

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2019-99571

(P2019-99571A)

(43) 公開日 令和1年6月24日(2019.6.24)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
審査請求 未請求 請求項の数 14 O L (全 169 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2018-223465 (P2018-223465)	(71) 出願人	000003311
(22) 出願日	平成30年11月29日 (2018.11.29)		中外製薬株式会社
(31) 優先権主張番号	特願2017-228661 (P2017-228661)		東京都北区浮間5丁目5番1号
(32) 優先日	平成29年11月29日 (2017.11.29)	(74) 代理人	100140109
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		弁理士 小野 新次郎
(特許庁注：以下のものは登録商標)		(74) 代理人	100118902
1. T W E E N			弁理士 山本 修
2. マクロゴール		(74) 代理人	100106208
3. C r e m o p h o r			弁理士 宮前 徹
		(74) 代理人	100120112
			弁理士 中西 基晴
		(74) 代理人	100122644
			弁理士 寺地 拓己
		(74) 代理人	100203769
			弁理士 大沢 勇久
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 G L P - 1 受容体アゴニスト作用を持つピラゾロピリジン誘導体を含有する医薬組成物

(57) 【要約】

【課題】 G L P - 1 受容体アゴニストとして G L P - 1 ペプチドと同様の作用を有し、非侵襲的投与が可能かつ活性、代謝安定性および生体利用率が向上した化合物もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物を提供する。また、該医薬組成物を用いる、インスリン非依存性糖尿病（2型糖尿病）または肥満症の予防または治療方法を提供する。

【解決手段】 インドール環とピラゾロピリジン骨格が置換基を介して結合した、式（I）で表される基本骨格を有する化合物もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有し、インスリン非依存性糖尿病（2型糖尿病）または肥満症の予防または治療において使用される医薬組成物を提供する。

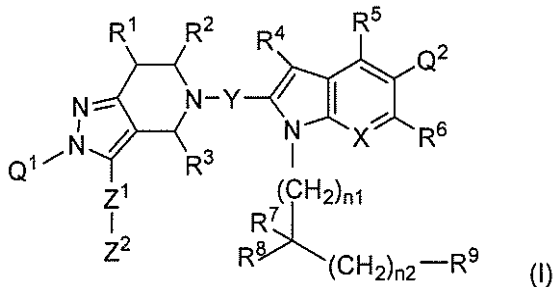
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

[式中、Xは、 $-N=$ または $-CR^a=$ を表し； R^a は、水素原子、ハロゲン原子、および C_{1-6} アルキルから選択され；

Yは、 $-C(=O)-$ 、 $-CHR-$ 、および $-S(=O)_2-$ から選択され；Rは、水素原子または C_{1-6} アルキルを表し；

Q^1 は、 C_{6-10} アリールまたは5～10員のヘテロアリールを表し、ここで、 C_{6-10} アリールおよび5～10員のヘテロアリールは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル（ここで C_{1-6} アルキルは、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい）、および C_{1-6} アルコキシから独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよく；

20

Q^2 は、3～12員のヘテロシクリルまたは5～10員のヘテロアリールを表し、ここで、3～12員のヘテロシクリルおよび5～10員のヘテロアリールは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル（ここで C_{1-6} アルキルは、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルコキシ、および $-NR^{Q^a}R^{Q^b}$ から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく、さらに、2個の C_{1-6} アルキルがそれらが結合する炭素原子と共に一緒になって、 C_{3-8} 炭素環を形成してもよく； R^{Q^a} および R^{Q^b} は、独立に、水素原子、 C_{1-6} アルキル、および $(C_{1-6}$ アルキル)カルボニルから選択され；

R^1 、 R^2 、および R^3 は、それぞれ独立に、水素原子および C_{1-6} アルキル（ここで C_{1-6} アルキルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ、およびヒドロキシから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよい）から選択され；

30

R^4 、 R^5 、および R^6 は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、および C_{1-6} アルキルから選択され；

R^7 および R^8 は、独立に、水素原子または C_{1-6} アルキルを表し、ここで、 C_{1-6} アルキルは、ハロゲン原子および C_{3-15} シクロアルキルから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく、または、 R^7 および R^8 がそれらが結合する炭素原子と共に一緒になって、 C_{3-15} シクロアルカン環を形成してもよく、ここで、 R^7 および R^8 が一緒になって形成した C_{3-15} シクロアルカン環は、1～3個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよく、ここで C_{1-6} アルキルは、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、 C_{1-6} アルコキシ、および3～12員のヘテロシクリルから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく、 R^{7a} および R^{7b} は、独立に、水素原子、 C_{1-6} アルキル、および $(C_{1-6}$ アルキル)カルボニルから選択され；

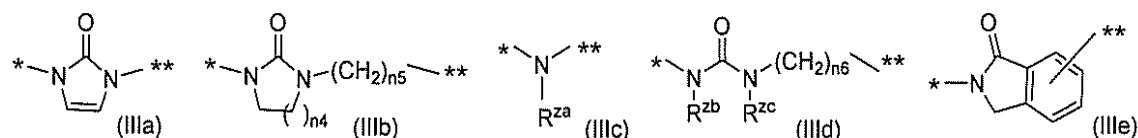
40

n_1 は、0～3の整数を表し； n_2 は、0～5の整数を表し；

R^9 は、式 (II a)、(II b)、(II c)、(II d)：

10

【化 3】



20

30

40

g) C_{1-6} アルキル；ここで、 C_{1-6} アルキルは、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $-NR^{zi}R^{zj}$ 、 C_{1-6} アルコキシ、および 3～12 員のヘテロシクリルから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく、ここで、 R^{zi} および R^{zj} は、独立に、水素原子または C_{1-6} アルキルを表し、3～12 員のヘテロシクリルは、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、および 3～12 員のヘテロシクリルから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい、

h) C_{1-6} アルコキシ；ここで C_{1-6} アルコキシは、ヒドロキシ、ハロゲン原子、および C_{1-6} アルコキシから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい、

i) 3～12 員のヘテロシクリル；ここで 3～12 員のヘテロシクリルは、 C_{1-6} アルキルおよび (C_{1-6} アルキル) カルボニルから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい、

j) C_{6-10} アリール；ここで C_{6-10} アリールは、1 以上の (C_{1-6} アルキル) カルボニルで置換されていてもよい、および

k) 5～10 員のヘテロアリール；ここで 5～10 員のヘテロアリールは、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NR^{z,k}R^{z,l}$ 、および 3～12 員のヘテロシクリルから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく、ここで、 $R^{z,k}$ および $R^{z,l}$ は、独立に、水素原子、 C_{1-6} アルキル、および (C_{1-6} アルキル) カルボニルから選択され、3～12 員のヘテロシクリルは、 C_{1-6} アルキルおよび (C_{1-6} アルキル) カルボニルから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい、

から独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよい]

で表される化合物、その塩、またはそれらのいずれかの溶媒和物を含有する、医薬組成物。

【請求項 2】

Q^1 が、フェニルまたはピリジルであり、ここでフェニルおよびピリジルは、ハロゲン原子および C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1～4 個の置換基で置換されている、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

R^7 および R^8 が共に水素原子であるか； R^7 および R^8 が共に C_{1-6} アルキルであるか； R^7 が水素原子であり R^8 が C_{1-6} アルキルであるか；または R^7 および R^8 がそれらが結合する炭素原子と共に一緒になって、 C_{3-8} シクロアルカン環を形成しており、ここで、 R^7 および R^8 が一緒になって形成した C_{3-8} シクロアルカン環は、1～2 個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよく、ここで C_{1-6} アルキルは、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、および 3～12 員のヘテロシクリルから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

Z^2 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、3～12 員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、および 5～10 員のヘテロアリールから選択され、ここで C_{3-15} シクロアルキル、3～12 員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、および 5～10 員のヘテロアリールは、B 群：

B 群： a) オキソ、

b) ハロゲン原子、

c) $-NR^{z,d,l}R^{z,e,l}$ ；ここで $R^{z,d,l}$ および $R^{z,e,l}$ は、独立に、水素原子、 C_{1-6} アルキル、および (C_{1-6} アルキル) カルボニルから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキルは、1 以上の C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい、

d) $-S(=O)_{n,7}-R^{z,h,l}$ ；ここで $n,7$ は、0～2 の整数を表し、 $R^{z,h,l}$ は、 C_{1-6} アルキルを表す、

e) C_{1-6} アルキル；ここで、 C_{1-6} アルキルは、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $-NR^{z,i}R^{z,j}$ 、 C_{1-6} アルコキシ、および 3～12 員のヘテロシクリルから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく、ここで、 $R^{z,i}$ および $R^{z,j}$ は、独立に、水素原子または C_{1-6} アルキルを表し、3～12 員のヘテロシクリルは、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、および 3～12 員のヘテロシクリルから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい、

f) C_{1-6} アルコキシ；ここで C_{1-6} アルコキシは、1 以上のヒドロキシで置換されていてもよい、

g) 3～12員のヘテロシクリル；ここで3～12員のヘテロシクリルは、1以上の(C₁～6アルキル)カルボニルで置換されていてもよい、および

h) 5～10員のヘテロアリール；ここで5～10員のヘテロアリールは、C₁～6アルキル、および-NR^{zk1}R^{z11}から独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく、ここで、R^{zk1}およびR^{z11}は、独立に、水素原子およびC₁～6アルキルから選択される、から独立して選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい、請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項5】

Yが、-C(=O)-である、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項6】

R¹が、水素原子である、請求項1～5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

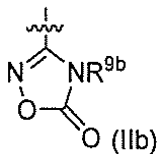
【請求項7】

n1およびn2が、共に0である、請求項1～6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項8】

R⁹が、式(IIb)：

【化4】



20

で表される基であり、R^{9b}は、水素原子、C₁～6アルキル（ここでC₁～6アルキルは、ハロゲン原子およびC₁～6アルコキシから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよい）、および(C₁～6アルキル)カルボニルから選択される、請求項1～7のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項9】

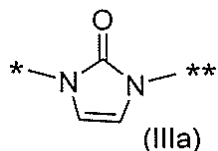
Xが、-N=、-CH=、または-CF=である、請求項1～8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項10】

30

Z¹が、式(IIIa)：

【化5】



で表される、請求項1～9のいずれか一項に記載の医薬組成物（*は、ピラゾロピリジン骨格との結合部位を、**は、Z²との結合部位を、それぞれ表す）。

【請求項11】

40

3-[(1S, 2S) -1-[5-[(4S) -2, 2-ジメチルオキサネ-4-イル] -2-[(4S) -2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル) -3-[3-(4-フルオロ-1-メチルインドゾール-5-イル) -2-オキソイミダゾール-1-イル] -4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル] インドール-1-イル] -2-メチルシクロプロピル] -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン、またはその塩を含有する、請求項1～10のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項12】

式(I)で表される化合物またはその塩を、水和物として含有する、請求項1～11のいずれか一項に記載の医薬組成物。

50

【請求項 1 3】

インスリン非依存性糖尿病（２型糖尿病）、高血糖症、耐糖能異常症、インスリン依存性糖尿病（１型糖尿病）、糖尿病性合併症、肥満症、高血圧症、脂質異常症、動脈硬化症、冠状動脈性心疾患、脳梗塞、非アルコール性脂肪性肝炎、パーキンソン病、または認知症の予防または治療において使用するための、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

インスリン非依存性糖尿病（２型糖尿病）または肥満症の予防または治療において使用するための、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、G L P－1 受容体アゴニストとしてG L P－1 と同様の作用を有する化合物もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物に関する。また、該医薬組成物を用いるインスリン非依存性糖尿病（２型糖尿病）または肥満症の予防または治療方法に関する。

【背景技術】

【0002】

グルカゴン様ペプチド－1（G L P－1：glucagon-like peptide-1）は、栄養素が消化管を通過した際に小腸のL細胞から分泌されるインクレチンであり、G L P－1 受容体を介してグルコース依存的インスリン分泌促進、グルカゴン分泌抑制、胃排出遅延、摂食抑制などの多彩な作用を示すことが知られている。既にG L P－1 アナログは糖尿病治療薬として実用化されており、強力なH b A 1 c 低下作用、体重低下作用を示すことから、最も有効な糖尿病治療薬の１つとみなされているが、それらは全て侵襲的な皮下投与が必要である。そのため、非侵襲的投与が可能なG L P－1 受容体アゴニストの創出が期待されている。例えば吸収促進剤（sodium N-(8-(2-hydroxybenzoyl)amino)caprylate：SNAC）を用いたG L P－1 アナログ：S e m a g l u t i d e の経口投与時の生体利用率の向上（特許文献１）や、低分子G L P－1 受容体アゴニストの創出（特許文献２および３）が試みられているが、活性、代謝安定性および生体利用率などを含む医薬品としての特性について一層の向上が求められている。

20

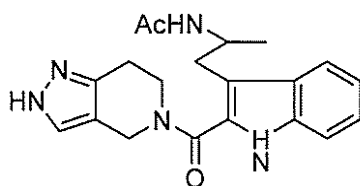
30

【0003】

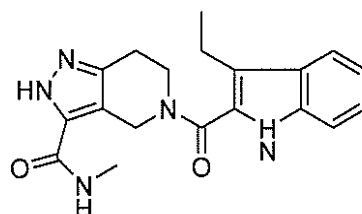
2－[(2, 4, 6, 7－テトラヒドロ－5H－ピラゾロ[4, 3－c]ピリジン－5－イル)カルボニル]－1H－インドール（2-[(2,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5-yl)carbonyl]-1H-indol）としては、ケミカルライブラリー用の下記２化合物が、知られている。

【0004】

【化 1】



RN 1638421-28-9



RN 1269202-37-0

40

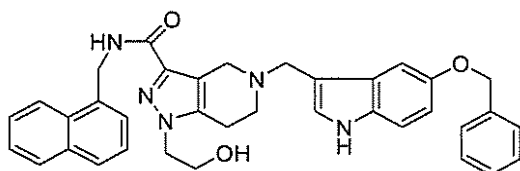
【0005】

そして、特許文献４には、鞭毛虫（blastocritidia）などの真核生物：Trypanosomati daeの寄生によって引き起こされる睡眠障害（sleeping sickness）、リーシュマニア症などの予防・治療に有用な化合物として、下記ピラゾロピリジン誘導体が記載されている。

50

【 0 0 0 6 】

【 化 2 】



【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 7 】

【 特許文献 1 】 国際公開第 2 0 1 2 / 0 8 0 4 7 1 号

【 特許文献 2 】 国際公開第 2 0 0 9 / 1 1 1 7 0 0 号

【 特許文献 3 】 国際公開第 2 0 1 0 / 1 1 4 8 2 4 号

【 特許文献 4 】 国際公開第 2 0 1 6 / 0 3 8 0 4 5 号

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 8 】

本発明が解決しようとする課題は、G L P - 1 受容体アゴニストとしてG L P - 1 ペプチドと同様の作用を有し、非侵襲的投与が可能かつ活性、代謝安定性および生体利用率が向上した化合物もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物を提供することであり、また、該医薬組成物を用いる、インスリン非依存性糖尿病（2 型糖尿病）または肥満症の予防または治療方法を提供することである。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 9 】

本発明者らは、かかる課題を解決するために鋭意研究を進めたところ、インドール環とピラゾロピリジン骨格が置換基を介して結合した、式（I）で表される化合物が、G L P - 1 受容体アゴニストとしてG L P - 1 ペプチドと同様の作用を有することを見出し、本発明を完成させるに至った。

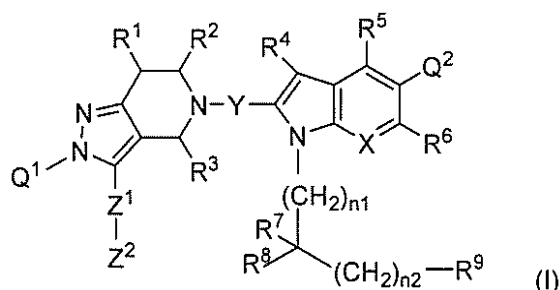
【 0 0 1 0 】

すなわち、本発明の 1 つの側面において、以下の発明が提供される。

〔 1 〕 式（I）：

【 0 0 1 1 】

【 化 3 】



【 0 0 1 2 】

〔 式中、X は、- N = または - C R ^a = を表し；R ^a は、水素原子、ハロゲン原子、および C ₁ - 6 アルキルから選択され；

Y は、- C (= O) - 、- C H R - 、および - S (= O) ₂ - から選択され；R は、水素原子または C ₁ - 6 アルキルを表し；

Q ¹ は、C ₆ - 1 0 アリールまたは 5 ~ 1 0 員のヘテロアリールを表し、ここで、C ₆ - 1 0 アリールおよび 5 ~ 1 0 員のヘテロアリールは、ハロゲン原子、C ₁ - 6 アルキル（ここで C ₁ - 6 アルキルは、1 以上のハロゲン原子で置換されていてもよい）、および C ₁ - 6 アルコキシから独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよく；

Q^2 は、3～12員のヘテロシクリルまたは5～10員のヘテロアリールを表し、ここで、3～12員のヘテロシクリルおよび5～10員のヘテロアリールは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル（ここで C_{1-6} アルキルは、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルコキシ、および $-NR^{Qa}R^{Qb}$ から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく、さらに、2個の C_{1-6} アルキルがそれらが結合する炭素原子と共に一緒になって、 C_{3-8} 炭素環を形成してもよく； R^{Qa} および R^{Qb} は、独立に、水素原子、 C_{1-6} アルキル、および（ C_{1-6} アルキル）カルボニルから選択され；

R^1 、 R^2 、および R^3 は、それぞれ独立に、水素原子および C_{1-6} アルキル（ここで C_{1-6} アルキルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ、およびヒドロキシから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよい）から選択され；

10

R^4 、 R^5 、および R^6 は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、および C_{1-6} アルキルから選択され；

R^7 および R^8 は、独立に、水素原子または C_{1-6} アルキルを表し、ここで、 C_{1-6} アルキルは、ハロゲン原子および C_{3-15} シクロアルキルから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく、または、 R^7 および R^8 がそれらが結合する炭素原子と共に一緒になって、 C_{3-15} シクロアルカン環を形成してもよく、ここで、 R^7 および R^8 が一緒になって形成した C_{3-15} シクロアルカン環は、1～3個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよく、ここで C_{1-6} アルキルは、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、 C_{1-6} アルコキシ、および3～12員のヘテロシクリルから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく、 R^{7a} および R^{7b} は、独立に、水素原子、 C_{1-6} アルキル、および（ C_{1-6} アルキル）カルボニルから選択され；

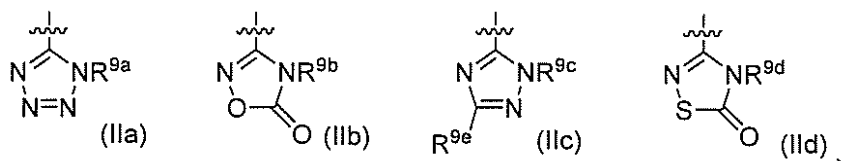
20

n_1 は、0～3の整数を表し； n_2 は、0～5の整数を表し；

R^9 は、式（IIa）、（IIb）、（IIc）、（II d）：

【0013】

【化4】



30

【0014】

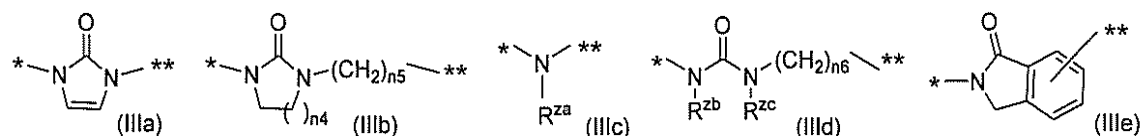
$-CO_2R^{9f}$ 、および $-C(=O)-NR^{9g}R^{9h}$ により表される基から選択され； R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 、 R^{9d} 、および R^{9g} は、それぞれ独立に、水素原子、 C_{1-6} アルキル（ここで C_{1-6} アルキルは、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよい）、および（ C_{1-6} アルキル）カルボニルから選択され、 R^{9e} は、水素原子、または1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表し、 R^{9f} は、水素原子または C_{1-6} アルキルを表し、 R^{9h} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、（ C_{1-6} アルキル）カルボニル、シアノ、または $-S(=O)_{n_3}-R^{9i}$ を表し； n_3 は、0～2の整数を表し、 R^{9i} は、 C_{1-6} アルキルを表し；

40

Z^1 は、式（IIIa）、（IIIb）、（IIIc）、（III d）、および（III e）：

【0015】

【化5】



50

【0016】

により表される基から選択され； R^{za} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、および（ C_{1-6} アルキル）カルボニルから選択され、 R^{zb} および R^{zc} は、独立に、水素原子または C_{1-6} アルキルを表し、 n_4 は、1～3の整数を表し、 n_5 および n_6 は、独立に、0～10の整数を表し（*は、ピラゾロピリジン骨格との結合部位を、**は、 Z^2 との結合部位を、それぞれ表す）；

Z^2 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、3～12員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、および5～10員のヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{3-15} シクロアルキル、3～12員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、および5～10員のヘテロアリールは、A群：

10

A群：a) オキソ、

b) ハロゲン原子、

c) シアノ、

d) $-NR^{zd}R^{ze}$ ；ここで R^{zd} および R^{ze} は、それぞれ独立に、水素原子、 C_{1-6} アルキルおよび（ C_{1-6} アルキル）カルボニルから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン原子、および C_{1-6} アルコキシから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよい、

e) $-C(=O)-NR^{zf}R^{zg}$ ；ここで R^{zf} および R^{zg} は、それぞれ独立に、水素原子、 C_{1-6} アルキル、および（ C_{1-6} アルキル）カルボニルから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン原子、および C_{1-6} アルコキシから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよい、

20

f) $-S(=O)_{n_7}-R^{zh}$ ；ここで n_7 は、0～2の整数を表し、 R^{zh} は、水素原子または C_{1-6} アルキルを表す、

g) C_{1-6} アルキル；ここで、 C_{1-6} アルキルは、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $-NR^{zi}R^{zj}$ 、 C_{1-6} アルコキシ、および3～12員のヘテロシクリルから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく、ここで、 R^{zi} および R^{zj} は、独立に、水素原子または C_{1-6} アルキルを表し、3～12員のヘテロシクリルは、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、および3～12員のヘテロシクリルから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよい、

h) C_{1-6} アルコキシ；ここで C_{1-6} アルコキシは、ヒドロキシ、ハロゲン原子、および C_{1-6} アルコキシから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよい、

30

i) 3～12員のヘテロシクリル；ここで3～12員のヘテロシクリルは、 C_{1-6} アルキルおよび（ C_{1-6} アルキル）カルボニルから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよい、

j) C_{6-10} アリール；ここで C_{6-10} アリールは、1以上の（ C_{1-6} アルキル）カルボニルで置換されていてもよい、および

k) 5～10員のヘテロアリール；ここで5～10員のヘテロアリールは、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NR^{zk}R^{zl}$ 、および3～12員のヘテロシクリルから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく、ここで、 R^{zk} および R^{zl} は、独立に、水素原子、 C_{1-6} アルキル、および（ C_{1-6} アルキル）カルボニルから選択され、3～12員のヘテロシクリルは、 C_{1-6} アルキルおよび（ C_{1-6} アルキル）カルボニルから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよい、

40

から独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよい]

で表される化合物、その塩、またはそれらのいずれかの溶媒和物を含有する、医薬組成物。

【0017】

[2] Q^1 が、フェニルまたはピリジルであり、ここでフェニルおよびピリジルは、ハロゲン原子および C_{1-6} アルキルから独立して選択される1～4個の置換基で置換され

50

ている、[1]に記載の医薬組成物。

【0018】

[3] R^7 および R^8 が共に水素原子であるか； R^7 および R^8 が共に C_{1-6} アルキルであるか； R^7 が水素原子であり R^8 が C_{1-6} アルキルであるか；または R^7 および R^8 がそれらが結合する炭素原子と共に一緒になって、 C_{3-8} シクロアルカン環を形成しており、ここで、 R^7 および R^8 が一緒になって形成した C_{3-8} シクロアルカン環は、1～2個の C_{1-6} アルキルで置換されているとしてもよく、ここで C_{1-6} アルキルは、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、および3～12員のヘテロシクリルから独立して選択される1以上の置換基で置換されているともよい、[1]または[2]に記載の医薬組成物。

【0019】

[4] Z^2 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、3～12員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、および5～10員のヘテロアリールから選択され、ここで C_{3-15} シクロアルキル、3～12員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、および5～10員のヘテロアリールは、B群：

10

B群：a) オキソ、

b) ハロゲン原子、

c) $-NR^{z d 1}R^{z e 1}$ ；ここで $R^{z d 1}$ および $R^{z e 1}$ は、独立に、水素原子、 C_{1-6} アルキル、および(C_{1-6} アルキル)カルボニルから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキルは、 C_{1-6} アルコキシから独立して選択される1以上の置換基で置換されているともよい、

20

d) $-S(=O)_{n 7}-R^{z h 1}$ ；ここで $n 7$ は、0～2の整数を表し、 $R^{z h 1}$ は、 C_{1-6} アルキルを表す、

e) C_{1-6} アルキル；ここで、 C_{1-6} アルキルは、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $-NR^{z i}R^{z j}$ 、 C_{1-6} アルコキシ、および3～12員のヘテロシクリルから独立して選択される1以上の置換基で置換されているとしてもよく、ここで、 $R^{z i}$ および $R^{z j}$ は、独立に、水素原子または C_{1-6} アルキルを表し、3～12員のヘテロシクリルは、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、および3～12員のヘテロシクリルから独立して選択される1以上の置換基で置換されているともよい、

f) C_{1-6} アルコキシ；ここで C_{1-6} アルコキシは、1以上のヒドロキシで置換されているともよい、

30

g) 3～12員のヘテロシクリル；ここで3～12員のヘテロシクリルは、1以上の(C_{1-6} アルキル)カルボニルで置換されているともよい、および

h) 5～10員のヘテロアリール；ここで5～10員のヘテロアリールは、 C_{1-6} アルキル、および $-NR^{z k 1}R^{z l 1}$ から独立して選択される1以上の置換基で置換されているともよく、ここで、 $R^{z k 1}$ および $R^{z l 1}$ は、独立に、水素原子および C_{1-6} アルキルから選択される、から独立して選択される1～4個の置換基で置換されているともよい、[1]～[3]のいずれかに記載の医薬組成物。

【0020】

[5] Yが、 $-C(=O)-$ である、[1]～[4]のいずれかに記載の医薬組成物。

40

[6] R^1 が、水素原子である、[1]～[5]のいずれかに記載の医薬組成物。

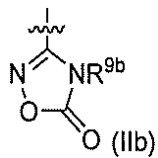
[7] $n 1$ および $n 2$ が、共に0である、[1]～[6]のいずれかに記載の医薬組成物。

【0021】

[8] R^9 が、式(I I b)：

【0022】

【化 6】



【0023】

で表される基であり、 R^{9b} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル（ここで C_{1-6} アルキルは、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい）、および（ C_{1-6} アルキル）カルボニルから選択される、[1] ~ [7] のいずれかに記載の医薬組成物。

10

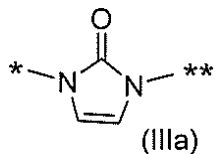
【0024】

[9] X が、 $-N=$ 、 $-CH=$ 、または $-CF=$ である、[1] ~ [8] のいずれかに記載の医薬組成物。

[10] Z^1 が、式 (IIIa) :

【0025】

【化 7】



20

【0026】

で表される、[1] ~ [9] のいずれかに記載の医薬組成物（*は、ピラゾロピリジン骨格との結合部位を、**は、 Z^2 との結合部位を、それぞれ表す）。

[11] 3-[(1S, 2S)-1-[5-[(4S)-2, 2-ジメチルオキサネ-4-イル]-2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(4-フルオロ-1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン、またはその塩を含有する、[1] ~ [10] のいずれかに記載の医薬組成物。

30

【0027】

[12] 式 (I) で表される化合物またはその塩を、水和物として含有する、[1] ~ [11] のいずれかに記載の医薬組成物。

[13] インスリン非依存性糖尿病（2型糖尿病）、高血糖症、耐糖能異常症、インスリン依存性糖尿病（1型糖尿病）、糖尿病性合併症、肥満症、高血圧症、脂質異常症、動脈硬化症、冠状動脈性心疾患、脳梗塞、非アルコール性脂肪性肝炎、パーキンソン病、または認知症の予防または治療において使用するための、[1] ~ [12] のいずれかに記載の医薬組成物。ここで、認知症としては、例えば、アルツハイマー病が挙げられる。

40

【0028】

[14] インスリン非依存性糖尿病（2型糖尿病）または肥満症の予防または治療において使用するための、[12] に記載の医薬組成物。

[15] [1] ~ [12] のいずれかに記載の医薬組成物を対象に投与することを含む、インスリン非依存性糖尿病（2型糖尿病）、高血糖症、耐糖能異常症、インスリン依存性糖尿病（1型糖尿病）、糖尿病性合併症、肥満症、高血圧症、脂質異常症、動脈硬化症、冠状動脈性心疾患、脳梗塞、非アルコール性脂肪性肝炎、パーキンソン病、または認知症の予防または治療方法。ここで、認知症としては、例えば、アルツハイマー病が挙げられる。

【0029】

50

〔16〕〔1〕～〔12〕のいずれかに記載の医薬組成物を対象に投与することを含む、インスリン非依存性糖尿病（2型糖尿病）または肥満症の予防または治療方法。

【発明の効果】

【0030】

本発明の医薬組成物に含まれる、式（I）で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物は、GLP-1受容体アゴニストとしてGLP-1ペプチド同様の作用を有しており、経口での十分なバイオアベイラビリティが期待される、非ペプチド性のインスリン非依存性糖尿病（2型糖尿病）または肥満症の予防剤または治療剤が提供される。

【図面の簡単な説明】

【0031】

10

【図1】実施例163で得られた化合物1のナトリウム塩水和物結晶（サンプル160a）の粉末X線回折測定の結果を示す。縦軸は回折強度であり、横軸は回折角 2θ （°）である。

【図2】実施例163で得られた化合物1のナトリウム塩水和物結晶（サンプル160b）の粉末X線回折測定の結果を示す。縦軸は回折強度であり、横軸は回折角 2θ （°）である。

【図3】実施例163で得られた実施例化合物66の結晶（サンプル161a）の粉末X線回折測定の結果を示す。縦軸は回折強度であり、横軸は回折角 2θ （°）である。

【図4】実施例163で得られた実施例化合物66の結晶（サンプル161b）の粉末X線回折測定の結果を示す。縦軸は回折強度であり、横軸は回折角 2θ （°）である。

20

【図5】実施例163で得られた実施例化合物67のカルシウム塩水和物結晶（サンプル162a）の粉末X線回折測定の結果を示す。縦軸は回折強度であり、横軸は回折角 2θ （°）である。

【図6】実施例163で得られた実施例化合物67のカルシウム塩水和物結晶（サンプル162b）の粉末X線回折測定の結果を示す。縦軸は回折強度であり、横軸は回折角 2θ （°）である。

【図7】実施例164で得られた化合物1のナトリウム塩水和物結晶の熱重量測定・示差熱分析の結果を示す。横軸は温度（°C）であり、右縦軸は熱重量測定におけるサンプルの重量変化（%）である。左縦軸は示差熱分析において観測された熱流を表す。

【図8】実施例164で得られた実施例化合物67のカルシウム塩水和物結晶の熱重量測定・示差熱分析の結果を示す。横軸は温度（°C）であり、右縦軸は熱重量測定におけるサンプルの重量変化（%）である。左縦軸は示差熱分析において観測された熱流を表す。

30

【図9】雄カニクイザルのグルコース静脈内投与後のインスリン分泌に対する実施例化合物67およびエキセナチドの影響。インスリン曲線下面積を、平均値±標準誤差（ $n=6$ ）で示す。各薬剤はクロスオーバー法で投与した。＊は $P<0.025$ で、＊＊は $P<0.005$ で、溶媒群に対して有意であることを示す（Williams検定）。各薬物濃度は実測した血漿中薬物濃度の平均値を示す。

【図10】雄カニクイザルのグルコース静脈内投与後の血漿グルコース値に対する実施例化合物67およびエキセナチドの影響。血漿グルコース曲線下面積を、平均値±標準誤差（ $n=6$ ）で示す。各薬剤はクロスオーバー法で投与した。＊は $P<0.025$ で、＊＊は $P<0.005$ で、溶媒群に対して有意であることを示す（Williams検定）。各薬物濃度は実測した血漿中薬物濃度の平均値を示す。

40

【図11】雄カニクイザルの摂餌量に対する実施例化合物67およびエキセナチドの影響。摂餌量を、平均値±標準偏差（ $n=6$ ）で示す。各薬剤はクロスオーバー法で投与した。＊は $P<0.025$ で、＊＊は $P<0.005$ で、溶媒群に対して有意であることを示す（Williams検定）。

【図12】カニクイザルに本物質を経口投与したときの血漿中薬物濃度推移。血漿中濃度および各用量とも、 $n=2$ の平均値を表示する。

【発明を実施するための形態】

【0032】

50

以下、本発明をさらに非限定的に説明する。

定義

本発明において「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などを意味する。本発明においてハロゲン原子が、アリールなどの置換基となる場合（例えば、式（I）中のXが $-CR^a-$ である場合における R^a ）、好ましいハロゲン原子として、フッ素原子および塩素原子が挙げられる。本発明においてハロゲン原子がアルキルなどの置換基となる場合（例えば、式（I）中の Q^1 の C_{6-10} アリールまたは5～10員のヘテロアリールが C_{1-6} アルキルで置換されている場合における、さらにその置換基）、好ましいハロゲン原子として、フッ素原子および塩素原子が挙げられる。ハロゲン原子を置換基として有する C_{1-6} アルキルの具体例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ペンタフルオロエチル、2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2-クロロエチル、ヘプタフルオロプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、2, 3-ジクロロプロピル、1-フルオロ-3-ブromoプロピル、4-ブromoブチル、3, 3, 3, 4, 4-ペンタフルオロブチル、4, 4-ジクロロブチル、5-ヨードペンチル、5, 5-ジフルオロペンチル、6-クロロヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルなどが挙げられる。

10

【0033】

本発明において「 C_{1-6} アルキル」とは、炭素数1～6の直鎖状および分岐鎖状のアルキル基である。例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、1-メチルプロピル、*n*-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、1, 1-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、*n*-ヘキシル、4-メチルペンチル、2-エチルブチルなどが挙げられる。

20

【0034】

本発明において「 C_{1-6} アルコキシ」とは、 C_{1-6} アルキル-*O*-基を意味し、ここで C_{1-6} アルキルは既に定義したとおりである。例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*i*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、1-メチルプロポキシ、*n*-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、2-メチルブトキシ、1, 1-ジメチルプロポキシ、1-エチルプロポキシ、*n*-ヘキシルオキシ、4-メチルペンチルオキシ、2-エチルブトキシなどが挙げられる。

【0035】

本発明において「(C_{1-6} アルキル)カルボニル」とは、(C_{1-6} アルキル)-*C*(*O*)-基を意味し、ここで C_{1-6} アルキルは既に定義したとおりである。例えば、メチルカルボニル（アセチル）、エチルカルボニル（プロピオニル）、*n*-プロピルカルボニル、*i*-プロピルカルボニル、*n*-ブチルカルボニル、*i*-ブチルカルボニル、*sec*-ブチルカルボニル、*t*-ブチルカルボニル、1-メチルプロピルカルボニル、*n*-ペンチルカルボニル、イソペンチルカルボニル、2-メチルブチルカルボニル、1, 1-ジメチルプロピルカルボニル、1-エチルプロピルカルボニル、*n*-ヘキシルカルボニル、4-メチルペンチルカルボニル、2-エチルブチルカルボニルなどが挙げられる。

30

【0036】

本発明において「 C_{6-10} アリール」とは、芳香族性炭素環基を意味し、芳香族性を有する部分の他に非芳香族性の部分を有していてもよい。環は単環式、またはベンゼン環もしくは単環式アリール環と縮合した2環式アリールであってもよい。例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アズレニル、イソクロマニル、2, 4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-3-オニル、1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オニルなどが挙げられ、好ましくはフェニルが挙げられる。

40

【0037】

本発明において「ヘテロアリール」とは、環を構成する原子中に、1または複数個の、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含有する芳香族性の5～10員の環状基を意味し、芳香族性を有する部分の他に非芳香族性の部分を有していてもよい。環は単環式、またはベンゼン環もしくは単環式ヘテロアリール環と縮合した2環

50

式ヘテロアリールであってもよい。例えば、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ベンゾジオキサソリル、インドリジニル、イミダゾピリジル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾイソチアゾリルなどが挙げられる。

【0038】

本発明において「ヘテロシクリル」とは、1または複数個の、窒素、酸素、および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含有する非芳香族性の環状基を意味し、完全に飽和しているかまたは部分的に不飽和であってもよい。環は、3～12員、好ましくは3～10員の単環式、または2環式もしくはスピロ環式であってもよい。例えば、オキセタニル、アゼチジニル、3,7-ジオキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナニル、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプチル、2-アザスピロ[3.3]ヘプチル、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプチル、2-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプチル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、チアニル、オキサニル、チオキサニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロインドリニル、キヌクリジニル、アゼピニル、トロパニルなどが挙げられる。

【0039】

本発明において「 C_{3-15} シクロアルキル」とは、炭素数が3～15の環状の飽和脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される1価の基である。また、「 C_{3-8} シクロアルキル」とは、炭素数3～8のシクロアルキルである。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが挙げられる。また、「 C_{3-6} シクロアルキル」とは、炭素数3～6のシクロアルキルである。2つの基が一緒になって C_{3-15} シクロアルカン環を形成する場合、当該基は2価の基となる。例えば、シクロプロパン-1,1-ジイル、シクロブタン-1,1-ジイル、シクロペンタン-1,1-ジイル、シクロヘキサン-1,1-ジイル、シクロヘプタン-1,1-ジイル、シクロオクタン-1,1-ジイルなどが挙げられる。

【0040】

2つの炭素原子上の基が一緒になって C_{3-8} 炭素環を形成する場合、当該環は縮合環を形成する。例えば、2つの炭素原子の間が、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ により連結される環構造などが挙げられる。

【0041】

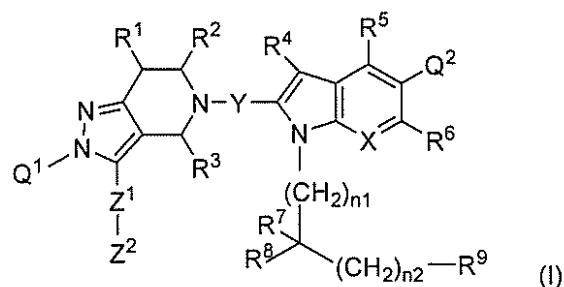
また、シクロアルカン環、炭素環、シクロアルキルにおける環状炭化水素は、架橋環であってもよい。 C_{3-15} シクロアルキルにおける架橋環としては、例えば、ビスクロ[1.1.0]ブタン、ビスクロ[3.2.1]オクタン、ビスクロ[5.2.0]ノナン、ビスクロ[4.3.2]ウンデカン、トリシクロ[2.2.1.0^{2,6}]ヘプタン、トリシクロ[4.3.1.1^{2,5}]ウンデカン、トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカン(アダマンタン)、トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカン-2-イリデン(2-アダマンチリデン)、ペンタシクロ[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]オクタン(キュバン)などが挙げられ、架橋環からなる C_{3-15} シクロアルキルとしては、例えば、ビスクロ[1.1.0]ブチル、ビスクロ[3.2.1]オクチル、ビスクロ[5.2.0]ノニル、ビスクロ[4.3.2]ウンデシル、トリシクロ[2.2.1.0^{2,6}]ヘプチル、トリシクロ[4.3.1.1^{2,5}]ウンデシル、アダマンチル、2-アダマンチリデニル、キュバニルなどが挙げられる。

【0042】

本発明は、式（I）で表される化合物、その塩、またはそれらのいずれかの溶媒和物を含有する、医薬組成物を提供する。

【0043】

【化8】



10

【0044】

Xは、 $-N=$ または $-CR^a=$ を表し； R^a は、水素原子、ハロゲン原子、および C_{1-6} アルキルから選択される。Xは、好ましくは $-N=$ 、 $-CH=$ 、または $-CF=$ であり、より好ましくは $-CH=$ である。

【0045】

Yは、 $-C(=O)-$ 、 $-CHR-$ 、および $-S(=O)_2-$ から選択され；Rは、水素原子または C_{1-6} アルキルを表す。

20

Q^1 は、 C_{6-10} アリールまたは5～10員のヘテロアリールを表し、ここで、 C_{6-10} アリールおよび5～10員のヘテロアリールは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル（ここで C_{1-6} アルキルは、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい）、および C_{1-6} アルコキシから独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよい。 Q^1 は、好ましくはフェニルまたはピリジルであり、ここでフェニルまたはピリジルは、ハロゲン原子および C_{1-6} アルキルから独立して選択される1～4個の置換基で置換されている。より好ましくは、 Q^1 は、ハロゲン原子および C_{1-6} アルキルから独立して選択される2～3個の置換基で置換されているフェニルである。

【0046】

Q^2 は、3～12員のヘテロシクリルまたは5～10員のヘテロアリールを表し、ここで、3～12員のヘテロシクリルおよび5～10員のヘテロアリールは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル（ここで C_{1-6} アルキルは、1以上のハロゲン原子で置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルコキシ、および $-NR^{Q^a}R^{Q^b}$ から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく、さらに、2個の C_{1-6} アルキルがそれらが結合する炭素原子と共に一緒になって、 C_{3-8} 炭素環を形成してもよく； R^{Q^a} および R^{Q^b} は、独立に、水素原子、 C_{1-6} アルキル、および $(C_{1-6}$ アルキル)カルボニルから選択される。好ましくは、 Q^2 は、i) 6員のヘテロシクリルを表し、ここで、6員のヘテロシクリルは、1以上の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよく、さらに、2個の C_{1-6} アルキルがそれらが結合する炭素原子と共に一緒になって、 C_{3-8} 炭素環を形成してもよく、またはii) 5～6員のヘテロアリールを表し、ここで、5～6員のヘテロアリールは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、および $-NR^{Q^c}R^{Q^d}$ から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく； R^{Q^c} および R^{Q^d} は、独立に、水素原子および C_{1-6} アルキルから選択される。また、好ましくは、 Q^2 は、5～6員の、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを表し、ここで、5～6員のヘテロシクリルおよび5～6員のヘテロアリールは、1～3個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい。

30

40

【0047】

R^1 、 R^2 、および R^3 は、それぞれ独立に、水素原子および C_{1-6} アルキル（ここで C_{1-6} アルキルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ、およびヒドロキシから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよい）から選択される。好ましくは、

50

R^1 、 R^2 、および R^3 の組み合わせは、いずれも水素原子； R^1 が水素原子、 R^2 が水素原子、 R^3 が C_{1-6} アルキル；および R^1 が水素原子、 R^2 が C_{1-6} アルキル、 R^3 が C_{1-6} アルキルから選択される。

【0048】

R^4 、 R^5 、および R^6 は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、および C_{1-6} アルキルから選択される。 R^4 、 R^5 、および R^6 は、それぞれ独立に、水素原子またはフッ素原子であるのが好ましい。より好ましくは、 R^4 、 R^5 、および R^6 の組み合わせは、いずれも水素原子；または R^4 が水素原子、 R^5 が水素原子、 R^6 がフッ素原子である。

【0049】

R^7 および R^8 は、独立に、水素原子または C_{1-6} アルキルを表し、ここで、 C_{1-6} アルキルは、ハロゲン原子および C_{3-15} シクロアルキルから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく、さらに、 R^7 および R^8 がそれらが結合する炭素原子と共に一緒になって、 C_{3-15} シクロアルカン環を形成してもよく、ここで、 R^7 および R^8 が一緒になって形成した C_{3-15} シクロアルカン環は、1～3個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよく、ここで C_{1-6} アルキルは、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、 C_{1-6} アルコキシ、および3～12員のヘテロシクリルから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく、 R^{7a} および R^{7b} は、独立に、水素原子、 C_{1-6} アルキル、および(C_{1-6} アルキル)カルボニルから選択される。 R^7 および R^8 は、好ましくは、それらが結合する炭素原子と共に一緒になって、 C_{3-8} シクロアルカン環を形成しており、ここで、 R^7 および R^8 が一緒になって形成した C_{3-8} シクロアルキルは、1以上の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよく、ここで C_{1-6} アルキルは、1以上のヒドロキシで置換されていてもよい。また、 C_{3-8} シクロアルキルは、 C_{3-6} シクロアルキルであるのが好ましい。好ましい C_{3-6} シクロアルキルとしては、例えば、シクロペンチルが挙げられる。

【0050】

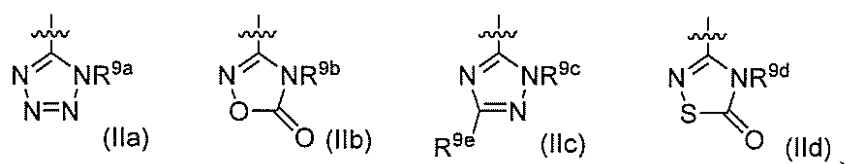
n_1 は、0～3の整数を表し； n_2 は、0～5の整数を表す。 n_1 および n_2 は、それぞれ、0～2が好ましく、0～1がより好ましく、0がさらに好ましい。また、 n_1 および n_2 の組み合わせは、0および0、0および1、0および2、1および0、1および1、2および0が好ましく、0および0、0および1、1および0、2および0がより好ましく、0および0がさらに好ましい。

【0051】

R^9 は、式(I Ia)、(I Ib)、(I Ic)、(I Id)：

【0052】

【化9】



【0053】

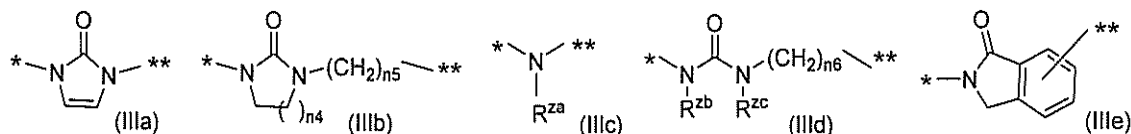
$-CO_2R^{9f}$ 、および $-C(=O)-NR^{9g}R^{9h}$ により表される基から選択され； R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 、 R^{9d} 、および R^{9g} は、それぞれ独立に、水素原子、 C_{1-6} アルキル（ここで C_{1-6} アルキルは、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよい）、および(C_{1-6} アルキル)カルボニルから選択され、 R^{9e} は、水素原子、またはハロゲン原子から独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表し、 R^{9f} は、水素原子または C_{1-6} アルキルを表し、 R^{9h} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)カルボニル、シアノ、または $-S(=O)_{n_3}-R^{9i}$ を表し； n_3 は、0～2の整数を表し、 R^{9i} は、 C_{1-6} アルキルを表す。

【0054】

Z¹は、式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、および(IIIe)：

【0055】

【化10】



【0056】

により表される基から選択され；R^{za}は、水素原子、C₁ - 6 アルキル、および (C₁ - 6 アルキル) カルボニルから選択され、R^{zb} および R^{zc} は、独立に、水素原子または C₁ - 6 アルキルを表し、n₄ は、1 ~ 3 の整数を表し、n₅ および n₆ は、独立に、0 ~ 10 の整数を表す。

【0057】

*は、ピラゾロピリジン骨格との結合部位を、**は、Z²との結合部位を、それぞれ表す。

Z²は、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 15 シクロアルキル、3 ~ 12 員のヘテロシクリル、C₆ - 10 アリール、および 5 ~ 10 員のヘテロアリールから選択され、ここで C₃ - 15 シクロアルキル、3 ~ 12 員のヘテロシクリル、C₆ - 10 アリール、および 5 ~ 10 員のヘテロアリールは、A群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されていてもよい。

【0058】

A群：a) オキソ、

b) ハロゲン原子、

c) シアノ、

d) -NR^{zd}R^{ze}；ここでR^{zd}およびR^{ze}は、それぞれ独立に、水素原子、C₁ - 6 アルキルおよび (C₁ - 6 アルキル) カルボニルから選択され、ここで、C₁ - 6 アルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン原子、および C₁ - 6 アルコキシから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい、

e) -C(=O)-NR^{zf}R^{zg}；ここでR^{zf}およびR^{zg}は、それぞれ独立に、水素原子、C₁ - 6 アルキル、および (C₁ - 6 アルキル) カルボニルから選択され、ここで、C₁ - 6 アルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン原子、および C₁ - 6 アルコキシから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい、

f) -S(=O)_{n7}-R^{zh}；ここでn₇は、0 ~ 2 の整数を表し、R^{zh}は、水素原子または C₁ - 6 アルキルを表す、

g) C₁ - 6 アルキル；ここで、C₁ - 6 アルキルは、ハロゲン原子、ヒドロキシ、-NR^{zi}R^{zj}、C₁ - 6 アルコキシ、および 3 ~ 12 員のヘテロシクリルから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく、ここで、R^{zi} および R^{zj} は、独立に、水素原子または C₁ - 6 アルキルを表し、3 ~ 12 員のヘテロシクリルは、ヒドロキシ、C₁ - 6 アルキル、および 3 ~ 12 員のヘテロシクリルから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい、

h) C₁ - 6 アルコキシ；ここでC₁ - 6 アルコキシは、ヒドロキシ、ハロゲン原子、および C₁ - 6 アルコキシから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい、

i) 3 ~ 12 員のヘテロシクリル；ここで 3 ~ 12 員のヘテロシクリルは、C₁ - 6 アルキルおよび (C₁ - 6 アルキル) カルボニルから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい、

j) C₆ - 10 アリール；ここでC₆ - 10 アリールは、1 以上の (C₁ - 6 アルキル) カルボニルで置換されていてもよい、および

k) 5～10員のヘテロアリール；ここで5～10員のヘテロアリールは、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NR^{z^k}R^{z^1}$ 、および3～12員のヘテロシクリルから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく、ここで、 R^{z^k} および R^{z^1} は、独立に、水素原子、 C_{1-6} アルキル、および(C_{1-6} アルキル)カルボニルから選択され、3～12員のヘテロシクリルは、 C_{1-6} アルキルおよび(C_{1-6} アルキル)カルボニルから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。

【0059】

R^{z^d} 、 R^{z^e} 、 R^{z^f} および R^{z^g} における C_{1-6} アルキルが、ヒドロキシで置換されている場合、 C_{1-6} アルキルは、好ましくは C_{2-6} アルキルであり、更に好ましくは C_{2-4} アルキルである。

10

【0060】

C_{1-6} アルコキシが1以上のヒドロキシで置換されている場合も、 C_{1-6} アルキルは、好ましくは C_{2-6} アルキルであり、更に好ましくは C_{2-4} アルキルである。

好ましくは、 Z^2 は、i) 1以上の $-NR^{z^d}R^{z^e}$ で置換されていてもよい C_{3-15} シクロアルキル、ii) C群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、およびiii) D群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい5～10員のヘテロアリールから選択される。

【0061】

さらに好ましくは、 Z^2 は、i) C群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、およびii) D群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい5～10員のヘテロアリールから選択される。

20

【0062】

C群：a) ハロゲン原子、
b) $-NR^{z^d}R^{z^e}$ ；ここで R^{z^d} および R^{z^e} は、独立に、水素原子、 C_{1-6} アルキル、および(C_{1-6} アルキル)カルボニルから選択され、ここで、 C_{1-6} アルキルは、1以上の C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい、
c) $-S(=O)_n-R^{z^h}$ ；ここでnは、0～2の整数を表し、 R^{z^h} は、 C_{1-6} アルキルを表す、
d) C_{1-6} アルキル、
e) C_{1-6} アルコキシ；ここで C_{1-6} アルコキシは、1以上のヒドロキシで置換されていてもよい、
f) 5～10員のヘテロアリール；ここで5～10員のヘテロアリールは、 $-NR^{z^k}R^{z^1}$ から独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく、ここで、 R^{z^k} および R^{z^1} は、独立に、水素原子および C_{1-6} アルキルから選択される。

30

【0063】

D群：a) オキソ、
b) ハロゲン原子、
c) C_{1-6} アルキル；ここで、 C_{1-6} アルキルは、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、および3～12員のヘテロシクリルから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく、ここで、3～12員のヘテロシクリルは、1以上の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい、および
d) 3～12員のヘテロシクリル。

40

【0064】

本発明において、式(I)で表される化合物としては、 Z^1 が式(IIIa)で表される基であり、Yが $-C(=O)-$ で表され、 R^9 が式(IIIb)で表される基であり、 R^9 が水素原子であり、 R^7 および R^8 がそれらが結合する炭素原子と共に一緒になって、1～3個の C_{1-6} アルキルで置換されている C_{3-15} シクロアルカン環を形成し、当該1～3個の C_{1-6} アルキルが無置換であるのが好ましく、 $3-[(1S, 2S) -$

50

1 - [5 - [(4 S) - 2, 2 - ジメチルオキサン - 4 - イル] - 2 - [(4 S) - 2 - (4 - フルオロ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロ - 1 - メチルインダゾール - 5 - イル) - 2 - オキソイミダゾール - 1 - イル] - 4 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボニル] インドール - 1 - イル] - 2 - メチルシクロプロピル] - 4 H - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン (実施例化合物 67) がさらに好ましい。

【0065】

次に、式 (I) で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物の製造方法の例を、以下のスキーム群により説明する。

式 (I) で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物は、i) 一般製法 A1 または一般製法 A2、ii) 一般製法 B、および iii) 一般製法 C を経て製造される。本製法は、式 (I) で表される化合物のうち、Z¹ が式 (IIIa) で表される基であり、Y が -C(=O)- で表され、R⁹ が式 (IIb) で表される基であり、R^{9b} が水素原子である場合、すなわち、式 (Ia) で表される化合物の好ましい製法の一例である。

【0066】

また、R⁷ および R⁸ がそれらが結合する炭素原子と共に一緒になって、1 ~ 3 個の C₁₋₆ アルキルで置換されている C₃₋₁₅ シクロアルカン環を形成する場合、当該 1 ~ 3 個の C₁₋₆ アルキルは無置換である場合の好ましい製法の一例である。

【0067】

なお、ある工程の出発物質または目的物が、その工程の反応条件下で望まない化学的変換を受ける場合は、例えば官能基の保護および脱保護を行うことにより、当該工程の目的物を得ることができる。保護基の選択、ならびに、保護および脱保護の方法の選択に関しては、例えば T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (2007) を参照することができる。官能基の保護および脱保護の一部については、以下のスキーム中にも記載した。

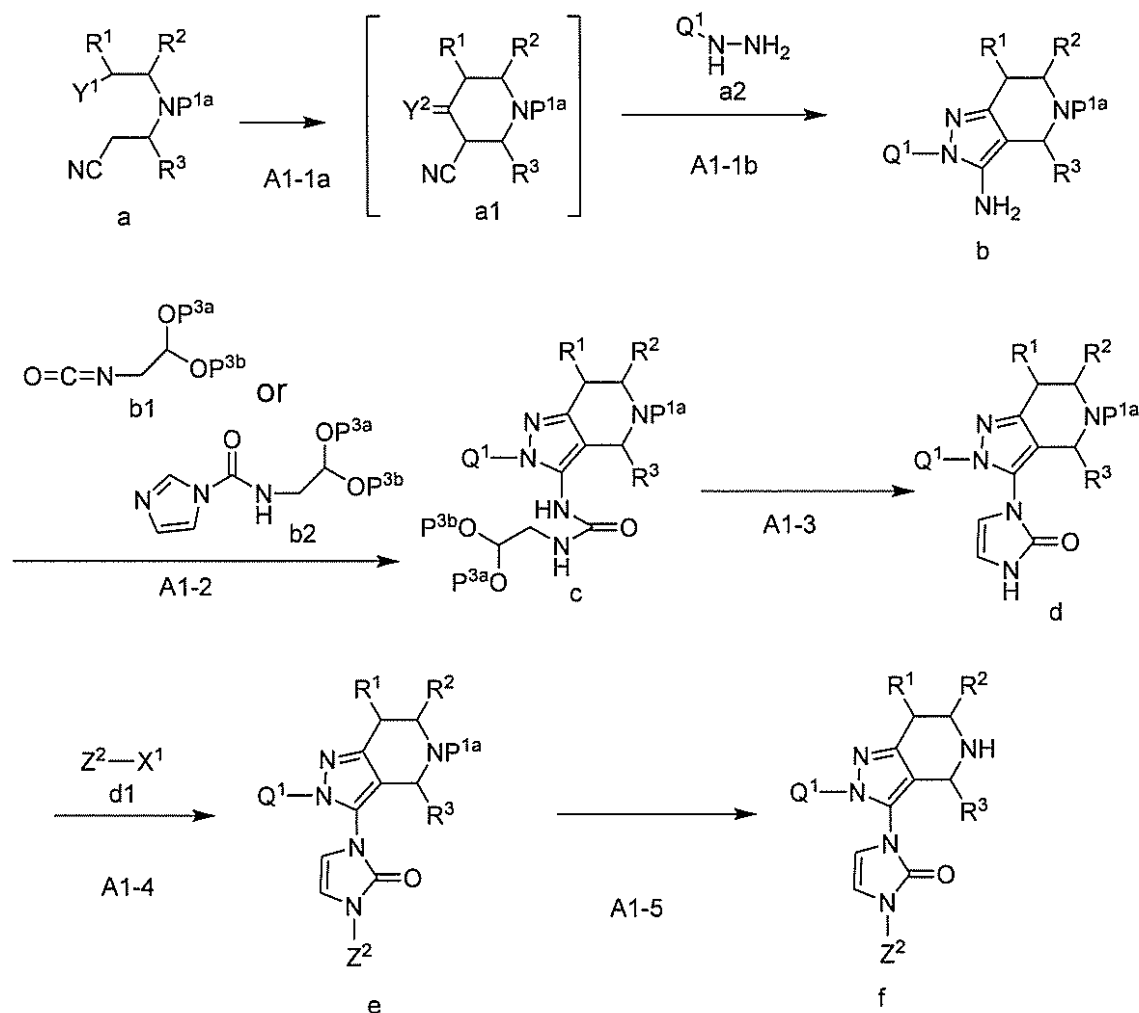
【0068】

<一般製法 A1>

以下のスキームで示される一般製法 A1 により、化合物 f を合成することができる。

【0069】

【化 1 1】



【0070】

式中、

P² は、水素原子または C₁ - 6 アルキルを表し、P^{1a} は、アミノの保護基を表し、P^{3a} および P^{3b} は、独立に、C₁ - 6 アルキルを表し、または、P^{3a} および P^{3b} が、それらが結合する酸素原子および酸素原子が結合する炭素原子と共に一緒になって、5～7員の 1, 3-ジオキサシクロアルカン環を形成してもよく、Y¹ は、シアノまたは -CO-OP² を表し、Y² は、=O または =NH を表し、X¹ は、脱離基を表す。

【0071】

アミノの保護基としては、例えば、ホルミル、(C₁ - 6 アルキル) カルボニル (アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイルなど)、カルバモイル、C₁ - 6 アルコキシカルボニル (メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、置換シリル (トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリルなど)、アラルキルオキシカルボニル (ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニルなど)、アリル、アラルキルが挙げられる。

【0072】

脱離基としては、例えば、ハロゲン原子、アセチルオキシ、トリフルオロアセチルオキシ、メタンスルホニルオキシ、パラトルエンスルホニルオキシなどが挙げられる。

工程 A1-1a:

化合物 **a** を塩基と反応させることにより、化合物 **a1** を得ることができる。

【0073】

塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウムなどの金属水素化物；カリウム t -ブトキシド、ナトリウム t -ブトキシド、リチウム t -ブトキシド、カリウム t -ペントキシド、ナトリウム t -ペントキシド、リチウム t -ペントキシドなどの金属アルコキシド、などが挙げられ、好ましくは、カリウム t -ブトキシドなどの金属アルコキシドである。

【0074】

溶媒としては、テトラヒドロフラン（THF）、ジエチルエーテル、ジオキサンなどのエーテル系溶媒が挙げられ、好ましくはTHFである。

反応温度は、通常 $-30^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-10^{\circ}\text{C}\sim 10^{\circ}\text{C}$ である。

【0075】

反応時間は、通常15分間～5時間、好ましくは30分間～3時間である。

化合物a1は単離してもよく、単離することなく工程A1-1bに付してもよい。

化合物aは、Aldlab Chemicals, LLCや東京化成工業などから市販品を購入することができる。また、Bioorganic Medicinal Chemistry, 1999, 7, 795-809、CN 103086955を参考にして合成することもできる。

【0076】

なお、化合物a1は、反応に用いた塩基との接触により、カリウム塩などのアルカリ金属塩として得られることがあるが、そのような塩も次工程に付すことができる。

工程A1-1b：

化合物a1を、化合物a2と反応させることにより、化合物bを得ることができる。この反応は、酸の存在下で行うのが好ましい。

【0077】

酸としては、例えば、塩酸、酢酸、メタンスルホン酸、 p -トルエンスルホン酸などの酸、ピリジン塩酸塩などの弱塩基と強酸との塩が挙げられる。

溶媒としては、炭化水素系溶媒（ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエン、キシレンなど）やアルコール系溶媒（メタノール、エタノールなど）が挙げられる。また、系中に水が存在していても良い。

【0078】

反応温度は、通常 $40^{\circ}\text{C}\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $60^{\circ}\text{C}\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、である。

反応時間は、通常6分間～30時間、好ましくは30分間～3時間である。

化合物a2は、Alfa Aesarなどから、塩化水素などが付加した塩として、市販品を購入することができる。Synlett, 2011, 17, 2555-2558を参考に、ヒドラジン部分が t -ブトキシカルボニルで保護された化合物a2を、メタンスルホン酸などの酸で脱保護してから使用することもできる。また、Journal of Medicinal Chemistry 2003, 46, 1546-1553を参考に、化合物： Q^1-NH_2 を出発原料として合成することも出来る。

【0079】

工程A1-2：

化合物bを、塩基の存在下、化合物b1または化合物b2と反応させることにより化合物cを得ることができる。

【0080】

塩基としては、三級アミン（トリエチルアミン、 N -メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、DABCOなど）、含窒素芳香族化合物（ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリン、（2,6-）ルチジン、ピラジン、ピリダジンなど）、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウムなどの金属水素化物；カリウム t -ブトキシド、ナトリウム t -ブトキシド、リチウム t -ブトキシド、カリウム t -ペントキシド、ナトリウム t -ペントキシド、リチウム t -ペントキシドなどの金属アルコキシド、などが挙げられる。化合物b2を用いる場合、好ましくは、カリウム t -ブトキシドなどの金属アルコキシドである。

【0081】

溶媒としては、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒；THF、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチルなどのエステル系溶媒；アセトニトリル、ベンゾニトリル、ベンジルシアニドなどのニトリル系溶媒；N，N－ジメチルアセトアミド（DMA）、N，N－ジメチルイミダゾリジノン（DMI）、DMFなどのアミド系溶媒などを用いることができるが、好ましくは、DMAなどのアミド系溶媒である。

【0082】

反応温度は、通常－50℃～70℃、好ましくは－30℃～50℃である。

反応時間は、通常15分間～72時間、好ましくは1時間～30時間である。

10

化合物b1は、Enamine LTD. などから市販品を購入することができる。また、WO2006/048727を参考に、化合物： $H_2NCH_2CH(OP^3a)(OP^3b)$ とホスゲンまたはトリホスゲンとを反応させて合成することもできる。化合物b2は、UkrOrgSynTez Ltd. などから市販品を購入することも出来る。また、WO99/50262を参考に、化合物： $H_2NCH_2CH(OP^3a)(OP^3b)$ とCDIなどのジイソシアネートとを反応させて合成することもできる。

【0083】

工程A1－3：

化合物cを、酸と反応させることにより、化合物dを得ることができる。

酸としては、例えば、無機酸（塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸など）、スルホン酸（メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸など）、カルボン酸（ギ酸（FA）、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、リンゴ酸、コハク酸、マロン酸、グルコン酸、マンデル酸、安息香酸、サリチル酸、フルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸（TFA）、酒石酸、プロピオン酸、グルタル酸など）が挙げられる。

20

【0084】

溶媒としては、エーテル系溶媒（エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテルなど）、芳香族炭化水素系溶媒（ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンなど）、脂肪族炭化水素系溶媒（ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、シクロヘキサンなど）、アミド系溶媒（N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドンなど）、アルコール系溶媒（メタノール、エタノール、2，2，2－トリフルオロエタノール、n－プロパノール、イソプロパノール、n－ブタノール、sec－ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、シクロプロパノール、シクロブタノール、シクロペンタノール、シクロヘキサノール、エチレングルコール、1，3－プロパンジオール、1，4－ブタンジオール、1，5－ペンタンジオールなど）、酢酸エステル系溶媒（酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピルなど）、アセトニトリル、およびそれらの混合溶媒が挙げられ、好ましくは、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒である。

30

【0085】

反応温度は、通常0℃～100℃、好ましくは10℃～80℃である。

40

反応時間は、通常10分間～20時間、好ましくは30分間～5時間である。

工程A1－4：

a) Z^2 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキルおよび3～12員のヘテロシクリルである場合、化合物dを、塩基の存在下、化合物d1と反応させることにより、化合物eを得ることができる。

【0086】

塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウムなどの金属水素化物；カリウムt－ブトキシド、ナトリウムt－ブトキシド、リチウムt－ブトキシド、カリウムt－ペントキシド、ナトリウムt－ペントキシド、リチウムt－ペントキシドなどの金属アルコキシド；ブチルリチウム、エチルリチウムなどのアルキル金属などが挙げら

50

れる。

【0087】

溶媒としては、エーテル系溶媒（エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテルなど）、芳香族炭化水素系溶媒（ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンなど）、脂肪族炭化水素系溶媒（ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、シクロヘキサンなど）、アミド系溶媒（N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドンなど）が挙げられ、好ましくはN，N－ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒である。

【0088】

反応温度は、通常0℃～150℃、好ましくは20℃～120℃である。

10

反応時間は、通常15分間～24時間、好ましくは30分間～5時間である。

b) Z²が、C₆～C₁₀アリールおよび5～10員のヘテロアリールである場合、化合物dを、塩基、銅触媒およびリガンドの存在下、化合物d1と反応させることにより、化合物eを得ることができる。

【0089】

塩基としては、弱塩基性無機塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、炭酸セシウムなど）、有機塩基（トリエチルアミン、ピリジン、テトラブチルアンモニウムフロリドなど）が挙げられ、好ましくは炭酸カリウムなどの弱塩基性無機塩である。

【0090】

銅触媒としては、ヨウ化銅（I）、臭化銅（I）、塩化銅（I）、酢酸銅（II）、酸化銅（II）、トリフルオロメタンスルホン酸銅（I）などが挙げられ、好ましくはヨウ化銅（I）である。

20

【0091】

リガンドとしては、フェナントロリン、キノリン－8－オール、2，2，6，6－テトラメチルヘプタン－3，5－ジオン、N，N’－ジメチルエタン－1，2－ジアミン、trans－シクロヘキサン－1，2－ジアミン、trans－N，N’－ジメチルシクロヘキサン－1，2－ジアミンなどのジアミンなどが挙げられ、好ましくは、trans－N，N’－ジメチルシクロヘキサン－1，2－ジアミンである。

【0092】

溶媒としては、エーテル系溶媒（エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテルなど）、芳香族炭化水素系溶媒（ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンなど）、脂肪族炭化水素系溶媒（ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、シクロヘキサンなど）、アミド系溶媒（N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドンなど）、アルコール系溶媒（メタノール、エタノール、2，2，2－トリフルオロエタノール、n－プロパノール、イソプロパノール、n－ブタノール、sec－ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、シクロプロパノール、シクロブタノール、シクロペンタノール、シクロヘキサノール、エチレングルコール、1，3－プロパンジオール、1，4－ブタンジオール、1，5－ペンタンジオールなど）、酢酸エステル系溶媒（酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピルなど）、アセトニトリルが挙げられ、好ましくはN－メチルピロリドンなどのアミド系溶媒である。

30

40

【0093】

反応温度は、通常30℃～200℃、好ましくは60℃～160℃である。

反応時間は、通常1時間～15時間、好ましくは3時間～9時間である。

工程A1－5：

化合物eを、脱保護することにより、化合物fを得ることができる。

【0094】

保護基P^{1a}がt－ブトキシカルボニルなどのC₁～C₆アルコキシカルボニルである場合、酸を用いて脱保護するのが好ましい。

酸としては、例えば、無機酸（塩化水素、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸な

50

ど)、スルホン酸(メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸など)、カルボン酸(ギ酸、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、リンゴ酸、コハク酸、マロン酸、グルコン酸、マンデル酸、安息香酸、サリチル酸、フルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、プロピオン酸、グルタル酸など)が挙げられる。

【0095】

溶媒としては、エーテル系溶媒(テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなど)、炭化水素系溶媒(ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエンなど)アミド系溶媒(N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなど)、およびハロゲン系溶媒(ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素など)が挙げられ、好ましくはN-メチルピロリドンなどのアミド系溶媒である。

【0096】

反応温度は、通常0℃～200℃、好ましくは10℃～120℃である。

反応時間は、通常30分間～10時間、好ましくは1時間～6時間である。

なお、化合物fは、反応に用いた酸との塩として得られることがあるが、そのような塩も次工程に付すことができる。

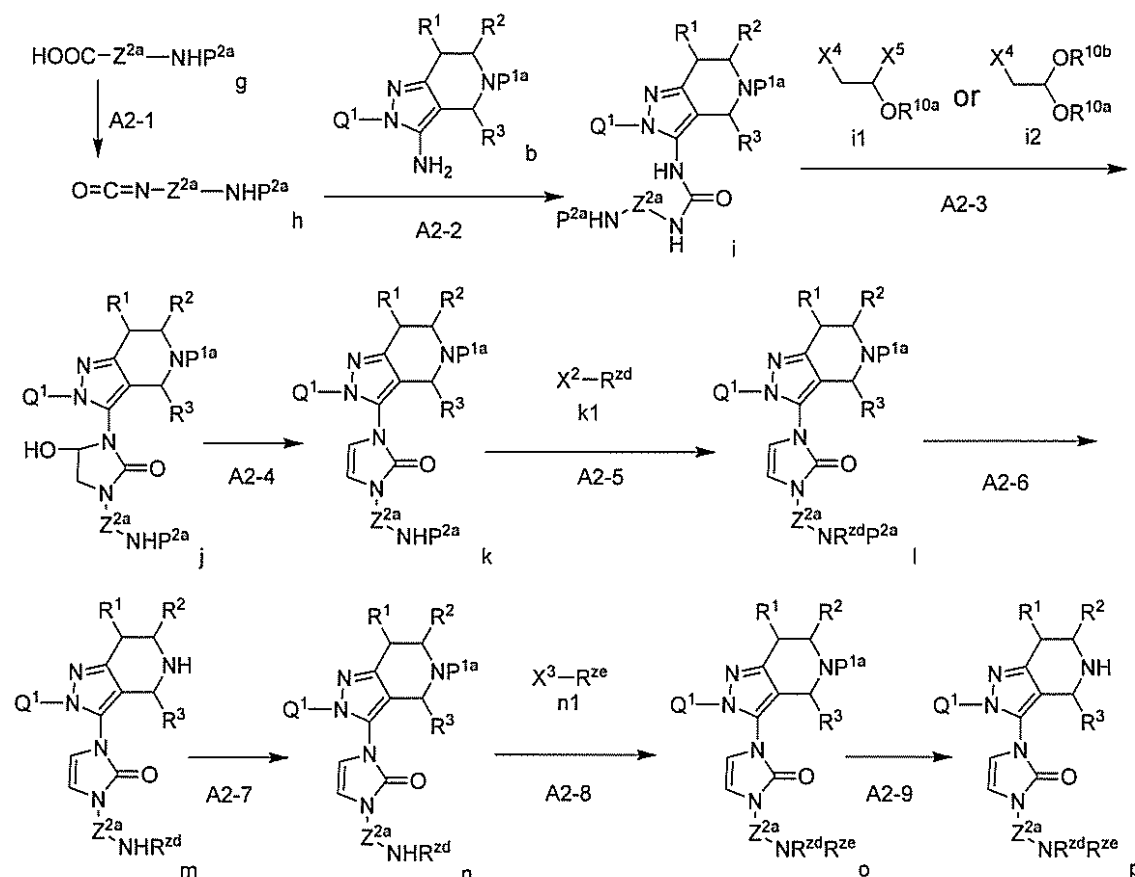
【0097】

<一般製法A2>

Z²が、-NR^{zd}R^{ze}で置換されているC₃₋₁₅シクロアルキルなど、嵩高い基である場合は、以下のスキームで示される一般製法A2でも、化合物fに相当する化合物pを合成することができる。

【0098】

【化12】



【0099】

式中、Z^{2a}は、無置換のC₃₋₁₅シクロアルキルまたは3～12員のヘテロシクリルを表す。

P^{1a} および P^{2a} は、アミノの保護基を表し、
 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 は、それぞれ独立に脱離基を表し、
 R^{10a} および R^{10b} は、独立に、 C_{1-6} アルキルを表し、または、 R^{10a} および R^{10b} が、それらが結合する酸素原子および酸素原子が結合する炭素原子と共に一緒になって、5～7員の1, 3-ジオキサシクロアルカン環を形成してもよい。

【0100】

アミノの保護基としては、例えば、ホルミル、(C_{1-6} アルキル) カルボニル (アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイルなど)、カルバモイル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル (メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、置換シリル (トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリルなど)、アラルキルオキシカルボニル (ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニルなど)、アリル、アラルキルなどが挙げられる。

【0101】

脱離基としては、例えば、ハロゲン原子、アセチルオキシ、トリフルオロアセチルオキシ、メタンスルホニルオキシ、パラトルエンスルホニルオキシなどが挙げられる。

工程 A2-1:

化合物 g を、塩基の存在下、アジドと反応させることにより化合物 h を得ることができる。

【0102】

塩基としては、例えば、三級アミン (トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、DABCO など) が挙げられる。

アジドとしては、アジ化ナトリウムなどの金属アジド、トリメチルシリルアジド、ジフェニルホスホリルアジドが挙げられ、好ましくはジフェニルホスホリルアジドである。

【0103】

溶媒としては、エーテル系溶媒 (テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなど)、炭化水素系溶媒 (ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエンなど)、およびアミド系溶媒 (N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなど) が挙げられ、好ましくはトルエンなどの炭化水素系溶媒である。

【0104】

反応温度は、通常 0°C ~ 150°C 、好ましくは 10°C ~ 100°C である。

反応時間は、通常 1 時間 ~ 10 時間、好ましくは 2 時間 ~ 6 時間である。

化合物 g は、例えば、Journal of the American Chemical Society, 2016, 138, 1698-1708 や WO2009/152133 などに記載されている。また、Enamine Ltd. などで市販品を購入することもできる。

【0105】工程 A2-2:

工程 A1-1b で得られる化合物 b を、塩基の存在下、化合物 h と反応させることにより、化合物 i を得ることができる。

【0106】

塩基としては、例えば、三級アミン (トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、DABCO など)、含窒素芳香族化合物 (ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリン、(2, 6-) ルチジン、ピラジン、ピリダジンなど) が挙げられる。

【0107】

溶媒としては、テトラヒドロフラン (THF)、ジエチルエーテル、ジオキサンなどの

エーテル系溶媒；ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素系溶媒が挙げられる。また、ピリジンなどの塩基を溶媒としても用いることができる。

【0108】

反応温度は、通常0℃～60℃、好ましくは5℃～45℃である。

反応時間は、通常30分間～50時間、好ましくは2時間～10時間である。

工程A2-3：

化合物iを、塩基の存在下、化合物i1または化合物i2と反応させることにより化合物jを得ることができる。

【0109】

塩基としては、例えば弱塩基性無機塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど）、金属水素化物（水素化ナトリウム、水素化カリウムなど）などが挙げられ、好ましくは炭酸セシウムなどの弱塩基性無機塩である。

10

【0110】

化合物i1としては、例えば、1,2-ジクロロ-1-メトキシエタン、1,2-ジクロロ-1-エトキシエタン、1,2-ジクロロ-1-イソプロポキシエタン、1,2-ジクロロ-1-tert-ブトキシエタンなどが挙げられ、好ましくは1,2-ジクロロ-1-エトキシエタンである。化合物i1は、東京化成工業やFCH Groupなどで市販品を購入することができる。

【0111】

化合物i2としては、例えば、2-クロロ-1,1-ジメトキシエタン、2-クロロ-1,1-ジエトキシエタン、2-ブロモ-1,1-ジメトキシエタン、2-ブロモ-1,1-エトキシエタンなどが挙げられる。化合物i2は、東京化成工業などで市販品を購入することができる。

20

【0112】

溶媒としては、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒；THF、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチルなどのエステル系溶媒；アセトニトリル、ベンゾニトリル、ベンジルシアニドなどのニトリル系溶媒；N,N-ジメチルアセトアミド（DMA）、N,N-ジメチルイミダゾリジノン（DMI）、DMFなどのアミド系溶媒が挙げられ、好ましくは、DMAなどのアミド系溶媒である。

【0113】

反応温度は、通常0℃～60℃、好ましくは20℃～45℃である。

反応時間は、通常1時間～72時間、好ましくは12分間～35時間である。

工程A2-4：

化合物jを、酸と反応させることにより、化合物kを得ることができる。

30

【0114】

酸としては、例えば、無機酸（塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸など）、スルホン酸（メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸など）、カルボン酸（ギ酸、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、リンゴ酸、コハク酸、マロン酸、グルコン酸、マンデル酸、安息香酸、サリチル酸、フルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、プロピオン酸、グルタル酸など）が挙げられ、好ましくはメタンスルホン酸などのスルホン酸である。

40

【0115】

溶媒としては、テトラヒドロフラン（THF）、ジエチルエーテル、ジオキサンなどのエーテル系溶媒が挙げられ、好ましくはTHFである。

反応温度は、通常0℃～100℃、好ましくは20℃～80℃である。

【0116】

反応時間は、通常15分間～6時間、好ましくは30分間～3時間である。

工程A2-5：

化合物kを、塩基の存在下、化合物k1と反応させることにより、化合物lを得ることができる。

50

【0117】

化合物k1としては、例えば、ヨウ化メチルなどのハロゲン化 C_{1-6} アルキル、塩化アセチルなどのハロゲン化(C_{1-6} アルキル)カルボニルが挙げられる。また、 R^{zd} が(C_{1-6} アルキル)カルボニルである時は、化合物k1に代えて、((C_{1-6} アルキル)カルボニル) $_2O$ で表される酸無水物、例えば無水酢酸を用いるのも好ましい。

【0118】

塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウムなどの金属水素化物；カリウム α -ブトキシド、ナトリウム α -ブトキシド、リチウム α -ブトキシド、カリウム α -ペントキシド、ナトリウム α -ペントキシド、リチウム α -ペントキシドなどの金属アルコキシド、などが挙げられ、好ましくは、カリウムペントキシドなどの金属アルコキシドである。

10

【0119】

溶媒としては、テトラヒドロフラン（THF）、ジエチルエーテル、ジオキサンなどのエーテル系溶媒；ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素系溶媒が挙げられ、好ましくはTHFである。

【0120】

反応温度は、通常 $-50^{\circ}C \sim 50^{\circ}C$ 、好ましくは $-40^{\circ}C \sim 40^{\circ}C$ である。

反応時間は、通常1分間～2時間、好ましくは3分間～30分間である。

工程A2-6：

化合物1を脱保護することにより、化合物mを得ることができる。

20

【0121】

脱保護は、保護基の種類により適切な試薬、反応条件を選択できるが、保護基が α -ブトキシカルボニルである場合は、酸と反応させるのが好ましい。

酸としては、例えば、無機酸（塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸など）、スルホン酸（メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸など）、カルボン酸（ギ酸、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、リンゴ酸、コハク酸、マロン酸、グルコン酸、マンデル酸、安息香酸、サリチル酸、フルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、プロピオン酸、グルタル酸など）が挙げられ、好ましくはトリフルオロ酢酸などのカルボン酸である。

【0122】

30

溶媒としては、ジエチルエーテル、THF、ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒；ジクロロメタン（ CH_2Cl_2 ）、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒；N,N-ジメチルホルムアミド；アセトニトリルなどが挙げられ、好ましくは CH_2Cl_2 などのハロゲン系溶媒である。

【0123】

反応温度は、通常 $0^{\circ}C \sim 60^{\circ}C$ 、好ましくは $10^{\circ}C \sim 40^{\circ}C$ である。

反応時間は、通常30分間～10時間、好ましくは1時間～5時間である。

なお、化合物mは、反応に用いた酸との塩として得られることがあるが、そのような塩も工程A2-7に付すことができる。

【0124】

40

工程A2-7：

化合物m中のアミノの1つを保護することにより、化合物nを得ることができる。

保護は、保護基の種類により適切な試薬、反応条件を選択できるが、保護基が C_{1-6} アルコキシカルボニルである場合は、塩基と反応させるのが好ましい。

【0125】

保護に用いる化合物としては、塩化メトキシカルボニル、塩化エトキシカルボニル、塩化2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、塩化ベンゾイル（ $Z-Cl$ ）、塩化9-フルオレニルメチルオキシカルボニル（ $Fmoc-Cl$ ）、ジ- α -ブチル二炭酸が挙げられ、好ましくは、ジ- α -ブチル二炭酸である。

【0126】

50

塩基としては、例えば、三級アミン（トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、DABCOなど）、含窒素芳香族化合物（ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリン、（2，6-）ルチジン、ピラジン、ピリダジンなど）が挙げられ、好ましくはトリエチルアミンなどの三級アミンである。

【0127】

溶媒としては、ジエチルエーテル、THF、ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒；ジクロロメタン（ CH_2Cl_2 ）、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒；N，N-ジメチルホルムアミド；アセトニトリルなどが挙げられ、好ましくは CH_2Cl_2 などのハロゲン系溶媒である。

【0128】

反応温度は、通常 $0^\circ\text{C} \sim 60^\circ\text{C}$ 、好ましくは $15^\circ\text{C} \sim 40^\circ\text{C}$ である。

反応時間は、通常30分間～20時間、好ましくは1時間～5時間である。

工程A2-8：

化合物nを、塩基の存在下、化合物n1と反応させることにより、化合物oを得ることができる。

【0129】

化合物n1としては、例えば、ヨウ化メチルなどのハロゲン化 C_{1-6} アルキル、塩化アセチルなどのハロゲン化（ C_{1-6} アルキル）カルボニルが挙げられる。また、 R^{2e} が C_{1-6} アルキルである場合は、 C_{1-6} アルキルは、無置換であるか、 C_{1-6} アルコキシで置換されているのが好ましい。

【0130】

この工程は、工程A2-5と同様に行われ、反応に用いる塩基、溶媒や反応温度、反応時間も工程A2-5と同様である。

工程A2-9：

化合物oを脱保護することにより、化合物pを得ることができる。

【0131】

脱保護は、保護基の種類により適切な試薬、反応条件を選択できるが、保護基 P^{1a} がtert-ブトキシカルボニルなどの C_{1-6} アルコキシカルボニルである場合、酸を用いて脱保護するのが好ましい。

【0132】

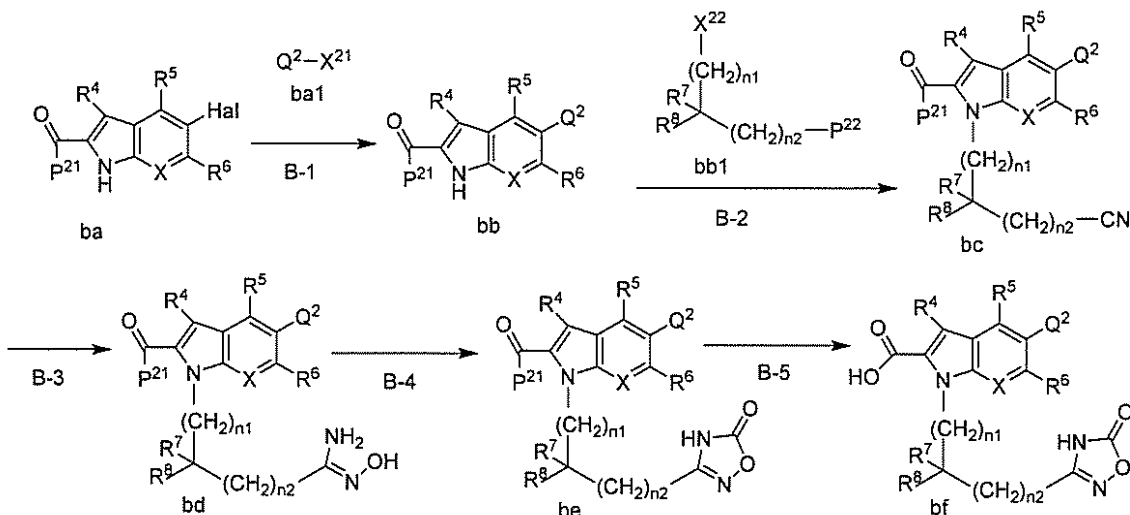
この工程は、工程A1-5と同様に行われ、反応に用いる酸、溶媒や反応温度、反応時間も工程A1-5と同様である。

<一般製法B>

以下のスキームで示される一般製法Bにより、化合物bfを合成することができる。

【0133】

【化13】



【0134】

式中、

P^{21} は、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、または $-NR^{21a}R^{21b}$ を表し、 R^{21a} および R^{21b} は、独立に、水素原子、 C_{1-6} アルキル、または C_{6-10} アリールを表し、

X^{21} は、水素原子、ハロゲン原子、または $-Zn-X^{21a}$ を表し、

X^{21a} は、臭素原子またはヨウ素原子を表し、

X^{22} は、脱離基を表す。

【0135】

脱離基としては、例えば、ハロゲン原子、アセチルオキシ、トリフルオロアセチルオキシ、メタンスルホニルオキシ、パラトルエンスルホニルオキシなどが挙げられる。

工程B-1：

化合物 ba を、パラジウム触媒の存在下、化合物 $ba1$ と反応させることにより化合物 bb を得ることができる。

【0136】

パラジウム触媒として、パラジウム化合物とリガンドを別々に添加して系中で形成する複合体を用いることができる。また、別途調製した該複合体をそのまま使用してもよい。リガンドとしては、例えば、4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン、トリメチレンビス(ジフェニルホスフィン)、2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル、2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピル-3, 6-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル、および2-ジ-*t*-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル、などが挙げられる。リガンドと組み合わせるパラジウム化合物としては、例えばジ- μ -クロロビス[(η -アリル)パラジウム(I I)]、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)などを使用することができる。

【0137】

本工程で使用可能なパラジウム触媒としては、例えば、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、5, 10, 15, 20-テトラフェニル-21H, 23H-ポルフィンコバルト(I I)、酢酸パラジウム(I I)、ビス(ジ-*t*-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(I I)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(I I)ジクロリドジクロロメタン付加物、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(I I)、水酸化パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、およびジ- μ -クロロビス[(η -アリル)パラジウム(I I)]が挙げられる。工程11においては、ジ- μ -クロロビス[(η -アリル)パラジウム(I I)]をパラジウム化合物とし、2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニルをリガンドとして形成される複合体を触媒として用いるのが好ましい。

【0138】

なお、本工程は、塩基の存在下で行ってもよい。

塩基としては、例えば弱塩基性無機塩(炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸カルシウムなど)、金属水素化物(水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)、金属アルコキシド(カリウム-*t*-ブトキシド、ナトリウム-*t*-ブトキシド、リチウム-*t*-ブトキシド、カリウム-*t*-ペントキシド、ナトリウム-*t*-ペントキシド、リチウム-*t*-ペントキシドなど)などが挙げられる。

【0139】

反応溶媒としては、テトラヒドロフラン(THF)、ジエチルエーテル、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、または、N, N-ジメチルアセトアミド(DMA)、N, N-ジメチルイミダゾリジノン(DMI)、DMFなどのアミド系溶媒が挙げられる。また、水との混合溶媒であっても良い。

【0140】

反応温度は、通常10℃～200℃、好ましくは40℃～130℃である。

反応時間は、通常1分間～20時間、好ましくは10分間～10時間である。

化合物baは、Aurora Fine Chemicalsなどから市販品を購入することができる。Synthetic Communications, 39(14), 2506-2515, 2009を参考にして合成することもできる。-COP²¹が-COOHである化合物baをエステル化またはアミド化することでも得ることができる。

【0141】

X²¹が-Zn-X^{21a}である化合物ba1は、Focus Synthesis LLCなどから市販品を購入することができる。WO2014/201206などを参考にして合成することもできる。

10

【0142】

工程B-2:

化合物bbを、塩基存在下、化合物bb1と反応させることにより化合物bcを得ることができる。

【0143】

塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの金属水素化物、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウムなどのアルカリ金属水酸化物が挙げられ、好ましくは水酸化カリウムである。

【0144】

反応溶媒としては、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、N,N-ジメチルイミダゾリジノン(DMI)、DMFなどのアミド系溶媒が挙げられ、好ましくは、DMIである。また、水との混合溶媒であってもよい。

20

【0145】

反応温度は、通常-10℃～100℃、好ましくは0℃～45℃である。

反応時間は、通常30分間～10時間、好ましくは1時間～5時間である。

化合物bbは、Aquila Pharmatech LLCなどから市販品を購入することができる。WO2013/010904、Organic Letters, 7(18), 3965-3968, 2005、US5998438などを参考にして合成することもできる。

30

【0146】

工程B-3:

化合物bcを、ヒドロキシアミン(H₂NOH)と反応させることにより化合物bdを得ることができる。

【0147】

反応溶媒としては、例えば、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、および1-メチル-2-ピロリジノンなどの非プロトン性極性溶媒、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒などが挙げられ、好ましくはDMSOである。また、水との混合溶媒であってもよい。

【0148】

反応温度は、通常-10℃～100℃、好ましくは20℃～45℃である。

反応時間は、通常2時間～72時間、好ましくは3時間～36時間である。

化合物bdは、単離または精製することなく、工程B-4に付してもよい。

40

【0149】

工程B-4:

化合物bdを、塩基の存在下、トリホスゲン、クロロ炭酸エステル(クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソプロピルなど)、カルボニルジイミダゾールなど、好ましくはカルボニルジイミダゾールと反応させることにより化合物beを得ることができる。

【0150】

50

塩基としては、例えば、三級アミン（トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロウンデカ-7-エン（DBU）、DABCOなど）、金属水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム）が挙げられ、好ましくはDBUなどの三級アミンである。

【0151】

溶媒としては、例えば、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、および1-メチル-2-ピロリジノンなどの非プロトン性極性溶媒、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン（THF）、ジエチルエーテル、ジオキサンなどのエーテル系溶媒などが挙げられ、好ましくはDMSOである。

【0152】

反応温度は、通常-10℃～100℃、好ましくは20℃～45℃である。

反応時間は、通常10分間～10時間、好ましくは15分間～2時間である

工程B-5：

P²¹で保護されている化合物beを、塩基を用いて脱保護することにより、化合物bfを得ることができる。

【0153】

塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウムなどのアルカリ金属水酸化物、カリウムt-ブトキシド、ナトリウムt-ブトキシド、リチウムt-ブトキシド、カリウムt-ペントキシド、ナトリウムt-ペントキシド、リチウムt-ペントキシドなどの金属アルコキシドが挙げられる。

【0154】

溶媒としては、メタノール、エタノール、メトキシエタノール、t-ブチルアルコールなどのアルコール系溶媒；THF、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、N,N-ジメチルアセトアミド（DMA）、N,N-ジメチルイミダゾリジノン（DMI）、DMFなどのアミド系溶媒が挙げられる。また、水との混合溶媒であってもよい。

【0155】

反応温度は、通常-20℃～120℃、好ましくは20℃～100℃である。

反応時間は、通常20分間～10時間、好ましくは30分間～5時間である

なお、工程B-1、B-2、B-3、B-4およびB-5は、順番を入れ替えることができる。例えば、化合物baを、工程B-2、工程B-1に順次付すことにより化合物bcを得ることができる。化合物baを、工程B-2、工程B-3、工程B-4、工程B-5、工程B-1に順次付すことにより、化合物bfを得ることができる。化合物baを、工程B-2、工程B-3、工程B-4、工程B-1、工程B-5に順次付すことにより、化合物bfを得ることができる。

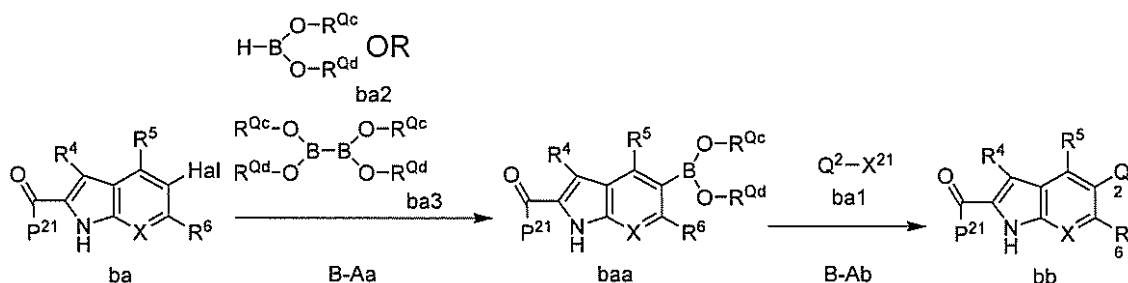
【0156】

工程B-Aaおよび工程B-Ab：

また、X²¹が、ハロゲン原子である場合は、化合物baを、以下の工程B-Aaおよび工程B-Abに付すことでも、化合物bbを得ることができ、これを工程B-2に付してもよい。

【0157】

【化14】



【0158】

式中、 R^{Qc} および R^{Qd} は、独立して、水素原子または C_{1-6} アルキルを表し、あるいは、 R^{Qc} および R^{Qd} が、それらが結合する酸素原子および酸素原子が結合するホウ素原子と共に一緒になって、1, 3, 2-ジオキサボロラニルまたは1, 3, 2-ジオキサボリナニルを形成してもよい。

【0159】

工程B-Aa:

化合物baを、パラジウム触媒の存在下、化合物ba2または化合物Ba3と反応させることにより有機ホウ素化合物baaを得ることができる。本工程は、塩基の存在下で行ってもよい。

10

【0160】

この工程は、工程B-1と同様に行われ、反応に用いるパラジウム触媒、塩基、溶媒や反応温度、反応時間も工程B-1と同様である。

化合物ba2としては、例えば、ピナコールボラン、4, 6, 6-トリメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナンが挙げられる。化合物ba3としては、例えば、ジボロン酸、ピナコールジボラン(4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン))、ビス(ネオペンチルグリコラト)ニホウ素、ビス(ヘキシレングリコラト)ニホウ素が挙げられる。これらの化合物は、東京化成工業などから市販品を購入することができる。Journal of the American Chemical Society, 131(45), 16346-16347, 2009やOrganic Synthesis, 77, 176-185, 2000を参考にして、i) ピナコールと、ii) ジボラン、 $BH_3 \cdot THF$ 錯体または $BH_3 \cdot$ ジメチルスルフィド錯体とを用いて合成することもできる。

20

【0161】

有機ホウ素化合物baaは、単離することなく工程B-Abに付してもよい。

工程B-Ab:

有機ホウ素化合物baaを、塩基の存在下、化合物ba1と反応させることにより化合物bbを得ることができる。

【0162】

塩基としては、例えば弱塩基性無機塩(炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)が挙げられ、好ましくは炭酸ナトリウムである。

30

【0163】

反応に用いる溶媒や反応温度、反応時間は工程B-1と同様である。

なお、化合物ba1を、化合物baから化合物baaへの変換と同様に有機ホウ素化合物に変換し、これを化合物baと反応させることでも、化合物bbを得ることができる。

【0164】

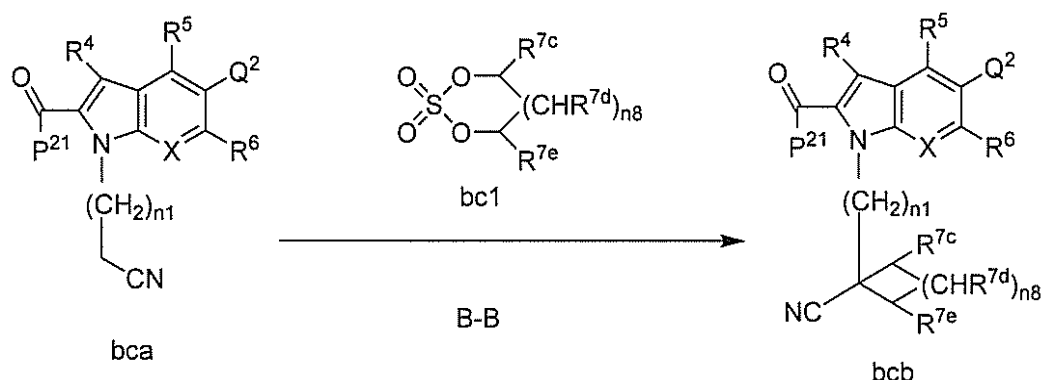
工程B-B:

また、化合物bb1が $X^{2-1} - (CH_2)_{n-1} - CH_2 - CN$ で表される場合、工程B-2で得られる化合物bcに対応する化合物bcaを、以下の工程B-Bに付す、すなわち、塩基の存在下、化合物bc1と反応させることにより、 R^7 および R^8 がそれらが結合する炭素原子と共に一緒になって、 C_{3-15} シクロアルカン環を形成しており、ここで、 R^7 および R^8 が一緒になって形成した C_{3-15} シクロアルカン環は、1~3個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい、化合物bcに対応する化合物bcbを得ることができ、これを工程B-3に付してもよい。

40

【0165】

【化 1 5】



10

【0 1 6 6】

式中、 R^{7c} 、 R^{7e} および $n8$ ある R^{7d} は、それぞれ独立に、水素原子または C_{1-6} アルキルを表し、 $n8$ は、0～3の整数を表す。

塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（LiHMDS）、およびナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド（NaHMDS）、カリウムビス（トリメチルシリル）アミド（KHMDS）、リチウムジイソプロピルアミド（LDA）、およびリチウム2，2，6，6-テトラメチルピロリジドなどの金属水素化物などが挙げられ、好ましくはKHMDSである。

20

【0 1 6 7】

溶媒としては、例えば、THF、ジエチルエーテル、およびジオキサンなどのエーテル系溶媒、N，N-ジメチルアセトアミド（DMA）、N，N-ジメチルイミダゾリジノン（DMI）、DMF、N，N'-ジメチルプロピレンウレア（DMPU）などのアミド系溶媒が挙げられ、好ましくはDMPUなどのアミド系溶媒である。

【0 1 6 8】

反応温度は、例えば、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-10^{\circ}\text{C} \sim 10^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、例えば、30分間～8時間、好ましくは1時間～4時間である。

化合物bc1は、CGeneTech，Inc．などから市販品を購入することができる。Organic Letters，12（17），3938-3941，2010を参考にして合成することもできる。

30

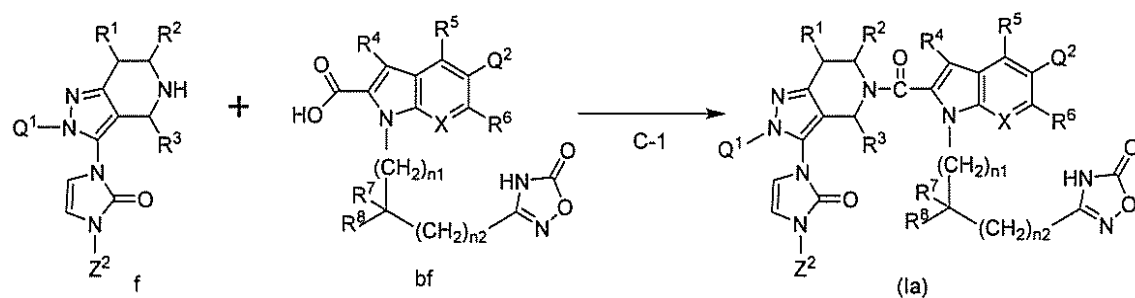
【0 1 6 9】

<一般製法C>

工程C-1：

【0 1 7 0】

【化 1 6】



40

【0 1 7 1】

化合物f（または化合物p）および化合物bfを、塩基の存在下、縮合剤を用いて縮合させることにより、化合物（Ia）を得ることができる。

縮合剤としては、例えば、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（BOP）、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ピロリジノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（Py

50

BOP（登録商標））、PyAOP、BroP、PyClOP、PyBroP（登録商標）、DEPBTなどのBOP系縮合剤、4-（4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル）-4-メチルモルホリウムクロリド n-水和物（DMT-MM）、2-（1H-ベンゾトリアゾール-1-イル）-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（TBTU）、[ジメチルアミノ（トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ）メチリデン]-ジメチルアザニウムヘキサフルオロリン酸（HATU）、エチル（ヒドロキシイミノ）シアノアセタート（Oxyma）などが挙げられ、好ましくは、HATUなどである。

【0172】

塩基としては、例えば、三級アミン（トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、DABCOなど）、含窒素芳香族化合物（ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピコリン、（2,6-）ルチジン、ピラジン、ピリダジンなどが挙げられ、好ましくはジイソプロピルエチルアミンなどの三級アミンである。

【0173】

溶媒としては、例えば、THF、ジエチルエーテル、およびジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド、および1-メチル-2-ピロリジノンなどの非プロトン性極性溶媒などが挙げられ、好ましくはDMFなどの非プロトン性極性溶媒である。

【0174】

反応温度は、例えば、0℃～80℃、好ましくは20℃～60℃である。

反応時間は、例えば、1分間～10時間、好ましくは30分間～5時間である。

なお、例えば、化合物dを、工程A1-5、工程C-1、工程A1-4に順次付す、化合物baを、工程B-2、工程B-3、工程B-4、工程B-5、工程C-1、工程B-1に順次付すなど、工程の順番を入れ替えることでも、化合物（Ia）を得ることができる。

また、式（I）で表される化合物は、医薬品の製造に使用可能な酸または塩基を接触または反応させることにより、その塩を得ることができる。塩は医薬的に許容可能な塩であればよく、そのような塩としては、例えば、無機酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩など）、スルホン酸塩（メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩など）、カルボン酸塩（ギ酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、コハク酸塩、マロン酸塩、グルコン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、フルオロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、プロピオン酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、ニコチン酸塩など）、アルカリ金属塩（リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩、ルビジウム塩など）、アルカリ土類金属塩（マグネシウム塩、カルシウム塩など）、アンモニウム塩（アンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩、ジアルキルアンモニウム塩、トリアルキルアンモニウム塩、テトラアルキルアンモニウム塩など）、塩基性アミノ酸塩（リシン塩、アルギニン塩など）が挙げられ、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩が好ましく、ナトリウム塩、カルシウム塩がさらに好ましい。例えば、式（I）で表される化合物のフリー体を、メタノール、エタノールなどのアルコール、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシドなどに懸濁または溶解させ、水酸化ナトリウムなどのナトリウムイオンを含む塩基性水溶液、ナトリウムメトキシドを含むメタノール溶液、またはナトリウムエトキシドを含むエタノール溶液を添加することで、式（I）で表される化合物のナトリウム塩を得ることができる。反応温度は、例えば、0℃～80℃、好ましくは20℃～60℃である。

【0175】

式（1）で表される化合物またはその塩は、溶媒和物であってもよく、非溶媒和物であってもよい。溶媒和物に含まれる溶媒は、水、有機溶媒のいずれであってもよい。有機溶媒としては、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール）、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシドなどを使用するこ

とができる。式（I）で表される化合物およびその塩は、水和物の形態で好ましく使用され、非溶媒和物の形態でも好ましく使用される。1分子の式（I）で表される化合物またはその塩に対する溶媒分子（好ましくは水分子）の割合は、例えば0.1～10であり、0.5～6がより好ましい。また、この割合は、湿度、製造方法、製造時期等により、変動してもよい。

【0176】

式（I）で表される化合物またはその塩の溶媒和物は、例えば、式（I）で表される化合物またはその塩を、溶媒から析出させるなどの常法により得ることができる。また、水和物は、式（I）で表される化合物またはその塩を、含水有機溶媒から析出させることでも得ることができる。

10

【0177】

式（I）で表される化合物またはその塩の溶媒和物は、例えば、減圧下で加熱するなどの常法により、式（I）で表される化合物またはその塩に変換することができる。

式（I）で表される化合物またはその塩の溶媒和物としては、式（I）で表される化合物自体（フリー体）、フリー体の水和物、フリー体の塩、塩の水和物が好ましく、フリー体、フリー体の水和物、フリー体のナトリウム塩、ナトリウム塩の水和物、フリー体のカルシウム塩、カルシウム塩の水和物がより好ましい。

【0178】

本発明において式（I）で表される化合物もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物は、結晶を形成した状態で使用してもよく、非晶質（アモルファス）の状態で使用してもよい。

20

【0179】

本発明においては、式（I）で表される化合物の全ての立体異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー（シスおよびトランス幾何異性体を含む））、前記異性体のラセミ体、およびその他の混合物が含まれる。例えば、式（I）で表される化合物は、1以上の不斉点を有していてもよく、本発明においては、そのような化合物のラセミ混合物、ジアステレオマー混合物、およびエナンチオマーが含まれる。

【0180】

本発明においては、式（I）で表される化合物分子を構成する原子が同位体であるものも含み、少なくとも1の原子が、原子番号（陽子数）が同じで、質量数（陽子と中性子の数の和）が異なる原子で置換されたものが含まれる。式（I）で表される化合物に含まれる同位体の例としては、水素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、リン原子、硫黄原子、フッ素原子、塩素原子などがあり、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl などが含まれる。特に、 ^3H や ^{14}C のような、放射線を発して崩壊する放射性同位体は、医薬品あるいは化合物の体内組織分布試験等の際、有用である。安定同位体は、崩壊を起こさず、存在量がほとんど変わらず、放射能も有しないため、安全に使用することができる。式（I）で表される化合物分子を構成する原子が同位体であるものは、合成で用いている試薬を、対応する同位体を含む試薬に置き換えることにより、常法に従って変換することができる。

30

本発明の医薬組成物は、GLP1受容体アゴニスト作用および血糖値降下作用を有し、その薬学上の有効量を適当な投与方法で患者に投与することにより、インスリン非依存性糖尿病（2型糖尿病）、高血糖症、耐糖能異常症、インスリン依存性糖尿病（1型糖尿病）、糖尿病性合併症、肥満症、高血圧症、脂質異常症、動脈硬化症、心筋梗塞、冠状動脈性心疾患、脳梗塞、非アルコール性脂肪性肝炎、パーキンソン病、または認知症の予防または治療のために使用することができる。

40

【0181】

本発明において、「糖尿病」とは、体内の適正な血糖値の維持ができなくなることで、グルコースの産生および利用における代謝に異常をきたす疾患または状態を意味し、インスリン依存性糖尿病（1型糖尿病）、インスリン非依存性糖尿病（2型糖尿病）を包含する。

50

【0182】

「高血糖症」とは、空腹時またグルコース投与後での血漿ブドウ糖レベルが正常値（例えば、ヒトでは空腹時で80～110mg/dL）より高い状態を指し、糖尿病の代表的症状の1つでもある。

【0183】

「耐糖能異常症」には、インスリン抵抗性耐糖能異常症およびインスリン分泌不全が含まれる。

「糖尿病性合併症」は、糖尿病または高血糖症に起因する合併症を意味し、急性合併症および慢性合併症のいずれでもよい。「急性合併症」としては、例えば、ケトアシドーシス、感染症（例えば、皮膚感染、軟部組織感染、胆道系感染、呼吸系感染、尿路感染）が挙げられ、「慢性合併症」としては、例えば、細小血管症（例えば、腎症、網膜症）、神経障害（例えば、感覚神経障害、運動神経障害、自律神経障害）、足壊症が挙げられる。主要な糖尿病合併症としては、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害が挙げられる。「冠状動脈性心疾患」には、心筋梗塞、狭心症などが含包される。

【0184】

「認知症」としては、例えば、アルツハイマー病、血管性認知症、糖尿病性認知症が挙げられる。

本発明の医薬組成物の投与方法は、経口投与、直腸投与、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、腔内投与、腹腔内投与、膀胱内投与、吸入投与などの全身投与、および軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤などによる局所投与のいずれでもよい。

【0185】

本発明の医薬組成物は、通常、一定の製剤（剤形）に製剤化して用いる。そのような製剤としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、丸剤、水性もしくは非水性の溶液または懸濁液などが挙げられる。また、本発明の医薬組成物は、種々の放出制御製剤の形態で用いることもできる。そのような放出制御製剤としては、例えば、体内に埋め込んで使用するもの、口腔粘膜または鼻粘膜に適用するものなどが挙げられる。なお、溶液または懸濁液は、個々の投与量に小分けするのに適した容器に充填して保管することができる。

【0186】

上記の各種製剤は、式（I）で表される化合物もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物と、医薬的に許容され得る添加剤を混和して、周知の方法で製造することができる。そのような添加剤としては、例えば、賦形剤、滑沢剤（コーティング剤）、結合剤、崩壊剤、安定剤、矯味矯臭剤、基剤、分散剤、希釈剤、界面活性剤、乳化剤などが挙げられる。

【0187】

賦形剤としては、例えば、デンプン（デンプン、バレイショデンプン、トウモロコシデンプンなど）、乳糖、結晶セルロース、リン酸水素カルシウムなどが挙げられる。

滑沢剤（コーティング剤）としては、例えば、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、セラック、タルク、カルナウバロウ、パラフィンなどが挙げられる。

【0188】

結合剤としては、例えば、ポリビニルピロリドン、マクロゴールの他、上記賦形剤と同様の化合物などが挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンなど、化学修飾されたデンプン類、およびセルロース類の他、上記賦形剤と同様の化合物などが挙げられる。

【0189】

安定剤としては、例えば、メチルパラベン、プロピルパラベンなどのパラオキシ安息香酸エステル類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールなどのフェノール類；チメロサル；デヒドロ酢酸；ソルビン酸などが挙げられる。

【0190】

矯味矯臭剤としては、例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料などが挙げられる。

基剤としては、例えば、豚脂などの脂肪類；オリーブ油、ゴマ油などの植物油；ステアリンアルコール、セタノールなどの高級アルコール類；動物油；ラノリン酸；ワセリン；パラフィン；ベントナイト；グリセリン；グリコール油などが挙げられる。

【0191】

分散剤としては、例えば、セルロース誘導体（アラビアゴム、トラガント、メチルセルロースなど）、ステアリン酸ポリエステル類、セスキオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸アルミニウム、アルギン酸ナトリウム、ポリソルベート類、ソルビタン脂肪酸エステル類などが挙げられる。

10

【0192】

液剤における溶媒または希釈剤としては、例えば、フェノール、クロロクレゾール、精製水、蒸留水などが挙げられる。

界面活性剤または乳化剤としては、例えば、ポリソルベート80、ステアリン酸ポリオキシシル40、ラウロマクロゴールなどが挙げられる。

【0193】

製剤中における式（I）で表される化合物もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物の含有量は、剤形に応じて異なるが、一般に、0.01～100重量%である。

製剤は、式（I）で表される化合物もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物の1種類のみを含んでいても、または2種類以上を含んでいてもよい。

20

【0194】

本発明の医薬組成物をインスリン非依存性糖尿病（2型糖尿病）または肥満症の、予防剤または治療剤として用いる場合、その有効成分の量としての投与量は、症状の軽重、年齢、体重、相対的健康状態、併用薬物の存否、投与方法などに応じて適宜決定することができる。例として、投与対象が恒温動物、特にヒトである場合、1日当たりの有効成分の量としての投与量は、経口投与においては、例えば0.01～10000mg、好ましくは0.1～1000mgである。また、非経口投与においても、例えば0.001～3000mg、好ましくは0.01～300mgである。なお、上記投与量は、1日～数週間当たり1回投与しても、1日当たり2回以上に分けて投与してもよい。

【0195】

本発明において、「有効量」とは、有効成分である式（I）で表される化合物、その塩、またはそれらのいずれかの溶媒和物の治療有効量または予防有効量を意味し、症状の軽重、年齢、体重、相対的健康状態、併用薬物の存否、投与方法などに応じて適宜決定することができる。

30

【実施例】

【0196】

本発明の内容を以下の実施例および参考例でさらに説明する。全ての出発物質および試薬は商業的供給業者から入手、もしくは公知の方法を用いて合成した。室温（rt）とは、5～35℃を指す。シリカゲルはSHOKO Scientific Purif-Pack（登録商標）SI 60μm（昭光サイエンティフィック製）、Biotage（登録商標）SNAP Ultra Silica Cartridge（Biotage製）、またはSNAP KP-Sil Cartridge（Biotage製）、逆相シリカゲルはワコーシル（登録商標）25C18（和光純薬）、またはBiotage（登録商標）SNAP Ultra C18 Cartridge（Biotage製）を用いた。化合物のHPLC精製はAutoPurification HPLC/MS System（Waters製）またはPreparative HPLC system with injection/fractionation function（gilson製）を用いて行った。¹H-NMRスペクトルは内部標準物質としてMe₄Siを使用し、または使用せずに、ECP-400（JEOL製）、Agilent 400-MR（アジレント・テクノロジー製）、AVANCE3 300MHz（Bru

40

50

ker 製) または A V A N C E 3 6 0 0 M H z C r y o - T C I (B r u k e r 製) を用いて測定した (s = シングレット、 b r s = ブロードシングレット、 d = ダブルレット、 t = トリプレット、 q = カルテット、 d d = ダブルダブルレット、 d d d = ダブルダブルダブルレット、 m = マルチプレット)。 N M R データの化学シフトは $M e_4 S i$ または重水素化溶媒を基準とし、 p p m (parts per million, δ) で示し、結合定数 (J) は H z (H e r t z) で示した。 L C / M S は表 1 の装置および分析条件により保持時間の測定と質量分析を行った。マイクロ波は、 I n i t i a t o r T M (B i o t a g e 製) を用いて照射した。 L C / M S における質量分析は質量分析装置: S Q D (W a t e r s 製)、 S Q D 2 (W a t e r s 製)、 2 0 2 0 (S h i m a d z u 製)、または 2 0 1 0 E V (S h i m a d z u 製) を用いて測定した。

【 0 1 9 7 】

【表 1 - 1】

表 1. LC/MS に用いた装置および分析条件

LC/MS分析 条件番号	装置	カラム	移動相、勾配および流速
SMD-FA0 5-1	nexera/202 0	Speed Core C18 2. 1mm I. D. x50mm, 2. 7 μ m	0. 1%FA H ₂ O/0. 1%FA MeCN =95/5→0/100 (1. 5分)→0/100 (0. 5分), 1m L/分
SMD-FA0 5-2	nexera/202 0	Metoric Core C18 2. 1mm I. D. x50mm, 2. 7 μ m	0. 1%FA H ₂ O/0. 1%FA MeCN =95/5→0/100 (1. 5分)→0/100 (0. 5分), 1m L/分
SMD-FA0 5-3	nexera/202 0	Ascentis Express C18 2. 1mm I. D. x50mm, 2. 7 μ m	0. 1%FA H ₂ O/0. 1%FA MeCN =95/5→0/100 (1. 5分)→0/100 (0. 7分), 1m L/分
SMD-FA0 5-long	nexera/202 0	Speed Core C18 2. 1mm I. D. x50mm, 2. 7 μ m	0. 1%FA H ₂ O/0. 1%FA MeCN =05/95→0/100 (4. 5分)→0/100 (0. 5分), 1 mL/分
SMD-FA1 0-1	UFLCXR/202 0	Phenomenex kinetex C1 8 3. 0mm I. D. x50mm, 2. 6 μ m	0. 1%FA H ₂ O/0. 1%FA MeCN =90/10→0/100 (1. 2分)→0/100 (0. 5分), 1 . 5mL/分
SMD-FA1 0-2	UFLCXR/202 0	Kinetex XB-C18 3. 0mm I. D. x50mm, 2. 6 μ m	0. 1%FA H ₂ O/0. 1%FA MeCN =90/10→0/100 (1. 2分)→0/100 (0. 5分), 1 . 5mL/分
SMD-FA1 0-3	UFLCXR/202 0	Kinetex XB-C18 3. 0mm I. D. x50mm, 2. 6 μ m	0. 1%FA H ₂ O/0. 1%FA MeCN =90/10→0/100 (1. 1分)→0/100 (0. 7分), 1 . 5mL/分
SMD-FA1 0-4	UFLCXR/202 0	Acquity BEH C18 2. 1mm I. D. x50mm, 1. 7 μ m	0. 1%FA H ₂ O/0. 1%FA MeCN =90/10→0/100 (1. 1分)→0/100 (0. 5分), 0 . 7mL/分
SMD-FA1 0-5	Nexera/202 0	Accucore 2. 1mm I. D. x50mm, 2. 7 μ m	0. 1%FA H ₂ O/0. 1%FA MeCN =90/10→0/100 (1. 1分)→0/100 (0. 5分), 1 . 0mL/分
SMD-FA1 060-1	UFLCXR/202 0	Kinetex XB-C18 3. 0mm I. D. x50mm, 2. 6 μ m	0. 1%FA H ₂ O/0. 1%FA MeCN =90/10→40/60 (4. 0分)→5/95 (0. 5分), 1. 5mL/分
SMD-FA1 0-long	UFLCXR/202 0	Phenomenex kinetex C1 8 3. 0mm I. D. x50mm, 2. 6 μ m	0. 1%FA H ₂ O/0. 1%FA MeCN =90/10→0/100 (4. 5分)→0/100 (1. 3分), 1 . 1mL/分
SMD-TFA 05-1	nexera/202 0	Ascentis Express C18 2. 1mm I. D. x50mm, 2. 7 μ m	0. 05%TFA H ₂ O /0. 05%TFA MeCN =95/5→0/100 (1. 5分)→0/100 (0. 5分), 1m L/分
SMD-TFA 05-2	nexera/202 0	Metoric Core C18 2. 1mm I. D. x50mm, 2. 7 μ m	0. 05%TFA H ₂ O /0. 05%TFA MeCN =95/5→0/100 (1. 5分)→0/100 (0. 5分), 1m L/分
SMD-TFA 05-3	nexera/202 0	Kinetex 1. 7 μ C18 2. 1mm I. D. x50mm, 1. 7 μ m	0. 05%TFA H ₂ O /0. 05%TFA MeCN =95/5→0/100 (1. 5分)→0/100 (0. 5分), 1m L/分
SMD-TFA 05-4	nexera/202 0	Ascentis Express C18 2. 1mm I. D. x50mm, 2. 7 μ m	0. 05%TFA H ₂ O /0. 05%TFA MeCN =95/5→0/100 (1. 1分)→0/100 (0. 5分), 1m L/分
SMD-TFA 05-5	UFLCXR/202 0	Shim-pack XR-ODS 3. 0mm I. D. x50mm, 2. 2 μ m	0. 05%TFA H ₂ O/0. 05%TFA MeCN =95/5→0/100 (1. 2分)→0/100 (1. 0分), 1m L/分
SMD-TFA 05-6	UFLCXR/202 0	Shim-pack XR-ODS 3. 0mm I. D. x50mm, 2. 2 μ m	0. 05%TFA H ₂ O/0. 05%TFA MeCN =95/5→0/100 (2. 2分)→0/100 (1. 0分), 1m L/分

【表 1 - 2】

SMD-FA05-RP	nexera/2020	Ascentis Express RP-Amide 2.1mm I. D. x50mm, 2.7 μ m	0.1%FA H ₂ O/0.1%FA MeCN =95/5→0/100 (1.5分)→0/100 (0.5分), 1mL/分	10
SMD-FA50-RP	nexera/2020	Ascentis Express RP-Amide 2.1mm I. D. x50mm, 2.7 μ m	0.1%FA H ₂ O/0.1%FA MeCN =50/50→0/100 (1.0分)→0/100 (1.0分), 1mL/分	
SMD-TFA05-RP	nexera/2020	Ascentis Express RP-Amide 2.1mm I. D. x50mm, 2.7 μ m	0.05%TFA H ₂ O/0.05%TFA MeCN =95/5→0/100 (1.5分)→0/100 (0.5分), 1mL/分	
SMD-TFA50-RP	nexera/2020	Ascentis Express RP-Amide 2.1mm I. D. x50mm, 2.7 μ m	0.05%TFA H ₂ O/0.05%TFA MeCN =50/50→0/100 (1分)→0/100 (1分), 1mL/分	
SQD-FA05-1	Aquity UPL C-I-Class/SQD	Ascentis Express C18 2.1mm I. D. x50mm, 2.7 μ m	0.1%FA H ₂ O/0.1%FA MeCN =95/5→0/100 (1.0分)→0/100 (0.4分), 0.9mL/分	20
SQD-FA05-2	Aquity UPL C-I-Class/SQD	Ascentis Express RP-Amide 2.1mm I. D. x50mm, 2.7 μ m	0.1%FA H ₂ O/0.1%FA MeCN =95/5→0/100 (1.0分)→0/100 (0.4分), 1mL/分	
SQD-FA05-3	Aquity UPL C/SQD	Ascentis Express C18 2.1mm I. D. x50mm, 2.7 μ m	0.1%FA H ₂ O/0.1%FA MeCN =95/5→0/100 (1.0分)→0/100 (0.4分), 1mL/分	
SQD-FA05-4	Aquity UPL C/SQD2	Ascentis Express C18 2.1mm I. D. x50mm, 2.7 μ m	0.1%FA H ₂ O/0.1%FA MeCN =95/5→0/100 (1.0分)→0/100 (0.4分), 1mL/分	
SQD-FA50-1	Aquity UPL C-I-Class/SQD	Ascentis Express RP-Amide 2.1mm I. D. x50mm, 2.7 μ m	0.1%FA H ₂ O/0.1%FA MeCN =50/50→0/100 (0.7分)→0/100 (0.7分), 1mL/分	30
SQD-AA05-1	Aquity UPL C-I-Class/SQD	Ascentis Express C18 2.1mm I. D. x50mm, 5 μ m	10mMAcONH ₄ H ₂ O/MeOH =95/5→0/100 (1分)→100 (0.4分), 1mL/分	
SQD-AA05-2	Aquity UPL C/SQD	Ascentis Express C18 2.1mm I. D. x50mm, 2.7 μ m	10mMAcONH ₄ H ₂ O/MeOH =95/5→0/100 (1分)→100 (0.4分), 1mL/分	
SQD-AA50-1	Aquity UPL C/SQD	Ascentis Express C18 2.1mm I. D. x50mm, 2.7 μ m	10mMAcONH ₄ H ₂ O/MeOH =50/50→0/100 (0.7分)→100 (0.7分), 1mL/分	
SQD-FA05-long	Aquity UPL C-I-Class/SQD	Ascentis Express C18 2.1mm I. D. x50mm, 2.7 μ m	0.1%FA H ₂ O/0.1%FA MeCN =95/5→0/100 (4.5分)→0/100 (0.5分), 1mL/分	40
SQD-FA0550-long	Aquity UPL C-I-Class/SQD	Ascentis Express C18 2.1mm I. D. x50mm, 2.7 μ m	0.1%FA H ₂ O/0.1%FA MeCN =95/5→5/50 (4.5分)→0/100 (0.01分)→0/100 (0.49分), 1mL/分	
SQD-AA50-long	Aquity UPL C-I-Class/SQD	Ascentis Express C18 2.1mm I. D. x50mm, 5 μ m	10mMAcONH ₄ H ₂ O/MeOH =50/50→0/100 (4.5分)→100 (0.5分), 1mL/分	
SQD-AA0550-long	Aquity UPL C-I-Class/SQD	Ascentis Express C18 2.1mm I. D. x50mm, 5 μ m	10mMAcONH ₄ H ₂ O/MeOH =95/5→50/50 (4.5分)→0/100 (0.01分)→0/100 (0.49分), 1mL/分	

【0199】

<実施例 1> 3 - [(1S, 2S) - 1 - [2 - [2 - (3, 5-ジメチルフェニル)]

10

20

30

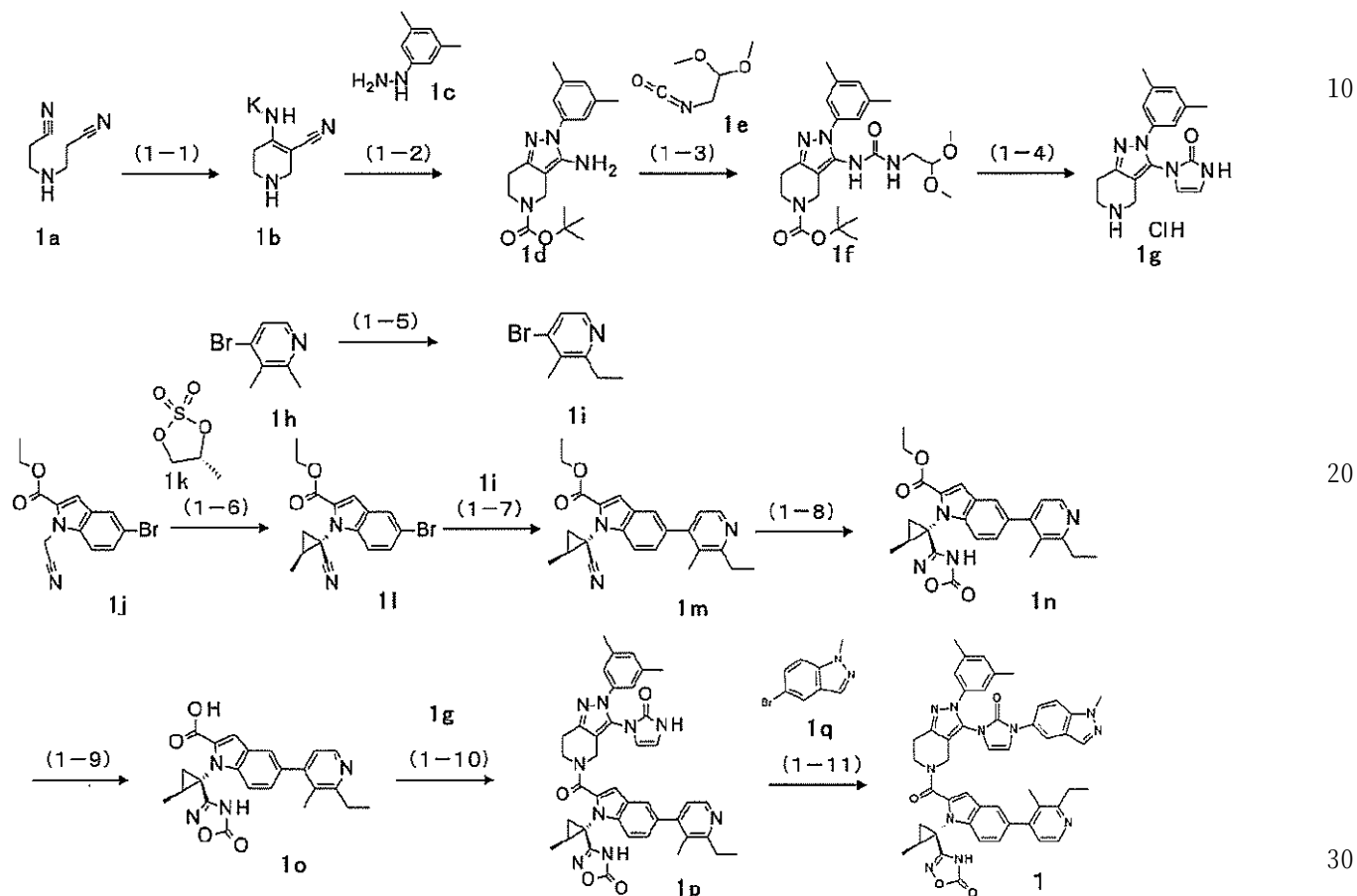
40

50

－ 3 － [3 － (1 －メチルインダゾール－ 5 －イル) － 2 －オキソイミダゾール－ 1 －イル] － 6, 7 －ジヒドロ－ 4 H－ピラゾロ [4, 3 － c] ピリジン－ 5 －カルボニル] － 5 － (2 －エチル－ 3 －メチルピリジン－ 4 －イル) インドール－ 1 －イル] － 2 －メチルシクロプロピル] － 4 H－ 1, 2, 4 －オキサジアゾール－ 5 －オン (化合物 1) の合成

【 0 2 0 0 】

【 化 1 7 】



【 0 2 0 1 】

(工程 1－ 1)

[(5 －シアノ－ 1, 2, 3, 6－テトラヒドロピリジン－ 4 －イル) アミノ] カリウム (化合物 1 b)

3－ (2－シアノエチルアミノ) プロパンニトリル (化合物 1 a、 22. 0 g、 179 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (179 mL) 溶液に、 1 M カリウム *tert*-ブトキシドの THF 溶液 (179 mL) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物をろ取し、THF (50 mL) にて洗浄したのち、減圧乾燥し、淡褐色固体の表題化合物 1 b (23. 8 g、収率 83%) を得た。

【 0 2 0 2 】

LC/MS 質量分析: m/z 124 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 0. 14 分 (分析条件: SMD-FA05-1)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 3. 33 (2H, t, $J=1. 3$ Hz), 2. 90 (2H, t, $J=5. 9$ Hz), 2. 21 (2H, tt, $J=5. 9$, 1. 3 Hz)。

【 0 2 0 3 】

(工程 1－ 2)

3－アミノ－ 2－ (3, 5－ジメチルフェニル) － 6, 7－ジヒドロ－ 4 H－ピラゾロ [4, 3－ c] ピリジン－ 5－カルボン酸 *tert*-ブチル (化合物 1 d)

3, 5-ジメチルフェニルヒドラジン塩酸塩（化合物1c、5.00g、29.0mmol）および工程1-1で得られた化合物1b（4.67g、29.0mmol）のエタノール（57.9mL）溶液に、2N塩酸（23.2mL、46.3mmol）を加え、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、5M水酸化ナトリウム水溶液（9.27mL、46.3mmol）、二炭酸ジ-tert-ブチル（6.64g、30.4mmol）を加え、0℃で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝0：1から1：1）で精製し、淡黄色固体の表題化合物1d（7.82g、収率79%）を得た。

10

【0204】

LC/MS質量分析： m/z 343（ $[M+H]^+$ ）。

LC/MS保持時間：0.99分（分析条件：SMD-FA05-3）。

（工程1-3）

3-（2, 2-ジメトキシエチルカルバモイルアミノ）-2-（3, 5-ジメチルフェニル）-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸tert-ブチル（化合物1f）

工程1-2で得られた化合物1d（2.53g、7.39mmol）のピリジン（7.39mL）溶液に、2-イソシアナト-1, 1-ジメトキシエタン（化合物1e、1.94g、14.8mmol）を加え、室温で攪拌した。3時間15分後、ジエチルアミン（1.08g、14.8mmol）を加え、5分間室温攪拌したのち、水（50.6mL）を加えて室温にて20分間攪拌した。懸濁液となった反応混合物をろ過し、ろ取した固体を水（12.7mL）で洗浄後、減圧乾燥し、淡黄色固体の表題化合物1f（3.20g、収率91%）を得た。

20

【0205】

LC/MS質量分析： m/z 474（ $[M+H]^+$ ）。

LC/MS保持時間：0.78分（分析条件：SQD-FA05-1）。

（工程1-4）

3-〔2-（3, 5-ジメチルフェニル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル〕-1H-イミダゾール-2-オン（化合物1g）

工程1-3で得られた化合物1f（158mg、0.334mmol）に、ギ酸（3.84mL、100mmol）を加え、室温下21時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、トルエンを加えて減圧下溶媒留去した。残留物にジクロロメタン（1mL）を加えて溶解した後、塩化水素（4Mジオキサン溶液、0.835mL、3.34mmol）を室温下加えた。反応混合物を減圧下濃縮し、トルエンを加えて減圧下溶媒留去し、表題化合物1gの粗生成物（176mg）を得た。

30

【0206】

LC/MS質量分析： m/z 310（ $[M+H]^+$ ）。

LC/MS保持時間：0.39分（分析条件：SQD-FA05-3）。

（工程1-5）

4-ブロモ-2-エチル-3-メチルピリジン（化合物1i）

4-ブロモ-2, 3-ジメチルピリジン（化合物1h、7.05g、37.9mmol）のTHF（75.0mL）溶液を-78℃に冷却し、1.11Mリチウムジイソプロピルアミドn-ヘキサン-THF溶液（35.8mL、39.8mmol）をゆっくり加えた。-78℃で5分間攪拌後、ヨードメタン（2.84mL、45.5mmol）を加えた。-78℃で5分間攪拌後、反応溶液をゆっくりと室温まで昇温し、30分間攪拌後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物1i（6.98g、収率92%）を橙色油状物として得た。

40

【0207】

50

LC/MS質量分析： m/z 200 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：0.38分（分析条件：SQD-FA05-3）。

（工程1-6）

5-ブロモ-1-[(1S, 2S)-1-シアノ-2-メチルシクロプロピル]インドール-2-カルボン酸エチル（化合物1 l）

5-ブロモ-1-（シアノメチル）インドール-2-カルボン酸エチル（化合物1 j、3.60 g、11.7 mmol）および（4R）-4-メチル-1, 3, 2-ジオキサチオラン2, 2-ジオキシド（化合物1 k、4.86 g、35.2 mmol）のN, N'-ジメチルプロピレンウレア（117 mL）溶液を減圧脱気した後、窒素置換し、0℃に冷却した。窒素雰囲気下、1.0 Mカリウムビス（トリメチルシリル）アミドのTHF溶液（46.9 mL、46.9 mmol）をゆっくり滴下した。0℃にて2.5時間攪拌した後、ギ酸（5.30 mL、141 mmol）を加え、ヘキサン/酢酸エチルの混合溶液（1：3）で抽出した。有機層を水で3回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン=1：19から1：4）で精製し、表題化合物1 l（1.70 g、収率42%）を白色固体として得た。

【0208】

LC/MS質量分析： m/z 347 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：0.69分（分析条件：SQD-AA50-1）。

（工程1-7）

1-[(1S, 2S)-1-シアノ-2-メチルシクロプロピル]-5-(2-エチル-3-メチルピリジン-4-イル)インドール-2-カルボン酸エチル（化合物1 m）

工程1-6で得られた化合物1 l（2.70 g、7.78 mmol）、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ（1, 3, 2-ジオキサボロラン）（2.17 g、8.55 mmol）、および酢酸カリウム（1.15 g、11.7 mmol）のジオキササン（44 mL）懸濁液を室温にて減圧脱気した後、窒素置換した。窒素雰囲気下、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン-パラジウム（II）二塩化物ジクロロメタンコンプレックス（1.29 g、1.56 mmol）を加え、100℃にて3時間攪拌した。室温に冷却後、4-ブロモ-2-エチル-3-メチルピリジン（化合物1 i、2.33 g、11.7 mmol）、炭酸ナトリウム（2.47 g、23.3 mmol）、水（7.4 mL）を溶液に加え、減圧脱気した後、窒素置換し100℃にて2時間攪拌した。室温に冷却した後、水（5.4 mL）、N-アセチルシステイン（0.635 g、3.89 mmol）を加え0.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で1回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン=1：19から2：3）で精製し、淡黄色ガム状の表題化合物1 m（2.92 g、収率97%）を得た。

【0209】

LC/MS質量分析： m/z 388 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：1.06分（分析条件：SQD-AA05-2）。

（工程1-8）

5-(2-エチル-3-メチルピリジン-4-イル)-1-[(1S, 2S)-2-メチル-1-(5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)シクロプロピル]インドール-2-カルボン酸エチル（化合物1 n）

工程1-7で得られた化合物1 m（0.225 g、0.581 mmol）のジメチルスルホキシド（DMSO）（2.9 mL）溶液に、50%ヒドロキシアミン水溶液（0.356 mL、5.81 mmol）を加え、室温にて17時間攪拌した。酢酸エチル（50 mL）を加え、水（10 mL）と飽和食塩水（10 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をDMSO（1.9 mL）に溶解し、カルボニルジイミダゾール（188 mg、1.16 mmol）および1, 8-ジア

ザビシクロウンデカー七エン（0.219 mL、1.45 mmol）を加え、室温にて0.5時間攪拌した。ギ酸を加え、そのまま逆相クロマトグラフィー（アセトニトリル／水、0.1%ギ酸）にて精製し、白色粉末の表題化合物1n（169 mg、収率65%）を得た。

【0210】

LC/MS質量分析： m/z 447（ $[M+H]^+$ ）。

LC/MS保持時間：0.80分（分析条件：SMD-FA05-3）。

（工程1-9）

5-（2-エチル-3-メチルピリジン-4-イル）-1-[(1S, 2S)-2-メチル-1-（5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）シクロプロピル]インドール-2-カルボン酸（化合物1o）

工程1-8で得られた化合物1n（3.61 g、8.08 mmol）のDMSO（40 mL）溶液に、2M水酸化ナトリウム水溶液（10.1 mL、20.2 mmol）を加え、室温にて1.5時間攪拌した。ギ酸を加え、そのまま逆相クロマトグラフィー（アセトニトリル／水、0.1%ギ酸）にて精製し、白色粉末の表題化合物1o（3.38 g、収率100%）を得た。

【0211】

LC/MS質量分析： m/z 419（ $[M+H]^+$ ）。

LC/MS保持時間：0.83分（分析条件：SQD-AA05-2）。

（工程1-10）

3-[(1S, 2S)-1-[2-[2-（3, 5-ジメチルフェニル）-3-（2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル）-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-（2-エチル-3-メチルピリジン-4-イル）インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン（化合物1p）

工程1-4で得られた化合物1g（1.25 g、3.61 mmol）、工程1-9で得られた化合物1o（1.59 g、3.80 mmol）、および[ジメチルアミノ（トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-イルオキシ）メチリデン]-ジメチルアザニウムヘキサフルオロリン酸（1.51 g、3.98 mmol）のN, N'-ジメチルホルムアミド（DMF）（24.1 mL）溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（3.15 mL、18.1 mmol）を加え、室温にて30分間攪拌した。反応混合物はそのまま逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、0.1%ギ酸）にて精製し、淡褐色泡状の表題化合物1p（2.44 g、収率95%）を得た。

【0212】

LC/MS質量分析： m/z 710（ $[M+H]^+$ ）。

LC/MS保持時間：0.85分（分析条件：SMD-FA05-3）。

（工程1-11）

3-[(1S, 2S)-1-[2-[2-（3, 5-ジメチルフェニル）-3-[3-（1-メチルインダゾール-5-イル）-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-（2-エチル-3-メチルピリジン-4-イル）インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン（化合物1）

工程1-10で得られた化合物1p（20 mg、0.028 mmol）、5-ブロモ-1-メチルインダゾール（化合物1q、11.9 mg、0.056 mmol）、（1S, 2S）-1-N, 2-N-ジメチルシクロヘキサ-1, 2-ジアミン（1.6 mg、0.011 mmol）、および炭酸カリウム（11.7 mg、0.085 mmol）のN-メチルピロリドン（0.188 mL）懸濁液に、ヨウ化銅（I）（1.1 mg、0.0056 mmol）を室温にて加え、その混合液を窒素雰囲気下にて130℃で3時間攪拌した。反応混合物を逆相シリカゲルクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、0.1%ギ酸）で精製し、淡褐色泡状の表題化合物1（17.2 mg、収率73%）を得た。

【0213】

LC/MS 質量分析：m/z 840 ([M+H]⁺)。

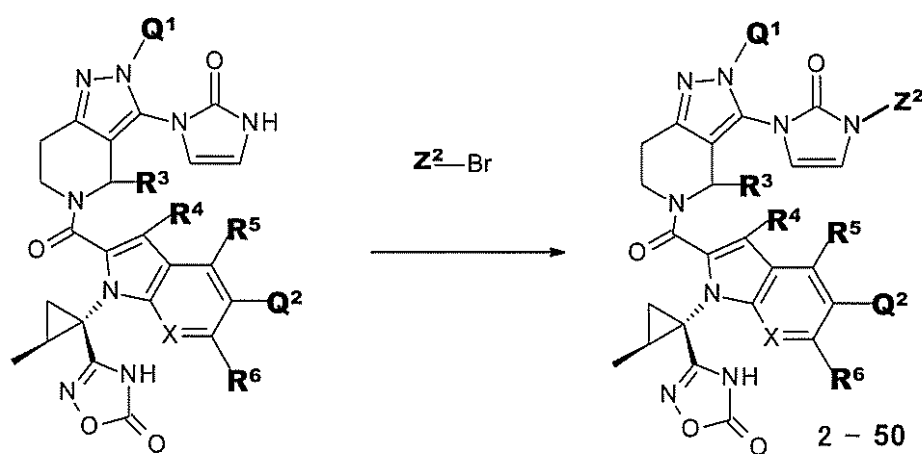
LC/MS 保持時間：1.12 分（分析条件：SMD-TFA05-3）。

<実施例 2～50>

下記の表 2-2 に示す 2-オキソイミダゾール化合物および表 2-3 に示すハロゲン化合物の組合せ、ならびに適切な試薬を用いて実施例 1 の工程 1-11 と同様な操作を行い、以下の反応により表 2-1 に示す実施例化合物 2～50 を得た。

【0214】

【化 18】



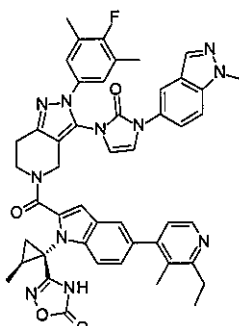
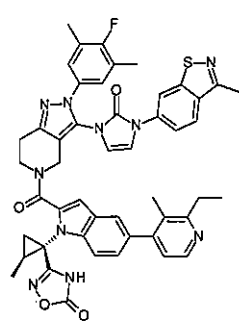
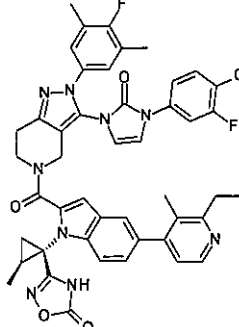
10

20

【0215】

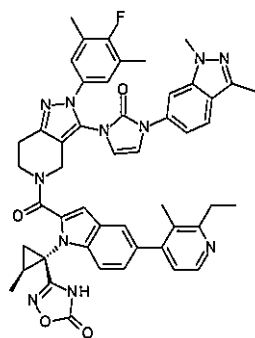
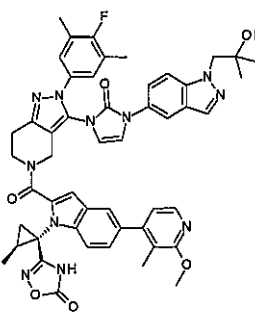
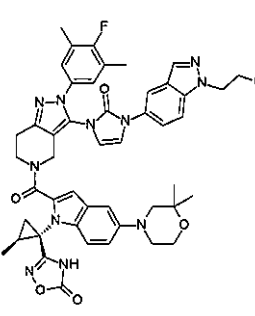
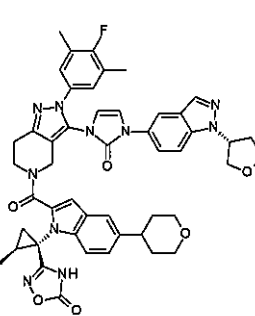
【表 2 - 1 - 1】

表 2 - 1. 得られた実施例化合物 2 ~ 5 0

実施 例番 号	構造	化合物名	分析条件	LC/M S 保持時 間 (分)	LC/MS 質量分析 (m/z)
2		3-[(1S, 2S)-1-[5-(2-エチル-3-メチルピリジン-4-イル)-2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-3	1.15	858 ([M+H] ⁺)
3		3-[(1S, 2S)-1-[5-(2-エチル-3-メチルピリジン-4-イル)-2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(3-メチル-1, 2-ベンゾチアゾール-6-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-3	1.22	875 ([M+H] ⁺)
4		3-[(1S, 2S)-1-[5-(2-エチル-3-メチルピリジン-4-イル)-2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-3	1.21	852 ([M+H] ⁺)

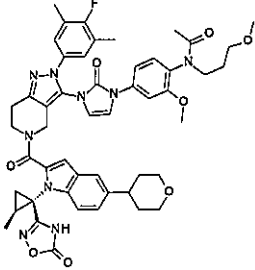
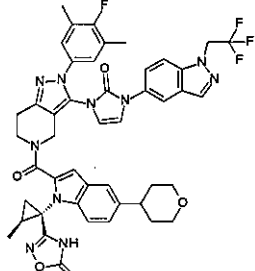
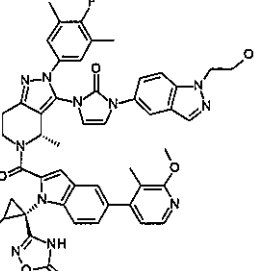
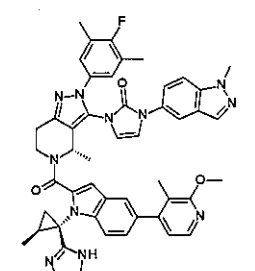
【0216】

【表 2 - 1 - 2】

5		3-[(1S, 2S)-1-[2-[3-[3-(1, 3-ジメチルインダゾール-6-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(2-エチル-3-メチルピリジン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFAO 5-3	1.18	872 ([M+H] ⁺)
6		3-[(1S, 2S)-1-[2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)インダゾール-5-イル]-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(2-メトキシ-3-メチルピリジン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFAO 5-2	1.40	919 ([M+H] ⁺)
7		3-[(1S, 2S)-1-[5-(2, 2-ジメチルモルホリン-4-イル)-2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-[1-(2-メトキシエチル)インダゾール-5-イル]-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFAO 5-3	1.32	896 ([M+H] ⁺)
8		3-[(1S, 2S)-1-[2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[2-オキソ-3-[1-[(3R)-オキソラン-3-イル]インダゾール-5-イル]イミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFAO 5-2	1.38	879 ([M+H] ⁺)

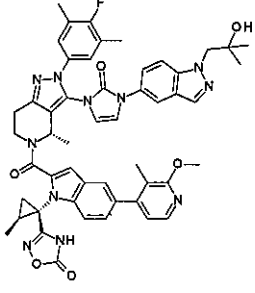
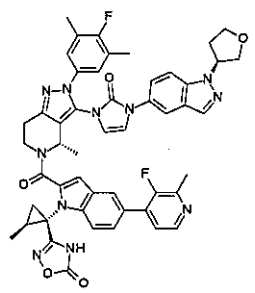
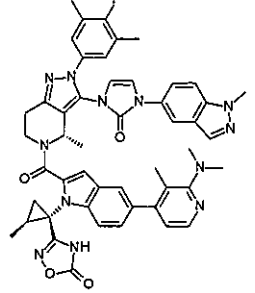
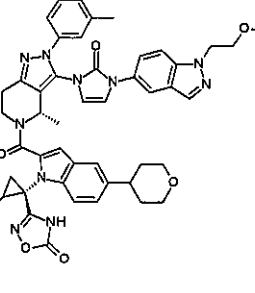
【0217】

【表 2 - 1 - 3】

9		N-[4-[3-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-5-[1-[(1S, 2S)-2-メチル-1-(5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)シクロプロピル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-2-カルボニル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-2-オキソイミダゾール-1-イル]-2-メトキシフェニル]-N-(3-メトキシプロピル)アセトアミド	SMD-TFA05-2	1.33	929 ([M+H] ⁺)
10		3-[(1S, 2S)-1-[2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[2-オキソ-3-[1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)インダゾール-5-イル]イミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-2	1.47	891 ([M+H] ⁺)
11		3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-[1-(2-メトキシエチル)インダゾール-5-イル]-2-オキソイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(2-メトキシ-3-メチルピリジン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-2	1.49	919 ([M+H] ⁺)
12		3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(2-メトキシ-3-メチルピリジン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.45	874 ([M+H] ⁺)

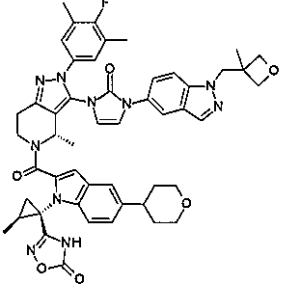
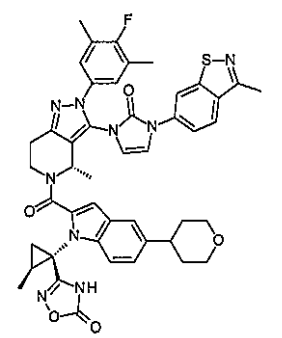
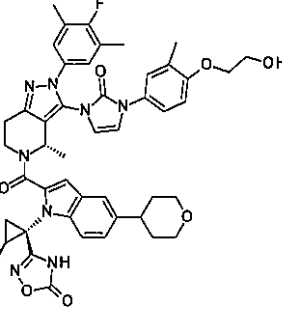
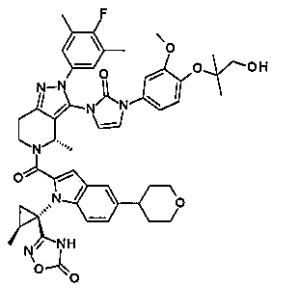
【0218】

【表 2 - 1 - 4】

13		3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)インダゾール-5-イル]-2-オキソイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(2-メトキシ-3-メチルピリジン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.42	932 ([M+H] ⁺)
14		3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-[2-オキソ-3-[1-[(3S)-オキソラン-3-イル]インダゾール-5-イル]イミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(3-フルオロ-2-メチルピリジン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.15	918 ([M+H] ⁺)
15		3-[(1S, 2S)-1-[5-[2-(ジメチルアミノ)-3-メチルピリジン-4-イル]-2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SQD-FA05-1	0.75	887 ([M+H] ⁺)
16		3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-[1-(2-メトキシエチル)インダゾール-5-イル]-2-オキソイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-2	1.45	882 ([M+H] ⁺)

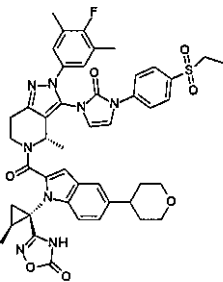
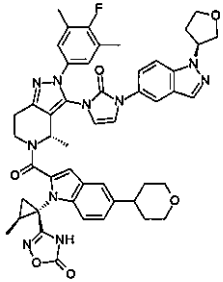
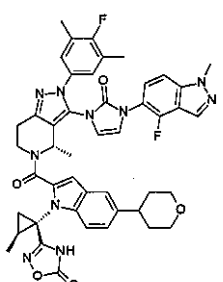
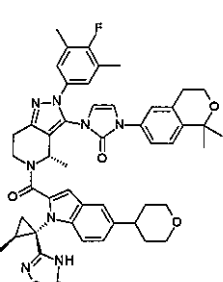
【0219】

【表 2 - 1 - 5】

17		3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-[3-[1-[(3-メチルオキサタン-3-イル)メチル]インダゾール-5-イル]-2-オクソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-2	1.45	908 ([M+H] ⁺)	10
18		3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-[3-(3-メチル-1, 2-ベンゾチアゾール-6-イル)-2-オクソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.50	854 ([M+H] ⁺)	20
19		3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メチルフェニル]-2-オクソイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.36	857 ([M+H] ⁺)	30
20		3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-[4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ-3-メトキシフェニル]-2-オクソイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.40	901 ([M+H] ⁺)	40

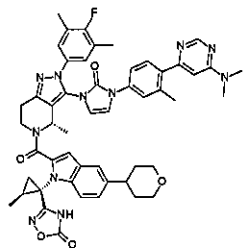
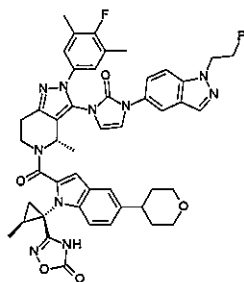
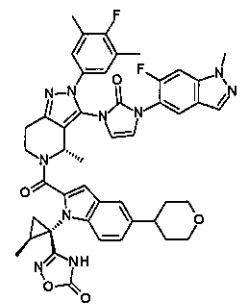
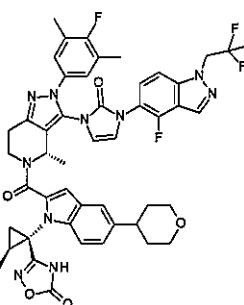
【0220】

【表 2 - 1 - 6】

2 1		3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-(4-エチルスルホニルフェニル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキササン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFAO 5-1	1.37	875 ([M+H] ⁺)
2 2		3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-[2-オキソ-3-[1-[(3S)-オキソラン-3-イル]インダゾール-5-イル]イミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキササン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFAO 5-1	1.40	893 ([M+H] ⁺)
2 3		3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(4-フルオロ-1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキササン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFAO 5-1	1.41	855 ([M+H] ⁺)
2 4		3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-(1, 1-ジメチル-3, 4-ジヒドロイソクロメン-6-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキササン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFAO 5-1	1.52	867 ([M+H] ⁺)

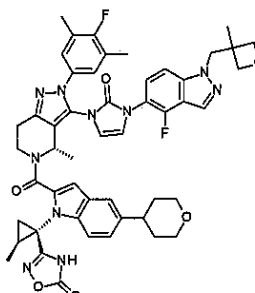
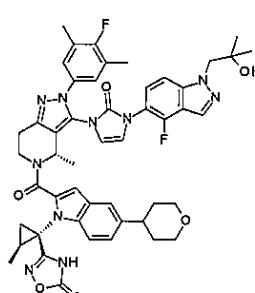
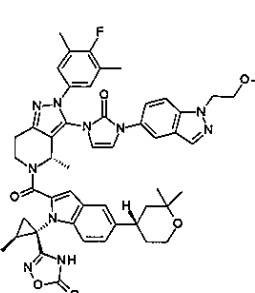
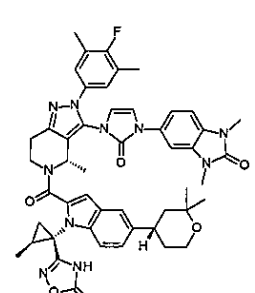
【0 2 2 1】

【表 2 - 1 - 7】

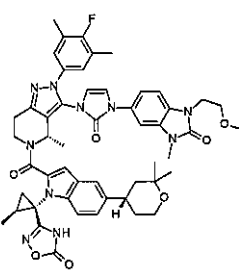
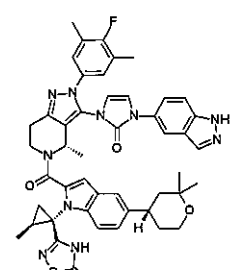
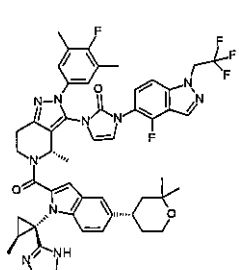
25		3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イル]-3-メチルフェニル]-2-オキシイミダゾール-1-イル]-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.12	918 ([M+H] ⁺)
26		3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-[1-(2-フルオロエチル)インダゾール-5-イル]-2-オキシイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.39	869 ([M+H] ⁺)
27		3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(6-フルオロ-1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキシイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.39	855 ([M+H] ⁺)
28		3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-[4-フルオロ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)インダゾール-5-イル]-2-オキシイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.44	923 ([M+H] ⁺)

【0222】

【表 2 - 1 - 8】

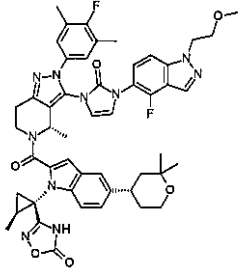
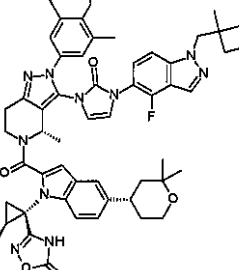
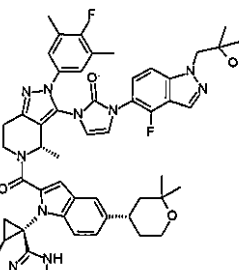
29		3-[(1S, 2S) -1-[2-[(4S) -2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)] -3-[3-[4-フルオロ-1-[(3-メチルオキサタン-3-イル) メチル] インダゾール-5-イル] -2-オキソイミダゾール-1-イル] -4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -5-(オキサン-4-イル) インドール-1-イル] -2-メチルシクロプロピル] -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.40	925 ([M+H] ⁺)
30		3-[(1S, 2S) -1-[2-[(4S) -2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)] -3-[3-[4-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) インダゾール-5-イル] -2-オキソイミダゾール-1-イル] -4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -5-(オキサン-4-イル) インドール-1-イル] -2-メチルシクロプロピル] -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.36	913 ([M+H] ⁺)
31		3-[(1S, 2S) -1-[5-[(4S) -2, 2-ジメチルオキサン-4-イル] -2-[(4S) -2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)] -3-[3-[1-(2-メトキシエチル) インダゾール-5-イル] -2-オキソイミダゾール-1-イル] -4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] インドール-1-イル] -2-メチルシクロプロピル] -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-2	1.48	909 ([M+H] ⁺)
32		3-[(1S, 2S) -1-[5-[(4S) -2, 2-ジメチルオキサン-4-イル] -2-[(4S) -3-[3-(1, 3-ジメチル-2-オキソベンゾイミダゾール-5-イル) -2-オキソイミダゾール-1-イル] -2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル) -4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] インドール-1-イル] -2-メチルシクロプロピル] -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.39	895 ([M+H] ⁺)

【表 2 - 1 - 9】

33		3-[(1S, 2S)-1-[5-[(4S)-2, 2-ジメチル オキサン-4-イル]-2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-[1-(2-メトキシエチル)-3-メチル-2-オキソベンゾイミダゾール-5-イル]-2-オキソイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.41	939 ([M+H] ⁺)
34		3-[(1S, 2S)-1-[5-[(4S)-2, 2-ジメチル オキサン-4-イル]-2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(1H-インダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.37	851 ([M+H] ⁺)
35		3-[(1S, 2S)-1-[5-[(4S)-2, 2-ジメチル オキサン-4-イル]-2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-[4-フルオロ-1-(2, 2-トリフルオロエチル)インダゾール-5-イル]-2-オキソイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.51	951 ([M+H] ⁺)

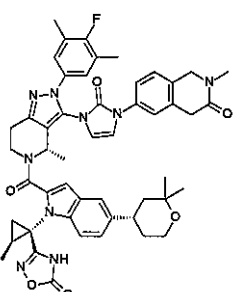
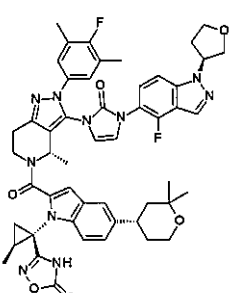
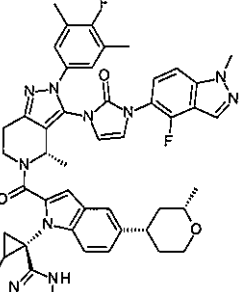
【0224】

【表 2 - 1 - 1 0】

36		3-[(1S, 2S)-1-[5-[(4S)-2, 2-ジメチルオキサン-4-イル]-2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-[4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル) インダゾール-5-イル]-2-オキソイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル] インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.46	927 ([M+H] ⁺)
37		3-[(1S, 2S)-1-[5-[(4S)-2, 2-ジメチルオキサン-4-イル]-2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-[4-フルオロ-1-[(3-メチルオキセタン-3-イル)メチル] インダゾール-5-イル]-2-オキソイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル] インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.46	953 ([M+H] ⁺)
38		3-[(1S, 2S)-1-[5-[(4S)-2, 2-ジメチルオキサン-4-イル]-2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-[4-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) インダゾール-5-イル]-2-オキソイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル] インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.42	941 ([M+H] ⁺)

【0225】

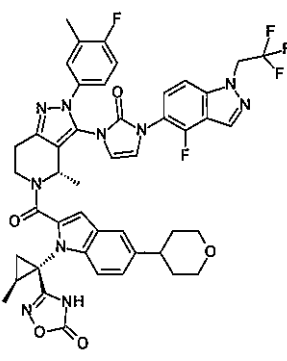
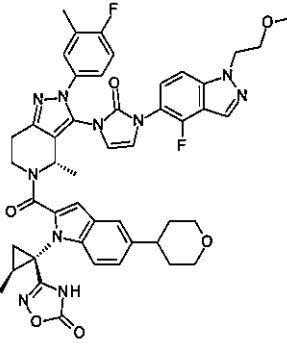
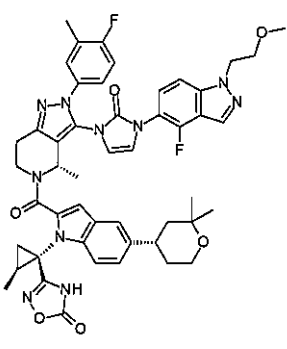
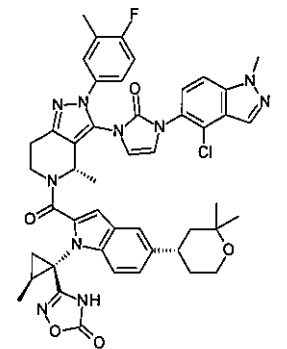
【表 2 - 1 - 1 1】

39		3-[(1S, 2S)-1-[5-[(4S)-2, 2-ジメチルオキサン-4-イル]-2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-[3-(2-メチル-3-オキソ-1, 4-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.33	894 ([M+H] ⁺)
40		3-[(1S, 2S)-1-[5-[(4S)-2, 2-ジメチルオキサン-4-イル]-2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-[4-フルオロ-1-[(3S)-オキサラン-3-イル]インダゾール-5-イル]-2-オキソイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.46	939 ([M+H] ⁺)
41		3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(4-フルオロ-1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-[(2S, 4S)-2-メチルオキサン-4-イル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.44	869 ([M+H] ⁺)

【表 2 - 1 - 1 2】

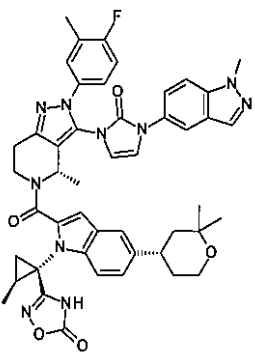
4 2		3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-クロロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-[4-フルオロ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)インダゾール-5-イル]-2-オキソイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-[(4S)-2, 2-ジメチルオキサン-4-イル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.56	967 ([M+H] ⁺)
4 3		3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-クロロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-[4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)インダゾール-5-イル]-2-オキソイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-[(4S)-2, 2-ジメチルオキサン-4-イル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.53	943 ([M+H] ⁺)
4 4		3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-クロロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-[4-フルオロ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)インダゾール-5-イル]-2-オキソイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.50	939 ([M+H] ⁺)
4 5		3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-クロロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-[4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)インダゾール-5-イル]-2-オキソイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.46	915 ([M+H] ⁺)

【表 2 - 1 - 1 3】

4 6		3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-[3-[4-フルオロ-1-(2, 2-トリフルオロエチル)インダゾール-5-イル]-2-オキソイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.39	909 ([M+H] ⁺)	10
4 7		3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-[4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)インダゾール-5-イル]-2-オキソイミダゾール-1-イル]-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.34	885 ([M+H] ⁺)	20
4 8		3-[(1S, 2S)-1-[5-[(4S)-2, 2-ジメチルオキサン-4-イル]-2-[(4S)-3-[3-[4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)インダゾール-5-イル]-2-オキソイミダゾール-1-イル]-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.41	913 ([M+H] ⁺)	30
4 9		3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-(4-クロロ-1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-[(4S)-2, 2-ジメチルオキサン-4-イル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.42	885 ([M+H] ⁺)	40

【0 2 2 8】

【表 2 - 1 - 1 4】

50		3-[(1S, 2S)-1-[5-[(4S)-2, 2-ジメチルオキサン-4-イル]-2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メチル-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.37	851 ([M+H] ⁺)
----	---	--	-------------	------	------------------------------

10

【0229】

表 2 - 1 中の化合物には回転異性体が存在するが、例えば実施例化合物 2 の ¹H-NMR は以下の通りである。

回転異性体 A

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 11.29 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.93 (1H, s), 7.74 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.56 (1H, s), 7.45 (1H, dd, J = 9.0, 1.5 Hz), 7.38 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.28 (1H, m), 7.14 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.04 (2H, d, J_{H-F} = 5.9 Hz), 6.82 (1H, s), 6.59 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.08 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.96 (1H, d, J = 16.0 Hz), 4.92 (1H, d, J = 16.0 Hz), 4.69 (1H, ddd, J = 13.1, 4.4, 4.4 Hz), 4.06 (3H, s), 3.75 (1H, ddd, J = 13.1, 9.5, 5.0 Hz), 3.07 (2H, m), 2.97 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.26 (3H, s), 2.25 (6H, s), 1.88 (1H, s), 1.51 (2H, m), 1.37 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.17 (3H, d, J = 5.6 Hz)。

20

30

【0230】

回転異性体 B

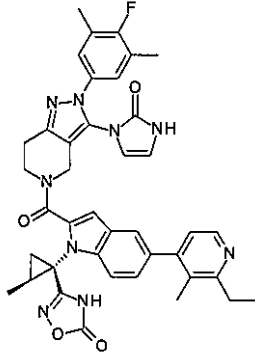
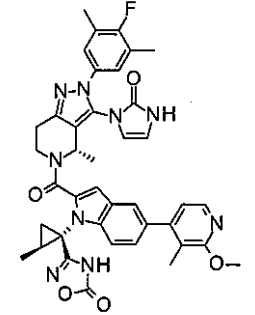
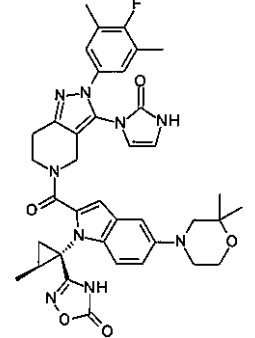
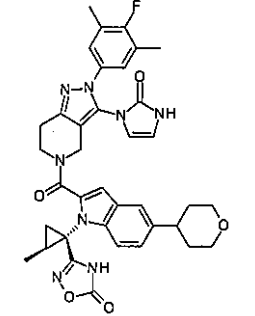
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 11.29 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.04 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 9.0, 1.4 Hz), 7.60 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.30 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.11 (2H, d, J_{H-F} = 6.0 Hz), 6.81 (1H, s), 6.71 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.22 (1H, d, J = 3.0 Hz), 5.24 (1H, d, J = 16.3 Hz), 4.64 (1H, d, J = 16.3 Hz), 4.45 (1H, ddd, J = 13.5, 4.6, 4.0 Hz), 4.12 (3H, s), 3.87 (1H, ddd, J = 13.5, 10.2, 3.8 Hz), 3.17 (1H, ddd, J = 15.5, 10.2, 4.6 Hz), 3.02 (1H, m), 3.00 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.30 (3H, s), 2.28 (6H, s), 1.96 (1H, dd, J = 6.0 Hz), 1.64 (1H, m), 1.58 (1H, dd, J = 9.4, 6.0 Hz), 1.39 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.19 (3H, d, J = 6.1 Hz)。

40

【0231】

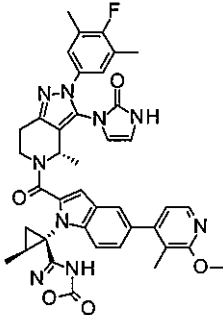
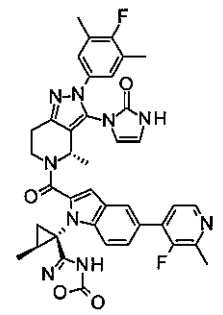
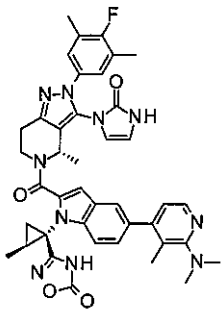
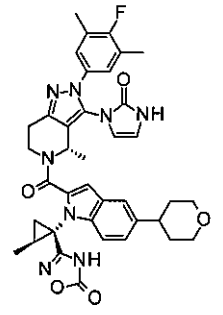
【表 2 - 2 - 1】

表 2 - 2. 用いた 2-オキソイミダゾール化合物

実施 例 番号	2-オキソイミダゾール 化合物	化合物名	分析条 件	LC/M S 保持時 間 (分)	LC/MS 質量分析 (m/z)
2- 5 (化 合物 2g)		3-[(1S, 2S)-1-[5-(2-エチル-3-メチルピリジン-4-イル)-2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)]-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD -FA 05- 3	0.86	728 ([M+H] ⁺)
6 (化 合物 6i)		3-[(1S, 2S)-1-[2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)]-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(2-メトキシ-3-メチルピリジン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD -FA 05- 2	1.33	730 ([M+H] ⁺)
7 (化 合物 7c)		3-[(1S, 2S)-1-[5-(2, 2-ジメチルモルホリン-4-イル)-2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)]-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD -FA 05- 3	1.22	722 ([M+H] ⁺)
8- 10 (化 合物 8c)		3-[(1S, 2S)-1-[2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)]-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキササン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD -FA 05- 1	1.19	693 ([M+H] ⁺)

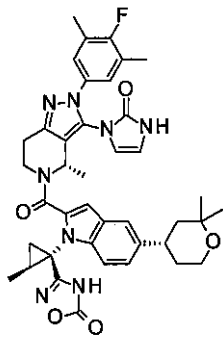
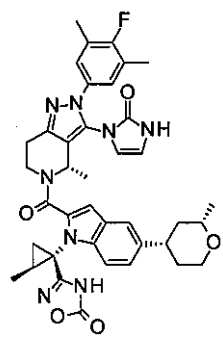
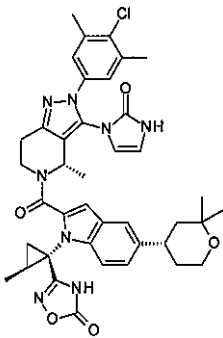
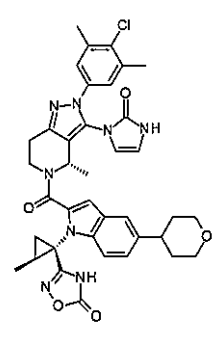
【0232】

【表 2 - 2 - 2】

11 - 13 (化合物 11 m)		3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(2-メトキシ-3-メチルピリジン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD -FA 05- 1	1.33	744 ([M+H] ⁺)
14 (化合物 14 d)		3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(3-フルオロ-2-メチルピリジン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD -FA 05- 1	1.15	732 ([M+H] ⁺)
15 (化合物 15 d)		3-[(1S, 2S)-1-[5-[2-(ジメチルアミノ)-3-メチルピリジン-4-イル]-2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SQD -FA 05- 1	0.67	757 ([M+H] ⁺)
16 - 30 (化合物 16 a)		3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD -FA 05- 1	1.21	707 ([M+H] ⁺)

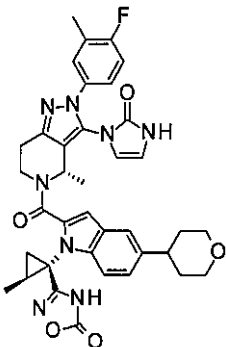
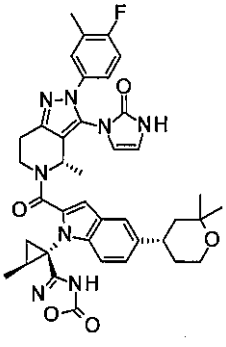
【0233】

【表 2 - 2 - 3】

31 - 40 (化合物 31 1)		3-[(1S, 2S)-1-[5- [(4S)-2, 2-ジメチルオキ サン-4-イル]-2-[(4S) -2-(4-フルオロ-3, 5-ジ メチルフェニル)-4-メチル-3 -(2-オキソ-1H-イミダゾ ール-3-イル)-6, 7-ジヒドロ -4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピ リジン-5-カルボニル]イン ドル-1-イル]-2-メチルシクロ プロピル]-4H-1, 2, 4-オ キサジアゾール-5-オン	SMD -FA 05- 1	1.29	735 ([M+H] ⁺)
41 (化合物 41 f)		3-[(1S, 2S)-1-[2- [(4S)-2-(4-フルオロ- 3, 5-ジメチルフェニル)-4- メチル-3-(2-オキソ-1H- イミダゾール-3-イル)-6, 7 -ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-[(2S, 4S)-2-メ チルオキサン-4-イル]イン ドル-1-イル]-2-メチルシクロ プロピル]-4H-1, 2, 4-オ キサジアゾール-5-オン	SQD -FA 05- 1	0.96	722 ([M+H] ⁺)
42 - 43 (化合物 42 g)		3-[(1S, 2S)-1-[2- [(4S)-2-(4-クロロ-3 , 5-ジメチルフェニル)-4-メ チル-3-(2-オキソ-1H-イ ミダゾール-3-イル)-6, 7- ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3 -c]ピリジン-5-カルボニル]-5-[(4S)-2, 2-ジメチ ルオキサン-4-イル]イン ドル-1-イル]-2-メチルシクロ プロピル]-4H-1, 2, 4-オ キサジアゾール-5-オン	SMD -FA 05- 1	1.34	751 ([M+H] ⁺)
44 - 45 (化合物 44 a)		3-[(1S, 2S)-1-[2- [(4S)-2-(4-クロロ-3 , 5-ジメチルフェニル)-4-メ チル-3-(2-オキソ-1H-イ ミダゾール-3-イル)-6, 7- ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3 -c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサン-4-イル)イン ドル-1-イル]-2-メチルシ クロプロピル]-4H-1, 2, 4 -オキサジアゾール-5-オン	SMD -FA 05- 1	1.27	723 ([M+H] ⁺)

【0234】

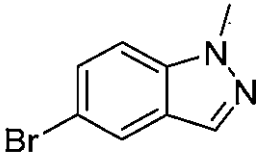
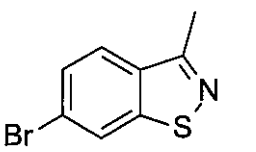
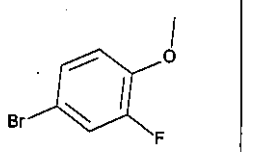
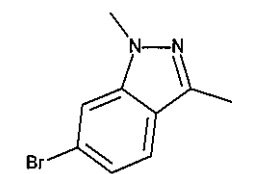
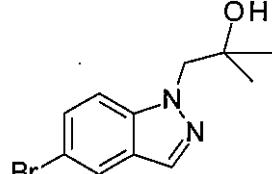
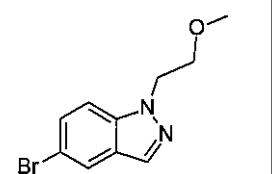
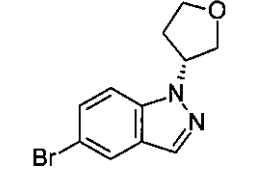
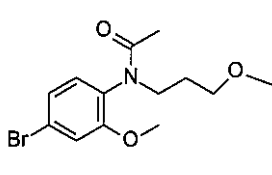
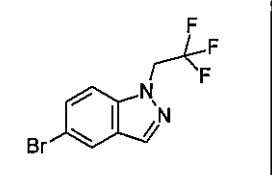
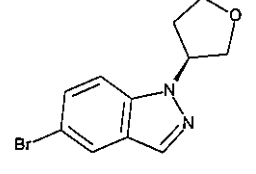
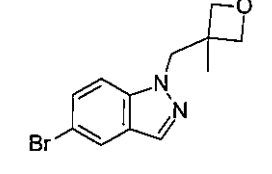
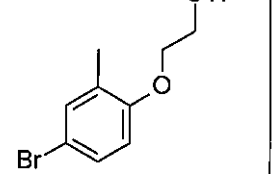
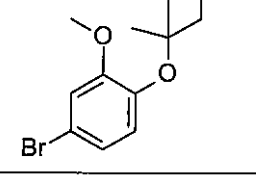
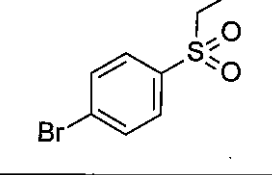
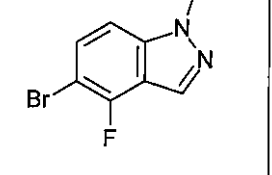
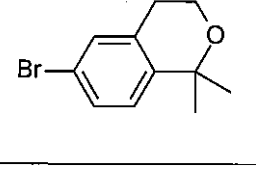
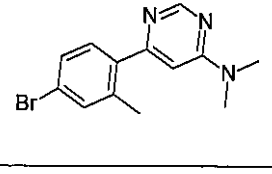
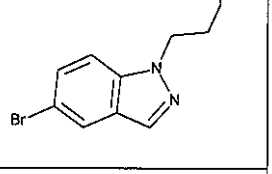
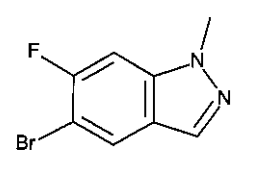
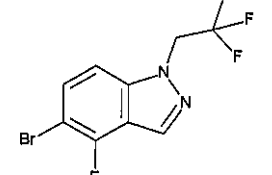
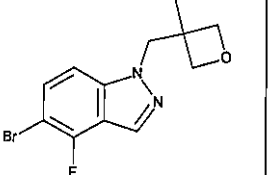
【表 2 - 2 - 4】

46 - 47 (化 合物 46 f)		3-[(1S, 2S)-1-[2- [(4S)-2-(4-フルオロ- 3-メチルフェニル)-4-メチル -3-(2-オキソ-1H-イミダ ゾール-3-イル)-6, 7-ジヒ ドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5 -(オキサン-4-イル)インド ール-1-イル]-2-メチルシクロ プロピル]-4H-1, 2, 4-オ キサジアゾール-5-オン	SMD -FA 05- 1	1.16	693 ([M+H] ⁺)
48 - 50 (化 合物 48 a)		3-[(1S, 2S)-1-[5- [(4S)-2, 2-ジメチルオキ サン-4-イル]-2-[(4S) -2-(4-フルオロ-3-メチル フェニル)-4-メチル-3-(2 -オキソ-1H-イミダゾール-3 -イル)-6, 7-ジヒドロ-4H -ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン -5-カルボニル]インドール-1 -イル]-2-メチルシクロプロピ ル]-4H-1, 2, 4-オキサジ アゾール-5-オン	SMD -FA 05- 1	1.24	721 ([M+H] ⁺)

【0235】

【表 2 - 3 - 1】

表 2 - 3. 用いたハロゲン化合物

実施例 番号	ハロゲン化合物	実施例 番号	ハロゲン化合物	実施例 番号	ハロゲン化合物
2 12 15 50		3 18		4	
5		6 13		7 11 16 31	
8		9		10	
14 22		17		19	
20		21		23 41 50	
24		25		26	
27		28 35 42 44 46		29 37	

【0236】

【表 2 - 3 - 2】

30 38		32		33	
34		36 43 45 47 48		39	
40		49			

10

20

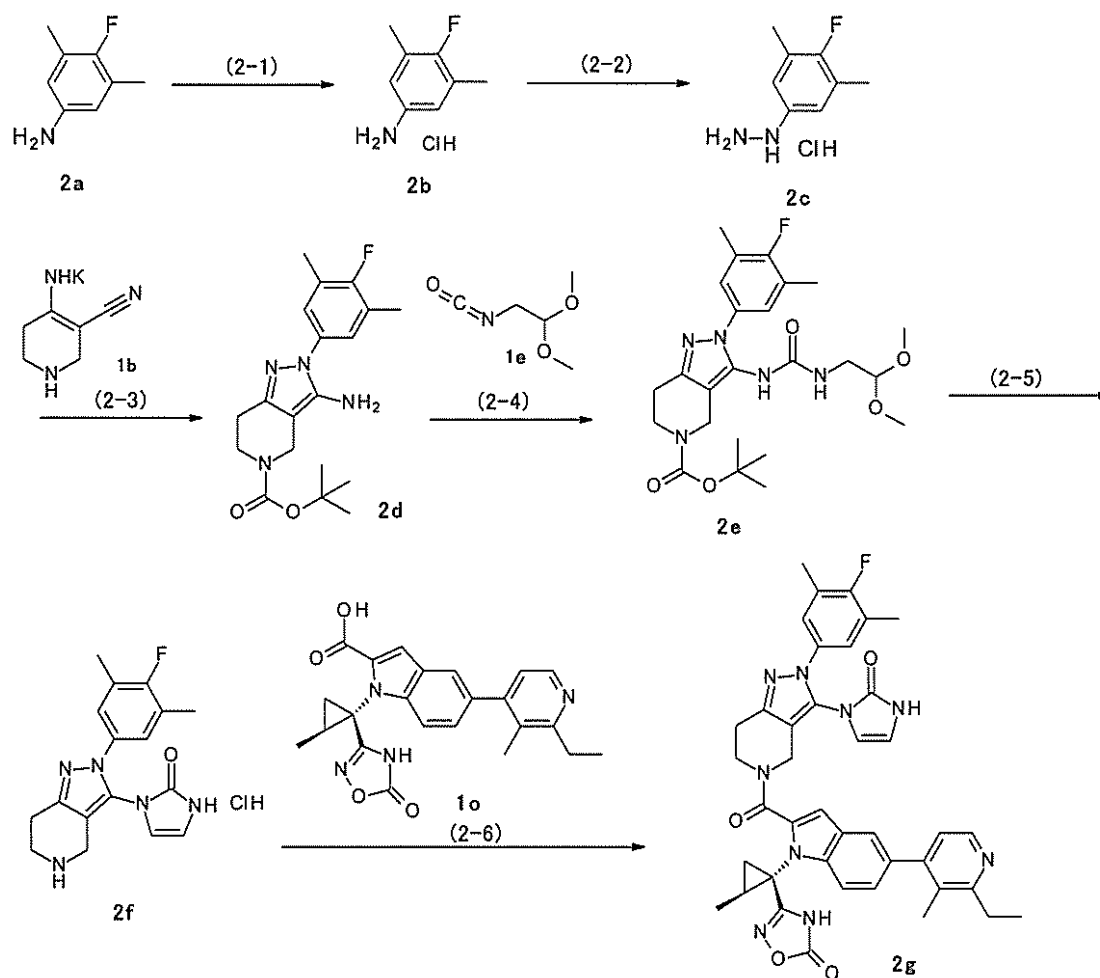
【0237】

実施例化合物 2 ～ 5 の合成で使用した 2-オキソイミダゾール化合物 (3-[(1S, 2S)-1-[5-(2-エチル-3-メチルピリジン-4-イル)-2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン、化合物 2 g) は、以下のように合成した。

【0238】

30

【化 1 9】



【0 2 3 9】

(工程 2-1)

4-フルオロ-3,5-ジメチルアニリン塩酸塩 (化合物 2 b)

4-フルオロ-3,5-ジメチルアニリン (化合物 2 a、3.97 g、28.5 mmol) を濃塩酸 (20 mL) と水 (20 mL) を攪拌している中に室温にて加えた。そのままの温度で1時間攪拌し、反応混合物中の個体をろ取り、乾燥した。得られた固体にさらにメトキシシクロペンタン (20 mL) を加え、50℃にて1時間攪拌後、室温にて1.5時間攪拌した。析出した固体をろ取り、メトキシシクロペンタン (12 mL) にて洗浄した。得られた固体は減圧にて乾燥し、オフホワイト固体の表題化合物 2 b (4.88 g、収率97%) を得た。

【0 2 4 0】

この化合物は、次工程 (工程 2-2) に直接使用した。

(工程 2-2)

(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル) ヒドラジン塩酸塩 (化合物 2 c)

工程 2-1 で得られた化合物 2 b (1.00 g、5.69 mmol) に濃塩酸 (10 mL) を加え、0℃にて激しく攪拌している中に亜硝酸ナトリウム (511 mg、7.40 mmol) の水 (2.4 mL) 溶液を1分間かけて加え、0℃にて30分間攪拌した。次いで塩化スズ (II) (2.27 g、12.0 mmol) の水 (2.4 mL) 溶液を2分間かけて加えた。さらに水 (7 mL) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物中の固体をろ取り、水 (2 mL) にて洗浄後、乾燥し、灰色固体の表題化合物 2 c (1.75 g、収率77%、含量48%) を得た。

【0 2 4 1】

LC/MS 質量分析: m/z 155 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間：0.54 分（分析条件：SMD-FA05-1）。

（工程 2-3）

3-アミノ-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチル（化合物 2 d）

工程 1-1 で得られた化合物 1 b と工程 2-2 で得られた化合物 2 c より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-2 と同様な操作により得た。

【0242】

LC/MS 質量分析： m/z 361 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間：1.04 分（分析条件：SMD-FA05-3）。

10

（工程 2-4）

3-(2, 2-ジメトキシエチルカルバモイルアミノ)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチル（化合物 2 e）

工程 2-3 で得られた化合物 2 d より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-3 と同様な操作により合成した。

LC/MS 質量分析： m/z 492 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間：1.07 分（分析条件：SMD-FA05-3）。

【0243】

（工程 2-5）

3-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-1H-イミダゾール-2-オン塩酸塩（化合物 2 f）

工程 2-4 で得られた化合物 2 e より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-4 と同様な操作により合成した。

【0244】

LC/MS 質量分析： m/z 328 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間：0.61 分（分析条件：SMD-FA05-3）。

（工程 2-6）

3-[(1S, 2S)-1-[5-(2-エチル-3-メチルピリジン-4-イル)]-2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン（化合物 2 g）

30

工程 2-5 で得られた化合物 2 f と工程 1-9 で得られた化合物 1 o より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-10 と同様な操作により合成した。

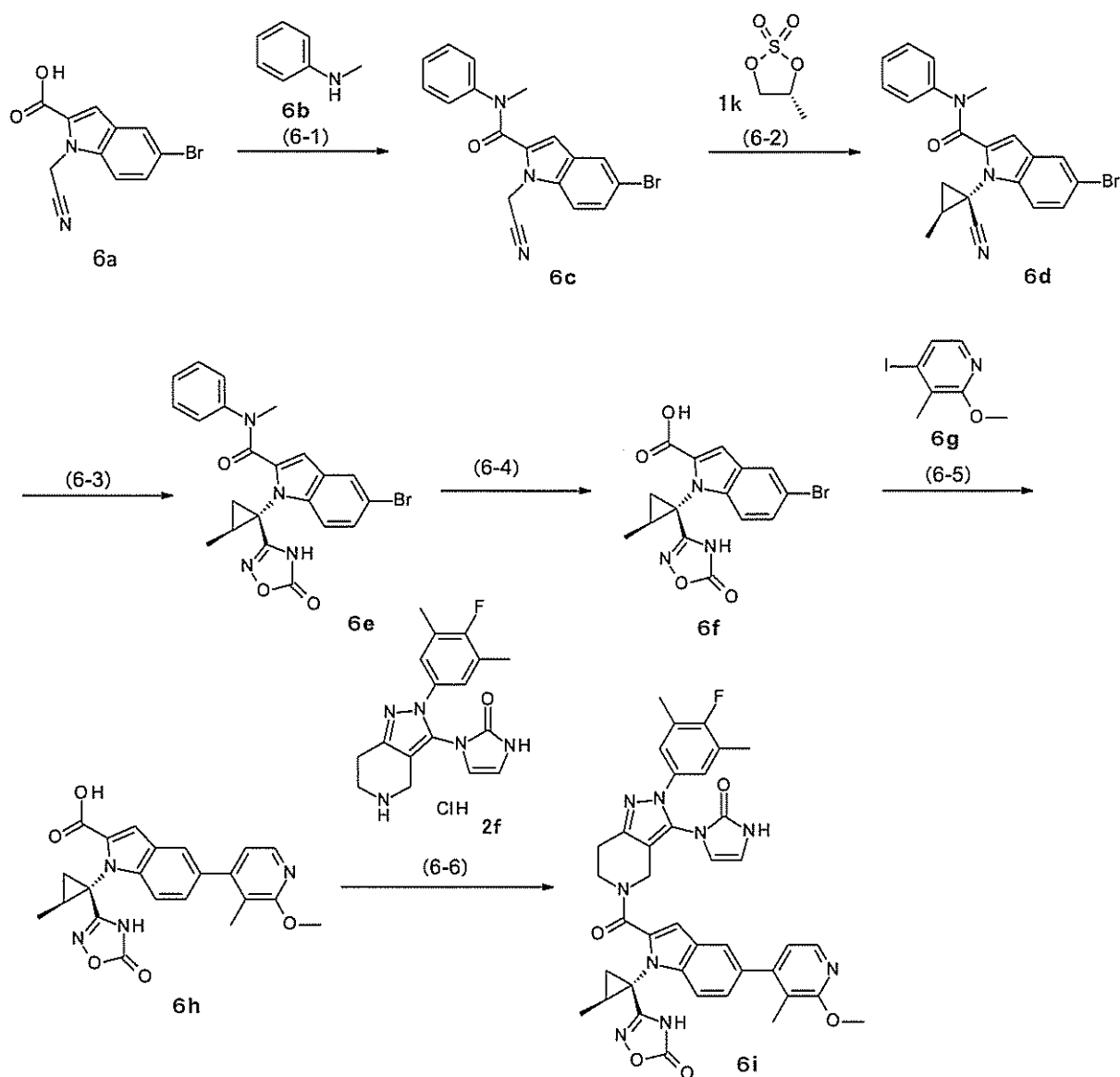
【0245】

実施例化合物 6 の合成で使用した 2-オキソイミダゾール化合物（3-[(1S, 2S)-1-[2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(2-メトキシ-3-メチルピリジン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン、化合物 6 i）は、以下のように合成した。

40

【0246】

【化 20】



【0247】

(工程 6-1)

5-ブロモ-1-(シアノメチル)-N-メチル-N-フェニルインドール-2-カルボキサミド (化合物 6c)

5-ブロモ-1-(シアノメチル)インドール-2-カルボン酸 (化合物 6a) と N-メチルアニリン (化合物 6b) より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-10 と同様な操作により合成した。

【0248】

40

LC/MS 質量分析: m/z 368 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 1.25 分 (分析条件: SMD-FA05-3)。

(工程 6-2)

5-ブロモ-1-[(1S, 2S)-1-シアノ-2-メチルシクロプロピル]-N-メチル-N-フェニルインドール-2-カルボキサミド (化合物 6d)

工程 6-1 で得られた化合物 6c より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-6 と同様な操作により合成した。

【0249】

LC/MS 保持時間: 1.37 分 (分析条件: SMD-FA05-1)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) δ : 7.69 (1H, s), 7.6 50

5-7. 25 (7H, m), 6.02 (1H, brs), 3.44 (3H, s), 3.31 (3H, d, J = 9.5 Hz), 2.04-1.74 (3H, m)。

【0250】

(工程6-3)

5-ブromo-N-メチル-1-[(1S, 2S)-2-メチル-1-(5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)シクロプロピル]-N-フェニルインドール-2-カルボキサミド (化合物6e)

工程6-2で得られた化合物6dより、適切な試薬を用い、実施例1の工程1-8と同様な操作により合成した。

【0251】

10

LC/MS質量分析: m/z 467 ([M+H]⁺)。

LC/MS保持時間: 1.33分 (分析条件: SMD-FA05-01)。

(工程6-4)

5-ブromo-1-[(1S, 2S)-2-メチル-1-(5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)シクロプロピル]インドール-2-カルボン酸 (化合物6f)

工程6-3で得られた化合物6e (9.70g、20.8mmol)、水酸化カリウム (11.7g、208mmol)、メトキシエタノール (41.5mL)の混合溶液を、100℃にて4時間撹拌した。氷冷下、6N塩酸 (51.9mL)を加え、懸濁液を室温にて30分間撹拌した。ろ取し、水 (29.1mL)で洗浄後、得られた固体を減圧乾燥し、淡褐色固体の表題化合物6f (7.42g、収率95%)を得た。

20

【0252】

LC/MS質量分析: m/z 376 ([M-H]⁻)。

LC/MS保持時間: 1.10分 (分析条件: SMD-FA05-2)。

(工程6-5)

5-(2-メトキシ-3-メチルピリジン-4-イル)-1-[(1S, 2S)-2-メチル-1-(5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)シクロプロピル]インドール-2-カルボン酸 (化合物6h)

工程6-4で得られた化合物6f (3.00g、7.93mmol)、酢酸パラジウム (II) (0.178g、0.793mmol)、ジシクロヘキシル (2', 4', 6'-トリイソプロピル-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフェン (0.756g、1.587mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (3.02g、11.9mmol)、リン酸カリウム (10.1g、47.6mmol)のDMSO (34.7mL)懸濁液を室温にて減圧脱気した後、窒素置換した。窒素雰囲気下、100℃にて0.5時間撹拌した後、室温に冷却した。4-ヨード-2-メトキシ-3-メチルピリジン (化合物6g、1.98g、7.93mmol)、水 (4.96mL)を溶液に加え、減圧脱気した後、窒素置換し100℃にて0.5時間撹拌した。室温に冷却した後、水 (12.4mL)とギ酸 (6mL)を加え、ろ過した後、ろ液をそのまま逆相クロマトグラフィー (アセトニトリル/水、0.1%ギ酸)にて精製し、表題化合物6h (1.83g、収率55%)を得た。

30

40

【0253】

LC/MS質量分析: m/z 421 ([M+H]⁺)。

LC/MS保持時間: 1.10分 (分析条件: SMD-FA05-1)。

(工程6-6)

3-[(1S, 2S)-1-[2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(2-メトキシ-3-メチルピリジン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン (化合物6i)

50

工程 2-5 で得られた化合物 2 f と工程 6-5 で得られた化合物 6 h より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-10 と同様な操作により合成した。

【0254】

実施例化合物 6 の合成において使用したハロゲン化合物（1-（5-ブロモインダゾール-1-イル）-2-メチルプロパン-2-オール、化合物 6 l）は、以下のように合成した。

【0255】

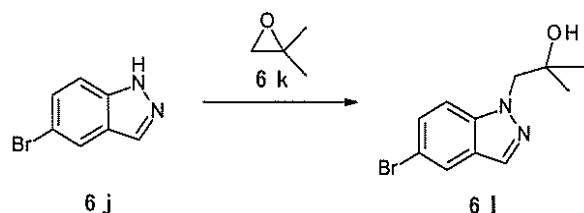
（工程 6-7）

1-（5-ブロモインダゾール-1-イル）-2-メチルプロパン-2-オール（化合物 6 k）

10

【0256】

【化21】



【0257】

5-ブロモインダゾール（化合物 6 j、150 mg、0.761 mmol）と 2,2-ジメチルオキシラン（化合物 6 k、274 mg、3.81 mmol）を 1-メチルピロリジン-2-オン（NMP）（1.52 mL）に溶解し、炭酸カリウム（526 mg、3.81 mmol）を加えた。マイクロ波下にて 180 °C で 30 分間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、減圧下、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝1：1）により精製し、表題化合物 6 l（115 mg、収率 56 %）を得た。

20

【0258】

LC/MS 質量分析：m/z 269（[M+H]⁺）。

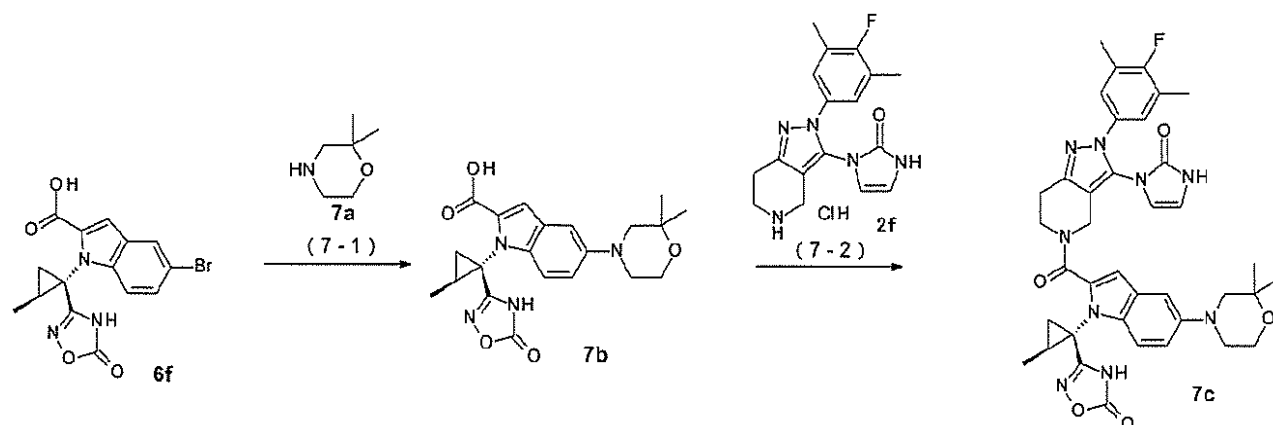
LC/MS 保持時間：1.00 分（分析条件：SMD-FA05-2）。

実施例化合物 7 の合成で使用した 2-オキソイミダゾール試薬（3-[(1S, 2S)-1-[5-(2,2-ジメチルモルホリン-4-イル)-2-[2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン、化合物 7 c）は、以下のように合成した。

30

【0259】

【化22】



40

【0260】

50

(工程 7-1)

5-(2, 2-ジメチルモルホリン-4-イル)-1-[(1S, 2S)-2-メチル-1-(5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)シクロプロピル]インドール-2-カルボン酸 (化合物 7b)

2, 2-ジメチルモルホリン (化合物 7a、1.98g、17.2mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (0.121g、0.132mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル (0.123g、0.264mmol)、ナトリウム *tert*-ブトキシド (5.08g、52.9mmol) の NMP (44mL) 懸濁液を室温にて、減圧脱気した後、窒素置換した。窒素雰囲気下、工程 6-4 で得られた化合物 6f (5.0g、13.2mmol) を加え、100℃にて 0.5 時間攪拌した後、室温に冷却した。ギ酸を加え、そのまま逆相クロマトグラフィー (アセトニトリル/水、0.1% ギ酸) にて精製し、表題化合物 7b (5.26g、収率 96%) を得た。

【0261】

LC/MS 質量分析: m/z 413 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 1.00 分 (分析条件: SMD-FA05-1)。

(工程 7-2)

3-[(1S, 2S)-1-[5-(2, 2-ジメチルモルホリン-4-イル)-2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-*c*]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン (化合物 7c)

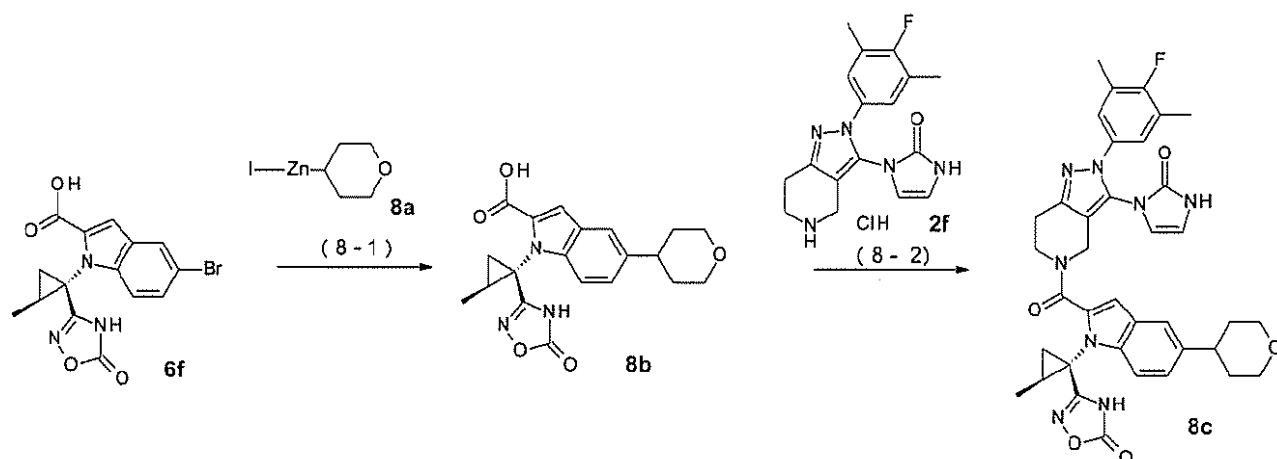
工程 7-1 で得られた化合物 7b より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-10 と同様な操作により合成した。

【0262】

実施例化合物 8~10 の合成で使用した 2-オキソイミダゾール試薬 (3-[(1S, 2S)-1-[2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-*c*]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン、化合物 8c) は、以下のように合成した。

【0263】

【化 23】



【0264】

(工程 8-1)

1-[(1S, 2S)-2-メチル-1-(5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)シクロプロピル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-2-

カルボン酸（化合物 8 b）

工程 6-4 で得られた化合物 6 f（0.30 g、0.793 mmol）、酢酸パラジウム（II）（35.6 mg、0.159 mmol）、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシビフェニル（0.148 g、0.317 mmol）の N, N-ジメチルアセトアミド（DMA）（2.64 mL）懸濁液を減圧脱気した後、窒素置換し、室温にて 15 分間攪拌した。窒素雰囲気下、1 M（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）亜鉛（II）ヨウ化物（化合物 8 a）の DMA 溶液（7.9 mL、7.93 mmol）を加え、80 °C にて 15 分間攪拌した後、室温に冷却した。ギ酸を加え、そのまま逆相クロマトグラフィー（メタノール／水）にて精製し、表題化合物 8 b（0.19 g、収率 61 %）を得た。

10

【0265】

LC/MS 質量分析：m/z 382（[M-H]⁻）。

LC/MS 保持時間：1.00 分（分析条件：SMD-FA05-2）。

（工程 8-2）

3-[(1S, 2S)-1-[2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサソ-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン（化合物 8 c）

工程 8-1 で得られた化合物 8 b より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-10 と同様な操作により合成した。

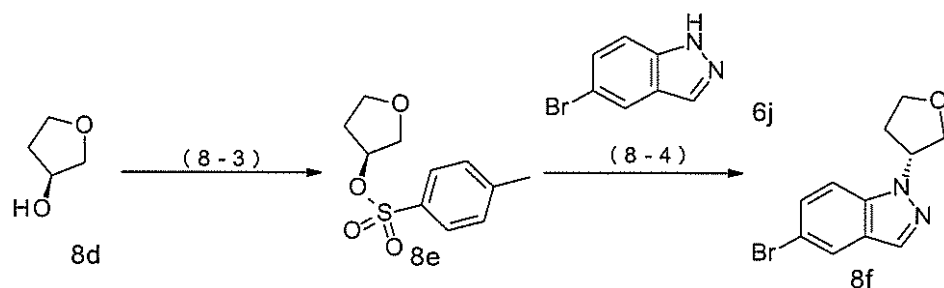
20

【0266】

実施例化合物 8 の合成において使用したハロゲン化合物（5-ブロモ-1-[(3R)-オキサソラン-3-イル]インダゾール、化合物 8 f）は、以下のように合成した。

【0267】

【化24】



30

【0268】

（工程 8-3）

4-メチルベンゼンスルホン酸 [(3S)-オキサソラン-3-イル]（化合物 8 e）

(3S)-オキサソラン-3-オール（化合物 8 d、500 mg、5.68 mmol）のジクロロメタン溶液（3.78 mL）に、0 °C にてピリジン（1.28 mL、15.9 mmol）および塩化 4-メチルベンゼンスルホニル（1.51 g、7.95 mmol）を加えた。室温で攪拌し、15 時間後、水および 1 N 塩酸を加え、有機層を分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。溶媒を減圧下留去し、表題化合物 8 e（1.36 g、収率 99 %）を得た。

40

【0269】

LC/MS 保持時間：0.96 分（分析条件：SMD-FA05-1）。

¹H-NMR（400 MHz、CDCl₃） δ：7.79（2H, d, J = 8 Hz）、7.35（2H, d, J = 8 Hz）、5.12（1H, m）、3.93-3.76（4H, m）、2.46（3H, s）、2.13-2.05（2H, m）。

【0270】

50

(工程 8-4)

5-ブロモ-1-[(3R)-オキソラン-3-イル]インダゾール (化合物 8f)

5-ブロモ-1H-インダゾール (化合物 6j、300mg、1.52mmol) の DMF (3.8mL) 溶液に、炭酸セシウム (992mg、3.05mmol) と工程 8-3 で得られた化合物 8e (369mg、1.52mmol) を加え、100℃にて2時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。そ有機層を水で洗浄し、減圧下、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1:1) により精製し、無色油状物の表題化合物 8f (198mg、収率49%) を得た。

【0271】

10

LC/MS 質量分析: m/z 267 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 1.07分 (分析条件: SMD-FA05-1)。

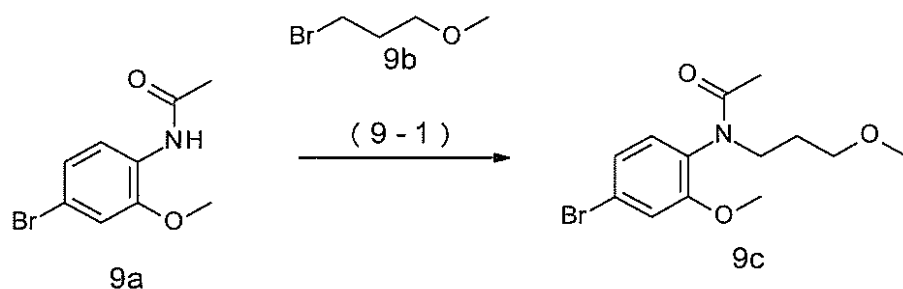
実施例化合物 9 の合成において使用したハロゲン化合物 (N-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)-N-(3-メトキシプロピル) アセトアミド、化合物 9c) は、以下のよう合成した。

【0272】

(工程 9-1)

【0273】

【化25】



20

【0274】

N-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル) アセトアミド (化合物 9a、80mg、0.33mmol) の DMF (0.8mL) 溶液に、ナトリウムヒドライド (50wt%オイルディスパーション) (18.9mg、0.39mmol) と 1-ブロモ-3-メトキシプロパン (75mg、0.49mmol) を順次加え、室温で12時間攪拌した。反応液にギ酸を加え、逆相シリカゲルクロマトグラフィー (アセトニトリル/水、0.1%ギ酸) で精製し、無色ガム状物の表題化合物 9c (103mg、収率99%) を得た。

30

【0275】

LC/MS 質量分析: m/z 316 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 1.02分 (分析条件: SMD-FA05-1)。

実施例化合物 10 の合成において使用したハロゲン化合物 (5-ブロモ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)インダゾール、化合物 10b) は、以下のよう合成した。

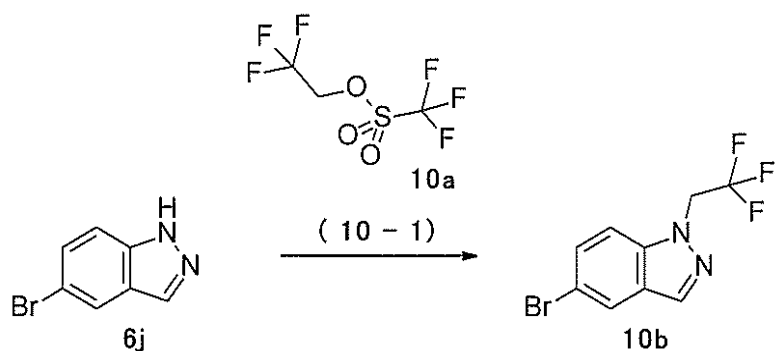
【0276】

40

(工程 10-1)

【0277】

【化 2 6】



10

【0 2 7 8】

トリフルオロメタンスルホン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチル (化合物 10 a) と 5-ブロモ-1H-インダゾール (化合物 6 j) より、適切な試薬を用い、実施例 8 の工程 8-4 と同様な操作により合成した。

【0 2 7 9】

LC/MS 質量分析: m/z 279 ($[M+H]^+$)。

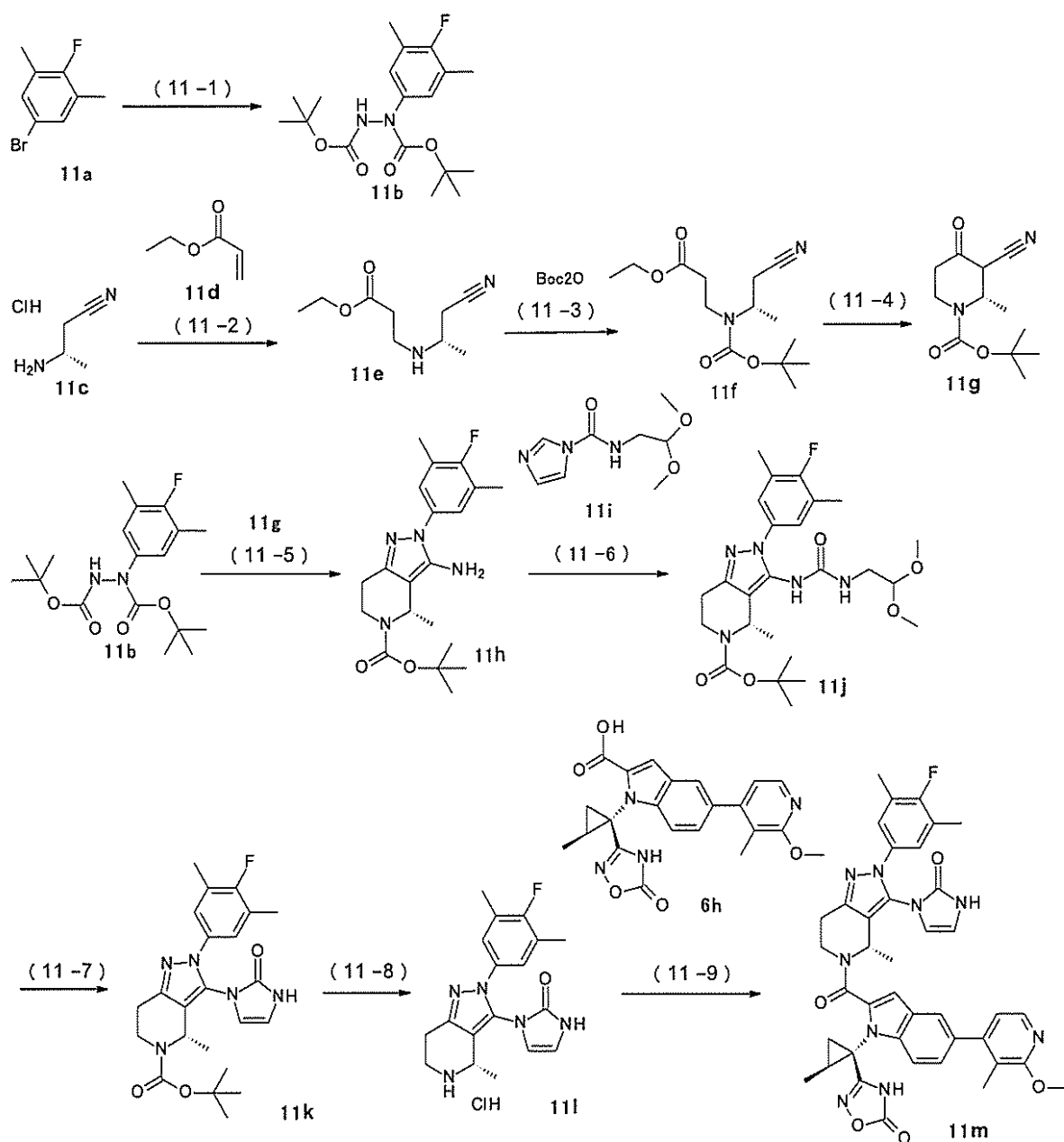
LC/MS 保持時間: 1.17 分 (分析条件: SMD-FA05-1)。

実施例化合物 11~13 の合成で使用した 2-オキソイミダゾール試薬 (3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(2-メトキシ-3-メチルピリジン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン、化合物 11 m) は、以下のように合成した。

20

【0 2 8 0】

【化 2 7】



【0281】

(工程 11-1)

N-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-N-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]カルバミン酸tert-ブチル(化合物11b)

5-プロモ-2-フルオロ-1,3-ジメチルベンゼン(化合物11a、4.66g、22.6mmol)をTHF(47.6mL)に溶解させ、外温-70℃で冷却した。1.55Mn-ブチルリチウム(13.1mL、20.4mmol)を-70℃以下で滴下し、1時間攪拌した。20wt%アジカルボン酸ジ-tert-ブチルのトルエン溶液(25.0g、21.7mmol)を内温-40℃以下で滴下、30分間攪拌した後、1時間かけて室温まで昇温し、ヘプタン(23.8mL)と20%塩化アンモニウム水溶液(47.6mL)を加え抽出した。有機層を濃縮し、ヘプタン(7.14mL)を加え、外温70℃に加熱して溶解させ、1時間かけて冷却させ結晶を析出させた。結晶をろ取り、ヘプタン(2.38mL)で洗浄した。結晶を乾燥させ表題化合物11bの粗生成物(3.53g、収率44%)を合成した。

【0282】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.64–9.51 (0.8 H, m), 9.24–9.07 (0.2 H, m), 7.09–6.91 (2 H, m), 2.29–2.09 (6 H, m), 1.53–1.32 (18 H, m)。

【0283】

LC/MS 保持時間: 1.40 分 (分析条件: SMD-FA05-3)。

(工程 11-2、3、および 4)

(2S)-3-シアノ-2-メチル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (化合物 11g)

(3S)-3-アミノブタンニトリル塩酸塩 (化合物 11c、10.0 g、82.9 mmol) をエタノール (50.0 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (13.9 mL、99.5 mmol) とアクリル酸エチル (10.8 mL、99.5 mmol) を室温で加えた。溶液を外温 70℃ で 3 時間攪拌し、室温まで冷却し、3-[[(2S)-1-シアノプロパン-2-イル] アミノ] プロパン酸エチル (化合物 11e) を含む混合物を得た。

10

【0284】

反応液に二炭酸ジ-tert-ブチル (21.7 mL、99.5 mmol) を室温で加えた。溶液を室温で 14 時間攪拌し、N-メチルピペラジン (2.76 mL、24.9 mmol) を加え 4 時間攪拌した。1 N 塩酸 (50 mL) を加え、トルエン (50 mL) で抽出した。有機層を 15% 塩化ナトリウム水溶液 (50.0 mL) で洗浄した。有機層を減圧濃縮し、3-[[(2S)-1-シアノプロパン-2-イル] -[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] アミノ] プロパン酸エチル (化合物 11f) を含む混合物を得た。

20

【0285】

この混合物に THF (50.0 mL) を加え、カリウム tert-ブトキシド (10.2 g、91.2 mmol) を内温 30℃ 以下で加え、室温で 1 時間攪拌した。内温を 15℃ とし、2 N 塩酸 (82.9 mL、99.5 mmol) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 15% 塩化ナトリウム水溶液 (50.0 mL) で 2 回洗浄した後濃縮し、表題化合物 11g (15.8 g、収率 80%) を得た。

【0286】

LC/MS 質量分析: m/z 237 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)。

30

LC/MS 保持時間: 0.92 分 (分析条件: SMD-FA05-1)。

(工程 11-5)

(4S)-3-アミノ-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチル (化合物 11h)

工程 11-1 で得られた化合物 11b (2.13 g、6.01 mmol) を NMP (6.39 mL) に溶解させ、メタンスルホン酸 (1.30 g、13.2 mmol) を加え、外温 80℃ で 7 時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液に、トルエン (12.8 mL)、炭酸カリウム (0.914 g)、水 (12.8 g) を加え、室温にて 10 分間攪拌した。水層を除去し、工程 11-4 で得られた化合物 11g (1.43 g、6.01 mmol) のトルエン (6.3 mL) 溶液、ピリジン塩酸塩 (71.0 mg、0.60 mmol)、およびトルエン (4.2 mL) を加え、外温 90℃ で 1 時間攪拌した。反応液を冷却し 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (12.6 mL) で洗浄した。有機層を減圧濃縮し、表題化合物 11h (1.68 g、収率 75%) を合成した。

40

【0287】

LC/MS 質量分析: m/z 375 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

LC/MS 保持時間: 1.08 分 (分析条件: SMD-FA05-1)。

(工程 11-6)

(4S)-3-(2,2-ジメトキシエチルカルバモイルアミノ)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4

50

， 3 - c] ピリジン - 5 - カルボン酸 t e r t - ブチル (化合物 1 1 j)

工程 1 1 - 5 で得られた化合物 1 1 h (1 0 6 m g , 0 . 2 8 3 m m o l) の D M A (0 . 5 3 m L) 溶液に、N - (2 , 2 - ジメトキシエチル) イミダゾール - 1 - カルボキサミド (化合物 1 1 i , 6 2 . 0 m g , 0 . 3 1 1 m o l) を加え、窒素雰囲気下、カリウム t e r t - ブトキシド (9 5 . 0 m g , 0 . 8 4 9 m o l) を加え、外温 2 5 ° C にて 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、減圧下、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン = 3 : 2) により精製し、表題化合物 1 1 j (1 0 5 m g 、収率 7 3 %) を得た。

【 0 2 8 8 】

L C / M S 質量分析：m / z 5 0 6 ([M + H] ⁺) 。

10

L C / M S 保持時間：1 . 0 9 分 (分析条件：S M D - F A 0 5 - 1) 。

(工程 1 1 - 7)

(4 S) - 2 - (4 - フルオロ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 4 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 3 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボン酸 t e r t - ブチル (化合物 1 1 k)

工程 1 1 - 6 で得られた化合物 1 1 j (4 . 4 5 g , 8 . 7 9 m m o l) に T H F (4 4 . 5 m L) を加え懸濁させ、メチルスルホン酸 (0 . 6 7 6 g , 7 . 0 3 m m o l) を加え外温 6 0 ° C で 2 時間攪拌した。室温に冷却後リン酸三カリウム (1 . 8 7 g , 8 . 7 9 m m o l) の水 (1 7 . 8 m L) 溶液を加え、二炭酸ジ - t e r t - ブチル (0 . 7 6 8 g , 3 . 5 2 m m o l) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、有機層を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン = 3 : 7) により精製し、表題化合物 1 1 k (3 . 4 3 g 、収率 8 8 %) を得た。

20

【 0 2 8 9 】

L C / M S 質量分析：m / z 4 4 2 ([M + H] ⁺) 。

L C / M S 保持時間：1 . 0 9 分 (分析条件：S M D - F A 0 5 - 1) 。

(工程 1 1 - 8)

3 - [(4 S) - 2 - (4 - フルオロ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 4 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] - 1 H - イミダゾール - 2 - オン塩酸塩 (化合物 1 1 l)

30

工程 1 1 - 7 で得られた化合物 1 1 k (1 . 8 5 g , 4 . 1 9 m m o l) のジクロロメタン (8 . 3 8 m L) 溶液に、4 M 塩化水素ジオキサン溶液 (1 0 . 5 m L , 4 1 . 9 m m o l) を加えた。この混合物を室温にて 1 時間攪拌した後、反応混合物を減圧下濃縮し、褐色固体の表題化合物 1 1 l を含む粗生成物 (1 . 6 3 g) を得た。

【 0 2 9 0 】

L C / M S 質量分析：m / z 3 4 2 ([M + H] ⁺) 。

L C / M S 保持時間：0 . 6 3 分 (分析条件：S M D - F A 0 5 - 1) 。

(工程 1 1 - 9)

3 - [(1 S , 2 S) - 1 - [2 - [(4 S) - 2 - (4 - フルオロ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 4 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 3 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボニル] - 5 - (2 - メトキシ - 3 - メチルピリジン - 4 - イル) インドール - 1 - イル] - 2 - メチルシクロプロピル] - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン (化合物 1 1 m)

40

工程 1 1 - 8 で得られた化合物 1 1 l と工程 6 - 5 で得られた化合物 6 h より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1 - 1 0 と同様な操作により合成した。

【 0 2 9 1 】

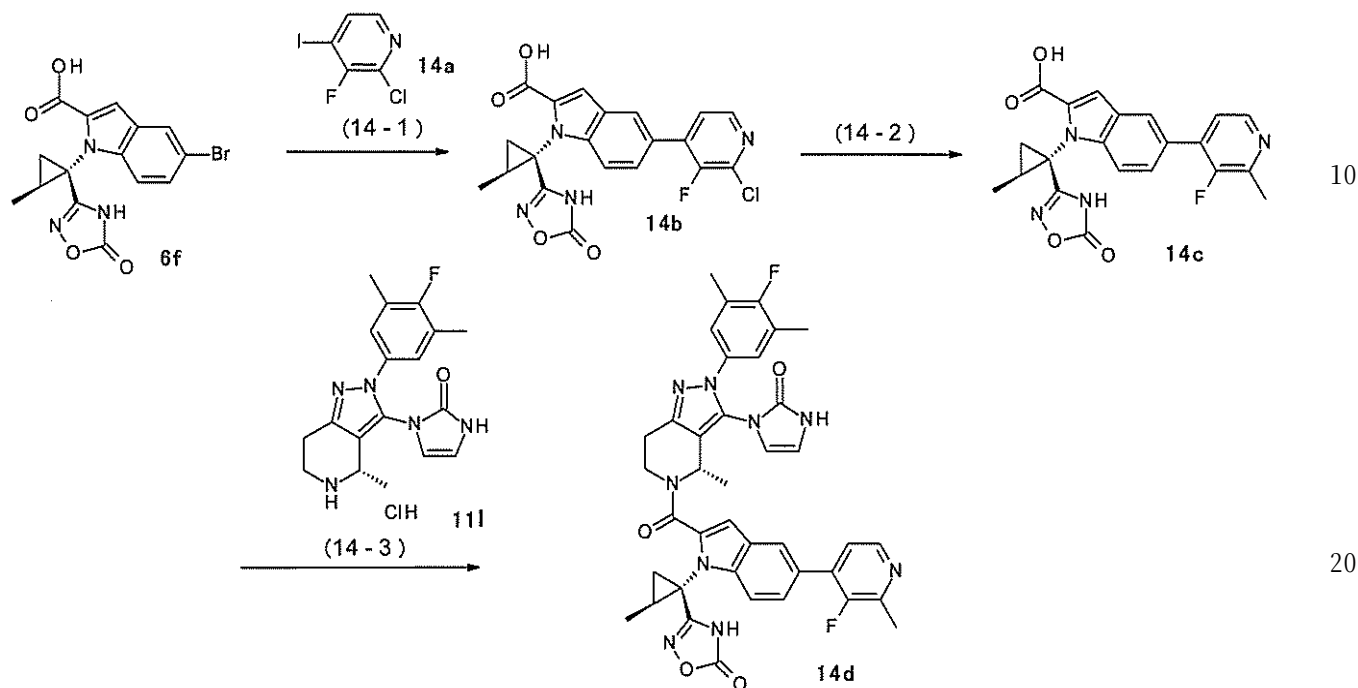
実施例化合物 1 4 の合成で使用した 2 - オキソイミダゾール試薬 (3 - [(1 S , 2 S) - 1 - [2 - [(4 S) - 2 - (4 - フルオロ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 4 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 3 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H -

50

ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(3-フルオロ-2-メチルピリジン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン、化合物14d)は、以下のように合成した。

【0292】

【化28】



【0293】

(工程14-1)

5-(2-クロロ-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-[(1S, 2S)-2-メチル-1-(5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)シクロプロピル]インドール-2-カルボン酸(化合物14b)

工程6-4で得られた化合物6fと2-クロロ-3-フルオロ-4-ヨードピリジン(化合物14a)より、適切な試薬を用い、実施例6の工程6-5と同様な操作により合成した。

【0294】

LC/MS質量分析: m/z 429 ([M+H]⁺)。

LC/MS保持時間: 1.14分(分析条件: SMD-TFA05-3)。

(工程14-2)

5-(3-フルオロ-2-メチルピリジン-4-イル)-1-[(1S, 2S)-2-メチル-1-(5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)シクロプロピル]インドール-2-カルボン酸(化合物14c)

工程14-1で得られた化合物14b(810mg、1.32mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)二塩化物(48mg、0.066mmol)、炭酸カリウム(2.74g、19.8mmol)、メチルボロン酸(792mg、13.2mmol)のDMSO/水の7:1(13.2mL)の混合懸濁液を室温にて減圧脱気した後、窒素置換した。窒素雰囲気下、100℃にて0.5時間攪拌した後、室温に冷却した。ギ酸を加え、そのまま逆相クロマトグラフィー(アセトニトリル/水、0.1%ギ酸)にて精製し、淡黄色固体の表題化合物14c(124mg、収率23%)を得た。

【0295】

LC/MS質量分析: m/z 409 ([M+H]⁺)。

LC/MS保持時間: 0.85分(分析条件: SMD-FA05-3)。

(工程 14-3)

3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボニル]-5-(3-フルオロ-2-メチルピリジン-4-イル) インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン (化合物 14d)

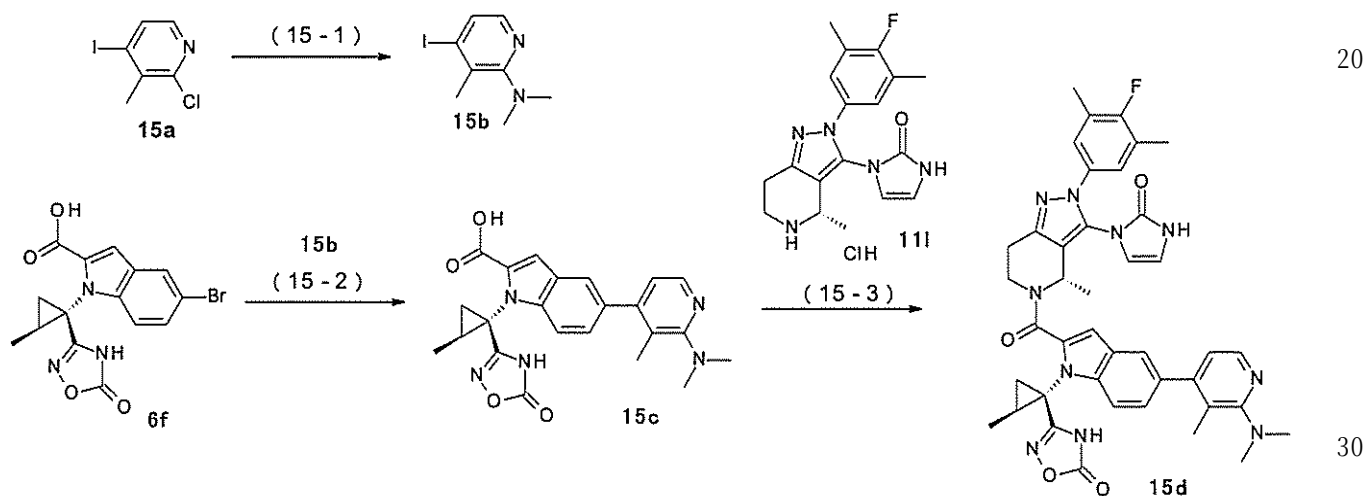
工程 11-8 で得られた化合物 111 と工程 14-2 で得られた化合物 14c より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-10 と同様な操作により合成した。

【0296】

実施例化合物 15 の合成で使用した 2-オキソイミダゾール試薬 (3-[(1S, 2S)-1-[5-[2-(ジメチルアミノ)-3-メチルピリジン-4-イル]-2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン、化合物 15d) は、以下のように合成した。

【0297】

【化 29】



【0298】

(工程 15-1)

4-ヨード-N, N, 3-トリメチルピリジン-2-アミン (化合物 15b)

2-クロロ-4-ヨード-3-メチルピリジン (化合物 15a、500mg、1.97mmol)、N-エチル-N-プロパン-2-イルプロパン-2-アミン (0.515mL、2.96mmol)、2MジメチルアミンのTHF溶液 (2.96mL、5.92mmol) のDMF (7.9mL) 溶液を130℃にて17時間攪拌した後、室温まで冷却し、ギ酸 (0.4mL) を加えた。逆相クロマトグラフィー (アセトニトリル/水、0.1%ギ酸) で精製し、淡褐色液体の表題化合物 15b (258mg、収率50%) を得た。

【0299】

LC/MS質量分析: m/z 263 ([M+H]⁺)。

LC/MS保持時間: 0.52分 (分析条件: SQD-FA05-1)。

(工程 15-2)

5-[2-(ジメチルアミノ)-3-メチルピリジン-4-イル]-1-[(1S, 2S)-2-メチル-1-(5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)シクロプロピル] インドール-2-カルボン酸 (化合物 15c)

工程 6-4 で得られた化合物 6f と工程 15-1 で得られた化合物 15b より、適切な

試薬を用い、実施例 6 の工程 6-5 と同様な操作により合成した。

【0300】

LC/MS 質量分析： m/z 432 ($[M-H]^-$)。

LC/MS 保持時間：0.51 分（分析条件：SQD-FA05-1）。

（工程 15-3）

3-[(1S, 2S)-1-[5-[2-(ジメチルアミノ)-3-メチルピリジン-4-イル]-2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン（化合物 15d）

10

工程 15-2 で得られた化合物 15c と工程 11-8 で得られた化合物 111 より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-10 と同様な操作により合成した。

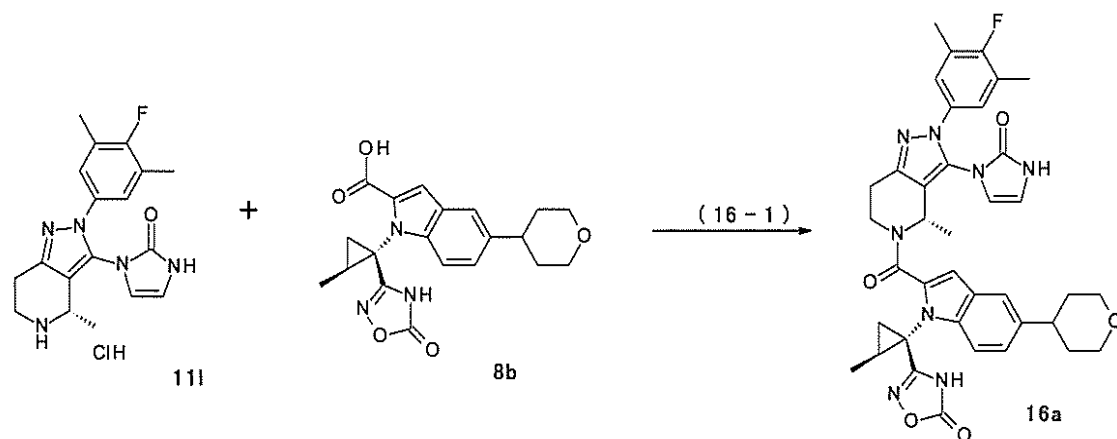
【0301】

実施例化合物 16~30 の合成で使用した 2-オキソイミダゾール試薬（3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン、化合物 16a）は、以下のように合成した。

20

【0302】

【化30】



30

【0303】

（工程 16-1）

3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン（化合物 16a）

40

工程 11-8 で得られた化合物 111 と工程 8-1 で得られた化合物 8b より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-10 と同様な操作により合成した。

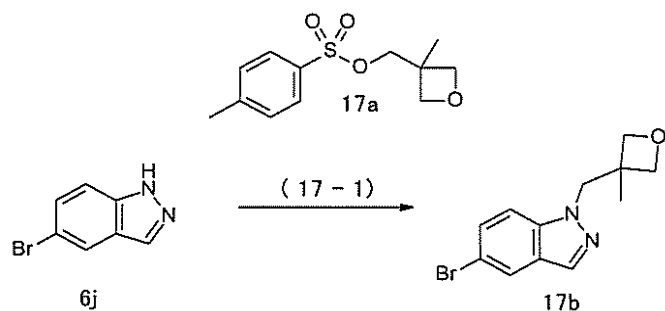
【0304】

実施例化合物 17 の合成において使用したハロゲン化合物（5-ブロモ-1-[(3-メチルオキセタン-3-イル)メチル]インダゾール、化合物 17b）は、以下のように合成した。

（工程 17-1）

【0305】

【化 3 1】



10

【0306】

3-メチル-3-[(4-メチルフェニル)スルホニルメチル]オキセタン(化合物17a)と5-ブロモ-1H-インダゾール(化合物6j)より、適切な試薬を用い、実施例9の工程9-1と同様な操作により合成した。

【0307】

LC/MS 質量分析： m/z 281 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間：1.10分(分析条件：SMD-FA05-2)。

実施例化合物20の合成において使用したハロゲン化合物(2-(4-ブロモ-2-メトキシフェノキシ)-2-メチルプロパン-1-オール、化合物20b)は、以下のよう

20

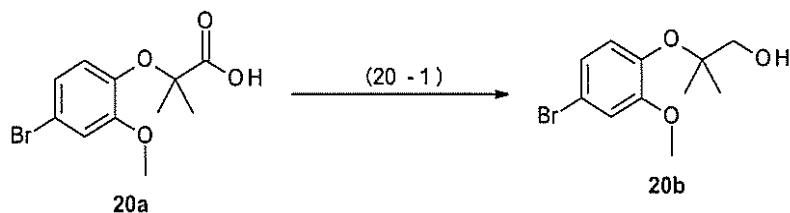
【0308】

(工程20-1)

2-(4-ブロモ-2-メトキシフェノキシ)-2-メチルプロパン-1-オール(化合物20b)

【0309】

【化 3 2】



30

【0310】

窒素雰囲気下、2-(4-ブロモ-2-メトキシフェノキシ)-2-メチルプロパンカルボン酸(化合物20a、400mg、1.38mmol)のTHF溶液(1.38mL)に、ボランのTHF溶液(0.95M、4.37mL、4.15mmol)を0℃で滴下し、24時間攪拌した。1M水酸化ナトリウム水溶液を加え攪拌した後、1N塩酸を加え中和した。酢酸エチルを加え抽出した。有機層を水で洗浄し、溶媒を減圧下留去し、表題化合物20b(339mg、収率89%)を得た。

【0311】

40

LC/MS 保持時間：1.04分(分析条件：SMD-FA05-3)。

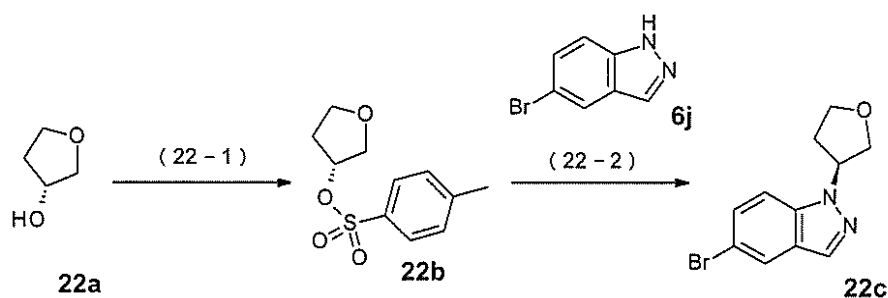
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) δ : 7.04-7.01(2H, m), 6.90-6.86(1H, m), 3.85(3H, s), 3.44(2H, m), 3.34(1H, m), 1.28(6H, s)。

【0312】

実施例化合物22の合成において使用したハロゲン化合物(5-ブロモ-1-[(3S)-オキソラン-3-イル]インダゾール、化合物22c)は、以下のように合成した。

【0313】

【化 3 3】



10

【0 3 1 4】

(工程 2 2 - 1)

4-メチルベンゼンスルホン酸 [(3R)-オキシラン-3-イル] (化合物 2 2 b)

(3R)-オキシラン-3-オールと適切な試薬を用い、実施例 8 の工程 8-3 と同様な操作により合成した。

【0 3 1 5】

LC/MS 保持時間：0.95 分 (分析条件：SMD-FA05-3)。

(工程 2 2 - 2)

5-ブロモ-1-[(3S)-オキシラン-3-イル] インダゾール (化合物 2 2 c)

工程 2 2 - 1 で得られた化合物 2 2 b と 5-ブロモ-1H-インダゾールより、適切な試薬を用い、実施例 8 の工程 8-4 と同様な操作により合成した。

20

【0 3 1 6】

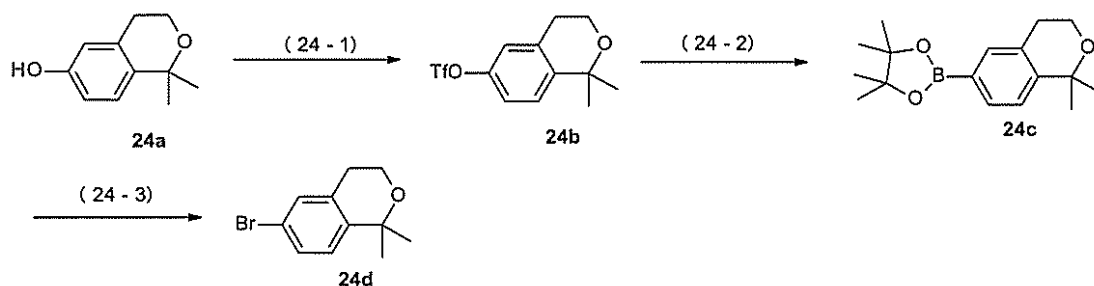
LC/MS 質量分析：m/z 267 ([M+H]⁺)。

LC/MS 保持時間：1.06 分 (分析条件：SMD-FA05-3)。

実施例化合物 2 4 の合成において使用したハロゲン化合物 (6-ブロモ-1, 1-ジメチル-3, 4-ジヒドロイソクロメン、化合物 2 4 d) は、以下のように合成した。

【0 3 1 7】

【化 3 4】



30

【0 3 1 8】

(工程 2 4 - 1)

トリフルオロメタンスルホン酸 (1, 1-ジメチル-3, 4-ジヒドロイソクロメン-6-イル) (化合物 2 4 b)

1, 1-ジメチル-3, 4-ジヒドロイソクロメン-6-オール (化合物 2 4 a) とトリフルオロメタンスルホン酸トリフルオロメチルスルホニル (無水トリフラート) より、適切な試薬を用い、実施例 8 の工程 8-3 と同様な操作により合成した。

40

【0 3 1 9】

LC/MS 保持時間：0.96 分 (分析条件：SQD-FA05-01)。

(工程 2 4 - 2)

2-((1, 1-ジメチル-3, 4-ジヒドロイソクロメン-6-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン) (化合物 2 4 c)

工程 2 4 - 1 で得られた化合物 2 4 b (120 mg, 0.387 mmol)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-((4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボ

50

ロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (147 mg, 0.580 mmol)、トリエチルアミン (0.162 mL, 1.16 mmol)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (14.2 mg, 0.019 mmol) の 1, 4-ジオキサン (2.58 mL) 溶液を減圧脱気した後、窒素置換し、100℃にて14時間攪拌した。室温まで冷却した後ギ酸を加え、逆相クロマトグラフィー(アセトニトリル/水、0.1%ギ酸)で精製し、淡褐色液体の表題化合物 24c を含む混合物 (134 mg) を得た。

【0320】

LC/MS 質量分析: m/z 289 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 1.03 分 (分析条件: SQD-FA05-1)。

10

(工程 24-3)

6-ブロモ-1, 1-ジメチル-3, 4-ジヒドロイソクロメン (化合物 24d)

工程 24-2 で得られた化合物 24c (111 mg, 0.385 mmol) のメタノール (1.9 mL) 溶液に臭化銅(II) (258 mg, 1.16 mmol) の水溶液 (1.9 mL) を加え、60℃で6時間攪拌した。室温まで冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンで二度抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1:4)で精製し、無色液体の表題化合物 24d (47.7 mg、収率 51%) を得た。

【0321】

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.29 (1H, dd, $J=2.0$, 8.4 Hz)、7.24-7.22 (1H, m)、6.97 (1H, d, $J=8.4$ Hz)、3.92 (2H, t, $J=5.6$ Hz)、2.80 (2H, t, $J=5.6$ Hz)、1.50 (6H, s)。

【0322】

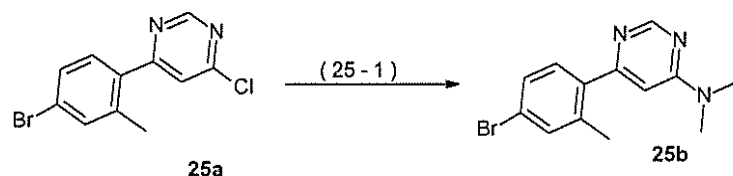
LC/MS 保持時間: 0.96 分 (分析条件: SQD-FA05-1)。

実施例化合物 25 の合成において使用したハロゲン化合物 (6-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-N, N-ジメチルピリミジン-4-アミン、化合物 25b) は、以下のように合成した。

【0323】

30

【化 35】



【0324】

(工程 25-1)

6-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-N, N-ジメチルピリミジン-4-アミン (化合物 25b)

40

4-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-6-クロロピリミジン (化合物 25a、12.9 mg, 0.045 mmol) のメタノール (0.2 mL) 溶液に、2 M ジメチルアミン THF 溶液 (0.227 mL, 0.455 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/水、0.1%ギ酸)で精製し、オフホワイト色固体の表題化合物 25b (9.2 mg、収率 69%) を合成した。

【0325】

LC/MS 質量分析: m/z 292 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 0.67 分 (分析条件: SMD-FA05-3)。

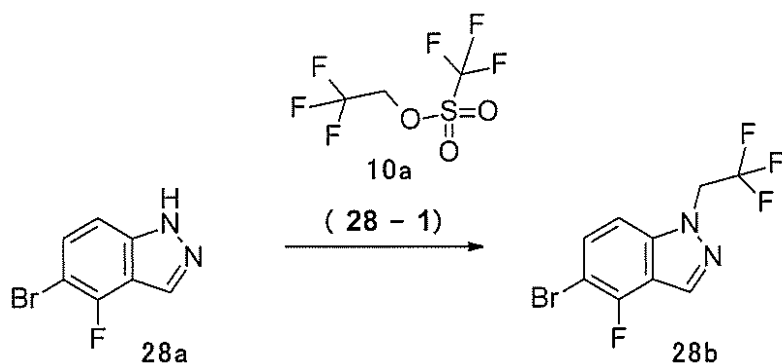
実施例化合物 28 の合成において使用したハロゲン化合物 (5-ブロモ-4-フルオロ

50

－ 1 －（ 2， 2， 2－トリフルオロエチル）インダゾール、化合物 28 b）は、以下のよう
に合成した。

【 0 3 2 6 】

【 化 3 6 】



10

【 0 3 2 7 】

（工程 28－1）

5－ブロモ－4－フルオロ－1－（ 2， 2， 2－トリフルオロエチル）インダゾール（
化合物 28 b）

トリフルオロメタンスルホン酸 2， 2， 2－トリフルオロエチル（化合物 10 a）と 5－
ブロモ－4－フルオロ－1 H－インダゾール（化合物 28 a）より、適切な試薬を用い
、実施例 8 の工程 8－4 と同様な操作により合成した。

20

【 0 3 2 8 】

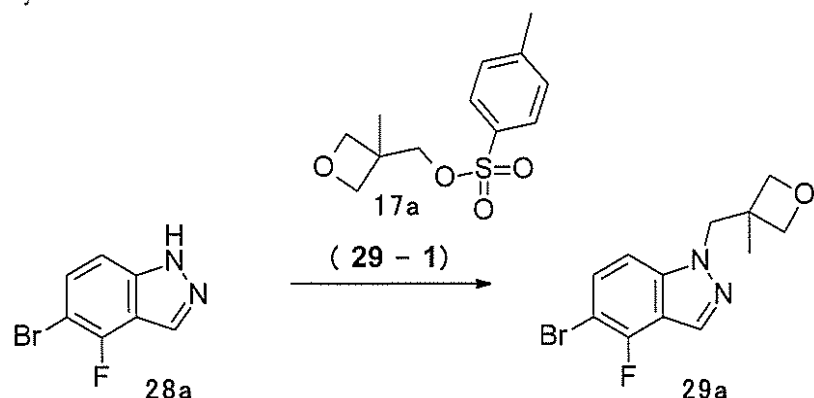
LC／MS 質量分析：m／z 297（[M+H]⁺）。

LC／MS 保持時間：1．20 分（分析条件：SMD－FA05－1）。

実施例化合物 29 の合成において使用したハロゲン化合物（5－ブロモ－4－フルオロ
－1－〔（3－メチルオキセタン－3－イル）メチル〕インダゾール、化合物 29 a）は
、以下のように合成した。

【 0 3 2 9 】

【 化 3 7 】



30

【 0 3 3 0 】

（工程 29－1）

5－ブロモ－4－フルオロ－1－〔（3－メチルオキセタン－3－イル）メチル〕イン
ダゾール（化合物 29 a）

3－メチル－3－〔（4－メチルフェニル）スルホニルメチル〕オキセタン（化合物 1
7 a）と 5－ブロモ－4－フルオロ－1 H－インダゾール（化合物 28 a）より、適切な
試薬を用い、実施例 8 の工程 8－4 と同様な操作により合成した。

40

【 0 3 3 1 】

LC／MS 質量分析：m／z 299（[M+H]⁺）。

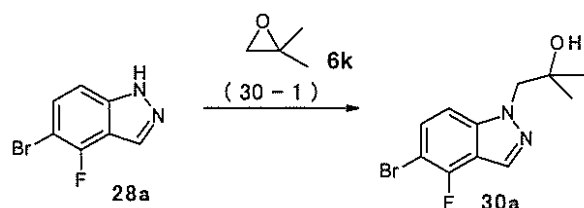
LC／MS 保持時間：1．11 分（分析条件：SMD－FA05－1）。

50

実施例化合物 30 の合成において使用したハロゲン化合物（1-（5-ブロモ-4-フルオロインダゾール-1-イル）-2-メチルプロパン-2-オール、化合物 30 a）は、以下のように合成した。

【0332】

【化38】



10

【0333】

（工程 30-1）

1-（5-ブロモ-4-フルオロインダゾール-1-イル）-2-メチルプロパン-2-オール（化合物 30 a）

5-ブロモ-4-フルオロ-1H-インダゾール（化合物 28 a）と 2, 2-ジメチルオキシラン（化合物 6 k）より、適切な試薬を用い、実施例 6 の工程 6-7 と同様な操作により合成した。

【0334】

LC/MS 質量分析：m/z 287（[M+H]⁺）。

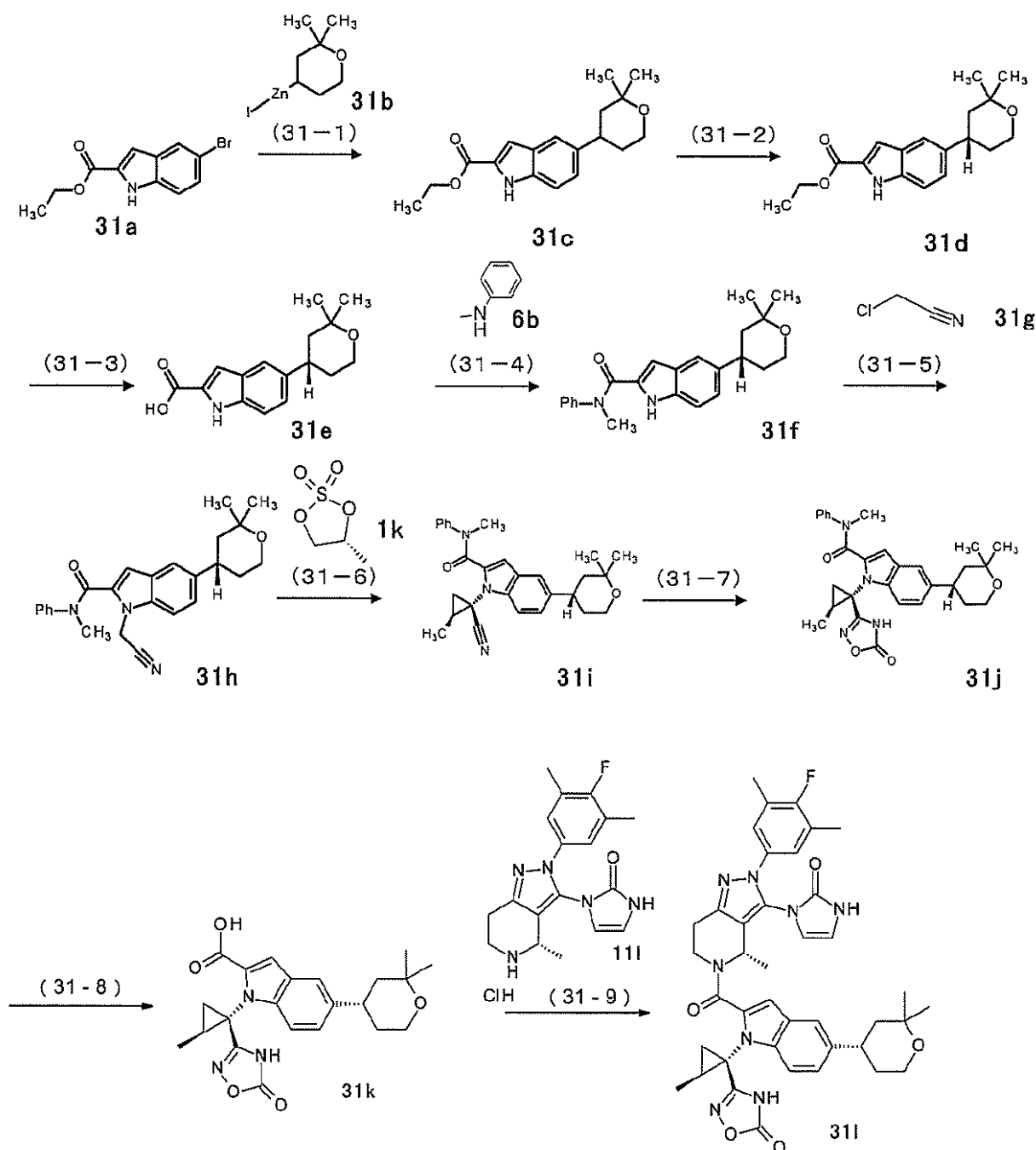
20

LC/MS 保持時間：1.01 分（分析条件：SMD-FA05-1）。

実施例化合物 31～40 の合成で使用した 2-オキソイミダゾール試薬（3-[(1S, 2S)-1-[5-[(4S)-2, 2-ジメチルオキサネ-4-イル]-2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン、化合物 311）は、以下のように合成した。

【0335】

【化 3 9】



【0 3 3 6】

(工程 3 1 - 1)

5 - (2, 2-ジメチルオキサン-4-イル) - 1H-インドール-2-カルボン酸エチル (化合物 3 1 c)

亜鉛末 (1.95 g、29.8 mmol) を DMF (6 mL) に懸濁させ、窒素置換を行った。クロロトリメチルシラン (0.417 mL、3.28 mmol)、1, 2-ジブロモエタン (0.284 mL、3.28 mmol)、を加え、室温にて 5 分間攪拌した。4-ヨード-2, 2-ジメチルテトラヒドロピラン (5.37 g、22.4 mmol) の DMF (9 mL) 溶液を滴下し、室温にて 20 分間攪拌した。この溶液に、酢酸パラジウム (II) (0.084 g、0.373 mmol)、4 - (N, N-ジメチルアミノ) フェニル] ジ-tert-ブチルホスフィン (0.198 g、0.746 mmol)、5-ブロモインドール-2-カルボン酸エチル (2.0 g、7.46 mmol) を加え窒素置換を行った。外温 50 °C で 1 時間攪拌後、外温を 0 °C に冷却し、5 N 塩酸 (6 mL) で中和

した。30%塩化ナトリウム水溶液(50 mL)および酢酸エチル(100 mL)を加え、セライトにて不溶物を除去した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、30%塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、淡桃色固体の表題化合物31c(1.86 g、収率83%)を合成した。

【0337】

LC/MS質量分析： m/z 302 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：0.90分(分析条件：SQD-FA05-4)。

(工程31-2)

5-[(4S)-2,2-ジメチルオキサソ-4-イル]-1H-インドール-2-カルボン酸エチル(化合物31d)

工程31-1で得られた化合物31c(900 mg)に含まれる立体異性体を超臨界流体クロマトグラフィーにて分離し、表題化合物31d(423 mg、収率47%)を得た。

【0338】

分取条件

機器：SFC15(Waters)

カラム：CHIRALPAK-IE/SFC, 10×250 mm, 5 μm(Daice I)

カラム温度：40℃

溶媒：超臨界二酸化炭素/メタノール：酢酸エチル(1:1)=60/40(均一系)

流速：15 mL/分, 140 bar

分析条件

機器：Nexera(Shimadzu)

カラム：CHIRALPAK-IE, 4.6×250 mm, 5 μm(Daice I)

カラム温度：25℃

溶媒：ヘキサン/エタノール=30/70(均一系)

流速：1 mL/分、室温

表題化合物保持時間：9.98分、異性体保持時間：6.86分

なお、表題化合物がS体であることは、化合物31jのX線結晶構造解析により決定した。

【0339】

(工程31-3)

5-[(4S)-2,2-ジメチルオキサソ-4-イル]-1H-インドール-2-カルボン酸(化合物31e)

工程31-2で得られた化合物31d(993 mg、3.29 mmol)をメタノール(14.9 mL)に溶解させ、2 M水酸化ナトリウム水溶液(3.62 mL、7.25 mmol)を滴下し、外温65℃で1時間攪拌した。外温15℃で反応液を冷却し、5 N塩酸(1.52 mL、7.58 mmol)を滴下した。水(7.45 mL)を滴下し、析出した固体をろ取した。得られた固体を水(5.0 mL)で洗浄し、減圧乾燥することで表題化合物31e(827 mg、収率96%)を得た。

【0340】

LC/MS質量分析： m/z 274 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：0.65分(分析条件：SQD-FA05-4)。

(工程31-4)

5-[(4S)-2,2-ジメチルオキサソ-4-イル]-N-メチル-N-フェニル-1H-インドール-2-カルボキサミド(化合物31f)

工程31-3で得られた化合物31e(805 mg、2.95 mmol)をDMA(8.0 mL)に溶解させ、塩化チオニル(0.256 mL、3.53 mmol)を内温10℃以下で滴下した。1時間攪拌した後、N-メチルアニリン(0.384 mL、3.53

mmol) とトリエチルアミン (0.985 mL、7.07 mmol) を 10℃以下で滴下し、室温で 1 時間攪拌した。水 (4.0 mL) を滴下し、析出した固体をろ取した。得られた固体を、水 (8.0 mL) で洗浄し、減圧乾燥することで、表題化合物 31 f (995 mg、収率 93%) を得た。

【0341】

LC/MS 質量分析：m/z 363 ([M+H]⁺)。

LC/MS 保持時間：1.20 分 (分析条件：SMD-FA05-1)。

(工程 31-5)

1-[(シアノメチル)-5-[(4S)-2,2-ジメチルオキサソ-4-イル]-N-メチル-N-フェニルインドール-2-カルボキサミド (化合物 31 h)]

工程 31-4 で得られた化合物 31 f (101 mg、0.276 mmol) を室温で 1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン (DMI) (1.0 mL) に溶解させ、8 M 水酸化カリウム水溶液 (0.103 mL、0.828 mmol)、水 (0.10 mL) を加えた。得られた溶液に 2-クロロアセトニトリル (0.026 mL、0.414 mmol) を外温 10℃で加え 2.5 時間攪拌した。反応溶液に 5 N 塩酸 (0.193 mL)、水 (0.10 mL)、シクロペンチルメチルエーテル (1.0 mL) を加えて抽出し、水層を再度シクロペンチルメチルエーテル (1.0 mL) で抽出した。合わせた有機層を 15% 塩化ナトリウム水溶液 (1.0 mL) で洗浄した後、外温 40℃で減圧濃縮することで得られた淡褐色油状物の表題化合物 31 h は、精製を行うことなく次工程 31-6 に用いた。

【0342】

LC/MS 質量分析：m/z 402 ([M+H]⁺)。

LC/MS 保持時間：0.93 分 (分析条件：SMD-FA05-1)。

(工程 31-6)

1-[(1S,2S)-1-シアノ-2-メチルシクロプロピル]-5-[(4S)-2,2-ジメチルオキサソ-4-イル]-N-メチル-N-フェニルインドール-2-カルボキサミド (化合物 31 i)]

工程 31-5 で得られた化合物 31 h より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-6 と同様な操作により合成した。

【0343】

LC/MS 質量分析：m/z 442 ([M+H]⁺)。

LC/MS 保持時間：0.95 分 (分析条件：SQD-FA05-1)。

(工程 31-7)

5-[(4S)-2,2-ジメチルオキサソ-4-イル]-N-メチル-1-[(1S,2S)-2-メチル-1-(5-オキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)シクロプロピル]-N-フェニルインドール-2-カルボキサミド (化合物 31 j)]

工程 31-6 で得られた化合物 31 i より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-6 と同様な操作により合成した。

【0344】

LC/MS 質量分析：m/z 501 ([M+H]⁺)。

LC/MS 保持時間：0.99 分 (分析条件：SQD-FA05-1)。

(工程 31-8)

5-[(4S)-2,2-ジメチルオキサソ-4-イル]-1-[(1S,2S)-2-メチル-1-(5-オキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)シクロプロピル]インドール-2-カルボン酸 (化合物 31 k)]

工程 31-7 で得られた化合物 31 j より、適切な試薬を用い、実施例 6 の工程 6-4 と同様な操作により合成した。

【0345】

LC/MS 質量分析：m/z 401 ([M-H]⁻)。

LC/MS 保持時間：1.05 分（分析条件：SMD-FA05-1）。

（工程 31-9）

3-[(1S, 2S)-1-[5-[(4S)-2, 2-ジメチルオキサン-4-イル]-2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン（化合物 311）

工程 11-8 で得られた化合物 111 と工程 31-8 で得られた化合物 31k とより、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-10 と同様な操作により合成した。

【0346】

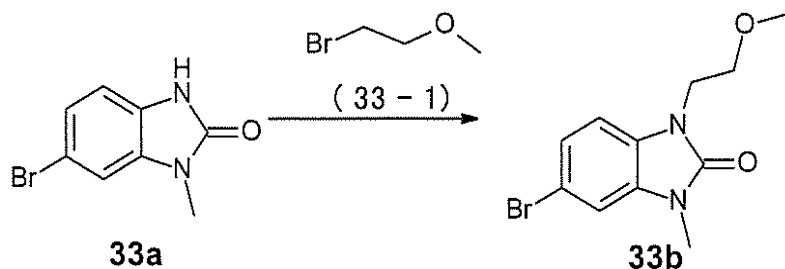
実施例化合物 33 の合成において使用したハロゲン化合物 5-ブロモ-1-(2-メトキシエチル)-3-メチルベンゾイミダゾール-2-オン（化合物 33b）は、以下のよう合成した。

【0347】

（工程 33-1）

【0348】

【化 40】



【0349】

5-ブロモ-3-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-オン（化合物 33a）より、適切な試薬を用い、実施例 8 の工程 8-4 と同様な操作により合成した。

LC/MS 質量分析：m/z 285（[M+H]⁺）。

【0350】

LC/MS 保持時間：0.95 分（分析条件：SMD-FA05-1）。

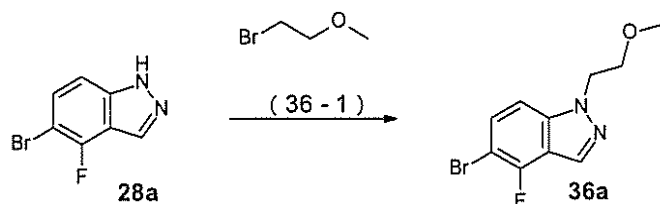
実施例化合物 36 の合成において使用したハロゲン化合物（5-ブロモ-4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)インダゾール、化合物 36a）は、以下のよう合成した。

【0351】

（工程 36-1）

【0352】

【化 41】



【0353】

5-ブロモ-4-フルオロ-1H-インダゾール（化合物 28a）より、適切な試薬を用い、実施例 8 の工程 8-4 と同様な操作により合成した。

LC/MS 質量分析：m/z 273（[M+H]⁺）。

【0354】

LC/MS 保持時間：1.10 分（分析条件：SMD-FA05-1）。

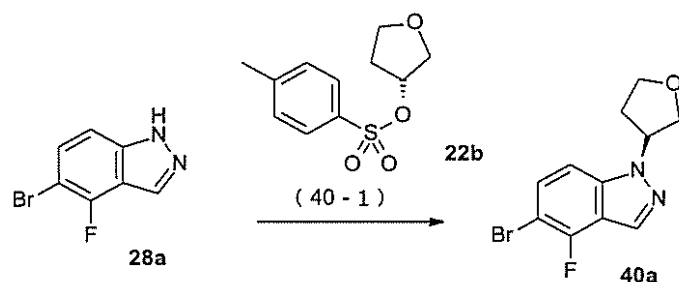
実施例化合物 40 の合成において使用したハロゲン化合物（5-ブロモ-4-フルオロ-1-[(3S)-オキソラン-3-イル]インダゾール、化合物 40 a）は、以下のよう
に合成した。

【0355】

（工程 40-1）

【0356】

【化 42】



10

【0357】

5-ブロモ-4-フルオロ-1H-インダゾール（化合物 28 a）と 4-メチルベンゼンスルホン酸 [(3R)-オキソラン-3-イル]（化合物 22 b）より、適切な試薬を用い、実施例 8 の工程 8-4 と同様な操作により合成した。

【0358】

20

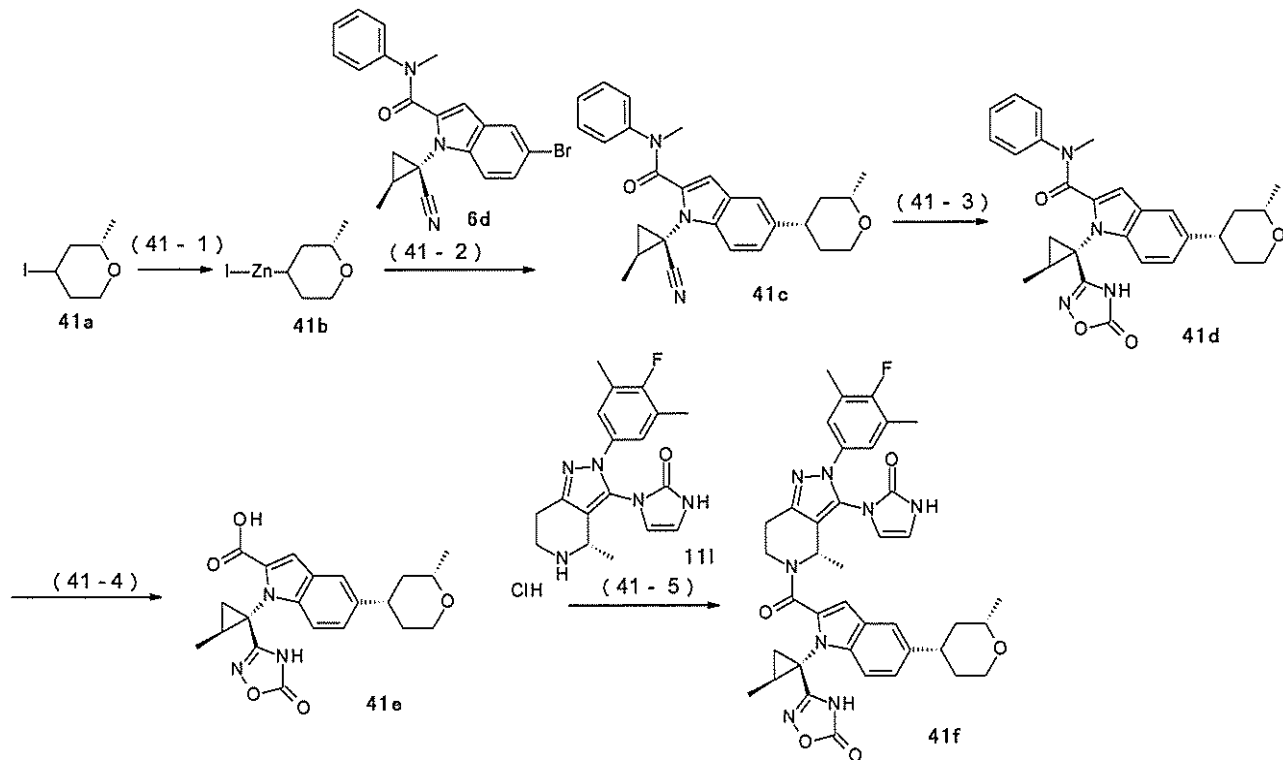
LC/MS 質量分析：m/z 285 ([M+H]⁺)。

LC/MS 保持時間：1.10 分（分析条件：SMD-FA05-1）。

実施例化合物 41 の合成で使用した 2-オキソイミダゾール試薬（3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-[(2S, 4S)-2-メチルオキサソ-4-イル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン、化合物 41 f）は、以下のよう
に合成した。

【0359】

【化 4 3】



【0360】

(工程 41-1、および 2)

1-[(1S, 2S)-1-シアノ-2-メチルシクロプロピル]-N-メチル-5-[(2S, 4S)-2-メチルオキサン-4-イル]-N-フェニルインドール-2-カルボキサミド (化合物 41c)

亜鉛 (29 mg、0.44 mmol) の DMA (0.12 mL) 懸濁液を室温にて減圧脱気した後、窒素置換した。窒素雰囲気下、クロロトリメチルシラン / 1, 2-ジブromoエタンの 7 : 5 混合溶液 (0.0083 mL、クロロトリメチルシランは 0.039 mmol) を加え、15 分間攪拌した後、(2S)-4-ヨード-2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン (80 mg、0.35 mmol) を室温にて滴下し、30 分間攪拌しヨード-[(2S)-2-メチルオキサン-4-イル] 亜鉛 (化合物 41b) を含む混合物を得た。酢酸パラジウム (II) (6.4 mg、0.028 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシビフェニル (26 mg、0.057 mmol)、5-ブromo-1-[(1S, 2S)-1-シアノ-2-メチルシクロプロピル]-N-メチル-N-フェニルインドール-2-カルボキサミド (58 mg、0.14 mmol)、DMA (0.123 mL) を加え、減圧脱気した後、窒素置換し、80 °C にて 1 時間攪拌した。室温に冷却し、酢酸エチルと 1 N 塩酸を加え、ろ過した後、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で 1 回洗浄し、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン = 1 : 1) で精製し、表題化合物 41c (31 mg、収率 51%) を得た。

【0361】

LC/MS 質量分析：m/z 428 ([M+H]⁺)。

LC/MS 保持時間：1.01 分 (分析条件：SQD-AA05-1)。

(工程 41-3)

N-メチル-5-[(2S, 4S)-2-メチルオキサン-4-イル]-1-[(1S, 2S)-2-メチル-1-(5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)シクロプロピル]-N-フェニルインドール-2-カルボキサミド (化合物 41d)

工程 4 1 - 2 で得られた化合物 4 1 c より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1 - 8 と同様な操作により合成した。

【0 3 6 2】

LC/MS 質量分析：m/z 487 ([M+H]⁺)。

LC/MS 保持時間：1.30 分 (分析条件：SMD-F A 0 5 - 1)。

(工程 4 1 - 4)

5 - [(2 S, 4 S) - 2 - メチルオキサソ - 4 - イル] - 1 - [(1 S, 2 S) - 2 - メチル - 1 - (5 - オキソ - 4 H - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) シクロプロピル] インドール - 2 - カルボン酸 (化合物 4 1 e)

工程 4 1 - 3 で得られた化合物 4 1 d より、適切な試薬を用い、実施例 6 の工程 6 - 4 と同様な操作により合成した。

【0 3 6 3】

LC/MS 質量分析：m/z 396 ([M-H]⁻)。

LC/MS 保持時間：1.02 分 (分析条件：SMD-F A 0 5 - 1)。

(工程 4 1 - 5)

3 - [(1 S, 2 S) - 1 - [2 - [(4 S) - 2 - (4 - フルオロ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 4 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 3 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボニル] - 5 - [(2 S, 4 S) - 2 - メチルオキサソ - 4 - イル] インドール - 1 - イル] - 2 - メチルシクロプロピル] - 4 H - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン (化合物 4 1 f)

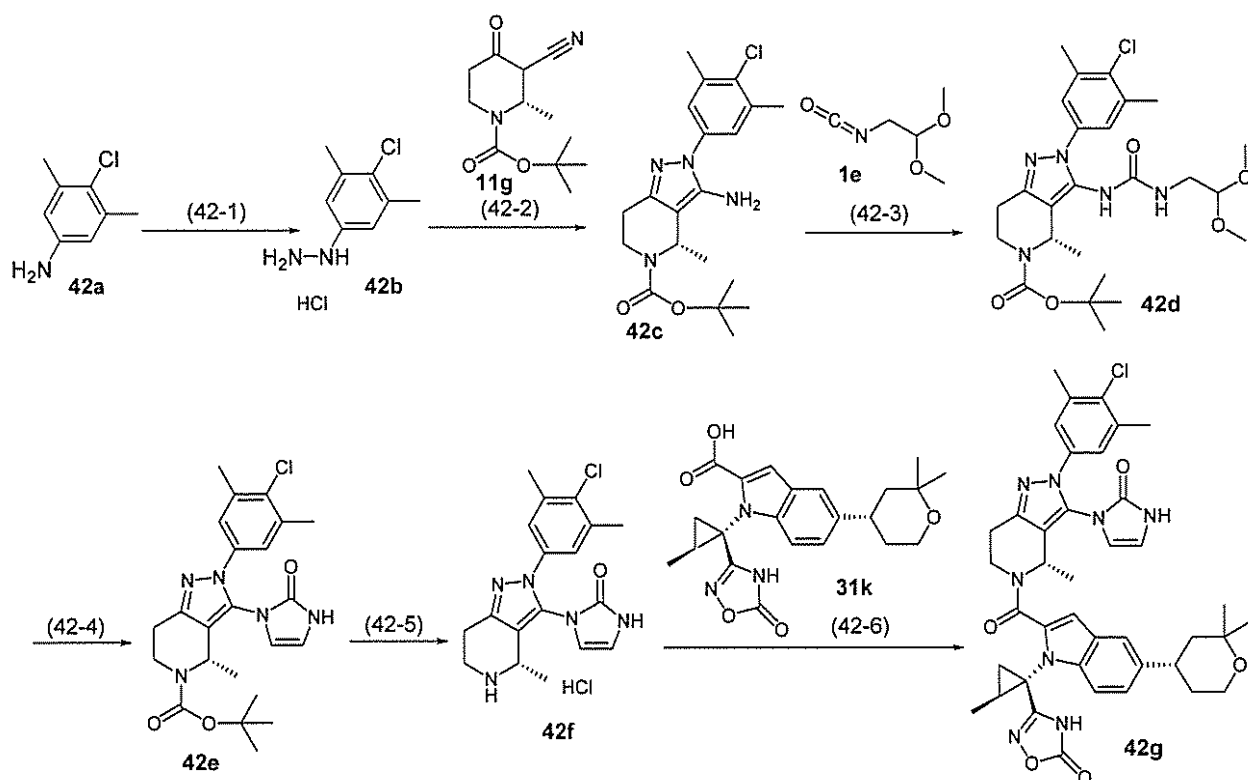
工程 4 1 - 4 で得られた化合物 4 1 e より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1 - 10 と同様な操作により合成した。

【0 3 6 4】

実施例化合物 4 2 および 4 3 の合成で使用した 2 - オキソイミダゾール試薬 (3 - [(1 S, 2 S) - 1 - [2 - [(4 S) - 2 - (4 - クロロ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 4 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 3 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボニル] - 5 - [(4 S) - 2, 2 - ジメチルオキサソ - 4 - イル] インドール - 1 - イル] - 2 - メチルシクロプロピル] - 4 H - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン、化合物 4 2 g) は、以下のように合成した。

【0 3 6 5】

【化 4 4】



10

20

【0366】

(工程 42-1、2)

(4S)-3-アミノ-2-(4-クロロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチル (化合物 42c)

4-クロロ-3,5-ジメチルアニリン (化合物 42a) より、適切な試薬を用い、実施例 2 の工程 2-2 と同様な操作をして (4-クロロ-3,5-ジメチルフェニル) ヒドラジン塩酸塩 (化合物 42b) を得た後、工程 11-4 で得られた化合物 11g と適切な試薬を用い、実施例 1、工程 1-2 と同様な操作により化合物 42c を合成した。

30

【0367】

LC/MS 質量分析: m/z 391 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 1.22 分 (分析条件: SMD-FA10-4)。

(工程 42-3)

(4S)-2-(4-クロロ-3,5-ジメチルフェニル)-3-(2,2-ジメトキシエチルカルバモイルアミノ)-4-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチル (化合物 42d)

工程 42-2 で得られた化合物 42c より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-3 と同様な操作により合成した。

40

【0368】

LC/MS 質量分析: m/z 522 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 1.55 分 (分析条件: SMD-TFA05-5)。

(工程 42-4)

(4S)-2-(4-クロロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチル (化合物 42e)

工程 42-3 で得られた化合物 42d より、適切な試薬を用い、実施例 11 の工程 11-8 と同様な操作により合成した。

【0369】

50

LC/MS 質量分析: m/z 458 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 1.16 分 (分析条件: SMD-FA05-1)。

(工程 42-5)

3-[(4S)-2-(4-クロロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-1H-イミダゾール-2-オン塩酸塩 (化合物 42f)

工程 42-4 で得られた化合物 42e より、適切な試薬を用い、実施例 11 の工程 11-1-8 と同様な操作により合成した。

【0370】

LC/MS 質量分析: m/z 358 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 0.69 分 (分析条件: SMD-FA05-1)。

(工程 42-6)

3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-クロロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-[(4S)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン (化合物 42g)

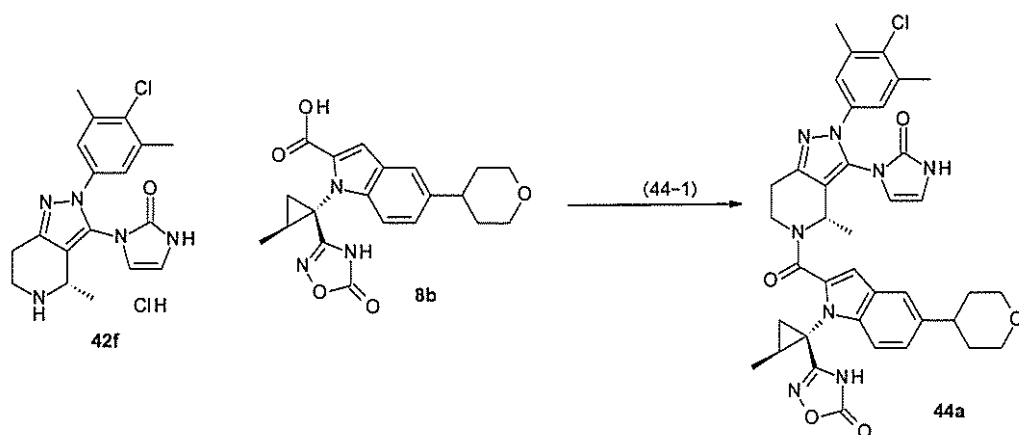
工程 42-5 で得られた化合物 42f と工程 31-8 で得られた化合物 31k より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-10 と同様な操作により合成した。

【0371】

実施例化合物 44 および 45 の合成で使用した 2-オキソイミダゾール試薬 (3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-クロロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン、化合物 44a) は、以下のように合成した。

【0372】

【化 45】



【0373】

(工程 44-1)

3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-クロロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン (化合物 44a)

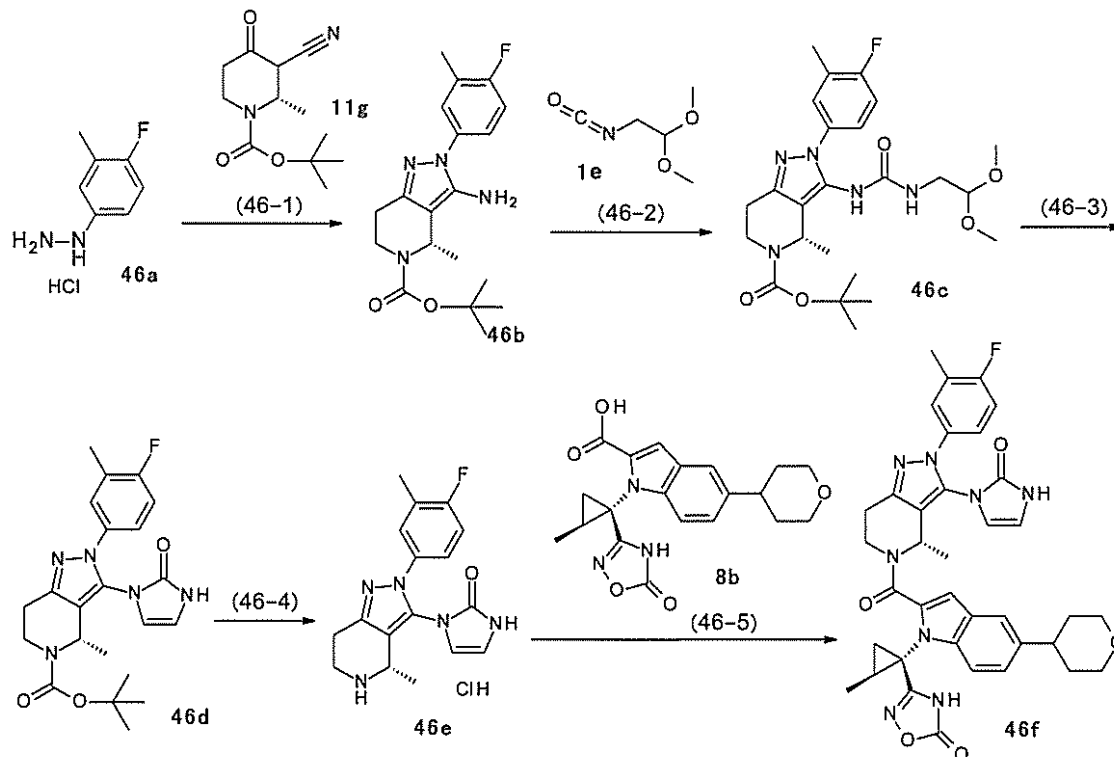
工程 42-5 で得られた化合物 42f と工程 8-1 で得られた化合物 8b より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-10 と同様な操作により合成した。

【0374】

実施例化合物 4 6 および 4 7 の合成で使用した 2-オキソイミダゾール試薬 (3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メチル-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサシンドール-1-イル)-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン、化合物 4 6 f) は、以下のように合成した。

【0375】

【化 4 6】



【0376】

(工程 4 6-1)

(4S)-3-アミノ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチル (化合物 4 6 b)

(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ヒドラジン塩酸塩 (化合物 4 6 a) と工程 1 1-4 で得られた化合物 1 1 g より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-2 と同様な操作により合成した。

【0377】

LC/MS 質量分析: m/z 361 ([M+H]⁺)。

LC/MS 保持時間: 1.02 分 (分析条件: SMD-FA05-1)。

(工程 4 6-2)

(4S)-3-((2, 2-ジメトキシエチルカルバモイルアミノ)-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチル (化合物 4 6 c)

工程 4 6-1 で得られた化合物 4 6 b より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-3 と同様な操作により合成した。

【0378】

LC/MS 質量分析: m/z 492 ([M+H]⁺)。

LC/MS 保持時間: 1.03 分 (分析条件: SMD-FA05-1)。

(工程 4 6-3)

(4S)-2-((4-fluoro-3-methylphenyl)-4-methyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)methyl (化合物46d)

工程46-2で得られた化合物46cより、適切な試薬を用い、実施例11の工程11-7と同様な操作により合成した。

【0379】

LC/MS質量分析： m/z 428 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：2.11分（分析条件：SMD-FA05-long）。

（工程46-4）

3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-((4-fluoro-3-methylphenyl)-4-methyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]indol-1-yl]-2-methylcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxaspiro[5.5]undec-5-ylidene (化合物46e)

工程46-3で得られた化合物46dより、適切な試薬を用い、実施例11の工程11-8と同様な操作により合成した。

【0380】

LC/MS質量分析： m/z 328 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：0.59分（分析条件：SMD-FA05-3）。

（工程46-5）

3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-((4-fluoro-3-methylphenyl)-4-methyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]indol-1-yl]-2-methylcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxaspiro[5.5]undec-5-ylidene (化合物46f)

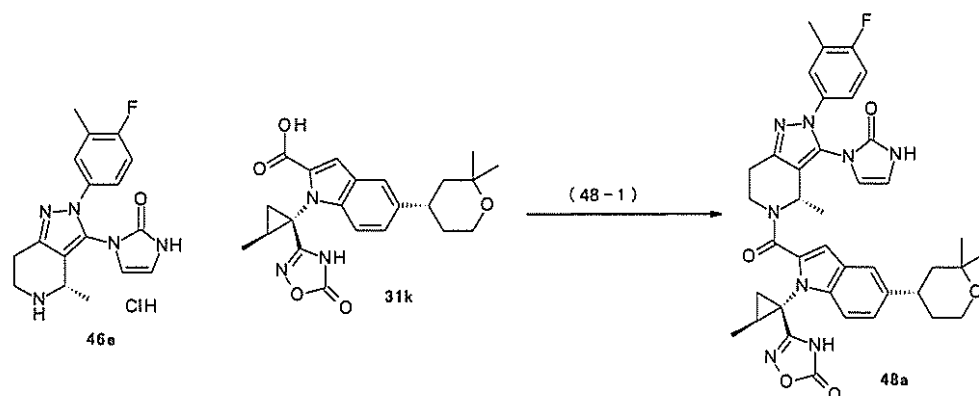
工程46-4で得られた化合物46eと工程8-1で得られた化合物8bより、適切な試薬を用い、実施例1の工程1-10と同様な操作により合成した。

【0381】

実施例化合物48~50の合成で使用した2-オキソイミダゾール試薬（3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimethyloxyspiro[4.5]undec-5-ylidene]-2-[(4S)-2-((4-fluoro-3-methylphenyl)-4-methyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)methyl]indol-1-yl]-2-methylcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxaspiro[5.5]undec-5-ylidene、化合物48a）は、以下のように合成した。

【0382】

【化47】



【0383】

（工程48-1）

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimethyloxyspiro[4.5]undec-5-ylidene]-2-[(4S)-2-((4-fluoro-3-methylphenyl)-4-methyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)methyl]indol-1-yl]-2-methylcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxaspiro[5.5]undec-5-ylidene

， 3 - c] ピリジン - 5 - カルボニル] インドール - 1 - イル] - 2 - メチルシクロプロピル] - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン (化合物 4 8 a)

工程 4 6 - 5 で得られた化合物 4 6 e と工程 3 1 - 8 で得られた化合物 3 1 k より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1 - 1 0 と同様な操作により合成した。

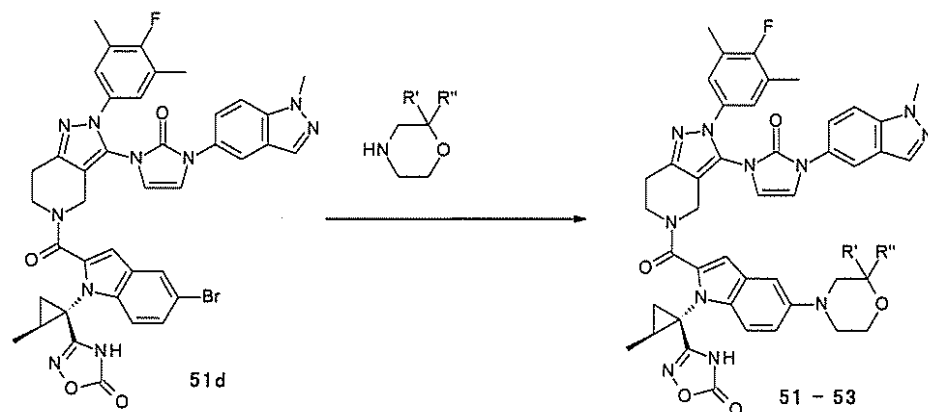
【 0 3 8 4 】

< 実施例 5 1 ~ 5 3 >

3 - [(1 S , 2 S) - 1 - [5 - ブロモ - 2 - [2 - (4 - フルオロ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - [3 - (1 - メチルインダゾール - 5 - イル) - 2 - オキソイミダゾール - 1 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボニル] インドール - 1 - イル] - 2 - メチルシクロプロピル] - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン (化合物 5 1 d) および置換モルホリン、ならびに適切な試薬を用いて、実施例 7 の工程 7 - 1 と同様な操作を行い、以下の反応により表 2 - 4 に示す実施例化合物 5 1 ~ 5 3 を得た。

【 0 3 8 5 】

【 化 4 8 】



【 0 3 8 6 】

【表 2 - 4】

表 2 - 4. 得られた実施例化合物 5 1 ~ 5 3

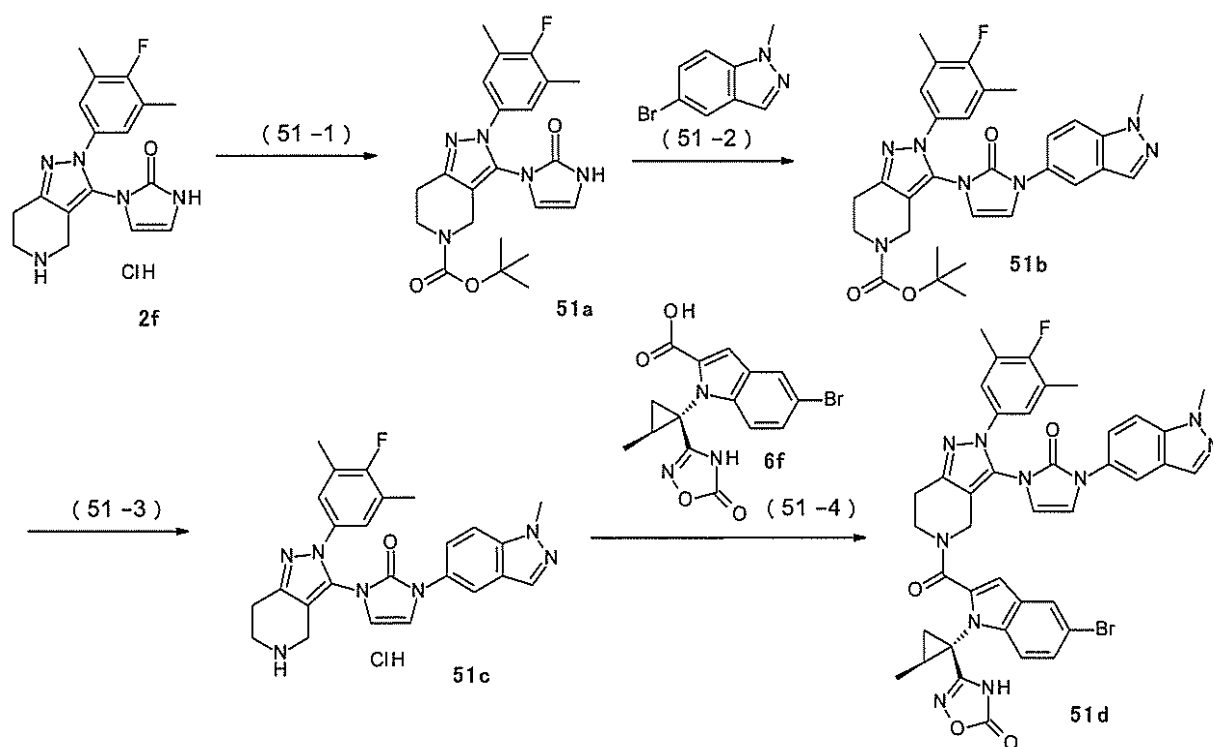
実施 例番 号	構造	化合物名	分析条件	LC/M S 保持時 間 (分)	LC/MS 質量分析 (m/z)
5 1		3-[(1S, 2S)-1-[2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(5-オキサ-8-アザスピロ[3. 5]ノナン-8-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA 0 5-3	1. 31	864 ([M+H] ⁺)
5 2		3-[(1S, 2S)-1-[2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(4-オキサ-7-アザスピロ[2. 5]オクタン-7-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA 0 5-3	1. 16	850 ([M+H] ⁺)
5 3		3-[(1S, 2S)-1-[5-[(2S)-2-エチルモルホリン-4-イル]-2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA 0 5-3	1. 21	852 ([M+H] ⁺)

【0387】

化合物 5 1 d は、以下のように合成した。

【0388】

【化 4 9】



10

20

【0389】

(工程 51-1)

2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチル (化合物 51a)

工程 2-5 で得られた化合物 2f (0.611 g, 1.68 mmol) のジクロロメタン (16.8 mL) 懸濁液にトリエチルアミン (0.936 mL, 6.72 mmol)、ジ-tert-ブチル二炭酸 (0.425 mL, 1.85 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に水 (20.0 mL) と 5% 硫酸水素カリウム水溶液 (20.0 mL) を加えた後、ジクロロメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 0 : 1 から 1 : 0) で精製し、表題化合物 51a (0.360 g, 収率 50%) を得た。

30

【0390】

LC/MS 質量分析: m/z 428 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 1.06 分 (分析条件: SMD-FA05-3)。

(工程 51-2)

2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチル (化合物 51b)

工程 51-1 で得られた化合物 51a と 5-ブロモ-1-メチルインダゾールより、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-11 と同様な操作により合成した。

40

【0391】

LC/MS 質量分析: m/z 558 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 1.25 分 (分析条件: SMD-FA05-1)。

(工程 51-3)

1-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-3-(1-メチルインダゾール-5-イル)イミダゾール-2-オン塩酸塩 (化合物 51c)

工程 51-2 で得られた化合物 51b より、適切な試薬を用い、実施例 11 の工程 11

50

－ 9 と同様な操作により合成した。

【 0 3 9 2 】

LC / MS 質量分析： m/z 458 ($[M+H]^+$)。

LC / MS 保持時間： 0.78 分 (分析条件： SMD - FA05 - 1)。

(工程 51 - 4)

3 - [(1S, 2S) - 1 - [5 - ブロモ - 2 - [2 - (4 - フルオロ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 3 - [3 - (1 - メチルインダゾール - 5 - イル) - 2 - オキソイミダゾール - 1 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボニル] インドール - 1 - イル] - 2 - メチルシクロプロピル] - 4H - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン (化合物 51 d)

工程 51 - 3 で得られた化合物 51 c と工程 6 - 4 で得られた化合物 6 f より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1 - 10 と同様な操作により合成した。

【 0 3 9 3 】

LC / MS 質量分析： m/z 817 ($[M+H]^+$)。

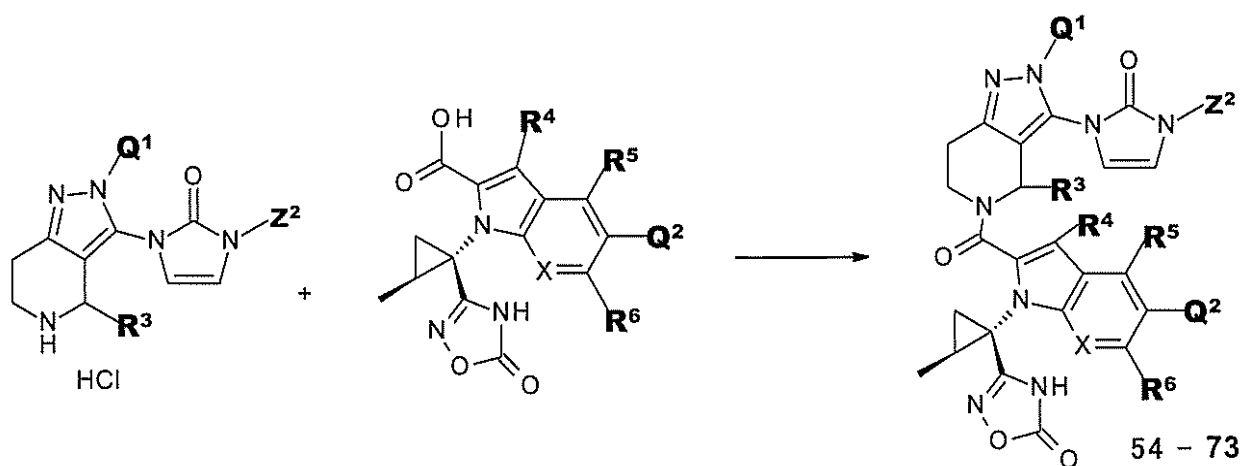
LC / MS 保持時間： 1.41 分 (分析条件： SMD - FA05 - 1)。

< 実施例 54 ~ 73 >

アミン誘導体およびカルボン酸誘導体を用いて、実施例 1 の工程 1 - 10 と同様な操作を行い、以下の反応により表 2 - 5 に示す実施例化合物 54 ~ 72、および実施例化合物 73 を得た。

【 0 3 9 4 】

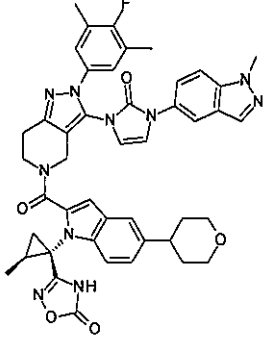
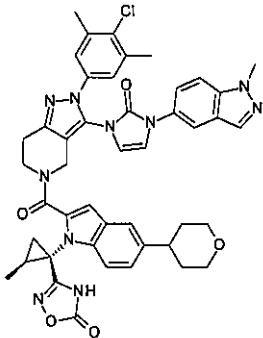
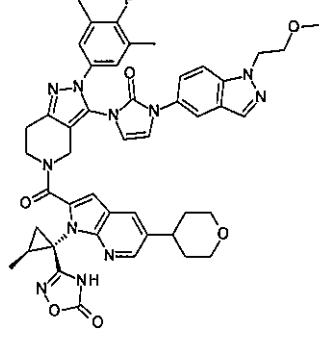
【 化 5 0 】



【 0 3 9 5 】

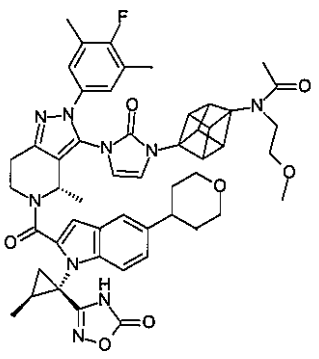
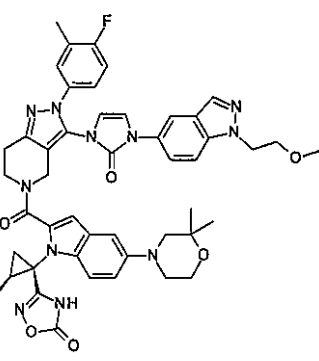
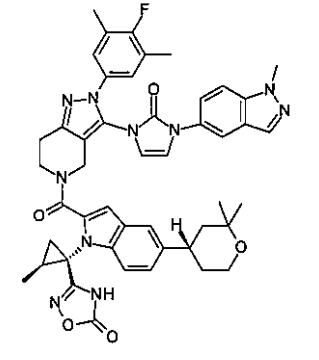
【表 2 - 5 - 1】

表 2 - 5. 得られた実施例化合物 5 4 ~ 7 2

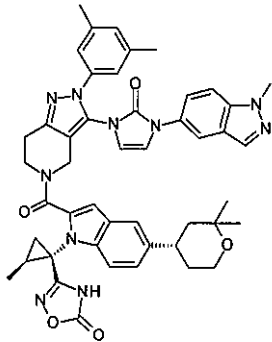
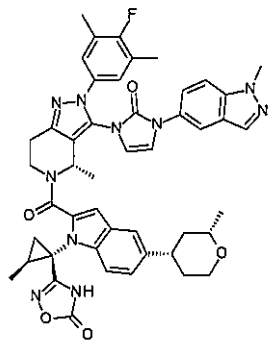
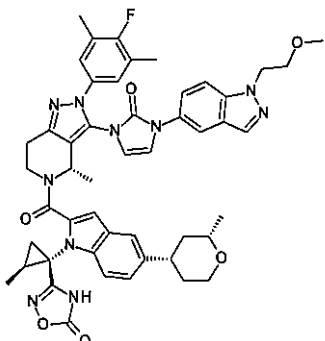
実施 例番 号	構造	化合物名	分析条件	LC/M S 保持時 間 (分)	LC/MS 質量分析 (m/z)
5 4		3 - [(1 S, 2 S) - 1 - [2 - [2 - (4 - フルオロ - 3, 5 - ジメチルフェニル)- 3 - [3 - (1 - メチル インダゾール - 5 - イル) - 2 - オキソイミダゾール - 1 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c]] ピリジン - 5 - カルボニ ル] - 5 - (オキサン - 4 - イ ル) インドール - 1 - イル] - 2 - メチルシクロプロピ ル] - 4 H - 1, 2, 4 - オ キサジアゾール - 5 - オン	SMD - TFA 0 5 - 3	1.41	823
5 5		3 - [(1 S, 2 S) - 1 - [2 - [2 - (4 - クロロ - 3, 5 - ジメチルフェニル)- 3 - [3 - (1 - メチルイ ンダゾール - 5 - イル) - 2 - オキソイミダゾール - 1 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボニ ル] - 5 - (オキサン - 4 - イ ル) インドール - 1 - イル] - 2 - メチルシクロプロピ ル] - 4 H - 1, 2, 4 - オキ サジアゾール - 5 - オン	SMD - TFA 0 5 - 2	1.43	839
5 6		3 - [(1 S, 2 S) - 1 - [2 - [2 - (4 - フルオロ - 3, 5 - ジメチルフェニル)- 3 - [3 - [1 - (2 - メトキシエチル) インダゾ ール - 5 - イル] - 2 - オキシ イミダゾール - 1 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピ ラゾロ [4, 3 - c] ピリジ ン - 5 - カルボニル] - 5 - (オキサン - 4 - イル) ピロ ロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル] - 2 - メチルシク ロプロピル] - 4 H - 1, 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン	SMD - TFA 0 5 - 2	1.23	868

【 0 3 9 6 】

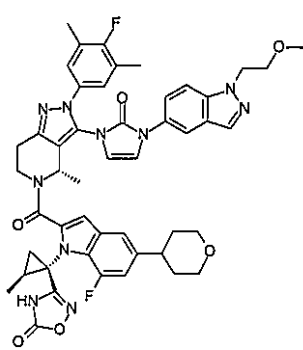
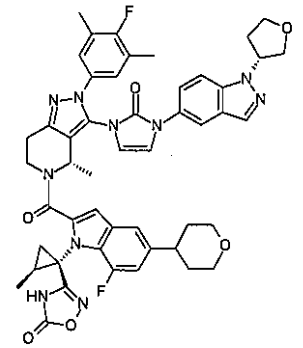
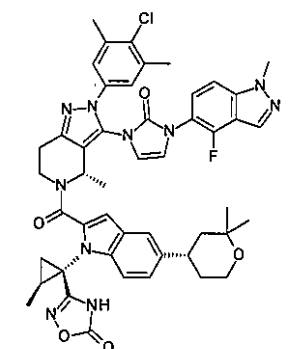
【表 2 - 5 - 2】

57		N- [4- [3- [(4S) - 2- (4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル) - 4-メチル-5- [1- [(1S, 2S) - 2-メチル-1- (5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) シクロプロピル] -5- (オキサン-4-イル) インドール-2-カルボニル] -6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル] -2-オキソイミダゾール-1-イル] キュバン-1-イル] -N- (2-メトキシエチル) アセトアミド	SMD- TFA0 5-1	1.34	924
58		3- [(1S, 2S) - 1- [5- (2, 2-ジメチルモルホリン-4-イル) - 2- [2- (4-フルオロ-3-メチルフェニル) - 3- [3- [1- (2-メトキシエチル) インドゾール-5-イル] -2-オキソイミダゾール-1-イル] -6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] インドール-1-イル] -2-メチルシクロプロピル] -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD- TFA0 5-3	1.29	883
59		3- [(1S, 2S) - 1- [5- [(4S) - 2, 2-ジメチルオキサン-4-イル] -2- [2- (4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル) - 3- [3- (1-メチルインドゾール-5-イル) -2-オキソイミダゾール-1-イル] -6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] インドール-1-イル] -2-メチルシクロプロピル] -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD- TFA0 5-2	1.44	851

【0397】

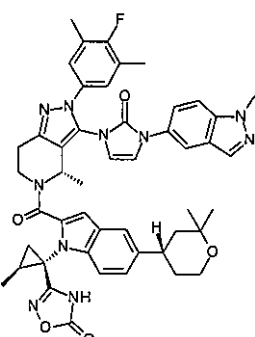
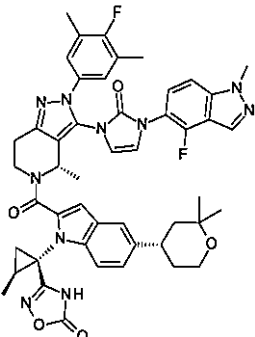
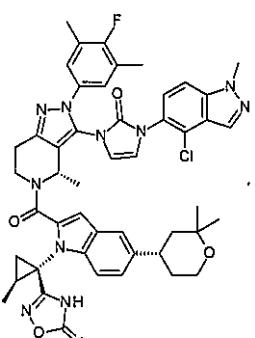
60		3- [(1S, 2S) -1- [5- [(4S) -2, 2- ジメチルオキサソ-4-イル]-2- [2- (3, 5-ジ メチルフェニル) -3- [3 - (1-メチルインダゾール -5-イル) -2-オキソイ ミダゾール-1-イル] -6 , 7-ジヒドロ-4H-ピラ ゾロ [4, 3-c] ピリジン -5-カルボニル] インド ール-1-イル] -2-メチル シクロプロピル] -4H-1 , 2, 4-オキサジアゾール -5-オン	SMD- TFA0 5-1	1.41	833
61		3- [(1S, 2S) -1- [2- [(4S) -2- (4 -フルオロ-3, 5-ジメチ ルフェニル) -4-メチル- 3- [3- (1-メチルイン ダゾール-5-イル) -2- オキソイミダゾール-1-イ ル] -6, 7-ジヒドロ-4 H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -5- [(2S, 4S) -2- -メチルオキサソ-4-イル] インドール-1-イル] - 2-メチルシクロプロピル] -4H-1, 2, 4-オキサ ジアゾール-5-オン	SMD- TFA0 5-1	1.45	851
62		3- [(1S, 2S) -1- [2- [(4S) -2- (4 -フルオロ-3, 5-ジメチ ルフェニル) -3- [3- [1- (2-メトキシエチル) インダゾール-5-イル] - 2-オキソイミダゾール-1 -イル] -4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾ ロ [4, 3-c] ピリジン- 5-カルボニル] -5- [(2S, 4S) -2-メチルオ キサソ-4-イル] インド ール-1-イル] -2-メチル シクロプロピル] -4H-1 , 2, 4-オキサジアゾール -5-オン	SMD- TFA0 5-1	1.45	895

【表 2 - 5 - 4】

6 3		3-[(1S, 2S)-1-[7-フルオロ-2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-[1-(2-メトキシエチル)インダゾール-5-イル]-2-オキソイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサシ-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.38	899
6 4		3-[(1S, 2S)-1-[7-フルオロ-2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-[2-オキソ-3-[1-[(3R)-オキソラン-3-イル]インダゾール-5-イル]イミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサシ-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.38	911
6 5		3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-クロロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(4-フルオロ-1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-[(4S)-2, 2-ジメチルオキサン-4-イル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.53	899

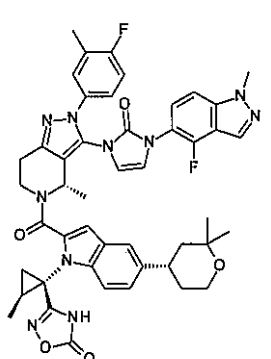
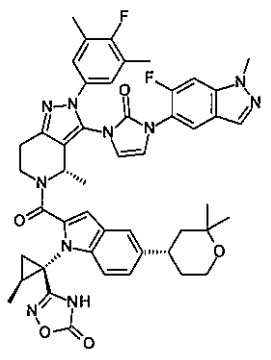
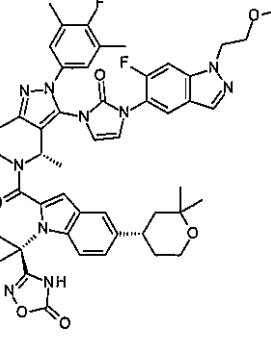
【0399】

【表 2 - 5 - 5】

6 6		3-[(1S, 2S)-1-[5-[(4S)-2, 2-ジメチルオキサン-4-イル]-2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-2	1.47	866
6 7		3-[(1S, 2S)-1-[5-[(4S)-2, 2-ジメチルオキサン-4-イル]-2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(4-フルオロ-1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.46	883
6 8		3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-(4-クロロ-1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-[(4S)-2, 2-ジメチルオキサン-4-イル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.47	899

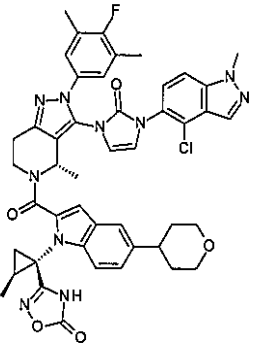
【0400】

【表 2 - 5 - 6】

69		3-[(1S, 2S)-1-[5-[(4S)-2, 2-ジメチルオキサン-4-イル]-2-[(4S)-3-[3-(4-フルオロ-1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.40	869	10
70		3-[(1S, 2S)-1-[5-[(4S)-2, 2-ジメチルオキサン-4-イル]-2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(6-フルオロ-1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.43	883	20
71		3-[(1S, 2S)-1-[5-[(4S)-2, 2-ジメチルオキサン-4-イル]-2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(6-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)インダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.44	927	30 40

【0401】

【表 2 - 5 - 7】

72		3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-(4-クロロ-1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサシ-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.40	871
----	---	--	-------------	------	-----

10

【0402】

なお、表 2 - 5 中の化合物には回転異性体が存在するが、例えば実施例化合物 66 および 67 の $^1\text{H-NMR}$ は以下の通りである。

<実施例化合物 66>

主回転異性体

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 11.32 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J = 0.4\text{ Hz}$), 7.86 (1H, d, $J = 1.4\text{ Hz}$), 7.61 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.50 (H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.27 (1H, m), 7.15 (2H, d, $J_{\text{HF}} = 6.0\text{ Hz}$), 6.74 (1H, d, $J = 3.1\text{ Hz}$), 6.70 (1H, s), 6.32 (1H, d, $J = 3.1\text{ Hz}$), 5.79 (1H, q, $J = 6.6\text{ Hz}$), 4.47 (1H, dd, $J = 13.6, 5.0\text{ Hz}$), 4.12 (3H, s), 3.89-3.81 (2H, m), 3.60 (1H, ddd, $J = 13.6, 13.1, 3.6\text{ Hz}$), 3.15 (1H, ddd, $J = 16.0, 13.1, 5.0\text{ Hz}$), 3.09-2.98 (2H, m), 2.27 (6H, d, $J_{\text{HF}} = 1.4\text{ Hz}$), 1.91 (1H, dd, $J = 6.0\text{ Hz}$), 1.82-1.60 (4H, m), 1.60-1.50 (2H, m), 1.55 (3H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$), 1.34 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.19 (3H, d, $J = 5.9\text{ Hz}$)。

20

30

【0403】

副回転異性体

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 11.26 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.57 (1H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$), 7.49 (1H, m), 7.34 (2H, s), 7.25 (1H, m), 7.05 (2H, d, $J_{\text{HF}} = 6.0\text{ Hz}$), 6.69 (1H, s), 6.59 (1H, d, $J = 3.1\text{ Hz}$), 6.09 (1H, d, $J = 3.1\text{ Hz}$), 5.26 (1H, q, $J = 6.6\text{ Hz}$), 4.87 (1H, dd, $J = 12.8, 5.1\text{ Hz}$), 4.07 (3H, s), 3.90-3.78 (2H, m), 3.40 (1H, ddd, $J = 12.8, 12.6, 4.5\text{ Hz}$), 3.10-2.98 (3H, m), 2.23 (6H, s), 1.82-1.37 (10H, m), 1.33 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.06 (3H, d, $J = 6.2\text{ Hz}$)。

40

【0404】

<実施例化合物 67>

主回転異性体

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 11.32 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J_{\text{HF}} = 0.7\text{ Hz}$), 7.59 (1H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$), 7.52

50

(1H, s), 7.48 (1H, dd, $J = 8.9 \text{ Hz}$, $J_{\text{HF}} = 6.9 \text{ Hz}$), 7.28 (1H, d, $J = 8.9 \text{ Hz}$), 7.26 (1H, dd, $J = 8.6$, 1.7 Hz), 7.16 (2H, d, $J_{\text{HF}} = 6.1 \text{ Hz}$), 6.70 (1H, s), 6.61 (1H, dd, $J = 3.0 \text{ Hz}$, $J_{\text{HF}} = 1.1 \text{ Hz}$), 6.31 (1H, d, $J = 3.0 \text{ Hz}$), 5.79 (1H, q, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 4.47 (1H, dd, $J = 13.5$, 5.2 Hz), 4.12 (3H, s), 3.88 (1H, m), 3.83 (1H, m), 3.60 (1H, ddd, $J = 13.5$, 12.9 , 3.6 Hz), 3.15 (1H, ddd, $J = 15.8$, 12.9 , 5.2 Hz), 3.04 (1H, m), 3.00 (1H, m), 2.29 (6H, d, $J_{\text{HF}} = 1.1 \text{ Hz}$), 1.91 (1H, dd, $J = 6.1$, 5.8 Hz), 1.79–1.76 (2H, m), 1.74 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.57 (3H, d, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 1.60–1.55 (1H, m), 1.52 (1H, dd, $J = 9.5$, 5.8 Hz), 1.34 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.20 (3H, d, $J = 6.0 \text{ Hz}$)。

【0405】

副回転異性体

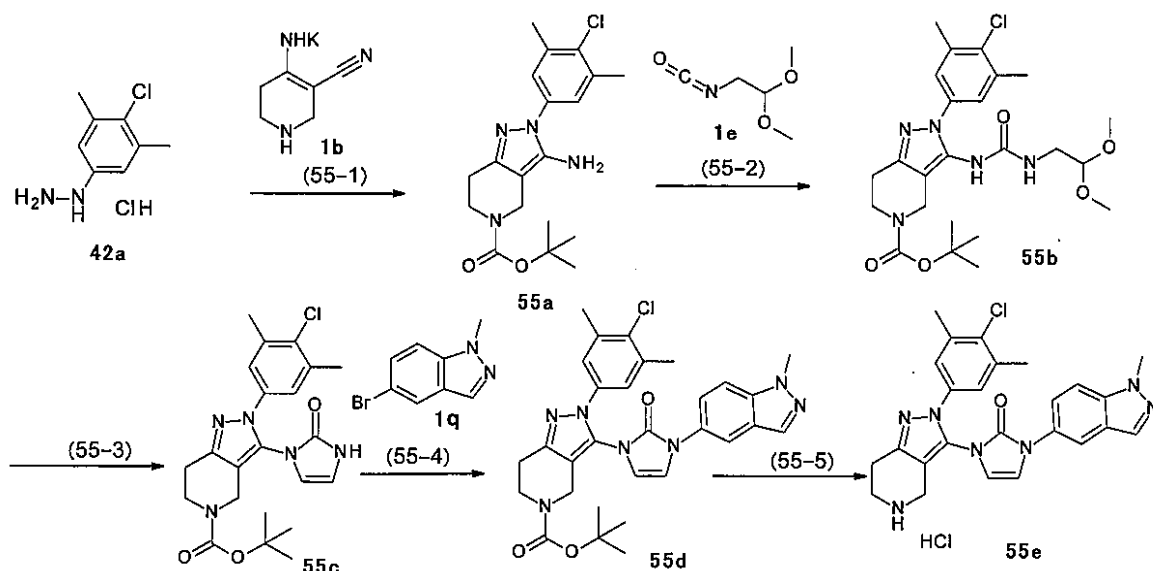
$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CDCl_3) δ : 11.27 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.52 (1H, s), 7.25–7.22 (2H, m), 7.12 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.06 (2H, d, $J_{\text{HF}} = 6.0 \text{ Hz}$), 6.71 (1H, s), 6.47 (1H, m), 6.08 (1H, d, $J = 3.0 \text{ Hz}$), 5.26 (1H, q, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 4.87 (1H, dd, $J = 13.1$, 4.8 Hz), 4.07 (3H, s), 3.90–3.80 (2H, m), 3.39 (1H, ddd, $J = 13.1$, 12.2 , 4.6 Hz), 3.08–2.97 (3H, m), 2.25 (6H, s), 1.79–1.73 (3H, m), 1.67 (3H, d, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 1.64 (1H, m), 1.45–1.37 (2H, m), 1.34 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.06 (3H, d, $J = 6.0 \text{ Hz}$)。

【0406】

実施例化合物55の合成で使用した化合物55eは、以下のように合成した。

【0407】

【化51】



【0408】

(工程55-1)

3-アミノ-2-(4-クロロ-3,5-ジメチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボン酸tert-ブチル(化合物55a)

工程 4 2 - 1 で得られた化合物 4 2 a と工程 1 - 1 で得られた化合物 1 b より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1 - 2 と同様な操作により合成した。

【0 4 0 9】

LC/MS 質量分析：m/z 3 7 7 ([M+H]⁺)。

LC/MS 保持時間：0. 8 7 分 (分析条件：S Q D - F A 0 5 - 1)。

(工程 5 5 - 2)

2 - (4 - クロロ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (2 , 2 - ジメトキシエチルカルバモイルアミノ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボン酸 t e r t - ブチル (化合物 5 5 b)

工程 5 5 - 1 で得られた化合物 5 5 a より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1 - 3 と同様な操作により合成した。

10

【0 4 1 0】

LC/MS 質量分析：m/z 5 0 8 ([M+H]⁺)。

LC/MS 保持時間：0. 8 3 分 (分析条件：S Q D - F A 0 5 - 1)。

(工程 5 5 - 3)

2 - (4 - クロロ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 3 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボン酸 t e r t - ブチル (化合物 5 5 c)

工程 5 5 - 2 で得られた化合物 5 5 b (9 0 3 m g 、 1 . 7 8 m m o l) 、 p - トルエンスルホン酸一水和物 (3 3 8 m g 、 1 . 7 8 m m o l) の DMF (7 . 1 1 m L) 懸濁液を 8 0 ° C 1 時間攪拌した。室温に冷却した後、リン酸カリウム (3 7 7 m g 、 1 . 7 8 m m o l) 、水 (3 . 5 m L) 、二炭酸ジ - t e r t - ブチル (3 8 8 m g 、 1 . 7 8 m m o l) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン = 1 : 4 から 1 : 0) で精製し、淡黄色泡状物の表題化合物 5 5 c (7 9 9 m g 、収率 1 0 0 %) を得た。

20

【0 4 1 1】

LC/MS 質量分析：m/z 4 4 4 ([M+H]⁺)。

LC/MS 保持時間：0. 8 2 分 (分析条件：S Q D - F A 0 5 - 1)。

(工程 5 5 - 4)

2 - (4 - クロロ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - [3 - (1 - メチルインダゾール - 5 - イル) - 2 - オキソイミダゾール - 1 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボン酸 t e r t - ブチル (化合物 5 5 d)

工程 5 5 - 3 で得られた化合物 5 5 c と 5 - ブロモ - 1 - メチルインダゾール (化合物 1 q) より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1 - 1 1 と同様な操作により合成した。

30

【0 4 1 2】

LC/MS 質量分析：m/z 5 7 4 ([M+H]⁺)。

LC/MS 保持時間：1. 3 4 分 (分析条件：S M D - F A 0 5 - 1)。

(工程 5 5 - 5)

1 - [2 - (4 - クロロ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] - 3 - (1 - メチルインダゾール - 5 - イル) イミダゾール - 2 - オン塩酸塩 (化合物 5 5 e)

工程 5 5 - 4 で得られた化合物 5 5 d より、適切な試薬を用い、実施例 1 1 の工程 1 1 - 8 と同様な操作により合成した。

40

【0 4 1 3】

LC/MS 質量分析：m/z 4 7 4 ([M+H]⁺)。

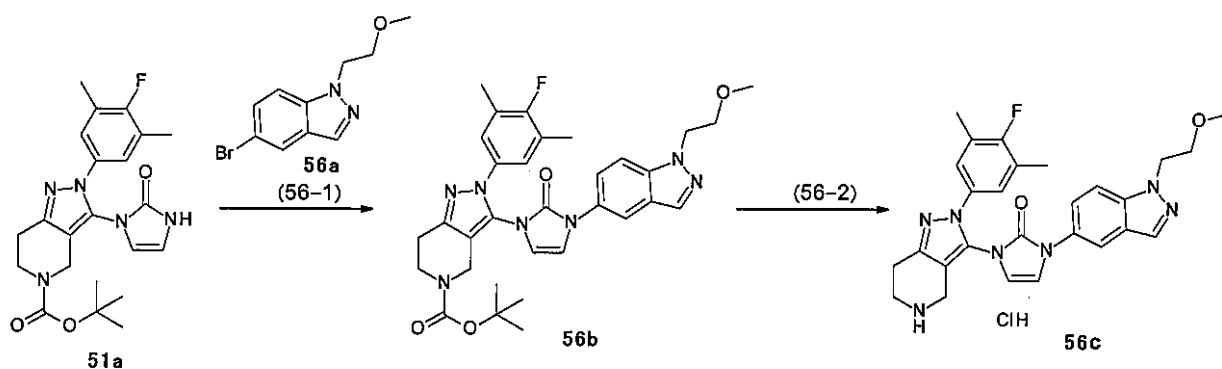
LC/MS 保持時間：0. 8 1 分 (分析条件：S M D - F A 0 5 - 1)。

実施例化合物 5 6 の合成で使用した化合物 5 6 c は、以下のように合成した。

【0 4 1 4】

50

【化 5 2】



10

【0 4 1 5】

(工程 5 6 - 1)

2 - (4 - フルオロ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 3 - [3 - [1 - (2 - メトキシエチル) インダゾール - 5 - イル] - 2 - オキシイミダゾール - 1 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボン酸 tert - ブチル (化合物 5 6 b)

工程 5 1 - 1 で得られた化合物 5 1 a と 5 - ブロモ - 1 - (2 - メトキシエチル) インダゾール (化合物 5 6 a) より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1 - 1 1 と同様な操作により合成した。

20

【0 4 1 6】

LC / MS 質量分析: m/z 602 ($[M+H]^+$)。

LC / MS 保持時間: 1.30 分 (分析条件: SMD - FA05 - 2)。

(工程 5 6 - 2)

1 - [2 - (4 - フルオロ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル] - 3 - [1 - (2 - メトキシエチル) インダゾール - 5 - イル] イミダゾール - 2 - オン塩酸塩 (化合物 5 6 c)

工程 5 6 - 1 で得られた化合物 5 6 b より、適切な試薬を用い、実施例 1 1 の工程 1 1 - 8 と同様な操作により合成した。

30

【0 4 1 7】

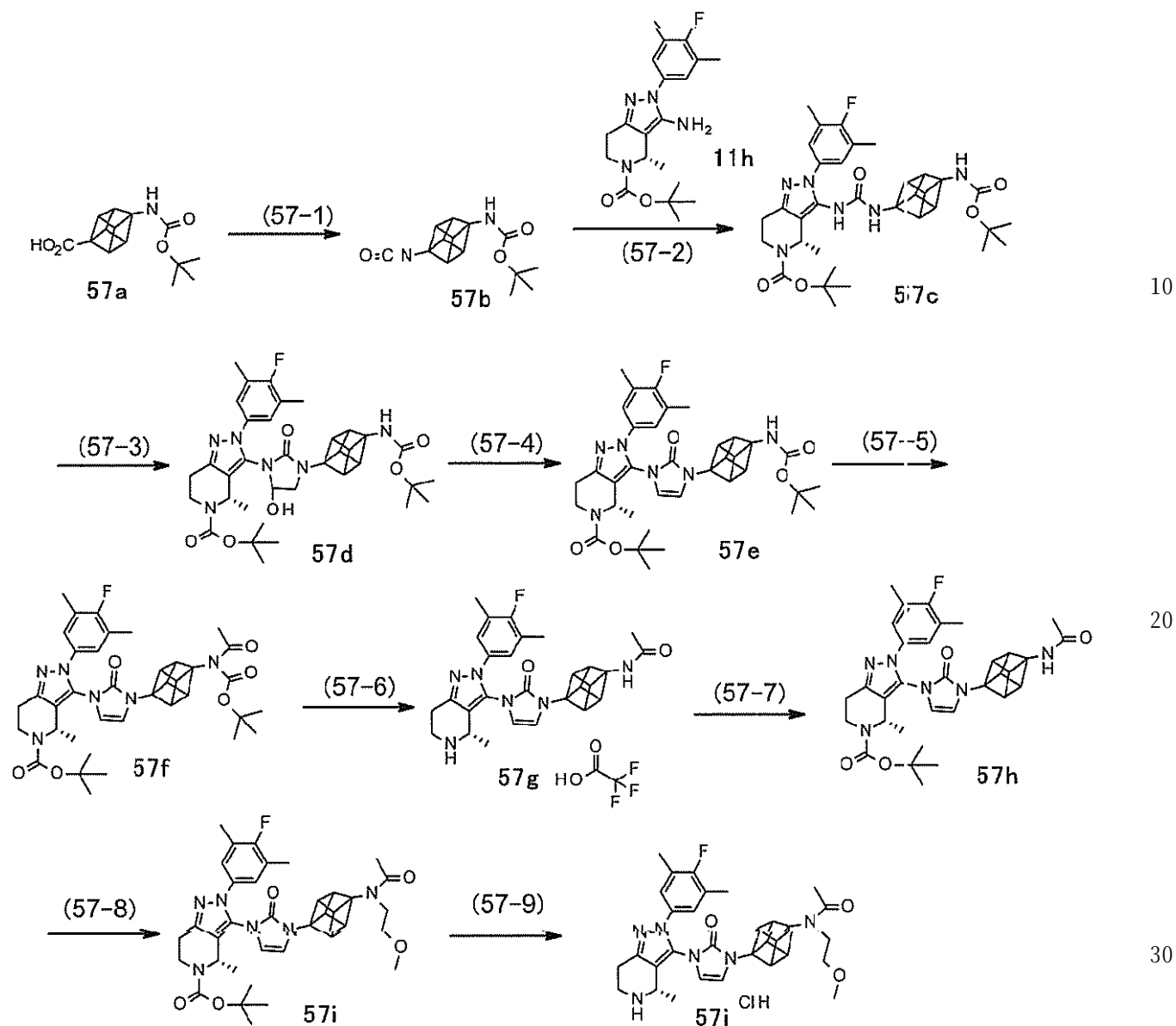
LC / MS 質量分析: m/z 502 ($[M+H]^+$)。

LC / MS 保持時間: 0.54 分 (分析条件: SQD - FA05 - 1)。

実施例化合物 5 7 の合成で使用したアミン誘導体 (化合物 5 7 j) は、以下のように合成した。

【0 4 1 8】

【化 5 3】



【0419】

(工程 57-1)

N-(4-イソシアナトキュバン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(化合物 57b)

4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]キュバン-1-カルボン酸(化合物 57a、111mg、0.423mmol)のトルエン(2.1mL)溶液に、トリエチルアミン(0.0676mL、0.487mmol)およびジフェニルホスホリルアジド(0.10mL、0.465mmol)を室温にて加え、室温で100分間ついで85℃で3.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下溶媒留去し、表題化合物 57bを粗生成物として得た。

40

【0420】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 12.3 (1H, brs)、3.95 (6H, brs)、1.45 (9H, s)。

(工程 57-2)

(4S)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]キュバン-1-イル]カルバモイルアミノ]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-

50

5-カルボン酸 *tert*-ブチル (化合物 57c)

工程 57-1 で得られた化合物 57b と工程 11-5 で得られた化合物 11h より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-3 と同様な操作により合成した。

【0421】

LC/MS 質量分析: m/z 636 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 0.93 分 (分析条件: SQD-FA05-1)。

(工程 57-3)

(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[5-ヒドロキシ-3-[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]キュバン-1-イル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸 *tert*-ブチル (化合物 57d)

工程 57-2 で得られた化合物 57c (31.6 mg, 0.050 mmol) および炭酸セシウム (82.8 mg, 0.254 mmol) の DMA (0.25 mL) 懸濁液に 1, 2-ジクロロ-1-エトキシエタン (0.0155 mL, 0.127 mmol) を室温にて加え室温下 170 分間攪拌した。反応混合物に炭酸セシウム (104 mg, 0.32 mmol) 次いで 1, 2-ジクロロ-1-エトキシエタン (0.0184 mL, 0.162 mmol) を室温にて加え室温下 16 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルおよび水で薄め 1 N 塩酸 (0.54 mL) を加えて pH 7 に調整した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上乾燥した後、減圧下溶媒留去後、トルエンを加え減圧下溶媒留去し、表題化合物 57d を粗生成物として得た。

【0422】

LC/MS 質量分析: m/z 678 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 0.98 分 (分析条件: SQD-FA05-1)。

(工程 57-4)

(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-[3-[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]キュバン-1-イル]-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸 *tert*-ブチル (化合物 57e)

工程 57-3 で得られた化合物 57d (115 mg, 0.17 mmol) の THF (1.1 mL) 溶液にメチルスルホン酸 (0.011 mL, 0.17 mmol) を室温にて加えたのち、60 °C で 90 分間攪拌した。反応混合物にリン酸カリウム (36.5 mg, 0.172 mmol)、水 (0.45 mL) および炭酸 (2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル *tert*-ブチル (0.012 mL, 0.052 mmol) を加え 1 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで薄めた後、水洗した。有機層を硫酸マグネシウム上乾燥し減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1:2 から 1:1) で精製し、表題化合物 57e (48.5 mg、収率 43%) を得た。

【0423】

LC/MS 質量分析: m/z 660 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 1.04 分 (分析条件: SQD-FA05-1)。

(工程 57-5)

(4S)-3-[3-[4-[アセチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]キュバン-1-イル]-2-オキソイミダゾール-1-イル]-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸 *tert*-ブチル (化合物 57f)

工程 57-4 で得られた化合物 57e (16.1 mg, 0.024 mmol) の THF (0.22 mL) 溶液に -26 °C にて、1.7 M カリウムペントキサイドトルエン溶液 (0.024 mL, 0.041 mmol) を加え、-30 °C にて 3 分間攪拌した。反応混合物に無水酢酸 (8 μ L, 0.085 mmol) を -30 °C にて加え -30 °C から -25 °C

で5分間、 -25°C から室温で3分間攪拌した。反応混合物に水(0.5 mL)を加えた後酢酸エチルで薄め、さらに水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上乾燥し減圧下溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1:3から2:3)で精製し、表題化合物57f(9.2 mg、収率54%)を得た。

【0424】

LC/MS質量分析： m/z 701 ($[\text{M}+\text{H}]^{+}$)。

LC/MS保持時間：1.12分(分析条件：SQD-FA05-1)。

(工程57-6)

N-[4-[3-[(4S)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-2-オキソイミダゾール-1-イル]キュバン-1-イル]アセトアミド2,2,2-トリフルオロ酢酸塩(化合物57g)

工程57-5で得られた化合物57f(8.5 mg、0.012 mmol)のジクロロメタン(0.097 mL)溶液にTFA(0.019 mL)を室温にて加え、室温下3時間攪拌した。反応混合物を減圧下溶媒留去した後、トルエンを加え溶媒留去し、ヘキサン-ジクロロメタンを加えて溶媒留去し、表題化合物57g(9.4 mg)を粗生成物として得た。

【0425】

LC/MS質量分析： m/z 501 ($[\text{M}+\text{H}]^{+}$)。

LC/MS保持時間：0.49分(分析条件：SQD-FA05-1)。

(工程57-7)

(4S)-3-[3-(4-アセトアミドキュバン-1-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボン酸tert-ブチル(化合物57h)

工程57-6で得られた化合物57gより、適切な試薬を用い、実施例51の工程51-1と同様な操作により合成した。

【0426】

LC/MS質量分析： m/z 602 ($[\text{M}+\text{H}]^{+}$)。

LC/MS保持時間：0.85分(分析条件：SQD-FA05-1)。

(工程57-8)

(4S)-3-[3-[4-[アセチル(2-メトキシエチル)アミノ]キュバン-1-イル]-2-オキソイミダゾール-1-イル]-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボン酸tert-ブチル(化合物57i)

工程57-7で得られた化合物57hより、適切な試薬を用い、実施例57の工程57-5と同様な操作により合成した。

【0427】

LC/MS質量分析： m/z 660 ($[\text{M}+\text{H}]^{+}$)。

LC/MS保持時間：0.93分(分析条件：SQD-FA05-1)。

(工程57-9)

N-[4-[3-[(4S)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-2-オキソイミダゾール-1-イル]キュバン-1-イル]-N-(2-メトキシエチル)アセトアミド塩酸塩(化合物57j)

工程57-8で得られた化合物57iより、適切な試薬を用い、実施例11の工程11-8と同様な操作により合成した。

【0428】

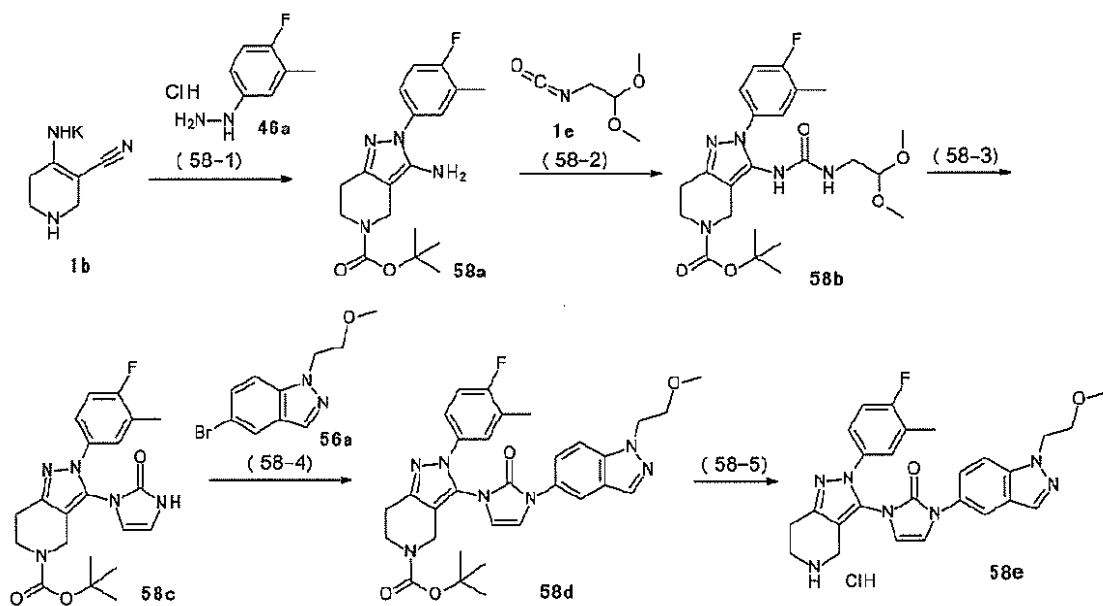
LC/MS質量分析： m/z 560 ($[\text{M}+\text{H}]^{+}$)。

LC/MS 保持時間：0.53 分（分析条件：SQD-FA05-1）。

実施例化合物 58 の合成で使用した化合物 58 e は、以下のように合成した。

【0429】

【化54】



10

20

【0430】

（工程 58-1）

3-アミノ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチル（化合物 58a）

工程 1-1 で得られた化合物 1b と工程 46-1 で得られた化合物 46a より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-2 と同様な操作により合成した。

【0431】

LC/MS 質量分析：m/z 347（[M+H]⁺）。

LC/MS 保持時間：0.98 分（分析条件：SMD-FA05-3）。

30

（工程 58-2）

3-(2,2-ジメトキシエチルカルバモイルアミノ)-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチル（化合物 58b）

工程 58-1 で得られた化合物 58a より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-3 と同様な操作により合成した。

【0432】

LC/MS 質量分析：m/z 478（[M+H]⁺）。

LC/MS 保持時間：1.03 分（分析条件：SMD-FA05-3）。

40

（工程 58-3）

2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチル（化合物 58c）

工程 58-2 で得られた化合物 58b より、適切な試薬を用い、実施例 11 の工程 11-7 と同様な操作により合成した。

【0433】

LC/MS 質量分析：m/z 414（[M+H]⁺）。

LC/MS 保持時間：0.72 分（分析条件：SQD-FA05-1）。

（工程 58-4）

2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-[3-[1-(2-メトキシエチル

50

）インダゾール-5-イル]-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボン酸tert-ブチル（化合物58d）

工程58-3で得られた化合物58cと5-ブロモ-1-（2-メトキシエチル）インダゾール（化合物56a）より、適切な試薬を用い、実施例1の工程1-11と同様な操作により合成した。

【0434】

LC/MS質量分析： m/z 588（ $[M+H]^+$ ）。

LC/MS保持時間：0.88分（分析条件：SQD-FA05-1）。

（工程58-5）

1-[2-（4-フルオロ-3-メチルフェニル）-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-3-[1-（2-メトキシエチル）インダゾール-5-イル]イミダゾール-2-オン塩酸塩（化合物58e）

工程58-4で得られた化合物58dより、適切な試薬を用い、実施例11の工程11-9と同様な操作により合成した。

【0435】

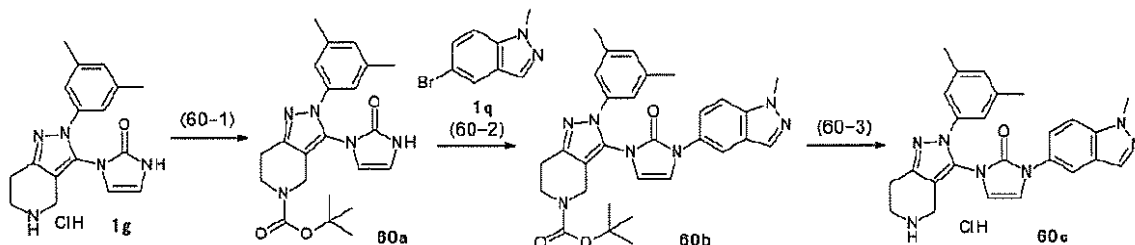
LC/MS質量分析： m/z 488（ $[M+H]^+$ ）。

LC/MS保持時間：0.50分（分析条件：SQD-FA05-1）。

実施例化合物60の合成で使用した化合物60cは、以下のように合成した。

【0436】

【化55】



【0437】

（工程60-1）

2-（3,5-ジメチルフェニル）-3-（2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル）-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボン酸tert-ブチル（化合物60a）

工程1-4で得られた化合物1gより、適切な試薬を用い、実施例51の工程51-1と同様な操作により合成した。

【0438】

LC/MS質量分析： m/z 410（ $[M+H]^+$ ）。

LC/MS保持時間：0.77分（分析条件：SQD-FA05-1）。

（工程60-2）

2-（3,5-ジメチルフェニル）-3-[3-（1-メチルインダゾール-5-イル）-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボン酸tert-ブチル（化合物60b）

工程60-1で得られた化合物60aと5-ブロモ-1-メチルインダゾール（化合物1q）より、適切な試薬を用い、実施例1の工程1-11と同様な操作により合成した。

【0439】

LC/MS質量分析： m/z 540（ $[M+H]^+$ ）。

LC/MS保持時間：1.24分（分析条件：SMD-FA05-3）。

（工程60-3）

1-[2-（3,5-ジメチルフェニル）-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-3-（1-メチルインダゾール-5-イル）イミダ

ゾール-2-オン塩酸塩（化合物60c）

工程60-2で得られた化合物60bより、適切な試薬を用い、実施例11の工程11-8と同様な操作により合成した。

【0440】

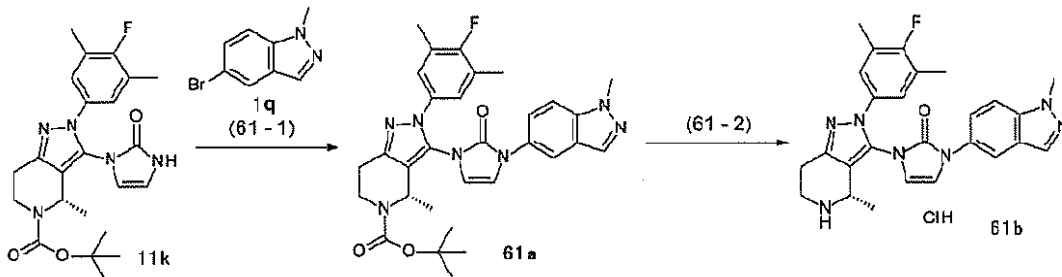
LC/MS質量分析： m/z 440 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：0.74分（分析条件：SMD-FA05-2）。

実施例化合物61の合成で使用した化合物61bは、以下のように合成した。

【0441】

【化56】



10

【0442】

（工程61-1）

（4S）-2-（4-フルオロ-3，5-ジメチルフェニル）-4-メチル-3-〔3-（1-メチルインダゾール-5-イル）-2-オキソイミダゾール-1-イル〕-6，7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ〔4，3-c〕ピリジン-5-カルボン酸tert-ブチル（化合物61a）

20

工程11-7で得られた化合物11kと5-ブロモ-1-メチルインダゾール（化合物1q）より、適切な試薬を用い、実施例1の工程1-11と同様な操作により合成した。

【0443】

LC/MS質量分析： m/z 572 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：1.30分（分析条件：SMD-FA05-1）。

（工程61-2）

1-〔（4S）-2-（4-フルオロ-3，5-ジメチルフェニル）-4-メチル-4，5，6，7-テトラヒドロピラゾロ〔4，3-c〕ピリジン-3-イル〕-3-（1-メチルインダゾール-5-イル）イミダゾール-2-オン塩酸塩（化合物61b）

30

工程61-1で得られた化合物61aより、適切な試薬を用い、実施例11の工程11-8と同様な操作により合成した。

【0444】

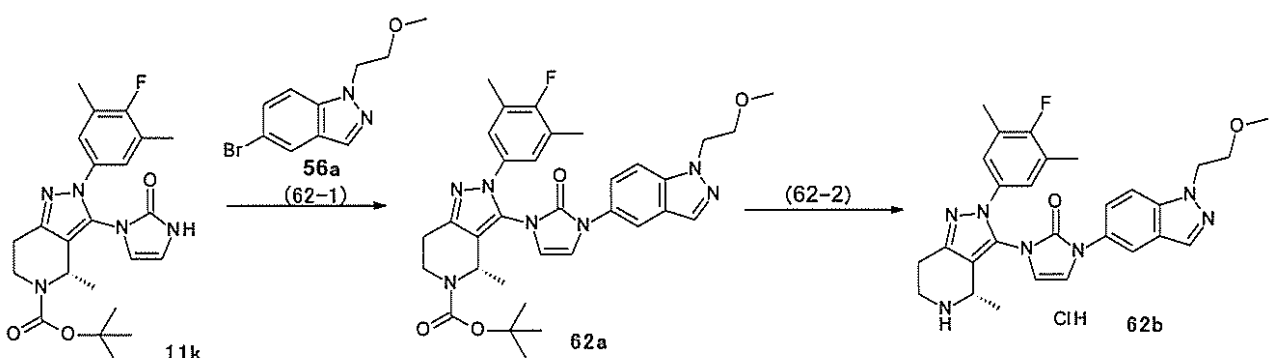
LC/MS質量分析： m/z 472 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：0.79分（分析条件：SMD-FA05-1）。

実施例化合物62の合成で使用した化合物62bは、以下のように合成した。

【0445】

【化57】



40

50

【0446】

(工程62-1)

(4S)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-3-[3-[1-(2-メトキシエチル)インダゾール-5-イル]-2-オキソイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボン酸tert-ブチル(化合物62a)

工程11-7で得られた化合物11kと5-ブロモ-1-(2-メトキシエチル)インダゾール(化合物56a)より、適切な試薬を用い、実施例1の工程1-11と同様な操作により合成した。

【0447】

10

LC/MS質量分析： m/z 616 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：1.29分(分析条件：SMD-FA05-1)。

(工程62-2)

1-[(4S)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-3-[1-(2-メトキシエチル)インダゾール-5-イル]イミダゾール-2-オン塩酸塩(化合物62b)

工程62-1で得られた化合物62aより、適切な試薬を用い、実施例11の工程11-8と同様な操作により合成した。

【0448】

20

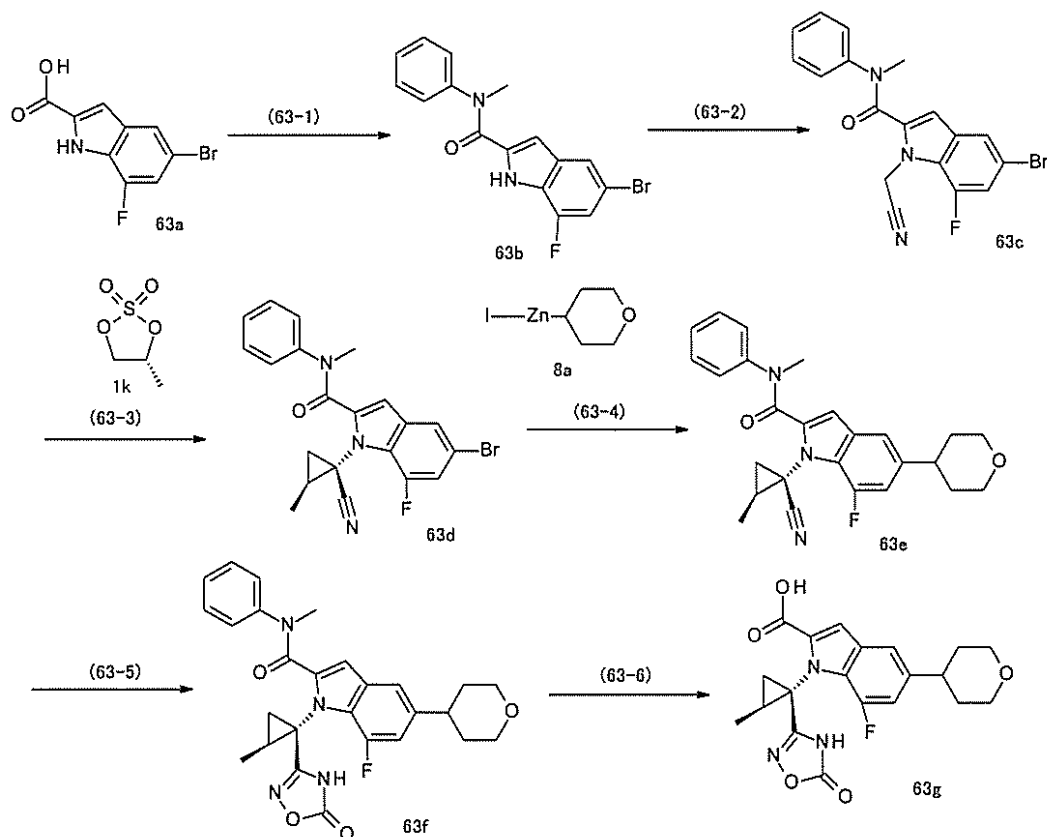
LC/MS質量分析： m/z 516 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：0.76分(分析条件：SMD-FA05-1)。

実施例化合物63の合成で使用した化合物63gは、以下のように合成した。

【0449】

【化58】



30

40

【0450】

(工程63-1)

5-ブロモ-7-フルオロ-N-メチル-N-フェニル-1H-インドール-2-カル

50

ボキサミド（化合物 6 3 b）

5-ブロモ-7-フルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸（化合物 6 3 a）より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-10 と同様な操作により合成した。

【0 4 5 1】

（工程 6 3-2）

5-ブロモ-1-（シアノメチル）-7-フルオロ-N-メチル-N-フェニルインドール-2-カルボキサミド（化合物 6 3 c）

工程 6 3-1 で得られた化合物 6 3 b より、適切な試薬を用い、実施例 9 の工程 9-1 と同様な操作により合成した。

【0 4 5 2】

10

LC/MS 質量分析： m/z 386（ $[M+H]^+$ ）。

LC/MS 保持時間：3.17 分（分析条件：SMD-FA10-long）。

（工程 6 3-3）

5-ブロモ-1-[(1S, 2S)-1-シアノ-2-メチルシクロプロピル]-7-フルオロ-N-メチル-N-フェニルインドール-2-カルボキサミド（化合物 6 3 d）

工程 6 3-2 で得られた化合物 6 3 c より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-6 と同様な操作により合成した。

【0 4 5 3】

20

LC/MS 質量分析： m/z 426（ $[M+H]^+$ ）。

LC/MS 保持時間：1.36 分（分析条件：SMD-FA05-1）。

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz, CDCl_3 ） δ ：7.75（1H, s）, 7.43-7.30（6H, m）, 6.08（1H, br s）, 3.44（3H, s）, 2.11-1.69（3H, m）, 1.40-1.35（3H, m）。

【0 4 5 4】

（工程 6 3-4）

1-[(1S, 2S)-1-シアノ-2-メチルシクロプロピル]-7-フルオロ-N-メチル-5-（オキサベンゾ-4-イル）-N-フェニルインドール-2-カルボキサミド（化合物 6 3 e）

工程 6 3-3 で得られた化合物 6 3 d と（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）亜鉛（II）ヨウ化物（化合物 8 a）より、適切な試薬を用い、実施例 8 の工程 8-1 と同様な操作により合成した。

30

【0 4 5 5】

LC/MS 質量分析： m/z 432（ $[M+H]^+$ ）。

LC/MS 保持時間：1.22 分（分析条件：SMD-FA05-1）。

（工程 6 3-5）

7-フルオロ-N-メチル-1-[(1S, 2S)-2-メチル-1-（5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）シクロプロピル]-5-（オキサベンゾ-4-イル）-N-フェニルインドール-2-カルボキサミド（化合物 6 3 f）

工程 6 3-4 で得られた化合物 6 3 e より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-8 と同様な操作により合成した。

40

【0 4 5 6】

LC/MS 質量分析： m/z 491（ $[M+H]^+$ ）。

LC/MS 保持時間：1.21 分（分析条件：SQD-FA05-01）。

（工程 6 3-6）

7-フルオロ-1-[(1S, 2S)-2-メチル-1-（5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）シクロプロピル]-5-（オキサベンゾ-4-イル）インドール-2-カルボン酸（化合物 6 3 g）

工程 6 3-5 で得られた化合物 6 3 f より、適切な試薬を用い、実施例 6 の工程 6-4 と同様な操作により合成した。

【0 4 5 7】

50

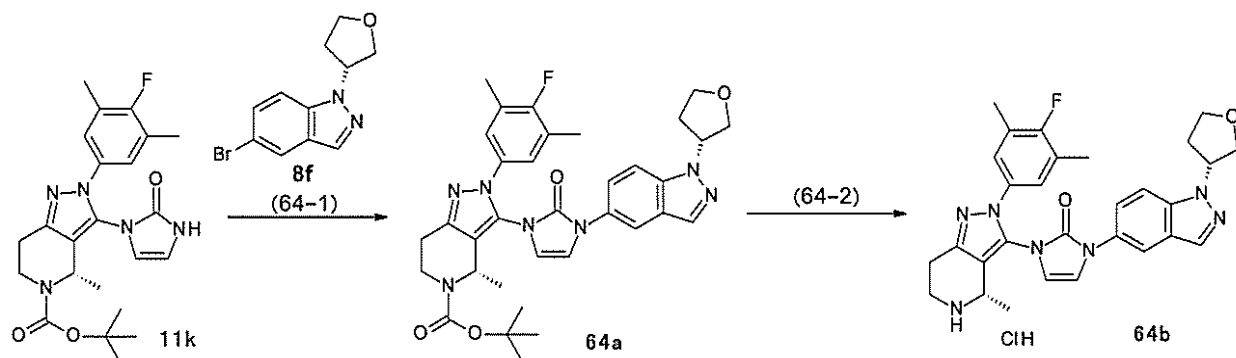
LC/MS 質量分析： m/z 402 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間：0.97 分（分析条件：SMD-F A 05-1）。

実施例化合物 64 の合成で使用した化合物 64 b は、以下のように合成した。

【0458】

【化59】



10

【0459】

（工程 64-1）

(4S)-2-((4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-[2-オキソ-3-[1-[(3R)-オキソラン-3-イル]インダゾール-5-イル]イミダゾール-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチル (化合物 64a)

20

工程 11-7 で得られた化合物 11k と工程 8-4 で得られた化合物 8f より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-11 と同様な操作により合成した。

【0460】

LC/MS 質量分析： m/z 628 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間：1.32 分（分析条件：SMD-F A 05-1）。

（工程 64-2）

1-[(4S)-2-((4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-3-[1-[(3R)-オキソラン-3-イル]インダゾール-5-イル]イミダゾール-2-オン塩酸塩 (化合物 64b)

30

工程 64-1 で得られた化合物 64a より、適切な試薬を用い、実施例 11 の工程 11-8 と同様な操作により合成した。

【0461】

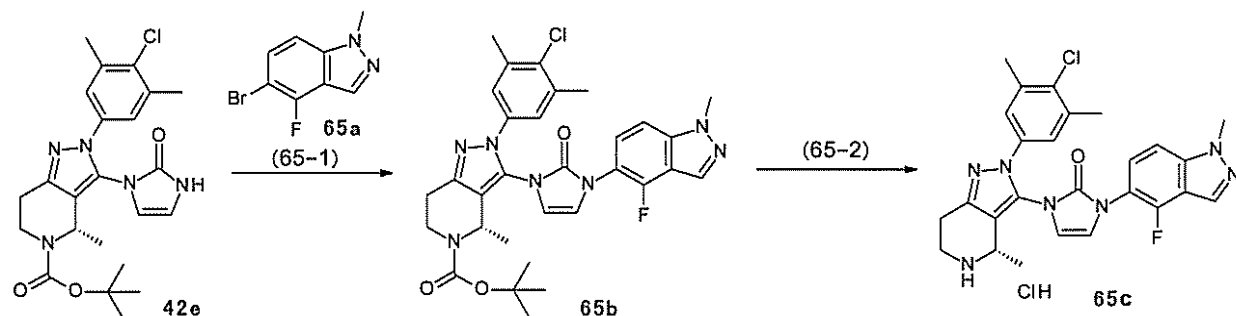
LC/MS 質量分析： m/z 528 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間：0.78 分（分析条件：SMD-F A 05-1）。

実施例化合物 65 の合成で使用した化合物 65 c は、以下のように合成した。

【0462】

【化60】



40

【0463】

（工程 65-1）

50

(4S)-2-(4-クロロ-3,5-ジメチルフェニル)-3-[3-(4-フルオロ-1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチル (化合物 65b)

工程 42-4 で得られた化合物 42e と 5-ブロモ-4-フルオロ-1-メチルインダゾール (化合物 65a) より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-11 と同様な操作により合成した。

【0464】

LC/MS 質量分析: m/z 606 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 1.38 分 (分析条件: SMD-FA05-1)。

10

(工程 65-2)

1-[(4S)-2-(4-クロロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-3-(4-フルオロ-1-メチルインダゾール-5-イル)イミダゾール-2-オン塩酸塩 (化合物 65c)

工程 65-1 で得られた化合物化合物 65b より、適切な試薬を用い、実施例 11 の工程 11-8 と同様な操作により合成した。

【0465】

LC/MS 質量分析: m/z 506 ($[M+H]^+$)。

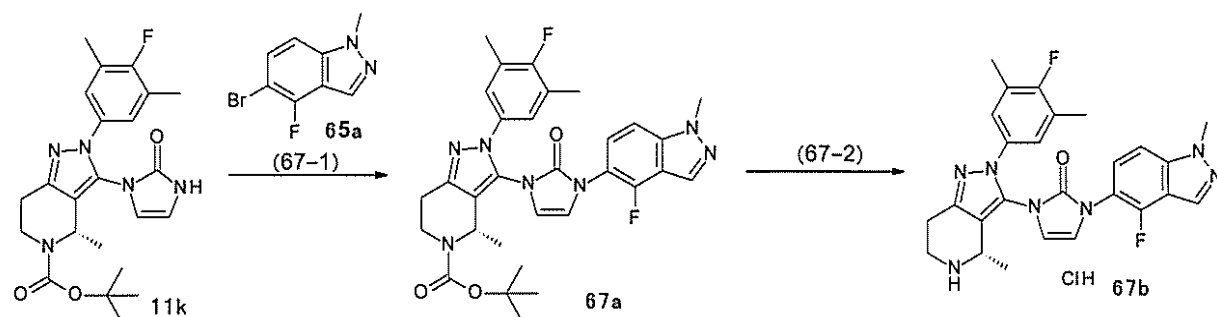
LC/MS 保持時間: 0.86 分 (分析条件: SMD-FA05-1)。

20

実施例化合物 67 の合成で使用した化合物 67b は、以下のように合成した。

【0466】

【化 61】



30

【0467】

(工程 67-1)

(4S)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-3-[3-(4-フルオロ-1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチル (化合物 67a)

工程 11-7 で得られた化合物 11k と 5-ブロモ-4-フルオロ-1-メチルインダゾール (化合物 65a) より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-11 と同様な操作により合成した。

40

【0468】

LC/MS 質量分析: m/z 590 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 1.31 分 (分析条件: SMD-FA05-1)。

(工程 67-2)

1-[(4S)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-3-(4-フルオロ-1-メチルインダゾール-5-イル)イミダゾール-2-オン塩酸塩 (化合物 67b)

工程 67-1 で得られた化合物化合物 67a より、適切な試薬を用い、実施例 11 の工

50

程 11-8 と同様な操作により合成した。

【0469】

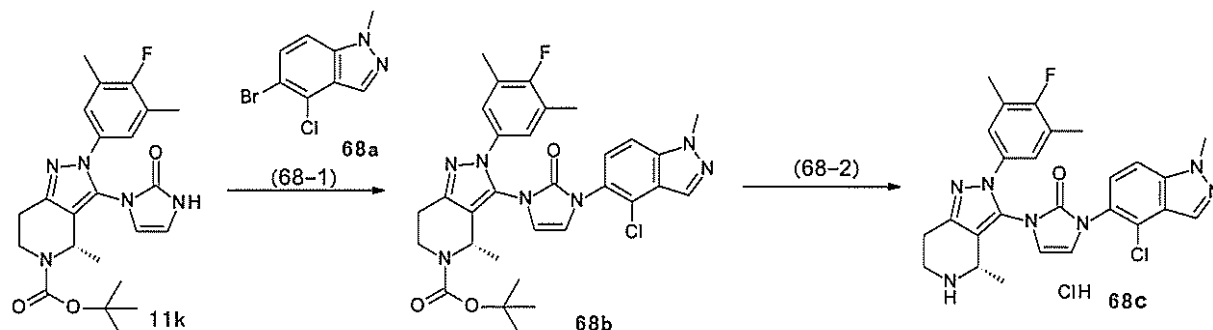
LC/MS 質量分析： m/z 490 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間：0.80 分（分析条件：SMD-FA05-1）。

実施例化合物 68 の合成で使用した化合物 68c は、以下のように合成した。

【0470】

【化 62】



10

【0471】

（工程 68-1）

(4S)-3-[3-(4-クロロ-1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチル（化合物 68b）

20

工程 11-7 で得られた化合物 11k と 5-ブromo-4-クロロ-1-メチルインダゾール（化合物 68a）より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-11 と同様な操作により合成した。

【0472】

LC/MS 質量分析： m/z 606 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間：1.34 分（分析条件：SMD-FA05-1）。

（工程 68-2）

1-(4-クロロ-1-メチルインダゾール-5-イル)-3-[(4S)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]イミダゾール-2-オン塩酸塩（化合物 68c）

30

工程 68-1 で得られた化合物 68b より、適切な試薬を用い、実施例 11 の工程 11-8 と同様な操作により合成した。

【0473】

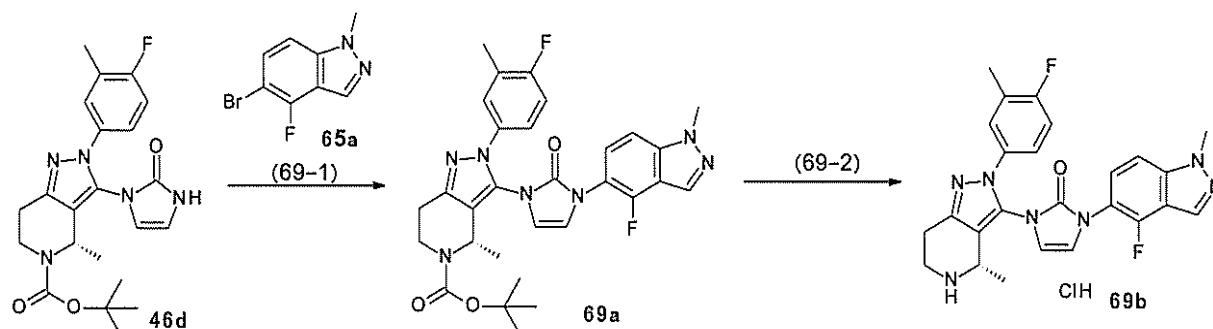
LC/MS 質量分析： m/z 506 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間：0.83 分（分析条件：SMD-FA05-1）。

実施例化合物 69 の合成で使用した化合物 69b は、以下のように合成した。

【0474】

【化 63】



50

【0475】

(工程69-1)

(4S)-3-[3-(4-フルオロ-1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチル (化合物69a)

工程46-3で得られた化合物46dと5-ブロモ-4-フルオロ-1-メチルインダゾール (化合物65a) より、適切な試薬を用い、実施例1の工程1-11と同様な操作により合成した。

【0476】

10

LC/MS質量分析： m/z 576 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：1.25分 (分析条件：SMD-FA05-1)。

(工程69-2)

1-(4-フルオロ-1-メチルインダゾール-5-イル)-3-[(4S)-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]イミダゾール-2-オン塩酸塩 (化合物69b)

工程69-1で得られた化合物69aより、適切な試薬を用い、実施例11の工程11-8と同様な操作により合成した。

【0477】

20

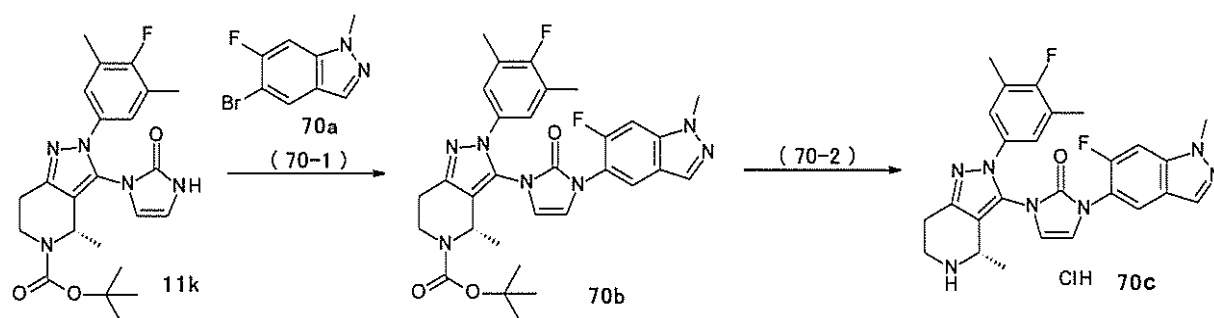
LC/MS質量分析： m/z 476 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：0.77分 (分析条件：SMD-FA05-1)。

実施例化合物70の合成で使用した化合物70cは、以下のように合成した。

【0478】

【化64】



30

【0479】

(工程70-1)

(4S)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-3-[3-(6-フルオロ-1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチル (化合物70b)

工程11-7で得られた化合物11kと5-ブロモ-6-フルオロ-1-メチルインダゾール (化合物70a) より、適切な試薬を用い、実施例1の工程1-11と同様な操作により合成した。

40

【0480】

LC/MS質量分析： m/z 590 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：1.28分 (分析条件：SMD-FA05-1)。

(工程70-2)

1-[(4S)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-3-(6-フルオロ-1-メチルインダゾール-5-イル)イミダゾール-2-オン塩酸塩 (化合物

50

70c)

工程70-1で得られた化合物70bより、適切な試薬を用い、実施例11の工程11-8と同様な操作により合成した。

【0481】

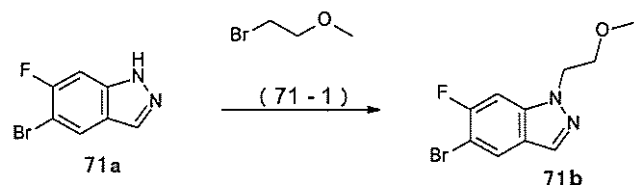
LC/MS質量分析： m/z 490 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：0.81分（分析条件：SMD-FA05-1）。

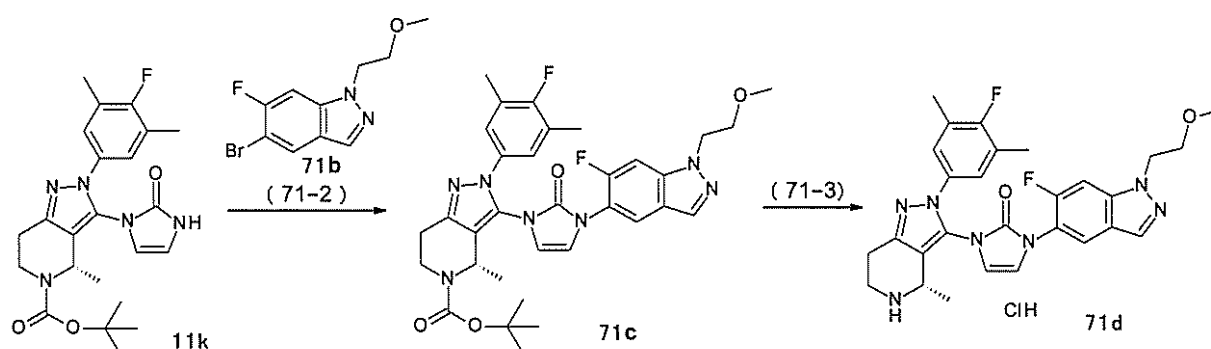
実施例化合物71の合成で使用した化合物71bは、以下のように合成した。

【0482】

【化65】



10



20

【0483】

(工程71-1)

5-ブロモ-6-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)インダゾール (化合物71b)

5-ブロモ-6-フルオロ-1H-インダゾール (化合物71a) より、適切な試薬を用い、実施例8の工程8-4と同様な操作により合成した。

30

【0484】

LC/MS質量分析： m/z 273 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：1.06分（分析条件：SMD-FA05-1）。

(工程71-2)

(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-[6-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)インダゾール-5-イル]-2-オキソイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチル (化合物71c)

工程11-7で得られた化合物11kと工程71-1で得られた化合物71bより、適切な試薬を用い、実施例1の工程1-11と同様な操作により合成した。

40

【0485】

LC/MS質量分析： m/z 634 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：1.30分（分析条件：SMD-FA05-1）。

(工程71-3)

1-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-3-[6-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)インダゾール-5-イル]イミダゾール-2-オン塩酸塩 (化合物71d)

工程71-2で得られた化合物71cより、適切な試薬を用い、実施例11の工程11-8と同様な操作により合成した。

50

【0486】

LC/MS質量分析： m/z 534 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：0.83分（分析条件：SMD-FA05-1）。

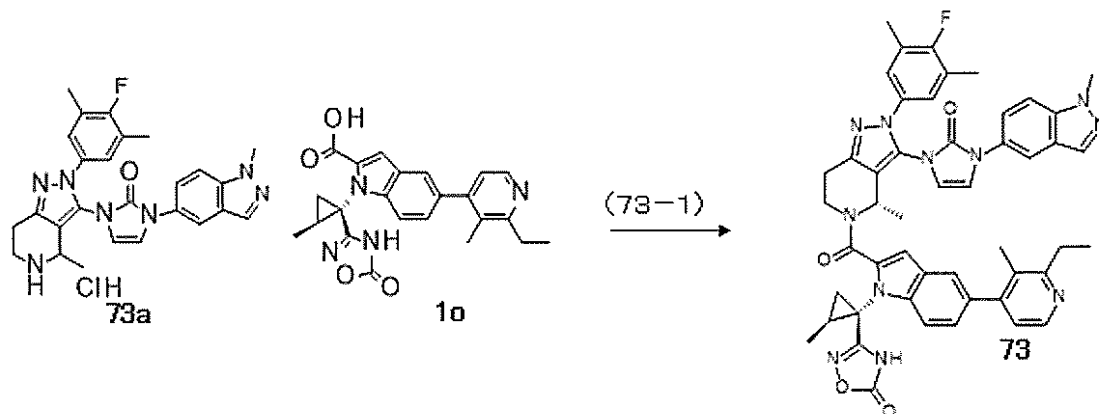
<実施例73> 3-[(1S, 2S)-1-[5-(2-エチル-3-メチルピリジン-4-イル)-2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン（化合物73）の合成

（工程73-1）

10

【0487】

【化66】



20

【0488】

工程61-2で得られた化合物と同様な方法で合成したラセミ体（化合物73a、29.6mg、0.058mmol）と工程1-9で得られた化合物1a（26.8mg、0.064mmol）のDMF（1.5mL）溶液にHATU（26.6mg、0.070mmol）とN,N-ジイソプロピルエチルアミン（18.1mg、0.14mmol）を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、蒸留水で洗浄した。有機層を減圧濃縮し、立体異性体の混合物である残渣を得た。逆相HPLCにて立体異性体を分離し、Entity A（14.5mg、収率29%）および白色固体の表題化合物73であるEntity B（15.5mg、収率31%）を得た。

30

【0489】

分取条件

カラム：YMC Actus ODS-A, 20×100mm, 5μm

溶媒：0.1%ギ酸水溶液/0.1%ギ酸アセトニトリル溶液=40/60（均一系）

流速：20mL/分、室温

Entity A

LC/MS質量分析： m/z 872 ($[M+H]^+$)。

40

【0490】

LC/MS保持時間：0.99分（分析条件：SMD-FA05-3）。

Entity B（化合物73）

LC/MS質量分析： m/z 872 ($[M+H]^+$)。

【0491】

LC/MS保持時間：1.01分（分析条件：SMD-FA05-3）。

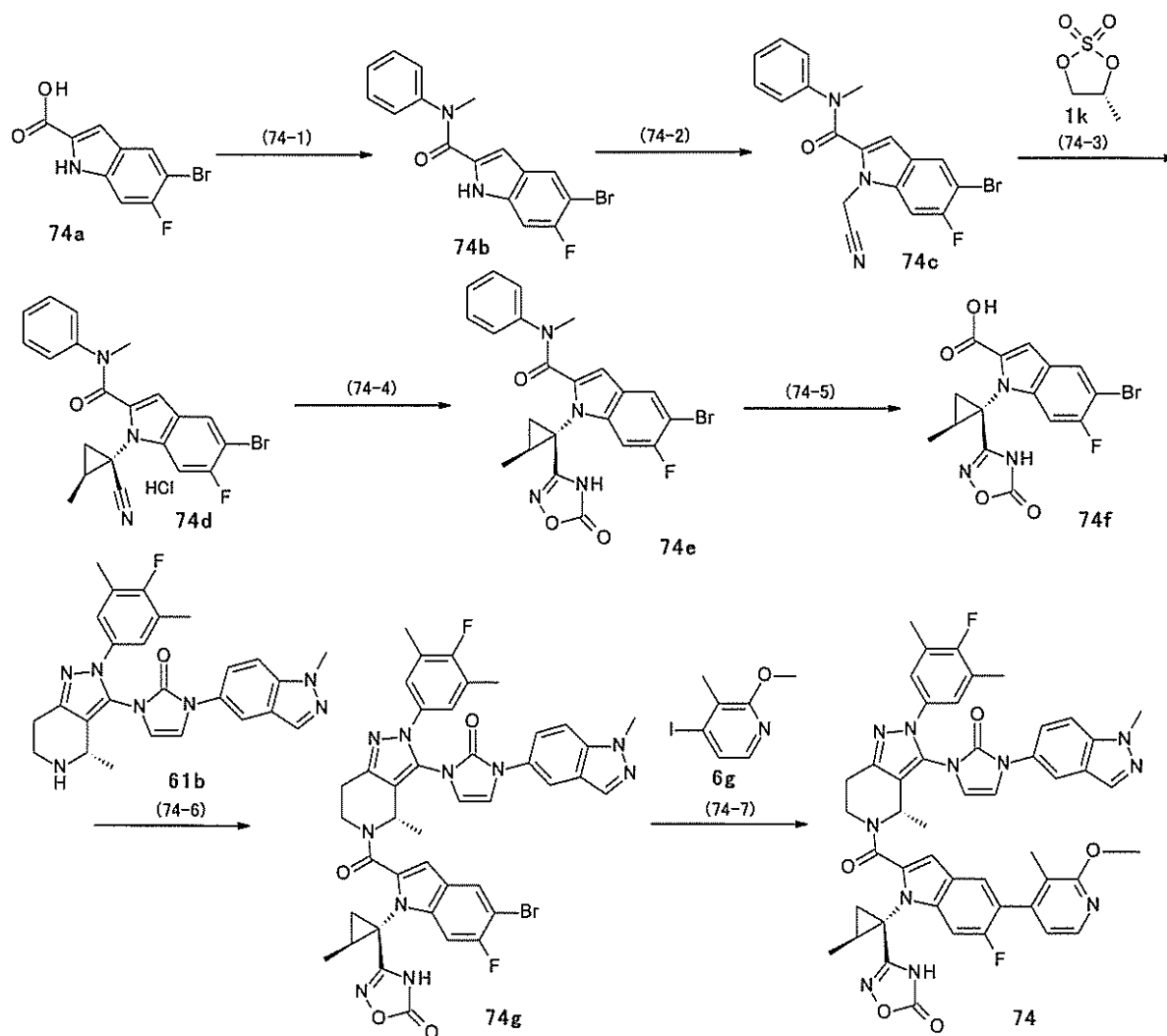
<実施例74> 3-[(1S, 2S)-1-[6-フルオロ-2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(2-メトキシ-3-メチ

50

ルピリジン-4-イル) インドール-1-イル] -2-メチルシクロプロピル] -4H-
1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン (化合物 74) の合成

【0492】

【化67】



10

20

30

【0493】

(工程 74-1)

5-ブロモ-6-フルオロ-N-メチル-N-フェニル-1H-インドール-2-カル
ボキサミド (化合物 74b)

5-ブロモ-6-フルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸 (化合物 74a) より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-10 と同様な操作により合成した。

【0494】

LC/MS 質量分析: m/z 347 ($[M+H]^+$)。

40

LC/MS 保持時間: 1.06 分 (分析条件: SMD-TFA05-4)。

(工程 74-2)

5-ブロモ-1-(シアノメチル)-6-フルオロ-N-メチル-N-フェニルインド
ール-2-カルボキサミド (化合物 74c)

工程 74-1 で得られた化合物 74b より、適切な試薬を用い、実施例 9 の工程 9-1 と同様な操作により合成した。

【0495】

LC/MS 質量分析: m/z 386 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 1.06 分 (分析条件: SMD-TFA50-4)。

(工程 74-3)

50

5-ブロモ-1-[(1S, 2S)-1-シアノ-2-メチルシクロプロピル]-6-フルオロ-N-メチル-N-フェニルインドール-2-カルボキサミド (化合物74d)

工程74-2で得られた化合物74cと(4R)-4-メチル-1, 3, 2-ジオキサチオラン 2, 2-ジオキシド (化合物1k) より、適切な試薬を用い、実施例1の工程1-6と同様な操作により合成した。

【0496】

LC/MS質量分析： m/z 426 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：1.04分 (分析条件：SMD-FA10-5)。

(工程74-4)

5-ブロモ-6-フルオロ-N-メチル-1-[(1S, 2S)-2-メチル-1-(5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)シクロプロピル]-N-フェニルインドール-2-カルボキサミド (化合物74e)

工程74-3で得られた化合物74dより、適切な試薬を用い、実施例1の工程1-8と同様な操作により合成した。

【0497】

LC/MS質量分析： m/z 485 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：1.33分 (分析条件：SMD-FA05-1)。

(工程74-5)

5-ブロモ-6-フルオロ-1-[(1S, 2S)-2-メチル-1-(5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)シクロプロピル]インドール-2-カルボン酸 (化合物74f)

工程74-4で得られた化合物74eより、適切な試薬を用い、実施例6の工程6-4と同様な操作により合成した。

【0498】

LC/MS質量分析： m/z 396 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：0.80分 (分析条件：SQD-FA05-1)。

(工程74-6)

3-[(1S, 2S)-1-[5-ブロモ-6-フルオロ-2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン (化合物74g)

工程74-5で得られた化合物74fおよび工程61-2で得られた化合物61bより、適切な試薬を用い、実施例1の工程1-10と同様な操作により合成した。

【0499】

LC/MS質量分析： m/z 849 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：1.42分 (分析条件：SMD-FA05-1)。

(工程74-7)

3-[(1S, 2S)-1-[6-フルオロ-2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(2-メトキシ-3-メチルピリジン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン (化合物74)

工程74-6で得られた化合物74gおよび4-ヨード-2-メトキシ-3-メチルピリジン (化合物6g)、ならびに適切な試薬を用いて、実施例6の工程6-5と同様な操作により合成した。

【0500】

LC/MS質量分析： m/z 892 ($[M+H]^+$)。

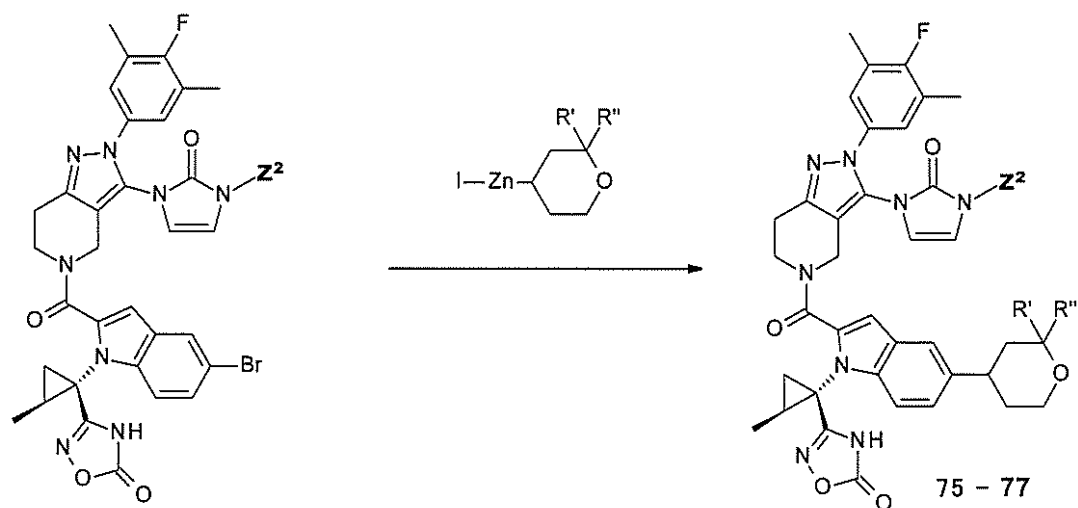
LC/MS保持時間：1.48分 (分析条件：SMD-TFA05-1)。

<実施例 75 ～ 77>

インドールブロマイド化合物およびヨード（オキサン-4-イル）亜鉛誘導体、ならびに適切な試薬を用いて、実施例 8 の工程 8-1 と同様な操作を行い、以下の反応により表 2-6 に示す実施例化合物 75 ～ 77 を得た。

【0501】

【化68】



【0502】

【表 2 - 6】

表 2 - 6. 得られた実施例化合物 7 5 ~ 7 7

実施例番号	構造	化合物名	分析条件	LC/M S 保持時間 (分)	LC/MS 質量分析 (m/z)
7 5		3-[(1S, 2S)-1-[2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(6-オキサスピロ[4. 5]デカン-9-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA 0 5-2	1. 57	878 ([M+H] ⁺)
7 6		3-[(1S, 2S)-1-[5-(2, 2-ジメチルオキサン-4-イル)-2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-[1-(2-メトキシエチル)インダゾール-5-イル]-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA 0 5-2	1. 44	895 ([M+H] ⁺)
7 7		3-[(1S, 2S)-1-[5-[(2S, 4S)-(2-エチルオキサン-4-イル)-2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA 0 5-2	1. 51	851 ([M+H] ⁺)

【0503】

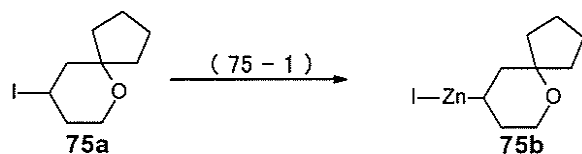
実施例化合物 7 5 の合成で使用した化合物 7 5 b は、以下のように合成した。

(工程 7 5 - 1)

ヨード (6-オキサスピロ[4. 5]デカン-9-イル) 亜鉛 (化合物 7 5 b)

【0504】

【化 6 9】



【0505】

9-ヨード-6-オキサスピロ[4.5]デカン(化合物75a)より、適切な試薬を用い、実施例41の工程41-1と同様な操作により合成した。

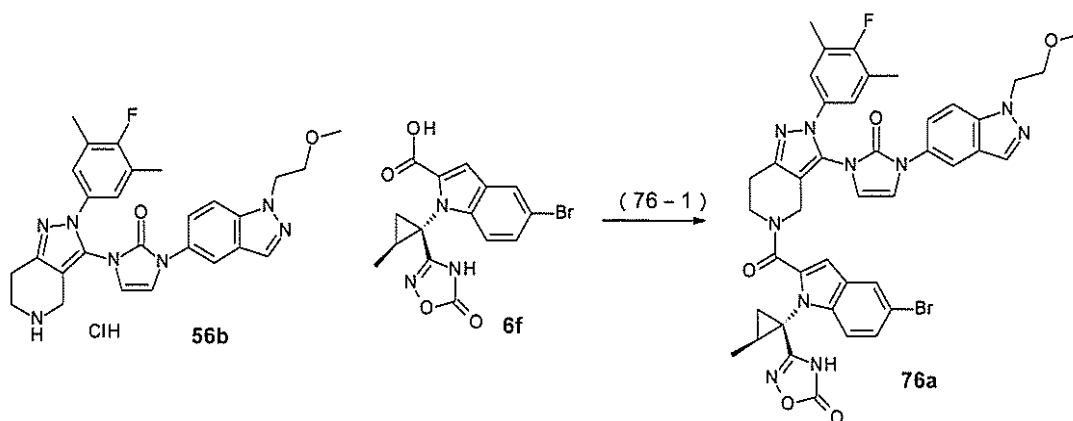
この化合物は、次工程に直接使用した。

【0506】

実施例化合物76の合成で使用した化合物76aは、以下のように合成した。

【0507】

【化70】



10

【0508】

20

(工程76-1)

3-[(1S, 2S)-1-[5-ブromo-2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-[1-(2-メトキシエチル)インダゾール-5-イル]-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン(化合物76a)

工程56-1で得られた化合物56bと工程6-4で得られた化合物6fより、適切な試薬を用い、実施例1の工程1-10と同様な操作により合成した。

【0509】

30

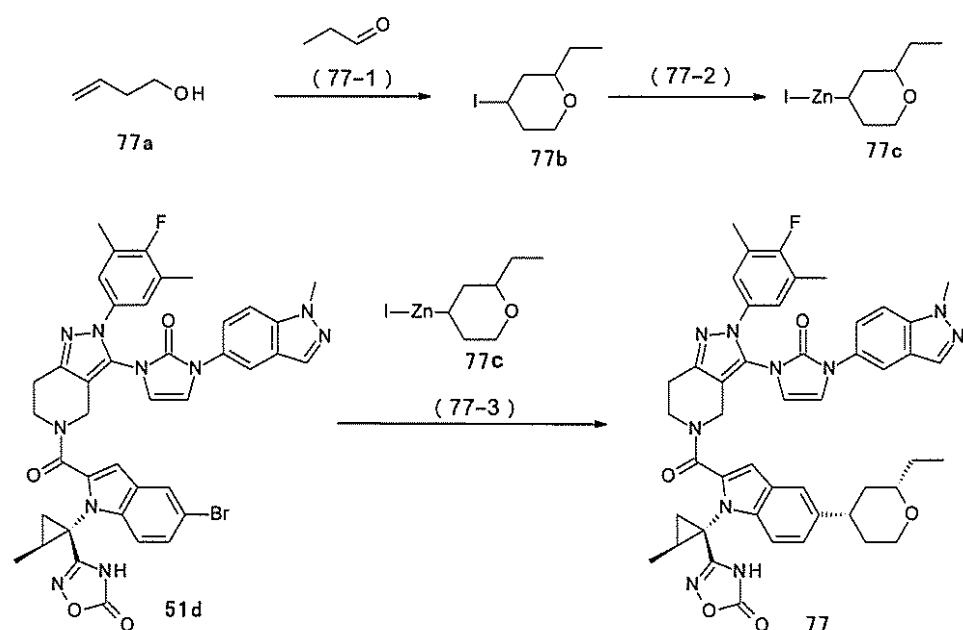
LC/MS質量分析： m/z 861 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：1.45分(分析条件：SMD-FA05-2)。

<実施例77>

【0510】

【化 7 1】



【0511】

(工程 77-1)

2-エチル-4-ヨードオキシサン (化合物 77b)

ブター-3-エン-1-オール (0.588 mL、6.93 mmol) の酢酸 (2.48 mL) 溶液に、プロピオンアルデヒド (0.650 mL、9.01 mmol) とヨウ化リチウム (2.78 g、20.8 mmol) を順次加え、60℃で1時間攪拌した。反応混合物に水を加えてジクロロメタンで抽出した。有機層を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し (150 hPa を下限とした)、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 0:1 から 1:9) で精製し、淡黄色油状物の表題化合物 77b をジアステレオマー混合物として (1.12 g、収率 67%、syn:anti = 1.00:0.45) 得た。

【0512】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

syn δ: 4.31–4.23 (1H, m), 3.90–3.82 (1H, m), 3.44–3.37 (1H, m), 3.21–3.15 (1H, m), 2.37–1.38 (6H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz)。

【0513】

anti δ: 4.87–4.84 (1H, m), 3.90–3.82 (2H, m), 3.70–3.64 (1H, m), 2.37–1.38 (6H, m), 0.94 (3H, t, J = 7.6 Hz)。

【0514】

(工程 77-2)

(2-エチルオキシサン-4-イル)-ヨード亜鉛 (化合物 77c)

亜鉛 (102 mg、1.56 mmol) の DMA (0.25 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、クロロ(トリメチル)シラン (0.017 mL、0.137 mmol) と 1,2-ジブromoエタン (0.012 mL、0.137 mmol) の混合物を、65℃以下を保持するようにゆっくりと滴下し、室温にて15分間攪拌した。続いて、工程 77-1 で得られた化合物 77b (300 mg、1.25 mmol) の DMA (0.625 mL) 溶液を、65℃以下を保持するようにゆっくりと滴下し、窒素雰囲気下、室温にて30分間攪拌し、表題化合物 77c のジアステレオマー混合物の DMA 溶液 (0.86 M) を得た。

【0515】

(工程 77-3)

3-[(1S, 2S)-1-[5-(2-エチルオキシ-4-イル)-2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン (化合物 77)

工程 51-4 で得られた化合物 51d (40.0 mg、0.049 mmol) の DMA (0.163 mL) 溶液に、酢酸パラジウム (II) (2.20 mg、0.00978 mmol)、2-(2-ジシクロヘキシルホスファニルフェニル)-1-N, 1-N, 3-N, 3-N-тетраметилбензен-1, 3-ジアミン (8.54 mg、0.020 mmol) を加え、減圧脱気した後、窒素置換をし、室温にて 5 分間攪拌した。続いて、工程 77-2 で得られた化合物 77c の DMA (0.86 mL、0.398 mmol、0.342 mmol) 溶液を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応混合物にギ酸を加えて、逆相シリカゲルクロマトグラフィー (アセトニトリル/水、0.1% ギ酸) で精製し、syn 体ジアステレオマー混合物を得た。syn 体ジアステレオマー混合物を逆相 HPLC にて立体異性体に分離し、白色アモルファス状物の Entity A (17.4 mg、収率 41%) および白色アモルファス状物の表題化合物 77 である Entity B (14.9 mg、収率 37%) を得た。

【0516】

分取条件

カラム: CHIRALCEL OD-RH 5 μm, 4.6 mm × 150 mm (Daicel)

溶媒: 0.1% ギ酸水溶液 / 0.1% ギ酸アセトニトリル溶液 = 20 / 80 (均一系)

流速: 1.0 mL / 分、室温

Entity A

LC/MS 質量分析: m/z 851 ([M+H]⁺)。

【0517】

HPLC 保持時間: 4.99 分 (分取条件)。

LC/MS 保持時間: 1.46 分 (分析条件: SMD-FA05-1)。

Entity B (化合物 77)

LC/MS 質量分析: m/z 851 ([M+H]⁺)。

【0518】

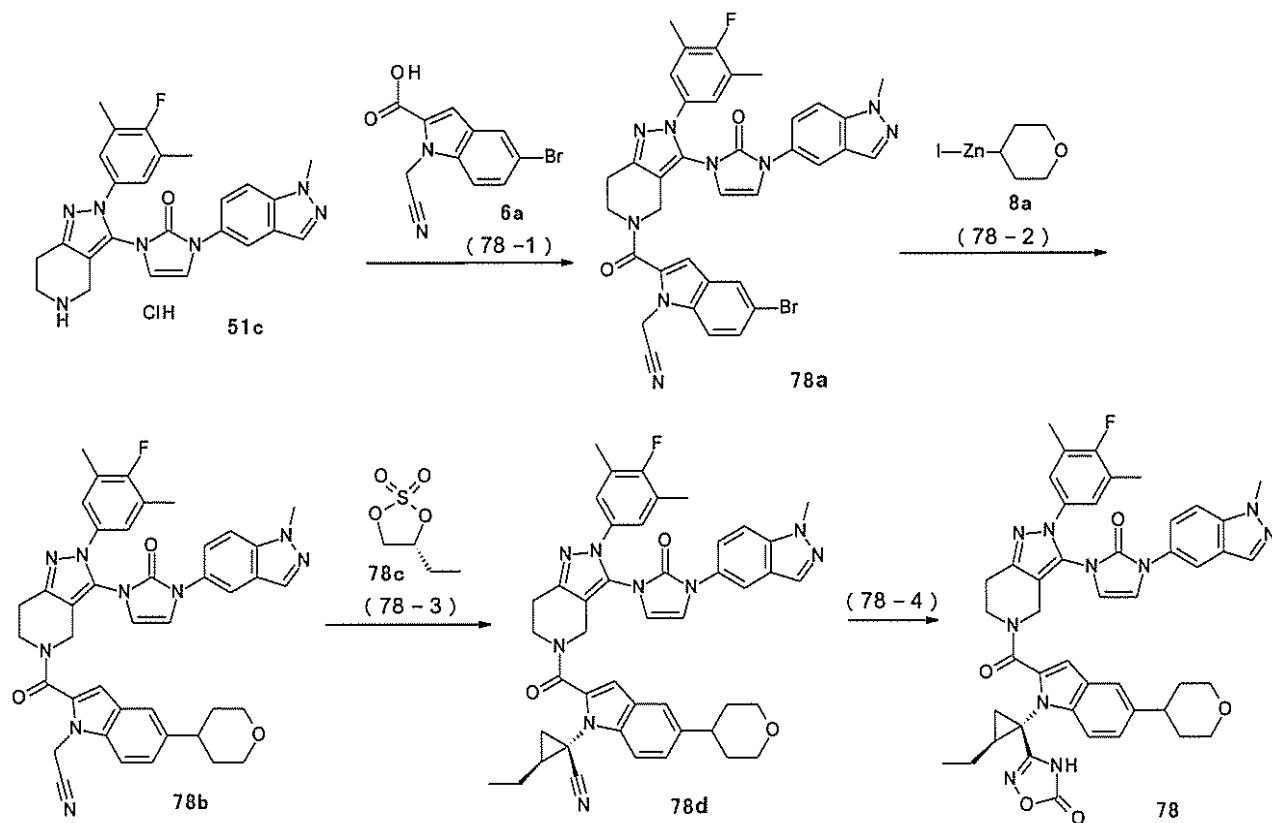
HPLC 保持時間: 6.64 分 (分取条件)。

LC/MS 保持時間: 1.46 分 (分析条件: SMD-FA05-1)。

<実施例 78> 3-[(1S, 2S)-2-エチル-1-[2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキシ-4-イル)インドール-1-イル]シクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン (化合物 78) の合成

【0519】

【化 7 2】



10

20

【0520】

(工程 78-1)

2-[5-ブromo-2-[2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]アセトニトリル (化合物 78a)

工程 51-3 で得られた化合物 51c と 5-ブromo-1-(シアノメチル)インドール-2-カルボン酸 (化合物 6a) より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-10 と同様な操作により合成した。

30

【0521】

LC/MS 質量分析: m/z 718 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 1.30 分 (分析条件: SMD-FA05-1)。

(工程 78-2)

2-[2-[2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-1-イル]アセトニトリル (化合物 78b)

工程 78-1 で得られた化合物 78a と (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) 亜鉛 (II) ヨウ化物 (化合物 8a) より、適切な試薬を用い、実施例 8 の工程 8-1 と同様な操作により合成した。

40

【0522】

LC/MS 質量分析: m/z 724 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 1.21 分 (分析条件: SMD-FA05-1)。

(工程 78-3)

(1S,2S)-2-エチル-1-[2-[2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボ

50

ニル] - 5 - (オキサシ - 4 - イル) インドール - 1 - イル] シクロプロパン - 1 - カル
ボニトリル (化合物 78 d)

工程 78 - 2 で得られた化合物 78 b より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1 - 6
と同様な操作により合成した。

【0523】

LC/MS 質量分析: m/z 778 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 1.27 分 (分析条件: SMD - FA05 - RP)。

(工程 78 - 4)

3 - [(1S, 2S) - 2 - エチル - 1 - [2 - [2 - (4 - フルオロ - 3, 5 - ジメ
チルフェニル) - 3 - [3 - (1 - メチルインダゾール - 5 - イル) - 2 - オキソイミ
ダゾール - 1 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 -
カルボニル] - 5 - (オキサシ - 4 - イル) インドール - 1 - イル] シクロプロピル] -
4 H - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン (化合物 78)

10

工程 78 - 2 で得られた化合物 78 d より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1 - 8
と同様な操作により合成した。

【0524】

LC/MS 質量分析: m/z 837 ($[M+H]^+$)。

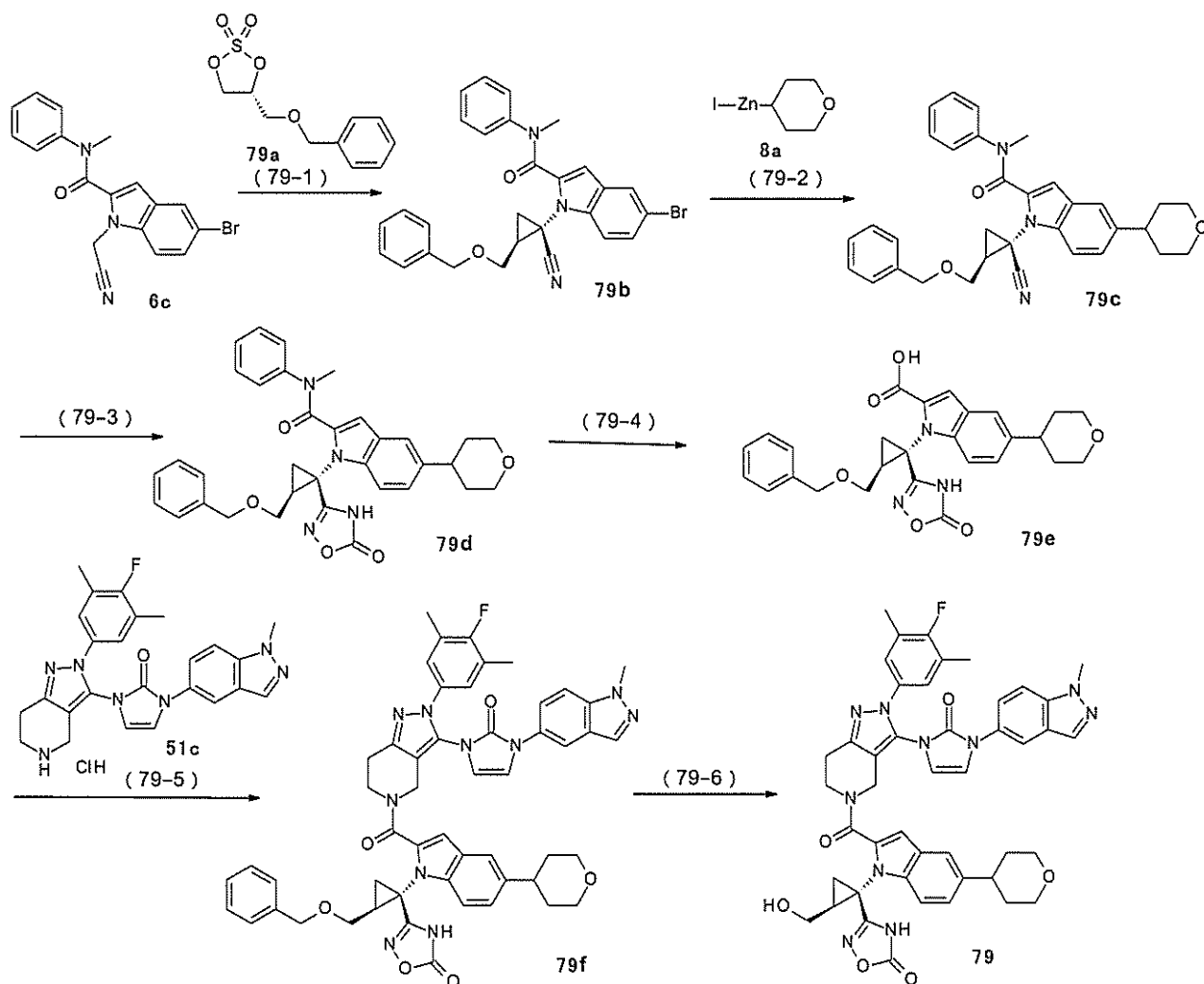
LC/MS 保持時間: 1.39 分 (分析条件: SMD - TFA05 - 2)。

<実施例 79> 3 - [(1S, 2S) - 1 - [2 - [2 - (4 - フルオロ - 3, 5 - ジ
メチルフェニル) - 3 - [3 - (1 - メチルインダゾール - 5 - イル) - 2 - オキソイミ
ダゾール - 1 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5
- カルボニル] - 5 - (オキサシ - 4 - イル) インドール - 1 - イル] - 2 - (ヒドロキ
シメチル) シクロプロピル] - 4 H - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン (化合物
79) の合成

20

【0525】

【化 7 3】



10

20

【0526】

30

(工程 79-1)

5-ブromo-1-[(1S, 2S)-1-シアノ-2-(フェニルメトキシメチル)シクロプロピル]-N-メチル-N-フェニルインドール-2-カルボキサミド (化合物 79b)

工程 6-1 で得られた化合物 6c と (4R)-4-(フェニルメトキシメチル)-1,3,2-ジオキサチオラン 2,2-ジオキシド (化合物 79a) より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-6 と同様な操作により合成した。

【0527】

40

LC/MS 質量分析: m/z 514 ($[M+H]^+$).

LC/MS 保持時間: 1.48 分 (分析条件: SMD-FA05-1).

(工程 79-2)

1-[(1S, 2S)-1-シアノ-2-(フェニルメトキシメチル)シクロプロピル]-N-メチル-5-(オキサシ-4-イル)-N-フェニルインドール-2-カルボキサミド (化合物 79c)

工程 79-1 で得られた化合物 79b と (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) 亜鉛 (II) ヨウ化物 (化合物 8a) より、適切な試薬を用い、実施例 8 の工程 8-1 と同様な操作により合成した。

【0528】

50

LC/MS 質量分析: m/z 520 ($[M+H]^+$).

LC/MS 保持時間: 1.37 分 (分析条件: SMD-FA05-1).

(工程 79-3)

N-メチル-5-(オキサシアン-4-イル)-1-[(1S, 2S)-1-(5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-(フェニルメトキシメチル)シクロプロピル]-N-フェニルインドール-2-カルボキサミド (79d)

工程 79-2 で得られた化合物 79c より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-8 と同様な操作により合成した。

【0529】

LC/MS 質量分析: m/z 579 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 1.37 分 (分析条件: SMD-FA05-1)。

(工程 79-4)

5-(オキサシアン-4-イル)-1-[(1S, 2S)-1-(5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-(フェニルメトキシメチル)シクロプロピル]インドール-2-カルボン酸 (79e)

工程 79-3 で得られた化合物 79d より、適切な試薬を用い、実施例 6 の工程 6-4 と同様な操作により合成した。

【0530】

LC/MS 質量分析: m/z 490 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 1.12 分 (分析条件: SMD-FA05-1)。

(工程 79-5)

3-[(1S, 2S)-1-[2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサシアン-4-イル)インドール-1-イル]-2-(フェニルメトキシメチル)シクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン (化合物 79f)

工程 79-4 で得られた化合物 79e と工程 51-3 で得られた化合物 51c より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-10 と同様な操作により合成した。

【0531】

LC/MS 質量分析: m/z 929 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 1.41 分 (分析条件: SMD-FA05-1)。

(工程 79-6)

3-[(1S, 2S)-1-[2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサシアン-4-イル)インドール-1-イル]-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン (化合物 79)

工程 79-5 で得られた化合物 79f (35.4 mg, 0.0381 mmol) のジクロロメタン (0.762 mL) 溶液を 0℃ に冷却し、1 M ボロントリクロライドのヘキサン溶液 (0.191 mL, 0.191 mmol) をゆっくり加えた。反応溶液を室温まで昇温し、105 分間攪拌後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (アセトニトリル/水、0.1% ギ酸) にて精製し、表題化合物 (18.5 mg、収率 50%) を得た。

【0532】

LC/MS 質量分析: m/z 839 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 1.20 分 (分析条件: SMD-TFA05-1)。

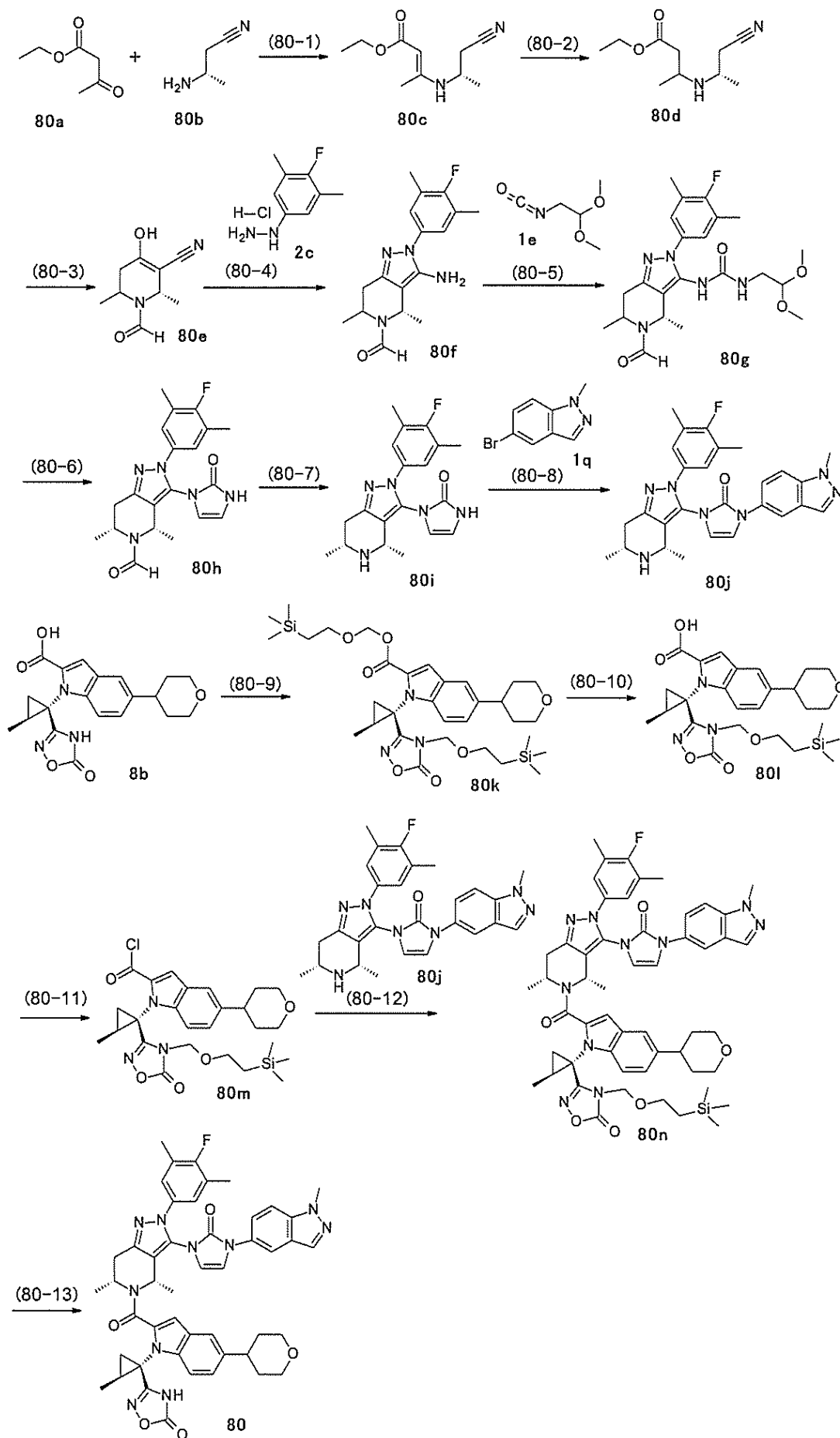
<実施例 80> 3-[(1S, 2S)-1-[2-[2-(4S, 6R)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4, 6-ジメチル-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサシアン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール

(136)

JP 2019-99571 A 2019.6.24

ル－5－オン（化合物 8 0）の合成
【 0 5 3 3 】

【化 7 4】



【 0 5 3 4】

(工程 80-1)

(E)-3-[[(2S)-1-シアノプロパン-2-イル] アミノ] ブタン酸エチル (化合物 80c)

(3S)-3-アミノブタンニトリル (化合物 80b、7.0 g、83.2 mmol) とヨウ素 (2.12 g、8.35 mmol) のアセトニトリル (50 mL) 溶液に、3-オキソブタン酸エチル (化合物 80a、13 g、99.9 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=1:0から3:2) で精製し、表題化合物 80c (9.5 g、収率58%) を黄色油状物質として得た。

【0535】

10

LC/MS 質量分析: m/z 197 ([M+H]⁺)。

LC/MS 保持時間: 0.86 分 (分析条件: SMD-FA10-1)。

(工程 80-2)

3-[[(2S)-1-シアノプロパン-2-イル] アミノ] ブタン酸エチル (化合物 80d)

工程 80-1 で得られた化合物 80c (10 g、51.0 mmol) とナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (43.3 g、204 mmol) のジクロロメタン (200 mL) 溶液に酢酸 (3 mL) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に水と酢酸を加え pH 5 に調整した後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=1:0から1:4) で精製し、表題化合物 80d (5.5 g、収率54%) を黄色油状物質として得た。

20

【0536】

LC/MS 保持時間: 0.83 分 (分析条件: SMD-FA10-4)。

(工程 80-3)

(6S)-1-ホルミル-4-ヒドロキシ-2,6-ジメチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-5-カルボニトリル (化合物 80e)

カリウム tert ブトキシド (680 mg、6.06 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液に、工程 80-2 で得られた化合物 80d (1.0 g、5.04 mmol) のトルエン (5 mL) 溶液を 80℃ にてゆっくり滴下した。80℃ にて1時間攪拌した後、室温に冷却し、(6S)-4-ヒドロキシ-2,6-ジメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-5-カルボニトリルのトルエン溶液を得た。

30

【0537】

0℃ にてギ酸 (7.26 g) に無水酢酸 (12.1 g、118 mmol) のトルエン (5 mL) 溶液をゆっくり滴下し、0℃ にて30分間攪拌した後、調製した (6S)-4-ヒドロキシ-2,6-ジメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-5-カルボニトリルのトルエン溶液をゆっくり滴下した。110℃ にて16時間攪拌した後、室温に冷却し、反応液を減圧下で濃縮、溶媒を留去し、表題化合物 80e を含む混合物 (1.3 g) を油状物質として得た。

【0538】

40

(工程 80-4)

(4S)-3-アミノ-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4,6-ジメチル-7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4,3-c] ピリジン-5-カルバルデヒド (化合物 80f)

工程 80-3 で得られた化合物 80e (1.30 g、7.21 mmol) と (4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル) ヒドラジンの塩酸塩 (化合物 2c、690 mg、3.62 mmol) のエタノール (30 mL) 溶液を 75℃ に昇温し、16時間攪拌した。室温に冷却し、反応液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=1:0から9:1) で精製し、表題化合物 80f (工程 80-3 より二工程、800 mg、収率35%) を黄色固体として得た。

50

【0539】

LC/MS質量分析： m/z 317 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：0.79分（分析条件：SMD-FA10-3）。

（工程80-5）

1-(2,2-ジメトキシエチル)-3-[(4S)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-5-ホルミル-4,6-ジメチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]ウレア（化合物80g）

N, N'-カルボジイミダゾール（1.63g、10.1mmol）のDMA（50mL）溶液に、0℃にて2,2-ジメトキシエタン-1-アミン（1.14g、10.8mmol）を加え、30分間攪拌した。その溶液に、カリウムtert-ブトキシド（5.62g、50.1mmol）と工程80-4で得られた化合物80f（2.64g、8.34mmol）を順次加えた。室温にて6時間攪拌した後、水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、表題化合物80g（2.80g、収率75%）を褐色油状物質として得た。

10

【0540】

LC/MS質量分析： m/z 448 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：0.84分（分析条件：SMD-FA10-2）。

（工程80-6）

(4S, 6R)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4,6-ジメチル-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルバルデヒド（化合物80h）

工程80-5で得られた化合物80g（2.50g、5.59mmol）と4-メチルベンゼンスルホン酸（1.06g、6.16mmol）のDMF（30mL）溶液を80℃に昇温し、2時間攪拌した。室温に冷却した後、水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=1:0から3:1）で精製し、表題化合物（化合物80h）を含むジアステレオ混合物（480mg）を白色固体として得た。

20

【0541】

LC/MS質量分析： m/z 384 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：1.64分（分析条件：SMD-TFA05-6）。

表題化合物（化合物80h：(4S, 6R)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4,6-ジメチル-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルバルデヒド）を含むジアステレオ混合物（480mg、5.59mmol）をSFCにて立体異性体に分離し、表題化合物80hであるEntity A（155mg、収率7.0%）およびEntity B（270mg、収率12%）を取得した。

30

【0542】

SFC分取条件

カラム：CHIRALPAK AD-H, 50×500mm, 3μm (Daicel)

溶媒：超臨界二酸化炭素/エタノール=70:30（均一系）

流速：150mL/分、35℃

検出波長：254nm

Entity A（化合物80h）

SFC保持時間：4.07分。

40

【0543】

LC/MS質量分析： m/z 384 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：2.15分（分析条件：SMD-FA1060-1）。

¹H-NMR（300MHz, DMSO-d₆）δ：10.35（1H, s）, 8.

50

2.4 (1H, s), 7.11 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 6.60–6.58 (2H, m), 5.21–5.14 (1H, m), 4.46–4.21 (1H, m), 2.96–2.89 (1H, m), 2.74–2.68 (1H, m), 2.20 (6H, s), 1.27–1.13 (6H, m)。

【0544】

なお、化合物80hが6R体であることは、2D-NOE SYにより立体配置がシスであることより確定した。

Entity B

SFC保持時間：5.60分。

【0545】

10

LC/MS質量分析： m/z 384 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：2.16分（分析条件：SMD-FA1060-1）。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.35 (1H, s), 8.31 (1H, s), 7.08 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 6.61–6.54 (2H, m), 5.39 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.89–3.84 (1H, m), 2.90 (1H, dd, $J = 3.3, 15.6$ Hz), 2.59–2.51 (1H, m), 2.20 (6H, d, $J = 2.1$ Hz), 1.55 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.18 (3H, d, $J = 6.6$ Hz)。

【0546】

20

(工程80-7)

3-[(4S, 6R)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-1H-イミダゾール-2-オン (化合物80i)

工程80-6で得られた化合物80h (100 mg, 0.261 mmol) のエタノール (1.0 mL) 溶液に5M水酸化ナトリウム水溶液 (0.261 mL) を加え、80℃で10時間攪拌した。室温に冷却し、60時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、白色固体の表題化合物80i (79%、73 mg) を合成した。

【0547】

30

LC/MS質量分析： m/z 356 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：0.44分（分析条件：SQD-FA05-2）。

(工程80-8)

1-[(4S, 6R)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-3-(1-メチルインダゾール-5-イル)イミダゾール-2-オン (化合物80j)

工程80-7で得られた化合物80i (15 mg, 0.042 mmol)、5-ブロモ-1-メチルインダゾール (化合物1q, 10.7 mg, 0.051 mmol)、(1S, 2S)-1-N, 2-N-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン (6.00 mg, 0.042 mmol)、および炭酸カリウム (17.5 mg, 0.127 mmol) のN-メチルピペラジン (0.188 mL) 懸濁液に、ヨウ化銅(I) (4.02 mg, 0.021 mmol) を室温にて加え、その混合液を窒素雰囲気下にて130℃で90分間攪拌した。反応混合物を逆相シリカゲルクロマトグラフィー (アセトニトリル/水, 0.1%ギ酸) で精製し、減圧濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を減圧濃縮して表題化合物80j (17.4 mg, 収率85%) を得た。

40

【0548】

LC/MS質量分析： m/z 486 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：0.51分（分析条件：SQD-FA05-2）。

(工程80-9)

5-(オキサソ-4-イル)-1-[(1S, 2S)-2-[5-オキソ-4-(2-

50

トリメチルシリルエトキシメチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] - 2-メチルシクロプロピル] インドール-2-カルボン酸 2-トリメチルシリルエトキシメチル (化合物 80k)

工程 8-1 で得られた化合物 8b (100mg、0.261mmol) の DMF (2.6mL) 溶液に 55wt% 水素化ナトリウム (34.1mg、0.782mmol) と 2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (0.116mL、0.652mmol) を加え、室温下、1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、濃縮後、得られた残渣を順相カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、黄色ガム状物の表題化合物 80k (147mg、収率 88%) を得た。
LC/MS 保持時間: 1.21 分 (分析条件: SQD-FA05-2)

10

(工程 80-10)

5-(オキサベン-4-イル)-1-[(1S, 2S)-1-[5-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルシクロプロピル] インドール-2-カルボン酸 (80l)

工程 80-9 で得られた化合物 80k (147mg、0.228mmol) のジクロロメタン (2.3mL) 溶液に、臭化マグネシウム・ジエチルエーテル錯体 (295mg、1.14mmol) を加えて、0℃で 6.5 時間攪拌した。室温に昇温し 30 分間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、濃縮後、残渣を DMSO と水で希釈し、逆相クロマトグラフィー (アセトニトリル/水、0.1% ギ酸) で精製し、表題化合物 80l (60mg、収率 51%) を合成した。

20

【0549】

LC/MS 質量分析: m/z 512 ([M-H]⁻)。

LC/MS 保持時間: 1.03 分 (分析条件: SQD-FA05-2)。

(工程 80-11)

5-(オキサベン-4-イル)-1-[(1S, 2S)-2-[5-オキソ-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチルシクロプロピル] インドール-2-カルボニルクロリド (化合物 80m)

工程 80-10 で得られた化合物 80l (18mg、0.036mmol) のアセトニトリル (0.36mL) 溶液に、1-クロロ-N, N, 2-トリメチルプロパー-1-エン-1-アミン (0.0057mL、0.043mmol) を加えて、室温下、2時間攪拌後濃縮して表題化合物 80m の粗生成物を得た。この化合物は、次工程に直接使用した。

30

【0550】

(工程 80-12)

3-[(1S, 2S)-2-[2-[(4S, 6R)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4, 6-ジメチル-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキシイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサベン-4-イル) インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン (化合物 80n)

工程 80-11 で得られた化合物 80m を THF (0.717mL) に溶解し、工程 80-8 で得られた化合物 80j (19.1mg、0.036mmol) と N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.0188mL、0.108mmol) を加えて、室温下、22 時間攪拌後、メタノールとギ酸を加えた。濃縮し、残渣を DMSO と水で希釈し、逆相カラムクロマトグラフィー (アセトニトリル/水、0.1% ギ酸) で精製し、表題化合物 80n (32mg、収率 91%) を合成した。

40

【0551】

LC/MS 質量分析: m/z 982 ([M+H]⁺)。

LC/MS 保持時間: 1.12 分 (分析条件: SQD-FA50-1)。

(工程 80-13)

3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S, 6R)-2-(4-フルオロ-3, 5-

50

ジメチルフェニル) - 4, 6 - ジメチル - 3 - [3 - (1 - メチルインダゾール - 5 - イ
ル) - 2 - オキソイミダゾール - 1 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4,
3 - c] ピリジン - 5 - カルボニル] - 5 - (オキサシ - 4 - イル) インドール - 1 - イ
ル] - 2 - メチルシクロプロピル] - 4 H - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン (
化合物 80)

工程 80 - 12 で得られた化合物 80 n (32 mg、0.033 mmol) の THF (0.326 mL) 溶液に、酢酸 (0.0019 mL、0.033 mmol) と 1 M テトラ
ブチルアンモニウムフルオリドの THF 溶液 (0.065 mL、0.065 mmol) を
加えて 80 °C で 66 時間攪拌した。酢酸 (0.0019 mL、0.033 mmol) と 1
M テトラブチルアンモニウムフルオリドの THF 溶液 (0.065 mL、0.065 mmol) を加えて 23.5 時間攪拌し、さらに 1 M テトラブチルアンモニウムフルオリドの
THF 溶液 (0.065 mL、0.065 mmol) を加え、7 時間攪拌後、ギ酸を加え
た。濃縮後、DMSO と水で希釈し、逆相カラムクロマトグラフィー (アセトニトリル /
水、0.1 % ギ酸) で精製し、表題化合物 80 (18 mg、収率 65 %) を合成した。

10

【0552】

LC / MS 質量分析：m / z 851 ([M + H]⁺)。

LC / MS 保持時間：1.42 分 (分析条件：SMD - TFA 05 - 1)。

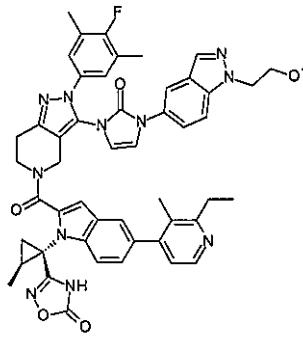
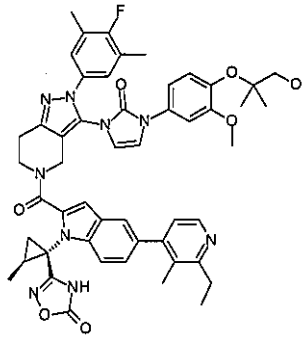
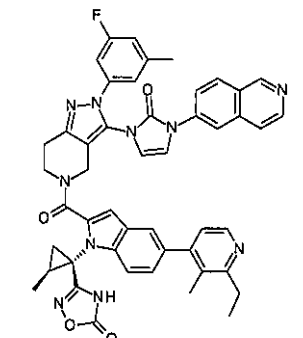
また、実施例 1 ~ 80 と同様に、以下の表 2 - 7 に示す実施例化合物 101 ~ 159 を
得た。

【0553】

20

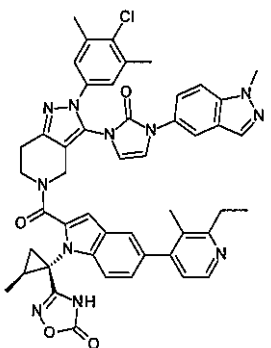
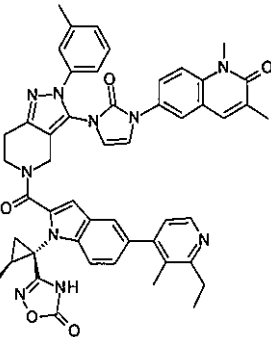
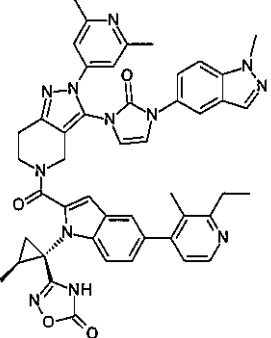
【表 2 - 7 - 1】

表 2 - 7. 得られた実施例化合物 101 ~ 159

実施例番号	構造	化合物名	分析条件	LC/M S 保持時間 (分)	LC/MS 質量分析 (m/z)
101		3-[(1S, 2S)-1-[5-(2-エチル-3-メチルピリジン-4-イル)-2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-[1-(2-メトキシエチル)インダゾール-5-イル]-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA0 5-3	1.16	902 ([M+H] ⁺)
102		3-[(1S, 2S)-1-[5-(2-エチル-3-メチルピリジン-4-イル)-2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-[4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ-3-メトキシフェニル]-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA0 5-3	1.17	922 ([M+H] ⁺)
103		3-[(1S, 2S)-1-[5-(2-エチル-3-メチルピリジン-4-イル)-2-[2-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)-3-(3-イソキノリン-6-イル-2-オキソイミダゾール-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA0 5-3	0.96	841 ([M+H] ⁺)

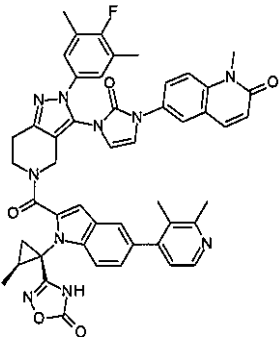
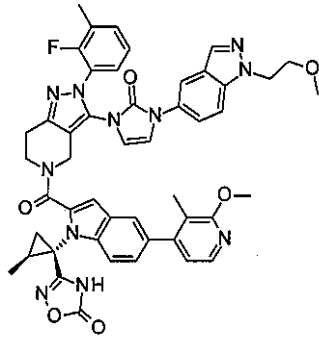
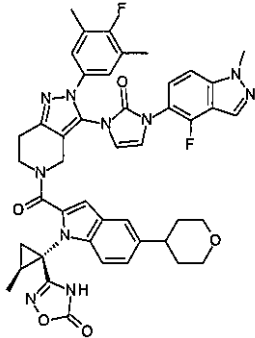
【0554】

【表 2 - 7 - 2】

104		3-[(1S, 2S)-1-[2-[2-(4-クロロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(2-エチル-3-メチルピリジン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-3	1.20	875 ([M+H] ⁺)
105		3-[(1S, 2S)-1-[2-[3-[3-(1, 3-ジメチル-2-オキソキノリン-6-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-2-(3-メチルフェニル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(2-エチル-3-メチルピリジン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-3	1.16	867 ([M+H] ⁺)
106		3-[(1S, 2S)-1-[2-[2-(2, 6-ジメチルピリジン-4-イル)-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(2-エチル-3-メチルピリジン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-3	0.86	841 ([M+H] ⁺)

【0555】

【表 2 - 7 - 3】

107		3-[(1S, 2S)-1- - [5-(2, 3-ジメチ ルピリジン-4-イル)- 2-[2-(4-フルオロ -3, 5-ジメチルフェニ ル)-3-[3-(1-メ チル-2-オキソキノリン -6-イル)-2-オキソ イミダゾール-1-イル] -6, 7-ジヒドロ-4H- ピラゾロ[4, 3-c] ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル] -2-メチルシクロプロピ ル]-4H-1, 2, 4- オキサジアゾール-5-オ ン	SMD- TFA0 5-3	1.09	871 ([M+H] ⁺)	10
108		3-[(1S, 2S)-1- - [2-[2-(2-フル オロ-3-メチルフェニル)-3-[3-[1-(2 -メトキシエチル)イン ダゾール-5-イル]-2- オキソイミダゾール-1- イル]-6, 7-ジヒドロ -4H-ピラゾロ[4, 3 -c]ピリジン-5-カル ボニル]-5-(2-メト キシ-3-メチルピリジン -4-イル)インドール- 1-イル]-2-メチルシ クロプロピル]-4H-1 , 2, 4-オキサジアゾ ール-5-オン	SMD- TFA0 5-3	1.38	890 ([M+H] ⁺)	20
109		3-[(1S, 2S)-1- - [2-[2-(4-フル オロ-3, 5-ジメチルフ ェニル)-3-[3-(4 -フルオロ-1-メチルイ ンダゾール-5-イル)- 2-オキソイミダゾール- 1-イル]-6, 7-ジヒ ドロ-4H-ピラゾロ[4 , 3-c]ピリジン-5- カルボニル]-5-(オキ サン-4-イル)インド ール-1-イル]-2-メチ ルシクロプロピル]-4H -1, 2, 4-オキサジア ゾール-5-オン	SMD- TFA0 5-1	1.34	841 ([M+H] ⁺)	30 40

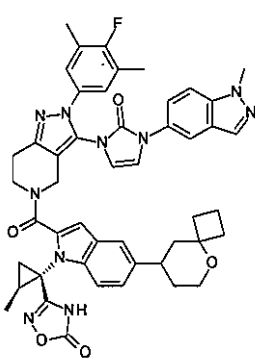
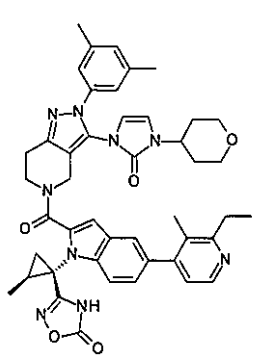
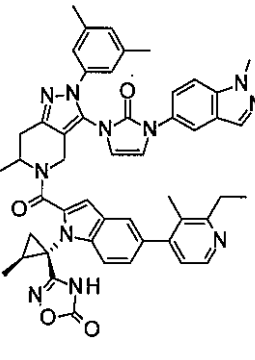
【0556】

【表 2 - 7 - 4】

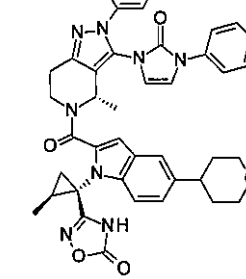
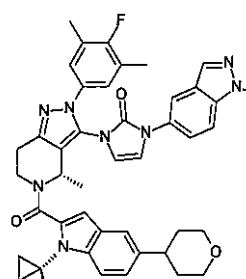
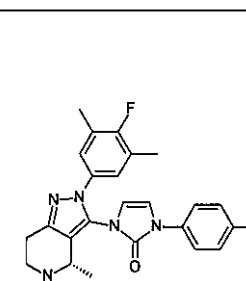
110		3-[(1S, 2S)-1- -[2-[2-(4-フル オロ-3, 5-ジメチルフ ェニル)-3-[3-(1 -メチルインダゾール-5 -イル)-2-オキソイミ ダゾール-1-イル]-6 -, 7-ジヒドロ-4H-ピ ラゾロ[4, 3-c]ピリ ジン-5-カルボニル]- 5-(2-メチルピラゾ ール-3-イル)インド ール-1-イル]-2-メチ ルシクロプロピル]- 4H-1, 2, 4-オキサジ アゾール-5-オン	SMD- TFA0 5-3	1.30	820 ([M+H] ⁺)
111		3-[(1S, 2S)-1- -[5-(3-クロロ-2 -メチルピリジン-4-イ ル)-2-[2-(4-フル オロ-3, 5-ジメチル フェニル)-3-[3-[1-(2-メトキシエチル)インダゾール-5-イ ル]-2-オキソイミダ ゾール-1-イル]-6, 7- ジヒドロ-4H-ピラゾ ロ[4, 3-c]ピリジン- 5-カルボニル]イン ドール-1-イル]-2-メ チルシクロプロピル]- 4H-1, 2, 4-オキサジ アゾール-5-オン	SMD- TFA0 5-3	1.24	908 ([M+H] ⁺)
112		3-[(1S, 2S)-1- -[2-[2-(3, 5- ジメチルフェニル)-3- -[3-(1-メチルイン ダゾール-5-イル)-2- オキソイミダゾール-1- イル]-6, 7-ジヒドロ -4H-ピラゾロ[4, 3 -c]ピリジン-5-カル ボニル]-5-(2-エチ ルピリジン-4-イル)イ ンドール-1-イル]-2 -メチルシクロプロピ ル]-4H-1, 2, 4-オキ サジアゾール-5-オン	SMD- FA05 -3	0.95	826 ([M+H] ⁺)

【0557】

【表 2 - 7 - 5】

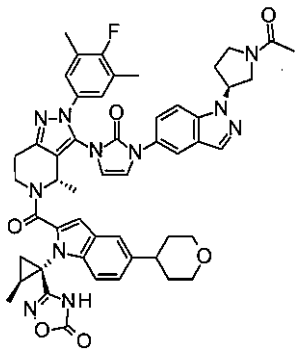
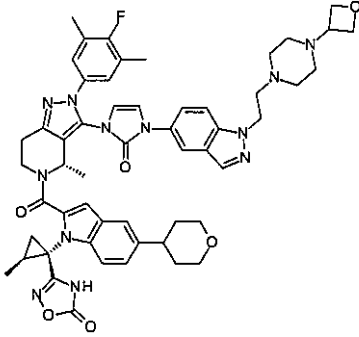
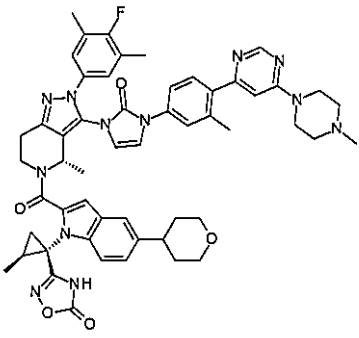
113		3-[(1S, 2S)-1-[2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(5-オキサスピロ[3. 5]ノナン-8-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-2	1.47	863 ([M+H] ⁺)	10
114		3-[(1S, 2S)-1-[2-[2-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(オキサスピロ[3. 5]ノナン-8-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(2-エチル-3-メチルピリジン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-3	1.07	795 ([M+H] ⁺)	20
115		3-[(1S, 2S)-1-[2-[2-(3, 5-ジメチルフェニル)-6-メチル-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(2-エチル-3-メチルピリジン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-3	1.17	854 ([M+H] ⁺)	30

【0558】

116		3-[(1S, 2S)-1 - [2- [(4S)-2- (4-フルオロ-3, 5- ジメチルフェニル)-4- メチル-3- [3- (1- メチルインダゾール-5- イル)-2-オキソイミダ ゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラ ゾロ [4, 3-c] ピリジ ン-5-カルボニル]-5 - (オキササン-4-イル) インドール-1-イル]- 2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オ キサジアゾール-5-オン	SMD- TFA0 5-2	1.39	837 ([M+H] ⁺)
117		3-[(1S, 2S)-1 - [2- [(4S)-2- (4-フルオロ-3, 5- ジメチルフェニル)-3- [3- [1- (2-ヒドロ キシエチル) インダゾール -5-イル]-2-オキソ イミダゾール-1-イル] -4-メチル-6, 7-ジ ヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5- カルボニル]-5- (オ キササン-4-イル) インド ール-1-イル]-2-メ チルシクロプロピル]-4 H-1, 2, 4-オキサジ アゾール-5-オン	SMD- TFA0 5-1	1.27	867 ([M+H] ⁺)
118		3-[(1S, 2S)-1 - [2- [(4S)-2- (4-フルオロ-3, 5- ジメチルフェニル)-4- メチル-3- [3- [4- (オキササン-4-イル) フ ェニル]-2-オキソイミ ダゾール-1-イル]-6 , 7-ジヒドロ-4H-ピ ラゾロ [4, 3-c] ピリ ジン-5-カルボニル]- 5- (オキササン-4-イル) インドール-1-イル] -2-メチルシクロプロピ ル]-4H-1, 2, 4-オ キサジアゾール-5-オ ン	SMD- TFA0 5-1	1.49	867 ([M+H] ⁺)

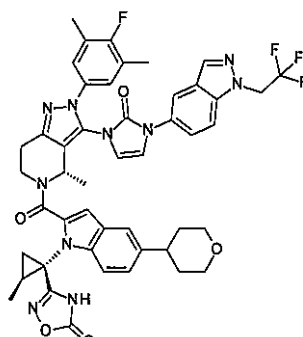
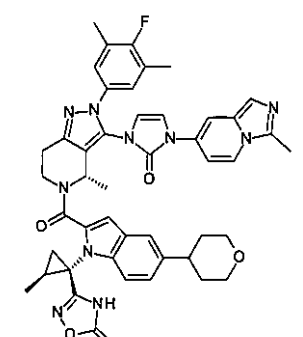
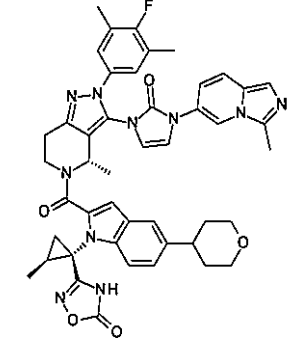
Conjupro EX1038
Page 148 of 169

【表 2 - 7 - 7】

119		3-[(1S, 2S) -1 - [2- [(4S) -3- [3- [1- [(3S) - 1-アセチルピロリジン- 3-イル] インダゾール- 5-イル] -2-オキソイ ミダゾール-1-イル] - 2- (4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル) - 4-メチル-6, 7-ジヒ ドロ-4H-ピラゾロ [4 , 3-c] ピリジン-5- カルボニル] -5- (オキ サン-4-イル) インド ール-1-イル] -2-メチ ルシクロプロピル] -4H -1, 2, 4-オキサジア ゾール-5-オン	SMD- TFA0 5-1	1.29	934 ([M+H] ⁺)	10
120		3-[(1S, 2S) -1 - [2- [(4S) -2- (4-フルオロ-3, 5- ジメチルフェニル) -4- メチル-3- [3- [1- [2- [4- (オキセタン -3-イル) ピペラジン 1-イル] エチル] イン ダゾール-5-イル] -2- オキソイミダゾール-1- イル] -6, 7-ジヒドロ -4H-ピラゾロ [4, 3 -c] ピリジン-5-カル ボニル] -5- (オキサン -4-イル) インドール -1-イル] -2-メチルシ クロプロピル] -4H-1 , 2, 4-オキサジアゾ ール-5-オン	SMD- TFA0 5-1	1.08	992 ([M+H] ⁺)	20 30
121		3-[(1S, 2S) -1 - [2- [(4S) -2- (4-フルオロ-3, 5- ジメチルフェニル) -4- メチル-3- [3- [3- メチル-4- [6- (4- メチルピペラジン-1-イ ル) ピリミジン-4-イル] フェニル] -2-オキシ イミダゾール-1-イル] -6, 7-ジヒドロ-4H -ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボニ ル] -5- (オキサン-4- イル) インドール-1-イ ル] -2-メチルシクロ プロピル] -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5 -オン	SMD- TFA0 5-1	0.96	973 ([M+H] ⁺)	40

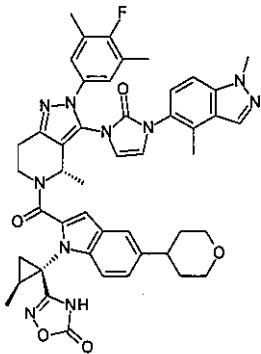
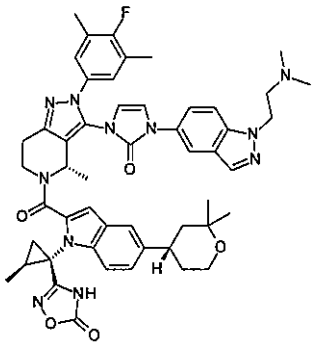
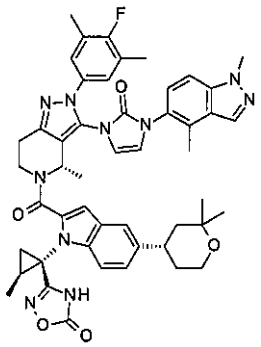
【0560】

【表 2 - 7 - 8】

122		3-[(1S, 2S) -1 - [2- [(4S) -2- (4-フルオロ-3, 5- ジメチルフェニル) -4- メチル-3- [2-オキソ -3- [1- (2, 2, 2 -トリフルオロエチル) イ ンダゾール-5-イル] イ ミダゾール-1-イル] - 6, 7-ジヒドロ-4H- ピラゾロ [4, 3-c] ピ リジン-5-カルボニル] -5- (オキサ-4-イル) インドール-1-イル] -2-メチルシクロプロ ピル] -4H-1, 2, 4 -オキサジアゾール-5- オン	SMD- TFA0 5-1	1.45	905 ([M+H] ⁺)	10
123		3-[(1S, 2S) -1 - [2- [(4S) -2- (4-フルオロ-3, 5- ジメチルフェニル) -4- メチル-3- [3- (3- メチルイミダゾ [1, 5- a] ピリジン-7-イル) -2-オキソイミダゾール -1-イル] -6, 7-ジ ヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5- カルボニル] -5- (オ キサ-4-イル) インド ール-1-イル] -2-メ チルシクロプロピル] -4 H-1, 2, 4-オキサジ アゾール-5-オン	SMD- TFA0 5-1	1.07	837 ([M+H] ⁺)	20
124		3-[(1S, 2S) -1 - [2- [(4S) -2- (4-フルオロ-3, 5- ジメチルフェニル) -4- メチル-3- [3- (3- メチルイミダゾ [1, 5- a] ピリジン-6-イル) -2-オキソイミダゾール -1-イル] -6, 7-ジ ヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5- カルボニル] -5- (オ キサ-4-イル) インド ール-1-イル] -2-メ チルシクロプロピル] -4 H-1, 2, 4-オキサジ アゾール-5-オン	SMD- TFA0 5-1	1.07	837 ([M+H] ⁺)	30
						40

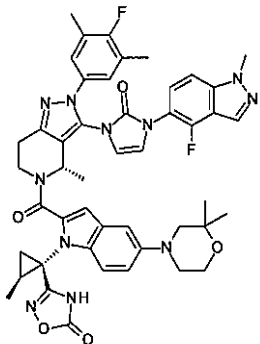
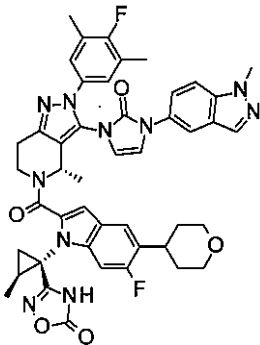
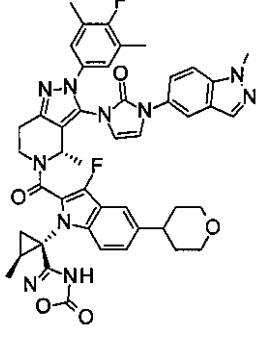
【0561】

【表 2 - 7 - 9】

125		3-[(1S, 2S)-1-[2-[4S)-3-[3-(1, 4-ジメチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.37	851 ([M+H] ⁺)
126		3-[(1S, 2S)-1-[2-[4S)-3-[3-[1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]インダゾール-5-イル]-2-オキソイミダゾール-1-イル]-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-[(4S)-2, 2-ジメチルオキサン-4-イル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.15	922 ([M+H] ⁺)
127		3-[(1S, 2S)-1-[2-[4S)-3-[3-(1, 4-ジメチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-[(4S)-2, 2-ジメチルオキサン-4-イル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.44	879 ([M+H] ⁺)

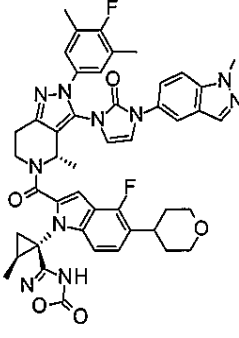
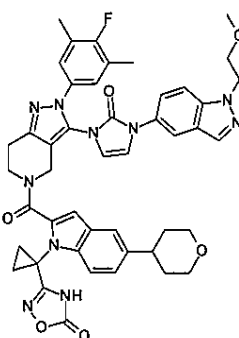
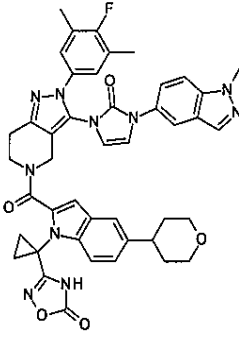
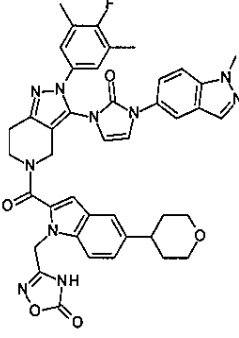
【0562】

【表 2 - 7 - 1 0】

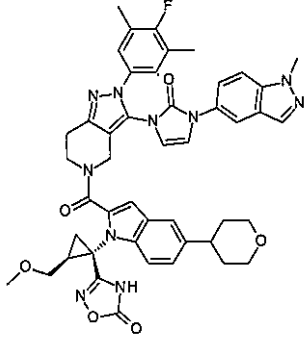
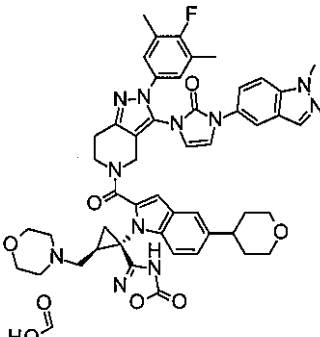
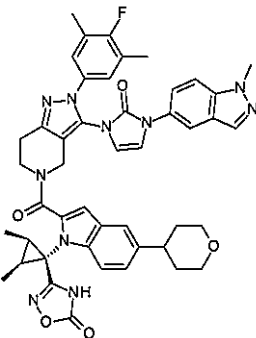
128		3-[(1S, 2S)-1-[5-(2, 2-ジメチルホルリン-4-イル)-2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(4-フルオロ-1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.30	884 ([M+H] ⁺)
129		3-[(1S, 2S)-1-[6-フルオロ-2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.38	855 ([M+H] ⁺)
130		3-[(1S, 2S)-1-[3-フルオロ-2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.40	855 ([M+H] ⁺)

【0563】

【表 2 - 7 - 1 1】

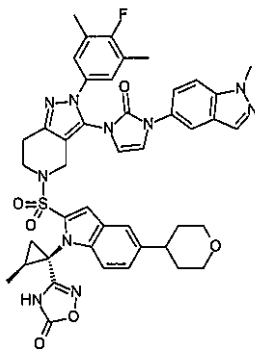
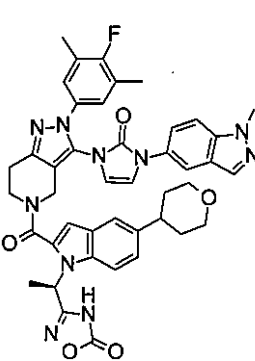
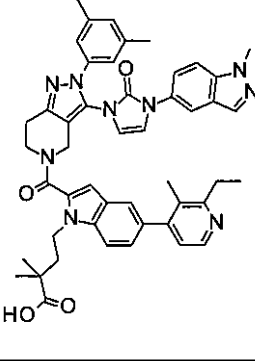
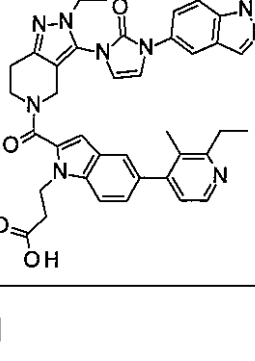
131		3-[(1S, 2S) -1- - [4-フルオロ-2- [(4S) -2- (4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル) -4-メチル-3- - [3- (1-メチルインダゾール-5-イル) -2- -オキソイミダゾール-1-イル] -6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -5- (オキサン-4-イル) インドール-1-イル] -2-メチルシクロプロピル] -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.38	855 ([M+H] ⁺)
132		3-[1- [2- [2- (4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル) -3- [3- [1- (2-メトキシエチル) インダゾール-5-イル] -2-オキソイミダゾール-1-イル] -6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -5- (オキサン-4-イル) インドール-1-イル] シクロプロピル] -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-2	1.28	853 ([M+H] ⁺)
133		3-[1- [2- [2- (4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル) -3- [3- (1-メチルインダゾール-5-イル) -2-オキソイミダゾール-1-イル] -6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -5- (オキサン-4-イル) インドール-1-イル] シクロプロピル] -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-2	1.26	809 ([M+H] ⁺)
134		3-[[2- [2- (4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル) -3- [3- (1-メチルインダゾール-5-イル) -2-オキソイミダゾール-1-イル] -6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -5- (オキサン-4-イル) インドール-1-イル] メチル] -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-2	1.18	783 ([M+H] ⁺)

【表 2 - 7 - 1 2】

135		3-[(1S, 2S) -1 - [2- [2- (4-フル オロ-3, 5-ジメチルフ エニル) -3- [3- (1 -メチルインダゾール-5 -イル) -2-オキソイミ ダゾール-1-イル] -6 , 7-ジヒドロ-4H-ピ ラゾロ [4, 3-c] ピリ ジン-5-カルボニル] - 5- (オキサン-4-イル) インドール-1-イル] -2- (メトキシメチル) シクロプロピル] -4H- 1, 2, 4-オキサジアゾ ール-5-オン	SMD- TFA0 5-2	1.30	853 ([M+H] ⁺)
136		3-[(1S, 2R) -1 - [2- [2- (4-フル オロ-3, 5-ジメチルフ エニル) -3- [3- (1 -メチルインダゾール-5 -イル) -2-オキソイミ ダゾール-1-イル] -6 , 7-ジヒドロ-4H-ピ ラゾロ [4, 3-c] ピリ ジン-5-カルボニル] - 5- (オキサン-4-イル) インドール-1-イル] -2- (ホルホルン-4- イルメチル) シクロプロ ピル] -4H-1, 2, 4- オキサジアゾール-5-オ ン; ギ酸	SMD- TFA0 5-1	1.04	908 ([M+H] ⁺)
137		3-[(2S, 3R) -1 - [2- [2- (4-フル オロ-3, 5-ジメチルフ エニル) -3- [3- (1 -メチルインダゾール-5 -イル) -2-オキソイミ ダゾール-1-イル] -6 , 7-ジヒドロ-4H-ピ ラゾロ [4, 3-c] ピリ ジン-5-カルボニル] - 5- (オキサン-4-イル) インドール-1-イル] -2, 3-ジメチルシクロ プロピル] -4H-1, 2 , 4-オキサジアゾール- 5-オン	SMD- TFA0 5-2	1.39	837 ([M+H] ⁺)

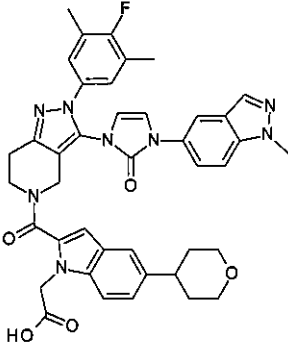
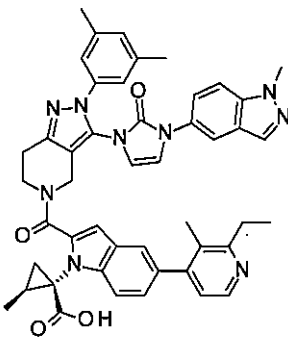
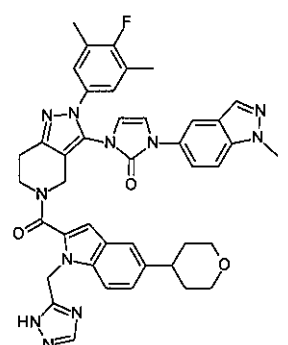
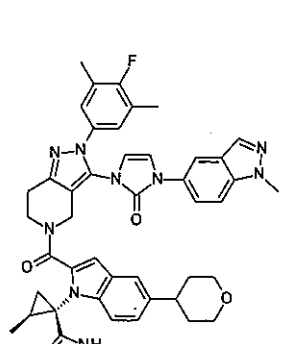
【0565】

【表 2 - 7 - 1 3】

138		3-[(1R, 2S)-1-[2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]スルホニル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	1.28	859 ([M+H] ⁺)	10
139		3-[(1R)-1-[2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-1-イル]エチル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-2	1.28	797 ([M+H] ⁺)	20
140		4-[2-[2-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(2-エチル-3-メチルピリジン-4-イル)インドール-1-イル]-2, 2-ジメチルブタン酸	SMD-FA05-3	0.90	816 ([M+H] ⁺)	30
141		3-[2-[2-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(2-エチル-3-メチルピリジン-4-イル)インドール-1-イル]プロパン酸	SMD-TFA05-3	1.02	774 ([M+H] ⁺)	40

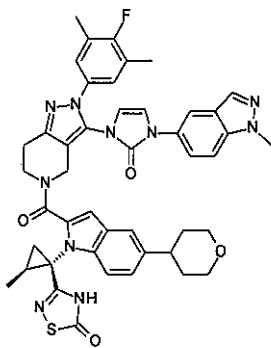
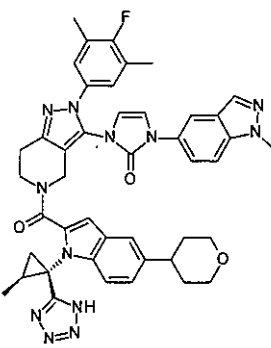
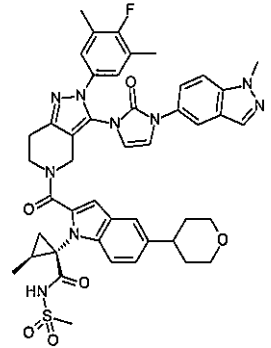
【0566】

【表 2 - 7 - 1 4】

142		2-[2-[2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキササン-4-イル)インドール-1-イル]酢酸	SMD-TFA05-2	1.21	743 ([M+H] ⁺)	10
143		(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-ジメチルフェニル)-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(2-エチル-3-メチルピリジン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロパン-1-カルボン酸	SMD-TFA05-3	1.08	800 ([M+H] ⁺)	20
144		1-[2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-5-[5-(オキササン-4-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イルメチル)インドール-2-カルボニル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-3-(1-メチルインダゾール-5-イル)イミダゾール-2-オン	SMD-TFA05-1	1.10	766 ([M+H] ⁺)	30
145		1-[2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-5-[1-[(1S,2S)-2-メチル-1-(5-スルファニリデン-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)シクロプロピル]-5-(オキササン-4-イル)インドール-2-カルボニル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル]-3-(1-メチルインダゾール-5-イル)イミダゾール-2-オン	SMD-TFA05-2	1.45	839 ([M+H] ⁺)	40

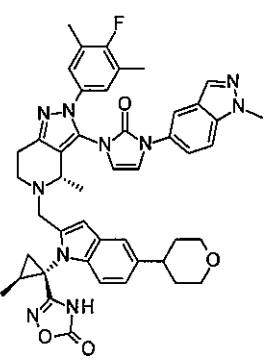
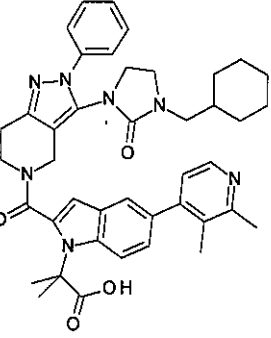
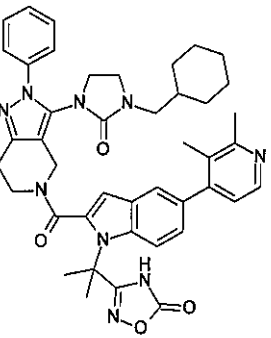
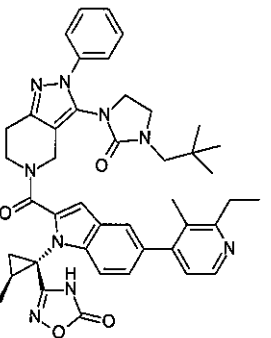
【0567】

【表 2 - 7 - 1 5】

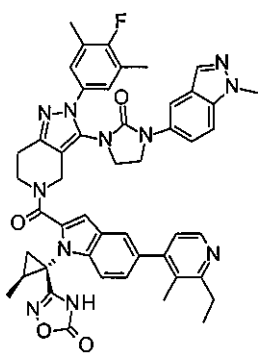
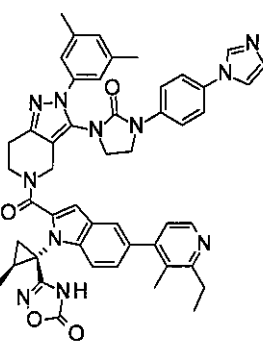
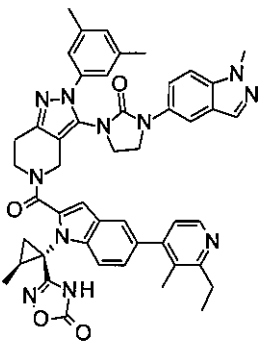
146		3-[(1S, 2S)-1-[2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-チアジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-2	1.46	839 ([M+H] ⁺)
147		1-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-5-[1-[(1S, 2S)-2-メチル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロプロピル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-2-カルボニル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル]-3-(1-メチルインダゾール-5-イル)イミダゾール-2-オン	SMD-TFA05-2	1.26	807 ([M+H] ⁺)
148		(1S, 2S)-1-[2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチル-N-メチルスルホニルシクロプロパン-1-カルボキサミド	SMD-TFA05-1	1.31	860 ([M+H] ⁺)

【0568】

【表 2 - 7 - 1 6】

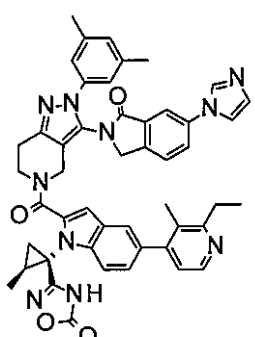
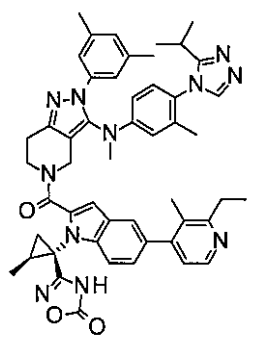
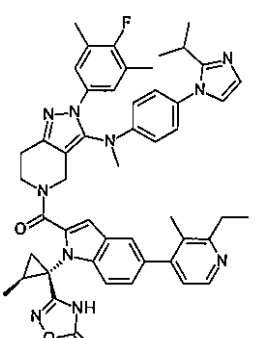
149		3-[(1S, 2S)-1-[2-[[(4S)-2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-[3-(1-メチルインドゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]メチル]-5-(オキサソ-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-2	1.17	823 ([M+H] ⁺)	10
150		2-[2-[3-[3-(シクロヘキシルメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-2-フェニル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(2,3-ジメチルピリジン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルプロパン酸	SMD-TFA05-3	1.13	714 ([M+H] ⁺)	20
151		3-[2-[2-[3-[3-(シクロヘキシルメチル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-2-フェニル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(2,3-ジメチルピリジン-4-イル)インドール-1-イル]プロパン-2-イル]-4H-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-3	1.10	755 ([M+H] ⁺)	30
152		3-[(1S, 2S)-1-[2-[3-[3-(2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-2-フェニル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(2-エチル-3-メチルピリジン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-3	1.11	754 ([M+H] ⁺)	40

【表 2 - 7 - 1 7】

153		3-[(1S, 2S)-1-[5-(2-エチル-3-メチルピリジン-4-イル)-2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-3	1.15	860 ([M+H] ⁺)
154		3-[(1S, 2S)-1-[2-[2-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(4-イミダゾール-1-イルフェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(2-エチル-3-メチルピリジン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-1	0.86	854 ([M+H] ⁺)
155		3-[(1S, 2S)-1-[2-[2-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(2-エチル-3-メチルピリジン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-3	1.14	842 ([M+H] ⁺)

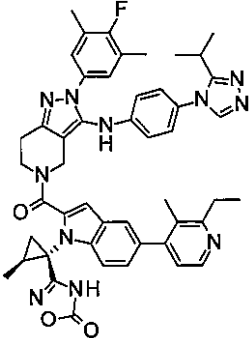
【0570】

【表 2 - 7 - 1 8】

156		3-[(1S, 2S)-1-[2-[2-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-(5-イミダゾール-1-イル)-3-オキソ-1H-イソインドール-2-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(2-エチル-3-メチルピリジン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-FA05-3	0.79	825 ([M+H] ⁺)
157		3-[(1S, 2S)-1-[2-[2-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-[N, 3-ジメチル-4-(3-プロパン-2-イル-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)アニリノ]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(2-エチル-3-メチルピリジン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-3	1.10	856 ([M+H] ⁺)
158		3-[(1S, 2S)-1-[5-(2-エチル-3-メチルピリジン-4-イル)-2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[N-メチル-4-(2-プロパン-2-イルイミダゾール-1-イル)アニリノ]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFA05-3	1.05	859 ([M+H] ⁺)

【0571】

【表 2 - 7 - 1 9】

159		3 - [(1 S , 2 S) - 1 - [5 - (2 - エチル - 3 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2 - [2 - (4 - フルオロ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - [4 - (3 - プロパン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) アニリノ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボニル] インドール - 1 - イル] - 2 - メチルシクロプロピル] - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン	SMD - FA05 - 3	0.91	846 ([M + H] ⁺)
-----	---	--	----------------	------	-----------------------------------

10

【 0 5 7 2 】

＜実施例 1 6 0＞化合物 1 の 1 ナトリウム塩水和物結晶の調製

実施例 1 で得られた 3 - [(1 S , 2 S) - 1 - [2 - [2 - (3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - [3 - (1 - メチルインダゾール - 5 - イル) - 2 - オキサイミダゾール - 1 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボニル] - 5 - (2 - エチル - 3 - メチルピリジン - 4 - イル) インドール - 1 - イル] - 2 - メチルシクロプロピル] - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン (化合物 1 、 1 0 0 5 . 5 m g) にアセトニトリル (3 . 0 2 m L) を加え、室温で溶解した。この溶解液に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0 . 4 9 5 m L) と化合物 1 のナトリウム塩水和物の種結晶を加え、室温で 2 時間攪拌した。さらに t e r t - ブチルメチルエーテル (3 . 0 2 m L) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、t e r t - ブチルメチルエーテル (9 . 0 5 m L) を加え、室温で 2 時間攪拌することで表題化合物のナトリウム塩水和物結晶 (1 0 0 7 . 0 m g) を粉末状結晶として得た (サンプル 1 6 0 a) 。なお、種結晶は以下の方法により得た。

20

【 0 5 7 3 】

化合物 1 (2 6 . 9 m g) に D M S O (0 . 2 4 4 m L) と 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0 . 0 3 2 m L) を加えた。この溶解液 (0 . 0 3 0 m L) を、- 2 0 ° C で 2 日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にアセトニトリル (0 . 0 1 5 m L) を加え、室温にて 2 日間振とう攪拌した後、t e r t - ブチルメチルエーテル (0 . 0 1 5 m L) を加え、室温で 1 2 日間振とう攪拌することで化合物 1 のナトリウム塩水和物結晶を粉末状結晶として得た (サンプル 1 6 0 b) 。

30

【 0 5 7 4 】

＜実施例 1 6 1＞実施例化合物 6 6 の結晶調製

3 - [(1 S , 2 S) - 1 - [5 - [(4 S) - 2 , 2 - ジメチルオキサン - 4 - イル] - 2 - [(4 S) - 2 - (4 - フルオロ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 4 - メチル - 3 - [3 - (1 - メチルインダゾール - 5 - イル) - 2 - オキサイミダゾール - 1 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボニル] インドール - 1 - イル] - 2 - メチルシクロプロピル] - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン (実施例化合物 6 6 、 4 0 0 . 3 m g) をエタノール (8 . 0 0 m L) に懸濁させ、実施例化合物 6 6 の種結晶を加え、7 0 ° C で 5 分間攪拌した。この懸濁液を 5 0 ° C で 1 時間攪拌した後、室温で 1 7 時間攪拌することで実施例化合物 6 6 の結晶 (3 8 1 . 1 m g) を粉末状結晶として得た (サンプル 1 6 1 a) 。なお、種結晶は以下の方法により得た。

40

【 0 5 7 5 】

実施例化合物 6 6 (3 1 . 8 m g) をエタノール (0 . 6 3 6 m L) に懸濁させ、8 0

50

℃で攪拌した。この懸濁液を40℃で1時間攪拌した後、室温で22時間攪拌することで実施例化合物66の結晶(24.2mg)を粉末状結晶として得た(サンプル161b)。

【0576】

＜実施例162＞実施例化合物67の1/2カルシウム塩水和物結晶の調製

3-[(1S, 2S)-1-[5-[(4S)-2, 2-ジメチルオキサネ-4-イル]-2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-[3-(4-フルオロ-1-メチルインダゾール-5-イル)-2-オキソイミダゾール-1-イル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン(実施例化合物67、1120mg)にエタノール(5.60mL)と2M水酸化ナトリウム水溶液(0.75mL)を加え、室温で溶解した。この溶解液に1.26M酢酸カルシウム水溶液(0.68mL)と実施例化合物67のカルシウム塩水和物の種結晶、水(0.68mL)を加え、室温で3時間攪拌した。さらに水(1.2mL)を加え、室温で1時間攪拌した後、水(2.3mL)を加え、室温で1時間攪拌することで実施例化合物67のカルシウム塩水和物結晶(973.0mg)を粉末状結晶として得た(サンプル162a)。なお、種結晶は以下の方法により得た。

【0577】

実施例化合物67(69.0mg)をDMSO(0.229mL)に溶解させ、1.06Mカルシウムメトキシエトキシド(0.147mL)を加えた。この溶解液(0.015mL)を、-20℃で2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物に水-アセトニトリル混合液(3:1、0.015mL)を加え、室温にて7日間振とう攪拌することで実施例化合物67のカルシウム塩水和物結晶を粉末状結晶として得た(サンプル162b)。

【0578】

＜実施例163＞粉末X線回折測定

実施例160で得られた化合物1のナトリウム塩水和物結晶(サンプル160aおよび160b)、実施例161で得られた実施例化合物66の結晶(サンプル161aおよび161b)、実施例162で得られた実施例化合物67のカルシウム塩水和物結晶(サンプル162aおよび162b)を、以下の測定方法にて、それぞれ粉末X線回折測定に供した。結果を図1～図6に示す。

【0579】

測定装置：D8 Discover with GADDS CS diffractometer (Bruker AXS社製)

対陰極：Cu

管電圧：40kV

管電流：40mA

走査範囲：5～25.3°

サンプリング幅：0.02°

＜実施例164＞熱重量測定・示差熱分析

化合物1のナトリウム塩水和物結晶(サンプル160a)および実施例化合物67のカルシウム塩水和物結晶(サンプル162a)を、それぞれ以下の測定方法にて熱重量・示差熱分析に供した。結果を図7および図8に示す。なお、サンプル160aは、110℃付近までに脱水和し、明確な融点は示さなかった。また、サンプル162aは、240℃付近までに脱水和し、明確な融点を示さなかった。

【0580】

測定装置：EXSTAR TG/DTA 6200R (セイコーインスツルメンツ(現社名：日立ハイテクサイエンス)製)

測定範囲：30～350℃

昇温速度：10℃/分

雰囲気：窒素

＜実施例 1 6 5＞カールフィッシャー水分測定

化合物 1 のナトリウム塩水和物結晶（サンプル 1 6 0 a）および実施例化合物 6 7 のカルシウム塩水和物結晶（サンプル 1 6 2 a）に含まれる水分割合を、電量法カールフィッシャー水分計（メトローム製 7 5 6 K F C o u l o m e t e r）で測定した。結果は、サンプル 1 6 0 a では 7 . 4 %、サンプル 1 6 2 a では 6 . 2 %であった。

【0 5 8 1】

実施例 1 6 4 および実施例 1 6 5 の結果から、化合物 1 のナトリウム塩水和物結晶および実施例化合物 6 7 のカルシウム塩水和物結晶に含まれる水は、主に結晶水であることが確認された。

【0 5 8 2】

10

＜試験例 1＞ヒト G L P 1 R における化合物の i n v i t r o c A M P シグナル活性化測定

（ペプチド）

ヒト G L P - 1 （ 7 - 3 7 ） はペプチド研究所より購入し、リン酸緩衝生理食塩水に溶解し 2 0 0 μ M とし、 - 8 0 ° C 冷凍庫で保存した。

【0 5 8 3】

（細胞培養）

ヒト G L P 1 R 安定発現細胞株（h G L P 1 R - H E K 2 9 3）を実験に用いた。細胞は 1 0 % ウシ胎児血清（S i g m a - A l d r i c h）、1 0 0 単位 / m L ペニシリン G および 1 0 0 μ g / m L 硫酸ストレプトマイシン（G i b c o）、5 0 0 μ g / m L ジェネティシン（G i b c o）を添加したダルベッコ改変イーグル培地（D M E M）中で、5 % C O ₂ 含有加湿雰囲気下、3 7 ° C で培養した。

20

【0 5 8 4】

（c A M P アッセイ）

h G L P 1 R - H E K 2 9 3 を 1 ウェルあたり 2 . 0 × 1 0 ⁴ 個で 9 6 ウェルプレートに播種し、一晚培養した。翌日に細胞培養用の培地を 5 0 μ L の培地 A（D M E M、2 0 m M H E P E S、0 . 0 5 % B S A、0 . 5 m M 3 - i s o b u t y l - 1 - m e t h y l x a n t h i n e）に置換し 3 7 ° C で 3 0 分間インキュベートした。続いて、G L P - 1 または化合物を含む 5 0 μ L の培地 B（D M E M、2 0 m M H E P E S、0 . 0 5 % B S A、0 . 5 m M 3 - i s o b u t y l - 1 - m e t h y l x a n t h i n e）を添加し、さらに 3 7 ° C で 3 0 分間インキュベートした。その後、1 0 0 μ L の A s s a y l y s i s b u f f e r（A p p l i e d B i o s c i e n c e）を添加し、3 7 ° C で 3 0 分間インキュベートした。c A M P 濃度を c A M P H i R a n g e k i t（C i s b i o B i o a s s a y s）を用いて定量した。

30

【0 5 8 5】

（E C ₅₀ の算出）

濃度 1 n M でヒト G L P - 1 （ 7 - 3 7 ） を作用させた際の c A M P 濃度を 1 0 0 % とし、各ウェルの c A M P 濃度を反応率（%）に変換した。X L f i t（v e r 5 . 4 . 0 . 8）による 4 パラメーターロジスティック回帰分析を用いて各実施例化合物の用量反応曲線を作成し、5 0 % 効果濃度（E C ₅₀）を算出した。結果を表 3 に示す。

40

【0 5 8 6】

【表 3】

表 3. 各実施例化合物のEC₅₀

実施例番号	EC ₅₀ (nM)	実施例番号	EC ₅₀ (nM)	実施例番号	EC ₅₀ (nM)
1	8.8	28	1.9	55	3.7
2	5.6	29	1.4	56	3.4
3	6.1	30	1.4	57	8.1
4	12	31	0.74	58	7.6
5	6.1	32	0.94	59	1.5
6	2.9	33	1.6	60	4.9
7	3.2	34	3.0	61	1.6
8	2.5	35	3.2	62	1.1
9	1.8	36	2.1	63	1.1
10	2.8	37	2.5	64	2.0
11	1.1	38	1.7	65	3.5
12	2.7	39	1.0	66	0.81
13	3.7	40	2.2	67	1.2
14	2.3	41	2.4	68	1.8
15	2.2	42	1.9	69	2.8
16	0.51	43	1.5	70	1.5
17	1.0	44	1.5	71	1.3
18	1.3	45	1.6	72	2.3
19	1.3	46	3.3	73	2.5
20	1.9	47	2.0	74	6.2
21	1.6	48	3.0	75	6.2
22	2.3	49	3.8	76	2.4
23	1.8	50	2.9	77	1.4
24	2.5	51	8.7	78	3.6
25	4.0	52	6.7	79	2.4
26	0.77	53	2.9	80	2.4
27	2.3	54	3.9		

【0587】

＜試験例 2＞：インスリン分泌促進作用及び血糖降下作用

雄カニクイザルに麻酔下で、実施例化合物 67 溶解液（溶媒：PEG 400（10 vol %）：プロピレングリコール（10 vol %）：100 mM Glycine-NaOH 緩衝液，pH 9.0（80 vol %））を静脈内に 40 分間持続投与し、血漿中薬物濃度を 0.94、1.6、または 4.8 nmol/L の定常状態とした。また、対照薬物であるエキセナチド溶解液（溶媒：Tween 0.05 % / PBS（-））を同様に投与し、血漿中薬物濃度を 9.2 または 23.9 pmol/L の定常状態とした。溶媒群には実施例化合物 67 溶解液の溶媒を投与した。次に、50 % グルコース溶液をグルコース量として 0.5 g/kg となるよう静脈内に投与し、5 分または 10 分間隔で採血し、血漿インスリン濃度とグルコース濃度を測定した。各パラメータの薬物投与時間後の時間推移から、曲線下面積を算出し、インスリン分泌促進作用と血糖降下作用を評価した。

【0588】

実施例化合物 67 投与群では、定常状態の血漿中濃度 0.94 ~ 4.8 nmol/L で薬物濃度依存的なインスリン曲線下面積の増加（図 9）と血漿グルコース曲線下面積の減少が認められた（図 10）。対照薬物のエキセナチド投与群でも静脈内持続投与による定常状態の血漿中濃度 9.2 ~ 23.9 pmol/L で同様なインスリン曲線下面積の増加（図 9）と血漿グルコース曲線下面積の減少が認められた（図 10）。

【0589】

なお、エキセナチドの 9.2 pmol/L（38.5 pg/mL）はヒト糖尿病患者におけるエキセナチド濃度の治療濃度域（50 ~ 350 pg/mL）（医薬品インタビュー

フォーム，バイエッタ皮下注5 μg ペン300，バイエッタ皮下注10 μg ペン300，2016年9月（改訂第9版））の下限値に近い値であった。以上から、実施例化合物67は血漿中濃度1.6 n mol/L 以上でエキセナチドと同等のインスリン分泌促進作用や血糖降下作用を示すことが示された。

【0590】

＜試験例3＞：摂餌抑制作用

雄カニクイザルに実施例化合物67を5日間連続、経口投与し、各日、投与3時間後から90分間の摂餌量への影響を検討した。また、対照薬物であるエキセナチドを5日間連続、皮下投与し、投与30分後から90分間の摂餌量への影響を検討した。溶媒群には、実施例化合物67の経口投与用溶媒（DMSO（10 vol %）：Cremophor EL（10 vol %）：PEG400（15 vol %）：100mM Glycine-NaOH緩衝液pH10（65 vol %），1 mL/kg）とエキセナチドの皮下投与用溶媒（0.05 w/v % Tween/PBS（-），0.1 mL/kg）両方を投与した。これに合わせて、実施例化合物67投与群（投与薬物濃度、0.05または0.1 mg/mL）に対しては皮下投与用溶媒、エキセナチド投与群（投与薬物濃度、3または6 $\mu\text{g/mL}$ ）に対しては経口投与用溶媒をそれぞれ追加投与した。

【0591】

実施例化合物67は用量依存的に摂餌量を抑制した（図11A）。その抑制程度は、対照薬物のエキセナチド（図11B）とほぼ同等であった。各群の摂餌量測定直後の血漿中薬物濃度（平均値±標準誤差）は、実施例化合物67投与群で8.0 $\pm$ 1.0 nM（0.05 mg/kg群）および16.3 $\pm$ 2.3 nM（0.1 mg/kg群）、エキセナチド投与群で91 $\pm$ 8.5 pM（0.3 $\mu\text{g/kg}$ 群）および199 $\pm$ 13.1 pM（0.6 $\mu\text{g/kg}$ 群）であった。

【0592】

＜試験例4＞化合物のファーマコキネティクス

実施例162で得られた実施例化合物67のカルシウム塩水和物結晶（サンプル162a）の懸濁液（用量：0.05、0.15、0.45および1.35 mg/kg）を、雄カニクイザル（各用量ともn=2）に経口投与（胃カテーテルによる強制胃内投与）後、経時的に静脈から血液を採取して血漿を分取した。血漿中の薬物濃度を液体クロマトグラフィータンデム質量分析にて定量した。定量下限は0.3 ng/mLであった。血漿中薬物濃度推移を図12に、最高血漿薬物濃度到達時間（ T_{max} ），最高血漿薬物濃度（ C_{max} ）および投与後24時間までの血漿薬物濃度-時間曲線下面積（ $AUC_{0-24\text{h}}$ ）を表4に示す。

【0593】

経口投与後の血漿中薬物濃度は、すべての用量において、投与の2時間後に C_{max} に達した後、類似した推移パターンで低下した。用量0.05、0.15、0.45および1.35 mg/kg（用量比：1：3：9：27）における血漿中薬物の曝露増加は用量増加にほぼ比例した（ C_{max} 比：1.0：4.3：6.7：31、 $AUC_{0-24\text{h}}$ 比：1.0：5.7：8.8：44）。本物質は用量依存的に消化管吸収され、消失することが示された。

【0594】

【表 4】

表4. 雄カニクイザルに本物質を経口投与したときの T_{max} 、 C_{max} 、および AUC_{0-}

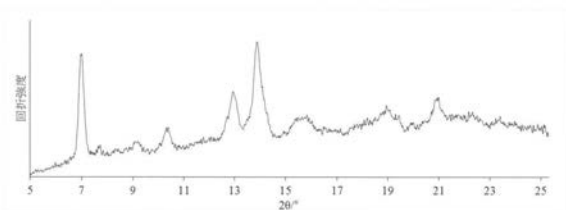
24h

用量		T_{max} (h)	C_{max}		AUC_{0-24h}	
(mg/kg)	(比率)		(ng/mL)	(比率)	(ng·h/mL)	(比率)
0.05	1.0	2.0	4.78	1.0	23.7	1.0
0.15	3.0	2.0	20.7	4.3	135	5.7
0.45	9.0	2.0	32.0	6.7	208	8.8
1.35	27	2.0	148	31	1040	44

10

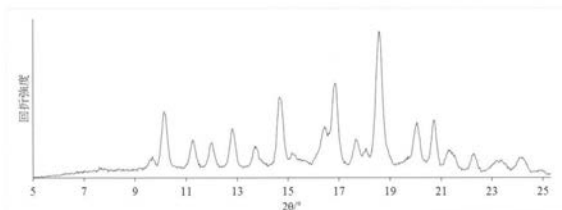
【図 1】

サンプル160a



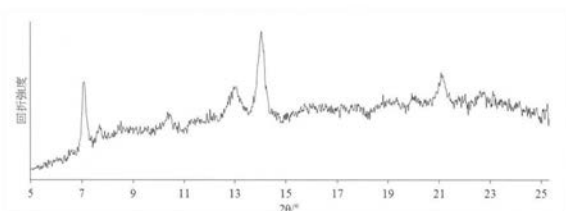
【図 4】

サンプル161b



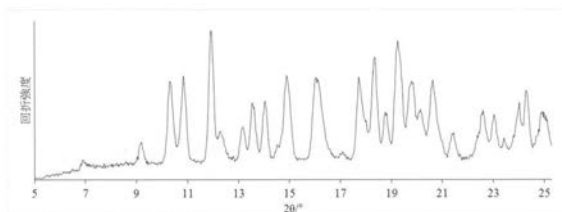
【図 2】

サンプル160b



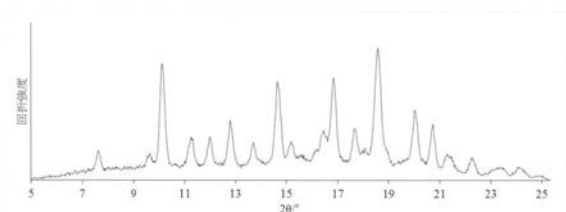
【図 5】

サンプル162a



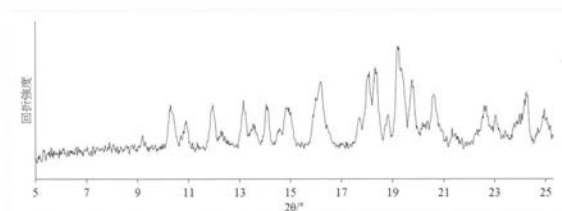
【図 3】

サンプル161a



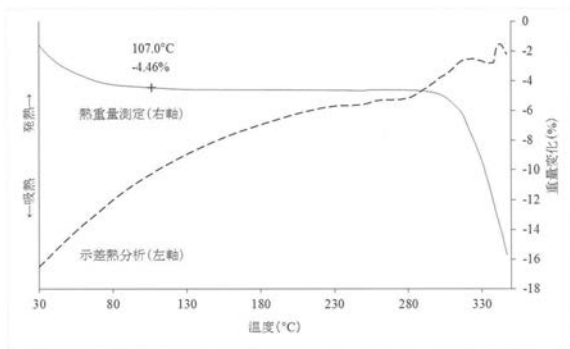
【図 6】

サンプル162b



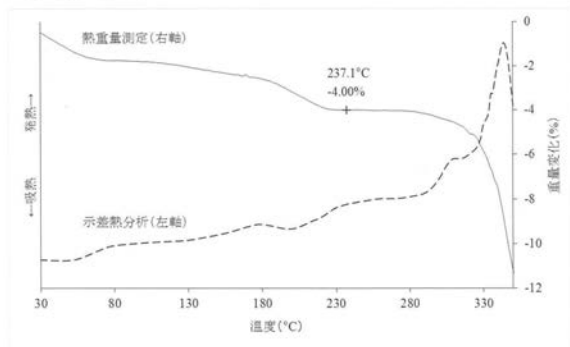
【図 7】

サンプル160a



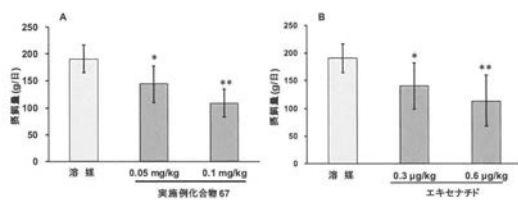
【図 8】

サンプル162a

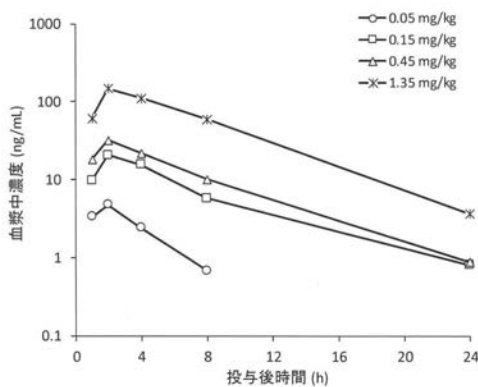


【図 11】

平均値±標準偏差

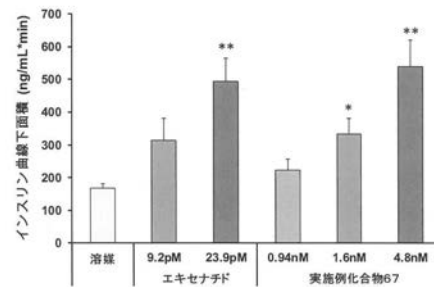


【図 12】



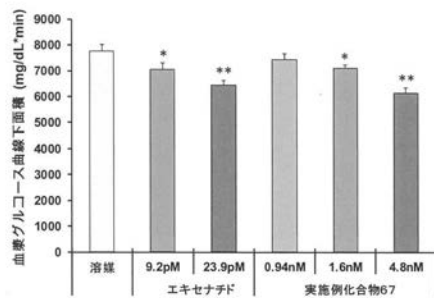
【図 9】

平均値±標準偏差



【図 10】

平均値±標準偏差



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/5386 (2006.01)	A 6 1 K 31/5386	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

- (72)発明者 吉野 仁
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 土屋 智史
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 松尾 篤
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 佐藤 勉
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 西本 昌弘
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 小栗 京子
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 小川 紘子
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 西村 祥和
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 古田 佳之
神奈川県鎌倉市梶原200番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 柏木 浩孝
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 堀 伸行
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 家門 拓麻
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 白石 拓也
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 吉田 昌伸
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 河合 隆博
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 谷田 智嗣
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 青木 雅英
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内

(169)

JP 2019-99571 A 2019.6.24

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 CB05 GA14 GA16 NA14 ZA02 ZA16 ZA36 ZA45
ZA70 ZC33 ZC35 ZC41