

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-519724

(P2013-519724A)

(43) 公表日 平成25年5月30日(2013.5.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 471/04 (2006.01)</b>	C07D 471/04 106H	4C065
<b>A61K 31/437 (2006.01)</b>	C07D 471/04 CSP	4C072
<b>A61K 31/5377 (2006.01)</b>	A61K 31/437	4C086
<b>A61K 31/444 (2006.01)</b>	A61K 31/5377	
<b>A61P 9/00 (2006.01)</b>	A61K 31/444	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 82 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-553434 (P2012-553434)  
 (86) (22) 出願日 平成23年2月17日 (2011.2.17)  
 (85) 翻訳文提出日 平成24年10月16日 (2012.10.16)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2011/050667  
 (87) 国際公開番号 W02011/101804  
 (87) 国際公開日 平成23年8月25日 (2011.8.25)  
 (31) 優先権主張番号 10153927.8  
 (32) 優先日 平成22年2月18日 (2010.2.18)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

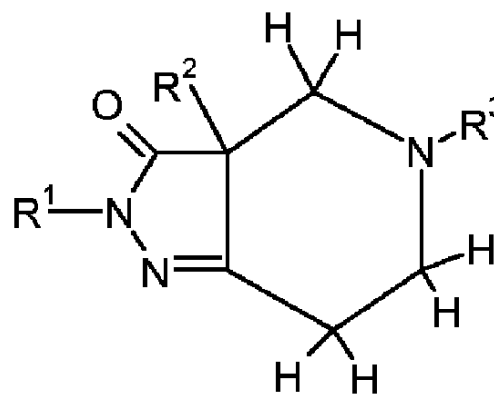
(71) 出願人 509257525  
 ゲンキョ テックス エスアー  
 スイス CH-1228 ブラン・レ・カ  
 ト, シュマン デ オ 16  
 (74) 代理人 100094640  
 弁理士 紺野 昭男  
 (72) 発明者 パージュ、パトリック  
 フランス国 F-74160 サン・ジュ  
 リアン・アン・ジュネヴォワ、アヴニュ  
 ドゥ ジュネーヴ 1、レ スイクラド、  
 ナクソ  
 (72) 発明者 ラル、ブノワ  
 フランス国 F-74160 コローニ  
 ュ・ス・サレーヴ、ルート ドゥ プワリエ  
 ア ラーヌ 519

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 NADPHオキシダーゼ阻害剤としてのピラゾロピペリジン誘導体

## (57) 【要約】

本発明は、式(I)のピラゾロピペリジン誘導体、その医薬組成物、および還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸オキシダーゼ(NADPHオキシダーゼ)に関連する障害または病状を治療および/または予防するためのこれらの使用に関する。



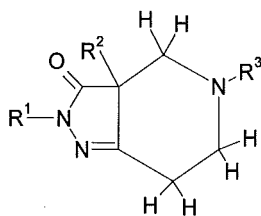
(I)

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

心血管障害、呼吸器障害、代謝障害、皮膚障害、骨障害、神経炎症および/または神経変性障害、腎疾患、生殖障害、目および/または水晶体に影響を及ぼす疾患および/または内耳に影響を及ぼす病状、炎症性障害、肝疾患、疼痛、癌、アレルギー性障害、外傷性症状、敗血症性ショック、出血性ショックおよびアナフィラキシーショック、胃腸系の疾患または障害、血管新生、血管新生に依存する病状、並びに還元性ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸オキシダーゼ (NADPHオキシダーゼ) に関連する他の疾患および/または障害から選択される疾患または病状を治療するための、式 (I) のピラゾロピペリジン誘導体：

## 【化 1】



(I)

〔式中、R<sup>1</sup> は、H；場合により置換されていてもよいアルコキシカルボニル；場合により置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル；場合により置換されていてもよいC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル；場合により置換されていてもよいC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル；場合により置換されていてもよいアルコキシ；場合により置換されていてもよいアルコキシC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル；場合により置換されていてもよいアミノアルキル；場合により置換されていてもよいアシル；場合により置換されていてもよいアリール；場合により置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアリール；場合により置換されていてもよいアリールC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル；場合により置換されていてもよいヘテロアリール；場合により置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルヘテロアリール；場合により置換されていてもよいヘテロアリールC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル；場合により置換されていてもよいC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニルアリール；場合により置換されていてもよいアリールC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル；場合により置換されていてもよいC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニルヘテロアリール；場合により置換されていてもよいヘテロアリールC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル；場合により置換されていてもよいC<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>-シクロアルキル；場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキル；場合により置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルC<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>-シクロアルキル；場合により置換されていてもよいC<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>-シクロアルキルC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル；場合により置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルヘテロシクロアルキルおよび場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキルC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルから選択されるものであり；R<sup>2</sup> は、H；場合により置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル；場合により置換されていてもよいC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル；場合により置換されていてもよいC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル；場合により置換されていてもよいアリール；場合により置換されていてもよいヘテロアリール；場合により置換されていてもよいC<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>-シクロアルキル；場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキル；場合により置換されていてもよいC<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>-シクロアルキルC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル；場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキルC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル；場合により置換されていてもよいアリールC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルおよび場合により置換されていてもよいヘテロアリールC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルから選択されるものであり；R<sup>3</sup> は、H、-S(O)-R<sup>4</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>4</sup>、場合により置換されていてもよいC<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>-シクロアルキル、場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキルおよび-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>から選択されるものであり；R<sup>4</sup> は、H；場合により置換されていてもよいアミノ；場合により置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、例えば、メチル；場合により置換されていてもよいC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル；場合により置換されてい

10

20

30

40

50

てもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル；場合により置換されていてもよいアルコキシ；場合により置換されていてもよいアルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、例えば、場合により置換されていてもよいアミノアルキル；場合により置換されていてもよいアシル；場合により置換されていてもよいアリール；場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルアリール；場合により置換されていてもよいアリール $C_1 \sim C_6$ アルキル、例えば、場合により置換されていてもよいアリールメチル；場合により置換されていてもよいヘテロアリール；場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール；場合により置換されていてもよいヘテロアリール $C_1 \sim C_6$ アルキル；場合により置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール；場合により置換されていてもよいアリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル；場合により置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリール；場合により置換されていてもよいヘテロアリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル；場合により置換されていてもよい $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル；場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキル；場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル；場合により置換されていてもよい $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル；場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクロアルキルおよび場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるものであり； $R^5$ は、Hおよび $-CR^8R^9R^{10}$ から選択されるものであり； $R^6$ は、Hおよび $-CR^{11}R^{12}R^{13}$ から選択されるものであり； $R^7$ は、H、 $-CR^{14}R^{15}R^{16}$ および $-C(O)-R^{17}$ から選択されるものであり； $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ および $R^{17}$ は、各々独立して、H；ハロゲン；場合により置換されていてもよいアミノ；場合により置換されていてもよいアシル；場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル；場合により置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル；場合により置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル；場合により置換されていてもよいアリール；場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルアリール；場合により置換されていてもよいアリール $C_1 \sim C_6$ アルキル；場合により置換されていてもよいヘテロアリール；場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール；場合により置換されていてもよいヘテロアリール $C_1 \sim C_6$ アルキル；場合により置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール；場合により置換されていてもよいアリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル；場合により置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリール；場合により置換されていてもよいヘテロアリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル；場合により置換されていてもよい $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル；場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキル；場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル；場合により置換されていてもよい $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル；場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクロアルキル、および場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるものであり； $-CR^8R^9R^{10}$ 、 $-CR^{11}R^{12}R^{13}$ または $-CR^{14}R^{15}R^{16}$ は、各々独立して、場合により置換されていてもよいアリール；場合により置換されていてもよいヘテロアリール；場合により置換されていてもよい $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、または場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキルから選択される、場合により置換されていてもよい環を形成してもよい。]

並びに、その互変異性体、幾何異性体、光学的に活性な形態、医薬的に許容される塩、および医薬的に活性な誘導体。

【請求項2】

薬剤として使用するための、式(I)のピラゾロピペリジン誘導体(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ および $R^{17}$ は、請求項1に定義されるとおりである。)、並びにその互変異性体、幾何異性体、光学的に活性な形態、医薬的に許容される塩、および医薬的に活性な誘導体。

【請求項3】

10

20

30

40

50

下記群から選択される、請求項 1 または 2 に記載のピラゾロピペリジン誘導体：

- 5 - ベンジル - 2 - ( 4 - クロロベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ  
 - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；
- 5 - ベンジル - 2 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7  
 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；
- 5 - ベンジル - 2 - [ 3 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 -  
 ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；
- 2 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ  
 - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；
- 2 - ベンジル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] 10  
 ] ピリジン - 3 - オン；
- 5 - ベンジル - 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ  
 - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；
- 5 - ベンジル - 2 - [ 2 - ( 4 - クロロフェノキシ ) エチル ] - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 ,  
 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；
- 5 - ベンジル - 2 - メチル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ  
 [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；
- 2 - ベンジル - 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ  
 - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；
- 2 - ベンジル - 5 - ( 3 - クロロベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ 20  
 - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；
- 2 - ベンジル - 5 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒド  
 ロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；
- 2 , 5 - ジベンジル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 ,  
 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；
- 5 - ベンジル - 2 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾ  
 ロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；
- 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ -  
 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；
- 5 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ 30  
 - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；
- 5 - ( 3 - クロロベンジル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ -  
 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；
- 2 - ベンジル - 5 - ( 3 - メトキシベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒド  
 ロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；
- 2 - ベンジル - 5 - ( 3 , 5 - ジメトキシベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキ  
 サヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；
- 2 - [ 2 - ( 4 - クロロフェノキシ ) エチル ] - 5 - ( 4 - メトキシベンジル ) オクタ  
 ヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；
- 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ 40  
 - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；
- 2 - ベンジル - 5 - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサ  
 ヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；
- 2 - ベンジル - 5 - ( 3 , 5 - ジクロロベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサ  
 ヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；
- 2 - ベンジル - 5 - ( 2 , 4 - ジクロロベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサ  
 ヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；
- 5 - ベンジル - 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒド  
 ロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；
- 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 50

- 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) ベンジル ] - 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 , 2 ,  
 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 3 - クロロベンジル ) - 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 ,  
 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ベンジル - 2 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒド  
 ロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 2 - クロロベンジル ) - 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 ,  
 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 4 - { [ 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 - ヘキ  
 サヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル  
 ;  
 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - 1 , 2 , 4  
 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - ( 3 - メトキシベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 ,  
 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - ( 2 - メトキシベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 ,  
 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 5 - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) - 1 , 2 , 4 , 5  
 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 ,  
 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 2 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - 1 , 2 ,  
 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7  
 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 1 , 2 ,  
 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 2 - ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ) - 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 1 ,  
 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン  
 ;  
 2 - ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ) - 5 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1  
 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン  
 ;  
 5 - ( 2 , 4 - ジクロロベンジル ) - 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5  
 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 ,  
 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 2 - フェニル - 5 - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサ  
 ヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 2 - ( 2 - メトキシベンジル ) - 5 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6  
 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 2 - ( 3 - メトキシベンジル ) - 5 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6  
 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 4 - [ ( 2 - ベンジル - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 5 H -  
 ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ) メチル ] ベンゾニトリル ;  
 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 5 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6  
 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 4 - { [ 2 - ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 ,  
 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル

10

20

30

40

50

}ベンゾニトリル；

3 - [ 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 3 - オキソ - 1 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 2 - イル ] ベンゾニトリル；

5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；

5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；

3 a - ベンジル - 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - メチル - 2 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；

5 - ( 2 - フェノキシエチル ) - 2 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；

10

4 - { [ 2 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル；

N - { 4 - [ ( 3 - オキソ - 2 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ) メチル ] フェニル } アセトアミド；

N - メチル - 4 - [ ( 3 - オキソ - 2 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ) メチル ] ベンズアミド；

4 - [ 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 3 - オキソ - 1 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 2 - イル ] ベンゾニトリル；

20

5 - ( メチルスルホニル ) - 2 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；

5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 2 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；

4 - { [ 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル；

4 - { [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル；

30

2 - ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ) - 5 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；

5 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) - 2 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；

4 - { [ 2 - ( 3 - メトキシベンジル ) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル；

2 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) ベンジル ] - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；

40

5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；

2 - ベンジル - 5 - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；

3 - { [ 2 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル；

2 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 5 - ( ピリジン - 3 - イ

50

ルメチル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

3 - [ ( 2 - ベンジル - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ) メチル ] ベンゾニトリル ;

4 - { [ 2 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル ;

3 - フルオロ - 4 - { [ 2 - ( 2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル ;

2 - ( 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ) - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) ベンジル ] - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

2 - ( 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ) - 5 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

2 - ( 3 - メトキシベンジル ) - 5 - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

2 - ( 2 - メトキシベンジル ) - 5 - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

4 - { [ 2 - ( 2 - メトキシベンジル ) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル ;

2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

3 - [ 3 - オキソ - 5 - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 2 - イル ] ベンゾニトリル ;

4 - { [ 3 - オキソ - 2 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イルエチル ) - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル ;

N - { 3 - [ 3 - オキソ - 5 - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 2 - イル ] フェニル } アセトアミド ;

2 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 5 - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

4 - { [ 2 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル ;

5 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

N - { 3 - [ 5 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) - 3 - オキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 2 - イル ] フェニル } アセトアミド ;

4 - { [ 2 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル ;

5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - メチル - 3 a - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 2, 3 a, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

10

20

30

40

50

2 - (2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 5 - [3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;

5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;

3 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 3 - オキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 2 - イル] ベンゾニトリル;

3 - {3 - オキソ - 5 - [3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 2 - イル} ベンゾニトリル;

3 - {5 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル)メチル] - 3 - オキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 2 - イル} ベンゾニトリル;

2 - ベンジル - 5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;

2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル)メチル] - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;

5 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル)メチル] - 2 - (2 - フルオロフェニル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;

5 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル)メチル] - 2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;

2 - ベンジル - 5 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル)メチル] - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;

4 - {5 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル)メチル] - 3 - オキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 2 - イル} ベンゾニトリル;

2 - ベンジル - 5 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;

2 - (2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 5 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;

5 - (2 - クロロベンジル) - 2 - (2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;

2 - ベンジル - 5 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン; および

2 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イルメチル) - 5 - [(4 - メチルフェニル)スルホニル] - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン。

#### 【請求項 4】

式 (I) のピラゾロピペリジン誘導体 (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  および  $R^{17}$  は、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に定義されるとおりのものであり;  $R^3$  は、 $-S(O)-R^4$ 、 $-S(O)_2-R^4$ 、場合により置換されていてもよい  $C_3 \sim C_8$  - シクロアルキル、場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、および  $-CR^5R^6R^7$  から選択されるものである。) 、並びにその互変異性体、幾何異性体、光学的に活性な形態

10

20

30

40

50



、医薬的に許容される塩、および医薬的に活性な誘導体であって、ただし、この化合物は下記からなる群から選択されるものではない化合物：

5 - メチル - 2 - フェニル - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；

5 - エチル - 2 - フェニル - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；

2 - フェニル - 5 - プロピル - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；

5 - ブチル - 2 - フェニル - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；

5 - ( 3 - メチルブチル ) - 2 - フェニル - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；

5 - ベンジル - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン。

【請求項 5】

R<sup>1</sup> が、場合により置換されていてもよいアリール、および場合により置換されていてもよいヘテロアリールから選択されるものであり；R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup> および R<sup>17</sup> が、先行する請求項のいずれか一項に定義されるとおりのものである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の誘導体。

【請求項 6】

R<sup>1</sup> が、場合により置換されていてもよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル；場合により置換されていてもよい C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル；場合により置換されていてもよい C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニルから選択されるものであり；R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup> および R<sup>17</sup> が、先行する請求項のいずれか一項に定義されるとおりのものである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の誘導体。

【請求項 7】

R<sup>1</sup> が、場合により置換されていてもよいアリール C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、および場合により置換されていてもよいヘテロアリール C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルから選択されるものであり；R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup> および R<sup>17</sup> が、先行する請求項のいずれか一項に定義されるとおりのものである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の誘導体。

【請求項 8】

R<sup>1</sup> が、場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキルであり；R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup> および R<sup>17</sup> が、先行する請求項のいずれか一項に定義されるとおりのものである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の誘導体。

【請求項 9】

R<sup>1</sup> が、場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキル C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり；R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup> および R<sup>17</sup> が、先行する請求項のいずれか一項に定義されるとおりのものである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の誘導体。

【請求項 10】

R<sup>1</sup> が、場合により置換されていてもよいアルコキシ C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり；R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup> および R<sup>17</sup> が、先行する請求項のいずれか一項に定義されるとおりのものである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の誘導体。

【請求項 11】

R<sup>2</sup> が H であり；R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>

10

20

30

40

50

、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  および  $R^{17}$  が、先行する請求項のいずれか一項に定義されるとおりのものである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の誘導体。

【請求項 12】

$R^2$  が、場合により置換されていてもよいアリアル  $C_1 \sim C_6$  アルキル、および場合により置換されていてもよいヘテロアリアル  $C_1 \sim C_6$  アルキルから選択されるものであり； $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  および  $R^{17}$  が、先行する請求項のいずれか一項に定義されるとおりのものである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の誘導体。

【請求項 13】

$R^3$  が  $-CR^5R^6R^7$  であり； $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  および  $R^{17}$  が、先行する請求項のいずれか一項に定義されるとおりのものである、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の誘導体。

10

【請求項 14】

$R^3$  が  $S(O)_2 - R^4$  であり； $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^4$  が、先行する請求項のいずれか一項に定義されるとおりのものである、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の誘導体。

【請求項 15】

$R^3$  が  $S(O)_2 - R^4$  であり、 $R^4$  が、場合により置換されていてもよい  $C_1 \sim C_6$  アルキル；場合により置換されていてもよい  $C_2 \sim C_6$  アルケニル、および場合により置換されていてもよい  $C_2 \sim C_6$  アルキニルから選択されるものであり； $R^1$  および  $R^2$  が、先行する請求項のいずれか一項に定義されるとおりのものである、請求項 14 に記載の誘導体。

20

【請求項 16】

$R^3$  が  $S(O)_2 - R^4$  であり、 $R^4$  が、場合により置換されていてもよいアリアル、および場合により置換されていてもよいヘテロアリアルから選択されるものであり； $R^1$  および  $R^2$  が、先行する請求項のいずれか一項に定義されるとおりのものである、請求項 14 に記載の誘導体。

【請求項 17】

下記群から選択される、請求項 4 ~ 16 のいずれか一項に記載の誘導体：

5 - ベンジル - 2 - (4 - クロロベンジル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン；

30

5 - ベンジル - 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン；

5 - ベンジル - 2 - [3 - (ベンジルオキシ)フェニル] - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン；

5 - ベンジル - 2 - (3 - クロロフェニル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン；

5 - ベンジル - 2 - [2 - (4 - クロロフェノキシ)エチル] - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン；

5 - ベンジル - 2 - メチル - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン；

40

2 - ベンジル - 5 - (4 - クロロベンジル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン；

2 - ベンジル - 5 - (3 - クロロベンジル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン；

2 - ベンジル - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン；

2, 5 - ジベンジル - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン；

5 - ベンジル - 2 - フェニル - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾ

50

- [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ -  
 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ  
 - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 3 - クロロベンジル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ -  
 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 2 - ベンジル - 5 - ( 3 - メトキシベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒド  
 ロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 2 - ベンジル - 5 - ( 3 , 5 - ジメトキシベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキ 10  
 サヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 2 - [ 2 - ( 4 - クロロフェノキシ ) エチル ] - 5 - ( 4 - メトキシベンジル ) オクタ  
 ヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ  
 - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 2 - ベンジル - 5 - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサ  
 ヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 2 - ベンジル - 5 - ( 3 , 5 - ジクロロベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサ  
 ヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 2 - ベンジル - 5 - ( 2 , 4 - ジクロロベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサ 20  
 ヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ベンジル - 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒド  
 ロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 ,  
 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) ベンジル ] - 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 , 2 ,  
 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 3 - クロロベンジル ) - 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 ,  
 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ベンジル - 2 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒド 30  
 ロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 2 - クロロベンジル ) - 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 ,  
 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 4 - { [ 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 - ヘキ  
 サヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル  
 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - 1 , 2 , 4  
 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - ( 3 - メトキシベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 ,  
 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - ( 2 - メトキシベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 40  
 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 5 - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) - 1 , 2 , 4 , 5  
 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 ,  
 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 2 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - 1 , 2 ,  
 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7  
 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 1 , 2 , 50

- 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 2 - ( 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ) - 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 1,  
 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 ;  
 2 - ( 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ) - 5 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1,  
 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 ;  
 5 - ( 2, 4 - ジクロロベンジル ) - 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1, 2, 4, 5,  
 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ; 10  
 ;  
 2 - フェニル - 5 - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 2 - ( 2 - メトキシベンジル ) - 5 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 2 - ( 3 - メトキシベンジル ) - 5 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 4 - [ ( 2 - ベンジル - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ) メチル ] ベンゾニトリル ;  
 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 5 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ; 20  
 ;  
 4 - { [ 2 - ( 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル ;  
 3 - [ 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 3 - オキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 2H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 2 - イル ] ベンゾニトリル ;  
 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ; 30  
 ;  
 3 a - ベンジル - 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - メチル - 2, 3 a, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 2 - フェノキシエチル ) - 2 - フェニル - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 4 - { [ 2 - ( 2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル ;  
 N - { 4 - [ ( 3 - オキソ - 2 - フェニル - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ) メチル ] フェニル } アセトアミド ;  
 N - メチル - 4 - [ ( 3 - オキソ - 2 - フェニル - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ) メチル ] ベンズアミド ; 40  
 ;  
 4 - [ 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 3 - オキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 2H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 2 - イル ] ベンゾニトリル ;  
 5 - ( メチルスルホニル ) - 2 - フェニル - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 2 - フェニル - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 4 - { [ 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル ;  
 ;

- 4 - { [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル ;  
 2 - ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ) - 5 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) - 2 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 4 - { [ 2 - ( 3 - メトキシベンジル ) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル ;  
 2 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) ベンジル ] - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 2 - ベンジル - 5 - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 3 - { [ 2 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル ;  
 2 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 5 - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 3 - [ ( 2 - ベンジル - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ) メチル ] ベンゾニトリル ;  
 4 - { [ 2 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル ;  
 3 - フルオロ - 4 - { [ 2 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル ;  
 2 - ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ) - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) ベンジル ] - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 2 - ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ) - 5 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 2 - ( 3 - メトキシベンジル ) - 5 - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 2 - ( 2 - メトキシベンジル ) - 5 - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 4 - { [ 2 - ( 2 - メトキシベンジル ) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル ;  
 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 3 - [ 3 - オキソ - 5 - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 2 - イル ] ベンゾニトリル ;

4 - { [ 3 - オキソ - 2 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イルエチル ) - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル ;

N - { 3 - [ 3 - オキソ - 5 - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 2 - イル ] フェニル } アセトアミド ;

2 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 5 - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

4 - { [ 2 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル ;

5 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

N - { 3 - [ 5 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) - 3 - オキソ - 1 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 2 - イル ] フェニル } アセトアミド ;

4 - { [ 2 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル ;

5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - メチル - 3 a - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 2 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

2 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 5 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

5 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

3 - [ 5 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) - 3 - オキソ - 1 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 2 - イル ] ベンゾニトリル ;

3 - { 3 - オキソ - 5 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] - 1 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 2 - イル } ベンゾニトリル ;

3 - { 5 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 - オキソ - 1 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 2 - イル } ベンゾニトリル ;

2 - ベンジル - 5 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

5 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 2 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

5 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 2 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

2 - ベンジル - 5 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

10

20

30

40

50

4 - { 5 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 - オキソ - 1 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 2 - イル } ベンゾニトリル ;

2 - ベンジル - 5 - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

2 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 5 - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

5 - ( 2 - クロロベンジル ) - 2 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

2 - ベンジル - 5 - ( メチルスルホニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ; および

2 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 2 - イルメチル ) - 5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの誘導体と、その医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤とを含有してなる医薬組成物。

【請求項 19】

心血管障害、呼吸器障害、代謝障害、皮膚障害、骨障害、神経炎症および/または神経変性障害、腎疾患、生殖障害、目および/または水晶体に影響を及ぼす疾患および/または内耳に影響を及ぼす病状、炎症性障害、肝疾患、疼痛、癌、アレルギー性障害、外傷性症状、敗血症性ショック、出血性ショックおよびアナフィラキシーショック、胃腸系の疾患または障害、血管新生、血管新生に依存する病状、並びに還元性ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸オキシダーゼ ( N A D P H オキシダーゼ ) に関連する他の疾患および/または障害から選択される疾患または病状を患う患者を治療する方法であって、この方法は、それを必要とする患者に、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含んでなる、方法。

【請求項 20】

それを必要とする患者における血管新生を抑制する方法であって、この方法は、それを必要とする患者に、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物を、血管新生を抑制する投薬量で投与することを含んでなる、方法。

【請求項 21】

前記疾患または病状が癌である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 22】

請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物を、癌の治療に有用な補助薬と組み合わせて投与することを特徴とする、請求項 19 または 20 に記載の方法。

【請求項 23】

請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物を、放射線治療と組み合わせて投与することを特徴とする、請求項 19 または 20 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式 ( I ) のピラゾロピペリジン誘導体、その医薬組成物、並びに心血管疾患、呼吸器障害、代謝に影響を及ぼす障害、皮膚および/または骨の疾患、神経変性疾患、腎疾患、生殖障害、炎症性障害および癌を治療および/または予防する薬剤を調製するためのこれらの使用に関する。具体的には、本発明は、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸オキシダーゼ ( N A D P H オキシダーゼ ) の活性または機能を調節、特

10

20

30

40

50

に抑制する医薬製剤の調製に有用なピラゾロピペリジン誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

NADPHオキシダーゼ(NOX)は、電子を生体膜を通過させて輸送するタンパク質である。一般的に、電子受容体が酸素であり、電子移動反応の生成物はスーパーオキシドである。したがって、NOX酵素の生物学的機能は、酸素から活性酸素種(ROS)を生成することである。活性酸素種(ROS)は、酸素に由来する低分子であり、酸素ラジカル(スーパーオキシドアニオン[ $O_2^-$ ]、ヒドロキシル[HO $\cdot$ ]、ペルオキシル[ROO $\cdot$ ]、アルコキシル[RO $\cdot$ ]、およびヒドロペルオキシル[HO $\cdot$ O])、並びに酸化剤であるか、および/またはラジカルに容易に変換される、特定の非ラジカルを含む。窒素を含有する酸化剤(例えば、一酸化窒素)も活性窒素種(RNS)と呼ばれる。ROSの生成は、一般的に、スーパーオキシドの生成から始まる一連の反応である。スーパーオキシドは、自然に、特に低いpHで、またはスーパーオキシドジスムターゼ触媒によって、過酸化水素へとすばやく不均化される。一連のROS生成の他の要素としては、過酸化亜硝酸を生成するスーパーオキシドと一酸化窒素との反応、ペルオキシダーゼ触媒による過酸化水素から次亜塩素酸の生成、ヒドロキシルラジカルを発生させる鉄触媒によるFenton反応が挙げられる。

10

【0003】

ROSは、他の無機低分子並びにDNA、タンパク質、脂質、炭水化物および核酸を含む多数の分子と強く相互作用する。この初期反応によって第2のラジカルが発生し、そのため、起こり得る損傷が増えることがある。ROSは、細胞損傷や病原体の死滅だけではなく、ほぼすべての細胞内および組織内の多くの可逆的制御プロセスにも関与する。しかし、ROSは基本的な生理学的プロセスを制御するのに重要であるが、ROSの生成は、標的分子の機能を不可逆的に破壊または変更することもある。その結果、ROSは、生物有機体の損傷(いわゆる「酸化ストレス」)に対する主要な要因としてますます理解されてきている。

20

【0004】

炎症が起こっている間、NADPHオキシダーゼは、炎症状態にある血管細胞における最も重要なROS生成源のひとつである(Thabutら、2002、J. Biol. Chem.、277:22814-22821)。

30

【0005】

肺では、組織は、代謝反応(例えば、ミトコンドリア呼吸、または取り込まれた炎症細胞の活性化)によって内因的に、または、大気中(例えば、タバコの煙または大気汚染)で外因的に発生するオキシダントに常にさらされている。さらに、肺は、他の組織と比較して、常に高い酸素圧にさらされており、表面積や血液供給量がかなり大きく、特に、ROSが介在する損傷を受けやすい(Brigham、1986、Chest、89(6):859-863)。肺内皮細胞および平滑筋細胞における、NADPHオキシダーゼ依存性のROS発生に関する説明がなされてきた。刺激にตอบสนองしてNADPHオキシダーゼが活性化することは、呼吸器障害(例えば、肺高血圧)の進行および肺血管収縮の高まりに関与していると考えられてきた(Djordjevicら、2005、Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.、25、519-525; Liuaら、2004、Am. J. Physiol. Lung, Cell. Mol. Physiol.、287:L111-118)。さらに、肺線維症は、肺の炎症と、過剰なROS発生が特徴であるとされてきた。

40

【0006】

破骨細胞は、骨のターンオーバー(例えば、骨の再吸収)に重要な役割を果たすマクロファージ様細胞であり、NADPHオキシダーゼに依存する機構によってROSを生成する(Yangら、2002、J. Cell. Chem. 84、645-654)。

【0007】

糖尿病は、ヒトでも動物でも酸化ストレスを高める(例えば、糖の自動酸化によるRO

50



S生成が増える)ことが知られており、酸化ストレスが高まることが、糖尿病性合併症の発症に重要な役割を果たすと言われてきた。糖尿病ラットの中心網膜における、過酸化物の局在化および内皮細胞の機能不全の増加は、網膜内皮細胞におけるNADPHオキシダーゼ活性のある領域と同一の空間で起こることが示されてきた(Elisら、2000、Free Rad. Biol. Med.、28:91-101)。さらに、ミトコンドリアおよび/または炎症において酸化ストレス(ROS)を制御することは、糖尿病を治療するのに有益なアプローチであり得ることが示唆されてきた(Pillarissettiら、2004、Expert Opin. Ther. Targets、8(5):401-408)。

#### 【0008】

また、ROSは、一般的に、アテローム性動脈硬化症、細胞増殖、高血圧および再灌流傷害のような心血管疾患の病因に強い関係がある(Caiら、2003、Trends Pharmacol. Sci.、24:471-478)。アテローム性動脈硬化症のあらゆるリスク因子は、例えば、動脈壁でのスーパーオキシド産生を高めるだけではなく、ROSも、*in vitro*での多くの「アテローム生成を促進する」細胞応答を誘発する。血管細胞でROSが生成するときの重要な結果は、一酸化炭素(NO)を消費することである。NOは、血管の疾患が進行するのを抑制し、NOがないことは、心血管疾患の発病にとって重要である。パルーン障害の後に血管壁でNADPHオキシダーゼ活性が増加することが報告されている(Shiら、2001、Throm. Vasc. Biol.、2001、21、739-745)。

#### 【0009】

酸化ストレスまたは遊離ラジカルによる損傷も、神経変性疾患の主要な原因となる因子であると考えられている。このような損傷としては、ミトコンドリアの異常、神経の脱髄、アポトーシス、ニューロンの死、認識能力の低下が挙げられ、進行性の神経変性障害を発症する可能性もある(Nunomuraら、2001、J. Neuropathol. Exp. Neurol.、60:759-767;Girouard、2006、J. Appl. Physiol. 100:328-335)。

#### 【0010】

さらに、精液でのROSの生成は、多くの種で示されており、精子中のNADPHオキシダーゼに起因することが示唆されている(Vernetら、Biol. Reprod.、2001、65:1102-1113)。過剰なROS生成は、男性の不妊のような精液病変、およびある種の陰茎の障害や前立腺癌に関わっていることを示唆している。

#### 【0011】

NADPHオキシダーゼは、膜に結合するシトクロムb558ドメインと、3個の細胞質由来のタンパク質サブユニット:p47phox、p67phox、および低分子量GTPaseであるRacとから構成される複数のサブユニットをもつ酵素である。NOX1、NOX2、NOX3、NOX4、NOX5、DUOX1およびDUOX2を含む、NOX酵素の7種類のアイソフォームが特定されている(Letoら、2006、Antioxid Redox Signal、8(9-10):1549-61;Chengら、2001、Gene、16;269(1-2):131-40)。

#### 【0012】

したがって、NADPHに由来するROSは、多くの疾患、特に、心血管疾患または障害、呼吸器障害または疾患、代謝に影響を及ぼす疾患または障害、骨障害、神経変性疾患、炎症性疾患、生殖障害または疾患、疼痛、癌、および胃腸系の疾患または障害の病因となっている。したがって、ROSシグナル伝達カスケード、特に、NADPHオキシダーゼ(NOX)に注目した新規活性薬を開発することが非常に望ましいであろう。

#### 【発明の概要】

#### 【0013】

本発明は、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸オキシダーゼ(NADPHオキシダーゼ)に関連する障害、例えば、心血管疾患、呼吸器障害、代謝に影響を及

10

20

30

40

50

ぼす障害、皮膚および/または骨の疾患、神経変性疾患、腎疾患、生殖障害、炎症性障害、癌、アレルギー性障害、外傷性症状、敗血症性ショック、出血性ショックおよびアナフィラキシーショック、胃腸系の疾患または障害、血管新生、血管新生に依存する病状を治療および/または予防するのに有用な新規分子に関する。特に、本発明は、細胞内におけるROS生成を抑制または低減するのに有用な新規分子に関する。

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明の第一の態様は、式(I)のピラゾロペリジン誘導体(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ および $R^{17}$ は、以下に定義するとおりである。)並びにその互変異性体、幾何異性体、光学的に活性な形態、医薬的に許容される塩および医薬的に活性な誘導体を提供する。ただし、この化合物は、以下からなる群から選択されるものではない。

5-メチル-2-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン;

5-エチル-2-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン;

2-フェニル-5-プロピル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン;

5-ブチル-2-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン;

5-(3-メチルブチル)-2-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン;

5-ベンジル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン。

【0015】

本発明の第二の態様は、薬剤として使用するための、式(I)のピラゾロペリジン誘導体(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ および $R^{17}$ は、以下に定義するとおりである。)並びにその互変異性体、幾何異性体、光学的に活性な形態、医薬的に許容される塩および医薬的に活性な誘導体に関する。

【0016】

本発明の第三の態様は、本発明のピラゾロペリジン誘導体、並びにその医薬的に許容される塩および医薬的に活性な誘導体の少なくとも1つと、その医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤とを含有する医薬組成物に関する。

【0017】

本発明の第四の態様は、心血管障害、呼吸器障害、代謝障害、皮膚障害、骨障害、神経炎症および/または神経変性障害、腎疾患、生殖障害、目および/または水晶体に影響を及ぼす疾患および/または内耳に影響を及ぼす病状、炎症性障害、肝疾患、疼痛、癌、アレルギー性障害、外傷性症状、敗血症性ショック、出血性ショックおよびアナフィラキシーショック、胃腸系の疾患または障害、血管新生および血管新生に依存する病状および/またはその他の疾患、および還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸オキシダーゼ(NADPHオキシダーゼ)に関連する障害から選択される疾患または病状を治療または予防する医薬組成物を調製するための、本発明のピラゾロペリジン誘導体、並びにその医薬的に許容される塩および医薬的に活性な誘導体の使用にある。

【0018】

本発明の第五の態様は、心血管障害、呼吸器障害、代謝障害、皮膚障害、骨障害、神経炎症および/または神経変性障害、腎疾患、生殖障害、目および/または水晶体に影響を及ぼす疾患および/または内耳に影響を及ぼす病状、炎症性障害、肝疾患、疼痛、癌、アレルギー性障害、外傷性症状、敗血症性ショック、出血性ショックおよびアナフィラキシーショック、胃腸系の疾患または障害、血管新生および血管新生に依存する病状、および

10

20

30

40

50

還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリソ酸オキシダーゼ (NADPHオキシダーゼ) に関連する他の疾患および/または障害から選択される疾患または病状を患う患者を治療する方法に関する。この方法は、式 (I) のピラゾロピペリジン誘導体 (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  および  $R^{17}$  は、以下に定義するとおりである。) 並びにその互変異性体、幾何異性体、光学的に活性な形態、医薬的に許容される塩および医薬的に活性な誘導体を、これを必要とする患者に投与することを含んでなる。

【0019】

本発明の第六の態様は、心血管障害、呼吸器障害、代謝障害、皮膚障害、骨障害、神経炎症および/または神経変性障害、腎疾患、生殖障害、目および/または水晶体に影響を及ぼす疾患および/または内耳に影響を及ぼす状態、炎症性障害、肝疾患、疼痛、癌、アレルギー性障害、外傷性症状、敗血症性ショック、出血性ショックおよびアナフィラキシーショック、胃腸系の疾患または障害、血管新生、血管新生に依存する病状、および還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリソ酸オキシダーゼ (NADPHオキシダーゼ) に関連する他の疾患および/または障害から選択される疾患または病状を治療するための、式 (I) のピラゾロピペリジン誘導体 (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  および  $R^{17}$  は、以下に定義するとおりである。) 並びにその互変異性体、幾何異性体、光学的に活性な形態、医薬的に許容される塩および医薬的に活性な誘導体に関する。

10

【0020】

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。

20

【発明を実施するための形態】

【0021】

以下の段落は、本発明の化合物を構成する種々の化学的部位の定義を与えており、他に明記されている定義がより広い定義を与える場合を除き、この定義を明細書および特許請求の範囲全体に一律に適用するものとする。

【0022】

用語「アルキル」は、単独で使用する場合、または他の用語と組み合わせて用いる場合、炭素原子を 1 ~ 20 個含む一価アルキル基を指す、直鎖または分枝鎖の  $C_1 \sim C_{20}$  アルキルを含む。この用語の例は、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*s*-ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、1-エチルプロピル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、2,2-ジメチルプロピル、*n*-ヘキシル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、*n*-ヘプチル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、*n*-デシル、テトラヒドロゲラニル、*n*-ドデシル、*n*-トリデシル、*n*-テトラデシル、*n*-ペンタデシル、*n*-ヘキサデシル、*n*-オクタデシル、*n*-ノナデシル、*n*-エイコサニルなどの基である。好ましくは、これらは、 $C_1 \sim C_9$  アルキル、より好ましくは、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、特に好ましくは  $C_1 \sim C_4$  アルキルを含み、別の言い方をすると、それぞれ、炭素原子を 1 ~ 9 個含む一価アルキル基、炭素原子を 1 ~ 6 個含む一価アルキル基、炭素原子を 1 ~ 4 個含む炭素原子を指す。特に、これらは  $C_1 \sim C_6$  アルキルを含む。

30

40

【0023】

用語「アルケニル」は、単独で使用する場合、または他の用語と組み合わせて用いる場合、直鎖または分枝鎖の  $C_2 \sim C_{20}$  アルケニルを含む。任意の利用可能な位置に任意の利用可能な数の二重結合があってもよく、二重結合の配置は、(E)配置または(Z)配置であってもよい。この用語の例は、例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、

50

1 - オクテニル、ゲラニル、1 - デセニル、1 - テトラデセニル、1 - オクタデセニル、9 - オクタデセニル、1 - エイコセニル、3, 7, 11, 15 - テトラメチル - 1 - ヘキサデセニルなどの基である。好ましくは、これらは、 $C_2 \sim C_8$  アルケニル、より好ましくは  $C_2 \sim C_6$  アルケニルを含む。中でも特に好ましいのは、ビニルまたはエテニル ( $-CH=CH_2$ )、 $n - 2$  - プロペニル (アリル、 $-CH_2CH=CH_2$ )、イソプロペニル、1 - プロペニル、2 - メチル - 1 - プロペニル、1 - ブテニル、2 - ブテニル、および 3 - メチル - 2 - ブテニルなどである。

【0024】

用語「アルキニル」は、単独で使用する場合、または他の用語と組み合わせて用いる場合、直鎖または分枝鎖の  $C_2 \sim C_{20}$  アルキニルを含む。任意の利用可能な位置に任意の利用可能な数の三重結合があってもよい。この用語の例は、例えば、炭素数が 2 ~ 20 であってもよく、場合により二重結合があってもよいアルキニル基、例えば、エチニル ( $-C \equiv CH$ )、1 - プロピニル、2 - プロピニル (プロパルギル:  $-CH_2C \equiv CH$ )、2 - ブチニル、2 - ペンテン - 4 - イニルなどがある。特に、これらは、 $C_2 \sim C_8$  アルキニル、より好ましくは  $C_2 \sim C_6$  アルキニルなどを含む。好ましくは、これらは、炭素原子を 2 ~ 6 個含み、少なくとも 1 箇所または 2 箇所のアルキニル不飽和部を含む基を指す  $C_2 \sim C_6$  アルキニルを含む。

10

【0025】

用語「ヘテロアルキル」は、 $C_1 \sim C_{12}$  - アルキル、好ましくは、 $C_1 \sim C_6$  - アルキルを指し、少なくとも 1 つの炭素が、O、N または S から選択されるヘテロ原子と置き換わっており、2 - メトキシエチルなどを含む。

20

【0026】

用語「アリール」は、単環を含む炭素原子が 6 ~ 14 個の不飽和芳香族炭素環基 (例えば、フェニル)、または複数の縮合環を含む炭素原子が 6 ~ 14 個の不飽和芳香族炭素環基 (例えば、インデニル、ナフチル) を指す。アリールとしては、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントレニルなどが挙げられる。

【0027】

用語「 $C_1 \sim C_6$  アルキルアリール」は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル置換基を含むアリール基を指し、メチルフェニル、エチルフェニルなどを含む。

【0028】

用語「アリール  $C_1 \sim C_6$  アルキル」は、アリール置換基を含む  $C_1 \sim C_6$  アルキル基を指し、3 - フェニルプロパニル、ベンジルなどを含む。

30

【0029】

用語「ヘテロアリール」は、単環ヘテロ芳香族、または二環もしくは三環の縮合環ヘテロ芳香族基を指す。ヘテロ芳香族基の特定の例としては、場合により置換されていてもよいピリジル、ピローリル、ピリミジニル、フリル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - トリアジニル、1, 2, 3 - トリアジニル、ベンゾフリル、[2, 3 - ジヒドロ]ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イソベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、3H - インドリル、ベンズイミダゾリル、イミダゾ [1, 2 - a] ピリジル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサ - ゾリル、キノリジニル、キナゾリニル、フタラジニル、キノキサリニル、シンノリニル、ナフチリジニル、ピリド [3, 4 - b] ピリジル、ピリド [3, 2 - b] ピリジル、ピリド [4, 3 - b] ピリジル、キノリル、イソキノリル、テトラゾリル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイソキノリル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、キサントレニル、またはベンゾキノリルが挙げられる。

40

【0030】

用語「 $C_1 \sim C_6$  アルキルヘテロアリール」は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル置換基を含むヘテ

50

ロアリアル基を指し、メチルフリルなどを含む。

【0031】

用語「ヘテロアリアル $C_1 \sim C_6$ アルキル」は、ヘテロアリアル置換基を含む $C_1 \sim C_6$ アルキル基を指し、フリルメチルなどを含む。

【0032】

用語「 $C_2 \sim C_6$ アルケニルアリアル」は、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル置換基を含むアリアル基を指し、ビニルフェニルなどを含む。

【0033】

用語「アリアル $C_2 \sim C_6$ アルケニル」は、アリアル置換基を含む $C_2 \sim C_6$ アルケニル基を指し、フェニルビニルなどを含む。

10

【0034】

用語「 $C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリアル」は、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル置換基を含むヘテロアリアル基を指し、ビニルピリジニルなどを含む。

【0035】

用語「ヘテロアリアル $C_2 \sim C_6$ アルケニル」は、ヘテロアリアル置換基を含む $C_1 \sim C_6$ アルケニル基を指し、ピリジニルビニルなどを含む。

【0036】

用語「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル」は、単環を含む炭素原子が3~8個の飽和炭素環基（例えば、シクロヘキシル）、または複数の縮合環を含む炭素原子が3~8個の飽和炭素環基（例えば、ノルボルニル）を指す。 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキルとしては、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルニルなどが挙げられる。

20

【0037】

用語「ヘテロシクロアルキル」は、上の定義にしたがう $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基のうち、3個までの炭素原子が、O、S、NRからなる群から選択されるヘテロ原子と置き換わっており、Rは、水素またはメチルであると定義される基を指す。ヘテロシクロアルキルとしては、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニルなどが挙げられる。

【0038】

用語「 $C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル」は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル置換基を含む $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル基を指し、メチルシクロペンチルなどを含む。

30

【0039】

用語「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」は、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル置換基を含む $C_1 \sim C_6$ アルキル基を指し、3-シクロペンチルプロピルなどを含む。

【0040】

用語「 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクロアルキル」は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル置換基を含むヘテロシクロアルキル基を指し、4-メチルピペリジニルなどを含む。

【0041】

用語「ヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」は、ヘテロシクロアルキル置換基を含む $C_1 \sim C_6$ アルキル基を指し、(1-メチルピペリジン-4-イル)メチルなどを含む。

40

【0042】

用語「カルボキシ」は、 $-C(O)OH$ 基を指す。

【0043】

用語「カルボキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル」は、カルボキシ置換基を含む $C_1 \sim C_6$ アルキル基を指し、2-カルボキシエチルなどを含む。

【0044】

用語「アシル」は、 $-C(O)R$ 基を指し（ここでRとしては、H、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、好ましくは「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「アリアル」、「ヘテロアリアル」、「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリアル $C_1 \sim C_6$ アルキ

50

ル」、「ヘテロアリーール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」、または「ヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」が挙げられる)、アセチルなどを含む。

## 【0045】

用語「アシル $C_1 \sim C_6$ アルキル」は、アシル置換基を含む $C_1 \sim C_6$ アルキル基を指し、2-アセチルエチルなどを含む。

## 【0046】

用語「アシルアリーール」は、アシル置換基を含むアリーール基を指し、2-アセチルフェニルなどを含む。

## 【0047】

用語「アシルオキシ」は、 $-OC(O)R$ 基を指し(ここでRとしては、H、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリーール」、「ヘテロアリーール」、「アリーール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「ヘテロアリーール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「アリーール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「ヘテロアリーール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「アリーール $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「ヘテロアリーール $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」、または「ヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」が挙げられる)、アセチルオキシなどを含む。

10

## 【0048】

用語「アシルオキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル」は、アシルオキシ置換基を含む $C_1 \sim C_6$ アルキル基を指し、2-(エチルカルボニルオキシ)エチルなどを含む。

20

## 【0049】

用語「アルコキシ」は、 $-OR$ 基を指し、ここでRとしては、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「アリーール」、「ヘテロアリーール」、「アリーール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、または「ヘテロアリーール $C_1 \sim C_6$ アルキル」が挙げられる。好ましいアルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、フェノキシなどが挙げられる。

## 【0050】

用語「アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル」は、アルコキシ置換基を含む $C_1 \sim C_6$ アルキル基を指し、メトキシエチルなどを含む。

## 【0051】

用語「アルコキシカルボニル」は、 $-C(O)OR$ 基を指し、ここでRとしては、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「アリーール」、「ヘテロアリーール」、「アリーール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「ヘテロアリーール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、または「ヘテロアルキル」が挙げられる。

30

## 【0052】

用語「アルコキシカルボニル $C_1 \sim C_6$ アルキル」は、アルコキシカルボニル置換基を含む $C_1 \sim C_6$ アルキル基を指し、2-(ベンジルオキシカルボニル)エチルなどを含む。

## 【0053】

用語「アミノカルボニル」は、 $-C(O)NRR'$ 基を指し(ここで、RおよびR'は、各々独立して、H、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、アリーール、ヘテロアリーール、「アリーール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、または「ヘテロアリーール $C_1 \sim C_6$ アルキル」である)、N-フェニルカルボニルなどを含む。

40

## 【0054】

用語「アミノカルボニル $C_1 \sim C_6$ アルキル」は、アミノカルボニル置換基を含むアルキル基を指し、2-(ジメチルアミノカルボニル)エチル、N-エチルアセトアミジル、N,N-ジエチル-アセトアミジルなどを含む。

## 【0055】

用語「アシルアミノ」は、 $-NRC(O)R'$ 基を指し(ここで、RおよびR'は、各々独立して、H、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「 $C_2 \sim C_6$ ア

50

ルキニル」、「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリーール」、「ヘテロアリーール」、「アリーール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「ヘテロアリーール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「アリーール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「ヘテロアリーール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「アリーール $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「ヘテロアリーール $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「シクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」、または「ヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」である)、アセチルアミノなどを含む。

## 【0056】

用語「アシルアミノ $C_1 \sim C_6$ アルキル」は、アシルアミノ置換基を含む $C_1 \sim C_6$ アルキル基を指し、2-(プロピオニルアミノ)エチルなどを含む。

## 【0057】

用語「ウレイド」は、 $-NRC(O)NR'R''$ 基を指し、ここで、R、R'およびR''は、各々独立して、H、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「アルキニル」、「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「 $C_1 \sim C_6$ アリーール」、「ヘテロアリーール」、「アリーール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「ヘテロアリーール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「アリーール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「ヘテロアリーール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「アリーール $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「ヘテロアリーール $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「シクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」、または「ヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」であり、そして、R'およびR''は、これらが結合している窒素原子と共に、場合により3~8員環のヘテロシクロアルキル環を形成していてもよい。

10

## 【0058】

用語「ウレイド $C_1 \sim C_6$ アルキル」は、ウレイド置換基を含む $C_1 \sim C_6$ アルキル基を指し、2-(N'-メチルウレイド)エチルなどを含む。

20

## 【0059】

用語「カルバメート」は、 $-NRC(O)OR'$ 基を指し、ここで、RおよびR'は、各々独立して、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリーール」、「ヘテロアリーール」、「 $C_1 \sim C_6$ アルキルアリーール」、「ヘテロアリーール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「アリーール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「ヘテロアリーール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「アリーール $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「ヘテロアリーール $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「シクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」、または「ヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」であり、場合により、Rは、水素であってもよい。

30

## 【0060】

用語「アミノ」は、 $-NRR'R''$ 基を指し、ここで、RおよびR'は、各々独立して、H、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「アリーール」、「ヘテロアリーール」、「 $C_1 \sim C_6$ アルキルアリーール」、「 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリーール」、「シクロアルキル」、または「ヘテロシクロアルキル」であり、そして、R'およびR''は、これらが結合している窒素原子と共に、場合により3~8員環のヘテロシクロアルキル環を形成していてもよい。

## 【0061】

用語「アミノアルキル」は、アミノ置換基を含むアルキル基を指し、2-(1-ピロリジニル)エチルなどを含む。

40

## 【0062】

用語「アンモニウム」は、正に帯電した $-N^+RR'R''$ 基を指し、ここで、R、R'およびR''は、各々独立して、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「 $C_1 \sim C_6$ アルキルアリーール」、「 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリーール」、「シクロアルキル」、または「ヘテロシクロアルキル」であり、そして、R'およびR''は、これらが結合している窒素原子と共に、場合により3~8員環のヘテロシクロアルキル環を形成していてもよい。

## 【0063】

用語「アンモニウムアルキル」は、アンモニウム置換基を含むアルキル基を指し、1-エチルピロリジニウムなどを含む。

## 【0064】

50

用語「ハロゲン」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子を指す。

【0065】

用語「スルホニルオキシ」は、 $-OSO_2-R$ 基を指し、ここでRは、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、ハロゲンで置換された「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、例えば、 $-OSO_2-CF_3$ 基、「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「アルキニル」、「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「アリール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「ヘテロアリール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「アリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「ヘテロアリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「アリール $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「ヘテロアリール $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「シクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」、または「ヘテロシクロアルキルアルキル」から選択される。

10

【0066】

用語「スルホニルオキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル」は、スルホニルオキシ置換基を含むアルキル基を指し、2-(メチルスルホニルオキシ)エチルなどを含む。

【0067】

用語「スルホニル」は、「 $-SO_2-R$ 」基を指し、ここでRは、「アリール」、「ヘテロアリール」、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、ハロゲンで置換された「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、例えば、 $-SO_2-CF_3$ 基、「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「アリール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「ヘテロアリール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「アリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「ヘテロアリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「アリール $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「ヘテロアリール $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「シクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」、または「ヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」から選択される。

20

【0068】

用語「スルホニル $C_1 \sim C_6$ アルキル」は、スルホニル置換基を含むアルキル基を指し、2-(メチルスルホニル)エチルなどを含む。

【0069】

用語「スルフィニル」は、「 $-S(O)-R$ 」基を指し、ここでRは、「アルキル」、ハロゲンで置換された「アルキル」、例えば、 $-SO-CF_3$ 基、「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「アリール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「ヘテロアリール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「アリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「ヘテロアリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「アリール $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「ヘテロアリール $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」、または「ヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」から選択される。

30

【0070】

用語「スルフィニルアルキル」は、スルフィニル置換基を含むアルキル基を指し、2-(メチルスルフィニル)エチルなどを含む。

【0071】

用語「スルファニル」は、 $-S-R$ 基を指し、ここでRとしては、H、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、ハロゲンで置換された「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、例えば、 $-S-CF_3$ 基、「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「アリール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「ヘテロアリール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「アリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「ヘテロアリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「アリール $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「アルキニルヘテロアリール」、「シクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」、または「ヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」が挙げられる。好ましいスルファニル基としては、メチルスルファニル、エチルスルファニルなどが挙げられる。

40

【0072】

用語「スルファニル $C_1 \sim C_6$ アルキル」は、スルファニル置換基を含む $C_1 \sim C_5$ -

50



アルキル基を指し、2 - (エチルスルファニル)エチルなどを含む。

【0073】

用語「スルホニルアミノ」は、 $-NRSO_2-R'$ 基を指し、ここで、RおよびR'は、各々独立して、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリーール」、「ヘテロアリーール」、「アリーール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「ヘテロアリーール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「アリーール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「ヘテロアリーール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「アリーール $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「ヘテロアリーール $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」、または「ヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」である。

10

【0074】

用語「スルホニルアミノ $C_1 \sim C_6$ アルキル」は、スルホニルアミノ置換基を含むアルキル基を指し、2 - (エチルスルホニルアミノ)エチルなどを含む。

【0075】

用語「アミノスルホニル」は、 $-SO_2-NRR'$ 基を指し、ここで、RおよびR'は、各々独立して、H、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリーール」、「ヘテロアリーール」、「アリーール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「ヘテロアリーール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「アリーールアルケニル」、「ヘテロアリーール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「アリーール $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「ヘテロアリーール $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」、または「ヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」であり、そして、RおよびR'は、これらが結合している窒素原子と共に、場合により3～8員環のヘテロシクロアルキル環を形成していてもよい。アミノスルホニル基としては、シクロヘキシルアミノスルホニル、ピペリジニルスルホニルなどが挙げられる。

20

【0076】

用語「アミノスルホニル $C_1 \sim C_6$ アルキル」は、アミノスルホニル置換基を含む $C_1 \sim C_6$ アルキル基を指し、2 - (シクロヘキシルアミノスルホニル)エチルなどを含む。

【0077】

個々の置換基の定義によって他の意味であるように制限されていない限り、上記の置換基はすべて、すべて場合により置換されていてもよいものとして理解すべきである。

30

【0078】

個々の置換基の定義によって他の意味であるように制限されていない限り、用語「置換された」は、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「 $C_1 \sim C_6$ アルキルアリーール」、「 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリーール」、「 $C_1 \sim C_6$ アルキルシクロアルキル」、「 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクロアルキル」、「アミノ」、「アミノスルホニル」、「アンモニウム」、「アルコキシ」、「アシルアミノ」、「アミノカルボニル」、「アリーール」、「ヘテロアリーール」、「スルフィニル」、「スルホニル」、「スルホンアミド」、「アルコキシ」、「アルコキシカルボニル」、「カルバメート」、「スルファニル」、「ハロゲン」、トリハロメチル、シアノ、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロなどからなる群から選択される1～5個の置換基で置換された基を指す。

40

【0079】

用語「医薬的に許容される塩または錯体」は、以下に特定する式(I)の化合物の塩または錯体を指す。このような塩の例としては、それらに限定されないが、式(I)の化合物と、有機塩基または無機塩基(例えば、アルカリ金属(ナトリウム、カリウムもしくはリチウム)、アルカリ土類金属(例えば、カルシウムまたはマグネシウム)からなる群から選択されるものなどの金属カチオンの水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩)との反応、あるいは、一級、二級または三級の有機アルキルアミンとの反応によって作られる塩基付加塩が挙げられる。メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、

50

ジエチルアミン、トリエチルアミン、モルホリン、N - Me - D - グルカミン、N , N ' - ビス ( フェニルメチル ) - 1 , 2 - エタンジアミン、トロメタミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、N - メチルモルホリン、プロカイン、ピペリジン、ピペラジンなどから誘導されるアミン塩が、本発明の範囲に入ると想定されている。

【 0 0 8 0 】

また、無機酸 ( 例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など ) を用いて作られる酸付加塩、および有機酸 ( 例えば、酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、フマル酸、マレイン酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パモ酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、ポリガラクトロン酸 ) を用いて作られる酸付加塩から作られる塩も含まれる。

10

【 0 0 8 1 】

「医薬的に活性化誘導体」は、受容者に投与する際、本明細書に開示した活性を直接的または間接的に与えることが可能な任意の化合物を指す。用語「間接的に」は、内因性酵素または代謝によって薬物の活性形態に変換され得るプロドラッグも包含する。プロドラッグは、化学的または代謝的に分解可能な基を有し、NADPHオキシダーゼ阻害活性を示す本発明の化合物の誘導体であり、また、生理学的条件で加溶媒分解によって *in vivo* で医薬的に活性化化合物に変換することが可能な化合物である。さらに、本発明は、本発明の化合物の任意の互変異性体を包含する。

【 0 0 8 2 】

用語「心血管の障害または疾患」は、アテローム性動脈硬化症、特に、限定されないが、高血圧、I型糖尿病またはII型糖尿病の心血管系の合併症、内膜過形成、冠動脈性心疾患、脳、冠動脈または動脈の血管攣縮、内皮機能不全、鬱血性心不全を含む心不全、末梢動脈疾患、再狭窄、ステントによって生じる外傷、卒中、虚血性発作、血管の合併症 ( 例えば、臓器移植後の )、心筋梗塞、高血圧、アテローム斑の生成、血小板凝集、狭心症、動脈瘤、大動脈解離、虚血性心疾患、心臓肥大、肺動脈塞栓、深部静脈血栓症を含む血栓事象、臓器移植のときのような、血流の回復または酸素送達の回復により虚血後に生じる損傷、開心術、血管形成術、出血性ショック、心臓、脳、肝臓、腎臓、網膜および腸を含む虚血性臓器の血管形成術などの、内皮機能不全に関連する疾患または障害を含む。

20

【 0 0 8 3 】

用語「呼吸器の障害または疾患」は、気管支喘息、気管支炎、アレルギー性鼻炎、成人呼吸症候群、嚢胞性繊維症、肺のウイルス感染 ( インフルエンザ )、肺高血圧、特発性肺線維症、および慢性閉塞性肺疾患 ( COPD ) を含む。

30

【 0 0 8 4 】

用語「アレルギー性障害」としては、枯草熱および喘息が挙げられる。

【 0 0 8 5 】

用語「外傷性症状」としては、多発外傷が挙げられる。

【 0 0 8 6 】

用語「代謝に影響を及ぼす疾患または障害」としては、肥満、メタボリック症候群、I型糖尿病が挙げられる。

40

【 0 0 8 7 】

用語「皮膚の疾患または障害」としては、乾癬、湿疹、皮膚炎、創傷治癒、および瘢痕形成が挙げられる。

【 0 0 8 8 】

用語「骨障害」としては、骨粗鬆症 ( osteoporosis )、骨粗鬆症 ( osteoporosis )、骨硬化症、歯周炎、副甲状腺機能亢進症が挙げられる。

【 0 0 8 9 】

用語「神経変性疾患または障害」は、中枢神経系 ( CNS ) の変性または変化、特にニューロンレベルでの変性または変化を特徴とする疾患または状態を含み、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、てんかん、および

50

筋ジストロフィーを含む。さらに、神経炎症および脱髄の状態または疾患、例えば、白質脳症、および大脳白質萎縮症を含む。

【0090】

用語「脱髄」は、軸索の周囲にあるミエリンの変性を含むCNSの状態または疾患を指している。本発明に関し、脱髄疾患という用語は、細胞の髄鞘を除去するプロセスを含む状態、例えば、多発性硬化症、進行性多巣性白質脳症(PML)、ミエロパシー、CNS内の自己反応性白血球が関わる神経状態、先天性代謝障害、異常な髄鞘形成を伴うニューロパシー、薬物によって誘発される脱髄、放射線によって誘発される脱髄、先天的な脱髄状態、プリオンによって誘発される脱髄状態、脳炎によって誘発される脱髄、または脊髄損傷を含むことを意図している。好ましくは、状態は、多発性硬化症である。

10

【0091】

用語「腎臓の疾患または障害」は、糖尿病性腎症、腎不全、腎臓の線維症、糸球体腎炎、アミノグリコシドおよび白金化合物の腎臓毒性、並びに過活動膀胱を含む。特定の実施形態では、本発明のこの用語は、慢性の腎疾患または障害を含む。

【0092】

用語「生殖の障害または疾患」は、勃起障害、不妊障害、前立腺肥大、および良性の前立腺肥大を含む。

【0093】

用語「目および/または水晶体に影響を及ぼす疾患または障害」は、糖尿病性白内障を含む白内障、白内障手術後の水晶体の再角膜混濁、並びに糖尿病性および他の形態の網膜症を含む。

20

【0094】

用語「内耳に影響を及ぼす状態」は、老人性難聴、耳鳴り、メニエール病、他の平衡障害、卵形嚢の結石、前庭片頭痛、騒音性難聴、および薬物によって誘発される難聴(中毒性難聴)を含む。

【0095】

用語「炎症性の障害または疾患」は、炎症性腸疾患、敗血症、敗血症性ショック、成人呼吸窮迫症候群、膵炎、外傷によって誘発されるショック、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、関節リウマチ、慢性関節リウマチ、動脈硬化、脳出血、脳梗塞、心不全、心筋梗塞、乾癬、嚢胞性繊維症、卒中、急性気管支炎、慢性気管支炎、急性細気管支炎、慢性細気管支炎、変形性関節炎、痛風、脊髄炎、強直性脊椎炎、ロイター症候群、乾癬性関節炎、脊椎関節炎、若年性関節炎または若年性強直性脊椎炎、反応性関節炎、感染性関節炎または感染後関節炎、淋菌性関節炎、梅毒性関節炎、ライム病、「脈管炎症候群」によって誘発される関節炎、結節性多発動脈炎、アナフィラキシー血管炎、Luegene c肉芽腫症、リウマチ性多発筋痛、関節細胞のリウマチ、カルシウム結晶沈着関節炎、偽痛風、関節以外のリウマチ、滑液包炎、腱滑膜炎、上顎の炎症(テニス肘)、手根管症候群、反復使用(タイピング)による障害、関節炎の混合形態、神経障害性関節症、出血性関節炎、血管性紫斑病、肥大性骨関節症、多中心性細網組織球症、特定の疾患によって誘発される関節炎、血液の色素沈着、鎌状細胞の疾患および他のヘモグロビン異常、高リポタンパク血症、ガンマグロブリン異常症、副甲状腺機能亢進症、末端肥大症、家族性地中海熱、ベーチェット病、全身性自己免疫疾患、エリテマトーデス、多発性硬化症およびクローン病、または再発性多発性軟骨炎のような疾患、慢性炎症性腸疾患(IBD)、またはNADPHオキシダーゼを阻害するのに十分な投薬量の式(I)で表わされる化合物を、治療に有効な投薬量で哺乳動物に投与することが必要な関連する疾患を意味する。

30

40

【0096】

用語「肝疾患または肝障害」は、肝線維症、アルコール性肝線維症、脂肪変性、および非アルコール性脂肪性肝炎を含む。

【0097】

用語「関節炎」は、急性関節リウマチ、慢性関節リウマチ、クラミジア関節炎、慢性吸収性関節炎、乳び関節炎、腸疾患に由来する関節炎、フィラリア性関節炎、淋菌性関節炎

50

、痛風性関節炎、血友病性関節炎、肥厚性関節炎、若年性慢性関節炎、ライム関節炎、新生子ウマの関節炎、結節性関節炎、アルカプトン尿性関節炎、乾癬性関節炎または化膿性関節炎、またはNADPHオキシダーゼを阻害するのに十分な投薬量の式(Ⅰ)で表わされる化合物を、治療に有効な投薬量で哺乳動物に投与することが必要な関連する疾患を意味する。

【0098】

用語「疼痛」は、炎症性疼痛に関連する痛覚過敏を含む。

【0099】

用語「癌」は、癌腫(例えば、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮腫、骨膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、膵癌、乳癌、卵巣癌、腎臓癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭癌、乳頭腺癌、嚢胞腺癌、髓様癌、気管支癌、腎細胞癌、肝細胞癌、胆管癌、絨毛腫、セミノーマ、胎児性癌腫、腎芽細胞腫、頸部癌、睾丸腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、肺腺癌、膀胱癌または上皮癌)、またはNADPHオキシダーゼを阻害するのに十分な投薬量の式(Ⅰ)で表わされる化合物を、治療に有効な投薬量で哺乳動物に投与することが必要な関連する疾患を意味する。

10

【0100】

用語「胃腸系の疾患または障害」は、胃粘膜障害、虚血性腸疾患の管理、腸炎/大腸炎、癌の化学療法、または好中球減少症を含む。

【0101】

用語「血管新生」は、発芽血管新生、腸重積性血管新生、脈管形成、動脈形成、およびリンパ管形成を含む。血管新生は、既に存在する毛細血管または後毛細血管細静脈から新しい血管が形成されることであり、癌、関節炎および炎症のような病的な状態で生じる。さまざまな組織または系統だった組織で構成される臓器は、血管新生刺激を受けると、血管が侵入し得る皮膚、筋肉、消化管、結合組織、関節、骨などの組織を含む疾患状態において血管新生を助けることがある。本明細書で使用する場合、用語「血管新生に依存する病状」は、血管新生または脈管形成のプロセスを維持するか、または病的な状態を強化してしまう状態を意味するものとする。内皮細胞前駆体である血管芽細胞から生じる新しい血管の生成から、脈管形成が生じる。両プロセスによって新しい血管が形成され、血管新生に依存する病状という用語の意味に含まれる。同様に、用語「血管新生」は、本明細書

20

30

【0102】

用語「血管新生の抑制」は、新血管形成の程度、量または速度を下げるのに有効なことを意味する。組織中で内皮細胞が増殖または移動する程度、量または速度の低下に影響を与えることは、血管新生を抑制する具体例である。血管新生の抑制活性は、腫瘍の成長プロセスを標的とし、そして腫瘍組織の新血管形成が起こらない状態では、腫瘍組織は必要な栄養を得られず、成長が遅くなり、さらなる成長が止まり、退縮し、そして最終的には壊死して腫瘍が死ぬため、任意の癌の治療に特に有用である。さらに、血管新生の抑制活性は、転移の形成にも原発腫瘍の血管新生が必要であり、それ故、転移性癌細胞が原発腫瘍を出て、二次部位で成立するには、転移の成長を支える新血管形成が必要であるので、転移の形成に対して特に有効であるため、任意の癌の治療に特に有用である。

40

【0103】

本明細書において、「治療」および「治療すること」などは、一般的に、望ましい薬理的効果および生理学的効果を得ることを意味する。効果は、疾患、疾患の症状または状態を予防するか、または部分的に予防するかという観点で予防的なものであってもよく、および/または、疾患、病状、症状、または疾患に起因する有害な影響を部分的にまたは完全に治すという観点で治療的なものであってもよい。用語「治療」は、本明細書で使用する場合、哺乳動物、特にヒトの疾患のあらゆる治療を包含し、(a)疾患にかかりやすいと思われるが、まだかかっていると診断されていない被検体において、疾患が発症する

50

のを防ぐこと；(b)疾患を抑制すること、すなわち、その進行を止めること；または、疾患を軽減させること、すなわち、疾患および/またはその症状または状態を回復させることを含む。

【0104】

用語「被検体」は、本明細書で使用する場合、哺乳動物を指す。例えば、本発明で想定されている哺乳動物は、ヒト、霊長類、家畜（例えば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマ）などを含む。

【0105】

本発明に関し使用される用語「阻害剤」は、NADPHオキシダーゼの活性を完全にまたは部分的に抑制し、および/または活性酸素種(ROS)の生成を抑制または低減する分子であると定義される。

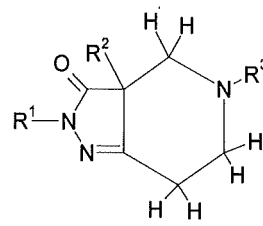
10

【0106】

本発明の化合物

一実施形態では、本発明は、式(I)のピラゾロペリジン誘導体：

【化1】



(I)

20

〔式中、R<sup>1</sup>は、H；場合により置換されていてもよいアルコキシカルボニル；場合により置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、例えば、場合により置換されていてもよいメチル（例えば、メチル）、場合により置換されていてもよいエチル（例えば、2-ヒドロキシエチル）；場合により置換されていてもよいC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル；場合により置換されていてもよいC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル；場合により置換されていてもよいアルコキシ；場合により置換されていてもよいアルコキシC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、例えば、場合により置換されていてもよいアルコキシエチル、例えば、場合により置換されていてもよいフェノキシエチル（例えば、フェノキシエチル、4-クロロフェノキシエチル）、場合により置換されていてもよいメトキシエチル（例えば、2-メトキシエチル）；場合により置換されていてもよいアミノアルキル；場合により置換されていてもよいアシル；場合により置換されていてもよいアリーール、例えば、場合により置換されていてもよいフェニル（例えば、フェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、1-メトキシフェニル、3-ベンジルオキシフェニル、1-クロロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、3-ベンゾニトリル、4-ベンゾニトリル、3-フェニルアセトアミド）；場合により置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアリーール；場合により置換されていてもよいアリーールC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、例えば、場合により置換されていてもよいアリーールメチル、例えば、場合により置換されていてもよいフェニルメチル（例えば、ベンジル、4-クロロベンジル、2-メトキシベンジル、3-メトキシベンジル、4-メトキシベンジル）；場合により置換されていてもよいヘテロアリーール、例えば、場合により置換されていてもよいベンゾジオキソイル（例えば、1,3-ベンゾジオキソール-5-イル）、場合により置換されていてもよいベンゾチアゾリル（例えば、2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル）；場合により置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルヘテロアリーール；場合により置換されていてもよいヘテロアリーールC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、例えば、場合により置換されていてもよいヘテロアリーールメチル、例えば、場合により置換されていてもよいイミダゾ[1,2,a]ピリジン-2-イルメチル（例えば、2-イミダゾ[1,2,a]ピリ

30

40

50

ジン - 2 - イルメチル) ; 場合により置換されていてもよい  $C_2 \sim C_6$  アルケニルアリアル ; 場合により置換されていてもよいアリアル  $C_2 \sim C_6$  アルケニル ; 場合により置換されていてもよい  $C_2 \sim C_6$  アルケニルヘテロアリアル ; 場合により置換されていてもよいヘテロアリアル  $C_2 \sim C_6$  アルケニル ; 場合により置換されていてもよい  $C_3 \sim C_8$  - シクロアルキル ; 場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、例えば、場合により置換されていてもよいピペリジン (例えば、(例えば、1 - メチルピペリジン - 4 - イル、2 - ピペリジン - 1 - イルエチル) ; 場合により置換されていてもよい  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $C_3 \sim C_8$  - シクロアルキル ; 場合により置換されていてもよい  $C_3 \sim C_8$  - シクロアルキル  $C_1 \sim C_6$  アルキル ; 場合により置換されていてもよい  $C_1 \sim C_6$  アルキルヘテロシクロアルキルおよび場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキル  $C_1 \sim C_6$  アルキル、例えば、場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキルエチル、例えばモルホリニルエチル (例えば、2 - モルホリン - 4 - イルエチル) または場合により置換されていてもよいピペリジンエチル (例えば、2 - ピペリニン - 1 - イルエチル) から選択されるものであり ;  $R^2$  は、H ; 場合により置換されていてもよい  $C_1 \sim C_6$  アルキル ; 場合により置換されていてもよい  $C_2 \sim C_6$  アルケニル ; 場合により置換されていてもよい  $C_2 \sim C_6$  アルキニル ; 場合により置換されていてもよいアリアル ; 場合により置換されていてもよいヘテロアリアル、例えば、場合により置換されていてもよいピリジンアルキル、例えば場合により置換されていてもよいピリジンメチル (例えば、ピリジン - 3 - イル - メチル) ; 場合により置換されていてもよい  $C_3 \sim C_8$  - シクロアルキル ; 場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキル ; 場合により置換されていてもよい  $C_3 \sim C_8$  - シクロアルキル  $C_1 \sim C_6$  アルキル ; 場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキル  $C_1 \sim C_6$  アルキル ; 場合により置換されていてもよいアリアル  $C_1 \sim C_6$  アルキル、例えば、場合により置換されていてもよいフェニルアルキル、例えば場合により置換されていてもよいフェニルメチル (例えば、ベンジル) および場合により置換されていてもよいヘテロアリアル  $C_1 \sim C_6$  アルキル、例えば、場合により置換されていてもよいヘテロアリアルメチル、例えば場合により置換されていてもよいピリジンメチル (例えば、ピリジン - 3 - イルメチル) から選択されるものであり ;  $R^3$  は、- S (O) -  $R^4$ 、- S (O)<sub>2</sub> -  $R^4$ 、場合により置換されていてもよい  $C_3 \sim C_8$  - シクロアルキル、場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキルおよび -  $C R^5 R^6 R^7$  から選択されるものであり ;  $R^4$  は、H ; 場合により置換されていてもよいアミノ ; 場合により置換されていてもよい  $C_1 \sim C_6$  アルキル、例えば、場合により置換されていてもよいメチル (例えば、メチル) ; 場合により置換されていてもよい  $C_2 \sim C_6$  アルケニル ; 場合により置換されていてもよい  $C_2 \sim C_6$  アルキニル ; 場合により置換されていてもよいアルコキシ ; 場合により置換されていてもよいアルコキシ  $C_1 \sim C_6$  アルキル、例えば、場合により置換されていてもよいアミノアルキル ; 場合により置換されていてもよいアシル ; 場合により置換されていてもよいアリアル、例えば、場合により置換されていてもよいフェニル (例えば、4 - メチルフェニル) ; 場合により置換されていてもよい  $C_1 \sim C_6$  アルキルアリアル ; 場合により置換されていてもよいアリアル  $C_1 \sim C_6$  アルキル、例えば、場合により置換されていてもよいアリアルメチル ; 場合により置換されていてもよいヘテロアリアル ; 場合により置換されていてもよい  $C_1 \sim C_6$  アルキルヘテロアリアル ; 場合により置換されていてもよいヘテロアリアル  $C_1 \sim C_6$  アルキル ; 場合により置換されていてもよい  $C_2 \sim C_6$  アルケニルアリアル ; 場合により置換されていてもよいアリアル  $C_2 \sim C_6$  アルケニル ; 場合により置換されていてもよい  $C_2 \sim C_6$  アルケニルヘテロアリアル ; 場合により置換されていてもよいヘテロアリアル  $C_2 \sim C_6$  アルケニル ; 場合により置換されていてもよい  $C_3 \sim C_8$  - シクロアルキル ; 場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキル ; 場合により置換されていてもよい  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $C_3 \sim C_8$  - シクロアルキル ; 場合により置換されていてもよい  $C_3 \sim C_8$  - シクロアルキル  $C_1 \sim C_6$  アルキル ; 場合により置換されていてもよい  $C_1 \sim C_6$  アルキルヘテロシクロアルキルおよび場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキル  $C_1 \sim C_6$  アルキルから選択されるものであり ;  $R^5$  は、H および -  $C R^8 R^9 R^{10}$  から選択さ

10

20

30

40

50

れるものであり； $R^6$ は、Hおよび $-CR^{11}R^{12}R^{13}$ から選択されるものであり； $R^7$ は、H、 $-CR^{14}R^{15}R^{16}$ および $-C(O)-R^{17}$ から選択されるものであり； $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ および $R^{17}$ は、各々独立して、H；ハロゲン；場合により置換されていてもよいアミノ；場合により置換されていてもよいアシル；場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル、例えば、場合により置換されていてもよいアルコキシアルキル、例えばアルコキシメチル（例えば、2-フェノキシメチル）；場合により置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル；場合により置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル；場合により置換されていてもよいアリーール；場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルアリーール；場合により置換されていてもよいアリーール $C_1 \sim C_6$ アルキル；場合により置換されていてもよいヘテロアリーール；場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリーール；場合により置換されていてもよいヘテロアリーール $C_1 \sim C_6$ アルキル；場合により置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニルアリーール；場合により置換されていてもよいアリーール $C_2 \sim C_6$ アルケニル；場合により置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリーール；場合により置換されていてもよいヘテロアリーール $C_2 \sim C_6$ アルケニル；場合により置換されていてもよい $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル；場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキル；場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル；場合により置換されていてもよい $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル；場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクロアルキルおよび場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるものであり； $-CR^8R^9R^{10}$ 、 $-CR^{11}R^{12}R^{13}$ または $-CR^{14}R^{15}R^{16}$ は、各々独立して、場合により置換されていてもよいアリーール、例えば、場合により置換されていてもよいフェニル（例えば、フェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、1-クロロフェニル、2-クロロフェニル、4-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、3-フルオロ-4-シアノフェニル、4-ベンジルオキシフェニル、4-メチルスルホニルフェニル、4-メチルフェニルアセトアミド、N-メチルフェニルアミド）；場合により置換されていてもよいヘテロアリーール、例えば、場合により置換されていてもよいピリジン（例えば、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、6-クロロピリジン-3-イル）；場合により置換されていてもよい $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、または場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキルから選択される、場合により置換されていてもよい環を形成してもよい。）、並びにその互変異性体、幾何異性体、光学的に活性な形態、医薬的に許容される塩、および医薬的に活性な誘導体を提供するが、ただし、この化合物は、下記からなる群から選択されるものではない。

5-メチル-2-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン；

5-エチル-2-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン；

2-フェニル-5-プロピル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン；

5-ブチル-2-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン；

5-(3-メチルブチル)-2-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン；

5-ベンジル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン(RN1093759-87-5)。

【0107】

10

20

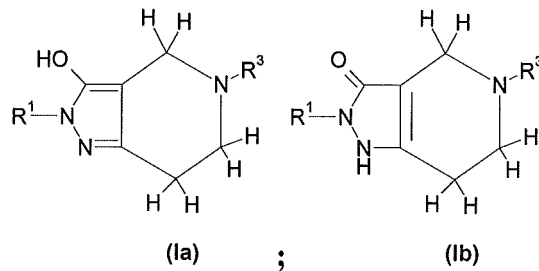
30

40

50

特定の実施形態では、本発明は、式 ( I ) の化合物の互変異性体を提供し、この互変異性体は、式 ( I a ) の化合物および式 ( I b ) の化合物：

【化 2】



10

並びにその光学的に活性な形態、医薬的に許容される塩、および医薬的に活性な誘導体から選択され、ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  および  $R^{17}$  は、詳細な説明に定義したとおりのものである。

【0108】

特定の実施形態では、以下の群から選択される式 ( I ) のピラゾロピペリジン誘導体を提供する。

5 - ベンジル - 2 - ( 4 - クロロベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；

20

5 - ベンジル - 2 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；

5 - ベンジル - 2 - [ 3 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；

5 - ベンジル - 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；

5 - ベンジル - 2 - [ 2 - ( 4 - クロロフェノキシ ) エチル ] - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；

5 - ベンジル - 2 - メチル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；

30

2 - ベンジル - 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；

2 - ベンジル - 5 - ( 3 - クロロベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；

2 - ベンジル - 5 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；

2 , 5 - ジベンジル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；

5 - ベンジル - 2 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；

40

5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；

5 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；

5 - ( 3 - クロロベンジル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；

2 - ベンジル - 5 - ( 3 - メトキシベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；

2 - ベンジル - 5 - ( 3 , 5 - ジメトキシベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；

50



2 - [ 2 - ( 4 - クロロフェノキシ ) エチル ] - 5 - ( 4 - メトキシベンジル ) オクタ  
ヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ  
- 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

2 - ベンジル - 5 - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサ  
ヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

2 - ベンジル - 5 - ( 3 , 5 - ジクロロベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサ  
ヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

2 - ベンジル - 5 - ( 2 , 4 - ジクロロベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサ  
ヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

5 - ベンジル - 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒド  
ロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 ,  
7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

5 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) ベンジル ] - 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 , 2 ,  
4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

5 - ( 3 - クロロベンジル ) - 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 ,  
7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

5 - ベンジル - 2 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒド  
ロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

5 - ( 2 - クロロベンジル ) - 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 ,  
7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

4 - { [ 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 - ヘキ  
サヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル

5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - 1 , 2 , 4  
, 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - ( 3 - メトキシベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 ,  
7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - ( 2 - メトキシベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 ,  
7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

2 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 5 - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) - 1 , 2 , 4 , 5  
, 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

5 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 ,  
7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

5 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 2 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - 1 , 2 ,  
4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7  
- ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

5 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 1 , 2 ,  
4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

2 - ( 1 , 3 - ベンゾジオキサール - 5 - イル ) - 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 1 ,  
2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

;

2 - ( 1 , 3 - ベンゾジオキサール - 5 - イル ) - 5 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1  
, 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

5 - ( 2 , 4 - ジクロロベンジル ) - 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5  
, 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 ,  
7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

10  
20  
30  
40  
50

2 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサ  
 ヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

2 - ( 2 - メトキシベンジル ) - 5 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1, 2, 4, 5, 6  
 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

2 - ( 3 - メトキシベンジル ) - 5 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1, 2, 4, 5, 6  
 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

4 - [ ( 2 - ベンジル - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 5 H -  
 ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ) メチル ] ベンゾニトリル ;

2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 5 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1, 2, 4, 5, 6  
 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

4 - { [ 2 - ( 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ) - 3 - オキソ - 1, 2, 3,  
 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル  
 } ベンゾニトリル ;

3 - [ 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 3 - オキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒ  
 ドロ - 2 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 2 - イル ] ベンゾニトリル ;

5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1, 2, 4, 5, 6,  
 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 1, 2, 4,  
 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

3 a - ベンジル - 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - メチル - 2, 3 a, 4, 5, 6,  
 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

5 - ( 2 - フェノキシエチル ) - 2 - フェニル - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒド  
 ロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

4 - { [ 2 - ( 2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 3 - オキソ - 1  
 , 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 5 - イ  
 ル ] メチル } ベンゾニトリル ;

N - { 4 - [ ( 3 - オキソ - 2 - フェニル - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ -  
 5 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ) メチル ] フェニル } アセトアミド ;

N - メチル - 4 - [ ( 3 - オキソ - 2 - フェニル - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒ  
 ドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ) メチル ] ベンズアミド ;

4 - [ 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 3 - オキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒ  
 ドロ - 2 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 2 - イル ] ベンゾニトリル ;

5 - ( メチルスルホニル ) - 2 - フェニル - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ -  
 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 2 - フェニル - 1, 2, 4, 5, 6, 7  
 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

4 - { [ 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキ  
 サヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル  
 ;

4 - { [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサ  
 ヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル ;

2 - ( 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ) - 5 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロベ  
 ンジル ) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリ  
 ジン - 3 - オン ;

5 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) - 2 - ( 2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチア  
 ザール - 6 - イル ) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3  
 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

4 - { [ 2 - ( 3 - メトキシベンジル ) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキ  
 サヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル  
 ;

10

20

30

40

50

2 - (2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;

5 - (4 - クロロベンジル) - 2 - (2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;

2 - ベンジル - 5 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;

3 - { [2 - (2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル]メチル}ベンゾニトリル;

2 - (2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 5 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;

3 - [(2 - ベンジル - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル)メチル]ベンゾニトリル;

4 - { [2 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル]メチル}ベンゾニトリル;

3 - フルオロ - 4 - { [2 - (2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル]メチル}ベンゾニトリル;

2 - (1, 3 - ベンゾジオキサール - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)ベンジル] - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;

2 - (1, 3 - ベンゾジオキサール - 5 - イル) - 5 - [3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;

2 - (3 - メトキシベンジル) - 5 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;

2 - (2 - メトキシベンジル) - 5 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;

4 - { [2 - (2 - メトキシベンジル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル]メチル}ベンゾニトリル;

2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;

3 - [3 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 2H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 2 - イル]ベンゾニトリル;

4 - { [3 - オキソ - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル) - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル]メチル}ベンゾニトリル;

N - {3 - [3 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 2H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 2 - イル]フェニル}アセトアミド;

2 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;

4 - { [2 - (2 - フルオロフェニル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 5H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル]メチル}ベンゾニトリル;

;

10

20

30

40

50

5 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

N - { 3 - [ 5 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) - 3 - オキソ - 1 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 2 - イル ] フェニル } アセトアミド ;

4 - { [ 2 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル ;

5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - メチル - 3 a - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 2 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

2 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 5 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

5 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

3 - [ 5 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) - 3 - オキソ - 1 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 2 - イル ] ベンゾニトリル ;

3 - { 3 - オキソ - 5 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] - 1 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 2 - イル } ベンゾニトリル ;

3 - { 5 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 - オキソ - 1 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 2 - イル } ベンゾニトリル ;

2 - ベンジル - 5 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

5 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 2 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

5 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 2 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

2 - ベンジル - 5 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

4 - { 5 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 - オキソ - 1 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 2 - イル } ベンゾニトリル ;

2 - ベンジル - 5 - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

2 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 5 - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

5 - ( 2 - クロロベンジル ) - 2 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

10

20

30

40

50

2 - ベンジル - 5 - (メチルスルホニル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン; および

2 - (イミダゾ [ 1, 2 - a ] ピリジン - 2 - イルメチル) - 5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン。

【 0 1 0 9 】

#### 組成物

本発明は、医学的障害、特に、NADPHオキシダーゼが介在する障害、例えば、心血管障害または疾患、呼吸器障害または疾患、代謝に影響を及ぼす疾患または障害、皮膚障害、骨障害、神経炎症障害、神経変性障害、腎疾患、生殖障害、目および/または水晶体に影響を及ぼす疾患または障害、内耳に影響を及ぼす病状、炎症性障害または疾患、肝疾患、疼痛、癌、血管新生、血管新生に依存する病状、および/または胃腸系の疾患または障害を患う患者、好ましくは、哺乳動物患者、最も好ましくは、ヒト患者を治療する組成物としての医薬薬剤または治療薬剤および方法を提供する。

10

【 0 1 1 0 】

本発明の医薬組成物は、一種以上のピラゾロピペリジン誘導体を本明細書に記載するいずれかの形態で含有していてもよい。本発明の組成物は、さらに一種以上の医薬的に許容される付加成分、例えば、ミョウバン、安定化剤、抗微生物剤、バッファー、着色剤、香味剤、アジュバントなどを含んでいてもよい。

20

【 0 1 1 1 】

本発明の化合物は、従来から使用されているアジュバント、担体、希釈剤または賦形剤とともに医薬組成物およびその単位投薬量の形態で製し、そして、固体（例えば、錠剤または充填されたカプセル剤）、または液体（例えば、液剤、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤、もしくはこれらで充填されたカプセル剤）として使用可能なすべての経口用の形態で、あるいは、非経口（皮下を含む）用途のための注射可能な滅菌溶液の形態でセットすることができる。このような医薬組成物およびその単位投薬形態は、従来の比率で成分を含んでいてもよく、付加活性化化合物または成分をととも用いても、または用いなくてもよく、このような単位投薬形態は、使用すべき目的の1日投薬範囲に合う任意の適切な有効量の活性成分を含有していてもよい。本発明の組成物は、好ましくは注射可能なものである。

30

【 0 1 1 2 】

本発明の組成物は、液体製剤であってもよく、水系または油系の懸濁剤、液剤、乳剤、シロップ剤、およびエリキシル剤を含むが、これらに限定されない。経口投与に適した液体形態は、バッファー、懸濁剤および分散剤、着色剤、香味剤などを含む適切な水系または非水系のビヒクルを含んでいてもよい。また、組成物は、水または他の適切なビヒクルを用いて使用前に再構築するための乾燥製品として製剤化されてもよい。このような液体製剤は、添加剤を含有していてもよく、懸濁剤、乳化剤、非水系ビヒクルおよび防腐剤を含むが、これらに限定されない。懸濁剤としては、ソルビトールシロップ、メチルセルロース、グルコース/糖シロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル、および水素化食用脂肪が挙げられるが、これらに限定されない。乳化剤としては、レシチン、ソルビタンモノオレエート、およびアカシアが挙げられるが、これらに限定されない。非水系ビヒクルとしては、食用油、アーモンド油、分留ココナツ油、油性エステル、プロピレングリコール、およびエチルアルコールが挙げられるが、これらに限定されない。防腐剤としては、p - ヒドロキシ安息香酸メチルまたはp - ヒドロキシ安息香酸プロピル、およびソルビン酸が挙げられるが、これらに限定されない。さらなる材料および処理技術などは、Remington's Pharmaceutical SciencesのPart 5、第21版、2005年、University of the Sciences in Philadelphia、Lippincott Williams & Wilkinsに記載されており、その内容は参照することにより本明細書に組み込まれる。

40

【 0 1 1 3 】

50

本発明の固体組成物は、従来の方法で製剤化された錠剤または薬用ドロップの形態であってもよい。例えば、経口投与用の錠剤およびカプセルは、従来賦形剤を含有していてもよく、結合剤、フィラー、滑沢剤、崩壊剤、および湿潤剤が挙げられるが、これらに限定されない。結合剤としては、シロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカント、デンプン粘液およびポリビニルピロリドンが挙げられるが、これらに限定されない。フィラーとしては、ラクトース、糖、微結晶性セルロース、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウム、およびソルビトールが挙げられるが、これらに限定されない。滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、ポリエチレングリコール、およびシリカが挙げられるが、これらに限定されない。崩壊剤としては、ジャガイモデンプン、およびデンプングリコール酸ナトリウムが挙げられるが、これらに限定されない。湿潤剤としては、ラウリル硫酸ナトリウムが挙げられるが、これに限定されない。錠剤は、当該技術分野でよく知られた方法によってコーティングされてもよい。

10

#### 【0114】

注射用組成物は、典型的には、注射可能な滅菌生理食塩水、リン酸緩衝化食塩水、または当該技術分野で知られている他の注射可能な担体に基づくものである。

#### 【0115】

本発明の組成物は、座剤として製剤化されてもよく、この坐剤は、限定されないが、ココアバターまたはグリセリドを含む座剤用基剤を含有していてもよい。また、本発明の組成物は、吸入用に製剤化されてもよく、限定されないが、乾燥粉末として投与することが可能な溶液、懸濁物、もしくはエマルションのような形態、または、ジクロロジフルオロメタンもしくはトリクロロフルオロメタンのような噴射剤を用いたエアロゾルの形態であってもよい。本発明の組成物は、限定されないが、クリーム、軟膏、ローション、ペースト、医療用膏薬、パッチまたは膜を含め、水系または非水系のビヒクルを含む経皮製剤として製剤化されてもよい。

20

#### 【0116】

本発明の組成物は、限定されないが、注射または連続的な輸液による、非経口投与用に製剤化されてもよい。注射用製剤は、油性または水性のビヒクルの懸濁物、溶液またはエマルションの形態であってもよく、限定されないが、懸濁剤、安定化剤、および分散剤のような配合剤を含有してもよい。また、組成物は、限定されないが、病原菌を含まない滅菌水のような適切なビヒクルを用いて再構築するための粉末形態で与えられてもよい。

30

#### 【0117】

本発明の組成物は、デポー製剤として製剤化されてもよく、移植または筋肉内注射によって投与されてもよい。この組成物は、適切なポリマー材料または疎水性材料（例えば、許容される油中のエマルションとして）、イオン交換樹脂を用いて製剤化されてもよく、または、難溶性の誘導體（例えば、難溶性の塩）として製剤化されてもよい。

#### 【0118】

本発明の組成物は、リポソーム製剤として製剤化されてもよい。リポソーム製剤は、目的の細胞または角質層を通り抜け、細胞膜と融合し、リポソームの内容物を細胞に送達するリポソームを含んでいてもよい。他の適切な配合物は、ニオソームを使用してもよい。ニオソームは、リポソームに似た脂質小胞であり、膜は主に非イオン性脂質で構成されており、ニオソームのいくつかの形態は、角質層を通して化合物を運ぶのに有効である。

40

#### 【0119】

本発明の化合物は、徐放形態で投与することもでき、または徐放薬物送達系から投与することもできる。代表的な徐放性材料の記載は、Remington's Pharmaceutical Sciencesに収録されている材料中に見いだすこともできる。

#### 【0120】

#### 投与形態

本発明の組成物は、限定されないが、経口、非経口、舌下、経皮、経直腸、経粘膜、局所的、吸入によって、口腔もしくは経鼻投与によって、またはこれらの組み合わせを含む任意の方法で投与されてもよい。非経口投与としては、限定されないが、静脈内、動脈内

50

、腹膜内、皮下、筋肉内、髄腔内、関節内が挙げられる。また、本発明の組成物は、インプラントの形態で投与されてもよく、これにより、組成物をゆっくりと放出させることができ、さらに、ゆっくりと制御された静脈輸液を行うことができる。好ましい実施形態では、本発明のピラゾロピペリジン誘導体は、静脈内投与または皮下投与される。

【0121】

本発明を以下の実施例によってさらに説明するが、本発明の範囲を何ら限定することを意図したものではない。

【0122】

個人に単回投与または複数回投与として投与される投薬量は、薬物動態特性、患者の病状および特徴（性別、年齢、体重、健康状態、身長）、症状の程度、現在行っている治療、治療の頻度、および所望の効果を含む種々の因子によって変わるだろう。

10

【0123】

組み合わせ

本発明の一つの実施形態によれば、本発明の化合物およびその医薬製剤を単独で投与してもよく、あるいは、癌の治療に有用な補助剤、例えば、固形腫瘍に対する従来の化学療法に使用され、そして転移の成立を調整するための物質、またはホルモン治療に使用する物質、またはプログラムされた細胞死を引き起こすことによって作用する他の分子、例えば、プレDNA分子ビルディングブロックの合成を止める薬物から選択される補助剤、例えば、メトトレキサート（Abitrexate（登録商標））、フルオロウラシル（Adrucil（登録商標））、ヒドロキシ尿素（Hydrea（登録商標））、メルカプトプリン（Purinethol（登録商標））のカテゴリーから選択される併用薬剤、例えば、細胞核のDNAを直接損傷する薬物のカテゴリーから選択される併用薬剤、例えば、シスプラチン（Platinol（登録商標））、抗生物質 - ダウノルビシン（Cerubidine（登録商標））、ドキソルビシン（Adriamycin（登録商標））、エトポシド（VePesid（登録商標））、例えば、有糸分裂紡錘体の合成または破壊に影響を及ぼす薬物のカテゴリーから選択される併用薬剤、例えば、ビンブラスチン（Velban（登録商標））、ビンクリスチン（Oncovin（登録商標））、およびパクリタキセル（Taxol（登録商標））と組み合わせ投与してもよい。

20

【0124】

本発明の別の実施形態によれば、本発明の化合物およびその医薬製剤は、細胞表面タンパク質を標的とする薬剤と組み合わせ投与されてもよい（例えば、サイトカイン受容体鎖の遺伝子導入、および受容体を標的とする細胞毒投与）。

30

【0125】

本発明の別の実施形態によれば、本発明の化合物およびその医薬製剤は、放射線治療と組み合わせ投与されてもよい。

【0126】

本発明は、本発明の化合物またはその医薬製剤の投与を包含し、ここで、本発明の化合物またはその医薬製剤は、癌の治療に有用な他の治療計画または補助薬（例えば、複数の投薬計画）の前に、これと同時に、またはこれと連続して、治療に有効な量で、個人に投与される。上記補助薬と同時に投与される本発明の化合物またはその医薬製剤は、同じ組成物または異なる組成物で投与されてもよく、同じ投与経路または異なる投与経路で投与されてもよい。

40

【0127】

別の特定の実施形態では、本発明の化合物および方法は、典型的には化学療法、ホルモン治療、または放射線治療の間に、またはその後に、本発明の化合物の投与が実施されるような、癌の治療における使用を想定している。

【0128】

別の特定の実施形態では、本発明の化合物および方法は、典型的には化学療法、ホルモン治療、または放射線治療の計画の後に、つまり腫瘍組織に血液供給および栄養を与えることによる血管新生の回復の誘発により腫瘍組織が毒物攻撃に応答する時に、本発明の化

50

合物の投与が実施されるような、癌の治療における使用を想定している。

【0129】

別の実施形態では、本発明の化合物の投与は、転移を予防するために固形腫瘍を取り除く手術の後に実施される。

【0130】

#### 患者

ある実施形態では、本発明の患者は、心血管障害または疾患を患う患者である。

【0131】

別の実施形態では、本発明の患者は、呼吸器障害または疾患を患う患者である。

【0132】

別の実施形態では、本発明の患者は、代謝に影響を及ぼす疾患または障害を患う患者である。

【0133】

別の実施形態では、本発明の患者は、皮膚障害を患う患者である。

【0134】

別の実施形態では、本発明の患者は、骨障害を患う患者である。

【0135】

別の実施形態では、本発明の患者は、神経炎症障害および/または神経変性障害を患う患者である。

【0136】

別の実施形態では、本発明の患者は、腎疾患を患う患者である。

【0137】

別の実施形態では、本発明の患者は、生殖障害を患う患者である。

【0138】

別の実施形態では、本発明の患者は、目および/または水晶体に影響を及ぼす疾患または障害、および/または内耳に影響を及ぼす病状を患う患者である。

【0139】

別の実施形態では、本発明の患者は、炎症性障害または疾患を患う患者である。

【0140】

別の実施形態では、本発明の患者は、肝疾患を患う患者である。

【0141】

別の実施形態では、本発明の患者は、疼痛、例えば、炎症性の疼痛を患う患者である。

【0142】

別の実施形態では、本発明の患者は、癌を患う患者である。

【0143】

別の実施形態では、本発明の患者は、血管新生または血管新生に依存する病状を患う。

【0144】

別の実施形態では、本発明の患者は、アレルギー性障害を患う患者である。

【0145】

別の実施形態では、本発明の患者は、外傷性症状を患う患者である。

【0146】

別の実施形態では、本発明の患者は、敗血症性ショック、出血性ショックおよびアナフィラキシーショックを患う患者である。

【0147】

別の実施形態では、本発明の患者は、胃腸系の疾患または障害を患う患者である。

【0148】

#### 本発明の使用

別の実施形態では、本発明は、薬剤として使用するための、式(I)のピラゾロピペリジン誘導体(式中、R<sup>1</sup>は、H;場合により置換されていてもよいアルコキシカルボニル;場合により置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル;場合により置換されていてもよ

10

20

30

40

50





により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル；場合により置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル；場合により置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル；場合により置換されていてもよいアリール；場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルアリール；場合により置換されていてもよいアリール $C_1 \sim C_6$ アルキル；場合により置換されていてもよいヘテロアリール；場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール；場合により置換されていてもよいヘテロアリール $C_1 \sim C_6$ アルキル；場合により置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール；場合により置換されていてもよいアリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル；場合により置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリール；場合により置換されていてもよいヘテロアリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル；場合により置換されていてもよい $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル；場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキル；場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル；場合により置換されていてもよい $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル；場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクロアルキル、および場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるものであり； $-CR^8R^9R^{10}$ 、 $-CR^{11}R^{12}R^{13}$ または $-CR^{14}R^{15}R^{16}$ は、各々独立して、場合により置換されていてもよいアリール；場合により置換されていてもよいヘテロアリール；場合により置換されていてもよい $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、または場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキルから選択される、場合により置換されていてもよい環を形成してもよい。) 並びにその互変異性体、幾何異性体、光学的に活性な形態、医薬的に許容される塩、および医薬的に活性な誘導体を提供する。

10

20

## 【0149】

さらに特定の実施形態では、薬剤として使用するための、上に定義した式(I)のピラゾロピペリジン誘導体を提供する。ただし、この化合物は、下記からなる群から選択されるものではない：

5-メチル-2-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン；

5-エチル-2-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン；

2-フェニル-5-プロピル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン；

5-ブチル-2-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン；

5-(3-メチルブチル)-2-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン。

30

## 【0150】

さらなる実施形態では、本発明は、 $R^1$ が、場合により置換されていてもよいアリール、および場合により置換されていてもよいヘテロアリールから選択されるものであり； $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ および $R^{17}$ が、詳細な説明に定義したとおりのものである、本発明のピラゾロピペリジン誘導体を提供する。

40

## 【0151】

別のさらなる実施形態では、本発明は、 $R^1$ が、場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル；場合により置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル；場合により置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニルから選択されるものであり； $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ および $R^{17}$ が、詳細な説明に定義したとおりのものである、本発明のピラゾロピペリジン誘導体を提供する。

## 【0152】

別のさらなる実施形態では、本発明は、 $R^1$ が、場合により置換されていてもよいアリ

50

ール  $C_1 \sim C_6$  アルキル、および場合により置換されていてもよいヘテロアリアル  $C_1 \sim C_6$  アルキルから選択されるものであり；  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  および  $R^{17}$  が、詳細な説明に定義したとおりのものである、本発明のピラゾロピペリジン誘導体を提供する。

## 【0153】

別のさらなる実施形態では、本発明は、 $R^1$  が、場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキルであり； $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  および  $R^{17}$  が、詳細な説明に定義したとおりのものである、本発明のピラゾロピペリジン誘導体を提供する。

## 【0154】

別のさらなる実施形態では、本発明は、 $R^1$  が、場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキル  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり； $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  および  $R^{17}$  が、詳細な説明に定義したとおりのものである、本発明のピラゾロピペリジン誘導体を提供する。

10

## 【0155】

別のさらなる実施形態では、本発明は、 $R^1$  が、場合により置換されていてもよいアルコキシ  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり； $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  および  $R^{17}$  が、詳細な説明に定義したとおりのものである、本発明のピラゾロピペリジン誘導体を提供する。

20

## 【0156】

別のさらなる実施形態では、本発明は、 $R^2$  が H であり； $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  および  $R^{17}$  が、詳細な説明に定義したとおりのものである、本発明のピラゾロピペリジン誘導体を提供する。

## 【0157】

別のさらなる実施形態では、本発明は、 $R^2$  が、場合により置換されていてもよいアリアル  $C_1 \sim C_6$  アルキル、および場合により置換されていてもよいヘテロアリアル  $C_1 \sim C_6$  アルキルから選択されるものであり； $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  および  $R^{17}$  が、詳細な説明に定義したとおりのものである、本発明のピラゾロピペリジン誘導体を提供する。

30

## 【0158】

別のさらなる実施形態では、本発明は、 $R^3$  が  $-CR^5R^6R^7$  であり； $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  および  $R^{17}$  が、詳細な説明に定義したとおりのものである、本発明のピラゾロピペリジン誘導体を提供する。

## 【0159】

別のさらなる実施形態では、本発明は、 $R^3$  が  $-CR^5R^6R^7$  であり； $R^5$  および  $R^6$  が H であり； $R^7$  が  $-CR^{14}R^{15}R^{16}$  であり； $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  および  $R^{17}$  が、詳細な説明に定義したとおりのものである、本発明のピラゾロピペリジン誘導体を提供する。

40

## 【0160】

別のさらなる実施形態では、本発明は、 $R^3$  が  $-CR^5R^6R^7$  であり； $R^5$  および  $R^6$  が H であり； $R^7$  が  $-CR^{14}R^{15}R^{16}$  であり； $-CR^{14}R^{15}R^{16}$  が、場合により置換されていてもよいアリアル、および場合により置換されていてもよいヘテロアリアルから選択される環を形成し； $R^1$  および  $R^2$  が詳細な説明に定義したとおりのものである、本発明のピラゾロピペリジン誘導体を提供する。

## 【0161】

別の実施形態では、本発明は、 $R^3$  が  $S(O)_2 - R^4$  であり； $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^4$  が詳細な説明に定義したとおりのものである、本発明のピラゾロピペリジン誘導体を提供

50

する。

【0162】

別のさらなる実施形態では、本発明は、 $R^3$ が $S(O)_2 - R^4$ であり、そして $R^4$ が、場合により置換されていてよい $C_1 \sim C_6$ アルキル；場合により置換されていてよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル、および場合により置換されていてよい $C_2 \sim C_6$ アルキニルから選択されるものであり； $R^1$ および $R^2$ が詳細な説明に定義したとおりのものである、本発明のピラゾロピペリジン誘導体を提供する。

【0163】

別のさらなる実施形態では、本発明は、 $R^3$ が $S(O)_2 - R^4$ であり、そして $R^4$ が、場合により置換されていてよいアリール、および場合により置換されていてよいヘテロアリールから選択されるものであり； $R^1$ および $R^2$ が詳細な説明に定義したとおりのものである、本発明のピラゾロピペリジン誘導体を提供する。

【0164】

別の実施形態では、本発明は、心血管障害、呼吸器障害、代謝障害、皮膚障害、骨障害、神経炎症および/または神経変性障害、腎疾患、生殖障害、目および/または水晶体に影響を及ぼす疾患および/または内耳に影響を及ぼす病状、炎症性障害、肝疾患、疼痛、癌、アレルギー性障害、外傷性症状、敗血症性ショック、出血性ショックおよびアナフィラキシーショック、胃腸系の障害、血管新生、血管新生に依存する病状、並びに還元性ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸オキシダーゼ(NADPHオキシダーゼ)に関連する他の疾患および障害から選択される疾患または病状を治療または予防する医薬組成物を調製するための、式(I)のピラゾロピペリジン誘導体(式中、 $R^1$ は、H；場合により置換されていてよいアルコキシカルボニル；場合により置換されていてよい $C_1 \sim C_6$ アルキル；場合により置換されていてよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル；場合により置換されていてよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル；場合により置換されていてよいアルコキシ；場合により置換されていてよいアルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル；場合により置換されていてよいアミノアルキル；場合により置換されていてよいアシル；場合により置換されていてよいアリール；場合により置換されていてよい $C_1 \sim C_6$ アルキルアリール；場合により置換されていてよいアリール $C_1 \sim C_6$ アルキル；場合により置換されていてよいヘテロアリール；場合により置換されていてよい $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール；場合により置換されていてよいヘテロアリール $C_1 \sim C_6$ アルキル；場合により置換されていてよい $C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール；場合により置換されていてよいアリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル；場合により置換されていてよい $C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリール；場合により置換されていてよいヘテロアリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル；場合により置換されていてよい $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル；場合により置換されていてよいヘテロシクロアルキル；場合により置換されていてよい $C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル；場合により置換されていてよい $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル；場合により置換されていてよい $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクロアルキルおよび場合により置換されていてよいヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるものであり； $R^2$ は、H；場合により置換されていてよい $C_1 \sim C_6$ アルキル；場合により置換されていてよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル；場合により置換されていてよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル；場合により置換されていてよいアリール；場合により置換されていてよいヘテロアリール；場合により置換されていてよい $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル；場合により置換されていてよいヘテロシクロアルキル；場合により置換されていてよい $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル；場合により置換されていてよいヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル；場合により置換されていてよいアリール $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび場合により置換されていてよいヘテロアリール $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるものであり； $R^3$ は、H、 $-S(O) - R^4$ 、 $-S(O)_2 - R^4$ 、場合により置換されていてよい $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、場合により置換されていてよいヘテロシクロアルキルおよび $-CR^5R^6R^7$ から選択されるものであり； $R^4$ は、H；場合により置換されていてよいアミノ；場合に

10

20

30

40

50

より置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル；場合により置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル；場合により置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル；場合により置換されていてもよいアルコキシ；場合により置換されていてもよいアルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、例えば、場合により置換されていてもよいアミノアルキル；場合により置換されていてもよいアシル；場合により置換されていてもよいアリール；場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルアリール；場合により置換されていてもよいアリール $C_1 \sim C_6$ アルキル、例えば、場合により置換されていてもよいアリールメチル；場合により置換されていてもよいヘテロアリール；場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール；場合により置換されていてもよいヘテロアリール $C_1 \sim C_6$ アルキル；場合により置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール；場合により置換されていてもよいアリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル；場合により置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリール；場合により置換されていてもよいヘテロアリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル；場合により置換されていてもよい $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル；場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキル；場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル；場合により置換されていてもよい $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル；場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクロアルキルおよび場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるものであり； $R^5$ は、Hおよび $-CR^8R^9R^{10}$ から選択されるものであり； $R^6$ は、Hおよび $-CR^{11}R^{12}R^{13}$ から選択されるものであり； $R^7$ は、H、 $-CR^{14}R^{15}R^{16}$ および $-C(O)-R^{17}$ から選択されるものであり； $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ および $R^{17}$ は、各々独立して、H；ハロゲン；場合により置換されていてもよいアミノ；場合により置換されていてもよいアシル；場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル；場合により置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル；場合により置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル；場合により置換されていてもよいアリール；場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルアリール；場合により置換されていてもよいアリール $C_1 \sim C_6$ アルキル；場合により置換されていてもよいヘテロアリール；場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール；場合により置換されていてもよいヘテロアリール $C_1 \sim C_6$ アルキル；場合により置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール；場合により置換されていてもよいアリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル；場合により置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリール；場合により置換されていてもよいヘテロアリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル；場合により置換されていてもよい $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル；場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキル；場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル；場合により置換されていてもよい $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル；場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクロアルキル、および場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるものであり； $-CR^8R^9R^{10}$ 、 $-CR^{11}R^{12}R^{13}$ または $-CR^{14}R^{15}R^{16}$ は、各々独立して、場合により置換されていてもよいアリール；場合により置換されていてもよいヘテロアリール；場合により置換されていてもよい $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、または場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキルから選択される、場合により置換されていてもよい環を形成してもよい。) 、並びにその互変異性体、幾何異性体、光学的に活性な形態、医薬的に許容される塩、および医薬的に活性な誘導体の使用を提供する。

【0165】

別の実施形態では、本発明は、心血管障害、呼吸器障害、代謝障害、皮膚障害、骨障害、神経炎症および/または神経変性障害、腎疾患、生殖障害、目および/または水晶体に影響を及ぼす疾患および/または内耳に影響を及ぼす病状、炎症性障害、肝疾患、疼痛、癌、アレルギー性障害、外傷性症状、敗血症性ショック、出血性ショックおよびアナフィラキシーショック、胃腸系の障害、血管新生、血管新生に依存する病状、並びに還元性二

10

20

30

40

50

コチンアミドアデニンジヌクレオチドリソ酸オキシダーゼ (NADPHオキシダーゼ) に  
 関連する他の疾患および障害から選択される疾患または病状を治療または予防するた  
 めの、式 (I) のピラゾロピペリジン誘導体 (式中、 $R^1$  は、H ; 場合により置換されてい  
 もよいアルコキシカルボニル ; 場合により置換されていてもよい  $C_1 \sim C_6$  アルキル ; 場  
 合により置換されていてもよい  $C_2 \sim C_6$  アルケニル ; 場合により置換されていてもよい  
 $C_2 \sim C_6$  アルキニル ; 場合により置換されていてもよいアルコキシ ; 場合により置換さ  
 れられていてもよいアルコキシ  $C_1 \sim C_6$  アルキル ; 場合により置換されていてもよいアミノ  
 アルキル ; 場合により置換されていてもよいアシル ; 場合により置換されていてもよいア  
 リール ; 場合により置換されていてもよい  $C_1 \sim C_6$  アルキルアリール ; 場合により置換  
 されていてもよいアリール  $C_1 \sim C_6$  アルキル ; 場合により置換されていてもよいヘテロ  
 アリール ; 場合により置換されていてもよい  $C_1 \sim C_6$  アルキルヘテロアリール ; 場合  
 により置換されていてもよいヘテロアリール  $C_1 \sim C_6$  アルキル ; 場合により置換されてい  
 てもよい  $C_2 \sim C_6$  アルケニルアリール ; 場合により置換されていてもよいアリール  $C_2$   
 $\sim C_6$  アルケニル ; 場合により置換されていてもよい  $C_2 \sim C_6$  アルケニルヘテロアリ  
 ール ; 場合により置換されていてもよいヘテロアリール  $C_2 \sim C_6$  アルケニル ; 場合により  
 置換されていてもよい  $C_3 \sim C_8$  - シクロアルキル ; 場合により置換されていてもよいヘ  
 テロシクロアルキル ; 場合により置換されていてもよい  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $C_3 \sim C_8$  -  
 シクロアルキル ; 場合により置換されていてもよい  $C_3 \sim C_8$  - シクロアルキル  $C_1 \sim C$   
 $6$  アルキル ; 場合により置換されていてもよい  $C_1 \sim C_6$  アルキルヘテロシクロアルキル  
 および場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキル  $C_1 \sim C_6$  アルキルから選  
 20  
 択されるものであり ;  $R^2$  は、H ; 場合により置換されていてもよい  $C_1 \sim C_6$  アルキル  
 ; 場合により置換されていてもよい  $C_2 \sim C_6$  アルケニル ; 場合により置換されていても  
 よい  $C_2 \sim C_6$  アルキニル ; 場合により置換されていてもよいアリール ; 場合により置換  
 されていてもよいヘテロアリール ; 場合により置換されていてもよい  $C_3 \sim C_8$  - シクロ  
 アルキル ; 場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキル ; 場合により置換され  
 てもよい  $C_3 \sim C_8$  - シクロアルキル  $C_1 \sim C_6$  アルキル ; 場合により置換されてい  
 てもよいヘテロシクロアルキル  $C_1 \sim C_6$  アルキル ; 場合により置換されていてもよいア  
 リール  $C_1 \sim C_6$  アルキルおよび場合により置換されていてもよいヘテロアリール  $C_1 \sim$   
 $C_6$  アルキルから選択されるものであり ;  $R^3$  は、H、-S(O)- $R^4$ 、-S(O) $_2$   
 - $R^4$ 、場合により置換されていてもよい  $C_3 \sim C_8$  - シクロアルキル、場合により置換  
 30  
 されていてもよいヘテロシクロアルキルおよび -C $R^5$ R $^6$ R $^7$  から選択されるものであ  
 り ;  $R^4$  は、H ; 場合により置換されていてもよいアミノ ; 場合により置換されていても  
 よい  $C_1 \sim C_6$  アルキル ; 場合により置換されていてもよい  $C_2 \sim C_6$  アルケニル ; 場  
 合により置換されていてもよい  $C_2 \sim C_6$  アルキニル ; 場合により置換されていてもよいア  
 ルコキシ ; 場合により置換されていてもよいアルコキシ  $C_1 \sim C_6$  アルキル、例えば、場  
 合により置換されていてもよいアミノアルキル ; 場合により置換されていてもよいアシル  
 ; 場合により置換されていてもよいアリール ; 場合により置換されていてもよい  $C_1 \sim C$   
 $6$  アルキルアリール ; 場合により置換されていてもよいアリール  $C_1 \sim C_6$  アルキル、例  
 えば、場合により置換されていてもよいアリールメチル ; 場合により置換されていてもよ  
 いヘテロアリール ; 場合により置換されていてもよい  $C_1 \sim C_6$  アルキルヘテロアリール  
 40  
 ; 場合により置換されていてもよいヘテロアリール  $C_1 \sim C_6$  アルキル ; 場合により置換  
 されていてもよい  $C_2 \sim C_6$  アルケニルアリール ; 場合により置換されていてもよいアリ  
 ール  $C_2 \sim C_6$  アルケニル ; 場合により置換されていてもよい  $C_2 \sim C_6$  アルケニルヘテ  
 ロアリール ; 場合により置換されていてもよいヘテロアリール  $C_2 \sim C_6$  アルケニル ; 場  
 合により置換されていてもよい  $C_3 \sim C_8$  - シクロアルキル ; 場合により置換されてい  
 てもよいヘテロシクロアルキル ; 場合により置換されていてもよい  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $C_3$   
 $\sim C_8$  - シクロアルキル ; 場合により置換されていてもよい  $C_3 \sim C_8$  - シクロアルキル  
 $C_1 \sim C_6$  アルキル ; 場合により置換されていてもよい  $C_1 \sim C_6$  アルキルヘテロシクロ  
 アルキルおよび場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキル  $C_1 \sim C_6$  アルキ  
 ルから選択されるものであり ;  $R^5$  は、Hおよび -C $R^8$ R $^9$ R $^{10}$  から選択されるもの  
 50

であり； $R^6$ は、Hおよび $-CR^{11}R^{12}R^{13}$ から選択されるものであり； $R^7$ は、H、 $-CR^{14}R^{15}R^{16}$ および $-C(O)-R^{17}$ から選択されるものであり； $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ および $R^{17}$ は、各々独立して、H；ハロゲン；場合により置換されていてもよいアミノ；場合により置換されていてもよいアシル；場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル；場合により置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル；場合により置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル；場合により置換されていてもよいアリーール；場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルアリーール；場合により置換されていてもよいアリーール $C_1 \sim C_6$ アルキル；場合により置換されていてもよいヘテロアリーール；場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリーール；場合により置換されていてもよいヘテロアリーール $C_1 \sim C_6$ アルキル；場合により置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニルアリーール；場合により置換されていてもよいアリーール $C_2 \sim C_6$ アルケニル；場合により置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリーール；場合により置換されていてもよいヘテロアリーール $C_2 \sim C_6$ アルケニル；場合により置換されていてもよい $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル；場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキル；場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル；場合により置換されていてもよい $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル；場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクロアルキルおよび場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるものであり； $-CR^8R^9R^{10}$ 、 $-CR^{11}R^{12}R^{13}$ または $-CR^{14}R^{15}R^{16}$ は、各々独立して、場合により置換されていてもよいアリーール；場合により置換されていてもよいヘテロアリーール；場合により置換されていてもよい $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、または場合により置換されていてもよいヘテロシクロアルキルから選択される、場合により置換されていてもよい環を形成してもよい。) 、並びにその互変異性体、幾何異性体、光学的に活性な形態、医薬的に許容される塩、および医薬的に活性な誘導体を提供する。

【0166】

本発明の化合物は、特に、下記群から選択されるものを含む：

- 5 - ベンジル - 2 - ( 4 - クロロベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；
- 5 - ベンジル - 2 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；
- 5 - ベンジル - 2 - [ 3 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；
- 2 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；
- 2 - ベンジル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；
- 5 - ベンジル - 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；
- 5 - ベンジル - 2 - [ 2 - ( 4 - クロロフェノキシ ) エチル ] - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；
- 5 - ベンジル - 2 - メチル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；
- 2 - ベンジル - 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；
- 2 - ベンジル - 5 - ( 3 - クロロベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；
- 2 - ベンジル - 5 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン；
- 2 , 5 - ジベンジル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 ,

- 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ベンジル - 2 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾ  
 ロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ -  
 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ  
 - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 3 - クロロベンジル ) - 2 - メチル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ -  
 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 2 - ベンジル - 5 - ( 3 - メトキシベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒド 10  
 ロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 2 - ベンジル - 5 - ( 3 , 5 - ジメトキシベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキ  
 サヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 2 - [ 2 - ( 4 - クロロフェノキシ ) エチル ] - 5 - ( 4 - メトキシベンジル ) オクタ  
 ヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ  
 - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 2 - ベンジル - 5 - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサ  
 ヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 2 - ベンジル - 5 - ( 3 , 5 - ジクロロベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサ 20  
 ヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 2 - ベンジル - 5 - ( 2 , 4 - ジクロロベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサ  
 ヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ベンジル - 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒド  
 ロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 ,  
 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) ベンジル ] - 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 , 2 ,  
 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 3 - クロロベンジル ) - 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 30  
 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ベンジル - 2 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒド  
 ロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 2 - クロロベンジル ) - 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 ,  
 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 4 - { [ 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 - ヘキ  
 サヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル  
 ;  
 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - 1 , 2 , 4 ,  
 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ; 40  
 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - ( 3 - メトキシベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 ,  
 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - ( 2 - メトキシベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 ,  
 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 5 - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) - 1 , 2 , 4 , 5  
 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 ,  
 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 2 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - 1 , 2 ,  
 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ; 50



- 5 - (4 - クロロベンジル) - 2 - (2 - メトキシエチル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;
- 5 - (4 - メトキシベンジル) - 2 - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;
- 2 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 5 - (4 - クロロベンジル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;
- 2 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;
- 5 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - (3 - メトキシフェニル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;
- 5 - (4 - クロロベンジル) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;
- 2 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;
- 2 - (2 - メトキシベンジル) - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;
- 2 - (3 - メトキシベンジル) - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;
- 4 - [(2 - ベンジル - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル)メチル]ベンゾニトリル;
- 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;
- 4 - {[2 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル]メチル}ベンゾニトリル;
- 3 - [5 - (4 - クロロベンジル) - 3 - オキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 2 - イル]ベンゾニトリル;
- 5 - (4 - クロロベンジル) - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;
- 5 - (4 - クロロベンジル) - 2 - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;
- 3 a - ベンジル - 5 - (4 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 2, 3 a, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;
- 5 - (2 - フェノキシエチル) - 2 - フェニル - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;
- 4 - {[2 - (2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル]メチル}ベンゾニトリル;
- N - {4 - [(3 - オキソ - 2 - フェニル - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル)メチル]フェニル}アセトアミド;
- N - メチル - 4 - [(3 - オキソ - 2 - フェニル - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル)メチル]ベンズアミド;
- 4 - [5 - (4 - クロロベンジル) - 3 - オキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 2 - イル]ベンゾニトリル;
- 5 - (メチルスルホニル) - 2 - フェニル - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;
- 5 - [(4 - メチルフェニル)スルホニル] - 2 - フェニル - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - オン;

10

20

30

40

50

4 - { [ 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル ;

4 - { [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル ;

2 - ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ) - 5 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

5 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) - 2 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

4 - { [ 2 - ( 3 - メトキシベンジル ) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル ;

2 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) ベンジル ] - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

2 - ベンジル - 5 - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

3 - { [ 2 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル ;

2 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 5 - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

3 - [ ( 2 - ベンジル - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ) メチル ] ベンゾニトリル ;

4 - { [ 2 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル ;

3 - フルオロ - 4 - { [ 2 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル ;

2 - ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ) - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) ベンジル ] - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

2 - ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ) - 5 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

2 - ( 3 - メトキシベンジル ) - 5 - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

2 - ( 2 - メトキシベンジル ) - 5 - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

4 - { [ 2 - ( 2 - メトキシベンジル ) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル ;

2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 , 2 , 4 , 5 ,

10

20

30

40

50

- 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 3 - [ 3 - オキソ - 5 - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 2 - イル ] ベンゾニトリル ;  
 4 - { [ 3 - オキソ - 2 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イルエチル ) - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル ;  
 N - { 3 - [ 3 - オキソ - 5 - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 2 - イル ] フェニル } アセトアミド ;  
 2 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 5 - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 4 - { [ 2 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル ;  
 5 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 N - { 3 - [ 5 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) - 3 - オキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 2 - イル ] フェニル } アセトアミド ;  
 4 - { [ 2 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 3 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ベンゾニトリル ;  
 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - メチル - 3 a - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 2, 3 a, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 2 - ( 2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 5 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 3 - [ 5 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) - 3 - オキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 2 - イル ] ベンゾニトリル ;  
 3 - { 3 - オキソ - 5 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] - 1, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 2 - イル } ベンゾニトリル ;  
 3 - { 5 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 - オキソ - 1, 3, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 2 - イル } ベンゾニトリル ;  
 2 - ベンジル - 5 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 2 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;  
 5 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 2 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリ

ジン - 3 - オン ;

2 - ベンジル - 5 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

4 - { 5 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 - オキソ - 1 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 2 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 2 - イル } ベンゾニトリル ;

2 - ベンジル - 5 - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

2 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 5 - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

5 - ( 2 - クロロベンジル ) - 2 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ;

2 - ベンジル - 5 - ( メチルスルホニル ) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ; および

2 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 2 - イルメチル ) - 5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン。

【 0 1 6 7 】

別の実施形態では、本発明は、心血管障害、呼吸器障害、代謝障害、皮膚障害、骨障害、神経炎症および/または神経変性障害、腎疾患、生殖障害、目および/または水晶体に影響を及ぼす疾患および/または内耳に影響を及ぼす病状、炎症性障害、肝疾患、疼痛、癌、アレルギー性障害、外傷性症状、敗血症性ショック、出血性ショックおよびアナフィラキシーショック、胃腸系の障害、血管新生、血管新生に依存する病状、並びに還元性ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸オキシダーゼ ( N A D P H オキシダーゼ ) に関連する他の疾患および障害から選択される疾患または病状を患う患者を治療する方法を提供する。この方法は、それを必要とする患者に式 ( I ) の化合物を投与することを含んでなる。

【 0 1 6 8 】

別の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者における血管新生を抑制する方法であって、この方法は、それを必要とする患者に、式 ( I ) の化合物を、血管新生を抑制する投薬量で投与することを含んでなる、方法を提供する。

【 0 1 6 9 】

別の実施形態では、本発明は、本発明の方法による腫瘍の血管新生を抑制することによって、腫瘍の新血管形成を抑制する方法を提供する。同様に、本発明は、血管新生を抑制する方法を実施することによって、腫瘍の成長を抑制する方法を提供する。

【 0 1 7 0 】

特定の実施形態では、本発明の化合物および方法は、腫瘍、固形腫瘍、転移、癌、黒色腫、皮膚癌、乳癌、血管腫、または血管線維腫などの癌を有する患者の腫瘍組織の治療への使用を想定しており、抑制される血管新生は、腫瘍組織の新血管形成が存在する腫瘍組織の血管新生である。本発明の化合物および方法によって治療可能な典型的な固形腫瘍組織としては、限定されないが、皮膚、黒色腫、肺、脾臓、乳房、結腸、喉頭、卵巣、前立腺、結腸直腸、頭部、頸部、睾丸、リンパ球、骨髄、骨、肉腫、腎臓、汗腺などの組織の腫瘍が挙げられる。治療される癌のさらなる例は、神経膠芽細胞腫である。

【 0 1 7 1 】

別の特定の実施形態では、本発明の化合物および方法は、炎症組織の治療への使用を想定しており、抑制される血管新生は、炎症組織の新血管形成が存在する炎症組織の血管新生である。この場合、本発明の化合物および方法は、関節炎の組織 ( 例えば、慢性関節リウマチ患者、免疫炎症組織または非免疫炎症組織、乾癬組織など ) における血管新生の抑

10

20

30

40

50

制を想定している。

【0172】

いくつかの実施形態では、本発明は、組織の血管新生を抑制することを想定している。組織での血管新生の程度、したがって、本発明によって達成される抑制の程度は、本明細書に記載されているような種々の方法によって評価することができる。

【0173】

本発明の一実施形態によれば、疾患または病状は癌である。

【0174】

本発明の一実施形態によれば、本発明の化合物は、癌の治療に有用な補助薬と組み合わせて投与される。

10

【0175】

本発明の一実施形態によれば、本発明の化合物は、放射線治療と組み合わせて投与される。

【0176】

別の実施形態では、本発明は、少なくとも1つの式(I)のピラゾロピペリジン誘導体と、その医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤とを含有してなる医薬組成物を提供する。

【0177】

本発明の化合物は、ACD/Nameプログラム(製品のバージョン10.01)で用いられているIUPAC標準にしたがって命名されている。

20

【0178】

本発明の化合物は、式(I)の化合物、その互変異性体、その幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオマーのようなその光学的に活性な形態、そのラセミ体、およびその医薬的に許容される塩を含む。本発明で例示されている誘導体は、以下の一般的な方法および手順を用い、容易に入手可能な出発物質から調製してもよい。典型的な又は好ましい実験条件(すなわち、反応温度、反応時間、試薬のモル数、溶媒のモル数など)が与えられている場合でも、特に明記しない限り、他の実験条件を使用することもできることは理解されるであろう。最適な反応条件は、使用する特定の反応物質または溶媒によって変わり得るが、このような条件は、当業者ならば通常最適化手順を用いて決定することができる。

30

【0179】

本明細書に引用する参考文献は、参照することによりその全体が本明細書に組み込まれる。本発明は、本明細書に記載される特定の実施形態によりその範囲は限定されず、これらの実施形態は本発明の個々の態様を単に説明したものであるということを意図し、そして、機能的に等価な方法および要素は本発明の範囲内にある。実際に、本明細書に図示され、記載されているものに加え、種々の改変例は、以下の記載および添付の図面から当業者には明らかであろう。このような改変は、添付の特許請求の範囲の範囲内にあることが意図される。

【0180】

本発明に記載しているが、以下の実施例は、説明のために提示されており、限定するものではない。

40

【実施例】

【0181】

#### 本発明の化合物の合成

式(I)の新規誘導体は、以下の一般的な方法および手順を用い、容易に入手可能な出発原料から調製することができる。典型的な又は好ましい実験条件(すなわち、反応温度、反応時間、試薬のモル数、溶媒のモル数など)が与えられているが、特に明記しない限り、他の実験条件を使用することもできることは理解されるであろう。最適な反応条件は、使用する特定の反応物質または溶媒によって変わり得るが、このような条件は、当業者ならば通常最適化手順を用いて決定することができる。

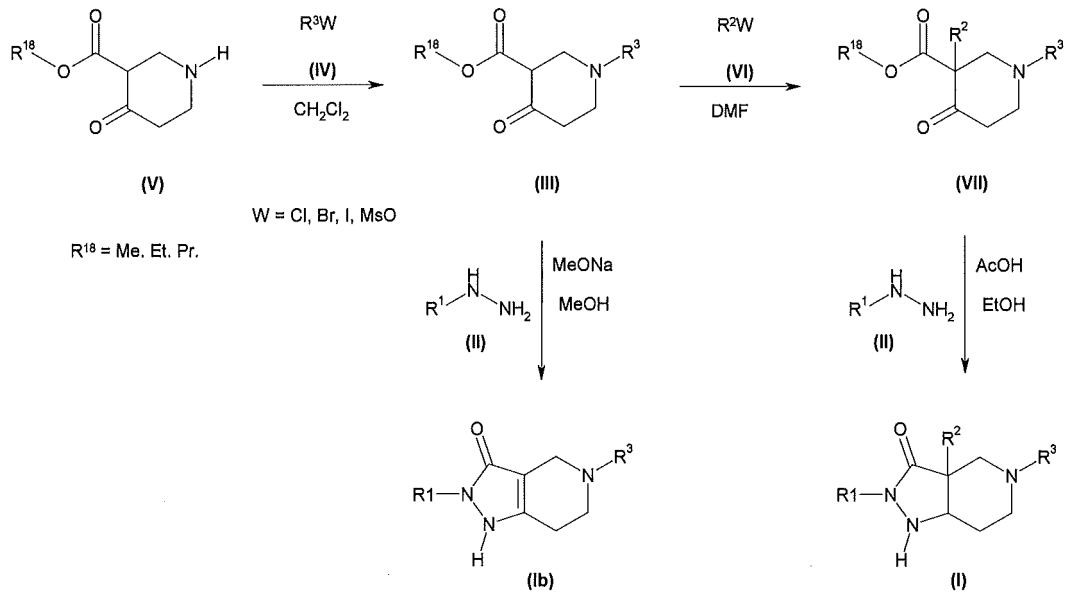
50

## 【 0 1 8 2 】

式 ( I ) の化合物を得る一般的な合成方法を以下のスキーム 1 に示す。

## 【 化 3 】

スキーム 1



10

20

## 【 0 1 8 3 】

上記スキーム 1 に概説された合成プロトコルにしたがって、式 ( I ) のピラゾロピペリジン誘導体 ( 式中、置換基  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は上に定義したとおりである。 ) を、特注または市販の式 ( V ) の置換ピペリジン誘導体から、式 ( IV ) のハロゲン化アルキルまたは塩化スルホニル、式 ( VI ) のハロゲン化アルキル、および式 ( II ) のヒドラジン誘導体という 3 つの化学ステップで調製してもよい。より具体的な方法では、式 ( V ) のピペリジン誘導体 ( 式中、 $R^{18}$  は、上に定義したとおりである。 ) を、適切な塩基 ( 例えば、塩基としてトリエチルアミン、ジ - イソプロピルエチルアミン、水素化ナトリウム、または炭酸カリウム ) の存在下、適切な溶媒 ( 例えば、ジクロロメタン、*N,N* - ジメチルホルムアミド、またはテトラヒドロフラン ) 中で、室温で、従来の加熱方法によって、またはマイクロ波技術を用いて、アルキル化剤 ( 例えば、塩化アルキル、臭化アルキル、ヨウ化アルキル、またはメシル酸アルキル ) または塩化スルホニル ( ここで、 $R^3$  は上に定義したとおりである。 ) で処理する。式 ( III ) の中間体化合物を、式 ( II ) のヒドラジン誘導体 ( 式中、 $R^1$  は、上に定義したとおりである。 ) とさらに反応させる。好ましくはプロトン溶媒中で、塩基 ( ナトリウムメタノレート、ナトリウムイソプロパノレートなど ) の存在下、スキーム 1 に示されるような当業者がよく知っている標準的な環流条件を用いて環化させた後、式 ( Ib ) のピラゾロ誘導体 ( すなわち、 $R^2$  が H である式 ( I ) の化合物 ) を単離する。次の工程で、式 ( III ) の中間体化合物を、式 ( VI ) の化合物固有の反応性に依存して、適切な塩基 ( 例えば、塩基として水素化ナトリウム ) の存在下、適切な溶媒 ( 例えば、*N,N* - ジメチルホルムアミド ) 中で、室温で、または従来の加熱方法によって、式 ( VI ) のアルキル化剤 ( 例えば、塩化アルキル、臭化アルキル、ヨウ化アルキル、またはメシル酸アルキル。ここで、 $R^3$  は上に定義したとおりである。 ) で処理する。得られた式 ( VII ) の中間体化合物を、式 ( II ) のヒドラジン誘導体 ( 式中、 $R^1$  は上に定義したとおりである。 ) とさらに反応させる。好ましくはプロトン溶媒中で、例えば酢酸などの酸の存在下、スキーム 1 に示されるような当業者がよく知っている標準的な環流条件を用いて環化させた後、式 ( I ) のピラゾロ誘導体を単離する。

30

40

## 【 0 1 8 4 】

以下の省略形は、それぞれ以下の定義を指す。

50

(オングストローム)、min(分)、h(時間)、g(グラム)、MHz(メガヘルツ)、mL(ミリリットル)、mm(ミリメートル)、mmol(ミリモル)、mM(ミリモル濃度)、ng(ナノグラム)、nm(ナノメートル)、BLM(ブレオマイシン)、BSA(ウシ血清アルブミン)、DCF(2,7-ジクロロジヒドロフルオレセイン)、DCM(ジクロロメタン)、DMSO(ジメチルスルホキシド)、DMF(N,N-ジメチルホルムアミド)、DAPI(4,6-ジアミジノ-2-フェニルインドール)、DPI(ジフェニル-ヨードニウム)、EDTA(エチレンジアミン四酢酸)、EGF(上皮成長因子)、EtOAc(酢酸エチル)、FCS(ウシ胎児血清)、HBSS(Hank緩衝塩溶液)、HPLC(高速液体クロマトグラフィー)、H<sub>2</sub>DCF-DA(2',7'-ジクロロジヒドロフルオレセインジアセテート)、MEM(2-メトキシエトキシメチル)、MS(質量分析法)、NADPH(還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドニリン酸)、NBT(ニトロブルーテトラゾリウム)、NMR(核磁気共鳴)、PBS(リン酸緩衝食塩水)、TFA(トリフルオロ酢酸)、TGF-β(腫瘍成長因子ベータ)、ROS(活性酸素種)、SOD(スーパーオキシドジスムターゼ)、SPA(シンチレーション近接アッセイ)、TLC(薄層クロマトグラフィー)、UPLC(超高速液体クロマトグラフィー)、UV(紫外線)。

【0185】

式(I)の化合物および/または式(I)の化合物の合成に必要な中間体を得るのに、上記一連の一般的な合成方法を適用することができない場合、当業者が知っている適切な調製方法を使用すればよい。一般的に、式(I)の任意の個々の化合物に適した合成経路は、それぞれの分子の具体的な置換基、必要な中間体の入手容易性によって変わるであろう。ここでもまた、このような因子は、当業者ならば理解できるであろう。あらゆる保護および脱保護の方法については、Philip J. Kocienskiの「Protecting Groups」、Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2005およびTheodora W. GreeneおよびPeter G. M. Wutsの「Protective Groups in Organic Synthesis」、Wiley Interscience、第4版、2006年を参照されたい。

【0186】

本発明の化合物は、適切な溶媒を蒸発させることによって結晶化させ、溶媒分子と会合した状態で単離することができる。塩基性中心を含む式(I)の化合物の医薬的に許容される酸付加塩を、従来の方法で調製してもよい。例えば、遊離塩基の溶液を、希釈しないで又は適切な溶液中で適切な酸で処理し、得られた塩を濾過するか、または反応溶媒を真空下で蒸発させることによって単離してもよい。医薬的に許容される塩基付加塩を、式(I)の化合物の溶液を適切な塩基で処理することによって同様の方法で得てもよい。両タイプの塩を作成してもよく、またはイオン交換樹脂技術を用いて相互変換してもよい。

【0187】

以下、本発明をいくつかの実施例によって説明するが、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

【0188】

以下に記載の実施例で与えるHPLC、NMRおよびMSのデータは、以下のようにして得た：HPLC：カラム Waters Symmetry C8 50×4.6mm、条件：MeCN/H<sub>2</sub>O、5から100%(8分間)、最大プロット230~400nm；質量スペクトル：PE-SCIEX API 150 EX(APCIおよびESI)、LC/MSスペクトル：Waters ZMD(ES)；<sup>1</sup>H-NMR：Bruker DPX-300MHz。

【0189】

分取HPLC精製は、Prep Nova-Pak(登録商標)HR C186μm 60、40×30mm(100mgまで)カラム、またはXTerra(登録商標)Prep MS C8、10μm、50×300mm(1gまで)を具備するHPLC W

10

20

30

40

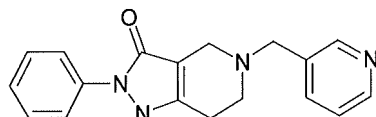
50

aters Prep LC 4000 Systemで実施した。精製はすべて、MeCN/H<sub>2</sub>O 0.09% TFAの勾配；254nmおよび220nmでのUV検出；流量20mL/分（50mgまで）で実施した。TLC分析は、Merck Precoated 60 F<sub>254</sub>プレートで実施した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製は、SiO<sub>2</sub>支持体を用い、溶出液としてシクロヘキサン/EtOAcまたはDCM/MeOHの混合物を用いて実施した。

【0190】

実施例1：2-フェニル-5-(ピリジン-3-イルメチル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン(43)(化合物I b、スキーム1)の生成

【化4】

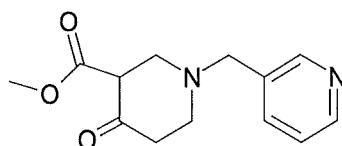


(43)

【0191】

(a) 4-オキソ-1-(ピリジン-3-イルメチル)ピペリジン-3-カルボン酸メチル(式(III)の化合物、スキーム1)

【化5】



無水CH<sub>3</sub>CN 5.0 mL中で、1-メチル-4-オキソピペリジン-3-カルボキシレート塩酸塩(市販、ABCR) 0.200 g (1.034 mmol)と、ジイソプロピルエチルアミン 0.54 mL (3.102 mmol)と、ヨウ化ナトリウム 0.155 g (1.034 mmol)と、3-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩 0.170 g (1.034 mmol)とを80 で攪拌した。反応をHPLCおよびUPLC-MSで測定した。80 で1時間経過後、不溶性無機物質を濾別し、濾液を真空下で濃縮し、黄色がかった残渣を得た。この残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、塩水、H<sub>2</sub>Oで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空下で濃縮して、純粋な4-オキソ-1-(ピリジン-3-イルメチル)ピペリジン-3-カルボン酸メチル(0.257 g、1.034 mmol、定量的収率)を得た。この生成物をさらに操作することなく次の工程で使用した。

【0192】

(b) 2-フェニル-5-(ピリジン-3-イルメチル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン(式(Ib)の化合物、スキーム1)

三口フラスコ中で、窒素雰囲気下、EtOH 3.50 mL中で、上で得た4-オキソ-1-(ピリジン-3-イルメチル)ピペリジン-3-カルボン酸メチル 0.257 g (1.034 mmol)と、フェニルヒドラジン 0.111 g (1.034 mmol)とを60 で1時間攪拌した。HPLC分析およびUPLC-MS分析から、ヒドラゾン中間体の生成が明らかとなった。室温まで冷却した後、この反応混合物にEtONa/EtOH溶液(Na 48 mg (2.068 mmol))をEtOH 3.50 mLに溶解して調製した。)を加え、室温でさらに1時間攪拌した(HPLCおよびUPLC-MSで反応を測定した。)。次いで、粗混合物を真空下で濃縮して、赤色がかった残渣を得て、これをH<sub>2</sub>O 2.0 mLに溶解し、逆相クロマトグラフィー(溶出液としてH<sub>2</sub>O、均一濃度)によって精製した。所望の生成物中の純粋な画分を凍結乾燥し、所望の2-フェニル-5

10

20

30

40

50

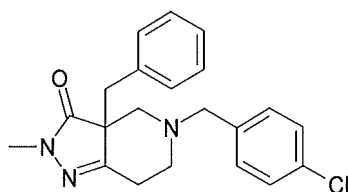


- (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン 133 mg を白色固体として得た (収率 42%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 2.41 (t, J 5.7 Hz, 1H); 2.59 (t, J 5.7 Hz, 2H); 3.03 (s, 2H); 3.62 (s, 2H); 6.75 (tt, J 7.3, 1.3 Hz, 1H); 7.12 (m, 2H); 7.36 (ddd, J 7.9, 4.7, 0.9 Hz, 1H); 7.74 (dt, J 7.9, 1.9 Hz, 1H); 8.12 (m, 2H); 8.46 (dd, J 4.7, 1.6 Hz, 1H); 8.52 (dd, J 1.9, 0.9 Hz, 1H)。307.2。

【0193】

実施例 2 : 3a - ベンジル - 5 - (4 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 2, 3a, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 3 - オン (52) (化合物 I、スキーム 1) の生成

【化 6】

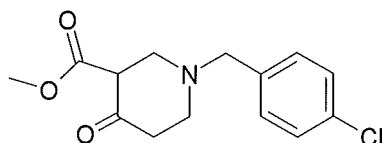


(52)

【0194】

(a) 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - オキソピペリジン - 3 - カルボン酸メチル (式 (III) の化合物、スキーム 1)

【化 7】

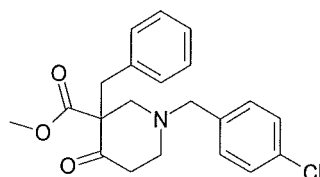


無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 16.0 mL 中で、4 - オキソピペリジン - 3 - カルボン酸メチル塩酸塩 0.800 g (4.134 mmol) と、ジイソプロピルエチルアミン 1.44 mL (8.268 mmol) と、4 - クロロ - ベンジルプロミド 0.852 g (4.134 mmol) とを室温で撹拌した。反応を HPLC および UPLC - MS で測定した。室温で 16 時間経過後、反応混合物に塩水を加えた。有機相を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空下で濃縮して、純粋な 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - オキソピペリジン - 3 - カルボキシン酸メチル (1.164 g、4.133 mmol、定量的収率) を得た。この生成物をさらに操作することなく次の工程で使用した。282.1。

【0195】

(b) 3 - ベンジル - 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - オキソピペリジン - 3 - カルボン酸メチル (式 (VII) の化合物、スキーム 1)

【化 8】



三口フラスコ中で、窒素雰囲気下、上で得た 1 - (4 - クロロベンジル) - 4 - オキソピペリジン - 3 - カルボン酸メチル (0.809 g、2.871 mmol) の無水 DM

F 1 . 8 0 m L 溶液に、水素化ナトリウム ( 0 . 1 1 5 g 、 鈹物油中 6 0 % 、 2 . 8 7 1 m m o l ) を 0 で少量ずつ加えた。得られた混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、次いで、臭化ベンジル ( 0 . 3 4 1 m L 、 2 . 8 7 1 m m o l ) の無水 D M F 2 . 2 0 m L 溶液を加えた。反応を H P L C および U P L C - M S で追った。室温で 2 4 時間経過後、それを酢酸エチルで希釈した。有機相を H<sub>2</sub>O、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空下で濃縮して、黄色油状物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、溶出液として石油エーテル : 酢酸エチル 9 5 : 5 ) によって精製した。純粋な画分を蒸発させ、真空下で乾燥させ、純粋な 3 - ベンジル - 1 - ( 4 - クロロベンジル ) - 4 - オキソピペリジン - 3 - カルボン酸メチルを無色油状物として得た ( 0 . 6 2 3 g 、 1 . 6 7 5 m m o l 、 収率 5 8 % ) 。 3 7 2 . 2 。

10

## 【 0 1 9 6 】

( c ) 3 a - ベンジル - 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - メチル - 2 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ( 式 ( I ) の化合物、スキーム 1 )

ニッコフラスコ中で、窒素雰囲気下、EtOH 0 . 9 m L 中で、上で得た 3 - ベンジル - 1 - ( 4 - クロロベンジル ) - 4 - オキソピペリジン - 3 - カルボン酸メチル 0 . 2 0 0 g ( 0 . 5 3 8 m m o l ) と、メチルヒドラジン 0 . 0 2 8 m L ( 0 . 5 3 8 m m o l ) とを 6 0 で 1 時間攪拌した。HPLC 分析および UPLC - MS 分析から、ヒドラゾン中間体の生成が明らかとなった。室温まで冷却した後、氷酢酸 0 . 0 6 2 m L ( 1 . 0 7 6 m m o l ) を加えた。得られた混合物を 6 0 で攪拌し、HPLC および UPLC - MS で測定した。6 0 で 6 時間経過後、粗混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> と NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液とに分配した。有機相を分離し、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空下で濃縮して、黄色油状物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、溶出液として石油エーテル : 酢酸エチル 9 3 : 7 ) によって精製した。純粋な画分を蒸発させ、真空下で乾燥させ、所望の 3 a - ベンジル - 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - メチル - 2 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン 1 3 5 m g ( 0 . 3 6 7 m m o l ) を白色固体として得た ( 収率 6 8 % ) 。 1 H NMR ( 5 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) : 1 . 9 2 ( d , J 1 1 . 0 H z , 1 H ) ; 2 . 0 5 ( t d , J 1 1 . 0 , 3 . 1 H z , 1 H ) ; 2 . 7 5 - 2 . 8 1 ( m , 1 H ) ; 2 . 8 9 ( d , J 1 3 . 2 H z , 1 H ) ; 2 . 9 2 ( s , 3 H ) ; 2 . 9 4 ( m , 1 H ) ; 3 . 1 6 - 3 . 2 0 ( m , 1 H ) ; 3 . 3 1 ( d , J 1 3 . 2 H z , 1 H ) ; 3 . 5 0 ( d , J 1 3 . 2 H z , 1 H ) ; 3 . 5 8 ( d , J 1 3 . 5 H z , 1 H ) ; 3 . 6 8 ( d , J 1 3 . 5 H z , 1 H ) ; 7 . 0 4 ( m , 2 H ) ; 7 . 1 6 - 7 . 2 2 ( m , 3 H ) ; 7 . 4 3 ( m , 4 H ) 。 3 6 8 . 1 。

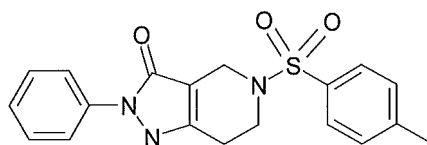
20

30

## 【 0 1 9 7 】

実施例 3 : 5 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 2 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 - オン ( 5 9 ) ( 化合物 I b 、スキーム I ) の生成

## 【 化 9 】



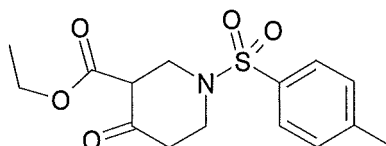
(59)

40

## 【 0 1 9 8 】

( a ) 1 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 4 - オキソピペリジン - 3 - カルボン酸エチル ( 式 ( I I I ) の化合物、スキーム 1 )

## 【化10】



1-エチル-4-オキソピペリジン-3-カルボキシレート塩酸塩(市販、ABC R) 0.200 g (0.97 mmol)を、トリエチルアミン0.135 mL (0.97 mmol)とともにジクロロメタン4 mLに溶解した。この溶液を0℃まで冷却し、パラ-トルエンスルホニルクロリド0.185 g (0.97 mmol)を加えた後、トリエチルアミン0.135 mL (0.97 mmol)を加えた。反応物を0℃で20分間攪拌し、そして室温で一晩攪拌した。次いで、反応物をさらにジクロロメタン(50 mL)で希釈し、塩水で洗浄した(20 mL × 2回)。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒を蒸発させ、白色固体300 mg (収率95%)を得た。これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

10

## 【0199】

(b) 5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-2-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン(式(Ib))の化合物、スキーム1)

三口フラスコ中で、窒素雰囲気下、EtOH 3 mL中で、1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-4-オキソピペリジン-3-カルボン酸エチル0.300 g (0.92 mmol)と、フェニルヒドラジン0.099 g (0.92 mmol)とを50℃で1時間攪拌した。HPLC分析およびUPLC-MS分析から、ヒドラゾン中間体の生成が明らかとなった。室温まで冷却した後、この反応混合物にEtONa/EtOH溶液(Na 42 mg (1.84 mmol))をEtOH 2 mLに溶解して調製した。)を加え、室温でさらに1時間攪拌した(HPLCおよびUPLC-MSで反応を測定した)。反応混合物を塩水(10 mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出した(50 mL × 3)。有機相を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、蒸発させた。粗混合物(400 mg)を、酢酸エチル/石油エーテル(80/20酢酸エチル100%までの勾配で)を用いてシリカフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、所望の5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-2-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オンとして白色固体84 mgを得た(収率25%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 3.95 (s, 3H); 2.64 (t, J = 5.5 Hz, 2H); 3.17 (d, J = 5 Hz, 2H); 3.30 (m, 2H, H<sub>2</sub>Oで隠れている); 7.20 (t, J = 7.25 Hz, 1H); 7.40 - 7.45 (m, 4H); 7.65 - 7.7 (m, 4H); 11.36 (bs, NH); 370.

20

30

## 【0200】

本発明で合成したさらなる化合物の構造を以下の第1表に列挙している。

第1表

40

【表 1】

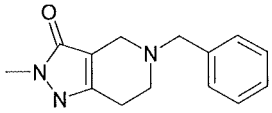
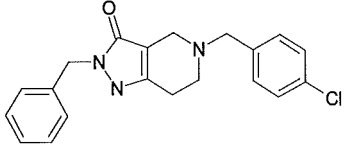
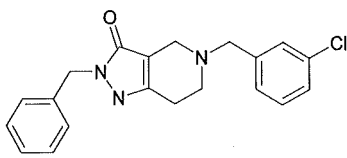
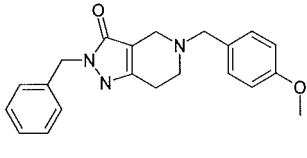
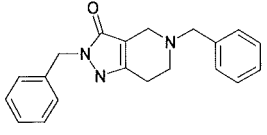
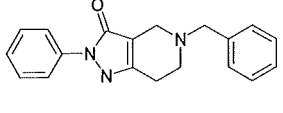
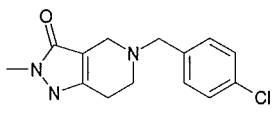
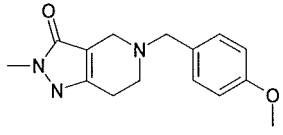
化合物	構造	名称	データ MS (ESI+)	方法
1		5-ベンジル-2-(4-クロロベンジル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	354.9	実施例1、スキーム1
2		5-ベンジル-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	358.8	実施例1、スキーム1
3		5-ベンジル-2-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	412.6	実施例1、スキーム1
4		2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	268.7	実施例1、スキーム1
5		2-ベンジル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	230.4	実施例1、スキーム1
6		5-ベンジル-2-(3-クロロフェニル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	340.7	実施例1、スキーム1
7		5-ベンジル-2-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	384.9	実施例1、スキーム1

10

20

30

【表 2】

化合物	構造	名称	データ MS (ESI+)	方法
8		5-ベンジル-2-メチル-1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-オン	244.5	実施例 1、 スキーム 1
9		2-ベンジル-5-(4-クロロベンジル)-1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-オン	354.9	実施例 1、 スキーム 1
10		2-ベンジル-5-(3-クロロベンジル)-1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-オン	354.9	実施例 1、 スキーム 1
11		2-ベンジル-5-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-オン	350.5	実施例 1、 スキーム 1
12		2, 5-ジベンジル-1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-オン	320.5	実施例 1、 スキーム 1
13		5-ベンジル-2-フェニル-1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-オン	306.5	実施例 1、 スキーム 1
14		5-(4-クロロベンジル)-2-メチル-1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-オン	278.9	実施例 1、 スキーム 1
15		5-(4-メトキシベンジル)-2-メチル-1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-オン	274.5	実施例 1、 スキーム 1

10

20

30

40

【表 3】

化合物	構造	名称	データ MS (ESI+)	方法
16		5-(3-クロロベンジル) -2-メチル-1,2,4, 5,6,7-ヘキサヒドロ -3H-ピラゾロ[4,3- c]ピリジン-3-オン	278.7	実施例1、 スキーム1
17		2-ベンジル-5-(3-メ トキシベンジル)-1,2, 4,5,6,7-ヘキサヒド ロ-3H-ピラゾロ[4,3 -c]ピリジン-3-オン	350.4	実施例1、 スキーム1
18		2-ベンジル-5-(3,5 -ジメトキシベンジル)- 1,2,4,5,6,7-ヘ キサヒドロ-3H-ピラゾ ロ[4,3-c]ピリジン-3 -オン	380.6	実施例1、 スキーム1
19		2-[2-(4-クロロフェ ノキシ)エチル]-5-(4 -メトキシベンジル)オク タヒドロ-3H-ピラゾ ロ[4,3-c]ピリジン-3 -オン	416.9	実施例1、 スキーム1
20		5-(4-クロロベンジル) -2-フェニル-1,2, 4,5,6,7-ヘキサヒド ロ-3H-ピラゾロ[4,3 -c]ピリジン-3-オン	340.9	実施例1、 スキーム1
21		2-ベンジル-5-(3,4 -ジクロロベンジル)-1, 2,4,5,6,7-ヘキサ ヒドロ-3H-ピラゾ ロ[4,3-c]ピリジン-3 -オン	389.4	実施例1、 スキーム1
22		2-ベンジル-5-(3,5 -ジクロロベンジル)-1, 2,4,5,6,7-ヘキサ ヒドロ-3H-ピラゾ ロ[4,3-c]ピリジン-3 -オン	389.5	実施例1、 スキーム1

10

20

30

【表 4】

化合物	構造	名称	データ MS (ESI+)	方法
23		2-ベンジル-5-(2,4-ジクロロベンジル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	389.4	実施例1、スキーム1
24		5-ベンジル-2-(3-メトキシフェニル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	336.4	実施例1、スキーム1
25		5-(4-クロロベンジル)-2-(3-メトキシフェニル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	371.0	実施例1、スキーム1
26		5-[4-(ベンジルオキシ)ベンジル]-2-(3-メトキシフェニル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	442.6	実施例1、スキーム1
27		5-(3-クロロベンジル)-2-(3-メトキシフェニル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	370.9	実施例1、スキーム1
28		5-ベンジル-2-(2-メトキシフェニル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	336.4	実施例1、スキーム1
29		5-(2-クロロベンジル)-2-(3-メトキシフェニル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	371.0	実施例1、スキーム1
30		4-[[2-(3-メトキシフェニル)-3-オキソ-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]メチル]ベンゾニトリル	361.5	実施例1、スキーム1
31		5-(4-クロロベンジル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	361.9	実施例1、スキーム1

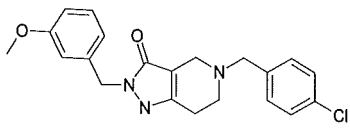
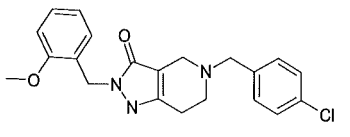
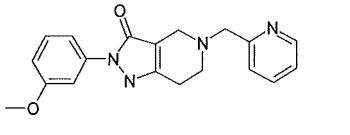
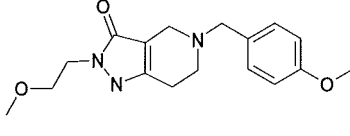
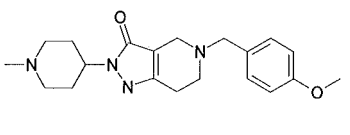
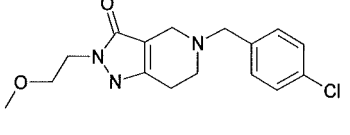
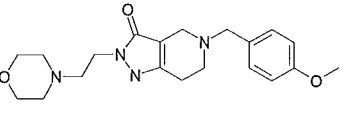
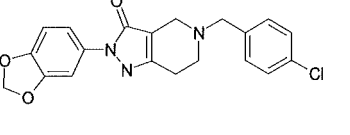
10

20

30

40

【表 5】

化合物	構造	名称	データ MS (ESI+)	方法
32		5-(4-クロロベンジル) - 2-(3-メトキシベンジル) -1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ [4, 3-c]ピリジン-3-オン	384.9	実施例 1、 スキーム 1
33		5-(4-クロロベンジル) - 2-(2-メトキシベンジル) -1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ [4, 3-c]ピリジン-3-オン	384.9	実施例 1、 スキーム 1
34		2-(3-メトキシフェニル) -5-(ピリジン-2-イルメ チル) -1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-3H-ピラ ゾロ [4, 3-c]ピリジン- 3-オン	337.4	実施例 1、 スキーム 1
35		5-(4-メトキシベンジル) -2-(2-メトキシエチル) -1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ [4, 3-c]ピリジン-3-オン	318.4	実施例 1、 スキーム 1
36		5-(4-メトキシベンジル) -2-(1-メチルピペリジン -4-イル) -1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-3 H-ピラゾロ [4, 3-c]ピ リジン-3-オン	357.5	実施例 1、 スキーム 1
37		5-(4-クロロベンジル) - 2-(2-メトキシエチル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサ ヒドロ-3H-ピラゾロ [4, 3-c]ピリジン-3-オン	322.7	実施例 1、 スキーム 1
38		5-(4-メトキシベンジル) -2-(2-モルホリン-4- イルエチル) -1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-3 H-ピラゾロ [4, 3-c]ピ リジン-3-オン	373.5	実施例 1、 スキーム 1
39		2-(1,3-ベンゾジオキノ ール-5-イル) -5-(4- クロロベンジル) -1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ -3H-ピラゾロ [4, 3- c]ピリジン-3-オン	384.8	実施例 1、 スキーム 1

10

20

30

40



【表 6】

化合物	構造	名称	データ MS (ESI+)	方法
40		2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-5-(4-メトキシベンジル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	380.5	実施例 1、 スキーム 1
41		5-(2,4-ジクロロベンジル)-2-(3-メトキシフェニル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	405.4	実施例 1、 スキーム 1
42		5-(4-クロロベンジル)-2-(4-メトキシフェニル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	370.9	実施例 1、 スキーム 1
43		2-フェニル-5-(ピリジン-3-イルメチル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	307.4	実施例 1、 スキーム 1
44		2-(2-メトキシベンジル)-5-(4-メトキシベンジル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	380.5	実施例 1、 スキーム 1
45		2-(3-メトキシベンジル)-5-(4-メトキシベンジル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	380.6	実施例 1、 スキーム 1
46		4-[(2-ベンジル-3-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)メチル]ベンズニトリル	345.5	実施例 1、 スキーム 1
47		2-(2-ヒドロキシエチル)-5-(4-メトキシベンジル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	304.4	実施例 1、 スキーム 1

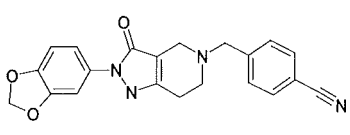
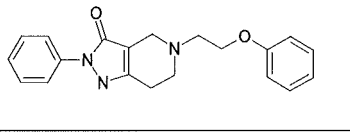
10

20

30

40

【表 7】

化合物	構造	名称	データ MS (ESI+)	方法
48		4- {[2-(1,3-ベンゾジ オキソール-5-イル) -3-オ キソ-1, 2, 3, 4, 6, 7- ヘキサヒドロ-5H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル ] メチル} ベンゾニトリル	375.5	実施例 1、 スキーム 1
49		3-[5-(4-クロロベンジ ル) -3-オキソ-1, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-2H- ピラゾロ [4, 3-c] ピリジ ン-2-イル] ベンゾニトリル	365.9	実施例 1、 スキーム 1
50		5-(4-クロロベンジル) -2 -(2-ヒドロキシエチル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサ ヒドロ-3H-ピラゾロ [4, 3 -c] ピリジン-3-オン	308.8	実施例 1、 スキーム 1
51		5-(4-クロロベンジル) -2 -(2-モルホリン-4-イルエ チル) -1, 2, 4, 5, 6, 7- ヘキサヒドロ-3H-ピラゾ ロ [4, 3-c] ピリジン-3-オ ン	377.9	実施例 1、 スキーム 1
52		3a-ベンジル-5-(4-クロ ロベンジル) -2-メチル-2, 3a, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒ ドロ-3H-ピラゾロ [4, 3- c] ピリジン-3-オン	368.9	実施例 2、 スキーム 1
53		5-(2-フェノキシエチル) - 2-フェニル-1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-3H-ピ ラゾロ [4, 3-c] ピリジン- 3-オン	336.5	実施例 1、 スキーム 1
54		4- {[2-(2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-6-イ ル) -3-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ-5H- ピラゾロ [4, 3-c] ピリジ ン-5-イル] メチル} ベンゾ ニトリル	402.5	実施例 1、 スキーム 1
55		N- {4- [(3-オキソ-2- フェニル-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ-5H-ピラゾ ロ [4, 3-c] ピリジン-5- イル) メチル] フェニル} アセト アミド	363.5	実施例 1、 スキーム 1

10

20

30

40

【表 8】

化合物	構造	名称	データ MS (ESI+)	方法
56		N-メチル-4-[(3-オキソ-2-フェニル-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)メチル]ベンズアミド	363.5	実施例1、スキーム1
57		4-[5-(4-クロロベンジル)-3-オキソ-1,2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-2-イル]ベンゾニトリル	365.8	実施例1、スキーム1
58		5-(メチルスルホニル)-2-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	294.4	実施例3、スキーム1
59		5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-2-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	370.4	実施例3、スキーム1
60		4-[[2-(2-ヒドロキシエチル)-3-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)メチル]ベンゾニトリル	299.4	実施例1、スキーム1
61		4-[[2-(4-クロロフェニル)-3-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)メチル]ベンゾニトリル	365.7	実施例1、スキーム1
62		2-(1,3-ベンゾジオキサゾール-5-イル)-5-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	402.8	実施例1、スキーム1
63		5-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-2-(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	429.9	実施例1、スキーム1

10

20

30

【表 9】

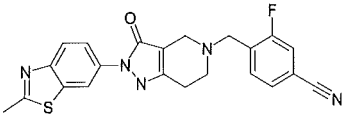
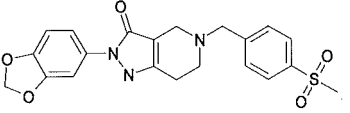
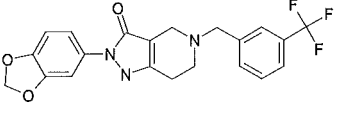
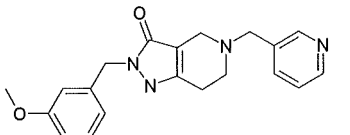
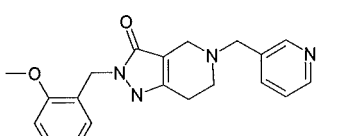
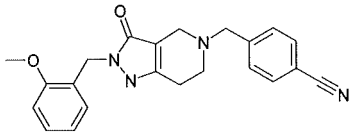
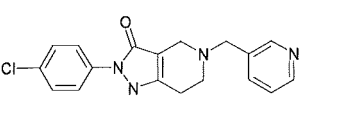
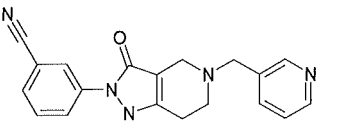
化合物	構造	名称	データ MS (ESI+)	方法
64		4- {[2-(3-メトキシベンジル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ-5H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]メチル}ベンゾニトリル	375.4	実施例1、 スキーム1
65		2-(2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル)-5-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-オン	455.6	実施例1、 スキーム1
66		5-(4-クロロベンジル)-2-(2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル)-1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-オン	411.9	実施例1、 スキーム1
67		2-ベンジル-5-(ピリジン-2-イルメチル)-1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-オン	321.4	実施例1、 スキーム1
68		3- {[2-(2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ-5H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]メチル}ベンゾニトリル	402.5	実施例1、 スキーム1
69		2-(2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル)-5-(ピリジン-3-イルメチル)-1, 2, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-オン	378.6	実施例1、 スキーム1
70		3- [(2-ベンジル-3-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ-5H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)メチル]ベンゾニトリル	345.4	実施例1、 スキーム1
71		4- {[2-(4-メトキシフェニル)-3-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ-5H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]メチル}ベンゾニトリル	361.5	実施例1、 スキーム1

10

20

30

【表 10】

化合物	構造	名称	データ MS (ESI+)	方法
72		3-フルオロ-4- {[2-(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-3-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]メチル}ベンゾニトリル	420.6	実施例1、スキーム1
73		2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-5-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	427.4	実施例1、スキーム1
74		2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-5-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	418.5	実施例1、スキーム1
75		2-(3-メトキシベンジル)-5-(ピリジン-3-イルメチル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	351.5	実施例1、スキーム1
76		2-(2-メトキシベンジル)-5-(ピリジン-3-イルメチル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	351.4	実施例1、スキーム1
77		4- {[2-(2-メトキシベンジル)-3-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]メチル}ベンゾニトリル	375.4	実施例1、スキーム1
78		2-(4-クロロフェニル)-5-(ピリジン-3-イルメチル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	341.8	実施例1、スキーム1
79		3-[3-オキソ-5-(ピリジン-3-イルメチル)-1,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-2-イル]ベンゾニトリル	332.5	実施例1、スキーム1

10

20

30

40

【表 1 1】

化合物	構造	名称	データ MS (ESI+)	方法
80		4- {[3-オキソ-2-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]メチル}ベンズニトリル	366.6	実施例1、 スキーム1
81		N-{3-[3-オキソ-5-(ピリジン-3-イルメチル)-1,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-2-イル]フェニル}アセトアミド	364.7	実施例1、 スキーム1
82		2-(2-フルオロフェニル)-5-(ピリジン-3-イルメチル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	325.6	実施例1、 スキーム1
83		4-{[2-(2-フルオロフェニル)-3-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]メチル}ベンズニトリル	349.5	実施例1、 スキーム1
84		5-[(6-クロロピリジン-3-イル)メチル]-2-(2-メトキシエチル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	323.9	実施例1、 スキーム1
85		N-{3-[5-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-3-オキソ-1,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-2-イル]フェニル}アセトアミド	415.9	実施例1、 スキーム1
86		4-{[2-(4-メトキシベンジル)-3-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]メチル}ベンズニトリル	375.5	実施例1、 スキーム1
87		5-(4-クロロベンジル)-2-メチル-3a-(ピリジン-3-イルメチル)-2,3a,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	369.9	実施例2、 スキーム1

10

20

30

【表 1 2】

化合物	構造	名称	データ MS (ESI+)	方法
88		2-(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-5-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	445.7	実施例 1、スキーム 1
89		5-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-2-(4-クロロフェニル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	393.4	実施例 1、スキーム 1
90		3-[5-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-3-オキソ-1,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-2-イル]ベンゾニトリル	383.3	実施例 1、スキーム 1
91		3-{3-オキソ-5-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-2-イル}ベンゾニトリル	399.6	実施例 1、スキーム 1
92		3-{5-[(6-クロロピリジン-3-イル)メチル]-3-オキソ-1,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-2-イル}ベンゾニトリル	366.4	実施例 1、スキーム 1
93		2-ベンジル-5-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	372.5	実施例 1、スキーム 1
94		2-(4-クロロフェニル)-5-[(6-クロロピリジン-3-イル)メチル]-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	376.4	実施例 1、スキーム 1
95		5-[(6-クロロピリジン-3-イル)メチル]-2-(2-フルオロフェニル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	359.8	実施例 1、スキーム 1
96		5-[(6-クロロピリジン-3-イル)メチル]-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	362.6	実施例 1、スキーム 1

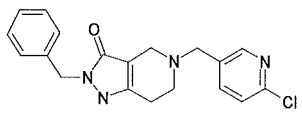
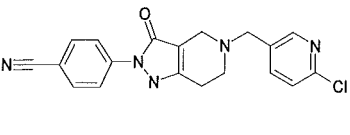
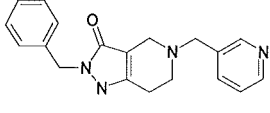
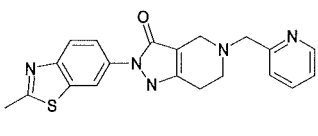
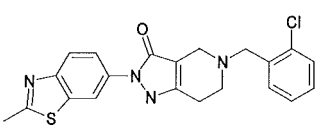
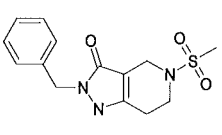
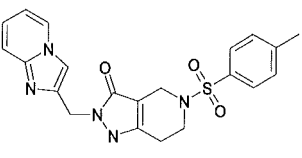
10

20

30

40

【表 13】

化合物	構造	名称	データ MS (ESI+)	方法
97		2-ベンジル-5-[(6-クロロピリジン-3-イル)メチル]-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	355.3	実施例1、スキーム1
98		4-{5-[(6-クロロピリジン-3-イル)メチル]-3-オキソ-1,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-2-イル}ベンゾニトリル	366.2	実施例1、スキーム1
99		2-ベンジル-5-(ピリジン-3-イルメチル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	321.3	実施例1、スキーム1
100		2-(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-5-(ピリジン-2-イルメチル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	378.7	実施例1、スキーム1
101		5-(2-クロロベンジル)-2-(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	411.2	実施例1、スキーム1
102		2-ベンジル-5-(メチルスルホニル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	308.8	実施例1、スキーム1
103		2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルメチル)-5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-3H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-オン	424.6	実施例1、スキーム1

10

20

30

## 【0201】

## 実施例4：異なる細胞培養での活性酸素種のレベルの測定

本発明の化合物の活性は、細胞内における酸素から活性酸素種(ROS)の生成の抑制または低減におけるこれら化合物の活性として試験することができる。これらの化合物の活性は、ニトロブルーテトラゾリウム、アンプレックスレッド、化学発光(Lumino1)、および2',7'-ジクロロジヒドロフルオレセインジアセテート(H<sub>2</sub>DCF-DA)のような異なる技術を用い、以下に詳細に記載するプロトコルにしたがって、以下の細胞培養で試験する。

40

## 【0202】

## ヒト小グリア細胞株

ヒト小グリア細胞株(HMC3、ヒト小グリアクローン3)(Janabiら、1995、Neurosci.Lett.195:105)を、50U/mlのペニシリンGナトリウム、50μg/mlの硫酸ストレプトマイシンを含む10%FBSを含有するME

50



M (イーグル最小必須培地) で培養し、37 °C で24時間インキュベートした。この培地に、 $O_2^-$  生成を検出する前に、IFN- $\gamma$  (ヒトIFN- $\gamma$ 、Roche、11040596001) を最終濃度が24時間で10 ng/mlになるように加えた。

#### 【0203】

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC)

HUVECを、ヒドロコルチゾン (1  $\mu$ g/ml、Calbiochem)、ウシ脳抽出物 (12  $\mu$ g/ml)、ゲンタマイシン (50  $\mu$ g/ml、Calbiochem)、アンホテリシンB (50 ng/ml、CalBiochem)、EGF (10 ng/ml)、および10% FCSを追加した内皮用基礎培地で、第4継代まで培養する。第5継代を開始したとき、特に明記のない限り、EGFの非存在下で、低濃度のFCS (2%) で細胞を培養した。第5継代の細胞を用い、全ての実験を実施した。OxLDL (酸化した低密度リポタンパク質) またはコントロールとしてそのバッファーを用いて、細胞を24時間インキュベートした後、 $O_2^-$  の生成を検出した。

10

#### 【0204】

HL-60細胞

ヒト急性骨髄性白血病細胞株HL-60を、10% 熱不活化子ウシ血清、2 mMのグルタミン、100 U/mlのペニシリン (Sigma)、および100  $\mu$ gのストレプトマイシン (Sigma) を追加したRPMI 1640 (Invitrogen) で、5%  $CO_2$  の加湿雰囲気下、37 °C で培養した。HL60の好中球表現型への分化は、培地に $Me_2SO$  (最終濃度1.25% v/vで6日間) を加えることによって引き起こされた。

20

#### 【0205】

1. ニトロブルーテトラゾリウム (NBT)

定量的ニトロブルーテトラゾリウム (NBT) 試験を用いた比色技術によって、細胞内および細胞外のスーパーオキシドを測定した。スーパーオキシドアニオン存在下、NBTから微細な青色沈殿であるホルマザンへのSOD阻害可能な変換を、Fluostar Optima spectrometer (BMG Labtech) を用いて測定した。適切な刺激を加えてインキュベートした後、細胞をトリプシン処理し (1x Trypsin-EDTA)、遠心分離によって集め、PBSで洗浄して、培地を除去した。48ウェルプレートに $5 \times 10^5$  個の細胞を播種し、本発明の化合物存在下または非存在下で、800 U/mlのSODを含むか又は含まない、0.5 mg/mlのNBTを含有するハックス平衡塩類溶液で、インキュベートした。コントロールとして、DPIを最終濃度10  $\mu$ Mで加えた。2.5時間後、細胞を固定し、メタノールで洗浄して、還元されていないNBTを除去した。次いで、還元されたホルマザンを2 M水酸化カリウム230  $\mu$ lおよびジメチルスルホキシド280  $\mu$ lに溶解した。630 nmで吸光度を測定した。計算のために、630 nmでの吸光度を各個別ウェルについて正規化した。それぞれの時点で、各修正値から4つのブランク値の平均を引いた。NOX活性を、コントロール細胞の活性の%として表わした。DPI処理した細胞の残留活性は、通常は10%未満であった。

30

#### 【0206】

2. アンプレックスレッド

Amplex UltraRed (Molecular Probes) を用い、細胞外の過酸化水素を測定した。細胞をトリプシン処理し (1x Trypsin-EDTA)、遠心分離によって集め、1% グルコースを追加したHBSSに再懸濁させた。200  $\mu$ lの試験バッファー (0.005 U/mlホースラディッシュペルオキシダーゼ (Roche) および50  $\mu$ Mのアンプレックスレッドを含有する1% グルコースのHBSS) 中、50,000細胞の密度で、本発明の化合物存在下または非存在下で、黒色96ウェルプレートに細胞を播種した。コントロールとして、DPIを最終濃度10  $\mu$ Mで加えた。プレートを蛍光Optima Fluorescentプレートリーダーに置き、37 °C で20分間静置した。蛍光は、それぞれ544 nmおよび590 nmの励起波長および発光波長で、15分間測定した。NOX活性は、コントロール細胞の活性の%として表わし

40

50

た。D P I 処理した細胞の残留活性は、通常は 1 0 % 未満であった。

【 0 2 0 7 】

以下の第 2 表は、上記したような D M S O 分化 H L 6 0 細胞を用い、アンプレックスレッドによって測定したときの N O X 活性の阻害率をまとめたものである。

第 2 表

【 表 1 4 】

化合物番号	阻害 (%)
(1)	59
(2)	71
(4)	84

【表 15】

化合物番号	阻害 (%)
(8)	66
(9)	64
(12)	61
(17)	56
(31)	62
(32)	62
(34)	99
(36)	51
(37)	64
(39)	65
(40)	53
(44)	57
(48)	56
(50)	79
(51)	70
(52)	72
(53)	65
(54)	61
(55)	54
(56)	71
(59)	83
(60)	72
(65)	51
(69)	51
(72)	61
(73)	62
(74)	57
(87)	63

10

20

30

40

【表 1 6】

化合物番号	阻害 (%)
(96)	71
(97)	62
(102)	59
(103)	65

10

以下の第 3 表は、上記したような DMSO 分化 HL 60 細胞を用い、アンプレックスレッドによって測定したときの NOX 活性の IC<sub>50</sub> をまとめたものである。

第 3 表

【表 1 7】

化合物番号	IC <sub>50</sub> (μM)
(1)	<5
(2)	<5
(3)	<5
(4)	<5
(8)	<5
(9)	<5
(12)	<5
(24)	<5
(87)	<5
(96)	<5
(97)	<5
(102)	<5
(103)	<5

20

30

## 【0208】

40

## 3. 化学発光 (Luminol)

化学発光プローブ ルミノールを用い、ROS を測定した。細胞を培養し、アンプレックスレッド剤を 10 μg/mL のルミノール (Sigma 09235) に代えた以外は、アンプレックスレッドと同様に播種した。FluoStar Optima 蛍光プレートリーダーの発光機能を用い、発光を 37 °C で 6 時間連続して記録した。それぞれの時点で、各修正値から 4 つのブランク値の平均を引いた。NOX 活性を、コントロール細胞の活性の % として表わした。DPI 処理した細胞の残留活性は、通常は 10 % 未満であった。

## 【0209】

4. 2', 7' - ジクロロジヒドロフルオレセインジアセテート (H<sub>2</sub>DCF-DA)

50

H U V E C をカバースリップの上に置き、0.5%のBSA中で一晚休眠させた後、TGF- $\beta$ で刺激した。フェノール-レッドを含まない培地中、5 $\mu$ MのCM-H2DCFDAとともに細胞を10分間暗下に置き、次いで、本発明の化合物の存在下または非存在下で、TGF- $\beta$  (R&D Systems)で処理した。次いで、細胞を固定し、DAPIを用いて核を染色した後に、免疫蛍光顕微鏡検査法によって細胞を視覚化するか、または、共焦点顕微鏡検査法を用いて生きたまま調べた。励起波長488nmおよび発光波長515~540nmで、DCF蛍光を視覚化した。指示染料が光酸化するのを避けるため、すべてのサンプルについて同じパラメーターを用い、1回の迅速な走査で画像を集めた。計算のために、540nmでの吸光度を、それぞれ個別のウェルの540nmでの吸光度に対して正規化した。それぞれの時点で、各修正値から4つのブランク値の平均を引いた。NOX活性を、コントロール細胞の活性の%として表わした。DAPI処理した細胞の残留活性は、通常は10%未満であった。

10

【0210】

#### 実施例5：自然発生高血圧ラット(SHR)の血圧測定

本発明の化合物の高血圧を治療することができる能力を試験するために、以下のアッセイを実施する。

【0211】

収縮期血圧が170mmHgを超える11週齢のSHRを用いる。本発明の化合物を、10:00~12:00時の間に、約3、10、30、および100mg/kgの投薬量で、ラットに経口投与する。1日のうちの動的解析を実施するために、本発明の化合物を最初に投与してから2、4、6、8、および24時間後に平均血圧、収縮期血圧、および拡張期血圧、並びに心拍をモニタリングした。その後2週間は、2日毎に、24時間の時点および化合物の半減期の時点の朝に、血圧をモニタリングする。

20

【0212】

最後の注射の後、24時間の時点モニタリングする。化合物の離脱をモニタリングするために、治療せずにさらに1週間動物を管理する。2週間の間、5ml/kgで強制経口投与するように調整した特殊な針を用い、強制経口投与によって1日に1回動物を治療する。動物を使用する前に、2日間順化させ、1週間かけてさらに慣らす。テイルカフプレチスモグラフィ(Codas 6, Kent)によって、目覚めたラットの血圧を測定する。数日間慣らした後、SBPの変動が40mmHg以下(すなわち、 $\pm$ 20mmHg)である場合、動物を群に含める。実験前に、少なくとも2日間かけてベースライン測定を実施した。実験開始前に、均一な群を作るために、動物を無作為に抽出する。

30

【0213】

#### 実施例6：マウスにおけるブレオマイシン誘発肺損傷

本発明の化合物の呼吸器障害または疾患を予防または治療することができる能力を試験するために、以下のアッセイを実施する。

【0214】

呼吸器障害または疾患(例えば、特発性肺線維症)の病変に匹敵する肺の病変を作り出すために、動物に致死量未満量(0.25mlの0.9%NaClに溶解した2.5U/kg体重)のブレオマイシン(BLM)を気管内に1回投与する。コントロール動物は、同じプロトコルに付されるが、BLMの代わりに同容量の食塩水を気管内投与する。ケタミン(80mg/kg体重、腹腔内)およびキシラジン(20mg/kg体重、腹腔内)麻酔下で、気管内注入を実施する。

40

【0215】

気管内にBLMまたは食塩水を投与してから2週間後、致死量のペントバルビタールナトリウムを注射して動物を殺し、その後、腹部大動脈を瀉血する。気管支肺胞洗浄を実施し、肺を計量し、以下に示すように、生化学試験用(右の肺を均質化、n=10)、組織学的試験用(左の肺、n=10)に別個に処理する。動物を無作為に4群に分ける：コントロール-食塩水(n=8)、およびコントロール+BLM(n=10)；化合物投薬量1+BLM(n=10)、および化合物投薬量2+BLM(N=10)。治療ビヒクルま

50

たは化合物を2週間投与する。

【0216】

0日目から開始して2週間の間、本発明の化合物または食塩水/コントロールを毎日経口投与することによって、マウスを治療する。酸可溶性コラーゲンの肺全体での蓄積量をSircolアッセイによって分析する。

【0217】

実施例7：癌動物モデル

本発明の化合物の癌を治療することができる能力を試験するために、特に、腫瘍成長および/または血管新生を低減させる能力を試験するために、以下のアッセイを実施する。

【0218】

*in vivo* 血管新生アッセイ

500 ng/mlの血管新生因子(b-FGFまたはVEGF)を追加した、成長因子の量を減らしたマトリゲル400 μlを、7~10週齢の雌C57BL6/Jに皮下注射する。移植してから1週間後に、MicroCT (SkyScan)を用いてマウスをスキャンする。マウスの眼窩後部に、トレーサー(400 μlのヨウ素化リボソーム)を注射し、血管の密度を視覚化する。次いで、Reconプログラムを用いてスキャン画像を再構築し、プラグのスライド全体について、プラグ中の灰色の密度を計測する。本発明の化合物を、適切な投薬量1および2で、10日間にわたって1日1回経口投与する。結果を灰色の密度で表わし、これは血管の密度に関連がある。また、マトリゲルプラグを凍結させ、CD31で染色して、血管を視覚化する。

10

20

【0219】

腫瘍成長アッセイ

$5 \times 10^5$ 個のルイス肺癌細胞(LLC1)をマウスの背中に皮下注射する。毎日経口で40 mg/kgの本発明の化合物を用いてマウスを治療する。コントロールの腫瘍が長さ約1 cmに達したとき、マウスを殺処分して腫瘍を回収し、重さを測り、凍結させる。治療アッセイでは、腫瘍が約0.5 cmに成長したときから、マウスにLLC1細胞を注射して治療し、腫瘍の大きさを毎日評価する。殺処分した後、腫瘍を凍結させ、腫瘍片を抗CD31抗体で染色し、ROSレベルを分析する。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2011/050667

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04 A61K31/4162 ADD. A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/113856 A1 (GENKYO TEX [CH]; PAGE PATRICK [FR]; ORCHARD MIKE [GB]; FIORASO-CARTIER) 25 September 2008 (2008-09-25) claims 1-17	1-23
A	----- US 6 107 306 A (CARPINO PHILIP A [US] ET AL) 22 August 2000 (2000-08-22) Schemes 6-8,13,15,18-22; columns 82-90; especially example 16B ----> present compound 5 of table 1. Cpds excluded from compound claim 4 since R3 is H. Intermediates claims 1,58-69; examples eD,7B,11B,12C,14D,14G,14H,15B,16B,17C ----- -/-	4
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>		<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
Date of the actual completion of the international search 10 June 2011		Date of mailing of the international search report 22/06/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Rufet, Jacques

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2011/050667
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>S.M. ELIZABETH ENGLERT ET AL.: "Pyrazolones derived from the carbethoxypiperidones", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 56, 1 March 1934 (1934-03-01), pages 700-702, XP002598386, USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC. ISSN: 0002-7863 page 700, column 1; page 701, column 1, lines 11-14, 35-45; 702, column 1, compounds of formula (1) with different substitutions: all compounds disclaimed. -----</p>	4
A	<p>CARPINO P A ET AL: "Pyrazolinone-piperidine dipeptide growth hormone secretagogues (GHSs): Discovery of capromorelin", BIOORGANIC &amp; MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB LNKD- DOI:10.1016/S0968-0896(02)00433-9, vol. 11, no. 4, 20 February 2003 (2003-02-20), pages 581-590, XP002303029, ISSN: 0968-0896 Figure 1, compounds 10a-10c -----</p>	4
A	<p>CARPINO P A ET AL: "Discovery and biological characterization of capromorelin analogues with extended half-lives", BIOORGANIC &amp; MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB LNKD- DOI:10.1016/S0960-894X(02)00734-5, vol. 12, no. 22, 18 November 2002 (2002-11-18), pages 3279-3282, XP002303028, ISSN: 0960-894X Figure 1, compounds 9-9c -----</p>	4
A	<p>GUILLOU S ET AL: "N-arylation of 3-alkoxy-pyrazoles, the case of the pyridines", TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL LNKD- DOI:10.1016/J.TET.2010.02.032, vol. 66, no. 14, 10 February 2010 (2010-02-10), pages 2654-2663, XP026941250, ISSN: 0040-4020 [retrieved on 2010-02-10] Scheme 16, compound 23 -----</p>	4



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2011/050667

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008113856 A1	25-09-2008	AU 2008228186 A1	25-09-2008
		CA 2676954 A1	25-09-2008
		CN 101686967 A	31-03-2010
		EP 2002835 A1	17-12-2008
		EP 2139477 A1	06-01-2010
		JP 2010521522 T	24-06-2010
		US 2010048560 A1	25-02-2010
-----			
US 6107306 A	22-08-2000	NONE	
-----			

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
	C 0 7 D 519/00	3 1 1

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, T M), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, I D, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO , NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ガッジーニ、フランチェスカ  
スイス国 CH - 1 2 0 5 ジュネーヴ、リュ デ ペシュリ 1 4

(72) 発明者 オーチャード、マイク  
英国 OX 4 9 5 QN オックスフォードシャー、ウォトリングトン、スプリング レーン 3  
4

Fターム(参考) 4C065 AA05 BB05 CC01 DD03 EE02 HH09 JJ01 KK09 LL04 PP03  
PP07 PP12 PP13 PP16 PP18  
4C072 MM02 UU01  
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA08 ZA33  
ZA34 ZA36 ZA59 ZA75 ZA81 ZA89 ZA96 ZB11 ZB13 ZB26  
ZB35 ZC20 ZC21