

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-537384

(P2016-537384A)

(43) 公表日 平成28年12月1日 (2016. 12. 1)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 3 7	4 C O 5 0
C07D 519/00 (2006.01)	C O 7 D 519/00 3 1 1	4 C O 7 2
A61K 31/437 (2006.01)	C O 7 D 519/00 C S P	4 C O 8 4
A61K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	4 C O 8 6
A61K 31/4192 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 227 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2016-533073 (P2016-533073)
 (86) (22) 出願日 平成26年11月20日 (2014. 11. 20)
 (85) 翻訳文提出日 平成28年7月19日 (2016. 7. 19)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2014/066199
 (87) 国際公開番号 W02015/075665
 (87) 国際公開日 平成27年5月28日 (2015. 5. 28)
 (31) 優先権主張番号 13193825.0
 (32) 優先日 平成25年11月21日 (2013. 11. 21)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 504389991
 ノバルティス アーゲー
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ
 3 5
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100095360
 弁理士 片山 英二
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74) 代理人 100176094
 弁理士 箱田 満
 (74) 代理人 100104282
 弁理士 鈴木 康仁

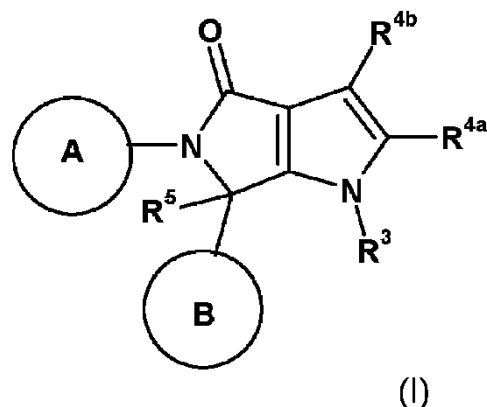
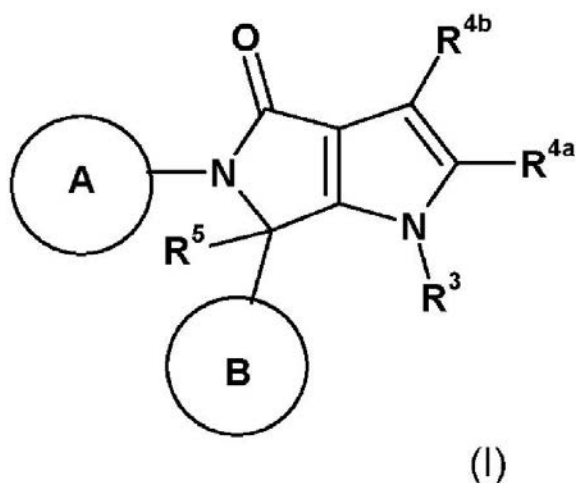
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピロロピロロン誘導体およびBET阻害剤としてのその使用

(57) 【要約】

本発明は、式 (I)

【化1】



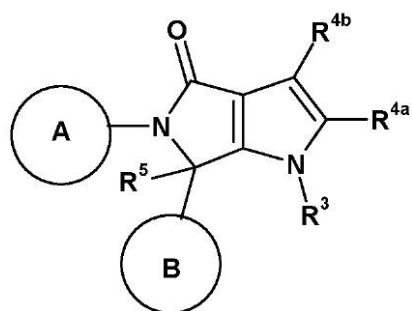
の化合物または薬学的に許容されるその塩、本発明の化

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩

【化 1】



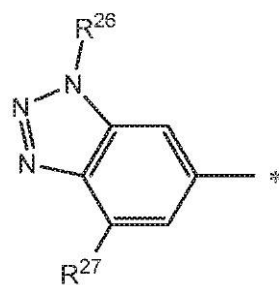
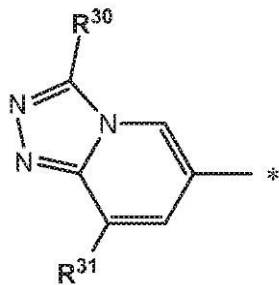
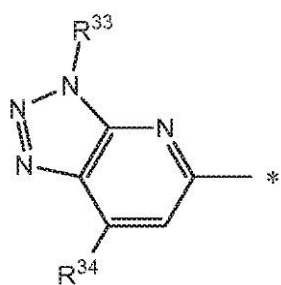
10

(I)

(式中、

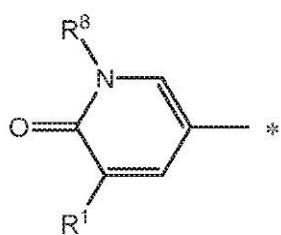
A は、

【化 2】



及び

20

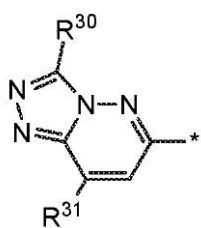


30

から選択され、または A は、

40

【化 3】



50

であり、

R^{26} は、メチルであり、

R^{27} は、メチルであり、

R^{30} は、メチルまたは CF_2 であり、

R^{31} は、メチルであり、

R^{33} は、メチルであり、

R^{34} は、メチルであり、

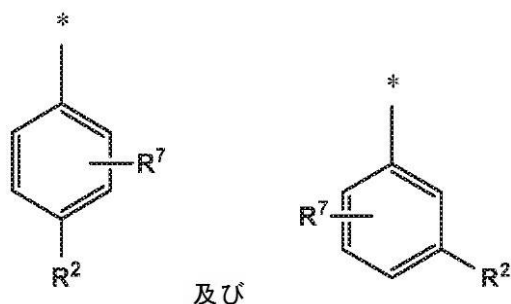
R^8 は、($C_1 \sim C_4$) アルキルであり、

R^1 は、H、クロロ、およびメチルから選択され、

B は、

10

【化4】



20

から選択され、

R^2 は、ハロ、メトキシ、シアノ、メチル、およびHから選択され、

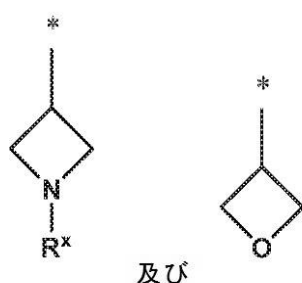
R^5 は、Hであり、

R^7 は、Hおよびハロから選択され、

R^3 は、H、メチル、エチル、メトキシエチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、ヒドロキシエチル、 $-C(O)O-(C_1 \sim C_2)$ アルキル、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、シクロプロピル、イソプロピル、

【化5】

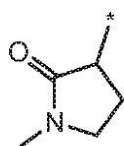
30



40

から選択され、または R^3 は、 $-CH_2C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_2)$ アルキル- NR^9R^{10} 、および

【化6】

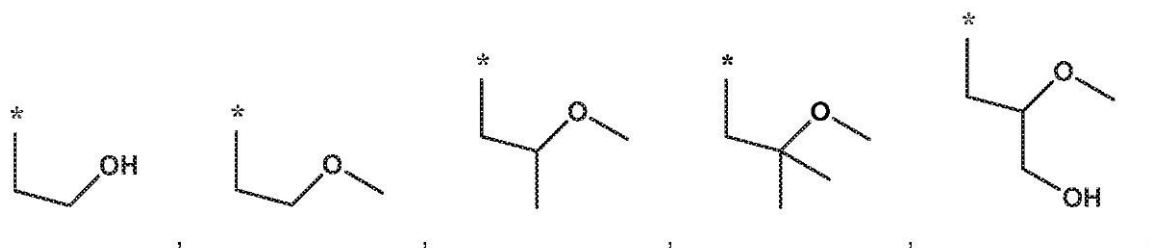


50

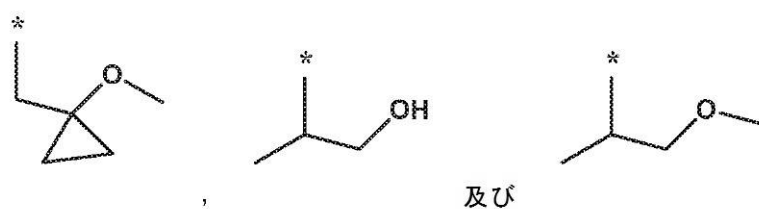
から選択され、

R^x は、H、メチル、 $-C(O)O-(C_1 \sim C_2)$ アルキル、エチル、イソプロピル、 $-C(O)-(C_1 \sim C_2)$ アルキルから選択され、前記 $-C(O)-(C_1 \sim C_2)$ アルキルは、メトキシで任意選択で置換されており、または R^x は、

【化 7】



10



20

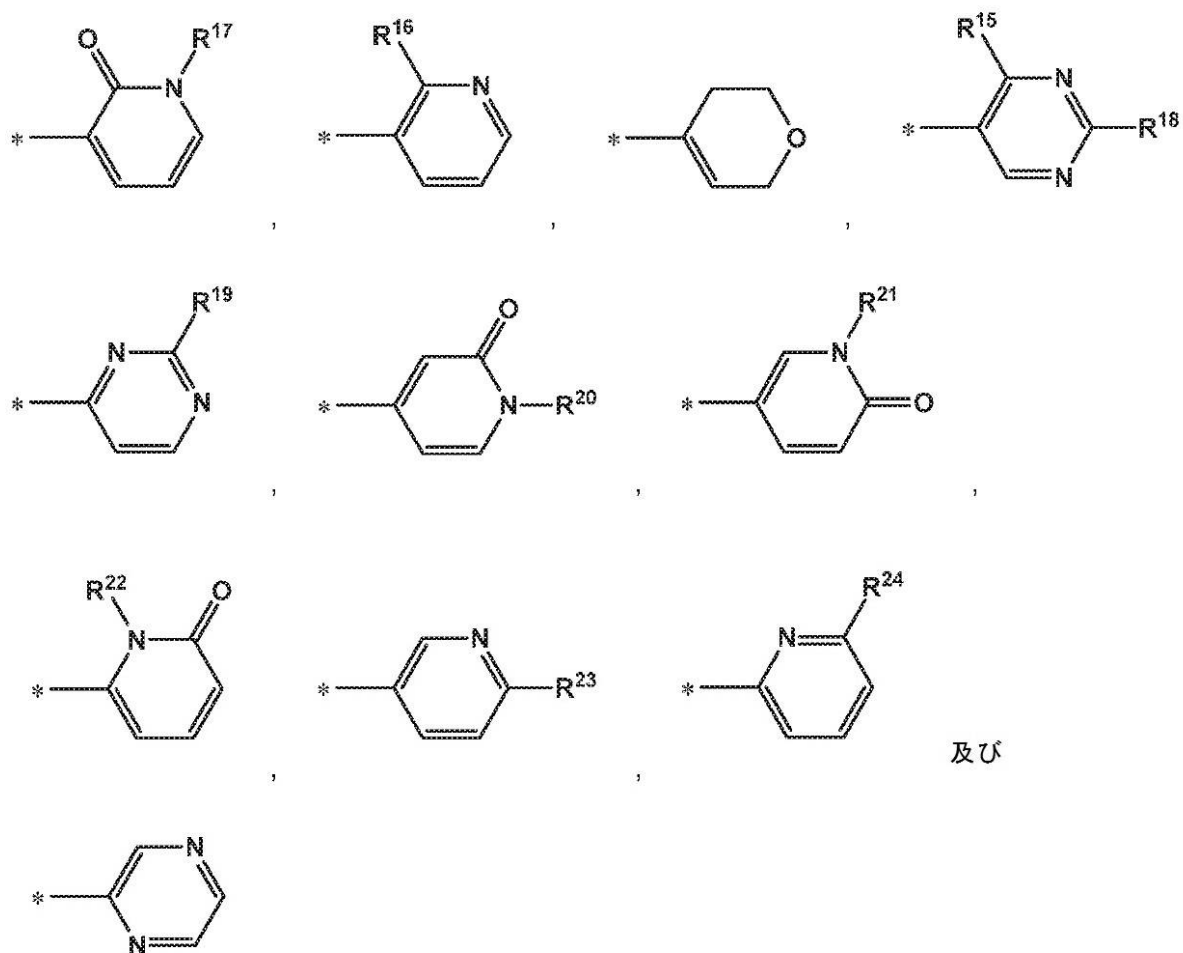
から選択され、

R^9 は、Hおよびメチルから選択され、

R^{10} は、Hおよびメチルから選択され、

R^{4a} は、H、メチル、シクロプロピル、

【化 8】



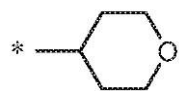
10

20

30

から選択され、または R^{4a} は、

【化 9】

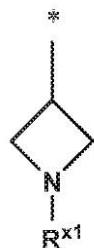


40

であり、

R^{4b} は、H、シクロプロピル、メチル、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NHC(O)-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、および NR^9R^{10} から選択され、または R^{4b} は、 $-NHC(O)NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})-NR^9R^{10}$ 、 $-NHC(O)-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})-NR^9R^{10}$ 、

【化 1 0】



10

から選択され、

R^{15} は、メトキシおよび H から選択され、

R^{16} は、メトキシおよびヒドロキシから選択され、

R^{17} は、メチルであり、

R^{18} は、メトキシおよび $-NR^9R^{10}$ から選択され、

R^{19} は、メトキシおよび CF_3 から選択され、

R^{20} は、メチルであり、

R^{21} は、メチルであり、

R^{22} は、メチルであり、

R^{23} は、 $-NR^9R^{10}$ およびメトキシから選択され、

R^{24} は、 $-NR^9R^{10}$ 、H、およびメトキシから選択され、

R^{x1} は、H、メチル、および $-C(O)-(C_1 \sim C_2)$ アルキルから選択され、

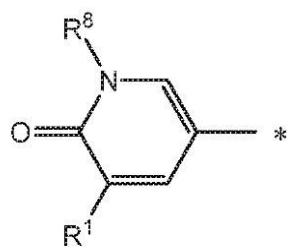
* は、分子の残部への結合点を示し、

20

ただし、

A が、

【化 1 1】



30

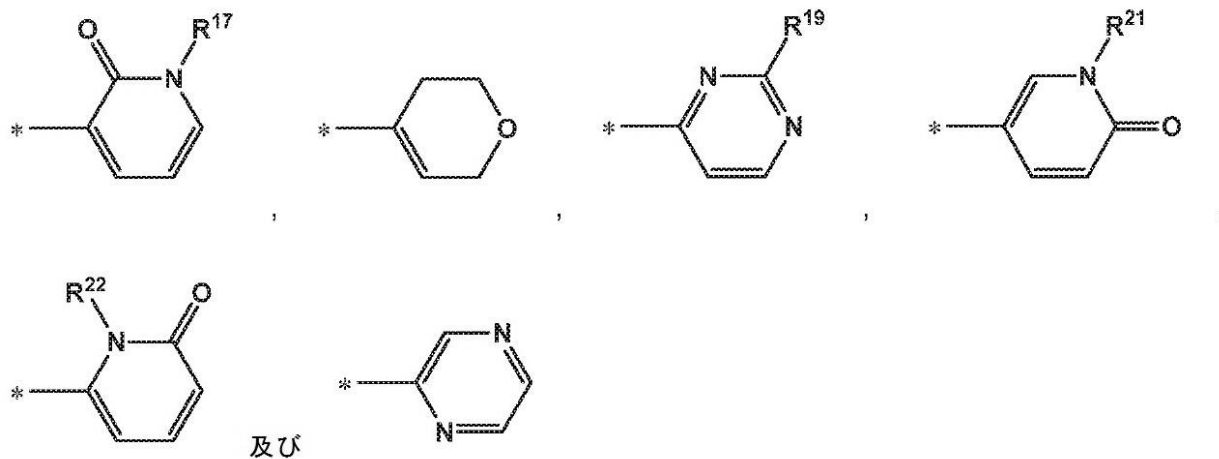
であり、

R^3 が、エチル、シクロプロピル、およびイソプロピルから選択される場合、

R^{4a} は、

40

【化 1 2】



10

から選択され、または R^{4a} は、

【化 1 3】



20

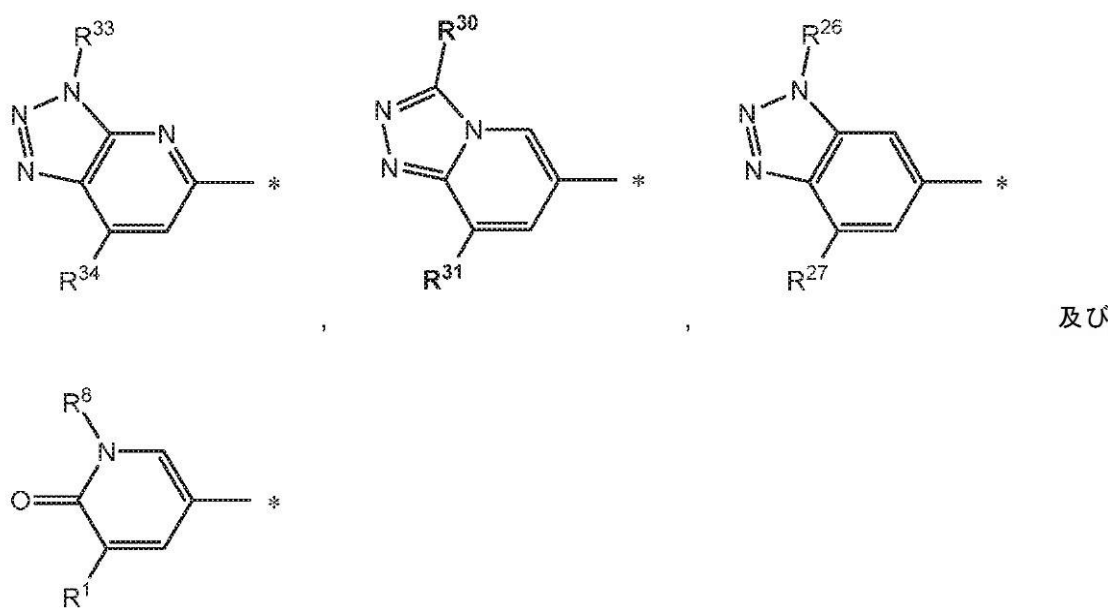
であり、

残りの置換基は、本明細書で定義された通りであることを条件とする）。

【請求項 2】

A が、

【化 1 4】



30

40

から選択され、

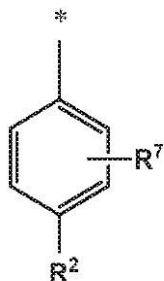
R^{26} が、メチルであり、

R^{27} が、メチルであり、

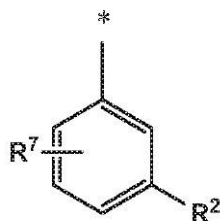
50

R^{30} が、メチルまたは CF_2 であり、
 R^{31} が、メチルであり、
 R^{33} が、メチルであり、
 R^{34} が、メチルであり、
 R^8 が、($C_1 \sim C_4$) アルキルであり、
 R^1 が、H、クロロ、およびメチルから選択され、
 B が、

【化 15】



及び



10

20

から選択され、

R^2 が、ハロ、メトキシ、シアノ、メチル、および H から選択され、

R^5 が、H であり、

R^7 が、H および ハロ から選択され、

R^3 が、H、メチル、エチル、メトキシエチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、
 ヒドロキシエチル、 $-C(O)O-(C_1 \sim C_2)$ アルキル、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、
 シクロプロピル、イソプロピル、

【化 16】



及び



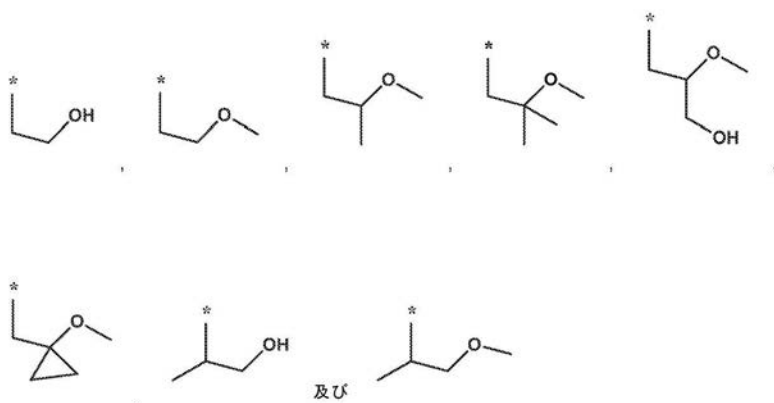
30

から選択され、

R^x が、H、メチル、 $-C(O)O-(C_1 \sim C_2)$ アルキル、エチル、イソプロピル
 $-C(O)-(C_1 \sim C_2)$ アルキルから選択され、前記 $-C(O)-(C_1 \sim C_2)$
 アルキルが、メトキシで任意選択で置換されており、または R^x が、

40

【化 1 7】

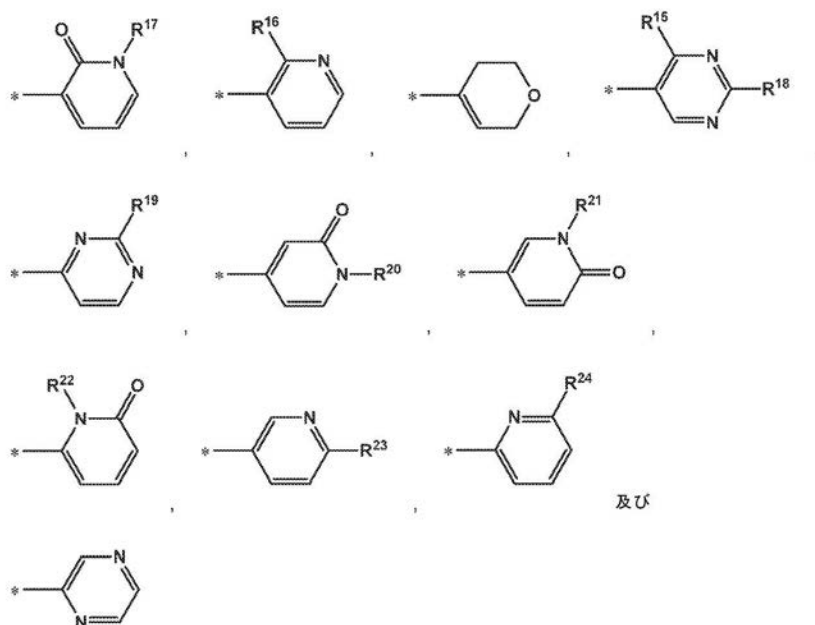


10

から選択され、

 R^9 が、H およびメチルから選択され、 R^{10} が、H およびメチルから選択され、 R^{4a} が、H、メチル、シクロプロピル、

【化 1 8】



20

30

から選択され、

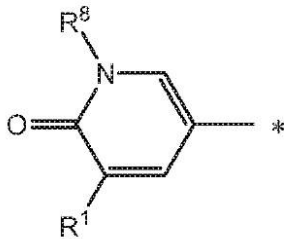
R^{4b} が、H、シクロプロピル、メチル、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NHC(O)-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、および NR^9R^{10} から選択され、

40

 R^{15} が、メトキシおよびHから選択され、 R^{16} が、メトキシおよびヒドロキシから選択され、 R^{17} が、メチルであり、 R^{18} が、メトキシおよび $-NR^9R^{10}$ から選択され、 R^{19} が、メトキシおよび CF_3 から選択され、 R^{20} が、メチルであり、 R^{21} が、メチルであり、 R^{22} が、メチルであり、 R^{23} が、 $-NR^9R^{10}$ およびメトキシから選択され、

50

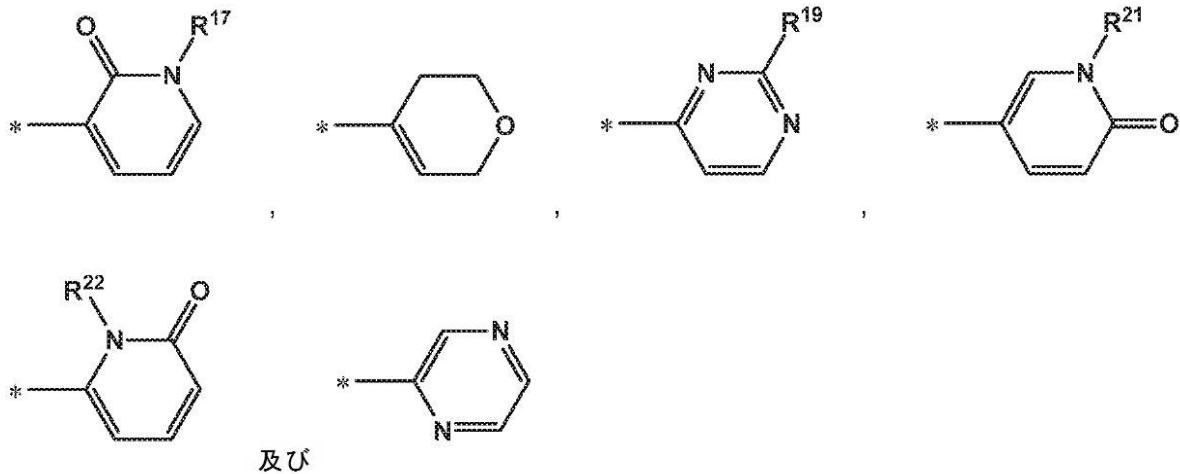
R^{2-4} が、 $-NR^9R^{10}$ 、H、およびメトキシから選択され、
 * が、分子の残部への結合点を示し、
 ただし、
 A が、
 【化 19】



10

であり、
 R^3 が、エチル、シクロプロピル、およびイソプロピルから選択される場合、
 R^{4a} が、
 【化 20】

20



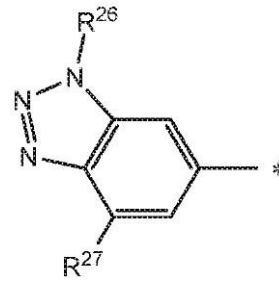
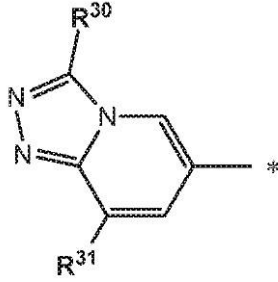
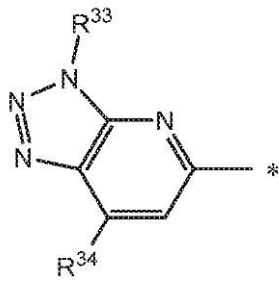
30

から選択され、
 残りの置換基が、本明細書で定義された通りであることを条件とする、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3】

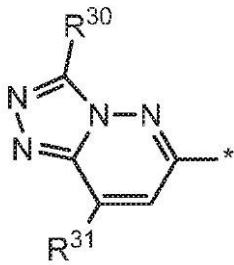
A が、

【化 2 1】



及び

10



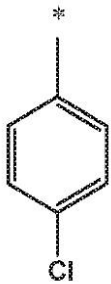
20

から選択される、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 4】

B が、

【化 2 2】



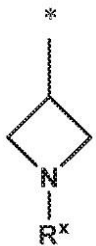
30

である、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5】

R³ が、メチル、 $-C(O)O-CH_2CH_3$ 、

【化 2 3】



又は



40

である、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容される

50

その塩。

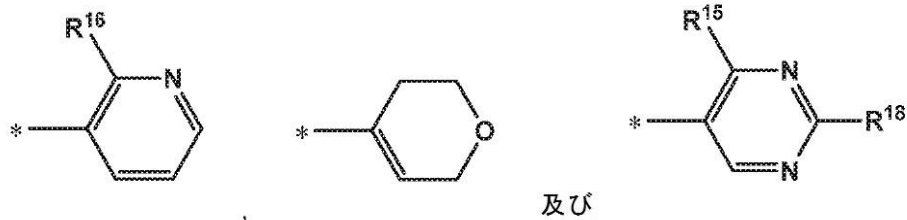
【請求項 6】

R^x が、メチル、 $-C(O)-CH_3$ 、および $-C(O)-O-CH_2CH_3$ から選択される、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 7】

R^{4a} が、H、

【化 2 4】



10

から選択される、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 8】

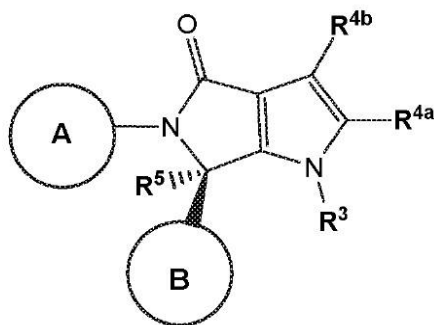
R^{4b} が、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、シクロプロピル、メチル、H、 $-NHC(O)-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})-NR^9R^{10}$ 、および $-NHC(O)-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})-NR^9R^{10}$ から選択される、請求項 1 または 3 から 7 のいずれかに記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩。

20

【請求項 9】

式 (Ic) :

【化 2 5】



30

(Ic)

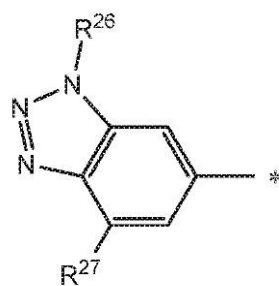
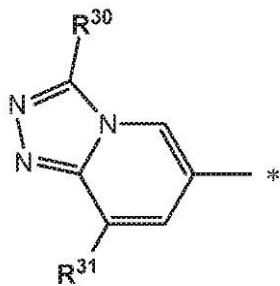
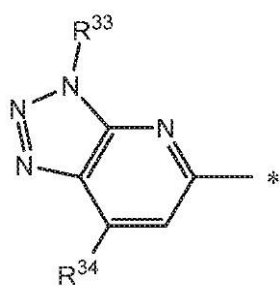
の立体化学を有する、請求項 1 から 8 のいずれかに記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩。

40

【請求項 10】

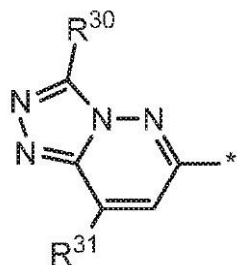
A が、

【化 2 6】



及び

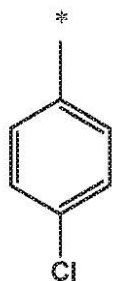
10



20

であり、
Bが、

【化 2 7】

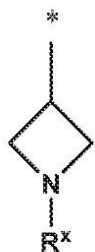


30

であり、

R³が、メチル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、

【化 2 8】



又は

40

であり、

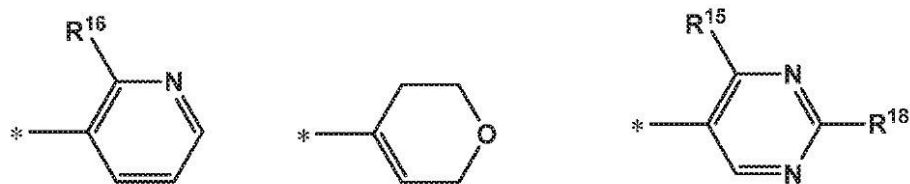
R^xが、メチル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、および $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ から選択さ

50

れ、

R^{4a} が、H、

【化 2 9】



及び

10

から選択され、

R^{4b} が、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、シクロプロピル、メチル、H、 $-NHC(O)-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})-NR^9R^{10}$ 、および $-NHC(O)-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})-NR^9R^{10}$ から選択される、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 1】

治療有効量の請求項 1 から 10 のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩と、1 つまたは複数の薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

20

【請求項 1 2】

治療有効量の請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩と、1 つまたは複数の治療的に活性な薬剤、特に抗がん剤とを含む、組合せ医薬。

【請求項 1 3】

対象において BET タンパク質活性を変調する方法であって、前記対象に、治療有効量の請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法。

【請求項 1 4】

がんを処置する方法であって、対象に、治療有効量の請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、方法。

30

【請求項 1 5】

医薬としての使用のための、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 6】

がんの処置における使用のための、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 7】

がんの処置のための医薬の製造における、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ピロロピロン誘導体、およびがんなどの状態または疾患を処置するための BET 阻害剤としてのその使用を提供する。

【背景技術】

【0002】

BET タンパク質は、遺伝子 BRD2、BRD3、BRD4、または BRDT のいずれかによってコードされるタンパク質である。これらのタンパク質のそれぞれは、2 個の N 末端プロモドメインを有する。プロモドメインは、例えばヒストンテールに存在するアセ

50

チル化リシンと特異的に相互作用する少なくとも42種の多様なタンパク質に見出される、保存された約110個のアミノ酸のセグメントから構成される (Filippakopoulos and Knapp, FEBS Letters, 586 (2012), 2692-2704)。ヒストンは、クロマチンの構成部分であり、リシンアセチル化を含むその共有結合修飾は、遺伝子転写を調節する。したがって、プロモドメインは、リシンアセチル化の特異的なパターンで印された遺伝子にタンパク質を動員することによって転写を調節すると考えられる。

【0003】

いくつかの公開された報告書は、BETタンパク質ファミリーを、がん、代謝性疾患、および炎症を含む疾患と関連付けている。染色体転座によって引き起こされるBRD4またはBRD3とNuclear protein in Testis (NUT) 遺伝子との発がん性融合は、NUT正中部癌という名称の侵襲性がんの根底にある (French et al., J Clin Oncol, 22 (2004), 4135-9、French et al., J Clin Pathol, 63 (2008), 492-6)。BRD3/4プロモドメインは、これらの融合タンパク質において保存されており、ノックダウンまたは選択的BETプロモドメイン阻害剤JQ1のいずれかによるその阻害は、*in vitro*および動物腫瘍モデルの両方において、これらのがん細胞の死および/または分化をもたらす (Filippakopoulos et al., Nature, 468 (2010), 1067-73)。JQ1および他のいくつかの選択的BET阻害剤は、BETプロモドメインに結合し、それによってアセチルリシン結合を妨げ、これは、BETタンパク質がクロマチンと相互作用し、それによって転写を調節するのを妨げることが示されている。BRD4はまた、RNAスクリーニングから、急性骨髄性白血病 (AML) における標的として同定された (Zuber et al., Nature, 478 (2011), 524-8)。この知見は、BET阻害剤JQ1およびJQ1と化学的に無関係であるI-BET151という名称の別の選択的BET阻害剤を使用して、*in vitro*および*in vivo*で立証された (Dawson et al., Nature, 478 (2011), 529-33)。これらおよび他の研究は、BET阻害剤が、急性白血病、多発性骨髄腫、および他の血液悪性腫瘍において広範な抗がん活性を有することを示した。いくつかのがんモデルにおいて、BET阻害による発がん性転写因子My cの急速な下方調節が観察されている (Delmore et al., Cell, 146 (2011), 904-17、Mertz et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 108 (2011), 16669-74)。より最近の研究は、BET阻害剤の治療可能性が、他のがん適応症、例えば、肺および脳のがんに及ぶことを示唆している。

【0004】

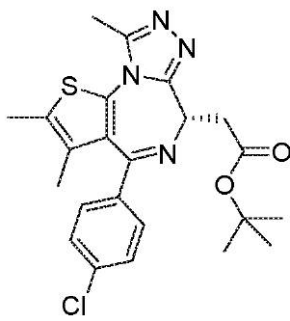
化学構造およびBETプロモドメインに結合する様式の点でJQ1と密接に関係しているI-BET762という名称の別のBET阻害剤は、マウスモデルにおいて、主要な炎症性遺伝子の発現を変調し、それによってエンドトキシンショックおよび細菌誘導性敗血症を防御することが報告された (Nicodeme et al., Nature, 468 (2010), 1119-23)。この一連のデータは、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患、脂質異常症、糖尿病、および他の心血管疾患に罹患している患者における臨床試験でのBET阻害剤RVX-208の臨床評価を裏付けるのに使用されている (McNeill, Curr Opin Investig Drugs, 3 (2010), 357-64およびwww.clinicaltrials.gov)。RVX-208およびI-BET762はいずれも、アポリポタンパク質A-Iを上方調節することが示されており、これは、コレステロールの組織レベルの低減に決定的に関与する。最後に、BETタンパク質は、いくつかのウイルスの繁殖および転写調節と関連付けられており、したがって、BET阻害剤は、抗ウイルス活性を有する可能性があると考えられる (Weidner-Glunde, Frontiers in Bioscience 15 (2010), 537-549)。

【0005】

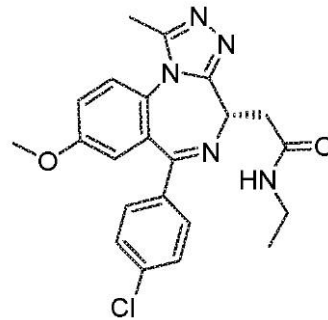
要約すると、BETプロモドメインの阻害剤は、いくつかのヒト疾患における治療可能性を有する。

【0006】

【化 1】

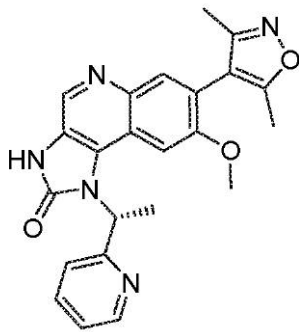


JQ1

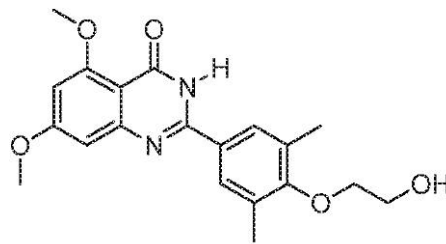


I-BET762

10



I-BET151



RVX-208

20

【0007】

がんを処置するための新たな処置および療法の依然として必要とされている。本発明は、BET阻害剤としての化合物、薬学的に許容されるその塩、その医薬組成物、およびその組合せを提供する。本発明はさらに、がんを処置、予防、または改善する方法であって、それを必要としている対象に、有効量のBET阻害剤を投与することを含む、方法を提供する。

30

【0008】

本発明の様々な実施形態が、本明細書に記載されている。特に興味深い本発明の化合物は、本明細書に記載された生物学的アッセイにおいて良好な効力を有する。別の態様では、これらは、好ましい安全性プロファイルを有するべきである。別の態様では、これらは、好ましい薬物動態特性を保有するべきである。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

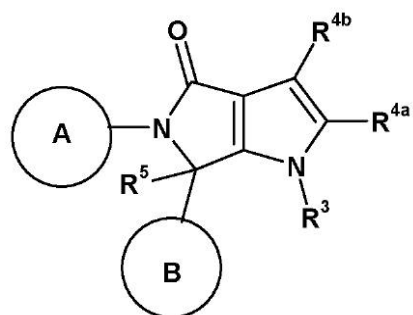
【0009】

本発明の第1の態様によれば、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩

【0010】

40

【化 2】



(I)

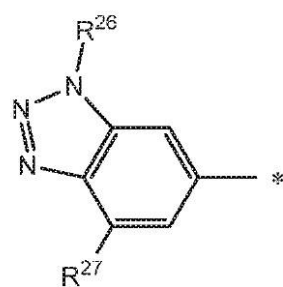
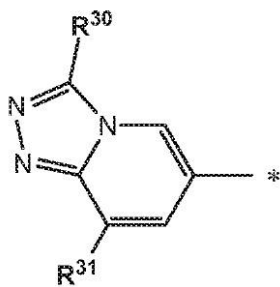
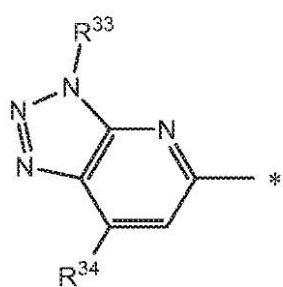
10

(式中、

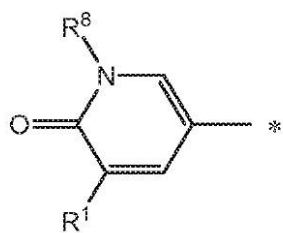
A は、

【 0 0 1 1 】

【化 3】



及び



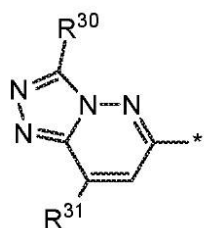
20

30

から選択され、または A は、

【 0 0 1 2 】

【化 4】



40

であり、

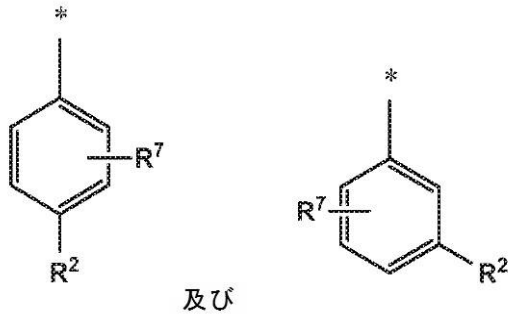
50

R^{26} は、メチルであり、
 R^{27} は、メチルであり、
 R^{30} は、メチルまたは CF_2 であり、
 R^{31} は、メチルであり、
 R^{33} は、メチルであり、
 R^{34} は、メチルであり、
 R^8 は、($C_1 \sim C_4$) アルキルであり、
 R^1 は、H、クロロ、およびメチルから選択され、
 B は、

【0013】

10

【化5】



20

から選択され、

R^2 は、ハロ、メトキシ、シアノ、メチル、およびHから選択され、

R^5 は、Hであり、

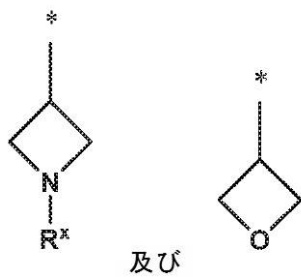
R^7 は、Hおよびハロから選択され、

R^3 は、H、メチル、エチル、メトキシエチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、
 ヒドロキシエチル、 $-C(O)O-(C_1 \sim C_2)$ アルキル、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、
 シクロプロピル、イソプロピル、

【0014】

30

【化6】

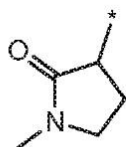


40

から選択され、または R^3 は、 $-CH_2C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-(C_1 \sim C_2)$ アルキル
 $-NR^9R^{10}$ 、および

【0015】

【化 7】

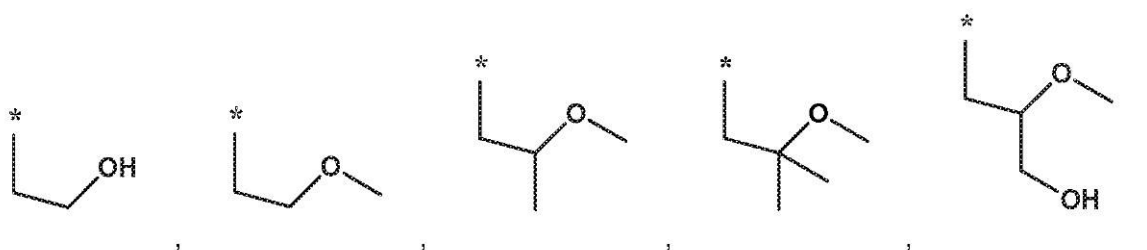


から選択され、

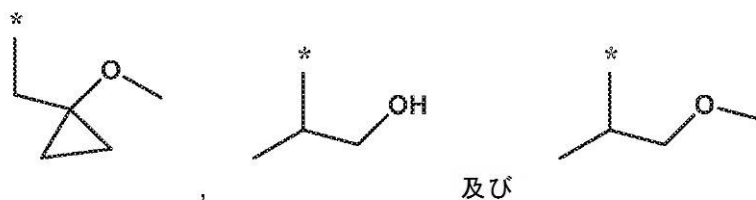
R^x は、H、メチル、 $-C(O)O-(C_1 \sim C_2)$ アルキル、エチル、イソプロピル、 $-C(O)-(C_1 \sim C_2)$ アルキルから選択され、前記 $-C(O)-(C_1 \sim C_2)$ アルキルは、メトキシで任意選択で置換されており、または R^x は、

【0016】

【化 8】



20



30

から選択され、

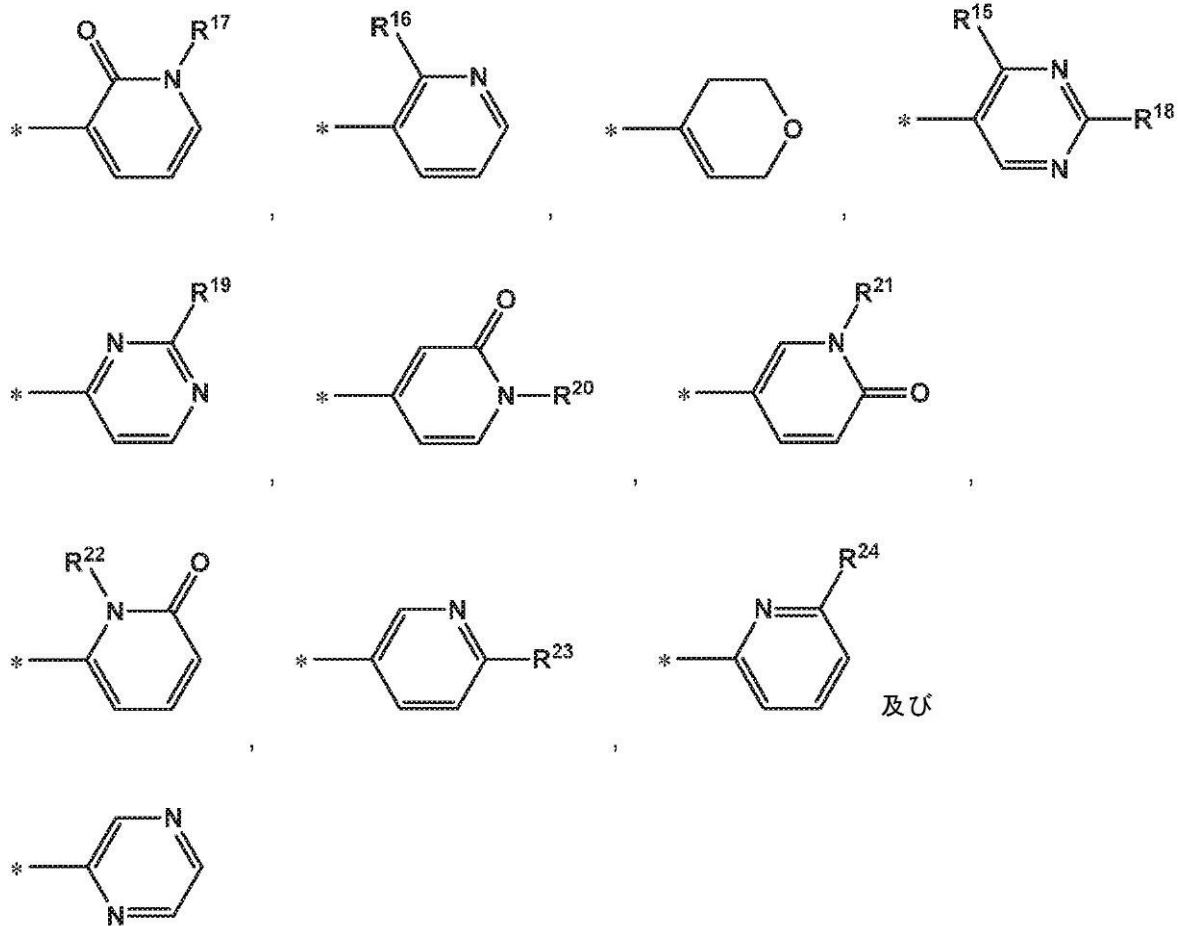
R^9 は、Hおよびメチルから選択され、

R^{10} は、Hおよびメチルから選択され、

R^{4a} は、H、メチル、シクロプロピル、

【0017】

【化 9】



10

20

30

から選択され、または R^{4a} は、

【0018】

【化10】



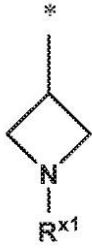
40

であり、

R^{4b} は、H、シクロプロピル、メチル、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NHC(O)-O-(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、 $-NHC(O)-(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、および NR^9R^{10} から選択され、または R^{4b} は、 $-NHC(O)NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)NH(C_1\sim C_2\text{アルキル})-NR^9R^{10}$ 、 $-NHC(O)-(C_1\sim C_2\text{アルキル})-NR^9R^{10}$ 、

【0019】

【化 1 1】



10

から選択され、

 R^{15} は、メトキシおよびHから選択され、 R^{16} は、メトキシおよびヒドロキシから選択され、 R^{17} は、メチルであり、 R^{18} は、メトキシおよび $-NR^9R^{10}$ から選択され、 R^{19} は、メトキシおよび CF_3 から選択され、 R^{20} は、メチルであり、 R^{21} は、メチルであり、 R^{22} は、メチルであり、 R^{23} は、 $-NR^9R^{10}$ およびメトキシから選択され、 R^{24} は、 $-NR^9R^{10}$ 、H、およびメトキシから選択され、 R^{x1} は、H、メチル、および $-C(O)-(C_1 \sim C_2)$ アルキルから選択され、

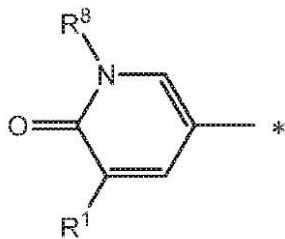
*は、分子の残部への結合点を示し、

ただし、

Aが、

【0020】

【化 1 2】



30

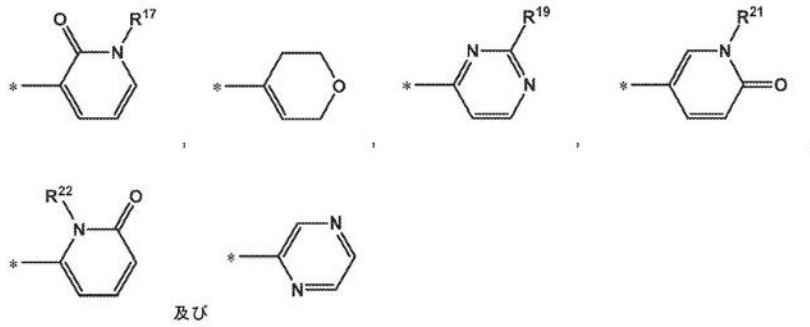
であり、

 R^3 が、エチル、シクロプロピル、およびイソプロピルから選択される場合、 R^{4a} は、

【0021】

40

【化 1 3】

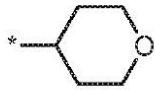


10

から選択され、または R^{4a} は、

【0022】

【化 1 4】



20

であり、

残りの置換基は、本明細書で定義された通りであることを条件とする）が提供される。

【0023】

別の実施形態では、本発明は、治療有効量の式（I）の定義による化合物もしくは薬学的に許容されるその塩またはその部分式と、1つまたは複数の薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物を提供する。

【0024】

別の実施形態では、本発明は、治療有効量の式（I）の定義による化合物もしくは薬学的に許容されるその塩またはその部分式と、1つまたは複数の治療的に活性な薬剤とを含む、組合せ、特に組合せ医薬を提供する。

30

【発明を実施するための形態】

【0025】

本発明の第1の態様のいくつかの実施形態（E）が下記に記載されており、ここで、便宜上、E1は第1の態様と同一である。

【0026】

E1 上記に定義された式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩。

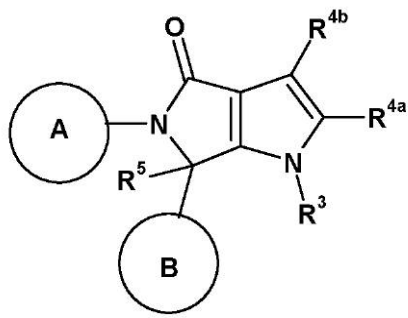
【0027】

E1. 1 E1に記載の式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩

40

【0028】

【化 1 5】



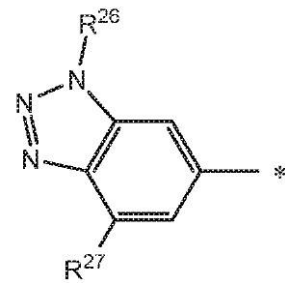
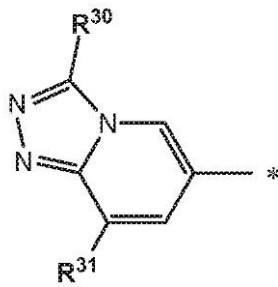
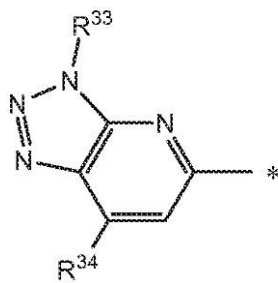
(I)

(式中、

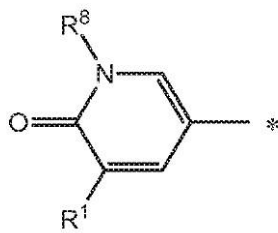
A は、

【0029】

【化 1 6】



及び



から選択され、

R²⁶ は、メチルであり、R²⁷ は、メチルであり、R³⁰ は、メチルまたは CF₂ であり、R³¹ は、メチルであり、R³³ は、メチルであり、R³⁴ は、メチルであり、R⁸ は、(C₁ ~ C₄) アルキルであり、R¹ は、H、クロロ、およびメチルから選択され、

B は、

【0030】

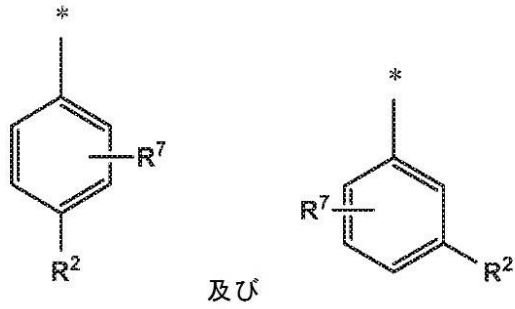
10

20

30

40

【化 1 7】



10

から選択され、

R^2 は、ハロ、メトキシ、シアノ、メチル、および H から選択され、

R^5 は、H であり、

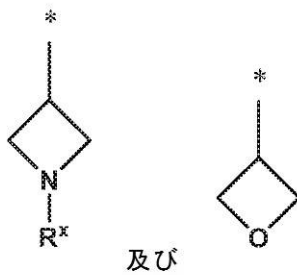
R^7 は、H および ハロ から選択され、

R^3 は、H、メチル、エチル、メトキシエチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、ヒドロキシエチル、 $-C(O)O-(C_1 \sim C_2)$ アルキル、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、シクロプロピル、イソプロピル、

【0031】

20

【化 1 8】



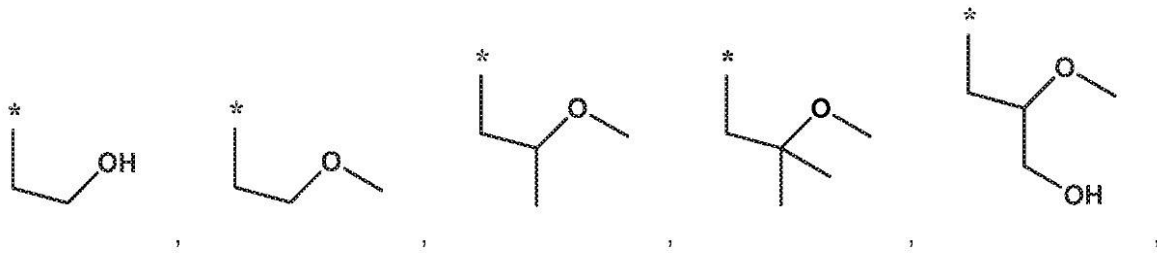
30

から選択され、

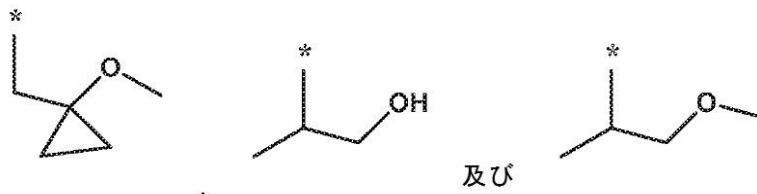
R^x は、H、メチル、 $-C(O)O-(C_1 \sim C_2)$ アルキル、エチル、イソプロピル、 $-C(O)-(C_1 \sim C_2)$ アルキル から選択され、前記 $-C(O)-(C_1 \sim C_2)$ アルキル は、メトキシで任意選択で置換されており、または R^x は、

【0032】

【化 1 9】



10



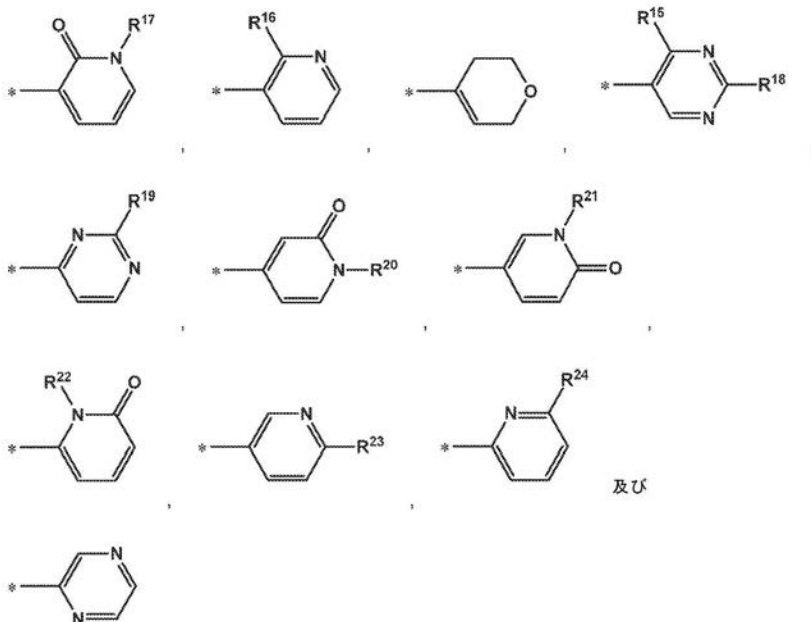
から選択され、

20

R⁹ は、Hおよびメチルから選択され、R¹⁰ は、Hおよびメチルから選択され、R^{4a} は、H、メチル、シクロプロピル、

【0033】

【化 2 0】



30

40

から選択され、

R^{4b} は、H、シクロプロピル、メチル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル})$ 、および NR^9R^{10} から選択され、

R¹⁵ は、メトキシおよびHから選択され、R¹⁶ は、メトキシおよびヒドロキシから選択され、

50

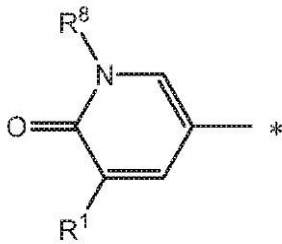
R^{17} は、メチルであり、
 R^{18} は、メトキシおよび $-NR^9R^{10}$ から選択され、
 R^{19} は、メトキシおよび CF_3 から選択され、
 R^{20} は、メチルであり、
 R^{21} は、メチルであり、
 R^{22} は、メチルであり、
 R^{23} は、 $-NR^9R^{10}$ およびメトキシから選択され、
 R^{24} は、 $-NR^9R^{10}$ 、H、およびメトキシから選択され、
 * は、分子の残部への結合点を示し、

ただし、

A が、

【0034】

【化21】



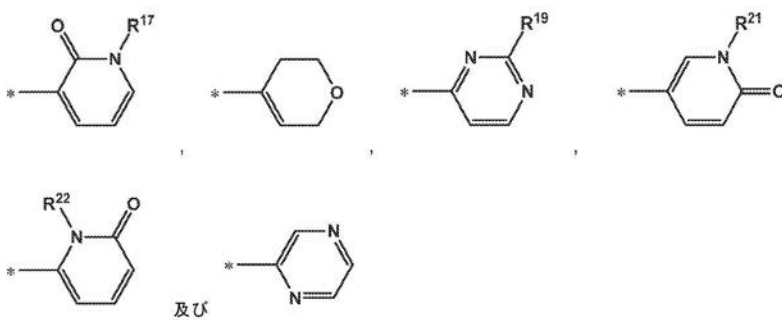
であり、

R^3 が、エチル、シクロプロピル、およびイソプロピルから選択される場合、

R^{4a} は、

【0035】

【化22】



から選択され、

残りの置換基は、本明細書で定義された通りであることを条件とする)。

【0036】

E2 A が、

【0037】

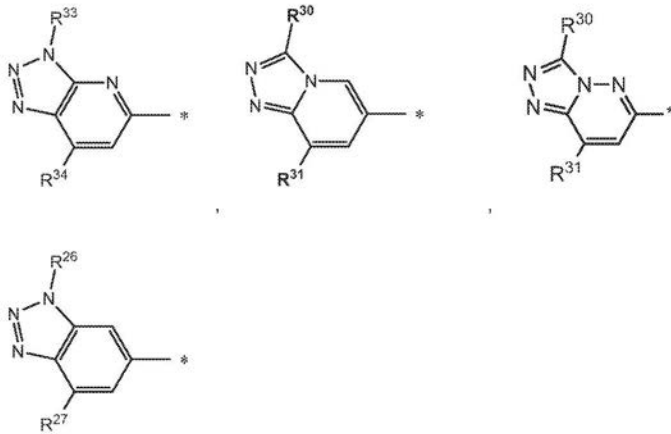
10

20

30

40

【化 2 3】



10

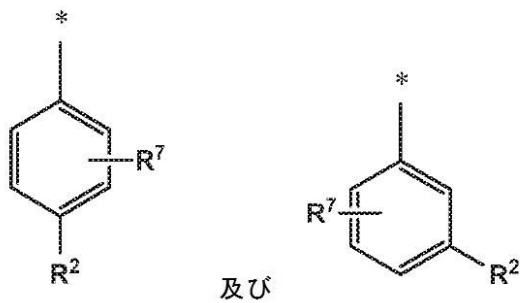
から選択され、

- R^{26} が、メチルであり、
- R^{27} が、メチルであり、
- R^{30} が、メチルまたは CF_2 であり、
- R^{31} が、メチルであり、
- R^{33} が、メチルであり、
- R^{34} が、メチルであり、
- B が、

20

【0038】

【化 2 4】



30

から選択され、

- R^2 が、ハロ、メトキシ、シアノ、メチル、および H から選択され、
- R^5 が、H であり、
- R^7 が、H および ハロ から選択され、
- R^3 が、H、メチル、エチル、メトキシエチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、ヒドロキシエチル、 $-C(O)O-(C_1 \sim C_2)$ アルキル、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、シクロプロピル、イソプロピル、

40

【0039】

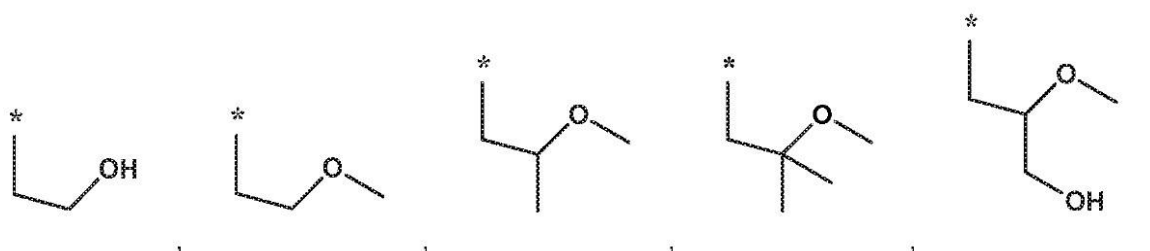
及び

及び

から選択され、

R^xが、H、メチル、 $-C(O)O-(C_1 \sim C_2)$ アルキル、エチル、イソプロピル、 $-C(O)-(C_1 \sim C_2)$ アルキルから選択され、前記 $-C(O)-(C_1 \sim C_2)$ アルキルが、メトキシで任意選択で置換されており、またはR^xが、

【化 2 6】





 及び
 

から選択され、

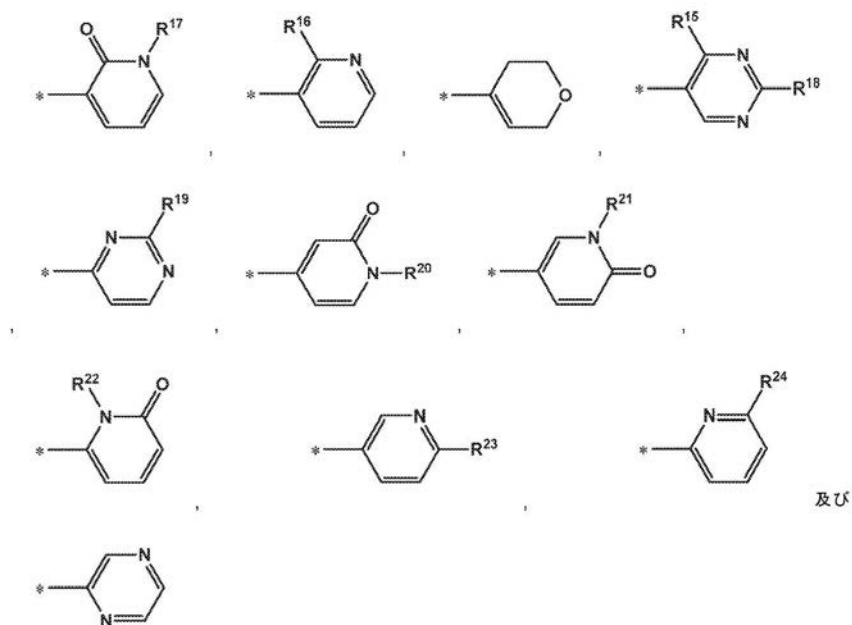
R⁹が、Hおよびメチルから選択され、

R¹⁰が、Hおよびメチルから選択され、

R^{4a} が、H、メチル、シクロプロピル、

40

【化 27】



10

20

から選択され、

R^{4b} が、H、シクロプロピル、メチル、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NHC(O)-O-(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、 $-C(O)NH(C_1\sim C_2\text{アルキル})$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-NHC(O)-(C_1\sim C_2\text{アルキル})-NR^9R^{10}$ 、 $-NHC(O)-(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、および NR^9R^{10} から選択され、

R^{15} が、メトキシおよび H から選択され、

R^{16} が、メトキシおよび ヒドロキシ から選択され、

R^{17} が、メチルであり、

R^{18} が、メトキシおよび $-NR^9R^{10}$ から選択され、

R^{19} が、メトキシおよび CF_3 から選択され、

30

R^{20} が、メチルであり、

R^{21} が、メチルであり、

R^{22} が、メチルであり、

R^{23} が、 $-NR^9R^{10}$ および メトキシ から選択され、

R^{24} が、 $-NR^9R^{10}$ 、H、および メトキシ から選択され、

* が、分子の残部への結合点を示す、E1 に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩。

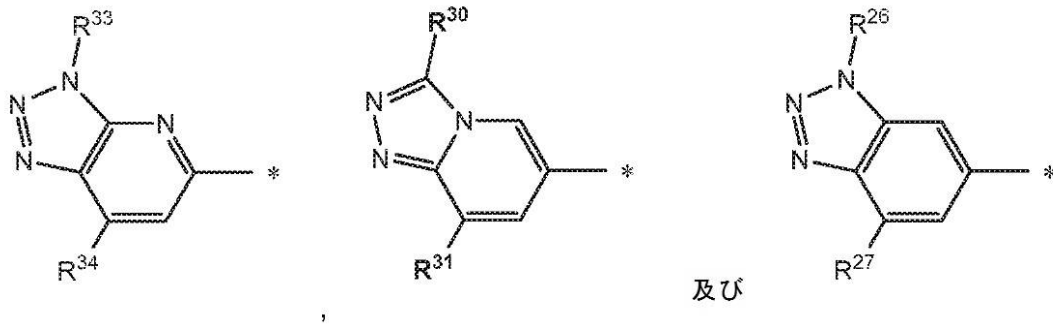
【0042】

E2.1 A が、

【0043】

40

【化 2 8】



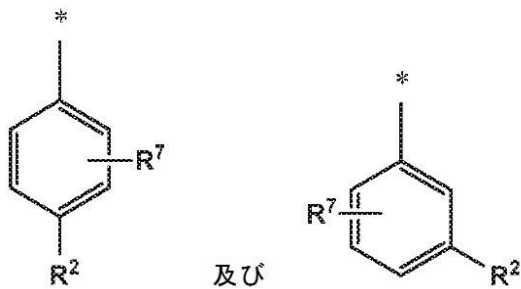
から選択され、

- R²⁶ が、メチルであり、
- R²⁷ が、メチルであり、
- R³⁰ が、メチルまたは CF₂ であり、
- R³¹ が、メチルであり、
- R³³ が、メチルであり、
- R³⁴ が、メチルであり、
- B が、

20

【0044】

【化 2 9】



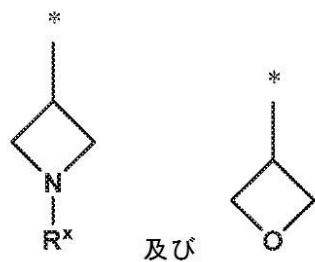
から選択され、

- R² が、ハロ、メトキシ、シアノ、メチル、および H から選択され、
- R⁵ が、H であり、
- R⁷ が、H および ハロ から選択され、
- R³ が、H、メチル、エチル、メトキシエチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、ヒドロキシエチル、-C(O)O-(C₁~C₂) アルキル、-C(O)NR⁹R¹⁰、シクロプロピル、イソプロピル、

40

【0045】

【化 3 0】



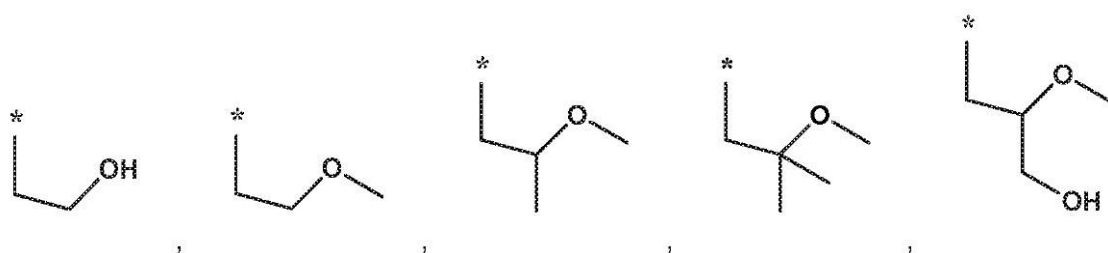
10

から選択され、

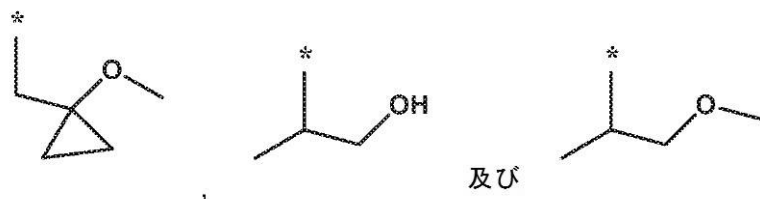
R^x が、H、メチル、 $-C(O)O-(C_1 \sim C_2)$ アルキル、エチル、イソプロピル、 $-C(O)-(C_1 \sim C_2)$ アルキルから選択され、前記 $-C(O)-(C_1 \sim C_2)$ アルキルが、メトキシで任意選択で置換されており、または R^x が、

【0046】

【化 3 1】



20



30

から選択され、

R^9 が、Hおよびメチルから選択され、

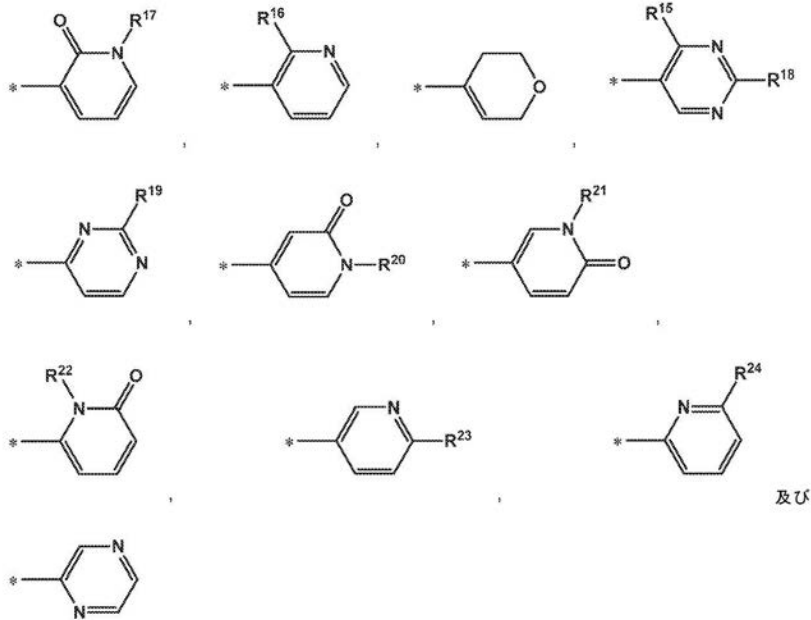
R^{10} が、Hおよびメチルから選択され、

R^{4a} が、H、メチル、シクロプロピル、

【0047】

40

【化 3 2】



10

20

から選択され、

R^{4b} が、H、シクロプロピル、メチル、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NHC(O)-O-(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、 $-NHC(O)-(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、および NR^9R^{10} から選択され、

R^{15} が、メトキシおよび H から選択され、

R^{16} が、メトキシおよび ヒドロキシ から選択され、

R^{17} が、メチルであり、

R^{18} が、メトキシおよび $-NR^9R^{10}$ から選択され、

R^{19} が、メトキシおよび CF_3 から選択され、

R^{20} が、メチルであり、

R^{21} が、メチルであり、

R^{22} が、メチルであり、

R^{23} が、 $-NR^9R^{10}$ および メトキシ から選択され、

R^{24} が、 $-NR^9R^{10}$ 、H、および メトキシ から選択され、

* が、分子の残部への結合点を示す、実施形態 E1、E1.1、および E2 のいずれかに記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩。

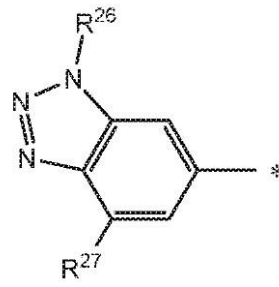
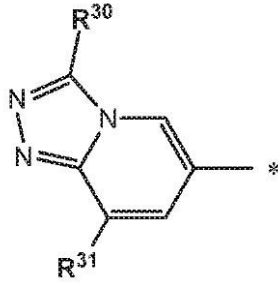
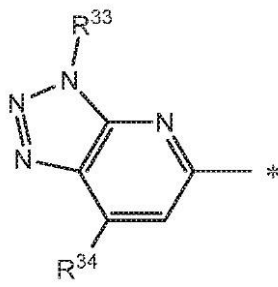
30

【0048】

E3 A が、

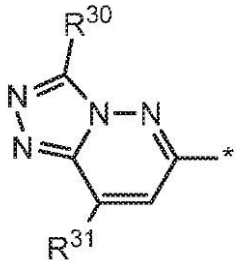
【0049】

【化 3 3】



及び

10



20

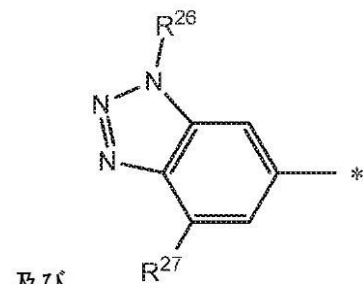
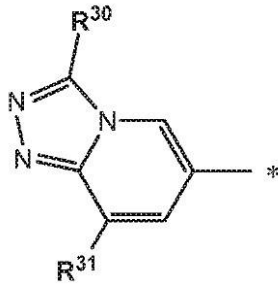
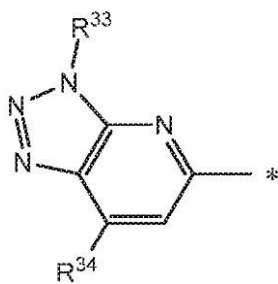
から選択される、E 1 または E 2 に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【 0 0 5 0 】

E 3 . 1 A が、

【 0 0 5 1 】

【化 3 4】



及び

30

から選択される、E 1、E 1 . 1、E 2、E 2 . 1、および E 3 のいずれかに記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩。

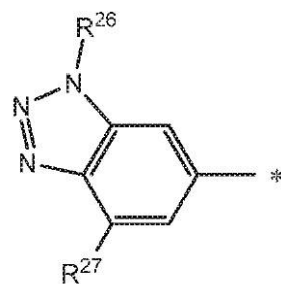
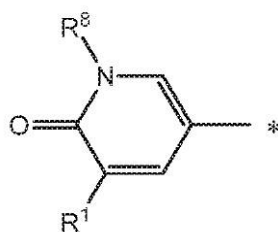
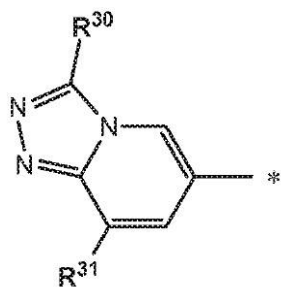
【 0 0 5 2 】

E 4 A が、

【 0 0 5 3 】

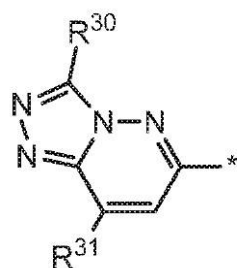
40

【化 3 5】



及び

10



20

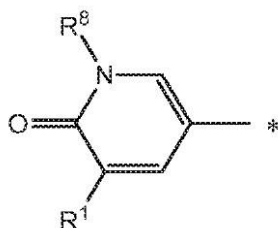
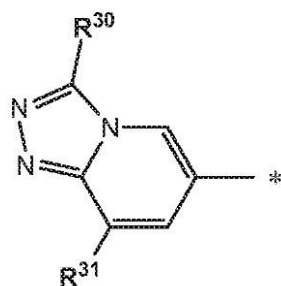
から選択される、E 1 に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【0054】

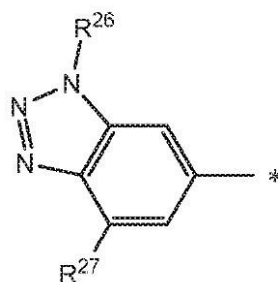
E 4. 1 A が、

【0055】

【化 3 6】



及び



30

から選択される、E 1 または E 1. 1 に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩。

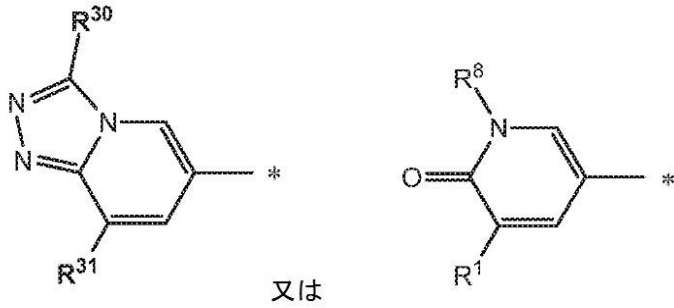
【0056】

E 5 A が、

【0057】

40

【化 3 7】



10

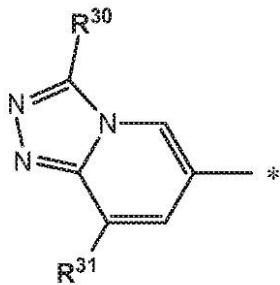
である、E 1、E 1. 1、および E 4 のいずれかに記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【0 0 5 8】

E 6 A が、

【0 0 5 9】

【化 3 8】



20

である、E 1、E 1. 1、E 2、E 2. 1、E 3、E 3. 1、E 4、E 4. 1、および E 5 のいずれかに記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩。

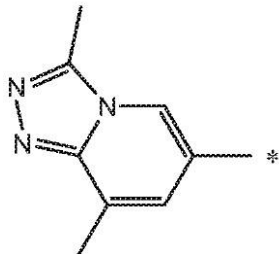
30

【0 0 6 0】

E 7 A が、

【0 0 6 1】

【化 3 9】



40

である、E 1、E 1. 1、E 2、E 2. 1、E 3、E 3. 1、E 4、E 4. 1、E 5、および E 6 のいずれかに記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩。

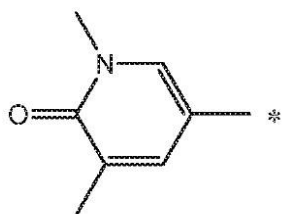
【0 0 6 2】

E 8 A が、

【0 0 6 3】

50

【化 4 0】



10

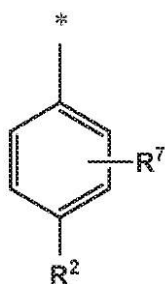
である、E 1、E 1. 1、E 4、E 4. 1、および E 5 のいずれかに記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【0 0 6 4】

E 9 B が、

【0 0 6 5】

【化 4 1】



20

である、E 1 から E 8 のいずれかに記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩。

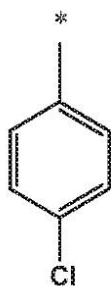
30

【0 0 6 6】

E 1 0 B が、

【0 0 6 7】

【化 4 2】



40

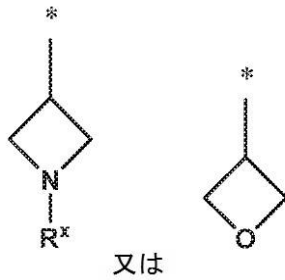
である、E 1 から E 9 のいずれかに記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【0 0 6 8】

E 1 1 R³ が、メチル、-C (O) O - C H₂ C H₃、

【0 0 6 9】

【化 4 3】



10

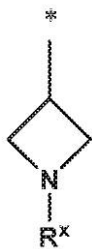
である、E 1 から E 1 0 のいずれかに記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【0 0 7 0】

E 1 1 . 1 R³ が、メチルまたは

【0 0 7 1】

【化 4 4】



20

である、E 1 から E 1 1 のいずれかに記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【0 0 7 2】

E 1 2 R^x が、H、メチル、 $-C(O)O-(C_1 \sim C_2)$ アルキル、 $-C(O)-(C_1 \sim C_2)$ アルキルから選択され、前記 $-C(O)-(C_1 \sim C_2)$ アルキルが、メトキシで任意選択で置換されている、E 1 から E 1 1 . 1 のいずれかに記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩。

30

【0 0 7 3】

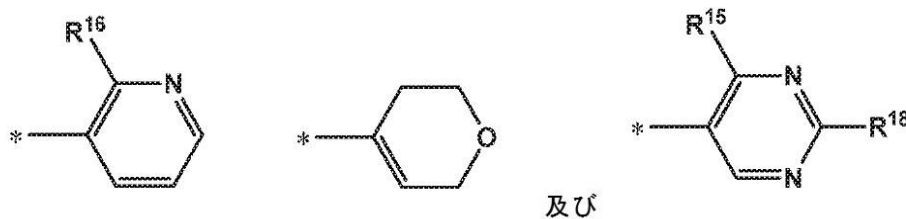
E 1 3 R^x が、メチル、 $-C(O)-CH_3$ 、および $-C(O)-CH_2CH_3$ から選択される、E 1 から E 1 2 のいずれかに記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【0 0 7 4】

E 1 4 R^{4 a} が、H、

【0 0 7 5】

【化 4 5】



40

から選択される、E 1 から E 1 3 のいずれかに記載の式 (I) の化合物または薬学的に許

50

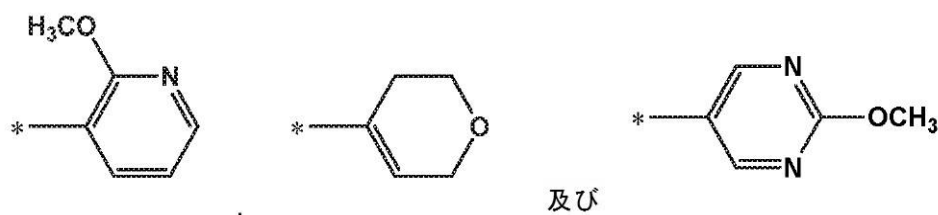
容されるその塩。

【0076】

E15 R^{4a}が、H、

【0077】

【化46】



10

から選択される、E1からE14のいずれかに記載の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【0078】

E16 R^{4b}が、-C(O)NR⁹R¹⁰、シクロプロピル、メチル、H、-NHC(O)-(C₁~C₄アルキル)、-C(O)NH(C₁~C₂アルキル)-NR⁹R¹⁰、および-NHC(O)-(C₁~C₂アルキル)-NR⁹R¹⁰から選択される、E1からE15のいずれかに記載の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩。

20

【0079】

E16.1 R^{4b}が、-C(O)NR⁹R¹⁰、シクロプロピル、メチル、H、および-NHC(O)-(C₁~C₄アルキル)から選択される、E1からE16のいずれかに記載の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【0080】

E17 R^{4b}が、-C(O)-NHCH₃、シクロプロピル、メチル、H、-NHC(O)-CH₃、-C(O)NH-CH₂CH₂-N(CH₃)₂、および-NHC(O)-CH₂CH₂-N(CH₃)₂から選択される、E1からE16のいずれかに記載の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩。

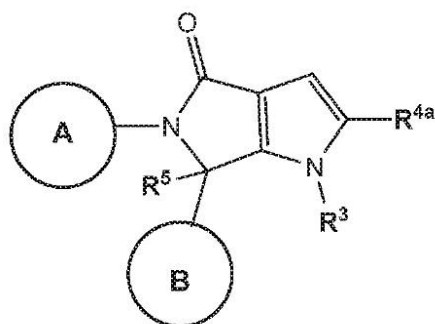
30

【0081】

E18 式(Ia)：

【0082】

【化47】



(Ia)

40

である、E1からE17のいずれかに記載の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩。

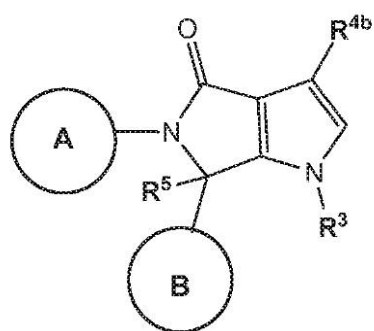
【0083】

E19 式(Ib)：

50

【 0 0 8 4 】

【 化 4 8 】



10

(Ib)

である、E 1 から E 1 7 のいずれかに記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩。

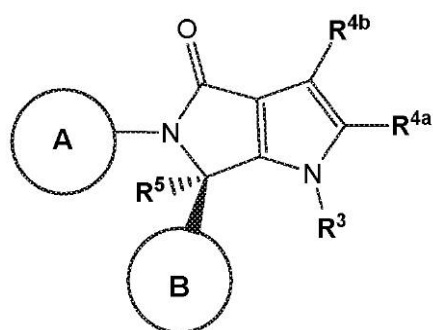
【 0 0 8 5 】

E 2 0 式 (I c) :

【 0 0 8 6 】

20

【 化 4 9 】



30

(Ic)

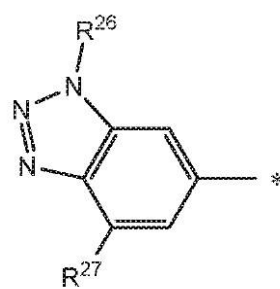
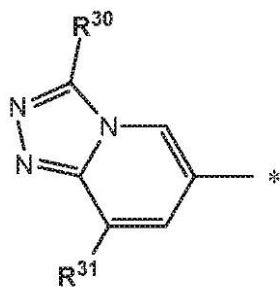
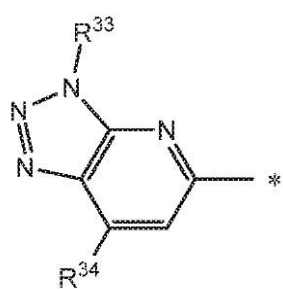
の立体化学を有する、E 1 から E 1 9 のいずれかに記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【 0 0 8 7 】

E 2 1 A が、

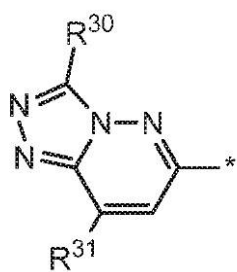
【 0 0 8 8 】

【化 5 0】



及び

10



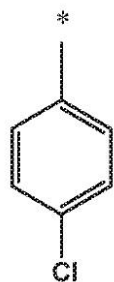
20

であり、

Bが、

【0089】

【化 5 1】



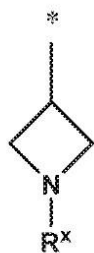
30

であり、

R³が、メチル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、

【0090】

【化 5 2】



又は

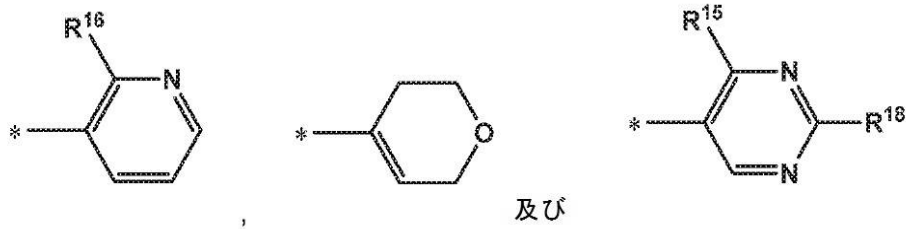
40

であり、

R^xが、メチル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、および $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ から選択され、

50

R^{4a} が、H、
 【0091】
 【化53】



10

から選択され、

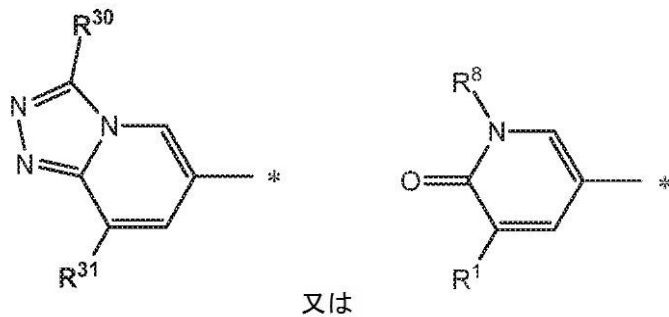
R^{4b} が、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、シクロプロピル、メチル、H、 $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\sim\text{C}_2\text{アルキル})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、および
 $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{C}_1\sim\text{C}_2\text{アルキル})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ から選択される、E1に記載の
 式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【0092】

E21. Aが、

【0093】

【化54】



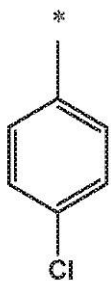
30

であり、

Bが、

【0094】

【化55】



40

であり、

R³ が、メチルまたは

【0095】

【化 5 6】



10

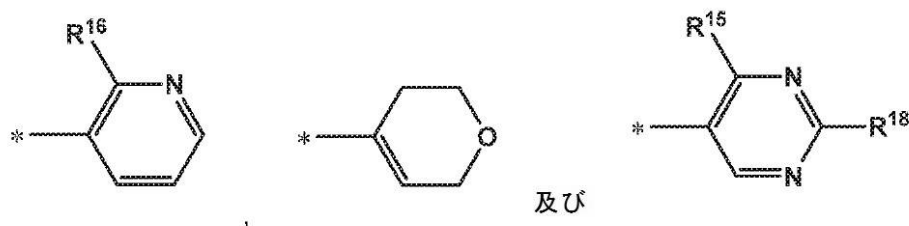
であり、

R^x が、メチル、 $-C(O)-CH_3$ 、および $-C(O)-O-CH_2CH_3$ から選択され、

R^{4a} が、H、

【0096】

【化 5 7】



20

から選択され、

R^{4b} が、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、シクロプロピル、メチル、H、および $-NHC(O)-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ から選択される、E1 または E1.1 に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【0097】

E 2 2

実施例 1：6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-1-(ヒドロキシメチル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

実施例 2：6-(4-クロロフェニル)-5-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-1-(メトキシメチル)-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

実施例 3：6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

実施例 4：1-(アゼチジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

実施例 5：6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-3-メチル-1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

実施例 6：6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

実施例 7：1-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-

40

50

5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)
)-3-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

実施例 8: エチル 3- (6- (4-クロロフェニル)-5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-3-メチル-4-オキソ-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-1 (4H)-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート

実施例 9: 6- (4-クロロフェニル)-5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-N, 3-ジメチル-4-オキソ-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-1 (4H)-カルボキサミド

実施例 10: 6- (4-クロロフェニル)-5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-N, N, 3-トリメチル-4-オキソ-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-1 (4H)-カルボキサミド

実施例 11: エチル 6- (4-クロロフェニル)-5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-3-メチル-4-オキソ-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-1 (4H)-カルボキシレート

実施例 12: 6- (4-クロロフェニル)-5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1- (1- (2-メトキシアセチル) アゼチジン-3-イル)-3-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

実施例 13: 6- (4-クロロフェニル)-5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1- (2-メトキシエチル)-3-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

実施例 14: 6- (4-クロロフェニル)-5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1- (2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

実施例 15: 1- (アゼチジン-3-イル)-6- (4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

実施例 16: 6- (4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1- (1-メチルアゼチジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

実施例 17: 1- (1-アセチルアゼチジン-3-イル)-6- (4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

実施例 18: 6- (4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1- (オキセタン-3-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

実施例 19: 1- (アゼチジン-3-イル)-6- (4-クロロフェニル)-5- (3, 7-ジメチル-3H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-5-イル)-3-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

実施例 20: 6- (4-クロロフェニル)-5- (3, 7-ジメチル-3H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-5-イル)-3-メチル-1- (1-メチルアゼチジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

実施例 21: 6- (4-クロロフェニル)-5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

実施例 22: エチル 6- (4-クロロフェニル)-5- (3, 8-ジメチル- [1, 2,

10

20

30

40

50

4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル) - 4-オキソ-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-1 (4H) -カルボキシレート

実施例 23: 6- (4-クロロフェニル) -5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル) -N-メチル-4-オキソ-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-1 (4H) -カルボキサミド

実施例 24: 6- (4-クロロフェニル) -5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル) -N, N-ジメチル-4-オキソ-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-1 (4H) -カルボキサミド

実施例 25: 6- (4-クロロフェニル) -5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル) -2- (1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) -5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン

実施例 26: 6- (4-クロロフェニル) -5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル) -2- (2-ヒドロキシピリジン-3-イル) -5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン

実施例 27: 6- (4-クロロフェニル) -5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル) -2- (2-メトキシピリジン-3-イル) -5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン

実施例 28: 6- (4-クロロフェニル) -5- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-6-イル) -1, 3-ジメチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン

実施例 29: 6- (4-クロロフェニル) -5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル) -1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン

実施例 30: 6- (4-クロロフェニル) -5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル) -2- (2-メトキシピリジン-3-イル) -1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン

実施例 31: 6- (4-クロロフェニル) -2- (3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル) -1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン

実施例 32: 6- (4-クロロフェニル) -5- (3, 7-ジメチル-3H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-5-イル) -1, 3-ジメチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン

実施例 33: 6- (4-クロロフェニル) -5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル) -1, 3-ジメチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン

実施例 34: 6- (4-クロロフェニル) -5- (1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) -1, 3-ジメチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン

実施例 35: 6- (4-クロロフェニル) -3-シクロプロピル-5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル) -1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン

実施例 36: (R) -6- (4-クロロフェニル) -3-シクロプロピル-5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル) -1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン

実施例 37: 6- (4-クロロフェニル) -3-シクロプロピル-5- (1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) -1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン

実施例 38: 5- (5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-

10

20

30

40

50

3-イル) - 6 - (4-クロロフェニル) - 2 - (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) - 1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) - オン

実施例 39: 5 - (5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) - 6 - (4-クロロフェニル) - 2 - (2-メトキシピリミジン-4-イル) - 1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) - オン

実施例 40: 5 - (5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) - 6 - (4-クロロフェニル) - 2 - (2-メトキシピリミジン-5-イル) - 1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) - オン

実施例 41: 5 - (5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) - 6 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-2 - (1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) - 5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) - オン

10

実施例 42: 5 - (5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) - 6 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-2 - (1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) - 5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) - オン

実施例 43: 5 - (5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) - 6 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-2 - (1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) - 5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) - オン

20

実施例 44: 5 - (5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) - 6 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-2 - (1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-イル) - 5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) - オン

実施例 45: 6 - (4-クロロフェニル) - 5 - (1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) - 1-メチル-2 - (1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) - 5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) - オン

実施例 46: 6 - (4-クロロフェニル) - 5 - (1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) - 1-メチル-2 - (1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) - 5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) - オン

30

実施例 47: 6 - (4-クロロフェニル) - 5 - (1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) - 1-メチル-2 - (1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) - 5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) - オン

実施例 48: 6 - (4-クロロフェニル) - 5 - (1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) - 1-メチル-2 - (1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-イル) - 5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) - オン

40

実施例 49: 6 - (4-クロロフェニル) - 5 - (1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) - 1-メチル-2 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) - 5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) - オン

実施例 50: 6 - (4-クロロフェニル) - 5 - (1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) - 2 - (6 - (ジメチルアミノ) ピリジン-3-イル) - 1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) - オン

実施例 51: 6 - (4-クロロフェニル) - 5 - (1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) - 2 - (6 - (ジメチルアミノ) ピリジン-2-イル

50

)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

実施例 5 2: 6-(4-クロロフェニル)-5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-2-(ピリジン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

実施例 5 3: 6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

実施例 5 4: (R)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

10

実施例 5 5: 6-(4-クロロフェニル)-5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

実施例 5 6: (R)-6-(4-クロロフェニル)-5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

実施例 5 7: 6-(4-クロロフェニル)-5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

20

実施例 5 8: 6-(4-クロロフェニル)-5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

実施例 5 9: 6-(4-クロロフェニル)-5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

実施例 6 2: 5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-シクロプロピル-2-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

30

実施例 6 3: 6-(4-クロロフェニル)-1-シクロプロピル-5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

実施例 6 4: 5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-シクロプロピル-2-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

実施例 6 5: 6-(4-クロロフェニル)-1-シクロプロピル-5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

40

実施例 6 6: 5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-シクロプロピル-2-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

実施例 6 7: 6-(4-クロロフェニル)-1-シクロプロピル-5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

50

- 実施例 68 : 6-(4-クロロフェニル)-2-シクロプロピル-5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン
- 実施例 69 : 6-(4-クロロフェニル)-5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1, 2-ジメチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン
- 実施例 72 : 6-(4-クロロフェニル)-5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン
- 実施例 74 : 5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1, 2-ジメチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン 10
- 実施例 75 : (R)-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1, 2-ジメチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン
- 実施例 76 : 5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン
- 実施例 77 : (R)-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン 20
- 実施例 78 : 6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-5-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン
- 実施例 79 : 5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-6-フェニル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン
- 実施例 80 : 6-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン 30
- 実施例 81 : 5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-6-(p-トリル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン
- 実施例 82 : 5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン
- 実施例 83 : 4-(5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-6-イル) ベンゾニトリル
- 実施例 84 : 5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン 40
- 実施例 85 : 5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン
- 実施例 86 : 5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-6-フェニル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン
- 実施例 87 : 5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-6-(p-トリル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] 50

ピロール-4 (1H) -オン

実施例 88: 5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン

実施例 89: 4-(5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-6-イル) ベンゾニトリル

実施例 90: 5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン

実施例 91: 5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン

実施例 92: 5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン

実施例 93: 6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 7-ジメチル-3H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-5-イル)-N, 1-ジメチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-3-カルボキサミド

実施例 94: 6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 7-ジメチル-3H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-5-イル)-N, N, 1-トリメチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-3-カルボキサミド

実施例 95: Tert-ブチル (6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 7-ジメチル-3H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-5-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-3-イル) カルバメート

実施例 96: N-(6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 7-ジメチル-3H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-5-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-3-イル) アセトアミド

実施例 97: エチル (6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 7-ジメチル-3H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-5-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-3-イル) カルバメート

実施例 98: 6-(4-クロロフェニル)-5-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-6-イル)-N, 1-ジメチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-3-カルボキサミド

実施例 99: 6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-N, 1-ジメチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-3-カルボキサミド

実施例 100: 6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-N, N, 1-トリメチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-3-カルボキサミド

実施例 101: 6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-3-カルボキサミド

実施例 102: Tert-ブチル (6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-3-イル) カルバメート

10

20

30

40

50

実施例 103: N-(6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-3-イル) アセトアミド

実施例 104: 6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3, 7-ジメチル-3H-[1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-b] ピリジン-5-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-4(1H)-オン

実施例 105: 1-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3, 7-ジメチル-3H-[1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-b] ピリジン-5-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-4(1H)-オン

10

実施例 106: 6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3, 7-ジメチル-3H-[1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-b] ピリジン-5-イル)-1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-4(1H)-オン、

実施例 107: 6-(4-クロロフェニル)-5-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1, 3-ジメチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-4(1H)-オン、

実施例 108: 6-(4-クロロフェニル)-5-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-N, 1-ジメチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-3-カルボキサミド

20

実施例 109: N-(6-(4-クロロフェニル)-5-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-3-イル) アセトアミド

実施例 110: N-(6-(4-クロロフェニル)-5-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-3-イル)-3-(ジメチルアミノ) プロパンアミド

30

実施例 111: 1-(6-(4-クロロフェニル)-5-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-3-イル)-3-メチル尿素

実施例 112: 6-(4-クロロフェニル)-5-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3] トリアゾール-6-イル)-N-(2-(ジメチルアミノ) エチル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-3-カルボキサミド

実施例 113: N-(6-(4-クロロフェニル)-5-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3] トリアゾール-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-3-イル) アセトアミド

40

実施例 114: 1-(6-(4-クロロフェニル)-5-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3] トリアゾール-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-3-イル)-3-メチル尿素

実施例 115: N-(6-(4-クロロフェニル)-5-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3] トリアゾール-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-3-イル)-3-(ジメチルアミノ) プロパンアミド

実施例 116: N-(6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1,

50

4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-3-イル)-2-(ジメチルアミノ)アセトアミド

実施例 117: 3-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

実施例 118: 6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1-メチル-3-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン
 実施例 119: 6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-2-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

実施例 120: 6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

実施例 121: 6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

実施例 122: 6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1, 2-ジメチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

実施例 123: エチル 6-(4-クロロフェニル)-2-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-3-メチル-4-オキソ-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-1 (4H)-カルボキシレート

実施例 124: エチル 6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-4-オキソ-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-1 (4H)-カルボキシレート

実施例 125: エチル 6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-4-オキソ-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-1 (4H)-カルボキシレート

実施例 126: 6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-3-メチル-1-(1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

実施例 127: 2-(6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-3-メチル-4-オキソ-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-1 (4H)-イル)-N-メチルアセトアミド

実施例 128: 6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

実施例 129: 2-(6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-3-メチル-4-オキソ-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-1 (4H)-イル)-N, N-ジメチルアセトアミド

10

20

30

40

50

実施例 130: 3-(アゼチジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 7-ジメチル-3H-[1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-b] ピリジン-5-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-4(1H)-オン

実施例 131: 6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-4(1H)-オン

実施例 132: 6-(4-クロロフェニル)-5-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-イル)-N, 1-ジメチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-3-カルボキサミド

10

実施例 133: N-(6-(4-クロロフェニル)-5-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-3-イル) アセトアミド

実施例 134: N-(6-(4-クロロフェニル)-5-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-3-イル)-2-(ジメチルアミノ) アセトアミド

実施例 135: (R)-6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-イル)-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-4(1H)-オン

20

実施例 136: (R)-N-(6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-3-イル) アセトアミドおよび

実施例 137: (R)-6-(4-クロロフェニル)-2-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-4(1H)-オン、

30

から選択される、E1に記載の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【0098】

E23

実施例 99: 6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-イル)-N, 1-ジメチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-3-カルボキサミド

実施例 16: 6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-4(1H)-オン

40

実施例 17: 1-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-4(1H)-オン

実施例 11: エチル 6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-イル)-3-メチル-4-オキソ-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-1(4H)-カルボキシレート

実施例 8: エチル 3-(6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-イル)-3-メチル-4-オキソ-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-1(4H)-イル) アゼチジン-1-カ

50

ルボキシレート

実施例 5 : 6 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (3, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 6 - イル) - 3 - メチル - 1 - (1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - b] ピロール - 4 (1 H) - オン

実施例 6 : 6 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (3, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 6 - イル) - 3 - メチル - 1 - (オキセタン - 3 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - b] ピロール - 4 (1 H) - オン

実施例 30 : 6 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (3, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 5, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - b] ピロール - 4 (1 H) - オン

実施例 31 : 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 5 - (3, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 6 - イル) - 1 - メチル - 5, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - b] ピロール - 4 (1 H) - オン

実施例 56 : (R) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (1, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1 - メチル - 5, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - b] ピロール - 4 (1 H) - オン, および

実施例 103 : N - (6 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (3, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 6 - イル) - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 4 - b] ピロール - 3 - イル) アセトアミド、

実施例 33 : 6 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (3, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 6 - イル) - 1, 3 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - b] ピロール - 4 (1 H) - オン

実施例 36 : (R) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 3 - シクロプロピル - 5 - (3, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 6 - イル) - 1 - メチル - 5, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - b] ピロール - 4 (1 H) - オン

実施例 93 : 6 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (3, 7 - ジメチル - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - N, 1 - ジメチル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 4 - b] ピロール - 3 - カルボキサミド

実施例 98 : 6 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 6 - イル) - N, 1 - ジメチル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 4 - b] ピロール - 3 - カルボキサミド

実施例 112 : 6 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 6 - イル) - N - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 4 - b] ピロール - 3 - カルボキサミド、

実施例 115 : N - (6 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 6 - イル) - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 4 - b] ピロール - 3 - イル) - 3 - (ジメチルアミノ) プロパンアミド、

実施例 131 : 6 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (3, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - b] ピリダジン - 6 - イル) - 1 - メチル - 5, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - b] ピロール - 4 (1 H) - オン、

実施例 132 : 6 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (3 - (ジフルオロメチル) - 8 - メチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 6 - イル) - N, 1 - ジメチル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 4 - b] ピロール - 3 - カルボキサミド、

実施例 135 : (R) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (3, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - メトキシピリジン

10

20

30

40

50

ー 3-イル)ー 1-メチルー 5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロールー 4 (1H)ーオン、

実施例 136: (R)ーNー(6ー(4-クロロフェニル)ー5ー(3, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンー6-イル)ー1-メチルー4-オキソー1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] ピロールー3-イル)アセトアミド、

実施例 137: (R)ー6ー(4-クロロフェニル)ー2ー(3, 6-ジヒドロー2H-ピランー4-イル)ー5ー(3, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンー6-イル)ー1-メチルー5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロールー4 (1H)ーオン、

から選択される、E 1 に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【0099】

E 24

実施例 99: 6ー(4-クロロフェニル)ー5ー(3, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンー6-イル)ーN, 1-ジメチルー4-オキソー1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] ピロールー3-カルボキサミド

実施例 11: エチル 6ー(4-クロロフェニル)ー5ー(3, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンー6-イル)ー3-メチルー4-オキソー5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロールー1 (4H)ーカルボキシレート

実施例 5: 6ー(4-クロロフェニル)ー5ー(3, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンー6-イル)ー3-メチルー1ー(1-メチルアゼチジンー3-イル)ー5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロールー4 (1H)ーオン

実施例 6: 6ー(4-クロロフェニル)ー5ー(3, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンー6-イル)ー3-メチルー1ー(オキセタンー3-イル)ー5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロールー4 (1H)ーオン

実施例 33: 6ー(4-クロロフェニル)ー5ー(3, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンー6-イル)ー1, 3-ジメチルー5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロールー4 (1H)ーオン

実施例 36: (R)ー6ー(4-クロロフェニル)ー3-シクロプロピルー5ー(3, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンー6-イル)ー1-メチルー5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロールー4 (1H)ーオン

実施例 93: 6ー(4-クロロフェニル)ー5ー(3, 7-ジメチルー3Hー [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジンー5-イル)ーN, 1-ジメチルー4-オキソー1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] ピロールー3-カルボキサミド

実施例 98: 6ー(4-クロロフェニル)ー5ー(1, 4-ジメチルー1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾールー6-イル)ーN, 1-ジメチルー4-オキソー1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] ピロールー3-カルボキサミド

実施例 112: 6ー(4-クロロフェニル)ー5ー(1, 4-ジメチルー1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾールー6-イル)ーNー(2ー(ジメチルアミノ)エチル)ー1-メチルー4-オキソー1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] ピロールー3-カルボキサミド、

実施例 115: Nー(6ー(4-クロロフェニル)ー5ー(1, 4-ジメチルー1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾールー6-イル)ー1-メチルー4-オキソー1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] ピロールー3-イル)ー3ー(ジメチルアミノ)プロパンアミド、

実施例 131: 6ー(4-クロロフェニル)ー5ー(3, 8-ジメチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジンー6-イル)ー1-メチルー5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロールー4 (1H)ーオン、

実施例 132: 6ー(4-クロロフェニル)ー5ー(3ー(ジフルオロメチル)ー8-メチルー [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンー6-イル)ーN, 1-ジメチ

10

20

30

40

50

ル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-3-カルボキサミド、

実施例 135: (R)-6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-イル)-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4(1H)-オン、

実施例 136: (R)-N-(6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-3-イル)アセトアミド、

実施例 137: (R)-6-(4-クロロフェニル)-2-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4(1H)-オン、

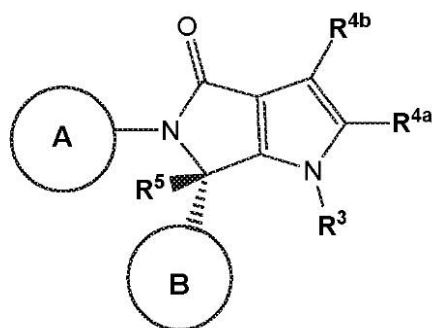
から選択される、E1に記載の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【0100】

本開示は、式(I d)に示された立体化学の化合物:

【0101】

【化58】



(Id)

を含む。

【0102】

別段の規定がない限り、「本発明の化合物」という用語は、式(I)およびその部分式の化合物、およびその塩、ならびにすべての立体異性体(ジアステレオ異性体および鏡像異性体を含む)、回転異性体、互変異性体、および同位体標識化合物(重水素置換を含む)、ならびに本質的に形成された部分を指す。

【0103】

本発明の様々な実施形態が、本明細書に記載されている。各実施形態で規定された特徴を他の規定された特徴と組み合わせて、本発明のさらなる実施形態を提供できることは認識されよう。

【0104】

出発材料および手順の選択に応じて、化合物は、不斉炭素原子の数に応じて、可能な異性体のうちの1つの形態で、またはそれらの混合物として、例えば、純粋な光学異性体として、またはラセミ体およびジアステレオ異性体混合物などの異性体混合物として存在し得る。本発明は、ラセミ混合物、ジアステレオマー混合物、および光学的に純粋な形態を含む、すべてのそのような可能な異性体を含むことを意図している。光学活性な(R)-および(S)-異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を使用して調製するか、または慣用の技術を使用して分割することができる。化合物が二重結合を含有する場合、置換

基は、EまたはZ配置であり得る。化合物が二置換シクロアルキルを含有する場合、シクロアルキル置換基は、*c i s*—または*t r a n s*—配置を有し得る。すべての互変異性形態もまた、含まれることを意図している。

【0105】

本明細書で使用する時、「塩」という用語は、本発明の化合物の酸付加塩または塩基付加塩を指す。「塩」は、特に、「薬学的に許容される塩」を含む。「薬学的に許容される塩」という用語は、本発明の化合物の生物学的有効性および特性を保持し、典型的には生物学的にまたは他の点で望ましくないものでない塩を指す。多くの場合、本発明の化合物は、アミノおよび／もしくはカルボキシル基またはそれらと同様の基の存在によって、酸性および／または塩基性塩を形成することが可能である。

10

【0106】

薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸および有機酸により形成され得る。

【0107】

塩が由来し得る無機酸には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが含まれる。

【0108】

塩が由来し得る有機酸には、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルホサリチル酸などが含まれる。

20

【0109】

別の態様では、本発明は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物塩／臭化水素酸塩、炭酸水素塩／炭酸塩、硫酸水素塩／硫酸塩、カンファースルホン酸塩、カプリン酸塩、塩化物塩／塩酸塩、クロルテオフィロネート (chlorotheophyllonate)、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グルタル酸塩、グリコール酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナフトエ酸塩、ナブシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、セバシン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩 トリフェニル酢酸塩 (trifenatate)、トリフルオロ酢酸塩、またはキシナホ酸塩形態の式 I の化合物を提供する。

30

【0110】

また、本明細書に示す式はいずれも、非標識形態ならびに同位体標識形態の化合物を表すことを意図している。同位体標識化合物は、1個または複数の原子が、選択された原子質量または質量数を有する原子で置き換えられていることを除いて、本明細書に示す式によって描かれた構造を有する。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、および塩素の同位体、例えば、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I が含まれる。本発明は、本明細書で定義された様々な同位体標識化合物、例えば、 ^3H および ^{14}C などの放射性同位体、または ^2H および ^{13}C などの非放射性同位体が存在するものを含む。そのような同位体標識化合物は、代謝研究 (^{14}C を用いる)、反応速度論研究 (例えば、 ^2H または ^3H を用いる)、薬物もしくは基質組織分布アッセイを含む、検出もしくは画像化技術、例えば、陽電子放出断層撮影法 (PET) もしくは単光子放出コンピュータ断層撮影法 (SPECT) において、または患者の放射線処置において有用である。特に、 ^{18}F または標識化合物は、PET または SPECT 研究に特に望ましいものであり得る。同位体標識された式 (I) の化合物は、一般的に、当業者に公知の慣用の技術によって、または付随する実施例および調製に記

40

50

載されたものに類似のプロセスによって、以前に用いられた非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して調製することができる。

【0111】

さらに、重い同位体、特に重水素（すなわち、 ^2H またはD）による置換は、代謝安定性の増大により生じるある特定の治療上の利点、例えば、*in vivo*半減期の延長または必要投与量の低減または治療指数の向上をもたらし得る。この文脈における重水素は、式（I）の化合物の置換基と見なされることは理解される。そのような重い同位体、具体的には重水素の濃度は、同位体濃縮係数によって定義され得る。本明細書で使用する「同位体濃縮係数」という用語は、特定の同位体の同位体存在度と天然存在度との比を意味する。本発明の化合物中の置換基が重水素と表示されている場合、そのような化合物は、各指定された重水素原子について、少なくとも3500（各指定された重水素原子において52.5%の重水素組み込み）、少なくとも4000（60%の重水素組み込み）、少なくとも4500（67.5%の重水素組み込み）、少なくとも5000（75%の重水素組み込み）、少なくとも5500（82.5%の重水素組み込み）、少なくとも6000（90%の重水素組み込み）、少なくとも6333.3（95%の重水素組み込み）、少なくとも6466.7（97%の重水素組み込み）、少なくとも6600（99%の重水素組み込み）、または少なくとも6633.3（99.5%の重水素組み込み）の同位体濃縮係数を有する。

10

【0112】

本発明による薬学的に許容される溶媒和物には、結晶化の溶媒が同位体置換され得るもの、例えば、 D_2O 、 d_6 -アセトン、 d_6 -DMSOが含まれる。

20

【0113】

水素結合のドナーおよび／またはアクセプターとして作用することが可能な基を含有する、本発明の化合物、すなわち、式（I）の化合物は、好適な共結晶形成剤と共結晶を形成することが可能であり得る。これらの共結晶は、公知の共結晶形成手順によって式（I）の化合物から調製され得る。そのような手順は、結晶化条件下で、式（I）の化合物と共結晶形成剤とを粉砕、加熱、共昇華、共溶融、または溶液中で接触させることと、それによって形成された共結晶を単離することを含む。好適な共結晶形成剤には、WO2004/078163に記載されたものが含まれる。そこで、本発明はさらに、式（I）の化合物を含む共結晶を提供する。

30

【0114】

本明細書で使用する時、「薬学的に許容される担体」という用語には、当業者には公知であるように、あらゆる溶媒、分散媒、コーティング、界面活性剤、抗酸化剤、保存剤（例えば、抗菌剤、抗真菌剤）、等張剤、吸収遅延剤、塩、保存剤、薬物安定剤、結合剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、着香剤、色素などおよびそれらの組合せが含まれる（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329参照）。いずれかの慣用の担体が活性成分と不適合である場合を除いて、治療用または医薬組成物におけるその使用が企図される。

【0115】

本発明の化合物の「治療有効量」という用語は、対象の生物学的または医学的応答、例えば、酵素またはタンパク質活性の低減または阻害を誘発する、あるいは症状を改善する、状態を緩和する、疾患進行を遅らせるもしくは遅延させる、または疾患を予防するなどである、本発明の化合物の量を指す。非限定的な一実施形態では、「治療有効量」という用語は、対象に投与した場合に、（1）（i）BETタンパク質によって媒介される、または（ii）BETタンパク質活性に関連する、または（iii）BETタンパク質の活性（正常なもしくは異常な）を特徴とする、状態または障害もしくは疾患を少なくとも部分的に緩和、阻害、予防、および／または改善するのに、あるいは（2）BETタンパク質の活性を低減または阻害するのに、あるいは（3）BETの発現を低減または阻害するのに有効である、本発明の化合物の量を指す。別の非限定的な実施形態では、「治療有効量」という用語は、細胞または組織または非細胞性生体材料または培地に投与した場合に

40

50

、B E Tタンパク質の活性を少なくとも部分的に低減または阻害するのに、あるいはB E Tタンパク質の発現を少なくとも部分的に低減または阻害するのに有効である、本発明の化合物の量を指す。

【0116】

「B E Tタンパク質」は、遺伝子B R D 2、B R D 3、B R D 4、またはB R D T」のいずれかによってコードされるタンパク質である。別段の指示がない限り、「B E Tタンパク質」は、単数形および複数形で互換的に本明細書で使用され、いずれかの使用は限定的なものではない。別段の指示がない限り、「B E Tタンパク質」には、そのようなコードされるタンパク質のすべてのまたは任意の組合せが含まれる。

【0117】

本明細書で使用する時、「(C₃~C₆)シクロアルキル」という用語は、3~6個の炭素原子からなる飽和単環式炭化水素基を指す。例示的なC₃~₆シクロアルキル基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが含まれるがこれらに限定されない。

【0118】

本明細書で使用する時、「(C₁~C₄)アルキル」という用語は、1から4個の炭素原子を有する完全飽和の分枝または非分枝の炭化水素部分を指す。C₁~₄アルキルの代表的な例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルが含まれる。

【0119】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、特に、フルオロおよびクロロを意味する。

【0120】

本明細書で使用する時、「対象」という用語は、動物を指す。典型的には、動物は、哺乳動物である。対象はまた、例えば、霊長類（例えば、ヒト、男性または女性）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、魚類、鳥類などを指す。ある特定の実施形態では、対象は、霊長類である。さらに他の実施形態では、対象は、ヒトである。

【0121】

本明細書で使用する時、「阻害する」、「阻害」、または「阻害すること」という用語は、所与の状態、症状もしくは障害もしくは疾患の低減もしくは抑制、または生物学的活性もしくは過程のベースライン活性の有意な低下を指す。

【0122】

本明細書で使用する時、任意の疾患または障害を「処置する」、「処置すること」、または「処置」という用語は、一実施形態では、疾患または障害を改善する（すなわち、疾患またはその臨床症状の少なくとも1つの発生を遅らせるまたは阻止するまたは低減する）ことを指す。別の実施形態では、「処置する」、「処置すること」、または「処置」は、患者が認識できない可能性があるものを含む少なくとも1つの物理的パラメータを緩和または改善することを指す。さらに別の実施形態では、「処置する」、「処置すること」、または「処置」は、疾患または障害を、身体的に（例えば、認識可能な症状の安定化）、生理的に（例えば、物理的パラメータの安定化）、または両方のいずれかで変調することを指す。さらに別の実施形態では、「処置する」、「処置すること」、または「処置」は、疾患または障害の発症または発生または進行を予防するまたは遅延させることを指す。

【0123】

本明細書で使用する時、対象が処置によって生物学的に、医学的に、または生活の質において利益を得る場合、そのような対象はそのような処置「を必要としている」。

【0124】

本明細書で使用する時、本発明に関連して（とりわけ、特許請求の範囲に関連して）使用される「1つの(a)」、「1つの(an)」、「その(the)」という用語および同様

10

20

30

40

50

の用語は、本明細書で別段の指示がない限り、または明らかに文脈と矛盾していない限り、単数および複数の両方を網羅すると解釈されるべきである。

【0125】

本明細書に記載されたすべての方法は、本明細書で別段の指示がない限り、または他の点で明らかに文脈と矛盾していない限り、任意の好適な順序で実施することができる。本明細書に提示するあらゆる例または例示的な文言（例えば、「など」）の使用は、本発明をより明解にすることを意図したものにならず、別途特許請求された本発明の範囲に限定を課すものではない。

【0126】

本発明の化合物の任意の不斉原子（例えば、炭素など）は、ラセミまたは鏡像異性的に濃縮された、例えば、（R）－、（S）－、または（R，S）－配置で存在し得る。ある特定の実施形態では、各不斉原子は、（R）－または（S）－配置のいずれかで、少なくとも50%の鏡像異性体過剰率、少なくとも60%の鏡像異性体過剰率、少なくとも70%の鏡像異性体過剰率、少なくとも80%の鏡像異性体過剰率、少なくとも90%の鏡像異性体過剰率、少なくとも95%の鏡像異性体過剰率、または少なくとも99%の鏡像異性体過剰率を有する。不飽和二重結合を有する原子における置換基は、可能な場合、*cis*－（Z）－または*trans*－（E）－形態で存在してもよい。

【0127】

したがって、本明細書で使用する時、本発明の化合物は、可能な異性体、回転異性体、アトロプ異性体、互変異性体、またはそれらの混合物のうちの1つの形態で、例えば、実質的に純粋な幾何（*cis*または*trans*）異性体、ジアステレオマー、光学異性体（対掌体）、ラセミ体、またはそれらの混合物として存在し得る。

【0128】

得られる異性体の混合物はいずれも、構成要素の物理化学的差異に基づいて、例えば、クロマトグラフィーおよび／または分別結晶化によって、純粋なまたは実質的に純粋な幾何または光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ体へと分離することができる。

【0129】

得られる最終生成物または中間体のラセミ体はいずれも、公知の方法によって、例えば、光学活性な酸または塩基により得られたそのジアステレオマー塩を分離し、光学活性な酸性または塩基性化合物を遊離させることによって、光学対掌体へと分割することができる。したがって、特に、塩基性部分を用いて、例えば、光学活性な酸、例えば、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ－O，O'－pートルオイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、またはカンファー－10－スルホン酸により形成された塩の分別結晶化によって、本発明の化合物をその光学対掌体へと分割してもよい。ラセミ生成物はまた、キラルクロマトグラフィー、例えば、キラル吸着剤を使用する高压液体クロマトグラフィー（HPLC）によって分割することができる。

【0130】

さらに、その塩を含む本発明の化合物は、その水和物の形態で得ることも、またはその結晶化に使用される他の溶媒を含むこともできる。本発明の化合物は、本質的にまたは設計により、薬学的に許容される溶媒（水を含む）と溶媒和物を形成することができ、したがって、本発明は溶媒和および非溶媒和形態の両方を包含することが意図される。「溶媒和物」という用語は、本発明の化合物（薬学的に許容されるその塩を含む）と1つまたは複数の溶媒分子との分子複合体を指す。そのような溶媒分子は、受容者に無害であることが知られている、製薬技術分野で一般に使用されるもの、例えば、水、エタノールなどである。「水和物」という用語は、溶媒分子が水である複合体を指す。

【0131】

その塩、水和物、および溶媒和物を含む本発明の化合物は、本質的にまたは設計により、多形を形成することができる。

【0132】

組成物：

10

20

30

40

50

別の態様では、本発明は、本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物を提供する。さらなる実施形態では、組成物は、少なくとも2つの薬学的に許容される担体、例えば、本明細書に記載されたものを含む。本発明の目的において、別段の指定がない限り、溶媒和物および水和物は、一般的に、組成物と見なされる。好ましくは、薬学的に許容される担体は、滅菌されている。医薬組成物は、例えば、経口投与、非経口投与、および直腸投与などの特定の投与経路のために製剤化することができる。加えて、本発明の医薬組成物は、固体形態（カプセル剤、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、または坐剤が含まれるがこれらに限定されない）または液体形態（溶液、懸濁液、または乳濁液が含まれるがこれらに限定されない）で調合することができる。医薬組成物は、慣用の製薬工程、例えば、滅菌に供することができ、および／または慣用の不活性希釈剤、滑沢剤、または緩衝剤、ならびにアジュバント、例えば、保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、および緩衝液などを含有することができる。

10

【0133】

典型的には、医薬組成物は、活性成分を以下の1つまたは複数とともに含む、錠剤またはゼラチンカプセル剤である：

- a) 希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース、および／またはグリシン、
- b) 滑沢剤、例えば、シリカ、タルカム、ステアリン酸、そのマグネシウムもしくはカルシウム塩、および／またはポリエチレングリコール、錠剤についてはまた、
- c) 結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および／またはポリビニルピロリドン、所望の場合、
- d) 崩壊剤、例えば、デンプン、寒天、アルギン酸もしくはそのナトリウム塩、または発泡性混合物、ならびに
- e) 吸収剤、着色剤、着香剤、および甘味剤。

20

【0134】

錠剤は、当技術分野で公知の方法に従って、フィルムコーティングまたは腸溶コーティングされてもよい。

【0135】

経口投与のための好適な組成物には、錠剤、トローチ剤、水性または油性懸濁剤、分散性散剤もしくは顆粒剤、乳剤、硬もしくは軟カプセル剤、またはシロップ剤もしくはエリキシル剤の形態の有効量の本発明の化合物が含まれる。経口使用を意図した組成物は、医薬組成物の製造のための当技術分野で公知の任意の方法に従って調製され、そのような組成物は、薬学的に洗練された口当たりの良い調製物を提供するために、甘味剤、着香剤、着色剤、および保存剤からなる群から選択される1つまたは複数の薬剤を含有することができる。錠剤は、錠剤の製造に好適な非毒性の薬学的に許容される賦形剤と混和された活性成分を含有し得る。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、またはリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；造粒および崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプンまたはアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン、またはアカシア；ならびに滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはタルクである。錠剤は、素錠であるか、または消化管における崩壊および吸収を遅延させ、それによってより長い期間にわたる持続的作用を実現するために公知の技術によってコーティングされる。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を用いることができる。経口使用のための製剤は、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、もしくはカオリンと混合されている硬ゼラチンカプセル剤として、または活性成分が水もしくは油媒体、例えば、ラッカセイ油、流動パラフィン、もしくはオリーブ油と混合されている軟ゼラチンカプセル剤として提供することができる。

30

40

【0136】

ある特定の注射用組成物は、水性等張性溶液または懸濁液であり、坐剤は、有利には、

50

脂肪性乳濁液または懸濁液から調製される。前記組成物は、滅菌されていてもよく、および／またはアジュバント、例えば、保存剤、安定剤、湿潤剤もしくは乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を調節するための塩、および／または緩衝液を含有してもよい。加えて、これらはまた、他の治療上価値のある物質を含有し得る。前記組成物は、それぞれ慣用の混合、造粒、またはコーティング方法に従って調製され、活性成分を約0.1～75%含有するまたは約1～50%含有する。

【0137】

経皮適用のための好適な組成物には、好適な担体を伴う有効量の本発明の化合物が含まれる。経皮送達に好適な担体には、宿主の皮膚の通過を助けるための吸収性の薬理的に許容される溶媒が含まれる。例えば、経皮デバイスは、裏打ち部材と、化合物を任意選択で担体とともに含有するリザーバーと、任意選択で、制御された所定の速度で長期間にわたり化合物を宿主の皮膚に送達するための速度制御バリアと、デバイスを皮膚に固定するための手段を含む包帯の形態である。

10

【0138】

例えば皮膚および眼への局所適用のための好適な組成物には、水溶液、懸濁液、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、または例えばエアロゾルなどによって送達するための噴霧用製剤が含まれる。そのような局所送達系は、特に、皮膚適用に、例えば、皮膚がんの処置に、例えば、日焼け止めクリーム、ローション、スプレーなどにおける予防的使用に適切である。したがって、これらは、当技術分野で周知の、化粧用を含む局所製剤における使用に特に適している。それらは、可溶化剤、安定剤、張性増強剤、緩衝液、および保存剤を含有し得る。

20

【0139】

本明細書で使用する時、局所適用はまた、吸入または鼻腔内適用に関連し得る。それらは、乾燥粉末吸入器からの乾燥粉末の形態（単独で、混合物、例えばラクトースとの乾燥ブレンドとして、または例えばリン脂質との混合構成成分粒子としてのいずれか）で、または好適な噴射剤を使用してもしくは使用せずに、加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー、もしくはネブライザーからのエアロゾルスプレー提供物の形態で、好都合に送達され得る。

【0140】

遊離形態または薬学的に許容される塩形態の式Iの化合物は、例えば、次節に提示する試験において示されるように、価値のある薬理学的特性、例えば、BETタンパク質変調特性を示し、したがって、療法にまたは研究用化学物質、例えばツール化合物としての使用に適応される。

30

【0141】

BET阻害剤としてのその活性を考慮すると、遊離または薬学的に許容される塩形態の式(I)の化合物は、BETタンパク質の活性によって媒介される状態、例えば、がん、および／またはBETタンパク質の阻害に応答する（つまり、とりわけ治療上有益な形で）状態、中でもとりわけ後述の疾患もしくは障害の処置において有用である。

【0142】

本発明の化合物は、がんなどの疾患または障害の処置において有用であると考えられる。特に、そのようながんには、良性または悪性腫瘍、軟部組織肉腫または肉腫、例えば、脂肪肉腫、横紋筋肉腫、または骨がん、例えば、骨肉腫、癌腫、例えば、脳、腎臓、肝臓、副腎、膀胱、乳房、胃、卵巣、結腸、直腸、前立腺、脾臓、肺（小細胞肺癌を含む）、膣、または甲状腺のもの、神経膠芽細胞腫、髄膜腫、神経膠腫、中皮腫、神経内分泌腫瘍、例えば、神経芽細胞腫、多発性骨髄腫、消化管がん、とりわけ、結腸癌または結腸直腸腺腫、頭頸部腫瘍、黒色腫、前立腺過形成、新生物、上皮性新生物（neoplasia of epithelial character）、血液または骨髄を起源とする新生物、白血病、例えば、急性骨髄性白血病（AML）または急性リンパ芽球性白血病（ALL）またはB細胞慢性リンパ性白血病、リンパ腫、例えば、B細胞またはT細胞起源のもの、例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、NUT正中部癌またはBET遺伝子の染色体再配置を伴

40

50

う他の任意の新生物、および他の器官における転移が含まれる。

【0143】

本発明の化合物はまた、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患、脂質異常症、糖尿病、および他の心血管疾患の処置において、ならびに／または抗ウイルス剤として役立ち得る。

【0144】

したがって、さらなる実施形態として、本発明は、療法における式(I)の化合物またはその塩の使用を提供する。さらなる実施形態では、療法は、BETタンパク質の阻害によって処置され得る疾患から選択される。別の実施形態では、疾患は、上述の一覧から選択されるがん疾患である。

10

【0145】

したがって、さらなる実施形態として、本発明は、療法における使用のための式(I)の化合物またはその塩を提供する。さらなる実施形態では、療法は、BETタンパク質の阻害によって処置され得る疾患から選択される。別の実施形態では、疾患は、上述の一覧から選択されるがん疾患である。

【0146】

別の実施形態では、本発明は、BETタンパク質の阻害によって処置される疾患を処置する方法であって、治療上許容される量の式(I)の化合物またはその塩を投与することを含む、方法を提供する。さらなる実施形態では、疾患は、上述の一覧から選択されるがん疾患である。

20

【0147】

したがって、さらなる実施形態として、本発明は、医薬を製造するための式(I)の化合物またはその塩の使用を提供する。さらなる実施形態では、医薬は、BETタンパク質の阻害によって処置され得る疾患の処置のためのものである。別の実施形態では、疾患は、上述の一覧から選択されるがん疾患である。

【0148】

本発明の医薬組成物または組合せは、約50～70kgの対象に対して約1～1000mgの活性成分、または約1～500mgもしくは約1～250mgもしくは約1～150mgもしくは約0.5～100mgもしくは約1～50mgの活性成分の単位投与量であり得る。化合物、医薬組成物、またはそれらの組合せの治療有効投与量は、対象の種、体重、年齢、および個々の状態、処置される障害もしくは疾患またはその重症度に応じて決まる。通常の医師、臨床医、または獣医は、障害または疾患の進行を予防、処置、または阻害するのに必要な活性成分のそれぞれの有効量を容易に決定することができる。

30

【0149】

前述の投与量特性は、有利には哺乳動物、例えば、マウス、ラット、イヌ、サル、または単離した器官、組織、およびその調製物を使用して、*in vitro*および*in vivo*の試験で実証可能である。本発明の化合物は、*in vitro*で、溶液、例えば、水溶液の形態で、および*in vivo*で、経腸的に、非経口的にのいずれかで、有利には静脈内に、例えば、懸濁液または水溶液として適用することができる。*in vitro*での投与量は、約 10^{-3} モルから 10^{-9} モル濃度の間の範囲であり得る。*in vivo*での治療有効量は、投与経路に応じて、約0.1～500mg/kgの間または約1～100mg/kgの間の範囲であり得る。

40

【0150】

本発明の化合物は、1つまたは複数の他の治療剤と同時に、またはその前もしくは後に投与され得る。本発明の化合物は、同じまたは異なる投与経路によって別個に投与されてもよく、または他の薬剤と同じ医薬組成物として一緒に投与されてもよい。治療剤は、例えば、化合物、ペプチド、抗体、抗体断片、または核酸であり、これは、本発明の化合物と組み合わせて患者に投与した場合に、治療的に活性であるかまたは治療活性を高めるものである。

【0151】

50

組合せ

一実施形態では、本発明は、療法において同時に、別個に、または逐次的に使用するための組合せ調製物としての、式（I）の化合物と少なくとも1つの他の治療剤とを含む製品を提供する。一実施形態では、療法は、BETタンパク質によって媒介される疾患または状態の処置である。組合せ調製物として提供される製品には、式（I）の化合物と他の治療剤とを同じ医薬組成物中に一緒に含む組成物、または別個の形態、例えば、キットの形態の式（I）の化合物および他の治療剤が含まれる。

【0152】

一実施形態では、本発明は、式（I）の化合物と、別の治療剤とを含む、医薬組成物を提供する。任意選択で、医薬組成物は、上記の薬学的に許容される担体を含んでもよい。

10

【0153】

一実施形態では、本発明は、2つ以上の別個の医薬組成物を含むキットを提供し、その少なくとも1つは、式（I）の化合物を含有する。一実施形態では、キットは、前記組成物を別個に保持するための手段、例えば、容器、分割されたボトル、または分割されたホイールパックを含む。そのようなキットの例は、錠剤、カプセル剤などの包装に典型的に使用される、プリスターパックである。

【0154】

本発明のキットは、異なる剤形、例えば、経口および非経口剤形を投与するため、別個の組成物を異なる投与間隔で投与するため、または別個の組成物を互いに対して滴定するために使用され得る。コンプライアンスを支援するため、本発明のキットは、典型的には、投与指示書を含む。

20

【0155】

本発明の併用療法において、本発明の化合物と他の治療剤とは、同じまたは異なる製造業者によって製造および／または製剤化され得る。さらに、本発明の化合物および他の治療剤は、（i）医師への併用製品のリリースの前に（例えば、本発明の化合物と他の治療剤とを含むキットの場合）、（ii）医師自身によって（または医師の指導の下で）投与の直前に、（iii）患者自身で、例えば、本発明の化合物および他の治療剤の逐次投与の間に、一緒にして併用療法とすることができる。

【0156】

したがって、本発明は、BETタンパク質によって媒介される疾患または状態を処置するための式（I）の化合物の使用を提供し、ここで、医薬は、別の治療剤とともに投与するために調製される。本発明はまた、BETタンパク質によって媒介される疾患または状態を処置するための別の治療剤の使用を提供し、ここで、医薬は、式（I）の化合物とともに投与される。

30

【0157】

本発明はまた、BETタンパク質によって媒介される疾患または状態を処置する方法における使用のための式（I）の化合物を提供し、ここで、式（I）の化合物は、別の治療剤とともに投与するために調製される。本発明はまた、BETタンパク質によって媒介される疾患または状態を処置する方法における使用のための別の治療剤を提供し、ここで、他の治療剤は、式（I）の化合物とともに投与するために調製される。本発明はまた、BETタンパク質によって媒介される疾患または状態を処置する方法における使用のための式（I）の化合物を提供し、ここで、式（I）の化合物は、別の治療剤とともに投与される。本発明はまた、BETタンパク質によって媒介される疾患または状態を処置する方法における使用のための別の治療剤を提供し、ここで、他の治療剤は、式（I）の化合物とともに投与される。

40

【0158】

本発明はまた、BETタンパク質によって媒介される疾患または状態を処置するための式（I）の化合物の使用を提供し、ここで、患者は、以前に（例えば、24時間以内に）別の治療剤で処置されている。本発明はまた、BETタンパク質によって媒介される疾患または状態を処置するための別の治療剤の使用を提供し、ここで、患者は、以前に（例え

50

ば、24時間以内に)式(I)の化合物で処置されている。

【0159】

一実施形態では、他の治療剤は、抗がん剤である。

【0160】

さらなる実施形態では、他の治療剤は、エピジェネティクスの分野における標的のモジュレーター、例えば、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)の阻害剤またはヒストンメチル基転移酵素(HMT)の阻害剤である。

【0161】

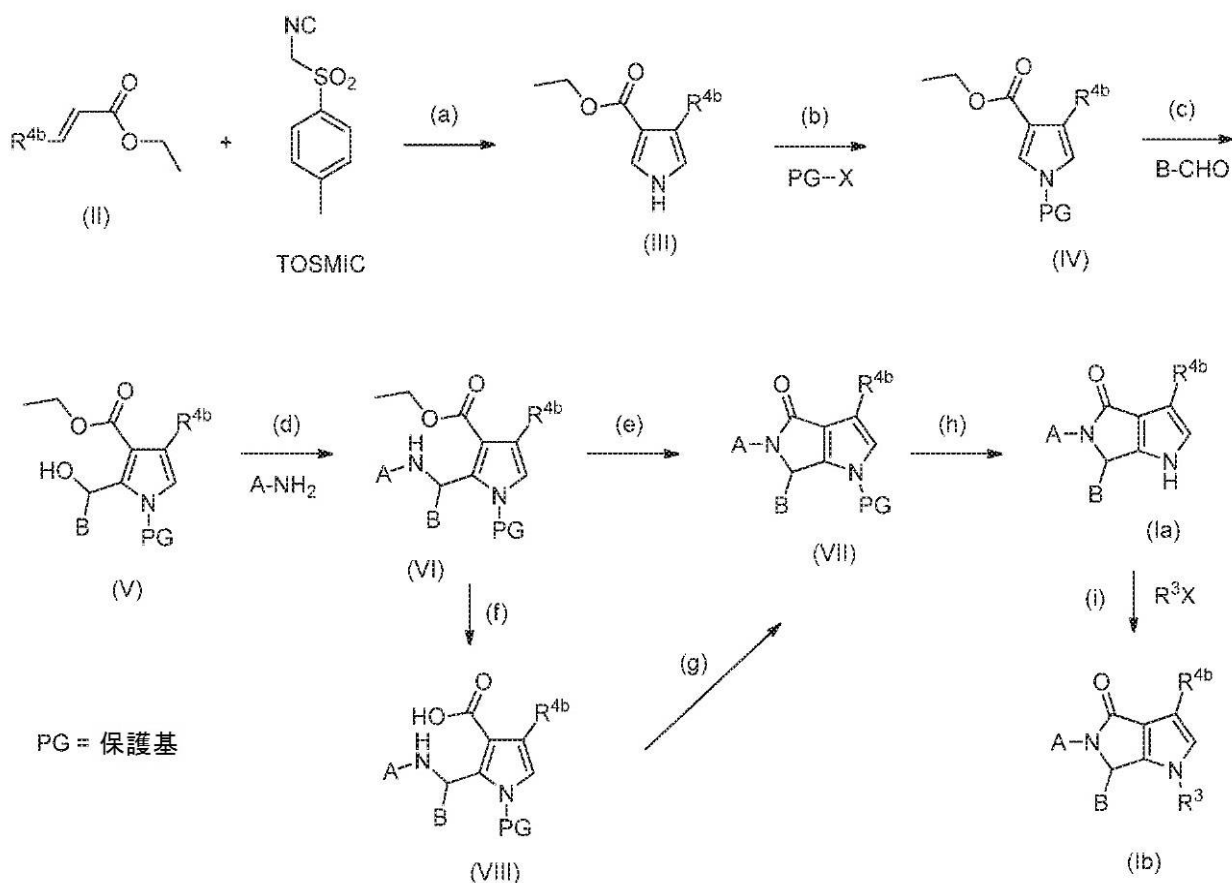
一般的スキーム

典型的には、式(I)の化合物は、以下に提示するスキームに従って調製することができる。

【0162】

【化59】

スキーム1



【0163】

スキーム1は、 R^{4a} がHである場合の本発明の化合物(例えば、実施例1)を調製するための一方法を例示している。

【0164】

ステップ(a)は、水素化ナトリウムの存在下、ジエチルエーテル/ジメチルスルホキシドなどの好適な溶媒混合物中、アクリル酸エチルをp-トリルスルホニルメチルイソシアニド(TOSMIC)と反応させることを伴う。ステップ(b)は、好適な保護基(PG)でピロールを保護することを伴い、これは当技術分野で周知のステップである。PGがSEMである場合、DMFなどの好適な溶媒中、好適な温度(0℃~室温(rt))で、ピロールを水素化ナトリウムなどの好適な塩基およびSEMC1(2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド)で処理する。ステップ(c)は、保護ピロールをLDA

などの好適な塩基で脱プロトン化し、続いて、THFなどの好適な溶媒中のアルデヒドを -78°C で添加することを伴う。ステップ(d)は、アルコールの脱離基への変換を伴う。脱離基がメシル基である場合、トリエチルアミンなどの有機塩基の存在下、メタンスルホン酸無水物を使用する。脱離基が塩化物である場合、トリエチルアミンなどの有機塩基の存在下、DCMなどの好適な溶媒中、好適な温度(0°C ~室温)で、1-クロロ-N, N, 2-トリメチルプロペニルアミンを使用する。ステップ(e)は、トルエンなどの好適な溶媒中、好適な温度($100\sim120^{\circ}\text{C}$)で、ジメチルアルミニウムクロリドと反応させることを伴う。ステップ(f)は、含水シクロアルキルエーテルまたはアルコール(例えば、ジオキサン/水またはメタノール/水)などの溶媒中、室温で、アルカリ金属水酸化物(例えば、水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウム)などの塩基で処理して、エステル基を鹼化することを伴う。ステップ(g)は、DCMなどの好適な溶媒中、室温で、アミノ酸を1-クロロ-N, N, 2-トリメチルプロペニルアミンで処理することによって、ラクタムを形成することを伴う。ステップ(h)は、好適な保護基PGの除去を伴い、これは当技術分野で周知のステップである。例えば、PGがSEMである場合、室温などの好適な温度で、化合物をTFAまたはHCl水溶液で処理し、その後、NaOHの水溶液で処理する。ステップ(i)は、好適な試薬を用いて、当技術分野で周知の方法に従って、アルキル化する(例えば、実施例4)または尿素およびカルバメートを形成する(例えば、実施例9~11)ことを伴う。

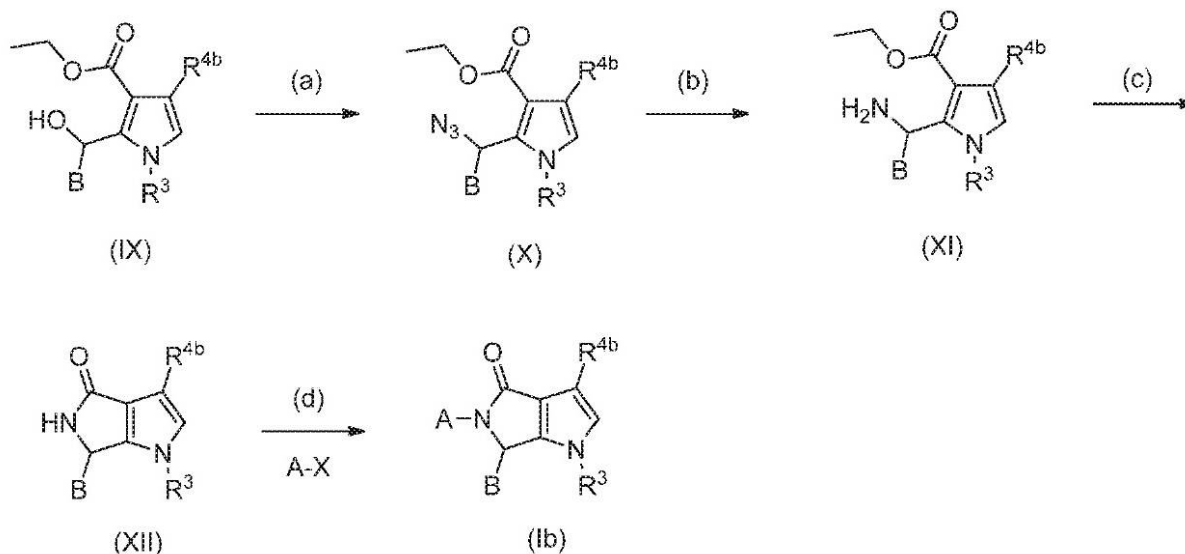
10

【0165】

【化60】

20

スキーム2



30

【0166】

40

スキーム2は、スキーム1にアルコールVの合成について記載した方法と同様にして調製できるアルコールIXを使用した、本発明の化合物(例えば、実施例28)を調製するための代替的方法を例示している。

【0167】

ステップ(a)は、DCM中、室温で、1-クロロ-N, N, 2-トリメチルプロペニルアミンで処理することによって、アルコールを対応する塩化物に変換し、その後、トリエチルアミンなどの有機塩基の存在下、室温などの好適な温度で、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムアジドで処理して、塩素原子をアジド基と入れ替えることを伴う。

【0168】

ステップ(b)は、Ra-Niなどの好適な触媒およびエタノールなどの好適な溶媒を

50

使用した接触水素化によって、アジドを対応するアミンに還元することを伴う。

【0169】

ステップ(c)は、トルエンなどの好適な溶媒中、好適な温度(100~120℃)で、ジメチルアルミニウムクロリドと反応させることを伴う。

【0170】

ステップ(d)は、CuI、N,N'-ジメチルエチレンジアミン、および三リン酸カリウムの存在下、ジオキサンなどの好適な溶媒中、100℃などの好適な温度で、好適なハロゲン化物とカップリング反応させることを伴う。

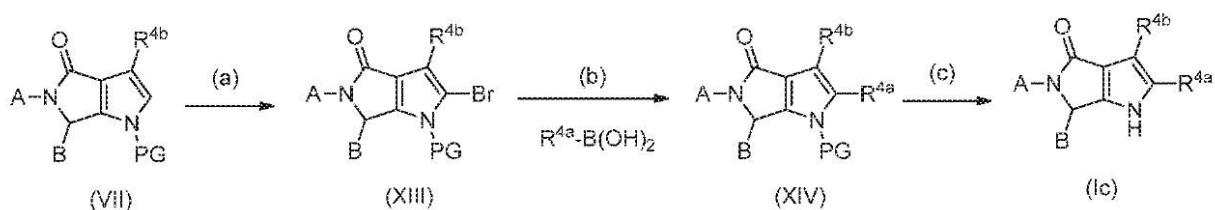
【0171】

【化61】

10

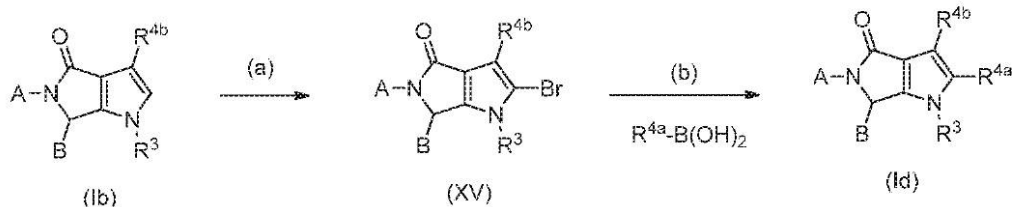
スキーム3

1.

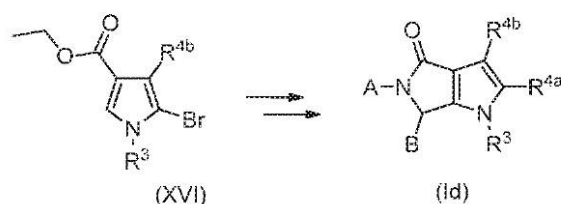


20

2.



3.



30

【0172】

スキーム3の第1の合成シーケンスは、R3がHである場合の本発明の化合物(例えば、実施例25)を調製するための一方法を例示している。VIIの代わりにIbを使用した類似の方法を適用して、R3がHでない場合の本発明の化合物(例えば、実施例30)を調製することができる(シーケンス2、スキーム3)。あるいは(シーケンス3、スキーム3)、出発ピロールにおいて臭素化ステップを行うこともでき、得られた生成物(XVI、これは当技術分野で公知の方法に従って調製できる)を、スキーム1に記載した方法に従って、本発明の化合物(例えば、実施例31)に変換することができる。

40

【0173】

ステップ(a)は、クロロホルムまたは四塩化炭素などの好適な溶媒中、好適な温度(0℃~室温)で、保護されたピロローピロリジノンVII(スキーム1)をNBSで臭素化することを伴う。

【0174】

ステップ(b)は、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム

50

(I I) ジクロリドジクロロメタン錯体および三リン酸カリウムの存在下、ジオキサン／水などの好適な溶媒混合物中、好適な温度（80～110℃）で、ボロン酸とカップリング反応させることを伴う。

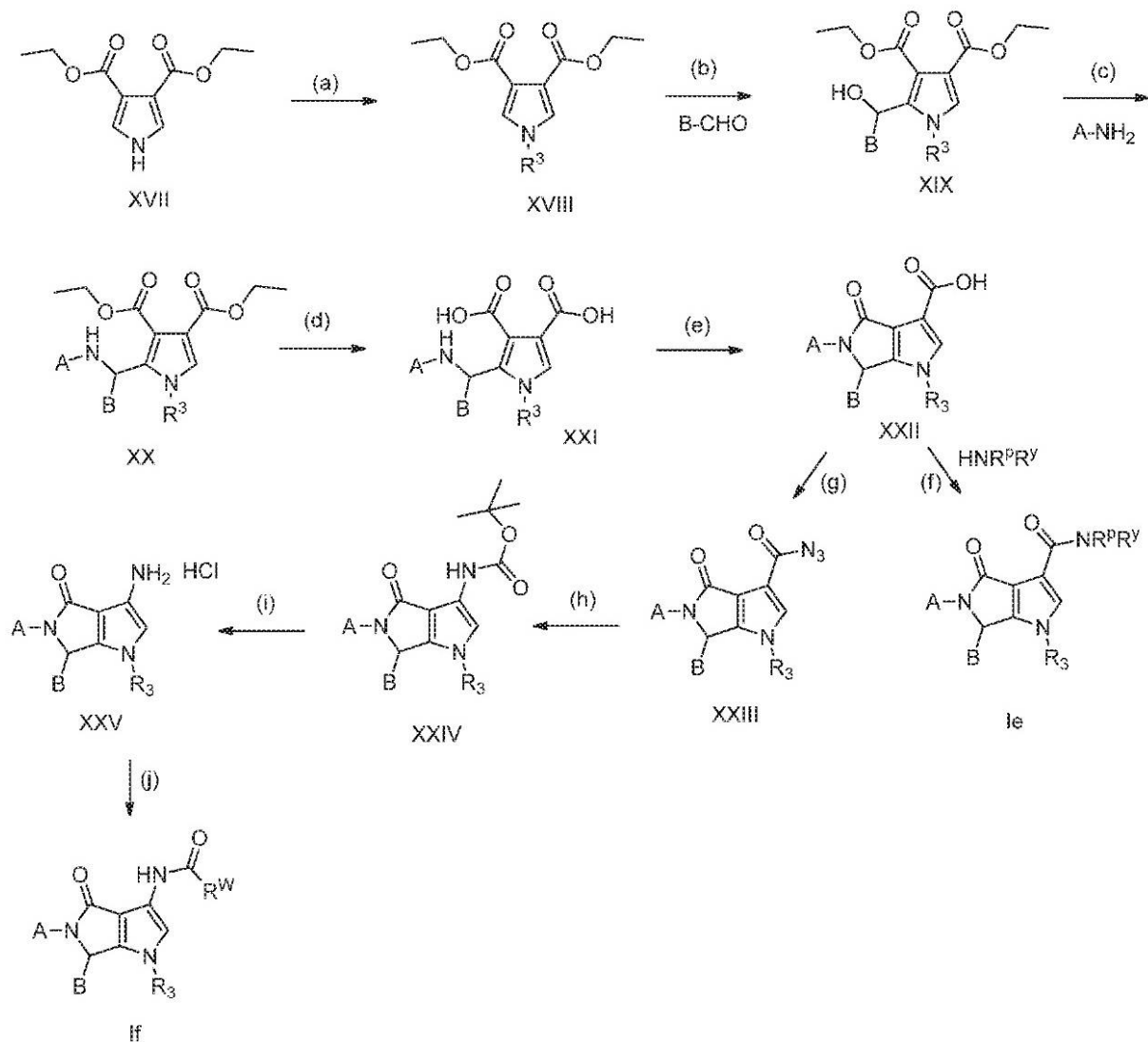
【0175】

ステップ（c）は、好適な保護基 PG の除去を伴い、これは当技術分野で周知のステップである。例えば、PG が SEM である場合、室温などの好適な温度で、化合物を TFA または HCl 水溶液で処理し、その後、NaOH の水溶液で処理する。

【0176】

【化62】

スキーム4



【0177】

スキーム4は、本発明の化合物（例えば、実施例93、96）を調製するための一方法を例示している。

【0178】

ステップ（a）～（e）は、スキーム1に記載したものと同様である。

【0179】

ステップ（f）は、当技術分野で周知の方法に従って、カルボン酸をアミン $\text{HNR}^P \text{R}^Y$ と反応させることを伴う。

【0180】

ステップ (g) は、T B T U および D I E A などの有機アミンの存在下、D M F などの好適な溶媒中、室温などの好適な温度で、カルボン酸をアジ化ナトリウムと反応させることを伴う。

【0181】

ステップ (h) は、アシルアジドを、t e r t -ブタノールと反応する対応するイソシアン酸エステルにクルチウス転位させて、対応するB O C保護アミンを得ることを伴う。トルエン／t e r t -ブタノールなどの好適な溶媒混合物中、100℃などの好適な温度で反応を実行する。

【0182】

ステップ (i) は、室温などの好適な温度で、ジオキサン中4 N H C l と反応させることによって、B O Cを除去することを伴う。

10

【0183】

ステップ (j) は、好適な試薬を用いて、当技術分野で周知の方法に従って、アミンを対応するアミド／カルバメート (carbamate) R^w にアシル化することを伴う (例えば、実施例96、97)。

【0184】

本発明はさらに、その任意の段階で得られる中間生成物を出発材料として使用して残りのステップを実行する、または出発材料を反応条件下 i n s i t u で形成させる、または反応構成成分をその塩または光学的に純粋な材料の形態で使用する、本発明のプロセスの任意の変異形を含む。本発明の化合物および中間体はまた、当業者に一般的に知られている方法に従って互いに変換することができる。

20

【実施例】

【0185】

合成方法

以下の実施例は、本発明を例示することを意図したものであり、それに対する限定であると解釈されるべきではない。温度はセルシウス度で示す。別段の記述がなければ、すべての蒸発は、減圧下で、典型的には、約15 mmHgから100 mmHgの間 (= 20 ~ 133 m b a r) で実施する。最終生成物、中間体、および出発材料の構造は、標準的な分析方法、例えば、微量分析および分光学的特徴、例えば、M S、I R、N M Rによって確認する。使用する略語は、当技術分野で慣用のものである。

30

【0186】

本発明の化合物の合成に利用されるすべての出発材料、構成単位、試薬、酸、塩基、脱水剤、溶媒、および触媒は、市販されているか、または当業者に公知の有機合成方法によって生成することができる。さらに、本発明の化合物は、以下の実施例に示すように、当業者に公知の有機合成方法によって生成することができる。

【0187】

機器

アキラルS F Cは、T h a r -W a t e r s 分取S F C 100 (U Vおよび／またはM S検出) で実施した。

【0188】

40

N M Rスペクトルは、O x f o r d A s 400 (400 M H z) またはB r u k e r U l t r a s h i e l d 600 P L U S (600 M H z) N M R分光計で実行した。

【0189】

L C - M S 1

機器

W a t e r s A c q u i t y U P L C / S Q D

カラム A c q u i t y H S S T 3 2.1 × 50 mm、1.8 μ m m

カラム温度 60℃

溶離液 A : 水 + 0.05% ギ酸 + 3.75 mM 酢酸アンモニウム

B : アセトニトリル + 0.04% ギ酸

50

流速	1. 0 mL / 分	
勾配	1. 4 分間で 5 % ~ 98 % B、0. 4 分間 98 % B、0. 1 分間で ~ 5 % B、 0. 1 分間 5 % B	
【0190】		
LC-MS2		
機器	Waters Acquity UPLC / SQD	
カラム	Acquity HSS T3 2. 1 × 50 mm、1. 8 μm	
カラム温度	50 °C	
溶離液	A : 水 + 0. 05 % ギ酸 + 3. 75 mM 酢酸アンモニウム B : アセトニトリル + 0. 04 % ギ酸	10
流速	1. 2 mL / 分	
勾配	1. 4 分間で 2 % ~ 98 % B、0. 4 分間 98 % B、0. 1 分間で ~ 2 % B、 0. 1 分間 2 % B	
【0191】		
略語：		
Ac ₂ O	無水酢酸	
app	見かけの	
Ar	アルゴン	
ATP	アデノシン 5' - 三リン酸	
BINAP	ラセミ 2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチ ル	20
BOC	tert - ブチルカルボキシ	
br.	広幅	
ブライン	(室温で) 飽和した塩化ナトリウム溶液	
BSA	ウシ血清アルブミン	
d	二重線	
dd	二重の二重線	
CH ₃ CN	アセトニトリル	
CuI	ヨウ化銅 (I)	
DCM	ジクロロメタン	30
DEA	ジエチルイソプロピルアミン	
DME	1, 4 - ジメトキシエタン	
DMF	N, N - ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EDTA	エチレンジアミン四酢酸	
EP	エチルピリジン	
eq	当量	
ESI	エレクトロスプレーイオン化	
Et ₂ O	ジエチルエーテル	
EtOAc	酢酸エチル	40
EtOH	エタノール	
h	時間	
HBTU	O - ベンゾトリアゾール - N, N, N', N' - テトラメチル - ウロニウ ム - ヘキサフルオロ - ホスフェート	
HOBT	1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール	
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー	
KOH	水酸化カリウム	
KOtBu	カリウム tert - ブトキシド	
K ₃ PO ₄	リン酸カリウム	
LCMS	液体クロマトグラフィーおよび質量分析	50

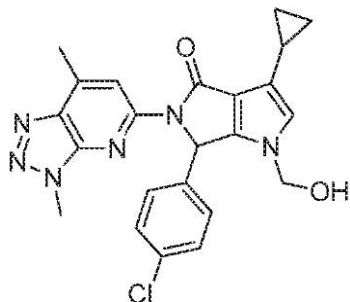
L D A	リチウムジイソプロピルアミド	
m	多重線	
M e	メチル	
M e O H	メタノール	
M g S O ₄	硫酸マグネシウム	
m i n	分	
m L	ミリリットル	
m m o l	ミリモル	
M S	質量分析	
M s ₂ O	メタンスルホン酸無水物	10
M T B E	メチル t e r t - ブチルエーテル	
m / z	質量電荷比	
M W	マイクロ波	
N a B (O A c) ₃ H	ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド	
N a H	水素化ナトリウム	
N a H C O ₃	炭酸水素ナトリウム	
N a N O ₂	亜硝酸ナトリウム	
N a O A c	酢酸ナトリウム	
N a O H	水酸化ナトリウム	
N a ₂ S O ₄	硫酸ナトリウム	20
n - B u P A d ₂	ジ (1 - アダマンチル) - n - ブチルホスフィン	
N B S	N - プロモスクシンイミド	
N E t ₃	トリエチルアミン	
N H ₄ C l	塩化アンモニウム	
N H ₄ O H	水酸化アンモニウム	
N M R	核磁気共鳴	
P d C l ₂ (d p p f) - C H ₂ C l ₂	1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ)	
フェロセン - パラジウム (I I) ジクロリドジクロロメタン錯体		
P d ₂ d b a ₃	トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)	
P d (P P h ₃) ₄	テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)	30
p p m	百万分率	
P P U	プロピル - ピリジル - 尿素	
r a c	ラセミ	
R a - N i	ラネーニッケル	
R f	移動比 (ratio of fronts)	
R t	保持時間	
s	一重線	
s c C O ₂	超臨界二酸化炭素	
S F C	超臨界流体クロマトグラフィー	
S E M C l	2 - (トリメチルシリル) エトキシメチルクロリド	40
t	三重線	
T B T U	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レート	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T F A A	トリフルオロ酢酸無水物	
T H F	テトラヒドロフラン	
トリス・H C l	アミノトリス (ヒドロキシメチル) メタン塩酸塩	
キサントホス	4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサント	
ン		
【 0 1 9 2 】		50

【実施例 1】

6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-1-(ヒドロキシメチル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0193】

【化63】



10

ステップ1：2,6-ジクロロ-4-メチル-3-ニトロピリジン

2,6-ジクロロ-4-メチルピリジン(238g、1469mmol)をTFA(1.9L)および発煙硝酸(197mL、4407mmol)に溶解した。氷/水浴を用いて30℃未満に温度を維持しながら、TFAを添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌し、氷水(8L)中に注ぎ入れた。得られた懸濁液を濾過した。濾過ケーキを水(2L)で洗浄し、30℃で真空乾燥して、表題化合物(256g)を無色結晶として得た。Rt：1.06分(LC-MS1)；MS m/z：207.0[M]⁺(LC-MS1)。

20

【0194】

ステップ2：6-クロロ-N,4-ジメチル-3-ニトロピリジン-2-アミン

メチルアミン(THF中2M、1.5L、3000mmol)を、2,6-ジクロロ-4-メチル-3-ニトロピリジン(実施例1のステップ1、295g、1425mmol)のTHF(4.5L)中溶液に、20℃で温度を維持しながら添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、EtOAc(3L)および水(5L)で希釈した。有機層を分離し、水層をEtOAc(2L)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(5L)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濾液を30℃にて真空中で蒸発させて、表題化合物(285g、純度81%)を黄色結晶として得た。Rt：1.07分(LC-MS1)；MS m/z：201.0[M]⁺(LC-MS1)。

30

【0195】

ステップ3：6-クロロ-N,4-ジメチルピリジン-2,3-ジアミン

6-クロロ-N,4-ジメチル-3-ニトロピリジン-2-アミン(実施例1のステップ2、285g、1417mmol)およびRa-Ni(H₂O)(29g、Fluka 83440)のEtOH(2.7L)中混合物を、水素雰囲気(0.1bar)下25℃で24時間振とうした。反応混合物をhyflo上で濾過し、濾液を30℃にて真空中で蒸発させて、表題化合物(250g、純度72%)を赤色油状物として得た。Rt：0.74分(LC-MS1)；MS m/z：171.0[M]⁺(LC-MS1)。

40

【0196】

ステップ4：5-クロロ-3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン

6-クロロ-N,4-ジメチルピリジン-2,3-ジアミン(実施例1のステップ3、250g、1457mmol)をHCl水溶液(2N、3L)に溶解し、0℃に冷却した。NaNO₂(101g、1457mmol)を添加した(温度は10℃に上昇した)。反応混合物を0℃で30分間攪拌し、NaOH水溶液(2N、4.5L)で塩基性化し

50

(温度は15℃に上昇した)、DCM(3L)で2回抽出した。合わせた有機層をブライン(5L)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濾液を30℃にて真空中で蒸発させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc/ヘキサン; 勾配: 38分間で7%から100% EtOAc、22分100% EtOAc; 流速: 1L/分)により精製し、続いて得られた物質をヘキサン(1L)から結晶化して、表題化合物(95g)を得た。Rt: 0.79分(LC-MS1); MS m/z: 182.0 [M]⁺(LC-MS1)。

【0197】

ステップ5: 3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-アミン

密封管に、5-クロロ-3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン(実施例1のステップ4、3g、16.43mmol)および NH_4OH (45.7mL、329mmol)を導入した。反応混合物をMW照射下120℃で7時間攪拌し、室温に冷却し、濃縮した。残留物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: MeOH/DCM; 勾配: 2.5分0% MeOH、15.1分間で0%から8.4% MeOH; 流速: 40mL/分)により精製して、表題化合物(1.7g)を褐色固体として得た。Rf=0.49(10% DCM/MeOH); Rt: 0.43分(LC-MS1); MS m/z: 164.1 [M+H]⁺(LC-MS1)。

【0198】

ステップ6: エチル4-シクロプロピル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

エチル3-シクロプロピレート(Aldrich、3g、21.40mmol)およびp-トルエンスルホンルメチルイソシアニド(Aldrich、4.73g、26.1mmol)のEt₂O(100mL)およびDMSO(50mL)中攪拌溶液に、Ar下NaH(1.156g、28.9mmol)を少量ずつ添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。p-トルエンスルホンルメチルイソシアニド(4.73g、26.1mmol)およびNaH(1.156g、28.9mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、ブライン(100mL)でクエンチし、Et₂O(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc/ヘキサン; 勾配: 20分間で0%から34.5% EtOAc; 流速: 60mL/分)により精製し、続いて得られた物質をヘキサン/Et₂O(1:1)中ですり混ぜて、表題化合物(3.45g、純度90%)を黄色油状物として得た。Rf=0.79(50% EtOAc/ヘキサン); Rt: 0.87分(LC-MS1); MS m/z: 180.1 [M+H]⁺(LC-MS1)。

【0199】

ステップ7: エチル4-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロール-3-カルボキシレート

エチル4-シクロプロピル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例1のステップ6、3.45g、19.25mmol)のDMF(30mL)中攪拌溶液に、Ar下0℃でNaH(0.924g、23.10mmol)を添加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌した。SEMC1(3.76mL、21.18mmol)を少量ずつ添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、 NaHCO_3 の飽和水溶液(150mL)を添加することによりクエンチし、EtOAc(2×150mL)で抽出した。合わせた有機層を NaHCO_3 の飽和水溶液(150mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc/ヘキサン; 勾配: 24.3分間で0%から8.7% EtOAc; 流速: 60mL/分)により精製して、表題化合物(5.47g)を無色油状物として得た。Rf=0.36(10% EtOAc/ヘキサン); Rt: 1.39分(LC-MS1); MS m/z: 310.2 [M+H]⁺(LC-MS1)。

【0200】

ステップ8：エチル2-((4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-4-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロール-3-カルボキシレート

エチル4-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例1のステップ7、5.45g、17.61mmol)のTHF(100mL)中攪拌溶液に、Ar下-78℃でLDA(THF/ヘプタン/エチルベンゼン中2M, 11.45mL、22.89mmol)を添加した。反応混合物を-78℃で30分間攪拌した。THF(10mL)中の4-クロロベンズアルデヒド(3.22g、22.89mmol)を添加した。反応混合物を-78℃で30分間攪拌し、ブライン(100mL)を添加することによりクエンチし、EtOAc(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1×100mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc/ヘキサン; 勾配: 30分間で0%から10% EtOAc、3.9分10% EtOAc; 流速: 85mL/分)により精製して、表題化合物(6.95g、純度80%)を黄色油状物として得た。Rf=0.23(10% EtOAc/ヘキサン); Rt: 1.54分(LC-MS1); MS m/z: 432.2 [M-17]⁺(LC-MS1)。

10

【0201】

ステップ9：エチル2-((4-クロロフェニル)((3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)アミノ)メチル)-4-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロール-3-カルボキシレート

エチル2-((4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-4-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例1のステップ8、2g、4.44mmol)のDCM(40mL)中攪拌溶液に、Ar下室温で1-クロロ-N,N,2-トリメチル-1-プロペニルアミン(0.878mL、6.67mmol)を添加した。反応混合物を室温で5時間攪拌し、0℃に冷却した。トリエチルアミン(1.858mL、13.33mmol)および3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-アミン(実施例1のステップ5、0.798g、4.89mmol)を0℃で添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、NaHCO₃の飽和水溶液(100mL)を添加することによりクエンチし、DCM(100mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc/ヘキサン; 勾配: 15.3分間で0%から65.5% EtOAc; 流速: 40mL/分)により精製して、表題化合物(1.67g)を黄色固体として得た。Rf=0.76(50% EtOAc/ヘキサン); Rt: 1.57分(LC-MS1); MS m/z: 595.4 [M+H]⁺(LC-MS1)。

20

30

【0202】

ステップ10：6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-1-((ヒドロキシメチル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オンエチル2-((4-クロロフェニル)((3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)アミノ)メチル)-4-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例1のステップ9、1.67g、2.81mmol)のトルエン(30mL)中攪拌溶液に、Ar下室温でジメチルアルミニウムクロリド(ヘキサン中1M, 16.83mL、16.83mmol)を添加した。反応混合物を120℃で8時間攪拌し、ロッシェル塩の飽和水溶液(100mL)で希釈し、EtOAc(2×100mL)で抽

40

50

出した。合わせた有機層を水（100 mL）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／DCM；勾配：15.6分間で0%から7.8% EtOAc、0.2分間で7.8%から7.9% EtOAc、15.2分間で7.9%から38.1% EtOAc；流速：35 mL／分）により精製して、表題化合物（492 mg、純度90%）を黄色固体として得た。Rf = 0.24（10% EtOAc／DCM）；Rt：1.13分（LC-MS1）；MS m/z：449.3 [M+H]⁺（LC-MS1）。

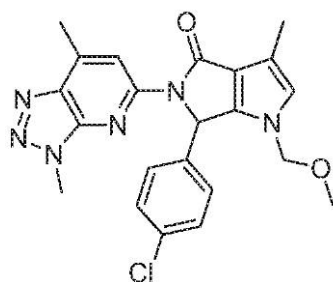
【0203】

〔実施例2〕

6-（4-クロロフェニル）-5-（3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル）-1-（メトキシメチル）-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4（1H）-オン

【0204】

【化64】



ステップ1：エチル1-（メトキシメチル）-4-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

エチル4-メチルピロール-3-カルボキシレート（Alfa Aesar、1 g、6.53 mmol）のDMF（10 mL）中撹拌溶液に、Ar下0℃でNaH（0.313 g、7.83 mmol）を添加した。反応混合物を0℃で30分間撹拌した。クロロメチルメチルエーテル（Aldrich、0.595 mL、7.83 mmol）を少量ずつ添加した。反応混合物を室温で1時間撹拌し、 NaHCO_3 の飽和水溶液（75 mL）を添加することによりクエンチし、EtOAc（2×75 mL）で抽出した。合わせた有機層を NaHCO_3 の飽和水溶液（75 mL）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン；勾配：1.2分0% EtOAc、12.2分間で0%から33.7% EtOAc；流速：35 mL／分）により精製して、表題化合物（1.25 g、純度85%）を無色油状物として得た。Rf = 0.82（50% EtOAc／ヘキサン）；Rt：0.91分（LC-MS1）；MS m/z：198.2 [M+H]⁺（LC-MS1）。

【0205】

ステップ2：エチル2-（（4-クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）-1-（メトキシメチル）-4-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

エチル1-（メトキシメチル）-4-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート（実施例2のステップ1、1.25 g、6.34 mmol）のTHF（25 mL）中撹拌溶液に、Ar下-78℃でLDA（THF／ヘプタン／エチルベンゼン中2 M、4.12 mL、8.24 mmol）を添加した。反応混合物を-78℃で30分間撹拌した。THF（3 mL）中の4-クロロベンズアルデヒド（1.158 g、8.24 mmol）を添加した。反応混合物を-78℃で30分間撹拌し、ブライン（100 mL）を添加することによりクエンチし、EtOAc（2×100 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、濾液を濃縮した。残

10

20

30

40

50

留物をC o m b i f l a s h I s c o上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：E t O A c／ヘキサン；勾配：1．5分0％E t O A c、21分間で0％から20％E t O A c、0．2分20％E t O A c；流速：40mL／分）により精製して、表題化合物（1．25g、純度86％）を無色油状物として得た。R f = 0．11（10％E t O A c／ヘキサン）；R t：1．21分（L C－M S 1）；M S m/z：320．2 [M－17]⁺（L C－M S 1）。

【0206】

ステップ3：エチル2－（（4－クロロフェニル）（（3，7－ジメチル－3H－[1，2，3]トリアゾロ[4，5－b]ピリジン－5－イル）アミノ）メチル）－1－（メトキシメチル）－4－メチル－1H－ピロール－3－カルボキシレート

エチル2－（（4－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－1－（メトキシメチル）－4－メチル－1H－ピロール－3－カルボキシレート（実施例2のステップ2、1g、2．96mmol）および3，7－ジメチル－3H－[1，2，3]トリアゾロ[4，5－b]ピリジン－5－アミン（実施例1のステップ5、0．531g、3．26mmol）を用い、実施例1のステップ9に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をC o m b i f l a s h I s c o上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：E t O A c／D C M；勾配：18．2分間で0％から6．2％E t O A c；流速：35mL／分）により精製して、表題化合物（1．25g）を無色油状物として得た。R f = 0．31（10％E t O A c／D C M）；R t：1．32分（L C－M S 1）；M S m/z：483．32 [M+H]⁺（L C－M S 1）。

【0207】

ステップ4：2－（（4－クロロフェニル）（（3，7－ジメチル－3H－[1，2，3]トリアゾロ[4，5－b]ピリジン－5－イル）アミノ）メチル）－1－（メトキシメチル）－4－メチル－1H－ピロール－3－カルボン酸

エチル2－（（4－クロロフェニル）（（3，7－ジメチル－3H－[1，2，3]トリアゾロ[4，5－b]ピリジン－5－イル）アミノ）メチル）－1－（メトキシメチル）－4－メチル－1H－ピロール－3－カルボキシレート（実施例2のステップ3、690mg、1．429mmol）のT H F（10mL）およびM e O H（10mL）中撹拌溶液に、N a O H水溶液（2N、7．14mL、14．29mmol）を添加した。反応混合物を100℃で20時間撹拌し、H C l水溶液（1M、100mL）を添加することによりクエンチし、E t O A c（2×100mL）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（N a₂S O₄）、濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物（637mg）を無色固体として得た。R t：1．07分（L C－M S 1）；M S m/z：455．2 [M+1]⁺（L C－M S 1）。

【0208】

ステップ5：6－（4－クロロフェニル）－5－（3，7－ジメチル－3H－[1，2，3]トリアゾロ[4，5－b]ピリジン－5－イル）－1－（メトキシメチル）－3－メチル－5，6－ジヒドロピロロ[3，4－b]ピロール－4（1H）－オン

2－（（4－クロロフェニル）（（3，7－ジメチル－3H－[1，2，3]トリアゾロ[4，5－b]ピリジン－5－イル）アミノ）メチル）－1－（メトキシメチル）－4－メチル－1H－ピロール－3－カルボン酸（実験例2のステップ4、630mg、1．385mmol）のD C M（10mL）中撹拌溶液に、A r下室温で1－クロロ－N，N，2－トリメチル－1－プロペニルアミン（0．255mL、1．939mmol）を添加した。反応混合物を室温で2時間撹拌し、N a H C O₃の飽和水溶液（100mL）を添加することによりクエンチし、D C M（2×100mL）で抽出した。合わせた有機層をN a H C O₃の飽和水溶液（100mL）で洗浄し、乾燥させ（N a₂S O₄）、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をC o m b i f l a s h I s c o上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：E t O A c／ヘキサン；勾配：10．9分間で0％から77．6％E t O A c；流速：30mL／分）により精製し、続いて得られた物質をE t₂O中ですり混ぜて、表題化合物（470mg）を無色固体として得た。R f = 0．40（50％

EtOAc／ヘキサン) ; Rt : 1.20分 (LC-MS1) ; MS m/z : 437.2 [M+H]⁺ (LC-MS1) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 6.84 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.97 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

【0209】

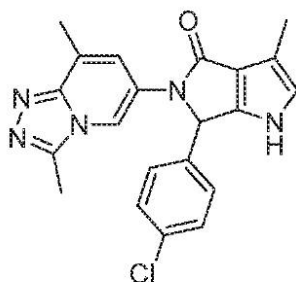
[実施例3]

6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

10

【0210】

【化65】



20

ステップ1: 2-ヒドラジニル-3-メチル-5-ニトロピリジン

ヒドラジン水和物 (Sigma Aldrich、268 mL、5517 mmol) を、室温で2-クロロ-3-メチル-5-ニトロピリジン (AOB Chem、200 g、1159 mmol) およびエタノール (2700 mL) の黄色懸濁液に15分内で添加した。ヒドラジン約180 mLを添加した後、反応物は僅かに発熱し、反応混合物は暗赤色溶液に変化した。内部温度を35℃にゆっくり上げ、反応混合物をドライアイス／アセトン浴で20℃に冷却した。褐色懸濁液を-5℃に冷却し、30分間攪拌した。懸濁液を濾過した。濾過ケーキをMTBEで2回洗浄し、真空下室温で終夜乾燥して、表題化合物 (274.2 g、純度71%) を黄色固体として得た。Rt : 0.46分 (LC-MS1) ; MS m/z : 169.1 [M+H]⁺ (LC-MS1) ;

30

【0211】

ステップ2: N'-(3-メチル-5-ニトロピリジン-2-イル)アセトヒドラジド

2-ヒドラジニル-3-メチル-5-ニトロピリジン (実験例3のステップ1、273.2 g、1154 mmol) のDCM (3600 mL) 中黄色懸濁液に、トリエチルアミン (640 mL、4614 mmol) を添加した。無水酢酸 (239 mL、2538 mmol) を30分内で滴下添加した。得られた赤色懸濁液を室温で2時間攪拌した。無水酢酸 (0.42当量) を添加した。混合物を30℃に加熱し、1時間攪拌した。無水酢酸 (0.5当量) を添加した。反応混合物を15分間攪拌し、NaHCO₃の3.5%水溶液 (7.7 L) 上に注ぎ入れ、アセトニトリルで希釈した。赤色懸濁液を30分間攪拌し、濾過した。濾過ケーキを水 (3×1 L) でおよびMTBEで2回洗浄し、真空下35℃で乾燥して、表題化合物 (272 g、純度89%) を得た。Rt : 0.47分 (LC-MS1) ; MS m/z : 210.2 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

40

【0212】

ステップ3: 3,8-ジメチル-6-ニトロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン

AcOH (315 mL、5508 mmol) を、N'-(3-メチル-5-ニトロピリジン-2-イル)アセトヒドラジド (実験例3のステップ2、227 g、1080 mmol) のジオキサン (2 L) 中懸濁液に添加した。得られた褐色懸濁液を加熱還流し、還流

50

状態で終夜攪拌し、冷却した。無水酢酸（102 mL, 1 当量）を10分内で添加した。褐色反応溶液を再度加熱還流し、8時間45分攪拌し、室温に冷却し、室温で15.5時間攪拌し、真空中で濃縮した。褐色残留物をMTBEに懸濁させ、攪拌し、濾過した。得られた褐色物質（180 g）をEtOAc（350 mL）中で懸濁させ、加熱還流した。褐色溶液を還流状態で15分間攪拌した。次いでMTBE（180 mL）を添加した。懸濁液を室温に冷却し、次いで氷／水浴で0℃に冷却し、濾過した。濾過ケーキをMTBEで洗浄し、真空下40℃で終夜乾燥して、表題化合物（150.6 g）を得た。Rt：0.54分（LC-MS1）；MS m/z：192.2 [M+H]⁺（LC-MS1）。

【0213】

ステップ4：3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-アミン

10

3, 8-ジメチル-6-ニトロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン（216.3 g、1126 mmol）および10% Pd/C（80 g）のMeOH（10 L）中混合物を、水素雰囲気（4 bar）下25分間攪拌し、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（10～20% MeOH/DCM）により精製し、続いて得られた物質をMTBE／石油エーテル中ですり混ぜて、表題化合物（124.7 g）をベージュ色固体として得た。Rt：0.31分（LC-MS1）；MS m/z：162.2 [M+H]⁺（LC-MS1）。

【0214】

ステップ5：エチル4-メチル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロール-3-カルボキシレート

20

エチル4-メチルピロール-3-カルボキシレート（Alpha Aesar、3 g、19.59 mmol）を用い、実施例1のステップ7に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン；勾配：2.8分0% EtOAc、28.5分間で0%から5.8% EtOAc；流速：85 mL/分）により精製して、表題化合物（3.02 g）を無色油状物として得た。Rf=0.42（10% EtOAc／ヘキサン）；Rt：1.34分（LC-MS1）；MS m/z：284.2 [M+H]⁺（LC-MS1）。

【0215】

30

ステップ6：エチル2-（（4-クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）-4-メチル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロール-3-カルボキシレート

エチル4-メチル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロール-3-カルボキシレート（実施例3のステップ5、3.01 g、10.62 mmol）を用い、実施例1のステップ8に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン；勾配：2.5分0% EtOAc、21.3分間で0%から6.5% EtOAc、12.3分6.5% EtOAc、3.4分間で6.5%から7.5% EtOAc、2.9分間で7.5%から9.6% EtOAc；流速：60 mL/分）により精製して、表題化合物（3.67 g）を無色油状物として得た。Rf=0.25（10% EtOAc／ヘキサン）；Rt：1.50分（LC-MS1）；MS m/z：406.2 [M-17]⁺（LC-MS1）。

40

【0216】

ステップ7：エチル2-（（4-クロロフェニル）（（3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル）アミノ）メチル）-4-メチル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロール-3-カルボキシレート

エチル2-（（4-クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）-4-メチル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロール-3-カルボキシレート

50

(実施例 3 のステップ 6、2 g、4.72 mmol) および 3,8-ジメチル-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] ピリジン-6-アミン (実施例 3 のステップ 4、0.842 g、5.19 mmol) を用い、実施例 1 のステップ 9 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: MeOH/DCM; 勾配: 2.3 分 0% MeOH、17.7 分間で 0% から 3.1% MeOH、5.7 分 3.1% MeOH、2.8 分間で 3.1% から 3.6 MeOH; 流速: 60 mL/分) により精製して、表題化合物 (1.67 g) を無色油状物として得た。Rf = 0.58 (10% MeOH/DCM); Rt: 1.43 分 (LC-MS1); MS m/z: 568.3 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

10

【0217】

ステップ 8: 2-((4-クロロフェニル)((3,8-ジメチル-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] ピリジン-6-イル)アミノ)メチル)-4-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸

エチル 2-((4-クロロフェニル)((3,8-ジメチル-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] ピリジン-6-イル)アミノ)メチル)-4-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロール-3-カルボキシレート (実施例 3 のステップ 7、500 mg、0.880 mmol) を用い、反応混合物を 100 °C で 5 時間攪拌し、実施例 2 のステップ 4 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物 (545 mg) を精製せずに使用した。Rt: 1.23 分 (LC-MS1); MS m/z: 540.2 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

20

【0218】

ステップ 9: 6-((4-クロロフェニル)-5-((3,8-ジメチル-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] ピリジン-6-イル)-3-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

2-((4-クロロフェニル)((3,8-ジメチル-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] ピリジン-6-イル)アミノ)メチル)-4-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 (実施例 3 のステップ 8、966 mg、1.788 mmol) を用い、反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、実施例 2 のステップ 5 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: MeOH/DCM; 勾配: 18.5 分間で 1% から 4.1% MeOH、8 分 4.2% MeOH; 流速: 40 mL/分) により精製して、表題化合物 (552 mg) を黄色固体として得た。Rf = 0.49 (10% MeOH/DCM); Rt: 1.25 分 (LC-MS1); MS m/z: 522.2 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

30

【0219】

ステップ 10: 6-((4-クロロフェニル)-5-((3,8-ジメチル-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] ピリジン-6-イル)-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

6-((4-クロロフェニル)-5-((3,8-ジメチル-[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] ピリジン-6-イル)-3-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン (実施例 3 のステップ 9、550 mg、1.053 mmol) および TFA (0.812 mL、10.53 mmol) の混合物を、室温で 1 時間攪拌した。混合物を 0 °C に冷却した。NaOH 水溶液 (4 N、6.58 mL、26.3 mmol) および THF (5 mL) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、ブライン (50 mL) を添加することによりクエンチし、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (75 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: MeO

40

50

H/DCM; 勾配: 2.5分0% MeOH、30.9分間で0%から9.7% MeOH; 流速: 35 mL/分) により精製して、表題化合物 (71 mg) を無色固体として得た。Rf = 0.45 (10% DCM/MeOH); Rt: 0.83分 (LC-MS1); MS m/z: 392.1 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.15 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 2.59 (s, 3 H) 6.40 (s, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 7.17 - 7.48 (m, 5 H) 8.36 (s, 1 H) 11.34 (s, 1 H).

【0220】

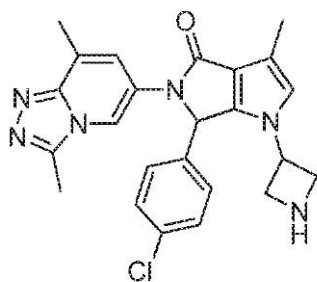
[実施例4]

1-(アゼチジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

10

【0221】

【化66】



20

ステップ1: 6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

エチル 2-((4-クロロフェニル)((3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)アミノ)メチル)-4-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロール-3-カルボキシレート (実施例3のステップ7、1.24 g、2.182 mmol) を用い、反応混合物を120℃で3時間攪拌し、実施例1のステップ10に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: MeOH/DCM; 勾配: 28.3分間で1.5から7% MeOH、3.2分7% MeOH; 流速: 35 mL/分) により精製して、表題化合物 (588 mg、純度85%) を黄色固体として得た。Rf = 0.41 (10% DCM/MeOH); Rt: 0.80分 (LC-MS1); MS m/z: 422.2 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

30

【0222】

ステップ2: 6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

40

6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン (実施例4のステップ1、580 mg、1.375 mmol) の THF (20 mL) 中攪拌溶液に、NaOH 水溶液 (1 N、13.75 mL、13.75 mmol) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、NaOH 水溶液 (0.1 N、75 mL) を添加することによりクエンチし、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: MeOH/DCM; 勾配: 18.9分間で3%から9.6% Me

50

OH；流速：35 mL／分）により精製して、表題化合物（369 mg、純度75％）を黄色固体として得た。Rf=0.45（10％EtOAc／ヘキサン）；Rt：0.83分（LC-MS1）；MS m/z：392.2 [M+H]⁺（LC-MS1）。

【0223】

ステップ3：tert-ブチル3-（6-（4-クロロフェニル）-5-（3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル）-3-メチル-4-オキソ-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1（4H）-イル）アゼチジン-1-カルボキシレート

6-（4-クロロフェニル）-5-（3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル）-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4（1H）-オン（実施例4のステップ2、365 mg、0.931 mmol）のDMF（12 mL）中攪拌溶液に、Ar下NaH（48.4 mg、1.211 mmol）を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、N-Boc-3-ヨードアゼチジン（Apollon、316 mg、1.118 mmol）を添加した。反応混合物を80℃に加熱し、1時間攪拌し、冷却し、NaHCO₃の飽和水溶液（50 mL）を添加することによりクエンチし、EtOAc（2×100 mL）で抽出した。合わせた有機層をNaHCO₃の飽和水溶液（75 mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：MeOH／DCM；勾配：23.3分間で1.5％から8％MeOH；流速：35 mL／分）により精製して、表題化合物（333 mg、純度93％）を黄色固体として得た。Rf=0.45（10％MeOH／DCM）；Rt：1.08分（LC-MS1）；MS m/z：547.3 [M+H]⁺（LC-MS1）。

10

20

【0224】

ステップ4：1-（アゼチジン-3-イル）-6-（4-クロロフェニル）-5-（3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル）-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4（1H）-オン

tert-ブチル3-（6-（4-クロロフェニル）-5-（3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル）-3-メチル-4-オキソ-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1（4H）-イル）アゼチジン-1-カルボキシレート（実施例4のステップ3、330 mg、0.603 mmol）のDCM（4 mL）中攪拌溶液に、TFA（0.930 mL、12.06 mmol）を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、NaHCO₃の飽和水溶液を添加することによりクエンチし、DCM（2×100 mL）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：MeOH／DCM；勾配：1.6分0％MeOH、23.3分間で0％から9.9％MeOH、2.7分9.9％MeOH；流速：30 mL／分）により精製して、表題化合物（160 mg）を褐色固体として得た。Rf=0.16（10％MeOH／DCM）；Rt：0.56分（LC-MS1）；MS m/z：447.3 [M+H]⁺（LC-MS1）。

30

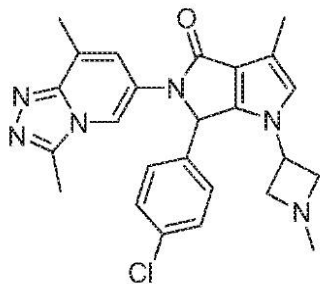
【0225】**[実施例5]**

6-（4-クロロフェニル）-5-（3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル）-3-メチル-1-（1-メチルアゼチジン-3-イル）-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4（1H）-オン

40

【0226】

【化 6 7】



10

1-(アゼチジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン(実施例4のステップ4、80mg、0.179mmol)のMeOH(2mL)中攪拌溶液に、ホルムアルデヒド(0.049mL、0.537mmol)を添加した。混合物を室温で5分間攪拌した。NaB(OAc)₃H(190mg、0.895mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、NaHCO₃の飽和水溶液(50mL)を添加することによりクエンチし、EtOAc(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層をNaHCO₃の飽和水溶液(75mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: MeOH/DCM; 勾配: 13.9分間で0%から8% MeOH; 流速: 18mL/分)により精製して、表題化合物(47mg)を無色固体として得た。Rf=0.43(10% MeOH/DCM); Rt: 0.57分(LC-MS1); MS m/z: 461.3 [M+H]⁺(LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.09 - 2.22 (m, 6 H) 2.41 (s, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 2.80 - 2.89 (m, 1 H) 2.96 - 3.03 (m, 1 H) 3.09 - 3.16 (m, 1 H) 3.43 - 3.53 (m, 1 H) 4.19 - 4.30 (m, 1 H) 6.45 (s, 1 H) 7.01 (s, 1 H) 7.26 - 7.39 (m, 5 H) 8.30 (s, 1 H).

20

【0227】

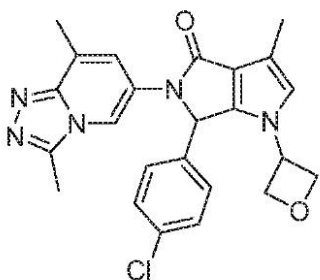
[実施例6]

30

6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0228】

【化 6 8】



40

6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン(実施例3のステップ10、55mg、0.140mmol)のDMF(2mL)中攪拌溶液に、Ar下NaH(7.30mg、0.182mmol)を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、3-ヨードオキセタン(Aldr

50

i c h、31.0 mg、0.168 mmol) を添加した。反応混合物を80℃で1時間攪拌し、NaHCO₃の飽和水溶液(50 mL)を添加することによりクエンチし、EtOAc(2×100 mL)で抽出した。合わせた有機層をNaHCO₃の飽和水溶液(75 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: MeOH/DCM; 勾配: 23分間で2.5%から10% MeOH、0.4分10% MeOH; 流速: 18 mL/分)により精製した。得られた物質を分取アキラルSFC(カラム: Diol、250×30 mm、5 μm、100 Å、Princeton; 溶離液: MeOH/sccO₂; 勾配: 1分23% MeOH、6分間で23%から28% MeOH、1分間で28%から50% MeOH、1.5分50% MeOH; 流速: 100 mL/分)によりさらに精製して、表題化合物(20 mg)を無色固体として得た。R_f=0.39(10% MeOH/DCM); R_t: 0.87分(LC-MS1); MS m/z: 448.2 [M+H]⁺(LC-MS1); ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.19 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 4.33 - 4.39 (m, 1 H) 4.46 - 4.51 (m, 2 H) 4.69 - 4.74 (m, 1 H) 4.91 - 5.00 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 7.28 - 7.37 (m, 5 H) 8.31 (s, 1 H).

10

【0229】

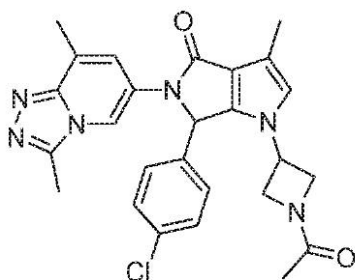
[実施例7]

1-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

20

【0230】

【化69】



30

1-(アゼチジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン(実施例4のステップ4、80 mg、0.179 mmol)のDCM(1 mL)中攪拌溶液に、Ar下トリエチルアミン(0.100 mL、0.716 mmol)およびAc₂O(0.034 mL、0.358 mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、水(75 mL)で希釈し、EtOAc(2×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(100 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: MeOH/DCM; 勾配: 18.9分間で0%から4.8% MeOH; 流速: 18 mL/分)により精製し、続いて得られた物質をEt₂O中ですり混ぜて、表題化合物(52 mg)を無色固体として得た。R_f=0.41(10% MeOH/DCM); R_t: 0.76分(LC-MS1); MS m/z: 489.3 [M+H]⁺(LC-MS1); ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm [1.57 (s), 1.72 (s), 3 H] 2.17 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 2.58 - 2.63 (m, 3 H) 3.54 - 3.64 (m, 1 H) 3.75 - 3.92 (m, 1 H) 3.99 - 4.32 (m, 2 H) 4.58 - 4.81 (m, 1 H) [6.54 (s) 6.58 (s), 1 H] 6.99 (s) 7.02 (s), 1 H] 7.25 - 7.38 (m, 5 H) 8.28 - 8.34 (m, 1 H).

40

50

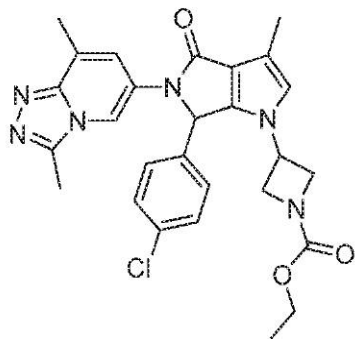
【0231】

[実施例8]

エチル 3- (6- (4-クロロフェニル) -5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル) -3-メチル-4-オキソ-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-1 (4H) -イル) アゼチジン-1-カルボキシレート

【0232】

【化70】



10

20

1- (アゼチジン-3-イル) -6- (4-クロロフェニル) -5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル) -3-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン (実施例4のステップ4、80 mg、0.179 mmol) のDCM (2 mL) 中攪拌溶液に、Ar下トリエチルアミン (0.075 mL、0.537 mmol) およびクロロギ酸エチル (0.026 mL、0.268 mmol) を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、水 (75 mL) で希釈し、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: MeOH/DCM; 勾配: 18.3分間で1%から6.3% MeOH; 流速: 18 mL/分) により精製し、続いて得られた物質をEt₂O中ですり混ぜて、表題化合物 (62 mg) を黄色固体として得た。R_f = 0.50 (10% MeOH/DCM); R_t: 0.94分 (LC-MS1); MS m/z: 519.2 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.13 (t, J=7.23 Hz, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 3.83 - 4.11 (m, 6 H) 4.73 (br. s., 1 H) 6.57 (s, 1 H) 6.98 (br. s., 1 H) 7.26 - 7.44 (m, 5 H) 8.31 (s, 1 H).

30

【0233】

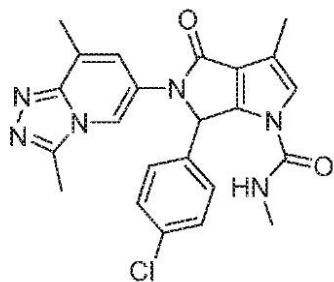
[実施例9]

6- (4-クロロフェニル) -5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル) -N, 3-ジメチル-4-オキソ-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-1 (4H) -カルボキサミド

40

【0234】

【化 7 1】



10

ステップ 1：N-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド

1, 1'-カルボニルジイミダゾール (5 g、30.8 mmol) およびメチルアミン (THF 中 2 N、25 mL、50 mmol) 反応体の混合物を室温で 3 時間攪拌し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% MeOH/DCM) により精製して、表題化合物 (2.44 g) を無色固体として得た。Rt: 0.24 分 (LC-MS1); MS m/z: 126.1 [M+H]⁺ (LC-MS1);

【0235】

ステップ 2：6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-N,3-ジメチル-4-オキソ-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(4H)-カルボキサミド

20

6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン (実施例 4 のステップ 2、100 mg、0.255 mmol) およびトリエチルアミン (0.107 mL、0.766 mmol) の DCM (3 mL) 中攪拌溶液に、N-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド (実施例 9 のステップ 1、63.9 mg、0.510 mmol) を添加した。反応混合物を Ar 下室温で 40 時間攪拌し、濃縮し、NaHCO₃ の飽和水溶液 (100 mL) を添加することによりクエンチし、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を NaHCO₃ の飽和水溶液 (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: MeOH/DCM; 勾配: 23 分間で 2.5% から 10% MeOH、0.4 分 10% MeOH; 流速: 18 mL/分) により精製した。得られた物質を分取アキラル SFC (カラム: PPU、250×30 mm、5 μm、100 Å、Princeton; 溶離液: MeOH/scCO₂; 勾配: 1 分 20% MeOH、6 分間で 20% から 25% MeOH、1 分間で 25% から 50% MeOH、1.5 分 50% MeOH; 流速: 100 mL/分) によりさらに精製して、表題化合物 (18 mg) を無色固体として得た。Rf = 0.52 (50% EtOAc/ヘキサン); Rt: 0.82 分 (LC-MS1); MS m/z: 449.2 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.19 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 2.65 (d, J=4.30 Hz, 3 H) 6.60 (s, 1 H) 7.18 - 7.27 (m, 4 H) 7.30 (s, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 8.15 - 8.26 (m, 1 H) 8.41 (d, J=0.78 Hz, 1 H).

30

40

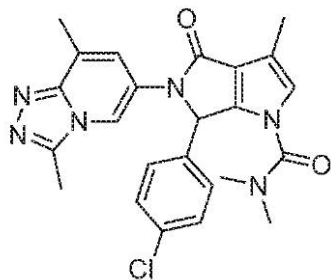
【0236】

[実施例 10]

6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-N,N,3-トリメチル-4-オキソ-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(4H)-カルボキサミド

【0237】

【化 7 2】



10

6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン(実施例4のステップ2、100mg、0.255mmol)のピリジン(2mL)中攪拌溶液に、Ar下ジメチルカルバモイルクロリド(Fluka、0.047mL、0.510mmol)を添加した。反応混合物を100℃で16時間攪拌し、濃縮し、NaHCO₃の飽和水溶液(100mL)を添加することによりクエンチし、EtOAc(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層をNaHCO₃の飽和水溶液(50mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: MeOH/DCM; 勾配: 14.9分間で0%から8% MeOH、1.3分8% MeOH; 流速: 18mL/分)により精製した。得られた物質を分取アキラルSFC(カラム: PPU、250×30mm、5μm、100Å、Princeton; 溶離液: MeOH/sccO₂; 勾配: 1分14% MeOH、6分間で14%から19% MeOH、1分間で19%から50% MeOH、1.5分50% MeOH; 流速: 100mL/分)によりさらに精製し、続いて生成物をEt₂O中ですり混ぜて、表題化合物(16mg)を無色固体として得た。Rf=0.44(10% MeOH/DCM); Rt: 0.88分(LC-MS1); MS m/z: 463.2 [M+H]⁺(LC-MS1); ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.29(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.21(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.10(s, 1H), 6.55(s, 1H), 2.81(s, 6H), 2.60(s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.19(s, 3H).

20

30

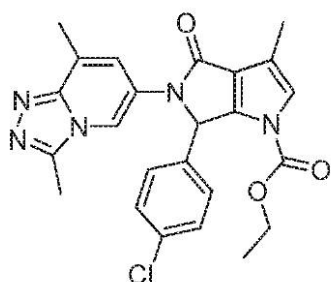
【0238】

[実施例11]

エチル 6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-3-メチル-4-オキソ-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(4H)-カルボキシレート

【0239】

【化 7 3】



40

6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン(実施例4のステップ2、100mg、0.255mmol)

50

1) を用い、実施例 1 のステップ 10 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物を分取 HPLC (Gilson gx-281。カラム: Sunfire C18、30×100mm、5 μm。流速: 30 mL/分。勾配: 20 分間で 5% から 100% B; A = H₂O 中 0.1% TFA、B = CH₃CN。検出: UV) により精製して、表題化合物 (79 mg) を無色固体として得た。Rf = 0.38 (10% DCM/MeOH); Rt: 1.04 分 (LC-MS1); MS m/z: 464.1 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.15 (m, 6H), 6.57 (s, 1H), 4.31 - 4.00 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.07 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

【0240】

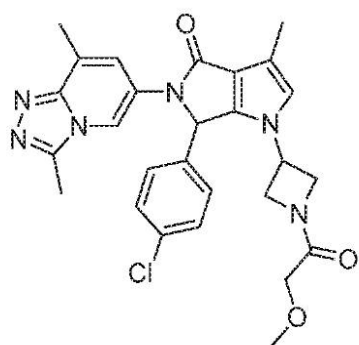
10

[実施例 12]

6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-(1-(2-メトキシアセチル)アゼチジン-3-イル)-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0241】

【化 74】



20

1-(アゼチジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン (実施例 4 のステップ 4、91 mg、0.204 mmol) の DMF (2 mL) 中攪拌溶液に、Ar 下 DIEA (0.107 mL、0.611 mmol)、TBTU (131 mg、0.407 mmol) およびメトキシ酢酸 (Aldrich、0.023 mL、0.305 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、水 (75 mL) で希釈し、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: MeOH/DCM; 勾配: 17.2 分間で 2.5% から 9% MeOH; 流速: 18 mL/分) により精製して、表題化合物 (14 mg) を褐色固体として得た。Rf = 0.46 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.78 分 (LC-MS1); MS m/z: 519.3 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 - 8.18 (m, 1H), 7.43 - 7.21 (m, 5H), 7.10 - 6.92 (m, 1H), 6.66 - 6.40 (m, 1H), 4.84 - 4.58 (m, 1H), 4.43 - 3.57 (m, 5H), 3.28 - 3.26 (m, 1H), 3.25 - 3.16 (m, 3H), 2.60 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

30

40

【0242】

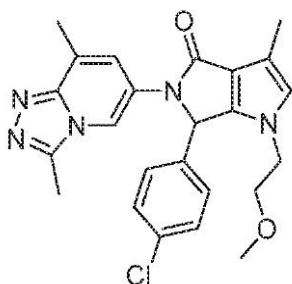
[実施例 13]

6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-(2-メトキシエチル)-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0243】

50

【化 7 5】



10

6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン(実施例4のステップ2、80mg、0.204mmol)および(2-ブロモメチル)-メチルエーテル(Aldrich、0.023mL、0.245mmol)を用い、実施例2のステップ1に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。(2-ブロモメチル)-メチルエーテルを添加した後、反応混合物を室温で30分間攪拌した後、クエンチした。粗生成物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:MeOH/DCM;勾配:18.7分間で1%から6.7%MeOH;流速:18mL/分)により精製した。得られた物質を分取アキラルSFC(カラム:PPU、250×30mm、5μm、100Å、Princeton;溶離液:MeOH/scCO₂;勾配:1分16%MeOH、6分間で16%から21%MeOH、1分間で21%から50%MeOH、1.5分50%MeOH;流速:100mL/分)によりさらに精製し、続いて生成物をEt₂O中ですり混ぜて、表題化合物(17mg)を黄色固体として得た。R_f=0.53(10%MeOH/DCM);R_t:0.95分(LC-MS1);MS m/z:450.2[M+H]⁺(LC-MS1);¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (s, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 5H), 6.69 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 1H), 3.58 - 3.47 (m, 1H), 3.34 - 3.27 (m, 1H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

20

30

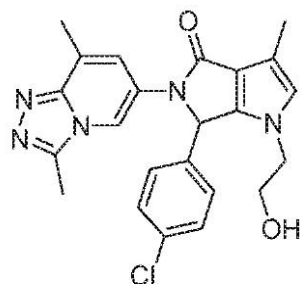
【0244】

[実施例14]

6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0245】

【化 7 6】



40

6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン(実施例4のステップ2、200mg、0.510mmol)

50

1) および (Fluka、0.067 mL、0.612 mmol) を用い、実施例 1 のステップ 10 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。2-ブロモエチルアセテートを添加した後、反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、NaOH 水溶液 (1 N、50 mL) を添加することによりクエンチし、室温で 1 時間攪拌した後、抽出した。粗生成物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: MeOH/DCM; 勾配: 14.9 分間で 3% から 8.8% MeOH; 流速: 18 mL/分) により精製した。得られた物質を分取アキラル SFC (カラム: reposit 70 NH₂、250 × 30 mm、5 μm、70 Å、Dr Maisch; 溶離液: MeOH/scCO₂; 勾配: 1 分 22% MeOH、6 分間で 22% から 27% MeOH、1 分間で 27% から 50% MeOH、1.5 分 50% MeOH; 流速: 100 mL/分) によりさらに精製し、続いて生成物を Et₂O 中ですり混ぜて、表題化合物 (33 mg) を無色固体として得た。R_f = 0.36 (10% MeOH/DCM); R_t: 0.80 分 (LC-MS1); MS m/z: 436.2 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (s, 1H), 7.48 - 7.22 (m, 5H), 6.69 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.91 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.71 - 3.59 (m, 1H), 3.48 - 3.30 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

10

【0246】

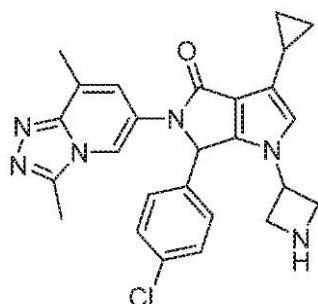
[実施例 15]

1-(アゼチジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

20

【0247】

【化 77】



30

ステップ 1: エチル 2-((4-クロロフェニル)((3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)アミノ)メチル)-4-シクロプロピル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロール-3-カルボキシレート

3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-アミン (実施例 3 のステップ 4、0.793 g、4.89 mmol、1.1 当量) を用い、実施例 1 のステップ 9 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: MeOH/DCM; 勾配: 17.6 分間で 0% から 6.2% MeOH; 流速: 40 mL/分) により精製して、表題化合物 (1.81 g) を黄色固体として得た。R_f = 0.62 (10% MeOH/DCM); R_t: 1.48 分 (LC-MS1); MS m/z: 594.3 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

40

【0248】

ステップ 2: 6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-(ヒドロキシメチル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

50

エチル 2-((4-クロロフェニル)((3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-イル) アミノ) メチル)-4-シクロプロピル-1-((2-((トリメチルシリル) エトキシ) メチル)-1H-ピロール-3-カルボキシレート (実施例 15 のステップ 1、1. 81 g、3. 05 mmol) を用い、反応混合物を 120℃で 16 時間攪拌し、実施例 1 のステップ 10 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: MeOH/DCM; 勾配: 22. 9 分間で 0% から 10% MeOH、0. 7 分 10% MeOH; 流速: 35 mL/分) により精製して、表題化合物 (516 mg) を黄色固体として得た。Rf = 0. 48 (10% MeOH/DCM); Rt: 0. 88 分 (LC-MS1); MS m/z: 448. 2 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

10

【0249】

ステップ 3: 6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-4(1H)-オン

6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1-(ヒドロキシメチル)-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-4(1H)-オン (実施例 15 のステップ 2、516 mg、1. 152 mmol) を用い、実施例 4 のステップ 2 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: MeOH/DCM; 勾配: 18. 7 分間で 0% から 8. 7% MeOH; 流速: 30 mL/分) により精製して、表題化合物 (370 mg、純度 80%) を褐色固体として得た。Rf = 0. 50 (10% MeOH/DCM); Rt: 0. 92 分 (LC-MS1); MS m/z: 418. 2 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

20

【0250】

ステップ 4: tert-ブチル 3-(6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-イル)-4-オキソ-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-1(4H)-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート

6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-4(1H)-オン (実施例 15 のステップ 3、280 mg、0. 670 mmol) を用い、反応混合物を 80℃で 2 時間攪拌し、実施例 4 のステップ 3 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: MeOH/EtOAc; 勾配: 18 分間で 0% から 10% MeOH、2 分 10% MeOH; 流速: 30 mL/分) により精製して、表題化合物 (157 mg、純度 75%) を黄色固体として得た。Rf = 1. 14 (10% MeOH/EtOAc); Rt: 0. 92 分 (LC-MS1); MS m/z: 573. 4 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

30

40

【0251】

ステップ 5: 1-(アゼチジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-4(1H)-オン

tert-ブチル 3-(6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-イル)-4-オキソ-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-1(4H)-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート (実施例 15 のステップ 4、155 mg、0. 270 mmol) を用い、実施例 4 のステップ 4 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー

50

ー（溶離液：（MeOH/NH₄OH、4：1）/EtOAc；勾配：15.9分間で0%から9.4%MeOH/NH₄OH；流速：18mL/分）により精製して、表題化合物（75mg）を褐色固体として得た。R_f = 0.13（10%MeOH/DCM）；R_t：0.62分（LC-MS1）；MS m/z：473.3 [M+H]⁺（LC-MS1）。

【0252】

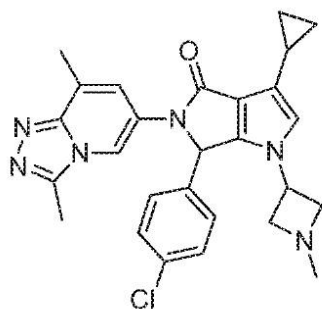
〔実施例16〕

6-（4-クロロフェニル）-3-シクロプロピル-5-（3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル）-1-（1-メチルアゼチジン-3-イル）-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4（1H）-オン

10

【0253】

【化78】



20

1-（アゼチジン-3-イル）-6-（4-クロロフェニル）-3-シクロプロピル-5-（3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル）-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4（1H）-オン（実施例15のステップ5、35mg、0.074mmol）を用い、反応混合物を室温で1時間攪拌し、実施例5に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：MeOH/DCM；勾配：19分間で1.5%から10%MeOH、2.3分10%MeOH；流速：18mL/分）により精製して、表題化合物（18mg）を無色固体として得た。R_f = 0.39（10%MeOH/DCM）；R_t：0.64分（LC-MS1）；MS m/z：487.3 [M+H]⁺（LC-MS1）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.17 (m, 5H), 7.09 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.27 - 4.11 (m, 1H), 3.55 - 3.39 (m, 1H), 3.16 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.02 - 2.88 (m, 1H), 2.83 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.92 - 1.71 (m, 1H), 0.98 - 0.74 (m, 4H).

30

【0254】

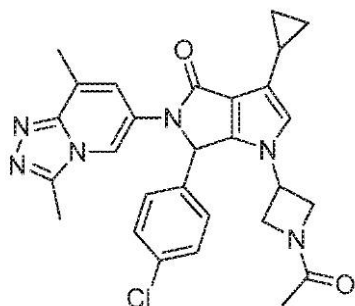
〔実施例17〕

1-（1-アセチルアゼチジン-3-イル）-6-（4-クロロフェニル）-3-シクロプロピル-5-（3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル）-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4（1H）-オン

40

【0255】

【化 7 9】



10

1-(アゼチジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン(実施例15のステップ5、35mg、0.074mmol)を用い、実施例7に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:MeOH/DCM;勾配:17.4分間で2%から9.3%MeOH;流速:18mL/分)により精製して、表題化合物(24mg)を無色固体として得た。Rf=0.38(10%MeOH/DCM);Rt:0.84分(LC-MS1);MS m/z:515.3[M+H]⁺(LC-MS1)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 - 8.17 (m, 1H), 7.46 - 7.16 (m, 5H), 7.16 - 6.99 (m, 1H), 6.62 - 6.40 (m, 1H), 4.81 - 4.50 (m, 1H), 4.35 - 3.95 (m, 2H), 3.90 - 3.57 (m, 2H), 2.60 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 1.76 - 1.51 (m, 3H), 0.96 - 0.76 (m, 4H).

20

【0256】

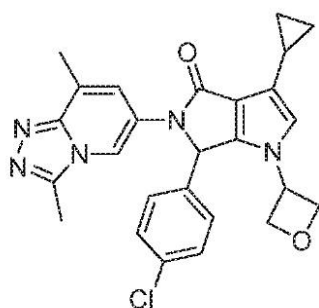
[実施例18]

6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0257】

30

【化 8 0】



40

6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン(実施例15のステップ3、80mg、0.191mmol)を用い、実施例6に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:MeOH/DCM;勾配:13.8分間で1.5%から8.7%MeOH;流速:18mL/分)により精製した。得られた物質を分取アキラルSFC(カラム:4-EP、250×30mm、5μm、60A、Princeton;溶離液:MeOH/scCO₂;勾配:1分17%MeOH、6分間で17%から22%MeOH、1分間で2

50

2 % から 50 % MeOH、1.5 分 50 % MeOH；流速：100 mL／分）によりさらに精製し、続いて得られた物質を Et₂O 中ですり混せて、表題化合物（20 mg）を無色固体として得た。R_f = 0.48（10 % MeOH／DCM）；R_t：0.94 分（LC-MS1）；MS m/z：474.3 [M+H]⁺（LC-MS1）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.30（s, 1H），7.45 - 7.26（m, 5H），7.19（s, 1H），6.47（s, 1H），5.07 - 4.82（m, 1H），4.72（t, J = 7.3 Hz, 1H），4.55（t, J = 6.6 Hz, 1H），4.47（t, J = 6.6 Hz, 1H），4.32（t, J = 7.2 Hz, 1H），2.60（s, 3H），2.41（s, 3H），1.91 - 1.80（m, 1H），0.98 - 0.78（m, 4H）。

【0258】

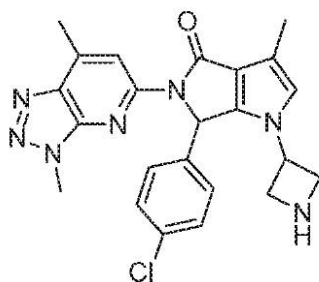
〔実施例 19〕

10

1 - (アゼチジン-3-イル) - 6 - (4-クロロフェニル) - 5 - (3, 7-ジメチル-3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-5-イル) - 3-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0259】

【化 81】



20

ステップ 1：エチル 2 - ((4-クロロフェニル) ((3, 7-ジメチル-3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-5-イル) アミノ) メチル) - 4-メチル-1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H-ピロール-3-カルボキシレート

エチル 2 - ((4-クロロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) - 4-メチル-1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H-ピロール-3-カルボキシレート（実施例 3 のステップ 6、2 g、4.72 mmol）を用い、実施例 1 のステップ 9 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン；勾配：18.3 分間で 0 % から 36.5 % EtOAc；流速：40 mL／分）により精製して、表題化合物（1.87 g）を黄色固体として得た。R_f = 0.79（50 % EtOAc／ヘキサン）；R_t：1.56 分（LC-MS1）；MS m/z：569.3 [M+H]⁺（LC-MS1）。

30

【0260】

ステップ 2：6 - (4-クロロフェニル) - 5 - (3, 7-ジメチル-3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-5-イル) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 3-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4(1H)-オン

40

エチル 2 - ((4-クロロフェニル) ((3, 7-ジメチル-3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-5-イル) アミノ) メチル) - 4-メチル-1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H-ピロール-3-カルボキシレート（実施例 19 のステップ 1、1.87 g、3.29 mmol）を用い、反応混合物を 120 °C で 20 時間攪拌し、実施例 1 のステップ 10 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン；勾配：1.3 分 0 % EtOAc、16 分間で 0 % から 100 % EtOAc、17.7 分 100 % EtOAc；流速：35 mL

50

／分)により精製して、表題化合物(317mg、純度70%)を黄色固体として得た。
Rf=0.45(50%EtOAc／ヘキサン)；Rt：1.04分(LC-MS1)；
MS m/z：423.2 [M+H]⁺(LC-MS1)。

【0261】

ステップ3：6-(4-クロロフェニル)-5-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

6-(4-クロロフェニル)-5-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-1-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン(実施例19のステップ2、310mg、0.733mmol)を用い、実施例4のステップ2に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液：MeOH／DCM；勾配：12.4分間で0%から6%MeOH；流速：30mL／分)により精製して、表題化合物(223mg、純度75%)を褐色固体として得た。Rf=0.78(10%MeOH／DCM)；Rt：1.07分(LC-MS1)；MS m/z：393.2 [M+H]⁺(LC-MS1)。

10

【0262】

ステップ4：tert-ブチル3-(6-(4-クロロフェニル)-5-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-3-メチル-4-オキソ-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(4H)-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

6-(4-クロロフェニル)-5-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン(実施例19のステップ3、140mg、0.356mmol)を用い、実施例4のステップ3に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液：EtOAc／ヘキサン；勾配：16分間で0%から99.5%EtOAc、15.1分；流速：30mL／分)により精製して、表題化合物(105mg、純度90%)を黄色固体として得た。Rf=0.31(50%EtOAc／ヘキサン)；Rt：1.32分(LC-MS1)；MS m/z：548.2 [M+H]⁺(LC-MS1)。

20

30

【0263】

ステップ5：1-(アゼチジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-5-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

tert-ブチル3-(6-(4-クロロフェニル)-5-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-3-メチル-4-オキソ-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(4H)-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(実施例19のステップ4、100mg、0.182mmol)を用い、反応混合物を室温で2時間攪拌し、実施例4のステップ4に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液：MeOH／DCM；勾配：10.5分間で0%から6.8%MeOH；流速：18mL／分)により精製して、表題化合物(55mg)を褐色固体として得た。Rf=0.30(10%MeOH／DCM)；Rt：0.76分(LC-MS1)；MS m/z：448.3 [M+H]⁺(LC-MS1)。

40

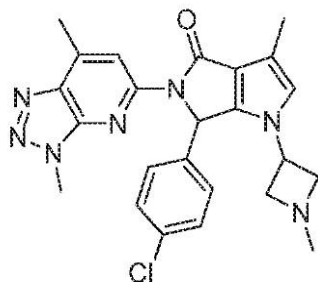
【0264】

[実施例20]

6-(4-クロロフェニル)-5-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-3-メチル-1-(1-メチルアゼチジン-3

50

－イル)－5, 6－ジヒドロピロロ [3, 4－b] ピロール－4 (1H)－オン
 【0265】
 【化82】



10

1－(アゼチジン－3－イル)－6－(4－クロロフェニル)－5－(3, 7－ジメチル－3H－[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5－b] ピリジン－5－イル)－3－メチル－5, 6－ジヒドロピロロ [3, 4－b] ピロール－4 (1H)－オン (実施例19のステップ5、50mg、0.112mmol) を用い、実施例5に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: MeOH/DCM; 勾配: 10.5分間で0%から5.3% MeOH; 流速: 18mL/分) により精製し、続いて Et₂O 中ですり混ぜて、表題化合物 (36mg) を無色固体として得た。R_f = 0.59 (10% MeOH/DCM); R_t: 0.77分 (LC-MS1); MS m/z: 462.3 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (s, 1H), 7.46 - 7.26 (m, 4H), 7.07 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.23 - 3.16 (m, 1H), 2.84 - 2.77 (m, 1H), 2.69 - 2.64 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

20

【0266】

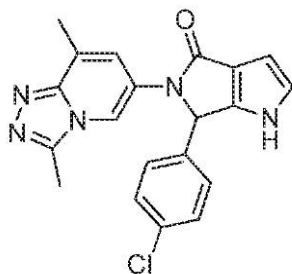
[実施例21]

6－(4－クロロフェニル)－5－(3, 8－ジメチル－[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3－a] ピリジン－6－イル)－5, 6－ジヒドロピロロ [3, 4－b] ピロール－4 (1H)－オン

30

【0267】

【化83】



40

ステップ1: メチル 1－((2－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－1H－ピロール－3－カルボキシレート

メチル 1H－ピロール－3－カルボキシレート (Acetylsynthesis, 8.67g、69.3mmol) および 1.3 当量の NaH を用い、反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、これを水でクエンチし、実施例1のステップ7に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc/ヘキサン) により精製して、表題化合物 (12.2g) を黄色油状物として得た。R_f = 0.19 (10% EtOAc/ヘキサン); R_t: 1.20分 (LC-MS

50

1) ; MS m/z : 256. 2 $[M+H]^+$ (LC-MS1)。

【0268】

ステップ2: メチル2-((4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-1-((2-
- (トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロール-3-カルボキシレート
メチル1-((2- (トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロール-3-
カルボキシレート (実施例21のステップ1、12. 2 g、47. 7 mmol) のTHF
(200 mL) 中攪拌懸濁液に、Ar下-78℃でLDA (2 M、31 mL、61. 9 m
mol) を添加した。反応混合物を-78℃で1時間攪拌した。THF (50 mL) 中の
4-クロロベンズアルデヒド (7. 37 g、52. 4 mmol) を添加した。反応混合物
を-78℃で1. 5時間攪拌し、塩化アンモニウムの飽和水溶液を添加することによりク
エンチし、塩化アンモニウムの飽和水溶液およびEtOAcで希釈し、EtOAcで2回
抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)
、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20% Et
OAc/ヘキサン) により精製して、表題化合物 (15. 2 g、純度93%) を黄色油状
物として得た。Rf = 0. 23 (20% EtOAc/ヘキサン) ; Rt : 1. 40分 (L
C-MS1) ; MS m/z : 378. 1 $[M-17]^+$ (LC-MS1)。

10

【0269】

ステップ3: メチル2-((4-クロロフェニル)((3, 8-ジメチル-[1, 2, 4]
] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル) アミノ) メチル)-1-((2- (トリ
メチルシリル) エトキシ) メチル)-1H-ピロール-3-カルボキシレート
メチル2-((4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-1-((2- (トリメ
チルシリル) エトキシ) メチル)-1H-ピロール-3-カルボキシレート (実施例21
のステップ2、8. 1 g、19. 03 mmol) および3, 8-ジメチル-[1, 2, 4]
] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-アミン (実施例3のステップ4、3. 39 g
、20. 93 mmol) を用い、反応混合物を水でクエンチし、実施例1のステップ9に
記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。残留物をシリカゲルカラム
クロマトグラフィー (5% MeOH/DCM) により精製して、表題化合物 (8. 6 g、
純度90%) を黄色油状物として得た。Rf = 0. 20 (5% MeOH/DCM) ; Rt
: 1. 33分 (LC-MS1) ; MS m/z : 540. 3 $[M+H]^+$ (LC-MS1)
。

20

30

【0270】

ステップ4: 2-((4-クロロフェニル)((3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリ
アゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル) アミノ) メチル)-1-((2- (トリメチ
ルシリル) エトキシ) メチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸
メチル2-((4-クロロフェニル)((3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾ
ロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル) アミノ) メチル)-1-((2- (トリメチルシ
リル) エトキシ) メチル)-1H-ピロール-3-カルボキシレート (実施例21のステ
ップ3、8. 57 g、12. 38 mmol) のTHF (60 mL) およびMeOH (60
mL) 中攪拌溶液に、NaOH水溶液 (2 N、60 mL、120 mmol) を添加した。
反応混合物を100℃で4時間攪拌し、冷却した。THFおよびMeOHを蒸発させた。
得られた水性残留物を6 N HClを添加することによりpH5に酸性化した。混合物を
EtOAc/水中で希釈し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ
(Na_2SO_4)、濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物 (8 g、純度79%) を褐色油
状物として得た。Rt : 1. 17分 (LC-MS1) ; MS m/z : 526. 2 $[M+H]^+$ (LC-MS1)。

40

【0271】

ステップ5: 6-((4-クロロフェニル)-5-((3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] ト
リアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1-((2- (トリメチルシリル) エト
キシ) メチル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン
2-((4-クロロフェニル)((3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4

50

， 3-a] ピリジン-6-イル) アミノ) メチル) -1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-ピロール-3-カルボン酸 (実施例 21 のステップ 4、8 g、12 mmol) を用い、反応混合物を水でクエンチし、実施例 2 のステップ 5 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% MeOH/DCM) により精製し、続いて得られた物質を Et₂O 中ですり混ぜて、表題化合物 (3.78 g) を無色固体として得た。R_f = 0.25 (5% MeOH/DCM) ; R_t : 1.19 分 (LC-MS1) ; MS m/z : 508.2 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

【0272】

ステップ 6 : 6- (4-クロロフェニル) -5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル) -5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン

6- (4-クロロフェニル) -5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル) -1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン (実施例 21 のステップ 5、1 g、1.968 mmol)、EtOH (10 mL) および HCl (6 N、9.84 mL、59 mmol) の混合物を、65℃で 7 時間撹拌した。反応混合物を DCM/水で希釈し、2N NaOH 水溶液で塩基性化し、DCM で 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1% アンモニア/7.5% MeOH/DCM) により精製した。得られた物質を Et₂O 中ですり混ぜて、表題化合物 (460 mg) を無色固体として得た。R_f = 0.23 (1% アンモニア/7.5% MeOH/DCM) ; R_t : 0.77 分 (LC-MS1) ; MS m/z : 378.2 [M+H]⁺ (LC-MS1) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.42 (s, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 6.31 (d, J=3.13 Hz, 1 H) 6.47 (s, 1 H) 6.96 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.20 - 7.42 (m, 5 H) 8.35 (s, 1 H) 11.69 (s, 1 H)。

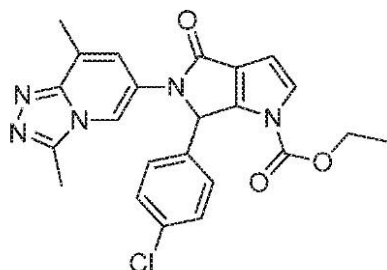
【0273】

[実施例 22]

エチル 6- (4-クロロフェニル) -5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル) -4-オキソ-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-1 (4H) -カルボキシレート

【0274】

[化 84]



クロロギ酸エチル (0.013 mL、0.135 mmol) を、室温で 6- (4-クロロフェニル) -5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル) -5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン (実施例 21 のステップ 6、34 mg、0.090 mmol) および トリエチルアミン (0.038 mL、0.270 mmol) の DCM (3 mL) 中撹拌懸濁液に添加した。反応混合物を室温で 30 分間撹拌し、DCM/水中で希釈し、DCM で 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濾液

を濃縮した。残留物をC o m b i f l a s h I s c o上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：Me OH / D C M；勾配：1．6分0 % Me OH、17分間で0 %から8．6 % Me OH；流速：18 mL / 分）により精製し、続いてEt₂O中ですり混ぜて、表題化合物（30 mg）を無色固体として得た。R f = 0．31（5 % Me OH / D C M）；R t：0．95分（L C - M S 1）；M S m / z：450．2 [M + H]⁺（L C - M S 1）；¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 1.04 - 1.14 (m, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 2.62 (s, 3 H) 4.21 (q, J=7.04 Hz, 2 H) 6.56 - 6.72 (m, 2 H) 7.16 - 7.37 (m, 5 H) 7.51 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 8.40 (s, 1 H)。

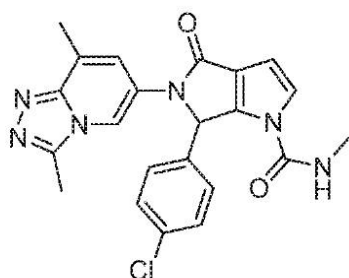
【0275】

〔実施例23〕

6 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (3, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 6 - イル) - N - メチル - 4 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - b] ピロール - 1 (4 H) - カルボキサミド

【0276】

【化85】



6 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (3, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 6 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - b] ピロール - 4 (1 H) - オン（実施例21のステップ6、60 mg、0．159 mmol）、N - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - カルボキサミド（実施例9のステップ1、39．7 mg、0．318 mmol）およびトリエチルアミン（0．046 mL、0．333 mmol）のD C M（3 mL）中混合物を、室温で24時間攪拌し、D C M / 水中で希釈し、D C Mで2回抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をC o m b i f l a s h I s c o上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：（Me OH / NH₄OH 4 : 1） / D C M；勾配：1．7分0 % Me OH / NH₄OH、20分間で0 %から9．4 % Me OH / NH₄OH；流速：35 mL / 分）により精製し、続いてEt₂O中ですり混ぜた。得られた物質を分取アキラルS F C（カラム：2 - E P、250 × 30 mm、5 μm、60 A、P r i n c e t o n；溶離液：Me OH / s c C O₂；勾配：1分18 % Me OH、6分間で18 %から23 % Me OH、1分間で23 %から50 % Me OH、1．5分50 % Me OH；流速：100 mL / 分）によりさらに精製し、続いて生成物をEt₂O中ですり混ぜて、表題化合物（32 mg）を無色固体として得た。R f = 0．21（1 % アンモニア / 7．5 % Me OH / D C M）；R t：0．76分（L C - M S 1）；M S m / z：435．2 [M + H]⁺（L C - M S 1）；¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 2.40 (s, 3 H) 2.56 - 2.74 (m, 6 H) 6.59 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 7.13 - 7.29 (m, 4 H) 7.33 (s, 1 H) 7.56 (d, J=3.13 Hz, 1 H) 8.26 - 8.48 (m, 2 H)。

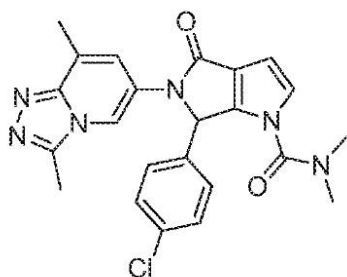
【0277】

〔実施例24〕

6 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (3, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 6 - イル) - N, N - ジメチル - 4 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - b] ピロール - 1 (4 H) - カルボキサミド

【0278】

【化86】



10

6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン(実施例21のステップ6、60mg、0.159mmol)およびジメチルカルバモイルクロリド(Fluka、0.018mL、0.191mmol)のピリジン(2mL)中混合物を、100℃で14時間攪拌し、EtOAc/水中で希釈し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:(MeOH/ NH_4OH 4:1)/DCM;勾配:1.3分0%MeOH/ NH_4OH 、13.7分間で0%から6.2%MeOH/ NH_4OH 、1.8分間で6.2%から6.6%MeOH/ NH_4OH 、6.6分間で6.6%から8%MeOH/ NH_4OH ;流速:35mL/分)により精製した。得られた物質をEt₂O中ですり混ぜて、表題化合物(35mg)を無色固体として得た。Rf=0.24(1%アンモニア/5%MeOH/DCM);Rt:0.80分(LC-MS1);MS m/z:449.2[M+H]⁺(LC-MS1);¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ2.41(s, 3H) 2.60(s, 3H) 2.81(s, 6H) 6.54(d, J=3.13 Hz, 1H) 6.60(s, 1H) 7.16 - 7.26(m, 2H) 7.26 - 7.41(m, 4H) 8.44(s, 1H).

20

【0279】

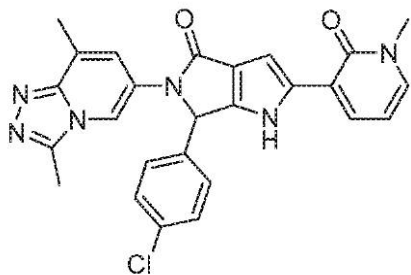
[実施例25]

6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-2-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

30

【0280】

【化87】



40

ステップ1: 3-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン

2-ヒドロキシ-3-ブromoピリジン(Aldrich、967mg、5.56mmol)、炭酸カリウム(1536mg、11.12mmol)およびヨードメタン(0.521mL、8.34mmol)のDMF(10mL)中混合物を、室温で1時間攪拌し、EtOAc/水中で希釈し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルカ

50

ラムクロマトグラフィー（50% EtOAc／ヘキサン）により精製して、表題化合物（757mg）を黄色油状物として得た。Rf = 0.11（50% EtOAc／ヘキサン）；Rt : 0.50分（LC-MS1）；MS m/z : 188.0 [M]⁺（LC-MS1）。

【0281】

ステップ2 : 1-メチル-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)ピリジン-2(1H)-オン

3-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン（実施例25のステップ1、770mg、4.1mmol）、ビス（ピナコラト）ジボロン（1248mg、4.91mmol）、PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂錯体（401mg、0.491mmol）および酢酸カリウム（1206mg、12.29mmol）のジオキサン（16mL）中混合物を、110℃で2時間攪拌した。反応混合物をトルエンで希釈し、40℃で30分間超音波処理し、濾過した（濾過ケーキを加熱トルエンですすいだ）。濾液を濃縮して、表題化合物（1.7g、純度40%）を褐色油状物として得た。Rt : 0.38分（LC-MS1）；MS m/z : 154.0 [M]⁺（ボロン酸）（LC-MS1）。

【0282】

ステップ3 : 2-ブロモ-6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

NBS（299mg、1.678mmol）を、0℃で6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン（実施例21のステップ5、656mg、1.291mmol）の四塩化炭素（30mL）中攪拌溶液に添加した。反応混合物を室温で3日間攪拌し、0℃に冷却した。NBS（120mg）を添加した。30分後、混合物をEtOAc／水中で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：MeOH／DCM；勾配：1.6分0%MeOH、19.6分間で0%から6%MeOH、0.2分6%MeOH；流速：35mL／分）により精製して、表題化合物（243mg、純度90%）をベージュ色泡状物として得た。Rf = 0.26（5%MeOH／DCM）；Rt : 1.31分（LC-MS1）；MS m/z : 586.3 / 588.2 [M+H]⁺（LC-MS1）。

【0283】

ステップ4 : 6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-2-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂錯体（30.1mg、0.037mmol）を、80℃で2-ブロモ-6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン（実施例25のステップ3、240mg、0.368mmol）およびK₃PO₄（312mg、1.472mmol）のジオキサン（3mL）および水（1mL）中攪拌混合物に添加し、次いで110℃に加熱した。1-メチル-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)ピリジン-2(1H)-オン（実施例25のステップ2、541mg、0.920mmol）を添加した。反応混合物を110℃で10分間攪拌し、EtOAc／水中で希釈し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、濾液を濃縮

した。(金属痕跡を除去するため) 残留物を V a r i a n P L-チオール M P S P E カートリッジ上に載せ、M e O H で溶出した。得られた濾液を濃縮した。残留物を C o m b i f l a s h I s c o 上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: M e O H / D C M ; 勾配: 1. 6 分 0 % M e O H 、 1 7. 7 分間で 0 % から 7. 6 % M e O H 、 8. 2 分間で 7. 6 % から 9. 4 % M e O H ; 流速: 4 0 m L / 分) により精製して、表題化合物 (1 8 7 m g) をベージュ色固体として得た。R f = 0. 1 2 (5 % M e O H / D C M) ; R t : 1. 1 1 分 (L C - M S 1) ; M S m / z : 6 1 5. 3 [M + H] ⁺ (L C - M S 1) 。

【0284】

ステップ5: 6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-2-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-2-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン (実施例25のステップ4、185mg、0.292mmol)、HCl (6N、2mL) および EtOH (2mL) の混合物を、70℃で5.5時間攪拌し、室温に冷却した。NaOH (4N、4mL) を添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、DCM/水中で希釈し、DCMで2回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物を C o m b i f l a s h I s c o 上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: M e O H / D C M ; 勾配: 1. 6 分 0 % M e O H 、 2 2. 1 分間で 0 % から 1 0. 1 % M e O H 、 4. 7 分 1 0. 1 % M e O H ; 流速: 4 0 m L / 分) により精製し、続いて得られた物質を Et₂O 中ですり混ぜて、表題化合物 (106mg) をオフホワイトの固体として得た。R f = 0. 2 1 (1 % アンモニア / 5 % M e O H / D C M) ; R t : 0. 8 5 分 (L C - M S 1) ; M S m / z : 4 8 5. 2 [M + H] ⁺ (L C - M S 1) 。

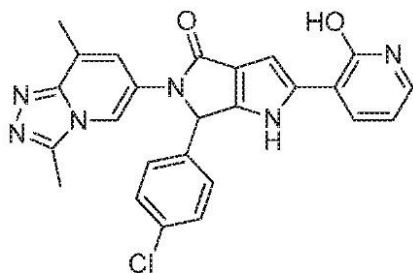
【0285】

[実施例26]

6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-2-(2-ヒドロキシピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

【0286】

[化88]



ステップ1: 6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

(2-メトキシピリジン-3-イル) ボロン酸 (60.9mg、0.398mmol、

1. 5当量)を用い、実施例25のステップ4に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%MeOH/DCM)により精製して、表題化合物(106mg、純度90%)をベージュ色固体として得た。Rf=0.20(5%MeOH/DCM); Rt:1.29分(LC-MS1); MS m/z:615.3 [M+H]⁺(LC-MS1)。

【0287】

ステップ2: 6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-2-(2-ヒドロキシピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン(実施例26のステップ1、56mg、0.091mmol)を用い、反応混合物を65℃で15時間攪拌し、実施例25のステップ5に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%アンモニア/7.5%MeOH/DCM)により精製して、表題化合物(9mg)をオフホワイトの固体として得た。Rf=0.22(1%アンモニア/7.5%MeOH/DCM); Rt:0.75分(LC-MS1); MS m/z:471.2 [M+H]⁺(LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.42 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 6.32 (t, J=6.84 Hz, 1 H) 6.45 (s, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.22 - 7.48 (m, 6 H) 7.87 - 8.00 (m, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 12.03 (s, 2 H)

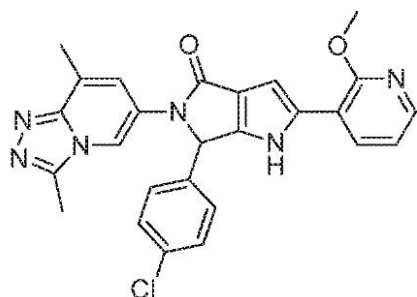
【0288】

[実施例27]

6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0289】

【化89】



ステップ1: 2-ブromo-6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

TFA(1mL、12.98mmol)を、2-ブromo-6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン(実施例25のステップ3、262mg、0.446mmol)の攪拌混合物に添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮し、DCM/水で希釈した。NaOH(4N、4mL)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、DCMで2回洗浄した。水層のpHを1N HCl水溶液を添加することにより9に調整した。得られたベージュ色沈殿物を濾過により収集して、表題化合物(

148 mg) を得た。R_t : 0.86 分 (LC-MS1) ; MS m/z : 456.2 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

【0290】

ステップ2 : 6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

2-ブロモ-6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン (実施例27のステップ1、145 mg、0.317 mmol) および (2-メトキシピリジン-3-イル) ボロン酸 (72.8 mg、0.476 mmol, 1.5 当量) を用い、実施例25のステップ4に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: MeOH/DCM; 勾配: 1.6分0% MeOH、20.3分間で0%から10.1% MeOH、1.5分10.1% MeOH; 流速: 30 mL/分) により精製し、続いて得られた物質を Et₂O 中ですり混ぜて、表題化合物 (36 mg) を無色固体として得た。R_f = 0.17 (1%アンモニア/5% MeOH/DCM) ; R_t : 0.96 分 (LC-MS1) ; MS m/z : 485.2 [M+H]⁺ (LC-MS1) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.97 (s, 3 H) 6.53 (s, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 7.04 (dd, J=7.62, 4.89 Hz, 1 H) 7.24 - 7.45 (m, 5 H) 7.94 - 8.15 (m, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 11.96 (s, 1 H).

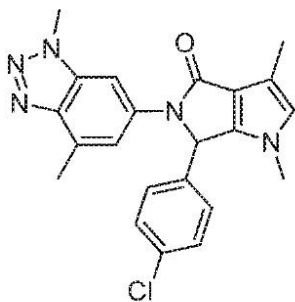
【0291】

[実施例28]

6-(4-クロロフェニル)-5-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-1,3-ジメチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0292】

【化90】



ステップ1 : 5-ブロモ-N,3-ジメチル-2-ニトロアニリン

5-ブロモ-1-フルオロ-3-メチル-2-ニトロベンゼン (Matrix Scientific, 8 g, 34.2 mmol) およびメチルアミン (THF中2N、103 mL、205 mmol) の混合物を、密封管中100℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水(100 mL)で希釈し、EtOAc (2×100 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(1×100 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濾液を蒸発させて、表題化合物(8.4 g)を橙色固体として得た。R_t : 1.18 分 (LC-MS1) ; MS m/z : 245.1 [M+H]⁺ (LC-MS1) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.84 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.77 - 6.67 (m, 2H), 2.75 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H).

【0293】

ステップ2 : 5-ブロモ-N1,3-ジメチルベンゼン-1,2-ジアミン

5-ブロモ-N, 3-ジメチル-2-ニトロアニリン（実施例28のステップ1、8、4 g、34.3 mmol）およびR a-N i（F l u k a、1.5 g）のMeOH（150 mL）およびTHF（150 mL）中混合物を、水素雰囲気（0.1 bar）下室温で9時間攪拌した。反応混合物をセライト上で濾過し、濃縮した。残留物をCombiflash I s c o上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン；勾配：13.6分間で0%から66.8% EtOAc；流速：85 mL／分）により精製して、表題化合物（6.85 g）を褐色固体として得た。R f = 0.66（50% EtOAc／ヘキサン）；R t：0.93分（LC-MS1）；MS m/z：215.0／217.0 [M+H]⁺（LC-MS1）。

【0294】

ステップ3：6-ブロモ-1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール

5-ブロモ-N1, 3-ジメチルベンゼン-1, 2-ジアミン（実施例28のステップ2、6.87 g、31.9 mmol）の濃HCl（38.8 mL、1278 mmol）中攪拌溶液に、0℃で水（30 mL）中の亜硝酸ナトリウム（2.64 g、38.3 mmol）を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、NaOH水溶液（2N）を添加することにより塩基性化した。得られた沈殿物を濾過により収集し、Combiflash I s c o上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン；勾配：21.7分間で0%から36.2% EtOAc；流速：85 mL／分）により精製して、表題化合物（6.85 g、純度88%）を褐色固体として得た。R f = 0.71（50% EtOAc／ヘキサン）；R t：0.92分（LC-MS1）；MS m/z：226.0／228.0 [M+H]⁺（LC-MS1）。

【0295】

ステップ4：エチル1, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

エチル4-メチルピロール-3-カルボキシレート（Alfa Aesar、5 g、32.6 mmol）のDMF（100 mL）中攪拌溶液に、Ar下0℃でNaH（1.567 g、39.2 mmol）を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。MeI（2.449 mL、39.2 mmol）を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、NaHCO₃の飽和水溶液（75 mL）を添加することによりクエンチし、EtOAc（2×75 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をNaHCO₃の飽和水溶液（75 mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（2.5～12.5% EtOAc／ヘキサン）により精製して、表題化合物（4.9 g）を無色油状物として得た。R f = 0.23（10% EtOAc／ヘキサン）；R t：0.92分（LC-MS1）；MS m/z：168.1 [M+H]⁺（LC-MS1）。

【0296】

ステップ5：エチル2-（（4-クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）-1, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

エチル1, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート（実施例28のステップ4、4.90 g、29.3 mmol）を用い、実施例1のステップ8に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（5～15% EtOAc／ヘキサン）により精製し、続いて得られた物質をEt₂O中ですり混ぜて、表題化合物（3.62 g）を無色固体として得た。R f = 0.10（10% EtOAc／ヘキサン）；R t：1.22分（LC-MS1）；MS m/z：290.1 [M-17]⁺（LC-MS1）。

【0297】

ステップ6：エチル2-（アジド（4-クロロフェニル）メチル）-1, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

エチル2-（（4-クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）-1, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート（実施例28のステップ5、500 mg、1.62

5 mmol) の DCM (10 mL) 中攪拌溶液に、Ar 下室温で 1-クロロ-N, N, 2-トリメチル-1-プロペニルアミン (0.321 mL、2.437 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。トリエチルアミン (0.679 mL、4.87 mmol) およびテトラ-n-ブチルアンモニウムアジド (555 mg、1.949 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、ブライン (100 mL) でクエンチし、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン; 勾配: 1 分 0% EtOAc、13 分間で 0% から 10% EtOAc、1 分 10% EtOAc; 流速: 30 mL/分) により精製して、表題化合物 (369 mg) を無色油状物として得た。Rf = 0.67 (10% EtOAc/ヘキサン); Rt: 1.42 分 (LC-MS1); MS m/z: 305.1 [M-27]⁺ (LC-MS1)。

10

【0298】

ステップ 7: エチル 2-(アミノ(4-クロロフェニル)メチル)-1, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

エチル 2-(アジド(4-クロロフェニル)メチル)-1, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート (実施例 28 のステップ 6、365 mg、1.097 mmol) および Ra-Ni (Degussa、0.1 g) の EtOH (10 mL) 中混合物を、水素雰囲気 (0.1 bar) 下室温で 12.5 時間攪拌した。反応混合物をセライト上で濾過し、濃縮した。残留物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン; 勾配: 8 分間で 29.9% から 76.5% EtOAc; 流速: 30 mL/分) により精製して、表題化合物 (317 mg) を無色油状物として得た。Rf = 0.19 (50% EtOAc/ヘキサン); Rt: 0.85 分 (LC-MS1); MS m/z: 307.1 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

20

【0299】

ステップ 8: 6-(4-クロロフェニル)-1, 3-ジメチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4(1H)-オン

エチル 2-(アミノ(4-クロロフェニル)メチル)-1, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート (実施例 28 のステップ 7、100 mg、0.326 mmol) を用い、実施例 1 のステップ 10 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: MeOH/DCM; 勾配: 6 分間で 0% から 2.1% MeOH、1 分 2.1% MeOH、4.5 分間で 2.1% から 3.7% MeOH; 流速: 18 mL/分) により精製して、表題化合物 (82 mg) を無色固体として得た。Rf = 0.66 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.89 分 (LC-MS1); MS m/z: 261.1 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

30

【0300】

ステップ 9: 6-(4-クロロフェニル)-5-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-6-イル)-1, 3-ジメチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4(1H)-オン

40

2 mL のねじ蓋バイアルに、ジオキサン (2 mL) 中の 6-(4-クロロフェニル)-1, 3-ジメチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4(1H)-オン (実施例 28 のステップ 8、80 mg、0.307 mmol)、6-ブロモ-1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール (実施例 28 のステップ 3、76 mg、0.338 mmol)、K₃PO₄ (130 mg、0.614 mmol)、CuI (58.4 mg、0.307 mmol) および N, N'-ジメチルエチレンジアミン (0.050 mL、0.460 mmol) を導入した。反応混合物を 100 °C で 16 時間攪拌し、冷却し、水 (75 mL) で希釈し、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラ

50

フィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン；勾配：14.7分間で20%から98.6% EtOAc；流速：18mL／分）により精製し、続いて得られた物質をEt₂O中ですり混ぜて、表題化合物（32mg）を無色固体として得た。Rf = 0.14（50% EtOAc／ヘキサン）；Rt : 1.06分（LC-MS1）；MS m/z : 406.2 [M+H]⁺（LC-MS1）；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.71 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.20 (m, 5H), 6.64 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

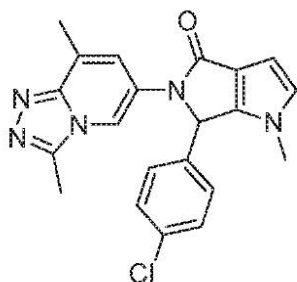
【0301】

[実施例29]

6-（4-クロロフェニル）-5-（3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル）-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4（1H）-オン

【0302】

【化91】



ステップ1：メチル1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

メチルピロール-3-カルボキシレート（ABCR、2.5g、19.98mmol）のDMSO（20mL）中攪拌溶液に、Ar下KOH（1.681g、30.0mmol）を添加した。混合物を10分間攪拌した。MeI（1.874mL、30.0mmol）を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、HCl水溶液（1N、200mL）を添加することによりクエンチし、EtOAc（2×200mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（200mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン；勾配：5.6分間で0%から3.3% EtOAc、15.7分間で3.3%から15.8% EtOAc、1.7分15.8% EtOAc、0.6分間で15.8から16.3% EtOAc、3.2分16.3% EtOAc、0.4分間で16.3%から16.6% EtOAc；流速：85mL／分）により精製して、表題化合物（2.74g）を無色油状物として得た。Rf = 0.70（50% EtOAc／ヘキサン）；Rt : 0.65分（LC-MS1）；MS m/z : 140.1 [M+H]⁺（LC-MS1）。

【0303】

ステップ2：メチル2-（（4-クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

メチル1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート（実施例29のステップ1、2.74g、19.69mmol）を用い、実施例1のステップ8に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン；勾配：2分間で0%から2% EtOAc、9.8分間で2%から9.4% EtOAc、6分間で9.4%から20.8% EtOAc、0.5分20.8% EtOAc、2.2分間で20.8%から25% EtOAc、2.2分25% EtOAc；流速：85mL／分）により精製した。Rf = 0.10（10% EtOAc／ヘキサン）；Rt : 1.06分（LC-MS1）

; MS m/z : 262.1 $[M-17]^+$ (LC-MS1)。

【0304】

ステップ3: メチル2-((4-クロロフェニル)((3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

メチル2-((4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例29のステップ2、2g、7.15mmol)および3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-アミン(実施例3のステップ4、1.276g、7.87mmol)を用い、実施例1のステップ9に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物をNaHCO₃の飽和水溶液(100mL)でクエンチし、DCM(100mL)で希釈した。得られた沈殿物を濾過により収集して、表題化合物(1.55g)を無色固体として得た。Rt: 1.02分(LC-MS1); MS m/z : 424.2 $[M+H]^+$ (LC-MS1)。

10

【0305】

ステップ4: 6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

メチル2-((4-クロロフェニル)((3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例29のステップ3、1.55g、3.66mmol)を用い、反応混合物を120℃で20時間攪拌し、実施例1のステップ9に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: MeOH/DCM; 勾配: 1分0% MeOH、14分間で0%から7% MeOH、8分7% MeOH; 流速: 40mL/分)により精製して、表題化合物(1.11g)を無色固体として得た。Rf=0.63(10% MeOH/DCM); Rt: 0.83分(LC-MS1); MS m/z : 392.2 $[M+H]^+$ (LC-MS1)。

20

【0306】

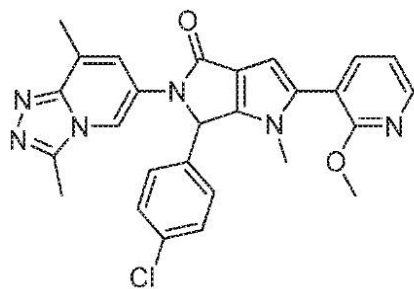
[実施例30]

6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

30

【0307】

【化92】



40

ステップ1: 2-ブロモ-6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]

50

] ピロール-4 (1H) -オン (実施例 29 のステップ 4、840 mg、2.144 mmol) の CHCl_3 (15 mL) 中攪拌溶液に、Ar 下 NBS (382 mg、2.144 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、ブライン (50 mL) を添加することによりクエンチし、DCM (2×75 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: MeOH/DCM; 勾配: 1 分 0% MeOH、11.4 分間で 0% から 4.9% MeOH、0.5 分 4.9% MeOH、1.2 分間で 4.9% から 5.4% MeOH、1.9 分間で 5.4% から 7% MeOH、6.8 分 7% MeOH; 流速: 40 mL/分) により精製して、表題化合物 (833 mg) を褐色固体として得た。Rf = 0.53 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.97 分 (LC-MS1); MS m/z: 470.0/472.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS1)。

10

【0308】

ステップ 2: 6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン
2-ブロモ-6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン (実施例 30 のステップ 1、200 mg、0.425 mmol), 2-メトキシ-3-ピリジニルボロン酸 (84 mg、0.552 mmol) および 0.2 当量の $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 錯体を用い、実施例 25 のステップ 4 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を 110°C で 3 時間攪拌した。粗生成物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: MeOH/DCM; 勾配: 2 分 0% MeOH、22.7 分間で 0% から 7% MeOH、2.6 分 7% MeOH; 流速: 18 mL/分) により精製した。得られた物質を分取アキラル SFC (カラム: Diol、250×30 mm、5 μm、60 Å、Princeton; 溶離液: MeOH/ scCO_2 ; 勾配: 1 分 23% MeOH、6 分間で 23% から 28% MeOH、1 分間で 28% から 50% MeOH、1.5 分 50% MeOH; 流速: 100 mL/分) によりさらに精製して、表題化合物 (88 mg) を無色固体として得た。Rf = 0.54 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.97 分 (LC-MS1); MS m/z: 499.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.14 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 6.44 (s, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 7.08 (dd, J=7.04, 5.08 Hz, 1 H) 7.34 (s, 1H) 7.36 - 7.43 (m, 4 H) 7.72 (dd, J=7.23, 1.76 Hz, 1 H) 8.23 (dd, J=5.08, 1.95 Hz, 1 H) 8.32 (s, 1 H)。

20

30

【0309】

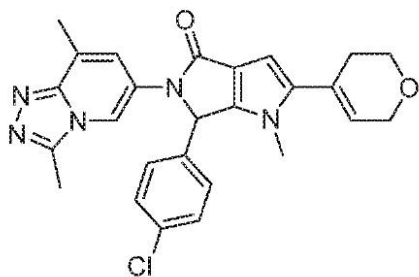
[実施例 31]

6-(4-クロロフェニル)-2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

40

【0310】

【化 9 3】



10

ステップ 1：メチル 1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

ピロール-3-カルボン酸 (AstaTech、5 g、45.0 mmol) の DMSO (75 mL) 中撹拌溶液に、Ar 下 KOH (7.58 g、135 mmol) を添加した。混合物を 10 分間撹拌した。MeI (8.44 mL、135 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間撹拌し、HCl 水溶液 (1 N、200 mL) を添加することによりクエンチし、EtOAc (2 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (200 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5~15% EtOAc/ヘキサン) により精製して、表題化合物 (5.98 g) を無色油状物として得た。Rf = 0.70 (50% EtOAc/ヘキサン) ; Rt : 0.65 分 (LC-MS1) ; MS m/z : 140.1 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

20

【0311】

ステップ 2：メチル 5-ブロモ-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

メチル 1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート (実施例 31 のステップ 1、5.98 g、43.0 mmol) の CHCl₃ (100 mL) 中撹拌溶液に、Ar 下 0 °C で NBS (8.03 g、45.1 mmol) を添加した。反応混合物を室温に加温し、16 時間撹拌し、ブライン (100 mL) を添加することによりクエンチし、DCM (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2.5~10% EtOAc/ヘキサン) により精製して、表題化合物 (7.1 g) を無色固体として得た。Rf = 0.30 (10% EtOAc/ヘキサン) ; Rt : 0.89 分 (LC-MS1) ; MS m/z : 218.0 / 220.0 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

30

【0312】

ステップ 3：メチル 5-ブロモ-2-((4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

メチル 5-ブロモ-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート (実施例 31 のステップ 2、7.1 g、32.6 mmol) の THF (100 mL) 中撹拌溶液に、Ar 下 -78 °C で LDA (THF/ヘプタン/エチルベンゼン中 2 N、21.17 mL、42.3 mmol) を添加した。反応混合物を -78 °C で 30 分間撹拌した。THF (50 mL) 中の 4-クロロベンズアルデヒド (5.95 g、42.3 mmol) を添加した。反応混合物を -78 °C で 30 分間撹拌し、ブライン (100 mL) を添加することによりクエンチし、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2.5~9% EtOAc/ヘキサン) により精製し、続いて得られた物質を Et₂O/ヘキサン (1:1) 中で結晶化して、表題化合物 (9.11 g) を無色固体として得た。Rf = 0.18 (10% EtOAc/ヘキサン) ; Rt : 1.23 分 (LC-MS1) ; MS m/z : 339.9 / 341.9 [M-17]⁺ (LC-MS1)。

40

50

【0313】

ステップ4：メチル5-ブロモ-2-((4-クロロフェニル)((3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

メチル5-ブロモ-2-((4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例31のステップ3、2g、5.58mmol)およびトリエチルアミン(3.89mL、27.9mmol)のDCM(25mL)中攪拌溶液に、Ar下-40℃でMs₂O(2.91g、16.73mmol)を添加した。混合物を-40℃で1時間攪拌した。3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-アミン(実施例3のステップ4、0.995g、6.13mmol)を添加した。反応混合物を室温に加温し、1時間攪拌し、ブライン(100mL)を添加することによりクエンチし、EtOAc(2×100mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(100mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1~4%MeOH/DCM)により精製して、表題化合物(812mg、純度70%)を黄色固体として得た。Rf=0.47(10%MeOH/DCM)；Rt：1.16分(LC-MS1)；MS m/z：502.1/504.1[M+H]⁺(LC-MS1)。

10

【0314】

ステップ5：2-ブロモ-6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

メチル5-ブロモ-2-((4-クロロフェニル)((3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例31のステップ4、812mg、1.615mmol)を用い、反応混合物を120℃で16時間攪拌し、実施例1のステップ10に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1~4.5%MeOH/DCM)により精製して、表題化合物(161mg、純度92%)を褐色固体として得た。Rf=0.51(10%MeOH/DCM)；Rt：0.97分(LC-MS1)；MS m/z：470.1/472.1[M+H]⁺(LC-MS1)。

20

30

【0315】

ステップ6：6-(4-クロロフェニル)-2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

2-ブロモ-6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン(実施例31のステップ5、160mg、0.340mmol)、3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-ボロン酸ピナコール(Aldrich、143mg、0.680mmol)、K₃PO₄(289mg、1.360mmol)およびPdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂錯体(55.5mg、0.068mmol)の1,4-ジオキサン(2mL)および水(2mL)中混合物を、100℃で3時間攪拌し、濃縮し、NaHCO₃の飽和水溶液で希釈し、EtOAc(2×100mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0.5~5.5%MeOH/DCM)により精製した。得られた物質を分取アキラルSFC(カラム：Diol、250×30mm、5μm、60A、Princeton；溶離液：MeOH/scCO₂；勾配：1分25%MeOH、6分間で25%から30%MeOH、1分間で30%から50%MeOH、1.5分50%MeOH；流速：100mL/分)によりさらに精製して、表題化合物(51mg)を無色固体として得た。Rf=0.45(10%MeOH/DC

40

50

M) ; R t : 0. 90 分 (L C - M S 1) ; M S m/z : 474. 2 [M+H]⁺ (L C - M S 1) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.27 - 2.40 (m, 2 H) 2.42 (s, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 3.70 - 3.83 (m, 2 H) 4.15 - 4.21 (m, 2 H) 5.92 (s, 1 H) 6.40 (s, 1 H) 6.54 (s, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.37 (s, 4 H) 8.31 (d, J=0.78 Hz, 1 H).

【0316】

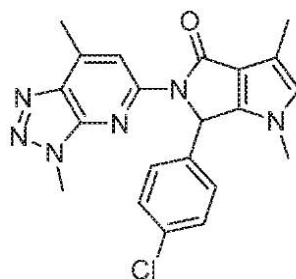
[実施例32]

6-(4-クロロフェニル)-5-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-1,3-ジメチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

10

【0317】

【化94】



20

ステップ1: エチル 2-((4-クロロフェニル)((3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

エチル 2-((4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-1,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート (実施例28のステップ5、500mg、1.625mmol) を用い、反応混合物をブラインでクエンチし、これを EtOAc で抽出し、実施例1のステップ9に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15~35% EtOAc/ヘキサン) により精製して、表題化合物 (340mg) を無色固体として得た。R_f = 0.43 (50% EtOAc/ヘキサン) ; R_t : 1.33 分 (LC-MS1) ; M S m/z : 453.1 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

30

【0318】

ステップ2: 6-(4-クロロフェニル)-5-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-1,3-ジメチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

エチル 2-((4-クロロフェニル)((3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート (実施例32のステップ1、100mg、0.221mmol) を用い、反応混合物を 120℃ で 20 時間攪拌し、実施例1のステップ10に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40~60% EtOAc/ヘキサン) により精製し、続いて得られた物質を Et₂O 中ですり混ぜて、表題化合物 (53mg) を無色固体として得た。R_f = 0.36 (50% EtOAc/ヘキサン) ; R_t : 1.19 分 (LC-MS1) ; M S m/z : 407.1 [M+H]⁺ (LC-MS1) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.15 (d, J=0.78 Hz, 3 H) 2.63 (d, J=0.78 Hz, 3 H) 3.24 (s, 3 H) 4.08 (s, 3 H) 6.63 (s, 1 H) 6.67 (d, J=0.78 Hz, 1 H) 7.31 - 7.37 (m, 2 H) 7.37 - 7.43 (m, 2 H) 8.28 (d, J=0.78 Hz, 1 H).

40

【0319】

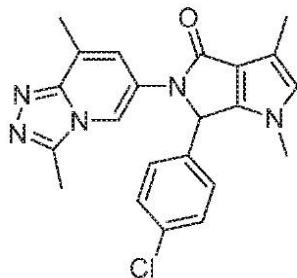
50

[実施例 33]

6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1,3-ジメチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0320】

【化95】



10

ステップ1: エチル 2-((4-クロロフェニル)((3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

エチル 2-((4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-1,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート (実施例 28 のステップ 5、500 mg、1.625 mmol) および 3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-アミン (実施例 3 のステップ 4、290 mg、1.787 mmol) を用い、反応混合物をブラインでクエンチし、これを EtOAc で抽出し、実施例 1 のステップ 9 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1~4% MeOH/DCM) により精製して、表題化合物 (405 mg) を無色固体として得た。Rf = 0.41 (10% MeOH/DCM); Rt: 1.16 分 (LC-MS1); MS m/z: 452.1 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

20

【0321】

ステップ2: 6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1,3-ジメチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

エチル 2-((4-クロロフェニル)((3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート (実施例 33 のステップ 1、200 mg、0.443 mmol) を用い、反応混合物を 120 °C で 20 時間攪拌し、反応混合物を水でクエンチし、実施例 1 のステップ 10 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1% NH₃/DCM/1~3% MeOH) により精製した。得られた物質を分取アキラル SFC (カラム: Reprosil 100 NH₂、250×30 mm、5 μm、100 Å、Dr Maisch; 溶離液: MeOH/scCO₂; 勾配: 1 分 14% MeOH、6 分間で 14% から 19% MeOH、1 分間で 19% から 50% MeOH、1.5 分 50% MeOH; 流速: 100 mL/分) によりさらに精製して、表題化合物 (95 mg) を無色固体として得た。Rf = 0.44 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.92 分 (LC-MS1); MS m/z: 406.1 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.14 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 2.59 (s, 3 H) 3.25 (s, 3 H) 6.44 (s, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 7.28 - 7.39 (m, 5 H) 8.32 (d, J=0.78 Hz, 1 H)。

30

40

【0322】

[実施例 34]

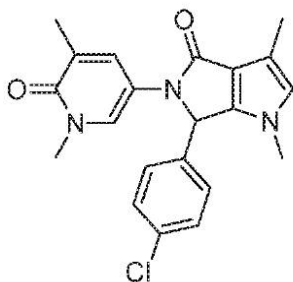
6-(4-クロロフェニル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ

50

ピリジン-3-イル)-1, 3-ジメチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0323】

【化96】



10

ステップ1: 1, 3-ジメチル-5-ニトロピリジン-2(1H)-オン

3-メチル-5-ニトロピリジン-2-オール (Sigma-Aldrich、15 g、97 mmol) および K_2CO_3 (26.9 g、195 mmol) の DMF (100 mL) 中攪拌懸濁液に、Ar 下 0 °C で MeI (9.13 mL、146 mmol) を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、濾過した。濾液を濃縮し、乾燥させ、水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発させて、表題生成物 (16.4 g) を黄色固体として得た。Rt: 0.59 分 (LC-MS1); ESI-MS: 169.1 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

20

【0324】

ステップ2: 5-アミノ-1, 3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン

1, 3-ジメチル-5-ニトロピリジン-2(1H)-オン (実施例34のステップ1、16.4 g、98 mmol)、Pd/C 10% (2.0 g)、THF (200 mL) および MeOH (200 mL) の混合物を、水素雰囲気 (0.1 bar) 下室温で3時間攪拌した。反応混合物をセライト上で濾過し、濃縮した。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1% NH_3 / DCM / 1% MeOH) により精製して、表題生成物 (10.3 g) を緑色油状物として得た。緑色油状物をジエチルエーテル中ですり混せて、粉末を得た。Rf = 0.35 (1% MeOH / DCM); Rt: 0.21 分 (LC-MS1); ESI-MS: 139.1 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

30

【0325】

ステップ3: エチル 2-((4-クロロフェニル)((1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)メチル)-1, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

エチル 2-((4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-1, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート (実施例28のステップ5、500 mg、1.625 mmol) および 5-アミノ-1, 3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン (実施例34のステップ2、247 mg、1.787 mmol) を用い、反応混合物をブラインでクエンチし、これを EtOAc で抽出し、実施例1のステップ9に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~1% MeOH / EtOAc) により精製して、表題化合物 (517 mg、純度 90%) を褐色固体として得た。Rf = 0.17 (EtOAc); Rt: 1.17 分 (LC-MS1); MS m/z: 428.1 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

40

【0326】

ステップ4: 6-((4-クロロフェニル)-5-((1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1, 3-ジメチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4(1H)-オン

エチル 2-((4-クロロフェニル)((1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジ

50

ヒドロピリジン-3-イル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例34のステップ3、250mg、0.584mmol)を用い、反応混合物を120℃で2時間攪拌し、反応混合物を水でクエンチし、実施例1のステップ10に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2~4%MeOH/DCM)により精製した。得られた物質をEt₂O中ですり混ぜて、表題化合物(79mg)を無色固体として得た。R_f=0.40(10%MeOH/DCM); R_t:0.93分(LC-MS1); MS m/z:382.1[M+H]⁺(LC-MS1); ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.90(s, 3H) 2.10(s, 3H) 3.21(s, 3H) 3.33(s, 3H) 6.05(s, 1H) 6.61(s, 1H) 7.23(d, J=8.60 Hz, 2H) 7.32(d, J=1.56 Hz, 1H) 7.38(d, J=8.21 Hz, 2H) 7.58(d, J=2.74 Hz, 1H).

10

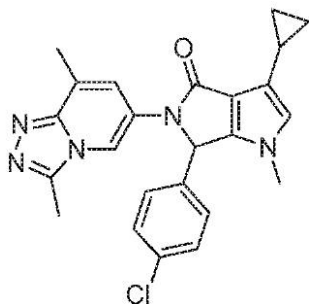
【0327】

[実施例35]

6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0328】

【化97】



20

ステップ1:エチル4-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

30

エチル4-シクロプロピル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例1のステップ6、500mg、2.79mmol)およびMeI(0.209mL、3.35mmol)を用い、実施例2のステップ1に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5~15%EtOAc/ヘキサン)により精製して、表題化合物(475mg)を無色油状物として得た。R_f=0.78(10%EtOAc/ヘキサン); R_t:1.01分(LC-MS1); MS m/z:194.1[M+H]⁺(LC-MS1)。

【0329】

40

ステップ2:エチル2-((4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-4-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

エチル4-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例35のステップ1、475mg、2.458mmol)を用い、実施例1のステップ8に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2.5~15%EtOAc/ヘキサン)により精製して、表題化合物(535mg)を無色油状物として得た。R_f=0.15(10%EtOAc/ヘキサン); R_t:1.28分(LC-MS1); MS m/z:316.1[M-17]⁺(LC-MS1)。

【0330】

50

ステップ 3：エチル 2-((4-クロロフェニル)((3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-イル) アミノ) メチル)-4-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

エチル 2-((4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-4-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート (実施例 35 のステップ 2、265 mg、0.794 mmol) および 3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-アミン (実施例 3 のステップ 4、142 mg、0.873 mmol) を用い、実施例 1 のステップ 9 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物をブラインでクエンチし、EtOAc で抽出した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1~3.5 MeOH/DCM) により精製して、表題化合物 (294 mg) を黄色固体として得た。Rf=0.61 (10% MeOH/DCM) ; Rt: 1.20 分 (LC-MS1) ; MS m/z: 478.1 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

10

【0331】

ステップ 4：6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4(1H)-オン

エチル 2-((4-クロロフェニル)((3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-イル) アミノ) メチル)-4-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート (実施例 35 のステップ 3、290 mg、0.607 mmol) を用い、反応混合物を 120℃ で 20 時間攪拌し、実施例 1 のステップ 10 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1~4.5% MeOH/DCM) により精製した。得られた物質を Et₂O 中ですり混ぜて、表題化合物 (107 mg) を無色固体として得た。Rf=0.47 (10% MeOH/DCM) ; Rt: 1.01 分 (LC-MS1) ; MS m/z: 432.1 [M+H]⁺ (LC-MS1) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.75 - 0.93 (m, 4 H) 1.73 - 1.83 (m, 1 H) 2.41 (s, 3 H) 2.59 (s, 3 H) 3.23 (s, 3 H) 6.43 (s, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 7.27 - 7.40 (m, 5 H) 8.31 (s, 1 H)。

20

【0332】

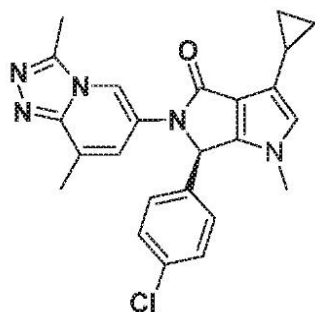
[実施例 36]

30

(R)-6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0333】

【化 98】



40

6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4(1H)-オン (実施例 35 のステップ 4) のラセミ混合物のキラル分取クロマトグラフィー (システム: Gilson PLC2020 ;

50

カラム：Chiracel OD-H 5 μ m、20 $\times$ 250 mm；移動相：ヘプタン／EtOH／MeOH 60：20：20；流速：10 mL／分；検出UV：210 nm）を行った後、表題化合物（39 mg、収率42％）を鏡像異性的に純粋（>99％ee）で得た。

【0334】

（R）-6-（4-クロロフェニル）-3-シクロプロピル-5-（3，8-ジメチル-〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3-a〕ピリジン-6-イル）-1-メチル-5，6-ジヒドロピロロ〔3，4-b〕ピロール-4（1H）-オン Rt：6.39分（システム：Agilent HPLC；カラム：Chiracel OD-H 5 μ m、4.6 $\times$ 250 mm；移動相：ヘプタン／EtOH／MeOH 60：20：20（定組成）；流速：1 mL／分；検出UV：210 nm）。 10

【0335】

（S）-6-（4-クロロフェニル）-3-シクロプロピル-5-（3，8-ジメチル-〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3-a〕ピリジン-6-イル）-1-メチル-5，6-ジヒドロピロロ〔3，4-b〕ピロール-4（1H）-オン。Rt：4.52分（システム：Agilent HPLC；カラム：Chiracel OD-H 5 μ m、4.6 $\times$ 250 mm；移動相：ヘプタン／EtOH／MeOH 60：20：20（定組成）；流速：1 mL／分；検出UV：210 nm）。 20

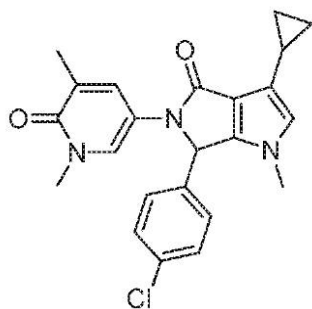
【0336】

〔実施例 37〕

6-（4-クロロフェニル）-3-シクロプロピル-5-（1，5-ジメチル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリジン-3-イル）-1-メチル-5，6-ジヒドロピロロ〔3，4-b〕ピロール-4（1H）-オン

【0337】

【化99】



ステップ1：エチル 2-（（4-クロロフェニル）（（1，5-ジメチル-6-オキソ-1，6-ジヒドロピリジン-3-イル）アミノ）メチル）-4-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

エチル 2-（（4-クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）-4-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート（実施例35のステップ2、265 mg、0.794 mmol）および5-アミノ-1，3-ジメチルピリジン-2（1H）-オン（実施例34のステップ2、121 mg、0.873 mmol）を用い、実施例1のステップ9に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物をブラインでクエンチし、EtOAcで抽出した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（1～2.5 MeOH／DCM）により精製して、表題化合物（189 mg、純度85％）を褐色固体として得た。Rf = 0.37（10％MeOH／DCM）；Rt：1.22分（LC-MS1）；MS m/z：454.2 [M+H]⁺（LC-MS1）。 40

【0338】

ステップ2：6-（4-クロロフェニル）-3-シクロプロピル-5-（1，5-ジメチ 50

ル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4(1H)-オン

エチル 2-((4-クロロフェニル)((1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)メチル)-4-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例 37 のステップ 1、189 mg、0.416 mmol)を用い、反応混合物を 120℃で 2 時間攪拌し、実施例 1 のステップ 10 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1~3.5% MeOH/DCM)により精製した。得られた物質を Et₂O 中ですり混ぜて、表題化合物(84 mg)を無色固体として得た。R_f=0.62(10% MeOH/DCM); R_t: 1.01 分(LC-MS1); MS m/z: 408.1 [M+H]⁺(LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.71 - 0.90 (m, 4 H) 1.69 - 1.81 (m, 1 H) 1.90 (s, 3 H) 3.19 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 6.04 (s, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 7.21 (d, J=8.21 Hz, 2 H) 7.29 - 7.33 (m, 1 H) 7.38 (d, J=8.21 Hz, 2 H) 7.58 (d, J=1.95 Hz, 1 H).

10

【0339】

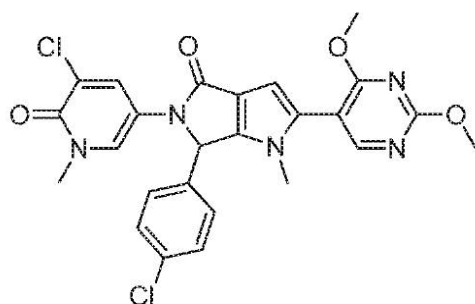
[実施例 38]

5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0340】

20

【化 100】



30

ステップ 1: 3-クロロ-1-メチル-5-ニトロピリジン-2(1H)-オン

3-クロロ-2-ヒドロキシ-5-ニトロピリジン(10 g、57.3 mmol)および K₂CO₃(15.84 g、115 mmol)の DMF(100 mL)中攪拌懸濁液に、Ar 下 0℃で MeI(5.37 mL、86 mmol)を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、濃縮し、水(100 mL)で希釈し、EtOAc(2×150 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(100 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発させて、表題生成物(10.38 g)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 (d, J=3.2 Hz, 1H) 8.44 (d, J=2.8 Hz, 1H) 3.61 (s, 3 H).

40

【0341】

ステップ 2: 5-アミノ-3-クロロ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン

3-クロロ-1-メチル-5-ニトロピリジン-2(1H)-オン(実施例 38 のステップ 1、10.38 g、55.0 mmol)、EtOH(200 mL)および塩化アンモニウム(79 mL、550 mmol)の攪拌溶液に、鉄(9.22 g、165 mmol)を添加した。反応混合物を 85℃で 1 時間攪拌し、セライトのパッドに通して濾過し、濃縮した。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2~10% MeOH/DCM)により精製して、表題生成物(6.77 g)を黒色固体として得た。R_f=0.28(10% MeOH/DCM); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.36 (d, J=2.7 Hz, 1H) 6.89 (d, J=2.8 Hz, 1H) 4.41 (br. s, 2H) 3.38 (s, 3 H).

50

【0342】

ステップ3：メチル5-ブロモ-2-((5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)(4-クロロフェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

メチル5-ブロモ-2-((4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例31のステップ3、5g、13.94mmol)およびトリエチルアミン(9.72mL、69.7mmol)のDCM(25mL)中攪拌溶液に、Ar下-40℃でMs₂O(4.86g、27.9mmol)を添加した。混合物を-40℃で15分間攪拌した。5-アミノ-3-クロロ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(実施例38のステップ2、2.87g、18.13mmol)を添加した。反応混合物を室温に加温し、3日間攪拌し、DCM/水で希釈し、DCMで2回抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(100mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50%EtOAc/DCM)により精製して、表題化合物(4.29g)をオフホワイトの固体として得た。Rf=0.39(50%EtOAc/DCM)；Rt：1.21分(LC-MS1)；MS m/z：498.0/500.0[M+H]⁺(LC-MS1)。

10

【0343】

ステップ4：5-ブロモ-2-((5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)(4-クロロフェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸

メチル5-ブロモ-2-((5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)(4-クロロフェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例38のステップ3、4.29g、8.59mmol)およびNaOH(2N、40mL、80mmol)のTHF(40mL)およびMeOH(40mL)中混合物を、70℃で1.5時間攪拌した。THFおよびMeOHを蒸発させた。得られた水性混合物を2N HCl水溶液でpH5に酸性化し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をEtOAc中ですり混ぜて、表題化合物(4.1g)を無色固体として得た。Rt：1.02分(LC-MS1)；MS m/z：484.0/486.0[M+H]⁺(LC-MS1)。

20

30

【0344】

ステップ5：2-ブロモ-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

5-ブロモ-2-((5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)(4-クロロフェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸(実施例38のステップ4、4.1g、8.03mmol)を用い、反応混合物を室温で1時間攪拌し、実施例2のステップ5に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%MeOH/DCM)により精製し、続いて得られた物質をEtOAc中ですり混ぜて、表題化合物(3.6g)を無色固体として得た。Rf：0.24(5%MeOH/DCM)。Rt：1.02分(LC-MS1)；MS m/z：466.0/468.0[M+H]⁺(LC-MS1)。

40

【0345】

ステップ6：5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

2-ブロモ-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン

50

ー 3-イル)ー 6- (4-クロロフェニル)ー 1-メチルー 5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロールー 4 (1H)ーオン (実施例 38 のステップ 5、150 mg、0.321 mmol) および (2, 4-ジメトキシピリミジンー 5-イル) ボロン酸 (Frontier Scientific、118 mg、0.642 mmol) を用い、実施例 25 のステップ 4 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。後処理において EtOAc の代わりに DCM を使用した。(金属痕跡を除去するため) 粗製物を Varian PL-チオール MP SPE カートリッジ上に載せ、MeOH で溶出した。濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1% アンモニア / 5% MeOH / DCM) により精製して、黄色泡状物を得た。この泡状物を分取アキラル SFC (カラム: CN-Diol、100 × 30 mm、5 μm、100 Å、Princeton; 溶離液: MeOH / scCO₂; 勾配: 1 分 14% MeOH、6 分間で 14% から 19% MeOH、1 分間で 19% から 50% MeOH、1.5 分 50% MeOH; 流速: 100 mL / 分) により精製した。得られた物質を Et₂O 中ですり混ぜて、表題化合物 (31 mg) を無色固体として得た。R_f = 0.30 (1% アンモニア / 5% MeOH / DCM); R_t: 1.01 分 (LC-MS1); MS m/z: 526.1 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.09 (s, 3 H) 3.42 (s, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 3.88 (s, 3 H) 6.24 (s, 1 H) 6.39 (s, 1 H) 7.31 (m, J=8.60 Hz, 2 H) 7.41 (m, J=8.60 Hz, 2 H) 7.77 - 7.88 (m, 2 H) 8.20 - 8.34 (m, 1 H).

10

【0346】

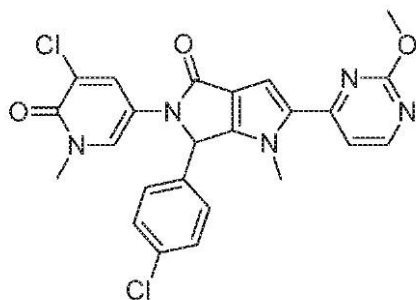
[実施例 39]

20

5- (5-クロロー 1-メチルー 6-オキソー 1, 6-ジヒドロピリジンー 3-イル)ー 6- (4-クロロフェニル)ー 2- (2-メトキシピリミジンー 4-イル)ー 1-メチルー 5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロールー 4 (1H)ーオン

【0347】

【化 101】



30

ステップ 1: 2-メトキシー 4- (4, 4, 5, 5-テトラメチルー 1, 3, 2-ジオキサボロランー 2-イル) ピリミジン

4-ブロモー 2-メトキシピリジン (ABCR、1.03 g、5.45 mmol) を用い、反応混合物を 120 °C で 18 時間攪拌し、実施例 25 のステップ 2 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。表題化合物 (2.2 g、純度 ≤ 20%) は純度が低いために特性評価できなかった。

40

【0348】

ステップ 2: 5- (5-クロロー 1-メチルー 6-オキソー 1, 6-ジヒドロピリジンー 3-イル)ー 6- (4-クロロフェニル)ー 2- (2-メトキシピリミジンー 4-イル)ー 1-メチルー 5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロールー 4 (1H)ーオン

2-ブロモー 5- (5-クロロー 1-メチルー 6-オキソー 1, 6-ジヒドロピリジンー 3-イル)ー 6- (4-クロロフェニル)ー 1-メチルー 5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロールー 4 (1H)ーオン (実施例 38 のステップ 5、200 mg、0.428 mmol) および 2-メトキシー 4- (4, 4, 5, 5-テトラメチルー 1, 3, 2

50

ージオキサボロラン-2-イル)ピリミジン(実施例39のステップ1、1011mg、0.856mmol)を用い、実施例25のステップ4に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。後処理においてEtOAcの代わりにDCMを使用した。

(金属痕跡を除去するため)粗製物をVarian PL-チオールMP SPEカートリッジ上に載せ、MeOHで溶出した。濃縮後、残留物をクロマトグラフィー(1%アンモニア/5%MeOH/DCM)により精製して、黄色泡状物を得た。この泡状物を分取アキラルSFC(シリカゲル;溶離液:MeOH/scCO₂;勾配:11分間で25%から30%MeOH;流速:100mL/分)により精製した。得られた物質をEt₂O中ですり混ぜて、表題化合物(15mg)を無色固体として得た。Rf=0.32(1%アンモニア/5%MeOH/DCM);Rt:0.99分(LC-MS1);MS m/z:496.0 [M+H]⁺(LC-MS1);¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.36 (s, 3 H) 3.65 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 6.27 (s, 1 H) 7.25 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 7.30 - 7.38 (m, 3 H) 7.45 (d, J=5.08 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=1.96 Hz, 2 H) 8.43 (d, J=5.47 Hz, 1 H).

10

【0349】

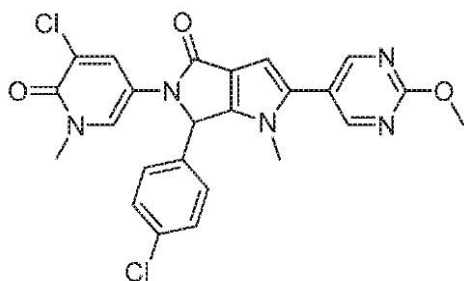
[実施例40]

5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0350】

20

【化102】



30

2-ブロモ-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン(実施例38のステップ5、150mg、0.321mmol)および(2-メトキシピリミジン-5-イル)ボロン酸(Frontier Scientific、99mg、0.642mmol)を用い、実施例25のステップ4に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。後処理においてEtOAcの代わりにDCMを使用した。(金属痕跡を除去するため)粗製物をVarian PL-チオールMP SPEカートリッジ上に載せ、MeOHで溶出した。濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%アンモニア/5%MeOH/DCM)により精製して、黄色泡状物を得た。この泡状物を分取アキラルSFC(シリカゲル;溶離液:MeOH/scCO₂;勾配:20分12%MeOH;流速:100mL/分)により精製した。得られた物質をEt₂O中ですり混ぜて、表題化合物(47mg)を無色固体として得た。Rf=0.32(1%アンモニア/5%MeOH/DCM);Rt:0.94分(LC-MS1);MS m/z:496.1 [M+H]⁺(LC-MS1);¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.32 (s, 3 H) 3.42 (s, 3 H) 3.93 (s, 3 H) 6.27 (s, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.25 - 7.37 (m, 2 H) 7.37 - 7.46 (m, 2 H) 7.85 (s, 2 H) 8.73 (s, 2 H).

40

【0351】

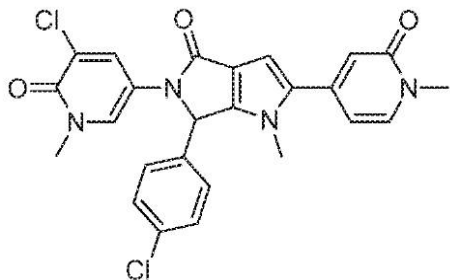
[実施例41]

50

5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0352】

【化103】



10

ステップ1: 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(1H)-オン

4-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(ABCR、1.11g、5.90mmol)を用い、実施例25のステップ2に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。表題化合物(2.9g、純度40%)を精製せずに使用した。Rt: 0.29分(LC-MS1); MS m/z: 154.1 [M+H]⁺(ボロン酸)(LC-MS1)。

20

【0353】

ステップ2: 5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

2-ブロモ-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン(実施例38のステップ5、150mg、0.321mmol)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)ピリジン-2(1H)-オン(実施例41のステップ1、377mg、0.642mmol)を用い、実施例25のステップ4に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。後処理においてEtOAcの代わりにDCMを使用した。(金属痕跡を除去するため)粗製物をVarian PL-チオールMP SPEカートリッジ上に載せ、MeOHで溶出した。濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%アンモニア/5%MeOH/DCM)により精製して、ベージュ色泡状物を得た。この泡状物を分取アキラルSFC(カラム: 4-EP、250×30mm、5μm、60Å、Princeton; 溶離液: MeOH/scCO₂; 勾配: 1分20%MeOH、6分間で20%から25%MeOH、1分間で25%から50%MeOH、1.5分50%MeOH; 流速: 100mL/分)により精製した。得られた物質をEt₂O中ですり混ぜて、表題化合物(58mg)を無色固体として得た。Rf=0.22(1%アンモニア/5%MeOH/DCM); Rt: 0.79分(LC-MS1); MS m/z: 495.1 [M+H]⁺(LC-MS1); ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.33 - 3.46 (m, 9H) 6.26 (s, 1H) 6.37 (dd, J=7.23, 2.15 Hz, 1H) 6.43 (d, J=1.56 Hz, 1H) 6.72 (s, 1H) 7.31 (m, J=8.60 Hz, 2H) 7.40 (m, J=8.21 Hz, 2H) 7.68 (d, J=7.04 Hz, 1H) 7.83 (s, 2H)。

30

40

【0354】

[実施例42]

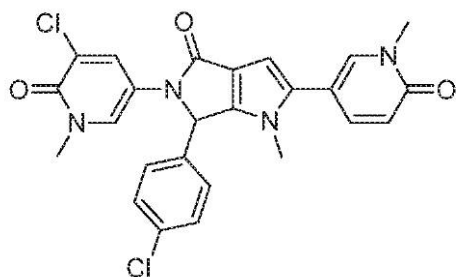
5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-

50

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0355】

【化104】



10

ステップ1：1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン

5-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(ABCR、1.05g、5.58mmol)を用い、反応混合物を110℃で30分間攪拌し、実施例25のステップ2に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。表題化合物(2.75g、純度30%)を精製せずに使用した。Rt：0.83分(LC-MS1)；MS m/z：236.2 [M+H]⁺(ボロン酸)(LC-MS1)。

20

【0356】

ステップ2：5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

2-ブロモ-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン(実施例38のステップ5、150mg、0.321mmol)および1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン(実施例42のステップ1、377mg、0.642mmol)を用い、実施例25のステップ4に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を110℃で5分間攪拌した。後処理においてEtOAcの代わりにDCMを使用した。(金属痕跡を除去するため)粗製物をVarian PL-チオールMP SPEカートリッジ上に載せ、MeOHで溶出した。濃縮後、残留物をクロマトグラフィー(1%アンモニア/5%MeOH/DCM)により精製して、ベージュ色泡状物を得た。この泡状物を分取アキラルSFC(カラム：4-EP、250×30mm、5μm、60A、Princeton；溶離液：MeOH/scCO₂；勾配：1分20%MeOH、6分間で20%から25%MeOH、1分間で25%から50%MeOH、1.5分50%MeOH；流速：100mL/分)により精製した。得られた物質をEt₂O中ですり混ぜて、表題化合物(14mg)を無色固体として得た。Rf=0.24(1%アンモニア/5%MeOH/DCM)；Rt：0.79分(LC-MS1)；MS m/z：495.1 [M+H]⁺(LC-MS1)；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.25 (s, 3 H) 3.42 (s, 6 H) 6.23 (s, 1 H) 6.30 - 6.45 (m, 2 H) 7.30 (m, J=8.60 Hz, 2 H) 7.41 (m, J=8.60 Hz, 2 H) 7.52 (dd, J=9.38, 2.74 Hz, 1 H) 7.78 - 7.91 (m, 3 H)。

30

40

【0357】

[実施例43]

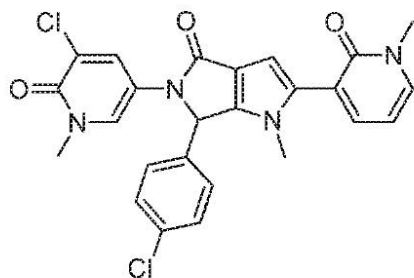
5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジ

50

ヒドロピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0358】

【化105】



10

2-ブロモ-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4(1H)-オン(実施例38のステップ5、150mg、0.321mmol)および1-メチル-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)ピリジン-2(1H)-オン(実施例25のステップ2、377mg、0.642mmol)を用い、実施例25のステップ4に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。後処理においてEtOAcの代わりにDCMを使用した。(金属痕跡を除去するため)粗製物をVarian PL-チオールMP SPEカートリッジ上に載せ、MeOHで溶出した。濃縮後、残留物をクロマトグラフィー(1%アンモニア/5%MeOH/DCM)により精製して、ベージュ色泡状物を得た。この泡状物を分取アキラルSFC(カラム: 4-EP、250×30mm、5μm、60Å、Princeton; 溶離液: MeOH/scCO₂; 勾配: 1分19%MeOH、6分間で19%から24%MeOH、1分間で24%から50%MeOH、1.5分50%MeOH; 流速: 100mL/分)により精製した。得られた物質をEt₂O中ですり混ぜて、表題化合物(83mg)を無色固体として得た。R_f=0.31(1%アンモニア/5%MeOH/DCM); R_t: 0.85分(LC-MS1); MS m/z: 495.1 [M+H]⁺(LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.14 (s, 3 H) 3.45 (s, 3 H) 3.42 (s, 3 H) 6.17 - 6.36 (m, 3 H) 7.30 (m, J=8.60 Hz, 2 H) 7.40 (m, J=8.60 Hz, 2 H) 7.50 (dd, J=6.84, 2.15 Hz, 1 H) 7.73 - 7.90 (m, 3 H).-

20

30

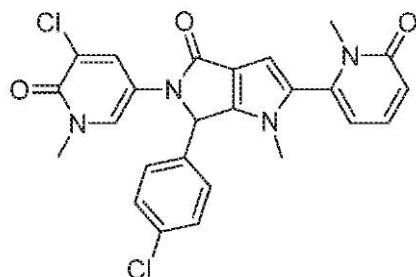
【0359】

[実施例44]

5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0360】

【化106】



40

50

ステップ1：6-ブロモ-1-メチルピリジン-2 (1H) -オン

6-ブロモ-2-ヒドロキシピリジン (Comb i-Block s、10 g、57.5 mmol) を用い、実施例43のステップ1に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40~60% EtOAc/ヘキサン) により精製して、表題化合物 (6.2 g) を無色固体として得た。Rf = 0.37 (50% EtOAc/ヘキサン) ; Rt : 0.55分 (LC-MS1) ; MS m/z : 188.0 / 190.0 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

【0361】

ステップ2：1-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)ピリジン-2 (1H) -オン

6-ブロモ-1-メチルピリジン-2 (1H) -オン (実施例44のステップ1、1 g、5.32 mmol) を用い、反応混合物を110℃で3時間攪拌し、実施例25のステップ2に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。表題化合物 (2.6 g、純度40%) を精製せずに使用した。Rt : 0.37分 (LC-MS1) ; MS m/z : 154.1 [M+H]⁺ (ボロン酸) (LC-MS1)。

【0362】

ステップ3：5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4 (1H) -オン

2-ブロモ-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4 (1H) -オン (実施例38のステップ5、150 mg、0.321 mmol) および1-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)ピリジン-2 (1H) -オン (実施例44のステップ2、377 mg、0.642 mmol) を用い、実施例25のステップ4に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を110℃で20分間攪拌した。後処理においてEtOAcの代わりにDCMを使用した。(金属痕跡を除去するため)粗製物をVar ian PL-チオールMP SPEカートリッジ上に載せ、MeOHで溶出した。濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1%アンモニア/5% MeOH/DCM) により精製して、ベージュ色泡状物を得た。この泡状物を分取アキラルSFC (カラム：4-EP、250×30 mm、6 μm、60 Å、Princeton ; 溶離液：MeOH/scCO₂ ; 勾配：1分18% MeOH、6分間で18%から23% MeOH、1分間で23%から50% MeOH、1.5分50% MeOH ; 流速：100 mL/分) により精製した。得られた物質をEt₂O中ですり混せて、表題化合物 (29 mg) を無色固体として得た。Rf = 0.24 (1%アンモニア/5% MeOH/DCM) ; Rt : 0.81分 (LC-MS1) ; MS m/z : 495.1 [M+H]⁺ (LC-MS1) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.14 (s, 3 H) 3.12 (s, 3 H) 3.42 (s, 3 H) 6.15 - 6.35 (m, 2 H) 6.48 (d, J=8.99 Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.31 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 7.36 - 7.49 (m, 3 H) 7.82 (s, 2 H)。

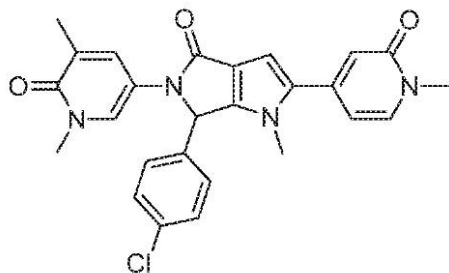
【0363】

[実施例45]

6-(4-クロロフェニル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-2-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4 (1H) -オン

【0364】

【化 107】



10

ステップ1：メチル5-ブロモ-2-((4-クロロフェニル)((1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

メチル5-ブロモ-2-((4-クロロフェニル)((ヒドロキシ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例31のステップ3、3g、8.37mmol)およびトリエチルアミン(5.83mL、41.8mmol)のDCM(60mL)中攪拌溶液に、Ar下-40℃でMs₂O(2.91g、16.73mmol)を添加した。混合物を-40℃で15分間攪拌した。5-アミノ-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(実施例34のステップ2、1.5g、10.88mmol)を添加した。反応混合物を14時間かけて室温に加温し、DCM/水で希釈し、DCMで2回抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(100mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5% MeOH/DCM)により精製し、続いて得られた物質をEtOAc中ですり混せて、表題化合物(2.2g)をベージュ色固体として得た。Rf=0.41(5% MeOH/DCM)；Rt：1.18分(LC-MS1)；MS m/z：478.0/480.0[M+H]⁺(LC-MS1)。

20

【0365】

ステップ2：5-ブロモ-2-((4-クロロフェニル)((1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸

メチル5-ブロモ-2-((4-クロロフェニル)((1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例45のステップ1、2.2g、4.6mmol)およびNaOH(2N、20.7mL、41.4mmol)のTHF(10mL)およびMeOH(10mL)中混合物を、70℃で1.5時間攪拌し、濃縮した。水性残留物を2N

30

HCl水溶液でpH5に酸性化し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物(1.22g、純度90%)を黄色泡状物として得た。Rt：1.00分(LC-MS1)；MS m/z：464.0/466.0[M+H]⁺(LC-MS1)。

40

【0366】

ステップ3：2-ブロモ-6-(4-クロロフェニル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

1-クロロ-N,N,2-トリメチル-1-プロペニル-アミン(0.72mL、5.42mmol)を、0℃で5-ブロモ-2-((4-クロロフェニル)((1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸(実施例45のステップ2、2g、3.87mmol)のDCM(24mL)中攪拌懸濁液に添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、DCM/NaHCO₃の飽和水溶液中で希釈し、DCMで2回抽出した。合わせた有機

50

抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% MeOH/DCM) により精製し、続いて得られた物質を EtOAc 中ですり混ぜて、表題化合物 (1.22 g) を無色固体として得た。Rf: 0.22 (5% MeOH/DCM)。Rt: 0.98 分 (LC-MS1); MS m/z: 446.0/448.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS1)。

【0367】

ステップ4: 6-(4-クロロフェニル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-2-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

2-ブロモ-6-(4-クロロフェニル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン (実施例45のステップ3、150 mg、0.336 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)ピリジン-2(1H)-オン (実施例41のステップ1、395 mg、0.672 mmol) を用い、実施例25のステップ4に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。後処理において EtOAc の代わりに DCM を使用した。(金属痕跡を除去するため)粗製物を Varian PL-チオールMP SPE カートリッジ上に載せ、MeOH で溶出した。濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1% アンモニア/5% MeOH/DCM) により精製して、ベージュ色泡状物を得た。この泡状物を分取アキラルSFC (カラム: 4-EP、250×30 mm、6 μm、60 Å、Princeton; 溶離液: MeOH/scCO₂; 勾配: 1分16% MeOH、6分間で16%から21% MeOH、1分間で21%から50% MeOH、1.5分50% MeOH; 流速: 100 mL/分) により精製した。得られた物質を Et₂O 中ですり混ぜて、表題化合物 (76 mg) を無色固体として得た。Rf = 0.20 (1% アンモニア/5% MeOH/DCM); Rt: 0.76 分 (LC-MS1); MS m/z: 475.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.90 (s, 3 H) 3.31 - 3.42 (m, 9 H) 6.22 (s, 1 H) 6.32 - 6.46 (m, 2 H) 6.71 (s, 1 H) 7.19 - 7.35 (m, 3 H) 7.35 - 7.44 (m, 2 H) 7.60 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=7.43 Hz, 1 H)。

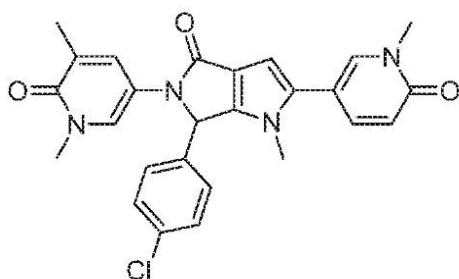
【0368】

[実施例46]

6-(4-クロロフェニル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-2-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0369】

【化108】



2-ブロモ-6-(4-クロロフェニル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

b] ピロール-4 (1H) -オン (実施例 45 のステップ 3、150 mg、0.336 mmol) および 1-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2 (1H) -オン (実施例 42 のステップ 1、158 mg、0.672 mmol) を用い、実施例 25 のステップ 4 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を 110 °C で 20 分間攪拌した。後処理において EtOAc の代わりに DCM を使用した。(金属痕跡を除去するため) 粗製物を Varian PL-チオールMP SPE カートリッジ上に載せ、MeOH で溶出した。濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1% アンモニア / 5% MeOH / DCM) により精製して、ベージュ色泡状物を得た。この泡状物を分取アキラル SFC (カラム: 4-EP、250 × 30 mm、5 μm、60 Å、Princeton; 溶離液: MeOH / scCO₂; 勾配: 1 分 10% MeOH、6 分間で 10% から 15% MeOH、1 分間で 15% から 50% MeOH、1.5 分 50% MeOH; 流速: 100 mL / 分) により精製した。得られた物質を Et₂O 中ですり混せて、表題化合物 (27 mg) を無色固体として得た。R_f = 0.17 (1% アンモニア / 5% MeOH / DCM); R_t: 0.76 分 (LC-MS1); MS m/z: 475.1 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.90 (s, 3 H) 3.24 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 3.42 (s, 3 H) 6.18 (s, 1 H) 6.30 - 6.45 (m, 2 H) 7.21 - 7.46 (m, 5 H) 7.46 - 7.57 (m, 1 H) 7.60 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.85 (d, J=2.35 Hz, 1 H).

10

【0370】

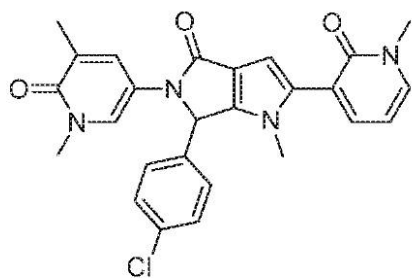
[実施例 47]

20

6-(4-クロロフェニル)-5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-2-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン

【0371】

【化 109】



30

2-ブロモ-6-(4-クロロフェニル)-5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン (実施例 45 のステップ 3、150 mg、0.336 mmol) および 1-メチル-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) ピリジン-2 (1H) -オン (実施例 43 のステップ 2、395 mg、0.672 mmol) を用い、実施例 25 のステップ 4 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。後処理において EtOAc の代わりに DCM を使用した。(金属痕跡を除去するため) 粗製物を Varian PL-チオールMP SPE カートリッジ上に載せ、MeOH で溶出した。濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1% アンモニア / 5% MeOH / DCM) により精製して、ベージュ色泡状物を得た。この泡状物を分取アキラル SFC (カラム: 4-EP、250 × 30 mm、5 μm、60 Å、Princeton; 溶離液: MeOH / scCO₂; 勾配: 1 分 19% MeOH、6 分間で 19% から 24% MeOH、1 分間で 24% から 50% MeOH、1.5 分 50% MeOH; 流速: 100 mL / 分) により精製した。得られた物質を Et

40

50

₂ O 中ですり混ぜて、表題化合物 (90 mg) を無色固体として得た。R f = 0.23 (1%アンモニア/5%MeOH/DCM) ; R t : 0.81分 (LC-MS1) ; MS m/z : 475.2 [M+H]⁺ (LC-MS1) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.90 (s, 3 H) 3.13 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 3.45 (s, 3 H) 6.18 (s, 1 H) 6.22 - 6.33 (m, 2 H) 7.22 - 7.44 (m, 5 H) 7.49 (dd, J=6.84, 2.15 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.78 (dd, J=6.84, 2.15 Hz, 1 H).

【0372】

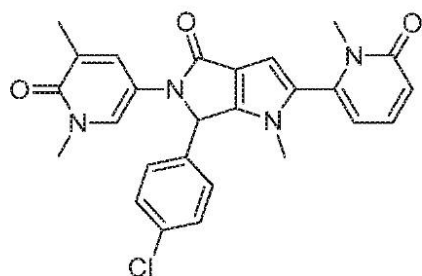
[実施例48]

6-(4-クロロフェニル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-2-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

10

【0373】

【化110】



20

2-ブromo-6-(4-クロロフェニル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン (実施例45のステップ3、150 mg、0.336 mmol) および 1-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)ピリジン-2(1H)-オン、1-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)ピリジン-2(1H)-オン (実施例44のステップ2、395 mg、0.672 mmol) を用い、実施例25のステップ4に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を110℃で20分攪拌した。後処理においてEtOAcの代わりにDCMを使用した。

30

(金属痕跡を除去するため)粗製物をVarian PL-チオールMP SPEカートリッジ上に載せ、MeOHで溶出した。濃縮後、残留物をクロマトグラフィー(1%アンモニア/5%MeOH/DCM)により精製して、ベージュ色泡状物を得た。この泡状物を分取アキラルSFC(カラム:4-EP、250×30mm、5μm、60A、Princeton; 溶離液:MeOH/scCO₂; 勾配:1分14%MeOH、6分間で14%から19%MeOH、1分間で19%から50%MeOH、1.5分50%MeOH; 流速:100mL/分)により精製した。得られた物質をEt₂O中ですり混ぜて、表題化合物(41 mg)を無色固体として得た。R f = 0.21 (1%アンモニア/5%MeOH/DCM) ; R t : 0.77分 (LC-MS1) ; MS m/z : 475.2 [M+H]⁺ (LC-MS1) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.90 (s, 3 H) 3.14 (s, 3 H) 3.11 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 6.20 (s, 1 H) 6.28 (d, J=6.65 Hz, 1 H) 6.48 (d, J=8.60 Hz, 1 H) 6.58 (s, 1 H) 7.21 - 7.35 (m, 3 H) 7.35 - 7.48 (m, 3 H) 7.58 (s, 1 H).

40

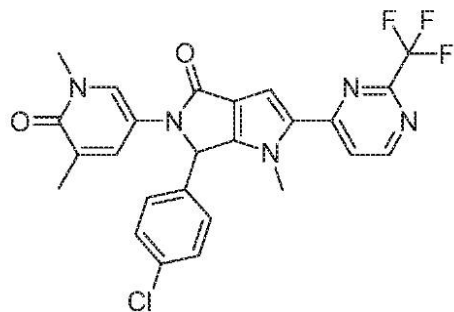
【0374】

[実施例49]

6-(4-クロロフェニル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4

50

－イル)－5, 6－ジヒドロピロロ [3, 4－b] ピロール－4 (1H)－オン
 【0375】
 【化111】



10

ステップ1：4－(4, 4, 5, 5－テトラメチル－1, 3, 2－ジオキサボロラン－2－イル)－2－(トリフルオロメチル)ピリミジン

4－クロロ－2－(トリフルオロメチル)ピリミジン (Fluorochem、1.1 g、6.03 mmol) を用い、反応混合物を 110℃ で 3 時間攪拌し、実施例 25 のステップ 2 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。表題化合物 (3 g、純度 30%) を精製せずに使用し、純度が低いために特性評価できなかった。

20

【0376】

ステップ2：6－(4－クロロフェニル)－5－(1, 5－ジメチル－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリジン－3－イル)－1－メチル－2－(2－(トリフルオロメチル)ピリミジン－4－イル)－5, 6－ジヒドロピロロ [3, 4－b] ピロール－4 (1H)－オン

2－ブromo－6－(4－クロロフェニル)－5－(1, 5－ジメチル－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリジン－3－イル)－1－メチル－5, 6－ジヒドロピロロ [3, 4－b] ピロール－4 (1H)－オン (実施例 45 のステップ 3、300 mg、0.672 mmol)、1－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)ピリジン－2 (1H)－オン、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)－2－(トリフルオロメチル)ピリミジン (実施例 49 のステップ 1、1277 mg、1.343 mmol) および 0.15 当量の 1, 1'－ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン－パラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン錯体を用い、実施例 25 のステップ 4 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を 100℃ で 1 時間攪拌した。後処理において EtOAc の代わりに DCM を使用した。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1% MeOH / DCM) により、続いて分取 HPLC (Gilson gx-281。カラム：Sunfire C18、30×100 mm、5 mm。流速：30 mL / 分。勾配：30 分間で 20% から 50% B；A=H₂O 中 0.1% TFA、B=CH₃CN。検出：UV) により精製した。得られた物質を Et₂O 中ですり混ぜて、表題化合物 (91 mg) を無色固体として得た。R_f = 0.11 (1% MeOH / DCM)；R_t : 1.10 分 (LC-MS1)；MS m/z : 514.2 [M+H]⁺ (LC-MS1)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.92 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 6.33 (s, 1 H) 7.30 (d, J=8.21 Hz, 2 H) 7.35 (s, 1 H) 7.41 (d, J=8.21 Hz, 2 H) 7.55 (s, 1 H) 7.64 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=5.47 Hz, 1 H) 8.92 (d, J=5.47 Hz, 1 H)。

30

40

【0377】

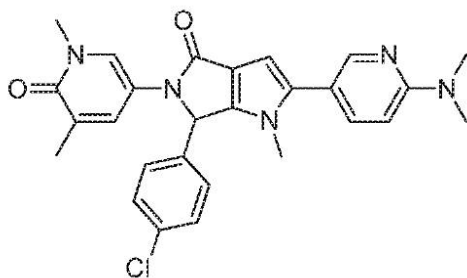
[実施例 50]

6－(4－クロロフェニル)－5－(1, 5－ジメチル－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリジン－3－イル)－2－(6－(ジメチルアミノ)ピリジン－3－イル)－1－メチル－5, 6－ジヒドロピロロ [3, 4－b] ピロール－4 (1H)－オン

50

【0378】

【化112】



10

リン酸三カリウム（190 mg、0.895 mmol）を、Ar 下室温で2-ブロモ-6-(4-クロロフェニル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン（実施例45のステップ3、100 mg、0.224 mmol）のジオキサン（6 mL）および水（2 mL）中攪拌溶液に添加した。1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン-パラジウム（II）ジクロリドジクロロメタン錯体（27.4 mg、0.034 mmol）および（6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル）ボロン酸（Comb i-Blocks、149 mg、0.895 mmol）を添加した。反応混合物をMW照射下100℃で1時間攪拌し、DCM/水中で希釈し、DCMで2回抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（1% MeOH / DCM）により精製して、黄色油状物を得た。この油状物を分取HPLC（Gilson gx-281。カラム：Sunfire C18、30×100 mm、5 mm。流速：30 mL / 分。勾配：30分間で20%から50%B；A=H₂O中0.1% TFA、B=CH₃CN。検出：UV）によりさらに精製した。得られた物質をEt₂O中ですり混ぜて、表題化合物（20 mg）を無色固体として得た。R_f=0.25（5% MeOH / DCM）；R_t: 0.84分（LC-MS1）；MS m/z: 488.2 [M+H]⁺（LC-MS1）；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.92 (s, 3 H) 3.03 (s, 6 H) 3.25 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 6.19 (s, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 6.66 (d, J=8.60 Hz, 1 H) 7.28 - 7.43 (m, 5 H) 7.56 - 7.63 (m, 2 H) 8.15 (d, J=2.35 Hz, 1 H).

20

30

【0379】

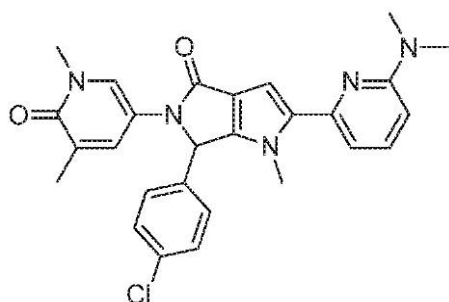
【実施例51】

6-(4-クロロフェニル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-2-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0380】

【化113】

40



50

ステップ 1 : 6-ブロモ-N, N-ジメチルピリジン-2-アミン

2, 6-ジブロモピリジン (3 g、12.66 mmol) およびジメチルアミン (MeOH 中 5.6 M、50 mL、280 mmol) の DMF (40 mL) 中溶液を、圧力容器中 120 °C で 3 時間撹拌した。反応混合物を水と酢酸エチルとの間で分配した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc / ヘキサン) により精製して、表題化合物 (1.58 g、純度 85%) を得た。Rf = 0.60 (20% EtOAc / ヘキサン) ; Rt : 1.07 分 (LC-MS1) ; MS m/z : 201.1 / 203.1 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

10

【0381】

ステップ 2 : N, N-ジメチル-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)ピリジン-2-アミン

6-ブロモ-N, N-ジメチルピリジン-2-アミン (実施例 51 のステップ 1、1.58 g、7.86 mmol) を用い、反応混合物を 110 °C で 3 時間撹拌し、実施例 25 のステップ 2 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。表題化合物 (4 g、純度 25%) は純度が低いために特性評価できず、精製せずに使用した。

【0382】

ステップ 3 : 6-(4-クロロフェニル)-5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-2-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4(1H)-オン

20

N, N-ジメチル-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)ピリジン-2-アミン (実施例 51 のステップ 2) を用い、実施例 50 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。Rf = 0.25 (5% MeOH / DCM) ; Rt : 1.15 分 (LC-MS1) ; MS m/z : 488.2 [M+H]⁺ (LC-MS1) ; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 1.94 (br. s, 3 H) 3.01 (br. s, 6 H) 3.38 (br. s, 3 H) 3.67 (br. s, 3 H) 6.27 (br. s, 1 H) 6.52 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 6.99 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=7.65 Hz, 2 H) 7.38 (br. s, 1 H) 7.43 (d, J=7.53 Hz, 2 H) 7.54 (t, J=7.72 Hz, 1 H) 7.66 (br. s, 1 H)。

30

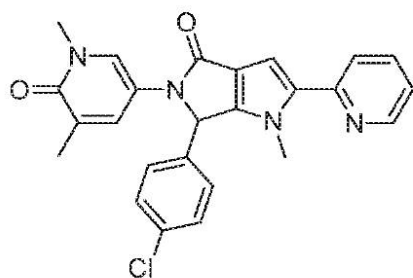
【0383】

[実施例 52]

6-(4-クロロフェニル)-5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-2-(ピリジン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0384】

【化 114】



40

密封管に 2-ブロモ-6-(4-クロロフェニル)-5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4(1H)-オン (実施例 45 のステップ 3、100 mg、0.

50

224 mmol)、DMA (3 mL) および CsF (68.0 mg、0.448 mmol) を添加した。混合物を 65 °C にて 15 分間アルゴンで脱気した。2-(トリブチルスタンニル)ピリジン (Sigma-Aldrich、0.224 mL、0.560 mmol) およびビス(トリ-tert-ブチル-ホスフィン)パラジウム(0) (17.2 mg、0.034 mmol) を添加した。反応混合物を 100 °C で 4 時間攪拌し、ブラインで希釈し、DCM で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1% MeOH / DCM) により精製して、黒色油状物を得た。この油状物を分取 HPLC (Gilson gx-281。カラム: Sunfire C18、30×100 mm、5 mm。流速: 30 mL/分。勾配: 30 分間で 20% から 50% B; A=H₂O 中 0.1% TFA、B=CH₃CN。検出: UV) によりさらに精製した。得られた物質を Et₂O 中ですり混ぜて、表題化合物 (18 mg) を無色固体として得た。R_f = 0.29 (5% MeOH / DCM); R_t: 0.98 分 (LC-MS1); MS m/z: 445.2 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 1.95 (s, 3 H) 3.38 (s, 3 H) 3.63 (s, 3 H) 6.29 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.28 (t, J=5.90 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=7.91 Hz, 2 H) 7.38 (br. s, 1 H) 7.44 (d, J=8.03 Hz, 2 H) 7.66 (br. s, 1 H) 7.78 - 7.82 (m, 1 H) 7.84 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 8.57 (d, J=3.51 Hz, 1 H).

10

【0385】

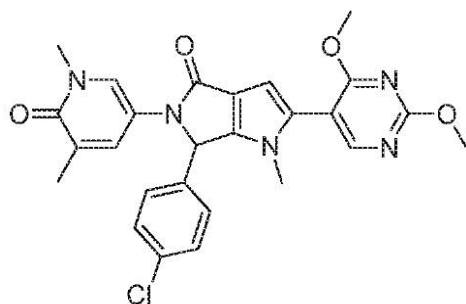
[実施例 53]

6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

20

【0386】

【化 115】



30

2,4-ジメトキシピリミジン-5-イルボロン酸 (Frontier Scientific、2.5 当量) を用い、実施例 50 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。R_f = 0.31 (5% MeOH / DCM); R_t: 0.94 分 (LC-MS1); MS m/z: 506.3 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.91 (s, 3 H) 3.10 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 6.20 (s, 1 H) 6.38 (s, 1 H) 7.29 (d, J=8.21 Hz, 2 H) 7.33 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 7.60 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 8.29 (s, 1 H).

40

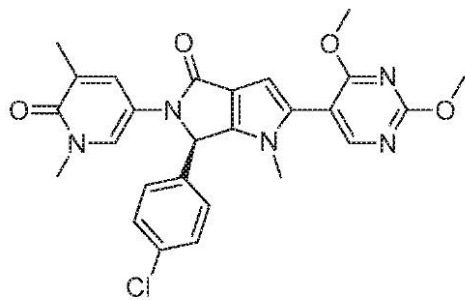
【0387】

[実施例 54]

(R)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0388】

【化 1 1 6】



10

6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン(実施例53)のラセミ混合物のキラル分取SFC(システム:Gilson Thar SFC200;カラム:Chiralpak AD-H、30×250mm;移動相:s c C O₂/MeOH 50:50;流速:100mL/分;検出UV:220nm)を行った後、表題化合物(25mg、収率29.4%)を鏡像異性的に純粋(>99%ee)で得た。

【0389】

(R)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン。R_t:4.78分(システム:Berger SFC;カラム:Chiralpak AD-H、4.6×250mm;移動相:s c C O₂/MeOH 50:50;流速:3mL/分;検出UV:215nm)。

20

【0390】

(S)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン。R_t:2.35分(システム:Berger SFC;カラム:Chiralpak AD-H、4.6×250mm;移動相:s c C O₂/MeOH 50:50;流速:3mL/分;検出UV:215nm)。

30

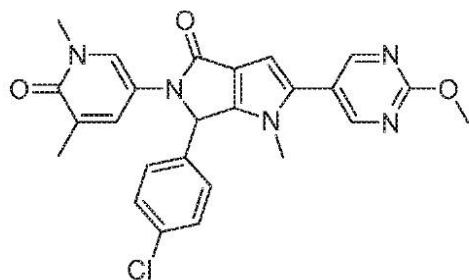
【0391】

[実施例55]

6-(4-クロロフェニル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0392】

【化 1 1 7】



40

(2-メトキシピリミジン-5-イル)ボロン酸(Frontier Scientific)

50

f i c、138mg、0.895mmol、2当量)を用い、実施例50に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をクロマトグラフィー(1%MeOH/DCM)により精製し、続いて得られた物質をEt₂O中ですり混ぜて、表題化合物(35mg)を無色固体として得た。Rf=0.25(1%MeOH/DCM); Rt:0.86分(LC-MS1); MS m/z:476.2[M+H]⁺(LC-MS1); ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ1.92(s, 3H) 3.33(s, 3H) 3.35(s, 3H) 3.94(s, 3H) 6.24(s, 1H) 6.60(s, 1H) 7.29-7.45(m, 5H) 7.62(d, J=1.96 Hz, 1H) 8.74(s, 2H).

【0393】

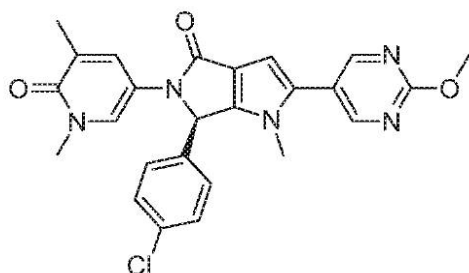
[実施例56]

10

(R)-6-(4-クロロフェニル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0394】

【化118】



20

6-(4-クロロフェニル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン(実施例55)のラセミ混合物のキラル分取SFC(システム:MgII分取SFC;カラム:Chiralpak AS-H、30×250mm;移動相:scCO₂/IPA 60:40;流速:40mL/分;検出UV:220nm)を行った後、表題化合物(65mg、収率43.3%)を鏡像異性的に純粋(>99%ee)で得た。

30

【0395】

(R)-6-(4-クロロフェニル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン。Rt:9.95分(システム:Thar SFC;カラム:Chiralpak AS-H、4.6×250mm;移動相:scCO₂/IPA(0.05%DEA);勾配:5~40%IPA(0.05%DEA);流速:2.4mL/分;検出UV:220nm)。

【0396】

40

(S)-6-(4-クロロフェニル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン。Rt:8.92分(システム:Thar SFC;カラム:Chiralpak AS-H、4.6×250mm;移動相:scCO₂/IPA(0.05%DEA);勾配:5~40%IPA(0.05%DEA);流速:2.4mL/分;検出UV:220nm)。

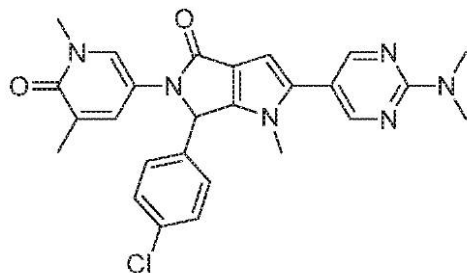
【0397】

[実施例57]

6-(4-クロロフェニル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル)-1-メ

50

チル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン
 【0398】
 【化119】



10

ステップ8：6-(4-クロロフェニル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン
 N, N-ジメチル-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)ピリミジン-2-アミン (Sigma-Aldrich、223 mg、0.895 mmol、2 当量) を用い、実施例 50 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をクロマトグラフィー (1% MeOH / DCM) により精製し、続いて得られた物質を Et₂O 中ですり混ぜて、表題化合物 (71 mg) を無色固体として得た。R_f = 0.27 (1% MeOH / DCM) ; R_t : 0.97 分 (LC-MS1) ; MS m/z : 489.3 [M+H]⁺ (LC-MS1) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.92 (s, 3 H) 3.14 (s, 6 H) 3.27 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 6.20 (s, 1 H) 6.44 (s, 1 H) 7.28 - 7.37 (m, 3 H) 7.38 - 7.44 (m, 2 H) 7.61 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.45 (s, 2 H).

20

【0399】

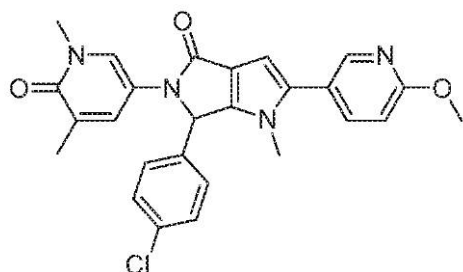
[実施例 58]

6-(4-クロロフェニル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン

30

【0400】

【化120】



40

(6-メトキシピリジン-3-イル) ボロン酸 (Sigma-Aldrich、137 mg、0.895 mmol、2 当量) を用い、実施例 50 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をクロマトグラフィー (1% MeOH / DCM) により精製し、続いて得られた物質を Et₂O 中ですり混ぜて、表題化合物 (12 mg) を無色固体として得た。R_f = 0.28 (1% MeOH / DCM) ; R_t : 0.98 分 (LC-MS1) ; MS m/z : 475.2 [M+H]⁺ (LC-MS1) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.92 (s, 3 H) 3.28 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 6.22

50

(s, 1 H) 6.47 (s, 1 H) 6.87 (d, J=8.60 Hz, 1 H) 7.28 - 7.45 (m, 5 H) 7.62 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 7.82 (dd, J=8.60, 2.35 Hz, 1 H) 8.27 (d, J=2.35 Hz, 1 H).

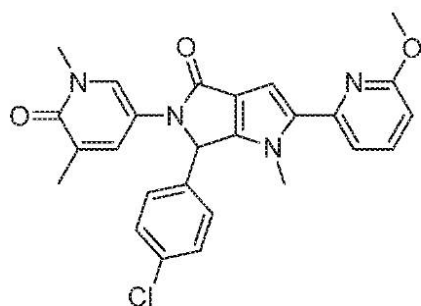
【0401】

[実施例59]

6-(4-クロロフェニル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0402】

【化121】



10

20

2-メトキシ-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)ピリジン(ABCR、210mg、0.895mmol、2当量)を用い、実施例50に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をクロマトグラフィー(1%MeOH/DCM)により精製し、続いて得られた物質をEt₂O中ですり混ぜて、表題化合物(102mg)を無色固体として得た。Rf=0.27(1%MeOH/DCM); Rt:1.08分(LC-MS1); MS m/z:475.2[M+H]⁺(LC-MS1); ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.92 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 3.67 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 6.26 (s, 1 H) 6.67 (d, J=8.21 Hz, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.28 - 7.45 (m, 6 H) 7.62 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.71 (t, J=7.82 Hz, 1 H).

【0403】

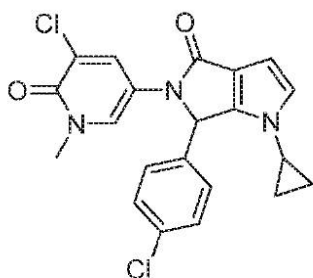
30

参考例60:

5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-シクロプロピル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0404】

【化122】



40

ステップ1:メチル1-シクロプロピル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

メチル1H-ピロール-3-カルボキシレート(5g、40mmol)、シクロプロピル硼酸(6.86g、80mmol)、酢酸銅(II)(8.71g、48mmol)、2,2'-ビピリジル(6.24g、40mmol)および炭酸ナトリウム(8.4

50

7 g、80 mmol) の混合物を、70 °Cで3日間攪拌した。反応混合物を濃縮し、EtOAc/水中で希釈し、セライトに通して濾過した。濾液をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20% EtOAc/ヘキサン)により精製して、表題化合物(3.26 g)を黄色油状物として得た。Rf = 0.26 (20% EtOAc/ヘキサン); Rt: 0.86分(LC-MS1); MS m/z: 166.1 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

【0405】

ステップ2: メチル2-((4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-1-シクロプロピル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

LDA (THF/ヘプタン/エチルベンゼン中2 M、18.97 mL、34.2 mmol) を、-78 °Cでメチル1-シクロプロピル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例60のステップ1、4.03 g、24.40 mmol)のTHF(80 mL)中攪拌溶液に添加した。反応混合物を-78 °Cで30分間攪拌した。4-クロロベンズアルデヒド(3.77 g、26.8 mmol)のTHF(20 mL)中溶液を-78 °Cで添加した。混合物を2時間かけて-50 °Cに加温し、塩化アンモニウムの飽和水溶液でクエンチし、EtOAc/飽和塩化アンモニウム溶液に溶解した。水層をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20% EtOAc/ヘキサン)により精製して、表題化合物(6.1 g)を黄色固体として得た。Rf = 0.21 (20% EtOAc/ヘキサン); Rt: 1.19分(LC-MS1); MS m/z: 288.1 [M-17]⁺ (LC-MS1)。

【0406】

ステップ3: メチル2-(((5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)(4-クロロフェニル)メチル)-1-シクロプロピル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

メタンスルホン酸無水物(3.42 g、19.62 mmol)を、-40 °Cでメチル2-((4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-1-シクロプロピル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例60のステップ2、3 g、9.81 mmol)およびトリエチルアミン(6.84 mL、49.1 mmol)のDCM(60 mL)中攪拌溶液に添加した。反応混合物を-40 °Cで15分間攪拌した。5-アミノ-3-クロロ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(実施例38のステップ2、2.02 g、12.76 mmol)を添加した。反応混合物を攪拌しながら18時間かけて-40 °Cから室温にまで加温し、DCM/水中で希釈し、DCMで2回抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2.5% MeOH/DCM)により精製して、表題化合物(3.04 g)を緑色泡状物として得た。Rf = 0.38 (2.5% MeOH/DCM); Rt: 1.16分(LC-MS1); MS m/z: 446.1 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

【0407】

ステップ4: 2-(((5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)(4-クロロフェニル)メチル)-1-シクロプロピル-1H-ピロール-3-カルボン酸

メチル2-(((5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)(4-クロロフェニル)メチル)-1-シクロプロピル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例60のステップ3、3.04 g、6.81 mmol)およびNaOH水溶液(2 N、25 mL、50 mmol)のTHF(25 mL)およびMeOH(25 mL)中混合物を、70 °Cで2時間攪拌した。THFおよびMeOHを蒸発させた。得られた水溶液を2 N HClでpH 5に酸性化し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物(3 g、純度90%)を紫色泡状物として得た。Rt: 0.98

分 (LC-MS 1) ; MS m/z : 432.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 1)。

【0408】

ステップ5: 5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-シクロプロピル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

1-クロロ-N,N,2-トリメチル-1-プロペニル-アミン (1.16 mL、8.74 mmol) を、5℃で2-((5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)(4-クロロフェニル)メチル)-1-シクロプロピル-1H-ピロール-3-カルボン酸 (実施例60のステップ4、3 g、6.25 mmol) のDCM (40 mL) 中溶液に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、DCM/炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で希釈し、DCMで2回抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% MeOH/DCM) により精製して、赤色泡状物を得た。この泡状物を Et_2O 中で3時間還流した。得られた沈殿物を濾過により収集して、表題化合物 (2.12 g) をオフホワイトの固体として得た。Rf = 0.32 (5% MeOH/DCM) ; Rt : 0.99 分 (LC-MS 1) ; MS m/z : 414.1 $[M+H]^+$ (LC-MS 1) ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.42 - 0.60 (m, 1H) 0.65 - 0.75 (m, 2H) 0.89 - 1.02 (m, 1H) 2.80 - 2.90 (m, 1H) 3.41 (s, 3H) 6.18 - 6.34 (m, 2H) 6.91 (d, J=3.13 Hz, 1H) 7.26 (m, J=8.60 Hz, 2H) 7.38 (m, J=8.60 Hz, 2H) 7.87 (d, J=2.74 Hz, 1H) 7.84 (d, J=2.35 Hz, 1H)。

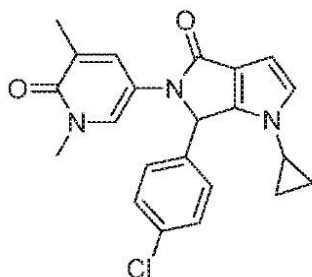
【0409】

参考例61:

6-(4-クロロフェニル)-1-シクロプロピル-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0410】

【化123】



ステップ1: メチル2-((4-クロロフェニル)((1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)メチル)-1-シクロプロピル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

5-アミノ-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン (実施例34のステップ2、1.76 g、12.76 mmol、1.3当量) を用い、実施例60のステップ3に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。表題化合物 (2.2 g) を褐色泡状物として得た。Rf = 0.29 (2.5% MeOH/DCM) ; Rt : 1.13 分 (LC-MS 1) ; MS m/z : 426.2 $[M+H]^+$ (LC-MS 1)。

【0411】

ステップ2: 2-((4-クロロフェニル)((1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)メチル)-1-シクロプロピル-1H-ピロール-3-カルボン酸

メチル2-((4-クロロフェニル)((1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)メチル)-1-シクロプロピル-1H-ピロール-

3-カルボキシレート（実施例61のステップ1、2、2 g、5.17 mmol）を用い、実施例60のステップ4に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。表題化合物（2 g）を赤色泡状物として得た。R_t：0.94分（LC-MS1）；MS m/z：412.2 [M+H]⁺（LC-MS1）。

【0412】

ステップ3：6-（4-クロロフェニル）-1-シクロプロピル-5-（1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4（1H）-オン

2-（（4-クロロフェニル）（（1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）アミノ）メチル）-1-シクロプロピル-1H-ピロール-3-カルボン酸（実施例61のステップ2、2 g、4.86 mmol）を用い、反応混合物を室温で30分間攪拌し、実施例60のステップ5に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。表題化合物（1.35 g）をオフホワイトの固体として得た。R_f = 0.30（5% MeOH/DCM）；R_t：0.95分（LC-MS1）；MS m/z：394.2 [M+H]⁺（LC-MS1）；¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 0.42 - 0.58（m, 1H）0.58 - 0.80（m, 2H）0.95 - 1.04（m, 1H）1.90（s, 3H）2.77 - 2.93（m, 1H）3.33（s, 3H）6.18（s, 1H）6.24（d, J=2.74 Hz, 1H）6.90（d, J=2.74 Hz, 1H）7.24（d, J=8.60 Hz, 2H）7.30 - 7.44（m, 3H）7.61（d, J=2.74 Hz, 1H）。

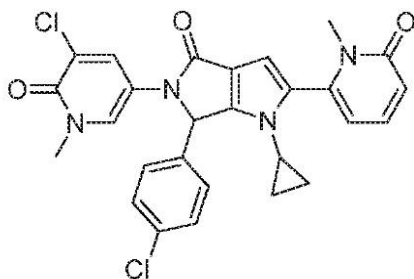
【0413】

〔実施例62〕

5-（5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）-6-（4-クロロフェニル）-1-シクロプロピル-2-（1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル）-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4（1H）-オン

【0414】

〔化124〕



ステップ1：2-ブロモ-5-（5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）-6-（4-クロロフェニル）-1-シクロプロピル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4（1H）-オン

NBS（0.767 g、4.31 mmol）を、0℃で5-（5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）-6-（4-クロロフェニル）-1-シクロプロピル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4（1H）-オン（実施例60のステップ5、1.7 g、4.10 mmol）の四塩化炭素（70 mL）中攪拌懸濁液に添加した。反応混合物を室温で40時間攪拌し、濃縮し、EtOAc/水で希釈した。得られた沈殿物を濾過により収集して、表題化合物（1.58 g）を無色固体として得た。R_t：1.11分（LC-MS1）；MS m/z：492/494 [M+H]⁺（LC-MS1）。

【0415】

ステップ2：5-（5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）-6-（4-クロロフェニル）-1-シクロプロピル-2-（1-メチル-6

ーオキソ－1, 6－ジヒドロピリジン－2－イル）－5, 6－ジヒドロピロロ [3, 4－b] ピロール－4 (1H)－オン

2－ブロモ－5－（5－クロロ－1－メチル－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリジン－3－イル）－6－（4－クロロフェニル）－1－シクロプロピル－5, 6－ジヒドロピロロ [3, 4－b] ピロール－4 (1H)－オン（実施例62のステップ1、150mg、0.304mmol）および1－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）ピリジン－2 (1H)－オン、1－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）ピリジン－2 (1H)－オン（実施例44のステップ2、358mg、0.608mmol）を用い、実施例25のステップ4に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を110℃で5分間攪拌した。後処理においてEtOAcの代わりにDCMを使用した。（金属痕跡を除去するため）粗製物をVarian PL－チオールMP

SPEカートリッジ上に載せ、MeOHで溶出した。濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（1%アンモニア／5%MeOH／DCM）により精製して、ベージュ色泡状物を得た。この泡状物を分取アキラルSFC（カラム：4－EP、250×30mm、6μm、60Å、Princeton；溶離液：MeOH／scCO₂；勾配：1分19%MeOH、6分間で19%から24%MeOH、1分間で24%から50%MeOH、1.5分50%MeOH；流速：100mL／分）により精製した。得られた物質をEt₂O中ですり混ぜて、表題化合物（32mg）を無色固体として得た。R_f = 0.29（1%アンモニア／5%MeOH／DCM）；R_t：0.90分（LC－MS1）；MS m/z：521.1 [M+H]⁺（LC－MS1）；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.28 - 0.42 (m, 1H) 0.45 - 0.70 (m, 2H) 0.98 - 1.05 (m, 1H) 2.76 - 2.88 (m, 1H) 3.19 (s, 3H) 3.43 (s, 3H) 6.26 - 6.39 (m, 2H) 6.46 (dd, J=9.38, 1.17 Hz, 1H) 6.58 (s, 1H) 7.32 (d, J=8.60 Hz, 2H) 7.36 - 7.47 (m, 3H) 7.88 (d, J=2.74 Hz, 1H) 7.84 (d, J=2.74 Hz, 1H).

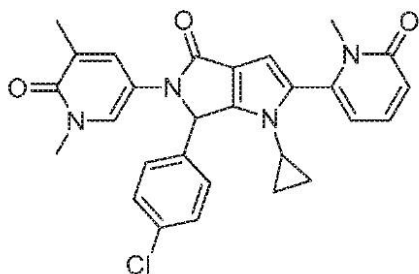
【0416】

〔実施例63〕

6－（4－クロロフェニル）－1－シクロプロピル－5－（1, 5－ジメチル－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリジン－3－イル）－2－（1－メチル－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリジン－2－イル）－5, 6－ジヒドロピロロ [3, 4－b] ピロール－4 (1H)－オン

【0417】

【化125】



ステップ1：2－ブロモ－6－（4－クロロフェニル）－1－シクロプロピル－5－（1, 5－ジメチル－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリジン－3－イル）－5, 6－ジヒドロピロロ [3, 4－b] ピロール－4 (1H)－オン

6－（4－クロロフェニル）－1－シクロプロピル－5－（1, 5－ジメチル－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリジン－3－イル）－5, 6－ジヒドロピロロ [3, 4－b] ピロール－4 (1H)－オン（実施例61のステップ1、1.1g、2.79mmol）を用い、実施例62のステップ1に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調

製した。反応混合物を濃縮し、EtOAc／水中で希釈し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%MeOH／DCM)により精製して、表題化合物の純粋なバッチ(バッチ1)および不純物を含むバッチを得た。後者を分取アキラルSFC(カラム:4-EP、250×30mm、6 μm 、60A、Princeton;溶離液:MeOH／ scCO_2 ;勾配:25分5%MeOH;流速:100mL／分)により精製して、さらに表題化合物の純粋なバッチ(バッチ2)を得た。2つのバッチ(1および2)を合わせて、表題化合物(935mg)を無色固体として得た。 $R_f=0.29$ (1%アンモニア／5%MeOH／DCM); $R_t:1.07$ 分(LC-MS1); $\text{MS } m/z:472.1/474.1$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (LC-MS1)。

10

【0418】

ステップ2:6-(4-クロロフェニル)-1-シクロプロピル-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

2-プロモ-6-(4-クロロフェニル)-1-シクロプロピル-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン(実施例63のステップ1、150mg、0.317mmol)および1-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)ピリジン-2(1H)-オン、1-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)ピリジン-2(1H)-オン(実施例44のステップ2、373mg、0.635mmol)を用い、実施例25のステップ4に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を110℃で20分間攪拌した。後処理においてEtOAcの代わりにDCMを使用した。(金属痕跡を除去するため)粗製物をVarian PL-チオールMP SPEカートリッジ上に載せ、MeOHで溶出した。濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%アンモニア／5%MeOH／DCM)により精製して、ベージュ色泡状物を得た。この泡状物を分取アキラルSFC(カラム:4-EP、250×30mm、6 μm 、60A、Princeton;溶離液:MeOH／ scCO_2 ;勾配:1分14%MeOH、6分間で14%から19%MeOH、1分間で19%から50%MeOH、1.5分50%MeOH;流速:100mL／分)により精製した。得られた物質をEt₂O中ですり混ぜて、表題化合物(38mg)を無色固体として得た。 $R_f=0.23$ (1%アンモニア／5%MeOH／DCM); $R_t:0.82$ 分(LC-MS1); $\text{MS } m/z:501.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (LC-MS1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.26 - 0.40 (m, 1 H) 0.43 - 0.68 (m, 2 H) 0.97 - 1.11 (m, 1 H) 1.91 (s, 3 H) 2.75 - 2.87 (m, 1 H) 3.19 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 6.25 (s, 1 H) 6.31 (d, J=6.65 Hz, 1 H) 6.46 (d, J=8.99 Hz, 1 H) 6.56 (s, 1 H) 7.29 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 7.33 - 7.47 (m, 4 H) 7.61 (d, J=2.74 Hz, 1 H)。

20

30

【0419】

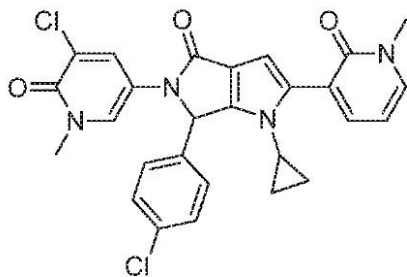
[実施例64]

5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-シクロプロピル-2-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

40

【0420】

【化 1 2 6】



10

2-ブロモ-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-シクロプロピル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン(実施例62のステップ1、150mg、0.304mmol)および1-メチル-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)ピリジン-2(1H)-オン(実施例43のステップ2、358mg、0.608mmol)を用い、実施例25のステップ4に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を110℃で5分間撹拌した。後処理においてEtOAcの代わりにDCMを使用した。(金属痕跡を除去するため)粗製物をVarian PL-チオールMP SPEカートリッジ上に載せ、MeOHで溶出した。濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%アンモニア/5%MeOH/DCM)により精製して、ベージュ色泡状物を得た。この泡状物を分取アキラルSFC(カラム:4-EP、250×30mm、6μm、60Å、Prince-ton;溶離液:MeOH/scCO₂;勾配:1分19%MeOH、6分間で19%から24%MeOH、1分間で24%から50%MeOH、1.5分50%MeOH;流速:100mL/分)により精製した。得られた物質をEt₂O中ですり混ぜて、表題化合物(57mg)を無色固体として得た。R_f=0.28(1%アンモニア/5%MeOH/DCM);R_t:0.90分(LC-MS1);MS m/z:521.1[M+H]⁺(LC-MS1);¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.13 - 0.32 (m, 1 H) 0.42 - 0.57 (m, 1 H) 0.57 - 0.74 (m, 1 H) 0.94 - 1.07 (m, 1 H) 2.86 - 2.98 (m, 1 H) 3.42 (s, 3 H) 3.44 (s, 3 H) 6.14 - 6.39 (m, 3 H) 7.30 (m, J=8.60 Hz, 2 H) 7.40 (m, J=8.21 Hz, 2 H) 7.49 (dd, J=6.84, 2.15 Hz, 1 H) 7.75 (dd, J=6.84, 1.76 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

20

30

【0421】

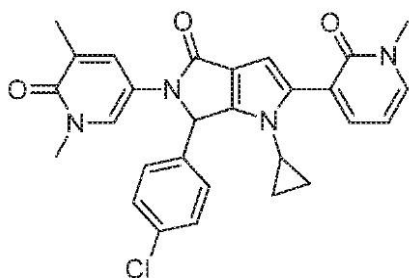
[実施例65]

6-(4-クロロフェニル)-1-シクロプロピル-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

40

【0422】

【化 1 2 7】



10

2-ブロモ-6-(4-クロロフェニル)-1-シクロプロピル-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン(実施例63のステップ1、150mg、0.317mmol)および1-メチル-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)ピリジン-2(1H)-オン(実施例43のステップ2、373mg、0.635mmol)を用い、実施例25のステップ4に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を110℃で5分間攪拌した。後処理においてEtOAcの代わりにDCMを使用した。(金属痕跡を除去するため)粗製物をVarian PL-チオールMP SPEカートリッジ上に載せ、MeOHで溶出した。濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%アンモニア/5% MeOH/DCM)により精製して、ベージュ色泡状物を得た。この泡状物を分取アキラルSFC(カラム:PPU、250×30mm、6μm、60A、Princeton; 溶離液:MeOH/scCO₂; 勾配:1分16%MeOH、6分間で16%から21%MeOH、1分間で21%から50%MeOH、1.5分50%MeOH; 流速:100mL/分)により精製した。得られた物質をEt₂O中ですり混ぜて、表題化合物(86mg)を無色固体として得た。Rf=0.23(1%アンモニア/5%MeOH/DCM); Rt:0.86分(LC-MS1); MS m/z:501.2[M+H]⁺(LC-MS1); ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.16 - 0.27 (m, 1 H) 0.41 - 0.56 (m, 1 H) 0.56 - 0.70 (m, 1 H) 0.95 - 1.10 (m, 1 H) 1.91 (s, 3 H) 2.83 - 2.99 (m, 1 H) 3.33 (s, 3 H) 3.43 (s, 3 H) 6.17 - 6.29 (m, 2 H) 6.32 (s, 1 H) 7.27 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 7.33 - 7.44 (m, 3 H) 7.49 (dd, J=7.04, 1.96 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.74 (dd, J=6.65, 1.96 Hz, 1 H).

20

30

【0423】

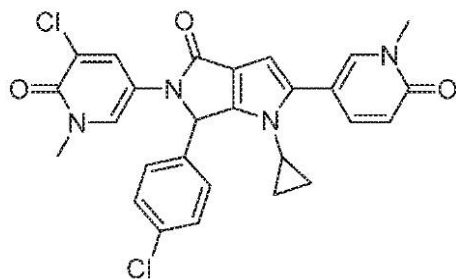
[実施例66]

5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-シクロプロピル-2-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

40

【0424】

【化 1 2 8】



10

2-ブロモ-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-シクロプロピル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン(実施例62のステップ1、150mg、0.304mmol)および1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン(実施例42のステップ1、477mg、0.608mmol)を用い、実施例25のステップ4に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。後処理においてEtOAcの代わりにDCMを使用した。(金属痕跡を除去するため)粗製物をVarian PL-チオールMP SPEカートリッジ上に載せ、MeOHで溶出した。濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%アンモニア/5%MeOH/DCM)により精製した。得られた物質をEt₂O中ですり混ぜて、表題化合物(59mg)を無色固体として得た。R_f=0.24(1%アンモニア/5%MeOH/DCM); R_t: 0.84分(LC-MS1); MS m/z: 521.1 [M+H]⁺(LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.24 - 0.39 (m, 1 H) 0.69 - 0.79 (m, 2 H) 1.08 - 1.19 (m, 1 H) 2.95 - 3.05 (m, 1 H) 3.41 (s, 6 H) 6.29 (s, 1 H) 6.32 - 6.42 (m, 2 H) 7.29 (m, J=8.60 Hz, 2 H) 7.39 (m, J=8.60 Hz, 2 H) 7.63 (dd, J=9.38, 2.74 Hz, 1 H) 7.81 - 7.95 (m, 3 H).

20

【0425】

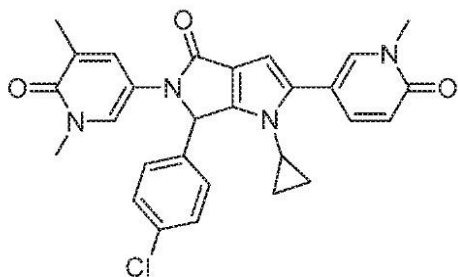
30

[実施例67]

6-(4-クロロフェニル)-1-シクロプロピル-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0426】

【化 1 2 9】



40

2-ブロモ-6-(4-クロロフェニル)-1-シクロプロピル-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン(実施例63のステップ1、150mg、0.304mmol)および1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン(実施例42のステップ1、477mg、0.608mmol)を用い、実施例25のステップ4に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。後処理においてEtOAcの代わりにDCMを使用した。(金属痕跡を除去するため)粗製物をVarian PL-チオールMP SPEカートリッジ上に載せ、MeOHで溶出した。濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%アンモニア/5%MeOH/DCM)により精製した。得られた物質をEt₂O中ですり混ぜて、表題化合物(59mg)を無色固体として得た。R_f=0.24(1%アンモニア/5%MeOH/DCM); R_t: 0.84分(LC-MS1); MS m/z: 521.1 [M+H]⁺(LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.24 - 0.39 (m, 1 H) 0.69 - 0.79 (m, 2 H) 1.08 - 1.19 (m, 1 H) 2.95 - 3.05 (m, 1 H) 3.41 (s, 6 H) 6.29 (s, 1 H) 6.32 - 6.42 (m, 2 H) 7.29 (m, J=8.60 Hz, 2 H) 7.39 (m, J=8.60 Hz, 2 H) 7.63 (dd, J=9.38, 2.74 Hz, 1 H) 7.81 - 7.95 (m, 3 H).

50

317 mmol) および 1-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン(実施例42のステップ1、497 mg、0.635 mmol)を用い、実施例25のステップ4に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を110℃で15分間撹拌した。後処理においてEtOAcの代わりにDCMを使用した。(金属痕跡を除去するため)粗製物をVarian PL-チオールMP SPEカートリッジ上に載せ、MeOHで溶出した。濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%アンモニア/5%MeOH/DCM)により精製した。得られた物質を分取アキラルSFC(カラム:4-エチルピリジン、250×30 mm、5 μm、60 A、Princeton; 溶離液:MeOH/scCO₂; 勾配:1分17%MeOH、6分間で17%から22%MeOH、1分間で22%から50%MeOH、1.5分50%MeOH; 流速:100 mL/分)により精製した。得られた物質をEt₂O中ですり混ぜて、表題化合物(70 mg)を無色固体として得た。R_f=0.20(1%アンモニア/5%MeOH/DCM); R_t:0.81分(LC-MS1); MS m/z:501.2 [M+H]⁺(LC-MS1); ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.25 - 0.44 (m, 1 H) 0.67 - 0.85 (m, 2 H) 1.11 - 1.21 (m, 1 H) 1.92 (s, 3 H) 2.96 - 3.06 (m, 1 H) 3.35 (s, 3 H) 3.44 (s, 3 H) 6.24 (s, 1 H) 6.30 - 6.44 (m, 2 H) 7.23 - 7.34 (m, 2 H) 7.34 - 7.47 (m, 3 H) 7.60 - 7.73 (m, 2 H) 7.91 (d, J=2.73 Hz, 1 H).

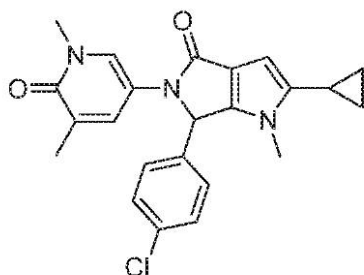
【0427】

[実施例68]

6-(4-クロロフェニル)-2-シクロプロピル-5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0428】

【化130】



酢酸パラジウム(II)(30.2 mg、0.134 mmol)を、80℃で2-ブromo-6-(4-クロロフェニル)-5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4(1H)-オン(実施例45のステップ3、300 mg、0.672 mmol)、シクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウム(183 mg、1.679 mmol)、炭酸セシウム(656 mg、2.015 mmol)およびnBuPA d₂(72.2 mg、0.201 mmol)のトルエン(3 mL)および水(0.3 mL)中撹拌溶液に添加した。反応混合物を還流状態で6時間撹拌し、DCM/水に溶解し、DCMで2回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%MeOH/DCM)により精製して、褐色油状物を得た。この油状物を分取HPLC(Gilson gx-281。カラム:Sunfire C18、30×100 mm、5 mm。流速:30 mL/分。勾配:30分間で20%から50%B; A=H₂O中0.1%TFA、B=CH₃CN。検出:UV)によりさらに精製して、表題化合物(25 mg)を得た。R_f:0.20(1%MeOH/DCM); R_t:1.00分(LC-MS1); MS m/z:408.

1 $[M+H]^+$ (LC-MS1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.46 - 0.55 (m, 1 H) 0.56 - 0.66 (m, 1 H) 0.77 - 0.90 (m, 2 H) 1.68 - 1.80 (m, 1 H) 1.90 (s, 3 H) 3.28 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 5.96 (s, 1 H) 6.07 (s, 1 H) 7.23 (d, J=8.21 Hz, 2 H) 7.31 (d, J=3.13 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.21 Hz, 2 H) 7.56 (d, J=2.35 Hz, 1 H).

【0429】

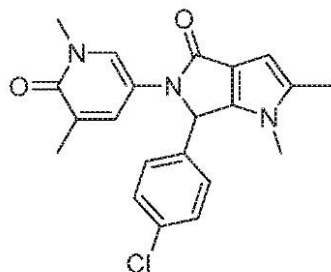
〔実施例69〕

6-(4-クロロフェニル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1,2-ジメチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0430】

10

【化131】



20

Pd(Ph₃)₄ (74 mg、0.064 mmol) を、2-ブロモ-6-(4-クロロフェニル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン (実施例45のステップ3、286 mg、0.640 mmol)、トリメチルボロキシ (0.134 mL、0.960 mmol) および炭酸カリウム (133 mg、0.960 mmol) のジオキサン (20 mL) 中撹拌溶液に添加した。反応混合物を110℃に加熱し、1時間撹拌し、濃縮した。残留物をDCM/水中で希釈し、DCMで2回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1% MeOH/DCM) により精製して、表題生成物 (147 mg) を無色固体として得た。R_f: 0.49 (10% MeOH/DCM); R_t: 0.90 分 (LC-MS1); MS m/z: 382.2 $[M+H]^+$ (LC-MS1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.90 (s, 3 H) 2.17 (s, 3 H) 3.16 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 6.03 (d, J=0.78 Hz, 1 H) 6.07 (s, 1 H) 7.19 - 7.26 (m, 2 H) 7.28 - 7.34 (m, 1 H) 7.34 - 7.42 (m, 2 H) 7.57 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

30

【0431】

〔実施例70〕

空欄

【0432】

〔実施例71〕

空欄

40

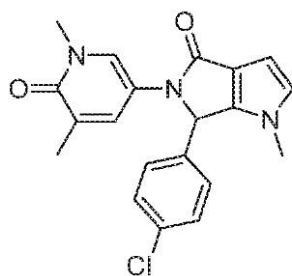
【0433】

〔実施例72〕

6-(4-クロロフェニル)-5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0434】

【化 1 3 2】



10

ステップ 1：メチル 2-((4-クロロフェニル)(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

実施例 60 のステップ 2 においてメチル 1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート（実施例 29 のステップ 1）を用い、実施例 60 のステップ 2 および実施例 61 のステップ 1 に記載した方法と同様の方法で、表題化合物を調製した。R_t：1.04 分（LC-MS1）；MS m/z：400.2 [M+H]⁺（LC-MS1）。

【0435】

ステップ 2：6-((4-クロロフェニル)-5-((1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

メチル 2-((4-クロロフェニル)(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート（実施例 72 のステップ 1）を用い、実施例 1 のステップ 10 に記載した方法と同様の方法で、表題化合物を調製した。反応混合物を 85℃で 2 時間攪拌した。R_t：0.83 分（LC-MS1）；MS m/z：368.2 [M+H]⁺（LC-MS1）；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.90 (s, 3 H) 3.29 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 6.11 (s, 1 H) 6.25 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 6.88 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=8.21 Hz, 2 H) 7.32 (br. s, 1 H) 7.38 (d, J=8.21 Hz, 2 H) 7.59 (d, J=2.35 Hz, 1 H)。

30

【0436】

〔実施例 73〕

空欄

【0437】

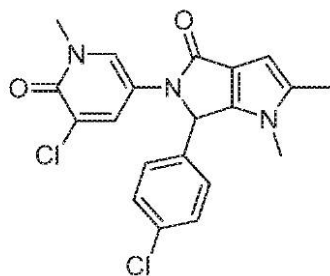
〔実施例 74〕

5-((5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-((4-クロロフェニル)-1,2-ジメチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0438】

【化 1 3 3】

40



50

ステップ 1：メチル 1， 5－ジメチル－1 H－ピロール－3－カルボキシレート

メチル 5－ブromo－1－メチル－1 H－ピロール－3－カルボキシレート（実施例 3 1 のステップ 2、3 g、13.76 mmol）を用い、実施例 6 9 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。Rt：0.77 分（LC-MS 1）；MS m/z：154.1 [M+H]⁺（LC-MS 1）。

【0439】

ステップ 2：メチル 2－（（4－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－1， 5－ジメチル－1 H－ピロール－3－カルボキシレート

メチル 1， 5－ジメチル－1 H－ピロール－3－カルボキシレート（実施例 7 4 のステップ 1）を用い、実施例 1 のステップ 8 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。Rt：1.10 分（LC-MS 1）；MS m/z：276.1 [M-17]⁺（LC-MS 1）。

【0440】

ステップ 3：メチル 2－（（5－クロロ－1－メチル－6－オキソ－1， 6－ジヒドロピリジン－3－イルアミノ）（4－クロロフェニル）メチル）－1， 5－ジメチル－1 H－ピロール－3－カルボキシレート

メチル 2－（（4－クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－1， 5－ジメチル－1 H－ピロール－3－カルボキシレート（実施例 7 4 のステップ 2）および 5－アミノ－3－クロロ－1－メチルピリジン－2（1 H）－オン（実施例 3 8 のステップ 2）を用い、実施例 1 のステップ 9 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。Rt：1.11 分（LC-MS 1）；MS m/z：434.1 [M+H]⁺（LC-MS 1）。

【0441】

ステップ 4：5－（5－クロロ－1－メチル－6－オキソ－1， 6－ジヒドロピリジン－3－イル）－6－（4－クロロフェニル）－1， 2－ジメチル－5， 6－ジヒドロピロロ [3， 4－b] ピロール－4（1 H）－オン

メチル 2－（（5－クロロ－1－メチル－6－オキソ－1， 6－ジヒドロピリジン－3－イルアミノ）（4－クロロフェニル）メチル）－1， 5－ジメチル－1 H－ピロール－3－カルボキシレート（実施例 7 4 のステップ 3）を用い、実施例 1 のステップ 10 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を 100 °C で 2 時間攪拌した。Rt：0.92 分（LC-MS 1）；MS m/z：402.1 [M+H]⁺（LC-MS 1）；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.17 (br. s, 3 H) 3.17 (br. s, 3 H) 3.42 (br. s, 3 H) 5.99 - 6.20 (m, 2 H) 7.19 - 7.48 (m, 4 H) 7.81 (br. s, 2 H) .

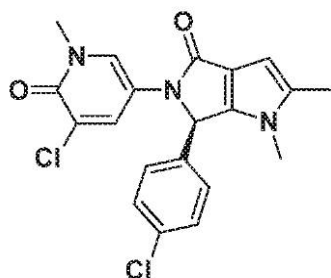
【0442】

[実施例 7 5]

(R)－5－（5－クロロ－1－メチル－6－オキソ－1， 6－ジヒドロピリジン－3－イル）－6－（4－クロロフェニル）－1， 2－ジメチル－5， 6－ジヒドロピロロ [3， 4－b] ピロール－4（1 H）－オン

【0443】

【化 1 3 4】



10

20

30

40

50

5-（5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル）-6-（4-クロロフェニル）-1, 2-ジメチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4（1H）-オン（実施例74のステップ4）のラセミ混合物のキラル分取クロマトグラフィー（システム：G i l s o n 2 1 5；カラム：C h i r a l P a k A D-H、20×250mm、5μm；移動相：E t O H / M e O H 50：50；流速：12mL／分；検出UV：215nm）を行った後、表題化合物（18mg、収率34%）を鏡像異性的に純粋（>99% e e）で得た。

【0444】

（R）-5-（5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル）-6-（4-クロロフェニル）-1, 2-ジメチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4（1H）-オン。R t：11.78分（システム：G i l s o n 2 1 5；カラム：C h i r a l P a k A D-H、4.6×250mm；移動相：E t O H / M e O H 40：60；流速：0.8mL／分；検出UV：215nm）。 10

【0445】

（S）-5-（5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル）-6-（4-クロロフェニル）-1, 2-ジメチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4（1H）-オン。R t：7.18分（システム：G i l s o n 2 1 5；カラム：C h i r a l P a k A D-H、4.6×250mm；移動相：E t O H / M e O H 40：60；流速：0.8mL／分；検出UV：215nm）。 20

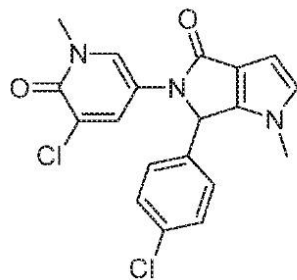
【0446】

【実施例76】

5-（5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル）-6-（4-クロロフェニル）-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4（1H）-オン

【0447】

【化135】



30

ステップ1：メチル2-（（5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ）（4-クロロフェニル）メチル）-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート 40

実施例60のステップ2においてメチル1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート（実施例29のステップ1）ならびに実施例1のステップ9において得られた生成物および5-アミノ-3-クロロ-1-メチルピリジン-2（1H）-オン（実施例38のステップ2）を用い、実施例60のステップ2および実施例1のステップ9に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。R t：1.04分（L C-M S 1）；M S m/z：420.1 [M+H]⁺（L C-M S 1）。

【0448】

ステップ2：5-（5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル）-6-（4-クロロフェニル）-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 50

4-b] ピロール-4 (1H) -オン

メチル 2-((5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)(4-クロロフェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート (実施例 76 のステップ 1) を用い、実施例 1 のステップ 10 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を 80 °C で 1 時間攪拌した。R_t: 0.86 分 (LC-MS 1); MS m/z: 388.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.29 (s, 3 H) 3.42 (s, 3 H) 6.17 (s, 1 H) 6.28 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 6.90 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 7.40 (d, J=8.21 Hz, 2 H) 7.83 (s, 2 H).

【0449】

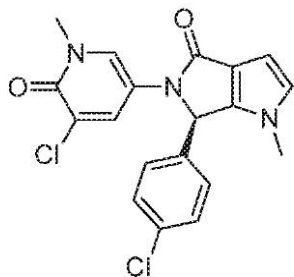
10

[実施例 77]

(R)-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン

【0450】

【化 136】



20

5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン (実施例 76) のラセミ混合物のキラル分取クロマトグラフィー (カラム: Chiral Pak AD-H、50×500 mm、5 μm; 移動相: ヘプタン/EtOH 70:30; 流速: 70 mL/分; 検出 UV: 240 nm) を行った後、表題化合物 (49 mg、収率 44.4%) を鏡像異性的に純粋 (>98% ee) で得た。

30

【0451】

(R)-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン。R_t: 16.56 分 (システム: Agilent 1200; カラム: Chiral Pak AD-H、4.6×250 mm; 移動相: ヘプタン/EtOH 70:30; 流速: 1 mL/分; 検出 UV: 240 nm)。

【0452】

40

(S)-5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン。R_t: 11.38 分 (システム: Agilent 1200; カラム: Chiral Pak AD-H、4.6×250 mm; 移動相: ヘプタン/EtOH 70:30; 流速: 1 mL/分; 検出 UV: 240 nm)。

【0453】

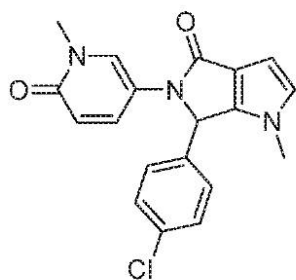
[実施例 78]

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-5-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン

50

【0454】

【化137】



10

ステップ1：メチル2-((4-クロロフェニル)(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

実施例60のステップ2においてメチル1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例29のステップ1)ならびに実施例1のステップ9において得られた生成物および5-アミノ-1-メチルピリジン-2(1H)-オンを用い、実施例60のステップ2および実施例1のステップ9に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。R_t: 0.98分(LC-MS2); MS m/z: 386.3 [M+H]⁺ (LC-MS2)。

20

【0455】

ステップ2：6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-5-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

メチル2-((4-クロロフェニル)(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例78のステップ1)を用い、実施例1のステップ10に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を80℃で1時間攪拌した。R_t: 0.76分(LC-MS1); MS m/z: 354.1 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.29 (s, 3 H) 3.33 (s, 3 H) 6.12 (s, 1 H) 6.25 - 6.30 (m, 2 H) 6.89 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 7.35 - 7.41 (m, 3 H) 7.76 (d, J=2.74 Hz, 1 H)。

30

【0456】

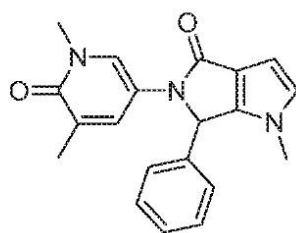
[実施例79]

5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-6-フェニル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0457】

【化138】

40



ステップ1：メチル2-(((1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジ

50

ン-3-イル) アミノ) (フェニル) メチル) -1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

実施例60のステップ2においてメチル1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例29のステップ1)およびベンズアルデヒドを用い、実施例60のステップ2および実施例61のステップ1に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。Rf: 0.58 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.94分(LC-MS1); MS m/z: 366.3 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

【0458】

ステップ2: 5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-6-フェニル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4(1H)-オン

10

メチル2-((1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)(フェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例79のステップ1)を用い、実施例1のステップ10に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を85℃で2時間攪拌した。Rt: 0.75分(LC-MS1); MS m/z: 334.2 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.92 (s, 3 H) 3.29 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 6.10 (s, 1 H) 6.27 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 6.89 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.20 - 7.25 (m, 2 H) 7.27 - 7.38 (m, 4 H) 7.61 (d, J=2.74 Hz, 1 H)。

20

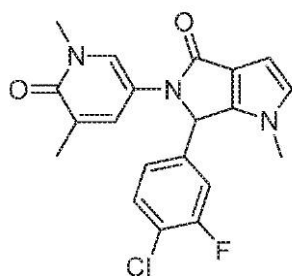
【0459】

[実施例80]

6-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0460】

【化139】



30

ステップ1: メチル2-((4-クロロ-3-フルオロフェニル)((1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

40

実施例60のステップ2においてメチル1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例29のステップ1)および4-クロロ-3-フルオロベンズアルデヒドを用い、実施例60のステップ2および実施例61のステップ1に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。Rf: 0.61 (10% MeOH/DCM); Rt: 1.06分(LC-MS1); MS m/z: 418.2 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

【0461】

ステップ2: 6-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4(1H)-オン

50

メチル 2-((4-クロロ-3-フルオロフェニル)((1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例80のステップ1)を用い、実施例1のステップ10に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を85℃で2時間攪拌した。Rf:0.51(10%MeOH/DCM); Rt:0.86分(LC-MS1); MS m/z:386.2[M+H]⁺(LC-MS1); ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 1.94 (s, 3 H) 3.36 (d, J=9.77 Hz, 6 H) 6.16 (s, 1 H) 6.29 (d, J=2.35 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=7.43 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=10.17 Hz, 1 H) 7.37 (br. s, 1 H) 7.57 (t, J=8.02 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=2.35 Hz, 1 H).

【0462】

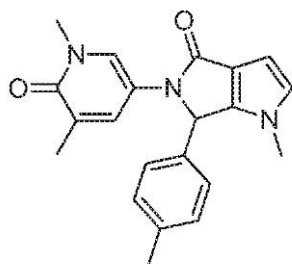
10

[実施例81]

5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-6-(p-トリル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0463】

【化140】



20

ステップ1:メチル 2-(((1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)(p-トリル)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

実施例60のステップ2においてメチル 1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例29のステップ1)および4-メチルベンズアルデヒドを用い、実施例60のステップ2および実施例61のステップ1に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。Rf:0.61(10%MeOH/DCM); Rt:1.01分(LC-MS1); MS m/z:380.3[M+H]⁺(LC-MS1)。

30

【0464】

ステップ2:5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-6-(p-トリル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン。

メチル 2-(((1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)(p-トリル)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例81のステップ1)を用い、実施例1のステップ10に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を85℃で2時間攪拌した。Rt:0.82分(LC-MS1); MS m/z:348.3[M+H]⁺(LC-MS1); ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 1.92 (s, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 3.29 (s, 3 H) 3.33 - 3.37 (m, 3 H) 6.06 (s, 1 H) 6.26 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 6.88 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.07 - 7.17 (m, 4 H) 7.35 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

40

【0465】

[実施例82]

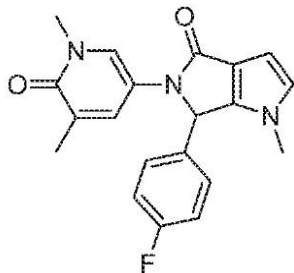
5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール

50

－ 4 (1 H) － オン

【 0 4 6 6 】

【 化 1 4 1 】



10

ステップ 1：メチル 2－（（（1，5－ジメチル－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－イル）アミノ）（4－フルオロフェニル）メチル）－1－メチル－1H－ピロール－3－カルボキシレート

実施例 60 のステップ 2 においてメチル 1－メチル－1H－ピロール－3－カルボキシレート（実施例 29 のステップ 1）および 4－フルオロベンズアルデヒドを用い、実施例 60 のステップ 2 および実施例 61 のステップ 1 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。R_f：0.55（10% MeOH / DCM）；R_t：0.96 分（LC-MS1）；MS m/z：384.3 [M+H]⁺（LC-MS1）。

20

【 0 4 6 7 】

ステップ 2：5－（1，5－ジメチル－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－イル）－6－（4－フルオロフェニル）－1－メチル－5，6－ジヒドロピロロ [3，4－b] ピロール－4（1 H）－オン

メチル 2－（（（1，5－ジメチル－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－イル）アミノ）（4－フルオロフェニル）メチル）－1－メチル－1H－ピロール－3－カルボキシレート（実施例 82 のステップ 1）を用い、実施例 1 のステップ 10 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を 85℃で 2 時間攪拌した。R_t：0.77 分（LC-MS1）；MS m/z：352.3 [M+H]⁺（LC-MS1）；¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 1.93（s，3 H）3.31（s，3 H）3.36（s，3 H）6.13（s，1 H）6.28（d，J=2.35 Hz，1 H）6.91（d，J=2.35 Hz，1 H）7.14 - 7.21（m，2 H）7.27（dd，J=8.41，5.67 Hz，2 H）7.34（br. s，1 H）7.61（d，J=2.35 Hz，1 H）

30

【 0 4 6 8 】

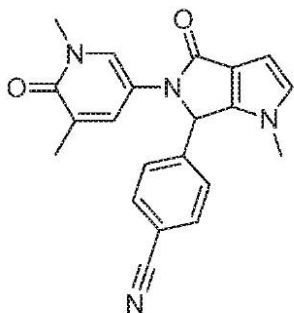
〔実施例 83〕

4－（5－（1，5－ジメチル－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－3－イル）－1－メチル－4－オキソ－1，4，5，6－テトラヒドロピロロ [3，4－b] ピロール－6－イル）ベンゾニトリル

【 0 4 6 9 】

【 化 1 4 2 】

40



50

ステップ1：メチル2-((4-シアノフェニル)((1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

実施例60のステップ2においてメチル1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例29のステップ1)および4-ホルミルベンズニトリルを用い、実施例60のステップ2および実施例61のステップ1に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。R_f:0.55(10%MeOH/DCM);R_t:0.88分(LC-MS1);MS m/z:391.2[M+H]⁺(LC-MS1)。

【0470】

ステップ2：4-(5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-6-イル)ベンズニトリル

メチル2-((4-シアノフェニル)((1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例83のステップ1)を用い、実施例1のステップ10に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を85℃で2時間攪拌した。R_f:0.50(10%MeOH/DCM);R_t:0.70分(LC-MS1);MS m/z:359.2[M+H]⁺(LC-MS1);¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.93(s, 3H) 3.32(s, 3H) 3.36(s, 3H) 6.24(s, 1H) 6.30(d, J=2.74 Hz, 1H) 6.92(d, J=2.74 Hz, 1H) 7.36(s, 1H) 7.45(d, J=8.21 Hz, 2H) 7.63(d, J=2.74 Hz, 1H) 7.82(d, J=8.21 Hz, 2H)。

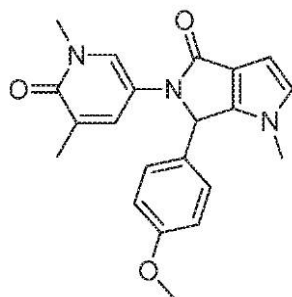
【0471】

[実施例84]

5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0472】

[化143]



ステップ1：メチル2-(((1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)(4-メトキシフェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

実施例60のステップ2においてメチル1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例29のステップ1)および4-メトキシベンズアルデヒドを用い、実施例60のステップ2および実施例61のステップ1に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。R_f:0.48(10%MeOH/DCM);R_t:0.93分(LC-MS1);MS m/z:396.3[M+H]⁺(LC-MS1)。

【0473】

ステップ2：5-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]

b] ピロール-4 (1H) -オン

メチル 2-((1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)(4-メトキシフェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート (実施例 84 のステップ 1) を用い、実施例 1 のステップ 10 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を 85 °C で 2 時間攪拌した。Rf: 0.50 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.75 分 (LC-MS1); MS m/z: 364.2 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.93 (s, 3 H) 3.29 (s, 3 H) 3.36 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 6.05 (s, 1 H) 6.26 (d, J=3.13 Hz, 1 H) 6.87 - 6.92 (m, 3 H) 7.13 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 7.35 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=2.74 Hz, 1 H).

10

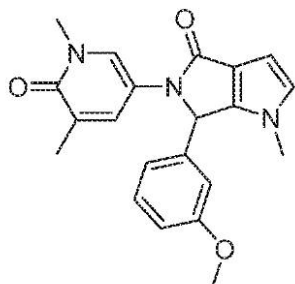
【0474】

[実施例 85]

5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン

【0475】

【化 144】



20

ステップ 1: メチル 2-((1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)(3-メトキシフェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

30

実施例 60 のステップ 2 においてメチル 1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート (実施例 29 のステップ 1) および 3-メトキシベンズアルデヒドを用い、実施例 60 のステップ 2 および実施例 61 のステップ 1 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。Rf: 0.49 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.94 分 (LC-MS1); MS m/z: 396.3 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

【0476】

ステップ 2: 5-(1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン

40

メチル 2-((1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)(3-メトキシフェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート (実施例 85 のステップ 1) を用い、実施例 1 のステップ 10 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を 85 °C で 2 時間攪拌した。Rf: 0.53 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.76 分 (LC-MS1); MS m/z: 364.3 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.94 (s, 3 H) 3.32 (s, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 6.09 (s, 1 H) 6.28 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 6.75 - 6.83 (m, 2 H) 6.85 - 6.93 (m, 2 H) 7.27 (t, J=7.82 Hz, 1 H) 7.38 (br. s, 1 H) 7.64 (s, 1 H).

【0477】

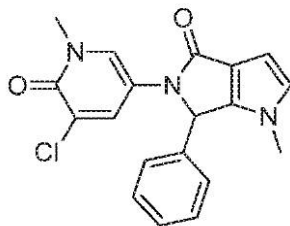
[実施例 86]

50

5-((5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-6-フェニル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0478】

【化145】



10

ステップ1：メチル2-(((5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)(フェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

実施例60のステップ2においてメチル1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例29のステップ1)およびベンズアルデヒドを用い、実施例60のステップ2および3に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。R_f: 0.51 (10% MeOH/DCM); R_t: 0.98分(LC-MS1); MS m/z: 386.2 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

20

【0479】

ステップ2：5-((5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-6-フェニル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

メチル2-(((5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)(フェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例86のステップ1)を用い、実施例1のステップ10に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を85℃で2時間攪拌した。R_f: 0.42 (10% MeOH/DCM); R_t: 0.78分(LC-MS1); MS m/z: 354.2 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.30 (s, 3H) 3.44 (s, 3H) 6.16 (s, 1H) 6.30 (d, J=2.74 Hz, 1H) 6.91 (d, J=2.74 Hz, 1H) 7.21 - 7.41 (m, 5H) 7.85 (dd, J=11.93, 2.54 Hz, 2H)。

30

【0480】

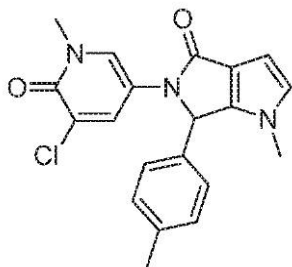
[実施例87]

5-((5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-6-(p-トリル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0481】

【化146】

40



ステップ1：メチル2-(((5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ

50

ピリジン-3-イル) アミノ) (p-トリル) メチル) -1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

実施例60のステップ2においてメチル1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例29のステップ1)および4-メチルベンズアルデヒドを用い、実施例60のステップ2および3に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。

Rf: 0.55 (10% MeOH/DCM); Rt: 1.04分 (LC-MS1); MS m/z: 400.3 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

【0482】

ステップ2: 5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-6-(p-トリル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

10

メチル2-(((5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)(p-トリル)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例87のステップ1)を用い、実施例1のステップ10に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を85℃で2時間攪拌した。

Rf: 0.51 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.86分 (LC-MS1); MS m/z: 368.2 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.26 (s, 3H) 3.30 (s, 3H) 3.44 (s, 3H) 6.13 (s, 1H) 6.29 (d, J=2.74 Hz, 1H) 6.90 (d, J=2.74 Hz, 1H) 7.14 (q, J=8.21 Hz, 4H) 7.82 - 7.87 (m, 2H)。

20

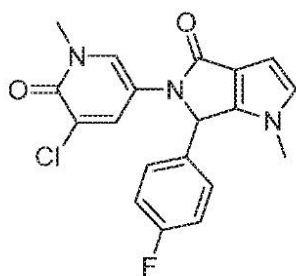
【0483】

[実施例88]

5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0484】

[化147]



30

ステップ1: メチル2-(((5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)(4-フルオロフェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

実施例60のステップ2においてメチル1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例29のステップ1)および4-フルオロベンズアルデヒドを用い、実施例60のステップ2および3に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。Rf: 0.52 (10% MeOH/DCM); Rt: 0.99分 (LC-MS1); MS m/z: 404.2 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

40

【0485】

ステップ2: 5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

メチル2-(((5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)(4-フルオロフェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例88のステップ1)を用い、実施例1のステップ10に記

50

載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を 85℃で 2 時間攪拌した。R_f: 0.48 (10% MeOH/DCM); R_t: 0.80 分 (LC-MS 1); MS m/z: 372.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.31 (s, 3 H) 3.45 (s, 3 H) 6.18 (s, 1 H) 6.30 (d, J=3.13 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=3.13 Hz, 1 H) 7.15 - 7.23 (m, 2 H) 7.30 (dd, J=8.60, 5.47 Hz, 2 H) 7.84 (s, 2 H).

【0486】

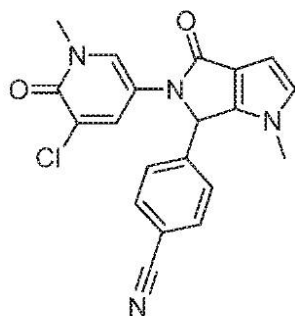
[実施例 89]

4-(5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-6-イル)ベンゾニトリル

10

【0487】

【化 148】



20

ステップ 1: メチル 2-((5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)(4-シアノフェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

実施例 60 のステップ 2 においてメチル 1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート (実施例 29 のステップ 1) および 4-ホルミルベンゾニトリルを用い、実施例 60 のステップ 2 および 3 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。R_f: 0.49 (10% MeOH/DCM); R_t: 0.91 分 (LC-MS 1); MS m/z: 411.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1)。

30

【0488】

ステップ 2: 4-(5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-1-メチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-6-イル)ベンゾニトリル

メチル 2-((5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)(4-シアノフェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート (実施例 89 のステップ 1) を用い、実施例 1 のステップ 10 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を 85℃で 2 時間攪拌した。R_f: 0.50 (10% MeOH/DCM); R_t: 0.73 分 (LC-MS 1); MS m/z: 379.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.31 (s, 3 H) 3.44 (s, 3 H) 6.29 (s, 1 H) 6.31 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 6.93 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=8.21 Hz, 2 H) 7.81 - 7.89 (m, 4 H).

40

【0489】

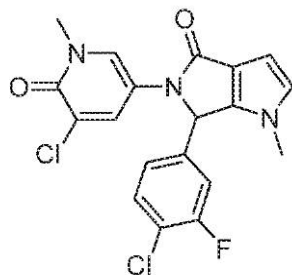
[実施例 90]

5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0490】

50

【化 1 4 9】



10

ステップ 1：メチル 2-((5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

実施例 60 のステップ 2 においてメチル 1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート（実施例 29 のステップ 1）および 4-クロロ-3-フルオロベンズアルデヒドを用い、実施例 60 のステップ 2 および 3 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。Rf：0.55 (10% MeOH/DCM)；Rt：1.08 分 (LC-MS1)；MS m/z：438.1 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

20

【0491】

ステップ 2：5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

メチル 2-((5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート（実施例 90 のステップ 1）を用い、実施例 1 のステップ 10 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を 85℃で 2 時間攪拌した。Rf：0.52 (10% MeOH/DCM)；Rt：0.89 分 (LC-MS1)；MS m/z：406.2 [M+H]⁺ (LC-MS1)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3.34 (s, 3 H) 3.45 (s, 3 H) 6.19 (s, 1 H) 6.30 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 6.93 (d, J=3.13 Hz, 1 H) 7.16 (dd, J=8.41, 1.76 Hz, 1 H) 7.34 (dd, J=9.97, 1.76 Hz, 1 H) 7.58 (t, J=7.82 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=2.74 Hz, 1 H)。

30

【0492】

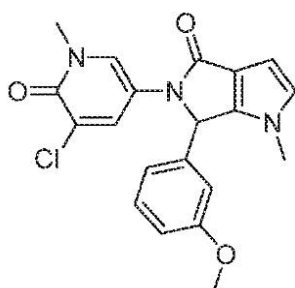
[実施例 91]

5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0493】

【化 1 5 0】

40



50

ステップ1：メチル2-((5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)(3-メトキシフェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

実施例60のステップ2においてメチル1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例29のステップ1)および3-メトキシベンズアルデヒドを用い、実施例60のステップ2および3に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。R_f:0.53(10%MeOH/DCM);R_t:0.96分(LC-MS1);MS m/z:416.2[M+H]⁺(LC-MS1)。

【0494】

10

ステップ2：5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

メチル2-((5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)(3-メトキシフェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例91のステップ1)を用い、実施例1のステップ10に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を85℃で2時間攪拌した。R_f:0.51(10%MeOH/DCM);R_t:0.81分(LC-MS1);MS m/z:384.1[M+H]⁺(LC-MS1);¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ3.33(br. s, 3 H) 3.46(br. s, 3 H) 3.72(br. s, 3 H) 6.14(br. s, 1 H) 6.30(br. s, 1 H) 6.74 - 7.01(m, 4 H) 7.29(br. s, 1 H) 7.89(br. s, 2 H).

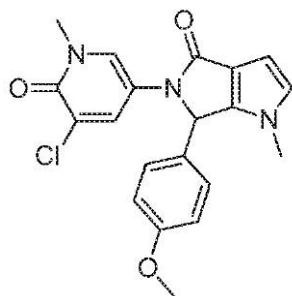
20

【実施例92】

5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0495】

【化151】



30

ステップ1：メチル2-((5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)アミノ)(4-メトキシフェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

40

実施例60のステップ2においてメチル1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例29のステップ1)および4-メトキシベンズアルデヒドを用い、実施例60のステップ2および3に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。R_t:0.95分(LC-MS1);MS m/z:416.2[M+H]⁺(LC-MS1)。

【0496】

ステップ2：5-(5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

メチル2-((5-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-

50

3-イル)アミノ)(4-メトキシフェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例92のステップ1)を用い、実施例1のステップ10に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を85℃で2時間攪拌した。Rt: 0.79分(LC-MS1); MS m/z: 384.1 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.32 (s, 3H) 3.48 (s, 3H) 3.74 (s, 3H) 6.21 (s, 1H) 6.30 (d, J=2.74 Hz, 1H) 6.89 - 6.97 (m, 3H) 7.19 (d, J=8.60 Hz, 2H) 7.86 (d, J=2.74 Hz, 1H) 7.94 (d, J=2.74 Hz, 1H).

【0497】

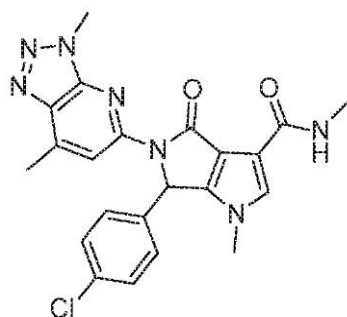
[実施例93]

6-(4-クロロフェニル)-5-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N,1-ジメチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-カルボキサミド

10

【0498】

【化152】



20

ステップ1: ジエチル1-メチル-1H-ピロール-3,4-ジカルボキシレート

水酸化カリウム(4.01g、71.4mmol)およびヨードメタン(3.28mL、52.4mmol)を、ジエチル1H-ピロール-3,4-ジカルボキシレート(Sigma-Aldrich、10.06g、47.6mmol)のDMSO(80mL)中溶液に逐次的に添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌し、EtOAc/水中で希釈し、EtOAcで3回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc/ヘキサン; 勾配: 34.5分間で0~57.3% EtOAc; 流速: 85mL/分)により精製して、表題化合物(9.63g)を無色固体として得た。Rt: 0.83分(LC-MS1); MS m/z: 226.1 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.35 (s, 2H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 3.63 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 6H).

30

【0499】

ステップ2: ジエチル2-((4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3,4-ジカルボキシレート

LDA(THF/ヘプタン/エチルベンゼン中2M、27.8mL、55.6mmol)を、-78℃でジエチル1-メチル-1H-ピロール-3,4-ジカルボキシレート(実施例93のステップ1、9.63g、42.8mmol)のTHF(450mL)中攪拌溶液に添加した。混合物を-78℃で40分間攪拌した。4-クロロベンズアルデヒド(6.01g、42.8mmol)のTHF(50mL)中溶液を滴下添加した。反応混合物を1時間攪拌し、塩化アンモニウムの飽和溶液を添加することによりクエンチし、EtOAc/飽和塩化アンモニウム溶液中で希釈し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc/ヘキサン; 勾配: 36.1分間で0~40% EtOAc; 流速: 85mL/分)により精製して、表題化合物(7.2g)を黄色固体として得た。Rf =

40

50

0.40 (40% EtOAc/ヘキサン) ; Rt : 1.13分 (LC-MS1) ; MS m/z : 366.1 [M+H]⁺ (LC-MS1) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.48 - 7.21 (m, 5H), 6.35 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.26 - 4.00 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 1.28 - 1.11 (m, 6H).

【0500】

ステップ3 : ジエチル 2-((4-クロロフェニル)((3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3,4-ジカルボキシレート

1-クロロ-N,N,2-トリメチル-1-プロペニルアミン (0.613 mL、4.64 mmol) を、室温で ジエチル 2-((4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3,4-ジカルボキシレート (実施例93のステップ2、1.19 g、3.09 mmol) の DCM (25 mL) 中攪拌溶液に添加した。反応混合物を3時間攪拌し、次いで0℃に冷却した。トリエチルアミン (1.29 mL、9.27 mmol) および 3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-アミン (実施例1のステップ5、0.504 g、3.09 mmol) を順に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、DCM/水中で希釈し、DCMで2回抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: MeOH/DCM; 勾配: 2.2分0% MeOH、29.6分間で0%から5% MeOH; 流速: 60 mL/分) により精製して、表題化合物 (1.9 g、純度83%) を橙色泡状物として得た。Rf = 0.43 (5% MeOH/DCM) ; Rt : 1.05分 (LC-MS1) ; MS m/z : 510.2 [M+H]⁺ (LC-MS1) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.22 (m, 5H), 6.75 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.21 - 3.98 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0501】

ステップ4 : 2-((4-クロロフェニル)((3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3,4-ジカルボン酸

水酸化ナトリウム水溶液 (2N、30 mL、60.0 mmol) を、ジエチル 2-((4-クロロフェニル)((3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3,4-ジカルボキシレート (実施例93のステップ3、1.9 g、3.09 mmol) の THF (30 mL) および MeOH (30 mL) 中攪拌溶液に添加した。反応混合物を100℃に加熱し、2時間攪拌した。THF および MeOH を蒸発させた。得られた水性残留物を EtOAc で洗浄し、次いで6N HCl で pH 3 に酸性化し、DCM で希釈し、30分攪拌した。得られた沈殿物を濾過により収集して、表題化合物 (1.05 g) をオフホワイトの固体として得た。Rt : 0.77分 (LC-MS1) ; MS m/z : 455.2 [M+H]⁺ (LC-MS1) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 3H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.48 - 2.52 (m, 3H).

【0502】

ステップ5 : 6-((4-クロロフェニル)-5-((3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-1-メチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-カルボン酸

1-クロロ-N,N,2-トリメチル-1-プロペニルアミン (0.419 mL、3.17 mmol) を、アルゴン下室温で 2-((4-クロロフェニル)((3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3,4-ジカルボン酸 (実施例93のステップ4、

1. 05 g、2. 262 mmol) の DCM (25 mL) 中攪拌懸濁液に添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。得られた沈殿物を濾過により収集して、表題化合物 (983 mg) を無色固体として得た。Rt : 0.94 分 (LC-MS1) ; MS m/z : 437.2 [M+H]⁺ (LC-MS1) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 - 7.24 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).

【0503】

ステップ 6 : 6-(4-クロロフェニル)-5-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N,1-ジメチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-カルボキサミド

DI EA (0.096 mL、0.549 mmol) を、アルゴン下室温で DMF (2 mL) 中の 6-(4-クロロフェニル)-5-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-1-メチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-カルボン酸 (実施例 93 のステップ 5、80 mg、0.183 mmol)、TBTU (70.6 mg、0.220 mmol) およびメチルアミン塩酸塩 (37.1 mg、0.549 mmol) に添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、EtOAc/水中で希釈し、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液 : MeOH/DCM ; 勾配 : 1 分 0% MeOH、12 分間で 0% から 5% MeOH、8.9 分 5% MeOH ; 流速 : 30 mL/分) により精製し、続いて得られた物質を Et₂O 中ですり混ぜて、表題化合物 (14 mg) を無色固体として得た。Rf = 0.60 (5% MeOH/DCM) ; Rt : 1.03 分 (LC-MS1) ; MS m/z : 450.2 [M+H]⁺ (LC-MS1) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (q, J = 0.7 Hz, 1H), 8.08 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.27 (m, 5H), 6.85 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.86 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.67 (d, J = 0.8 Hz, 3H).

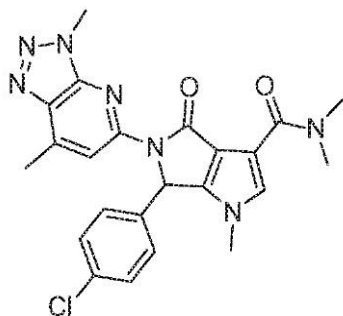
【0504】

[実施例 94]

6-(4-クロロフェニル)-5-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-N,N,1-トリメチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-カルボキサミド

【0505】

[化 153]



ジメチルアミン塩酸塩 (5 当量) を用い、反応混合物を室温で 14 時間攪拌し、実施例 93 のステップ 6 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。Rf = 0.42 (5% MeOH/DCM) ; Rt : 0.98 分 (LC-MS1) ; MS m/z : 464.2 [M+H]⁺ (LC-MS1) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.23 - 2.86 (m, 6H), 2.65 (s, 3H).

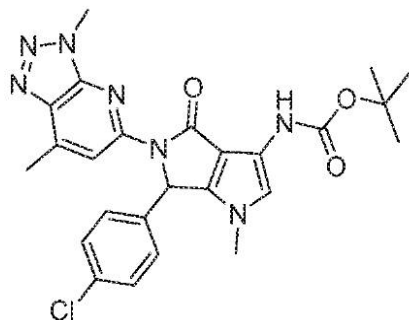
【0506】

[実施例95]

t e r t -ブチル (6 - (4 -クロロフェニル) - 5 - (3, 7 -ジメチル - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 4 - b] ピロール - 3 - イル) カルバメート

【0507】

【化154】



10

ステップ1：6 - (4 -クロロフェニル) - 5 - (3, 7 -ジメチル - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 4 - b] ピロール - 3 - カルボニルアジド

20

D I E A (0. 879 mL、5. 03 mmol) の混合物を、DMF (15 mL) 中の 6 - (4 -クロロフェニル) - 5 - (3, 7 -ジメチル - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 4 - b] ピロール - 3 - カルボン酸 (実施例93のステップ5、733 mg、1. 678 mmol)、T B T U (646 mg、2. 014 mmol) およびアジ化ナトリウム (120 mg、1. 846 mmol) に添加し、A r 下室温で1時間攪拌し、次いで E t O A c / 水で希釈した。得られた沈殿物を濾過により収集して、表題化合物 (581 mg) を無色固体として得た。R t : 1. 11 分 (L C - M S 1) ; M S m / z : 462. 2 [M + H]⁺ (L C - M S 1) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.70 - 2.61 (m, 3H).

30

【0508】

ステップ2：t e r t -ブチル (6 - (4 -クロロフェニル) - 5 - (3, 7 -ジメチル - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 4 - b] ピロール - 3 - イル) カルバメート

6 - (4 -クロロフェニル) - 5 - (3, 7 -ジメチル - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 4 - b] ピロール - 3 - カルボニルアジド (実施例95のステップ1、578 mg、1. 251 mmol)、トルエン (20 mL) および t e r t -ブタノール (2 mL) の混合物を、100 °C で3時間攪拌し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 % E t O A c / ヘキサン) により精製して、表題化合物 (479 mg) を無色固体として得た。R t : 1. 26 分 (L C - M S 1) ; M S m / z : 508. 3 [M + H]⁺ (L C - M S 1) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (s, 1H), 8.25 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.20 - 7.55 (m, 4H), 6.91 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

40

【0509】

[実施例96]

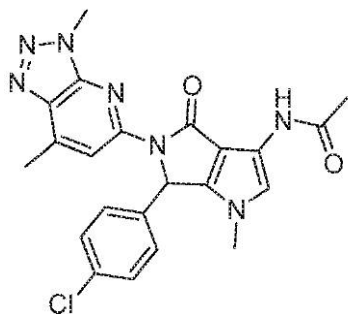
N - (6 - (4 -クロロフェニル) - 5 - (3, 7 -ジメチル - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4, 5,

50

6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-3-イル) アセトアミド

【0510】

【化155】



10

ステップ1: 3-アミノ-6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 7-ジメチル-3H-[1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-b] ピリジン-5-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

HCl (ジオキサン中4N、2 mL、8.00 mmol) およびtert-ブチル(6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 7-ジメチル-3H-[1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-b] ピリジン-5-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-3-イル)カルバメート(実施例95のステップ2、186 mg、0.366 mmol)の混合物を、室温で1.5時間攪拌し、次いで濃縮して、表題化合物(218 mg、純度93%)を無色固体として得た。Rt: 1.26分(LC-MS1); MS m/z: 408.2 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

20

【0511】

ステップ2: N-(6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 7-ジメチル-3H-[1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-b] ピリジン-5-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-3-イル)アセトアミド

無水酢酸(0.024 mL、0.252 mmol)を、室温で3-アミノ-6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 7-ジメチル-3H-[1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-b] ピリジン-5-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン(実施例96のステップ1、100 mg、0.168 mmol)およびトリエチルアミン(0.117 mL、0.840 mmol)のDCM(4 mL)中攪拌懸濁液に添加した。反応混合物を室温で5分間攪拌し、DCM/水中で希釈し、DCMで2回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: MeOH/DCM; 勾配: 1分0% MeOH、10分間で0%から3% MeOH; 流速: 30 mL/分)により精製し、続いて得られた物質をEt₂O中ですり混ぜて、表題化合物(54 mg)を無色固体として得た。Rf = 0.44(5% MeOH/DCM); Rt: 0.99分(LC-MS1); MS m/z: 450.2 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.80 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.55 - 7.08 (m, 5H), 6.69 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。

30

40

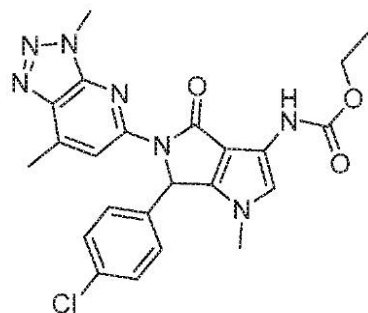
【0512】

[実施例97]

エチル(6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 7-ジメチル-3H-[1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5-b] ピリジン-5-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-3-イル)カルバメート

【0513】

【化 1 5 6】



10

クロロギ酸エチル (0.022 mL、0.234 mmol) を、室温で 3-アミノ-6-(4-クロロフェニル)-5-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン (実施例 96 のステップ 1、116 mg、0.195 mmol) およびトリエチルアミン (0.136 mL、0.974 mmol) の DCM (5 mL) 中攪拌溶液に添加した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、DCM/水中で希釈し、DCM で 2 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン; 勾配: 1 分 40% EtOAc、11 分間で 40% から 80% EtOAc; 流速: 30 mL/分) により精製し、続いて得られた物質を Et₂O 中ですり混せて、表題化合物 (49 mg) を無色固体として得た。R_f = 0.30 (75% EtOAc/ヘキサン); R_t: 1.13 分 (LC-MS 1); MS m/z: 480.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (s, 1H), 8.25 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.27 (m, 4H), 6.90 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.22 - 3.93 (m, 5H), 3.27 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

20

【0 5 1 4】

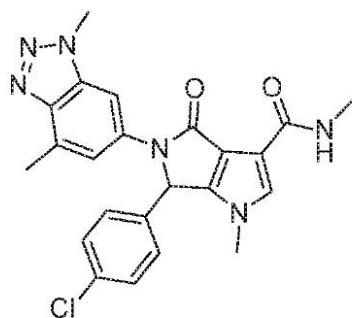
30

[実施例 98]

6-(4-クロロフェニル)-5-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-N,1-ジメチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-カルボキサミド

【0 5 1 5】

【化 1 5 7】



40

ステップ 1: 1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-アミン

6-ブロモ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール (実

50

施例 28 のステップ 3、5 g、19.68 mmol)、水酸化アンモニウム (50 mL、424 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.187 g、0.984 mmol) および THF (5 mL) の混合物を、圧力容器中 120 °C で 14 時間攪拌した。反応混合物を DCM / 水中で希釈し、DCM で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: MeOH / DCM; 勾配: 2.1 分 0% MeOH、4.9 分間で 0% から 1% MeOH、9 分 1% MeOH、15.2 分間で 15 から 5%; 流速: 60 mL / 分) により精製して、表題化合物 (49 mg) を褐色固体として得た。R_f = 0.37 (5% MeOH / DCM); R_t: 0.47 分 (LC-MS1); MS m/z: 163.0 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

10

【0516】

ステップ 2: ジエチル 2-((4-クロロフェニル)((1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3,4-ジカルボキシレート

1-クロロ-N,N,2-トリメチル-1-プロペニルアミン (1.443 mL、10.91 mmol) を、室温で ジエチル 2-((4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3,4-ジカルボキシレート (実施例 93 のステップ 2、2.8 g、7.27 mmol) の DCM (75 mL) 中攪拌溶液に添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで 0 °C に冷却した。トリエチルアミン (3.04 mL、21.81 mmol) および 1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-アミン (実施例 98 のステップ 1、1.25 g、7.71 mmol) を順に添加した。反応混合物を室温に加温し、17 時間攪拌した。1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-アミン (実施例 98 のステップ 1、500 mg、3.08 mmol) を添加し、1 時間 45 分攪拌を続けた。1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-アミン (実施例 98 のステップ 1、200 mg、1.23 mmol) を添加した。反応混合物を 1 時間攪拌し、DCM / 水中で希釈し、DCM で 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc / ヘキサン、勾配: 2 分間 50% EtOAc、25 分間で 50% から 90% EtOAc; 流速: 60 mL / 分) により精製して、表題化合物 (3.17 g、純度 87%) を橙色泡状物として得た。R_f = 0.19 (75% EtOAc / ヘキサン); R_t: 1.18 分 (LC-MS1); MS m/z: 510.2 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

20

30

【0517】

ステップ 3: 2-((4-クロロフェニル)((1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3,4-ジカルボン酸

ジエチル 2-((4-クロロフェニル)((1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3,4-ジカルボキシレート (実施例 98 のステップ 2、3.17 g、5.41 mmol) を THF (50 mL) および MeOH (50 mL) に溶解し、NaOH 水溶液 (2 N、50 mL、100 mmol) を添加した。反応混合物を 100 °C に 1 時間加熱した。THF および MeOH を蒸発させた。得られた水性残留物を EtOAc で洗浄し、6 N HCl で pH 3 に酸性化し、DCM で 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物および 6-((4-クロロフェニル)-5-((1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-カルボン酸 (実施例 98 のステップ 4) の 1:1 混合物 (2.59 g) を赤色がかった固体として得た。表題化合物。R_t: 0.75 分 (LC-MS1); MS m/z: 454.2 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

40

50

【0518】

ステップ4：6-(4-クロロフェニル)-5-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-カルボン酸

1-クロロ-N,N,2-トリメチル-1-プロペニルアミン(1.057mL、7.99mmol)を、Ar下室温で2-(4-クロロフェニル)-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3,4-ジカルボン酸(実施例98のステップ3、2.59g、5.71mmol、2種の化合物の混合物)のDCM中攪拌懸濁液に添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮した。残留物をEt₂O中ですり混せて、表題化合物(2.18g、純度85%)を黄色固体として得た。Rt:0.88分(LC-MS1); MS m/z: 436.2 [M+H]⁺ (LC-MS1)

10

【0519】

ステップ5：6-(4-クロロフェニル)-5-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-N,1-ジメチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-カルボキサミド

DI EA(0.163mL、0.936mmol)を、室温で6-(4-クロロフェニル)-5-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-カルボン酸(実施例98のステップ4、120mg、0.234mmol)、TBTU(98mg、0.304mmol)およびメチルアミン塩酸塩(79mg、1.170mmol)のDMF(2mL)中攪拌懸濁液に添加した。反応混合物を2時間攪拌し、EtOAc/水中で希釈し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: MeOH/DCM; 勾配: 17.8分間で0%から6.2% MeOH; 流速: 30mL/分)により精製し、続いて得られた物質をEt₂O中ですり混せて、表題化合物(47mg)を無色固体として得た。Rf=0.17(5% MeOH/DCM); Rt: 0.92分(LC-MS1); MS m/z: 449.3 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.83 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.59 (s, 3H).

20

30

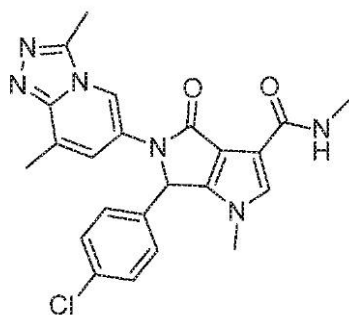
【0520】

[実施例99]

6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-N,1-ジメチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-カルボキサミド

【0521】

【化158】



40

50

実施例 98 のステップ 2 において 3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-アミン (実施例 3 のステップ 4) を用い、実施例 98 のステップ 2~5 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。R_f: 0.16 (1%アンモニア/5%MeOH/DCM); R_t: 0.77 分 (LC-MS1); MS m/z: 449.3 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 2.82 (d, J=4.69 Hz, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 6.62 (s, 1 H) 7.28 - 7.43 (m, 5 H) 7.48 (s, 1 H) 8.13 (q, J=4.56 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H).

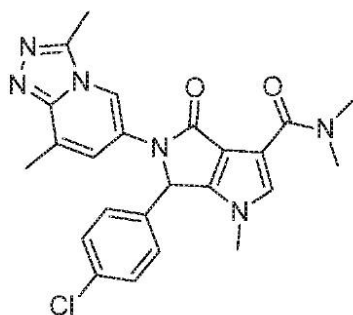
【0522】

【実施例 100】

6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-N, N, 1-トリメチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-3-カルボキサミド

【0523】

【化 159】



実施例 98 のステップ 2 において 3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-アミン (実施例 3 のステップ 4) および実施例 98 のステップ 5 においてジメチルアミン塩酸塩を用い、実施例 98 のステップ 2~5 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。R_f: 0.18 (1%アンモニア/5%MeOH/DCM); R_t: 0.75 分 (LC-MS1); MS m/z: 463.3 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.42 (s, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 2.94 (br. s, 3 H) 3.14 (br. s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 6.54 (s, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 7.28 - 7.46 (m, 5 H) 8.34 (s, 1 H).

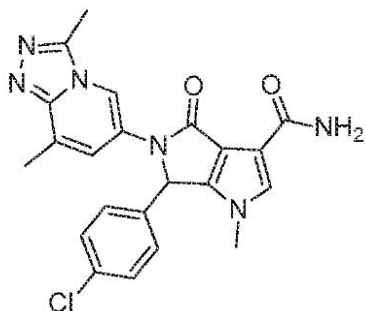
【0524】

【実施例 101】

6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-3-カルボキサミド

【0525】

【化 160】



10

20

30

40

50

ステップ 1 : 6 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (3 , 8 - ジメチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン - 6 - イル) - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピロロ [3 , 4 - b] ピロール - 3 - カルボン酸

実施例 98 のステップ 2 において 3 , 8 - ジメチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン - 6 - アミン (実施例 3 のステップ 4) を用い、実施例 98 のステップ 2 ~ 4 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。R t : 0 . 73 分 (L C - M S 1) ; M S m / z : 436 . 3 [M + H] ⁺ (L C - M S 1) 。

【 0526 】

ステップ 2 : 6 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (3 , 8 - ジメチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン - 6 - イル) - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピロロ [3 , 4 - b] ピロール - 3 - カルボニルクロリド

10

塩化オキサリル (0 . 202 mL、2 . 313 mmol) を、トルエン (10 mL) およびピリジン (0 . 1 mL) 中の 6 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (3 , 8 - ジメチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン - 6 - イル) - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピロロ [3 , 4 - b] ピロール - 3 - カルボン酸 (実施例 101 のステップ 1、672 mg、1 . 542 mmol) に添加した。反応混合物を 100 °C に加熱し、2 時間攪拌し、濃縮して、表題化合物 (1 . 14 g、純度 46 %) を褐色固体として得た。R t : 0 . 80 分 (L C - M S 1) ; M S m / z : 450 . 3 [M + H] ⁺ (メチルエステル) (L C - M S 1) 。

【 0527 】

20

ステップ 3 : 6 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (3 , 8 - ジメチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン - 6 - イル) - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピロロ [3 , 4 - b] ピロール - 3 - カルボキサミド

6 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (3 , 8 - ジメチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン - 6 - イル) - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピロロ [3 , 4 - b] ピロール - 3 - カルボニルクロリド (実施例 101 のステップ 2、300 mg、0 . 660 mmol) および水酸化アンモニウム (3 mL、23 . 11 mmol) の混合物を、室温で 5 時間攪拌し、DCM / 水中で希釈し、DCM で 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液 : MeOH / DCM ; 勾配 : 1 . 6 分 0 % MeOH、18 . 4 分間で 0 % から 9 . 9 % MeOH、7 . 5 分 9 . 9 % MeOH ; 流速 : 35 mL / 分) により精製し、続いて得られた物質をアセトニトリル中ですり混ぜて、表題化合物 (14 mg) を無色固体として得た。R f = 0 . 37 (10 % MeOH / DCM) ; R t : 0 . 72 分 (L C - M S 1) ; M S m / z : 435 . 3 [M + H] ⁺ (L C - M S 1) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.43 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 6.60 (s, 1 H) 7.24 - 7.41 (m, 6 H) 7.45 (s, 1 H) 7.70 (br. s, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 。

30

【 0528 】

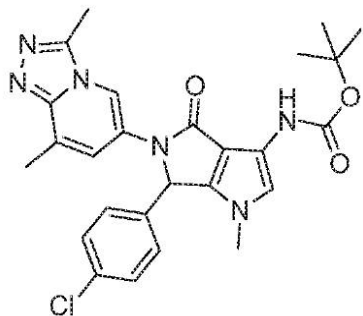
[実施例 102]

tert-ブチル (6 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (3 , 8 - ジメチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン - 6 - イル) - 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピロロ [3 , 4 - b] ピロール - 3 - イル) カルバメート

40

【 0529 】

【化 1 6 1】



10

ステップ 1：6-（4-クロロフェニル）-5-（3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル）-1-メチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-カルボニルアジド

6-（4-クロロフェニル）-5-（3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル）-1-メチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-カルボン酸（実施例 101 のステップ 1、100 mg、0.184 mmol）、アジ化ナトリウム（14.32 mg、0.220 mmol）、TBTU（64.8 mg、0.202 mmol）および DIEA（0.096 mL、0.551 mmol）の DMF（2 mL）中混合物を、Ar 下室温で 2 時間攪拌し、EtOAc/水中で希釈し、EtOAc で 1 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物（62 mg、純度 88%）をベージュ色固体として得た。Rt：0.88 分（LC-MS1）；MS m/z：461.2 [M+H]⁺（LC-MS1）。

20

【0530】

ステップ 2：tert-ブチル（6-（4-クロロフェニル）-5-（3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル）-1-メチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-イル）カルバメート

6-（4-クロロフェニル）-5-（3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル）-1-メチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-カルボニルアジド（実施例 102 のステップ 1、62 mg、0.118 mmol）のトルエン（2 mL）および tert-ブタノール（0.2 mL）中混合物を 100 °C に加熱し、1 時間攪拌し、濃縮した。残留物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：MeOH/DCM；勾配：15.9 分間で 0% から 7% MeOH；流速：30 mL/分）により精製して、表題化合物（40 mg）を無色固体として得た。Rf = 0.22（5% MeOH/DCM）；Rt：1.04 分（LC-MS1）；MS m/z：507.3 [M+H]⁺（LC-MS1）；¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 1.43（s, 9 H）2.42（s, 3 H）2.59（s, 3 H）3.25（s, 3 H）6.45（s, 1 H）6.90（br. s, 1 H）7.23 - 7.43（m, 5 H）8.29（s, 1 H）8.55（br. s, 1 H）。

30

40

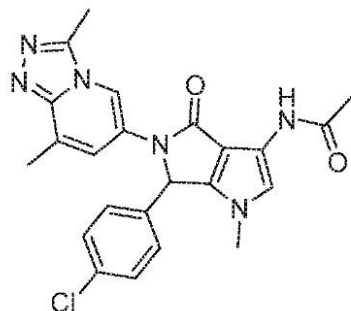
【0531】

【実施例 103】

N-（6-（4-クロロフェニル）-5-（3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル）-1-メチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-イル）アセトアミド

【0532】

【化 1 6 2】



10

ステップ 1：3-アミノ-6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

TFA(1 mL)を、0℃でtert-ブチル(6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-イル)カルバメート(実施例102のステップ2、228 mg、0.427 mmol)のDCM(2 mL)中撹拌溶液に添加した。反応混合物を室温に加温し、30分間撹拌し、DCM中で希釈し、冷却した炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液中に注ぎ入れ、DCMで2回抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物(177 mg)を黄色固体(遊離塩基は分解し易くなる)として得た。 R_t : 0.66分(LC-MS1); MS m/z : 407.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS1)。

20

【0533】

ステップ 2：N-(6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-イル)アセトアミド

塩化アセチル(0.013 mL、0.177 mmol)を、0℃で3-アミノ-6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン(実施例103のステップ1、60 mg、0.147 mmol)およびトリエチルアミン(0.062 mL、0.442 mmol)のDCM(2 mL)中撹拌溶液に添加した。反応混合物を0℃で5分間撹拌し、DCM/水中で希釈し、DCMで2回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濾液を濃縮した。残留物を分取アキラルSFC(カラム: 4-EP 250×30 mm、5 μm 、100 Å、Princeton; 溶離液: MeOH/ scCO_2 ; 勾配: 1分13% MeOH、6分間で13%から18% MeOH、1分間で18%から50% MeOH、1.5分50% MeOH; 流速: 100 mL/分)により精製した。得られた物質をEt₂O中ですり混ぜて、表題化合物(27 mg)を黄色固体として得た。 R_f = 0.39(10% MeOH/DCM); R_t : 0.77分(LC-MS1); MS m/z : 449.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.77 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.20 (m, 6H), 6.47 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

30

40

【0534】

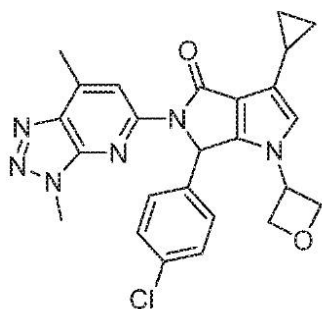
[実施例104]

6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0535】

50

【化 1 6 3】



10

ステップ 1：6-（4-クロロフェニル）-3-シクロプロピル-5-（3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル）-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4（1H）-オン

6-（4-クロロフェニル）-3-シクロプロピル-5-（3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル）-1-（ヒドロキシメチル）-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4（1H）-オン（実施例 1 のステップ 10、490 mg、1.092 mmol）の THF（10 mL）中攪拌溶液に、NaOH 水溶液（水中 1 N、10.92 mL、10.92 mmol）を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、NaOH 水溶液（0.1 N、75 mL）で希釈し、EtOAc（2×100 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、濾液を濃縮した。残留物を DCM 中ですり混せて、表題化合物（346 mg、純度 92%）を無色固体として得た。Rt：1.17 分（LC-MS1）；MS m/z：419.3 [M+H]⁺（LC-MS1）。

20

【0536】

ステップ 2：6-（4-クロロフェニル）-3-シクロプロピル-5-（3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル）-1-（オキセタン-3-イル）-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4（1H）-オン

30

6-（4-クロロフェニル）-3-シクロプロピル-5-（3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル）-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4（1H）-オン（実施例 104 のステップ 1）を用い、実施例 6 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。Rf = 0.33（50% EtOAc/ヘキサン）；Rt：1.21 分（LC-MS1）；MS m/z：475.3 [M+H]⁺（LC-MS1）；¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.26（s, 1H），7.49 - 7.17（m, 5H），6.67（s, 1H），5.00（p, J = 7.0 Hz, 1H），4.84 - 4.55（m, 2H），4.30（t, J = 6.6 Hz, 1H），4.11（s, 3H），4.06 - 3.94（m, 1H），2.63（s, 3H），1.95 - 1.72（m, 1H），1.01 - 0.71（m, 4H）。

【0537】

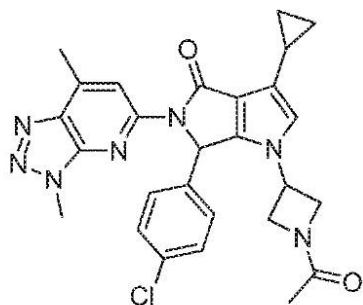
40

[実施例 105]

1-（1-アセチルアゼチジン-3-イル）-6-（4-クロロフェニル）-3-シクロプロピル-5-（3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル）-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4（1H）-オン

【0538】

【化 1 6 4】



10

ステップ 1: tert-ブチル 3-(6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-4-オキソ-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(4H)-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン(実施例 104 のステップ 1)を用い、反応混合物を 80℃で 2 時間攪拌し、実施例 4 のステップ 3 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。Rf=0.53(50% EtOAc/ヘキサン); Rt: 1.38 分(LC-MS1); MS m/z: 574.4 [M+H]⁺(LC-MS1)。

20

【0539】

ステップ 2: 1-(アゼチジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

tert-ブチル 3-(6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-4-オキソ-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(4H)-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(実施例 105 のステップ 1)を用い、反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、実施例 4 のステップ 4 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。Rf=0.35(10% MeOH/DCM); Rt: 0.85 分(LC-MS1); MS m/z: 474.3 [M+H]⁺(LC-MS1)。

30

【0540】

ステップ 3: 1-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

40

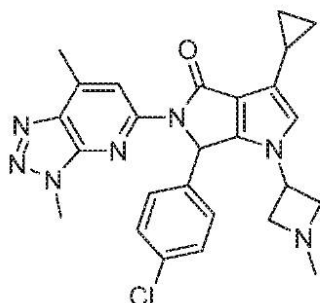
1-(アゼチジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン(実施例 105 のステップ 2)を用い、実施例 7 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。Rf=0.58(10% MeOH/DCM); Rt: 1.09 分(LC-MS1); MS m/z: 516.3 [M+H]⁺(LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (s, 1H), 7.51 - 7.26 (m, 4H), 7.18 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.77 - 4.58 (m, 1H), 4.39 - 3.79 (m, 6H), 3.65 - 3.43 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.95 - 1.78 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.01 - 0.77 (m, 4H)。

【0541】

50

[実施例 106]

6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン
 【0542】
 【化165】



10

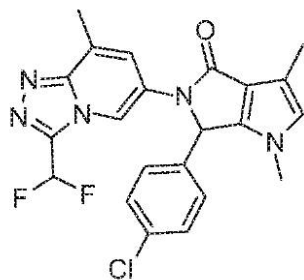
1-(アゼチジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン(実施例 105のステップ2)を用い、反応混合物を室温で16時間攪拌し、実施例5に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。Rf=0.49(10% MeOH/DCM); Rt: 0.89分(LC-MS1); MS m/z: 488.3 [M+H]⁺(LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (q, J = 0.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.38 - 4.24 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.57 - 3.43 (m, 1H), 3.25 - 3.20 (m, 1H), 2.83 - 2.72 (m, 1H), 2.72 - 2.59 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.92 - 1.78 (m, 1H), 0.99 - 0.77 (m, 4H).

20

【0543】

[実施例 107]

6-(4-クロロフェニル)-5-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1,3-ジメチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン
 【0544】
 【化166】



40

ステップ1: 2-ヒドラジニル-3-メチル-5-ニトロピリジン

室温で2-クロロ-3-メチル-5-ニトロピリジン(250g、1449mmol)およびエタノール(2800mL)を、攪拌子、内温計およびバブルカウンターを装着した4.5Lの4つ口フラスコ中に入れて、黄色懸濁液を得た。ヒドラジン水和物(352mL、7243mmol)を滴下漏斗により15分内で添加した。反応は僅かに発熱であ

50

り、1時間後反応温度は50℃に上昇した。さらに2時間後、反応が完結した。これを氷／アセトン浴中で10℃に冷却し、30分間攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、収集した固体を冷水(200mL)およびTBME(200mL)で洗浄し、真空下50℃で5時間乾燥して、表題化合物(238g)を黄色固体として得た。Rt: 0.46分(LC-MS1); MS m/z: 169.1 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

【0545】

ステップ2: 2, 2-ジフルオロ-N'-(3-メチル-5-ニトロピリジン-2-イル)アセトヒドラジド、3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-6-ニトロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン

2-ヒドラジニル-3-メチル-5-ニトロピリジン(実施例107のステップ1、14g、83mmol)のジオキサン(114mL)中溶液に、0℃でTHF(2mL)で希釈した2, 2-ジフルオロ酢酸無水物(11.78mL、92mmol)を30分間かけて添加した。反応混合物を0℃で0.5時間攪拌し、次いでMW照射を用いて140℃に1.5時間加熱した。これを室温に冷却し、濃縮して褐色固体を得、これを冷EtOAcで洗浄して、ベージュ色固体を得た。合わせた洗浄溶媒を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc; 勾配9:1~1:1; 次いで10%MeOHを含むEtOAc)に供して、表題化合物の第2のバッチをベージュ色固体(合わせて: 16.3g)として得た。Rt: 0.70分(LC-MS1); MS m/z: 229.1 [M]⁺ (LC-MS1)。

【0546】

ステップ3: 3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-アミン

3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-6-ニトロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン(実施例107のステップ2、15g、純度90%; 59.2mol)をMeOH(300mL)に溶解した。Pd-C(10%; 4.09g)を添加し、反応混合物を振とう器中55℃で3時間水素雰囲気曝した。次いで反応混合物を室温に冷却し、触媒を濾過により除去した。濾過ケーキをMeOHで洗浄した。合わせた濾液および洗浄溶媒を減圧下に濃縮した。残った粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc、勾配7:3->1:4; 次いで(9:1CH₂Cl₂/MeOH+0.1%濃NH₃)により精製して、表題化合物(8.6g)をベージュ色固体として得た。Rt: 0.48分(LC-MS1); MS m/z: 199.1 [M]⁺ (LC-MS1)。

【0547】

ステップ4: エチル2-((4-クロロフェニル)((3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-イル)アミノ)メチル)-1, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

エチル2-((4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-1, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(実施例32のステップ1、250mg、0.812mmol)のDCM(6mL)中溶液に、アルゴン下1-クロロ-N, N, 2-トリメチル-1-プロベニルアミン(Aldrich; 0.168mL、1.218mmol)を添加した。無色溶液を室温で2時間攪拌した。次いでトリエチルアミン(0.340mL、2.437mmol)および3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-アミン(実施例107のステップ3、177mg、0.894mmol)を0℃で添加し、次いで反応混合物を室温にゆっくり加温し、室温で12時間攪拌した。ブラインおよびEtOAcを添加し、相を分離した。水相をEtOAcで繰り返し抽出し、合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残留物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc/ヘキサン; 3分0%EtOAc、17分間で0%から50%EtOAc、20分50%EtOAc、20分間で50%から100%EtOAc; 流速35mL/分)により精製して、表題化合物(264mg; 純度96%)を淡黄色固体として得た。R

t : 1. 2 3 分 (LC-MS 1) ; MS m/z : 488 [M+H]⁺ (LC-MS 1)
; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.50 (s, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 14.3, 8.7 Hz, 3H), 6.87 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.37 - 4.18 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.35 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0548】

ステップ5 : 2 - ((4-クロロフェニル) ((3 - (ジフルオロメチル) - 8 - メチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン - 6 - イル) アミノ) メチル) - 1, 4 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸

エチル 2 - ((4-クロロフェニル) ((3 - (ジフルオロメチル) - 8 - メチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン - 6 - イル) アミノ) メチル) - 1, 4 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキシレート (実施例 107 のステップ 4、50 mg、0.102 mmol) の THF (1 mL) および MeOH (1 mL) 中冷却溶液に、NaOH 水溶液 (2 M、1.025 mL、2.049 mmol) を滴下添加した。反応混合物を室温に加温し、1 時間攪拌し、順次 100 °C に加熱し、さらに 5 時間攪拌した。次いでこれを室温に冷却し、濃縮した。残留物をさらに 0 °C に冷却し、2 M HCl (1 mL) で処理し、pH を 6 に調整し、水層を 5 % MeOH を含有する EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物 (32 mg ; 純度 75 %) を黄色固体として得た。Rt : 1.00 分 (LC-MS 1) ; MS m/z : 460.1 [M+H]⁺ (LC-MS 1)。

【0549】

ステップ6 : 6 - (4-クロロフェニル) - 5 - (3 - (ジフルオロメチル) - 8 - メチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン - 6 - イル) - 1, 3 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール - 4 (1H) - オン

2 - ((4-クロロフェニル) ((3 - (ジフルオロメチル) - 8 - メチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン - 6 - イル) アミノ) メチル) - 1, 4 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸 (実施例 107 のステップ 5、32 mg、0.052 mmol) を DCM (2 mL) 中で懸濁させ、Ar 下 0 °C に冷却した。1-クロロ-N, N, 2-トリメチルプロパー 1-エン-1-アミン (Aldrich、0.014 mL、0.104 mmol) を滴下添加すると、その間固体は徐々に溶解して黄色溶液になり、これを室温で 30 分間攪拌した。水および DCM を反応混合物に添加した。2 相混合物を分離し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取アキラル SFC (カラム : 4-EP、250 × 30 mm、5 μm、60 Å、Princeton ; 溶離液 : MeOH / scCO₂ ; 勾配 : 1 分 10 % MeOH、6 分間で 10 % から 15 % MeOH、1 分間で 15 % から 50 % MeOH、1.5 分 50 % MeOH ; 流速 : 100 mL / 分) により精製した。生成物を含有する画分を収集し、濃縮し、真空下で乾燥して、表題化合物 (9 mg) を白色固体として得た。Rt : 1.04 分 (LC-MS 1) ; MS m/z : 442.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1) ; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.63 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58-7.22 (m, 5H), 6.60 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。

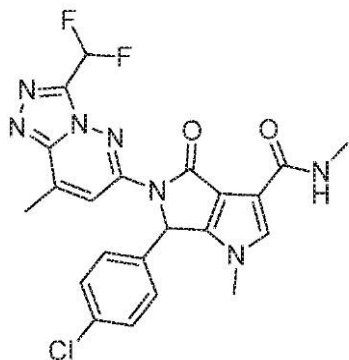
【0550】

[実施例 108]

6 - (4-クロロフェニル) - 5 - (3 - (ジフルオロメチル) - 8 - メチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン - 6 - イル) - N, 1 - ジメチル - 4 - オキゾ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール - 3 - カルボキサミド

【0551】

【化 1 6 7】



10

ステップ 1：6-クロロ-3-ヒドラジニル-4-メチルピリダジン

3, 6-ジクロロ-4-メチルピリダジン (Comb i-Block s) (60 g、361 mmol) をヒドラジン-水和物 (Aldrich) (335 mL、5411 mmol) に溶解し、溶液を 80 °C で 1 時間攪拌すると、白色沈殿物が形成した。反応混合物を水で希釈し、沈殿した生成物を濾過により単離した。固体の粗生成物を EtOH 中で懸濁させ、超音波浴中で 1 時間置いた。濾過し、真空下で乾燥した後、所望の生成物 (22.4 g、純度 90%) をベージュ色固体として得た。t_R : 0.31 分 (LC-MS1) ; ESI-MS : 160.0 [M+H]⁺ (LC-MS1)。¹H NMR (400 MHz; DMSO-d₆) δ ppm 7.83 (br.s, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 4.49 (br.s, 2 H) 2.05 (s, 3 H).

20

【0552】

ステップ 2：6-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

6-クロロ-3-ヒドラジニル-4-メチルピリダジン (ステップ 1) (22.44 g、127 mmol) のジオキサン (250 mL) 中ベージュ色懸濁液に、ジフルオロ酢酸 (Aldrich) (9.40 mL、146 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 5 分間攪拌し、次いで 2.5 時間 120 °C に加熱した。加熱により懸濁液は赤橙色溶液に変化した。反応混合物を室温に冷却した。Et₂O (80 mL) を添加し、懸濁液を 0 °C で 2 時間攪拌した。沈殿した固体を濾過により単離し、ヘキサン中で懸濁させ、再度濾過した。ヘキサンで繰り返し洗浄した後、表題化合物 (18.14 g、純度 80%) を橙色固体として得た。t_R : 0.72 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 219.2 [M+H]⁺ (LC-MS2)。¹H NMR (400 MHz; DMSO-d₆) δ ppm 7.68 (t, 1H) 7.60 (s, 1H) 2.68 (s, 3H).

30

【0553】

ステップ 3：3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-アミン

6-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン (ステップ 2) (3.0 g、13.7 mmol) を NH₃ 水溶液 (24 重量%; 41 mL) 中で懸濁させ、ヨウ化銅 (135 mg、0.709 mmol) を添加した。反応物を 100 °C で 18 時間加熱し、周囲温度に冷却した。沈殿した生成物を濾過により単離し、真空下で乾燥して、表題化合物 (1.725 g) を橙色粉末として得た。t_R : 0.45 分 (LC-MS2) ; ESI-MS : 200.2 [M+H]⁺ / 198.2 [M-H]⁻ (LC-MS2)。

40

【0554】

ステップ 4：ジエチル 2-((4-クロロフェニル)((3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル) アミノ) メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3, 4-ジカルボキシレート

以下の修飾を使用すること以外は、実施例 93 のステップ 3 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。1-クロロ-N, N, 2-トリメチル-1-プロペ

50

ニルアミン（1.288 mL、9.74 mmol、1.5当量）を添加した後、反応混合物を室温で16時間攪拌した。3-（ジフルオロメチル）-8-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-アミン（ステップ3、1.422 g、7.14 mmol、1.1当量）を添加した後、反応混合物を室温で5日間攪拌した。粗物質をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：MeOH/DCM、25分間で0~3% MeOH；流速：60 mL/分）により精製して、表題化合物（1.728 g）をベージュ色泡状物として得た。Rt：1.13分（LC-MS1）；ESI-MS m/z：200.1 [M+H]⁺（LC-MS1）。

【0555】

ステップ5：2-（（4-クロロフェニル）（（3-（ジフルオロメチル）-8-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル）アミノ）メチル）-1-メチル-1H-ピロール-3,4-ジカルボン酸

ジエチル2-（（4-クロロフェニル）（（3-（ジフルオロメチル）-8-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル）アミノ）メチル）-1-メチル-1H-ピロール-3,4-ジカルボキシレート（ステップ4、1.728 g、3.16 mmol）を使用すること以外は、実施例93のステップ4に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。表題化合物（1.377 g）をベージュ色固体として得た。Rt：0.76分（LC-MS1）；ESI-MS m/z：491.2 [M+H]⁺（LC-MS1）。

【0556】

ステップ6：6-（4-クロロフェニル）-5-（3-（ジフルオロメチル）-8-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル）-1-メチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-カルボン酸

2-（（4-クロロフェニル）（（3-（ジフルオロメチル）-8-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル）アミノ）メチル）-1-メチル-1H-ピロール-3,4-ジカルボン酸（ステップ5、1.375 g、2.80 mmol）を使用すること以外は、実施例93のステップ5に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。表題化合物（1.165 g）を無色固体として得た。Rt：0.89分（LC-MS1）；ESI-MS m/z：473.3 [M+H]⁺（LC-MS1）。

【0557】

ステップ7：6-（4-クロロフェニル）-5-（3-（ジフルオロメチル）-8-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル）-N,1-ジメチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-カルボキサミド

6-（4-クロロフェニル）-5-（3-（ジフルオロメチル）-8-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル）-1-メチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-カルボン酸（ステップ6、120 mg、0.254 mmol）、4当量のDIEAおよび5当量のメチルアミン塩酸塩を使用すること以外は、実施例93のステップ6に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗物質をEtOAc中ですり混ぜて、表題化合物（97 mg）を無色固体として得た。Rt：0.95分（LC-MS1）；ESI-MS m/z：486.2 [M+H]⁺（LC-MS1）；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.17 (m, 6H), 6.65 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.85 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.63 (s, 3H)。

【0558】

[実施例109]

N-（6-（4-クロロフェニル）-5-（3-（ジフルオロメチル）-8-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル）-1-メチル-4-オキ

10

20

30

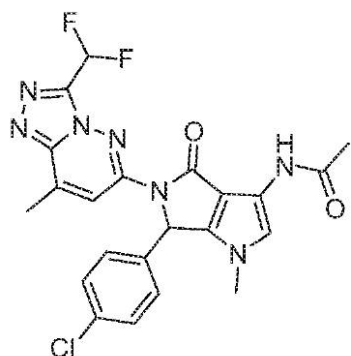
40

50

ソー 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-3-イル) アセトアミド

【0559】

【化168】



10

ステップ1: 6-(4-クロロフェニル)-5-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1-メチル-4-オキソー1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-3-カルボニルアジド

20

6-(4-クロロフェニル)-5-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1-メチル-4-オキソー1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-3-カルボン酸 (実施例108のステップ6、797mg、1.686mmol) および4当量のDIEAを使用すること以外は、実施例95のステップ1に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、EtOAc/水中で希釈し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。粗物質をEtOAc中ですり混ぜて、表題化合物 (771mg) を無色固体として得た。Rt: 1.07分 (LC-MS1); ESI-MS m/z: 498.1 (LC-MS1)。

30

【0560】

ステップ2: tert-ブチル (6-(4-クロロフェニル)-5-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1-メチル-4-オキソー1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-3-イル) カルバメート

6-(4-クロロフェニル)-5-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1-メチル-4-オキソー1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-3-カルボニルアジド (ステップ1、768mg、1.466mmol) を使用すること以外は、実施例95のステップ2に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を還流状態で3時間攪拌した。粗物質をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン; 勾配: 10.6分間で40~62.2% EtOAc; 流速: 40mL/分) により精製して、表題化合物 (550mg) を無色固体として得た。Rt: 1.21分 (LC-MS1); ESI-MS m/z: 544.2 (LC-MS1)。

40

【0561】

ステップ3: 3-アミノ-6-(4-クロロフェニル)-5-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4(1H)-オン

50

HCl (ジオキサン中 4 N, 10 mL、40.0 mmol) を、0℃で tert-ブチル (6-(4-クロロフェニル)-5-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-3-イル) カルバメート (ステップ 2、547 mg、1.006 mmol) に添加した。反応混合物を室温で 4.5 時間攪拌し、濃縮して、表題化合物 (578 mg、純度 89%) を黄色固体として得た。Rt: 0.87 分 (LC-MS1); ESI-MS m/z: 444.2 (LC-MS1)。

【0562】

ステップ 4: N-(6-(4-クロロフェニル)-5-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-3-イル) アセトアミド

3-アミノ-6-(4-クロロフェニル)-5-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン (ステップ 3、100 mg、0.161 mmol) を使用すること以外は、実施例 96 のステップ 2 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。粗物質を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: MeOH/DCM; 勾配: 14.7 分間で 0~5.6% MeOH; 流速: 30 mL/分) により精製し、引き続き得られた物質をジエチルエーテル中ですり混ぜて、表題化合物 (63 mg) を無色固体として得た。Rt: 0.95 分 (LC-MS1); ESI-MS m/z: 486.2 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.84 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.18 (m, 6H), 6.50 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.60 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.05 (s, 3H)。

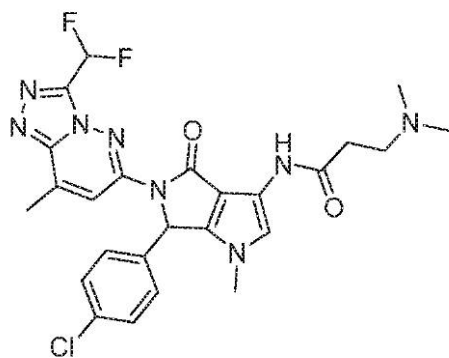
【0563】

[実施例 110]

N-(6-(4-クロロフェニル)-5-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-3-イル)-3-(ジメチルアミノ) プロパンアミド

【0564】

【化 169】



3-アミノ-6-(4-クロロフェニル)-5-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン (実施例 109 のステップ 3、120 mg、0.193 mmol), 3-(ジメチルアミノ) プロパン酸 (2

4. 88 mg、0. 212 mmol、1. 1 当量)、TBTU (81 mg、0. 25 mmol、1. 3 当量) および DIEA (0. 135 mL、0. 772 mmol、4 当量) の DMF (3 mL) 中混合物を、室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を DCM/水中で希釈し、DCM で 2 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮した。残留物を分取アキラル SFC (カラム: Reprosil 70 NH₂ (250 × 30 mm、5 μm 、70 Å、Dr Maisch; 溶離液: MeOH/sccO₂; 勾配: 1 分 32% MeOH、6 分間で 32~37% MeOH、1 分間で 37~50% MeOH、1. 5 分 50% MeOH; 流速: 100 mL/分) により精製し、引き続き得られた物質をジエチルエーテル中ですり混ぜて、表題化合物 (11 mg) を無色固体として得た。Rt: 0. 77 分 (LC-MS1); ESI-MS m/z: 543. 2 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.73 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.72 - 7.17 (m, 6H), 6.50 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.57 - 2.40 (m, 4H), 2.24 (s, 6H).

10

【0565】

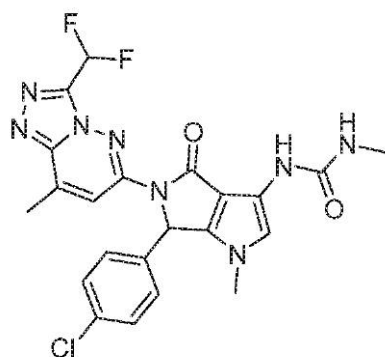
[実施例 111]

1-(6-(4-クロロフェニル)-5-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-3-イル)-3-メチル尿素

【0566】

20

【化 170】



30

3-アミノ-6-(4-クロロフェニル)-5-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4 (1H)-オン (実施例 109 のステップ 3、100 mg、0. 161 mmol)、N-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド (実施例 9 のステップ 1、30. 2 mg、0. 241 mmol) およびトリエチルアミン (0. 090 mL、0. 644 mmol) の DCM (3 mL) 中混合物を、室温で 20 時間撹拌した。反応混合物を還流状態で 8 時間撹拌した。N-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド (実施例 9 のステップ 1、210 mg、1. 678 mmol) および DCM (3 mL) を添加した。反応混合物を還流状態で 16 時間撹拌し、DCM/水中で希釈し、DCM で 2 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮した。残留物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: MeOH/DCM; 勾配: 20 分間で 0~6% MeOH; 流速: 30 mL/分) により精製し、引き続き得られた物質をジエチルエーテル中ですり混ぜて、表題化合物 (34 mg) を無色固体として得た。Rt: 0. 93 分 (LC-MS1); ESI-MS m/z: 501. 2 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.68 - 7.27 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.53 - 6.38 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.69 - 2.55 (m, 6H).

40

50

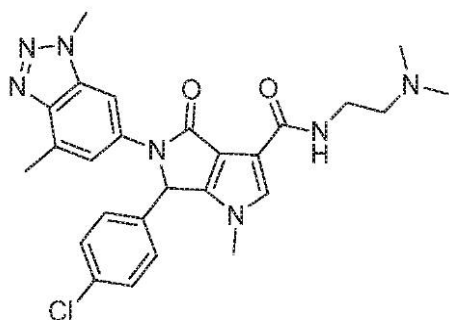
【0567】

[実施例112]

6-(4-クロロフェニル)-5-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1-メチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-カルボキサミド

【0568】

【化171】



10

20

ステップ1：1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-アミン

6-ブロモ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール（実施例28のステップ3、5g、19.68mmol）、NH₄OH（50mL、424mmol）およびヨウ化銅（I）（0.187g、0.984mmol）の混合物を、圧力容器中120℃で14時間攪拌し、DCM/水中で希釈し、DCMで3回抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮した。残留物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：MeOH/DCM；勾配：0%MeOH 2.1分、4.9分間で0~1%MeOH、1%MeOH 9分、15.2分間で1~5%MeOH；流速：60mL/分）により精製して、表題化合物（1.256g）を褐色固体として得た。R_t：0.47分（LC-MS1）；ESI-MS m/z：163.0 [M+H]⁺（LC-MS1）。

30

【0569】

ステップ2：ジエチル2-((4-クロロフェニル)((1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3,4-ジカルボキシレート

以下の修飾を用いた以外は、実施例93のステップ3に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-アミン（ステップ1、1.25g、7.71mmol）を添加した後、反応混合物を室温で16時間攪拌した。さらに1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-アミン（ステップ1、500mg、3.08mmol）、続いて2時間後、さらに200mg（1.23mmol）を添加した。粗物質をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc/ヘキサン、50%EtOAc 2分、25分間で50~90%EtOAc；流速：60mL/分）により精製して、表題化合物（3.17g、純度87%）を橙色泡状物として得た。R_t：1.18分（LC-MS1）；ESI-MS m/z：510.1 [M+H]⁺（LC-MS1）。

40

【0570】

ステップ3：2-((4-クロロフェニル)((1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-ピロー

50

ル-3, 4-ジカルボン酸

ジエチル2-((4-クロロフェニル)((1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-6-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3, 4-ジカルボキシレート(ステップ2、3、17g、5.41mmol)を使用すること以外は、実施例93のステップ4に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を110℃で1時間攪拌した。粗物質(2.59g)は表題化合物と6-((4-クロロフェニル)-5-((1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-3-カルボン酸(ステップ4)との1:1混合物を含有していた。表題化合物: Rt: 0.75分(LC-MS1); ESI-MS m/z: 454.2 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

10

【0571】

ステップ4: 6-((4-クロロフェニル)-5-((1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-3-カルボン酸

2-((4-クロロフェニル)((1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-6-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3, 4-ジカルボン酸(ステップ3、2.59g、5.71mmol)を使用すること以外は、実施例93のステップ5に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を濃縮した。残留物をジエチルエーテル中ですり混ぜて、表題化合物(2.18g、純度85%)を黄色固体として得た。Rt: 0.88分(LC-MS1); ESI-MS m/z: 436.2 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

20

【0572】

ステップ5: 6-((4-クロロフェニル)-5-((1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-6-イル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-3-カルボキサミド

6-((4-クロロフェニル)-5-((1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-3-カルボン酸(ステップ4、170mg、0.332mmol)、4当量のDIEA、1.3当量のTBTUおよび1.2当量の2-ジメチルアミノエチルアミンを使用すること以外は、実施例93のステップ6に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。粗物質をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: MeOH/DCM; 勾配: 13.8分間で0%から7.7% MeOH、8.2分間で7.7%から8.4%; 流速: 30mL/分)により精製した。得られた物質を分取HPLC(Gilson gx-281。カラム: Sunfire C18、30×100mm、5mm。流速: 30mL/分。勾配: 18分間で5~50%B; A=H₂O中0.1% TFA、B=CH₃CN。検出: UV)によりさらに精製し、引き続きジエチルエーテル中ですり混ぜて、表題化合物(97mg)を無色固体として得た。Rt: 0.75分(LC-MS1); ESI-MS m/z: 506.3 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 5H), 6.72 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.48 - 3.31 (m, 5H), 2.58 (s, 3H), 2.38 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H)。

30

40

【0573】

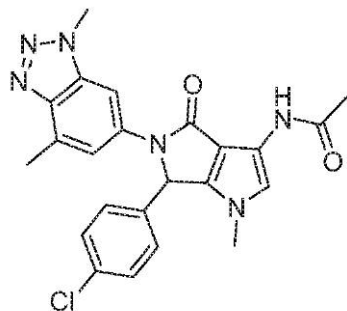
[実施例113]

N-(6-((4-クロロフェニル)-5-((1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-3-イル)アセトアミド

【0574】

50

【化 172】



10

ステップ1：6-（4-クロロフェニル）-5-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル）-1-メチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-カルボニルアジド

6-（4-クロロフェニル）-5-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル）-1-メチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-カルボン酸（実施例112のステップ4、1.56g、3.04mmol）、1.3当量のTBTUおよび4当量のDIEAを使用すること以外は、実施例95のステップ1に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、EtOAc／水中で希釈し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮した。粗物質をジエチルエーテル中ですり混せて、表題化合物（1.2g）をベージュ色固体として得た。Rt：1.03分（LC-MS1）；ESI-MS m/z：461.1（LC-MS1）。

20

【0575】

ステップ2：tert-ブチル（6-（4-クロロフェニル）-5-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル）-1-メチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-イル）カルバメート

6-（4-クロロフェニル）-5-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル）-1-メチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-カルボニルアジド（ステップ1、1.2g、2.448mmol）を使用すること以外は、実施例95のステップ2に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を還流状態で1時間攪拌した。粗物質をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン；勾配：8.5分間で49.9%から72.4% EtOAc；流速：40mL／分）により精製して、表題化合物（735mg、純度92%）を無色固体として得た。Rt：1.19分（LC-MS1）；ESI-MS m/z：507.2 [M+H]⁺（LC-MS1）。

30

【0576】

ステップ3：3-アミノ-6-（4-クロロフェニル）-5-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル）-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4（1H）-オン

HCl（ジオキサン中4N、10mL、40.0mmol）を、0℃でtert-ブチル（6-（4-クロロフェニル）-5-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル）-1-メチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-イル）カルバメート（ステップ2、735mg、1.334mmol）に添加した。反応混合物を室温で4.5時間攪拌し、濃縮して、表題化合物（730mg、純度88%）をベージュ色固体として得た。Rt：0.79分（LC-MS1）；ESI-MS m/z：407.12 [M+H]⁺（LC-MS1

40

50

）。

【0577】

ステップ4：N-（6-（4-クロロフェニル）-5-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル）-1-メチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-イル）アセトアミド

3-アミノ-6-（4-クロロフェニル）-5-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル）-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4（1H）-オン（ステップ3、100mg、0.183mmol）、2当量の無水酢酸および4当量のトリエチルアミンを使用すること以外は、実施例96のステップ2に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を室温で15分間攪拌した。粗物質をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：MeOH/DCM；勾配：15.4分間で0～3.8% MeOH；流速：30mL/分）により精製し、引き続き得られた物質をジエチルエーテル中ですり混ぜて、表題化合物（70mg）を無色固体として得た。Rt：0.90分（LC-MS1）；ESI-MS m/z：449.3 [M+H]⁺（LC-MS1）；¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 9.73（s, 1H），7.69（d, J = 1.8 Hz, 1H），7.45 - 7.15（m, 6H），6.58（s, 1H），4.17（s, 3H），3.26（s, 3H），2.57（s, 3H），2.04（s, 3H）。

10

【0578】

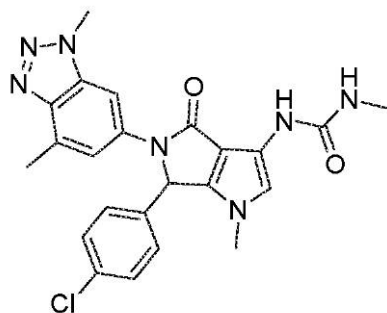
〔実施例114〕

1-（6-（4-クロロフェニル）-5-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル）-1-メチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-イル）-3-メチル尿素

20

【0579】

【化173】



30

ステップ1：1-（6-（4-クロロフェニル）-5-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル）-1-メチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-イル）-3-メチル尿素

3-アミノ-6-（4-クロロフェニル）-5-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル）-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4（1H）-オン（実施例113のステップ3、100mg、0.183mmol）および4当量のN-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド（実施例9のステップ1）を使用すること以外は、実施例111に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗物質をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：MeOH/DCM；勾配：20分間で0～7% MeOH；流速：35mL/分）により精製した。得られた物質をSFC（カラム：Reprosil 70NH₂ 250×30mm、5μm、70Å、Dr Maisch；溶離液：MeOH/scCO₂；勾配：1分25% MeOH、6分間で25～30% MeOH、1分間で30～50% MeOH；流速：100mL/

40

50

分)によりさらに精製し、引き続きジエチルエーテル中ですり混ぜて、表題化合物 (19 mg) を無色固体として得た。R_t: 0.90 分 (LC-MS1); ESI-MS m/z: 464.2 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.24 (m, 5H), 7.00 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.45 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.61 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.56 (s, 3H).

【0580】

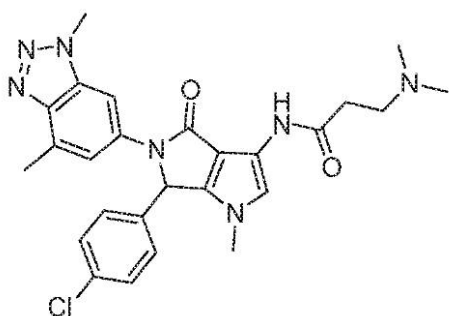
[実施例 115]

N-(6-(4-クロロフェニル)-5-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド

10

【0581】

【化174】



20

3-アミノ-6-(4-クロロフェニル)-5-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン(実施例 113 のステップ 3、128 mg、0.235 mmol)を使用すること以外は、実施例 110 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗物質を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: (20%アンモニア/MeOH)/DCM; 勾配: 16 分間で 0~8.0% (20%アンモニア/MeOH)、次いで 3.8 分間で 10% (20%アンモニア/MeOH); 流速: 30 mL/分)により精製し、引き続き得られた物質をジエチルエーテル中ですり混ぜて、表題化合物 (13 mg) をベージュ色固体として得た。R_t: 0.75 分 (LC-MS1); ESI-MS m/z: 506.3 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.54 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.44 - 7.19 (m, 6H), 6.58 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.60 - 2.42 (m, 7H), 2.22 (s, 6H).

30

【0582】

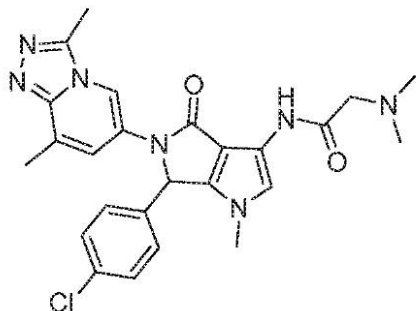
[実施例 116]

N-(6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-イル)-2-(ジメチルアミノ)アセトアミド

40

【0583】

【化 1 7 5】



10

DIEA (0.136 mL、0.778 mmol) を、3-アミノ-6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン (実施例 103 のステップ 1、86 mg、0.156 mmol) および 2-(ジメチルアミノ)酢酸 (20.86 mg、0.202 mmol) の DMF (3 mL) 中撹拌溶液に添加した。反応混合物を室温で 1 時間撹拌し、EtOAc/水中で希釈し、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残留物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: MeOH/DCM; 勾配: 20 分間で 0~10% MeOH; 流速: 30 mL/分) により精製し、引き続き得られた物質をジエチルエーテル中ですり混せて、表題化合物 (60 mg) を無色固体として得た。Rt: 0.67 分 (LC-MS1); ESI-MS m/z: 492.2 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (s, 1H), 8.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.26 (m, 6H), 6.52 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.14 - 2.98 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (s, 6H).

20

【0584】

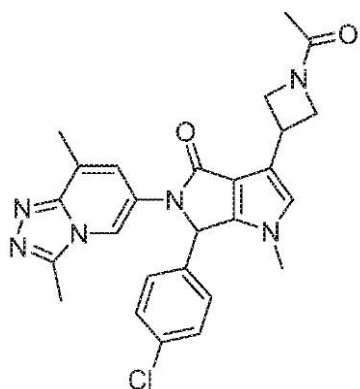
[実施例 117]

3-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

30

【0585】

【化 1 7 6】



40

ステップ 1: (E)-tert-ブチル 3-(3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

トリエチルホスホンアセテート (8.87 mL、44.7 mmol) の THF (100 mL) 中撹拌溶液に、アルゴン下 KOtBu (5.02 g、44.7 mmol) を少量ず

50

つ添加した。次いで、THF (30 mL) 中のN-Bocで保護されたアゼチジン-3-カルボキサリド (4.60 g、24.84 mmol) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、1N HCl水溶液 (100 mL) でクエンチし、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、NaHCO₃の飽和水溶液 (175 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させた。残留物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン; 勾配: 16.7分間で0~31% EtOAc; 流速: 60 mL/分) により精製して、表題化合物 (4.04 g、純度90%) を無色油状物として得た。Rt: 0.75分 (LC-MS1); Rf: 0.75 (ヘキサン/EtOAc 1:1)。

【0586】

ステップ2: エチル4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピロール-3-カルボキシレート

(E)-tert-ブチル3-(3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (ステップ1、4 g、15.67 mmol) およびp-トルエンスルホンメチルイソシアニド (3.73 g、19.11 mmol) のEt₂O (50 mL) およびDMSO (25 mL) 中攪拌溶液に、アルゴン下NaH (0.846 g、21.15 mmol) を少量ずつ添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、ブライン (100 mL) でクエンチし、Et₂O (2×100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させた。残留物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン; 勾配: 18.9分間で0~67.4% EtOAc; 流速: 60 mL/分) により精製して、表題化合物 (3.38 g) を無色固体として得た。Rt: 0.98分 (LC-MS1); ESI-MS m/z: 295.2 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

【0587】

ステップ3: エチル4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

エチル4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピロール-3-カルボキシレート (ステップ2、3.38 g、11.48 mmol) のDMF (50 mL) 中攪拌溶液に、アルゴン下0℃でNaH (0.551 g、13.78 mmol) を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。ヨウ化メチル (0.862 mL、13.78 mmol) を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、NaHCO₃の飽和水溶液 (75 mL) でクエンチし、Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させた。残留物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン; 勾配: 16.3分間で0~60.1% EtOAc; 流速: 60 mL/分) により精製して、表題化合物 (3.49 g) を無色油状物として得た。Rt: 1.09分 (LC-MS1); ESI-MS m/z: 309.2 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

【0588】

ステップ4: エチル4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)-2-((4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

エチル4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート (ステップ3、1 g、3.24 mmol) を使用すること以外は、実施例1のステップ8に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物をNH₄Clの飽和水溶液でクエンチした。粗物質をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン; 勾配: 13.1分間で0~50% EtOAc; 流速: 35 mL/分) により精製して、表題化合物 (1.24 g、純度80%) を無色固体として得た。Rt: 1.29分 (LC-MS1); ESI-MS m/z: 449.3 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

1)。

【0589】

ステップ5：エチル4-（1-（tert-ブトキシカルボニル）アゼチジン-3-イル）-2-（（4-クロロフェニル）（（3，8-ジメチル-[1，2，4]トリアゾロ[4，3-a]ピリジン-6-イル）アミノ）メチル）-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

エチル4-（1-（tert-ブトキシカルボニル）アゼチジン-3-イル）-2-（（4-クロロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート（ステップ4、400mg、0.891mmol）および3，8-ジメチル-[1，2，4]トリアゾロ[4，3-a]ピリジン-6-アミン（実施例3のステップ4、159mg、0.980mmol）を使用すること以外は、実施例1のステップ9に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗物質をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：MeOH/DCM；勾配：13.1分間で0～50% EtOAc；流速：35mL/分）により精製して、表題化合物（360mg、純度85%）を黄色固体として得た。Rt：1.22分（LC-MS1）；ESI-MS m/z：593.4 [M+H]⁺（LC-MS1）。10

【0590】

ステップ6：4-（1-（tert-ブトキシカルボニル）アゼチジン-3-イル）-2-（（4-クロロフェニル）（（3，8-ジメチル-[1，2，4]トリアゾロ[4，3-a]ピリジン-6-イル）アミノ）メチル）-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸20

エチル4-（1-（tert-ブトキシカルボニル）アゼチジン-3-イル）-2-（（4-クロロフェニル）（（3，8-ジメチル-[1，2，4]トリアゾロ[4，3-a]ピリジン-6-イル）アミノ）メチル）-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート（ステップ5、360mg、0.607mmol）のTHF（5mL）およびMeOH（5mL）中攪拌溶液に、2N NaOH水溶液（3.03mL、6.07mmol）を添加した。反応混合物を100℃で20時間攪拌し、濃縮し、1N HCl水溶液（100mL）でクエンチし、EtOAc（2×100mL）で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させて、表題化合物（324mg、純度85%）を無色固体として得た。30

【0591】

ステップ7：tert-ブチル3-（6-（4-クロロフェニル）-5-（3，8-ジメチル-[1，2，4]トリアゾロ[4，3-a]ピリジン-6-イル）-1-メチル-4-オキソ-1，4，5，6-テトラヒドロピロロ[3，4-b]ピロール-3-イル）アゼチジン-1-カルボキシレート

4-（1-（tert-ブトキシカルボニル）アゼチジン-3-イル）-2-（（4-クロロフェニル）（（3，8-ジメチル-[1，2，4]トリアゾロ[4，3-a]ピリジン-6-イル）アミノ）メチル）-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸（ステップ6、324mg、0.573mmol）のDCM（5mL）中攪拌溶液に、アルゴン下室温で1-クロロ-N，N，2-トリメチル-1-プロペニルアミン（0.106mL、0.803mmol）を添加した。反応混合物を室温で3日間攪拌し、NaHCO₃の飽和水溶液（100mL）でクエンチし、DCM（2×100mL）で抽出した。有機層を合わせ、NaHCO₃の飽和水溶液（100mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させた。粗物質をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：MeOH/DCM；勾配：13.4分間で0～9.5% EtOAc；流速：30mL/分）により精製して、表題化合物（181mg）を黄色固体として得た。Rt：1.08分（LC-MS1）；ESI-MS m/z：547.3 [M+H]⁺（LC-MS1）。40

【0592】

ステップ8：3-（アゼチジン-3-イル）-6-（4-クロロフェニル）-5-（3，50

8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

tert-ブチル 3-(6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート (ステップ7、180 mg、0.329 mmol) のDCM (2 mL) 中攪拌溶液に、TFA (254 μ L、3.29 mmol) を添加した。反応混合物を室温で60分間攪拌し、NaHCO₃ の飽和水溶液でクエンチし、DCM (2×100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させた。残留物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: DCM / (MeOH / NH₄OH: 80 / 20); 勾配: 11分間で5~10% (MeOH / NH₄OH: 80 / 20)、7.9分10% (MeOH / NH₄OH: 80 / 20); 流速: 18 mL / 分) により精製して、表題化合物 (79 mg) を黄色固体として得た。Rt: 0.65分 (LC-MS1); ESI-MS m/z: 447.2 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

10

【0593】

ステップ9: 3-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

3-(アゼチジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン (ステップ8、38 mg、0.085 mmol) のDCM (1 mL) 中攪拌溶液に、アルゴン下 NEt₃ (0.047 mL、0.340 mmol) および Ac₂O (0.016 mL、0.170 mmol) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、水 (75 mL) で希釈し、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水 (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させた。残留物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: MeOH / DCM; 勾配: 10分間で5~10% MeOH、4.8分10% MeOH; 流速: 18 mL / 分) により精製して、表題化合物 (28 mg) を無色固体として得た。Rt: 0.81分 (LC-MS1); ESI-MS m/z: 489.2 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (s, 1H), 7.42 - 7.26 (m, 5H), 6.87 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.52 - 4.35 (m, 1H), 4.34 - 4.05 (m, 2H), 4.01 - 3.65 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.82 - 1.67 (m, 3H)。

20

30

【0594】

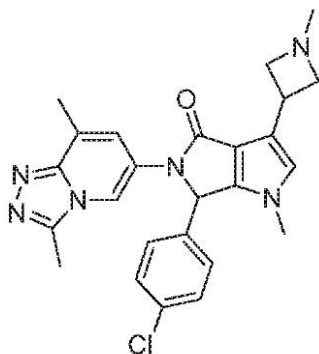
[実施例118]

6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1-メチル-3-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

【0595】

40

【化 1 7 7】



10

3-(アゼチジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン(実施例117のステップ8、38mg、0.085mmol)のMeOH(2mL)中攪拌溶液に、ホルムアルデヒド(0.023mL、0.255mmol)を添加した。室温で5分後、NaB(OAc)₃H(90mg、0.425mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、NaHCO₃の飽和水溶液(50mL)でクエンチし、EtOAc(2×100mL)で抽出した。有機層を合わせ、NaHCO₃の飽和水溶液(75mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させた。残留物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:DCM/(MeOH/NH₄OH:80/20);勾配:12分間で0~10%(MeOH/NH₄OH:80/20)、7.3分10%(MeOH/NH₄OH:80/20);流速:18mL/分)により精製した。得られた物質をEt₂O中ですり混ぜて、表題化合物(20mg)を無色固体として得た。R_t:0.67分(LC-MS1);ESI-MS m/z:461.2[M+H]⁺(LC-MS1);¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (s, 1H), 7.48 - 7.23 (m, 5H), 6.77 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.68 - 3.44 (m, 3H), 3.28 - 3.17 (m, 5H), 2.60 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

20

30

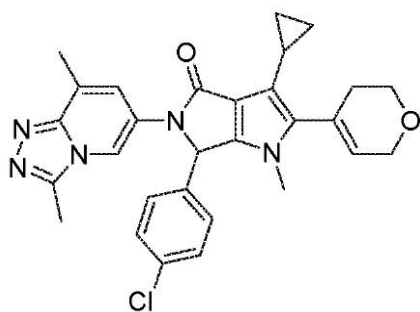
【0596】

[実施例119]

6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0597】

【化 1 7 8】



40

ステップ1: 2-プロモ-6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3

50

, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン (実施例 35 のステップ 4、460 mg、1.065 mmol) の CHCl_3 (15 mL) 中攪拌溶液に、アルゴン下 NBS (190 mg、1.065 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、ブライン (50 mL) でクエンチし、DCM (2×75 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させた。残留物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: DCM/MeOH; 勾配: 10.4 分間で 0~7.4% MeOH; 流速: 30 mL/分) により精製した。得られた物質を Et_2O 中ですり混せて、表題化合物 (489 mg、純度 85%) を黄色固体として得た。Rt: 1.15 分 (LC-MS1); ESI-MS m/z: 512.2 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

10

【0598】

ステップ 2: 6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-2-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

2-ブロモ-6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン (ステップ 1、200 mg、0.392 mmol)、3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-ボロン酸ピナコール (165 mg、0.783 mmol)、 K_3PO_4 (332 mg、1.566 mmol) および $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 付加物 (63.9 mg、0.078 mmol) の 1, 4-ジオキサン (2 mL) および水 (2 mL) 中混合物を、100℃で 1 時間攪拌し、 NaHCO_3 の飽和水溶液 (75 mL) でクエンチし、 EtOAc (2×75 mL) で抽出した。有機層を合わせ、 NaHCO_3 の飽和水溶液 (75 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させた。残留物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: DCM/MeOH; 勾配: 10.2 分間で 0~8.5% MeOH; 流速: 18 mL/分) により精製した。得られた物質を SFC (カラム: Reprosil 70NH2 250×30 mm、5 μm、70 Å、Dr Maisch; 溶離液: MeOH/scCO₂; 勾配: 1分23% MeOH、6分間で25~28% MeOH、1分間で28~50% MeOH、1.5分50% MeOH; 流速: 100 mL/分) により精製して、表題化合物 (95 mg) を無色固体として得た。Rt: 1.05 分 (LC-MS1); ESI-MS m/z: 514.2 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.11 (m, 5H), 6.43 (s, 1H), 5.89 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 4.29 - 4.02 (m, 2H), 3.78 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.35 - 2.15 (m, 2H), 1.81 - 1.61 (m, 1H), 1.16 - 1.05 (m, 1H), 1.04 - 0.89 (m, 1H), 0.88 - 0.73 (m, 2H)。

20

30

40

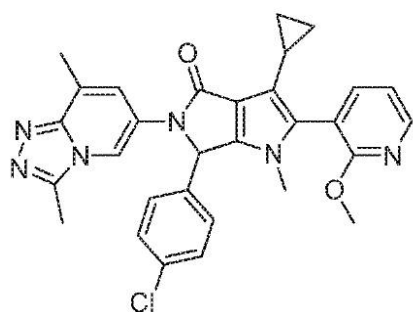
【0599】

[実施例 120]

6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル)-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H)-オン

【0600】

【化 1 7 9】



10

2-メトキシ-3-ピリジンボロン酸 (64.7 mg、0.423 mmol、1.5 当量) を使用すること以外は、実施例 119 のステップ 2 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を 100 °C で 3 時間攪拌した。粗生成物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: DCM/MeOH; 勾配: 10.2 分間で 0~6.8% MeOH; 流速: 18 mL/分) により精製した。得られた物質を分取 HPLC (Gilson gx-281。カラム: Sunfire C18、30×100 mm、5 mm。流速: 30 mL/分。勾配: 20 分間で 5~50% B; A=H₂O 中 0.1% TFA、B=CH₃CN。検出: UV) によりさらに精製して、表題化合物 (42 mg) を無色固体として得た。R_t: 1.12 分 (LC-MS 1); ESI-MS m/z: 539.2 [M+H]⁺ (LC-MS 1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 - 8.29 (m, 1H), 8.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 4H), 7.31 (s, 1H), 7.19 - 7.01 (m, 1H), 6.55 - 6.48 (m, 1H), 3.92 - 3.74 (m, 3H), 3.05 - 2.95 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.47 - 1.33 (m, 1H), 1.19 - 0.65 (m, 4H).

20

【0601】

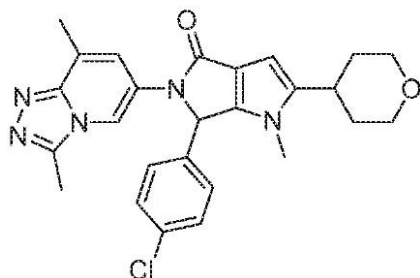
[実施例 121]

6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

30

【0602】

【化 180】



40

6-(4-クロロフェニル)-2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン (実施例 31 のステップ 6、150 mg、0.316 mmol) および Pd(OH)₂/C 20% 湿潤 50% (44.4 mg) の EtOH (5 mL) 中混合物を、水素雰囲気 (0.

50

1 bar) 下室温で18.5時間振とうし、セライト上で濾過し、濃縮した。残留物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:DCM/MeOH; 勾配:12分間で0~10%MeOH; 0.6分10%MeOH; 流速:18mL/分)により精製した。得られた物質をSFC(カラム:PPU 250×30mm、5μm、101A、Princeton; 溶離液:MeOH/scCO₂; 勾配:1分19%MeOH、6分間で19~24%MeOH、1分間で24~50%MeOH、1.5分50%MeOH; 流速:100mL/分)によりさらに精製し、引き続きジエチルエーテル中ですり混ぜて、表題化合物(51mg)を無色固体として得た。Rt:0.90分(LC-MS1); ESI-MS m/z:476.2 [M+H]⁺(LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (s, 1H), 7.51 - 7.11 (m, 5H), 6.46 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.96 - 3.75 (m, 2H), 3.52 - 3.31 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.82 (dq, J = 11.3, 6.1, 4.0 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.82 - 1.46 (m, 4H).

10

【0603】

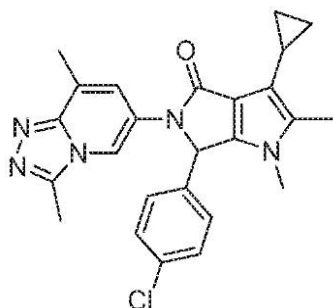
[実施例122]

6-(4-クロロフェニル)-3-シクロプロピル-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1,2-ジメチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0604】

【化181】

20



トリメチルボロキシシン(0.137mL、0.979mmol、5当量)を使用し、反応混合物を100℃で2時間攪拌した以外は、実施例119のステップ2に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:DCM/MeOH; 勾配:11.2分間で0~7%MeOH; 流速:18mL/分)により精製した。得られた物質をSFC(カラム:PFP 250×30mm、5μm、120A、ESI Industries; 溶離液:MeOH/scCO₂; 勾配:1分15%MeOH、6分間で15~20%MeOH、1分間で20~50%MeOH、1.5分50%MeOH; 流速:100mL/分)により、引き続き分取HPLC(Gilson gx-281。カラム:Sunfire C18、30×100mm、5mm。流速:30mL/分。勾配:20分間で5~100%B; A=H₂O中0.1%TFA、B=CH₃CN。検出:UV)によりさらに精製して、表題化合物(17mg)を無色固体として得た。Rt:1.06分(LC-MS1); ESI-MS m/z:446.2 [M+H]⁺(LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 - 8.18 (m, 1H), 7.44 - 7.15 (m, 5H), 6.40 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.80 - 1.59 (m, 1H), 1.10 - 0.64 (m, 4H).

30

40

【0605】

[実施例123]

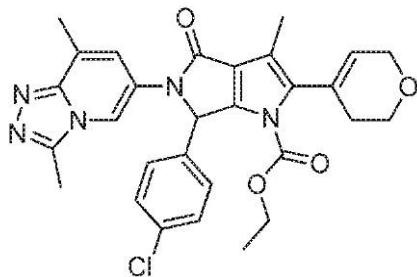
エチル6-(4-クロロフェニル)-2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-3-メチル-4-オキソ-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1

50

(4H) -カルボキシレート

【0606】

【化182】



10

ステップ1：2-ブロモ-6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン(実施例3のステップ10、341mg、0.870mmol)を使用すること以外は、実施例119のステップ1に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を濃縮した。残留物をCombiflash

20

Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液：DCM/MeOH; 勾配：2分0%MeOH、11分間で0~10%MeOH; 2分10%MeOH; 流速：30mL/分)により精製して、表題化合物(247mg、純度92%)を黄色固体として得た。Rt：0.95分(LC-MS1); ESI-MS m/z：472.1[M+H]⁺(LC-MS1)。

【0607】

ステップ2：エチル2-ブロモ-6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-3-メチル-4-オキソ-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(4H)-カルボキシレート

30

2-ブロモ-6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン(ステップ1、245mg、0.520mmol)のDCM(5mL)中攪拌溶液に、アルゴン下NEt₃(0.218mL、1.561mmol)およびクロロギ酸エチル(0.075mL、0.781mmol)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、水(75mL)で希釈し、EtOAc(2×100mL)で抽出した。有機層を合わせ、水(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させた。残留物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液：DCM/MeOH; 勾配：13分間で0~5%MeOH; 0.8分5%MeOH; 流速：18mL/分)により精製して、表題化合物(201mg)を黄色固体として得た。Rt：1.13分(LC-MS1); ESI-MS m/z：544.1[M+H]⁺(LC-MS1)。

40

【0608】

ステップ3：エチル6-(4-クロロフェニル)-2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-3-メチル-4-オキソ-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(4H)-カルボキシレート

エチル2-ブロモ-6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-3-メチル-4-オキソ-5,

50

6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-1(4H)-カルボキシレート(ステップ2、100mg、0.184mmol)を使用し、反応混合物を100℃で2時間撹拌した以外は、実施例119のステップ2に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:DCM/MeOH;勾配:15分間で0~10%MeOH、3分10%MeOH;流速:18mL/分)により精製した。得られた物質をSFC(カラム:PPF 250×30mm、5μm、120Å、ES Industries;溶離液:MeOH/sccO₂;勾配:1分15%MeOH、6分間で15~20%MeOH、1分間で20~50%MeOH、1.5分50%MeOH;流速:100mL/分)によりさらに精製して、表題化合物(10mg)を無色固体として得た。Rt:1.06分(LC-MS1);ESI-MS m/z:546.2[M+H]⁺(LC-MS1);¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (s, 1H), 7.39 - 7.06 (m, 5H), 6.54 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.26 - 3.99 (m, 5H), 3.80 - 3.63 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.15 - 0.92 (m, 4H).

10

【0609】

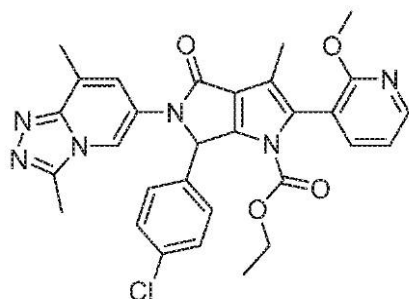
[実施例124]

エチル6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-イル)-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-4-オキソ-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-1(4H)-カルボキシレート

20

【0610】

【化183】



30

エチル2-ブromo-6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-イル)-3-メチル-4-オキソ-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-1(4H)-カルボキシレート(実施例123のステップ2、100mg、0.184mmol)、2-メトキシ-3-ピリジンボロン酸(56.4mg、0.368mmol)、K₃PO₄(156mg、0.737mmol)を使用し、反応混合物を100℃で2時間撹拌した以外は、実施例119のステップ2に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:DCM/MeOH;勾配:15分間で0~10%MeOH、0.3分10%MeOH;流速:18mL/分)により精製した。得られた物質を分取HPLC(Gilson gx-281。カラム:Sunfire C18、30×100mm、5μm。流速:30mL/分。勾配:20分間で5~100%B;A=H₂O中0.1%TFA、B=CH₃CN。検出:UV)により、引き続きSFC(カラム:PPU 250×30mm、5μm、101Å、Princeton;溶離液:MeOH/sccO₂;勾配:1分20%MeOH、6分間で20~25%MeOH、1分間で25~50%MeOH、1.5分50%MeOH;流速:100mL/分)によりさらに精製して、表題化合物(20mg)を無色固体として得た。Rt:1.10分(LC-MS1);ESI-MS m/z:571.2[M+H]⁺(LC-MS1);¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 - 8.33 (m, 1H), 8.26 - 8

40

50

.08 (m, 1H), 7.80 - 7.56 (m, 1H), 7.43 - 7.18 (m, 5H), 7.12 - 7.01 (m, 1H), 6.77 - 6.50 (m, 1H), 4.08 - 3.83 (m, 2H), 3.82 - 3.65 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.12 - 1.94 (m, 3H), 0.93 - 0.67 (m, 3H).

【0611】

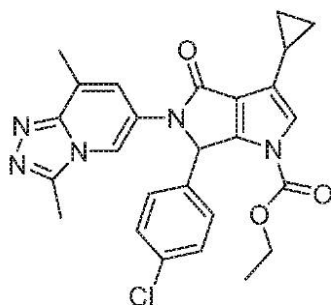
〔実施例125〕

エチル 6- (4-クロロフェニル) - 3-シクロプロピル-5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル) - 4-オキソ-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-1 (4H) -カルボキシレート

【0612】

【化184】

10



20

ステップ1: 6- (4-クロロフェニル) - 3-シクロプロピル-5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル) - 1- (ヒドロキシメチル) - 5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン

エチル 2- ((4-クロロフェニル) ((3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル) アミノ) メチル) - 4-シクロプロピル-1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H-ピロール-3-カルボキシレート (実施例15のステップ1、380mg、0.639mmol) のトルエン (10mL) 中攪拌溶液に、アルゴン下室温でヘキサン中のジメチルアルミニウムクロリド (3.84mL、3.84mmol) を添加した。反応混合物を120℃で16時間攪拌し、ロッシェル塩の飽和水溶液 (100mL) で希釈し、EtOAc (2×100mL) で抽出した。有機層を合わせ、水 (100mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させた。残留物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: DCM/MeOH; 勾配: 15分間で0~10% MeOH、4.7分10% MeOH; 流速: 18mL/分) により精製して、表題化合物 (206mg、純度80%) を得た。Rt: 0.89分 (LC-MS1); ESI-MS m/z: 448.2 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

30

【0613】

ステップ2: 6- (4-クロロフェニル) - 3-シクロプロピル-5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル) - 5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン

40

6- (4-クロロフェニル) - 3-シクロプロピル-5- (3, 8-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル) - 1- (ヒドロキシメチル) - 5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) -オン (ステップ1、205mg、0.458mmol) のTHF (10mL) 中攪拌溶液に、1N NaOH水溶液 (4.58mL、4.58mmol) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、1N NaOH水溶液 (75mL) で希釈し、EtOAc (2×100mL) で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させた。残留物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: DCM/MeOH; 勾配: 12分間で0~10% MeOH、0.1分10% MeOH; 流速: 18mL/分) によ

50

り精製して、表題化合物（110mg、純度80%）を褐色固体として得た。Rt：0.93分（LC-MS1）；ESI-MS m/z：418.2 [M+H]⁺（LC-MS1）。

【0614】

ステップ3：エチル6-（4-クロロフェニル）-3-シクロプロピル-5-（3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル）-4-オキソ-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1（4H）-カルボキシレート

6-（4-クロロフェニル）-3-シクロプロピル-5-（3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル）-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4（1H）-オン（ステップ2、110mg、0.263mmol）を使用すること以外は、実施例123のステップ2に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：DCM/MeOH；勾配：11.6分間で0~9%MeOH；流速：18mL/分）により精製した。得られた物質をSFC（カラム：Reprosil 70NH₂ 250×30mm、5μm、70Å、Dr Maisch；溶離液：MeOH/sccO₂；勾配：1分16%MeOH、6分間で16~21%MeOH、1分間で21~50%MeOH、1.5分50%MeOH；流速：100mL/分）により、引き続き分取HPLC（Gilson gx-281。カラム：Sunfire C18、30×100mm、5μm。流速：30mL/分。勾配：20分間で5~100%B；A=H₂O中0.1%TFA、B=CH₃CN。検出：UV）によりさらに精製して、表題化合物（26mg）を無色固体として得た。Rt：1.14分（LC-MS1）；ESI-MS m/z：490.2 [M+H]⁺（LC-MS1）；¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ8.38（d, J=1.8 Hz, 1H），7.36 - 7.13（m, 6H），6.55（s, 1H），4.17（q, J=7.1 Hz, 2H），2.61（s, 3H），2.41（s, 3H），1.99 - 1.82（m, 1H），1.07（t, J=7.1 Hz, 3H），1.02 - 0.78（m, 4H）。

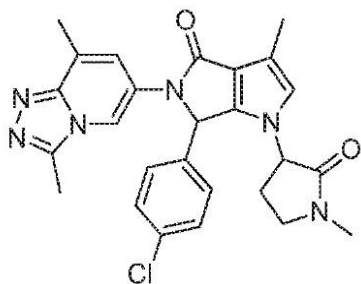
【0615】

〔実施例126〕

6-（4-クロロフェニル）-5-（3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル）-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4（1H）-オン

【0616】

【化185】



6-（4-クロロフェニル）-5-（3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル）-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4（1H）-オン（実施例3のステップ10、100mg、0.255mmol）のDMF（4mL）中攪拌溶液に、Ar下NaH（13.27mg、0.332mmol）を添加した。室温で30分後、3-ブromo-1-メチピロリジン-2-オン（54.5mg、0.306mmol）を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、NaHCO₃の飽和水溶液（75mL）でクエンチし、EtOAc（2×75mL）で抽出した。有機層を合わせ、NaHCO₃の飽和水溶液（75mL）で洗浄し、Na₂SO₄上

で乾燥させ、蒸発させた。残留物をC o m b i f l a s h I s c o上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：D C M / M e O H；勾配：12分間で0～10% M e O H、2分10% M e O H；流速：18 mL / 分）により、引き続きS F Cにより精製して、ジアステレオマーA（12 mg）およびジアステレオマーB（35 mg）を得た。

【0617】

ジアステレオマーA. R t : 0.84分 (L C - M S 1) ; E S I - M S m / z : 489.2 [M + H]⁺ (L C - M S 1) ; R f : 0.29 (D C M / M e O H 9 : 1) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (s, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 3H), 7.25 - 7.10 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.81 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 3.22 - 3.08 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.69 - 2.55 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.33 - 2.20 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 0.95 - 0.78 (m, 1H).

10

【0618】

ジアステレオマーB. R t : 0.83分 (L C - M S 1) ; E S I - M S m / z : 489.2 [M + H]⁺ (L C - M S 1) ; R f : 0.36 (D C M / M e O H 9 : 1) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.19 (m, 5H), 6.68 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.56 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 3.24 - 3.08 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.11 - 1.95 (m, 2H).

【0619】

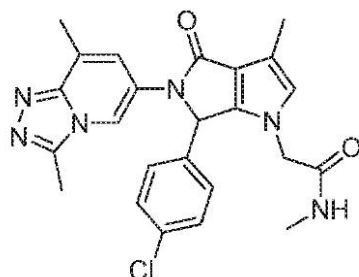
[実施例127]

2 - (6 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (3, 8 - ジメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 6 - イル) - 3 - メチル - 4 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - b] ピロール - 1 (4H) - イル) - N - メチルアセトアミド

20

【0620】

[化186]



30

ブローモ - N - メチルアセトアミド (42.7 mg、0.281 mmol、1.1 当量) を使用すること以外は、実施例126に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をC o m b i f l a s h I s c o上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：D C M / M e O H；勾配：12分間で0～10% M e O H、3.9分10% M e O H；流速：18 mL / 分）により精製した。得られた物質をS F C（カラム：P P U 250 × 30 mm、5 μm、100 Å、P r i n c e t o n；溶離液：M e O H / s c C O₂；勾配：1分21% M e O H、6分間で21～26% M e O H、1分間で26～50% M e O H、1.5分50% M e O H；流速：100 mL / 分）によりさらに精製し、引き続きジエチルエーテル中ですり混せて、表題化合物（14 mg）を無色固体として得た。R t : 0.75分 (L C - M S 1) ; E S I - M S m / z : 463.3 [M + H]⁺ (L C - M S 1) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.79 - 7.66 (m, 1H), 7.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 4H), 6.64 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.36 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.52 - 2.49 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

40

【0621】

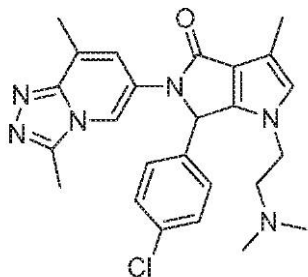
[実施例128]

50

6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0622】

【化187】



10

ジメチルアミノエチルプロミド臭化水素酸塩(71.3mg、0.306mmol、1.2当量)および3当量のNaHを使用すること以外は、実施例126に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:DCM/MeOH;勾配:12分間で0~10%MeOH、3.6分10%MeOH;流速:18mL/分)により精製し、引き続き得られた物質をジエチルエーテル中ですり混せて、表題化合物(65mg)を無色固体として得た。Rt:0.62分(LC-MS1);ESI-MS m/z:463.2[M+H]⁺(LC-MS1);¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31(d, J=1.7 Hz, 1H), 7.42-7.26(m, 5H), 6.71(s, 1H), 6.42(s, 1H), 3.72-3.57(m, 1H), 3.57-3.44(m, 1H), 2.59(s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.29-2.18(m, 1H), 2.14(s, 3H), 2.08-1.91(m, 7H).

20

【0623】

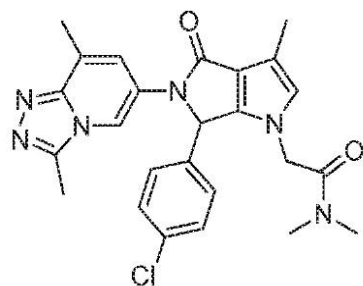
[実施例129]

2-(6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-3-メチル-4-オキソ-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(4H)-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド

30

【0624】

【化188】



40

ステップ1:エチル2-(6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-3-メチル-4-オキソ-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(4H)-イル)アセテート

エチルプロモアセテート(0.056mL、0.505mmol、1.1当量)を使用すること以外は、実施例126に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:DCM/MeOH;勾配:12.3分間で0~9.1%MeOH;流速:18

50

mL/分)により精製して、表題化合物(182mg、純度93%)を黄色固体として得た。Rt:0.97分(LC-MS1);ESI-MS m/z:478.3[M+H]⁺(LC-MS1)。

【0625】

ステップ2:2-(6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-3-メチル-4-オキソ-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(4H)-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド

2mLのMWフラスコ中に、エタノール(3363μL、18.83mmol)中のエチル2-(6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-3-メチル-4-オキソ-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(4H)-イル)アセテート(ステップ1、180mg、0.377mmol)および5.6Mジメチルアミンを導入した。反応混合物をMW下100℃で30分間攪拌し、濃縮した。残留物をCombiflash Isco上のシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:DCM/MeOH;勾配:11.5分間で0~8.7%MeOH;流速:18mL/分)により精製した。得られた物質をSFC(カラム:PPU 250×30mm、5μm、100Å、Princeton;溶離液:MeOH/scCO₂;勾配:1分21%MeOH、6分間で201~25%MeOH、1分間で25~50%MeOH、1.5分50%MeOH;流速:100mL/分)によりさらに精製し、引き続きジエチルエーテル中ですり混せて、表題化合物(48mg)を無色固体として得た。Rt:0.83分(LC-MS1);ESI-MS m/z:477.3[M+H]⁺(LC-MS1);¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 3H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.77 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

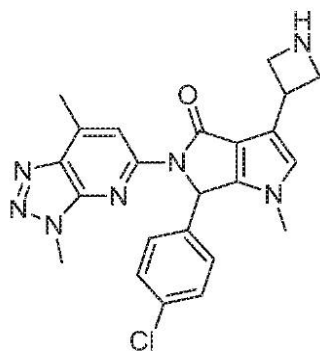
【0626】

[実施例130]

3-(アゼチジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-5-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0627】

【化189】



ステップ1:エチル4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)-2-((4-クロロフェニル)((3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

エチル4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)-2-((4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カ

ルボキシレート（実施例 117 のステップ 4、400 mg、0.891 mmol）および 3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-アミン（実施例 1 のステップ 5、160 mg、0.980 mmol）を使用すること以外は、実施例 1 のステップ 9 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。残留物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：MeOH/EtOAc；勾配：15.6 分間で 0~6.2% MeOH；流速：30 mL/分）により精製した。得られた物質を分取 HPLC（Gilson gx-281。カラム：Sunfire C18、30×100 mm、5 μm。流速：30 mL/分。勾配：20 分間で 5~100% B；A=H₂O 中 0.1% TFA、B=CH₃CN。検出：UV）によりさらに精製して、表題化合物（163 mg）を無色固体として得た。Rt：1.35 分（LC-MS1）；ESI-MS m/z：594.4 [M+H]⁺（LC-MS1）。

10

【0628】

ステップ 2：4-（1-（tert-ブトキシカルボニル）アゼチジン-3-イル）-2-（（4-クロロフェニル）（（3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル）アミノ）メチル）-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸

エチル 4-（1-（tert-ブトキシカルボニル）アゼチジン-3-イル）-2-（（4-クロロフェニル）（（3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル）アミノ）メチル）-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート（ステップ 1、160 mg、0.269 mmol）を使用すること以外は、実施例 117 のステップ 6 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。Rt：1.16 分（LC-MS1）；ESI-MS m/z：566.3 [M+H]⁺（LC-MS1）。

20

【0629】

ステップ 3：tert-ブチル 3-（6-（4-クロロフェニル）-5-（3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル）-1-メチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-イル）アゼチジン-1-カルボキシレート

4-（1-（tert-ブトキシカルボニル）アゼチジン-3-イル）-2-（（4-クロロフェニル）（（3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル）アミノ）メチル）-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸（ステップ 2、150 mg、0.265 mmol）を使用し、反応混合物を室温で 20 時間攪拌した以外は、実施例 117 のステップ 7 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc/ヘキサン；勾配：13 分間で 0~100% EtOAc、1 分 100% EtOAc；流速：30 mL/分）により精製して、表題化合物（110 mg）を無色固体として得た。Rt：1.30 分（LC-MS1）；ESI-MS m/z：548.2 [M+H]⁺（LC-MS1）。

30

【0630】

ステップ 4：3-（アゼチジン-3-イル）-6-（4-クロロフェニル）-5-（3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル）-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4（1H）-オン

tert-ブチル 3-（6-（4-クロロフェニル）-5-（3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル）-1-メチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-イル）アゼチジン-1-カルボキシレート（ステップ 3、110 mg、0.201 mmol）を使用すること以外は、実施例 117 のステップ 8 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗生成物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：DCM/MeOH；勾配：12 分間で 0~10% MeOH、1.9

40

50

分 10% MeOH；流速：18 mL／分）により精製し、引き続き得られた物質をジエチルエーテル中ですり混せて、表題化合物（62 mg）を無色固体として得た。R_t：0.82 分（LC-MS1）；ESI-MS m/z：448.2 [M+H]⁺（LC-MS1）；¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.41 - 8.20 (m, 1H), 7.51 - 7.27 (m, 4H), 6.97 - 6.58 (m, 2H), 4.18 - 4.00 (m, 5H), 3.98 - 3.88 (m, 2H), 3.76 - 3.42 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).

【0631】

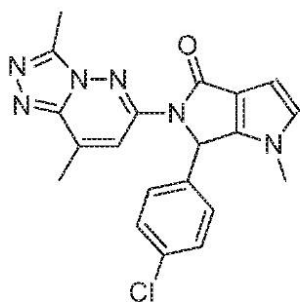
〔実施例 131〕

6-（4-クロロフェニル）-5-（3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル）-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4（1H）-オン

10

【0632】

【化190】



20

ステップ1：6-クロロ-3-ヒドラジニル-4-メチルピリダジン

3,6-ジクロロ-4-メチルピリダジン（24.8 g、152 mmol）およびヒドラジン水和物（113 mL、2282 mmol）の混合物を、80℃で1時間攪拌した。反応混合物をEtOH中で希釈し、6時間機械攪拌した。得られた固体を真空濾過により収集して、表題化合物（6.96 g）を無色固体として得た。R_t：0.32 分（LC-MS1）；ESI-MS m/z：159.0 [M+H]⁺（LC-MS1）。

【0633】

30

ステップ2：6-クロロ-3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン

AcOH（50 mL）中の6-クロロ-3-ヒドラジニル-4-メチルピリダジン（ステップ1、6.96 g、41.3 mmol）を100℃で1時間攪拌し、室温に冷却し、DCMおよび飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、DCMで2回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮した。残留物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：DCM／MeOH；勾配：33.3分間で0～6% MeOH；流速：60 mL／分）により精製して、表題化合物（7.214 g）を淡桃色固体として得た。R_t：0.59 分（LC-MS1）；ESI-MS m/z：183.0 [M+H]⁺（LC-MS1）。

40

【0634】

ステップ3：メチル1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

メチルピロール-3-カルボキシレート（2.5 g、19.98 mmol）のDMSO（20 mL）中攪拌溶液に、アルゴン下KOH（1.681 g、30.0 mmol）を添加した。10分後、ヨウ化メチル（1.874 mL、30.0 mmol）を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、1N HCl水溶液（200 mL）でクエンチし、EtOAc（2×200 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（1×200 mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮した。残留物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン；勾配：5.6分間で0～3% EtOAc、16分間で3～16% EtOAc、16% EtOAc 5分；

50

流速：85 mL/分)により精製し、引き続き得られた物質をジエチルエーテル中ですり混ぜて、表題化合物(2.74 g)を無色油状物として得た。Rt：0.65分(LC-MS1)；ESI-MS m/z：140.1 [M+H]⁺(LC-MS1)。

【0635】

ステップ4：メチル2-((4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

メチル1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(ステップ3、2.74 g、19.69 mmol)を使用すること以外は、実施例1のステップ8に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。粗物質をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液：EtOAc/ヘキサン；勾配：2分間で0~2% EtOAc、9.8分間で2~9.4% EtOAc、6分間で9.4~20.8% EtOAc、20.8% EtOAc 0.5分、2.2分間で20.8~25% EtOAc、25% EtOAc 2.2分；流速：85 mL/分)により精製して、表題化合物(4.95 g、純度92%)を無色固体として得た。Rt：1.06分(LC-MS1)；ESI-MS m/z：262.1 [M-17]⁺(LC-MS1)。

【0636】

ステップ5：メチル2-(アジド(4-クロロフェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

1-クロロ-N, N, 2-トリメチル-1-プロペニルアミン(2.020 mL、15.27 mmol)を、室温でメチル2-((4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(ステップ4、2.847 g、10.18 mmol)のDCM(60 mL)中攪拌溶液に添加した。混合物を5時間攪拌し、0℃に冷却した。トリエチルアミン(4.26 mL、30.5 mmol)およびテトラブチルアンモニウムアジド(3.47 g、12.21 mmol)を添加した後、反応混合物を室温に加温し、15時間攪拌し、DCM/水中で希釈し、DCMで1回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮した。残留物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液：EtOAc/ヘキサン；勾配：12.2分間で0%から7.3% EtOAc；流速：60 mL/分)により精製して、表題化合物(2.561 g)を無色固体として得た。Rt：1.27分(LC-MS1)；ESI-MS m/z：277.1 [M-27]⁺(LC-MS1)。

【0637】

ステップ6：メチル2-(アミノ(4-クロロフェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート

メチル2-(アジド(4-クロロフェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(ステップ5、2.56 g、8.40 mmol)およびRa-Ni(Degussa、0.72 g)のMeOH(50 mL)中混合物を、水素雰囲気(0.1 bar)下室温で5時間攪拌した。さらにRa-Ni(Degussa、0.5 g)を添加した。反応混合物を室温でさらに5時間攪拌し、セライト上で濾過し、濃縮して、表題化合物(2.26 g)を赤色がかった油状物として得た。Rf=0.19(50% EtOAc/ヘキサン)；Rt：0.72分(LC-MS1)；MS m/z：279.1 [M+H]⁺(LC-MS1)。

【0638】

ステップ7：6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

メチル2-(アミノ(4-クロロフェニル)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(ステップ6、2.26 g、7.86 mmol)を使用すること以外は、実施例1のステップ10に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。反応混合物を110℃で16時間攪拌し、ロッシェル塩の飽和水溶液で希釈し、室温で2時間攪拌し、DCMで抽出した。粗物質をEtOAc中ですり混ぜて、表題化合物

(1.768 g) を無色固体として得た。Rt : 0.79 分 (LC-MS1) ; ESI-MS m/z : 247.1 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

【0639】

ステップ8 : 6-(4-クロロフェニル)-5-(3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-4(1H)-オン (ステップ7、100 mg、0.405 mmol)、6-クロロ-3,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン (ステップ2、148 mg、0.811 mmol)、Pd₂dba₃ (37.1 mg、0.041 mmol)、Xantphos (46.9 mg、0.081 mmol) および炭酸セシウム (264 mg、0.811 mmol) のジオキサン (3 mL) 中混合物を、マイクロ波バイアル中アルゴン下 100 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を DCM/水中で希釈し、DCM で 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。(金属痕跡を除去するため) 残留物を MeOH で溶出する Varian PL-チオールMP SPE カートリッジに通して濾過した。濃縮後、得られた物質を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: MeOH/DCM; 勾配: 12.6 分間で 0~5.5% MeOH; 流速: 30 mL/分) により精製した。得られた物質を分取アキラル SFC (カラム: Reprosil 70 NH₂ (250 × 30 mm、5 μm、70 Å、Dr Maisch; 溶離液: MeOH/scCO₂; 勾配: 1 分 13% MeOH、6 分間で 13~18% MeOH、1 分間で 18~50% MeOH、1.5 分 50% MeOH; 流速: 100 mL/分) によりさらに精製し、引き続きジエチルエーテル中ですり混ぜて、表題化合物 (55 mg) を無色固体として得た。Rt : 0.95 分 (LC-MS1) ; ESI-MS m/z : 393.1 [M+H]⁺ (LC-MS1) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (q, J = 1.2 Hz, 1H), 7.39 -7.46 (m, 4H), 7.01 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.42 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 6H)。

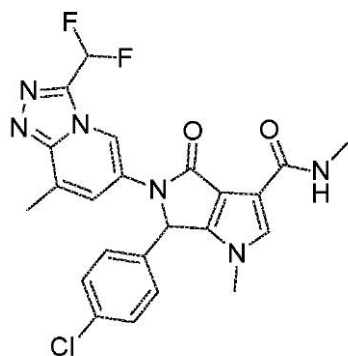
【0640】

[実施例 132]

6-(4-クロロフェニル)-5-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-N,1-ジメチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-カルボキサミド

【0641】

【化 191】



ステップ1 : ジエチル 2-((4-クロロフェニル)((3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3,4-ジカルボキシレート

ジエチル 2-((4-クロロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)-1-メチル-1H-

ピロール-3, 4-ジカルボキシレート（実施例 93 のステップ 2、3、96 g、10.28 mmol）および 3-（ジフルオロメチル）-8-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-アミン（実施例 107 のステップ 3、2.038 g、10.28 mmol）を使用すること以外は、実施例 93 のステップ 3 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を調製した。1-クロロ-N, N, 2-トリメチル-1-プロペニルアミンを添加した後、反応混合物を室温で 6 時間撹拌した。3-（ジフルオロメチル）-8-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-アミンを添加した後、反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。粗生成物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：MeOH/DCM；勾配：22.7 分間で 0~4.4% MeOH；流速：85 mL/分）により精製し、引き続き得られた物質をジエチルエーテル中ですり混ぜて、表題化合物（3.5 g）を無色固体として得た。Rt：1.16 分（LC-MS1）；ESI-MS m/z：546.2 [M+H]⁺（LC-MS1）。

10

【0642】

ステップ 2：2-（（4-クロロフェニル）（（3-（ジフルオロメチル）-8-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-イル）アミノ）メチル）-1-メチル-1H-ピロール-3, 4-ジカルボン酸および 6-（4-クロロフェニル）-5-（3-（ジフルオロメチル）-8-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-イル）-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-3-カルボン酸

20

ジエチル 2-（（4-クロロフェニル）（（3-（ジフルオロメチル）-8-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-イル）アミノ）メチル）-1-メチル-1H-ピロール-3, 4-ジカルボキシレート（ステップ 1、3.5 g、6.41 mmol）を使用すること以外は、実施例 93 のステップ 4 に記載した手順と同様の手順を用いて、表題化合物を得た。反応混合物を 100℃で 2 時間撹拌した。酸性化した後、得られた沈殿物を濾過により収集して、6-（4-クロロフェニル）-5-（3-（ジフルオロメチル）-8-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-イル）-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-3-カルボン酸（467 mg、純度 76%）を得た。Rt：0.87 分（LC-MS1）；ESI-MS m/z：472.2 [M+H]⁺（LC-MS1）。濾液を DCM で 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮した。残留物をジエチルエーテル中ですり混ぜて、2-（（4-クロロフェニル）（（3-（ジフルオロメチル）-8-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-イル）アミノ）メチル）-1-メチル-1H-ピロール-3, 4-ジカルボン酸（2.235 g）をベージュ色固体として得た。Rt：0.75 分（LC-MS1）；ESI-MS m/z：490.2 [M+H]⁺（LC-MS1）。

30

【0643】

ステップ 3：6-（4-クロロフェニル）-5-（3-（ジフルオロメチル）-8-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-イル）-N, 1-ジメチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-3-カルボキサミド

40

6-（4-クロロフェニル）-5-（3-（ジフルオロメチル）-8-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-6-イル）-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b] ピロール-3-カルボン酸（ステップ 2、200 mg、0.322 mmol）、メチルアミン塩酸塩（109 mg、1.611 mmol）、TBTU（134 mg、0.419 mmol）および DIEA（0.281 mL、1.611 mmol）の DMF（3 mL）中混合物を、アルゴン下室温で 15 分間撹拌し、EtOAc/水中で希釈し、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮した。残留物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：（20%アンモニア/Me

50

OH) / DCM; 勾配: 16 分間で 0 ~ 7 % (20 % アンモニア / MeOH); 流速: 30 mL / 分) により精製して、表題化合物 (122 mg) を得た。Rt: 0.92 分 (LC-MS1); ESI-MS m/z: 485.2 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

【0644】

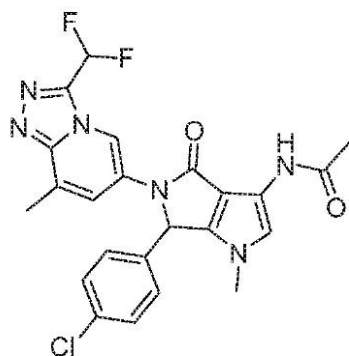
[実施例 133]

N-(6-(4-クロロフェニル)-5-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-イル)アセトアミド

【0645】

【化192】

10



20

ステップ1: 6-(4-クロロフェニル)-5-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-カルボン酸 1-クロロ-N,N,2-トリメチル-1-プロペニルアミン (0.894 mL、6.76 mmol) を、アルゴン下室温で 2-(4-クロロフェニル)-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-ピロール-3,4-ジカルボン酸 (実施例 132 のステップ2、2.23 g、4.51 mmol) の DCM 中攪拌懸濁液に添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、濃縮した。残留物をジエチルエーテル中ですり混ぜて、表題化合物 (2.35 g、純度 90 %) を無色固体として得た。Rt: 0.87 分 (LC-MS1); ESI-MS m/z: 472.2 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

30

【0646】

ステップ2: 6-(4-クロロフェニル)-5-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-カルボニルアジド

アジ化ナトリウム (0.350 g、5.38 mmol) および DIEA (3.13 mL、17.93 mmol) を、0 °C で 6-(4-クロロフェニル)-5-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-3-カルボン酸 (ステップ1、2.35 g、4.48 mmol) および TBTU (2.015 g、6.28 mmol) の DMF (30 mL) 中攪拌懸濁液に逐次的に添加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。アジ化ナトリウム (0.350 g、5.38 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、EtOAc / 水中で希釈し、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残留物を Et₂O 中ですり混ぜて、表題化合物 (2 g) を無色固体として得た。Rt: 1.02 分 (LC-MS1); ESI-MS m/z: 497.2 [M

40

50

+H]⁺ (LC-MS1)。

【0647】

ステップ3: tert-ブチル(6-(4-クロロフェニル)-5-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-3-イル)カルバメート

tert-ブタノール(4 mL)を、6-(4-クロロフェニル)-5-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-3-カルボニルアジド(ステップ2、2 g、3.82 mmol)のトルエン(40 mL)中攪拌懸濁液に添加した。反応混合物を100℃で2時間攪拌し、濃縮した。残留物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: MeOH/DCM; 勾配: 20分間で0~5% MeOH; 流速: 40 mL/分)により精製して、表題化合物(983 mg)を淡桃色固体として得た。Rt: 1.18分(LC-MS1); ESI-MS m/z: 543.3 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

10

【0648】

ステップ4: 3-アミノ-6-(4-クロロフェニル)-5-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4(1H)-オン

HCl(ジオキサン中4 N、15 mL、60.0 mmol)をアルゴン下冷却(氷浴により0~5℃)したtert-ブチル(6-(4-クロロフェニル)-5-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-3-イル)カルバメート(ステップ3、980 mg、1.805 mmol)に添加した。5分後、氷浴を除去した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮して、表題化合物(995 mg、純度94%)を無色固体として得た。Rt: 0.81分(LC-MS1); ESI-MS m/z: 443.2 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

20

【0649】

ステップ5: N-(6-(4-クロロフェニル)-5-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-3-イル)アセトアミド

Ac₂O(0.048 mL、0.511 mmol)を3-アミノ-6-(4-クロロフェニル)-5-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4(1H)-オン(ステップ4、150 mg、0.255 mmol)のトリエチルアミン(0.178 mL、1.277 mmol)およびDCM(5 mL)中攪拌溶液に添加した。反応混合物を室温で15分間攪拌し、DCM/水中で希釈し、DCMで2回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮した。残留物をCombiflash Isco上でのシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: MeOH/DCM; 勾配: 14.5分間で0~5.4% MeOH; 流速: 30 mL/分)により精製し、引き続き得られた物質をEt₂O中ですり混ぜて、表題化合物(96 mg)を無色固体として得た。Rt: 0.92分(LC-MS1); ESI-MS m/z: 485.2 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.81 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 - 7.53 (m, 2H), 7.43 - 7.31 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

30

40

【0650】

[実施例134]

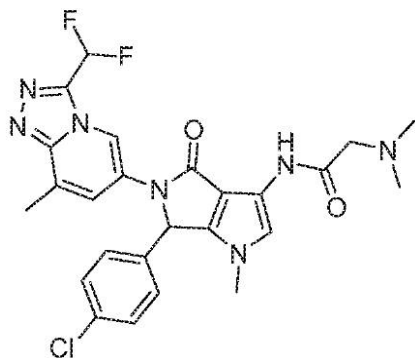
N-(6-(4-クロロフェニル)-5-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-4-オキソ

50

ー1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-3-イル)-2-(ジメチルアミノ)アセトアミド

【0651】

【化193】



10

DIEA (0.178 mL, 1.021 mmol) を、3-アミノ-6-(4-クロロフェニル)-5-(3-(ジフルオロメチル)-8-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4(1H)-オン (実施例133のステップ4、150 mg、0.255 mmol)、TBTU (107 mg、0.332 mmol) および N,N-ジメチルグリシン (29.0 mg、0.281 mmol) の DMF (3 mL) 中撹拌懸濁液に添加した。反応混合物を室温で1.5時間撹拌し、EtOAc/水中で希釈し、EtOAcで2回抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残留物を Combiflash Isco 上でのシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: (20% アンモニア/MeOH)/DCM; 勾配: 14.5分間で0~7% (20% アンモニア/MeOH); 流速: 30 mL/分) により精製し、引き続き得られた物質を Et₂O 中ですり混ぜて、表題化合物 (76 mg) を無色固体として得た。R_t: 0.76分 (LC-MS1); ESI-MS m/z: 528.3 [M+H]⁺ (LC-MS1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.86 - 7.51 (m, 2H), 7.38 (s, 4H), 7.31 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.14 - 2.99 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.29 (s, 6H).

20

30

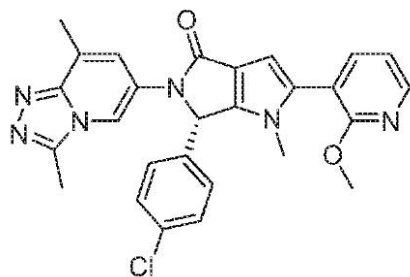
【0652】

【実施例135】

(R)-6-(4-クロロフェニル)-5-(3, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-イル)-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4(1H)-オン

【0653】

【化194】



40

実施例30に記載した化合物をキラル分離することにより、表題化合物を得た。

50

(R) - 6 - (4-クロロフェニル) - 5 - (3, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-イル) - 2 - (2-メトキシピリジン-3-イル) - 1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4(1H)-オン t_R : 23.00分 (システム: LaChrome 分析的 HPLC; カラム: Chiralpak AD 5 μ m、4.6 $\times$ 250mm; 移動相: MeOH/EtOH 50/50; 流速: 0.9 mL/分; 検出 UV: 210nm); R_t : 1.00分 (LC-MS1); ESI-MS m/z : 499.2 $[M+H]^+$ (LC-MS1)。

【0654】

(S) - 6 - (4-クロロフェニル) - 5 - (3, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-イル) - 2 - (2-メトキシピリジン-3-イル) - 1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-4(1H)-オン t_R : 9.99分 (システム: LaChrome 分析的 HPLC; カラム: Chiralpak AD 5 μ m、4.6 $\times$ 250mm; 移動相: MeOH/EtOH 1:1; 流速: 0.9 mL/分; 検出 UV: 210nm)。

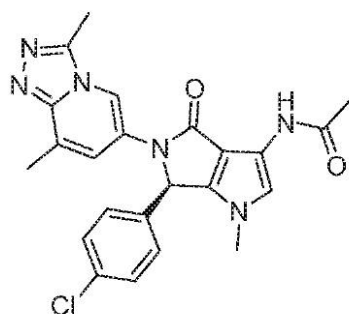
【0655】

[実施例136]

(R) - N - (6 - (4-クロロフェニル) - 5 - (3, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-イル) - 1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-3-イル) アセトアミド

【0656】

【化195】



実施例103に記載した化合物をキラル分離することにより、表題化合物を得た。

(R) - N - (6 - (4-クロロフェニル) - 5 - (3, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-イル) - 1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-3-イル) アセトアミド t_R : 17.47分 (カラム: Chiralpak AD-H 5 μ m、4.6 $\times$ 250mm; 移動相: ヘプタン/MeOH/EtOH 50/25/25; 流速: 0.9 mL/分; 検出 UV: 220nm); R_t : 0.79分 (LC-MS1); ESI-MS m/z : 449.2 $[M+H]^+$ (LC-MS1)。

【0657】

(S) - N - (6 - (4-クロロフェニル) - 5 - (3, 8-ジメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-イル) - 1-メチル-4-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-3-イル) アセトアミド。 t_R : 4.93分 (カラム: Chiralpak AD-H 5 μ m、4.6 $\times$ 250mm; 移動相: ヘプタン/MeOH/EtOH 50/25/25; 流速: 0.9 mL/分; 検出 UV: 220nm)。

【0658】

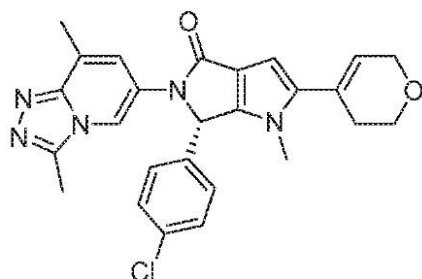
[実施例137]

(R) - 6 - (4-クロロフェニル) - 2 - (3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イ

ル) - 5 - (3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル) - 1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) - オン

【0659】

【化196】



10

実施例31に記載した化合物をSFCキラル分離し、引き続きアキラルSFCにより各エナンチオマーを精製し、Et₂O中ですり混ぜることにより、表題化合物を得た。

(R) - 6 - (4-クロロフェニル) - 2 - (3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - 5 - (3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル) - 1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) - オン t_R: 5.41分 (システム: Waters Investigator SFC: Chiracel OD-H 5μm, 4.6×250mm; 移動相: scCO₂/MeOH 70/30; 流速: 4mL/分; 検出DAD: 250~300nm); Rt: 0.93分 (LC-MS1); ESI-MS m/z: 474.3 [M+H]⁺ (LC-MS1)。

20

【0660】

(S) - 6 - (4-クロロフェニル) - 2 - (3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - 5 - (3, 8-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル) - 1-メチル-5, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-4 (1H) - オン t_R: 3.63分 (システム: Waters Investigator SFC: Chiracel OD-H 5μm, 4.6×250mm; 移動相: scCO₂/MeOH 70/30; 流速: 4mL/分; 検出DAD: 250~300nm)。

30

【0661】

アッセイ

本発明による化合物の活性は、以下の方法によって評価することができる。

【0662】

BRD2、BRD3、およびBRD4に対するTR-FRET in vitro結合アッセイ:

すべてのアッセイは、384ウェルマイクロタイタープレート中で実施した。各アッセイプレートは、40種の試験化合物の8点段階希釈液、ならびに16種の高濃度対照および16種の低濃度対照を含有した。液体ハンドリングおよびインキュベータステップは、ロボットアームを装備したInnovadyne Nanodrop Express (Thermo CatX、Perkin Elmer/Caliper Twister II) およびインキュベーター (Liconic STX40、Thermo Cytomat 2C450) で行った。HummingBirdナノディスペンサー (Zinsser Analytic) を用いて、90% DMSO中の化合物溶液50nl/ウェルを添加することによって、アッセイプレートを調製した。4.5μL/ウェルのプロモドメインタンパク質 (50mM HEPES、pH7.5、0.005% Tween20、0.1% BSA、50mM NaCl、45nM His-Brd2 (60~472))

40

50

または45 nM His-Brd 3 (20~477) または45 nM His-Brd 4 (44~477)、タンパク質はすべて自社で生産した) および4.5 μ L/ウェルのペプチド溶液(50 mM HEPES、pH7.5、0.005% Tween 20、0.1% BSA、50 mM NaCl、60 nM アセチルヒストンH4 (AcK5、8、12、16) (Biosyntan GmbH)) を段階的に添加することによって、アッセイを開始した。反応物を30℃で35分間インキュベートした。その後、4.5 μ L/ウェルの検出ミックス(50 mM HEPES、pH7.5、0.005% Tween 20、0.1% BSA、50 mM NaCl、3 nM Eu 標識抗His6 抗体、21 nM ストレプトアビジン-アロフィコシアニン) を添加した。30℃で35分間インキュベートした後、プレートをPerkin Elmer EnVision マルチラベルリーダーで測定した。50%の阻害を引き起こす濃度(IC50 値)を、異なる化合物濃度における阻害パーセント値から、非線形回帰分析によって決定した。

10

【0663】

CREBBP に対するAlphaScreen in vitro 結合アッセイ

プロモドメイン選択性を評価するため、本発明者らは、CREBBP 遺伝子によってコードされるプロモドメインを使用する結合アッセイを計画した。同様のプロトコルを用いて、ただし、検出読み出しとしてTR-FRETの代わりにAlphaScreen (Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay、Perkin Elmer) を使用して、化合物をCREBBP アッセイにおいて試験した。4.5 μ L/ウェルのプロモドメインタンパク質(50 mM HEPES、pH7.5、0.005% Tween 20、0.02% BSA、150 mM NaCl、324 nM His-CREBBP (1081~1197) (Viva Biotech Ltd. で注文生産)) および4.5 μ L/ウェルのペプチド溶液(50 mM HEPES、pH7.5、0.005% Tween 20、0.02% BSA、150 mM NaCl、120 nM アセチルヒストンH4 (AcK5、8、12) (Biosyntan GmbH)) を段階的に添加することによって、アッセイを開始した。反応物を30℃で35分間インキュベートした。その後、4.5 μ L/ウェルの検出ミックス(50 mM HEPES、pH7.5、0.005% Tween 20、0.02% BSA、150 mM NaCl、45 μ g/mL Ni-キレートアクセプタービーズ、45 μ g/mL ストレプトアビジン-ドナービーズ) (Perkin Elmer) を添加した。室温で60分間インキュベートした後、プレートをPerkin Elmer EnVision マルチラベルリーダーで測定した。IC50 値を、異なる化合物濃度における阻害パーセント値から、非線形回帰分析によって決定した。

20

30

【0664】

さらなるプロモドメイン選択性プロファイリングのため、類似のプロトコルを個々のアッセイに特異的な若干の改変をして使用し、TR-FRET またはAlphaScreen のいずれかを検出に使用して、追加のパネルアッセイを実施した。

【0665】

化合物希釈液の調製

試験化合物をDMSO (10 mM) に溶解し、固有の2Dマトリックスを有する1.4 mL 平底またはV型Matrix チューブに移した。ストック溶液は、すぐに使用しない場合、+2℃で保存した。試験手順については、バイアルを解凍し、スキャナーによって同定し、それによって後続の作業ステップの指針となる作業シートを作成した。

40

【0666】

化合物希釈液は、96 ウェルプレート中で作製した。この形式は、所望の場合4種の参照化合物(本アッセイおよび本明細書に開示されたタイプの他のアッセイのための先行技術による公知のBET 阻害剤)を含む、最大で40種の個々の試験化合物の8濃度(1点)でのアッセイを可能にした。希釈プロトコルには、「プレ希釈プレート」、「マスタープレート」、および「アッセイプレート」の生成が含まれた。

【0667】

50

プレ希釈プレート：ポリプロピレン96ウェルプレートをプレ希釈プレートとして使用した。プレート位置A1～A10のそれぞれに10種の試験化合物、A11に1種の標準化合物、およびA12に1種のDMSO対照を含む、合計4つのプレ希釈プレートを調製した。すべての希釈ステップは、Hamilton STARロボットで行った。

【0668】

マスタープレート：4つの「プレ希釈プレート」の標準化合物および対照を含む個々の化合物希釈液30μLを384ウェル「マスタープレート」に移し、これらは、90%のDMSO中、それぞれ以下の濃度：10000、3003、1000、300、100、30、10、および3μMを含んでいた。

【0669】

アッセイプレート：次いで、Humming Bird 384チャンネルディスペンサーを用いて、「マスタープレート」の化合物希釈液各50nLを384ウェル「アッセイプレート」にピペティングすることによって、同一の「アッセイプレート」を調製した。これらのプレートを、13.55μLの総体積で実施されたアッセイに直接使用した。これは、アッセイにおいて、37、11、3.7、1.1、0.37、0.11、0.037、および0.011μMの最終化合物濃度、ならびに0.37%の最終DMSO濃度をもたらした。

【0670】

細胞成長阻害アッセイ

ヒト白血病細胞株MV-4-11、THP-1、およびK-562を用いて、細胞の増殖および生存率に対するBET阻害剤の作用を特徴付けた。細胞は、アメリカ培養細胞系統保存機関(ATCC)から入手し、37℃で、加湿した5%CO₂のインキュベーターにて、以下の培地中で培養した：MV-4-11：DMEM高グルコース(Animed #1-26F01-I)、10%FCS(Animed #2-01F26-I)、4mM L-グルタミン(Animed #5-10K50)、1mMピルビン酸ナトリウム(Animed #G03625P)、1×ペニシリン-ストレプトマイシン(Animed #F12478P)；K-562：イスコフMEM(Animed #1-28F16-I)、10%FCS(Animed #2-01F26-I)、4mM L-グルタミン(Animed #5-10K50)、1×ペニシリン-ストレプトマイシン(Animed #F12478P)；THP-1：RPMI-1640(Animed #1-41F01-I)、10%FCS(Animed #2-01F26-I)、2mM L-グルタミン(Animed #5-10K50)、10mM HEPES(Animed #5-31F100)、1mMピルビン酸ナトリウム(Animed #G03625P)、1×ペニシリン-ストレプトマイシン(Animed #F12478P)。AML株MV-4-11およびTHP-1は、BET阻害剤に非常に感受性であり、BET阻害により大量の細胞死を示す(Zuber et al., Nature, 478 (2011), 524-8)。化合物により媒介される細胞増殖/生存率の抑制を、Cell Titer-Glo (CTG) 試薬(Promega)を使用して、細胞ATPレベルを定量することによって評価した。簡潔に言えば、細胞を20μlの新鮮な培地中で384ウェルプレートに播種し、続いて、その意図した最終濃度の5倍の化合物希釈液を含有する5μlの培地を添加した。用量応答作用を、10μMから開始する試験化合物の3倍段階希釈によって評価した。細胞を37℃および5%CO₂で4日間インキュベートした後、細胞生存率に対する阻害剤の作用を、相応に装備されたTecan M200マルチモードプレートリーダー(TECAN、スイス)を使用して、供給業者のマニュアル通りに、20μlのCTGの添加および発光定量(積分時間：100ms)後に定量した。データ分析のため、培地を含有するが細胞を含有しないウェルにおいて決定されたアッセイバックグラウンド値を、すべてのデータ点から差し引いた。細胞毒性化合物と細胞増殖抑制化合物の区別を可能にするため、生細胞の数を、別個の細胞プレートを使用した化合物添加時(0日目)に観察された数に対して評価する。細胞増殖/生存率に対する特定の試験化合物濃度の作用を、ビヒクルのみ(DMSO、最終濃度0.1%)で処理した細胞について得られたバックグラウ

10

20

30

40

50

ンドおよび0日目で補正された発光読み取り値を100%として設定し、それに対するパーセンテージとして表し、培地を含有するウェルのその発光読み取り値を-100%として設定する。最大半量（IC₅₀）および全成長阻害（TGI）をもたらす化合物濃度を、標準的な4パラメーター曲線フィッティングを使用して決定した。

【0671】

Nutフォーカス形成アッセイ

HCC2494 NUT正中部癌細胞（BRD4-NUT融合を発現している）をUniversity of Texas Southwesternから入手し、37℃で、加湿した5%CO₂のインキュベーターにて、10%ウシ胎仔血清を含有するRPMI-1640培地中で培養する。

【0672】

化合物により媒介されるBRD4活性の阻害を、自動免疫蛍光顕微鏡法を使用して、核内BRD4-NUTフォーカスの数および強度を定量することによってモニタリングし得る。簡潔に言えば、20μLの新鮮な培地中の5000個の細胞をポリ-D-リシンでプレコーティングされた384ウェルプレートに播種し、37℃および5%CO₂で終夜インキュベートし、続いて、その意図した最終濃度の5倍の化合物希釈液を含有する5μLの培地を添加する。用量応答作用を、10μMから開始する試験化合物の3倍段階希釈によって評価する。細胞を37℃および5%CO₂で24時間インキュベートした後、細胞を3.7%ホルムアルデヒドとともに10分間インキュベートすることによって固定し、続いて、一次抗体としてのウサギ抗NUT（Cell Signaling Technologies、カタログ#3625）および二次抗体としてのAlexaFluor488標識ヤギ抗ウサギ（Invitrogen、カタログ#A11008）（後者は、DNA色素としての1μg/mL Hoechst33342で補完した）を使用して、免疫蛍光染色を行う。Cellomics VTI自動免疫蛍光顕微鏡法プラットフォーム（ThermoFisher Scientific）で適切なフィルターセットを使用して、アッセイプレートを画像化でき、Cellomics Spot Detection BioApplication画像分析アルゴリズム（ThermoFisher Scientific）を使用して、核あたりのNUTフォーカス数の母集団平均を定量する。NUTフォーカスの数および強度に対する特定の試験化合物濃度の作用を、ビヒクルのみ（DMSO、最終濃度0.1%）で処理した細胞について得られた値を100として設定し、それに対するパーセンテージとして表す。上述の読み出しパラメーターの最大半量（IC₅₀）阻害をもたらす化合物濃度を、標準的な4パラメーター曲線フィッティングを使用して決定する。

【0673】

【表1】

表1：生化学IC₅₀値

実施例	IC50 (μM)			
	BRD4	BRD2	BRD3	CREBBP
1				
2	0.012	0.023	0.016	> 37
3	0.014	0.024	0.016	8.2
4				
5	0.024	0.045	0.025	6.3

10

20

30

40

6	0.017	0.04	0.023	6
7	0.017	0.032	0.016	7.6
8	0.018	0.041	0.034	5.1
9	0.024	0.028	0.015	6
10	0.033	0.055	0.034	14.5
11	0.038	0.039	0.05	7.3
12	0.054	0.08	0.052	23.9
13	0.062	0.071	0.067	13.7
14	0.022	0.023	0.025	6.6
15				
16	0.014	0.014	0.019	5
17	< 0.011	< 0.011	< 0.011	4.1
18	0.012	0.014	0.014	
19				
20	0.016	0.023	0.02	> 37
21	0.047	0.082	0.053	5.1
22	0.025	0.038	0.026	12.5
23	0.052	0.085	0.039	4.2
24	0.08	0.22	0.087	13.3
25	0.017	0.038	0.023	4.4
26	0.06	0.078	0.052	4
27	0.017	0.037	0.021	
28	0.016	0.02	0.021	1.9
29				
30	0.04	0.05	0.047	1.3
31	0.036	0.062	0.047	3.1
32	0.11	0.16	0.1	> 37
33	0.031	0.036	0.035	10.1
34	0.043	0.037	0.032	1.9
35	0.018	0.019	0.015	6.1
36	0.013	0.018	0.015	4.1
37	0.037	0.038	0.032	1.9
38	0.047	0.3225	0.059	0.205
39	0.305	0.28	0.22	1.2
40	0.078	0.0725	0.054	0.365
41	0.085	0.083	0.0655	0.535

10

20

30

40

42	0.27		0.053	0.31
43	0.12	0.09	0.077	0.69
44	0.066	0.054	0.041	0.31
45	0.0245	0.022	0.0185	0.37
46	0.014	0.019	0.016	0.28
47	0.14	0.11	0.082	0.69
48	0.11	0.091	0.076	
49	0.083	0.076	0.075	
50	0.046	0.037	0.042	
51	0.033	0.032	0.038	
52	0.0553333	0.067	0.054	0.72
53	0.04	0.041	0.039	
54	0.045	0.027	0.028	0.091
55	0.052	0.053	0.05	
56	0.0283333	0.03	0.022	0.13
57	0.059	0.05	0.054	
58	0.042	0.04	0.034	
59	0.072	0.08	0.078	0.94
60				
61	0.068	0.068	0.053	
62	0.17	0.14	0.13	0.27
63	0.12	0.1	0.085	0.18
64	0.085	0.05	0.082	1.5
65	0.22	0.12	0.2	
66	0.095	0.052	0.095	0.24
67	0.088	0.042	0.085	0.3
68	0.0632	0.0672	0.0522	0.62
69	0.1213333	0.159	0.087	1.2
72	0.0896714	0.1705	0.09075	1.4333333
74	0.023			
75	0.0853333	0.1353333	0.0533333	0.79
76	0.037			
77	0.1086667	0.1985	0.0945	1.3
78	0.15			
79	0.434	0.66	0.2225	26.8
80	0.1535	0.2916667	0.147	1.5
81	0.131	0.1263333	0.08125	4.5

10

20

30

40

82	0.195	0.23	0.14	4.7
83	0.3225	0.2733333	0.2	7.15
84	0.23	0.196	0.161	4.7
85	0.695	0.74	0.56	
86	0.4366667	0.4333333	0.2766667	18.4
87	0.1196667	0.1083333	0.0763333	4.1
88	0.33	0.2866667	0.19	7.6
89	0.3566667	0.23	0.21	10.65
90	0.2666667	0.265	0.1963333	1.45
91	1.0833333	0.83	0.6666667	11.1
92	0.89	0.85	0.69	
93	0.013	0.015	0.014	> 37
94	0.012	0.017	0.013	> 37
95	0.016	0.034	0.026	> 37
96	0.016	0.036	0.017	> 37
97	0.035	0.015	< 0.011	> 37
98	< 0.011		0.012	6.7
99	< 0.011	0.016	0.013	> 37
100	0.03	0.04	0.047	> 37
101	0.041	0.054	0.042	30.6
102	0.032	0.044	0.034	3.2
103	0.023	0.031	0.023	5.2
104	0.021	0.035	0.021	14.8
105	< 0.011	0.013	0.012	14.1
106	0.012	0.013	0.012	
107	0.017		0.021	27.9
108	0.016		0.019	> 37
109	0.023		0.02	> 37
110	0.03		0.037	> 37
111	< 0.011		0.019	> 37
112	0.12		0.064	17.3
113	0.013		0.015	1.6
114	0.034		0.038	1.3
115	0.026		0.036	3.9
116	0.026		0.034	4.2
117	0.014		0.017	13.7
118	0.021		0.022	32.3

10

20

30

40

119	< 0.011		< 0.011	1.7
120	< 0.011		< 0.011	1.6
121	0.056		0.044	0.64
122	0.012		0.015	4.5
123	< 0.011		0.011	2.8
124	0.011		0.014	1.5
125	0.015		0.015	13.7
126	0.043		0.048	12.9
127	0.085		0.081	7.5
128	0.045		0.046	27.6
129	0.054		0.058	8.1
130	0.012		0.013	12.8
131	0.033		0.027	> 37
132	0.016		0.023	14.1
133	0.029		0.032	13.9
134	0.022		0.029	> 37
135	0.014		0.021	0.47
136	0.021		0.019	1.4
137	< 0.011		0.013	0.59

* 1回の決定または $n \geq 2$ の独立した決定のいずれかによる値

10

20

30

【 0 6 7 4 】

【表 2】

表 2 : 細胞 I C 5 0 値

実施例	MV-4-11 GI50 (μ M)	MV-4-11 TGI (μ M)	THP-1 GI50 (μ M)	THP-1 TGI (μ M)	K-562 GI50 (μ M)	K-562 TGI (μ M)	HCS Brd4- NUT IC50 (μ M)
1							
2	0.007655	0.0197	0.0151	0.0347	0.06215	> 10	
3	0.00768	0.01875	0.01565	0.0369	0.0554	> 10	
4							
5	0.0063	0.01305	0.01205	0.0362	0.0478	> 10	
6	0.00674	0.0214	0.010615	0.02925	0.05055	> 10	
7	0.0502	0.1358	0.1955	0.4495	2.06	> 10	
8	0.0252	0.03775	0.04165	0.09395	0.1321	> 10	
9	0.013	0.02675	0.01705	0.0433	0.0787	> 10	

10

20

10	0.0194	0.03625	0.02975	0.06985	0.10155	> 10	
11	0.0187	0.03155	0.026	0.05895	0.11275	> 10	
12	0.07485	0.149	0.219	0.6185	1.0475	> 10	
13	0.0127	0.02485	0.01755	0.0389	0.0736	> 10	
14	0.01455	0.03085	0.0356	0.08155	0.11505	> 10	
15							
16	0.003815	0.0124	0.0117	0.0355	0.0452	> 10	
17	0.01111	0.03485	0.0433	0.168	0.2295	> 10	
18	0.002865	0.00813	0.00463	0.01335	0.01645	> 10	
19							
20	0.007895	0.02125	0.01295	0.038	0.06335	> 10	
21	0.04525	0.08105	0.0633	0.178	0.2465	> 10	
22	0.0468	0.08615	0.06015	0.13	0.2255	> 10	
23	0.029	0.0547	0.0392	0.1017	0.206	> 10	
24	0.09275	0.152	0.0964	0.2675	0.527	> 10	
25	0.0368	0.05815	0.03925	0.0949	0.156	> 10	
26	0.06995	0.1185	0.1355	0.34	0.839	> 10	
27	0.0225	0.0377	0.03435	0.088	0.108	> 10	
28	0.01284	0.02635	0.01925	0.03815	0.0556	> 10	
29							
30	0.01121	0.0213	0.0198	0.03905	0.05725	> 10	
31	0.0133	0.0237	0.0309	0.0525	0.0572	> 10	
32	0.11065	0.2035	0.1735	0.343	0.4295	> 10	
33	0.007705	0.02005	0.01745	0.0356	0.09745	> 10	0.00955
34	0.0194	0.0483	0.0438	0.0994	0.241	> 10	0.0268
35	0.00408	0.00867	0.00894	0.01785	0.04585	> 10	
36	0.002145	0.00622	0.00336	0.010915	0.01795	> 10	
37	0.0213	0.03855	0.0449	0.09815	0.18	> 10	
38	0.0294	0.0515	0.0375	0.0727	0.154	> 10	0.07245
39	0.0786	0.105	0.128	0.238	0.55	> 10	
40	0.0839	0.127	0.0919	0.137	0.326	> 10	
41	0.0787	0.128	0.167	0.307	0.517	> 10	
42	0.227	0.348	0.811	1.47	3.19	> 10	4.97
43	0.183	0.31	0.276	0.492	0.934	> 10	
44	0.264	0.391	1.42	2.7	2.59	> 10	
45	0.0559	0.0967	0.109	0.213	0.345	> 10	0.0973
46	0.165	0.292	0.525	1.07	1.6	> 10	

10

20

30

40

47	0.0984	0.156	0.195	0.351	0.698	> 10	
48	0.15	0.27	0.711	1.16	1.68	> 10	
49	0.0923	0.134	0.169	0.301	0.386	> 10	
50	0.0208	0.033	0.0316	0.0649	0.105	> 10	0.0733
51	0.0881	0.116	0.104	0.165	0.449	> 10	
52	0.8715	2.355	0.7755	2.63	2.75	> 10	
53							
54	0.0089	0.018	0.0233	0.0415	0.0483	> 10	0.0267
55	0.0345	0.0542	0.0763	0.13	0.231	> 10	0.1456
56	0.0248	0.0445	0.0303	0.0507	0.103	> 10	0.03915
57	0.0376	0.0598	0.076	0.126	0.2	> 10	
58	0.0181	0.0338	0.0332	0.0704	0.133	> 10	
59	0.074	0.106	0.0863	0.136	0.297	> 10	
60							
61	0.0616	0.106	0.102	0.224	0.421	> 10	0.1355
62	0.226	0.329	0.758	1.19	1.03	> 10	
63	0.0944	0.16	0.426	0.788	0.68	> 10	
64	0.1175	0.196	0.10945	0.2155	0.353	> 10	
65	0.08045	0.1285	0.09625	0.1675	0.2705	> 10	
66	0.04385	0.08745	0.0764	0.135	0.25	> 10	
67	0.0667	0.118	0.143	0.353	0.4045	> 10	
68	0.0287	0.0517	0.0468	0.096	0.148	> 10	
69	0.0378	0.0843	0.065	0.144	0.236	> 10	
72	0.0764	0.125	0.159	0.301	0.294	> 10	
74	0.09005	0.142	0.0927	0.1715	0.273	> 10	
75	0.0548	0.102	0.0743	0.167	0.289	> 10	0.0112
76	0.1075	0.178	0.1185	0.238	0.3675	> 10	
77	0.0576	0.0963	0.0889	0.146	0.342	> 10	0.0101
78	0.4865	0.7945	0.573	1.35	1.61	> 10	0.729
79	0.295	0.496	0.396	0.904	1.79	> 10	
80	0.1485	0.267	0.1465	0.3695	0.455	> 10	
81	0.0798	0.121	0.149	0.3	0.721	> 10	
82	0.104	0.189	0.206	0.397	0.618	> 10	
83	0.326	0.636	0.634	1.27	1.13	> 10	
84	0.1575	0.3385	0.167	0.4195	0.548	> 10	
85							
86	0.3375	0.642	0.392	0.7955	1.105	> 10	

10

20

30

40

87	0.0753	0.151	0.0839	0.255	0.266	> 10	
88	0.21	0.359	0.321	0.683	0.715	> 10	
89	0.4025	0.785	0.598	2.015	1.91	> 10	
90	0.2215	0.4075	0.2185	0.4465	0.618	> 10	
91	0.371	0.6415	0.466	1.0025	1.715	> 10	
92	0.655	1.495	0.68	2.405	2.87	> 10	
93	0.002545	0.01049	0.00312	0.011245	0.02745	> 10	
94	0.008195	0.02195	0.01245	0.02985	0.03465	> 10	
95	0.03145	0.0631	0.03485	0.0815	0.1229	> 10	
96	0.010945	0.0212	0.0112	0.02125	0.0328	> 10	
97	0.01365	0.02495	0.0179	0.03345	0.0487	> 10	
98	0.004946	0.012532	0.0055725	0.015972	0.03734	> 8.2	
99	0.0136	0.0383	0.02775	0.096	0.138	> 10	
100	0.1285	0.3685	0.5175	2.135	2.045	> 10	
101	0.05735	0.1605	0.15	0.4505	1.295	> 10	
102	0.0373	0.0904	0.0533	0.118	0.185	> 10	
103	0.0199	0.0526	0.045	0.119	0.241	> 10	
104	0.00298	0.011	0.00631	0.0184	0.0365	> 10	
105	0.000341	0.00243	0.0006745	0.00238	0.00476	> 10	
106	0.000522	0.00223	0.001164	0.003335	0.005675	> 10	
107	0.007205	0.02295	0.01535	0.022	0.197	> 10	
108	0.0432	0.07835	0.03235	0.07275	0.322	> 10	
109	0.0194	0.04075	0.0173	0.0386	0.11395	> 10	
110	0.01	0.0255	0.257	0.2935	0.211	5.64	
111	0.0132	0.0312	0.0107	0.0301	0.113	> 10	
112	0.01945	0.03475	0.0393	0.09595	0.409	> 10	
113	0.0136	0.02725	0.0129	0.03035	0.07205	> 10	
114	0.02675	0.066	0.02705	0.1052	0.499	> 10	
115	0.0161	0.0257	0.0293	0.079	0.15655	> 10	
116	0.03775	0.08745	0.05955	0.123	0.288	> 10	
117	0.124	0.2175	0.1845	0.354	1.487	> 10	
118	0.3745	0.5915	0.9565	1.81	3.83	> 10	
119	0.00124	0.00376	0.00157	0.003665	0.0116633	3.74	
120	0.003025	0.0050533	0.003665	0.0055033	0.0253667	> 7	
121	0.05495	0.0893	0.04473	0.0862	0.1635	> 10	
122	0.00911	0.0129667	0.00604	0.0119333	0.0410333	> 7	
123	0.00514	0.009695	0.00603	0.0135	0.03755	> 10	

10

20

30

40

124	0.006575	0.0132	0.00756	0.0158	0.0416	> 10	
125	0.01205	0.01925	0.01505	0.0284	0.1154	> 10	
126	0.07455	0.18	0.1128	0.3155	0.6285	> 10	
127	0.4125	0.64	0.8235	1.129	2.32	> 10	
128	0.0395	0.0629	0.03765	0.10515	0.203	> 10	
129	0.0963	0.143	0.1885	0.4395	0.4915	> 10	
130	< 0.003	0.00621	0.012945	0.031	0.07635	3.5	
131	0.00921	0.0215	0.00976	0.03025	0.0671	> 10	
132	0.009575	0.02315	0.010085	0.026	0.0586	> 10	
133	0.0246	0.0497	0.02995	0.07425	0.0927	> 10	
134	0.0315	0.065	0.0342	0.0824	0.181	> 10	
135	0.006085	0.012445	0.0064	0.01495	0.02135	> 10	
136	0.01985	0.0395	0.0337	0.0792	0.119	> 10	
137	0.010035	0.01875	0.01105	0.02275	0.03105	> 10	

* 1回の決定または $n \geq 2$ の独立した決定のいずれかによる値

10

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2014/066199

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/04 C07D519/00 A61K31/407 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/111105 A1 (NOVARTIS AG [CH]) 1 August 2013 (2013-08-01) the whole document	1-18
A,P	----- WO 2013/175417 A1 (NOVARTIS AG [CH]; COTESTA SIMONA [CH]; FURET PASCAL [CH]; GUAGNANO VIT) 28 November 2013 (2013-11-28) the whole document -----	1,3-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 January 2015

Date of mailing of the international search report

12/02/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fink, Dieter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2014/066199

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013111105 A1	01-08-2013	AR 089807 A1	17-09-2014
		AU 2013213260 A1	14-08-2014
		CA 2860951 A1	01-08-2013
		CO 7010838 A2	31-07-2014
		CR 20140354 A	09-09-2014
		DO P2014000170 A	15-09-2014
		EA 201491423 A1	28-11-2014
		EP 2807164 A1	03-12-2014
		KR 20140121851 A	16-10-2014
		PE 16552014 A1	14-11-2014
		TW 201333012 A	16-08-2013
		US 2014011798 A1	09-01-2014
		US 2014343084 A1	20-11-2014
		UY 34591 A	02-09-2013
		WO 2013111105 A1	01-08-2013
WO 2013175417 A1	28-11-2013	CN 104321325 A	28-01-2015
		TW 201400485 A	01-01-2014
		US 2013317024 A1	28-11-2013
		UY 34820 A	31-12-2013
		WO 2013175417 A1	28-11-2013

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4192	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 31/5025 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
	A 6 1 K 31/5025	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 ブランク, ジュッタ
スイス国 ツェーハー 4 0 0 2 バーゼル, ポストファッハ, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, ノバルティス ファーマ アーゲー

(72)発明者 ボールド, ギド
スイス国 ツェーハー 4 0 0 2 バーゼル, ポストファッハ, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, エヌアイビーアール クライベック, ノバルティス ファーマ アーゲー

(72)発明者 ボーダス, ビンセント
スイス国 ツェーハー 4 0 0 2 バーゼル, ポストファッハ, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, エヌアイビーアール クライベック, ノバルティス ファーマ アーゲー

(72)発明者 コテスタ, シモーナ
スイス国 ツェーハー 4 0 0 2 バーゼル, ポストファッハ, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, エヌアイビーアール クライベック, ノバルティス ファーマ アーゲー

(72)発明者 グアグナノ, ビト
スイス国 ツェーハー 4 0 0 2 バーゼル, ポストファッハ, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, エヌアイビーアール クライベック, ノバルティス ファーマ アーゲー

(72)発明者 ルエゲー, ハインリッヒ
スイス国 ツェーハー 4 0 0 2 バーゼル, ポストファッハ, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, エヌアイビーアール クライベック, ノバルティス ファーマ アーゲー

(72)発明者 バウベル, アンドレア
スイス国 ツェーハー 4 0 0 2 バーゼル, ポストファッハ, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, エヌアイビーアール クライベック, ノバルティス ファーマ アーゲー

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB04 CC05 EE02 FF05 FF10 GG03 HH04

4C072 MM01 MM02 UU01

4C084 AA19 MA13 MA17 MA22 MA23 MA28 MA31 MA32 MA35 MA36

MA37 MA41 MA43 MA52 MA55 MA60 MA63 NA14 ZB26 ZC02

4C086 AA01 AA02 AA03 CB03 CB05 NA14 ZB26 ZC02

【要約の続き】

化合物を製造するための方法、およびその治療的使用を提供する。本発明はさらに、薬理学的に活性な薬剤の組合せ、および医薬組成物を提供する。