

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4585448号
(P4585448)

(45) 発行日 平成22年11月24日(2010.11.24)

(24) 登録日 平成22年9月10日(2010.9.10)

(51) Int.Cl.	F 1
C07D 401/12	(2006.01) C07D 401/12 C S P
C07D 413/14	(2006.01) C07D 413/14
C07D 417/14	(2006.01) C07D 417/14
A61K 31/454	(2006.01) A61K 31/454
A61P 7/02	(2006.01) A61P 7/02

請求項の数 5 (全 124 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2005-502535 (P2005-502535)
(86) (22) 出願日	平成15年12月10日(2003.12.10)
(65) 公表番号	特表2006-511608 (P2006-511608A)
(43) 公表日	平成18年4月6日(2006.4.6)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2003/013979
(87) 國際公開番号	W02004/056815
(87) 國際公開日	平成16年7月8日(2004.7.8)
審査請求日	平成18年11月16日(2006.11.16)
(31) 優先権主張番号	02028915.3
(32) 優先日	平成14年12月23日(2002.12.23)
(33) 優先権主張国	欧洲特許庁(EP)
(31) 優先権主張番号	03011308.8
(32) 優先日	平成15年5月19日(2003.5.19)
(33) 優先権主張国	欧洲特許庁(EP)

(73) 特許権者	397056695 サノフィーアベンティス・ドイチュラント ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク テル・ハフツング ドイツ連邦共和国デー-65929 フラン クフルト・アム・マイン、ブリュニングシ ユトラーセ50
(74) 代理人	100091731 弁理士 高木 千嘉
(74) 代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(74) 代理人	100105290 弁理士 三輪 昭次

最終頁に続く

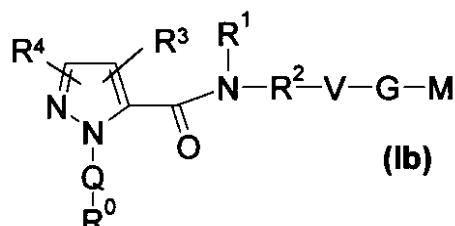
(54) 【発明の名称】第Xa因子阻害剤としてのピラゾールー誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I b

【化 1】

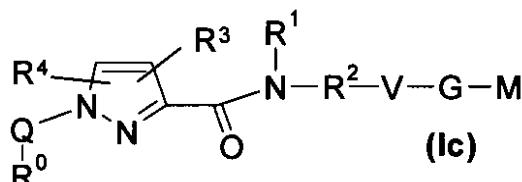


10

若しくは

式 I c

【化 2】



20

の化合物、その全ての立体異性体または該立体異性体のいかなる配合比の混合物、またはその生理学的に忍容性のある塩。

式中、

R⁰はチエニル、チアジアゾリル、イソオキサゾリルおよびチアゾリルの群より選択されるヘテロシクリルであり、ここで該ヘテロシクリルはチエニル、2-チエニルおよび3-チエニルの群より選択される残基により置換されており、ここで該残基は非置換であるかまたは互いに独立してR⁸によりモノ-またはジ置換されており、

R⁸はF、Cl、Br、-OCH₃、-C(O)-NH₂または-O-CF₃であり、

Qはメチレンまたはエチレンであり、

R¹は水素原子または-(C₁-C₂)-アルキルであり、

10

R²は直接結合または-(C₁-C₂)-アルキレンであり、

R¹⁴はフッ素、塩素、-(C₁-C₄)-アルキルまたは-NH₂であり、

Vは、

1. ピペリジンの環式残基、

ここで該環式残基は非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、または

2. フェニル、ここでフェニルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

であり、

Gは直接結合、-(CH₂)_m-、または-(CH₂)_m-NR¹⁰-であり、

20

mは0、1、2、3または4の整数であり、

Mは、

1. 水素原子、

2. ヘテロシクリル、ここでヘテロシクリルは、1,4-ジアゼパン、ケトモルホリン、チオフェン、ピリダゾン、ピペリジン、ピペラジン、ピリジン、ピリミジン、ピロリジン、ピロリジノン、ピリドニル、イミダゾール、ピリダジン、ピラジン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラジン、テトラゾール、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、アゼピン、ケトピペラジン、オキサゾール、イソオキサゾール、イソオキサゾリジン、2-イソオキサゾリン、モルホリン、チアゾール、イソチアゾール、テトラヒドロピラン、1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリダジニル、チアジアゾールまたはチオモルホリンから誘導され得る群より選択される残基であり、ここで該ヘテロシクリルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

30

3. -(C₁-C₆)-アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、または

4. (C₃-C₆)-シクロアルキル、

であり、

R³およびR⁴は互いに独立して同じかまたは異なって、そして

1) 水素原子、

40

2) ハロゲン、

3) -(C₁-C₄)-アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

4) -(C₁-C₃)-ペルフルオロアルキル、

5) フェニル、ここでフェニルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

6) -(C₀-C₄)-アルキレン-O-R¹⁹、ここでR¹⁹は

a) 水素原子、

b) -(C₁-C₄)-アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、または

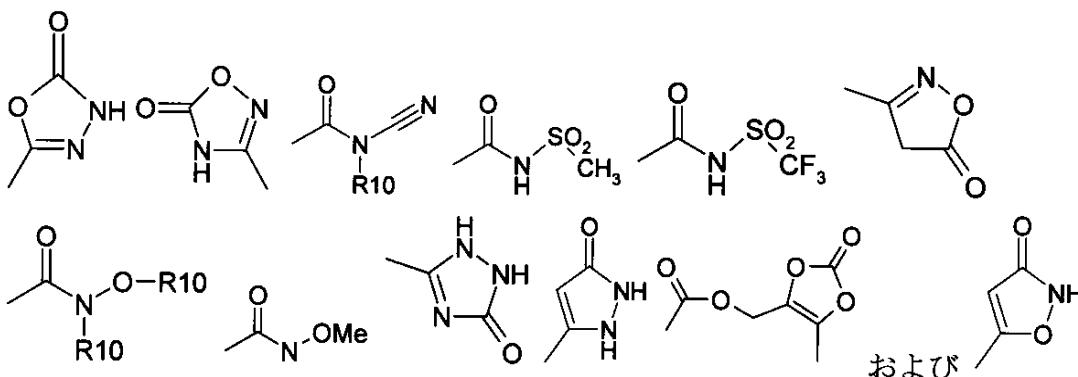
c) フェニル、ここでフェニルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモ

50

ノ-、ジ-またはトリ置換されている、

- d) -CF₃、または
- e) -CHF₂、である、
- 7) -CN、
- 8) -NR¹⁰-SO₂-R¹⁰、
- 9) -SO_s-R¹¹、ここでsは1または2である
- 10) -SO_t-N(R¹¹)-R¹²、ここでtは1または2である、
- 11) -(C₀-C₄)-アルキレン-C(O)-R¹¹、
- 12) -(C₀-C₄)-アルキレン-C(O)-O-R¹¹、
- 13) -(C₀-C₄)-アルキレン-C(O)-N(R¹¹)-R¹²、
- 14) -(C₀-C₄)-アルキレン-N(R¹¹)-R¹²、
- 15) -(C₀-C₂)アルキレン-C(O)-O-(C₂-C₄)-アルキレン-O-C(O)-(C₁-C₄)-アルキル、
- 16) -C(O)-O-C(R¹⁵, R¹⁶)-O-C(O)-R¹⁷、
- 17) -(C₀-C₂)アルキレン-C(O)-O-(C₂-C₄)-アルキレン-O-C(O)-O-(C₁-C₆)-アルキル、
- 18) -C(O)-O-C(R¹⁵, R¹⁶)-O-C(O)-O-R¹⁷、
- 19) -(C₀-C₄)-アルキレン-(C₃-C₆)-シクロアルキル、ここでシクロアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
- 20) -(C₀-C₃)-アルキレン-O-CH₂-CF₂-CH₂-O-(C₀-C₃)-アルキル、
- 21) -(C₀-C₃)-アルキレン-O-CH₂-CF₂-CF₂-CH₂-O-(C₀-C₃)-アルキル、
- 22) -(C₀-C₃)-アルキレン-O-CH₂-(C₁-C₃)-ペルフルオロアルキレン-CH₂-OH、または
- 23) 次のものから選択される残基

【化3】



(式中、Meはメチルである)

であり、

- R¹¹およびR¹²は互いに独立して同じかまたは異なって、そして
- 1) 水素原子、
 - 2) -(C₁-C₄)-アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
 - 3) -(C₀-C₆)-アルキル-(C₃-C₆)-シクロアルキル、
 - 4) -O-R¹⁷、または
 - 5) -(C₀-C₆)-アルキル-(C₄-C₁₅)-ヘテロシクリル、ここでアルキルおよびヘテロシクリルは互いに独立して非置換であるかまたはR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されており、そしてここでヘテロシクリルはアゼチジン、シクロプロピル、シクロブチル、4,5-ジヒドロ-オキサゾール、イミダゾリジン、モルホリン、(1,4)-オキサゼパン、オキサゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、テトラヒドロチオフェン、チアゾリジンまたはチオモルホリンからなる群より選択される、
- であるか、または
- R¹¹およびR¹²はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、アゼチジン、シクロプロピル、シクロブチル、4,5-ジヒドロ-オキサゾール、イミダゾリジン、モルホリン、(1,

10

20

30

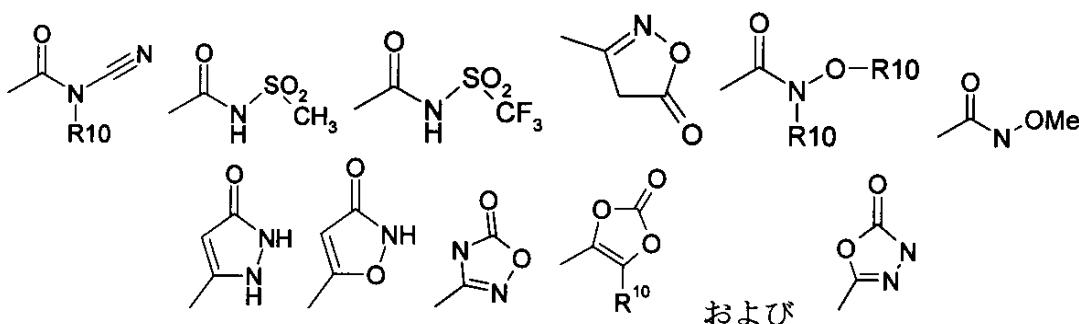
40

50

4)-オキサゼパン、1,4-オキサゼピン、オキサゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、テトラヒドロチオフェン、チアゾリジンまたはチオモルホリンからなる群より選択される複素環式環を形成し、

R^{13} は、フッ素、 $=CN$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)-O-R^{10}$ 、 $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$ 、 $-N(R^{10})-R^{20}$ 、 $-(C_3-C_6)$ -シクロアルキル、 $-(C_0-C_3)$ -アルキレン-O-R¹⁰、-Si-(CH₃)₃、-S-R¹⁰、-SO₂-R¹⁰、 $-(C_1-C_3)$ -ペルフルオロアルキル、または次のものから選択される残基

【化4】



10

(式中、Meはメチルである)

であり、

R^{10} および R^{20} は互いに独立して水素、 $-(C_1-C_4)$ -アルキルまたは $-(C_1-C_3)$ -ペルフルオロアルキルであり、

20

R^{15} および R^{16} は互いに独立して水素、 $-(C_1-C_4)$ -アルキルであるか、または一緒になつてシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシリルからなる群より選択される環を形成し、ここで各環は非置換であるかまたは R^{10} により1～3回置換されており、そして

R^{17} は $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル-OH、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル-O-(C_1-C_6)-アルキル、 $-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル-O-(C_1-C_8)-アルキル-(C_3-C_8)-シクロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル-(C_3-C_8)-シクロアルキルであり、ここで該シクロアルキル環は非置換であるかまたは-OH、-O-(C_1-C_4)-アルキルまたは R^{10} により1、2または3回置換されている。

30

【請求項2】

式Ib若しくは式Icにおいて、

R^1 は水素原子であり、

R^2 は直接結合またはメチレンであり、

R^{14} はフッ素、塩素、メチル、エチルまたは-NH₂であり、

Vは、

1. ピペリジンの環式残基、

ここで該環式残基は非置換であるかまたは互いに独立して R^{14} によりモノ-またはジ置換されている、または

2. フェニル、ここでフェニルは非置換であるかまたは互いに独立して R^{14} によりモノ-またはジ置換されている、

40

であり、

Gは直接結合、 $-(CH_2)_m$ -または $-(CH_2)_m-NR^{10}$ -であり、

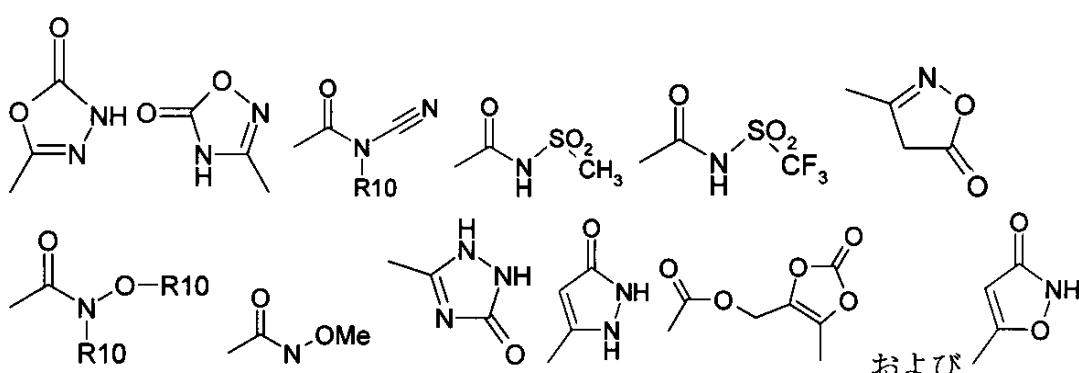
mは0、1または2の整数であり、

Mは水素原子、 (C_2-C_4) -アルキル、アゼビニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、イミダゾリル、ケトモルホリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジル、ピロリジニル、1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリダジニル、またはテトラヒドロピラニルであり、ここでこれらの残基は非置換であるかまたは互いに独立して R^{14} によりモノ-またはジ置換されており、

R^3 および R^4 は互いに独立して同じかまたは異なって、そして

50

- 1) 水素原子、
 - 2) フッ素、塩素、
 - 3) $-(C_1-C_4)$ -アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
 - 4) $-(C_1-C_3)$ -ペルフルオロアルキル、
 - 5) フェニル、ここでフェニルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
 - 6) $-(C_0-C_2)$ -アルキレン-O-R¹⁹、ここでR¹⁹は
 - a) 水素原子、
 - b) $-(C_1-C_4)$ -アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
 - c) フェニル、ここでフェニルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
 - d) -CF₃、または
 - e) -CHF₂、である、
 - 7) -CN、
 - 8) -NR¹⁰-SO₂-R¹⁰、
 - 9) -SO_s-R¹¹、ここでsは1または2である、
 - 10) -SO_t-N(R¹¹)-R¹²、ここでtは1または2である、
 - 11) $-(C_0-C_4)$ -アルキレン-C(O)-R¹¹、
 - 12) $-(C_0-C_4)$ -アルキレン-C(O)-O-R¹¹、
 - 13) $-(C_0-C_4)$ -アルキレン-C(O)-N(R¹¹)-R¹²、
 - 14) $-(C_0-C_4)$ -アルキレン-N(R¹¹)-R¹²、
 - 15) $-(C_0-C_2)$ アルキレン-C(O)-O-(C₂-C₄)-アルキレン-O-C(O)-(C₁-C₄)-アルキル、
 - 16) -C(O)-O-C(R¹⁵, R¹⁶)-O-C(O)-R¹⁷、
 - 17) $-(C_0-C_2)$ アルキレン-C(O)-O-(C₂-C₄)-アルキレン-O-C(O)-O-(C₁-C₆)-アルキル、
 - 18) -C(O)-O-C(R¹⁵, R¹⁶)-O-C(O)-O-R¹⁷、
 - 19) $-(C_0-C_3)$ -アルキレン-(C₃-C₆)-シクロアルキル、ここでシクロアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
 - 20) $-(C_0-C_3)$ -アルキレン-O-CH₂-CF₂-CH₂-O-(C₀-C₃)-アルキル、
 - 21) $-(C_0-C_3)$ -アルキレン-O-CH₂-CF₂-CF₂-CH₂-O-(C₀-C₃)-アルキル、
 - 22) $-(C_0-C_3)$ -アルキレン-O-CH₂-(C₁-C₃)-ペルフルオロアルキレン-CH₂-OH、または
 - 23) 次のものから選択される残基
- 【化5】



(式中、Meはメチルである)

であり、

R¹¹およびR¹²は互いに独立して同じかまたは異なって、そして

- 1) 水素原子、

- 2) $-(C_1-C_4)$ -アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³に

30

40

50

よりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

3) -(C₀-C₆)-アルキル-(C₃-C₆)-シクロアルキル、

4) -O-R¹⁷、または

5) -(C₀-C₆)-アルキル-ヘテロシクリル、ここでアルキルおよびヘテロシクリルは互いに独立して非置換であるかまたはR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されており、そしてここでヘテロシクリルはアゼチジン、イミダゾリジン、モルホリン、(1,4)-オキサゼパンまたはピロリジンの群より選択される、

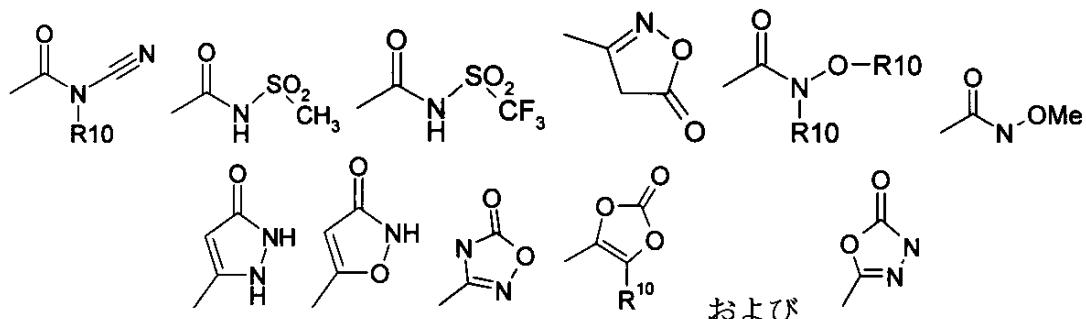
であるか、または

R¹¹およびR¹²は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、アゼチジン、イミダゾリジン、モルホリン、(1,4)-オキサゼパン、1,4-オキサゼピン、ピペラジン、ピペリジン、ピロリジンまたはチオモルホリンの群より選択される環を形成することができ、

R¹³はフッ素、-CN、=O、-OH、-CF₃、-C(O)-O-R¹⁰、-C(O)-N(R¹⁰)-R²⁰、-N(R¹⁰)-R²⁰、-(C₃-C₆)-シクロアルキル、-(C₀-C₃)-アルキレン-O-R¹⁰、-Si-(CH₃)₃、-S-R¹⁰、-SO₂-R¹⁰、-(C₁-C₃)-ペルフルオロアルキルであるか、または次のもの

から選択される残基

【化6】



(式中、Meはメチルである)

であり、

R¹⁰およびR²⁰は互いに独立して水素、-(C₁-C₄)-アルキルまたは-(C₁-C₃)-ペルフルオロアルキルであり、

R¹⁵およびR¹⁶は互いに独立して水素、-(C₁-C₄)-アルキルであるか、または一緒になってシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルの群より選択される環を形成し、ここで各環は非置換であるかまたはR¹⁰により1~3回置換されており、そして

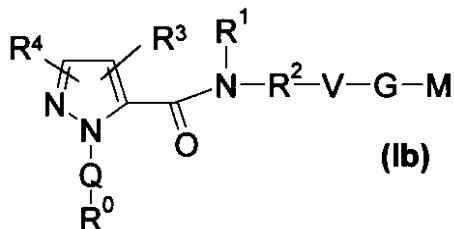
R¹⁷は-(C₁-C₆)-アルキル、-(C₁-C₆)-アルキル-OH、-(C₁-C₆)-アルキル-O-(C₁-C₆)-アルキル、-(C₃-C₈)-シクロアルキル、-(C₁-C₆)-アルキル-O-(C₁-C₈)-アルキル-(C₃-C₈)-シクロアルキル、-(C₁-C₆)-アルキル-(C₃-C₈)-シクロアルキルであり、ここで該シクロアルキル環は非置換であるか、または-OH、-O-(C₁-C₄)-アルキルまたはR¹⁰により1、2または3回置換されている、

請求項1に記載の化合物、その全ての立体異性体または該立体異性体のいかなる配合比の混合物、またはその生理学的に忍容性のある塩。

【請求項3】

化合物が、式Ib

【化7】



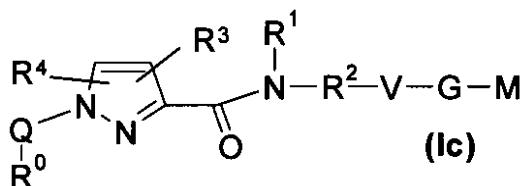
(式中、R⁰ ; R¹ ; R² ; R³ ; R⁴ ; Q ; V、GおよびMは請求項1において示した意味を有する)
の化合物である、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項4】

化合物が、式Ic

【化8】



(式中、R⁰ ; R¹ ; R² ; R³ ; R⁴ ; Q ; V、GおよびMは請求項1において示した意味を有する)
の化合物である、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項5】

化合物が次のものである請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物：

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、
1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-チオフェン-2-イル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、
2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、
5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-プロピル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

5-tert-ブチル-2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

5-tert-ブチル-1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]

30

5-tert-ブチル-1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]

40

5-tert-ブチル-1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]

50

ミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
-3,5-ジカルボン酸 3-ジメチルアミド 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]

、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
-3,5-ジカルボン酸 5-ジメチルアミド 3-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]

、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
-3,5-ジカルボン酸 3-[(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド] 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン
-4-イル)-アミド] 10

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
-3,5-ジカルボン酸 5-[(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド] 3-[(1-イソプロピル-ピペリジン
-4-イル)-アミド]、

{ [1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソ
プロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ} -酢
酸、

{ [2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソ
プロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-2H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ} -酢
酸、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(5-オキソ-4
,5-ジヒドロ-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソブ
ロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、 20

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(5-オキソ-4
,5-ジヒドロ-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソブ
ロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

硫酸 モノ-(2-{ [1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチ
ル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]
-アミノ} -エチル) エステル、

硫酸 モノ-(2-{ [2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチ
ル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-2H-ピラゾール-3-カルボニル]
-アミノ} -エチル) エステル、 30

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-[4-(2-ヒド
ロキシ-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピ
ル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-[4-(2-ヒド
ロキシ-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピ
ル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2-オキソ-
オキサゾリジン-3-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジ
ン-4-イル)-アミド、 40

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2-オキソ-
オキサゾリジン-3-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジ
ン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-[(2-モルホリン
-4-イル-エチル)-アミド]、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
-3,5-ジカルボン酸 3-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 5-[(2-モルホリン
-4-イル-エチル)-アミド]、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール 50

-3,5-ジカルボン酸 3-[ビス-(2-メトキシ-エチル)-アミド] 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
-3,5-ジカルボン酸 5-[ビス-(2-メトキシ-エチル)-アミド] 3-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
-3,5-ジカルボン酸 3-[(4,5-ジヒドロ-オキサゾール-2-イル)-アミド] 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
-3,5-ジカルボン酸 5-[(4,5-ジヒドロ-オキサゾール-2-イル)-アミド] 3-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-カルボニル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-カルボニル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2-メトキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2-メトキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

{ [1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-メチル-アミノ} -酢酸、

{ [2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-2H-ピラゾール-3-カルボニル]-メチル-アミノ} -酢酸、

1-[1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステル、

1-[2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-2H-ピラゾール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステル、

1-[1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アゼチジン-2-カルボン酸、

1-[2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-2H-ピラゾール-3-カルボニル]-アゼチジン-2-カルボン酸、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(チオモルホリン-4-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(チオモルホリン-4-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-ピロリジン-2-カルボン酸、

10

20

30

40

50

1-[2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-2H-ピラゾール-3-カルボニル]-ピロリジン-2-カルボン酸、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

5-(2,5-ビス-メトキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

5-(2,5-ビス-メトキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

5-(8-アザ-スピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

5-(8-アザ-スピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(3-メタンスルホニル-ピロリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(3-メタンスルホニル-ピロリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-[(1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-1-チオフェン-3-イル)-メチル-アミド] 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-1-チオフェン-3-イル)-メチル-アミ

10

20

30

40

50

- ド] 3-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]、
 1-[1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソ
 プロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アゼチジン-3
 -カルボン酸、
 1-[2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソ
 プロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-2H-ピラゾール-3-カルボニル]-アゼチジン-3
 -カルボン酸、
 5-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール
 -3-イルメチル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-ア
 ミド、
 5-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール
 -3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-ア
 ミド、
 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(3-オキソ-
 ピペラジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4
 -イル)-アミド、
 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(3-オキソ-
 ピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4
 -イル)-アミド、
 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(4,4-ジフル
 オロ-ピペリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリ
 ジン-4-イル)-アミド、
 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(4,4-ジフル
 オロ-ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリ
 ジン-4-イル)-アミド、
 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-([1,4]オキ
 サゼパン-4-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-
 イル)-アミド、
 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-([1,4]オキ
 サゼパン-4-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-
 イル)-アミド、
 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(3-ヒドロキ
 シ-アゼチジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジ
 ン-4-イル)-アミド、
 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(3-ヒドロキ
 シ-アゼチジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジ
 ン-4-イル)-アミド、
 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2-トリフル
 オロメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-
 ピペリジン-4-イル)-アミド、
 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2-トリフル
 オロメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-
 ピペリジン-4-イル)-アミド、
 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2,2-ジメチ
 ル-ピロリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジ
 ン-4-イル)-アミド、
 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2,2-ジメチ
 ル-ピロリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジ
 ン-4-イル)-アミド、
 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール

10

20

30

40

50

-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-[(2-スルファモイル-エチル)-アミド]、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
-3,5-ジカルボン酸 3-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 5-[(2-スルファモイル-エチル)-アミド]、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
-3,5-ジカルボン酸 3-シクロプロピルアミド 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
-3,5-ジカルボン酸 5-シクロプロピルアミド 3-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]、

{ [1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ} -メタノンスルホン酸、

{ [2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-2H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ} -メタノンスルホン酸、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
-3,5-ジカルボン酸 3-シクロブチルアミド 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
-3,5-ジカルボン酸 5-シクロブチルアミド 3-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-[(2-メトキシ-エチル)-アミド]、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
-3,5-ジカルボン酸 3-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 5-[(2-メトキシ-エチル)-アミド]、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(ピロリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(ピロリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(シアナミド-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(シアナミド-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

リン酸 モノ-(2-{[1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ}-エチル) エステル、

リン酸 モノ-(2-{[2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-2H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ}-エチル) エステル、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール 50

- 3,5-ジカルボン酸 ビス-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]、
 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-4-シアノ-2H-
 ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、
 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-4-シアノ-1H-
 ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、
 3-{[1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イ
 ソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ}-
 プロピオン酸、
 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
 -3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-(メトキシ-アミ
 ド)、
 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
 -3,5-ジカルボン酸 3-カルバモイルメチル-アミド 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イ
 ル)-アミド]、
 {[1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソ
 プロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ}-酢
 酸 エチルエステル、
 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
 -3,5-ジカルボン酸 3-[(3-ヒドロキシ-プロピル)-アミド] 5-[(1-イソプロピル-ピペリジ
 ン-4-イル)-アミド]、
 1-[1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソ
 プロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-(2S)-アゼチ
 ジン-2-カルボン酸、
 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2S,2-ヒド
 ロキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル
 -ピペリジン-4-イル)-アミド、
 1-[1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソ
 プロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-2S-ピロリジ
 ン-2-カルボン酸、
 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2S,2-メト
 キシメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-
 ピペリジン-4-イル)-アミド、
 5-(2R,5R,2,5-ビス-メトキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-2-[5-(5-クロロ-チオ
 フェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソ
 プロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、
 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
 -3,5-ジカルボン酸 3-[(4,5-ジヒドロ-オキサゾール-2-イル)-アミド] 5-[(1-イソプロピ
 ル-ピペリジン-4-イル)-アミド]、
 1-[1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソ
 プロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-ピペリジン-4
 -カルボン酸 エチルエステル、
 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
 -3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-[(2-モルホリン
 -4-イル-エチル)-アミド]、
 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(4,4-ジフル
 オロ-ピペリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリ
 ジン-4-イル)-アミド、
 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2-オキソ-
 オキサゾリジン-3-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジ
 ン-4-イル)-アミド、

10

20

30

40

50

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ペペリジン-4-イル)-アミド] 3-{[2-(2-オキソ-
-イミダゾリジン-1-イル)-エチル]-アミド}、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ペペリジン-4-イル)-アミド] 3-[(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-アミド]、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
-3,5-ジカルボン酸 3-[(1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-1-チオフェン-3-イル)-アミド] 5-[(
1-イソプロピル-ペペリジン-4-イル)-アミド]、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ペペリジン-4-イル)-アミド] 3-{[3-(2-オキソ-
-ピロリジン-1-イル)-プロピル]-アミド}、

5-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール
-3-イルメチル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペペリジン-4-イル)-ア
ミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(チアゾリジ
ン-3-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペペリジン-4-イル)-
アミド、

2-{[1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イ
ソプロピル-ペペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ}-3
,3,3-トリフルオロ-プロピオン酸、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ペペリジン-4-イル)-アミド] 3-トリメチルシラ
ニルメチル-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-[4-(2-オキ
ソ-ピロリジン-1-イル)-ペペリジン-1-カルボニル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イ
ソプロピル-ペペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-メタンスル
ホニルアミノカルボニル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペペリジ
ン-4-イル)-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(3-ヒドロキ
シ-アゼチジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペペリジ
ン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-フラン-2-イル-
1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロ
ピル-ペペリジン-4-イルカルバモイル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸、

5-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール
-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペペリジン-4-イル)-ア
ミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
-3,5-ジカルボン酸 3-[(1-イソプロピル-ペペリジン-4-イル)-アミド] 5-[(2-スルファモ
イル-エチル)-アミド]、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
-3,5-ジカルボン酸 3-[ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド] 5-[(1-イソプロピル-ペペ
リジン-4-イル)-アミド]、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
-3,5-ジカルボン酸 3-[(2-ヒドロキシ-1,1-ビス-ヒドロキシメチル-エチル)-アミド] 5-[(
1-イソプロピル-ペペリジン-4-イル)-アミド]、

{ [1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソ

10

20

30

40

50

プロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ} -酢酸 イソプロピルエステル、

2- { [1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ} -3-メチル-酪酸 エチルエステル、

2- { [1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ} -3-メチル-酪酸、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-フラン-2-イル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [4-(3-オキソ-モルホリン-4-イル)-フェニル]-アミド、10

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-ヒドロキシメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [4-(3-オキソ-モルホリン-4-イル)-フェニル]-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2-メトキシ-エトキシメチル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 2-ヒドロキシ-エチルエステル、または20

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 カルボキシメチルエステル。

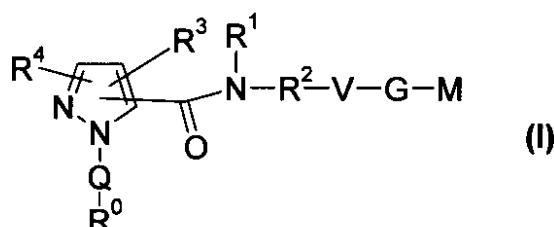
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式I

【化1】



[式中、R⁰ ; R¹ ; R² ; R³ ; R⁴ ; Q ; V、GおよびMは下記に示す意味を有する]の化合物に関する。式Iの化合物は、有用な薬理活性化合物である。これらは強力な抗血栓作用を示し、例えば血栓塞栓性疾患または再狭窄のような心血管障害の治療および予防に適している。これらは、血液凝固酵素第Xa因子 (FXa) および / または第VIIa因子 (FVIIa) の可逆性阻害剤であり、一般に第Xa因子および / または第VIIa因子の望ましくない活性が存在する状態、またはその状態の治癒または予防のために第Xa因子および / または第VIIa因子の阻害が意図される状態において適用できる。本発明は更に、式Iの化合物の製造方法、その使用、特に医薬中の活性成分としてのその使用、およびそれらを含む医薬製剤に関する。40

【背景技術】

【0002】

正常な止血は凝血の開始、形成および凝血塊の溶解の工程間の複雑なバランスの結果である。血球、特定の血漿タンパク質および血管表面の間の複雑な相互作用により、傷害や失血が生じない限り、血液の流動性は維持されている (EP-A-987274)。多くの重要な疾50

患状態は異常な止血に関連している。例えば、アテローム性動脈硬化症のplaquesの破裂による局所的な血栓の形成は急性心筋梗塞および不安定狭心症の主な原因である。血栓溶解療法または経皮的血管形成術の何れかによる閉塞性冠動脈血栓の治療は、損傷を受けた血管の急性の血栓溶解性の再閉塞を伴う場合がある。

【0003】

血栓の形成を制限するか防止するための安全で有効な治療用抗凝固剤がなお必要とされている。トロンビンを直接阻害することなく、凝固カスケードの他の段階、例えば第Xa因子および／または第VIIa因子活性を阻害することによって凝固を阻害する薬剤の開発が最も望ましい。現在は、第Xa因子阻害剤は、トロンビン阻害剤よりも出血の危険性が低いと考えられている(A. E. P. Adang & J. B. M. Rewinkel, Drugs of the Future 2000, 25, 369-383)。10

【0004】

有効でありながらも望ましくない副作用を起こさない低分子量の第Xa因子特異的血液凝固阻害剤が、例えばWO-A-95/29189に記載されている。しかしながら、このような阻害剤が有効な第Xa因子特異的血液凝固阻害剤であることに加えて、更に有利な特性、例えば血漿および肝臓における安定性、および阻害することを意図しないその他のセリンプロテアーゼ、例えばトロンビンに対する選択性をも有することが望ましい。有効であり、また上述の利点をも更に有する低分子量第Xa因子特異的血液凝固阻害剤がなお必要とされている。20

【0005】

モノクローナル抗体(WO-A-92/06711)またはクロロメチルケトン不活性化第VIIa因子(WO-A-96/12800, WO-A-97/47651)のようなタンパク質を用いた第VIIa因子／組織因子触媒複合体の特異的阻害は、急性の動脈傷害または細菌性の敗血症に関連する血栓合併症により起こる血栓の形成を制御する極めて有効な手段である。また第VIIa因子／組織因子活性の阻害はバルーン血管形成術の後の再狭窄を抑制することを示唆している実験的証拠も存在する。ヒビで出血試験が行なわれており、第VIIa因子／組織因子複合体の阻害は、治療効果および出血の危険性に関してトロンビン、血小板および第Xa因子の阻害を含む試験されたいかなる抗凝固剤による方法よりも幅広い安全性を有することが示されている。第VIIa因子の特定の阻害剤は既に記載されている。EP-A-987274は例えば、第VIIa因子を阻害するトリペプチド単位を含む化合物を開示している。30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

しかしながら、これらの化合物の性質はなお理想的なものではなく、更なる低分子量第VIIa因子阻害性血液凝固阻害剤がなお必要とされている。

【課題を解決するための手段】

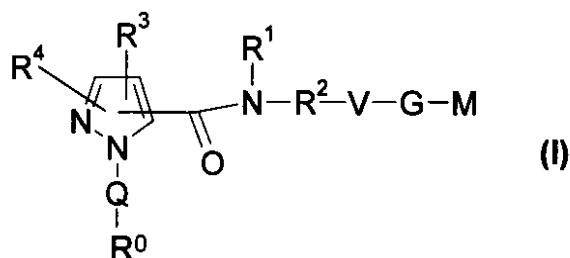
【0007】

本発明はこの要望を、より良好な第Xa因子および／または第VIIa因子阻害活性を示し、そして高い生物学的利用能を有する好ましい薬剤である、式Iの新規化合物を提供することにより満たす。40

【0008】

即ち、本発明は、式I

【化2】



の化合物、その全ての立体異性体および該立体異性体のいかなる配合比の混合物、および
10 その生理学的に忍容性のある塩に関し、

【0009】

式中、

R⁰は、

1) 窒素、硫黄または酸素から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含む単環式
または二環式の4-~15-員ヘテロシクリルであって、ここで前記ヘテロシクリルは非置換
であるかまたは互いに独立してR⁸によりモノ-、ジ- またはトリ置換されており、そして
更に前記ヘテロシクリルは窒素、硫黄または酸素から選択される1、2、3または4個のヘテ
ロ原子を含む単環式または二環式の4-~15-員ヘテロシクリル(該ヘテロシクリルは非置換
であるかまたは互いに独立してR⁸によりモノ-、ジ- またはトリ置換されている)により
置換されている、

2) ベンズイミダゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾ
リル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、シンノリニル、クロマニル、インダゾリ
ル、インドリル、イソクロマニル、イソインドリル、イソキノリニル、フェニルピリジル
、フタラジニル、ブテリジニル、ブリニル、ピリジニル、ピリドイミダゾリル、ピリドビ
リジニル、ピリドピリミジニル、ピリミジニル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニ
ルまたは1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリダジニルの群から選ばれる単環式または二環式の4-
~15-員ヘテロシクリルであり、ここで前記ヘテロシクリルは非置換であるかまたは互い
に独立してR⁸によりモノ-、ジ- またはトリ置換されている、または

【0010】

3) 単環式または二環式の6-~14-員アリールであり、ここでアリールは互いに独立し
てR⁸によりモノ-、ジ- またはトリ置換されている、

であり、

R⁸は、

- 1) ハロゲン、
- 2) -NO₂、
- 3) -CN、
- 4) -C(O)-NH₂、
- 5) -OH、
- 6) -NH₂、
- 7) -O-CF₃

8) 単環式または二環式の6-~14-員アリール、ここでアリールは互いに独立してハロ
ゲンまたは-O-(C₁-C₈)-アルキルによりモノ-、ジ- またはトリ置換されている、

9) -(C₁-C₈)-アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してハロ
ゲン、NH₂、-OHもしくはメトキシ残基によりモノ-、ジ- またはトリ置換されている、

10) -O-(C₁-C₈)-アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してハ
ロゲン、NH₂、-OHもしくはメトキシ残基によりモノ-、ジ- またはトリ置換されている、

- 11) -SO₂-CH₃、または

【0011】

- 12) -SO₂-CF₃、

10

20

30

40

50

であるが、ただしR⁰が単環式または二環式の6-~14-員アリールである場合、R⁸は少なくとも1個のハロゲン、-C(O)-NH₂または-O-(C₁-C₈)-アルキル基であり、Qは、直接結合、-(C₀-C₂)-アルキレン-C(O)-NR¹⁰-、-NR¹⁰-C(O)-NR¹⁰-、-NR¹⁰-C(O)-、-SO₂-、-(C₁-C₆)-アルキレン、-(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-NR¹⁰-、-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-S-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-C(O)-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-SO₂-NR¹⁰-、-(CH₂)_m-NR¹⁰-SO₂-、-(CH₂)_m-NR¹⁰-SO₂-NR¹⁰-、-(CH₂)_m-CH(OH)-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-O-C(O)-NR¹⁰-、-(C₂-C₃)-アルキレン-O-(C₀-C₃)-アルキレン-、-(C₂-C₃)-アルキレン-S(O)-、-(C₂-C₃)-アルキレン-S(O)₂-、-(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-O-(CH₂)_n-、-(C₂-C₃)-アルキレン-S(O)₂-NH-(R¹⁰)-、-(C₂-C₃)-アルキレン-N(R¹⁰)-または-(C₀-C₃)-アルキレン-C(O)-O-であって、

10

ここでR¹⁰は下記に定義するとおりであり、そしてここでnおよびmは互いに独立して同じかまたは異なって整数0、1、2、3、4、5または6であり、ここで-(CH₂)_m-または-(CH₂)_n-により形成されるアルキレン残基は非置換であるかまたは互いに独立してハロゲン、-NH₂または-OHによりモノ-、ジ-またはトリ置換されているか；または-(C₃-C₆)-シクロアルキレンであって、該シクロアルキレンは非置換であるかまたは互いに独立してハロゲン、-NH₂または-OHによりモノ-、ジ-またはトリ置換されており；

【0012】

R¹は水素原子、-(C₁-C₄)-アルキル（ここでアルキルは非置換であるかまたはR¹³により1~3回置換されている）；-(C₁-C₃)-アルキレン-C(O)-NH-R⁰、-(C₁-C₃)-アルキレン-C(O)-O-R¹⁰、単環式または二環式の6-~14-員アリール（ここでアリールは互いに独立してR⁸によりモノ-、ジ-またはトリ置換されており、ここでR⁸は上述のとおりである）；窒素、硫黄または酸素から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含む単環式または二環式の4-~15-員ヘテロシクリル；-(C₁-C₃)-ペルフルオロアルキレン、-(C₁-C₃)-アルキレン-S(O)-、-(C₁-C₄)-アルキル、-(C₁-C₃)-アルキレン-S(O)₂-(C₁-C₃)-アルキル、-(C₁-C₃)-アルキレン-S(O)₂-N(R⁴)-R⁵、-(C₁-C₃)-アルキレン-O-(C₁-C₄)-アルキル、-(C₀-C₃)-アルキレン-(C₃-C₈)-シクロアルキル、または-(C₀-C₃)-アルキレン-het（ここでhetは窒素、硫黄または酸素から選択される1、2、3または4個までのヘテロ原子を含む3-~7-員環式残基であって、ここで前記環式残基は非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている）であり、

20

R⁴およびR⁵は互いに独立して同じかまたは異なって、水素原子または-(C₁-C₄)-アルキルであり、

30

R²は直接結合または-(C₁-C₄)-アルキレンであるか、またはR¹とR³はそれらが結合している原子と一緒にになって、窒素、硫黄または酸素から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含む6-~8-員環式基を形成することができ、ここで前記環式基は非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されているか、または

【0013】

R¹-N-R²-Vは、窒素、硫黄または酸素から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含む4-~8-員環式基を形成することができ、ここで前記環式基は非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されており、

40

R¹⁴はハロゲン、-OH、=O、-(C₁-C₈)-アルキル、-(C₁-C₄)-アルコキシ、-NO₂、-(C₀-C₄)-アルキル-C(O)-O-R¹⁸、-CN、-(C₀-C₄)-アルキル-N(R¹⁸)-R²¹、-(C₀-C₄)-アルキル-O-R¹⁸、-(C₀-C₄)-アルキル-het、-(C₀-C₈)-アルキル-SO₂、-SO₂-(C₁-C₄)-アルキル、-SO₂-N(R¹⁸)-R²¹、-C(O)-NH-(C₁-C₈)-アルキル、-C(O)-N-[(C₁-C₈)-アルキル]₂、-NR¹⁸-C(O)-NH-(C₁-C₈)-アルキル、-C(O)-NH₂、-S-R¹⁸、または-NR¹⁸-C(O)-NH-[(C₁-C₈)-アルキル]₂、であり、

ここでR¹⁸およびR²¹は互いに独立して水素原子、-(C₁-C₃)-ペルフルオロアルキルまたは-(C₁-C₆)-アルキルであり、

Vは、

- 1) 窒素、硫黄または酸素から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含む3-~7-

50

員環式残基、ここで前記環式残基は非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

2) 6-~14-員アリール、ここでアリールは非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、または

3) 単環式または二環式の4-~15-員ヘテロシクリル、ここで前記ヘテロシクリルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、であり、

Gは直接結合、-(CH₂)_m-NR¹⁰-SO₂-NR¹⁰-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-CH(OH)-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-、-(CH₂)_m-O-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n-、-(CH₂)-SO₂-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-C(O)-(CH₂)_n-、-(CH₂)-S-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-SO₂-NR¹⁰-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-NR¹⁰-SO₂-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-NR¹⁰-、-(CH₂)_m-O-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n-または-(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-O-(CH₂)_n-であり、

nおよびmは互いに独立して同じかまたは異なって、整数0、1、2、3、4、5または6であり、

【0014】

Mは、

- 1) 水素原子、
 - 2) -(C₁-C₈)-アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
 - 3) -C(O)-N(R¹¹)-R¹²、
 - 4) -(CH₂)_m-NR¹⁰、
 - 5) 6-~14-員アリール、ここでアリールは非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
 - 6) 単環式または二環式の4-~15-員ヘテロシクリル、ここでヘテロシクリルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
 - 7) -(C₃-C₈)-シクロアルキル、ここで前記シクロアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、または
 - 8) 室素、硫黄または酸素から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含む3-~7-員環式残基、ここで前記環式残基は非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
- であり、ここでR¹⁴は上述のとおりであり、

【0015】

R³およびR⁴は互いに独立して同じかまたは異なって、そして

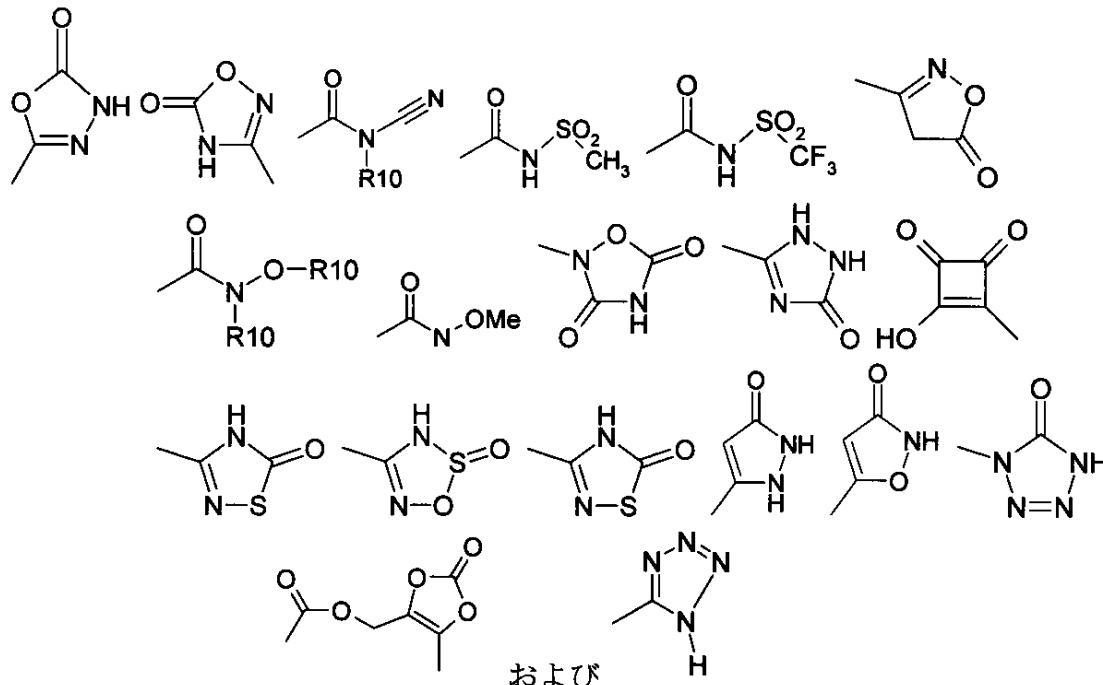
- 1) 水素原子、
- 2) ハロゲン、
- 3) -(C₁-C₄)-アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
- 4) -(C₁-C₃)-ペルフルオロアルキル、
- 5) フェニル、ここでフェニルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
- 6) -(C₀-C₄)-アルキレン-O-R¹⁹、ここでR¹⁹は、
 - a) 水素原子、
 - b) -(C₁-C₄)-アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、または
 - c) フェニル、ここでフェニルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
 - d) -CF₃、または
 - e) -CHF₂、である、
- 7) -NO₂、
- 8) -CN、

- 9) $-SO_s-R^{11}$ 、ここで s は1または2である、
 10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{13}$ 、ここで t は1または2である、
 11) $-(C_0-C_4)-アルキレン-C(O)-R^{11}$ 、
 12) $-(C_0-C_4)-アルキレン-C(O)-O-R^{11}$ 、
 13) $-(C_0-C_4)-アルキレン-C(O)-N(R^{11})-R^{13}$ 、
 14) $-(C_0-C_4)-アルキレン-N(R^{11})-R^{13}$ 、
 15) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$ 、
 16) $-S-R^{10}$ 、
 17) $-(C_0-C_2)アルキレン-C(O)-O-(C_2-C_4)-アルキレン-O-C(O)-(C_1-C_4)-アルキル$ 、
 18) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$ 、
 19) $-(C_0-C_2)アルキレン-C(O)-O-(C_2-C_4)-アルキレン-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-アルキル$ 、
 20) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$ 、
 21) $-(C_0-C_4)-アルキレン-(C_6-C_{14})-アリール$ 、ここでアリールは互いに独立して R^{13} によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
 22) $-(C_0-C_4)-アルキレン-(C_4-C_{15})-ヘテロシクリル$ 、ここでヘテロシクリルは非置換であるかまたは互いに独立して R^{13} によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
 23) $-(C_0-C_4)-アルキレン-(C_3-C_8)-シクロアルキル$ 、ここでシクロアルキルは非置換であるかまたは互いに独立して R^{13} によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
 24) $-(C_0-C_4)-アルキレン-het$ 、ここでhetは非置換であるかまたは互いに独立して R^{13} によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、または
 25) $-(C_0-C_4)-アルキレン-O-CH_2-(C_1-C_3)-ペルフルオロアルキレン-CH_2-O-(C_0-C_4)-アルキル$ 、または

【0016】

26) 次のものから選択される残基

【化3】



および

[式中、Meはメチルである]、
 であるか、または、
 2個の $-OR^{19}$ 残基が隣接した原子に結合している場合、これらは、その結合している原子と一緒にになって、非置換であるかまたは R^{13} により1、2、3または4回置換されている5-または6-員環を形成することができ、

【0017】

10

20

30

40

50

R^{11} および R^{12} は互いに独立して同じかまたは異なって、そして、

- 1) 水素原子、
- 2) $-(C_1-C_6)$ -アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立して R^{13} によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
- 3) $-(C_0-C_6)$ -アルキル- (C_3-C_8) -シクロアルキル、
- 4) $-SO_t-R^{10}$ 、ここで t は1または2である、
- 5) $-(C_0-C_6)$ -アルキル- (C_6-C_{14}) -アリール、ここでアルキルおよびアリールは互いに独立して非置換であるかまたは R^{13} によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
- 6) $-(C_1-C_3)$ -ペルフルオロアルキル、
- 7) $-O-R^{17}$ 、または
- 8) $-(C_0-C_6)$ -アルキル- (C_4-C_{15}) -ヘテロシクリル、ここでアルキルおよびヘテロシクリルは互いに独立して非置換であるかまたは R^{13} によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

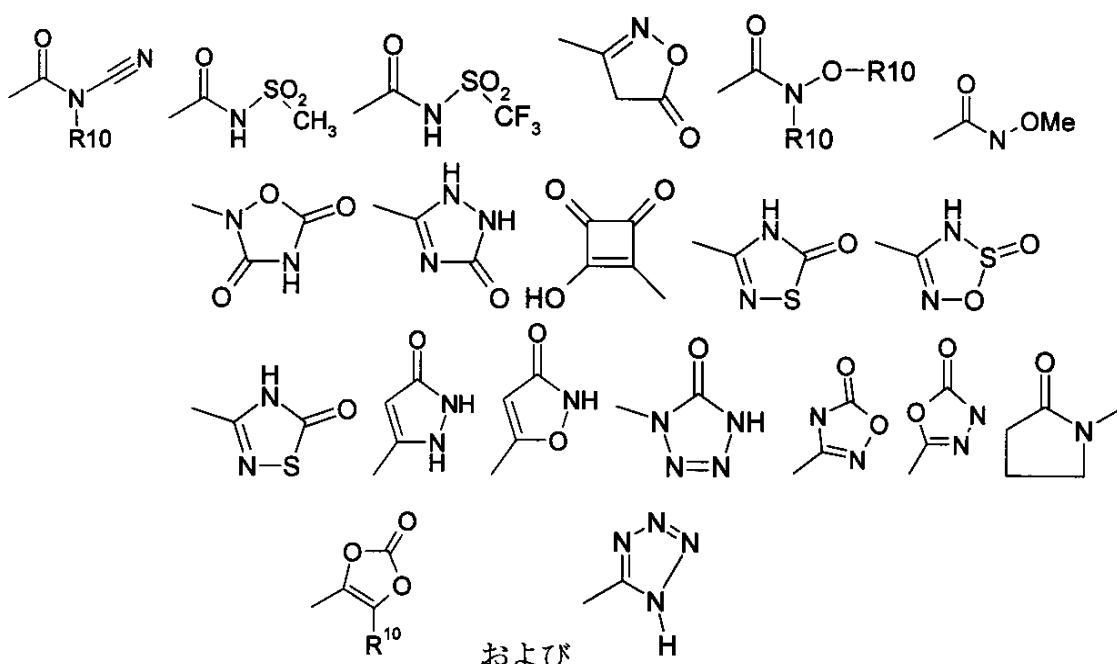
であるか、または、

R^{11} と R^{12} はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、該窒素原子のほかに、同じかまたは異なって酸素、硫黄および窒素から選択される1個または2個の環ヘテロ原子を含むことができる4-~8-員单環式複素環式環を形成することができ；ここで前記複素環式環は非置換であるかまたは互いに独立して R^{13} によりモノ-、ジ-またはトリ置換されており、

【0018】

R^{13} は、水素原子、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)-O-R^{10}$ 、 $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$ 、 $-N(R^{10})-R^{20}$ 、 $-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 $-(C_0-C_3)$ -アルキレン- $O-R^{10}$ 、 $-Si-(CH_3)_3$ 、 $-N(R^{10})-S(O)_u-R^{10}$ （ここで u は1または2である）、 $-S-R^{10}$ 、 $-SO_r-R^{10}$ （ここで r は1または2である）、 $-S(O)_v-N(R^{10})-R^{20}$ （ここで v は1または2である）、 $-C(O)-R^{10}$ 、 $-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $-(C_1-C_8)$ -アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ-、 $-O-CF_3$ 、 $-(C_0-C_4)$ -アルキル-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R¹⁷、 $-(C_1-C_4)$ -アルコキシ-フェニル、 $-(C_0-C_4)$ -アルキル-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-O-R¹⁷、 $-(C_1-C_3)$ -ペルフルオロアルキル、 $-O-R^{15}$ 、 $-NH-C(O)-NH-R^{10}$ 、 $-NH-C(O)-O-R^{10}$ 、または次のものから選択される残基

【化4】



であり、

R^{10} および R^{20} は互いに独立して水素、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-(C_0-C_4)$ -アルキル-OH、 $-(C_0-C_4)$ -アルキル-O-(C_1-C_4)-アルキルまたは $-(C_1-C_3)$ -ペルフルオロアルキルであり、

10

20

30

40

50

R^{15} および R^{16} は互いに独立して水素、 $-(C_1-C_6)$ -アルキルであるか、またはそれらが結合している炭素原子と一緒にになって非置換であるかもしくは R^{10} により 1~3 回置換されている 3~6 員の炭素環式環を形成することができ、そして、

R^{17} は $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル-OH、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル-O-(C_1-C_6)-アルキル、 $-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル-O-(C_1-C_8)-アルキル-(C_3-C_8)-シクロアルキル、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル-(C_3-C_8)-シクロアルキル（ここで前記シクロアルキル環は非置換であるかまたは-OH、-O-(C_1-C_4)-アルキルまたは R^{10} により 1、2 または 3 回置換されている）である。

【0019】

2) 本発明はまた、式 I の化合物、その全ての立体異性体および該立体異性体のいかなる配合比の混合物、およびその生理学的に忍容性のある塩に関し、

式中、

R^0 は、

1) 単環式または二環式の 6~14-員アリール、ここでアリールは互いに独立して R^8 によりモノ-、ジ- またはトリ置換されている、

2) ベンゾチオフェン、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、イソキノリル、フェニルピリジル、フタラジニル、ピリジル、ピリジニル、ピリミジニル、キナゾリニルおよびキノリルからなる群より選択される単環式または二環式の 4~15-員ヘテロシクリル、ここで前記ヘテロシクリルは非置換であるかまたは互いに独立して R^8 によりモノ-、ジ- またはトリ置換されている、または

3) 窒素、硫黄または酸素から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含む単環式または二環式の 4~15-員ヘテロシクリル、ここで前記ヘテロシクリルは非置換であるかまたは互いに独立して R^8 によりモノ-、ジ- またはトリ置換されており、そして更に前記ヘテロシクリルは窒素、硫黄または酸素から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含む単環式または二環式の 4~15-員ヘテロシクリル（該ヘテロシクリルは非置換であるかまたは互いに独立して R^8 によりモノ-、ジ- またはトリ置換されている）により置換されている、

であり、

【0020】

R^8 は、

1) ハロゲン、

2) $-NO_2$ 、

3) $-CN$ 、

4) $-C(O)-NH_2$ 、

5) $-OH$ 、

6) $-NH_2$ 、

7) $-O-CF_3$

8) 単環式または二環式の 6~14-員アリール、ここでアリールは互いに独立してハロゲンまたは $-O-(C_1-C_8)$ -アルキルによりモノ-、ジ- またはトリ置換されている、

9) $-(C_1-C_8)$ -アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してハロゲン、 NH_2 、 $-OH$ またはメトキシ残基によりモノ-、ジ- またはトリ置換されている、または

10) $-O-(C_1-C_8)$ -アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してハロゲン、 NH_2 、 $-OH$ またはメトキシ残基によりモノ-、ジ- またはトリ置換されている、

11) $-SO_2-CH_3$ または

12) $-SO_2-CF_3$ 、

であるが、ただし R^0 が単環式または二環式の 6~14-員アリールである場合、 R^8 は少なくとも 1 個のハロゲン、 $-C(O)-NH_2$ または $-O-(C_1-C_8)$ -アルキル残基であり、

Q は直接結合、 $-(C_0-C_2)$ -アルキレン-C(O)-NR¹⁰-、-NR¹⁰-C(O)-NR¹⁰-、-NR¹⁰-C(O)-、-SO₂-、 $-(C_1-C_6)$ -アルキレン、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-$ ($CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n$

10

20

30

40

50

-、 -(CH₂)_m-S-(CH₂)_n-、 -(CH₂)_m-C(O)-(CH₂)_n-、 -(CH₂)_m-SO₂-NR¹⁰-(CH₂)_n-、 -(CH₂)_m-NR¹⁰-SO₂-(CH₂)_n-、 -(CH₂)_m-NR¹⁰-SO₂-NR¹⁰-(CH₂)_n-、 -(CH₂)_m-CH(OH)-(CH₂)_n-、 -(CH₂)_m-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n-、 -(C₂-C₃)-アルキレン-O-(C₀-C₃)-アルキレン-、 -(C₂-C₃)-アルキレン-S(O)-、 -(C₂-C₃)-アルキレン-S(O)₂-、 -(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-O-(CH₂)_n-、 -(C₂-C₃)-アルキレン-S(O)₂-NH-(R¹⁰)-、 -(C₂-C₃)-アルキレン-N(R¹⁰)-または-(C₀-C₃)-アルキレン-C(O)-O-であり、

ここでR¹⁰は下記に定義するとおりであり、そしてここでnおよびmは互いに独立して同じかまたは異なって、整数0、1、2、3、4、5または6であり、ここで-(CH₂)_m-または-(CH₂)_n-により形成されるアルキレン残基は非置換であるかまたは互いに独立してハロゲン、-NH₂もしくは-OHによりモノ-、ジ-またはトリ置換されているか；または-(C₃-C₆)-シクロアルキレンであり、ここでシクロアルキレンは非置換であるかまたは互いに独立してハロゲン、-NH₂または-OHによりモノ-、ジ-またはトリ置換されており；

【 0 0 2 1 】

R¹は水素原子、-(C₁-C₄)-アルキル(ここでアルキルは非置換であるかまたはR¹³により1～3回置換されている)；-(C₁-C₃)-アルキレン-C(O)-NH-R⁰、-(C₁-C₃)-アルキレン-C(O)-O-R¹⁵、単環式または二環式の6-～14-員アリール(ここでアリールは互いに独立してR⁸によりモノ-、ジ-またはトリ置換されており、ここでR⁸は上述のとおりである)；窒素、硫黄または酸素から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含む単環式または二環式の4-～15-員ヘテロシクリル；-(C₁-C₃)-ペルフルオロアルキレン、-(C₁-C₃)-アルキレン-S(O)-(C₁-C₄)-アルキル、-(C₁-C₃)-アルキレン-S(O)₂-(C₁-C₃)-アルキル、-(C₁-C₃)-アルキレン-S(O)₂-N(R⁴)-R⁵、-(C₁-C₃)-アルキレン-O-(C₁-C₄)-アルキル、-(C₀-C₃)-アルキレン-(C₃-C₈)-シクロアルキル、または-(C₀-C₃)-アルキレン-het(ここでhetは非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている)であり

、R⁴およびR⁵は互いに独立して同じかまたは異なって、水素原子または-(C₁-C₄)-アルキルであり、

R²は直接結合または-(C₁-C₄)-アルキレンであるか、または

R¹およびR³はそれらが結合している原子と一緒にになって、窒素、硫黄または酸素から選択される1、2、3または4個までのヘテロ原子を含む6-～8-員環式基を形成することができ、ここで前記環式基は非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されているか、または

R¹-N-R²-Vは窒素、硫黄または酸素から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含む4-～8-員環式基を形成することができ、ここで前記環式基は非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されており、

R¹⁴はハロゲン、-OH、=O、-(C₁-C₈)-アルキル、-(C₁-C₄)-アルコキシ、-NO₂、-(C₀-C₄)-アルキル-C(O)-O-R¹⁸、-CN、-(C₀-C₄)-アルキル-N(R¹⁸)-R²¹、-(C₀-C₄)-アルキル-O-R¹⁸、-(C₀-C₄)-アルキル-het、-(C₀-C₈)-アルキル-SO₂、-SO₂-(C₁-C₄)-アルキル、-SO₂-N(R¹)-R²¹、-C(O)-NH-(C₁-C₈)-アルキル、-C(O)-N-[(C₁-C₈)-アルキル]₂、-NR¹⁸-C(O)-NH-(C₁-C₈)-アルキル、-C(O)-NH₂、-S-R¹⁸、または-NR¹⁸-C(O)-NH-[(C₁-C₈)-アルキル]₂であり、ここでR¹⁸およびR²¹は互いに独立して水素原子、-(C₁-C₃)-ペルフルオロアルキルまたは-(C₁-C₆)-アルキルであり、

【 0 0 2 2 】

Vは、

1) 窒素、硫黄または酸素から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含む3-～7-員環式残基、ここで前記環式残基は非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

2) 6-～14-員アリール、ここでアリールは非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、または

3) 単環式または二環式の4-～15-員ヘテロシクリル、ここで前記ヘテロシクリルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

10

20

30

40

50

であり、

Gは直接結合、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)-SO_2-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)-S-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-$ 、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ または $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$ であり、

nおよびmは互いに独立して同じかまたは異なって、整数0、1、2、3、4、5または6であり、

【0023】

Mは、

10

- 1) 水素原子、
- 2) $-(C_1-C_8)$ -アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立して R^{14} によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
- 3) $-C(O)-N(R^{11})-R^{12}$ 、
- 4) $-(CH_2)_m-NR^{10}$ 、
- 5) $-(C_6-C_{14})$ -アリール、ここでアリールは非置換であるかまたは互いに独立して R^{14} によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
- 6) $-(C_4-C_{15})$ -ヘテロシクリル、ここでヘテロシクリルは非置換であるかまたは互いに独立して R^{14} によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

7) $-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、ここで前記シクロアルキルは非置換であるかまたは互いに独立して R^{14} によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、または
8) 窒素、硫黄または酸素から選択される1、2、3または4個までのヘテロ原子を含む3-~7-員環式残基、ここで前記環式残基は非置換であるかまたは互いに独立して R^{14} によりモノ-、ジ-またはトリ置換されており、ここで R^{14} は上述のとおりである、
であり、

【0024】

R^3 および R^4 は互いに独立して同じかまたは異なって、そして

- 1) 水素原子、
- 2) ハロゲン、
- 3) $-(C_1-C_4)$ -アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立して R^{13} によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
- 4) $-(C_1-C_3)$ -ペルフルオロアルキル、
- 5) フェニル、ここでフェニルは非置換であるかまたは互いに独立して R^{13} によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
- 6) $-(C_0-C_4)$ -アルキレン- $O-R^{19}$ 、ここで R^{19} は
 - a) 水素原子、
 - b) $-(C_1-C_4)$ -アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立して R^{13} によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、または
 - c) フェニル、ここでフェニルは非置換であるかまたは互いに独立して R^{13} によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
- d) $-CF_3$ 、
- e) $-CHF_2$ 、

である、

- 7) $-NO_2$ 、
- 8) $-CN$ 、
- 9) $-SO_s-R^{11}$ 、ここでsは1または2である、
- 10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$ 、ここでtは1または2である、
- 11) $-(C_0-C_4)$ -アルキレン- $C(O)-R^{11}$ 、
- 12) $-(C_0-C_4)$ -アルキレン- $C(O)-O-R^{11}$ 、
- 13) $-(C_0-C_4)$ -アルキレン- $C(O)-N(R^{11})-R^{12}$ 、

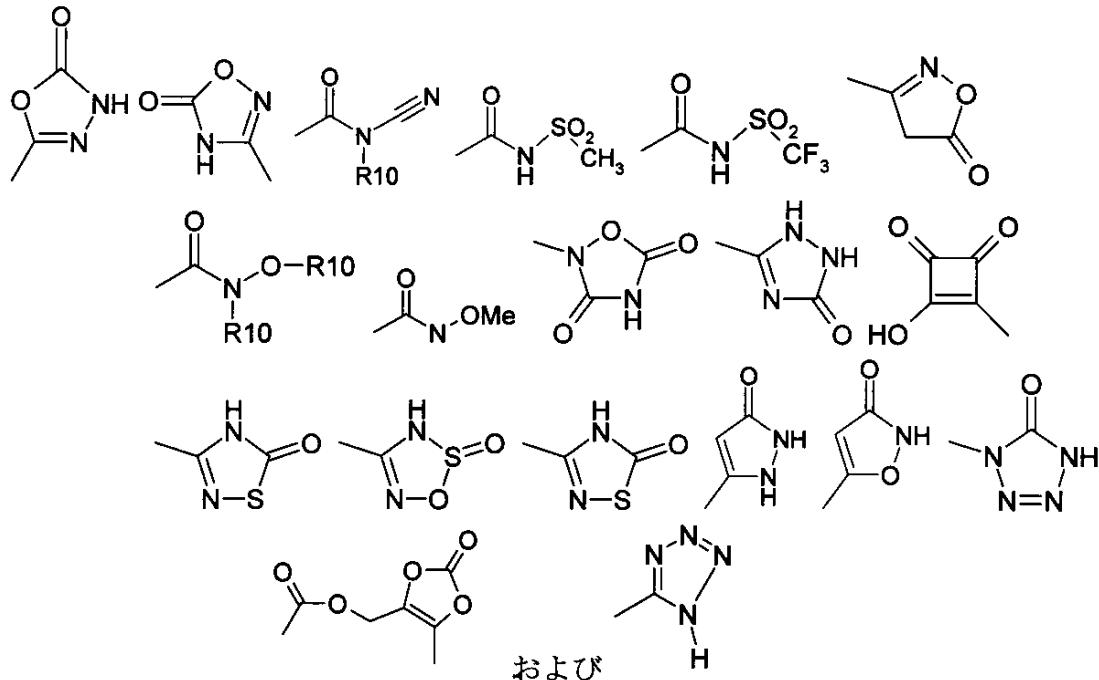
20

40

50

- 14) $-(C_0-C_4)-\text{アルキレン}-N(R^{11})-R^{12}$ 、
 15) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$ 、
 16) $-S-R^{10}$ 、
 17) $-(C_0-C_2)\text{アルキレン}-C(O)-O-(C_2-C_4)-\text{アルキレン}-O-C(O)-(C_1-C_4)-\text{アルキル}$ 、
 18) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$ 、
 19) $-(C_0-C_2)\text{アルキレン}-C(O)-O-(C_2-C_4)-\text{アルキレン}-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-\text{アルキル}$ 、
 20) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$ 、
 21) $-(C_0-C_4)-\text{アルキレン}-(C_6-C_{14})-\text{アリール}$ 、ここでアリールは互いに独立して R^{13} によりモノ-、ジ- またはトリ置換されている、
 22) $-(C_0-C_4)-\text{アルキレン}-(C_4-C_{15})-\text{ヘテロシクリル}$ 、ここでヘテロシクリルは非置換であるかまたは互いに独立して R^{13} によりモノ-、ジ- またはトリ置換されている、
 23) $-(C_0-C_4)-\text{アルキレン}-(C_3-C_8)-\text{シクロアルキル}$ 、ここでシクロアルキルは非置換であるかまたは互いに独立して R^{13} によりモノ-、ジ- またはトリ置換されている、
 24) $-(C_0-C_4)-\text{アルキレン}-het$ 、ここでhetは非置換であるかまたは互いに独立して R^{13} によりモノ-、ジ- またはトリ置換されている、
 25) $-(C_0-C_3)-\text{アルキレン}-O-CH_2-(C_1-C_3)-\text{ペルフルオロアルキレン}-CH_2-O-(C_0-C_3)-\text{アルキル}$ 、または
 【0025】
 26) 次のものから選択される残基

【化5】



[式中、Meはメチルである]、

であるか、または

2個の- OR^{19} 残基が隣接した原子に結合している場合、これらは、その結合している原子と一緒にになって、非置換であるかまたは R^{13} により1、2、3または4回置換されている5-または6-員環を形成することができ、

【0026】

R^{11} および R^{12} は互いに独立して同じかまたは異なって、そして、

- 1) 水素原子、
- 2) $-(C_1-C_6)-\text{アルキル}$ 、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立して R^{13} によりモノ-、ジ- またはトリ置換されている、
- 3) $-(C_0-C_6)-\text{アルキル}-(C_3-C_8)-\text{シクロアルキル}$ 、

10

20

30

40

50

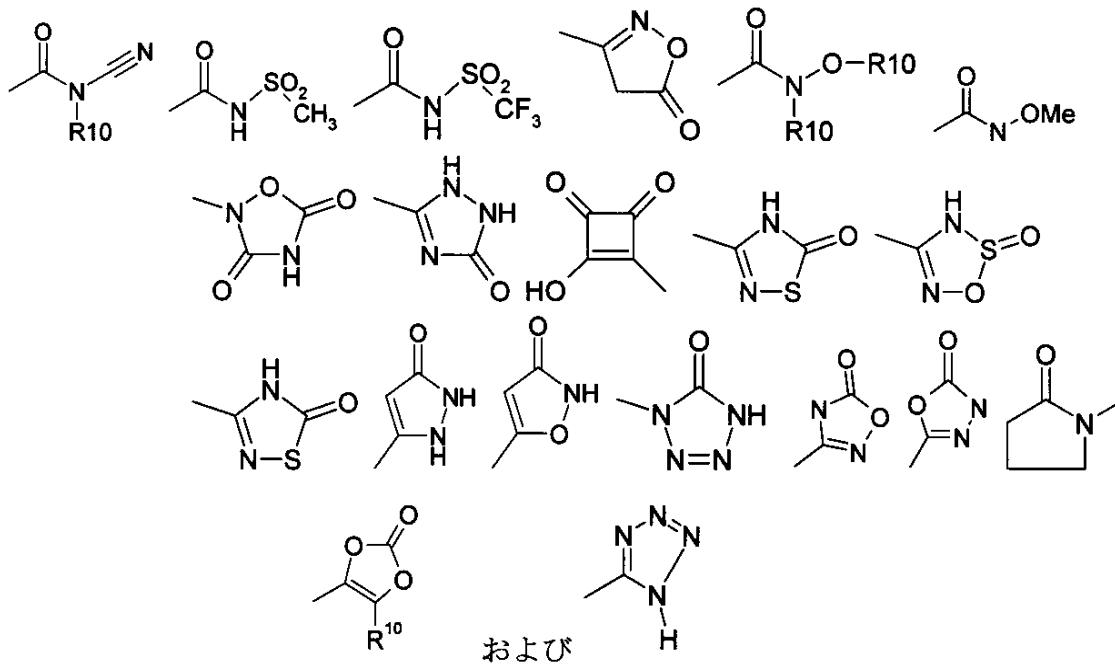
- 4) $-SO_t-R^{10}$ 、ここで t は1または2である、
 5) $-(C_0-C_6)$ -アルキル- (C_6-C_{14}) -アリール、ここでアルキルおよびアリールは互いに独立して非置換であるかまたは R^{13} によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
 6) $-(C_1-C_3)$ -ペルフルオロアルキル、
 7) $-O-R^{17}$ 、または
 8) $-(C_0-C_6)$ -アルキル- (C_4-C_{15}) -ヘテロシクリル、ここでアルキルおよびヘテロシクリルは互いに独立して非置換であるかまたは R^{13} によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
 であるか、または、

R^{11} と R^{12} はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、該窒素原子のほかに、同じかまたは異なって酸素、硫黄および窒素から選択される1個または2個の環へテロ原子を含むことができる4-~8-員单環式複素環式環を形成することができ；ここで前記複素環式環は非置換であるかまたは互いに独立して R^{13} によりモノ-、ジ-またはトリ置換されており、

【0027】

R^{13} は、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)-O-R^{10}$ 、 $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$ 、 $-N(R^{10})-R^{20}$ 、 $-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 $-(C_0-C_3)$ -アルキレン- $O-R^{10}$ 、 $-Si-(CH_3)_3$ 、 $-N(R^{10})-S(O)_u-R^{10}$ （ここで u は1または2である）、 $-S-R^{10}$ 、 $-SO_r-R^{10}$ （ここで r は1または2である）、 $-S(O)_v-N(R^{10})-R^{20}$ （ここで v は1または2である）、 $-C(O)-R^{10}$ 、 $-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $-(C_1-C_8)$ -アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ-、 $-O-CF_3$ 、 $-(C_0-C_4)$ -アルキル-C(O)-O-C(R $^{15}, R^{16}$)-O-C(O)-R 17 、 $-(C_1-C_4)$ -アルコキシ-フェニル、 $-(C_0-C_4)$ -アルキル-C(O)-O-C(R $^{15}, R^{16}$)-O-C(O)-O-R 17 、 $-(C_1-C_3)$ -ペルフルオロアルキル、 $-O-R^{15}$ 、 $-NH-C(O)-NH-R^{10}$ 、 $-N-H-C(O)-O-R^{10}$ 、または次のものから選択される残基

【化6】



であり、

【0028】

R^{10} および R^{20} は互いに独立して水素、 $-(C_1-C_6)$ -アルキルまたは $-(C_1-C_3)$ -ペルフルオロアルキルであり、

R^{15} および R^{16} は互いに独立して水素、 $-(C_1-C_6)$ -アルキルであるか、またはそれらが結合している炭素原子と一緒にになって非置換であるかもしくは R^{10} により1~3回置換されている3-~6員の炭素環式環を形成することができ、そして、

R^{17} は $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル-OH、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル-O-(C_1-C_6)-アルキ

10

20

30

40

50

ル、-(C₃-C₈)-シクロアルキル、-(C₁-C₆)-アルキル-O-(C₁-C₈)-アルキル-(C₃-C₈)-シクロアルキル、-(C₁-C₆)-アルキル-(C₃-C₈)-シクロアルキル(ここで前記シクロアルキル環は非置換であるかまたは-OH、-O-(C₁-C₄)-アルキルまたはR¹⁰により1、2または3回置換されている)である。

【0029】

3) 従って、本発明はまた、式Iの化合物、その全ての立体異性体および該立体異性体のいかなる配合比の混合物、およびその生理学的に忍容性のある塩に関し、

式中、

R⁰は、

1) フェニル、ナフチル、ビフェニリル、アントリルまたはフルオレニルからなる群より選択される単環式または二環式の6-~14-員アリール、ここでアリールは互いに独立してR⁸によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている。 10

2) ベンズイミダゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフラニル、シンノリニル、クロマニル、インダゾリル、インドリル、イソクロマニル、イソインドリル、イソキノリニル、フェニルピリジル、フタラジニル、ブテリジニル、ブリニル、ピリジニル、ピリドイミダゾリル、ピリドピリジニル、ピリドピリミジニル、ピリミジニル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニルまたは1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリダジニルからなる群より選択されるヘテロシクリル、ここで前記ヘテロシクリルは非置換であるかまたは互いに独立してR⁸によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、または 20

【0030】

3) ヘテロシクリル、ここでヘテロシクリルは、アクリジニル、アザベンズイミダゾリル、アザスピロデカニル、アゼピニル、アゼチジニル、アジリジニル、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、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、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、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、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、4,5-ジヒドロオキサ-ゾリニル、ジオキサゾリル、ジオキサジニル、1,3-ジオキソラニル、1,3-ジオキソレニル、6H-1,5,2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-b]-テトラヒドロフラニル、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、1H-インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、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、イソチアゾリジニル、イソチアゾリニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、2-イソオキサゾリニル、ケトピペラジニル、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、1,2-オキサ-チエバニル、1,2-オキサチオラニル、1,4-オキサゼバニル、1,4-オキサゼピニル、1,2-オキサジニル、1,3-オキサジニル、1,4-オキサジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリル、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、フェノキサチイニル、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、ブテリジニル、ブリニル、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、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、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、1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリダジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラジニル、テトラゾリル、6H-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、1,2-チアジニル、1,3-チアジニル、1,4-チアジニル、1,3-チアゾリル、チアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリニル、チエニル、チエタニル、チエ 40

50

50

50

50

ノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チエタニル、チオモルホリニル、チオフェノリル、チオフェニル、チオピラニル、1,2,3-トリアジニル、1,2,4-トリアジニル、1,3,5-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からなる群より選択され、ここで前記ヘテロシクリルは非置換であるかまたは互いに独立してR⁸によりモノ-、ジ-またはトリ置換されており、そして、

【0031】

前記ヘテロシクリルは更に、アクリジニル、アザベンズイミダゾリル、アザスピロデカニル、アゼビニル、アゼチジニル、アジリジニル、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、ベンゾチオフェニル、ベンズオキサゾリル、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、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、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、4,5-ジヒドロオキサ-ゾリニル、ジオキサゾリル、ジオキサジニル、1,3-ジオキソラニル、1,3-ジオキソレニル、6H-1,5,2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-b]-テトラヒドロフラニル、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、1H-インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、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、イソチアゾリジニル、イソチアゾリニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、2-イソオキサゾリニル、ケトピペラジニル、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、1,2-オキサ-チエパニル、1,2-オキサチオラニル、1,4-オキサゼパニル、1,4-オキサゼピニル、1,2-オキサジニル、1,3-オキサジニル、1,4-オキサジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリル、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、フェノキサチイニル、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、ブテリジニル、ブリニル、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、ピロリジノニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、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、1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリダジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラジニル、テトラゾリル、6H-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、1,2-チアジニル、1,3-チアジニル、1,4-チアジニル、1,3-チアゾリル、チアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリニル、チエニル、チエタニル、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、チエタニル、チオモルホリニル、チオフェノリル、チオフェニル、チオピラニル、1,2,3-トリアジニル、1,2,4-トリアジニル、1,3,5-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からなる群より選択されるヘテロシクリル(該ヘテロシクリルは非置換であるかまたは互いに独立してR⁸によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている)により置換されている、

であり、

【0032】

R⁸は、

- 1) ハロゲン、
- 2) -NO₂、
- 3) -CN、
- 4) -C(O)-NH₂、
- 5) -OH、

10

20

30

40

50

- 6) -NH₂、
7) -O-CF₃

8) 単環式または二環式の6-~14-員アリール、ここでアリールは上述のとおりであり、そしてここでアリールは互いに独立してハロゲンまたは-O-(C₁-C₈)-アルキルによりモノ-、ジ-またはトリ置換されている。

9) -(C₁-C₈)-アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してハロゲン、NH₂、-OHもしくはメトキシ残基によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、または

10) -O-(C₁-C₈)-アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してハロゲン、NH₂、-OHもしくはメトキシ残基によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、10

- 11) -SO₂-CH₃、または

- 12) -SO₂-CF₃

であるが、ただしR⁰が単環式または二環式の6-~14-員アリール（ここでアリールは上述のとおり）である場合、R⁸は少なくとも1個のハロゲン、-C(O)-NH₂または-O-(C₁-C₈)-アルキル残基であり、

Qは、直接結合、-(C₀-C₂)-アルキレン-C(O)-NR¹⁰-、-NR¹⁰-C(O)-NR¹⁰-、-NR¹⁰-C(O)-、-SO₂-、-(C₁-C₆)-アルキレン、-(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-S-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-C(O)-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-SO₂-NR¹⁰-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-NR¹⁰-SO₂-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-NR¹⁰-SO₂-NR¹⁰-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-CH(OH)-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-O-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n-、-(C₂-C₃)-アルキレン-O-(C₀-C₃)-アルキレン-、-(C₂-C₃)-アルキレン-S(O)-、-(C₂-C₃)-アルキレン-S(O)₂-、-(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-O-(CH₂)_n-、-(C₂-C₃)-アルキレン-S(O)₂-NH-(R¹⁰)-、-(C₂-C₃)-アルキレン-N(R¹⁰)-または-(C₀-C₃)-アルキレン-C(O)-O-であって、20

ここでR¹⁰は下記に定義するとおりであり、そしてここでnおよびmは互いに独立して同じかまたは異なって、整数0、1、2、3、4、5または6であり、ここで-(CH₂)_m-または-(CH₂)_n-により形成されるアルキレン残基は、非置換であるかまたは互いに独立してハロゲン、-NH₂もしくは-OHによりモノ-、ジ-またはトリ置換されているか；または-(C₃-C₆)-シクロアルキレンであって、ここでシクロアルキレンは非置換であるかまたは互いに独立してハロゲン、-NH₂または-OHによりモノ-、ジ-またはトリ置換されており；

【0033】

R¹は水素原子、-(C₁-C₄)-アルキル（ここでアルキルは非置換であるかまたはR¹³により1~3回置換されている）；-(C₁-C₃)-アルキレン-C(O)-NH-R⁰；-(C₁-C₃)-アルキレン-C(O)-O-R¹⁵；フェニル、ナフチル、ビフェニリル、アントリルまたはフルオレニルからなる群より選択されるアリール（ここでアリールは互いに独立してR⁸によりモノ-、ジ-またはトリ置換されており、ここでR⁸は上述のとおりである）；単環式または二環式の4-~15-員ヘテロシクリル（ヘテロシクリルは上述のとおりである）；-(C₁-C₃)-ペルフルオロアルキレン、-(C₁-C₃)-アルキレン-S(O)-(C₁-C₄)-アルキル、-(C₁-C₃)-アルキレン-S(O)₂-(C₁-C₃)-アルキル、-(C₁-C₃)-アルキレン-S(O)₂-N(R⁴)-R⁵、-(C₁-C₃)-アルキレン-O-(C₁-C₄)-アルキル、-(C₀-C₃)-アルキレン-(C₃-C₈)-シクロアルキル、または-(C₀-C₃)-アルキレン-het、40であり、ここでhetは、アゼビン、アゼチジン、アジリジン、アジリン、1,4-ジアザパン、1,2-ジアゼビン、1,3-ジアゼビン、1,4-ジアゼビン、ジアジリジン、ジアジリン、ジオキサゾール、ジオキサジン、ジオキソール、1,3-ジオキソレン、1,3-ジオキソラン、フラン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、イソオキサゾール、イソオキサジン、イソオキサゾリジン、2-イソオキサゾリン、ケトピペラジン、モルホリン、1,4-オキサゼパン、1,2-オキサ-チエパン、1,2-オキサチオラン、1,2-オキサジン、1,3-オキサジン、1,4-オキサジン、オキサゾール、オキサジリジン、オキシラン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、テトラゾール、チアジアジン、チアジアゾール、1,2-チアジン、1,3-チアジン、1,4-チアジン、1,50

3-チアゾール、チアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チエニル、チエタン、チオモルホリン、チオピラン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、1,2,3-トリアゾールまたは1,2,4-トリアゾールからなる群より選択される残基であり、ここでhetは非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されており、

【0034】

R⁴およびR⁵は互いに独立して同じかまたは異なって、水素原子または-(C₁-C₄)-アルキルであり、

R²は直接結合または-(C₁-C₄)-アルキレンであり、または

R¹およびR³はそれらが結合している原子と一緒にになって、アゾカン、アゾカン-2-オン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、[1,4]ジアゾカン、[1,2]ジアゾカン-3-オン、[1,3]ジアゾカン-2-オン、ジオキサジン、[1,4]ジオキソカン、ジオキソール、ケトピペラジン、モルホリン、1,2-オキサジン、1,3-オキサジン、1,4-オキサジン、オキソカン、オキソカン-2-オン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジンまたは5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-アゾシン-2-オンからなる群より選択される6-~8-員環式基を形成することができ、ここで前記環式基は非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されており、または

R¹-N-R²-Vは、アゼピン、アゼチジン、ジオキサゾール、ジオキサジン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、イソオキサゾール、イソオキサゾリジン、イソオキサゾリジン、2-イソオキサゾリン、ケトピペラジン、モルホリン、オキサゾール、ピペラジン、ピペリジン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、テトラゾール、チアゾール、チアジアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チオモルホリン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、1,2,3-トリアゾールまたは1,2,4-トリアゾールからなる群より選択される4-~8-員環式基を形成することができ、ここで前記環式基は非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されており、

R¹⁴は、ハロゲン、-OH、=O、-(C₁-C₈)-アルキル、-(C₁-C₄)-アルコキシ、-NO₂、-(C₀-C₄)-アルキル-C(O)-O-R¹⁸、-CN、-(C₀-C₄)-アルキル-N(R¹⁸)-R²¹、-(C₀-C₄)-アルキル-O-R¹⁸、-(C₀-C₄)-アルキル-het(ここでhetはアゼチジン、アゼチジノン、ピペリジン、ピペラジン、ピリジン、ピリミジン、ピロリジン、ピロリジノン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラジン、テトラゾール、1,4-ジアゼパン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、アゼピン、ケトピペラジン、1,4-オキサゼパン、オキサゾール、イソオキサゾール、イソオキサゾリジン、2-イソオキサゾリン、モルホリン、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾールまたはチオモルホリンから選択される残基である)

-(C₀-C₈)-アルキル-SO₂、-SO₂-(C₁-C₄)-アルキル、-SO₂-N(R¹⁸)-R²¹、-C(O)-NH-(C₁-C₈)-アルキル、-C(O)-N-[(C₁-C₈)-アルキル]₂、-NR¹⁸-C(O)-NH-(C₁-C₈)-アルキル、-C(O)-NH₂、-S-R¹⁸、または-NR¹⁸-C(O)-NH-[(C₁-C₈)-アルキル]₂、であり、

ここでR¹⁸およびR²¹は互いに独立して水素原子、-(C₁-C₃)-ペルフルオロアルキルまたは-(C₁-C₆)-アルキルであり、

【0035】

Vは、

1) フェニル、ナフチル、ビフェニリル、アントリルまたはフルオレニルからなる群より選択される単環式または二環式の6-~14-員アリール、ここでアリールは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

2) アクリジニル、アザインドール(1H-ピロロピリジン)、アザベンズイミダゾリル、アザスピロデカニル、アゼピニル、アゼチジニル、アジリジニル、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、ベンゾチオフェニル、ベンズオキサゾリル、ベン

10

20

30

40

50

ズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、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、1,4-ジアゼパン、4,5-ジヒドロオキサ-ゾリニル、ジオキサゾリル、ジオキサジニル、1,3-ジオキソラニル、1,3-ジオキソレニル、6H-1,5,2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-b]-テトラヒドロフラニル、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、1H-インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、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、イソチアゾリジニル、イソチアゾリニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、2-イソオキサゾリニル、ケトピペラジニル、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、1,2-オキサ-チエパニル、1,2-オキサチオラニル、1,4-オキサゼパニル、1,4-オキサゼピニル、1,2-オキサジニル、1,3-オキサジニル、1,4-オキサジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリル、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、ビペラジニル、ピペリジニル、ブテリジニル、ブリニル、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、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、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、1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリダジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラジニル、テトラゾリル、6H-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、1,2-チアジニル、1,3-チアジニル、1,4-チアジニル、1,3-チアゾリル、チアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリニル、チエニル、チエタニル、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、チエタニル、チオモルホリニル、チオフェニル、チオピラニル、1,2,3-トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、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からなる群より選択されるヘテロシクリルであって、
ここで前記ヘテロシクリルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
であり、

【 0 0 3 6 】

Gは、直接結合、-(CH₂)_m-NR¹⁰-SO₂-NR¹⁰-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-CH(OH)-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-、-(CH₂)_m-O-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n-、-(CH₂)-SO₂-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-C(O)-(CH₂)_n-、-(CH₂)-S-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-SO₂-NR¹⁰-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-NR¹⁰-SO₂-(CH₂)_n-、-(CH₂)_m-NR¹⁰-、-(CH₂)_m-O-C(O)-NR¹⁰-(CH₂)_n-または-(CH₂)_m-NR¹⁰-C(O)-O-(CH₂)_n-であり、

nおよびmは互いに独立して同じかまたは異なって、整数0、1、2、3、4、5または6であり

、

Mは、

- 1) 水素原子、
- 2) -(C₁-C₈)-アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
- 3) -C(O)-N(R¹¹)-R¹²、
- 4) -(CH₂)_m-NR¹⁰、
- 5) -(C₆-C₁₄)-アリール、ここでアリールは上述のとおりであり、そしてここでアリールは非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

10

20

30

40

50

6) -(C₄-C₁₅)-ヘテロシクリル、ここでヘテロシクリルは上述のとおりであり、そして非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、または

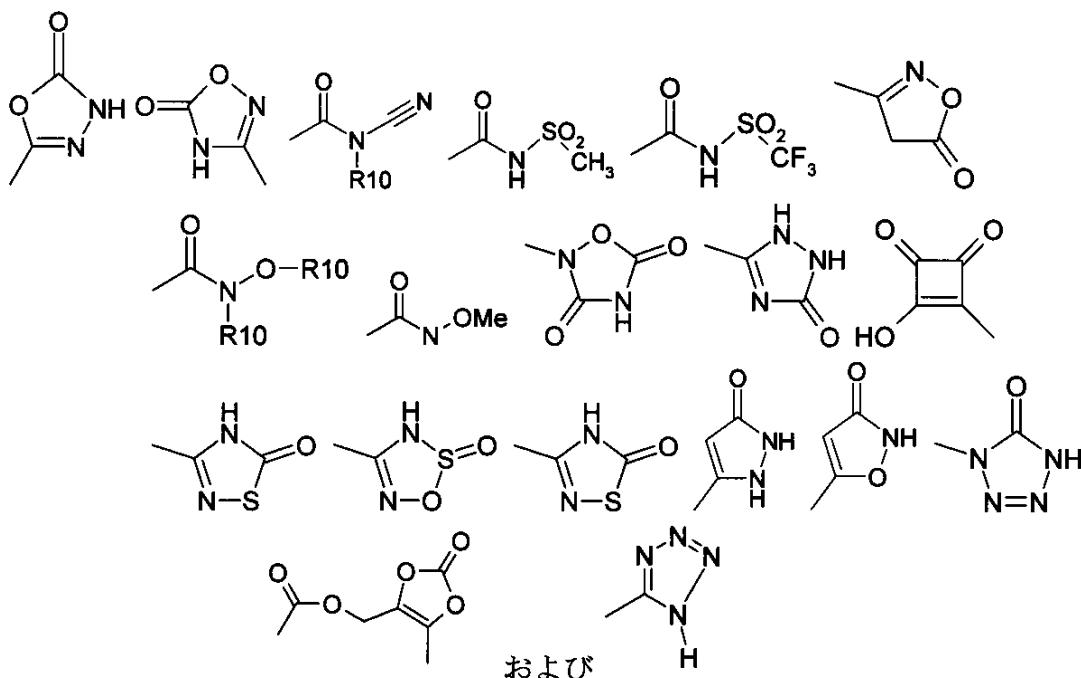
7) -(C₃-C₈)-シクロアルキル、ここで前記シクロアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

【0037】

R³およびR⁴は互いに独立して同じかまたは異なって、

- 1) 水素原子、
 - 2) ハロゲン、
 - 3) -(C₁-C₄)-アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
 - 4) -(C₁-C₃)-ペルフルオロアルキル、
 - 5) フェニル、ここでフェニルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
 - 6) -(C₀-C₄)-アルキレン-O-R¹⁹、ここでR¹⁹は
 - a) 水素原子、
 - b) -(C₁-C₄)-アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、または
 - c) フェニル、ここでフェニルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
 - d) -CF₃、
 - e) -CHF₂、である、
 - 7) -NO₂、
 - 8) -CN、
 - 9) -SO_s-R¹¹、ここでsは1または2である、
 - 10) -SO_t-N(R¹¹)-R¹²、ここでtは1または2である、
 - 11) -(C₀-C₄)-アルキレン-C(O)-R¹¹、
 - 12) -(C₀-C₄)-アルキレン-C(O)-O-R¹¹、
 - 13) -(C₀-C₄)-アルキレン-C(O)-N(R¹¹)-R¹²、
 - 14) -(C₀-C₄)-アルキレン-N(R¹¹)-R¹²、
 - 15) -NR¹⁰-SO₂-R¹⁰、
 - 16) -S-R¹⁰、
 - 17) -(C₀-C₂)アルキレン-C(O)-O-(C₂-C₄)-アルキレン-O-C(O)-(C₁-C₄)-アルキル、
 - 18) -C(O)-O-C(R¹⁵, R¹⁶)-O-C(O)-R¹⁷、
 - 19) -(C₀-C₂)アルキレン-C(O)-O-(C₂-C₄)-アルキレン-O-C(O)-O-(C₁-C₆)-アルキル、
 - 20) -C(O)-O-C(R¹⁵, R¹⁶)-O-C(O)-O-R¹⁷、
 - 21) -(C₀-C₄)-アルキレン-(C₆-C₁₄)-アリール、ここでアリールは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
 - 22) -(C₀-C₄)-アルキレン-(C₄-C₁₅)-ヘテロシクリル、ここでヘテロシクリルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
 - 23) -(C₀-C₄)-アルキレン-(C₃-C₈)-シクロアルキル、ここでシクロアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
 - 24) -(C₀-C₄)-アルキレン-het、ここでhetは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
 - 25) -(C₀-C₃)-アルキレン-O-CH₂-(C₁-C₃)-ペルフルオロアルキレン-CH₂-O-(C₀-C₃)-アルキル、または
- 【0038】
- 26) 次のものから選択される残基

【化7】



20

[式中Meはメチルである]、

であるか、または

2個の-OR¹⁹残基が隣接した原子に結合している場合、これらは、その結合している原子と一緒にになって、R¹³により1、2、3または4回置換されている1,3-ジオキソール環または2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシン環を形成することができ、

【0039】

R¹¹およびR¹²は互いに独立して同じかまたは異なって、そして

- 1) 水素原子、
- 2) -(C₁-C₆)-アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
- 3) -(C₀-C₆)-アルキル-(C₃-C₈)-シクロアルキル、
- 4) -SO_t-R¹⁰、ここでtは1または2である、
- 5) -(C₀-C₆)-アルキル-(C₆-C₁₄)-アリール、ここでアルキルおよびアリールは互いに独立して非置換であるかまたはR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
- 6) -(C₁-C₃)-ペルフルオロアルキル、
- 7) -O-R¹⁷、または
- 8) -(C₀-C₆)-アルキル-(C₄-C₁₅)-ヘテロシクリル、ここでアルキルおよびヘテロシクリルは上述のとおりであり、そして互いに独立して非置換であるかまたはR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

であるか、または

R¹¹およびR¹²は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、アゼピン、アゼチジン、ジオキサゾール、ジオキサジン、1,4-ジアゼパン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、イソオキサゾール、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、2-イソオキサゾリン、ケトピペラジン、モルホリン、[1,4]オキサゼパン、1,4-オキサゼピニル、オキサゾール、ピペラジン、ピペリジン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、テトラゾール、チアゾール、チアジアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チオモルホリン、チオフェン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、1,2,3-トリアゾールまたは1,2,4-トリア

40

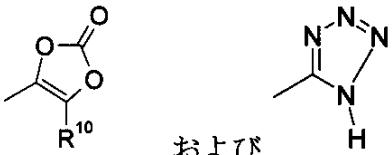
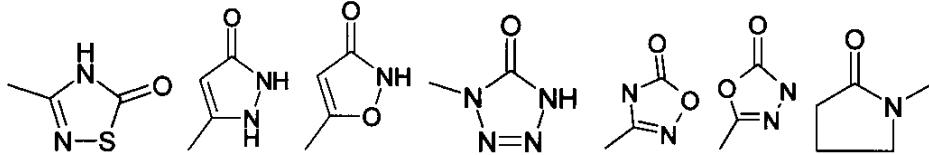
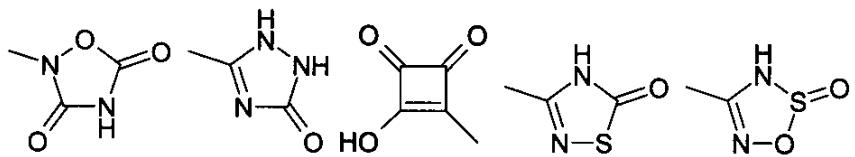
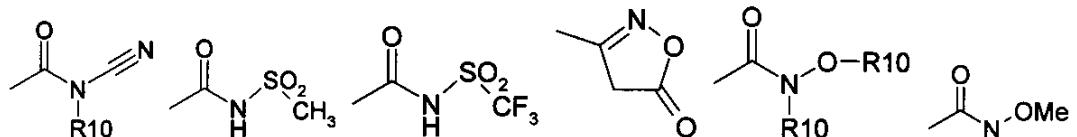
50

ゾールからなる群より選択される複素環式環を形成し、ここで前記複素環式環は非置換であるかまたは互いに独立して R^{13} によりモノ-、ジ- またはトリ置換されており、

〔 0 0 4 0 〕

R^{13} は、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)-O-R^{10}$ 、 $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$ 、 $-N(R^{10})-R^{20}$ 、 $-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、 $-(C_0-C_3)$ -アルキレン- $O-R^{10}$ 、 $-Si-(CH_3)_3$ 、 $-N(R^{10})-S(O)u-R^{10}$ （ここで u は1または2である）、 $-S-R^{10}$ 、 $-SO_r-R^{10}$ （ここで r は1または2である） $-,S(O)_v-N(R^{10})-R^{20}$ （ここで v は1または2である）、 $-C(O)-R^{10}$ 、 $-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $-(C_1-C_8)$ -アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ-、 $-O-CF_3$ 、 $-(C_0-C_4)$ -アルキル- $C(O)-O-C(R^{15},R^{16})-O-C(O)-R^{17}$ 、 $-(C_1-C_4)$ -アルコキシ-フェニル、 $-(C_0-C_4)$ -アルキル- $C(O)-O-C(R^{15},R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$ 、 $-(C_1-C_3)$ -ペルフルオロアルキル、 $-O-R^{15}$ 、 $-NH-C(O)-NH-R^{10}$ 、 $-N(H-C(O)-O-R^{10})$ 、または次のものより選択される残基 10

【化 8】



であり、

R^{10} および R^{20} は互いに独立して水素、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、 $-(C_0-C_4)$ -アルキル-OH、 $-(C_0-C_4)$ -アルキル-O-(C_1-C_4)-アルキルまたは $-(C_1-C_3)$ -ペルフルオロアルキルであり、

R^{15} および R^{16} は、互いに独立して水素、 $-(C_1-C_6)-$ アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシリル、ここで各環は非置換であるかまたは R^{10} により 1 ~ 3 回置換されており、そして

R^{17} は- (C_1-C_6) -アルキル、- (C_1-C_6) -アルキル-OH、- (C_1-C_6) -アルキル-O-(C_1-C_6)-アルキル、- (C_3-C_8) -シクロアルキル、- (C_1-C_6) -アルキル-O-(C_1-C_8)-アルキル-(C_3-C_8)-シクロアルキル、- (C_1-C_6) -アルキル-(C_3-C_8)-シクロアルキルであり、ここで前記シクロアルキル環は非置換であるかまたは-OH、-O-(C_1-C_4)-アルキルまたは R^{10} により1、2または3回置換されている。

【 0 0 4 1 】

4) 本発明はまた、式Iの化合物、その全ての立体異性体および該立体異性体のいかなる配合比の混合物、およびその生理学的に忍容性のある塩に關し、

式中、

R^0 は、

1) フェニル、ナフチル、ビフェニル、アントリルまたはフルオレニルからなる群より選択される単環式または二環式の6-~14-員アリール、ここでアリールは互いに独立してR⁸によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている。

2) ベンズイミダゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサン

リル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、シンノリニル、クロマニル、インダゾリル、インドリル、イソクロマニル、イソインドリル、イソキノリニル、フェニルピリジル、フタラジニル、ブテリジニル、ブリニル、ピリジニル、ピリトイミダゾリル、ピリドピリジニル、ピリドピリミジニル、ピリミジニル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニルまたは1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリダジニルからなる群より選択されるヘテロシクリル、ここで前記ヘテロシクリルは非置換であるかまたは互いに独立してR⁸によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、または

3) アザベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、クロマニル、シンノリニル、2-フリル、3-フリル；イミダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソクロマニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、フタラジニル、ブテリジニル、ブリニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリトイミダゾリル、ピリドピリジニル、ピリドピリミジニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4ピリジル、ピリミジニル、ピロリル；2-ピロリル、3-ピロリル、キノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、テトラゾリル、チアゾリル、2-チエニルまたは3-チエニルからなる群より選択されるヘテロシクリルであって、

【0042】

これは更に、アクリジニル、アザベンズイミダゾリル、アザスピロデカニル、アゼピニル、アゼチジニル、アジリジニル、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、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、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、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、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、4,5-ジヒドロオキサ-ゾリニル、ジオキサゾリル、ジオキサジニル、1,3-ジオキソラニル、1,3-ジオキソレニル、6H-1,5,2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-b]-テトラヒドロフラニル、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、1H-インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、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（ベンズイミダゾリル）、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、2-イソオキサゾリニル、ケトピペラジニル、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、1,2-オキサ-チエパニル、1,2-オキサチオラニル、1,4-オキサゼパニル、1,2-オキサジニル、1,3-オキサジニル、1,4-オキサジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリル、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、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペラジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリトイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、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、1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリダジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラジニル、テトラゾリル、6H-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、1,2-チアジニル、1,3-チアジニル、1,4-チアジニル、1,3-チアゾリル、チアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリニル、チエニル、チエタニル、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、チエタニル、チオモルホリニル、チオフェニル、チオピラニル、1,2,3-トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、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からなる群より選択されるヘテロシクリル（該ヘテロシクリルは非置換であるかまたは互いに独立してR⁸によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、または

10

20

30

40

50

、ジ-またはトリ置換されている)により置換されている、
であり、

【0043】

R^8 は、

1. フッ素、塩素または臭素、
2. $-NO_2$ 、
3. $-CN$ 、
4. $-C(O)-NH_2$ 、
5. $-OH$ 、
6. $-NH_2$ 、
7. $-OCF_3$

8. 単環式または二環式の6-~14-員アリール、ここでアリールは上述のとおりであり、そして互いに独立してハロゲンまたは $-O-(C_1-C_8)$ -アルキルによりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

9. $-(C_1-C_8)$ -アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してハロゲン、 NH_2 、 $-OH$ またはメトキシ残基によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、または

10. $-O-(C_1-C_8)$ -アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してハロゲン、 NH_2 、 $-OH$ またはメトキシ残基によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

11. $-SO_2CH_3$ 、または

12. $-SO_2CF_3$

であるが、ただし R^0 がアリールまたはヘテロシクリル(これらは上述のとおりである)である場合、 R^8 は少なくとも1個のハロゲン、 $-C(O)-NH_2$ または $-O-(C_1-C_8)$ -アルキル残基であり、

Q は、直接結合、 $-(C_0-C_2)$ -アルキレン- $C(O)-NR^{10}$ -、 $-NR^{10}-C(O)-NR^{10}$ -、 $-NR^{10}-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(C_1-C_6)$ -アルキレンであり、

【0044】

R^1 は水素原子、 $-(C_1-C_4)$ -アルキル(ここでアルキルは非置換であるかまたは R^{13} により1~3回置換されている); $-(C_1-C_3)$ -アルキレン- $C(O)-NH-R^0$ 、 $-(C_1-C_3)$ -アルキレン- $C(O)-$

$0-R^{15}$ 、 $-(C_1-C_3)$ -ペルフルオロアルキレン、 $-(C_1-C_3)$ -アルキレン- $S(O)-(C_1-C_4)$ -アルキ

ル、 $-(C_1-C_3)$ -アルキレン- $S(O)_2-(C_1-C_3)$ -アルキル、 $-(C_1-C_3)$ -アルキレン- $S(O)_2-N(R^{4'})$ - $R^{5'}$ 、 $-(C_1-C_3)$ -アルキレン- $O-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $-(C_0-C_3)$ -アルキレン- (C_3-C_8) -シクロ

アルキル、または $-(C_0-C_3)$ -アルキレン-hetであって、ここでhetは、アゼピン、アゼチジン、アジリジン、アジリン、1,4-ジアゼパン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、ジアジリジン、ジアジリン、ジオキサゾール、ジオキサジン、ジオキソール、

1,3-ジオキソレン、1,3-ジオキソラン、フラン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、イソオキサゾール、イソ

オキサゾリン、イソオキサゾリジン、2-イソオキサゾリン、ケトピペラジン、モルホリン、1,2-オキサ-チエパン、1,2-オキサチオラン、1,4-オキサゼパン、1,2-オキサジン、1,3-オキサジン、1,4-オキサジン、オキサゾール、オキサジリジン、オキシラン、ピペラジ

ン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、テトラゾール、チアジアジン、チアジアゾール、1,2-チアジ

ン、1,3-チアジン、1,4-チアジン、1,3-チアゾール、チアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チエニル、チエタン、チオモルホリン、チオピラン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-ト

リアジン、1,3,5-トリアジン、1,2,3-トリアゾールまたは1,2,4-トリアゾールからなる群より選択される残基であり、ここでhetは非置換であるかまたは互いに独立して R^{14} によりモノ-、ジ-またはトリ置換されており、

【0045】

R^4' および R^5' は互いに独立して同じかまたは異なって、水素原子または $-(C_1-C_4)$ -アルキ

10

20

30

40

50

ルであり、

R^2 は直接結合または $-(C_1-C_4)$ -アルキレンであり、または

R^1-N-R^2-V はアゼピン、アゼチジン、1,4-ジアゼパン、ジオキサゾール、ジオキサジン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、イソオキサゾール、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、2-イソオキサゾリン、ケトピペラジン、モルホリン、1,4-オキサゼパン、オキサゾール、ピペラジン、ピペリジン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、テトラゾール、チアゾール、チアジアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チオモルホリン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、1,2,3-トリアゾールまたは1,2,4-トリアゾールからなる群より選択される4-~8-員環式基を形成し、ここで前記環式基は非置換であるかまたは互いに独立して R^{14} によりモノ-、ジ-またはトリ置換されており、

R^{14} はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、-OH、=O、 $-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $-(C_1-C_4)$ -アルコキシ、 $-NO_2$ 、 $-C(O)-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $-(C_1-C_8)$ -アルキルスルホニル、 $-SO_2-(R^{18})-R^{21}$ 、 $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $-C(O)-N-[-(C_1-C_8)-\text{アルキル}]_2$ 、 $-N(R^{18})-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-S-R^{18}$ 、または $-NR^{18}-C(O)-NH-[-(C_1-C_8)-\text{アルキル}]_2$ であり、

ここで R^{18} および R^{21} は互いに独立して水素原子、 $-(C_1-C_3)$ -ペルフルオロアルキルまたは $-(C_1-C_6)$ -アルキルであり、

【 0 0 4 6 】

Vは、

1) アザインドール(1H-ピロロピリジン)、アゼピン、アゼチジン、アジリジン、アジリン、1,4-ジアゼパン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、ジアジリジン、ジアジリン、ジオキサゾール、ジオキサジン、ジオキソール、1,3-ジオキソレン、1,3-ジオキソラン、フラン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、イソオキサゾール、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、2-イソオキサゾリン、ケトピペラジン、モルホリン、1,2-オキサ-チエパン、1,2-オキサチオラン、1,4-オキサゼパン、1,2-オキサジン、1,3-オキサジン、1,4-オキサジン、オキサゾール、オキサジリジン、オキシラン、ピペラジン、ピペリジン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、テトラゾール、チアジアジン、チアジアゾール、1,2-チアジン、1,3-チアジン、1,4-チアジン、1,3-チアゾール、チアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チエニル、チエタン、チオモルホリン、チオピラン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、1,2,3-トリアゾールまたは1,2,4-トリアゾールからなる群より選択されるhet残基、これは上述のとおりであり、そしてここでhetは非置換であるかまたは互いに独立して R^{14} によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、または

2) フェニル、ここでフェニルは非置換であるかまたは互いに独立して R^{14} によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

であり、

Gは直接結合、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)-SO_2-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)-S-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-$ 、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ または $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$ であり、

nおよびmは互いに独立して同じかまたは異なって、整数0、1、2、3、4、5または6であり

、

【 0 0 4 7 】

Mは、

10

20

30

40

50

- 1) 水素原子、
- 2) $-(C_1-C_8)$ -アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
- 3) $-C(O)-N(R^{11})-R^{12}$ 、
- 4) $-(CH_2)_m-NR^{10}$ 、
- 5) フェニルまたはナフチル、ここでフェニルまたはナフチルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
- 6) ヘテロシクリル、ここでヘテロシクリルはアゼパン、アゼピン、1,4-ジアゼパン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、イミダゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、イソオキサゾリジン、2-イソオキサゾリン、ケトモルホリン、ケトイペラジン、モルホリン、オキサゾール、[1,4]-オキサゼパン、ピペラジン、ピペラジノン、ピペリジン、ピペリジノン、ピラジン、ピリダジン、ピリダジノン、ピリジン、ピリドン、ピリミジン、ピロリジン、ピロリジノン、テトラヒドロピラン、1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリダジニル、テトラジン、テトラゾール、チアジアゾール、チアゾール、チオフェン、チオモルホリン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、1,2,3-トリアゾールまたは1,2,4-トリアゾールから誘導され得る群より選択される残基であり、ここで前記ヘテロシクリルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、または

7) $-(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、ここで前記シクロアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

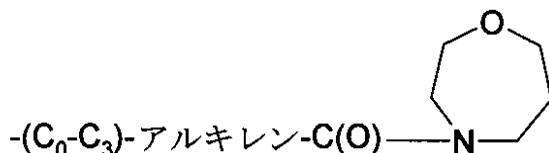
であり、

【0048】

R³およびR⁴は互いに独立して同じかまたは異なって、

- 1) 水素原子、
- 2) $-(C_0-C_3)$ -アルキレン-O-CH₂-CHF₂、
- 3) $-(C_0-C_3)$ -アルキレン-O-CH₂-CF₃、
- 4) $-(C_0-C_3)$ -アルキレン-O-CH₂-CF₂-CH₂-O-(C₀-C₄)-アルキル、
- 5) $-(C_0-C_3)$ -アルキレン-O-CH₂-CF₂-CF₂-CH₂-O-(C₀-C₄)-アルキル、
- 6) $-(C_0-C_3)$ -アルキレン-O-CHF₂、
- 7) $-(C_0-C_3)$ -アルキレン-O-CH₂-CH₂-CH₂-O-(C₀-C₄)-アルキル、
- 8) $-(C_0-C_3)$ -アルキレン-O-CH₂-CH₂-O-(C₀-C₄)-アルキル、
- 9)

【化9】



- 10) $-(C_0-C_3)$ -アルキレン-C(O)-N(R¹⁰)-CN、
- 11) $-(C_0-C_3)$ -アルキレン-C(O)-アゼチジニル、
- 12) $-(C_0-C_3)$ -アルキレン-C(O)-アゼチジニル、ここでアゼチジニルは-(C₀-C₃)-アルキレン-O-(C₀-C₄)-アルキルにより置換されている、
- 13) $-(C_0-C_4)$ -アルキレン-C(O)-N(R¹¹)-N-ピロリジン-1-イル、
- 14) $-(C_0-C_4)$ -アルキレン-C(O)-N(R¹¹)-N-ピペリジン-1-イル、
- 15) $-(C_0-C_4)$ -アルキレン-C(O)-N(R¹¹)-(C₁-C₄)-アルキル-シクロプロピル、ここで-(C₁-C₄)-アルキルはR¹³により置換されている、
- 16) $-(C_0-C_4)$ -アルキレン-C(O)-N(R¹¹)-O-R¹⁷、
- 17) $-(C_0-C_4)$ -アルキレン-C(O)-N(R¹¹)-(C₁-C₄)-アルキル-ヘテロシクリル、ここでヘテロシクリルは上述のとおりであり、そしてここでアルキルおよびヘテロシクリルは互いに独立して非置換であるかまたはR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

10

20

30

40

50

- 18) $-(C_0-C_4)-\text{アルキレン}-C(O)-N(R^{11})-(C_1-C_4)-\text{アルキレン}-C(O)-O-(C_0-C_4)-\text{アルキル}$ 、
 19) $-(C_0-C_4)-\text{アルキレン}-C(O)-N(R^{21})-R^{22}$ 、ここで R^{21} および R^{22} は共にエチレン- $C(O)-O-(C_0-C_4)-\text{アルキル}$ である、
 20) $-(C_0-C_4)-\text{アルキレン}-C(O)-N(R^{11})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{メチル}$ 、
 21) $-(C_0-C_4)-\text{アルキレン}-C(O)-N(R^{11})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CF}_3$ 、
 22) $-(C_0-C_4)-\text{アルキレン}-C(O)-N(R^{11})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ 、
 23) $-(C_0-C_4)-\text{アルキレン}-C(O)-N(R^{11})-\text{SO}_2-\text{CF}_3$ 、
 24) $-(C_0-C_4)-\text{アルキレン}-C(O)-N(R^{11})-\text{SO}_2-N(R^{10})-R^{20}$ 、
 25) $-(C_0-C_4)-\text{アルキレン}-C(O)-N(R^{11})-\text{SO}_2-\text{メチル}$ 、
 26) $-(C_0-C_4)-\text{アルキレン}-\text{SO}_2-N(R^{11})-\text{CN}$ 、
 27) $-(C_0-C_4)-\text{アルキレン}-S-\text{CF}_3$ 、
 28) $-(C_0-C_4)-\text{アルキレン}-C(O)-N(R^{11})-(C_1-C_4)-\text{アルキレン}-Si-(CH_3)_3$ 、
 29) $-(C_0-C_4)-\text{アルキレン}-C(O)-O-(C_1-C_4)-\text{アルキレン}-\text{シクロプロピル}$ 、
 30) $-(C_0-C_4)-\text{アルキレン}-C(O)-O-(C_1-C_4)-\text{アルキレン}-C(O)-O-(C_0-C_4)-\text{アルキル}$ 、または
 31) $-(C_0-C_4)-\text{アルキレン}-N(R^{11})-\text{CN}$ 、

であるが、ただし R^3 または R^4 の一方は水素原子ではなく、

【0049】

R^{11} および R^{12} は互いに独立して同じかまたは異なって、そして

- 1) 水素原子、
- 2) $-(C_1-C_6)-\text{アルキル}$ 、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立して R^{13} によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
- 3) $-(C_0-C_6)-\text{アルキル}-(C_6-C_{14})-\text{アリール}$ 、ここでアリールは上述のとおりでり、そしてここでアルキルおよびアリールは互いに独立して非置換であるかまたは R^{13} によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
- 4) $-O-R^{17}$ 、または
- 5) $-(C_0-C_6)-\text{アルキル}-(C_4-C_{15})-\text{ヘテロシクリル}$ 、ここでアルキルおよびヘテロシクリルは上述のとおりでり、そして互いに独立して非置換であるかまたは R^{13} によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

であるか、または

R^{11} および R^{12} はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、アゼピン、アゼチジン、1,4-ジアゼパン、ジオキサゾール、ジオキサジン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、イソオキサゾール、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、2-イソオキサゾリン、ケトピペラジン、モルホリン、[1,4]オキサゼパン、1,4-オキサゼピン、オキサゾール、ピペラジン、ピペリジン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリジン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、テトラゾール、チアゾール、チアジアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チオモルホリン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、1,2,3-トリアゾールまたは1,2,4-トリアゾールからなる群より選択される環を形成することができ、これは非置換であるかまたは互いに独立して R^{13} によりモノ-、ジ-またはトリ置換されており、

【0050】

R^{13} は水素原子、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)-O-R^{10}$ 、 $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$ 、 $-N(R^{10})-R^{20}$ 、 $-(C_0-C_3)-\text{アルキレン}-O-R^{10}$ 、 $-Si-(CH_3)_3$ 、 $-N(R^{10})-S(O)_2-R^{10}$ 、 $-S-R^{10}$ 、 $-SO_2-R^{10}$ 、 $-S(O)_2-N(R^{10})-R^{20}$ 、 $-C(O)-R^{10}$ 、 $-(C_1-C_8)-\text{アルキル}$ 、 $-(C_1-C_8)-\text{アルコキシ}$ 、フェニル、フェニルオキシ-、 $-O-CF_3$ 、 $-(C_1-C_3)-\text{ペルフルオロアルキル}$ 、 $-(C_0-C_4)-\text{アルキル}-C(O)-O-C(R^{15},R^{16})-O-C(O)-R^{17}$ 、 $-(C_1-C_4)-\text{アルコキシ}-\text{フェニル}$ 、 $-(C_0-C_4)-\text{アルキル}-C(O)-O-C(R^{15},R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$ 、 $-O-R^{15}$ 、 $-NH-C(O)-NH-R^{10}$ 、 $-$

10

20

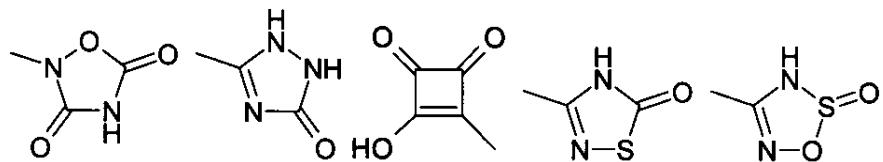
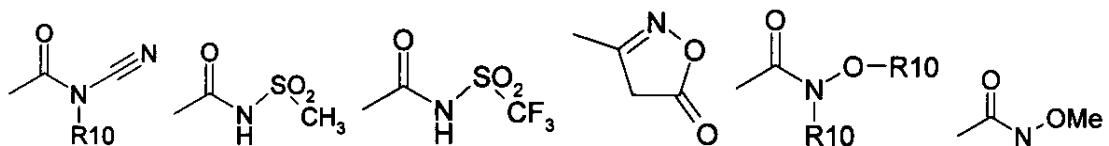
30

40

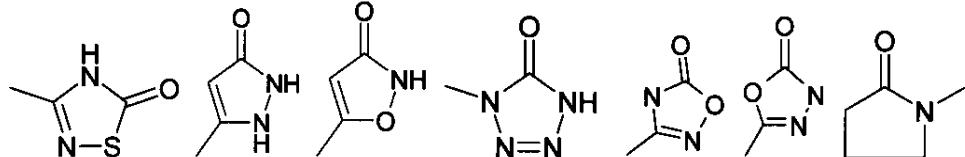
50

NH-C(=O)-O-R¹⁰、または次のものから選択される残基

【化10】



10



20

であり、

R¹⁰およびR²⁰は互いに独立して水素、-(C₁-C₆)-アルキル、-(C₀-C₄)-アルキル-OH、-(C₀-C₄)-アルキル-O-(C₁-C₄)-アルキルまたは-(C₁-C₃)-ペルフルオロアルキルであり、

R¹⁵およびR¹⁶は互いに独立して水素、-(C₁-C₆)-アルキルであるか、または一緒にになって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルからなる群より選択される環を形成し、ここで各環は非置換であるかまたはにR¹⁰により1～3回置換されており、そして

R¹⁷は-(C₁-C₆)-アルキル、-(C₁-C₆)-アルキル-OH、-(C₁-C₆)-アルキル-O-(C₁-C₆)-アルキル、-(C₃-C₈)-シクロアルキル、-(C₁-C₆)-アルキル-O-(C₁-C₈)-アルキル-(C₃-C₈)-シクロアルキル、-(C₁-C₆)-アルキル-(C₃-C₈)-シクロアルキルであり、ここで前記シクロアルキル環は非置換であるかまたは-OH、-O-(C₁-C₄)-アルキルまたはR¹⁰により1、2または3回置換されている。

【0051】

5) 本発明はまた、式Iの化合物、その全ての立体異性体および該立体異性体のいかなる配合比の混合物、およびその生理学的に忍容性のある塩に関し、

式中、

R⁰は、

1) フェニル、ここでフェニルは非置換であるかまたは互いに独立してR⁸によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

40

2) ベンズイミダゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、シンノリニル、クロマニル、インダゾリル、インドリル、イソクロマニル、イソインドリル、イソキノリニル、フェニルピリジル、フタラジニル、ブテリジニル、ブリニル、ピリジニル、ピリドイミダゾリル、ピリドピリジニル、ピリドピリミジニル、ピリミジニル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニルまたは1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリダジニルからなる群より選択されるヘテロシクリル、ここで前記ヘテロシクリルは非置換であるかまたは互いに独立してR⁸によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、または

3) ピリジル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、フリル、2-フリル、3-フリル；チエニル、2-チエニル、3-チエニル、イミダゾリル

50

、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリダジニルおよびピラジニルからなる群より選択されるヘテロシクリル、ここで前記ヘテロシクリルは非置換であるかまたは互いに独立してR⁸によりモノ-、ジ-またはトリ置換されており、

そして更にピリジル、2-ピリジル、3-ピリジル、4ピリジル、ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、フリル、2-フリル、3-フリル；チエニル、2-チエニル、3-チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリダジニルおよびピラジニルからなる群より選択される残基により置換されており、ここで前記の残基は非置換であるかまたは互いに独立してR⁸によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

であり、

【0052】

R⁸は、

1. F、Cl、BrまたはI、
2. -C(O)-NH₂、
3. -(C₁-C₄)-アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してハロゲン、-OHまたはメトキシ残基によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、または
4. -O-(C₁-C₄)-アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してハロゲンまたはメトキシ残基によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

であるが、ただしR⁰がアリールまたはヘテロシクリル（これらは上述のとおりである）である場合、R⁸は少なくとも1個のハロゲン、-C(O)-NH₂または-O-(C₁-C₈)-アルキル基であり、

Qは直接結合、-C(O)-；-SO₂-または-(C₁-C₆)-アルキレン、-(C₀-C₂)-アルキレン-C(O)-NR¹⁰-であり、

R¹は水素原子、-(C₁-C₂)-アルキル、-(C₁-C₃)-アルキレン-C(O)-NH-R⁰、-(C₁-C₃)-ペルフルオロアルキレン、-(C₁-C₃)-アルキレン-C(O)-O-R¹⁵、-(C₁-C₃)-アルキレン-S(O)₂-(C₁-C₃)-アルキルまたは-(C₁-C₃)-アルキレン-S(O)₂-N(R⁴)-R⁵であり、ここでR⁴およびR⁵は互いに独立して同じかまたは異なって、そして水素原子または-(C₁-C₄)-アルキルであり、

R²は直接結合または-(C₁-C₂)-アルキレンであり、

R¹-N-R²-Vはアゼチジン、アゼチジノン、ピベリジン、ピペラジン、ピリジン、ピリミジン、ピロリジン、ピロリジノン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラジン、テトラゾール、1,4-ジアゼパン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、アゼピン、ケトピペラジン、1,4-オキサゼパン、オキサゾール、イソオキサゾール、イソオキサゾリジン、2-イソオキサゾリン、モルホリン、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾールまたはチオモルホリンからなる群より選択される4-~7-員の環式基を形成することができ、ここで前記環式基は非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されており、

R¹⁴はフッ素、塩素、-OH、=O、-(C₁-C₈)-アルキル、-C(O)-OH、-CN、-NH₂、-C(O)-O-(C₁-C₄)-アルキル、-C(O)-NH-(C₁-C₈)-アルキル、-C(O)-N-[(C₁-C₈)-アルキル]₂、-C(O)-NH₂または-N(R¹⁸)-R²¹であり、

ここでR¹⁸およびR²¹は互いに独立して水素原子、-(C₁-C₃)-ペルフルオロアルキルまたは-(C₁-C₄)-アルキルであり、

【0053】

Vは、

1. アザインドール(1H-ピロロピリジン)、アジリジン、アジリン、アゼチジン、アゼチジノン、1,4-ジアゼパン、ピロール、ピロリジン、ピリドニル、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、テトラジン、テ

10

20

30

40

50

トラゾール、アゼピン、ジアジリン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、ピリダジン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジノン、ケトピペラジン、フラン、ピラン、ジオキソール、1,4-オキサゼパン、オキサゾール、イソオキサゾール、2-イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、モルホリン、オキシラン、オキサジリジン、1,3-ジオキソレン、1,3-ジオキソラン、1,2-オキサジン、1,3-オキサジン、1,4-オキサジン、オキサジリジン、チオフェン、チオピラン、チエタン、チアゾール、イソチアゾール、イソチアゾリン、イソチアゾリジン、1,2-オキサチオラン、チオジアゾール、チオピラン、1,2-チアジン、1,3-チアゾール、1,3-チアジン、1,4-チアジン、チアジアジンまたはチオモルホリンから誘導される化合物を含む群より選択される環式残基、

ここで前記環式残基は非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、または

2. フェニル、ここでフェニルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

であり、または

Gは直接結合、-(CH₂)_m-、または-(CH₂)_m-NR¹⁰-であり、

mは0、1、2、3または4の整数であり、

【0054】

Mは、

1. 水素原子、
 2. ヘテロシクリル、ここでヘテロシクリルは、アゼパン、アゼピン、1,4-ジアゼパン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、イミダゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、イソオキサゾリジン、2-イソオキサゾリン、ケトモルホリン、ケトピペラジン、モルホリン、オキサゾール、[1,4]-オキサゼパン、ピペラジン、ピペラジノン、ピペリジン、ピペリジノン、ピラジン、ピリダジン、ピリダジノン、ピリジン、ピリドン、ピリミジン、ピロリジン、ピロリジノン、テトラヒドロピラン、1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリダジニル、テトラジン、テトラゾール、チアジアゾール、チアゾール、チオモルホリン、チオフェン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、1,2,3-トリアゾールまたは1,2,4-トリアゾールから導かれ得る群より選択される残基であり、ここで前記ヘテロシクリルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

3. -(C₁-C₆)-アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

4. (C₃-C₆)-シクロアルキル、または

5. -C(O)-N(R¹¹)-R¹²、

であり、

【0055】

R³およびR⁴は互いに独立して同じかまたは異なって、そして

- 1) 水素原子、
- 2) ハロゲン、
- 3) -(C₁-C₄)-アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
- 4) -(C₁-C₃)-ペルフルオロアルキル、
- 5) フェニル、ここでフェニルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、
- 6) -(C₀-C₄)-アルキレン-O-R¹⁹、ここでR¹⁹は
 - a) 水素原子、
 - b) -(C₁-C₄)-アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、または
 - c) フェニル、ここでフェニルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、または

c) フェニル、ここでフェニルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

10

20

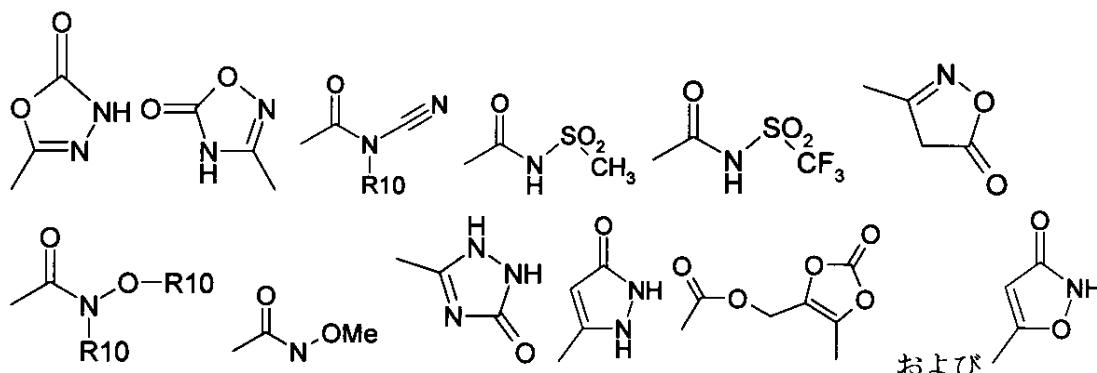
30

40

50

- d) $-CF_3$ 、または
e) CHF_2 、である、
7) $-CN$ 、
8) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$ 、
9) $-SO_s-R^{11}$ 、ここで s は 1 または 2 である、
10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$ 、ここで t は 1 または 2 である、
11) $-(C_0-C_4)-アルキレン-C(O)-R^{11}$ 、
12) $-(C_0-C_4)-アルキレン-C(O)-O-R^{11}$ 、
13) $-(C_0-C_4)-アルキレン-C(O)-N(R^{11})-R^{12}$ 、
14) $-(C_0-C_4)-アルキレン-N(R^{11})-R^{12}$ 、
15) $-(C_0-C_2)アルキレン-C(O)-O-(C_2-C_4)-アルキレン-O-C(O)-(C_1-C_4)-アルキル$ 、
16) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$ 、
17) $-(C_0-C_2)アルキレン-C(O)-O-(C_2-C_4)-アルキレン-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-アルキル$ 、
18) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$ 、
19) $-(C_0-C_4)-アルキレン-(C_3-C_6)-シクロアルキル$ 、ここでシクロアルキルは非置換であるかまたは互いに独立して R^{13} によりモノ - 、ジ - またはトリ置換されている、
20) $-(C_0-C_3)-アルキレン-O-CH_2-CF_2-CH_2-O-(C_0-C_3)-アルキル$ 、
21) $-(C_0-C_3)-アルキレン-O-CH_2-CF_2-CF_2-CH_2-O-(C_0-C_3)-アルキル$ 、
22) $-(C_0-C_3)-アルキレン-O-CH_2-(C_1-C_3)-ペルフルオロアルキレン-CH_2-OH$ 、または
23) 次のものから選択される残基

【化11】



[式中、Meはメチルである]、
であり、

2個の- OR^{19} 残基が隣接した原子に結合している場合、これらは、その結合している原子と一緒にになって、 R^{13} により 1、2、3 または 4 回置換されている 1,3-ジオキソール環または 2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシン環を形成することができ、

【0056】

R^{11} および R^{12} は互いに独立して同じかまたは異なって、そして

- 1) 水素原子、
 - 2) $-(C_1-C_6)-アルキル$ 、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立して R^{13} によりモノ - 、ジ - またはトリ置換されている、
 - 3) $-(C_0-C_6)-アルキル-(C_6-C_{14})-アリール$ 、ここでアリールは上述のとおりであり、そしてここでアルキルおよびアリールは互いに独立して非置換であるかまたは R^{13} によりモノ - 、ジ - またはトリ置換されている、
 - 4) $-O-R^{17}$ 、または
 - 5) $-(C_0-C_6)-アルキル-(C_4-C_{15})-ヘテロシクリル$ 、ここでアルキルおよびヘテロシクリルは上述のとおりであり、そして互いに独立して非置換であるかまたは R^{13} によりモノ - 、ジ - またはトリ置換されている、
- であり、または

10

20

30

40

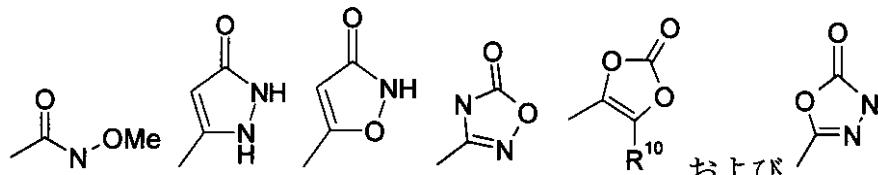
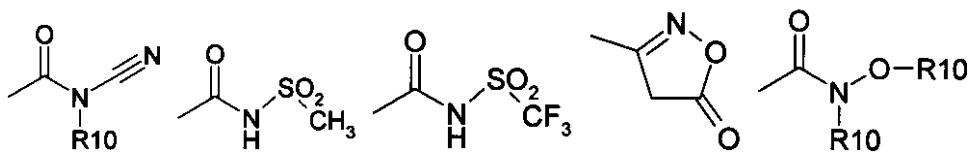
50

R^{11} および R^{12} はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、アゼピン、アゼチジン、1,4-ジアゼパン、ジオキサゾール、ジオキサジン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、イソオキサゾール、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、2-イソオキサゾリン、ケトピペラジン、モルホリン、[1,4]-オキサゼパン、1,4-オキサゼピン、オキサゾール、ピペラジン、ピペリジン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、テトラゾール、チアゾール、チアジアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チオモルホリン、チオフェン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、1,2,3-トリアゾールまたは1,2,4-トリアゾールからなる群より選択される環を形成することができ、ここで前記環は非置換であるかまたは互いに独立して R^{13} によりモノ-、ジ-またはトリ置換されており、

【0057】

R^{13} はフッ素、塩素、-NO₂、-CN、=O、-OH、-CF₃、-C(O)-O-R¹⁰、-C(O)-N(R¹⁰)-R²⁰、-N(R¹⁰)-R²⁰、-(C₀-C₃)-アルキレン-O-R¹⁰、-Si-(CH₃)₃、-N(R¹⁰)-S(O)₂-R¹⁰、-S-R¹⁰、-SO₂-R¹⁰、-S(O)₂-N(R¹⁰)-R²⁰、-C(O)-R¹⁰、-(C₁-C₈)-アルキル、-(C₁-C₈)-アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ-、-O-CF₃、-(C₁-C₃)-ペルフルオロアルキル、-NH-C(O)-NH-R¹⁰、-(C₀-C₄)-アルキル-C(O)-O-C(R¹⁵, R¹⁶)-O-C(O)-R¹⁷、-(C₁-C₄)-アルコキシ-フェニル、-(C₀-C₄)-アルキル-C(O)-O-C(R¹⁵, R¹⁶)-O-C(O)-O-R¹⁷、-O-R¹⁵、-NH-C(O)-O-R¹⁰、または次のものから選択される残基

【化12】



および

[式中、Meはメチルである]、

であり、

R^{10} および R^{20} は互いに独立して水素、-(C₁-C₆)-アルキル、-(C₀-C₄)-アルキル-OH、-(C₀-C₄)-アルキル-O-(C₁-C₄)-アルキルまたは-(C₁-C₃)-ペルフルオロアルキルであり、

R^{15} および R^{16} は互いに独立して水素、-(C₁-C₆)-アルキルであるか、または一緒にになってシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルからなる群より選択される環を形成し、ここで各環は非置換であるかまたは R^{10} により1~3回置換されており、そして

R^{17} は-(C₁-C₆)-アルキル、-(C₁-C₆)-アルキル-OH、-(C₁-C₆)-アルキル-O-(C₁-C₆)-アルキル、-(C₃-C₈)-シクロアルキル、-(C₁-C₆)-アルキル-O-(C₁-C₈)-アルキル-(C₃-C₈)-シクロアルキル、-(C₁-C₆)-アルキル-(C₃-C₈)-シクロアルキルであり、ここで前記シクロアルキル環は非置換であるかまたは-OH、-O-(C₁-C₄)-アルキルまたは R^{10} により1、2または3回置換されている。

【0058】

6)本発明はまた、式Iの化合物、その全ての立体異性体および該立体異性体のいかなる配合比の混合物、およびその生理学的に忍容性のある塩に関し、式中、

R^0 は、ピリジル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、フリル、2-フリル、3-フリル；チエニル、2-チエニル、3-チエニル、イミダゾリル

10

20

30

40

50

、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリダジニルおよびピラジニルからなる群より選択されるヘテロシクリルであって、ここで前記ヘテロシクリルは非置換であるかまたは互いに独立してR⁸によりモノ-、ジ-またはトリ置換されており、

そして更に、ピリジル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、フリル、2-フリル、3-フリル；チエニル、2-チエニル、3-チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリダジニルおよびピラジニルからなる群より選択される残基により置換されており、ここで前記の残基は非置換であるかまたは互いに独立してR⁸によりモノ-、ジ-またはトリ置換されており、

R⁸は、

1. F、Cl、Br、I、
2. -C(O)-NH₂、
3. -(C₁-C₄)-アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してハロゲン、-OHまたはメトキシ残基によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、または
4. -O-(C₁-C₄)-アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してハロゲンまたはメトキシ残基によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

であるが、ただしR⁰がアリールまたはヘテロシクリル（これらは上述のとおりである）である場合、R⁸は少なくとも1個のハロゲン、-C(O)-NH₂または-O-(C₁-C₈)-アルキル残基であり、

【 0 0 5 9 】

Qは直接結合、-C(O)-；-SO₂-または-(C₁-C₆)-アルキレン、-(C₀-C₂)-アルキレン-C(O)-NR¹⁰-であり、

R¹は水素原子または-(C₁-C₂)-アルキルであり、

R²は直接結合または-(C₁-C₂)-アルキレンであり、または

R¹-N-R²-Vは、ピペリジン、ピペラジン、ピリジン、ピリミジン、ピロリジン、ピロリジノン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラジン、テトラゾール、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、アゼピン、ケトイペラジン、オキサゾール、イソオキサゾール、イソオキサゾリジン、2-イソオキサゾリン、モルホリン、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾールまたはチオモルホリンからなる群より選択される4-~7-員の環式基を形成することができ、ここで前記環式基は非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されており、

R¹⁴はフルオロ、塩素、-(C₁-C₄)-アルキルまたは-NH₂であり、

Vは、

1. アザインドリル(1H-ピロロピリジル)、アゼチジン、アゼピン、アジリジン、アジリン、1,4-ジアゼパン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、ジアジリン、1,3-ジオキソラン、ジオキサゾール、フラン、イミダゾール、イソキノリン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、イソオキサゾール、2-イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、ケトイペラジン、モルホリン、1,2-オキサジン、1,3-オキサジン、1,4-オキサジン、オキサゾール、1,2-オキサチオラン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピペラジン、ピリジン、ピリドン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、キナゾリン、キノリン、テトラジン、テトラゾール、チアジアジン、1,2-チアジン、1,3-チアジン、1,4-チアジン、1,3-チアゾール、チエタン、チオモルホリン、チオフェン、チオピラン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、1,2,3-トリアゾールまたは1,2,4-トリアゾールから誘導される化合物を含む群より選択される環式残基、

ここで前記環式残基は非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、または

【 0 0 6 0 】

10

20

30

40

50

2. フェニル、ここでフェニルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ -、ジ - またはトリ置換されている、
であり、

Gは直接結合、-(CH₂)_m-、または-(CH₂)_m-NR¹⁰-であり、

mは0、1、2、3または4の整数であり、

Mは、

1. 水素原子、
2. ヘテロシクリル、ここでヘテロシクリルは、1,4-ジアゼパン、ケトモルホリン、チオフェン、ピリダゾン、ピペリジン、ピペラジン、ピリジン、ピリミジン、ピロリジン、ピロリジノン、ピリドニル、イミダゾール、ピリダジン、ピラジン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラジン、テトラゾール、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、アゼピン、ケトイペラジン、オキサゾール、イソオキサゾール、イソオキサゾリジン、2-イソオキサゾリン、モルホリン、チアゾール、イソチアゾール、テトラヒドロピラン、1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリダジニル、チアジアゾールまたはチオモルホリンから導かれ得る群より選択される残基であり、ここで前記ヘテロシクリルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ -、ジ - またはトリ置換されている、

3. -(C₁-C₆)-アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹⁴によりモノ -、ジ - またはトリ置換されている、または

4. (C₃-C₆)-シクロアルキル、
であり、

【0061】

R³およびR⁴は互いに独立して同じかまたは異なって、そして

- 1) 水素原子、
- 2) ハロゲン、
- 3) -(C₁-C₄)-アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ -、ジ - またはトリ置換されている、
- 4) -(C₁-C₃)-ペルフルオロアルキル、
- 5) フェニル、ここでフェニルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ -、ジ - またはトリ置換されている、
- 6) -(C₀-C₄)-アルキレン-O-R¹⁹、ここでR¹⁹は
 - a) 水素原子、
 - b) -(C₁-C₄)-アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ -、ジ - またはトリ置換されている、または
 - c) フェニル、ここでフェニルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ -、ジ - またはトリ置換されている、
 - d) -CF₃、または
 - e) -CHF₂、である、
- 7) -CN、
- 8) -NR¹⁰-SO₂-R¹⁰、
- 9) -SO_s-R¹¹、ここでsは1または2である
- 10) -SO_t-N(R¹¹)-R¹²、ここでtは1または2である、
- 11) -(C₀-C₄)-アルキレン-C(O)-R¹¹、
- 12) -(C₀-C₄)-アルキレン-C(O)-O-R¹¹、
- 13) -(C₀-C₄)-アルキレン-C(O)-N(R¹¹)-R¹²、
- 14) -(C₀-C₄)-アルキレン-N(R¹¹)-R¹²、
- 15) -(C₀-C₂)アルキレン-C(O)-O-(C₂-C₄)-アルキレン-O-C(O)-(C₁-C₄)-アルキル、
- 16) -C(O)-O-C(R¹⁵, R¹⁶)-O-C(O)-R¹⁷、
- 17) -(C₀-C₂)アルキレン-C(O)-O-(C₂-C₄)-アルキレン-O-C(O)-O-(C₁-C₆)-アルキル、
- 18) -C(O)-O-C(R¹⁵, R¹⁶)-O-C(O)-O-R¹⁷、

19) $-(C_0-C_3)-$ アルキレン- $(C_3-C_6)-$ シクロアルキル、ここでシクロアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

20) $-(C_0-C_4)-$ アルキレン- $(C_3-C_6)-$ シクロアルキル、ここでシクロアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

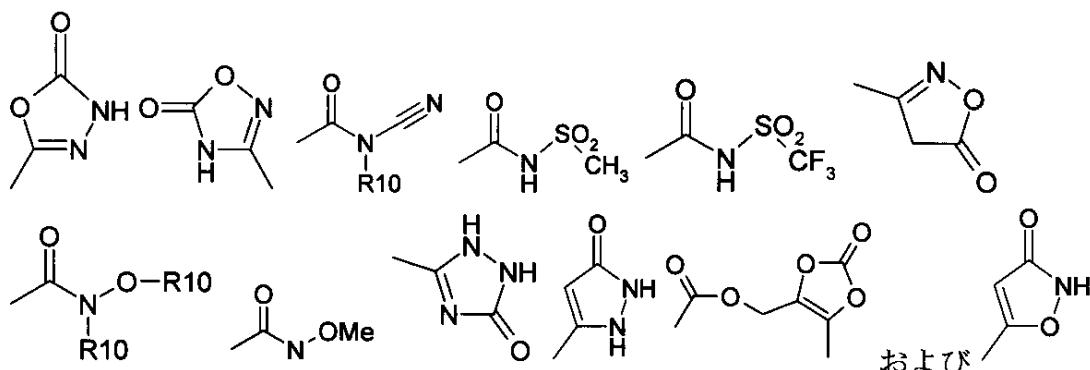
21) $-(C_0-C_3)-$ アルキレン-O-CH₂-CF₂-CH₂-O-(C₀-C₃)-アルキル、

22) $-(C_0-C_3)-$ アルキレン-O-CH₂-CF₂-CF₂-CH₂-O-(C₀-C₃)-アルキル、

23) $-(C_0-C_3)-$ アルキレン-O-CH₂-(C₁-C₃)-ペルフルオロアルキレン-CH₂-OH、または

24) 次のものから選択される残基

【化13】



[式中、Meはメチルである]

であり、

【0062】

R¹¹およびR¹²は互いに独立して同じかまたは異なって、そして

1) 水素原子、

2) $-(C_1-C_4)-$ アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

3) $-(C_0-C_6)-$ アルキル-(C₃-C₆)-シクロアルキル、

4) -O-R¹⁷、または

5) $-(C_0-C_6)-$ アルキル-(C₄-C₁₅)-ヘテロシクリル、ここでアルキルおよびヘテロシクリルは互いに独立して非置換であるかまたはR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されており、そしてここでヘテロシクリルはアゼチジン、シクロプロピル、シクロブチル、4,5-ジヒドロ-オキサゾール、イミダゾリジン、モルホリン、(1,4)-オキサゼパン、オキサゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、テトラヒドロチオフェン、チアゾリジンまたはチオモルホリンからなる群より選択される、

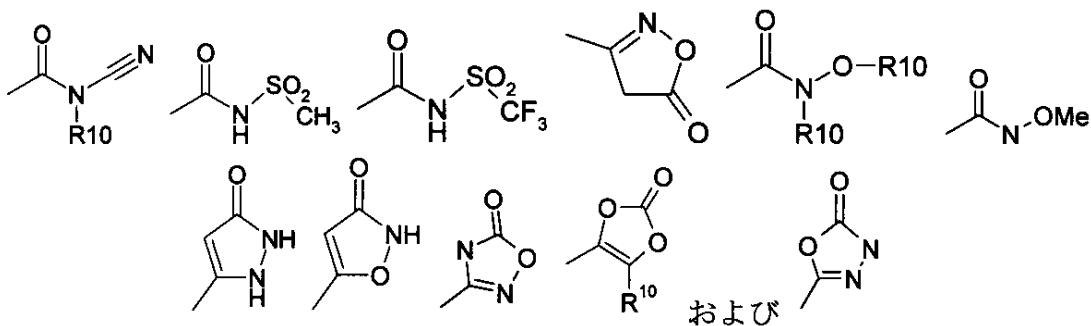
であるか、または

R¹¹およびR¹²はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、アゼチジン、シクロプロピル、シクロブチル、4,5-ジヒドロ-オキサゾール、イミダゾリジン、モルホリン、(1,4)-オキサゼパン、1,4-オキサゼピン、オキサゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、テトラヒドロチオフェン、チアゾリジンまたはチオモルホリンからなる群より選択される複素環式環を形成し、

【0063】

R¹³は、フッ素、-CN、=O、-OH、-CF₃、-C(O)-O-R¹⁰、-C(O)-N(R¹⁰)-R²⁰、-N(R¹⁰)-R²⁰、-(C₃-C₆)-シクロアルキル、-(C₀-C₃)-アルキレン-O-R¹⁰、-Si-(CH₃)₃、-S-R¹⁰、-SO₂-R¹⁰、-(C₁-C₃)-ペルフルオロアルキル、または次のものから選択される残基

【化14】



10

[式中、Meはメチルである]

であり、

 R^{10} および R^{20} は互いに独立して水素、 $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4)$ -アルキルまたは $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_3)$ -ペルフルオロアルキルであり、 R^{15} および R^{16} は互いに独立して水素、 $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4)$ -アルキルであるか、または一緒になってシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルからなる群より選択される環を形成し、ここで各環は非置換であるかまたは R^{10} により1~3回置換されており、そして R^{17} は $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -アルキル、 $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -アルキル-OH、 $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -アルキル-O-($\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$)-アルキル、 $-(\text{C}_3\text{-}\text{C}_8)$ -シクロアルキル、 $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -アルキル-O-($\text{C}_1\text{-}\text{C}_8$)-アルキル-($\text{C}_3\text{-}\text{C}_8$)-シクロアルキル、 $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ -アルキル-($\text{C}_3\text{-}\text{C}_8$)-シクロアルキルであり、ここで前記シクロアルキル環は非置換であるかまたは-OH、-O-($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)-アルキルまたは R^{10} により1、2または3回置換されている。

20

【0064】

7) 本発明はまた、式Iの化合物に関し、式中、

 R^0 は、フェニルであって、ここでフェニルは非置換であるかまたは互いに独立して R^8 によりモノ-、ジ-またはトリ置換されており、そしてここで R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^8 、V、G、MおよびQは6)において定義されたとおりである。

30

8) 本発明はまた、式Iの化合物に関し、式中、

 R^0 はインドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、1,3-ベンゾジオキソリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、クロマニル、イソクロマニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ピリドイミダゾリル、ピリドピリジニル、ピリドピリミジニル、ピリジニル、プリニルおよびブテリジニルからなる群より選択されるヘテロシクリルであり、ここで前記ヘテロシクリルは非置換であるかまたは互いに独立して R^8 によりモノ-、ジ-またはトリ置換されており、そしてここで R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^8 、V、G、MおよびQは6)において定義されたとおりである。

40

【0065】

9) 本発明はまた、式Iの化合物、その全ての立体異性体および該立体異性体のいかなる配合比の混合物、およびその生理学的に忍容性のある塩に関し、

式中、

 R^0 はフェニルであって、ここでフェニルは非置換であるかまたは互いに独立して R^8 によりモノ-またはジ置換されており、 R^8 はF、Cl、Br、-OCH₃、-C(O)-NH₂または-O-CF₃であり、Qは直接結合、-C(O)-；-SO₂-、-CH₂-C(O)-NH-、メチレンまたはエチレンであり、 R^1 は水素原子であり、 R^2 は直接結合またはメチレンであり、

50

R^1-N-R^2-V はアゼチジン、ピロリジン、ピペリジンおよびピペラジンからなる群より選択される4-~8-員環式基を形成することができ、

R^{14} はフッ素、塩素、メチル、エチルまたは $-NH_2$ であり、
Vは、

1. アザインドリル(1H-ピロロピリジル)、アゼチジン、1,4-ジアゼパン、イソオキサゾール、イソキノリン、ピペラジン、ピペリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、ピロリジン、キナゾリン、キノリンまたはテトラヒドロピランから誘導される化合物を含む群より選択される残基であって、

ここで前記環式残基は非置換であるかまたは互いに独立して R^{14} によりモノ-またはジ置換されている、または

2. フェニル、ここでフェニルは非置換であるかまたは互いに独立して R^{14} によりモノ-またはジ置換されている、

であり、

Gは直接結合、 $-(CH_2)_m-$ 、または $-(CH_2)_m-NR^{10}-$ であり、

mは整数0、1または2であり、

Mは水素原子、 (C_2-C_4) -アルキル、アゼパニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、イミダゾリル、ケトモルホリニル、モルホリニル、[1,4]オキサゼパニル、ピペリジニル、ピペリドニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジル、ピロリジニル、1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリダジニル、またはテトラヒドロピラニルであって、ここでこれらの基は非置換であるかまたは互いに独立して R^{14} によりモノ-またはジ置換されており、

【0066】

R^3 および R^4 は互いに独立して同じかまたは異なって、そして

1) 水素原子、
2) フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、
3) $-(C_1-C_4)$ -アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立して R^{13} によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

4) $-(C_1-C_3)$ -ペルフルオロアルキル、
5) フェニル、ここでフェニルは非置換であるかまたは互いに独立して R^{13} によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

6) $-(C_0-C_2)$ -アルキレン-0- R^{19} 、ここで R^{19} は
a) 水素原子、

b) $-(C_1-C_4)$ -アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立して R^{13} によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、または

c) フェニル、ここでフェニルは非置換であるかまたは互いに独立して R^{13} によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

d) $-CF_3$ 、または
e) $-CHF_2$ 、である、

7) $-CN$ 、
8) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$ 、

9) $-SO_s-R^{11}$ 、ここでsは1または2である、

10) $-SO_t-N(R^{11})-R^{12}$ 、ここでtは1または2である、

11) $-(C_0-C_4)$ -アルキレン-C(O)- R^{11} 、

12) $-(C_0-C_4)$ -アルキレン-C(O)-O- R^{11} 、

13) $-(C_0-C_4)$ -アルキレン-C(O)-N(R^{11})- R^{12} 、

14) $-(C_0-C_4)$ -アルキレン-N(R^{11})- R^{12} 、

15) $-(C_0-C_2)$ アルキレン-C(O)-O-(C_2-C_4)-アルキレン-O-C(O)-(C₁-C₄)-アルキル、

16) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-R^{17}$ 、

17) $-(C_0-C_2)$ アルキレン-C(O)-O-(C_2-C_4)-アルキレン-O-C(O)-O-(C₁-C₆)-アルキル、

18) $-C(O)-O-C(R^{15}, R^{16})-O-C(O)-O-R^{17}$ 、

10

20

30

40

50

19) -(C₀-C₃)-アルキレン-(C₃-C₆)-シクロアルキル、ここでシクロアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

20) ピリジニル、ここでピリジニルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

21) チアゾリル、ここでチアゾリルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

22) -(C₀-C₄)-アルキレン-(C₃-C₆)-シクロアルキル、ここでシクロアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

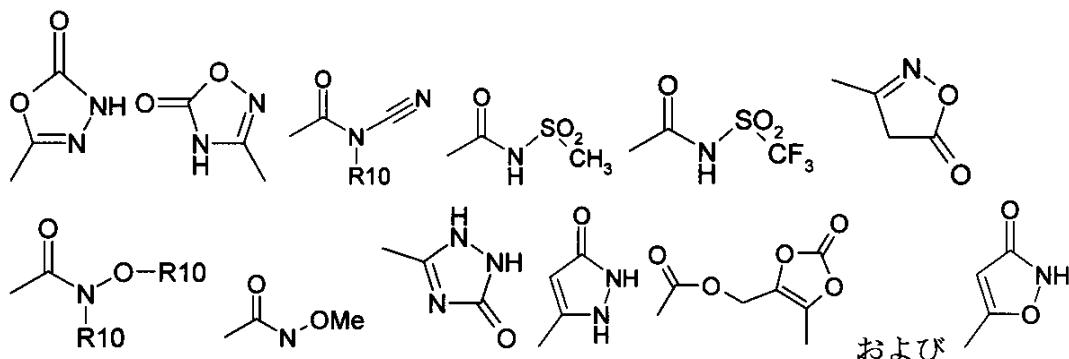
23) -(C₀-C₃)-アルキレン-O-CH₂-CF₂-CH₂-O-(C₀-C₃)-アルキル、

24) -(C₀-C₃)-アルキレン-O-CH₂-CF₂-CF₂-CH₂-O-(C₀-C₃)-アルキル、

25) -(C₀-C₃)-アルキレン-O-CH₂-(C₁-C₃)-ペルフルオロアルキレン-CH₂-OH、または

26) 次のものから選択される残基

【化15】



10

20

[式中、Meはメチルである]

であり、

R¹¹およびR¹²は互いに独立して同じかまたは異なって、そして

1) 水素原子、

2) -(C₁-C₄)-アルキル、ここでアルキルは非置換であるかまたは互いに独立してR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されている、

3) -(C₀-C₆)-アルキル-(C₃-C₆)-シクロアルキル、

4) -O-R¹⁷、または

5) -(C₀-C₆)-アルキル-ヘテロシクリル、ここでアルキルおよびヘテロシクリルは互いに独立して非置換であるかまたはR¹³によりモノ-、ジ-またはトリ置換されており、そしてここでヘテロシクリルはアゼチジン、イミダゾリジン、モルホリン、(1,4)-オキサゼパンまたはピロリジンからなる群より選択される、

であるか、または

【0067】

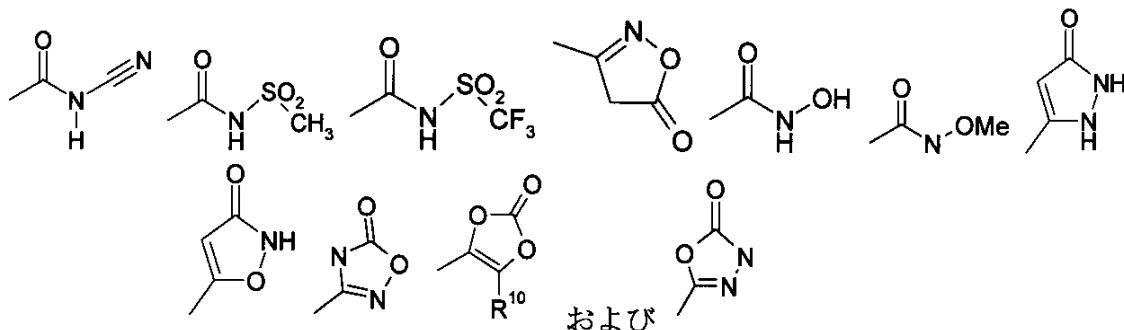
R¹¹およびR¹²はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、アゼチジン、イミダゾリジン、モルホリン、(1,4)-オキサゼパン、1,4-オキサゼピン、ピペラジン、ピペリジン、ピロリジンまたはチオモルホリンからなる群より選択される環を形成することができ、

R¹³はフッ素、塩素、-CN、=O、-OH、-CF₃、-C(O)-O-R¹⁰、-C(O)-N(R¹⁰)-R²⁰、-N(R¹⁰)-R²⁰、-(C₃-C₆)-シクロアルキル、-(C₀-C₃)-アルキレン-O-R¹⁰、-Si-(CH₃)₃、-S-R¹⁰、-SO₂-R¹⁰、-(C₁-C₄)-アルキル、-(C₁-C₃)-ペルフルオロアルキル、または次のものから選択される残基

30

40

【化16】



10

[式中、Meはメチルである]

であり、

R^{10} および R^{20} は互いに独立して水素、 $-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -アルキルまたは $-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -ペルフルオロアルキルであり、

R^{15} および R^{16} は互いに独立して水素、 $-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -アルキルであるか、または一緒になってシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルからなる群より選択される環を形成し、ここで各環は非置換であるかまたは R^{10} により1~3回置換されており、そして

R^{17} は $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -アルキル、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -アルキル-OH、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -アルキル-O-($\text{C}_1\text{-C}_6$)-アルキル、 $-(\text{C}_3\text{-C}_8)$ -シクロアルキル、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -アルキル-O-($\text{C}_1\text{-C}_8$)-アルキル-($\text{C}_3\text{-C}_8$)-シクロアルキル、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -アルキル-($\text{C}_3\text{-C}_8$)-シクロアルキルであり、ここで前記シクロアルキル環は非置換であるかまたは-OH、-O-($\text{C}_1\text{-C}_4$)-アルキルもしくは R^{10} により1、2または3回置換されている。

【0068】

10) 本発明はまた、式Iの化合物に関し、式中、

R^0 はピリジルであって、ここでピリジルは非置換であるかまたは互いに独立して R^8 によりモノ-またはジ置換されており、

そしてここで R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^8 、V、G、MおよびQ(=9)において定義されたとおりである。

20

11) 本発明はまた、式Iの化合物に関し、式中、

R^0 はチエニル、チアジアゾリル、イソオキサゾリルおよびチアゾリルからなる群より選択されるヘテロシクリルであって、ここで前記ヘテロシクリルはチエニル、2-チエニルおよび3-チエニルからなる群より選択される基により置換されており、ここで前記の基は非置換であるかまたは互いに独立して R^8 によりモノ-またはジ置換されており、

そしてここで R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^8 、V、G、MおよびQ(=9)において定義されたとおりである。

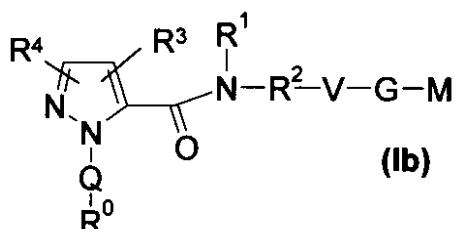
30

【0069】

本発明はまた、式Ibの化合物に関し、

【化17】

40



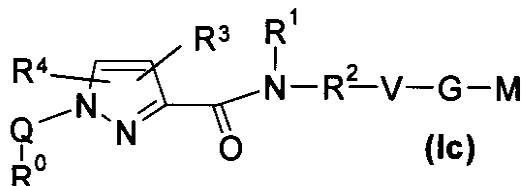
式中、 R^0 ； R^1 ； R^2 ； R^3 ； R^4 ； Q ；V、GおよびMは式Iにおいて示された意味を有する。

【0070】

本発明はまた、式Icの化合物に関し、

50

【化18】



式中、 R^0 ; R^1 ; R^2 ; R^3 ; R^4 ; Q ; V 、 G および M は式Iにおいて示された意味を有する。

【0071】

本発明はまた、以下の式Iの化合物に関する：

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-チオフェン-2-イル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

2-(6-クロロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-プロピル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

【0072】

5-tert-ブチル-2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

5-tert-ブチル-1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-4-シアノ-5-ブロピル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-4-シアノ-5-ブロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-4-シアノ-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-4-シアノ-5-チオフェン-2-イル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-ア

10

20

30

40

50

ミド、

2-[2-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-チアゾール-4-イルメチル]-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[2-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-チアゾール-4-イルメチル]-5-チオフェン-2-イル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

2-(6-クロロ-ベンゾ[b]チオフェン-2-イルメチル)-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-(6-クロロ-ベンゾ[b]チオフェン-2-イルメチル)-5-チオフェン-2-イル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イルメチル)-アミド、10

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-チオフェン-2-イル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イルメチル)-アミド、

【0073】

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルメチル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-チオフェン-2-イル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルメチル)-アミド、20

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-チオフェン-2-イル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イル)-アミド、

2-(4-クロロ-ベンジル)-4-シアノ-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、30

1-(4-クロロ-ベンジル)-4-シアノ-5-チオフェン-2-イル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 メチルエステル、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 メチルエステル、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸、40

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル、

【0074】

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(モルホリン-4-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-ア50

ミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
-3,5-ジカルボン酸 3-ジメチルアミド 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]

、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
-3,5-ジカルボン酸 5-ジメチルアミド 3-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]

、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
-3,5-ジカルボン酸 3-[(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド] 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン
-4-イル)-アミド]、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
-3,5-ジカルボン酸 5-[(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド] 3-[(1-イソプロピル-ピペリジン
-4-イル)-アミド]、

{ [1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソ
プロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ} -酢
酸、

{ [2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソ
プロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-2H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ} -酢
酸、

【0075】

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(5-オキソ-4
,5-ジヒドロ-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソブ
ロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(5-オキソ-4
,5-ジヒドロ-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソブ
ロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

硫酸 モノ-(2-{[1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチ
ル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]
-アミノ}-エチル) エステル、

硫酸 モノ-(2-{[2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチ
ル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-2H-ピラゾール-3-カルボニル]
-アミノ}-エチル) エステル、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-[4-(2-ヒド
ロキシ-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピ
ル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-[4-(2-ヒド
ロキシ-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピ
ル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2-オキソ-
オキサゾリジン-3-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジ
ン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2-オキソ-
オキサゾリジン-3-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジ
ン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-[(2-モルホリン
-4-イル-エチル)-アミド]、

【0076】

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
-3,5-ジカルボン酸 3-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 5-[(2-モルホリン
-4-イル-エチル)-アミド]、

10

20

30

40

50

-4-イル-エチル)-アミド]、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
-3,5-ジカルボン酸 3-[ビス-(2-メトキシ-エチル)-アミド] 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
-3,5-ジカルボン酸 5-[ビス-(2-メトキシ-エチル)-アミド] 3-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
-3,5-ジカルボン酸 3-[(4,5-ジヒドロ-オキサゾール-2-イル)-アミド] 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール
-3,5-ジカルボン酸 5-[(4,5-ジヒドロ-オキサゾール-2-イル)-アミド] 3-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-カルボニル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-[3-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-カルボニル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2-メトキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2-メトキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

【0077】

{ [1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-メチル-アミノ} -酢酸、

{ [2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-2H-ピラゾール-3-カルボニル]-メチル-アミノ} -酢酸、

1-[1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステル、

1-[2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-2H-ピラゾール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステル、

1-[1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アゼチジン-2-カルボン酸、

1-[2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-2H-ピラゾール-3-カルボニル]-アゼチジン-2-カルボン酸、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(チオモルホリン-4-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(チオモルホリン-4-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

10

20

30

40

50

1-[1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-ピロリジン-2-カルボン酸、

【0078】

1-[2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ペリジン-4-イルカルバモイル)-2H-ピラゾール-3-カルボニル]-ピロリジン-2-カルボン酸、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(4-ヒドロキシ-ペリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペリジン-4-イル)-アミド、10

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(4-ヒドロキシ-ペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペリジン-4-イル)-アミド、20

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペリジン-4-イル)-アミド、

5-(2,5-ビス-メトキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペリジン-4-イル)-アミド、

5-(2,5-ビス-メトキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペリジン-4-イル)-アミド、30

【0079】

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(4-ヒドロキシメチル-ペリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(4-ヒドロキシメチル-ペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペリジン-4-イル)-アミド、

5-(8-アザ-スピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペリジン-4-イル)-アミド、40

5-(8-アザ-スピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(3-メタンスルホニル-ピロリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(3-メタンスルホニル-ピロリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペリジン-4-イル)-アミド、50

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-[(1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-1-チオフェン-3-イル)-メチル-アミド] 5-[(1-イソプロピル-ペペリジン-4-イル)-アミド]、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-1-チオフェン-3-イル)-メチル-アミド] 3-[(1-イソプロピル-ペペリジン-4-イル)-アミド]、

1-[1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ペペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アゼチジン-3-カルボン酸、

【0080】

10

1-[2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ペペリジン-4-イルカルバモイル)-2H-ピラゾール-3-カルボニル]-アゼチジン-3-カルボン酸、

5-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペペリジン-4-イル)-アミド、

5-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(3-オキソ-ペペラジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(3-オキソ-ペペラジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(4,4-ジフルオロ-ペペリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(4,4-ジフルオロ-ペペリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-([1,4]オキサゼパン-4-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-([1,4]オキサゼパン-4-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペペリジン-4-イル)-アミド、

【0081】

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2-トリフルオロメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2-トリフルオロメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペペリジン-4-イル)-アミド、

20

30

40

50

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2,2-ジメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2,2-ジメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-[(2-スルファモイル-エチル)-アミド]、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 5-[(2-スルファモイル-エチル)-アミド]、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-シクロプロピルアミド 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]、

【0082】

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-シクロプロピルアミド 3-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]、

{ [1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ} -メタンスルホン酸、

{ [2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-2H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ} -メタンスルホン酸、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-シクロブチルアミド 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-シクロブチルアミド 3-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-[(2-メトキシ-エチル)-アミド]、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 5-[(2-メトキシ-エチル)-アミド]、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(ピロリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(ピロリジン-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

【0083】

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(シアナミド-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(シアナミド-1-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

10

20

30

40

50

リン酸 モノ-[2-{[1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ}-エチル] エステル、

リン酸 モノ-[2-{[2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ペリジン-4-イルカルバモイル)-2H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ}-エチル] エステル、

1-[(5-クロロ-ペリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 メチルエステル、

1-[(5-クロロ-ペリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸、10

1-[(5-クロロ-ペリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-シクロブチルアミド 5-[(1-イソプロピル-ペリジン-4-イル)-アミド]、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 ビス-[(1-イソプロピル-ペリジン-4-イル)-アミド]、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-4-シアノ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペリジン-4-イル)-アミド、20

【0084】

2-[(4-クロロ-フェニルカルバモイル)-メチル]-4-シアノ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペリジン-4-イル)-アミド、

3-{[1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ}-プロピオン酸、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ペリジン-4-イル)-アミド] 3-(メトキシ-アミド)、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-カルバモイルメチル-アミド 5-[(1-イソプロピル-ペリジン-4-イル)-アミド]、30

{[1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ}-酢酸 エチルエステル、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-[(3-ヒドロキシ-プロピル)-アミド] 5-[(1-イソプロピル-ペリジン-4-イル)-アミド]、

1-[1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-(2S)-アゼチジン-2-カルボン酸、40

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2S,2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペリジン-4-イル)-アミド、

1-[1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-2S-ピロリジン-2-カルボン酸、

【0085】

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2S,2-メトキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-50

ピペリジン-4-イル)-アミド、

5-(2R,5R,2,5-ビス-メトキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-[(4,5-ジヒドロ-オキサゾール-2-イル)-アミド] 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]、

1-[1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステル、
10

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-[(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミド]、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-{[2-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-エチル]-アミド}、
20

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-[(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-アミド]、

【0086】

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-[(1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-1-チオフェン-3-イル)-アミド] 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-{[3-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-プロピル]-アミド}、
30

5-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(チアゾリジン-3-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

2-{[1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ}-3,3,3-トリフルオロ-プロピオン酸、
40

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-トリメチルシリルメチル-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-メタンスルホニルアミノカルボニル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、
50

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

【0087】

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-フラン-2-イル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸、

5-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、10

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 5-[(2-スルファモイル-エチル)-アミド]、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-[ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド] 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-[(2-ヒドロキシ-1,1-ビス-ヒドロキシメチル-エチル)-アミド] 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]、20

{ [1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ} -酢酸 イソプロピルエステル、

1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル、

{ [1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ} -酢酸 イソプロピルエステル、

{ [1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ} -酢酸 エチルエステル、30

【0088】

{ [1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ} -酢酸、

2-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 シクロプロピルメチルエステル、

2- { [1-[(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ} -3-メチル-酪酸 エチルエステル、40

2- { [1-[(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ} -3-メチル-酪酸、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-フラン-2-イル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [4-(3-オキソ-モルホリン-4-イル)-フェニル]-アミド、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-ヒドロキシメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [4-(3-オキソ-モルホリン-4-イル)-フェニル]-アミド、50

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2-メトキシ-エトキシメチル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

【0089】

10

2-[5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 2-メトキシ-エチルエステル、

1-[5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 2-ヒドロキシ-エチルエステル、

2-[5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-([1,4]オキサゼパン-4-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1-(3-メトキシ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 2-ヒドロキシ-エチルエステル、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 カルボキシメチルエステル、

1-[5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

1-[5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-ヒドロキシメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

、

【0090】

1-[5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-4-(2,2-ジフルオロ-エトキシ)-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル、

1-[5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-4-(2,2-ジフルオロ-エトキシ)-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸、

2-[5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-ヒドロキシメチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-ジフルオロメトキシメチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシメチル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

2-[5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(2,2-ジフルオロ-エトキシメチル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

40

50

2-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-プロポキシメチル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

2-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(2,2-ジフルオロ-3-メトキシ-プロポキシメチル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

2-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(3-ジフルオロメトキシ-2,2-ジフルオロ-プロポキシメチル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-(シアナミド)、

1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-(N-シアノ-メチル-アミド)、

【0091】

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-(N-シアノ-メチル-アミド)、

1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-[N-シアノ-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-アミド]、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-[N-シアノ-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-アミド]、

1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-[(2,2-ジフルオロ-エチル)-N-シアノ-アミド] 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-[(2,2-ジフルオロ-エチル)-N-シアノ-アミド] 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]、

1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-(メトキシ-アミド)、

1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-(メトキシ-メチル-アミド)、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-(メトキシ-メチル-アミド)、

1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-[メトキシ-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-アミド]、

【0092】

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-[メトキシ-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-アミド]、

1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-[(2,2-ジフルオロ-エチル)-メトキシ-アミド] 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]、

1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-[(2,2-ジフルオロ-エチル)-メトキシ-アミド] 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]、

2-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-ジフルオロメトキシ-2H-ピラ

10

20

30

40

50

ゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、
 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-ジフルオロ
 メトキシ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、
 2-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(2,2-ジフルオロ-エトキシ)-
 2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド、
 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2,2-ジフル
 オロ-エトキシ)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-ア
 ミド、
 2-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキ
 シ-プロポキシ)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-ア
 ミド、
 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2,2-ジフル
 オロ-3-ヒドロキシ-プロポキシ)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリ
 ジン-4-イル)-アミド、

【0093】

2-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(2,2-ジフルオロ-3-メトキシ
 -プロポキシ)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミ
 ド、
 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2,2-ジフル
 オロ-3-メトキシ-プロポキシ)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジ
 ソン-4-イル)-アミド、
 2-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(3-ジフルオロメトキシ-2,2-
 デフルオロ-プロポキシ)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-
 イル)-アミド、または
 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(3-ジフルオ
 ロメトキシ-2,2-ジフルオロ-プロポキシ)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル
 -ピペリジン-4-イル)-アミド。

【0094】

一般に、式I、IbおよびIcの化合物中に1回より多く存在し得る何れかの基、残基、ヘテ
 ロ原子、数等の意味は、別の何れかの存在におけるその基、残基、ヘテロ原子、数等の意
 味とは独立している。式I、IbおよびIcの化合物において1回より多く存在する全ての基
 、残基、ヘテロ原子、数等は同一であっても異なってもよい。

【0095】

本明細書においては、アルキルという用語は、線状、即ち直鎖、または分枝鎖であるこ
 とができる、そして非環式または環式の残基ができることができ、または、非環式および環式
 のサブユニットの任意の組み合わせを含むことができる炭化水素残基を意味するものとし
 て最も広範な意味に理解するべきである。更に、アルキルという用語は本明細書において
 は、飽和の基並びに不飽和の基を特に包含し、後者の基は1またはそれ以上、例えば1、
 2または3個の二重結合および/または三重結合を含むが、ただし、二重結合は芳香族系
 が生じるような状態で環式アルキル基内に位置することはない。全てのこれらの説明は、
 アルキル基が他の残基、例えばアルキルオキシ残基、アルキルオキシカルボニル残基または
 アリールアルキル残基の置換基として存在する場合にも適用される。「-(C₁-C₈)-アル
 キル」または「-(C₁-C₈)-アルキレン」の例は、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個
 を含むアルキル残基であって、メチル、メチレン、エチル、エチレン、プロピル、プロピ
 レン、ブチル、ブチレン、ペンチル、ペンチレン、ヘキシル、ヘプチルまたはオクチル、
 これら全ての残基のn-異性体、イソプロピル、イソブチル、1-メチルブチル、イソペ
 ンチル、ネオペンチル、2,2-ジメチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペン
 チル、イソヘキシル、sec-ブチル、tBu、tert-ペンチル、sec-ブチル、tert-ブチル
 またはtert-ペンチルである。「-(C₀-C₆)-アルキル」または「-(C₀-C₈)-アルキレン」な
 る用語は、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を含む炭化水素残基である。「-C₀-ア

10

20

30

40

50

ルキル」または「-C₀-アルキレン」なる用語は共有結合である。

【0096】

不飽和のアルキル残基は例えば、アルケニル残基、例えばビニル、1-プロペニル、2-プロペニル(=アリル)、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、5-ヘキセニルまたは1,3-ペンタジエニル、またはアルキニル残基、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル(=プロパルギル)または2-ブチニルである。アルキル残基はまたそれらが置換されている場合は不飽和であることもできる。

【0097】

-(C₃-C₈)-シクロアルキル環式アルキル残基の例は、環炭素原子3、4、5、6、7または8個を含むシクロアルキル残基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチルまたはシクロオクチルであり、これらは置換されてもよくそして/または不飽和であることもできる。不飽和の環式アルキル基および不飽和のシクロアルキル基、例えばシクロペンテニルまたはシクロヘキセニルは何れかの炭素原子を介して結合することができる。

10

【0098】

当然ながら、環式アルキル基は少なくとも3個の炭素原子を含まなければならず、そして、不飽和のアルキル基は少なくとも2個の炭素原子を含まなければならない。即ち、(C₁-C₈)-アルキルのような基は特に飽和非環式(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₆)-シクロアルキルおよび不飽和の(C₂-C₈)アルキル、例えば(C₂-C₈)アルケニルまたは(C₂-C₈)アルキニルを包含するものとして理解されるべきである。同様に、(C₁-C₄)-アルキルのような基は特に、飽和非環式(C₁-C₄)-アルキル、および不飽和の(C₂-C₄)-アルキル、例えば(C₂-C₄)-アルケニルまたは(C₂-C₄)-アルキニルを包含するものとして理解されるべきである。

20

【0099】

特段の記載が無い限りアルキルという用語は好ましくは、炭素原子1~6個を有し直鎖または分枝鎖であることができる非環式の飽和炭化水素残基を包含する。飽和非環式アルキル残基の特定の基は(C₁-C₄)-アルキル残基、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチルおよびt-Buにより形成される。

30

【0100】

特段の記載が無い限り、そして、式I、IbおよびIcの化合物の定義において示されたアルキル基に結合したいかなる特定の置換基とも無関係に、アルキル基は一般的に未置換であるか、または、例えば同じかまたは異なる1、2または3個の置換基により置換されていることができる。置換されたアルキル残基中に存在するどの種類の置換基も、置換により不安定な分子が形成されない限り、あらゆる所望の位置に存在することができる。置換されたアルキル基の例は、1またはそれ以上、例えば1、2または3個の水素原子がハロゲン原子、特にフッ素原子で置換されたアルキル基である。

【0101】

「単環式または二環式の6~14員アリール」または「-(C₆-C₁₄)-アリール」なる用語は、環内に6~14個の炭素原子を含む芳香族炭化水素残基を意味するものとして理解される。-(C₆-C₁₄)-アリール残基の例としては、フェニル、ナフチル、例えば1-ナフチルおよび2-ナフチル、ビフェニリル、例えば2-ビフェニリル、3-ビフェニリルおよび4-ビフェニリル、アントリルまたはフルオレニルが挙げられる。ビフェニリル残基、ナフチル残基および特にフェニル残基は好ましいアリール残基である。

40

【0102】

「単環式または二環式の4~15員ヘテロシクリル」または「-(C₄-C₁₅)-ヘテロシクリル」なる用語は、4~15個の環炭素原子の1またはそれ以上が、窒素、酸素または硫黄のようなヘテロ原子により置き換えられている複素環を意味する。

【0103】

50

例としては、アクリジニル、アザインドール(1H-ピロロピリジニル)、アザベンズイミダゾリル、アザスピロデカニル、アゼピニル、アゼチジニル、アジリジニル、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、ベンゾチオフェニル、ベンズオキサゾリル、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、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、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、4,5-ジヒドロオキサゾリル、ジオキサゾリル、ジオキサジニル、1,3-ジオキソラニル、1,3-ジオキソレニル、6H-1,5,2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-b]-テトラヒドロフラニル、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、1H-インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、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(ベンズイミダゾリル)、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、2-イソオキサゾリニル、ケトピペラジニル、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、1,2-オキサ-チエパニル、1,2-オキサチオラニル、1,4-オキサゼパニル、1,4-オキサゼピニル、1,2-オキサジニル、1,3-オキサジニル、1,4-オキサジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリル、オキセタニル、オキソカニル、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、フェノキサチイニル、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、ブテリジニル、ブリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリトイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、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、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラジニル、テトラゾリル、6H-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、1,2-チアジニル、1,3-チアジニル、1,4-チアジニル、1,3-チアゾリル、チアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリニル、チエニル、チエタニル、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、チエタニル、チオモルホリニル、チオフェノリル、チオフェニル、チオピラニル、1,2,3-トリアジニル、1,2,4-トリアジニル、1,3,5-トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、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。

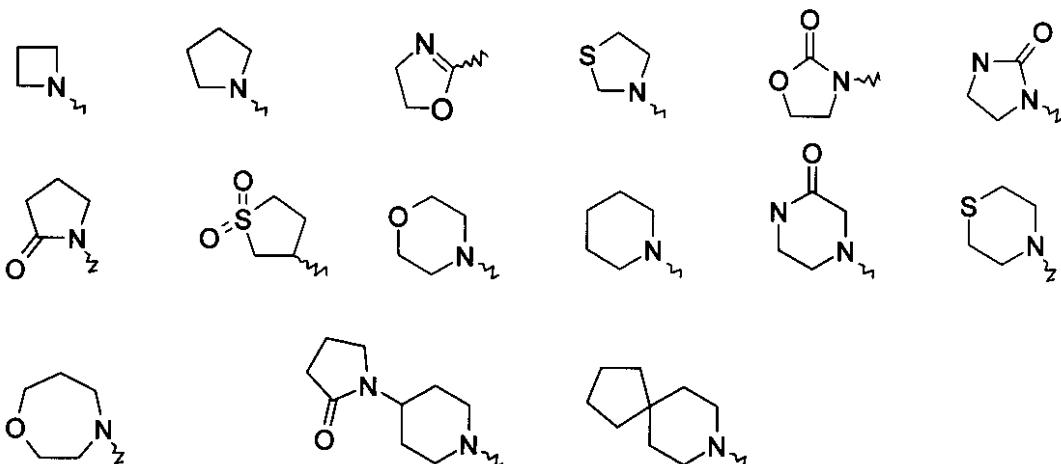
【0104】

好ましくはヘテロシクリル、例えばベンズイミダゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンズオキサゾリル、クロマニル、シンノリニル、2-フリル、3-フリル；イミダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソクロマニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、フタラジニル、ブテリジニル、ブリニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリトイミダゾリル、ピリドピリジニル、ピリドピリミジニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリミジニル、ピロリル；2-ピロリル、3-ピロリル、キノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、テトラゾリル、チアゾリル、2-チエニルおよび3-チエニルである。

【0105】

また好ましくは：

【化 1 9】



10

である。

【 0 1 0 6 】

「het」または「1、2、3または4個までのヘテロ原子を含む3-~7-員環式基」なる用語は、アゼピン、アゼチジン、アジリジン、アジリン、1,4-ジアゼパン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、ジアジリジン、ジアジリン、ジオキサゾール、ジオキサン、ジオキソール、1,3-ジオキソレン、1,3-ジオキソラン、フラン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、イソオキサゾール、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、2-イソオキサゾリン、ケトモルホリン、ケトピペラジン、モルホリン、1,2-オキサ-チエパン、1,2-オキサチオラン、1,4-オキサゼパン、1,2-オキサジン、1,3-オキサジン、1,4-オキサジン、オキサゾール、オキサジリジン、オキセタン、オキシラン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、テトラゾール、チアジアジンチアジアゾール、1,2-チアジン、1,3-チアジン、1,4-チアジン、1,3-チアゾール、チアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チエニル、チエタン、チオモルホリン、チオピラン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、1,2,3-トリアゾールまたは1,2,4-トリアゾールのような化合物から誘導することができる複素環の構造を意味する。

20

【 0 1 0 7 】

「R¹-N-R²-Vは4-~8-員環式基を形成することができる」または「R¹¹およびR¹²はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、該窒素原子に加えて、同じかまたは異なって酸素、硫黄および窒素から選択される1個または2個の環ヘテロ原子を含むことができる4-~8-員单環式複素環式環を形成することができる」なる用語は、アゼパン、アゼピン、アゼチジン、ジオキサゾール、ジオキサジン、1,4-ジアゼパン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、イソオキサゾール、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、2-イソオキサゾリン、ケトピペラジン、モルホリン、[1,4]オキサゼパン、オキサゾール、ピペラジン、ピペリジン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、テトラゾール、チアゾール、チアジアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チオモルホリン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、1,2,3-トリアゾールまたは1,2,4-トリアゾールのような化合物から誘導することができる複素環の構造を意味する。

30

【 0 1 0 8 】

R¹⁵およびR¹⁶はそれらが結合している炭素原子と一緒にになって、3-~6員の炭素環式

50

環を形成することができる」なる用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルのような化合物から誘導することができる構造を意味する。

【0109】

「R¹およびR³はそれらが結合している原子と一緒にになって、窒素、硫黄または酸素から選択される1、2、3または4個までのヘテロ原子を含む6-~8-員環式基を形成することができる」なる用語は、アゾカン、アゾカン-2-オン、シクロヘプチル、シクロヘキシル、シクロオクタン、シクロオクテン、1,4-ジアゼパン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、[1,4]ジアゾカン、[1,2]ジアゾカン-3-オン、[1,3]ジアゾカン-2-オン、ジオキサジン、[1,4]ジオキソカン、ジオキソール、ケトピペラジン、モルホリン、1,4-オキサゼパン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、[1,4]ジアゾカン、[1,2]ジアゾカン-3-オン、[1,3]ジアゾカン-2-オン、ジオキサジン、[1,4]ジオキソカン、ジオキソール、ケトピペラジン、モルホリン、1,2-オキサ-チエパン、1,2-オキサジン、1,3-オキサジン、1,4-オキサジン、[1,4]オキサゾカン、[1,3]オキサゾカン-2-オン、オキソカン、オキソカン-2-オン、フェニル、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-アゾシン-2-オンまたはチオモルホリンのような化合物から誘導することができる複素環の構造を意味する。

【0110】

上記した複素環名の多くは不飽和または芳香族環系の化学名であるという事実は、4~15員の单環式または多環式基がそれぞれの不飽和の環系からのみ誘導されうるという事を意味するわけではない。本明細書に記載した名称は環の大きさおよびヘテロ原子の数およびそれとの位置に関して環系を説明するためのみのものである。前述した通り、4~15員の单環式または多環式基は飽和または部分不飽和または芳香族であることができ、そしてすなわち、前記した複素環自体から誘導できるのみならず、その部分または完全水素化類縁体から、そして、適当な場合は更に高度に不飽和なその類縁体からも誘導できる。前記複素環基を誘導することができる前記複素環の完全または部分水素化類縁体の例としては、次のものを挙げることができる：ピロリン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、1,3-ジオキソラン、2-イミダゾリン、イミダゾリジン、4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール、1,3-オキサゾリジン、4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール、1,3-チアゾリジン、ペルヒドロ-1,4-ジオキサン、ピペラジン、ペルヒドロ-1,4-オキサジン(=モルホリン)、ペルヒドロ-1,4-チアジン(=チオモリホリン)、ペルヒドロアゼピン、インドリン、イソインドリン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン等。

【0111】

4~15員の单環式または多環式基は、いずれの環炭素原子を介して結合してもよく、そして窒素複素環の場合は、いずれかの適当な環窒素原子を介していくてもよい。即ち、例えばピロリル基は1-ピロリル、2-ピロリルまたは3-ピロリルであることができ、ピロリジニル基はピロリジン-1-イル(=ピロリジノ)、ピロリジン-2-イルまたはピロリジン-3-イルであることができ、ピリジニル基はピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルまたはピリジン-4-イルであることができ、ピペリジニル基はピペリジン-1-イル(=ピペリジノ)、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イルまたはピペリジン-4-イルであることができ、フリルは2-フリルまたは3-フリルであることができ、チエニルは2-チエニルまたは3-チエニルであることができ、イミダゾリルはイミダゾール-1-イル、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イルまたはイミダゾール-5-イルであることができ、1,3-オキサゾリルは1,3-オキサゾール-2-イル、1,3-オキサゾール-4-イルまたは1,3-オキサゾール-5-イルであることができ、1,3-チアゾリルは1,3-チアゾール-2-イル、1,3-チアゾール-4-イルまたは1,3-チアゾール-5-イルであることができ、ピリミジニルはピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル(=ピリミジニル)または5-ピリミジニルであることができ、ピペラジニルはピペラジン-1-イル(=ピペラジン-4-イル=ピペラジノ)またはピペラジン-2-イルであることができ、インドリルはインドール-1-イル、インドール-2-イル、インドール-3-イル、インドール-4-

10

20

30

40

50

イル、インドール-5-イル、インドール-6-イルまたはインドール-7-イルであることができる。同様に、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリルおよびベンゾチアゾール残基は2位および4、5、6および7位の何れかを介して結合できる。キノリニルはキノリン-2-イル、キノリン-3-イル、キノリン-4-イル、キノリン-5-イル、キノリン-6-イル、キノリン-7-イルまたはキノリン-8-イルであることができ、イソキノリニルはイソキノール-1-イル、イソキノリン-3-イル、イソキノリン-4-イル、イソキノリン-5-イル、イソキノリン-6-イル、イソキノリン-7-イルまたはイソキノリン-8-イルであることができる。キノリニルおよびイソキノリニルに関して示した位置の何れかを介して結合することに加え、1，2，3，4-テトラヒドロキノリニルおよび1，2，3，4-テトラヒドロイソキノリニルもまたそれぞれ1位および2位における窒素原子を介して結合することができる。

10

【0112】

特段の記載が無い限り、そして、式I、IbおよびIcの化合物の定義において示された4～15員の単環式または多環式基または他の複素環式基に結合したどの特定の置換基とも無関係に、4～15員の単環式または多環式基は未置換であるか、または、(C₁-C₈)-アルキル、特に(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₈)-アルキルオキシ、特に(C₁-C₄)-アルキルオキシ、(C₁-C₄)-アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、((C₁-C₄)-アルキル)カルボニルアミノ、例えばアセチルアミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ、オキソ、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、例えばヒドロキシメチルまたは1-ヒドロキシエチルまたは2-ヒドロキシエチル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、ホルミル、アセチル、シアノ、アミノスルホニル、メチルスルホニル、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、(C₁-C₄)-アルキルオキシカルボニル、場合により置換されたフェニル、場合により置換されたフェノキシ、フェニル基において場合により置換されたベンジル、フェニル基において場合により置換されたベンジルオキシ等のような、同じかまたは異なる1またはそれ以上、例えば1、2、3、4または5個の置換基で環炭素原子上で置換されていることができる。置換基は安定な分子が形成される限り、いかなる所望の位置に存在することもできる。当然ながら、オキソ基は芳香族環内に存在し得ない。4～15員の単環式または多環式基内の各々の適当な環窒素原子は互いに独立して未置換、即ち、水素原子を有するか、または置換、即ち(C₁-C₈)-アルキル、例えば(C₁-C₄)-アルキル、例えばメチルまたはエチル、場合により置換されたフェニル、フェニル-(C₁-C₄)-アルキル、例えばフェニル基において場合により置換されたベンジル、ヒドロキシ-(C₂-C₄)-アルキル、例えば2-ヒドロキシエチル、アセチルまたは他のアシリル基、メチルスルホニルまたは他のスルホニル基、アミノカルボニル、(C₁-C₄)-アルキルオキシカルボニル等のような置換基を有することができる。一般的に式I、IbおよびIcの化合物において、窒素複素環はまたN-オキシドまたは第四級塩としても存在できる。環硫黄原子は酸化されてスルホキシドまたはスルホンとなることもできる。即ち、例えば、テトラヒドロチエニル残基はS,S-ジオキソテトラヒドロチエニル残基として存在してもよく、または、チオモルホリニル残基、例えばチオモルホリン-4-イルは1-オキソ-チオモルホリン-4-イルまたは1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルとして存在してもよい。式I、IbおよびIcの化合物の特定の位置に存在できる置換された4～15員の単環式または多環式基は他の基とは独立して前述の置換基の何れかの所望のサブグループから選択される置換基、および/または、その基の特定の定義における置換基により置換されていることができる。

20

【0113】

3～7員の単環式基は、いずれの環炭素原子を介して結合していてもよく、そして窒素複素環の場合はいずれかの適当な環窒素原子を介していてもよい。即ち、例えばピロリル基は1-ピロリル、2-ピロリルまたは3-ピロリルであることができ、ピロリジニル基はピロリジン-1-イル(=ピロリジノ)、ピロリジン-2-イルまたはピロリジン-3-イルであることができ、ピリジニル基はピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルまたはピリジン-4-イルであることができ、ピペリジニル基はピペリジン-1-イル(=ピペリジノ)、ピペリジン-2-イル、ピ

30

40

50

ペリジン-3-イルまたはピペリジン-4-イルであることができ、フリルは2-フリルまたは3-フリルであることができ、チエニルは2-チエニルまたは3-チエニルであることができ、イミダゾリルはイミダゾール-1-イル、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イルまたはイミダゾール-5-イルであることができ、1,3-オキサゾリルは1,3-オキサゾール-2-イル、1,3-オキサゾール-4-イルまたは1,3-オキサゾール-5-イルであることができ、1,3-チアゾリルは1,3-チアゾール-2-イル、1,3-チアゾール-4-イルまたは1,3-チアゾール-5-イルであることができ、ピリミジニルはピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル(=6-ピリミジニル)または5-ピリミジニルであることができ、ピペラジニルはピペラジン-1-イル(=ピペラジン-4-イル=ピペラジノ)またはピペラジン-2-イルであることができる。特段の記載が無い限り、そして、式I、IbおよびIcの化合物の定義において示された3～7員の単環式基または他の複素環式基に結合したどの特定の置換基とも無関係に、3～7員の単環式基は未置換であるか、または、(C₁-C₈)-アルキル、特に(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₈)-アルキルオキシ、特に(C₁-C₄)-アルキルオキシ、(C₁-C₄)-アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、((C₁-C₄)-アルキル)カルボニルアミノ、例えばアセチルアミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ、オキソ、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、例えばヒドロキシメチル、または1-ヒドロキシエチルまたは2-ヒドロキシエチル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、ホルミル、アセチル、シアノ、アミノスルホニル、メチルスルホニル、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、場合により置換されている(C₁-C₄)-アルキルオキシカルボニル、場合により置換されているフェニル、場合により置換されているフェノキシ、フェニル基において場合により置換されているベンジル、フェニル基において場合により置換されているベンジルオキシ等のような、同じかまたは異なる1またはそれ以上、例えば1、2、3、4または5個の置換基で環炭素原子上で置換することができる。置換基は安定な分子が形成される限り、いかなる所望の位置に存在することができる。当然ながら、オキソ基は芳香族環内に存在し得ない。3～7員の単環式基内の各々の適当な環窒素原子は互いに独立して未置換、即ち、水素原子を有するか、または置換、即ち(C₁-C₈)-アルキル、例えば(C₁-C₄)-アルキル、例えばメチルまたはエチル、場合により置換されたフェニル、フェニル-(C₁-C₄)-アルキル、例えばフェニル基において場合により置換されたベンジル、ヒドロキシ-(C₂-C₄)-アルキル、例えば2-ヒドロキシエチル、アセチルまたは他のアシル基、メチルスルホニルまたは他のスルホニル基、アミノカルボニル、(C₁-C₄)-アルキルオキシカルボニル等のような置換基を有することができる。一般的に式Iの化合物において、窒素複素環はまたN-オキシドまたは第四級塩としても存在できる。環硫黄原子は酸化されてスルホキシドまたはスルホンとなることもできる。即ち、例えば、テトラヒドロチエニル残基はS,S-ジオキソテトラヒドロチエニル残基として存在してもよく、または、チオモルホリニル残基、例えばチオモルホリン-4-イルは1-オキソ-チオモルホリン-4-イルまたは1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルとして存在してもよい。式Iの化合物の特定の位置に存在できる置換された3～7員の単環式基は他の基とは独立して前述の置換基の何れかの所望のサブグループから選択される置換基、および/または、その基の定義における置換基により置換されていることができる。

【0114】

「-(C₁-C₃)-ペルフルオロアルキル」なる用語は、部分的または完全にフッ素化されたアルキル残基であり、これは-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CHF-CF₃、-CHF-CHF₂、-CHF-CH₂F、-CH₂-CF₃、-CH₂-CHF₂、-CH₂-CH₂F、-CF₂-CF₃、-CF₂-CHF₂、-CF₂-CH₂F、-CH₂-CHF-CF₃、-CH₂-CHF-CHF₂、-CH₂-CH₂-CH₂F、-CH₂-CH₂-CH₂F、-CH₂-CF₂-C₂F₃、-CH₂-CF₂-CHF₂、-CH₂-CF₂-CH₂F、-CHF-CHF-CF₃、-CHF-CHF-CHF₂、-CHF-CHF-CH₂F、-CH₂-CF₂-CF₃、-CHF-CH₂-CHF₂、-CHF-CH₂-CH₂F、-CHF-CF₂-CF₃、-CHF-CF₂-CHF₂、-CHF-CF₂-CH₂F、-CF₂-CHF-CF₃、-CF₂-CHF-CHF₂、-CF₂-CHF-CH₂F、-CF₂-CH₂-CF₃、-CF₂-CH₂-CHF₂、-CF₂-CF₂-CF₃、-CF₂-CF₂-CHF₂または-CF₂-CF₂-CH₂Fのような基から誘導することができる。

【0115】

10

20

30

40

50

「-(C₁-C₃)-ペルフルオロアルキレン」なる用語は、部分的または完全にフッ素化されたアルキレン残基であり、これは-CF₂-、-CHF-、-CHF-CHF₂-、-CHF-CHF-、-CH₂-CF₂-、-CH₂-CHF-、-CF₂-CF₂-、-CF₂-CHF-、-CH₂-CHF-CHF₂-、-CH₂-CHF-CHF-、-CH₂-CH₂-CF₂-、-CH₂-CH₂-CHF-、-CH₂-CF₂-CF₂-、-CH₂-CF₂-CHF-、-CHF-CHF-CHF₂-、-CHF-CHF-CHF-、-CHF-CH₂-CF₂-、-CHF-CH₂-CHF-、-CHF-CH₂-CF₂-CF₂-、-CHF-CH₂-CHF-CHF₂-、-CHF-CH₂-CHF-CHF-、-CHF-CH₂-CH₂-CF₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-CF₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-CHF-、-CHF-CH₂-CH₂-CHF-、-CHF-CH₂-CH₂-CH₂-CF₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CF₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CHF-、-CHF-CH₂-CH₂-CH₂-CHF-、-CHF-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CF₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CF₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CHF-、-CHF-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CHF-、-CHF-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CF₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CHF-、-CHF-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CF₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CHF-、-CHF-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CF₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CHF-、-CHF-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CF₂-、または-CF₂-CF₂-CHFののような基から誘導することができる。

【0116】

ハロゲンはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素、好ましくはフッ素、塩素またはヨウ素、特に好ましくは塩素またはヨウ素である。

10

【0117】

式I、IbおよびIcの化合物中に存在する光学活性炭素原子は互いに独立してR配置またはS配置を有することができる。式I、IbおよびIcの化合物は、純粋なエナンチオマーまたは純粋なジアステレオマーの形態、または、エナンチオマーおよび/またはジアステレオマーの混合物の形態、例えばラセミ混合物の形態で存在することができる。本発明は純粋なエナンチオマーおよびエナンチオマーの混合物並びに純粋なジアステレオマーおよびジアステレオマーの混合物に関する。本発明は式I、IbおよびIcの立体異性体の2種またはそれ以上の混合物を包含し、そして、本発明は立体異性体のいかなる配合比の混合物をも包含する。式I、IbおよびIcの化合物がE異性体またはZ異性体（またはシス異性体またはトランス異性体）として存在できる場合は、本発明は純粋なE異性体および純粋なZ異性体、および、全ての比率におけるE/Z混合物の双方に関する。本発明はまた式I、IbおよびIcの化合物の全ての互変異性体を包含する。

20

【0118】

E/Z異性体を含むジアステレオマーは例えばクロマトグラフィーにより個々の異性体に分離できる。ラセミ混合物は、慣用的な方法、例えばキラル相上のクロマトグラフィーにより、または、光学活性の酸または塩基を用いて得られたジアステレオマー塩の結晶化等による分割により2種のエナンチオマーに分離することができる。式I、IbおよびIcの立体化学的に均一な化合物はまた、立体化学的に均一な出発物質を用いることにより、または、立体選択的な反応を用いることにより得ることもできる。

30

【0119】

式I、IbおよびIcの化合物の生理学的に容忍性のある塩は、生理学的に許容し得る非毒性の塩、特に医薬として利用可能な塩である。酸性基、例えばカルボキシル基COOHを含む式I、IbおよびIcの化合物のこのような塩は、例えば、アルカリ金属塩、またはアルカリ土類金属塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩およびカルシウム塩、および、テトラメチルアンモニウムまたはテトラエチルアンモニウムのような生理学的に容忍性のある第四級アンモニウムイオンとの塩、並びに、アンモニアおよびメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、エタノールアミンまたはトリス-(2-ヒドロキシエチル)アミンのような生理学的に容忍性のある有機アミンとの酸付加塩である。式I、IbおよびIcの化合物中に含まれる塩基性基、例えばアミノ基またはグアニジノ基は、例えば無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸またはリン酸と、または有機カルボン酸およびスルホン酸、例えばギ酸、酢酸、シュウ酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、マロン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、メタンスルホン酸またはp-トルエンスルホン酸と酸付加塩を形成する。塩基性基および酸性基、例えばグアニジノ基およびカルボキシル基を同時に含んでいる式I、IbおよびIcの化合物はまた両性イオン（ベタイン）として存在でき、これも本発明に含まれる。

40

【0120】

式I、IbおよびIcの化合物の塩は当業者の知る慣用的な方法、例えば式I、IbおよびIcの化合物を無機または有機の酸または塩基と溶媒または分散体中で混合することにより、または、他の塩から陽イオン交換または陰イオン交換により得ることができる。本発明はま

50

た生理学的忍容性が低いために直接医薬中で用いるのには適さないが、例えば式I、IbおよびIcの化合物を更に化学修飾するための中間体として、または、生理学的に忍容性のある塩を製造するための出発物質として適する式I、IbおよびIcの化合物の塩も包含する。本発明は更に、式I、IbおよびIcの化合物の全ての溶媒和物、例えば水和物またはアルコール付加物も包含する。

【0121】

本発明はまた式I、IbおよびIcの化合物の誘導体および修飾体、例えば、プロドラッグ、保護された形態および他の生理学的に忍容性のある誘導体、ならびに式I、IbおよびIcの化合物の活性代謝物も包含する。本発明は特に、生理学的条件下で式I、IbおよびIcの化合物に変換することができる式I、IbおよびIcの化合物のプロドラッグおよび保護された形態に関する。式I、IbおよびIcの化合物の適当なプロドラッグ、即ち、溶解度、生物学的利用能または作用持続時間に関して所望の様式で改善された特性を有する式I、IbおよびIcの化合物の化学的に修飾された誘導体は、当業者の知るとおりである。プロドラッグに関するより詳細な情報は、標準的な文献、例えばDesign of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985 ; Fleisherら, Advanced Drug Delivery Reviews 19 (1996) 115-130 ; またはH. Bundgaard, Drugs of the Future 16 (1991) 443に記載されている。これらの文献は全て参考により本明細書に加入される。式I、IbおよびIcの化合物の適当なプロドラッグは特に、アシル化可能な窒素含有基、例えばアミノ基およびグアニジノ基のアシルプロドラッグおよびカーバメートプロドラッグ、および、式I、IbおよびIcの化合物中に存在し得るカルボン酸基のエステルプロドラッグおよびアミドプロドラッグである。アシルプロドラッグおよびカーバメートプロドラッグにおいて、このような基の窒素原子上の1またはそれ以上、例えば1個または2個の水素原子はアシル基、またはカーバメート、好ましくは(C₁-C₆) - アルキルオキシカルボニル基により置き換えられる。アシルプロドラッグおよびカーバメートプロドラッグのための適当なアシル基およびカーバメート基は、例えば基R^{P1} - CO - およびR^{P2}O - CO - であり、式中R^{P1}は水素、(C₁-C₁₈) - アルキル、(C₃-C₈) - シクロアルキル、(C₃-C₈) - シクロアルキル - (C₁-C₄) - アルキル、(C₆-C₁₄) - アリール、Het - 、(C₆-C₁₄) - アリール - (C₁-C₄) - アルキルまたはHet - (C₁-C₄) - アルキル - であり、そしてR^{P2}は水素を除いてR^{P1}に関して示した意味を有する。

【0122】

特に好ましい式I、IbおよびIcの化合物は、2またはそれ以上の残基が好ましい式I、IbおよびIcの化合物について上記で示したように定義されるか、または残基が一般の定義においてまたは上記の好ましい化合物の定義において示された残基の1つまたはいくつかの特定の意味を有することができる化合物である。好ましい定義について示された定義および残基の特定の意味の可能な組合せの全ては、明白に本発明の主題である。

【0123】

また、全ての好ましい式I、IbおよびIcの化合物に関しても、その全ての立体異性体および該立体異性体のいかなる配合比の混合物、並びにその生理学的に忍容性のある塩およびそのプロドラッグは、明白に本発明の主題である。同様に、全ての好ましい式I、IbおよびIcの化合物においてもまた、分子中に1回より多く存在する全ての基は、互いに独立しており、また同じかまたは異なることができる。

【0124】

式I、IbおよびIcの化合物は、それ自体当業者に周知でありまた理解される方法および技術を用いることにより製造できる。式I、IbおよびIcの化合物の製造に適用できる一般的合成方法において用いられる出発物質またはビルディング・ブロックは、当業者が容易に入手できる。多くの場合、これらは市販されているかまたは文献に記載されている。他に、これらは文献に記載された方法に類似の方法により、または本出願に記載された方法によりまたはこれと類似の方法により容易に入手できる前駆体化合物から製造することができる。

【0125】

10

20

30

40

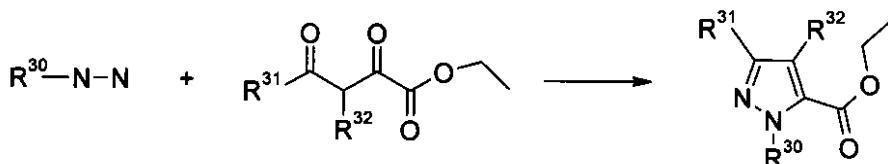
50

一般に、式I、IbおよびIcの化合物は、例えば、式I、IbおよびIcから逆合成的に誘導できる2またはそれ以上の断片を収束合成の過程で結合させることにより製造することができる。より具体的には、適当に置換された出発ピラゾール誘導体を、式I、IbおよびIcの化合物の製造におけるビルディング・ブロックとして用いる。このようなピラゾール誘導体は、市販されていない場合は、ピラゾール環系の形成のための周知の標準的方法に従って製造することができる。これらのピラゾール合成は、適当な前駆体分子を選択することによって、ピラゾール系の種々の位置への種々の置換基の導入を可能にし、これを化学修飾して最終的に所望の置換基パターンを有する式I、IbおよびIcの分子に到達させることができる。ピラゾールの化学およびそれらを製造するための合成法に関する多数の詳細および参考文献の包括的な概説の1つは、J. Eiguero 「Comprehensive Heterocyclic Chemistry II」 ; Eds. A. Katritzky, Ch. Rees, E. Scriven ; Elsevier 1996, 第3巻 ; K. Kirschke in Houben-Weyl, 「Methoden der Organischen Chemie」 (Methods of Organic Chemistry), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany 1994, 第E8b巻 Hetarene ; T. Nagai ら Org. Prep. Proced. Int. (1993), 25, 403 ; M. ElNagdi ら Heterocycles (1985) 23, 3121 ; K. Makino ら J. Heterocycl. Chem. (1998) 35, 489 ; K. Makino ら J. Heterocycl. Chem. (1999) 36, 321において見ることができる。出発ピラゾール誘導体が市販されておらず、合成しなければならない場合、例えば上述の周知のピラゾール合成に従って合成することができる。以下に、本発明の実施態様に特に関係する方法を簡単に説明するが、これらは文献中に包括的に論じられている標準的な方法であり、そして当業者に周知である。常に明白に示されているわけではないが、幾つかの場合において、下記の反応の合成中に位置異性体が生じるであろう。そうは言うものの、このような位置異性体の混合物は現代の分離技術、例えば分取HPLCにより分離することができる。

【0126】

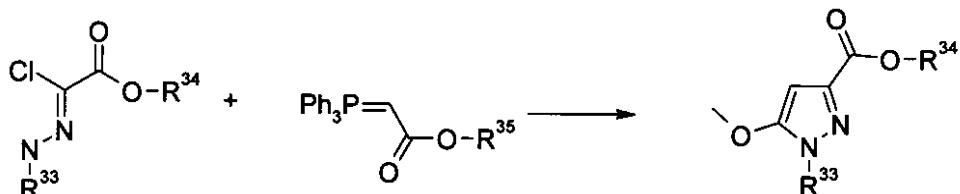
- 1)a) N. Kudo ら, Chem. Pharm. Bull. (1999) 47, 857.
- b) M. Dewar ら, J. Chem. Soc. (1945) 114.
- c) L. J. Smith, J. Am. Chem. Soc. (1949) 71, 2671.
- d) J. Zhang ら, Bioorg. Med. Chem. Lett. (2000) 10, 2575.

【化20】



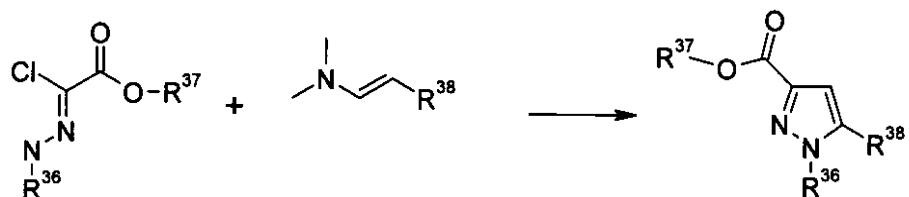
- 2)a) A. Padwa, J. Heterocycl. Chem. (1987) 24, 1225.
- b) A. W. Erian ら ; Synth Commun. (1999) 29, 1527.

【化21】



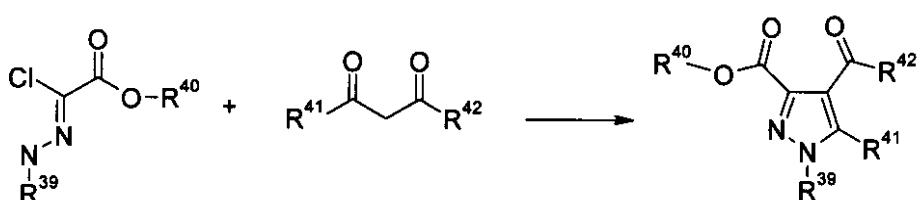
- 3) N. K. Markova ら, Zh. Org. Khim. (1983) 19, 2281.

【化 2 2】



4) P. Bravo 等, Tetrahedron (1994) 50, 8827。

【化 2 3】



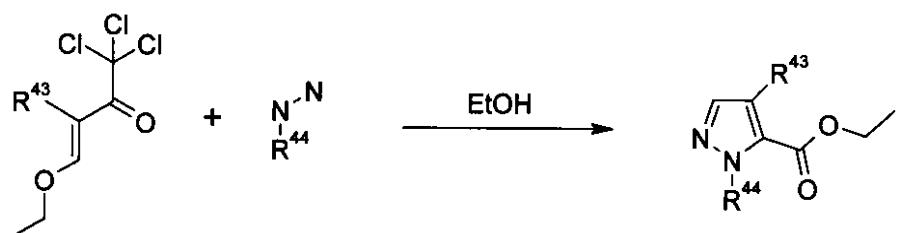
10

【0 1 2 7】

5)a) M. A. Martins 等, Synthesis (1995) 12, 1491。

b) M. A. Martins 等, J. Heterocycl. Chem. (1999) 36, 217。

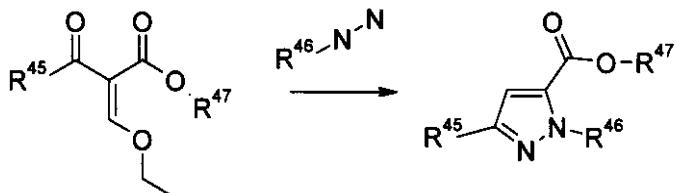
【化 2 4】



20

6) R. G. Jones 等, J. Org. Chem. (1955) 20, 1342。

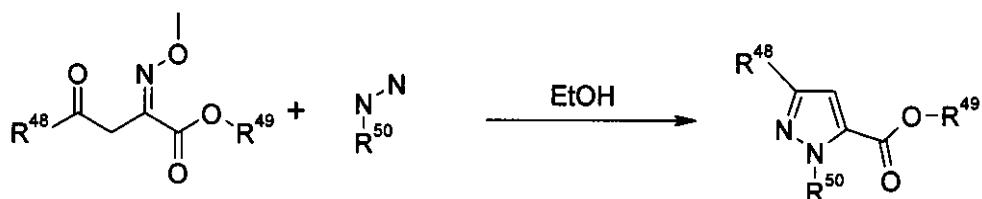
【化 2 5】



30

7) W. T. Ashton 等, J. Heterocycl. Chem. (1993) 30, 307。

【化 2 6】



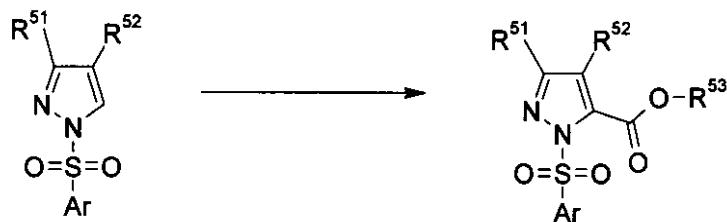
40

8)a) K. I. Bookermilburn, Synlett, (1992) 327。

b) G. Heinisch 等, J. Chem. Soc. Perkin. Trans 1 (1990) 1829.

c) K. Turnbull 等, Org. Prep. Proced. Int. (2000) 32, 593.

【化27】

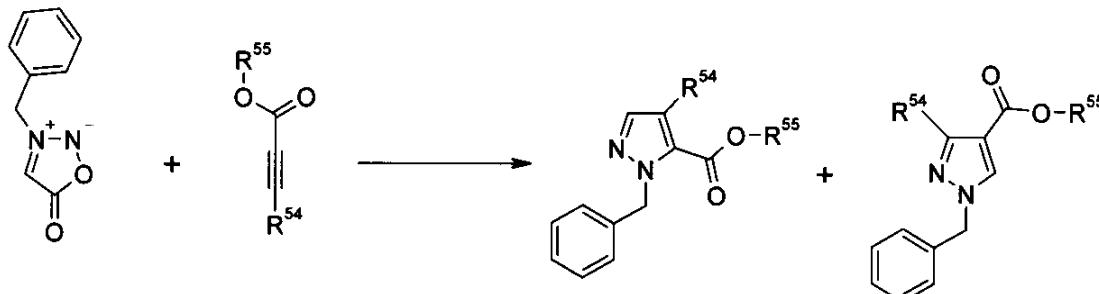


【0128】

9) F. Farina ら, Heterocycles (1989) 29, 967.

10

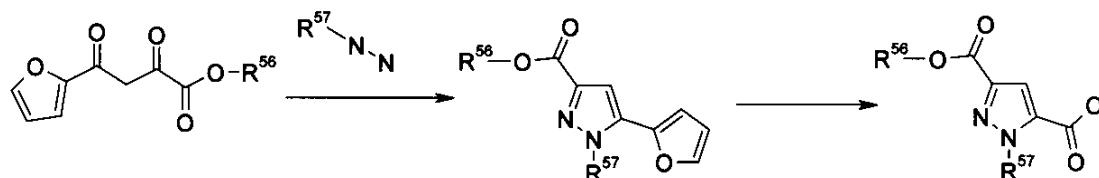
【化28】



20

10) T. Haque ら, J. Med. Chem. (2002) 4669.

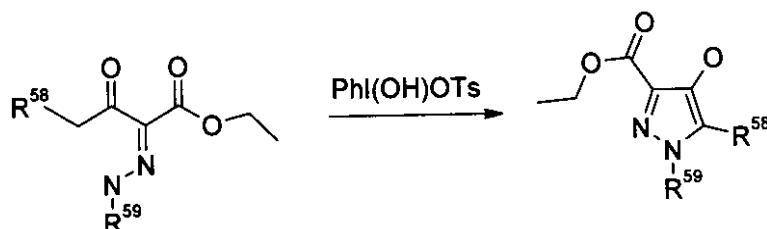
【化29】



11) H. V. Patel, Synth. Commun. (1991) 21, 1583.

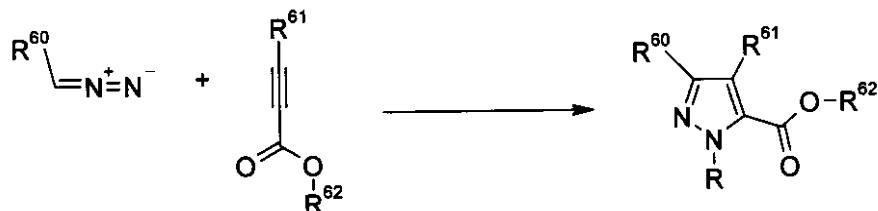
30

【化30】



12) F. Farina ら, Heterocycles (1989) 29, 967.

【化31】

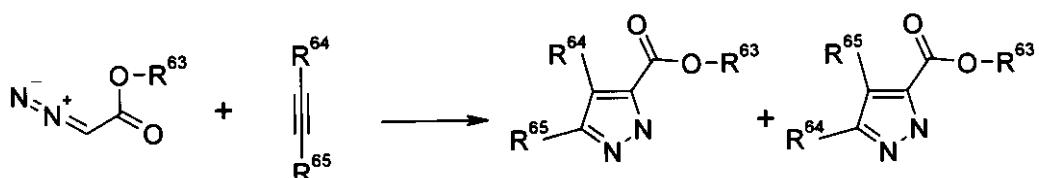


40

【0129】

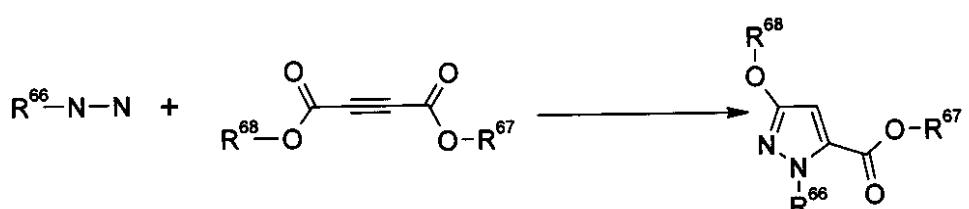
13) R. Huisgen ら, J. Am. Chem. Soc. (1979) 101, 3647.

【化32】



14) W. Sucrow ら, Angew. Chem., Int. Ed. (1975) 14, 560.

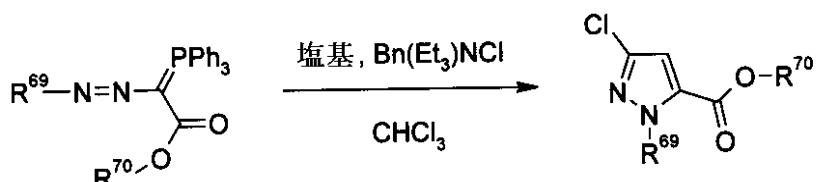
【化33】



10

15) C. Baldoli ら, J. Heterocycl. Chem. (1989), 26, 241。

【化34】



20

16) G. M. Pilling ら, Tetrahedron Lett. (1988) 29, 1341.

【化35】

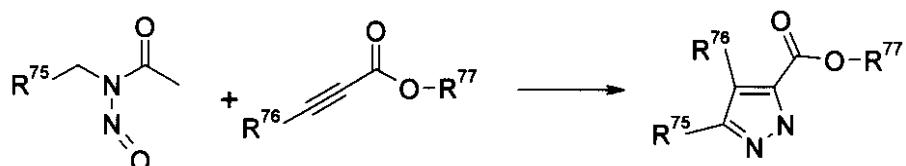


30

【0130】

17) D. Sauer ら, J. Org. Chem. (1990) 55, 5535.

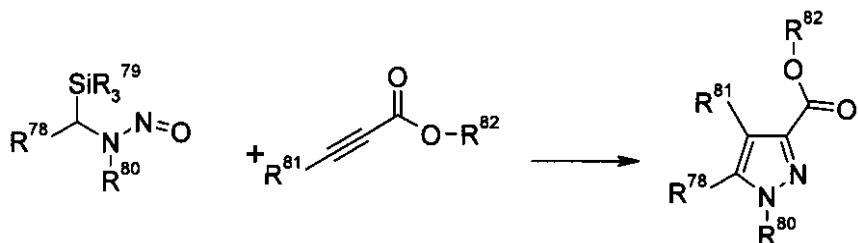
【化36】



40

18) K. Washizuka ら, Tetrahedron Lett. (1999) 40, 8849.

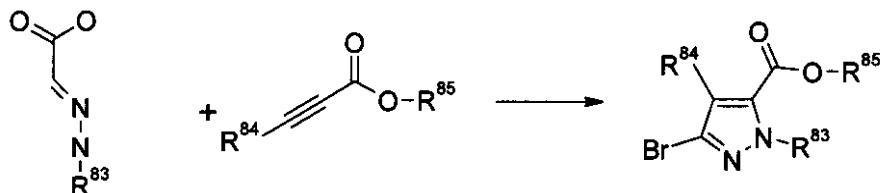
【化37】



19) F. Foti ら, Tetrahedron Lett. (1999) 40, 2605.

10

【化38】



【0131】

更に、式I、IbおよびIcにおけるピラゾール環系において所望の置換基を得るために、ピラゾール合成の際に該環系中に導入された官能基を化学修飾することができる。特に、ピラゾール環系中に存在する基は種々の反応により修飾することができ、即ち所望の残基R^{1a}、R^{1b}を得ることができる。例えば、3-位に水素原子を有するピラゾールはまた、対応する位置にエステル基を有するピラゾールをケン化し、続けて脱炭酸反応を行うことによって得ることもできる。ピラゾール核に結合しているアルキル基またはヒドロキシメチル基、並びにホルミル基は、当業者に周知の多くの酸化反応によって種々の官能基、例えば対応するカルボン酸またはカルボン酸エステルに変換することができる。更に、ピラゾール環に結合しているニトリル基は、例えば、酸性または塩基性条件下で所望の酸に容易に変換できる。更に、3-位、4-位および5-位におけるカルボン酸基および酢酸基は、カルボン酸の鎖を伸長させる通常の反応によりその同族体に変換することができる。ハロゲン原子は、例えば文献において以下に記載されるような方法に従って、3-位、4-位および5-位に導入することができる。ピラゾールのフッ素化に関して、N-フルオロ-2,4,6-トリメチルピリジニウム トリフレートは好まれる試薬である(T. Umemoto, S. Fukami, G. Tomizawa, K. Harasawa, K. Kawada, K. Tomita, J. Am. Chem. Soc. (1990) 112, 8563, またK. Manko ら, J. Fluorine Chem. (1988) 39, 435; R. Storer ら, Nucleosides Nucleotides (1999) 18; 203も参照のこと)、しかしながら、他の適当なフッ素化試薬もまた適切な場合には用いることができる。ピラゾールの塩素化、臭素化またはヨウ素化は、ハロゲン元素と反応させることにより、またはNCS、NBSまたはNISおよび当業者に周知の多くの他の試薬を使用することにより達成することができる。更に適当な方法は、例えばM. Rodriguez-Franco ら, Tetrahedron Lett. (2001) 42, 863; J. Pawlas ら, J. Org. Chem. (2000) 65, 9001; Y. Huang ら, Org Lett (2000) 2, 2833; W. Holzer ら, J. Heterocycl. Chem. (1995) 32, 1351; N. Kudo ら, Chem. Pharm. Bull. (1999) 47, 857; G. Auzzi ら, Farmaco, Ed Sci (1979) 34, 743; K. Morimoto ら, J. Heterocycl. Chem. (1997) 34, 537; D. Jeon ら, Synth. Commun. (1998) 28, 2159により報告されている。

【0132】

反応条件、試薬、化学量論および置換パターンに応じて、ハロゲンを、3-位および/または4-位および/または5-位に導入することができる。選択的なハロゲン/金属交換、または選択的な水素/金属交換による金属化およびその後の多種多様な求電子物質との反応により、種々の置換基を複素環の核に導入することができる(M. R. Grimmett, Heterocycles (1994) 37, 2087; V. D. Gardner ら, J. Heterocycl. Chem. (1984), 21, 121; D. Butler ら, J. Org. Chem. (1971) 36, 2542)。ピラゾール構造中に存在するハロゲンま

20

30

40

50

たはヒドロキシ基(そのトリフレートまたはノナフレートを介する)、または第1級アミン(そのジアゾニウム塩を介する)は、直接に、または対応するスタナンまたはボロン酸への相互変換後に、遷移金属、即ちパラジウムまたはニッケル触媒または銅塩および試薬、例えば以下に記載されるもの(F. Diederich, P. Stang, Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, Wiley-VCH, 1998; またはM. Beller, C. Bolm, Transition Metals for Organic Synthesis, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, Palladium Reagents and Catalysts, Wiley, 1996; J. Hartwig, Angew. Chem. (1998) 110, 2154; B. Yang, S. Buchwald, J. Organomet. Chem. (1999) 576, 125; T. Sakamoto, K. Ohsawa, J. Chem. Soc. Perkin Trans I (1999) 2323; D. Nichols, S. Frescas, D. Marona-Lewicka, X. Huang, B. Roth, G. Gudelsky, J. Nash, J. Med. Chem. (1994) 37, 4347; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, Tetrahedron Lett. (1998) 39, 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, Tetrahedron Lett. (1998) 39, 2933; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, The Stille Reaction, Wiley, 1994; F. Qing ら J. Chem. Soc. Perkin Trans. I (1997) 3053; S. Buchwald ら J. Am. Chem. Soc. (2001) 123, 7727; S. Kang ら Synlett (2002) 3, 427; S. Buchwald ら Organic Lett. (2002) 4, 581; T. Fuchikami ら Tetrahedron Lett. (1991) 32, 91; Q. Chen ら Tetrahedron Lett. (1991) 32, 7689)を介して、他の様々な官能基、例えば-CN、-CF₃、-C₂F₅、エーテル、酸、アミド、アミン、アルキル-またはアリール-基に変換することができる。
10

【0133】

例えれば、ニトロ基は、様々な還元剤、例えば硫化物、亜ジチオニ酸塩、錯体水素化物を用いて、または接触水素化により、アミノ基に還元することができる。ニトロ基の還元はまた、式I、IbおよびIcの化合物の合成の後の段階において行うことができ、ニトロ基のアミノ基への還元はまた別の官能基上で行われる反応と同時に、例えればシアノ基のような基を硫化水素と反応させるとき、または基を水素化するときに同時に起こり得る。残基R¹^a、R¹^bを導入するために、アミノ基を、次いでアルキル化の標準的方法に従って、例えれば(置換された)アルキルハロゲン化物と反応させることにより、またはカルボニル化合物の還元的アミノ化により、アシル化の標準的方法に従って、例えれば酸塩化物、酸無水物、活性化ホスフェルもしくはその他のような活性化カルボン酸誘導体と反応させるか、もしくは活性化剤の存在下でカルボン酸と反応させることにより、またはスルホニル化の標準的方法に従って、例えれば塩化スルホニルと反応させることにより、修飾することができる。
20

【0134】

ピラゾール核中に存在するエステル基は対応するカルボン酸に加水分解することができ、これを活性化した後、それぞれアミドまたはアルコールを得る標準的条件下でアミンまたはアルコールと反応させることができる。ピラゾール核中に存在するエステル基は、エステル交換により他のエステルに変換することができる。適当なピラゾール核に結合しているカルボン酸をアルキル化して、エステルを得ることもできる。ピラゾール核に存在するエーテル基、例えればベンジルオキシ基または他の容易に開裂可能なエーテル基を開裂してヒドロキシ基とでき、これを次いでヒドロキシ基を他の基に置換するのを可能にする種々の薬剤、例えればエーテル化剤または活性化剤と反応させることができる。硫黄含有基は同様に反応させることができる。
30

【0135】

ピラゾール環系に結合している基R⁸⁷またはR⁸¹をパラレル合成法を適用して修飾するための合成の過程において、様々な反応、例えればパラジウム、ニッケルまたは銅触媒反応は非常に有用であり得る。このような反応は、例えればF. Diederich, P. Stang, Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, Wiley-VCH (1998); またはM. Beller, C. Bolm, Transition Metals for Organic Synthesis, Wiley-VCH (1998); J. Tsuji, Palladium Reagents and Catalysts, Wiley (1996); J. Hartwig, Angew. Chem. (1998), 110, 2154; B. Yang, S. Buchwald, J. Organomet. Chem. (1999), 576, 125; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, Tetrahedron Lett. (1998), 39, 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, Tetrahedron Lett. (1998), 39,
40

2933 ; J. Wolfe, H. Tomori, J. Sadicht, J. Yin, S. Buchwald, J. Org. Chem. (2000) , 65, 1158 ; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, The Stille Reaction, Wiley, (1994) ; S. Buchwald ら, J. Am. Chem. Soc. (2001) , 123, 7727 ; S. Kang ら, Synlett (2002) , 3, 427 ; S. Buchwald ら, Org. Lett. (2002) , 4, 581において記載されている。

【0136】

官能基の変換について上述した反応は更に、一般にM. Smith, J. March, March's Advanced Organic Chemistry, Wiley-VCH, 2001のような有機化学の教科書において、およびHouben-Weyl, 「Methoden der Organischen Chemie」(有機化学の方法), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germanyまたは「Organic Reactions」, John Wiley & Sons, New York 10 、またはR. C. Larock, 「Comprehensive Organic Transformations」, Wiley-VCH, 第2版(1999), B. Trost, I. Fleming (eds.) Comprehensive Organic Synthesis, Pergamon, 1991 ; A. Katritzky, C. Rees, E. Scriven Comprehensive Heterocyclic Chemistry II , Elsevier Science, 1996のような専門書に幅広く記載されており、これらにおいて反応および一次資料文献の詳細を見出すことができる。本発明の場合官能基はピラゾール環に結合しているため、ある場合においては、反応条件を特に適合させるか、または変換反応に基本的に用いることができる様々な試薬から具体的な試薬を選択するか、または所望の変換を達成するための具体的方法をとること、例えば保護基の技術を用いることが必要となり得る。しかしながら、このような場合における適切な反応の変法および反応条件を見出すことは当業者にとっては全く問題ではない。 20

【0137】

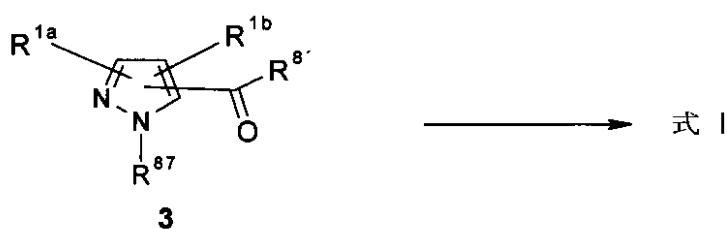
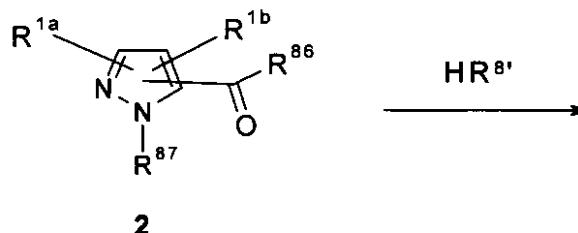
式I、IbおよびIcの化合物中のピラゾール環の1-位において結合している残基中に存在する構造要素、およびピラゾール環の3-位および/または5-位に存在するCOR^{8'}基中に存在する構造要素は、上記で概説されたようにして得られる出発ピラゾール誘導体中に、それ自体当業者に周知の方法を用いて、以下に概説されるような合成方法論を用いて、連続的な反応手順により導入することができる。

【0138】

例えば対応する式2のカルボン酸を式HR^{8'}の化合物、即ち式HN(R^{1'})R^{2'}-V-G-Mのアミンと縮合することにより残基R^{8'}を式2に導入して、式3の化合物を得ることができる。このようにして得られた式3の化合物は、すでに所望の最終の基を含んでいることができ、即ち基R^{8'}およびR⁸⁷は式I、IbおよびIcにおいて定義されるような基-N(R¹)-R²-V-G-MおよびR⁰-Q-であることができ、または場合によりこのようにして得られた式3の化合物において該残基または残基R^{8'}および残基R⁸⁷をその後それぞれ残基-N(R¹)R²-V-G-MおよびR⁰-Q-に変換して、所望の式I、IbおよびIcの化合物を得る。 30

【0139】

【化39】



【0140】

従って、残基R^{8'}およびこれに含まれる残基R^{1'}およびR^{2'}-V-G-Mは、それぞれ上述のR¹およびR²-V-G-Mの意味を有することができ、または更に残基R^{1'}およびR^{2'}-V-G-Mにおいて、官能基がその後最終の基R¹およびR²-V-G-Mに変換することができる基の形態で存在することもでき、即ち官能基は前駆体基の形態または誘導体の形態で、例えば保護された形態で存在することができる。式I、IbおよびIcの化合物の製造に際し、それぞれの合成工程において望ましくない反応または副反応を減じるかまたは防ぐ官能基を、後に所望の官能基に変換される前駆体基の形態で導入すること、または合成上の問題に適する保護基の方策により官能基を一時的にブロックすることができます一般的に有利であるかまたは必要である。このような方策は当業者に周知である(例えばGreene and Wuts, Protective groups in Organic Synthesis, Wiley, 1991, またはP. Kocienski, Protecting groups, Thieme 1994を参照されたい)。前駆体基の例として、シアノ基およびニトロ基を挙げることができる。シアノ基はその後の工程でカルボン酸誘導体に変換することができ、または還元によりアミノメチル基に変換することができ、またはニトロ基は接触水素化のような還元によりアミノ基に変換することができる。保護基は、固相の意味を有することもでき、固相から開裂させることができ保護基の除去を意味する。このような技術の使用は当業者に既知である(Burgess K (Ed.) Solid Phase Organic Synthesis, New York, Wiley, 2000)。例えば、フェノール性ヒドロキシ基はトリチル-ポリスチレン樹脂に結合させることができ、これが保護基として作用し、合成の後期においてTFAで処理することによりこの樹脂から分子を開裂させる。

【0141】

式2および3の化合物中の残基R⁸⁷は、最終的に式I、IbおよびIcの所望の標的分子に存在する上述の-Q-R⁰を意味することができるか、または後に基-Q-R⁰に変換することができる基、例えば官能基が保護された形態で存在している基-Q-R⁰の前駆体基または誘導体を意味することができ、または、R⁸⁷は水素原子またはピラゾール環の窒素原子の保護基を意味することができる。同様に、式2および3の基R^{1a}およびR^{1b}は上述の式I、IbおよびIcのR⁴およびR³に対応する定義を有するが、しかしながら、式I、IbおよびIcの化合物の合成のために、これらの残基も原則として、式2の化合物を式HR^{8'}の化合物と縮合して式3の化合物を得る段階で前駆体基の形態でまたは保護された形態で存在することができる。

【0142】

式2の化合物の基R⁸⁶は、同じかまたは異なって、例えば、ヒドロキシまたは(C₁-C₄)-アルコキシであることができ、即ち式2の化合物中に存在する基COR⁸⁶は、例えば遊離カルボン酸またはそのエステル、例えばアルキルエステルであることができ、同様に式I、IbおよびIcの化合物の基COR^{8'}であることができる。基COR⁸⁶はまた、式HR^{8'}の化合物とのアミ

10

20

30

40

50

ド形成、エステル形成またはチオエステル形成を可能にするカルボン酸の他の活性化誘導体であることができる。基COR⁸⁶は、例えば酸塩化物、活性エステル、例えば置換フェニルエステルまたはN-ヒドロキシスクシンイミドまたはヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、アゾリド例えばイミダゾリド、アジドまたは混合酸無水物、例えばカルボン酸エステルまたは硫酸との混合酸無水物であることができ、これらの誘導体は全てカルボン酸から標準的で方法により製造することができ、そして式HR⁸¹のアミン、アルコールまたはメルカプタンと標準的条件下で反応させることができる。式2の化合物のCOR⁸⁶を表すカルボン酸基は、例えばピラゾール合成の際にピラゾール系中に導入されるエステル基から、標準的な加水分解の方法により得ることができる。これはまた、例えばピラゾール合成の際にピラゾール系中に導入されるニトリル基の加水分解によっても得ることができる。

10

【0143】

基COR⁸¹がエステル基である式I、IbおよびIcの化合物もまた、COR⁸⁶がカルボン酸基である式2の化合物から、一般的なエステル化反応により、例えば、酸を酸触媒下でアルコールと反応させること、またはカルボン酸の塩をハロゲン化アルキルのような求電子物質によりアルキル化することにより、または、別のエステルからエステル変換することにより、製造することができる。基COR⁸¹がアミド基である式I、IbおよびIcの化合物は、アミンと、COR⁸⁶がカルボン酸基またはそのエステルである式2の化合物とから、一般的なアミノ化反応により製造できる。特に、アミドの製造について、COR⁸⁶がカルボン酸基である式2の化合物を、アミンである式HR⁸¹の化合物と、標準的条件下で、ペプチド合成に用いられる一般的カップリング試薬を用いて縮合することができる。このようなカップリング試薬としては、例えばカルボジイミド、例えばジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)またはジイソプロピルカルボジイミド、カルボニルジアゾール、例えばカルボニルジイミダゾール(CDI)および同様の試薬、プロピルホスホン酸無水物、O-((シアノ-(エトキシカルボニル)-メチレン)アミノ)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム テトラフルオロボレート(TOTU)、ジエチルホスホリルシアニド(DEPC)またはビス-(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)-ホスホリルクロリド(BOP-Cl)他様々なものがある。

20

【0144】

式I、IbおよびIcのピラゾール中に存在する残基-Q-R⁰、または式2のピラゾール中に存在する残基R⁸⁷、または残基-Q-R⁰またはR⁸⁷内の官能基が保護された形態でもしくは前駆体基の形態で存在している残基が、先行する工程の際に、例えばピラゾール核の合成の際に、まだ導入されていない場合、これらの残基は例えば、複素環の環窒素原子のN-アルキル化、還元的アミノ化、N-アリール化、N-アシリル化またはN-スルホニル化について、当業者に周知の文献記載の慣用的な方法によって、ピラゾール系の1-位中に導入することができる。環窒素原子のN-アルキル化は、例えば標準的条件下で、好ましくはK₂CO₃、Cs₂CO₃、NaHまたはKOtBuのような塩基の存在下で、式LG-Q-R⁰または式R⁸⁷-LGのアルキル化化合物を用いて行うことができ、ここで、この場合基LGに結合している基Qまたは基R⁸⁷の原子はアルキル部分の脂肪族炭素原子であり、そしてLGは脱離基、例えば塩素、臭素またはヨウ素のようなハロゲン、またはトシリオキシ、メシリオキシまたはトリフルオロメチルスルホニルオキシのようなスルホニルオキシ基である。LGは、例えばアルキル化反応を達成するために、慣用の活性化試薬により周知のMitsunobu反応において活性化されているヒドロキシ基であってもよい。N-アルキル化の位置選択性は、塩基、溶媒および反応条件の選択によって制御することができる。位置異性体の混合物であっても、現代の分離技術、例えばフラッシュクロマトグラフィー、結晶化または分取HPLCにより分離することができる。

30

【0145】

Aが直接結合であり、そして芳香族基がピラゾール系の1-位に直接結合している化合物の製造のために、慣用のアリール化方法を用いることができる。例えばアルキルフルオロベンゾエートまたは4-フルオロフェニルニトリルのようなフッ化アリールを、アリール化剤として用いることができる。このような方法は、例えばK. Cooper ら, J. Med. Chem. (1992), 35, 3115; M. Artico ら, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. (1992) 27, 219; X.

40

50

- J. Wang ら, Tetrahedron Letters (2000) 41, 5321 ; M. L. Cerrada ら, Synth. Commun. (1993) 23, 1947に記載されている。別法として、多種多様な置換ヨウ化アリール、臭化アリールまたはアリールトリフレートが、例えばP. Cozzi ら Farmaco (1987) 42, 205 ; P. Unangst, D. Connor, R. Stabler, R. Weikert, J. Heterocycl. Chem. (1987) 24, 811 ; G. Tokmakov, I. Grandberg, Tetrahedron (1995) 51, 2091 ; D. Old, M. Harris, S. Buchwald, Org. Lett. (2000) 2, 1403, G. Mann, J. Hartwig, M. Driver, C. Fernández-Rivas, J. Am. Chem. Soc. (1998) 120, 827 ; J. Hartwig, M. Kawatsura, S. Hawk, K. Shaughnessy, L. J. Org. Chem. (1999) 64, 5575 ; S. Buchwald ら, J. Am. Chem. Soc. (2001) 123, 7727に従い、銅塩またはパラジウムが介在する反応において複素環の1-位の窒素におけるアリール化剤として働く。更に、このようなアリール化を、例えば 10 P. Lam ら, Tetrahedron Lett. (1998) 39, 2941 ; V. Collot ら, Tetrahedron Lett. (2000) 41, 9053 ; P. Lam ら, Tetrahedron Lett. (2001) 42, 3415 ; に示されるようにして、多種多様な置換アリールボロン酸の反応により行うこともできる。

【0146】

好みしい方法としては実施例に記載されたものが挙げられるが、これらに限定されない。
。

【0147】

本発明の化合物はセリンプロテアーゼ阻害剤であり、これは血液凝固酵素第Xa因子および／または第VIIa因子の活性を阻害する。特に、これらは第Xa因子の阻害剤である。これらは特異的なセリンプロテアーゼ阻害剤であり、その他の阻害することが望まれていないプロテアーゼの活性を実質的に阻害しない。式I、IbおよびIcの化合物の活性は例えば後述のアッセイにおいて、または、当業者に知られている他のアッセイにおいて決定することができる。第Xa因子の阻害に関しては、本発明の好みしい実施態様は、第VIIa因子の阻害の相伴の有無に関わらず、後述のアッセイで決定されるように第Xa因子の阻害について $K_i < 1\text{mM}$ を有し、そして好みしくは凝固および線溶に関与する阻害が望まれない他のプロテアーゼの活性を（阻害剤の同濃度において）実質的に阻害しない化合物を包含する。本発明の化合物は、プロトロンビナーゼ複合体内部でまたは可溶性サブユニットとして直接的に、または、第Xa因子のプロトロンビナーゼ複合体への組込みを阻害することにより間接的に、第Xa因子の触媒活性を阻害する。 20

【0148】

第Xa因子および／または第VIIa因子の阻害剤として、式I、IbおよびIcの化合物およびその生理学的に忍容性のある塩およびそのプロドラッグは一般に、第Xa因子および／または第VIIa因子の活性が関与するかまたは望ましくない作用を示す状態、または第Xa因子および／または第VIIa因子の阻害によってもしくはこれらの活性を減少させることによって有利な影響を与える状態、の治療および予防に適しており、または第Xa因子および／または第VIIa因子の阻害またはこれらの活性の減少が医師によって望まれる状態の予防、緩和または治癒に適している。第Xa因子および／または第VIIa因子の阻害は血液凝固および線溶に影響を与えるため、式I、IbおよびIcの化合物およびその生理学的に忍容性のある塩およびそのプロドラッグは一般に、血液凝固の軽減に適しており、または、血液凝固系の活性が関与するかまたは望ましくない作用を示す状態、または血液凝固を軽減させることによって有利な影響を与える状態、の治療および予防に適しており、または血液凝固系の活性の減少が医師によって望まれる状態の予防、緩和または治癒に適している。即ち本発明の特定の主題は、特に個体において、有効量の化合物Iまたはその生理学的に忍容性のある塩もしくはプロドラッグを投与することによる望ましくない血液凝固の軽減または阻害、並びにそのための医薬製剤製剤である。 40

【0149】

本発明はまた、医薬（または薬剤）として用いるための式I、IbおよびIcの化合物および／またはその生理学的に忍容性のある塩および／またはそのプロドラッグに関し、第Xa因子および／または第VIIa因子の阻害のための、または、血液凝固、炎症応答または線溶に影響を与えるための、または、上述のまたは後述の疾患の治療または予防のための医薬 50

の製造のための、例えば、心臓血管障害、血栓塞栓症または再狭窄の治療または予防のための医薬の製造のための、式I、IbおよびIcの化合物および／またはその生理学的に忍容性のある塩および／またはそのプロドラッグの使用に関する。本発明はまた、第Xa因子および／または第VIIa因子の阻害のための、または血液凝固または線溶に影響を与えるための、または上述のまたは後述の疾患の治療または予防のため、例えば心臓血管障害、血栓塞栓症または再狭窄の治療および予防のための、式I、IbおよびIcの化合物および／またはその生理学的に忍容性のある塩および／またはそのプロドラッグの使用に関し、また該治療および予防のための方法を含むこののような目的を意図した治療方法に関する。本発明はまた、慣用的な医薬として許容し得る担体、すなわち1またはそれ以上の医薬として許容し得る担体物質または賦形剤および／または補助物質または添加剤と共に、有効量の式I、IbおよびIcの化合物および／またはその生理学的に忍容性のある塩および／またはそのプロドラッグの少なくとも1つを含有する医薬製剤（または医薬組成物）に関する。

【0150】

本発明はまた、異常血栓形成、急性心筋梗塞、不安定狭心症、血栓塞栓症、血栓溶解療法または経皮経管冠動脈形成術（PTCA）、一過性脳虚血発作、卒中、間欠性跛行または冠状動脈または末梢動脈のバイパス移植術に伴う急性血管閉塞、血管内腔狭窄（vessel luminal narrowing）、冠動脈または静脈血管形成術後の再狭窄、長期血液透析患者における血管アクセス開通性（vascular access patency）の維持、腹部、膝部または腰部の手術後の下肢の静脈に生じる病的血栓形成、腹部、膝部および腰部の手術後の下肢の静脈に生じる病的血栓形成、肺血栓塞栓症の危険性、または敗血症ショックの際に血管系に生じる播種性全身血管内凝固障害、特定のウィルス感染症または癌のような疾患状態の治療に関する。本発明の化合物はまた、炎症反応を軽減するためにも使用できる。治療または予防のために式I、IbおよびIcの化合物を使用できる特定の疾患の例は、冠動脈性心臓病、心筋梗塞、狭心症、血管再狭窄、例えばPTCAのような血管形成術後の再狭窄、成人呼吸急迫症候群、多臓器不全および播種性血管内凝固障害である。手術に伴う関連合併症の例は、血栓症、例えば手術後に起こり得る深部静脈および近位静脈の血栓症である。

【0151】

式I、IbおよびIcの化合物およびその生理学的に忍容性のある塩およびそのプロドラッグは、動物、好ましくは哺乳動物、特にヒトに対し、治療または予防のための医薬として投与することができる。これらは単独で、または他のものと混合して、または経腸または非経口投与可能な医薬製剤の形態で投与することができる。

【0152】

医薬は例えば、丸剤、錠剤、ラッカー処理錠剤、コーティング錠剤、顆粒剤、ハードおよびソフトゼラチンカプセル剤、液剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤またはエアロゾル混合物の形態で経口投与することができる。しかしながら、投与は例えば、坐剤の形態で経直腸的に、または注射用液剤または輸液、マイクロカプセル剤、植込錠またはロッド剤の形態で非経口的に、例えば静脈内、筋肉内または皮下に、または、例えば軟膏、液剤またはチンキ剤の形態で経皮的または局所的に、または、他の方法、例えばエアロゾル剤または鼻スプレー剤の形態で行なうこともできる。

【0153】

本発明の医薬製剤は、それ自体既知の当業者のよく知る方法で調製され、医薬として許容し得る不活性の無機および／または有機の担体が、式I、IbおよびIcの化合物および／または（その）生理学的に忍容性のある塩および／または（その）プロドラッグと共に使用される。丸剤、錠剤、コーティング錠剤およびハードゼラチンカプセル剤の製造のためには、例えば、乳糖、コーンスタークまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩等を使用することができる。ソフトゼラチンカプセル剤および坐剤用の担体は、例えば脂肪、ワックス、半固体および液体のポリオール、天然油または硬化油等である。液剤、例えば注射用液剤または乳剤またはシロップ剤の製造のための適当な担体は、例えば水、食塩水、アルコール、グリセロール、ポリオール、スクロース、転化糖、グルコース、植物油等である。マイクロカプセル剤、植込錠またはロッド剤用の適当な担体は、例えば

10

20

30

40

50

、グリコール酸と乳酸のコポリマーである。医薬製剤は、通常、約0.5～90重量%の式I、IbおよびIcの化合物および/またはその生理学的に忍容性のある塩および/またはそのプロドラッグを含有する。医薬製剤中の式I、IbおよびIcの化合物および/またはその生理学的に忍容性のある塩および/またはそのプロドラッグの活性成分の量は、通常約0.5mg～約1000mg、好ましくは約1mg～約500mgである。

【0154】

医薬製剤は、式I、IbおよびIcの活性成分および/またはその生理学的に許容し得る塩および/またはプロドラッグ、および担体物質に加えて、添加剤、例えば充填剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、湿潤剤、安定化剤、乳化剤、保存料、甘味料、着色料、矯味剤、芳香剤、増粘剤、希釈剤、緩衝物質、溶剤、可溶化剤、デボ効果を得るために物質、浸透圧を変えるための塩類、コーティング剤または抗酸化剤を含有することができる。これらはまた、2またはそれ以上の式I、IbおよびIcの化合物および/またはその生理学的に忍容性のある塩および/またはそのプロドラッグを含有することもできる。医薬製剤が2またはそれ以上の式I、IbおよびIcの化合物を含有する場合、個々の化合物の選択は医薬製剤の特定の全体的薬理学的特徴に着眼して行なうことができる。例えば、より高力価作用持続時間が短い化合物を、低力価で長時間作用性の化合物と組み合わせることができる。式I、IbおよびIcの化合物における置換基の選択に関して認められる柔軟性により、化合物の生物学的および物理化学的な性質全体を大きく制御することができ、従ってこのような所望の化合物を選択することができる。更に、少なくとも1つの式I、IbおよびIcの化合物および/またはその生理学的に忍容性のある塩および/またはそのプロドラッグに加えて、医薬製剤は1種またはそれ以上の、別の治療活性または予防活性のある成分も含有することができる。

10

【0155】

式I、IbおよびIcの化合物を使用する場合、その用量は慣用のとおりそして医師の知るとおり広い範囲で変動させてよく、個々の場合における個体の状態に適合される。これは例えば使用する特定の化合物、治療する疾患の性質および重篤度、投与方法および投与計画、または治療する状態が急性か慢性か、または予防を行なうかどうかに応じて決まる。適切な用量は医療分野の当業者のよく知る臨床的アプローチを用いて確立することができる。一般に、体重約75kgの成人において所望の結果を達成するための日用量は、0.01mg/kg～100mg/kg、好ましくは、0.1mg/kg～50mg/kg、特に0.1mg/kg～10mg/kg（各々kg体重当たりのmg）である。日用量は特に比較的大量を投与する場合には数回、例えば2、3または4回分の投与に分割することができる。通常通り、個体の拳動に応じて、示された日用量を増減することが必要な場合がある。

20

【0156】

式I、IbおよびIcの化合物を、個体外で抗凝固剤として有利に用いることもできる。例えば、有効量の本発明の化合物を新鮮採血試料に接触させて血液試料の凝固を防止することができる。更に、式I、IbおよびIcの化合物またはその塩を、診断目的のために、例えばin vitroの診断において、および生化学的検査の補助試薬として用いることができる。例えば、式I、IbおよびIcの化合物を、第Xa因子および/または第VIIa因子の存在を同定するためのアッセイにおいて、または、実質的に純粋な形態で第Xa因子および/または第VIIa因子を単離するために用いることができる。本発明の化合物は例えば放射性同位体で標識することができ、そして第Xa因子および/または第VIIa因子に結合した標識化合物をその後特定の標識の検出に有用な従来の方法を用いて検出する。即ち、式I、IbおよびIcの化合物またはその塩を、in vivo、in vitroまたはex vivoで第Xa因子および/または第VIIa因子の位置または量を検出するためのプローブとして用いることができる。

30

【0157】

更に、式I、IbおよびIcの化合物を、他の化合物、特に例えば置換基の導入または官能基の修飾により式I、IbおよびIcの化合物から得ることのできる他の医薬活性成分を製造するための合成中間体として使用することができる。

40

50

【0158】

本発明において有用な化合物を製造するための一般的な合成経路を以下に記載する実施例において概説する。適切な場合には、本発明の種々の態様の説明および実際の手順の両方を記載する。以下の実施例は本発明を説明することのみを意図しており、本発明の範囲または精神を限定するものではない。当業者は、実施例に記載した条件および方法の既知の変法を本発明の化合物の合成のために使用できることを容易に理解するであろう。

【0159】

本発明の種々の実施態様の活性に実質的に影響しない変更は本明細書に開示した本発明に包含される。即ち以下の実施例は本発明を説明するものであり、これを限定するためのものではない。

10

【実施例】

【0160】

化合物の合成の最終工程においてトリフルオロ酢酸または酢酸のような酸を使用した場合、例えばトリフルオロ酢酸をtBu基を除去するのに用いた場合、またはこのような酸を含む溶離剤を使用してクロマトグラフィーにより化合物を精製した場合、ある場合には後処理手順、例えば凍結乾燥方法の内容に依存して、化合物は部分的にまたは完全に、使用した酸の塩形態で、例えば酢酸塩またはトリフルオロ酢酸塩形態で得られた。

【0161】

使用した略語：

tert-ブチル tBu

20

2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル Binap

ビス-(オキソ-3-オキサゾリジニル)-ホスホリル クロリド BOP-Cl

ジベンジリデンアセトン dba

ジクロロメタン DCM

ジシクロヘキシリ-カルボジイミド DCC

ジエチルホスホリルシアニド DEPC

ジイソプロピルエチルアミン DIPEA

4-ジメチルアミノピリジン DMAP

N,N-ジメチルホルムアミド DMF

ジメチルスルホキシド DMSO

30

1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン DPPF

0-(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-ヘキサフルオロホスフェート HATU

N-ブロモスクシンイミド NBS

N-クロロスクシンイミド NCS

N-ヨードスクシンイミド NIS

N-エチルモルホリン NEM

メタノール MeOH

室温 20 ~ 25 RT

飽和 sat.

40

テトラヒドロフラン THF

トリフルオロ酢酸 TFA

0-((エトキシカルボニル)シアノメチレンアミノ)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム
テトラフルオロボレート TOTU

【0162】

実施例1：2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

(i) (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

メタノール15 ml中のピペリジン-4-イル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル5.0 gの溶

50

液に、アセトン7.34 ml、Na(CN)BH₃3.14 gおよび酢酸0.3 mlを加えた。16時間RTで攪拌した後、溶媒を減圧下で除去し、残留物を水30 mlおよび酢酸エチル30 mlの間に分配した。有機層を飽和Na₂CO₃ 溶液、水で洗浄し、および次いでNa₂SO₄上で乾燥した。濾過後、溶媒を減圧下で除去して、白色固体を得た。

収量：4.8g。MS (ES⁺)：m/e= 243。

【0163】

(ii) 1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルアミン

メタノール15 ml中の(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル4.8 g に、メタノール性塩酸(8M) 20 mlを加え、混合物を16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、白色固体を得、これをトルエン20 mlを用いて2回同時に蒸発させた。生成物をその塩酸塩として得た。

収量：5.42 g。MS (ES⁺)：m/e= 143。

【0164】

(iv) 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

DMF 5 ml中の5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル2.0 g の溶液に、NaH (鉛油中60%)360 mgおよび続けて3-プロモメチル-5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール 2.8 g [Ewing, William R.; Becker, Michael R.; Choi-Sledeski, Yong Mi; Pauls, Heinz W.; He, Wei; Condon, Stephen M.; Davis, Roderick S.; Hanney, Barbara A.; Spada, Alfred P.; Burns, Christopher J.; Jiang, John Z.; Li, Aiwen; Myers, Michael R.; Lau, Wan F.; Poli, Gregory B; PCT Int. Appl. (2001) 460 頁、WO 0107436 A2に記載された手順を用いて製造した]を加え、混合物を80 ℃で1時間攪拌した。水5mlを添加した後、混合物をchem elut^(R)カートリッジを通して酢酸エチルで溶離させて濾過し、次いで減圧下で濃縮した。残留物を更に精製することなくその後のけん化反応に直接付した。

収量：4 g。

【0165】

(v) 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸

THF 20 ml中の2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル4 gの溶液に、水10 mlおよび水酸化リチウム-水和物500 mgを加えた。60 ℃で2時間攪拌した後、反応物をRTに冷却した。混合物を半濃縮した(half concentrated) 塩酸でpH 3に酸性化して、沈殿を濾過により回収し、および水10 mlで洗浄し、白色固体として生成物を得、これを減圧下で乾燥した。収量：3.8 g。

【0166】

(vi) 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

DCM2ml中の2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸200 mg、N-NEM 0.3 mlの溶液に、TOTU 168 mgを加え、混合物を30分間RTで攪拌した。次いで、1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルアミン ヒドロクロリド136 mgを加え、反応物を更に2時間攪拌した。飽和NaHCO₃ 2 mlを添加した後、混合物をchem elut^(R)カートリッジを通して、酢酸エチルで溶離させて濾過し、次いで減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLC (C18逆相カラム、H₂O/MeCN勾配 (0.1% TFAを含む) で溶離)により精製した。生成物を含む画分を濃縮し、凍結乾燥して白色固体を得た。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。収量：120 mg。MS (ES⁺)：m/e = 516 、クロロパターン。

【0167】

実施例2: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-チオフェン-2-イル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

10

20

30

40

50

ド

この化合物を実施例1の副生成物として単離した。

MS (ES⁺): m/e = 516、クロロパターン。

【0168】

実施例3: 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

表題化合物を実施例1と同様にして、ただし5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステルの代わりに5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 メチルエステルを用いて製造した。

MS (ESI+): m/e = 448、クロロパターン。 10

【0169】

実施例4: 2-(6-クロロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

表題化合物を実施例1と同様にして、ただし5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステルの代わりに2-(6-クロロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸を用いて製造した。

MS (ESI+): m/e = 418、クロロパターン。

【0170】

実施例5: 5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド 20

表題化合物を実施例1と同様にして、ただし5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステルの代わりに5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 メチルエステルを用いて製造した。

MS (ESI+): m/e = 550、クロロパターン。

【0171】

実施例6: 5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

この化合物を実施例5の副生成物として単離した。 30

MS (ES⁺): m/e = 550、クロロパターン。

【0172】

実施例7: 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

表題化合物を実施例1と同様にして、ただし5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステルの代わりに4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 メチルエステルを用いて製造した。

MS (ESI+): m/e = 578、クロロパターン。

【0173】

実施例8: 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-プロピル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

表題化合物を実施例1と同様にして、ただし5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステルの代わりに5-プロピル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 メチルエステルを用いて製造した。

MS (ESI+): m/e = 476、クロロパターン。

【0174】

実施例9: 5-tert-ブチル-2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

表題化合物を実施例1と同様にして、ただし5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カ 50

ルボン酸 エチルエステルの代わりに5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 メチルエステルを用いて製造した。

MS (ESI+): m/e = 490, クロロパターン。

【 0 1 7 5 】

実施例10: 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-4-シアノ-5-プロピル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

(i) 4-ヨード-5-プロピル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

5-プロピル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル1.0 g (5.5 mmol)をジクロロメタン15 mlに溶解し、N-ヨードスクシンイミド1.23 g (5.5mmol)を加えた。得られた溶液を室温で16時間攪拌した。この溶液をチオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。得られた溶液を短いシリカゲルカラムを通過させて、ジクロロメタンで洗浄した。溶媒を減圧下で除去した。
10 収量 : 1.5 g, MS (LCMS-ES⁺): m/e = 309.

【 0 1 7 6 】

(ii) 4-シアノ-5-プロピル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

4-ヨード-5-プロピル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル1.5 g (4.9 mmol)、シアノ化銅0.87 g (9.7 mmol)およびテトラエチルアンモニウムシアニド404mg(2.4 mmol)をDMF10 mlおよびテトラヒドロフラン20 ml中に溶解し、この溶液をアルゴンで脱ガスした。トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)223mg(0.2 mmol)および1,1'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)フェロセン404mg(0.7 mmol)をRTで加えた。反応物を120 で5時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、この溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。生成物を、n-ヘプタン:酢酸エチル/1:1で溶離させてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。
20 収量 : 110 mg, MS (LCMS-ES⁺): m/e = 208.

【 0 1 7 7 】

(iii) 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-4-シアノ-5-プロピル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸

4-シアノ-5-プロピル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル112mg(0.5 mmol)をDMF 2 mlに溶解し、水素化ナトリウム(鉱油中60%)23.8 mg(0.6 mmol)をRTで加えた。20分間室温で攪拌した後、この溶液を-70 に冷却し、3-プロモメチル-5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール166mg(0.6 mmol)を加えた。反応物を室温で3時間攪拌した。反応溶液を2N NaOH水溶液1 mlで、16時間室温で処理した。生成物を、水中の0-100%アセトニトリル(+0.01% トリフルオロ酢酸)のグラジエント溶離させて、分取RP-HPLCにより精製した。凍結乾燥した後、白色固体として生成物を得た。
30 収量 55.3 mg. MS (LCMS-ES⁺): m/e = 377、クロロパターン。

【 0 1 7 8 】

(iv) 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-4-シアノ-5-プロピル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

DMF 2ml中の2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-4-シアノ-5-プロピル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸55 mg、N-NEM 0.1 mlの溶液に、TOTU 48 mgを加え、混合物を30分間RTで攪拌した。次いで、1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルアミン ヒドロクロリド31 mgを加え、反応物を更に2時間攪拌した。sat.NaHCO₃ 混合物2 mlを添加した後、chem elut^(R) カートリッジを通して酢酸エチルで溶離させて濾過し、次いで減圧下で濃縮した。溶媒を減圧下で除去した後、残留物を分取HPLC (C18逆相カラム、H₂O/MeCN (0.1% TFAを含む) のグラジエント溶離)により精製した。生成物を含む画分を濃縮し、凍結乾燥して白色固体を得た。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。
40 収量 : 18 mg. MS (ES⁺): m/e = 501、クロロパターン。

【 0 1 7 9 】

10

20

30

40

50

実施例11: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-4-シアノ-5-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

この化合物を実施例10の副生成物として単離した。

MS (ES⁺): m/e = 501, クロロパターン。

【0180】

実施例12: 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-4-シアノ-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

(i) 4-ヨード-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル 10

5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル1.0 g (4.5 mmol)

をジクロロメタン15 mlに溶解し、N-ヨードスクシンイミド1.01 g (4.5mmol)を加えた。

得られた溶液を室温で16時間攪拌した。この溶液をチオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濾過した。得られた溶液を短いシリカゲルカラムを通過させて、ジクロロメタンで洗浄した。溶媒を減圧下で除去した。

収量 : 1.57 g。MS (LCMS-ES⁺): m/e = 349.

【0181】

(ii) 4-シアノ-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

4-ヨード-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル1.57 g (20

4.5 mmol)、シアノ化銅0.81 g (9.0 mmol)およびテトラエチルアンモニウムシアニド352m

g(2.3 mmol)を、DMF10 mlおよびテトラヒドロフラン20 ml中に溶解し、この溶液をアルゴンで脱ガスした。トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) 223mg(0.2 mmol)お

よび1,1'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)フェロセン374mg(0.7 mmol)をRTで加えた。反応物を120 で5時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、こ

の溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより

n-ヘプタン:酢酸エチル/1:1で溶離させて精製した。

収量 : 287 mg。MS (LCMS-ES⁺): m/e = 248.

【0182】

(iii) 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-4-シアノ-

5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸

4-シアノ-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル287mg(1.

2 mmol)をDMF2 mlに溶解し、水素化ナトリウム(鉱油中60%)51.1mg(1.3 mmol)をRTで加え

た。20分間室温で攪拌した後、この溶液を-70 に冷却し、3-ブロモメチル-5-(5-クロロ-

チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール355mg(1.3 mmol)を加えた。反応物を室温で3時間

攪拌した。反応溶液を2N NaOH水溶液1 mlで、16時間室温で処理した。生成物を分取RP-HPLCにより、水中0-100% アセトニトリル(+0.01% トリフルオロ酢酸)のグラジェント溶離さ

せて精製した。凍結乾燥した後、白色固体として生成物を得た。

収量 122 mg。MS (LCMS-ES⁺): m/e = 417.

【0183】

(iv) 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-4-シアノ-

-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

DMF1ml中の2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-4-

シアノ-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸31 mg、N-NEMO.1 mlの溶液に

、TOTU 24 mgを加え、混合物を30分間RTで攪拌した。次いで、1-イソプロピル-ピペリジ

ン-4-イルアミン ヒドロクロリド16 mgを加え、反応物を更に2時間攪拌した。sat.NaHCO₃

混合物2 mlを添加した後、chem elut^(R)カートリッジを通して、酢酸エチルで溶離させ

て濾過し、次いで減圧下で濃縮した。溶媒を減圧下で除去した後、残留物を分取HPLC (C1

8逆相カラム、H₂O/MeCN (0.1% TFAを含む) でグラジェント溶離)により精製した。生成物

40

50

を含む画分を濃縮し、凍結乾燥して白色固体を得た。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：18 mg。MS (ES⁺)：m/e = 541、クロロパターン。

【0184】

実施例13：1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-4-シアノ-5-チオフェン-2-イル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

この化合物を実施例12の副生成物として単離した。

MS (ES⁺)：m/e = 541、クロロパターン。

【0185】

実施例14：2-[2-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-チアゾール-4-イルメチル]-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

表題化合物を実施例1と同様にして、ただし3-プロモメチル-5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾールの代わりに5-プロモメチル-2-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-チアゾール [Ewing, William R.ら; PCT Int. Appl. (2001) 460 頁、WO 0107436 A2が記載した手順を用いて製造した]を用いて製造した。MS (ES⁺)：m/e = 532、クロロパターン。

【0186】

実施例15：2-(6-クロロ-ベンゾ[b]チオフェン-2-イルメチル)-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

表題化合物を実施例1と同様にして、ただし3-プロモメチル-5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾールの代わりに2-プロモメチル-6-クロロ-ベンゾ[b]チオフェン [Ewing, William R.ら; PCT Int. Appl. (1999) 300 頁、WO 9937304 A1; およびEwing, William R.ら PCT Int. Appl. (2001) 460 頁、WO 0107436 A2が記載した手順を用いて製造した]を用いて製造した。

MS (ES⁺)：m/e = 499、クロロパターン。

【0187】

実施例16：2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イルメチル)-アミド

(i) (3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イルメチル)-カルバミン酸 tBuエステル

n-BuOH/H₂O/NEt₃ 1:1:1 (15 ml) 中のピペリジン-4-イルメチル-カルバミン酸 tBuエステル5 g (23.3 mmol)、4-クロロピリジン ヒドロクロリド3.85 g (25.7 mmol) の懸濁液を還流下で3日間沸騰させた。溶媒を減圧下で除去した後、残留物をシリカ上のクロマトグラフィーにより、DCM/MeOH 100:1 50:1 10:1 5:1で精製して、白色固体を得た。

収量：4.3 g。

【0188】

(ii) C-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イル)-メチルアミン

DCM12 ml 中の(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イルメチル)-カルバミン酸 tBuエステル4.58 g の溶液に、TFA 12 ml をRTで加えた。30分間攪拌した後、この溶液をトルエン20 ml で希釈し、次いでこれを減圧下で蒸発させた。残留物を、トルエンと共に2回蒸留して、更に精製することなくその後の反応に用いた。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。収量：3.3 g。

【0189】

(iii) -[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イルメチル)-アミド

DCM 1 ml 中の2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸50 mg、N-NEM 0.3 ml の溶液に、TOTU 5

10

20

30

40

50

9 mgを加え、混合物を30分間RTで攪拌した。次いで、C-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イル)-メチルアミン トリフルオロアセテート36 mgを加え、反応物を更に2時間攪拌した。sat.NaHCO₃ 混合物2 mlを添加した後、chem elut^(R) カートリッジを通して、酢酸エチルで溶離させて濾過し、次いで減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLC (C18逆相カラム、H₂O/MeCN (0.1% TFAを含む) でグラジエント溶離)により精製した。生成物を含む画分を濃縮し、凍結乾燥して白色固体を得た。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：23 mg。MS (ES⁺)：m/e = 565, クロロパターン。

【0190】

実施例17：2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルメチル)-アミド 10

(i) (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルメチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル アセトニトリル20 ml中のピペリジン-4-イルメチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル1.0 gの溶液に、アセトン2.6 mlおよびNa(CN)BH₃ 586 mgを加えた。16時間RTで攪拌した後、溶媒を減圧下で除去し、残留物を水30 mlおよび酢酸エチル30 mlの間に分配した。有機層を飽和Na₂CO₃溶液、水で洗浄し、次いでNa₂SO₄上で乾燥した。減圧下で溶媒を除去し、白色固体を得た。収量：802 mg。

【0191】

(ii) C-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-メチルアミン 20
DCM5ml中の(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルメチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル802 mgの溶液に、TFA 4 mlをRTで加えた。20時間攪拌した後、この溶液をトルエン20 mlで希釈し、溶媒を減圧下で濃縮した。残留物をトルエンと共に2回蒸留し、更に精製することなく続く反応に用いた。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。収量：1.7 g。

【0192】

(iii) 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルメチル)-アミド

DCM 1ml中の2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸50 mg、N-NEM 0.3 mlの溶液に、TOTU 59 mgを加え、混合物を30分間RTで攪拌した。次いで、C-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-メチルアミン トリフルオロアセテート30 mgを加え、反応物を更に2時間攪拌した。sat.NaHCO₃ 混合物2 mlを添加した後、chem elut^(R) カートリッジを通して酢酸エチルで溶離させて濾過し、次いで減圧下で濃縮した。溶媒を減圧下で除去した後、残留物を分取HPLC (C18逆相カラム、H₂O/MeCN (0.1% TFAを含む) でグラジエント溶離)により精製した。生成物を含む画分を濃縮し、凍結乾燥して白色固体を得た。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。収量：14 mg。MS (ES⁺)：m/e = 530, クロロパターン。 30

【0193】

実施例18：2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イル)-アミド 40

(i) (3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

n-ブタノール/水/NEt₃(1:1:1) 9 ml中のピペリジン-4-イル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル3 gおよび4-クロロピリジン2.5 gの溶液を100 °Cで48時間加熱した。次いで、この溶液をRTに冷却し、DCMで希釈し、NaHCO₃溶液および水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。残留物を、シリカ上のクロマトグラフィーにより、溶離剤としてDCMを用いて精製し、生成物を含む画分を濃縮後、白色泡状物質を得た。収量 1.7 g。

【0194】

10

20

30

40

50

(ii) 3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イルアミン

DCM 4 ml中の(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル4 gの溶液に、TFA 12 mlをRTで加えた。20時間攪拌した後、この溶液をトルエン20 mlで希釈し、溶媒を減圧下で濃縮した。残留物をトルエンと共に2回蒸留し、次いで、更に精製することなく続く反応に用いた。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。収量：2.7 g。

【0195】

(iii) 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イル)-アミド

DCM 1ml中の2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸50 mg、N-NEM 0.3mlの溶液に、TOTU 59 mgを加え、混合物を30分間RTで攪拌した。次いで、3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イルアミン トリフルオロアセート33 mgを加え、反応物を更に2時間攪拌した。sat.NaHCO₃ 混合物2 mlを添加した後、chem elut^(R) カートリッジを通して酢酸エチルで溶離させて濾過し、次いで、減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLC (C18逆相カラム、H₂O/MeCN (0.1% TFAを含む) でグラジエント溶離)により精製した。生成物を含む画分を濃縮し、凍結乾燥して白色固体を得た。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。収量：25 mg。MS (ES⁺)：m/e = 551、クロロパターン。

【0196】

実施例19: 2-(4-クロロ-ベンジル)-4-シアノ-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

表題化合物を実施例12と同様にして、ただしアルキル化工程において、3-プロモメチル-5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾールの代わりに1-プロモメチル-4-クロロ-ベンゼンを用いて製造した。MS (ESI+)：m/e = 468、クロロパターン。

【0197】

実施例20: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 メチルエステル

(i) 1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 ジメチルエステル

1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸12 gにメタノール中のHCl(8M) 100 mlをRTで加え、これを48時間攪拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残留物をトルエン(2X50 ml)と共に蒸留した。収量：14g。

【0198】

(ii) 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 ジメチルエステル

DMF20ml中の1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 ジエチルエステル1 gの溶液に水素化ナトリウム(鉱油中60%) 188 mgをRTで加えた。20分間室温で攪拌した後、3-プロモメチル-5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール1.32 gを加えた。反応物を室温で3時間攪拌した。次いで、水100 mlを加え、沈殿した生成物を濾過により回収した。収量：1.7g。

【0199】

(iii) 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-メチルエステル

水/THF(1:1) 10 ml中の1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 ジメチルエステル1.7 gの溶液に、1M NaOH水溶液 4 mlをRTで加えた。混合物をLCMSで反応を制御しながら3時間攪拌した。次いで、反応混合物を半濃縮したHCl を用いてpH 3に酸性化し、DCM (3X50 ml)で抽出した。有機相をMgSO₄上で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を更に精製することなく次の反応工程に付した。

10

20

30

40

50

【0200】

(iv) 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 メチルエステル

DCM 10 ml およびNEt₃ 1.4ml 中の1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-メチルエステル 1 g に、BOP-Cl 667 mg を RT で 加え、混合物を 30 分間攪拌した。1-イソプロピル-ペリジン-4-イルアミンヒドロクロリド 563 mg を 添加した後、混合物を 16 時間攪拌した。溶媒を 減圧下で除去した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより、DCM/MeOH/AcOH/H₂O 20:10:1:1 で 溶離させて精製して、白色固体を得た。収量：800 mg。MS (ES⁺)：m/e = 492, クロロパターン

。

【0201】

実施例21：1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

水/THF(1:1) 5 ml 中の1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 メチルエステル 800 mg の溶液に、1M NaOH 水溶液 3 ml を RT で 加えた。そして混合物を 10 時間 60 °C で 加熱した。次いで、反応混合物を半濃縮した HCl で pH 3 に 酸性化し、DCM (3X50 ml) で 抽出した。有機相を MgSO₄ 上で 乾燥し、濾過し、そして溶媒を 減圧下で除去した。残留物を 分取 HPLC (C18 逆相カラム、H₂O/MeCN (0.1% TFA を 含む) で グラジエント溶離) により 精製した。生成物を 含む画分を 濃縮し、凍結乾燥して 白色固体を得た。生成物を トリフルオロ酢酸塩として 得た。

収量：503 mg。MS (ES⁺)：m/e = 478, クロロパターン。

【0202】

実施例22：2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ペリジン-4-イルカルバモイル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸

この化合物を 実施例21の副生成物として 単離した。

MS (ES⁺)：m/e = 478, クロロパターン。

【0203】

実施例23：1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

表題化合物を 実施例20と同様にして、ただし 1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 ジメチルエステルの代わりに 1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 ジエチルエステルを 用いて 製造した。MS (ES⁺)：m/e = 506, クロロパターン。

【0204】

実施例24：2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ペリジン-4-イルカルバモイル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

この化合物を 実施例23の副生成物として 単離した。

MS (ES⁺)：m/e = 506, クロロパターン。

【0205】

実施例25：2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(モルホリン-4-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペリジン-4-イル)-アミド

DCM 2 ml 中の 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 100 mg、N-NEM 0.5 ml の溶液に、TOTU 68 mg を 加え、混合物を 30 分間 RT で攪拌した。次いで、モルホリン 49 mg を 加え、反応物を 更に 16 時間攪拌した。sat. NaHCO₃ 2 ml を 添加した後、混合物を chem elut^(R) カートリッジを 通して 酢酸エチルで 溶離させて 濾過し、次いで 減圧下で 濃縮した。残留物を 分取 HPLC

10

20

30

40

50

(C18逆相カラム、H₂O/MeCN (0.1% TFAを含む)でグラジエント溶離)により精製した。生成物を含む画分を濃縮し、凍結乾燥して白色固体を得た。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量: 73 mg。MS (ES⁺): m/e = 547, クロロパターン。

【0206】

実施例26: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-メチルアミド

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりにメチル-アミンヒドロクロリドを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 491, クロロパターン。

【0207】

実施例27: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-[(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド] 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりに2-アミノ-エタノールを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 521, クロロパターン。

【0208】

実施例28: { [1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ} -酢酸

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりにアミノ-酢酸 ヒドロクロリドを用いて製造した。

MS (ES⁺): m/e = 535, クロロパターン。

【0209】

実施例29: 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

DCM 1ml中の1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸50 mg、N-NEM 0.1 mlの溶液に、TOTU 34 mgを加え、混合物を10分間RTで攪拌した。次いで、ヒドラジン水和物10 μlを加え、反応物を更に2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した後、残留物をトルエン(2X10 ml)と共に蒸留し、THF 1 ml中に溶解した。次いで、カルボン酸ジトリクロロメチルエステル 91 mgをRTで加え、反応混合物を48時間攪拌した。飽和NaHC₃ 2 mlを添加した後、混合物をchem elut^(R) カートリッジを通して酢酸エチルで溶離させて濾過し、次いで減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLC (C18逆相カラム、H₂O/MeCN (0.1% TFAを含む)でグラジエント溶離)により精製した。生成物を含む画分を濃縮し、凍結乾燥して白色固体を得た。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量: 7 mg。MS (ES⁺): m/e = 518, クロロパターン。

【0210】

実施例30: 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりに2-ピペラジン-1-イル-エタノールを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 590, クロロパターン。

【0211】

実施例31: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-[ビス-(2-メトキシ-エチル)-アミド] 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりにビス-(2-メトキシ-エチル)-アミンを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 593, クロロパターン。

10

20

30

40

50

【0212】

実施例32: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 2-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-エチル エステル

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりに1-(2-ヒドロキシ-エチル)-イミダゾリジン-2-オンを用いて製造した。

MS (ES⁺): m/e = 590, クロロパターン。

【0213】

実施例33: { [1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-メチル-アミノ} -酢酸

10

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりにメチルアミノ-酢酸を用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 549, クロロパターン。

【0214】

実施例34: 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(チオモルホリン-4-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりにチオモルホリンを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 563, クロロパターン。

【0215】

20

実施例35: 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりにピペリジン-4-オールを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 561, クロロパターン。

【0216】

実施例36: 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

30

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりにピロリジン-3-オールを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 547, クロロパターン。

【0217】

実施例37: 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりにピペリジン-4-イル-メタノールを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 575, クロロパターン。

【0218】

実施例38: 5-(8-アザ-スピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)-2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

40

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりに8-アザ-スピロ[4.5]デカン ヒドロクロリドを用いて製造した。

MS (ES⁺): m/e = 599, クロロパターン。

【0219】

実施例39: 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(3-メタンスルホニル-ピロリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりに3-メタンスルホニル-ピロリジンを用いて製造した。

50

MS (ES⁺): m/e = 609, クロロパターン。

【0220】

実施例40: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-[(1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-1-チオフェン-3-イル)-メチル-アミド] 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりに(1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-1-チオフェン-3-イル)-メチル-アミンを用いて製造した。

MS (ES⁺): m/e = 609, クロロパターン。

【0221】

実施例41: 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(3-オキソ-ピペラジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりにピペラジン-2-オンを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 560, クロロパターン。

【0222】

実施例42: 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-([1,4]オキサゼパン-4-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりに[1,4]オキサゼパンを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 561, クロロパターン。

【0223】

実施例43: 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2-トリフルオロメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりに2-トリフルオロメチル-ピロリジンを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 599, クロロパターン。

【0224】

実施例44: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-[(2-スルファモイル-エチル)-アミド]

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりに2-アミノ-エタンスルホン酸 アミドを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 584, クロロパターン。

【0225】

実施例45: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-シクロプロピルアミド 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりにシクロプロピルアミンを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 517, クロロパターン。

【0226】

実施例46: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-シクロブチルアミド 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりにシクロブチルアミンを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 531, クロロパターン。

【0227】

実施例47: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-[(2-メトキシ-エチル)-アミド]

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりに2-メトキシ-エチルアミンを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 535, クロロパターン。

10

20

30

40

50

【0228】

実施例48: 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(ピロリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

表題化合物を実施例25と同様にして製造した。ただしモルホリンの代わりにピロリジンを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 531, クロロパターン。

【0229】

実施例49: 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(シアナミド-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりにシアナミドを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 502, クロロパターン。

【0230】

実施例50: 1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 メチルエステル

(i) 2-プロモ-N-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-アセトアミド

トルエン30 ml中の5-クロロ-ピリジン-2-イルアミン5 gおよびピリジン1.5mlの溶液に、トルエン10ml中に溶解したプロモ-アセチルプロミド 8 g を氷冷下で滴下して加えた。2時間後沈殿を濾過により単離し、トルエンから再結晶させて白色固体を得た。

収量: 12 g.

(ii) 1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 メチルエステル

表題化合物を実施例20と同様にして、ただしアルキル化工程において、3-プロモメチル-5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾールの代わりに2-プロモ-N-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-アセトアミドを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 463, クロロパターン。

【0231】

実施例51: 1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

表題化合物を実施例21と同様にして、ただしアルキル化工程において、3-プロモメチル-5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾールの代わりに2-プロモ-N-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-アセトアミドを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 449, クロロパターン。

別法として、1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 を以下の手順により製造できる:

CH₂Cl₂100 ml中の1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル1.5 g の溶液に、BBR₃ (CH₂Cl₂中1M) 13.96mlを加え、混合物をRTで2日間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィーにより、CH₂Cl₂/MeOH/HOAC/H₂O = 9/1/0.1/0.1を用いて精製した。生成物を含む画分を濃縮し、および凍結乾燥した。生成物をその臭化水素酸塩として得た。収量: 1.33 g, MS (ES⁺): m/e = 449, クロロパターン。

【0232】

実施例52: 1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-シクロブチルアミド 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]

表題化合物を実施例46と同様にして、ただしアルキル化工程において、3-プロモメチル-5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾールの代わりに2-プロモ-N-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-アセトアミドを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 502, クロロパターン。

10

20

30

40

50

【0233】

実施例53: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

表題化合物を実施例1と同様にして、ただし5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステルの代わりに3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 エチルエステルを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 502, クロロパターン。

【0234】

実施例54: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 ビス-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 10

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりに1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルアミン ジヒドロクロリドを用いて製造した。

MS (ES⁺): m/e = 602, クロロパターン。

【0235】

実施例55: 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-4-シアノ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

表題化合物を実施例1と同様にして、ただし5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステルの代わりに4-シアノ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステルを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 459, クロロパターン。

【0236】

実施例56: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド 20

この化合物を実施例55の副生成物として単離した。MS (ES⁺): m/e = 459, クロロパターン。

【0237】

実施例57: 2-[(4-クロロ-フェニルカルバモイル)-メチル]-4-シアノ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

表題化合物を実施例1と同様にして、ただしアルキル化工程において、2-ブロモ-N-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-アセトアミドおよび5-チオフェン-2-イル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステルの代わりに2-ブロモ-N-(4-クロロ-フェニル)-アセトアミドおよび4-シアノ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル を用いて製造した。MS (ESI⁺): m/e = 429, クロロパターン。

【0238】

実施例58: 3-{[1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ} -プロピオン酸

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりに3-アミノ-プロピオン酸を用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 549, クロロパターン。

【0239】

実施例59: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-(メトキシ-アミド) 40

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりにO-メチル-ヒドロキシリアミン ヒドロクロリドを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 507, クロロパターン。

【0240】

実施例60: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-カルバモイルメチル-アミド 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりに2-アミノ-アセトアミド ヒドロクロリドを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 534, クロロパターン。

10

20

30

40

50

【0241】

実施例61: { [1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ペペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ} -酢酸 エチルエステル

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりにアミノ-酢酸 エチルエステル ヒドロクロリドを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 563, クロロパターン。

【0242】

実施例62: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-[(3-ヒドロキシ-プロピル)-アミド] 5-[(1-イソプロピル-ペペリジン-4-イル)-アミド]

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりに3-アミノ-プロパン-1-オールを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 535, クロロパターン。

【0243】

実施例63: 1-[1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ペペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-(2S)-アゼチジン-2-カルボン酸

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりに2S-アゼチジン-2-カルボン酸を用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 561, クロロパターン。

【0244】

実施例64: 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2S,2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペペリジン-4-イル)-アミド

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりに2S-ピロリジン-2-イル-メタノールを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 561, クロロパターン。

【0245】

実施例65: 1-[1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ペペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-2S-ピロリジン-2-カルボン酸

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりに2S-ピロリジン-2-カルボン酸を用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 575, クロロパターン。

【0246】

実施例66: 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2S,2-メトキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペペリジン-4-イル)-アミド

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりに2S,2-メトキシメチル-ピロリジンを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 575, クロロパターン。

【0247】

実施例67: 5-(2R,5R,2,5-ビス-メトキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペペリジン-4-イル)-アミド

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりに2R,5R,2,5-ビス-メトキシメチル-ピロリジンを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 619, クロロパターン。

【0248】

実施例68: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-[(4,5-ジヒドロ-オキサゾール-2-イル)-アミド] 5-[(1-イソプロピル-ペペリジン-4-イル)-アミド]

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりに4,5-ジヒドロ-オキサゾール-2-イルアミン ヒドロクロリドを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 546, クロロパターン。

【0249】

実施例69: 1-[1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-ピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステル

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりにピペリジン-4-カルボン酸 エチルエステルを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 617, クロロパターン。

【0250】

実施例70: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-[(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミド]

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりに2-モルホリン-4-イル-エチルアミンを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 590, クロロパターン。

【0251】

実施例71: 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりに4,4-ジフルオロ-ピペリジン ヒドロクロリドを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 581, クロロパターン。

【0252】

実施例72: 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりにオキサゾリジン-2-オンを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 547, クロロパターン。

【0253】

実施例73: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-[(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-エチル]-アミド}

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりに1-(2-アミノ-エチル)-イミダゾリジン-2-オンを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 589, クロロパターン。

【0254】

実施例74: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-[(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-アミド]

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりに2,2,2-トリフルオロ-エチルアミンを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 559, クロロパターン。

【0255】

実施例75: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-[(1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-1-チオフェン-3-イル)-アミド] 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりに1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-1-チオフェン-3-イルアミンを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 595, クロロパターン。

【0256】

実施例76: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-[(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-プロピル]-アミド}

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりに1-(3-アミノ-プロピル)-ピロリジン-2-オンを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 602, クロロパターン。

【0257】

実施例77: 5-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキ

10

20

30

40

50

サゾール-3-イルメチル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりにアゼチジンを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 517, クロロパターン。

【0258】

実施例78: 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(チアゾリジン-3-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりにチアゾリジンを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 549, クロロパターン。

【0259】

実施例79: 2-{[1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ}-3,3,3-トリフルオロ-プロピオン酸

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりに2-アミノ-3,3,3-トリフルオロ-プロピオン酸を用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 603, クロロパターン。

【0260】

実施例80: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-トリメチルシラニルメチル-アミド

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりにC-トリメチルシラニル-メチルアミンを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 563, クロロパターン。

【0261】

実施例81: 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりに1-ピペリジン-4-イル-ピロリジン-2-オン ヒドロクロリドを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 628, クロロパターン。

【0262】

実施例82: 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-メタンスルホニルアミノカルボニル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりにメタンスルホニアミドを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 555, クロロパターン。

【0263】

実施例83: 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

表題化合物を実施例25と同様にして、ただしモルホリンの代わりにアゼチジン-3-オール ヒドロクロリドを用いて製造した。MS (ES⁺): m/e = 533, クロロパターン。

【0264】

実施例84: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-フラン-2-イル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド (i) 4-フラン-2-イル-2,4-ジオキソ-酪酸 エチルエステル

THF 350 ml中のシュウ酸ジエチルエステル16 gの溶液に、KOt-Bu 10.1 g を0 度加えた。次いで、THF 50 ml中の1-フラン-2-イル-エタノン 10 gを滴下して加えた。1時間後、反応混合物を酢酸エチル300 mlおよび水200 mlで希釈した。この溶液を希塩酸でpH 5に酸性化した。有機層を分離し、水150mlで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮して白色固体を得た。

10

20

30

40

50

収量 : 12 g.

【 0 2 6 5 】

(ii) N,N'-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-ヒドラジン ジカルボン酸 tert-ブチルエステル

[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イル]-メタノール[Ewing, William R.; Becker, Michael R.; Choi-Sledeski, Yong Mi; Pauls, Heinz W.; He, Wei; Condon, Stephen M.; Davis, Roderick S.; Hanney, Barbara A.; Spada, Alfred P.; Burns, Christopher J.; Jiang, John Z.; Li, Aiwen; Myers, Michael R.; Lau, Wan F.; Poli, Gregory B; PCT Int. Appl. (2001) 460 頁、WO 0107436 A2が記載した手順を用いて製造した] 1 gの溶液に、ポリマー結合トリフェニル ホスフィン3.01 g(Fluka、3 mmol 10

トリフェニルホスフィン/g 樹脂) を0 ℃で加えた。次いで、ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート2.1 g を加え、反応混合物をRTで2時間攪拌した。この固体を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより、n-ヘプタン/酢酸エチル100% 50%でグラジェント溶離させて精製した。

収量 : 1.6 g.

【 0 2 6 6 】

(iii) [5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-ヒドラジン N,N'-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-ヒドラジン ジカルボン酸 tert-ブチルエステル1 g の溶液を、メタノール性塩酸(8M) 15 ml中、16 時間RTで攪拌した。次いで、トルエン150 mlを加え、溶媒を減圧下で除去した。 20

収量 : 780 mg.

【 0 2 6 7 】

(iv) 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-フラン-2-イル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

酢酸 10 ml中の4-フラン-2-イル-2,4-ジオキソ-酪酸 エチルエステル550 mgおよび[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-ヒドラジン601mgの溶液を80 ℃に2時間加熱した。次いで、反応混合物を水20mlで希釈し、酢酸エチル(3X100 ml)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより、n-ヘプタン:酢酸エチル100% 50%でグラジェント溶離させて精製してた。 30

【 0 2 6 8 】

(v) 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-フラン-2-イル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

THF 5 mlおよび水1 ml中の1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-フラン-2-イル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル400 mgの溶液に、NaOH (1M)水溶液1mlを加え、混合物を16時間RTで攪拌した。次いで、この溶液を半濃縮した塩酸でpH 3に酸性化して、純粋な生成物を沈殿させて、これを濾過により回収した。収量 : 360 mg.

【 0 2 6 9 】

(vi) 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-フラン-2-イル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペペリジン-4-イル)-アミド

DCM 4 mlおよびNEt₃0.4 ml中の1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-フラン-2-イル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 240 mgに、1-イソプロピル-ペペリジン-4-イルアミン ジヒドロクロリド173 mgおよびBOP-Cl 163mgをRTで加え、混合物を16時間攪拌した。水5 mlを添加した後、混合物をchem elut^(R) カートリッジを通して、酢酸エチルで溶離させることにより濾過し、次いで、減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLC (C18逆相カラム、H₂O/MeCN (0.1% TFAを含む) でグラジェント溶離)により精製した。生成物を含む画分を濃縮し、凍結乾燥して、白色固体を得た。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量 : 260 mg、MS (ES⁺) : m/e = 500, クロロパターン。

10

20

30

40

50

【0270】

実施例85: 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸

$\text{CCl}_4/\text{MeCN}/\text{水}(2:2:3) 10 \text{ mL}$ 中の 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-フラン-2-イル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド 260 mg の溶液に、 NaIO_4 500 mg および $\text{Ru}(\text{III})\text{Cl}_3$ 2.1 mg を RT で加えた。反応混合物を 16 時間激しく攪拌し、次いで、chem elut^(R) カートリッジを通して、酢酸エチルで溶離させることにより濾過し、次いで、減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (C18 逆相カラム、 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (0.1% TFA を含む) でグラジエント溶離) により精製した。生成物を含む画分を濃縮し、凍結乾燥して褐色固体を得た。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。収量：130 mg、MS (ES⁺)：m/e = 478、クロロパターン。
10

【0271】

実施例86: 5-(アゼチジン-1-カルボニル)-1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

DCM 2 mL 中の 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 50 mg、N-NEM 0.1 mL の溶液に、TOTU 34 mg およびアゼチジン 9 mg を加え、混合物を 16 時間 RT で攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を分取 HPLC (C18 逆相カラム、 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (0.1% TFA を含む) でグラジエント溶離) により精製した。生成物を含む画分を濃縮し、凍結乾燥して白色固体を得た。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。収量：2.7 mg、MS (ES⁺)：m/e = 517、クロロパターン。
20

【0272】

実施例87: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 5-[(2-スルファモイル-エチル)-アミド]

表題化合物を実施例86と同様にして、ただしアゼチジンの代わりに 2-アミノ-エタンスルホン酸 アミド ヒドロクロリドを用いて製造した。

MS (ES⁺)：m/e = 584、クロロパターン。

【0273】

実施例88: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-[ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド] 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]

無水 DMF 20 mL 中の 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 ヒドロクロリド 650 mg およびジエタノールアミン 133 mg の溶液に、TOTU 413 mg および DIPEA 441 μl を加え、混合物を RT で 3 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{HOAC}/\text{H}_2\text{O} = 8/2/0.2/0.2$ を用いて、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分を濃縮し、凍結乾燥し、酢酸を添加後白色固体を得た。生成物をその酢酸塩として得た。収量：280 mg、MS (ES⁺)：m/e = 565
40

【0274】

実施例89: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-[(2-ヒドロキシ-1,1-ビス-ヒドロキシメチル-エチル)-アミド] 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]

無水 DMF 20 mL 中の 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 600 mg および 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール 141 mg の溶液に、TOTU 381 mg および DIPEA 407 μl を加え、混合物を RT で 3 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{HOAC}/\text{H}_2\text{O} = 8/2/0.2/0.2$ を用いて、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分を濃縮し、凍結乾燥して、酢酸を添加後に
50

白色固体を得た。生成物をその酢酸塩として得た。

収量 : 210 mg、MS (ES⁺) : m/e = 581

【 0 2 7 5 】

実施例90: { [1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ペペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ} -酢酸 イソプロピルエステル

無水DMF 10 ml中の1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ペペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ヒドロクロリド 800 mgおよびL-グリシン-イソプロピルエステル ヒドロクロリド 239mg の溶液に、TOTU 509 mgおよびDIPEA 813 μl を加え、混合物をRTで3時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物を分取HPLC (C18逆相カラム、H₂O/MeCN勾配 (0.1% TFAを含む)で溶離)により精製した。生成物を含む画分を濃縮し、凍結乾燥して、塩酸を添加後に白色固体を得た。生成物をその塩酸塩として得た。

収量 : 585 mg、MS (ES⁺) : m/e = 577

【 0 2 7 6 】

実施例91: 1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ペペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

(i) 1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 ジエチルエステル

無水DMF 200 ml中の1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 ジエチルエステル10 gの溶液に、NaHの鉛油中60%懸濁液 1.885gをアルゴン雰囲気下で加えた。混合物を15分間RTで攪拌した。2-ブロモ-N-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-アセトアミド11.76 gを加え、混合物を2時間RTで攪拌した。真空中で濃縮した後、CH₂Cl₂/酢酸エチル = 8/2を用いて、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分を濃縮した。収量 : 16.05 g。

【 0 2 7 7 】

(ii) 1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-エチルエステル

THF 200mlおよびH₂O 50 ml中の 1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 ジエチルエステル8 gの溶液に、1N NaOH 17.2 mlを加えた。16時間静置した後、この溶液を1 N HClを用いて酸性化した。THF を真空下で除去し、凍結乾燥により水 を除去した。残留物を、酢酸エチル、続けてCH₂Cl₂/MeOH/HOAC/H₂O = 9/1/0.1/0.1を用いて、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分を濃縮し、凍結乾燥して白色固体を得た。収量 : 4.42 g。

【 0 2 7 8 】

(iii) 1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ペペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

無水DMF 100ml中の1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-エチルエステル4.42 g および1-イソプロピル-ペペリジン-4-イルアミン ジヒドロクロリド2.69 gの溶液に、TOTU 4.1gおよびDIPEA 6.54mlを加え、混合物をRTで4時間攪拌した。次いで、1-イソプロピル-ペペリジン-4-イルアミン ジヒドロクロリド1.345 g、TOTU 2.05 gおよびDIPEA 3.27mlを加えた。16時間静置した後、溶媒を真空下で除去し、残留物をCH₂Cl₂に溶解し、該CH₂Cl₂溶液を 飽和NaHCO₃溶液で2回洗浄した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥した。濾過し、真空下で溶媒を除去した後、CH₂Cl₂/MeOH/HOAC/H₂O = 9/1/0.1/0.1を用いて、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分を濃縮し、凍結乾燥して、白色固体を得た。生成物をその酢酸塩として得た。収量 : 2.96 g、MS (ES⁺) : m/e = 477,

【 0 2 7 9 】

実施例92: { [1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ペペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ} -酢酸 イソブ

10

20

30

40

50

ロピルエステル

(i) 1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

CH_2Cl_2 100 ml中の1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル1.5 gの溶液に、 BBr_3 (CH_2Cl_2 中1M) 13.96mlを加え、混合物をRTで2日間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{HOAC}/\text{H}_2\text{O} = 9/1/0.1/0.1$ を用いて、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分を濃縮し、凍結乾燥した。生成物をその臭化水素酸塩として得た。収量：1.33 g。

【0280】

10

(ii) {[1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ}-酢酸 イソプロピルエステル

無水DMF 15 ml中の1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 ヒドロプロミド400 mgおよびグリシン-イソプロピルエステル-ヒドロクロリド116mgの溶液に、TOTU 247 mgおよびDIPEA 401 μl を加え、混合物をRTで2時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物を CH_2Cl_2 に溶解し、 CH_2Cl_2 溶液を飽和 NaHCO_3 溶液で2回洗浄した。有機相を Na_2SO_4 上で乾燥した。濾過し、溶媒を真空下で除去した後、残留物を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{HOAC}/\text{H}_2\text{O} = 9/1/0.1/0.1$ を用いてシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分を濃縮し、凍結乾燥した。残留物を CH_2Cl_2 に溶解した。水を加え、混合物のpHを1N NaOHを加えることによってpH 13に調整した。相を分離し、有機相を Na_2SO_4 上で乾燥した。濾過した後に、溶媒を蒸発させて、残留物を水中に溶解し、塩酸を添加し、凍結乾燥した。生成物をその塩酸塩として得た。収量：352 mg、MS (ES⁺)：m/e = 548, クロロパターン。

20

【0281】

実施例93： {[1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ}-酢酸 エチルエステル

無水DMF 15 ml中の1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 ヒドロプロミド400 mgおよびグリシン-エチルエステル-ヒドロクロリド105mgの溶液に、TOTU 247 mgおよびDIPEA 401 μl を加え、混合物をRTで2時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物を CH_2Cl_2 に溶解し、 CH_2Cl_2 溶液を飽和 NaHCO_3 溶液で2回洗浄した。有機相を Na_2SO_4 上で乾燥した。濾過し、溶媒を真空下で除去した後、残留物を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{HOAC}/\text{H}_2\text{O} = 9/1/0.1/0.1$ を用いて、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分を濃縮し、凍結乾燥した。残留物を CH_2Cl_2 に溶解した。水を加え、混合物のpHを、1N NaOHを加えることによってpH 13に調整した。相を分離し、有機相を Na_2SO_4 上で乾燥した。濾過した後に溶媒を蒸発させて、残留物を水中に溶解し、塩酸を添加後凍結乾燥した。生成物をその塩酸塩として得た。収量：352 mg、MS (ES⁺)：m/e = 534, クロロパターン。

30

【0282】

40

実施例94： {[1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ}-酢酸

無水DMF 10 ml中の1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 ヒドロプロミド250 mgおよびグリシン-tert-ブチルエステル62mgの溶液に、TOTU 154 mgおよびDIPEA 167 μl を加え、混合物をRTで2時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物を CH_2Cl_2 に溶解し、 CH_2Cl_2 溶液を飽和 NaHCO_3 溶液で2回洗浄した。有機相を Na_2SO_4 上で乾燥した。濾過し、溶媒を真空下で除去した後、残留物を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{HOAC}/\text{H}_2\text{O} = 9/1/0.1/0.1$ を用いてシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分を濃縮し、凍結

50

乾燥した。残留物をCH₂Cl₂に溶解した。水を加え、混合物のpHを、1N NaOHを加えることによってpH 13に調整した。相を分離し、有機相をNa₂SO₄上で乾燥した。濾過した後に、溶媒を蒸発させて、残留物を90 % トリフルオロ酢酸10 ml中に溶解した。RTで1時間後、トリフルオロ酢酸を真空下で除去し、残留物を、CH₃CNを添加することにより水中に溶解し、塩酸を添加後凍結乾燥した。生成物をその塩酸塩として得た。収量：114 mg、MS (ES⁺)：m/e = 506, クロロパターン。

【0283】

実施例95：2-[5-(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

10

無水DMF 20 ml中の1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 ヒドロプロミド500 mgおよびアゼチジン-3-オール 103mgの溶液に、TOTU 309 mgおよびDIPEA 501 μlを加え、混合物をRTで2時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物をCH₂Cl₂に溶解し、CH₂Cl₂溶液を飽和NaHCO₃溶液で2回洗浄した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、溶媒を真空下で除去した後、残留物を、CH₂Cl₂/MeOH/HOAc/H₂O = 9/1/0.1/0.1を用いてシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分を濃縮し、凍結乾燥した。残留物をCH₂Cl₂に溶解した。水を加え、混合物のpHを、1N NaOHを加えることによってpH 13に調整した。相を分離し、有機相をNa₂SO₄上で乾燥した。濾過した後に溶媒を蒸発させて、残留物を水中に溶解し、酢酸の添加後に凍結乾燥した。生成物をその酢酸塩として得た。収量：249 mg、MS (ES⁺)：m/e = 504, クロロパターン。

20

【0284】

実施例96：1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 シクロプロピルメチルエステル

無水DMF 15 ml中の1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 ヒドロプロミド400 mgおよびシクロプロピル-メタノール 327mgの溶液に、ジシクロヘキシルカルボジイミド171 mgおよびDMAP83mgを加え、混合物をRTで16時間攪拌した。次いで、更にジシクロヘキシルカルボジイミド 171mgを加えた。RTで1日後、溶媒を真空下で除去し、残留物を、CH₂Cl₂/MeOH/HOAc/H₂O = 9/1/0.1/0.1を用いてシリカゲル上のクロマトグラフィーにより、そして分取HPLC (C18逆相カラム、H₂O/MeCN (0.1% TFAを含む) でグラジェント溶離)により精製した。生成物を含む画分を濃縮し、凍結乾燥した。残留物をCH₂Cl₂に溶解した。水を加え、混合物のpHを、1N NaOHを加えることによってpH 13に調整した。相を分離し、有機相をNa₂SO₄上で乾燥した。濾過した後に溶媒を蒸発させて、残留物を水中に溶解し、酢酸の添加後に凍結乾燥した。生成物をその酢酸塩として得た。収量：92 mg、MS (ES⁺)：m/e = 503, クロロパターン。

30

【0285】

実施例97：2-{[1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ}-3-メチル-酪酸 エチルエステル

40

無水DMF 20 ml中の1-[(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 ヒドロクロリド1.5 gおよびL-バリン-イソプロピルエステル ヒドロクロリド530mgの溶液に、TOTU 954 mgおよびDIPEA 1.524mlを加え、混合物をRTで3時間攪拌した。16時間RTで静置した後、溶媒を真空下で除去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、この溶液を、KHSO₄/K₂SO₄水溶液で(2回)および飽和NaHCO₃溶液で洗浄した。相を分離し、有機相をNa₂SO₄上で乾燥した。濾過した後に、溶媒を真空下で除去し、残留物を、CH₂Cl₂/MeOH = 100/0 40/60を用いてシリカゲル上のクロマトグラフィーにより、そして分取HPLC (C18逆相カラム、H₂O/MeCN (0.1% TFAを含む) でグラジェント溶離)により精製した。生成物を含む

50

画分を濃縮し、塩酸を添加した後凍結乾燥して、白色固体を得た。生成物をその塩酸塩として得た。

収量：1.36 g、MS (ES⁺)：m/e = 605, クロロパターン。

【0286】

実施例98：2- {[1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ} -3-メチル-酪酸

THF 12.5 ml および水 3.1 ml 中の 2- {[1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ} -3-メチル-酪酸 エチルエステル 760 mg の溶液に、1N NaOH 1.256 ml を加え、混合物を RT で 8 時間攪拌した。溶液を水で希釈し、HCl を添加して酸性化し、凍結乾燥した。残留物を分取 HPLC (C18 逆相カラム、H₂O/MeCN (0.1% TFA を含む) でグラジェント溶離) により精製した。生成物を含む画分を濃縮し、塩酸を添加した後凍結乾燥して白色固体を得た。生成物をその塩酸塩として得た。収量：608 mg、MS (ES⁺)：m/e = 577, クロロパターン。

【0287】

実施例99：1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-フラン-2-イル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [4-(3-オキソ-モルホリン-4-イル)-フェニル]-アミド

(i) 4-(4-ニトロ-フェニル)-モルホリン

DMSO 30 ml 中のモルホリン 24.5 g および 1-フルオロ-4-ニトロ-ベンゼン 13.3 g の混合物を 100 °C で 4 時間加熱した。この溶液を水 300 ml 上に注ぎ、得られた沈殿を濾過により回収し、明黄色結晶生成物を得、これを真空下で乾燥した。

収量：19.7 g。

【0288】

(ii) 4-(4-ニトロ-フェニル)-モルホリン-3-オン

DCM 200 ml 中の 4-(4-ニトロ-フェニル)-モルホリン 10 g の溶液に、ベンジル-トリエチル-アンモニウムクロリド 32 g および過マンガン酸カリウム (325 メッシュ) 22.7 g を RT で注意深く加えた。RT で 1 時間攪拌した後、反応混合物を 10 時間還流加熱した。次いで、水 450 ml 中の Na₂SO₃ 95 g の溶液を氷冷下で加え、激しく攪拌した。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。黄色固体を水 250 ml と共に攪拌し、沈殿した生成物を濾過により回収した。この粗製生成物を、DCM/MeOH 100% / 50% でグラジェント溶離させて、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分を合わせて、溶媒を減圧下で蒸発させた。収量：2.6 g。

【0289】

(iii) 4-(4-アミノ-フェニル)-モルホリン-3-オン

酢酸エチル 350 ml およびエタノール 17 ml 中の 4-(4-ニトロ-フェニル)-モルホリン-3-オン 2.6 g の溶液に、SnCl₂ 二水和物 13.2 g を加え、反応混合物を 2 時間還流加熱した。次いで RT に冷却後、混合物を 16 時間攪拌した。沈殿した生成物を濾過により回収し、これは次の反応工程に付すのに十分に純粋であった。収量：2.07 g。

【0290】

(iv) 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-フラン-2-イル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [4-(3-オキソ-モルホリン-4-イル)-フェニル]-アミド

DCM 2 ml および NEt₃ 0.1 ml 中の 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-フラン-2-イル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 100 mg に、4-(4-アミノ-フェニル)-モルホリン-3-オン 62 mg および BOP-Cl 67 mg を RT で加え、混合物を 16 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を分取 HPLC (C18 逆相カラム、H₂O/MeCN (0.1% TFA を含む) でグラジェント溶離) により精製した。生成物を含む画分を濃縮し、凍結乾燥して白色固体を得た。

10

20

30

40

50

収量 : 63 mg、MS (ES⁺) : m/e = 550, クロロパターン。

【0291】

実施例100: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-ヒドロキシメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [4-(3-オキソ-モルホリン-4-イル)-フェニル]-アミド

(i) 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-ヒドロキシメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

THF 50 ml 中の 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-エチルエステル 4 g の溶液に、BH₃*THF (THF 中 1M) 26 ml を RT で ゆっくりと 加えた。次いで、混合物を 6 時間 40 に 温めた。0 に 冷却後、MeOH 20 ml を 注意深く 加え、混合物を 濃縮乾固させた。残留物を 再度 MeOH 20 ml と共に 蒸留し、次いで n-ヘプタン / 酢酸エチルで 溶離させて、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより 精製した。生成物を 含む 画分を 合わせて、溶媒を 減圧下で 蒸発させた。収量 : 1.9 g。

【0292】

(ii) 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-ヒドロキシメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

THF 5 ml および水 5 ml 中の 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-ヒドロキシメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル 380 mg の 溶液に、1M NaOH 3 ml を 加え、反応混合物を RT で 3 時間 握拌した。次いで、混合物を 半濃縮した 塩酸で pH 3 に 酸性化して、沈殿を 濾過により 回収し、水 10 ml で 洗浄した。白色 固体として 生成物を得、これを 減圧下で 乾燥した。収量 : 320 mg。

【0293】

(iii) 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-ヒドロキシメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [4-(3-オキソ-モルホリン-4-イル)-フェニル]-アミド

DCM 2 ml および NEt₃ 0.1 ml 中の 100 mg 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-ヒドロキシメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 に、4-(4-アミノ-フェニル)-モルホリン-3-オン 67 mg および BOP-Cl 74 mg を RT で 加え、混合物を 16 時間 握拌した。混合物を 減圧下で 濃縮し、水 / DMF の 混合物中で 摩碎した。沈殿物を 濾過により 回収し、0.5% TFA を 含む 水で 洗浄した。白色 固体として 生成物を得、これを 減圧下で 乾燥した。収量 : 108 mg、MS (ES⁺) : m/e = 514, クロロパターン。

【0294】

実施例101: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

(i) 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

DMF 2 ml 中の 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-ヒドロキシメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル 100 mg の 溶液に、NaH (鉱油中 60%) 11 mg を RT で 加え、10 分間 握拌した。次いで、1-ブロモ-2-(2-メトキシ-エトキシ)-エタン 100 mg を 加え、混合物を 16 時間 握拌した。水 5 ml を 添加した 後、混合物を chem elut^(R) カートリッジを 通して、酢酸エチルで 溶離させることにより 濾過し、次いで 減圧下で 濃縮した。粗製 残留物を 直接 次の 反応工程に 付した。収量 : 130 mg。

【0295】

(ii) 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

THF 5 ml および水 5 ml 中の 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル 130 mg の 溶液に、1M NaOH 3 ml を 加え、反応混合物を RT で 3 時間 握拌した。次いで、混合物を 半濃縮した 塩酸で pH 3 に 酸性化して、沈殿を 濾過により 回収し、水

10

20

30

40

50

10 mlで洗浄した。白色固体として生成物を得、これを減圧下で乾燥した。収量：60 mg。

【0296】

(iii) 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

DCM 2 mlおよびNEt₃ 0.1 ml中の1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 60 mgに、1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルアミン ヒドロクロリド 30 mgおよびBOP-Cl 34mgをRTで加え、混合物を16時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を分取HPLC (C18逆相カラム、H₂O/MeCN (0.1% TFAを含む) でグラジエント溶離)により精製した。生成物を含む画分を濃縮し、凍結乾燥して、白色固体を得た。収量：19 mg、MS (ES⁺)：m/e = 566, クロロパターン。

【0297】

実施例102: 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2-メトキシ-エトキシメチル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

(i) 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-ヒドロキシメチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸

THF 15 ml中の1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-エチルエステル 1 gの溶液に、LiBH₄ 314mgを注意深く加えた。次いで、反応混合物を16時間攪拌し、希HClでクエンチし、chem elut^(R) カートリッジを通して、酢酸エチルおよびDCMで溶離させることにより濾過した。減圧下で濃縮後、粗製残留物を直接次の反応工程に付した。収量：800 mg。

【0298】

(ii) 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2-メトキシ-エトキシメチル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸

DMF 5 ml中の2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-ヒドロキシメチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 500mgの溶液に、Cs₂CO₃ 480 mgおよび1-ブロモ-2-メトキシ-エタン 204mgを加え、混合物を5時間80℃に加熱した。次いで、混合物をHCl水溶液によりpH 4に酸性化し、chem elut^(R) カートリッジを通して、酢酸エチルで溶離させることにより濾過した。濃縮後、粗製生成物を直接次の反応工程に付した。

【0299】

(iii) 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2-メトキシ-エトキシメチル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

DCM 5 ml中の2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2-メトキシ-エトキシメチル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 200 mg、N-NEM 0.25 mlの溶液に、TOTU 165 mgを加え、混合物をRTで30分間攪拌した。次いで、1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルアミン ヒドロクロリド 165mgを加え、反応物を更に16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで、分取HPLC (C18逆相カラム、H₂O/MeCN (0.1% TFAを含む) でグラジエント溶離)により精製した。生成物を含む画分を濃縮し、凍結乾燥して、白色固体を得た。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：200 mg、MS (ES⁺)：m/e = 523, クロロパターン。

【0300】

実施例103: 1-[(5-クロロ-ピペリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

(i) 3-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ]-プロピオン

THF 20 ml中の2-(2-メトキシ-エトキシ)-エタノール 2 gの溶液に、KOt-Bu 1.8 g を0

で加えた。10分間攪拌した後、3-プロモ-プロピン（トルエン中75%）8.1 mlを加え、混合物をRTに温め、4時間攪拌した。次いで水10 mlを加え、混合物をchem elut^(R)カートリッジを通して、CHCl₃で溶離させることにより濾過した。この所望の生成物を含む溶液を次の反応工程に付した。

【0301】

(ii) 5-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシメチル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル

3-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ]-プロピン 約2.5 gを含む溶液に、ジアゾ-酢酸tert-ブチルエステル 2.8 gを加え、混合物を5日間70℃に加熱した。次いで、この溶液を減圧下で濃縮し、直接シリカ上のクロマトグラフィーにより、n-ヘプタン/酢酸エチルでグラジェント溶離させて精製した。収量：1.7 g。

【0302】

(iii) 1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル

DMF 5 ml中の5-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシメチル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル 350mgの溶液に、水素化ナトリウム(鉛油中60%) 46 mgをRTで加えた。20分間室温で攪拌した後、2-プロモ-N-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-アセトアミド 290 mgを加えた。反応物を室温で3時間攪拌した。次いで、水10 mlを加え、混合物をchem elut^(R)カートリッジを通して、DCMで溶離させることにより濾過した。減圧下で濃縮後、粗製生成物を更に精製することなく次の反応に付した。収量：400 mg。

【0303】

(iv) 1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

DCM 5 ml中の1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル 400 mgの溶液に、TFA 15 mlをRTで加えた。3時間後、トルエン 30mlを加え、溶媒を減圧下で除去した。次いで、残留物をトルエンと共に3回蒸留し、更に精製することなく次の反応工程に付した。

【0304】

(v) 1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

DCM 5 mlおよびNEt₃ 0.3 ml中の1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシメチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 400 mgに、1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルアミン ヒドロクロロリド 217 mgおよびBOP-Cl 250mgをRTで加え、混合物を16時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を分取HPLC (C18逆相カラム、H₂O/MeCN (0.1% TFAを含む)でグラジェント溶離)により精製した。生成物を含む画分を濃縮し、凍結乾燥して、白色固体を得た。

収量：87 mg、MS (ES⁺)：m/e = 537, クロロパターン。

【0305】

実施例104: 2-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

(i) 5-ヒドロキシ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

エタノール 100 ml中のジエチルオキサル酢酸ナトリウム塩 5 g の溶液に、ヒドラジンモノヒドロクロロリド 1.5 g を加え、反応混合物を3時間80℃に加熱した。次いで、この溶液を半濃縮したHCl 3 mlを含む水 100 mlで希釈し、DCM (3x100 ml)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗製生成物を更に精製することなく次の反応工程に付した。収量：3.4 g

【0306】

10

20

30

40

50

(ii) 5-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

アセトニトリル 50 ml 中の 5-ヒドロキシ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル 3.4 g および K_2CO_3 3 g の混合物に、1-(2-プロモ-エトキシ)-2-メトキシ-エタン 4 g を加えた。1時間 RT で攪拌した後、反応物を 4 時間 50 °C に加熱した。次いで、水 50 ml を加え、混合物を DCM (3x100 ml) で抽出した。合わせた有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残留物をシリカ上のクロマトグラフィーにより、DCM/MeOH でグラジエント溶離させて精製した。収量 : 1 g。

【0307】

(iii) 2-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

DMF 10 ml 中の 5-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル 1 g の溶液に、水素化ナトリウム (鉛油中 60%) 154 mg を RT で加えた。5 分間室温で攪拌した後、2-プロモ-N-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-アセトアミド 966 mg を加えた。反応物を室温で 2 時間攪拌した。次いで、水 50 ml を加え、混合物を DCM (3x100 ml) で抽出した。合わせた有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。生成物を更に精製することなく次の反応工程に用いた。収量 : 1.2 g。

【0308】

(iv) 2-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸

THF 5 ml 中の 2-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル 1.2 g の溶液に、K OH 水溶液 (10%) 10 ml を加え、反応混合物を RT で 4 時間攪拌した。次いで混合物を半濃縮した塩酸で pH 3 に酸性化し、沈殿を濾過により回収し、水 10 ml で洗浄し、白色固体として生成物を得、これを減圧下で乾燥した。収量 : 310 mg。

【0309】

(v) 2-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

DCM 5 ml および NEt_3 0.3 ml 中の 2-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 310 mg に、1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルアミン ヒドロクロリド 110 mg および BOP-Cl 197 mg を RT で加え、混合物を 16 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を分取 HPLC (C18 逆相カラム、 $H_2O/MeCN$ (0.1% TFA を含む) でグラジエント溶離) により精製した。生成物を含む画分を濃縮し、凍結乾燥して、白色固体を得た。

収量 : 108 mg、MS (ES⁺) : m/e = 523, クロロパターン。

【0310】

実施例 105: 2-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

表題化合物を実施例 104 と同様にして、ただし工程 (ii) において、1-(2-プロモ-エトキシ)-2-メトキシ-エタンの代わりにトリフルオロ-メタンスルホン酸 2,2,2-トリフルオロ-エチルエステルを用いて製造した。MS (ES⁺) : m/e = 503, クロロパターン。

【0311】

実施例 106: 1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 2-メトキシ-エチルエステル

DMF 10 ml 中の 1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 600 mg の溶液に、2-メトキシエタノール 0.9 ml、DCC 934 mg および DMAP 552 mg を加えた。40 °C で 8 時間攪拌した後、反応混合物を直接、 $CH_2Cl_2/MeOH/HOAc/H_2O$ = 9/1/0.1/0.1 を用いてシリカゲル上の

10

20

30

40

50

クロマトグラフィーにより、そして分取HPLC (C18逆相カラム、 $H_2O/MeCN$ (0.1% TFAを含む)でグラジエント溶離)により精製した。生成物を含む画分を濃縮し、凍結乾燥した。残留物を CH_2Cl_2 に溶解した。水を加え、混合物のpHを、1N NaOHを加えることによって pH 13 に調整した。相を分離し、有機相を Na_2SO_4 上で乾燥した。濾過した後に溶媒を蒸発させて、残留物を水に溶解し、塩酸を添加後に凍結乾燥した。生成物をその塩酸塩として得た。

収量：345 mg、MS (ES^+)：m/e = 507、クロロパターン。

【0312】

実施例107：1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 2-ヒドロキシ-エチルエステル

10

表題化合物を実施例106と同様にして、ただし2-メトキシエタノールの代わりに10当量のエタン-1,2-ジオールを用いて製造した。

MS (ES^+)：m/e = 493、クロロパターン。

【0313】

実施例108：2-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-([1,4]オキサゼパン-4-カルボニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

表題化合物を実施例92と同様にして、ただしグリシン-イソプロピルエステル-ヒドロクロリドの代わりに[1,4]オキサゼパン ヒドロクロリドを用いて製造した。

20

MS (ES^+)：m/e = 532、クロロパターン。

【0314】

実施例109：5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1-(3-メトキシ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

表題化合物を実施例21と同様にして、ただし3-ブロモメチル-5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾールの代わりに1-ブロモメチル-3-メトキシ-ベンゼンを用いて製造した。MS (ES^+)：m/e = 401。

【0315】

実施例110：1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 2-ヒドロキシ-エチルエステル

30

表題化合物を実施例107と同様にして、ただし1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の代わりに1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を用いて製造した。

MS (ES^+)：m/e = 522、クロロパターン。

【0316】

実施例111：1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 カルボキシメチルエステル

40

(i) 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 tert-ブトキシカルボニルメチルエステル

表題化合物を実施例110と同様にして、ただし1-エタン-1,2-ジオールの代わりにヒドロキシ-酢酸 tert-ブチルエステルを用いて製造した。

【0317】

(ii) 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 カルボキシメチルエステル

50

TFA 20 ml中の1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ペペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 tert-ブトキシカルボニルメチルエステル 180 mgの溶液を、RTで20分間静置した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残留物を水に溶解し、塩酸を添加後凍結乾燥した。生成物をその塩酸塩として得た。

収量：145 mg

MS (ES⁺)：m/e = 536, クロロパターン。

【0318】

実施例112：1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ペペリジン-4-イルカルバモイル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

10

(i) 4-ヨード-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 ジエチルエステル

アセトニトリル 400 ml中の1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 ジエチルエステル 10 g の溶液に、硝酸セリウム(iv)アンモニウム(CAN) 13 gおよびヨウ素 7.17 g を加え、混合物を5時間還流加熱した。次いでRTに冷却後、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液 30mlを加えた。混合物を酢酸エチル (3x100 ml)で抽出し、合わせた有機層を水で洗浄し、次いでMgSO₄上で乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。残留物をシリカゲルのパッドを通して、ヘプタン/酢酸エチル 1:1で溶離させて濾過した。収量：13 g。

【0319】

(ii) 4-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 ジエチルエス

20

テル
2,2,2-トリフルオロ-エタノール 5 ml中の4-ヨード-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 ジエチルエステル 1 g の溶液に、Cs₂CO₃ 1.4 g、CuI 56 mgおよび1,10-フェナントロリン 106 mgを加えた。反応混合物をマイクロ波照射下(100 W、CEM Discover™ 装置)で、4時間100 °Cで加熱した。次いで、エタノール中10 HCl (8M)を加え、この溶液をRTで攪拌した。16時間後、溶媒を減圧下で除去し、残留物をDCMおよび水にとった。有機相を分離し、水層をDCM (2x50 ml)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。残留物を分取HPLC (C18逆相カラム、H₂O/MeCN (0.1% TFAを含む)でグラジェント溶離)により精製した。生成物を含む画分を濃縮し、凍結乾燥して、白色固体を得た。収量：359 mg。

30

【0320】

(iii) 1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-4-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 ジエチルエステル

無水DMF 4 ml中の4-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 ジエチルエステル 260mgの溶液に、アルゴン雰囲気下で、NaHの鉱油中60%懸濁液 33.5 mgを加えた。混合物を15分間RTで攪拌した。次いで、2-プロモ-N-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-アセトアミド209 mgを加え、混合物を2時間RTで攪拌した。真空中で濃縮した後、残留物を更に精製することなく、直接次の反応工程に付した。収量：400 mg。

【0321】

(iv) 1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-4-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-エチルエステル

40

THF 5 ml中の1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-4-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 ジエチルエステル 400mgの溶液に、1N NaOH 0.9mlを加えた。16時間静置した後、この溶液を、1N HClを用いてpH 1に酸性化した。沈殿した生成物を濾過により回収し、減圧下で乾燥した。収量：142 mg。

【0322】

(v) 1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ペペリジン-4-イルカルバモイル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

DCM 2 mlおよびNEt₃ 0.2 ml中の1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]

50

-4-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-エチルエステル 100mgに、1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルアミン ジヒドロクロリド 128 mgおよびBO P-Cl 87 mgをRTで加え、混合物を16時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を分取HPLC (C18逆相カラム、H₂O/MeCN (0.1% TFAを含む) でグラジエント溶離)により精製した。生成物を含む画分を濃縮し、凍結乾燥して白色固体を得た。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量 : 10 mg MS (ES⁺): m/e = 575, クロロパターン。

【0323】

実施例113: 1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-ヒドロキシメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド 10

(i) 5-ヒドロキシメチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

トリクロロメタン 16 mL中のプロパ-2-イン-1-オール 2 gおよびエチル ジアゾアセテート 3 gの溶液を、70 °Cで24時間攪拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲル上で、n-ヘプタン/酢酸エチル 1:1 → 1:2でグラジエント溶離させて精製した。生成物を含む画分を回収し、減圧下で濃縮した。収量 : 1.9 g。

【0324】

(ii) 5-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシメチル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチル エステル

DMF 5 mL中の5-ヒドロキシメチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル 768mg の溶液に、イミダゾール 1.9 gおよびtert-ブチル-クロロ-ジフェニル-シラン 3.2 g をRTで加え、3時間攪拌した。次いで、水 10 mLを加え、混合物を酢酸エチル(2x30 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濾過した。固体を減圧下で除去し、生成物を黄色油状物質として得た。収量 : 5 g。

【0325】

(iii) 5-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシメチル)-1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

DMF 10 mL中の5-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシメチル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチル エステル 5 gの溶液に、Cs₂CO₃ 4 gおよび2-ブロモ-N-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-アセトアミド 3 g を加え、混合物を3時間攪拌した。次いで、水10mLを加え、混合物を酢酸エチル (2x50 mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。TLCおよびHPLC/MSで調べ、所望の生成物と、位置異性体である5-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシメチル)-2-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステルとの1:1 混合物が存在することが分かった。この混合物をシリカゲル上で、n-ヘプタン/酢酸エチルのグラジエント溶離により精製し、速く溶離した、極性がより小さい異性体として、所望の生成物を得た。収量 : 2 g。

【0326】

(iv) 5-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシメチル)-1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

THF 10 mL中の5-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシメチル)-1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル 2 g の溶液に、KOH水溶液(10%) 7mLをRTで加え、混合物を16時間攪拌した。次いで、この溶液を、半濃縮した酢酸 10 mLを添加することにより酸性化し、酢酸エチル (3x50 mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。収量 : 1.8 g。

【0327】

(v) 1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-ヒドロキシメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

DCM 10 mLおよびNEt₃ 0.8 mL中の5-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシメチル)-1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 500

10

20

30

40

50

mgに、1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルアミン ジヒドロクロロリド 370 mgおよびBOP-Cl 208mgをRTで加え、混合物を16時間攪拌した。次いで、半濃縮したHCl 3mlを加え、混合物を2時間攪拌した。NaHCO₃飽和水溶液で中性化した後、混合物を酢酸エチル (2x50 ml) およびDCM (1x50 ml)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLC (C18逆相カラム、H₂O/MeCN (0.1% TFAを含む) でグラジェント溶離)により精製した。生成物を含む画分を濃縮し、凍結乾燥して、白色固体を得た。生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。収量：16 mg、MS (ES⁺)：m/e = 435, クロロパターン。

【0328】

実施例114: 1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

実施例21または実施例51と類似の手順により、1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステルから製造することができる。

【0329】

実施例115: 1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-4-(2,2-ジフルオロ-エトキシ)-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

実施例112に類似した手順を用いて、2,2-ジフルオロ-エタノールから製造することができる。

【0330】

実施例116: 1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-4-(2,2-ジフルオロ-エトキシ)-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

実施例21または実施例51に類似した手順を用いて、1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-4-(2,2-ジフルオロ-エトキシ)-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステルから製造することができる。

【0331】

実施例117: 2-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-ヒドロキシメチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

実施例113に類似した手順を用いて、5-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシメチル)-2-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル から製造することができる。

【0332】

実施例118: 2-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-ジフルオロメトキシメチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

Q. Y. Chenら, J. Fluorine Chem. (1989) 44, 433に記載された手順を用いて、2-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-ヒドロキシメチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミドから製造することができる。

【0333】

実施例119: 2-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシメチル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

実施例103に類似した手順を用いて、トリフルオロ-メタンスルホン酸 2,2,2-トリフルオロ-エチルエステルから製造することができる。

【0334】

実施例120: 2-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(2,2-ジフルオロ-

10

20

30

40

50

エトキシメチル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

実施例103に類似した手順を用いて、トリフルオロ-メタンスルホン酸 2,2-ジフルオロ-エチルエステルから製造することができる。

【0335】

実施例121: 2-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-プロポキシメチル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

実施例103に類似した手順を用いて、トリフルオロ-メタンスルホン酸 2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-プロピルエステルから製造することができる。 10

【0336】

実施例122: 2-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(2,2-ジフルオロ-3-メトキシ-プロポキシメチル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

実施例103に類似した手順を用いて、トリフルオロ-メタンスルホン酸 2,2-ジフルオロ-3-メトキシ-プロピルエステルから製造することができる。

【0337】

実施例123: 2-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(3-ジフルオロメトキシ-2,2-ジフルオロ-プロポキシメチル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド 20

実施例103に類似した手順を用いて、トリフルオロ-メタンスルホン酸 3-ジフルオロメトキシ-2,2-ジフルオロ-プロピルエステルから製造することができる。

【0338】

実施例124: 1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-(シアナミド)

実施例49に類似した手順を用いて、1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸から製造することができる。

【0339】

実施例125: 1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-(N-シアノ-メチル-アミド) 30

実施例49に類似した手順を用いて、1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸およびメチル-シアナミド [R. Niwaら Chem. Pharm. Bull. (1996) 44, 2314に記載された手順を適用して製造できる] から製造することができる。

【0340】

実施例126: 1-[(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-(N-シアノ-メチル-アミド) 40

実施例49に類似した手順を用いて、1-[(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸およびメチル-シアナミド [R. Niwaら Chem. Pharm. Bull. (1996) 44, 2314に記載された手順を適用して製造できる] から製造することができる。

【0341】

実施例127: 1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-[N-シアノ-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-アミド]

実施例49に類似した手順を用いて、1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 50

および2,2,2-トリフルオロ-エチル-シアナミド [R. Niwaら Chem. Pharm. Bull. (1996) 44, 2314に記載された手順を適用して製造できる] から製造することができる。

【0342】

実施例128: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-[N-シアノ-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-アミド]

実施例49に類似した手順を用いて、1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸および2,2,2-トリフルオロ-エチル-シアナミド [R. Niwaら Chem. Pharm. Bull. (1996) 44, 2314に記載された手順を適用して製造できる] から製造することができる。 10

【0343】

実施例129: 1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-[(2,2-ジフルオロ-エチル)-N-シアノ-アミド] 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]

実施例49に類似した手順を用いて、1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸および2,2-ジフルオロ-エチル-シアナミド [R. Niwaら Chem. Pharm. Bull. (1996) 44, 2314に記載された手順を適用して製造できる] から製造することができる。 20

【0344】

実施例130: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-[(2,2-ジフルオロ-エチル)-N-シアノ-アミド] 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]

実施例49に類似した手順を用いて、1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸および2,2-ジフルオロ-エチル-シアナミド [R. Niwaら Chem. Pharm. Bull. (1996) 44, 2314に記載された手順を適用して製造できる] から製造することができる。 20

【0345】

実施例131: 1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-(メトキシ-アミド)

実施例59に類似した手順を用いて、1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸から製造することができる。

【0346】

実施例132: 1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-(メトキシ-メチル-アミド)

実施例59に類似した手順を用いて、1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸およびO,N-ジメチル-ヒドロキシリアルアミン [M. Strasserら Helv. Chim. Acta (1988) 71, 1156またはP. Beakら J. Org. Chem. (1989) 54, 5574に記載された手順を適用して製造できる] から製造することができる。 40

【0347】

実施例133: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-(メトキシ-メチル-アミド)

実施例59に類似した手順を用いて、1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸およびO,N-ジメチル-ヒドロキシリアルアミン [M. Strasserら Helv. Chim. 50

Acta (1988) 71, 1156またはP. Beakら J. Org. Chem. (1989) 54, 5574に記載された手順を適用して製造できる]から製造することができる。

【0348】

実施例134: 1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-[メトキシ-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-アミド]

実施例59に類似した手順を用いて、1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸および0-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ヒドロキシリルアミン [M. Strasserら Helv. Chim. Acta (1988) 71, 1156またはP. Beakら J. Org. Chem. (1989) 54, 5574に記載された手順を適用して製造できる]から製造することができる。10

【0349】

実施例135: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド] 3-[メトキシ-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-アミド]

実施例59に類似した手順を用いて、1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸および0-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ヒドロキシリルアミン [M. Strasserら Helv. Chim. Acta (1988) 71, 1156またはP. Beakら J. Org. Chem. (1989) 54, 5574に記載された手順を適用して製造できる]から製造することができる。20

【0350】

実施例136: 1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-[(2,2-ジフルオロ-エチル)-メトキシ-アミド] 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]

実施例59に類似した手順を用いて、1-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸およびN-(2,2-ジフルオロ-エチル)-0-メチル-ヒドロキシリルアミン [M. Strasserら Helv. Chim. Acta (1988) 71, 1156またはP. Beakら J. Org. Chem. (1989) 54, 5574に記載された手順を適用して製造できる]から製造することができる。

【0351】

実施例137: 1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボン酸 3-[(2,2-ジフルオロ-エチル)-メトキシ-アミド] 5-[(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド]

実施例59に類似した手順を用いて、1-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルカルバモイル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸およびN-(2,2-ジフルオロ-エチル)-0-メチル-ヒドロキシリルアミン [M. Strasserら Helv. Chim. Acta (1988) 71, 1156またはP. Beakら J. Org. Chem. (1989) 54, 5574に記載された手順を適用して製造できる]から製造することができる。30

【0352】

実施例138: 2-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-ジフルオロメトキシ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

Q. Y. Chenら J. Fluorine Chem. (1989) 44, 433および実施例105に記載された手順を用いて、5-ヒドロキシ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステルから製造することができる。

【0353】

実施例139: 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-ジフルオロメトキシ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

Q. Y. Chenら J. Fluorine Chem. (1989) 44, 433および実施例105に記載された手順を用いて、5-ヒドロキシ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステルおよび3-プロモメチ40

ル-5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾールから製造することができる。

【0354】

実施例140: 2-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(2,2-ジフルオロ-エトキシ)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

実施例105に類似した手順を用いて、5-ヒドロキシ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステルおよびトリフルオロ-メタンスルホン酸 2,2-ジフルオロ-エチルエステルから製造することができる。

【0355】

実施例141: 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2,2-ジフルオロ-エトキシ)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

実施例105に類似した手順を用いて、5-ヒドロキシ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル、3-ブロモメチル-5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾールおよびトリフルオロ-メタンスルホン酸 2,2-ジフルオロ-エチルエステルから製造することができる。

【0356】

実施例142: 2-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-プロポキシ)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

実施例105に類似した手順を用いて、5-ヒドロキシ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステルおよびトリフルオロ-メタンスルホン酸 2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-プロピルエステルから製造することができる。

【0357】

実施例143: 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-プロポキシ)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

実施例105に類似した手順を用いて、5-ヒドロキシ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル、3-ブロモメチル-5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾールおよびトリフルオロ-メタンスルホン酸 2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-プロピルエステルから製造することができる。

【0358】

実施例144: 2-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(2,2-ジフルオロ-3-メトキシ-プロポキシ)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

実施例105に類似した手順を用いて、5-ヒドロキシ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステルおよびトリフルオロ-メタンスルホン酸 2,2-ジフルオロ-3-メトキシ-プロピルエステルから製造することができる。

【0359】

実施例145: 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(2,2-ジフルオロ-3-メトキシ-プロポキシ)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

実施例105に類似した手順を用いて、5-ヒドロキシ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル、3-ブロモメチル-5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾールおよびトリフルオロ-メタンスルホン酸 2,2-ジフルオロ-3-メトキシ-プロピルエステルから製造することができる。

【0360】

実施例146: 2-[(5-クロロ-ピリジン-2-イルカルバモイル)-メチル]-5-(3-ジフルオロメトキシ-2,2-ジフルオロ-プロポキシ)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-アミド

実施例105に類似した手順を用いて、5-ヒドロキシ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチ

10

20

30

40

50

ルエステルおよびトリフルオロ-メタンスルホン酸 3-ジフルオロメトキシ-2,2-ジフルオロ-プロピルエステルから製造することができる。

【0361】

実施例147: 2-[5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-5-(3-ジフルオロメトキシ-2,2-ジフルオロ-プロポキシ)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1-イソプロピル-ペリジン-4-イル)-アミド

実施例105に類似した手順を用いて、5-ヒドロキシ-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチルエステル、3-ブロモメチル-5-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-イソオキサゾールおよびトリフルオロ-メタンスルホン酸 3-ジフルオロメトキシ-2,2-ジフルオロ-プロピルエステルから製造することができる。

10

【0362】

薬理試験

第Xa因子または第VIIa因子または他の酵素、例えばトロンビン、プラスミンまたはトリプシンを阻害する式I、IbおよびIcの化合物の能力を、酵素活性を50%阻害する式I、IbおよびIcの化合物の濃度、即ち阻害定数Kiに関するIC₅₀値を測定することにより評価できる。精製された酵素を発色アッセイにおいて使用した。基質の加水分解速度を50%低下させる阻害剤の濃度は、式I、IbおよびIcの化合物濃度の対数値に対する加水分解の相対速度（非阻害コントロールとの比較）をプロットして、直線回帰により求めた。阻害定数Kiを計算するために、式：

$$Ki = IC_{50} / \{ 1 + (\text{基質濃度} / Km) \}$$

20

[式中、Kmはミカエリス - メンテンの定数 (Chen and Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22 (1973) 3099-3108; I. H. Segal, Enzyme Kinetics, 1975, John Wiley & Sons, New York, 100-125; これらは参照により本明細書に加入される)である]を用いて、IC₅₀値を基質との競合について補正した。

【0363】

a) 第Xa因子アッセイ

第Xa因子活性の阻害を決定するためのアッセイにおいて、TBS-PEG緩衝液 (50mM トリス-HCl、pH7.8、200mM NaCl、0.05% (w/v) PEG-8000、0.02% (w/v) NaN₃) を用いた。コスター・ハーフエリアマイクロタイタープレートの適切なウェル中で、TBS-PEG中ヒト第Xa因子 (Enzyme Research Laboratories, Inc.; South Bend, Indiana) 25 μL ; TBS-PEG中10% (v/v) DMSO (非阻害コントロール) またはTBS-PEG中10% (v/v) DMSO中に種々の濃度で希釈した試験化合物40 μL ; およびTBS-PEG中の基質S-2765 (N()-ベンジルオキシカルボニル-D-Arg-Gly-L-Arg-p-ニトロアニリド ; Kabi Pharmacia, Inc.; Franklin, Ohio) を混合することにより決定した。

30

アッセイは式I、IbおよびIcの化合物と酵素を10分間ブレインキュベートすることにより行なった。次に基質を添加し、最終容量100 μLとして、アッセイを開始した。発色基質加水分解の初期速度を、タイムコースの直線部分（通常は基質添加の1.5分後）の間に、25 でBio-tek Instrumentsのキネティックプレートリーダー (Ceres UV900Hdi) を用いて、405nmにおける吸光度の変化により測定した。酵素濃度は0.5nM、基質濃度は140 μMとした。

40

【0364】

b) 第VIIa因子アッセイ

第VIIa因子 / 組織因子活性に関する阻害活性を、本質的に既に報告されている発色アッセイを用いて決定した (J. A. Ostremら, Biochemistry 37 (1998) 1053-1059、これは参照により本明細書に加入される)。キネティックアッセイを、キネティックプレートリーダー (Molecular Devices Spectramax 250) を用いてハーフエリアマイクロタイタープレート (Costar Corp., Cambridge, Massachusetts) 中25 で行なった。典型的なアッセイでは、ヒト第VIIa因子25 μLおよびTF (5nMおよび10nM、各終濃度) を10% DMSO/TBS-PEG緩衝液 (50mM トリス、15mM NaCl、5mM CaCl₂、0.05% PEG 8000、pH8.15) 中の阻害剤希釈物40 μLと混合したものを用いた。15分間のブレインキュベートの後、発色基質S-2288 (D-I

50

Ie-Pro-Arg-p-ニトロアニリド、Pharmacia Hepar Inc., 500 μM終濃度) 35 μLを添加することによりアッセイを開始した。結果(第Xa因子の阻害に対する阻害定数Ki(FXa))を表1に示す。

【0365】

【表1】

表1

実施例	Ki(FXa) [μM]	実施例	Ki(FXa) [μM]		Ki(FXa) [μM]	実施例	Ki(FXa) [μM]
1	0.030	35	0.163	69	0.177	104	0.025
2	0.032	36	0.122	70	0.182	105	0.021
3	0.112	37	0.195	71	0.184	106	0.016
5	0.300	38	0.932	72	0.092	107	0.020
6	0.491	39	0.145	73	0.083	108	0.039
7	0.293	40	0.123	74	0.086	110	0.081
8	0.054	41	0.081	75	0.076	111	0.049
9	0.332	42	0.084	76	0.083		
10	0.041	43	0.072	77	0.063		
11	0.083	44	0.046	78	0.144		
12	0.014	45	0.061	79	0.080		
13	0.039	46	0.106	80	0.149		
14	0.046	47	0.086	81	0.142		
15	0.013	48	0.183	82	0.184		
16	0.165	49	0.040	83	0.104		
17	0.155	50	0.010	84	0.042		
18	0.205	52	0.016	85	0.185		
19	0.274	55	0.099	86	0.142		
20	0.073	56	0.144	87	0.181		
21	0.214	57	0.410	88	0.106		
23	0.144	58	0.063	89	0.192		
25	0.095	59	0.094	90	0.240		
26	0.068	60	0.056	92	0.041		
27	0.088	61	0.101	93	0.036		

【0366】

【表2】

(表1 続き)

28	0,082	62	0,080	94	0,023		
29	0,155	63	0,134	95	0,039		
30	0,262	64	0,090	96	0,018		
31	0,180	65	0,142	97	0,228		
32	0,045	66	0,152	98	0,140		
33	0,082	67	0,420	99	0,011		
34	0,108	68	0,099	100	0,004		

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 41/00 (2006.01)	A 6 1 P 41/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 マルク・ナザレ

ドイツ連邦共和国 6 5 5 1 0 イートシュタイン . フェリックス - ラーンシュタイン - シュトラーセ
4 b

(72)発明者 フォルクマール・ヴェーナー

ドイツ連邦共和国 9 7 6 5 7 ザントベルク . リンデンシュトラーセ 1

(72)発明者 ディヴィッド・ウィリアム・ウィル

ドイツ連邦共和国 6 5 8 3 0 クリフテル . キルヒシュトラーセ 2 1

(72)発明者 ハンス・マター

ドイツ連邦共和国 6 3 5 0 5 ランゲンゼルボルト . フエルトベルクリング 3 7

審査官 福井 悟

(56)参考文献 国際公開第 0 2 / 0 0 0 6 5 1 (WO , A 1)

特表 2 0 0 1 - 5 2 4 5 5 0 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/00-421/14

A61K 31/33-33/44

CA/REGISTRY(STN)