

(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2015-524835

(P2015-524835A)

(43) 公表日 平成27年8月27日(2015.8.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 231/56 (2006.01)</b>	C O 7 D 231/56 E	4 C O 5 O
<b>C O 7 D 471/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 471/04 1 O 4 Z	4 C O 6 3
<b>C O 7 D 401/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/14 C S P	4 C O 6 5
<b>C O 7 D 403/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 403/04	4 C O 8 6
<b>C O 7 D 487/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 487/04 1 4 O	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 90 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2015-527004 (P2015-527004)	(71) 出願人	514134147
(86) (22) 出願日	平成25年8月16日 (2013.8.16)		アイクリス ゲゼルシャフト ミット ベ
(85) 翻訳文提出日	平成27年4月16日 (2015.4.16)		シュレンクテル ハフツング ウント コ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2013/067201		ンパニー コマンディトゲゼルシャフト
(87) 国際公開番号	W02014/027112		ドイツ連邦共和国, 4 2 1 1 7 ブッパ
(87) 国際公開日	平成26年2月20日 (2014.2.20)		タール, フリードリヒ・エーベルト・シュ
(31) 優先権主張番号	102012016908.6		トラーセ 4 7 5
(32) 優先日	平成24年8月17日 (2012.8.17)	(74) 代理人	100099759
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 青木 篤
		(74) 代理人	100077517
			弁理士 石田 敬
		(74) 代理人	100087871
			弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トリ (ヘテロ) アリールピラゾール及びその使用

## (57) 【要約】

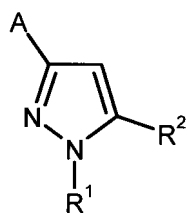
本発明は、新規トリ (ヘテロ) アリールピラゾール類、それらの調製方法、疾患の治療及び / 又は予防のためへのそれらの使用、及びヒト及び / 動物における疾患、特にレトロウィルス性疾患の治療及び / 又は予防のための薬物の調製へのそれらの使用に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記式 (I)

## 【化 1】



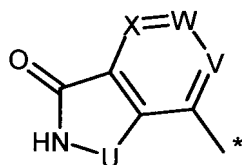
(I)

10

[ 式中、

A は、下記式

## 【化 2】



20

( 式中、

U は窒素又は炭素を表し、

ここで、窒素は、アルキル置換基により置換されてもよく

ここで、炭素は、互いに独立して選択された 1 ~ 2 個のアルキル置換基、又はオキソ置換基により置換されてもよく、

V は窒素又は炭素を表し、

30

ここで、炭素は、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチル及びトリフルオロメチルから成る群から選択される置換基により置換されてもよく、

W は、窒素又は炭素を表し、

ここで、炭素は、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチル及びトリフルオロメチルから成る群から選択される置換基により置換されてもよく、

X は、窒素又は炭素を表し、

ここで、炭素は、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチル及びトリフルオロメチルから成る群から選択される置換基により置換されてもよく、

\* は、炭素原子への結合点である) で表される基を表し、

R¹ は、フェニル又はピリジルを表し、

40

ここで、フェニルは、1 ~ 3 個、好ましくは 1 ~ 2 個の置換基により置換され、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、(C₁ - C₄) - アルキル、(C₃ - C₆) - シクロアルキル、(C₁ - C₄) - アルキルアミノ及び (C₁ - C₄) - アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、

ここで、アルキル、シクロアルキル、アルキルアミノ及びアルコキシは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、(C₁ - C₄) - アルコキシ、アミノ、モノ - (C₁ - C₄) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ - C₄) - アルキルアミノ、(C₃ - C₇) - シクロアルキル及び 4 ~ 7 - 員のヘテロシクリルから成る群から選択される基により、同様に又は異なって、1 ~ 3 回、置換されてもよく、

ここで、ピリジルは、1 又は 2 個の置換基により置換されてもよく、前記置換基は、ハ

50

ロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル、 $(C_3 - C_6)$  - シクロアルキル、及び $(C_1 - C_4)$  - アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、前記ピリジルの窒素原子はN酸化物を形成してもよく、

ここで、アルキル、シクロアルキル、及びアルコキシは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_4)$  - アルコキシ、アミノ、モノ -  $(C_1 - C_4)$  - アルキルアミノ、ジ -  $(C_1 - C_4)$  - アルキルアミノ、 $(C_3 - C_7)$  - シクロアルキル及び4 ~ 7 - 員のヘテロシクリルから成る群から選択される基により、同様に又は異なって、1 ~ 3回、置換されてもよく、

$R^2$ は、フェニル又はピリジルを表し、

ここで、フェニルは、1 ~ 3個、好ましくは1 ~ 2個の置換基により置換され、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル、 $(C_3 - C_6)$  - シクロアルキル、 $(C_1 - C_4)$  - アルキルアミノ及び $(C_1 - C_4)$  - アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、

ここで、アルキル、シクロアルキル、アルキルアミノ及びアルコキシは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_4)$  - アルコキシ、アミノ、モノ -  $(C_1 - C_4)$  - アルキルアミノ、ジ -  $(C_1 - C_4)$  - アルキルアミノ、 $(C_3 - C_7)$  - シクロアルキル及び4 ~ 7 - 員のヘテロシクリルから成る群から選択される基により、同様に又は異なって、1 ~ 3回、置換されてもよく、

ここで、ピリジルは、1又は2個の置換基により置換されてもよく、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル、 $(C_3 - C_6)$  - シクロアルキル、及び $(C_1 - C_4)$  - アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、前記ピリジルの窒素原子はN酸化物を形成してもよく、

ここでアルキル、シクロアルキル、及びアルコキシは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_4)$  - アルコキシ、アミノ、モノ -  $(C_1 - C_4)$  - アルキルアミノ、ジ -  $(C_1 - C_4)$  - アルキルアミノ、 $(C_3 - C_7)$  - シクロアルキル及び4 ~ 7 - 員のヘテロシクリルから成る群から選択される基により、同様に又は異なって、1 ~ 3回、置換されてもよい]

で表される化合物、及びその塩、その溶媒和物、又はその塩の溶媒和物。

#### 【請求項2】

Aが請求項1に定義される意味を有し、ここで、

Uが、NH、 $CH_2$ 又はC=Oを表し、

Vが、N又はCHを表し、

Wが、CH又はCMeを表し、ここでCMeはC- $CH_3$ を表し、

Xが、N又はCHを表し、

\*が、炭素原子への結合点であり、

$R^1$ が、フェニル又はピリジルを表し、

ここで、フェニルは1又は2個の置換基により置換され、ここで前記置換基は、ハロゲン、シアノ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ及びトリフルオロメトキシから成る群から互いに独立して選択され、

ここで、ピリジルは1又は2個の置換基により置換されてもよく、前記置換基は、ハロゲン、メチル及びトリフルオロメチルから成る群から互いに独立して選択され、そして前記ピリジルの窒素原子はN酸化物を形成してもよく、そして

$R^2$ が、フェニル又はピリジルを表し、

ここで、フェニルは1又は2個の置換基により置換され、前記置換基は、ハロゲン、シアノ、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル及び $(C_1 - C_4)$  - アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、

ここで、アルキル及びアルコキシは、その部分において1 ~ 3個の弗素原子により置換されてもよく、

ピリジルは1又は2個の置換基により置換されてもよく、前記置換基は、ハロゲン、シアノ、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル及び $(C_1 - C_4)$  - アルコキシから成る群から互いに独立

10

20

30

40

50

して選択され、前記ピリジルの窒素原子は、N酸化物を形成してもよく、

ここで、アルキル及びアルコキシは、その部分において1～3個の弗素原子により置換されてもよい、

ことを特徴とする、請求項1に記載の化合物、及びその塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物。

#### 【請求項3】

Aが請求項1に定義される意味を有し、ここで、

Uが、NH、CH<sub>2</sub>又はC=Oを表し、

Vが、N又はCHを表し、

Wが、CHを表し、

Xが、CHを表し、

\*が、炭素原子への結合点であり、

R<sup>1</sup>が、フェニル又はピリジルを表し、

10

ここで、フェニルは、1又は2個の置換基により置換され、ここで前記置換基は、ハロゲン、シアノ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ及びトリフルオロメトキシから成る群から互いに独立して選択され、

ここで、ピリジルは、1又は2個の置換基により置換されてもよく、前記置換基は、ハロゲン、メチル及びトリフルオロメチルから成る群から互いに独立して選択され、前記ピリジルの窒素原子はN酸化物を形成してもよく、

R<sup>2</sup>が、フェニル又はピリジルを表し、

20

ここで、フェニルは1又は2個の置換基により置換され、前記置換基は、ハロゲン、シアノ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル及び(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、

ここで、アルキル及びアルコキシは、その部分において1～3個の弗素原子により置換されてもよく、

ここで、ピリジルは、1又は2個の置換基により置換されてもよく、前記置換基は、ハロゲン、シアノ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル及び(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、前記ピリジルの窒素原子はN酸化物を形成してもよく、

ここで、アルキル及びアルコキシは、その部分において1～3個の弗素原子により置換されてもよい、

30

ことを特徴とする、請求項1又は2に記載の化合物、及びその塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物。

#### 【請求項4】

Aが請求項1に記載される意味を有し、ここで

Uが、NH又はCH<sub>2</sub>を表し、

Vが、N又はCHを表し、

Wが、CH又はCMeを表し、ここでCMeはC-CH<sub>3</sub>を表し、

Xが、N又はCHを表し、そして

\*が、炭素原子への結合点であり、

R<sup>1</sup>が、ピリジルを表し、

40

ここで、ピリジルは1又は2個の置換基により置換されてもよく、前記置換基は、ハロゲン、メチル及びトリフルオロメチルから成る群から互いに独立して選択され、前記ピリジルの窒素原子はN酸化物を形成してもよく、

R<sup>2</sup>が、フェニルを表し、

ここで、フェニルは1又は2個の置換基により置換され、前記置換基は、ハロゲン、シアノ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル及び(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、

ここで、アルキル及びアルコキシは、その部分において1～3個の弗素原子により置換されてもよい、

ことを特徴とする、請求項1～3の何れか1項に記載の化合物、及びその塩、その溶媒和

50

物又はその塩の溶媒和物。

【請求項 5】

A が請求項 1 に定義される意味を有し、

U が、NH または  $\text{CH}_2$  を表し、

V が、N または CH を表し、

W が、CH を表し、

X が、CH を表し、そして

\* が、炭素原子への結合点であり、

$\text{R}^1$  が、ピリジルを表し、

ここで、ピリジルは 1 又は 2 個の置換基により置換されてもよく、前記置換基は、ハロゲン、メチル及びトリフルオロメチルから成る群から互いに独立して選択され、前記ピリジルの窒素原子は N 酸化物からであってもよく、

$\text{R}^2$  が、フェニルを表し、

ここで、フェニルは 1 又は 2 個の置換基により置換され、前記置換基は、ハロゲン、シアノ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  - アルキル及び  $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  - アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、

ここで、アルキル及びアルコキシは、その部分において 1 ~ 3 個の弗素原子により置換されてもよい、

ことを特徴とする、請求項 1 ~ 4 の何れか 1 項に記載の化合物、及びその塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物。

【請求項 6】

A が請求項 1 に定義される意味を有し、ここで、

U が、NH または  $\text{CH}_2$  を表し、

V が、N または CH を表し、

W が、CH または CMe を表し、ここで、CMe は  $\text{C} - \text{CH}_3$  を表し、

X が、N または CH を表し、

\* が、炭素原子への結合点であり、

$\text{R}^1$  が、3 - ピリジル又は 4 - ピリジルを表し、

ここで、ピリジルはハロゲン置換基により置換されてもよく、そして

$\text{R}^2$  が、フェニルを表し、

ここで、フェニルは 1 又は 2 個の置換基により置換され、前記置換基は、ハロゲン、シアノ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  - アルキル、トリフルオロ -  $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  - アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  - アルコキシ、トリフルオロ -  $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  - アルコキシ及びジフルオロ -  $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  - アルコキシから成る群から互いに独立して選択される、

ことを特徴とする、請求項 1 ~ 5 の何れか 1 項に記載の化合物、及びその塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物。

【請求項 7】

A が請求項 1 に定義される意味を有し、ここで、

U が、NH または  $\text{CH}_2$  を表し、

V が、N または CH を表し、

W が、CH を表し、

X が、CH を表し、

\* が、炭素原子への結合点であり、

$\text{R}^1$  が、3 - ピリジル又は 4 - ピリジルを表し、

ここで、ピリジルはハロゲン置換基により置換されてもよく、

$\text{R}^2$  が、フェニルを表し、

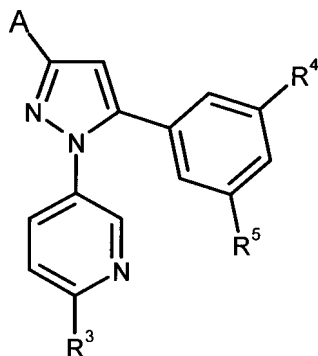
ここで、フェニルは 1 又は 2 個の置換基により置換され、前記置換基は、ハロゲン、シアノ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  - アルキル、トリフルオロ -  $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  - アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  - アルコキシ、トリフルオロ -  $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  - アルコキシ及びジフルオロ -  $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  - アルコキシから成る群から互いに独立して選択される、

ことを特徴とする、請求項 1 ～ 6 の何れか 1 項に記載の化合物、及びその塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物。

【請求項 8】

前記化合物が、下記式 (I a) :

【化 3】



(I a)

10

[ 式中、A は、請求項 1 に定義される意味を有し、ここで

U は、窒素又は炭素を表し、

20

ここで、窒素はアルキル置換基により置換されてもよく、

ここで、炭素は、互いに独立して選択された 1 ～ 2 個のアルキル置換基、又はオキソ置換基により置換されてもよく、

V は窒素又は炭素を表し、

ここで、炭素は、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチル及びトリフルオロメチルから成る群から選択される置換基により置換されてもよく、

W は、窒素又は炭素を表し、

ここで、炭素は、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチル及びトリフルオロメチルから成る群から選択される置換基により置換されてもよく、

X は、窒素又は炭素を表し、

30

ここで、炭素は、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチル及びトリフルオロメチルから成る群から選択される置換基により置換されてもよく、

\* は、炭素原子への結合点であり、

R<sup>3</sup> は、水素、ハロゲン、アミノ、トリフルオロメチル又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルを表し、

R<sup>4</sup> は、水素、ハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシを表し、

ここで、アルキル及びアルコキシは、1 ～ 3 個の弗素原子により置換されてもよく、

R<sup>5</sup> は、水素、ハロゲン、シアノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) - シクロアルキル又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシを表し、

40

ここで、R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> は同時に、水素であることはできない]

とすることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物、及びその塩、その溶媒和物、又はその塩の溶媒和物。

【請求項 9】

A が請求項 1 に定義される意味を有し、ここで

U が、NH 又は CH<sub>2</sub> を表し、

V が、N 又は CH を表し、

W が、CH 又は CMe を表し、ここで CMe は C - CH<sub>3</sub> を表し、

X が、N 又は CH を表し、

\* が、炭素原子への結合点であり、

50

$R^3$  が、水素又はメチルを表し、

$R^4$  が、弗素、ジフルオロメトキシ又はトリフルオロメトキシを表し、

$R^5$  が、弗素、塩素、臭素又はメトキシを表すことを特徴とする、請求項 8 に記載の化合物、及びその塩、その溶媒和物、又はその塩の溶媒和物。

【請求項 10】

A が請求項 1 に記載される意味を有し、ここで

U が、NH 又は  $CH_2$  を表し、

V が、N 又は CH を表し、

W が、CH を表し、

X が、CH を表し、

\* が、炭素原子への結合点であり、

$R^3$  が、水素又はメチルを表し、

$R^4$  が、弗素、ジフルオロメトキシ又はトリフルオロメトキシを表し、

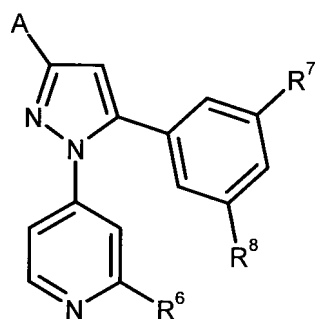
$R^5$  が、弗素、塩素、臭素又はメトキシを表すことを特徴とする、請求項 9 に記載の化合物、及びその塩、その溶媒和物、又はその塩の溶媒和物。

10

【請求項 11】

前記化合物が、下記式 (I b) :

【化 4】



(I b)

20

30

[ 式中、A は、請求項 1 に記載される意味を有し、ここで

U は、窒素又は炭素を表し、

ここで、窒素はアルキル置換基により置換されてもよく、

ここで、炭素は、互いに独立して選択された 1 ~ 2 個のアルキル置換基、又はオキソ置換基により置換されてもよく、

V は窒素又は炭素を表し、

ここで、炭素は、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチル及びトリフルオロメチルから成る群から選択される置換基により置換されてもよく、

W は、窒素又は炭素を表し、

ここで、炭素は、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチル及びトリフルオロメチルから成る群から選択される置換基により置換されてもよく、

40

X は、窒素又は炭素を表し、

ここで、炭素は、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチル及びトリフルオロメチルから成る群から選択される置換基により置換されてもよく、

\* は、炭素原子への結合点であり、

$R^6$  は、水素、ハロゲン、アミノ、トリフルオロメチル、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル又は $(C_1 - C_4)$  - アルコキシを表し、

$R^7$  は、水素、ハロゲン、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル又は $(C_1 - C_4)$  - アルコキシを表し、

ここで、アルキル及びアルコキシは、1 ~ 3 個の弗素原子により置換されてもよく、

50

$R^8$ は、水素、ハロゲン、シアノ、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、 $(C_3 - C_6)$ -シクロアルキル又は $(C_1 - C_4)$ -アルコキシを表し、  
 ここで、 $R^7$ 及び $R^8$ は同時に、水素であることはできない]  
 とすることを特徴とする、請求項1に記載の化合物、及びその塩、その溶媒和物、又はその塩の溶媒和物。

【請求項12】

Aが請求項1に定義される意味を有し、ここで  
 Uが、NH又は $CH_2$ を表し、  
 Vが、N又はCHを表し、  
 Wが、CH又はCMeを表し、ここでCMeは $C - CH_3$ を表し、  
 Xが、N又はCHを表し、  
 \*が、炭素原子への結合点であり、  
 $R^6$ が、塩素、トリフルオロメチルメチル又はメトキシを表し、  
 $R^7$ が、弗素、メトキシ、ジフルオロメトキシ又はトリフルオロメトキシを表し、  
 $R^8$ が、弗素、塩素、臭素又はメトキシを表す  
 ことを特徴とする、請求項11に記載の化合物、及びその塩、その溶媒和物、又はその塩の溶媒和物。

10

【請求項13】

Aが請求項1に記載される意味を有し、ここで  
 Uが、NH又は $CH_2$ を表し、  
 Vが、N又はCHを表し、  
 Wが、CHを表し、  
 Xが、CHを表し、そして  
 \*が、炭素原子への結合点であり、  
 $R^6$ が、塩素、トリフルオロメチルメチル又はメトキシを表し、  
 $R^7$ が、弗素、メトキシ、ジフルオロメトキシ又はトリフルオロメトキシを表し、  
 $R^8$ が、弗素、塩素、臭素又はメトキシを表す  
 ことを特徴とする、請求項12に記載の化合物、及びその塩、その溶媒和物、又はその塩の溶媒和物。

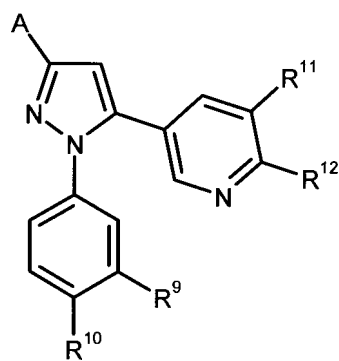
20

【請求項14】

前記化合物が、下記式(Ic)：

30

【化5】



40

(Ic)

[ 式中、Aが請求項1に記載される意味を有し、ここで  
 Uが、NH又は $CH_2$ を表し、  
 Vが、N又はCHを表し、  
 Wが、CH又はCMeを表し、ここでCMeは $C - CH_3$ を表し、  
 Xが、N又はCHを表し、そして

50



\* が、炭素原子への結合点であり、

$R^9$ は、水素、ハロゲン、シアノ、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル又は $(C_1 - C_4)$  - アルコキシを表し、

ここでアルキル及びアルコキシは、1 ~ 3 個の弗素原子により置換されてもよく、

$R^{10}$ は、水素、ハロゲン、トリフリオロメチル、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル又は $(C_1 - C_4)$  - アルコキシを表し、

ここで、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は同時に水素であることはできず、

$R^{11}$ は、水素、ハロゲン、シアノ、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル、又は $(C_1 - C_4)$  - アルコキシを表し、

ここで、アルキル及びアルコキシは、1 ~ 3 個の弗素原子により置換されてもよく、

$R^{12}$ は、水素、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル、又はハロゲンを表す]

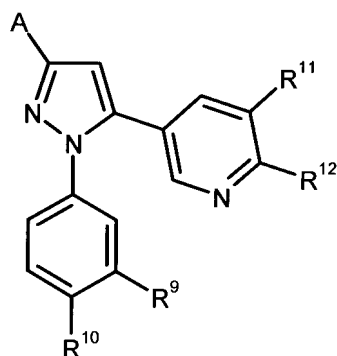
とすることを特徴とする、請求項 1 2 に記載の化合物、及びその塩、その溶媒和物、又はその塩の溶媒和物。

10

【請求項 1 5】

前記化合物が、下記式 (I c) :

【化 6】



(I c)

20

[ 式中、A が請求項 1 に定義される意味を有し、ここで

U が、NH 又は CH<sub>2</sub>を表し、

V が、N 又は CH を表し、

W が、CH を表し、

X が、N 又は CH を表し、

\* が、炭素原子への結合点であり、

$R^9$ は、水素、ハロゲン、シアノ、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル又は $(C_1 - C_4)$  - アルコキシを表し、

ここで、アルキル及びアルコキシは、1 ~ 3 個の弗素原子により置換されてもよく、

$R^{10}$ は、水素、ハロゲン、トリフリオロメチル、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル又は $(C_1 - C_4)$  - アルコキシを表し、

ここで、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は同時に、水素であることはできず、

$R^{11}$ は、水素、ハロゲン、シアノ、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル、又は $(C_1 - C_4)$  - アルコキシを表し、

ここで、アルキル及びアルコキシは、1 ~ 3 個の弗素原子により置換されてもよく、

$R^{12}$ は、水素、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル、又はハロゲンを表す]

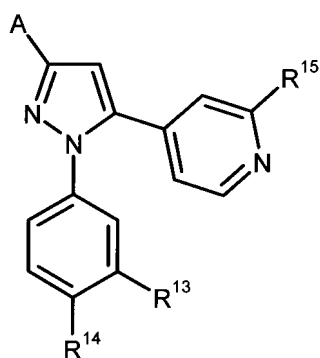
とすることを特徴とする、請求項 1 4 に記載の化合物、及びその塩、その溶媒和物、又はその塩の溶媒和物。

40

【請求項 1 6】

前記化合物が、下記式 (I d) :

## 【化 7】



( I d )

10

20

30

40

50

[ 式中、A が請求項 1 に定義される意味を有し、ここで

U が、NH 又は CH<sub>2</sub> を表し、

V が、N 又は CH を表し、

W が、CH 又は CMe を表し、ここで CMe は C - CH<sub>3</sub> を表し、

X が、N 又は CH を表し、

\* が、炭素原子への結合点であり、

R<sup>13</sup> は、水素、ハロゲン、シアノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシを表し、

ここでアルキル及びアルコキシは、1 ~ 3 個の弗素原子により置換されてもよく、

R<sup>14</sup> は、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシを表し、

ここで、R<sup>13</sup> 及び R<sup>14</sup> は同時に水素であることはできず、

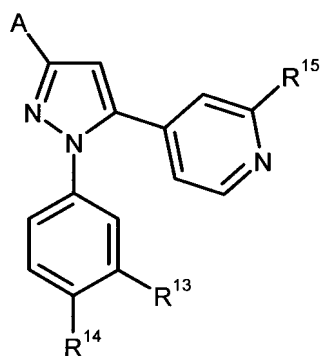
R<sup>15</sup> は、水素、ハロゲン、シアノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシを表し、

ここで、アルキル及びアルコキシは、1 ~ 3 個の弗素原子により置換されてもよい] とすることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物、及びその塩、その溶媒和物、又はその塩の溶媒和物。

## 【請求項 17】

前記化合物が、下記式 ( I d ) :

## 【化 8】



( I d )

W が、C H を表し、

X が、C H を表し、

\* が、炭素原子への結合点であり、

R<sup>13</sup> は、水素、ハロゲン、シアノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシを表し、

ここで、アルキル及びアルコキシは、1 ~ 3 個の弗素原子により置換されてもよく、

R<sup>14</sup> は、水素、ハロゲン、トリフリオロメチル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシを表し、

ここで、R<sup>13</sup> 及び R<sup>14</sup> は同時に水素であることはできず、そして

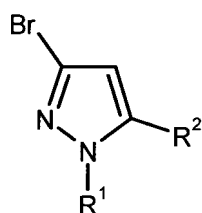
R<sup>15</sup> は、水素、ハロゲン、シアノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシを表し、

ここで、アルキル及びアルコキシは、1 ~ 3 個の弗素原子により置換されてもよい] とすることを特徴とする、請求項 16 に記載の化合物、及びその塩、その溶媒和物、又はその塩の溶媒和物。

【請求項 18】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物の生成方法であって、下記式 (II) :

【化 9】



(II)

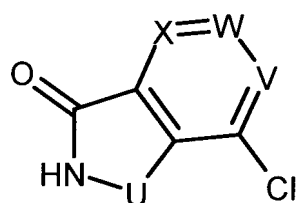
20

[ 式中、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、請求項 1 に定義される意味を有する ]

で表される化合物と、

下記式 (III) :

【化 10】



(III)

30

[ 式中、U、V、W 及び X は、請求項 1 に定義される意味を有する ]

で表される化合物を反応させることを含む、方法。

40

【請求項 19】

疾病の治療及び / 又は予防方法における使用のための、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 20】

レトロウィルス、特に H I ウィルスによる感染の治療及び / 又は予防方法における使用のための、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 21】

疾病の治療及び / 又は予防方法における使用のための医薬の製造のための、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

50

## 【請求項 2 2】

レトロウイルス、特に H I ウイルスによる感染の治療及び / 又は予防方法における使用のための医薬の製造のための、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

## 【請求項 2 3】

少なくとも 1 つの不活性、非毒性、医薬的に適切なアジュバントと共に、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項記載の少なくとも 1 つの化合物を含む医薬組成物。

## 【請求項 2 4】

レトロウイルス、特に H I ウイルスによる感染の治療及び / 又は予防方法における使用のための、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 5】

抗ウイルス的に有効な量の、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項記載の少なくとも 1 つの化合物、又は請求項 2 3 に記載の医薬組成物を、それを必要とするヒト又は動物に投与することを特徴とする、ヒト及び動物におけるウイルス性疾患に対抗するための方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

本発明は、新規のトリ（ヘテロ）アリアルピラゾール類、それらの製造方法、疾患の治療及び / 又は予防のためのそれらの使用、並びにヒト及び / 又は動物における疾患、特にレトロウイルス性疾患の治療及び / 又は予防のための医薬品を製造するためのそれらの使用に関する。

## 【背景技術】

## 【0 0 0 2】

ヒト免疫不全ウイルス（H I V）は、慢性持続性、進行性感染症を引き起こす。疾患は、無症候性感染から A I D S（後天性免疫不全症候群）の完全な臨床像までの多様な段階を経て進行する。A I D S は、感染により引き起こされる疾患の最終段階である。H I V / A I D S の特徴は、最終段階において免疫防御の不具合を導く持続的ウイルス血症を伴う長期的臨床潜伏期間である。

## 【0 0 0 3】

抗 - H I V 併用療法を導入することにより、1 9 9 0 年代には疾患の進行の長期的な減速をもたらし、H I V 感染患者の余命を実質的に延長することが可能となった（Palella et al., N. Engl. J. Med. 1998, 238, 853-860）。

## 【0 0 0 4】

現在市販で見られる抗 - H I V 薬物は、H I V ウイルスの本質的なウイルス酵素逆転写酵素の阻害（R T；逆転写酵素阻害剤）、プロテアーゼの阻害（プロテアーゼ阻害剤）、又はインテグラーゼの阻害（インテグラーゼ阻害剤）により H I ウイルスの複製を阻害するか；又は標的細胞中への H I V の侵入の阻害（いわゆる侵入阻害剤）により H I V ウイルスの複製を阻害する（Flexner, Nature Reviews Drug Discovery 2007, 6, 959- 966、概要を参照）。R T 阻害剤には 3 つの医薬の分類が存在する：ヌクレオシド R T 阻害剤（N R T I）及びヌクレオチド R T 阻害剤（N t R T I）は、D N A 重合における競合的阻害又は連鎖停止により作用する。他方、非ヌクレオシド R T 阻害剤（N N R T I）は、R T の活性中心付近に存在する疎水性ポケットにアロステリック的に結合し、そして酵素の立体配座における変化を誘導する。現在入手可能なプロテアーゼ阻害剤（P I）は、ウイルスプロテアーゼの活性中心を遮断するので、新たに生成する粒子が感染性ビリオンへ成熟するのを妨げる。現在唯一承認されるインテグラーゼ阻害剤ラルテグラビル（Raltegravir）は H I V インテグラーゼの活性中心に結合し、プロウイルス D N A の宿主細胞ゲノム中への組込みを妨げる。侵入阻害剤（融合阻害剤及び共受容体（co-receptor）拮抗薬）は、H I V エンベロープタンパク質との相互作用を通して、又は細胞共受容体 C C R 5 又は C X C R 4 を遮断することにより、細胞の H I V 感染を妨げる。

## 【0 0 0 5】

現在入手できる抗 - H I V 薬剤による単一療法は、短時間内での淘汰による耐性ウイル

10

20

30

40

50

スにより治療の失敗を導くため、いわゆる高活性抗レトロウイルス療法（一般的用語 H A A R T ）の中の異なる分類から複数の抗 - H I V 物質を選んで組合せる併用療法が通常行われる（Carpenter et al., J. Am. Med. Assoc. 2000, 283, 381-390）。

【 0 0 0 6 】

抗レトロウイルス化学療法における進歩にもかかわらず、最近の研究は、入手可能な薬剤による H I V の根絶、及び関連した H I V 感染の治療が期待され得ないことを示している。潜伏ウイルスは休眠中のリンパ球に留まり、従って再活性化のための保有宿主を構成し、よってウイルスの新たな増殖を引き起こす（Finzi et al., Nature Med. 1999, 5, 512-517; Lewin et al., J Int AIDS Soc. 2011 Jan 24;14:4）。結果として、H I V 感染された患者は、生涯に亘り効果的な抗ウイルス療法に依存する。組合せ療法にもかかわらず、一定期間後にはいずれ淘汰 - 耐性ウイルスがもたらされるであろう。それぞれの療法分類ごとに特徴的な耐性突然変異が蓄積するため、治療の失敗はしばしば、物質分類（又は薬物分類）全体の有効性の損失を意味する。この交差耐性の問題は、ここでしばしば R T における 1 点の突然変異でさえすべての N N R I s の有効性の損失を引き起こすのに十分であり得るので、N N R T I s 分類の中で最も特徴的である（Kavlick & Mitsuya, Antiretroviral Chemotherapy (Publisher: De Clercq E. ), 2001, ASM Press, 279-312、概要を参照）。さらに耐性の発達は通常、副作用の不都合なプロファイル及び / 又は抗 H I V 治療の複雑な投与計画により引き起こされる患者の服薬順守不足により、促進される。

10

【 0 0 0 7 】

結果として、H I V 感染と闘うための新規治療の選択肢について緊急の必要性がある。その際、H I V に対する療法調査の最優先の目的は、H I V の複製における新規の標的を追跡し、及び / 又は抵抗性臨床 H I V 分離株の数を増やすことに対して有効である新規の誘導体化学構造を同定することである。

20

【 0 0 0 8 】

ピラゾールの化学物質分類は、既に種々の適応のために多数記載されている：米国特許第 5 , 6 2 4 , 9 4 1 号及び欧州特許第 5 7 6 3 5 7 号は、カンナビノイド受容体拮抗薬として；欧州特許第 4 1 8 8 4 5 号、欧州特許第 5 5 4 8 2 9 号及び国際公開第 0 4 / 0 5 0 6 3 2 号は数ある他の疾患中、炎症性及び血栓性疾患の治療用として；国際公開第 0 3 / 0 3 7 2 7 4 号は、疼痛の治療のためのナトリウムイオンチャネル阻害剤として；国際公開第 0 6 / 0 1 5 8 6 0 号は、炎症性及び閉塞性呼吸器疾患の治療のためのアデノシン受容体リガンドとして；欧州特許第 1 7 6 2 5 6 8 号は、血小板凝集の阻害剤として；国際公開第 0 7 / 0 0 2 5 5 9 号は、核内受容体の活性のモジュレーターとして；国際公開第 0 7 / 0 2 0 3 8 8 号及び国際公開第 0 5 / 0 8 0 3 4 3 号は、中でも、肥満及び精神医学的及び神経学的障害の治療のためのカンナビノイド受容体モジュレーターとして；国際公開第 0 7 / 0 0 9 7 0 1 号及び欧州特許第 1 7 4 3 6 3 7 号は、心血管リスク因子の治療用；及びドイツ特許第 1 0 2 0 0 4 0 5 4 6 6 6 号は、雑草対処用又は植物成長調節用。

30

【 0 0 0 9 】

国際公開第 2 0 1 1 / 0 5 8 1 4 9 号は、自己免疫疾患の治療のための P I 3 k 阻害剤として三環式ピラゾール誘導体を記載する。国際公開第 2 0 0 8 / 0 7 4 9 8 2 号は、過体重の治療における C B 1 受容体モジュレーターとしてピラゾール誘導体を記載する。虚血性疾患の治療のために血小板凝集に対する薬剤としてのピラゾール誘導体が、国際公開第 2 0 0 4 / 0 6 9 8 2 4 号及び国際公開第 2 0 0 4 / 0 5 0 6 3 2 号に記載される。C O X - 1 阻害剤としてのピラゾール誘導体が、国際公開第 2 0 0 4 / 0 5 0 6 3 2 号及び米国特許第 2 0 0 4 / 0 1 1 6 4 7 5 号に記載される。国際公開第 2 0 0 8 / 0 1 7 9 3 2 号は、炭酸脱水酵素阻害剤として種々のアリアルスルホンアミド、中でもピラゾールを含有する例を記載して 本発明の前述の問題前述の課題の特定の詳細部分は、上記欠点を示さない、ヒト及び動物におけるレトロウイルス感染性疾患、好ましくは H I V - 1 及び H I V - 2 誘発性感染の治療のために同じか又は改善された抗ウイルス効果を有する新規化合物を製造することである。

40

50

【 0 0 1 0 】

ドイツ特許第 1 0 2 0 0 8 0 1 5 0 3 3 号及びドイツ特許第 1 0 2 0 0 8 0 1 5 0 3 2 号は、フェニル置換されたピラゾール類、及びレトロウィルスによる感染の治療及び予防のためへのそれらの使用を記載する。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 1 】

本発明により解決されるべき 1 つの課題は、上記の欠点を示さない、ヒト及び動物におけるウィルス感染性疾患のために同程度か又は改善された抗ウィルス作用を有する利用可能な新規化合物を製造することである。

10

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 2 】

本発明の前述の問題の特定の部分は、上記欠点を示さない、ヒト及び動物におけるレトロウィルス感染性疾患、好ましくは H I V - 1 及び H I V - 2 誘発性感染の治療のために同程度か又は改善された抗ウィルス効果を有する新規化合物を製造することである。

【 0 0 1 3 】

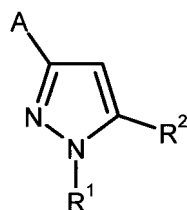
驚くべきことに、本発明に記載されるトリ（ヘテロ）アリアルピラゾールが抗ウィルスに効果的であることが見出された。特に、本発明のトリ（ヘテロ）アリアルピラゾールは、好ましくは H I ウィルス、例えば H I V - 2 に対して抗レトロウィルス効果を有する。

20

【 0 0 1 4 】

本発明の主題は、下記式（ I ）

【 化 1 】



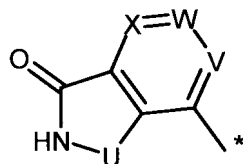
( I )

30

[ 式中、

A は、下記式

【 化 2 】



40

( 上記式中、

U は、窒素又は炭素を表し、

ここで、窒素は、アルキル置換基により置換されてもよく、

ここで、炭素は、互いに独立して選択された 1 ~ 2 個のアルキル置換基、又はオキソ置換基により置換されてもよく、

V は窒素又は炭素を表し、

ここで、炭素は、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチル及びトリフルオロメチルから成る群から選択される置換基により置換されてもよく、

50

Wは、窒素又は炭素を表し、

ここで、炭素は、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチル及びトリフルオロメチルから成る群から選択される置換基により置換されてもよく、

Xは、窒素又は炭素を表し、

ここで、炭素は、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチル及びトリフルオロメチルから成る群から選択される置換基により置換されてもよく、

\*は、炭素原子への結合点である)で表される基を表し、

R<sup>1</sup>は、フェニル又はピリジルを表し、

ここで、フェニルは、1～3個、好ましくは1～2個の置換基により置換され、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-シクロアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルアミノ及び(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、

ここで、アルキル、シクロアルキル、アルキルアミノ及びアルコキシは順に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシ、アミノ、モノー(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルアミノ、ジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルアミノ、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル及び4～7-員のヘテロシクリルから成る群から選択される基により、同様に又は異なって、1～3回、置換されてもよく、

ここで、ピリジルは、1又は2個の置換基により置換されてもよく、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-シクロアルキル、及び(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、前記ピリジルの窒素原子はN酸化物を形成してもよく、

ここでアルキル、シクロアルキル、及びアルコキシは順に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシ、アミノ、モノー(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルアミノ、ジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルアミノ、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル及び4～7-員のヘテロシクリルから成る群から選択される基により、同様に又は異なって、1～3回、置換されてもよく、

R<sup>2</sup>は、フェニル又はピリジルを表し、

ここで、フェニルは、1～3個、好ましくは1～2個の置換基により置換され、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-シクロアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルアミノ及び(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、

ここで、アルキル、シクロアルキル、アルキルアミノ及びアルコキシは順に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシ、アミノ、モノー(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルアミノ、ジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルアミノ、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル及び4～7-員のヘテロシクリルから成る群から選択される基により、同様に又は異なって、1～3回、置換されてもよく、

ここで、ピリジルは、1又は2個の置換基により置換されてもよく、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-シクロアルキル、及び(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、そして前記ピリジルの窒素原子はN酸化物を形成してもよく、

ここでアルキル、シクロアルキル、及びアルコキシは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシ、アミノ、モノー(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルアミノ、ジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルアミノ、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル及び4～7-員のヘテロシクリルから成る群から選択される基により、同様に又は異なって、1～3回、置換されてもよい]で表される化合物、及びその塩、その溶媒和物、又はその塩の溶媒和物である。

【0015】

本発明のさらなる主題は、上記に表される式(I)の化合物、及びその塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物であり、ここで、上記式中、Aは上記に表される式の基を表し、前記基中、

Uは、窒素又は炭素を表し、

ここで、窒素は、アルキル置換基により置換されてもよく；

ここで、炭素は、互いに独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基、又はオキソ置換基により置換されてもよく；

U は、炭素を表し、

ここで、炭素は、互いに独立して選択される 1 ~ 2 個のアルキル置換基、又はオキソ置換基により置換されてもよく；

U は、さらに好ましくは、炭素を表す。

#### 【0016】

本発明のさらなる主題は、上記に表される式 (I) の化合物、及びその塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物であり、ここで上記式中、A は、上記に表される式の基を表し、ここで前記基中、

V は、窒素又は炭素を表し、

ここで、炭素は、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチル及びトリフルオロメチルから成る群から選択される置換基により置換されてもよく；

V は好ましくは、窒素又は炭素を表し、

V はさらに好ましくは、窒素を表す。

#### 【0017】

本発明のさらなる主題は、上記に表される式 (I) の化合物、及びその塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物であり、ここで上記式中、A は、上記に表される式の基を表し、ここで前記基中、

W は、窒素又は炭素を表し、

ここで、炭素は、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチル及びトリフルオロメチルから成る群から選択される置換基により置換されてもよく；

W は好ましくは、炭素を表し、

炭素はメチル置換基により置換されてもよい。

#### 【0018】

本発明のさらなる主題は、上記に表される式 (I) の化合物、及びその塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物であり、ここで上記式中、A は、上記に表される式の基を表し、上記式中、

X は、窒素又は炭素を表し、

ここで、炭素は、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチル及びトリフルオロメチルから成る群から選択される置換基により置換されてもよく；

X は好ましくは、窒素又は炭素を表す。

#### 【0019】

本発明のさらなる主題は、上記に表される式 (I) の化合物、及びその塩、その溶媒和物、又はその塩の溶媒和物であり、上記式中、

R<sup>1</sup> は、フェニル又はピリジルを表し、

ここで、フェニルは、1 ~ 3 個、好ましくは 1 ~ 2 個の置換基により置換され、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) - シクロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルアミノ及び (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、

ここで、アルキル、シクロアルキル、アルキルアミノ及びアルコキシは順に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシ、アミノ、モノー (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルアミノ、ジ - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルアミノ、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル及び 4 ~ 7 - 員のヘテロシクリルから成る群から選択される基により、同様に又は異なって、1 ~ 3 回、置換されてもよく、

ここで、好ましい 1 ~ 2 個の置換基は、より好ましくは、ハロゲン、ニトロ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル及び (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、そして前記ハロゲンは、より好ましくは、Cl 及び F から互いに独立して選択され、そしてアルキル及びアルコキシは、その部分において弗素原子により 1 ~ 3 回、好ましくは

10

20

30

40

50



2つの弗素原子により、より好ましくは3個の弗素原子により置換されてもよく；

ここで、ピリジルは、1又は2個の置換基により置換されてもよく、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、 $(C_3 - C_6)$ -シクロアルキル、及び $(C_1 - C_4)$ -アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、前記ピリジルの窒素原子はN酸化物を形成してもよく、

ここで、アルキル、シクロアルキル、及びアルコキシは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ、アミノ、モノ- $(C_1 - C_4)$ -アルキルアミノ、ジ- $(C_1 - C_4)$ -アルキルアミノ、 $(C_3 - C_7)$ -シクロアルキル及び4～7-員のヘテロシクリルから成る群から選択される基により、同様に又は異なって、1～3回、置換されてもよく、

$R^1$ は好ましくは、ピリジルを表し、

ここで、ピリジルは、1又は2個の置換基により置換されてもよく、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、 $(C_3 - C_6)$ -シクロアルキル、及び $(C_1 - C_4)$ -アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、そして前記ピリジルの窒素原子はN酸化物を形成してもよく、

ここで、アルキル、シクロアルキル、及びアルコキシは順に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ、アミノ、モノ- $(C_1 - C_4)$ -アルキルアミノ、ジ- $(C_1 - C_4)$ -アルキルアミノ、 $(C_3 - C_7)$ -シクロアルキル及び4～7-員のヘテロシクリルから成る群から選択される基により、同様に又は異なって、1～3回、置換されてもよく

$R^1$ は、より好ましくは、3-ピリジル又は4-ピリジルを表し、

ここで、ピリジルはハロゲン置換基により置換されてもよく、

$R^1$ は、最も好ましくは、ピリジルを表す。

#### 【0020】

本発明のさらなる主題は、上記に表される式(I)の化合物、及びその塩、その溶媒和物、又はその塩の溶媒和物であり、上記式中、

$R^2$ は、フェニル又はピリジルを表し、

ここで、フェニルは、1～3個、好ましくは1～2個の置換基により置換され、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、 $(C_3 - C_6)$ -シクロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ -アルキルアミノ及び $(C_1 - C_4)$ -アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、

ここで、アルキル、シクロアルキル、アルキルアミノ及びアルコキシは順に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ、アミノ、モノ- $(C_1 - C_4)$ -アルキルアミノ、ジ- $(C_1 - C_4)$ -アルキルアミノ、 $(C_3 - C_7)$ -シクロアルキル及び4～7-員のヘテロシクリルから成る群から選択される基により、同様に又は異なって、1～3回、置換されてもよく、

ここで、好ましい1～2個の置換基は、より好ましくは、ハロゲン、ニトロ、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル及び $(C_1 - C_4)$ -アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、そして前記ハロゲン、より好ましくは、Cl及びFから互いに独立して選択され、アルキル及びアルコキシは、その部分において弗素原子により1～3回、好ましくは2つの弗素原子により、より好ましくは3個の弗素原子により置換されてもよく、

ここで、ピリジルは、1又は2個の置換基により置換されてもよく、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、 $(C_3 - C_6)$ -シクロアルキル、及び $(C_1 - C_4)$ -アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、前記ピリジルの窒素原子はN酸化物を形成してもよく、

ここで、アルキル、シクロアルキル、及びアルコキシは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ、アミノ、モノ- $(C_1 - C_4)$ -アルキルアミノ、ジ- $(C_1 - C_4)$ -アルキルアミノ、 $(C_3 - C_7)$ -シクロアルキル及び4～7-員のヘテロシクリルから成る群から選択される基により、同様に又は異なって、1～3回、置換されてもよく、

10

20

30

40

50

$R^2$ は、好ましくはフェニルを表し、

ここで、フェニルは1～2個の置換基により置換され、前記1～2個の置換基は、より好ましくは、ハロゲン、ニトロ、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル及び $(C_1 - C_4)$ -アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、そして前記ハロゲンは、より好ましくは、Cl及びFから互いに独立して選択され、アルキル及びアルコキシは、その部分において弗素原子により1～3回、好ましくは2つの弗素原子により、より好ましくは3個の弗素原子により置換されてもよく、

$R^2$ は、最も好ましくは、3-Cl-5-CF<sub>3</sub>O-フェニルを表す。

【発明を実施するための形態】

【0021】

10

さらに、より詳細に下記に説明される、式(Ia)、(Ib)、(Ic)及び(Id)の化合物及びそれらの塩、溶媒和物及びそれらの塩の溶媒和物は、本発明の構成要素である。その結果：

【0022】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、及び(Id)に含まれ、且つ後述される化合物が、すでに塩、溶媒和物、及び塩の溶媒和物でない限り、本発明にかかる化合物は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、及び(Id)の化合物及びそれらの塩、溶媒和物、並びに塩の溶媒和物、また式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、及び(Id)に含まれ、且つ態様として後述される化合物、及びそれらの塩、溶媒和物、並びに塩の溶媒和物である。

20

【0023】

本発明に従って供給される化合物が互変異性形態で存在することができる場合、本発明の化合物は任意の互変異性形態を含む。

【0024】

異性体は、本発明の範囲内の互変異性体又は互変異性形態として理解されるべきであり、前記異性体がそれぞれの式(I)、又は(Ia)、又は(Ib)、又は(Ic)、又は(Id)のそれらの親化合物、又はそれらの塩、溶媒和物及びそれらの塩の溶媒和物と同じ化学式を有することで特徴づけられる、；分離された原子は、どのようにでも、位置的に異なって配置され得る。分離される原子又は原子団の移動を介して、迅速に相互交換でき、そうすることで各異性体は互いに急速に変化する化学平衡下で存在することができることから、本発明の範囲内ではそれらの異性体は互変異体又は互変異性形として記載する。従って、本発明の範囲内では、互変異体又は互変異性形は、化学基の位置及び二重結合の位置においてのみ異なり、且つ化学成分の観点から式(I)、又は(Ia)、又は(Ib)、又は(Ic)、又は(Id)と同じ化合物、又はそれらの塩、溶媒和物及びそれらの塩の溶媒和物として理解されることができる。

30

【0025】

塩としては、本発明の範囲内では、本発明に基づく化合物の生理学的に許容できる塩が好ましい。しかしながら、医薬投与自体のためには適切でないが、例えば本発明の化合物の単離又はスクリーニングのために使用可能な塩もまた、包含される。

【0026】

40

本発明の化合物の生理学的に許容される塩は、鉱酸、カルボン酸及びスルホン酸の酸付加塩、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、及び安息香酸の塩を包含する。

【0027】

本発明の化合物の生理学的に許容できる塩はまた、慣用の塩基の塩、例えば典型的には、及び好ましくはアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム及びカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム及びマグネシウム塩）、及びアンモニア又は1～16個のC原子を有する有機アミン、例えば典型的には及び好ましくはエチルアミン、ジエチルアミ

50

ン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、プロカイン、ジベンジルアミン、N - メチルモルホリン、アルギニン、リシン、エチレンジアミン及びN - メチルピペリジン由来のアンモニウム塩を包含する。

#### 【0028】

本発明の範囲内では、溶媒和物は、固体又は液体状態で、溶媒分子との配位により複合体を形成する、本発明の化合物のそれらの形である。水和物は、水と配位する溶媒和物の特別な形態である。

#### 【0029】

従って、本発明の範囲内で、用語、溶媒和物はまた、常に、上記引用の定義を有するそれらの水和物も包含する。

10

#### 【0030】

本発明の範囲内で、置換基は、他に特定されない限り、次の意味を有する：

#### 【0031】

アルキル、及びアルコキシ及びアルコシカルボニルにおけるアルキル部分は、分枝又は非分枝アルキルを表し、他に特定されない限り、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、特に(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert - ブチルを包含する。

#### 【0032】

本発明の範囲内のアルコキシとは、好ましくは、特に1 ~ 6、1 ~ 4又は1 ~ 3個の炭素原子を有する分枝又は非分枝アルコキシ残基を表す。1 ~ 3個の炭素原子を有する分枝又は非分枝アルコキシ残基が好ましい。例示的には、及び好ましくは、次のものが言及される：メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、t - ブトキシ、n - ヘキソキシ。

20

#### 【0033】

アルコシカルボニルは、例示的には、及び好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n - プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、t - ブトキシカルボニル、n - ペントキシカルボニル及びn - ヘキソキシカルボニルを表す。

#### 【0034】

ヘテロシクリルとは、4 ~ 8、好ましくは5 ~ 6の環原子、及び一連のN, O, S, SO, SO<sub>2</sub>からの2個までのヘテロ原子及び/又はヘテロ基を有する単環式、複素環式残基を表し、ここで1つの窒素原子がまた、1つのN - 酸化物を形成することができる。複素環は、飽和、又は部分的に不飽和であってもよい。一連のO, N及びSからの2つまでのヘテロ原子を有する、5 ~ 7員の単環式飽和複素環が好ましく、例示的には及び好ましくは、1, 4 - オキサゼパニル、ピロリジン - 1 - イル、ピロリジン - 2 - イル、ピロリン - 3 - イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピラニル、1, 3 - チアゾリジニル、ピペリジン - 1 - イル、ピペリジン - 2 - イル、ピペリジン - 3 - イル、ピペリジン - 4 - イル、チオピラニル、モルホリン - 2 - イル、モルホリン - 3 - イル、モルホリン - 4 - イル、チオモルホリン - 2 - イル、チオモルホリン - 3 - イル、チオモルホリン - 4 - イル、ペル - ヒドロアゼピニル、ピペラジン - 1 - イル、ピペラジン - 2 - イルを包含する。

30

40

#### 【0035】

ハロゲンとは、弗素、塩素、臭素又はヨウ素を表し、他に特定されない限り、弗素及び塩素が好ましい。

#### 【0036】

本発明の範囲内で、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) - シクロアルキルとは、3 ~ 6の環 - 炭素原子を有する、単環式、飽和炭素環を表す。例示的には及び好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルが言及される。

#### 【0037】

Aを表すことができる基の式において、結合線の最終点、これに続く\*は、炭素原子又

50

は  $\text{CH}_2$  基を表さないが、A が結合される、原子への結合の構成要素である。

【0038】

上記に言及される一般的な定義、又は好ましい範囲に関する残基の定義は、式 (I) の最終生成物、及び製造のために必要とされるそれぞれの出発材料又は中間体に類似して適用される。

【0039】

上記に言及される残基又はそれらに関する好ましい範囲の一般的な定義は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、及び (Id) の最終生成物に対し同様にそれらの塩、溶媒和物及びそれらの塩の溶媒和物に対し、同様に製造のために必要とされるそれぞれの出発材料又はその中間生成物に対しても適用される。

10

【0040】

本発明の範囲内で、用語「HIV-1 及び HIV-2 - 誘発性疾患」とは、一般的に、約 3 ~ 6 週間の潜伏期間の後、急性 HIV 感染を導く感染を意味する。これは、発熱、寝汗、疲労、発疹、口腔潰瘍又は関節痛 (関節疼痛) により特徴づけられる。通常、無症状である後続の複数年潜伏期間の後、それらの感染は一般的に、AIDS を導く。

【0041】

式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 及び (Id) の本発明の残基の記載に関しては、以下が適用される：

【0042】

残基の定義において特に記載される残基の各組合せ又は好ましい組合せはまた、個々に言及される残基の組合せによらず、他の組合せの残基の定義により任意に置換される。

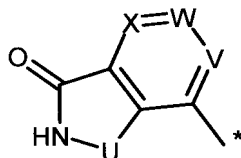
20

【0043】

本発明の主題はまた、式 (I) の化合物、及びそれらの塩、それらの溶媒和物又はそれらの塩の溶媒和物であり、ここで

A は、前述の意味を有し、すなわち下記式：

【化 3】



30

U が、NH、 $\text{CH}_2$  又は  $\text{C}=\text{O}$  を表し、

V が、N 又は CH を表し、

W が、CH 又は CMe を表し、ここで CMe は  $\text{C}-\text{CH}_3$  を表し、

X が、N 又は CH を表し、

\* が、炭素原子への結合点であり、

$\text{R}^1$  が、フェニル又はピリジルを表し、

ここで、フェニルは 1 又は 2 個の置換基により置換され、ここで前記置換基は、ハロゲン、シアノ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ及びトリフルオロメトキシから成る群から互いに独立して選択され、

40

ここで、ピリジルは 1 又は 2 個の置換基により置換され、前記置換基は、ハロゲン、メチル及びトリフルオロメチルから成る群から互いに独立して選択され、そして前記ピリジルの窒素原子は N 酸化物を形成してもよく、

$\text{R}^2$  が、フェニル又はピリジルを表し、

ここで、フェニルは 1 又は 2 個の置換基により置換され、前記置換基は、ハロゲン、シアノ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  - アルキル及び  $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  - アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、

ここで、アルキル及びアルコキシは、その部分において 1 ~ 3 個の弗素原子により置換

50

されてもよく、

ここで、ピリジルは 1 又は 2 個の置換基により置換され得、前記置換基は、ハロゲン、シアノ、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル及び  $(C_1 - C_4)$  - アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、そして前記ピリジルの窒素原子は、N 酸化物を形成してもよく、

ここで、アルキル及びアルコキシは、その部分において 1 ~ 3 個の弗素原子により置換されてもよい。

【0044】

本発明の主題はまた、式 (I) の化合物、及びそれらの塩、それらの溶媒和物又はそれらの塩の溶媒和物であり、

A は、前述の意味を有し、

U が、NH、 $CH_2$ 又は  $C=O$  を表し、

V が、N 又は CH を表し、

W が、CH を表し、

X が、CH を表し、

\* が、炭素原子への結合点であり、

$R^1$  が、フェニル又はピリジルを表し、

ここで、フェニルは 1 又は 2 個の置換基により置換され、ここで前記置換基は、ハロゲン、シアノ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ及びトリフルオロメトキシから成る群から互いに独立して選択され、

ここで、ピリジルは 1 又は 2 個の置換基により置換されてもよく、前記置換基は、ハロゲン、メチル及びトリフルオロメチルから成る群から互いに独立して選択され、前記ピリジルの窒素原子は N 酸化物を形成してもよく、

$R^2$  が、フェニル又はピリジルを表し、

ここで、フェニルは 1 又は 2 個の置換基により置換され、前記置換基は、ハロゲン、シアノ、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル及び  $(C_1 - C_4)$  - アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、

ここで、アルキル及びアルコキシは、その部分において 1 ~ 3 個の弗素原子により置換されてもよく、

ここで、ピリジルは 1 又は 2 個の置換基により置換されてもよく、前記置換基は、ハロゲン、シアノ、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル及び  $(C_1 - C_4)$  - アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、そして前記ピリジルの窒素原子は、N 酸化物を形成してもよく、

ここで、アルキル及びアルコキシは、その部分において 1 ~ 3 個の弗素原子により置換されてもよい。

【0045】

本発明の主題はまた、式 (I) の化合物、及びそれらの塩、それらの溶媒和物又はそれらの塩の溶媒和物であり、ここで

A は、前述の意味を有し、

U が、NH 又は  $CH_2$  を表し、

V が、N 又は CH を表し、

W が、CH 又は CMe を表し、ここで CMe は  $C-CH_3$  を表し、

X が、N 又は CH を表し、

\* が、炭素原子への結合点であり、

$R^1$  が、ピリジルを表し、

ここで、ピリジルは 1 又は 2 個の置換基により置換されてもよく、前記置換基は、ハロゲン、メチル及びトリフルオロメチルから成る群から互いに独立して選択され、前記ピリジルの窒素原子は N 酸化物を形成してもよく、

$R^2$  が、フェニルを表し、

ここで、フェニルは 1 又は 2 個の置換基により置換され、前記置換基は、ハロゲン、シアノ、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル及び  $(C_1 - C_4)$  - アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、

ここで、アルキル及びアルコキシは、その部分において 1 ~ 3 個の弗素原子により置換されてもよい。

【 0 0 4 6 】

本発明の主題はまた、式 ( I ) の化合物、及びそれらの塩、それらの溶媒和物又はそれらの塩の溶媒和物であり、

A は、前述の意味を有し、

U が、NH、又は  $\text{CH}_2$  を表し、

V が、N 又は CH を表し、

W が、CH を表し、

X が、CH を表し、

\* が、炭素原子への結合点であり、

$\text{R}^1$  が、ピリジルを表し、

ここで、ピリジルは 1 又は 2 個の置換基により置換されてもよく、前記置換基は、ハロゲン、メチル及びトリフルオロメチルから成る群から互いに独立して選択され、前記ピリジルの窒素原子は N 酸化物を形成してもよく、

$\text{R}^2$  が、フェニルを表し、

ここで、フェニルは 1 又は 2 個の置換基により置換され、前記置換基は、ハロゲン、シアノ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  - アルキル及び  $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  - アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、

ここで、アルキル及びアルコキシは、その部分において 1 ~ 3 個の弗素原子により置換されてもよい。

【 0 0 4 7 】

本発明の主題はまた、式 ( I ) の化合物、及びそれらの塩、それらの溶媒和物又はそれらの塩の溶媒和物であり、

A は、前述の意味を有し、

U が、NH 又は  $\text{CH}_2$  を表し、

V が、N 又は CH を表し、

W が、CH 又は CMe を表し、ここで CMe は  $\text{C} - \text{CH}_3$  を表し、

X が、N 又は CH を表し、

\* が、炭素原子への結合点であり、

$\text{R}^1$  が、3 - ピリジル又は 4 - ピリジルを表し、

ピリジルはハロゲン置換基により置換されてもよく、

$\text{R}^2$  が、フェニルを表し、

ここで、フェニルは 1 又は 2 個の置換基により置換され、前記置換基は、ハロゲン、シアノ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  - アルキル、トリフルオロ -  $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  - アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  - アルコキシ、トリフルオロ -  $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  - アルコキシ及びジフルオロ -  $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  - アルコキシから成る群から互いに独立して選択される。

【 0 0 4 8 】

本発明の主題はまた、式 ( I ) の化合物、及びそれらの塩、それらの溶媒和物又はそれらの塩の溶媒和物であり、

A は、前述の意味を有し、

U が、NH 又は  $\text{CH}_2$  を表し、

V が、N 又は CH を表し、

W が、CH を表し、

X が、CH を表し、

\* が、炭素原子への結合点であり、

$\text{R}^1$  が、3 - ピリジル又は 4 - ピリジルを表し、

ここで、ピリジルはハロゲン置換基により置換されてもよく、

$\text{R}^2$  が、フェニルを表し、

ここで、フェニルは 1 又は 2 個の置換基により置換され、前記置換基は、ハロゲン、シ

10

20

30

40

50

アノ、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル、トリフルオロ -  $(C_1 - C_4)$  - アルキル、 $(C_1 - C_4)$  - アルコキシ、トリフルオロ -  $(C_1 - C_4)$  - アルコキシ及びジフルオロ -  $(C_1 - C_4)$  - アルコキシから成る群から互いに独立して選択される。

#### 【0049】

本発明の主題はまた、式(I)の化合物、及びそれらの塩、それらの溶媒和物又はそれらの塩の溶媒和物であり、

Aは、前述の意味を有し、

Uは、NH又は $CH_2$ 、好ましくは $CH_2$ を表し、

Vは、N又はCH、好ましくはNを表し、

Wは、CH又はCMeを表し、ここでCMeはC -  $CH_3$ を表し、

Xは、N又はCH、好ましくはNを表し、

\*は、炭素原子への結合点であり、

$R^1$ は、フェニルを表し、

ここで、フェニルは、1～3個、好ましくは1～2個の置換基により置換され、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル、 $(C_3 - C_6)$  - シクロアルキル、 $(C_1 - C_4)$  - アルキルアミノ及び $(C_1 - C_4)$  - アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、

ここで、アルキル、シクロアルキル、アルキルアミノ及びアルコキシは順に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_4)$  - アルコキシ、アミノ、モノー $(C_1 - C_4)$  - アルキルアミノ、ジ -  $(C_1 - C_4)$  - アルキルアミノ、 $(C_3 - C_7)$  - シクロアルキル及び4～7 - 員のヘテロシクリルから成る群から選択される基により、同様に又は異なって、1～3回、置換されてもよく、

ここで、好ましい1～2個の置換基は、より好ましくは、ハロゲン、ニトロ、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル及び $(C_1 - C_4)$  - アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、前記ハロゲンは、より好ましくは、Cl及びFから互いに独立して選択され、アルキル及びアルコキシは、その部分において弗素原子により1～3回、好ましくは2つの弗素原子により、より好ましくは3個の弗素原子により置換されてもよく；そして

$R^2$ は、フェニルを表し、

ここで、フェニルは、1～3個、好ましくは1～2個の置換基により置換され、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル、 $(C_3 - C_6)$  - シクロアルキル、 $(C_1 - C_4)$  - アルキルアミノ及び $(C_1 - C_4)$  - アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、

ここで、アルキル、シクロアルキル、アルキルアミノ及びアルコキシは順に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_4)$  - アルコキシ、アミノ、モノー $(C_1 - C_4)$  - アルキルアミノ、ジ -  $(C_1 - C_4)$  - アルキルアミノ、 $(C_3 - C_7)$  - シクロアルキル及び4～7 - 員のヘテロシクリルから成る群から選択される基により、同様に又は異なって、1～3回、置換されてもよく、

ここで、好ましい1～2個の置換基は、より好ましくは、ハロゲン、ニトロ、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル及び $(C_1 - C_4)$  - アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、前記ハロゲンは、より好ましくは、Cl及びFから互いに独立して選択され、アルキル及びアルコキシは、その部分において弗素原子により1～3回、好ましくは2つの弗素原子により、より好ましくは3個の弗素原子により置換されてもよく、

$R^2$ は、最も好ましくは、3 - Cl - 5 -  $CF_3O$  - フェニルを表す。

#### 【0050】

本発明の主題はまた、式(I)の化合物、及びそれらの塩、それらの溶媒和物又はそれらの塩の溶媒和物であり、

Aは、前述の意味を有し、

Uは、NH又は $CH_2$ 、好ましくは $CH_2$ を表し、

Vは、N又はCH、好ましくはNを表し、

Wは、CH又はCMeを表し、ここでCMeはC -  $CH_3$ を表し、

10

20

30

40

50

X は、N 又は C H、好ましくは N を表し、

\* は、炭素原子への結合点であり、

R<sup>1</sup> は、ピリジルを表し、

ここで、ピリジルは、1 又は 2 個の置換基により置換されてもよく、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) - シクロアルキル、及び (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、そして前記ピリジルの窒素原子は N 酸化物を形成してもよく、

ここで、アルキル、シクロアルキル、及びアルコキシは順に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシ、アミノ、モノー (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルアミノ、ジ - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルアミノ、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル及び 4 ~ 7 - 員のヘテロシクリルから成る群から選択される基により、同様に又は異なって、1 ~ 3 回、置換されてもよく、

R<sup>1</sup> は、好ましくは、3 - ピリジル又は 4 - ピリジルを表し、

ピリジルはハロゲン置換基により置換されてもよく、

R<sup>1</sup> は、最も好ましくは、ピリジルを表し；そして

R<sup>2</sup> は、フェニルを表し、

ここで、フェニルは、1 ~ 3 個、好ましくは 1 ~ 2 個の置換基により置換され、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) - シクロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルアミノ及び (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、

ここで、アルキル、シクロアルキル、アルキルアミノ及びアルコキシは順に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシ、アミノ、モノー (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルアミノ、ジ - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルアミノ、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル及び 4 ~ 7 - 員のヘテロシクリルから成る群から選択される基により、同様に又は異なって、1 ~ 3 回、置換されてもよく、

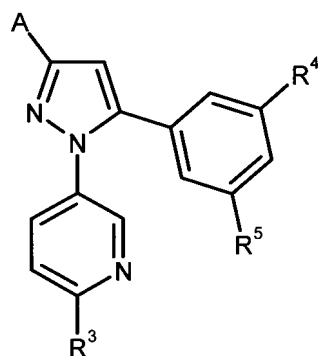
ここで、好ましい 1 ~ 2 個の置換基は、より好ましくは、ハロゲン、ニトロ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル及び (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、前記ハロゲンは、より好ましくは、C 1 及び F から互いに独立して選択され、アルキル及びアルコキシは、弗素原子により 1 ~ 3 回、好ましくは 2 つの弗素原子により、より好ましくは 3 個の弗素原子により置換されてもよく、

R<sup>2</sup> は、最も好ましくは、3 - C 1 - 5 - C F<sub>3</sub> O - フェニルを表す。

【 0 0 5 1 】

本発明の主題はまた、下記式 ( I a ) :

【 化 4 】



( I a )

で表される化合物、及びその塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物であり、  
A は、前述の意味を有し、すなわち下記式：

10

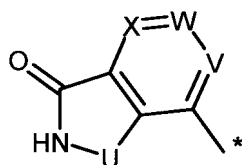
20

30

40



## 【化 5】



[式中、

10

U は、窒素又は炭素を表し、

ここで、窒素は、アルキル置換基により置換されてもよく、

ここで、炭素は、互いに独立して選択された 1 ～ 2 個のアルキル置換基、又はオキソ置換基により置換されてもよく、

V は窒素又は炭素を表し、

炭素は、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチル及びトリフルオロメチルから成る群から選択される置換基により置換されてもよく、

W は、窒素又は炭素を表し、

炭素は、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチル及びトリフルオロメチルから成る群から選択される置換基により置換されてもよく、

20

X は、窒素又は炭素を表し、

炭素は、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチル及びトリフルオロメチルから成る群から選択される置換基により置換されてもよく、

\* は、炭素原子への結合点である]で表される基を表し、

R<sup>3</sup> は、水素、ハロゲン、アミノ、トリフルオロメチル又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルを表し、

R<sup>4</sup> は、水素、ハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシを表し、

ここでアルキル及びアルコキシは、1 ～ 3 個の弗素原子により置換されてもよく、そして

30

R<sup>5</sup> は、水素、ハロゲン、シアノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) - シクロアルキル又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシを表し、

ここで、R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> は同時に、水素であることはできない。

## 【0052】

本発明の主題はまた、下記式 (I a) で表される化合物、及びその塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物であり、

A が前述の意味を有し、

U が、NH 又は CH<sub>2</sub> を表し、

V が、N 又は CH を表し、

W が、CH 又は CMe を表し、ここで CMe は C - CH<sub>3</sub> を表し、

40

X が、N 又は CH を表し、

\* が、炭素原子への結合点であり、

R<sup>3</sup> が、水素又はメチルを表し、

R<sup>4</sup> が、弗素、ジフルオロメトキシ又はトリフルオロメトキシを表し、

R<sup>5</sup> が、弗素、塩素、臭素又はメトキシを表す。

## 【0053】

本発明の主題はまた、下記式 (I a) で表される化合物、及びその塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物であり、ここで

A が前述の意味を有し、ここで

U が、NH 又は CH<sub>2</sub> を表し、

50

V が、N 又は C H を表し、

W が、C H を表し、

X が、C H を表し、そして

\* が、炭素原子への結合点であり、

R<sup>3</sup> が、水素又はメチルを表し、

R<sup>4</sup> が、弗素、ジフルオロメトキシ又はトリフルオロメトキシを表し、

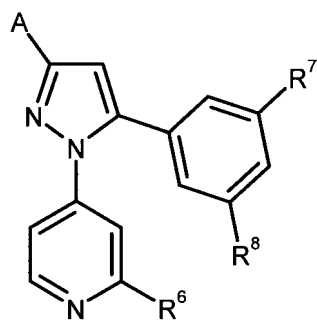
R<sup>5</sup> が、弗素、塩素、臭素又はメトキシを表す。

【 0 0 5 4 】

本発明の主題はまた、下記式 ( I b ) :

【 化 6 】

10



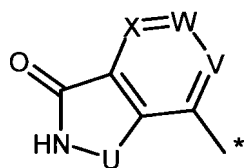
( I b )

20

で表される化合物、及びその塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物であり、

A は、前述の意味を有し、すなわち下記式 :

【 化 7 】



30

[ 式中、

U は、窒素又は炭素を表し、

ここで、窒素はアルキル置換基により置換されてもよく、

ここで、炭素は、互いに独立して選択された 1 ~ 2 個のアルキル置換基、又はオキソ置換基により置換されてもよく、

V は窒素又は炭素を表し、

ここで、炭素は、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチル及びトリフルオロメチルから成る群から選択される置換基により置換されてもよく、

40

W は、窒素又は炭素を表し、

ここで、炭素は、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチル及びトリフルオロメチルから成る群から選択される置換基により置換されてもよく、

X は、窒素又は炭素を表し、

ここで、炭素は、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチル及びトリフルオロメチルから成る群から選択される置換基により置換されてもよく、

\* は、炭素原子への結合点である]で表される基を表し、

R<sup>6</sup> は、水素、ハロゲン、アミノ、トリフルオロメチル、( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキル又は ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルコキシを表し、

50

$R^7$ は、水素、ハロゲン、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル又は $(C_1 - C_4)$ -アルコキシを表し、

ここで、アルキル及びアルコキシは、1～3個の弗素原子により置換されてもよく、

$R^8$ は、水素、ハロゲン、シアノ、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、 $(C_3 - C_6)$ -シクロアルキル又は $(C_1 - C_4)$ -アルコキシを表し、

ここで、 $R^7$ 及び $R^8$ は同時に、水素であることはできない。

【0055】

本発明の主題はまた、下記式(I b)で表される化合物、及びその塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物であり、

Aが前述の意味を有し、

Uが、NH、又は $CH_2$ を表し、

Vが、N又はCHを表し、

Wが、CH又はCMeを表し、ここでCMeは $C - CH_3$ を表し、

Xが、N又はCHを表し、

\*が、炭素原子への結合点であり、

$R^6$ が、塩素、トリフルオロメチルメチル又はメトキシを表し、

$R^7$ が、弗素、メトキシ、ジフルオロメトキシ又はトリフルオロメトキシを表し、

$R^8$ が、弗素、塩素、臭素又はメトキシを表す。

10

【0056】

本発明の主題はまた、下記式(I b)で表される化合物、及びその塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物であり、

Aが前述の意味を有し、

Uが、NH、又は $CH_2$ を表し、

Vが、N又はCHを表し、

Wが、CHを表し、

Xが、CHを表し、

\*が、炭素原子への結合点であり、

$R^6$ が、塩素、トリフルオロメチルメチル又はメトキシを表し、

$R^7$ が、弗素、メトキシ、ジフルオロメトキシ又はトリフルオロメトキシを表し、

$R^8$ が、弗素、塩素、臭素又はメトキシを表す。

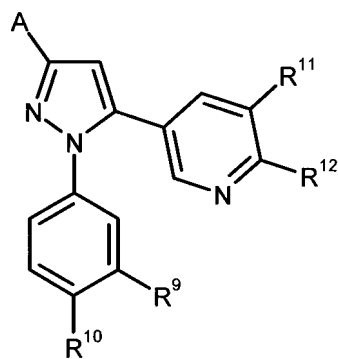
20

30

【0057】

本発明の主題はまた、下記式(I c)：

【化8】



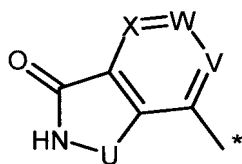
(I c)

40

で表される化合物、及びその塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物であり、

Aは、前述の意味を有し、すなわち下記式：

## 【化 9】



[式中、

U が、NH 又は  $\text{CH}_2$  を表し、

V が、N 又は CH を表し、

W が、CH 又は CMe を表し、ここで CMe は  $\text{C}-\text{CH}_3$  を表し、

X が、N 又は CH を表し、

\* が、炭素原子への結合点である]で表される基を表し、

$\text{R}^9$  は、水素、ハロゲン、シアノ、 $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -アルキル又は $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -アルコキシを表し、

ここで、アルキル及びアルコキシは、1～3個の弗素原子により置換されてもよく、

$\text{R}^{10}$  は、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、 $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -アルキル又は $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -アルコキシを表し、

ここで、 $\text{R}^9$  及び  $\text{R}^{10}$  は同時に、水素であることはできず、

$\text{R}^{11}$  は、水素、ハロゲン、シアノ、 $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -アルキル、又は $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -アルコキシを表し、

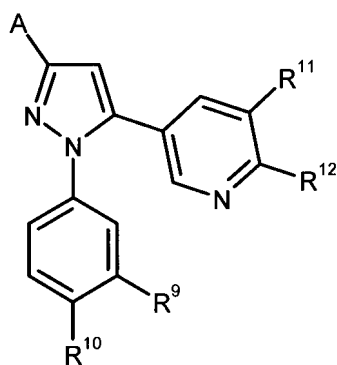
ここでアルキル及びアルコキシは、1～3個の弗素原子により置換されてもよく、

 $\text{R}^{12}$  は、水素、 $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -アルキル、又はハロゲンを表す。

## 【0058】

本発明の主題はまた、下記式 (Ic) :

## 【化 10】



(Ic)

で表される化合物、及びその塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物でもあり、

A は、前述の意味を有し、

U が、NH 又は  $\text{CH}_2$  を表し、

V が、N 又は CH を表し、

W が、CH を表し、

X が、N 又は CH を表し、

\* が、炭素原子への結合点であり、

$\text{R}^9$  は、水素、ハロゲン、シアノ、 $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -アルキル又は $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -アルコキシを表し、

ここで、アルキル及びアルコキシは、1～3個の弗素原子により置換されてもよく、

$R^{10}$ は、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル又は $(C_1 - C_4)$ -アルコキシを表し、

ここで、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は同時に、水素であることはできず、

$R^{11}$ は、水素、ハロゲン、シアノ、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、又は $(C_1 - C_4)$ -アルコキシを表し、

ここで、アルキル及びアルコキシは、1～3個の弗素原子により置換されてもよく、

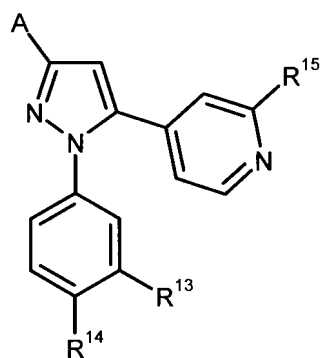
$R^{12}$ は、水素、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、又はハロゲンを表す。

【0059】

本発明の主題はまた、下記式(I d)：

【化11】

10



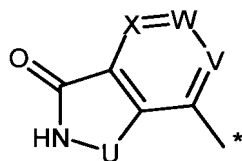
(I d)

20

で表される化合物、及びその塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物であり、

Aは、前述の意味を有し、すなわち下記式：

【化12】



30

[式中、

Uが、NH又は $CH_2$ を表し、

Vが、N又はCHを表し、

Wが、CH又はCMeを表し、ここでCMeは $C - CH_3$ を表し、

Xが、N又はCHを表し、

\*が、炭素原子への結合点である]で表される基を表し、

$R^{13}$ は、水素、ハロゲン、シアノ、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル又は $(C_1 - C_4)$ -アルコキシを表し、

40

ここで、アルキル及びアルコキシは、1～3個の弗素原子により置換されてもよく、

$R^{14}$ は、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル又は $(C_1 - C_4)$ -アルコキシを表し、

ここで、 $R^{13}$ 及び $R^{14}$ は同時に、水素であることはできず、

$R^{15}$ は、水素、ハロゲン、シアノ、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、又は $(C_1 - C_4)$ -アルコキシを表し、

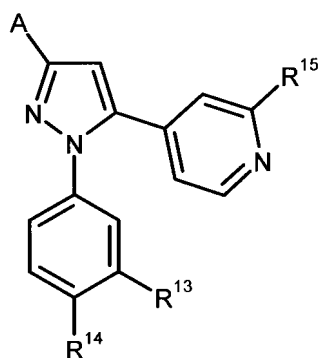
ここで、アルキル及びアルコキシは、1～3個の弗素原子により置換されてもよい。

【0060】

本発明の主題はまた、下記式(I d)：

50

## 【化 1 3】



( I d )

10

で表される化合物、及びその塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物であり、

A は、前述の意味を有し、

U が、NH、又はCH<sub>2</sub>を表し、

V が、N又はCHを表し、

W が、CHを表し、

X が、CHを表し、

\* が、炭素原子への結合点であり、

20

R<sup>13</sup>は、水素、ハロゲン、シアノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル又は(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシを表し、

ここで、アルキル及びアルコキシは、1 ~ 3 個の弗素原子により置換されてもよく、

R<sup>14</sup>は、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル又は(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシを表し、

ここで、R<sup>13</sup>及びR<sup>14</sup>は同時に、水素であることはできず、

R<sup>15</sup>は、水素、ハロゲン、シアノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、又は(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシを表し、

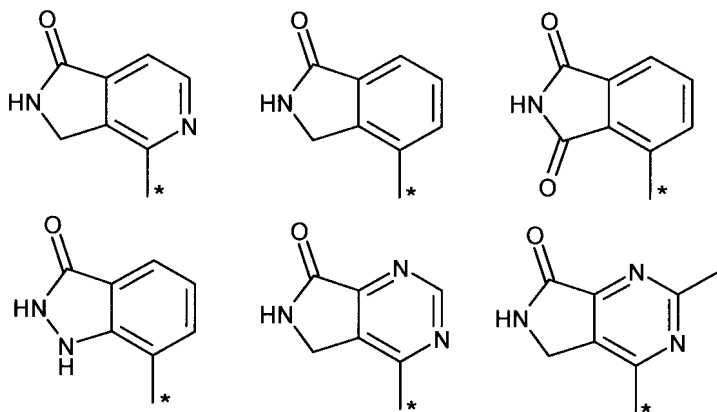
ここで、アルキル及びアルコキシは、1 ~ 3 個の弗素原子により置換されてもよい。

30

## 【 0 0 6 1】

本発明のいくつかの典型的な実施形態によれば、好ましくは、A は下記式：

## 【化 1 4】



40

から選択された群を表し、式中、\* は炭素原子への結合点である。

## 【 0 0 6 2】

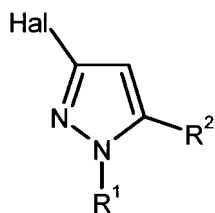
本発明の主題はさらに、式 ( I )、( I a )、( I b )、( I c ) 及び ( I d ) の化合

50

物の合成方法であり、

下記式 (II) :

【化 1 5】



(II)

10

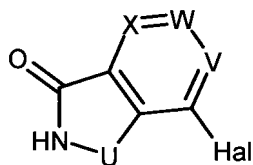
[ 式中、

Hal は、塩素、臭素又はヨウ素を表し、そして

R¹及びR²は、上記に定義される意味を有する ] で表される化合物と、

下記式 (III) :

【化 1 6】



(III)

20

[ 式中、

Hal は、塩素、臭素又はヨウ素を表し、そして

U、V、W及びXは、上記に定義される意味を有する ] で表される化合物とを反応させることを含む。

【0063】

30

式 (II) に従って本発明の生成方法に関しては、次の通りであることを意味し :

置換基 R¹及びR²は、下記から互いに独立して選択される :

R¹は、フェニル又はピリジルを表し、

ここで、フェニルは、1 ~ 3 個、好ましくは 1 ~ 2 個の置換基により置換され、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、(C₁ - C₄) - アルキル、(C₃ - C₆) - シクロアルキル、(C₁ - C₄) - アルキルアミノ及び (C₁ - C₄) - アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、

ここで、アルキル、シクロアルキル、アルキルアミノ及びアルコキシは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、(C₁ - C₄) - アルコキシ、アミノ、モノー (C₁ - C₄) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ - C₄) - アルキルアミノ、(C₃ - C₇) - シクロアルキル及び 4 ~ 7 - 員のヘテロシクリルから成る群から選択される基により、同様に又は異なって、1 ~ 3 回、置換されてもよく、

40

ここで、ピリジルは、1 又は 2 個の置換基により置換されてもよく、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、(C₁ - C₄) - アルキル、(C₃ - C₆) - シクロアルキル、及び (C₁ - C₄) - アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、前記ピリジルの窒素原子は N 酸化物を形成してもよく、

ここで、アルキル、シクロアルキル、及びアルコキシは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、(C₁ - C₄) - アルコキシ、アミノ、モノー (C₁ - C₄) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ - C₄) - アルキルアミノ、(C₃ - C₇) - シクロアルキル及び 4 ~ 7 - 員のヘテロシクリルから成る群から選択される基により、同様に又は異なって、1 ~ 3 回、置換されて

50

もよく、

$R^2$ は、フェニル又はピリジルを表し、

ここで、フェニルは、1～3個、好ましくは1～2個の置換基により置換され、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、 $(C_3 - C_6)$ -シクロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ -アルキルアミノ及び $(C_1 - C_4)$ -アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、

ここで、アルキル、シクロアルキル、アルキルアミノ及びアルコキシは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ、アミノ、モノ- $(C_1 - C_4)$ -アルキルアミノ、ジ- $(C_1 - C_4)$ -アルキルアミノ、 $(C_3 - C_7)$ -シクロアルキル及び4～7-員のヘテロシクリルから成る群から選択される基により、同様に又は異なって、1～3回、置換されてもよく、

ここで、ピリジルは、1又は2個の置換基により置換され得、前記置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、 $(C_3 - C_6)$ -シクロアルキル、及び $(C_1 - C_4)$ -アルコキシから成る群から互いに独立して選択され、前記ピリジルの窒素原子はN酸化物を形成してもよく、

ここで、アルキル、シクロアルキル、及びアルコキシは順に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ、アミノ、モノ- $(C_1 - C_4)$ -アルキルアミノ、ジ- $(C_1 - C_4)$ -アルキルアミノ、 $(C_3 - C_7)$ -シクロアルキル及び4～7-員のヘテロシクリルから成る群から選択される基により、同様に又は異なって、1～3回、置換されてもよく、

置換基U、V、W及びXは、下記から互いに独立して選択される：

Uは、窒素又は炭素を表し、

ここで、窒素はアルキル置換基により置換されてもよく、

ここで、炭素は、互いに独立して選択された1～2個のアルキル置換基、又はオキソ置換基により置換されてもよく；

Vは窒素又は炭素を表し、

ここで、炭素は、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチル及びトリフルオロメチルから成る群から選択される置換基により置換されてもよく；

Wは、窒素又は炭素を表し、

ここで、炭素は、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチル及びトリフルオロメチルから成る群から選択される置換基により置換されてもよく；、

Xは、窒素又は炭素を表し、

ここで、炭素は、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メトキシ、メチル及びトリフルオロメチルから成る群から選択される置換基により置換されてもよい。

#### 【0064】

一般的に反応は、不活性溶媒中、2段階で行われ、まず有機金属成分の形成、続いて触媒錯体及び塩基の存在下、好ましくは高圧及び酸素排除下、50～150の温度範囲での反応段階を伴う。

#### 【0065】

上記に特定される方法に従って生成される式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)及び(I d)の化合物は、追加の式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、及び(I d)の化合物を得るために、当該分野で公知の条件に従って切断される保護基を有することができる。

#### 【0066】

上記に特定される方法に従って生成される式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)及び(I d)の化合物は、当該分野で公知の酸化剤を用いる選択的酸化により、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、及び(I d)の追加的な化合物に変換されることができる。

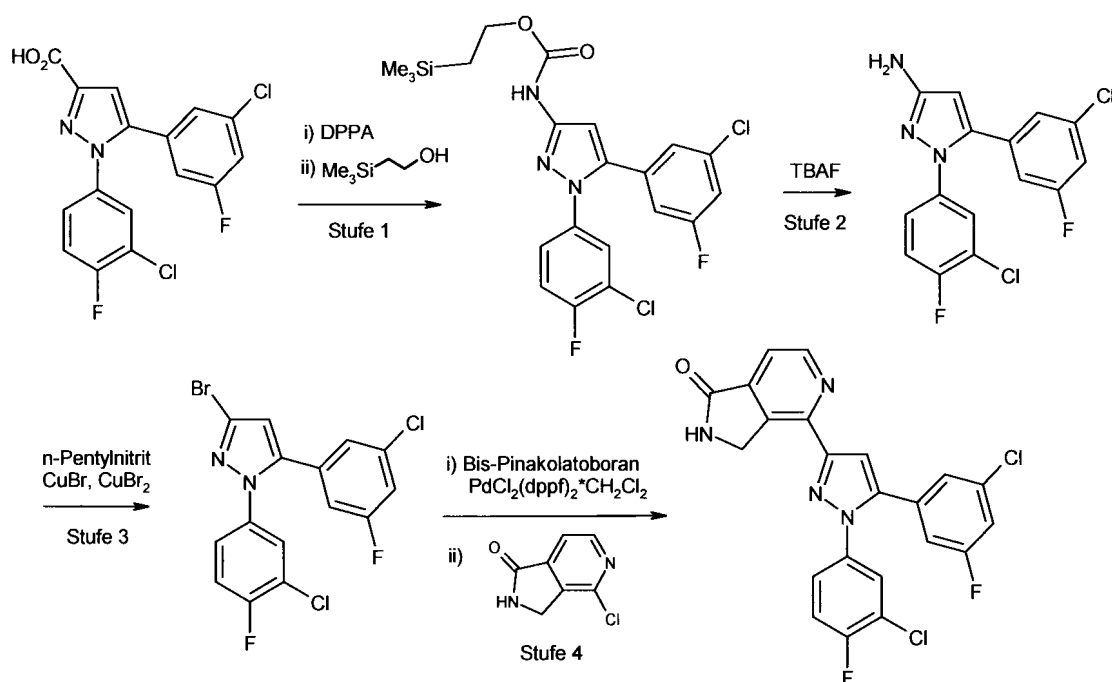
#### 【0067】

本発明の化合物の生成は、次の合成図により例示され得る。



## 合成図

## 【化 17】



## 【0068】

本発明の化合物は、予測し得ない価値ある薬理学的作用範囲を示す。

## 【0069】

従って、それらはヒト及び動物における疾患の治療及び／又は予防方法における薬物としての使用のために適切である。

## 【0070】

本発明の化合物は、特に、有利な抗レトロウイルス活性範囲により特徴づけられる。

30

## 【0071】

従って、本発明のさらなる主題は、レトロウイルス、特にHIVにより引き起こされる疾患の治療及び／又は予防方法における本発明の化合物の使用である。

## 【0072】

本発明のさらなる主題は、疾患、特に前述の疾患の治療及び／又は予防方法における本発明の化合物の使用である。

## 【0073】

本発明のさらなる主題は、本発明の化合物の、疾患、特に前述の疾患の治療及び／又は予防方法において使用するための薬物の製造のための使用である。

## 【0074】

本発明のさらなる主題は、治療的有効量の本発明の化合物を用いての、疾患、特に前述の疾患の治療及び／又は予防方法である。

40

## 【0075】

これに関連して、本発明のさらなる主題は、特に、レトロウイルスにより引き起こされる疾患、特にHIVにより引き起こされるそれらの疾患の予防及び／又は治療方法における、治療的有効量の本発明の化合物の使用である。

## 【0076】

ヒト医学における薬物治療領域の中では、下記を例として挙げるができる：

1. ) ヒトレトロウイルス感染の治療及び予防。
2. ) HIV - 1 (ヒト免疫不全ウイルス；従来よりHTLVIII / LAVとして知

50

られている)及びHIV-2により引き起こされる感染及び疾患(AIDS)、それらに関連する段階、例えばARC(AIDS関連症候群)及びLAS(リンパ節腫脹症候群)、並びにそれらのウイルスにより引き起こされる免疫不全及び脳症の治療及び予防。

3.) 単剤又は多剤耐性HIVウイルスにより引起されるHIV感染の治療。

【0077】

用語「耐性HIVウイルス」とは、例えばヌクレオシドRT阻害剤(NRTI)、非ヌクレオシドRT阻害剤(NNRTI)、インテグラーゼ阻害剤(II)、プロテアーゼ阻害剤(PI)、又は他の活性成分に対する耐性を有するウイルス、例えばT20(融合阻害剤)に対する耐性を有するHIVウイルスを意味する。用語「耐性HIVウイルス」とはまた、ヌクレオチドRT阻害剤(NtRI)に対する耐性を有するHIVウイルスも意味する。

10

4.) AIDS-保菌状態(AIDS-伝播状態)の治療又は予防。

5.) HIV-I又はHTLV-II感染の治療又は予防。

【0078】

獣医学においては、例えば下記指標が列举される：

- a) マエディ-ビスナ(Maedi visna)(羊及びヤギにおける)による感染
- b) 進行性肺炎ウイルス(PPV)(羊及びヤギにおける)による感染
- c) ヤギ関節炎脳炎ウイルス(羊及びヤギにおける)による感染
- d) Zwoegerziekteウイルス(羊における)による感染
- e) 感染性貧血ウイルス(ウマにおける)による感染
- f) ネコ白血病ウイルスにより引き起こされる感染
- g) ネコ免疫不全ウイルス(FIV)により引き起こされる感染
- h) サル免疫不全ウイルス(SIV)により引き起こされる感染。

20

【0079】

ヒトの医学における薬物治療領域の中では、上記ポイント2、3及び4が好ましい。従って、番号2)~4)に特定される指標が、それらの予防及び/又は治療のための方法への本発明の化合物の使用のために好ましい領域である。

【0080】

本発明の物質は、既知非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤(NNRTIs)、例えばエファビレンツ又はネビラピンに対する耐性を有するHIVウイルスと闘うための使用のために、特に適切である。

30

【0081】

従って、既知の非ヌクレオシドRT阻害剤に対する耐性をすでに有するHIVウイルスにより引き起こされる疾患は、そのような疾患を予防し、そして/又は治療するためへの本発明の化合物の使用のために好ましい治療領域である。

【0082】

本発明の化合物は、全身的に及び/又は局所的に有効であり得る。この目的のため、それらは適切な形態、例えば経口、非経口、肺、鼻、舌下、舌、頬、直腸、経皮、経皮、結膜、耳経路により、又はインプラント又はステントとして投与されてもよい。従って、本発明は、本発明の化合物の投与のためのそれらの薬物投与経路を包含する。

【0083】

本発明の化合物は、それらの薬物投与経路のために、適切な形で投与されることができる。

40

【0084】

技術水準に従って機能し、且つ本発明の化合物を迅速に及び/又は変性された形で放出する投与手段が、経口投与のために適切である；前記投与手段は、結晶形、及び/又は非晶形、及び/又は溶解形、例えば錠剤(非被覆又は被覆錠剤、例えば本発明の化合物の放出を調節する、遅く溶解するか又は不溶性である、腸溶性又は被膜を有する錠剤)、口の中で急速に溶解する錠剤又はフィルム被覆されたノウエハ様形、フィルム被覆された形/凍結乾燥形、カプセル(例えば、ハード又はソフトゼラチンカプセル)、糖衣錠、顆粒、ペレット、粉末、エマルジョン、懸濁液、エマルゾル又は溶液において本発明の化合物を

50

含む。

【0085】

非経口投与は、再吸収段階を回避しながら（例えば、静脈内、動脈内、心臓内、脊髄内又は腰椎内経路）、又は再吸収を包含しながら（例えば、筋肉内、皮下、皮内、経皮又は腹腔内経路）行われる。非経口投与のために適切な投与形は、中でも溶液、懸濁液、エマルジョン凍結乾燥物又は無菌粉末の形での注射及び点滴製剤である。

【0086】

以下の手段は、他の投与経路のために適切である：吸入薬（例えば、粉末吸入器、ネブライザー）、点鼻薬、鼻溶液、鼻スプレー、錠剤、フィルム被覆されたノウェハ様薬物、又は舌、舌下又は頬側投与のためのカプセル、坐剤、耳又は眼用製剤、腔用カプセル剤、水性懸濁剤（ローション、振盪混合物）、親油性懸濁液、軟膏、クリーム、経皮治療システム（例えば、パッチ）、ミルク、ペースト、フォーム、散布剤、インプラントまたはステント。

10

【0087】

本発明の化合物は、前述の投与形態に変換されることができる。これは不活性、非毒性の医薬的に適切な賦形剤との混合により、公知の手段で行うことができる。後者の賦形剤は、担体物質（例えば、微晶性セルロース、ラクトース、マンニトール）、溶媒（例えば、液体ポリエチレングリコール）、乳化剤及び分散剤又は湿潤剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム、ポリオキシソルビタンオレエート）、結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン）、合成及び天然ポリマー（例えば、アルブミン）、安定剤（例えば、酸化防止剤、例えばアスコルビン酸）、色素（例えば、無機顔料、例えば酸化鉄）、及び風味剤及び／又は臭気補正剤を包含する。

20

【0088】

本発明のさらなる主題は、通常、1又は2以上の不活性、非毒性の医薬的に適切な賦形剤と共に、少なくとも1つの本発明の化合物を含む薬剤、及び前述の目的のためへのその使用である。

【0089】

一般的に、所望の結果を達成するために、潜在的に複数の単回用量の形で、体重当たり0.1～200mg/kg、好ましくは1～100mg/kgの合計量で本発明の活性成分を投与することが、ヒト及び獣医学的薬物治療において有利であることが示されている。単回用量は好ましくは、体重当たり1～80mg/kg、特に1～30mg/kgの量で活性成分を含む。

30

【0090】

それにもかかわらず、すなわち体重、投与経路、活性物質に対する個人の対応、製剤の性質、及び投与が起こる時間又は間隔に依存して、前記量の範囲外とすることが、しばしば必要とされる。例えば、ある場合には前述の最小量よりも低い量で十分であり、また他の場合には前述の上限を超えてもよい。大量を投与する場合、それらを1日かけて別々の用量で分割することが推奨される。

【0091】

他に特定されない限り、次の試験及び実施例における百分率は、重量%として与えられ；部は重量部である。液体／液体溶液の媒体比、希釈比及び濃度の読み取りは、それぞれの場合、体積を言及する。表記「w/v」とは、「重量／体積」を意味する。従って、例えば「10%w/v」とは、100mlの溶液又は懸濁液が10gの物質を含むことを意味する

40

実施例

略語

【表 1】

bs	幅広いシングレット (NMR)	
bd	幅広いダブレット (NMR)	
cat.	触媒	
CI	化学イオン化 (MS)	
CMe	C-CH <sub>3</sub>	
dd	ダブレットのダブレット (NMR)	
DMF	ジメチルホルムアミド	10
DMSO	ジメチルスルホキシド	
dt	トリプレットのダブレット (NMR)	
d. Th.	理論的収率	
EI	電子衝撃イオン化 (MS)	
eq.	当量	
ESI	エレクトロスプレーイオン化 (MS)	
Et	エチル	
ges.	飽和された	
h	時	
HPLC	高圧、高性能液体クロマトグラフィー	20
conc.	濃縮された	
LC-MS	液体クロマトグラフィー - 質量分析	
LHMDS	リチウムビス (トリメチルシリル) アミド	
m	マルチプレット (NMR)	
Me	メチル	
min	分	
MS	質量分析法	
NMR	核磁気共鳴	
Ph	フェニル	
q	カルテット (NMR)	30
quint	クインテット (NMR)	
RT	室温	
R <sub>t</sub>	保持時間 (HPLC)	
s	シングレット (NMR)	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
UV	紫外分光測定	
wässr.	水性、水溶液	

## A . L C - M S 及び H P L C 法

40

## 方法 1 ( L C - M S ) :

【 0 0 9 2 】

装置: Waters ACQUITY SQD UPLC システム; カラム: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8  $\mu$  50 mm x 1 mm; 溶離液A: 1 L の水 + 0.25 ml の99%蟻酸、溶離液B: 1 L のアセトニトリル+ 0.25 mlの 99%蟻酸; 勾配: 0.0分90% A 1.2 分5% A 2.0分 5% A; ヒーター: 50 °C; 流速: 0.40 ml/分; UV検出: 210-400 nm。

## 方法 2 ( L C - M S ) :

【 0 0 9 3 】

装置: Micromass Quattro Premier with Waters UPLC Acquity; カラム: Thermo Hyper sil GOLD 1.9  $\mu$  50 x 1 mm; 溶離液A: 1 L の水 + 0.5 ml の50%蟻酸、溶離液B: 1 L の

50

アセトニトリル+ 0.5 mlの 50%蟻酸; 勾配: 0.0 分97% A 0.5分 97% A 3.2分 5% A  
4.0分 5% A; ヒーター: 50 °C; 流速: 0.3 ml/分; UV 検出: 210 nm。

方法 3 ( L C - M S ):

【 0 0 9 4 】

装置: Waters ACQUITY SQD UPLC System; カラム: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ  
30 mm x 2 mm; 溶離液 A: 1 L の水+ 0.25 ml の99%蟻酸、溶離液 B: 1 L のアセトニ  
トリル+ 0.25 mlの 99%蟻酸; 勾配: 0.0分 90% A 1.2分 5% A 2.0分 5% A; ヒーター:  
50 °C; 流速: 0.40 ml/分; UV検出: 208-400 nm。

方法 4 ( L C - M S ):

【 0 0 9 5 】

M S 装置: Waters (Micromass) QM; HPLC 器具: Agilent 1100シリーズ; カラム: Ag  
ilent ZORBAX Extend-C18 3.0 x 50mm 3.5 μ m; 溶離液A: 1 L の水+ 0.01モルの炭酸ア  
ンモニウム、溶離液B: 1 L の アセトニトリル; 勾配: 0.0分 98% A 0.2分 98% A  
3.0分 5% A 4.5分 5% A ; ヒーター: 40 °C; 流速: 1.75 ml/分; UV 検出: 210 nm。

【 0 0 9 6 】

溶離液が添加剤、例えばトリフルオロ酢酸、蟻酸又はアンモニアを含む、上記方法に従  
って分取 H P L C により本発明の化合物を精製する場合、本発明の化合物は、それが十分  
な塩基性又は酸性官能基を含む場合、塩形、例えばトリフルオロ酢酸塩、蟻酸塩又はアン  
モニウム塩の形で存在することができる。そのような塩は、当業者に知られている方法に  
より、その対応する遊離塩基又は酸に転換され得る。

B . 出発化合物及び中間体

【 0 0 9 7 】

使用される (ヘテロ) アリールヒドラジン及びメチル - (ヘテロ) アリールケトン、  
市販されているか、又は文献から知られている方法を用いて合成された。

【 0 0 9 8 】

(ヘテロ) アリールヒドラジン合成に関する以下の参考文献が例として挙げられる: K.  
H. Pilgram, Synthetic Communications, 1985, 15 (8), 697-706; M. T. Makhija, Bioo  
rganic & Medicinal Chemistry, 2004, 12 (9), 2317-2333; A. Reisinger, Organic & Bi  
omolecular Chemistry, 2004, 2 (2), 246-256; V. S. Padalkar, Synthetic Communicat  
ions, 2011, 41 (6), 925-938; H. Y. Lo, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,  
2010, 20 (22), 6379-6383; M. G. C. Kahn, Bioorganic & Medicinal Chemistry Lette  
rs, 2006, 16 (13), 3454-3458; 国際公開第2007/064872号; 国際公開第2009/068617号; 米  
国特許第2005/0215577号; 国際公開第2008/034008号; 国際公開第2011/033018号。

【 0 0 9 9 】

メチル - (ヘテロ) アリールケトンの合成に関する以下の文献が例として挙げられる:  
D. B. Bolstad, Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 51 (21), 6839-6852; D. Xu,  
Tetrahedron Letters, 2008, 49 (42), 6104-6107; M. A. Chowdhury, Journal of Medic  
inal Chemistry, 2009, 52 (6), 1525-1529; J. Zheng, Chemical Communications, 2007  
, 48, 5149-5151; 米国特許第2009/0209529号; 国際公開第2007/064553号; 国際公開第20  
07/031440号; 国際公開第2009/077954号。

実施例 1 A

リチウム - 1 - (3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメトキシフェニル) - 4 - エトキシ - 3,4 -  
ジオキソプト - 1 - エン - 1 - オラート

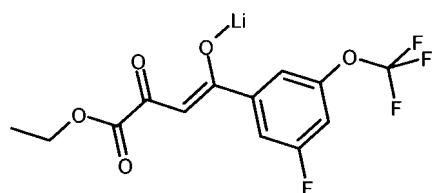
10

20

30

40

## 【化 18】



## 【0100】

10

LHMDSの溶液 (THF中、1N、3.11ml、3.116mmol) を、ジエチルエーテル (10ml) により希釈し、-78 に冷却する。3-フルオロ-5-トリフルオロメトキシアセトフェノン (0.60g、2.70mmol) のジエチルエーテル (5ml) 溶液を添加し、反応混合物を、-78 で45分間、攪拌する。次に、ジエチルオキサレート (0.44ml、3.24mmol) を-78 で滴下し、得られる溶液をRTに昇温し、RTで一晩、攪拌する。溶媒を真空下で除去した後、表題化合物を得、さらに精製しないで、次の段階に使用する。

## 【0101】

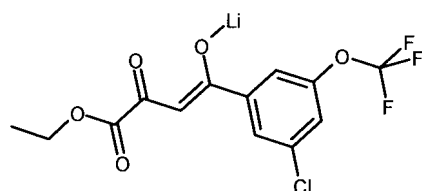
LC-MS (方法1):  $R_t = 1.19$ 分; MS (ESIpos):  $m/z = 321$  [M-Li+2H]<sup>+</sup>。

20

## 実施例 2 A

リチウム - 1 - (3 - クロロ - 5 - トリフルオロメトキシフェニル) - 4 - エトキシ - 3,4 - ジオキソプト - 1 - エン - 1 - オラート

## 【化 19】



30

## 【0102】

表題化合物を、3-クロロ-5-トリフルオロメトキシアセトフェノン (1.00g、3.56mmol) 及びジエチルオキサレート (0.58ml、4.28mmol) から、実施例 1 A からの化合物の合成に類似する方法で生成する。表題化合物を、さらに精製しないで、次の段階に使用する。

## 【0103】

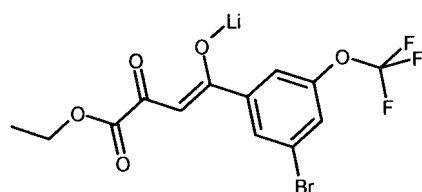
LC-MS (方法1):  $R_t = 1.29$ 分; MS (ESIpos):  $m/z = 337$  [M-Li]<sup>-</sup>。

## 実施例 3 A

リチウム - 1 - (3 - ブロモ - 5 - トリフルオロメトキシフェニル) - 4 - エトキシ - 3,4 - ジオキソプト - 1 - エン - 1 - オラート

40

## 【化 20】



50

## 【0104】

表題化合物を、実施例1Aからの化合物の合成に類似する方法で、3-ブロモ-5-トリフルオロメトキシアセトフェノン(4.9g、17.31mmol)及びジエチルオキサレート(2.84ml、20.77mmol)を出発原料として製造する。これにより、7.12g(理論的収率の101%)の表題化合物を、95%の純度で生成し、これを、さらに精製しないで、次の段階に使用する。

## 【0105】

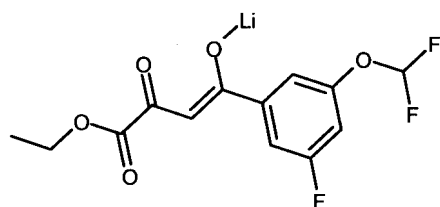
LC-MS(方法1):  $R_t = 1.33$ 分; MS (ESIpos):  $m/z = 381$   $[M-Li]^+$ 。

## 実施例4A

リチウム-1-(3-ジフルオロメトキシ-5-フルオロフェニル)-4-エトキシ-3,4-ジオキソプト-1-エン-1-オラート

10

## 【化21】



20

## 【0106】

表題化合物を、実施例1Aからの化合物の合成に類似する方法で、3-ジフルオロメトキシ-5-フルオロアセトフェノン(0.80g、3.931mmol)及びジエチルオキサレート(0.64ml、4.72mmol)からを出発原料として製造する。これにより、1.43g(理論的収率の117%)の表題化合物を、粗生成物として生成し、これをさらに精製しないで、次の段階に使用する。

## 【0107】

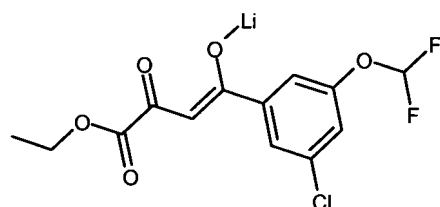
LC-MS(方法1):  $R_t = 1.11$ 分; MS (ESIpos):  $m/z = 303$   $[M-Li]^+$ 。

## 実施例5A

リチウム-1-(3-クロロ-5-ジフルオロメトキシフェニル)-4-エトキシ-3,4-ジオキソプト-1-エン-1-オラート

30

## 【化22】



40

## 【0108】

表題化合物を、実施例1Aからの化合物の合成に類似する方法で、3-クロロ-5-ジフルオロメトキシアセトフェノン(5.00g、22.67mmol)及びジエチルオキサレート(3.69ml、27.20mmol)から出発して生成する。これにより、8.46g(理論的収率の114%)の表題化合物を、粗生成物として生成し、これを、さらに精製しないで、次の段階に使用する。

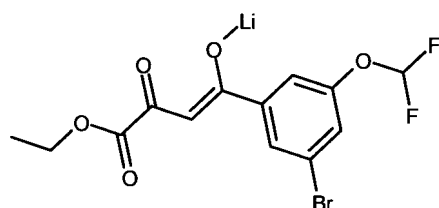
## 【0109】

LC-MS(方法1):  $R_t = 1.21$ 分; MS (ESIpos):  $m/z = 319$   $[M-Li]^+$ 。

## 実施例6A

50

リチウム - 1 - (3 - ブロモ - 5 - ジフルオロメトキシフェニル) - 4 - エトキシ - 3,4 - ジオキソプト - 1 - エン - 1 - オラート  
 【化 2 3】



10

# 【 0 1 1 0 】

表題化合物を、実施例 1 A からの化合物の合成に類似する方法で、3 - ブロモ - 5 - ジフルオロメトキシアセトフェノン (5.00 g、18.86 mmol) 及びジエチルオキサレート (3.09 ml、21.69 mmol) から出発して生成する。これにより、6.95 g (理論的収率の 99%) の表題化合物を、粗生成物として生成し、これをさらに精製しないで、次の段階に使用する。

# 【 0 1 1 1 】

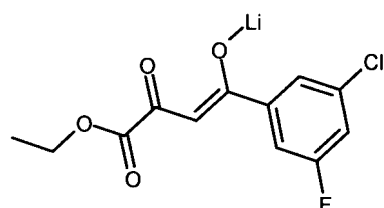
LC-MS (方法1):  $R_t = 1.24$ 分; MS (ESIpos):  $m/z = 363$   $[M-Li]^+$ 。

20

## 実施例 7 A

リチウム - 1 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 4 - エトキシ - 3,4 - ジオキソプト - 1 - エン - 1 - オラート

# 【化 2 4】



30

# 【 0 1 1 2 】

LHMDS の溶液 (THF 中、1 N、14 ml、14 mmol) を、ジエチルエーテル (7 ml) により希釈し、そして -78 に冷却する。3 - クロロ - 5 - フルオロアセトフェノン (2.1 g、12.2 mmol) のジエチルエーテル (18 ml) 溶液を添加し、そしてその反応混合物を、-78 で 45 分間、攪拌する。次に、ジエチルオキサレート (2 ml、14.6 mmol) を、-78 で滴下し、RT に昇温、そして反応混合物を RT で一晩、攪拌する。真空下で溶媒の除去の後、3.9 g の表題化合物を、純度 85% (理論的収率の 115%) で生成し、これをさらに精製しないで、次の段階に使用する。

40

# 【 0 1 1 3 】

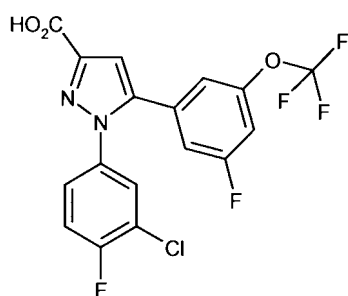
LC-MS (方法 1):  $R_t = 1.19$ 分; MS (ESIpos):  $m/z = 272$   $[MLi+2H]^+$ 。

## 実施例 8 A

1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメトキシフェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸



## 【化 2 5】



10

## 【0114】

エタノール 10 ml 中、実施例 1 A からの化合物 (886 mg、2.7 mmol) 及び 3-クロロ-4-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩 (0.59 g、2.97 mmol) の溶液を、RT で 3 時間、攪拌する。エタノールを真空下で除去し、残渣を 10 ml の氷酢酸に溶解する。その溶液を、還流下で 2 時間、攪拌し、次に、溶媒を真空下で除去する。残渣をメタノール/アセトニトリル/水の混合液に溶解し、分取 HPLC を用いて精製する (展開溶媒: メタノール/ Milli-Q 水/トリフルオロ酢酸 (無水) 15:80:5)。これにより、エチルエステル 1.18 g (理論的収率の 80%、純度 82%) の表題化合物を、中間体として生成する。

20

## 【0115】

中間体を、THF 30 ml 及び水 10 ml に溶解し、そして 0.91 g (21.72 mmol) の水酸化リチウム水和物を添加する。反応混合物を RT で一晩、攪拌し、1 N の塩酸により酸性化し、そしてジクロロメタンを用いて抽出する。有機相を水により洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、濾過し、真空下で蒸発する。残渣を、エーテル/ペンタンと共に攪拌し、濾過し、乾燥する。これにより、0.73 g (理論的収率の 78%) の表題化合物を生成する。

## 【0116】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.00 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.37-7.50 (m, 3H), 7.55 (t, 1H), 7.76 (dd, 1H), 13.15 (bs, 1H)。

30

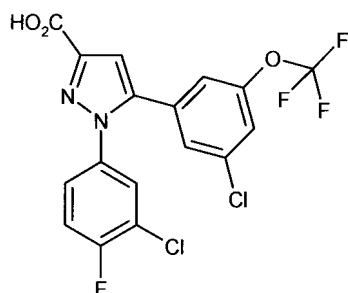
## 【0117】

LC-MS (方法 1):  $R_t$  = 1.11 分; MS (ESIpos):  $m/z$  = 419  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 実施例 9 A

1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(3-クロロ-5-トリフルオロメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

## 【化 2 6】



40

## 【0118】

実施例 2 A からの化合物 (1.22 g、3.56 mmol) を、実施例 8 A からの化合

50

物の合成に類似する方法で、0.77 g (3.92 mmol) の 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩と反応させる。HPLC (溶媒; アセトニトリル / 水勾配) による粗生成物の処理及び分離後、1.13 g (理論的収率の 68%) のエチルエステルの表題化合物を中間体として生成する。

【0119】

0.94 g (2.03 mmol) の中間体を、21 ml の THF に供し、そして水 7 ml 中、0.85 g (20.33 mmol) の水酸化リチウム一水和物の溶液を添加する。反応混合物を RT で一晩、攪拌し、1 N の塩酸により酸性化し、酢酸エチルにより希釈する。水性相を分離し、廃棄する。有機相を水により 2 度、及び飽和塩化ナトリウム溶液により 1 度、洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、真空下で蒸発する。残渣を、エーテル / ペンタンと共に攪拌し、濾過し、乾燥する。これにより、0.83 g (理論的収率の 94%) の表題化合物を生成する。

10

【0120】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.11 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.77 (dd, 1H), 13.17 (bs, 1H)。

【0121】

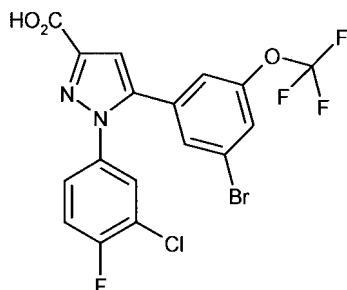
LC-MS (方法1):  $R_t$  = 1.21分; MS (ESIpos):  $m/z$  = 435  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

実施例 10 A

1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (3 - ブロモ - 5 - トリフルオロメトキシフェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

20

【化27】



30

【0122】

実施例 3 A からの化合物 (2.50 g、6.11 mmol、純度 95%) を、実施例 8 A からの化合物の合成に類似する方法で、1.8 g (9.16 mmol) の 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩と反応させる。シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (溶媒: ジクロロメタン / ジクロロメタン / メタノール 98:2) を用いての粗生成物の処理及び分離の後、2.68 g (理論的収率の 87%) のエチルエステルの表題化合物を、中間体として得る。

【0123】

40

前記中間体を、実施例 8 A からの化合物の合成に類似する方法で、2.22 g (52.79 mmol) の水酸化リチウム一水和物によりケン化する。これにより、2.17 g (理論的収率の 86%) の表題化合物を生成する。

【0124】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.15 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.73-7.79 (m, 3H), 13.16 (bs, 1H)。

【0125】

LC-MS (方法 1):  $R_t$  = 1.21分; MS (ESIpos):  $m/z$  = 479  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

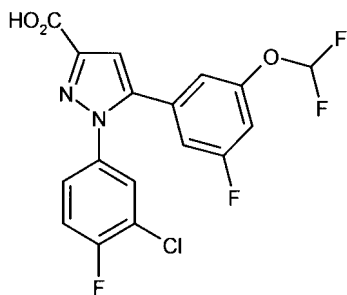
実施例 11 A

1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (3 - フルオロ - 5 - ジフルオロメトキシフェ

50

ニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【化 2 8】



10

【 0 1 2 6】

実施例 4 A の化合物 ( 0 . 5 7 g 、 1 . 8 4 m m o l ) を、実施例 8 A から化合物の合成に類似する方法で、3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩 ( 0 . 5 4 g 、 2 . 7 5 m m o l ) と反応させる。次に、その反応溶液を、酢酸エチルと共に混合し、水により 2 度、飽和炭酸水素ナトリウム溶液により 2 度、及び飽和硫酸ナトリウムにより 1 度、洗浄し、真空下で蒸発する。分取 H P L C ( 溶媒 : アセトニトリル - 水勾配 ) により粗生成物を分離した後、これにより、0 . 4 1 g ( 理論的収率の 5 2 % ) の表題化合物のエチルエステルを、中間体として生成する。

20

【 0 1 2 7】

中間体生成物を、実施例 8 A から化合物の合成に類似する方法で、0 . 4 0 g ( 9 . 5 2 m m o l ) の水酸化リチウム一水和物により加水分解する。これにより、0 . 3 4 g ( 理論的収率の 8 8 % ) の表題化合物を生成する。

【 0 1 2 8】

$^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ) :  $\delta$  = 6.94 ( s, 1H ), 7.05-7.14/7.17-7.27 ( je m, 4H ), 7.33-7.40 ( m, 1H ), 7.54 ( t, 1H ), 7.77 ( dd, 1H ), 13.16 ( bs, 1H )。

【 0 1 2 9】

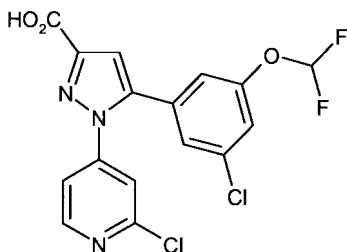
LC-MS ( 方法 1 ) :  $R_t$  = 1.03 分 ; MS ( ESIpos ) :  $m/z$  = 401  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

実施例 1 2 A

1 - ( 2 - クロロピリジン - 4 - イル ) - 5 - ( 3 - クロロ - 5 - ジフルオロメトキシフェニル ) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【化 2 9】



40

【 0 1 3 0】

実施例 5 A の化合物 ( 2 . 0 0 g 、 6 . 1 2 m m o l ) を、実施例 8 A から化合物の合成に類似する方法で、2 - クロロピリジン - 4 - イル - ヒドラジン塩酸塩 ( 1 . 6 5 g 、 9 . 1 9 m m o l ) と反応させる。次に、その反応溶液を、酢酸エチルと共に混合し、そして水により 2 度、飽和炭酸水素ナトリウム溶液により 2 度、及び飽和塩化ナトリウムにより 1 度、洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、真空下で蒸発する。分取 H P L C

50

(溶媒：水/アセトニトリル勾配)及びシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(溶媒：シクロヘキサン/酢酸エチル 3:1)により粗生成物を分離した後、これにより、1.09 g(理論的収率の41%)のエチルエステルの表題化合物を、中間体として生成する。

【0131】

中間体生成物0.76 g(1.78 mmol)を、実施例8Aからの化合物の合成に類似する方法で、0.74 g(17.75 mmol)の水酸化リチウム一水和物により加水分解する。これにより、0.64 g(理論的収率の90%)の表題化合物を生成する。

【0132】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): = 7.18 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 13.36 (bs, 1H)。

10

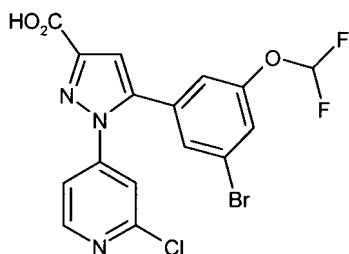
【0133】

LC-MS (方法1):  $R_t$  = 0.96分; MS (ESIpos):  $m/z$  = 400  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

実施例13A

1-(2-クロロピリジン-4-イル)-5-(3-ブロモ-5-ジフルオロメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【化30】



20

【0134】

実施例6Aの化合物(2.80 g、7.54 mmol)を、実施例8Aからの化合物の合成に類似する方法で、3-クロロ-4-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩(2.04 g、31.11 mmol)と反応させる。次に、その反応溶液を、酢酸エチルと共に混合し、水により2度、飽和炭酸水素ナトリウム溶液により2度、及び飽和塩化ナトリウムにより1度、洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、真空下で蒸発する。分取HPLC(溶媒：水/アセトニトリル勾配)により粗生成物を分離した後、これにより、2.32 g(理論的収率の65%)の表題化合物のエチルエステルを、中間体として生成する。

30

【0135】

中間体生成物2.28 g(4.83 mmol)を、実施例8Aからの化合物の合成に類似する方法で、2.03 g(48.28 mmol)の水酸化リチウム一水和物により加水分解する。これにより、2.03 g(理論的収率の94%)の表題化合物を生成する。

40

【0136】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): = 7.21 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.51-7.60 (m, 3H), 8.48 (d, 1H), 13.36 (bs, 1H)。

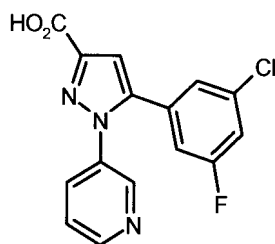
【0137】

LC-MS (方法3):  $R_t$  = 1.02分; MS (ESIpos):  $m/z$  = 444  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

実施例14A

5-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

## 【化 3 1】



10

## 【 0 1 3 8】

807 mg (2.90 mmol) の実施例 7 A からの化合物を、実施例 8 A からの化合物の合成に類似する方法で、464 mg (3.19 mmol) の 3 - ピリジルヒドラジン塩酸塩と反応させる。加水分解に続いて、353 mg (理論的収率の 38%) の表題化合物を生成する。

## 【 0 1 3 9】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7.19 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.48-7.59 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.66 (d, 1H); COOH検出不能。

## 【 0 1 4 0】

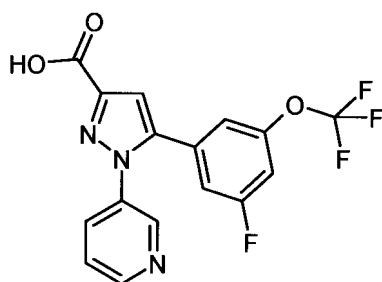
LC-MS (方法1):  $R_t$  = 0.81分; MS (ESIpos):  $m/z$  = 318  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

実施例 15 A

5 - (3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメトキシフェニル) - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

## 【化 3 2】



30

## 【 0 1 4 1】

1.82 g (4.71 mmol) の実施例 1 A からの化合物を、実施例 8 A からの化合物の合成に類似する方法で、1.03 g (7.07 mmol) の 3 - ピリジルヒドラジン塩酸塩と反応させる。加水分解に続いて、1.12 g (理論的収率の 65%) の表題化合物を生成する。

40

## 【 0 1 4 2】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7.03 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.83-7.89 (m, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.67 (dd, 1H), 13.20 (bs, 1H)。

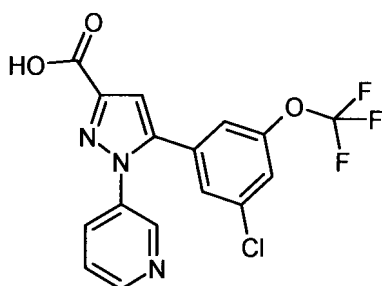
## 【 0 1 4 3】

LC-MS (方法 1):  $R_t$  = 0.87分; MS (ESIpos):  $m/z$  = 368  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

実施例 16 A

5 - (3 - クロロ - 5 - トリフルオロメトキシフェニル) - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

## 【化 3 3】



10

## 【0 1 4 4】

500 mg (1.23 mmol) の実施例 2 A からの化合物を、実施例 8 A からの化合物の合成に類似する方法で、197 mg (1.36 mmol) の 3 - ピリジルヒドラジン塩酸塩と反応させる。加水分解に続いて、203 mg (理論的収率の 43%) の表題化合物を生成する。

## 【0 1 4 5】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7.16 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.58-7.61 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.86 (dt, 1H), 8.67 (dd, 1H), 13.19 (bs, 1H)。

20

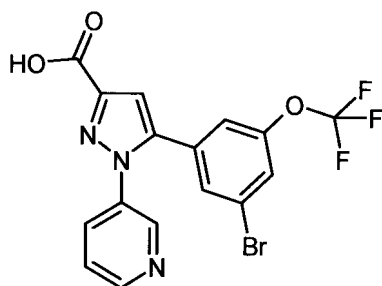
## 【0 1 4 6】

LC-MS (方法3):  $R_t$  = 0.98分; MS (ESIpos):  $m/z$  = 384  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

実施例 1 7 A

5 - (3 - プロモ - 5 - トリフルオロメトキシフェニル) - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

## 【化 3 4】



30

## 【0 1 4 7】

1.10 g (2.40 mmol) の実施例 3 A からの化合物を、実施例 8 A からの化合物の合成に類似する方法で、525 mg (3.61 mmol) の 3 - ピリジルヒドラジン塩酸塩と反応させる。加水分解に続いて、557 mg (理論的収率の 54%) の表題化合物を生成する。

40

## 【0 1 4 8】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7.19 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 8.11 (dt, 1H), 8.32 (d, 1H), 13.20 (bs, 1H)。

## 【0 1 4 9】

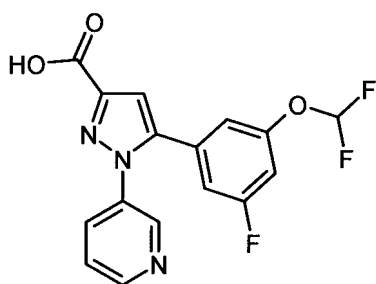
LC-MS (方法1):  $R_t$  = 1.04分; MS (ESIpos):  $m/z$  = 428  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

実施例 1 8 A

5 - (3 - フルオロ - 5 - ジフルオロメトキシフェニル) - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

50

## 【化 3 5】



10

## 【 0 1 5 0】

590 mg (1.01 mmol) の実施例 4 A からの化合物を、実施例 8 A からの化合物の合成に類似する方法で、161 mg (1.11 mmol) の 3 - ピリジルヒドラジン塩酸塩と反応させ。加水分解に続いて、150 mg (理論的収率の 43%) の表題化合物を生成する。

## 【 0 1 5 1】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 6.96 (s, 1H), 7.05-7.11 (m, 1H), 7.21 (dt, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.83-7.89 (m, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.66 (dd, 1H), 13.19 (bs, 1H)。

20

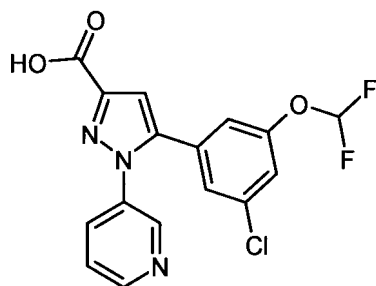
## 【 0 1 5 2】

LC-MS (方法3):  $R_t$  = 0.83分; MS (ESIpos):  $m/z$  = 350  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 実施例 19 A

5 - (3 - クロロ - 5 - ジフルオロメトキシフェニル) - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

## 【化 3 6】



30

## 【 0 1 5 3】

350 mg (0.80 mmol) の実施例 5 A からの化合物を、実施例 8 A からの化合物の合成に類似する方法で、128 mg (0.88 mmol) の 3 - ピリジルヒドラジン塩酸塩と反応させる。加水分解に続いて、176 mg (70% の理論的収率) の表題化合物を生成する。

40

## 【 0 1 5 4】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7.06-7.09 (m, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.67 (dd, 1H), 13.18 (bs, 1H)。

## 【 0 1 5 5】

LC-MS (方法 1):  $R_t$  = 0.85 分 MS (ESIpos):  $m/z$  = 366  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

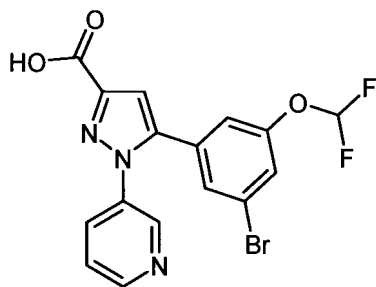
## 実施例 20 A

5 - (3 - ブロモ - 5 - ジフルオロメトキシフェニル) - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラ

50

## ゾール - 3 - カルボン酸

【化 3 7】



10

【 0 1 5 6 】

247 mg (0.67 mmol) の実施例 6 A からの化合物を、実施例 8 A からの化合物の合成に類似する方法で、145 mg (1.00 mmol) の 3 - ピリジルヒドラジン塩酸塩と反応させる。加水分解に続いて、51 mg (理論的収率の 19%) の表題化合物を生成する。

【 0 1 5 7 】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7.11 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.83-7.89 (m, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.67 (dd, 1H), 13.17 (bs, 1H)。

20

【 0 1 5 8 】

LC-MS (方法1):  $R_t$  = 0.87分; MS (ESIpos):  $m/z$  = 410  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【 0 1 5 9 】

次のピラゾールカルボン酸を、参考文献に従って調製した：

【表 2】

	構造	参照
実施例21A		国際公開第2009/115213号 実施例71A

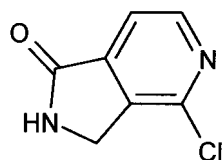
30

## 実施例 2 2 A

4 - クロロ - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3,4 - c]ピリジン - 1 - オン

40

【化 3 8】



【 0 1 6 0 】

50



1.50 g (7.51 mmol) の 2 - クロロ - 3 - メチル - 4 - ピリジンカルボン酸エチルエステル、1.74 g (9.77 mmol) の N - プロモスクシンイミド及び 0.11 g (0.68 mmol) の 2, 2' - アゾビス - 2 - メチル - プロパンニトリルを、テトラクロロメタンに溶解し、そして還流下で 5 時間、攪拌する。得られる固形物を濾過し、廃棄する。濾液を水により洗浄し、水性相を、ジクロロメタンを用いて抽出し、そして組合された有機相を、ロータリーエバポレーターにより蒸発する。粗生成物を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / ジクロロメタン / メタノール 99 : 1) により分離する。これにより、2.11 g (理論的収率の 94 %、純度 93 %) の臭素化された中間体を生成する。

#### 【0161】

1.50 g (5.39 mmol、純度 93 %) の臭素化された中間体を、20 ml のアセトニトリルに溶解し、そしてアンモニア及び水の 20 % 溶液 15 ml と共に混合し、そしてその反応混合物を RT で 2 時間、攪拌する。微細沈殿物を濾過し、そして高い真空下で乾燥する。両画分を合わせた後、1.36 g の表題化合物を生成する (定量的収率、臭化アンモニウム塩の混入)。

#### 【0162】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 4.47 (s, 2H), 7.72 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.18 (s, 1H)。

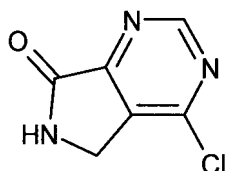
#### 【0163】

LC-MS (方法1):  $R_t$  = 0.38分; MS (ESIpos):  $m/z$  = 169  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

#### 実施例 23A

4 - クロロ - 5,6 - ジヒドロ - 7H - ピロロ[3,4 - d]ピリミジン - 7 - オン

#### 【化39】



#### 【0164】

1.00 g (5.36 mmol) のメチル - 6 - クロロ - 5 - メチルピリミジン - 4 - カルボキシレート、0.95 g (5.36 mmol) の N - プロモスクシンイミド及び 79 mg (0.48 mmol) の 2, 2' - アゾビス - 2 - メチルプロパンニトリルを、7 ml の 1, 2 - ジクロロエタンに溶解し、そして還流下で 2 時間、攪拌する。4 時間にわたって、0.76 g (4.29 mmol) の N - プロモスクシンイミドを還流下で添加する。その反応混合物を、酢酸エチルと共に混合し、そして連続的に、水、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液により 2 度、再び水、及び次に飽和塩化ナトリウム溶液により洗浄する。有機相を、硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、濾過し、そしてその溶液をロータリーエバポレーターにより蒸発する。粗生成物を、少量のアセトニトリルに溶解し、その溶液を、Milliporeシリンジフィルターを通して濾過し、そして分取 HPLC (溶媒: アセトニトリル / 水勾配) を用いて分離する。これにより、708 mg (理論的収率の 48 %) の臭素化された中間体を生成する。

#### 【0165】

689 mg (2.60 mmol) の臭素化された中間体を、0 で 2.2 ml のアセトニトリルに溶解し、水中、アンモニアの 20 % 溶液 0.4 ml (2.60 mol) と共に混合し、そしてその反応混合物を室温に昇温する。それを 0 で短時間、攪拌する。次に、沈殿物を濾過し、冷アセトニトリルにより 2 度、洗浄し、そして高真空下で乾燥する。これにより、424 mg の表題化合物 (理論的収率の 95 %、臭化アンモニウム塩の混入)

を生成する。

【0166】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 4.50 (s, 2H), 9.23 (s, 1H), 9.55 (s, 1H)。

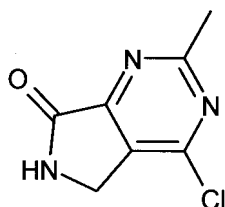
【0167】

LC-MS (方法4):  $R_t$  = 0.92分; MS (ESIpos):  $m/z$  = 170  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

実施例 24A

4 - クロロ - 2 - メチル - 5,6 - ジヒドロ - 7H - ピロロ[3,4 - d]ピリミジン - 7 - オン

【化40】



10

【0168】

0.99 g (4.62 mmol) のエチル - 6 - クロロ - 2,5 - ジメチルピリミジン - 4 - カルボキシレート、0.82 g (4.62 mmol) の N - プロモスクシンイミド及び 68 mg (0.42 mmol) の 2,2' - アゾビス - 2 - メチルプロパンニトリルを、6 ml の 1,2 - ジクロロエタンに溶解し、そして還流下で 2 時間、攪拌する。4 時間にわたって、さらに 0.66 g (3.70 mmol) の N - プロモスクシンイミドを、還流下で添加する。その反応混合物を、酢酸エチルと共に混合し、そして連続的に、水、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液により 2 度、再び水により、及び次に飽和塩化ナトリウム溶液により洗浄する。有機相を、硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、濾過し、その溶液をロータリーエバポレーターにより蒸発する。粗生成物を、少量のアセトニトリルに溶解し、その溶液を、Millipore シリンジフィルターを通して濾過し、そして分取 HPLC (溶媒: アセトニトリル / 水勾配) を用いて分離する。これにより、618 mg (理論的収率の 45%) の臭素化された中間体を生成する。

20

30

【0169】

600 mg (2.04 mmol) の臭素化された中間体を、0 で 1.75 ml のアセトニトリルに溶解し、水中、アンモニアの 20% 溶液 0.3 ml (2.04 mmol) と共に混合し、そしてその反応混合物を室温に暖める。それを、0 で短時間、攪拌する。次に、沈殿物を濾過し、冷アセトニトリルにより 2 度、洗浄し、高真空下で乾燥する。これにより、421 mg の表題化合物 (定量的収率、不純物として臭化アンモニウム塩を含む) を生成する。

【0170】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 2.74 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 9.48 (s, 1H)。

【0171】

LC-MS (方法 1):  $R_t$  = 0.39分; MS (ESIpos):  $m/z$  = 184  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

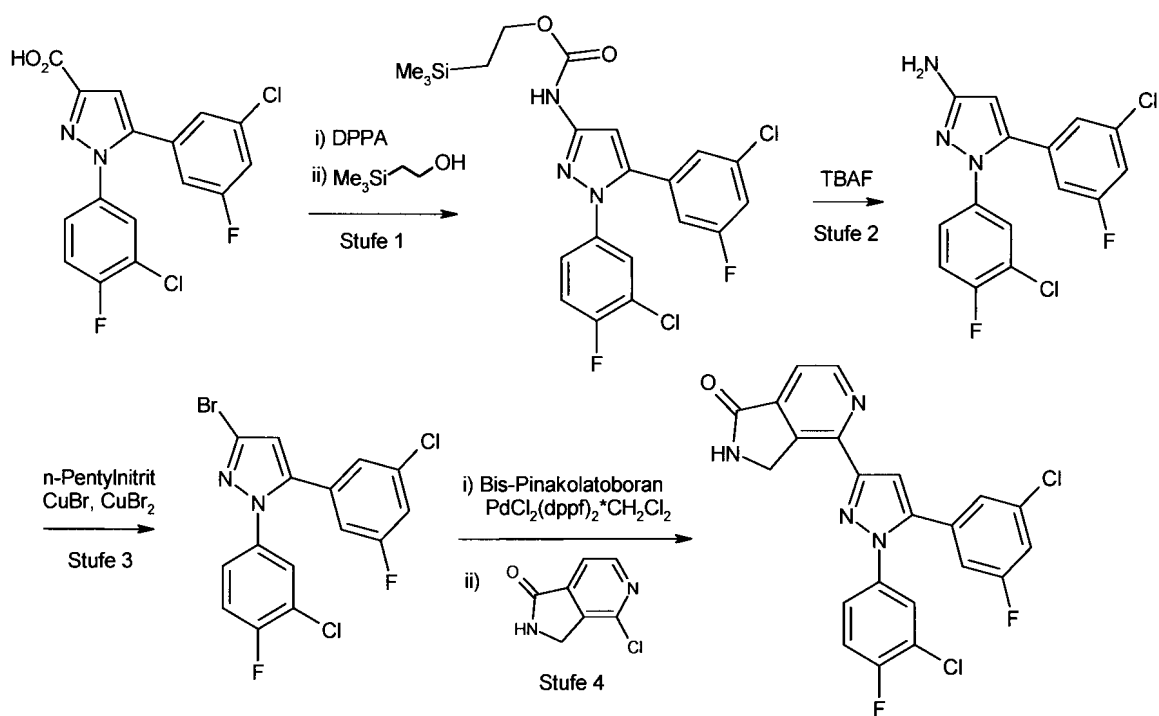
40

C. 典型的実施形態

【0172】

記載されるピラゾールカルボン酸中間体を、次の 4 段階工程により、標的化合物に変換する。次の合成図は、典型的な変換反応を示す。

## 【化 4 1】



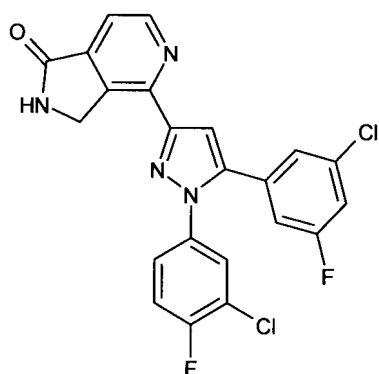
10

20

## 実施例 1

4 - [1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3,4 - c]ピリジン - 1 - オン

## 【化 4 2】



30

40

## 段階 1

## 【0173】

実施例 21A からのピラゾールカルボン酸 10.00 g (27.09 mmol) の溶液を、250 ml のジオキサンに混合し、11.7 ml (54.18 mmol) のジフェニルホスホラジレート及び 5.7 ml (40.63 mmol) のトリエチルアミンと共に混合し、その反応混合物を、50 で 1 時間、攪拌する。19.4 ml (135.44 mmol) の 2 - (トリメチルシリル) エタノールの添加の後、反応混合物を、還流下で 2 時間、攪拌し、水と共に混合し、そして相を分離する。水性相を、酢酸エチルにより 2 度抽出し、そして組合された有機相を、硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、濾過し、乾燥するまで真空下で蒸発する。粗生成物を、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィー（シクロヘ

50

キサン / 酢酸エチル 10 : 1) を用いて分離する。これにより、13.02 g (理論的収率の85%、純度86%) のトリメチルシリルエチルカルバメートを生成する。

#### 段階 2

##### 【0174】

段階1からの生成物12.81 g (22.7 mmol、純度86%) を、300 ml のテトラヒドロフランに溶解し、テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド (THF中、1 N、45.4 ml、45.4 mmol) と共に混合する。その反応混合物を、50 で3時間、攪拌し、溶媒を真空下で抽出し、そして残渣を、酢酸エチルに吸収し、そして水により洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、硫酸ナトリウムを濾過し、そして濾液を、乾燥するまで真空下で蒸発させる。残渣を、シクロヘキサン / エーテル / ペンタンと共に攪拌する。沈殿された固形物を濾過し、高真空下で乾燥する。これにより5.83 g (理論的収率の76%) のアミノピラゾールを生成する。

10

#### 段階 3

##### 【0175】

アセトニトリル150 ml 中、1.01 g (7.06 mmol) の臭化第I銅、1.17 ml (8.82 mmol) のN-フェニル亜硝酸塩及び2 mg (0.01 mmol) の臭化第II銅の溶液を備え、そしてアセトニトリル50 ml 中、段階2からの化合物2.00 g (5.88 mmol) の溶液をゆっくり滴下しながら、混合する。反応混合物を、室温で2時間、攪拌し、相を分離し、水性相をジクロロメタンにより2度、抽出する。組合された有機相を、乾燥するまで、真空下で蒸発し、そして粗生成物を、分取HPLC (溶媒: アセトニトリル / 水勾配) を用いて精製する。これにより、0.95 g (理論的収率の39%) のプロモピラゾールを生成する。

20

#### 段階 4

##### 【0176】

段階3からの生成物100 mg (0.25 mmol) を、5 ml のジオキサンに溶解し、そして75 mg (0.30 mmol) のビス-ピナコラート-ジボロン、73 mg (0.74 mmol) の酢酸カリウム及び12 mg (0.02 mmol) の[1,1-ビス-(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム-ジクロロメタン錯体と共に混合する。その反応混合物を、120 でマイクロウェーブ照射下で1時間、攪拌し、RTに冷却し、実施例22Aからの化合物63 mg (0.37 mmol)、0.25 ml の炭酸ナトリウム溶液 (水中、2 N、0.50 mmol) 及び10 mg (0.01 mmol) の[1,1-ビス-(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム-ジクロロメタン錯体と共に混合し、そして120 で2時間、混合する。その反応混合物を、Milliporeシリンジフィルターを通して濾過し、DMSOと共に混合し、そして分取HPLC (溶媒: アセトニトリル / 水勾配) を用いて2度、分離する。これにより、42 mg (理論的収率の37%) の表題化合物を生成する。

30

##### 【0177】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 4.81 (s, 2H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.49-7.59 (m, 3H), 7.69 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.82 (d, 1H), 9.06 (s, 1H)。

40

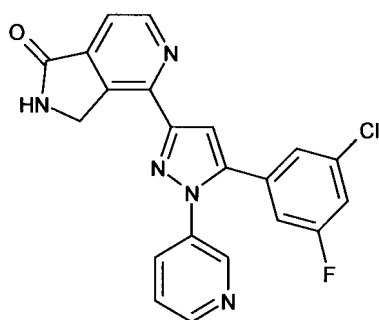
##### 【0178】

LC-MS (方法 1):  $R_t$  = 1.19分; MS (ESIpos):  $m/z$  = 457  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

#### 実施例 2

4 - [5 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3,4-c]ピリジン - 1 - オン

## 【化 4 3】



10

## 【 0 1 7 9 】

表題化合物の合成を、次の変更を伴い、実施例 1 における化合物の合成に類似する方法で、実施例 1 4 A からの化合物 1.50 g (4.72 mmol) を出発原料として実施する。

## 【 0 1 8 0 】

段階 1 においては、粗生成物を、エーテルと共に攪拌し、続いて乾燥まで真空下で蒸発した後、1.55 g (理論的収率の 75%) のトリメチルシリルエチルカルバメートを得る。

20

## 【 0 1 8 1 】

段階 2 においては、後処理の後、粗生成物を、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィー (溶媒: ジクロロメタン / メタノール 95 : 5) を用いて精製し、これにより、1.10 g (理論的収率の 102%) のアミノピラゾールを生成する。

## 【 0 1 8 2 】

段階 3 においては、段階 2 からの化合物を、室温で 20 時間、及び 50 °C でさらに 3 時間、反応させる。沈殿物を、反応溶液から濾過し、そして濾液を水と共に混合する。相を分離し、水性相を、ジクロロメタンにより 2 度抽出し、組合された有機相を、乾燥するまで真空下で濃縮し、次いで粗生成物を分取 HPLC (溶媒: アセトニトリル / 水勾配) を用いて精製する。0.59 g (理論的収率の 45%) のプロモピラゾールを得る。

30

## 【 0 1 8 3 】

段階 4 においては、472 mg (理論的収率の 61%) の表題化合物を、段階 3 からの化合物 100 mg (0.28 mmol) から生成する。

## 【 0 1 8 4 】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 4.81 (s, 2H), 7.28 (dt, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.51-7.60 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.86-7.93 (m, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.08 (s, 1H)。

## 【 0 1 8 5 】

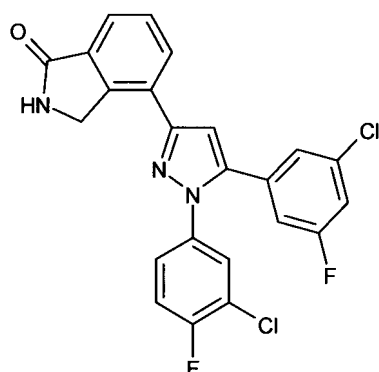
LC-MS (方法 3):  $R_t$  = 0.95 分; MS (ESIpos):  $m/z$  = 406  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

40

## 実施例 3

4 - [1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - 2,3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - オン

## 【化 4 4】



10

## 【0186】

表題化合物の合成を、実施例 1 からの化合物の合成に類似する方法により、実施例 1 の段階 3 からの生成物 100 mg (0.25 mmol) から出発して実施する。段階 4 においては、実施例 22A からの化合物の代わりに、4-プロモ-2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン (63 mg、0.30 mmol) を使用する。結果、74 mg (理論的収率の 65%) の表題化合物を得る。

20

## 【0187】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 4.72 (s, 2H), 7.21 (dt, 1H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.62 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H)。

## 【0188】

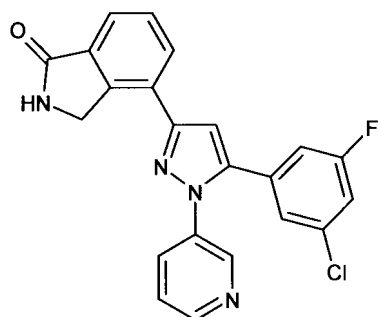
LC-MS (方法 1): R<sub>t</sub> = 1.28 分; MS (ESIpos): m/z = 456 [M+H]<sup>+</sup>。

## 実施例 4

4-[5-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン

## 【化 4 5】

30



40

## 【0189】

表題化合物の合成を、実施例 2 からの化合物の合成に類似する方法で、実施例 2 の段階 3 からの生成物 36 mg (0.10 mmol) から出発して実施する。段階 4 においてマイクロウェーブ照射下で 120 ° で 1 時間の反応の後、別の 13 g (0.05 mmol) のビス-ピナコラート-ジボロンを、5 mg (0.01 mmol) の [1,1'-ビス-(ジフェニルスルフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム-ジクロロメタン錯体と共に反応溶液に添加し、その混合物を再び、マイクロウェーブ照射下で 120 ° で 1 時間、攪拌する。さらに、4-プロモ-2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン (26 mg、0.12 mmol) を、実施例 22A からの化合物の代わりに使用する。これにより、8

50

mg (理論的収率の19%)の表題化合物を生成する。

【0190】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 4.73 (s, 2H), 7.22 (dt, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.50-7.59 (m, 3H), 7.63 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.85-7.91 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.74 (s, 1H)。

【0191】

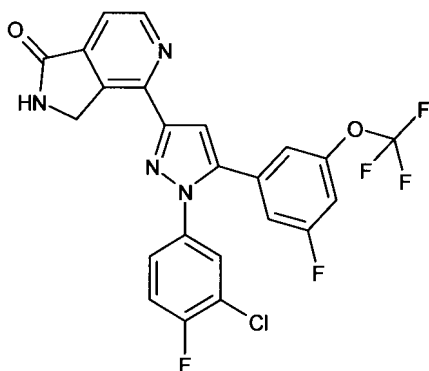
LC-MS (方法 3):  $R_t$  = 1.02分; MS (ESIpos):  $m/z$  = 405  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

実施例 5

4 - {1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1H - ピラゾール - 3 - イル} - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3,4 - c]ピリジン - 1 - オン

10

【化 46】



20

【0192】

表題化合物の合成を、実施例 1 からの化合物の合成に類似する方法で、実施例 8 A からの化合物 0.50 g (1.19 mmol) を出発原料として、次の変更を伴い実施する。

【0193】

段階 1 において、分取 HPLC (溶媒: アセトニトリル / 水勾配) を用いて、粗生成物を精製した後、0.51 g (理論的収率の 80%) のトリメチルシリルエチルカルバメートを得る。

30

【0194】

段階 2 において、エーテル / ペンタンと共に粗生成物を攪拌した後、0.32 g (理論的収率の 86%) のアミノピラゾールを単離する。

【0195】

段階 3 においては、段階 2 からの生成物 3.264 mg (0.68 mmol) を、18 ml のアセトニトリル下で 116 mg (0.81 mmol) の臭化第 I 銅、0.14 ml (1.02 mmol) の *n* - ペンチル亜硝酸塩及び 1 mg (0.004 mmol) の臭化第 II 銅と共に室温で 2 時間、攪拌する。別の 49 mg (0.34 mmol) の臭化第 I 銅及び 0.05 ml (0.34 mmol) の *N* - ペンチル亜硝酸物添加の後、反応混合物を RT で一晩、攪拌する。反応混合物を水と共に混合し、相を分離し、そして水性相を、酢酸エチルを用いて 3 度、抽出する。組合された有機相を、硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、濾過し、そして真空下で乾燥まで蒸発する。粗生成物を、少量のアセトニトリルに吸収し、Millipore フィルターを通して濾過し、そして次に、分取 HPLC (溶媒: アセトニトリル / 水勾配) を用いて精製する。これにより、130 g (42% の理論的収率) のプロモピラゾールを生成する。段階 4 においては、分取 HPLC (溶媒: アセトニトリル / 水勾配) を用いての粗生成物の分離及び次に、アセトニトリルからの再結晶化の後、段階 3 からの化合物 42 mg (0.09 mmol) から、4 mg (理論的収率の 9%) の表題化合物を生成する。

40

50

## 【 0 1 9 6 】

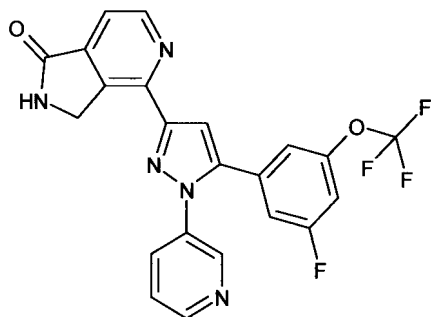
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 4.80 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.48-7.60 (m, 4H), 7.70 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.06 (s, 1H)。

## 【 0 1 9 7 】

LC-MS (方法1):  $R_t$  = 1.26分; MS (ESIpos):  $m/z$  = 507  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 実施例 6

4 - { 5 - [ 3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル } - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3,4 - c]ピリジン - 1 - オン  
【化 4 7】



10

20

## 段階 1

## 【 0 1 9 8 】

38 ml のジオキサン中、実施例 15 A からのピラゾールカルボン酸 1.47 g (4.00 mmol) の溶液を、1.72 ml (8.00 mmol) のジフェニルホスホラジレート及び 840  $\mu\text{l}$  (6.00 mmol) のトリエチルアミンと共に混合し、その反応混合物を、50 で 1 時間、攪拌する。2.87 ml (20.00 mmol) の 2 - (トリメチルシリル)エタノールを添加した後、反応混合物を、還流下で 2 時間、攪拌し、水と共に混合し、そして酢酸エチルを用いて 2 度、抽出する。組合された有機相を乾燥し、そして硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、濾過し、そして真空下で乾燥するまで蒸発する。残基をエーテル/ペンタンを用いて結晶化し、沈殿物を濾過し、乾燥する。これにより、1.55 g (理論的収率の 80%) のトリメチルシリルエチルカルバメートを生成する。

30

## 段階 2

## 【 0 1 9 9 】

段階 1 からの生成物 1.55 g (3.21 mmol, 86% の純度) を、38 ml のテトラヒドロフランに溶解し、そしてテトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド (THF 中、1 N、6.43 ml, 6.43 mmol) と共に混合する。その反応混合物を、50 で 3 時間、攪拌し、溶媒を真空下で抽出し、そして残渣を、酢酸エチルに吸収し、そして水により洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで、真空下で蒸発する。残渣を、エーテル/ペンタンを用いて結晶化し、固形物を濾過し、そして乾燥する。これにより、1.03 g (理論的収率の 95%) のアミノピラゾールを生成する。

40

## 【 0 2 0 0 】

類似のアプローチを用いて、段階 1 からの生成物 1.20 g (2.49 mmol) を、0.78 g (理論的収率の 93%) のトリメチルシリルエチルカルバメートに転換する。

## 段階 3

## 【 0 2 0 1 】

アセトニトリル 67 ml 中、0.66 g (4.57 mmol) の臭化第 I 銅、760  $\mu\text{l}$  (5.72 mmol) の N - フェニル亜硝酸塩及び 5 mg (0.02 mmol) の臭化第 II 銅の溶液を提供し、そしてアセトニトリル 33 ml 中、段階 2 からの化合物 1.29

50



g ( 3 . 8 1 m m o l ) の溶液と組み合わせる。反応混合物を、室温で一晩、攪拌し、水と組合せ、相を分離し、水性相を酢酸エチルにより3度、抽出する。組合せられた有機相を、硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、濾過し、そして、乾燥まで真空下で蒸発する。残渣をいくらかのアセトニトリルに溶解し、Milliporeフィルター上で濾過し、そして分取HPLC ( 溶媒 : アセトニトリル / 水勾配 ) を用いて分離する。これにより、0 . 4 5 g ( 理論的収率の29% ) のプロモピラゾールを生成する。

#### 段階 4

##### 【 0 2 0 2 】

3種の同様の混合物において、段階3からの生成物の3種の100mg ( 0 . 2 5 m m o l ) の各部分を、何れの場合でも、5mlのジオキサランに溶解し、そして個々を、76mg ( 0 . 3 0 m m o l ) のビス - ピナコラート - ジボロン、73mg ( 0 . 7 5 m m o l ) の酢酸カリウム及び12mg ( 0 . 0 1 7 m m o l ) の[ 1 , 1 - ビス - ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ] - ジクロロパラジウムジクロメタン錯体と共に混合する。反応混合物を、マイクロウェーブ照射下で120℃で1時間、攪拌し、そしてRTに冷却し、次に、実施例22Aからの化合物50mg ( 0 . 3 0 m m o l ) 、250μl ( 水中、2N、0 . 5 0 m m o l ) の炭酸ナトリウム溶液及び10mg ( 0 . 0 1 3 m m o l ) の[ 1 , 1 - ビス - ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ] - ジクロロパラジウムジクロメタン錯体と組合せ、そして120℃で2時間、攪拌する。反応混合物を組合せる。その懸濁液を、少量のアセトニトリルにより希釈し、Milliporeフィルターを通して濾過し、そして分取HPLC ( 溶媒 : アセトニトリル / 水勾配 ) により分離する。得られる固形物をアセトニトリルから結晶化することにより、174mg ( 理論的収率の51% ) の表題化合物を生成する。

##### 【 0 2 0 3 】

<sup>1</sup>H-NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : δ = 4.81 ( s, 2H ), 7.11 ( s, 1H ), 7.46-7.59 ( m, 4H ), 7.70 ( d, 1H ), 7.87-7.93 ( m, 1H ), 8.66 ( dd, 1H ), 8.70 ( d, 1H ), 8.83 ( d, 1H ), 9.07 ( s, 1H ) .

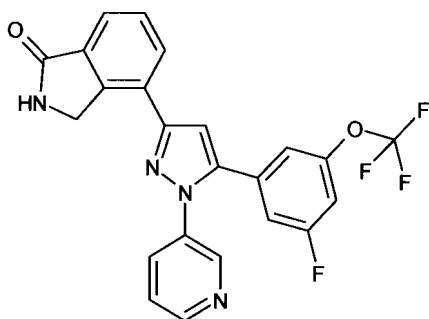
##### 【 0 2 0 4 】

LC-MS ( 方法1 ) : R<sub>t</sub> = 1.02分 ; MS ( ESIpos ) : m/z = 456 [ M+H ]<sup>+</sup> .

#### 実施例 7

4 - { 5 - [ 3 - フルオロ - 5 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] - 1 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 1H - ピラゾール - 3 - イル } - 2,3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - オン

##### 【 化 4 8 】



##### 【 0 2 0 5 】

表題化合物の合成を、実施例6の段階4に類似する方法で、実施例6の段階3からの生成物100mg ( 0 . 2 5 m m o l ) から出発して実施し、ここで、実施例22Aからの化合物の代わりに、4 - プロモ - 2 , 3 - ジヒドロイソインドール - 1 - オン ( 63mg , 0 . 3 0 m m o l ) を使用する。これにより、64mg ( 理論的収率の56% ) の表題化合物を生成する。

## 【 0 2 0 6 】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 4.73 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.43 (dt, 1H), 7.48-7.58 (m, 3H), 7.64 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.85-7.91 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.75 (s, 1H)。

## 【 0 2 0 7 】

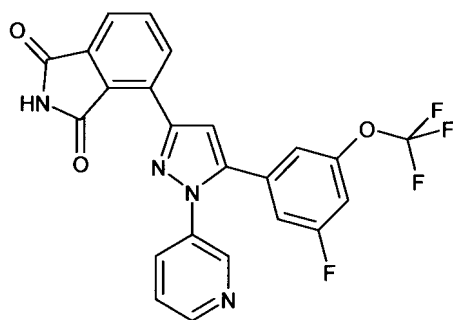
LC-MS (方法3):  $R_t$  = 1.07分; MS (ESIpos):  $m/z$  = 455  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 実施例 8

4 - { 5 - [ 3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル } - 1H - イソインドール - 1,3(2H) - ジオン

## 【 化 4 9 】

10



20

## 【 0 2 0 8 】

実施例 7 からの化合物 40 mg ( 0 . 0 9 mmol ) を、 1 ml のアセトンに吸収し、そして 1 ml の水、 74 mg ( 0 . 2 9 mmol ) の硝酸マグネシウム六水和物及び 32 mg ( 0 . 2 0 mmol ) の過マンガン酸カリウムと共に混合する。その反応混合物を、室温で 24 時間、攪拌し、 5 ml のアセトニトリルにより希釈し、そして Millipore フィルターを通して濾過する。濾液を、ジクロロメタンにより 2 度、抽出し、そして組合された有機相を、飽和塩化ナトリウム溶液により洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、濾過し、そして乾燥まで真空下で蒸発する。残渣を、アセトニトリルから再結晶化する。それにより、 14 mg ( 理論的収率の 25 %、純度 75 % ) の表題化合物を生成する。

30

## 【 0 2 0 9 】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 7.09 (s, 1H), 7.39 (dt, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.86-7.93 (m, 3H), 8.33 (dd, 1H), 8.63-8.68 (m, 2H), 11.49 (s, 1H)。

## 【 0 2 1 0 】

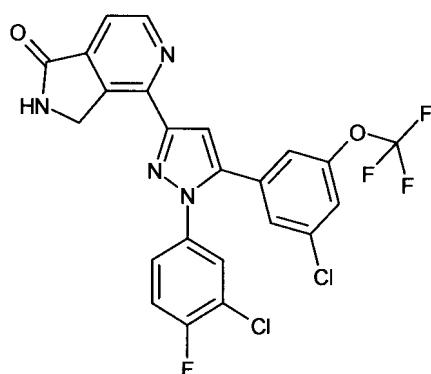
LC-MS (方法1):  $R_t$  = 1.12分; MS (ESIpos):  $m/z$  = 469  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 実施例 9

4 - { 1 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - [ 3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1H - ピラゾール - 3 - イル } - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3,4 - c]ピリジン - 1 - オン

40

## 【化 5 0】



10

## 【 0 2 1 1】

表題化合物の合成を、実施例 6 からの化合物の合成に類似する方法で、実施例 9 A からの化合物 825 mg (1.90 mmol) から出発して実施する。これにより、844 mg (理論的収率の 81%) のトリメチルシリルエチルカルバメート (段階 1)、541 mg (理論的収率の 87%) のアミノピラゾール (段階 2) 及び 223 mg (理論的収率の 37%) のプロモピラゾール (段階 3) を生成する。段階 4 においては、30 mg (理論的収率の 27%) の表題化合物を、段階 3 からの化合物 100 mg (0.21 mmol) から得る。

20

## 【 0 2 1 2】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 4.80 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.65-7.72 (m, 3H), 7.84 (dd, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.06 (s, 1H)。

## 【 0 2 1 3】

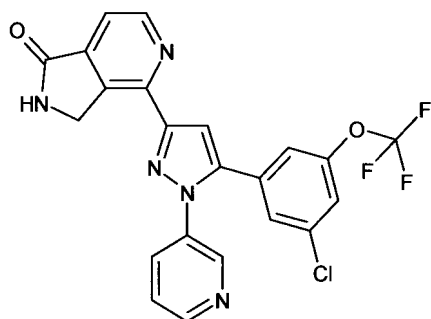
LC-MS (方法 1):  $R_t$  = 1.28 分; MS (ESIpos):  $m/z$  = 523  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 実施例 10

4 - {5 - [3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル} - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3,4 - c]ピリジン - 1 - オン

30

## 【化 5 1】



40

## 段階 1

## 【 0 2 1 4】

46 ml のジオキサン中、実施例 16 A からのピラゾールカルボン酸 2.50 g (6.52 mmol) の溶液を、2.81 ml (13.03 mmol) のジフェニルホスホラジレート及び 1.36 ml (9.77 mmol) のトリエチルアミンと組合せ、反応混合物を 50 で 1 時間、攪拌する。4.67 ml (32.58 mmol) の 2 - (トリメチルシリル) エタノールを添加した後、反応混合物を、還流下で 2 時間、攪拌し、水と組合せ

50

、酢酸エチルを用いて2度、抽出する。組合された有機相を、硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、濾過し、そして真空下で乾燥まで蒸発する。残基をエーテル/ペンタンを用いて結晶化し、沈殿物を濾過し、乾燥する。これにより、2.50 g (理論的収率の77%)のトリメチルシリルエチルカルバメートを生成する。

#### 段階 2

##### 【0215】

段階1からの生成物2.55 g (5.11 mmol)を、60 mlのテトラヒドロフランに溶解し、そしてテトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド (THF中、1N、10.22 ml、10.22 mmol)と共に組合せる。その反応混合物を、50 で3時間、攪拌し、溶媒を真空下で抽出し、残渣を酢酸エチルに吸収させ、水により洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、濾過し、乾燥するまで真空下で蒸発させる。残渣をエーテル/ペンタンを用いて結晶化し、固形物を濾過し、乾燥する。これにより、1.60 g (理論的収率の88%)のアミノピラゾールを生成する。

#### 段階 3

##### 【0216】

アセトニトリル80 ml中、775 mg (5.40 mmol)の臭化第I銅、900  $\mu$ l (6.75 mmol)のN-フェニル亜硝酸塩及び7.8 mg (0.04 mmol)の臭化第II銅の溶液を滴下して添加することにより、アセトニトリル40 ml中、段階2からの化合物1.60 g (4.50 mmol)の溶液と組合せる。反応混合物を、室温で一晩、攪拌し、水と組合せ、そして酢酸エチルにより3度、抽出する。組合された有機相を、硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、濾過し、そして、乾燥まで真空下で蒸発する。残渣を少量のアセトニトリルに溶解し、Milliporeフィルターを通して濾過し、分取HPLC (溶媒: アセトニトリル/水勾配)を用いて分離する。これにより、701 mg (理論的収率の37%)のプロモピラゾールを生成する。

#### 段階 4

##### 【0217】

4種の同様の方法において、段階3からの生成物の4種の175 mg (0.50 mmol)の部分を、5 mlのジオキサランに溶解し、そして128 mg (0.30 mmol)のビス-ピナコラート-ジボロン、123 mg (1.26 mmol)の酢酸カリウム及び21 mg (0.025 mmol)の[1,1-ビス-(ジフェニル-ホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム-ジクロ-メタン錯体と組み合わせる。各反応混合物を、マイクロウェーブ照射下で120 で1時間、攪拌し、そしてRTに冷却し、次に、実施例22Aからの化合物85 mg (0.50 mmol)、0.42 ml (水中、2N、0.84 mmol)の炭酸ナトリウム溶液及び17 mg (0.02 mmol)の[1,1-ビス-(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム-ジクロメタン錯体と組合せ、そして120 で2時間、攪拌する。反応混合物を組合せる。その懸濁液を、少量のアセトニトリルにより希釈し、Milliporeフィルターを通して濾過し、そして分取HPLC (溶媒: アセトニトリル/水勾配)により分離する。得られる固形物をアセトニトリルから結晶化することにより、286 mg (理論的収率の36%)の表題化合物を生成する。

##### 【0218】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 4.80 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.65-7.68 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.87-7.93 (m, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.08 (s, 1H)。

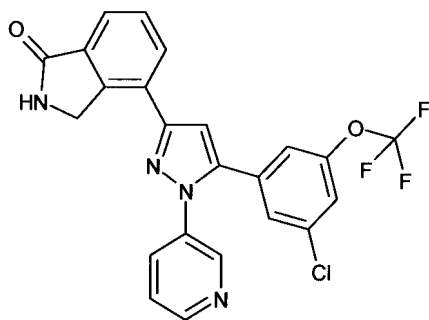
##### 【0219】

LC-MS (方法 1):  $R_t$  = 1.03 分; MS (ESIpos):  $m/z$  = 472  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

#### 実施例 11

4-{5-[3-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン

## 【化 5 2】



10

## 【 0 2 2 0 】

表題化合物の合成を、実施例 10 の段階 4 に類似する方法で、実施例 10 の段階 3 からの生成物 100 mg (0.24 mmol) から出発して、実施する。実施例 22 A からの化合物の代わりに、4 - プロモ - 2,3 - ジヒドロイソインドール - 1 - オン (61 mg, 0.29 mmol) を使用する。これにより、28 mg (理論的収率の 24%、純度 94%) の表題化合物を生成する。

## 【 0 2 2 1 】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 4.73 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.51-7.60 (m, 2H), 7.61-7.69 (m, 3H), 7.72 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.61-8.71 (m, 2H), 8.75 (s, 1H)。

20

## 【 0 2 2 2 】

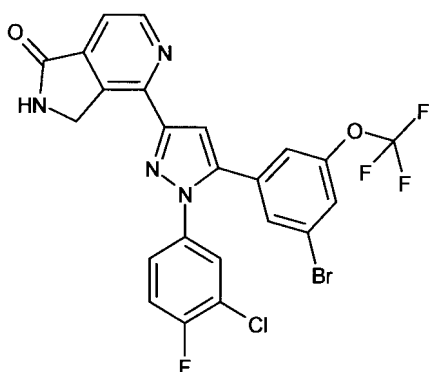
LC-MS (方法 3):  $R_t$  = 1.13 分; MS (ESIpos):  $m/z$  = 471  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 実施例 12

4 - {5 - [3 - プロモ - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル} - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3,4-c]ピリジン - 1 - オン

## 【化 5 3】

30



40

## 【 0 2 2 3 】

表題化合物の合成を、実施例 6 からの化合物の合成に類似する方法で、実施例 10 A からの化合物 2.17 g (4.52 mmol) から出発し、次の変更を伴い実施する。

## 【 0 2 2 4 】

段階 1 において、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィー (溶媒: シクロヘキサン / 酢酸エチル 10 : 1) を用いて、粗生成物を生成した後、2.48 g (理論的収率の 92%) のトリメチルシリルエチルカルバメートを得る。

50

## 【 0 2 2 5 】

段階 2 においては、反応混合物を、50 で 3 時間、及び RT で 16 時間、攪拌する。実施例 6 からの段階 2 に類似する処理の後、粗生成物をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィー（溶媒：ジクロロメタン / メタノール 98 : 2 95 : 5）を用いて精製し、これにより、1.87 g（理論的収率の 100 %）のアミノピラゾールを生成する。

## 【 0 2 2 6 】

段階 3 においては、段階 2 からの化合物 100 mg（0.22 mmol）及び 234 mg（2.00 mmol）の亜硝酸イソペンチルを、100 で 1 ml のジヨードメタンに分けて添加する。その反応混合物を、100 で 2 時間攪拌し、次に、少量のアセトニトリルと共に混合し、Millipore フィルターを通して濾過し、そして分取 HPLC（溶媒：アセトニトリル / 水勾配）により分離する。これにより、55 mg（理論的収率の 44 %）のヨードピラゾールを生成する。

10

## 【 0 2 2 7 】

2 つのバッチに分け、段階 4 においては、合計 45 mg（0.09 mmol）の段階 3 からの化合物を、1.9 ml のジオキサンに溶解し、そして 24 mg（0.09 mmol）のビス - ピナコラート - ジボロン、24 mg（0.25 mmol）の酢酸カリウム及び 3.9 mg（0.005 mmol）の [1,1 - ビス - (ジフェニルホスフィノ)フェロセン] - ジクロロパラジウム - ジクロロメタン - 錯体と共に混合する。各場合、反応混合物を、マイクロウェーブ照射下で 120 で 1 時間、攪拌し、そして RT に冷却し、次に、実施例 22A からの化合物合計 23 mg（0.13 mmol）、0.09 ml（水中、2 N、0.18 mmol）の炭酸ナトリウム溶液及び 3.6 mg（0.004 mmol）の [1,1 - ビス - (ジフェニルホスフィノ)フェロセン] - ジクロロパラジウム - ジクロロメタン錯体と混合する。反応混合物を 120 で 4 時間、攪拌し、そして反応混合物を組合せる。その懸濁液を、アセトニトリルにより希釈し、Millipore フィルターを通して濾過し、そして分取 HPLC（溶媒：アセトニトリル / 水勾配）により分離する。得られる固形物をアセトニトリルから結晶化することにより、286 mg（理論的収率の 36 %）の表題化合物を生成する。シリカゲル上での生成物のカラムクロマトグラフィー処理（溶媒：シクロヘキサン / 酢酸エチル）1 : 3 0 : 100）による追加の精製、及び続くアセトニトリルとの攪拌の後、表題化合物（理論的収率の 5 %、純度 94 %）を生成する。

20

## 【 0 2 2 8 】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 4.80 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.81-7.86 (m, 2H), 8.83 (d, 1H), 9.06 (s, 1H)。

30

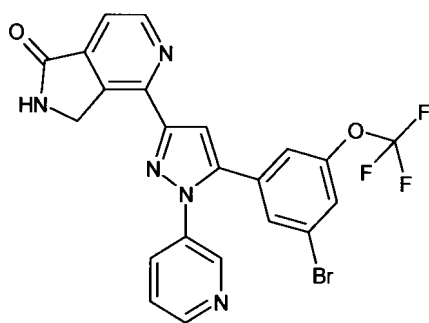
## 【 0 2 2 9 】

LC-MS (方法 1):  $R_t$  = 1.30 分; MS (ESIpos):  $m/z$  = 567  $[M+H]^+$ 。

## 実施例 13

4 - {5 - [3 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル} - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3,4 - c]ピリジン - 1 - オン

## 【化 5 4】



10

## 段階 1

## 【0230】

50 ml のジオキサン中、実施例 17 A からのピラゾールカルボン酸 2.75 g (6.42 mmol) の溶液を、2.77 ml (12.85 mmol) のジフェニルホスホラジレート及び 1.36 ml (9.63 mmol) のトリエチルアミンと組合せ、反応混合物を、50 で 1 時間、攪拌する。4.60 ml (32.11 mmol) の 2-(トリメチルシリル)エタノールを添加した後、反応混合物を、還流下で 2 時間攪拌し、水と混合し、酢酸エチルを用いて 2 回抽出する。組合せられた有機相を、硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、濾過し、そして真空下で乾燥まで蒸発する。残基をエーテルと共に攪拌し、そして固形物を濾過し、そして乾燥する。これにより、1.98 g (理論的収率の 57%) のトリメチルシリルエチルカルバメートを生成する。母液を、分取り HPLC (溶媒: アセトニトリル/水勾配) を用いて分離し、追加の 0.61 g (理論的収率の 13%) のプロモピラゾールを生成する。

20

## 段階 2

## 【0231】

段階 1 からの生成物 2.58 g (4.75 mmol) を、40 ml のテトラヒドロフランに溶解し、そしてテトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド (THF 中、1 N、9.5 ml、9.5 mmol) を添加する。その反応混合物を、50 で 3 時間、攪拌し、溶媒を真空下で抽出し、そして残渣を、ジクロロメタンに吸収し、そして水により洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、濾過し、そして乾燥するまで、真空下で蒸発する。残渣を、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィー (溶媒: ジクロロメタン/メタノール 95:5) を用いて分離し、これにより、1.91 g (理論的収率の 97%) のアミノピラゾールを生成する。

30

## 段階 3

## 【0232】

段階 2 からの化合物 500 mg (1.25 mmol) 及び亜硝酸イソペンチル 1.32 g (11.27 mmol) を、100 で 10 分間にわたって、5 ml のジヨードメタンに連続して添加する。反応混合物を、100 で 1 時間、攪拌し、次に少量のアセトニトリルを添加し、そしてその混合物を、分取 HPLC (溶媒: アセトニトリル/水勾配) を用いて分離する。収穫物は、482 mg (理論的収率の 75%) のヨードピラゾールである。

40

## 段階 4

## 【0233】

段階 3 からの生成物 100 mg (0.20 mmol) を、5 ml のジオキサンに溶解し、そして 60 mg (0.24 mmol) のビス-ピナコラート-ジボロン、58 mg (0.59 mmol) の酢酸カリウム及び 7 mg (0.01 mmol) の [1,1-ビス-(ジフェニル-ホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム-ジクロロメタン錯体を添加

50

する。反応混合物を、マイクロウェーブ照射下で 120℃ で 1 時間、攪拌し、そして RT に冷却し、次に、実施例 22A からの化合物 50 mg (0.29 mmol)、0.20 ml (水中、2 N、0.39 mmol) の炭酸ナトリウム溶液及び 8 mg (0.01 mmol) の [1,1-ビス-(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム-ジクロメタン錯体に添加し、そして 120℃ で 2 時間、攪拌する。その懸濁液を、分取 HPLC (溶媒: アセトニトリル/水勾配) により直接的に分離する。10 mg (理論的収率の 9%) の表題化合物を生成する。

【0234】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 4.81 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.52-7.61 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.75-7.81 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 9.08 (s, 1H)。

10

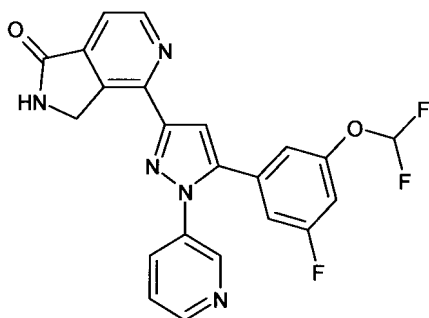
【0235】

LC-MS (方法 3): R<sub>t</sub> = 1.10 分; MS (ESIpos): m/z = 516 [M+H]<sup>+</sup>。

実施例 14

4-{5-[3-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェニル]-1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル}-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-1-オン

【化55】



20

【0236】

30

表題化合物の合成を、実施例 6 からの化合物の合成に類似する方法で、実施例 18A からの化合物 402 mg (1.15 mmol) から出発して、次の変更を伴い、実施する。

【0237】

段階 1 においては、402 mg (理論的収率の 73%) のトリメチルシリルエチルカルバメートを得る。

【0238】

段階 2 においては、粗生成物を、分取 HPLC (溶媒: アセトニトリル/水勾配) を用いて、実施例 6 に類似しての処理の後、精製し、241 mg (理論的収率の 88%) のアミノピラゾールを生成する。

【0239】

40

段階 3 においては、段階 2 からの生成物を反応させ、119 mg (理論的収率の 44%) のプロモピラゾールを得る。

【0240】

段階 3 からの化合物 106 mg (0.28 mmol) からの出発して、段階 4 は、アセトニトリルからの最終再結晶化の後、35 mg (理論的収率の 29%) の表題化合物を生成する。

【0241】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 4.81 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.51-7.60 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.09 (s, 1H)。

50



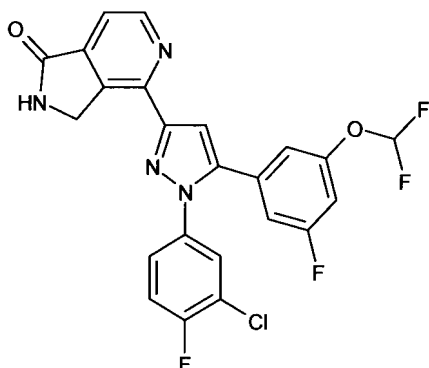
## 【 0 2 4 2 】

LC-MS (方法 2):  $R_t = 2.11$ 分; MS (ESIpos):  $m/z = 438$   $[M+H]^+$ 。

## 実施例 1 5

4 - { 1 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 5 - [ 3 - ( ジフルオロメトキシ ) - 5 - フルオロフェニル ] - 1H - ピラゾール - 3 - イル } - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [ 3,4 - c ] ピリジン - 1 - オン

## 【 化 5 6 】



10

20

## 【 0 2 4 3 】

表題化合物の合成を、実施例 6 からの化合物の合成に類似する方法で、実施例 1 1 A からの化合物 3 3 2 m g ( 0 . 8 3 m m o l ) から出発して、次の変更を伴い、実施する。

## 【 0 2 4 4 】

段階 1 においては、3 3 3 m g ( 理論的収率の 7 8 % ) のトリメチルシリルエチルカルバメートを得る。

## 【 0 2 4 5 】

段階 2 においては、粗生成物を、分取 H P L C ( 溶媒 : アセトニトリル / 水勾配 ) を用いて、実施例 6 に類似して、精製し、2 0 7 m g ( 理論的収率の 8 7 % ) のアミノピラゾールを生成する。

30

## 【 0 2 4 6 】

段階 3 においては、段階 2 からの生成物 1 9 1 m g ( 0 . 5 1 m m o l ) を反応せしめ、9 6 m g ( 理論的収率の 4 3 % ) のプロモピラゾールを得る。

## 【 0 2 4 7 】

段階 3 からの化合物 8 5 m g ( 0 . 2 0 m m o l ) からの出発してアセトニトリルからの最終再結晶化の後、1 7 m g ( 理論的収率の 1 8 % ) の表題化合物を、段階 4 において得る。

## 【 0 2 4 8 】

$^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ):  $\delta = 4.80$  ( s, 2H ), 7.02 ( s, 1H ), 7.18 ( d, 1H ), 7.24 ( d, 1H ), 7.30 ( t, 1H ), 7.37-7.44 ( m, 1H ), 7.46-7.58 ( m, 2H ), 7.70 ( d, 1H ), 7.86 ( dd, 1H ), 8.82 ( d, 1H ), 9.06 ( s, 1H )。

40

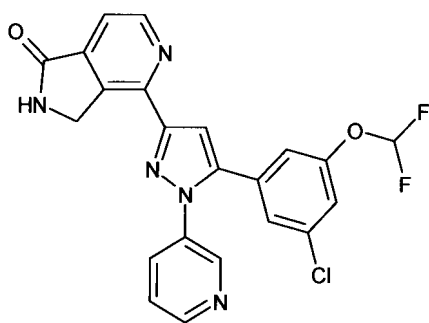
## 【 0 2 4 9 】

LC-MS (方法 2):  $R_t = 2.52$ 分; MS (ESIpos):  $m/z = 489$   $[M+H]^+$ 。

## 実施例 1 6

4 - { 5 - [ 3 - クロロ - 5 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] - 1 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 1H - ピラゾール - 3 - イル } - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [ 3,4 - c ] ピリジン - 1 - オン

## 【化 5 7】



10

## 【 0 2 5 0】

表題化合物の合成を、実施例 6 からの化合物の合成に類似する方法で、実施例 19A からの化合物 2.70 g (7.38 mmol) から出発して、次の変更を伴い、実施する。

## 【 0 2 5 1】

段階 1 においては、2.56 g (理論的収率の 72%) のトリメチルシリルエチルカルバメートを得、そして段階 2 においては、1.45 g (理論的収率の 81%) のアミドピラゾールを得る。段階 3 においては、段階 2 からの生成物 0.80 g (2.38 mmol) を、0.29 g (理論的収率の 31%) のプロモピラゾールに転換する。段階 4 においては、段階 3 からの化合物 100 mg (0.25 mmol) から出発して、35 mg (理論的収率の 31%) の表題化合物を、アセトニトリルからの最終再結晶化の後、得る。

20

## 【 0 2 5 2】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 4.81 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.52-7.59 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.86-7.93 (m, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.08 (s, 1H)。

## 【 0 2 5 3】

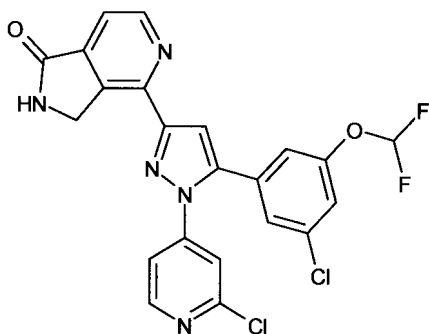
LC-MS (方法3):  $R_t$  = 0.98 分; MS (ESIpos):  $m/z$  = 454  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 実施例 17

4 - {5 - [3 - クロロ - 5 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル} - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3,4 - c]ピリジン - 1 - オン

30

## 【化 5 8】



40

## 【 0 2 5 4】

表題化合物の合成を、実施例 6 からの化合物の合成に類似する方法で、実施例 12A からの化合物 629 mg (1.57 mmol) から出発して、次の変更を伴い、実施する。

## 【 0 2 5 5】

50

段階 1 においては、643 mg (理論的収率の 79%) のトリメチルシリルエチルカルバメートを得、そして段階 2 においては、2.432 mg (理論的収率の 94%) のアミドピラゾールを得る。段階 3 においては、段階 2 からの化合物 410 mg (1.11 mmol) 及び 1164 mg (9.94 mmol) の亜硝酸イソペンチルを、連続的に、100 で 30 分間にわたって、4.5 ml のジヨードメタンに添加する。反応混合物を、100 で 2 時間、攪拌し、少量のアセトニトリルを添加し、そして次に、その混合物を Millipore フィルターを通して濾過し、そして続いて、分取 HPLC (溶媒: アセトニトリル / 水勾配) により 2 度、分離する。収量は、303 mg (理論的収率の 57%) である。段階 4 においては、段階 3 からのヨードピラゾール 100 mg (0.21 mmol) から出発して、2.7 mg (理論的収率の 3%) の表題化合物を、分取 HPLC (溶媒: アセトニトリル / 水勾配) を用いての二重分離及びアセトニトリルからの最終再結晶化の後に得る。

10

## 【0256】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 4.88 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 9.13 (s, 1H)。

## 【0257】

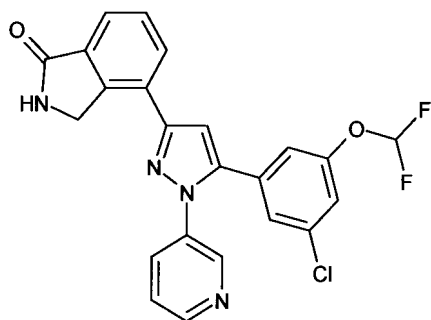
LC-MS (方法 1):  $R_t$  = 1.06 分; MS (ESIpos):  $m/z$  = 488  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 実施例 18

4 - {5 - [3 - クロロ - 5 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル} - 2,3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - オン

20

## 【化 59】



30

## 【0258】

表題化合物の合成を、実施例 16 からの化合物の合成に類似する方法に従って、実施例 16 の段階 3 からの化合物からの生成物 358 mg (0.89 mmol) から出発して実施する。段階 4 においては、4 - プロモ - 2,3 - ジヒドロイソインドール - 1 - オン (181 mg、1.07 mmol) を、実施例 22A からの化合物の代わりに使用する。最後にジエチルエーテルと攪拌の後、206 mg (理論的収率の 51%) の表題化合物を得る。

40

## 【0259】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 4.73 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.63 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.74 (s, 1H)。

## 【0260】

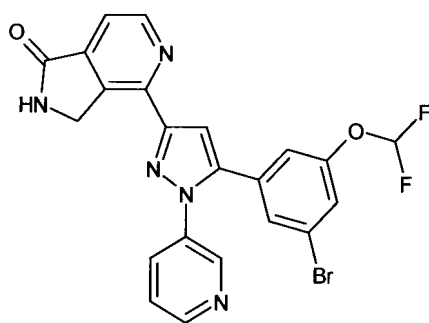
LC-MS (方法 3):  $R_t$  = 1.04 分; MS (ESIpos):  $m/z$  = 453  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 実施例 19

4 - {5 - [3 - プロモ - 5 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル} - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3,4-c]ピリジン - 1 - オン

50

## 【化 6 0】



10

## 【 0 2 6 1】

表題化合物の合成を、実施例 6 からの化合物の合成に類似する方法で、実施例 2 0 A からの化合物 2 . 0 0 g ( 4 . 8 8 m m o l ) から出発して、次の変更を伴い、実施する。

## 【 0 2 6 2】

段階 1 においては、1 . 9 5 g ( 理論的収率の 7 6 % ) のトリメチルシリルエチルカルバメートを得、そして段階 2 においては、1 . 2 1 g ( 理論的収率の 8 6 % ) のアミドピラゾールを得る。段階 3 においては、段階 2 からの化合物 1 . 0 0 g ( 2 . 2 6 m m o l ) 及び 2 . 7 7 g ( 2 3 . 6 1 m m o l ) の亜硝酸イソペンチルを、1 0 0 で 3 0 分間にわたって、6 m l のジヨードメタンに連続的に添加する。反応混合物を、1 0 0 で 2 時間攪拌し、少量のアセトニトリルを添加し、混合物を Millipore フィルターを通して濾過し、最終的に、分取 H P L C ( 溶媒 : アセトニトリル / 水勾配 ) により分離する。0 . 8 5 g ( 理論的収率の 6 6 % ) のヨードピラゾールを得る。段階 4 においては、段階 3 からのヨードピラゾール 1 0 0 m g ( 0 . 2 0 m m o l ) から出発して、分取 H P L C ( 溶媒 : アセトニトリル / 水勾配 ) を用いての分離及びアセトニトリルからの最終再結晶化の後、3 . 1 m g ( 理論的収率の 3 % 、純度 8 9 % ) の表題化合物を得る。

20

## 【 0 2 6 3】

$^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ) :  $\delta$  = 4.81 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.87-7.93 (m, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.08 (s, 1H)。

30

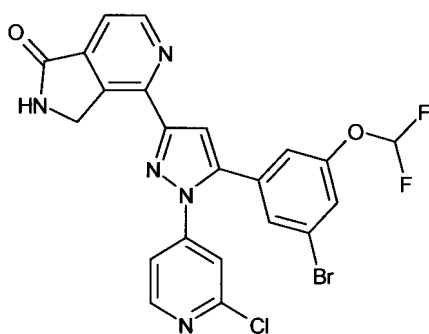
## 【 0 2 6 4】

LC-MS ( 方法 1 ) :  $R_t$  = 1.00 分 ; MS (ESIpos) :  $m/z$  = 498  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 実施例 2 0

4 - { 5 - [ 3 - ブロモ - 5 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] - 1 - ( 2 - クロロピリジン - 4 - イル ) - 1H - ピラゾール - 3 - イル } - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [ 3,4 - c ] ピリジン - 1 - オン

## 【化 6 1】



10

## 【 0 2 6 5 】

表題化合物の合成を、実施例 6 からの化合物の合成に類似する方法で、実施例 1 3 A からの化合物 1.50 g (3.37 mmol) から出発して、次の変更を伴い、実施する。

## 【 0 2 6 6 】

段階 1 においては、1.56 g (理論的収率の 83%) のトリメチルシリルエチルカルバメートを得、そして段階 2 においては、1.11 g (理論的収率の 92%) のアミドピラゾールを得る。段階 3 においては、段階 2 からの化合物 0.80 g (1.93 mmol) 及び 2.03 g (17.32 mmol) の亜硝酸イソペンチルを、連続的に、100 で 30 分間にわたって、6 ml のジヨードメタンに添加する。反応混合物を、100 で 2 時間、攪拌し、少量のアセトニトリルを添加し、そしてその混合物を Millipore フィルターを通して濾過し、そして最終的に、分取 HPLC (溶媒: アセトニトリル / 水勾配) により、分離する。0.40 g (理論的収率の 40%) のヨードピラゾールを得る。段階 4 においては、段階 3 からのヨードピラゾール 100 mg (0.19 mmol) から出発して、分取 HPLC (溶媒: アセトニトリル / 水勾配) を用いての分離及びアセトニトリルからの最終再結晶化の後、2.1 mg (理論的収率の 2%) の表題化合物を得る。

20

## 【 0 2 6 7 】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 4.88 (s, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 9.12 (s, 1H)。

30

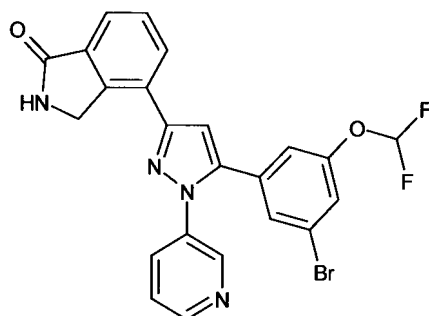
## 【 0 2 6 8 】

LC-MS (方法 1):  $R_t$  = 1.11 分; MS (ESIpos):  $m/z$  = 532  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 実施例 2 1

4 - { 5 - [ 3 - ブロモ - 5 - (ジフルオロメトキシ)フェニル ] - 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル } - 2,3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - オン

## 【化 6 2】



40

50

## 【 0 2 6 9 】

表題化合物の合成を、実施例 19 に類似する方法に従って、実施例 19 の段階 3 からの化合物からの生成物 100 mg ( 0 . 20 mmol ) から出発して実施する。段階 4 においては、4 - プロモ - 2 , 3 - ジヒドロイソインドール - 1 - オン ( 52 mg、0 . 24 mmol ) を、実施例 22 A からの化合物の代わりに使用する。2 . 7 mg ( 理論的収率の 2 %、純度 79 % ) の表題化合物を得る。

## 【 0 2 7 0 】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  = 4.73 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.47-7.60 (m, 4H), 7.63 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.74 (s, 1H)。

10

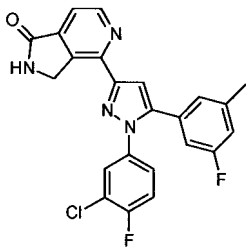
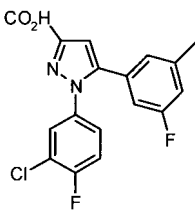
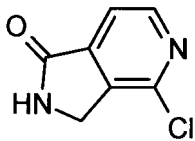
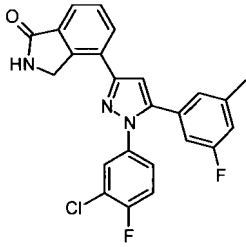
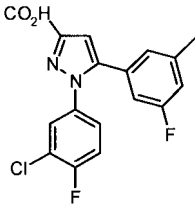
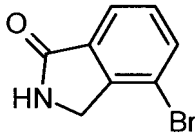
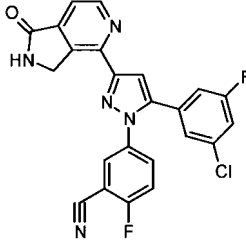
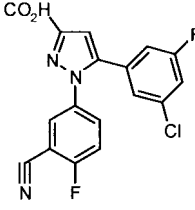
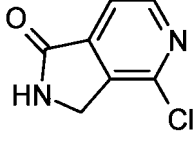
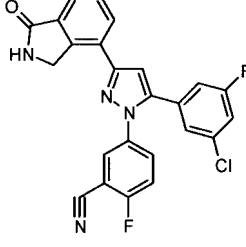
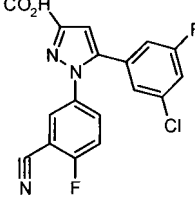
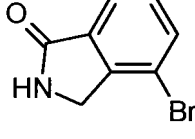
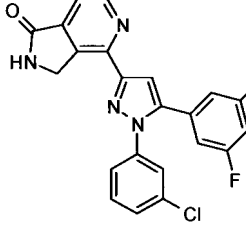
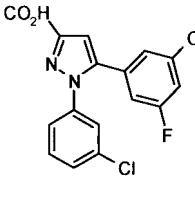
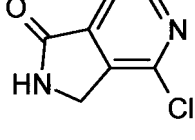
## 【 0 2 7 1 】

LC-MS (方法 1):  $R_t$  = 1.06 分; MS (ESIpos):  $m/z$  = 497  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 【 0 2 7 2 】

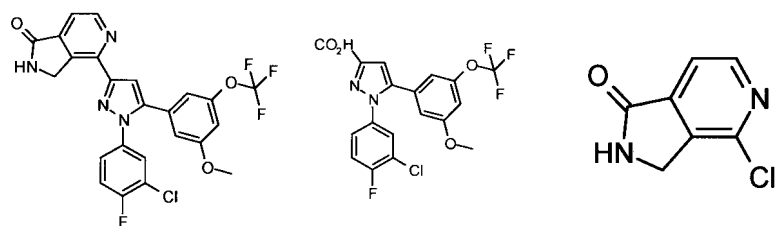
次の化合物を、上記実施例に類似する方法により合成した：

【表 3 - 1】

	構造	SM 段階1	SM 段階 4	
実施例 22				10
実施例 23				
実施例 24				20
実施例 25				30
実施例 26				40

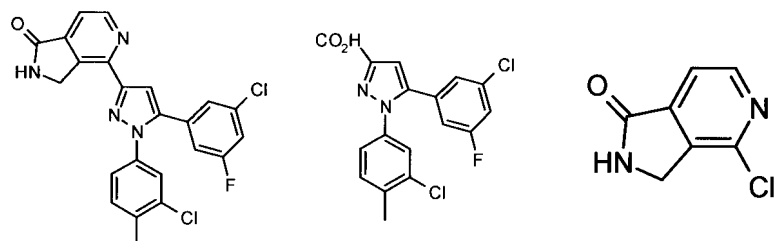
【表 3 - 2】

实施例 27

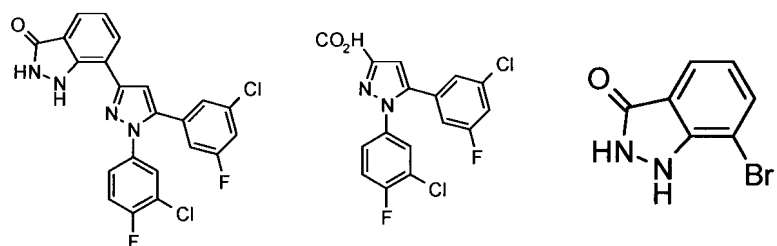


10

实施例 28

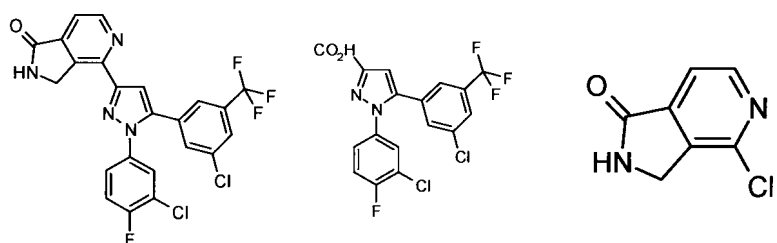


实施例 29



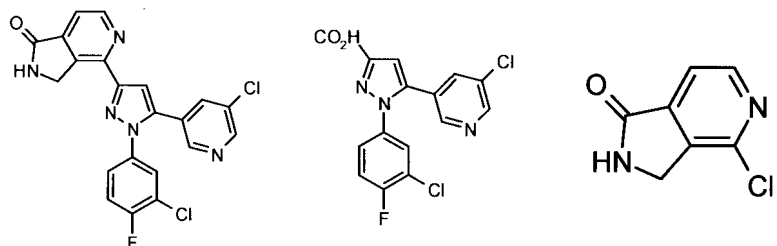
20

实施例 30

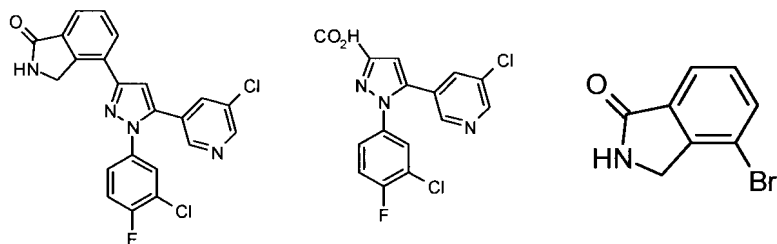


30

实施例 31



实施例 32

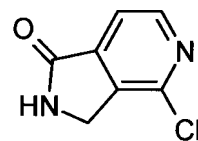
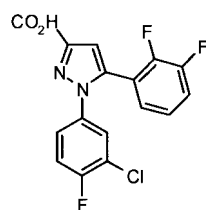
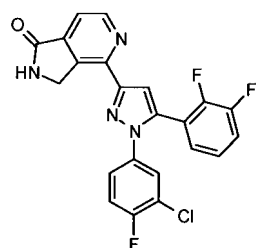


40



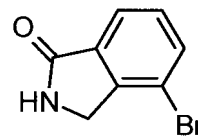
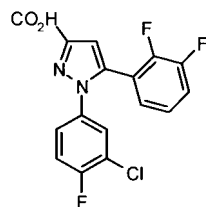
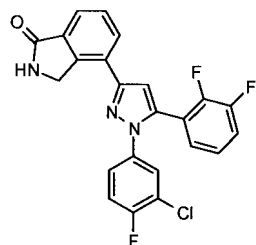
【表 3 - 3】

实施例 33

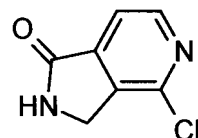
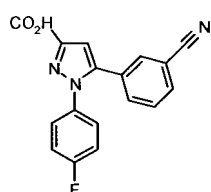
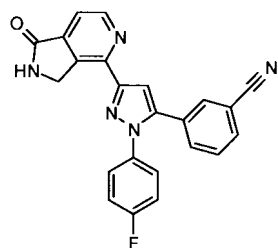


10

实施例 34

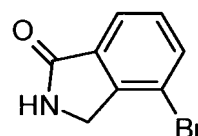
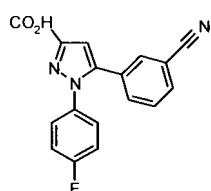
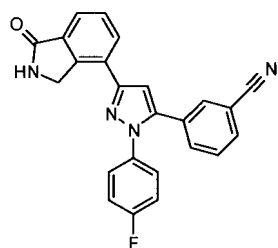


实施例 35



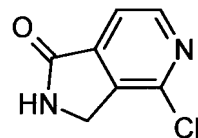
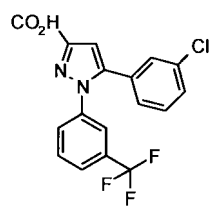
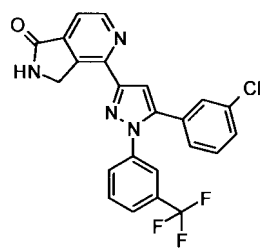
20

实施例 36

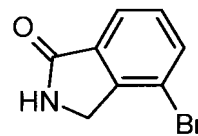
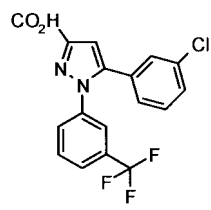
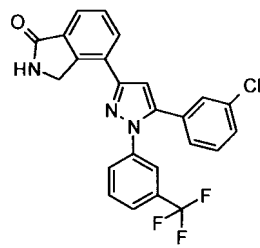


30

实施例 37



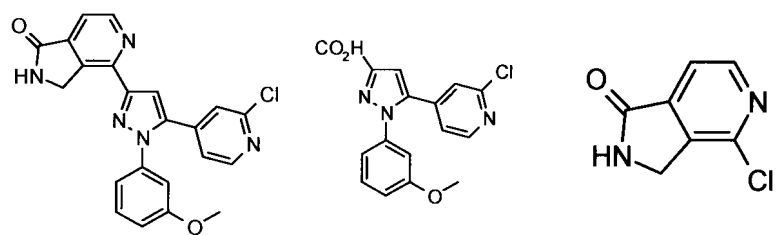
实施例 38



40

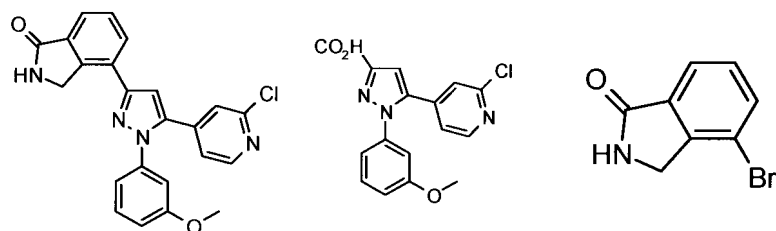
【表 3 - 4】

实施例 39



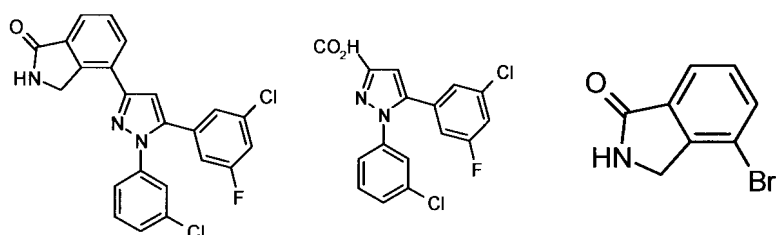
10

实施例 40



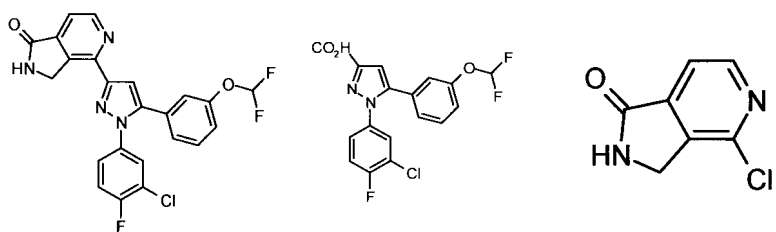
20

实施例 41

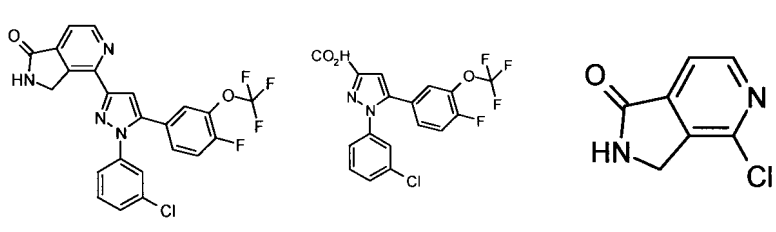


30

实施例 42

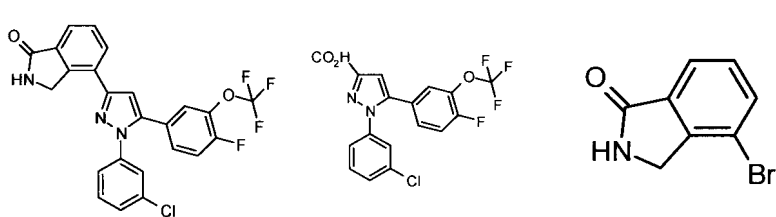


实施例 43



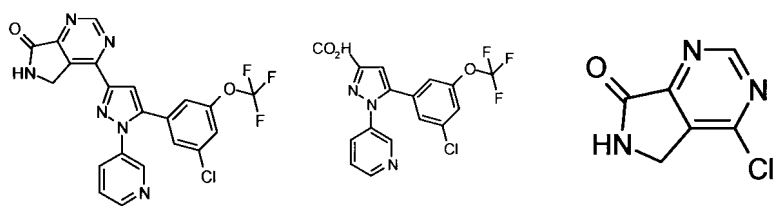
40

实施例 44



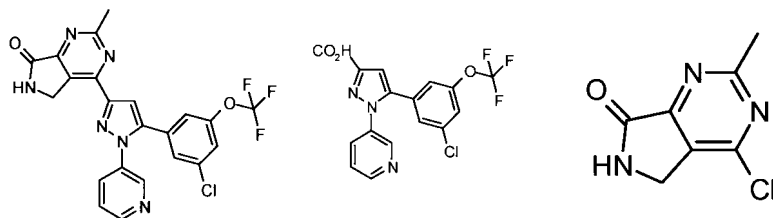
【表 3 - 5】

実施例 45



10

実施例 46



【 0 2 7 3 】

対応する LC - MS 及び  $^1\text{H}$  - NMR データを以下に示す：

20

【表 4 - 1】

LC-MS 及び $^1\text{H-NMR}$ データ	
実施例 22	<p>LC-MS (方法 1): <math>R_t = 1.20</math> 分; MS (ESIpos): <math>m/z = 437</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 2.31 (s, 3H), 4.81 (s, 2H), 6.94 – 7.01 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.10 – 7.15 (m, 1H), 7.33 – 7.40 (m, 2H), 7.50 – 7.56 (t, 1H), 7.66 – 7.70 (d, 1H), 7.79 – 7.83 (m, 1H), 8.82 (d, 1H), 9.03 (s, 1H).</p>
実施例 23	<p>LC-MS (方法 1): <math>R_t = 1.27</math> 分; MS (ESIpos): <math>m/z = 436</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 2.31 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.31 – 7.39 (m, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.68 – 7.73 (m, 1H), 7.77 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.70 (s, 1H).</p>
実施例 24	<p>LC-MS (方法 1): <math>R_t = 1.11</math> 分; MS (ESIpos): <math>m/z = 448</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 4.82 (s, 2H), 7.23 – 7.28 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.53 – 7.57 (m, 1H), 7.62 – 7.68 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.82 (d, 1H), 9.06 (s, 1H).</p>
実施例 25	<p>LC-MS (方法 1): <math>R_t = 1.17</math> 分; MS (ESIpos): <math>m/z = 447</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 4.73 (s, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.59 – 7.68 (m, 2H), 7.69 – 7.74 (d, 1H), 7.74 – 7.80 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.72 (s, 1H).</p>
実施例 26	<p>LC-MS (方法 2): <math>R_t = 2.56</math> 分; MS (ESIpos): <math>m/z = 439</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 4.81 (s, 2H), 7.22 – 7.28 (m, 1H), 7.28 – 7.37 (m, 2H), 7.48 – 7.51 (m, 2H), 7.51 – 7.57 (m, 2H), 7.64 – 7.67 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 9.03 (s, 1H).</p>
実施例 27	<p>LC-MS (方法 1): <math>R_t = 1.21</math> 分; MS (ESIpos): <math>m/z = 519</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 3.82 (s, 3H), 4.80 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.38 – 7.47 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.52 – 7.61 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 9.06 (s, 1H).</p>
実施例 28	<p>LC-MS (方法 1): <math>R_t = 1.24</math> 分; MS (ESIpos): <math>m/z = 453</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> [ppm] = 2.39 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 7.19 – 7.27 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.43 – 7.47 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.51 – 7.57 (m, 1H), 7.63 – 7.66 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 9.05 (s, 1H).</p>

【表 4 - 2】

実施例 29	LC-MS (方法 1): $R_t = 1.20$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 457$ $[M+H]^+$ . $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ [ppm]= 7.07 – 7.17 (t, 1H), 7.18 – 7.27 (m, 1H), 7.30 – 7.42 (m, 2H), 7.44 – 7.52 (m, 2H), 7.52 – 7.60 (m, 1H), 7.66 – 7.73 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H).	
実施例 30	LC-MS (方法 1): $R_t = 1.29$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 507$ $[M+H]^+$ . $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ [ppm]= 4.80 (s, 2H), 7.41 – 7.46 (m, 1H), 7.52 – 7.59 (m, 1H), 7.59 – 7.63 (t, 2H), 7.68 – 7.72 (d, 1H), 7.83 – 7.85 (m, 1H), 7.85 – 7.89 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.04 (s, 1H).	10
実施例 31	LC-MS (方法 1): $R_t = 1.04$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 440$ $[M+H]^+$ . $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ [ppm]= 4.81 (s, 2H), 7.40 – 7.46 (m, 1H), 7.52 – 7.60 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.87 – 7.92 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.47 – 8.51 (m, 1H), 8.66 – 8.70 (m, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.04 (s, 1H).	
実施例 32	LC-MS (方法 1): $R_t = 1.11$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 439$ $[M+H]^+$ . $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ [ppm]= 4.72 (s, 2H), 7.38 – 7.44 (m, 1H), 7.51 – 7.57 (m, 2H), 7.60 – 7.66 (t, 1H), 7.69 – 7.74 (m, 1H), 7.83 – 7.87 (m, 1H), 7.99 – 8.02 (m, 1H), 8.12 – 8.16 (m, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.71 (s, 1H).	20
実施例 33	LC-MS (方法 1): $R_t = 1.13$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 441$ $[M+H]^+$ . $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ [ppm]= 4.85 (s, 2H), 7.26 – 7.41 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.48 – 7.54 (m, 1H), 7.54 – 7.63 (m, 1H), 7.68 – 7.72 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.82 (d, 1H), 9.05 (s, 1H).	
実施例 34	LC-MS (方法 1): $R_t = 1.19$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 440$ $[M+H]^+$ . $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ [ppm]= 4.75 (s, 2H), 7.25 – 7.39 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.47 – 7.54 (m, 1H), 7.54 – 7.66 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.76 – 7.80 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.70 (s, 1H).	30
実施例 35	LC-MS (方法 1): $R_t = 0.98$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 396$ $[M+H]^+$ . $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ [ppm]= 4.79 (s, 2H), 7.31 – 7.38 (m, 2H), 7.47 – 7.51 (m, 3H), 7.58 – 7.61 (m, 2H), 7.66 – 7.69 (d, 1H), 7.86 – 7.89 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.80 – 8.84 (d, 1H), 9.04 (s, 1H).	40
実施例 36	LC-MS (方法 1): $R_t = 1.04$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 395$ $[M+H]^+$ . $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ [ppm]= 4.71 (s, 2H), 7.30 – 7.37 (m, 2H), 7.43 – 7.50 (m, 3H), 7.52 – 7.57 (d, 1H), 7.57 – 7.65 (m, 2H), 7.68 – 7.73 (d, 1H), 7.85 – 7.90 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.10 – 8.17 (d, 1H), 8.71 (s, 1H).	

【表 4 - 3】

実施例 37	LC-MS (方法 1): $R_t = 1.21$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 455$ $[M+H]^+$ . $^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ [ppm]= 4.83 (s, 2H), 7.26 – 7.31 (m, 1H), 7.43 – 7.47 (m, 2H), 7.48 – 7.53 (m, 2H), 7.68 – 7.71 (d, 1H), 7.71 – 7.78 (m, 3H), 7.79 – 7.84 (m, 1H), 8.81 – 8.85 (d, 1H), 9.04 (s, 1H).	
実施例 38	LC-MS (方法 1): $R_t = 1.28$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 454$ $[M+H]^+$ . $^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ [ppm]= 4.74 (s, 2H), 7.22 – 7.27 (m, 1H), 7.43 – 7.47 (m, 2H), 7.48 – 7.53 (m, 2H), 7.60 – 7.65 (t, 1H), 7.69 – 7.75 (m, 4H), 7.76 – 7.82 (m, 1H), 8.15 – 8.19 (m, 1H), 8.71 (s, 1H).	10
実施例 39	LC-MS (方法 1): $R_t = 0.98$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 418$ $[M+H]^+$ . $^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ [ppm]= 3.77 (s, 3H), 4.80 (s, 2H), 6.94 – 6.99 (m, 1H), 7.06 – 7.10 (m, 1H), 7.11 – 7.14 (m, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 9.03 (s, 1H).	20
実施例 40	LC-MS (方法 1): $R_t = 1.04$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 417$ $[M+H]^+$ . $^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ [ppm]= 3.77 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.04 – 7.11 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.59 – 7.66 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.70 (s, 1H).	
実施例 41	LC-MS (方法 1): $R_t = 1.28$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 438$ $[M+H]^+$ . $^1H$ -NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ [ppm]= 4.72 (s, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.29 – 7.34 (m, 2H), 7.46 – 7.56 (m, 4H), 7.59 – 7.65 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.68 (s, 1H).	30
実施例 42	LC-MS (方法 1): $R_t = 1.13$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 471$ $[M+H]^+$ . $^1H$ -NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ [ppm]= 4.81 (s, 2H), 7.19 – 7.26 (m, 4H), 7.36 – 7.41 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.45 – 7.56 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.78 – 7.82 (m, 1H), 8.82 (d, 1H), 9.01 (s, 1H).	
実施例 43	LC-MS (方法 1): $R_t = 1.24$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 489$ $[M+H]^+$ . $^1H$ -NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ [ppm]= 4.81 (s, 2H), 7.32 – 7.36 (m, 1H), 7.44 – 7.48 (m, 2H), 7.48 – 7.53 (m, 2H), 7.53 – 7.60 (m, 2H), 7.60 – 7.65 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 9.01 (s, 1H).	40
実施例 44	LC-MS (方法 1): $R_t = 1.30$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 488$ $[M+H]^+$ . $^1H$ -NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ [ppm]= 4.72 (s, 2H), 7.29 – 7.34 (m, 1H), 7.42 – 7.45 (s, 1H), 7.45 – 7.54 (m, 4H), 7.56 (m, 1H), 7.59 – 7.67 (m, 2H), 7.69 – 7.73 (m, 1H), 8.13 – 8.17 (m, 1H), 8.67 (s, 1H).	

## 【表 4 - 4】

実施例 45	LC-MS (方法 1): $R_t = 1.02$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 473$ $[M+H]^+$ . $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta = 4.80$ (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.57-7.59 (m, 1H), 7.6-7.72 (m, 3H), 7.91 (d, 1H), 8.68-8.73 (m, 2H), 9.45 (s, 2H).
実施例 46	LC-MS (方法 1): $R_t = 1.07$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 487$ $[M+H]^+$ . $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta = 2.81$ (s, 3H), 4.73 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.50-7.61 (m, 1H), 7.61-7.75 (m, 3H), 7.91 (d, 1H), 8.60-8.78 (m, 2H), 9.38 (s, 1H).

10

## D . 生理学的有効性の評価

略語:

CC <sub>50</sub>	50 % (Half) 細胞毒性濃度
DMSO	ジメチルスルホキシド
EC <sub>50</sub>	50 % 最大有効濃度
FBS	ウシ胎仔血清 (Biochrom AG, Berlin, Germany)
IC <sub>50</sub>	50 % 最大阻害濃度
PBS	リン酸緩衝生理食塩水
Pen/Strep	ペニシリン/ストレプトマイシン
RPML	Roswell Park Memorial Institute
MOI	感染の多重度
MTP	マイクロタイタープレート
ELISA	酵素結合免疫吸着アッセイ

20

## 【0274】

レトロウイルスにより引き起こされる疾患の治療方法への使用のための本発明の化合物の適合性を、以下のアッセイ系により示されることができる:

30

## 【0275】

下記に言及されるアッセイ系は、例として見なされるべきであり、当業者により修正を行うことにより変更されることができ、又はレトロウイルス性疾患のバックグラウンドに対する本発明の化合物を研究するために当業者に知られている他の適切なアッセイ系により置換されることができる。

インビトロアッセイ

生化学的逆転写酵素アッセイ

## 【0276】

「逆転写酵素アッセイ、比色分析」 ("Reverse Transcriptase Assay, colorimetric", Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) が、製造者の指示に従い使用される。試験物質を DMSO に溶解し、5 段階希釈方式 (DMSO 最終濃度 1 %) での試験に使用する。Prism 4 ソフトウェア (GraphPad, San Diego, California) を用いて、希釈された試験物質の濃度として得られる用量 - 応答曲線から、試験物質の IC<sub>50</sub> 値を試験薬物の希釈濃度として決定し、ここでの光密度の測定値は、陽性対照の 50 % である。

40

## 【0277】

本発明の化合物が逆転写酵素活性を阻害することが見出された。IC<sub>50</sub> 値は 0.05 - 0.85  $\mu$ M の範囲にある。

発光減少アッセイ

## 【0278】

本アッセイのために、nef 遺伝子に代えてルシフェラーゼ 164 遺伝子 (luc164

50

）を担持する HIV - 1<sub>NL4-3</sub> レポーターウィルスを使用する。ウィルスは、対応するプロウィルス pNL4 - 3 プラスミドによる 293T 細胞のトランスフェクションにより作製する (Lipofectamine Reagent, Invitrogen, Karlsruhe, Germany)。プロウィルスプラスミド DNA から出発して、逆転写酵素遺伝子において定義される耐性変異 (単一の又は組合された) を有するウィルスを、"QuikChange II XL Site-Directed Mutagenesis Kit" (Stratagene, Cedar Creek, Texas, USA) を用いて製造する。耐性変異は他に以下のものを包含する: L74V、A98G、A98S、L100I、K101E、K103N、V106A、V106I、V106M、V108I、V108A、E138K、V179I、V179D、V179E、Y181C、Y181I、Y188L、G190A、G190S、H221Y、P225H、F227C、F227L、F227V、M230I、M230L、L234I、P236L、N348I、T369A、T369I、T369V。これらのレポーターウィルス (NIH AIDS Research and Reference Reagent Program) により感染された MT4 細胞は、培地中にルシフェラーゼを分泌し、ウィルス複製の発光の定量化を可能にする。

#### 【0279】

96 ウェル MTP を開始するにあたり、300 万個の MT4 細胞をペレット化し、フェノールレッド (Invitrogen, Karlsruhe, Germany) / 10% FBS / 2 mM の L - グルタミン / 1% Pen / Strept (Invitrogen, Karlsruhe, Germany) を有さない 1 ml の RPMI 1640 培地に懸濁し、適切な量の関連 HIV - 1<sub>NL4-3</sub> レポーターウィルス (ペレット感染 (pellet infection)) と共に 37 °C で 2 時間インキュベートする。次いで吸着されなかったウィルスを洗浄し、感染細胞を再びペレット化し、フェノールレッド / 2% 又は 10% FBS / 2 mM の L - グルタミン / 1% Pen / Strept を含まない 8 ml の RPMI 1640 培地に懸濁する。ここからウェル当たり 90 µl を白色 96 - ウェル MTP 中にピペットで移し、適切な希釈レベルでの試験物質 10 µl を得る。エッジ効果を回避するために、MTP のウェル縁端は、物質希釈のためには使用されない。フェノールレッド / 2% 又は 10% FBS / 2 mM の L - グルタミン / 1% Pen / Strept を含まない RPMI 1640 培地に、MTP の第 2 縦列は感染された細胞 (ウィルス対照) のみを含み、第 1 縦列は非感染細胞 (細胞対照) のみを含む。MTP の残りのウェルは、第 3 縦列から出発して、種々の濃度で本発明の化合物を含み、試験物質は、この列から第 10 縦列まで、3 段階工程で 3<sup>7</sup> 倍希釈される。試験物質を DMSO に溶解; 試験製剤中の最終 DMSO 濃度は 1% である。試験サンプルを、37 °C / 5% CO<sub>2</sub> 下で 5 日間インキュベートし、15 µl の Lu164 緩衝液 (65 mM の NaCl、300 mM の MES pH 5.8、5 mM のグルタチオン及び 1:200 セレンテラジン (30 µM のグルタチオン / DMSO 中、5 mg/ml)) (P.J.K. GmbH, Kleinblittersdorf, Germany) の添加後、分光測定分析を行う。quattroWorkflow ソフトウェア (Quattroresearch, Martinsried, Germany) を用いて、用量 応答曲線における、試験薬物の EC<sub>50</sub> 値を、処置される感染細胞の濃度として決定し、ここでの RLUI において測定されるウィルス増幅は、未処置の感染細胞の 50% である。

#### 【0280】

本発明の化合物が HIV 複製を阻害することが見出される。実験データは表 A に要約される。

PBL 及びアラマブルー (AlamarBlue) 生存性アッセイ

#### 【0281】

一次ヒト血液リンパ球 (PBL) を、Ficoll-Paque Leucosep 管 (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany) を用いて血液から単離し、フィトヘマグルチニン (90 µg/ml) 及びインターロイキン - 2 (40 U/ml) により、RPMI 1640 培地 (Invitrogen, Karlsruhe, Germany) / 10% FBS / 2 mM の L - グルタミン / 1% Pen / Strept において 3 日間刺激する。

#### 【0282】

96 - ウェル MTP を開始するために、300 万個の PBL をペレット化し、1 ml の RPMI 1640 培地 / 10% FBS / 2 mM の L - グルタミン / 1% Pen / Strept に懸濁し、適切な量の関連 HIV - 1<sub>LA1</sub> (NIH AIDS Research & Reference Rea

10

20

30

40

50



gent Program, Germantown, USA)と共に、37 で2時間インキュベートする(ペレット感染)。次に、吸着されなかったウイルスを洗浄し、そして感染された細胞を再びペレット化し、そして18 mlのRPMI 1640培地 / 10% FBS / 2 mM L-グルタミン / 1% Pen/Strep / インターロイキン-2 (40 U/ml)に懸濁する。ここからウェル当たり180  $\mu$ lを、96-ウェルMTP中にピペットで移し、適切な希釈レベルでの試験物質20  $\mu$ lを得る。他方では、前記物質の調製物を細胞と共にMTP中に希釈した後HIVを添加し、洗浄しない(上清感染)。エッジ効果を回避するために、MTPのウェル縁端は、物質希釈のためには使用されない。RPMI 1640培地 / 10% FBS / 2 mMのL-グルタミン / 1% Pen/Strep / インターロイキン-2 (40 U/ml)において、MTPの第2縦列は感染された細胞(ウイルス対照)のみを含み、第11縦列は非感染細胞(細胞対照)のみを含む。MTPの残るウェルは、第3縦列から出発して、種々の濃度で本発明の化合物を含み、試験物質はこの列から第10縦列まで、3段階工程で3<sup>7</sup>倍、希釈される。試験物質をDMSOに溶解; 試験製剤中の最終DMSO濃度は1%である。試験サンプルを、37 / 5% CO<sub>2</sub>下で5日間インキュベートする。5~7日後、50  $\mu$ lの細胞フリー上清液を各ウェルから除き、p24 ELISA (HIV-1 p24CA Antigen Capture Assay Kit, NCI-Frederick Cancer Research and Development Center, Frederick, USA)を用いて、そのp24含有率を決定する。光測定分析(450 / 620 nm)の測定値から、Prism4ソフトウェア(GraphPad, San Diego, California)を用いて、用量 応答曲線から、試験薬物のEC<sub>50</sub>値を処置した感染細胞の濃度として決定し、ここでのp24の量は、未処置の感染細胞の50%である。

10

20

#### 【0283】

代替手段として、試験物質を試験するためにPBLの代わりにMT4細胞を使用する。HIV-1<sub>LAI</sub>-感染されたMT4細胞(MOI 0.01、上清感染)を、上記方法に従って、37 / 5% CO<sub>2</sub>下で5日間、試験物質の存在下で、2%又は10% FKS / 2 mMのL-グルタミン / 1% Pen/Strepを用いてRPMI 1640培地においてインキュベートする(10  $\mu$ lの希釈された物質及び、ウェル当たり90  $\mu$ lの細胞/ウイルス)。次に、10  $\mu$ lのalarBlue (Invitrogen, Karlsruhe, Germany)を、ウェルごとに添加し、蛍光分析評価を実施する前(544 / 590 nm)MTPを37 で3時間インキュベートする。quattroWorkflowソフトウェア(Quattroresearch, Martinsried, Germany)を用いて、用量 応答曲線から、試験物質のEC<sub>50</sub>値を処理された感染細胞の濃度として決定し、ここで、蛍光は未処理の非感染細胞の蛍光の50%である。

30

#### 【0284】

本発明の化合物がHIV複製を阻害することが見出されている。実験データが表Aに要約されている。

試験物質の細胞毒性作用を決定するためのアッセイ

#### 【0285】

非感染細胞における試験物質の細胞毒性効果を決定するために、試験物質を適量、96ウェルMTP上にピペットで入れ、非感染細胞(例えば、H9、PBLs、THP-1、MT4、CEM、Jurkat)と共にインキュベートする(上記アッセイに類似)。5日後、alarBlue 1 / 10体積を試験サンプルの各ウェルに添加し、次いでMTPを37 で3時間インキュベートする。次に蛍光分析を実施する(544 / 590 nm)。quattroWorkflowソフトウェア(Quattroresearch, Martinsried, Germany)を用いて、用量-応答曲線より、処理された細胞の濃度としてにおいて、試験物質のCC<sub>50</sub>値を決定し、ここで蛍光は未処理細胞の蛍光の50%である。表Aに列挙されるすべての化合物についての実験CC<sub>50</sub>値は、> 3.3  $\mu$ Mである。

40

【表 5 - 1】

表 A :

実施例	EC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)	EC <sub>50</sub> (μM)
	MT4細胞	MT4細胞	MT4細胞
	HIV-1 <sub>NL4-3</sub>	HIV-1 <sub>NL4-3</sub>	HIV-1 <sub>LAI</sub>
	野生型 2% FBS	K103N-Y181C 2% FBS	野生型 10% FBS
1	0.0015	0.0040	0.0097
2	0.0013	0.0132	0.0063
3	0.0060	0.0289	0.0586
4	0.0055	0.0420	0.0155
5	0.0110	0.0117	0.1500
6	0.0024	0.0083	0.0137
7	0.0107	0.0206	0.0512
8	0.6430	> 3.3	> 3.3
9	0.0128	0.0176	0.0768
10	0.0012	0.0027	0.0080
11	0.0091	0.0240	0.0663
12	0.0089	0.0120	0.0974
13	0.0011	0.0025	0.0086
14	0.0010	0.0097	0.0053
15	0.0044	0.0085	0.0171
16	0.0005	0.0026	0.0023
17	0.0011	0.0049	0.0086
18	0.0056	0.0130	0.0177
19	0.0003	0.0019	0.0028
20	0.0010	0.0040	0.0118
21	0.0063	0.0283	0.0325
22	0.0009	0.0077	0.0245
23	0.0150	0.0565	0.0983
24	0.0002	0.0003	0.0006
25	0.0009	0.0112	0.0107
26	0.0017	0.0208	0.0153
27	0.0384	0.0219	0.1480
28	0.0172	0.0291	0.0876
29	0.3900	1.2160	2.0640
30	0.0075	0.0110	0.0881
31	0.0008	0.0024	0.0041
32	0.0069	0.0383	0.0273
33	0.0227	0.0610	0.0641
34	0.1310	0.4580	0.7500

10

20

30

40

【表 5 - 2】

35	0.0593	0.0317	0.1500
36	0.0848	0.0675	0.4490
37	0.0288	0.1480	0.0835
38	0.1800	1.1790	0.9480
39	0.0075	0.0692	0.0486
40	0.0517	0.4990	0.2220
41	0.0112	0.1520	0.0807
42	0.0098	0.0194	0.0717
43	0.0568	0.2000	0.6740
44	0.5330	0.4580	1.9080
45	0.0005	0.0007	0.0045
46	0.0004	0.0004	0.0023

10

## インビボアッセイ

## 動物モデル：

## 【0286】

通常、生後5～6週のNO Dscidマウスを、商業的ブリーダー（例えば、Taconic or Jackson Laboratory）から入手する。動物は無菌条件下でアイソレーター（リター及び飼料を包含する）において保持する。

## 【0287】

規定数の細胞（例えば、 $5 \times 10^6$ 個のT細胞（例えば、C8166））を、適切なMOI（例えば、0.01 TCID<sub>50</sub>）を用いて、HIVにより感染させ、感染された細胞をコラーゲンスポンジ(collage sponge)中に導入する。次に本方法で前処理されたスポンジを、マウス背皮下に移植する。マウスは、経口、腹腔内、皮下又は静脈内の手段により毎日1度又は複数回処置される；ここで最初の処置は移植の前に実施してもよい。処置群は通常、10匹のマウスを包含する。少なくとも1つの群はプラセボ処置であり、少なくとも1つの群は既知の有効物質により処置され（＝陽性対照）、通常、複数の群が本発明の物質により処置される。本発明の物質の毎日の用量は体重当たり0.01mg～100mg/kgである。前記物質の製剤は2% DMSO / 98%チロース（PBS中、0.5%溶液）に、又は前記物質の溶解性を増強する別の適切な混合物に存在する。処理期間は通常4日半である。物質の最終投与の後、動物は安楽死され、スポンジが除かれる。ウイルスにより感染された細胞を、コラゲナーゼ消化によりスポンジから回収する。

## 【0288】

全RNAを細胞から回収し、次いでそのウイルスRNA含有量について定量的PCRで検査する。ウイルスRNAの量をハウスキーピング遺伝子（例えば、GAPDH）の量に基づいて標準化する。前記物質による処置の後、HIV-RNAの量を、プラセボにより処置された対照群と比較して決定する。ルシフェラーゼを担持するHIVが使用される場合、ルシフェラーゼ測定を、代替的に又は追加的に行ってもよい。この場合、HIVの量はウイルス複製の指標として機能する場合があることから、ルシフェラーゼシグナルの大きさに基づいて決定される。統計学的分析を、適切なコンピュータープログラム、例えばGraphPad Prismを用いて実施する。

## E．薬物動態学的特性の評価

## インビボ研究

## 【0289】

インビボ薬物動態を決定するため、試験物質を、マウス、ラット、ウサギ又はイヌに、静脈内又は経口適用する。静脈内投与については0.5～1mg/kgの投与量が用いら

50

れ、経口投与については  $1 - 10 \text{ mg} / \text{kg}$  の投与量が用いられる。試験物質は、静脈内投与については  $1\% \text{ DMSO} / 99\% \text{ 血漿}$  において処方され、経口投与については  $2\% \text{ DMSO} / 98\% \text{ チロース (PBS 中、} 0.5\% \text{ 溶液)}$ 、種々の割合でエタノール及び水を含む Labrafil M1944 CS 又は PEG 400 において処方される。

#### 【0290】

前記物質の定量的決定は、動物血漿及び校正サンプルを用いて実施され、血漿中で補正された。血漿タンパク質はアセトニトリル (ACN) による沈殿により除去される。次に、サンプルを異なったカラムを用いて、HPLC により分離し、質量分光分析を行う。血漿濃度の時系列評価を、内部標準及び検証動態評価プログラムを用いて実施する。

血漿安定性

#### 【0291】

試験対象から直接的に採取されるか、又は商業的に購入される多様な種 (CD-1 マウス、Wistar ラット及びヒト) 由来の使用される血漿を、リチウムヘパリン被覆されたモノベット (monovette) 中に、血液サンプリングを通して採取し、続いて遠心分離する。試験物質の血漿安定性を決定するために、それぞれの  $1 \mu\text{M}$  溶液を  $37^\circ\text{C}$  でインキュベートする。90 分までの間隔での様々な時点で、サンプルをインキュベーション容器から取り出す。取り出されたサンプルを、反応を停止し、血漿タンパク質を分離するために ACN により沈殿する。サンプルをインビボ実験と同じ方法で分析する。

ミクロソーム及び肝細胞インキュベーション

#### 【0292】

多様な種 (CD-1 マウス、Wistar ラット及びヒト) の肝臓ミクロソームインキュベーションを、 $37^\circ\text{C}$  で実施する。各インキュベーション混合物は、 $1 \mu\text{M}$  の試験物質及び  $0.5 \text{ mg} / \text{ml}$  のミクロソームタンパク質を受ける。さらに、 $0.05 \text{ M}$  のリン酸緩衝液 ( $\text{pH} = 7.4$ )、 $1 \text{ mM}$  の EDTA、 $5 \text{ mM}$  のグルコース-6-ホスフェート、及びロイコノストック・メセンテロイデス (*Leuconostoc mesenteroides*) からの  $1.5 \text{ U} / \text{ml}$  のグルコース-6-ホスフェートデヒドロキシゲナーゼを添加する。ミクロソームインキュベーションを、NADPH (最終濃度:  $1 \text{ mM}$ ) の添加により開始する。

#### 【0293】

CD-1 マウス肝細胞中での試験物質の代謝安定性を決定するために、 $3 \times 10^5$  個の細胞  $/ \text{ml}$  を使用する。Wistar ラット及びヒトの肝細胞中の試験物質の代謝安定性を決定するために、 $1 \times 10^6$  個の細胞  $/ \text{ml}$  を使用する。 $1 \mu\text{M}$  の試験物質を、ミクロソームアッセイと同等に、肝細胞に添加する。

#### 【0294】

0 ~ 90 分の時間間隔で、 $100 \mu\text{l}$  を、各インキュベーション処方から、それぞれ取り出し、ACN を添加し、酵素反応を停止する。遠心分離の後、サンプルを、LC-MS/MS;  $\text{CL}'_{\text{intrinsic}} [\text{ml} / (\text{min} \cdot \text{kg})]$  を用いて分析し、半減期 (分) を報告する。

F. 医薬組成物の典型的実施形態

#### 【0295】

本発明の化合物を、次の通りに医薬組成物に変換することができる:

経口投与され得る溶液:

組成物及び製造:

実施例 1

$2\% \text{ DMSO} / 98\% \text{ チロース (PBS 中、} 0.5\% \text{ 溶液)}$

#### 【0296】

本発明の化合物を、計算された体積の DMSO に完全に溶解し、次にその溶液をチロース中に懸濁する。懸濁液を、均質な懸濁液又は溶液が形成されるまで、攪拌、超音波洗浄機又は ULTRA-TURRAX により混合する。

実施例 2

$100\% \text{ Labrafil M 1944 CS}$

10

20

30

40

50

## 【 0 2 9 7 】

本発明の化合物を、計算された体積のLabrafil M 1944 CSに懸濁する。懸濁液を、均質懸濁液又は溶液が形成されるまで攪拌、超音波洗浄機又はULTRA-TURAXにより混合する。

静脈注射用溶液

組成物及び製造：

実施例 3

1 % DMSO / 99 % 血漿

## 【 0 2 9 8 】

本発明の化合物を、計算された体積のDMSOに完全に懸濁し、次にその溶液を血漿において懸濁する。懸濁液を、溶液が形成されるまで混合する。

10

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/067201

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 A61K31/4745  
ADD. A61P31/12

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 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, PAJ, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 10 2008 015032 A1 (AICURIS GMBH & CO KG [DE]) 24 September 2009 (2009-09-24) Formel (I), Beispiele, Tabellen; paragraphs [0001], [0002]; claims 1,4 -----	1-25
A	US 2011/136764 A1 (APPARI RAMA DEVI [US] ET AL) 9 June 2011 (2011-06-09) examples 101,145,156,164,168,175,190,182 -----	1-25
A	WO 2012/009009 A2 (ADDEX PHARMACEUTICALS SA [CH]; BOLEA CHRISTELLE [CH]; CELANIRE SYLVAIN) 19 January 2012 (2012-01-19) table 1; compounds 1-7 -----	1-25
A	WO 2012/058133 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; BUNDA JAIME L [US]; COX CHRISTOPHER D [US];) 3 May 2012 (2012-05-03) compounds 1-10,1-15,1-17,1-52,1-54 -----	1-25

☐ 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

\*&amp;\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 September 2013

Date of mailing of the international search report

08/10/2013

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

Rudolf, Manfred

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/067201

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 102008015032 A1	24-09-2009	CA 2718693 A1 DE 102008015032 A1 EP 2278965 A2 JP 2011514367 A US 2011172207 A1 WO 2009115252 A2	24-09-2009 24-09-2009 02-02-2011 06-05-2011 14-07-2011 24-09-2009
US 2011136764 A1	09-06-2011	AR 076810 A1 AU 2010256865 A1 CA 2757083 A1 CN 102448955 A EA 201171489 A1 EP 2438056 A2 JP 2012528864 A KR 20120034676 A TW 201100441 A US 2011136764 A1 US 2013231306 A1 WO 2010141406 A2	06-07-2011 03-11-2011 09-12-2010 09-05-2012 30-05-2012 11-04-2012 15-11-2012 12-04-2012 01-01-2011 09-06-2011 05-09-2013 09-12-2010
WO 2012009009 A2	19-01-2012	EP 2595986 A2 US 2013210809 A1 WO 2012009009 A2	29-05-2013 15-08-2013 19-01-2012
WO 2012058133 A1	03-05-2012	EP 2632461 A1 US 2013203756 A1 WO 2012058133 A1	04-09-2013 08-08-2013 03-05-2012

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2013/067201

## A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D471/04 A61K31/4745

ADD. A61P31/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07D A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, PAJ, WPI Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 10 2008 015032 A1 (AICURIS GMBH & CO KG [DE]) 24. September 2009 (2009-09-24) Formel (I), Beispiele, Tabellen; Absätze [0001], [0002]; Ansprüche 1,4 -----	1-25
A	US 2011/136764 A1 (APPARI RAMA DEVI [US] ET AL) 9. Juni 2011 (2011-06-09) Beispiele 101,145,156,164,168,175,190,182 -----	1-25
A	WO 2012/009009 A2 (ADDEX PHARMACEUTICALS SA [CH]; BOLEA CHRISTELLE [CH]; CELANIRE SYLVAIN) 19. Januar 2012 (2012-01-19) Tabelle 1; Verbindungen 1-7 -----	1-25
A	WO 2012/058133 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; BUNDA JAIME L [US]; COX CHRISTOPHER D [US];) 3. Mai 2012 (2012-05-03) Verbindungen 1-10,1-15,1-17,1-52,1-54 -----	1-25

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen
 ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. September 2013

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

08/10/2013

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rudolf, Manfred



**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2013/067201

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 102008015032 A1	24-09-2009	CA 2718693 A1	24-09-2009
		DE 102008015032 A1	24-09-2009
		EP 2278965 A2	02-02-2011
		JP 2011514367 A	06-05-2011
		US 2011172207 A1	14-07-2011
		WO 2009115252 A2	24-09-2009
-----			
US 2011136764 A1	09-06-2011	AR 076810 A1	06-07-2011
		AU 2010256865 A1	03-11-2011
		CA 2757083 A1	09-12-2010
		CN 102448955 A	09-05-2012
		EA 201171489 A1	30-05-2012
		EP 2438056 A2	11-04-2012
		JP 2012528864 A	15-11-2012
		KR 20120034676 A	12-04-2012
		TW 201100441 A	01-01-2011
		US 2011136764 A1	09-06-2011
		US 2013231306 A1	05-09-2013
		WO 2010141406 A2	09-12-2010
-----			
WO 2012009009 A2	19-01-2012	EP 2595986 A2	29-05-2013
		US 2013210809 A1	15-08-2013
		WO 2012009009 A2	19-01-2012
-----			
WO 2012058133 A1	03-05-2012	EP 2632461 A1	04-09-2013
		US 2013203756 A1	08-08-2013
		WO 2012058133 A1	03-05-2012
-----			

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/437 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/437	
<b>A 6 1 K 31/444 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/444	
<b>A 6 1 K 31/4155 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4155	
<b>A 6 1 K 31/4439 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4439	
<b>A 6 1 K 31/519 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/519	
<b>A 6 1 P 31/18 (2006.01)</b>	A 6 1 P 31/18	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, T M), 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, R S, 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, H R, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, UZ

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100192201

弁理士 岡部 佐知子

(72)発明者 シュテファン ビルドゥム

ドイツ連邦共和国, 5 8 2 8 5 ゲーベルスベルク, ネプチューンシュトラッセ 7

(72)発明者 ブルクハルト クレンケ

ドイツ連邦共和国, 4 2 2 7 7 ブッパータール, ゾンネンシュトラッセ 3 9

(72)発明者 アストリット ベント

ドイツ連邦共和国, 4 2 1 1 3 ブッパータール, オーベラー シュティラー ビンケル 2 1

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB04 CC08 EE03 FF10 GG03 HH04

4C063 AA01 BB01 CC22 DD07 EE01

4C065 AA05 BB04 CC01 DD02 EE02 HH10 JJ01 KK01 LL04 PP03

PP09 PP12 QQ02 QQ04

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC36 CB05 GA07 GA08 MA01 MA02

MA04 MA05 NA14 ZB33 ZC20