

明 細 書

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

技術分野

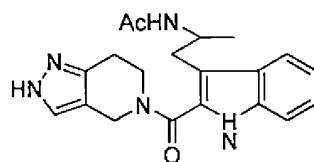
[0001] 本発明は、G L P－1 受容体アゴニストとしてG L P－1 と同様の作用を有する化合物もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物に関する。また、それらを有効成分として含有する、インスリン非依存性糖尿病（2 型糖尿病）または肥満症の予防剤または治療剤に関する。

背景技術

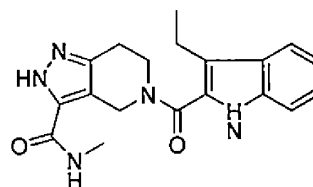
[0002] グルカゴン様ペプチド－1（G L P－1：glucagon-like peptide-1）は、栄養素が消化管を通過した際に小腸のL細胞から分泌されるインクレチンであり、G L P－1 受容体を介してグルコース依存的インスリン分泌促進、グルカゴン分泌抑制、胃排出遅延、摂食抑制などの多彩な作用を示すことが知られている。既にG L P－1 アナログは糖尿病治療薬として実用化されており、強力なH b A 1 c 低下作用、体重低下作用を示すことから、最も有効な糖尿病治療薬の1つとみなされているが、それらは全て侵襲的な皮下投与が必要である。そのため、非侵襲的投与が可能なG L P－1 受容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。

[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]



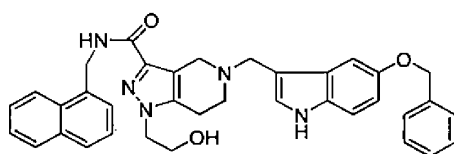
RN 1638421-28-9



RN 1269202-37-0

[0005] そして、特許文献4には、鞭毛虫（blastocritidia）などの真核生物：Trypanosomatidae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。

[0006] [化2]



先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：国際公開第2012/080471号

特許文献2：国際公開第2009/111700号

特許文献3：国際公開第2010/114824号

特許文献4：国際公開第2016/038045号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明が解決しようとする課題は、GLP-1受容体アゴニストとしてGLP-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

溶媒和物を提供することであり、また、それらを有効成分として含有する、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剤または治療剤を提供することである。

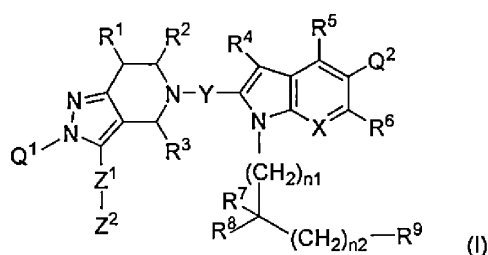
課題を解決するための手段

[0009] 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、GLP-1受容体アゴニストとしてGLP-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。

[0010] 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。

[0011] [1] 式（I）：

[化3]



[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；

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；

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；

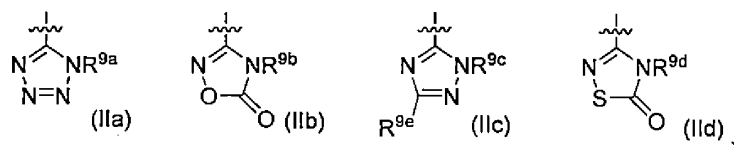
R^7 および R^8 は、独立に、水素原子または C_{1-6} アルキルを表し、ここで、 C_{1-6} アルキルは、ハロゲン原子および C_{3-15} シクロアルキルから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく、または、 R^7 と R^8 がそれらが結合する炭素原子と共に一緒になって、 C_{3-15} シクロアルカン環を形成してもよく、または、 R^7 と R^8 が一緒になって形成した C_{3-15} シクロアルカン環は、1～3個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよく、ここで C_{1-6} アルキルは、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $-NR^{7a}R^{7b}$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

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（I I a）、（I I b）、（I I c）、（I I d）：

[0012]

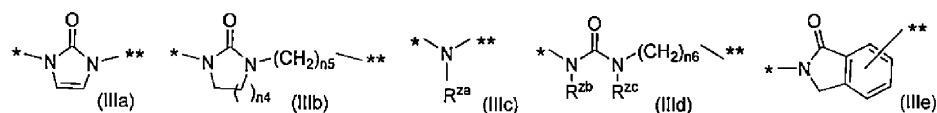
[化4]



—CO₂R^{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、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、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C₁₋₆アルキルを表し、R^{9f}は、水素原子またはC₁₋₆アルキルを表し、R^{9h}は、水素原子、C₁₋₆アルキル、（C₁₋₆アルキル）カルボニル、シアノ、または—S(=O)_{n3}—R⁹ⁱを表し；n₃は、0～2の整数を表し、R⁹ⁱは、C₁₋₆アルキルを表し；

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

[0013] [化5]



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の整数を表し（*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、 C_{3-15} シクロアルキル、3～12員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリアル、および5～10員のヘテロアリアルは、A群：

A群：a) オキシ、

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、

f) $-S(=O)_n-R^{zh}$ ；ここで n 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、

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、

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。

[0014] [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、[1] に記載の化合物、その塩、またはそれらのいずれかの溶媒和物。

[0015] [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、形成された 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、[1] または [2] に記載の化合物、その塩、またはそれらのいずれかの溶媒和物。

[0016] [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) オキシ、

b) ハロゲン原子、

c) $-NR^{zd1}R^{ze1}$ ；ここで R^{zd1} および R^{ze1} 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てもよい、

d) $-S(=O)_n-R^{zh1}$ ；ここで n は、0～2の整数を表し、 R^{zh1} 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、 $-NR^{zi}R^{zj}$ 、 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、

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(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

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 $-NR^{zk1}R^{zl1}$ 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^{zl1} 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てもよい、[1]～[3]のいずれかに記載の化合物、その塩、またはそれらのいずれかの溶媒和物。

[0017] [5] Yが、 $-C(=O)-$ である、[1]～[4]のいずれかに記載の

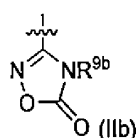
化合物、その塩、またはそれらのいずれかの溶媒和物。

[0018] [6] R¹が、水素原子である、[1]～[5]のいずれかに記載の化合物、その塩、またはそれらのいずれかの溶媒和物。

[0019] [7] n₁およびn₂が、共に0である、[1]～[6]のいずれかに記載の化合物、その塩、またはそれらのいずれかの溶媒和物。

[0020] [8] R⁹が、式(IIb)：

[化6]

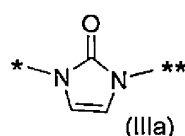


で表される、[1]～[7]のいずれかに記載の化合物、その塩、またはそれらのいずれかの溶媒和物。

[0021] [9] Xが、-N=、-CH=、または-CF=である、[1]～[8]のいずれかに記載の化合物、その塩、またはそれらのいずれかの溶媒和物。

[0022] [10] Z¹が、式(IIIa)：

[化7]



で表される、[1]～[9]のいずれかに記載の化合物、その塩、またはそれらのいずれかの溶媒和物(*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)。

[0023] [11] [1]～[10]のいずれかに記載の化合物、その塩、またはそれらのいずれかの溶媒和物を有効成分として含有する、医薬組成物。

[0024] [12] [1]～[10]のいずれかに記載の化合物、その塩、またはそれらのいずれかの溶媒和物を有効成分として含有する、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剤または治療剤。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。

[0025] [１３] [１]～[１０]のいずれかに記載の化合物、その塩、またはそれらのいずれかの溶媒和物を有効成分として含有する、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剤または治療剤。

[0026] [１４] [１]～[１０]のいずれかに記載の化合物、その塩、またはそれらのいずれかの溶媒和物の有効量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。

[0027] [１５] [１]～[１０]のいずれかに記載の化合物、その塩、またはそれらのいずれかの溶媒和物の有効量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

[0028] 本発明に係る化合物、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

[0029] [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 1 6 3 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 1 6 0 b）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 1 6 3 で得られた実施例化合物 6 6 の結晶（サンプル 1 6 1 a）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 1 6 3 で得られた実施例化合物 6 6 の結晶（サンプル 1 6 1 b）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5]実施例 1 6 3 で得られた実施例化合物 6 7 のカルシウム塩水和物結晶（サンプル 1 6 2 a）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 1 6 3 で得られた実施例化合物 6 7 のカルシウム塩水和物結晶（サンプル 1 6 2 b）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 1 6 4 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（℃）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 1 6 4 で得られた実施例化合物 6 7 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（℃）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 6 7 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（W i l l i a m s 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。

[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

[0030] 以下、本発明をさらに非限定的に説明する。

[0031] 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（1）中のXが $-C^{R^a}=$ 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（1）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-ブロモプロピル、4-ブロモブチル、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。

[0032] 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。

[0033] 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。

[0034] 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。

[0035] 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-1H-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。

[0036] 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。

[0037] 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-オキサー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。

[0038] 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。

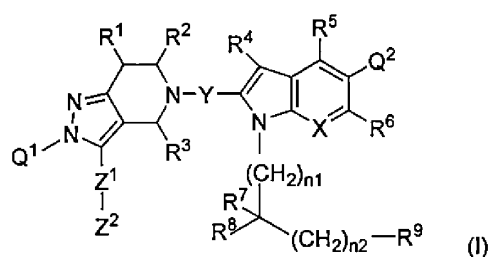
[0039] 2つの炭素原子上の基が一緒になって C_{3-8} 炭素環を形成する場合、当該環は縮合環を形成する。例えば、2つの炭素原子の間が、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ により連結される環構造などが挙げられる。

[0040] 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, 6}]

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C₃₋₁₅シクロアルキルとしては、例えば、ビシクロ [1. 1. 0] ブチル、ビシクロ [3. 2. 1] オクチル、ビシクロ [5. 2. 0] ノニル、ビシクロ [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。

[0041] 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提供する。

[0042] [化8]



[0043] 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C₁₋₆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。

[0044] 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C₁₋₆アルキルを表す。

[0045] Q¹は、C₆₋₁₀アリールまたは5~10員のヘテロアリールを表し、ここで、C₆₋₁₀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、C₁₋₆アルキル（ここでC₁₋₆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C₁₋₆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。Q¹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C₁₋₆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、Q¹は、ハロゲン原子およびC₁₋₆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] Q²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、C₁₋₆アルキル（ここでC₁₋₆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）、C₁₋₆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C₁₋₆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、C₃₋₈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、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る。好ましくは、Q²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C₁₋₆アルキルで置換されていてもよく、さらに、2個のC₁₋₆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、C₃₋₈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、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、および-NR^{Qc}R^{Qd}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^{Qc}およびR^{Qd}は、独立に、水素原子およびC₁₋₆アルキルから選択される。また、好ましくは、Q²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C₁₋₆アルキルで置換されていてもよい。

[0047] R¹、R²、およびR³は、それぞれ独立に、水素原子およびC₁₋₆アルキル（ここでC₁₋₆アルキルは、ハロゲン原子、C₁₋₆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、R¹、R²、およびR³の組み合わせは、いずれも水素原子；R¹が水素原子、R²が水素原子、R³がC₁₋₆アルキル；およびR¹

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。

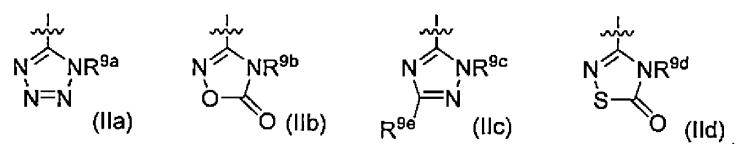
[0048] R^4 、 R^5 、および R^6 は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、および C_{1-6} アルキルから選択される。 R^4 、 R^5 、および R^6 は、それぞれ独立に、水素原子またはフッ素原子であるのが好ましい。より好ましくは、 R^4 、 R^5 、および R^6 の組み合わせは、いずれも水素原子；または R^4 が水素原子、 R^5 が水素原子、 R^6 がフッ素原子である。

[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 と 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、または、 R^7 と 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、形成された 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 (IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId) :

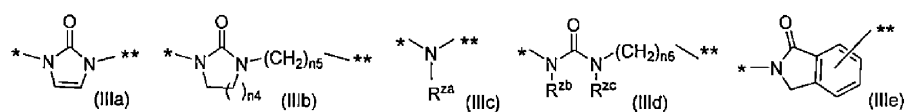
[0052] [化9]



$-CO_2R^{9f}$ 、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^{9e} 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 $-S(=O)_{n3}-R^{9i}$ を表し； $n3$ は、0～2の整数を表し、 R^{9i} は、 C_{1-6} アルキルを表す。

[0053] Z^1 は、式 (IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、および (IIIe) :

[0054] [化10]



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、 $n4$ 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。

[0055] *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。

[0056] 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。

[0057] A群：a) オキシ、

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、

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 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、

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。

[0058] 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。

[0059] 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。

[0060] 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。

[0062] C群：a) ハロゲン原子、

b) $-NR^{zd2}R^{ze2}$ ；ここで R^{zd2} および R^{ze2} 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) $-S(=O)_{n7}-R^{zh1}$ ；ここで $n7$ は、0～2の整数を表し、 R^{zh1} 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、 $-NR^{zk1}R^{zl1}$ 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^{zl1} 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。

[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。

[0064] 本発明の式(1)で表される化合物としては、 Z^1 が式(11a)で表される基であり、 Y が $-C(=O)-$ で表され、 R^9 が式(11b)で表される基であり、 R^{9b} が水素原子であり、 R^7 と 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

ましい。

[0065] 次に、式(1)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。

[0066] 式(1)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(1)で表される化合物のうち、Z¹が式(111a)で表される基であり、Yが-C(=O)-で表され、R⁹が式(11b)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(1a)で表される化合物の好ましい製法の一例である。

[0067] また、R⁷と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。

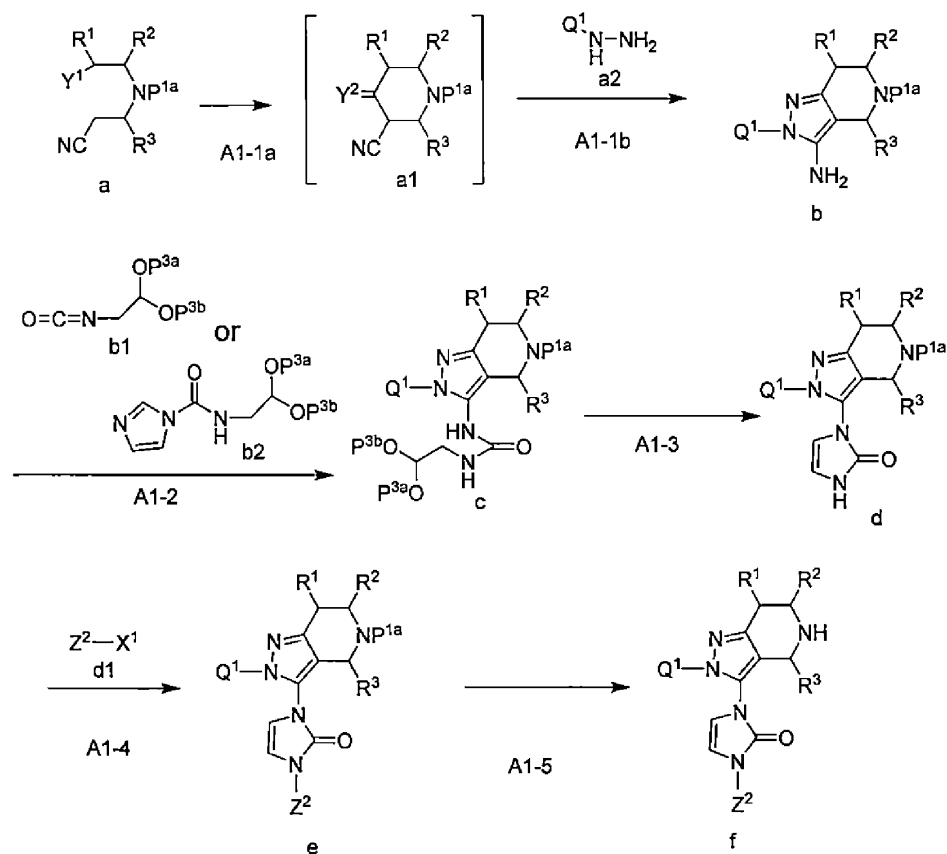
[0068] なお、ある工程の出発物質または目的物が、その工程の反応条件下で望まない化学的変換を受ける場合は、例えば官能基の保護および脱保護を行うことにより、当該工程の目的物を得ることができる。保護基の選択、ならびに、保護および脱保護の方法の選択に関しては、例えばT. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (2007)を参照することができる。官能基の保護および脱保護の一部については、以下のスキーム中にも記載した。

[0069] <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。

[0070]

[化11]



式中、

P^2 は、水素原子または C_{1-6} 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、 C_{1-6} 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、 Y^1 は、シアノまたは $-CO-OP^2$ を表し、 Y^2 は、 $=O$ または $=NH$ を表し、 X^1 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、(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、t-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、t-ブ
チルジメチルシリル、t-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。

[0073] 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。
。

[0074] 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。

[0075] 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。

[0076] 反応温度は、通常-30℃～30℃、好ましくは-10℃～10℃である。
。

[0077] 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。
。

[0078] 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。

[0079] 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 M
edicinal Chemistry, 1999, 7, 795-809、

CN 103086955を参考にして合成することもできる。

[0080] 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。

[0081] 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。

[0082] 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。

[0083] 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。

[0084] 反応温度は、通常40℃～200℃、好ましくは60℃～150℃、である。

[0085] 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。

[0086] 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：Q¹-NH₂を出発原料として合成することも出来る。

[0087] 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。

[0088] 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。

[0089] 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。

[0090] 反応温度は、通常－50℃～70℃、好ましくは－30℃～50℃である。

[0091] 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。

[0092] 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： $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OP}^{3a})$ （ 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： $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OP}^{3a})$ （ 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。

[0093] 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。

[0094] 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(F A)、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(T F A)、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(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。

[0096] 反応温度は、通常0℃~100℃、好ましくは10℃~80℃である。

[0097] 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。

[0098] 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。

[0099] 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れる。

[0100] 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。

[0101] 反応温度は、通常 0℃～150℃、好ましくは 20℃～120℃である。

[0102] 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。

[0103] b) Z^2 が、 C_{6-10} 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 d 1 と反応させることにより、化合物 e を得ることができる。

[0104] 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。

[0105] 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。

[0106] 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。

[0107] 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。

[0108] 反応温度は、通常30℃～200℃、好ましくは60℃～160℃である。

[0109] 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。

[0110] 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。

[0111] 保護基P^{1a}がt-ブトキシカルボニルなどのC₁₋₆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。

[0112] 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。

[0113] 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、*t*-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。

[0114] 反応温度は、通常0℃～200℃、好ましくは10℃～120℃である。

[0115] 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。

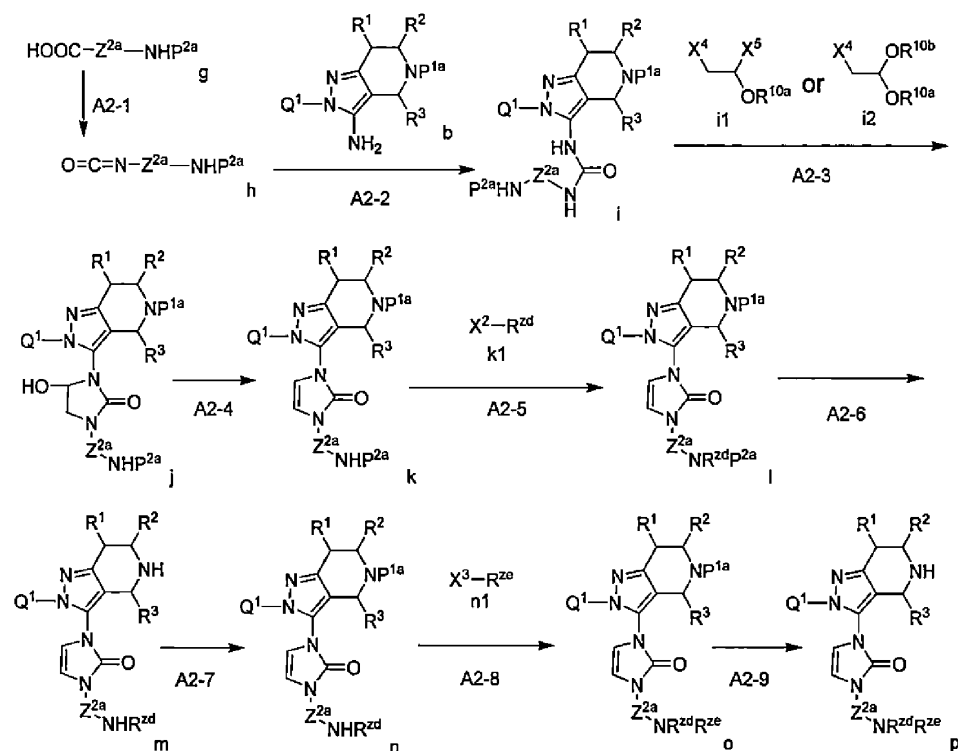
[0116] なお、化合物fは、反応に用いた酸との塩として得られることがあるが、そのような塩も次工程に付すことができる。

[0117] <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。

[0118]

[化12]



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

[0119] 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。

[0120] 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、

s e c-ブトキシカルボニル、t-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、t-ブチルジメチルシリル、t-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。

[0121] 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。

[0122] 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。

[0123] 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。

[0124] 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。

[0125] 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、t-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。

[0126] 反応温度は、通常0℃～150℃、好ましくは10℃～100℃である。

[0127] 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。

[0128] 化合物gは、例えば、Journal of the American Chemical Society, 2016, 138, 1698-17

08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。

[0129] 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。

[0130] 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。

[0131] 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。

[0132] 反応温度は、通常0℃～60℃、好ましくは5℃～45℃である。

[0133] 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。

[0134] 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。

[0135] 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。

[0136] 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。

。

[0137] 化合物 i 2 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 i 2 は、東京化成工業などで市販品を購入することができる。

[0138] 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。

[0139] 反応温度は、通常0℃～60℃、好ましくは20℃～45℃である。

[0140] 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。

[0141] 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。

[0142] 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。

[0143] 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。

[0144] 反応温度は、通常0℃～100℃、好ましくは20℃～80℃である。

[0145] 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。

。

[0146] 工程 A 2-5 :

化合物 k を、塩基の存在下、化合物 k 1 と反応させることにより、化合物 l を得ることができる。

[0147] 化合物 k 1 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 k 1 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。

[0148] 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、カリウムペントキシドなどの金属アルコキシドである。

[0149] 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。

[0150] 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。

[0151] 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。

[0152] 工程 A 2-6 :

化合物 l を脱保護することにより、化合物 m を得ることができる。

[0153] 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 t-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。

[0154] 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。

[0155] 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。

[0156] 反応温度は、通常 $0^\circ\text{C} \sim 60^\circ\text{C}$ 、好ましくは $10^\circ\text{C} \sim 40^\circ\text{C}$ である。

[0157] 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。

[0158] 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 A 2-7 に付すことができる。

[0159] 工程 A 2-7：

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。

[0160] 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。

[0161] 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 ($\text{Z}-\text{Cl}$)、塩化 9-フルオレニルメチルオキシカルボニル ($\text{Fmoc}-\text{Cl}$)、ジ-tert-ブチル二炭酸が挙げられ、好ましくは、ジ-tert-ブチル二炭酸である。

[0162] 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。

[0163] 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。

[0164] 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。

[0165] 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。

。

[0166] 工程 A 2-8：

化合物 n を、塩基の存在下、化合物 n 1 と反応させることにより、化合物 o を得ることができる。

[0167] 化合物 n 1 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^{ze} 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。

[0168] この工程は、工程 A 2-5 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 A 2-5 と同様である。

[0169] 工程 A 2-9：

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。

[0170] 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 t-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。

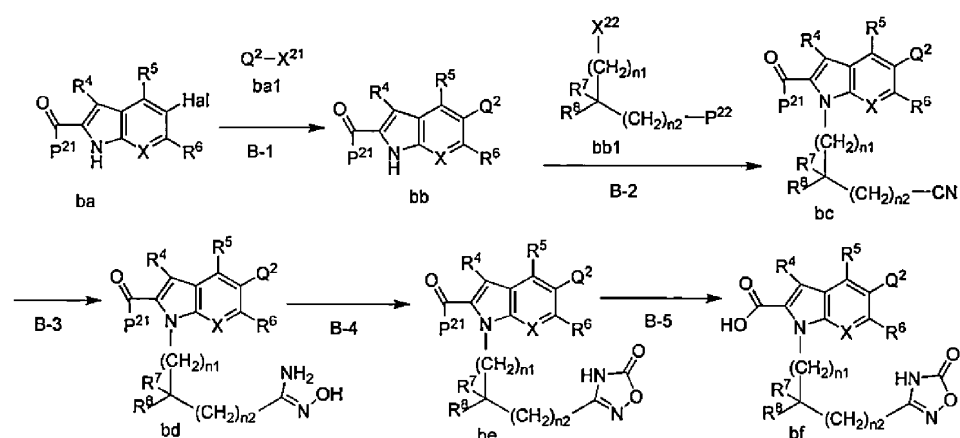
[0171] この工程は、工程 A 1-5 と同様に行われ、反応に用いる酸、溶媒や反応温度、反応時間も工程 A 1-5 と同様である。

[0172] <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 b f を合成することができる。

[0173]

[化13]



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 $-Z_n-X^{21a}$ 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。

[0174] 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。

[0175] 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。

[0176] 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)ピフェニル、2

ー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-(ジー-*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-ジー-*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。

[0177] 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(ジー-*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-(ジー-*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。

[0178] なお、本工程は、塩基の存在下で行ってもよい。

[0179] 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。

- [0180] 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。
- [0181] 反応温度は、通常10℃～200℃、好ましくは40℃～130℃である。
- [0182] 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。
- [0183] 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。
- [0184] 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。
- [0185] 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。
- [0186] 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。
- [0187] 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。
- [0188] 反応温度は、通常－10℃～100℃、好ましくは0℃～45℃である。
- [0189] 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。

。

[0190] 化合物**b b**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。

[0191] 工程B-3：

化合物**b c**を、ヒドロキシアミン(H_2NOH)と反応させることにより化合物**b d**を得ることができる。

[0192] 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。

[0193] 反応温度は、通常-10℃~100℃、好ましくは20℃~45℃である。

。

[0194] 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。

。

[0195] 化合物**b d**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。

。

[0196] 工程B-4：

化合物**b d**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**b e**を得ることができる。

[0197] 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。

。

[0198] 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。

[0199] 反応温度は、通常-10℃～100℃、好ましくは20℃～45℃である。

。

[0200] 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。

[0201] 工程B-5：

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

[0202] 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。

[0203] 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。

[0204] 反応温度は、通常-20℃～120℃、好ましくは20℃～100℃である。

[0205] 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。

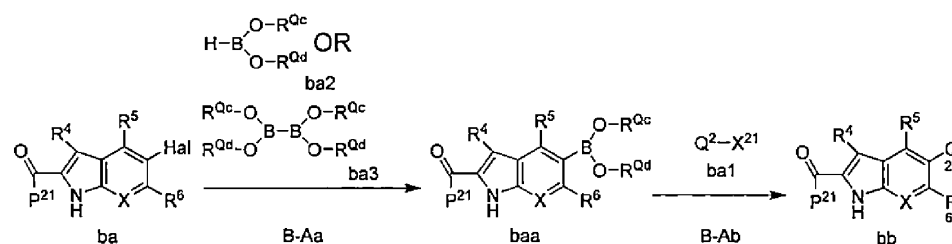
[0206] なお、工程B-1、B-2、B-3、B-4およびB-5は、順番を入れ

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 b を得ることができる。

[0207] 工程 B-A a および工程 B-A b :

また、 X^{21} が、ハロゲン原子である場合は、化合物 ba を、以下の工程 B-A a および工程 B-A b 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。

[0208] [化14]



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。

[0209] 工程 B-A a :

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。

[0210] 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。

[0211] 化合物 $ba2$ としては、例えば、ピナコールボラン、4, 6, 6-トリメチルー1, 3, 2-ジオキサボリナニルが挙げられる。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。

[0212] 有機ホウ素化合物 b a a は、単離することなく工程 B-A b に付してもよい。

[0213] 工程 B-A b：

有機ホウ素化合物 b a a を、塩基の存在下、化合物 b a 1 と反応させることにより化合物 b b を得ることができる。

[0214] 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。

[0215] 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。

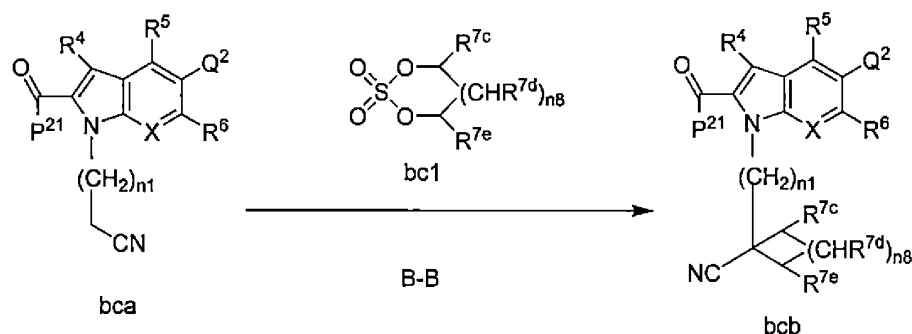
[0216] なお、化合物 b a 1 を、化合物 b a から化合物 b a a への変換と同様に有機ホウ素化合物に変換し、これを化合物 b a と反応させることでも、化合物 b b を得ることができる。

[0217] 工程 B-B：

また、化合物 b b 1 が $X^{21}-(CH_2)_{n1}-CH_2-CN$ で表される場合、工程 B-2 で得られる化合物 b c に対応する化合物 b c a を、以下の工程 B-B に付す、すなわち、塩基の存在下、化合物 b c 1 と反応させることにより、 R^7 と 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、また、 R^7 と R^8 が一緒になって形成した C_{3-1}

シクロアルカン環は、1～3個のC₁₋₆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。

[0218] [化15]



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C₁₋₆アルキルを表し、n8は、0～3の整数を表す。

[0219] 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。

[0220] 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。

[0221] 反応温度は、例えば、-20℃～40℃、好ましくは-10℃～10℃である。

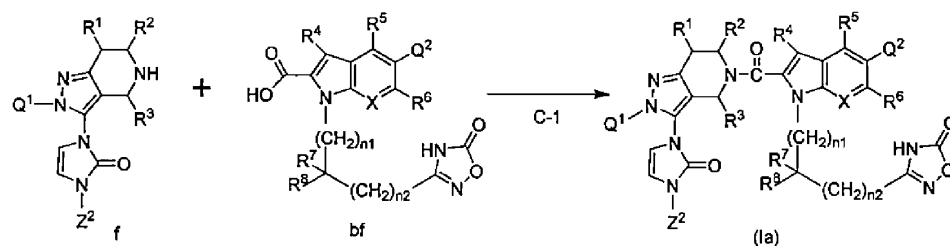
[0222] 反応時間は、例えば、30分間～8時間、好ましくは1時間～4時間である。

[0223] 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。

[0224] <一般製法C>

工程C-1 :

[0225] [化16]



[0226] 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(la)を得ることができる。

[0227] 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（PyBOP（登録商標））、PyAOP、BroP、PyClO₄P、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。

[0228] 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。

[0229] 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。

[0230] 反応温度は、例えば、0℃～80℃、好ましくは20℃～60℃である。

[0231] 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。

[0232] 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（la）を得ることができる。

[0233] 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（１）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（１）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°C ～ 80°C 、好ましくは 20°C ～ 60°C である。

[0234] 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（１）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（１）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 $0.1\sim 10$ であり、 $0.5\sim 6$ 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。

[0235] 式（１）で表される化合物またはその塩の溶媒和物は、例えば、式（１）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（１）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。

[0236] 式（１）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（１）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。

- [0237] 医薬として使用される化合物としては、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。
- [0238] 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。
- [0239] 本発明には、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、本発明の化合物は、1以上の不斉点を有していてもよく、本発明には、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。
- [0240] 本発明は、式（I）で表される本発明の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。本発明の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。本発明の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。
- [0241] 本発明の化合物もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物は、GLP1受容体アゴニスト作用および血糖値降下作用を有し、そのまま、または医薬組

成物の形で、その薬学上有効な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。

[0242] 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。

[0243] 「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。

[0244] 「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。

[0245] 「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、狭心症などが含まれる。

[0246] 「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。

[0247] 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。

[0248] 本発明の化合物もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物を医薬組成物の形で用いる場合、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、本発明の化合物もしくはその塩、または溶媒和物は、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。

[0249] 上記の各種製剤は、本発明の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。

[0250] 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。

[0251] 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。

[0252] 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。

[0253] 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。

[0254] 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。

[0255] 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。

[0256] 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；ステアリルアルコール、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。

[0257] 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。

[0258] 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、クロクロレゾール、精製水、蒸留水などが挙げられる。

[0259] 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ル 40、ラウロマクロゴールなどが挙げられる。

[0260] 製剤中における本発明の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。

[0261] 製剤は、本発明の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。

[0262] 本発明の化合物もしくはその塩、またはそれらの溶媒和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0.1～10

00mg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~数週間あたりに1回投与しても、1日あたりに2回以上に分けて投与してもよい。

[0263] 本発明の化合物、その塩、またはそれらのいずれかの溶媒和物の有効量とは、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。

実施例

[0264] 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 Purify-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)、AVANCE 300MHz (Bruker製) またはAVANCE 300MHz Cryo-TCI (Bruker製) を用いて測定した (s=シングレット、brs=ブロードシングレット、d=ダブルット、t=トリプレット)

ト、q=カルテット、dd=ダブルダブレット、ddd=ダブルダブルダブレット、m=マルチプレット)。NMRデータの化学シフトは Me_4Si または重水素化溶媒を基準とし、ppm (parts per million, δ) で示し、結合定数(J)はHz (Hertz) で示した。LC/MS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、InitiatorTM (Biotage製) を用いて照射した。LC/MSにおける質量分析は質量分析装置: SQD (Waters製)、SQD2 (Waters製)、2020 (Shimadzu製)、または2010EV (Shimadzu製) を用いて測定した。

[0265]

[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/2020	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), 1mL/分
SMD-FA0 5-2	nexera/2020	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), 1mL/分
SMD-FA0 5-3	nexera/2020	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), 1mL/分
SMD-FA0 5-1ong	nexera/2020	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), 1mL/分
SMD-FA1 0-1	UFLCXR/2020	Phenomenex kinetex 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 0-2	UFLCXR/2020	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/2020	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/2020	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/2020	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/2020	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 0-1ong	UFLCXR/2020	Phenomenex kinetex C18 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/2020	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), 1mL/分
SMD-TFA 05-2	nexera/2020	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), 1mL/分
SMD-TFA 05-3	nexera/2020	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), 1mL/分
SMD-TFA 05-4	nexera/2020	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), 1mL/分
SMD-TFA 05-5	UFLCXR/2020	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), 1mL/分
SMD-TFA 05-6	UFLCXR/2020	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), 1mL/分

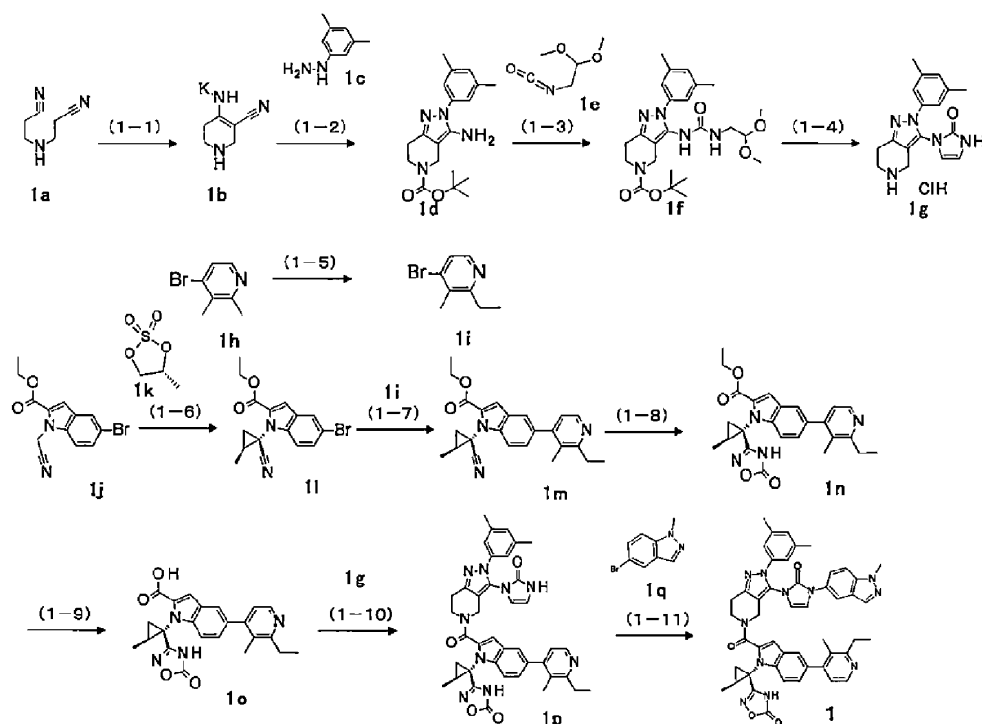
[表1-2]

SMD-FA0 5-RP	nexera/202 0	Ascentis Express RP-A mide 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-FA5 0-RP	nexera/202 0	Ascentis Express RP-A mide 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), 1 mL/分
SMD-TFA 05-RP	nexera/202 0	Ascentis Express RP-A mide 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 50-RP	nexera/202 0	Ascentis Express RP-A mide 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-FA0 5-1	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
SQD-FA0 5-2	Aquity UPL C-I-Class/ SQD	Ascentis Express RP-A mide 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), 1m L/分
SQD-FA0 5-3	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), 1m L/分
SQD-FA0 5-4	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), 1m L/分
SQD-FA5 0-1	Aquity UPL C-I-Class/ SQD	Ascentis Express RP-A mide 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), 1 mL/分
SQD-AA0 5-1	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-AA0 5-2	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-AA5 0-1	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-FA0 5-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), 1m L/分
SQD-FA0 550-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-AA5 0-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-AA0 550-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

[0266] <実施例1> 3-[(1S, 2S) -1-[2-[2-(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-(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)の合成

[0267] [化17]



[0268] (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1b)

3-(2-シアノエチルアミノ)プロパンニトリル(化合物1a、22.0g、179mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(179mL)溶液に、1Mカリウムtert-ブトキシドのTHF溶液(179mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物をろ取し、THF(50mL)にて洗浄したのち、減圧乾燥し、淡褐色固体の表題化合物1b(23.8g、収率83%)を得た。

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）。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 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)。

[0269] (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-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1d)

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。

LC/MS質量分析： m/z 343 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

LC/MS保持時間：0.99分（分析条件：SMD-FA05-3）。

[0270] (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（1.08 g、14.8 mmol）を加え、5分間室温撹拌したのち、水（50.6 mL）を加えて室温にて20分間撹拌した。懸濁液となった反応混合物をろ過し、ろ取した固体を水（12.7 mL）で洗浄後、減圧乾燥し、淡黄色固体の表題化合物1 f（3.20 g、収率91%）を得た。

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）。

[0271] （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1 g）

工程1-3で得られた化合物1 f（158 mg、0.334 mmol）に、ギ酸（3.84 mL、100 mmol）を加え、室温下21時間撹拌した。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（1 mL）を加えて溶解した後、塩化水素（4 Mジオキサン溶液、0.835 mL、3.34 mmol）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1 gの粗生成物（176 mg）を得た。

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）。

[0272] （工程1-5）

4-ブロモ-2-エチル-3-メチルピリジン（化合物1 i）

4-ブロモ-2,3-ジメチルピリジン（化合物1 h、7.05 g、37.9 mmol）のTHF（75.0 mL）溶液を-78℃に冷却し、1.11 M リチウムジイソプロピルアミド n-ヘキサン-THF溶液（35.8 mL、39.8 mmol）をゆっくり加えた。-78℃で5分間撹拌後、ヨードメタン（2.84 mL、45.5 mmol）を加えた。-78℃で5分間撹拌後、反応溶液をゆっくりと室温まで昇温し、30分間撹拌後、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 1 i（6.98 g、収率 92%）を橙色油状物として得た。

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）。

[0273]（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。

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）。

[0274]（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時間撹拌した。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時間撹拌した。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時間撹拌した。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。

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)。

[0275] (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 時間撹拌した。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7-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。

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）。

[0276] （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。

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）。

[0277] （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 1 o (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 1 p (2.44 g、収率95%)を得た。

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)。

[0278] (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 1 p (20 mg、0.028 mmol)、5-ブロモ-1-メチルインダゾール(化合物 1 q、11.9 mg、0.056 mmol)、(1S, 2S)-1-N,2-N-ジメチルシクロヘキサン-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。

LC/MS質量分析： m/z 840 ($[M+H]^+$)。

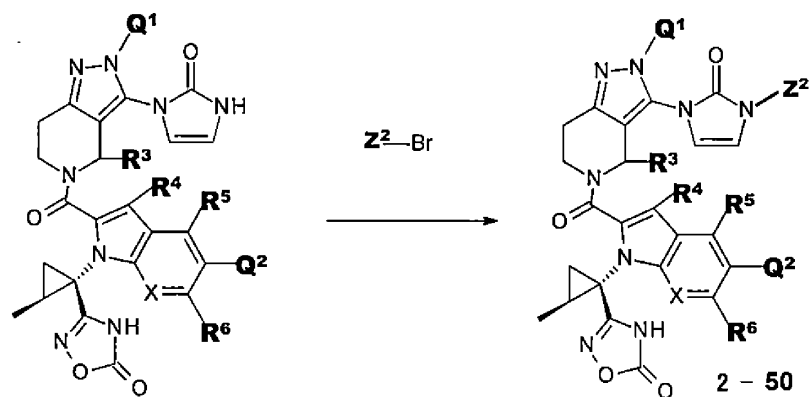
LC/MS 保持時間：1.12 分（分析条件：SMD-TFA05-3）

。

[0279] ＜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。

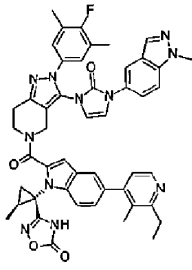
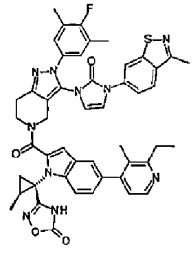
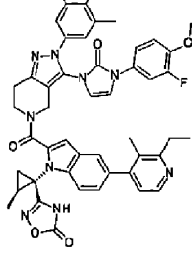
[0280] [化18]



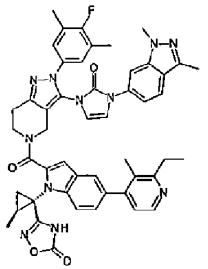
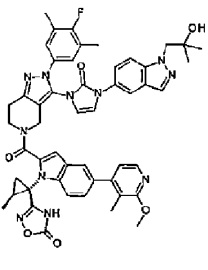
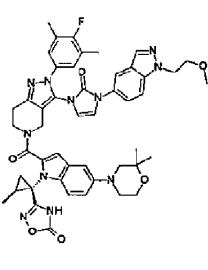
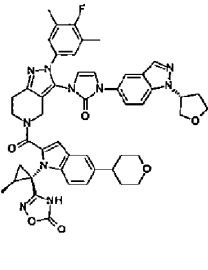
[0281]

[表2-1A]

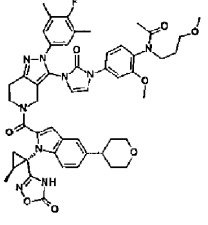
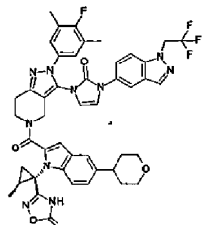
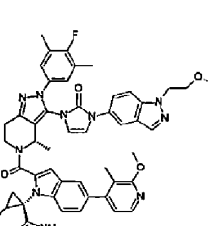
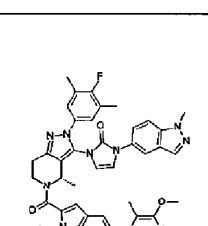
表2-1. 得られた実施例化合物2～50

実施例番号	構造	化合物名	分析条件	LC/MS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-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] ⁺)

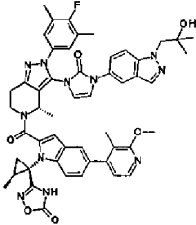
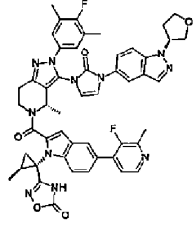
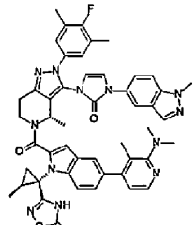
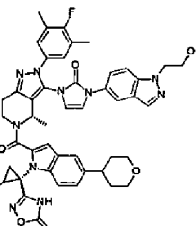
[表2-1B]

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)-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-(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] 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] ⁺)

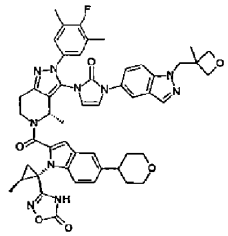
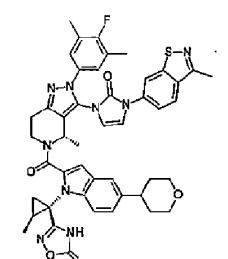
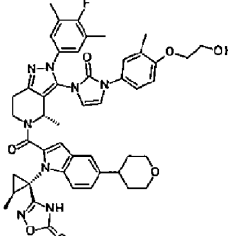
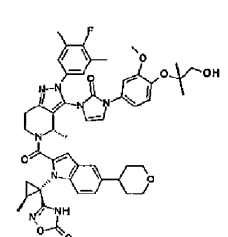
[表2-1C]

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-オキソゾ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)シクロプロピル]-5-(オキサソ-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-オキソゾ-3-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)インドゾール-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	1.47	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]-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]-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] ⁺)

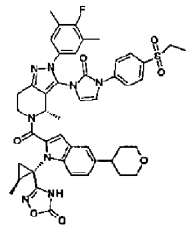
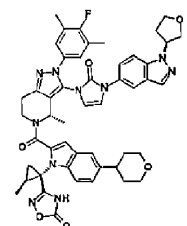
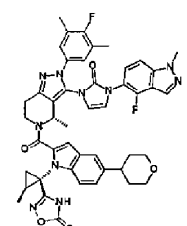
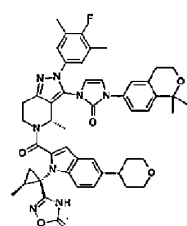
[表2-1D]

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-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] -4H-1, 2, 4-オキサ ジアゾール-5-オン	SMD- TFAO 5-1	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-オキシ -3-[1-[(3S) -オキシ 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- TFAO 5-1	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] 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- FAO5 -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- TFAO 5-2	1.45	882 ([M+H] ⁺)

[表2-1E]

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-メチルオキセタン-3- イル) 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	1.45	908 ([M+H] ⁺)
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- TFAO 5-1	1.50	854 ([M+H] ⁺)
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] -4 H-1, 2, 4-オキサジアゾー ル-5-オン	SMD- TFAO 5-1	1.36	857 ([M+H] ⁺)
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] -4 H-1, 2, 4-オキサジアゾー ル-5-オン	SMD- TFAO 5-1	1.40	901 ([M+H] ⁺)

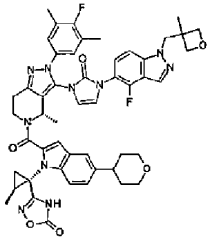
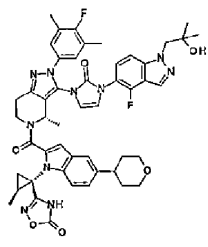
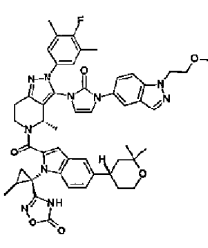
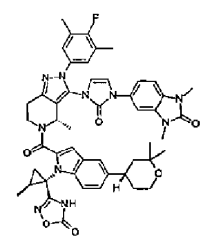
[表2-1F]

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 - 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-オキシ -3-[1-[(3S) -オキシ ラン-3-イル] イミダゾール- 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 5-1	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- -メチルイミダゾール-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 - 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 - TFAO 5-1	1.52	867 ([M+H] ⁺)

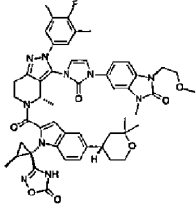
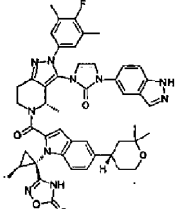
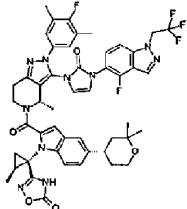
[表2-1G]

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-TFAO 5-1	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-TFAO 5-1	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-TFAO 5-1	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-TFAO 5-1	1.44	923 ([M+H] ⁺)

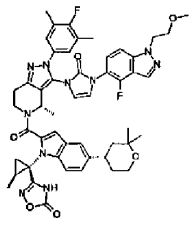
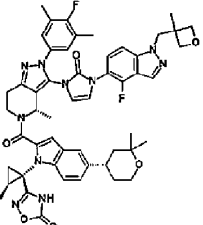
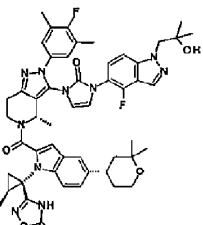
[表2-1H]

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-メチルオキシタン-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-TFAO 5-1	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-TFAO 5-1	1.36	913 ([M+H] ⁺)
31		3-[(1S, 2S) -1-[5-[(4S) -2, 2-ジメチルオキサソ-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-TFAO 5-2	1.48	909 ([M+H] ⁺)
32		3-[(1S, 2S) -1-[5-[(4S) -2, 2-ジメチルオキサソ-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-TFAO 5-1	1.39	895 ([M+H] ⁺)

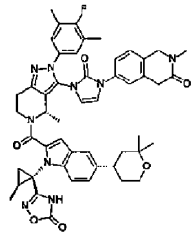
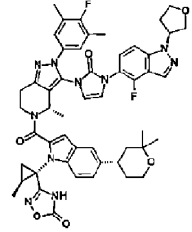
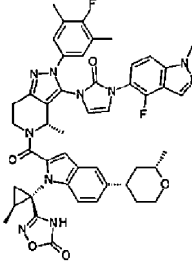
[表2-1I]

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-TFAO5-1	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-TFAO5-1	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-TFAO5-1	1.51	951 ([M+H] ⁺)

[表2-1J]

36		3-[(1S, 2S) -1-[5- -[(4S) -2, 2-ジメチル オキサソ-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 オキサソ-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 オキサソ-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] ⁺)

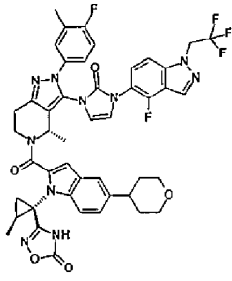
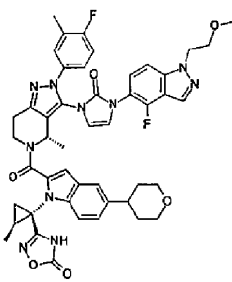
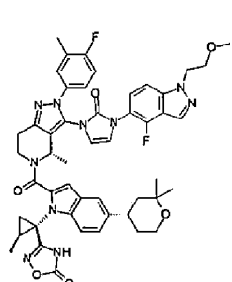
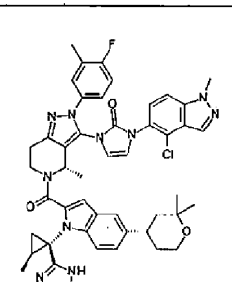
[表2-1K]

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- TFAO 5-1	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- TFAO 5-1	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- TFAO 5-1	1.44	869 ([M+H] ⁺)

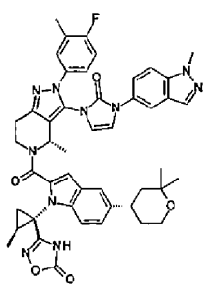
[表2-1L]

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-[(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 - TFAO 5-1	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-[(4 S) -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 - TFAO 5-1	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 - TFAO 5-1	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 - TFAO 5-1	1.46	915 ([M+H] ⁺)

[表2-1M]

46		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-TFAO5-1	1.39	909 ([M+H] ⁺)
47		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-TFAO5-1	1.34	885 ([M+H] ⁺)
48		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-TFAO5-1	1.41	913 ([M+H] ⁺)
49		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-TFAO5-1	1.42	885 ([M+H] ⁺)

[表2-1N]

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] ⁺)
----	---	--	-------------	------	------------------------------

[0282] 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。

[0283] 回転異性体A

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

[0284] 回転異性体B

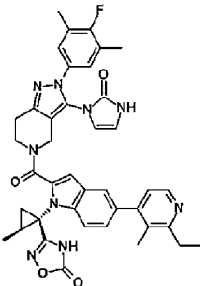
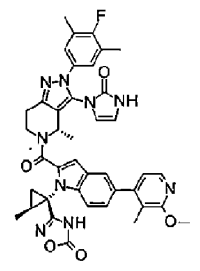
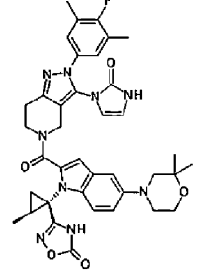
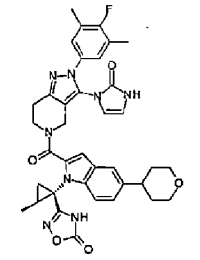
¹H-NMR (600MHz, CDCl₃) δ: 11.29 (1H, s)

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

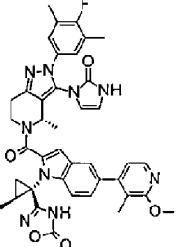
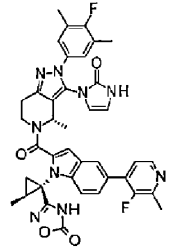
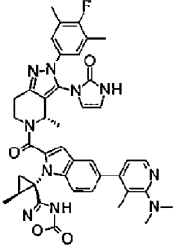
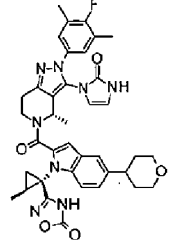
[0285]

[表2-2A]

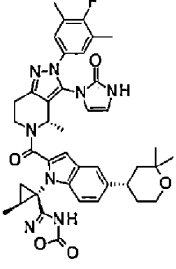
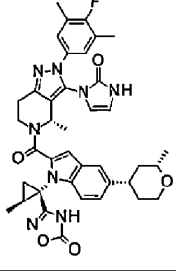
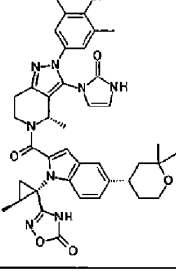
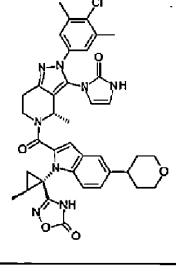
表2-2. 用いた2-オキシイミダゾール化合物

実施例番号	2-オキシイミダゾール化合物	化合物名	分析条件	LC/MS S保持時間(分)	LC/MS 質量分析(m/z)
2-5 (化合物 2 g)		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-オキシ-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 6 i)		3-[(1S, 2S)-1-[2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-(2-オキシ-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 7 c)		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-オキシ-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 8 c)		3-[(1S, 2S)-1-[2-[2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-(2-オキシ-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	1.19	693 ([M+H] ⁺)

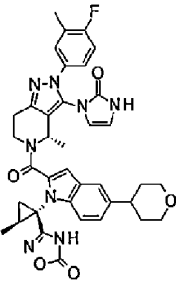
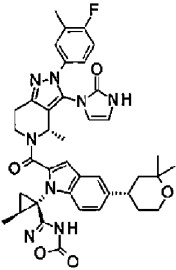
[表2-2B]

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] ⁺)

[表2-2C]

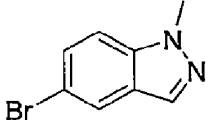
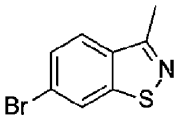
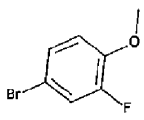
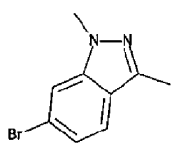
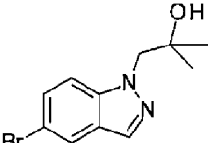
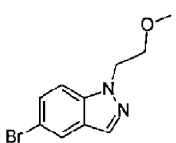
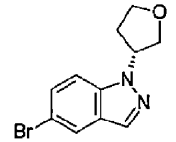
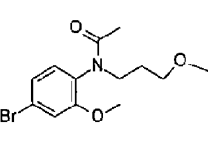
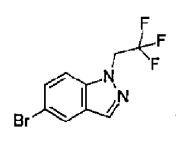
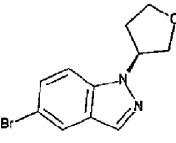
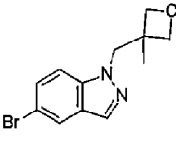
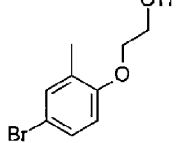
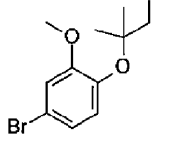
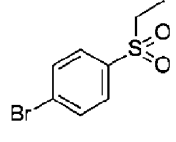
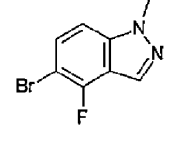
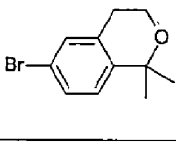
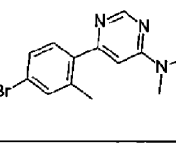
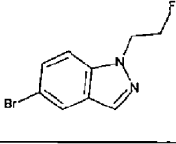
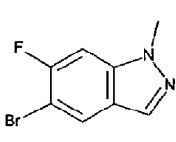
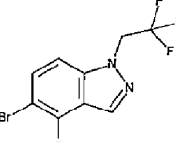
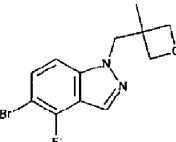
31 - 40 (化合物 31 1)		3-[(1S, 2S)-1-[5-[(4S)-2, 2-ジメチルオキサン-4-イル]-2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD -FA 05- 1	1.29	735 ([M+H] ⁺)
41 (化合物 41 f)		3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-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

[表2-2D]

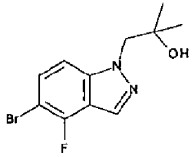
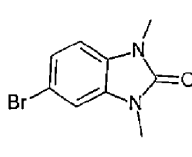
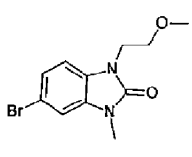
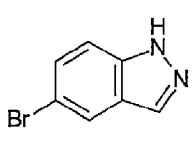
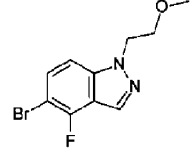
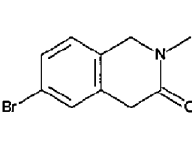
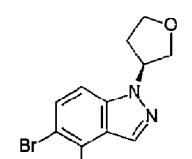
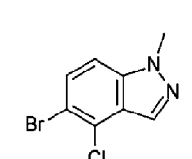
46 - 47 (化 合物 46 f)		3-[(1S, 2S)-1-[2- [(4S)-2-(4-フルオロ- 3-メチルフェニル)-4-メチル -3-(2-オキソ-1H-イミダ ゾール-3-イル)-6, 7-ジヒ ドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5 -(オキサン-4-イル)インド ール-1-イル]-2-メチルシクロ プロピル]-4H-1, 2, 4-オ キサジアゾール-5-オン	SMD -FA 05- 1	1.16	693 ([M+H] ⁺)
48 - 50 (化 合物 48 a)		3-[(1S, 2S)-1-[5- [(4S)-2, 2-ジメチルオキ サン-4-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

[表2-3A]

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	

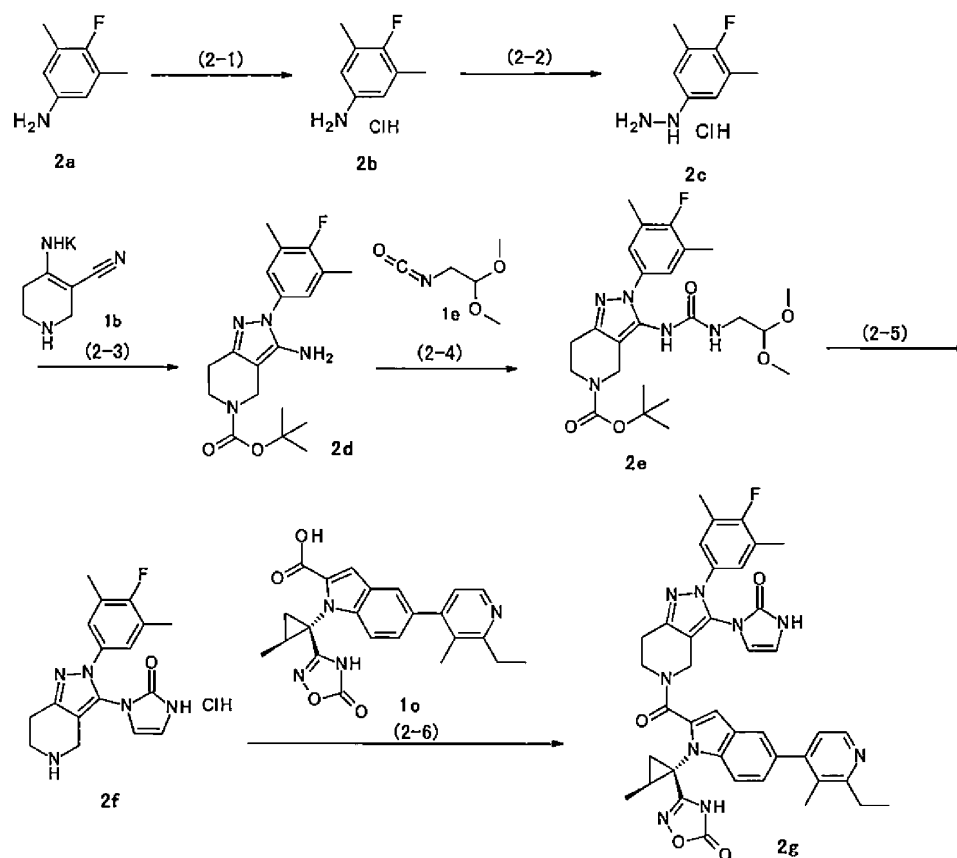
[表2-3B]

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

[0286] 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。

[0287]

[化19]



[0288] (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) を撹拌している中に室温にて加えた。そのままの温度で1時間撹拌し、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時間撹拌後、室温にて1.5時間撹拌した。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。

[0289] この化合物は、次工程 (工程 2 - 2) に直接使用した。

[0290] (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 (I) (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し、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。

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)。

[0291] (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。

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)。

[0292] (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）。

[0293] （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。

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）。

[0294] （工程 2-6）

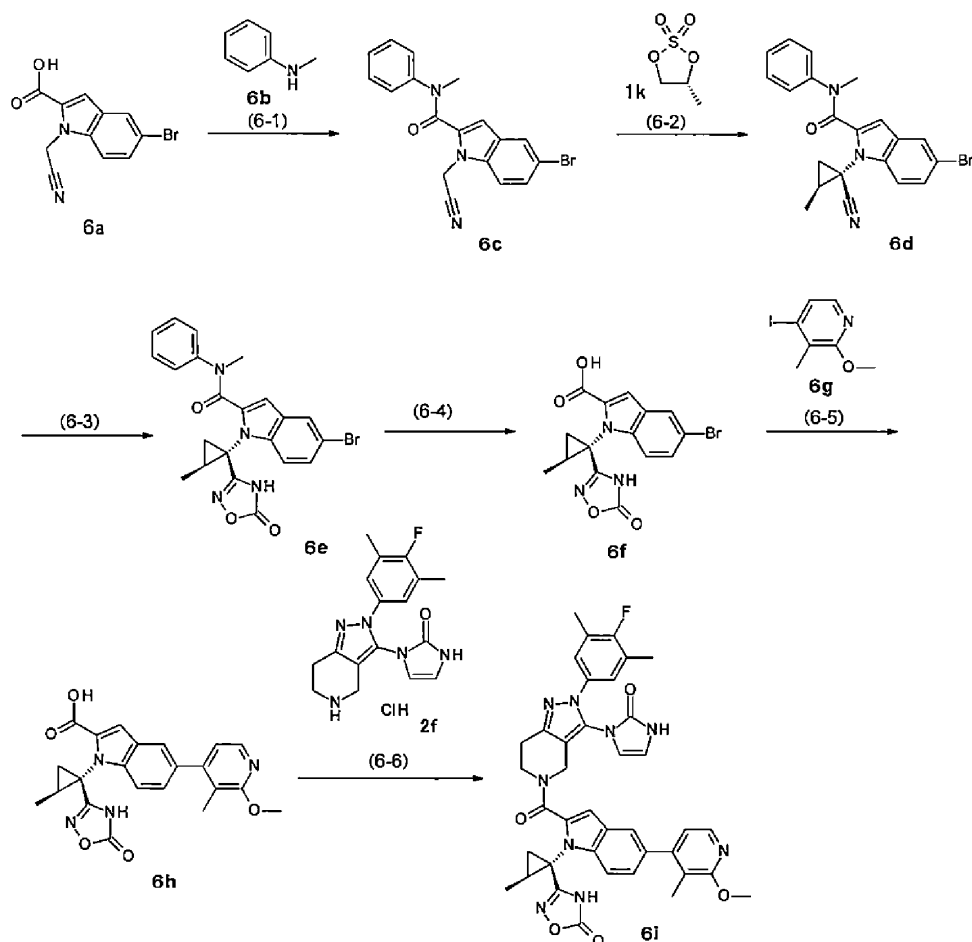
3-[(1S, 2S)-1-[5-(2-エチル-3-メチルピリジン-4-イル)-2-[2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン（化合物 2 g）

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。

[0295] 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。

[0296]

[化20]



[0297] (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。

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)。

[0298] (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]ー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 d)

工程6-1で得られた化合物6 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。

LC/MS保持時間: 1.37分 (分析条件: SMD-FA05-1)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、DMSO- d_6) δ : 7.69 (1H, s), 7.65-7.25 (7H, m), 6.02 (1H, brs), 3.44 (3H, s), 3.31 (3H, d, $J=9.5\text{ Hz}$)、2.04-1.74 (3H, m)。

[0299] (工程6-3)

5-ブロモ-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]ーN-フェニルインドール-2-カルボキサミド (化合物6 e)

工程6-2で得られた化合物6 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。

LC/MS質量分析: m/z 467 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

LC/MS保持時間: 1.33分 (分析条件: SMD-FA05-01)

。

[0300] (工程6-4)

5-ブロモ-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6 f)

工程6-3で得られた化合物6 e (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時間攪拌した。氷冷下、6N塩酸 (51.9mL) を加え、懸濁液を室温にて30分間攪拌した。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6 f (7.42g、収率95%) を得た。

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）。

[0301] (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)ホスファン (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時間攪拌した後、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時間攪拌した。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。

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）。

[0302] (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 6 i)

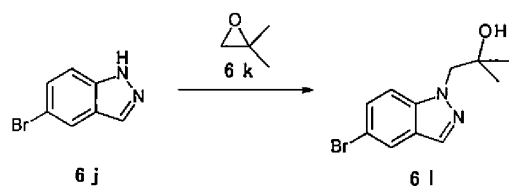
工程 2-5 で得られた化合物 2 f と工程 6-5 で得られた化合物 6 h より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1-10 と同様な操作により合成した。

[0303] 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。

[0304] (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)

[0305] [化21]



[0306] 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℃ で 30 分間攪拌した。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。

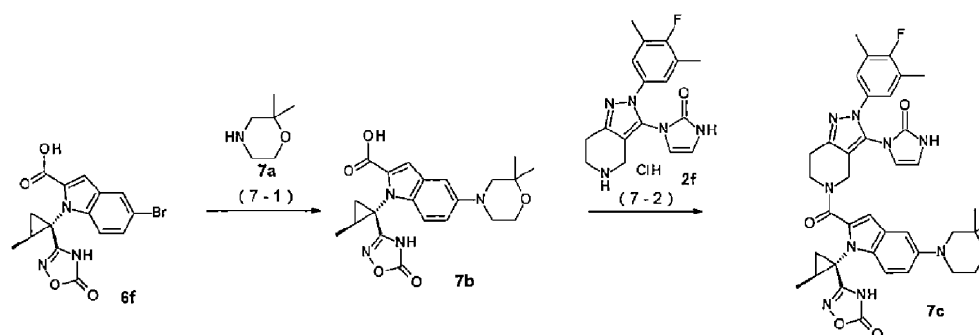
LC/MS 質量分析: m/z 269 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 1.00 分 (分析条件: SMD-FA05-2)。

[0307] 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-[(

1 S, 2 S) - 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-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] 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 7 c) は、以下のように合成した。

[0308] [化22]



[0309] (工程 7-1)

5 - (2, 2-ジメチルモルホリン-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 7 b)

2, 2-ジメチルモルホリン (化合物 7 a、1.98 g、17.2 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (0.121 g、0.132 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1'-ビフェニル (0.123 g、0.264 mmol)、ナトリウム *tert*-ブトキシド (5.08 g、52.9 mmol) の NMP (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、工程 6-4 で得られた化合物 6 f (5.0 g、13.2 mmol) 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 7 b (5.26 g、収率96%) を得た。

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）。

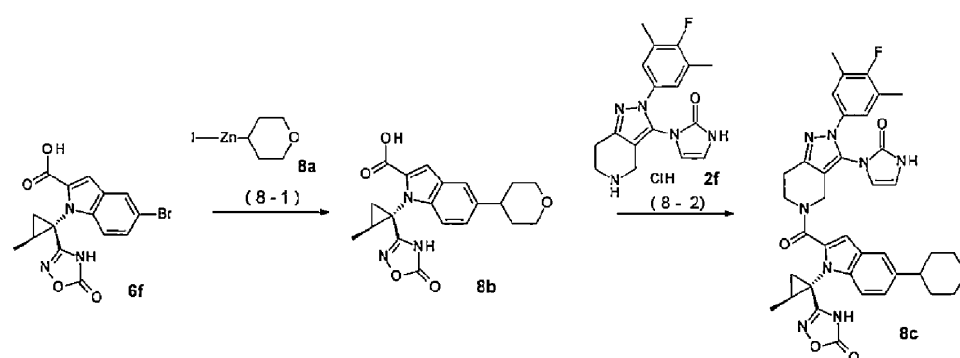
[0310] (工程7-2)

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。

[0311] 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。

[0312] [化23]



[0313] (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8b)

工程6-4で得られた化合物6f(0.30g、0.793mmol)、酢酸パラジウム(II)(35.6mg、0.159mmol)、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(0.148g、0.317mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(DMA)(2.64mL)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、1M(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)亜鉛(II)ヨウ化物(化合物8a)のDMA溶液(7.9mL、7.93mmol)を加え、80℃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8b(0.19g、収率61%)を得た。

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)。

[0314] (工程8-2)

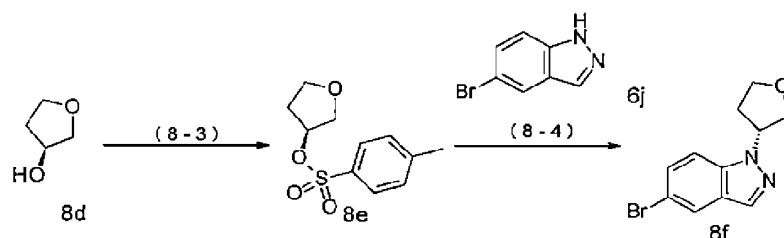
3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン(化合物8c)

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。

[0315] 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)-オキソラン-3-イル]インダゾール、化合物8f)は、以下のように合成した。

[0316]

[化24]



[0317] (工程 8-3)

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

(3S)-オキソラン-3-オール (化合物 8d、500mg、5.68mmol) のジクロロメタン溶液 (3.78mL) に、0℃にてピリジン (1.28mL、15.9mmol) および塩化4-メチルベンゼンスルホン (1.51g、7.95mmol) を加えた。室温で攪拌し、15時間後、水および1N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 8e (1.36g、収率99%) を得た。

LC/MS保持時間：0.96分 (分析条件：SMD-FA05-1)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) δ : 7.79 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.35 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 5.12 (1H, m), 3.93–3.76 (4H, m), 2.46 (3H, s), 2.13–2.05 (2H, m)。

[0318] (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、1.52

mmol)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。その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。

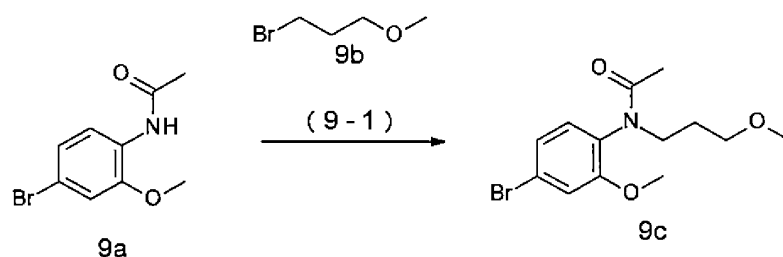
LC/MS質量分析： m/z 267（ $[M+H]^+$ ）。

LC/MS保持時間：1.07分（分析条件：SMD-FA05-1）。

[0319] 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、以下のように合成した。

[0320] （工程9-1）

[化25]



[0321] 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、ナトリウムヒドリド（50wt%オイルディスパージョン）（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。

LC/MS質量分析： m/z 316（ $[M+H]^+$ ）。

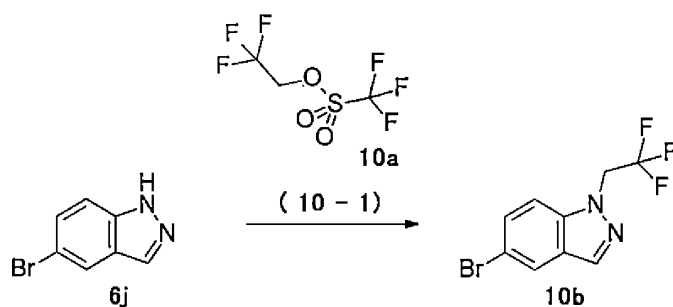
LC/MS保持時間：1.02分（分析条件：SMD-FA05-1）。

[0322] 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 10 b) は、以下のように合成した。

[0323] (工程 10 - 1)

[化26]



[0324] 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-1 H-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。

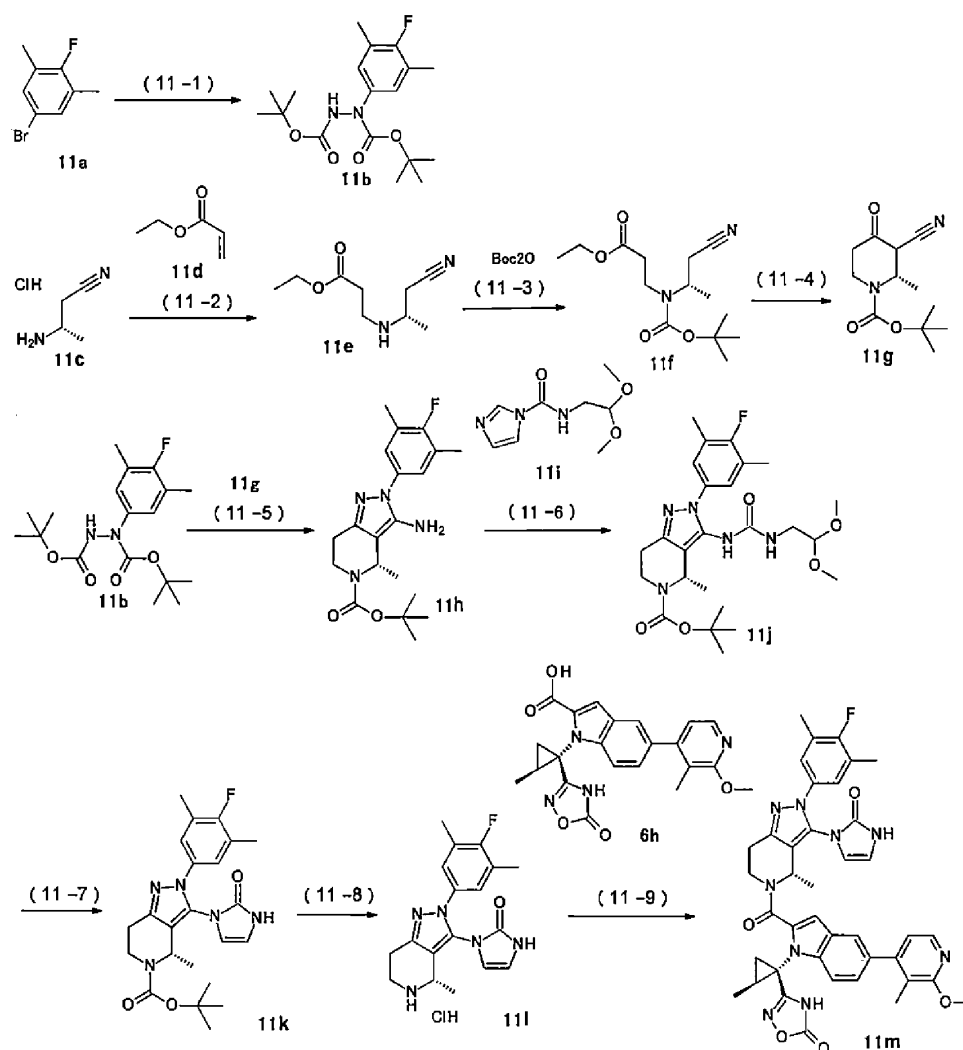
LC/MS 質量分析: m/z 279 ($[M+H]^+$)。

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

[0325] 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。

[0326]

[化27]



[0327] (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-ブロモ-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%アゾ

ジカルボン酸ジ-tert-ブチルのトルエン溶液 (25.0 g、21.7 mmol) 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 (23.8 mL) と20%塩化アンモニウム水溶液 (47.6 mL) を加え抽出した。有機層を濃縮し、ヘプタン (7.14 mL) 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。結晶をろ取し、ヘプタン (2.38 mL) で洗浄した。結晶を乾燥させ表題化合物 11b の粗生成物 (3.53 g、収率44%) を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、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)。

LC/MS保持時間: 1.40分 (分析条件: SMD-FA05-3)。

[0328] (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。

[0329] 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。1N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

ーイル) オキシカルボニル] アミノ] プロパン酸エチル (化合物 11 f) を含む混合物を得た。

[0330] 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 11 g (15.8 g、収率 80%) を得た。

LC/MS 質量分析: m/z 237 ($[M-H]^-$)。

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

[0331] (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 11 h)

工程 11-1 で得られた化合物 11 b (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 11 g (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 11 h (1.68 g、収率 75%) を合成した。

LC/MS 質量分析: m/z 375 ($[M+H]^+$)。

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

[0332] (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, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸tert-ブチル (化合物11j)

工程11-5で得られた化合物11h (106mg、0.283mmol) のDMA (0.53mL) 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11i、62.0mg、0.311mmol) を加え、窒素雰囲気下、カリウムtert-ブトキシド (95.0mg、0.849mmol) を加え、外温25℃にて4時間撹拌した。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11j (105mg、収率73%) を得た。

LC/MS質量分析: m/z 506 ([M+H]⁺)。

LC/MS保持時間: 1.09分 (分析条件: SMD-FA05-1)。

[0333] (工程11-7)

(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-カルボン酸tert-ブチル (化合物11k)

工程11-6で得られた化合物11j (4.45g、8.79mmol) にTHF (44.5mL) を加え懸濁させ、メチルスルホン酸 (0.676g、7.03mmol) を加え外温60℃で2時間撹拌した。室温に冷却後リン酸三カリウム (1.87g、8.79mmol) の水 (17.8mL) 溶液を加え、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.768g、3.52mmol) を加えて、室温で1時間撹拌した。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１１ｋ（３．４３ｇ、収率８８％）を得た。

ＬＣ／ＭＳ質量分析：ｍ／ｚ ４４２（〔Ｍ＋Ｈ〕⁺）。

ＬＣ／ＭＳ保持時間：１．０９分（分析条件：ＳＭＤ－ＦＡ０５－１）。

[0334] （工程１１－８）

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〕－１Ｈ－イミダゾール－２－オン塩酸塩（化合物１１ｌ）

工程１１－７で得られた化合物１１ｋ（１．８５ｇ、４．１９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（８．３８ｍｌ）溶液に、４Ｍ塩化水素ジオキサン溶液（１０．５ｍＬ、４１．９ｍｍｏｌ）を加えた。この混合物を室温にて１時間撹拌した後、反応混合物を減圧下濃縮し、褐色固体の表題化合物１１ｌを含む粗生成物（１．６３ｇ）を得た。

ＬＣ／ＭＳ質量分析：ｍ／ｚ ３４２（〔Ｍ＋Ｈ〕⁺）。

ＬＣ／ＭＳ保持時間：０．６３分（分析条件：ＳＭＤ－ＦＡ０５－１）。

[0335] （工程１１－９）

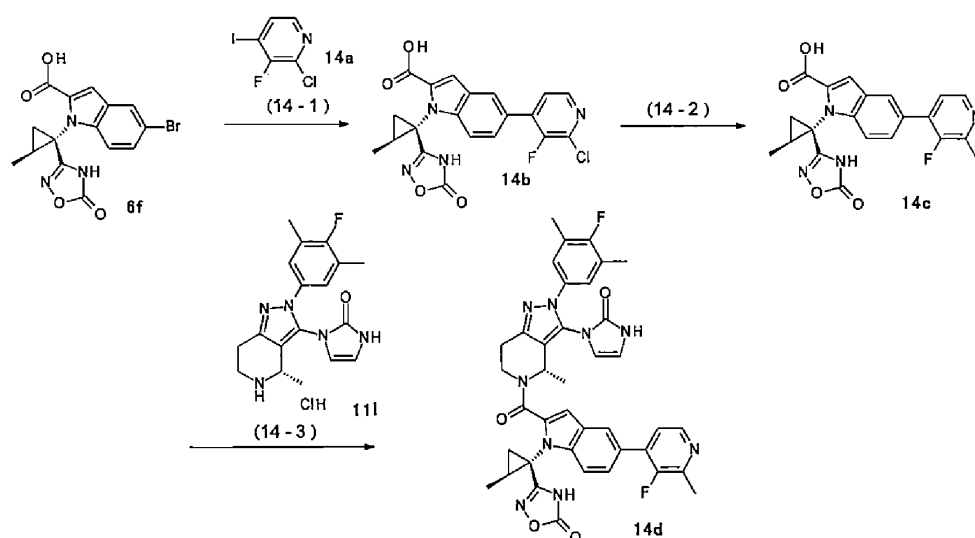
３－〔（１Ｓ，２Ｓ）－１－〔２－〔（４Ｓ）－２－（４－フルオロ－３，５－ジメチルフェニル）－４－メチル－３－（２－オキソ－１Ｈ－イミダゾール－３－イル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン－５－カルボニル〕－５－（２－メトキシ－３－メチルピリジン－４－イル）インドール－１－イル〕－２－メチルシクロプロピル〕－４Ｈ－１，２，４－オキサジアゾール－５－オン（化合物１１ｍ）

工程１１－８で得られた化合物１１ｌと工程６－５で得られた化合物６ｈ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。

[0336] 実施例化合物１４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 - (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。

[0337] [化28]



[0338] (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。

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)

[0339] (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。

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)。

[0340] (工程14-3)

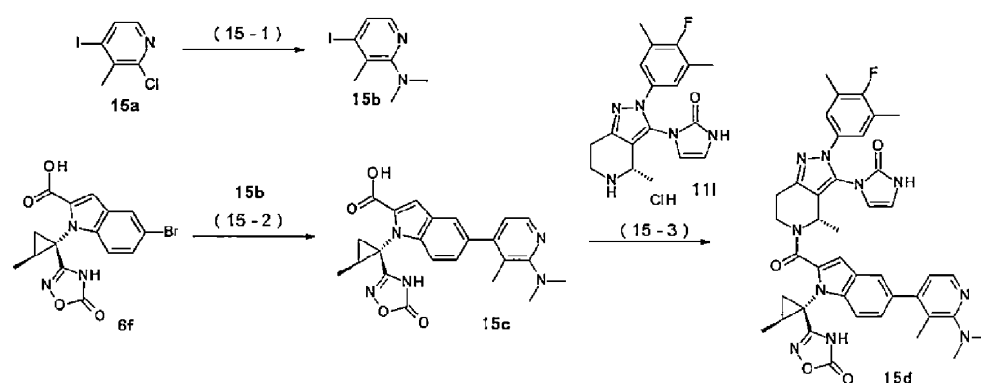
3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(3-フルオロ-2-メチルピリジン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン(化合物14d)

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。

[0341] 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 - 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] 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 15 d) は、以下のように合成した。

[0342] [化29]



[0343] (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 15 b)

2-クロロ-4-ヨード-3-メチルピリジン (化合物 15 a、500 mg、1.97 mmol)、N-エチル-N-プロパン-2-イルプロパン-2-アミン (0.515 mL、2.96 mmol)、2MジメチルアミンのTHF溶液 (2.96 mL、5.92 mmol) のDMF (7.9 mL) 溶液を130℃にて17時間攪拌した後、室温まで冷却し、ギ酸 (0.4 mL) 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 15 b (258 mg、収率50%) を得た。

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)。

[0344] (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。

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)。

[0345] (工程15-3)

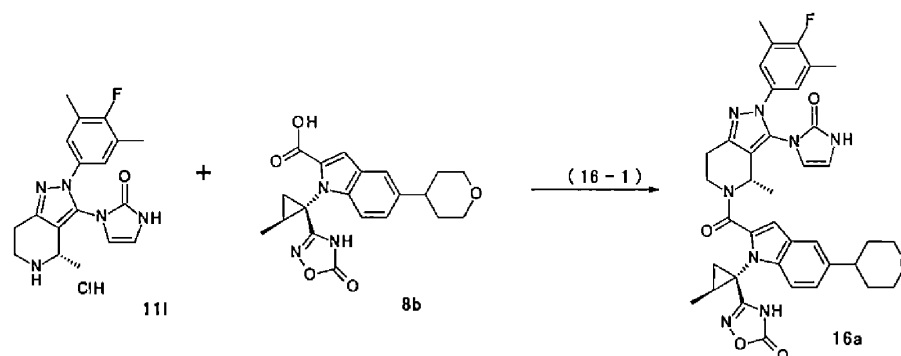
3-[(1S, 2S) - 1-[5-[2-(ジメチルアミノ)-3-メチルピリジン-4-イル]-2-[(4S) - 2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン (化合物15d)

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11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。

[0347]

[化30]



[0348] (工程 16-1)

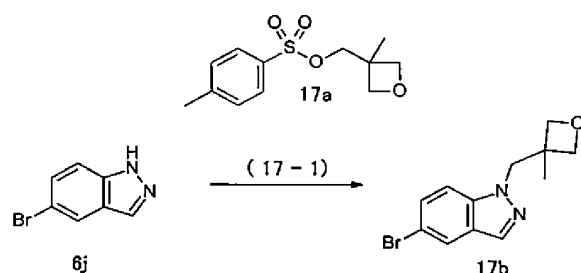
3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン (化合物 16a)

工程 11-8 で得られた化合物 11 i と工程 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。

[0349] 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 17 b) は、以下のように合成した。

[0350] (工程 17-1)

[化31]



3-メチルー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。

LC/MS質量分析： m/z 281 ($[M+H]^+$)。

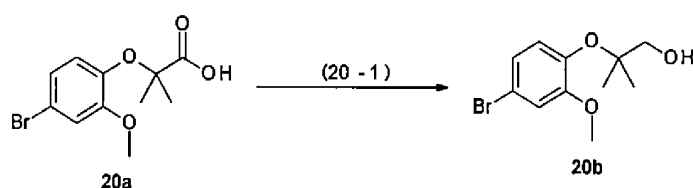
LC/MS保持時間：1.10分 (分析条件：SMD-FA05-2)。

[0351] 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、以下のように合成した。

[0352] (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)

[0353] [化32]



[0354] 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

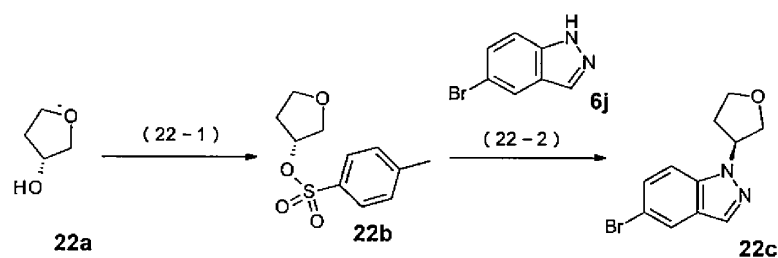
化ナトリウム水溶液を加え攪拌した後、1 N塩酸を加え中和した。酢酸エチルを加え抽出した。有機層を水で洗浄し、溶媒を減圧下留去し、表題化合物 20b (339 mg、収率89%)を得た。

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)。

[0355] 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。

[0356] [化33]



[0357] (工程22-1)

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22b)

(3R)-オキソラン-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。

LC/MS保持時間：0.95分(分析条件：SMD-FA05-3)。

[0358] (工程22-2)

5-ブロモ-1-[(3S)-オキソラン-3-イル]インダゾール(化合物22c)

工程22-1で得られた化合物22b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

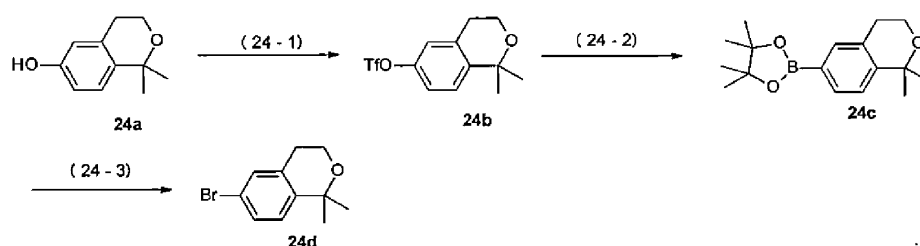
た。

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）。

[0359] 実施例化合物24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24d）は、以下のように合成した。

[0360] [化34]



[0361] (工程24-1)

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24b）

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24a）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。

LC/MS保持時間：0.96分（分析条件：SQD-FA05-01）

。

[0362] (工程24-2)

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24c）

工程24-1で得られた化合物24b（120mg, 0.387mmol）、4,4,5,5-テトラメチル-2-（4,4,5,5-テトラメチル

ー1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ー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。

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)。

[0363] (工程24-3)

6-ブromo-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。

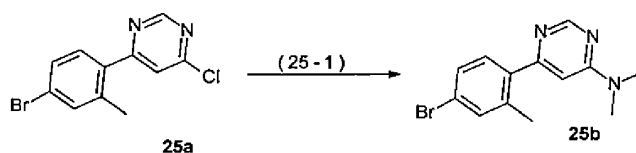
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.29 (1H, dd, $J=2.0, 8.4$ Hz)、7.24-7.22 (1H, m)、6.97 (1H, d, $J=8.4$ Hz)、3.92 (2H, t, $J=5.6$ Hz)、2.80 (2H, t, $J=5.6$ Hz)、1.50 (6H, s)。

LC/MS保持時間: 0.96分(分析条件: SQD-FA05-1)。

[0364] 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romo-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 25 b) は、以下のように合成した。

[0365] [化35]



[0366] (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 25 b)

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 25 a、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 25 b (9.2 mg、収率 69%) を合成した。

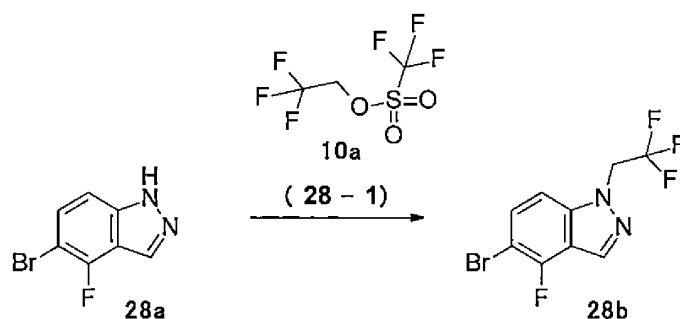
LC/MS 質量分析: m/z 292 ($[M+H]^+$)。

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

[0367] 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-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。

[0368]

[化36]



[0369] (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 28b)

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 10a) と 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。

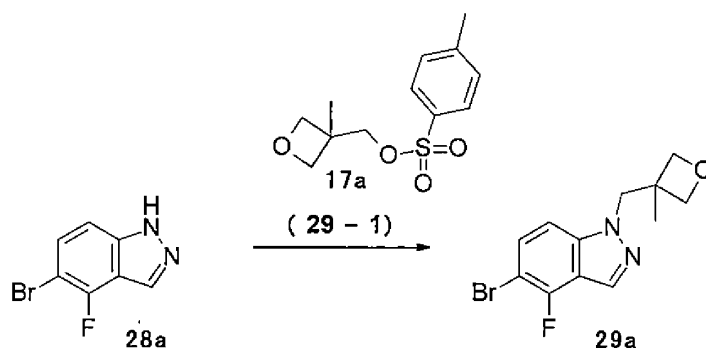
LC/MS 質量分析: m/z 297 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 1.20 分 (分析条件: SMD-FA05-1)。

[0370] 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 29a) は、以下のように合成した。

[0371]

[化37]



[0372] (工程 29-1)

5-ブromo-4-フルオロ-1-[(3-メチルオキシタン-3-イル)メチル]インダゾール (化合物 29a)

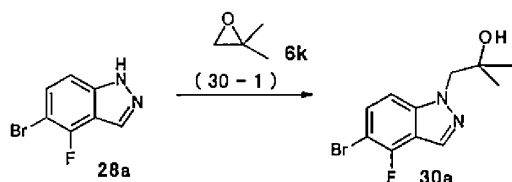
3-メチル-3-[(4-メチルフェニル)スルホニルメチル]オキシタン (化合物 17a) と 5-ブromo-4-フルオロ-1H-インダゾール (化合物 28a) より、適切な試薬を用い、実施例 8 の工程 8-4 と同様な操作により合成した。

LC/MS 質量分析: m/z 299 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 1.11 分 (分析条件: SMD-FA05-1)。

[0373] 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romo-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 30a) は、以下のように合成した。

[0374] [化38]



[0375] (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 - 1 H - 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。

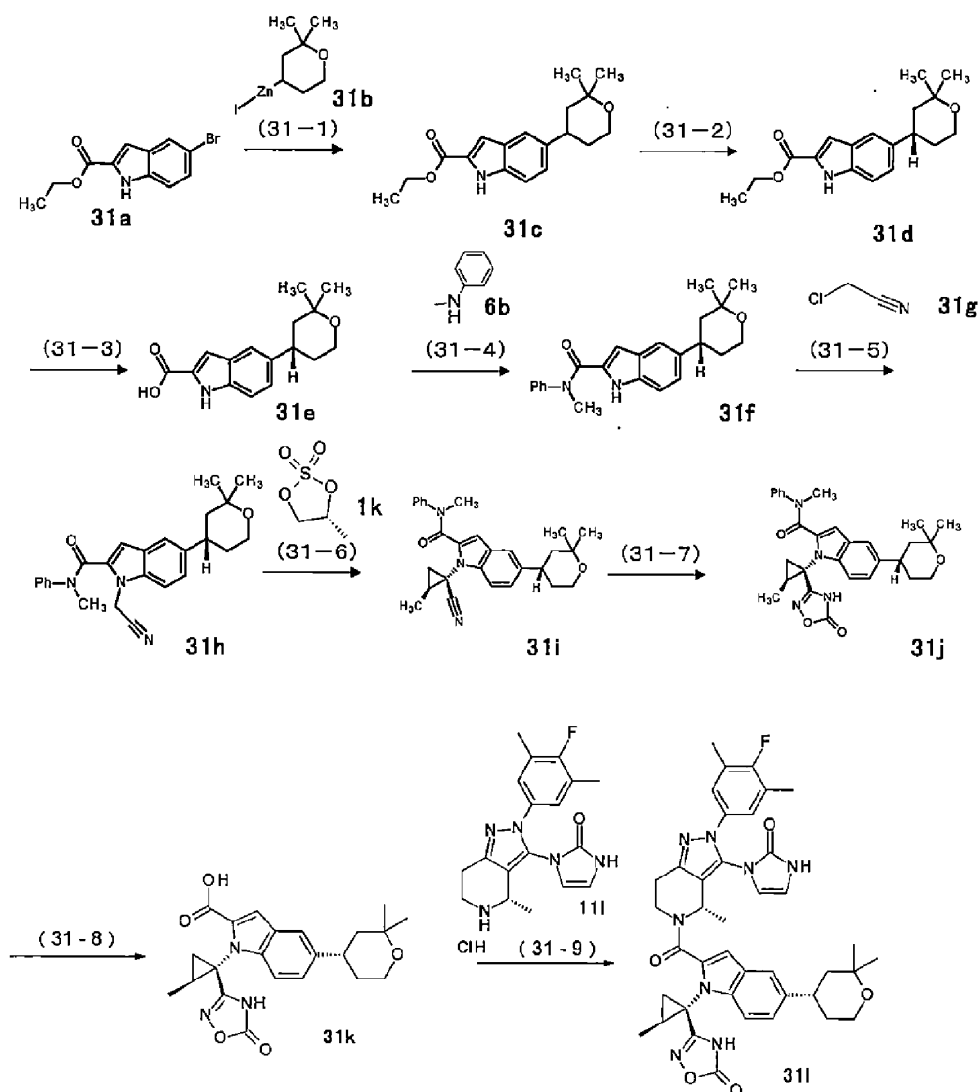
LC/MS 質量分析: m/z 287 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 1.01 分 (分析条件: SMD - FA05 - 1)。

[0376] 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 - 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 - 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] 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 31 i) は、以下のように合成した。

[0377]

[化39]



[0378] (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。クロトリメチルシラン (0.417 mL、3.28 mmol)、1, 2-ジブromo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 (11) (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℃ で 1 時間攪拌後、外温を 0℃ 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。

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)。

[0379] (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。

[0380] 分取条件

機器: SFC15 (Waters)

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

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, 4.6×250mm, 5 μ m (Dai-
icel)

カラム温度：25℃

溶媒：ヘキサン／エタノール＝30／70（均一系）

流速：1mL／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

[0381] 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。

[0382] (工程31-3)

5-[(4S)-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(化合物31e)

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

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)。

[0383] (工程31-4)

5-[(4S)-2,2-ジメチルオキサン-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(805mg、2.95mmol)をDMA(8.0mL)に溶解させ、塩化チオニル(0.256mL、3.53mmol)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 31f (995 mg、収率 93%) を得た。

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)。

[0384] (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 31h)

工程 31-4 で得られた化合物 31f (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、8M 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 5N 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 31h は、精製を行うことなく次工程 31-6 に用いた。

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)。

[0385] (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 31i)

工程 3 1 - 5 で得られた化合物 3 1 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。

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)。

[0386] (工程 3 1 - 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 - 4 H - 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 3 1 j)

工程 3 1 - 6 で得られた化合物 3 1 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。

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)。

[0387] (工程 3 1 - 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 - 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 3 1 k)

工程 3 1 - 7 で得られた化合物 3 1 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。

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)。

[0388] (工程 3 1 - 9)

3 - [(1S, 2S) - 1 - [5 - [(4S) - 2, 2 - ジメチルオキサソ - 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 - 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] インドール - 1 - イル] - 2 - メチルシクロプロピル] - 4 H -

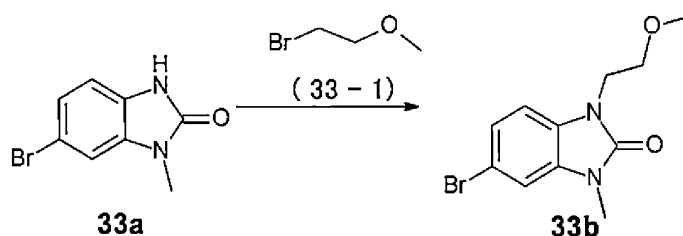
1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン (化合物 31 l)

工程 11-8 で得られた化合物 11 l と工程 31-8 で得られた化合物 31 k 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。

[0389] 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 33 b) は、以下のように合成した。

[0390] (工程 33-1)

[化40]



5-ブロモ-3-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-オン (化合物 33 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。

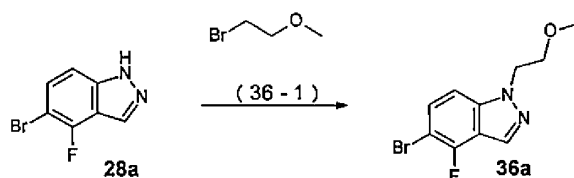
LC/MS 質量分析: m/z 285 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 0.95 分 (分析条件: SMD-FA05-1)。

[0391] 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 36 a) は、以下のように合成した。

[0392] (工程 36-1)

[化41]



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。

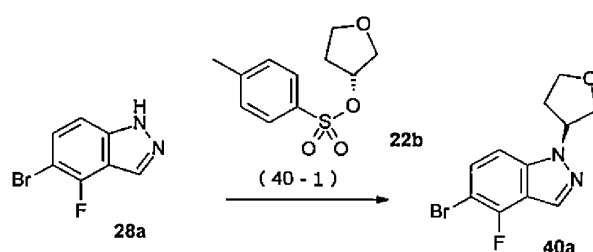
LC/MS質量分析： m/z 273 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：1.10分（分析条件：SMD-FA05-1）。

[0393] 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40a）は、以下のように合成した。

[0394] （工程40-1）

[化42]



[0395] 5-ブロモ-4-フルオロ-1H-インダゾール（化合物28a）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22b）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。

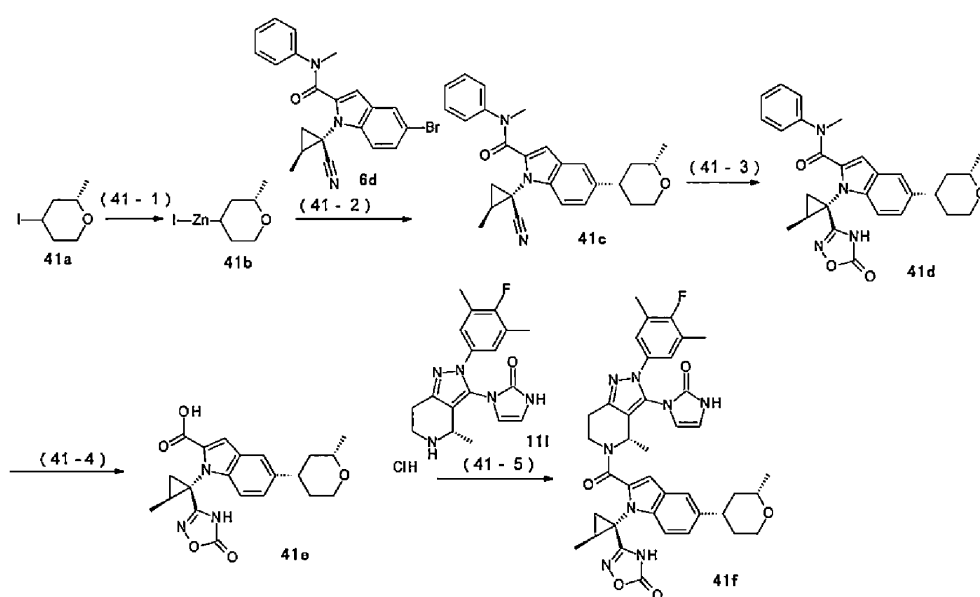
LC/MS質量分析： m/z 285 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：1.10分（分析条件：SMD-FA05-1）。

[0396] 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41f) は、以下のように合成した。

[0397] [化43]



[0398] (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分間攪拌しヨードー [(2S)-2-メチルオキサソ-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 (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℃にて1時間攪拌した。室温に冷却し、酢酸エチルと1N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。

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)。

[0399] (工程41-3)

N-メチル-5-[(2S, 4S)-2-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]-N-フェニルインドール-2-カルボキサミド (化合物41d)

工程41-2で得られた化合物41c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。

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-FA05-1)。

[0400] (工程41-4)

5-[(2S, 4S)-2-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41e)

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。

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-FA05-1)。

[0401] (工程 4 1 - 5)

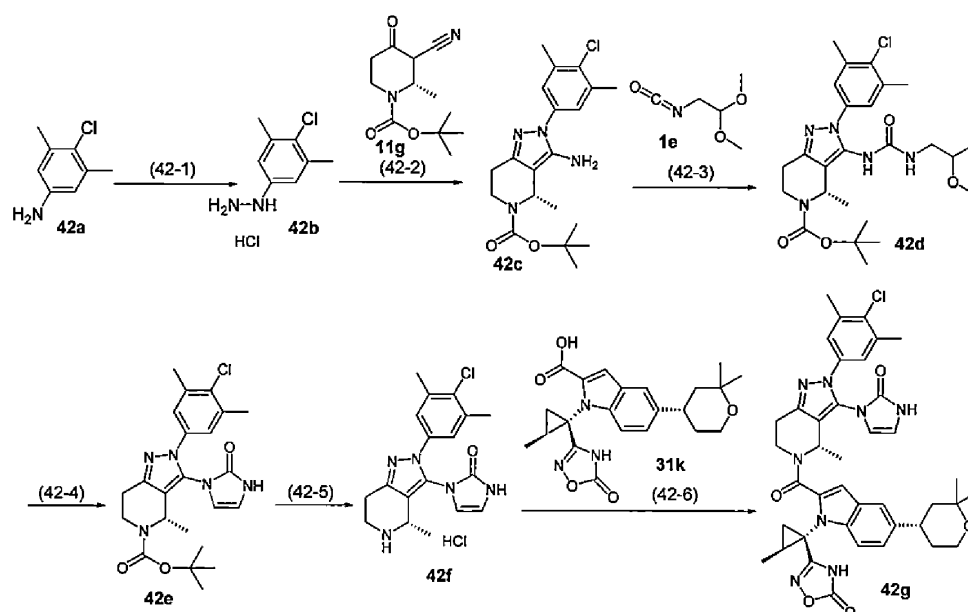
3 - [(1S, 2S) - 1 - [2 - [(4S) - 2 - (4-フルオロ-3, 5-ジメチルフェニル) - 4-メチル-3 - (2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル) - 6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル] - 5 - [(2S, 4S) - 2-メチルオキサン-4-イル] インドール-1-イル] - 2-メチルシクロプロピル] - 4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン (化合物 4 1 f)

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。

[0402] 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 - [(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 4 2 g) は、以下のよう
に合成した。

[0403]

[化44]



[0404] (工程 4 2 - 1、2)

(4 S) - 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 - 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 4 2 c)

4 - クロロ - 3, 5 - ジメチルアニリン (化合物 4 2 a) 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 4 2 b) を得た後、工程 1 1 - 4 で得られた化合物 1 1 g 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 4 2 c を合成した。

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 - FA 10 - 4)。

[0405] (工程 4 2 - 3)

(4 S) - 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 - 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 4 2 d)

工程 4 2 - 2 で得られた化合物 4 2 c 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 522 ($[M+H]^+$)。

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

。

[0406] (工程 4 2 - 4)

3 - [(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 - 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 tert - ブチル (化合物 4 2 e)]

工程 4 2 - 3 で得られた化合物 4 2 d より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1 1 - 8 と同様な操作により合成した。

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)。

[0407] (工程 4 2 - 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] - 1 H - イミダゾール - 2 - オン塩酸塩 (化合物 4 2 f)]

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

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)。

[0408] (工程 4 2 - 6)

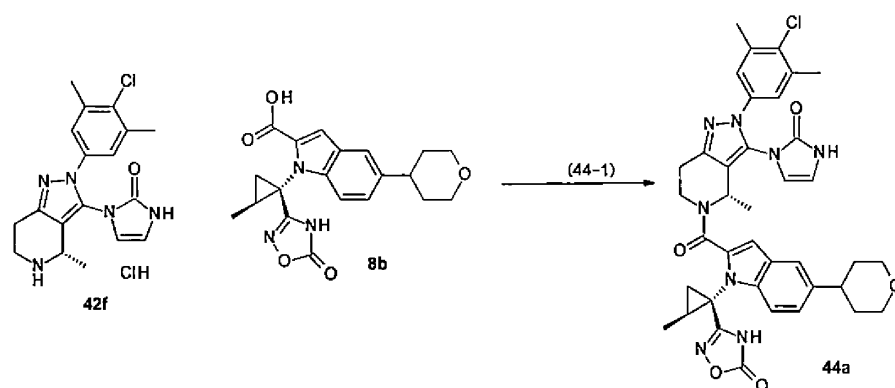
3 - [(1S, 2S) - 1 - [2 - [(4S) - 2 - (4 - クロロ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 4 - メチル - 3 - (2 - オキソ - 1 H - イミダゾール - 3 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボニル] - 5 - [(4S) - 2, 2 - ジメチルオキサン - 4 - イル] インドール - 1 - イル] - 2 - メチルシクロプロピル] - 4 H - 1

、 2, 4-オキサジアゾール-5-オン (化合物 4 2 g)

工程 4 2-5 で得られた化合物 4 2 f 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 1-10 と同様な操作により合成した。

[0409] 実施例化合物 4 4 および 4 5 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 4 4 a) は、以下のように合成した。

[0410] [化45]



[0411] (工程 4 4-1)

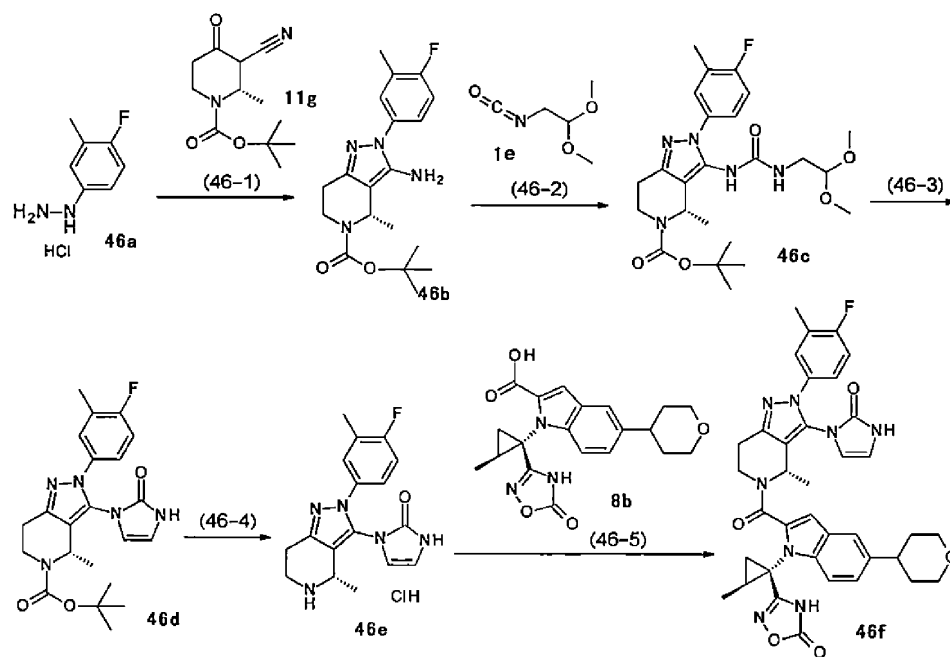
3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-クロロ-3, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサン-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン (化合物 4 4 a)

工程 4 2-5 で得られた化合物 4 2 f と工程 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。

[0412] 実施例化合物 46 および 47 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-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-(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 46*f*) は、以下のように合成した。

[0413] [化46]



[0414] (工程 46-1)

(4*S*)-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-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 46*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 46*a*)

）と工程 11-4 で得られた化合物 11 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。

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）。

[0415] (工程 46-2)

(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 46c)

工程 46-1 で得られた化合物 46b 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：1.03 分（分析条件：SMD-FA05-1）。

[0416] (工程 46-3)

(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-カルボン酸 tert-ブチル (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 1 の工程 11-7 と同様な操作により合成した。

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）。

[0417] (工程 46-4)

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]-1H-イミダゾール-2-オン塩酸塩 (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 1

1 の工程 1 1-8 と同様な操作により合成した。

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)。

[0418] (工程 4 6-5)

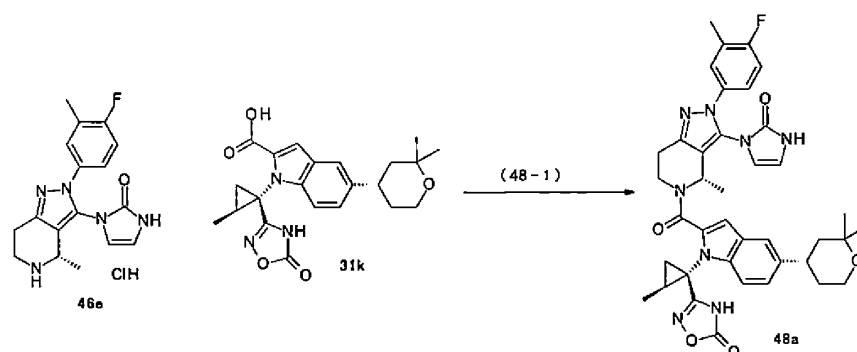
3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-メチル-3-(2-オキソ-1H-イミダゾール-3-イル)]-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサソ-4-イル)インドール-1-イル]-2-メチルシクロプロピル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン (化合物 4 6 f)

工程 4 6-4 で得られた化合物 4 6 e と工程 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。

[0419] 実施例化合物 4 8~50 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-ジメチルオキサソ-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、化合物 4 8 a) は、以下のように合成した。

[0420]

[化47]



[0421] (工程48-1)

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-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48a)

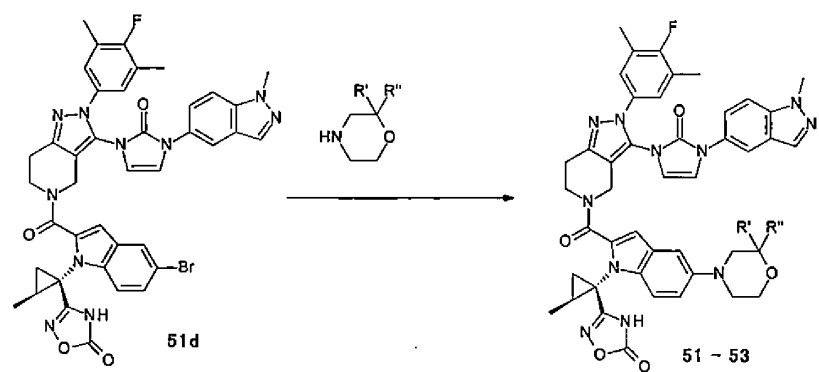
工程46-5で得られた化合物46eと工程31-8で得られた化合物31kより、適切な試薬を用い、実施例1の工程1-10と同様な操作により合成した。

[0422] <実施例51~53>

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-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51d) 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51~53を得た。

[0423]

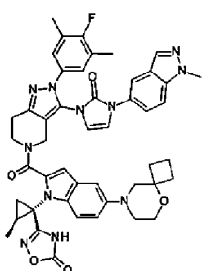
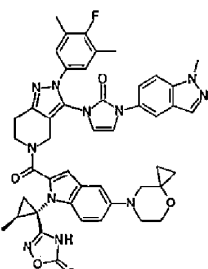
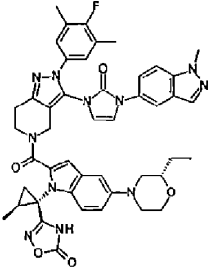
[化48]



[0424]

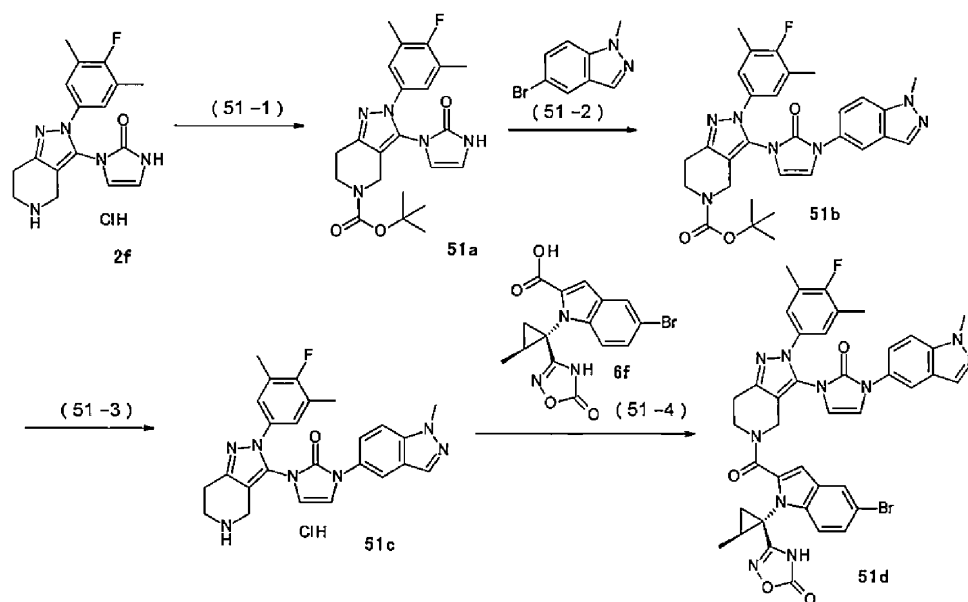
[表2-4]

表2-4. 得られた実施例化合物51~53

実施例番号	構造	化合物名	分析条件	LC/MS S保持時間 (分)	LC/MS 質量分析 (m/z)
51		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-TFAO 5-3	1.31	864 ([M+H] ⁺)
52		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-TFAO 5-3	1.16	850 ([M+H] ⁺)
53		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-TFAO 5-3	1.21	852 ([M+H] ⁺)

[0425] 化合物51dは、以下のように合成した。

[化49]



[0426] (工程 5 1 - 1)

2 - (4 - フルオロ - 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 tert - ブチル (化合物 5 1 a)

工程 2 - 5 で得られた化合物 2 f (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 5 1 a (0.360 g、収率 50%) を得た。

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)。

[0427] (工程 5 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-カルボン酸 tert-ブチル (化合物 5 1 b)

工程 5 1-1 で得られた化合物 5 1 a と 5-ブromo-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 1-1 1 と同様な操作により合成した。

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)。

[0428] (工程 5 1-3)

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 5 1 c)

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

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)。

[0429] (工程 5 1-4)

3-[(1S, 2S)-1-[5-bromo-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 5 1 d)

工程 5 1-3 で得られた化合物 5 1 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 1-1 0 と同様な操作により合成

した。

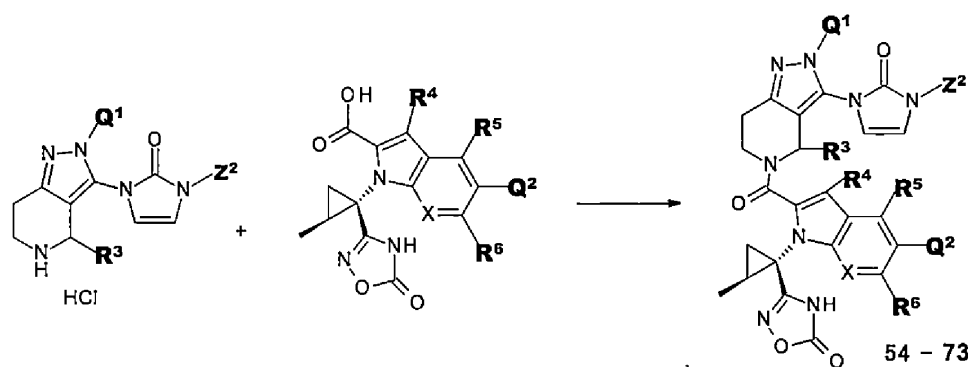
LC/MS質量分析： m/z 817 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：1.41分（分析条件：SMD-FA05-1）。

[0430] <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。

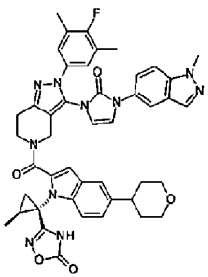
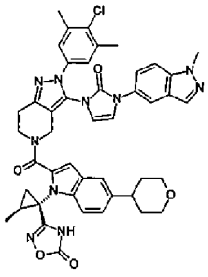
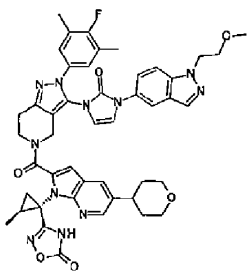
[0431] [化50]



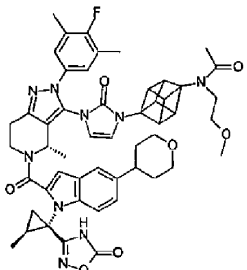
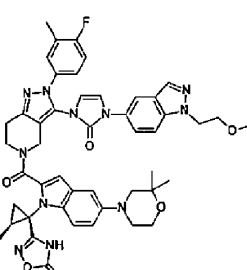
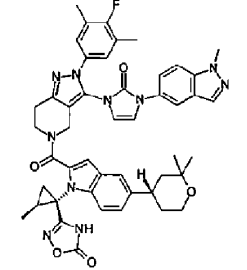
[0432]

[表2-5A]

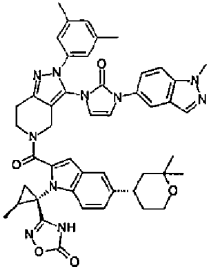
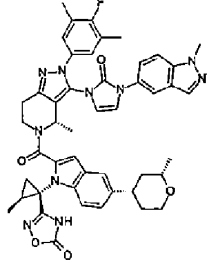
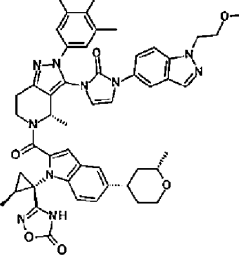
表 2-5. 得られた実施例化合物 5 4 ~ 7 2

実施例番号	構造	化合物名	分析条件	LC/MS S 保持時間 (分)	LC/MS 質量分析 (m/z)
5 4		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-TFA05-3	1.41	823
5 5		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-TFA05-2	1.43	839
5 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-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-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)ピロロ[2, 3-b]ピリジン-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	1.23	868

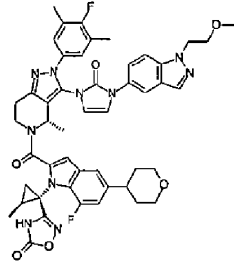
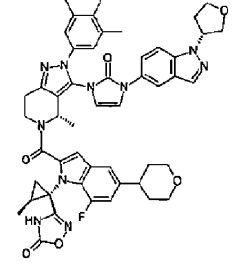
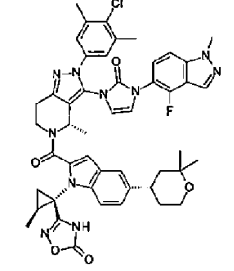
[表2-5B]

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-TFA05-1	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	1.29	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	1.44	851

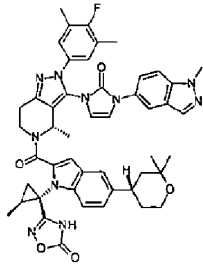
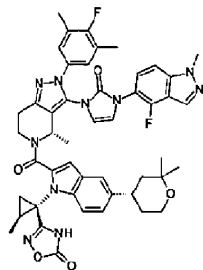
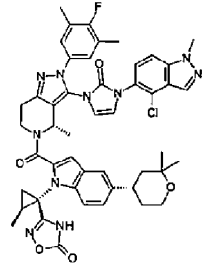
[表2-5C]

60		3-[(1S, 2S)-1-[5-[(4S)-2, 2-ジメチルオキサン-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-TFAO 5-1	1.41	833
61		3-[(1S, 2S)-1-[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-[(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-TFAO 5-1	1.45	851
62		3-[(1S, 2S)-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]-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-TFAO 5-1	1.45	895

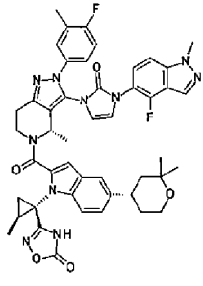
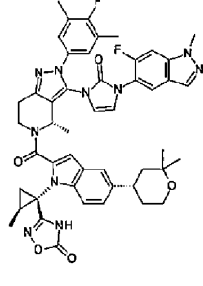
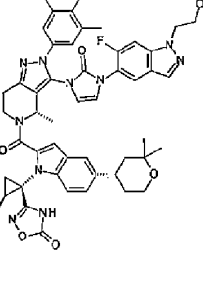
[表2-5D]

63		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-TFAO 5-1	1.38	899
64		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)-オキシラン-3-イル] インドゾール-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-TFAO 5-1	1.38	911
65		3-[(1S, 2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-クロロ-3, 5-ジメチルフェニル)-3-(4-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-[(4S)-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]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFAO 5-1	1.53	899

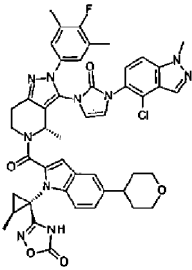
[表2-5E]

66		3-[(1S, 2S)-1-[5-[(4S)-2, 2-ジメチルオキサソ-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
67		3-[(1S, 2S)-1-[5-[(4S)-2, 2-ジメチルオキサソ-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
68		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-TFA05-1	1.47	899

[表2-5F]

69		3-[(1S, 2S)-1-[5-[(4S)-2, 2-ジメチルオキサソ-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-オキシイミダゾール-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-TFAO 5-1	1.40	869
70		3-[(1S, 2S)-1-[5-[(4S)-2, 2-ジメチルオキサソ-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]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	1.43	883
71		3-[(1S, 2S)-1-[5-[(4S)-2, 2-ジメチルオキサソ-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]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	1.44	927

[表2-5G]

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 ロプロビル] -4H-1, 2 , 4-オキサジアゾール-5 -オン	SMD- TFAO 5-1	1.40	871
----	---	--	---------------------	------	-----

[0433] 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 ^1H -NMRは以下の通りである。

[0434] ＜実施例化合物66＞

主回転異性体

^1H -NMR (600MHz, 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, $J=5.9\text{ Hz}$)。

[0435] 副回轉異性体

^1H -NMR (600MHz, 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, $J=6.2\text{ Hz}$)。

[0436] <実施例化合物67>

主回轉異性体

^1H -NMR (600MHz, 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 (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, $J=8.6, 1.7\text{ Hz}$), 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, $J=13.5, 5.2\text{ Hz}$), 4.12 (3H, s), 3.88 (1H, m), 3.83 (1H, m), 3.60 (1H, ddd, $J=13.5, 12.9, 3.6\text{ Hz}$), 3.15 (1H, ddd, $J=15.8, 12.9, 5.2\text{ Hz}$), 3.04 (1H, m), 3.00 (1H, m), 2.29 (6H, d, $J_{\text{H}}=1.1\text{ Hz}$), 1.91 (1H, dd, $J=6.1, 5.8\text{ Hz}$), 1.79–1.76 (2H, m), 1.74 (1H, m), 1.65 (1H, m)

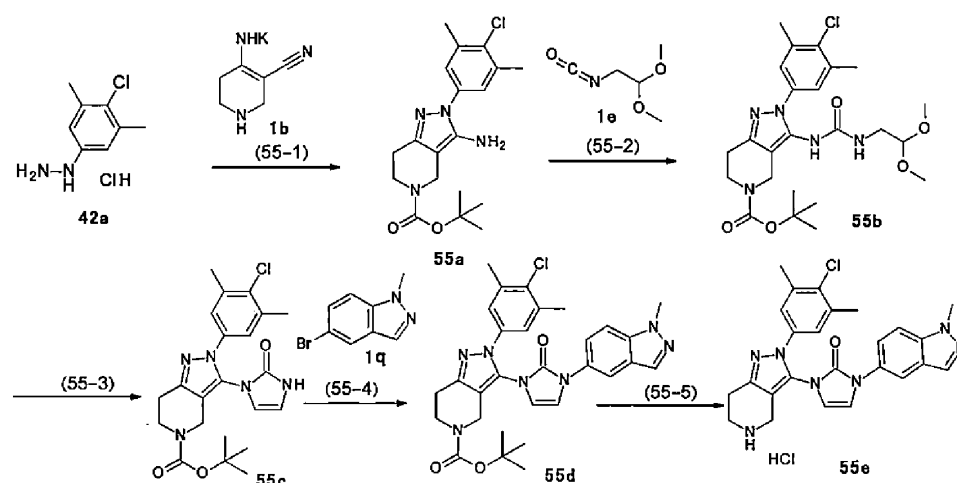
), 1.57 (3H, d, $J=6.7$ Hz), 1.60–1.55 (1H, m), 1.52 (1H, dd, $J=9.5, 5.8$ Hz), 1.34 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.20 (3H, d, $J=6.0$ Hz)。

[0437] 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, $J=8.7$ Hz), 7.52 (1H, s), 7.25–7.22 (2H, m), 7.12 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.06 (2H, d, $J_{\text{HF}}=6.0$ Hz), 6.71 (1H, s), 6.47 (1H, m), 6.08 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 5.26 (1H, q, $J=6.6$ 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, $J=6.6$ Hz), 1.64 (1H, m), 1.45–1.37 (2H, m), 1.34 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.06 (3H, d, $J=6.0$ Hz)。

[0438] 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。

[0439] [化51]



[0440] (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42-1で得られた化合物42aと工程1-1で得られた化合物1b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。

LC/MS質量分析： m/z 377 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：0.87分(分析条件：SQD-FA05-1)。

[0441] (工程55-2)

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-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55b)

工程55-1で得られた化合物55a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 508 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：0.83分(分析条件：SQD-FA05-1)。

[0442] (工程55-3)

2-(4-クロロ-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55c)

工程55-2で得られた化合物55b(903mg、1.78mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物(338mg、1.78mmol)のDMF(7.11mL)懸濁液を80℃1時間攪拌した。室温に冷却した後、リン酸カリウム(377mg、1.78mmol)、水(3.5mL)、二炭酸ジtert-ブチル(388mg、1.78mmol)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（799 mg、収率 100%）を得た。

LC/MS 質量分析：m/z 444（[M+H]⁺）。

LC/MS 保持時間：0.82 分（分析条件：SQD-FA05-1）。

[0443]（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-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 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 1-11 と同様な操作により合成した。

LC/MS 質量分析：m/z 574（[M+H]⁺）。

LC/MS 保持時間：1.34 分（分析条件：SMD-FA05-1）。

[0444]（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 の工程 11-8 と同様な操作により合成した。

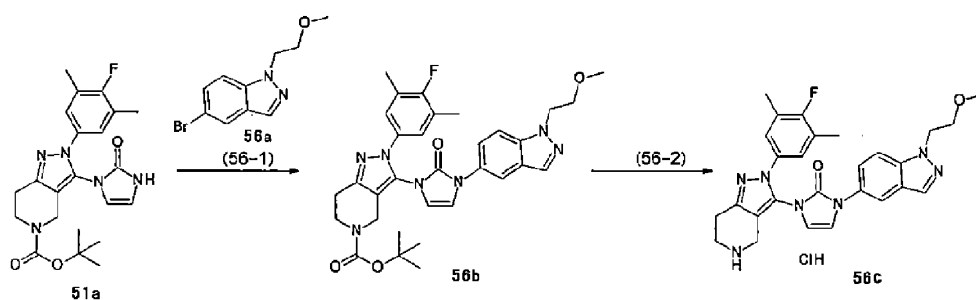
LC/MS 質量分析：m/z 474（[M+H]⁺）。

LC/MS 保持時間：0.81 分（分析条件：SMD-FA05-1）。

[0445] 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。

[0446]

[化52]



[0447] (工程56-1)

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56b)

工程51-1で得られた化合物51a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。

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)。

[0448] (工程56-2)

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56c)

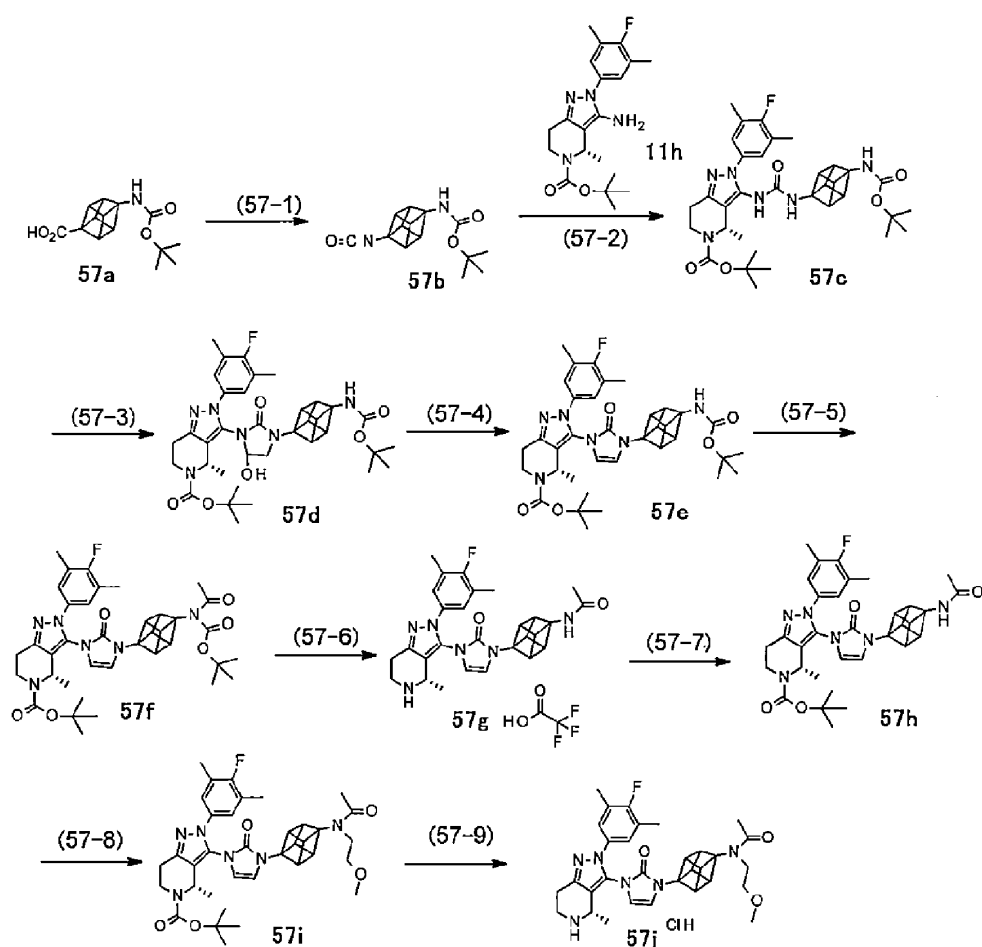
工程56-1で得られた化合物56bより、適切な試薬を用い、実施例1の工程11-8と同様な操作により合成した。

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)。

[0449] 実施例化合物57の合成で使用したアミン誘導体(化合物57j)は、以下のように合成した。

[0450] [化53]



[0451] (工程 57-1)

N-(4-イソシアナトキューバン-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]キューバン-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。

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

[0452] (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-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。

LC/MS質量分析: m/z 636 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

LC/MS保持時間: 0.93分 (分析条件: SQD-FA05-1)。

[0453] (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 (31.6mg、0.050mmol) および炭酸セシウム (82.8mg、0.254mmol) のDMA (0.25mL) 懸濁液に1,2-ジクロロ-1-エトキシエタン (0.0155mL、0.127mmol) 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 (104mg、0.32mmol) 次いで1,2-ジクロロ-1-エトキシエタン (0.0184mL、0.162mmol) 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1N塩酸 (0.54mL) を加えてpH7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 57 d を粗生成物として得た。

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)。

[0454] (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 57 e)

工程 57-3 で得られた化合物 57 d (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℃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 57 e (48.5 mg、収率43%) を得た。

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)。

[0455] (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 57 f)

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℃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℃にて3分間攪拌した。反応混合物に無水酢酸 (8 μL、0.085 mmol) を-30℃にて加え-30℃から-25℃で5分間、-25℃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。

LC/MS質量分析: m/z 701 ([M+H]⁺)。

LC/MS保持時間: 1.12分 (分析条件: SQD-FA05-1)。

[0456] (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、ヘキサソ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。

LC/MS質量分析: m/z 501 ([M+H]⁺)。

LC/MS保持時間: 0.49分 (分析条件: SQD-FA05-1)。

[0457] (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-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン

エニル) - 4 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボン酸 tert - ブチル (化合物 5 7 h)

工程 5 7 - 6 で得られた化合物 5 7 g より、適切な試薬を用い、実施例 5 1 の工程 5 1 - 1 と同様な操作により合成した。

LC/MS 質量分析: m/z 602 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 0.85 分 (分析条件: SQD-FA05-1)。

[0458] (工程 5 7 - 8)

(4 S) - 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 - 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 7 i)

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

LC/MS 質量分析: m/z 660 ($[M+H]^+$)。

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

[0459] (工程 5 7 - 9)

N - [4 - [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] - 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 5 7 j)

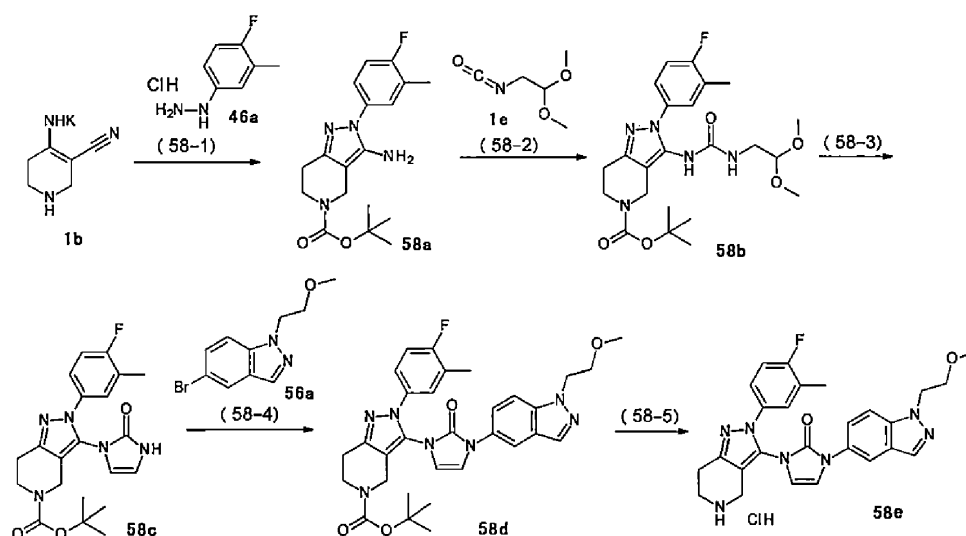
工程 5 7 - 8 で得られた化合物 5 7 i より、適切な試薬を用い、実施例 1 1 の工程 1 1 - 8 と同様な操作により合成した。

LC/MS 質量分析: m/z 560 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 0.53 分 (分析条件: SQD-FA05-1)。

[0460] 実施例化合物 5 8 の合成で使用した化合物 5 8 e は、以下のように合成した。

[0461] [化54]



[0462] (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。

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)。

[0463] (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。

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)。

[0464] (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 1 の工程 11-7 と同様な操作により合成した。

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)。

[0465] (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)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。

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)。

[0466] (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 1 の工程 11-9 と同様な操作により合成した。

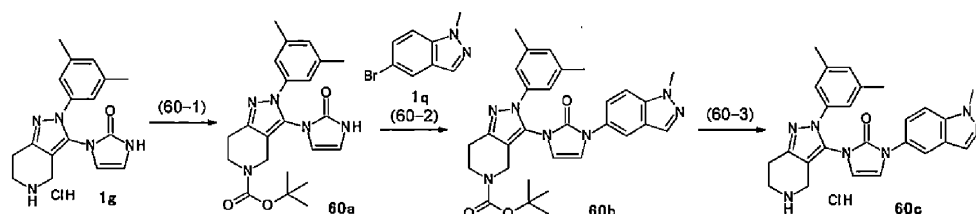
LC/MS 質量分析: m/z 488 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 0.50 分 (分析条件: SQD-FA05-1)。

[0467] 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。

[0468] [化55]



[0469] (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。

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)。

[0470] (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。

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)。

[0471] (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)

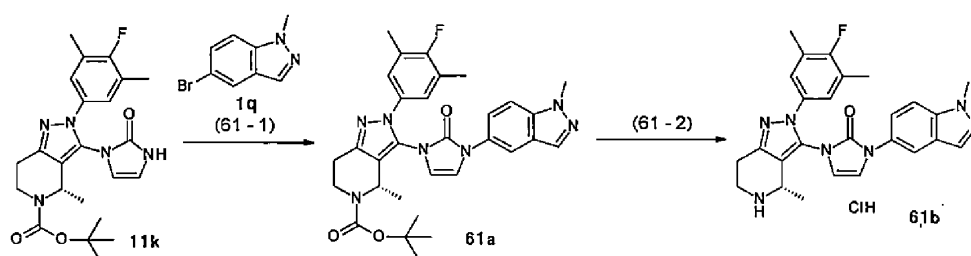
工程60-2で得られた化合物60bより、適切な試薬を用い、実施例1の工程11-8と同様な操作により合成した。

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)。

[0472] 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。

[0473] [化56]



[0474] (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)

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。

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)。

[0475] (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 6 1 b）

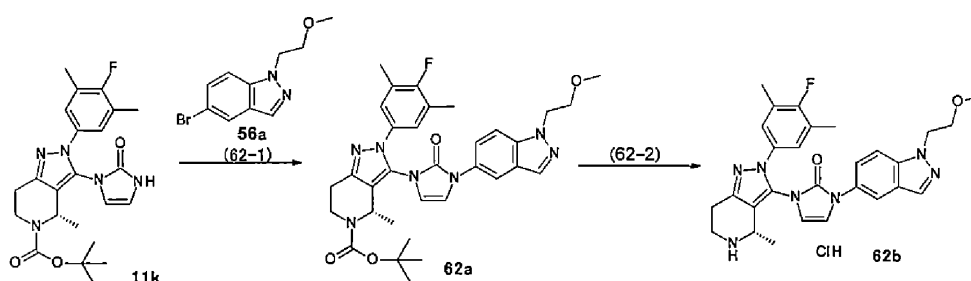
工程 6 1-1 で得られた化合物 6 1 a より、適切な試薬を用い、実施例 1 1 の工程 1 1-8 と同様な操作により合成した。

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）。

[0476] 実施例化合物 6 2 の合成で使用した化合物 6 2 b は、以下のように合成した。

[0477] [化57]



[0478] （工程 6 2-1）

（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 6 2 a）

工程 1 1-7 で得られた化合物 1 1 k 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 1-11 と同様な操作により合成した。

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）。

[0479] （工程 6 2-2）

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)

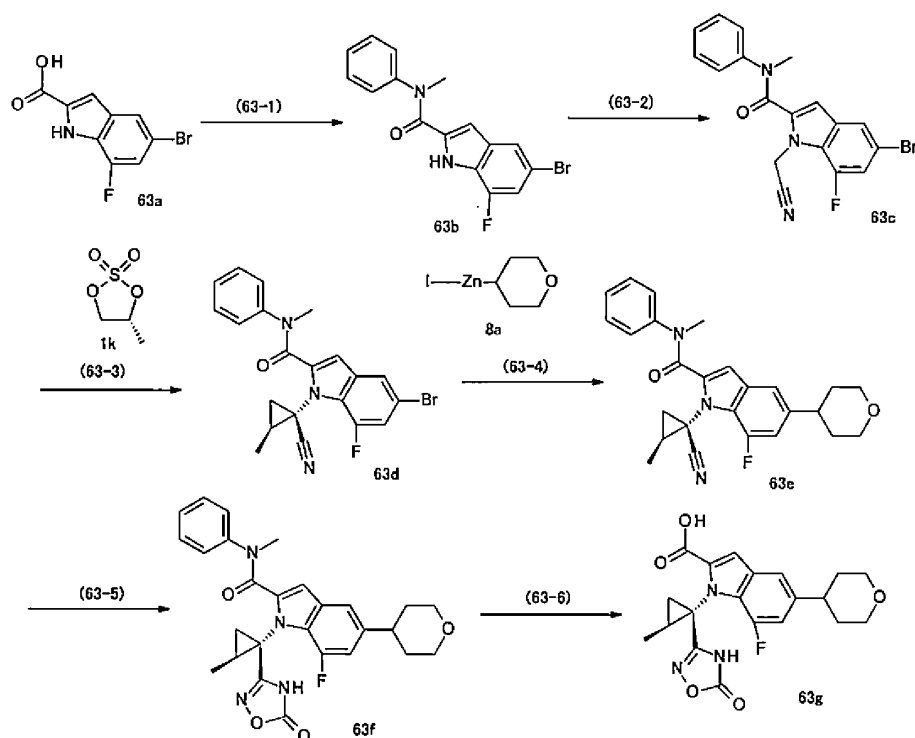
工程62-1で得られた化合物62aより、適切な試薬を用い、実施例1の工程11-8と同様な操作により合成した。

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)。

[0480] 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。

[0481] [化58]



[0482] (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－カルボキサミド(化合物63b)

5－ブロモ－7－フルオロ－1H－インドール－2－カルボン酸(化合物63a)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。

[0483] (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。

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)。

[0484] (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。

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)。

[0485] (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-(オキサソ-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。

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）。

[0486] (工程63-5)

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63f)

工程63-4で得られた化合物63e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。

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）

。

[0487] (工程63-6)

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-(オキサン-4-イル)インドール-2-カルボン酸 (化合物63g)

工程63-5で得られた化合物63f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。

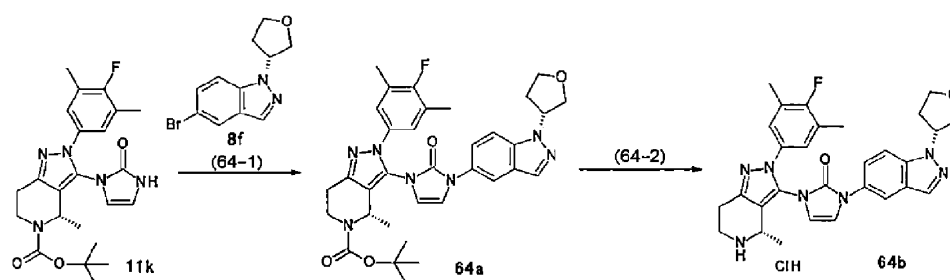
LC/MS質量分析： m/z 402 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：0.97分（分析条件：SMD-FA05-1）。

[0488] 実施例化合物64の合成で使用した化合物64bは、以下のように合成した。

[0489]

[化59]



[0490] (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)

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。

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-FA05-1)。

[0491] (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)

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1の工程11-8と同様な操作により合成した。

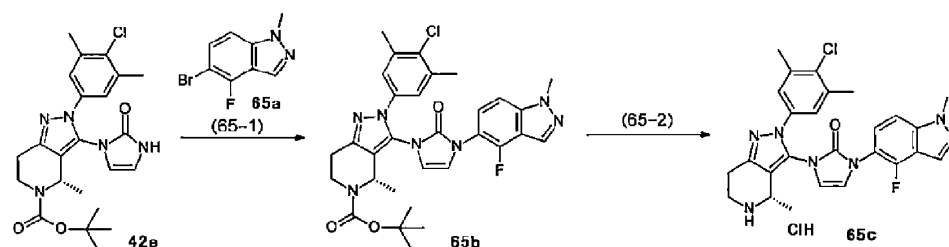
LC/MS質量分析： m/z 528 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：0.78分(分析条件：SMD-FA05-1)。

[0492] 実施例化合物65の合成で使用した化合物65cは、以下のように合成し

た。

[0493] [化60]



[0494] (工程65-1)

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。

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)。

[0495] (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。

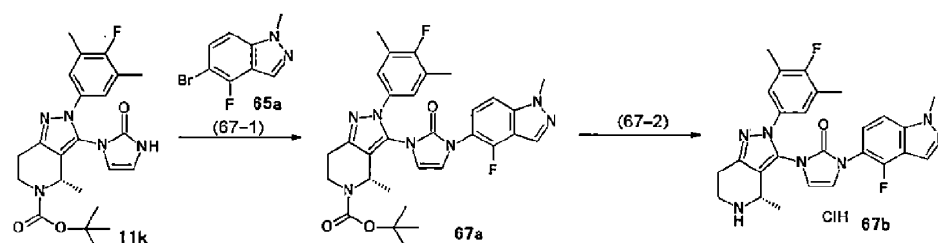
LC/MS質量分析: m/z 506 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間: 0.86分 (分析条件: SMD-FA05-1)。

[0496] 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。

[0497] [化61]



[0498] (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romo-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。

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)。

[0499] (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の工程11-8と同様な操作により合成した。

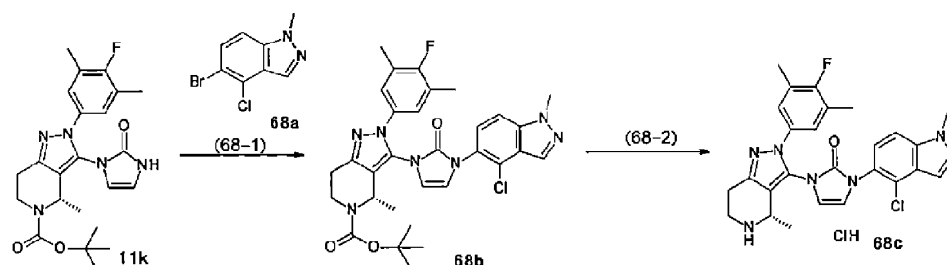
LC/MS質量分析： m/z 490 ($[M+H]^+$)。

LC/MS保持時間：0.80分(分析条件：SMD-FA05-1)。

[0500] 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。

[0501] [化62]



[0502] (工程 6 8 - 1)

(4 S) - 3 - [3 - (4 - クロロ - 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] - 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 - 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 6 8 b)

工程 1 1 - 7 で得られた化合物 1 1 k と 5 - ブロモ - 4 - クロロ - 1 - メチルインダゾール (化合物 6 8 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。

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)。

[0503] (工程 6 8 - 2)

1 - (4 - クロロ - 1 - メチルインダゾール - 5 - イル) - 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] イミダゾール - 2 - オン塩酸塩 (化合物 6 8 c)

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

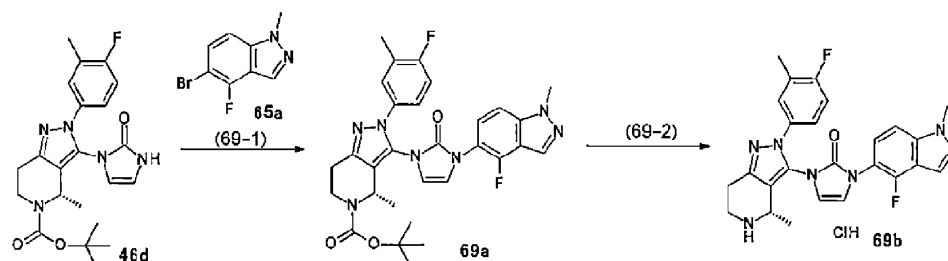
LC/MS 質量分析: m/z 506 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 0.83 分 (分析条件: SMD - FA05 - 1)。

[0504] 実施例化合物 6 9 の合成で使用した化合物 6 9 b は、以下のように合成し

た。

[0505] [化63]



[0506] (工程 6 9 - 1)

(4 S) - 3 - [3 - (4 - 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] - 2 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 4 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - カルボン酸 tert - ブチル (化合物 6 9 a)

工程 4 6 - 3 で得られた化合物 4 6 d と 5 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 - メチルインダゾール (化合物 6 5 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。

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 - F A 0 5 - 1)。

[0507] (工程 6 9 - 2)

1 - (4 - フルオロ - 1 - メチルインダゾール - 5 - イル) - 3 - [(4 S) - 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 6 9 b)

工程 6 9 - 1 で得られた化合物 6 9 a より、適切な試薬を用い、実施例 1 の工程 1 1 - 8 と同様な操作により合成した。

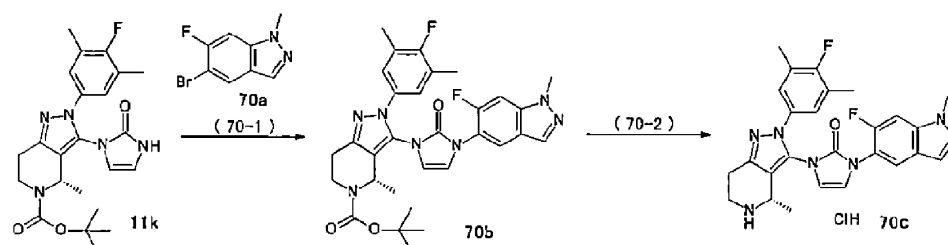
LC/MS 質量分析 : m/z 476 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間 : 0.77 分 (分析条件 : SMD - F A 0 5 - 1)。

[0508] 実施例化合物 7 0 の合成で使用した化合物 7 0 c は、以下のように合成し

た。

[0509] [化64]



[0510] (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。

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)。

[0511] (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 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 1 の工程 11-8 と同様な操作により合成した。

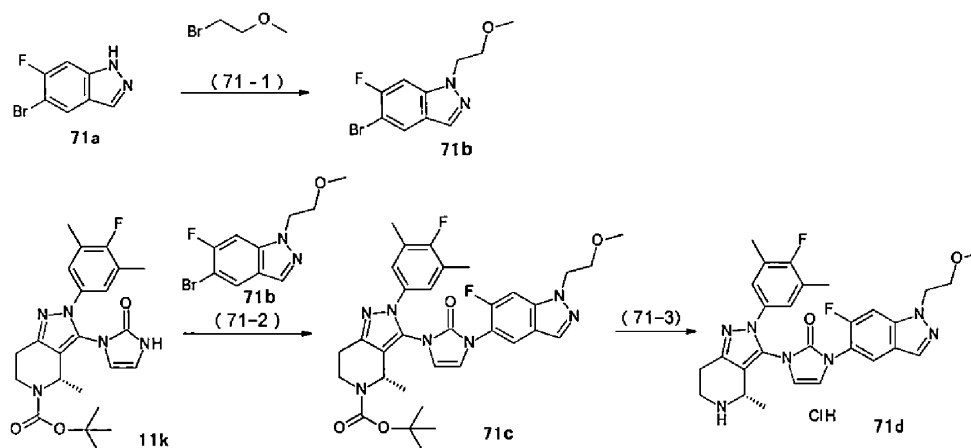
LC/MS 質量分析: m/z 490 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 0.81 分 (分析条件: SMD-FA05-1)。

[0512] 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。

[0513] [化65]



[0514] (工程 7 1 - 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 7 1 b)

5-ブロモ-6-フルオロ-1H-インダゾール (化合物 7 1 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。

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)。

[0515] (工程 7 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-(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 7 1 c)

工程 1 1 - 7 で得られた化合物 1 1 k と工程 7 1 - 1 で得られた化合物 7 1 b 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。

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）。

[0516] (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1の工程11-8と同様な操作により合成した。

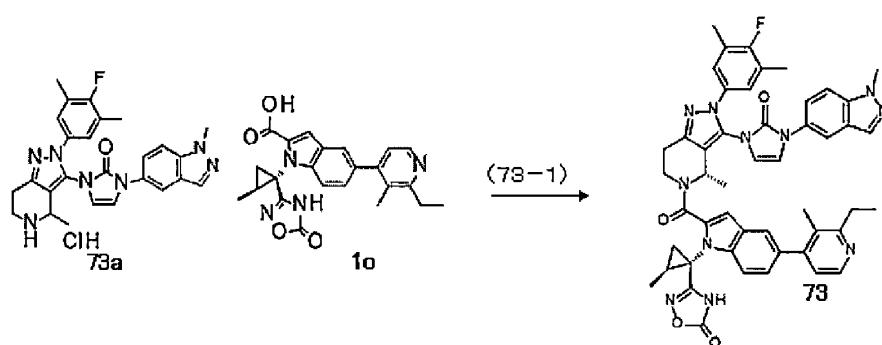
LC/MS質量分析： m/z 534（ $[M+H]^+$ ）。

LC/MS保持時間：0.83分（分析条件：SMD-FA05-1）。

[0517] ＜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

[0518] (工程73-1)

[化66]



[0519] 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 10 (26.8 mg、0.064 mmol) の DMF (1.5 mL) 溶液に HATU (26.6 mg、0.070 mmol) と N, N-ジイソプロピルエチルアミン (18.1 mg、0.14 mmol) 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 (14.5 mg、収率 29%) および白色固体の表題化合物 73 である Entity B (15.5 mg、収率 31%) を得た。

[0520] 分取条件

カラム: YMC Actus ODS-A, 20×100 mm, 5 μm

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: 20 mL/分、室温

Entity A

LC/MS 質量分析: m/z 872 ([M+H]⁺)。

LC/MS 保持時間: 0.99 分 (分析条件: SMD-FA05-3)。

Entity B (化合物 73)

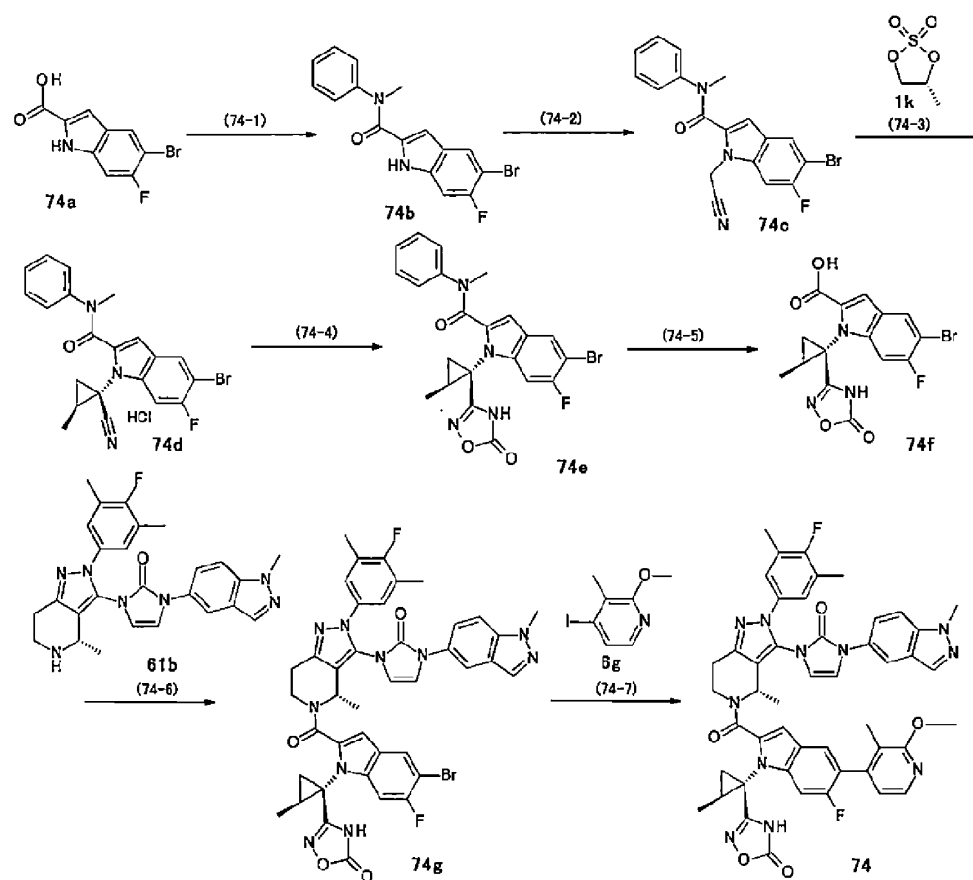
LC/MS 質量分析: m/z 872 ([M+H]⁺)。

LC/MS 保持時間: 1.01 分 (分析条件: SMD-FA05-3)。

[0521] <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-メチルインドゾール-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-(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) の合成

[0522]

[化67]



[0523] (工程 7 4 - 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 7 4 b)

5-ブロモ-6-フルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸 (化合物 7 4 a) 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。

LC/MS 質量分析: m/z 347 ($[M+H]^+$)。

LC/MS 保持時間: 1.06 分 (分析条件: SMD-TFA 0.5-4)

。

[0524] (工程 7 4 - 2)

5-ブロモ-1-(シアノメチル)-6-フルオロ-N-メチル-N-フ

エニリンドールー２ーカルボキサミド（化合物 7 4 c）

工程 7 4 - 1 で得られた化合物 7 4 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。

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）

。

[0525] （工程 7 4 - 3）

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-フェニリンドールー２ーカルボキサミド（化合物 7 4 d）

工程 7 4 - 2 で得られた化合物 7 4 c と（4R）-4-メチル-1, 3, 2-ジオキサチオラン 2, 2-ジオキソド（化合物 1 k）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。

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）。

[0526] （工程 7 4 - 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-フェニリンドールー２ーカルボキサミド（化合物 7 4 e）

工程 7 4 - 3 で得られた化合物 7 4 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。

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）。

[0527] （工程 7 4 - 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]インドールー２ーカルボン酸（化合物 7 4 f）

工程 7 4 - 4 で得られた化合物 7 4 e 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。

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)。

[0528] (工程 7 4 - 6)

3 - [(1S, 2S) - 1 - [5-ブromo-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 7 4 g)

工程 7 4 - 5 で得られた化合物 7 4 f および工程 6 1 - 2 で得られた化合物 6 1 b 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。

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)。

[0529] (工程 7 4 - 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 7 4)

工程 7 4 - 6 で得られた化合物 7 4 g および 4-ヨード-2-メトキシ-3-メチルピリジン (化合物 6 g)、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。

LC/MS 質量分析：m/z 892 ([M+H]⁺)。

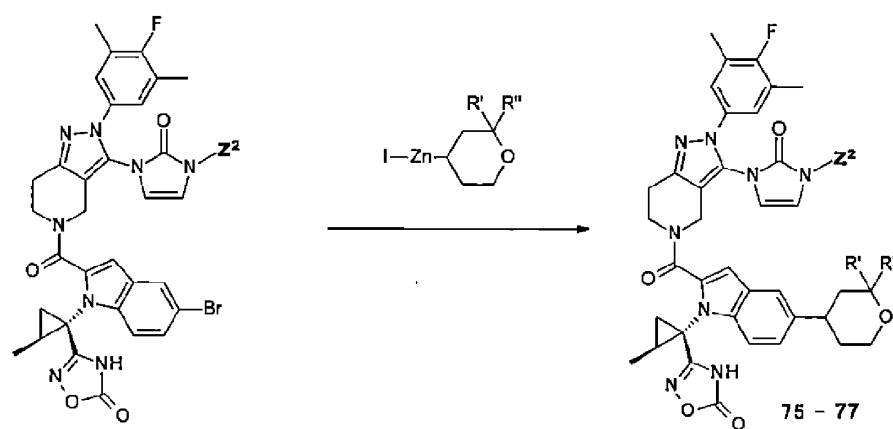
LC/MS 保持時間：1.48 分（分析条件：SMD-TFA05-1）

。

[0530] <実施例 75～77>

インドールブロマイド化合物およびヨード（オキサソール 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。

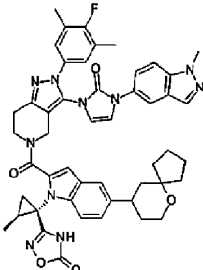
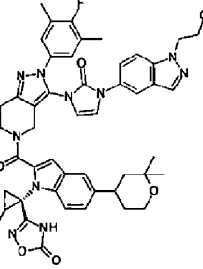
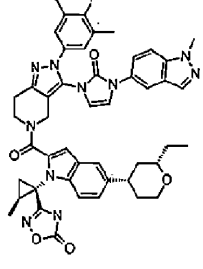
[0531] [化68]



[0532]

[表2-6]

表2-6. 得られた実施例化合物75~77

実施例番号	構造	化合物名	分析条件	LC/MS S保持時間 (分)	LC/MS 質量分析 (m/z)
75		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-(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-TFAO 5-2	1.57	878 ([M+H] ⁺)
76		3-[(1S, 2S) -1-[5-(2, 2-ジメチルオキサシ-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) インドゾール-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] 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	1.44	895 ([M+H] ⁺)
77		3-[(1S, 2S) -1-[5-[(2S, 4S) - (2-エチルオキサシ-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] 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	1.51	851 ([M+H] ⁺)

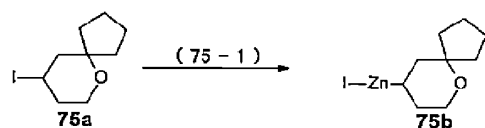
[0533] 実施例化合物75の合成で使用した化合物75bは、以下のように合成した。

[0534] (工程75-1)

ヨード (6-オキサスピロ [4. 5] デカン-9-イル) 亜鉛 (化合物75b)

[0535]

[化69]

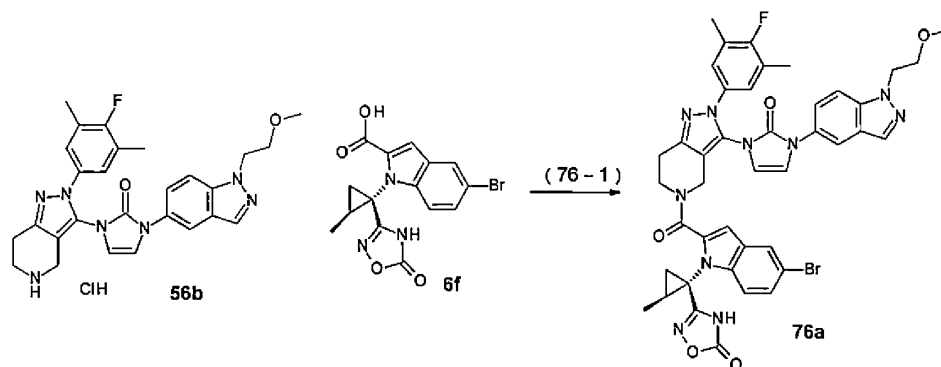


[0536] 9-ヨード-6-オキサスピロ[4.5]デカン(化合物75a)より、適切な試薬を用い、実施例41の工程41-1と同様な操作により合成した。

[0537] この化合物は、次工程に直接使用した。

[0538] 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。

[0539] [化70]



[0540] (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

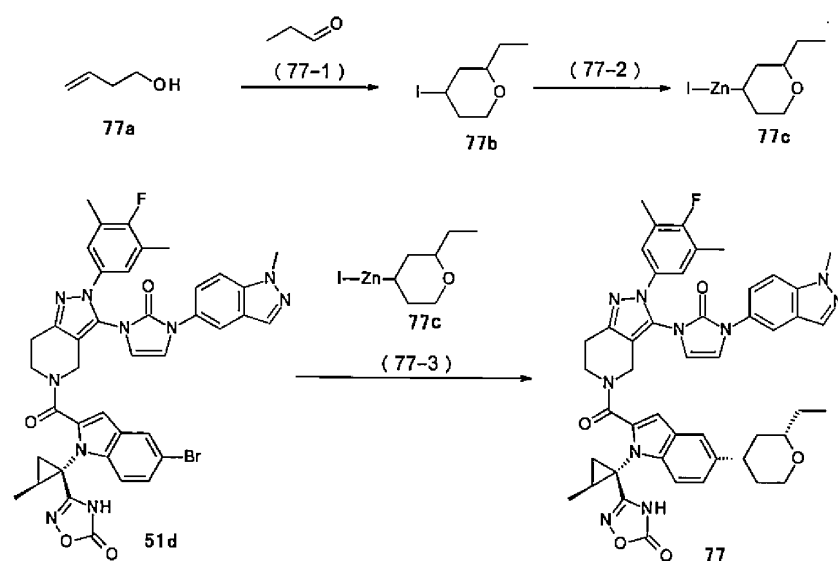
した。

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）。

[0541] <実施例 77>

[化71]



[0542] (工程 77-1)

2-エチル-4-ヨードオキサン（化合物 77b）

ブタ-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。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) :

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)。

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)。

[0543] (工程77-2)

(2-エチルオキサン-4-イル)-ヨード亜鉛(化合物77c)

亜鉛(102mg、1.56mmol)のDMA(0.25mL)溶液に、窒素雰囲気下、クロロ(トリメチル)シラン(0.017mL、0.137mmol)と1,2-ジブロモエタン(0.012mL、0.137mmol)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(300mg、1.25mmol)のDMA(0.625mL)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(0.86M)を得た。

[0544] (工程77-3)

3-[(1S, 2S) -1-[5-(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(化合物77)

工程51-4で得られた化合物51d(40.0mg、0.049mmol)のDMA(0.163mL)溶液に、酢酸パラジウム(II)(2.2

0 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-テトラメチルベンゼン-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 M、0.398 mL、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。

[0545] 分取条件

カラム: CHIRALCEL OD-RH 5 μ m, 4.6 mm $\times$ 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]⁺)。

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]⁺)。

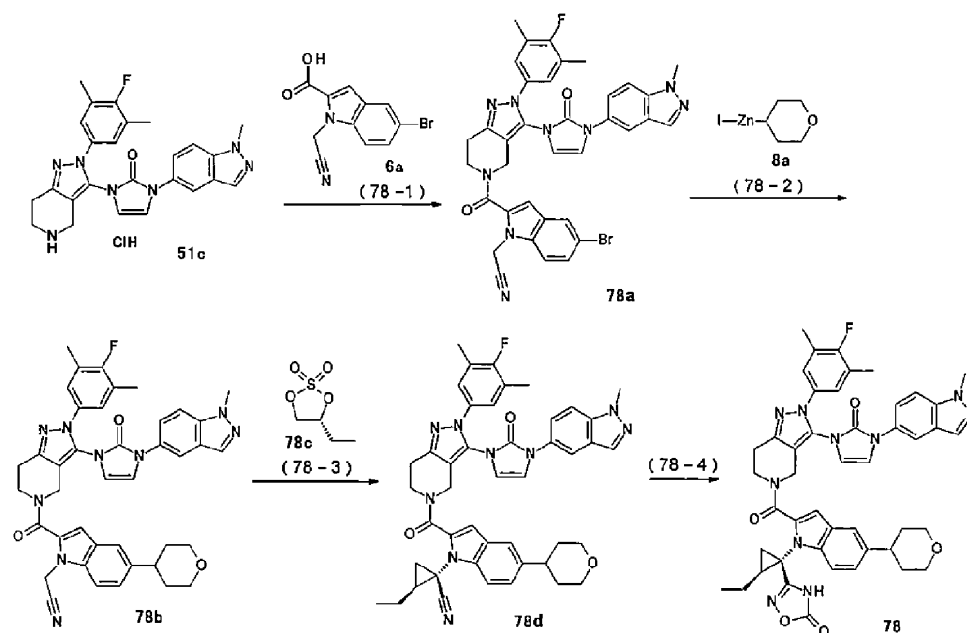
HPLC保持時間: 6.64分 (分取条件)。

LC/MS保持時間: 1.46分 (分析条件: SMD-FA05-1)。

[0546] <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(化合物78)の合成

[0547] [化72]



[0548] (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。

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)。

[0549] (工程 7 8-2)

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 7 8 b)

工程 7 8-1 で得られた化合物 7 8 a と (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) 亜鉛 (I I) 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。

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)。

[0550] (工程 7 8-3)

(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-(オキサン-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 7 8 d)

工程 7 8-2 で得られた化合物 7 8 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。

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)

。

[0551] (工程 7 8-4)

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-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 (化合物 78)

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。

LC/MS 質量分析：m/z 837 ([M+H]⁺)。

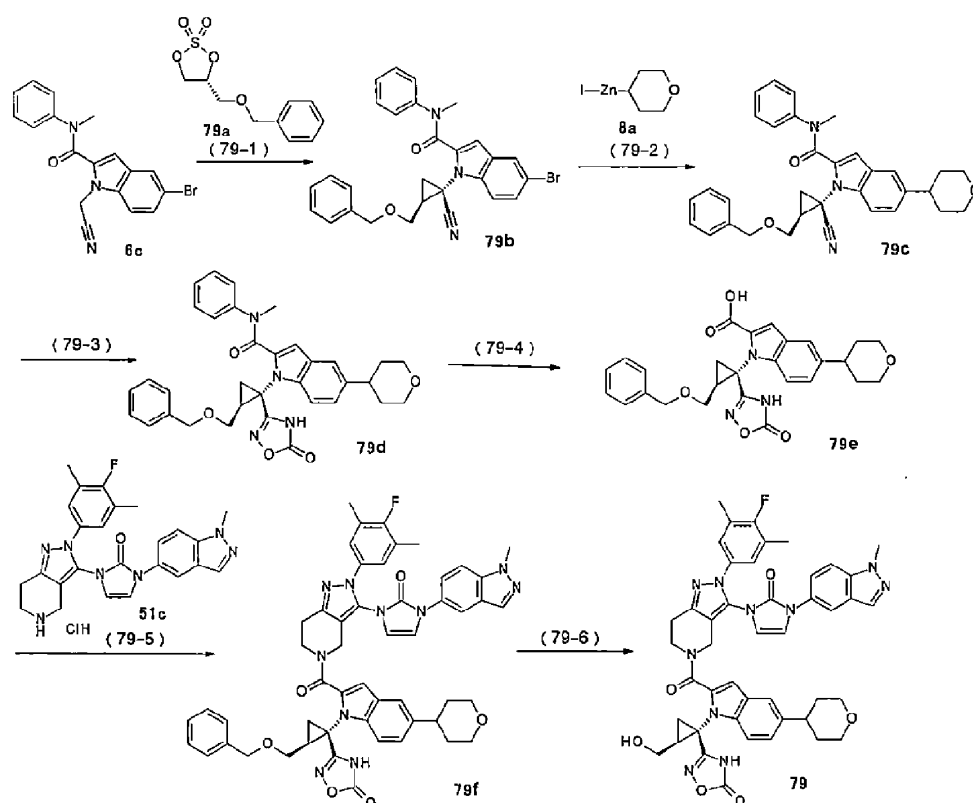
LC/MS 保持時間：1.39 分 (分析条件：SMD-TFA05-2)

。

[0552] ＜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-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-5-(オキサネ-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) の合成

[0553]

[化73]



[0554] (工程 7 9 - 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 7 9 b)

工程 6-1 で得られた化合物 6 c 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 7 9 a) 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。

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)。

[0555] (工程 7 9 - 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 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。

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)。

[0556] (工程 79-3)

N-メチル-5-(オキサン-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。

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)。

[0557] (工程 79-4)

5-(オキサン-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。

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)。

[0558] (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。

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)。

[0559] (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] -5- (オキサン-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 (35.4mg、0.0381mmol) のジクロロメタン (0.762mL) 溶液を0℃に冷却し、1Mボロントリクロライドのヘキサン溶液 (0.191mL、0.191mmol) 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 (18.5mg、収率50%) を得た。

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)

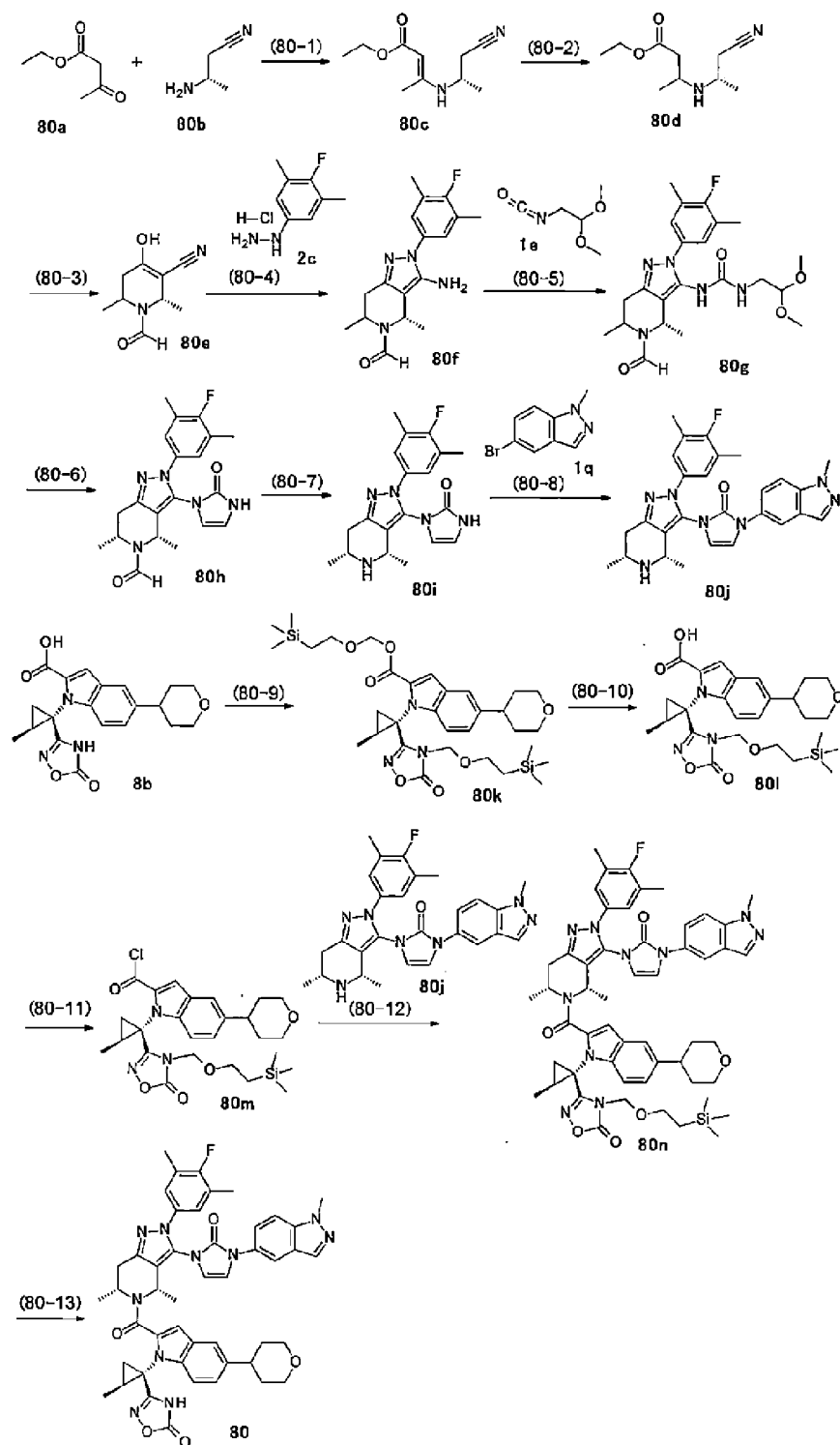
。

[0560] <実施例80> 3- [(1S, 2S)-1- [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８０）の合成

[0561]

[化74]



[0562] (工程80-1)

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

(3S)-3-アミノブタンニトリル (化合物80b、7.0g、83.2mmol) とヨウ素 (2.12g、8.35mmol) のアセトニトリル (50mL) 溶液に、3-オキソブタン酸エチル (化合物80a、13g、99.9mmol) 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 (9.5g、収率58%) を黄色油状物質として得た。

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)。

[0563] (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 (10g、51.0mmol) とナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (43.3g、204mmol) のジクロロメタン (200mL) 溶液に酢酸 (3mL) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に水と酢酸を加えpH5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 (5.5g、収率54%) を黄色油状物質として得た。

LC/MS保持時間: 0.83分 (分析条件: SMD-FA10-4)。

[0564] (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 (680mg、6.06mmol) 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。

[0565] 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。

[0566] （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-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。

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）。

[0567] （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 (1.63 g, 10.1 mmol) のDMA (50 mL) 溶液に、0℃にて2, 2-ジメトキシエタン-1-アミン (1.14 g, 10.8 mmol) 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 (5.62 g, 50.1 mmol) と工程80-4で得られた化合物80f (2.64 g, 8.34 mmol) 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 (2.80 g, 収率75%) を褐色油状物質として得た。

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)。

[0568] (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 (2.50 g, 5.59 mmol) と4-メチルベンゼンスルホン酸 (1.06 g, 6.16 mmol) のDMF (30 mL) 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 (480 mg) を白色固体として得た。

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)

。

[0569] 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。

[0570] 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。

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），8.24（1H，s），7.11（2H，d，J=6.3Hz），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）。

[0571] なお、化合物80hが6R体であることは、2D-NOESY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。

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）。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- D_6) δ : 10.35 (1H, s), 8.31 (1H, s), 7.08 (2H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 6.61–6.54 (2H, m), 5.39 (1H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.89–3.84 (1H, m), 2.90 (1H, dd, $J=3.3, 15.6\text{ Hz}$), 2.59–2.51 (1H, m), 2.20 (6H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 1.55 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.18 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$)。

[0572] (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 (100mg、0.261mmol) のエタノール (1.0mL) 溶液に5M水酸化ナトリウム水溶液 (0.261mL) 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%、73mg) を合成した。

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）。

[0573] (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 (15mg、0.042mmol)、

5-ブロモ-1-メチルインダゾール（化合物1 q、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分間撹拌した。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80 j（17.4 mg、収率85%）を得た。

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）。

[0574] （工程80-9）

5-(オキサソ-4-イル)-1-[(1S, 2S)-2-[5-オキサソ-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 2-トリメチルシリルエトキシメチル（化合物80 k）

工程8-1で得られた化合物8 b（100 mg、0.261 mmol）のDMF（2.6 mL）溶液に55 wt %水素化ナトリウム（34.1 mg、0.782 mmol）と2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド（0.116 mL、0.652 mmol）を加え、室温下、1時間撹拌した。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80 k（147 mg、収率88%）を得た。

LC/MS保持時間：1.21分（分析条件：SQD-FA05-2）

[0575] （工程80-10）

5-(オキサソ-4-イル)-1-[(1S, 2S)-1-[5-オキサソ-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 (80 l)

工程80-9で得られた化合物80 k (147 mg、0.228 mmol) のジクロロメタン (2.3 mL) 溶液に、臭化マグネシウム・ジエチルエーテル錯体 (295 mg、1.14 mmol) 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80 l (60 mg、収率51%) を合成した。

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)。

[0576] (工程80-11)

5-(オキサ-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80 m)

工程80-10で得られた化合物80 l (18 mg、0.036 mmol) のアセトニトリル (0.36 mL) 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 (0.0057 mL、0.043 mmol) を加えて、室温下、2時間攪拌後濃縮して表題化合物80 mの粗生成物を得た。この化合物は、次工程に直接使用した。

[0577] (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-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-1, 2, 4

ーオキサジアゾールー5ーオン（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。

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）。

[0578]（工程80-13）

3-[(1S, 2S)-1-[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-(オキサノ-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80）

工程80-12で得られた化合物80n（32mg、0.033mmol）のTHF（0.326mL）溶液に、酢酸（0.0019mL、0.033mmol）と1MテトラブチルアンモニウムフルオリドのTHF溶液（0.065mL、0.065mmol）を加えて80℃で66時間攪拌した。酢酸（0.0019mL、0.033mmol）と1MテトラブチルアンモニウムフルオリドのTHF溶液（0.065mL、0.065mmol）を加えて23.5時間攪拌し、さらに1MテトラブチルアンモニウムフルオリドのTHF溶液（0.065mL、0.065mmol）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8

0 (18 mg、収率65%)を合成した。

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-TFA05-1）

。

[0579] 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。

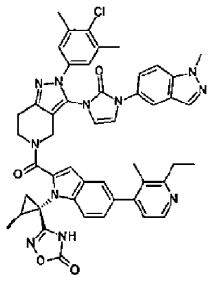
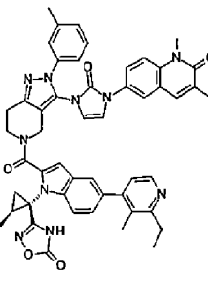
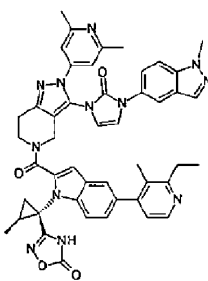
[0580]

[表2-7A]

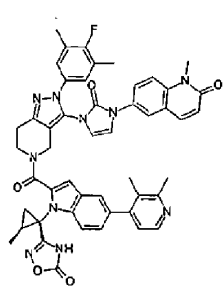
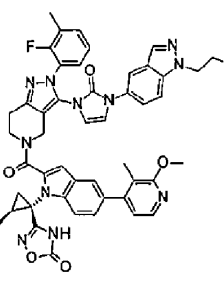
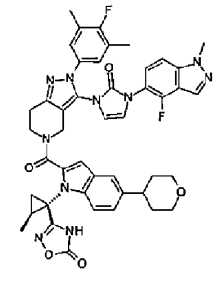
表2-7. 得られた実施例化合物101~159

実施例番号	構造	化合物名	分析条件	LC/MS 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]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	1.16	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] 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	1.17	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-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]-4H-1,2,4 -オキサジアゾール-5 -オン	SMD- TFAO 5-3	0.96	841 ([M+H] ⁺)

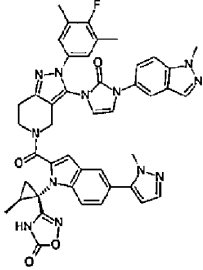
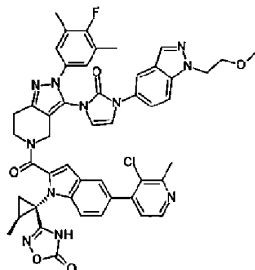
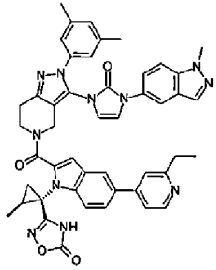
[表2-7B]

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-TFAO 5-3	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-TFAO 5-3	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-TFAO 5-3	0.86	841 ([M+H] ⁺)

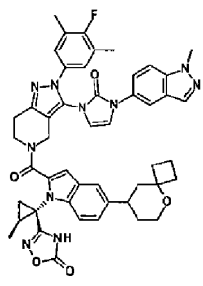
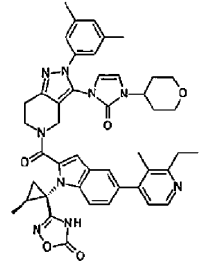
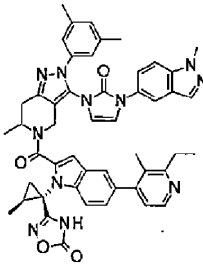
[表2-7C]

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-オキシキノリン -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- TFAO 5-3	1.09	871 ([M+H] ⁺)
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- TFAO 5-3	1.38	890 ([M+H] ⁺)
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- TFAO 5-1	1.34	841 ([M+H] ⁺)

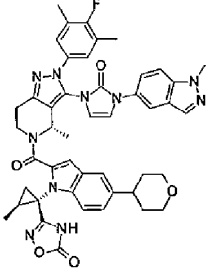
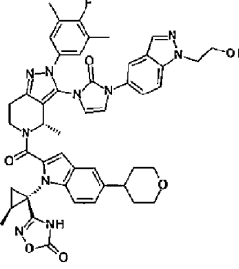
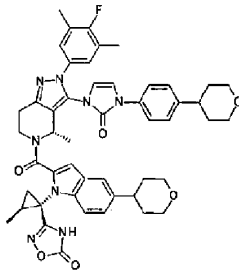
[表2-7D]

110		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-(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- TFAO 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- TFAO 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- FAO5 -3	0.95	826 ([M+H] ⁺)

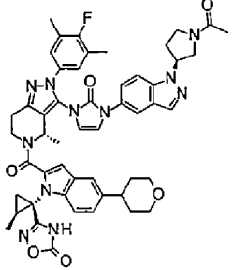
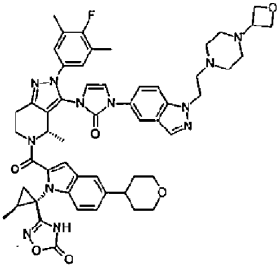
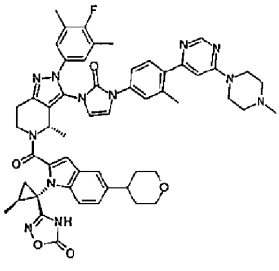
[表2-7E]

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- TFAO 5-2	1.47	863 ([M+H] ⁺)
114		3-[(1S, 2S) -1- - [2- [2- (3, 5- ジメチルフェニル) -3- [3- (オキサン-4-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- TFAO 5-3	1.07	795 ([M+H] ⁺)
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- TFAO 5-3	1.17	854 ([M+H] ⁺)

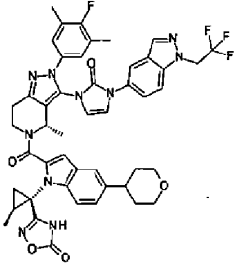
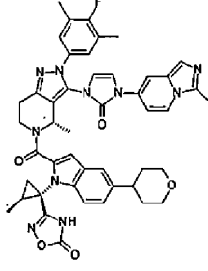
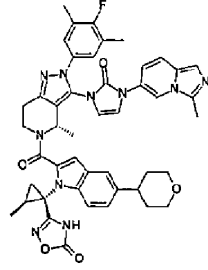
[表2-7F]

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	1.39	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	1.27	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	1.49	867 ([M+H] ⁺)

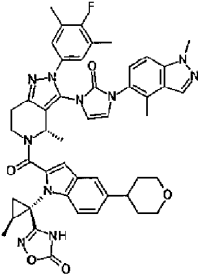
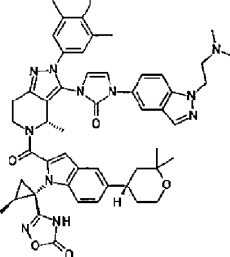
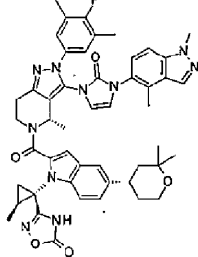
[表2-7G]

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-TFAO 5-1	1.29	934 ([M+H] ⁺)
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-TFAO 5-1	1.08	992 ([M+H] ⁺)
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-TFAO 5-1	0.96	973 ([M+H] ⁺)

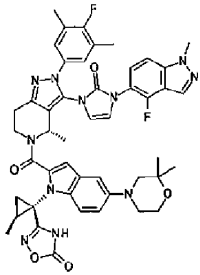
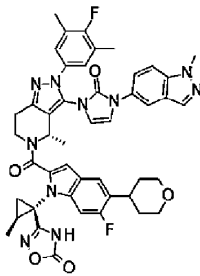
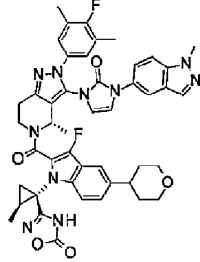
[表2-7H]

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	1.45	905 ([M+H] ⁺)
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	1.07	837 ([M+H] ⁺)
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	1.07	837 ([M+H] ⁺)

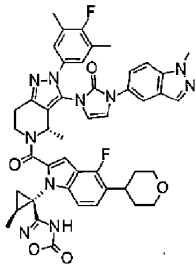
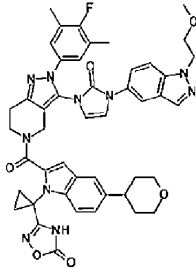
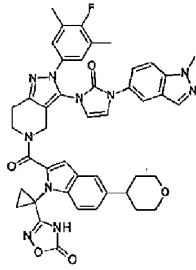
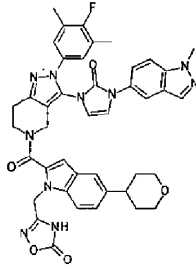
[表2-7I]

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-TFAO 5-1	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-[(4S)-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]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFAO 5-1	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-[(4S)-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]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン	SMD-TFAO 5-1	1.44	879 ([M+H] ⁺)

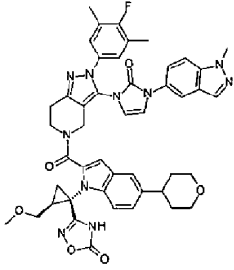
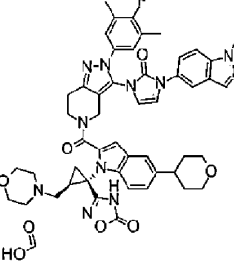
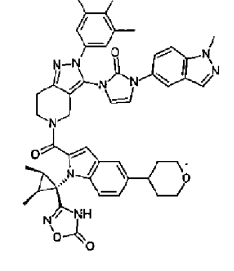
[表2-7J]

128		3-[(1S, 2S)-1- -[5-(2, 2-ジメチ ルモルホリン-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-オキシミダ 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- TFAO 5-1	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- オキシミダゾール-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 5-1	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- オキシミダゾール-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 5-1	1.40	855 ([M+H] ⁺)

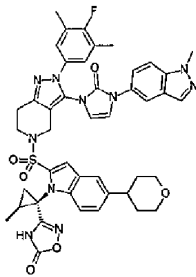
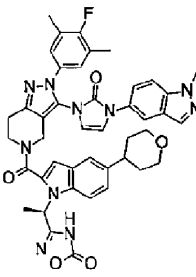
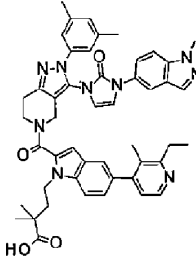
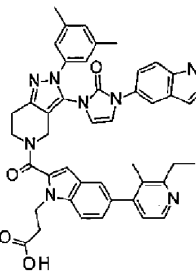
[表2-7K]

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- TFAO 5-1	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- TFAO 5-2	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- TFAO 5-2	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]メチル]-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール -5-オン	SMD- TFAO 5-2	1.18	783 ([M+H] ⁺)

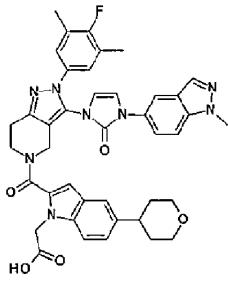
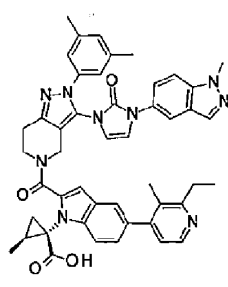
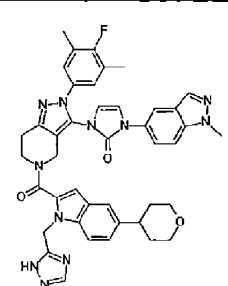
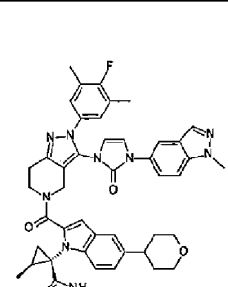
[表2-7L]

135		3-[(1S, 2S)-1-[[2-[[2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)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-(オキサソ-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-TFAO 5-2	1.30	853 ([M+H] ⁺)
136		3-[(1S, 2R)-1-[[2-[[2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)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-(オキサソ-4-イル)インドール-1-イル]-2-(モルホリン-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; 酢酸	SMD-TFAO 5-1	1.04	908 ([M+H] ⁺)
137		3-[(2S, 3R)-1-[[2-[[2-(4-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル)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-(オキサソ-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-TFAO 5-2	1.39	837 ([M+H] ⁺)

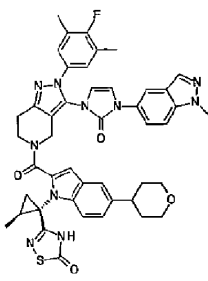
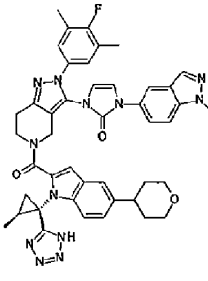
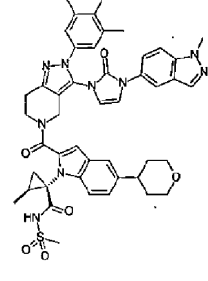
[表2-7M]

138		3-[(1R, 2S) -1-[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] ⁺)
139		3-[(1R) -1-[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] ⁺)
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] ⁺)
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] ⁺)

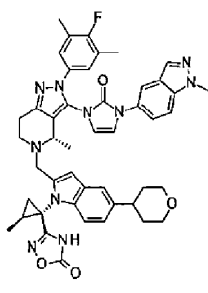
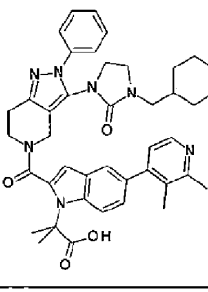
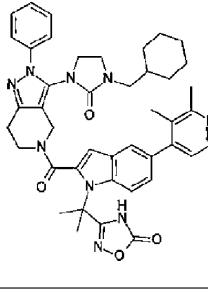
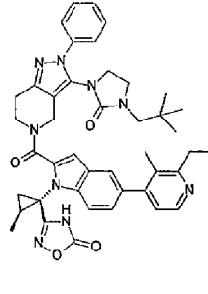
[表2-7N]

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-TFAO 5-2	1.21	743 ([M+H] ⁺)
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-TFAO 5-3	1.08	800 ([M+H] ⁺)
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-TFAO 5-1	1.10	766 ([M+H] ⁺)
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-TFAO 5-2	1.45	839 ([M+H] ⁺)

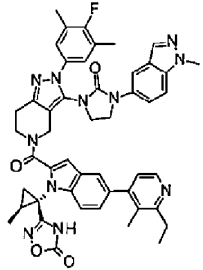
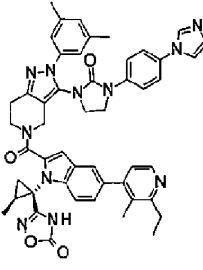
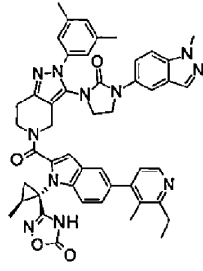
[表2-70]

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-TFAO 5-2	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-TFAO 5-2	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-TFAO 5-1	1.31	860 ([M+H] ⁺)

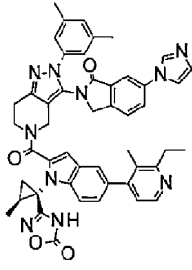
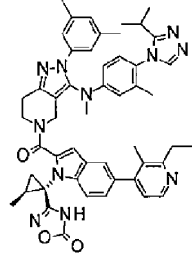
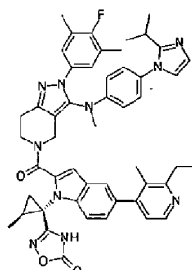
[表2-7P]

149		3-[(1S, 2S) -1 - [2- [(4S) -2 - (4-フルオロ-3, 5 -ジメチルフエニル) -4 -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-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- TFAO 5-2	1.17	823 ([M+H] ⁺)
150		2-[2-[3-[3-(シクロヘキシルメチル) - 2-オキシイミダゾリジン -1-イル] -2-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- TFAO 5-3	1.13	714 ([M+H] ⁺)
151		3-[2-[2-[3-[3-(シクロヘキシルメチ ル) -2-オキシイミダゾ 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- TFAO 5-3	1.10	755 ([M+H] ⁺)
152		3-[(1S, 2S) -1 - [2- [3-[3-(2 -ジメチルプロピル) -2-オキシイミダゾリジ 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- TFAO 5-3	1.11	754 ([M+H] ⁺)

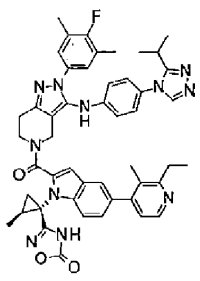
[表2-7Q]

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 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-オキシイ 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- TFAO 5-3	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- -オキシイミダゾリジン- 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- TFAO 5-1	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- オキシイミダゾリジン-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- TFAO 5-3	1.14	842 ([M+H] ⁺)

[表2-7R]

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- インドール-2-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] -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- TFA0 5-3	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- TFA0 5-3	1.05	859 ([M+H] ⁺)

[表2-7S]

159		3-[(1S, 2S) -1-[5-[(4S) -2, 2-ジメチルオキサソ-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-FA05-3	0.91	846 ([M+H] ⁺)
-----	---	---	------------	------	------------------------------

[0581] <実施例160>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-[(1S, 2S) -1-[5-[(4S) -2, 2-ジメチルオキサソ-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(化合物1、1005.5mg)にアセトニトリル(3.02mL)を加え、室温で溶解した。この溶解液に5M水酸化ナトリウム水溶液(0.495mL)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tert-ブチルメチルエーテル(3.02mL)を加え、室温で1時間攪拌した後、tert-ブチルメチルエーテル(9.05mL)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(1007.0mg)を粉末状結晶として得た(サンプル160a)。なお、種結晶は以下の方法により得た。

[0582] 化合物1(26.9mg)にDMSO(0.244mL)と2M水酸化ナトリウム水溶液(0.032mL)を加えた。この溶解液(0.030mL)を、-20℃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(0.015mL)を加え、室温にて2日間振とう攪拌した後、tert

ーブチルメチルエーテル（0.015 mL）を加え、室温で12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160b）。

[0583] ＜実施例161＞実施例化合物66の結晶調製

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（実施例化合物66、400.3 mg）をエタノール（8.00 mL）に懸濁させ、実施例化合物66の種結晶を加え、70℃で5分間攪拌した。この懸濁液を50℃で1時間攪拌した後、室温で17時間攪拌することで実施例化合物66の結晶（381.1 mg）を粉末状結晶として得た（サンプル161a）。なお、種結晶は以下の方法により得た。

[0584] 実施例化合物66（31.8 mg）をエタノール（0.636 mL）に懸濁させ、80℃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（24.2 mg）を粉末状結晶として得た（サンプル161b）。

[0585] ＜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（実施例化合物67、1120 mg）にエタノール（5

、60 mL)と2 M水酸化ナトリウム水溶液(0.75 mL)を加え、室温で溶解した。この溶解液に1.26 M酢酸カルシウム水溶液(0.68 mL)と実施例化合物67のカルシウム塩水和物の種結晶、水(0.68 mL)を加え、室温で3時間攪拌した。さらに水(1.2 mL)を加え、室温で1時間攪拌した後、水(2.3 mL)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(973.0 mg)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。

[0586] 実施例化合物67(69.0 mg)をDMSO(0.229 mL)に溶解させ、1.06 Mカルシウムメトキシエトキシド(0.147 mL)を加えた。この溶解液(0.015 mL)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、0.015 mL)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)。

[0587] <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。

測定装置: D8 Discover with GADDS CS diffractometer (Bruker AXS社製)

対陰極: Cu

管電圧: 40 kV

管電流: 40 mA

走査範囲: 5～25.3°

サンプリング幅: 0.02°

[0588] <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。

測定装置：EXSTAR TG/DTA6200R（セイコーインスツルメツ（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

[0589] <実施例165>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）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756 KF Coulometer）で測定した。結果は、サンプル160aでは7.4%、サンプル162aでは6.2%であった。

[0590] 実施例164および実施例165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67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。

[0591] <試験例1>ヒトGLP1Rにおける化合物のin vitro cAMPシグナル活性化測定

（ペプチド）

ヒトGLP-1（7-37）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200μMとし、-80℃冷凍庫で保存した。

[0592] （細胞培養）

ヒトGLP1R安定発現細胞株（hGLP1R-HEK293）を実験に用いた。細胞は10%ウシ胎児血清（Sigma-Aldrich）、10

0 単位／mL ペニシリン G および 100 μ g／mL 硫酸ストレプトマイシン (Gibco)、500 μ g／mL ジエネティシン (Gibco) を添加したダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) 中で、5% CO₂ 含有加湿雰囲気下、37℃で培養した。

[0593] (cAMP アッセイ)

hGLP1R-HEK293 を 1 ウェルあたり 2.0×10^4 個で 96 ウェルプレートに播種し、一晩培養した。翌日に細胞培養用の培地を 50 μ L の培地 A (DMEM、20 mM HEPES、0.05% BSA、0.5 mM 3-isobutyl-1-methylxanthine) に置換し 37℃で 30 分間インキュベートした。続いて、GLP-1 または化合物を含む 50 μ L の培地 B (DMEM、20 mM HEPES、0.05% BSA、0.5 mM 3-isobutyl-1-methylxanthine) を添加し、さらに 37℃で 30 分間インキュベートした。その後、100 μ L の Assay lysis buffer (Applied Bioscience) を添加し、37℃で 30 分間インキュベートした。cAMP 濃度を cAMP HiRange kit (Cisbio Bioassays) を用いて定量した。

[0594] (EC₅₀ の算出)

濃度 1 nM でヒト GLP-1 (7-37) を作用させた際の cAMP 濃度を 100% として、各ウェルの cAMP 濃度を反応率 (%) に変換した。XLfit (ver 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、50% 効果濃度 (EC₅₀) を算出した。結果を表 3 に示す。

[0595]

[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		

[0596] <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：PEG400（10vol%）：プロピレングリコール（10vol%）：100mM Glycine-NaOH緩衝液，pH9.0（80vol%））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：Tween0.05%／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0.5g/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。

[0597] 実施例化合物67投与群では、定常状態の血漿中濃度 $0.94 \sim 4.8 \text{ nmol/L}$ 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 $9.2 \sim 23.9 \text{ pmol/L}$ 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）。

[0598] 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（ $50 \sim 350 \text{ pg/mL}$ ）（医薬品インタビューフォーム、バイエッタ皮下注 $5 \mu\text{g}$ ペン300，バイエッタ皮下注 $10 \mu\text{g}$ 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 nmol/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。

[0599] ＜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（ $\text{DMSO (10 vol\%)} : \text{Cremophor EL (10 vol\%)} : \text{PEG400 (15 vol\%)} : 100 \text{ mM Glycine-NaOH 緩衝液 pH10 (65 vol\%)}$ ， 1 mL/kg ）とエキセナチドの皮下投与用溶媒（ $0.05 \text{ w/v\% Tween/PBS (-)}$ ， 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。

[0600] 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 ± 1.0 nM (0.05 mg/kg 群) および 16.3 ± 2.3 nM (0.1 mg/kg 群)、エキセナチド投与群で 91 ± 8.5 pM (0.3 μg/kg 群) および 199 ± 13.1 pM (0.6 μg/kg 群) であった。

[0601] <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_{0-24h}) を表 4 に示す。

[0602] 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_{0-24h} 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。

[0603]

[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}

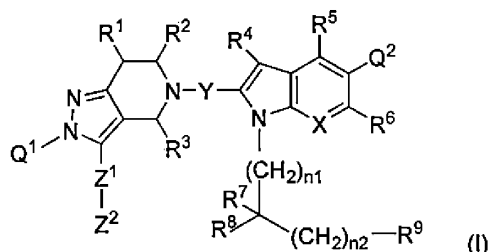
24h

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

請求の範囲

[請求項1] 式 (I) :

[化1]



[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、 $-C(=O)-$ 、 $-CHR-$ 、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；

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；

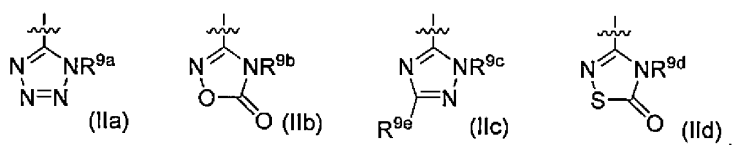
R^4 、 R^5 、および R^6 は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、および C_{1-6} アルキルから選択され；

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 と 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、または、 R^7 と 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；

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）：

[化2]

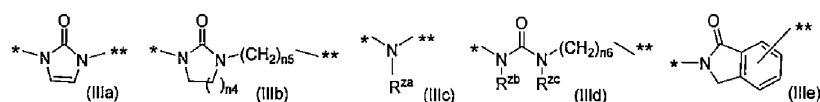


$-CO_2R^{9f}$ 、および $-C(=O)-NR^{9g}R^{9h}$ により表される基から選択され； R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 、 R^{9d} 、および R^{9g} は、それぞれ独立に、水素原子、 C_{1-6} アルキル（ここで C_{1-6} アルキルは、ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよい）、および（ C_{1-6} アルキル）カルボニル

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 $-S(=O)_{n3}-R^{9i}$ を表し； $n3$ は、0～2の整数を表し、 R^{9i} は、 C_{1-6} アルキルを表し；

Z^1 は、式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、および(IIIe)：

[化3]



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、 $n4$ 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：

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、

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 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、

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 $R^{z'}$ 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。

[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に記載の化合物、その塩、またはそれらのいずれかの溶媒和物。

[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、形成された C_{3-8} シクロアルキルは、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に記載の化合物、その塩、またはそれらのいずれかの溶媒和物。

[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) オキシ、

b) ハロゲン原子、

c) $-NR^{zd1}R^{ze1}$ ；ここで R^{zd1} および R^{ze1} 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) $-S(=O)_{n7}-R^{zh1}$; ここで $n7$ は、0～2の整数を表し、 R^{zh1} 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、 $-NR^{zi}R^{zj}$ 、 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、

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(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

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 $-NR^{zk1}R^{zl1}$ 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^{zl1} 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てもよい、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらのいずれかの溶媒和物。

[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化合物、その塩、またはそれらのいずれかの溶媒和物。

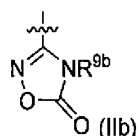
[請求項6] R^1 が、水素原子である、請求項1～5のいずれか一項に記載の化

合物、その塩、またはそれらのいずれかの溶媒和物。

[請求項7] n_1 および n_2 が、共に 0 である、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらのいずれかの溶媒和物。

[請求項8] R^9 が、式 (I I b) :

[化4]

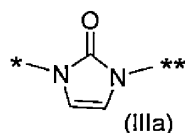


で表される、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらのいずれかの溶媒和物。

[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化合物、その塩、またはそれらのいずれかの溶媒和物。

[請求項10] Z^1 が、式 (I I I a) :

[化5]



で表される、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらのいずれかの溶媒和物（*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）。

[請求項11] 請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらのいずれかの溶媒和物を有効成分として含有する、医薬組成物。

[請求項12] 請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらのいずれかの溶媒和物を有効成分として含有する、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剤または治療剤。

[請求項13] 請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらのいずれかの溶媒和物を有効成分として含有する、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剤または治療剤。