

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4129391号  
(P4129391)

(45) 発行日 平成20年8月6日(2008.8.6)

(24) 登録日 平成20年5月23日(2008.5.23)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/445 (2006.01)

A 6 1 K 31/445

A 6 1 K 31/535 (2006.01)

A 6 1 K 31/535

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 37/08

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 1 0 6 H

請求項の数 3 (全 72 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-524497 (P2002-524497)  
 (86) (22) 出願日 平成13年9月5日(2001.9.5)  
 (65) 公表番号 特表2004-508330 (P2004-508330A)  
 (43) 公表日 平成16年3月18日(2004.3.18)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/027480  
 (87) 国際公開番号 W02002/020013  
 (87) 国際公開日 平成14年3月14日(2002.3.14)  
 審査請求日 平成15年11月21日(2003.11.21)  
 (31) 優先権主張番号 60/230,407  
 (32) 優先日 平成12年9月6日(2000.9.6)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)  
 (31) 優先権主張番号 09/927,188  
 (32) 優先日 平成13年8月10日(2001.8.10)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 598093026  
 オーソー・マクニール・フアーマシユーチカル・インコーポレーテッド  
 アメリカ合衆国ニュージャージー州08869-0602ラリタン・ユーエスルートナンバー202  
 (74) 代理人 110000741  
 特許業務法人小田島特許事務所  
 (74) 代理人 100060782  
 弁理士 小田島 平吉  
 (72) 発明者 カイ, ファイ  
 アメリカ合衆国カリフォルニア州92130サンディエゴ・コルトベレザ11213

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換ピラゾールを用いてアレルギーを治療する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

1 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール ;

1 - [ 4 - ( 7 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール ;

1 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール ;

1 - { 4 - [ 6 - クロロ - 1 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール ;

1 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 1

H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール ;

1 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール ;

1 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 5 - モルホリン - 4 - イル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール ;

1 - [ 4 - ( 6 - ジメチルアミノ - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール ;

1 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 6 - モルホリン - 4 - イル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール ;

1 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 6 - モルホリン - 4 - イル - 5 - オキシ - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール ;

6 - フルオロ - 3 - ( 1 - { 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロピル } - ピペリジン - 4 - イル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミド ;

6 - フルオロ - 3 - ( 1 - { 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロピル } - ピペリジン - 4 - イル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 2 - アミノ - エチル ) - アミド ; および

6 - フルオロ - 3 - ( 1 - { 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロピル } - ピペリジン - 4 - イル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - アミド ;

から選択される化合物の治療有効量を有効成分として含んでなる、アレルギー状態を伴う患者を治療するための薬剤組成物。

【請求項 2】

1 - [ 1 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [ 4 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロピル } - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] - エタノン ;

1 - [ 4 - ( 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール ;

1 - [ 3 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - 5 - メタンスルホニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール ;

1 - [ 3 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - 5 - メタンスルホニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール ;

10

20

30

40

50

ール；

1 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 5 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール；

3 - ( 1 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロピル } - ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル；

1 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール；

3 - ( 1 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロピル } - ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸エチルエステル；

1 - [ 4 - ( 6 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール；

1 - [ 1 - ( 3 - { 4 - [ 6 - クロロ - 1 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - 2 - ヒドロキシ - プロピル ) - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] - エタノン；

1 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール；

1 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール；

1 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 5 - オキシ - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール；

1 - [ 4 - ( 5 - ジメチルアミノ - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール；

1 - [ 4 - ( 5 - ジメチルアミノ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール；

3 - ( 1 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロピル } - ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 6 - カルボニトリル；

1 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 ,

10

20

30

40

50

6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 3 - { 4 - [ 1 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - 1 H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - プロパン - 2 - オール ;

1 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 7 - モルホリン - 4 - イル - 1 H - ピロロ [ 2, 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール ;

1 - [ 4 - ( 6 - フルオロ - 2 - ヒドロキシメチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール ;

6 - フルオロ - 3 - ( 1 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロピル } - ピペリジン - 4 - イル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルバルデヒド ;

6 - フルオロ - 3 - ( 1 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロピル } - ピペリジン - 4 - イル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル ;

6 - フルオロ - 3 - ( 1 - { 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロピル } - ピペリジン - 4 - イル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸アミド ; および

6 - フルオロ - 3 - ( 1 - { 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロピル } - ピペリジン - 4 - イル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸エチルアミド ;

から選択される化合物の治療有効量を有効成分として含んでなる、アレルギー状態を伴う患者を治療するための薬剤組成物。

#### 【請求項 3】

1 - { 4 - [ 6 - クロロ - 1 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール ;

6 - フルオロ - 3 - ( 1 - { 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロピル } - ピペリジン - 4 - イル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - アミド ;

1 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 5 - オキシ - 1 H - ピロロ [ 3, 2 - c ] ピリジン - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール ; および

1 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 6 - モルホリン - 4 - イル - 1 H - ピロロ [ 3, 2 - c ] ピリジン - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール ;

から選択される化合物の治療有効量を有効成分として含んでなる、アレルギー状態を伴う患者を治療するための薬剤組成物。

#### 【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

(発明の分野)

本発明は、置換ピラゾールを用いてアレルギー状態を治療することに関する。

【0002】

(発明の背景)

先進国の人口の少なくとも20%がアトピー性アレルギーに苦しんでおり、アトピー性アレルギーには幅広い範囲のIgE介在病、例えば花粉症、喘息、アトピー性皮膚炎および食物アレルギーなどが含まれる。アレルギー被験体が関連したアレルゲンに接触するとマスト細胞に結合しているアレルゲン特異的IgEが交差結合し、それが引き金となって炎症性媒介物(proinflammatory mediators)、例えばヒスタミンおよびエイコサノイドなどの脱顆粒および放出が起こり、それによって、皮膚試験でみみずばれ(weal-and-flare)反応が生じる。特徴的には、このような初期の反応に続いて長期の後期反応が起こり、この後期の反応では、炎症性細胞、特に好酸球および活性化されたTH-2 CD4 T細胞がアレルゲン接触部位に補給される。炎症性サイトカイン、例えばIL-4およびIL-5(両方ともTH-2細胞が産出する)がそれぞれB細胞によるIgE産生および好酸球にとって重要である。CD4 T細胞を標的にした免疫治療はIgEの産生、炎症性細胞の活性化および炎症性媒介物の放出を低下させるに有効であることが示されている。

10

【0003】

CD4 T細胞を標的にした現在のアレルギー治療は成功が混在することに遭遇している。アレルゲン抽出液またはワクチンを用いた脱感作は数多くのアレルゲン、例えば生命を危うくするアレルギー反応を誘発し得るヒメノプテラ(Hymenoptera)昆虫刺し傷などに有効である。この機構はT細胞耐性の誘発またはTH-2からTH-1への変化のいずれかであり得る。しかしながら、そのような治療には長期の治療管理、頻繁な医者の訪問そして他の薬剤で前以て安定にしておくことが要求され、特定の罹病率および死亡率を伴う。別法として、進行するアレルギー反応を有効に安定にする免疫抑制薬、例えばステロイドなどはしばしばひどい副作用を伴う。

20

【0004】

アレルギー反応の開始および持続にとってCD4 T細胞の活性化が主要因子である。特殊化した(specified)抗原提示細胞(APC)、例えば樹状細胞およびB細胞などが抗原を取り上げる。蛋白質アレルゲンがエンドソームまたはリソソーム系を通り抜けると、それらはいろいろなプロテアーゼによって分解される。それらのペプチド断片がMHCクラスIIの分子[この分子は細胞表面に存在していて、2種類のトランスメンブラン糖蛋白質(および)で構成されているヘテロトリメリック複合体(heterotrimeric complexes)(これは、3番目の成分、即ち11-20個のアミノ酸で作られているペプチドのための結合骨格を構成している)である]と結合する。その抗原-MHCクラスII分子の複合体をCD4 T細胞が認識することで、T細胞の活性化がもたらされる。この活性化したT細胞が今度は免疫系の他のいくつかの成分、例えばB細胞およびマクロファージなどを活性化し、このことは病原体に対する体の反応にとって重要であるが、それによってまたアレルギー症状ももたらされる。

30

【0005】

クラスIIの分子は、他のトランスメンbran蛋白質と同様に、合成後に小胞体(ER)の中に移動して、その中で3番目の蛋白質、即ち不変鎖(Ii)と結合する。この不変鎖分子はタイプIIのトランスメンbran蛋白質であり、この蛋白質はクラスIIに特異的なシャペロン(chaperone)として働き、クラスII-Ii複合体がERから出るのを助長しかつクラスII分子がERおよび分泌経路内でペプチドおよび非フォールド蛋白質(unfolded proteins)と結合するのを防止する。Iiの細胞質尾に存在する標的モチーフ(targeting motif)によってクラスII-Ii複合体は分泌経路からエンドソーム系の中に向かう。

40

【0006】

MHCクラスII分子が抗原を提示し得る前に、Iiを分解させる一連のプロテアーゼに

50

よってI iを除去する必要がある。結果として生じたI iペプチド断片[クラスII結合不変鎖ペプチド(CLIIP)と呼ばれる]がクラスII分子のペプチド結合溝を占めそしてたいていは自発的には放出されない。このCLIIPは、細胞内移送中およびI iがエンドソーム系内で分解した後の両方でクラスII結合ポケットが崩壊しないように保護している。蛋白質のエンドサイトーシスで生じた抗原のペプチドが結合するには、空でありかつ開放されている結合部位が必要である。従って、結合部位がこれに他のペプチドが結合することができるように開放されていて安定であると同時にCLIIPが放出されていなければならない。ヒト白血球抗原-DM(「HLA-DM」)がそのような機能の両方を媒介し、それによって抗原のペプチドの結合を助長する。クラスIIの分子は、ペプチドを取得した後、多くは未知であるルートを経由して細胞表面に移送される。

10

## 【0007】

前記を鑑み、不変鎖蛋白質分解を抑制するとI iがクラスIIの結合ポケットから取り除かれるのが防止され、それによって、今度は、抗原がMHCクラスIIの分子に結合するのが特異的に遮断されるであろう。

## 【0008】

カテプシンS(「CatS」)は、リンパ組織内に発現するシステインプロテアーゼである。CatSは不変鎖蛋白質分解を媒介し、これはペプチドがMHCクラスIIの分子に充填される前提条件である[Riese他(1996)Immunity 4:357]。CatSはカテプシンLおよびKに50-60%の相同性を示すが、これはアルカリのpHに及ぶ幅広いpH最適条件を有する点でそれらとは異なる。CatSは動物モデルで抗原提示を調節しそして抑制剤は喘息モデルで有効である[Riese他(1998)J. Clin. Invest. 101:2351]。カテプシンSを欠如させたマウスは専門の抗原提示細胞によって外因性蛋白質を提示する能力が劣っている[Nakagawa他(1999)Immunity 10:207; Shi他(1999)Immunity 10:197]。

20

## 【0009】

ヒトカテプシンSの蛋白質分解活性を抑制する化合物は慢性自己免疫病(これには、これらに限定するものでないが、狼瘡およびリュウマチ様関節炎が含まれる)の治療で使用可能であると予測されかつ組織移植に対する免疫反応を調節する時に用いることができるであろう。カテプシンS活性を調節する作用剤、例えばI i鎖の蛋白質分解などを用いて自己免疫病を調節する方法ばかりでなく、自己免疫障害を有する被験体を治療する方法そして自己免疫反応を調節する能力を評価する方法がWO 99/58153に記述されている。

30

## 【0010】

本発明の化合物にいくらか類似した化合物が下記の文献に記述されている。

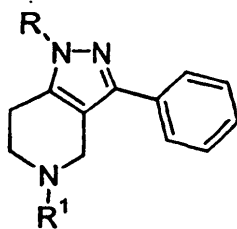
## 【0011】

Winters他[Winters, G.; Sala, A.; Barone, D.; Baldoli, E.; J. Med. Chem. 1985, 28, 934-940; Singh, P; Sharma, R. C.; Quant. Struct. - Act. Relat., 1990, 9, 29-32; Winters, G; Sala, A.; Barone, D.の米国特許第4500525(1985)]は、以下に示す種類の二環状ピラゾール

40

## 【0012】

## 【化2】



## 【0013】

を記述している。Rは決して複素環式環を含まず、このような分子がプロテアーゼ阻害活性を示すと考えられておらず、それらは1-アドレナリン作動性受容体調節剤であると記述されている。

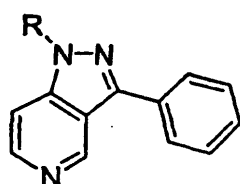
10

## 【0014】

Shutske他は下記の二環状ピラゾール

## 【0015】

## 【化3】



20

## 【0016】

を請求している。この系に存在するピリジン環は芳香環である[Shutske, G. M.; Kapples, K. J.; Tomer, J. D. 米国特許第5264576(1993)]。Rは複素環に連結していてもよいと述べられてはいるが、請求項に明記されているRはR=水素のみである。このような化合物はセロトニン再吸収抑制剤(serotonin reuptake inhibitors)であると述べられている。

## 【0017】

化合物2-[4-[4-(3-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル]-1-ピペラジニル]-ピリミジンはEP-382637から公知であり、それには抗不安特性を有するピリミジンが記述されている。このような化合物および類似物が更にEP-502786にも心臓血管および中枢神経系作用剤として記述されている。このような化合物が用いられている薬学的調剤がそれを胃腺分泌の治療で用いる目的および抗潰瘍剤として用いる目的でEP-655248に開示されている。WO-9721439には、そのような化合物が用いられている薬剤が強迫衝動障害(obsessive-compulsive disorders)、睡眠時無呼吸、性機能障害、嘔吐および乗り物酔いの治療の目的で記述されている。

30

## 【0018】

化合物5-メチル-3-フェニル-1-[4-(4-フェニル-1-ピペラジニル)ブチル]-1H-インダゾールおよび5-プロモ-3-(2-クロロフェニル)-1-[4-(4-フェニル-1-ピペラジニル)ブチル]-1-インダゾール、特にこれらの塩酸塩はWO-9853940およびCA 122:314528から公知であり、これらおよび同様な化合物が前者の文献にはキナーゼ阻害剤として記述されておりそして後者の文献にはベンゾジアゼピン受容体に親和性を示すと記述されている。

40

## 【0019】

(発明の要約)

本発明は、カテプシンS阻害剤をアレルギー状態(これらに限定するものでないがアトピー性アレルギーを包含)の治療で用いることを特徴とする。アレルギー状態の例には花粉

50

症、喘息、アトピー性皮膚炎および食物アレルギーが含まれる。アレルギーには埃、花粉、カビおよびペットのダンダー（dander）またはペットの毛が含まれる。

【0020】

本発明は、1つの面において、アレルギー状態、特にアトピー性アレルギー状態に苦しんでいる被験体を治療する方法を提供し、この方法は、前記被験体にカテプシンS阻害剤を含んで成る薬剤組成物を治療有効量で投与することを含んで成る。

【0021】

本発明は、別の面において、IgE介在アレルギー状態、特にアトピー性アレルギー状態に苦しんでいる被験体を治療する方法を提供し、この方法は、前記被験体にカテプシンS阻害剤を含んで成る薬剤組成物を治療有効量で投与することを含んで成る。

10

【0022】

本発明の3番目の面は、アレルギー状態の治療、より詳細にはIgE介在アレルギー状態の治療、更により詳細には花粉症、喘息、アトピー性皮膚炎または食物アレルギーの治療を行う目的でカテプシンS阻害剤を用いることまたはそれらを治療するための薬剤の製造でカテプシンS阻害剤を用いることを提供する。本発明は、また、カテプシンS阻害剤を活性材料として有効量で含有しかつ薬学的に受け入れられる担体含有して成る抗アレルギー薬剤組成物も特徴とする。この活性材料を個々のアレルギー状態に適した任意の様式で調合してもよく、そのような様式には、エーロゾル、経口および局所用調剤および徐放性（time-release）調剤が含まれる。

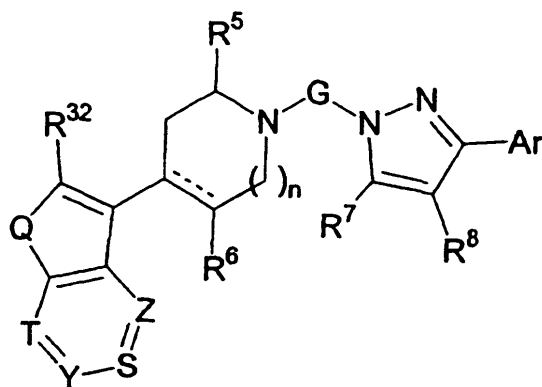
【0023】

20

本発明は、式（I）：

【0024】

【化4】



(I)

30

【0025】

{ 式中、

C - R<sup>6</sup> に隣接する破線は存在しないか或は sp<sup>2</sup> 結合であり、

40

Y は、窒素または R<sup>20</sup>C であり、

Z は、窒素または R<sup>21</sup>C であり、

T は、窒素または R<sup>2</sup>C であり、

S は、窒素または R<sup>3</sup>C であるが、

但し、S、T、Y および Z の中の 0 から 3 つが窒素であることを条件とし、かつ更に、S、T、Y および Z の中の 1 つが = N<sup>+</sup> - O<sup>-</sup> であってもよくてこの場合には残りの 3 つが窒素でないことを条件とし、

R<sup>20</sup> は、水素、ハロゲン、C<sub>1-5</sub> アルコキシ、ヒドロキシ、C<sub>1-5</sub> アルキル、シアノ、ニトロ、C<sub>1-5</sub> ハロアルキル、R<sup>0</sup>R<sup>p</sup>N、R<sup>0</sup>R<sup>p</sup>NC=O、C<sub>2-8</sub> アシル、4-7 員のヘテロシクリル、(4-7 員のヘテロシクリル) - C<sub>1-5</sub> アルキレン、フェ

50



ニル、(フェニル)  $C_{1-5}$  アルキレン、 $R^{14}OC=O$ 、 $R^{14}S$ 、 $R^{14}SO$ および  
 $R^{14}SO_2$  から選択され、

$R^{21}$  は、水素、ハロゲン、 $C_{1-5}$  アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_{1-5}$  アルキル、シア  
 ノ、ニトロ、 $C_{1-5}$  ハロアルキル、 $R^c R^d N$ 、 $R^c R^d NC=O$ 、 $C_{2-8}$  アシル、  
 4 - 7 員のヘテロシクリル、(4 - 7 員のヘテロシクリル) -  $C_{1-5}$  アルキレン、フェ  
 ニル、(フェニル)  $C_{1-5}$  アルキレン、 $R^{15}OC=O$ 、 $R^{15}S$ 、 $R^{15}SO$ および  
 $R^{15}SO_2$  から選択され、

$R^2$  は、水素、ハロゲン、 $C_{1-5}$  アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_{1-5}$  アルキル、シア  
 ノ、ニトロ、 $C_{1-5}$  ハロアルキル、 $R^e R^f N$ 、 $R^e R^f NC=O$ 、 $C_{2-8}$  アシル、4  
 - 7 員のヘテロシクリル、(4 - 7 員のヘテロシクリル) -  $C_{1-5}$  アルキレン、フェ  
 ニル、(フェニル)  $C_{1-5}$  アルキレン、 $R^{16}OC=O$ 、 $R^{16}S$ 、 $R^{16}SO$ および  $R^{16}SO_2$  から選択され、

10

$R^3$  は、水素、ハロゲン、 $C_{1-5}$  アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_{1-5}$  アルキル、シア  
 ノ、ニトロ、 $C_{1-5}$  ハロアルキル、 $R^g R^h N$ 、 $C_{2-8}$  アシル、4 - 7 員のヘテロシク  
 リル、(4 - 7 員のヘテロシクリル) -  $C_{1-5}$  アルキレン、フェニル、(フェニル)  $C_{1-5}$   
 アルキレン、 $R^{17}OC=O$ 、 $R^m R^n NC=O$ 、 $R^m R^n NSO_2$ 、 $R^{17}S$ 、  
 $R^{17}SO$ および  $R^{17}SO_2$  から選択され、

$R^5$  および  $R^6$  は、独立して、水素および  $C_{1-5}$  アルキルから選択され、

$R^7$  および  $R^8$  は、独立して、水素、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{1-5}$  アルケニル、 $C_{1-5}$   
 アルコキシ、 $C_{1-5}$  アルキルチオ、ハロゲンまたは 4 - 7 員のカルボシクリルもしくは  
 ヘテロシクリルであるか、

20

別法として、 $R^7$  および  $R^8$  は、一緒になって、場合により置換されていてよい 5 員か  
 ら 7 員の炭素環もしくは複素環式環を形成していてもよく、ここで、この環は不飽和また  
 は芳香環であってもよく、そして前記環は場合によりハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ  
 、アミノ、 $R^t$ 、 $R^tO-$ 、 $R^tS-$ 、 $R^tO(C_{1-5}$  アルキレン) -、 $R^tO(C=$   
 $O)-$ 、 $R^t(C=O)-$ 、 $R^t(C=S)-$ 、 $R^t(C=O)O-$ 、 $R^tO(C=O)$   
 $(C=O)-$ 、 $R^tSO_2$ 、 $NHR^u(C=NH)-$ 、 $NHR^uSO_2-$  および  $NHR^u$   
 $(C=O)-$  から独立して選択される 1 から 3 個の置換基で置換されていてよく、

$R^t$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、フェニル、ベンジル、フェネチル、 $C_{2-5}$  ヘテロシクリル  
 、( $C_{1-5}$  ヘテロシクリル)  $C_{1-6}$  アルキレン、 $NH_2$ 、モノもしくはジ( $C_{1-6}$   
 アルキル)  $N-$  または  $R^{49}OR^{50}-$  [ここで、 $R^{49}$  は、 $H$ 、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{2-5}$   
 アルケニル、フェニル、ベンジル、フェネチル、 $C_{1-5}$  ヘテロシクリルまたは ( $C_{1-5}$   
 ヘテロシクリル)  $C_{1-6}$  アルキレンであり、そして  $R^{50}$  は、 $C_{1-5}$  アルキ  
 レン、フェニレンまたは二価の  $C_{1-5}$  ヘテロシクリルである] であり、そして

30

$R^u$  は、 $R^t$  の値に加えて  $H$  であってもよく、

$R^c$  は、水素、 $C_{1-5}$  アルキル、フェニル、 $C_{2-5}$  ヘテロシクリル、 $C_{2-8}$  アシル  
 、アロイル、 $R^{10}OC=O$ 、 $R^i R^j NC=O$ 、 $R^{10}SO-$ 、 $R^{10}SO_2-$  または  
 $R^i R^j NSO_2$  であり、

$R^e$  は、水素、 $C_{1-5}$  アルキル、フェニル、 $C_{2-5}$  ヘテロシクリル、 $C_{2-8}$  アシル  
 、アロイル、 $R^{40}OC=O$ 、 $R^{43}R^{44}NC=O$ 、 $R^{40}SO$ 、 $R^{40}SO_2$  または  
 $R^{43}R^{44}NSO_2$  であり、

40

$R^m$  は、水素、 $C_{1-5}$  アルキル、フェニル、 $C_{2-5}$  ヘテロシクリル、 $C_{2-8}$  アシル  
 、アロイル、 $R^{41}OC=O$ 、 $R^{45}R^{46}NC=O$ 、 $R^{41}SO$ 、 $R^{41}SO_2$  または  
 $R^{45}R^{46}NSO_2$  であり、

$R^o$  は、水素、 $C_{1-5}$  アルキル、フェニル、 $C_{2-5}$  ヘテロシクリル、 $C_{2-8}$  アシル  
 、アロイル、 $R^{42}OC=O$ 、 $R^{47}R^{48}NC=O$ 、 $R^{42}SO$ 、 $R^{42}SO_2$  または  
 $R^{47}R^{48}NSO_2$  であり、

$R^d$ 、 $R^f$ 、 $R^n$  および  $R^p$  は、各々独立して、水素、 $C_{1-5}$  アルキル、フェニルおよ  
 び  $C_{2-5}$  ヘテロシクリルから選択され、加うるに、 $R^c$  と  $R^d$ 、 $R^e$  と  $R^f$ 、 $R^m$  と  $R^n$ 、  
 または  $R^o$  と  $R^p$  は、独立して、一緒になって、場合により置換されていてよい 4

50

から7員の複素環式環を形成していてもよく、ここで、この環は飽和、不飽和または芳香環であってもよく、

$R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{40}$ 、 $R^{41}$  および  $R^{42}$  は、各々独立して、 $C_{1-5}$  アルキル、フェニルまたは  $C_{2-5}$  ヘテロシクリルであり、 $R^i$ 、 $R^j$ 、 $R^k$ 、 $R^1$ 、 $R^{43}$ 、 $R^{44}$ 、 $R^{45}$ 、 $R^{46}$ 、 $R^{47}$  および  $R^{48}$  は、各々独立して、水素、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-5}$  アルケニル、フェニルまたは  $C_{2-5}$  ヘテロシクリルであり、加うるに、 $R^i$  と  $R^j$ 、 $R^k$  と  $R^1$ 、 $R^{43}$  と  $R^{44}$ 、 $R^{45}$  と  $R^{46}$  および  $R^{47}$  と  $R^{48}$  は、独立して、一緒になって、場合により置換されていてもよい4から7員の複素環式環を形成していてもよく、ここで、この環は飽和、不飽和または芳香環であってもよく、

10

$R^g$  は、水素、 $C_{1-5}$  アルキル、フェニルまたは  $C_{2-5}$  ヘテロシクリル、 $C_{2-8}$  アシル、アロイル、 $R^9 O C = O$ 、 $R^{18} R^{19} N C = O$ 、 $R^9 S O$ 、 $R^9 S O_2$ 、または  $R^{18} R^{19} N S O_2$  であり、

$R^h$  は、水素、 $C_{1-5}$  アルキル、フェニルまたは  $C_{2-5}$  ヘテロシクリルであるか、別法として、 $R^g$  および  $R^h$  は、一緒になって、場合により置換されていてもよい4から7員の複素環式環を形成していてもよく、ここで、この環は飽和、不飽和または芳香環であってもよく、

$R^{18}$  および  $R^{19}$  は、独立して、水素、 $C_{1-5}$  アルキル、フェニルまたは  $C_{2-5}$  ヘテロシクリルであるか、

別法として、 $R^{18}$  および  $R^{19}$  は、一緒になって、場合により置換されていてもよい4から7員の複素環式環を形成していてもよく、ここで、この環は飽和、不飽和または芳香環であってもよく、

20

$n$  は、0、1または2であり、

$G$  は、 $C_{3-6}$  アルケンジイルまたは  $C_{3-6}$  アルカンジイルであり、これは場合によりヒドロキシ、ハロゲン、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{1-5}$  アルコキシ、オキソ、ヒドロキシミノ、 $C O_2 R^k$ 、 $N R^k R^1$ 、 $(L) - C_{1-4}$  アルキレン -、 $R^k R^1 N C O_2$ 、 $[(L) - C_{1-5}$  アルキレン] アミノ、 $N_3$  または  $(L) - C_{1-5}$  アルコキシで置換されていてもよく、

$L$  は、アミノ、モノ - もしくはジ -  $C_{1-5}$  アルキルアミノ、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ホモピペリジニルまたはピペラジニルであり、ここで、有効な環窒素は場合により  $C_{1-5}$  アルキル、ベンジル、 $C_{2-5}$  アシル、 $C_{1-5}$  アルキルスルホニルまたは  $C_{1-5}$  アルコキシカルボニルで置換されていてもよく、

30

$A r$  は、場合によりハロゲン、 $C_{1-5}$  アルコキシ、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{2-5}$  アルケニル、シアノ、アジド、ニトロ、 $R^{22} R^{23} N$ 、 $R^{22} S$ 、 $R^{22} S O$ 、 $R^{22} S O_2$ 、 $R^{22} O C = O$ 、 $R^{22} R^{23} N C = O$ 、 $C_{1-5}$  ハロアルキル、 $C_{1-5}$  ハロアルコキシ、 $C_{1-5}$  ハロアルキルチオおよび  $C_{1-5}$  アルキルチオから独立して選択される1から3個の置換基で置換されていてもよい一環状もしくは二環状のアリールもしくはヘテロアリール環を表し、

$R^{22}$  は、水素、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-5}$  アルケニル、フェニル、ベンジル、 $C_{2-5}$  ヘテロシクリル、 $C_{2-8}$  アシル、アロイル、 $R^{11} O C = O$ 、 $R^{24} R^{25} N C = O$ 、 $R^{11} S$ 、 $R^{11} S O$ 、 $R^{11} S O_2$ 、または  $R^{24} R^{25} N S O_2$  であり、

40

$R^{23}$  は、水素、 $C_{1-5}$  アルキル、フェニル、ベンジルまたは  $C_{2-5}$  ヘテロシクリルであるか、別法として、 $R^{22}$  および  $R^{23}$  は、一緒になって、場合により置換されていてもよい4から7員の複素環式環を形成していてもよく、ここで、この環は飽和、不飽和または芳香環であってもよく、

$R^{24}$  および  $R^{25}$  は、独立して、水素、 $C_{1-5}$  アルキル、フェニル、ベンジルまたは  $C_{1-5}$  ヘテロアリールであるか、

別法として、 $R^{24}$  および  $R^{25}$  は、一緒になって、場合により置換されていてもよい4員から7員の炭素環もしくは複素環式環を形成していてもよく、ここで、この環は飽和、不飽和または芳香環であってもよく、

50

$R^{3\ 2}$  は、水素、 $C_{1-5}$  アルキル、シアノ、 $C_{1-5}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{2-8}$  アシル、 $-(C=O)NR^yR^x$ 、 $CHO$  または  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルであり、ここで、 $R^y$  および  $R^x$  は、各々独立して、 $H$ 、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{1-5}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{1-5}$  ヘテロシクリル、 $(C_{1-5}$  ヘテロシクリル) $C_{1-5}$  アルキレン、 $C_{1-5}$  アミノアルキレン、 $C_{3-8}$  アシルオキシ、 $CHO$ 、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルおよびシアノから選択され、

$Q$  は、 $NR^{3\ 3}$ 、 $S$  または  $O$  であり、

$R^{3\ 3}$  は、水素、 $C_{1-5}$  アルキル、フェニル、ベンジル、フェネチル、 $C_{2-5}$  ヘテロシクリル、 $(C_{2-5}$  ヘテロシクリル) $C_{1-5}$  アルキレン、 $C_{2-8}$  アシル、アロイル、 $R^{3\ 5}OC=O$ 、 $R^{3\ 6}R^{3\ 7}NC=O$ 、 $R^{3\ 5}SO$ 、 $R^{3\ 5}S$ 、 $R^{3\ 5}SO_2$ 、または  $R^{3\ 6}R^{3\ 7}NSO_2$  を表し、

$R^{3\ 5}$  は、水素、 $C_{1-5}$  アルキル、フェニル、ベンジル、フェネチルおよび  $C_{2-5}$  ヘテロアリールから選択され、

$R^{3\ 6}$  および  $R^{3\ 7}$  は、各々独立して、水素、 $C_{1-5}$  アルキル、フェニルまたは  $C_{2-5}$  ヘテロアリールから選択されるか、

別法として、 $R^{3\ 6}$  および  $R^{3\ 7}$  は、一緒になって、場合により置換されていてもよい 4 から 7 員環の複素環式環を形成していてもよく、ここで、この環は飽和、不飽和または芳香環であってもよく、

特に明記しない限り、この上に示したヒドロカルビルまたはヘテロカルビル基の各々および加うるに示した如何なる置換基も、独立して場合により、メチル、ハロメチル、ヒドロキシメチル、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{1-5}$  アルコキシ、 $-COOH$ 、 $C_{2-6}$  アシル、 $[ジ(C_{1-4}$  アルキル)アミノ] $C_{2-5}$  アルキレン、 $[ジ(C_{1-4}$  アルキル)アミノ] $C_{2-5}$  アルキル- $NH-CO-$  および  $C_{1-5}$  ハロアルコキシから選択される 1 から 3 個の置換基で置換されていてもよい} で表され得る 1 種以上の化合物またはこれの薬学的に受け入れられる塩、アミドもしくはエステルまたはこれの立体異性体形態を用いてアレルギー状態を治療することに関する。

#### 【0026】

この開示した化合物はヒトカテプシン S が示す蛋白分解活性の高親和性抑制剤 (high-affinity inhibitors) である。前記式 (I) で表される化合物を薬剤で用いる時にはその薬学的に受け入れられる塩を調製する方が望ましい可能性がある。

#### 【0027】

本発明の特定の化合物はステレオジェニック (stereogenic) 原子を 1 つ有する可能性があることで 2 種類の鏡像異性体として存在する可能性がある。本発明の特定の化合物はステレオジェニック原子を 2 つ以上有する可能性もあり、それらは更にジアステレオマーとして存在する可能性もある。本分野の技術者はそのような立体異性体および如何なる比率のそれらの混合物も全部本発明の範囲内に包含されることを理解するであろう。

#### 【0028】

本発明の別の面では式 (I) で表される化合物と薬学的に受け入れられる担体を含んで成る抗アレルギー薬剤組成物を提供する。本発明のさらなる態様は抗アレルギー薬剤組成物を製造する方法であり、この方法は、この上に記述した如く開示した化合物と薬学的に受け入れられる適切な担体を混合することを含んで成る。

#### 【0029】

本発明はまた式 (I) で表される 2 種以上の化合物を含んで成る薬剤組成物および式 (I) で表される化合物と別の薬学的活性剤を含んで成る組成物も包含する。

#### 【0030】

本発明は、カテプシン S 酵素が介在するアレルギー病または状態の治療を必要としている被験体におけるそのような障害または状態を治療する方法を特徴とし、この方法は、前記被験体にこの上に記述した化合物または薬剤組成物のいずれかを治療有効量で投与するこ

10

20

30

40

50

とを含んで成る。活性剤を2種以上投与する場合の治療有効量は共同有効量 (jointly effective amount) であり得る。本明細書に記述する化合物はヒトカテプシンS、即ち免疫反応に關与する酵素のプロテアーゼ活性を抑制する。好適な態様におけるカテプシンS阻害は選択的である。

【0031】

実施例を包含する以下の詳細な記述および添付請求の範囲から本発明の追加的特徴および利点が明らかになるであろう。

【0032】

(発明の詳細な記述)

本発明の目的は、ヒト系における個々の抗原の提示がカテプシンSの阻害による影響を受けるか否かを決定することであつた。本発明に従い、カテプシンSの阻害剤はヒトエックスピボアッセイでいくつかの粗アレルゲン抽出液の提示を遮断することをここに見いだし、このことは、カテプシンS阻害剤をそのようなアレルギー状態の治療で用いることができることを裏付けている。

【0033】

IIの分解を遮断するとCD4 T細胞への抗原提示が低下して通常の免疫反応が崩壊するはずである。カテプシンS阻害剤はCD4 T細胞の活性化に特異的な影響を与えるはずであり、それによって、付随する免疫抑制の度合、即ちコルチコステロイド治療の望ましくない副作用を制限するはずである。

【0034】

本発明の方法に従ってカテプシンS阻害剤を用いるとアレルギー反応の免疫学的成分をいろいろな度合で遮断することができ、それによって、現在の治療法に比べてより選択的であるか、副作用が少ないか或は低下しているか、或は両方が生じると言った利点が得られる。本発明は、ある程度ではあるが、カテプシンS阻害剤がヒトエックスピボアッセイにおいて粗アレルゲン抽出液の提示を遮断し得ることを見いだしたことが基になっている。このエックスピボ系は、抗原が血液の流れに入り込んで抗原提示細胞による提示を受けそして今度はそれによってCD4 T細胞が活性化すると言った全身に起こる過程を精密に模擬する系である。ある被験体を治療する場合、エックスピボアッセイの場合と同様にその阻害剤または代謝産物もまた血液の中に存在するであろう。

【0035】

本発明は、式(I)で表される1種以上のピラゾール化合物を用いてアレルギー状態を治療することを特徴とする。

A. 用語

下記の用語を以下に定義しそして本開示の全体に渡って用いる。

【0036】

「アルキル」には、基が生じるように水素が少なくとも1個取り除かれている場合により置換されていてもよい直鎖および分枝炭化水素が含まれる。アルキル基にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、1-メチルプロピル、ペンチル、イソペンチル、s-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどが含まれる。アルキルにはシクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなども含まれる。

【0037】

「アルケニル」には、炭素-炭素二重結合(sp<sup>2</sup>)を少なくとも1つ有するこの上に示した如き場合により置換されていてもよい直鎖および分枝炭化水素基が含まれる。アルケニルにはエテニル(またはビニル)、プロペ-1-エニル、プロペ-2-エニル(またはアリル)、イソプロペニル(または1-メチルビニル)、ブテ-1-エニル、ブテ-2-エニル、ブタジエニル、ペンテニル、ヘキサ-2,4-ジエニルなどが含まれる。二重結合と三重結合の混合を有する炭化水素基、例えば2-ペンテニ-4-イニルなどを本明細書ではアルキニルとして分類する。アルケニルにはシクロアルケニルも含まれる。シスおよびトランスまたは(E)および(Z)形態も本発明の範囲内に含まれる。

## 【 0 0 3 8 】

「アルキニル」には、炭素 - 炭素三重結合 ( s p ) を少なくとも 1 つ有するこの上に示した如き場合により置換されていてもよい直鎖および分枝炭化水素基が含まれる。アルキニルにはエチニル、プロピニル、ブチニルおよびペンチニルが含まれる。二重結合と三重結合の混合を有する炭化水素基、例えば 2 - ペンテニ - 4 - イニルなどを本明細書ではアルキニルとして分類する。アルキニルはシクロアルキニルを包含しない。

## 【 0 0 3 9 】

「アルコキシ」には、アルキル基を分子の残りにつなげている末端酸素を有する場合により置換されていてもよい直鎖または分枝アルキル基が含まれる。アルコキシにはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、t - ブトキシ、ペントキシなどが含まれる。「アミノアルキル」、「チオアルキル」および「スルホニルアルキル」はアルコキシに類似しているが、アルコキシの末端酸素原子がそれぞれ N H ( または N R ) 、 S および S O<sub>2</sub> に置き換わっている。ヘテロアルキルにはアルコキシ、アミノアルキル、チオアルキルなどが含まれる。

10

## 【 0 0 4 0 】

「アリール」にはフェニル、ナフチル、ピフェニル、テトラヒドロナフチルなどが含まれ、これらはいずれも場合により置換されていてもよい。アリールにはまたアリールアルキル基、例えばベンジル、フェネチルおよびフェニルプロピルなども含まれる。アリールには、場合により置換されていてもよい 6 員の芳香炭素環状環を含有する二環状、橋渡しおよび / または縮合系であってもよい環系も含まれる。そのような系には芳香または部分もしくは完全飽和環が含まれ得る。そのような環系の例にはインデニル、ペンタレニル、1 - 4 - ジヒドロナフチル、インダニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチオフェニル、インドリル、ベンゾフラニル、イソキノリニルなどが含まれる。

20

## 【 0 0 4 1 】

「ヘテロシクリル」には、炭素原子を有しかつヘテロ原子 ( O 、 S 、 N ) またはヘテロ原子部分 ( S O<sub>2</sub> 、 C O 、 C O N H 、 C O O ) を環中に少なくとも 1 つ有する場合により置換されていてもよい芳香および非芳香族環が含まれる。特に明記しない限り、複素環式基が有する 1 原子価は、炭素原子を通してそれを分子の残りにつなげている原子価である ( 例えば 3 - フリルまたは 2 - イミダゾリルの如く ) か、或はヘテロ原子を通してそれを分子の残りにつなげている原子価であり得る ( 例えば N - ピペリジルまたは 1 - ピラゾリルの如く ) 。一環状ヘテロシクリルの環原子数は好適には 4 から 7 の範囲であるか或は環原子数は 5 から 6 の範囲であり、この環の中に存在するヘテロ原子またはヘテロ原子部分の数は 1 から 5 の範囲、好適には 1 から 3 の範囲であり得る。ヘテロシクリルは飽和、不飽和、芳香 ( 例えばヘテロアリール ) 、非芳香、または縮合であり得る。

30

## 【 0 0 4 2 】

ヘテロシクリルにはまた縮合環、例えば二環状環、例えば場合により置換されていてもよい 5 員または 6 員の芳香炭素環もしくは複素環式環と一緒に場合により縮合していてもよい環なども含まれる。例えば、「ヘテロアリール」には、場合により置換されていてもよい 5 員または 6 員の芳香炭素環もしくは複素環式環と一緒に縮合していて窒素原子を 1、2 または 3 個含有する場合により置換されていてもよい 6 員の複素芳香環が含まれる。前記 5 員または 6 員の芳香環と一緒に縮合している前記 5 員または 6 員の複素環式芳香環が 6 員環の場合には窒素原子を 1、2 または 3 個含有し得るか、或はそれが 5 員環の場合には酸素、窒素および硫黄から選択されるヘテロ原子を 1、2 または 3 個含有し得る。

40

## 【 0 0 4 3 】

ヘテロシクリルの例にはチアゾリル、フリル、ピラニル、イソベンゾフラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、キノリル、フラザニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニル、インドリニルおよびモルホリニルが含まれる。好適なヘテロシクリルまたは複素環式基には、

50

例えばモルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピリジル、シクロヘキシリイミノ、シクロヘプチリイミノ、より好適にはピペリジルが含まれる。

【0044】

ヘテロアリアルルの典型的な例はチエニル、フラニル、ピロリル、インダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリルである。

【0045】

「アシル」は、水素原子に結合しているカルボニル部分（即ちホルミル基）を指すか或は場合により置換されていてもよいアルキルもしくはアルケニル鎖またはヘテロシクリルに結合しているカルボニル部分を指す。

【0046】

「ハロ」または「ハロゲン」には、置換基としてのフルオロ、クロロ、ブロモおよびヨード、好適にはクロロまたはブロモが含まれる。

【0047】

「アルカンジイル」または「アルキレン」は、場合により置換されていてもよい二価の直鎖もしくは分枝鎖アルカン基、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレンまたはヘキシレンなどを表す。

【0048】

「アルケンジイル」は、この上に記述したのと同様に、場合により置換されていてもよい二価の直鎖もしくは分枝鎖アルケン基、例えばプロペニレン、ブテニレン、ペンテニレンまたはヘキセニレンなどを表す。このような基の場合、窒素に結合している炭素原子は好適には不飽和であるべきでない。

【0049】

「アロイル」は、場合により置換されていてもよいアリアルルもしくはヘテロアリアルル基に結合しているカルボニル部分を指し、ここで、アリアルルおよびヘテロアリアルルはこの上に示した定義を有する。特にベンゾイルはフェニルカルボニルである。

【0050】

本明細書の上で定義したように、2つの基がこれらに結合している原子1個または2個以上と一緒にする場合により置換されていてもよい4から7員、5から7員または5から6員環の炭素環もしくは複素環式環を形成していてもよく、この環は飽和、不飽和または芳香環であってもよい。前記環はこの上に本発明の要約章で定義した通りであり得る。そのような環の個々の例は次の章に示す如くである。

【0051】

「薬学的に受け入れられる塩、エステルおよびアミド」には、有益さ/危険の比率が妥当な範囲内であり、薬学的に有効でありかつ患者の組織に過度の毒性も刺激もアレルギー反応ももたらすことなく接触させるに適するカルボン酸塩（例えばC<sub>1-8</sub>アルキル、シクロアルキル、アリアルル、ヘテロアリアルル、または非芳香複素環）、アミノ酸付加塩、エステルおよびアミドが含まれる。代表的な塩には臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、しゅう酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、ホウ酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、燐酸塩、トシレート（tosylate）、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチレート（naphthylate）、メシレート（mesylate）、グルコヘプトネート（glucoheptonate）、ラクチオビオネート（lactobionate）およびラウリルスルホン酸塩が含まれる。それらはアルカリ金属およびアルカリ土類カチオン、例えばナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウムなどばかりでなく、無毒のアンモニウム、第四級アンモニウムおよびアミンカチオン、例えばテトラメチルアンモニウム、メチルアミン、トリメチルアミンおよびエチルアミンなどを含み得る。例えばS. M. Berge他「Pharmaceutical Salts」、J. Pharm. Sci., 1977, 66: 1-19（これは引用することによって本明細書に組み入れられる）参照。本発明の代表的な薬学的に受け入れられるアミドには、アンモニア

10

20

30

40

50

、第一級  $C_{1-6}$  アルキルアミンおよび第二級ジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミンから生じるアミドが含まれる。第二級アミンには、窒素原子を少なくとも1個含有しかつ場合により追加的ヘテロ原子を1から2個の範囲で含有していてもよい5員もしくは6員の複素環もしくは複素芳香環部分も含まれる。好適なアミドはアンモニア、第一級  $C_{1-3}$  アルキルアミンおよびジ ( $C_{1-2}$  アルキル) アミンから生じるアミドである。本発明の代表的な薬学的に受け入れられるエステルには  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-7}$  シクロアルキル、フェニルおよびフェニル ( $C_{1-6}$ ) アルキルエステルが含まれる。好適なエステルにはメチルエステルが含まれる。

【0052】

「患者」または「被験体」には、関係した病気または状態に関連して観察、実験、治療または予防を受けさせる必要がある哺乳動物、例えば人および動物（犬、猫、馬、ラット、ウサギ、マウス、人でない霊長類）が含まれる。この患者または被験体は好適には人である。

10

【0053】

「組成物」には、指定材料を指定量で含んで成る製品ばかりでなく指定材料を指定量で組み合わせる結果として直接または間接的にもたらされる如何なる生成物も含まれる。

【0054】

「治療有効量」または「有効量」は、活性化合物もしくは薬剤が研究者、獣医、医者または他の臨床医が探求する組織系、動物または人において生物学的もしくは薬応答（治療を受けさせる病気または障害の症状の軽減を包含）を引き出す量を意味する。

20

【0055】

本開示および請求の範囲に示すいろいろな基に関して一般的所見を3つ述べる。1番目の所見は原子価に関する。あらゆる炭化水素基に関して、これらが飽和、不飽和または芳香であるか否かに拘らずかつこれらが環状、直鎖または分枝であるか否かに拘らず、各基には本請求の範囲の文脈で示す如き種類の置換されている基そして一価、二価および多価基が含まれ、これはまたあらゆる複素環式基に関しても同様である。この文脈は、当該置換基がアルキレン、即ち水素原子が少なくとも2個取り除かれた炭化水素基（二価）または水素原子がより多い数で取り除かれた炭化水素基（多価）であることを示そうとするものである。分子の2つの部分をつなげている二価基の例には、式（I）中の2つの環をつなげているGである。

30

【0056】

2番目は、本明細書に定義する如き基または構造部分は置換されている基または構造部分を包含すると理解する。ヒドロカルビルには炭素と水素を含む一価の基、例えばアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびシクロアルケニル（芳香または不飽和である否かに拘らず）ばかりでなく相当する二価の基、例えばアルキレン、アルケニレン、フェニレンなども含まれる。ヘテロカルビルには炭素と水素と少なくとも1個のヘテロ原子を含む一価および二価の基が含まれる。一価のヘテロカルビルの例にはアシル、アシルオキシ、アルコキシアシル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、アロイル、ベンゾイル、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルなどが含まれる。「アルキル」を例として用いると、「アルキル」は置換基を1個以上、例えば置換基を1から5、1から3、または2から4個有する置換アルキル基を包含すると理解されるべきである。このような置換基は同じ（ジヒドロキシ、ジメチル）、類似（クロロフルオロ）または異なってもよい（クロロベンジル - もしくはアミノメチル置換）。置換されているアルキルの例にはハロアルキル（例えばフルオロメチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、パークロロメチル、2 - プロモエチル、パーフルオロメチルおよび3 - ヨードシクロペンチル）、ヒドロキシアルキル [ 例えばヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシプロピル、アミノアルキル（例えばアミノメチル、2 - アミノエチル、3 - アミノプロピルおよび2 - アミノプロピル）]、ニトロアルキル、アルキルアルキルなどが含まれる。ジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ基には、例えばメチルプロピルアミノおよびイソプロピルメチルアミノを生じるように独立して選択されたアルキル基を含有するジアルキルアミノ基に加えて、同

40

50

ジアルキル基を2つ有するジアルキルアミノ基、例えばジメチルアミノまたはジエチルアミノなどが含まれる。

【0057】

3番目は、単に安定な化合物を意図する。例えば、 $\text{NR}^1\text{R}^2$ 基が存在しそしてRがアルケニル基であり得る場合の二重結合は、エナミンが生じないように窒素から少なくとも炭素1個分離して位置する。同様に、破線が任意の $\text{sp}^2$ 結合である時、それが存在しない場合、水素原子を適切な数で含める。

【0058】

A<sub>r</sub>に好適な置換基には、メチル、メトキシ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、パーフルオロメチル(トリフルオロメチル)、1-フルオロエチル、2-フルオロエチル、エトキシ、フルオロ、クロロおよびブromo、特にメチル、ブromo、クロロ、パーフルオロメチル、パーフルオロメトキシ、メトキシおよびフルオロが含まれる。A<sub>r</sub>に好適な置換様式は4-置換または3,4-二置換フェニルである。次の章に本発明の化合物を更に記述する。

B. 化合物

本発明は要約章に記述した如き式(I)で表される1種以上の化合物を用いてアレルギー状態を治療することを特徴とする。

【0059】

好適な化合物には下記が含まれる：

- (a) S、T、YおよびZの中の1つが窒素である化合物；
- (b) SおよびTがそれぞれ $\text{CR}^3$ および $\text{CR}^2$ である化合物；
- (c) S、T、YおよびZがそれぞれ $\text{CR}^3$ 、 $\text{CR}^2$ 、 $\text{CR}^{20}$ および $\text{CR}^{21}$ である化合物；
- (d) (1) ZがNであり、YがNであり、Sが $\text{CR}^3$ でありそしてTが $\text{CR}^2$ であるか、或は(2) SがNであり、TがNであり、Yが $\text{CR}^{20}$ でありそしてZが $\text{CR}^{21}$ である化合物；
- (e)  $\text{R}^2$ が水素、ハロゲン、 $\text{C}_{1-5}$ アルコキシ、シアノ、 $\text{R}^e\text{R}^f\text{N}$ または5-6員のヘテロシクリルである化合物；
- (f)  $\text{R}^3$ が水素、ハロゲン、 $\text{C}_{1-5}$ アルコキシ、 $\text{C}_{1-5}$ アルキル、シアノ、 $\text{R}^{17}\text{OC}=\text{O}$ 、または $\text{R}^g\text{R}^h\text{N}$  [ここで、 $\text{R}^g$ および $\text{R}^h$ はHまたは $\text{C}_{1-5}$ アルキルであるか或は一緒になって5-6員のヘテロシクリルを形成している]である化合物；
- (g)  $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ が各々独立して水素、ハロゲンおよび5-6員のヘテロシクリルから選択される化合物；
- (h)  $\text{R}^5$ および $\text{R}^6$ が独立して水素および $\text{C}_{1-3}$ アルキルから選択される化合物；
- (i)  $\text{R}^5$ および $\text{R}^6$ の中の一つがHである化合物；
- (j)  $\text{R}^5$ および $\text{R}^6$ の各々がHである化合物；
- (k)  $\text{R}^7$ および $\text{R}^8$ の中の一つがHでありそしてもう一方が5-7員のカルボシクリルまたはヘテロシクリルである化合物；
- (l)  $\text{R}^7$ と $\text{R}^8$ が一緒になって場合により置換されていてもよい5員から7員の炭素環もしくは複素環式環を形成している化合物；
- (m)  $\text{R}^7$ と $\text{R}^8$ が一緒になって6員のヘテロシクリルを形成している化合物；
- (n)  $\text{R}^7$ と $\text{R}^8$ が一緒になって場合によりNが $\text{R}^t(\text{C}=\text{O})-$ 、 $\text{R}^t\text{SO}_2-$ または $\text{NHR}^u(\text{C}=\text{O})-$  [ここで、 $\text{R}^t$ は $\text{C}_{1-6}$ アルキル、フェニルまたは $\text{C}_{2-5}$ ヘテロシクリルでありそして $\text{R}^u$ はH、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、フェニルまたは $\text{C}_{2-5}$ ヘテロシクリルである]で置換されていてもよい5-7員のヘテロシクリルを形成している化合物；
- (o)  $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^e$ 、 $\text{R}^m$ および $\text{R}^o$ の各々が独立して水素、 $\text{C}_{1-5}$ アルキル、 $\text{C}_{2-8}$ アシル、( $\text{C}_{1-5}$ アルキル) $\text{OC}=\text{O}$ および個々の $\text{RRNC}=\text{O}$ 、 $\text{RSO}$ 、 $\text{RSO}_2$ および $\text{RRNSO}_2$ 基から選択される化合物；
- (p)  $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ 、 $\text{R}^g$ 、 $\text{R}^h$ 、 $\text{R}^o$ 、 $\text{R}^f$ および $\text{R}^p$ の各々が独立して水素および $\text{C}_1$

10

20

30

40

50



・<sub>5</sub> アルキルから選択されるか或は R<sup>e</sup> と R<sup>f</sup>、R<sup>g</sup> と R<sup>h</sup> または R<sup>o</sup> と R<sup>p</sup> が独立して一緒になって場合により置換されていてもよい4員から7員の炭素環もしくは複素環式環を形成している化合物；

(q) R<sup>e</sup> と R<sup>f</sup> が一緒になってモルホリニル、ピペリジニルまたはピロリジニルである化合物；

(r) R<sup>43</sup>、R<sup>44</sup>、R<sup>45</sup>、R<sup>46</sup>、R<sup>47</sup>、R<sup>48</sup>、R<sup>i</sup>、R<sup>j</sup>、R<sup>k</sup> および R<sup>l</sup> が各々独立して水素または C<sub>1-5</sub> アルキルである化合物；

(s) R<sup>9</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup> および R<sup>17</sup> が各々独立して C<sub>1-5</sub> アルキルである化合物；

(t) R<sup>g</sup> が C<sub>1-5</sub> アルキル、C<sub>2-8</sub> アシル、R<sup>9</sup>OC=O、R<sup>18</sup>R<sup>19</sup>NC=O、R<sup>9</sup>SO、R<sup>9</sup>SO<sub>2</sub> または R<sup>18</sup>R<sup>19</sup>NSO<sub>2</sub> でありそして R<sup>h</sup> が H または C<sub>1-5</sub> アルキルであるか、別法として、R<sup>g</sup> と R<sup>h</sup> が一緒になって場合により置換されていてもよい5から6員のヘテロシクリルを形成していてもよい化合物； 10

(u) R<sup>g</sup> および R<sup>h</sup> が各々 C<sub>1-3</sub> アルキルである化合物；

(v) R<sup>18</sup> および R<sup>19</sup> が独立して水素または C<sub>1-5</sub> アルキルである化合物；

(w) n が 0 または 1 であるか或は n が 1 である化合物；

(x) G が場合によりヒドロキシ、ハロゲン、[(L)-C<sub>1-5</sub> アルキレン]アミノまたは (L)-C<sub>1-5</sub> アルキルオキシで置換されていてもよい C<sub>3-4</sub> アルカンジイルである化合物；

(y) G が場合によりヒドロキシで置換されていてもよい C<sub>3</sub> アルカンジイルである化合物； 20

(z) R<sup>20</sup> および R<sup>21</sup> が独立して水素、ハロゲン、C<sub>1-5</sub> アルコキシ、C<sub>1-5</sub> アルキル、シアノ、ニトロ、4-7員のヘテロシクリルおよびそれぞれ R<sup>o</sup>R<sup>p</sup>N または R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>N から選択される化合物；

(aa) R<sup>20</sup> および R<sup>21</sup> が独立して水素、ハロゲン、5から6員のヘテロシクリルおよびそれぞれ R<sup>o</sup>R<sup>p</sup>N または R<sup>c</sup>R<sup>d</sup>N から選択される化合物；

(bb) Ar が場合によりハロゲン、C<sub>1-5</sub> アルキル、シアノ、ニトロ、R<sup>22</sup>R<sup>23</sup>N、C<sub>1-3</sub> ハロアルキルおよび C<sub>1-3</sub> ハロアルコキシから選択される1から2個の置換基で置換されていてもよい一環状環を表す化合物；

(cc) Ar がハロゲン、メチル、CF<sub>3</sub> または OCF<sub>3</sub> で4位が一置換されているか或はハロゲン、CF<sub>3</sub>、メチルおよび OCF<sub>3</sub> から独立して選択される置換基で3位と4位が二置換されている6員の芳香環である化合物； 30

(dd) R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup> および R<sup>24</sup> の各々が独立して水素または C<sub>1-5</sub> アルキルである化合物；

(ee) R<sup>25</sup> および R<sup>26</sup> が独立して水素または C<sub>1-5</sub> アルキルであるか或は別法として R<sup>25</sup> と R<sup>26</sup> が一緒になって場合により置換されていてもよい4員から7員の飽和、不飽和もしくは芳香複素環式環を形成していてもよい化合物；

(ff) R<sup>25</sup> および R<sup>26</sup> が独立して水素または C<sub>1-5</sub> アルキルである化合物；

(gg) Q が NR<sup>33</sup> または S である化合物；

(hh) Q が NR<sup>33</sup> であり、R<sup>33</sup> が H または C<sub>2-5</sub> ヘテロシクリルでありそして R<sup>32</sup> が H、C<sub>1-5</sub> アルキル、C<sub>1-5</sub> ヒドロキシアルキル、-(C=O)NR<sup>v</sup>R<sup>x</sup>、CHO または C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニルであり、ここで、R<sup>v</sup> および R<sup>x</sup> が各々独立して H、C<sub>1-5</sub> ヒドロキシアルキル、(C<sub>1-5</sub> ヘテロシクリル)-C<sub>1-5</sub> アルキレンおよび C<sub>1-5</sub> アミノアルキレンから選択される化合物； 40

(ii) Q が S であり、R<sup>33</sup> が NR<sup>36</sup>R<sup>37</sup>(C=O)-であり、ここで、R<sup>36</sup> および R<sup>37</sup> が各々独立して水素および C<sub>1-5</sub> アルキルから選択される化合物；

(jj) R<sup>35</sup> が水素および C<sub>1-5</sub> アルキルから選択され、R<sup>36</sup> および R<sup>37</sup> が各々独立して水素、C<sub>1-5</sub> アルキルから選択されるか或は別法として R<sup>36</sup> と R<sup>37</sup> が一緒になって場合により置換されていてもよい4から7員の複素環式環を形成していてもよい化合物； 50

( k k ) Y が窒素または  $R^{20}C$  であり、Z が窒素または  $R^{21}C$  であり、T が窒素または  $R^2C$  であり、S が窒素または  $R^3C$  であるが、但し、S、T、Y および Z の中の 0 から 2 つが窒素であり、例えばそれらの中の 1 つが N であることを条件とする化合物；

( l l )  $R^2$  が水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-5}$  アルコキシ、 $C_{1-5}$  アルキル、5 から 6 員のヘテロシクリルまたは  $R^e R^f N$  である化合物；

( m m )  $R^3$  が水素、ハロゲン、 $C_{1-5}$  アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_{1-5}$  アルキル、5 から 6 員のヘテロシクリルまたは  $R^g R^h N$  である化合物；

( n n )  $R^7$  と  $R^8$  が独立して一緒になって場合により置換されていてもよい 5 員から 7 員の不飽和複素環式環を形成している化合物；

( o o )  $R^a$ 、 $R^e$ 、 $R^m$  および  $R^o$  の各々が独立して水素、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アシル、 $(C_{1-5} \text{ アルキル})OC=O$ 、および個々の  $RRNC=O$ 、 $RSO$ 、 $RSO_2$  および  $RRNSO_2$  基から選択される化合物；

( p p )  $R^b$ 、 $R^f$ 、 $R^n$  および  $R^p$  の各々が独立して水素および  $C_{1-5}$  アルキルから選択され、 $R^9$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{40}$ 、 $R^{41}$  および  $R^{42}$  の各々が独立して  $C_{1-5}$  アルキルでありそして  $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^i$ 、 $R^j$ 、 $R^{43}$ 、 $R^{44}$ 、 $R^{45}$ 、 $R^{46}$ 、 $R^{47}$ 、 $R^k$  および  $R^l$  の各々が独立して水素または  $C_{1-5}$  アルキルである化合物；

( q q )  $R^g$  が水素、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アシル、 $R^9 OC=O$ 、 $R^{18} R^{19} NC=O$ 、 $R^9 SO$ 、 $R^9 SO_2$  または  $R^{18} R^{19} NSO_2$  であり、 $R^h$  が水素または  $C_{1-5}$  アルキルであるか、別法として、 $R^g$  と  $R^h$  が一緒になって場合により置換されていてもよい 4 から 7 員の飽和、不飽和もしくは芳香環であってもよい炭素環もしくは複素環式環を形成していてもよく、 $R^{18}$  および  $R^{19}$  が独立して水素または  $C_{1-5}$  アルキルであり、n が 0 または 1 である化合物；

( r r ) G が場合によりヒドロキシ、ハロゲン、 $C_{1-5}$  アルキルオキシ、オキソ、ヒドロキシミノ、 $CO_2 R^k$ 、 $R^k R^l NCO_2$  もしくは  $(L) - C_{1-5}$  アルコキシで置換されていてもよい  $C_{3-4}$  アルケンジイルもしくは  $C_{3-4}$  アルカンジイルであり、L がアミノ、モノ-もしくはジ-  $C_{1-5}$  アルキルアミノ、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ホモピペリジニルまたはピペラジニルであり、ここで、有効な環窒素が場合により  $C_{1-5}$  アルキル、ベンジル、 $C_{2-5}$  アシルまたは  $C_{1-5}$  アルキルオキシカルボニルで置換されていてもよい化合物；

( s s )  $R^{20}$  および  $R^{21}$  が独立して水素、ハロゲン、 $C_{1-5}$  アルコキシ、 $C_{1-5}$  アルキル、シアノ、ニトロおよび  $R^o R^p N$  から選択されるか、別法として、 $R^3$  と  $R^{20}$  または  $R^3$  と  $R^{21}$  が一緒になって場合により置換されていてもよい 5 員もしくは 6 員の飽和、不飽和もしくは芳香環であってもよい炭素環もしくは複素環式環を形成していてもよく、そして Ar が場合により水素、ハロゲン、 $C_{1-5}$  アルコキシ、 $C_{1-5}$  アルキル、シアノ、ニトロ、 $R^{22} R^{23} N$ 、 $R^{24} SO_2$ 、 $R^{24} OC=O$ 、 $R^{25} R^{26} NC=O$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $SCF_3$  または  $C_{1-5}$  アルキルチオで置換されていてもよい一環状もしくは二環状のアリールもしくはヘテロアリール環を表し、 $R^{22}$  が水素、 $C_{1-5}$  アルキル、フェニル、ベンジル、フェネチル、 $C_{2-5}$  ヘテロアリール、 $C_{2-8}$  アシル、アロイル、 $R^{24} OC=O$ 、 $R^{25} R^{26} NC=O$ 、 $R^{24} SO$ 、 $R^{24} SO_2$  または  $R^{25} R^{26} NSO_2$  であり、 $R^{23}$  が水素または  $C_{1-5}$  アルキルであるか、別法として、 $R^{22}$  と  $R^{23}$  が一緒になって場合により置換されていてもよい 4 員から 7 員の飽和、不飽和もしくは芳香環であってもよい炭素環もしくは複素環式環を形成していてもよく、 $R^{24}$  が水素または  $C_{1-5}$  アルキルであり、 $R^{25}$  および  $R^{26}$  が独立して水素または  $C_{1-5}$  アルキルであるか、或は別法として、 $R^{25}$  と  $R^{26}$  が一緒になって場合により置換されていてもよい 4 員から 7 員の飽和、不飽和もしくは芳香環であってもよい炭素環もしくは複素環式環を形成していてもよい化合物；

( t t )  $R^{32}$  が水素、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{1-5}$  ヒドロキシアルキル、 $CHO$ 、 $C_{2-6}$  アシル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルまたは  $-(C=O)NR^y R^x$  であり、ここで、 $R^y$  および  $R^x$  が各々独立して H、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{1-5}$  ヒドロキシアルキル

10

20

30

40

50

、 $C_3 - 8$  アシルオキシ、(アミノ)  $C_1 - 6$  アルキレン、( $C_1 - 5$  ヘテロシクリル)  $C_1 - 5$  アルキレンまたは  $C_1 - 6$  アルコキシカルボニルから選択され、そして  $Q$  が  $NR^{33}$  または  $S$  であり、 $R^{33}$  が水素、 $C_1 - 5$  アルキル、フェニル、ベンジル、( $C_2 - 5$  ヘテロシクリル)  $C_1 - 5$  アルキレン、 $C_2 - 8$  アシル、アロイル、 $R^{35} OC=O$ 、 $R^{36} R^{37} NC=O$ 、 $R^{35} SO_2$  または  $R^{36} R^{37} NSO_2$  を表し、 $R^{35}$  が水素および  $C_1 - 5$  アルキルから選択され、 $R^{36}$  および  $R^{37}$  が各々独立して水素および  $C_1 - 5$  アルキルから選択される化合物；

( $uu$ )  $R^5$  および  $R^6$  の中の 1 つが  $H$  であり、 $R^7$  と  $R^8$  が一緒になって場合により置換されていてもよい 6 員の炭素環もしくは複素環式環を形成しており、そして  $Ar$  が場合によりハロゲン、 $C_1 - 5$  アルキル、シアノ、ニトロ、 $R^{22} R^{23} N$ 、 $CF_3$  および  $OCF_3$  から選択される 1 から 2 個の置換基で置換されていてもよい一環状環を表す化合物；

( $vv$ )  $R^5$  および  $R^6$  の両方が各々  $H$  である化合物；および

( $ww$ )  $Ar$  がハロゲン、 $CF_3$ 、メチル、ハロメチルまたは  $OCF_3$  で 3 位または 4 位が置換されているか或は 3 位と 4 位が二置換されている 6 員環である化合物；

( $xx$ )  $R^7$  と  $R^8$  が一緒になって場合により  $N$  が  $-(C=O)R^t$ 、 $-SO_2-R^t$  または  $-(C=O)NHR^u$  で置換されていてもよいピリジニル、ピリミジニルまたはピペラジニルを形成している化合物；

( $yy$ )  $R^e$  と  $R^f$  が一緒になって独立して場合により置換されていてもよいモルホリニル、ピペリジニルまたはピロリジニルである化合物；

( $zz$ )  $C-R^6$  に隣接している破線が存在しない化合物；

( $aaa$ ) または、前記の組み合わせの化合物。

#### 【0060】

好適な具体的化合物には以下の実施例に示す化合物、例えば

1 - [ 1 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [ 4 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロピル } - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] - エタノン ; 1 - [ 4 - ( 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール ; 1 - [ 3 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - 5 - メタンスルホニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール ; 1 - [ 3 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - 5 - メタンスルホニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール ; 1 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 5 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール ; 3 - ( 1 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロピル } - ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル ; 1 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール ; 3 - ( 1 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロピル } - ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸エチルエステル ; 1 - [ 4 - ( 6 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル

- フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 1 - イル] - プロパン - 2 - オール; 1 - [ 1 - ( 3 - { 4 - [ 6 - クロロ - 1 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イル} - 2 - ヒドロキシ - プロピル) - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 5 - イル] - エタノン; 1 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 1 - イル] - 3 - [ 4 - ( 1 H - ピロロ [ 3, 2 - b ] ピリジン - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - プロパン - 2 - オール; 1 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 1 - イル] - 3 - [ 4 - ( 1 H - ピロロ [ 2, 3 - c ] ピリジン - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - プロパン - 2 - オール; 1 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 1 - イル] - 3 - [ 4 - ( 5 - オキシ - 1 H - ピロロ [ 3, 2 - c ] ピリジン - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - プロパン - 2 - オール; 1 - [ 4 - ( 5 - ジメチルアミノ - 1 H - ピロロ [ 3, 2 - b ] ピリジン - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 1 - イル] - プロパン - 2 - オール; 1 - [ 4 - ( 5 - ジメチルアミノ - 1 H - ピロロ [ 2, 3 - c ] ピリジン - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 1 - イル] - プロパン - 2 - オール; 3 - ( 1 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 1 - イル] - プロピル} - ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 6 - カルボニトリル; 1 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 1 - イル] - 3 - { 4 - [ 1 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - 1 H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イル} - プロパン - 2 - オール; 1 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 1 - イル] - 3 - [ 4 - ( 7 - モルホリン - 4 - イル - 1 H - ピロロ [ 2, 3 - c ] ピリジン - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - プロパン - 2 - オール; 1 - [ 4 - ( 6 - フルオロ - 2 - ヒドロキシメチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 1 - イル] - プロパン - 2 - オール; 6 - フルオロ - 3 - ( 1 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 1 - イル] - プロピル} - ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルバルデヒド; 6 - フルオロ - 3 - ( 1 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 1 - イル] - プロピル} - ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル; 6 - フルオロ - 3 - ( 1 - { 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 1 - イル] - プロピル} - ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸アミド; および 6 - フルオロ - 3 - ( 1 - { 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン - 1 - イル] - プロピル} - ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸エチルアミド; が含まれる。

10

20

30

40

50

## 【0061】

更に、好適な化合物にはArが4-トリフルオロメチルフェニル、4-プロモフェニル、4-クロロフェニル、4-クロロ-3-メチルフェニルおよび3,4-ジクロロフェニルから選択される化合物が含まれる。

## 【0062】

より好適な化合物には実施例4、9、13および26の化合物が含まれる。

## 関連化合物

本発明は、開示する化合物およびこの開示する化合物に密に関連した薬学的に受け入れられる形態、例えばその塩、エステル、アミド、酸、水化物または溶媒和形態、マスクまたは保護された形態、そしてラセミ混合物、またはエナンチオマー的または光学的に高純度の形態を提供する。関連化合物には、また、検出可能なように修飾を受けさせた本発明の化合物、例えばポジトロンエミッショントモグラフィ(PET)または単一光子放出計算トモグラフィ(single-photon emission computed tomography)(SPECT)でプローブとして用いるに適するように $^{18}\text{F}$ の同位体標識を付けておいた化合物なども含まれる。

## 【0063】

本発明は、また、保護基でマスクされている(masked)官能基(例えばヒドロキシル、アミノまたはカルボキシル)を1つ以上有する開示した化合物も包含する。例えばGreeneおよびWuts、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第3版、(1999)John Wiley & Sons、NYを参照のこと。このようなマスクまたは保護されている化合物のいくつかは薬学的に受け入れられ、他の化合物は中間体として用いるに有用であろう。本明細書に開示する合成中間体および方法そしてこれらに若干の修飾を受けさせた中間体および方法もまた本発明の範囲内である。

## ヒドロキシル保護基

ヒドロキシル基の保護にはメチルエーテル、置換メチルエーテル、置換エチルエーテル、置換ベンジルエーテルおよびシリルエーテルが含まれる。

## 置換メチルエーテル

置換メチルエーテルの例にはメチルオキシメチル、メチルチオメチル、t-ブチルチオメチル、(フェニルジメチルシリル)メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、p-メトキシベンジルオキシメチル、(4-メトキシフェノキシ)メチル、クアイアコルメチル、t-ブトキシメチル、4-ペンテニルオキシメチル、シロキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、テトラヒドロピラニル、3-プロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニルS,S-ジオキサイド、1-[(2-クロロ-4-メチル)フェニル]-4-メトキシピペリジン-4-イル、1,4-ジオキササン-2-イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニルおよび2,3,3a,4,5,6,7,7a-オクタヒドロ-7,8,8-トリメチル-4,7-メタノベンゾフラン-2-イルが含まれる。

## 置換エチルエーテル

置換エチルエーテルの例には1-エトキシエチル、1-(2-クロロエトキシ)エチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシ-2-フルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、2-(フェニルセレニル)エチル、t-ブチル、アリル、p-クロロフェニル、p-メトキシフェニル、2,4-ジニトロフェニルおよびベンジルが含まれる。

## 置換ベンジルエーテル

置換ベンジルエーテルの例にはp-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、o

10

20

30

40

50

- ニトロベンジル、p - ニトロベンジル、p - ハロベンジル、2, 6 - ジクロロベンジル、p - シアノベンジル、p - フェニルベンジル、2 - および 4 - ピコリル、3 - メチル - 2 - ピコリル N - オキサイド、ジフェニルメチル、p, p' - ジニトロベンズヒドリル、5 - ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、- ナフチルジフェニルメチル、p - メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ (p - メトキシフェニル) フェニルメチル、トリ (p - メトキシフェニル) メチル、4 - (4' - ブロモフェナシルオキシ) フェニルジフェニルメチル、4, 4', 4'' - トリス (4, 5 - ジクロロフタルイミドフェニル) メチル、4, 4', 4'' - トリス (レプリノイルオキシフェニル) メチル、4, 4', 4'' - トリス (ベンゾイルオキシフェニル) メチル、3 - (イミダゾール - 1 - イルメチル) ビス (4', 4'' - ジメトキシフェニル) メチル、1, 1 - ビス (4 - メトキシフェニル) - 1' - ピレニルメチル、9 - アントリル、9 - (9 - フェニル) キサンテニル、9 - (9 - フェニル - 10 - オキソ) アントリル、1, 3 - ベンゾジチオラン - 2 - イルおよびベンズイソチアゾリル S, S - ジオキサイドが含まれる。

10

#### シリルエーテル

シリルエーテルの例にはトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジメチルイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、ジメチルヘキシルシリル、t - ブチルジメチルシリル、t - ブチルジフェニルシリル、トリベンジルシリル、トリ - p - キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよび t - ブチルメトキシフェニルシリルが含まれる。

20

#### エステル

エーテルに加えて、ヒドロキシル基をエステルとして保護することも可能である。エステルの例には蟻酸エステル、ベンゾイル蟻酸エステル、酢酸エステル、クロロ酢酸エステル、ジクロロ酢酸エステル、トリクロロ酢酸エステル、トリフルオロ酢酸エステル、メトキシ酢酸エステル、トリフェニルメトキシ酢酸エステル、フェノキシ酢酸エステル、p - クロロフェノキシ酢酸エステル、p - P - フェニル酢酸エステル、3 - フェニルプロピオン酸エステル、4 - オキソペンタン酸エステル (レブリン酸エステル)、4, 4 - (エチレンジチオ) ペンタン酸エステル、ピバロエート (pivaloate)、アダマントエート (adamantoate)、クロトン酸エステル、4 - メトキシクロトン酸エステル、安息香酸エステル、p - フェニル安息香酸エステル、2, 4, 6 - トリメチル安息香酸エステル (メシトエート) が含まれる。

30

#### カーボネート

カーボネート保護基の例にはメチル、9 - フルオレニルメチル、エチル、2, 2, 2 - トリクロロエチル、2 - (トリメチルシリル) エチル、2 - (フェニルスルホニル) エチル、2 - (トリフェニルホスホニオ) エチル、イソブチル、ビニル、アリル、p - ニトロフェニル、ベンジル、p - メトキシベンジル、3, 4 - ジメトキシベンジル、o - ニトロベンジル、p - ニトロベンジル、S - ベンジルチオカーボネート、4 - エトキシ - 1 - ナフチルおよびメチルジチオカーボネートが含まれる。

#### 補助開裂 (Assisted Cleavage)

補助開裂の例には 2 - ヨードベンゾエート、4 - アジドブチレート、4 - ニトロ - 4 - メチルペンタノエート、o - (ジブロモメチル) ベンゾエート、2 - ホルミルベンゼンスルホネート、2 - (メチルチオメトキシ) エチルカーボネート、4 - (メチルチオメトキシ) ブチレートおよび 2 - (メチルチオメトキシメチル) ベンゾエートが含まれる。

40

#### 雑多なエステル

雑多なエステルの例には 2, 6 - ジクロロ - 4 - メチルフェノキシ酢酸エステル、2, 6 - ジクロロ - 4 - (1, 1, 3, 3 - テトラメチルブチル) フェノキシ酢酸エステル、2, 4 - ビス (1, 1 - ジメチルプロピル) フェノキシ酢酸エステル、クロロジフェニル酢酸エステル、イソ酪酸エステル、モノスクシノエート (monosuccinoate)、(E) - 2 - メチル - 2 - ブテン酸エステル (チグロエート)、o - (メトキシカルボニル) 安息香酸エステル、p - P - 安息香酸エステル、- ナフトエート、ナイトレート、アルキル N, N, N', N' - テトラメチルホスホロジアミデート、N - フェニルカル

50

バメート、ボレート、ジメチルホスフィノチオイルおよび 2, 4 - ジニトロフェニルスルフェネートが含まれる。

スルホネート

スルホネートの例にはスルフェート、メタンスルホネート（メシレート）、ベンジルスルホネートおよびトシレートが含まれる。

アミノ保護基

アミノ基の保護にはカルバメート、アミドおよび特殊な - NH 保護基が含まれる。

【 0 0 6 4 】

カルバメートの例にはメチルおよびエチルカルバメート、置換エチルカルバメート、補助開裂カルバメート、光分解開裂カルバメート、尿素型誘導体および雑多なカルバメートが含まれる。

10

カルバメート

メチルおよびエチルカルバメートの例にはメチルおよびエチル、9 - フルオレニルメチル、9 - ( 2 - スルホ ) フルオレニルメチル、9 - ( 2, 7 - ジブプロモ ) フルオレニルメチル、2, 7 - ジ - t - ブチル - [ 9 - ( 10, 10 - ジオキソ - 10, 10, 10, 10 - テトラヒドロチオキサチル ) ] メチルおよび 4 - メトキシフェナシルが含まれる。

置換エチル

置換エチルカルバメートの例には 2, 2, 2 - トリクロロエチル、2 - トリメチルシリルエチル、2 - フェニルエチル、1 - ( 1 - アダマンチル ) - 1 - メチルエチル、1, 1 - ジメチル - 2 - ハロエチル、1, 1 - ジメチル - 2, 2 - ジブプロモエチル、1, 1 - ジメチル - 2, 2, 2 - トリクロロエチル、1 - メチル - 1 - ( 4 - ビフェニリル ) エチル、1 - ( 3, 5 - ジ - t - ブチルフェニル ) - 1 - メチルエチル、2 - ( 2' - および 4' - ピリジル ) エチル、2 - ( N, N - ジシクロヘキシルカルボキサミド ) エチル、t - ブチル、1 - アダマンチル、ビニル、アリル、1 - イソプロピルアリル、シンナミル、4 - ニトロシンナミル、8 - キノリル、N - ヒドロキシピペリジニル、アルキルジチオ、ベンジル、p - メトキシベンジル、p - ニトロベンジル、p - ブロモベンジル、p - クロロベンジル、2, 4 - ジクロロベンジル、4 - メチルスルフィニルベンジル、9 - アントリルメチルおよびジフェニルメチルが含まれる。

20

補助開裂

補助開裂の例には 2 - メチルチオエチル、2 - メチルスルホニルエチル、2 - ( p - トルエンスルホニル ) エチル、[ 2 - ( 1, 3 - ジチアニル ) ] メチル、4 - メチルチオフェニル、2, 4 - ジメチルチオフェニル、2 - ホスホニオエチル、2 - トリフェニルホスホニオイソプロピル、1, 1 - ジメチル - 2 - シアノエチル、m - クロロ - p - アシルオキシベンジル、p - ( ジヒドロキシボリル ) ベンジル、5 - ベンズイソキサゾリルメチルおよび 2 - ( トリフルオロメチル ) - 6 - クロモニルメチルが含まれる。

30

光分解開裂

光分解開裂の例には m - ニトロフェニル、3, 5 - ジメトキシベンジル、o - ニトロベンジル、3, 4 - ジメトキシ - 6 - ニトロベンジルおよびフェニル ( o - ニトロフェニル ) メチルが含まれる。

尿素型誘導体

尿素型誘導体の例にはフェノチアジニル - ( 10 ) - カルボニル誘導体、N' - p - トルエンスルホニルアミノカルボニルおよび N' - フェニルアミノチオカルボニルが含まれる。

40

雑多なカルバメート

雑多なカルバメートの例には t - アミル、S - ベンジル、チオカルバメート、p - シアノベンジル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロプロピルメチル、p - デシルオキシベンジル、ジイソプロピルメチル、2, 2 - ジメトキシカルボニルビニル、o - ( N, N - ジメチルカルボキサミド ) ベンジル、1, 1 - ジメチル - 3 - ( N, N - ジメチルカルボキサミド ) プロピル、1, 1 - ジメチルプロピニル、ジ ( 2 - ピリジル ) メチル、2 - フラニルメチル、2 - ヨードエチル、イソボルニル、イソブチル、イソニ

50

コチニル、p - ( p' - メトキシフェニルアゾ ) ベンジル、1 - メチルシクロブチル、1 - メチルシクロヘキシル、1 - メチル - 1 - シクロプロピルメチル、1 - メチル - 1 - ( 3 , 5 - ジメトキシフェニル ) エチル、1 - メチル - 1 - ( p - フェニルアゾフェニル ) エチル、1 - メチル - 1 - フェニルエチル、1 - メチル - 1 - ( 4 - ピリジル ) エチル、フェニル、p - ( フェニルアゾ ) ベンジル、2 , 4 , 6 - トリ - t - ブチルフェニル、4 - ( トリメチルアンモニウム ) ベンジルおよび 2 , 4 , 6 - トリメチルベンジルが含まれる。

アミドの例には下記が含まれる：

アミド

N - ホルミル、N - アセチル、N - クロロアセチル、N - トリクロロアセチル、N - トリフルオロアセチル、N - フェニルアセチル、N - 3 - フェニルプロピオニル、N - ピコリノイル、N - 3 - ピリジルカルボキサミド、N - ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、N - ベンゾイル、N - p - フェニルベンゾイル。

10

補助開裂

N - o - ニトロフェニルアセチル、N - o - ニトロフェノキシアセチル、N - アセトアセチル、( N' - ジチオベンジルオキシカルボニルアミノ ) アセチル、N - 3 - ( p - ヒドロキシフェニル ) プロピオニル、N - 3 - ( o - ニトロフェニル ) プロピオニル、N - 2 - メチル - 2 - ( o - ニトロフェノキシ ) プロピオニル、N - 2 - メチル - 2 - ( o - フェニルアゾフェノキシ ) プロピオニル、N - 4 - クロロブチリル、N - 3 - メチル - 3 - ニトロブチリル、N - o - ニトロシンナモイル、N - アセチルメチオニン誘導体、N - o - ニトロベンゾイル、N - o - ( ベンゾイルオキシメチル ) ベンゾイルおよび 4 , 5 - ジフェニル - 3 - オキサゾリン - 2 - オン。

20

環状イミド誘導体

N - フタルイミド、N - ジチアスクシノイル、N - 2 , 3 - ジフェニルマレオイル、N - 2 , 5 - ジメチルピロリル、N - 1 , 1 , 4 , 4 - テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加体、5 - 置換 1 , 3 - ジメチル - 1 , 3 , 5 - トリアザシクロヘキサン - 2 - オン、5 - 置換 1 , 3 - ジベンジル - 1 , 3 , 5 - トリアザシクロヘキサン - 2 - オンおよび 1 - 置換 3 , 5 - ジニトロ - 4 - ピリドニル。

特殊なNH保護基

特殊なNH保護基の例には下記が含まれる：

30

N - アルキルおよびN - アリールアミン

N - メチル、N - アリル、N - [ 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ] メチル、N - 3 - アセトキシプロピル、N - ( 1 - イソプロピル - 4 - ニトロ - 2 - オキソ - 3 - ピロリン - 3 - イル )、第四級アンモニウム塩、N - ベンジル、N - ジ ( 4 - メトキシフェニル ) メチル、N - 5 - ジベンゾスベリル、N - トリフェニルメチル、N - ( 4 - メトキシフェニル ) ジフェニルメチル、N - 9 - フェニルフルオレニル、N - 2 , 7 - ジクロロ - 9 - フルオレニルメチレン、N - フェロセニルメチルおよびN - 2 - ピコリルアミンN' - オキサイド。

イミン誘導体

N - 1 , 1 - ジメチルチオメチレン、N - ベンジリデン、N - p - メトキシベンジリデン、N - ジフェニルメチレン、N - [ ( 2 - ピリジル ) メシチル ] メチレンおよびN - ( N' , N' - ジメチルアミノメチレン )。

40

カルボニル基の保護

非環状アセタールおよびケタール

非環状アセタールおよびケタールの例にはジメチル、ビス ( 2 , 2 , 2 - トリクロロエチル )、ジベンジル、ビス ( 2 - ニトロベンジル ) およびジアセチルが含まれる。

環状アセタールおよびケタール

環状アセタールおよびケタールの例には 1 , 3 - ジオキサソラン、5 - メチレン - 1 , 3 - ジオキサソラン、5 , 5 - ジブromo - 1 , 3 - ジオキサソラン、5 - ( 2 - ピリジル ) - 1 , 3 - ジオキサソラン、1 , 3 - ジオキサソラン、4 - ブromoメチル - 1 , 3 - ジオキサソラン、4 - ( 3

50



- ブテニル) - 1, 3 - ジオキソラン、4 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン、4 - (2 - ニトロフェニル) - 1, 3 - ジオキソラン、4, 5 - ジメトキシメチル - 1, 3 - ジオキソラン、O, O' - フェニレンジオキシおよび 1, 5 - ジヒドロ - 3H - 2, 4 - ベンゾジオキセピンが含まれる。

非環状ジチオアセタールおよびケタール

非環状ジチオアセタールおよびケタールの例には S, S' - ジメチル、S, S' - ジエチル、S, S' - ジブロピル、S, S' - ジブチル、S, S' - ジベンチル、S, S' - ジフェニル、S, S' - ジベンジルおよび S, S' - ジアセチルが含まれる。

環状ジチオアセタールおよびケタール

環状ジチオアセタールおよびケタールの例には 1, 3 - ジチアン、1, 3 - ジチオランおよび 1, 5 - ジヒドロ - 3H - 2, 4 - ベンゾジチエピンが含まれる。

10

非環状モノチオアセタールおよびケタール

非環状モノチオアセタールおよびケタールの例には O - トリメチルシリル - S - アルキル、O - メチル - S - アルキルもしくは - S - フェニルおよび O - メチル - S - 2 - (メチルチオ) エチルが含まれる。

環状モノチオアセタールおよびケタール

環状モノチオアセタールおよびケタールの例には 1, 3 - オキサチオランが含まれる。

雑多な誘導体

O - 置換シアノヒドリン

O - 置換シアノヒドリンの例には O - アセチル、O - トリメチルシリル、O - 1 - エトキシエチルおよび O - テトラヒドロピラニルが含まれる。

20

置換ヒドラゾン

置換ヒドラゾンの例には N, N - ジメチルおよび 2, 4 - ジニトロフェニルが含まれる。

オキシム誘導体

オキシム誘導体の例には O - メチル、O - ベンジルおよび O - フェニルチオメチルが含まれる。

イミン

置換メチレン誘導体、環状誘導体

置換メチレンおよび環状誘導体の例には オキサゾリジン、1 - メチル - 2 - (1' - ヒドロキシアルキル) イミダゾール、N, N' - ジメチルイミダゾリジン、2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール、ジエチルアミン付加体およびメチルアルミニウムとビス(2, 6 - ジ - t - ブチル - 4 - メチルフェノキサイド) (MAD) の錯体が含まれる。

30

カルボキシル基の保護

エステル

置換メチルエステル

置換メチルエステルの例には 9 - フルオレニルメチル、メトキシメチル、メチルチオメチル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、メトキシエトキシメチル、2 - (トリメチルシリル) エトキシメチル、ベンジルオキシメチル、フェナシル、p - プロモフェナシル、- メチルフェナシル、p - メトキシフェナシル、カルボキサミドメチルおよび N - フタルイミドメチルが含まれる。

40

2 - 置換エチルエステル

2 - 置換エチルエステルの例には 2, 2, 2 - トリクロロエチル、2 - ハロエチル、- クロロアルキル、2 - (トリメチルシリル) エチル、2 - メチルチオエチル、1, 3 - ジチアニル - 2 - メチル、2 - (p - ニトロフェニルスルフェニル) エチル、2 - (p - トルエンスルホニル) エチル、2 - (2' - ピリジル) エチル、2 - (ジフェニルホスフィノ) エチル、1 - メチル - 1 - フェニルエチル、t - ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アリル、3 - プテン - 1 - イル、4 - (トリメチルシリル) - 2 - プテン - 1 - イル、シンナミル、- メチルシンナミル、フェニル、p - (メチルメルカプト) フェニルおよびベンジルが含まれる。

置換ベンジルエステル

50

置換ベンジルエステルの例にはトリフェニルメチル、ジフェニルメチル、ビス（*o*-ニトロフェニル）メチル、9-アントリルメチル、2-（9,10-ジオキソ）アントリルメチル、5-ジベンゾスベリル、1-ピレニルメチル、2-（トリフルオロメチル）-6-クロミルメチル、2,4,6-トリメチルベンジル、*p*-プロモベンジル、*o*-ニトロベンジル、*p*-ニトロベンジル、*p*-メトキシベンジル、2,6-ジメトキシベンジル、4-（メチルスルフィニル）ベンジル、4-スルホベンジル、ピペロニル、4-ピコリルおよび *p*-*P*-ベンジルが含まれる。

#### シリルエステル

シリルエステルの例にはトリメチルシリル、トリエチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、*i*-プロピルジメチルシリル、フェニルジメチルシリルおよびジ-*t*-ブチルメチルシリルが含まれる。

10

#### 活性エステル

活性エステルの例にはチオールが含まれる。

#### 雑多な誘導体

雑多な誘導体の例にはオキサゾール、2-アルキル-1,3-オキサゾリン、4-アルキル-5-オキソ-1,3-オキサゾリジン、5-アルキル-4-オキソ-1,3-ジオキサラン、オルトエステル、フェニル基およびペンタアミノコバルト（III）錯体が含まれる。

#### スタニルエステル

スタニルエステルの例にはトリエチルスタニルおよびトリ-*n*-ブチルスタニルが含まれる。

20

#### アミドおよびヒドラジド

##### アミド

アミドの例にはN,N-ジメチル、ピロリジニル、ピペリジニル、5,6-ジクロロフェナントリジニル、*o*-ニトロアニリド、N-7-ニトロインドリル、N-8-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリルおよび *p*-*P*-ベンゼンスルホンアミドが含まれる。

##### ヒドラジド

ヒドラジドの例にはN-フェニルおよびN,N'-ジイソプロピルヒドラジドが含まれる。

30

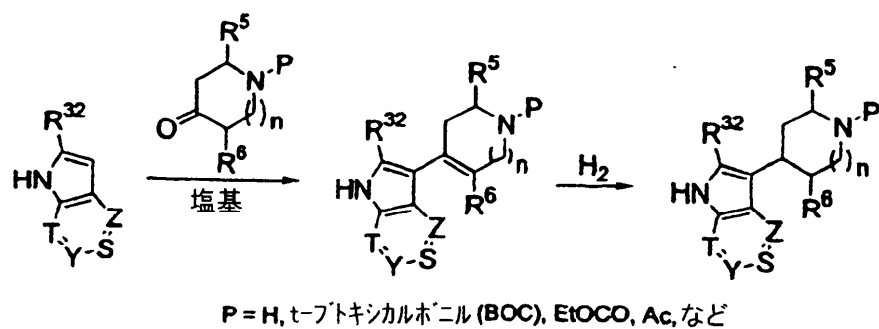
#### C. 合成

本発明の化合物の調製は、以下のスキーム1から12および実施例1から13に従い、通常の合成有機化学およびマトリックス（matrix）もしくは組み合わせ方法で実施可能である。本分野の通常の技術者は本明細書に示す指針を修飾および適応することで開示した化合物を製造することができるであろう。

【0065】

【化5】

スキーム1

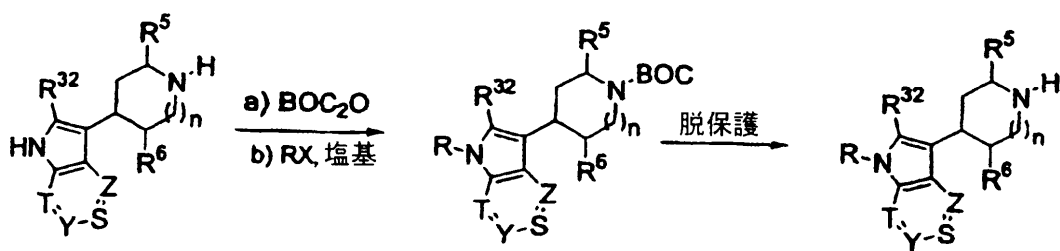


10

【 0 0 6 6 】

【 化 6 】

スキーム2



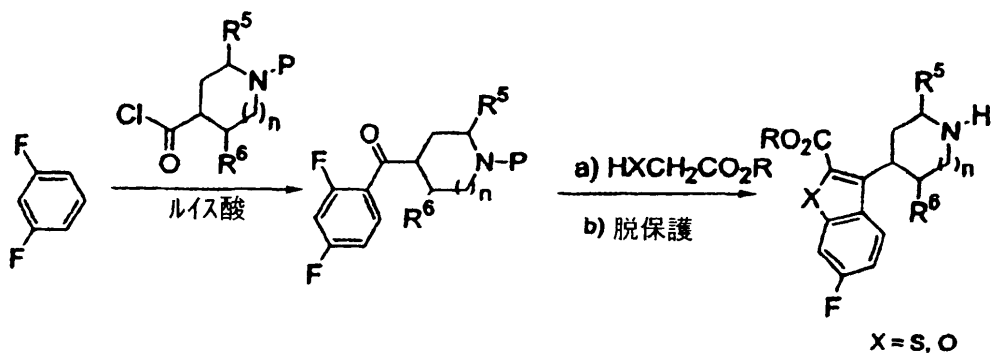
20

【 0 0 6 7 】

【 化 7 】

30

スキーム3

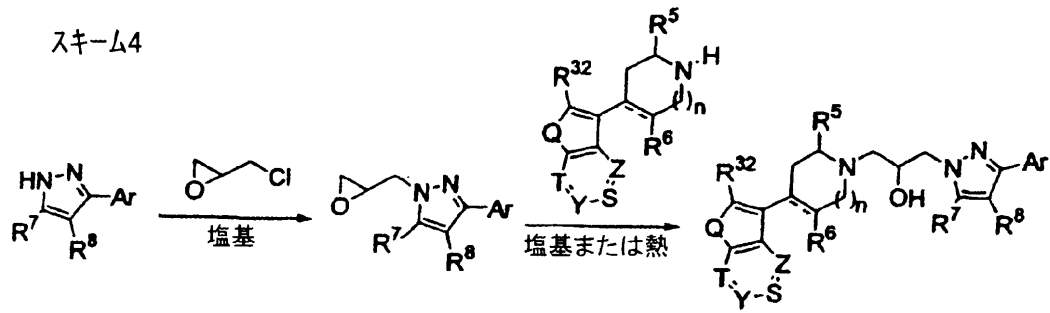


40

【 0 0 6 8 】

【 化 8 】

スキーム4

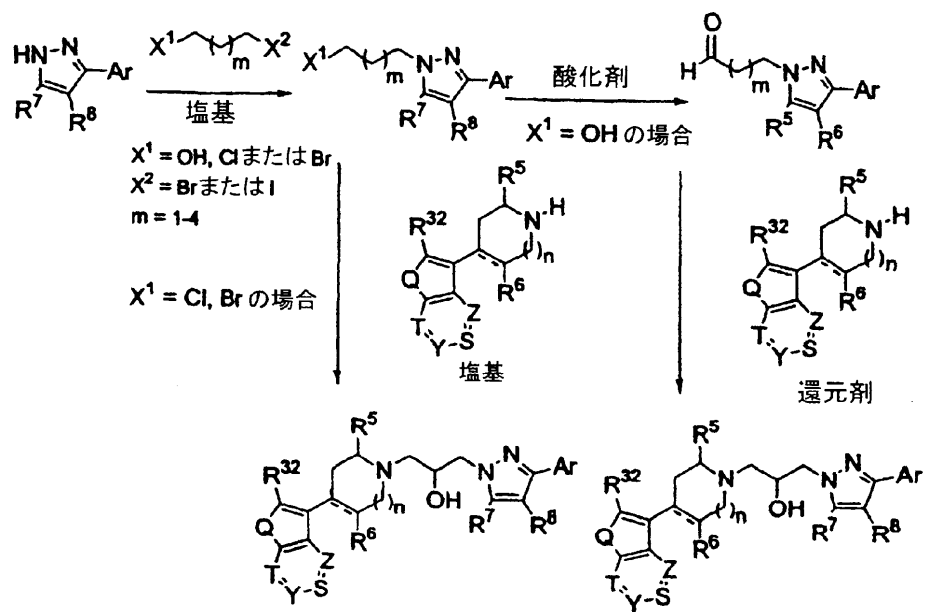


10

【 0 0 6 9 】

【 化 9 】

スキーム5



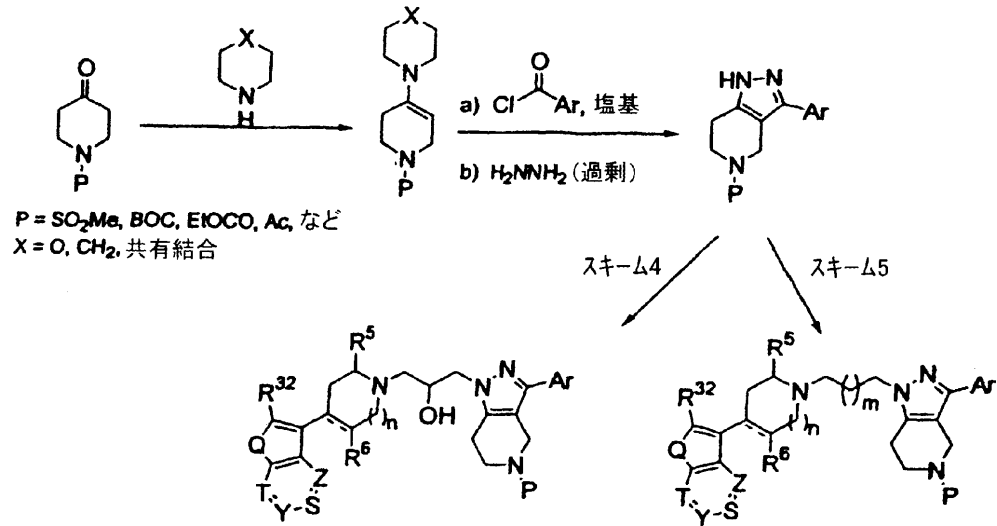
20

30

【 0 0 7 0 】

【 化 1 0 】

スキーム6



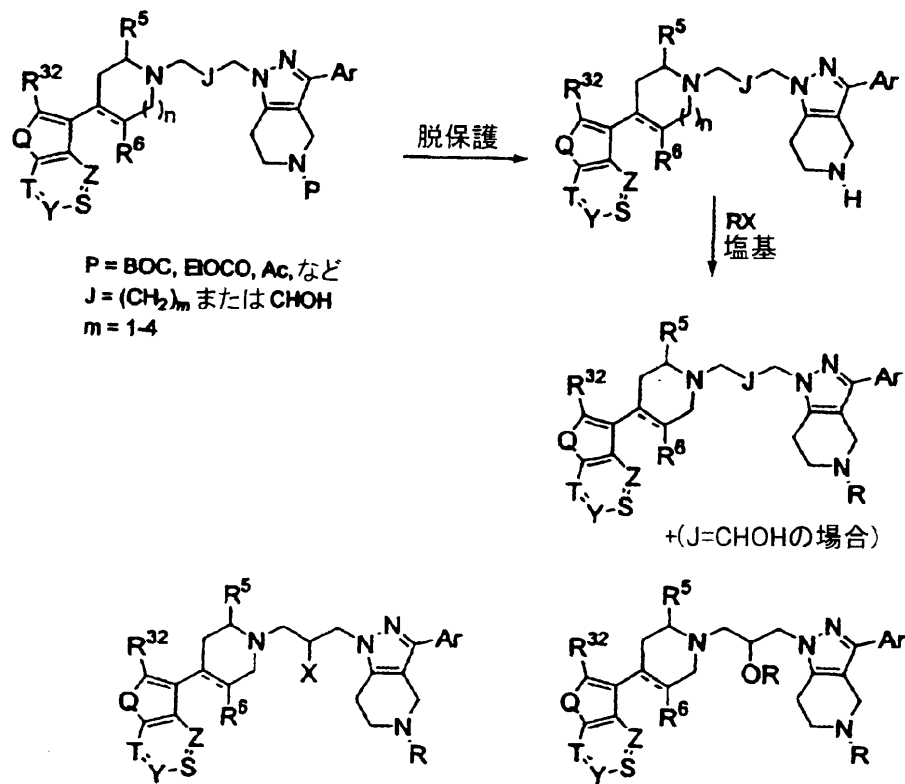
10

【 0 0 7 1 】

【 化 1 1 】

20

スキーム7



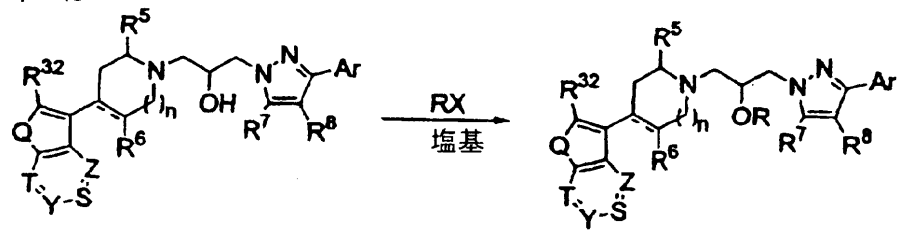
30

40

【 0 0 7 2 】

【 化 1 2 】

スキーム8

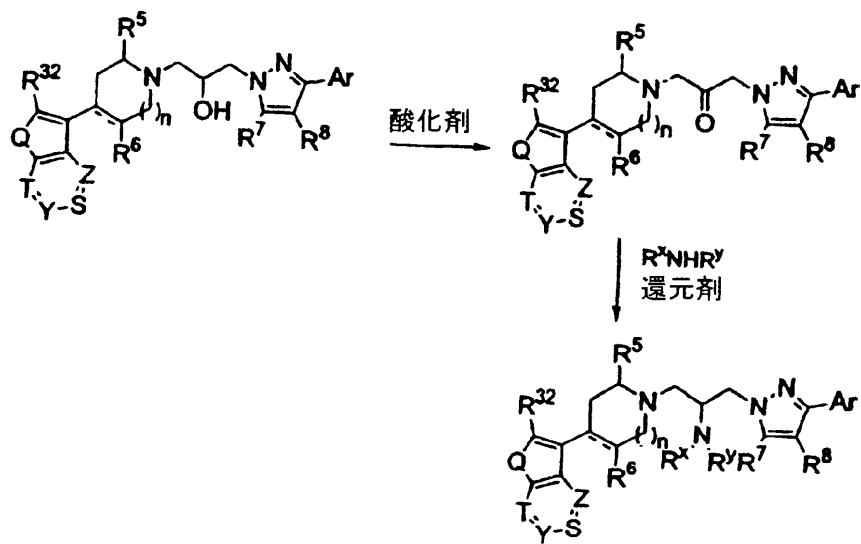


【 0 0 7 3 】

10

【 化 1 3 】

スキーム9



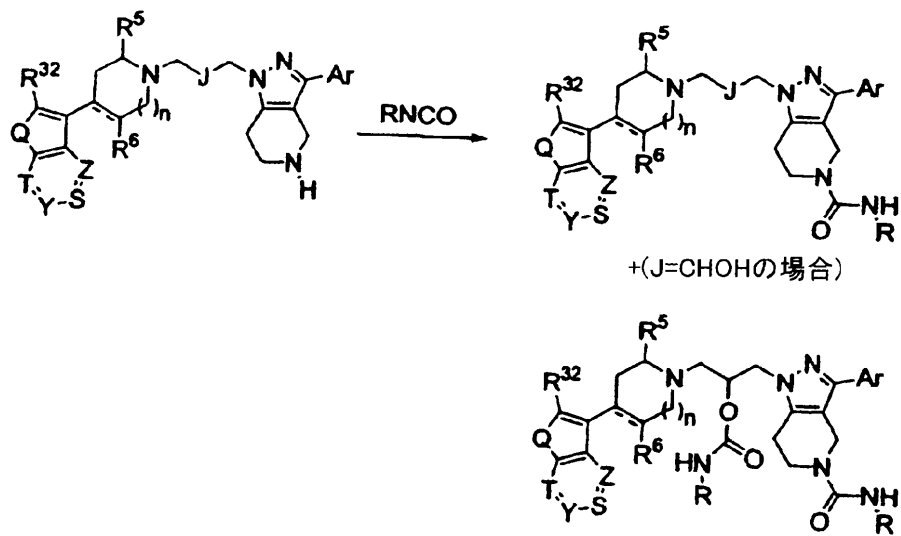
20

【 0 0 7 4 】

30

【 化 1 4 】

スキーム10



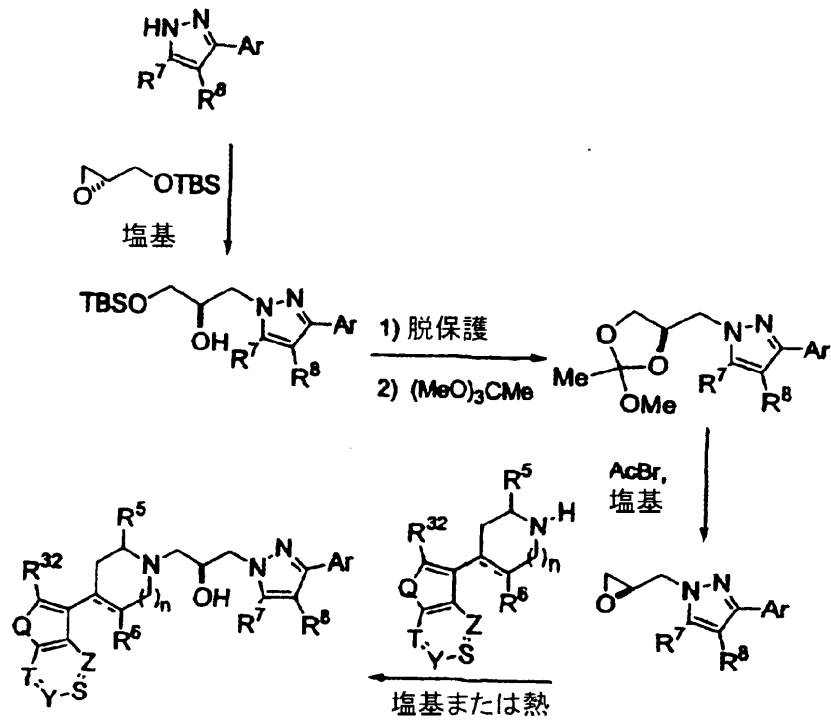
40

【 0 0 7 5 】

50

【化15】

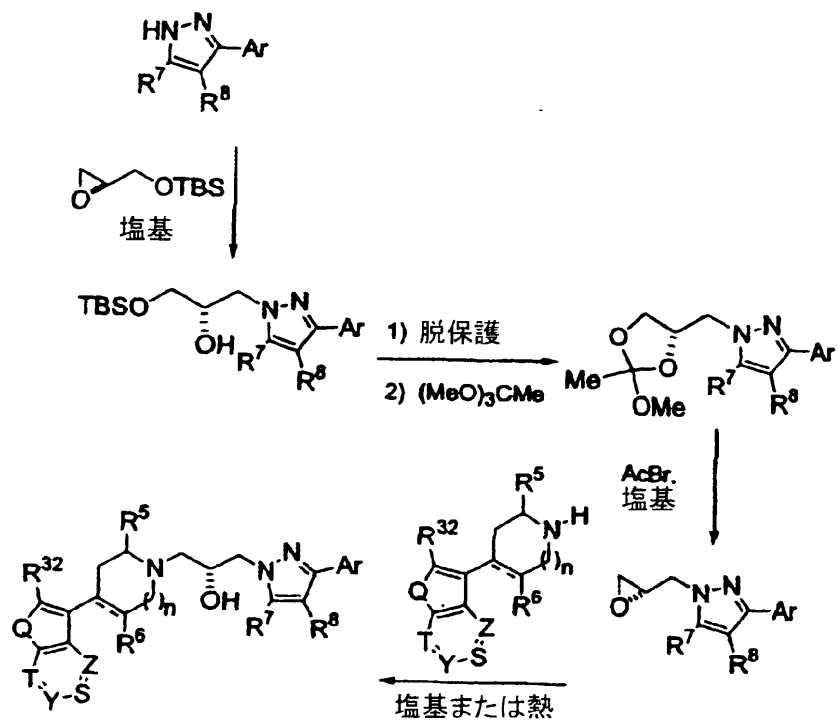
スキーム11



【0076】

【化16】

スキーム12



【0077】

#### D. 調合および投与

本化合物はヒトカテプシン S の蛋白分解活性を抑制し、従って、特にカテプシン S 活性の抑制によって調節または調節されるアレルギー病または状態で苦しんでいる患者を治療する方法で薬として用いるに有用である。

##### 【0078】

本発明は、カテプシン S が介在するアレルギー状態を伴う被験体を治療する方法を特徴とし、この方法は、前記被験体に本発明の化合物を含んで成る薬剤組成物を治療有効量で投与することを含んで成る。本発明はまた被験体におけるカテプシン S 活性を抑制する方法も提供し、この方法は、前記被験体に本発明の化合物を含んで成る薬剤組成物を治療有効量で投与することを含んで成る。

10

##### 【0079】

本発明の化合物はヒトカテプシン S の蛋白分解活性に対して抑制効果を有することを考慮して、本化合物は投与の目的でいろいろな薬剤形態に調合可能である。このような薬剤組成物を調合する時、個々の化合物を塩基もしくは酸付加塩の形態で活性材料として有効量で用いてこれを薬学的に受け入れられる担体と一緒に密に混合する。

##### 【0080】

担体は投与で望まれる調剤の形態に応じて幅広く多様な形態を取り得る。このような薬剤組成物を望ましくは単一の投薬形態にし、好適には経口投与または非経口注入に適した単一投薬形態にする。例えば、このような組成物を経口投薬形態に調合する時、通常の薬学的媒体 (pharmaceutical media) のいずれも使用可能である。それらには、経口用液状調剤、例えば懸濁液、シロップ、エリキシルおよび溶液などの場合の水、グリコール、油、アルコール類などが含まれ、或は粉末、ピル、カプセルおよび錠剤の場合の固体状担体、例えば澱粉、糖類、カオリン、滑剤、結合剤、崩壊剤などが含まれる。錠剤およびカプセルは投与が容易なことを考慮すると、それらが最も有利な経口投薬単位形態に相当し、この場合には一般に固体状の薬学的担体を用いる。非経口用組成物の場合の担体は一般に無菌水を少なくとも大きな部数で含んで成るが、他の材料を例えば溶解性の補助などで含有させることも可能である。例えば、注射可能溶液も調製可能であり、この場合には担体に生理的食塩水溶液、グルコース溶液または生理的食塩水とグルコース溶液の混合物を含める。また、注射可能懸濁液を調製することも可能であり、この場合には適切な液状担体、懸濁剤などを用いてもよい。経皮投与に適した組成物の場合には、担体の場合により浸透強化剤および/または適切な湿潤剤を含めてよく、これらの場合により僅かな比率の如何なる性質の適切な添加剤と一緒にしてもよいが、そのような添加剤は皮膚に有害な影響を有意な度合で引き起こさない添加剤である。そのような添加剤は皮膚への投与を助長しそして/または所望組成物の調合を補助し得る添加剤である。このような組成物はいろいろな様式で投与可能であり、例えば経皮パッチ、スポットオン (spot-on)、軟膏などとして投与可能である。式 I で表される化合物の酸付加塩は相当する塩基形態に比べて高い水溶性を示すことから、水性組成物を調合しようとする時にはそれらの方が適切である。

20

30

##### 【0081】

上述した薬剤組成物を投与が容易で投薬が均一な投薬単位形態に調合するのが特に有利である。投薬単位形態を本明細書で用いる場合、これは、単一投薬として用いるに適していて各単位が活性材料をこれが所望治療効果をもたらすように計算された前以て決められた量で含有することに加えて必要な薬学的担体を含有する物理的に個々別々の単位を指す。そのような投薬単位形態の例は錠剤 (刻み線付きまたは被覆錠剤を包含)、カプセル、ピル、粉末バケツ、ウエハ、注射可能溶液もしくは懸濁液、茶サジ 1 杯、テーブルスプーン 1 杯など、そしてそれらの分離集合体 (segregated multiples) である。

40

##### 【0082】

薬学的に受け入れられる酸付加塩には、開示した化合物が形成し得る無毒の治療活性酸付加塩形態が含まれる。後者は、便利に、塩基形態を適切な酸で処理することで入手可能で

50



ある。適切な酸には、例えば無機酸、例えばハロゲン化水素酸、例えば塩酸または臭化水素酸など、硫酸、硝酸、燐酸の如き酸、または有機酸、例えば酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、しゅう酸、マロン酸、こはく酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、p - アミノサリチル酸、パルモイックアシッド ( p a l m o i c a c i d ) の如き酸が含まれる。用語「付加塩」は、また、開示した化合物ばかりでなくこれの塩を生じ得る溶媒和物も包含する。そのような溶媒和物は例えば水化物、アルコールなどである。逆に、そのような塩形態をアルカリで処理することでそれを遊離塩基形態に変化させることも可能である。

#### 【 0 0 8 3 】

立体異性体形態は式 ( I ) で表される化合物が持ち得る可能なあらゆる異性体形態を定義するものである。特に明記しない限り、化合物の化学的表示は、可能なあらゆる立体化学的異性体形態の混合物を表し、このような混合物は基本的な分子構造を有するあらゆるジアステレオマーおよび鏡像異性体を含む。より詳細には、ステレオジェニック ( s t e r e o g e n i c ) 中心は ( R ) - もしくは ( S ) - 形態を取り得、二価の環状飽和基に存在する置換基はシス形態またはトランス形態のいずれかを取り得る。本発明は開示した化合物のジアステレオマーを包含する立体化学的異性体形態ばかりでなくそれらを任意の比率で含有する混合物も包含する。この開示した化合物はまた互変異性形態でも存在し得る。そのような形態を前記および以下の式に明らかに示していないが、それらも本発明の範囲内に包含させることを意図する。

#### 【 0 0 8 4 】

カテプシン S 酵素が介在する障害または状態の治療に関する技術を持つ技術者は、本明細書の以下に示す試験結果および他の情報を基にして 1 日当たりの有効量を容易に決定し得るであろう。治療有効投薬量は一般に体重 1 k g 当たり 0 . 0 0 1 m g から 5 m g 、より好適には体重 1 k g 当たり 0 . 0 1 m g から 0 . 5 m g であろうと考えている。この治療有効投薬量をその日全体に渡って適切な間隔で 2 回、3 回、4 回またはそれ以上の回数でサブドース ( s u b - d o s e s ) として投与する方が適切である可能性もある。そのようなサブドースは例えば活性材料を 1 単位投与形態当たり 0 . 0 5 m g から 2 5 0 m g 、特に 0 . 5 から 5 0 m g 含有する単位投薬形態として調合可能である。その例には 2 m g 、4 m g 、7 m g 、1 0 m g 、1 5 m g 、2 5 m g および 3 5 m g 投薬形態が含まれる。本発明の化合物をまた徐放 ( t i m e - r e l e a s e ) または皮下もしくは経皮パッチ調剤の状態で調合することも可能である。開示した化合物をまたスプレーまたは他の局所的もしくは吸入可能調剤として調合することも可能である。

#### 【 0 0 8 5 】

正確な投薬量および投与の頻度は、本分野の技術者に良く知られているように、用いる式 ( I ) で表される個々の化合物、治療を受けさせる個々の状態、治療を受けさせる状態のひどさ、個々の患者の年齢、体重および一般的な物理的状态ばかりでなく当該患者が服用している他の薬に依存する。更に、その治療を受けさせる患者の反応に応じてそして / または本発明の化合物を処方する医者の評価に応じて 1 日当たりの前記有効量を少なくするか或は多くすることも可能であることも明らかである。従って、本明細書に挙げた 1 日

#### 【 0 0 8 6 】

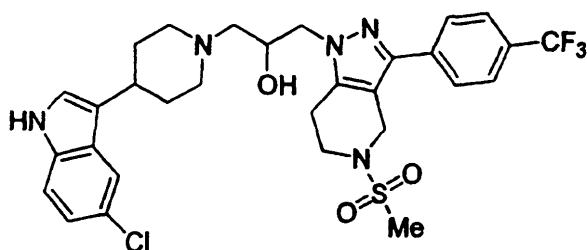
開示した化合物の調製、特徴および使用に関する詳細な情報を次の章に含める。

E . ( 実施例 )

実施例 1

#### 【 0 0 8 7 】

#### 【 化 1 7 】



## 【 0 0 8 8 】

1 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - 3  
- [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 ,  
7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール。

10

## A . 1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - オン

塩酸 4 - ピペリドンの一水化物 ( 9 0 g 、 5 8 6 ミリモル ) をクロロホルム ( 3 0 0 m L ) と水 ( 3 0 0 m L ) に入れることで生じさせた溶液に炭酸カリウム ( 3 2 4 g 、 2 3 4 0 ミリモル ) を加えた。このスラリーを 0 に冷却した後、メチルスルホニルクロライド ( 1 3 6 m L 、 1 7 6 0 ミリモル ) を 1 時間かけて滴下することで処理した ( 気体の発生を観察した ) 。この反応混合物を 7 2 時間振とうした後、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 5 0 0 m L ) と飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 ( 5 0 0 m L ) の間で分離させた。この水層を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 3  
x 2 0 0 m L ) で抽出した。その有機層を 1 % の  $\text{KHSO}_4$  ( 2 5 0 m L ) で洗浄し、乾燥 (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) させた後、濃縮することで白色固体を 9 0 . 5 g ( 8 7 % ) 得た。MS ( エレクトロスプレー ) :  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$  に関して計算した正確な質量 : 1 7 7 . 1 、測定  $m/z$  : 1 7 8 . 1 [  $\text{M} + \text{H}$  ]  $^+$  。 HPLC ( 逆相条件 ) 、  $t_R$  = 2 . 1 9 分。  
 $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz 、  $\text{CDCl}_3$  ) : 3 . 6 0 ( t 、  $J$  = 6 . 5 Hz 、 4 H ) 、 2 . 8 9 ( s 、 3 H ) 、 2 . 5 9 ( t 、  $J$  = 6 . 3 Hz 、 4 H ) 。

20

## B . 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン

1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - オン ( 5 0 . 0 g 、 2 8 2 ミリモル ) をベンゼン ( 2 8 2 m L ) に入れることで生じさせた溶液に p - トルエンスルホン酸 ( 1 . 3 4 g 、 7 . 0 ミリモル ) およびモルホリン ( 2 5 . 8 3 m L 、 2 9 6 ミリモル ) を加えた。この反応混合物をコンデンサとディーンスタークトラップが備わっているフラスコに入れて還流に 1 5 時間加熱した。この反応混合物を冷却した後、真空下で濃縮することでエナミンを得て、これをさらなる精製なしに用いた。このエナミンを  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 2 0 0 m L ) に溶解させて 0 に冷却した。これにトリエチルアミン ( 4 7 . 2 m L 、 3 3 9 ミリモル ) を加えた後、4 - トリフルオロメチルベンゾイルクロライド ( 4 2 . 3 m L 、 2 8 5 ミリモル ) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 8 2 m L ) に溶解させて滴下した。この反応混合物を室温に温めて 2 0 時間撹拌した。この反応混合物を 1 N の  $\text{HCl}$  水溶液 ( 2 5 0 m L ) で洗浄し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  層を分離し、乾燥 (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) させた後、濃縮した。その結果として得た油をエタノール ( 3 0 0 m L ) で取り上げた後、0 でヒドラジン ( 4 4 . 3 m L 、 1 . 4 1 モル ) で処理した。この反応混合物を室温に温めて 2 4 時間撹拌した。この混合物を濃縮した後、その結果として得た固体をエタノール洗浄液と一緒にして濾過し、真空下で乾燥させることで、5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジンを白色固体として 7 0 g ( 7 2 % ) 得た。MS ( エレクトロスプレー ) :  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  に関して計算した正確な質量 : 3 4 5 . 0 、測定  $m/z$  : 3 4 6 . 0 [  $\text{M} + \text{H}$  ]  $^+$  。 HPLC ( 逆相条件 ) 、  $t_R$  = 6 . 3 3 分。 $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz 、  $\text{CDCl}_3$  ) : 7 . 7 2 ( s 、 4 H ) 、 4 . 5 8 ( s 、 2 H ) 、 3 . 6 9 ( t 、  $J$  = 5 . 7 Hz 、 2 H ) 、 2 . 9 9 ( t 、  $J$  = 5 . 7 Hz 、 2 H ) 、 2 . 9 2 ( s 、 3 H ) 。

30

40

## C . 5 - メタンスルホニル - 1 - オキシラニルメチル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル

50

- フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン  
 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4, 5, 6, 7 -  
 テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジン ( 10.0 g、29.0 ミリモル )  
 ) およびエピクロロヒドリン ( 24 mL、307 ミリモル ) を、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ( 10.4  
 g、31.9 ミリモル ) を入れておいた DMF ( 150 mL ) に入れて攪拌下に置いた。  
 攪拌を室温で 4 日間行った後、この混合物に蒸発を受けさせ、これを EtOAc の中に注  
 ぎ込んだ後、水で洗浄した。その有機物を乾燥 (  $\text{MgSO}_4$  ) させた後、蒸発させること  
 で明黄色の固体を得た。カラムクロマトグラフィー ( シリカ、5 % アセトン /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$   
 $_2$  ) で白色固体を 4.1 g ( 35 % ) 得た。TLC ( シリカ、5 % アセトン /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$   
 $_2$  ) :  $R_f = 0.28$ 。MS ( エレクトロスプレー ) :  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  に関  
 して計算した正確な質量 : 401.10、測定  $m/z$  : 402.1 [  $\text{M} + \text{H}$  ]<sup>+</sup>。  $^1\text{H}$   
 NMR ( 400 MHz、 $\text{CDCl}_3$  ) : 7.84 ( d、 $J = 8.3 \text{ Hz}$ 、2 H )、7.7  
 9 ( d、 $J = 8.3 \text{ Hz}$ 、2 H )、4.70 - 4.62 ( m、3 H )、4.25 ( d、 $J$   
 $= 5.4 \text{ Hz}$ 、1 H )、3.90 - 3.70 ( m、2 H )、3.47 ( m、1 H )、3.  
 10 - 2.9 ( m、6 H )、2.65 - 2.60 ( m、1 H )。

10

D. 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピ  
 リジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

5 - クロロ - 1 H - インドール ( 3.2 g、20 ミリモル )、4 - オキソ - ピペリジン -  
 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル ( 7.97 g、40 ミリモル ) および水酸化カリウム  
 ( 4.5 g、80 ミリモル ) を MeOH ( 40 mL ) に加えて還流に 16 時間加熱した。  
 次に、この反応混合物を室温に冷却した後、氷水 ( 200 mL ) の中に注ぎ込んだ。この  
 混合物を 10 % MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (  $5 \times 100 \text{ mL}$  ) で抽出した。この有機抽出液  
 を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた後、濃縮することで固体を得た。この固体を MeOH ( 10  
 0 mL ) で洗浄し、濾過した後、乾燥させることで明黄色の固体を得た ( 6.3 g、94  
 % )。TLC ( シリカ、5 % MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ) :  $R_f = 0.8$ 。MS ( エレクト  
 ロスプレー ) :  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$  に関して計算した正確な質量 : 332.12、  
 測定  $m/z$  : 355.0 [  $\text{M}^+ + \text{Na}$  ]。  $^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$ 、400 MHz ) :  
 8.26 ( br s、1 H )、7.83 ( d、 $J = 1.76 \text{ Hz}$ 、1 H )、7.28 ( d  
 $J = 8.80 \text{ Hz}$ 、1 H )、7.19 - 7.14 ( m、2 H )、6.09 ( br s、  
 1 H )、4.15 - 4.10 ( m、2 H )、3.66 ( t、 $J = 5.67 \text{ Hz}$ 、2 H )、  
 2.56 - 2.49 ( m、2 H )、1.50 ( s、9 H )。

20

30

E. 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸  
 t - ブチルエステル

4 - ( 5 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン  
 - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル ( 6.3 g、18.9 ミリモル ) を、 $\text{PtO}_2$  ( 1  
 g ) を入れておいた EtOH ( 125 mL ) に入れて、Parr 水添装置で 60 psi の  
 $\text{H}_2$  下に置いた。18 時間後、この混合物をセライトに通して濾過した後、蒸発させるこ  
 とで白色固体を 6.0 g ( 94 % ) 得た。TLC ( シリカ、5 % MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$   
 $_2$  ) :  $R_f = 0.8$ 。MS ( エレクトロスプレー ) :  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2$  に関して計  
 算した正確な質量 : 334.14、測定  $m/z$  : 335.1 [  $\text{M}^+ + \text{H}$  ]。  $^1\text{H}$  NMR  
 (  $\text{CDCl}_3$ 、400 MHz ) : 8.46 ( br s、1 H )、7.51 ( d、 $J = 8.$   
 41 Hz、1 H )、7.32 ( d、 $J = 1.57 \text{ Hz}$ 、1 H )、7.06 ( dd、 $J = 6.$   
 46 Hz、2.15 Hz、1 H )、6.92 ( d、 $J = 2.35 \text{ Hz}$ 、1 H )、4.2  
 4 ( d、 $J = 13.11 \text{ Hz}$ 、2 H )、2.98 - 2.84 ( m、3 H )、2.00 ( d  
 $J = 12.72 \text{ Hz}$ 、2 H )、1.69 - 1.55 ( m、2 H )、1.50 ( s、9 H )。

40

F. 5 - クロロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール

4 - ( 5 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブ  
 チルエステル ( 3.4 g、10.2 ミリモル ) を 1 : 1 の TFA /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に入れて  
 攪拌下に置いた。45 分後、この混合物に蒸発を受けさせた後、金色の油を Et<sub>2</sub>O の中

50

に注ぎ込んだ。固体が生じ、これを濾過し、Et<sub>2</sub>Oで洗浄した後、空気で乾燥させることで白色固体をTFA塩として3.5g(97%)得た。MS(エレクトロスプレー): C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>に関して計算した正確な質量: 234.09、測定m/z: 235.1[M<sup>+</sup>+H]。

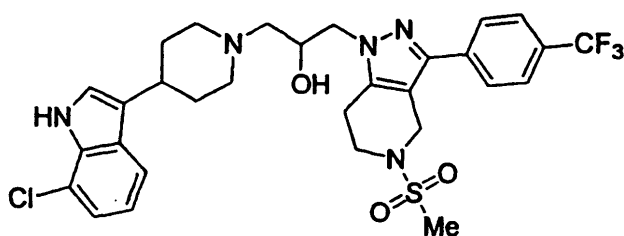
G. 1-[4-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-プロパン-2-オール

5-クロロ-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドール(350mg、1.00ミリモル)と5-メタンスルホニル-1-オキシラニルメチル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(401mg、1.00ミリモル)を、Et<sub>3</sub>N(215μL、1.54ミリモル)を入れておいたEtOH(20mL)に入れて80℃で攪拌下に置いた。16時間後、この混合物を冷却し、蒸発させ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の中に注ぎ込んだ後、水で洗浄した。その有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(シリカ、0-10%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)で白色固体を551mg(88%)得た。TLC(シリカ、10%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): R<sub>f</sub>=0.8。MS(エレクトロスプレー): C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Sに関して計算した正確な質量: 635.19、測定m/z: 636.2[M<sup>+</sup>+H]。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): 8.82(br s, 1H)、7.68(d, J=8.41Hz, 2H)、7.61(d, J=8.6Hz, 2H)、7.54(br s, 1H)、7.16(d, J=8.41Hz, 1H)、7.03(dd, J=7.0Hz, 1.6Hz, 1H)、6.85(br s, 1H)、4.43(dd, J=25.2Hz, 14.6Hz, 2H)、4.32-4.05(m, 3H)、4.00-3.88(m, 1H)、3.62-3.50(m, 1H)、3.47-3.35(m, 1H)、3.02-2.89(m, 2H)、2.88-2.81(m, 2H)、2.79(s, 3H)、2.72-2.60(m, 1H)、2.47-2.28(m, 3H)、2.12-2.00(m, 1H)、1.96-1.85(m, 2H)、1.74-1.50(m, 2H)。

実施例2

【0089】

【化18】



【0090】

1-[4-(7-クロロ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-プロパン-2-オール。

A. 4-(7-クロロ-1H-インドール-3-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル

7-クロロ-1H-インドール(3.2g、20ミリモル)、4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル(7.97g、40ミリモル)および水酸化カリウム(4.5g、80ミリモル)をMeOH(40mL)に加えて還流に16時間加熱した。次に、この反応混合物を室温に冷却した後、氷水(200mL)の中に注ぎ込んだ。この

混合物を10% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 100 mL) で抽出した。この有機抽出液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、濃縮することで固体を得た。この固体をMeOH (100 mL) で洗浄し、濾過した後、乾燥させることで明黄色の固体を得た (6.3 g、94%)。TLC (シリカ、5% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : R<sub>f</sub> = 0.8。MS (エレクトロスプレー) : C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> に関して計算した正確な質量 : 332.12、測定 m/z : 355.0 [M<sup>+</sup> + Na]。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz) : 8.26 (br s、1H)、7.83 (d、J = 1.76 Hz、1H)、7.28 (d、J = 8.80 Hz、1H)、7.19 - 7.14 (m、2H)、6.09 (br s、1H)、4.15 - 4.10 (m、2H)、3.66 (t、J = 5.67 Hz、2H)、2.56 - 2.49 (m、2H)、1.50 (s、9H)。

10

B. 4 - (7 - クロロ - 1H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - (7 - クロロ - 1H - インドール - 3 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (6.3 g、18.9 ミリモル) を、PtO<sub>2</sub> (1 g) を入れておいた EtOH (125 mL) に入れて、Parr 水添装置で 60 psi の H<sub>2</sub> 下に置いた。18 時間後、この混合物をセライトに通して濾過した後、蒸発させることで白色固体を 6.0 g (94%) 得た。TLC (シリカ、5% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : R<sub>f</sub> = 0.8。MS (エレクトロスプレー) : C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> に関して計算した正確な質量 : 334.14、測定 m/z : 335.1 [M<sup>+</sup> + H]。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz) : 8.46 (br s、1H)、7.51 (d、J = 8.41 Hz、1H)、7.32 (d、J = 1.57 Hz、1H)、7.06 (dd、J = 6.46 Hz、2.15 Hz、1H)、6.92 (d、J = 2.35 Hz、1H)、4.24 (d、J = 13.11 Hz、2H)、2.98 - 2.84 (m、3H)、2.00 (d、J = 12.72 Hz、2H)、1.69 - 1.55 (m、2H)、1.50 (s、9H)。

20

C. 7 - クロロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1H - インドール

4 - (7 - クロロ - 1H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (3.4 g、10.2 ミリモル) を 1 : 1 の TFA / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に入れて攪拌下に置いた。45 分後、この混合物に蒸発を受けさせた後、金色の油を Et<sub>2</sub>O の中に注ぎ込んだ。固体が生じ、これを濾過し、Et<sub>2</sub>O で洗浄した後、空気で乾燥させることで白色固体を 3.5 g (97%) 得た。MS (エレクトロスプレー) : C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub> に関して計算した正確な質量 : 234.09、測定 m/z : 235.1 [M<sup>+</sup> + H]。

30

D. 1 - [4 - (7 - クロロ - 1H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 3 - [5 - メタンシルホニル - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - プロパン - 2 - オール

7 - クロロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1H - インドール (341 mg、0.97 ミリモル) と 5 - メタンシルホニル - 1 - オキシラニルメチル - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン (130 mg、0.32 ミリモル) を、Et<sub>3</sub>N (135 μL、0.97 ミリモル) を入れておいた EtOH (15 mL) に入れて 80 ° で攪拌下に置いた。16 時間後、この混合物を冷却し、蒸発させ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> の中に注ぎ込んだ後、水で洗浄した。その有機物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた後、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカ、0 - 10% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) で白色固体を 120 mg (65%) 得た。TLC (シリカ、10% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : R<sub>f</sub> = 0.7。MS (エレクトロスプレー) : C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S に関して計算した正確な質量 : 635.19、測定 m/z : 636.2 [M<sup>+</sup> + H]。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz) : 8.55 (br s、1H)、7.70 (d、J = 8.22 Hz、2H)、7.63 (d、J = 8.4 Hz、2H)、7.49 (d、J = 9.4 Hz、1H)、7.14 (d、J = 7.8 Hz

40

50

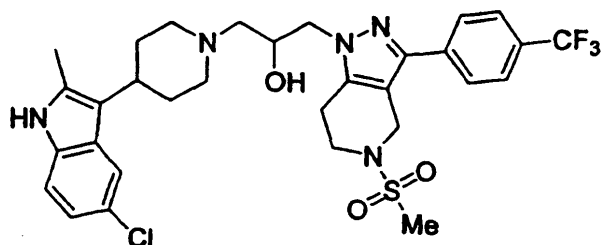
、1 H)、7.00 (t、J = 8.02 Hz、1 H)、6.94 (br s、1 H)、4.51 (dd、J = 12.5 Hz、14.5 Hz、2 H)、4.25 - 4.11 (m、3 H)、4.07 - 3.95 (m、1 H)、3.73 - 3.61 (m、1 H)、3.61 - 3.50 (m、1 H)、3.11 - 2.98 (m、2 H)、2.88 - 2.85 (m、2 H)、2.83 (s、3 H)、2.82 - 2.72 (m、1 H)、2.55 - 2.38 (m、3 H)、2.24 - 2.10 (m、1 H)、2.06 - 1.90 (m、2 H)、1.82 - 1.61 (m、2 H)。

### 実施例 3

【0091】

【化19】

10



【0092】

1 - [4 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 3 - [5 - メタンスルホニル - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - プロパン - 2 - オール。

20

A. 4 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

5 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - インドール (3.3 g、20 ミリモル)、4 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (7.97 g、40 ミリモル) および水酸化カリウム (4.5 g、80 ミリモル) を MeOH (40 mL) に加えて還流に 16 時間加熱した。次に、この反応混合物を室温に冷却した後、氷水 (200 mL) の中に注ぎ込んだ。この混合物を 10% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 100 mL) で抽出した。この有機抽出液を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた後、濃縮することで固体を得た。この固体を MeOH (100 mL) で洗浄し、濾過した後、乾燥させることで明黄色の固体を得た (6.2 g、90%)。TLC (シリカ、5% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : R<sub>f</sub> = 0.8。MS (エレクトロスプレー) : C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> に関して計算した正確な質量 : 346.14、測定 m/z : 347.1 [M<sup>+</sup> + H]。

30

B. 4 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (6.2 g、17.9 ミリモル) を、PtO<sub>2</sub> (1 g) を入れておいた EtOH (125 mL) に入れて、Parr 水添装置で 60 psi の H<sub>2</sub> 下に置いた。18 時間後、この混合物をセライトに通して濾過した後、蒸発させることで白色固体を 6.2 g (99%) 得た。TLC (シリカ、5% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : R<sub>f</sub> = 0.8。MS (エレクトロスプレー) : C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> に関して計算した正確な質量 : 348.16、測定 m/z : 349.1 [M<sup>+</sup> + H]。

40

C. 5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール

4 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (6.2 g、107.8 ミリモル) を 1 : 1 の TFA / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に入れて攪拌下に置いた。45 分後、この混合物に蒸発を受けさせた後、金色の油を Et<sub>2</sub>O の中に注ぎ込んだ。固体が生じ、これを濾過し、Et<sub>2</sub>O で洗浄した後、空気で乾燥させることで白色固体を TFA 塩として 6.2 g (95%) 得た。MS (エレクト

50

ロスプレー) :  $C_{14}H_{17}ClN_2$  に関して計算した正確な質量 : 248.11、測定  $m/z$  : 249.1 [ $M^+ + H$ ]。

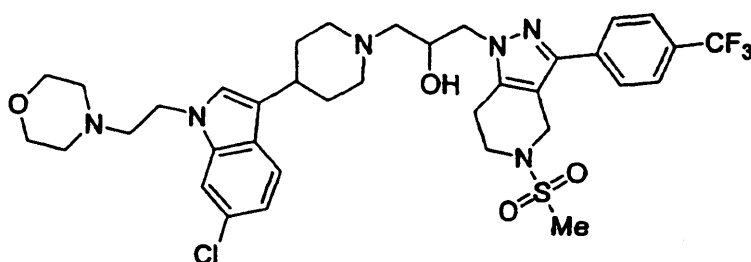
D. 1 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール

5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール ( 480 mg、1.32 ミリモル ) と 5 - メタンスルホニル - 1 - オキシラニルメチル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン ( 177 mg、0.44 ミリモル ) を、 $Et_3N$  ( 215  $\mu L$ 、1.54 ミリモル ) を入れておいた  $EtOH$  ( 20 mL ) に入れて 80 で攪拌下に置いた。16 時間後、この混合物を冷却し、蒸発させ、 $CH_2Cl_2$  の中に注ぎ込んだ後、水で洗浄した。その有機物を  $Na_2SO_4$  で乾燥させた後、濃縮した。カラムクロマトグラフィー ( シリカ、0 - 10 %  $MeOH / CH_2Cl_2$  ) で白色固体を 169 mg ( 62 % ) 得た。TLC ( シリカ、10 %  $MeOH / CH_2Cl_2$  ) :  $R_f = 0.6$ 。MS ( エレクトロスプレー ) :  $C_{31}H_{35}ClF_3N_5O_3S$  に関して計算した正確な質量 : 649.21、測定  $m/z$  : 650.2 [ $M^+ + H$ ]。 $^1H$  NMR (  $CDCl_3$ 、400 MHz ) : 8.00 ( s、1 H )、7.70 ( d、 $J = 8.1$  Hz、2 H )、7.64 ( d、 $J = 8.4$  Hz、2 H )、7.57 ( d、 $J = 1.9$  Hz、1 H )、7.12 ( d、 $J = 8.6$  Hz、1 H )、6.99 ( dd、 $J = 6.8$  Hz、1.9 Hz、1 H )、4.53 ( dd、 $J = 14.2$  Hz、12.9 Hz、2 H )、4.26 - 4.14 ( m、2 H )、4.09 - 3.99 ( m、1 H )、3.75 - 3.65 ( m、1 H )、3.64 - 3.54 ( m、1 H )、3.14 - 3.02 ( m、2 H )、3.00 - 2.89 ( m、2 H )、2.86 ( s、3 H )、2.76 - 2.63 ( m、1 H )、2.54 - 2.45 ( m、2 H )、2.45 - 2.36 ( m、1 H )、2.34 ( s、3 H )、2.25 - 2.00 ( m、3 H )、1.77 - 1.63 ( m、2 H )。

実施例 4

【 0093 】

【 化 20 】



【 0094 】

1 - { 4 - [ 6 - クロロ - 1 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール。

A. 6 - クロロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール

6 - クロロ - 1 H - インドール ( 3.2 g、20 ミリモル )、ピペリジン - 4 - オンの一水化物 ( 6.1 g、40 ミリモル ) および水酸化カリウム ( 4.5 g、80 ミリモル ) を  $MeOH$  ( 40 mL ) に加えて還流に 16 時間加熱した。次に、この反応混合物を室温に冷却した後、氷水 ( 200 mL ) の中に注ぎ込んだ。この混合物を 10 %  $MeOH / CH_2Cl_2$  (  $5 \times 100$  mL ) で抽出した。この有機抽出液を  $Na_2SO_4$  で乾燥させた後、濃縮した。カラムクロマトグラフィー [ シリカ、20 - 100 %  $MeOH / CH_2Cl_2$  (  $NH_4OH$  を 2 % 入れた ) ] で黄色固体を 5.89 ( 100 % ) 得た。この固体 ( 5

． 8 g、20 ミリモル) を  $\text{PtO}_2$  (1 g) を入れておいた  $\text{EtOH}$  (150 mL) に入れて、 $\text{Parr}$  水添装置で 60 psi の  $\text{H}_2$  下に置いた。18 時間後、この混合物をセライトに通して濾過した後、蒸発させることでオフホワイト (off white) の固体を 4.6 g (97%) 得た。MS (エレクトロスプレー) :  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2$  に関して計算した正確な質量 : 234.09、測定  $m/z$  : 235.0 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]。

B. 4 - (6 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

6 - クロロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール (4.6 g、19.5 ミリモル) を DMF (20 mL) に入れることで生じさせた溶液にジ - t - ブチルジカーボネート (4.6 g、21.4 ミリモル) を加えた。この反応混合物を室温で 6 時間撹拌した。この反応混合物を  $\text{EtOAc}$  (400 mL) に溶解させ、水 (3 x 50 mL) そして食塩水 (1 x 50 mL) で洗浄した。その有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた後、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカ、20 - 50%  $\text{EtOAc}$  / ヘキサン) で所望生成物を 4.2 (64%) 得た。TLC (シリカ、20%  $\text{EtOAc}$  / ヘキサン) :  $R_f = 0.24$ 。MS (エレクトロスプレー) :  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2$  に関して計算した正確な質量 : 334.14、測定  $m/z$  : 335.1 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ 、400 MHz) : 8.46 (br s、1 H)、7.42 (d、 $J = 8.61$  Hz、1 H)、7.14 (d、 $J = 1.57$  Hz、1 H)、6.96 (dd、 $J = 6.65$  Hz、1.76 Hz、1 H)、6.74 (s、1 H)、4.14 (br s、2 H)、2.89 - 2.70 (m、3 H)、1.90 (d、 $J = 12.13$ 、2 H)、1.65 - 1.50 (m、2 H)、1.41 (s、9 H)。

C. 4 - [6 - クロロ - 1 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - (6 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (2.0 g、5.95 ミリモル) を THF (30 mL) に溶解させた。0 でカリウムビス (トリメチルシリル) アミド (2.37 g、11.9 ミリモル) を加えた。この反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。塩酸 4 - (2 - クロロ - エチル) - モルホリン (1.8 g、11.9 ミリモル) を加えて室温で更に 1 時間撹拌した。この混合物を  $\text{EtOAc}$  (250 mL) に溶解させた後、水 (2 x 30 mL) そして食塩水 (30 mL) で洗浄した。その有機物を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた後、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカ、0 - 5%  $\text{MeOH}$  /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) で白色固体を 2.6 (97%) 得た。TLC (シリカ、5%  $\text{MeOH}$  /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) :  $R_f = 0.67$ 。MS (エレクトロスプレー) :  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_3$  に関して計算した正確な質量 : 447.23、測定  $m/z$  : 448.2 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ 、400 MHz) : 7.45 (d、 $J = 8.61$  Hz、1 H)、7.27 (d、 $J = 1.57$  Hz、1 H)、6.99 (dd、 $J = 6.65$  Hz、1.76 Hz、1 H)、6.84 (s、1 H)、4.18 (br s、2 H)、4.06 (t、 $J = 8.65$  Hz、2 H)、3.69 - 3.60 (m、4 H)、2.92 - 2.80 (m、2 H)、2.69 - 2.60 (m、3 H)、2.44 (t、 $J = 4.89$  Hz、2 H)、2.40 (t、 $J = 4.30$  Hz、2 H)、1.94 (d、 $J = 12.13$ 、2 H)、1.65 - 1.50 (m、2 H)、1.45 (s、9 H)。

D. 6 - クロロ - 1 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール

4 - [6 - クロロ - 1 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (2.6 g、5.81 ミリモル) を 1 : 1 の TFA /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に入れて撹拌下に置いた。45 分後、この混合物に蒸発を受けさせた後、金色の油を  $\text{Et}_2\text{O}$  の中に注ぎ込んだ。固体が生じ、これを濾過し、 $\text{Et}_2\text{O}$  で洗浄した後、空気で乾燥させることで白色固体を 2.5 g (95%) 得た。MS (エレクトロスプレー) :  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}$  に関して計算した正確な質量 : 347.18、測定  $m/z$  : 348.2 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]。



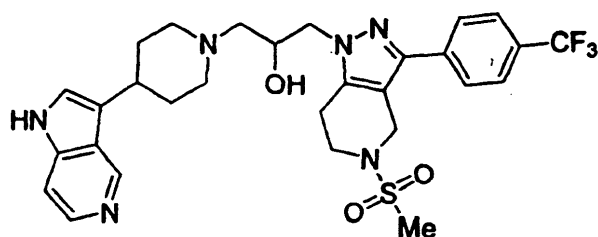
E. 1 - { 4 - [ 6 - クロロ - 1 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール

6 - クロロ - 1 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール ( 209 mg、0.6ミリモル ) と 5 - メタンスルホニル - 1 - オキシラニルメチル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン ( 120 mg、0.3ミリモル ) を、Et<sub>3</sub>N ( 84 μL、0.6ミリモル ) を入れておいた EtOH ( 20 mL ) に入れて 80 で攪拌下に置いた。16時間後、この混合物を冷却し、蒸発させ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の中に注ぎ込んだ後、水で洗浄した。その有機物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた後、濃縮した。カラムクロマトグラフィー ( シリカ、0 - 10 % MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ) で白色固体を 180 mg ( 85 % ) 得た。TLC ( シリカ、10 % MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ) : R<sub>f</sub> = 0.54。MS ( エレクトロスプレー ) : C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S に関して計算した正確な質量 : 748.28、測定 m/z : 749.3 [ M<sup>+</sup> + H ]。 <sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub>、400 MHz ) : 7.70 ( d、J = 8.61 Hz、2H )、7.64 ( d、J = 8.261 Hz、2H )、7.47 ( d、J = 8.80 Hz、1H )、7.29 ( d、J = 1.96、1H )、7.02 ( dd、J = 6.46 Hz、1.76 Hz、1H )、6.81 ( br s、1H )、4.54 ( dd、J = 4.09 Hz、7.43 Hz、2H )、4.24 - 4.14 ( m、2H )、4.14 - 4.08 ( m、2H )、4.06 - 3.98 ( m、1H )、3.73 - 3.57 ( m、5H )、3.12 - 3.02 ( m、2H )、2.97 - 2.87 ( m、2H )、2.86 ( s、3H )、2.83 - 2.74 ( m、1H )、2.70 - 2.64 ( t、J = 7.24 Hz、2H )、2.54 - 2.42 ( m、8H )、2.23 - 2.14 ( m、1H )、2.05 - 1.96 ( m、2H )、1.82 - 1.60 ( m、2H )。

#### 実施例 5

【 0095 】

【 化 21 】



【 0096 】

1 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール。

A. 4 - ( 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

1.9 g ( 8.47ミリモル ) の 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン ( Synthesis、1996、882 に記述されている手順に従って合成 )、4 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル ( 3.4 g、16.9ミリモル ) および水酸化カリウム ( 1.9 g、33.9ミリモル ) を MeOH ( 20 mL ) に入れることで生じさせた溶液を還流に 16 時間加熱した。次に、この反応混合物を室温に冷却した後、氷水 ( 100 mL ) の中に注ぎ込んだ。この混合物を 10 % MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 5 x 50 mL ) で抽出した。この有機抽出液を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた後、濃縮することで固体を得た。この固体を MeOH ( 50 mL ) で洗浄し、濾過した後、乾燥させることで明黄色固

体を2.0 g (79%) 得た。TLC (シリカ、10% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : R<sub>f</sub> = 0.5。MS (エレクトロスプレー) : C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> に関して計算した正確な質量 : 299.16、測定 m/z : 300.1 [M<sup>+</sup> + H]。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz) : 12.26 (br s、1H)、9.20 (s、1H)、8.28 (d、J = 5.67 Hz、1H)、7.35 (dd、J = 5.09 Hz、0.78 Hz、1H)、7.32 (s、1H)、6.19 (br s、1H)、4.14 (br s、2H)、3.68 (t、J = 5.67 Hz、2H)、2.61 - 2.55 (m、2H)、1.48 (s、9H)。

B. 4 - (1H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - (1H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 3 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (2 g、6.6 ミリモル) を、PtO<sub>2</sub> (500 mg) を入れておいた EtOH (50 mL) に入れて、Parr 水添装置で 60 psi の H<sub>2</sub> 下に置いた。18 時間後、この混合物をセライトに通して濾過した後、蒸発させることで白色固体を得た (2.0 g、100%)。TLC (シリカ、10% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : R<sub>f</sub> = 0.49。MS (エレクトロスプレー) : C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> に関して計算した正確な質量 : 301.18、測定 m/z : 302.2 [M<sup>+</sup> + H]。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz) : 13.66 (br s、1H)、8.88 (s、1H)、8.79 (d、J = 6.46 Hz、1H)、7.69 (d、J = 6.46 Hz、1H)、7.30 (s、1H)、4.14 (br s、2H)、2.99 - 2.87 (m、1H)、2.86 - 2.71 (m、2H)、1.91 (d、J = 11.54 Hz、2H)、1.64 - 1.50 (m、2H)、1.38 (s、9H)。

C. 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン

4 - (1H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (2.0 g、6.6 ミリモル) を 1 : 1 の TFA / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に入れて攪拌下に置いた。45 分後、この混合物に蒸発を受けさせた後、金色の油を Et<sub>2</sub>O の中に注ぎ込んだ。固体が生じ、これを濾過し、Et<sub>2</sub>O で洗浄した後、空気で乾燥させることで白色固体を TFA 塩として 2.1 g (100%) 得た。MS (エレクトロスプレー) : C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub> に関して計算した正確な質量 : 201.13、測定 m/z : 202.1 [M<sup>+</sup> + H]。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz) : 9.4 (br s、1H)、8.96 (s、1H)、8.26 (d、J = 5.87 Hz、1H)、7.24 (s、1H)、6.99 (s、1H)、3.22 - 3.16 (m、2H)、3.05 - 2.95 (m、1H)、2.86 - 2.77 (m、2H)、2.05 (d、J = 12.72 Hz、2H)、1.89 (br s、1H)、1.75 - 1.63 (m、2H)。

D. 1 - [5 - メタンスルホニル - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 3 - [4 - (1H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - プロパン - 2 - オール

3 - ピペリジン - 4 - イル - 1H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン (159 mg、0.5 ミリモル) と 5 - メタンスルホニル - 1 - オキシラニルメチル - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン (200 mg、0.5 ミリモル) を、Et<sub>3</sub>N (112 μL、0.77 ミリモル) を入れておいた EtOH (10 mL) に入れて 80 ° で攪拌下に置いた。16 時間後、この混合物を冷却し、蒸発させ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> の中に注ぎ込んだ後、水で洗浄した。その有機物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた後、濃縮した。カラムクロマトグラフィー [シリカ、0 - 10% (MeOH 中 2N の NH<sub>3</sub>) / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] で白色固体を 82 mg (27%) 得た。TLC (シリカ、10% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : R<sub>f</sub> = 0.8。MS (エレクトロスプレー) : C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S に関して計算した正確な質量 : 602.23、測定 m/z : 603.2 [M<sup>+</sup> + H]。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz) : 9.62 (s、1H)、8.90 (s、1H)、8.21 (d、J = 5.87 Hz、1

10

20

30

40

50

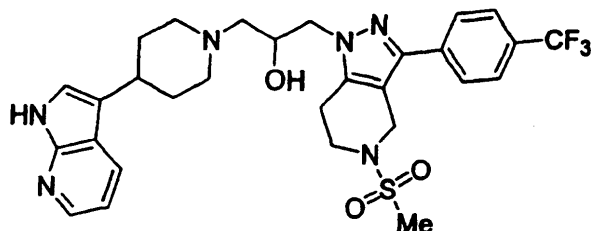
H)、7.69 (d、J = 7.83 Hz、2H)、7.62 (d、J = 8.41 Hz、2H)、7.23 (d、J = 5.87、1H)、6.97 (s、1H)、4.51 (dd、J = 14.48 Hz、8.80 Hz、2H)、4.23 - 4.13 (m、2H)、4.05 - 3.95 (m、1H)、3.72 - 3.54 (m、3H)、3.11 - 2.98 (m、2H)、2.95 - 2.86 (m、2H)、2.84 (s、3H)、2.51 - 2.39 (m、3H)、2.20 - 2.11 (m、1H)、2.07 - 1.97 (m、2H)、1.85 - 1.63 (m、2H)。

## 実施例 6

【0097】

【化22】

10



【0098】

1 - [5 - メタンスルホニル - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 3 - [4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - プロパン - 2 - オール。

20

A. 4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン (3 g、25 ミリモル)、4 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (4.2 g、21 ミリモル) および水酸化カリウム (3.56 g、63 ミリモル) を MeOH (60 mL) に加えて還流に16時間加熱した。次に、この反応混合物を室温に冷却した後、氷水 (300 mL) の中に注ぎ込んだ。この混合物を10% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 150 mL) で抽出した。この有機抽出液を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた後、濃縮することで固体を得た。この固体を MeOH (150 mL) で洗浄し、濾過した後、乾燥させることで明黄色固体を5.7 g (91%) 得た。TLC (シリカ、50% EtOAc / ヘキサン) : R<sub>f</sub> = 0.3。MS (エレクトロスプレー) : C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> に関して計算した正確な質量 : 299.16、測定 m/z : 300.2 [M<sup>+</sup> + H]。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz) : 10.97 (br s、1H)、8.33 (dd、J = 3.33 Hz、1.37 Hz、1H)、8.20 (dd、J = 6.65 Hz、1.37 Hz、1H)、7.34 (br s、1H)、7.25 (s、1H)、7.13 (dd、J = 4.89 Hz、3.13 Hz、1H)、4.14 (br s、2H)、3.68 (t、J = 5.28 Hz、2H)、2.56 (br s、2H)、1.49 (s、9H)。

30

B. 4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

40

4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (1 g、3.3 ミリモル) を、PtO<sub>2</sub> (250 mg) を入れておいた EtOH (25 mL) に入れて、Parr 水添装置で 60 psi の H<sub>2</sub> 下に置いた。18時間後、この混合物をセライトに通して濾過した後、蒸発させることで白色固体を得た (0.96 g、97%)。TLC (シリカ、50% EtOAc / ヘキサン) : R<sub>f</sub> = 0.5。MS (エレクトロスプレー) : C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> に関して計算した正確な質量 : 301.18、測定 m/z : 302.2 [M<sup>+</sup> + H]。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz) : 10.95 (br s、1H)、8.26 (dd、J = 3.33 Hz、1.37 Hz、1H)、7.96 (dd、J = 6.26 Hz、1.5

50

7 Hz、1 H)、7.11 (s、1 H)、7.05 (dd、J = 4.89 Hz、3.13 Hz、1 H)、4.22 (br s、2 H)、3.00 - 2.79 (m、3 H)、1.99 (d、J = 13.89 Hz、2 H)、1.74 - 1.60 (m、2 H)、1.47 (s、9 H)。

C. 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン

4 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル ( 963 mg、3.2 ミリモル ) を 1 : 1 の TFA / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に入れて攪拌下に置いた。45 分後、この混合物に蒸発を受けさせた後、金色の油を Et<sub>2</sub>O の中に注ぎ込んだ。固体が生じ、これを濾過し、Et<sub>2</sub>O で洗浄した後、空気で乾燥させることで白色固体を TFA 塩として 974 mg ( 96 % ) 得た。MS ( エレクトロスプレー ) : C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub> に関して計算した正確な質量 : 201.13、測定 m/z : 202.1 [ M<sup>+</sup> + H ]。 <sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub>、400 MHz ) : 8.09 ( dd、J = 3.33 Hz、1.57 Hz、1 H)、7.89 ( dd、J = 6.26 Hz、1.57 Hz、1 H)、7.01 ( s、1 H)、6.99 ( dd、J = 4.89 Hz、3.13 Hz、1 H)、5.04 ( br s、2 H)、3.11 - 3.04 ( m、2 H)、2.88 - 2.79 ( m、1 H)、2.73 - 2.64 ( m、2 H)、1.94 ( d、J = 12.52 Hz、2 H)、1.65 - 1.63 ( m、2 H)。

D. 1 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール

3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 443 mg、1.4 ミリモル ) と 5 - メタンスルホニル - 1 - オキシラニルメチル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン ( 289 mg、0.7 ミリモル ) を、Et<sub>3</sub>N ( 146 μL、ミリモル ) を入れておいた EtOH ( 10 mL ) に入れて 80 ° で攪拌下に置いた。16 時間後、この混合物を冷却し、蒸発させ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> の中に注ぎ込んだ後、水で洗浄した。その有機物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた後、濃縮した。カラムクロマトグラフィー [ シリカ、0 - 10 % ( MeOH 中 2 N の NH<sub>3</sub> ) / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ] で白色固体を 107 mg ( 25 % ) 得た。TLC ( シリカ、10 % MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ) : R<sub>f</sub> = 0.45。MS ( エレクトロスプレー ) : C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S に関して計算した正確な質量 : 602.23、測定 m/z : 603.3 [ M<sup>+</sup> + H ]。 <sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub>、400 MHz ) : 10.6 ( br s、1 H)、8.24 ( m、1 H)、7.91 ( m、1 H)、7.70 ( m、2 H)、7.63 ( m、2 H)、7.05 ( br s、1 H)、7.02 ( m、1 H)、4.52 ( dd、J = 4.28 Hz、9.78 Hz、2 H)、4.24 - 4.16 ( m、2 H)、4.06 - 3.98 ( m、1 H)、3.72 - 3.64 ( m、1 H)、3.64 - 3.55 ( m、1 H)、3.11 - 3.00 ( m、2 H)、2.96 - 2.87 ( m、2 H)、2.85 ( s、3 H)、2.82 - 2.74 ( m、1 H)、2.53 - 2.40 ( m、3 H)、2.22 - 2.12 ( m、1 H)、2.05 - 1.95 ( m、2 H)、1.85 - 1.64 ( m、2 H)。

実施例 7

【 0099 】

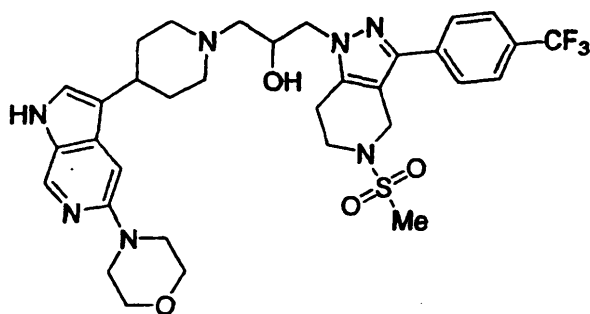
【 化 23 】

10

20

30

40



## 【 0 1 0 0 】

1 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 5 - モルホリン - 4 - イル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール。

A . [ 2 - ( 2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリジン - 4 - イル ) - ビニル ] - ジメチル - アミン

2 - クロロ - 4 - メチル - 5 - ニトロ - ピリジン ( 2 g 、 1 1 . 5 9 ミリモル ) を D M F ( 1 1 . 6 m L ) に入れることで生じさせた溶液を 3 . 0 8 m L ( 2 3 . 2 ミリモル、2 当量 ) の D M F - ジメチルアセタールで処理した後、この反応混合物を 1 0 0 で 4 時間 20 攪拌した。全ての揮発物を減圧下で除去した。カラムクロマトグラフィー ( シリカ、2 0 % E t O A c / ヘキサン ) で [ 2 - ( 2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリジン - 4 - イル ) - ビニル ] - ジメチル - アミンを 2 . 3 7 g ( 9 0 % ) 得た。T L C ( シリカ、2 0 % E t O A c / ヘキサン ) :  $R_f = 0.30$ 。MS ( エレクトロスプレー ) :  $C_9H_{10}ClN_3O_2$  に関して計算した正確な質量 : 2 2 7 . 0 5 、測定  $m/z$  : 2 2 8 . 1 [  $M+H$  ]  $^+$ 。  $^1H$  NMR ( 4 0 0 M H z 、  $CDCl_3$  ) : 8 . 7 9 ( s 、 1 H ) 、 8 . 0 2 ( s 、 1 H ) 、 7 . 3 5 ( d 、  $J = 13$  H z 、 1 H ) 、 5 . 9 4 ( d 、  $J = 13$  H z 、 1 H ) 、 2 . 9 6 ( s 、 3 H ) 、 2 . 8 7 ( s 、 3 H ) 。

B . 5 - モルホリン - 4 - イル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン

4 5 0 m g ( 2 ミリモル ) の [ 2 - ( 2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリジン - 4 - イル ) - ビニル ] - ジメチル - アミンを 2 0 m L の  $MeOH-CH_2Cl_2$  ( 1 : 1 ) 混合溶媒に 30 入れることで生じさせた溶液を 3 m L のモルホリンで処理した。この反応混合物を 6 5 で 8 時間攪拌した。次に、揮発物を除去した。 $CH_2Cl_2$  ( 1 0 0 m L ) および  $H_2O$  ( 3 0 m L ) を加えた。有機層を分離した後、 $H_2O$  ( 3 0 m L ) そして食塩水 ( 3 0 m L ) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させた後、濃縮した。赤色粉末を 4 . 0 g ( 6 3 ミリモル、3 2 当量 ) の蟻酸アンモニウムおよび 1 0 %  $Pd-C$  ( 1 2 0 m g ) で処理した。この反応混合物を 6 5 で 3 0 分間攪拌した。次に、この反応混合物をセライトの詰め物に通して濾過した後、濃縮することで黄色固体を得た。カラムクロマトグラフィー ( シリカ、5 %  $MeOH/CH_2Cl_2$  ) で 5 - モルホリン - 4 - イル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジンを黄色固体として 2 1 0 m g ( 2 段階で 5 2 % ) 得た。T L C ( シリカ、5 %  $MeOH/CH_2Cl_2$  ) :  $R_f = 0.40$ 。MS ( エレクトロスプレー ) :  $C_{11}H_{13}N_3O$  に関して計算した正確な質量 : 2 0 3 . 1 1 、測定  $m/z$  : 2 0 4 . 2 [  $M+H$  ]  $^+$ 。 40

C . 4 - ( 5 - モルホリン - 4 - イル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

2 0 0 m g ( 1 . 0 ミリモル ) の 5 - モルホリン - 4 - イル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジンと 3 9 8 m g ( 2 . 0 ミリモル、2 当量 ) の 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルを 5 m L の  $MeOH$  に入れることで生じさせた溶液を 2 2 4 m g ( 4 . 0 ミリモル、4 当量 ) の水酸化カリウムで処理した。この反応混合物を 6 5 で 1 2 時間攪拌した後、揮発物を除去した。この粗生成物を  $CH_2Cl_2$  ( 1 0 0 m L ) と 2 0 m L の  $H_2O$  の間で分離させた。その有機層を  $H_2O$  ( 2 x 2 0 m L ) で洗浄し、 50

10

20

30

40

50

$\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた後、濃縮した。黄色の粉末を  $630\text{ mg}$  ( $10\text{ mmol}$ 、 $10$  当量) の蟻酸アンモニウムおよび  $10\% \text{ Pd}-\text{C}$  ( $50\text{ mg}$ ) で処理した。この反応混合物を  $65^\circ\text{C}$  で  $1$  時間撹拌した。次に、この反応混合物をセライトの詰め物に通して濾過した後、濃縮することで黄色固体を得た。カラムクロマトグラフィー (シリカ、 $5\% \text{ MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) で黄色固体を  $180\text{ mg}$  ( $2$  段階で  $47\%$ ) 得た。TLC (シリカ、 $5\% \text{ MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) :  $R_f = 0.40$ 。MS (エレクトロスプレー) :  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$  に関して計算した正確な質量 :  $386.23$ 、測定  $m/z$  :  $387.2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ 。

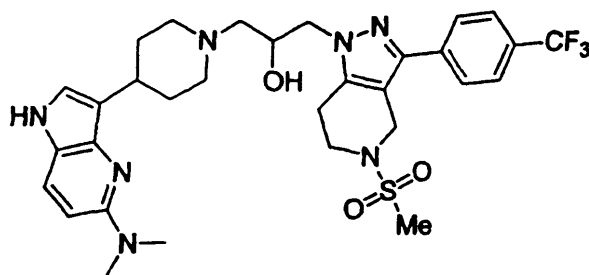
D. 1 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 5 - モルホリン - 4 - イル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール

$4 - ( 5 - \text{モルホリン} - 4 - \text{イル} - 1\text{H} - \text{ピロロ} [ 2 , 3 - c ] \text{ピリジン} - 3 - \text{イル} ) - \text{ピペリジン} - 1 - \text{カルボン酸} t - \text{ブチルエステル}$  ( $180\text{ mg}$ 、 $0.47\text{ mmol}$ ) を  $3.0\text{ mL}$  の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に溶解させて  $2.5\text{ mL}$  のトリフルオロ酢酸で処理した。この反応混合物を  $25^\circ\text{C}$  で  $1$  時間撹拌した後、全ての揮発物を除去した。固体を  $\text{MeOH}$  ( $20\text{ mL}$ ) に溶解させた後、DOWEX 550A OH アニオン交換樹脂で中和して  $\text{pH}$  を  $8$  にした。次に、この樹脂を濾別した後、 $\text{MeOH}$  を減圧下で除去した。その残留物を  $2.5\text{ mL}$  の  $i\text{-PrOH}$  に溶解させた後、 $187\text{ mg}$  ( $0.47\text{ mmol}$ 、 $1$  当量) の 5 - メタンスルホニル - 1 - オキシラニルメチル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジンで処理した。この反応物を  $85^\circ\text{C}$  で  $3$  時間撹拌した後、溶媒を除去した。カラムクロマトグラフィー [シリカ、 $5 - 10\% \text{ MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に続いて  $5 - 10\% (\text{MeOH}$  中  $2\text{ N}$  の  $\text{NH}_3) / \text{CH}_2\text{Cl}_2$  ] で表題の化合物を  $97\text{ mg}$  ( $30\%$ ) 得た。TLC (シリカ、 $5\% \text{ MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) :  $R_f = 0.25$ 。MS (エレクトロスプレー) :  $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$  に関して計算した正確な質量 :  $687.28$ 、測定  $m/z$  :  $688.3$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ 。  $^1\text{H}$  NMR ( $400\text{ MHz}$ 、 $\text{CDCl}_3$ ) :  $8.47$  (br s、 $1\text{ H}$ )、 $8.44$  (d、 $J = 1.0\text{ Hz}$ 、 $2\text{ H}$ )、 $7.70$  および  $7.65$  (AB パターン、 $J = 8.4\text{ Hz}$ 、 $4\text{ H}$ )、 $7.03$  (d、 $J = 2.1\text{ Hz}$ 、 $1\text{ H}$ )、 $6.76$  (s、 $1\text{ H}$ )、 $4.58 - 4.50$  (m、 $2\text{ H}$ )、 $4.21 - 4.00$  (m、 $3\text{ H}$ )、 $3.90$  (t、 $J = 4.5\text{ Hz}$ 、 $4\text{ H}$ )、 $3.72 - 3.58$  (m、 $2\text{ H}$ )、 $3.40$  (t、 $J = 4.5\text{ Hz}$ 、 $4\text{ H}$ )、 $3.10 - 2.85$  (m、 $4\text{ H}$ )、 $2.88$  (s、 $3\text{ H}$ )、 $2.80 - 2.70$  (m、 $1\text{ H}$ )、 $2.52 - 2.41$  (m、 $3\text{ H}$ )、 $2.20 - 2.00$  (m、 $3\text{ H}$ )、 $1.80 - 1.60$  (m、 $2\text{ H}$ )。

実施例 8

【0101】

【化24】



【0102】

1 - [ 4 - ( 6 - ジメチルアミノ - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール。

A. ジメチル - ( 5 - メチル - 4 - ニトロ - 1 - オキシ - ピリジン - 2 - イル ) - アミン  
 2 - プロモ - 5 - メチル - 4 - ニトロ - ピリジンの 1 - オキサイド ( 674 mg、2.78 ミリモル ) をメタノール中 2 M のジメチルアミン ( 20 mL ) に入れることで生じさせた溶液を 65 に 16 時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させた。その残留物をカラムクロマトグラフィー ( シリカ、30 - 80 % EtOAc / ヘキサン ) で精製することで所望生成物を 290 mg ( 53 % ) 得た。TLC ( シリカ、50 % EtOAc / ヘキサン ) :  $R_f = 0.10$ 。MS ( エレクトロスプレー ) :  $C_8H_{11}N_3O_3$  に関して計算した正確な質量 : 197.08、測定  $m/z$  : 198.1  $[M^+ + H]$ 。 $^1H$  NMR (  $CDCl_3$ 、400 MHz ) : 8.04 ( s、1H )、7.50 ( s、1H )、3.00 ( s、6H )、2.44 ( s、3H )。

10

B. ジメチル - ( 1H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 6 - イル ) - アミン

ジメチル - ( 5 - メチル - 4 - ニトロ - 1 - オキシ - ピリジン - 2 - イル ) - アミン ( 290 mg、1.47 ミリモル ) を DMF ( 3 mL ) に入れることで生じさせた溶液を DMF - ジメチルアセタール ( 390  $\mu$ L、2.94 ミリモル ) で処理した後、この反応混合物を 100 で 4 時間撹拌した。全ての揮発物を減圧下で除去した。赤色粉末を蟻酸アンモニウム ( 927 mg、14.7 ミリモル ) および 10 % Pd - C ( 156 mg ) で処理した。この反応混合物を 65 で 30 分間撹拌した。次に、この反応混合物をセライトの詰め物に通して濾過した後、濃縮することで黄色固体を得た。カラムクロマトグラフィー ( シリカ、5 % MeOH /  $CH_2Cl_2$  ) で生成物を黄色固体として 100 mg ( 2 段階で 42 % ) 得た。TLC ( シリカ、10 % MeOH /  $CH_2Cl_2$  ) :  $R_f = 0.2$ 。MS ( エレクトロスプレー ) :  $C_9H_{11}N_3$  に関して計算した正確な質量 : 161.10、測定  $m/z$  : 162.1  $[M^+ + H]$ 。 $^1H$  NMR (  $CDCl_3$ 、400 MHz ) : 8.55 ( s、1H )、8.28 ( br s、1H )、6.96 ( dd、 $J = 1.96$  Hz、1.37 Hz、1H )、6.45 - 6.34 ( m、1H )、6.39 ( s、1H )、3.08 ( s、6H )。

20

C. 4 - ( 6 - ジメチルアミノ - 1H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

ジメチル - ( 1H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 6 - イル ) - アミン ( 100 mg、0.62 ミリモル )、4 - オキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル ( 248 mg、1.24 ミリモル ) および水酸化カリウム ( 139 mg、2.48 ミリモル ) を MeOH ( 5 mL ) に加えて還流に 16 時間加熱した。次に、この反応混合物を室温に冷却した後、氷水 ( 20 mL ) の中に注ぎ込んだ。この混合物を 10 % MeOH /  $CH_2Cl_2$  ( 5 x 10 mL ) で抽出した。その有機抽出液を  $Na_2SO_4$  で乾燥させた後、濃縮した。その残留物をカラムクロマトグラフィー ( シリカ、0 - 5 % MeOH /  $CH_2Cl_2$  ) で精製することで表題の化合物を 180 mg ( 85 % ) 得た。TLC ( シリカ、10 % MeOH /  $CH_2Cl_2$  ) :  $R_f = 0.58$ 。MS ( エレクトロスプレー ) :  $C_{19}H_{26}N_4O_2$  に関して計算した正確な質量 : 342.21、測定  $m/z$  : 343.2  $[M^+ + H]$ 。 $^1H$  NMR (  $CDCl_3$ 、400 MHz ) : 9.09 ( br s、1H )、8.76 ( s、1H )、6.90 ( d、 $J = 2.15$  Hz、1H )、6.32 ( s、1H )、6.10 ( br s、1H )、4.10 - 4.05 ( m、2H )、3.62 ( t、 $J = 5.87$  Hz、2H )、3.03 ( s、6H )、2.52 - 2.44 ( m、2H )、1.46 ( s、9H )。

30

40

D. 4 - ( 6 - ジメチルアミノ - 1H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - ( 6 - ジメチルアミノ - 1H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル ( 180 mg、0.53 ミリモル ) を MeOH ( 10 mL ) に入れることで生じさせた溶液を蟻酸アンモニウム ( 332 mg、5.3 ミリモル ) および 10 % Pd - C ( 56 mg ) で処理した。この反応混合物を 65 で 1 時間撹拌した。次に、この反応混合物をセライトの詰め物に通して濾過した後、濃縮することで白色固体を得た。カラムクロマトグラフィー ( シリカ、0 -

50

5% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) で生成物を白色固体として 135 mg (75%) 得た。TLC (シリカ、10% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : R<sub>f</sub> = 0.50。MS (エレクトロスプレー) : C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> に関して計算した正確な質量 : 344.22、測定 m/z : 345.2 [M<sup>+</sup> + H]。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz) : 8.53 (s、1H)、8.30 (br s、1H)、6.67 (dd、J = 1.17 Hz、0.78 Hz、1H)、6.34 (d、J = 0.78 Hz、1H)、4.33 - 4.16 (m、2H)、3.05 (s、6H)、2.97 - 2.80 (m、3H)、1.99 (d、J = 12.72 Hz、2H)、1.69 - 1.53 (m、2H)、1.46 (s、9H)。

E. ジメチル - (3 - ピペリジン - 4 - イル - 1H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 6 - イル) - アミン

4 - (6 - ジメチルアミノ - 1H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (135 mg、0.39 ミリモル) を 1 : 1 の TFA / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に入れて攪拌下に置いた。45 分後、この混合物に蒸発を受けさせた。その残留物を MeOH (10 mL) に溶解させた後、DOWEX 550A OH アニオン交換樹脂で中和して pH を 8 にした。次に、この樹脂を濾別した後、MeOH を減圧下で除去することで黄色固体を 96 mg (100%) 得た。MS (エレクトロスプレー) : C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub> に関して計算した正確な質量 : 244.17、測定 m/z : 245.2 [M<sup>+</sup> + H]。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz) : 9.23 (br s、1H)、8.54 (s、1H)、6.67 (s、1H)、6.31 (d、J = 0.98 Hz、1H)、3.15 (d、J = 2.13 Hz、2H)、3.02 (s、6H)、2.91 - 2.81 (m、1H)、2.81 - 2.72 (m、2H)、2.01 (d、J = 12.52 Hz、2H)、1.69 - 1.52 (m、2H)。

F. 1 - [4 - (6 - ジメチルアミノ - 1H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 3 - [5 - メタンスルホニル - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - プロパン - 2 - オール

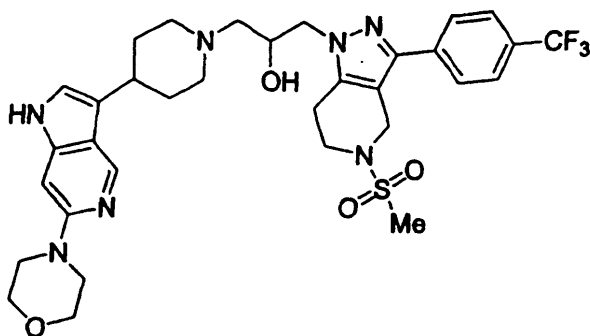
ジメチル - (3 - ピペリジン - 4 - イル - 1H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 6 - イル) - アミン (96 mg、0.53 ミリモル) と 5 - メタンスルホニル - 1 - オキシラニルメチル - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン (319 mg、0.80 ミリモル) を <sup>i</sup>PrOH (10 mL) に入れて 80 °C で攪拌に置いた。16 時間後、この混合物を冷却した後、濃縮した。その残留物をカラムクロマトグラフィー [シリカ、0 - 10% (MeOH 中 2 N の NH<sub>3</sub>) / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] で精製することで白色固体を 61 mg (18%) 得た。TLC (シリカ、10% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : R<sub>f</sub> = 0.12。MS (エレクトロスプレー) : C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>F<sub>7</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S に関して計算した正確な質量 : 645.27、測定 m/z : 646.3 [M<sup>+</sup> + H]。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz) : 8.53 (s、1H)、7.93 (br s、1H)、7.71 (d、J = 8.22 Hz、2H)、7.64 (d、J = 8.22 Hz、2H)、6.67 (br s、1H)、6.33 (d、J = 0.98 Hz、1H)、4.54 (dd、J = 14.28 Hz、9.59 Hz、2H)、4.22 - 4.10 (m、2H)、4.04 - 3.97 (m、1H)、3.74 - 3.57 (m、2H)、3.13 - 3.06 (m、1H)、3.05 (s、6H)、3.03 - 2.87 (m、3H)、2.85 (s、3H)、2.82 - 2.71 (m、1H)、2.50 - 2.37 (m、3H)、2.20 - 2.11 (m、1H)、2.06 - 1.97 (m、2H)、1.82 - 1.61 (m、2H)。

実施例 9

【0103】

【化25】





10

## 【 0 1 0 4 】

1 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 6 - モルホリン - 4 - イル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール。

A . 4 - ( 5 - メチル - 4 - ニトロ - 1 - オキシ - ピリジン - 2 - イル ) - モルホリン

2 - ブロモ - 5 - メチル - 4 - ニトロ - ピリジンの 1 - オキサイド ( 5 0 0 m g 、 2 . 1 4 ミリモル ) をモルホリン ( 1 5 m L ) に入れることで生じさせた溶液を 7 0 に 1 6 時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させた。その残留物をカラムクロマトグラフィー ( シリカ、3 0 - 8 0 % E t O A c / ヘキサン ) で精製することで所望生成物を 4 8 0 m g ( 9 4 % ) 得た。T L C ( シリカ、5 0 % E t O A c / ヘキサン ) :  $R_f = 0.10$ 。MS ( エレクトロスプレー ) :  $C_{10}H_{13}N_3O_4$  に関して計算した正確な質量 : 239.09、測定  $m/z$  : 240.1 [  $M^+ + H$  ]。 $^1H$  NMR (  $CDCl_3$ 、400 MHz ) : 8.09 ( s、1 H )、7.55 ( s、1 H )、3.90 ( t、 $J = 4.50$  Hz、4 H )、3.36 ( t、 $J = 4.70$  Hz、4 H )、2.50 ( s、3 H )。

20

B . 6 - モルホリン - 4 - イル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン

4 - ( 5 - メチル - 4 - ニトロ - 1 - オキシ - ピリジン - 2 - イル ) - モルホリン ( 4 8 0 m g、2 ミリモル ) を DMF ( 5 m L ) に入れることで生じさせた溶液を DMF - ジメチルアセタール ( 533  $\mu$  L、4 ミリモル ) で処理した後、この反応混合物を 100 で 4 時間攪拌した。全ての揮発物を減圧下で除去した。赤色粉末を蟻酸アンモニウム ( 1.26 g、20 ミリモル ) および 10 % Pd - C ( 212 m g ) で処理した。この反応混合物を 65 で 30 分間攪拌した。次に、この反応混合物をセライトの詰め物に通して濾過した後、濃縮することで黄色固体を得た。カラムクロマトグラフィー ( シリカ、5 % MeOH /  $CH_2Cl_2$  ) で黄色固体を 197 m g ( 2 段階で 49 % ) 得た。T L C ( シリカ、10 % MeOH /  $CH_2Cl_2$  ) :  $R_f = 0.55$ 。MS ( エレクトロスプレー ) :  $C_{11}H_{13}N_3O$  に関して計算した正確な質量 : 203.11、測定  $m/z$  : 204.1 [  $M + H$  ]<sup>+</sup>。 $^1H$  NMR (  $CDCl_3$ 、400 MHz ) : 8.68 ( br s、1 H )、8.59 ( s、1 H )、7.04 ( dd、 $J = 2.15$  Hz、1.17 Hz、1 H )、6.51 ( s、1 H )、6.49 - 6.47 ( m、1 H )、3.86 ( t、 $J = 4.70$  Hz、4 H )、3.40 t、 $J = 4.70$  Hz、4 H )。

30

C . 4 - ( 6 - モルホリン - 4 - イル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

6 - モルホリン - 4 - イル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン ( 197 m g、0.97 ミリモル )、4 - オキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル ( 387 m g、1.94 ミリモル ) および水酸化カリウム ( 218 m g、3.88 ミリモル ) を MeOH ( 10 m L ) に加えて還流に 16 時間加熱した。次に、この反応混合物を室温に冷却した後、氷水 ( 50 m L ) の中に注ぎ込んだ。この混合物を 10 % MeOH /  $CH_2Cl_2$  ( 5 x 20 m L ) で抽出した。その有機抽出液を  $Na_2SO_4$  で乾燥させた後、濃縮した。その残留物をカラムクロマトグラフィー ( シリカ、0 - 5 % MeOH /  $CH_2Cl_2$  ) で精製することで所望生成物を 337 m g ( 91 % ) 得た。T L C ( シリカ、5 % Me

40

50

OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): R<sub>f</sub> = 0.50。MS (エレクトロスプレー): C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> に関して計算した正確な質量: 384.22、測定 m/z: 749.3 [M<sup>+</sup> + H]。 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 9.24 (br s, 1H)、8.77 (s, 1H)、6.95 (d, J = 2.15 Hz, 1H)、6.45 (s, 1H)、6.09 (br s, 1H)、4.09 - 4.04 (m, 2H)、3.66 (t, J = 6.06 Hz, 4H)、3.60 (t, J = 5.28 Hz, 2H)、3.25 (t, J = 5.09 Hz, 4H)、2.38 (d, J = 6.26 Hz, 2H)、1.44 (s, 9H)。  
D. 4 - (6 - モルホリン - 4 - イル - 1H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - (6 - モルホリン - 4 - イル - 1H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 3 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (337 mg、0.9 ミリモル) を MeOH (20 mL) に入れることで生じさせた溶液を蟻酸アンモニウム (568 mg、9.0 ミリモル) および 10% Pd - C (95 mg) で処理した。この反応混合物を 65 で 1 時間撹拌した。次に、この反応混合物をセライトの詰め物に通して濾過した後、濃縮することでオフホワイトの固体を得た。カラムクロマトグラフィー (シリカ、0 - 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) で白色固体を 340 mg (98%) 得た。TLC (シリカ、5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): R<sub>f</sub> = 0.40。MS (エレクトロスプレー): C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> に関して計算した正確な質量: 386.23、測定 m/z: 387.3 [M<sup>+</sup> + H]。 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 9.14 (br s, 1H)、8.55 (s, 1H)、6.76 (d, J = 1.96 Hz, 1H)、6.45 (s, 1H)、4.27 - 4.08 (m, 2H)、3.80 (t, J = 4.50 Hz, 4H)、3.34 (t, J = 4.89 Hz, 4H)、2.96 - 2.77 (m, 3H)、1.97 (d, J = 12.91 Hz, 2H)、1.67 - 1.52 (m, 2H)、1.44 (s, 9H)。

E. 6 - モルホリン - 4 - イル - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン

4 - (6 - モルホリン - 4 - イル - 1H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (380 mg、0.98 ミリモル) を 1:1 の TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に入れて撹拌下に置いた。45 分後、この混合物に蒸発を受けさせた。その残留物を MeOH (20 mL) に溶解させた後、DOWEX 550A OH アニオン交換樹脂で中和して pH を 8 にした。次に、この樹脂を濾別した後、MeOH を減圧下で除去することで黄色固体を 281 g (100%) 得た。MS (エレクトロスプレー): C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O に関して計算した正確な質量: 286.18、測定 m/z: 287.1 [M<sup>+</sup> + H]。

F. 1 - [5 - メタンスルホニル - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 3 - [4 - (6 - モルホリン - 4 - イル - 1H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - プロパン - 2 - オール

6 - モルホリン - 4 - イル - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン (281 mg、0.98 ミリモル) と 5 - メタンスルホニル - 1 - オキシラニルメチル - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン (591 mg、1.47 ミリモル) を <sup>i</sup>PrOH (10 mL) に入れて 80 で撹拌に置いた。16 時間後、この混合物を冷却した後、濃縮した。その残留物をカラムクロマトグラフィー [シリカ、0 - 10% (MeOH 中 2N の NH<sub>3</sub>)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] で精製することで白色固体を 468 mg (69%) 得た。TLC [シリカ、10% (MeOH 中 2N の NH<sub>3</sub>)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]: R<sub>f</sub> = 0.62。MS (エレクトロスプレー): C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S に関して計算した正確な質量: 687.28、測定 m/z: 688.3 [M<sup>+</sup> + H]。 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.56 (s, 1H)、8.40 (br s, 1H)、7.69 (d, J = 8.41 Hz, 2H)、7.63 (d, J = 8.41 Hz, 2H)、6.73 (br s

10

20

30

40

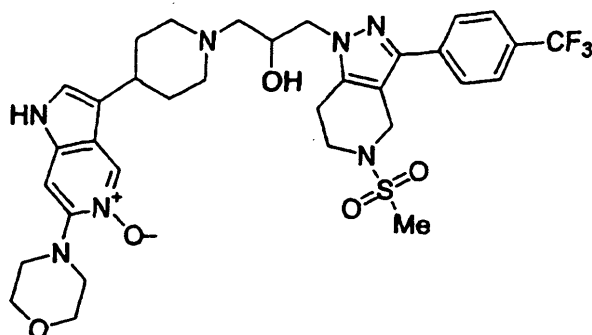
50

、1 H)、6.46 (s、1 H)、4.51 (dd、J = 14.28 Hz、8.80 Hz、2 H)、4.21 - 4.10 (m、2 H)、4.03 - 3.95 (m、1 H)、3.82 (t、J = 4.11 Hz、4 H)、3.71 - 3.54 (m、2 H)、3.36 (t、J = 4.89 Hz、4 H)、3.10 - 2.97 (m、2 H)、2.93 - 2.86 (m、2 H)、2.84 (s、3 H)、2.82 - 2.72 (m、1 H)、2.50 - 2.37 (m、3 H)、2.20 - 2.10 (m、1 H)、2.04 - 1.95 (m、2 H)、1.80 - 1.60 (m、2 H)。

実施例 10

【0105】

【化26】



【0106】

1 - [5 - メタンスルホニル - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 3 - [4 - (6 - モルホリン - 4 - イル - 5 - オキシ - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - プロパン - 2 - オール。

A. 6 - モルホリン - 4 - イル - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジンの 5 - オキサイド 4 - (5 - メチル - 4 - ニトロ - 1 - オキシ - ピリジン - 2 - イル) - モルホリン (480 mg、2 ミリモル) を DMF (5 mL) に入れることで生じさせた溶液を DMF - ジメチルアセタール (533  $\mu$ L、4 ミリモル) で処理した後、この反応混合物を 100 で 4 時間攪拌した。全ての揮発物を減圧下で除去した。赤色粉末を蟻酸アンモニウム (1.26 g、20 ミリモル) および 10% Pd - C (212 mg) で処理した。この反応混合物を 65 で 30 分間攪拌した。次に、この反応混合物をセライトの詰め物に通して濾過した後、濃縮することで黄色固体を得た。カラムクロマトグラフィー (シリカ、5% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) で黄色固体を 130 mg (2 段階で 30%) 得た。TLC (シリカ、10% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : R<sub>f</sub> = 0.28。MS (エレクトロスプレー) : C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> に関して計算した正確な質量 : 219.10、測定 m/z : 220.1 [M+H]<sup>+</sup>。1H NMR (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz) : 8.42 (br s、1 H)、7.25 (s、1 H)、7.14 (s、1 H)、6.82 (s、1 H)、6.35 (s、1 H)、3.79 (t、J = 4.70 Hz、4 H)、3.18 (t、J = 4.70 Hz、4 H)。

B. 4 - (6 - モルホリン - 4 - イル - 5 - オキシ - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 3 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

6 - モルホリン - 4 - イル - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジンの 5 - オキサイド (130 mg、0.59 ミリモル)、4 - オキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (237 mg、1.19 ミリモル) および水酸化カリウム (133 mg、2.37 ミリモル) を MeOH (8 mL) に加えて還流に 16 時間加熱した。次に、この反応混合物を室温に冷却した後、氷水 (30 mL) の中に注ぎ込んだ。この混合物を 10% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 10 mL) で抽出した。その有機抽出液を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた後、濃縮した。その残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカ、0 - 5% MeOH

10

20

30

40

50

/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ) で精製することで所望生成物を 140 mg ( 59% ) 得た。TLC ( シリカ、10% MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ) :  $R_f = 0.55$ 。MS ( エレクトロスプレー ) :  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$  に関して計算した正確な質量 : 400.21、測定  $m/z$  : 401.2 [  $\text{M}^+ + \text{H}$  ]。

C. 4 - ( 6 - モルホリン - 4 - イル - 5 - オキシ - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

4 - ( 6 - モルホリン - 4 - イル - 5 - オキシ - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル ( 140 mg、0.35 ミリモル ) を、 $\text{PtO}_2$  ( 50 mg ) を入れておいた EtOH ( 20 mL ) に入れて、Parr 水添装置で 60 psi の  $\text{H}_2$  下に置いた。18 時間後の混合物をセライトに通して濾過した後、蒸発させることで白色固体を得た。カラムクロマトグラフィー [ シリカ、0 - 5% ( MeOH 中 2 N の  $\text{NH}_3$  ) /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ] で白色固体を 56 mg ( 40% ) 得た。TLC ( シリカ、5% MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ) :  $R_f = 0.13$ 。MS ( エレクトロスプレー ) :  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$  に関して計算した正確な質量 : 402.23、測定  $m/z$  : 403.2 [  $\text{M}^+ + \text{H}$  ]。 $^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$ 、400 MHz ) : 11.63 ( br s、1 H )、8.58 ( s、1 H )、6.97 ( br s、1 H )、6.69 ( s、1 H )、4.26 - 4.09 ( m、2 H )、3.73 ( t、 $J = 4.30$  Hz、4 H )、3.17 ( t、 $J = 4.50$  Hz、4 H )、2.92 - 2.74 ( m、3 H )、1.91 ( d、 $J = 11.93$  Hz、2 H )、1.62 - 1.50 ( m、2 H )、1.43 ( s、9 H )。

D. 6 - モルホリン - 4 - イル - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジンの 5 - オキサイド

4 - ( 6 - モルホリン - 4 - イル - 5 - オキシ - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル ( 56 mg、0.14 ミリモル ) を 1 : 1 の TFA /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に入れて攪拌下に置いた。45 分後、この混合物に蒸発を受けさせた。その残留物を MeOH ( 10 mL ) に溶解させた後、DOWEX 550A OH アニオン交換樹脂で中和して pH を 8 にした。次に、この樹脂を濾別した後、MeOH を減圧下で除去することで黄色固体を 42 mg ( 100% ) 得た。MS ( エレクトロスプレー ) :  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$  に関して計算した正確な質量 : 302.17、測定  $m/z$  : 303.1 [  $\text{M}^+ + \text{H}$  ]。

E. 1 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 6 - モルホリン - 4 - イル - 5 - オキシ - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール

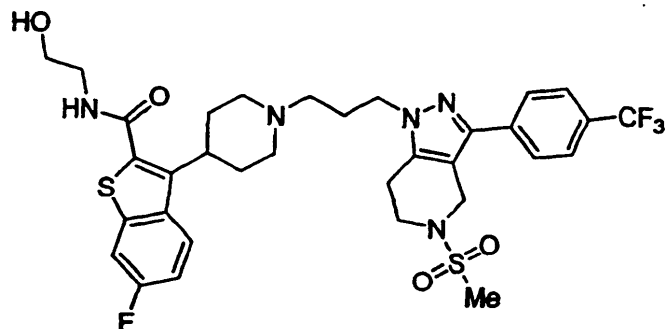
6 - モルホリン - 4 - イル - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジンの 5 - オキサイド ( 42 mg、0.14 ミリモル ) と 5 - メタンスルホニル - 1 - オキシラニルメチル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン ( 84 mg、0.21 ミリモル ) を  $^i\text{PrOH}$  ( 5 mL ) に入れて 80 で攪拌に置いた。6 時間後、この混合物を冷却した後、濃縮した。その残留物をカラムクロマトグラフィー [ シリカ、0 - 10% ( MeOH 中 2 N の  $\text{NH}_3$  ) /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ] で精製することで白色固体を 5.1 mg ( 5% ) 得た。TLC [ シリカ、10% ( MeOH 中 2 N の  $\text{NH}_3$  ) /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ] :  $R_f = 0.54$ 。MS ( エレクトロスプレー ) :  $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$  に関して計算した正確な質量 : 703.28、測定  $m/z$  : 704.3 [  $\text{M}^+ + \text{H}$  ]。 $^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$ 、400 MHz ) : 8.60 ( s、1 H )、7.71 ( d、 $J = 8.41$  Hz、2 H )、7.66 ( d、 $J = 8.41$  Hz、2 H )、7.27 ( s、1 H )、6.95 ( s、1 H )、6.70 ( s、1 H )、4.55 ( dd、 $J = 14.48$  Hz、3.13 Hz、2 H )、4.23 - 4.11 ( m、2 H )、4.05 - 3.97 ( m、1 H )、3.84 ( t、 $J = 4.30$  Hz、4 H )、3.72 - 3.60 ( m、2 H )、3.23 ( t、 $J = 4.30$  Hz、4 H )、3.12 - 2.98 ( m、2 H )、2.97 - 2.89 ( m、2 H

)、2.88 (s、3H)、2.73 - 2.63 (m、1H)、2.51 - 2.36 (m、3H)、2.17 - 2.08 (m、1H)、1.99 - 1.90 (m、2H)、1.78 - 1.58 (m、2H)。

# 実施例 11

【0107】

【化27】



【0108】

6 - フルオロ - 3 - ( 1 - { 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロピル } - ピペリジン - 4 - イル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミド。

A . 1 - [ 4 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - ベンゾイル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - エタノン

10 g ( 58 . 5 ミリモル ) の 1 - アセチルピペリジン - 4 - カルボン酸を無水ジクロロメタン ( 35 mL ) に入れることで生じさせた溶液を撈拌しながら、これを、7 mL のジクロロエタンに入れた 5 . 1 mL ( 70 . 2 ミリモル ) の塩化チオニルで処理した後、60 に 30 分間加熱した。別のフラスコで 8 . 02 mL ( 81 . 8 ミリモル ) の 1 , 3 - ジフルオロベンゼンと 17 . 9 g ( 134 ミリモル ) の塩化アルミニウムを 55 mL のジクロロエタンに入れることで生じさせた懸濁液を調製し、これにこの上で調製した酸クロライドを懸濁液を分割して加えた。その結果として生じた懸濁液を 4 時間還流させ、冷却した後、氷と HCl の上に注いだ。この酸性溶液を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 3 x 300 mL ) で抽出し、その有機抽出液を一緒にして食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた後、濃縮した。この粗生成物をヘキサンから再結晶化させることで所望生成物を白色固体として 9 . 5 g ( 61 % ) 得た。MS ( エレクトロスプレー ) : C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> に関して計算した正確な質量 : 267 . 11、測定 m/z : 268 . 1 [ M + H ]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub>、400 MHz ) : 7 . 87 ( dt、J = 8 . 41、6 . 65 Hz、1H )、6 . 98 ( m、1H )、6 . 88 ( ddd、J = 10 . 96、8 . 61、2 . 35 Hz、1H )、4 . 55 ( m、1H )、3 . 87 ( m、1H )、3 . 32 ( dt t、J = 10 . 76、3 . 91、1 . 37 Hz、1H )、3 . 19 ( ddd、J = 13 . 89、11 . 93、2 . 93 Hz、1H )、2 . 79 ( ddd、J = 13 . 89、12 . 24、2 . 93 Hz、1H )、2 . 10 ( s、3H )、1 . 95 ( br d、J = 12 . 91 Hz、2H )、1 . 72 ( br m、1H )、1 . 56 ( br m、1H )。

B . 3 - ( 1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イル ) - 6 - フルオロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル

33 . 6 g ( 0 . 126 モル ) の 1 - [ 4 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - ベンゾイル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - エタノンと 13 mL ( 145 モル ) のチオグリコール酸メチルを 320 mL の乾燥 THF に入れることで生じさせた溶液を撈拌しながらこれに鉍油中 60 % の水素化ナトリウム ( 5 . 8 g、145 モル ) を分割して加えた。この反応混合物を還流に一晩加熱し、室温に冷却した後、溶媒を減圧下で除去した。次に、その残留物を 300 mL の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> と 200 mL の水の間で分離させた。この水層を更に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 2 x 500 mL ) で抽出した。その有機層を一緒にして食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で

10

20

30

40

50

乾燥させ、濃縮することで残留物を得た後、この残留物をヘキサン/ EtOAcと一緒にして磨り潰すことで所望生成物を白色固体として27.5 g (65%) 得た。MS (エレクトロスプレー):  $C_{17}H_{18}FNO_3S$  に関して計算した正確な質量: 335.1、測定  $m/z$ : 336.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ 、400 MHz、アミド回転異性体の混合物): 7.12 (m、2H)、6.92 (dt、 $J=8.41$ 、1.77 Hz、1H)、4.43 (d、 $J=3.79$  Hz、1H)、4.43 - 4.36 (m、1H)、3.82 (bt、 $J=14.65$  Hz、1H)、3.57 (s、3H)、2.92 - 2.79 (m、1H)、2.38 - 2.34 (m、1H)、1.94 (s、1.5H)、1.93 (s、1.5H)、1.86 - 1.72 (m、1H)、1.47 - 1.38 (m、1H)、1.38 - 1.27 (m、0.5H)、1.27 - 1.16 (m、1H)、1.15 - 1.03 (m、0.5H)。

10

C. 6 - フルオロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステルの塩酸塩

24.4 g (66.8 ミリモル) の 3 - ( 1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イル ) - 6 - フルオロ - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステルを 400 mL の MeOH と 50 mL の濃 HCl に入れることで生じさせた溶液を還流に 2 日間加熱した。この溶液を室温に冷却した後、白色沈澱物を濾過し、メタノールで洗浄した後、乾燥させることで生成物を白色粉末として 17.9 g (74%) 得た。MS (エレクトロスプレー):  $C_{15}H_{16}FNO_2S$  に関して計算した正確な質量: 293.09、測定  $m/z$ : 294.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ 、400 MHz): 9.38 (br s、1H)、9.02 (br s、1H)、8.60 (dd、 $J=9.19$ 、5.09 Hz、1H)、7.98 (dd、 $J=9.00$ 、2.54 Hz、1H)、7.36 (dt、 $J=9.00$ 、2.54 Hz、1H)、4.37 (br t、 $J=12.72$  Hz、1H)、3.87 (s、3H)、3.40 (br d、 $J=11.93$  Hz、2H)、3.02 (q、 $J=11.35$  Hz、2H)、2.61 (dq、 $J=13.30$ 、3.72 Hz、2H)、1.77 (br d、 $J=12.91$  Hz、2H)。

20

D. 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロパン - 1 - オール

5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン ( 29.8 g、86.3 ミリモル ) を無水 DMF ( 70 mL ) に入れることで生じさせた溶液に  $Cs_2CO_3$  ( 33.74 g、103.5 ミリモル ) を加えて 25 分間攪拌した。3 - ブロモ - 1 - プロパノール ( 8.6 mL、13.2 g、94.9 ミリモル ) を加えた後、 $N_2$  下室温で 18 時間攪拌した。この反応物に水 ( 500 mL ) を加えて 5 分間攪拌した。沈澱してきた材料を濾別して水 ( 4 x 100 mL ) で洗浄した後、乾燥させた。この粗材料 ( 31.0 g ) を無水 DMF ( 65 mL ) で取り上げた後、 $Cs_2CO_3$  ( 33.74 g、103.5 ミリモル ) を加えて 10 分間攪拌した。次に、3 - ブロモ - 1 - プロパノール ( 8.6 mL、13.2 g、94.9 ミリモル ) および MeOH ( 6.0 mL、4.75 g、148 ミリモル ) を加えて攪拌を  $N_2$  下室温 ( r t ) で 15 時間継続した。この反応物に水 ( 500 mL ) を加えて 10 分間攪拌した。沈澱してきた材料を濾過して水 ( 3 x 100 mL ) で洗浄した。そのフィルターケーキを  $CH_2Cl_2$  ( 200 mL ) に溶解させ、食塩水 ( 50 mL ) で洗浄し、乾燥 (  $Na_2SO_4$  ) させた後、濃縮した。この固体を  $Et_2O$  ( 200 mL ) と一緒にして磨り潰し、濾過し、 $Et_2O$  で洗浄した後、乾燥させることで所望の化合物を 16.0 g 得た。その母液をクロマトグラフィー ( シリカ、0 - 10 % アセトン / EtOAc ) にかけることで表題の化合物を更に 3.0 g 得た。一緒にした収率は 54.6 % であった。MS (エレクトロスプレー):  $C_{17}H_{20}F_3N_3O_3S$  に関して計算した正確な質量: 403.12、測定  $m/z$ : 404.0  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR ( 400 MHz、 $CDCl_3$  ): 7.71 ( d、 $J=8.2$  Hz、2H )、7.66 ( d、 $J=8.5$  Hz、2H )、4.55 ( s、2H )、4.23 ( t、 $J=6.5$  Hz、2H

30

40

50

)、3.70-3.63 (m、4H)、2.90 (s、3H)、2.90 (t、J = 5.1 Hz、2H)、2.62 (t、J = 5.9 Hz、1H)、2.06 (q、J = 6.1 Hz、2H)。

E. 3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-プロピオンアルデヒド

3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-プロパン-1-オール(3.0g、7.4ミリモル)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)に入れることで生じさせた溶液にN<sub>2</sub>下0でDesse-Martinペリオジナン(3.45g、8.2ミリモル)を加えた。15分後、この反応物を室温に温めて更に1.5時間攪拌した。この反応物をEt<sub>2</sub>O(60mL)で希釈した後、20%のNaHCO<sub>3</sub>水溶液(35mL)をゆっくり加えた[注!、気体が急速に発生]。次に、Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>を加えた後、室温で30分間攪拌した。層分離を起こさせた後、水性部分をEt<sub>2</sub>O(2×30mL)で抽出した。その有機抽出液を一緒にして食塩水で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた後、濃縮した。MPLC(シリカ、1-10%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)で所望アルデヒドを85%の収率で2.53g得た。MS(エレクトロスプレー):C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Sに関して計算した正確な質量:401.11、測定m/z:402.1[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>):9.82(s、1H)、7.63(d、J = 8.4 Hz、2H)、7.58(d、J = 8.4 Hz、2H)、4.68(s、2H)、4.25(t、J = 6.1 Hz、2H)、3.63(t、J = 5.8 Hz、4H)、3.14(t、J = 6.1 Hz、2H)、2.92(t、J = 5.8 Hz、2H)、2.81(s、3H)。

F. 6-フルオロ-3-(1-{3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-プロピル}-ピペリジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル

6-フルオロ-3-ピペリジン-4-イル-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルの塩酸塩(410mg、1.25ミリモル)を10mLのジクロロメタンと0.18mL(1.25ミリモル)のトリエチルアミンに入れることで生じさせた溶液を攪拌しながらこれに3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-プロピオンアルデヒドを500mg(1.25ミリモル)と2gのNaHCO<sub>3</sub>を加えた。この混合物を4時間攪拌した後、792mg(3.73ミリモル)のトリアセトキシホウ水素化ナトリウムを分割して加えた。この反応物を室温で3時間攪拌した後、これに20mLの水を用いたクエンチを受けさせた(quenching)。その水相をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×50mL)で抽出した。次に、その有機層を一緒にして食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、濃縮した。その粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカ、0-5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)で精製することで白色固体を650mg(77%)得た。MS(エレクトロスプレー):C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>に関して計算した正確な質量:678.20、測定m/z:679.2[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>、400MHz):7.74および7.66(AB四重線のAおよびB、J = 8.22 Hz、4H)、7.50(dd、J = 8.41、2.54 Hz、1H)、7.14(t、J = 8.22 Hz、1H)、4.56(s、2H)、4.17(m、3H)、3.91(s、3H)、3.70(t、J = 5.67 Hz、2H)、3.03(br m、2H)、3.00(t、J = 5.67 Hz、2H)、2.90(s、3H)、2.40(br m、4H)、2.13(br m、4H)、1.76(br d、J = 11.15 Hz、4H)。

G. 6-フルオロ-3-(1-{3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン

- 1 - イル] - プロピル} - ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸

635 mg (0.94ミリモル)の6 - フルオロ - 3 - (1 - {3 - [5 - メタンスルホニル - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - プロピル} - ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステルを10 mLのTHFに入れることで生じさせた溶液を撹拌しながら、これを、53 mg (0.94ミリモル)のKOHを0.5 mLの水に入れることで生じさせた溶液で処理した。これを一晚撹拌し、加水分解が完了したと思われる後、1 NのHCl溶液を1 mL加えた。次に、これをEtOAc (3 x 30 mL)で抽出した。次に、有機層を一緒にして食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、濃縮することで白色固体を622 mg (100%)得た。MS (エレクトロスプレー) : C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>に関して計算した正確な質量 : 664.18、測定m/z : 665.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) : 8.12 (dd, J = 8.81, 5.28 Hz, 1H)、7.83および7.76 (AB四重線のAおよびB, J = 8.41 Hz, 4H)、7.17 (br t, J = 8.61 Hz, 1H)、4.47 (s, 2H)、4.29 (br s, 1H)、4.16 (t, J = 7.04 Hz, 2H)、3.53 (t, J = 5.67 Hz, 2H)、3.28 (br m, 4H)、3.00 (s, 3H)、2.96 (m, 2H)、2.73 (br s, 2H)、2.52 (br m, 2H)、2.13 (br m, 2H)、1.76 (br m, 2H)。

10

20

H. 6 - フルオロ - 3 - (1 - {3 - [5 - メタンスルホニル - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - プロピル} - ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - エチル) - アミド

20 mg (0.03ミリモル)の6 - フルオロ - 3 - (1 - {3 - [5 - メタンスルホニル - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - プロピル} - ピペリジン - 4 - イル) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸を0.3 mLの乾燥DMFに入れることで生じさせた溶液を撹拌しながらこれを14 mg (0.036ミリモル)のHBTUおよび8 μL (0.045ミリモル)のDIEAで処理した。この溶液を5分間撹拌した後、エタノールアミンを0.01 mL (0.15ミリモル)加えた。この反応物を室温で30分間撹拌した後、EtOAc (30 mL)と飽和NaHCO<sub>3</sub> (20 mL)の間で分離させた。その水層を更にEtOAc (2 x 20 mL)で抽出した。次に、その有機層を一緒にして食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカ、5 - 10%のMeOH中2 NのNH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)による精製で白色固体を16 mg (76%)得た。MS (エレクトロスプレー) : C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>に関して計算した正確な質量 : 707.22、測定m/z : 708.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 7.97 (br s, 1H)、7.73および7.66 (AB四重線のAおよびB, J = 8.41 Hz, 4H)、7.49 (dd, J = 8.41, 2.35 Hz, 1H)、7.15 (dt, J = 8.61 Hz, 2.54 H)、6.41 (t, J = 5.67 Hz, 1H)、4.56 (s, 2H)、4.16 (t, J = 7.04 Hz, 2H)、3.84 (dd, J = 5.28, 4.70 Hz, 2H)、3.70 (t, J = 5.67 Hz, 2H)、3.62 (m, 2H)、3.58 (br s, 1H)、3.05 (br m, 2H)、2.97 (t, J = 5.67 Hz, 2H)、2.91 (s, 3H)、2.40 (br m, 4H)、2.13 (br m, 4H)、1.84 (br d, J = 12.32 Hz, 2H)。

30

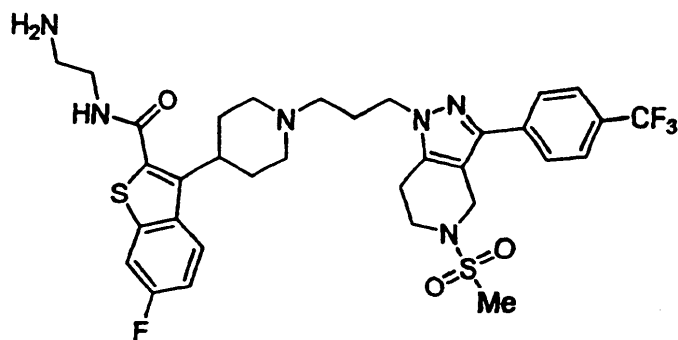
40

実施例 12

【0109】

【化28】





10

## 【0110】

6 - フルオロ - 3 - ( 1 - { 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロピル } - ピペリジン - 4 - イル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 2 - アミノ - エチル ) - アミド。

## 【0111】

300 mg ( 0 . 43 ミリモル ) の 6 - フルオロ - 3 - ( 1 - { 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロピル } - ピペリジン - 4 - イル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸を 5 mL の乾燥 DMF に入れることで生じさせた溶液を攪拌しながらこれを 812 mg ( 2 . 14 ミリモル ) の HBTU および 0 . 75 mL ( 4 . 28 ミリモル ) の DIEA で処理した。この溶液を 5 分間攪拌した後、エチレンジアミンを 0 . 28 mL ( 4 . 28 ミリモル ) 加えた。この反応物を室温で 30 分間攪拌した後、EtOAc ( 30 mL ) と飽和重炭酸ナトリウム ( 20 mL ) の間で分離させた。その水層を更に EtOAc ( 2 x 20 mL ) で抽出した。次に、その有機層を一緒にして食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた後、濃縮した。カラムクロマトグラフィー [ シリカ、5 - 10 % の ( MeOH 中 2 N の NH<sub>3</sub> ) / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ] による精製で透明な油を 200 mg ( 66 % ) 得た。MS ( エレクトロスプレー ) : C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> に関して計算した正確な質量 : 706 . 24、測定 m/z : 707 . 2 [ M + H ]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR ( CD<sub>3</sub>OD、400 MHz ) : 8 . 14 ( m、1 H )、7 . 84 および 7 . 72 ( AB 四重線の A および B、J = 8 . 41 Hz、4 H )、7 . 68 ( m、1 H )、7 . 21 ( dt、J = 8 . 81、2 . 74 Hz、1 H )、4 . 54 ( s、2 H )、4 . 27 ( t、J = 6 . 26 Hz、2 H )、4 . 00 - 3 . 90 ( m、2 H )、3 . 76 - 3 . 61 ( m、8 H )、3 . 28 - 3 . 23 ( br m、1 H )、3 . 19 - 3 . 09 ( br m、3 H )、2 . 98 ( s、3 H )、2 . 97 - 2 . 93 ( m、2 H )、2 . 67 ( br m、2 H )、2 . 52 - 2 . 37 ( m、3 H )、2 . 02 ( br d、J = 13 . 89 Hz、2 H )。

20

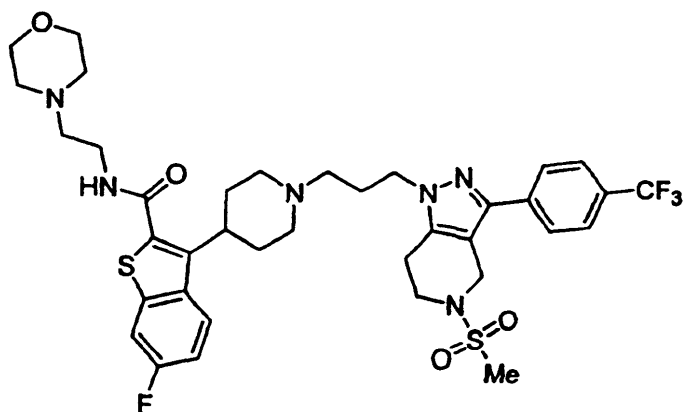
30

## 実施例 13

## 【0112】

## 【化 29】

40



10

## 【0113】

6 - フルオロ - 3 - ( 1 - { 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロピル } - ピペリジン - 4 - イル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - アミド。

## 【0114】

20 mg ( 0 . 03 ミリモル ) の 6 - フルオロ - 3 - ( 1 - { 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロピル } - ピペリジン - 4 - イル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸を 0 . 3 mL の乾燥 DMF に入れることで生じさせた溶液を撹拌しながらこれを 14 mg ( 0 . 036 ミリモル ) の HBTU および 8  $\mu$ L ( 0 . 045 ミリモル ) の DIEA で処理した。この溶液を 5 分間撹拌した後、4 - ( 2 - アミノエチル ) モルホリンを 20  $\mu$ L ( 0 . 15 ミリモル ) 加えた。この反応物を室温で 30 分間撹拌した後、EtOAc ( 30 mL ) と飽和 NaHCO<sub>3</sub> ( 20 mL ) の間で分離させた。その水層を更に EtOAc ( 2 x 20 mL ) で抽出した。次に、その有機層を一緒にして食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた後、濃縮した。カラムクロマトグラフィー [ シリカ、5 - 10 % の ( MeOH 中 2 N の NH<sub>3</sub> ) / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ] による精製で白色固体を 15 mg ( 65 % ) 得た。MS ( エレクトロスプレー ) : C<sub>37</sub>H<sub>44</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> に関して計算した正確な質量 : 776 . 28、測定 m/z : 777 . 3 [ M + H ]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub>、400 MHz ) : 8 . 07 ( br s、1H )、7 . 73 および 7 . 66 ( AB 四重線の A および B、J = 8 . 41 Hz、4H )、7 . 50 ( dd、J = 8 . 41、2 . 35 Hz、1H )、7 . 14 ( dt、J = 8 . 61 Hz、2 . 54 Hz、1H )、6 . 64 ( t、J = 4 . 70 Hz、1H )、4 . 56 ( s、2H )、4 . 16 ( t、J = 6 . 85 Hz、2H )、3 . 80 - 3 . 67 ( m、7H )、3 . 53 ( q、J = 5 . 48 Hz、2H )、3 . 03 ( br m、2H )、2 . 98 ( t、J = 5 . 67 Hz、2H )、2 . 90 ( s、3H )、2 . 60 ( t、J = 5 . 87 Hz、2H )、2 . 38 ( br m、4H )、2 . 12 ( br m、4H )、1 . 86 - 1 . 73 ( br m、3H )。

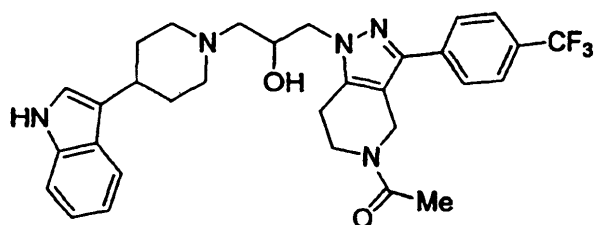
30

40

## 実施例 14

## 【0115】

## 【化 30】



50

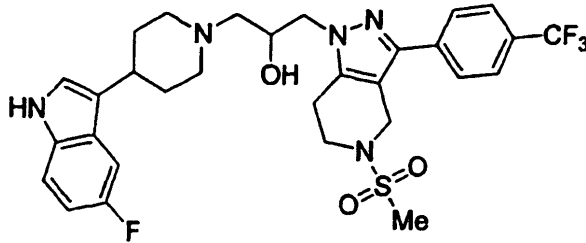
## 【 0 1 1 6 】

1 - [ 1 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [ 4 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロピル } - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] - エタノン。

実施例 1 5

## 【 0 1 1 7 】

## 【 化 3 1 】



10

## 【 0 1 1 8 】

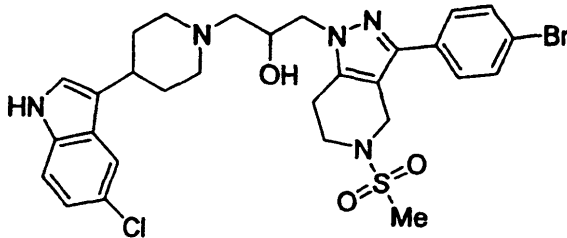
1 - [ 4 - ( 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール。

20

実施例 1 6

## 【 0 1 1 9 】

## 【 化 3 2 】



30

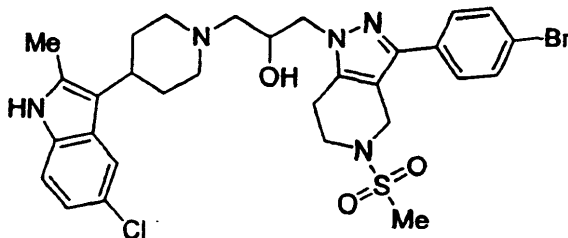
## 【 0 1 2 0 】

1 - [ 3 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - 5 - メタンスルホニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール。

実施例 1 7

## 【 0 1 2 1 】

## 【 化 3 3 】



40

## 【 0 1 2 2 】

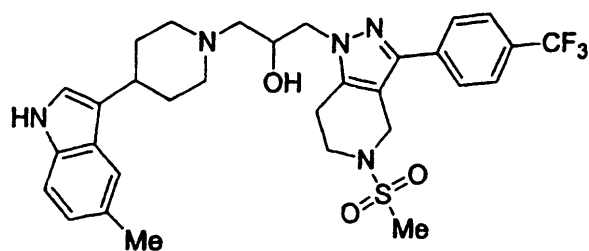
1 - [ 3 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - 5 - メタンスルホニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール。

実施例 1 8

50

【 0 1 2 3 】

【 化 3 4 】



10

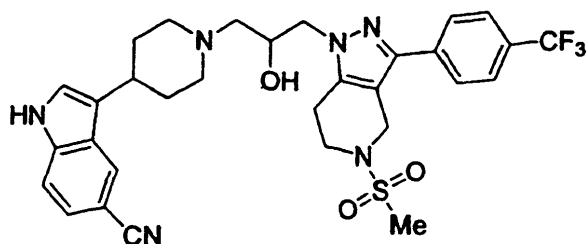
【 0 1 2 4 】

1 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 5 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール。

実施例 19

【 0 1 2 5 】

【 化 3 5 】



20

【 0 1 2 6 】

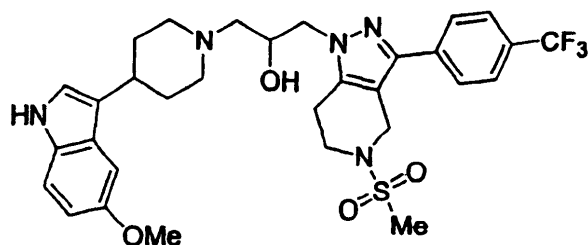
3 - ( 1 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロピル } - ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル。

30

実施例 20

【 0 1 2 7 】

【 化 3 6 】



40

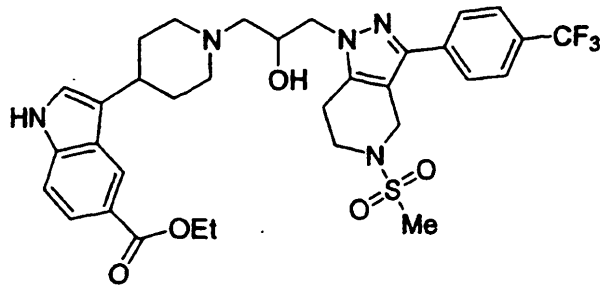
【 0 1 2 8 】

1 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール。

実施例 21

【 0 1 2 9 】

【 化 3 7 】



【 0 1 3 0 】

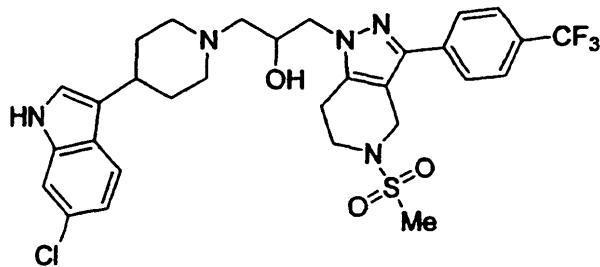
3 - ( 1 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロピル } - ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸エチルエステル。

10

実施例 2 2

【 0 1 3 1 】

【 化 3 8 】



20

【 0 1 3 2 】

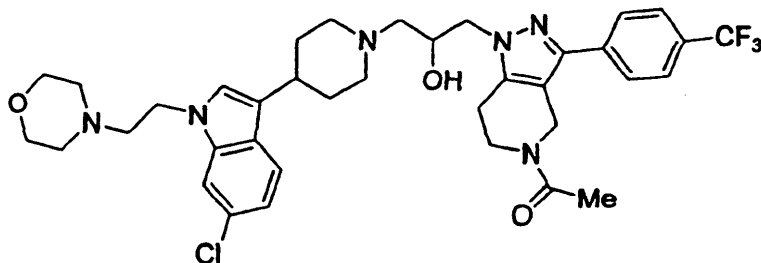
1 - [ 4 - ( 6 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール。

実施例 2 3

30

【 0 1 3 3 】

【 化 3 9 】



40

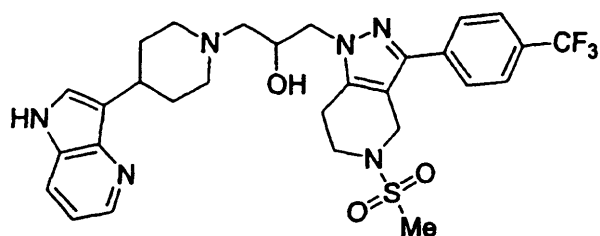
【 0 1 3 4 】

1 - [ 1 - ( 3 - { 4 - [ 6 - クロロ - 1 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] - ピペリジン - 1 - イル } - 2 - ヒドロキシ - プロピル ) - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] - エタノン。

実施例 2 4

【 0 1 3 5 】

【 化 4 0 】



【 0 1 3 6 】

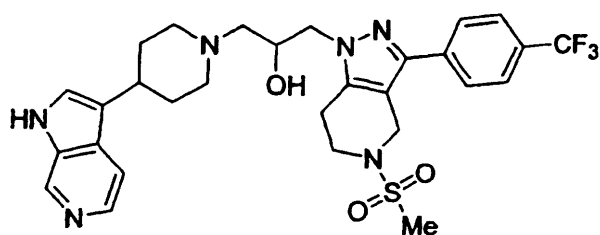
1 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール。

10

実施例 2 5

【 0 1 3 7 】

【 化 4 1 】



20

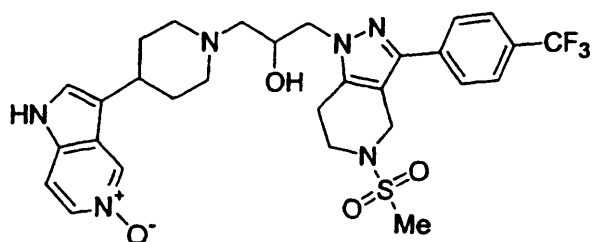
【 0 1 3 8 】

1 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール。

実施例 2 6

【 0 1 3 9 】

【 化 4 2 】



30

【 0 1 4 0 】

1 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 5 - オキシ - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール。

40

実施例 2 7

【 0 1 4 1 】

【 化 4 3 】



1 - [ 4 - ( 5 - ジメチルアミノ - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール。

【化 4 4】



1 - [ 4 - ( 5 - ジメチルアミノ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール。

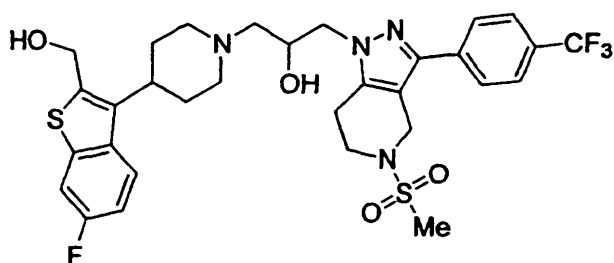
30

【化 4 5】



1 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 4 - ( 7 - モルホリン - 4 - イル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール。

【化 4 6】



【 0 1 4 8 】

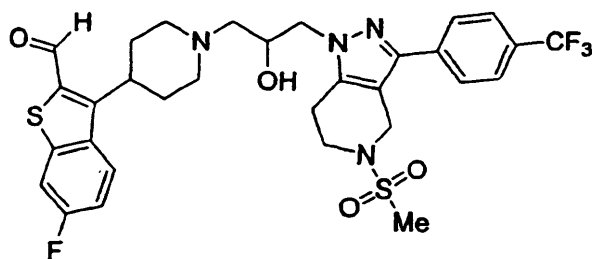
1 - [ 4 - ( 6 - フルオロ - 2 - ヒドロキシメチル - ベンゾ [ b ] チオフェン - 3 - イル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロパン - 2 - オール。

10

実施例 3 3

【 0 1 4 9 】

【 化 4 7 】



20

【 0 1 5 0 】

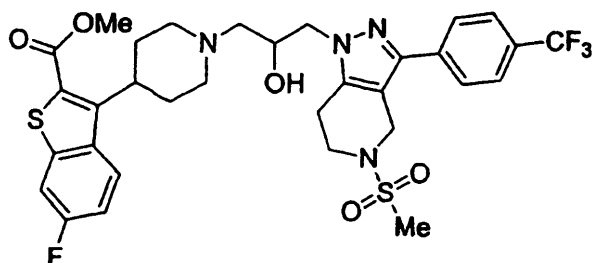
6 - フルオロ - 3 - ( 1 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロピル } - ピペリジン - 4 - イル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルバルデヒド。

実施例 3 4

30

【 0 1 5 1 】

【 化 4 8 】



40

【 0 1 5 2 】

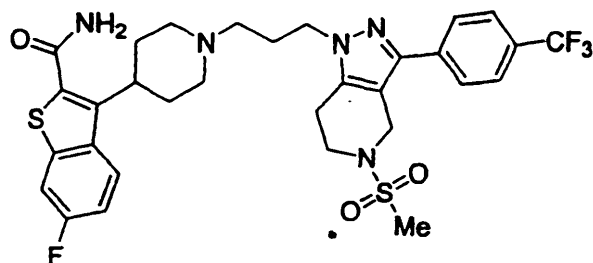
6 - フルオロ - 3 - ( 1 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロピル } - ピペリジン - 4 - イル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル。

実施例 3 5

【 0 1 5 3 】

【 化 4 9 】





【 0 1 5 4 】

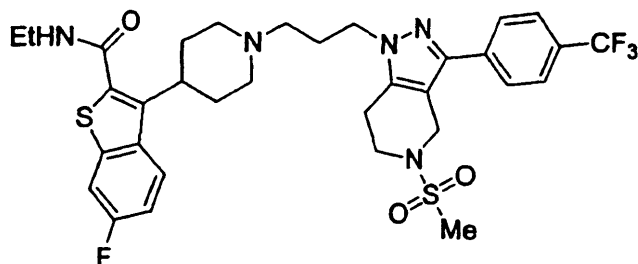
6 - フルオロ - 3 - ( 1 - { 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロピル } - ピペリジン - 4 - イル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸アミド。

10

実施例 3 6

【 0 1 5 5 】

【 化 5 0 】



20

【 0 1 5 6 】

6 - フルオロ - 3 - ( 1 - { 3 - [ 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 1 - イル ] - プロピル } - ピペリジン - 4 - イル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸エチルアミド

実施例 3 7

30

カテプシン S 阻害検定

組換え型ヒトカテプシン S ( C a t S ) をバクロウイルス系内に発現させて、チオプロピル - セファロースカラムを用いて 1 段階で精製した。10 L で C a t S が ~ 7 0 0 m g 生じ、N 末端配列決定で同定の立証を行った。D T T が 1 m M と N a C l が 1 0 0 m M 入っている pH 5 . 0 の 1 0 0 m M 酢酸ナトリウムを用いて検定を行う。この検定の基質は下記である：

( A e d e n s ) E K A R V L A E A A ( D a b c y l ) K - アミド

この基質が示した  $K_m$  は約 5  $\mu$  M であったが、基質の阻害が存在することから速度分析を行うのは困難である。この基質を 2 0  $\mu$  M 用いた時の検定率は 1 0 0  $\mu$  l の反応中で C a t S が 1 - 8 n g の範囲に渡って線形である。C a t S をウエル 1 個当たり 2 n g 用いた時の生成物の生成は線形であり、2 0 分後に ~ 7 倍のシグナルがもたらされ、基質の損失は 2 0 % のみである。2 0 分後の反応物にクエンチを 0 . 1 % の S D S を受けさせた後に蛍光を測定することで最初の検定を実施する。他の検定では測定を 1 分毎に 2 0 分間に渡って行う。上昇の傾きから率を計算しそしてこれから阻害パーセントを計算する ( 以下の表 1 および 2 を参照 ) 。

40

【 0 1 5 7 】

【 表 1 】

表1

実施例	IC <sub>50</sub> (μM)
1	0.07
2	0.03
3	0.05
4	0.09
5	0.03
6	0.03
7	0.05
8	0.03
9	0.02
10	0.02
11	0.02
12	0.05
13	0.05

【 0 1 5 8 】

【 表 2 】

表2

実施例	IC <sub>50</sub> (μM)
14	0.07
15	0.04
16	0.06
17	0.03
18	0.06
19	0.02
20	0.02
21	0.04
22	0.03
23	0.08
24	0.13
25	0.05
26	0.09
27	0.10
28	0.07
29	0.08
30	0.02
31	0.07
32	0.14
33	0.08
34	0.13
35	0.03
36	0.04

## 【0159】

## 実施例38

カテプシンS阻害剤によるアレルギー反応のエックスピボ抑制

以下に示すアッセイでは、ヒトT細胞が粗アレルギー抽出液に対して示す反応をカテプシンS阻害剤が遮断することを立証する。

材料および方法

反応体

家埃ダニ[デマタファゴイデス・プテロニシヌス(*Demataphagoides pteronyssinus*)、デマタファゴイデス・ファリナエ(*farinae*)]およびぶたくさ[アンブロシア・トリフィダ(*Ambrosia trifida*(大型))

、アムプロシア・アルテミシイフォリア (*artemisiifolia*) (小型) ] のグリセリン化 (*glycerinated*) 粗アレルゲン抽出液を Hollister-Stier Laboratories (ミネアポリス、MN) から購入した。コンカナバリン A (*Concanavalin A*) (ConA) を Calbiochem (La Jolla、CA) から購入した。

#### 供与体

R A S T 試験を用いてあらゆるアレルギー供与体の特異的アレルギーに関して前以て選別しておいた。P C R を用いて前記供与体の H L A クラス I I ハプロタイプを決定した。

#### 細胞培養物

F i c o l l - H y p a q u e 勾配に続く燐酸塩緩衝食塩水 (P B S) による洗浄でアレルギー供与体の血液からヒト抹消血液単核細胞 (P B M C) を精製した。滴定しておいた用量のアレルゲン抽出液を用いて P B M C を既知カテプシン S 阻害剤である L H V S (モルホリン尿素 - ロイシン - ホモ - フェニルアラニン - ビニルスルホンフェニル) [P a l m e r 他 (1995)、J . M e d . C h e m . 38:3193 および R i e s e 他 (1996)、I m m u n i t y 4:357] の存在有り無しでウエル 1 個当たり  $0.5 - 1.0 \times 10^6$  個の細胞になるように 3 回または 2 回重複して培養した。最初に 100% D M S O を用いて一連の希釈 L H V S ストック溶液を調製した後、40% のヒドロキシプロピニルシクロデキストリン (H P C D) を用いて 1:15 の比率で希釈した。P B M C 培養物 (200  $\mu$ L / ウエル) に H P C D 中の L H V S を 3 ミクロリットル加えた。培養を 6 日間行った後、 $^3$  H - チミジン (T d R) をウエル 1 個当たり 1  $\mu$ C i 加えた。18 時間後に F i l t e r m a t e H a r v e s t e r (P a c k a r d) を用いて細胞を収穫し、T o p c o u n t (P a c k a r d) を用いて  $^3$  H - T d R の取り込み数を数えた。

#### 家埃ダニに対する T 細胞増殖反応の抑制

ほとんどの住民の約 10% がデマタファゴイデス属の家埃ダニ (H D M) にアレルギー反応を示し、デマタファゴイデス・プテロニシヌス (D e r p) および D . ファリナエ (D e r f) がほとんどの国のいろいろな住民に存在する主要な 2 種である。主要な臨床的徴候は喘息および 1 年中続く鼻炎である。

#### 【0160】

カテプシン S 阻害が H D M アレルゲン特異的 C D 4 T 細胞の活性化に対して示す効果をエックスピボヒト T 細胞増殖アッセイで試験した。D e r p または D e r f のいずれかから抽出した粗抽出液と一緒に P B M C を培養すると結果としてその強力な増殖がもたらされた (図 1 A) 。この増殖は主にアレルゲン特異的 C D 4 T 細胞で構成されていた。特異的カテプシン S 阻害剤である L H V S [R i e s e 他 (1996) I m m u n i t y 4:357 を参照] を用いてカテプシン S の活性を遮断すると増殖が強力に抑制された (図 1 B) 。L H V S による抑制は H D M 抽出液によって誘発された反応に特異的であった、と言うのは、C o n A 、即ち p a n - T 細胞分裂促進因子によって誘発された T 細胞増殖反応は影響を受けなかったからである。その上、試験を受けさせた 4 種類の H D M アレルギー供与体の全部にそのような抑制が観察され、H L A クラス I I ハプロタイプが異なっても関係なく観察された (D R 4 ; D R 7 , 15 ; D R 11 , 15 ; および D R 4 , 11) 。

#### 【0161】

このような系はインビボの状況に非常に類似している。アレルギー被験体は T 細胞の増殖とアレルギー反応をもたらすであろうアレルゲンの粗混合物にさらされるであろう。C D 4 T 細胞の活性化がカテプシン S 阻害剤によって抑制されることを観察したことは、そのような阻害剤が家埃ダニにアレルギー反応を示す一般化した集団の患者の治療に有効であり得ることを示している。

#### ぶたくさに対する T 細胞増殖反応の抑制

米国の住民の約 10% がぶたくさの花粉にアレルギー反応を示すことから、これは臨床病の意味で最も重要なアレルゲンの 1 つである。花粉のアレルゲンはそのような住民に共通

10

20

30

40

50

した鼻炎および喘息の沈着物 ( p r e c i p i t a n t ) である。

#### 【 0 1 6 2 】

カテプシン S 阻害がぶたくさアレルゲン特異的 C D 4 T 細胞の活性化に対して示す効果をエックスピボヒト T 細胞増殖アッセイで試験した。小型および大型の両方のぶたくさから抽出した粗抽出液と一緒に P B M C を培養すると結果としてその強力な増殖がもたらされた ( 図 2 A )。この増殖は主にアレルゲン特異的 C D 4 T 細胞で構成されていた。特異的カテプシン S 阻害剤である L H V S [ R i e s e 他 ( 1 9 9 6 ) I m m u n i t y 4 : 3 5 7 を参照 ] を用いてカテプシン S の活性を遮断すると増殖が強力に抑制された ( 図 2 B )。L H V S による抑制はぶたくさによって誘発された反応に特異的であった、  
 10  
 と言うのは、C o n A、即ち p a n - T 細胞分裂促進因子によって誘発された T 細胞増殖反応は影響を受けなかったからである。その上、試験を受けさせた 2 種類のぶたくさアレルギー供与体にそのような抑制が観察され、H L A クラス I I ハプロタイプが異なっても関係なく観察された ( D R 7 , 1 5 および D R 4 , 1 1 )。

#### 【 0 1 6 3 】

このような系はインピボの状況に非常に類似している。アレルギー被験体は T 細胞の増殖とアレルギー反応をもたらし得るであろうアレルゲンの粗混合物にさらされるであろう。C D 4 T 細胞の活性化がカテプシン S 阻害剤によって抑制されることを観察したことは、そのような阻害剤がぶたくさにアレルギー反応を示す一般化した集団の患者の治療に有効であり得ることを示している。

#### 実施例 39

ヒト血液におけるカテプシン S 阻害の監視

不変鎖 ( I i ) の中間的分解生成物、即ち p 1 0 I i 断片が投与を受けた被験体の血液に蓄積する割合を測定することを通して、カテプシン S 阻害剤をインピボ投与した時の効果を臨床試験設定で監視することができる。カテプシン阻害剤を特定の期間に渡って血液濃度が 1 6 - 3 0 時間に渡って 1 n M - 1 0 μ M の範囲になるように例えば 1 日当たり 0 . 0 1 から 5 0 m g / k g の量で投与した後、血液を取り出し、そして例えば赤血球の溶解または F i c o l l - H y p a q u e 勾配遠心分離のいずれかを用いて白血球を精製する。次に、W B C の全細胞溶解産物を作成して、ウエスタンブロットアッセイまたは E L I S A アッセイのいずれかで分析する。ウエスタンブロットアッセイでは、最初に細胞溶解産物を S D S - P A G ゲルに溶解させる。I i およびこの中間分解生成物 ( p 1 0 I i  
 30  
 を包含) をニトロセルロース膜に移した後、I i に対するマウス m A b、例えば P i n 1 . 1 などまたは p 1 0 I i 断片に特異的であるか或は p 1 0 I i 断片全体に対するラビットポリクローナル抗体もしくはマウスモノクローナル抗体を用いてそれを検出することができる。E L I S A アッセイでは、I i に対する 1 対の抗体 ( P i n 1 . 1 を包含) および p 1 0 I i の C 末端に対するラビットポリクローナル抗体を用いることができる。同じアッセイをまた動物試験、例えばさる、犬、ぶた、うさぎ、モルモットおよび齧歯類におけるカテプシン S 阻害剤の効果をインピボで監視する目的で適用することも可能である。

#### 【 0 1 6 4 】

本実施例では、ヒト血液から得た P B M C をカテプシン S 阻害剤である L H V S ( モルホリン尿素 - ロイシン - ホモ - フェニルアラニン - ビニルスルホンフェニル、また 4 - モルホリンカルボキサミド、N - [ ( 1 S ) - 3 - メチル - 1 - [ [ ( 1 S , 2 E ) - 1 - ( 2 - フェニルエチル ) - 3 - ( フェニルスルホニル ) - 2 - プロペニル ] - アミノ ] カルボニル ] ブチル ] - と呼ばれる) と一緒にインキュベートした。この化合物は米国特許第 5 , 9 7 6 , 8 5 8 号そして P a l m e r 他 ( 1 9 9 5 )、J . M e d . C h e m . 3 8 : 3 1 9 3 および R i e s e 他 ( 1 9 9 6 )、I m m u n i t y 4 : 3 5 7 に記述されている。インキュベーションを 2 4 時間行った後、標準的 S D S - P A G E プロトコルを用いてサンプルを流し、ニトロセルロース膜に移した後、p 1 0 I i 断片を包含する不変鎖を認識する抗体を用いて探査した。L H V S を存在させると p 1 0 I i 断片が見られ、このことは、カテプシン S の阻害が理由で I i の分解が遮断されたことを示している。  
 40  
 。

## 実施例 40

## カテプシン S 阻害剤によるアレルギー反応インビボ抑制の監視

カテプシン S 阻害剤がアレルギー反応をインビボで抑制する効力を立証する目的で、アレルギーの志願者にカテプシン S 阻害剤を不変鎖の分解が抑制されるレベルで投与する。アレルギーを皮下に沈着させて、皮膚の反応の大きさを 15 分、6 時間および 24 時間経過した時に測定する。皮膚の生検を 24 時間経過した時に実施した。即座のみみずばれ反応には T 細胞反応が介在せず、カテプシン S 阻害剤による影響を受けないと予測されるが、後期段階の硬化 (6 時間経過した時に気づき、24 時間経過した時により顕著になる) は CD4<sup>+</sup> T 細胞 (ばかりでなく好酸球の) の活性化および浸潤で特徴づけられ、これはカテプシン S 阻害剤の投与で抑制されるはずである。前記硬化部の細胞の組成を測定する目的で皮膚の生検を用い、そしてカテプシン S 阻害剤による治療を受けさせた被験体に存在する活性化された CD4<sup>+</sup> T 細胞の数はプラセボで処置した被験体に存在するそれよりも少ないと予測される。

10

## 【0165】

このような手順の参考が Eberlein-König 他 (1999) Clin. Exp. Allergy 29: 1641-1647 および GAGA 他 (1991) J. Immunol. 147: 816-822 に与えられている。

## 【0166】

この実験の対照としてプレドニソン (prednisone) およびシクロスポリン A (cyclosporine A) を用いる。プレドニソンは即座および後期段階反応の両方を抑制する一方、シクロスポリン A が抑制するのは後期段階の反応のみである。

20

## F. 他の態様

本発明の特徴および利点は本分野の通常の技術者に明らかであろう。本分野の通常の技術者は要約、詳細な記述、背景、実施例および請求項を包含する本開示を基にしているいろいろな条件および使用に対して修飾および適用を成し得るであろう。そのような他の態様もまた本発明の範囲内である。

## 【図面の簡単な説明】

【図 1】 図 1 に、2 種の埃ダニ、即ち Der p および Der f に対するヒト T 細胞増殖反応の抑制を示す。上方のパネル、即ち図 1 A: Der p および Der f から調製して滴定しておいた用量のアレルゲン抽出液と一緒にアレルギー供与体から精製した P B M C を数日間培養した時の P B M C の希釈曲線。培養が終了した時点で 18 時間に渡る <sup>3</sup>H - チミジン取り込みを測定することで T 細胞の増殖を記録した。下方のパネル、即ち図 1 B: 埃ダニ抽出液に対する T 細胞の増殖反応に対して滴定しておいた用量の L H V S が示す効果。

30

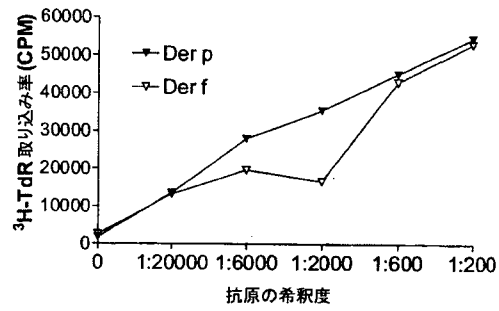
【図 2】 図 2 に、ぶたくさに対するヒト T 細胞増殖反応を L H V S は抑制するが Con A は抑制しないことを示す。上方のパネル、即ち図 2 A: 小型ぶたくさおよび大型ぶたくさから調製して滴定しておいた用量のアレルゲン抽出液と一緒にアレルギー供与体から精製した P B M C を数日間培養した時の P B M C の希釈曲線。培養が終了した時点で 18 時間に渡る <sup>3</sup>H - チミジン取り込みを測定することで T 細胞の増殖を記録した。下方のパネル、即ち図 2 B: ぶたくさ抽出液に対する T 細胞の増殖反応に対して滴定しておいた用量の L H V S が示す効果。

40

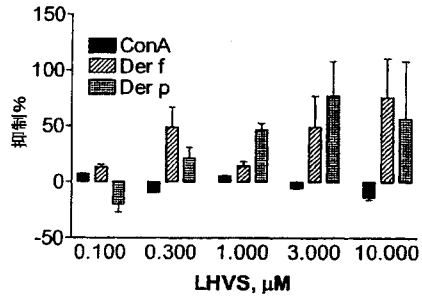
【図 1】

Figure 1

1A.



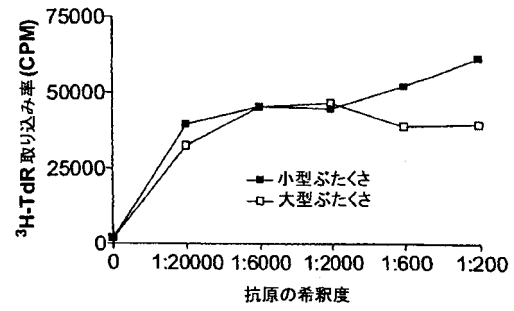
1B.



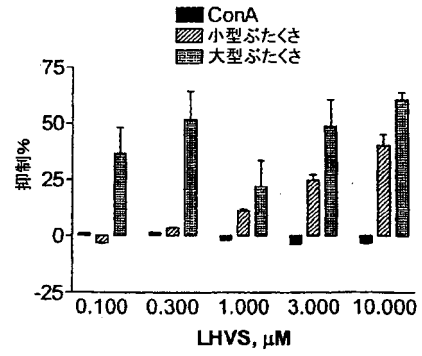
【図 2】

Figure 2

2A.



2B.



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
C 0 7 D 519/00 (2006.01) C 0 7 D 519/00 3 1 1

- (72)発明者 エドワーズ, ジェイムズ・ピー  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 2 9 サンディエゴ・ヘスビーコート 8 7 2 3
- (72)発明者 ゲー, イン  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 3 0 サンディエゴ・アーモンドウッドウェイ 4 8 5 0
- (72)発明者 カールソン, ラルス  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 0 3 7 ラジヨラ・ファーンングレン 3 3 6
- (72)発明者 メドウナ, スチーブン・ピー  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 2 9 サンディエゴ・パセオモントリル 9 9 7 5
- (72)発明者 ピオ, バーバラ・エイ  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 1 1 サンディエゴ・アシユフオードストリート 3 8 9 8
- (72)発明者 サン, シクアン  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 2 9 サンディエゴ・アンバースカイレーン 1 3 9 1 9
- (72)発明者 サーモンド, ロビン・エル  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 1 5 サンディエゴ・コンスタンスドライブ 4 6 5 4
- (72)発明者 ウエイ, ジャンメイ  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 2 9 サンディエゴ・センダパナセア 1 2 5 1 6

審査官 大野 晃

- (56)参考文献 特表平 0 6 - 5 0 7 8 9 0 ( J P , A )  
特開昭 6 3 - 1 4 6 8 8 0 ( J P , A )  
国際公開第 9 8 / 0 5 6 7 8 5 ( WO , A 1 )

## (58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

A61K 31/445  
A61K 31/535  
C07D 471/04  
C07D 519/00  
REGISTRY(STN)  
CAplus(STN)