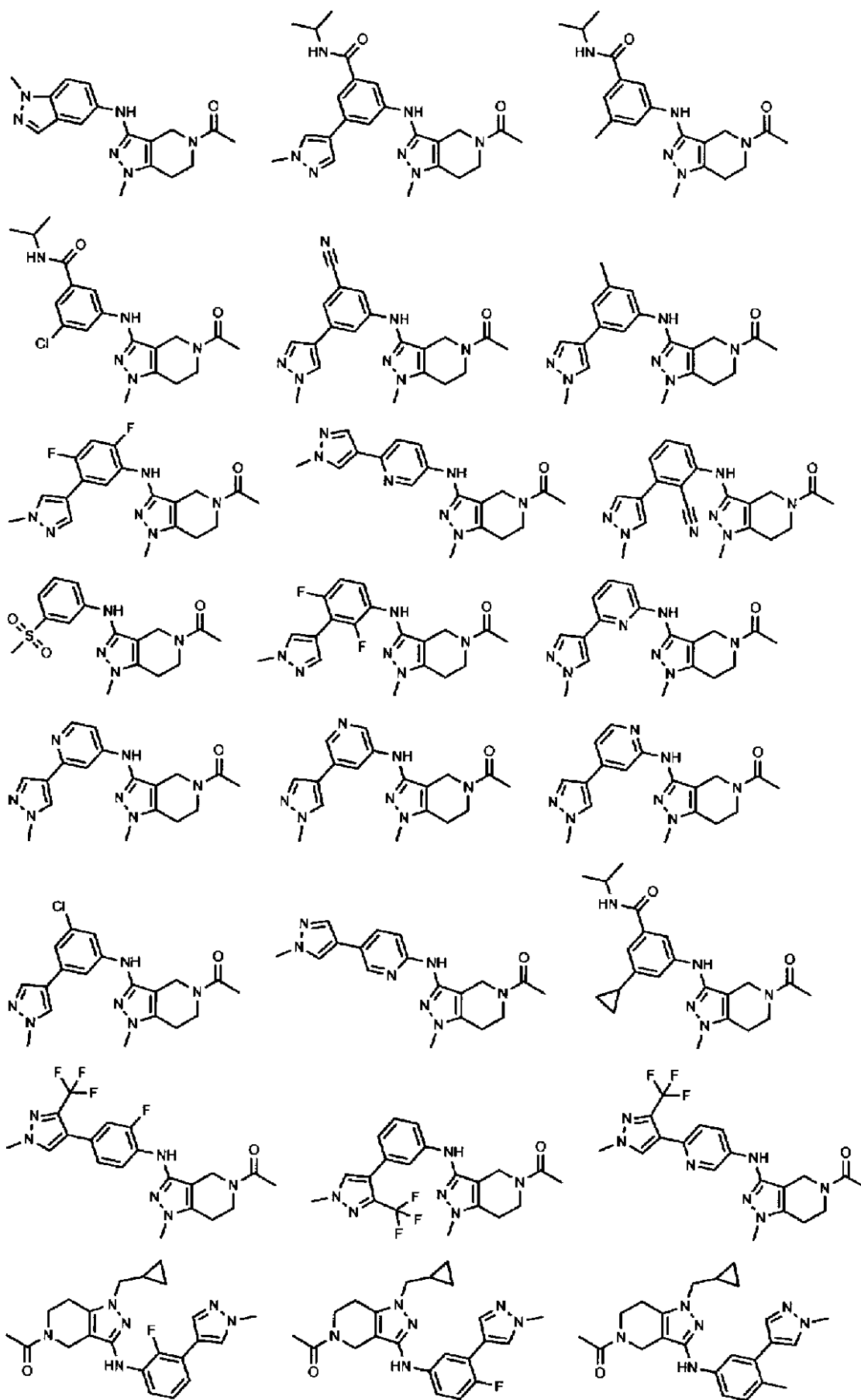
【化 834-1】



20

30

【化 8 3 4 - 2】



10

20

30

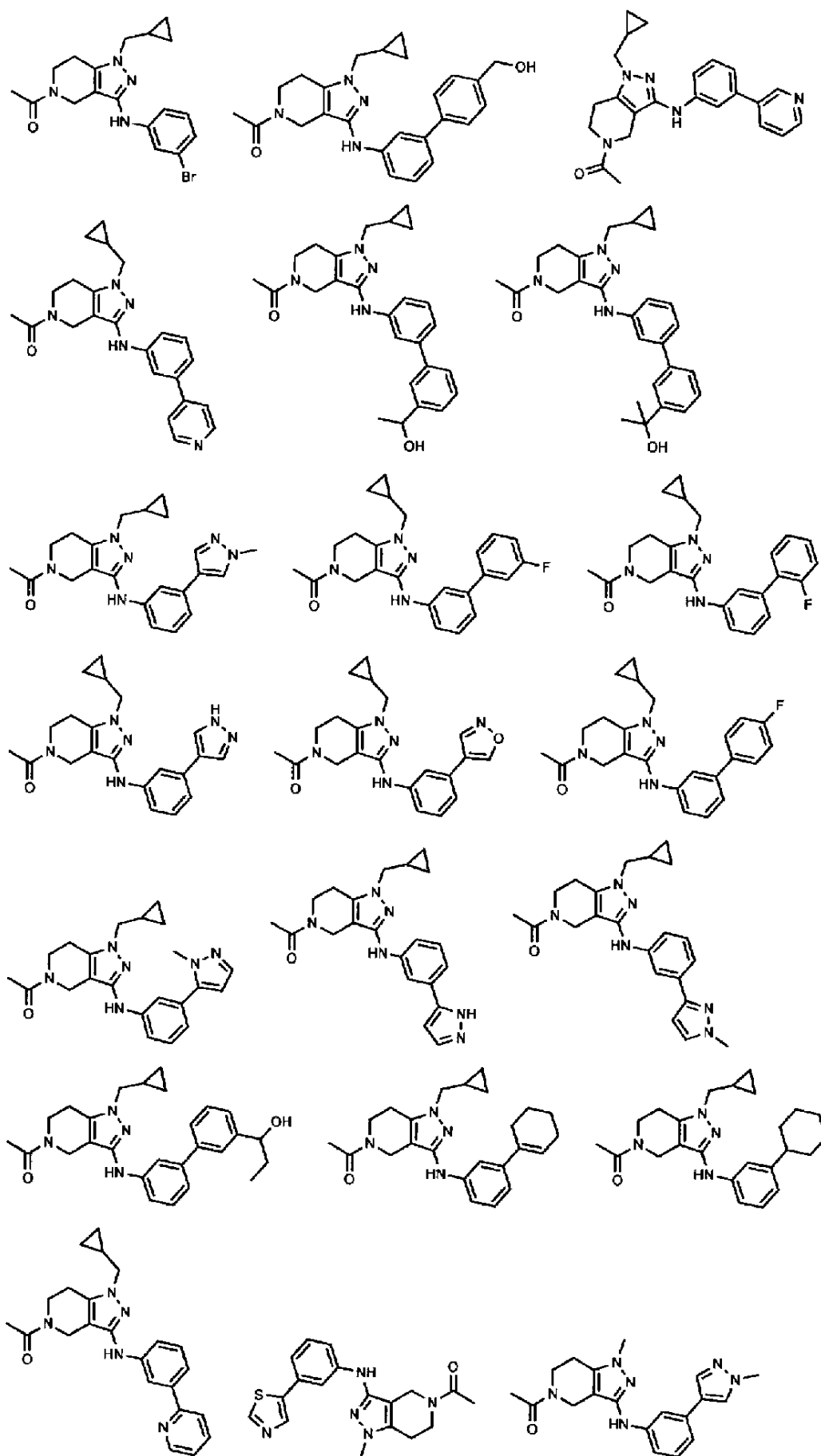
40

50

Chemical structures of 12 compounds (1-12) from Example 1, showing various substituted 1,2,3,4-tetrahydropyrimidines and pyrimidines. The structures are arranged in a grid-like fashion, with some compounds having multiple representations (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12).

50

【化 8 3 4 - 4】



10

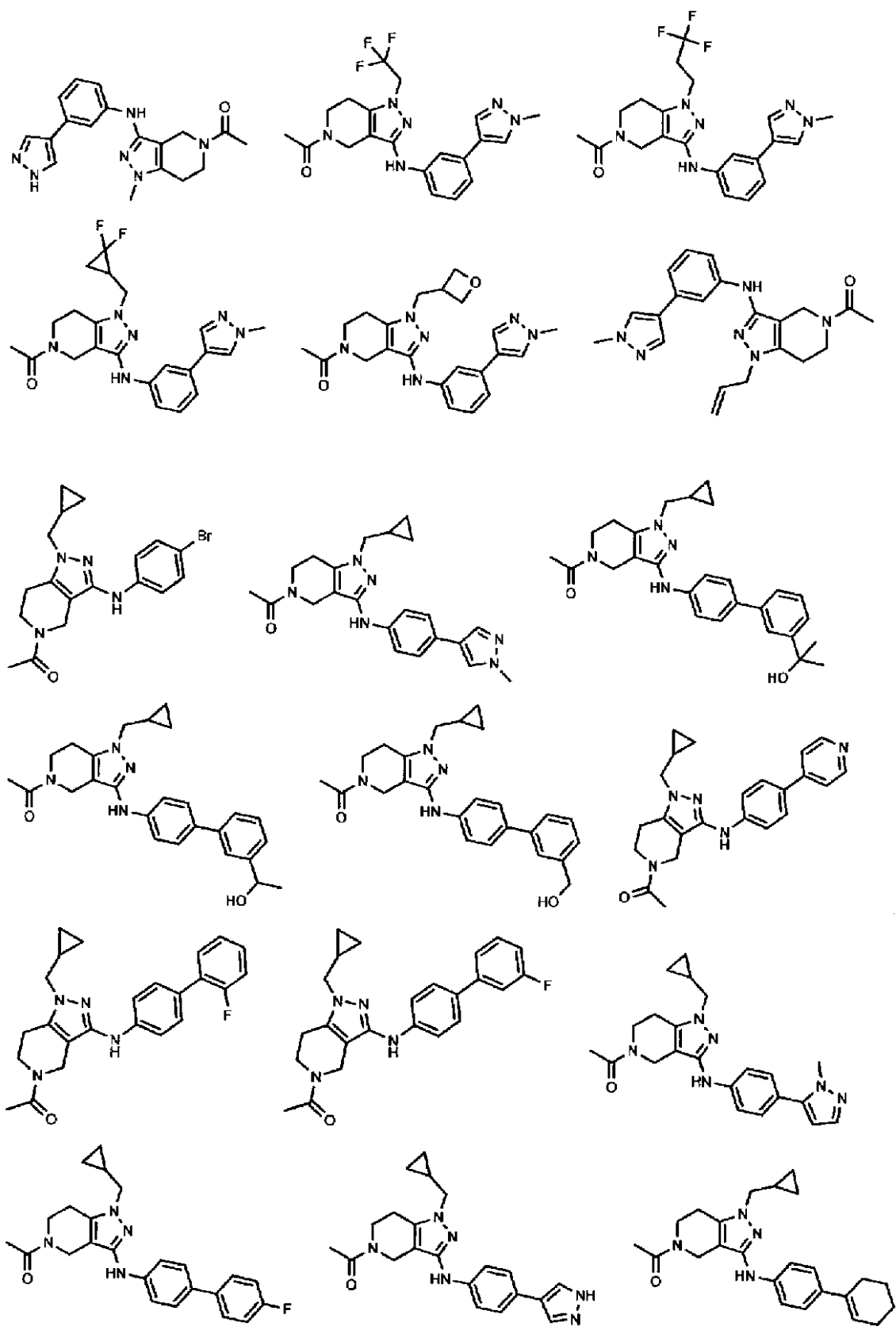
20

30

40

50

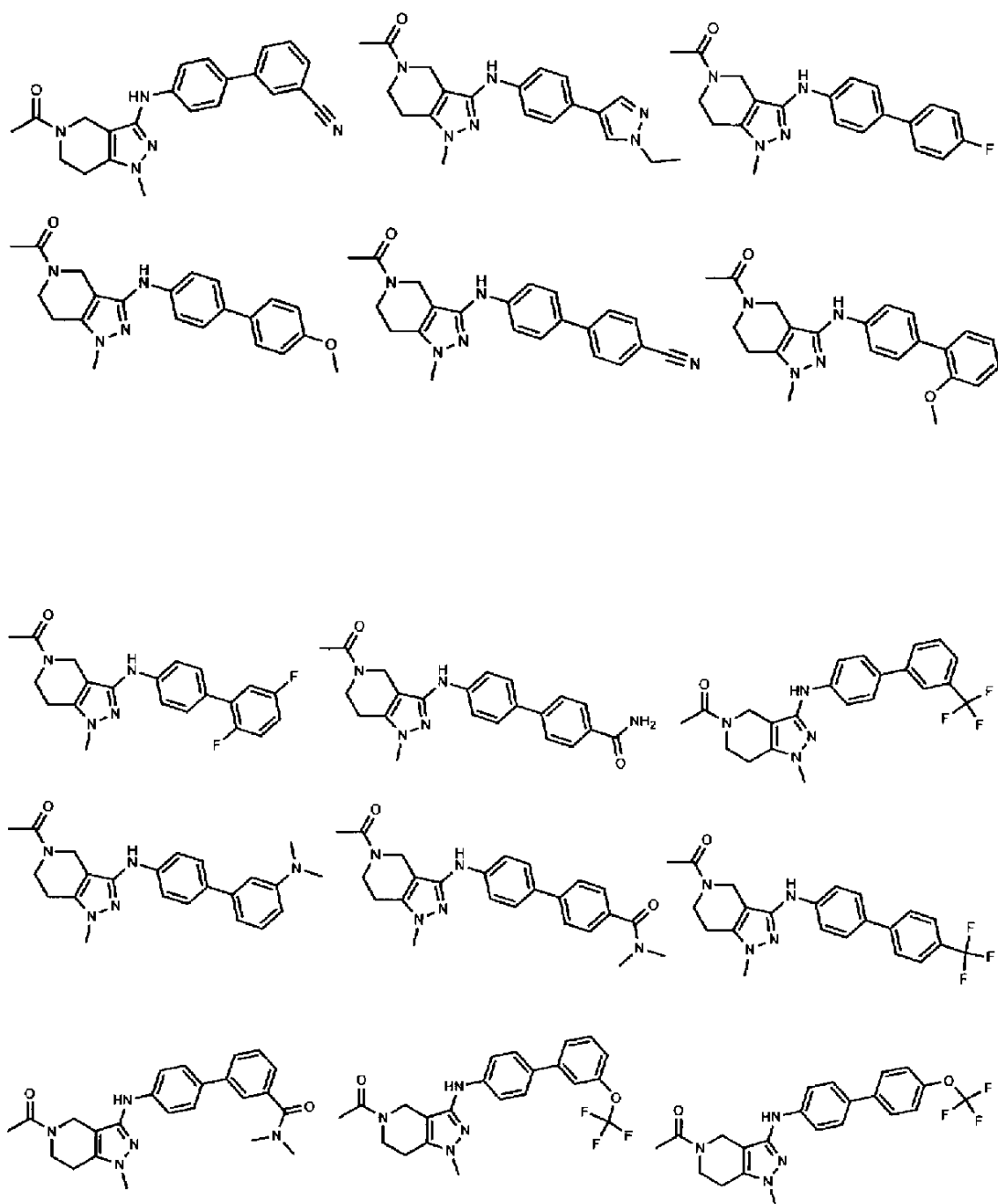
【化 8 3 4 - 5】



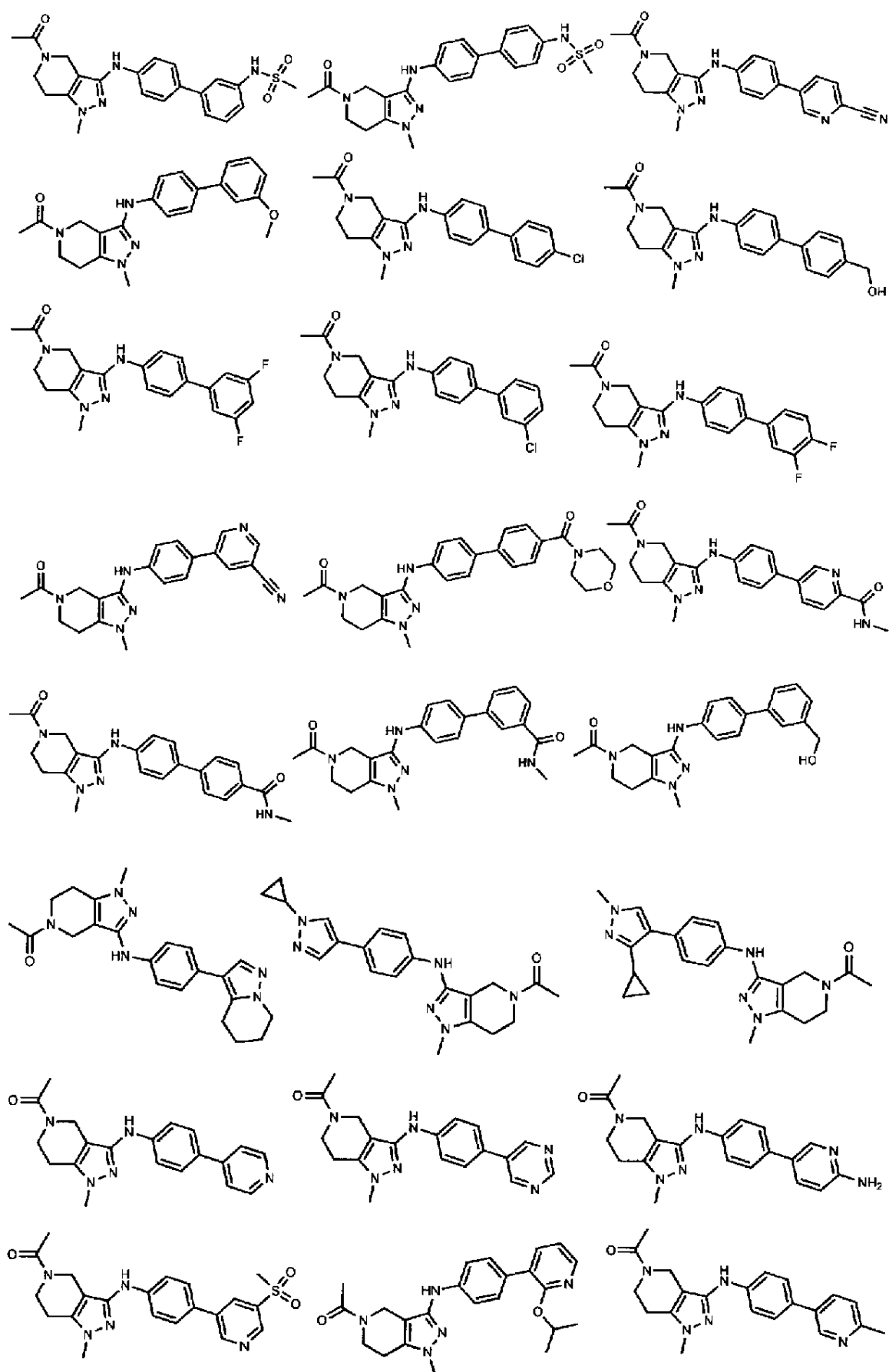
【化 8 3 4 - 6】



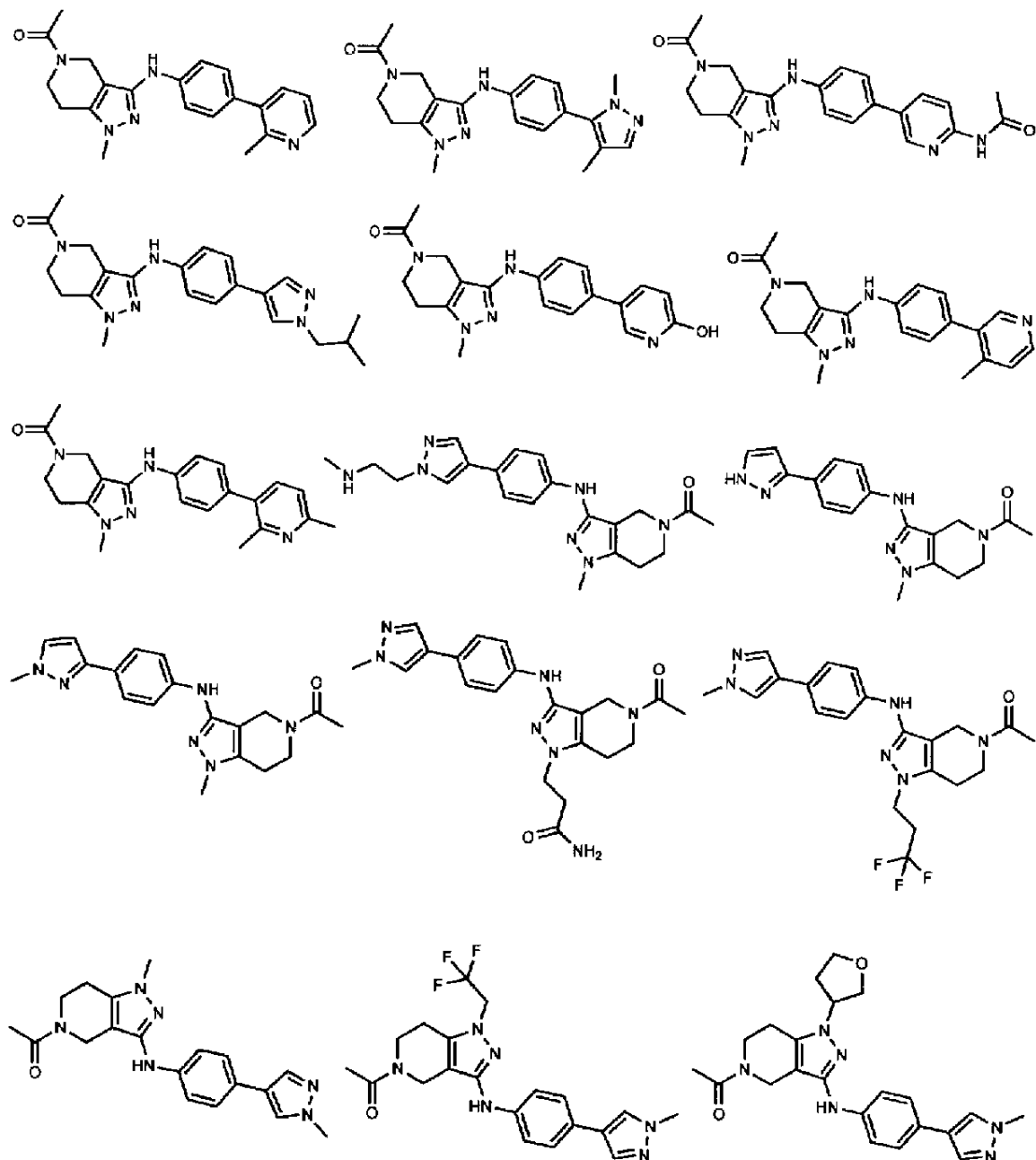
【化 8 3 4 - 7】



【化 8 3 4 - 8】



【化 8 3 4 - 9】

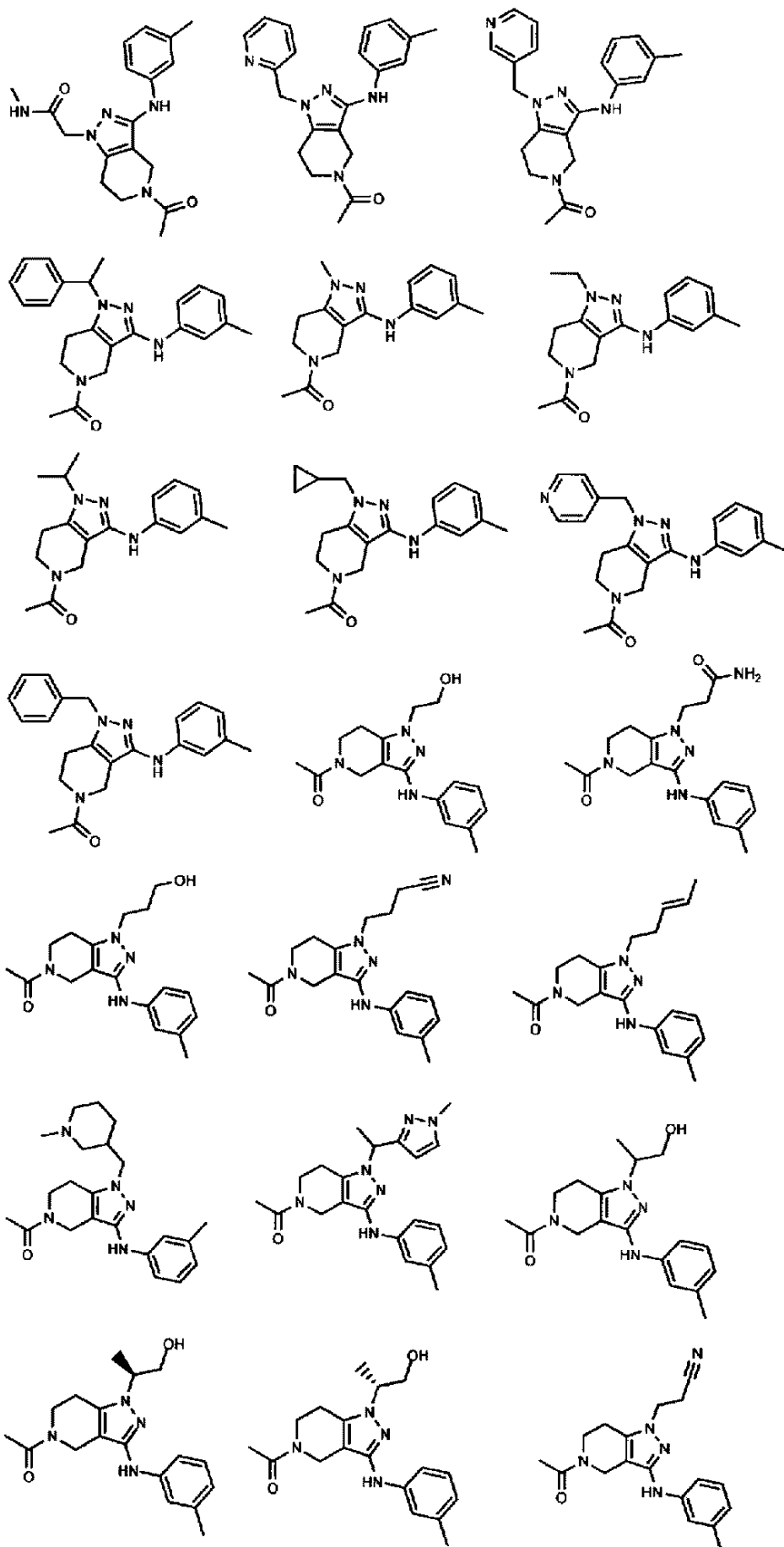


Chemical structures of 15 compounds (1a-1o) related to the invention, arranged in a grid:

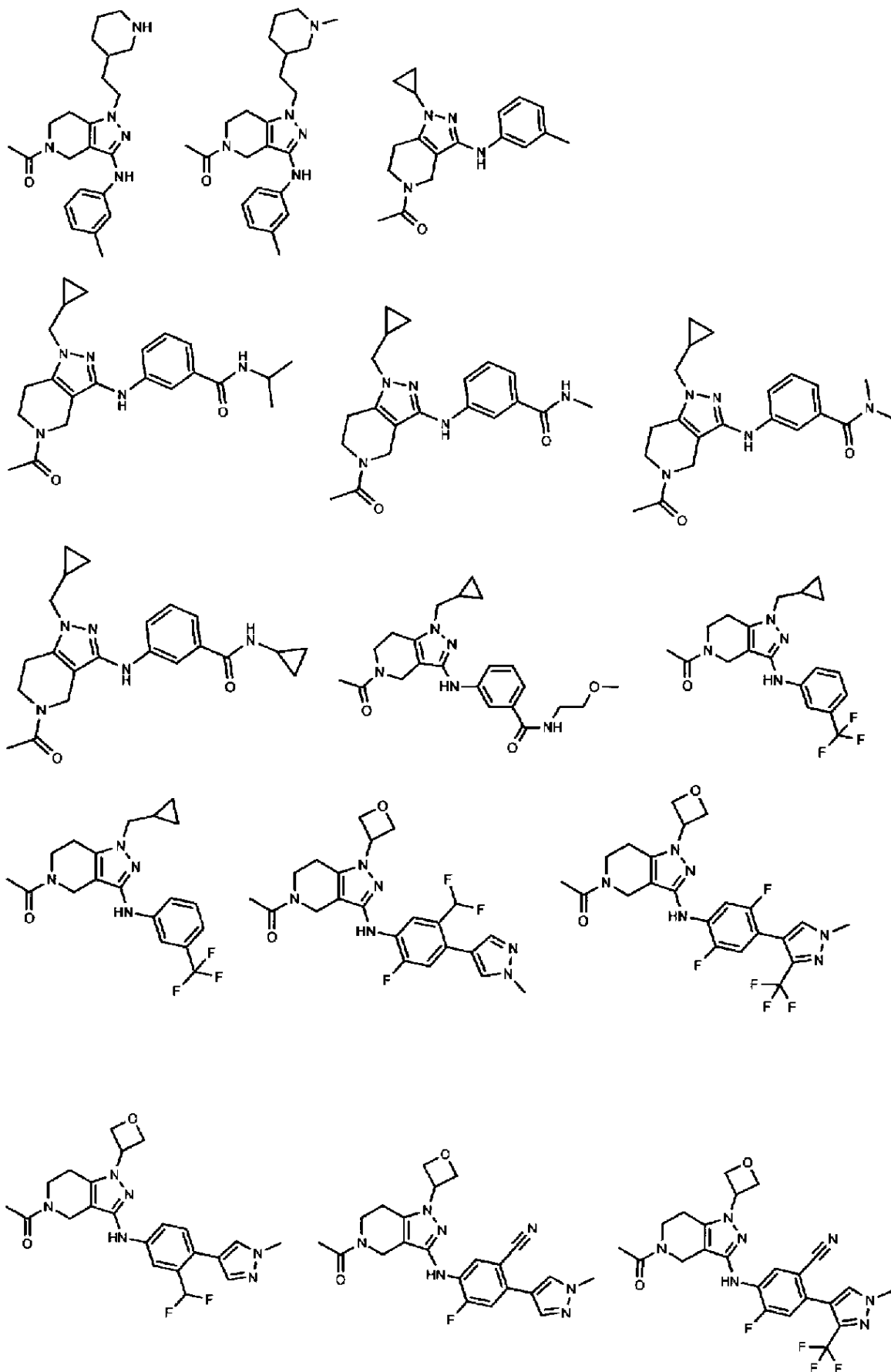
- 1a**: CC(=O)N1CCc2c(c1)nn(C2)c3ccc(cc3)N4C=CC=C4
- 1b**: CC(=O)N1CCc2c(c1)nn(C2)c3ccc(cc3)N4C=CC=C4
- 1c**: CC(=O)N1CCc2c(c1)nn(C2)c3ccc(cc3)N4C=CC=C4
- 1d**: CC(=O)N1CCc2c(c1)nn(C2)c3ccc(cc3)N4C=CC=C4
- 1e**: CC(=O)N1CCc2c(c1)nn(C2)c3ccc(cc3)N4C=CC=C4
- 1f**: CC(=O)N1CCc2c(c1)nn(C2)c3ccc(cc3)N4C=CC=C4
- 1g**: CC(=O)N1CCc2c(c1)nn(C2)c3ccc(cc3)N4C=CC=C4
- 1h**: CC(=O)N1CCc2c(c1)nn(C2)c3ccc(cc3)N4C=CC=C4
- 1i**: CC(=O)N1CCc2c(c1)nn(C2)c3ccc(cc3)N4C=CC=C4
- 1j**: CC(=O)N1CCc2c(c1)nn(C2)c3ccc(cc3)N4C=CC=C4
- 1k**: CC(=O)N1CCc2c(c1)nn(C2)c3ccc(cc3)N4C=CC=C4
- 1l**: CC(=O)N1CCc2c(c1)nn(C2)c3ccc(cc3)N4C=CC=C4
- 1m**: CC(=O)N1CCc2c(c1)nn(C2)c3ccc(cc3)N4C=CC=C4
- 1n**: CC(=O)N1CCc2c(c1)nn(C2)c3ccc(cc3)N4C=CC=C4
- 1o**: CC(=O)N1CCc2c(c1)nn(C2)c3ccc(cc3)N4C=CC=C4

50

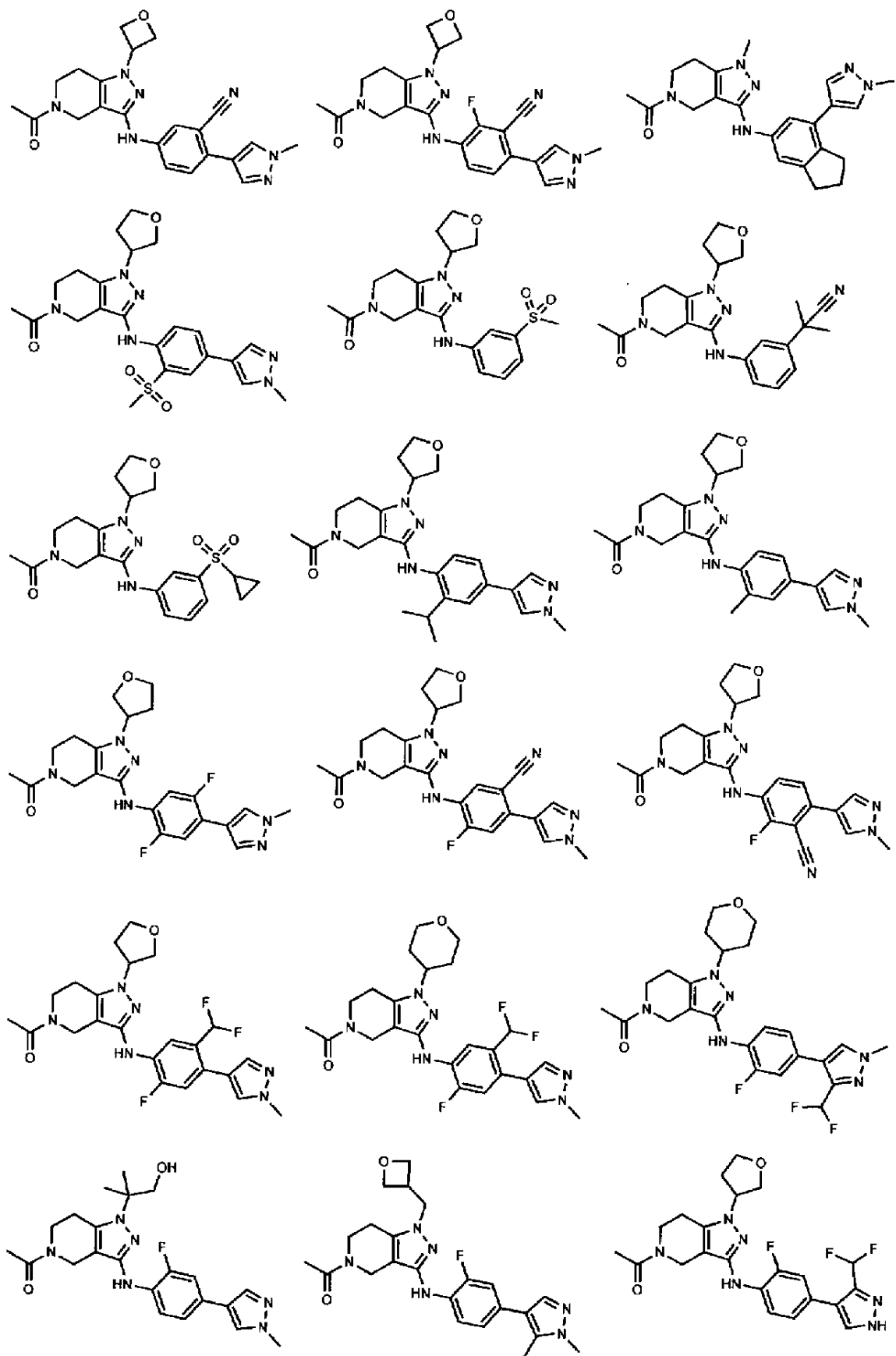
【化 8 3 4 - 1 1】



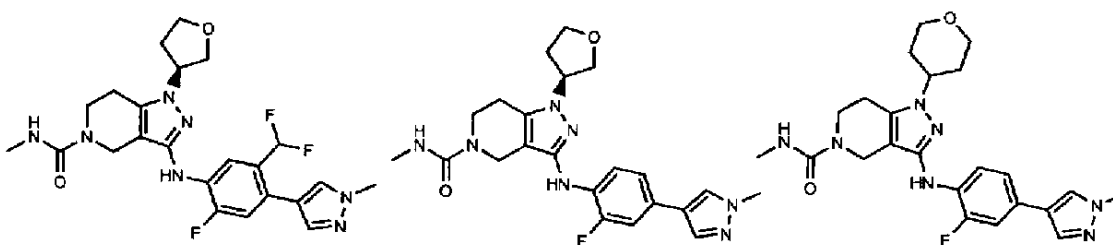
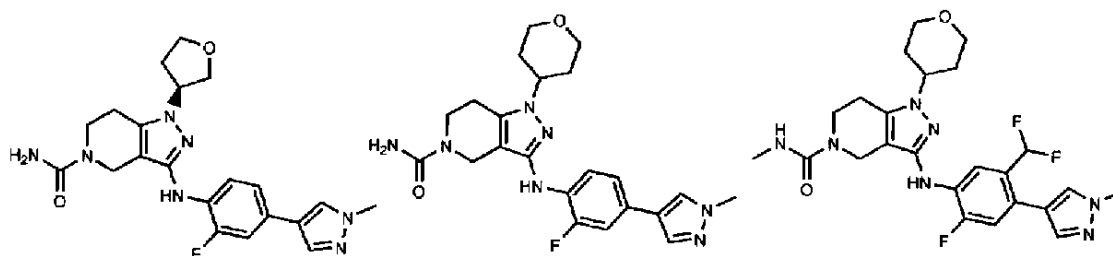
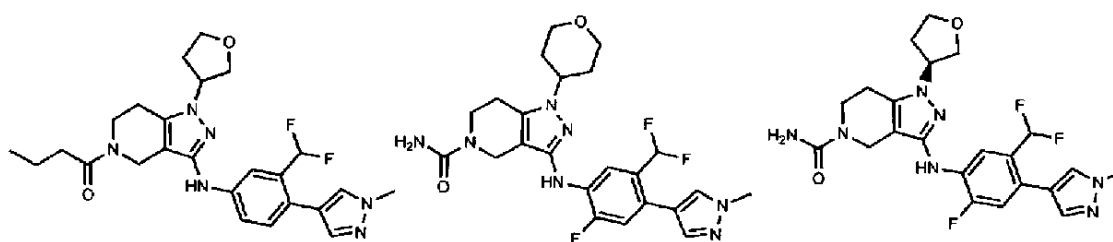
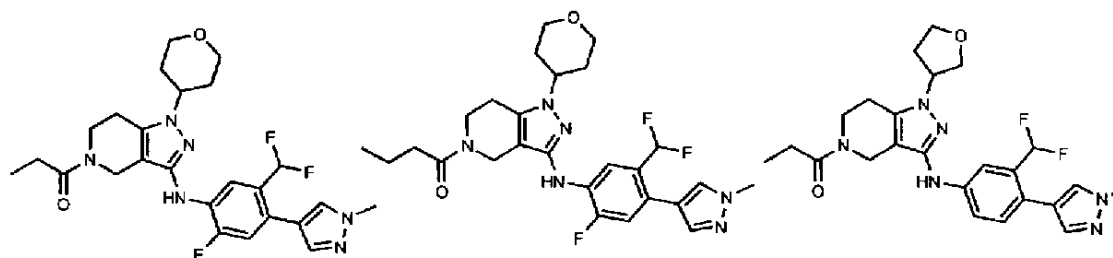
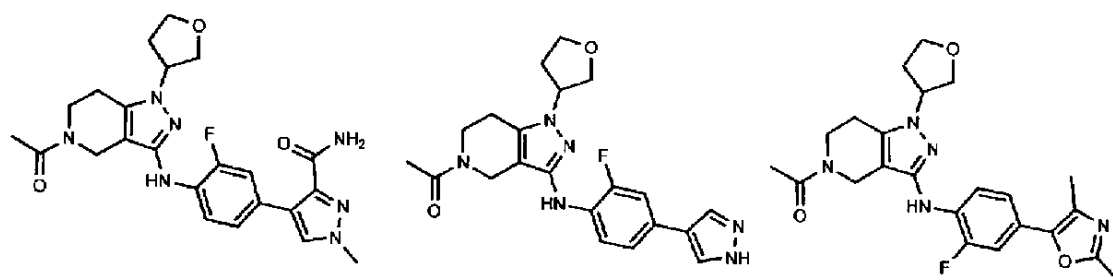
【化 8 3 4 - 1 2】



【化 8 3 4 - 1 3】



【化 8 3 4 - 1 4】



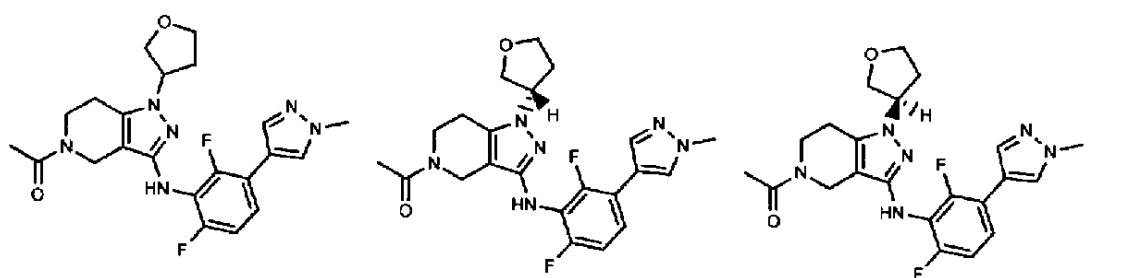
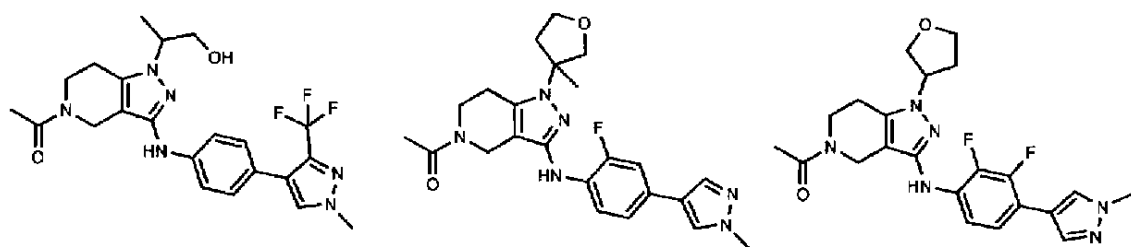
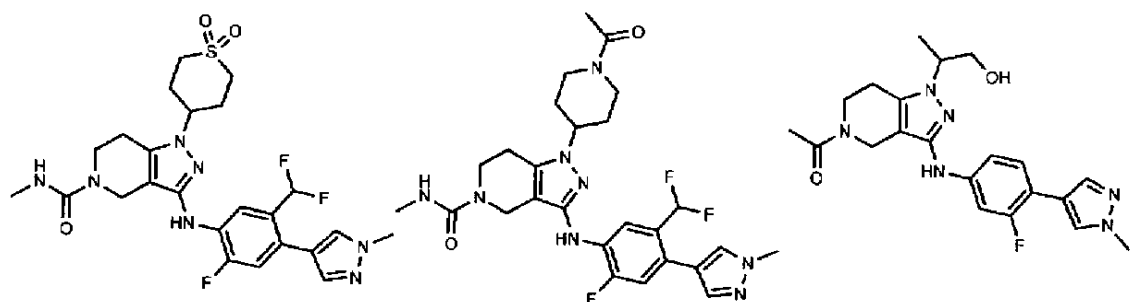
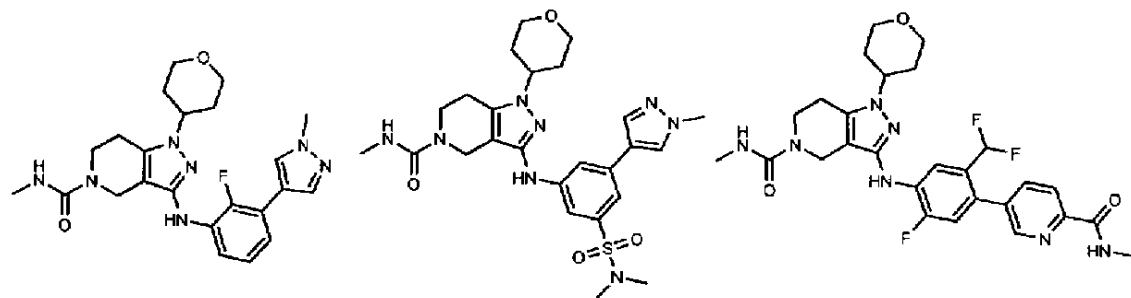
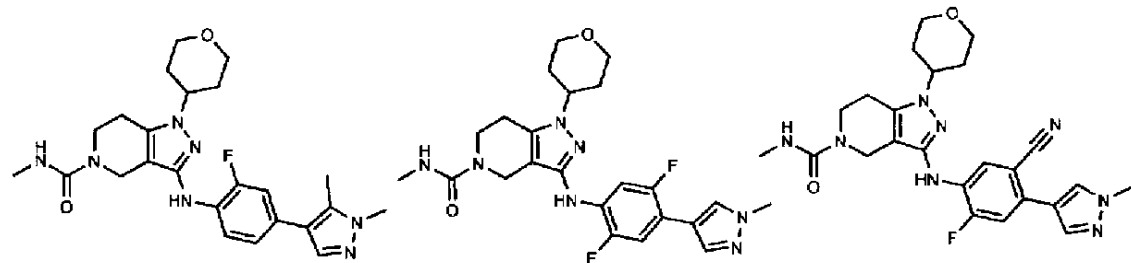
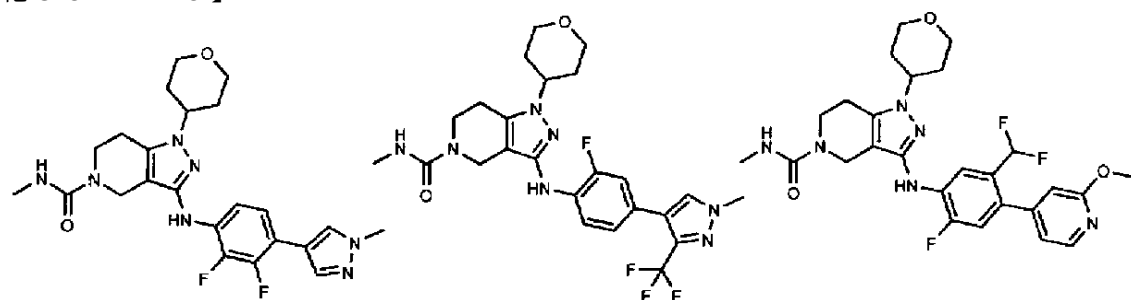
10

20

30

40

【化 8 3 4 - 1 5】



10

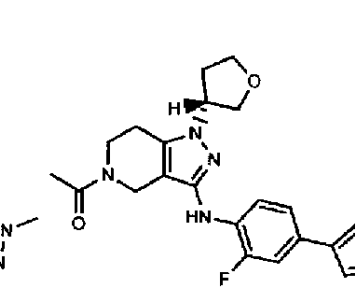
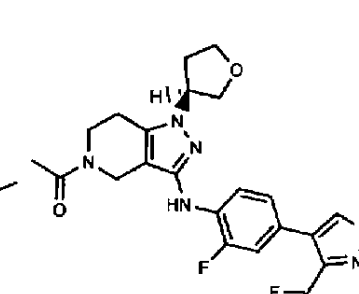
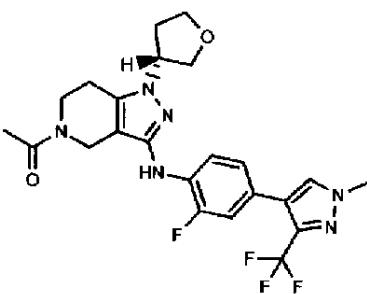
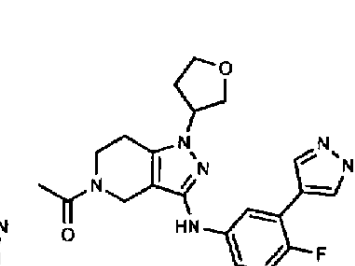
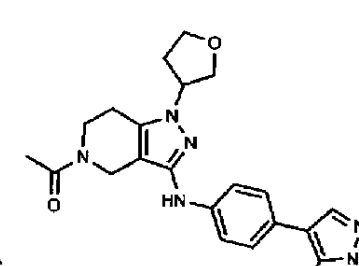
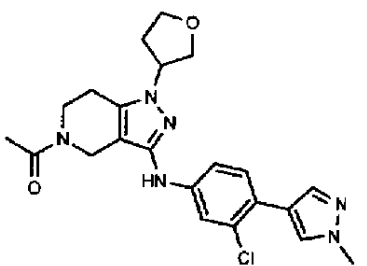
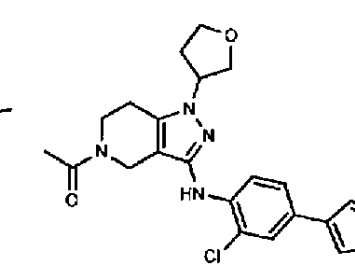
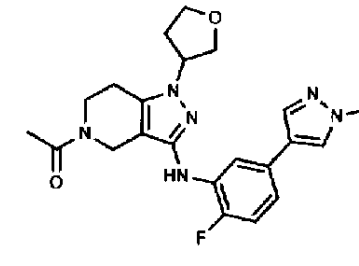
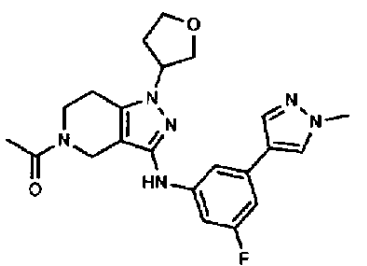
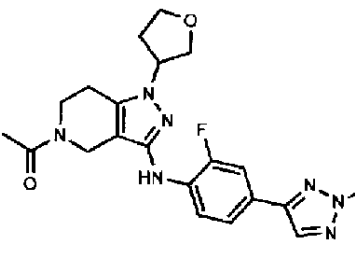
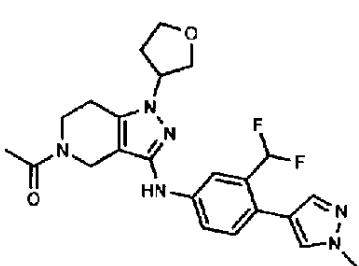
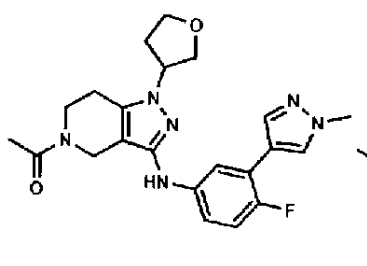
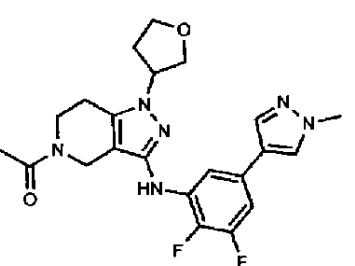
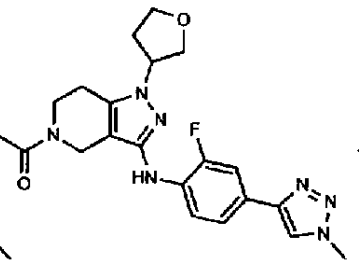
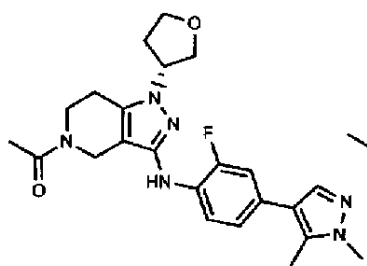
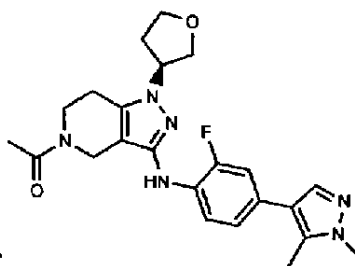
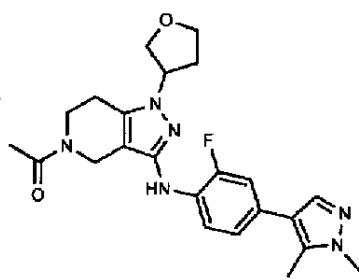
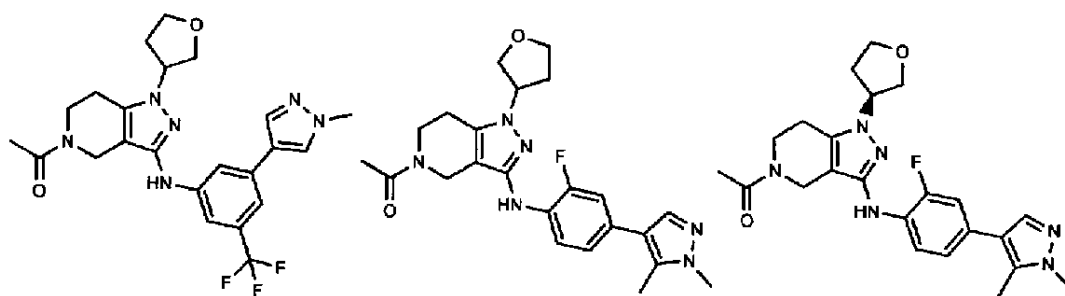
20

30

40

50

【化 8 3 4 - 1 6】



10

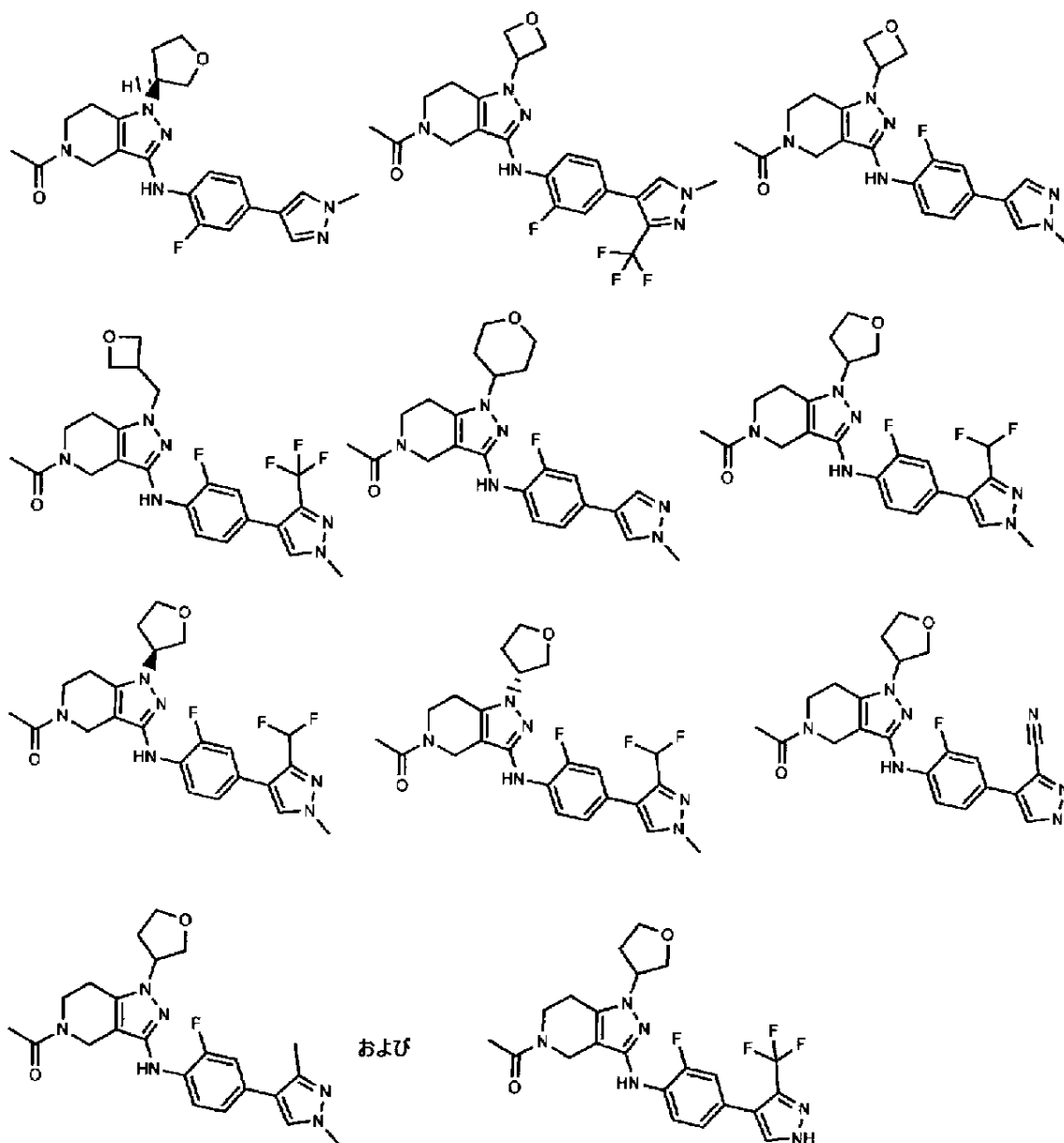
20

30

40

50

【化 8 3 4 - 1 7】



ならびにそれらの塩から選択される、項目 40 に記載の化合物。

(項目 65)

項目 1～64 のいずれか 1 項に記載の式 (I) もしくは式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、および薬学的に許容され得るアジュバント、担体またはピクルを含む、組成物。

(項目 66)

さらなる治療剤と組み合わせた、項目 65 に記載の組成物。

(項目 67)

前記さらなる治療剤が、化学療法剤である、項目 66 に記載の組成物。

(項目 68)

動物における C B P および／または E P 300 媒介障害を処置する方法であって、項目 1～64 のいずれか 1 項に記載の式 (I) もしくは式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を該動物に投与する工程を含む、方法。

(項目 69)

前記障害が、がん、炎症性障害または自己免疫疾患である、項目 68 に記載の方法。

(項目 70)

10

20

30

40

50

前記がんが、聴神経腫、急性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄球性白血病、急性T細胞白血病、基底細胞癌、胆管癌、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、慢性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄球性白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、増殖異常性変化、胎児性癌、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、胚細胞精巣がん、神経膠腫、膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖病、頭頸部がん、血管芽細胞腫、ヘパトーマ、肝細胞がん、ホルモン非感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫、T細胞またはB細胞起源のリンパ系悪性疾患、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽細胞腫、NUTミッドラインカルシノーマ（NMC）、非小細胞肺がん、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭腺癌、乳頭状癌、松果体腫、真性赤血球増加症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌、セミノーマ、皮膚がん、小細胞性肺癌、固形腫瘍（癌腫および肉腫）、小細胞肺がん、胃がん、扁平上皮癌、滑膜腫、汗腺癌、甲状腺がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮がんおよびウィルムス腫瘍から選択される、項目69に記載の方法。

10

（項目71）

前記がんが、肺がん、乳がん、膵臓がん、結腸直腸がんおよび黒色腫から選択される、項目69に記載の方法。

20

（項目72）

前記炎症性障害または前記自己免疫疾患が、アジソン病、急性痛風、強直性脊椎炎、喘息、アテローム性動脈硬化症、ベーチェット病、水疱性皮膚疾患、慢性閉塞性肺疾患、クローン病、皮膚炎、湿疹、巨細胞動脈炎、線維症、糸球体腎炎、肝血管閉塞、肝炎、下垂体炎、免疫不全症候群、炎症性腸疾患、川崎病、ループス腎炎、多発性硬化症、心筋炎、筋炎、腎炎、移植臓器拒絶、骨関節炎、膵臓炎、心包炎、結節性多発性動脈炎、肺臓炎、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強膜炎、硬化性胆管炎、敗血症、全身性エリテマトーデス、高安動脈炎、中毒性ショック、甲状腺炎、I型糖尿病、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、白斑、脈管炎およびウェゲナー肉芽腫症から選択される、項目69に記載の方法。

30

（項目73）

医薬療法で用いるための、項目1～64のいずれか1項に記載の式（I）もしくは式（II）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

（項目74）

CBPおよび／またはEP300媒介障害の予防的処置または治療的処置のための、項目1～64のいずれか1項に記載の式（I）もしくは式（II）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

（項目75）

動物におけるCBPおよび／またはEP300媒介障害の処置のための医薬を調製するための、項目1～64のいずれか1項に記載の式（I）もしくは式（II）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

40

（項目76）

動物における細胞毒性剤を含むがん処置の有効性を増大させる方法であって、有効量の項目1～64のいずれか1項に記載の式（I）もしくは式（II）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を該動物に投与する工程を含む、方法。

（項目77）

前記細胞毒性剤を前記動物に投与する工程をさらに含む、項目76に記載の方法。

（項目78）

動物におけるがん治療に対する応答の持続時間を延長させる方法であって、項目1～6

50

4のいずれか1項に記載の式(I)もしくは式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、該がん治療を受けている動物に投与する工程を含み、該式(I)もしくは式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を投与したときの該がん治療に対する応答の持続時間は、該式(I)もしくは式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の投与の非存在下における該がん治療に対する応答の持続時間を超えて延長される、方法。

(項目79)

個体におけるがんを処置する方法であって、(a)項目1~64のいずれか1項に記載の式(I)もしくは式(II)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、および(b)細胞毒性剤を該個体に投与する工程を含む、方法。

10

(項目80)

前記細胞毒性剤が、抗微小管剤、白金配位錯体、アルキル化剤、抗生物質製剤、トポイソメラーゼIIインヒビター、代謝拮抗物質、トポイソメラーゼIインヒビター、ホルモンおよびホルモンアナログ、シグナル伝達経路インヒビター、非受容体チロシンキナーゼ血管形成インヒビター、免疫治療剤、アポトーシス促進剤、LDH-Aのインヒビター、脂肪酸生合成のインヒビター、細胞周期シグナル伝達インヒビター、HDACインヒビター、プロテアソームインヒビターおよびがん代謝のインヒビターから選択される、項目79に記載の方法。

(項目81)

前記細胞毒性剤が、タキサンである、項目79に記載の方法。

20

(項目82)

前記タキサンが、パクリタキセルまたはドセタキセルである、項目81に記載の方法。

(項目83)

前記細胞毒性剤が、白金製剤である、項目79に記載の方法。

(項目84)

前記細胞毒性剤が、EGFRのアンタゴニストである、項目79に記載の方法。

(項目85)

前記EGFRのアンタゴニストが、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミンまたはその薬学的に許容され得る塩である、項目84に記載の方法。

30

(項目86)

前記細胞毒性剤が、RAFインヒビターである、項目79に記載の方法。

(項目87)

前記RAFインヒビターが、BRAFINHIBITターまたはCRAFインヒビターである、項目86に記載の方法。

(項目88)

前記RAFインヒビターが、ベムラフェニブである、項目86に記載の方法。

(項目89)

前記細胞毒性剤が、PI3Kインヒビターである、項目79に記載の方法。

(項目90)

動物におけるCBPおよび/またはEP300媒介障害を処置する方法であって、CBPおよび/もしくはEP300インヒビターまたはその薬学的に許容され得る塩を該動物に投与する工程を含む、方法。

40

(項目91)

前記CBPおよび/またはEP300媒介障害が、線維性疾患である、項目90に記載の方法。

(項目92)

前記線維性疾患が、肺線維症、珪肺症、嚢胞性線維症、腎線維症、肝線維症、肝硬変、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変、心内膜心筋線維症、縦隔線維症、骨髄線維症、後腹膜線維症、進行性塊状線維症、腎性全身性線維症、クローン病、ケロイド、心筋梗

50

塞、全身性硬化症および関節線維症からなる群から選択される、項目 9 1 に記載の方法。

(項目 9 3)

前記 C B P および／または E P 3 0 0 媒介障害が、線維性肺疾患である、項目 9 0 に記載の方法。

(項目 9 4)

前記線維性肺疾患が、特発性肺線維症、線維性間質性肺疾患、間質性肺炎、非特異的間質性肺炎の線維性異型、嚢胞性線維症、肺線維症、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) および肺動脈高血圧症からなる群から選択される、項目 9 3 に記載の方法。

(項目 9 5)

前記線維性肺疾患が、特発性肺線維症である、項目 9 4 に記載の方法。

(項目 9 6)

前記 C B P および／または E P 3 0 0 インヒビターが、項目 2 ～ 3 9 のいずれか 1 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である、項目 9 0 ～ 9 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

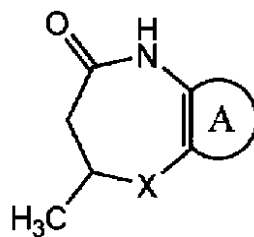
(項目 9 7)

前記 C B P および／または E P 3 0 0 インヒビターが、項目 4 0 ～ 6 4 のいずれか 1 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である、項目 9 0 ～ 9 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 9 8)

前記 C B P および／または E P 3 0 0 インヒビターが、式 (I I I)

【化 8 3 5】



(III)

の化合物またはその塩であり、式中、

X は、NH、O、S または $-C(R^a)_2-$ であり；

R^a の各々は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルおよび C_{3-6} カルボシクリルからなる群から独立して選択され；

環 A は、6 員ヘテロアリール環またはベンゾ環であり、ここで、環 A は、 R^c 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)-N(R^d)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^d)_2$ 、 $-O-R^d$ 、 $-S-R^d$ 、 $-O-C(O)-R^d$ 、 $-O-C(O)-O-R^d$ 、 $-C(O)-R^d$ 、 $-C(O)-O-R^d$ 、 $-S(O)-R^d$ 、 $-S(O)_2-R^d$ 、 $-O-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d)-C(O)-OR^d$ 、 $-N(R^d)-C(O)-N(R^d)_2$ 、 $-N(R^d)-C(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-S(O)-R^d$ 、 $-N(R^d)-S(O)_2-R^d$ 、 $-N(R^d)-S(O)-N(R^d)_2$ 、 $-CH=C(R^e)_2$ および $-N(R^d)-S(O)_2-N(R^d)_2$ からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基 R^b で任意選択的に置換され；

R^c の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、3 ～ 20 員カルボシクリル、3 ～ 20 員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、3 ～ 20 員カルボシクリルおよび 3 ～ 20 員ヘテロシクリルは、1 つまたは複数の基 R^f で任意選択的に置換され；

R^f の各々は、オキソ、3 ～ 20 員カルボシクリル、3 ～ 20 員ヘテロシクリル、ハロ

10

20

30

40

50

、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^g)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^g)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^g)_2$ 、 $-\text{O}-\text{R}^g$ 、 $-\text{S}-\text{R}^g$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^g$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^g$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^g)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^g$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^h)_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^g$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)-\text{S}(\text{O})-\text{R}^g$ 、 $\text{N}(\text{R}^g)-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^g$ および C_{1-6} アルキルからなる群から独立して選択され、該 3～20 員カルボシクリル、3～20 員ヘテロシクリルおよび C_{1-6} アルキルは、1つまたは複数の基 R^i で任意選択的に置換され、

R^g の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、3～20 員カルボシクリルおよび 3～20 員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、3～20 員カルボシクリルおよび 3～20 員ヘテロシクリルの各々は、1つまたは複数の基 R^j で任意選択的に置換されるか、または 2つの R^g は、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルからなる群から独立して選択される 1つまたは複数の基で任意選択的に置換された 3～20 員ヘテロシクリルを形成し；

R^h の各々は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルおよび C_{3-6} カルボシクリルからなる群から独立して選択され；

R^j の各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 $-\text{Si}(\text{R}^k)_3$ 、3～20 員カルボシクリル、3～20 員ヘテロシクリルおよび C_{1-6} アルキルからなる群から独立して選択され、ここで、任意の 3～20 員カルボシクリル、3～20 員ヘテロシクリルおよび C_{1-6} アルキルは、オキソ、 C_1-C_4 アルキルおよびハロからなる群から独立して選択される 1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

R^k の各々は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルおよび C_{3-6} カルボシクリルからなる群から独立して選択され；

R^i の各々は、オキソ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、シアノ、 $-\text{N}(\text{R}^l)_2$ 、 $-\text{O}-\text{R}^l$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^l$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^l$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^l)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^l)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^l)-\text{S}(\text{O})-\text{R}^l$ 、 $-\text{N}(\text{R}^l)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^l$ 、 $-\text{N}(\text{R}^l)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^l$ 、 $-\text{N}(\text{R}^l)-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^l$ 、3～20 員ヘテロシクリル、ならびにハロおよび C_{1-6} アルキルからなる群から独立して選択される 1つまたは複数の基で任意選択的に置換された 3～20 員カルボシクリルからなる群から独立して選択され；

R^l の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、3～20 員カルボシクリルおよび 3～20 員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、3～20 員カルボシクリルおよび 3～20 員ヘテロシクリルの各々は、1つまたは複数の基 R^m で任意選択的に置換されるか；または 2つの R^l は、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルからなる群から独立して選択される 1つまたは複数の基で任意選択的に置換された 3～20 員ヘテロシクリルを形成し；

R^m の各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 $-\text{Si}(\text{R}^n)_3$ 、3～20 員カルボシクリル、3～20 員ヘテロシクリルおよび C_{1-6} アルキルからなる群から独立して選択され、ここで、任意の 3～20 員カルボシクリル、3～20 員ヘテロシクリルおよび C_{1-6} アルキルは、オキソ、 C_1-C_4 アルキルおよびハロからなる群から独立して選択される 1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

R^n の各々は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルおよび C_{3-6} カルボシクリルからなる群から独立して選択され；

R^d の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、

10

20

30

40

50

3～20員カルボシクリルおよび3～20員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、3～20員カルボシクリルおよび3～20員ヘテロシクリルの各々は、1つまたは複数の基 R^o で任意選択的に置換されるか、または2つの R^d は、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された3～20員ヘテロシクリルを形成し；

R^o の各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、シアノ、 $-O-R^p$ 、3～20員カルボシクリル、3～20員ヘテロシクリルおよび C_{1-6} アルキルからなる群から独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、3～20員カルボシクリルおよび3～20員ヘテロシクリルは、オキソ、 C_1-C_4 アルキル、 $-O-R^q$ およびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

R^p の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、3～20員カルボシクリルおよび3～20員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、3～20員カルボシクリルおよび3～20員ヘテロシクリルの各々は、1つまたは複数の基 R^r で任意選択的に置換され、

R^r の各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 $-Si(R^s)_3$ 、3～20員カルボシクリル、3～20員ヘテロシクリルおよび C_{1-6} アルキルからなる群から独立して選択され、ここで、任意の3～20員カルボシクリル、3～20員ヘテロシクリルおよび C_{1-6} アルキルは、オキソ、 C_1-C_4 アルキルおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

R^s の各々は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルおよび C_{3-6} カルボシクリルからなる群から独立して選択され；

R^q の各々は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、3～20員カルボシクリルおよび3～20員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、3～20員カルボシクリルおよび3～20員ヘテロシクリルの各々は、1つまたは複数の基 R^t で任意選択的に置換され、

R^t の各々は、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、 $-Si(R^u)_3$ 、3～20員カルボシクリル、3～20員ヘテロシクリルおよび C_{1-6} アルキルからなる群から独立して選択され、ここで、任意の3～20員カルボシクリル、3～20員ヘテロシクリルおよび C_{1-6} アルキルは、オキソ、 C_1-C_4 アルキルおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

R^u の各々は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルおよび C_{3-6} カルボシクリルからなる群から独立して選択され；

2つの R^e 基は、それらが結合する炭素とともに、3～20員カルボシクリルを形成する、

またはその塩である、項目90～95のいずれか1項に記載の方法。

(項目99)

前記CBPおよび／またはEP300インヒビターが、

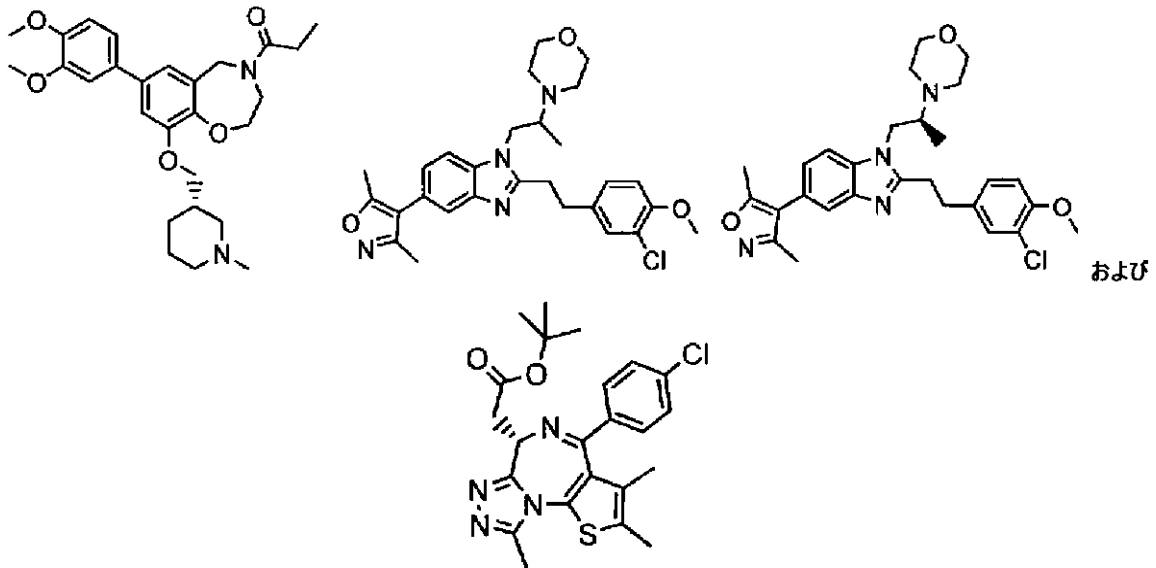
10

20

30

40

【化 8 3 6】



10

からなる群から選択される化合物である、項目 90～95 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【図 1】

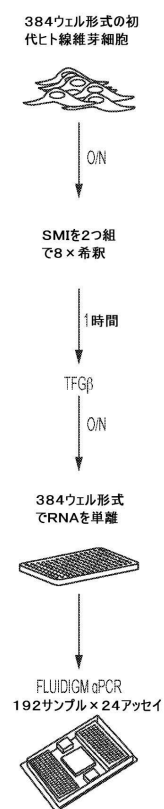
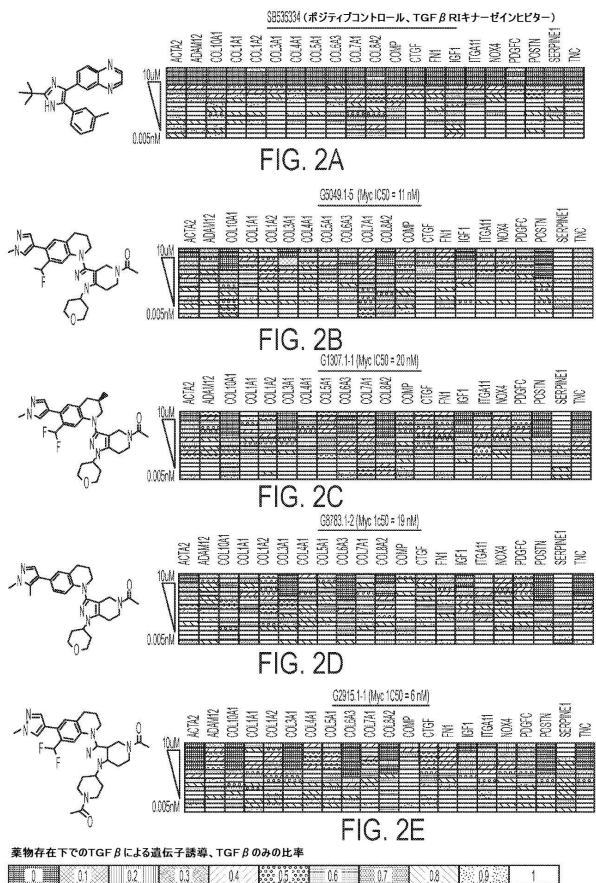


FIG. 1

【図 2】



【図 3】

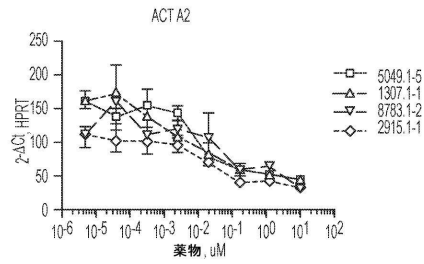


FIG. 3A

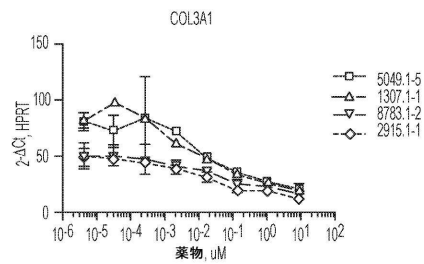


FIG. 3B

【図 5】

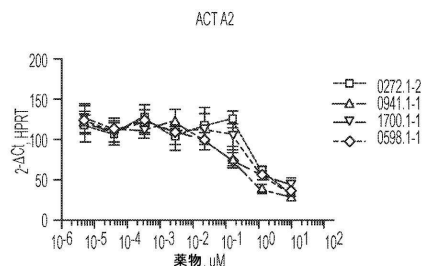


FIG. 5A

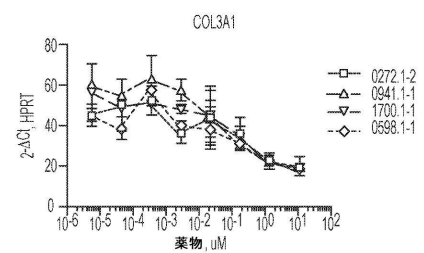
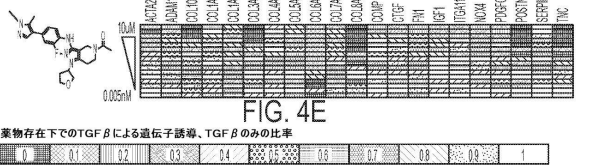
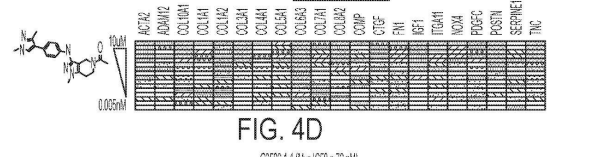
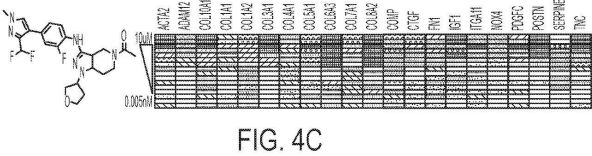
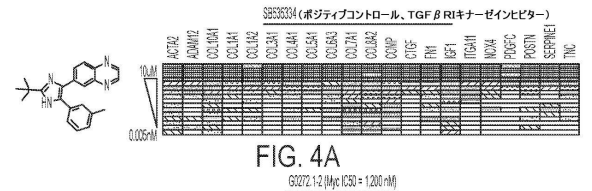
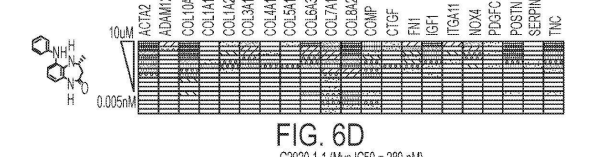
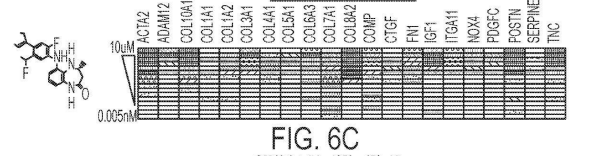
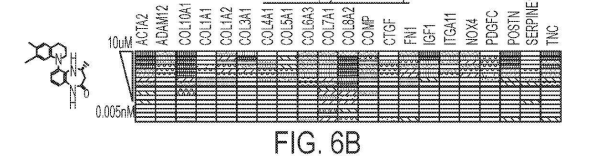
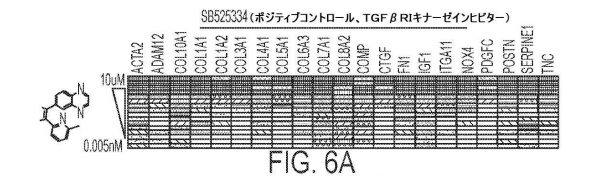


FIG. 5B

【図 4】



【図 6】



【図 7】

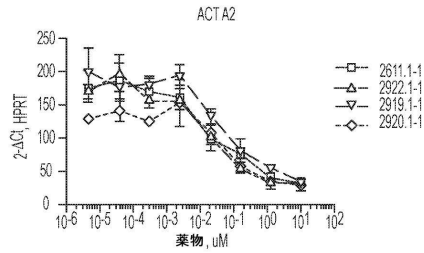


FIG. 7A

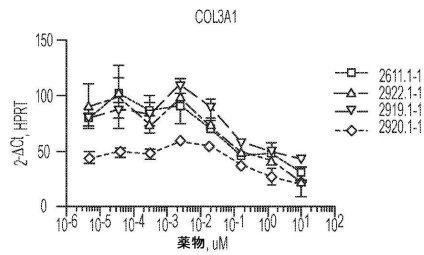


FIG. 7B

【図 9】

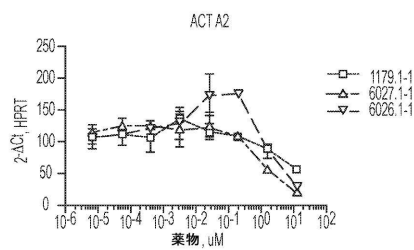


FIG. 9A

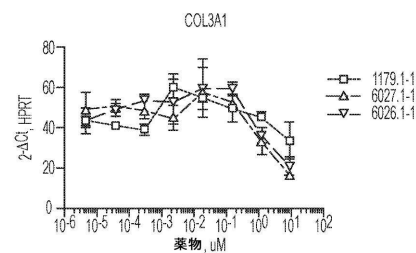


FIG. 9B

【図 8】

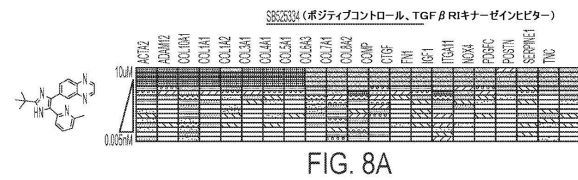


FIG. 8A

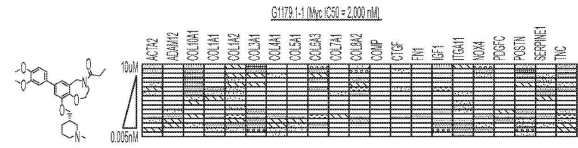


FIG. 8B

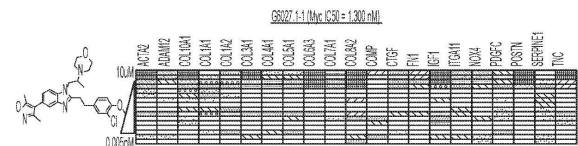


FIG. 8C

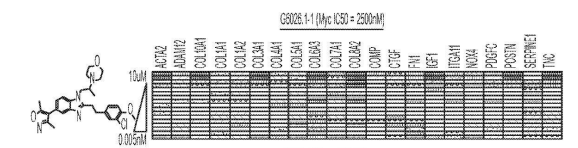


FIG. 8D



【図 10】

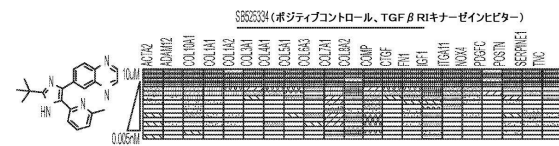


FIG. 10A

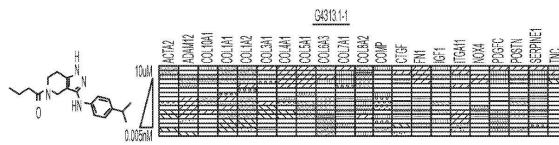


FIG. 10B

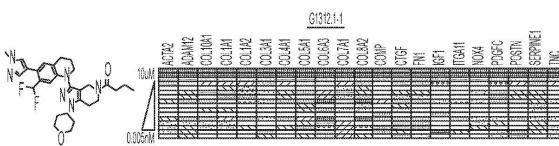
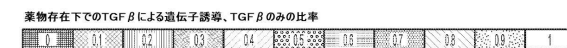


FIG. 10C



【図 1 1】

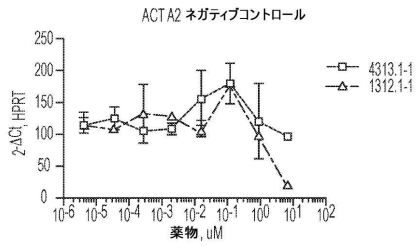
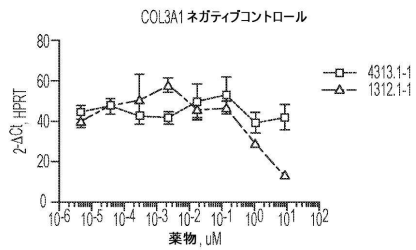


FIG. 11A



【図 1 2】

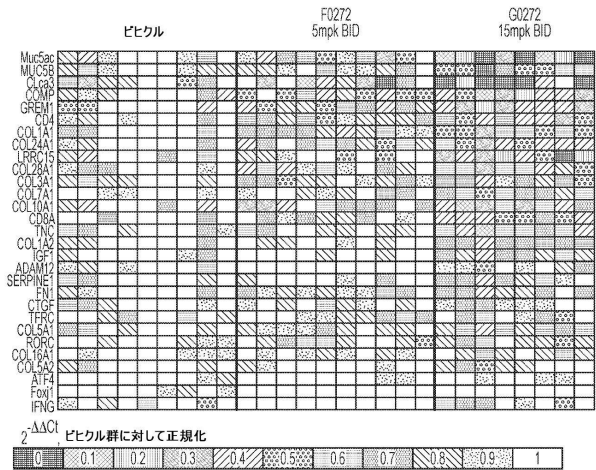


FIG. 12A

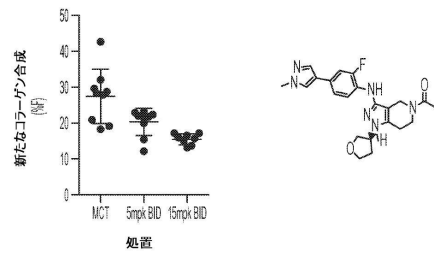


FIG. 12B

【図 1 3】

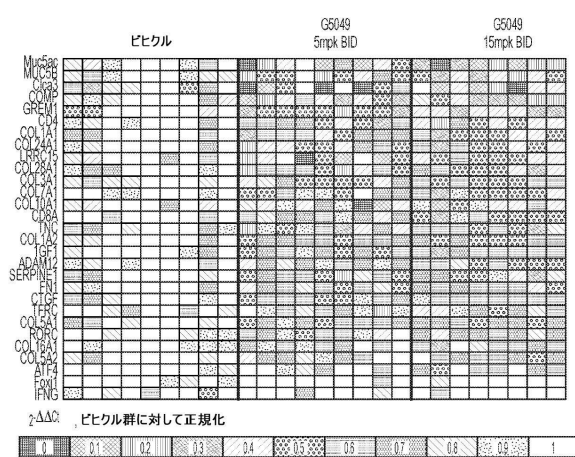


FIG. 13A

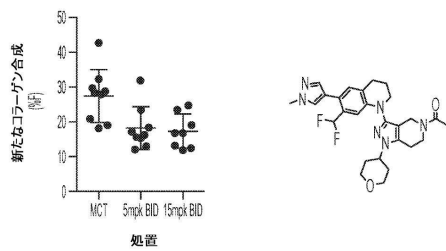


FIG. 13B

【図 1 4】

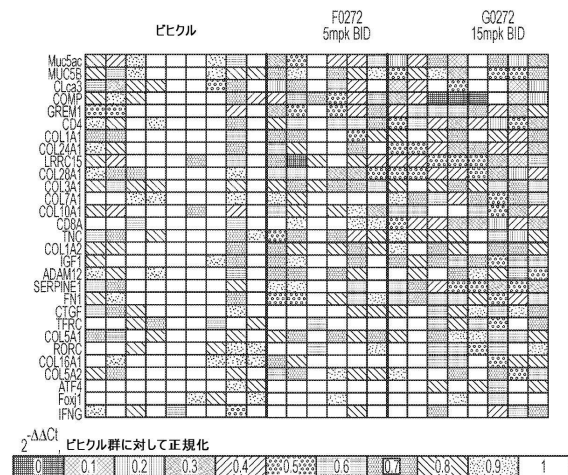


FIG. 14A

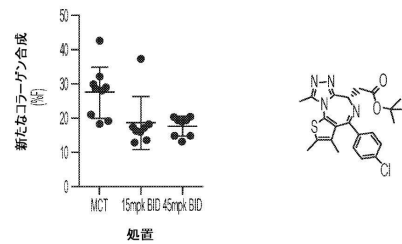


FIG. 14B

【配列表】

0006771464000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 K 31/498 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 A 6 1 K 31/517 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 K 31/538 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5415 (2006.01)
 A 6 1 K 31/55 (2006.01)
 A 6 1 K 31/551 (2006.01)
 A 6 1 K 31/553 (2006.01)
 A 6 1 K 38/22 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/02 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 1/18 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 5/00 (2006.01)
 A 6 1 P 7/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 11/04 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 13/08 (2006.01)
 A 6 1 P 13/10 (2006.01)
 A 6 1 P 15/00 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 17/02 (2006.01)
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)
 A 6 1 P 17/08 (2006.01)
 A 6 1 P 19/00 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 19/06 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 31/04 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 C 0 7 K 14/47 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/4375
 A 6 1 K 31/4709
 A 6 1 K 31/498
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/517
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/538
 A 6 1 K 31/5415
 A 6 1 K 31/55
 A 6 1 K 31/551
 A 6 1 K 31/553
 A 6 1 K 38/22
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 1/02
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 1/18
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 5/00
 A 6 1 P 7/00
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 11/04
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 13/08
 A 6 1 P 13/10
 A 6 1 P 15/00
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 17/08
 A 6 1 P 19/00
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 19/06
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 31/04
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 37/06

1 0 1

A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 K 14/47 ZNA

- (74)代理人 100113413
弁理士 森下 夏樹
- (72)発明者 ロメロ, エフ. アントニー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディー
ーエヌエー ウェイ 1
- (72)発明者 マグヌソン, スティーブン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディー
ーエヌエー ウェイ 1
- (72)発明者 パスター, リチャード
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディー
ーエヌエー ウェイ 1
- (72)発明者 ツイ, ビッキー シャオーウェイ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディー
ーエヌエー ウェイ 1
- (72)発明者 マレー, ジェレミー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディー
ーエヌエー ウェイ 1
- (72)発明者 クローフォード, テリー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディー
ーエヌエー ウェイ 1
- (72)発明者 アルブレヒト, ブライアン ケー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139, ケンブリッジ, チェスナット ストリート
179, ナンバー2
- (72)発明者 コート, アレクサンドル
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139, ケンブリッジ, ブロードウェイ ストリート
399, ナンバー11
- (72)発明者 テイラー, アレクサンダー エム.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02138, ケンブリッジ, パーカー ストリート 3
3, ナンバー2
- (72)発明者 ライ, ラン ワー
中華人民共和国 200131 シャンハイ, ワイガオ チャオ フリー トレード ゾーン,
フテ ゾン ロード 288, ウーシーアップテック カンパニー, リミテッド, オフィ
ス 12-105
- (72)発明者 チェン, ケビン エックス.
中華人民共和国 200131 シャンハイ, ワイガオ チャオ フリー トレード ゾーン,
フテ ゾン ロード 288, ウーシーアップテック カンパニー, リミテッド, オフィ
ス 12-105
- (72)発明者 プロナー, サラ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディー
ーエヌエー ウェイ 1
- (72)発明者 アドラー, マーク
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディー
ーエヌエー ウェイ 1
- (72)発明者 イーゲン, ジャクソン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディー
ーエヌエー ウェイ 1
- (72)発明者 リャオ, ジャンペン

- 中華人民共和国 200131 シャンハイ, ワイガオ チャオ フリー トレード ゾーン,
フテ ゾン ロード 288, ウーシーアップテック カンパニー, リミテッド, オフィ
ス 12-105
- (72)発明者 ワン, フェイ
中華人民共和国 200131 シャンハイ, ワイガオ チャオ フリー トレード ゾーン,
フテ ゾン ロード 288, ウーシーアップテック カンパニー, リミテッド, オフィ
ス 12-105
- (72)発明者 シール, パトリック
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディ
ーエヌエー ウェイ 1
- (72)発明者 ズー, ビン-ヤン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディ
ーエヌエー ウェイ 1
- (72)発明者 カウダー, スティーブン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディ
ーエヌエー ウェイ 1

審査官 阿久津 江梨子

- (56)参考文献 国際公開第2013/097052 (WO, A1)
REGISTRY (STN) [online], 2014.02.09[検索日 2019.07.31], CAS登録番号 1540220-81-2
REGISTRY (STN) [online], 2012.04.16[検索日 2019.07.31], CAS登録番号 1369195-74-3

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 471/04
A61K 31/337
A61K 31/437
A61K 31/4375
A61K 31/4709
A61K 31/498
A61K 31/506
A61K 31/517
A61K 31/5377
A61K 31/538
A61K 31/5415
A61K 31/55
A61K 31/551
A61K 31/553
A61K 38/22
A61K 45/00
A61P 1/02
A61P 1/04
A61P 1/16
A61P 1/18
A61P 3/10
A61P 5/00
A61P 7/00
A61P 9/00
A61P 9/10
A61P 9/12

A 6 1 P 1 1 / 0 0
A 6 1 P 1 1 / 0 4
A 6 1 P 1 1 / 0 6
A 6 1 P 1 3 / 0 8
A 6 1 P 1 3 / 1 0
A 6 1 P 1 3 / 1 2
A 6 1 P 1 5 / 0 0
A 6 1 P 1 7 / 0 0
A 6 1 P 1 7 / 0 2
A 6 1 P 1 7 / 0 6
A 6 1 P 1 7 / 0 8
A 6 1 P 1 9 / 0 0
A 6 1 P 1 9 / 0 2
A 6 1 P 1 9 / 0 6
A 6 1 P 2 1 / 0 0
A 6 1 P 2 5 / 0 0
A 6 1 P 2 7 / 0 2
A 6 1 P 2 9 / 0 0
A 6 1 P 3 1 / 0 4
A 6 1 P 3 5 / 0 0
A 6 1 P 3 5 / 0 2
A 6 1 P 3 7 / 0 2
A 6 1 P 3 7 / 0 6
A 6 1 P 4 3 / 0 0
C 0 7 K 1 4 / 4 7
CApl us / REG I STRY (STN)