

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6423371号  
(P6423371)

(45) 発行日 平成30年11月14日 (2018.11.14)

(24) 登録日 平成30年10月26日 (2018.10.26)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 231/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)

C O 7 D 231/12 C S P B  
 A 6 1 P 9/10  
 A 6 1 P 21/00  
 A 6 1 P 29/00  
 A 6 1 P 25/00

請求項の数 18 (全 216 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-560336 (P2015-560336)  
 (86) (22) 出願日 平成26年2月28日 (2014.2.28)  
 (65) 公表番号 特表2016-510032 (P2016-510032A)  
 (43) 公表日 平成28年4月4日 (2016.4.4)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/019237  
 (87) 国際公開番号 W02014/134388  
 (87) 国際公開日 平成26年9月4日 (2014.9.4)  
 審査請求日 平成29年2月3日 (2017.2.3)  
 (31) 優先権主張番号 61/770,508  
 (32) 優先日 平成25年2月28日 (2013.2.28)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 391015708  
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン  
 パニー  
 BRISTOL-MYERS SQUIB  
 B COMPANY  
 アメリカ合衆国08543ニュージャージ  
 ー州 プリンストン、ルート206アンド  
 ・プロビンス・ライン・ロード  
 (74) 代理人 100100158  
 弁理士 鮫島 睦  
 (74) 代理人 100126778  
 弁理士 品川 永敏  
 (74) 代理人 100162684  
 弁理士 呉 英燦

最終頁に続く

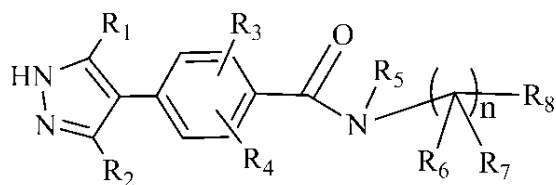
(54) 【発明の名称】 強力なROCK 1 およびROCK 2阻害剤としてのフェニルピラゾール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

[ 式中 :

$R_1$  は、H、F、Cl、Br、OH、CN、 $NR_aR_a$ 、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される -OC<sub>1-4</sub> アルキル、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される C<sub>1-4</sub> アルキルより独立して選択され；

$R_2$  は、H、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=$

O)OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>、0-3個のR<sub>e</sub>で置換されるC<sub>1-4</sub>アルキル、0-3個のR<sub>e</sub>で置換される-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>カルボサイクリル、または0-3個のR<sub>e</sub>で置換される-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-ヘテロサイクリルより独立して選択され；

R<sub>3</sub>は、F、Cl、Br、CN、0-3個のR<sub>e</sub>で置換されるC<sub>1-4</sub>アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>、0-3個のR<sub>e</sub>で置換される-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>カルボサイクリル、または0-3個のR<sub>e</sub>で置換される-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-ヘテロサイクリルより独立して選択され；

R<sub>4</sub>は、H、F、Cl、Br、OH、CN、0-3個のR<sub>e</sub>で置換されるOC<sub>1-4</sub>アルキル、または0-3個のR<sub>e</sub>で置換されるC<sub>1-4</sub>アルキルより独立して選択され；

R<sub>5</sub>は、H、または0-3個のR<sub>e</sub>で置換されるC<sub>1-4</sub>アルキルより独立して選択され；

R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>は、H、CN、0-4個のR<sub>e</sub>で置換されるC<sub>1-4</sub>アルキル、0-3個のR<sub>e</sub>で置換されるC<sub>2-4</sub>アルケニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>、0-3個のR<sub>e</sub>で置換される-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>カルボサイクリル、または0-3個のR<sub>e</sub>で置換される-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-ヘテロサイクリルより独立して選択されるか；

あるいはまた、R<sub>6</sub>とR<sub>7</sub>は、その両方の結合する炭素原子と一緒にあって、0-5個のR<sub>e</sub>で置換されるシクロアルキルを形成するか；あるいは、nが2または3である場合、2個の隣接するR<sub>6</sub>基は0-5個のR<sub>e</sub>で置換されるシクロアルキルを形成し、2個のR<sub>7</sub>基が共に水素であってもよく；

R<sub>8</sub>はアリールまたはヘテロアリールより選択され、その各々は0-5個のR<sub>9</sub>で置換されており；

R<sub>9</sub>は、F、Cl、Br、CN、=O、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>2-4</sub>アルケニル、C<sub>2-4</sub>アルキニル、ニトロ、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>CN、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-シクロアルキル、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-ヘテロサイクリル、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-アリール、または-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-ヘテロアリールより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリール、またはヘテロアリールは0-4個のR<sub>e</sub>で置換されるか；

あるいはまた、2個の隣接するR<sub>9</sub>基が合わさって、炭素環式環、または炭素原子と、N、OまたはS(O)<sub>p</sub>より選択される1-3個のヘテロ原子とを含むヘテロ環式環を形成し、ここで炭素環式およびヘテロ環式環は0-4個のR<sub>e</sub>で置換され；

R<sub>a</sub>は、各々、H、CN、0-5個のR<sub>e</sub>で置換されるC<sub>1-6</sub>アルキル、0-5個のR<sub>e</sub>で置換されるC<sub>2-6</sub>アルケニル、0-5個のR<sub>e</sub>で置換されるC<sub>2-6</sub>アルキニル

10

20

30

40

50

、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボサイクリル、または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択されるか；または  $R_a$  と  $R_a$  は、その両方の結合する窒素原子と一緒にあって、0 - 5 個の  $R_e$  で置換されるヘテロ環式環を形成し；

$R_b$  は、各々、H、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボサイクリル、または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_c$  は、各々、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  カルボサイクリル、またはヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_d$  は、各々、H または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_e$  は、各々、0 - 5 個の  $R_f$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$  シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_r OR_f$ 、 $S(O)_p R_f$ 、 $C(=O)NR_f$ 、 $R_f$ 、 $S(O)_p NR_f R_f$ 、または  $-(CH_2)_r NR_f R_f$  より独立して選択され；

$R_f$  は、各々、H、F、Cl、 $NH_2$ 、OH、 $OC_{1-5}$  アルキル、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択されるか、または  $R_f$  と  $R_f$  は、その両方の結合する窒素原子と一緒にあって、 $C_{1-4}$  アルキルで置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

$n$  は、各々、1、2 または 3 より独立して選択され；

$p$  は、各々、0、1 または 2 より独立して選択され；および

$r$  は、各々、0、1、2、3 または 4 より独立して選択される]

で示される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、または医薬的に許容される塩。

#### 【請求項 2】

$R_1$  が H、F、Cl、Br、CN、または 0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_2$  が H、OH、CN、 $-NR_a R_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、または 0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_3$  が F、Cl、Br、CN、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r - C_{3-6}$  カルボサイクリル、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_4$  が H、F、Cl、Br、OH、CN、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_6$  および  $R_7$  が、H、CN、0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-4}$  アルケニル、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r - C_{3-6}$  カルボサイクリル、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  -

10

20

30

40

50

2)  $r$  - ヘテロサイクリルで独立して選択されるか；

あるいはまた、 $R_6$  と  $R_7$  が、その両方の結合する炭素原子と一緒にあって、0 - 5 個の  $R_e$  で置換されるシクロアルキルを形成するか；また、 $n$  が 2 または 3 である場合に、2 個の隣接する  $R_6$  基が 0 - 5 個の  $R_e$  で置換されるシクロアルキルを形成し、2 個の  $R_7$  基が共に水素であってもよく；

$R_8$  がアリールまたはヘテロアリールより独立して選択され、その各々が 0 - 3 個の  $R_9$  で置換され；

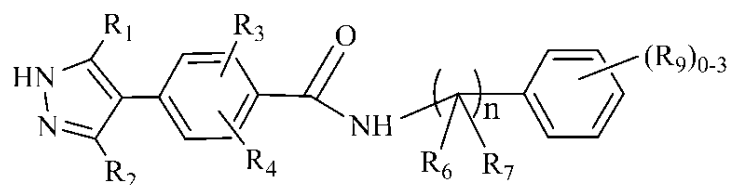
$R_9$  が F、Cl、Br、CN、 $C_{1-4}$  アルキル、ニトロ、 $-(CHR_d)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r CN$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r OC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r$  - シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$  - ヘテロサイクリル、 $-(CHR_d)_r$  - アリール、または  $-(CHR_d)_r$  - ヘテロアリールより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリール、またはヘテロアリールが 0 - 4 個の  $R_e$  で置換される、

請求項 1 に記載の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、または医薬的に許容される塩。

【請求項 3】

式 (II)：

【化 2】



(I I)

[ 式中：

$R_1$  は H、F、Cl、Br、CN、または 0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_2$  は H、 $-C(=O)OR_b$ 、または 0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_3$  は F、Cl、Br、CN、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r - C_{3-6}$  カルボサイクリル、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_4$  は H、F、Cl、Br、OH、CN、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $OC_{1-4}$  アルキル、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_6$  および  $R_7$  は、H、CN、0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-4}$  アルケニル、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$

$r - C_{3-6}$  カルボサイクリル、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択されるか；

あるいはまた、 $R_6$  と  $R_7$  は、その両方の結合する炭素原子と一緒にあって、0 - 5 個の  $R_e$  で置換されるシクロアルキルを形成するか；また、 $n$  が 2 または 3 である場合に、2 個の隣接する  $R_6$  基が 0 - 5 個の  $R_e$  で置換されるシクロアルキルを形成し、2 個の  $R_7$  基が共に水素であってもよく；

$R_9$  は F、Cl、Br、CN、 $C_{1-4}$  アルキル、ニトロ、 $-(CHR_d)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r CN$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r OC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r$  - シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$  - ヘテロサイクリル、 $-(CHR_d)_r$  - アリール、または  $-(CHR_d)_r$  - ヘテロアリールより選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリールまたはヘテロアリールは 0 - 4 個の  $R_e$  で置換され；

$R_a$  は、各々、H、CN、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボサイクリル、または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択されるか；または  $R_a$  と  $R_a$  は、その両方の結合する窒素原子と一緒にあって、0 - 5 個の  $R_e$  で置換されるヘテロ環式環を形成し；

$R_b$  は、各々、H、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボサイクリル、または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_c$  は、各々、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  カルボサイクリル、またはヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_d$  は、各々、H または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_e$  は、各々、0 - 5 個の  $R_f$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$  シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_r OR_f$ 、 $S(O)_p R_f$ 、 $S(O)_p NR_f R_f$ 、または  $-(CH_2)_r NR_f R_f$  より独立して選択され；

$R_f$  は、各々、H、F、Cl、 $NH_2$ 、OH、 $OC_{1-5}$  アルキル、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択されるか、あるいは  $R_f$  と  $R_f$  は、その両方の結合する窒素原子と一緒にあって、 $C_{1-4}$  アルキルで置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

$n$  は、各々、1 または 2 より独立して選択され；

$p$  は、各々、0、1 または 2 より独立して選択され；および

$r$  は、各々、0、1、2、3 または 4 より独立して選択される ]

で示される請求項 2 に記載の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、または医薬的に許容される塩。

#### 【請求項 4】

$R_3$  が F、Cl、Br、CN、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$

)  $r$  -  $C_{3-6}$  カルボサイクリル、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される -  $(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_4$  が H、F、Cl、Br、OH、CN、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_6$  および  $R_7$  が H、CN、0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-4}$  アルケニル、-  $(CH_2)_r OR_b$ 、-  $(CH_2)_r NR_a$   $R_a$ 、-  $(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、-  $(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、-  $(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、-  $(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、-  $(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される -  $(CH_2)_r - C_{3-6}$  カルボサイクリル、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される -  $(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択されるか；

10

あるいはまた、 $R_6$  と  $R_7$  が、その両方の結合する炭素原子と一緒にあって、0 - 5 個の  $R_e$  で置換されるシクロアルキルを形成するか；また、 $n$  が 2 または 3 である場合に、2 個の隣接する  $R_6$  基が 0 - 5 個の  $R_e$  で置換されるシクロアルキルを形成し、2 個の  $R_7$  基が共に水素であってもよく；

$R_9$  が F、Cl、Br、CN、 $C_{1-4}$  アルキル、-  $(CHR_d)_r S(O)_p R_c$ 、-  $(CHR_d)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、-  $(CHR_d)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、-  $(CHR_d)_r OR_b$ 、-  $(CHR_d)_r CN$ 、-  $(CHR_d)_r NR_a R_a$ 、-  $(CHR_d)_r NR_a C(=O)R_b$ 、-  $(CHR_d)_r C(=O)OR_b$ 、-  $(CHR_d)_r C(=O)R_b$ 、-  $(CHR_d)_r OC(=O)R_b$ 、-  $(CHR_d)_r C(=O)NR_a R_a$ 、-  $(CHR_d)_r$  - シクロアルキル、-  $(CHR_d)_r$  - ヘテロサイクリル、-  $(CHR_d)_r$  - アリール、または -  $(CHR_d)_r$  - ヘテロアリールより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリールまたはヘテロアリールは 0 - 4 個の  $R_e$  で置換され；

20

$R_a$  が、各々、H、CN、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される -  $(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボサイクリル、または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される -  $(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択されるか；または  $R_a$  と  $R_a$  が、その両方の結合する窒素原子と一緒にあって、0 - 5 個の  $R_e$  で置換されるヘテロ環式環を形成し；

30

$R_b$  が、各々、H、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される -  $(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボサイクリル、または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される -  $(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_c$  が、各々、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  カルボサイクリル、またはヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_d$  が、各々、H または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_e$  が、各々、0 - 5 個の  $R_f$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、-  $(CH_2)_r - C_{3-6}$  シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、=O、 $CO_2H$ 、-  $(CH_2)_r OR_f$ 、 $S(O)_p R_f$ 、 $S(O)_p NR_f R_f$ 、または -  $(CH_2)_r NR_f R_f$  より独立して選択され；

40

$R_f$  が、各々、H、F、Cl、 $NH_2$ 、OH、 $OC_{1-5}$  アルキル、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択されるか、または  $R_f$  と  $R_f$  が、その両方の結合する窒素原子と一緒にあって、 $C_{1-4}$  アルキルで置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

$p$  が、各々、0、1 または 2 より独立して選択され；および

$r$  が、各々、0、1、2、3 または 4 より独立して選択される、

請求項 3 に記載の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、または医薬

50

的に許容される塩。

【請求項 5】

$R_3$  が F、Cl、CN、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_4$  が H、F、Cl、Br、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_6$  および  $R_7$  が、H、CN、0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-4}$  アルケニル、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r - C_{3-6}$  カルボサイクリル、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択されるか；あるいは  $R_6$  と  $R_7$  が、その両方の結合する炭素原子と一緒にあって、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{3-6}$  シクロアルキルを形成し；

$R_9$  が F、Cl、Br、CN、 $C_{1-4}$  アルキル、 $-(CHR_d)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r CN$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r OC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r$  - シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$  - ヘテロサイクリル、 $-(CHR_d)_r$  - アリール、または  $-(CHR_d)_r$  - ヘテロアリールより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリールまたはヘテロアリールが 0 - 4 個の  $R_e$  で置換され；

$R_a$  が、各々、H、CN、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボサイクリル、または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択されるか；あるいは  $R_a$  と  $R_a$  が、その両方の結合する窒素原子と一緒にあって、0 - 5 個の  $R_e$  で置換されるヘテロ環式環を形成し；

$R_b$  が、各々、H、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボサイクリル、または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_c$  が、各々、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  カルボサイクリル、またはヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_d$  が、各々、H、または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_e$  が、各々、0 - 5 個の  $R_f$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$  シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_r OR_f$ 、 $S(O)_p R_f$ 、 $S(O)_p NR_f R_f$ 、または  $-(CH_2)_r NR_f R_f$  より独立して選択され；

$R_f$  が、各々、H、F、Cl、 $NH_2$ 、OH、 $OC_{1-5}$  アルキル、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され；

p が、各々、0、1 または 2 より独立して選択され；および

r が、各々、0、1、2、3 または 4 より独立して選択される、

請求項 4 に記載の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、または医薬

10

20

30

40

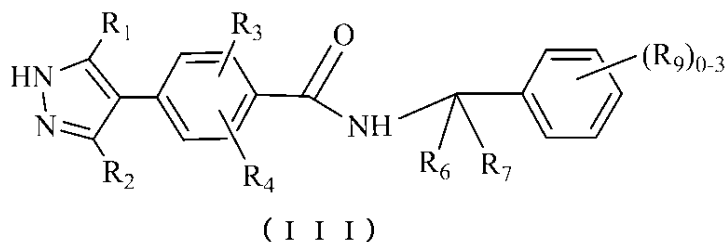
50

的に許容される塩。

【請求項 6】

式 ( I I I ) :

【化 3】



10

[ 式中 :

$R_3$  は F、Cl、CN、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、 $-OR_b$ 、 $S(O)_2R_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択され ;

$R_4$  は H、F、メチル、またはエチルより独立して選択され ;

$R_6$  および  $R_7$  は、H、CN、0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{2-4}$  アルケニル、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  -  $C_{3-6}$  シクロアルキル、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択されるか ; あるいは  $R_6$  と  $R_7$  は、その両方の結合する炭素原子と一緒に、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{3-6}$  シクロアルキルを形成し ;

20

$R_9$  は F、Cl、Br、CN、 $C_{1-4}$  アルキル、 $-NHS(O)_2R_c$ 、 $-S(O)_pNR_aR_a$ 、 $-OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$  - シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$  - ヘテロサイクリル、 $-(CHR_d)_r$  - アリール、または  $-(CHR_d)_r$  - ヘテロアリールより選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリール、またはヘテロアリールは 0 - 4 個の  $R_e$  で置換され ;

30

$R_a$  は、各々、H、CN、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  -  $C_{3-10}$  カルボサイクリル、または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択されるか ; あるいは  $R_a$  と  $R_a$  は、その両方の結合する窒素原子と一緒に、0 - 5 個の  $R_e$  で置換されるヘテロ環式環を形成し ;

$R_b$  は、各々、H、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  -  $C_{3-10}$  カルボサイクリル、または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択され ;

40

$R_c$  は、各々、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  カルボサイクリル、またはヘテロサイクリルより独立して選択され ;

$R_d$  は、各々、H、または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され ;

$R_e$  は、各々、0 - 5 個の  $R_f$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $-(CH_2)_r$  -  $C_{3-6}$  シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、または  $-(CH_2)_rNR_fR_f$  よ

50



り独立して選択され；

$R_f$  は、各々、H、F、Cl、 $NH_2$ 、OH、 $OC_{1-5}$  アルキル、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され；および

$r$  は、各々、0、1、2、3、または4より独立して選択される]

で示される請求項4に記載の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、または医薬的に許容される塩。

【請求項7】

$R_3$  がF、Cl、CN、0 - 3個の $R_e$ で置換される $C_{1-4}$  アルキル、0 - 3個の $R_e$ で置換される $-OC_{1-4}$  アルキル、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、または $S(O)_2 C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

10

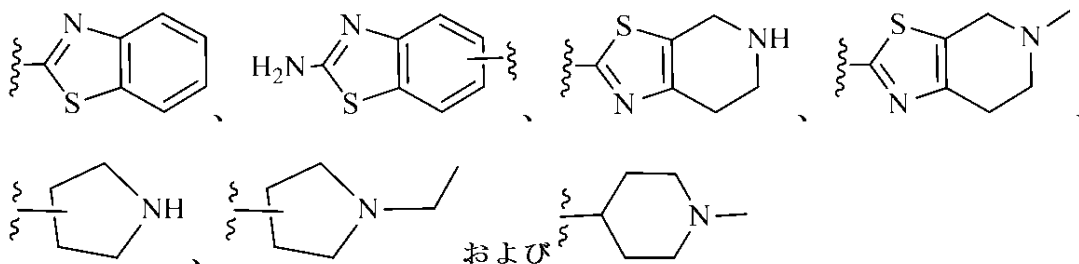
$R_4$  がHまたはFより独立して選択され；

$R_6$  および $R_7$  が、H、0 - 4個の $R_e$ で置換される $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{2-4}$  アルケニル、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NHS(O)_2 C_{1-4}$  アルキル、0 - 3個の $R_e$ で置換される $-(CH_2)_r - C_{3-6}$  カルボサイクリル、または0 - 3個の $R_e$ で置換される $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択されるか；あるいは $R_6$ と $R_7$ が、その両方の結合する炭素原子と一緒にあって、0 - 5個の $R_e$ で置換される $C_{3-6}$  シクロアルキルを形成し；

$R_9$  がF、Cl、Br、CN、 $C_{1-4}$  アルキル、 $-NHS(O)_2 C_{1-4}$  アルキル、 $-S(O)_2 NR_a R_a$ 、 $-OR_b$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-NHC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r$  - シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$  - ヘテロサイクリル、0 - 3個の $R_e$ で置換される $C(=O)NHC_{1-4}$  アルキル、 $C(=O)NH(CH_2)_r C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C(=O)NH(CH_2)_r$  ヘテロ環より独立して選択され、ここで該ヘテロ環が

20

【化4】



30

より選択され、ならびに該アルキル、シクロアルキル、またはヘテロサイクリルが0 - 4個の $R_e$ で置換され；

$R_a$  が、各々、H、CN、0 - 5個の $R_e$ で置換される $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5個の $R_e$ で置換される $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5個の $R_e$ で置換される $C_{2-6}$  アルキニル、0 - 5個の $R_e$ で置換される $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボサイクリル、または0 - 5個の $R_e$ で置換される $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択されるか；あるいは $R_a$ と $R_a$ が、その両方の結合する窒素原子と一緒にあって、0 - 5個の $R_e$ で置換されるヘテロ環式環を形成し；

40

$R_b$  が、各々、H、0 - 5個の $R_e$ で置換される $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5個の $R_e$ で置換される $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5個の $R_e$ で置換される $C_{2-6}$  アルキニル、0 - 5個の $R_e$ で置換される $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボサイクリル、または0 - 5個の $R_e$ で置換される $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_c$  が、各々、0 - 5個の $R_e$ で置換される $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5個の $R_e$ で置換される $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5個の $R_e$ で置換される $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  カルボサイクリル、またはヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_d$  が、各々、H、または0 - 5個の $R_e$ で置換される $C_{1-4}$  アルキルより独立して

50

選択され；

$R_e$  が、各々、0 - 5 個の  $R_f$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$  シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、または  $-(CH_2)_rNR_fR_f$  より独立して選択され；

$R_f$  が、各々、H、F、Cl、 $NH_2$ 、OH、 $OC_{1-5}$  アルキル、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され；および

$r$  が、各々、0、1、2、3、または 4 より独立して選択される、

請求項 6 に記載の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、または医薬的に許容される塩。

10

#### 【請求項 8】

$R_1$  が H、F、Cl、Br、CN、または 0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_2$  が H、 $-C(=O)OR_b$ 、または 0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_3$  が F、Cl、Br、CN、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$  カルボサイクリル、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択され；

20

$R_4$  が H、F、Cl、Br、OH、CN、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $OC_{1-4}$  アルキル、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_6$  および  $R_7$  が、H、0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$  カルボサイクリル、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択されるか；あるいは  $R_6$  と  $R_7$  が、その両方の結合する炭素原子と一緒にあって、0 - 5 個の  $R_e$  で置換されるシクロアルキルを形成し；

30

$R_8$  が 0 - 3 個の  $R_9$  で置換されるヘテロアリールであり；および

$R_9$  が F、Cl、Br、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{2-4}$  アルケニル、 $C_{2-4}$  アルキニル、ニトロ、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$  - シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$  - ヘテロサイクリル、 $-(CHR_d)_r$  - アリール、または  $-(CHR_d)_r$  - ヘテロアリールより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリール、またはヘテロアリールは 0 - 4 個の  $R_e$  で置換される、

40

請求項 1 に記載の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、または医薬

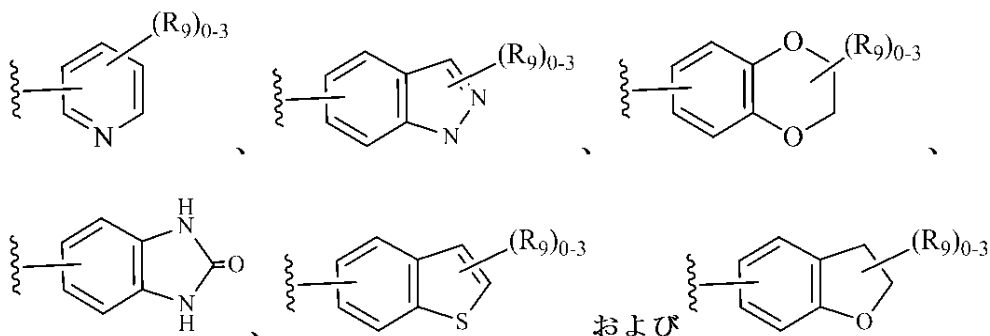
50

的に許容される塩。

【請求項 9】

$R_8$  が

【化 5】



10

より独立して選択され；および

$R_9$  が -OH である、

請求項 8 に記載の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、または医薬的に許容される塩。

【請求項 10】

$R_1$  が H、CN、または  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_2$  が H であり；

$R_3$  が F、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される -OC $_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

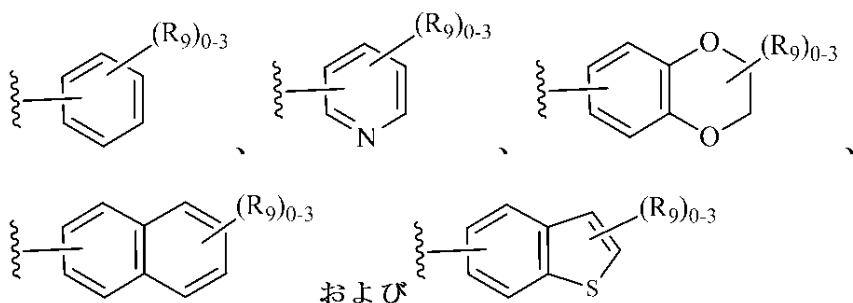
$R_4$  が H または F より独立して選択され；

$R_6$  および  $R_7$  が、H、0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{2-4}$  アルケニル、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、または  $-(CH_2)_r NHS(O)_2 R_c$  より独立して選択されるか；あるいはまた

$R_6$  と  $R_7$  が、その両方の結合する炭素原子と一緒に、0 - 5 個の  $R_e$  で置換されるシクロアルキルを形成するか；あるいは、n が 2 である場合、2 個の隣接する  $R_6$  基がシクロプロピルを形成し、2 個の  $R_7$  基が共に水素であってもよく；

$R_8$  が

【化 6】

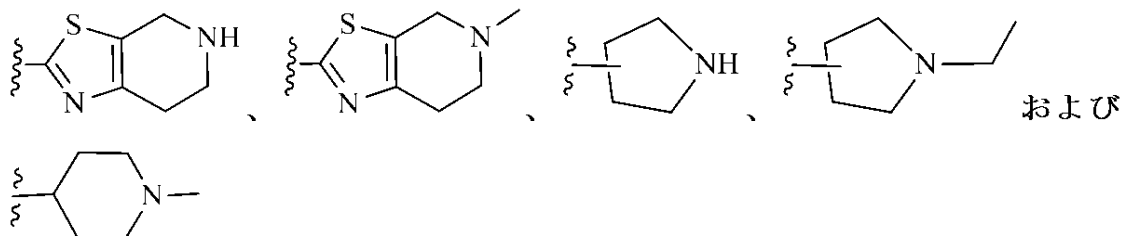


40

より選択され；

$R_9$  が F、Cl、Br、CN、 $C_{1-4}$  アルキル、 $-NHS(O)_2 C_{1-4}$  アルキル、 $-S(O)_2 NR_a R_a$ 、 $-OR_b$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHC_{1-4}$  アルキル、 $-C(=O)NH(CH_2)_r C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C(=O)NH(CH_2)_r$  - ヘテロ環より独立して選択され、ここで該ヘテロ環が

## 【化 7】



より選択され、該アルキル、シクロアルキル、またはヘテロサイクリルが 0 - 4 個の  $R_e$  で置換され；

$R_a$  が、各々、H、CN、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{3-10}$  カルボサイクリル、または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される - (  $CH_2$  ) $_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_b$  が、各々、H または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキルより独立して選択され；

$R_c$  が、各々、 $C_{1-4}$  アルキルまたは  $C_{3-6}$  シクロアルキルで独立して選択され；

$R_e$  が、各々、0 - 5 個の  $R_f$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、F、または OH より独立して選択され；

$R_f$  が、各々、H、F、Cl、 $NH_2$ 、OH、 $OC_{1-5}$  アルキル、 $C_{1-5}$  アルキル、または  $C_{3-6}$  シクロアルキルより独立して選択され；

$n$  が、各々、1 または 2 より独立して選択され；および

$r$  が、各々、0、1、2、または 3 より独立して選択される、

請求項 1 に記載の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、または医薬的に許容される塩。

## 【請求項 11】

以下の化合物から選択される、請求項 1 に記載の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、または医薬的に許容される塩：

3 - メトキシ - N - ( 3 - メトキシベンジル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド；

N - ( 1 - ( 2 - クロロフェニル ) シクロプロピル ) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド；

N - ( 2 - クロロベンジル ) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド；

( + / - ) - N - ( 1 - ( 2 - クロロフェニル ) エチル ) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド；

( S ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド；

N - ( 3 - ヒドロキシベンジル ) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド；

( R ) - 3 - メトキシ - N - ( 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) エチル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド；

メチル 3 - ( ( 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ) メチル ) ベンゾアート；

3 - メトキシ - N - ( ( 2 - フェニルチアゾール - 4 - イル ) メチル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド；

3 - メトキシ - N - ( 2 - モルホリノ - 1 - フェニルエチル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド；

tert - ブチル ( 2 - ( 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ) - 2 - フェニルエチル ) カルバマート；

N - ( 2 - アミノ - 1 - フェニルエチル ) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4

10

20

30

40

50

- イル) ベンズアミド ;
- 3 - メトキシ - N - ( 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 1 - フェニルエチル )
- 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- 3 - メトキシ - N - ( 1 - フェニル - 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エチル ) - 4 - ( 1
- H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - N - ( ピリジン - 2 - イルメチル
- ) ベンズアミド ;
- N - ( ベンゾ [ d ] チアゾール - 2 - イルメチル ) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾ
- ール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - ( 3 - フルオロベンジル ) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベ
- ンズアミド ;
- N - ( [ 1 , 1 ' - b i フェニル ] - 3 - イルメチル ) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピ
- ラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル
- ) ベンズアミド ;
- 3 - メトキシ - N - ( 1 - フェニルエチル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベン
- ズアミド ;
- 3 - メトキシ - N - ( 2 - メトキシベンジル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベ
- ンズアミド ;
- 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - N - ( 2 - ( トリフルオロメトキ
- シ ) ベンジル ) ベンズアミド ;
- 3 - メトキシ - N - ( 2 - メチルベンジル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベン
- ズアミド ;
- N - ( 4 - フルオロフェネチル ) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル )
- ベンズアミド ;
- N - ( 2 - フルオロベンジル ) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベ
- ンズアミド ;
- 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - N - ( 2 - ( トリフルオロメチル
- ) ベンジル ) ベンズアミド ;
- N - ベンジル - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - N - ( 3 - ( トリフルオロメトキ
- シ ) ベンジル ) ベンズアミド ;
- N - ( 2 , 3 - ジクロロベンジル ) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル
- ) ベンズアミド ;
- 3 - メトキシ - N - ( 2 - フェニルプロパン - 2 - イル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4
- イル ) ベンズアミド ;
- N - ( 2 - ヒドロキシベンジル ) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル )
- ベンズアミド ;
- 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - N - ( 3 - ( トリフルオロメチル
- ) ベンジル ) ベンズアミド ;
- N - ( 4 - クロロベンジル ) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベン
- ズアミド ;
- N - ( 3 - クロロベンジル ) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベン
- ズアミド ;
- N - ( 2 - クロロフェネチル ) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベ
- ンズアミド ;
- 3 - メトキシ - N - フェネチル - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - ( 4 - クロロ - 2 - ( イソブチルスルホニル ) ベンジル ) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1
- H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルメチル ) - 3 - メトキシ - 4 - (

- 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンズアミド ;  
 N - ( 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H -  
 - ピラゾール - 4 - イル) ベンズアミド ;  
 N - ( ( 1 R , 2 S ) - 1 - ヒドロキシ - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル) - 3 - メト  
 キシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンズアミド ;  
 N - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール -  
 4 - イル) ベンズアミド ;  
 N - ( ( 1 S , 2 R ) - 1 - ヒドロキシ - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル) - 3 - メト  
 キシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンズアミド ;  
 ( R ) - N - ( 1 - ( 2 - クロロフェニル) エチル) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラ 10  
 ザール - 4 - イル) ベンズアミド ;  
 ( S ) - N - ( 1 - ( 2 - クロロフェニル) エチル) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラ  
 ザール - 4 - イル) ベンズアミド ;  
 N - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4  
 - イル) ベンズアミド ;  
 N - ( 2 - クロロ - 4 - イソブトキシベンジル) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾー  
 ル - 4 - イル) ベンズアミド ;  
 N - ( 4 - クロロ - 2 - (イソブチルチオ) ベンジル) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピ  
 ラゾール - 4 - イル) ベンズアミド ;  
 N - ( 2 - クロロ - 4 - フェノキシベンジル) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール 20  
 - 4 - イル) ベンズアミド ;  
 N - ( 2 - フルオロ - 5 - メトキシベンジル) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール  
 - 4 - イル) ベンズアミド ;  
 N - ( 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラ  
 ザール - 4 - イル) ベンズアミド ;  
 N - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラ  
 ザール - 4 - イル) ベンズアミド ;  
 N - ( 3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イ  
 ル) ベンズアミド ;  
 ( + / - ) - N - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 3 - メトキシ - 4 - 30  
 ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンズアミド ;  
 ( + / - ) - 3 - メトキシ - N - ( t r a n s - 2 - フェニルシクロプロピル) - 4 - ( 1  
 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンズアミド ;  
 N - ( 2 , 5 - ジフルオロベンジル) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イ  
 ル) ベンズアミド ;  
 3 - メトキシ - N - メチル - N - フェネチル - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベン  
 ズアミド ;  
 N - ベンジル - 3 - メトキシ - N - メチル - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンズ  
 アミド ;  
 ( R ) - 3 - メトキシ - N - ( 1 - フェニルエチル) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イ 40  
 ル) ベンズアミド ;  
 ( R ) - N - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル) エチル) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピ  
 ラゾール - 4 - イル) ベンズアミド ;  
 ( R ) - 3 - メトキシ - N - ( 1 - (ナフタレン - 2 - イル) エチル) - 4 - ( 1 H - ピ  
 ラゾール - 4 - イル) ベンズアミド ;  
 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロ  
 ベンジル) ベンズアミド ;  
 N - ( 2 , 5 - ジクロロベンジル) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル  
 ) ベンズアミド ;  
 N - ( ( 2 - アミノベンゾ [ d ] チアゾール - 6 - イル) メチル) - 3 - メトキシ - 4 - 50

- ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 N - ( 3 - ( ジフルオロメトキシ ) ベンジル ) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 N - ( 3 , 4 - ジフルオロベンジル ) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 N - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 3 - メチルベンジル ) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 ( + / - ) - 3 - メトキシ - N - ( 1 - ( 3 - ( ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) フェニル ) エチル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 N - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロベンジル ) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 N - ( 2 - クロロベンジル ) - 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 2 - メトキシ - N - ( 3 - メトキシベンジル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 ( R ) - 2 - メトキシ - N - ( 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) エチル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 3 - メトキシ - N - ( 3 - メトキシベンジル ) - 4 - ( 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 N - ( 2 - クロロベンジル ) - 3 - メトキシ - 4 - ( 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 N - ( 3 - メトキシベンジル ) - 3 - メチル - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 3 - フルオロ - N - ( 3 - メトキシベンジル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 ( R ) - N - ( 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) エチル ) - 2 - メチル - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 ( R ) - N - ( 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) エチル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 ( R ) - 2 - フルオロ - N - ( 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) エチル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 N - ( 2 - クロロベンジル ) - 3 - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エトキシ ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 3 - ( ( 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ) メチル ) 安息香酸 ;  
 3 - メトキシ - N - ( 3 - ( メチルカルバモイル ) ベンジル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - N - ( 3 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) ベンジル ) ベンズアミド ;  
 3 - メトキシ - N - ( 3 - ( ( 1 - メチルシクロプロピル ) カルバモイル ) ベンジル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 3 - メチル - N - [ ( 1 R ) - 1 - フェニルエチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 N - ( { 3 - [ ( ジメチルアミノ ) メチル ] フェニル } メチル ) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 N - ( 1 H - インダゾール - 4 - イルメチル ) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - N - { [ 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) フェニル ] メチル } ベンズアミド ;  
 N - [ ( 2 - クロロ - 3 , 6 - ジフルオロフェニル ) メチル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1

10

20

30

40

50

- H - ピラゾール - 4 - イル) ベンズアミド ;  
 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - N - [ ( 2 , 4 , 6 - トリフルオ  
 ロフェニル ) メチル ] ベンズアミド ;  
 N - ( 3 - ヒドロキシ - 1 - フェニルプロピル ) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾ  
 ール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - N - [ ( 2 , 3 , 5 - トリフルオ  
 ロフェニル ) メチル ] ベンズアミド ;  
 メチル ( 3 R ) - 3 - { [ 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) フェニ  
 ル ] ホルムアミド } - 3 - フェニルプロパノアート ;  
 N - [ ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) メチル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール 10  
 - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 N - [ ( 3 - メタンスルホンアミドフェニル ) メチル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピ  
 ラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 N - { [ 3 - ( ジメチルアミノ ) フェニル ] メチル } - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラ  
 ザール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 N - [ ( 4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル ) メチル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H -  
 ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - N - [ ( 2 , 3 , 6 - トリフルオ  
 ロフェニル ) メチル ] ベンズアミド ;  
 N - [ ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) メチル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾー 20  
 ール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 N - [ ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) メチル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピ  
 ラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 3 - メトキシ - N - { [ 3 - ( N - メチルアセトアミド ) フェニル ] メチル } - 4 - ( 1  
 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 N - [ 1 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシ - 6 - イル ) エチル ] - 3 -  
 メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 3 - メトキシ - N - [ ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾー  
 ール - 5 - イル ) メチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 3 - クロロ - N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) エチル ] - 4 - ( 1 H - ピ 30  
 ラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 N - ( 1 - ベンゾチオフェン - 5 - イルメチル ) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾ  
 ール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 N - [ ( 2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル ) メチル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピ  
 ラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル ) エチル ] - 3  
 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) エチル ] - 3 - メチル - 4 - ( 1 H - ピ  
 ラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 メチル 3 - ( { [ 3 - メチル - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) フェニル ] ホルム 40  
 アミド } メチル ) ベンゾアート ;  
 2 - クロロ - N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) エチル ] - 4 - ( 1 H - ピ  
 ラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 2 - フルオロ - 3 - メトキシ - N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) エチル ]  
 - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 N - [ 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) プロパン - 2 - イル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H  
 - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 N - [ ( 1 R , 2 R ) - 1 , 3 - ジヒドロキシ - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル ] - 3  
 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 N - [ ( 1 S , 2 S ) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 1 - フェニルプロパン - 2 - イ 50



- ル] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 3 - メトキシ - N - [ 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) エチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 ( 2 S ) - 2 - { [ 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) フェニル ] ホルムアミド } - 3 - フェニルプロパンアミド ;  
 3 - メトキシ - N - [ 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) シクロプロピル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 3 - メトキシ - N - [ ( 2 R ) - 2 - フェニルプロピル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 N - ( 2 - シアノ - 2 - フェニルエチル ) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ; 10  
 ( 2 S ) - 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - { [ 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) フェニル ] ホルムアミド } - N , N - ジメチルプロパンアミド ;  
 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - N - { 2 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } ベンズアミド ;  
 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - N - { 2 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } ベンズアミド ;  
 N - [ 2 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 N - [ ( 2 S ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ; 20  
 N - [ 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) エチル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 3 - メトキシ - N - [ 2 - フェニル - 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 3 - メトキシ - N - [ 2 - ( 2 - メトキシフェニル ) エチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 N - [ ( 2 S ) - 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 N - [ ( 2 S ) - 1 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ; 30  
 3 - メトキシ - N - [ ( 2 S ) - 2 - フェニルプロピル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 N - [ ( 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 N - [ 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) エチル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 3 - メトキシ - N - [ 2 - フェニル - 2 - ( ピペラジン - 1 - イル ) エチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 N - [ ( 2 R ) - 1 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ; 40  
 メチル 2 - フルオロ - 5 - ( { [ 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) フェニル ] ホルムアミド } メチル ) ベンゾアート ;  
 3 - メトキシ - N - [ 1 - ( 6 - メトキシピリジン - 2 - イル ) エチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;  
 N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) エチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ;  
 N - [ ( 1 R ) - 1 - フェニルエチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 3 - ( 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル ) ベンズアミド ;  
 N - [ ( 3 - シアノフェニル ) メチル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - 50

- イル)ベンズアミド;  
 N - [ 1 - ( 2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル ) エチル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;  
 N - [ 1 - ( 2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル ) エチル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;  
 N - [ 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) エチル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;  
 N - [ 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) エチル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;  
 N - [ ( 4 - シアノフェニル ) メチル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;  
 3 - シアノ - N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) エチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;  
 N - ( 3 - ヒドロキシ - 1 - フェニルプロピル ) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;  
 N - ( 3 - ヒドロキシ - 1 - フェニルプロピル ) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;  
 N - [ 1 - ( 2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル ) エチル ] - 2 - メトキシ - 4 - ( 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;  
 N - [ ( 2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル ) メチル ] - 3 - メチル - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;  
 N - [ ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) メチル ] - 3 - メチル - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;  
 N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - 3 - メチル - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;  
 N - [ ( 2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル ) メチル ] - 3 - メチル - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;  
 N - [ 1 - ( 2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル ) エチル ] - 2 - メトキシ - 4 - ( 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;  
 4 - ( 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) エチル ] - 3 - メチルベンズアミド;  
 3 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ ) - N - [ ( 1 R ) - 1 - フェニルエチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;  
 メチル ( 3 R ) - 3 - { [ 3 - メチル - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) フェニル ] ホルムアミド } - 3 - フェニルプロパノアート;  
 3 - ( ジフルオロメトキシ ) - N - [ ( 1 R ) - 1 - フェニルエチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;  
 3 - メトキシ - N - [ ( 1 S ) - 2 - メトキシ - 1 - フェニルエチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;  
 N - [ 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) エチル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;  
 N - [ 1 - ( 6 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル ) エチル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;  
 3 - ( ジフルオロメトキシ ) - N - [ ( 1 S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;  
 2 - ( ヒドロキシメチル ) - N - [ ( 3 - メトキシフェニル ) メチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;  
 N - [ 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシアチル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;  
 N - [ 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) エチル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール

- 4 - イル) ベンズアミド ;
- 3 - ( ジフルオロメトキシ ) - N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ]
- 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) エチル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール
- 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - 3 - メトキシ - 4 - (
- 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - 3 - メトキシ - 4 - (
- 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ 1 - ( 6 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル ) エチル ] - 3 - メチル - 4 - ( 1 H - 10
- ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ 3 - ( ジメチルアミノ ) - 1 - フェニルプロピル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H -
- ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) プロパ - 2 - エン - 1 - イル ] -
- 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - 3 -
- メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- 3 - メトキシ - N - [ ( 1 R ) - 1 - ( ナフタレン - 1 - イル ) エチル ] - 4 - ( 1 H -
- ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- 3 - メトキシ - N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 2 - メトキシフェニル ) エチル ] - 4 - ( 1 H - 20
- ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ] - 3 - メ
- トキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル
- ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - 3 -
- メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - 3 -
- メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ 3 - ( ジメチルアミノ ) - 1 - フェニルプロピル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - 30
- ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ 3 - ( ジメチルアミノ ) - 1 - フェニルプロピル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H -
- ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ ( 2 - エチルフェニル ) メチル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 -
- イル ) ベンズアミド ;
- N - [ 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ] - 3 - メ
- トキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ] - 3 - メ
- トキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - 3 - ヒドロキシ - 4 - ( 1 H 40
- ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ ( 2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル ) メチル ] - 2 - メトキシ - 4 - ( 3 - メチ
- ル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ ( 2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル ) メチル ] - 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピ
- ラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- 2 , 5 - ジフルオロ - N - [ ( 1 R ) - 1 - フェニルエチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール
- 4 - イル ) ベンズアミド ;
- 3 - メトキシ - N - ( 3 - オキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル ) - 4 - ( 1 H - ピラ
- ゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- 3 - メタンシルホニル - N - [ ( 1 R ) - 1 - フェニルエチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾー 50

- ル - 4 - イル) ベンズアミド ;
- N - [ ( 2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル ) メチル ] - 2 - メトキシ - 4 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] ベンズアミド ;
- 3 - エトキシ - N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- 3 - エトキシ - N - [ ( 1 S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- 3 - シアノ - N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- 3 - シアノ - N - [ ( 1 S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ; 10
- N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - 3 - エトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- 3 - ( ジフルオロメトキシ ) - N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - 3 - メチル - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- 3 - シアノ - N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - 2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ; 20
- 3 - クロロ - N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ;
- N - [ 1 - ( 2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル ) エチル ] - 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ ( 2 S ) - 1 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル ] - 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ; 30
- N - [ 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ] - 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) メチル ] - 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ 3 - ( ジメチルアミノ ) - 1 - フェニルプロピル ] - 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ ( 1 R ) - 3 - ヒドロキシ - 1 - フェニルプロピル ] - 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ; 40
- N - [ ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) メチル ] - 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - ベンジル - 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ] - 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ 1 - ( 2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル ) エチル ] - 2 - メトキシ - 4 - ( 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- 2 - アミノ - N - [ ( 3 - メトキシフェニル ) メチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - 50

イル)ベンズアミド;

N - [ ( 1 R , 2 R ) - 1 , 3 - ジヒドロキシ - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル ] - 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;

N - [ ( 2 S , 3 S ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;

N - [ ( 2 S , 3 S ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル ] - 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;

N - [ 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ] - 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;

N - [ 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ] - 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;

2 - アミノ - N - ( 3 - フェニルプロピル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;

N - [ 1 - ( 2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル ) エチル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;

3 - メトキシ - N - ( 1 - フェニルシクロブチル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;

N - [ 1 - ( 2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル ) エチル ] - 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;

N - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 1 - フェニルプロピル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;

N - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 1 - フェニルプロピル ] - 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;

N - [ 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) エチル ] - 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;

N - [ 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) エチル ] - 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;

N - [ 1 - ( 2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル ) エチル ] - 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;

N - [ 1 - ( 2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル ) エチル ] - 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;

2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - N - [ ( 3 - スルファモイルフェニル ) メチル ] ベンズアミド;

3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - N - [ ( 3 - スルファモイルフェニル ) メチル ] ベンズアミド;

N - ( 1 - アミノ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル ) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;

N - ( 1 - アミノ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル ) - 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;

N - ( { 3 - [ ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) カルバモイル ] フェニル } メチル ) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;

N - { [ 3 - ( ジメチルカルバモイル ) フェニル ] メチル } - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;

N - ( { 3 - [ ( シクロプロピルメチル ) カルバモイル ] フェニル } メチル ) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;

N - { [ 3 - ( エチルカルバモイル ) フェニル ] メチル } - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;

N - { [ 3 - ( シクロプロピルカルバモイル ) フェニル ] メチル } - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド;

3 - ( { [ 3 - メチル - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) フェニル ] ホルムアミド } )

10

20

30

40

50

メチル)安息香酸;

N - { [ 3 - (エチルカルバモイル)フェニル]メチル} - 3 - メチル - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンズアミド;

N - { [ 3 - ( { [ ( 2 S ) - 1 - エチルピロリジン - 2 - イル]メチル}カルバモイル)フェニル]メチル} - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンズアミド;

2 - フルオロ - 5 - ( { [ 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル]ホルムアミド}メチル)安息香酸;

N - ( { 3 - [ (シクロプロピルメチル)カルバモイル]フェニル}メチル) - 3 - メチル - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンズアミド;

N - { [ 3 - (シクロプロピルカルバモイル)フェニル]メチル} - 3 - メチル - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンズアミド;

3 - メチル - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - [ ( 3 - { [ ( 2 R ) - ピロリジン - 2 - イルメチル]カルバモイル}フェニル)メチル]ベンズアミド;

3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - { [ 3 - ( { 4 H , 5 H , 6 H , 7 H - [ 1 , 3 ]チアゾロ [ 5 , 4 - c ]ピリジン - 2 - イル}カルバモイル)フェニル]メチル}ベンズアミド;

3 - メトキシ - N - { [ 3 - ( { 5 - メチル - 4 H , 5 H , 6 H , 7 H - [ 1 , 3 ]チアゾロ [ 5 , 4 - c ]ピリジン - 2 - イル}カルバモイル)フェニル]メチル} - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンズアミド;

3 - メトキシ - N - ( { 3 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル)カルバモイル]フェニル}メチル) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンズアミド;

2 - メトキシ - N - ( { 3 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル)カルバモイル]フェニル}メチル) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンズアミド;

N - [ ( 3 - カルバモイルフェニル)メチル] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンズアミド;

( 3 R ) - 3 - { [ 3 - メチル - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル]ホルムアミド} - 3 - フェニルプロパン酸;

( 3 R ) - N - メチル - 3 - { [ 3 - メチル - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル]ホルムアミド} - 3 - フェニルプロパンアミド;

( 3 R ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 3 - { [ 3 - メチル - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル]ホルムアミド} - 3 - フェニルプロパンアミド;

N - [ ( 1 S ) - 2 - アミノ - 1 - フェニルエチル] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンズアミド;

N - [ ( 2 S ) - 2 - { [ 3 - メチル - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル]ホルムアミド} - 2 - フェニルエチル]アセトアミド;

N - [ ( 1 S ) - 2 - アミノ - 1 - フェニルエチル] - 3 - メチル - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンズアミド;

N - [ ( 1 S ) - 2 - アミノ - 1 - フェニルエチル] - 3 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンズアミド;

N - [ ( 1 S ) - 2 - アミノ - 1 - フェニルエチル] - 3 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンズアミド;

N - [ ( 2 S ) - 2 - { [ 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル]ホルムアミド} - 2 - フェニルエチル]アセトアミド;

N - [ ( 1 S ) - 2 - メタンスルホンアミド - 1 - フェニルエチル] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンズアミド;

N - [ ( 1 S ) - 2 - シクロプロパンスルホンアミド - 1 - フェニルエチル] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ベンズアミド;

N - [ ( 1 S ) - 2 - エタンスルホンアミド - 1 - フェニルエチル] - 3 - メトキシ - 4

10

20

30

40

50

- ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ ( 1 S ) - 2 - ( ジメチルアミノ ) - 1 - フェニルエチル ] - 3 - メチル - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) プロピル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ( エチルアミノ ) エチル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ ( 1 S ) - 2 - ( シクロプロピルアミノ ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) エチル ] - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- 3 - メトキシ - N - { [ 2 - ( プロパン - 2 - イル ) フェニル ] メチル } - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - ( ( R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ) - 3 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- 3 - ( ヒドロキシメチル ) - N - [ ( 1 R ) - 1 - フェニルエチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- 3 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - N - [ ( 1 R ) - 1 - フェニルエチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- 3 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - N - [ ( 1 S ) - 2 - メトキシ - 1 - フェニルエチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) エチル ] - 3 - ホルミル - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) エチル ] - 3 - ホルミル - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- 3 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - N - [ ( 1 S ) - 2 - メトキシ - 1 - フェニルエチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) エチル ] - 3 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) エチル ] - 3 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- 3 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - N - [ ( 1 R ) - 1 - フェニルエチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- 3 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - N - [ ( 1 R ) - 1 - フェニルエチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) エチル ] - 3 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) エチル ] - 3 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- 3 - ( 1 - ヒドロキシプロピル ) - N - [ ( 1 R ) - 1 - フェニルエチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- 3 - ( 1 - ヒドロキシプロピル ) - N - [ ( 1 R ) - 1 - フェニルエチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- 3 - ( 1 - ヒドロキシプロピル ) - N - [ ( 1 R ) - 1 - フェニルエチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) エチル ] - 3 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) エチル ] - 3 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ ( 2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル ) メチル ] - 3 - ( 1 - ヒドロキシエチル )

10

20

30

40

50

- 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ ( 2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル ) メチル ] - 3 - ( 1 - ヒドロキシエチル )
- 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ ( 2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル ) メチル ] - 3 - ( 1 - ヒドロキシエチル )
- 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) エチル ] - 3 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) エチル ] - 3 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - [ 1 - ( 2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル ) エチル ] - 3 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ; 10
- ( R ) - 3 - アセチル - N - ( 1 - フェニルエチル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- ( R ) - メチル 5 - ( ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ) カルバモイル ) - 2 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンゾアート ;
- ( R ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) - N - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- ( R ) - N - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ) - 3 - ( メチルアミノ ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- N - ( 2 - フルオロベンジル ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ; 20
- 3 - ( ジフルオロメチル ) - N - ( 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) エチル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- ( R ) - メチル 4 - ( 3 - メトキシ - 4 - ( ( 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) エチル ) カルバモイル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシラート ;
- 4 - ( 3 - シアノ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 2 - メトキシ - N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) エチル ] ベンズアミド ;
- 4 - ( 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 2 - メトキシ - N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) エチル ] ベンズアミド ;
- 4 - ( 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 2 - メトキシ - N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) エチル ] ベンズアミド ; 30
- ( R ) - 4 - ( 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 2 - メトキシ - N - ( 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) エチル ) ベンズアミド ;
- 4 - ( 3 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 2 - メトキシ - N - ( ( R ) - 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) エチル ) ベンズアミド ;
- 2 - [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エトキシ ] - N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) エチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - N - [ ( 1 R ) - 1 - フェニルエチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- 2 - [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エトキシ ] - 5 - フルオロ - 4 - ( 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - N - [ ( 1 R ) - 1 - フェニルエチル ] ベンズアミド ; 40
- 2 - [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エトキシ ] - 5 - フルオロ - N - [ ( 1 R ) - 1 - フェニルエチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- 2 - [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エトキシ ] - N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) エチル ] - 4 - ( 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- 2 - フルオロ - 6 - メトキシ - N - [ ( 1 R ) - 1 - フェニルエチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- 2 - エトキシ - N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) エチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド ;
- 2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) エチル ] 50



]-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド；および  
2-(2-ヒドロキシエトキシ)-N-[(1R)-1-(3-メトキシフェニル)エチル]-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド。

【請求項12】

請求項1～11のいずれか一項に記載の1または複数の化合物と、医薬的に許容される担体または希釈剤とを含む、医薬組成物。

【請求項13】

心血管障害、平滑筋関連性障害、線維症、炎症疾患、神経障害、腫瘍性疾患、自己免疫障害、脊髄傷害、アルツハイマー病、神経因性疼痛、乾癬、アングナ、腎不全、腎疾患および炎症性腸疾患からなる群より選択される、異常なRhoキナーゼ活性に付随する障害を予防および/または治療するための薬剤の製造における請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物の使用。

10

【請求項14】

障害が、心血管障害、平滑筋関連性障害、線維症、炎症疾患、神経障害、腫瘍性疾患および自己免疫障害からなる群より選択される、請求項13に記載の使用。

【請求項15】

心血管障害が、狭心症、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、脳血管疾患、心不全、冠動脈疾患、心筋梗塞、末梢血管性疾患、狭窄症、再狭窄、血管攣縮、虚血/再灌流傷害、高血圧症および肺高血圧症からなる群より選択される、請求項14に記載の使用。

20

【請求項16】

平滑筋関連性障害が、緑内障、勃起機能障害、および気管支喘息からなる群より選択される、請求項14に記載の使用。

【請求項17】

自己免疫障害が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、過敏性大腸症候群、および全身性硬化症からなる群より選択される、請求項14に記載の使用。

【請求項18】

請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物を含む、Rhoキナーゼ活性を阻害するための組成物であって、Rhoキナーゼ活性が標的細胞内で阻害されるように該組成物を該標的細胞と結合させるような条件下で、該標的細胞を該組成物に暴露するように用いられることを特徴とする、組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なフェニルピラゾール誘導体、その化合物を含有する組成物、およびそれらの使用方法、例えば、異常なRhoキナーゼ活性に付随する障害の治療または予防方法に関する。

【背景技術】

【0002】

Rho-キナーゼ(ROCK)はセリン-スレオニン蛋白キナーゼファミリーの一構成員である。ROCKは2種のイソ型、すなわちROCK1およびROCK2で存在する(Ishizaki, T.ら、EMBO J., 15:1885-1893(1996))。ROCKは、RhoA、複数の細胞シグナル伝達経路にて重要な役割を果たす小型GTP結合蛋白(G蛋白)として同定された。ROCKとRhoAは組織のいたる所で普遍的に発現する。RhoA/ROCKのシグナル伝達経路は、アクチン構成、細胞接着、細胞遊走および細胞質分裂などの多数の細胞機能と関連付けられる(Riento, K.ら、Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 4:446-456(2003))。それはまた、平滑筋収縮の調節とも直接関連付けられる(Somlyo, A.P.、Nature, 389:908-911(1997))。その受容体が活性化されると、RhoAが活性化され、順次、それがROCKを活性化する。活性化されたROCKは、ホスファターゼの活性を阻害し、収縮に導くミオシン軽鎖ホスファターゼのミオシン結合サブユニットをリン酸化する。脈管構造における平滑筋の収縮は血圧を上昇させ、高血圧症をもたらす。

40

50

## 【 0 0 0 3 】

R h o A / R O C K のシグナル伝達経路が、数種の血管作用因子、例えばアンジオテンシン I I (Yamakawa, T.ら、Hypertension, 35 : 313-318 (2000) )、ウロテンシン I I (Sauzeau, V.ら、Circ. Res., 88 : 1102-1104 (2001) )、エンドセリン - 1 (Tangkijvanich, P.ら、Hepatology, 33 : 74-80 (2001) )、セロトニン (Shimokawa, H., Jpn. Circ. J., 64 : 1-12 (2000) )、ノルエピネフリン (Martinez, M.C.ら、Am. J. Physiol., 279 : H1228-H1238 (2000) ) and 血小板誘導性成長因子 ( P D G F ) (Kishi, H.ら、J. Biochem., 128 : 719-722 (2000) ) によって開始したシグナル変換において重要な役割を果たすことを示す文献が証拠としてかなり存在する。これらの因子の多くは循環器疾患の病理発生にてその存在が示される。

10

## 【 0 0 0 4 】

既知の R O C K 阻害剤であるファスジル (Asano, T.ら、J. Pharmacol. Exp. Ther., 241 : 1033-1040 (1987) ) または Y - 2 7 6 3 2 (Uehata, M.ら、Nature, 389 : 990-994 (1997) ) を用いる数種の文献での付加的な実験では、R O C K と循環器疾患との間のつながりがさらに説明されている。例えば、R O C K の発現と活性が、自然発症高血圧ラットにて高いことが示されており、このことはこれらの動物で高血圧症の進行とのつながりを示唆するものである (Mukai, Y.ら、FASEB J., 15 : 1062-1064 (2001) )。R O C K 阻害剤である Y - 2 7 6 3 2 (Uehata, M.ら、Nature、上掲) は、自然発症高血圧ラット、腎高血圧ラットおよび酢酸デオキシコルチゾン誘発性高血圧ラットの動物実験を含む、高血圧症の 3 種のラット実験にて血圧を有意に降下させ、その一方で対照ラットでは血圧についてほんのわずかな作用しかないことが明らかにされた。この結果は R O C K と高血圧症の間の関連性をさらに強固にする。

20

## 【 0 0 0 5 】

他の実験は R O C K とアテローム性動脈硬化症との関連性を示唆する。例えば、ドミナントネガティブ型の R O C K の遺伝子移入は、ブタ大腿動脈でのバルーン損傷後の新生内膜形成を抑制した (Eto, Y.ら、Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 278 : H1744-H1750 (2000) )。同じような実験にて、R O C K 阻害剤である Y - 2 7 6 3 2 もラットでの新生内膜形成を阻害した (Sawada, N.ら、Circulation, 101 : 2030-2033 (2000) )。I L - 1 ベータ誘発の冠動脈狭窄症のブタ実験にて、R O C K 阻害剤であるファスジルでの長期治療が、冠動脈狭窄症を次第に小さくし、冠動脈の狭窄のリモデリングの退行を促進することが明らかにされた (Shimokawa, H.ら、Cardiovascular Res., 51 : 169-177 (2001) )。

30

## 【 0 0 0 6 】

さらなる研究では、R O C K 阻害剤が他の循環器疾患の治療に有用であることが示唆される。例えば、ラットの脳卒中実験にて、ファスジルが梗塞の大きさおよび神経障害の両方を小さくすることが明らかにされた (Toshima, Y., Stroke, 31 : 2245-2250 (2000) )。R O C K 阻害剤の Y - 2 7 6 3 2 は、心室肥大化、線維症、および D a h 1 塩感受性ラットでのうっ血性心不全の実験にて機能を改善することが明らかにされた (Kobayashi, N.ら、Cardiovascular Res., 55 : 757-767 (2002) )。

40

## 【 0 0 0 7 】

他の動物または臨床試験にて、冠動脈血管痙攣 (Shimokawa, H.ら、Cardiovasc. Res., 43 : 1029-1039 (1999) )、脳血管攣縮 (Sato, M.ら、Circ. Res., 87 : 195-200 (2000) )、虚血 / 再灌流傷害 (Yada, T.ら、J. Am. Coll. Cardiol., 45 : 599-607 (2005) )、肺高血圧症 (Fukumoto, Y.ら、Heart, 91 : 391-392 (2005) )、アングナ (Shimokawa, H.ら、J. Cardiovasc. Pharmacol., 39 : 319-327 (2002) )、腎疾患 (Satoh, S.ら、Eur. J. Pharmacol., 455 : 169-174 (2002) ) および勃起機能障害 (Gonzalez-Cadavid, N.F.ら、Endocrine, 23 : 167-176 (2004) ) を含む、さらなる疾患における R O C K の関与が示された。

## 【 0 0 0 8 】

もう一つ別の試験にて、R h o A / R O C K シグナル伝達経路を阻害することで、単球

50

の産生的遊走を中断する複数の競合性ラメリポディアの形成が可能となることが判明した (Worthylake, R.A.ら、J. Biol. Chem., 278:13578-13584 (2003))。R h o キナーゼの小分子阻害剤が、インビトロにてM C P - 1 介在の化学走性を阻害する能力を有することも報告されている (Iijima, H., Bioorg. Med. Chem., 15:1022-1033 (2007))。免疫細胞走性はR h o A / R O C K シグナル伝達経路に依存するため、R h o キナーゼを阻害することでも、関節リウマチ、乾癬、および炎症性腸疾患などの疾患に対して効能があることが予想される。

#### 【0009】

上記の試験は、R O C K と、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、脳卒中、心不全、冠動脈血管攣縮、脳血管攣縮、虚血 / 再灌流傷害、肺高血圧症、およびアンギナ、ならびに腎疾患および勃起機能障害を含む、循環器疾患との間の関連性に対する証拠を提供する。R O C K の平滑筋における作用が証明されており、R O C K 阻害剤は、喘息および緑内障を含む、平滑筋反応性亢進に関与する他の疾患にも有用である可能性がある (Shimokawa, H.ら、Arterioscler. Thromb. Vase. Biol., 25:1767-1775 (2005))。その上、R h o - キナーゼは、気道炎症および過剰反応性 (Henry, P. J.ら、Pulm. Pharmacol. Ther., 18:67-74 (2005))、癌 (Rattan, R.ら、J. Neurosci. Res., 83:243-255 (2006); Lepley, D.ら、Cancer Res., 65:3788-3795 (2005))、線維症 (Jiang, C.ら、Int. J. Mol. Sci., 13:8293-8307 (2012); Zhou, L.ら、Am. J. Nephrol., 34:468-475 (2011))、ならびに脊髄傷害、アルツハイマー病、多発性硬化症、脳卒中、および神経因性疼痛などの神経障害 (Mueller, B.K.ら、Nat. Rev. Drug Disc., 4:387-398 (2005); Sun, X.ら、J. Neuroimmunol., 180:126-134 (2006)) を含む、種々の他の疾患の治療のための薬物標的としてその必要性が示される。

#### 【0010】

循環器疾患を治療するための新規な薬物に対する未だに解決されていない医学的要求がなおも存在する。2012年にアップデートされた、アメリカ心臓協会から心疾患および脳卒中の統計では (Circulation, 125:e2-e220 (2012))、循環器疾患が米国における死亡全体の32.8%を占め、同時に米国では6人が死亡した場合に、冠動脈心疾患が約1人を占めると報告されている。これらの数値に寄与して、米国の成人集団の約33.5%が高血圧であり、2010年には、約6.6百万人の大人が心不全であったと推定される。従って、利尿剤、ベータブロッカー、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシンブロッカーおよびカルシウムチャネルブロッカーを含め、循環器疾患 (CVD) を治療するのに利用可能な薬物が多数あるにも拘わらず、CVDは、依然として、多くの患者にとってあまり調整できないままであるか、あるいは現行の薬剤に対していまなお耐性がある。

#### 【0011】

研究の下にあるR O C K 阻害剤に関する多くの報告書があるが (例えば、US 2008/0275062 A1を参照のこと)、現時点では、ファスジルが市販されている唯一のR O C K 阻害剤である。脳血管攣縮の治療用の静脈内性剤が日本で承認された。循環器疾患、癌、神経性疾患、腎疾患、線維症、気管支喘息、勃起機能障害、および緑内障を治療するための、R O C K 阻害剤を含め、新しい治療薬に対する要求がいまなお存在する。

#### 【発明の概要】

#### 【0012】

本発明は、R h o キナーゼの選択的阻害剤として有用である、新規なフェニルピラゾール誘導体 (その立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、または溶媒和物を含む) を提供する。

#### 【0013】

本発明は本発明の化合物を製造するための方法および中間体を提供する。

#### 【0014】

本発明はまた、医薬的に許容される担体と、少なくとも1つの本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは溶媒和物とを含む医薬組

10

20

30

40

50

成物を提供する。

【0015】

本発明の化合物は、ROCKの異常活性に付随する症状の治療および／または予防に使用され得る。

【0016】

本発明の化合物は療法にて使用され得る。

【0017】

本発明の化合物は、ROCKの異常活性に付随する症状の治療および／または予防用の医薬の製造のために使用され得る。

【0018】

もう一つ別の態様において、本発明は、心血管またはその関連する疾患の治療方法であって、かかる治療を必要とする患者に、上記される本発明の化合物を投与することを含む方法を対象とする。治療の可能性があるかかる疾患の例として、例えば、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、脳卒中、心不全、腎不全、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、冠動脈血管攣縮、脳血管攣縮、虚血／再灌流傷害、肺高血圧症、アンギナ、勃起機能障害、および腎疾患が挙げられる。

【0019】

もう一つ別の態様において、本発明は、喘息、勃起機能障害、および緑内障を含む、平滑筋反応性亢進に関与する疾患の治療方法であって、かかる治療を必要とする患者に、上記される本発明の化合物を投与することを含む方法を対象とする。

【0020】

もう一つ別の態様において、本発明は、線維症、腫瘍、脊髄傷害、アルツハイマー病、多発性硬化症、脳卒中、神経因性疼痛、関節リウマチ、乾癬および炎症性腸疾患を含む、少なくとも一部にRhoキナーゼが介在する疾患の治療方法であって、かかる治療を必要とする患者に、上記される本発明の化合物を投与することを含む方法を対象とする。

【0021】

さらに別の態様にて、本発明は、上記される化合物を含む医薬組成物、上記される化合物の製造方法、ならびにこれらの方法に使用される中間体を対象とする。

【0022】

本発明の化合物は、単独で、本発明の他の化合物と組み合わせて、あるいは1または複数の、好ましくは1ないし2個の他の薬剤と組み合わせて使用され得る。

【0023】

本発明のこれらの、および他の特性は、開示が継続するに従い、拡張された形態で述べられるであろう。

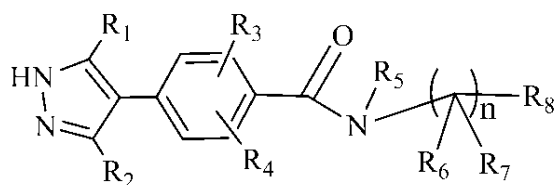
【発明を実施するための形態】

【0024】

I. 発明の化合物

ある態様において、本発明は、とりわけ、式(I)：

【化1】



(I)

[式中：

$R_1$  は、H、F、Cl、Br、OH、CN、 $NR_aR_a$ 、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される -OC<sub>1-4</sub> アルキル、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される C<sub>1-4</sub> アルキルより独立して選択され；

10

20

30

40

50

$R_2$  は、 $H$ 、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$  カルボサイクリル、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択され；

10

$R_3$  は、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $CN$ 、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$  カルボサイクリル、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択され；

20

$R_4$  は、 $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $OH$ 、 $CN$ 、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $OC_{1-4}$  アルキル、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_5$  は、 $H$ 、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_6$  および  $R_7$  は、 $H$ 、 $CN$ 、0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-4}$  アルケニル、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$  カルボサイクリル、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択されるか；

30

あるいはまた、 $R_6$  と  $R_7$  は、その両方の結合する炭素原子と一緒にあって、0 - 5 個の  $R_e$  で置換されるシクロアルキルを形成するか；あるいは、 $n$  が 2 または 3 である場合、2 個の隣接する  $R_6$  基は 0 - 5 個の  $R_e$  で置換されるシクロアルキルを形成し、2 個の  $R_7$  基が共に水素であってもよく；

$R_8$  はアリールまたはヘテロアリールより選択され、その各々は 0 - 5 個の  $R_9$  で置換されており；

40

$R_9$  は、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $CN$ 、 $=O$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{2-4}$  アルケニル、 $C_{2-4}$  アルキニル、ニトロ、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$  - シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$  - ヘテロサイクリル、 $-(CHR_d)_r$  - アリール、または  $-(CHR_d)_r$  - ヘテロアリールより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリール、またはヘテロアリールは 0 - 4 個の  $R_e$  で置換されるか；

50

あるいはまた、2個の隣接する $R_g$ 基が合わさって、炭素環式環、または炭素原子と、N、OまたはS(O)<sub>p</sub>より選択される1-3個のヘテロ原子とを含むヘテロ環式環を形成し、ここで炭素環およびヘテロ環式環は0-4個の $R_e$ で置換され；

$R_a$ は、各々、H、CN、0-5個の $R_e$ で置換される $C_{1-6}$ アルキル、0-5個の $R_e$ で置換される $C_{2-6}$ アルケニル、0-5個の $R_e$ で置換される $C_{2-6}$ アルキニル、0-5個の $R_e$ で置換される $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボサイクリル、または0-5個の $R_e$ で置換される $-(CH_2)_r$ -ヘテロサイクリルより独立して選択されるか；または $R_a$ と $R_a$ は、その両方の結合する窒素原子と一緒にあって、0-5個の $R_e$ で置換されるヘテロ環式環を形成し；

$R_b$ は、各々、H、0-5個の $R_e$ で置換される $C_{1-6}$ アルキル、0-5個の $R_e$ で置換される $C_{2-6}$ アルケニル、0-5個の $R_e$ で置換される $C_{2-6}$ アルキニル、0-5個の $R_e$ で置換される $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボサイクリル、または0-5個の $R_e$ で置換される $-(CH_2)_r$ -ヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_c$ は、各々、0-5個の $R_e$ で置換される $C_{1-6}$ アルキル、0-5個の $R_e$ で置換される $C_{2-6}$ アルケニル、0-5個の $R_e$ で置換される $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ カルボサイクリル、またはヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_d$ は、各々、Hまたは0-5個の $R_e$ で置換される $C_{1-4}$ アルキルより独立して選択され；

$R_e$ は、各々、0-5個の $R_f$ で置換される $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、NO<sub>2</sub>、=O、CO<sub>2</sub>H、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、S(O)<sub>p</sub> $R_f$ 、C(=O)NR<sub>f</sub>、 $R_f$ 、S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub> $R_f$ 、または $-(CH_2)_rNR_fR_f$ より独立して選択され；

$R_f$ は、各々、H、F、Cl、NH<sub>2</sub>、OH、OC<sub>1-5</sub>アルキル、 $C_{1-5}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択されるか、または $R_f$ と $R_f$ は、その両方の結合する窒素原子と一緒にあって、 $C_{1-4}$ アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

nは、各々、1、2または3より独立して選択され；

pは、各々、0、1または2より独立して選択され；および

rは、各々、0、1、2、3または4より独立して選択される]

で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

#### 【0025】

もう一つ別の態様において、本発明は、式(I)で示され、ここで：

$R_1$ がH、F、Cl、Br、CN、または0-4個の $R_e$ で置換される $C_{1-4}$ アルキルより独立して選択され；

$R_2$ がH、OH、CN、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、または0-4個の $R_e$ で置換される $C_{1-4}$ アルキルより独立して選択され；

$R_3$ がF、Cl、Br、CN、0-3個の $R_e$ で置換される $C_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、0-3個の $R_e$ で置換される $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ カルボサイクリル、または0-3個の $R_e$ で置換される $-(CH_2)_r$ -ヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_4$ がH、F、Cl、Br、OH、CN、または0-3個の $R_e$ で置換される $C_{1-4}$ アルキルより独立して選択され；

$R_6$ および $R_7$ が、H、CN、0-4個の $R_e$ で置換される $C_{1-4}$ アルキル、0-3個の $R_e$ で置換される $C_{2-4}$ アルケニル、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_r$

$r$   $C(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$  カルボサイクリル、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルで独立して選択されるか；

あるいはまた、 $R_6$  と  $R_7$  が、その両方の結合する炭素原子と一緒にあって、0 - 5 個の  $R_e$  で置換されるシクロアルキルを形成するか；また、 $n$  が 2 または 3 である場合に、2 個の隣接する  $R_6$  基が 0 - 5 個の  $R_e$  で置換されるシクロアルキルを形成し、2 個の  $R_7$  基が共に水素であってもよく；

$R_8$  がアリールまたはヘテロアリールより独立して選択され、その各々が 0 - 3 個の  $R_9$  で置換され；

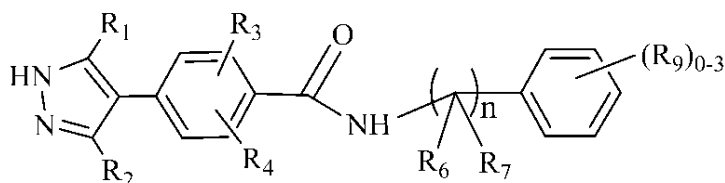
$R_9$  が F、Cl、Br、CN、 $C_{1-4}$  アルキル、ニトロ、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$  - シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$  - ヘテロサイクリル、 $-(CHR_d)_r$  - アリール、または  $-(CHR_d)_r$  - ヘテロアリールより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリール、またはヘテロアリールが 0 - 4 個の  $R_e$  で置換され；および

他の可変基が上記の式 (I) で定義されるとおりである；  
ところの化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

#### 【0026】

もう一つ別の態様において、本発明は、式 (II)：

#### 【化 2】



(I I)

[ 式中：

$R_1$  は H、F、Cl、Br、CN、または 0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_2$  は H、 $-C(=O)OR_b$ 、または 0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_3$  は F、Cl、Br、CN、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$  カルボサイクリル、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_4$  は H、F、Cl、Br、OH、CN、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $OC_{1-4}$  アルキル、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_6$  および  $R_7$  は、H、CN、0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-4}$  アルケニル、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r - C_{3-6}$  カルボサイクリル、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択されるか；

あるいはまた、 $R_6$  と  $R_7$  は、その両方の結合する炭素原子と一緒にあって、0 - 5 個の  $R_e$  で置換されるシクロアルキルを形成するか；また、 $n$  が 2 または 3 である場合に、2 個の隣接する  $R_6$  基が 0 - 5 個の  $R_e$  で置換されるシクロアルキルを形成し、2 個の  $R_7$  基が共に水素であってもよく；

$R_9$  は F、Cl、Br、CN、 $C_{1-4}$  アルキル、ニトロ、 $-(CHR_d)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r CN$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r OC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r$  - シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$  - ヘテロサイクリル、 $-(CHR_d)_r$  - アリール、または  $-(CHR_d)_r$  - ヘテロアリールより選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリールまたはヘテロアリールは 0 - 4 個の  $R_e$  で置換され；

$R_a$  は、各々、H、CN、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボサイクリル、または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択されるか；または  $R_a$  と  $R_a$  は、その両方の結合する窒素原子と一緒にあって、0 - 5 個の  $R_e$  で置換されるヘテロ環式環を形成し；

$R_b$  は、各々、H、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボサイクリル、または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_c$  は、各々、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  カルボサイクリル、またはヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_d$  は、各々、H または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_e$  は、各々、0 - 5 個の  $R_f$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$  シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_r OR_f$ 、 $S(O)_p R_f$ 、 $S(O)_p NR_f R_f$ 、または  $-(CH_2)_r NR_f R_f$  より独立して選択され；

$R_f$  は、各々、H、F、Cl、 $NH_2$ 、OH、 $OC_{1-5}$  アルキル、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択されるか、 $R_f$  と  $R_f$  は、その両方の結合する窒素原子と一緒にあって、 $C_{1-4}$  アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

$n$  は、各々、1 または 2 より独立して選択され；

$p$  は、各々、0、1 または 2 より独立して選択され；および

$r$  は、各々、0、1、2、3 または 4 より独立して選択される]

で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

10

20

30

40

50



## 【 0 0 2 7 】

もう一つ別の態様において、本発明は、式 ( I I ) で示され、ここで：

$R_3$  が F、Cl、Br、CN、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O) NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O) NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O) NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O) R_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O) OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r - C_{3-6}$  カルボサイクリル、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r -$  ヘテロサイクリルより独立して選択され；

10

$R_4$  が H、F、Cl、Br、OH、CN、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_6$  および  $R_7$  が H、CN、0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-4}$  アルケニル、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O) NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O) R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O) OR_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O) OR_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r - C_{3-6}$  カルボサイクリル、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r -$  ヘテロサイクリルより独立して選択されるか；

あるいはまた、 $R_6$  と  $R_7$  が、その両方の結合する炭素原子と一緒にあって、0 - 5 個の  $R_e$  で置換されるシクロアルキルを形成するか；また、 $n$  が 2 または 3 である場合に、2 個の隣接する  $R_6$  基が 0 - 5 個の  $R_e$  で置換されるシクロアルキルを形成し、2 個の  $R_7$  基が共に水素であってもよく；

20

$R_9$  が F、Cl、Br、CN、 $C_{1-4}$  アルキル、 $-(CHR_d)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r CN$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O) R_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O) OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O) R_b$ 、 $-(CHR_d)_r OC(=O) R_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O) NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r -$  シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r -$  ヘテロサイクリル、 $-(CHR_d)_r -$  アリール、または  $-(CHR_d)_r -$  ヘテロアリールより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリールまたはヘテロアリールは 0 - 4 個の  $R_e$  で置換され；

30

$R_a$  が、各々、H、CN、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボサイクリル、または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r -$  ヘテロサイクリルより独立して選択されるか；または  $R_a$  と  $R_a$  が、その両方の結合する窒素原子と一緒にあって、0 - 5 個の  $R_e$  で置換されるヘテロ環式環を形成し；

$R_b$  が、各々、H、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボサイクリル、または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r -$  ヘテロサイクリルより独立して選択され；

40

$R_c$  が、各々、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  カルボサイクリル、またはヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_d$  が、各々、H または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_e$  が、各々、0 - 5 個の  $R_f$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$  シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_r OR_f$ 、 $S(O)_p R_f$ 、 $S(O)_p NR_f$

50

$R_f$ 、または  $-(CH_2)_r NR_f R_f$  より独立して選択され；

$R_f$  が、各々、H、F、Cl、 $NH_2$ 、OH、 $OC_{1-5}$  アルキル、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択されるか、または  $R_f$  と  $R_f$  が、その両方の結合する窒素原子と一緒にあって、 $C_{1-4}$  アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

$p$  が、各々、0、1または2より独立して選択され；

$r$  が、各々、0、1、2、3または4より独立して選択され；および

他の可変基が上記した式 (II) にて定義されるとおりである、  
ところの化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

10

# 【0028】

もう一つ別の態様において、本発明は、式 (II) で示され、ここで：

$R_3$  が F、Cl、CN、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_4$  が H、F、Cl、Br、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_6$  および  $R_7$  が、H、CN、0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-4}$  アルケニル、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r - C_{3-6}$  カルボサイクリル、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択されるか；あるいは  $R_6$  と  $R_7$  が、その両方の結合する炭素原子と一緒にあって、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{3-6}$  シクロアルキルを形成し；

20

$R_9$  が F、Cl、Br、CN、 $C_{1-4}$  アルキル、 $-(CHR_d)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r CN$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r OC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r$  - シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$  - ヘテロサイクリル、 $-(CHR_d)_r$  - アリール、または  $-(CHR_d)_r$  - ヘテロアリールより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリールまたはヘテロアリールが 0 - 4 個の  $R_e$  で置換され；

30

$R_a$  が、各々、H、CN、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボサイクリル、または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択されるか；あるいは  $R_a$  と  $R_a$  が、その両方の結合する窒素原子と一緒にあって、0 - 5 個の  $R_e$  で置換されるヘテロ環式環を形成し；

40

$R_b$  が、各々、H、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボサイクリル、または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_c$  が、各々、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  カルボサイクリル、またはヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_d$  が、各々、H、または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して

50

選択され；

$R_e$  が、各々、0 - 5 個の  $R_f$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$  シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、 $S(O)_pNR_f$ 、 $R_f$ 、または  $-(CH_2)_rNR_fR_f$  より独立して選択され；

$R_f$  が、各々、H、F、Cl、 $NH_2$ 、OH、 $OC_{1-5}$  アルキル、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され；

$p$  が、各々、0、1 または 2 より独立して選択され；

$r$  が、各々、0、1、2、3 または 4 より独立して選択され；および

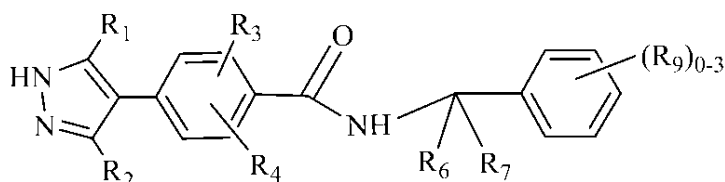
他の可変基が上記の式 (I I) にて定義されるとおりである、

ところの化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

【0029】

もう一つ別の態様において、本発明は、式 (I I I)：

【化 3】



(I I I)

[ 式中：

$R_3$  は F、Cl、CN、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、 $-OR_b$ 、 $S(O)_2R_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_4$  が H、F、メチル、またはエチルより独立して選択され；

$R_6$  および  $R_7$  は、H、CN、0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{2-4}$  アルケニル、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$  シクロアルキル、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択されるか；あるいは  $R_6$  と  $R_7$  は、その両方の結合する炭素原子と一緒にあって、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{3-6}$  シクロアルキルを形成し；

$R_9$  は F、Cl、Br、CN、 $C_{1-4}$  アルキル、 $-NHS(O)_2R_c$ 、 $-S(O)_pNR_aR_a$ 、 $-OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$  - シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$  - ヘテロサイクリル、 $-(CHR_d)_r$  - アリール、または  $-(CHR_d)_r$  - ヘテロアリールより選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリール、またはヘテロアリールは 0 - 4 個の  $R_e$  で置換され；

$R_a$  は、各々、H、CN、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r-C_{3-10}$  カルボサイクリル、または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択されるか；あるいは  $R_a$  と  $R_a$  は、その両方の結合する窒素原子と一緒にあって、0 - 5 個の  $R_e$  で置換されるヘテロ環式環を形成し；

$R_b$  は、各々、H、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で

10

20

30

40

50

置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r-C_{3-10}$  カルボサイクリル、または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_c$  は、各々、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  カルボサイクリル、またはヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_d$  は、各々、H、または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_e$  は、各々、0 - 5 個の  $R_f$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$  シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、または  $-(CH_2)_rNRR_fR_f$  より独立して選択され；

$R_f$  は、各々、H、F、Cl、 $NH_2$ 、OH、 $OC_{1-5}$  アルキル、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され；

$r$  は、各々、0、1、2、3、または 4 より独立して選択され；および

他の可変基は上記の式 (II) で定義されるとおりである]

で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

#### 【0030】

もう一つ別の態様において、本発明は、式 (III) で示され、ここで

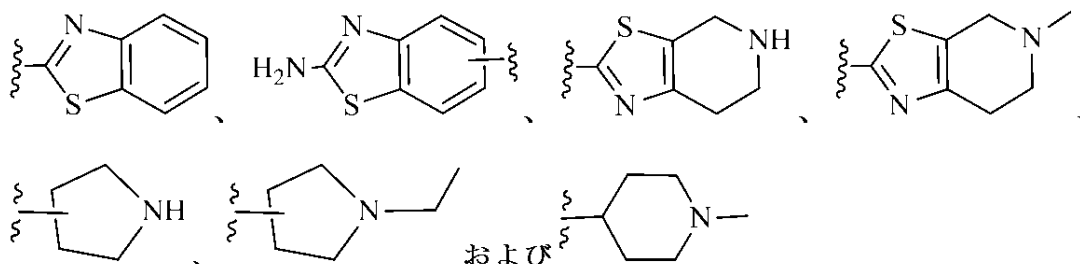
$R_3$  が F、Cl、CN、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-OC_{1-4}$  アルキル、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、または  $S(O)_2C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_4$  が H または F より独立して選択され；

$R_6$  および  $R_7$  が、H、0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{2-4}$  アルケニル、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rNRR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNRR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NRR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNHS(O)_2C_{1-4}$  アルキル、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r-C_{3-6}$  カルボサイクリル、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択されるか；あるいは  $R_6$  と  $R_7$  が、その両方の結合する炭素原子と一緒にあって、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{3-6}$  シクロアルキルを形成し；

$R_9$  が F、Cl、Br、CN、 $C_{1-4}$  アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-4}$  アルキル、 $-S(O)_2NRR_aR_a$ 、 $-OR_b$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-NHC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNRR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$  - シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$  - ヘテロサイクリル、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C(=O)NHC_{1-4}$  アルキル、 $C(=O)NH(CH_2)_rC_{3-6}$  シクロアルキル、 $C(=O)NH(CH_2)_r$  ヘテロ環より独立して選択され、ここで該ヘテロ環が

#### 【化 4】



より選択され、ならびに該アルキル、シクロアルキル、またはヘテロサイクリルが 0 - 4 個の  $R_e$  で置換され；

$R_a$  が、各々、H、CN、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の

$R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボサイクリル、または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択されるか；あるいは  $R_a$  と  $R_a$  が、その両方の結合する窒素原子と一緒にあって、0 - 5 個の  $R_e$  で置換されるヘテロ環式環を形成し；

$R_b$  が、各々、H、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボサイクリル、または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_c$  が、各々、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  カルボサイクリル、またはヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_d$  が、各々、H、または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_e$  が、各々、0 - 5 個の  $R_f$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$  シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_r OR_f$ 、または  $-(CH_2)_r NR_f R_f$  より独立して選択され；

$R_f$  が、各々、H、F、Cl、 $NH_2$ 、OH、 $OC_{1-5}$  アルキル、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され；

$r$  が、各々、0、1、2、3、または 4 より独立して選択され；および

他の可変基が上記の式 (I) にて定義されるとおりである、  
ところの化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

#### 【0031】

さらにもう一つ別の態様において、本発明は、式 (I) で示され、ここで：

$R_1$  が H、F、Cl、Br、CN、または 0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_2$  が H、 $-C(=O)OR_b$ 、または 0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_3$  が F、Cl、Br、CN、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r CN$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r - C_{3-6}$  カルボサイクリル、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_4$  が H、F、Cl、Br、OH、CN、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $OC_{1-4}$  アルキル、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_6$  および  $R_7$  が、H、0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r - C_{3-6}$  カルボサイクリル、または 0 - 3

10

20

30

40

50

個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択されるか；あるいは  $R_6$  と  $R_7$  が、その両方の結合する炭素原子と一緒にあって、0 - 5 個の  $R_e$  で置換されるシクロアルキルを形成し；

$R_8$  が 0 - 3 個の  $R_9$  で置換されるヘテロアリールであり；

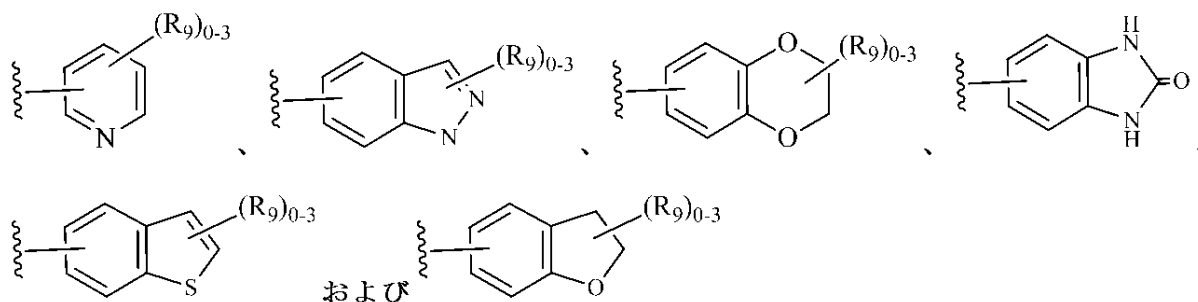
$R_9$  が F、Cl、Br、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{2-4}$  アルケニル、 $C_{2-4}$  アルキニル、ニトロ、 $-(CHR_d)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r CN$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r OC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r$  - シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$  - ヘテロサイクリル、 $-(CHR_d)_r$  - アリール、または  $-(CHR_d)_r$  - ヘテロアリールより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリール、またはヘテロアリールは 0 - 4 個の  $R_e$  で置換され；および

他の可変基は上記の式 (I) において定義されたとおりである、  
ところの化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

#### 【0032】

さらにもう一つ別の態様において、本発明は、式 (I) で示され、ここで：

$R_8$  が  
【化 5】



より独立して選択され；

$R_9$  が -OH であり；および

他の可変基が上記の式 (I) にて定義されたとおりである、  
ところの化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

#### 【0033】

一の実施態様において、本発明は、式 (I) で示され、ここで：

$R_1$  が H、CN、または  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_2$  が H であり；

$R_3$  が F、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-OC_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

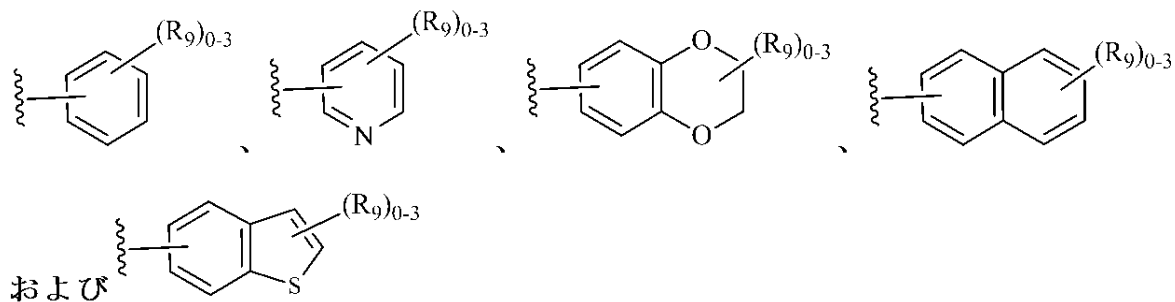
$R_4$  が H または F より独立して選択され；

$R_6$  および  $R_7$  が、H、0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{2-4}$  アルケニル、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、または  $-(CH_2)_r NH S(O)_2 R_c$  より独立して選択されるか；あるいはまた

$R_6$  と  $R_7$  が、その両方の結合する炭素原子と一緒にあって、0 - 5 個の  $R_e$  で置換されるシクロアルキルを形成するか；あるいは、n が 2 である場合、2 個の隣接する  $R_6$  基がシクロプロピルを形成し、2 個の  $R_7$  基が共に水素であってもよく；

$R_8$  が

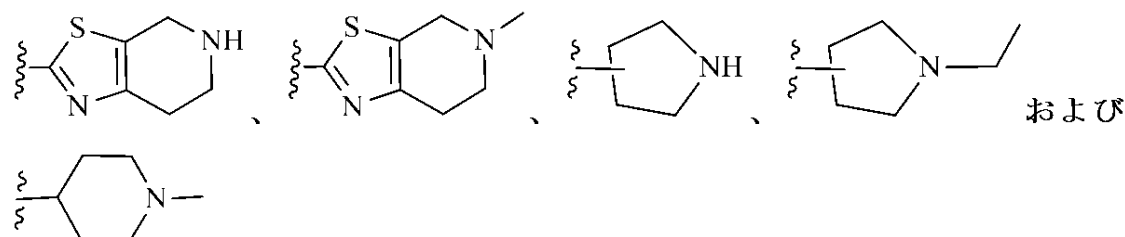
## 【化6】



より選択され；

$R_9$  が F、Cl、Br、CN、 $C_{1-4}$  アルキル、 $-NH-S(O)_2-C_{1-4}$  アルキル、 $-S(O)_2-NR_a R_a$ 、 $-OR_b$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHC_{1-4}$  アルキル、 $-C(=O)NH(CH_2)_r C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C(=O)NH(CH_2)_r$  - ヘテロ環より独立して選択され、ここで該ヘテロ環が

## 【化7】



より選択され、該アルキル、シクロアルキル、またはヘテロサイクリルが 0 - 4 個の  $R_e$  で置換され；

$R_a$  が、各々、H、CN、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{3-10}$  カルボサイクリル、または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_b$  が、各々、H または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキルより独立して選択され；

$R_c$  が、各々、 $C_{1-4}$  アルキルまたは  $C_{3-6}$  シクロアルキルで独立して選択され；

$R_e$  が、各々、0 - 5 個の  $R_f$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、F、または OH より独立して選択され；

$R_f$  が、各々、H、F、Cl、 $NH_2$ 、OH、 $OC_{1-5}$  アルキル、 $C_{1-5}$  アルキル、または  $C_{3-6}$  シクロアルキルより独立して選択され；

$n$  が、各々、1 または 2 より独立して選択され；および

$r$  が、各々、0、1、2、または 3 より独立して選択される、

ところの化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

## 【0034】

一の実施態様において、本発明は、式 (I) で示され、ここで：

$R_1$  が H、F、Cl、Br、CN、または 0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_2$  が H、OH、CN、 $-NR_a R_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、または 0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_3$  が F、Cl、Br、CN、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r CN$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-($

$\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{C}(=\text{O}) \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(=\text{O}) \text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{S}(\text{O})_p \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{S}(\text{O})_p \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{S}(\text{O})_p \text{R}_c$ 、0 - 3 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $-(\text{CH}_2)_r - \text{C}_{3-6}$  カルボサイクリル、または 0 - 3 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $-(\text{CH}_2)_r -$  ヘテロサイクリルであり；

$\text{R}_4$  が H、F、Cl、Br、OH、 $\text{OC}_{1-4}$  アルキル、または  $\text{C}_{1-4}$  アルキルであり；

$\text{R}_5$  が H または  $\text{C}_{1-4}$  アルキルであり；

$\text{R}_6$  および  $\text{R}_7$  が、H、0 - 4 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $\text{C}_{1-4}$  アルキル、 $-(\text{CH}_2)_r \text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{S}(\text{O})_p \text{R}_c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(=\text{O}) \text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(=\text{O}) \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(=\text{O}) (\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{C}(=\text{O}) \text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{C}(=\text{O}) \text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{OC}(=\text{O}) \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{C}(=\text{O}) \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(=\text{O}) \text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{S}(\text{O})_p \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{S}(\text{O})_p \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{S}(\text{O})_p \text{R}_c$ 、0 - 3 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $-(\text{CH}_2)_r - \text{C}_{3-6}$  カルボサイクリル、または 0 - 3 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $-(\text{CH}_2)_r -$  ヘテロサイクリルより独立して選択されるか；あるいは  $\text{R}_6$  と  $\text{R}_7$  が、その両方の結合する炭素原子と一緒にあって、0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換されるシクロアルキルを形成するか、または  $n$  が 1 より大きい場合に、2 個の隣接する  $\text{R}_6$  基が 0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換されるシクロアルキルを形成し；

$\text{R}_8$  がアリールまたはヘテロアリールであり、その各々が 0 - 5 個の  $\text{R}_9$  で置換され；および

$\text{R}_9$  が F、Cl、Br、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、 $\text{C}_{2-4}$  アルケニル、 $\text{C}_{2-4}$  アルキニル、ニトロ、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{S}(\text{O})_p \text{R}_c$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{S}(\text{O})_p \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{NR}_a \text{S}(\text{O})_p \text{R}_c$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{CN}$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{NR}_a \text{C}(=\text{O}) \text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{NR}_a \text{C}(=\text{O}) \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{C}(=\text{O}) \text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{C}(=\text{O}) \text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{OC}(=\text{O}) \text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{C}(=\text{O}) \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r -$  シクロアルキル、 $-(\text{CHR}_d)_r -$  ヘテロサイクリル、 $-(\text{CHR}_d)_r -$  アリール、または  $-(\text{CHR}_d)_r -$  ヘテロアリールであり、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリール、またはヘテロアリールは 0 - 4 個の  $\text{R}_e$  で置換される、

ところの化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

#### 【0035】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、式 (I) で示され、ここで

：

$\text{R}_1$  が H、F、Cl、Br、CN、または 0 - 4 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $\text{C}_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$\text{R}_2$  が H、OH、CN、 $-\text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O}) \text{OR}_b$ 、または 0 - 4 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $\text{C}_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$\text{R}_3$  が F、Cl、Br、CN、0 - 3 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $\text{C}_{1-4}$  アルキル、 $-(\text{CH}_2)_r \text{OR}_b$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{S}(\text{O})_p \text{R}_c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(=\text{O}) \text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(=\text{O}) \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(=\text{O}) (\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{C}(=\text{O}) \text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{C}(=\text{O}) \text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{OC}(=\text{O}) \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{C}(=\text{O}) \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(=\text{O}) \text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{S}(\text{O})_p \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{S}(\text{O})_p \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{S}(\text{O})_p \text{R}_c$ 、0 - 3 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $(\text{CH}_2)_r - \text{C}_{3-6}$  カルボサイクリル、または 0 - 3 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $-(\text{CH}_2)_r -$  ヘテロサイクリルであり



;  
 $R_4$  が H、F、Cl、Br、OH、 $OC_{1-4}$  アルキル、または  $C_{1-4}$  アルキルであり;

$R_5$  が H または  $C_{1-4}$  アルキルであり;

$R_6$  および  $R_7$  が、H、0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r - C_{3-6}$  カルボサイクリル、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r -$  ヘテロサイクリルより独立して選択されるか; あるいは  $R_6$  と  $R_7$  が、その両方の結合する炭素原子と一緒にあって、0 - 5 個の  $R_e$  で置換されるシクロアルキルを形成するか; または  $n$  が 1 より大きい場合に、2 個の隣接する  $R_6$  基が 0 - 5 個の  $R_e$  で置換されるシクロアルキルを形成し;

$R_8$  が 0 - 5 個の  $R_9$  で置換されるアリールであり; および

$R_9$  が F、Cl、Br、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{2-4}$  アルケニル、 $C_{2-4}$  アルキニル、ニトロ、 $-(CHR_d)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r C$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r OC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r -$  シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r -$  ヘテロサイクリル、 $-(CHR_d)_r -$  アリール、または  $-(CHR_d)_r -$  ヘテロアリールであり、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリール、またはヘテロアリールが 0 - 4 個の  $R_e$  で置換される、

ところの化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

#### 【0036】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、式 (I) で示され、ここで:

$R_1$  が H、F、Cl、Br、CN、または 0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され;

$R_2$  が H、OH、CN、 $-NR_a R_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、または 0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され;

$R_3$  が F、Cl、Br、CN、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r CN$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r - C_{3-6}$  カルボサイクリル、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r -$  ヘテロサイクリルであり;

$R_4$  が H、F、Cl、Br、OH、 $OC_{1-4}$  アルキル、または  $C_{1-4}$  アルキルであり;

$R_5$  が H または  $C_{1-4}$  アルキルであり;

$R_6$  および  $R_7$  が、H、0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r$

$(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(=\text{O}) \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{C}(=\text{O}) \text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{C}(=\text{O}) \text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{OC}(=\text{O}) \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{C}(=\text{O}) \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(=\text{O}) \text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{S}(\text{O})_p \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{S}(\text{O})_p \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{S}(\text{O})_p \text{R}_c$ 、  
 0 - 3 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $-(\text{CH}_2)_r - \text{C}_{3-6}$  カルボサイクリル、または 0 - 3 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $-(\text{CH}_2)_r -$  ヘテロサイクリルより独立して選択されるか；あるいは  $\text{R}_6$  と  $\text{R}_7$  が、その両方の結合する炭素原子と一緒にあって、0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換されるシクロアルキルを形成するか；または  $n$  が 1 より大きい場合に、2 個の隣接する  $\text{R}_6$  基が 0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換されるシクロアルキルを形成し；

10

$\text{R}_8$  が 0 - 5 個の  $\text{R}_9$  で置換されるヘテロアリールであり；および

$\text{R}_9$  が  $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、 $\text{C}_{2-4}$  アルケニル、 $\text{C}_{2-4}$  アルキニル、ニトロ、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{S}(\text{O})_p \text{R}_c$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{S}(\text{O})_p \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{NR}_a \text{S}(\text{O})_p \text{R}_c$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{CN}$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{NR}_a \text{C}(=\text{O}) \text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{NR}_a \text{C}(=\text{O}) \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{C}(=\text{O}) \text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{C}(=\text{O}) \text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{OC}(=\text{O}) \text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{C}(=\text{O}) \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r -$  シクロアルキル、 $-(\text{CHR}_d)_r -$  ヘテロサイクリル、 $-(\text{CHR}_d)_r -$  アリール、または  $-(\text{CHR}_d)_r -$  ヘテロアリールであって、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリールまたはヘテロアリールが 0 - 4 個の  $\text{R}_e$  で置換されている、  
 ところの化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

20

#### 【0037】

別の実施態様において、本発明は、式 (II) または (III) で示され、ここで：

$\text{R}_1$  が  $\text{H}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{CN}$ 、または 0 - 4 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $\text{C}_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$\text{R}_2$  が  $\text{H}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O}) \text{OR}_b$ 、または 0 - 4 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $\text{C}_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$\text{R}_3$  が  $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{CN}$ 、0 - 3 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $\text{C}_{1-4}$  アルキル、 $-(\text{CH}_2)_r \text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{S}(\text{O})_p \text{R}_c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(=\text{O}) \text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(=\text{O}) \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{C}(=\text{O}) \text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{C}(=\text{O}) \text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{OC}(=\text{O}) \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{C}(=\text{O}) \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(=\text{O}) \text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{S}(\text{O})_p \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{S}(\text{O})_p \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{S}(\text{O})_p \text{R}_c$ 、0 - 3 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $-(\text{CH}_2)_r - \text{C}_{3-6}$  カルボサイクリル、または 0 - 3 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $-(\text{CH}_2)_r -$  ヘテロサイクリルであり；

30

$\text{R}_4$  が  $\text{H}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OC}_{1-4}$  アルキル、または  $\text{C}_{1-4}$  アルキルであり；

40

$\text{R}_5$  が  $\text{H}$  または  $\text{C}_{1-4}$  アルキルであり；

$\text{R}_6$  および  $\text{R}_7$  が、 $\text{H}$ 、0 - 4 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $\text{C}_{1-4}$  アルキル、 $-(\text{CH}_2)_r \text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{S}(\text{O})_p \text{R}_c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(=\text{O}) \text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(=\text{O}) \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{C}(=\text{O}) \text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{C}(=\text{O}) \text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{OC}(=\text{O}) \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{C}(=\text{O}) \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(=\text{O}) \text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{S}(\text{O})_p \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{S}(\text{O})_p \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{S}(\text{O})_p \text{R}_c$ 、  
 0 - 3 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $-(\text{CH}_2)_r - \text{C}_{3-6}$  カルボサイクリル、または 0 - 3

50

個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルであるか；あるいは  $R_6$  と  $R_7$  が、その両方の結合する炭素原子と一緒にあって、0 - 5 個の  $R_e$  で置換されるシクロアルキルを形成し；

$R_8$  がアリールであり；

$R_9$  が F、Cl、Br、CN、 $C_{1-4}$  アルキル、ニトロ、 $-(CHR_d)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r CN$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r OC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r$  - シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$  - ヘテロサイクリル、 $-(CHR_d)_r$  - アリール、または  $-(CHR_d)_r$  - ヘテロアリールより選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリール、またはヘテロアリールが 0 - 4 個の  $R_e$  で置換され；

$R_a$  が、各々、H、CN、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボサイクリル、または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択されるか；あるいは  $R_a$  と  $R_a$  が、その両方の結合する窒素原子と一緒にあって、0 - 5 個の  $R_e$  で置換されるヘテロ環式環を形成し；

$R_b$  が、各々、H、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボサイクリル、または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_c$  が、各々、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  カルボサイクリル、またはヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_d$  が、各々、H または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_e$  が、各々、0 - 5 個の  $R_f$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$  シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_r OR_f$ 、 $S(O)_p R_f$ 、 $S(O)_p NR_f R_f$ 、または  $-(CH_2)_r NR_f R_f$  より独立して選択され；

$R_f$  が、各々、H、F、Cl、 $NH_2$ 、OH、 $OC_{1-5}$  アルキル、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され；

p が、各々、0、1、または 2 より独立して選択され；および

r が、各々、0、1、2、3、または 4 より独立して選択される、  
ところの化合物、あるいは立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

#### 【0038】

別の実施態様において、本発明は、式 (II) または (III) で示され、ここで：

$R_1$  が H、F、Cl、Br、CN、または 0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_2$  が H、OH、CN、 $-NR_a R_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、または 0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_3$  が F、Cl、Br、CN、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r CN$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r$

$(\text{CH}_2)_r \text{S}(\text{O})_p \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{S}(\text{O})_p \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{S}(\text{O})_p \text{R}_c$ 、0 - 3 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $-(\text{CH}_2)_r - \text{C}_{3-6}$  カルボサイクリル、または 0 - 3 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $-(\text{CH}_2)_r -$  ヘテロサイクリルであり；

$\text{R}_4$  が H、F、Cl、Br、OH、 $\text{OC}_{1-4}$  アルキル、または  $\text{C}_{1-4}$  アルキルであり；

$\text{R}_5$  が H または  $\text{C}_{1-4}$  アルキルであり；

$\text{R}_6$  および  $\text{R}_7$  が H、0 - 4 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $\text{C}_{1-4}$  アルキル、 $-(\text{CH}_2)_r \text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{S}(\text{O})_p \text{R}_c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(=\text{O})\text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{C}(=\text{O})\text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{S}(\text{O})_p \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{S}(\text{O})_p \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{S}(\text{O})_p \text{R}_c$ 、0 - 3 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $-(\text{CH}_2)_r - \text{C}_{3-6}$  カルボサイクリル、または 0 - 3 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $-(\text{CH}_2)_r -$  ヘテロサイクリルより独立して選択されるか；あるいは  $\text{R}_6$  と  $\text{R}_7$  が、その両方の結合する炭素原子と一緒にあって、0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換されるシクロアルキルを形成し；

$\text{R}_8$  がヘテロアリールであり；

$\text{R}_9$  が F、Cl、Br、CN、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、ニトロ、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{S}(\text{O})_p \text{R}_c$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{S}(\text{O})_p \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{NR}_a \text{S}(\text{O})_p \text{R}_c$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{CN}$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{NR}_a \text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{NR}_a \text{C}(=\text{O})\text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r \text{C}(=\text{O})\text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r -$  シクロアルキル、 $-(\text{CHR}_d)_r -$  ヘテロサイクリル、 $-(\text{CHR}_d)_r -$  アリール、または  $-(\text{CHR}_d)_r -$  ヘテロアリールより選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリール、またはヘテロアリールが 0 - 4 個の  $\text{R}_e$  で置換され；

$\text{R}_a$  が、各々、H、CN、0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $\text{C}_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $\text{C}_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $\text{C}_{2-6}$  アルキニル、0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $-(\text{CH}_2)_r - \text{C}_{3-10}$  カルボサイクリル、または 0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $-(\text{CH}_2)_r -$  ヘテロサイクリルより独立して選択されるか；あるいは  $\text{R}_a$  と  $\text{R}_a$  が、その両方の結合する窒素原子と一緒にあって、0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換されるヘテロ環式環を形成し；

$\text{R}_b$  が、各々、H、0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $\text{C}_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $\text{C}_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $\text{C}_{2-6}$  アルキニル、0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $-(\text{CH}_2)_r - \text{C}_{3-10}$  カルボサイクリル、または 0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $-(\text{CH}_2)_r -$  ヘテロサイクリルより独立して選択され；

$\text{R}_c$  が、各々、0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $\text{C}_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $\text{C}_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $\text{C}_{2-6}$  アルキニル、 $\text{C}_{3-6}$  カルボサイクリル、またはヘテロサイクリルより独立して選択され；

$\text{R}_d$  が、各々、H、または 0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換される  $\text{C}_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$\text{R}_e$  が、各々、0 - 5 個の  $\text{R}_f$  で置換される  $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニル、 $-(\text{CH}_2)_r - \text{C}_{3-6}$  シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{OR}_f$ 、 $\text{S}(\text{O})_p \text{R}_f$ 、 $\text{S}(\text{O})_p \text{NR}_f$ 、 $\text{R}_f$ 、または  $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_f \text{R}_f$  より独立して選択され；

$\text{R}_f$  が、各々、H、F、Cl、 $\text{NH}_2$ 、OH、 $\text{OC}_{1-5}$  アルキル、 $\text{C}_{1-5}$  アルキル、 $\text{C}_{3-6}$  シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され；

p が、各々、0、1、または 2 より独立して選択され；および

10

20

30

40

50

$r$  が、各々、0、1、2、3または4より独立して選択される  
 ところの化合物、あるいは立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、  
 またはプロドラッグを提供する。

【0039】

別の実施態様において、本発明は、式 (II) または (III) で示され、ここで：

$R_1$  および  $R_2$  が、独立して、Hまたは  $C_{1-4}$  アルキルであり；

$R_3$  が F、Cl、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、  
 または  $S(O)_2R_c$  であり；

$R_4$  が H、Me または F であり；

$R_6$  および  $R_7$  が、H、0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選  
 択されるか；あるいは  $R_6$  と  $R_7$  が、その両方の結合する炭素原子と一緒にあって、0 - 5  
 個の  $R_e$  で置換されるシクロアルキルを形成し；

$R_8$  がフェニルであり；および

$R_9$  が F、Cl、Br、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{2-4}$  アルケニル、 $C_{2-4}$  アルキニル  
 、ニトロ、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、  
 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC$   
 $N$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、  
 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、  
 $-(CHR_d)_r$  - シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$  - ヘテロサイクリル、  
 $-(CHR_d)_r$  - アリール、または  $-(CHR_d)_r$  - ヘテロアリールより独立して  
 選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリール、またはヘ  
 テロアリールは0 - 4 個の  $R_e$  で置換される、

ところの化合物、あるいは立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、  
 またはプロドラッグを提供する。

【0040】

別の実施態様において、本発明は、式 (II) または (III) で示され、ここで：

$R_1$  および  $R_2$  が、独立して、Hまたは  $C_{1-4}$  アルキルであり；

$R_3$  が F、Cl、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、 $-(CH_2)_rOb$ 、  
 または  $S(O)_2R_c$  であり；

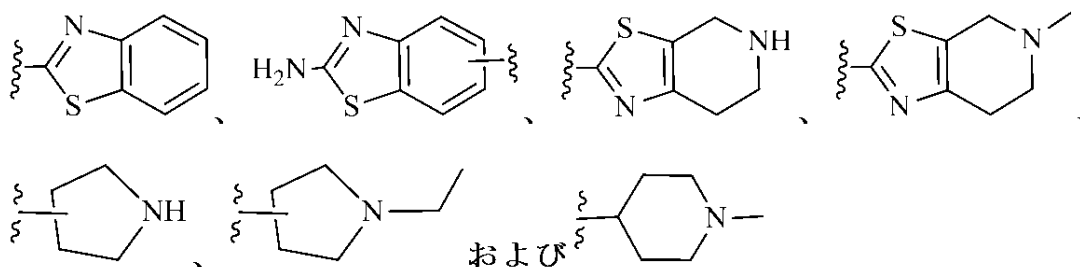
$R_4$  が H、Me または F であり；

$R_6$  および  $R_7$  が、H、0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選  
 択されるか；あるいは  $R_6$  と  $R_7$  が、その両方の結合する炭素原子と一緒にあって、0 -  
 5 個の  $R_e$  で置換されるシクロアルキルを形成し；

$R_8$  がフェニルであり；

$R_9$  が F、Cl、Br、CN、 $C_{1-4}$  アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-4}$  アルキル  
 、 $-S(O)_2NR_aR_a$ 、 $-OR_b$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-NHC(=O)R_b$ 、  
 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$  - シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$  - ヘテ  
 ロサイクリル、0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $C(=O)NHC_{1-4}$  アルキル、 $C(=O)NH(CH_2)_rC_{3-6}$  シクロアルキル、 $C(=O)NH(CH_2)_r$  ヘテロ環より  
 独立して選択され、ここで該ヘテロ環は

【化8】



より選択され、該アルキル、シクロアルキル、またはヘテロサイクリルは 0 - 4 個の  $R_e$  で置換され；

$R_a$  が、各々、H、CN、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r-C_{3-10}$  カルボサイクリル、または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択されるか；あるいは  $R_a$  と  $R_a$  が、その両方の結合する窒素原子と一緒にあって、0 - 5 個の  $R_e$  で置換されるヘテロ環式環を形成し；

$R_b$  が、各々、H、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r-C_{3-10}$  カルボサイクリル、または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_c$  が、各々、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルケニル、0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  カルボサイクリル、またはヘテロサイクリルより独立して選択され；

$R_d$  が、各々、H または 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_e$  が、各々、0 - 5 個の  $R_f$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$  シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、または  $-(CH_2)_rNR_fR_f$  より独立して選択され；

$R_f$  が、各々、H、F、Cl、 $NH_2$ 、OH、 $OC_{1-5}$  アルキル、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され；および

$r$  が、各々、0、1、2、3 および 4 より独立して選択される、  
ところの化合物、あるいは立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

#### 【0041】

別の実施態様において、本発明は、式 (II) または (III) で示され、ここで：

$R_1$  および  $R_2$  が、独立して、H または  $C_{1-4}$  アルキルであり；

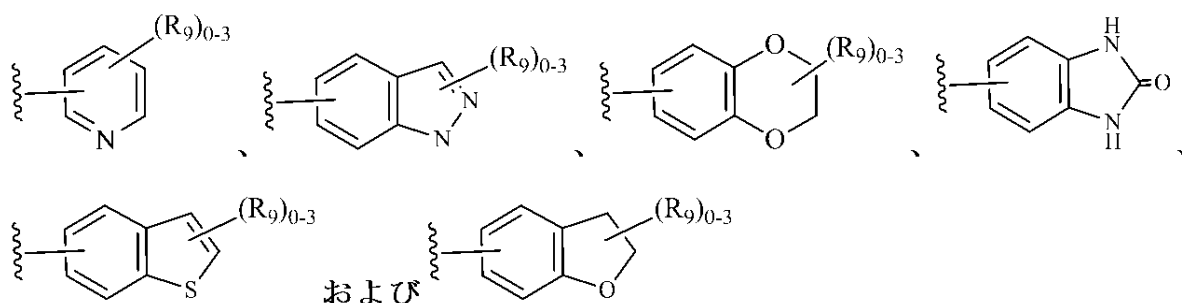
$R_3$  が F、Cl、 $C_{1-4}$  アルキル、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、または  $S(O)_2Me$  であり；

$R_4$  が H、F、Cl、またはメチルであり；

$R_6$  および  $R_7$  が H、0 - 4 個の  $R_e$  で置換される  $C_{1-4}$  アルキル、または 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される  $-(CH_2)_r$  - ヘテロサイクリルより独立して選択されるか；あるいは  $R_6$  と  $R_7$  が、その両方の結合する炭素原子と一緒にあって、0 - 5 個の  $R_e$  で置換されるシクロアルキルを形成し；

$R_8$  が

#### 【化 9】



より選択され；

$R_9$  が OH であり；

$R_e$  が、各々、0 - 5 個の  $R_f$  で置換される  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、

$C_{2-6}$  アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$  シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、または $-(CH_2)_rNR_fR_f$ より独立して選択され；

$R_f$  が、各々、H、F、Cl、 $NH_2$ 、OH、 $OC_{1-5}$  アルキル、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され；および

$r$  が、各々、0、1、2、3、または4より独立して選択される、ところの化合物、あるいは立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

#### 【0042】

別の態様において、本発明は、本願において例示される、いずれかの一連のサブセットの化合物より選択される化合物を提供する。 10

#### 【0043】

別の実施態様において、本発明の化合物の ROCK IC<sub>50</sub> 値は  $\leq 10 \mu M$  である。

#### 【0044】

別の実施態様において、本発明の化合物の ROCK IC<sub>50</sub> 値は  $\leq 1 \mu M$  である。

#### 【0045】

別の実施態様において、本発明の化合物の ROCK IC<sub>50</sub> 値は  $\leq 0.1 \mu M$  である。

#### 【0046】

別の実施態様において、本発明の化合物の ROCK IC<sub>50</sub> 値は  $\leq 0.05 \mu M$  である。 20

#### 【0047】

別の実施態様において、本発明の化合物の ROCK IC<sub>50</sub> 値は  $\leq 0.01 \mu M$  である。

#### 【0048】

II. 発明の他の実施態様

#### 【0049】

II. 発明の他の実施態様

別の実施態様において、本発明は、少なくとも1つの本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む組成物を提供する。 30

#### 【0050】

別の実施態様において、本発明は、医薬的に許容される担体と、治療上有効量の少なくとも1つの本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物とを含む医薬組成物を提供する。

#### 【0051】

別の実施態様において、本発明は、本発明の化合物の製造方法を提供する。

#### 【0052】

別の実施態様において、本発明は、本発明の化合物の製造のための中間体を提供する。

#### 【0053】

別の実施態様において、本発明は、さらなる治療剤をさらに含む医薬組成物を提供する。 40

#### 【0054】

別の実施態様において、本発明は、ROCKの異常活性に伴う症状を治療および/または予防する方法であって、かかる治療および/または予防を必要とする患者に、治療上有効量の少なくとも1つの本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することの特徴とする、方法を提供する。本明細書中で用いる際の「患者」なる語はすべての哺乳類を包含する。

#### 【0055】

本明細書にて用いられるような、「治療する」または「治療」は、哺乳類、特にヒトでの病態の治療に及び、(a)病態を阻害すること、すなわちその進行を阻むこと；および 50

/または(b)病態を緩和すること、すなわちその病態の退行を惹起することを含む。

【0056】

本明細書にて用いられるような、「予防」または「防止」は、臨床病態の発生の可能性を減少させることを目的とした、哺乳類における、特にヒトでの無症候性病態の予防的処置に及ぶ。患者は、一般集団と比べて、臨床病態を患う危険性を増加させることが分かっている因子に基づき、予防的治療のために選択される。「予防的」治療は(a)一次予防および(b)二次予防に分けることができる。一次予防は未だに臨床病態を呈していない患者における治療として定義され、それに対して二次予防は同一または類似する臨床病態の二次発生を防止するものとして定義される。もう一つ別の実施態様において、本発明は、治療にて同時に、別個に、または連続的に使用するための、本発明の化合物と、さらなる治療薬との併用製剤を提供する。

10

【0057】

本発明はその精神および本質から逸脱することなく別の特定の形態に具体化され得る。本発明は、本明細書中に記載される本発明の全ての好ましい態様の組み合わせを包含する。本発明のありとあらゆる実施態様が任意の他の実施態様と組み合わせられてさらなる実施態様を記載すると理解される。実施態様のそれぞれ個々の要素もそれ自体が独立した実施態様であると理解される。さらには、実施態様の任意の要素が任意の実施態様のありとあらゆる別の要素と組み合わせられ、さらなる実施態様を記載すると理解される。

【0058】

III. 化学

20

本明細書および添付される特許請求の範囲を通し、所定の化学式または名称は、異性体が存在する場合には、そのすべての立体および光学異性体ならびにそのラセミ体を包含する。特に断りがなければ、すべてのキラル(エナンチオマーおよびジアステレオマー)およびラセミ体は本発明の範囲内にある。C=C二重結合、C=N二重結合、環系等の多数の幾何異性体も本発明の化合物中に存在し得、かかるすべての安定した異性体は本発明に含まれると考えられる。本発明の化合物のシス-およびトランス-(あるいはE-およびZ-)幾何異性体が記載されており、それは異性体の混合物としてあるいは別個の異性体の形態として単離されてもよい。本発明の化合物は光学活性な形態またはラセミ形態にて単離され得る。光学活性体は、ラセミ体を分割することにより、あるいは光学活性な出発物質より合成することにより、調製されてもよい。本発明の化合物を調製するのに使用されるすべての方法およびその方法の中で製造される中間体は本発明の一部であると考えられる。エナンチオマーまたはジアステレオマーの生成物が調製される場合、それらは従来の方法、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶により分離されてもよい。プロセス条件に応じて、本発明の最終生成物は、遊離(中性)または塩の形態のいずれかで得られる。これらの最終生成物の遊離および塩の両方の形態が本発明の範囲内にある。所望により、一の形態の化合物を別の形態に変換してもよい。遊離塩基または酸は塩に変換されてもよく;塩は遊離化合物または他の塩に変換されてもよい;本発明の異性化合物の混合物は、個々の異性体に分離されてもよい。本発明の化合物、その遊離形態および塩は、水素原子が該分子の他の部分に転位し、該分子の原子間の化学結合がその結果として再編成された複数の互変異性体の形態にて存在してもよい。存在する限り、すべての互変異性体の形態が本発明に含まれることは明らかである。

30

40

【0059】

「立体異性体」なる語は、同じ構成で、空間におけるそれらの原子の配置が異なる異性体をいう。エナンチオマーおよびジアステレオマーは立体異性体の例である。「エナンチオマー」なる語は、相互に鏡像体であり、重ね合わせることができない一対の分子種の一方をいう。「ジアステレオマー」なる語は、鏡像体でない立体異性体をいう。「ラセミ体」または「ラセミ混合物」なる語は、等モル量の2つのエナンチオマー種からなる組成物であって、光学活性を有しない組成物をいう。

【0060】

「R」および「S」なる符号は、不斉炭素原子の回りの置換基の配置を示す。異性体の

50



記述子である「R」および「S」は、本明細書で記載されるように、コア分子に対する原子配置を示すのに使用され、文献（IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68, 2193-2222 (1996)）で定義されるように使用されることを意図とする。

#### 【0061】

「キラル」なる語は、一の分子をその鏡像体に重ね合わせることを不可能とする分子の構造的特徴をいう。「ホモキラル」なる語は、エナンチオマーとして純粋である状態をいう。「光学活性」なる語は、ホモキラル分子またはキラル分子の非ラセミ混合物が偏向面を回転させる程度をいう。

#### 【0062】

本明細書で用いるように、「アルキル」または「アルキレン」なる語は、特定される数の炭素原子を有する分枝鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図とする。例えば、「 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル」または「 $C_{1-10}$  アルキル」（またはアルキレン）は、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、 $C_7$ 、 $C_8$ 、 $C_9$  および  $C_{10}$  アルキル基を含むことを意図とする。また、例えば、「 $C_1 \sim C_6$  アルキル」または「 $C_{1-6}$  アルキル」は 1 ないし 6 個の炭素原子を有するアルキルを意味する。アルキル基は置換されていなくてもよく、または少なくとも 1 つの水素が別の化学基で置き換えられるように置換され得る。アルキル基の例として、以下に限定されないが、メチル（Me）、エチル（Et）、プロピル（例えば、n - プロピルおよびイソプロピル）、ブチル（例えば、n - ブチル、イソブチル、t - ブチル）、およびペンチル（例えば、n - ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル）が挙げられる。

#### 【0063】

「アルケニル」または「アルケニレン」は、直鎖または分岐鎖のいずれかの配置の炭化水素鎖で、特定数の炭素原子と、その鎖に沿った安定した位置にて存在してもよい、1 または複数の、好ましくは 1 ないし 2 個の炭素 - 炭素の二重結合とを有する炭化水素鎖を包含することを意図とする。例えば、「 $C_2 \sim C_6$  アルケニル」または「 $C_{2-6}$  アルケニル」（またはアルケニレン）は、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および  $C_6$  アルケニル基を包含することを意図とする。アルケニルの例として、以下に限定されないが、エテニル、1 - プロペニル、2 - プロペニル、2 - ブテニル、3 - ブテニル、2 - ペンテニル、3 - ペンテニル、4 - ペンテニル、2 - ヘキセニル、3 - ヘキセニル、4 - ヘキセニル、5 - ヘキセニル、2 - メチル - 2 - プロペニル、または 4 - メチル - 3 - ペンテニルが挙げられる。

#### 【0064】

「アルキニル」または「アルキニレン」は、直鎖または分岐鎖のいずれかの配置の炭化水素鎖で、その鎖に沿った安定した位置にて存在してもよい、1 または複数の、好ましくは 1 ないし 3 個の炭素 - 炭素の三重結合を有する炭化水素鎖を包含することを意図とする。例えば、「 $C_2 \sim C_6$  アルキニル」または「 $C_{2-6}$  アルキニル」（またはアルキニレン）は、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$  および  $C_6$  アルキニル基；エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルおよびヘキシニル等を包含することを意図とする。

#### 【0065】

「アルコキシ」または「アルキルオキシ」なる語は、- O - アルキル基をいう。「 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ」または「 $C_{1-6}$  アルコキシ」（またはアルキルオキシ）は  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$  および  $C_6$  アルコキシ基を包含することを意図とする。アルコキシ基の例として、以下に限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、n - プロポキシおよびイソプロポキシ）および t - ブトキシが挙げられる。同様に、「アルキルチオ」または「チオアルコキシ」は、硫黄架橋を介して結合した上と同義の特定される数の炭素原子を有するアルキル基；例えば、メチル - S - およびエチル - S - を表す。

#### 【0066】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ（F）、クロロ（Cl）、ブロモ（Br）およびヨード（I）を包含する。「ハロアルキル」は特定数の炭素原子を有し、1 または複数のハロゲンで置換される分枝鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むことを

10

20

30

40

50

意図とする。ハロアルキルの例として、以下に限定されないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ペンタクロロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピルおよびヘプタクロロプロピルが挙げられる。ハロアルキルの例としてはまた、特定数の炭素原子を有し、1 または複数のフッ素原子で置換される分枝鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図とする、「フルオロアルキル」が挙げられる。

#### 【0067】

「ハロアルコキシ」または「ハロアルキルオキシ」は、特定数の炭素原子を有し、酸素架橋を介して結合する前記のハロアルキル基を表す。例えば、「C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルコキシ」または「C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ハロアルコキシ」は、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub> および C<sub>6</sub> ハロアルコキシ基を包含することを意図とする。ハロアルコキシの例として、以下に限定されないが、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシおよびペンタフルオロエトキシが挙げられる。同様に、「ハロアルキルチオ」または「チオハロアルコキシ」は、特定数の炭素原子を有し、硫黄架橋を介して結合する上記のハロアルキル基；例えば、トリフルオロメチル - S -、およびペンタフルオロエチル - S - を表す。

#### 【0068】

「シクロアルキル」なる語は、単環式、二環式または多環式環系を含む、環状アルキル基をいう。「C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル」または「C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル」は C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub> および C<sub>7</sub> シクロアルキル基を包含することを意図とする。シクロアルキル基の例として、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびノルボルニルが挙げられる。1 - メチルシクロプロピルおよび2 - メチルシクロプロピルなどの分枝したシクロアルキル基は「シクロアルキル」の定義に含まれる。

#### 【0069】

本明細書で用いるように、「炭素環」、「カルボサイクリル」または「炭素環残基」は、いずれか安定した3、4、5、6、7または8員の単環式または二環式あるいは7、8、9、10、11、12または13員の二環式または三環式炭化水素環を意味することを意図とし、それらは飽和、部分不飽和、不飽和または芳香族のいずれであってもよい。かかる炭素環の例として、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘブテニル、シクロヘブチル、シクロヘブテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカン(デカリン)、[2.2.2]ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、アントラセニルおよびテトラヒドロナフチル(テトラリン)が挙げられる。上記されるように、架橋環はまた、炭素環(例えば、[2.2.2]ビシクロオクタン)の定義に含まれる。好ましい炭素環は、特に断りがなければ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニルおよびインダニルである。「カルボサイクリル」なる語が使用される場合、「アリール」を包含することを意図とする。架橋環は1または複数の炭素原子が2個の隣接しない炭素原子を連結する場合に派生する。好ましい架橋は1または2個の炭素原子からなる。架橋は単環式環を三環式環に常に変換することに留意する。環が架橋されると、その環にある置換基はまた架橋上に存在してもよい。

#### 【0070】

本明細書で用いるように、「二環式カルボサイクリル」または「二環式炭素環基」なる語は、2個の縮合環を含有し、炭素原子からなる安定した9または10員の炭素環式環系を意味することを意図とする。2個の縮合環のうち1つの環は第二の環に縮合したベンゾ環であり、第二の環は、飽和、部分不飽和または不飽和の5または6員の炭素環である。二環式炭素環基は任意の炭素原子でそのペンダント基に結合し、安定な構造となってもよい。本明細書に記載の二環式炭素環基は、得られる化合物が安定しているならば、いずれの炭素上で置換されてもよい。二環式炭素環基の例として、以下に限定されないが、

ナフチル、1, 2 - ジヒドロナフチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチルおよびインダニルが挙げられる。

#### 【0071】

「アリール」基は、例えば、フェニル、ナフチルおよびフェナントラニルを含む、単環式または多環式芳香族炭化水素をいう。アリール基は周知であり、例えば、Lewis, R. J. 編、Hawleys Condensed Chemical Dictionary (13th Ed.)、J. Wiley & Sons, Inc., New York (1997) に記載されている。「C<sub>6</sub> または C<sub>10</sub> アリール」または「C<sub>6-10</sub> アリール」はフェニルまたはナフチルをいう。特に断りがなければ、「アリール」、「C<sub>6</sub> または C<sub>10</sub> アリール」または「C<sub>6-10</sub> アリール」あるいは「芳香族残基」は、置換されていないか、あるいは1ないし5個の基、好ましくは1ないし3個の基、すなわちOH、OCH<sub>3</sub>、Cl、F、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、N(CH<sub>3</sub>)H、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、C(=O)CH<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、S(=O)CH<sub>3</sub>、S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>HおよびCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>で置換されてもよい。

#### 【0072】

本明細書で用いるように、「ベンジル」なる語は、水素原子の1つがフェニル基で置き換えられているメチル基をいい、該フェニル基は、1ないし5個の基、好ましくは1ないし3個の基、すなわちOH、OCH<sub>3</sub>、Cl、F、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、N(CH<sub>3</sub>)H、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、C(=O)CH<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、S(=O)CH<sub>3</sub>、S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>HおよびCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>より選択される基で所望により置換されてもよい。

#### 【0073】

本明細書で用いるように、「ヘテロ環」、「ヘテロサイクリル」または「ヘテロ環式環」は、飽和、部分不飽和または完全に不飽和であり、炭素原子およびN、OおよびSからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する、安定した3、4、5、6または7員の単環式または二環式あるいは7、8、9、10、11、12、13または14員の多環式ヘテロ環式環を意味することを意図とし；上記の任意のヘテロ環式環がベンゼン環に縮合するいずれの多環基を包含する。窒素および硫黄ヘテロ原子は所望により酸化されてもよい（すなわち、N=OおよびS(O)<sub>p</sub>であり、ここでpは0、1または2である）。窒素原子は置換されていても、置換されていなくてもよい（すなわち、NまたはNRであり、ここでRは、定義されるとすれば、Hまたは他の置換基である）。ヘテロ環式環は、安定な構造をもたらす、任意のヘテロ原子または炭素原子でそのペンダント基に結合してもよい。本明細書に記載のヘテロ環式環は、得られる化合物が安定しているならば、炭素原子上でまたは窒素原子で置換されてもよい。ヘテロ環の窒素は所望により四級化されてもよい。ヘテロ環中のSおよびO原子の総数が1を超える場合、その時にはこれらのヘテロ原子は相互に隣接しないことが好ましい。ヘテロ環中のSおよびO原子の総数は1以下であることが好ましい。「ヘテロ環」なる語が用いられる場合、それはヘテロアリールを包含することを意図とする。

#### 【0074】

架橋環はヘテロ環の定義にも含まれる。架橋環は、1または複数の原子（すなわち、C、O、NまたはS）が2個の隣接しない炭素または窒素原子を連結する場合に、生じる。架橋環は、例えば、以下に限定されないが、1個の炭素原子、2個の炭素原子、1個の窒素原子、2個の窒素原子、または炭素 - 窒素基を含む。架橋は単環式環を三環式環に常に変換することに留意する。環が架橋されると、その環にある置換基はまた架橋上に存在してもよい。

#### 【0075】

ヘテロ環の例として、以下に限定されないが、アクリジニル、アゼチジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4aH - カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、

シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2 H , 6 H - 1 , 5 , 2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ [ 2 , 3 - b ] テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1 H - インダゾリル、イミダゾロピリジニル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3 H - インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾロピリジニル、イソキサゾリル、イソキサゾロピリジニル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1 , 2 , 3 - オキサジアゾリル、1 , 2 , 4 - オキサジアゾリル、1 , 2 , 5 - オキサジアゾリル、1 , 3 , 4 - オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾロピリジニル、オキサゾリジニルペリミジニル、オキシインドリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4 - ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2 - ピロリドニル、2 H - ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4 H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6 H - 1 , 2 , 5 - チアジアジニル、1 , 2 , 3 - チアジアゾリル、1 , 2 , 4 - チアジアゾリル、1 , 2 , 5 - チアジアゾリル、1 , 3 , 4 - チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チアゾロピリジニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1 , 2 , 3 - トリアゾリル、1 , 2 , 4 - トリアゾリル、1 , 2 , 5 - トリアゾリル、1 , 3 , 4 - トリアゾリルおよびキサンテニルが挙げられる。また、例えば上記のヘテロ環を含有する、縮合環およびスピロ化合物も包含される。

#### 【 0 0 7 6 】

5 ないし 10 員のヘテロ環の例として、以下に限定されないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、ベンズイミダゾリル、1 H - インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズテトラゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズオキサゾリル、オキシインドリル、ベンズオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、イサチノイル、イソキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキサゾロピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、イソチアゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、イミダゾロピリジニルおよびピラゾロピリジニルが挙げられる。

#### 【 0 0 7 7 】

5 ないし 6 員のヘテロ環の例として、以下に限定されないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニルおよびトリアゾリルが挙げられる。また、例えば上記のヘテロ環を含有する、縮合環およびスピロ化合物も包含される。

#### 【 0 0 7 8 】

本明細書で用いるように、「二環式ヘテロ環」または「二環式ヘテロ環基」は、2 個の縮合環を含有し、炭素原子と、N、O および S からなる群より独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とから構成される安定した 9 または 10 員のヘテロ環式環系を意味することを意図とする。2 個の縮合環のうち、一の環は、5 員のヘテロアリール環

10

20

30

40

50

、6員のヘテロアリール環またはベンゾ環を含む5または6員の単環式芳香族環であり、それぞれが第二の環に縮合する。第二の環は、飽和、部分不飽和または不飽和であり、5員のヘテロ環、6員のヘテロ環または炭素環を含む(ただし、第二の環が炭素環の場合、第一の環はベンゾ以外の環である)、5または6員の単環式環である。

【0079】

二環式ヘテロ環基は、任意のヘテロ原子または炭素原子を介してそのペンダント基に結合し、安定構造となってもよい。本明細書に記載の二環式ヘテロ環基は、得られる化合物が安定しているならば、炭素または窒素原子上で置換されてもよい。ヘテロ環でのSおよびO原子の総数が1を越える場合、その時はこれらヘテロ原子は相互に隣接しないことが好ましい。ヘテロ環でのSおよびO原子の総数は1を越えないことが好ましい。

10

【0080】

二環式ヘテロ環基の例は、以下に限定されないが、キノリニル、イソキノリニル、フラジニル、キナゾリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリニル、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラニル、クロマニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-キノキサリニルおよび1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリニルである。

【0081】

本明細書で用いるように、「芳香族ヘテロ環基」または「ヘテロアリール」なる語は、少なくとも1つの環にて少なくとも1個のヘテロ原子(O、SまたはN)を有する、飽和または不飽和の芳香族5または6員の単環基、9または10員の二環基、あるいは11ないし14員の三環基をいい、そのヘテロ原子を含有する環は、好ましくは、O、SまたはNより選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する。ヘテロ原子を有するヘテロアリール基の環は、各々、1または2個の酸素または硫黄原子、および/または1ないし4個の窒素原子を含有することができる:ただし、各環のヘテロ原子の総数は4以下であり、各環は少なくとも1個の炭素原子を有する。ヘテロアリール基は置換されていても、置換されていなくてもよい。窒素原子は置換されていても、置換されていなくてもよい(すなわち、NまたはNRであり、ここで定義されるとすれば、RはHまたは別の置換基である)。窒素および硫黄のヘテロ原子は所望により酸化されていてもよく(すなわち、NOおよびS(O)<sub>p</sub>である)、窒素原子は所望により四級化されてもよい。

20

30

【0082】

二環または三環であるヘテロアリール基は、少なくとも1個の完全に芳香族の環を含む必要があり、他の縮合環は芳香族であっても、芳香族でなくてもよい。ヘテロアリール基は任意の環の利用可能ないずれかの窒素または炭素原子で結合しうる。ヘテロアリール環系は0、1、2または3個の置換基を含有してもよい。ヘテロアリール基は、限定されないが、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニル、ベンゾジオキサニルおよびベンゾジオキサンを包含する。

40

【0083】

「対イオン」なる語は、塩化物、臭化物塩、水酸化物、アセテートおよびサルフェートなどの負に帯電したものを表すのに使用される。

【0084】

点線が環構造式で使用される場合、これは環構造が飽和、部分不飽和または不飽和であってもよいことを示す。

【0085】

本明細書中で言及されるように、「置換」なる語は、少なくとも1つの水素原子が水素以外の基と置き換えられているが、ただし通常の原子価が維持され、置換が安定した化合

50

物をもたらすことを意味する。置換基がケト（すなわち、 $=O$ ）である場合、その場合にはその原子上の2個の水素が置き換えられている。ケト置換基は芳香族部分には存在しない。環系（例えば、炭素環またはヘテロ環系）がカルボニル基または二重結合で置換されるような場合、カルボニル基または二重結合は環の一部である（すなわち、範囲内にある）ことを意図とする。本明細書で使用されるように、環二重結合は、2個の隣接する環原子の間で形成される二重結合（例えば、 $C=C$ 、 $C=N$ または $N=N$ ）である。

【0086】

本発明の化合物で窒素原子（例えば、アミン）がある場合、これらの原子は、酸化剤（例えば、 $mCPBA$ および/または過酸化水素）で処理することによりN-オキシドに変換され、本発明の他の化合物を形成してもよい。かくして、特定される窒素原子はその特定される窒素と、そのN-オキシド（ $N=O$ ）誘導体の両方に及ぶものと考えられる。

10

【0087】

任意の可変基が化合物の構成成分または式中で2回以上示される場合、その定義は、各々、他の場合のその定義からは独立している。かくして、例えば、一の基が0～3個のR基で置換されると示される場合、その場合、該基は3個までのR基で所望により置換されてもよく、Rは、各々、Rの定義から独立して選択される。また、置換基および/または可変基の組み合わせは、かかる組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。

【0088】

置換基との結合が環中の2つの原子を結ぶ結合と交差して示される場合、その場合にはかかる置換基は環上のいずれの原子と結合してもよい。一の置換基が、かかる置換基が所定の式で示される化合物の残基と結合する原子を特定することなく、リストアップされる場合、その場合にはかかる置換基はその置換基にある任意の原子を介して結合してもよい。置換基および/または可変基の組み合わせは、かかる組み合わせが安定した化合物をもたらす場合にのみ許容される。

20

【0089】

「医薬的に許容される」なる語は、本明細書にて、正常な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応および/または他の問題または合併症がなく、利点/危険性の合理的割合を考慮して、ヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに適する、それらの化合物、材料、組成物および/または剤形をいうのに利用される。

30

【0090】

本明細書で用いるように、「医薬的に許容される塩」は開示される化合物の誘導体をいい、ここでは親化合物を酸または塩基で修飾し、その塩を製造する。医薬的に許容される塩の例として、以下に限定されないが、アミン等の塩基性基の鉱酸または有機酸の塩；カルボン酸等の酸性基のアルカリまたは有機塩基の塩である。医薬的に許容される塩は、例えば、無毒の無機または有機酸より形成される、親化合物の通常は無毒の塩または四級アンモニウム塩を包含する。例えば、かかる通常は無毒の塩は、無機酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸および硝酸等）より誘導される塩；有機酸（酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸およびイセチオン酸等）から調製される塩を包含する。

40

【0091】

本発明の医薬的に許容される塩は、従来の化学的方法により、塩基性または酸性の部分を含有する親化合物より合成され得る。一般に、かかる塩は、遊離した酸または塩基の形態のこれらの化合物を、化学量論量の適切な塩基または酸と、水または有機溶媒、あるいはその2種の混合液中で反応させることにより調製することができ；一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリル等の非水性媒体が好ましい。適当な塩の一覧は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack

50

Publishing Company, Easton, PA (1990) に記載されており、その開示を引用することにより本明細書に組み入れることとする。

【0092】

また、式 I の化合物はプロドラッグの形態を有してもよい。インビボにて変換して生物活性剤（すなわち、式 I の化合物）を提供する化合物はいずれも、本発明の範囲内および精神内にあるプロドラッグである。種々の形態のプロドラッグが当該分野にて周知である。かかるプロドラッグ誘導体の例として、以下の文献を参照のこと：

- a) Bundgaard, H. 編, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)、および Widder, K. 編, Methods in Enzymology, 112: 309-396, Academic Press (1985) ;
- b) Bundgaard, H., Chapter 5, 「Design and Application of Prodrugs」, A Textbook of Drug Design and Development, pp.113-191, Krosgaard-Larsen, P. 編, Harwood Academic Publishers (1991) ;
- c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv Rev., 8: 1-38 (1992) ;
- d) Bundgaard, H. 編, J. Pharm. Sci., 77: 285 (1988) ; および
- e) Kakeya, N. 編, Chem. Pharm. Bull., 32: 692 (1984)

【0093】

カルボキシ基を含む化合物は、体内で加水分解されることで式 I の化合物そのものを生成するプロドラッグとして役立つ、生理学的に加水分解され得るエステルを形成し得る。かかるプロドラッグは、加水分解が、大抵の場合で、主に消化酵素の影響下で生じるため、経口投与されるのが好ましい。非経口投与は、エステルそのものが活性であるか、または加水分解が血中で起こる場合に、使用されてもよい。式 I の化合物の生理学的に加水分解可能なエステルの例として、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルベンジル、4 - メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルカノイルオキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル（例えば、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチルまたはプロピオニルオキシメチル）、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシカルボニルオキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル（例えば、メトキシカルボニル - オキシメチルまたはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシロキシメチル、フェニルグリシロキシメチル、（5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル） - メチル）、ならびに、例えば、ペニシリンおよびセファロスポリンの分野にて使用される別の周知の生理的に加水分解されるエステルが挙げられる。かかるエステルは当該分野で公知の一般的技法により製造され得る。

【0094】

プロドラッグの調製は当該分野で周知であり、例えば、King, F.D. 編, Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994) ; Testa, B. 編, Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003) ; Wermuth, C.G. 編, The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, CA (1999) に記載されている。

【0095】

本発明は、本発明の化合物に存在する原子のすべての同位体を包含することを意図とする。同位体は原子番号が同じであるが、質量数の異なる原子を包含する。一般的な例として、限定されないが、水素の同位体は重水素および三重水素を含む。重水素はその原子核にて 1 個のプロトンと 1 個の中性子とを有し、質量は通常の水素の二倍となる。重水素は「<sup>2</sup>H」または「D」などの記号で表すことができる。本明細書中で「重水素化」なる語は、それだけで、または化合物もしくは基を修飾するために、炭素と結合する 1 または複数の水素原子を重水素原子と置き換えることをいう。炭素の同位体は <sup>13</sup>C および <sup>14</sup>C を包含する。

【0096】

本発明の同位体標識された化合物は、通常、当業者に公知の一般的技法により、あるいは通常であれば使用される非標識の試薬の代わりに適切に同位体標識された試薬を用いて、本明細書に記載の方法に類似する方法により調製され得る。かかる化合物は、種々の使

用の可能性、例えば、潜在的な医薬化合物と標的タンパク質または受容体との結合能を測定する標体および試薬として、あるいは本発明の化合物のインピボまたはインピトロでの生物学的受容体への結合を画像化するのに、使用され得る。

【0097】

「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物から有用な純度にまで単離し、効果的な治療薬に処方しても残存するほどに十分に強固である化合物を示すことを意図とする。本発明の化合物は、N - ハロ、S ( O )<sub>2</sub> H または S ( O ) H 基を含まないことが好ましい。

【0098】

「溶媒和」なる語は、本発明の化合物と、有機または無機溶媒のいずれかの、1または複数の溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合は水素結合を包含する。ある場合には、溶媒和物は、例えば、1または複数の溶媒分子が結晶固体の結晶格子に組み込まれた場合に、単離可能となる。溶媒和物中の溶媒分子は、規則的配置および/または非規則的配置にて存在し得る。溶媒和物は化学量論量または非化学量論量の溶媒分子を含みうる。「溶媒和物」は液相および分離可能な溶媒和物の両方を包含する。溶媒和物の例は、以下に限定されないが、水和物、エタノレート、メタノレート、およびイソプロパノレートを包含する。溶媒和の方法は一般に当該分野で公知である。

【0099】

本明細書で使用される略語は以下のように定義される：「1 x」は1回と、「2 x」は2回と、「3 x」は3回と、「°」は摂氏温度と、「eq」は当量と、「g」はグラムと、「mg」はミリグラムと、「L」はリットルと、「mL」はミリリットルと、「μL」はマイクロリットルと、「N」は規定度と、「M」はモルと、「ミリモル」はミリモルと、「min」は分と、「h」は時間と、「rt」は室温と、「RT」は保持時間と、「atm」は大気圧と、「psi」はポンド毎平方インチと、「conc.」は濃縮と、「sat」または「saturated」は飽和と、「MW」は分子量と、「mp」は融点と、「ee」はエナンチオマー過剰率、「MS」または「Mass Spec」は質量分析と、「ESI」はエレクトロスプレーイオン化質量分析、「HR」は高分解能と、「HRMS」は高分解能質量分析と、「LCMS」は液体クロマトグラフィー質量分析と、「HPLC」は高速液体クロマトグラフィーと、「RP HPLC」は逆相HPLCと、「TLC」または「tlc」は薄層クロマトグラフィーと、「NMR」は核磁気共鳴分光法と、「noe」は核オーバーハウザー効果分光法と、「<sup>1</sup>H」はプロトンと、「δ」はデルタと、「s」は一重項と、「d」は二重項と、「t」は三重項と、「q」は四重項と、「m」は多重項と、「br」はブロードなと、「Hz」はヘルツと定義され、「R」、「S」、「E」および「Z」は当業者に周知の立体化学記号である。

【0100】

10

20

30



【表 1 - 1】

Me	メチル	
Et	エチル	
Pr	プロピル	
<i>i</i> -Pr	イソプロピル	
Bu	ブチル	
<i>i</i> -Bu	イソブチル	10
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -ブチル	
Ph	フェニル	
Bn	ベンジル	
Boc	<i>tert</i> -ブチルオキシカルボニル	
AcOH または HOAc	酢酸	20
AlCl <sub>3</sub>	塩化アルミニウム	
AIBN	アゾビスイソブチロニトリル	
BBr <sub>3</sub>	三臭化ホウ素	
BCl <sub>3</sub>	三塩化ホウ素	
BEMP	2- <i>tert</i> -ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチルペ ルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン	
BOP 試薬	ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルア ミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロホスファート	30
Burgess 試薬	1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニル-メタ ンイミダート	
CBz	カルボベンジルオキシ	

## 【表 1 - 2】

CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	ジクロロメタン	
CH <sub>3</sub> CN または ACN	アセトニトリル	
CDCl <sub>3</sub>	重水素化クロロホルム	
CHCl <sub>3</sub>	クロロホルム	
mCPBA または m-CPBA	メタ-クロロ過安息香酸	10
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	炭酸セシウム	
Cu(OAc) <sub>2</sub>	酢酸銅 (II)	
Cy <sub>2</sub> NMe	N-シクロヘキシル-N-メチルシクロヘキサンアミン	
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン	
DCE	1,2-ジクロロエタン	20
DCM	ジクロロメタン	
DEA	ジエチルアミン	
Dess-Martin	1,1,1-トリス(アセチルオキシ)-1,1-ジヒドロ-1,2-ベン ズヨードキソール-3-(1H)-オン	
DIC または DIPCDI	ジイソプロピルカルボジイミド	30
DIEA, DIPEA または Hunig 塩基	ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	
DME	1,2-ジメトキシエタン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
cDNA	相補的 DNA	40

【表 1 - 3】

Dppp	(R)-(+)-1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン	
DuPhos	(+)-1,2-ビス((2S,5S)-2,5-ジエチルホスホラノ)ベンゼン	
EDC	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド	
EDCI	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド・塩酸塩	10
EDTA	エチレンジアミン四酢酸	
(S,S)- EtDuPhosRh(I)	(+)-1,2-ビス((2S,5S)-2,5-ジエチルホスホラノ)ベンゼン(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)・トリフルオロメタンスルホン酸塩	
Et <sub>3</sub> N または TEA	トリエチルアミン	20
EtOAc	酢酸エチル	
Et <sub>2</sub> O	ジエチルエーテル	
EtOH	エタノール	
GMF	ガラスマイクロファイバーフィルター	
Grubbs (II)	(1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン)ジクロロ (フェニルメチレン)(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム	30
HCl	塩酸	
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロリン酸塩	
HEPES	4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラキシン-1-エタンスルホン酸	
Hex	ヘキサン	40

【表 1 - 4】

HOBt または HOBT	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸	
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	炭酸カリウム	
KOAc	酢酸カリウム	
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	リン酸カリウム	10
LAH	水素化アルミニウムリチウム	
LG	脱離基	
LiOH	水酸化リチウム	
MeOH	メタノール	
MgSO <sub>4</sub>	硫酸マグネシウム	
MsOH または MSA	メチルスルホン酸	20
NaCl	塩化ナトリウム	
NaH	水素化ナトリウム	
NaHCO <sub>3</sub>	炭酸水素ナトリウム	
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	炭酸ナトリウム	
NaOH	水酸化ナトリウム	30
Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	亜硫酸ナトリウム	
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸ナトリウム	
NBS	N-ブロモスクシンイミド	
NCS	N-クロロスクシンイミド	
NH <sub>3</sub>	アンモニア	
NH <sub>4</sub> Cl	塩化アンモニウム	40
NH <sub>4</sub> OH	水酸化アンモニウム	

## 【表 1 - 5】

OTf	トリフラートまたはトリフルオロメタンスルホン酸 塩	
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)	
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	酢酸パラジウム(II)	
$\text{Pd/C}$	炭素上パラジウム	
$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロ ロパラジウム(II)	10
$\text{Ph}_3\text{PCl}_2$	トリフェニルホスフィンジクロリド	
PG	保護基	
$\text{POCl}_3$	オキシ塩化リン	
i-PrOH または IPA	イソプロパノール	20
PS	ポリスチレン	
PyBOP	ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホ スホニウム・ヘキサフルオロリン酸塩	
SEM-Cl	2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド	
$\text{SiO}_2$	酸化ケイ素	
$\text{SnCl}_2$	塩化スズ(II)	30
TBAI	ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム	
TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
$\text{TMSCHN}_2$	トリメチルシリルジアゾメタン	
$\text{T}_3\text{P}$	プロパンホスホン酸・無水物	40
TRIS	トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン	

## 【0101】

本発明の化合物は有機合成の分野における当業者に公知の多くの方法にて調製され得る

## 【0102】

## IV．生物学

## インビトロアッセイ

本発明の化合物のROCK阻害剤としての有効性は、20mM HEPES (pH 7.5)、20mM  $\text{MgCl}_2$ 、0.015% Brij-35、4mM DTT、5μM ATPおよび1.5μMペプチド基質(FITC-AHA-AKRRLSSSLRA-

OH) を含有する 30  $\mu$ L のアッセイで測定され得る。DMSO の最終濃度が < 2 % であるように化合物を DMSO に溶かし、変異型 Rho キナーゼを用いて反応を開始させた。インキュベートさせた後、EDTA を添加することで反応を停止させ、LABCHIP (登録商標) 3000 リーダー (Caliper Life Sciences) を用いてリン酸化ペプチドと非リン酸化ペプチドを分離した。対照は化合物を含有しないアッセイで構成され、バックグラウンドは酵素および基質を含有するアッセイで構成されるが、キナーゼ活性を阻害するのに反応の最初から EDTA を含めた。化合物を用量 - 応答形式で試験し、各濃度の化合物でキナーゼ活性の阻害を算定した。阻害データを曲線適合プログラムを用いて当てはめ、その IC<sub>50</sub> ; すなわち、キナーゼ活性の 50 % を阻害するのに必要とされる化合物の濃度を測定した。

10

**【0103】**

代表的な実施例の化合物を上記した ROCK アッセイで試験し、ROCK 阻害活性のあることが判明した。 $\leq 50 \mu\text{M}$  (50000 nM) の一連の ROCK 阻害活性 (IC<sub>50</sub>) が観察された。以下の表 A は実施例の化合物について測定した ROCK IC<sub>50</sub> 値を列挙する。

**【0104】**

【表 2 - 1】

表 A

実施例番号	ROCK1 IC <sub>50</sub> (nM)	ROCK2 IC <sub>50</sub> (nM)
1	6.69	1.19
2	13.9	4.73
3	4.27	2.28
4	17.7	8.99
5	9.61	2.90
6	0.85	0.85
7	1.11	0.85
8	2.63	0.85
9	155	61.9
10	107	44.5
11	108	36.0
12	6.39	1.89
13	147	77.1
14	243	86.4
15	184	60.4
16	556	438
17	8.42	4.01
18	334	129
19	104	23.8
20	10.5	2.24
21	182	65.9
22	85.8	60.2

10

20

30

40

【表 2 - 2】

23	7.36	2.13
24	37.4	15.6
25	7.90	2.65
26	20.4	20.9
27	12.8	2.60
28	1708	40.9
29	5.77	2.53
30	214	129
31	9.20	5.62
32	43.3	11.5
33	26.5	4.93
34	124	49.7
35	16.5	6.60
36	28.1	10.5
37	2440	1408
38	34.8	14.2
39	107	33.3
40	337	224
41	3.37	2.54
42	26.3	11.0
43	40.8	1.31
44	96.1	52.5
45	16.9	4.69
46	1880	786
47	>2000	1320

10

20

30

40



【表 2 - 3】

48	663	1320
49	14.3	2.47
50	64.0	16.7
51	14.8	5.35
52	125	63.4
53	11.3	6.20
54	21.3	4.81
55	5.35	1.13
56	461	204
57	147	101
58	16.9	2.28
59	33.3	18.9
60	1170	110
61	>2000	4590
62	43.3	8.87
63	1580	844
64	7.70	1.20
65	3.05	0.85
66	64.3	23.5
67	26.5	9.29
68	30.1	8.52
69	18.6	5.20
70	379	164
71	1340	494
72	5.91	1.48

10

20

30

40

【表 2 - 4】

73	9.03	2.69
74	36.3	9.18
75	34.1	8.26
76	7.72	2.20
77	1240	401
78	21.8	3.94
79	22.8	7.96
80	13.2	2.97
81	156	28.3
82	9.89	4.39
83	3.16	1.14
84	11.0	3.51
85	2510	474
86	41.8	7.99
87	724	130
88	8.46	3.99
89	21.9	11.1
90	12.4	6.40
91	38.5	7.66
92	53.7	21.4
93	99.3	27.6
94	24.6	6.33
95	371	47.6
96	26.0	2.41
97	22.9	2.46

10

20

30

40

【表 2 - 5】

98	17.8	2.95
99	15.8	1.36
100	4080	299
101	742	189
102	3770	662
103	9.86	0.67
104	24.9	9.44
105	11.7	3.59
106	50.1	27.0
107	8.06	1.89
108	13.9	2.61
109	529	144
110	5.98	1.03
111	35.8	21.2
112	23.9	2.72
113	602	330
114	92.9	59.6
115	37.4	14.0
116	55.2	17.9
117	50.5	30.2
118	38.7	27.7
119	2270	1010
120	94.6	52.0
121	166	78.1
122	35.5	23.2

10

20

30

40

【表 2 - 6】

123	84.1	41.6
124	21.5	7.00
125	156	84.9
126	155	1349
127	23.4	32.1
128	12.5	5.70
129	34.0	33.1
130	53.7	33.4
131	42.03	12.7
132	180	103
133	77.9	34.0
134	6.53	0.82
135	73.4	16.9
136	7.09	1.36
137	>2000	1896
138	32.6	8.24
139	172	47.2
140	3.36	0.83
141	5.50	1.01
142	143	43.3
143	365	82.5
144	55.6	6.74
145	301	282
146	7.80	2.17
147	23.5	5.09

10

20

30

40

【表 2 - 7】

148	174	51.2
149	16.9	11.6
150	13.1	18.9
151	19.7	9.83
152	1510	627
153	>2000	415
154	1790	452
155	405	70.2
156	11.4	4.00
157	10.3	3.94
158	3.17	1.28
159	7.39	6.76
160	17.1	6.94
161	792	185
162	11.7	2.94
163	59.8	7.43
164	22.5	7.49
165	3.10	1.27
166	7.22	2.17
167	56.5	16.7
168	130	46.7
169	4.70	1.93
170	17.5	10.5
171	37.3	10.6
172	6.68	2.32

10

20

30

40

【表 2 - 8】

173	72.4	27.2
174	33.3	12.3
175	34.9	19.3
176	23.8	3.69
177	38.2	37.7
178	94.2	31.9
179	1.53	7.75
180	36.4	15.3
181	256	165
182	16.2	2.07
183	2.22	7.68
184	14.2	101
185	26.3	6.48
186	472	190
187	23.0	14.0
188	>2000	208
189	39.4	42.5
190	37.1	16.7
191	205	74.6
192	50.8	11.4
193	873	289
194	510	152
195	82.7	16.0
196	63.7	13.8
197	52.6	17.6

10

20

30

40

【表 2 - 9】

198	397	140
199	219	21.6
200	42.3	12.3
201	362	11.5
202	193	55.7
203	19.2	6.66
204	9.80	15.2
205	345	5.62
206	7.00	2.77
207	4.25	4.39
208	174	15.2
209	6.55	2.78
210	3.26	1.75
211	1880	6510
212	37.3	7.32
213	15.6	5.16
214	131	32.3
215	64.2	23.4
216	51.5	11.0
217	15.4	12.9
218	24.7	6.52
219	585	201
220	321	201
221	16.7	3.43
222	146	26.0

10

20

30

40

【表 2 - 1 0】

223	59.6	14.7
224	8.55	1.98
225	7.59	1.09
226	26.5	5.13
227	>2000	1200
228	12.5	3.05
229	182	76.3
230	11.2	1.86
231	15.2	0.99
232	1.04	0.36
233	4.60	2.53
234	3.24	0.46
235	499	93.7
236	1.79	0.37
237	2.39	0.40
238	2.44	0.32
239	61.4	11.5
240	11.8	2.61
241	1.54	0.85
242	39.2	4.41
243	3.38	0.50
244	4.22	0.86
245	2.46	0.71
246	0.26	0.23
247	0.39	0.33

10

20

30

40



【表 2 - 1 1】

248	0.43	0.19
249	1.24	0.36
250	10.0	0.72
251	45.7	33.7
252	41.1	21.7
253	99.0	255
254	0.77	0.28
255	97.2	10.9
256	3.38	0.72
257	85.1	52.8
258	8.92	3.45
259	23.6	9.37
260	6.62	1.90
261	11.3	2.89
262	55.2	36.0
263	6.45	3.94
264	77.3	23.4
265	2.26	1.29
266	4.62	4.53
267	204	104
268	181	48.1
269	21.2	7.90
270	>2000	1930
271	3450	75.0
272	284	58.8

10

20

30

40

【表 2 - 1 2】

273	50.0	7.73
274	287	263
275	983	1420
276	509	409
277	156	44.2
278	1780	1320
279	52.9	15.7
280	>2000	443
281	26.8	9.73
282	242	336
283	50.6	5.43
284	842	183
285	>2000	1480
286	97.6	190
287	111	27.8
288	150	446
289	275	74.3
290	1950	1760
291	138	104
292	1140	1510
293	98.2	16.16
294	>2000	613
295	1700	563
296	145	54.6
297	1760	518

10

20

30

40

【表 2 - 1 3】

298	839	667
299	110	53.27
300	108	77.1
301	582	361
302	70.9	69.6
303	30.6	21.0
304	133	24.5
305	2.15	0.65
306	63.8	43.5
307	544	205
308	284	37.5
309	2000	771
310	1110	675
311	22.3	34.79
312	>2000	1490
313	21.1	1.60
314	16.8	3.37
315	7.19	2.31
316	82.2	10.9

## 【0105】

## V. 医薬組成物、製剤および合剤

本発明の化合物は、錠剤、カプセル（それぞれ、徐放性製剤または持続放出性製剤を含む）、丸剤、散剤、顆粒、エリキシル、チンキ、懸濁液、シロップおよび乳剤といった経口用投与剤形で投与することができる。それらはまた、静脈内（ボラスまたは点滴）、腹腔内、皮下、または筋肉内剤形の、全て製剤学分野の当業者に周知である剤形を用いて投与することができる。それらはそれ自体のみで投与されてもよいが、通常、選択される投与経路および標準的な製剤学的基準に基づき選択される医薬的担体と共に投与されるであろう。

## 【0106】

「医薬組成物」なる語は、本発明の化合物を少なくとも1つのさらなる医薬的に許容される担体と組み合わせる含む組成物を意味する。「医薬的に許容される担体」は、投与経路および投与剤形の性質に依存する、動物、特に哺乳類への生理活性薬剤の送達分野で一般的に許容される媒体、例えば、アジュバント、希釈剤などの賦形剤もしくはベヒクル、保存料、増量剤、流動性制御剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味料、香料、芳

10

20

30

40

50

香剤、抗菌剤、抗真菌剤、滑沢剤および分散剤をいう。医薬的に許容される担体は、当業者に周知の数多くの因子に従い製剤化される。これらは、限定されないが、製剤化される活性薬剤の種類および性質；薬剤を含む組成物が投与される対象；該組成物の意図される投与経路；目標の治療指標を包含する。医薬的に許容される担体は水性および非水性の液体媒体、ならびに様々な固形および半固形の投与剤形を含む。かかる担体は活性成分に加えて数多くの異なる成分および添加剤を含み得、かかるさらなる成分は、当業者に周知の様々な理由、例えば、活性薬剤の安定化、結合剤などの理由で該製剤に含まれる。適切な医薬的に許容される担体およびそれらの選択に關与する因子に関する記載は、容易に入手できる様々な情報源、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (1990)に見られる。

10

#### 【0107】

本発明の化合物の用量レジメンは、当然のことながら、特定の薬剤の薬物動態学的性質ならびにその投与方法および投与経路；レシピエントの種、年齢、性別、健康状態、医学的状态、および体重；症状の性質および度合い；現在行われている治療の種類；治療頻度；投与経路、患者の腎機能および肝機能、ならびに所望の効果といった既知の因子に依存して異なる。医師または獣医師は疾患を予防、対抗、またはその進行を停止させるために必要な薬剤の有効量を決定、処方することができる。

#### 【0108】

一般的な指標として、各活性成分の1日あたりの経口投与量は、指示された効果に用いる場合、1日あたり約0.001から約1000mg/kg体重、好ましくは約0.01から約100mg/kg体重、最も好ましくは約0.1から約20mg/kg/日の範囲にある。静脈内投与の場合、最も好ましい用量は持続静注の間で約0.001から約10mg/kg/分の範囲にある。本発明の化合物は1日あたり単回投与でもよく、あるいは、1日あたりの総用量を1日2、3、または4回に分割した用量で投与してもよい。

20

#### 【0109】

本発明の化合物はまた、非経口投与（例えば、静脈内、動脈内、筋肉内もしくは皮下）で投与されてもよい。静脈内または動脈内投与される場合、投与量は連続的または断続的に投与されてもよい。さらに、製剤は、活性薬理成分を徐放するために筋肉内または皮下送達用の開発されてもよい。

#### 【0110】

本発明の化合物は、適切な経鼻用ベヒクルを局所的に用いた経鼻投与剤形、または経皮パッチを用いた経皮経路で投与することができる。経皮送達システムの剤形で投与される場合、用量の投与は、当然のことながら、用量レジメンを通して断続的ではなく連続的なものとなる。

30

#### 【0111】

該化合物は、典型的には、意図される投与剤形、例えば、経口錠剤、カプセル、エリキシル、およびシロップなどに基づき、一般的な製剤学的基準に一致して適切に選択される適切な医薬的希釈剤、賦形剤または担体（本明細書中では医薬的担体と総称する）との混合物において投与される。

#### 【0112】

例えば、錠剤またはカプセルの剤形における経口投与では、活性薬剤成分は経口用の無毒な医薬的に許容される不活性な担体、例えば、ラクトース、デンプン、シュクロース、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトールなどと組み合わせて投与することができ；液剤の剤形の経口投与では、経口薬剤成分は任意の経口用の無毒な医薬的に許容される不活性な担体、例えば、エタノール、グリセロール、水などと組み合わせて投与することができる。さらに、望ましいまたは必要な場合、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤、および着色料もまた、混合物に組み込まれてもよい。適切な結合剤として、デンプン、ゼラチン、グルコースもしくはベータ-ラクトースといった天然糖、トウモロコシ甘味料、天然もしくは合成ガム（アカシア、トラガカントもしくはアルギン酸ナトリウムなど）、カルボキシ

40

50

メチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどが挙げられる。これらの投与剤形に用いられる滑沢剤として、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤として、限定されないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどが挙げられる。

【0113】

本発明の化合物はまた、小単ラメラ小胞、大単ラメラ小胞、および多重膜小胞といったリポソーム送達システムの剤形において投与することができる。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミン、またはホスファチジルコリンといった様々なリン脂質から形成することができる。

10

【0114】

本発明の化合物はまた、標的指向化が可能な薬剤担体としての可溶性ポリマーとカップリングさせてもよい。かかるポリマーとして、ポリビニルピロリドン、ピラン共重合体、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール、またはパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシド-ポリリジンが挙げられる。さらに、本発明の化合物は、薬剤の放出制御の達成に有用な一連の生物分解性ポリマー、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸とポリグリコール酸の共重合体、ポリイプシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアシレート、およびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロック共重合体とカップリングされてもよい。

20

【0115】

投与に適した投与剤形（医薬組成物）は、用量単位当たり約1ミリグラムから約1000ミリグラムの活性成分を含んでいてもよい。これらの医薬組成物において、活性成分は、一般的に、該組成物の総重量に基づき約0.1-95重量%の量で存在するであろう。

【0116】

ゼラチンカプセルは活性成分および粉末の担体、例えば、ラクトース、デンプン、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などを含んでいてもよい。同様の希釈剤が圧縮錠剤の製造に用いることができる。錠剤およびカプセルは共に、長時間に亘り薬剤の継続的な放出を提供する徐放性製剤として製造され得る。圧縮錠剤は、任意の不快感な味をマスクするために糖衣またはフィルムコーティングされ得、あるいは、胃腸管における選択的な崩壊のために腸溶性コーティングが施され得る。

30

【0117】

経口投与用の液剤の剤形は患者の服薬の向上のため、着色料および香料を含み得る。

【0118】

一般的に、水、適切な油脂、生理食塩水、デキストロース（グルコース）水溶液、および関連する糖の溶液、ならびにプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなどのグリコール類は、非経口溶液の適切な担体である。非経口投与用の溶液は、活性成分の水溶性の塩、適切な安定化剤、および必要な場合、緩衝物質を含んでいてもよい。亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、またはアスコルビン酸は、単独または組み合わせのいずれにおいても、適切な安定化剤である。クエン酸およびその塩、ならびにEDTAナトリウムも用いられる。さらに、非経口溶液は、塩化ベンザルコニウム、メチル-またはプロピルパラベン、およびクロロブタノールなどの防腐剤を含み得る。

40

【0119】

本発明の化合物は、単独で、1または複数のさらなる治療薬と組み合わせて投与される。「組み合わせて投与」または「併用療法」なる語は、本発明の化合物と、1または複数のさらなる治療薬が、治療される哺乳動物に共に投与されることを意味する。組み合わせて投与される場合、各成分は、同時に、あるいは異なる時点でいずれかの順序で連続的に投与されてもよい。かくして、各成分は、別々であるが、所望とする治療効果を得るために、時間的に十分に近接して投与されてもよい。

【0120】

50

本発明の化合物は、R O C Kの阻害に関連する試験またはアッセイにおける、標体または参照となる化合物として、例えば品質基準または管理物質として有用でもある。かかる化合物は、例えば、R O C Kに関する医薬研究に使用するための市販のキットにて提供されてもよい。例えば、本発明の化合物は、一のアッセイにて対照として用い、その既知の活性を、活性が未知の化合物と比較することができる。このことは、実験者に、該アッセイが適切に行われていることを保証し、特に試験化合物が対照となる化合物の誘導体である場合に、比較となる根拠を提供する。新たなアッセイまたはプロトコルが開発されると、本発明の化合物はその有効性を試験するのに使用され得る。

#### 【0121】

本発明の化合物はまた、製造品も包含する。本明細書中で用いられるように、製造品は、限定されないが、キットおよびパッケージを含むと意図される。本発明の製造品は、(a) 第1の容器；(b) 第1の容器内にある医薬組成物（ここで、該組成物は、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩の形態を含む第1の治療薬を含む）；および(c) 該医薬組成物が心血管性および/または炎症性障害（上記と同意義）の治療に用いることができる旨を記載したパッケージ挿入物を含む。もう一つ別の実施態様において、該パッケージ挿入物には、該医薬組成物が第2の治療薬と組み合わせて（上記と同意義）、心血管性および/または炎症性障害の治療に使用され得る旨が記載される。該製造品はさらに、(d) 第2の容器（ここで、構成要素(a)および(b)を第2の容器に入れ、構成要素(c)を第2の容器の内または外に配置する）を含んでいてもよい。第1および第2の容器内に入れるとは、各容器が該構成要素をその領域内に保持することを意味する。

#### 【0122】

第1の容器は、医薬組成物の保持に用いられる容器である。この容器は、製造、貯蔵、運搬、および/または個別/大量販売のためのものである。第1の容器は、ボトル、ジャー、バイアル、フラスコ、シリンジ、チューブ（例えば、クリーム製剤用のもの）、または医薬製剤の製造、保持、貯蔵、または流通に用いられる任意の別の容器を包含すると意図される。

#### 【0123】

第2の容器は、第1の容器を保持し、所望によりパッケージ挿入物を保持するために用いられるものである。第2の容器の例として、限定されないが、箱（例えば、ダンボールまたはプラスチック）、木箱、カートン、袋（例えば、紙またはプラスチックの袋）、ポーチ、およびサックが挙げられる。パッケージ挿入物は、テープ、接着剤、ホッチキス、または他の付着方法により第1の容器に物理的に付着させてもよく、あるいは、第1の容器に付着させる物理的手段を何ら用いることなく第2の容器内に置かれてもよい。あるいはまた、パッケージ挿入物は第2の容器の外に置かれてもよい。第2の容器の外に置く場合、パッケージ挿入物はテープ、接着剤、ホッチキス、または他の付着方法により物理的に付着していることが好ましい。あるいはまた、物理的に付着することなく第2の容器の外側に近接または接触した状態であってもよい。

#### 【0124】

パッケージ挿入物は、第1の容器内に入れられた医薬組成物に関連する情報が記載されたラベル、タグ、マーカなどである。該情報は、通常、該製造品が販売される地域を管理する規制当局（例えば、アメリカ食品医薬品局）により決定されるであろう。好ましくは、パッケージ挿入物は、特に、該医薬組成物が認可された事柄の表示を記載したものである。パッケージ挿入物は、ある人がそれ内またはそれ上に含まれる情報を読み取ることができる何らかの材料で作られてもよい。好ましくは、パッケージ挿入物は、それ上に所望の情報を形成する（例えば、印刷または貼り付ける）印刷可能な材料（例えば、紙、プラスチック、ダンボール、ホイール、あるいは紙またはプラスチック製のシール）である。

#### 【0125】

本発明の別の特徴は、本発明を説明する目的で提供され、限定を意図するものはない以下の例示的な実施態様の記載により明らかとなろう。以下の実施例は、本明細書中で開示

される方法を用いて製造、単離、および特徴付けされた。

【0126】

VI. スキームを用いる一般的合成

本発明の化合物は、有機化学の分野の当業者に利用可能な多くの方法により合成され得る (Maffrand, J. P. ら、Heterocycles, 16 (1) : 35-37 (1981) )。本発明の化合物を調製するための一般的な合成スキームを以下に記載する。これらのスキームは例示であって、当業者が本明細書に開示の化合物を調製するのに用いてもよい技法を限定するものではない。本発明の化合物を調製する別法は当業者に明らかである。また、その合成における種々の工程は、所望の化合物を製造するのに別の反応経路で実施されてもよい。

【0127】

一般的スキームに記載の方法により調製される本発明の化合物の例を、後記する中間体および実施例のセクションに示す。ホモキラルな例の化合物の調製は当業者に公知の技法により実施されてもよい。例えば、ホモキラル化合物はラセミ生成物をキラル相プレパラティブ HPLC で分離することで調製されてもよい。あるいはまた、実施例の化合物はエナンチオマーに富む生成物を得るための既知の方法により調製されてもよい。これらは、以下に限定されないが、キラル補助官能基を、変形物質のジアステレオ選択性を調整するのに供するラセミ中間体に組み入れ、キラル補助基を切断してエナンチオに富む生成物を得ることを包含する。

【0128】

本発明の化合物は有機合成の分野における当業者に公知の多くの方法にて調製され得る。本発明の化合物は、以下に記載の方法を、合成有機化学の分野にて公知の合成方法と一緒に用いて、あるいは当業者に明らかなようにそれを変形して用いることによって、合成され得る。好ましい方法は、以下に限定されないが、下記の方法を包含する。反応は、使用する試薬および材料に適しており、変換を行うのに適する溶媒または溶媒混合液中で行われる。分子にある官能基は提案される変形とマッチする必要があることは当業者であれば認識するであろう。これは、時に、合成工程の順序を修飾する判断を、または本発明の所望の化合物を得るために他のスキームよりも好ましい一の特定のスキームを選択する判断を求めることとなる。

【0129】

この分野で合成経路を計画するのに別に大きく考慮すべきことは、本発明にて記載される化合物中に存在する反応性官能基を保護するのに使用される保護基を正しく選択することであることも理解されよう。当業者に対して代替となる多数の保護基を記載する信頼できる参考書が、Greeneらの書籍である (Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley-Interscience (2006) )。

【0130】

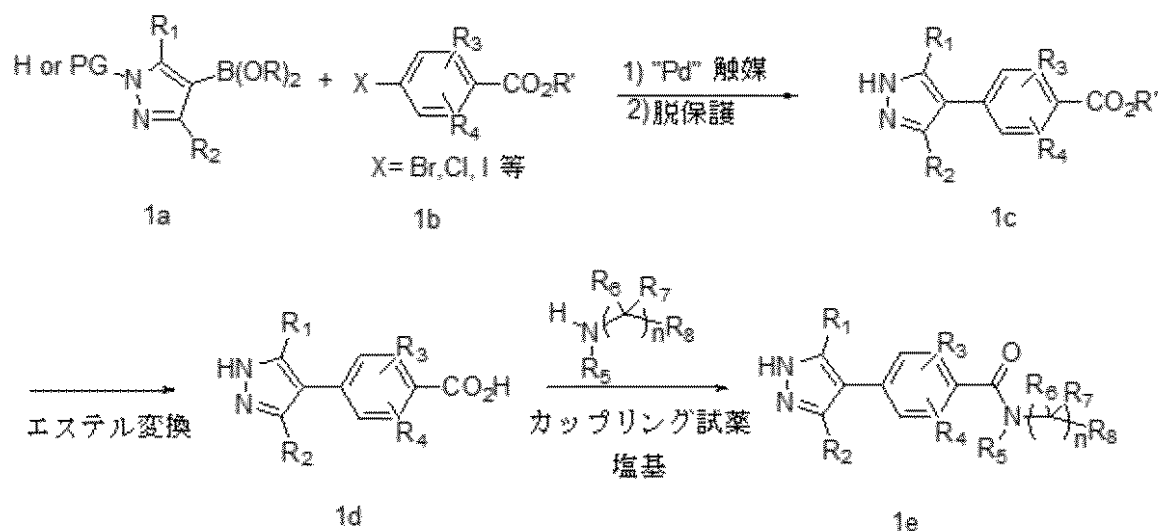
10

20

30

## 【化10】

## スキーム1



10

## 【0131】

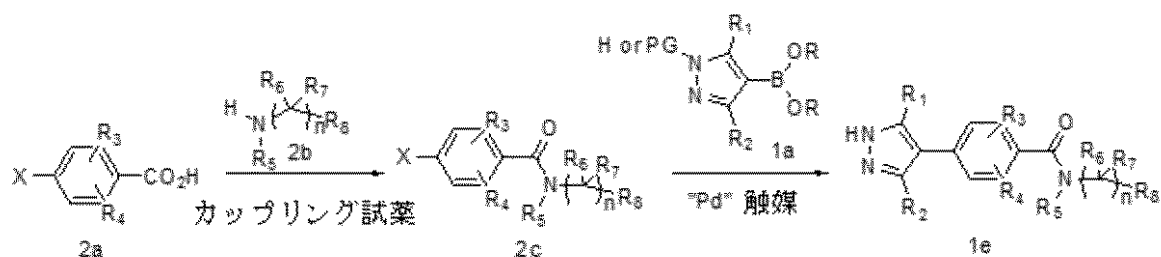
スキーム1は、中間体1dから一般式1eの化合物を合成する工程を示す。ピラゾールボロン酸またはボロナート1aと、ハロゲン化アリール、または他のスズキカップリング反応のパートナー1bとの間の、 $K_3PO_4$ などの塩基および $PdCl_2(dppf)$ などのPd触媒の存在下でのスズキ-ミヤウラカップリング反応に付し、つづいて保護基を除去して中間体1cを得る。エステル1cを $LiOH$ などの塩基( $R' = Me, Et$ 等)、 $TFA$ などの酸( $R' = tert-Bu$ )、または水素化条件( $R' = Bn$ )下で酸中間体1dに変換する。アミド形成に付し、中間体1dを適当なアミンと、 $HATU$ または $EDC$ などのカップリング試薬、および $DI EA$ などの塩基の存在下でカップリングさせることで標的とする1eを得る。

20

## 【0132】

## 【化11】

## スキーム2



40

## 【0133】

あるいはまた、一般構造式1eの化合物は、スキーム2に示されるように、調製され得る。置換されたアリールカルボン酸2aとアミン2bの間でアミド形成に供し、カップリング試薬として $HATU$ または $EDC$ を、 $DI EA$ または $TEA$ などの塩基と共に用いるなどの条件下で2cを得る。ハロゲン化アリール2cと、ピラゾールボロン酸誘導体1aとの間の、 $K_3PO_4$ などの塩基および $PdCl_2(dppf)$ などのPd触媒の存在下でのスズキ-ミヤウラカップリング反応に付し、つづいて必要に応じて保護基を除去して標的化合物1eを得る。

## 【0134】

中間体および最終生成物の精製を順相または逆相クロマトグラフィーを通して行った。

50



順相クロマトグラフィーは、特記されない限り、予め充填した $\text{SiO}_2$ カートリッジを用い、ヘキサンと $\text{EtOAc}$ 、または $\text{DCM}$ と $\text{MeOH}$ のいずれかのグラジエントで溶出して行った。逆相プレパラティブ $\text{HPLC}$ は、 $\text{C18}$ カラムを用い、溶媒A ( $90\% \text{H}_2\text{O}$ 、 $10\% \text{MeOH}$ 、 $0.1\% \text{TFA}$ )と溶媒B ( $10\% \text{H}_2\text{O}$ 、 $90\% \text{MeOH}$ 、 $0.1\% \text{TFA}$ 、 $\text{UV} 220 \text{ nm}$ )のグラジエントで、溶媒A ( $90\% \text{H}_2\text{O}$ 、 $10\% \text{ACN}$ 、 $0.1\% \text{TFA}$ )と溶媒B ( $10\% \text{H}_2\text{O}$ 、 $90\% \text{ACN}$ 、 $0.1\% \text{TFA}$ 、 $\text{UV} 220 \text{ nm}$ )のグラジエントで、または溶媒A ( $98\% \text{H}_2\text{O}$ 、 $2\% \text{ACN}$ 、 $0.05\% \text{TFA}$ )と溶媒B ( $98\% \text{ACN}$ 、 $2\% \text{H}_2\text{O}$ 、 $0.05\% \text{TFA}$ 、 $\text{UV} 220 \text{ nm}$ )のグラジエントで溶出するか、(または)SunFire Prep  $\text{C18 OBD } 5 \mu 30 \times 100 \text{ mm}$ 、25分にわたる0 - 100% Bのグラジエント ( $\text{A} = \text{H}_2\text{O} / \text{ACN} / \text{TFA} \quad 90 : 10 : 0.1$ ;  $\text{B} = \text{ACN} / \text{H}_2\text{O} / \text{TFA} \quad 90 : 10 : 0.1$ )で溶出するか(または)Waters XBridge  $\text{C18}$ 、 $19 \times 200 \text{ mm}$ 、 $5 \mu \text{m}$ 粒子; ガードカラム: Waters XBridge  $\text{C18}$ 、 $19 \times 10 \text{ mm}$ 、 $5 \mu \text{m}$ 粒子; 溶媒A: 水 +  $20 \text{ mM}$  酢酸アンモニウム; 溶媒B:  $95 : 5$  アセトニトリル: 水 +  $20 \text{ mM}$  酢酸アンモニウム; グラジエント:  $25 - 65\% \text{ B}$  (20分に及ぶ)に供し、次に100% Bで5分間保持する; 流速:  $20 \text{ mL} / \text{分}$ あるいは溶媒A ( $5 : 95$  アセトニトリル: 水 +  $0.1\% \text{ギ酸}$ )と溶媒B ( $95 : 5$  アセトニトリル: 水 +  $0.1\% \text{ギ酸}$ )で溶出する。

#### 【0135】

特に断りがなければ、最終生成物の分析は、逆相分析用 $\text{HPLC}$ を用いて行った。

#### 【0136】

方法A: SunFire  $\text{C18}$ カラム ( $3.5 \mu \text{m}$   $\text{C18}$ 、 $3.0 \times 150 \text{ mm}$ ); グラジエント溶出 ( $1.0 \text{ mL} / \text{分}$ )を10 - 100% 溶媒B (10分に及ぶ)で、次に100% 溶媒B (5分間保持)を用いた。溶媒Aは95%水、5%アセトニトリル、 $0.05\% \text{TFA}$ であり、溶媒Bは5%水、95%アセトニトリル、 $0.05\% \text{TFA}$ 、 $\text{UV} 254 \text{ nm}$ である。

#### 【0137】

方法B: XBridge Phenylカラム ( $3.5 \mu \text{m}$   $\text{C18}$ 、 $3.0 \times 150 \text{ mm}$ ); グラジエント溶出 ( $1.0 \text{ mL} / \text{分}$ )を10 - 100% 溶媒B (10分に及ぶ)で、次に100% 溶媒B (5分間保持)を用いた。溶媒Aは95%水、5%アセトニトリル、 $0.05\% \text{TFA}$ であり、溶媒Bは5%水、95%アセトニトリル、 $0.05\% \text{TFA}$ 、 $\text{UV} 254 \text{ nm}$ である。

#### 【0138】

方法C: Waters BEH  $\text{C18}$ 、 $2.1 \times 50 \text{ mm}$ 、 $1.7 \mu \text{m}$ 粒子; 移動相A:  $5 : 95$  アセトニトリル: 水 +  $10 \text{ mM}$  酢酸アンモニウム; 移動相B:  $95 : 5$  アセトニトリル: 水 +  $10 \text{ mM}$  酢酸アンモニウム; 温度:  $40$ ; グラジエント:  $0\% \text{ B}$ で0.5分間保持し、0 - 100% B (4分に及ぶ)で、次に100% Bで0.5分間保持する; 流速:  $1 \text{ mL} / \text{分}$ 。

#### 【0139】

方法D: Waters BEH  $\text{C18}$ 、 $2.1 \times 50 \text{ mm}$ 、 $1.7 \mu \text{m}$ 粒子; 移動相A:  $5 : 95$  メタノール: 水 +  $10 \text{ mM}$  酢酸アンモニウム; 移動相B:  $95 : 5$  メタノール: 水 +  $10 \text{ mM}$  酢酸アンモニウム; 温度:  $40$ ; グラジエント:  $0\% \text{ B}$ で0.5分間保持し、0 - 100% B (4分に及ぶ)で、次に100% Bで0.5分間保持する; 流速:  $0.5 \text{ mL} / \text{分}$ 。

#### 【0140】

方法E: Waters BEH  $\text{C18}$ 、 $2.1 \times 50 \text{ mm}$ 、 $1.7 \mu \text{m}$ 粒子; 移動相A:  $5 : 95$  アセトニトリル: 水 +  $0.05\% \text{TFA}$ ; 移動相B:  $95 : 5$  アセトニトリル: 水 +  $0.05\% \text{TFA}$ ; 温度:  $50$ ; グラジエント: 0 - 100% B (3分に及ぶ); 流速:  $1.11 \text{ mL} / \text{分}$ 。

#### 【0141】

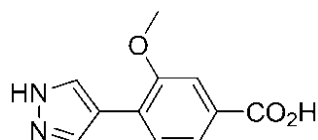
方法F: Waters BEH  $\text{C18}$ 、 $2.1 \times 50 \text{ mm}$ 、 $1.7 \mu \text{m}$ 粒子; 移動相A:  $5 : 9$

5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；温度：50；グラジエント：0 - 100% B（3分に及ぶ）；流速：1.11 mL / 分

【0142】

中間体1：3 - メトキシ - 4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル)安息香酸

【化12】

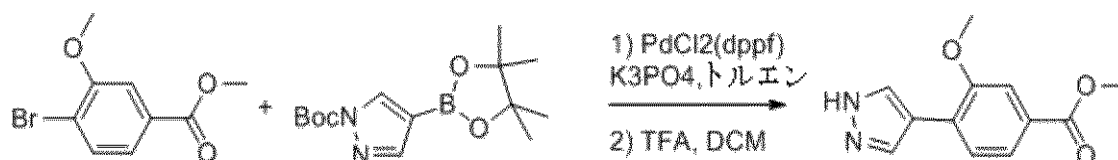


10

【0143】

中間体1A：メチル 3 - メトキシ - 4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル)ベンゾアート

【化13】



【0144】

メチル 4 - ブロモ - 3 - メトキシベンゾアート (1.32 g、5.39ミリモル) のジ  
オキサン (30 mL) および水 (5 mL) 中溶液に、tert - ブチル 4 - (4, 4,  
5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール  
- 1 - カルボキシレート (1.901 g、6.46ミリモル)、リン酸カリウム (2.86  
g、13.47ミリモル) および PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.197 g、0.269ミリ  
モル) を室温で添加した。該反応液をアルゴン下にて100 で3時間攪拌した。該反応  
混合液をEtOAcで希釈し、H<sub>2</sub>Oで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、  
濾過して濃縮した。残渣をDCM (10 mL) に溶かし、TFA (5 mL) を加えた。反  
応液を室温で1.5時間攪拌した。溶媒を除去した。残渣をEtOAcに溶かし、それを  
NaHCO<sub>3</sub> (3x) および食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して濃縮し  
た。該粗生成物を順相クロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を白色の固形物  
(0.86 g、収率69%) として単離した。

20

30

【0145】

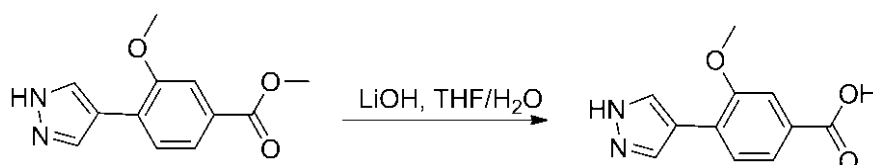
LCMS (ESI) m/z : 233.0 [M+H]<sup>+</sup> ;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.13 (s, 2H)、7.73 - 7.66 (m, 1H)、7.66 - 7.56 (m, 2H)、3.98 (s, 3H)、3.94 (s, 3H)

【0146】

中間体1：

【化14】



40

【0147】

中間体1A (860 mg、3.70ミリモル) のTHF (10 mL) および水 (5 mL)  
) 中溶液に、LiOH (133 mg、5.55ミリモル) を室温で添加した。反応液をアル  
ゴン下にて室温で5時間攪拌した。該反応物をHClの1N溶液で中和した。溶媒を  
除去し、淡色固体の中間体1 (810 mg、収率100%) を得、それをさらに精製するこ  
となく使用した。

50

## 【 0 1 4 8 】

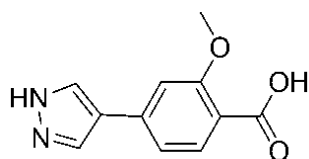
LCMS (ESI)  $m/z$ : 219.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 7.91 (br. s, 2H)、7.54 (br. s, 1H)、7.43 (br. s, 2H)、3.84 (s, 3H)

## 【 0 1 4 9 】

中間体 2: 2 - メトキシ - 4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) 安息香酸

## 【 化 1 5 】



10

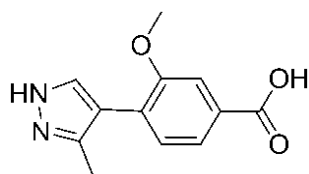
## 【 0 1 5 0 】

工程 1 A において、メチル 4 - プロモ - 2 - メトキシベンゾアートをを用い、中間体 1 と同様の方法に従って、中間体 2 を合成した。LCMS (ESI)  $m/z$ : 219.1 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>

## 【 0 1 5 1 】

中間体 3: 3 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) 安息香酸

## 【 化 1 6 】



20

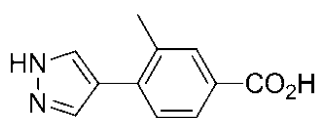
## 【 0 1 5 2 】

工程 1 A において、3 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾールを用い、中間体 1 と同様の方法に従って、中間体 3 を合成した。LCMS (ESI)  $m/z$ : 233.0 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>

## 【 0 1 5 3 】

中間体 4: 3 - メチル - 4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) 安息香酸

## 【 化 1 7 】

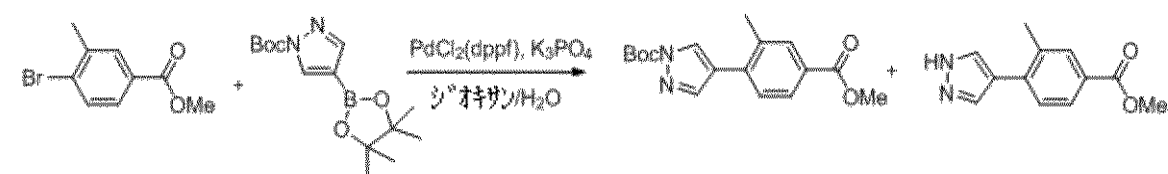


## 【 0 1 5 4 】

中間体 4 A: tert - ブチル 4 - (4 - (メトキシカルボニル) - 2 - メチルフェニル) - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート、および

中間体 4 B: メチル 3 - メチル - 4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) ベンゾアート

## 【 化 1 8 】



40

## 【 0 1 5 5 】

メチル 4 - プロモ - 3 - メチルベンゾアート (1.1 g、4.8 ミリモル) のジオキサソ (20 mL) および水 (5 mL) 中溶液に、tert - ブチル 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート (1.6 g、5.3 ミリモル)、リン酸カリウム (2.6 g、12 ミリモル) および PdCl<sub>2</sub> (dppf) (0.18 g、0.24 ミリモル) を室温にて添加した

50

。反応液をアルゴン下における 90 で 3 時間攪拌した。反応混合液を EtOAc で希釈し、H<sub>2</sub>O および食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物を順相クロマトグラフィーにより精製し、中間体 4 A ( 1.1 g、70 % ) および 4 B ( 0.28 g、27 % ) を白色固形物として得た。

【 0 1 5 6 】

中間体 4 A : LCMS (ESI) m/z : 317.1 [M+H]<sup>+</sup> ;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) 8.23 (s, 1H)、7.95 (d, J = 0.4 Hz, 1H)、7.92 - 7.85 (m, 2H)、7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、3.93 (s, 3H)、2.45 (s, 3H)、1.69 (s, 9H)

【 0 1 5 7 】

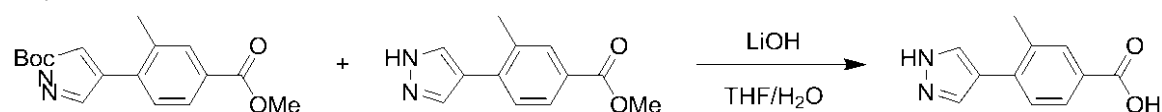
中間体 4 B : LCMS (ESI) m/z : 217.1、[M+H]<sup>+</sup> ;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) 11.03 (br. s., 1H)、7.97 - 7.92 (m, 1H)、7.90 - 7.85 (m, 1H)、7.80 (s, 2H)、7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、3.93 (s, 3H)、2.47 (s, 3H)

【 0 1 5 8 】

中間体 4 :

【 化 1 9 】



【 0 1 5 9 】

中間体 4 A および中間体 4 B の混合物 ( 4.7 ミリモル ) の THF ( 15 mL ) および水 ( 5 mL ) 中溶液に、LiOH ( 0.34 g、1.4 ミリモル ) を室温において添加した。反応液をアルゴン下において室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を乾燥させ、中間体 4 ( 0.95 g、100 % ) を明黄褐色固形物として得た。

【 0 1 6 0 】

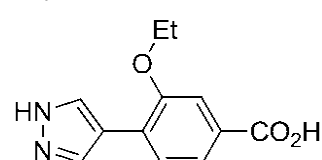
LCMS (ESI) m/z : 203.0 [M+H]<sup>+</sup> ;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 7.68 (s, 1H)、7.60 (s, br., 3H)、7.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、2.37 (s, 3H)

【 0 1 6 1 】

中間体 5 : 3 - エトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) 安息香酸

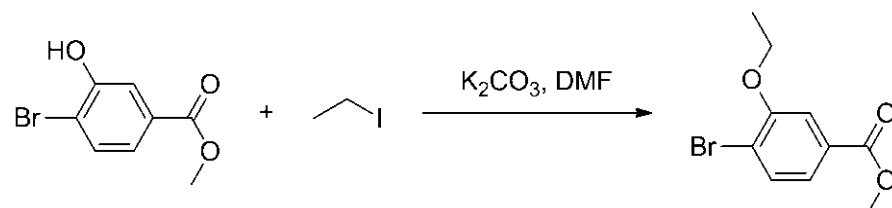
【 化 2 0 】



【 0 1 6 2 】

中間体 5 A : メチル 4 - ブロモ - 3 - エトキシベンゾアート

【 化 2 1 】



【 0 1 6 3 】

メチル 4 - ブロモ - 3 - ヒドロキシベンゾアート ( 0.52 g、2.3 ミリモル ) の DMF ( 5 mL ) 中溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 0.31 g、2.3 ミリモル ) およびヨードエタン ( 0.22 mL、2.7 ミリモル ) を室温にて添加した。反応液をアルゴン下において室温

10

20

30

40

50

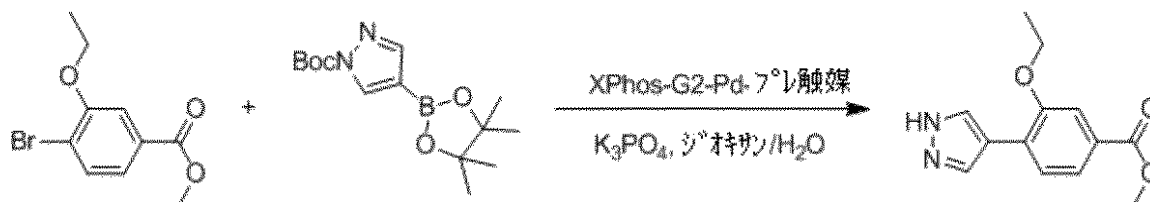
で1時間攪拌した。反応混合液をEtOAcで希釈し、H<sub>2</sub>Oおよび食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物を順相クロマトグラフィーにより精製し、中間体5A(0.55g、95%)を白色固形物として得た。

【0164】

LC-MS(ESI)m/z: 259.0/261.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz、クロロホルム-d) 7.59(d, J=8.1 Hz, 1H)、7.52(d, J=1.8 Hz, 1H)、7.50-7.45(m, 1H)、4.16(q, J=6.9 Hz, 2H)、3.91(s, 3H)、1.49(t, J=7.0 Hz, 3H)

【0165】

中間体5B: メチル 3-エトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾアート  
【化22】



【0166】

中間体5A(0.55g、2.1ミリモル)のジオキサン(15mL)および水(5mL)中溶液に、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート(0.75g、2.6ミリモル)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(1.1g、5.3ミリモル)およびXPhos-G2-Pd-PreCat(34mg、0.043ミリモル)を室温において添加した。反応液をアルゴン下において90℃で2時間攪拌し、室温に冷却した。反応混合液をEtOAcで希釈し、H<sub>2</sub>Oおよび食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をDCM(10mL)に溶かし、TFA(3mL)を加えた。室温で1時間攪拌した後、溶媒を除去した。該粗生成物を順相クロマトグラフィーにより精製し、中間体5B(0.49g、92%)を白色固形物として得た。

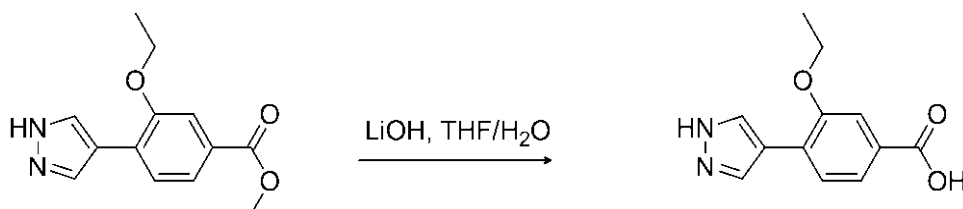
【0167】

LC-MS(ESI)m/z: 247.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz、クロロホルム-d) 8.18(br.s., 2H)、7.71-7.65(m, 1H)、7.64-7.58(m, 2H)、4.22(q, J=7.0 Hz, 2H)、3.93(s, 3H)、1.54(t, J=7.0 Hz, 3H)

【0168】

中間体5C、中間体5:

【化23】



【0169】

中間体5B(0.49g、2.0ミリモル)のTHF(15mL)および水(5mL)中溶液に、LiOH(0.24g、9.9ミリモル)を室温にて添加した。反応液をアルゴン下において室温で終夜攪拌した。反応液をHCl(1.0N)で酸性にした。溶媒を除去し、残渣を減圧中で乾燥させ、中間体5(0.46g、100%)を白色固形物として得た。

【0170】

LC-MS(ESI)m/z: 233.1 [M+H]<sup>+</sup>;

10

20

30

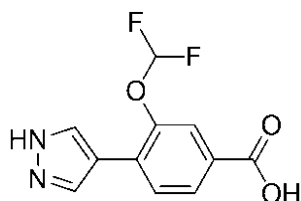
40

50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) 7.84 (s, 2H)、7.48 (s, 1H)、7.43 - 7.34 (m, 2H)、4.05 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H)、1.43 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)

【0171】

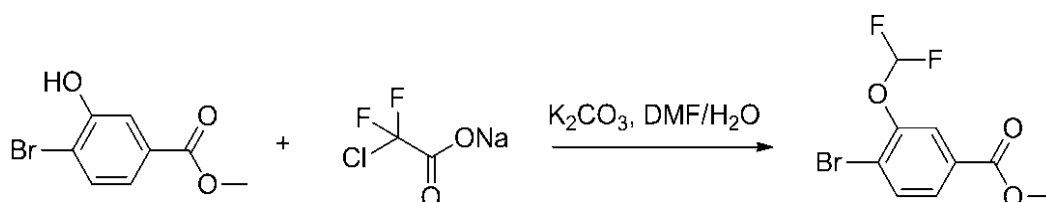
中間体6：3-(ジフルオロメトキシ)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸  
【化24】



10

【0172】

中間体6A：メチル 4-ブロモ-3-(ジフルオロメトキシ)ベンゾアート  
【化25】



20

【0173】

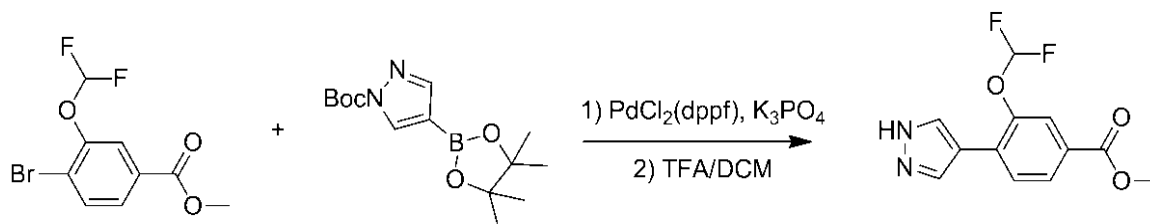
メチル 4-ブロモ-3-ヒドロキシベンゾアート(0.66 g、2.9ミリモル)のDMF(9 mL)および水(1 mL)中溶液に、ナトリウム 2-クロロ-2,2-ジフルオロアセタート(1.7 g、11ミリモル)および $\text{K}_2\text{CO}_3$ (0.79 g、5.7ミリモル)を室温にて添加した。反応液をアルゴン下において100℃で4時間攪拌し、次に室温に冷却した。反応混合液をEtOAcで希釈し、 $\text{H}_2\text{O}$ および食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物を順相クロマトグラフィーにより精製し、中間体6A(0.62 g、77%)を白色固形物として得た。

【0174】

LCMS(ESI)  $m/z$ : 280.9 / 282.0 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ ;  
 $^1\text{H}$  NMR(400 MHz、クロロホルム- $d$ ) 7.87 - 7.83 (m, 1H)、7.79 - 7.74 (m, 1H)、7.73 - 7.66 (m, 1H)、6.59 (t,  $J = 7.3.1$  Hz, 1H)、3.93 (s, 3H)

【0175】

中間体6B：メチル 3-(ジフルオロメトキシ)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾアート  
【化26】



40

【0176】

中間体6A(0.22 g、0.78ミリモル)のジオキサン(8 mL)および水(2 mL)中溶液に、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート(0.28 g、0.94ミリモル)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$ (0.42 g、2.0ミリモル)および $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (29 mg、0.039ミリモル)を室温において添加した。反応液をアルゴン下

50

において 90 で 2 時間攪拌し、室温に冷却した。反応混合液を EtOAc で希釈し、H<sub>2</sub>O で洗浄した。有機相を濃縮した。その残渣に、DCM (3 mL) および TFA (1 mL) を添加した。それを室温で 1 時間攪拌し、溶媒を除去した。該粗生成物を順相クロマトグラフィーにより精製し、中間体 6 B (0.12 g、59%) を明褐色固形物として得た。

【0177】

(ESI) m/z : 269.0 [M+H]<sup>+</sup> ;

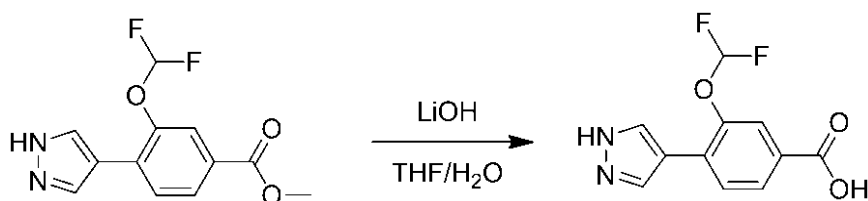
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) 8.12 (br. s., 2H)、7.91 (dd, J = 8.1、1.5 Hz, 1H)、7.83 (s, 1H)、7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、6.81 - 6.37 (t, J = 7.2 Hz, 1H)、3.94 (s, 3H)

10

【0178】

中間体 6 :

【化 27】



20

【0179】

中間体 6 B (0.12 g、0.46 ミリモル) の THF (4 mL) および水 (1 mL) 中溶液に、LiOH (55 mg、2.3 ミリモル) を室温にて添加した。反応液をアルゴン下において室温で 18 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を減圧中で乾燥させ、中間体 6 (0.12 g、100%) をオフホワイト色固形物として得た。

【0180】

LC-MS (ESI) m/z : 255.0 [M+H]<sup>+</sup> ;

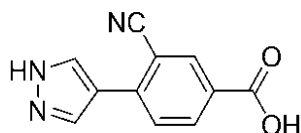
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 7.76 (s, 2H)、7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、6.98 (t, J = 75.7 Hz, 1H)

30

【0181】

中間体 7 : 3 - シアノ - 4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) 安息香酸

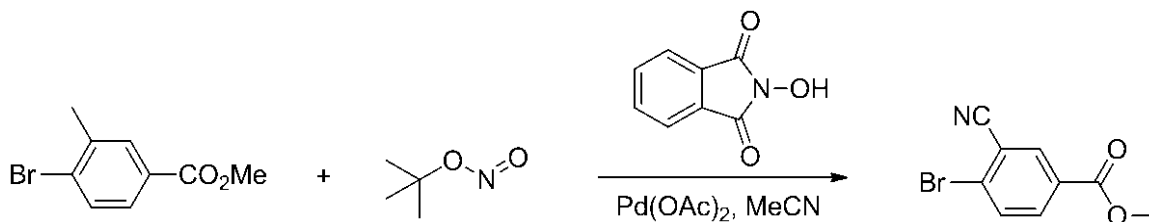
【化 28】



【0182】

中間体 7 A : メチル 4 - ブロモ - 3 - シアノベンゾエート

【化 29】



【0183】

メチル 4 - ブロモ - 3 - メチルベンゾエート (1.2 g、5.0 ミリモル) のアセトニトリル (5 mL) 中溶液に、2 - ヒドロキシイソインドリン - 1,3 - ジオン (0.82 g、5.0 ミリモル)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (56 mg、0.25 ミリモル) および亜硝酸 t

50

tert - ブチル ( 1.8 mL、15 ミリモル ) を室温にて添加した。反応液をアルゴン下において 80 で 24 時間攪拌し、次に室温に冷却した。反応混合液を EtOAc で希釈し、H<sub>2</sub>O および食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物を順相クロマトグラフィーにより精製し、中間体 7A ( 0.65 g、54 % ) を白色固形物として得た。

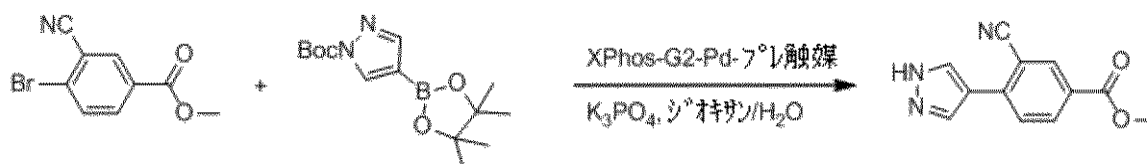
【 0184 】

LC - MS (ESI) m/z : 249.9 / 241.9 [M + H]<sup>+</sup> ;  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) 8.31 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、8.09 (dd, J = 8.5、2.1 Hz, 1 H)、7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)、3.96 (s, 3 H)

10

【 0185 】

中間体 7B : メチル 3 - シアノ - 4 - ( 1H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンゾアート  
 【化 30】



【 0186 】

中間体 7A ( 0.25 g、1.0 ミリモル ) のジオキサン ( 10 mL ) 中溶液に、tert - ブチル 4 - ( 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート ( 0.37 g、1.3 ミリモル )、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ( 1 M、3.1 mL、3.1 ミリモル ) および XPhos - G2 - Pd - Precat ( 16 mg、0.021 ミリモル ) を室温にて添加した。反応液をアルゴン下において 90 で 2 時間攪拌した。該反応液を室温に冷却した。反応混合液を EtOAc で希釈し、H<sub>2</sub>O および食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物を順相クロマトグラフィーにより精製し、中間体 7B ( 0.22 g、93 % ) を白色固形物として得た。

20

【 0187 】

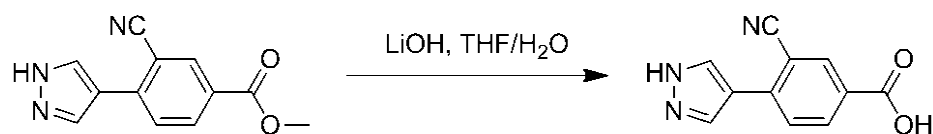
LC - MS (ESI) m/z : 228.1 [M + H]<sup>+</sup> ;  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) 11.27 (br. s., 1 H)、8.37 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、8.27 - 8.17 (m, 3 H)、7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1 H)、3.97 (s, 3 H)

30

【 0188 】

中間体 7 :

【化 31】



40

【 0189 】

中間体 7B ( 0.22 g、0.97 ミリモル ) の THF ( 7 mL ) および水 ( 3 mL ) 中溶液に、LiOH ( 70 mg、2.9 ミリモル ) を室温において添加した。反応液をアルゴン下において室温で 5 時間攪拌した。該反応液を 1.0 N HCl で中和した。溶媒を除去し、中間体 7 ( 0.21 g、100 % ) を白色固形物として得た。

【 0190 】

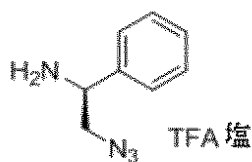
LC - MS (ESI) m/z : 214.1 [M + H]<sup>+</sup> ;  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) 8.02 (d, J = 1.5 Hz, 1 H)、7.95 - 7.87 (m, 3 H)、7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1 H)

【 0191 】

50

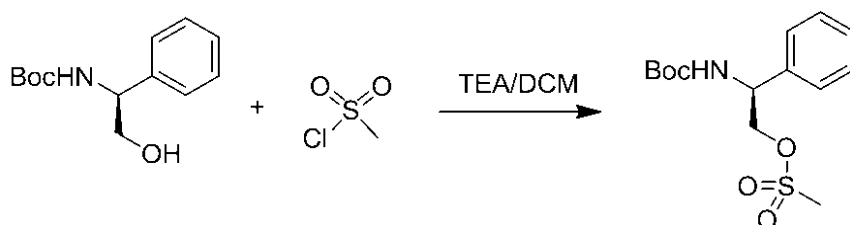


中間体 8 : ( S ) - 2 - アジド - 1 - フェニルエタナミン・トリフルオロ酢酸塩  
【化 3 2】



【 0 1 9 2 】

中間体 8 A : ( S ) - 2 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 2 - フェニル  
エチル メタンスルホナート  
【化 3 3】



【 0 1 9 3 】

( S ) - t e r t - ブチル ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) カルバマート ( 3.5 g、15 ミリモル ) の D C M ( 40 m L ) 中溶液に、T E A ( 3.0 m L、22 ミリモル ) およびメタンスルホニルクロリド ( 1.3 m L、16 ミリモル ) を 5 で添加した。該反応液をアルゴン下において 5 で 2 時間攪拌した。該反応混合液を D C M で希釈し、1 N H C l、飽和 N a H C O<sub>3</sub> および食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して中間体 8 A ( 4.6 g、100 % ) を白色固形物として得た。

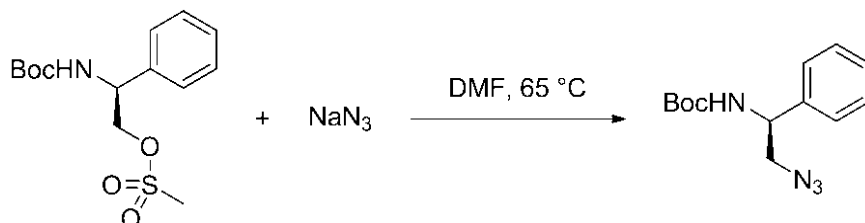
【 0 1 9 4 】

L C M S ( E S I ) m / z : 316.0 [ M + H ]<sup>+</sup> ;  
<sup>1</sup> H N M R ( 400 M H z、クロロホルム - d ) 7.43 - 7.36 ( m, 2 H )、  
7.36 - 7.29 ( m, 3 H )、5.14 ( b r . s., 1 H )、5.02 ( b r . s., 1 H )、  
4.55 - 4.34 ( m, 2 H )、2.89 ( s, 3 H )、1.45 ( s, 9 H )

【 0 1 9 5 】

中間体 8 B : ( S ) - t e r t - ブチル ( 2 - アジド - 1 - フェニルエチル ) カルバマート

【化 3 4】



【 0 1 9 6 】

中間体 8 A ( 4.6 g、15 ミリモル ) の D M F ( 20 m L ) 中溶液に、N a N<sub>3</sub> ( 1.9 g、29 ミリモル ) を室温において添加した。該反応液をアルゴン下において 65 で 3 時間攪拌した。室温に冷却後、該反応液を水で希釈した。形成した白色沈殿物を濾過により回収し、水でさらに洗浄し、次に減圧中で乾燥させて中間体 8 B ( 3.0 g、79 % ) を白色固形物として得た。

【 0 1 9 7 】

L C M S ( E S I ) m / z : 263.1 [ M + H ]<sup>+</sup> ;  
<sup>1</sup> H N M R ( 400 M H z、クロロホルム - d ) 7.43 - 7.35 ( m, 2 H )、

7.35 - 7.29 (m, 3H)、5.05 (br. s., 1H)、4.88 (br. s., 1H)、3.76 - 3.52 (m, 2H)、1.45 (s, 9H)

【0198】

中間体8:

【化35】



10

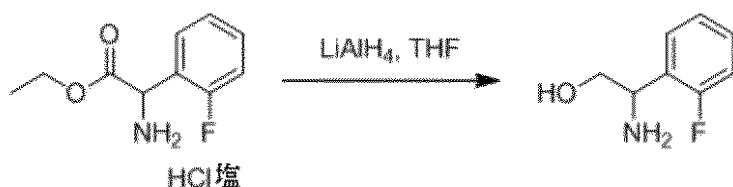
【0199】

中間体8B (0.30 g、1.1ミリモル)のDCM (3 mL)中溶液に、TFA (1 mL、13ミリモル)を室温にて添加した。該反応液をアルゴン下において室温で2時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を乾燥させて中間体8 (0.31 g、100%)を白色固形物として得た。LCMS (ESI) m/z: 163.1 [M+H]<sup>+</sup>

【0200】

中間体9: 2-アミノ-2-(2-フルオロフェニル)エタノール

【化36】



20

【0201】

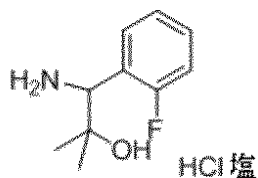
エチル 2-アミノ-2-(2-フルオロフェニル)アセタート・HCl塩 (0.52 g、2.2ミリモル)のTHF (15 mL)中溶液に、1M LiAlH<sub>4</sub> (6.7 mL、6.7ミリモル)を0℃にて添加した。該反応液をアルゴン下において0℃で2時間攪拌した。酒石酸カリウムナトリウム溶液を添加することで該反応液をクエンチさせた。反応混合液をEtOAcで希釈し、食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して中間体9の粗生成物 (0.33 g、95%)を得、それを乾燥させ、さらに精製することなく使用した。LC-MS (ESI) m/z: 156.0 [M+H]<sup>+</sup>

30

【0202】

中間体10: 1-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-オール

【化37】

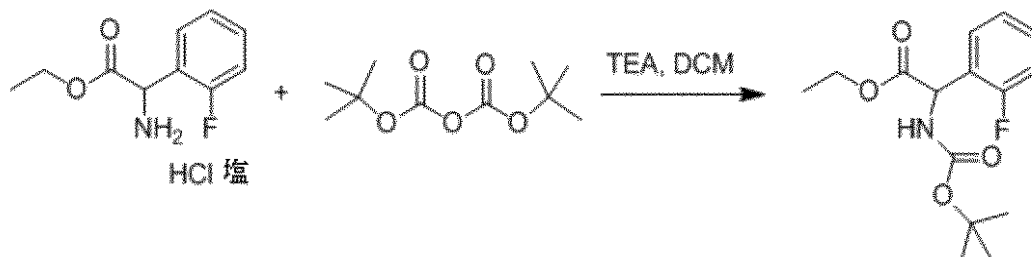


40

【0203】

中間体10A: エチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(2-フルオロフェニル)アセタート

## 【化 3 8】



## 【 0 2 0 4】

10

エチル 2 - アミノ - 2 - ( 2 - フルオロフェニル ) アセタート・HCl 塩 ( 2.3 g、9.8 ミリモル ) の DCM ( 20 mL ) 中溶液に、TEA ( 4.1 mL、29 ミリモル ) および Boc2O ( 2.4 mL、10 ミリモル ) を 0 にて添加した。反応液をアルゴン下において 0 で 2 時間攪拌した。反応混合液 DCM で希釈し、1 M HCl および食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物を順相クロマトグラフィーにより精製し、中間体 10 A ( 2.2 g、76 % ) を無色透明の油状物として得た。

## 【 0 2 0 5】

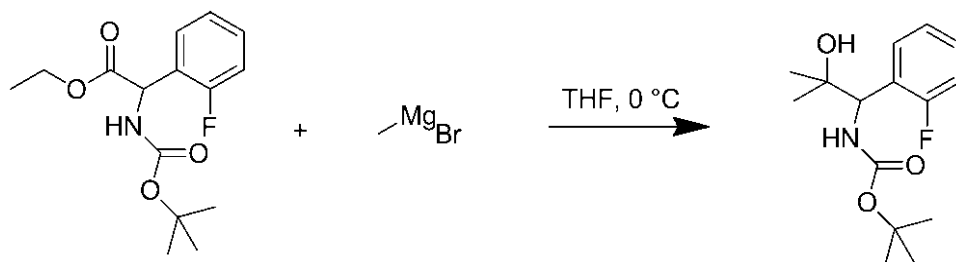
LC - MS (ESI)  $m/z$ : 298.1 [M+H]<sup>+</sup>;  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) 7.40 - 7.32 (m, 1H)、7.32 - 7.25 (m, 1H)、7.13 (td, J = 7.5、1.0 Hz, 1H)、7.09 - 7.01 (m, 1H)、5.79 - 5.33 (m, 2H)、4.18 (qq, J = 10.7、7.2 Hz, 2H)、1.43 (br.s., 9H)、1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

20

## 【 0 2 0 6】

中間体 10 B: tert - ブチル ( 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) カルバマート

## 【化 3 9】



30

## 【 0 2 0 7】

中間体 10 A ( 2.0 g、6.6 ミリモル ) の THF ( 30 mL ) 中溶液に、臭化メチルマグネシウム ( エーテル中 3 M、11 mL、33 ミリモル ) を 0 にて添加した。反応液をアルゴン下において 0 で 1 時間攪拌した。該反応液を NH<sub>4</sub>Cl 溶液でクエンチした。該反応混合液を EtOAc で希釈し、H<sub>2</sub>O および食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物を順相クロマトグラフィーにより精製し、中間体 10 B ( 1.7 g、88 % ) を固形物の白色泡沫物として得た。

40

## 【 0 2 0 8】

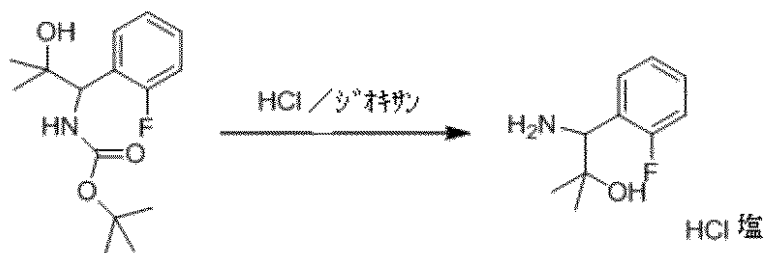
LC - MS (ESI)  $m/z$ : 284.1 [M+H]<sup>+</sup>;  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) 7.32 (d, J = 1.3 Hz, 1H)、7.28 - 7.20 (m, 1H)、7.16 - 7.08 (m, 1H)、7.04 (t, J = 9.4 Hz, 1H)、5.68 (br.s., 1H)、4.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、1.84 (s, 1H)、1.47 - 1.25 (m, 12H)、1.09 (s, 3H)

## 【 0 2 0 9】

中間体 10:

50

## 【化40】



## 【0210】

10

中間体10B (1.7 g、5.8ミリモル) の4MHCl / ジオキサン (10 mL、40ミリモル) 中溶液をアルゴン下において室温で1時間攪拌した。溶媒を除去し、中間体10 (1.3 g、99%) を明褐色固形物として得た。

## 【0211】

LC-MS (ESI)  $m/z$ : 184.1  $[M+H]^+$ ;

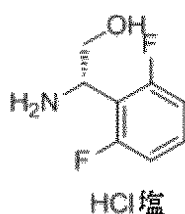
$^1H$  NMR (400 MHz、メタノール- $d_4$ ) 7.60 (td,  $J$  = 7.6、1.7 Hz, 1H)、7.51 - 7.42 (m, 1H)、7.30 (td,  $J$  = 7.6、1.1 Hz, 1H)、7.22 (ddd,  $J$  = 10.7、8.4、1.1 Hz, 1H)、4.52 (s, 1H)、1.34 (s, 3H)、1.13 (s, 3H)

## 【0212】

20

中間体11: (S)-2-アミノ-2-(2,6-ジフルオロフェニル)エタノール

## 【化41】

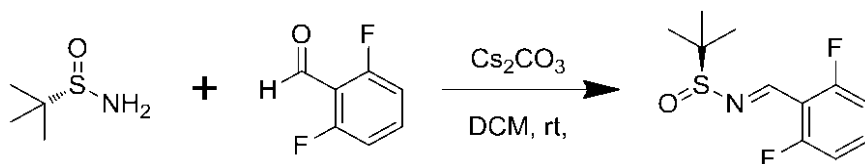


## 【0213】

中間体11A: (S)-N-(2,6-ジフルオロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィナミド

30

## 【化42】



## 【0214】

(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィナミド (2.5 g、21ミリモル) および  $Cs_2CO_3$  (10 g、31ミリモル) のDCM (30 mL) 中攪拌懸濁液に、2,6-ジフルオロベンズアルデヒドのDCM (3.2 g、23ミリモル、5 mLのDCM) 中溶液を滴下して加えた。次に該溶液を室温で5時間攪拌した。該固体を濾過し、濾液より溶媒を取り除いた。該粗生成物を順相クロマトグラフィーにより精製し、中間体11A (4.8 g、95%) を無色透明な油状物として得た。

40

## 【0215】

LC-MS (ESI)  $m/z$ : 246.0  $[M+H]^+$ ;

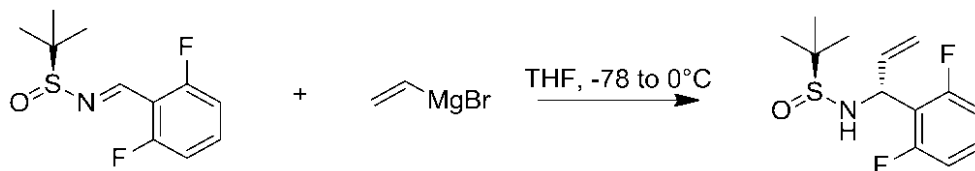
$^1H$  NMR (400 MHz、クロロホルム- $d$ ) 8.82 (s, 1H)、7.46 (tt,  $J$  = 8.4、6.2 Hz, 1H)、7.00 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 2H)、1.28 (s, 9H)

## 【0216】

50

中間体 11 B : ( S ) - N - ( ( R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) アリル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィナミド

【化 4 3】



【 0 2 1 7 】

( S ) - N - ( 2 , 6 - ジフルオロベンジリデン ) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィナミド ( 3.7 g、15 ミリモル ) の T H F ( 30 m L ) 中溶液に、臭化ビニルマグネシウム ( 18 m L、18 ミリモル ) を - 78 で添加した。該反応液をアルゴン下において - 78 ~ 0 で 2 時間攪拌した。N H <sub>4</sub> C l 溶液を添加することで該反応液をクエンチした。反応混合液を E t O A c で希釈し、飽和 N H <sub>4</sub> C l および食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物を順相クロマトグラフィーにより精製し、中間体 11 B ( 3.6 g、88 % ) を無色透明な油状物として得た。該生成物は約 20 % の ( S ) - N - ( ( S ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) アリル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィナミドで汚染されていた。

10

【 0 2 1 8 】

L C - M S ( E S I ) m / z : 274.1 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H N M R ( 400 M H z、クロロホルム - d ) 7.33 - 7.18 ( m、1 H )、6.98 - 6.81 ( m、2 H )、6.30 - 6.01 ( m、1 H )、5.46 - 5.12 ( m、3 H )、3.97 - 3.78 ( m、1 H )、1.23 ( s、2 H )、1.17 ( s、7 H )

20

【 0 2 1 9 】

中間体 11 C : ( R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) プロパ - 2 - エン - 1 - アミン・H C l 塩

【化 4 4】



30

【 0 2 2 0 】

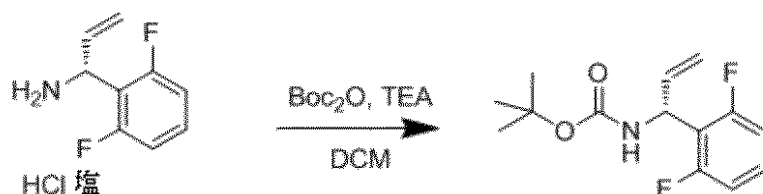
中間体 11 B ( 1.5 g、5.4 ミリモル ) の M e O H ( 15 m L ) 中溶液に、ジオキサン中 4 M H C l ( 6.7 m L、27 ミリモル ) を室温にて添加した。該反応液をアルゴン下において室温で 2 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を減圧中で乾燥させて中間体 11 C ( 0.91 g、100 % ) を白色固形物として得た。L C - M S ( E S I ) m / z : 170.0 [ M + H ] <sup>+</sup>

40

【 0 2 2 1 】

中間体 11 D : ( R ) - t e r t - ブチル ( 1 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) アリル ) カルバマート

【化 4 5】



50

## 【0222】

中間体11C (1.1 g、5.4ミリモル)のDCM (20 mL)中溶液に、TEA (2.3 mL、16ミリモル)およびBoc2O (1.5 mL、6.5ミリモル)を0 にて添加した。該反応液をアルゴン下において0 ~室温で終夜攪拌した。反応混合液をDCMで希釈し、1N HCl、飽和NaHCO<sub>3</sub>および食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物を順相クロマトグラフィーにより精製し、中間体11D (1.4 g、99%)を白色固形物として得た。

## 【0223】

LC-MS (ESI) m/z : 270.1 [M+H]<sup>+</sup> ;

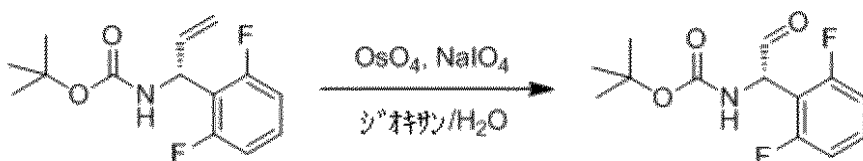
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) 7.22 (tt, J = 8.4、6.4 Hz, 1H)、6.98 - 6.82 (m, 2H)、5.99 (ddd, J = 16.6、10.8、5.4 Hz, 1H)、5.80 (br.s., 1H)、5.35 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、5.22 - 5.07 (m, 2H)、1.43 (s, 9H)

10

## 【0224】

中間体11E : (S) - tert - ブチル (1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - オキシエチル) カルバマート

## 【化46】



20

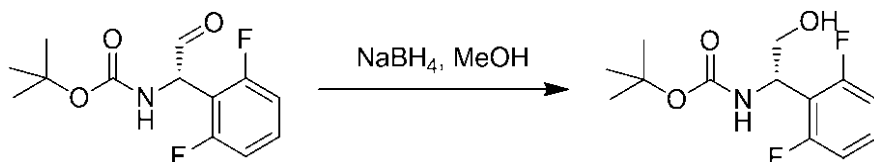
## 【0225】

中間体11D (1.4 g、5.4ミリモル)のジオキサン (20 mL) および水 (5 mL) 中溶液に、NaIO<sub>4</sub> (3.3 g、16ミリモル) およびOsO<sub>4</sub> (1.3 mL、0.11ミリモル)を室温にて添加した。反応液をアルゴン下において室温で終夜攪拌した。固体を濾過し、EtOAcで洗浄した。溶媒を濾液より除去し、粗中間体11E (1.5 g、100%)を暗褐色固形物として得た。LC-MS (ESI) m/z : 272.1 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0226】

中間体11F : (S) - tert - ブチル (1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) カルバマート

## 【化47】



30

## 【0227】

中間体11E (1.5 g、5.4ミリモル)のMeOH (20 mL)中溶液に、NaBH<sub>4</sub> (0.20 g、5.4ミリモル)を0 にて添加した。該反応液をアルゴン下において0 で1時間攪拌し、1.0N HCl溶液を添加することでクエンチさせた。大部分の溶媒を除去した。反応混合液をEtOAcで希釈し、1N HCl、K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>および食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物を順相クロマトグラフィーにより精製し、中間体11F (0.70 g、48%)を白色固形物として得た。

40

## 【0228】

LC-MS (ESI) m/z : 274.0 [M+H]<sup>+</sup> ;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) 7.31 - 7.19 (m, 1H)、6.97 - 6.83 (m, 2H)、5.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、5.34 (d,

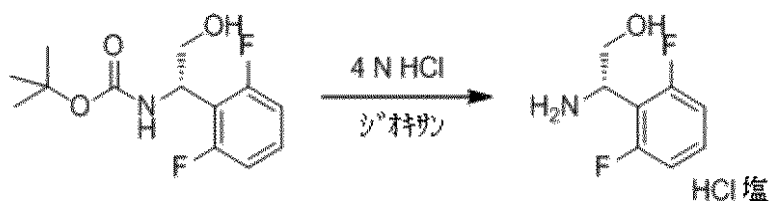
50

$J = 5.7 \text{ Hz}$  , 1 H )、 $4.03 - 3.67$  ( m , 2 H )、 $2.70$  ( b r . s . , 1 H )、 $1.44$  ( b r . s . , 9 H )

【 0 2 2 9 】

中間体 1 1 :

【 化 4 8 】



10

【 0 2 3 0 】

中間体 1 1 F ( 0.70 g、2.6 ミリモル ) を入れたフラスコに、ジオキサン中 4 N HCl ( 10 mL、40 ミリモル ) を室温にて添加した。反応液をアルゴン下において室温で 2 時間攪拌した。溶媒を除去し、中間体 1 1 ( 0.54 g、100 % ) を白色固形物として得た。

【 0 2 3 1 】

LC - MS (ESI)  $m/z$  : 174.0 [M + H]<sup>+</sup> ;

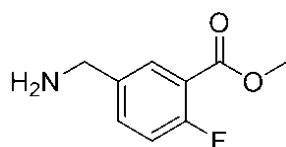
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール - d<sub>4</sub>) 7.52 (tt,  $J = 8.5$ 、6.5 Hz, 1 H)、7.18 - 7.07 (m, 2 H)、4.71 (dd,  $J = 8.8$ 、4.8 Hz, 1 H)、4.02 - 3.93 (m, 1 H)、3.91 - 3.83 (m, 1 H)

20

【 0 2 3 2 】

中間体 1 2 : メチル 5 - (アミノメチル) - 2 - フルオロベンゾアート

【 化 4 9 】



【 0 2 3 3 】

中間体 1 2 A : メチル 5 - (アジドメチル) - 2 - フルオロベンゾアート

30

【 化 5 0 】



【 0 2 3 4 】

メチル 5 - (ブロモメチル) - 2 - フルオロベンゾアート ( 0.50 g、2.0 ミリモル ) の DMF ( 4 mL ) 中溶液に、NaN<sub>3</sub> ( 0.40 g、6.1 ミリモル ) を室温にて添加した。反応液をアルゴン下において 60 °C で終夜攪拌した。反応混合液を EtOAc で希釈し、H<sub>2</sub>O および食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物を順相クロマトグラフィーにより精製し、中間体 1 2 A ( 0.42 g、98 % ) を無色油状物として得た。

40

【 0 2 3 5 】

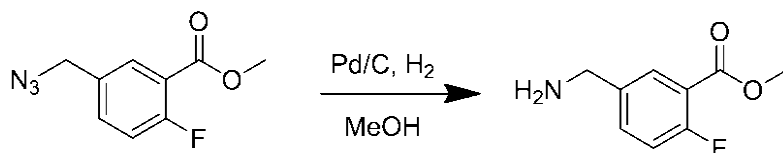
LC - MS (ESI)  $m/z$  : 210.0 [M + H]<sup>+</sup> ;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) 7.91 (dd,  $J = 6.8$ 、2.2 Hz, 1 H)、7.49 (ddd,  $J = 8.5$ 、4.5、2.4 Hz, 1 H)、7.17 (dd,  $J = 10.3$ 、8.6 Hz, 1 H)、4.38 (s, 2 H)、3.95 (s, 3 H)

【 0 2 3 6 】

中間体 1 2 B、中間体 1 2 :

## 【化 5 1】



## 【 0 2 3 7】

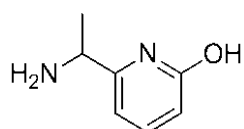
メチル 5 - (アジドメチル) - 2 - フルオロベンゾアート (0.42 g、2.0 ミリモル) の MeOH (10 mL) 中溶液に、触媒量の 5 % Pd / C を添加した。反応液を水素バルーン下において室温で 5 時間攪拌した。触媒を濾過し、溶媒を除去して中間体 1 2 (0.34 g、94 %) を白色固形物として得た。

LC - MS (ESI) m / z : 184.0 [M + H]<sup>+</sup>

## 【 0 2 3 8】

中間体 1 3 : 6 - (1 - アミノエチル) ピリジン - 2 - オール

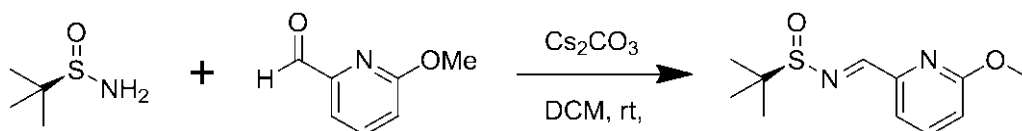
## 【化 5 2】



## 【 0 2 3 9】

中間体 1 3 A : (R) - N - ( (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチレン ) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィナミド

## 【化 5 3】



## 【 0 2 4 0】

(R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィナミド (1.0 g、8.3 ミリモル) および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.0 g、12 ミリモル) の DCM (15 mL) 中攪拌懸濁液に、6 - メトキシピコリンアルデヒドの DCM 中溶液 (1.1 mL、9.1 ミリモル、3 mL の DCM) を滴下して加えた。次に該溶液を室温で 5 時間攪拌した。該固体を濾過し、溶媒を除去した。該粗生成物を順相クロマトグラフィーにより精製し、中間体 1 3 A (1.9 g、96 %) を無色透明な油状物として得た。

## 【 0 2 4 1】

LC - MS (ESI) m / z : 241.0 [M + H]<sup>+</sup> ;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) 8.59 (s, 1H)、7.72 - 7.58 (m, 2H)、6.85 (dd, J = 7.9、1.1 Hz, 1H)、3.99 (s, 3H)、1.29 (s, 9H)

## 【 0 2 4 2】

中間体 1 3 B : (R) - N - (1 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィナミド

## 【化 5 4】



## 【 0 2 4 3】

中間体 1 3 A (0.65 g、2.7 ミリモル) の THF (6 mL) 中溶液に、臭化メチル

10

20

30

40

50



マグネシウム（トルエン／THF中1.4 M、2.9 mL、4.1ミリモル）を0 において添加した。反応液をアルゴン下において0 ～室温で2時間攪拌した。それを0 に冷却し、NH<sub>4</sub>Cl溶液を注意深く加えた。反応混合液をEtOAcで希釈し、H<sub>2</sub>Oおよび食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物を順相クロマトグラフィーにより精製し、中間体13B（0.58 g、83%）を2つのジアステレオマーの混合物で無色透明な油状物として得た。

【0244】

LC-MS (ESI) m/z : 257.0 [M+H]<sup>+</sup> ;

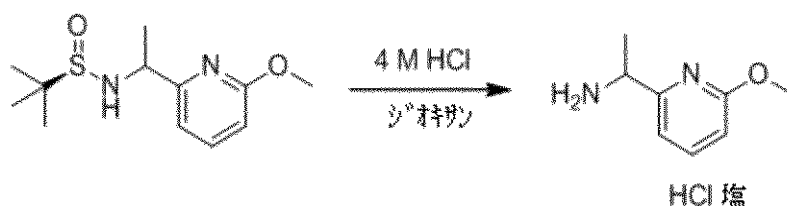
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) 7.53 (dt, J = 8.3、7.1 Hz, 2H)、6.86 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、6.82 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、6.62 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、4.83 (br. d, J = 4.6 Hz, NH) 4.59 - 4.44 (m, 2H)、3.93 (s, 3H)、3.92 (s, 3H)、1.60 (d, J = 6.8 Hz, 3H)、1.50 (d, J = 6.6 Hz, 3H)、1.26 (s, 6H)、1.21 (s, 6H)

10

【0245】

中間体13C : 1-(6-メトキシピリジン-2-イル)エタナミン・HCl塩

【化55】



20

【0246】

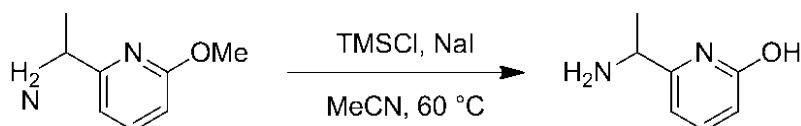
中間体13B（0.58、2.3ミリモル）のMeOH（5 mL）中溶液に、HCl（ジオキサン中4 M、2.8 mL、11ミリモル）を室温にて添加した。反応液をアルゴン下において室温で2時間攪拌した。溶媒を除去し、中間体13C（0.52 g、100%）を白色固形物として得た。LC-MS (ESI) m/z : 153.0 [M+H]<sup>+</sup>

【0247】

30

中間体13 :

【化56】



【0248】

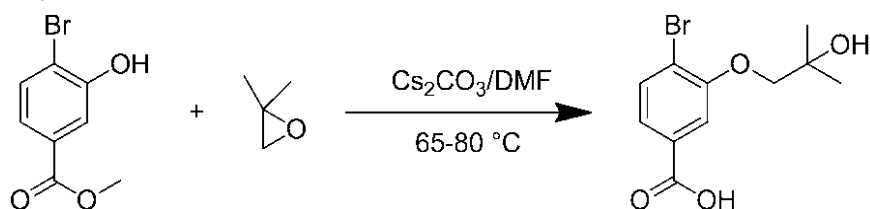
中間体13C（0.046 g、0.30ミリモル）のアセトニトリル（3 mL）中溶液に、ヨウ化ナトリウム（0.27 g、1.8ミリモル）およびTMSCl（0.19 mL、1.5ミリモル）を室温にて添加した。該反応液をアルゴン下において60 で2時間攪拌した。溶媒を除去し、中間体13の粗生成物（41 mg、100%）を暗褐色固形物として得た。LC-MS (ESI) m/z : 139.0 [M+H]<sup>+</sup>

40

【0249】

中間体14 : 4-ブロモ-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)安息香酸

## 【化57】



## 【0250】

メチル 4 - ブロモ - 3 - ヒドロキシベンゾアート (0.20 g、0.87 ミリモル) の DMF (3 mL) 中溶液に、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.34 g、1.0 ミリモル) および 2, 2 - ジメチルオキシラン (0.40 mL、4.5 ミリモル) を室温において添加した。該混合物を密封した試験管にて 65 で 18 時間加熱した。反応混合液を EtOAc と水の間に分配した。EtOAc 層を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濃縮してそのエステルをマイナー生成物 (100 mg、38%) として得た。水層を HCl で酸性にし、EtOAc で抽出した。有機相を合わせ、食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濃縮して中間体 14 (0.15 g、60%) を白色固形物として得た。

10

## 【0251】

LC-MS (ESI)  $m/z$ : 271.0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;

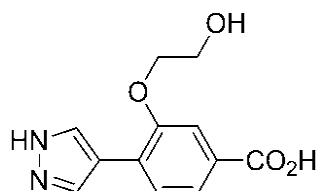
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) 7.72 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H)、7.52 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H)、7.45 (dd,  $J = 8.1$ 、1.8 Hz, 1 H)、4.68 (s, 1 H)、3.93 - 3.76 (m, 2 H)、1.26 (s, 6 H)

20

## 【0252】

中間体 15: 3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) 安息香酸

## 【化58】

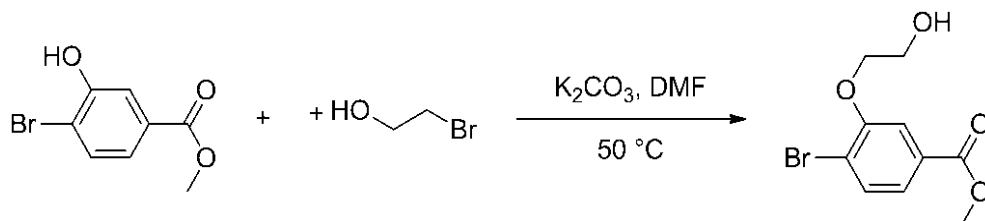


30

## 【0253】

中間体 15A: メチル 4 - ブロモ - 3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ベンゾアート

## 【化59】



40

## 【0254】

メチル 4 - ブロモ - 3 - ヒドロキシベンゾアート (0.16 g、0.69 ミリモル) の DMF (3 mL) 中溶液に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.14 g、1.0 ミリモル) および 2 - ブロモエタノール (0.15 mL、2.0 ミリモル) を室温にて添加した。反応液を 50 で 12 時間攪拌した。該反応混合液を水および EtOAc で希釈した。二層を分離した。EtOAc 溶液を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物を順相クロマトグラフィーにより精製し、中間体 15A (0.20 g、90%) を白色固形物として得た。LCMS (ESI)  $m/z$ : 275.0 / 277.0  $[\text{M} + \text{H}]^+$

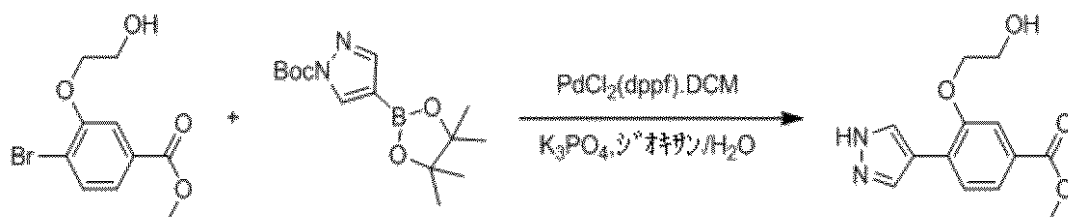
## 【0255】

中間体 15B: メチル 3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 4 - (1H - ピラゾール - 4

50

- イル) ベンゾアート

【化 6 0】



【0256】

メチル 4 - ブロモ - 3 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) ベンゾアート ( 0.10 g、0.33 ミリモル ) のジオキサソラン ( 3 mL ) 中溶液に、tert - ブチル 4 - ( 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート ( 0.12 g、0.39 ミリモル )、 $K_3PO_4$  ( 0.11 g、0.65 ミリモル )、 $PdCl_2(dppf)$  ( 24 mg、0.033 ミリモル ) および水 ( 0.5 mL ) を室温において添加した。該反応物に  $N_2$  をパージし、次にそれをマイクロ波を用いて 120 で 15 分間加熱した。反応混合液を EtOAc で希釈し、 $H_2O$  および食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物を順相クロマトグラフィーにより精製し、中間体 15B ( 55 mg、64% ) を白色固形物として得た。

【0257】

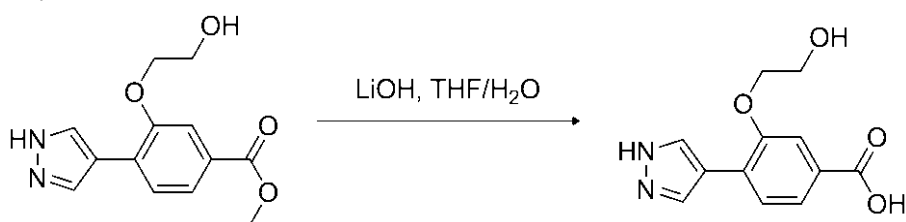
LCMS (ESI)  $m/z$ : 263.1  $[M+Na]^+$ ;

$^1H$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) 8.41 (br. s., 1H)、8.16 (br. s., 1H)、7.82 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H)、7.64 - 7.49 (m, 2H)、5.04 (t,  $J=5.3$  Hz, 1H)、4.15 (t,  $J=4.7$  Hz, 2H)、3.86 (s, 5H)

【0258】

中間体 15:

【化 6 1】



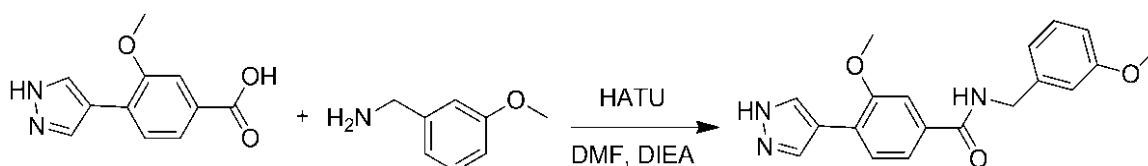
【0259】

中間体 15B ( 55 mg、0.21 ミリモル ) の THF ( 5 mL ) および水 ( 1 mL ) 中溶液に、LiOH ( 25 mg、1.1 ミリモル ) を室温にて添加した。該反応液をアルゴン下において還流温度で 2 時間加熱した。該反応液を HCl ( 1.0 N ) で酸性にした。溶媒を除去し、残渣を減圧中で乾燥させ、中間体 15 ( 52 mg、100% ) を白色固形物として得た。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 249.1  $[M+H]^+$

【0260】

実施例 1: 3 - メトキシ - N - ( 3 - メトキシベンジル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド

【化 6 2】



10

20

30

40

50

## 【 0 2 6 1 】

中間体 1 ( 2 0 m g、0 . 0 9 2 ミリモル ) の D M F ( 1 m L ) 中溶液に、( 3 - メトキシフェニル ) メタンアミン ( 2 5 . 1 m g、0 . 1 8 3 ミリモル )、D I E A ( 0 . 0 1 6 m L、0 . 0 9 2 ミリモル ) および H A T U ( 4 1 . 8 m g、0 . 1 1 0 ミリモル ) を室温において添加した。反応液をアルゴン下において室温で 1 時間攪拌した。該粗生成物を逆相プレパラティブ H P L C に付して精製し、1 5 . 1 m g ( 4 8 % ) の実施例 1 の化合物を得た。

## 【 0 2 6 2 】

L C M S ( E S I ) m / z : 3 3 8 . 1 0 ( M + H ) <sup>+</sup> ;

<sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z、D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 2 . 9 9 ( b r . s . , 1 H )、9 . 0 2 ( b r . s . , 1 H )、8 . 4 1 - 7 . 9 6 ( m , 2 H )、7 . 7 3 ( d , J = 7 . 7 H z , 1 H )、7 . 5 7 ( b r . s . , 1 H )、7 . 5 3 ( d , J = 8 . 0 H z , 1 H )、7 . 2 9 - 7 . 1 9 ( m , 1 H )、6 . 8 9 ( b r . s . , 2 H )、6 . 8 2 ( d , J = 8 . 0 H z , 1 H )、4 . 4 7 ( b r . s . , 2 H )、3 . 9 3 ( b r . s . , 3 H )、3 . 7 3 ( b r . s . , 3 H ) ; 。

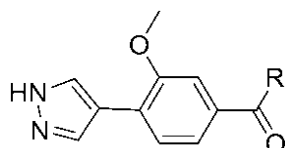
H P L C 分析 R T = 1 . 4 7 分 ( 方法 E )、1 . 5 1 分 ( 方法 F )

## 【 0 2 6 3 】

表 1 に列挙される次の実施例の化合物を、中間体 1 と、適切なアミンとをカップリングさせることで、実施例 1 の記載と同様の操作を用いて調製した。H A T U、T 3 P、B O P、P y B o p、E D C / H O B t などの実施例 1 に記載のカップリング試薬以外の種々のカップリング試薬を用いることができる。

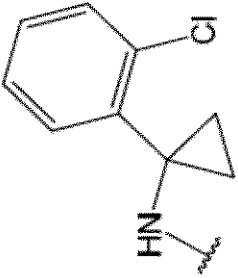
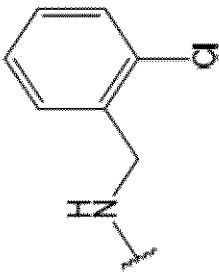
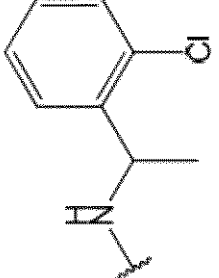
## 【 0 2 6 4 】

## 【 化 6 3 】



【表 3 - 1】

表 1

実施例 番号	R	名称	LCMS [M+H] <sup>+</sup>	HPLC 方法 RT (分)	<sup>1</sup> H NMR
2		N-(1-(2-クロロフェニル)シクロプロピル)-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	368.0	E: 1.58 F: 1.61	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.97 (br. s., 1H), 8.98 (br. s., 1H), 8.11 (br. s., 2H), 7.81 - 7.71 (m, 1H), 7.67 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.44 (br. s., 2H), 7.38 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.27 (br. s., 2H), 3.90 (br. s., 3H), 1.27 (br. s., 2H), 1.15 (br. s., 2H)
3		N-(2-クロロベンジル)-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	342.1	A: 7.77 B: 7.22	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.89 (1 H, br. s.), 8.94 (1 H, t, J=5.77 Hz), 8.15 (1 H, br. s.), 7.98 (1 H, br. s.), 7.68 (1 H, d, J=7.78 Hz), 7.45 - 7.56 (2 H, m), 7.36 - 7.41 (1 H, m), 7.14 - 7.33 (3 H, m), 4.50 (2 H, d, J=5.77 Hz), 3.88 (3 H, s)
4		(+/-)-N-(1-(2-クロロフェニル)エチル)-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	356.1	A: 8.60 B: 7.92	(400 MHz, アセトン-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.00 (3 H, br. s.), 7.60 (1 H, d, J=7.83 Hz), 7.49 (2 H, td, J=3.79, 1.77 Hz), 7.46 (1 H, dd, J=7.96, 1.64 Hz), 7.28 (1 H, dd, J=7.83, 1.52 Hz), 7.08 - 7.23 (2 H, m), 5.51 (1 H, t, J=7.20 Hz), 3.85 (3 H, s), 1.42 (3 H, d, J=7.07 Hz)

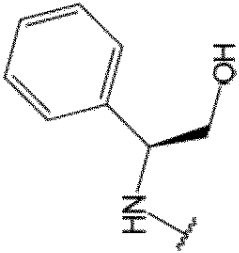
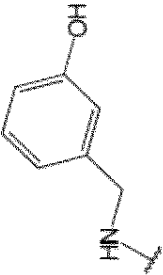
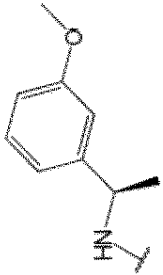
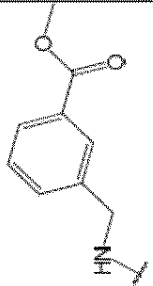
10

20

30

40

【表 3 - 2】

5		(S)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	338.0	E: 1.30 F: 1.26	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.99 (br. s., 1H), 8.68 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.73 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.39 (br. s., 2H), 7.32 (br. s., 2H), 7.23 (br. s., 1H), 5.09 (br. s., 1H), 4.97 (br. s., 1H), 3.94 (br. s., 3H), 3.78 - 3.60 (m, 2H)
6		N-(3-ヒドロキシベンジル)-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	324.1	E: 1.20 F: 1.24	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.99 (br. s., 1H), 9.35 (br. s., 1H), 8.99 (br. s., 1H), 8.35 - 7.98 (m, 2H), 7.74 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.57 (br. s., 1H), 7.53 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.11 (t, J=7.3 Hz, 1H), 6.73 (br. s., 2H), 6.62 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.42 (br. s., 2H), 3.94 (br. s., 3H)
7		(R)-3-メトキシ-N-(1-(3-メトキシフェニル)エチル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	352.1	E: 1.58 F: 1.61	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.98 (br. s., 1H), 8.75 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.13 (br. s., 2H), 7.73 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.53 (br. s., 2H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 6.96 (br. s., 2H), 6.80 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.16 (br. s., 1H), 3.94 (br. s., 3H), 3.74 (br. s., 3H), 1.48 (d, J=2.8 Hz, 3H)
8		メチル 3-((3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド)メチル)ベンゾアト	366.1	E: 1.47 F: 1.50	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.98 (br. s., 1H), 9.14 (br. s., 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.94 (br. s., 1H), 7.85 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.57 (br. s., 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 4.55 (br. s., 2H), 3.94 (br. s., 3H), 3.84 (br. s., 3H)

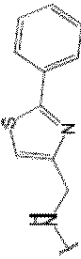
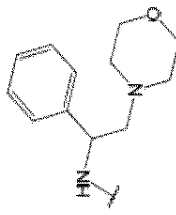
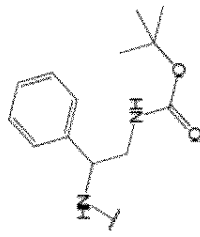
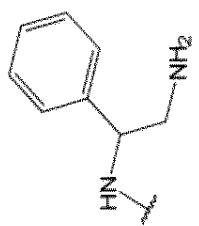
10

20

30

40

【表 3 - 3】

9		3-メトキシ-N-(2-フェニルエチル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾール-5-カルボキサミド	391.1	A: 7.47 B: 6.98	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.02 (1 H, s), 8.06 (2 H, s), 7.88 (1 H, d, J=2.27 Hz), 7.86 (1 H, s), 7.67 (1 H, d, J=8.08 Hz), 7.53 (1 H, s), 7.49 (1 H, d, J=7.83 Hz), 7.44 (1 H, s), 7.41 (3 H, d, J=8.84 Hz), 4.58 (2 H, d, J=5.81 Hz), 3.88 (3 H, s)
10		3-メトキシ-N-(2-フェニルエチル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾール-5-カルボキサミド	407.1	E: 1.16 F: 1.52	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.00 (br. s., 1H), 8.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.16 (br. s., 2H), 7.76 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.52 (br. s., 1H), 7.44 (d, J=6.9 Hz, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.26 (d, J=6.9 Hz, 1H), 5.28 (br. s., 1H), 3.95 (br. s., 3H), 3.56 (br. s., 4H), 2.87 (t, J=11.0 Hz, 1H), 2.54 (br. s., 3H), 2.47 (br. s., 2H)
11		tert-ブチル 2-(3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド)-2-フェニルエチルカルバマート	437.2	E: 1.60 F: 1.63	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.99 (br. s., 1H), 8.69 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.74 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.33 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.07 (t, J=5.9 Hz, 1H), 5.19 - 5.07 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 1.34 (s, 9H)
12		N-(2-フェニル-1-フェニルエチル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	337.1	E: 1.02 F: 1.05	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (br. s., 1H), 8.87 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.24 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.81 (br. s., 2H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 4H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 5.40 - 5.30 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.31 - 3.19 (m, 2H)

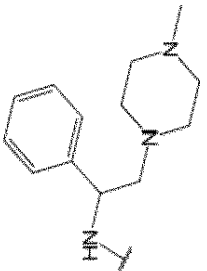
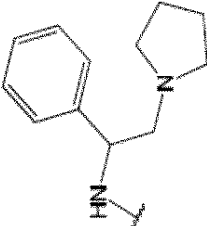
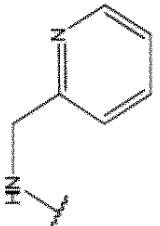
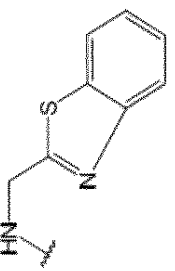
10

20

30

40

【表 3 - 4】

13		3-メトキシ-N-(2-(4-メ チルピペラジン-1-イ ル)-1-フェニルエチ ル)-4-(1H-ピラゾール -4-イル)ベンズアミド	420.2	E: 1.04 F: 1.14	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.01 (br. s., 1H), 8.68 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.35 - 7.98 (m, 2H), 7.76 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, J=7.4 Hz, 2H), 7.34 (t, J=7.7 Hz, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 5.25 (td, J=8.8, 5.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.86 (dd, J=12.7, 9.9 Hz, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.51 - 2.41 (m, 4H), 2.41 - 2.16 (m, 4H), 2.13 (s, 3H)
14		3-メトキシ-N-(1-フェ ニル-2-(ピロリジン- 1-イル)エチル)-4-(1H- ピラゾール-4-イル)ベ ンズアミド	391.2	E: 1.02 F: 1.15	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.19 (t, J=5.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.65 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 6H), 7.23 (dq, J=8.7, 4.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (dt, J=12.8, 5.3 Hz, 1H), 3.51 (dd, J=8.1, 5.4 Hz, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 2.53 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.41 - 2.32 (m, 2H), 1.65 (br. s., 4H)
15		3-メトキシ-N-(1H-ピ ラゾール-4-イル)-N- (ピリジン-2-イル)メチ ル)ベンズアミド	309.1	C: 1.71 D: 2.67	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.11 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J=4.3 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.81 - 7.72 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 4.60 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H)
16		N-(ベンゾ[d]チアゾー ル-2-イル)メチル)-3- メトキシ-4-(1H-ピラ ゾール-4-イル)ベンズ アミド	365.1	C: 2.19 D: 3.29	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.01 (br. s., 1H), 9.57 - 9.41 (m, 1H), 8.33 - 8.02 (m, 3H), 7.98 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.51 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 4.90 (d, J=5.5 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H)

10

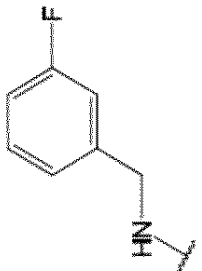
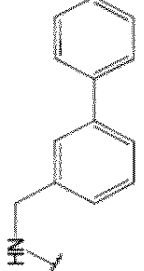
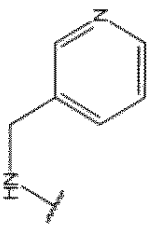
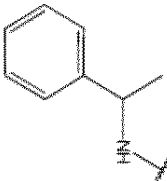
20

30

40



【表 3 - 5】

17		N-(3-フルオロベンジ ル)-3-メトキシ-4-(1H- ピラゾール-4-イル)ベ ンズアミド	326.2	C: 2.16 D: 3.18	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.98 (br. s., 1H), 9.06 (t, J=6.0 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.75 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.18 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J=10.4 Hz, 1H), 7.08 (t, J=8.5 Hz, 1H), 4.52 (d, J=6.1 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H)
18		N-(1,1'-ビフェニル)- 3-イルメチル)-3-メト キシ-4-(1H-ピラゾー ル-4-イル)ベンズアミ ド	384.2	C: 2.70 D: 3.78	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.97 (br. s., 1H), 9.07 (t, J=5.5 Hz, 1H), 8.39 - 7.93 (m, 2H), 7.74 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.46 (dt, J=15.9, 7.6 Hz, 3H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 4.59 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H)
19		3-メトキシ-4-(1H-ピ ラゾール-4-イル)-N- (ピリジン-3-イル)メチ ル)ベンズアミド	309.1	C: 1.63 D: 2.48	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.96 (br. s., 1H), 9.08 (t, J=6.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.47 (d, J=3.7 Hz, 1H), 8.32 - 7.99 (m, 2H), 7.74 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=7.8, 4.7 Hz, 1H), 4.52 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H)
20		3-メトキシ-N-(1-フェ ニルエチル)-4-(1H-ピ ラゾール-4-イル)ベン ズアミド	322.2	C: 2.16 D: 3.25	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.97 (br. s., 1H), 8.76 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.73 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.34 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 5.21 (q, J=7.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.51 (d, J=7.0 Hz, 3H)

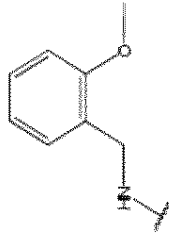
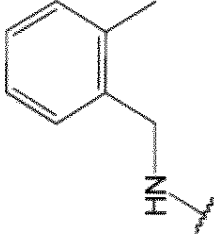
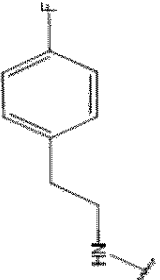
10

20

30

40

【表 3 - 6】

21		3-メトキシ-N-(2-メトキシベンジル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	338.2	C: 2.20	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.98 (br. s., 1H), 8.84 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.74 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.25 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.92 (t, J=7.3 Hz, 1H), 4.48 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)
22		3-メトキシ-N-(2-メチラゾール-4-イル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	392.2	C: 2.53 D: 3.55	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.98 (br. s., 1H), 9.03 (t, J=5.6 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.75 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 4.58 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H)
23		3-メトキシ-N-(2-メチルベンジル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	322.2	C: 2.28 D: 3.30	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.85 (br. s, 1H), 8.89 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.74 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 3H), 4.49 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)
24		N-(4-フルオロフェニル)-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	340.2	C: 2.17 D: 3.33	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.96 (br. s., 1H), 8.53 (t, J=5.5 Hz, 1H), 8.20 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.71 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.4, 5.6 Hz, 2H), 7.13 (t, J=8.9 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.49 (q, J=6.5 Hz, 2H), 2.86 (t, J=7.5 Hz, 2H)

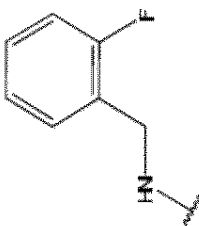
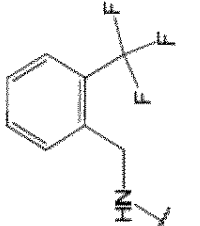
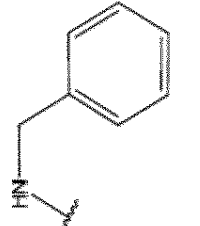
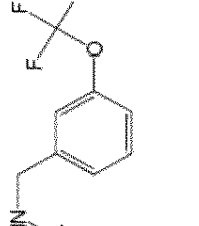
10

20

30

40

【表 3 - 7】

25		N-(2-フルオロフェニル)-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	326.2	C: 2.19 D: 3.12	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.98 (br. s., 1H), 9.01 (t, J=5.6 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.74 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 4.55 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H)
26		3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ベンズアミド	376.2	C: 2.38 D: 3.52	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.99 (br. s., 1H), 9.10 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.62 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.70 (d, J=5.5 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H)
27		N-ベンジル-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	308.2	C: 1.98 D: 3.10	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.98 (br. s., 1H), 9.03 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.74 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J=4.3 Hz, 4H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 4.51 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H)
28		3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ベンズアミド	392.2	C: 2.55 D: 3.61	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.98 (br. s., 1H), 9.10 (t, J=6.0 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.75 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (dd, J=8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.38 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.55 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H)

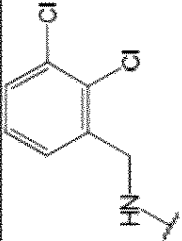
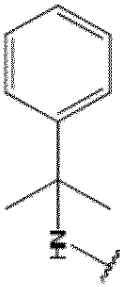
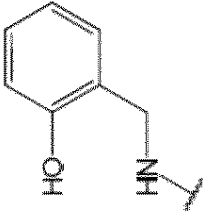
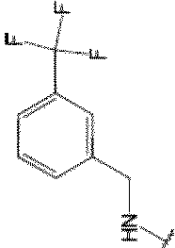
10

20

30

40

【表 3 - 8】

29		<i>N</i> -(2,3-ジクロロベンジル)-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	376.1	C: 2.53 D: 3.60	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.99 (br. s., 1H), 9.09 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 8.24 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57 (ddd, <i>J</i> =7.6, 5.8, 1.8 Hz, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 4.60 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H)
30		3-メトキシ- <i>N</i> -(2-フェニルプロパン-2-イル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	336.2	C: 2.41 D: 3.37	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.46 - 12.40 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (br. s., 2H), 7.71 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 2H), 7.29 (t, <i>J</i> =7.8 Hz, 2H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)
31		<i>N</i> -(2-ヒドロキシベンジル)-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	324.2	C: 1.87 D: 2.97	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.96 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.74 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 6.77 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 4.45 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H)
32		3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)- <i>N</i> -(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ベンズアミド	376.2	C: 2.39 D: 3.54	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.98 (br. s., 1H), 9.12 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.75 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 3H), 7.58 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.7 Hz, 1H), 4.59 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H)

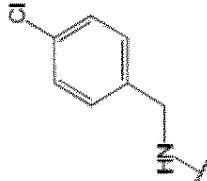
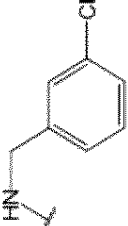
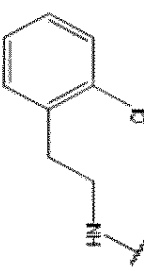
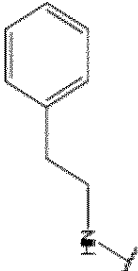
10

20

30

40

【表 3 - 9】

33		N-(4-クロロベンジ ル)-3-メトキシ-4-(1H- ピラゾール-4-イル)ペ ンズアミド	342.5	C: 2.24 D: 3.38	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.97 (br. s., 1H), 9.24 - 8.92 (m, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.74 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 4.49 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H)
34		N-(3-クロロベンジ ル)-3-メトキシ-4-(1H- ピラゾール-4-イル)ペ ンズアミド	342.5	C: 2.23 D: 3.36	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.98 (br. s., 1H), 9.07 (t, J=6.0 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.75 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 4.51 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H)
35		N-(2-クロロフェネチ ル)-3-メトキシ-4-(1H- ピラゾール-4-イル)ペ ンズアミド	356.2	C: 2.29 D: 3.51	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.96 (br. s., 1H), 8.58 (t, J=5.6 Hz, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.71 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.57 - 3.49 (m, 2H), 3.00 (t, J=7.3 Hz, 2H)
36		3-メトキシ-N-フェネチ ル-4-(1H-ピラゾー ル-4-イル)ペンズアミ ド	322.2	C: 2.14 D: 3.27	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.96 (br. s., 1H), 8.55 (t, J=5.5 Hz, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.72 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.25 (m, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.55 - 3.46 (m, 2H), 2.87 (t, J=7.5 Hz, 2H)

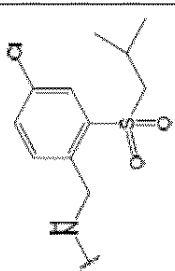
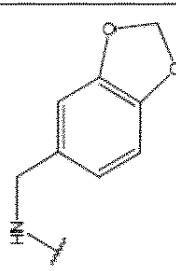
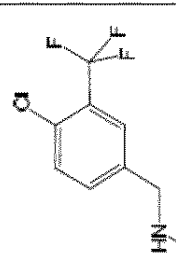
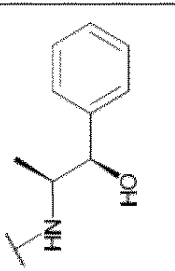
10

20

30

40

【表 3 - 10】

37		N-(4-クロロ-2-(イソ ブチルスルホニル)ピ リジン-3-メトキシ- 4-(1H-ピラゾール-4- イル)ベンズアミド	462.2	A: 8.88 B: 8.15	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.25 (t, J=5.90 Hz, 1 H) 8.15 (s, 2 H) 7.89 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 7.82 (dd, J=8.41, 2.38 Hz, 1 H) 7.77 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 7.56 (dd, J=8.03, 1.76 Hz, 1 H) 4.84 (d, J=5.77 Hz, 2 H) 3.96 (s, 3 H) 3.52 (d, J=6.53 Hz, 2 H) 2.14 - 2.24 (m, 1 H) 1.06 (d, J=6.78 Hz, 6 H)
38		N-(ベンゾ[d][1,3]ジオ キソール-5-イル)メチ ル)-3-メトキシ-4-(1H- ピラゾール-4-イル)ベ ンズアミド	352.2	C: 1.90 D: 2.97	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.97 (br. s., 1H), 8.96 (t, J=6.0 Hz, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.73 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J=1.2 Hz, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 1H), 6.84 - 6.79 (m, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.41 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H)
39		N-(4-クロロ-3-(トリ フルオロメチル)ピ リジン-3-メトキシ-4- (1H-ピラゾール-4-イ ル)ベンズアミド	410.2	C: 2.65 D: 3.72	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.99 (br. s., 1H), 9.14 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.20 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.53 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.56 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H)
40		N-((1R,2S)-1-ヒドロキ シ-1-フェニルプロパ ン-2-イル)-3-メトキ シ-4-(1H-ピラゾール- 4-イル)ベンズアミド	352.20	E: 1.25 F: 1.27	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.97 (br. s., 1H), 8.20 (d, J=6.6 Hz, 2H), 8.03 (br. s., 1H), 7.69 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 4H), 7.31 (br. s., 2H), 7.20 (br. s., 1H), 5.48 (br. s., 1H), 4.71 (d, J=3.3 Hz, 1H), 4.15 (br. s., 1H), 3.92 (br. s., 3H), 1.11 (d, J=3.0 Hz, 3H)

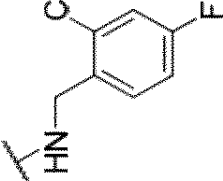
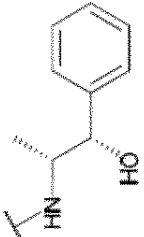
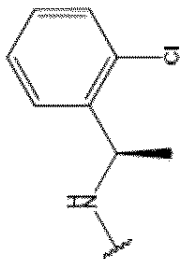
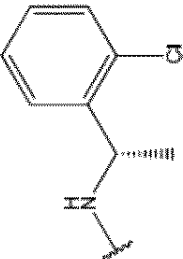
10

20

30

40

【表 3 - 1 1】

41		N-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	360.10	E: 1.54 F: 1.55	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.00 (br. s., 1H), 9.05 (br. s., 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.75 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.58 (br. s., 1H), 7.54 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.41 (br. s., 1H), 7.22 (t, J=8.1 Hz, 1H), 4.52 (br. s., 2H), 3.94 (br. s., 3H)
42		N-((1S,2R)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル)-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	352.20	E: 1.26 F: 1.27	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.94 (br. s., 1H), 8.16 (d, J=8.3 Hz, 3H), 7.75 - 7.62 (m, 1H), 7.53 - 7.36 (m, 4H), 7.30 (t, J=7.3 Hz, 2H), 7.24 - 7.14 (m, 1H), 5.45 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.72 (t, J=5.0 Hz, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.11 (d, J=6.6 Hz, 3H)
43		(R)-N-(1-(2-クロロフェニル)-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	356.2	A: 9.39 B: 9.81	(400 MHz, MeOD-CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.70 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 8.09 (s, 2 H) 7.67 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 7.47 - 7.56 (m, 3 H) 7.38 (dd, J=7.78, 1.51 Hz, 1 H) 7.28 (td, J=7.53, 1.25 Hz, 1 H) 7.22 (td, J=7.53, 1.76 Hz, 1 H) 5.56 - 5.64 (m, 1 H) 3.99 (s, 3 H) 1.58 (d, J=7.03 Hz, 3 H)
44		(S)-N-(1-(2-クロロフェニル)-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	356.2	A: 9.39 B: 9.83	(400 MHz, MeOD-CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.10 (s, 2 H) 7.68 (d, J=8.03 Hz, 1H) 7.47 - 7.57 (m, 3 H) 7.38 (dd, J=7.78, 1.25 Hz, 1 H) 7.29 (td, J=7.53, 1.51 Hz, 1 H) 7.22 (td, J=7.65, 1.76 Hz, 1 H) 5.55 - 5.63 (m, 1 H) 3.99 (s, 3 H) 1.57 (d, J=7.03 Hz, 3H)

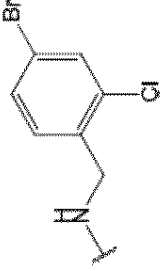
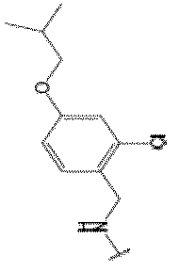
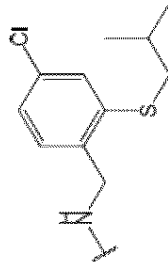
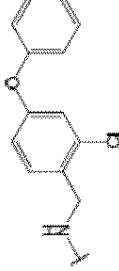
10

20

30

40

【表 3 - 1 2】

45		<i>N</i> -(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	422.1	A: 9.32 B: 8.52	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.05 (1 H, s), 8.14 (2 H, br. s.), 7.70 - 7.83 (2 H, m), 7.51 - 7.69 (3 H, m), 7.32 (1 H, d, <i>J</i> =8.28 Hz), 4.52 (2 H, d, <i>J</i> =5.52 Hz), 3.95 (3 H, s)
46		<i>N</i> -(2-クロロ-4-イソプロキシベンジル)-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	414.3	A: 10.4 B: 9.26	(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.22 (s, 2 H) 7.52 - 7.60 (m, 2 H) 7.39 (d, <i>J</i> =8.53 Hz, 1 H) 7.28 (dd, <i>J</i> =8.03, 1.51 Hz, 1 H) 6.96 (d, <i>J</i> =2.51 Hz, 1 H) 6.80 (dd, <i>J</i> =8.53, 2.51 Hz, 1 H) 6.61 (t, <i>J</i> =5.65 Hz, 1 H) 4.67 (d, <i>J</i> =5.77 Hz, 2 H) 3.98 (s, 3 H) 3.70 (d, <i>J</i> =6.53 Hz, 2 H) 2.05 - 2.14 (m, 1 H) 1.01 (d, <i>J</i> =6.53 Hz, 6 H)
47		<i>N</i> -(4-クロロ-2-(4-(1H-ピラゾール)-3-メトキシベンジル)フェニル)-2-(4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	430.2	A: 10.5 B: 9.40	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ ppm 8.97 (t, <i>J</i> =5.77 Hz, 1 H) 8.15 (s, 2 H) 7.75 (d, <i>J</i> =8.03 Hz, 1 H) 7.59 (d, <i>J</i> =1.51 Hz, 1 H) 7.55 (dd, <i>J</i> =8.03, 1.51 Hz, 1 H) 7.38 (d, <i>J</i> =1.51 Hz, 1 H) 7.23 - 7.29 (m, 2 H) 4.49 (d, <i>J</i> =5.77 Hz, 2 H) 3.95 (s, 3 H) 2.96 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 2 H) 1.86 (dt, <i>J</i> =13.36, 6.74 Hz, 1 H) 1.04 (d, <i>J</i> =6.78 Hz, 6 H)
48		<i>N</i> -(2-クロロ-4-フェノキシベンジル)-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	434.2	A: 9.58 B: 8.70	(400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ ppm 9.05(s,1 H) 8.15 (s, 2 H) 7.76 (d, <i>J</i> =7.78 Hz, 1 H) 7.54 - 7.59 (m, 2 H) 7.38 - 7.47 (m, 3 H) 7.04 - 7.26 (m, 5 H) 4.54 (d, <i>J</i> =5.77 Hz, 2 H) 3.95 (s, 3 H)

10

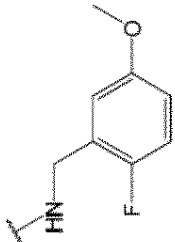
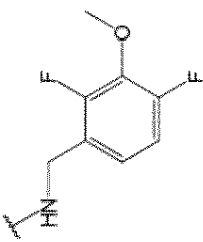
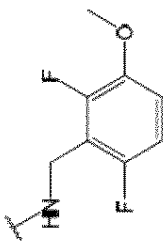
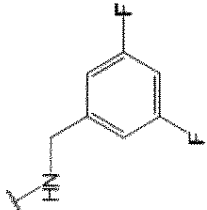
20

30

40



【表 3 - 1 3】

49		N-(2-フルオロ-5-メトキシベンジル)-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	356.10	E: 1.33 F: 1.40	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.97 (br. s., 1H), 8.97 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.13 (br. s., 2H), 7.73 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.12 (t, J=9.2 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=6.1, 3.3 Hz, 1H), 6.85 (dt, J=8.8, 3.6 Hz, 1H), 4.49 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.70 (s, 3H)
50		N-(2,4-ジフルオロ-3-メトキシベンジル)-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	374.10	E: 1.39 F: 1.45	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.97 (br. s., 1H), 8.99 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.10 (br. s., 2H), 7.73 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.17 - 7.04 (m, 2H), 4.49 (d, J=5.5 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.93 (s, 3H)
51		N-(2,6-ジフルオロ-3-メトキシベンジル)-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	374.15	E: 1.31 F: 1.38	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.97 (br. s., 1H), 8.84 (t, J=5.2 Hz, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.71 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.14 (td, J=9.4, 5.2 Hz, 1H), 7.03 (td, J=9.2, 1.7 Hz, 1H), 4.54 (d, J=5.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)
52		N-(3,5-ジフルオロベンジル)-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	344.20	E: 1.39 F: 1.45	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.99 (br. s., 1H), 9.09 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.76 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.12 (tt, J=9.4, 2.3 Hz, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 4.52 (d, J=6.1 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H)

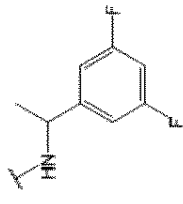
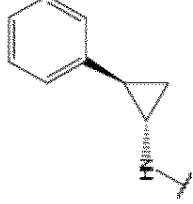
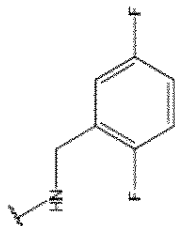
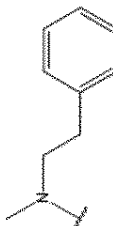
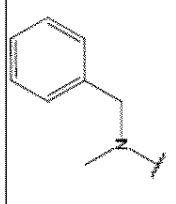
10

20

30

40

【表 3 - 1 4】

67		(+)-N-(1-(3,5-ジフル オロフェニル)エチ ル)-3-メトキシ-4-(1H- ピラゾール-4-イル)ベ ンズアミド	358.10	E: 1.49 F: 1.55	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.99 (br. s., 1H), 8.80 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.17 - 7.05 (m, 3H), 5.20 (q, J=7.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.51 (d, J=6.9 Hz, 3H)
68		(+)-3-メトキシ-N- (トランス-2-フェニル シクロブチル)-4- (1H-ピラゾール-4-イ ル)ベンズアミド	334.5	C: 2.15 D: 3.34	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.98 (br. s., 1H), 8.66 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.12 (br. s., 2H), 7.73 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.22 - 7.15 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.03 (dd, J=7.6, 3.7 Hz, 1H), 2.11 (ddd, J=9.2, 6.0, 3.4 Hz, 1H), 1.42 - 1.34 (m, 1H), 1.29 - 1.21 (m, 1H)
69		N-(2,5-ジフルオロペ ンジル)-3-メトキシ- 4-(1H-ピラゾール-4- イル)ベンズアミド	344.15	E: 1.42 F: 1.45	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.98 (br. s., 1H), 9.03 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 4.51 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H)
70		3-メトキシ-N-メチル- N-フェニル-4-(1H- ピラゾール-4-イル)ベ ンズアミド	336.2	C: 2.30 D: 3.40	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.08 (br. s., 2H), 7.63 (br. s., 1H), 7.43 - 7.14 (m, 4H), 7.10 - 6.63 (m, 3H), 3.86 (br. s., 3H), 3.68 (br. s., 1H), 3.48 (br. s., 1H), 3.05 - 2.78 (m, 5H)
71		N-ベンジル-3-メトキ シ-N-メチル-4-(1H-ピ ラゾール-4-イル)ベン ズアミド	322.1	C: 2.30 D: 3.38	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.65 - 12.05 (m, 1H), 8.08 (br. s., 2H), 7.67 (br. s., 1H), 7.46 - 7.18 (m, 5H), 7.17 - 6.93 (m, 2H), 4.87 - 4.41 (m, 2H), 3.75 (br. s., 3H), 2.91 (br. s., 3H)

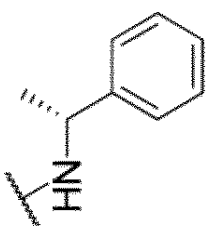
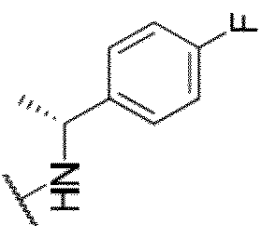
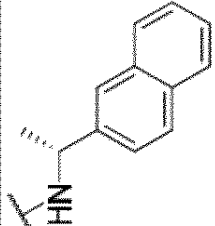
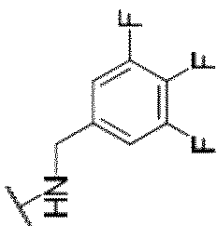
10

20

30

40

【表 3 - 15】

72		(R)-3-メトキシ-N-(1-フェニルエチル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	322.20	E: 1.43 F: 1.46	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.98 (br. s., 1H), 8.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.36 - 7.98 (br., 2H), 7.73 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.35 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 5.21 (q, J=7.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.52 (d, J=7.2 Hz, 3H)
73		(R)-N-(1-(4-フルオロフェニル)-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	340.15	E: 1.48 F: 1.50	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.98 (br. s., 1H), 8.76 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.73 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 2H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 7.27 - 7.09 (m, 2H), 5.20 (q, J=7.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.51 (d, J=7.2 Hz, 3H)
74		(R)-3-メトキシ-N-(1-(ナフタレン-2-イル)エチル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	372.20	E: 1.69 F: 1.71	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.98 (br. s., 1H), 8.88 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.94 - 7.86 (m, 4H), 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 3H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 5.38 (q, J=7.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.62 (d, J=7.2 Hz, 3H)
75		3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3,4,5-トリフルオロベンジル)ベンズアミド	362.10	E: 1.52 F: 1.54	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.00 (br. s., 1H), 9.09 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.76 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.27 (dd, J=8.8, 6.9 Hz, 2H), 4.48 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H)

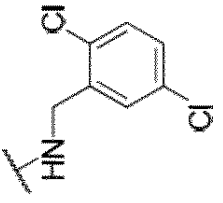
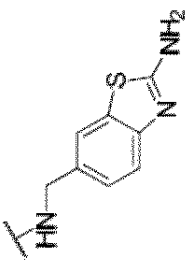
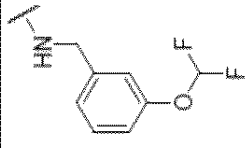
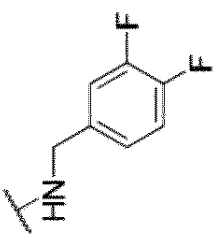
10

20

30

40

【表 3 - 16】

76		N-(2,5-ジクロロベン ジル)-3-メトキシ-4- (1H-ピラゾール-4-イ ル)ベンズアミド	376.10	E: 1.64 F: 1.66	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.00 (br. s., 1H), 9.07 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.15 (br. s., 2H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 4.56 (d, J=5.5 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H)
77		N-(2-アミノベンゾ [d]チアゾール-6-イ ル)メチル-3-メトキ シ-4-(1H-ピラゾール- 4-イル)ベンズアミド	380.10	E: 1.02 F: 1.14	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.97 (br. s., 1H), 9.00 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.20 (br. s., 1H), 8.08 (br. s., 1H), 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=11.8, 1.4 Hz, 2H), 7.54 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.30 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.3, 1.7 Hz, 1H), 4.51 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H)
78		N-(3-(ジフルオロメト キシ)ベンジル)-3-メ トキシ-4-(1H-ピラゾ ール-4-イル)ベンズア ミド	374.15	E: 1.47 F: 1.49	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.98 (br. s., 1H), 9.07 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.19 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 4.52 (d, J=6.1 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H)
79		N-(3,4-ジフルオロベ ンジル)-3-メトキシ- 4-(1H-ピラゾール-4- イル)ベンズアミド	344.15	E: 1.44 F: 1.46	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.99 (br. s., 1H), 9.07 (t, J=6.1 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.19 (ddd, J=6.2, 4.1, 2.1 Hz, 1H), 4.49 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H)

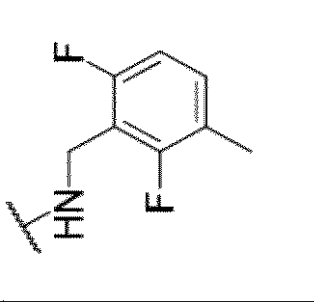
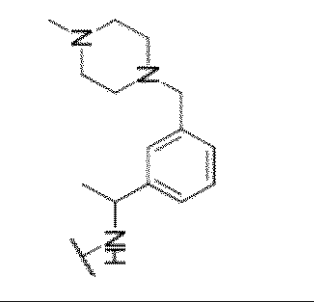
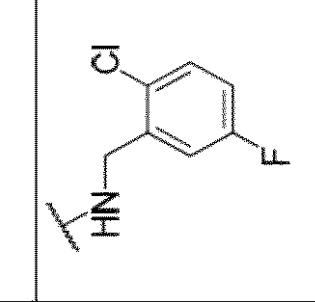
10

20

30

40

【表 3 - 17】

80		N-(2,6-ジフルオロロ-3-メチルベンジル)-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	358.20	E: 1.51 F: 1.54	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.97 (br. s., 1H), 8.82 (t, J=5.2 Hz, 1H), 8.13 (br. s., 2H), 7.71 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.00 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.54 (d, J=5.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)
81		(+/-)-3-メトキシ-N-(1-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)エチル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	434.30	E: 1.01 F: 1.16	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.77 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.73 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=4.0, 2.6 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.28 (d, J=5.0 Hz, 2H), 7.15 (t, J=3.6 Hz, 1H), 5.20 (q, J=7.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.47 - 2.18 (m, 8H), 2.12 (s, 3H), 1.89 (s, 2H), 1.51 (d, J=7.2 Hz, 3H)
82		N-(2-クロロ-5-フルオロベンジル)-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	360.15	E: 1.52 F: 1.55	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.00 (br. s., 1H), 9.07 (t, J=5.6 Hz, 1H), 8.16 (br. s., 2H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 4.56 (d, J=5.5 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H)

【 0 2 6 5 】

実施例 53 : N - ( 2 - クロロベンジル ) - 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド

10

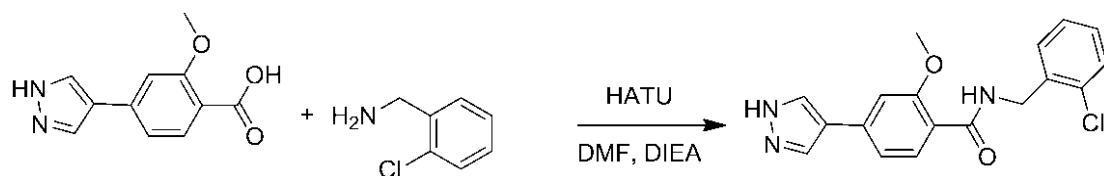
20

30

40

50

## 【化 6 4】



## 【 0 2 6 6】

実施例 53 を、中間体 1 の代わりに中間体 2 を、(3-メトキシフェニル)メタンアミンの代わりに(2-クロロフェニル)メタンアミンを用いることにより、実施例 1 の記載と同様の操作に従って合成した。

10

## 【 0 2 6 7】

LCMS (ESI)  $m/z$ : 342.1  $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 8.63 (1H, s), 8.13 (2H, s), 7.73 (1H, d,  $J = 8.03$  Hz), 7.39 (1H, dd,  $J = 7.65, 1.63$  Hz), 7.16 - 7.34 (5H, m), 4.50 (2H, d,  $J = 6.02$  Hz), 3.93 (3H, s);

HPLC 分析 RT = 7.97 分 (方法 A)、7.21 分 (方法 B)

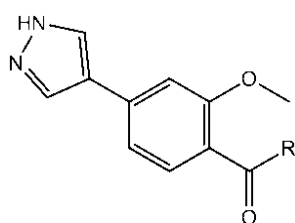
## 【 0 2 6 8】

表 2 に列挙される次の実施例の化合物を、中間体 2 と、適切なアミンとをカップリングさせることで、実施例 53 の記載と同様の操作を用いて調製した。HATU、T3P、BOP、PyBop、EDC/HOBt などの実施例 1 に記載のカップリング試薬以外の種々のカップリング試薬を用いることができる。

20

## 【 0 2 6 9】

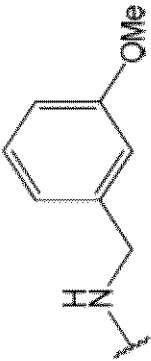
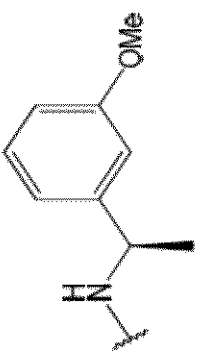
## 【化 6 5】



30

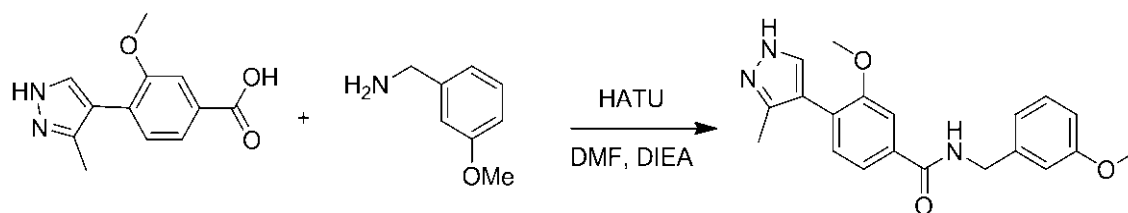
【表 4】

表 2

実施例 番号	R	名称	LCMS [M+H] <sup>+</sup>	HPLC 方法 RT (分)	<sup>1</sup> H NMR
54		2-メトキシ-N-(3-メトキシベンジル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	338.10	E: 1.35 F: 1.40	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (br. s., 1H), 8.60 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.30 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.24 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.93 - 6.88 (m, 2H), 6.81 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1H), 4.48 (d, J=6.1 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)
55		(R)-2-メトキシ-N-(1-(3-メトキシベンジル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	352.15	E: 1.46 F: 1.51	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.03 (br. s., 1H), 8.38 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.32 (br. s., 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.68 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 6.99 - 6.93 (m, 2H), 6.84 - 6.77 (m, 1H), 5.11 (q, J=7.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.45 (d, J=6.9 Hz, 3H)

実施例 56 : 3 - メトキシ - N - ( 3 - メトキシベンジル ) - 4 - ( 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド

【化 6 6】



【 0 2 7 1 】

10

実施例 56 を、中間体 1 の代わりに中間体 3 を用いることにより、実施例 1 の記載と同様の操作に従って合成した。

【 0 2 7 2 】

LCMS (ESI)  $m/z$  : 352.20 [M+H]<sup>+</sup> ;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 9.06 (br. s., 1H)、7.68 (br. s., 1H)、7.59 - 7.50 (m, 2H)、7.34 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H)、7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H)、6.91 (br. s., 2H)、6.83 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H)、4.49 (br. s., 2H)、3.85 (br. s., 3H)、3.75 (br. s., 3H)、2.24 (br. s., 3H) ;

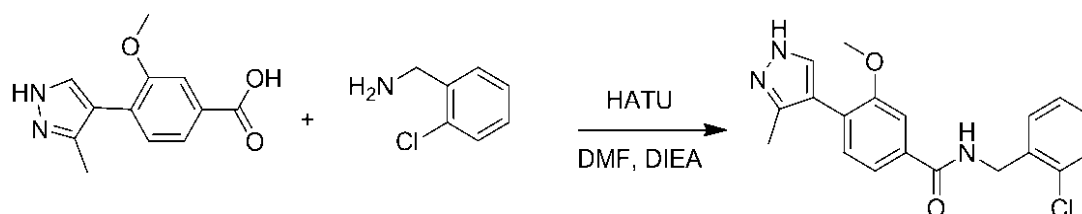
HPLC 分析 RT = 1.31 分 (方法 E)、1.38 分 (方法 F)

20

【 0 2 7 3 】

実施例 57 : N - ( 2 - クロロベンジル ) - 3 - メトキシ - 4 - ( 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド

【化 6 7】



30

【 0 2 7 4 】

実施例 57 を実施例 56 の記載と同じ操作を用いて製造した。

【 0 2 7 5 】

LCMS (ESI)  $m/z$  : 356.15 [M+H]<sup>+</sup> ;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 12.65 (br. s., 1H)、9.09 (br. s., 1H)、7.88 - 7.53 (m, 3H)、7.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H)、7.41 - 7.28 (m, 4H)、4.58 (br. s., 2H)、3.86 (br. s., 3H)、2.24 (br. s., 3H) ;

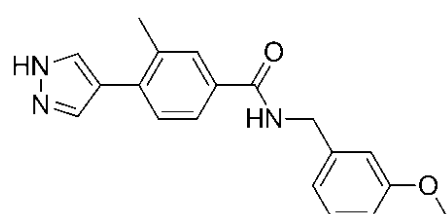
HPLC 分析 RT = 1.44 分 (方法 E)、1.52 分 (方法 F)

40

【 0 2 7 6 】

実施例 58 : N - ( 3 - メトキシベンジル ) - 3 - メチル - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド

【化 6 8】

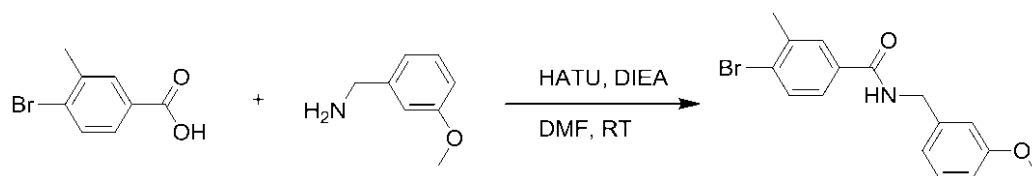


【 0 2 7 7 】

50



実施例 58A : 4 - ブロモ - N - ( 3 - メトキシベンジル ) - 3 - メチルベンズアミド  
【化 69】



【0278】

4 - ブロモ - 3 - メチル安息香酸 ( 100 mg、0.465 ミリモル ) の DCM ( 2 mL ) 中溶液に、( 3 - メトキシフェニル ) メタンアミン ( 70.2 mg、0.512 ミリモル )、DIEA ( 0.244 mL、1.395 ミリモル ) および HATU ( 212 mg、0.558 ミリモル ) を室温において添加した。反応液をアルゴン下において室温で 1 時間攪拌した。該粗生成物を順相クロマトグラフィーにより精製した。実施例 58A を白色固形物 ( 155 mg、0.464 ミリモル、収率 100% ) として得た。

【0279】

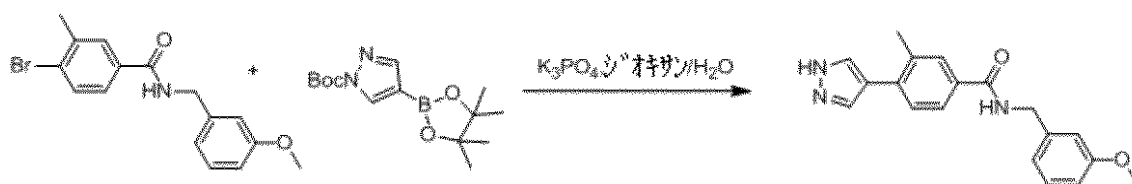
LCMS (ESI) m/z : 336.0 [M+H]<sup>+</sup> ;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) 7.67 (d, J = 2.2 Hz, 1 H)、7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)、7.46 - 7.39 (m, 1 H)、7.30 - 7.24 (m, 1 H)、6.92 (dd, J = 7.6、0.6 Hz, 1 H)、6.88 (t, J = 1.8 Hz, 1 H)、6.84 (dt, J = 8.1、1.3 Hz, 1 H)、6.38 (br.s., 1 H)、4.60 (d, J = 5.7 Hz, 2 H)、3.80 (s, 3 H)、2.43 (s, 3 H)

【0280】

実施例 58 : N - ( 3 - メトキシベンジル ) - 3 - メチル - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド

【化 70】



【0281】

実施例 58A ( 30 mg、0.090 ミリモル ) のジオキサン ( 1.5 mL ) 中溶液に、tert - ブチル 4 - ( 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート ( 31.7 mg、0.108 ミリモル )、リン酸カリウム ( 0.269 mL、1 M、0.269 ミリモル ) およびクロロ ( 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2, 4, 6 - トリイソプロピル - 1, 1 - ビフェニル ) [ 2 - ( 2 - アミノ - 1, 1 - ビフェニル ) ] パラジウム ( II ) ( すなわち、XPhos - G2 - Pd - PreCat、7.07 mg、8.98 マイクロモル ) を室温にて添加した。反応液を密封したバイアル中にて 80 °C で 2 時間攪拌した。該反応液を室温に冷却し、EtOAc で抽出した。有機相を水で洗浄し、溶媒を除去した。粗生成物をプレパラティブ逆相 HPLC に付して精製し、実施例 58 ( 19.7 mg、収率 68.3% ) を得た。

【0282】

LCMS (ESI) m/z : 322.20 [M+H]<sup>+</sup> ;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) 13.05 (br.s., 1 H)、8.93 (t, J = 6.1 Hz, 1 H)、8.06 (br.s., 1 H)、7.80 (d, J = 1.4 Hz, 2 H)、7.72 (dd, J = 8.0、1.7 Hz, 1 H)、7.50 (d, J = 8.3 Hz, 1 H)、7.24 (t, J = 8.1 Hz, 1 H)、6.93 - 6.85 (m

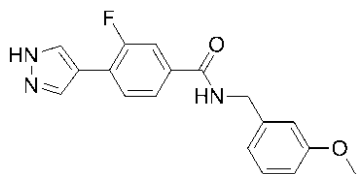
, 2 H)、6.83 - 6.78 (m, 1 H)、4.45 (d, J = 5.8 Hz, 2 H)、3.73 (s, 3 H)、2.43 (s, 3 H) ;

HPLC分析 RT = 1.38分(方法E)、1.37分(方法F)

【0283】

実施例59：3-フルオロ-N-(3-メトキシベンジル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド

【化71】



10

【0284】

実施例58Aにおいて、4-ブロモ-3-メチル安息香酸の代わりに4-ブロモ-3-フルオロ安息香酸を用いることで、実施例58の記載と同様の操作に従って実施例59を調製した。

【0285】

LCMS(ESI) m/z : 326.15 [M+H]<sup>+</sup> ;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.20 (br. s., 1 H)、9.07 (t, J = 6.1 Hz, 1 H)、8.15 (br. s., 2 H)、7.88 (t, J = 8.0 Hz, 1 H)、7.80 - 7.72 (m, 2 H)、7.25 (t, J = 8.0 Hz, 1 H)、6.95 - 6.87 (m, 2 H)、6.85 - 6.78 (m, 1 H)、4.46 (d, J = 6.1 Hz, 2 H)、3.74 (s, 3 H) ;

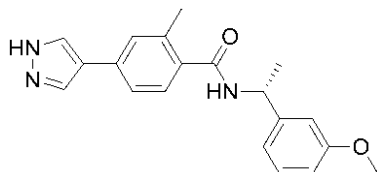
20

HPLC分析 RT = 1.39分(方法E)、1.38分(方法F)

【0286】

実施例60：(R)-N-(1-(3-メトキシフェニル)エチル)-2-メチル-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド

【化72】



30

【0287】

実施例58Aにおいて、4-ブロモ-3-メチル安息香酸の代わりに4-ブロモ-2-メチル安息香酸を、(3-メトキシフェニル)メタンアミンの代わりに(R)-1-(3-メトキシフェニル)エタナミンを用いることで、実施例58の記載と同様の操作に従って実施例60を調製した。

【0288】

LCMS(ESI) m/z : 336.15 [M+H]<sup>+</sup> ;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.98 (br. s., 1 H)、8.63 (d, J = 8.0 Hz, 1 H)、8.23 (s, 1 H)、7.96 (s, 1 H)、7.50 (s, 1 H)、7.50 - 7.45 (m, 1 H)、7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1 H)、7.30 - 7.24 (m, 1 H)、7.01 - 6.95 (m, 2 H)、6.85 - 6.77 (m, 1 H)、5.11 (quin, J = 7.4 Hz, 1 H)、3.77 (s, 3 H)、2.34 (s, 3 H)、1.43 (d, J = 6.9 Hz, 3 H) ;

40

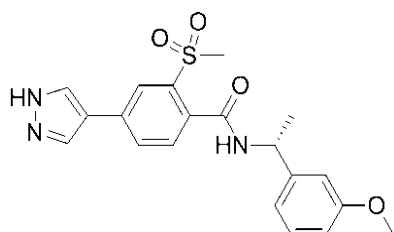
HPLC分析 RT = 1.38分(方法E)、1.44分(方法F)

【0289】

実施例61：(R)-N-(1-(3-メトキシフェニル)エチル)-2-(メチルスルホニル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド

50

## 【化 7 3】



## 【0290】

実施例 58Aにおいて、4 - ブロモ - 3 - メチル安息香酸の代わりに4 - ブロモ - 2 - (メチルスルホニル)安息香酸を、(3 - メトキシフェニル)メタンアミンの代わりに(R) - 1 - (3 - メトキシフェニル)エタナミンを用いることで、実施例 58の記載と同様の操作に従って実施例 61を調製した。

10

## 【0291】

LCMS (ESI)  $m/z$  : 400.20 [M+H]<sup>+</sup> ;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 13.15 (br. s., 1H)、9.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、8.39 (br. s., 1H)、8.11 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、8.04 (br. s., 1H)、8.00 (dd, J = 7.8、1.8 Hz, 1H)、7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.04 - 6.96 (m, 2H)、6.81 (dd, J = 8.1、2.1 Hz, 1H)、5.12 (quin, J = 7.3 Hz, 1H)、3.77 (s, 3H)、3.40 (s, 3H)、1.44 (d, J = 6.9 Hz, 3H) ;

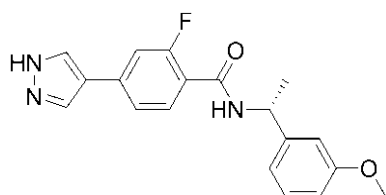
20

HPLC分析 RT = 1.35分(方法E)、1.33分(方法F)

## 【0292】

実施例 62 : (R) - 2 - フルオロ - N - (1 - (3 - メトキシフェニル)エチル) - 4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル)ベンズアミド

## 【化 7 4】



30

## 【0293】

実施例 58Aにおいて、4 - ブロモ - 3 - メチル安息香酸の代わりに4 - ブロモ - 2 - フルオロ安息香酸を、(3 - メトキシフェニル)メタンアミンの代わりに(R) - 1 - (3 - メトキシフェニル)エタナミンを用いることで、実施例 58の記載と同様の操作に従って実施例 62を調製した。

## 【0294】

LCMS (ESI)  $m/z$  : 340.20 [M+H]<sup>+</sup> ;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 13.07 (br. s., 1H)、8.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、8.35 (s, 1H)、8.04 (d, J = 1.4 Hz, 1H)、7.61 - 7.47 (m, 3H)、7.25 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、7.02 - 6.94 (m, 2H)、6.80 (dd, J = 8.1、2.1 Hz, 1H)、5.10 (quin, J = 7.2 Hz, 1H)、3.75 (s, 3H)、1.43 (d, J = 6.9 Hz, 3H) ;

40

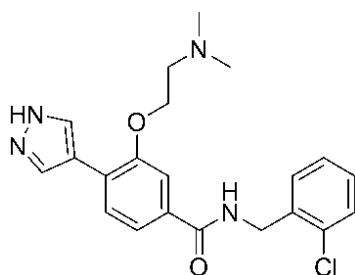
HPLC分析 RT = 1.50分(方法E)、1.49分(方法F)

## 【0295】

実施例 63 : N - (2 - クロロベンジル) - 3 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル)ベンズアミド

50

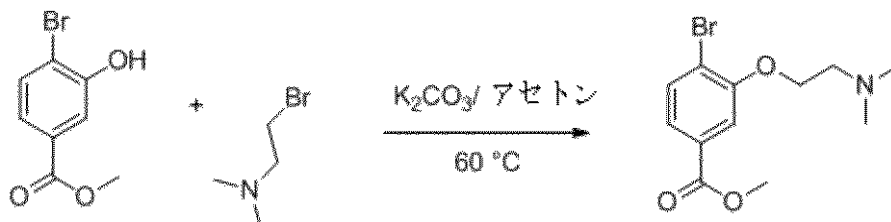
## 【化 7 5】



## 【 0 2 9 6 】

実施例 6 3 A : メチル 4 - ブロモ - 3 - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エトキシ ) ベンゾアート

## 【化 7 6】



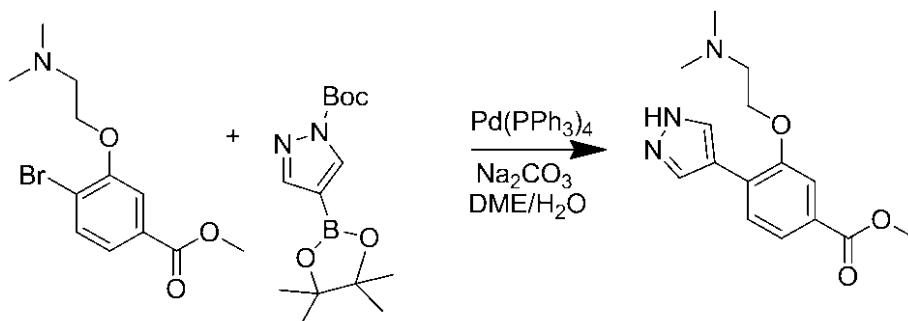
## 【 0 2 9 7 】

メチル 4 - ブロモ - 3 - ヒドロキシベンゾアート ( 0 . 5 0 g 、 2 . 1 6 4 ミリモル ) をアセトン ( 2 0 m L ) に溶かした。炭酸カリウム ( 0 . 5 9 8 g 、 4 . 3 3 ミリモル ) を添加し、つづいて 2 - ブロモ - N , N - ジメチルエタナミン ( 0 . 4 9 4 g 、 3 . 2 5 ミリモル ) を加えた。該混合物をアルゴン下において 6 5 ° で 6 時間加熱した。溶媒を除去した。それを E t O A c と水の間に分配した。E t O A c 層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して濃縮した。順相クロマトグラフィーでの精製に付し、実施例 6 3 A ( 1 4 5 m g 、 収率 2 2 % ) を褐色油状物として得た。LCMS (ESI) m/z : 302.0 / 304.0 [M + H]<sup>+</sup>

## 【 0 2 9 8 】

実施例 6 3 B : メチル 3 - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エトキシ ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンゾアート

## 【化 7 7】



## 【 0 2 9 9 】

実施例 6 3 A ( 1 6 3 m g 、 0 . 5 4 ミリモル ) の D M E ( 1 0 m L ) および水 ( 2 . 5 m L ) 中溶液に、tert - ブチル 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート ( 3 5 9 m g 、 1 . 2 2 ミリモル ) 、 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1 7 2 m g 、 1 . 6 2 ミリモル ) および Pd ( P Ph 3 ) 4 ( 6 2 m g 、 0 . 0 5 4 ミリモル ) を添加した。該反応物を還流温度で 3 時間加熱した。該反応液を冷却し、E t O A c で希釈した。混合物を水および食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して濃縮した。順相クロマトグラフィーによる精製に付

10

20

30

40

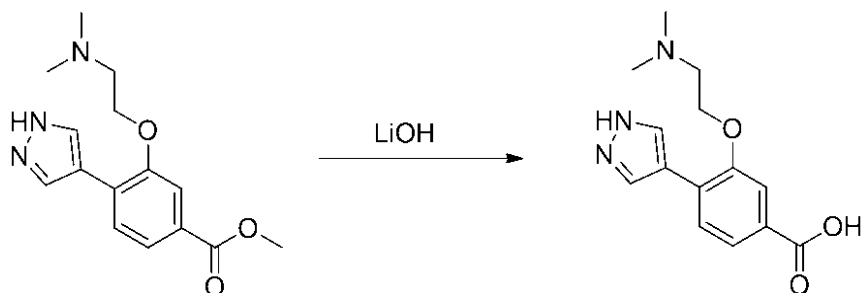
50

し、実施例 63B (115 mg、収率 74%) を得た。LCMS (ESI)  $m/z$ : 290.2  $[M+H]^+$

【0300】

実施例 63C: 3-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

【化78】



10

【0301】

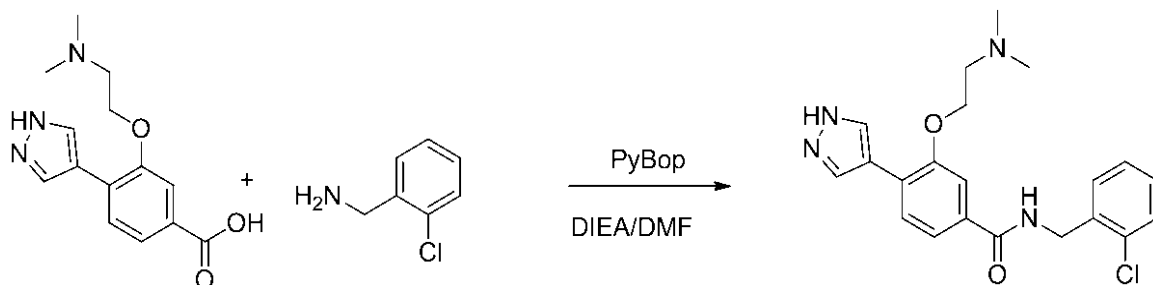
実施例 63B (115 mg、0.397ミリモル) を THF (5 mL) に溶かし、水性水酸化リチウム (1 mL、2.000ミリモル) を加えた。反応液をアルゴン下において室温で終夜攪拌した。大部分の溶媒を除去した。残渣を水で希釈し、1.0 N HCl で中和した。次に、それを濃縮し、減圧下で乾燥させて褐色固形物を得、それをさらに精製することなく次の工程に用いた。LCMS (ESI)  $m/z$ : 276.1  $[M+H]^+$

20

【0302】

実施例 63:

【化79】



30

【0303】

実施例 63C (0.109 g、0.397ミリモル) を DMF に溶かし、そこに PyBOP (0.227 g、0.437ミリモル) を加え、つづいて (2-クロロフェニル) メタンアミン (0.112 g、0.794ミリモル) および DIEA (0.2 mL、1.145ミリモル) を添加した。該混合物を室温で攪拌した。逆相プレパラティブ HPLC に付して精製し、実施例 63 をオフホワイトの固形物 (90 mg、収率 44%) として得た。

【0304】

LCMS (ESI) 399.3  $[M+H]^+$  ;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、MeOD) ppm 8.17 (s, 2H) 7.73 (d,  $J = 8.03$  Hz, 1H) 7.64 (td,  $J = 8.28$ 、1.51 Hz, 2H) 7.41 - 7.46 (m, 2H) 7.27 - 7.34 (m, 2H) 4.72 (s, 2H) 4.53 - 4.58 (m, 2H) 3.73 - 3.79 (m, 2H) 3.00 (s, 6H) ;

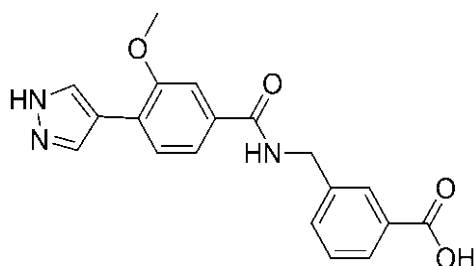
HPLC 分析 RT = 4.81 分 (方法 A)、5.62 分 (方法 B)

【0305】

実施例 64: 3-((3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル) benzアミド)メチル)安息香酸

40

## 【化 8 0】



## 【 0 3 0 6】

実施例 8 (395 mg、1.081 ミリモル) の THF (20 mL) および水 (5 mL) 中溶液に、LiOH (129 mg、5.41 ミリモル) を室温にて添加した。反応液をアルゴン下において室温で終夜攪拌した。逆相 HPLC に付して精製し、実施例 65 をオフホワイトの固形物 (355 mg、収率 93%) として得た。

10

## 【 0 3 0 7】

LCMS (ESI) 352.15 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.09 (t, J = 6.1 Hz, 1H)、8.13 (s, 2H)、7.91 (s, 1H)、7.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.57 (d, J = 1.4 Hz, 1H)、7.53 (dd, J = 7.8、1.2 Hz, 2H)、7.47 - 7.39 (m, 1H)、4.54 (d, J = 5.8 Hz, 2H)、3.94 (s, 3H);

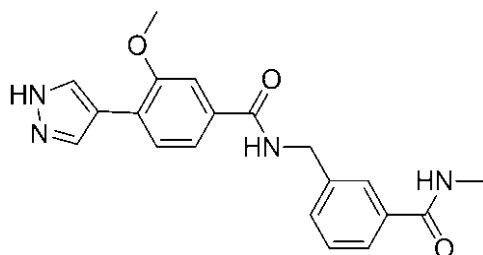
20

HPLC 分析 RT = 1.07 分 (方法 E)、0.87 分 (方法 F)

## 【 0 3 0 8】

実施例 65 : 3 - メトキシ - N - (3 - (メチルカルバモイル)ベンジル) - 4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル)ベンズアミド

## 【化 8 1】



30

## 【 0 3 0 9】

実施例 64 (25 mg、0.071 ミリモル) の DMF (1 mL) 中溶液に、メタンアミン・HCl 塩 (9.61 mg、0.142 ミリモル)、DIEA (0.062 mL、0.356 ミリモル) および HATU (32.5 mg、0.085 ミリモル) を室温にて添加した。反応液をアルゴン下において室温で 2 時間攪拌した。粗生成物を逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 65 を白色の固形物として得た。

## 【 0 3 1 0】

LCMS (ESI) 365.2 [M+H]<sup>+</sup>;

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 8.70 (s, 2H)、7.83 (s, 1H)、7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、7.59 - 7.52 (m, 2H)、7.47 - 7.40 (m, 1H)、4.65 (s, 2H)、4.04 (s, 3H)、2.91 (s, 3H);

HPLC 分析 RT = 4.92 分 (方法 A)、5.02 分 (方法 B)

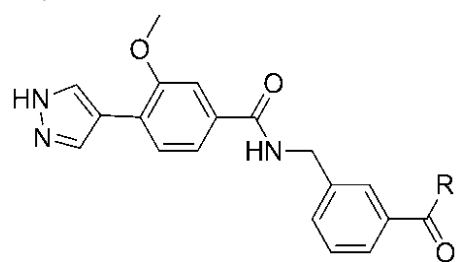
## 【 0 3 1 1】

表 3 に列挙される次の実施例の化合物を、実施例 64 と、適切なアミンとをカップリングさせることで、実施例 65 の記載と同様の操作に従って調製した。

## 【 0 3 1 2】


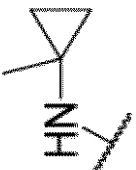
50

【化 8 2】



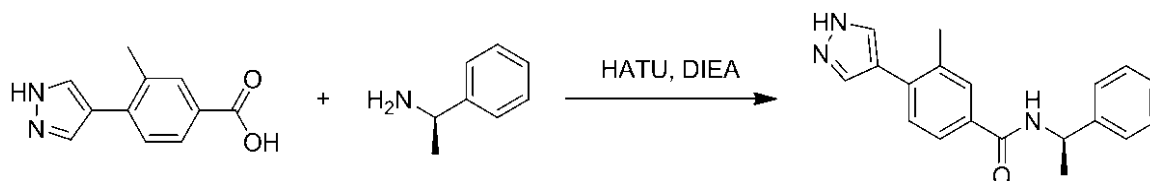
【表 5】

表 3

実施例	R	名称	LCMS [M+H] <sup>+</sup>	HPLC 法 RT (分)	<sup>1</sup> H NMR
66		3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)-N-(3-(ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)ベンズアミド	405.2	A: 5.72 B: 5.88	(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) δ 8.18 (s, 2H), 7.72 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 3H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.58 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.45 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.05 - 1.82 (m, 4H)
83		3-メトキシ-N-(3-((1-メチルシクロプロピル)カルバモイル)ベンジル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	405.25	E: 1.24 F: 1.27	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.98 (br. s., 1H), 9.06 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 4.54 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 0.78 - 0.71 (m, 2H), 0.65 - 0.56 (m, 2H)



実施例 84 : 3 - メチル - N - [ ( 1 R ) - 1 - フェニルエチル ] - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド  
【化 83】



【0314】

中間体 4 と、( R ) - 1 - フェニルエタナミンとをカップリングさせることで、実施例 1 の記載と同様の操作に従って、実施例 84 を調製した。

10

【0315】

LC-MS (ESI)  $m/z$  : 306.2  $[M+H]^+$  ;

$^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.74 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H)、7.94 (br. s., 2H)、7.79 (s, 1H)、7.71 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H)、7.49 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H)、7.42 - 7.36 (m, 2H)、7.32 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H)、7.25 - 7.19 (m, 1H)、5.17 (quin,  $J = 7.2$  Hz, 1H)、2.44 (s, 3H)、1.48 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H) ;

HPLC 分析 RT = 1.37 分 (方法 E)、1.43 分 (方法 F)

【0316】

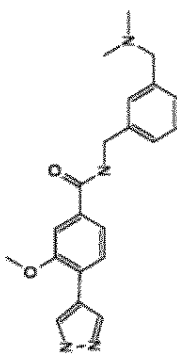
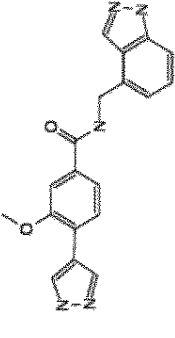
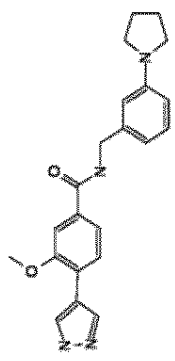
20

表 4 に列挙される化合物は、記載されるか、または商業的供給源より購入される適切な中間体を用いて、実施例 1 および実施例 84 の記載と同様の操作に従って調製された。実施例 1 に記載される以外の、HATU、T3P、BOP、PyBop、EDC/HOBt などの他のカップリング試薬を用いることができた。

【0317】

【表 6 - 1】

表 4

実施例 番号	構造式	IUPAC 名称	LCMS [M+H] <sup>+</sup>	HPLC 法 RT (分)	<sup>1</sup> H NMR (δ, ppm)
85		N-((3-((3-メチルアミノ)メチル)フェニル)メチル)ベンズアミド (1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	365.2	E: 1.03 F: 1.06	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.67 (br. s., 1H), 9.07 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 3H), 7.39 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J=5.8 Hz, 2H), 4.28 (d, J=4.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.74 (d, J=4.1 Hz, 6H)
86		N-((3-((3-メチルアミノ)メチル)フェニル)メチル)ベンズアミド (1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	348.20	E: 1.14 F: 1.16	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13.09 (br. s., 1H), 9.11 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.31 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J=6.9 Hz, 1H), 4.84 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H)
87		3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)-N-({3-(ピロリジン-1-イル)フェニル}メチル)ベンズアミド	377.25	E: 1.14 F: 1.70	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.98 (br. s., 1H), 8.94 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.11 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.43 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.21 (t, J=6.3 Hz, 4H), 2.00 - 1.93 (m, 4H)

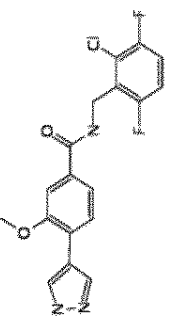
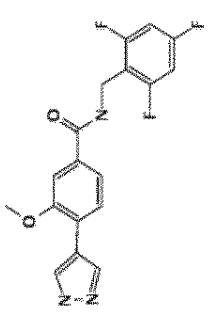
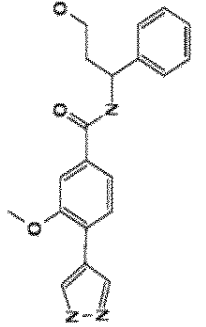
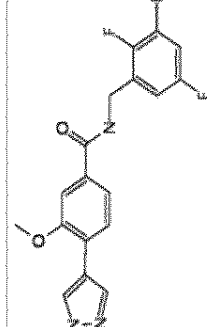
10

20

30

40

【表 6 - 2】

88		<i>N</i> -[(2-クロロ-3,6-ジフル オロフェニル)メチル]- 3-メトキシ-4-(1H-ピラ ゾール-4-イル)ベンズア ミド	378.1	E: 1.50 F: 1.53	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.98 (br. s., 1H), 8.81 (t, <i>J</i> =4.8 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.71 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.33 (td, <i>J</i> =9.2, 4.1 Hz, 1H), 4.63 (d, <i>J</i> =4.7 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H)
89		3-メトキシ-4-(1H-ピラ ゾール-4-イル)- <i>N</i> - [(2,4,6-トリフルオロ フェニル)メチル]ベン ズアミド	362.1	E: 1.44 F: 1.48	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.98 (br. s., 1H), 8.86 (t, <i>J</i> =5.1 Hz, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.71 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.19 (t, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 4.49 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H)
90		<i>N</i> -(3-ヒドロキシ-1-フェ ニルプロピル)-3-メトキ シ-4-(1H-ピラゾール-4- イル)ベンズアミド	352.2	E: 1.23 F: 1.26	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.98 (br. s., 1H), 8.74 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 8.13 (br. s., 2H), 7.73 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.34 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 5.25 - 5.14 (m, 1H), 4.60 (br. s., 1H), 3.95 (s, 3H), 3.47 (td, <i>J</i> =10.5, 6.1 Hz, 2H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.94 (dq, <i>J</i> =13.4, 6.5 Hz, 1H)
91		3-メトキシ-4-(1H-ピラ ゾール-4-イル)- <i>N</i> - [(2,3,5-トリフルオロ フェニル)メチル]ベン ズアミド	362.1	E: 1.49 F: 1.52	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13.00 (br. s., 1H), 9.09 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 8.24 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 1H), 7.12 - 7.01 (m, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H)

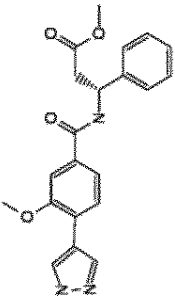
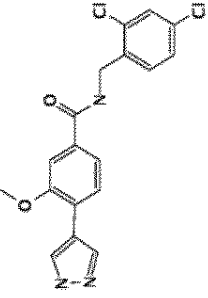
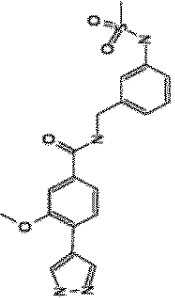
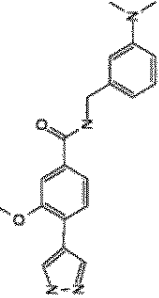
10

20

30

40

【表 6 - 3】

92	 <p>キラル</p>	メチル (3R)-3-[[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド]-3-フェニルプロパノエート	380.2	E: 1.41 F: 1.44	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.99 (br. s., 1H), 8.85 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.74 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.35 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 5.57 - 5.43 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.95 - 2.90 (m, 1H)
93		N-[2,4-ジクロロフェニル]メチル]-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	376.1	E: 1.69 F: 1.72	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13.00 (br. s., 1H), 9.06 (t, J=5.6 Hz, 1H), 8.16 (br. s., 2H), 7.76 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 4.55 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H)
94		N-[3-メタンサルホンアミドフェニル]-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	401.2	E: 1.17 F: 1.19	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.98 (br. s., 1H), 9.75 (br. s., 1H), 9.03 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.48 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.96 (s, 3H)
95		N-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	351.3	E: 1.02 F: 1.48	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.98 (br. s., 1H), 8.95 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.14 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.67 - 6.59 (m, 2H), 4.45 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.89 (s, 6H)

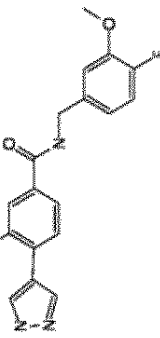
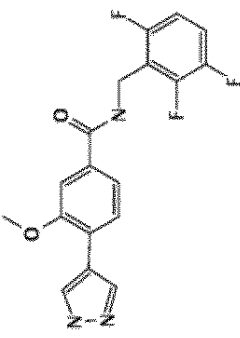
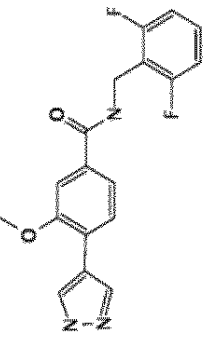
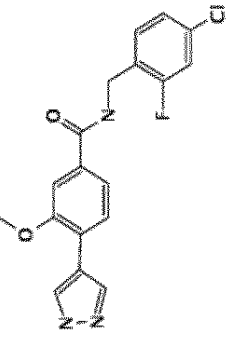
10

20

30

40

【表 6 - 4】

96		<i>N</i> -[(4-フルオロ-3-メトキシ-3-メチル-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド]	356.2	E: 1.34 F: 1.40	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.00 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 6.92 - 6.84 (m, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 4.46 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)
97		<i>N</i> -[(2,6-ジフルオロ-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド)]	362.0	E: 1.42 F: 1.45	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.98 (br. s., 1H), 8.94 (t, <i>J</i> =5.1 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.72 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.38 (m, 3H), 7.15 (t, <i>J</i> =9.1 Hz, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H)
98		<i>N</i> -[(2,6-ジフルオロ-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド)]	344.1	E: 1.37 F: 1.41	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.96 (br. s., 1H), 8.84 (t, <i>J</i> =5.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02 (br. s., 1H), 7.70 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.40 (q, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 4.53 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H)
99		<i>N</i> -[(4-クロロ-2-フルオロ-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド)]	360.0	E: 1.58 F: 1.60	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.97 (br. s., 1H), 9.02 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.73 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 4.50 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H)

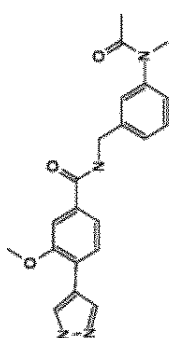
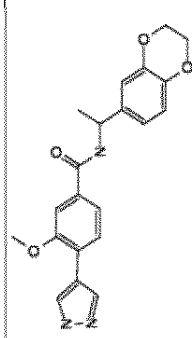
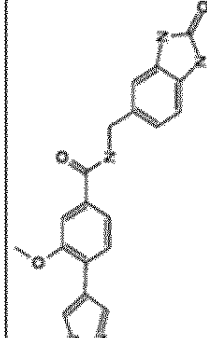
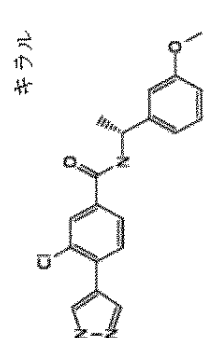
10

20

30

40

【表 6 - 5】

100		3-メトキシ-N-{{3-(N-メ チルアセトアミド)フェ ニル}メチル}-4-(1H-ピ ラゾール-4-イル)ベンズ アミド	379.1	E: 1.13 F: 1.17	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.06 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.32 (br. s., 1H), 7.28 (br. s., 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 4.54 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.16 (br. s., 3H), 1.79 (br. s., 3H)
101		N-[1-(2,3-ジヒドロ-1,4- ベンゾジオキシン-6-イ ル)エチル]-3-メトキシ- 4-(1H-ピラゾール-4-イ ル)ベンズアミド	380.2	E: 1.40 F: 1.42	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.67 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.73 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.86 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.10 (q, J=7.2 Hz, 1H), 4.22 (s, 4H), 3.95 (s, 3H), 1.46 (d, J=7.2 Hz, 3H)
102		3-メトキシ-N-[(2-オキ ソ-2,3-ジヒドロ-1H-1,3- ベンゾジアゾール-5-イ ル)メチル]-4-(1H-ピラ ゾール-4-イル)ベンズア ミド	364.2	E: 0.94 F: 0.98	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.96 (br. s., 1H), 10.51 (s, 2H), 8.97 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 2H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 4.46 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H)
103		3-クロロ-N-[(1R)-1-(3- メトキシフェニル)エチ ル]-4-(1H-ピラゾール- 4-イル)ベンズアミド	356.1	E: 1.57 F: 1.57	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13.18 (br. s., 1H), 8.87 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.24 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 2H), 6.84 - 6.77 (m, 1H), 5.14 (q, J=7.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.47 (d, J=7.2 Hz, 3H)

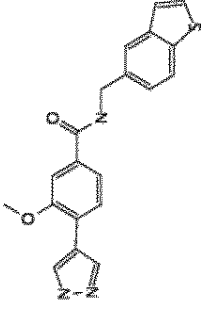
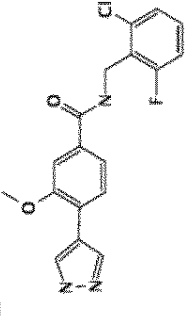
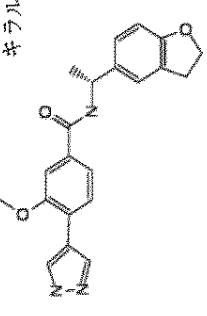
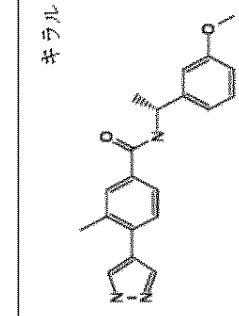
10

20

30

40

【表 6 - 6】

104		<i>N</i> -(1-(ベンゾフラン-2-イル)-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	364.1	E: 1.58 F: 1.59	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.94 (br. s., 1H), 9.08 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.96 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 4.62 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H)
105		<i>N</i> -[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	360.1	E: 1.48 F: 1.51	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.74 (t, <i>J</i> =4.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 4.60 (d, <i>J</i> =4.7 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H)
106		<i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	364.2	E: 1.42 F: 1.45	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.66 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 5.15 (q, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 4.50 (t, <i>J</i> =8.7 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.17 (t, <i>J</i> =8.7 Hz, 2H), 1.49 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H)
107		<i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(3-メトキシフェニル)エチル]-3-メチル-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	336.2	E: 1.47 F: 1.50	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.68 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.93 (br. s., 2H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.23 (t, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 2H), 6.79 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 5.14 (q, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.47 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H)

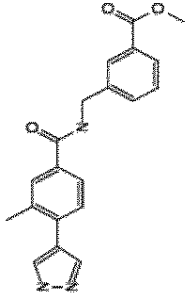
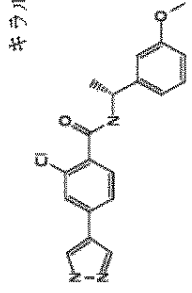
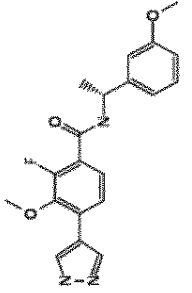
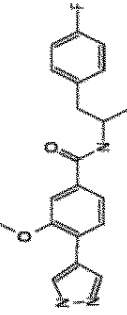
10

20

30

40

【表 6 - 7】

108		メチル 3-({[3-メチル-4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド}メチル)ピラゾール	350.1	A: 6.83 B: 6.17	(400MHz, クロロホルム-d) 11.01 (br. s., 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 3H), 7.62 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.68 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.70 (d, J=5.7 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)
109		2-クロロ-N-[(1R)-1-(3-メトキシフェニル)エチル]-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	356.1	E: 1.50 F: 1.52	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.82 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.19 (br. s., 2H), 7.76 (s, 1H), 7.63 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.25 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 2H), 6.80 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.08 (q, J=7.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.42 (d, J=6.9 Hz, 3H)
110		2-フルオロ-N-[(1R)-1-(3-メトキシフェニル)エチル]-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	370.2	E: 1.54 F: 1.56	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.71 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.15 (br. s., 2H), 7.54 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 6.82 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.11 (q, J=7.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.45 (d, J=6.9 Hz, 3H)
111		N-[1-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-イル]-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	354.2	E: 1.42 F: 1.46	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.96 (br. s., 1H), 8.23 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.04 (br. s., 1H), 7.71 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.30 (t, J=6.3 Hz, 2H), 7.11 (t, J=8.5 Hz, 2H), 4.22 (dt, J=13.7, 6.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.89 (dd, J=12.8, 7.3 Hz, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 1.19 (d, J=6.6 Hz, 3H)

10

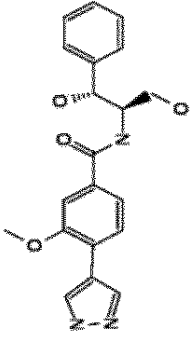
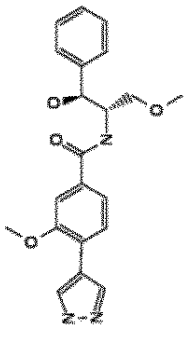
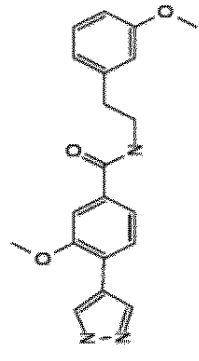
20

30

40



【表 6 - 8】

112	キラル 	<i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-1,3-ジヒドロキシ-2-メルトキシ-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	368.2	E: 0.95 F: 0.99	(500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 12.97 (br. s., 1H), 8.21 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.79 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 7.31 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 5.52 (d, <i>J</i> =4.7 Hz, 1H), 4.97 (br. s., 1H), 4.77 (br. s., 1H), 4.20 (br. s., 1H), 3.94 (s, 3H), 3.65 (dd, <i>J</i> =10.0, 5.1 Hz, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 1H)
113	キラル 	<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-1-ヒドロキシ-2-メルトキシ-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	382.3	E: 1.11 F: 1.16	(500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 12.97 (br. s., 1H), 8.21 (br. s., 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.97 (br. s., 1H), 7.70 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 4H), 7.31 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 5.60 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.37 (br. s., 1H), 3.94 (s, 3H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 3.32 - 3.29 (m, 1H), 3.27 (s, 3H)
114		3-メルトキシ- <i>N</i> -[2-(3-メルトキシフェニル)エチル]-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	352.3	E: 1.30 F: 1.34	(500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 12.97 (br. s., 1H), 8.54 (br. s., 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.73 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.23 (t, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 6.87 - 6.82 (m, 2H), 6.80 (br. s., 1H), 3.95 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.51 (q, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 2.85 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H)

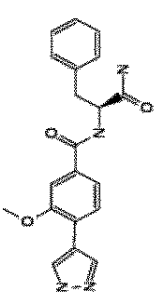
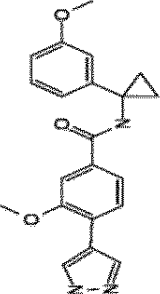
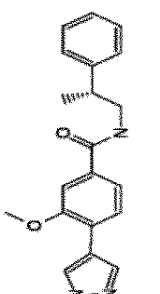
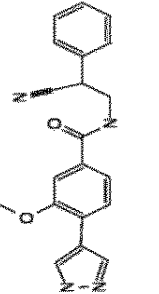
10

20

30

40

【表 6 - 9】

115	 <p>キラール</p>	(2S)-2-((3-メトキシ-4- (1H-ピラゾール-4-イル) フェニル]ホルムアミ ド)-3-フェニルプロパ ンアミド	365.20	E: 1.06 F: 1.10	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.97 (br. s., 1H), 8.48 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.71 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.54 (br. s., 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.37 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.27 (t, J=7.3 Hz, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 7.11 (br. s., 1H), 4.67 (br. s., 1H), 3.94 (s, 3H), 3.14 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.07 - 2.95 (m, 1H)
116		3-メトキシ-N-[1-(3-メ トキシフェニル)シク ロプロピル]-4-(1H-ピラ ゾール-4-イル)ベンズア ミド	364.2	E: 1.43 F: 1.47	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.15 (s, 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 6.80 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.76 (br. s., 2H), 3.95 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.28 (s, 4H)
117	 <p>キラール</p>	3-メトキシ-N-[(2R)-2- フェニルプロピル]-4-(1H- ピラゾール-4-イル)ベン ズアミド	336.2	E: 1.52 F: 1.57	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.95 (br. s., 1H), 8.46 (br. s., 1H), 8.19 (br. s., 1H), 8.02 (br. s., 1H), 7.69 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 4H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.47 - 3.37 (m, 2H), 3.14 - 3.03 (m, 1H), 1.24 (d, J=6.3 Hz, 3H)
118		N-(2-シアノ-2-フェニル エチル)-3-メトキシ-4- (1H-ピラゾール-4-イル) ベンズアミド	347.2	E: 1.45 F: 1.50	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.18 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 4H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 5.15 (q, J=8.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.24 (d, J=8.0 Hz, 2H)

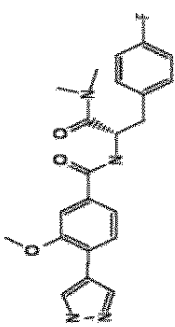
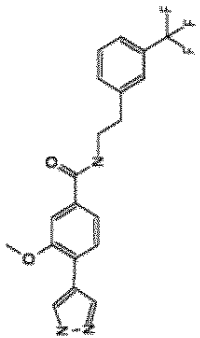
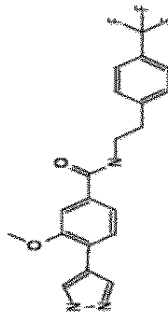
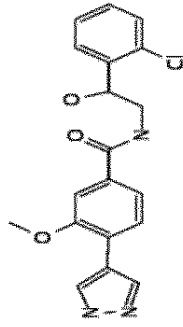
10

20

30

40

【表 6 - 10】

119	キラル 	(2 <i>S</i> )-3-(4-フルオロフェニル)-2-({[3-メトキシ-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド}- <i>N,N</i> -ジメチルプロパンアミド	411.3	E: 1.39 F: 1.43	(500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.75 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.71 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 5.08 (td, <i>J</i> =8.4, 6.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.11 - 2.96 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.84 (s, 3H)
120		3-メトキシ-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)- <i>N</i> -{2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}ベンズアミド	390.3	E: 1.65 F: 1.69	(500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 12.97 (br. s., 1H), 8.55 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.72 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 3H), 7.48 (d, <i>J</i> =1.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.60 - 3.50 (m, 2H), 2.99 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H)
121		3-メトキシ-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)- <i>N</i> -{2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}ベンズアミド	390.2	E: 1.67 F: 1.71	(500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 12.98 (br. s., 1H), 8.56 (br. s., 1H), 8.13 (br. s., 2H), 7.71 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> =11.0 Hz, 3H), 7.44 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.60 - 3.51 (m, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 2.98 (t, <i>J</i> =6.7 Hz, 2H)
122		<i>N</i> -[2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-3-メトキシ-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	372.2	E: 1.29 F: 1.34	(500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.54 (br. s., 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.72 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 5.19 (br. s., 1H), 3.95 (s, 3H), 3.58-3.35 (m, 2H)

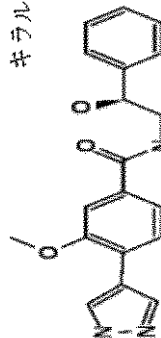
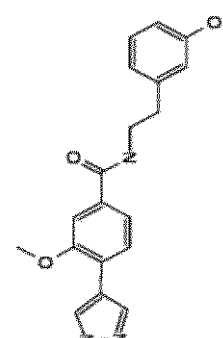
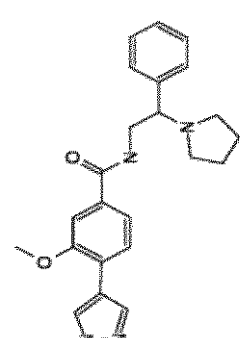
10

20

30

40

【表 6 - 1 1】

123	<div>キラル</div> 	N-[(2S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	338.20	E: 1.16 F: 1.20	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.54 (br. s., 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.73 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 4H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 5.54 (br. s., 1H), 4.81 (br. s., 1H), 3.95 (s, 3H), 3.57 - 3.35 (m, 2H)
124		N-[2-(3-ヒドロキシエニル)エチル]-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	338.2	E: 1.15 F: 1.20	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.95 (br. s., 1H), 9.26 (s, 1H), 8.53 (br. s., 1H), 8.20 (br. s., 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.70 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.08 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.70 - 6.63 (m, 2H), 6.60 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.45 (d, J=6.1 Hz, 2H), 2.80 - 2.71 (m, 2H), 2.49 - 2.47 (m, 1H)
125		3-メトキシ-N-[2-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	391.3	E: 1.03 F: 1.25	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.10 (br. s., 1H), 8.66 (br. s., 1H), 8.13 (br. s., 2H), 7.72 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 6H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.09 - 3.94 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 - 3.74 (m, 1H), 3.07 - 2.95 (m, 2H), 2.09 (br. s., 1H), 1.95 (br. s., 2H), 1.80 (d, J=6.3 Hz, 1H)

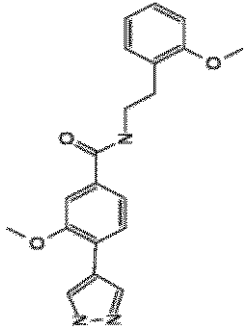
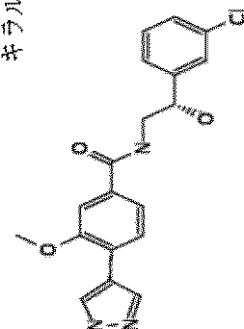
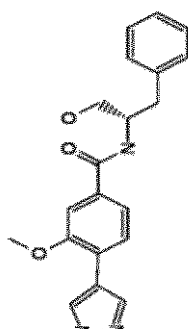
10

20

30

40

【表 6 - 1 2】

126		3-メトキシ-N-[2-(2-メ トキシフェニル)エチ ル]-4-(1H-ピラゾール- 4-イル)ベンズアミド	352.2	E: 1.34 F: 1.52	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.98 (br. s., 1H), 8.52 (br. s., 1H), 8.13 (br. s., 2H), 7.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.22 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.89 (t, J=7.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.47 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.86 (t, J=7.2 Hz, 2H)
127		N-[(2S)-2-(3-クロロフェ ニル)-2-ヒドロキシエチ ル]-3-メトキシ-4-(1H- ピラゾール-4-イル)ベン ズアミド	372.2	E: 1.33 F: 1.37	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.97 (br. s., 1H), 8.55 (br. s., 1H), 8.19 (br. s., 1H), 8.13 - 7.99 (m, 1H), 7.72 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.43 (br. s., 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 5.70 (br. s., 1H), 4.82 (br. s., 1H), 3.95 (s, 3H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.39 (d, J=6.6 Hz, 1H)
128		N-[(2S)-1-ヒドロキシ-3- フェニルプロパン-2-イ ル]-3-メトキシ-4-(1H- ピラゾール-4-イル)ベン ズアミド	352.2	E: 1.22 F: 1.25	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.96 (br. s., 1H), 8.15 (d, J=8.0 Hz, 3H), 7.70 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 4H), 7.17 (br. s., 1H), 4.86 (br. s., 1H), 4.18 (br. s., 1H), 3.94 (s, 3H), 3.53 (br. s., 1H), 3.46 (br. s., 1H), 2.98 (d, J=13.2 Hz, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 1H)

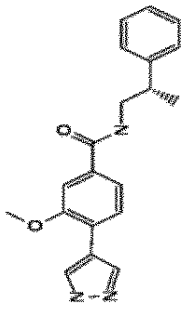
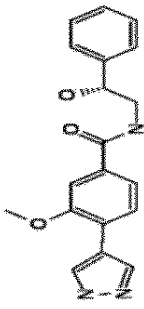
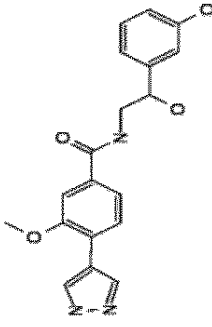
10

20

30

40

【表 6 - 13】

129	キラル 	3-メトキシ-N-[(2S)-2-フェニルプロピル]-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	336.2	E: 1.38 F: 1.57	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.97 (br. s., 1H), 8.47 (br. s., 1H), 8.21 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.70 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.50 - 3.39 (m, 2H), 3.17 - 3.05 (m, 1H), 1.26 (d, J=6.9 Hz, 3H)
130	キラル 	N-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	338.2	E: 1.05 F: 1.21	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.97 (br. s., 1H), 8.54 (br. s., 1H), 8.21 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.73 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 4H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 5.54 (br. s., 1H), 4.81 (d, J=3.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 3.38 - 3.35 (m, 1H)
131		N-[2-ヒドロキシ-2-(3-(4-(4-methoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl)propan-2-yl)エチル]-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	354.3	E: 0.91 F: 0.94	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.94 (br. s., 1H), 9.29 (s, 1H), 8.51 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.19 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.71 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.12 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.63 (ddd, J=8.0, 2.5, 0.8 Hz, 1H), 5.44 (d, J=4.1 Hz, 1H), 4.70 (dt, J=7.7, 3.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 1H)

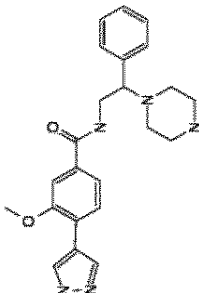
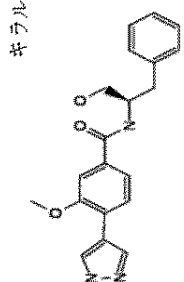
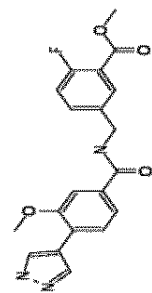
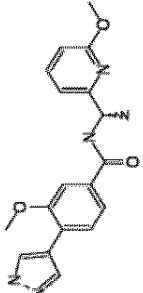
10

20

30

40

【表 6 - 1 4】

132		3-メトキシ-N-[2-フェニ ル-2-(ピペラジン-1-イ ル)エチル]-4-(1H-ピラ ゾール-4-イル)ベンズア ミド	406.2	E: 0.93 F: 1.03	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.98 (br. s., 1H), 8.33 (d, J=14.0 Hz, 3H), 8.13 (br. s., 1H), 7.70 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 4H), 7.36 - 7.30 (m, 3H), 3.97 - 3.85 (m, 5H), 3.66 - 3.53 (m, 1H), 3.07 (br. s., 4H), 2.67 (br. s., 2H), 2.56 (br. s., 2H)
133		N-[(2R)-1-ヒドロキシ- 3-フェニルプロパン-2- イル]-3-メトキシ-4- (1H-ピラゾール-4-イル) ベンズアミド	352.2	E: 1.11 F: 1.16	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.96 (br. s., 1H), 8.21 (br. s., 1H), 8.14 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.70 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 4H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 4.85 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.26 - 4.12 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.54 (dt, J=10.7, 5.4 Hz, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 2.98 (dd, J=13.8, 5.2 Hz, 1H), 2.83 (dd, J=13.6, 8.9 Hz, 1H)
134		メチル 2-フルオロ-5- ([3-メトキシ-4-(1H-ピ ラゾール-4-イル)フェニ ル]ホルムアミド}メチ ル)ベンゾアート	384.0	A: 6.75 B: 6.15	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.09 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.85 (dd, J=7.0, 2.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J=8.5, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=10.9, 8.5 Hz, 1H), 4.51 (d, J=5.7 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)
135		3-メトキシ-N-[1-(6-メ トキシピリジン-2-イル) エチル]-4-(1H-ピラゾー ル-4-イル)ベンズアミド	353.2	E: 1.30 F: 1.46	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.74 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.75 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 6.99 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.16 (q, J=7.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 1.55 (d, J=7.2 Hz, 3H)

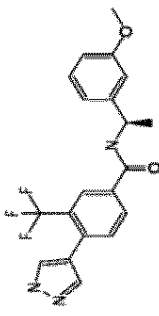
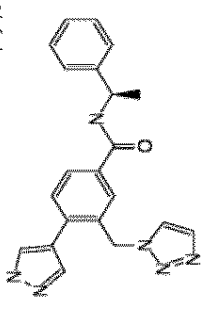
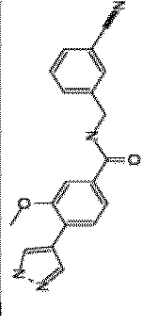
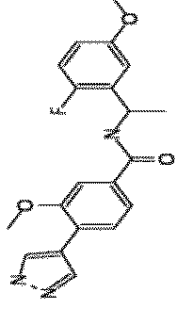
10

20

30

40

【表 6 - 15】

136	キラル 	<i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(3-メトキシ フェニル)エチル]-4- (1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イ ル)-3-(トリフルオロメ チル)ベンズアミド	390.2	E: 1.49 F: 1.70	(500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 9.06 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> =1.1 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.84 (br. s., 2H), 7.67 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 2H), 6.85 - 6.77 (m, 1H), 5.16 (q, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.49 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H)
137	キラル 	<i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-フェニルエチ ル]-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール- 4-イル)-3-(1 <i>H</i> -1,2,3-ト リアゾール-1-イル)メチ ル)ベンズアミド	373.2	E: 1.14 F: 1.35	(500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.83 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 8.10 (br. s., 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.80 (br. s., 1H), 7.77 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =1.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.15 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 1.48 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H)
138		<i>N</i> -[(3-シアノフェニル) メチル]-3-メトキシ-4- (1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル) ベンズアミド	333.2	E: 1.10 F: 1.31	(500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 9.12 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.78 - 7.71 (m, 3H), 7.68 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 3H), 4.54 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H)
139		<i>N</i> -[1-(2-フルオロ-5-メ トキシフェニル)エチ ル]-3-メトキシ-4-(1 <i>H</i> - ピラゾール-4-イル)ベン ズアミド	370.1	A: 7.60 B: 6.80	(400MHz, クロロホルム- <i>d</i> ) 8.09 (s, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> =10.3, 8.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, <i>J</i> =5.9, 3.1 Hz, 1H), 6.80 - 6.73 (m, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 5.42 (q, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.63 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3H)

10

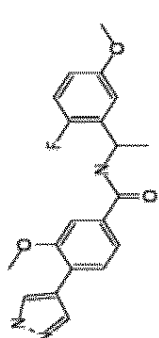
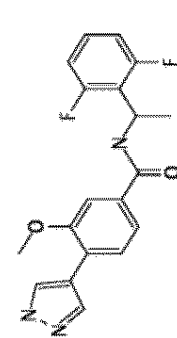
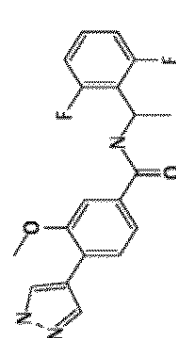
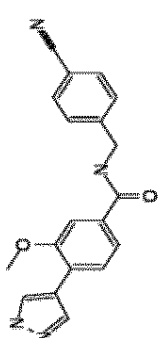
20

30

40



【表 6 - 1 6】

140		N-[1-(2-フルオロ-5-メトキシ-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	370.1	A: 7.62 B: 6.84	(400MHz, クロロホルム-d) 8.08 (s, 2H), 7.58 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=10.3, 9.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, J=5.9, 3.1 Hz, 1H), 6.75 (dt, J=8.9, 3.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.41 (q, J=7.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.62 (d, J=6.8 Hz, 3H)
141		N-[1-(2,6-ジフルオロ-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	358.1	A: 7.70 B: 6.84	(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) 8.18 (br. s., 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.70 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.30 (tt, J=8.4, 6.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.92 (m, 2H), 5.61 (q, J=7.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.68 (d, J=7.3 Hz, 3H)
142		N-[1-(2,6-ジフルオロ-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	358.1	A: 7.66 B: 6.78	(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) 8.12 (s, 2H), 7.69 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (tt, J=8.4, 6.4 Hz, 1H), 6.96 (t, J=8.5 Hz, 2H), 5.69 - 5.55 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.68 (d, J=7.3 Hz, 3H)
143		N-[4-シアノフェニル]-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	333.2	E: 1.20 F: 1.24	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13.00 (br. s., 1H), 9.15 (t, J=6.1 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.81 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 4H), 4.57 (d, J=6.1 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H)

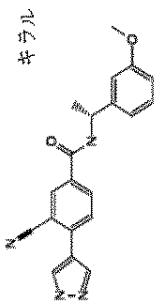
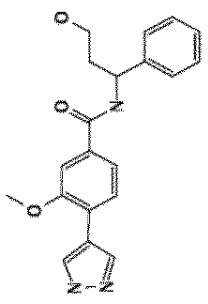
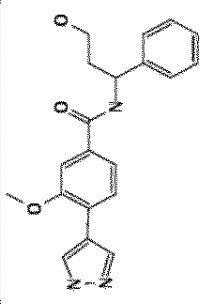
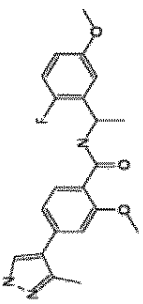
10

20

30

40

【表 6 - 17】

144	 <p>キラル</p>	3-シア / <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(3-メトキシフェニル)エチル]-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	347.2	E: 1.48 F: 1.51	{500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 13.39 (br. s., 1H), 8.98 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 8.43 (br. s., 1H), 8.40 (s, 1H), 8.21 - 8.09 (m, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.26 (t, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> =9.1 Hz, 1H), 5.15 (q, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.49 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H)
145		<i>N</i> -(3-ヒドロキシ-1-フェニルプロピル)-3-メトキシ-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	352.1	A: 5.73 B: 5.25	{400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 12.97 (br. s., 1H), 8.73 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 8.13 (br. s., 2H), 7.72 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 5.24 - 5.12 (m, 1H), 4.60 (t, <i>J</i> =4.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.45 (dd, <i>J</i> =11.4, 5.9 Hz, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 1H)
146		<i>N</i> -(3-ヒドロキシ-1-フェニルプロピル)-3-メトキシ-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	352.1	A: 5.83 B: 5.34	{400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 12.97 (br. s., 1H), 8.73 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 8.12 (br. s., 2H), 7.72 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.32 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 5.23 - 5.13 (m, 1H), 4.59 (br. s., 1H), 3.93 (s, 3H), 3.50 - 3.42 (m, 2H), 2.14 - 2.01 (m, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 1H)
147		<i>N</i> -[1-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)エチル]-2-メトキシ-4-(3-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	384.2	E: 1.55 F: 1.61	{500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.49 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 8.01 及び 7.74 (br. s., 1H), 7.62 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.15 - 7.01 (m, 3H), 6.96 (dd, <i>J</i> =6.1, 3.1 Hz, 1H), 6.82 - 6.72 (m, 1H), 5.25 (q, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.35 (br. s., 3H), 1.37 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3H)

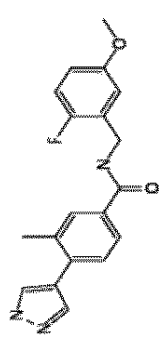
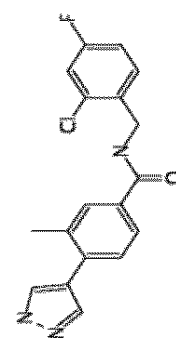
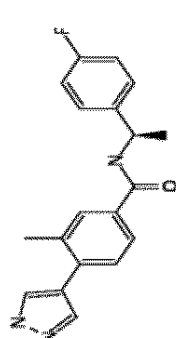
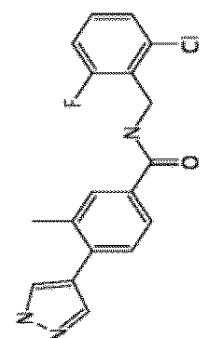
10

20

30

40

【表 6 - 1 8】

148		<i>N</i> -[(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)メチル]-3-メチル-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	340.2	E: 1.33 F: 1.39	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13.08 (br. s., 1H), 8.95 (t, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.85 - 7.77 (m, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.12 (t, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 6.92 - 6.80 (m, 2H), 4.47 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)
149		<i>N</i> -[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-3-メチル-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	344.2	E: 1.48 F: 1.54	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13.10 (br. s., 1H), 9.01 (t, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 8.09 (br. s., 1H), 7.83 (br. s., 2H), 7.76 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.41 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 7.23 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 4.52 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H)
150		<i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(4-フルオロフェニル)エチル]-3-メチル-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	324.20	E: 1.43 F: 1.46	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13.09 (br. s., 1H), 8.76 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 8.08 (br. s., 1H), 7.83 (br. s., 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.44 (t, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 7.16 (t, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 5.18 (q, <i>J</i> =6.9 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.49 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H)
151		<i>N</i> -[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-メチル-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	344.2	E: 1.42 F: 1.45	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13.08 (br. s., 1H), 8.71 (br. s., 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.82 (br. s., 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.26 (t, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 4.60 (br. s., 2H), 2.43 (s, 3H)

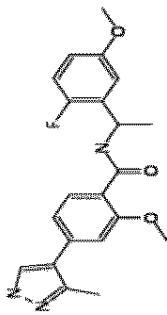
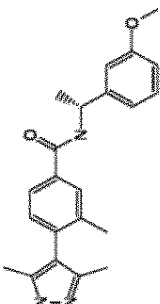
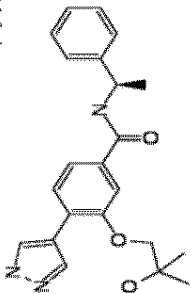
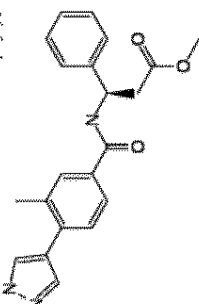
10

20

30

40

【表 6 - 19】

152		<i>N</i> -[1-(2-フルオロ-5-メ トキシフェニル)エチ ル]-2-メ トキシ-4-(3-メ チル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4- イル)ベンズアミド	384.2	E: 1.55 F: 1.61	(500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.55 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1 <i>H</i> ), 8.16 - 7.77 (m, 1 <i>H</i> ), 7.68 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1 <i>H</i> ), 7.22 - 7.07 (m, 3 <i>H</i> ), 7.03 (dd, <i>J</i> =5.8, 3.1 Hz, 1 <i>H</i> ), 6.89 - 6.76 (m, 1 <i>H</i> ), 5.32 (q, <i>J</i> =7.2 Hz, 1 <i>H</i> ), 3.98 (s, 3 <i>H</i> ), 3.73 (s, 3 <i>H</i> ), 2.42 (br. s., 3 <i>H</i> ), 1.44 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3 <i>H</i> )
153		4-(3,5-ジメチル-1 <i>H</i> -ピ ラゾール-4-イル)- <i>N</i> - [(1 <i>R</i> )-1-(3-メ トキシフェ ニル)エチル]-3-メチル ベンズアミド	364.3	E: 1.34 F: 1.52	(500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.72 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1 <i>H</i> ), 7.80 (br. s., 1 <i>H</i> ), 7.69 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1 <i>H</i> ), 7.28 - 7.20 (m, 1 <i>H</i> ), 7.15 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1 <i>H</i> ), 6.97 (br. s., 2 <i>H</i> ), 6.80 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1 <i>H</i> ), 5.14 (br. s., 1 <i>H</i> ), 3.74 (br. s., 3 <i>H</i> ), 2.12 (br. s., 3 <i>H</i> ), 1.98 (br. s., 6 <i>H</i> ), 1.47 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 3 <i>H</i> )
154		3-(2-ヒドロキシ-2-メチ ルプロポキシ)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )- 1-フェニルエチル]-4- (1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル) ベンズアミド	380.1	E: 1.40 F: 1.40	(500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.78 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1 <i>H</i> ), 7.74 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 1 <i>H</i> ), 7.59 - 7.51 (m, 2 <i>H</i> ), 7.45 - 7.32 (m, 4 <i>H</i> ), 7.23 (d, <i>J</i> =12.1 Hz, 1 <i>H</i> ), 7.14 - 6.98 (m, 1 <i>H</i> ), 5.21 (br. s., 1 <i>H</i> ), 4.80 (br. s., 1 <i>H</i> ), 3.92 (br. s., 3 <i>H</i> ), 1.52 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 3 <i>H</i> ), 1.29 (br. s., 6 <i>H</i> )
155		メチル (3 <i>R</i> )-3-{[3-メチ ル-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4- イル)フェニル]ホルム アミド}-3-フェニルプロ パノアート	364.2	E: 1.32 F: 1.35	(500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 13.08 (br. s., 1 <i>H</i> ), 8.84 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1 <i>H</i> ), 8.07 (br. s., 1 <i>H</i> ), 7.82 (br. s., 1 <i>H</i> ), 7.77 - 7.72 (m, 1 <i>H</i> ), 7.69 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 1 <i>H</i> ), 7.52 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1 <i>H</i> ), 7.42 (br. s., 2 <i>H</i> ), 7.35 (br. s., 2 <i>H</i> ), 7.26 (br. s., 1 <i>H</i> ), 5.49 (br. s., 1 <i>H</i> ), 3.59 (br. s., 3 <i>H</i> ), 3.07 - 2.97 (m, 1 <i>H</i> ), 2.93 - 2.85 (m, 1 <i>H</i> ), 2.45 (br. s., 3 <i>H</i> )

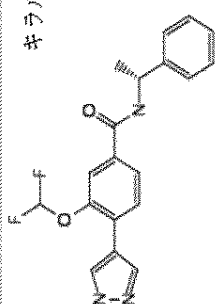
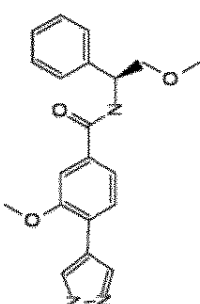
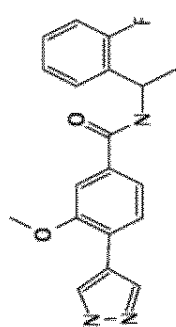
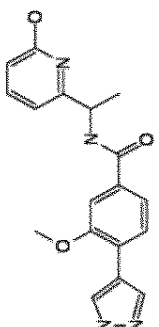
10

20

30

40

【表 6 - 2 0】

156	キラル 	3-(ジフルオロオロメトキシ)-N-[(1R)-1-フェニルエチル]-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	358.3	E: 1.48 F: 1.50	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.88 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.90 - 7.85 (m, 1H), 7.84 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.35 (t, J=7.7 Hz, 2H), 7.32 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 5.20 (q, J=7.2 Hz, 1H), 1.52 (d, J=7.2 Hz, 3H)
157	キラル 	3-メトキシ-N-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	352.2	E: 1.30 F: 1.34	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.78 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.73 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.43 (d, J=7.4 Hz, 2H), 7.34 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 5.30 (td, J=8.3, 5.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.73 (t, J=9.4 Hz, 1H), 3.58 (dd, J=10.2, 5.5 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H)
158		N-[1-(2-フルオロフェニル)エチル]-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	340.2	E: 1.40 F: 1.44	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.99 (br. s., 1H), 8.83 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.24 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.50 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 5.43 (q, J=7.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.51 (d, J=7.2 Hz, 3H)
159		N-[1-(6-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル]-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	339.0	A: 6.72 B: 6.19	(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) 8.23 - 8.20 (m, 2H), 7.75 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.60 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=7.9, 1.8 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.11 (q, J=7.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.64 (d, J=7.0 Hz, 3H)

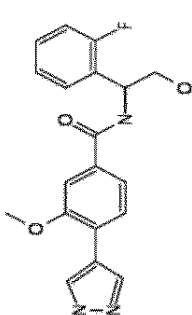
10

20

30

40

【表 6 - 2 1】

160	<div>キラル</div> 	3-(ジフルオロオロメトキシ)-N-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	374.2	E: 1.20 F: 1.22	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13.15 (br. s., 1H), 8.78 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.92 - 7.83 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 7.33 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 5.18 - 5.06 (m, 1H), 4.97 (t, J=5.8 Hz, 1H), 3.83 - 3.62 (m, 2H)
161		2-(ヒドロキシメチル)-N-[(3-メトキシフェニル)メチル]-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	338.1	A: 5.96 B: 5.39	(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) 8.05 (br. s., 2H), 7.76 (s, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 6.85 (dd, J=7.9, 2.0 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.82 (s, 3H)
162		N-[1-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	356.1	A: 5.71 B: 5.20	(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) 8.30 - 8.23 (m, 2H), 7.79 - 7.71 (m, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 1H), 7.28 - 7.08 (m, 2H), 5.90 (dd, J=8.3, 5.8 Hz, 0.3H), 5.61 - 5.50 (m, 0.7H), 4.83 - 4.72 (m, 0.7H), 4.02 (s, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.97 - 3.85 (m, 1.4H)
163		N-[1-(2-フルオロフェニル)-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド]	340.1	A: 7.50 F: 6.71	(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) 8.11 (br. s., 2H), 7.70 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44 (td, J=7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 7.15 (td, J=7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 5.50 (q, J=7.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.59 (d, J=7.0 Hz, 3H)

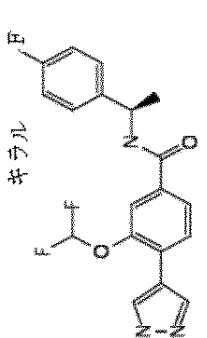
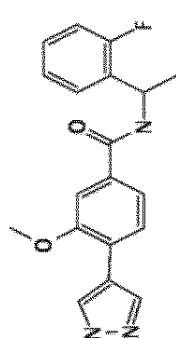
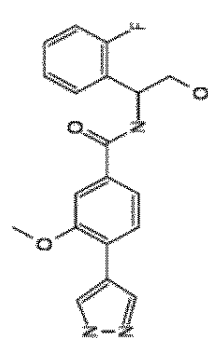
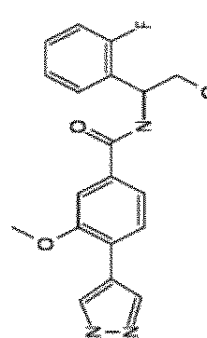
10

20

30

40

【表 6 - 2 2】

164		3-(ジフルオロオロメトキシ)-N-[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	376.2	E: 1.54 F: 1.54	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13.15 (br. s., 1H), 8.88 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.91 - 7.80 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.49 - 7.13 (m, 5H), 5.20 (q, J=6.9 Hz, 1H), 1.51 (d, J=6.9 Hz, 3H)
165		N-[1-(2-フルオロフェニル)エチル]-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	340.1	A: 6.49 B: 5.92	(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) 8.11 (br. s., 2H), 7.70 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.44 (td, J=7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 7.15 (td, J=7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J=10.8, 8.3, 1.0 Hz, 1H), 5.50 (q, J=7.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.58 (d, J=7.0 Hz, 3H)
166		N-[1-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	356.1	A: 5.06 B: 4.83	(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) 8.68 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.19 (br. s., 2H), 7.73 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.48 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 1H), 5.64 - 5.47 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.96 - 3.84 (m, 2H)
167		N-[1-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	356.1	A: 5.71 B: 5.21	(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) 8.14 (br. s., 2H), 7.73 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 7.48 (td, J=7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 1H), 7.19 (td, J=7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.13 (ddd, J=10.6, 8.3, 1.1 Hz, 1H), 5.61 - 5.44 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.95 - 3.83 (m, 2H)

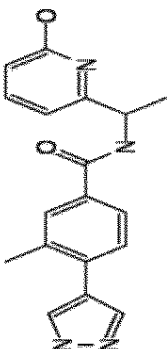
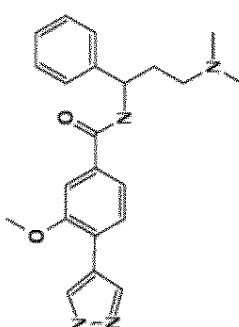
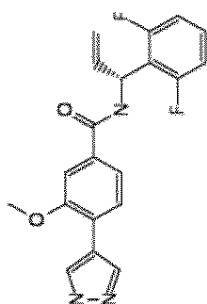
10

20

30

40

【表 6 - 2 3】

168		N-[1-(6-ヒドロキシピリジン-2-イル)エチル]-3-メチル-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	323.2	E: 0.91 F: 0.98	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13.05 (br. s., 1H), 11.58 (br. s., 1H), 8.65 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.21 - 7.82 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.53 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 6.19 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.14 (br. s., 1H), 4.97 (q, J=7.1 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.46 (d, J=7.2 Hz, 3H)
169		N-[3-(ジメチルアミノ)-1-フェニルプロピル]-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	379.2	E: 1.03 F: 1.02	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.49 (br. s., 1H), 8.84 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.4 Hz, 2H), 7.39 (t, J=7.7 Hz, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 5.17 (td, J=9.0, 5.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.19 - 3.10 (m, J=5.0 Hz, 2H), 2.81 (br. s., 6H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H)
170		N-[(1R)-1-(2,6-ジフルオロフェニル)プロパ-2-エン-1-イル]-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	370.2	E: 1.54 F: 1.56	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.97 (br. s., 1H), 8.98 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.71 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.15 - 7.04 (m, 2H), 6.31 (ddd, J=16.9, 10.3, 6.3 Hz, 1H), 5.97 (t, J=6.5 Hz, 1H), 5.25 (dt, J=10.2, 1.2 Hz, 1H), 5.17 (d, J=17.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H)

10

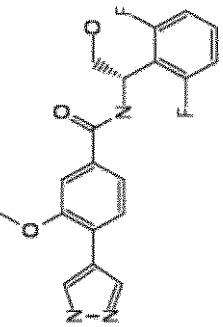
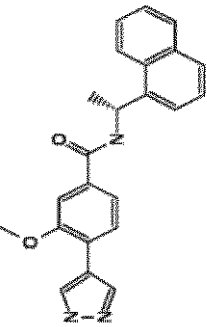
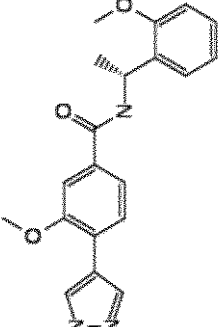
20

30

40



【表 6 - 2 4】

171	<p>キラール</p> 	N-[(1S)-1-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	374.2	E: 1.50 F: 1.64	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.67 (d, J=6.7 Hz, 1H), 8.24 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.74 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.36 (q, J=7.3 Hz, 1H), 7.06 (t, J=8.1 Hz, 2H), 5.41 (q, J=6.8 Hz, 1H), 5.10 (t, J=6.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94 - 3.89 (m, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 1H)
172	<p>キラール</p> 	3-メトキシ-N-[(1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチル]-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	372.2	E: 1.63 F: 1.65	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.97 (br. s., 1H), 8.92 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.03 (br. s., 1H), 7.96 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 5H), 5.99 (q, J=7.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.65 (d, J=7.2 Hz, 3H)
173	<p>キラール</p> 	3-メトキシ-N-[(1R)-1-(2-メトキシフェニル)エチル]-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	352.2	E: 1.43 F: 1.46	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.97 (br. s., 1H), 8.67 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.73 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 2H), 7.36 (dd, J=7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 1H), 6.99 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.92 (t, J=7.2 Hz, 1H), 5.47 (q, J=7.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 1.42 (d, J=7.2 Hz, 3H)

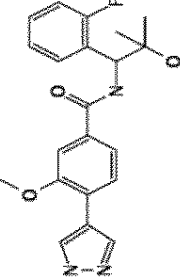
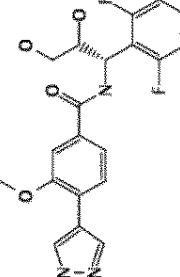
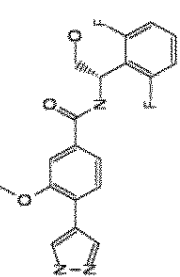
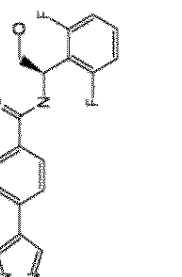
10

20

30

40

【表 6 - 2 5】

174		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-3-メトキシ-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	384.2	E: 1.29 F: 1.32	(500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.37 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 8.16 (br. s., 2H), 7.77 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.49 (br. s., 1H), 7.32 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 5.37 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.94 (s, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.06 (br. s., 3H)
175		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-3-メトキシ-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	404.2	A: 4.98 B: 4.55	(400MHz, メタノール- <i>d</i> <sub>4</sub> ) 8.01 (d, <i>J</i> =2.6 Hz, 2H), 7.68 - 7.56 (m, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> =9.6, 1.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 6.93 - 6.79 (m, 2H), 5.64 - 5.49 (m, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 1H), 3.88 (d, <i>J</i> =3.1 Hz, 3H), 3.73 - 3.53 (m, 1H), 3.52 - 3.34 (m, 1H)
176		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	374.1	A: 5.78 B: 5.21	(400MHz, メタノール- <i>d</i> <sub>4</sub> ) 8.60 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (tt, <i>J</i> =8.4, 6.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.92 (m, 2H), 5.70 - 5.59 (m, 1H), 4.05 (dd, <i>J</i> =11.2, 7.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (dd, <i>J</i> =11.2, 6.2 Hz, 1H)
177		<i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	374.1	A: 5.72 B: 5.21	(400MHz, メタノール- <i>d</i> <sub>4</sub> ) 8.11 (s, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.32 (tt, <i>J</i> =8.3, 6.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.92 (m, 2H), 5.64 (t, <i>J</i> =6.9 Hz, 1H), 4.05 (dd, <i>J</i> =11.2, 7.9 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (dd, <i>J</i> =11.3, 6.3 Hz, 1H)

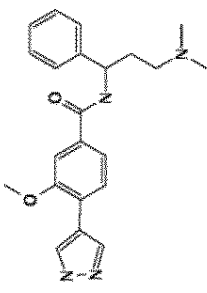
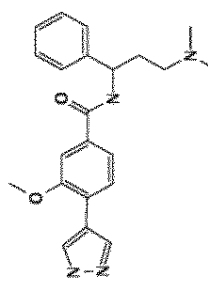
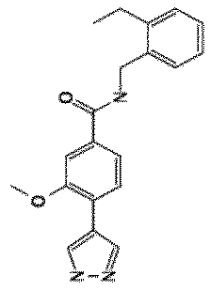
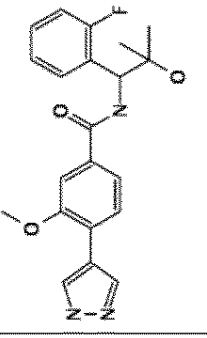
10

20

30

40

【表 6 - 2 6】

178		<i>N</i> -[3-(ジメチルアミノ)-1-フェニルプロピル]-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	379.2	A: 4.18 F: 4.66	(400MHz, メタノール- <i>d</i> <sub>4</sub> ) 8.11 (s, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.35 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 5.17 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.49 - 2.34 (m, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.17 - 2.06 (m, 2H)
179		<i>N</i> -[3-(ジメチルアミノ)-1-フェニルプロピル]-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	379.2	A: 4.15 F: 4.65	(400MHz, メタノール- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.11 (br. s., 2H), 7.71 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.35 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 5.17 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.53 - 2.36 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.12 (q, <i>J</i> =7.3 Hz, 2H)
180		<i>N</i> -[(2-エチルフェニル)メチル]-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	336.2	E: 1.53 F: 1.50	(500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.93 (t, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.74 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.13 (m, 3H), 4.53 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.71 (q, <i>J</i> =7.5 Hz, 2H), 1.20 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 3H)
181		<i>N</i> -[1-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	384.2	A: 6.74 B: 6.01	(400MHz, メタノール- <i>d</i> <sub>4</sub> ) 8.11 (s, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.57 (td, <i>J</i> =7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 1H), 7.16 (td, <i>J</i> =7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (ddd, <i>J</i> =10.4, 8.3, 0.9 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.15 (s, 3H)

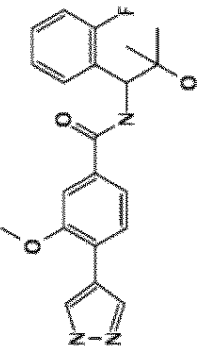
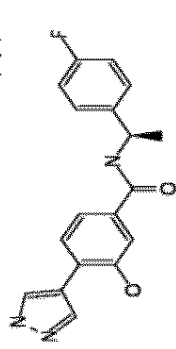
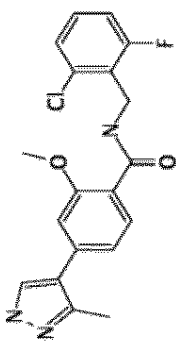
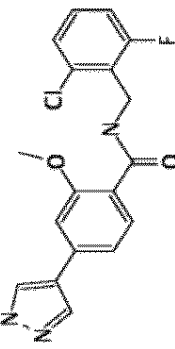
10

20

30

40

【表 6 - 2 7】

182		<i>N</i> -[1-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド]	384.2	A: 6.75 B: 6.01	(400MHz, メタノール- <i>d</i> <sub>4</sub> ) 8.11 (s, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.57 (td, <i>J</i> =7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.30 (tdd, <i>J</i> =7.7, 5.4, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (td, <i>J</i> =7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.09 (ddd, <i>J</i> =10.5, 8.4, 1.0 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.15 (s, 3H)
183		<i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド]	326.1	A: 6.81 B: 6.23	(400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 9.93 (s, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 4H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 5.15 (q, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 1.46 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3H)
184		<i>N</i> -[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-2-メトキシ-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	374.1	E: 1.49 F: 2.30	(500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.58 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.82 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.24 (t, <i>J</i> =8.7 Hz, 1H), 7.15 (br. s., 2H), 4.67 (d, <i>J</i> =4.6 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.40 (br. s., 3H)
185		<i>N</i> -[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-2-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	360.0	E: 1.44 F: 1.47	(500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.56 (t, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.79 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.18 (m, 5H), 4.66 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H)

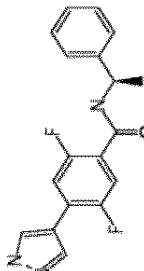
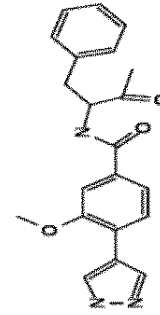
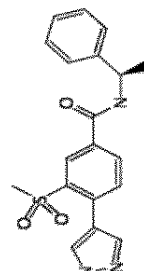
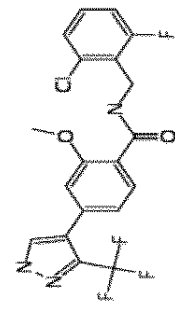
10

20

30

40

【表 6 - 2 8】

186	キラル 	2,5-ジフルオロ-N-[(1 <i>R</i> )-1-フェニルエチル]-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	328.2	E: 1.55 F: 1.46	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.79 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 8.32 (br. s., 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.77 (dd, <i>J</i> =11.1, 6.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> =10.6, 5.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 4H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 5.12 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 1.46 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 3H)
187		3-メトキシ-N-(3-オキシ-1-フェニルブタン-2-イル)-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	364.1	A: 7.12 B: 6.44	(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) 8.22 (s, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 4H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 4.82 (dd, <i>J</i> =9.6, 5.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.36 - 3.30 (m, 1H, 溶媒と重複), 3.05 (dd, <i>J</i> =14.0, 9.6 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H)
188	キラル 	3-メタンスルホニル-N-[(1 <i>R</i> )-1-フェニルエチル]-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	370.1	E: 1.33 F: 1.26	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.17 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 1H), 7.86 (br. s., 1H), 7.67 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.35 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 5.21 (q, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.51 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 3H)
189		N-[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-2-メトキシ-4-[3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル]ベンズアミド	428.0	E: 1.78 F: 1.76	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.60 (t, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.25 (t, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 4.65 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H)

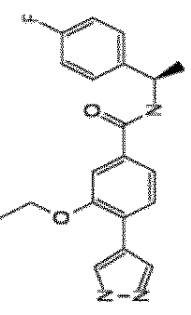
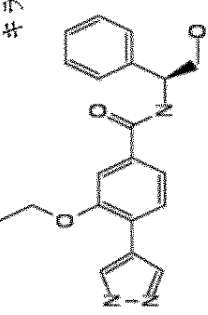
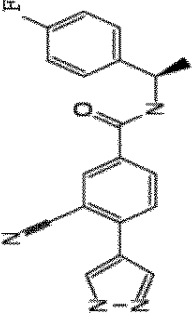
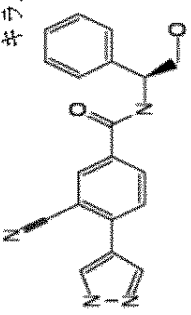
10

20

30

40

【表 6 - 2 9】

191	キラル 	3-エトキシ-N-[(1 <i>R</i> )-1-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	354.2	E: 1.42 F: 1.44	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.78 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1 <i>H</i> ), 8.22 (br. s., 1 <i>H</i> ), 8.08 (br. s., 1 <i>H</i> ), 7.73 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1 <i>H</i> ), 7.56 - 7.48 (m, 2 <i>H</i> ), 7.46 - 7.38 (m, 2 <i>H</i> ), 7.16 (t, <i>J</i> =8.8 Hz, 2 <i>H</i> ), 5.19 (q, <i>J</i> =7.0 Hz, 1 <i>H</i> ), 4.18 (q, <i>J</i> =7.0 Hz, 2 <i>H</i> ), 1.55 - 1.41 (m, 6 <i>H</i> )
192	キラル 	3-エトキシ-N-[(1 <i>S</i> )-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	352.2	E: 1.05 F: 1.09	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.68 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1 <i>H</i> ), 8.16 (br. s., 2 <i>H</i> ), 7.74 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1 <i>H</i> ), 7.60 - 7.47 (m, 2 <i>H</i> ), 7.44 - 7.37 (m, 2 <i>H</i> ), 7.33 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 2 <i>H</i> ), 7.25 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1 <i>H</i> ), 5.09 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 1 <i>H</i> ), 4.19 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 2 <i>H</i> ), 3.79 - 3.63 (m, 2 <i>H</i> ), 1.47 (t, <i>J</i> =6.7 Hz, 3 <i>H</i> )
193	キラル 	3-シアノ-N-[(1 <i>R</i> )-1-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	335.2	E: 1.34 F: 1.34	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.00 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1 <i>H</i> ), 8.38 (s, 1 <i>H</i> ), 8.26 (br. s., 2 <i>H</i> ), 8.14 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1 <i>H</i> ), 7.88 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 <i>H</i> ), 7.49 - 7.39 (m, 2 <i>H</i> ), 7.16 (t, <i>J</i> =8.8 Hz, 2 <i>H</i> ), 5.22 - 5.11 (m, <i>J</i> =7.1, 7.1 Hz, 1 <i>H</i> ), 1.49 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 3 <i>H</i> )
194	キラル 	3-シアノ-N-[(1 <i>S</i> )-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	333.2	E: 0.97 F: 0.97	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.94 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1 <i>H</i> ), 8.43 (s, 2 <i>H</i> ), 8.16 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 2 <i>H</i> ), 7.89 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 <i>H</i> ), 7.44 - 7.37 (m, 2 <i>H</i> ), 7.34 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 2 <i>H</i> ), 7.28 - 7.21 (m, 1 <i>H</i> ), 5.14 - 5.01 (m, 2 <i>H</i> ), 3.82 - 3.61 (m, 2 <i>H</i> )

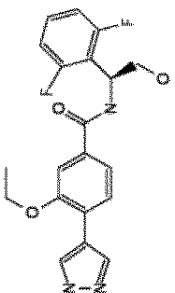
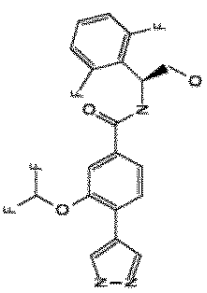
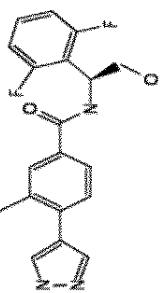
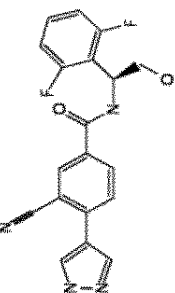
10

20

30

40

【表 6 - 3 0】

195	キラル 	<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-3-エトキシ-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	388.3	E: 1.17 F: 1.20	(500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.67 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 8.15 (br. s., 2H), 7.73 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.40 - 7.28 (m, 1H), 7.05 (t, <i>J</i> =8.1 Hz, 2H), 5.38 (q, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 4.18 (q, <i>J</i> =7.1 Hz, 2H), 3.97 - 3.86 (m, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 1.46 (t, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H), 1.31 - 1.23 (m, 1H)
196	キラル 	3-(ジフルオロオロメトキシ)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	410.3	E: 1.20 F: 1.21	(500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.82 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 8.13 (br. s., 2H), 7.89 - 7.84 (m, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 7.05 (t, <i>J</i> =8.1 Hz, 2H), 5.38 (q, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 1H)
197	キラル 	<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-3-メチル-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	358.1	E: 1.08 F: 1.10	(500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.62 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.34 (q, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 7.04 (t, <i>J</i> =8.2 Hz, 2H), 5.37 (q, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 3.89 (dd, <i>J</i> =10.9, 7.6 Hz, 1H), 3.77 (dd, <i>J</i> =10.8, 6.7 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H)
198	キラル 	3-シアノ- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	369.1	E: 0.99 F: 0.99	(500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.98 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (br. s., 2H), 8.12 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 1H), 7.05 (t, <i>J</i> =8.2 Hz, 2H), 5.38 (q, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.84 (m, 1H), 3.77 (dd, <i>J</i> =10.6, 6.9 Hz, 1H)

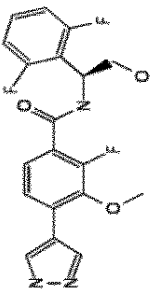
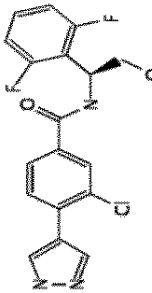
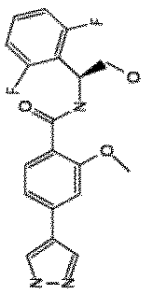
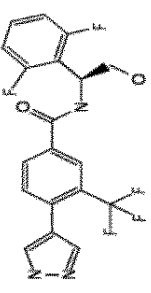
10

20

30

40

【表 6 - 3 1】

199	キラル 	<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-2-フルオロ-3-メトキシ-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	392.1	E: 1.17 F: 1.20	(500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.50 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 8.24 (br. s., 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.53 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.37 (q, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.08 (t, <i>J</i> =8.2 Hz, 2H), 5.41 (q, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 5.19 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 - 3.66 (m, 1H)
200	キラル 	3-クロロ- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	378.0	A: 4.93 B: 4.50	(400MHz, メタノール- <i>d</i> <sub>4</sub> ) 8.78 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.97 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> =8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 1H), 7.03 - 6.91 (m, 2H), 5.66 - 5.55 (m, 1H), 4.05 (dd, <i>J</i> =11.2, 7.9 Hz, 1H), 3.90 (dd, <i>J</i> =11.2, 6.2 Hz, 1H)
201	キラル 	<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-2-メトキシ-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	374.3	E: 1.14 F: 1.16	(500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.78 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 8.21 (br. s., 2H), 7.87 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.11 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 5.63 - 5.50 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.80 - 3.62 (m, 2H)
202	キラル 	<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	412.1	E: 1.27 F: 1.32	(500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 9.05 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 8.05 - 7.69 (m, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 1H), 7.05 (t, <i>J</i> =8.2 Hz, 2H), 5.45 - 5.33 (m, 1H), 5.19 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 3.99 - 3.87 (m, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 1H)

10

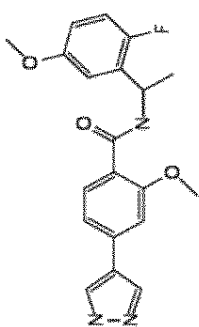
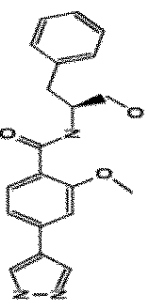
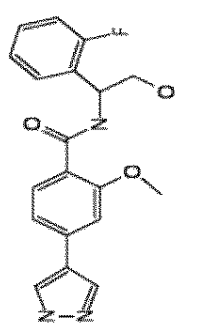
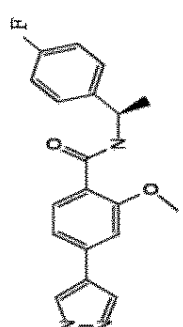
20

30

40



【表 6 - 3 2】

203		<i>N</i> -[1-(2-フルオロ-5-メトキシ-2-メチル-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	370.3	E: 1.51 F: 1.52	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.56 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 8.29 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.67 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.11 (t, <i>J</i> =9.6 Hz, 1H), 7.00 (br. s., 1H), 6.87 - 6.78 (m, 1H), 5.30 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.43 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 3H)
204		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン-2-イル]-2-メチル-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	352.2	E: 1.12 F: 1.15	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.19 (br. s., 2H), 8.07 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 6H), 7.21 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 4.16 (br. s., 1H), 3.95 (s, 3H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 3.39 (br. s., 1H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H)
205		<i>N</i> -[1-(2-フルオロ-5-メトキシ-2-ヒドロキシエチル)-2-メチル-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	356.2	E: 1.08 F: 1.13	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.72 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 8.35 (br. s., 1H), 8.08 (br. s., 1H), 7.79 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 7.24 - 7.13 (m, 2H), 5.39 - 5.27 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.78 - 3.60 (m, 2H)
206		<i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	340.2	E: 1.44 F: 1.49	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.43 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 8.32 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.67 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 5.14 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 3H)

10

20

30

40

【表 6 - 3 3】

207		<i>N</i> -[(2,6-ジフルオロフェニル)メチル]-2-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	344.1	E: 1.33 F: 1.35	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.60 - 8.47 (m, 1H), 8.33 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.39 (q, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.10 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 4.58 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H)
208		<i>N</i> -[3-(ジメチルアミノ)-1-フェニルプロピル]-2-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	379.3	E: 0.93 F: 0.98	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.55 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 5.20 - 5.07 (m, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.16 - 3.07 (m, 2H), 2.79 (br. s., 6H), 2.29 - 2.04 (m, 2H)
209		<i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-3-ヒドロキシ-1-フェニルプロピル]-2-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	352.2	E: 1.11 F: 1.15	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.84 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 8.21 (br. s., 2H), 7.71 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.16 (m, 7H), 5.19 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 4.74 (br. s., 1H), 4.00 (s, 3H), 3.52 - 3.28 (m, 2H), 1.95 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H)
210		<i>N</i> -[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-2-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	360.2	E: 1.56 F: 1.57	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.75 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.19 (br. s., 2H), 7.79 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> =8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.23 (td, <i>J</i> =8.6, 2.4 Hz, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> =5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H)

10

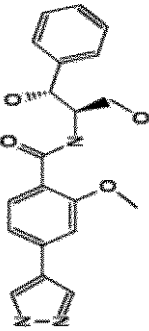
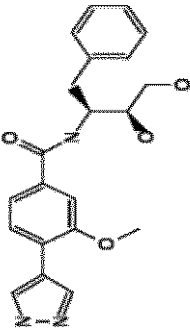
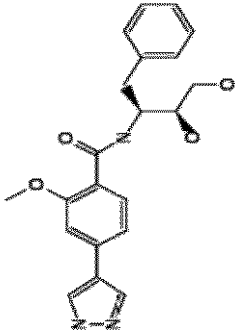
20

30

40



【表 6 - 3 5】

215	キラル 	<i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-1,3-ジヒドロ キシ-1-フェニルプロパ ン-2-イル]-2-メトキシ- 4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イ ル)ベンズアミド	368.1	E: 0.87 F: 0.89	(500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.40 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 8.18 (br. s., 2H), 7.81 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 3H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 5.05 (br. s., 1H), 4.05 (s, 4H), 3.56 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 1H), 3.49 (br. s., 1H)
216	キラル 	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-3,4-ジヒドロ キシ-1-フェニルブタン- 2-イル]-3-メトキシ-4- (1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル) ベンズアミド	382.2	E: 0.93 F: 0.96	(500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.21 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 8.20 (br. s., 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.68 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 5.00 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 4.60 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 4.26 - 4.05 (m, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 3.11 (d, <i>J</i> =11.1 Hz, 1H), 2.87 - 2.78 (m, 1H)
217	キラル 	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-3,4-ジヒドロ キシ-1-フェニルブタン- 2-イル]-2-メトキシ-4- (1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル) ベンズアミド	382.3	E: 1.05 F: 1.00	(500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.22 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 8.39 - 7.91 (br, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 6H), 7.15 (d, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H), 4.32 - 4.19 (m, 1H), 4.02 (br. s., 3H), 3.89 (s, 2H), 3.55 (d, <i>J</i> =4.7 Hz, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 2H), 2.98 (dd, <i>J</i> =13.6, 3.9 Hz, 1H), 2.81 - 2.67 (m, 1H)

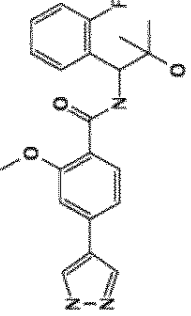
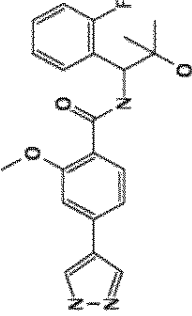
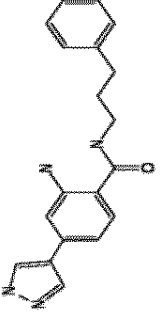
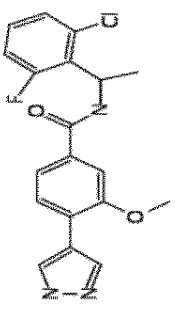
10

20

30

40

【表 6 - 3 6】

218		N-[1-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-2-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	384.0	A: 10.30 B: 9.28	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13.05 (br. s., 1H), 8.96 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.35 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.81 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 5.20 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)
219		N-[1-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-2-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	384.1	A: 10.30 B: 9.28	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13.05 (br. s., 1H), 8.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.35 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.81 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 7.21 - 7.10 (m, 2H), 5.20 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)
220		2-アミノ-N-(3-フェニルプロピル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	321.2	E: 1.29 F: 1.40	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.19 (t, J=5.4 Hz, 1H), 8.10 (br. s., 1H), 7.84 (br. s., 1H), 7.46 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.78 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 3.55 (br. s., 1H), 3.22 (q, J=6.5 Hz, 2H), 2.61 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.80 (q, J=7.3 Hz, 2H)
221		N-[1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)エチル]-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	374.1	E: 1.46 F: 1.50	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.89 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.71 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.36 - 7.23 (m, 2H), 7.20 - 7.10 (m, 1H), 5.52 (q, J=6.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.57 (d, J=7.1 Hz, 3H)

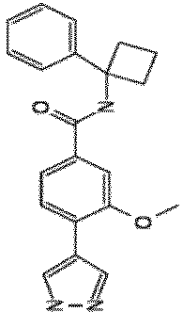
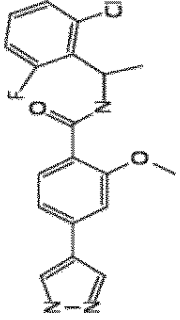
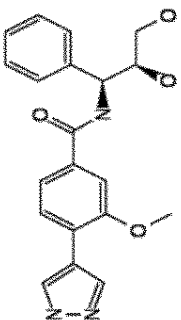
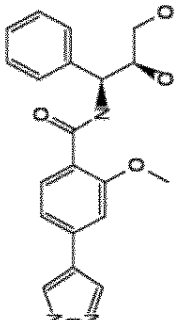
10

20

30

40

【表 6 - 3 7】

222		3-メトキシ-N-(1-フェニ ルシクロブチル)-4-(1H- ピラゾール-4-イル)ベン ズアミド	348.3	E: 1.55 F: 1.47	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.00 (s, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.72 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 4H), 7.33 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.24 - 7.14 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.69 - 2.59 (m, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 2H), 2.04 (dd, J=9.8, 4.7 Hz, 1H), 1.93 - 1.79 (m, 1H)
223		N-[1-(2-クロロ-6-フル オロフェニル)エチル]- 2-メトキシ-4-(1H-ピラ ゾール-4-イル)ベンズア ミド	374.1	E: 1.71 F: 1.72	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.83 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.85 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.21 (m, 5H), 5.79 (q, J=7.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.53 (d, J=7.3 Hz, 3H)
224		N-[(1S,2S)-2,3-ジヒドロ キシ-1-フェニルプロピ ル]-3-メトキシ-4-(1H- ピラゾール-4-イル)ベン ズアミド	368.1	E: 1.04 F: 1.06	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.69 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.74 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.42 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.31 (t, J=7.3 Hz, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 5.11 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.93 (d, J=5.2 Hz, 1H), 4.87 - 4.76 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 3.46 - 3.33 (m, 2H)
225		N-[(1S,2S)-2,3-ジヒドロ キシ-1-フェニルプロピ ル]-2-メトキシ-4-(1H- ピラゾール-4-イル)ベン ズアミド	368.2	E: 1.06 F: 1.08	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.18 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.32 (br. s., 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.83 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 3H), 7.34 - 7.27 (m, 3H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 5.17 (dd, J=8.1, 4.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.86 - 3.74 (m, 1H), 3.24 (br. s., 2H)

10

20

30

40

【表 6 - 3 8】

226		N-[1-(2,6-ジフルオロフェ ニル) エチル]-2-メト キシ-4-(1H-ピラゾール- 4-イル)ピリジンアミド	358.2	E: 1.58 F: 1.60	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.71 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.83 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.12 (t, <i>J</i> =8.1 Hz, 2H), 5.59 (q, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.53 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H)
227		N-[1-(2,6-ジフルオロフェ ニル) エチル]-2-メト キシ-4-(1H-ピラゾール- 4-イル)ピリジンアミド	358.2	E: 1.58 F: 1.61	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.72 (br. s., 1H), 8.34 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.83 (br. s., 1H), 7.51 - 7.22 (m, 3H), 7.12 (br. s., 2H), 5.59 (br. s., 1H), 4.03 (br. s., 3H), 1.53 (br. s., 4H)
228		N-[1-(2-フルオロ-5-メ トキシフェニル)エチ ル]-2-メトキシ-4-(1H- ピラゾール-4-イル)ピ リジンアミド	370.0	A: 7.32 B: 6.58	(400MHz, クロロホルム-d) 8.55 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 8.18 (br. s., 1H), 7.89 (br. s., 2H), 7.18 (br. s., 1H), 7.06 (br. s., 1H), 6.97 (t, <i>J</i> =9.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, <i>J</i> =5.7, 2.9 Hz, 1H), 6.72 (dt, <i>J</i> =8.7, 3.3 Hz, 1H), 5.54 - 5.33 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.58 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 3H)
229		N-[1-(2-フルオロ-5-メ トキシフェニル)エチ ル]-2-メトキシ-4-(1H- ピラゾール-4-イル)ピ リジンアミド	370.0	A: 7.11 B: 6.31	(400MHz, クロロホルム-d) 8.55 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 7.17 (br. s., 1H), 8.50-7.10 (br. s., 2H), 7.14 (br. s., 1H), 7.05 (br. s., 1H), 7.01 - 6.92 (m, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> =5.4, 2.8 Hz, 1H), 6.72 (dt, <i>J</i> =8.7, 3.3 Hz, 1H), 5.43 (br. s., 1H), 4.02 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.57 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H)

10

20

30

40

【表 6 - 3 9】

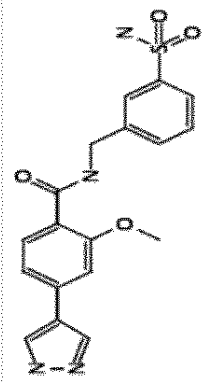
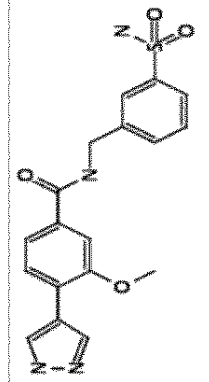
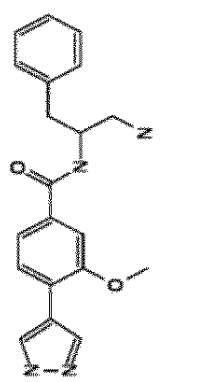
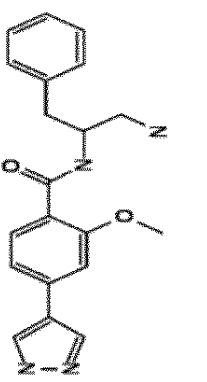
230		2-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3-メロファモイルフェニル)メチル]ベンズアミド	387.1	E: 1.04 F: 1.06	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.78 (t, J=6.0 Hz, 1H), 8.19 (br. s., 2H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.35 (s, 3H), 7.30 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.58 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H)
231		3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(3-メロファモイルフェニル)メチル]ベンズアミド	387.2	E: 0.90 F: 0.84	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.18 (t, J=5.7 Hz, 1H), 8.28 (br. s., 1H), 8.14 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 4H), 7.38 (s, 2H), 4.57 (d, J=5.7 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H)
232		N-(1-アミノ-3-プロパニル)-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	351.2	E: 1.04 F: 1.03	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.37 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.73 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.34 - 7.24 (m, 4H), 7.21 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J=5.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.07 - 2.96 (m, 2H), 2.91 (d, J=7.0 Hz, 2H)
233		N-(1-アミノ-3-プロパニル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	351.2	E: 1.07 F: 1.06	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.32 (br. s., 1H), 8.07 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 3H), 7.30 - 7.25 (m, 4H), 7.24 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.46 (br. s., 1H), 3.94 (s, 3H), 3.08 - 3.00 (m, 2H), 2.99 - 2.62 (m, 4H)

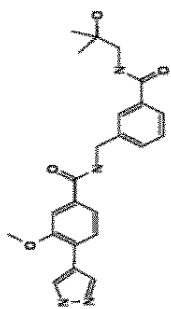
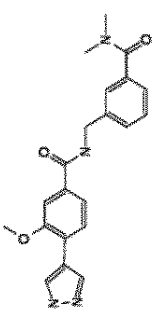
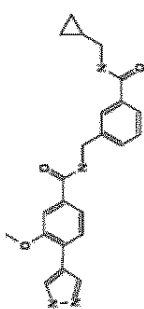


表 5 に列挙される化合物は、記載されるか、または商業的供給源より購入される適切な中間体を用いて、実施例 64 の記載と同様の操作に従って調製された。実施例 64 に記載される以外の、HATU、T<sub>3</sub>P、BOP、PyBop、EDC/HOBtなどの他のカップリング試薬を用いることができた。

【0319】

【表 7 - 1】

表 5

実施例 番号	構造式	IUPAC 名称	LCMS [M+H] <sup>+</sup>	HPLC 法 RT (分)	<sup>1</sup> H NMR (δ, ppm)
234		N-({3-[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)カルバモイル] フェニル}メチル)-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	423.3	E: 1.13 F: 1.14	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.98 (br. s., 1H), 9.08 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.29 - 8.15 (m, 2H), 8.05 (br. s., 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 4.60 - 4.53 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.26 (d, J=6.1 Hz, 2H), 1.11 (s, 6H)
235		N-({3-((ジメチルカルバモイル)フェニル)フェニル}メチル)-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	379.2	E: 1.16 F: 1.18	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.98 (br. s., 1H), 9.07 (t, J=6.1 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J=4.7 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (t, J=4.3 Hz, 1H), 4.54 (d, J=6.1 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.98 (br. s., 3H), 2.91 (br. s., 1H)
236		N-({3-[(シクロプロピル)カルバモイル]フェニル}メチル)-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	405.3	E: 1.29 F: 1.32	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.97 (br. s., 1H), 9.06 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.53 (t, J=5.5 Hz, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 4.54 (d, J=6.1 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.13 (t, J=6.3 Hz, 2H), 1.07 - 0.97 (m, 1H), 0.46 - 0.38 (m, 2H), 0.26 - 0.18 (m, 2H)

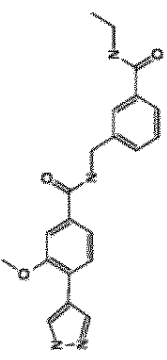
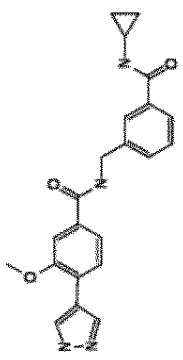
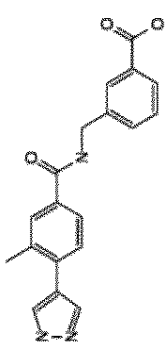
10

20

30

40

【表 7 - 2】

237		<i>N</i> -{[3-(エチルカルバモイル) フェニル]メチル}-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	379.2	E: 1.18 F: 1.19	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.99 (br. s., 1H), 9.07 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.46 (t, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 8.20 (br. s., 1H), 8.09 (br. s., 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 4.55 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 1.13 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H)
238		<i>N</i> -{[3-(シクロプロピルカルバモイル) フェニル]メチル}-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	391.3	E: 1.18 F: 1.22	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.99 (br. s., 1H), 9.08 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> =3.9 Hz, 1H), 8.30 - 7.99 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 4.54 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.85 (tq, <i>J</i> =7.4, 3.9 Hz, 1H), 0.73 - 0.67 (m, 2H), 0.61 - 0.54 (m, 2H)
239		3-([3-メチル-4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド)メチル安息香酸	336.1	E: 1.10 F: 0.88	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13.01 (br. s., 2H), 9.06 (br. s., 1H), 8.00 - 7.90 (m, 3H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 4.55 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H)

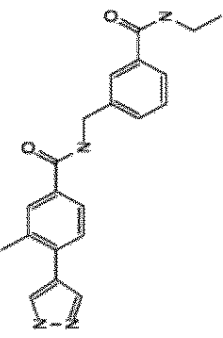
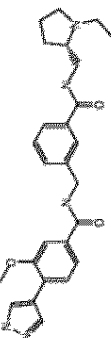
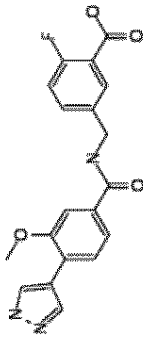
10

20

30

40

【表 7 - 3】

240		<i>N</i> -{3-(4-エチルカルバモイル)フェニル}メチル}-3-メチル-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	363.2	E: 1.10 F: 1.14	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.02 (br. s., 1H), 8.46 (br. s., 1H), 7.95 (br. s., 2H), 7.82 (br. s., 2H), 7.73 (dd, <i>J</i> =14.0, 8.3 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 4.54 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 2H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.13 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H)
241	 キラル	<i>N</i> -{3-({(2 <i>S</i> )-1-エチルピロリジン-2-イル}メチル}カルバモイル)フェニル}メチル}-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	462.3	E: 1.04 F: 1.05	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.94 (br. s., 1H), 9.08 (br. s., 1H), 8.37 (br. s., 1H), 8.15 (br. s., 2H), 7.82 (br. s., 1H), 7.75 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 4.56 (d, <i>J</i> =4.7 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.46 - 3.42 (m, 1H), 3.16 - 3.02 (m, 2H), 2.88 (br. s., 1H), 2.66 (br. s., 1H), 2.34 (br. s., 1H), 2.19 (br. s., 1H), 1.81 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 1.66 (br. s., 3H), 1.06 (t, <i>J</i> =6.5 Hz, 3H)
242		2-フルオロ-5-({3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル}ホルムアミド)メチル)安息香酸	370.1	E: 1.13 F: 0.88	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13.09 (br. s., 2H), 9.08 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.83 (dd, <i>J</i> =7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> =10.6, 8.7 Hz, 1H), 4.50 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H)

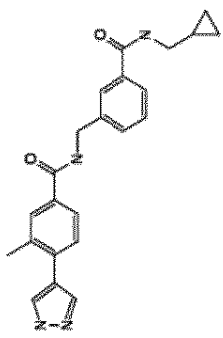
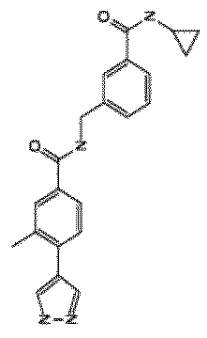
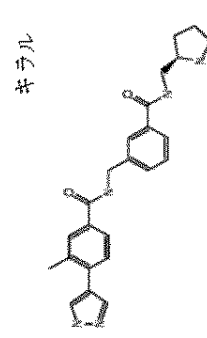
10

20

30

40

【表 7 - 4】

243		<i>N</i> -{3-[(シクロプロピル)カルバモイル]フェニル}-3-メチル-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	389.3	E: 1.29 F: 1.30	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.84 (br. s., 1H), 8.79 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.32 (t, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 7.84 (br. s., 1H), 7.64 - 7.55 (m, 3H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 4.31 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 2.92 (t, <i>J</i> =6.2 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 0.89 - 0.74 (m, 1H), 0.25 - 0.16 (m, 2H), 0.05 - 0.04 (m, 2H)
244		<i>N</i> -{3-[(シクロプロピル)カルバモイル]フェニル}-3-メチル-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	375.2	E: 0.98 F: 1.20	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13.09 (br. s., 1H), 9.04 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> =3.9 Hz, 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.95 - 7.83 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 2.84 (tq, <i>J</i> =7.5, 3.8 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 0.73 - 0.66 (m, 2H), 0.60 - 0.54 (m, 2H)
245		3-メチル-4-(1H-ピラゾール-4-イル)- <i>N</i> -[(3-{[(2 <i>R</i> )-ピロリジン-2-イルメチル]カルバモイル}フェニル)メチル]ベンズアミド	418.2	E: 1.33 F: 1.00	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.06 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 8.66 - 8.56 (m, 1H), 7.96 (br. s., 2H), 7.82 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 4.54 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 3.75 - 3.18 (m, 3H), 3.01 - 2.94 (m, 1H), 2.91 - 2.84 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.88 - 1.64 (m, 3H), 1.53 - 1.42 (m, 1H)

10

20

30

40

【表 7 - 5】

246		3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)-N-([3-((4H,5H,6H,7H-[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルバモイル)フェニル]メチル)ベンズアミド	489.2	A: 4.13 B: 4.40	(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) 8.16 - 8.11 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.60 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.04 (t, J=6.2 Hz, 2H)
247		3-メトキシ-N-([3-((4-メチル-4H,5H,6H,7H-[1,3]チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルバモイル)フェニル]メチル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	503.3	E: 0.88 F: 1.04	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.15 (t, J=5.7 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 2H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.49 (m, 4H), 4.58 (d, J=5.4 Hz, 2H), 4.35 (br. s., 2H), 3.94 (s, 3H), 2.96 (br. s., 2H), 2.89 (br. s., 3H), 1.38 - 1.05 (m, 2H)
248		3-メトキシ-N-([3-((1-メチルピペリジン-4-イル)カルバモイル)フェニル]メチル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	448.3	E: 0.81 F: 0.75	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.10 (t, J=5.7 Hz, 1H), 8.31 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (dd, J=11.9, 7.9 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 4.54 (d, J=5.7 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (br. s., 1H), 2.90 (br. s., 2H), 2.29 (br. s., 3H), 2.19 (br. s., 2H), 1.80 (d, J=12.1 Hz, 2H), 1.69 - 1.56 (m, 2H)

10

20

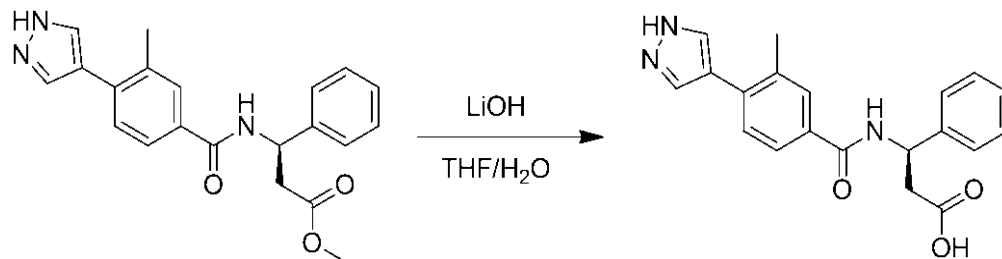
30

40



実施例 251 : (3R) - 3 - { [ 3 - メチル - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) フェニル ] ホルムアミド } - 3 - フェニルプロパン酸

【化 84】



10

【0321】

実施例 155 (0.35 g、0.96 ミリモル) の THF (7 mL) および水 (3 mL) 中溶液に、LiOH (0.12 g、4.8 ミリモル) を添加した。反応液をアルゴン下において室温で 2 時間攪拌した。溶媒を除去した。逆相 HPLC に付して精製し、実施例 251 (0.32 g、95%) を白色固形物として得た。

【0322】

LC-MS (ESI)  $m/z$  : 350.2 [M+H]<sup>+</sup> ;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 12.71 (br. s., 2H)、8.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.94 (br. s., 2H)、7.76 (s, 1H)、7.73 - 7.66 (m, 1H)、7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.43 (d, J = 7.4 Hz, 2H)、7.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H)、7.28 - 7.22 (m, 1H)、5.51 - 5.41 (m, 1H)、2.96 - 2.88 (m, 1H)、2.84 - 2.77 (m, 1H)、2.45 (s, 3H) ;

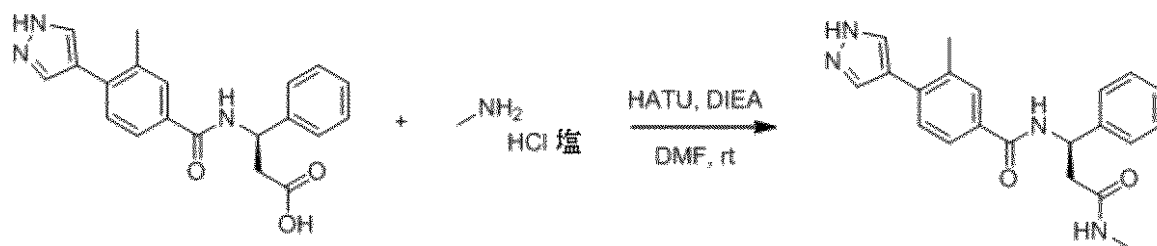
20

HPLC 分析 RT = 1.20 分 (方法 E)、0.95 分 (方法 F)

【0323】

実施例 252 : (3R) - N - メチル - 3 - { [ 3 - メチル - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) フェニル ] ホルムアミド } - 3 - フェニルプロパンアミド

【化 85】



30

【0324】

実施例 251 (25 mg、0.072 ミリモル) の DMF (1.5 mL) 中溶液に、メチルアミン・HCl 塩 (7.3 mg、0.11 ミリモル)、DIEA (0.062 mL、0.36 ミリモル) および HATU (33 mg、0.086 ミリモル) を室温にて添加した。反応液をアルゴン下において室温で 4 時間攪拌した。逆相 HPLC に付して精製し、実施例 252 (12 mg、32%) を白色固形物として得た。

40

【0325】

LC-MS (ESI)  $m/z$  : 362.2 [M+H]<sup>+</sup> ;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 13.04 (br. s., 1H)、8.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.97 (s, 2H)、7.81 (d, J = 4.4 Hz, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.71 - 7.66 (m, 1H)、7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.42 - 7.37 (m, 2H)、7.33 (t, J = 7.6 Hz, 2H)、7.26 - 7.20 (m, 1H)、5.45 (q, J = 7.4 Hz, 1H)、2.73 - 2.62 (m, 2H)、2.54 (d, J = 4.4 Hz, 3H)、2.45 (s, 3H) ;

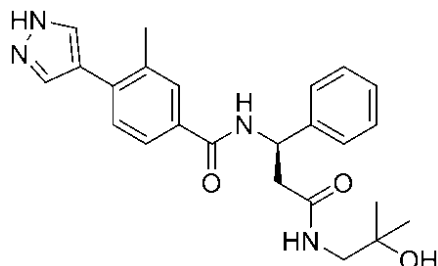
50

HPLC分析 RT = 1.13分(方法E)、1.13分(方法F)

【0326】

実施例253: (3R)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-{[3-メチル-4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド}-3-フェニルプロパンアミド

【化86】



10

【0327】

実施例253は、1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オールとカップリングさせることで、実施例252の記載と同様の操作に従って合成された。

【0328】

LC-MS(ESI) m/z: 421.1 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR(500MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 13.07(br.s., 1H)、8.81(d, J=8.3Hz, 1H)、8.08(br.s., 1H)、7.83(br.s., 1H)、7.79-7.75(m, 1H)、7.74(s, 1H)、7.68(d, J=8.0Hz, 1H)、7.51(d, J=8.0Hz, 1H)、7.41(d, J=7.4Hz, 2H)、7.32(t, J=7.6Hz, 2H)、7.26-7.21(m, 1H)、5.49-5.39(m, 1H)、4.39(s, 1H)、3.07-2.96(m, 2H)、2.83-2.74(m, 1H)、2.74-2.67(m, 1H)、2.45(s, 3H)、0.96(s, 6H);

20

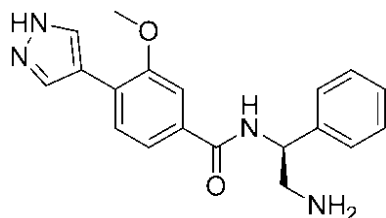
HPLC分析 RT = 1.11分(方法E)、1.14分(方法F)

【0329】

実施例254: N-[(1S)-2-アミノ-1-フェニルエチル]-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド

30

【化87】

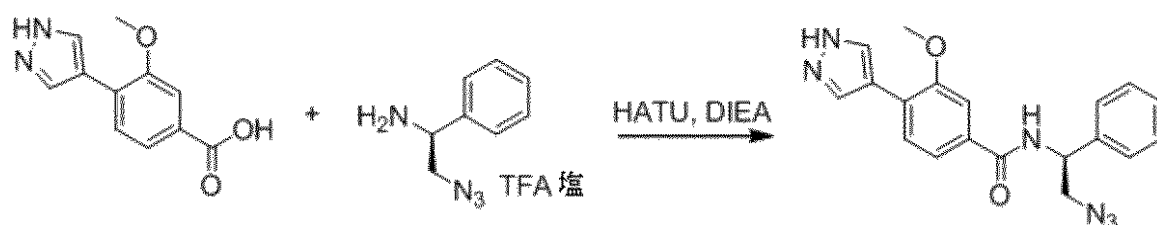


【0330】

実施例254A: (S)-N-(2-アジド-1-フェニルエチル)-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド

40

【化88】



50



## 【0331】

中間体 1 (30 mg、0.14 ミリモル) の DMF (1 mL) 中溶液に、中間体 8 (38 mg、0.14 ミリモル)、DIEA (0.12 mL、0.69 ミリモル) および HATU (63 mg、0.17 ミリモル) を室温で添加した。反応液をアルゴン下において室温で 1.5 時間攪拌した。粗生成物を逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 254A (44 mg、67%) を白色固形物として得た。

## 【0332】

LC-MS (ESI)  $m/z$ : 363.1  $[M+H]^+$ ;

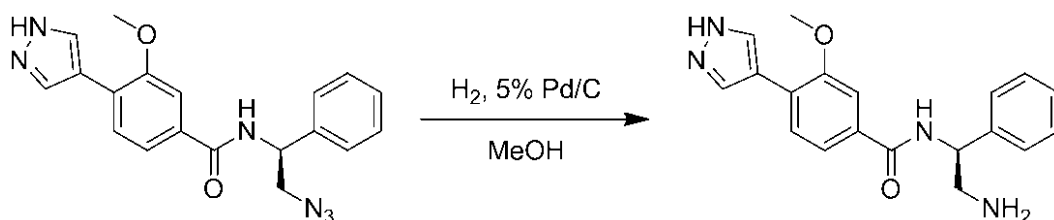
$^1H$  NMR (400 MHz、メタノール- $d_4$ ) 8.17 (s, 2H)、7.72 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H)、7.55 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H)、7.52 (dd,  $J = 7.9$ 、1.8 Hz, 1H)、7.47 - 7.42 (m, 2H)、7.41 - 7.34 (m, 2H)、7.33 - 7.26 (m, 1H)、5.38 (dd,  $J = 9.0$ 、5.3 Hz, 1H)、4.00 (s, 3H)、3.81 - 3.73 (m, 1H)、3.72 - 3.64 (m, 1H)

10

## 【0333】

実施例 254:

## 【化89】



20

## 【0334】

実施例 254A (44 mg、0.092 ミリモル) の MeOH 中溶液に、触媒量の 5% Pd/C を添加した。反応液を水素バルーン下において室温で 2 時間攪拌した。触媒を濾過し、溶媒を除去して実施例 254 (32 mg、98%) を白色固形物として得た。

## 【0335】

LC-MS (ESI)  $m/z$ : 337.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) 12.99 (br. s., 1H)、8.78 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H)、8.14 (br. s., 2H)、7.75 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H)、7.58 (dd,  $J = 7.9$ 、1.5 Hz, 1H)、7.54 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H)、7.44 - 7.34 (m, 4H)、7.31 - 7.24 (m, 1H)、5.19 (td,  $J = 8.7$ 、4.8 Hz, 1H)、3.94 (s, 3H)、3.19 - 3.05 (m, 2H);

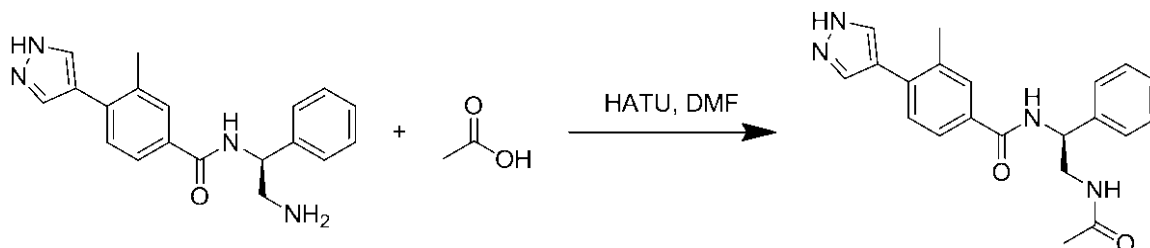
30

HPLC 分析 RT = 6.45 分 (方法 A)、6.94 分 (方法 B)

## 【0336】

実施例 255: N-[(2S)-2-{[3-メチル-4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド}-2-フェニルエチル]アセトアミド

## 【化90】



40

## 【0337】

実施例 256 (10 mg、0.031 ミリモル) の DMF (1 mL) 中溶液に、酢酸 (9.4 mg、0.16 ミリモル)、DIEA (0.055 mL、0.31 ミリモル) および HATU (13 mg、0.034 ミリモル) を室温にて添加した。反応液をアルゴン下にお

50

いて室温で1時間攪拌した。粗生成物を逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例255(7.8 mg、53%)を白色固形物として得た。

【0338】

LC-MS(ESI)  $m/z$ : 363.3  $[M+H]^+$ ;

$^1H$  NMR(500 MHz、DMSO- $d_6$ ) 8.74(d,  $J=5.8$  Hz, 1H)、8.07(br.s., 1H)、7.93(br.s., 2H)、7.77(br.s., 1H)、7.70(d,  $J=6.6$  Hz, 1H)、7.51(d,  $J=6.3$  Hz, 1H)、7.38(br.s., 2H)、7.33(br.s., 2H)、7.24(br.s., 1H)、5.12(br.s., 1H)、3.55-3.38(m, 2H)、2.44(br.s., 3H)、1.80(br.s., 3H);

HPLC分析 RT = 1.12分(方法A)、1.12分(方法B)

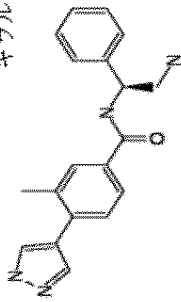
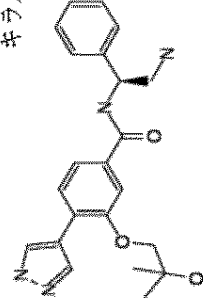
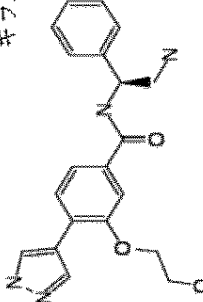
【0339】

表6に列挙される化合物は、記載されるか、または商業的供給源より購入される適切な中間体を用いて、実施例254および実施例255の記載と同様の操作によって調製された。

【0340】

【表 8 - 1】

表 6

実施例 番号	構造式	IUPAC 名称	LCMS [M+H] <sup>+</sup>	HPLC 法 RT (分)	<sup>1</sup> H NMR (δ, ppm)
256	キラル 	<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-2-アミノ-1-フェニルエチル]-3-メチル-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンゼンアミド	321.1	A: 7.08 B: 7.13	(400MHz, メタノール- <i>d</i> <sub>4</sub> ) 7.85 (s, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> =1.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 3H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 5.48 (dd, <i>J</i> =9.8, 5.2 Hz, 1H), 3.52 - 3.39 (m, 2H), 2.48 (s, 3H)
257	キラル 	<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-2-アミノ-1-フェニルエチル]-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンゼンアミド	395.2	E: 0.98 F: 1.03	(500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.90 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 8.29 (s, 2H), 8.08 (br. s., 3H), 7.77 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> =1.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 4H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 5.43 - 5.33 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.39 - 3.21 (m, 2H), 1.29 (s, 6H)
258	キラル 	<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-2-アミノ-1-フェニルエチル]-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンゼンアミド	367.1	E: 0.98 F: 0.73	(500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.85 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 8.25 (br. s., 2H), 7.77 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 4H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 5.12 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 4.17 (t, <i>J</i> =4.5 Hz, 2H), 3.86 (t, <i>J</i> =4.5 Hz, 2H), 3.13 - 2.94 (m, 2H), 1.90 (s, 2H)

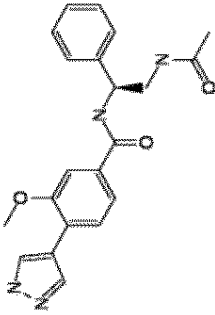
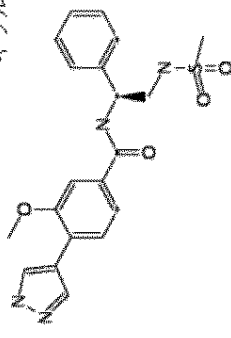
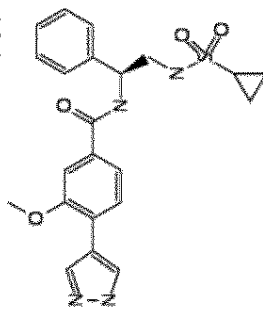
10

20

30

40

【表 8 - 2】

259	キラル 	<i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-2-{[3-メトキシ-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)フェニル]ホルムアミド}-2-フェニルエチル]アセトアミド	379.2	E: 1.16 F: 1.14	(500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 12.99 (br. s., 1H), 8.80 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 8.24 (br. s., 1H), 8.12 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.36 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 5.20 - 5.07 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.57 - 3.44 (m, 2H), 1.83 (s, 3H)
260	キラル 	<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-2-メタンスルホンアミド-1-フェニルエチル]-3-メトキシ-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	415.2	E: 1.17 F: 1.20	(500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 12.99 (br. s., 1H), 8.72 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 8.24 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 2H), 7.38 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 5.27 - 5.17 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.52 - 3.38 (m, 2H), 2.86 (s, 3H)
261	キラル 	<i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-2-シクロプロパンスルホンアミド-1-フェニルエチル]-3-メトキシ-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	441.2	E: 1.31 F: 1.29	(500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.75 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.08 (br. s., 1H), 7.76 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 3H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 5.28 - 5.18 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 3.43 (dd, <i>J</i> =13.3, 6.9 Hz, 1H), 0.99 - 0.84 (m, 4H)

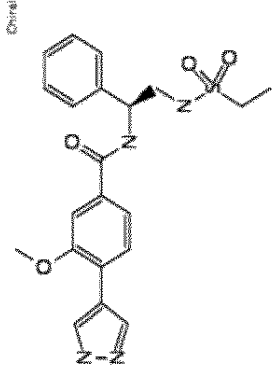
10

20

30

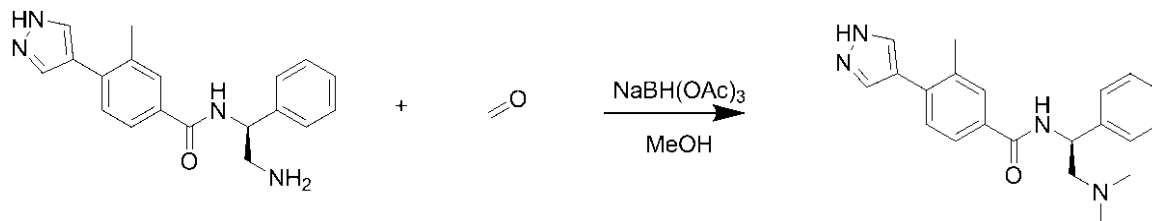
40

【表 8 - 3】

262		N-[(1S)-2-エタンスルホンアミド-1-フェニルエチル]-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	429.2	E: 1.24 F: 1.25	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.74 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.75 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 3H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 5.23 - 5.12 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 3.07 - 2.84 (m, 2H), 1.13 (t, J=7.2 Hz, 3H)
-----	-------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------	-------	--------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

実施例 263 : N - [ ( 1 S ) - 2 - ( ジメチルアミノ ) - 1 - フェニルエチル ] - 3 -  
メチル - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド

【化 9 1】



【 0 3 4 2 】

10

実施例 256 ( 10 mg、0.047 ミリモル ) の MeOH ( 1 mL ) 中溶液に、パラホルムアルデヒド ( 3.0 mg、0.10 ミリモル ) および NaBH ( OAc ) 3 ( 10 mg、0.047 ミリモル ) を室温にて添加した。反応液をアルゴン下において室温で 5 時間攪拌した。反応液を濾過し、粗生成物を逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 263 ( 4.3 mg、38% ) を白色固形物として得た。

【 0 3 4 3 】

LC - MS ( ESI ) m / z : 349.3 [ M + H ] <sup>+</sup> ;

<sup>1</sup> H NMR ( 500 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) 9.27 ( br. s., 1 H )、8.98 ( br. s., 1 H )、7.84 ( br. s., 2 H )、7.79 ( d, J = 6.6 Hz, 1 H )、7.57 ( d, J = 7.4 Hz, 1 H )、7.50 ( br. s., 2 H )、7.42 ( br. s., 2 H )、7.35 ( br. s., 1 H )、5.60 ( br. s., 1 H )、3.64 ( br. s., 1 H )、3.47 ( br. s., 1 H )、2.90 ( d, 6 H )、2.48 ( br. s., 3 H ) ;

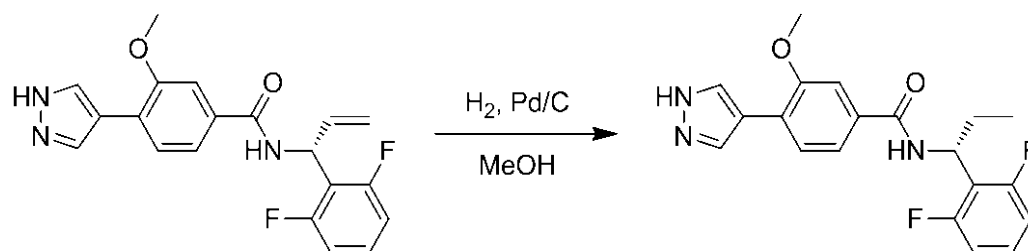
20

HPLC 分析 RT = 1.03 分 ( 方法 E )、1.09 分 ( 方法 F )

【 0 3 4 4 】

実施例 264 : N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 2, 6 - ジフルオロフェニル ) プロピル ] - 3 -  
メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド

【化 9 2】



30

【 0 3 4 5 】

実施例 170 ( 22 mg、0.046 ミリモル ) の MeOH ( 3 mL ) 中溶液に、触媒量の 10% Pd / C を添加した。反応液を水素バルーン下において室温で 1.5 時間攪拌した。触媒を濾過し、溶媒を除去して実施例 264 ( 12 mg、54% ) を白色固形物として得た。

40

【 0 3 4 6 】

LC - MS ( ESI ) m / z : 372.1 [ M + H ] <sup>+</sup> ;

<sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz、メタノール - d<sub>4</sub> ) 8.15 ( br. s., 2 H )、7.68 ( d, J = 7.9 Hz, 1 H )、7.50 ( s, 1 H )、7.46 ( dd, J = 8.0、1.4 Hz, 1 H )、7.35 - 7.24 ( m, 1 H )、7.01 - 6.87 ( m, 2 H )、5.45 - 5.34 ( m, 1 H )、3.98 ( s, 3 H )、2.23 - 2.05 ( m, 1 H )、2.04 - 1.90 ( m, 1 H )、0.99 ( t, J = 7.4 Hz, 3 H ) ;

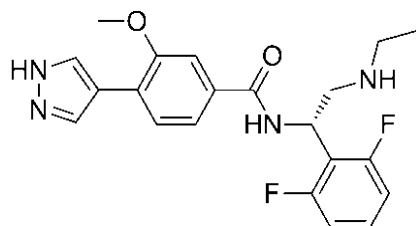
HPLC 分析 RT = 8.23 分 ( 方法 A )、7.27 分 ( 方法 B )

【 0 3 4 7 】

実施例 265 : N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 2, 6 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ( エチルア

50

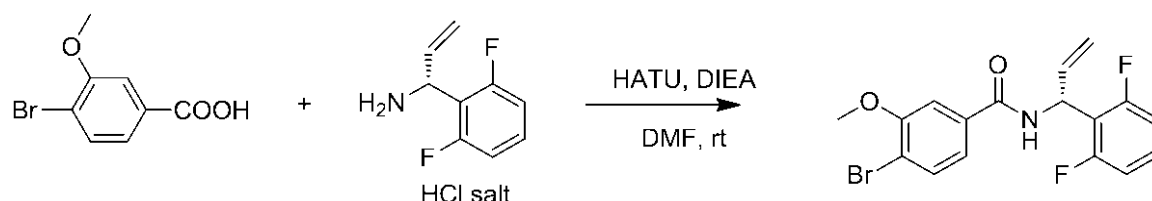
ミノ)エチル]-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド  
【化93】



【0348】

実施例265A: (R)-4-ブromo-N-(1-(2,6-ジフルオロフェニル)ア  
ル)-3-メトキシベンズアミド 10

【化94】



【0349】

4-ブromo-3-メトキシ安息香酸(0.93g、4.0ミリモル)のDMF(10mL) 20  
中溶液に、DIEA(2.1mL、12ミリモル)、中間体11C(0.83g、4.0  
ミリモル)およびHATU(1.7g、4.4ミリモル)を室温にて添加した。反応液をアルゴン下において室温で1時間攪拌した。反応混合液をEtOAcで希釈し、H<sub>2</sub>Oおよび食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物を順相クロマトグラフィーにより精製し、実施例265A(1.5g、96%)を白色固形物として得た。

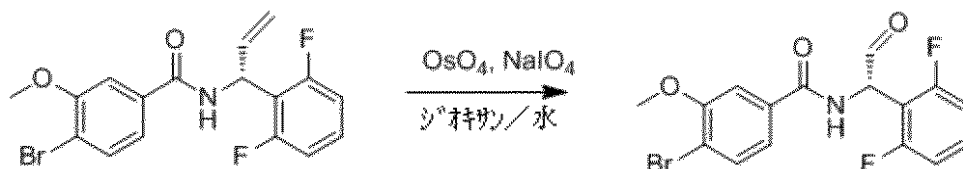
【0350】

LC-MS(ESI)m/z: 382.0/384.0[M+H]<sup>+</sup>;  
<sup>1</sup>H NMR(400MHz、クロロホルム-d) 7.56(d, J=8.1Hz, 1H)、7.44(d, J=2.0Hz, 1H)、7.34-7.20(m, 1H)、7.13 30  
(dd, J=8.0、1.9Hz, 1H)、7.01-6.87(m, 3H)、6.37-6.24(m, 1H)、6.10(ddd, J=16.7、10.6、5.5Hz, 1H)、5.31-5.16(m, 2H)、3.92(s, 3H)

【0351】

実施例265B: (S)-4-ブromo-N-(1-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-  
-オキソエチル)-3-メトキシベンズアミド

【化95】



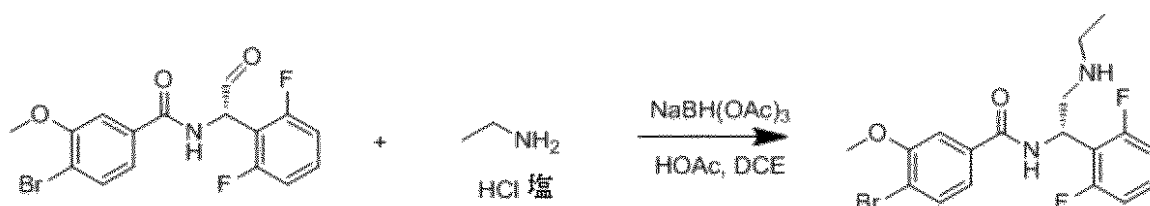
【0352】

実施例265A(0.37g、0.96ミリモル)のジオキサン(10mL)および水(2mL)中溶液に、NaIO<sub>4</sub>(0.61g、2.9ミリモル)および触媒量のOsO<sub>4</sub>(0.20mL、0.019ミリモル)を室温において添加した。反応液をアルゴン下において室温で終夜攪拌した。反応混合液をEtOAcで希釈し、H<sub>2</sub>Oおよび食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して実施例265B(0.37g、100%)を得た。LC-MS(ESI)m/z: 384.1[M+H]<sup>+</sup> 50

## 【0353】

実施例265C: (S)-4-ブromo-N-(1-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-(エチルアミノ)エチル)-3-メトキシベンズアミド

## 【化96】



10

## 【0354】

実施例265B(40mg、0.10ミリモル)のDCE(3mL)中溶液に、エチルアミン・HCl塩(43mg、0.52ミリモル)、HOAc(2滴)およびNaBH(OAc)<sub>3</sub>(66mg、0.31ミリモル)を室温にて添加した。反応液をアルゴン下において室温で4時間攪拌した。溶媒を除去した。該粗生成物を逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例265C(23mg、42%)を白色固形物として得た。

## 【0355】

LC-MS(ESI)m/z: 413.0/415.0[M+H]<sup>+</sup>;

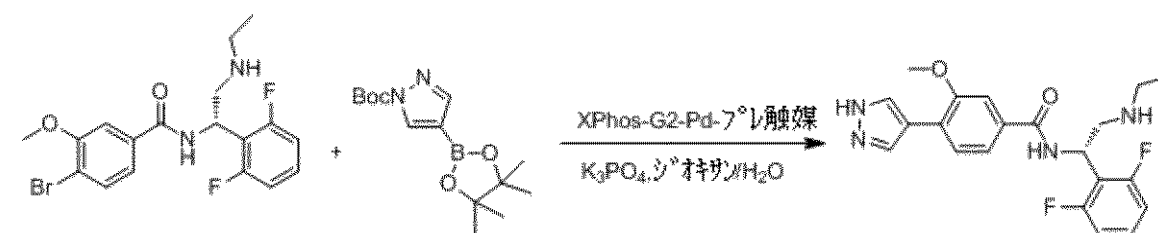
<sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 7.63(d, J=8.1Hz, 1H)、7.50(d, J=2.0Hz, 1H)、7.49-7.40(m, 1H)、7.37(dd, J=8.1、2.0Hz, 1H)、7.14-7.02(m, 2H)、5.92(dd, J=10.1、4.0Hz, 1H)、3.93(s, 3H)、3.86-3.77(m, 1H)、3.52(dd, J=13.1、4.1Hz, 1H)、3.17(q, J=7.4Hz, 2H)、1.35(t, J=7.4Hz, 3H)

20

## 【0356】

実施例265:

## 【化97】



30

## 【0357】

実施例265C(23mg、0.056ミリモル)のジオキサン(2mL)中溶液に、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート(33mg、0.11ミリモル)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(1M、0.28mL、0.28ミリモル)およびXPhos-G2-Pd-PreCat(4.4mg、5.6マイクロモル)を室温において添加した。反応液をアルゴン下において90℃で1時間攪拌した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例265(8.5mg、24%)を白色固形物として得た。

40

## 【0358】

LC-MS(ESI)m/z: 401.2[M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR(500MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 8.91(d, J=7.0Hz, 1H)、8.08(s, 2H)、7.69(d, J=7.9Hz, 1H)、7.55-7.30(m, 3H)、7.07(t, J=8.2Hz, 2H)、5.67(br.s., 1H)、3.93-3.79(m, 3H)、3.68(br.s., 1H)、3.35(br.s., 1H)、3.01(d, J=4.6Hz, 2H)、1.17(t, J=7.0Hz, 3H);

50

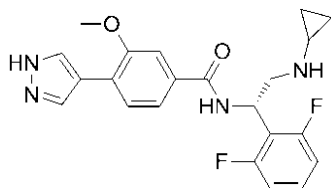


HPLC分析 RT = 1.01分(方法E)、1.19分(方法F)

【0359】

実施例266: N-[(1S)-2-(シクロプロピルアミノ)-1-(2,6-ジフルオロフェニル)エチル]-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド

【化98】



10

【0360】

実施例265Cの工程においてエチルアミン・HCl塩の代わりにシクロプロピルアミンを用いることで、実施例265の記載と同様の操作に従って、実施例266を合成した。

【0361】

LC-MS(ESI)m/z: 413.2[M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.65(d, J=6.7Hz, 1H)、8.11(br.s., 2H)、7.94(s, 1H)、7.71(d, J=7.9Hz, 1H)、7.56-7.43(m, 2H)、7.32(t, J=7.3Hz, 1H)、7.03(t, J=8.1Hz, 2H)、5.54-5.51(m, 1H)、5.59-5.42(m, J=6.7Hz, 1H)、3.92(s, 3H)、3.28-3.18(m, 1H)、2.94(dd, J=12.7, 6.0Hz, 1H)、2.11(br.s., 1H)、0.36(d, J=4.3Hz, 2H)、0.28-0.09(m, 2H);

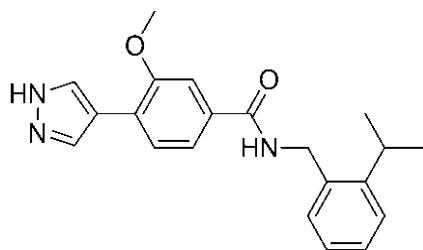
20

HPLC分析 RT=1.04分(方法E)、1.39分(方法F)

【0362】

実施例267: 3-メトキシ-N-{[2-(プロパン-2-イル)フェニル]メチル}-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド

【化99】

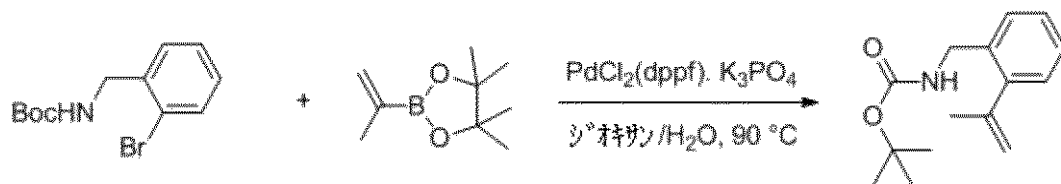


30

【0363】

実施例267A: tert-ブチル 2-(プロパン-1-エン-2-イル)ベンジルカルバマート

【化100】



40

【0364】

tert-ブチル 2-ブロモベンジルカルバマート(0.50g、1.8ミリモル)のジオキサン(8mL)および水(2mL)中溶液に、4,4,5,5-テトラメチル-2-(プロパン-1-エン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(0.49mL、2.6ミリモル)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(0.93g、4.4ミリモル)およびPdCl<sub>2</sub>(dppf)

50

(0.13 g、0.18ミリモル)を室温にて添加した。反応液をアルゴン下において90で2時間攪拌した。該反応混合液をEtOAcで希釈し、H<sub>2</sub>Oおよび食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物を順相クロマトグラフィーにより精製し、実施例267A(0.39 g、89%)を清澄な無色油状物として得た。

【0365】

LC-MS(ESI)m/z: 270.1 [M+Na]<sup>+</sup>;

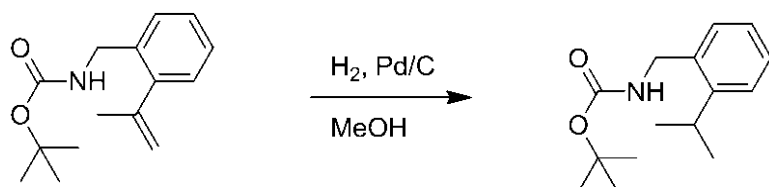
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、クロロホルム-d) 7.37-7.29(m, 1H)、7.29-7.18(m, 2H)、7.16-7.10(m, 1H)、5.22(s, 1H)、4.89-4.81(m, 1H)、4.75(br.s., 1H)、4.34(d, J=5.3 Hz, 2H)、2.08-2.01(m, 3H)、1.45(s, 9H)

10

【0366】

実施例267B: tert-ブチル 2-イソプロピルベンジルカルバマート

【化101】



【0367】

20

実施例267A(65 mg、0.26ミリモル)のMeOH(5 mL)中溶液に、触媒量の10% Pd/Cを添加した。反応液を水素バルーン下において室温で1時間攪拌した。触媒を濾過し、溶媒を除去して実施例267B(64 mg、98%)を白色固形物として得た。

【0368】

LC-MS(ESI)m/z: 272.1 [M+Na]<sup>+</sup>;

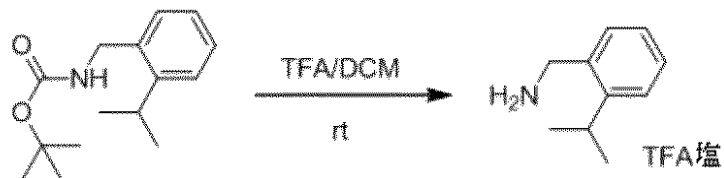
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、クロロホルム-d) 7.33-7.24(m, 2H)、7.24-7.20(m, 1H)、7.17-7.11(m, 1H)、4.67(br.s., 1H)、4.37(d, J=5.3 Hz, 2H)、3.18(dt, J=13.6、6.7 Hz, 1H)、1.46(s, 9H)、1.24(d, J=6.8 Hz, 6H)

30

【0369】

実施例267C: (2-イソプロピルフェニル)メチルアミン・TFA塩

【化102】



【0370】

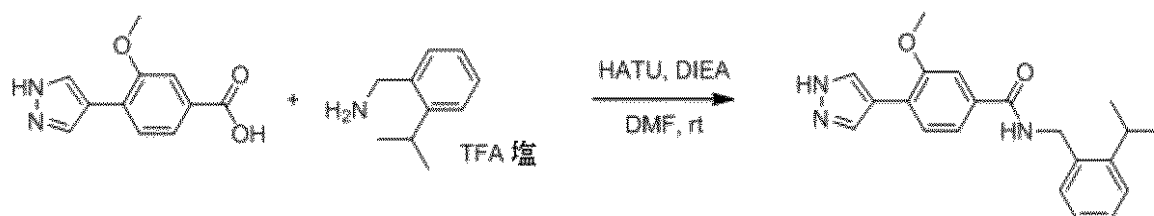
40

実施例267B(64 mg、0.26ミリモル)のDCM(3 mL)中溶液に、TFA(1 mL、13ミリモル)を室温にて添加した。反応液をアルゴン下において室温で1時間攪拌した。溶媒を除去し、実施例267C(68 mg、100%)をオフホワイトの固形物として得た。LC-MS(ESI)m/z: 150.0 [M+H]<sup>+</sup>

【0371】

実施例267:

## 【化 1 0 3】



## 【 0 3 7 2】

中間体 1 (20 mg、0.092 ミリモル) の DMF (2 mL) 中溶液に、実施例 267C (14 mg、0.092 ミリモル)、DIEA (0.080 mL、0.46 ミリモル) および HATU (52 mg、0.14 ミリモル) を室温において添加した。反応液をアルゴン下において室温で 2 時間攪拌した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 267 (17 mg、52%) を白色固形物として得た。

## 【 0 3 7 3】

LC-MS (ESI)  $m/z$ : 350.3  $[M+H]^+$ ;

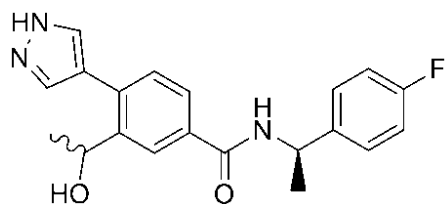
$^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.90 (br. s., 1H)、8.11 (br. s., 2H)、7.71 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H)、7.55 (s, 1H)、7.51 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H)、7.33 - 7.28 (m, 1H)、7.28 - 7.19 (m, 2H)、7.18 - 7.08 (m, 1H)、4.54 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2H)、3.91 (s, 3H)、3.33 - 3.18 (m, 1H)、1.19 (d,  $J = 6.7$  Hz, 6H);

HPLC 分析 RT = 1.62 分 (方法 E)、1.67 分 (方法 F)

## 【 0 3 7 4】

実施例 268、269 および 270: N - ((R) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エチル) - 3 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) ベンズアミド

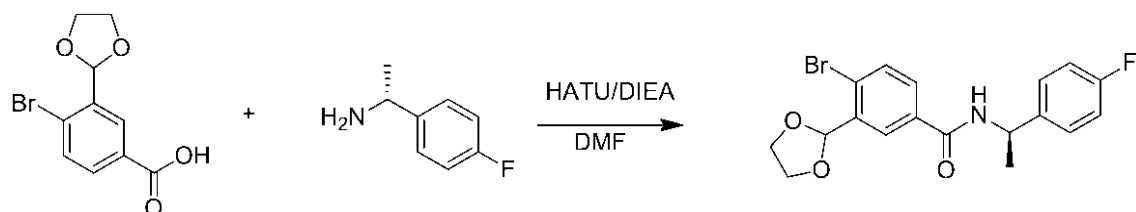
## 【化 1 0 4】



## 【 0 3 7 5】

実施例 268A: (R) - 4 - ブロモ - 3 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - N - (1 - (4 - フルオロフェニル) エチル) ベンズアミド

## 【化 1 0 5】



## 【 0 3 7 6】

4 - ブロモ - 3 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) 安息香酸 (0.30 g、1.1 ミリモル) の DMF (3 mL) 中溶液に、(R) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタナミン (0.18 g、1.3 ミリモル)、HATU (0.49 g、1.3 ミリモル) および DIEA (0.40 mL、2.2 ミリモル) を室温において添加した。反応液をアルゴン下において室温で 4 時間攪拌した。該混合物を EtOAc と水の間に分配した。有機層を  $Na_2S$

O<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して濃縮した。順相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 268A (0.35 g、83%) を泡沫体として得た。

【0377】

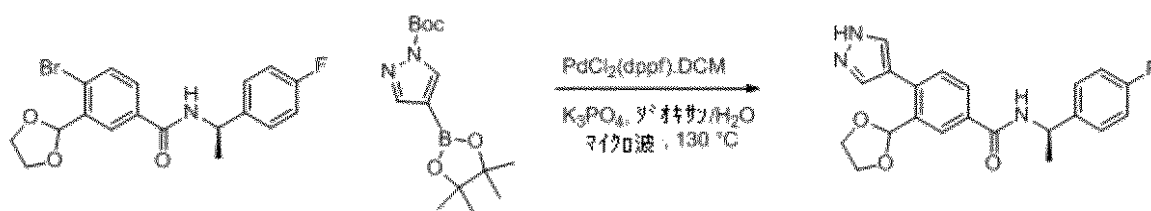
LCMS (ESI) m/z : 394.0 / 396.0 [M+H]<sup>+</sup> ;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) 7.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、7.71 - 7.60 (m, 2H)、7.42 - 7.32 (m, 2H)、7.05 (t, J = 8.7 Hz, 2H)、6.28 (d, J = 6.8 Hz, 1H)、6.09 (s, 1H)、5.40 - 5.20 (m, 1H)、4.24 - 4.17 (m, 2H)、4.12 - 4.04 (m, 2H)、1.61 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

【0378】

実施例 268B : (R) - 3 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - N - (1 - (4 - フルオロフェニル)エチル) - 4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) ベンズアミド

【化106】



【0379】

実施例 268A (0.35 g、0.89 ミリモル) のジオキサン (7 mL) 中溶液に、tert - ブチル 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート (0.37 g、1.2 ミリモル)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.31 g、1.8 ミリモル)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (46 mg、0.062 ミリモル) および水 (1 mL) を室温において添加した。該反応液をN<sub>2</sub>でパージし、次にマイクロ波を用いて130 にて15分間加熱した。該混合物をEtOAcと水の間に分配した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して濃縮した。順相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 268B (0.17 g、49%) を泡沫体として得た。

【0380】

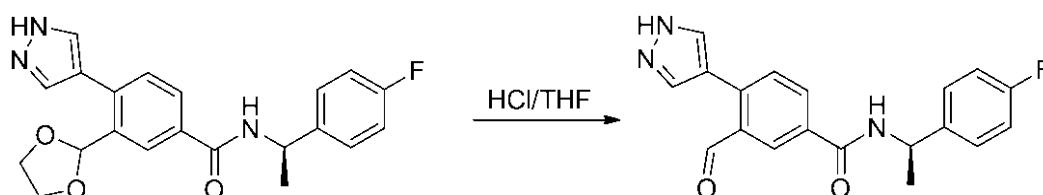
LCMS (ESI) m/z : 382.1 [M+H]<sup>+</sup> ;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) 8.12 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.94 - 7.77 (m, 3H)、7.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.39 - 7.30 (m, 2H)、7.11 - 6.92 (m, 2H)、6.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、5.77 (s, 1H)、5.33 (quin, J = 7.1 Hz, 1H)、4.24 - 4.17 (m, 2H)、4.06 - 3.96 (m, 2H)、1.60 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

【0381】

実施例 268C : (R) - N - (1 - (4 - フルオロフェニル)エチル) - 3 - ホルミル - 4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) ベンズアミド

【化107】



【0382】

実施例 268B (0.17 g、0.44 ミリモル) のTHF (5 mL) 中溶液に、濃HCl (0.30 mL、9.9 ミリモル) を室温にて添加した。反応液をアルゴン下において室

10

20

30

40

50

温で終夜攪拌した。溶媒を除去した。残渣をEtOAcに溶かし、1.5 M水性 $K_2HPO_4$ 、食塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過して濃縮した。順相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例268C(0.13 g、85%)をフィルムとして得た。

【0383】

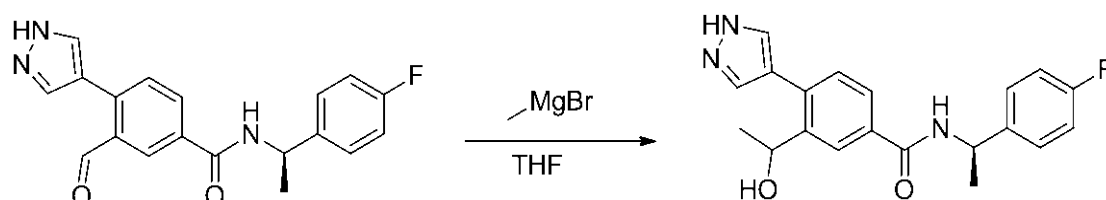
LCMS(ESI)  $m/z$ : 338.1 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、メタノール- $d_4$ ) 10.24(s, 1H)、8.42(d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H)、8.11(dd,  $J$  = 8.1、2.0 Hz, 1H)、7.66(d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H)、7.48 - 7.38(m, 3H)、7.13 - 6.98(m, 3H)、5.27(q,  $J$  = 7.1 Hz, 1H)、1.65 - 1.50(m, 3H)

【0384】

実施例268: N-( (R) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エチル) - 3 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) ベンズアミド

【化108】



【0385】

実施例268C(0.13 g、0.37ミリモル)のTHF(6 mL)中溶液に、臭化メチルマグネシウム(ジエチルエーテル中3.0 M、0.87 mL、2.6ミリモル)を室温にて滴下して加えた。反応液をアルゴン下において室温で40分間攪拌した。さらなる部の臭化メチルマグネシウム(ジエチルエーテル中3.0 M、0.49 mL、1.5ミリモル)を滴下して加えた。反応液をアルゴン下において室温でさらに1時間攪拌し、次にMeOHおよび水性 $NH_4Cl$ でクエンチした。溶媒を除去し、残渣をEtOAcと水の間に分配した。有機層を食塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過して濃縮した。順相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例268(73 mg、53%)をフィルムとして得た。

【0386】

LCMS(ESI)  $m/z$ : 354.2 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、メタノール- $d_4$ ) 8.13(t,  $J$  = 2.1 Hz, 1H)、7.89 - 7.68(m, 3H)、7.53 - 7.36(m, 3H)、7.18 - 6.99(m, 2H)、5.26(dd,  $J$  = 7.0、2.6 Hz, 1H)、5.12(q,  $J$  = 6.5 Hz, 1H)、1.58(d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H)、1.45(d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H)。

HPLC分析 RT = 6.51分(方法A)、5.94分(方法B)

【0387】

実施例269および270:

ラセミ体268(70 mg)をCHIRALPAK(登録商標)AD-H、21 x 250 mm、5  $\mu$ (25% MeOH / 75%  $CO_2$ )でのキラルSFCにより分割し、実施例269(ジアステレオマーA、RT 3.8分、> 99.5% ee)(27 mg、38%)および実施例270(ジアステレオマーB、RT 6.8分、> 99.5% ee)(23 mg、0.065ミリモル、33%)を得た。

【0388】

実施例269: LCMS(ESI)  $m/z$ : 354.1 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、メタノール- $d_4$ ) 8.13(d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H)、7.74(dd,  $J$  = 8.0、1.9 Hz, 3H)、7.49 - 7.37(m, 3H)、7.12 - 7.00(m, 2H)、5.27(q,  $J$  = 7.0 Hz, 1H)、5.16 - 5.07(m, 1H)、1.58(d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H)、1.45(d,  $J$  = 6.4 Hz

10

20

30

40

50

, 3 H) ;

HPLC分析 RT = 6.55分(方法A)および5.93分(方法B)

【0389】

実施例270: LCMS(ESI) m/z : 354.1 [M+H]<sup>+</sup> ;

<sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 8.13(d, J = 1.8 Hz, 1 H)、7.87 - 7.69(m, 3 H)、7.49 - 7.36(m, 3 H)、7.06(t, J = 8.8 Hz, 2 H)、5.26(q, J = 6.8 Hz, 1 H)、5.12(q, J = 6.4 Hz, 1 H)、1.58(d, J = 7.0 Hz, 3 H)、1.45(d, J = 6.4 Hz, 3 H) ;

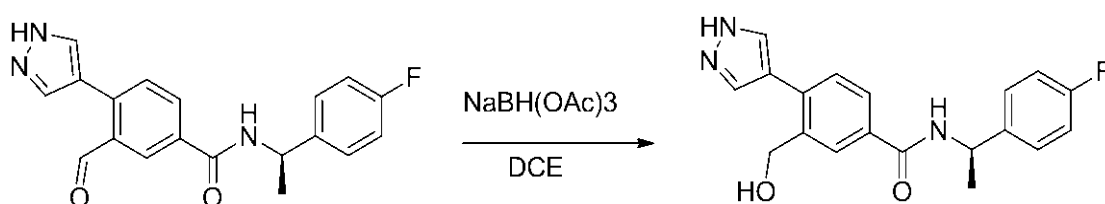
HPLC分析 RT = 6.52分(方法A)、5.91分(方法B)

10

【0390】

実施例271: N-[(1R)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]-3-(ヒドロキシメチル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド

【化109】



20

【0391】

DCE中三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(53%)で還元することにより、実施例268Cから実施例271を調製した。

【0392】

LCMS(ESI) m/z : 340.1 [M+H]<sup>+</sup> ;

<sup>1</sup>H NMR(500MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 8.80(d, J = 7.9 Hz, 1 H)、8.02(s, 1 H)、7.95(s, 2 H)、7.79(d, J = 7.6 Hz, 1 H)、7.52(d, J = 8.2 Hz, 1 H)、7.46 - 7.36(m, 2 H)、7.13(t, J = 8.7 Hz, 2 H)、5.17(t, J = 7.2 Hz, 1 H)、4.55(s, 2 H)、1.47(d, J = 6.7 Hz, 3 H) ;

30

HPLC分析 RT = 1.22分(方法E)、1.19分(方法F)

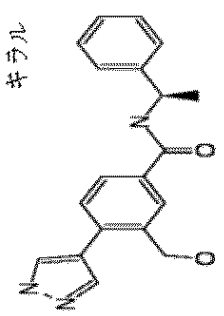
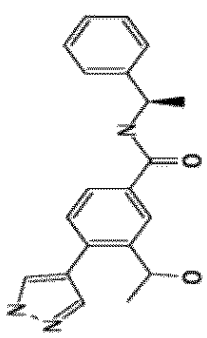
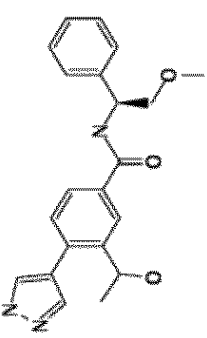
【0393】

表7に列挙される化合物を、実施例268、269、270および271の記載と同様の操作により調製した。

【0394】

【表 9 - 1】

表 7

実施例 番号	構造式	IUPAC 名称	LCMS [M+H] <sup>+</sup>	HPLC 法 RT (分)	<sup>1</sup> H NMR (δ, ppm)
272	 <p>キラル</p>	3-(1-ヒドロキシエチル)-N-[(1R)-1-フェニルエチル]-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	322.2	E: 1.15 F: 1.19	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.83 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.83 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (t, J=7.4 Hz, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 5.21 (t, J=7.3 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 1.51 (d, J=6.9 Hz, 3H)
273		3-(1-ヒドロキシエチル)-N-[(1R)-1-フェニルエチル]-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	336.1	A: 9.67 B: 8.91	(400MHz, クロロホルム-d) 8.00 (s, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 3H), 7.38 - 7.28 (m, 4H), 7.24 - 7.13 (m, 3H), 6.32 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.30 (t, J=7.2 Hz, 1H), 5.07 (q, J=6.4 Hz, 1H), 1.56 (dd, J=6.9, 2.1 Hz, 3H), 1.43 (dd, J=6.5, 1.4 Hz, 3H)
274		3-(1-ヒドロキシエチル)-N-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	366.1	A: 5.91 B: 5.41	(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) 8.16 (t, J=2.2 Hz, 1H), 7.77 (dt, J=8.0, 1.8 Hz, 3H), 7.47 - 7.31 (m, 5H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 5.38 (dt, J=8.4, 4.5 Hz, 1H), 5.13 (q, J=6.4 Hz, 1H), 3.86 - 3.66 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 1.46 (d, J=6.6 Hz, 3H)

10

20

30

40

【表 9 - 2】

275		N-[1-(2-フルオロフェニル)エチル]-3-ホルミル-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	338.1	A:7.36 B:6.47	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.21 (s, 1H), 9.13 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.69 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.49 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 5.43 (t, J=7.3 Hz, 1H), 1.51 (d, J=7.0 Hz, 3H)
276		N-[1-(2-フルオロフェニル)エチル]-3-ホルミル-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	338.1	A:7.31 B:6.42	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.21 (s, 1H), 9.13 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1H), 8.03 (br. s., 2H), 7.69 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.50 (td, J=7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 1H), 7.22 - 7.05 (m, 2H), 5.43 (t, J=7.3 Hz, 1H), 1.51 (d, J=7.0 Hz, 3H)
277		3-(1-ヒドロキシエチル)-N-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニル-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	366.1	A:9.26 B:8.51	(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) 8.15 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=7.9, 2.0 Hz, 2H), 7.43 - 7.40 (m, 4H), 7.35 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 5.37 (dd, J=8.4, 5.3 Hz, 1H), 5.13 (q, J=6.4 Hz, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 1.46 (d, J=6.4 Hz, 3H)

10

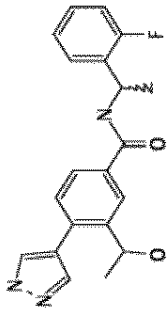
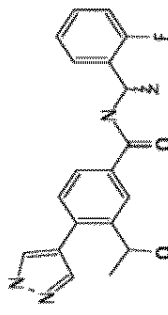
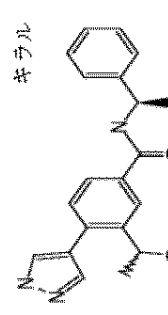
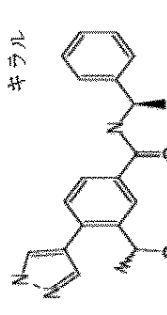
20

30

40



【表 9 - 3】

278		N-[1-(2-フルオロフェニル)エチル]-3-(1-ヒドロキシエチル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	354.1	A:9.95 B:9.12	(400MHz, クロロホルム-d) 8.00 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.61 (dd, J=8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.17 (s, 3H), 7.10 - 6.93 (m, 2H), 6.58 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.40 (q, J=7.3 Hz, 1H), 5.06 (q, J=6.5 Hz, 1H), 1.55 (dd, J=6.9, 1.4 Hz, 3H), 1.43 (d, J=6.4 Hz, 3H)
279		N-[1-(2-フルオロフェニル)エチル]-3-(1-ヒドロキシエチル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	354.1	A:9.94 B:9.13	(400MHz, クロロホルム-d) 8.10 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.71 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.30-7.25(m, 2H), 7.19 - 7.03 (m, 2H), 6.67 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.50 (q, J=7.3 Hz, 1H), 5.15 (q, J=6.4 Hz, 1H), 1.65 (dd, J=7.0, 1.3 Hz, 3H), 1.53 (d, J=6.6 Hz, 3H)
280		N-[1-(2-フルオロフェニル)エチル]-3-(1-ヒドロキシエチル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	336.1	A:5.44 B:5.14	(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) 8.13 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 3H), 7.41 (dd, J=10.2, 7.6 Hz, 3H), 7.33 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.24 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.27 (q, J=7.0 Hz, 1H), 5.11 (q, J=6.5 Hz, 1H), 1.59 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.45 (d, J=6.4 Hz, 3H)
281		N-[1-(2-フルオロフェニル)エチル]-3-(1-ヒドロキシエチル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	336.1	A:5.42 B:5.10	(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) 8.14 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.69 (m, 3H), 7.42 (t, J=8.3 Hz, 3H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.25 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.28 (q, J=7.0 Hz, 1H), 5.12 (q, J=6.3 Hz, 1H), 1.60 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.46 (d, J=6.4 Hz, 3H)

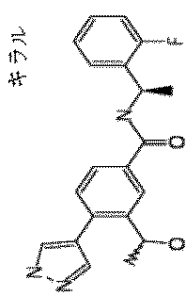
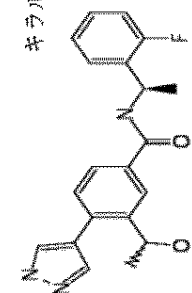
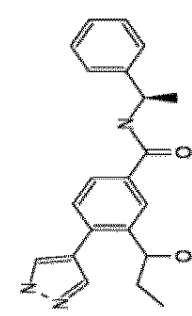
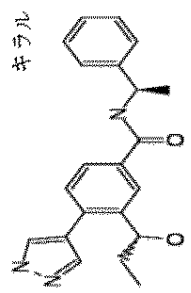
10

20

30

40

【表 9 - 4】

282	 <p>キラル</p>	<i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(2-フルオロプロフェニル)エチル]-3-(1-ヒドロキシエチル)-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	354.1	A:6.48 B:5.85	(400MHz, メタノール- <i>d</i> <sub>4</sub> ) 8.14 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 3H), 7.50 - 7.36 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.19 - 7.03 (m, 2H), 5.51 (q, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 5.12 (q, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 1.59 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H)
283	 <p>キラル</p>	<i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(2-フルオロプロフェニル)エチル]-3-(1-ヒドロキシエチル)-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	354.1	A:6.47 B:5.85	(400MHz, メタノール- <i>d</i> <sub>4</sub> ) 8.14 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 7.89 - 7.69 (m, 3H), 7.51 - 7.37 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 7.20 - 7.02 (m, 2H), 5.51 (q, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 5.12 (q, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 1.60 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H)
284		3-(1-ヒドロキシプロピル)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-フェニルエチル]-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	350.2	E:1.32 F:1.31	(500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.81 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 7.76 (t, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H), 7.43 - 7.27 (m, 6H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 5.26 - 5.07 (m, 1H), 4.79 - 4.61 (m, 1H), 1.70 - 1.57 (m, 2H), 1.49 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3H), 1.04 - 0.62 (m, 3H)
285	 <p>キラル</p>	3-(1-ヒドロキシプロピル)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-フェニルエチル]-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	350.1	A:10.40 B:9.59	(400MHz, メタノール- <i>d</i> <sub>4</sub> ) 8.07 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> =7.9, 2.0 Hz, 3H), 7.40 (dd, <i>J</i> =11.0, 7.7 Hz, 3H), 7.33 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 5.27 (q, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 4.79 - 4.65 (m, 1H), 1.76 (dq, <i>J</i> =14.6, 7.1 Hz, 2H), 1.58 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3H), 0.88 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 3H)

10

20

30

40

【表 9 - 5】

286		3-(1-ヒドロキシプロピル)-N-[(1R)-1-フェニルエチル]-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	350.1	A:10.40 B:9.57	(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) 8.06 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=7.9, 2.0 Hz, 3H), 7.45 - 7.37 (m, 3H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 5.26 (q, J=7.0 Hz, 1H), 4.83 - 4.70 (m, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 2H), 1.58 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.88 (t, J=7.4 Hz, 3H)
287		N-[1-(2,6-ジフルオロフェニル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド]	372.1	A:6.79 B:6.08	(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) 8.11 (dd, J=3.3, 1.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.62 (m, 3H), 7.38 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.34 - 7.19 (m, 1H), 6.95 (t, J=8.3 Hz, 2H), 5.69 - 5.55 (m, 1H), 5.11 (q, J=6.4 Hz, 1H), 1.66 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.45 (dd, J=6.4, 3.5 Hz, 3H)
288		N-[1-(2,6-ジフルオロフェニル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド]	372.1	A:6.04 B:6.04	(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) 8.11 (dd, J=3.7, 2.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.64 (m, 3H), 7.39 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 1H), 7.02 - 6.87 (m, 2H), 5.69 - 5.55 (m, 1H), 5.11 (q, J=6.4 Hz, 1H), 1.66 (d, J=7.3 Hz, 3H), 1.45 (dd, J=6.4, 3.5 Hz, 3H)
289		N-[1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド]	374.1	E:1.33 F:1.36	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.88 - 8.71 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.78 (br. s., 2H), 7.70 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.29 (m, 3H), 7.23 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.02 - 4.83 (m, 1H), 4.71 - 4.48 (m, 2H), 1.32 (d, J=6.4 Hz, 3H)

10

20

30

40

【表 9 - 6】

290		<i>N</i> -[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-(1-ヒドロキシエチル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	374.1	E:1.25 F:1.29	{500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.78 (t, <i>J</i> =4.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 - 7.66 (m, 3H), 7.44 - 7.27 (m, 3H), 7.21 (t, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 5.02 - 4.84 (m, 1H), 4.69 - 4.49 (m, 2H), 1.31 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H)
291		<i>N</i> -[(2-クロロ-6-フルオロフェニル)メチル]-3-(1-ヒドロキシエチル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	374.1	E:1.25 F:1.29	{500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.79 (t, <i>J</i> =4.7 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.58 (m, 3H), 7.44 - 7.28 (m, 3H), 7.21 (t, <i>J</i> =8.7 Hz, 1H), 4.95 (dd, <i>J</i> =6.3, 4.1 Hz, 1H), 4.68 - 4.50 (m, 2H), 1.31 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H)
292		<i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(2,6-ジフルオロフェニル)エチル]-3-(1-ヒドロキシエチル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	372.1	A:6.68 B:5.98	{400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) 8.74 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.78 (br. s., 2H), 7.71 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.28 (tt, <i>J</i> =8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.01 - 6.88 (m, 2H), 5.61 (q, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 5.10 (q, <i>J</i> =6.5 Hz, 1H), 1.66 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 3H), 1.45 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H)
293		<i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(2,6-ジフルオロフェニル)エチル]-3-(1-ヒドロキシエチル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	372.1	A:6.65 B:5.95	{400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) 8.11 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.73 (dd, <i>J</i> =8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.30 (tt, <i>J</i> =8.4, 6.4 Hz, 1H), 6.96 (t, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 5.61 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 5.11 (q, <i>J</i> =6.5 Hz, 1H), 1.67 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 3H), 1.45 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H)

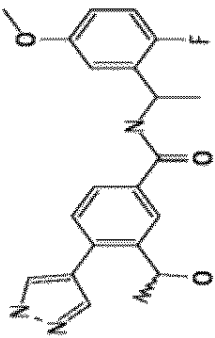
10

20

30

40

【表 9 - 7】

316		N-[1-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)エチル]-3-(1-ヒドロキシエチル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	384.0	A: 6.88 B: 6.26	(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) 8.14 (dd, J=5.1, 2.0 Hz, 1H), 7.74 (dt, J=8.0, 2.1 Hz, 3H), 7.40 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.05 - 6.94 (m, 2H), 6.79 (dt, J=8.8, 3.6 Hz, 1H), 5.53 - 5.39 (m, 1H), 5.11 (q, J=6.4 Hz, 1H), 3.75 (d, J=1.1 Hz, 3H), 1.57 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.45 (dd, J=6.4, 1.1 Hz, 3H)
-----	-------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------	-------	--------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

実施例 294 : (R) - 3 - アセチル - N - (1 - フェニルエチル) - 4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) ベンズアミド

【化 110】



10

【0396】

実施例 280 (21 mg、0.063 ミリモル) のアセトン (2 mL) 中溶液に、ジョーンズ試薬 (0.030 mL、0.081 ミリモル) を 0 にて滴下して加えた。反応液を 0 で 30 分間攪拌し、次に IPA でクエンチした。溶媒を除去した。残渣を EtOAc に懸濁させ、ついで水性  $K_2HPO_4$  を添加して pH を 7 - 8 に調整した。該混合物を濃縮した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 294 (16 mg、53.1%) を得た。

【0397】

LCMS (ESI)  $m/z$  : 334.1  $[M+H]^+$  ;

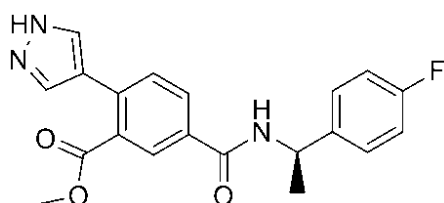
$^1H$  NMR (400 MHz、メタノール -  $d_4$ ) 8.03 - 7.92 (m, 2H)、7.79 (s, 2H)、7.59 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H)、7.46 - 7.39 (m, 2H)、7.34 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H)、7.29 - 7.17 (m, 1H)、5.27 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H)、2.36 (s, 3H)、1.59 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

HPLC 分析 RT = 6.99 分 (方法 A)、6.28 分 (方法 B)

【0398】

実施例 295 : (R) - メチル 5 - ((1 - (4 - フルオロフェニル) エチル) カルバモイル) - 2 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) ベンゾアート

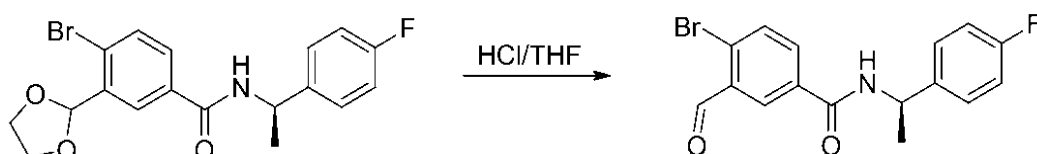
【化 111】



【0399】

実施例 295A : (R) - 4 - ブロモ - N - (1 - (4 - フルオロフェニル) エチル) - 3 - ホルミルベンズアミド

【化 112】



【0400】

実施例 268A (0.37 g、0.94 ミリモル) の THF (4 mL) 中溶液に、濃 HCl (0.50 mL、6.0 ミリモル) を室温にて添加した。反応液をアルゴン下において室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去した。残渣を EtOAc に溶かし、1.5 M 水性  $K_2HPO_4$ 、食塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過して濃縮した。順相クロマトグラフィーに付して精製して実施例 295A (0.29 g、88%) を得た。

50

## 【0401】

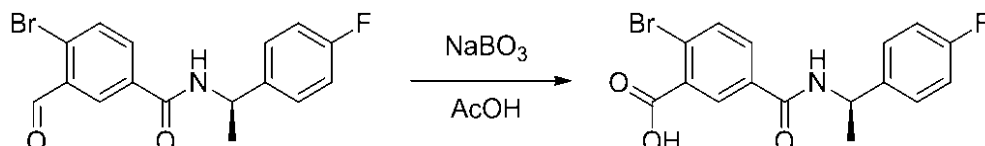
LCMS (ESI)  $m/z$ : 382.0 / 384.0  $[M+H+MeOH]^+$ ;

$^1H$  NMR (400 MHz、クロロホルム- $d$ ) 10.38 (s, 1H)、8.16 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H)、8.01 (dd,  $J=8.4$ 、2.2 Hz, 1H)、7.76 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)、7.42 - 7.32 (m, 2H)、7.11 - 6.98 (m, 2H)、6.43 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H)、5.31 (quin,  $J=7.0$  Hz, 1H)、1.62 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H)

## 【0402】

実施例295B: (R)-2-ブロモ-5-((1-(4-フルオロフェニル)エチル)カルバモイル)安息香酸

## 【化113】



## 【0403】

実施例295A (0.26 g、0.74ミリモル)のHOAc (5 mL)中溶液に、過水ウ酸ナトリウム (0.23 g、1.5ミリモル)を添加した。反応液を密封したバイアル中にて60℃で6時間加熱した。溶媒を除去した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例295B (0.14 g、52%)をオフホワイトの固形物として得た。

## 【0404】

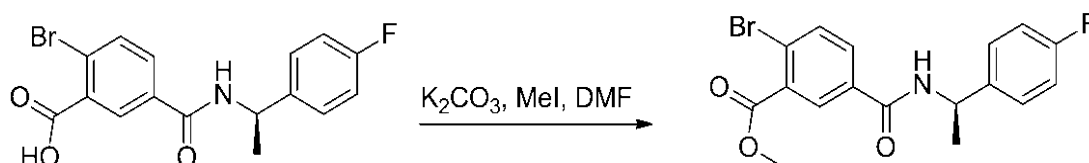
LCMS (ESI)  $m/z$ : 366.0 / 368.0  $[M+H]^+$ ;

$^1H$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) 9.03 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H)、8.24 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H)、7.97 - 7.87 (m, 1H)、7.85 - 7.75 (m, 1H)、7.54 - 7.36 (m, 2H)、7.23 - 7.03 (m, 2H)、5.16 (quin,  $J=7.2$  Hz, 1H)、1.48 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H)

## 【0405】

実施例295C: (R)-メチル2-ブロモ-5-((1-(4-フルオロフェニル)エチル)カルバモイル)ベンゾアート

## 【化114】



## 【0406】

実施例295B (0.12 g、0.34ミリモル)のDMF (2 mL)中懸濁液に、 $K_2CO_3$  (0.14 g、1.00ミリモル)およびMeI (0.50 mL、TBME中2.0 M、1.0ミリモル)を添加した。反応液を室温で70分間攪拌した。それを氷水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を水および食塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して実施例295C (0.14 g、99%)を油状物として得た。LCMS (ESI)  $m/z$ : 380.0 / 382.0  $[M+H]^+$

## 【0407】

実施例295:

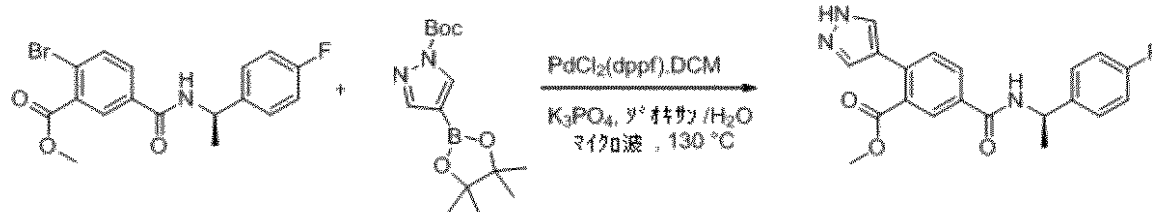
10

20

30

40

## 【化 1 1 5】



## 【 0 4 0 8 】

実施例 2 6 8 A の代わりに実施例 2 9 5 C を用いることにより、実施例 2 6 8 B の記載と同様の操作に従って、実施例 2 9 5 を調製した。

10

## 【 0 4 0 9 】

LCMS (ESI)  $m/z$ : 368.1,  $[M+H]^+$ ;

$^1H$  NMR (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) 8.16 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 7.97 (dd,  $J = 8.1, 2.0$  Hz, 1 H), 7.78 (br. s., 2 H), 7.59 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 7.46 - 7.38 (m, 2 H), 7.05 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 5.24 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 1.57 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H);

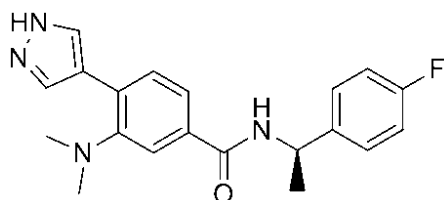
HPLC 分析 RT = 7.74 分 (方法 A)、6.91 分 (方法 B)

## 【 0 4 1 0 】

20

実施例 2 9 6: (R) - 3 - (ジメチルアミノ) - N - (1 - (4 - フルオロフェニル)エチル) - 4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル)ベンズアミド

## 【化 1 1 6】

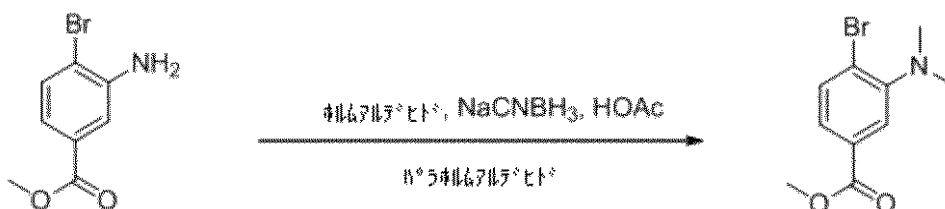


## 【 0 4 1 1 】

30

実施例 2 9 6 A: メチル 4 - ブロモ - 3 - (ジメチルアミノ)ベンゾアート

## 【化 1 1 7】



## 【 0 4 1 2 】

40

メチル 3 - アミノ - 4 - ブロモベンゾアート (0.10 g、0.44 ミリモル) の AcOH (4 mL) 中溶液に、シアノホウ水素化ナトリウム (1.7 mL、THF 中 1 N、1.7 ミリモル) およびパラホルムアルデヒド (52 mg、1.7 ミリモル) を添加した。反応液を室温で終夜攪拌した。溶媒を除去した。残渣を EtOAc に溶かし、水および食塩水で洗浄した。有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過して濃縮した。順相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 2 9 6 A (0.11 g、100%) を得た。

## 【 0 4 1 3 】

LCMS (ESI)  $m/z$ : 258.0 / 260.0  $[M+H]^+$ ;

$^1H$  NMR (400 MHz, クロロホルム- $d$ ) 7.73 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 7.64 - 7.60 (m, 1 H), 7.55 - 7.48 (m, 1 H), 3.91 (s,

50

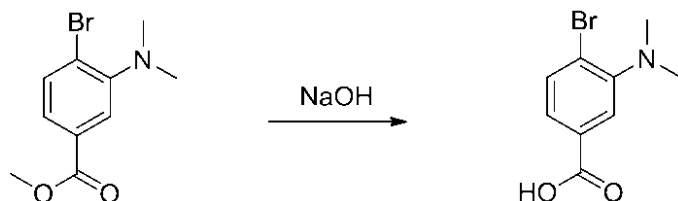


3 H)、2.83 (s, 6 H)

【0414】

実施例296B: 4-ブロモ-3-(ジメチルアミノ)安息香酸・TFA塩

【化118】



10

【0415】

実施例296A (0.11 g、0.43ミリモル)のEtOH (3 mL)中溶液に、水酸化ナトリウム (1 N、1.7 mL、1.7ミリモル)を室温にて添加した。反応混合液を室温で2時間攪拌した。水性HCl (4 N)を該反応液に加え、pHを約7-8に調整した。該混合物を濾過し、逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例296B (0.12 g、81%)を白色固形物として得た。

【0416】

LCMS (ESI) m/z: 244.0 / 246.0 [M+H]<sup>+</sup>;

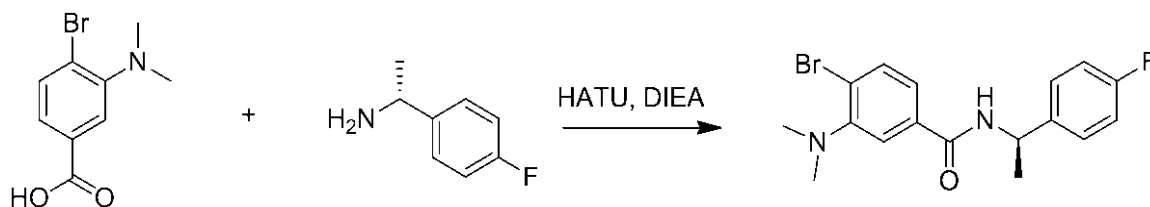
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 7.85 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、7.74 - 7.67 (m, 1 H)、7.64 - 7.56 (m, 1 H)、2.88 (s, 6 H)

20

【0417】

実施例296C: (R)-4-ブロモ-3-(ジメチルアミノ)-N-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)ベンズアミド

【化119】



30

【0418】

4-ブロモ-3-(1,3-ジオキサラン-2-イル)安息香酸の代わりに実施例296Bを用いることで、実施例268Aの記載と同様の操作に従って、実施例296Cを調製した。

【0419】

LCMS (ESI) m/z: 365.0 / 367.0 [M+H]<sup>+</sup>;

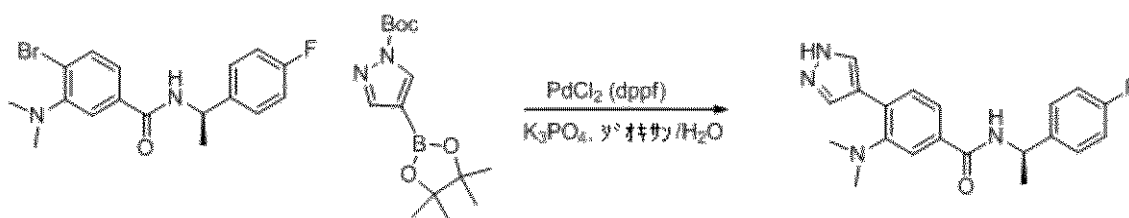
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 7.72 - 7.63 (m, 2 H)、7.49 - 7.33 (m, 3 H)、7.06 (t, J = 8.8 Hz, 2 H)、5.29 - 5.18 (m, 1 H)、2.89 (s, 6 H)、1.57 (d, J = 7.0 Hz, 3 H)

40

【0420】

実施例296:

【化120】



50

## 【0421】

実施例268Aの代わりに実施例296Cを用いることで、実施例268Bの記載と同様の操作に従って、実施例296を調製した。

## 【0422】

LCMS (ESI)  $m/z$ : 353.1 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.12 (br. s., 2H), 7.63 - 7.47 (m, 3H), 7.46 - 7.32 (m, 2H), 7.15 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.60 (s, 6H), 1.48 (d, J = 7.1 Hz, 3H);

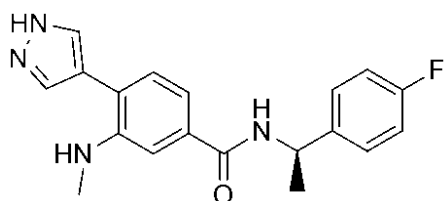
HPLC分析 RT = 1.10分 (方法E)、1.54分 (方法F)

10

## 【0423】

実施例297: (R)-N-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-3-(メチルアミノ)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド

## 【化121】

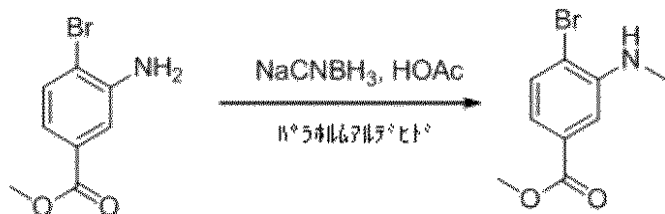


20

## 【0424】

実施例297A: メチル 4-ブロモ-3-(メチルアミノ)ベンゾアート

## 【化122】



30

## 【0425】

1当量のパラホルムアルデヒドを用いることで、実施例296Aの記載と同様の操作に従って、実施例297Aを調製した。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 244.0 / 246.0 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0426】

実施例297:

実施例296の記載と同様の操作に従って、実施例297を調製した。

## 【0427】

LCMS (ESI)  $m/z$ : 339.1 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.42 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 2H), 7.25 - 7.11 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 5.16 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 1.47 (d, J = 7.1 Hz, 3H);

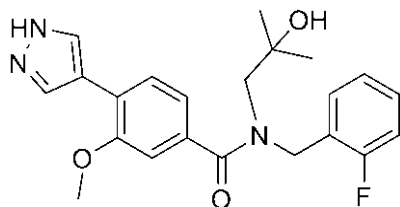
HPLC分析 RT = 1.17分 (方法E)、1.32分 (方法F)

40

## 【0428】

実施例298: N-(2-フルオロベンジル)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド

## 【化 1 2 3】

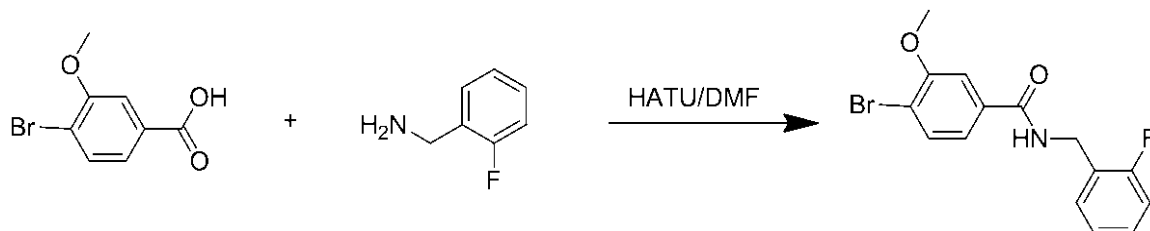


## 【 0 4 2 9】

実施例 2 9 8 A : 4 - ブロモ - N - ( 2 - フルオロベンジル ) - 3 - メトキシベンズアミド

10

## 【化 1 2 4】



## 【 0 4 3 0】

4 - ブロモ - 3 - ( 1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル ) 安息香酸の代わりに 4 - ブロモ - 3 - メトキシ安息香酸を、そして ( R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタナミンの代わりに ( 2 - フルオロフェニル ) メタンアミンを用いることで、実施例 2 6 8 A の記載と同様の操作に従って、実施例 2 9 8 A を調製した。

20

## 【 0 4 3 1】

LCMS (ESI)  $m/z$  : 338.0 / 340.0 [M+H]<sup>+</sup> ;

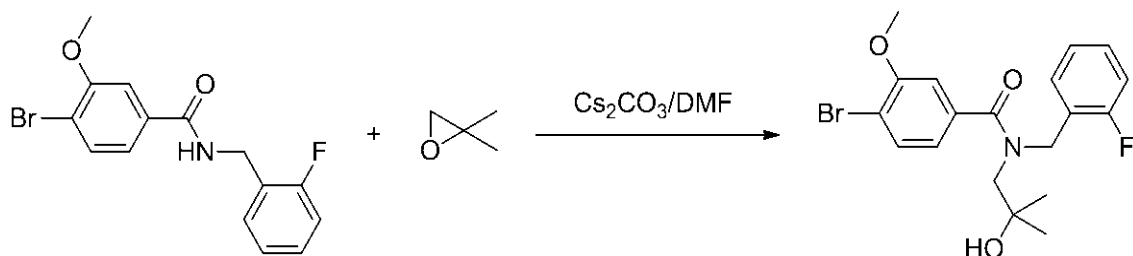
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 1 H)、7.48 - 7.40 (m, 2 H)、7.35 - 7.28 (m, 1 H)、7.19 - 7.04 (m, 3 H)、6.49 (br. s., 1 H)、4.70 (d, J = 5.7 Hz, 2 H)、3.96 (s, 3 H)

## 【 0 4 3 2】

実施例 2 9 8 B : 4 - ブロモ - N - ( 2 - フルオロベンジル ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 3 - メトキシベンズアミド

30

## 【化 1 2 5】



40

## 【 0 4 3 3】

実施例 2 9 8 A ( 80 mg、0.24 ミリモル ) の DMF ( 1.5 mL ) 中溶液に、2, 2 - ジメチルオキシラン ( 0.11 mL、1.2 ミリモル ) および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 92 mg、0.28 ミリモル ) を添加した。その密封したバイアルを 80 で終夜攪拌した。その反応混合物に、さらなる部の 2, 2 - ジメチルオキシラン ( 0.11 mL、1.18 ミリモル ) および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 92 mg、0.28 ミリモル ) を添加した。該混合物を 80 でさらに 20 時間攪拌した。該混合物を室温に冷却し、MeOH で希釈した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 2 9 8 B を得た。

## 【 0 4 3 4】

LCMS (ESI)  $m/z$  : 410.0 / 412.0 [M+H]<sup>+</sup> ;

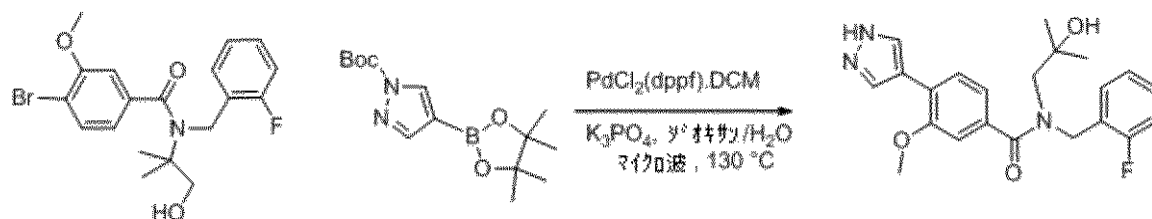
50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、メタノール- $d_4$ ) 7.58 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H)、7.37 - 7.26 (m, 1 H)、7.23 - 7.14 (m, 2 H)、7.09 - 7.00 (m, 1 H)、6.97 - 6.88 (m, 2 H)、3.75 (s, 3 H)、3.61 - 3.53 (m, 2 H)、1.27 (s, 6 H)

【0435】

実施例 298 :

【化126】



10

【0436】

実施例 268 A の代わりに実施例 298 A を用いることで、実施例 268 B の記載と同様の操作に従って、実施例 298 を調製した。

【0437】

LCMS (ESI)  $m/z$  : 398.1 [M+H] $^+$  ;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz、DMSO- $d_6$ ) 10.01 (br.s., 1 H)、8.73 (s, 1 H)、8.66 (br.s., 1 H)、8.56 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1 H)、8.22 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1 H)、8.08 - 7.97 (m, 1 H)、7.92 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H)、7.82 (s, 1 H)、7.34 (dd,  $J = 8.3$ 、4.7 Hz, 1 H)、5.26 (td,  $J = 6.3$ 、3.3 Hz, 1 H)、4.44 - 4.21 (m, 2 H)、4.08 (s, 3 H)、2.62 (s, 3 H)、1.42 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3 H) ;

20

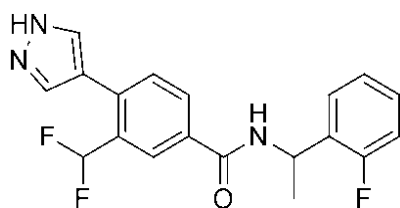
HPLC 分析 RT = 1.52 分 (方法 E)、1.98 分 (方法 F)

【0438】

実施例 299、300 および 301 : 3 - (ジフルオロメチル) - N - (1 - (2 - フルオロフェニル)エチル) - 4 - (1H - ピラゾール - 4 - イル)ベンズアミド

30

【化127】

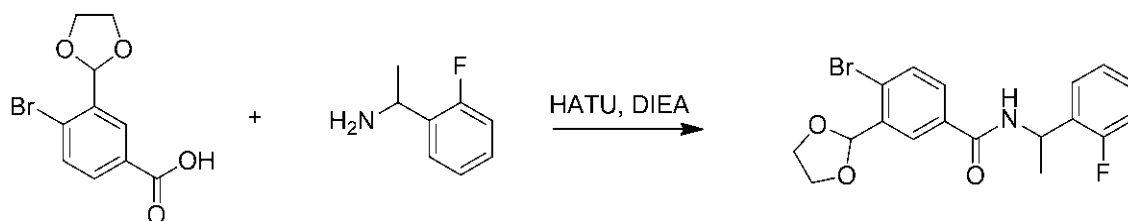


【0439】

実施例 299 A : 4 - ブロモ - 3 - (1,3 - ジオキソラン - 2 - イル) - N - (1 - (2 - フルオロフェニル)エチル)ベンズアミド

40

【化128】



【0440】

(R) - 1 - (4 - フルオロフェニル)エタナミンの代わりに 1 - (2 - フルオロフェニル)エタナミンを用いることで、実施例 268 A の記載と同様の操作に従って、実施例

50

299Aを調製した。

【0441】

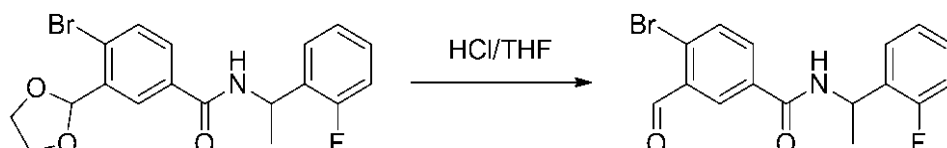
LCMS (ESI)  $m/z$ : 394.0 / 396.0  $[M+H]^+$ ;

$^1H$  NMR (400 MHz、クロロホルム-d) 7.97 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1 H)、7.71 - 7.59 (m, 2 H)、7.35 (td,  $J = 7.6$ 、1.8 Hz, 1 H)、7.27 - 7.22 (m, 1 H)、7.16 - 7.00 (m, 3 H)、6.63 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H)、6.10 (s, 1 H)、5.45 (quin,  $J = 7.3$  Hz, 1 H)、4.26 - 4.02 (m, 4 H)、1.68 - 1.56 (m, 3 H)

【0442】

実施例299B: 4-ブromo-N-(1-(2-フルオロフェニル)エチル)-3-ホルミルベンズアミド

【化129】



【0443】

実施例268Bの代わりに実施例299Aを用いることで、実施例268Cの記載と同様の操作に従って、実施例299Bを調製した。

【0444】

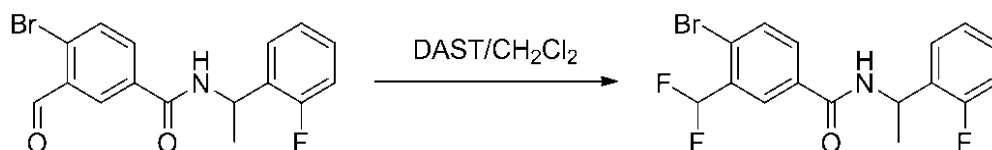
LCMS (ESI)  $m/z$ : 350.0 / 352.0  $[M+H]^+$ ;

$^1H$  NMR (400 MHz、クロロホルム-d) 10.28 (s, 1 H)、8.12 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H)、7.89 (dd,  $J = 8.3$ 、2.3 Hz, 1 H)、7.65 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H)、7.23 - 7.12 (m, 1 H)、7.08 - 6.92 (m, 2 H)、6.74 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H)、5.38 (quin,  $J = 7.2$  Hz, 1 H)、1.54 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H)

【0445】

実施例299C: 4-ブromo-3-(ジフルオロメチル)-N-(1-(2-フルオロフェニル)エチル)ベンズアミド

【化130】



【0446】

乾燥した丸底フラスコに、実施例299B (40 mg、0.11ミリモル) / DCM (2 mL) を充填した。そのフラスコに、DAST (0.030 mL、0.23ミリモル) を0にて充填した。反応混合液をゆっくりと室温に加熱し、1.5 Mリン酸カリウム溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機溶液を合わせ、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。順相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例299C (20 mg、47%) を得た。LCMS (ESI)  $m/z$ : 372.0 / 374.0  $[M+H]^+$

【0447】

実施例299:

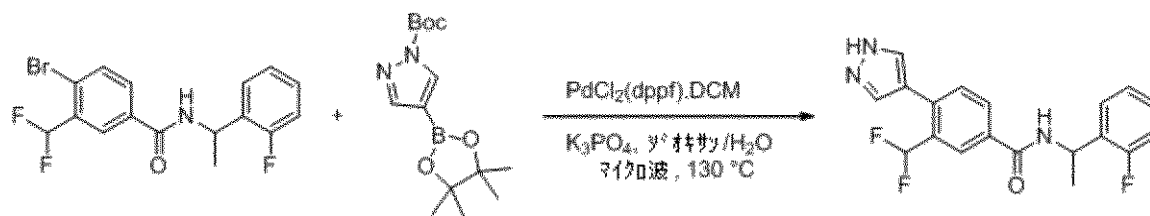
10

20

30

40

## 【化 1 3 1】



## 【 0 4 4 8 】

実施例 2 6 8 A の代わりに実施例 2 9 9 C を用いることで、実施例 2 6 8 B の記載と同様の操作に従って、実施例 2 9 9 を調製した。

10

## 【 0 4 4 9 】

LCMS (ESI)  $m/z$ : 360.1 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.07 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.77 (br. s., 1H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 7.15 - 6.92 (m, 1H), 5.54 - 5.36 (m, 1H), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 3H);

HPLC 分析 RT = 1.58 分 (方法 E)、1.66 分 (方法 F)

20

## 【 0 4 5 0 】

実施例 3 0 0 および 3 0 1:

ラセミ体 2 9 9 を CHIRALPAK (登録商標) AD、21 × 250 mm、10 μ (12% MeOH / 88% CO<sub>2</sub>) でのキラル SFC により分割し、実施例 3 0 0 (> 99.0% ee) および実施例 3 0 1 (> 95.3% ee) を得た。

## 【 0 4 5 1 】

実施例 3 0 0:

LCMS (ESI)  $m/z$ : 360.1 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.01 (br, 1H), 7.7 (br, 1H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 5.46 - 5.34 (m, 1H), 1.48 (d, J = 7.0 Hz, 3H);

HPLC 分析 RT = 1.56 分 (方法 E) および 1.56 分 (方法 F)

30

## 【 0 4 5 2 】

実施例 3 0 1:

LCMS (ESI)  $m/z$ : 360.1 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.01 (br, 1H), 7.7 (br, 1H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 7.21 - 7.08 (m, 2H), 7.06 - 6.90 (m, 1H), 5.50 - 5.26 (m, 1H), 1.48 (d, J = 7.0 Hz, 3H);

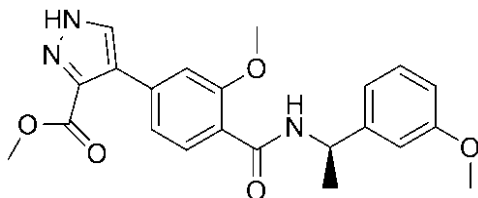
HPLC 分析 RT = 1.57 分 (方法 E) および 1.56 分 (方法 F)

40

## 【 0 4 5 3 】

実施例 3 0 2: (R) - メチル 4 - (3 - メトキシ - 4 - ((1 - (3 - メトキシフェニル) エチル) カルバモイル) フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

## 【化 1 3 2】



## 【 0 4 5 4】

実施例 3 0 2 A : ( R ) - ( 3 - メトキシ - 4 - ( ( 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) エチル ) カルバモイル ) フェニル ) ボロン酸

10

## 【化 1 3 3】



## 【 0 4 5 5】

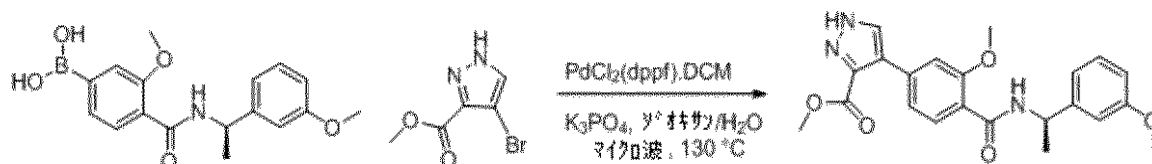
4 - プロモ - 3 - ( 1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル ) 安息香酸の代わりに 4 - ボロノ - 2 - メトキシ安息香酸を用い、そして ( R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エタナミンの代わりに ( R ) - 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) エタナミンを用いることで、実施例 2 6 8 A の記載と同様の操作に従って、実施例 3 0 2 A を調製した。LC - MS (ESI)  $m/z$  : 330.1 [M + H]<sup>+</sup>

20

## 【 0 4 5 6】

実施例 3 0 2 :

## 【化 1 3 4】



30

## 【 0 4 5 7】

実施例 2 6 8 B の記載と同じ操作を用いて、実施例 3 0 2 を調製した。

## 【 0 4 5 8】

LCMS (ESI)  $m/z$  : 410.2 [M + H]<sup>+</sup> ;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 8.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 2H), 7.02 - 6.92 (m, 2H), 6.81 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.11 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.77 - 3.68 (m, 6H), 1.44 (d, J = 6.7 Hz, 3H) ;

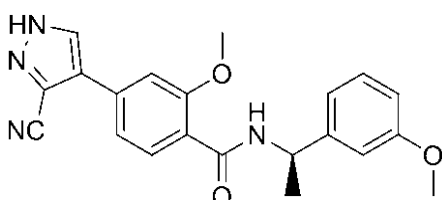
HPLC 分析 RT = 1.51 分 (方法 E) および 1.59 分 (方法 F)

40

## 【 0 4 5 9】

実施例 3 0 3 : 4 - ( 3 - シアノ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 2 - メトキシ - N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) エチル ] ベンズアミド

## 【化 1 3 5】



50

## 【0460】

実施例302の記載と同じ操作を用いて、この化合物を調製した。

## 【0461】

LCMS (ESI)  $m/z$ : 377.1 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.64 - 8.41 (m, 2H)、7.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.39 (s, 1H)、7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.25 (t, J = 8.1 Hz, 1H)、7.00 - 6.94 (m, 2H)、6.80 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、5.09 (quin, J = 7.2 Hz, 1H)、3.94 (s, 3H)、3.74 (s, 3H)、1.43 (d, J = 7.0 Hz, 3H);

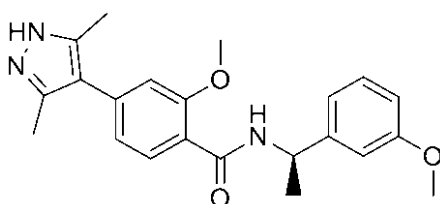
HPLC分析 RT = 1.60分 (方法E) および 1.61分 (方法F)

10

## 【0462】

実施例304: 4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシ-N-[(1R)-1-(3-メトキシフェニル)エチル]ベンズアミド

## 【化136】



20

## 【0463】

実施例302の記載と同じ操作を用いて、この化合物を調製した。

## 【0464】

LCMS (ESI)  $m/z$ : 380.5 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.46 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.33 - 7.18 (m, 1H)、7.00 - 6.91 (m, 4H)、6.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、5.10 (t, J = 7.4 Hz, 1H)、3.92 (s, 3H)、3.75 (s, 3H)、2.23 (s, 6H)、1.44 (d, J = 7.1 Hz, 3H);

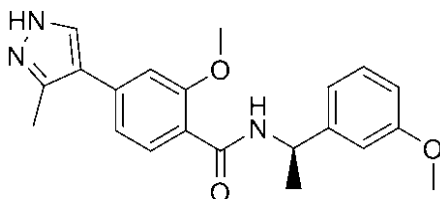
HPLC分析 RT = 1.38分 (方法E) および 1.51分 (方法F)

30

## 【0465】

実施例305: 4-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシ-N-[(1R)-1-(3-メトキシフェニル)エチル]ベンズアミド

## 【化137】



40

## 【0466】

実施例302の記載と同じ操作を用いて、この化合物を調製した。

## 【0467】

LCMS (ESI)  $m/z$ : 366.1 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.91 (br.s., 1H)、7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.26 (t, J = 8.1 Hz, 1H)、7.18 - 7.05 (m, 2H)、6.97 (br.s., 2H)、6.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、5.11 (quin, J = 7.2 Hz, 1H)、3.96 (s, 3H)、3.75 (s, 3H)、2.41 (s, 3H)、1.45 (d, J = 7.1 Hz, 3H);

50

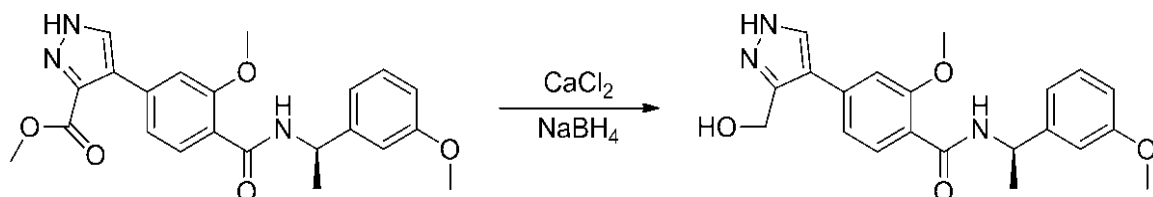


HPLC分析 RT = 1.37分(方法E)および1.45分(方法F)

【0468】

実施例306: (R)-4-(3-(ヒドロキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシ-N-(1-(3-メトキシフェニル)エチル)ベンズアミド

【化138】



10

【0469】

実施例302(17mg、0.041ミリモル)のEtOH(1mL)中溶液に、塩化カルシウム(2.3mg、0.020ミリモル)を添加した。得られた混合物を-10で攪拌し、水素化ホウ素ナトリウム(14mg、0.41ミリモル)のエタノール(0.50mL)中溶液をゆっくり加えた。該混合液をアルゴン下において室温で40分間攪拌し、MeOHおよび水でクエンチした。溶媒を除去した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例306(4.2mg、20%)を得た。

【0470】

LCMS(ESI) m/z: 382.2, [M+H]<sup>+</sup>;

20

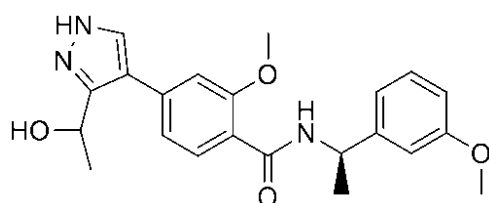
<sup>1</sup>H NMR(500MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 8.43(d, J=8.1Hz, 1H)、7.68(d, J=8.1Hz, 1H)、7.43(br.s., 1H)、7.29-7.23(m, 2H)、6.97(br.s., 2H)、6.81(d, J=7.1Hz, 1H)、5.11(t, J=7.2Hz, 1H)、4.59(br.s., 2H)、3.95(s, 3H)、3.75(s, 3H)、1.45(d, J=7.1Hz, 3H);

HPLC分析 RT = 1.32分(方法E)および1.47分(方法F)

【0471】

実施例307: 4-(3-(1-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシ-N-((R)-1-(3-メトキシフェニル)エチル)ベンズアミド

【化139】

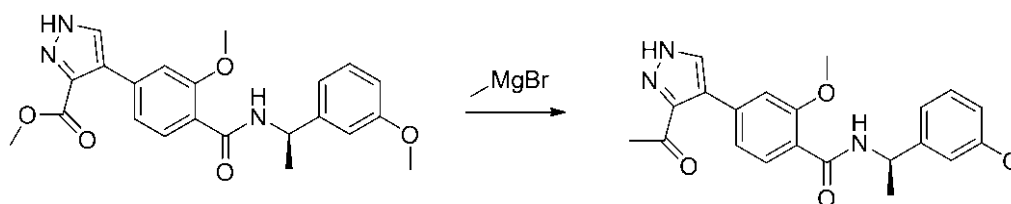


30

【0472】

実施例307A: (R)-4-(3-アセチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メトキシ-N-(1-(3-メトキシフェニル)エチル)ベンズアミド

【化140】



40

【0473】

実施例268Cの代わりに実施例302を用いることで、実施例268の記載と同様の操作に従って、実施例307Aを調製した。

【0474】

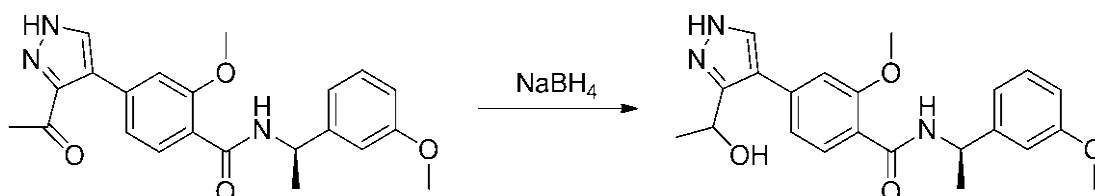
50

LCMS (ESI)  $m/z$ : 394.1,  $[M+H]^+$ ;  
 $^1H$  NMR (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) 7.93 (s, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 7.19 (dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 2H), 6.82 (dt,  $J = 8.8, 1.4$  Hz, 1H), 5.20 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.56 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H)

【0475】

実施例307:

【化141】



10

【0476】

実施例307A (10 mg, 0.020ミリモル)のMeOH (1 mL)中溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (5.2 mg, 0.14ミリモル)を添加した。得られた混合物を室温で30分間攪拌した。溶媒を除去した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例307 (2.8 mg, 36%)を得た。

20

【0477】

LCMS (ESI)  $m/z$ : 396.2  $[M+H]^+$ ;  
 $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.44 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.86 (br. s., 1H), 7.67 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 1H), 7.30 - 7.15 (m, 2H), 6.97 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2H), 6.81 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 5.10 (quin,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.97 (br. s., 1H), 3.94 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.46 (br. s., 3H), 1.45 (br. s., 3H);

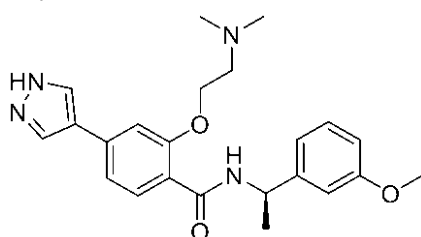
HPLC分析 RT = 1.30分 (方法E) および 1.32分 (方法F)

30

【0478】

実施例308: 2-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-N-[(1R)-1-(3-メトキシフェニル)エチル]-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド

【化142】



40

【0479】

実施例308A: (R)-4-ブromo-2-フルオロ-N-(1-(3-メトキシフェニル)エチル)ベンズアミド

【化143】



【0480】

50

4 - ブロモ - 2 - フルオロ安息香酸 ( 0.30 g、1.4 ミリモル ) の DMF ( 5 mL ) 中溶液に、( R ) - 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) エタナミン ( 0.25 g、1.6 ミリモル )、HATU ( 0.63 g、1.6 ミリモル ) および DIEA ( 0.50 mL、2.9 ミリモル ) を室温にて添加した。該反応液をアルゴン下において室温で 24 時間攪拌した。反応混合液を水中に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機相を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させて濃縮した。該粗生成物を順相クロマトグラフィーにより精製し、実施例 308A ( 0.46 g、95% ) を白色固形物として得た。

【 0481 】

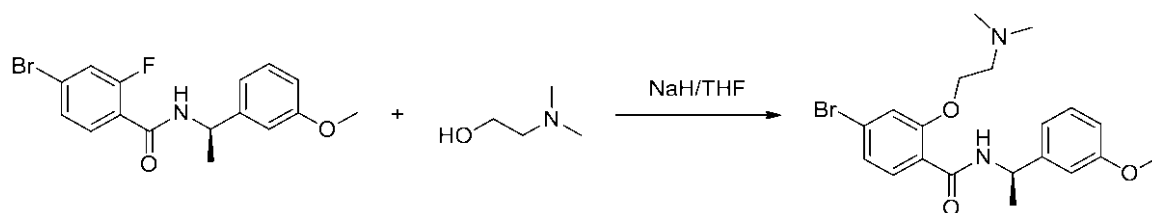
LCMS (ESI) m/z : 352.0 / 354.0 [M+H]<sup>+</sup> ;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム - d ) 7.97 ( t , J = 8.5 Hz , 1 H )、7.41 ( dd , J = 8.5、1.9 Hz , 1 H )、7.35 - 7.23 ( m , 3 H )、6.96 ( dt , J = 7.6、0.8 Hz , 1 H )、6.92 - 6.89 ( m , 1 H )、6.82 ( ddd , J = 8.2、2.6、0.9 Hz , 1 H )、5.30 ( td , J = 7.0、2.2 Hz , 1 H )、3.81 ( s , 3 H )、1.59 ( d , J = 7.0 Hz , 3 H )

【 0482 】

実施例 308B : ( R ) - 4 - ブロモ - 2 - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エトキシ ) - N - ( 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) エチル ) ベンズアミド

【 化 144 】



【 0483 】

NaH ( 60% 分散体、34 mg、0.85 ミリモル ) を 1 mL の THF に懸濁させた。2 - ( ジメチルアミノ ) エタノール ( 0.049 mL、0.48 ミリモル ) をシリンジを介して添加した。反応混合液を室温で 5 分間攪拌した。( R ) - 4 - ブロモ - 2 - フルオロ - N - ( 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) エチル ) ベンズアミド ( 85 mg、0.24 ミリモル ) の THF ( 2 mL ) 中溶液を加えた。該混合物をアルゴン下において室温で終夜攪拌した。該反応物を EtOAc および水でクエンチした。相を分離し、その反応混合物を EtOAc で抽出した。EtOAc 溶液を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させて濃縮した。該粗生成物を順相クロマトグラフィーにより精製し、実施例 308B ( 0.10 g、98% ) を無色油状物として得た。

【 0484 】

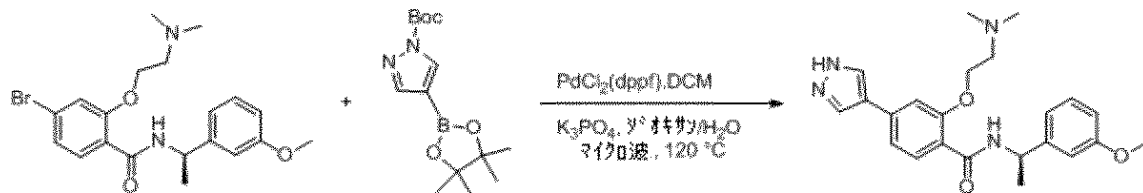
LCMS (ESI) m/z : 421.0 / 423.0 [M+H]<sup>+</sup> ;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、クロロホルム - d ) 8.68 ( d , J = 7.7 Hz , 1 H )、8.07 ( d , J = 8.4 Hz , 1 H )、7.28 - 7.16 ( m , 2 H )、7.09 ( d , J = 1.8 Hz , 1 H )、7.01 - 6.92 ( m , 2 H )、6.77 ( ddd , J = 8.2、2.6、0.9 Hz , 1 H )、5.44 - 5.28 ( m , 1 H )、4.16 ( t , J = 5.4 Hz , 2 H )、3.79 ( s , 3 H )、2.68 ( td , J = 5.4、2.9 Hz , 2 H )、2.18 ( s , 6 H )、1.54 ( d , J = 7.0 Hz , 3 H )

【 0485 】

実施例 308 : ( R ) - [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エトキシ ] - N - [ ( 1R ) - 1 - ( 3 - メトキシフェニル ) エチル ] - 4 - ( 1H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンズアミド

## 【化 1 4 5】



## 【 0 4 8 6】

(R)-4-ブロモ-2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-N-(1-(3-メトキシフェニル)エチル)ベンズアミド(実施例38A)(50mg、0.12ミリモル)のジオキサン(2mL)中溶液に、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート(52mg、0.18ミリモル)、 $K_3PO_4$ (41mg、0.4ミリモル)、 $PdCl_2(dppf)$ (8.7mg、0.012ミリモル)および水(0.5mL)を室温にて添加した。該反応物を $N_2$ でパージし、次にマイクロ波を用いて120 で15分間加熱した。該混合物をEtOAcと水の間で分配した。有機溶液を濃縮し、該粗生成物を逆相HPLCに付して精製し、実施例308(62mg、87%)を得た。

## 【 0 4 8 7】

LCMS(ESI)m/z: 409.1[M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR(400MHz、クロロホルム-d) 8.57(d, J=7.3Hz, 1H)、8.19(br.s., 2H)、7.53(d, J=7.0Hz, 1H)、7.45-7.23(m, 3H)、6.99(br.s., 2H)、6.85(d, J=7.3Hz, 1H)、5.12(br.s., 1H)、4.52(br.s., 2H)、3.77(br.s., 3H)、3.60-3.35(m, 2H)、2.81(d, J=17.1Hz, 6H)、1.47(d, J=5.8Hz, 3H);

HPLC分析 RT=1.08分(方法E)、1.30分(方法F)

## 【 0 4 8 8】

表8に列挙された化合物を、実施例308の記載と同様の操作に従って、調製した。

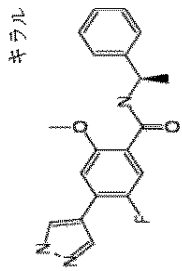
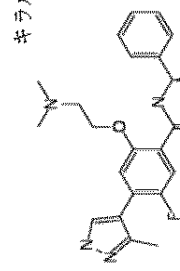
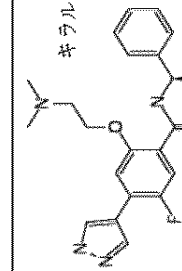
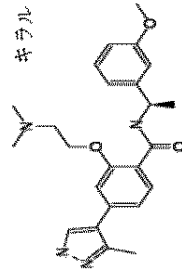
## 【 0 4 8 9】

10

20

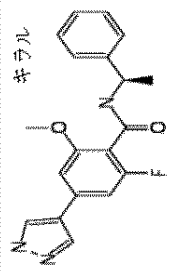
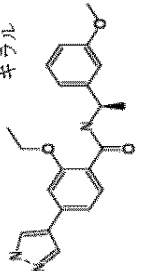
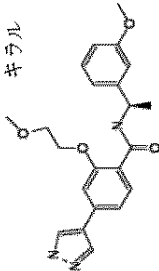
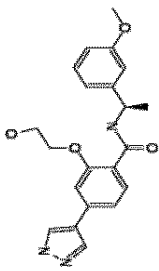
30



実施例 番号	構造式	IUPAC 名称	LCMS [M+H] <sup>+</sup>	HPLC 方法 RT (分)	<sup>1</sup> H NMR (δ, ppm)
190		5-フルオロ-2-メトキシ-N- [(1R)-1-フェニルエチル]-4- (1H-ピラゾール-4-イル)ペ ンズアミド	340.1	E: 1.52 F: 1.56	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.50 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.29 (br. s., 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.51 (d, J=11.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.31 (m, 5H), 7.25 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.12 (br. s., 1H), 3.98 (br. s., 3H), 1.46 (d, J=4.9 Hz, 3H)
309		2-[2-(ジメチルアミノ)エ トキシ]-5-フルオロ-4-(3-メ チル-1H-ピラゾール-4-イル )-N-[(1R)-1-フェニルエチ ル]ペンズアミド	411.2	E: 1.14 F: 1.47	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.81 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.75 (br. s., 1H), 7.37 (d, J=4.6 Hz, 5H), 7.26 (br. s., 1H), 7.10 (d, J=5.2 Hz, 1H), 5.08 (t, J=6.7 Hz, 1H), 4.36 (br. s., 2H), 3.51 - 3.23 (m, 2H), 2.70 (br. s., 6H), 2.29 (s, 3H), 1.45 (d, J=6.4 Hz, 3H)
310		2-[2-(ジメチルアミノ)エ トキシ]-5-フルオロ-N- [(1R)-1-フェニルエチル]-4- (1H-ピラゾール-4-イル)ペ ンズアミド	397.2	E: 1.13 F: 1.43	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.77 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.15 (br. s., 2H), 7.46 - 7.19 (m, 8H), 5.08 (t, J=7.0 Hz, 1H), 4.42 (br. s., 2H), 3.51 - 3.30 (m, 2H), 2.73 (br. s., 6H), 1.46 (d, J=6.4 Hz, 3H)
311		2-[2-(ジメチルアミノ)エ トキシ]-N-[(1R)-1-(3-メト キシフェニル)エチル]-4-(3- メチル-1H-ピラゾール-4-イル )ペンズアミド	423.2	E: 1.02 F: 1.27	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.86 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.04 - 7.81 (m, 2H), 7.32 - 7.11 (m, 3H), 7.00 - 6.89 (m, 2H), 6.81 (d, J=7.4 Hz, 1H), 5.19 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.33 (br. s., 2H), 3.75 (s, 3H), 2.69 (br. s., 2H), 2.42 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 1.45 (d, J=6.7 Hz, 3H)

40

【表 10 - 2】

312	 <p>キラル</p>	2-フルオロ-6-メトキシ-N-[(1 <i>R</i> )-1-フェニルエチル]-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	340.1	E: 1.27 F: 1.36	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.85 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 4H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 5.08 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.39 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 3H)
313	 <p>キラル</p>	2-エトキシ-N-[(1 <i>R</i> )-1-(3-メトキシフェニル)エチル]-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	366.1	E: 1.49 F: 1.50	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.45 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 8.19 (br. s., 2H), 7.75 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.23 (m, 3H), 7.04 - 6.92 (m, 2H), 6.83 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 5.09 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 4.26 (q, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H), 1.40 (t, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H)
314	 <p>キラル</p>	2-(2-メトキシエトキシ)-N-[(1 <i>R</i> )-1-(3-メトキシフェニル)エチル]-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	396.1	E: 1.43 F: 1.60	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.58 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.95 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 2H), 6.99 - 6.89 (m, 2H), 6.85 - 6.76 (m, 1H), 5.14 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 4.39 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 2H), 3.83 - 3.64 (m, 5H), 3.29 (s, 3H), 1.44 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 3H)
315	 <p>キラル</p>	2-(2-ヒドロキシエトキシ)-N-[(1 <i>R</i> )-1-(3-メトキシフェニル)エチル]-4-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	382.1	E: 1.22 F: 1.23	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.82 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 8.45 - 7.98 (m, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 2H), 6.80 (dd, <i>J</i> =8.1, 2.0 Hz, 1H), 5.23 (t, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 5.13 (q, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 4.31 (br. s., 2H), 3.86 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.45 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H)

10

20

30

40

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	15/10	(2006.01)	A 6 1 P	15/10	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 K	31/415	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	417/12	(2006.01)	A 6 1 K	31/415	
A 6 1 K	31/427	(2006.01)	C 0 7 D	417/12	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/427	
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/4155	(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
C 0 7 D	401/12	(2006.01)	A 6 1 K	31/4155	
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	C 0 7 D	401/12	
A 6 1 K	31/428	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
C 0 7 D	405/12	(2006.01)	A 6 1 K	31/428	
C 0 7 D	231/56	(2006.01)	C 0 7 D	405/12	
A 6 1 K	31/416	(2006.01)	C 0 7 D	231/56	Z
C 0 7 D	403/12	(2006.01)	A 6 1 K	31/416	
A 6 1 K	31/4184	(2006.01)	C 0 7 D	403/12	
C 0 7 D	409/12	(2006.01)	A 6 1 K	31/4184	
A 6 1 K	31/4192	(2006.01)	C 0 7 D	409/12	
C 0 7 D	513/04	(2006.01)	A 6 1 K	31/4192	
A 6 1 K	31/437	(2006.01)	C 0 7 D	513/04	3 4 3
			A 6 1 K	31/437	

(72)発明者 ミミ・エル・クワン

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントン - ロッキー・ヒル・ロード  
3 1 1 番、プリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー

(72)発明者 ジルン・フー

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントン - ロッキー・ヒル・ロード  
3 1 1 番、プリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー

(72)発明者 ワン・カイラン

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントン - ロッキー・ヒル・ロード  
3 1 1 番、プリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー

(72)発明者 ピーター・ダブリュー・グランツ

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントン - ロッキー・ヒル・ロード  
3 1 1 番、プリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー

審査官 村守 宏文

(56)参考文献 特表 2 0 1 0 - 5 3 6 9 2 5 ( J P , A )

特表 2 0 0 7 - 5 1 9 7 5 4 ( J P , A )

特表2010-534673(JP,A)

特表2012-529470(JP,A)

特表2011-507850(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

A61P

CAplus/REGISTRY(STN)