

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6936848号
(P6936848)

(45) 発行日 令和3年9月22日(2021.9.22)

(24) 登録日 令和3年8月31日(2021.8.31)

(51) Int. Cl.

F I

C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04	106A
A61K 31/437	(2006.01)	C07D 471/04	CSP
A61K 31/5377	(2006.01)	A61K 31/437	
A61K 31/444	(2006.01)	A61K 31/5377	
A61P 31/20	(2006.01)	A61K 31/444	

請求項の数 9 (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-501627 (P2019-501627)
 (86) (22) 出願日 平成29年7月10日 (2017.7.10)
 (65) 公表番号 特表2019-521142 (P2019-521142A)
 (43) 公表日 令和1年7月25日 (2019.7.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2017/067188
 (87) 国際公開番号 W02018/011100
 (87) 国際公開日 平成30年1月18日 (2018.1.18)
 審査請求日 令和2年7月9日 (2020.7.9)
 (31) 優先権主張番号 PCT/CN2016/090041
 (32) 優先日 平成28年7月14日 (2016.7.14)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 中国 (CN)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
 グレンツァーヘルストラッセ124
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100118902
 弁理士 山本 修
 (74) 代理人 100106208
 弁理士 宮前 徹
 (74) 代理人 100120112
 弁理士 中西 基晴

最終頁に続く

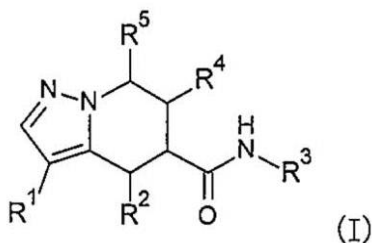
(54) 【発明の名称】 感染症の治療のための新規テトラヒドロピラゾロピリジン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



〔式中：

R¹ は、C₃ - ₇ シクロアルキル；

ジオキソチアジアゾリジニル、該ジオキソチアジアゾリジニルは、未置換であるか又はベンジルによって置換される；

ジオキソチアゾリジニル；

オキソモルホリニル；

オキソオキサゾリジニル、該オキソオキサゾリジニルは、C₁ - ₆ アルキルによって1回又は2回置換される；オキソピロリジニル、該オキソピロリジニルは、未置換であるか、又はシアノ又はC₁

C_{1-6} アルキルオキサジアゾリルによって置換される；
 フェニル、該フェニルは、ハロゲンによって1回又は2回置換される；又は
 ピリジニル、該ピリジニルは、ハロゲンによって1回又は2回置換される
 であり；
 R^2 は、H又は C_{1-6} アルキルであり；
 R^3 は、フェニル、該フェニルは、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、及びハロ C_{1-6} アルキルより独立して選択される置換基によって1回、2回、又は3回置換される；
 ピリジニル、該ピリジニルは、ハロゲンによって1回又は2回置換される；又は
 チエニルであり；
 R^4 は、H又は C_{1-6} アルキルであり；
 R^5 は、H又は C_{1-6} アルキルである]
 の化合物、又はその医薬的に許容される塩、エナンチオマー又はジアステレオマー。

10

【請求項2】

R^1 が、 C_{3-7} シクロアルキル；
 ジオキソチアジアゾリジニル、該ジオキソチアジアゾリジニルは、未置換であるか又は
 ベンジルによって置換される；
 ジオキソチアゾリジニル；
 オキソモルホリニル；
 オキソオキサゾリジニル、該オキソオキサゾリジニルは、 C_{1-6} アルキルによって2
 回置換される；
 オキソピロリジニル、該オキソオキサゾリジニルは、未置換であるか又はシアノ又は C_{1-6} アルキルオキサジアゾリルによって置換される；
 フェニル、該フェニルは、ハロゲンによって2回置換される；又は
 ハロゲンによって置換されるピリジニルであり；
 R^2 は、Hであり；
 R^3 は、フェニル、該フェニルは、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、及びハロ C_{1-6} アルキルより独立して選択される置換基によって1回、2回、又は3回置換される；
 ピリジニル、該ピリジニルは、ハロゲンによって1回又は2回置換される；又は
 チエニルであり；
 R^4 は、Hであり；
 R^5 は、Hである、
 請求項1に記載の式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、エナンチオマー又は
 ジアステレオマー。

20

30

【請求項3】

R^1 が、シクロペンチル、ジオキソチアジアゾリジニル、ベンジルジオキソチアジアゾ
 リジニル、オキソモルホリニル、ジメチルオキソオキサゾリジニル、オキソピロリジニル
 、シアノオキソピロリジニル、メチルオキサジアゾリルオキソピロリジニル、ジフルオロ
 フェニル、又はフルオロピリジニルであり；
 R^2 は、Hであり；
 R^3 は、シアノフルオロフェニル、メチルフルオロフェニル、トリフルオロフェニル、
 トリフルオロメチルフルオロフェニル、フルオロピリジニル、ジフルオロピリジニル、又は
 チエニルであり；
 R^4 は、Hであり；
 R^5 は、Hである、
 請求項2に記載の式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、エナンチオマー又は
 ジアステレオマー。

40

【請求項4】

3 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル

50

) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド ;

3 - (5, 5 - ジメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - N - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド ;

3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド ;

3 - シクロペンチル - N - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド ;

3 - (1, 1 - ジオキソ - 1, 2 - チアゾリジン - 2 - イル) - N - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド ;

3 - (5 - ベンジル - 1, 1 - ジオキソ - 1, 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - N - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド ;

3 - (1, 1 - ジオキソ - 1, 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - N - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド ;

3 - (4 - シアノ - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - N - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド ;

3 - (3 - オキソモルホリン - 4 - イル) - N - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド ;

3 - [4 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - N - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド ;

3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - (3 - チエニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド ;

3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド ;

N - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド ;

3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - (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 [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド ;

3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - ピリジル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド ;

3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - (2 - フルオロ - 4 - ピリジル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド ;

3 - (6 - フルオロ - 3 - ピリジル) - N - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド ;

及び
3 - [4 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - N - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド

より選択される化合物。

【請求項 5】

10

20

30

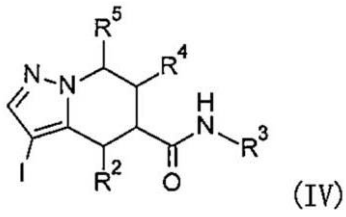
40

50

以下の工程：

(a) ヨウ化物 (I V) :

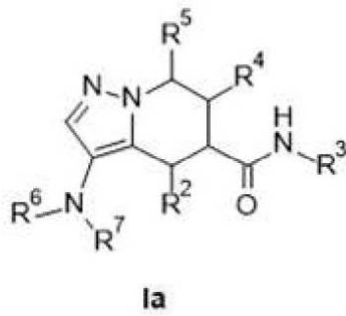
【化 2】



10

の、銅触媒の存在下での $R^6 R^7 NH$ との反応により、式 (I a) :

【化 3】

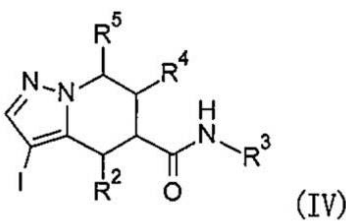


20

の化合物を製造する；

(b) ヨウ化物 (I V) :

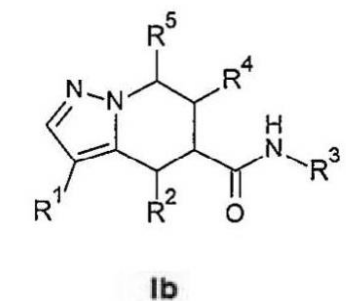
【化 4】



30

の、パラジウム触媒の存在下でのボロン酸： $R^1 - B(OH)_2$ との反応により、式 (I b) :

【化 5】

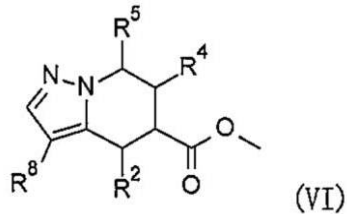


40

の化合物を製造する；

(c) 式 (V I) :

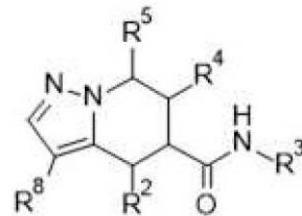
【化6】



の化合物の塩基との反応に続く、カップリング試薬の存在下での R^3NH_2 とのカップリングにより、式 (I b) :

10

【化7】



Ib

の化合物を製造する ;

20

式中 :

R^1 は、 R^6R^7N - 又は R^8 であり ;

R^2 は、H 又は C_{1-6} アルキルであり ;

R^3 は、フェニル、該フェニルは、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、及びハロ C_{1-6} アルキルより独立して選択される置換基によって 1 回、2 回、又は 3 回置換される ;

ピリジニル、該ピリジニルは、ハロゲンによって 1 回又は 2 回置換される ;

チエニルであり ; 又は

シアノフルオロフェニル、メチルフルオロフェニル、トリフルオロフェニル、トリフルオロメチルフルオロフェニル、フルオロピリジニル、ジフルオロピリジニル、又はチエニルであり ;

30

R^4 は、H 又は C_{1-6} アルキルであり ;

R^5 は、H 又は C_{1-6} アルキルであり ;

R^6 と R^7 は、それらが付く窒素原子と一緒に、ジオキソチアジアゾリジニル、該ジオキソチアジアゾリジニルは、未置換であるか又はベンジルによって置換される ;

ジオキソチアジアゾリジニル ;

オキソモルホリニル ;

オキソオキサゾリジニル、該オキソオキサゾリジニルは、 C_{1-6} アルキルによって 1 回又は 2 回置換される ;

オキソピロリジニル、該オキソピロリジニルは、未置換であるか、又はシアノ又は C_{1-6} アルキルオキサジアゾリルによって置換される ;

40

ピリジニル、該ピリジニルは、ハロゲンによって 1 回又は 2 回置換される ; 又は

ベンジルジオキソチアジアゾリジニル、ジメチルオキソオキサゾリジニル、シアノオキソピロリジニル、メチルオキサジアゾリルオキソピロリジニル、又はフルオロピリジニル ;

であり ;

R^8 は、 C_{3-7} シクロアルキル ;

ジオキソチアジアゾリジニル、該ジオキソチアジアゾリジニルは、未置換であるか又はベンジルによって置換される ;

ジオキソチアジアゾリジニル ;

50

オキソモルホリニル；
 オキソオキサゾリジニル、該オキソオキサゾリジニルは、C₁ - C₆ アルキルによって 1 回又は 2 回置換される；
 オキソピロリジニル、該オキソピロリジニルは、未置換であるか、又はシアノ又は C₁ - C₆ アルキルオキサジアゾリルによって置換される；
 フェニル、該フェニルは、ハロゲンによって 1 回又は 2 回置換される；
 ピリジニル、該ピリジニルは、ハロゲンによって 1 回又は 2 回置換される；又は
 シクロペンチル、ベンジルジオキソチアジアゾリジニル、ジメチルオキソオキサゾリジニル、シアノオキソピロリジニル、メチルオキサジアゾリルオキソピロリジニル、ジフルオロフェニル、又はフルオロピリジニル；
 である；
 のいずれか 1 つを含んでなる、請求項 1 ~ 請求項 4 のいずれか 1 項に記載の化合物の製造のための方法。

10

【請求項 6】

治療活性物質としての使用のための、請求項 1 ~ 請求項 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、エナンチオマー又はジアステレオマー。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 請求項 4 のいずれか 1 項に記載の化合物と治療上不活性な担体を含んでなる医薬組成物。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 請求項 4 のいずれか 1 項に記載の化合物の、B 型肝炎ウイルス感染の治療又は予防用医薬品の製造への使用。

20

【請求項 9】

B 型肝炎ウイルス感染の治療又は予防のための、請求項 1 ~ 請求項 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、エナンチオマー又はジアステレオマー。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、哺乳動物における治療及び/又は予防に、そして特に B 型肝炎ウイルス感染を治療するのに有用な有機化合物と、それらの医薬活性、製造、それらを含む医薬組成物、及び医薬品としてのそれらの潜在的な使用に関する。

30

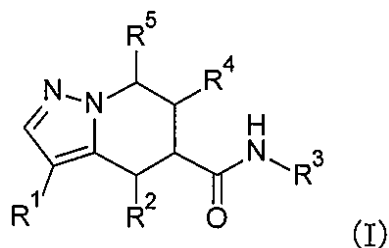
【発明の概要】

【0002】

本発明は、式 (I) :

【0003】

【化 1】



40

【0004】

[式中、R¹ ~ R⁵ と Q は、下記に記載される通りである] の化合物、又はその医薬的に許容される塩、エナンチオマー、又はジアステレオマーに関する。本発明の化合物は、B 型肝炎ウイルス感染の治療又は予防に有用である。

【0005】

B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染は、世界全体の重大な公衆衛生問題であって、世界人口のほぼ 30% が現在又は過去の感染の血清学的証拠を示す。このウイルスに対する安全

50

で有効な予防用ワクチンが1980年代の初めに導入されたにも拘らず、世界全体で依然として2億4千万人を超える慢性HBVキャリアがいて、その高い比率が最終的には肝硬変又は肝細胞癌(HCC)を発症すると推定されている(WHO B型肝炎概況報告書: N°204)。2010年度の全世界疾病負荷(Global Burden of Disease)研究(R Lozano, et al. Lancet, 380 (2012), 2095-2128)において、HBV感染は、世界における健康の上位優先課題にランク付けられて、第10位の死因であった(年間死亡件数: 780,000)。最近の研究では、慢性HBV感染患者における肝硬変及びHCCへの進行が循環血液中のHBV DNAレベルと有意に関連していることが示されてきた。従って、HBVに対する抗ウイルス療法は、肝硬変への進行やHCCの発症を予防するのにきわめて重要なのである。

10

【0006】

HBVは、ヘパドナウイルス科に属する、エンベロープのある小型ウイルスである。それは、ほぼ3200塩基対で一部二本鎖のDNAゲノムを含有する。HBVには、ヒト肝細胞に感染する強い選好性がある。その生活環は、HBVがそのエンベロープタンパク質を介して宿主細胞膜へ付着するときが始まる。ウイルス侵入の正確な機序については、完全には解明されていない。ヌクレオキャプシドを含有するウイルスの弛緩型環状DNA(rcDNA)が細胞質へ放出されて、核へ輸送される。核内において、rcDNAは、ウイルスの酵素と細胞の酵素の両方によって修復されて、共有結合閉環状DNA(cccDNA)を形成する。それぞれの被感染細胞が1~50個のcccDNA分子を独自のエピソーム微小染色体として含有するという証拠がある。サブゲノムRNA(sgRNA)とプレゲノムRNA(pgRNA)は、いずれも細胞の転写機構を使用して、このcccDNAより転写される。核内輸送の後で、pgRNAは、コアタンパク質とウイルスポリメラーゼへ翻訳される。sgRNAは、調節Xタンパク質と3種のエンベロープタンパク質へ翻訳される。RNA含有ウイルスヌクレオキャプシドの自己組織化は、コアタンパク質とポリメラーゼとのpgRNAの複合体形成を介して生じる。ヌクレオキャプシドの内側において、pgRNAは、マイナス鎖DNAへ逆転写される。次いで、このマイナス鎖DNAからのプラス鎖合成によって、rcDNAが産生される。ヌクレオキャプシドは、cccDNA増殖のために核へ再移送されるか、又はエンベロープ化されて小胞体(ER)を介して放出される。逆転写酵素には、ブルーフリーディング活性が不足している;被感染個体においてウイルスゲノムの突然変異が頻発して遺伝学的に別個のウイルス種(類似種)の共存が生じるのは、そのためである。

20

30

【0007】

現在、2種のインターフェロン(IFN)製剤(慣用のIFNとPEG-IFN)と5種のヌクレオシ(チ)ド類似体(NUC:ラミブジン、アデフォビルジピボキシル、エンテカビル、テルビブジン、及びテノフォビルジソプロキシル)を含めて、7種の治療薬が慢性B型肝炎(CHB)に対して承認されている。免疫調節剤とNUCの間の主たる違いは、PEG-IFNには一定の使用期間という利点があるのに対し、NUCの使用には限りがないことである。PEG-IFNの重大な欠点は、その有害事象の高頻度である。インターフェロン療法に対して良好な反応を示さないウイルス遺伝子型もある。一方、NUCの長期使用には、薬剤耐性のリスクを引き起こす。CHBへの抗ウイルス療法の最終目標は、HBVの根絶又は永続的なウイルス抑制を介して、肝硬変又はHCCへの進行を防ぐことである。現在治療されている患者の大多数で、この目標は達成されていない。上記に示したように、ヌクレオキャプシド組織化は、HBVゲノム複製にとって最も重要な工程である。ウイルスDNAの合成は、ヌクレオキャプシドの内部でのみ生じるので、ヌクレオキャプシドの組織化と瓦解は、ウイルスゲノムの正確なパッケージングと放出を確実にするために、正確に調節されなければならない。ヌクレオキャプシド組織化は、HBVの多様性を制限する、進化上の束縛プロセスであって、些細な分子障害に対してさえきわめて敏感である。ヌクレオキャプシドの組織化と瓦解のプロセスは、様々なHBV遺伝子型と薬剤耐性単離株に対する新たな抗ウイルス療法の開発にとって魅力的な治療標的となる。カプシドに関連した抗HBV化合物について、これまでにいくつか報告されてきた。

40

50

例えば、Bay 41-4109、Bay 38-7690、及び Bay 39-5493 と呼称される化合物が含まれるヘテロアリアルジヒドロピリミジン類 (HAP) (Deres K. et al. Science 2003, 893) と、AT-61 と AT-130 のようなフェニルプロペンアミド誘導体 (Feld J. et al. Antiviral Research 2007, 168-177) である。カプシドは、臨床開発段階にある数種の化合物にとって有望な薬物標的となってきた。B 型肝炎ウイルス感染の予防と治療のために新たな治療薬を開発することへのニーズが依然として存在する。

【0008】

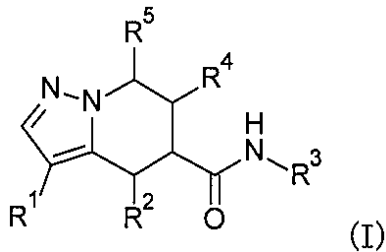
発明の要旨

本発明は、式 (I) :

10

【0009】

【化2】



(I)

【0010】

20

[式中 :

R¹ は、C₃ - 7 シクロアルキル ;

ジオキソチアジアゾリジニル、該ジオキソチアジアゾリジニルは、未置換であるか又はベンジルによって置換される ;

ジオキソチアゾリジニル ;

オキソモルホリニル ;

オキソオキサゾリジニル、該オキソオキサゾリジニルは、C₁ - 6 アルキルによって 1 回又は 2 回置換される ;

オキソピロリジニル、該オキソピロリジニルは、未置換であるか、又はシアノ又は C₁ - 6 アルキルオキサジアゾリルによって置換される ;

30

フェニル、該フェニルは、ハロゲンによって 1 回又は 2 回置換される ; 又は

ピリジニル、該ピリジニルは、ハロゲンによって 1 回又は 2 回置換されるであり ; R

² は、H 又は C₁ - 6 アルキルであり ;

R³ は、フェニル、該フェニルは、シアノ、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、及びハロ C₁ - 6 アルキルより独立して選択される置換基によって 1 回、2 回、又は 3 回置換される ;

ピリジニル、該ピリジニルは、ハロゲンによって 1 回又は 2 回置換される ; 又は

チエニルであり ;

R⁴ は、H 又は C₁ - 6 アルキルであり ;

R⁵ は、H 又は C₁ - 6 アルキルである] の新規化合物、又はその医薬的に許容される塩、エナンチオマー、又はジアステレオマーに関する。

40

【0011】

本発明の目的は、式 (I) の新規化合物、それらの製造、本発明による化合物に基づいた医薬品とそれらの製法、並びに式 (I) の化合物の、HBV 阻害剤としての使用と HBV 感染の治療又は予防への使用である。

【発明を実施するための形態】

【0012】

定義

「C₁ - 6 アルキル」という用語は、1 ~ 6 個の炭素原子の一価で直鎖又は分岐鎖の飽和した炭化水素基を意味する。特別な態様において、C₁ - 6 アルキルは、1 ~ 6 個の炭

50

素原子を有して、より特別な態様では、1～4個の炭素原子を有する。 C_{1-6} アルキルの例には、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、及び*tert*-ブチルが含まれる。

【0013】

「 C_{3-7} シクロアルキル」という用語は、単独で、又は組合せにおいて、3～7個の炭素原子、特に3～6個の炭素原子を含有する飽和した炭素環、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、等を意味する。特別な「 C_{3-7} シクロアルキル」基は、シクロペンチルである。

【0014】

「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、本明細書において交換可能的に使用されて、フルオロ、クロロ、プロモ、又はヨードを意味する。

10

「ハロ C_{1-6} アルキル」という用語は、該 C_{1-6} アルキル基の水素原子の少なくとも1個が同じ又は異なるハロゲン原子、特にフルオロ原子に置き換わった C_{1-6} アルキル基を意味する。ハロ C_{1-6} アルキルの例には、モノフルオロ、ジフルオロ、又はトリフルオロ-メチル、-エチル、又は-プロピル、例えば、3,3,3-トリフルオロプロピル、2-フルオロエチル、トリフルオロエチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、又はトリフルオロメチルが含まれる。

【0015】

「オキソ」という用語は、2価の酸素原子、=Oを意味する。

「アリール」という用語は、6～10個の炭素環原子を含んでなる一価芳香族の炭素環式環系を意味する。アリールの例には、限定されないが、フェニル、シアノフルオロフェニル、メチルフルオロフェニル、トリフルオロフェニル、トリフルオロメチルフルオロフェニルが含まれる。

20

【0016】

「ヘテロアリール」という用語は、N、O、及びSより選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含んでなり、残る環原子は炭素である、5～12個の環原子の一価芳香族複素環式単環系又は二環系を意味する。ヘテロアリール部分の例には、限定されないが、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、イソオキサゾリル、ベンゾフラニル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、イソベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、又はキノキサリニルが含まれる。ヘテロアリールは、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、(C_{1-6} アルキル)₂アミノ、 C_{1-6} アルコキシによってさらに置換される可能性がある。ヘテロアリールの例には、限定されないが、クロロピリジニル、クロロチアゾリル、シアノピラゾリル、シアノピリジニル、フルオロクロロピリジニル、フルオロピラゾリル、フルオロピリジニル、ジフルオロピリジニル、フルオロピリミジニル、ヒドロキシメチルピラゾリル、メトキシメチルピラゾリル、メチルフルオロピリジニル、メチルフルオロピリミジニル、メチルピラゾリル、トリフルオロメチルピリジニル、及びトリフルオロメチルチアゾリルが含まれる。

30

40

【0017】

「ヘテロシクリル」という用語は、N、O、及びSより選択される1～5個のヘテロ原子を含んでなり、残る環原子は炭素である、3～10個の環原子の一価で飽和又は一部不飽和の単環式又は二環式の環系を意味する。特別な態様において、ヘテロシクリルは、N、O、及びSより選択される1、2、又は3個のヘテロ原子を含んでなり、残る環原子は炭素である、4～7個の環原子の一価で飽和の単環式環系である。単環式飽和ヘテロシクリルの例は、アジリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、

50

オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イル、アゼパニル、ジアゼパニル、ホモピペラジニル、オキサゼパニル、及びラクタムであり、限定されないが、ジオキソチアジアゾリジニル、ジオキソチアゾリジニル、オキソピロリジニル、オキソモルホリニル、オキソオキサゾリジニル、及びオキソオキサジラニルが含まれ；単環式飽和ヘテロシクリルは、ベンジル、シアノ、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、又は C_{1-6} アルキルオキサジアゾリルによってさらに置換される可能性がある。置換された単環式飽和ヘテロシクリルの例には、限定されないが、ジオキソチアジアゾリジニル、ベンジルジオキソチアジアゾリジニル、ジオキソチアジアゾリジニル、オキソモルホリニル、ジメチルオキソオキサゾリジニル、オキソピロリジニル、シアノオキソピロリジニル、及びメチルオキサジアゾリルオキソピロリジニルが含まれる。

10

【0018】

「ジアステレオマー」という用語は、2個以上のキラル中心があつて、その分子が互いの鏡像ではない、立体異性体を意味する。ジアステレオマーは、異なる物理特性（例、融点、沸点、分光特性、活性、及び反応性）を有する。

【0019】

「エナンチオマー」という用語は、互いに重ね合わせることができない鏡像である、化合物の2つの立体異性体を意味する。

「医薬的に許容される塩」という用語は、生物学的にも他の点でも望ましくなくはない塩を意味する。医薬的に許容される塩には、酸付加塩と塩基付加塩がともに含まれる。

20

【0020】

「医薬的に許容される酸付加塩」という用語は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、リン酸のような無機酸とともに、そしてギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルピン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、エンボン酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、及びサリチル酸のような、脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族、複素環式、カルボン酸、及びスルホン酸の有機酸群より選択される有機酸とともに生成される医薬的に許容される塩を意味する。

30

【0021】

「医薬的に許容される塩基付加塩」という用語は、有機若しくは無機塩基とともに生成される医薬的に許容される塩を意味する。許容される無機塩基の例には、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、及びアルミニウムの塩類が含まれる。医薬的に許容される無害な有機塩基より誘導される塩には、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジエチルアミノエタノール、トリメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン類、ピペリジン (piperizine)、ピペリジン (piperidine)、N-エチルピペリジン、及びポリアミン樹脂のような、一級、二級、及び三級アミン、天然に存在する置換アミンが含まれる置換アミン、環式アミン、及び塩基性イオン交換樹脂の塩類が含まれる。

40

【0022】

1個又は数個のキラル中心を含有する一般式(I)の化合物は、ラセミ化合物、ジアステレオマー混合物、又は光学的に活性な単一の異性体のいずれでも存在し得る。ラセミ化合物は、既知の方法に従って、エナンチオマーへ分離させることができる。特に、結晶化によって分離され得るジアステレオマー塩は、ラセミ混合物より、D若しくはL-酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、又はカンファースルホン酸のような光学活性酸との反応によって生成される。

50

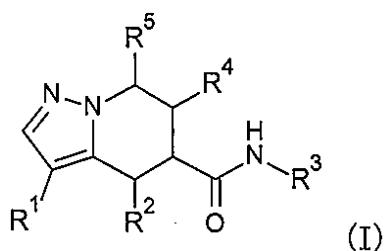
【 0 0 2 3 】

H B V の阻害剤

本発明は、(i) 一般式 (I) :

【 0 0 2 4 】

【 化 3 】



10

【 0 0 2 5 】

[式中 :

R^1 は、 C_{3-7} シクロアルキル ;

ジオキソチアジアゾリジニル、該ジオキソチアジアゾリジニルは、未置換であるか又はベンジルによって置換される ;

ジオキソチアゾリジニル ;

オキソモルホリニル ;

オキソオキサゾリジニル、該オキソオキサゾリジニルは、 C_{1-6} アルキルによって 1 回又は 2 回置換される ;

オキソピロリジニル、該オキソピロリジニルは、未置換であるか、又はシアノ又は C_{1-6} アルキルオキサジアゾリルによって置換される ;

フェニル、該フェニルは、ハロゲンによって 1 回又は 2 回置換される ; 又は

ピリジニル、該ピリジニルは、ハロゲンによって 1 回又は 2 回置換される

であり ;

R^2 は、H 又は C_{1-6} アルキルであり ;

R^3 は、フェニル、該フェニルは、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、及びハロ C_{1-6} アルキルより独立して選択される置換基によって 1 回、2 回、又は 3 回置換される ;

30

ピリジニル、該ピリジニルは、ハロゲンによって 1 回又は 2 回置換される ; 又はチエニルであり ;

R^4 は、H 又は C_{1-6} アルキルであり ;

R^5 は、H 又は C_{1-6} アルキルである] を有する新規化合物、又はその医薬的に許容される塩、エナンチオマー、又はジアステレオマーを提供する。

【 0 0 2 6 】

本発明の別の態様は、(i i)

R^1 が、 C_{3-7} シクロアルキル ;

ジオキソチアジアゾリジニル、該ジオキソチアジアゾリジニルは、未置換であるか又はベンジルによって置換される ;

40

ジオキソチアゾリジニル ;

オキソモルホリニル ;

オキソオキサゾリジニル、該オキソオキサゾリジニルは、 C_{1-6} アルキルによって 2 回置換される ;

オキソピロリジニル、該オキソオキサゾリジニルは、未置換であるか又は、シアノ又は C_{1-6} アルキルオキサジアゾリルによって置換される ;

フェニル、該フェニルは、ハロゲンによって 2 回置換される ; 又は

ハロゲンによって置換されるピリジニルであり ;

R^2 は、H であり ;

R^3 は、フェニル、該フェニルは、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、及びハロ C

50

1 - 6 アルキルより独立して選択される置換基によって1回、2回、又は3回置換される；

ピリジニル、該ピリジニルは、ハロゲンによって1回又は2回置換される；又はチエニルであり；

R⁴ は、Hであり；

R⁵ は、Hである、

式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、エナンチオマー、又はジアステレオマーに関する。

【0027】

本発明のさらなる態様は、(iii)

R¹ が、シクロペンチル、ジオキソチアジアゾリジニル、ベンジルジオキソチアジアゾリジニル、ジオキソチアジアゾリジニル、オキソモルホリニル、ジメチルオキソオキサゾリジニル、オキソピロリジニル、シアノオキソピロリジニル、メチルオキサジアゾリルオキソピロリジニル、ジフルオロフェニル、又はフルオロピリジニルであり；

R² は、Hであり；

R³ は、シアノフルオロフェニル、メチルフルオロフェニル、トリフルオロフェニル、トリフルオロメチルフルオロフェニル、フルオロピリジニル、ジフルオロピリジニル、又はチエニルであり；

R⁴ は、Hであり；

R⁵ は、Hである、

式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、エナンチオマー、又はジアステレオマーである。

【0028】

本発明のさらなる態様は、(vii)本発明の特別な化合物が以下：

3 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - カルボキサミド；

3 - (5, 5 - ジメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - N - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - カルボキサミド；

3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - カルボキサミド；

3 - シクロペンチル - N - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - カルボキサミド；

3 - (1, 1 - ジオキソ - 1, 2 - チアゾリジン - 2 - イル) - N - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - カルボキサミド；

3 - (5 - ベンジル - 1, 1 - ジオキソ - 1, 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - N - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - カルボキサミド；

3 - (1, 1 - ジオキソ - 1, 2, 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - N - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - カルボキサミド；

3 - (4 - シアノ - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - N - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - カルボキサミド；

3 - (3 - オキソモルホリン - 4 - イル) - N - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - カルボキサミド；

3 - [4 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ -

10

20

30

40

50

ピロリジン - 1 - イル] - N - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド ;

3 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - (3 - チェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド ;

3 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド ;

N - (3 - シアノ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド ;

10

3 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - (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 [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド ;

3 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ピリジル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド ;

3 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - (2 - フルオロ - 4 - ピリジル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド ;

3 - (6 - フルオロ - 3 - ピリジル) - N - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド ;

及び

20

3 - [4 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - N - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミドであるということである。

【 0 0 2 9 】

合成

本発明の化合物は、どの慣用の手段によっても製造することができる。以下のスキームと実施例では、これらの化合物、並びにその出発材料を合成するのに適した方法を提供する。すべての置換基、特に、 $R^1 \sim R^5$ は、他に示さなければ、上記に定義される通りである。さらに、そして他に明確に述べなければ、すべての反応、反応条件、略語、及び記号は、有機化学分野の当業者によく知られた意味を有する。

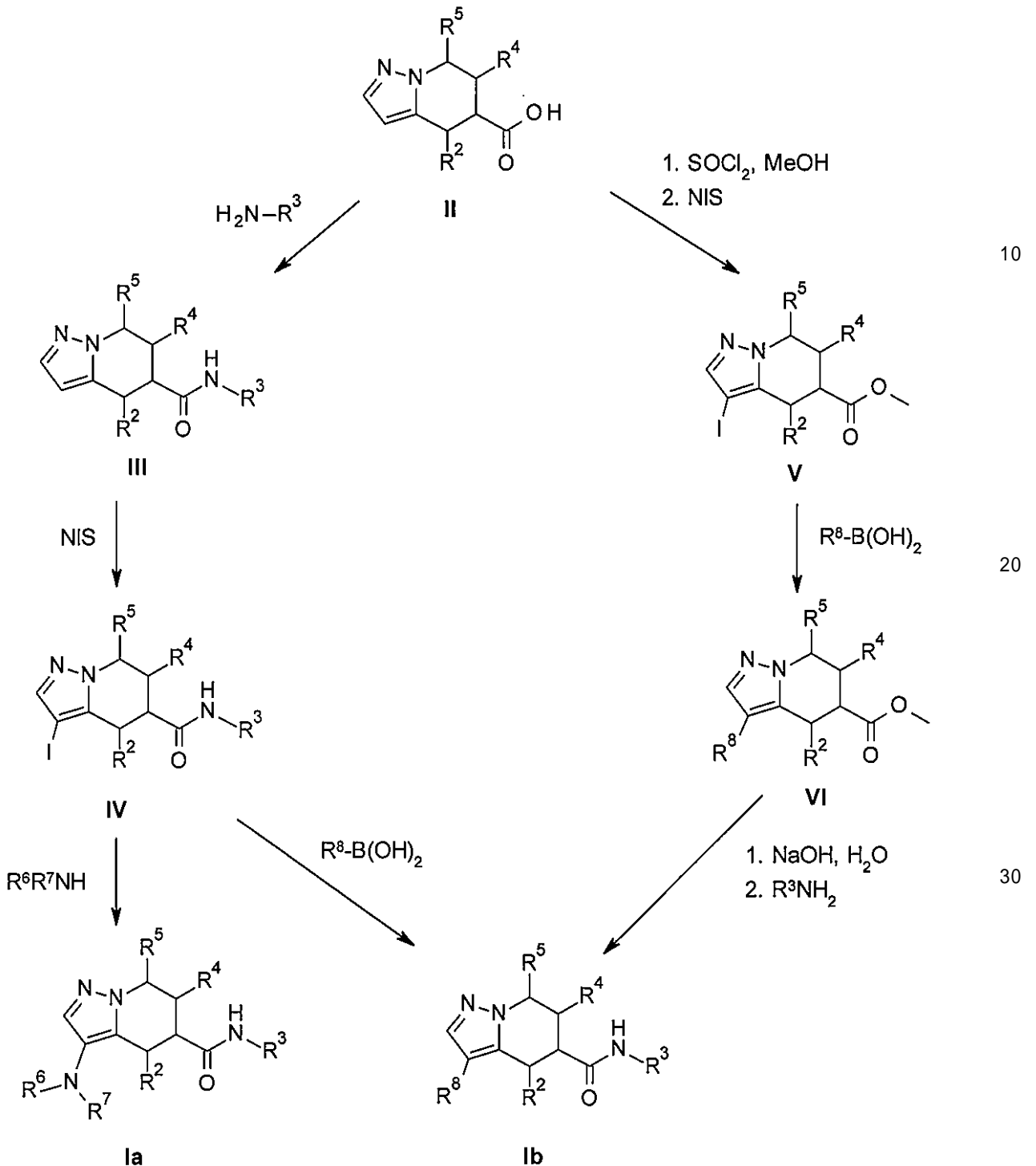
30

【 0 0 3 0 】

スキーム 1 : 式 (I a) の化合物と式 (I b) の化合物についての一般的な合成経路

【 0 0 3 1 】

【化4】



【0032】

R¹は、R⁶R⁷N-又はR⁸である。R⁶とR⁷は、それらが付く窒素原子と一緒に、限定されないが、ジオキソチアジアゾリジニル、ジオキソチアゾリジニル、オキソモルホリニル、オキソオキサゾリジニル、オキソピロリジニルのような、3～7員のヘテロシクリルを形成する。R⁸は、アリール、ヘテロアリール、又はC₃～₇シクロアルキルである。

【0033】

式(Ia)の化合物又は式(Ib)の化合物は、スキーム1に従って製造することができる。酸(II)をHATUのようなカップリング試薬とDIPEAのような塩基の存在下にアミン：R³NH₂と反応させてアミド(III)を得て、これをN-ヨードスクシ

ンイミドのようなヨウ素化試薬で処理してヨウ化物 (IV) を得る。ヨウ化物 (IV) は、CuIのような銅触媒の存在下に $R^6 R^7 NH$ との銅触媒化カップリング反応を受けて式 (Ia) の最終化合物となるか、又は $PdCl_2(dppf)$ のようなパラジウム触媒の存在下にボロン酸: $R^8 - B(OH)_2$ とのパラジウム触媒化カップリング反応を受けて、式 (Ib) の最終化合物となる。式 (Ib) の化合物を合成するために使用される別の経路は、酸 (II) のエステル化に始まってヨウ素化が続いてエステル (V) を得て、これを $PdCl_2(dppf)$ のようなパラジウム触媒の存在下に $R^8 - B(OH)_2$ と反応させて、式 (VI) の化合物を得る。式 (VI) の化合物の、NaOHのような塩基での加水分解により酸を得て、これをHATUのようなカップリング試薬とDIEAのような塩基の存在下にアミン: $R^3 NH_2$ とカップリングさせて、式 (Ib) の化合物を得る。又は、式 (VI) の化合物の加水分解からの酸を対応するアシル塩化物へ変換して、これをアミン: $R^3 NH_2$ と反応させて、式 (Ib) の化合物を得る。

10

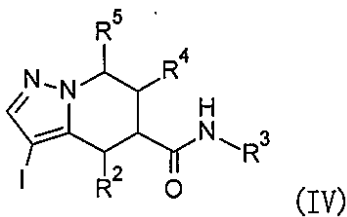
【0034】

本発明はまた、以下の工程:

(a) ヨウ化物 (IV):

【0035】

【化5】



20

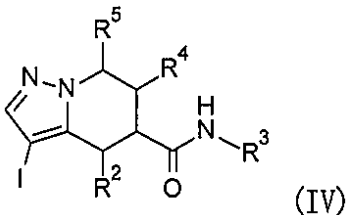
【0036】

の、銅触媒の存在下での $R^6 R^7 NH$ との反応:

(b) ヨウ化物 (IV):

【0037】

【化6】



30

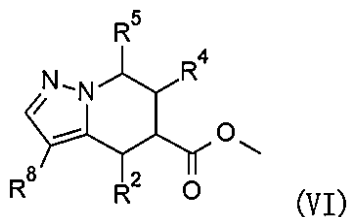
【0038】

の、パラジウム触媒の存在下でのボロン酸: $R^1 - B(OH)_2$ との反応; 及び

(c) 式 (VI):

【0039】

【化7】



40

【0040】

の化合物の塩基との反応に続く、カップリング試薬の存在下での $R^3 NH_2$ とのカップリング [式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^8 は、上記に定義される通りである] のいずれか1つを含んでなる、式 (I)、式 (Ia)、又は式 (Ib) の化合物の製造のための方法に関する。

50

【 0 0 4 1 】

工程 (a) において、銅触媒は、例えば、CuI であり得る。

工程 (b) において、パラジウム触媒は、例えば、PdCl₂(dppf) であり得る。

【 0 0 4 2 】

工程 (c) において、カップリング試薬は、例えば、HATU であり得る。

式 (I)、(I a)、又は (I b) の化合物は、上記の方法に従って製造される場合、本発明の目的でもある。

【 0 0 4 3 】

医薬組成物と投与

別の態様は、本発明の化合物と治療上不活性な担体、希釈剤、又は賦形剤を含有する医薬組成物又は医薬品、並びに、本発明の化合物を使用してそのような組成物及び医薬品を製造する方法を提供する。1つの例では、式 (I) の化合物を、周囲温度で、適正な pH で、そして所望される度合いの純度で、生理学的に許容される担体 (即ち、製剤投与形態へ利用される投与量及び濃度でレシピエントに対して無害である担体) と混合することによって製剤化することができる。製剤の pH は、化合物の特別な使用とその濃度に主に依存するが、好ましくは、約 3 ~ 約 8 のあらゆる範囲に及ぶ。1つの例では、式 (I) の化合物を酢酸塩緩衝液において pH 5 で製剤化する。別の態様において、式 (I) の化合物は、無菌である。該化合物は、例えば、固体又は非晶性の組成物として、凍結乾燥製剤として、又は水溶液剤として保存し得る。

【 0 0 4 4 】

組成物は、良好な医療行為に一致したやり方で製剤化、用量決定、及び投与される。この文脈において考慮すべき要因には、治療される特別な障害、治療される特別な哺乳動物、個々の患者の臨床状態、障害の原因、薬剤の送達部位、投与の方法、投与の計画、及び医療従事者に知られた他の要因が含まれる。投与される化合物の「有効量」は、そのような考慮事項によって支配されるものであって、血清 HBV DNA レベルの抑制、又は HBeAg の HBeAb への血清変換、又は HbsAg の消失、又はアラニンアミノトランスフェラーゼレベルの正常化と肝組織学の改善に必要な最少量である。例えば、そのような量は、正常細胞、又はその哺乳動物全体にとって有害である量未満であり得る。

【 0 0 4 5 】

1つの例において、非経口的に投与される本発明の化合物の投薬当たりの医薬有効量は、患者の体重 1 kg につき、1日当たり約 0.01 ~ 100 mg、あるいは約 0.1 ~ 200 mg の範囲にあって、使用される化合物の典型的な初回範囲は、0.3 ~ 15 mg / kg / 日であろう。別の態様では、錠剤及びカプセル剤のような経口の単位剤形は、本発明の化合物の約 0.1 ~ 約 1000 mg を含有する。

【 0 0 4 6 】

本発明の化合物は、経口、局所 (頬内及び舌下が含まれる)、直腸、膣、経皮、非経口、皮下、腹腔内、肺内、皮内、髄腔内、及び硬膜外、及び鼻腔内と (局部治療が所望されるならば) 病巣内の投与が含まれる、どの好適な手段によっても投与してよい。非経口注入には、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、又は皮下の投与が含まれる。

【 0 0 4 7 】

本発明の化合物は、例えば、錠剤、散剤、カプセル剤、溶液剤、分散液剤、懸濁液剤、シロップ剤、スプレー剤、坐剤、ゲル剤、乳液剤、パッチ剤、等といったどの簡便な投与形態でも投与してよい。そのような組成物は、医薬調製品に慣用の成分、例えば、希釈剤、担体、pH調整剤、甘味剤、増嵩剤、及びさらなる有効成分を含有してよい。

【 0 0 4 8 】

典型的な製剤は、本発明の化合物と担体又は賦形剤を混合することによって調製される。好適な担体及び賦形剤は、当業者によく知られていて、例えば、Ansel, Howard C., et al. 「アンセルの医薬剤形と薬物送達系 (Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems) 」フィラデルフィア：リッピンコット、ウィリアムズ・アンド・

10

20

30

40

50

ウィルキンス (2004) ; Gennaro, Alfonso R., et al. 「レミントン：調剤の科学及び実践 (Remington: The Science and Practice of Pharmacy)」フィラデルフィア：リッピンコット、ウィリアムズ・アンド・ウィルキンス (2000) ; 及び、Rowe, Raymond C. 「医薬賦形剤ハンドブック (Handbook of Pharmaceutical Excipients)」シカゴ、ファーマシューティカル・プレス (2005) に詳しく記載されている。この製剤には、薬物 (即ち、本発明の化合物又はその医薬組成物) の洗練された提示を提供するか又はその製剤製品 (即ち、医薬品) の製造に役立てるために、1以上の緩衝剤、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、滑沢剤、乳化剤、懸濁剤、保存剤、抗酸化剤、不透明化剤、流動促進剤、加工助剤、着色剤、甘味剤、芳香剤、香味剤、希釈剤、及び他の既知の添加剤が含まれる場合もある。

10

【0049】

好適な経口剤形の例は、約 0.1 ~ 1000 mg の本発明の化合物を約 30 mg ~ 90 mg の無水乳糖、約 5 mg ~ 40 mg のクロスカルメロースナトリウム、約 5 mg ~ 30 mg のポリビニルピロリドン (PVP) K30、及び約 1 mg ~ 10 mg のステアリン酸マグネシウムと複合して含有する錠剤である。最初に、粉末化した成分を一緒に混合して、次に PVP の溶液剤と混合する。生じる組成物は、慣用の機器を使用して、乾燥させ、造粒して、ステアリン酸マグネシウムと混合して、錠剤形態へ圧縮することができる。本発明の化合物 (例えば、5 mg ~ 400 mg) を好適な緩衝剤溶液 (例、リン酸塩緩衝液) に溶かし、所望されるならば等張化剤 (例、塩化ナトリウムのような塩) を加えることによって、エアゾール製剤の例を調製することができる。この溶液剤は、例えば、0.2

20

【0050】

故に、ある態様には、式 (I) の化合物又はその立体異性体又は医薬的に許容される塩を含んでなる医薬組成物が含まれる。さらなる態様には、式 (I) の化合物又はその立体異性体又は医薬的に許容される塩を医薬的に許容される担体又は賦形剤と一緒に含んでなる医薬組成物が含まれる。

【0051】

適応症と治療の方法

本発明の化合物は、HBV の DNA 合成を阻害して、HBV DNA レベルを低下させることができる。従って、本発明の化合物は、HBV 感染の治療又は予防に有用である。

30

【0052】

本発明は、式 (I) の化合物の、HBV 感染の治療又は予防への使用に関する。

式 (I) の化合物の、HBV 感染に関連した疾患の治療又は予防に有用な医薬品の製造への使用は、本発明の 1 つの目的である。

【0053】

本発明は、式 (I) の化合物の、HBV 感染の治療又は予防用医薬品の製造への使用に特に関する。

別の態様には、HBV 感染の治療又は予防のための方法が含まれ、該方法は、式 (I) の化合物、その立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、又は医薬的に許容される塩の有効量を投与することを含む。

40

【実施例】

【0054】

本発明は、以下の実施例を参照することによって、より完全に理解されよう。しかしながら、それらは、本発明の範囲を制限するものと解釈してはならない。

本明細書に使用される略語は、以下の通りである：

- A c₂ O : 無水酢酸
- D I P E A : N, N - ジイソプロピルエチルアミン
- E t O A c : 酢酸エチル
- E C₅₀ : 半数効果濃度
- H A T U : O - (7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N ,

50

N, N', N' - テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロリン酸塩

HPLC: 高速液体クロマトグラフィー

MS (ESI): 質量分析法 (電子スプレーイオン化)

NIS: N - ヨードスクシンイミド

NMP: 1 - メチルピロリジン - 2 - オン

obsd.: 実測値

Pd(dppf)Cl₂: [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)

Pd/C: パラジウム担持活性炭

prep - HPLC: 分取用高速液体クロマトグラフィー

prep - TLC: 分取用薄層クロマトグラフィー

TEA: トリメチルアミン

全般的な実験条件

中間体と最終化合物は、以下の機器の1つを使用して、フラッシュクロマトグラフィーによって精製した: i) Biotage SP1 システム及び Quad 12/25 Cartridge モジュール、ii) ISCO combi-フラッシュクロマトグラフィー機器。シリカゲルのブランド及び孔径: i) KP-SIL 60A (オングストローム) 粒径: 40 ~ 60 μm; ii) CAS 登録番号: Silica Gel: 63231-67-4, 粒径: 47 ~ 60 ミクロンシリカゲル; iii) ZCX (Qingdao Haiyang Chemical 株式会社製)、空孔: 200 ~ 300 又は 300 ~ 400。

【0055】

中間体と最終化合物は、X BridgeTM Prep C₁₈ (5 μm, OBDTM 30 x 100 mm) カラム又は Sun FireTM Prep C₁₈ (5 μm, OBDTM 30 x 100 mm) カラムを使用する逆相カラムでの分取用 HPLC によって精製した。Waters 自動精製システム (Auto Purification System) (カラム: X BridgeTM Prep - C₁₈, 30 x 100 mm, Sample Manager 2767, Pump 2525, 検出器: Micromass ZQ と UV 2487, 溶媒系: アセトニトリルと水中 0.1% 水酸化アンモニウム)。

【0056】

化合物の LC/MS スペクトルは、LC/MS (WatersTM Alliance 2795 - Micromass ZQ) を使用して入手した。LC/MS 条件は、以下の通りであった (操作時間: 6 分):

酸性条件: A: H₂O 中 0.1% ギ酸; B: アセトニトリル中 0.1% ギ酸;

塩基性条件: A: H₂O 中 0.1% NH₃ · H₂O; B: アセトニトリル;

中性条件: A: H₂O; B: アセトニトリル。

【0057】

質量スペクトル (MS): 全般的には、親質量を示すイオンだけを報告して、他に述べなければ、引用される質量イオンは、陽性の質量イオン (M + H)⁺ である。

マイクロ波支援反応は、Biotage Initiator Sixty 又は CEM Discover において行った。

【0058】

NMR スペクトルは、Bruker Avance 400MHz を使用して入手した。

空気感受性の試薬が関わるすべての反応は、アルゴン雰囲気下で実施した。他に述べなければ、試薬は、市販の供給業者より受け取ったままで、さらに精製せずに使用した。

【0059】

以下の実施例は、本発明の意味を例解することを企図するが、本発明の意味の範囲内の制限を表すものではない。

製造の実施例

本発明は、以下の実施例を参照にしてより完全に理解されよう。しかしながら、それらは、本発明の範囲を限定するものと解釈してはならない。

【0060】

10

20

30

40

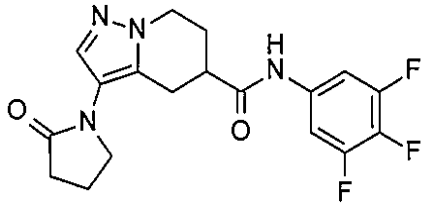
50

実施例 1

3 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド

【 0 0 6 1 】

【 化 8 】



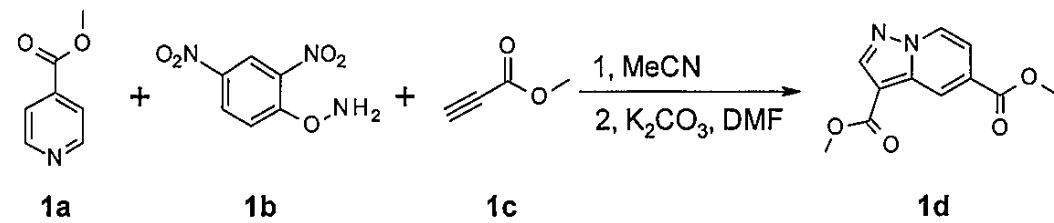
10

【 0 0 6 2 】

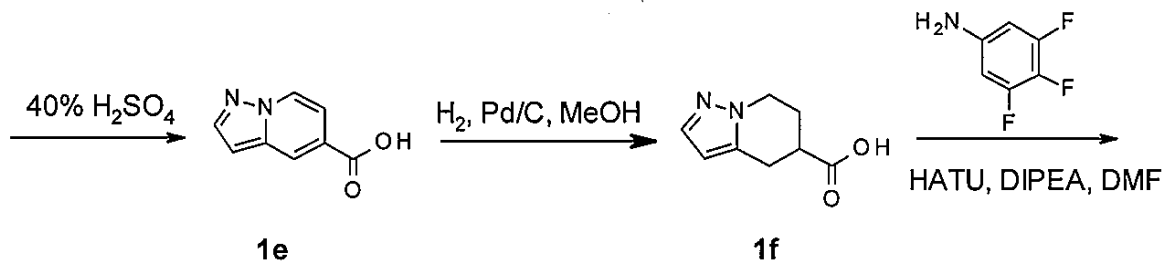
この表題化合物は、以下のスキームに従って製造した：

【 0 0 6 3 】

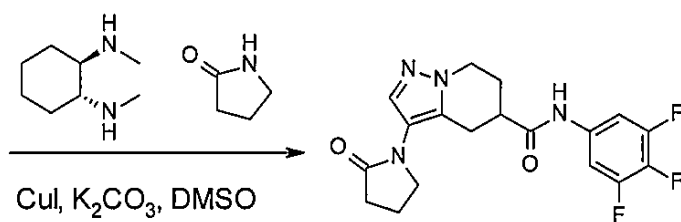
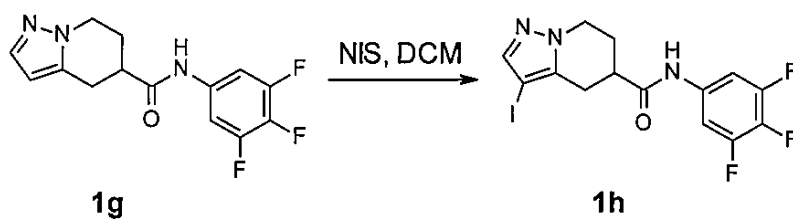
【 化 9 】



20



30



40

1

【 0 0 6 4 】

工程 1 : ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 , 5 - ジカルボン酸ジメチル (化合物 1 d) の製造

50

ピリジン - 4 - カルボン酸メチル (化合物 1 a, 5.0 g, 36.5 ミリモル) と O - (2, 4 - ジニトロフェニル) ヒドロキシルアミン (化合物 1 b, 7.3 g, 2.6 ミリモル) の MeCN (250 mL) 溶液を 40 で 18 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮して DMF (50 mL) に溶かし、プロピオン酸メチル (化合物 1 c, 3.1 g, 36.5 ミリモル) と K_2CO_3 (10.1 g, 72.9 ミリモル) の添加を続けた。次いで、この反応混合物を 25 で 4 時間攪拌して、EtOAc (300 mL) で希釈した。生じる混合物を塩水 (100 mL) で 4 回洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、減圧下に濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3, 5 - ジカルボン酸ジメチル (化合物 1 d, 5.1 g) を茶褐色の固形物として得た。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 235.

10

工程 2: ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボン酸 (化合物 1 e) の製造

ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3, 5 - ジカルボン酸ジメチル (化合物 1 d, 2.0 g, 8.54 ミリモル) の硫酸 (H_2O 中 40%, 50 mL) 溶液を 100 で 4 時間攪拌した。室温へ冷やした後で、この反応混合物を 2N NaOH 水溶液で pH = 4 へ調整してから、EtOAc (100 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて減圧下に濃縮して、ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボン酸 (化合物 1 e, 1.0 g, 粗製) を茶褐色の固形物として得た。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 163.

工程 3: 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボン酸 (化合物 1 f) の製造

20

ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボン酸 (化合物 1 e, 1.0 g, 6.2 ミリモル) の MeOH (20 mL) 溶液へ Pd/C (200 mg) を加えた。この反応混合物を H_2 (50 psi) 下に 60 で 12 時間攪拌してから減圧下に濃縮して、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボン酸 (化合物 1 f, 1.1 g, 粗製) を茶褐色のオイルとして得た。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 167.

工程 4: N - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド (化合物 1 g) の製造

4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボン酸 (化合物 1 f, 1.0 g, 6.2 ミリモル)、3, 4, 5 - トリフルオロアニリン (1.4 g, 9.3 ミリモル)、及び DIPEA (1.6 g, 12.3 ミリモル) の DMF (10 mL) 溶液へ HATU (3.5 g, 9.3 ミリモル) を加えた。この反応混合物を 25 で 12 時間攪拌してから分取用 HPLC によって精製して、N - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド (化合物 1 g, 1.1 g) を黄色のオイルとして得た。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 296.

30

工程 5: 3 - ヨード - N - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド (化合物 1 h) の製造

N - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド (化合物 1 g, 500 mg, 1.7 ミリモル) の DCM (10 mL) 溶液へ NIS (571 mg, 2.5 ミリモル) を加えた。この反応混合物を 25 で 12 時間攪拌してから、DCM (200 mL) と水 (100 mL) の間で分配した。有機層を塩水で 2 回洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、減圧下に濃縮した。その残渣を分取用 HPLC によって精製して、3 - ヨード - N - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド (化合物 1 h, 610 mg) を黄色の固形物として得た。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 422.

40

工程 6: 3 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド (実施例 1) の製造

50

3 - ヨード - N - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド (化合物 1 h , 1 0 0 m g , 0 . 2 4 ミリモル) 、 ピロリジン - 2 - オン (3 0 m g , 0 . 3 6 ミリモル) 、 t r a n s - N , N ' - ジメチルシクロヘキサン - 1 , 2 - ジアミン (3 m g , 0 . 0 2 4 ミリモル) 、 及び C u I (4 5 m g , 0 . 2 4 ミリモル) の D M S O (3 m L) 中の混合物へ K₂CO₃ (1 3 1 m g , 0 . 9 5 ミリモル) を加えた。この混合物を 1 1 0 で 1 2 時間攪拌してから、E t O A c (5 0 m L) と水 (5 0 m L) の間で分配した。有機層を塩水で洗浄し、無水 N a₂S O₄ で乾燥させて減圧下に濃縮した。その残渣を分取用 H P L C によって精製して、3 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド (実施例 1 , 3 6 m g) を白色の固形物として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l₃) 9.31 (br. s. , 1H) , 7.29-7.44 (m , 3H) , 4.06-4.23 (m , 1H) , 3.79-4.02 (m , 2H) , 3.65 (m , 1H) , 3.34 (d , 1H) , 2.94-3.05 (m , 1H) , 2.77 (dd , 4.77 H z , 1H) , 2.61-2.72 (m , 1H) , 2.50-2.61 (m , 2H) , 2.08-2.28 (m , 3H) . MS obsd. (E S I⁺) [(M + H)⁺] : 379.

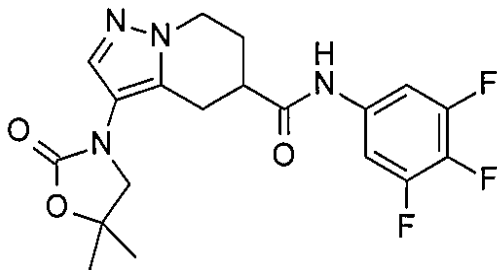
10

実施例 2

3 - (5 , 5 - ジメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - N - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド

【 0 0 6 5 】

【 化 1 0 】



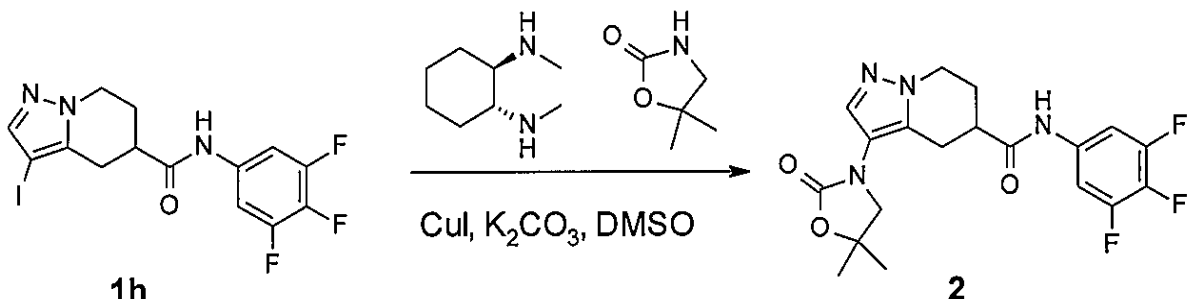
20

【 0 0 6 6 】

この表題化合物は、以下のスキームに従って製造した：

【 0 0 6 7 】

【 化 1 1 】



1h

2

30

40

【 0 0 6 8 】

3 - (5 , 5 - ジメチル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - N - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミドの製造

3 - ヨード - N - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド (化合物 1 h , 1 0 0 m g , 0 . 2 4 ミリモル) 、 5 , 5 - ジメチルオキサゾリジン - 2 - オン (4 1 m g , 0 . 3 6 ミリモル) 、 t r a n s - N , N ' - ジメチルシクロヘキサン - 1 , 2 - ジアミン (3 m g , 0 . 0 2 4 ミリモル) 、 及び C u I (4 5 m g , 0 . 2 4 ミリモル) の D M S O (3

50

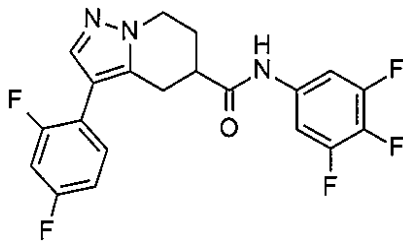
mL)中の混合物へ K_2CO_3 (131mg, 0.95ミリモル)を加えた。この反応混合物を80 で12時間攪拌してから、EtOAc (50mL)と水(50mL)の間で分配した。有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて減圧下に濃縮した。その残渣を分取用HPLCによって精製して、3-(5,5-ジメチル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-N-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボキサミド(実施例2, 62mg)を白色の固形物として得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.94 (br. s., 1H), 7.37-7.48 (m, 3H), 4.04-4.20 (m, 2H), 3.79 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 3.34 (dd, 1H), 2.89-3.04 (m, 2H), 2.58-2.70 (m, 1H), 2.20-2.33 (m, 1H), 1.61 (s, 6 H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 409.

10

実施例3

3-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボキサミド
【0069】

【化12】



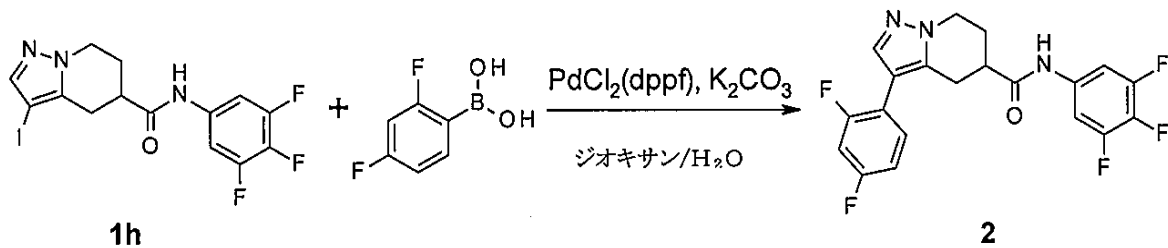
20

【0070】

この表題化合物は、以下のスキームに従って製造した：

【0071】

【化13】



30

【0072】

3-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボキサミドの製造

3-ヨード-N-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボキサミド(化合物1h, 100mg, 0.24ミリモル)と(2,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸(38mg, 0.24ミリモル)のジオキササン/ H_2O (3mL/0.5mL)中の混合物へ N_2 雰囲気下に K_2CO_3 (98mg, 0.71ミリモル)と $PdCl_2(dppf)$ (18mg, 0.024ミリモル)を加えた。この反応混合物を80 で12時間攪拌してから、EtOAc(100mL)と水(50mL)の間で分配した。有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて減圧下に濃縮した。その残渣を分取用HPLCによって精製して、3-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボキサミド(実施例3, 41mg)を白色の固形物として得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.66 (s., 1H), 7.38 (br. s., 1H), 7.29-7.34 (m, 2H), 6.88-6.99 (m, 2H), 4.49 (dt, 1H), 4.13-4.28 (m, 1H), 3.02-3.24 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.35-2.50 (m, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [

40

50

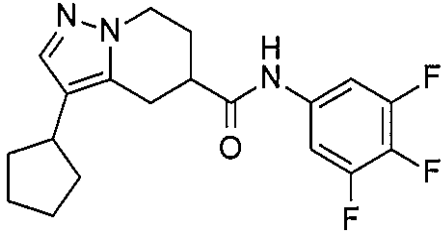
$(M+H)^+$: 408.

実施例 4

3 - シクロペンチル - N - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド

【 0 0 7 3 】

【 化 1 4 】



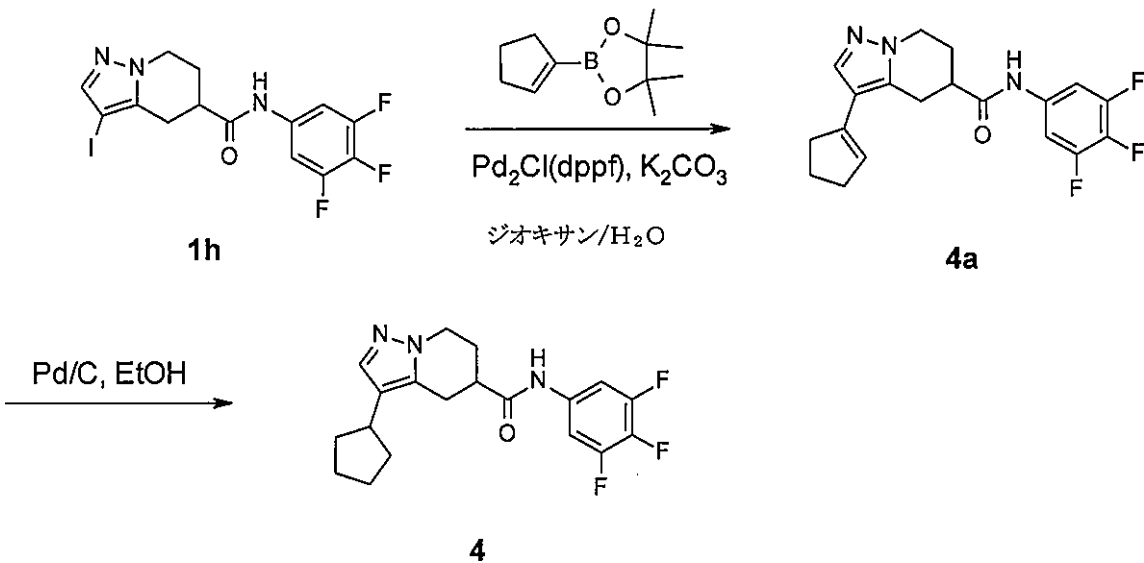
10

【 0 0 7 4 】

この表題化合物は、以下のスキームに従って製造した：

【 0 0 7 5 】

【 化 1 5 】



20

30

【 0 0 7 6 】

工程 1 : 3 - (シクロペンテン - 1 - イル) - N - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミドの製造

3 - ヨード - N - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド (化合物 1 h , 9 0 m g , 0 . 2 1 ミリモル) と 1 - シクロペンテニルボロン酸ピナコールエステル (5 0 m g , 0 . 2 6 ミリモル) のジオキサン / H₂O (2 m L / 0 . 4 m L) 中の混合物へ N₂ 雰囲気下に K₂CO₃ (8 9 m g , 0 . 6 4 ミリモル) と PdCl₂(dppf) (1 5 m g , 0 . 0 2 1 ミリモル) を加えた。この反応混合物を 9 0 °C で 1 2 時間攪拌してから、EtOAc (1 0 0 m L) で希釈した。生じる混合物を水と塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて減圧下に濃縮した。その残渣を分取用 TLC によって精製して、化合物 4 a (6 0 m g) を無色のオイルとして得た。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 362.

40

工程 2 : 3 - シクロペンチル - N - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミドの製造

3 - (シクロペンテン - 1 - イル) - N - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド (化

50

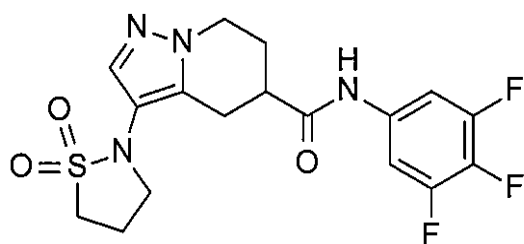
合物 4 a , 6 0 m g , 0 . 1 7 ミリモル) と P d / C (1 0 m g) のエタノール (3 m L) 中の混合物を H₂ (1 5 p s i) 下に 2 5 ° で 1 2 時間攪拌した。この混合物を濾過して、濾液を減圧下に濃縮した。その残渣を分取用 H P L C によって精製して、3 - シクロペンチル - N - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド (実施例 4 , 1 7 m g) を白色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.40-7.51 (m, 2H), 7.31 (s., 1H), 4.23-4.33 (m, 1H), 4.02-4.11 (m, 1H), 3.03-3.15 (m, 1H), 2.81-2.95 (m, 3H), 2.30-2.38 (m, 1H), 2.11-2.25 (m, 1H), 1.96-2.08 (m, 2H), 1.42-1.86 (m, 6H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 364.

実施例 5

3 - (1 , 1 - ジオキソ - 1 , 2 - チアゾリジン - 2 - イル) - N - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド

【 0 0 7 7 】

【 化 1 6 】

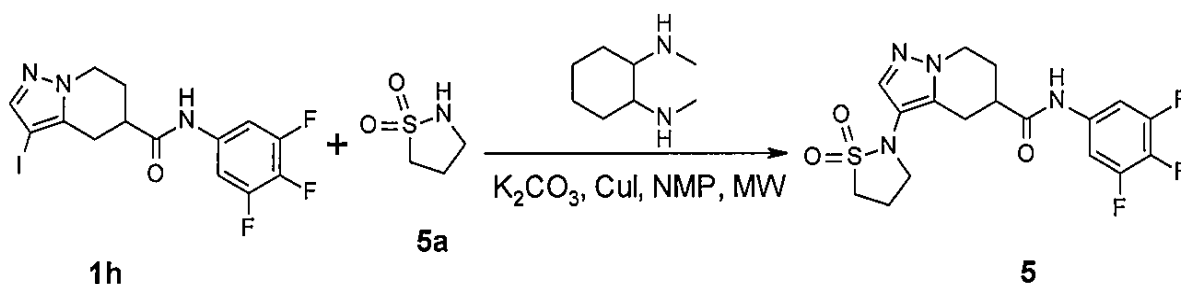


【 0 0 7 8 】

この表題化合物は、以下のスキームに従って製造した：

【 0 0 7 9 】

【 化 1 7 】



【 0 0 8 0 】

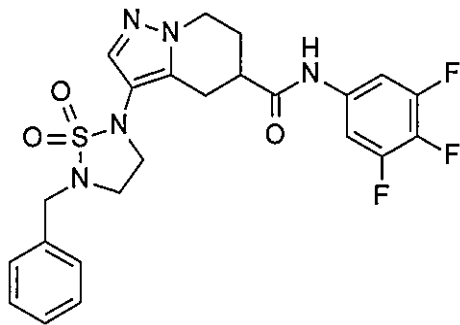
3 - ヨード - N - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド (化合物 1 h , 2 0 m g , 0 . 0 4 8 ミリモル) の D M S O (1 . 0 m L) 溶液へ C u I (2 m g , 0 . 0 0 9 5 ミリモル) 、 K₂ C O₃ (7 m g , 0 . 0 9 5 ミリモル) 、 N , N ' - ジメチル - 1 , 2 - シクロヘキサジアン (2 m g , 0 . 0 0 9 5 ミリモル) 、 及び 1 , 2 - チアゾリジン 1 , 1 - ジオキソド (化合物 5 a , 5 m g , 0 . 0 5 7 ミリモル) を加えた。この反応混合物を 1 1 0 ° で 1 8 時間攪拌してから、フラッシュクロマトグラフィーと分取用 H P L C によって精製して、3 - (1 , 1 - ジオキソ - 1 , 2 - チアゾリジン - 2 - イル) - N - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド (実施例 5 , 1 1 . 5 m g) を白色の固形物として得た。¹H NMR (400MHz, C D C l₃) 8.21 (s., 1H), 7.56 (s., 1H), 7.41-7.26 (m, 2H) , 4.27-4.14 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.73-3.54 (m, 2H), 3.36 (t, 2H), 3.25-3.08 (m, 2H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.60-2.39 (m, 3H), 2.34-2.21 (m, 1H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 415

実施例 6

3 - (5 - ベンジル - 1 , 1 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル)
- N - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ
[1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド

【 0 0 8 1 】

【 化 1 8 】



10

【 0 0 8 2 】

この表題化合物は、1,2-チアゾリジン1,1-ジオキソド(化合物5a)の代わりに2-ベンジル-1,2,5-チアジアゾリジン1,1-ジオキソドを使用することによって、実施例5の製造と同様に製造した。実施例6(10mg)を白色の固形物として入手した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.52 (s., 1H), 7.61 (s., 1H), 7.41-7.29 (m, 7H), 4.38-4.28 (m, 1H), 4.27-4.15 (m, 2H), 4.04-3.90 (m, 1H), 3.73-3.60 (m, 2H), 3.43-3.28 (m, 2H), 3.25-3.01 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.37-2.19 (m, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 506.

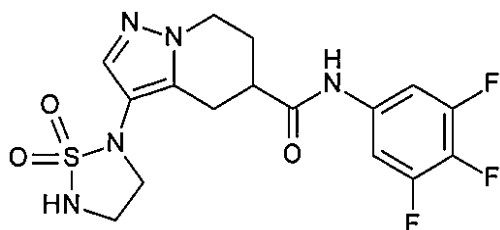
20

実施例7

3 - (1 , 1 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - N - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド

【 0 0 8 3 】

【 化 1 9 】



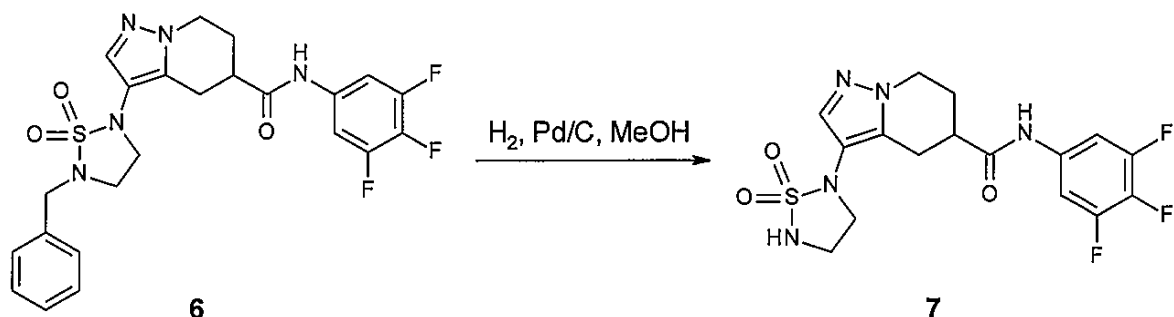
30

【 0 0 8 4 】

この表題化合物は、以下のスキームに従って製造した：

【 0 0 8 5 】

【 化 2 0 】



40

【 0 0 8 6 】

3 - (5 - ベンジル - 1 , 1 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル)

50

- N - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド (実施例 6 , 1 0 m g , 0 . 0 2 0 ミリモル) のメタノール (1 5 m L) 溶液へ P d / C (2 1 m g) を加えた。この反応混合物を H₂ 雰囲気 (5 0 p s i) 下に 6 0 ° で 1 8 時間攪拌してから濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。その残渣を分取用 H P L C によって精製して、3 - (1 , 1 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 - チアジアゾリジン - 2 - イル) - N - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド (実施例 7 , 3 . 0 m g) を白色の固形物として得た。¹H NMR (400MHz, MeOD) 8.52 (br s., 1H), 7.58 (s., 1H), 7.49-7.27 (m, 2H), 4.39-4.22 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.84-3.70 (m, 2H), 3.60-3.47 (m, 2H), 3.25-3.13 (m, 1H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.39-2.17 (m, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 416.

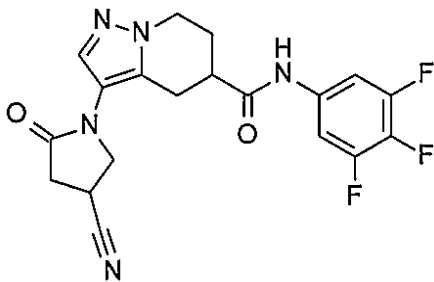
10

実施例 8

3 - (4 - シアノ - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - N - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド

【 0 0 8 7 】

【 化 2 1 】



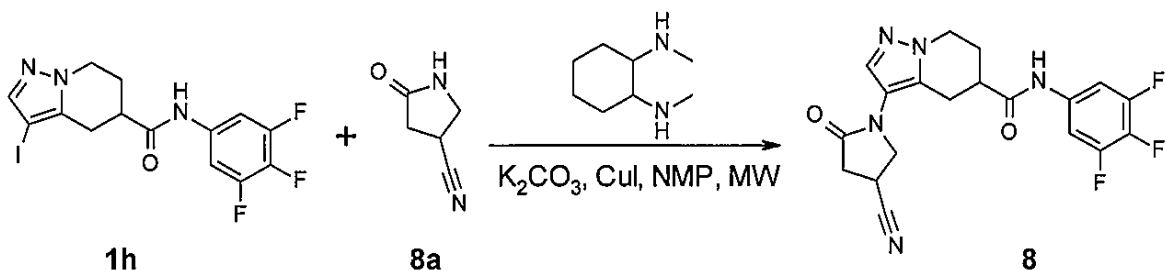
20

【 0 0 8 8 】

この表題化合物は、以下のスキームに従って製造した：

【 0 0 8 9 】

【 化 2 2 】



30

【 0 0 9 0 】

3 - ヨード - N - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド (化合物 1 h , 1 0 0 m g , 0 . 2 4 ミリモル) の N M P (1 m L) 溶液へ 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボニトリル (3 1 m g , 0 . 2 8 ミリモル) 、 N , N ' - ジメチル - 1 , 2 - シクロヘキサジアミン (6 . 7 m g , 0 . 0 5 ミリモル) 、 リン酸カリウム (1 5 1 m g , 0 . 7 1 ミリモル) 、 及び C u I (4 . 5 m g , 0 . 0 2 ミリモル) を加えた。生じる混合物をマイクロ波下に 1 1 0 ° で 2 時間加熱した。この混合物をカラムクロマトグラフィーと分取用 H P L C によって精製して、3 - (4 - シアノ - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - N - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド (実施例 8 , 1 3 m g) を白色の固形物として得た。¹H NMR (400MHz, MeOD) 7.55 (s., 1H), 7.50-7.38 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.16-3.92 (m, 3H), 3.79-3.66 (m, 1H), 3.08-2.76 (m, 5H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.25 (m,

40

50

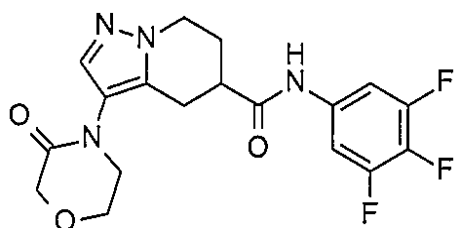
1H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 404.

実施例 9

3 - (3 - オキソモルホリン - 4 - イル) - N - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド

【 0 0 9 1 】

【 化 2 3 】



10

【 0 0 9 2 】

この表題化合物は、1, 2 - チアゾリジン 1, 1 - ジオキシド (化合物 5 a) の代わりにモルホリン - 3 - オンを使用することによって、実施例 5 の製造と同様に製造した。実施例 9 (1 1 m g) を白色の固形物として入手した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 9.14 (s, 1H), 7.49-7.37 (m, 3H), 4.37 (s, 2H), 4.30-4.19 (m, 1H), 4.14-3.96 (m, 3H), 3.95-3.83 (m, 1H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.29-3.23 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.87-2.73 (m, 2H), 2.33-2.20 (m, 1H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 395.

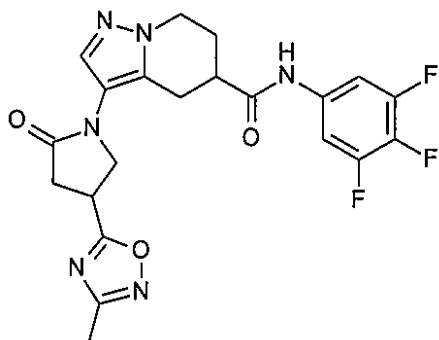
20

実施例 1 0

3 - [4 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - N - (3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド

【 0 0 9 3 】

【 化 2 4 】



30

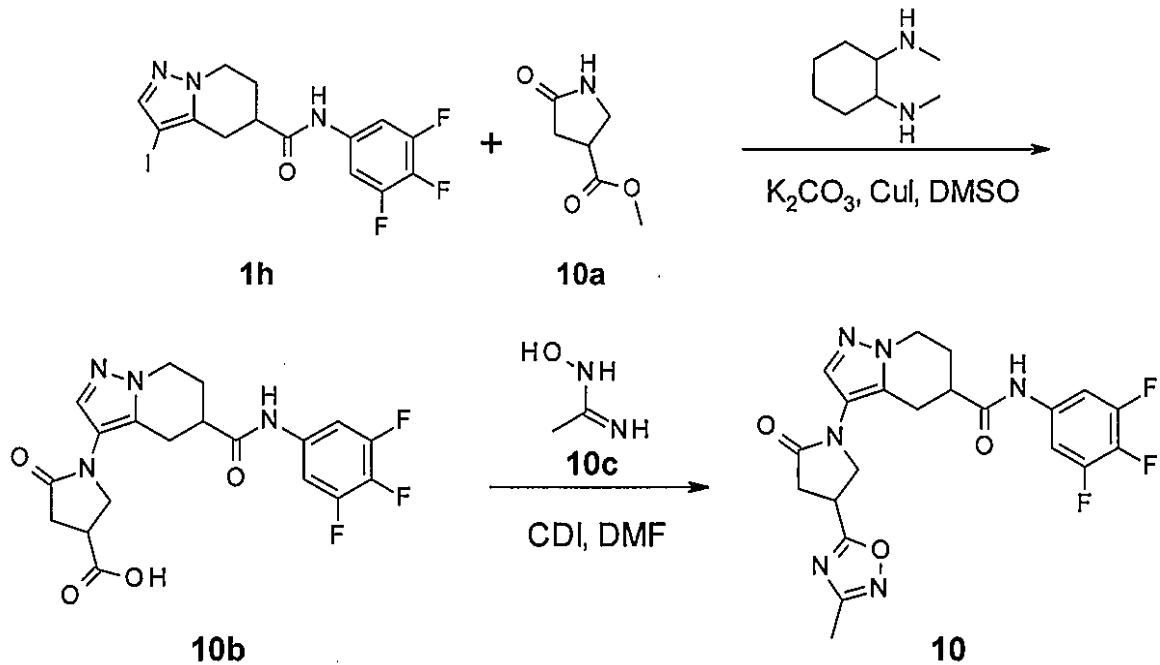
【 0 0 9 4 】

この表題化合物は、以下のスキームに従って製造した：

【 0 0 9 5 】

40

【化25】



10

【0096】

20

工程1：5-オキソ-1-[5-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)カルバモイル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピロリジン-3-カルボン酸(化合物10b)の製造

3-ヨード-N-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボキサミド(化合物1h, 500mg, 1.2ミリモル)のDMSO(5mL)溶液へ5-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチル(204mg, 1.4ミリモル)、N,N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサンジアミン(34mg, 0.24ミリモル)、炭酸カリウム(492mg, 3.6ミリモル)、及びCuI(0.01mL, 0.24ミリモル)を加えた。生じる混合物をN₂雰囲気下に110で18時間攪拌してから分取用HPLCによって精製して、化合物10b(100mg)を灰白色の固形物として得た。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 423.

30

工程2：3-[4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-オキソ-ピロリジン-1-イル]-N-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボキサミドの製造

5-オキソ-1-[5-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)カルバモイル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]ピロリジン-3-カルボン酸(化合物10b, 15mg, 0.04ミリモル)のDMF(0.5mL)溶液へCDI(6.9mg, 0.04ミリモル)を加えた。この混合物を100で1時間攪拌し、N-ヒドロキシアセトアミジン(4mg, 0.05ミリモル)の添加を続けた。生じる混合物を100で17時間攪拌してから分取用HPLCによって精製して、3-[4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-オキソ-ピロリジン-1-イル]-N-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボキサミド(実施例10, 7mg)を白色の固形物として得た。¹H NMR (400MHz, MeOD) 7.55 (s., 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 4.33-4.18 (m, 2H), 4.16-3.96 (m, 3H), 3.12-2.83 (m, 6H), 2.38-2.34 (m, 3H), 2.29-2.19 (m, 1H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 461.

40

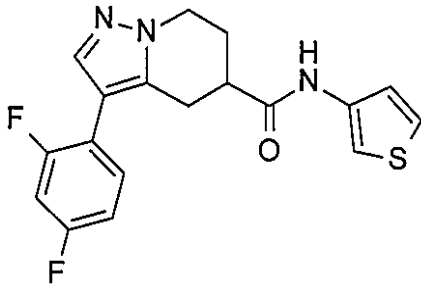
実施例11

3-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3-チエニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボキサミド

【0097】

50

【化26】

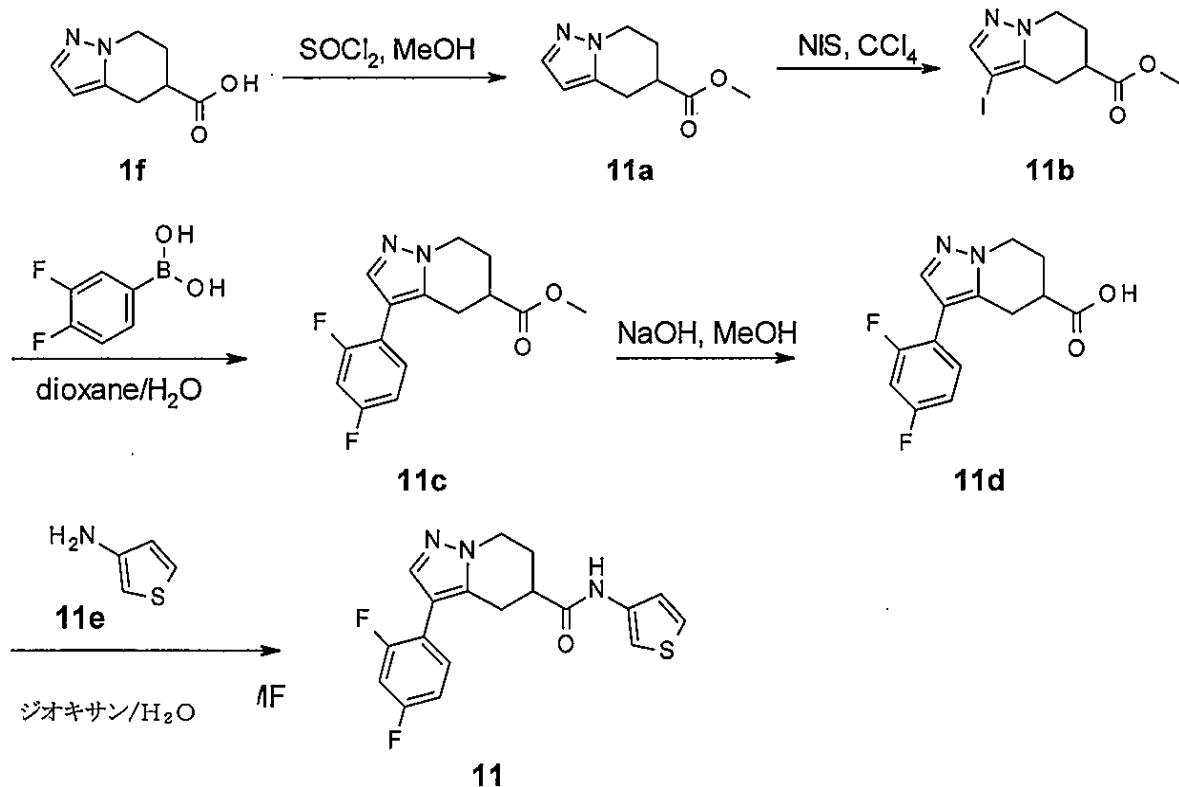


【0098】

この表題化合物は、以下のスキームに従って製造した：

【0099】

【化27】



【0100】

工程1：4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボン酸メチル(化合物11a)の製造

4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボン酸(化合物1f, 100mg, 0.60ミリモル)とSOCl₂(143mg, 1.20ミリモル)のMeOH(3mL)中の混合物を70℃で16時間攪拌した。この反応混合物を減圧下に濃縮した後で、その残渣をDCM(50mL)で希釈して、NaHCO₃水溶液(20mL)と塩水(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下に濃縮して、粗製の4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボン酸メチル(化合物11a, 100mg)を黄色のオイルとして得て、これをさらに精製せず次の工程に直接使用した。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 181.

工程2：3-ヨード-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボン酸メチル(化合物11b)の製造

4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボン酸メチル(化合物11a, 粗製100mg, 0.56ミリモル)のCCl₄(3mL)中の混合物へNIS(213mg, 0.95ミリモル)を加えた。この反応混合物を15℃で16

10

20

30

40

50

時間攪拌してから、DCM (50 mL) と水 (20 mL) の間で分配した。有機層を塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて減圧下に濃縮した。その残渣を分取用 TLC によって精製して、3 - ヨード - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボン酸メチル (化合物 11 b, 130 mg) を黄色のオイルとして得た。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 307.

工程 3 : 3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボン酸メチル (化合物 11 c) の製造

3 - ヨード - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボン酸メチル (化合物 11 b, 120 mg, 0.39 ミリモル) と 2, 4 - ジフルオロフェニルボロン酸 (68 mg, 0.43 ミリモル)、 K_2CO_3 (162 mg, 1.18 ミリモル)、及び PdCl_2 (dppf) (10 mg) のジオキサン / H_2O (4 mL / 0.8 mL) 中の混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。この反応混合物を EtOAc (100 mL) と水 (30 mL) の間で分配した。有機層を塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて減圧下に濃縮した。その残渣を分取用 TLC によって精製して、3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボン酸メチル (化合物 11 c, 100 mg) を無色のオイルとして得た。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 293.

工程 4 : 3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボン酸 (化合物 11 d) の製造

3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボン酸メチル (化合物 11 c, 100 mg, 0.34 ミリモル) の MeOH (2 mL) 中の混合物へ 2 N NaOH 水溶液 (0.34 mL) を加えた。この混合物を 15 °C で 16 時間攪拌してから、2 N HCl 水溶液で pH = 4 へ酸性化した。生じる混合物を濃縮して、EtOAc (50 mL) と塩水 (20 mL) の間で分配した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて減圧下に濃縮して、3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボン酸 (化合物 11 d, 50 mg) を白色の固形物として得た。MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 279.

工程 5 : 3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - (3 - チエニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド (実施例 11) の製造

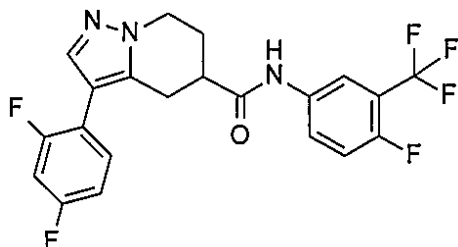
3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボン酸 (化合物 11 d, 25 mg, 0.090 ミリモル)、チオフェン - 3 - アミン (化合物 11 e, 11 mg, 0.11 ミリモル)、及び DIPEA (35 mg, 0.27 ミリモル) の DMF (0.5 mL) 中の混合物へ HATU (51 mg, 0.14 ミリモル) を加えた。この反応混合物を 15 °C で 16 時間攪拌してから、EtOAc (50 mL) と水 (20 mL) の間で分配した。有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて減圧下に濃縮した。その残渣を分取用 HPLC によって精製して、3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - (3 - チエニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド (実施例 11, 5.0 mg) を白色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 7.86 (br s., 1H) 7.57-7.71 (m, 2H) 7.22-7.29 (m, 2H) 7.01 (d, 1H) 6.85-6.97 (m, 2H) 4.41-4.53 (m, 1H) 4.10-4.23 (m, 1H) 3.02-3.25 (m, 2H) 2.74 (m, 1H) 2.35-2.47 (m, 2H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 360.

実施例 12

3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド

【0101】

【化28】



【0102】

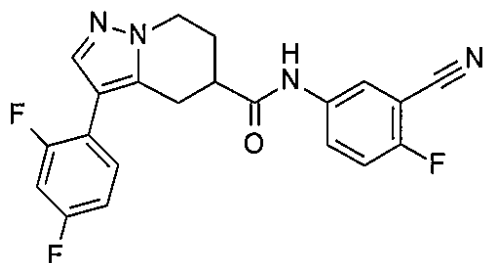
この表題化合物は、チオフェン-3-アミン(化合物11e)の代わりに4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを使用することによって、実施例11の製造と同様に製造した。実施例12(14mg)を白色の固形物として入手した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.83 (br d, 1H), 7.73 (br d, 1H), 7.66 (s., 1H), 7.42 (br s., 1H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.86-6.96 (m, 2H), 4.49 (dt, 1H), 4.16-4.26 (m, 1H), 3.04-3.25 (m, 2H), 2.79 (br d, 1H), 2.36-2.49 (m, 2H). MS obsd (ESI) [(M+H)⁺]: 440

実施例13

N-(3-シアノ-4-フルオロ-フェニル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボキサミド

【0103】

【化29】



【0104】

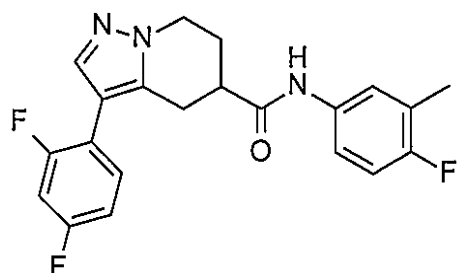
この表題化合物は、チオフェン-3-アミン(化合物11e)の代わりに5-アミノ-2-フルオロ-ベンズニトリルを使用することによって、実施例11の製造と同様に製造した。実施例13(23mg)を白色の固形物として入手した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.93 (dd, 1H), 7.71-7.77 (m, 1H), 7.65 (s., 1H), 7.61 (s., 1H), 7.20-7.32 (m, 2H), 6.85-6.97 (m, 2H), 4.48 (dt, 1H), 4.15-4.26 (m, 1H), 3.03-3.22 (m, 2H), 2.74-2.84 (m, 1H), 2.38-2.47 (m, 2H). MS obsd (ESI) [(M+H)⁺]: 397

実施例14

3-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(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[1,5-a]ピリジン-5-カルボキサミド

【0105】

【化30】



【0106】

10

20

30

40

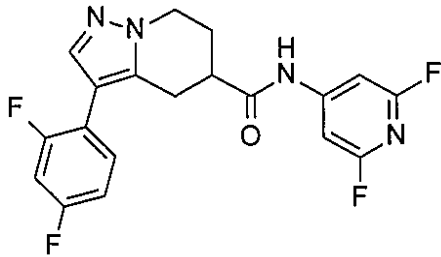
50

この表題化合物は、チオフェン - 3 - アミン (化合物 11e) の代わりに 4 - フルオロ - 3 - メチル - アニリンを使用することによって、実施例 11 の製造と同様に製造した。実施例 14 (8 mg) を白色の固形物として入手した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.66 (s., 1H), 7.41 (br d, 1H), 7.18-7.33 (m, 3H), 6.88-7.00 (m, 3H), 4.45-4.53 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 1H), 3.14-3.25 (m, 1H), 3.03-3.12 (m, 1H), 2.69-2.79 (m, 1H), 2.38-2.46 (m, 2H), 2.27 (d, 3H). MS obsd (ESI) [(M+H)⁺]: 386

実施例 15

3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - ピリジル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド
【0107】
【化31】

10



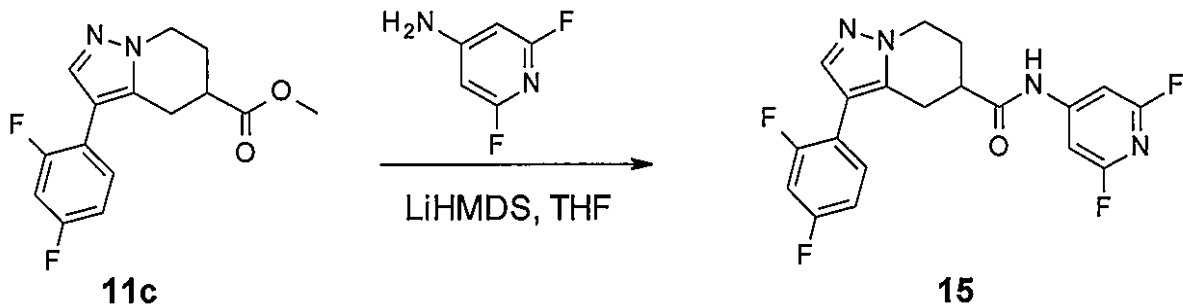
【0108】

この表題化合物は、以下のスキームに従って製造した:

20

【0109】

【化32】



30

【0110】

3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボン酸メチル (化合物 11c, 50 mg, 0.17 ミリモル) と 2, 6 - ジフルオロピリジン - 4 - アミン (26.7 mg, 0.21 ミリモル) の THF (1 mL) 中の混合物へリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (0.26 mL, 0.26 ミリモル) を 0 で加えた。この反応混合物を 20 で 12 時間攪拌してから、飽和 NH₄Cl 水溶液の添加によってクエンチした。生じる混合物を EtOAc (5 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて減圧下に濃縮した。その残渣を分取用 HPLC によって精製して、3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - ピリジル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド (実施例 15, 3 mg) を白色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 7.63 (d, 1H), 7.38-7.47 (m, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.97-7.08 (m, 2H), 4.35-4.45 (m, 1H), 4.18 (td, 1H), 3.03-3.16 (m, 2H), 2.91-3.00 (m, 1H), 2.39-2.48 (m, 1H), 2.24-2.37 (m, 1H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 391

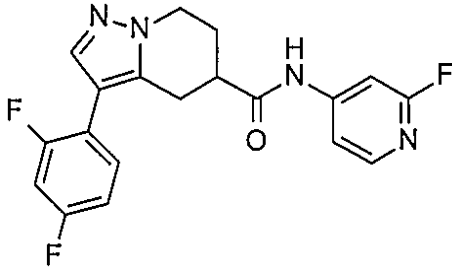
40

実施例 16

3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - (2 - フルオロ - 4 - ピリジル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボキサミド
【0111】

50

【化33】

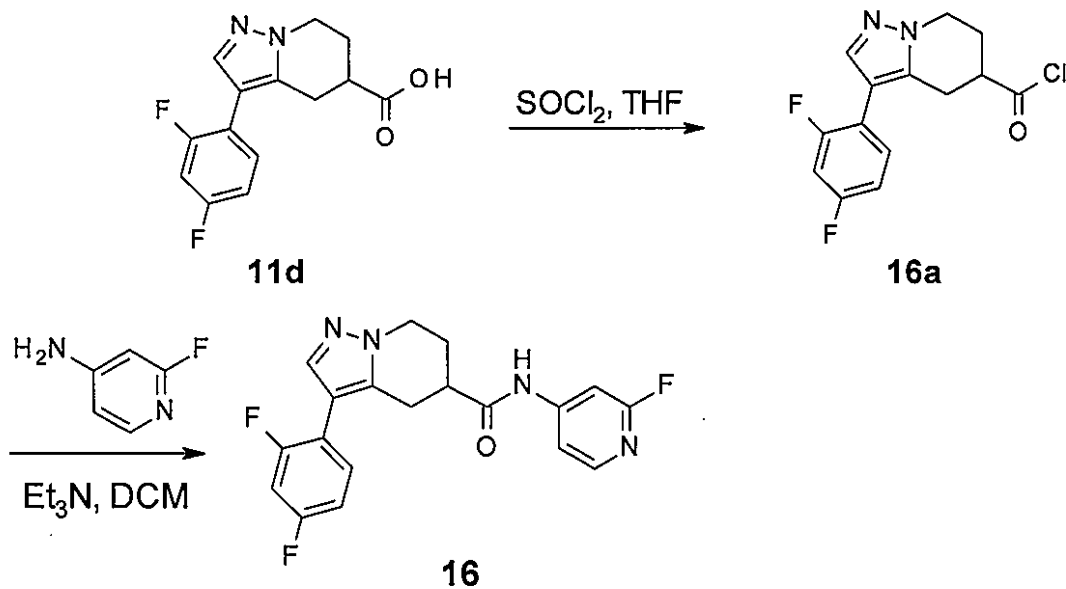


【0112】

この表題化合物は、以下のスキームに従って製造した：

【0113】

【化34】



【0114】

工程1：3-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニルクロリド(化合物16a)の製造

3-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボン酸(化合物11d, 100.0mg, 0.360ミリモル)のTHF(2mL)中の攪拌溶液へ塩化チオニル(213.78mg, 1.8ミリモル)を20℃でゆっくり加えた。この混合物を60℃で4時間攪拌してから減圧下に濃縮して、3-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニルクロリド(化合物16a, 100mg, 粗製)を得て、これを次の工程に直接使用した。

【0115】

工程2：3-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボキサミド(実施例16)の製造

4-アミノ-2-フルオロピリジン(19.8mg, 0.18ミリモル)とトリエチルアミン(0.05mL, 0.35ミリモル)のDCM(1mL)溶液へ3-(2,4-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボニルクロリド(化合物16a, 35.0mg, 0.12ミリモル)のDCM(1mL)溶液を加えた。この反応混合物を20℃で12時間攪拌してから、減圧下に濃縮した。その残渣を分取用HPLC(ギ酸を溶出液中の添加剤とする)によって精製して、3-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4,5,

10

20

30

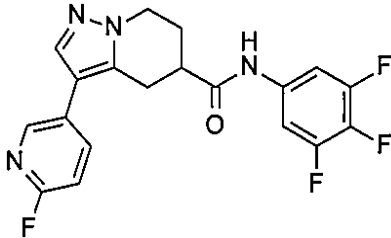
40

50

6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボキサミド(実施例16, 10.6mg)をそのギ酸塩として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.52 (br, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.39-7.47 (m, 1H), 7.33-7.39 (m, 1H), 6.98-7.08 (m, 2H), 4.36-4.44 (m, 1H), 4.12-4.24 (m, 1H), 3.06-3.14 (m, 2H), 2.92-3.02 (m, 1H), 2.39-2.48 (m, 1H), 2.28-2.37 (m, 1H). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 373.

実施例17

3-(6-フルオロ-3-ピリジル)-N-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボキサミド
【0116】
【化35】

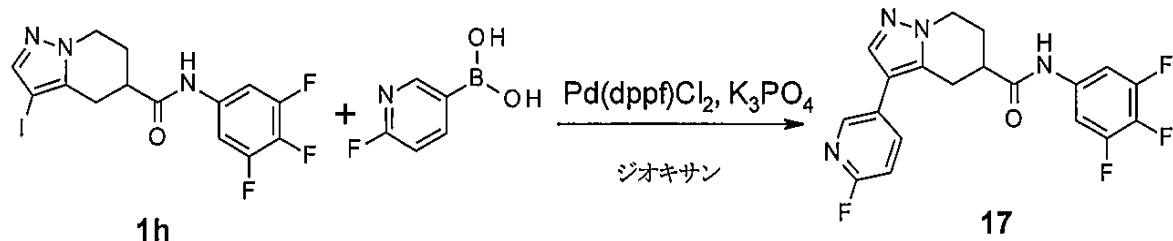


【0117】

この表題化合物は、以下のスキームに従って製造した:

【0118】

【化36】



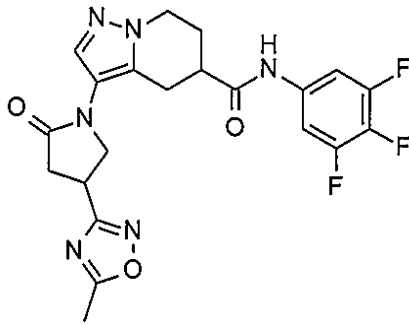
【0119】

3-ヨード-N-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボキサミド(化合物1h, 20mg, 0.05ミリモル)のジオキサソ(0.5mL)溶液へ2-フルオロピリジン-5-ボロン酸(13mg, 0.09ミリモル)、K₃PO₄(30mg, 0.14ミリモル)、及びPdCl₂(dppf)·DCM(4mg)を加えた。生じる混合物をN₂下に80で15時間攪拌した。室温へ冷やした後で、この混合物を濾過して、濾液を減圧下に濃縮した。その残渣を分取用TLCと分取用HPLCによって精製して、実施例17(5.4mg)を白色の固形物として得た。¹H NMR (400MHz, MeOD) 8.29 (s., 1H), 8.03 (dt, J=2.5, 8.0 Hz, 1H), 7.78 (s., 1H), 7.43 (dd, J=6.4, 9.9 Hz, 2H), 7.11 (dd, J=2.4, 8.6 Hz, 1H), 4.43-4.31 (m, 1H), 4.18 (dt, J=5.1, 11.8 Hz, 1H), 3.24-3.18 (m, 2H), 3.01-2.88 (m, 1H), 2.47-2.23 (m, 2H). MS obsd (ESI) [(M+H)⁺]: 391.

実施例18

3-[4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-オキソピロリジン-1-イル]-N-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボキサミド
【0120】

【化37】



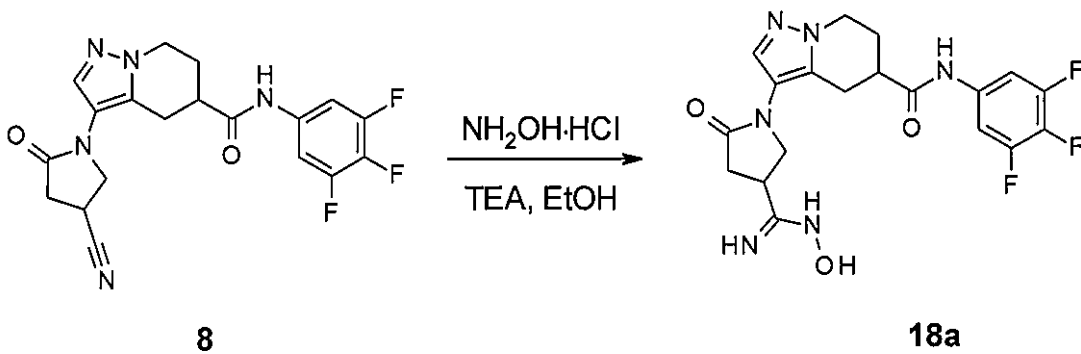
10

【0121】

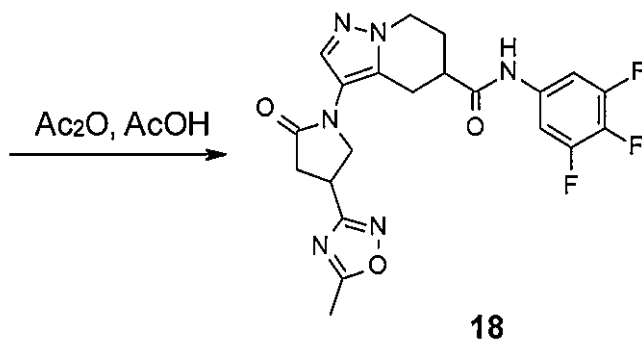
この表題化合物は、以下のスキームに従って製造した：

【0122】

【化38】



20



30

【0123】

工程1：3-[[4-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-2-オキソ-ピロリジン-1-イル]-N-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボキサミド(化合物18a)の製造

3-(4-シアノ-2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-N-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボキサミド(実施例8, 10 mg, 0.02ミリモル)のEtOH(0.1 mL)溶液へ塩酸ヒドロキシルアミン(1.6 mg, 0.05ミリモル)とTEA(0.01 mL, 0.07ミリモル)を加えた。生じる混合物を80 で15時間攪拌してから冷却して減圧下に濃縮して、粗製の化合物18a(12 mg)を黄色のオイルとして得た。MS o bsd (ESI) [(M+H)⁺]: 437.

40

工程2：実施例18の製造

3-[[4-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-2-オキソ-ピロリジン-1-イル]-N-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-カルボキサミド(化合物18a, 12 mg, 粗製)のAcOH(0.2 mL)中の混合物へAc₂O(28 mg, 0.27ミリモル)を加えた

50

。生じる混合物を80 で15時間攪拌してから室温へ冷却して、濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。その残渣を分取用HPLCによって精製して、実施例18(2.8mg)を白色の固形物として得た。¹H NMR (400MHz, MeOD) 8.52 (s., 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 4.34-4.26 (m, 1H), 4.24-4.04 (m, 2H), 4.02-3.87 (m, 2H), 3.10-2.87 (m, 4H), 2.86-2.73 (m, 1H), 2.58 (d, 3H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H). MS obsd (ESI) [(M+H)⁺]: 461.

実施例19: HBV阻害アッセイ

細胞系と培養条件:

HepG2.2.15は、HBVゲノムを含有する、安定的にトランスフェクトされた細胞系である。それは、肝芽腫細胞系のHepG2 (American Type Culture Collection, ATCC (登録商標) HB-8065^{T.M.}) より参考文献: MA Selles et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1987, 84, 1005-1009 に記載される公知の手順によって誘導される。10%胎仔ウシ血清 (Gibco, カタログ番号: 10099-141)、100U/mLのペニシリン、100μg/mLのストレプトマイシン (Gibco, カタログ番号: 15140-122)、及び0.3mg/mLのG418硫酸塩 (Gibco, カタログ番号: 10131-027) を補充したダルベッコ改良イーグル培地と混合栄養素F-12 (DMEM/F-12, Gibco, カタログ番号: 11320-033) においてこの細胞系を維持した。

【0124】

試験管内 (in vitro) 抗HBV活性:

HepG2.2.15細胞を2.5%胎仔ウシ血清、100U/mLのペニシリン、100μg/mLのストレプトマイシンを補充した100μL DMEM/F-12の培養基においてウェルあたり3×10⁴個の細胞の密度で96ウェルプレート中へ播いて、37で一晩培養した。試験化合物は、DMSOにおいて連続的に半対数希釈してから、培養基で100倍希釈した。各ウェルにおいてDMSOの最終濃度が0.5%に達するように、希釈された化合物を含有する100μLの培養基を先のプレート中へ加えた。化合物処理から5日後、さらなる分析のために培養上清を採取した。

【0125】

細胞外HBV DNAの定量的PCR検出のために、50 で1時間の500μg/mLのプロテイナーゼK (シグマ、カタログ番号: P2308) 消化によって培養上清を処理した。この酵素の95 で15分間の加熱不活性化の後で、その試料をqPCRによるHBV DNA定量へ処した。HBV複製が50%阻害されるのに有効な化合物濃度 (EC₅₀) を決定した。

【0126】

本発明の実施例について、本明細書に記載したような上記アッセイにおいて検定して、下記の表1に示すように、HepG2.2.15アッセイにおいてEC₅₀が1μM未満であることを見出した。

【0127】

表1. HepG2.2.15アッセイにおける本発明の化合物の活性

【0128】

10

20

30

40

【表 1】

実施例番号	EC ₅₀ (μM)
1	0.37
2	0.30
3	0.16
4	0.15
5	0.039
6	0.24
7	0.11
8	0.19
9	0.84
10	0.33
11	0.59
12	0.87
13	0.21
14	0.089
15	0.45
16	0.35
18	0.39

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 31/20

(74)代理人 100157923

弁理士 鶴喰 寿孝

(72)発明者 ホウ, タイシャン

中華人民共和国 201203 シャンハイ, ツアイルン・ロード ナンバー 720, ビルディング 5, ロシュ・アールアンドディー・センター(チャイナ)リミテッド

(72)発明者 シェン, ホーン

中華人民共和国 201203 シャンハイ, ツアイルン・ロード ナンバー 720, ビルディング 5, ロシュ・アールアンドディー・センター(チャイナ)リミテッド

(72)発明者 ハン, シーンチュン

中華人民共和国 201203 シャンハイ, ツアイルン・ロード ナンバー 720, ビルディング 5, ロシュ・アールアンドディー・センター(チャイナ)リミテッド

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 特表2019-521149(JP, A)

特表2019-521145(JP, A)

特許第6445708(JP, B2)

国際公開第2016/109689(WO, A2)

国際公開第2010/096115(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 471/04

A61K 31/437

A61K 31/5377

A61K 31/444

CAplus/REGISTRY(STN)