

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-538697

(P2017-538697A)

(43) 公表日 平成29年12月28日(2017.12.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 231/06 (2006.01)	C O 7 D 231/06 C S P D	4 C O 6 3
C O 7 D 401/12 (2006.01)	C O 7 D 401/12 Z N A	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/415 (2006.01)	A 6 1 K 31/415	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 157 頁) 最終頁に続く		

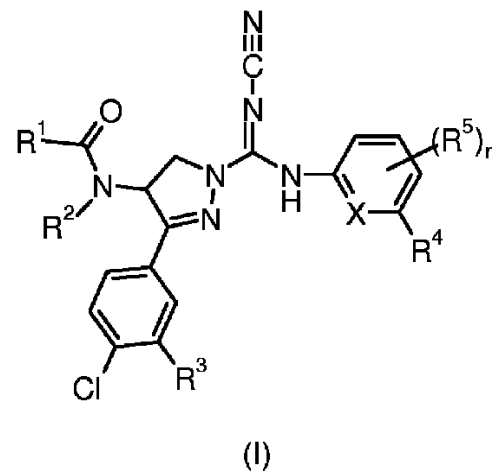
(21) 出願番号	特願2017-530168 (P2017-530168)	(71) 出願人	300049958
(86) (22) 出願日	平成27年12月8日 (2015.12.8)		バイエル ファーマ アクチエンゲゼルシ
(85) 翻訳文提出日	平成29年7月25日 (2017.7.25)		ャフト
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/078912		ドイツ連邦共和国 デー ー 1 3 3 5 3
(87) 国際公開番号	W02016/091845		ルリン ミューラーシュトラーセ 1 7 8
(87) 国際公開日	平成28年6月16日 (2016.6.16)	(74) 代理人	100114188
(31) 優先権主張番号	14196766.1		弁理士 小野 誠
(32) 優先日	平成26年12月8日 (2014.12.8)	(74) 代理人	100119253
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 金山 賢教
(31) 優先権主張番号	15163993.7	(74) 代理人	100124855
(32) 優先日	平成27年4月17日 (2015.4.17)		弁理士 坪倉 道明
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100129713
			弁理士 重森 一輝
		(74) 代理人	100137213
			弁理士 安藤 健司
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 新規なアリールーシアノグアニジン化合物

(57) 【要約】

本発明は、タンパク質ーリジンN-メチルトランスフェラーゼSMYD2 (SETおよびMYNDドメイン含有タンパク質2) 阻害剤、特に一般式 (I) のSMYD2阻害性の置換されたシアノグアニジン-ピラゾリン類 [R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、Xおよびrは、本明細書に記載および定義の意味を有する。]、ならびに本発明による化合物を含む医薬組成物、そして過剰増殖性障害、特に癌、それぞれ腫瘍障害におけるそれらの予防的および治療的使用に関する。本発明はさらに、良性過形成、アテローム性動脈硬化障害、敗血症、自己免疫疾患、血管障害、ウィルス感染、神経変性障害、炎症障害、アテローム性動脈硬化障害および男性避妊におけるSMYD2阻害剤の使用に関するものである。

【化1】

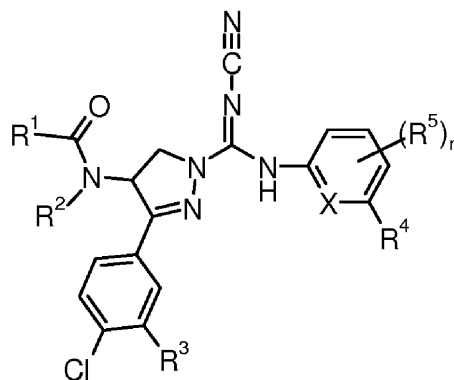


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式（I）の化合物ならびに該化合物の多形体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、E/Z-異性体、互変異体、溶媒和物、生理的に許容される塩およびこれらの塩の溶媒和物。

【化 1】



(I)

[式中、

R^1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ もしくは $-NHCH_3$ から選択される 1 個の置換基で置換されている C_1-C_6 -アルキル基を表し、

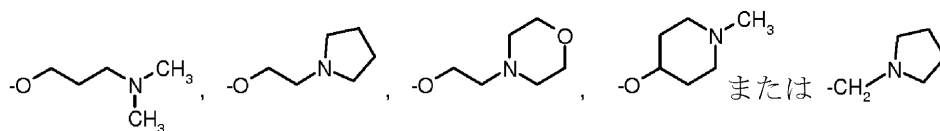
R^2 は、水素原子、メチルまたはエチル基を表し、

R^3 は、フッ素または塩素原子またはメチル基を表し、

R^4 は、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ または $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ から選択される基を表し、

R^5 は、フッ素または塩素原子または $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、

【化 2】



から選択される基を表し、

X は、 CH または N を表し、

r は、0 または 1 を表す。]

【請求項 2】

R^1 が、基 $-CH_2-OH$ 、 $-CH(OH)-CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2-OH$ 、 $-CH_2-NH_2$ 、 $-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)-NH_2$ 、 $-CH_2-CH_2-NH_2$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$ 、 $-CH(NH-CH_3)-CH_3$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-NH_2$ 、 $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-NH_2$ または $-CH-(CH_2-CH(CH_3)_2)-NH_2$ を表し、

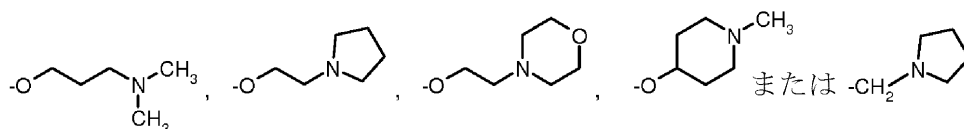
R^2 が、水素原子、メチルまたはエチル基を表し、

R^3 が、フッ素または塩素原子またはメチル基を表し、

R^4 が、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ または $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ から選択される基を表し、

R^5 が、フッ素または塩素原子または $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、

【化 3】



10

20

30

40

50

から選択される基を表し、

Xが、CHまたはNを表し、

rが、0または1を表す請求項1に記載の一般式(I)の化合物、

ならびに該化合物の多形体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、E/Z-異性体、互変異体、溶媒和物、生理的に許容される塩およびこれらの塩の溶媒和物。

【請求項3】

— (2S) — N — [1 — {N' — シアノ — N — [3 — (ジフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル} — 3 — (3, 4 — ジクロロフェニル) — 4, 5 — ジヒドロ — 1H — ピラゾール — 4 — イル] — 2 — ヒドロキシプロパンアミド (ジアステレオマーの1:1混合物) ;

— Rac — N — [1 — {N' — シアノ — N — [3 — (ジフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル} — 3 — (3, 4 — ジクロロフェニル) — 4, 5 — ジヒドロ — 1H — ピラゾール — 4 — イル] — 2 — ヒドロキシ — N — メチルアセトアミド ;

— Rac — N — [1 — {N' — シアノ — N — [3 — (ジフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル} — 3 — (3, 4 — ジクロロフェニル) — 4, 5 — ジヒドロ — 1H — ピラゾール — 4 — イル] — N — エチルグリシンアミド ;

— Rac — N — [1 — {N' — シアノ — N — [3 — (ジフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル} — 3 — (3, 4 — ジクロロフェニル) — 4, 5 — ジヒドロ — 1H — ピラゾール — 4 — イル] — N — エチル — 2 — ヒドロキシアセトアミド ;

— N — [1 — {N' — シアノ — N — [3 — (ジフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル} — 3 — (3, 4 — ジクロロフェニル) — 4, 5 — ジヒドロ — 1H — ピラゾール — 4 — イル] — N — エチル — 2 — ヒドロキシアセトアミド異性体1 ;

— N — [1 — {N' — シアノ — N — [3 — (ジフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル} — 3 — (3, 4 — ジクロロフェニル) — 4, 5 — ジヒドロ — 1H — ピラゾール — 4 — イル] — N — エチル — 2 — ヒドロキシアセトアミド異性体2 ;

— Rac — N — [1 — {N' — シアノ — N — [3 — (ジフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル} — 3 — (3, 4 — ジクロロフェニル) — 4, 5 — ジヒドロ — 1H — ピラゾール — 4 — イル] — 2 — ヒドロキシ — 2 — メチルプロパンアミド ;

— N — [1 — {N' — シアノ — N — [3 — (ジフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル} — 3 — (3, 4 — ジクロロフェニル) — 4, 5 — ジヒドロ — 1H — ピラゾール — 4 — イル] — 2 — ヒドロキシ — 2 — メチルプロパンアミド異性体1 ;

— N — [1 — {N' — シアノ — N — [3 — (ジフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル} — 3 — (3, 4 — ジクロロフェニル) — 4, 5 — ジヒドロ — 1H — ピラゾール — 4 — イル] — 2 — ヒドロキシ — 2 — メチルプロパンアミド異性体2 ;

— Rac — N — [1 — {N' — シアノ — N — [3 — (ジフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル} — 3 — (3, 4 — ジクロロフェニル) — 4, 5 — ジヒドロ — 1H — ピラゾール — 4 — イル] — N — エチル — β — アラニンアミド ;

— N — [1 — {N' — シアノ — N — [3 — (ジフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル} — 3 — (3, 4 — ジクロロフェニル) — 4, 5 — ジヒドロ — 1H — ピラゾール — 4 — イル] — N — エチル — D — アラニンアミド (ジアステレオマーの1:1混合物) ;

— N — [1 — {N' — シアノ — N — [3 — (ジフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル} — 3 — (3, 4 — ジクロロフェニル) — 4, 5 — ジヒドロ — 1H — ピラゾール — 4 — イル] — N — エチル — D — アラニンアミド異性体1 ;

— N — [1 — {N' — シアノ — N — [3 — (ジフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル} — 3 — (3, 4 — ジクロロフェニル) — 4, 5 — ジヒドロ — 1H — ピラゾール — 4 — イル] — N — エチル — D — アラニンアミド異性体2 ;

— (2S) — N — [1 — {N' — シアノ — N — [3 — (ジフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル} — 3 — (3, 4 — ジクロロフェニル) — 4, 5 — ジヒドロ — 1H — ピラゾール — 4 — イル] — N — エチル — 2 — ヒドロキシプロパンアミド (ジアステレオ

10

20

30

40

50

マーの 1 : 1 混合物) ;

－ (2R)－N－[1－{N'－シアノ－N－[3－(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]－N－エチル-2-ヒドロキシプロパンアミド (ジアステレオマーの 1 : 1 混合物) ;

－ Rac－4-アミノ－N－[1－{N'－シアノ－N－[3－(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]－N－エチルブタンアミド ;

－ 4-アミノ－N－[1－{N'－シアノ－N－[3－(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]－N－エチルブタンアミド異性体 1 ;

－ 4-アミノ－N－[1－{N'－シアノ－N－[3－(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]－N－エチルブタンアミド異性体 2 ;

－ Rac－N－[1－{N－[4-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]－N'－シアノカルバミミドイル}－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]－N－エチル-2-ヒドロキシアセトアミド ;

－ N－[1－{N－[4-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]－N'－シアノカルバミミドイル}－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]－N－エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体 1 ;

－ N－[1－{N－[4-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]－N'－シアノカルバミミドイル}－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]－N－エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体 2 ;

－ Rac－N－[1－{N'－シアノ－N－[2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]－N－エチル-2-ヒドロキシアセトアミド ;

－ N－[1－{N'－シアノ－N－[2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]－N－エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体 1 ;

－ N－[1－{N'－シアノ－N－[2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]－N－エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体 2 ;

－ Rac－N－[1－{N'－シアノ－N－[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]－N－エチル-2-ヒドロキシアセトアミド ;

－ N－[1－{N'－シアノ－N－[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]－N－エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体 1 ;

－ N－[1－{N'－シアノ－N－[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]－N－エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体 2 ;

－ Rac－N－[1－{N'－シアノ－N－[4-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]－N－エチル-2-ヒドロキシアセトアミド ;

－ Rac－N－{1－[N'－シアノ－N－(3-メトキシフェニル)カルバミミドイル]－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}－N－エチル-2-ヒドロキシアセトアミド ;

－ N－{1－[N'－シアノ－N－(3-メトキシフェニル)カルバミミドイル]－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}－N－エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体 1 ;

10

20

30

40

50

－ N－ {1－ [N'－シアノ－N－ (3－メトキシフェニル) カルバミミドイル]－
3－ (3, 4－ジクロロフェニル)－4, 5－ジヒドロ－1 H－ピラゾール－4－イル}
－N－エチル－2－ヒドロキシアセトアミド異性体 2；

－ R a c－N－ [1－ (N'－シアノ－N－ {3－ [2－ (ジメチルアミノ) エトキシ]
フェニル} カルバミミドイル)－3－ (3, 4－ジクロロフェニル)－4, 5－ジヒ
ドロ－1 H－ピラゾール－4－イル]－N－エチル－2－ヒドロキシアセトアミド；

－ N－ [1－ (N'－シアノ－N－ {3－ [2－ (ジメチルアミノ) エトキシ] フェ
ニル} カルバミミドイル)－3－ (3, 4－ジクロロフェニル)－4, 5－ジヒドロ－1
H－ピラゾール－4－イル]－N－エチル－2－ヒドロキシアセトアミド異性体 1；

－ N－ [1－ (N'－シアノ－N－ {3－ [2－ (ジメチルアミノ) エトキシ] フェ
ニル} カルバミミドイル)－3－ (3, 4－ジクロロフェニル)－4, 5－ジヒドロ－1
H－ピラゾール－4－イル]－N－エチル－2－ヒドロキシアセトアミド異性体 2；

－ R a c－N－ [1－ (N'－シアノ－N－ {3－ [2－ (ジメチルアミノ) エトキシ]
フェニル} カルバミミドイル)－3－ (3, 4－ジクロロフェニル)－4, 5－ジヒ
ドロ－1 H－ピラゾール－4－イル]－N－エチルグリシンアミド；

－ R a c－N－ [1－ {N'－シアノ－N－ [5－ (ジフルオロメトキシ)－2－メ
トキシフェニル] カルバミミドイル}－3－ (3, 4－ジクロロフェニル)－4, 5－ジ
ヒドロ－1 H－ピラゾール－4－イル]－N－エチル－2－ヒドロキシアセトアミド；

－ N－ [1－ {N'－シアノ－N－ [5－ (ジフルオロメトキシ)－2－メトキシフ
ェニル] カルバミミドイル}－3－ (3, 4－ジクロロフェニル)－4, 5－ジヒドロ－
1 H－ピラゾール－4－イル]－N－エチル－2－ヒドロキシアセトアミド異性体 1；

－ N－ [1－ {N'－シアノ－N－ [5－ (ジフルオロメトキシ)－2－メトキシフ
ェニル] カルバミミドイル}－3－ (3, 4－ジクロロフェニル)－4, 5－ジヒドロ－
1 H－ピラゾール－4－イル]－N－エチル－2－ヒドロキシアセトアミド異性体 2；

－ R a c－N－ [1－ {N'－シアノ－N－ [2－メトキシ－5－ (トリフルオロメ
チル) フェニル] カルバミミドイル}－3－ (3, 4－ジクロロフェニル)－4, 5－ジ
ヒドロ－1 H－ピラゾール－4－イル]－N－エチル－2－ヒドロキシアセトアミド；

－ N－ [1－ {N'－シアノ－N－ [2－メトキシ－5－ (トリフルオロメチル) フ
ェニル] カルバミミドイル}－3－ (3, 4－ジクロロフェニル)－4, 5－ジヒドロ－
1 H－ピラゾール－4－イル]－N－エチル－2－ヒドロキシアセトアミド異性体 1；

－ N－ [1－ {N'－シアノ－N－ [2－メトキシ－5－ (トリフルオロメチル) フ
ェニル] カルバミミドイル}－3－ (3, 4－ジクロロフェニル)－4, 5－ジヒドロ－
1 H－ピラゾール－4－イル]－N－エチル－2－ヒドロキシアセトアミド異性体 2；

－ R a c－N－ [1－ {N'－シアノ－N－ [6－ (ジフルオロメトキシ) ピリジン
－2－イル] カルバミミドイル}－3－ (3, 4－ジクロロフェニル)－4, 5－ジヒ
ドロ－1 H－ピラゾール－4－イル]－N－エチル－2－ヒドロキシアセトアミド；

－ N－ [1－ {N'－シアノ－N－ [6－ (ジフルオロメトキシ) ピリジン－2－イ
ル] カルバミミドイル}－3－ (3, 4－ジクロロフェニル)－4, 5－ジヒドロ－1 H
－ピラゾール－4－イル]－N－エチル－2－ヒドロキシアセトアミド異性体 1；

－ N－ [1－ {N'－シアノ－N－ [6－ (ジフルオロメトキシ) ピリジン－2－イ
ル] カルバミミドイル}－3－ (3, 4－ジクロロフェニル)－4, 5－ジヒドロ－1 H
－ピラゾール－4－イル]－N－エチル－2－ヒドロキシアセトアミド異性体 2；

－ R a c－N－ [1－ {N'－シアノ－N－ [3－ (2, 2, 2－トリフルオロエチル)
フェニル] カルバミミドイル}－3－ (3, 4－ジクロロフェニル)－4, 5－ジヒ
ドロ－1 H－ピラゾール－4－イル]－N－エチル－2－ヒドロキシアセトアミド；

－ N－ [1－ {N'－シアノ－N－ [3－ (2, 2, 2－トリフルオロエチル) フェ
ニル] カルバミミドイル}－3－ (3, 4－ジクロロフェニル)－4, 5－ジヒドロ－1
H－ピラゾール－4－イル]－N－エチル－2－ヒドロキシアセトアミド異性体 1；

－ N－ [1－ {N'－シアノ－N－ [3－ (2, 2, 2－トリフルオロエチル) フェ
ニル] カルバミミドイル}－3－ (3, 4－ジクロロフェニル)－4, 5－ジヒドロ－1

10

20

30

40

50

H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体2；

— Rac-N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド；

— Rac-N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド；

— Rac-N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド；

— N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体1；

— N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体2；

— Rac-N-[1-{N'-シアノ-N-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド；

— N-[1-{N'-シアノ-N-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体1；

— N-[1-{N'-シアノ-N-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体2；

— Rac-N-[1-{N'-シアノ-N-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド；

— Rac-N-[1-{N'-シアノ-N-[2-(ピロリジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド；

— N-[1-{N'-シアノ-N-[2-(ピロリジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体1；

— N-[1-{N'-シアノ-N-[2-(ピロリジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体2；

— Rac-N-[1-{N'-シアノ-N-[2-(トリフルオロメトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド；

— Rac-N-[1-(N'-シアノ-N-{5-(ジフルオロメトキシ)-2-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]フェニル}-カルバミミドイル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド；

— Rac-N-[1-(N'-シアノ-N-{2-[2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ]-5-(トリフルオロメチル)フェニル}カルバミミドイル)-3-(3,4

10

20

30

40

50

ージクロロフェニル)ー4, 5ージヒドロー1Hーピラゾールー4ーイル]ーNーエチルー2ーヒドロキシアセトアミド;

ー RacーNー[1ー(N'ーシアノーNー{2ー[(1ーメチルピペリジンー4ーイル)オキシ]ー5ー(トリフルオロメチル)フェニル}ーカルバミミドイル)ー3ー(3, 4ージクロロフェニル)ー4, 5ージヒドロー1Hーピラゾールー4ーイル]ーNーエチルー2ーヒドロキシアセトアミド;

ー RacーNー[1ー(N'ーシアノーNー{2ー[(1ーメチルピペリジンー4ーイル)オキシ]ー5ー(トリフルオロメチル)フェニル}ーカルバミミドイル)ー3ー(3, 4ージクロロフェニル)ー4, 5ージヒドロー1Hーピラゾールー4ーイル]ーNーエチルー2ーヒドロキシアセトアミド;

ー RacーNー[3ー(4ークロロー3ーメチルフェニル)ー1ー{N'ーシアノーNー[3ー(ジフルオロメトキシ)フェニル]ーカルバミミドイル}ー4, 5ージヒドロー1Hーピラゾールー4ーイル]ーNーエチルー2ーヒドロキシアセトアミド;

ー Nー[3ー(4ークロロー3ーメチルフェニル)ー1ー{N'ーシアノーNー[3ー(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}ー4, 5ージヒドロー1Hーピラゾールー4ーイル]ーNーエチルー2ーヒドロキシアセトアミド異性体1;

ー Nー[3ー(4ークロロー3ーメチルフェニル)ー1ー{N'ーシアノーNー[3ー(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}ー4, 5ージヒドロー1Hーピラゾールー4ーイル]ーNーエチルー2ーヒドロキシアセトアミド異性体2;

ー Nー[3ー(4ークロロー3ーメチルフェニル)ー1ー{N'ーシアノーNー[3ー(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}ー4, 5ージヒドロー1Hーピラゾールー4ーイル]ーNーエチルーLーアラニンアミド(ジアステレオマーの1:1混合物);

ー Nー[3ー(4ークロロー3ーメチルフェニル)ー1ー{N'ーシアノーNー[3ー(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}ー4, 5ージヒドロー1Hーピラゾールー4ーイル]ーNーエチルーLーアラニンアミド異性体1;

ー Nー[3ー(4ークロロー3ーメチルフェニル)ー1ー{N'ーシアノーNー[3ー(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}ー4, 5ージヒドロー1Hーピラゾールー4ーイル]ーNーエチルーLーアラニンアミド異性体2;

ー RacーNー[3ー(4ークロロー3ーフルオロフェニル)ー1ー{N'ーシアノーNー[3ー(トリフルオロメトキシ)フェニル]ーカルバミミドイル}ー4, 5ージヒドロー1Hーピラゾールー4ーイル]ーNーエチルー2ーヒドロキシアセトアミド;

ー RacーNー[3ー(4ークロロー3ーメチルフェニル)ー1ー{N'ーシアノーNー[3ー(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}ー4, 5ージヒドロー1Hーピラゾールー4ーイル]ーNーエチルーN²ーメチルグリシンアミド;

ー Nー[3ー(4ークロロー3ーメチルフェニル)ー1ー{N'ーシアノーNー[3ー(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}ー4, 5ージヒドロー1Hーピラゾールー4ーイル]ーNーエチルーN²ーメチルグリシンアミド異性体1;

ー Nー[3ー(4ークロロー3ーメチルフェニル)ー1ー{N'ーシアノーNー[3ー(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}ー4, 5ージヒドロー1Hーピラゾールー4ーイル]ーNーエチルーN²ーメチルグリシンアミド異性体2;

ー Nー[3ー(4ークロロー3ーメチルフェニル)ー1ー{N'ーシアノーNー[3ー(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}ー4, 5ージヒドロー1Hーピラゾールー4ーイル]ーNーエチルーN²ーメチルーDーアラニンアミド;

ー RacーNー[1ー{N'ーシアノーNー[3ー(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}ー3ー(3, 4ージクロロフェニル)ー4, 5ージヒドロー1Hーピラゾールー4ーイル]ー3ーメチルーDーイソバリンアミド;

ー Nー[1ー{N'ーシアノーNー[3ー(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}ー3ー(3, 4ージクロロフェニル)ー4, 5ージヒドロー1Hーピラゾールー4ーイル]ー3ーメチルーDーイソバリンアミド異性体1;

10

20

30

40

50

－ N－[1－{N'－シアノ－N－[3－(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]－3-メチル-D-イソバリンアミド異性体2；

－ N－[1－{N'－シアノ－N－[3－(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]－N-エチル-D-ロイシンアミド；

－ N－[1－{N'－シアノ－N－[2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]－N-エチル-D-バリンアミド、および

－ N－[1－{N'－シアノ－N－[3－(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]－N-エチル-D-バリンアミド；

である請求項1または2に記載の一般式(I)の化合物、

ならびに該化合物の多形体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、E/Z-異性体、互変異体、溶媒和物、生理的に許容される塩およびこれらの塩の溶媒和物。

【請求項4】

過剰増殖性障害における予防的および治療的使用のための、請求項1から3のいずれか1項に記載の一般式(I)の化合物。

【請求項5】

癌、それぞれ腫瘍疾患における予防的および治療的使用のための、請求項1から3のいずれか1項に記載の一般式(I)の化合物。

【請求項6】

良性過形成、アテローム性動脈硬化障害、敗血症、自己免疫疾患、血管障害、ウィルス感染、神経変性障害、炎症障害、アテローム性動脈硬化障害および男性避妊におけるSMYD2阻害剤としての使用のための、請求項1から3のいずれか1項に記載の一般式(I)の化合物。

【請求項7】

医薬製造のための、請求項1から3のいずれか1項に記載の一般式(I)の化合物の使用。

【請求項8】

ヒトまたは他の哺乳動物における予防的および治療的使用のための、請求項1から3のいずれか1項に記載の一般式(I)の化合物の使用。

【請求項9】

1以上の医薬活性化合物と組み合わせた、請求項1から3のいずれか1項に記載の一般式(I)の化合物。

【請求項10】

請求項1から3のいずれか1項に記載の一般式(I)の化合物を含む医薬製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、タンパク質-リジンN-メチルトランスフェラーゼSMYD2(SETおよびMYNDドメイン含有タンパク質2)阻害剤、特にSMYD2-阻害性の置換されたシアノグアニジン-ピラゾリン類、本発明による化合物を含む医薬組成物、およびそれらの過剰増殖性障害、特に癌、それぞれ腫瘍障害の予防的および治療的使用に関する。本発明はさらに、良性過形成、アテローム性動脈硬化障害、敗血症、自己免疫疾患、血管障害、ウィルス感染、神経変性障害、炎症障害、アテローム性動脈硬化障害および男性避妊へのSMYD2阻害剤の使用に関するものである。

【背景技術】

【0002】

アセチル化、メチル化、リン酸化およびユビキチン化などのヒストンタンパク質の翻訳

10

20

30

40

50

後修飾 (PTM) は、クロマチン・ダイナミクスおよび遺伝子発現 (Jenuwein and Allis, Science, 2001, 293 (5532): 1074-80) を制御するのに非常に重要な役割を果たす。「ヒストンコード」と称されるヒストンタンパク質に対する異なる修飾の組み合わせは、情報可能性を拡大し、遺伝暗号の読み出しを制御する。ヒストンに加えて、多くの PTM が非ヒストンタンパク質で生じることが認められている。これらの PTM は、タンパク質のタンパク質-タンパク質相互作用、安定性、局在化、および／または酵素活性を制御する (Sims and Reinberg, Nat Rev Mol Cell Biol., 2008, 9: 815-20)。従って、非ヒストンタンパク質での (例えば、転写因子での) PTM は、タンパク質機能を大幅に変えて、PTM を制御する役割を複数の細胞経路に拡大することができる (Benayoun and Veitia, Trends Cell Biol., 2009, 19 (5): 189-97)。セリン、トレオニンおよびチロシンリン酸化とともに、リジンメチル化は、細胞機能で非常に重要な役割も果たす (Huang and Berger, Curr Opin Genet Dev, 2008, 18 (2): 152-8)。リジンメチル化に関与する酵素は最初に、ヒストンを標的とすることが認められている。これらの酵素の一部は、完全にヒストン特異的ではなく、むしろより広い範囲のタンパク質基質を有することを確認する証拠が多くあることから、タンパク質リジンメチルトランスフェラーゼ類 (PKMT 類) と称される (Lanouette et al., Mol Syst Biol., 2014, 10: 724)。PKMT 類の誤制御が、癌細胞系ならびに癌患者で報告されている (Miremadi et al., Hum Mol Genet., 2007, 16 Spec No 1: R28-49; Kudithipudi and Jeltsch, Biochim Biophys Acta, 2014, 1846 (2): 366-379)。従って、リジンが発癌性形質転換に直接関連する各種経路に影響することが明らかになっており、癌における PKMT の関与および治療的介入用の阻害剤を開発する根拠を提供している (Mair et al., Trends Pharmacol Sci., 2014, 35 (3): 136-45; Wagner and Jung, Nat Biotechnol., 2012, 30 (7): 622-3)。

【0003】

本発明において、PKMTSET および MYND ドメイン含有タンパク質 2 (SMYD2) に対する阻害剤が記載されている。SMYD2 は、ヒストンおよび非ヒストンタンパク質上のいくつかのリジン残基をモノメチル化することが報告されているタンパク質メチルトランスフェラーゼを含む触媒 SET ドメインである。最初に、SMYD2 は、HSP90a と相互作用する場合は H3 リジン 36 (Brown et al., Mol Cancer., 2006, 5: 26) および リジン 4 (Abu-Farha et al., Mol Cell Proteomics, 2008, 7 (3): 560-722008) をメチル化すると特徴付けられた。SMYD2 によるヒストンのメチル化は、細胞周期制御、クロマチン再構築、および転写制御に関与する遺伝子の転写増加に関連していた (Abu-Farha et al., Mol Cell Proteomics, 2008, 7 (3): 560-722008)。転写制御における SMYD2 の機能に加えて、いくつかの研究により、癌に非常に関係の深い非ヒストンタンパク質に対する SMYD2 メチル化活性の重要な役割が明らかになった。

【0004】

例えば、p53 腫瘍抑制遺伝子はヒト癌の約 50% で変異し、タンパク質活性は非変異の場合に抑制される場合が非常に多く、腫瘍発生防止における p53 の中心的役割を示している (Levine, Cell, 1997, 88 (3): 323-31)。リジン 370 (K370) での SMYD2 介在翻訳後メチル化によって p53 タンパク質の活性が阻害されることが示されている (Wu et al., Biochemistry, 2011, 50 (29): 6488-97; Huang et al., Nature, 2006, 444 (7119): 629-32)。SMYD2 による p53

メチル化の構造的基礎は、補因子産生物 S-アデノシルホモシステインおよび p53 基質ペプチドとの三元複合体の結晶構造を解析することで特徴付けられている (Wang et al., J Biol Chem., 2011, 286(44):38725-37)。K370でのメチル化は、p53のDNA結合効率を低下させ、次に腫瘍抑制遺伝子 p21 および MDM2 の転写活性化を防止する (Huang et al., Nature, 2006, 444(7119):629-32)。同じ研究で、SMYD2 のノックダウンおよびドキシソルビシンによる処置により、p53 介在細胞周期停止および癌細胞系モデルでのアポトーシス増加を生じた。これらの所見と一致して、低い SMYD2 遺伝子発現が、乳癌患者でのドキシソルビシンおよびシクロホスファミド新補助化学療法に対する改善された応答の予測マーカーとして提案されている (Barros Filho et al., Braz J Med Biol Res., 2010, 43(12):1225-31)。さらに、p53 活性に対する SMYD2 の制御的役割が、独立に心臓生物学で確認された。SMYD2 は、心筋細胞モデルにおいて、p53 をメチル化して p53 介在アポトーシス誘発を低減することによって心臓保護タンパク質であると特徴付けられている (Sajjad et al., Biochim Biophys Acta., 2014, 1843(11):2556-62)。従って、SMYD2 阻害剤は、p53 腫瘍抑制因子の SMYD2 媒介性不活性化を伴う癌のための新たな治療選択肢を提供し得るものである。

【0005】

別の研究により、ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ 1 (PARP1) の SMYD2 依存性メチル化を解明することで癌化学療法へのさらなる関連性が明らかになった。リジン 528 (K528) での PARP1 のメチル化により、癌細胞における発癌タンパク質 PARP1 のポリ (ADP-リボシル) 化活性が正に調節された (Piao et al., Neoplasia, 2014, 16(3):257-64)。PARP1 は、DNA 修復の塩基除去経路に参与する。PARP1 活性上昇は、癌細胞における DNA 損傷剤によるアポトーシス誘発からの可能な回避機序であることが知られている (Peralta-Leal et al., Clin Transl Oncol., 2008, 10(6):318-23)。SMYD2 のノックダウンにより、PARP1 酵素活性が低下し、SMYD2 阻害が癌化学療法効力を向上させ得ることが示唆されている (Piao et al., Neoplasia, 2014, 16(3):257-64)。

【0006】

網膜芽細胞腫タンパク質 (Rb) は、SMYD2 によって制御されるさらなる重要な腫瘍抑制タンパク質である。Rb は通常は、E2F ファミリーの転写因子に結合し、それを阻害することで細胞分裂周期の G1 から複製 S 期への進行を防止することによって、DNA 複製を制限する (Weinberg, Cell, 1995, 81(3):323-30)。SMYD2 は、リジン 810 (K810) および 860 (K860) で Rb をメチル化する。K810 の SMYD2 メチル化は、癌における S 期への異常な細胞周期進行および増殖を促進する Rb のリン酸化およびその E2F からの解離を促進する (Cho et al., Neoplasia, 2012, 14(6):476-86)。これらの所見と一致して、SMYD2 を過剰発現する食道扁平上皮癌 (ESCC) 細胞系での SMYD2 のノックダウンにより、G1 停止による増殖抑制が生じたことが示されている (Komatsu et al., Carcinogenesis, 2009, 30(7):1139-46)。

【0007】

HSP90 シャペロンは、SMYD2 によって制御される別のタンパク質である。このタンパク質は、発癌遺伝子依存性および癌生存の必須の促進因子である (Whitesell et al., Nat Rev Cancer., 2005, 5(10):761-72)。癌細胞は、腫瘍性タンパク質を、誤った折り畳みおよび分解から保護するための HSP90 シャペロン機構に依存している。タンパク質-タンパク質相互作用研

究において、SMYD2が、HSP90の相互作用相手であることが確認された (Abu-Farha et al., J Mol Cell Biol., 2011, 3 (5): 301-8)。異なる研究により、リジン531 (K531) および574 (K574) (Hamamoto et al., Cancer Lett., 2014, 351 (1): 126-33) ならびにリジンSK209およびK615 (Abu-Farha et al., J Mol Cell Biol., 2011, 3 (5): 301-8) でのSMYD2依存性HSP90メチル化の複数部位が明らかになった。メチル化は、二量化およびシャペロン複合体形成に重要であることが明らかになった。最初に、SMYD2によるHSP90制御が筋肉組織維持で報告された (Donlin et al., Genes Dev., 2012, 26 (2): 114-9; Voelkel et al., Biochim Biophys Acta. 2013, 1833 (4): 812-22)。とりわけ、ヒト発癌でのSMYD2によるHSP90メチル化のさらなる役割が報告された (Hamamoto et al., Cancer Lett., 2014, 351 (1): 126-33)。癌細胞系におけるSMYD2のノックダウンによってERBB2およびCDK4腫瘍性タンパク質が不安定化され、メチル化HSP90の過剰発現によって、モデル細胞系の増殖が促進され、それはSMYD2のさらなる癌促進の役割を示すものである。

【0008】

MCF7乳癌モデルにおいて、SMYD2がリジン266 (K266) でのエストロゲン受容体 α (ER α) メチル化に介在していることが示されている。それにより、SMYD2は、ER α およびエストロゲン誘発遺伝子発現の機能を微調整することで乳癌において役割を有する可能性もある (Zhang et al., Proc Natl Acad Sci U S A., 2013, 110 (43): 17284-9; Jiang et al., J Mol Biol. 2014, 426 (20): 3413-25)。

【0009】

癌において、いくつかの研究により、SMYD2の異常に高い発現が検出された。MLL-AF9融合腫瘍性タンパク質を含む進行性急性骨髄性白血病 (AML) のモデルにおいて、SMYD2発現が、白血病幹細胞および予後不良に関連する異常な自己複製遺伝子のプログラムの一部として確認されている (Zuber et al., Genes Dev., 2011, 25: 1628-1640)。各種の研究により、癌細胞系ならびにESCC、膀胱癌、胃癌および小児急性リンパ性白血病患者におけるSMYD2の過剰発現が報告されている (Komatsu et al., Carcinogenesis, 2009, 30 (7): 1139-46およびBr J Cancer, . 2014, doi: 10.1038/bjc.2014.543; Cho et al., Neoplasia, . 2012, 14 (6): 476-86; Sakamoto et al., 2014, 38 (4): 496-502)。ESCC、胃癌、および急性リンパ性白血病患者での顕著に高いSMYD2発現は、低い生存率に相関しており、臨床的に意義のある予後マーカーであると示唆されており、それはSMYD2の発癌的役割をさらに示すものである (Komatsu et al., Carcinogenesis, 2009, 30 (7): 1139-46およびBr J Cancer, . 2014, doi: 10.1038/bjc.2014.543; Sakamoto et al., Leuk Res., 2014, 38 (4): 496-502)。これらの報告におけるバリデーション実験で、過剰発現ESCC、膀胱および胃癌細胞系モデルでのSMYD2のノックダウンにより、細胞増殖が大幅に低下した。癌患者における相対的に高いSMYD2発現についてのある可能な基礎的説明が、ESCCについて記載されている。SMYD2遺伝子は、ESCC細胞系および患者において高頻度で増幅されることが認められている1q32-q41周囲のゲノム領域に局在している (Komatsu et al., Carcinogenesis, 2009, 30 (7): 1139-46; Pimkhaotham et al., Jpn

J Cancer Res., 2000, 91(11):1126-33)。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】Jenuwein and Allis, Science, 2001, 293(5532):1074-80

【非特許文献2】Sims and Reinberg, Nat Rev Mol Cell Biol., 2008, 9:815-20

【非特許文献3】Benayoun and Veitia, Trends Cell Biol., 2009, 19(5):189-97

【非特許文献4】Huang and Berger, Curr Opin Gene t Dev, 2008, 18(2):152-8

【非特許文献5】Lanouette et al., Mol Syst Biol., 2014, 10:724

【非特許文献6】Miremadi et al., Hum Mol Genet., 2007, 16 Spec No 1:R28-49

【非特許文献7】Kudithipudi and Jeltsch, Biochim Biophys Acta, 2014, 1846(2):366-379

【非特許文献8】Mair et al., Trends Pharmacol Sci., 2014, 35(3):136-45

【非特許文献9】Wagner and Jung, Nat Biotechnol., 2012, 30(7):622-3

【非特許文献10】Brown et al., Mol Cancer., 2006, 5:26

【非特許文献11】Abu-Farha et al., Mol Cell Prote omics, 2008, 7(3):560-722008

【非特許文献12】Levine, Cell, 1997, 88(3):323-31

【非特許文献13】Wu et al., Biochemistry, 2011, 50(29):6488-97

【非特許文献14】Huang et al., Nature, 2006, 444(7119):629-32

【非特許文献15】Wang et al., J Biol Chem., 2011, 286(44):38725-37

【非特許文献16】Barros Filho et al., Braz J Med Biol Res., 2010, 43(12):1225-31

【非特許文献17】Sajjad et al., Biochim Biophys Acta., 2014, 1843(11):2556-62

【非特許文献18】Piao et al., Neoplasia, 2014, 16(3):257-64

【非特許文献19】Peralta-Leal et al., Clin Trans l Oncol., 2008, 10(6):318-23

【非特許文献20】Weinberg, Cell, 1995, 81(3):323-30

【非特許文献21】Cho et al., Neoplasia, . 2012, 14(6):476-86

【非特許文献22】Komatsu et al., Carcinogenesis, 2009, 30(7):1139-46

【非特許文献23】Whitesell et al., Nat Rev Cance r., 2005, 5(10):761-72

10

20

30

40

50

【非特許文献24】Abu-Farha et al., J Mol Cell Biol., 2011, 3 (5):301-8

【非特許文献25】Hamamoto et al., Cancer Lett., 2014, 351 (1):126-33

【非特許文献26】Donlin et al., Genes Dev., 2012, 26 (2):114-9

【非特許文献27】Voelkel et al., Biochim Biophys Acta. 2013, 1833 (4):812-22

【非特許文献28】Zhang et al., Proc Natl Acad Sci U S A., 2013, 110 (43):17284-9

【非特許文献29】Jiang et al., J Mol Biol. 2014, 426 (20):3413-25

【非特許文献30】Zuber et al., Genes Dev., 2011, 25:1628-1640

【非特許文献31】Komatsu et al., Carcinogenesis, 2009, 30 (7):1139-46

【非特許文献32】Br J Cancer, . 2014, doi: 10.1038/bjc.2014.543

【非特許文献33】Cho et al., Neoplasia, . 2012, 14 (6):476-86

【非特許文献34】Sakamoto et al., Leuk Res., 2014, 38 (4):496-502

【非特許文献35】Pimkhaokham et al., Jpn J Cancer Res., 2000, 91 (11):1126-33)。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

これらの研究は、SMYD2タンパク質が各種病理において非常に重要な役割を果たすことを示している。従って、SMYD2メチル化活性を防止する強力かつ選択的な阻害剤を見出すことが望ましいものと考えられる。

【0012】

先行技術

WO2006/072350には、シアノグアニジン置換されたピラゾリン類ならびに血液凝固の分野に関連する医薬としてのそのような化合物の使用が開示されている。この出願の例は、3-(4-クロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾールのみからなり、それは極く弱いSMYD2阻害剤である。本明細書に記載および定義の式(I)によって網羅される具体的な例はない。

【0013】

WO2005/007157には、心血管疾患の治療のためのPAR-1拮抗薬としてのピラゾリン類が開示されている。

【0014】

しかしながら、WO2005/007157に開示の具体例は、本明細書に記載および定義の式(I)によって網羅されない。

【0015】

WO1991/11438には、殺節足動物性ピラゾリン類が開示されている。特許請求の4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール類は、4位で置換されていることができるが、その位置で窒素原子による置換はない。

【0016】

WO1991/11438に開示の具体例は、本明細書に記載および定義の式(I)によって網羅されない。

10

20

30

40

50

【0017】

化学構造に基づく、ごくわずかな種類の Smyd 2 阻害剤しか、今日までに報告されていない。Fergusonらは、AZ505の発見およびAZ505と複合した Smyd 2 の結晶構造を報告している (Structure 19, 1262-1273, September 7, 2011)。Ely Lilly and Company と共同でSGCが、Smyd 2 阻害剤 LLY-507 の発見を発表した (SGCホームページ、URL: <http://www.thesgc.org/chemical-probes/LLY-507>)。イン・ビボ活性を示す阻害剤は、今日まで報告されていない。

【0018】

10

従って、予防特性および治療特性を有する新規な化合物を提供することが望ましいものと考えられる。

【0019】

従って、本発明の目的は、過剰増殖性障害、特に癌、それぞれ腫瘍障害、良性過形成、アテローム性動脈硬化障害、敗血症、自己免疫疾患、血管障害、ウィルス感染、神経変性障害、炎症障害、アテローム性動脈硬化障害および男性避妊のための予防的使用および治療的使用のための化合物ならびにSMYD2タンパク質阻害剤としてこれら化合物を含む医薬組成物を提供することにある。

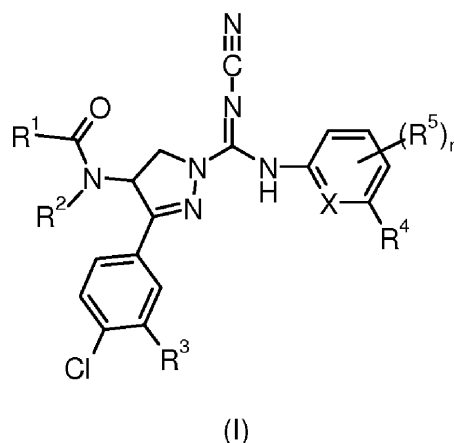
【課題を解決するための手段】

【0020】

20

一般式 (I) の化合物

【化1】



30

【0021】

[式中、

R^1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ もしくは $-NHCH_3$ から選択される 1 個の置換基で置換されている C_1-C_6 -アルキル基を表し、

R^2 は、水素原子、メチルまたはエチル基を表し、

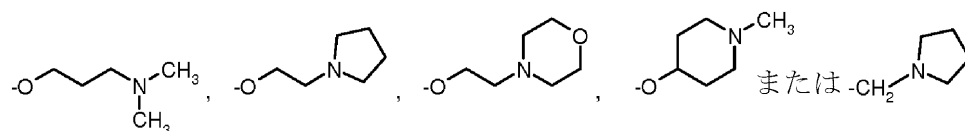
R^3 は、フッ素または塩素原子またはメチル基を表し、

40

R^4 は、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ または $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ から選択される基を表し、

R^5 は、フッ素または塩素原子または $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、

【化2】



【0022】

から選択される基を表し、

50

Xは、CHまたはNを表し、
rは、0または1を表す。]

ならびにその多形体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、E/Z-異性体、互変異体、溶媒和物、生理的に許容される塩およびこれらの塩の溶媒和物が、広範囲の疾患、特別には過剰増殖性疾患、より特別には癌、それぞれ腫瘍治療において予防的および治療的に用いることが可能であることが認められた。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図X1】TEVプロテアーゼによる開裂前のN末端Hisタグを有するヒトSMYD2の配列を示す図である。

10

【図X2】TEVプロテアーゼによる開裂後のヒトSMYD2の配列を示す図である。

【図X3】ヒトSMYD2およびSAMと複合した実施例4.1を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0024】

本発明で言及される用語は、下記の定義に基づくものである。

【0025】

アルキル

「C₁-C₆-アルキル」という用語は、好ましくは、1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐の飽和1価炭化水素基を意味するものと理解すべきであり、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、ネオペンチル、1,1-ジメチルプロピル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、2-エチルブチル、1-エチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、もしくは1,2-ジメチルブチル基、またはこれらの異性体である。特には、前記基は1、2、3または4個の炭素原子を有し（「C₁-C₄-アルキル」）、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基であり、詳細には1、2または3個の炭素原子を有し（「C₁-C₃-アルキル」）、例えば、メチル、エチル、n-プロピルまたはイソプロピル基である。

20

30

【0026】

アルコキシ

「C₁-C₆-アルコキシ」という用語は、好ましくは、「C₁-C₆-アルキル」という用語が上記で定義されている、式-O-(C₁-C₆-アルキル)の直鎖もしくは分岐の飽和1価炭化水素基を意味するものと理解すべきであり、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、sec-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシもしくはn-ヘキソキシ基、またはそれらの異性体である。

【0027】

40

本発明の化合物は、所望の各種置換基の位置および性質に応じて1以上の不斉中心を含む。不斉炭素原子は(R)または(S)配置で存在し得る。ある場合では、ある所定の結合、例えば指定化合物の2個の置換された芳香環に隣接する中心結合を中心とした回転が制限されるために、不斉が存在する場合もある。

【0028】

環上の置換基は、シスまたはトランス型で存在していることもできる。全てのそのような立体配置が本発明の範囲に含まれるものとする。

【0029】

好ましい化合物は、より望ましい生理活性を生み出すものである。本発明の化合物の、分離された純粋なもしくは部分的に精製された異性体および立体異性体またはラセミ混合

50

物もしくはジアステレオマー混合物もまた、本発明の範囲に包含される。そのような材料の精製および分離は、当該技術分野で公知の標準的な技術により行うことができる。

光学異性体は、従来法に従って、例えば、光学活性の酸もしくは塩基を用いたジアステレオマー塩の形成または共有結合性ジアステレオマーの形成によって、ラセミ混合物を分割することによって得ることができる。適切な酸の例は、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジトルオイル酒石酸およびカンファースルホン酸である。ジアステレオマーの混合物は、それらの物理的および／または化学的な相違に基づいて、当該技術分野で公知の方法により、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶により、それらの個々のジアステレオマーへと分離することができる。次に、光学活性の塩基または酸を、分離されたジアステレオマー塩から遊離させる。光学異性体の分離のための異なる方法には、エナンチオマーの分離を最大にするように至適に選択された、従来の誘導体化を行うまたは行わないキラルクロマトグラフィー（例えば、キラルHPLCカラム）の使用が関与する。好適なキラルHPLCカラムは、Diacelにより製造されており、例えば、特にChiracel ODおよびChiracel OJであり、いずれも日常的に選択可能である。誘導体化を行うまたは行わない酵素分離もまた有用である。本発明の光学活性化合物も同様に、光学活性出発物質を使用するキラル合成により得ることができる。

10

【0030】

互いに異なる種類の異性体を制限するには、IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976)を参照する。

【0031】

本発明は、全ての好適な本発明の化合物の同位体型を含む。本発明の化合物の同位体型は、少なくとも1個の原子が、同一の原子番号を有するが天然で通常または支配的に認められる原子質量とは異なる原子質量を有する原子によって置き換わっている化合物と定義される。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の同位体、例えばそれぞれ ^2H （重水素）、 ^3H （三重水素）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{129}I および ^{131}I などがある。本発明の化合物のある種の同位体型、例えば ^3H または ^{14}C などの1以上の放射活性同位体が組み込まれたものは、医薬および／または基質の組織分布試験に有用である。トリチウム化した同位体および炭素-14、すなわち ^{14}C 同位体が、製造および検出が容易であることから特に好ましい。さらに、重水素などの同位体による置換によって、より大きな代謝安定性によって得られる一定の治療上の利点、例えばイン・ビボ半減期の延長または必要な用量の低減を得ることができることから、一部環境においては好ましいものであり得る。本発明の化合物の同位体型は、当業者に公知の従来の手順、例えば、例示の方法、または好適な試薬の適切な同位体型を用いる以下に記載の実施例に記載の製造によって製造することができる。

20

30

【0032】

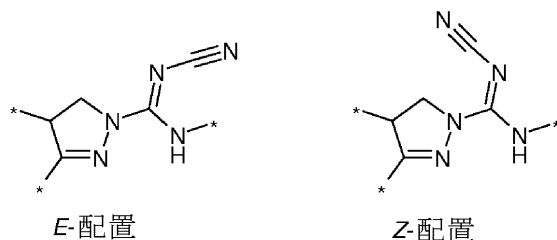
本発明は、単一の立体異性体としての、または任意の比率の前記立体異性体の任意の混合物としての、本発明の化合物の全ての可能な立体異性体を包含する。本発明の化合物の単一の立体異性体、例えば単一のエナンチオマーまたは単一のジアステレオマーの単離は、いずれか好適な最新の方法、例えばクロマトグラフィー、特にキラルクロマトグラフィーなどにより達成することができる。

40

【0033】

シアノグアニジン部分は、形式的にE配置またはZ配置を取り得る。

【化 3】



【0034】

妥当な温度で、その二つの異性体は高速平衡で存在し、N, N, N', N' -テトラメチルシアノグアニジン類について同様に記載されているように、分析的にまたは分取的に区別することはできないと仮定される (C. Gordon McCarty and Donald M. Wieland: Syn-Anti Isomerization Involving the N-Cyanoimino Group; Tetrahedron Letters No. 22, PP. 1787-1790, 1969)。従って、本明細書で使用されるシアノグアニジンのいずれの表示も、両方の異性体を表す。

10

【0035】

さらに、本発明の化合物は、互変異体として存在し得る。例えば、ヘテロアリアル基としてピラゾール部分を含む本発明の化合物は、例えば、1H互変異体として、または2H互変異体として、または任意の量の二つの互変異体の混合物としても存在することができ、または例えばトリアゾール部分は、1H互変異体、2H互変異体もしくは4H互変異体、または任意の量の前記1H、2Hおよび4H互変異体の混合物として存在することができる。すなわち下記の通りである。

20

【化 4】



30

【0036】

本発明は、単一の互変異体としての、または任意の比率の前記互変異体の任意の混合物としての、本発明の化合物の全ての可能な互変異体を包含する。

【0037】

さらに、本発明の化合物は、N-オキシドとして存在することができ、これは、本発明の化合物の少なくとも1個の窒素が酸化されているものと定義される。本発明は全てのそのような可能なN-オキシドを包含する。

【0038】

本発明はまた、本明細書中に開示の化合物の有用な形態、例えば代謝物、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、塩、特に医薬として許容される塩、および共沈殿物などに関する。

40

【0039】

本発明の化合物は、水和物として、または溶媒和物として存在することができ、その場合に本発明の化合物は、極性溶媒、特に水、メタノールまたはエタノールを、例えば化合物の結晶格子の構成要素として含有する。極性溶媒、特に水の量は、化学量論比で存在しても非化学量論比で存在してもよい。化学量論的溶媒和物、例えば水和物の場合、それぞれヘミー、(セミー)、モノー、セスキー、ジー、トリー、テトラー、ペンターなどの溶媒和物または水和物が可能である。本発明は、全てのそのような水和物または溶媒和物を包含する。

【0040】

50

さらに、本発明の化合物は、遊離形態で、例えば遊離塩基として、もしくは遊離酸として、もしくは両性イオンとして存在することができ、または塩の形態で存在することができる。前記塩は、薬学において慣例的に用いられる任意の塩であり、有機または無機の付加塩のいずれであってもよく、特に任意の医薬として許容される有機もしくは無機の付加塩であることができる。

【0041】

「医薬として許容される塩」という用語は、本発明の化合物の比較的無毒性の無機または有機の酸付加塩を指す。例えば、S. M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19を参照する。

10

【0042】

本発明の化合物の好適な医薬として許容される塩は、例えば、例えば十分に塩基性である窒素原子を鎖中または環中に有する本発明の化合物の酸付加塩であることができ、例えば無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、重硫酸、リン酸もしくは硝酸などとの酸付加塩、または有機酸、例えばギ酸、酢酸、アセト酢酸、ピルビン酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、酪酸、ヘキサノ酸、ヘプタン酸、ウンデカン酸、ラウリン酸、安息香酸、サリチル酸、2-(4-ヒドロキシベンゾイル)-安息香酸、樟脳酸、ケイ皮酸、シクロペンタンプロピオン酸、ジグルコン酸、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、パモ酸、ペクチニン酸、過硫酸、3-フェニルプロピオン酸、ピクリン酸、ピバル酸、2-ヒドロキシ-エタンスルホネート、イタコン酸、スルファミン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ドデシル硫酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パラートルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、ナフタリンジスルホン酸、カンファースルホン酸、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、乳酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、アジピン酸、アルギン酸、マレイン酸、フマル酸、D-グルコン酸、マンデル酸、アスコルビン酸、グルコヘプタン酸、グリセロリン酸、アスパラギン酸、スルホサリチル酸、ヘミ硫酸またはチオシアン酸などとの酸付加塩などである。

20

【0043】

さらに、十分に酸性である本発明の化合物の別の好適な医薬として許容される塩は、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩またはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩またはマグネシウム塩、アンモニウム塩または生理的に許容されるカチオンを与える有機塩基との塩、例えばN-メチル-グルカミン、ジメチル-グルカミン、エチル-グルカミン、リジン、ジシクロヘキシルアミン、1, 6-ヘキサジアミン、エタノールアミン、グルコサミン、サルコシン、セリノール、トリス-ヒドロキシ-メチル-アミノメタン、アミノプロパンジオール、sovak塩基、1-アミノ-2, 3, 4-ブタントリオールとの塩である。さらに、塩基性窒素含有基は、低級アルキルハライド、例えば塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、プロピルおよびブチルなど；ジアルキルスルフェート、例えばジメチルスルフェート、ジエチルスルフェートおよびジブチルスルフェート；およびジアミルスルフェート、長鎖ハライド、例えば塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルなど、アラルキルハライド、例えば臭化ベンジルおよび臭化フェネチルなどのような薬剤で四級化することができる。

30

40

【0044】

当業者であれば、さらに、特許請求の範囲に記載されている化合物の酸付加塩は、多数の公知の方法のいずれかを介して、本化合物と適切な無機酸または有機酸との反応により製造可能であることは理解するものである。あるいは、本発明の酸性化合物のアルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩は、各種公知の方法を介して、本発明の化合物を適切な塩基と反応させることにより製造される。

【0045】

本発明は、単一の塩としての、または任意の比率の前記塩の任意の混合物としての、本発明の化合物の全ての可能な塩を包含する。

50

10

20

30

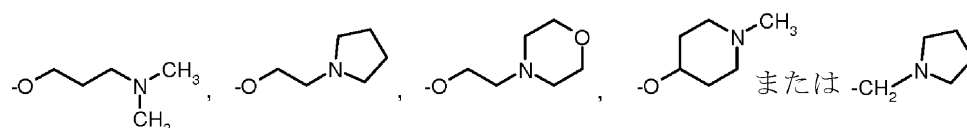
40

50

50

50

50



50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

別の実施形態において本発明は、
r が 0 または 1 を表す、上記一般式 (I) の化合物に関するものである。

【0070】

別の実施形態において本発明は、
r が 0 を表す、上記一般式 (I) の化合物に関するものである。

【0071】

別の実施形態において本発明は、
r が 1 を表す、上記一般式 (I) の化合物に関するものである。

【0072】

好ましい実施形態において本発明は、

R^1 が $-CH_2-OH$ 、 $-CH(OH)-CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2-OH$ 、 $-CH_2-NH_2$ 、 $-CH(CH_3)-NH_2$ 、 $-CH_2-CH_2-NH_2$ または $-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$ から選択される基を表す、上記一般式 (I) の化合物に関するものである。

【0073】

特に興味深いものは、次の一般式 (I) の化合物：

$-(2S)-N-[1-\{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]$ カルバミミドイル $\}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-2-ヒドロキシプロパンアミド$ (ジアステレオマーの 1 : 1 混合物) ；

$-Rac-N-[1-\{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]$ カルバミミドイル $\}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド$ ；

$-Rac-N-[1-\{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]$ カルバミミドイル $\}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチルグリシンアミド$ ；

$-Rac-N-[1-\{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]$ カルバミミドイル $\}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド$ ；

$-N-[1-\{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]$ カルバミミドイル $\}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド$ 異性体 1 ；

$-N-[1-\{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]$ カルバミミドイル $\}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド$ 異性体 2 ；

$-Rac-N-[1-\{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]$ カルバミミドイル $\}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド$ ；

$-N-[1-\{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]$ カルバミミドイル $\}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド$ 異性体 1 ；

$-N-[1-\{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]$ カルバミミドイル $\}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド$ 異性体 2 ；

$-Rac-N-[1-\{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]$ カルバミミドイル $\}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-β-アラニンアミド$ ；

$-N-[1-\{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]$ カルバミミドイル $\}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-D-アラニンアミド$ (ジアステレオマーの 1 : 1 混合物) ；

10

20

30

40

50

－N－[1－{N'－シアノ－N－[3－(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]－N-エチル-D-アラニンアミド異性体1；

－N－[1－{N'－シアノ－N－[3－(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]－N-エチル-D-アラニンアミド異性体2；

－(2S)－N－[1－{N'－シアノ－N－[3－(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]－N-エチル-2-ヒドロキシプロパンアミド(ジアステレオマーの1:1混合物)；

－(2R)－N－[1－{N'－シアノ－N－[3－(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]－N-エチル-2-ヒドロキシプロパンアミド(ジアステレオマーの1:1混合物)；

－Rac－4-アミノ－N－[1－{N'－シアノ－N－[3－(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]－N-エチルブタンアミド；

－4-アミノ－N－[1－{N'－シアノ－N－[3－(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]－N-エチルブタンアミド異性体1；

－4-アミノ－N－[1－{N'－シアノ－N－[3－(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]－N-エチルブタンアミド異性体2；

－Rac－N－[1－{N－[4-クロロ-3－(ジフルオロメトキシ)フェニル]－N'－シアノカルバミミドイル}－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]－N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド；

－N－[1－{N－[4-クロロ-3－(ジフルオロメトキシ)フェニル]－N'－シアノカルバミミドイル}－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]－N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体1；

－N－[1－{N－[4-クロロ-3－(ジフルオロメトキシ)フェニル]－N'－シアノカルバミミドイル}－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]－N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体2；

－Rac－N－[1－{N'－シアノ－N－[2-フルオロ-3－(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]－N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド；

－N－[1－{N'－シアノ－N－[2-フルオロ-3－(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]－N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体1；

－N－[1－{N'－シアノ－N－[2-フルオロ-3－(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]－N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体2；

－Rac－N－[1－{N'－シアノ－N－[3－(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]－N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド；

－N－[1－{N'－シアノ－N－[3－(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]－N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体1；

－N－[1－{N'－シアノ－N－[3－(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}－3－(3,4-ジクロロフェニル)－4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]－N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体2；

10

20

30

40

50

50

ピラゾール-4-イル] -N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体2;
 -Rac-N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド;
 -N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体1;
 -N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体2;
 -Rac-N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル]カルバミミドイル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド;
 -Rac-N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル]カルバミミドイル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド;
 -Rac-N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェニル]カルバミミドイル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド;
 -N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェニル]カルバミミドイル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体1;
 -N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェニル]カルバミミドイル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体2;
 -Rac-N-[1-{N'-シアノ-N-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド;
 -N-[1-{N'-シアノ-N-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体1;
 -N-[1-{N'-シアノ-N-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体2;
 -Rac-N-[1-{N'-シアノ-N-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド;
 -Rac-N-[1-{N'-シアノ-N-[2-(ピロリジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド;
 -N-[1-{N'-シアノ-N-[2-(ピロリジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体1;
 -N-[1-{N'-シアノ-N-[2-(ピロリジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体2;
 -Rac-N-[1-{N'-シアノ-N-[2-(トリフルオロメトキシ)-5-(

10

20

30

40

50

トリフルオロメチル) フェニル] カルバミミドイル} - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] - N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド;

- R a c - N - [1 - (N' - シアノ - N - {5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - [3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ] フェニル} - カルバミミドイル) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] - N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド;

- R a c - N - [1 - (N' - シアノ - N - {2 - [2 - (ピロリジン-1-イル) エトキシ] - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル} カルバミミドイル) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] - N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド;

- R a c - N - [1 - (N' - シアノ - N - {2 - [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル} - カルバミミドイル) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] - N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド;

- R a c - N - [1 - (N' - シアノ - N - {2 - [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル} - カルバミミドイル) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] - N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド;

- R a c - N - [3 - (4-クロロ-3-メチルフェニル) - 1 - {N' - シアノ - N - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - カルバミミドイル} - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] - N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド;

- N - [3 - (4-クロロ-3-メチルフェニル) - 1 - {N' - シアノ - N - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル} - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] - N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体 1;

- N - [3 - (4-クロロ-3-メチルフェニル) - 1 - {N' - シアノ - N - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル} - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] - N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体 2;

- N - [3 - (4-クロロ-3-メチルフェニル) - 1 - {N' - シアノ - N - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル} - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] - N-エチル-L-アラニンアミド (ジアステレオマーの 1:1 混合物);

- N - [3 - (4-クロロ-3-メチルフェニル) - 1 - {N' - シアノ - N - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル} - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] - N-エチル-L-アラニンアミド異性体 1;

- N - [3 - (4-クロロ-3-メチルフェニル) - 1 - {N' - シアノ - N - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル} - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] - N-エチル-L-アラニンアミド異性体 2、および

- R a c - N - [3 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 1 - {N' - シアノ - N - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - カルバミミドイル} - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] - N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド;

ならびにそれらの多形体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、E/Z 異性体、互変異体、溶媒和物、生理的に許容される塩およびこれらの塩の溶媒和物である。

【0074】

特に興味深いものは、次の一般式 (I) の化合物:

- (2S) - N - [1 - {N' - シアノ - N - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル} - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] - 2-ヒドロキシプロパンアミド (ジアステレオマーの 1:1 混合物);

- R a c - N - [1 - {N' - シアノ - N - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル]

10

20

30

40

50

- カルバミミドイル} - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] - 2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド;
- R a c - N - [1 - {N' - シアノ - N - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル]カルバミミドイル} - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] - N-エチルグリシンアミド;
- R a c - N - [1 - {N' - シアノ - N - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル]カルバミミドイル} - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] - N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド;
- N - [1 - {N' - シアノ - N - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル]カルバミミドイル} - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] - N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体 1;
- N - [1 - {N' - シアノ - N - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル]カルバミミドイル} - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] - N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体 2;
- R a c - N - [1 - {N' - シアノ - N - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル]カルバミミドイル} - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] - 2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド;
- N - [1 - {N' - シアノ - N - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル]カルバミミドイル} - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] - 2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド異性体 1;
- N - [1 - {N' - シアノ - N - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル]カルバミミドイル} - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] - 2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド異性体 2;
- R a c - N - [1 - {N' - シアノ - N - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル]カルバミミドイル} - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] - N-エチル-β-アラニンアミド;
- N - [1 - {N' - シアノ - N - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル]カルバミミドイル} - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] - N-エチル-D-アラニンアミド (ジアステレオマーの 1 : 1 混合物);
- N - [1 - {N' - シアノ - N - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル]カルバミミドイル} - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] - N-エチル-D-アラニンアミド異性体 1;
- N - [1 - {N' - シアノ - N - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル]カルバミミドイル} - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] - N-エチル-D-アラニンアミド異性体 2;
- (2S) - N - [1 - {N' - シアノ - N - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル]カルバミミドイル} - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] - N-エチル-2-ヒドロキシプロパンアミド (ジアステレオマーの 1 : 1 混合物);
- (2R) - N - [1 - {N' - シアノ - N - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル]カルバミミドイル} - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] - N-エチル-2-ヒドロキシプロパンアミド (ジアステレオマーの 1 : 1 混合物);
- R a c - 4-アミノ-N - [1 - {N' - シアノ - N - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル]カルバミミドイル} - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] - N-エチルブタンアミド;
- 4-アミノ-N - [1 - {N' - シアノ - N - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル]カルバミミドイル} - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] - N-エチルブタンアミド異性体 1;
- 4-アミノ-N - [1 - {N' - シアノ - N - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル]カルバミミドイル} - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] - N-エチルブタンアミド異性体 2;

$\text{—N—[1—(N'—シアノ—N—\{3—[2—(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル\}カルバミミドイル)—3—(3,4—ジクロロフェニル)—4,5—ジヒドロ—1H—ピラゾール—4—イル]—N—エチル—2—ヒドロキシアセトアミド異性体2}$

50

50

H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体1；
 -N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1
 H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体2；
 -Rac-N-[1-{N'-シアノ-N-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジ
 ヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド；
 -N-[1-{N'-シアノ-N-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-
 1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体1；
 -N-[1-{N'-シアノ-N-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-
 1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体2；
 -Rac-N-[1-{N'-シアノ-N-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジ
 ヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド；
 -Rac-N-[1-{N'-シアノ-N-[2-(ピロリジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフ
 エニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロ
 キシアセトアミド；
 -N-[1-{N'-シアノ-N-[2-(ピロリジン-1-イルメチル)-5-(トリ
 フルオロメチル)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)
 -4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセ
 トアミド異性体1；
 -N-[1-{N'-シアノ-N-[2-(ピロリジン-1-イルメチル)-5-(トリ
 フルオロメチル)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)
 -4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセ
 トアミド異性体2；
 -Rac-N-[1-{N'-シアノ-N-[2-(トリフルオロメトキシ)-5-(
 トリフルオロメチル)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル
)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシア
 セトアミド；
 -Rac-N-[1-(N'-シアノ-N-{5-(ジフルオロメトキシ)-2-[3
 -(ジメチルアミノ)プロポキシ]フェニル}-カルバミミドイル)-3-(3,4-ジ
 クロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2
 -ヒドロキシアセトアミド；
 -Rac-N-[1-(N'-シアノ-N-{2-[2-(ピロリジン-1-イル)エ
 トキシ]-5-(トリフルオロメチル)フェニル}カルバミミドイル)-3-(3,4-
 ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-
 2-ヒドロキシアセトアミド；
 -Rac-N-[1-(N'-シアノ-N-{2-[(1-メチルピペリジン-4-イ
 ル)オキシ]-5-(トリフルオロメチル)フェニル}-カルバミミドイル)-3-(3
 ,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エ
 チル-2-ヒドロキシアセトアミド；
 -Rac-N-[1-(N'-シアノ-N-{2-[(1-メチルピペリジン-4-イ
 ル)オキシ]-5-(トリフルオロメチル)フェニル}-カルバミミドイル)-3-(3
 ,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エ
 チル-2-ヒドロキシアセトアミド；
 -Rac-N-[3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1-{N'-シアノ-N
 -[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-カルバミミドイル}-4,5-ジヒドロ-

10

20

30

40

50

1 H-ピラゾール-4-イル] -N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド ;
 -N-[3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-4, 5-ジヒドロ-1 H-ピラゾール-4-イル] -N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体 1 ;
 -N-[3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-4, 5-ジヒドロ-1 H-ピラゾール-4-イル] -N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体 2 ;
 -N-[3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-4, 5-ジヒドロ-1 H-ピラゾール-4-イル] -N-エチル-L-アラニンアミド (ジアステレオマーの 1 : 1 混合物) ;
 -N-[3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-4, 5-ジヒドロ-1 H-ピラゾール-4-イル] -N-エチル-L-アラニンアミド異性体 1 ;
 -N-[3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-4, 5-ジヒドロ-1 H-ピラゾール-4-イル] -N-エチル-L-アラニンアミド異性体 2 ;
 -Rac-N-[3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-{N'-シアノ-N-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-カルバミミドイル}-4, 5-ジヒドロ-1 H-ピラゾール-4-イル] -N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド ;
 -Rac-N-[3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-4, 5-ジヒドロ-1 H-ピラゾール-4-イル] -N-エチル-N²-メチルグリシンアミド ;
 -N-[3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-4, 5-ジヒドロ-1 H-ピラゾール-4-イル] -N-エチル-N²-メチルグリシンアミド異性体 1 ;
 -N-[3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-4, 5-ジヒドロ-1 H-ピラゾール-4-イル] -N-エチル-N²-メチルグリシンアミド異性体 2 ;
 -N-[3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-4, 5-ジヒドロ-1 H-ピラゾール-4-イル] -N-エチル-N²-メチル-D-アラニンアミド ;
 -Rac-N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1 H-ピラゾール-4-イル] -3-メチル-D-イソバリンアミド ;
 -N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1 H-ピラゾール-4-イル] -3-メチル-D-イソバリンアミド異性体 1 ;
 -N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1 H-ピラゾール-4-イル] -3-メチル-D-イソバリンアミド異性体 2 ;
 -N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1 H-ピラゾール-4-イル] -N-エチル-D-ロイシンアミド ;
 -N-[1-{N'-シアノ-N-[2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1 H-ピラゾール-4-イル] -N-エチル-D-バリンアミド、および
 -N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1 H-ピラゾール-4-イル] -N-エチル-D-バリンアミド

10

20

30

40

50

ならびにそれらの多形体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、E/Z異性体、互変異体、溶媒和物、生理的に許容される塩およびこれらの塩の溶媒和物である。

【0075】

一般式(I)の化合物を、過剰増殖性障害、特別には癌、それぞれ腫瘍障害での予防処置および治療処置に用いることができる。

【0076】

一般式(I)の化合物は、良性過形成、アテローム性動脈硬化障害、敗血症、自己免疫疾患、血管障害、ウィルス感染、神経変性障害、炎症障害、アテローム性動脈硬化障害および男性避妊においてSMYD2阻害剤として用いることができる。

【0077】

本発明はさらに、一般式(I)の化合物を含む医薬品の製造に関するものである。当該医薬品は、ヒトまたは別の哺乳動物で予防的におよび治療的に用いることができる。

【0078】

本発明はさらに、本発明による化合物のプロドラッグも含む。この場合の「プロドラッグ」という用語は、生理的に活性もしくは不活性であることができるが、身体での滞留時間中に本発明による化合物に変換される(例えば、代謝的または加水分解的に)化合物を指す。

【0079】

本発明による化合物は、全身のおよび／または局所的に作用し得る。それに関して、それらは、好適な方法で、例えば、経口、非経口、経肺、経鼻、舌下、舌上(lingually)、口腔、直腸、皮膚、経皮、結膜、眼球に、またはインプラントもしくはステントとして投与することができる。

【0080】

これらの投与経路において、本発明による化合物は好適な投与形態で投与することができる。

【0081】

経口投与に好適なのは、先行技術によって作用する投与形態であり、それは、迅速および／または改変された形で、本発明による化合物を放出し、本発明による化合物を結晶形態および／または非晶質形態および／または溶解形態で含むものであり、例えば、錠剤(非コート錠またはコート錠、例えば本発明による化合物の放出を制御する腸溶性、遅延溶解性または不溶性の被膜でコーティングされたもの)、フィルム／凍結乾燥物、カプセル(例えば、硬ゼラチンカプセルまたは軟ゼラチンカプセル)、糖衣錠、粒剤、ペレット、粉剤、乳濁液、懸濁液、エアロゾルまたは液剤である。

【0082】

非経口投与は、吸収段階の回避(例えば静脈、動脈、心臓内、髄腔内または腰静脈投与)によるか、吸収の関与(例えば、筋肉、皮下、皮内、経皮または腹腔内経路)によって行い得る。非経口投与の場合、好適な投与形態は、特には、液剤、懸濁液、乳濁液、凍結乾燥品または無菌粉剤の形態での注射用および注入用製剤である。

【0083】

他の投与経路に好適なものは、例えば、吸入用の医薬形態(特には、粉末吸入剤、ネブライザー)、点鼻剤、点鼻液、鼻噴霧剤;舌上、舌下または口腔投与される錠剤、フィルム／ウェハまたはカプセル、坐剤、耳もしくは眼用製剤、腔カプセル、水系懸濁液(ローション、振盪ローション)、凍結懸濁液、軟膏、クリーム、経皮治療システム(例えば貼付剤)、ミルク、ペースト、泡剤、散粉粉体、インプラントまたはステントである。

【0084】

本発明による化合物は、言及した投与形態に変換することができる。これは、自体既知の方法で、不活性で無毒性の医薬として許容される補助剤と混合することによって行うことができる。これらの補助剤には、特には、担体(例えば、微結晶セルロース、ラクトース、マンニトール)、溶媒(例えば、液体ポリエチレングリコール類)、乳化剤および分散剤または湿展剤(例えば、ドデシル硫酸ナトリウム、ポリオキシソルビタンオレエート

10

20

30

40

50

）、結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン）、合成および天然ポリマー（例えば、アルブミン）、安定剤（例えば、抗酸化剤、例えばアスコルビン酸）、着色剤（例えば、無機顔料、例えば酸化鉄）および味覚矯正薬および／または臭気矯正薬などがある。

【0085】

本発明はさらに、通常は1以上の不活性・無毒性の医薬として好適な補助剤とともに本発明による化合物を含む医薬品、ならびに言及した目的のためのそれらの使用を提供する。

【0086】

医薬製品を提供するための本発明による化合物の製剤は、自体公知の方法で、製薬技術において一般的な賦形剤とともに活性化合物を、所望の投与形態に変換することで行う。

10

【0087】

使用される補助剤は、例えば担体物質、充填剤、崩壊剤、結合剤、保湿剤、流動促進剤、吸収剤および吸着剤、希釈剤、溶媒、共溶媒、乳化剤、可溶化剤、マスキング香料、着色剤、保存剤、安定剤、湿展剤、浸透圧を変えるための塩類または緩衝剤がある。この関係で、参照すべき文献としては、Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980)がある。

【0088】

医薬製剤は、

固体形態で、例えば錠剤、コート錠、丸薬、坐剤、カプセル、経皮システムとして、または

20

半固体形態で、例えば軟膏、クリーム、ゲル、坐剤、乳濁液として、または

液体形態で、例えば液剤、チンキ剤、懸濁液または乳濁液であることができる。

【0089】

本発明の文脈での補助剤は、例えば塩、糖類（単糖類、二糖類、三糖類、オリゴ糖類および／または多糖類）、タンパク質、アミノ酸、ペプチド類、脂肪、ロウ類、オイル類、炭化水素およびその誘導体であることができ、それら補助剤は、天然起源のものであっても良く、または合成もしくは部分合成手段によって得ても良い。

【0090】

経口または経口投与に好適なものは、特に錠剤、コート錠、カプセル、丸薬、粉剤、粒剤、トローチ、懸濁液、乳濁液または液剤である。

30

【0091】

非経口投与に好適なものは、特に懸濁液、乳濁液および特別には液剤である。

【0092】

用量および投与

過増殖性障害および血管形成障害の治療もしくは予防に有用な化合物を評価することが知られる標準的実験技術に基づき、標準的毒性試験によっておよび哺乳動物における確認した状態の治療の決定のための標準的薬理アッセイによって、およびこれらの結果とこれらの状態を治療するのに使用される既知の医薬の結果の比較によって、本発明の化合物の有効用量を各所望の適応症の治療のために容易に決定できる。これら状態の一つの治療で投与すべき有効成分の量は、用いられる特定の化合物および用量単位、投与形態、治療期間、治療される患者の年齢および性別および治療される状態の性質および程度などを考慮して、広範囲で変動し得る。

40

【0093】

投与される有効成分の総量は、一般的に約0.001mg/kgから約200mg/kg体重/日、好ましくは約0.01mg/kgから約20mg/kg/日の範囲である。臨床的に有用な投与スケジュールは、1日1から3回の投与から4週間毎に1回の投与の範囲である。さらに、患者が一定期間薬物を投与されない「休薬日」が、薬理効果と耐容性の全体的バランスのために有益であり得る。単位用量は約0.5mgから約1500mgの有効成分を含み、1日1回以上または1日1回未満投与し得る。静脈注射、筋肉注射

50

、皮下注射および非経口注射および点滴法などの注射による投与のための平均1日用量は、好ましくは0.01から200mg/kg総体重である。平均1日直腸投与法は、好ましくは0.01から200mg/kg総体重である。平均1日膣投与法は、好ましくは0.01から200mg/kg総体重である。平均1日局所投与法は、好ましくは1日1から4回投与で0.1から200mgである。経皮濃度は、好ましくは0.01から200mg/kgの1日用量を維持するのに必要なものである。平均1日吸入投与法は、好ましくは0.01から100mg/kg総体重である。

【0094】

当然のことながら、各患者についての特定の開始および連続投与法は、担当診断医によって決定される状態の性質および重度、用いる特定の化合物の活性、患者の年齢および全身状態、投与時間、投与経路、薬物排泄速度、薬物併用などに従って変わる。所望の処置方法および本発明の化合物またはその医薬として許容される塩またはエステルまたは組成物の投与回数は、従来の治療試験を使用して当業者が決定できる。

【0095】

本発明はさらに、本発明による化合物の使用に関するものである。

【0096】

本発明による化合物は、ヒト障害、特に腫瘍障害の予防および治療に用いることができる。

【0097】

本発明による化合物は、特に、細胞増殖および／または細胞分裂を阻害または低下させ、および／またはアポトーシスを誘発するのに用いることができる。

【0098】

本発明による化合物は、特に、例えば

- －乾癬、
- －ケロイドおよび他の皮膚過形成、
- －良性前立腺肥大症（BPH）、
- －固形腫瘍および
- －血液系腫瘍

などの過剰増殖性障害の治療に好適である。

【0099】

本発明に従って処置できる固形腫瘍は、例えば、乳房、気道、脳、生殖臓器、消化管、尿生殖路、眼球、肝臓、皮膚、頭部および頸部、甲状腺、副甲状腺、骨および結合組織の腫瘍、ならびにこれらの腫瘍の転移である。

【0100】

処置できる血液腫瘍は、例えば、

- －多発性骨髄腫、
- －リンパ腫または
- －白血病

である。

【0101】

処置できる乳癌は、例えば

- －陽性ホルモン受容体状態の乳癌、
- －陰性ホルモン受容体状態の乳癌、
- －Her-2陽性乳癌、
- －ホルモン受容体およびHer-2陰性乳癌、
- －BRCA関連乳癌
- －炎症性乳癌

である。

【0102】

処置できる気道の腫瘍は、例えば

10

20

30

40

50

- －非小細胞気管支癌、例えば扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌および
- －小細胞気管支癌

である。

【0103】

処置できる脳の腫瘍は、例えば

- －神経膠腫、
- －膠芽細胞腫、
- －星状細胞腫、
- －髄膜腫および
- －髄芽腫

10

である。

【0104】

処置できる雄性生殖器の腫瘍は、例えば

- －前立腺癌、
- －悪性精巣上体腫瘍、
- －悪性精巣腫瘍および
- －陰茎癌

である。

【0105】

処置できる雌性生殖器の腫瘍は、例えば

- －子宮内膜癌、
- －子宮頸癌、
- －卵巣癌、
- －膣癌、
- －外陰部癌

20

である。

【0106】

処置できる消化管の腫瘍は、例えば

- －結腸直腸癌、
- －肛門癌、
- －胃癌、
- －膵臓癌、
- －食道癌、
- －胆嚢癌、
- －小腸の癌、
- －唾液腺癌、
- －神経内分泌腫瘍、
- －胃腸間質腫瘍

30

である。

【0107】

処置できる尿生殖路の腫瘍は、例えば

- －膀胱癌、
- －腎細胞癌、
- －腎盂および下部尿路の癌

40

である。

【0108】

処置できる眼球の腫瘍は、例えば

- －網膜芽腫、
- －眼球内黒色腫

である。

50

【0109】

処置できる肝臓の腫瘍は、例えば
－肝臓細胞癌、
－胆管細胞性腫瘍である。

【0110】

処置できる皮膚の腫瘍は、例えば
－悪性黒色腫、
－基底細胞腫、
－棘細胞癌、
－カポジ肉腫、
－メルケル細胞癌

10

である。

【0111】

処置できる頭部および頸部の腫瘍は、例えば
－喉頭癌、
－咽頭および口腔の癌、
－正中線構造の癌（例えば、NMC, C. A. French, Annu. Rev. Pathol. 2012, 7: 247-265）

である。

20

【0112】

処置できる肉腫は、例えば
－軟組織肉腫、
骨肉腫

である。

【0113】

処置できるリンパ腫は、例えば
－非ホジキンリンパ腫、
－ホジキンリンパ腫、
－皮膚のリンパ腫、
－中枢神経系のリンパ腫、
－AIDS関連リンパ腫

30

である。

【0114】

処置できる白血病は、例えば
－急性骨髄性白血病、
－慢性骨髄性白血病、
－急性リンパ性白血病、
－慢性リンパ性白血病、
－有毛細胞白血病

40

である。

【0115】

有利には本発明による化合物は、白血病、特に急性骨髄性白血病、前立腺癌、特にアンドロゲン受容体陽性前立腺癌、子宮頸癌、乳癌、特にホルモン受容体陰性、ホルモン受容体陽性またはBRCA関連乳癌、膵臓癌、腎臓細胞癌、肝臓細胞癌、悪性黒色腫および他の皮膚腫瘍、非小細胞気管支癌、子宮内膜癌および結腸直腸癌の予防および／または治療に使用することができる。

【0116】

特に有利には、本発明による化合物を、白血病、特に急性骨髄性白血病、前立腺癌、特にアンドロゲン受容体陽性前立腺癌、乳癌、特にエストロゲン受容体α陰性乳癌、悪性黒色腫または多発性骨髄腫の予防および／または治療に使用することができる。

50

【0117】

本発明による化合物は、良性過形成疾患、例えば子宮内膜症、平滑筋腫および良性前立腺肥大症の予防および／または治療に使用することができる。

【0118】

本発明による化合物はまた、男性避妊にも好適である。

【0119】

本発明による化合物はまた、全身炎症疾患、特にLPS誘発内毒素性ショックおよび／または細菌誘発敗血症の予防および／または治療に使用することもできる。

【0120】

本発明による化合物はまた、炎症障害または自己免疫障害、例えば：

－炎症、アレルギーおよび／または増殖プロセス関連の肺障害：あらゆる起源の慢性閉塞性肺障害、特に気管支喘息；各種起源の気管支炎；全ての種類の拘束性肺障害、特にアレルギー性肺炎；全ての種類の肺水腫、特に中毒性肺水腫；サルコイドーシスおよび肉芽腫症、特にバク病、

－リウマチ障害/自己免疫疾患/炎症、アレルギーもしくは増殖プロセス関連の関節障害：全ての種類のリウマチ障害、特に関節リウマチ、急性リウマチ熱、リウマチ性多発性筋痛；反応性関節炎；他の起源の炎症性軟部組織異常；変性性関節障害（関節症）関連の関節炎症状；外傷性関節炎；あらゆる起源の膠原病、例えば全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、スティル症候群、フェルティ症候群、

－炎症または増殖プロセス関連のアレルギー：全ての種類のアレルギー反応、例えば血管性浮腫、花粉症、虫刺され、医薬、血液誘導体、造影剤などに対するアレルギー反応、アナフィラキシーショック、蕁麻疹、接触性皮膚炎

－血管炎症（血管炎）：結節性汎動脈炎、側頭動脈炎、結節性紅斑、

－炎症、アレルギーまたは増殖プロセス関連の皮膚障害：アトピー性皮膚炎；乾癬；毛孔性紅色糠疹；各種病毒、例えば放射線、化学薬品、火傷などによって誘発される紅斑性障害；水疱症；苔癬様障害；掻痒症；脂漏性湿疹；酒さ；尋常性天疱瘡；多形滲出性紅斑；龟头炎；外陰炎；円形脱毛症などの脱毛；皮膚T細胞性リンパ腫、

－炎症、アレルギーまたは増殖プロセス関連の腎臓障害：ネフローゼ症候群；全てのネフリティド（nephritides）、

－炎症、アレルギーまたは増殖プロセス関連の肝臓障害：急性肝細胞壊死；各種起源の急性肝炎、例えばウィルス性、中毒性、薬剤誘発の肝炎；慢性劇症肝炎および／または慢性間欠性肝炎、

－炎症、アレルギーまたは増殖プロセス関連の消化管障害：限局性腸炎（クローン病）；潰瘍性大腸炎；胃炎；逆流性食道炎；他の起源の胃腸炎（gastroenteritis）、例えば常在スプルー、

－炎症、アレルギーまたは増殖プロセス関連の直腸障害：肛門湿疹；亀裂；痔核；特発性（idiopathic）直腸炎、

－炎症、アレルギーまたは増殖プロセス関連の眼球障害：アレルギー性角膜炎、ブドウ膜炎、虹彩炎；結膜炎；眼瞼炎；視神経炎；クロリオディティス（chlorioditis）；交感性眼炎

－炎症、アレルギーまたは増殖プロセス関連の耳－鼻－喉障害：アレルギー性鼻炎、花粉症；例えば接触湿疹、感染などによって生じる外耳炎、；中耳炎

－炎症、アレルギーまたは増殖プロセス関連の神経障害：脳浮腫、特に腫瘍誘発脳浮腫；多発性硬化症；急性脳脊髄炎；髄膜炎；各種種類の痙攣、例えばウェスト症候群、

－炎症、アレルギーまたは増殖プロセス関連の血液障害：後天性溶血性貧血；特発性血小板減少症、

－炎症、アレルギーまたは増殖プロセス関連の腫瘍障害：急性リンパ性白血病；悪性リンパ腫；リンパ肉芽腫症；リンパ肉腫；乳癌、気管支癌および前立腺癌の場合の広範囲の転移、

10

20

30

40

50

－炎症、アレルギーまたは増殖プロセス関連の内分泌障害：内分泌性眼窩疾患；甲状腺クリーゼ；ド・ケルバン甲状腺炎；橋本甲状腺炎；バセドー氏病、

－臓器および組織移植、移植片対宿主病、

－重度のショック、例えばアナフィラキシーショック、全身性炎症反応症候群（SIR S）、

－先天性原発性副腎不全、例えば先天性副腎性器症候群；後天性原発性副腎不全、例えばアジソン病、自己免疫性副腎炎、感染後腫瘍、転移など；先天性続発性副腎不全、例えば先天性下垂体機能不全；後天性続発性副腎不全、例えば感染後腫瘍などの場合の補充療法、

－炎症、アレルギーまたは増殖プロセス関連の嘔吐、例えば細胞増殖抑制剤誘発の嘔吐における5-HT₃拮抗薬との組み合わせ、

－炎症起源の疼痛、例えば腰痛
の予防および／または治療にも好適である。

【0121】

本発明の化合物は1以上の活性化合物と組み合わせることができる。

【0122】

本発明の化合物と組み合わせることができる化合物は、例えば次のものであることができる。

【0123】

本発明による化合物は、ウィルス障害、例えばパピローマウィルス、ヘルペスウィルス、エプスタイン・バー・ウィルス、B型肝炎もしくはC型肝炎ウィルスおよびヒト免疫不全症ウィルスによって生じる感染、例えばHIV関連腎疾患の治療にも好適である。

【0124】

本発明の化合物は、筋ジストロフィー、例えばファジオスカプロ（fazio skapu lo）ヒト筋ジストロフィーの治療にも好適である。

【0125】

本発明による化合物は、アテローム性動脈硬化症、異脂肪血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、末梢血管障害、心血管障害、狭心症、虚血、卒中、心臓の機能不全、心筋梗塞、血管形成術再狭窄、高血圧、血栓症、肥満症、内毒血症の治療にも好適である。

【0126】

本発明による化合物は、神経変性疾患、例えば多発性硬化症、アルツハイマー病およびパーキンソン病の治療にも好適である。

【0127】

これらの障害は、ヒトにおいては良く特性が明らかになっているが、他の哺乳動物でも存在する。

【0128】

本願はさらに、特に腫瘍障害の予防および／または治療のための医薬品として使用される本発明による化合物を提供する。

【0129】

本願はさらに、白血病、特には急性骨髄性白血病、前立腺癌、特にはアンドロゲン受容体陽性前立腺癌、子宮頸癌、乳癌、特にはホルモン受容体陰性、ホルモン受容体陽性またはBRCA関連乳癌、膵臓癌、腎臓細胞癌、肝臓細胞癌、悪性黒色腫および他の皮膚腫瘍、非小細胞気管支癌、子宮内膜癌および結腸直腸癌の予防および／または治療のための本発明による化合物を提供する。

【0130】

本願はさらに、白血病、特には急性骨髄性白血病、前立腺癌、特にはアンドロゲン受容体陽性前立腺癌、乳癌、特にはエストロゲン受容体α陰性乳癌、悪性黒色腫または多発性骨髄腫の予防および／または治療のための本発明による化合物を提供する。

【0131】

本発明はさらに、医薬品製造における本発明による化合物の使用を提供する。

【0132】

本願はさらに、腫瘍障害の予防および／または治療のための医薬品製造における本発明による化合物の使用を提供する。

【0133】

本願はさらに、白血病、特に急性骨髄性白血病、前立腺癌、特にアンドロゲン受容体陽性前立腺癌、子宮頸癌、乳癌、特にホルモン受容体陰性、ホルモン受容体陽性またはBRCA関連乳癌、膵臓癌、腎臓細胞癌、肝臓細胞癌、悪性黒色腫および他の皮膚腫瘍、非小細胞気管支癌、子宮内膜癌および結腸直腸癌の予防および／または治療のための医薬品製造における本発明による化合物の使用を提供する。

10

【0134】

本願はさらに、白血病、特に急性骨髄性白血病、前立腺癌、特にアンドロゲン受容体陽性前立腺癌、乳癌、特にエストロゲン受容体 α 陰性乳癌、悪性黒色腫または多発性骨髄腫の予防および／または治療のための医薬品製造における本発明による化合物の使用を提供する。

【0135】

本願はさらに、腫瘍障害の予防および／または治療のための本発明による化合物の使用を提供する。

【0136】

本願はさらに、白血病、特に急性骨髄性白血病、前立腺癌、特にアンドロゲン受容体陽性前立腺癌、子宮頸癌、乳癌、特にホルモン受容体陰性、ホルモン受容体陽性またはBRCA関連乳癌、膵臓癌、腎臓細胞癌、肝臓細胞癌、悪性黒色腫および他の皮膚腫瘍、非小細胞気管支癌、子宮内膜癌および結腸直腸癌の予防および／または治療のための本発明による化合物の使用を提供する。

20

【0137】

本願はさらに、白血病、特に急性骨髄性白血病、前立腺癌、特にアンドロゲン受容体陽性前立腺癌、乳癌、特にエストロゲン受容体 α 陰性乳癌、悪性黒色腫または多発性骨髄腫の予防および／または治療のための本発明による化合物の使用を提供する。

【0138】

本願はさらに、白血病、特に急性骨髄性白血病、前立腺癌、特にアンドロゲン受容体陽性前立腺癌、子宮頸癌、乳癌、特にホルモン受容体陰性、ホルモン受容体陽性またはBRCA関連乳癌、膵臓癌、腎臓細胞癌、肝臓細胞癌、悪性黒色腫および他の皮膚腫瘍、非小細胞気管支癌、子宮内膜癌および結腸直腸癌の予防および／または治療のための本発明による化合物の一つを含む錠剤の形態での医薬製剤を提供する。

30

【0139】

本願はさらに、白血病、特に急性骨髄性白血病、前立腺癌、特にアンドロゲン受容体陽性前立腺癌、乳癌、特にエストロゲン受容体 α 陰性乳癌、悪性黒色腫または多発性骨髄腫の予防および／または治療のための本発明の化合物の一つを含む錠剤の形態での医薬製剤を提供する。

【0140】

本発明はさらに、単独でまたは1以上のさらなる活性化合物と組み合わせて、1以上の一般式(I)の化合物を含む医薬製剤を含む。

40

【0141】

本発明はさらに、増殖プロセス関連の障害の治療のための本発明による化合物の使用を提供する。

【0142】

本発明はさらに、良性過形成、炎症障害、自己免疫障害、敗血症、ウィルス感染、血管障害および神経変性障害の治療のための本発明による化合物の使用を提供する。

【0143】

本発明による化合物を、それ自体で、または必要に応じて、組合せが望ましくないおよ

50

び許容できない副作用をもたらさない限りにおいて、1以上の他の薬理活性物質と組み合わせる用いることができる。従って、本発明はさらに、特に言及した障害の予防および／または治療のための本発明による化合物および1以上の別の活性化合物を含む医薬品を提供する。

【0144】

本発明における「組み合わせ」という用語は、当業者に公知のように用いられ、固定組み合わせ、非固定組み合わせ、または部品キットとして存在し得る。

【0145】

本発明における「固定組み合わせ」は、当業者に公知のように用いられ、前記第1の有効成分および前記第2の有効成分が1単位用量または単一体と一緒に存在する組み合わせとして定義される。「固定組み合わせ」の一例は、前記第1の有効成分および前記第2の有効成分が、製剤などの同時投与用の混合物中に存在する医薬組成物である。「固定組み合わせ」の別の例は、前記第1の有効成分および前記第2の有効成分が、混合物ではなく一つのユニットで存在する医薬組み合わせである。

【0146】

本発明における非固定組み合わせまたは「部品キット」は、当業者に公知のように用いられ、前記第1の有効成分および前記第2の有効成分が複数ユニット中に存在する組み合わせと定義される。非固定組み合わせまたは部品キットの1例は、前記第1の有効成分および前記第2の有効成分が別個に存在する組み合わせである。非固定組み合わせまたは部品キットの構成成分を、別個に、順次、同時に、同時点で、または時差的に投与することができる。

【0147】

一般式(I)の化合物は、それぞれ、単独で、または1以上の医薬活性化合物と組み合わせる用いることができる。

【0148】

例として挙げることができる組み合わせに好適な活性化合物は、

131I-c h TNT、アバレリックス、アビラテロン、アクラルピシン、アフリベルセプト、アルデスロイキン、アテムツズマブ、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミノグルテチミド、アムルピシン、アムサクリン、アナストロゾール、アルグラビン、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アキシチニブ、アザシチジン、バシリキシマブ、ペロテカン、ベンダムスチン、ベバシズマブ、ベキサロテン、ビカルタミド、ビスアントレン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ボスチニブ、ブレンツキシマブ、ブセレリン、ブスルファン、カバジタキセル、カボザンチニブ-sーリンゴ酸、ホリナートカルシウム、レボホリナートカルシウム、カペシタビン、カルボプラチン、カルフィルゾミブ、カルモフル、カルムスチン、カツマキソマブ、セレコキシブ、セルモロイキン、セディラニブ、セツキシマブ、クロラムブシル、クロルマジノン、クロルメチン、シスプラチン、クラドリビン、クロドロン酸、クロファラビン、コパンリシブ、クリサントスパーゼ、クリゾチニブ、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルベポエチンアルファ、ダサチニブ、ダウノルピシン、デブラフェニブ(debrafenib)、デシタビン、デガレリクス、デニロイキンジフチトクス、デノスマブ、デスロレリン、デクスラゾキサラン塩酸塩、塩化ジブロスピジウム(dibrospidium chloride)、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキシソルピシン、ドキシソルピシン+エストロン、エクリズマブ、エドレコロマブ、エリブチニウム酢酸塩、エルトロンボパグ、エンドスタチン、エノシタビン、エンザルタミド、エピルピシン、エピチオスタノール、エポエチンアルファ、エポエチンベータ、エプタプラチン(eptaplatin)、エリブリン、エルロチニブ、エストラジオール、エストラムスチン、エトボシド、エベロリムス、エキセメスタン、ファドロゾール、フィルグラスチム、フルダラビン、フルオロウラシル、フルタミド、フォルメスタン、ホテムスチン、フルベストラント、硝酸ガリウム、ガニレリクス、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブ、グルカルピダーゼ、グルトキシム(glutoxim)、ゴセレリン、ヒスタミン二塩酸塩、ヒストレリン、ヒ

ドロキシカルバミド、I-125シード、イバンドロン酸、イブリツモマブ、チウキセタン、イブルチニブ、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、イミキモド、インプロスルファン、インターフェロンアルファ、インターフェロンベータ、インターフェロンガンマ、イピリムマブ、イリノテカン、イキサベピロン、ランレオチド、ラパチニブ、レナリドミド、レノグラスチム、レンチナン、レトロゾール、リユープロレリン、ロイコボリン、レバミソール、リスリド、ロバプラチン、ロムスチン、ロニダミン、マソプロコール、メクロレタミン、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メルファラン、メピチオスタン、メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、メトキサレン、アミノレプリン酸メチル、メチルテストステロン、ミファミルチド、ミルテホシン、ミリプラチン、ミトブロニトール、ミトグアゾン、ミトラクトール、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ネダプラチン、ネララビン、ニロチニブ、ニルタミド、ニモツズマブ、ニムスチン、ニトラクリン、オビヌツズマブ、オフアツムマブ、オマセタキシシン・メペサクシネート、オメプラゾール、オブレレベキン、オキサリプラチン、オゾガマイシン、p53遺伝子治療、パクリタキセル、パリフェルミン、パラジウム-103シード、パロノセトロン塩酸塩、パミドロン酸、パミドロネート・2ナトリウム、パニツムマブ、パゾパニブ、ペグアスパルガーゼ、ペグーエポエチンベータ（メトキシペグーエポエチンベータ）、ペグフィルグラスチム、ペグインターフェロンアルファ-2b、ペメトレキセド、ペンタゾシン、ペントスタチン、ペプロマイシン、ペルホスファミド、ペルツズマブ、ピシバニール、ピラルビシン、プレリキサホル、プリカマイシン、ポリグルサム（poliglucam）、リン酸ポリエストラジオール、ポリサッカライド-K、ポマリドミド、ポマチニブ、ポルフィマーナトリウム、プララトレキサート、プレドニムスチン、プレドニゾン、プロカルバジン、キナゴリド、塩化ラジウム-223、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラムシルマブ、ラスブリカーゼ、ラニムスチン、ラゾキサラン、レファメチニブ、レゴラフェニブ、リセドロン酸、リツキシマブ、ロミデプシン、ロミブロスチム、ロニシクリブ、ルキシソリチニブ、サルグラモスチム、シプロイセル-T、シゾフィラン、ソブゾキサラン、グリシジダゾール・ナトリウム（sodium glycididazole）、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、タラボルフィン、タルク、タミパロテン、タモキシフェン、タソネルミン、テセロイキン、テガフル、テガフル+ギメラシル+オテラシル、テモボルフィン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニボシド、テストステロン、テトロホスミン、サリドマイド、チオテパ、チマルファシン、チオグアニン、トシリズマブ、トボテカン、トレミフェン、トシツモマブ、I131トシツモマブ、トラメチニブ、トラベクテジン、トラスツズマブ、トレオスルファン、トレチノイン、トリロスタン、トリプトレリン、トロホスファミド、トリプトファン、ウベニメクス、バルルビシン、バンデタニブ、バプレオチド、ベムラフェニブ、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビンフルニン、ビノレルビン、ビスモデギブ、ポリノスタット、ポロゾール、イットリウム-90ガラスマイクロスフェア、ジノスタチン、ジノスタチン スチマラマー、ゾレドロン酸、ゾルビシンであるが、このリストに限定されるものではない。

【0149】

理解すべき点として、本発明は、上記好ましい実施形態の組み合わせに関するものでもある。

【0150】

本発明のさらに別の目的は、1以上の本発明の化合物のP-T-E-F-b-またはC-D-K-9-阻害剤との組み合わせである。

【0151】

本発明の好ましい目的は、1以上の本発明の化合物の、癌療法、または放射線療法で用いられる1以上の化合物との組み合わせである。

【0152】

概して、本発明の化合物と細胞分裂停止作用または細胞傷害作用を有する他薬剤との組み合わせによって、下記の目的を達成することができる。

【0153】

・個々の活性化合物による処置と比較して、腫瘍増殖を遅らせ、その大きさを低減し、またはその完全な排除を行う上での活性を改善する。

【0154】

・単独療法より低用量で化学療法剤を用いることができる。

【0155】

・個別投与と比較して副作用が少なく、より耐容性の高い治療を行うことができる。

【0156】

・より広い範囲の腫瘍障害を処置することができる。

【0157】

・治療に対する応答率を高めることができる。

10

【0158】

・現在の標準治療と比較して、患者の生存時間を延長する。

【0159】

本発明による化合物はさらに、放射線療法および／または外科的介入と組み合わせて用いることもできる。

【0160】

本発明の異なる態様において、本発明の化合物は、放射線に対して細胞を感作させるのに用いることができる。すなわち、細胞の放射線処理前の本発明の化合物での細胞の処理により、その細胞は、本発明の化合物での処置が行われない細胞と比較して、DNA損傷および細胞死に対する感受性が高くなる。1態様において、細胞は、少なくとも一つの本発明の化合物で処理される。

20

【0161】

従って、本発明はまた、慣用的な放射線療法と組み合わせて細胞に本発明の1以上の化合物を投与する、細胞を死滅させる方法を提供する。

【0162】

本発明はまた、細胞死を引き起こすまたは誘発するための細胞の処理前に、細胞を本発明の1以上の化合物で処理する、細胞を細胞死に対してより感受性にする方法を提供する。1態様において、細胞を本発明の1以上の化合物で処理した後、正常細胞の機能を阻害するまたは細胞を死滅させる目的のためにDNA損傷を引き起こすため、細胞を少なくとも一つの化合物もしくは少なくとも一つの方法またはそれらの組み合わせで処理する。

30

【0163】

1実施形態において、細胞を少なくとも一つのDNA損傷剤で処理することにより、細胞を死滅させる。すなわち、細胞を細胞死に対して感作させるために細胞を本発明の1以上の化合物で処理した後、細胞を死滅させるために細胞を少なくとも一つのDNA損傷剤で処理する。本発明において有用なDNA損傷剤としては、化学療法剤（例えば、シスプラチナム）、電離放射線（X線、紫外線）、発癌物質および突然変異誘発物質が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0164】

別の実施形態において、DNA損傷を引き起こすまたは誘発する少なくとも一つの方法で細胞を処理することにより、細胞を死滅させる。かかる方法としては、その経路が活性化されるとDNA損傷をもたらす細胞シグナリング経路の活性化、その経路が阻害されるとDNA損傷をもたらす細胞シグナリング経路の阻害、およびその変化がDNA損傷をもたらす場合の細胞における生化学的変化の誘発が挙げられるが、これらに限定されるものではない。非限定的な例として、細胞におけるDNA修復経路を阻害することができ、それによってDNA損傷の修復を妨げ、細胞におけるDNA損傷の異常蓄積をもたらす。

40

【0165】

本発明の1態様において、本発明の化合物は、放射線照射または細胞におけるDNA損傷の他の誘発の前に細胞に投与される。本発明の別の態様において、本発明の化合物は、放射線照射または細胞におけるDNA損傷の他の誘発に付随して細胞に投与される。本発明のなお別の態様において、本発明の化合物は、放射線照射または細胞におけるDNA損

50

傷の他の誘発が開始した直後に細胞に投与される。

【0166】

別の態様において、細胞はイン・ビトロである。別の実施形態において、細胞はイン・ビボである。

【0167】

一般式（I）の化合物を製造するための合成経路

下記の図式および一般操作手順は、本発明による一般式（I）の化合物を得る一般合成手法を説明するものであり、本発明による化合物の合成はこれらに限定されるものではない。

【0168】

化合物の一般合成

下記の段落は、一般式（I）の化合物およびそれらの合成に有用な中間体を製造するのに好適な各種合成アプローチを説明するものである。

【0169】

下記に記載の経路に加えて、他の経路を用いて、有機合成の当業者の共通の一般知識に従って、標題化合物を合成することもできる。従って、下記図式で例示の変換順序は限定的なものではなく、各種図式からの好適な合成段階を組み合わせ、さらなる合成手順を作ることができる。

【0170】

概して、式（I）の化合物は、その合成から、立体異性体の混合物、例えばピラゾリン4位でのエピマーの1：1混合物を提供するラセミ体またはジアステレオマーとして得られる。その異性体は、当業者に公知の方法によって、例えばキラルクロマトグラフィーにより、ジアステレオマー塩の形成により、またはジアステレオマー分離のための非キラルクロマトグラフィーにより分離することができる。エナンチオマー混合物は好ましくは、キラルクロマトグラフィーによって分離されるが、ジアステレオマーは好ましくは、非キラルもしくはキラルクロマトグラフィーによって分離される。立体異性体の混合物の分離は、最終化合物で、または中間体で行うことができると考えられる。一部の場合で、保護基を最終化合物に導入し、立体異性体の分離後に除去できると考えられる。

【0171】

一般式（I）の化合物は、図式1に従って式（II）の化合物から容易に製造することができ、式中において、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 およびXは一般式（I）の化合物について定義の通りであり、式（IV）の化合物における R^{1A} は R^1 または R^1 の保護された誘導体を表し、PGは保護基であり、Yはヒドロキシ、塩素、塩素または活性エステルである。 R^{1A} が R^1 に等しい場合、式（V）および（I）の化合物は同一であり、第2の脱保護段階は必要ない。 R^{1A} が R^1 の保護された誘導体である場合、個々の式（V）の化合物を脱保護して、相当する式（I）の化合物を得る。保護基ならびにその導入および開裂は当業者には公知である（例えばT. W. Greene and P. G. M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th edition, Wiley 2006を参照する。）。

通常、PGはカーバメート系保護基であり、より好ましくは、PGはアリルオキシカルボニル（alloc）である。アミドカップリング反応は通常、不活性溶媒中、そして塩基の存在下に、好ましくは0℃から溶媒沸点の温度で、常圧で行う。

【0172】

不活性溶媒は、例えばハロゲン化アルカン類、例えばジクロロメタン、トリクロロメタンまたは1，2-ジクロロエタン、エーテル類、例えばジオキサン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたは1，2-ジメトキシエタン、または他の溶媒、例えばアセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジノンまたはアセトニトリルである。好ましい溶媒はジメチルホルムアミドおよびアセトニトリルである。

【0173】

Yがヒドロキシである式（IV）のカルボン酸誘導体は、公知の方法によって酸ハライ

10

20

30

40

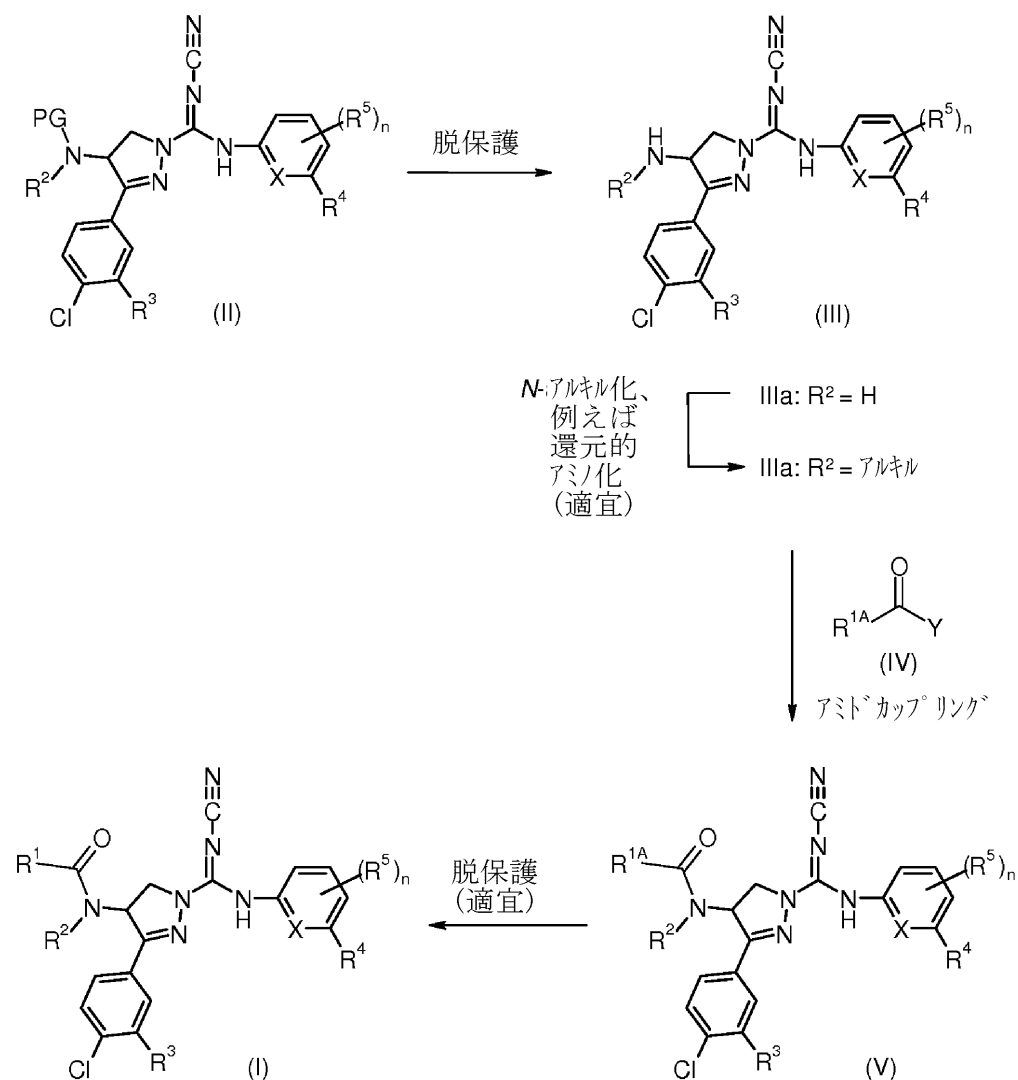
50

ドもしくは活性エステル (Molecules 2001, 6 (1), 47-51; doi: 10.3390/60100047) に変換することができるか、カップリング試薬で活性化することができる [例えば、Madeleine M. Joullie and Kenneth M. Lassen: Evolution of amide bond formation; ARKIVOC (Gainesville, FL, United States) 2010, 8, 189-250 によって総覧されている方法に従って]。

【0174】

図式 1:

式 (II) の 4-アミノ-N'-シアノ-N, 3-ジフェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミド誘導体からの一般式 (I) の化合物の製造【化 8】



【0175】

図式 1 に示した方法に従って、 R^2 がアルキルである式 (V) の化合物を、個々のアルキル化された式 (II) の化合物から製造する。あるいは、それらは、還元的アルキル化およびそれに続くアミドカップリングによって、 R^1 が水素である式 (III) の化合物から製造される。

【0176】

式 (II) の化合物は、図式 2 に従って、相当するフェノキシ誘導体 (VI) および式 (VII) のアリールアミンから製造することができる。その反応は、上記で定義の不活性溶媒中、好ましくはテトラヒドロフラン中、低温、例えば -78°C から 0°C で、塩基、

例えば n -ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、または塩基性および求核性に関して同等の塩基の存在下に行うことができる。あるいは、式 (V I) の化合物の式 (V I I) の化合物との反応による式 (I I) の化合物の取得は、不活性溶媒、好ましくはエーテル類、例えば 1, 4-ジオキサン中、塩基、例えば脂肪族または芳香族三級アミン、好ましくは式 $N(C_1-C_4\text{-アルキル})_3$ の三級脂肪族アミンの存在下または非存在下に、室温から溶媒沸点の温度で加熱することで行うことができる。

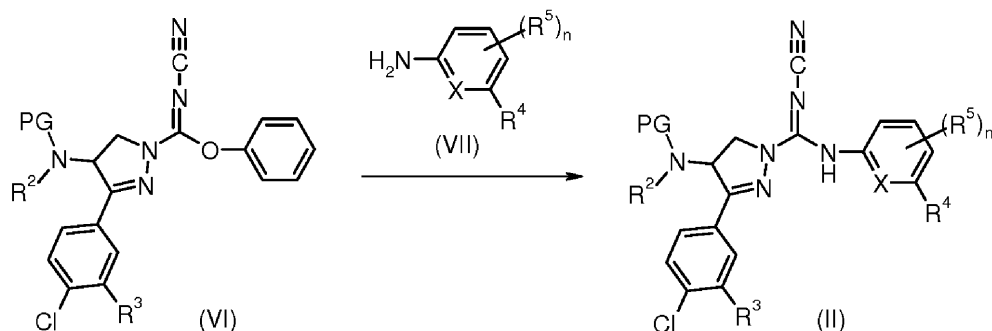
【0177】

図式 2 :

式 (V I) のフェニル 4-アミノ-N-シアノ-3-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミデートおよび式 (V I I) のアリールアミンからの

10

【化 9】



20

【0178】

あるいは、式 (I I) の化合物は、図式 3 に示した方法によって、式 (X) の化合物および式 (I X) の化合物から製造することができる。式 (V I I) のアリールアミンを、式 (V I I I) の相当するイソチオシアネートに変換し、それをナトリウムシアノアザニドと反応させて、式 (I X) の N-シアノチオ尿素を得る。これらを、カップリング試薬、好ましくは EDC (1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩) の存在下に、式 (X) のピラゾリンと反応させて、式 (I I) の化合物を得る。

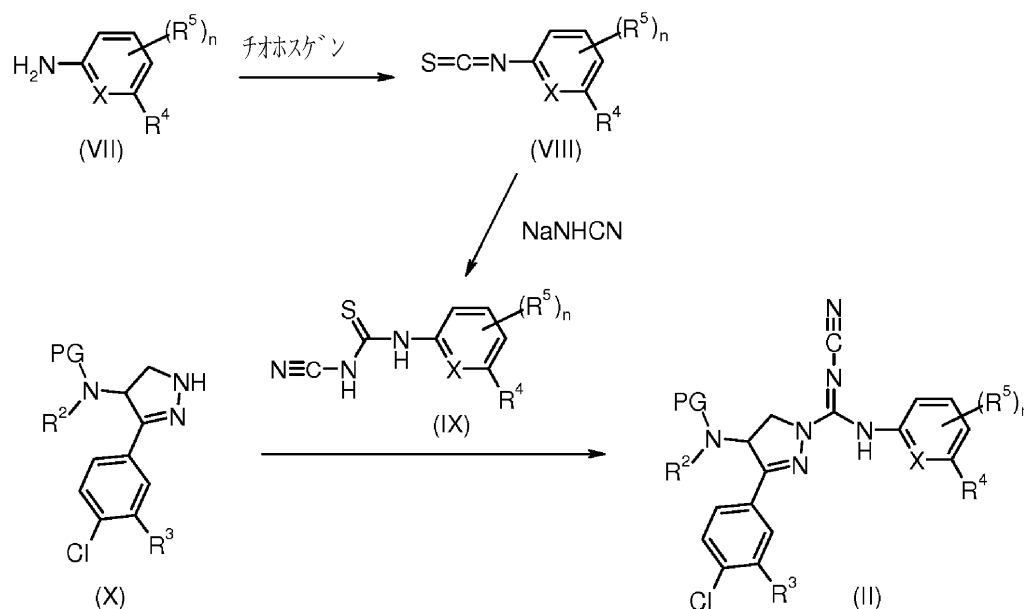
【0179】

図式 3 :

30

式 (X) の 3-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-アミン誘導体および式 (V I I) のアリールアミンからの式 (I I) の化合物の製造の別途方法

【化 10】



40

【0180】

50

図式 4 に示した式 (V I) および (X) の化合物の合成は、WO 2 0 0 6 0 7 2 3 5 0 に非常に類似したものが記載されている（例えば、 R^3 が水素である式 (V I) および (X) の化合物の誘導体に関して）。その方法は、さらなる置換された式 (V I) および (X) の化合物の製造に移行させることができる。

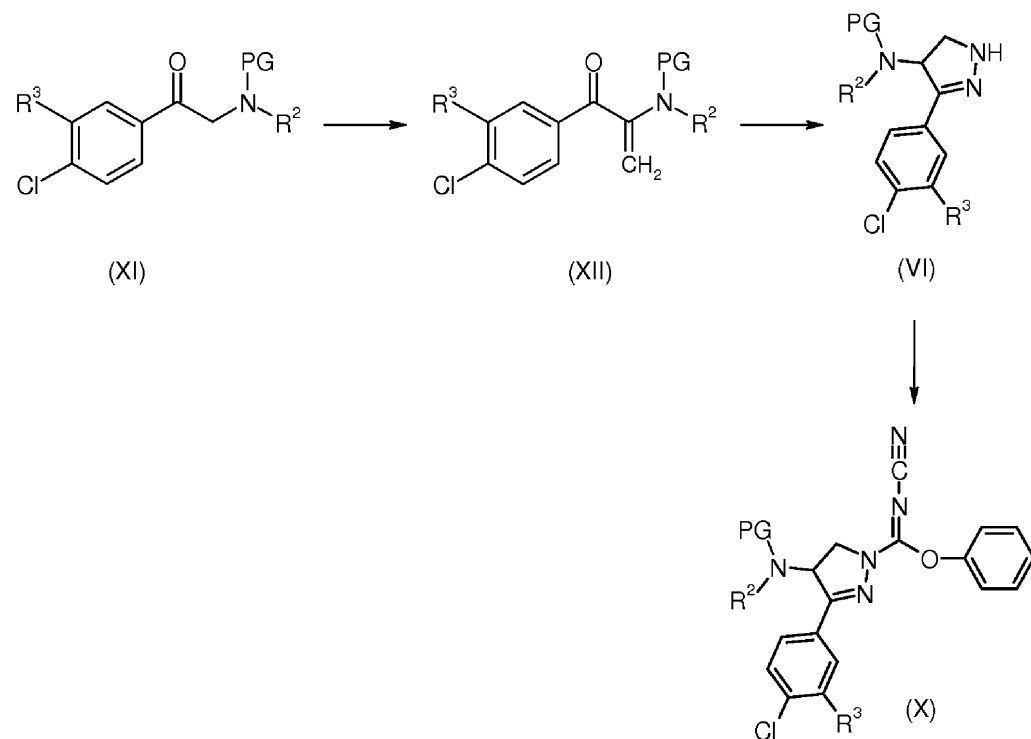
【0181】

図式 4：

式 (V I) および (X) の化合物の製造

式 (X I) の化合物は、図式 5 から 7 に記載の方法に従い、各種方法によって製造することができる。その方法は、置換基 R^2 に基づいて選択すべきである。

【化 1 1】

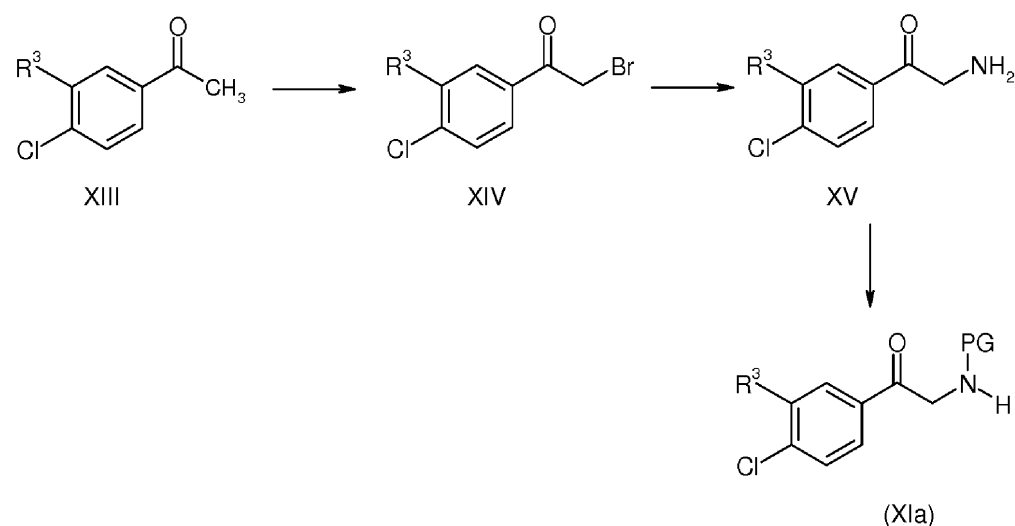


【0182】

図式 5：

R^2 が水素である式 (X I) の化合物 (X I a) の製造

【化 1 2】



【0183】

一つの方法では、図式 5 に記載の方法に従って、式 (X I) の化合物をアセトフェノン

10

20

30

40

50

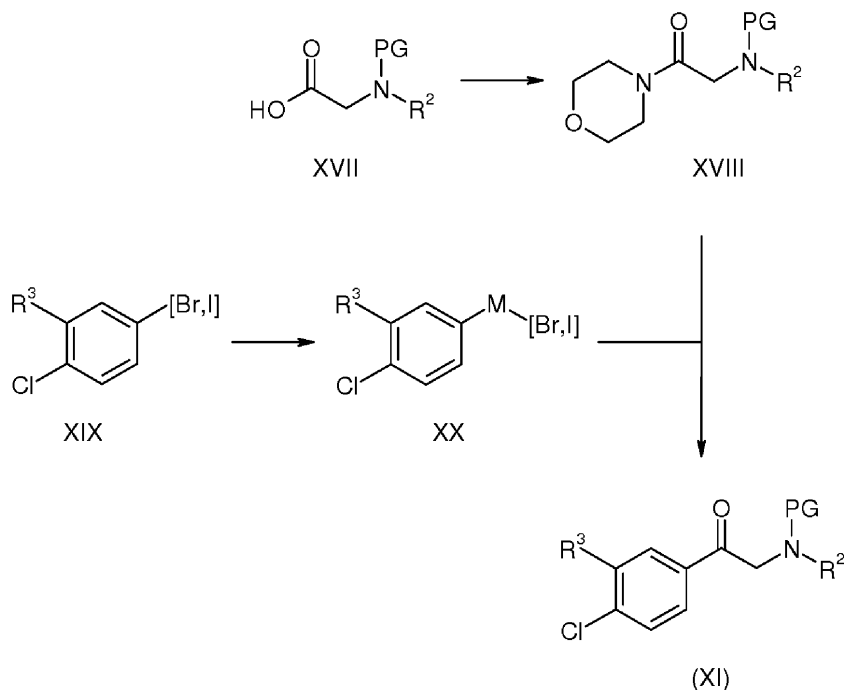
類から製造する。この方法は、WO 2006 072350に記載されており、式(XI a)のN保護一級アミン類を得るものである。

【0184】

図式6：

グリシン誘導体からの式(XI)の化合物の別途製造

【化13】



10

20

【0185】

別法として、図式6に記載の経路に従って、式(XI)の化合物を、N保護グリシン(XVII)から製造することができる。グリシンアミド(XVII I)を製造してから、[Org. Process Res. Dev. 2012, 16, 982-1002]に同様に記載のように、(イン・サイツで発生させても良い)アリール金属種(XX)を加えることで、式(XI)のアミノアセトフェノンを得る。式(XX)の化合物は市販されているか、例えば[Org. Process Res. Dev. 2012, 16, 982-1002]に記載のように、式(XIX)のアリールハライドから製造することができる。

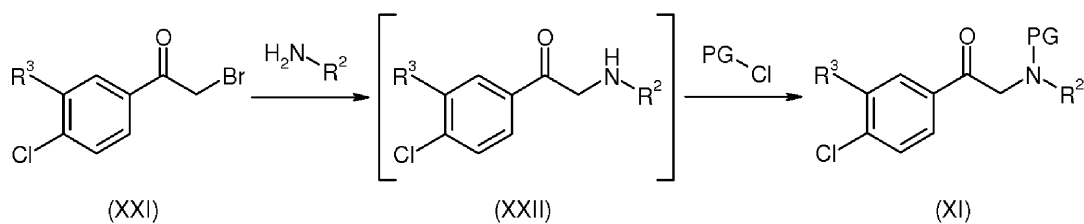
30

【0186】

図式7：

R²がアルキルである式(XI)の化合物の製造

【化14】



40

【0187】

別法として、式(XI)の化合物は、アルキルアミンとの反応と、次に、例えばクロルギ酸エステルによる、好ましくはクロルギ酸アリルによる得られた二級アミン(XXI I)の保護により、式(XXI)のプロモアセトフェノンから製造することができる。

【0188】

次の表は、この段落、ならびに実施例セクションで使用される略称を挙げたものである。

50

【表 1】

略称	意味
anh	無水（脱水）
br.	広いシグナル（NMRデータで）
d	日
DAD	ダイオードアレイ検出器
DCM	ジクロロメタン
DEA	ジエチルアミン
DME	1,2-ジメトキシエタン
DMF	<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
ELSD	蒸発光散乱検出器
ESI	エレクトロスプレーイオン化
EtOAc	酢酸エチル
Fmoc	[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]
h	時間
HPLC, LC	高速液体クロマトグラフィー
m/z	質量対電荷比（質量分析で）
mc	中心多重線
MeOH	メタノール
min	分
MS	質量分析
neg	陰性
NMR	核磁気共鳴
PE	石油エーテル
pos	陽性
ppm	百万分率での化学シフト δ
<i>Rac</i>	ラセミ体
R_t	保持時間
RT	室温
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー

【0189】

他の略称は、当業者には自体慣用の意味を有する。

【0190】

本願に記載の本発明の各種態様について、下記の実施例によって説明するが、これらはいかなる形でも本発明を限定するものではない。

【0191】

具体的実験の説明

下記の具体的な実験説明中のNMRピーク形態は、スペクトラム中でそれらが見られるように記述され、可能な高次効果については考慮していない。マイクロ波照射を用いる反応は、ロボットユニットを搭載していても良い *Biotage Initiator*（登録

10

20

30

40

50

商標) マイクロ波オーブンをを用いて行うことができる。マイクロ波加熱を用いる報告の反応時間は、指定の反応温度に達した後の固定された反応時間と理解すべきである。本発明の方法により製造された化合物および中間体は精製を必要とし得る。有機化合物の精製は当業者に周知であり、同化合物を精製するいくつかの方法が存在し得る。場合により、精製は必要でない場合もある。場合により、結晶化によって化合物を精製することができる。場合により、適当な溶媒を用いて不純物を攪拌することができる。場合により、例えば、S e p a r t i s 製の予備充填シリカゲルカートリッジ、例えば、I s o l u t e (登録商標) F l a s h シリカゲルまたは I s o l u t e (登録商標) F l a s h N H ₂ シリカゲルを I s o l e r a (登録商標) 自動精製装置 (B i o t a g e) および溶離液、例えば、ヘキサン/酢酸エチルまたは D C M / メタノールなどの勾配と組み合わせて使用して、クロマトグラフィー、特にフラッシュカラムクロマトグラフィーによって化合物を精製することができる。場合により、例えば、ダイオードアレイ検出器および/またはオンラインエレクトロスプレーイオン化質量分析計を搭載した W a t e r s 自動精製装置を適当な予備充填逆相カラムおよび溶離液、例えば、トリフルオロ酢酸、ギ酸またはアンモニア水などの添加剤を含み得る水およびアセトニトリルの勾配と組み合わせて使用して、分取 H P L C によって化合物を精製することができる。場合により、上記の精製方法は、塩、例えば、十分に塩基性である本発明の化合物の場合には、例えばトリフルオロ酢酸塩またはギ酸塩、または、十分に酸性である本発明の化合物の場合、例えばアンモニウム塩の形態で十分に塩基性もしくは酸性官能性を有する本発明の化合物を提供することができる。この種類の塩は、当業者に公知の各種方法によって、それぞれその遊離塩基または遊離酸型に変換することができるか、その後の生物アッセイで塩として用いることができる。理解すべき点として、本明細書に記載の方法に従って単離された本発明の化合物の特定の形 (例えば、塩、遊離塩基など) は、必ずしも、当該化合物が特定の生理活性を定量するための生物アッセイに用いることができる唯一の形とは限らない。

10

20

30

40

【0192】

下記実施例で報告のパーセント収率は、最も低いモル量で使用された出発成分に基づくものである。空気および水分感受性の液体および溶液は、注射器またはカニューレによって移し、ラバーセプタムから反応容器に導入した。商業用試薬および溶媒を、それ以上精製せずに用いた。「減圧下に濃縮」という用語は、約 15 mmHg の最小圧での B u c h i ロータリーエバポレータの使用を指す。全ての温度は、摂氏 (°C) 単位で未補正で報告される。

【0193】

本発明についての理解を深めるため、下記の実施例を示す。これらの実施例は例示のみを目的とするものであり、いかなる形でも本発明の範囲を制限するものと理解すべきではない。本明細書で言及される全ての刊行物が、参照によって全体が本明細書に組み込まれる。

【0194】

フラッシュカラムクロマトグラフィー条件

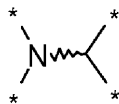
次の具体的な実験の説明で述べられている「(フラッシュ) カラムクロマトグラフィーによる精製」は、B i o t a g e I s o l e r a 精製システムの使用を指す。技術的仕様については、www. b i o t a g e . c o m. の「B i o t a g e p r o d u c t c a t a l o g u e」を参照する。

【0195】

立体化学の表示

全ての実施例の構造が、ラセミ体またはジアステレオマーの 1 : 1 混合物として合成されているが、一つの立体中心が合成時にラセミ体で形成され、第 2 の立体中心が、エナンチオマー的に純粋なカルボン酸とのアミドカップリングによって導入される場合がある。そのラセミ立体中心は、下記のように示される。

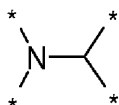
【化 1 5】



【0 1 9 6】

立体異性体を分離した後、絶対配置未知のキラル中心は下記のように示される。

【化 1 6】



10

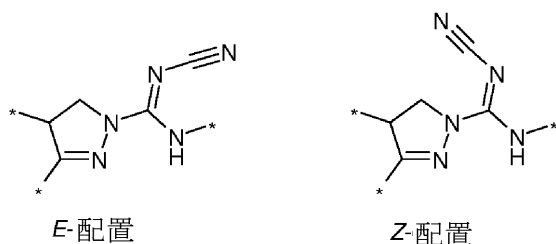
【0 1 9 7】

この場合、二種類の立体異性体が、異性体 1 および異性体 2 という用語によって特定される。

【0 1 9 8】

シアノグアニジン部分は、形式上、E—または Z—配置を取ることができる。

【化 1 7】



20

【0 1 9 9】

妥当な温度で、その二つの異性体は高速平衡で存在し、N, N, N', N'—テトラメチルシアノグアニジン類について同様に記載されているように、分析的にまたは分取的に区別することはできないと仮定される (C. Gordon McCarty and Donald M. Wieland: Syn-Anti Isomerization Involving the N-Cyanoimino Group; Tetrahedron Letters No. 22, PP. 1787-1790, 1969)。従って、本明細書で使用されるシアノグアニジンのいずれの表示も、両方の異性体を表す。

30

【0 2 0 0】

実験の部

方法：

方法 1：

カラム：X Bridge C18 IS 5 μm 2.1 × 30 mm

溶離液：A：10 mM 重炭酸アンモニウム pH 10、B：MeCN

勾配：3.10 分以内で 0% から 95% A、3.9 分まで 95% A に維持

流量：1 mL/分

40

方法 2：

カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm 50 × 2.1 mm

溶離液：A：H₂O + 0.2 体積% NH₃ (32%)；B：アセトニトリル

勾配：0 から 1.6 分 1% から 99% B；1.6 から 2.0 分 99% B

流量：0.8 mL/分

方法 3：

カラム：X Bridge C18 2.5 μm 2.1 × 20 mm

溶離液：A：10 mM 重炭酸アンモニウム pH 10；B：アセトニトリル

勾配：0.18 分まで 0% B、2.00 分まで 0% から 95% B、2.60 分まで 95% B に維持

50

流量：1 mL／分

方法 4：

カラム：Acquity BEH C18 1.7 μ m 2.1 $\times$ 50 mm

溶離液：A：0.05%ギ酸水溶液；B：0.05%ギ酸／アセトニトリル

勾配：4.00分まで30%から80%B、80%5.00分、5.01分まで80%から50%B

流量：0.4 mL／分

方法 5：

カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m 50 $\times$ 2.1 mm

溶離液：A：0.1%ギ酸水溶液；B：アセトニトリル

勾配：0から1.6分1%から99%B；1.6から2.0分99%B

流量：0.8 mL／分

方法 6：

カラム：XBridge BEH C18 2.5 μ m 2.1 $\times$ 50 mm

溶離液：A：10 mM重炭酸アンモニウム pH 10；B：アセトニトリル

勾配：0.80分以内に2%から98%B、1.30分まで98%Bで維持

流量：0.8 mL／分

方法 7：

カラム：XBridge BEH C18 2.5 μ m 2.1 $\times$ 50 mm

溶離液：A：10 mM重炭酸アンモニウム pH 10；B：アセトニトリル

勾配：4.00分以内に2%から98%B、4.70分まで98%Bで維持

流量：0.8 mL／分。

【0201】

旋光度値：

装置：JASCO P2000 旋光計；波長 589 nm；温度：20℃；積分時間 10 秒；経路長 100 mm。

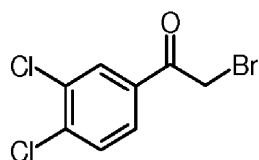
【0202】

中間体

中間体 1

2-ブロモ-1-(3,4-ジクロロフェニル)エタノン

【化18】



【0203】

当該反応は、135 g 規模で2回行った。

【0204】

17℃に冷却した3,4-ジクロロアセトフェノン、135 g (0.714 mol)の酢酸(675 mL)中溶液を攪拌しながら、それに臭素を加え、37.0 mL (0.722 mol)／酢酸(360 mL)を滴下した。約1/3の臭素を加えた後、反応は全く起こらなかったことから、反応混合物を昇温させて25℃とし、その時点で35℃までの発熱が起こった。残りの臭素を加え、反応混合物を室温で30分間攪拌した。混合物を、氷水に高攪拌しながら投入した(1.5リットル)。沈殿を濾取し、二つのバッチを合わせ、水で洗浄した。固体をジエチルエーテル(300 mL)中で磨砕して、所望の生成物2-ブロモ-1-(3,4-ジクロロフェニル)エタノン230 gを得た。濾液をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮して、褐色油状物を得た。その油状物を氷／水(1リットル)に投入し、攪拌した。沈殿を濾取して、所望の生成物の第2のバッチ157 gを得て、それをそれ以上精製せずに直接用いた。

【0205】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ [ppm] = 4.95 (s、2H)、7.81 (d、1H)、7.91 (dd、1H)、8.18 (d、1H)。

【0206】

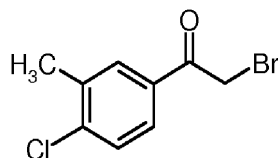
LC (方法1) : R_t 2.82分。

【0207】

中間体2

2-ブロモ-1-(4-クロロ-3-メチルフェニル)エタノン

【化19】



10

【0208】

1, 2-ブロモ-1-(4-クロロ-3-メチルフェニル)エタノン(中間体2)を、1-(4-クロロ-3-メチルフェニル)エタノンから出発して中間体1と同様にして製造した。

【0209】

^1H NMR (300 MHz、CDCl₃) : δ [ppm] = 2.44 (s、3H)、4.40 (s、2H)、7.45 (d、1H)、7.73 (dd、1H)、7.85 (d、1H)。

20

【0210】

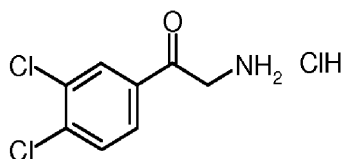
LCMS (方法2) : R_t 1.28分。

【0211】

中間体3

2-アミノ-1-(3,4-ジクロロフェニル)エタノン塩酸塩(1:1)

【化20】



30

【0212】

2-ブロモ-1-(3,4-ジクロロフェニル)エタノン(中間体1) 155 g (0.590 mol) のジクロロメタン(600 mL)中溶液を攪拌しながら、それにヘキサメチレンテトラミン、113 g (0.810 mol) のジクロロメタン(600 mL)中懸濁液を加えた。反応混合物を2時間攪拌し、得られた沈殿を濾過し、ジクロロメタンで洗浄してから(150 mLで2回)、エタノール(1リットル)に再懸濁させた。濃塩酸(600 mL、37重量%)を注意深く加えたところ、10分間かかって懸濁液が溶解した。反応混合物をさらに2時間攪拌したところ、沈殿が生成し、それを濾取し、アセトンで洗浄し(100 mLで2回)、終夜乾燥させて、2-アミノ-1-(3,4-ジクロロフェニル)エタノン塩酸塩 157 g を白色固体として得た。過剰の塩化アンモニウムが存在していたことから、生成物は重量超過であった。

40

【0213】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ [ppm] = 4.57 (s、2H)、7.84 (d、1H)、7.94 (dd、1H)、8.22 (d、1H)。

【0214】

LC (方法1) : R_t 2.13分。

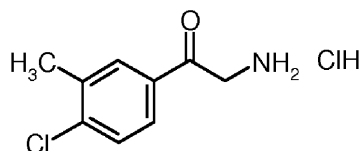
【0215】

50

中間体 4

2-アミノ-1-(4-クロロ-3-メチルフェニル)エタノン塩酸塩(1:1)

【化21】



【0216】

2-アミノ-1-(4-クロロ-3-メチルフェニル)エタノン塩酸塩を、中間体2から出発して中間体3と同様にして製造した。 10

【0217】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.39 (s, 3H)、4.52 (s, 2H)、7.61 (d, 1H)、7.82 (dd, 1H)、8.00 (dd, 1H)。

【0218】

LCMS (方法2): R_t 0.93分。

【0219】

MS (ESI): $[M+H]^+ = 184.0$ 。

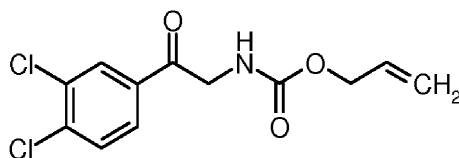
【0220】

20

中間体 5

アリル[2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-オキシエチル]カーバメート

【化22】



【0221】

2-アミノ-1-(3,4-ジクロロフェニル)エタノン塩酸塩(1:1)(中間体3) 116 g (0.480 mol)の水(500 mL)中溶液を攪拌しながら、それにクロルギ酸アリル56.5 mL (0.530 mol)/ジクロロメタン(800 mL)を加えた。反応混合物を冷却して0℃とし、炭酸カリウム207 g (1.49 mol)/水(1リットル)を、反応混合物に1時間かけて滴下した。反応混合物を昇温させて室温とし、終夜攪拌した。反応混合物をジクロロメタン(500 mL)で希釈し、有機相を抽出し、飽和塩化アンモニウム溶液(400 mL)と次にブライン溶液(500 mL)で洗浄した。有機相を回収し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に留去した。粗反応混合物をドライフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離液:ジクロロメタン-ヘプタン2:1、3:1、4:1;ジクロロメタン;酢酸エチル)によって精製して、アリル[2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-オキシエチル]カーバメート120 g (3段階で46%)を白色結晶固体として得た。 30 40

【0222】

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.46 (d, 2H)、4.51 (d, 2H)、5.15 (dd, 1H)、5.27 (dd, 1H)、5.81-5.92 (m, 1H)、7.54 (t, 1H)、7.79 (d, 1H)、7.90 (dd, 1H)、8.16 (d, 1H)。

【0223】

LCMS (方法3): R_t 1.59分。

【0224】

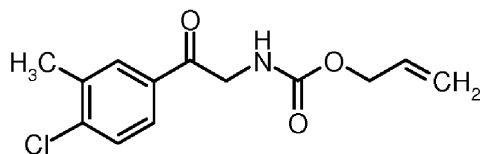
MS (ESI): $[M+H]^+ = 288.06$ 。

50

【0225】

中間体6

アリル [2- (4-クロロ-3-メチルフェニル) -2-オキシエチル] カーバメート
【化23】



【0226】

10

アリル [2- (4-クロロ-3-メチルフェニル) -2-オキシエチル] カーバメートを、中間体4から出発して中間体5と同様にして製造した。

【0227】

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ [ppm] = 2.44 (s, 3H)、4.62 (d, 2H)、4.67 (d, 2H)、5.23 (dd, 1H)、5.33 (dd, 1H)、5.72 (brs, 1H)、5.94 (ddt, 1H)、7.45 (d, 1H)、7.71 (dd, 1H)、7.83 (dd, 1H)。

【0228】

LCMS (方法2) : R_t 1.19分。

【0229】

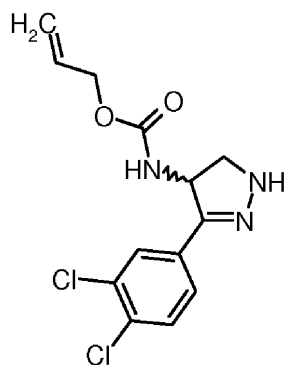
20

MS (ESI) : $[M+H]^+ = 268.0$ 。

【0230】

中間体7

Rac-アリル [3- (3, 4-ジクロロフェニル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] カーバメート
【化24】



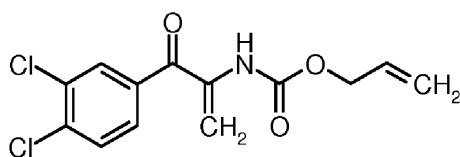
30

【0231】

段階1:

アリル [3- (3, 4-ジクロロフェニル) -3-オキソプロパー-1-エン-2-イル] カーバメート
【化25】

40



【0232】

アリル [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -2-オキシエチル] カーバメート (中間体5) 50.0 g (0.174 mol) のエタノール (390 mL) 中懸濁液を攪拌しながら、それにホルムアルデヒド溶液 20 mL (0.261 mol、37重量%水溶液) を

50

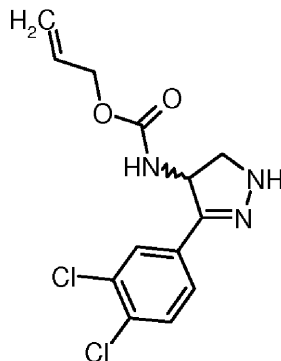
加え、次にエタノール（130 mL）中のピペリジン26 mL（0.261 mol）に30分かけて滴下した。反応混合物を終夜攪拌し、薄層クロマトグラフィーによって原料の消費が示された。溶媒を留去によって除去して橙赤色油状物を得て、それ以上精製を行わず、粗生成物を単離したまま次の段階で用いた。

【0233】

段階2：

Rac-アрил〔3-（3，4-ジクロロフェニル）-4，5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル〕カーバメート

【化26】



10

【0234】

アрил〔3-（3，4-ジクロロフェニル）-3-オキシプロパー-1-エン-2-イル〕カーバメート、（約0.174 mol）のエタノール（480 mL）中溶液にヒドラジン・1水和物、29.6 mL（0.609 mol）を加え、反応混合物を2.5時間加熱還流した。反応混合物を放冷して室温とし、濃縮してから、氷冷した飽和塩化アンモニウム溶液（300 mL）に投入した。粗生成物を酢酸エチル（1.5リットル）で抽出し、有機層を合わせ、ブライン溶液（300 mL）で洗浄した。回収した有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を留去して、rac-アрил〔3-（3，4-ジクロロフェニル）-4，5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル〕カーバメート、50.0 g（91%）を淡黄色固体として得た。

20

【0235】

^1H NMR（400 MHz、DMSO- d_6 ）： δ [ppm] = 3.24（ H_2O ピークによって一部隠されたm）、3.59（td、1H）、4.39–4.54（m、2H）、5.08–5.25（m、3H）、5.79–5.90（m、1H）、7.52（dd、1H）、7.57（brs、1H）、7.59（d、1H）、7.68（d、1H）、7.84（d、1H）。

30

【0236】

LCMS（方法3）： R_t 1.55分。

【0237】

MS（ESI）： $[M+H]^+ = 314.1$ 。

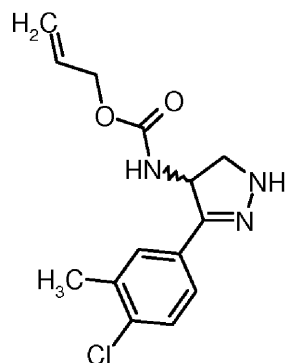
【0238】

中間体8

Rac-アрил〔3-（4-クロロ-3-メチルフェニル）-4，5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル〕カーバメート

40

【化 27】



10

【0239】

Rac-アрил [3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] カルバメートを、中間体6から出発して中間体7と同様にして製造した。

【0240】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.28 (s, 3H)、3.20 (dd, 1H)、3.55 (td, 1H)、4.45 (qd, 2H)、5.11 (d, 1H)、5.14–5.24 (m, 2H)、5.85 (ddt, 1H)、3.30–3.39 (m, 3H)、7.52 (s, 1H)、7.80 (d, 1H)。

20

【0241】

LCMS (方法2): R_t 1.14分。

【0242】

MS (ESI): $[M+H]^+ = 294.2$ 。

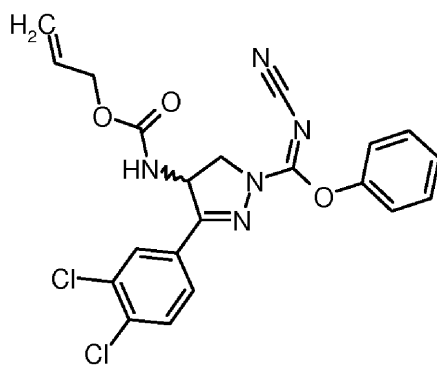
【0243】

中間体9

Rac-フェニル 4-{[(アリルオキシ)カルボニル]アミノ}-N-シアノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミデート

【化 28】

30



40

【0244】

rac-アрил [3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] カルバメート (中間体7) 50.0 g (0.159 mol) の2-プロパノール (860 mL) 中懸濁液を攪拌しながら、それにジフェニルN-シアノカーボニイミデート (carbonimidate) 38.0 g (0.159 mol) を加えた。反応混合物を加熱還流し、その時点で懸濁液が溶解して溶液となり、さらに10分間還流した後白色沈殿が生成した。反応混合物をさらに1時間還流攪拌してから、終夜でゆっくり放冷して室温とした。沈殿を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し (250 mL で2回)、得られた白色固体を乾燥させて、rac-フェニル 4-{[(アリルオキシ)カルボニル]アミノ}-N-シアノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ

50

－1H－ピラゾール－1－カルボキシイミデートを白色固体（48.6g（67%））として得た。

【0245】

^1H NMR（400MHz、DMSO- d_6 ）： δ [ppm] = 4.13（見かけのd、1H）、4.47（m、3H）、5.14（dd、2H）、5.51－5.63（m、1H）、5.79－5.90（m、1H）、7.23（d、2H）、7.30（t、1H）、7.45（t、2H）、7.79（br m、2H）、7.97（br s、1H）、8.19（d、1H）。

【0246】

LCMS（方法3）： R_t 1.75分。

10

【0247】

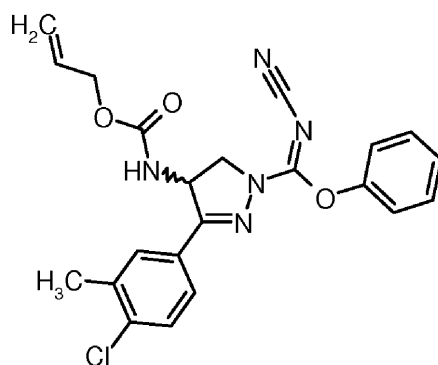
MS（ESI）： $[M+H]^+ = 458.0$ 。

【0248】

中間体10

Rac－フェニル4－{[(アリルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－（4－クロロ－3－メチルフェニル）－N－シアノ－4,5－ジヒドロ－1H－ピラゾール－1－カルボキシイミデート

【化29】



20

【0249】

Rac－フェニル4－{[(アリルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－（4－クロロ－3－メチルフェニル）－N－シアノ－4,5－ジヒドロ－1H－ピラゾール－1－カルボキシイミデートを、中間体8から出発して中間体9と同様にして製造した。

30

【0250】

^1H NMR（400MHz、CDCl₃）： δ [ppm] = 2.18（s、3H）、4.30（d、2H）、4.64（d、2H）、5.24（d、1H）、5.34（d、1H）、5.60－5.70（m、1H）、5.94（ddt、1H）、6.89－7.35（m、7H）、7.48（dd、1H）、7.54（d、1H）。

【0251】

LCMS（方法2）： R_t 1.30分。

【0252】

MS（ESI）： $[M+H]^+ = 438.2$ 。

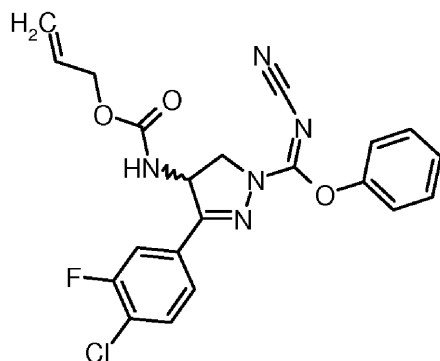
40

【0253】

中間体11

Rac－フェニル4－{[(アリルオキシ)カルボニル]アミノ}－3－（4－クロロ－3－メチルフェニル）－N－シアノ－4,5－ジヒドロ－1H－ピラゾール－1－カルボキシイミデート

【化 30】



10

【0254】

Rac-フェニル 4- { [(アリルオキシ) カルボニル] アミノ } - 3 - (4-クロロ-3-メチルフェニル) - N-シアノ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミデートを、1- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) エタノンから出発して、中間体 9 について記載の方法に従って製造した。

【0255】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) : δ [ppm] = 4.17 (d、1H)、4.49-4.60 (m、3H)、5.10-5.27 (m、2H)、5.52-5.67 (m、1H)、5.79-5.96 (m、1H)、7.26 (d、2H)、7.30-7.38 (m、1H)、7.44-7.54 (m、2H)、7.69 (br s、1H)、7.79 (d、2H)、8.21 (d、1H)。

20

【0256】

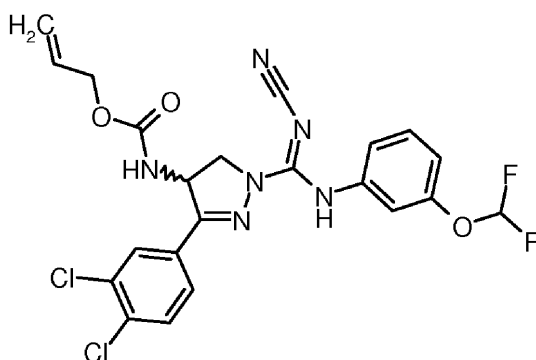
MS (ESI) : $[M+H]^+ = 442$ 。

【0257】

中間体 12

Rac-アリル [1- {N'-シアノ-N- [3- (ジフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル} - 3- (3, 4-ジクロロフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] カーバメート

【化 31】



30

【0258】

m-ジフルオロメトキシアニリン、8.20 mL (65.5 mmol) の脱水テトラヒドロフラン (100 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに -78°C で、添加中反応温度を -65°C 以下に維持しながら n-ブチルリチウム、33.0 mL (65.5 mmol、2 M ヘキサン中溶液) を滴下した。反応混合物を -78°C で 1 時間攪拌してから、反応温度を -65°C 以下に維持しながら脱水テトラヒドロフラン (600 mL) 中の Rac-フェニル 4- { [(アリルオキシ) カルボニル] アミノ } - N-シアノ-3- (3, 4-ジクロロフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミデート (中間体 9)、10.0 g (21.8 mmol) を滴下した。反応混合物を -78°C で 2 時間攪拌してから、飽和塩化アンモニウム溶液 (700 mL) にゆっくり投入した。粗生成物

40

50

を酢酸エチル（700 mL）に抽出し、有機層を合わせ、ブライン溶液（350 mL）で洗浄した。回収した有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を留去して、オフホワイト粗固体を得た。粗固体を最小量の酢酸エチルから沈殿させ、濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、*rac*-アリル[1- {N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]カーバメート、7.6 g（67%）を白色固体として得た。

【0259】

^1H NMR（400 MHz、DMSO- d_6 ）： δ [ppm] = 4.08（dd、1H）、4.36-4.53（m、3H）、5.11（dd、1H）、5.17（dd、1H）、5.50-5.59（m、1H）、5.77-5.90（m、1H）、6.99（dd、1H）、7.16（t、1H）、7.21（t、1H）、7.23（dd、1H）、7.39（t、1H）、7.73-7.81（m、2H）、8.15（d、1H）、8.17（d、1H）、9.79（brs、1H）。

10

【0260】

LCMS（方法3）： R_t 1.78分。

【0261】

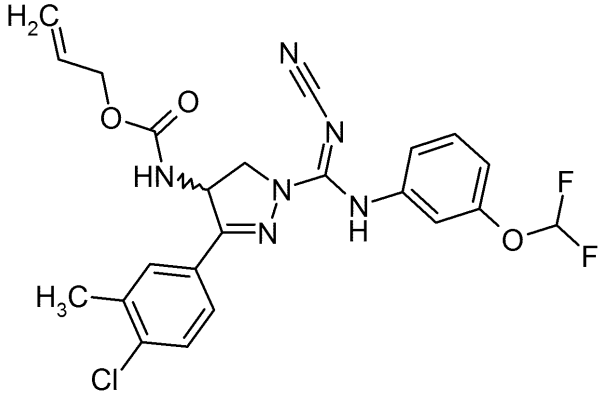
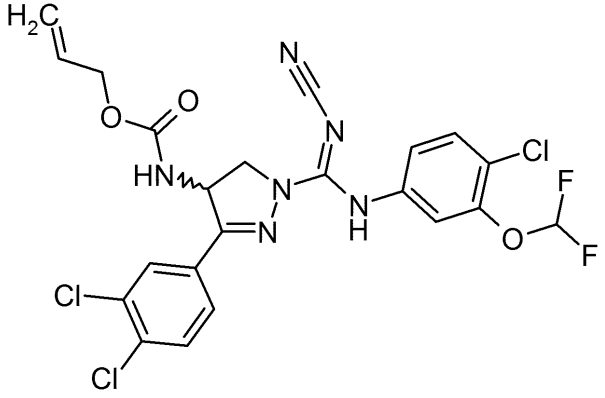
MS（ESI）： $[M+H]^+ = 523.2$ 。

【0262】

中間体12について記載の方法に従って、中間体9、中間体10または中間体11に個々のアニリン誘導体を付加させることで、下記の間体を製造した。

20

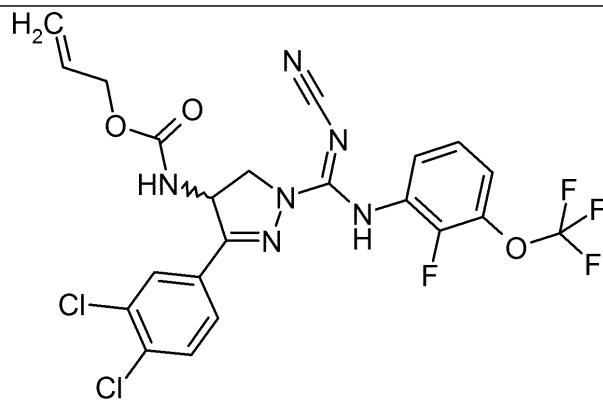
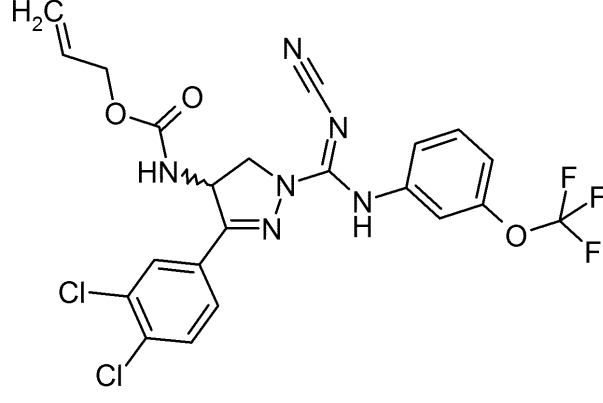
【表 2】

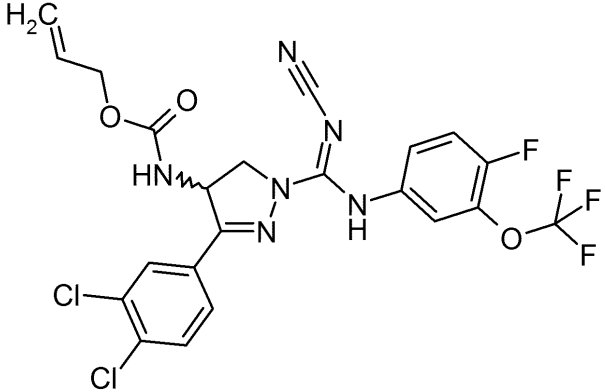
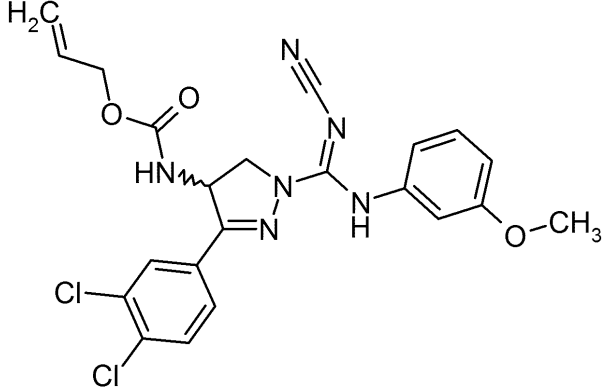
中間体番号	構造 IUPAC名	分析データ
13	 <i>Rac</i>-アリル[3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]カーバメート	LCMS (方法2): R_t 1.35分 MS (ESI): $[M + H]^+ = 503.2$
14	 <i>Rac</i>-アリル[1-{N-[4-クロロ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N'-シアノカルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]カーバメート	LCMS (方法2): R_t 1.40分 MS (ESI): $[M + H]^+ = 557.2$

10

20

30

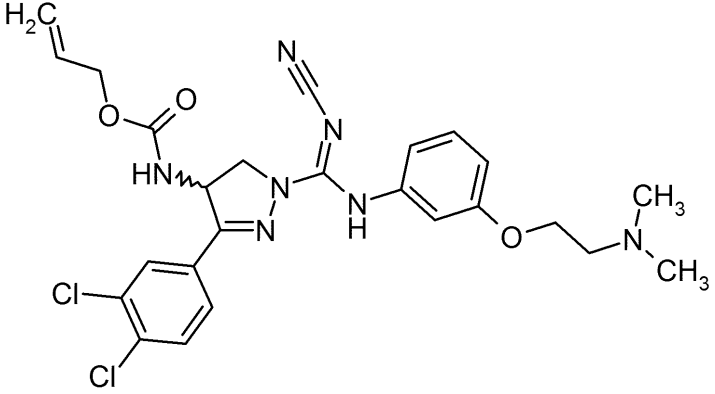
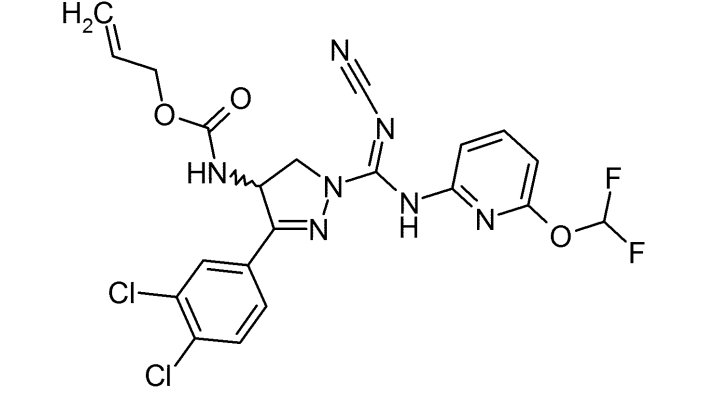
中間体番号	構造 IUPAC名	分析データ
15	 Rac-アリル[1-{N'-シアノ-N-[2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]カーバメート	LCMS (方法2): R _t 1.24分 MS (ESI): [M + H] ⁺ = 559.2
16	 Rac-アリル[1-{N'-シアノ-N-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]カーバメート	LCMS (方法2): R _t 1.43分 MS (ESI): [M + H] ⁺ = 541.1

中間体番号	構造 IUPAC名	分析データ
17	 <i>Rac</i>-アリル[1-{N'-シアノ-N-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]カーバメート	LCMS (方法2): R_t 1.35分 MS (ESI): $[M + H]^+ = 559.0$
18	 <i>Rac</i>-アリル{1-[N'-シアノ-N-(3-メトキシフェニル)カルバミミドイル]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル}カーバメート	LCMS (方法2): R_t 1.33分 MS (ESI): $[M + H]^+ = 487.1$

10

20

30

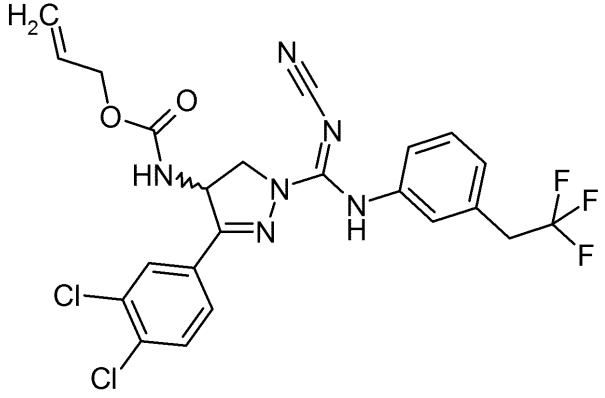
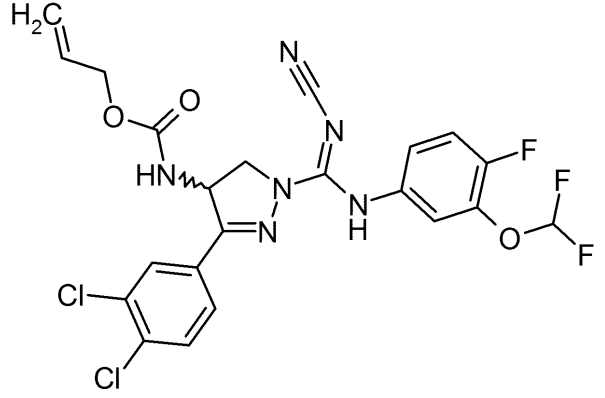
中間体番号	構造 IUPAC名	分析データ
19	 <i>Rac</i>-アリル[1-(N'-シアノ-N-{3-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル}カルバミミドイル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]カーバメート	LCMS (方法2): R_t 1.31分 MS (ESI): $[M + H]^+ = 544.0$
20	 <i>Rac</i>-アリル[1-{N'-シアノ-N-[6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]カーバメート	LCMS (方法3): R_t 1.05分 MS (ESI): $[M + H]^+ = 524.1$

10

20

30

40

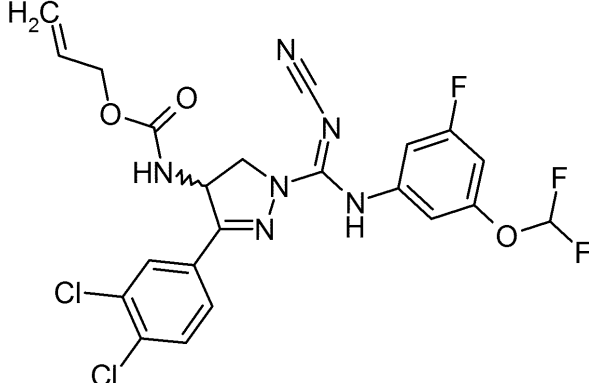
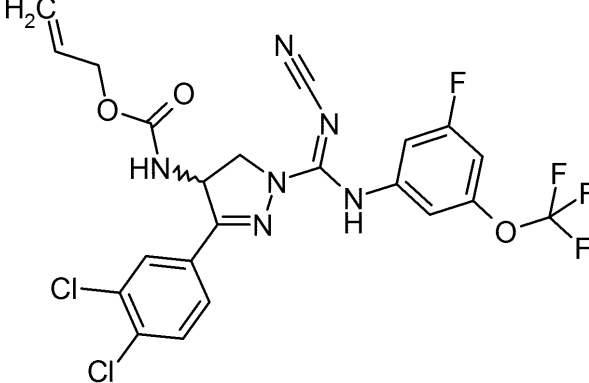
中間体番号	構造 IUPAC名	分析データ
21	 <i>Rac</i>-アリル[1-{N'-シアノ-N-[3-(2,2,2-トリフルオロオロエチル)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]カーバメート	LCMS (方法2): R_t 1.39分 MS (ESI): $[M + H]^+ = 539.1$
22	 <i>Rac</i>-アリル[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]カーバメート	LCMS (方法2): R_t 1.32分 MS (ESI): $[M + H]^+ = 540.8$

10

20

30

40

中間体番号	構造 IUPAC名	分析データ
23	 <i>Rac</i>-アリル[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]カーバメート	LCMS (方法2): R_t 1.29分 MS (ESI): $[M + H]^+ = 541.2$
24	 <i>Rac</i>-アリル[1-{N'-シアノ-N-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]カーバメート	LCMS (方法2): R_t 1.33分 MS (ESI): $[M + H]^+ = 559.2$

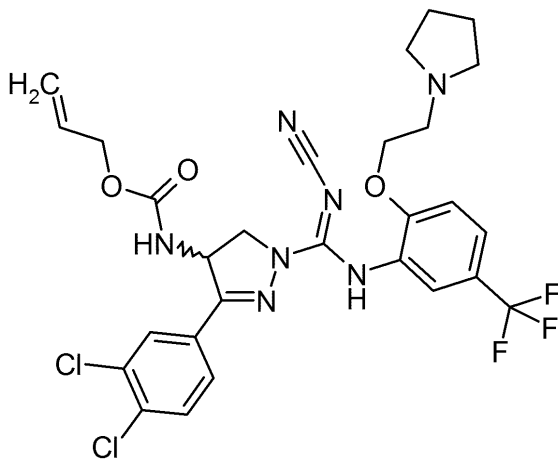
10

20

30

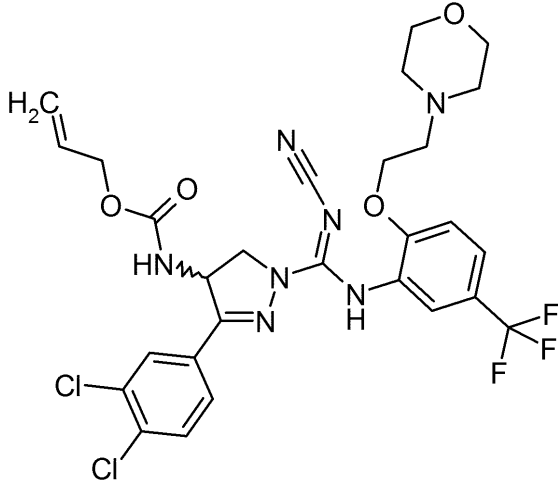
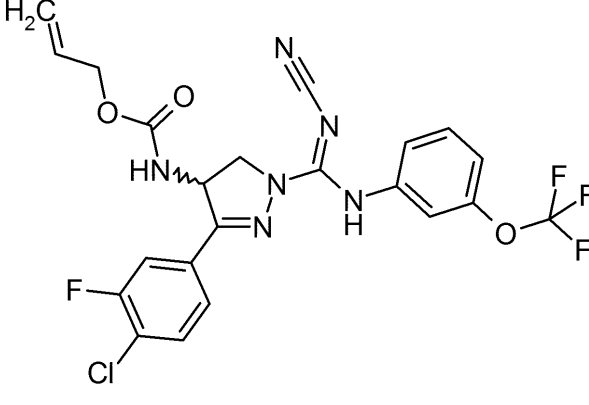
40

40

中間体番号	構造 IUPAC名	分析データ
27	 <i>Rac</i>-アリル[1-(N'-シアノ-N-{2-[2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ]-5-(トリフルオロメチル)フェニル}カルバミミドイル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]カーバメート	LCMS (方法2): R_t 1.44分 MS (ESI): $[M + H]^+ = 637.8$

10

20

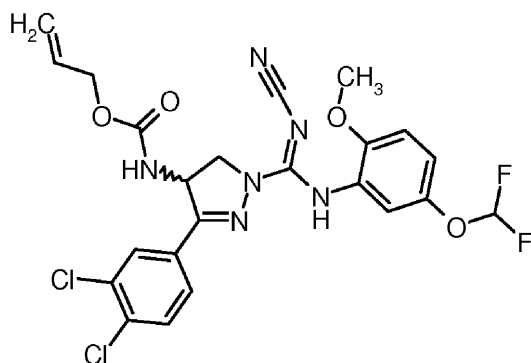
中間体番号	構造 IUPAC名	分析データ
28	 <i>Rac</i>-アリル[1-(<i>N'</i>-シアノ-<i>N</i>-{2-[2-(モルホリン-4-イル)エトキシ]-5-(トリフルオロメチル)フェニル}カルバミミドイル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル]カーバメート	LCMS (方法2): R_t 1.33分 MS (ESI): $[M + H]^+ = 653.8$
29	 <i>Rac</i>-アリル[3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-{<i>N'</i>-シアノ-<i>N</i>-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-4,5-ジヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル]カーバメート	LCMS (方法2): R_t 1.33分 MS (ESI): $[M + H]^+ = 524.8$

【 0 2 6 3 】

中間体 3 0

Rac-アリル [1 - { *N'* - シアノ - *N* - [5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - メトキシフェニル] カルバミミドイル } - 3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 *H* - ピラゾール - 4 - イル] カーバメート

【化 3 2】

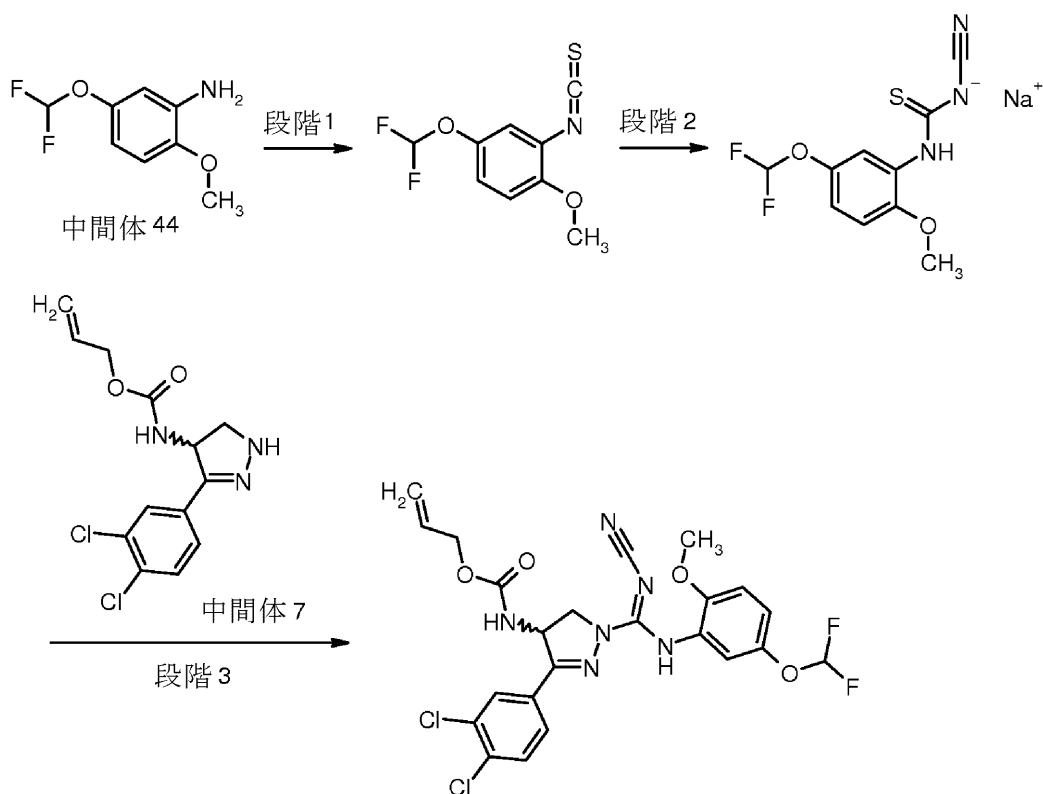


10

【 0 2 6 4】

下記図式に従って、中間体 4 4 および中間体 7 から中間体 3 0 を製造した。

【化 3 3】



20

30

【 0 2 6 5】

段階 1

5-（ジフルオロメトキシ）-2-メトキシアニリン（中間体 4 4）、5.17 g（27.3 mmol）のジクロロメタン（100 mL）中溶液に、炭酸水素ナトリウム水溶液 100 mL を加えた。高攪拌した混合物に室温でチオホスゲン 2.2 mL（28.7 mmol）を滴下し、攪拌を 1 時間続けた。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。水層をさらなるジクロロメタンで洗浄し、合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、4-（ジフルオロメトキシ）-2-イソチオシアナト-1-メトキシベンゼンを暗赤色油状物として得た（5.59 g（89%））。

40

【 0 2 6 6】

^1H NMR（400 MHz、 CDCl_3 ）： δ [ppm] = 3.90（s、3H）、6.40（t、1H）、6.85（d、1H）、6.91（d、1H）、7.01（dd、1H）。

【 0 2 6 7】

UPLC（方法 6）0.89 分。

50

【0268】

段階2

4-（ジフルオロメトキシ）-2-イソチオシアナト-1-メトキシベンゼン 5.59 g (24.2 mmol) およびモノナトリウムシアナミド 1.55 g (24.2 mmol) のエタノール (50 mL) 中溶液を1時間還流撹拌した。懸濁液を放冷し、減圧下に濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕して、明紫色固体を得て、それを濾取し、さらなるジエチルエーテルで洗浄して、ナトリウムシアノ { [5-（ジフルオロメトキシ）-2-メトキシフェニル] カルバモチオイル } アザニドを明紫色固体として得た (5.79 g (81%))。

【0269】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 3.80 (s, 3H)、6.65 (dd, 1H)、6.92 (d, 1H)、6.99 (t, 1H)、7.87 (s, 1H)、8.20 (d, 1H)。

【0270】

UPLC (方法6) 0.56分。

【0271】

MS (ESI) : $[\text{M}-\text{Na}]^- = 272.01$ 。

【0272】

段階3

rac-アリル (3- [3, 4-ジクロロフェニル] -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル) カーバメート (中間体7) 8.16 g (27.6 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド 100 mL 中溶液に、N- (3-ジメチルアミノプロピル) -N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 7.07 g (36.9 mmol) を加え、ナトリウムシアノ { [5-（ジフルオロメトキシ）-2-メトキシフェニル] カルバモチオイル } アザニド (中間体44) 5.79 g (18.4 mmol) を順次加えた。得られた暗褐色溶液を室温で終夜撹拌した。溶液を酢酸エチル 50 mL で希釈し、10%クエン酸水溶液 25 mL と次にブライン (25 mL で3回) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して褐色固体を得た。ジクロロメタンおよびジエチルエーテルでの磨砕によって固体を得て、それを濾取し、さらなるジエチルエーテルで洗浄して、rac-アリル [1- {N'-シアノ-N- [5-（ジフルオロメトキシ）-2-メトキシフェニル] カルバミミドイル} -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] カーバメートをクリーム色固体として得た (3.66 g (36%))。

【0273】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 3.79 (s, 3H)、3.93 (dd, 1H)、4.31 (t, 1H)、4.43-4.49 (m, 2H)、5.10-5.19 (m, 1H)、5.49-5.57 (m, 1H)、5.79-5.89 (m, 1H)、7.08-7.11 (m, 3H)、7.13 (s, 1H)、7.74-7.75 (m, 2H)、8.14 (s, 1H)、8.15-8.18 (m, 2H)、9.53 (brs, 1H)。

【0274】

UPLC (方法6) 0.90分。

【0275】

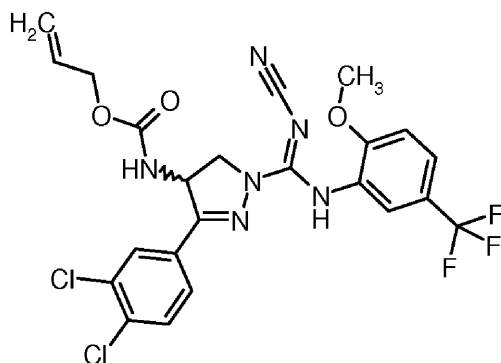
MS (ESI) : $[\text{M}-\text{Na}]^- = 553.13$ 。

【0276】

中間体31

Rac-アリル [1- {N'-シアノ-N- [2-メトキシ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] カルバミミドイル} -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] カーバメート

【化 3 4】



10

【0 2 7 7】

2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンおよび中間体7から出発して中間体30について記載の方法に従って、中間体31を製造して、*rac*-アリル[1-{N'-シアノ-N-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]カーバメートを3段階で42%で得た。

【0 2 7 8】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ [ppm] = 3.88 (s、3H)、3.90–3.96 (m、1H)、4.31 (t、1H)、4.43–4.51 (m、2H)、5.10–5.19 (m、1H)、5.51–5.58 (m、1H)、5.80–5.89 (m、1H)、7.26 (d、1H)、7.57 (d、1H)、7.65 (dd、1H)、7.73–7.78 (m、2H)、8.14 (s、1H)、8.17 (d、1H)、9.62 (brs、1H)。

20

【0 2 7 9】

UPLC (方法6) : R_t 0.92分。

【0 2 8 0】

MS (ESI) : $[M-H]^- = 553.09$ 。

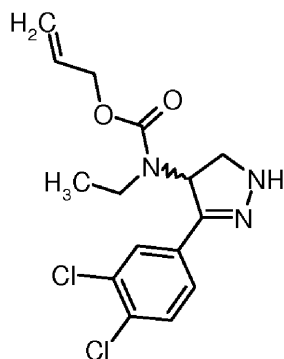
【0 2 8 1】

中間体 3 2

30

Rac-アリル[3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]エチルカーバメート

【化 3 5】

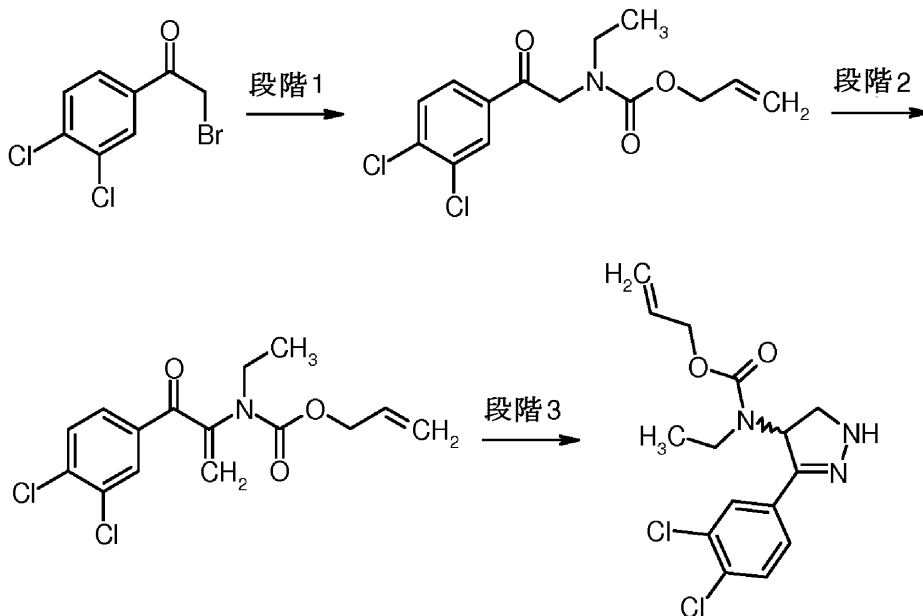


40

【0 2 8 2】

下記の図式に従って、中間体2から出発して、中間体32を合成した。

【化 3 6】



10

【0283】

段階 1

2-ブロモ-1-(4-クロロ-3-メチルフェニル)エタノン(中間体2)(20g、74,6mmol)に、エチルアミン(2Mテトラヒドロフラン中溶液)(187mL)を加えた。混合物を冷却して-50℃とし、クロルギ酸アリル(18g)を加えた。反応液を室温で16時間攪拌した。

20

【0284】

中間体7について記載の方法に従って段階2および3を行って、N-エチル化類縁体Rac-フェニル4-{[(アリルオキシ)カルボニル](エチル)アミノ}-N-シアノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミデートを得た。

【0285】

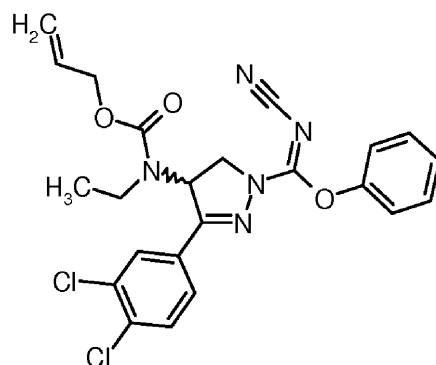
MS(ESI): $[M+H]^+ = 342.1$ 。

【0286】

中間体33

Rac-フェニル4-{[(アリルオキシ)カルボニル](エチル)アミノ}-N-シアノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミデート

【化 3 7】



40

【0287】

中間体7からの中間体9の製造と同様にして、中間体33を中間体32から製造した。Rac-フェニル4-{[(アリルオキシ)カルボニル](エチル)アミノ}-N-シアノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミデートをオフホワイト固体として得た。

50

【0288】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.02 (m、3H)、3.21 (m、1H)、3.48 (m、1H)、4.24 (d、1H)、4.50–4.64 (m、3H)、5.12–5.32 (m、2H)、5.78–5.95 (m、2H)、7.24–7.37 (m、3H)、7.48 (t、2H)、7.71 (m、1H)、7.84 (d、1H)、7.93 (m、1H)。

【0289】

LCMS (方法4) : R_t 3.32分。

【0290】

MS (ESI) : $[M+H]^+ = 486.1$ 。

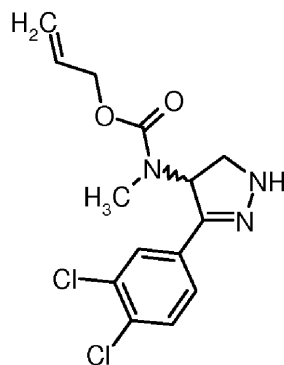
10

【0291】

中間体34

Rac-アрил [3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] メチルカーバメート

【化38】

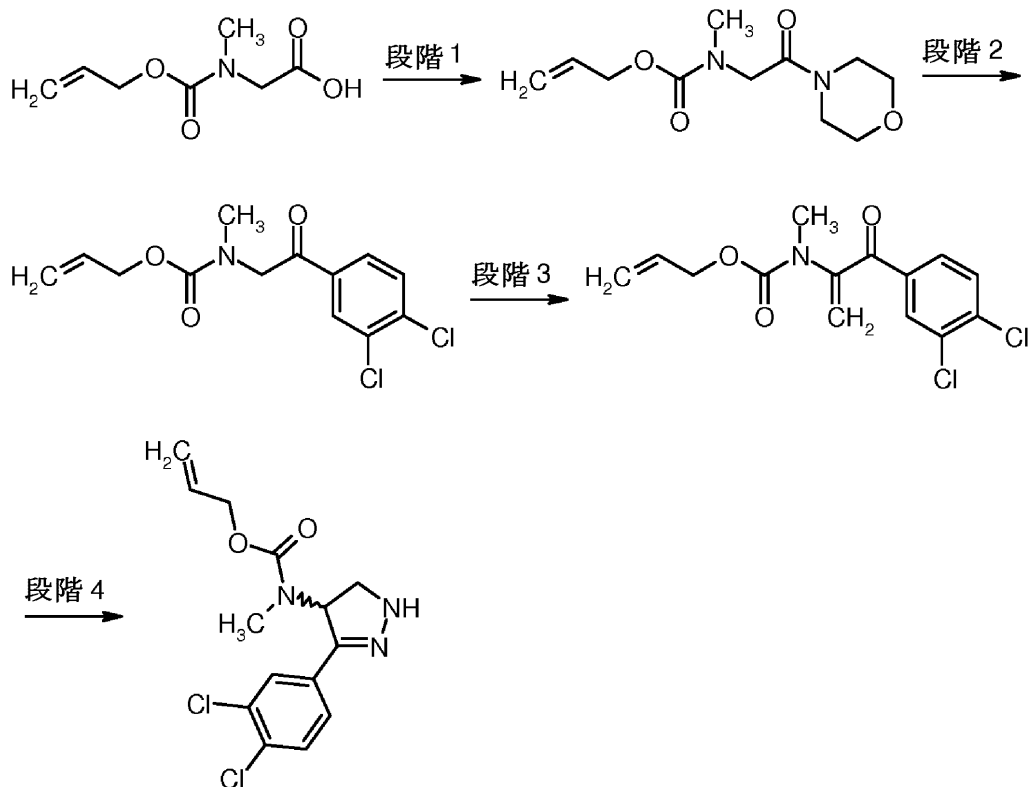


20

【0292】

下記の図式に従って、中間体2から出発して、中間体32を合成した。

【化39】



30

40

【0293】

50

Boc-保護サルコシンに代えてAlloc保護サルコシンを原料とし、グリニャル試薬製造において4-ブロモ-1-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンに代えて4-ブロモ-1,2-ジクロロベンゼンを用いて、Org. Process Res. Dev. 2012, 16, 982-1002 (989頁、図式10)に記載の方法と同様にして、段階1および2を行った。

【0294】

中間体7について記載の方法に従って、段階3および4を行って、N-メチル化類縁体Rac-アрил[3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]メチルカーバメートを得た。

【0295】

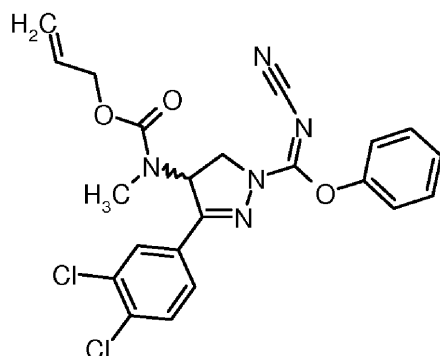
MS(ESI): $[M+H]^+ = 328.1$ 。

【0296】

中間体35

Rac-フェニル4-{[(アリルオキシ)カルボニル](メチル)アミノ}-N-シアノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミデート

【化40】



【0297】

中間体7からの中間体9の製造と同様にして、中間体35を中間体34から製造した。Rac-フェニル4-{[(アリルオキシ)カルボニル](メチル)アミノ}-N-シアノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミデートをオフホワイト固体として得た。

【0298】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.75 (s, 3H)、4.35 (dd, 1H)、4.48 (t, 1H)、4.55-4.70 (m, 2H)、5.14-5.40 (m, 2H)、5.93 (m, 1H)、6.17 (m, 1H)、7.27-7.37 (m, 3H)、7.48 (t, 2H)、7.70 (m, 1H)、7.84 (d, 1H)、7.90 (m, 1H)。

【0299】

LCMS (方法4): R_t 3.19分。

【0300】

MS(ESI): $[M+H]^+ = 472.1$ 。

【0301】

中間体36

Rac-アaryl[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]エチルカーバメート

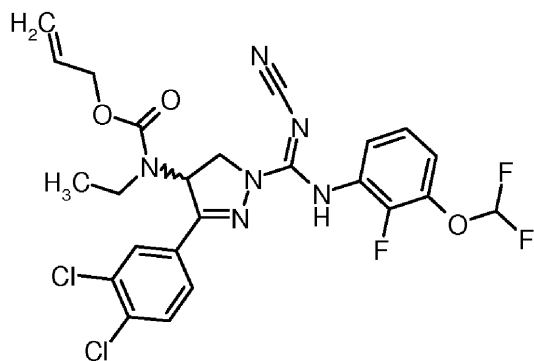
10

20

30

40

【化 4 1】



10

【0302】

中間体 12 の合成について記載の手順に従い、中間体 36 を中間体 33 から製造した。この場合、3-（ジフルオロメトキシ）アニリンに代えて、3-（ジフルオロメトキシ）-2-フルオロアニリンをアニリン化合物として用いた。粗生成物を、精製せずに直接用いた。

【0303】

LCMS（方法 2）： R_t 1.19 分。

【0304】

MS（ESI）： $[M+H]^+ = 568.7$ 。

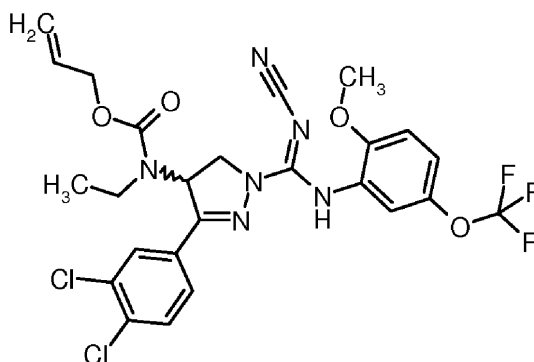
20

【0305】

中間体 37

Rac-アリアル [1- {N'-シアノ-N- [2-メトキシ-5-（トリフルオロメトキシ）フェニル]カルバミミドイル} -3-（3,4-ジクロロフェニル）-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]エチルカーバメート

【化 4 2】



30

【0306】

中間体 12 の合成について記載の手順に従い、中間体 37 を中間体 33 から製造した。この場合、3-（ジフルオロメトキシ）アニリンに代えて、2-メトキシ-5-（トリフルオロメトキシ）アニリンをアニリン化合物として用いた。粗生成物をジエチルエーテルで処理した。懸濁液を 10 分間攪拌し、固体を濾過し、乾燥させて、所望の生成物を得た。

40

【0307】

LCMS（方法 2）： R_t 1.53 分。

【0308】

MS（ESI）： $[M+H]^+ = 599.3$ 。

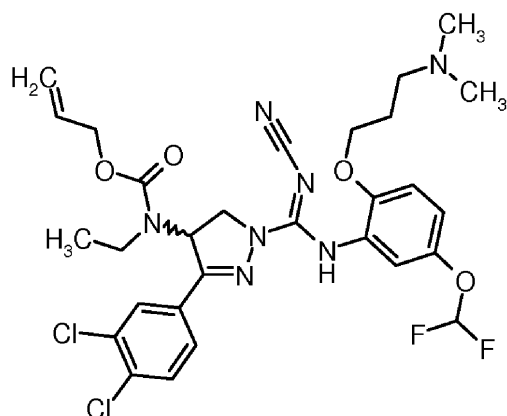
【0309】

中間体 38

Rac-アリアル [1-（N'-シアノ-N- {5-（ジフルオロメトキシ）-2- [3-（ジメチルアミノ）プロポキシ]フェニル}カルバミミドイル）-3-（3,4-ジク

50

10



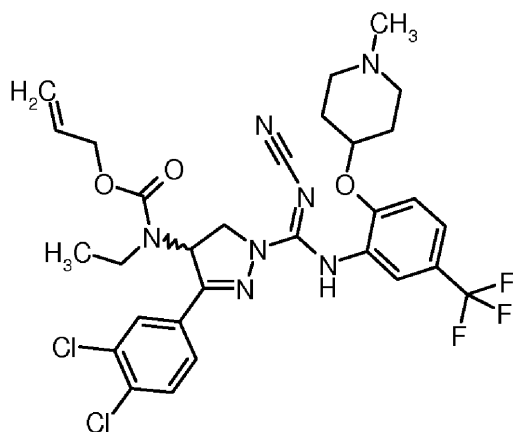
20

【 0 3 1 1 】

LCMS (方法2) : R_t 1.50分。
$$MS(E SI) : [M+H]^+ = 569.9。$$

中間体 39

【化 4 4】



50

【0315】

LCMS（方法2）： R_t 1.50分。

【0316】

MS（ESI）： $[M+H]^+ = 666.4$ 。

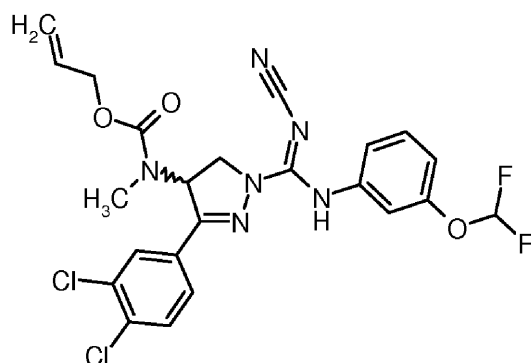
【0317】

中間体40

Rac-アリル [1- {N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] メチルカーバメート

【化45】

10



20

【0318】

中間体12の合成について記載の手順に従い、中間体40を中間体34から製造した。

【0319】

LCMS（方法1）： R_t 1.36分。

【0320】

MS（ESI）： $[M+H]^+ = 536.8$ 。

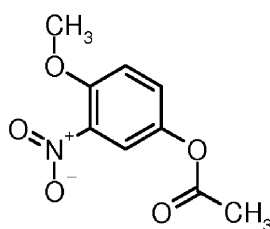
【0321】

中間体41

酢酸4-メトキシ-3-ニトロフェニル

【化46】

30



【0322】

無水酢酸100mLを、4-メトキシフェノール（CAS：150-76-5）24.8g（0.2mol）の酢酸（100mL）中溶液に室温に加えた。得られた淡黄色溶液を100℃で3.5時間攪拌した。溶液を冷却して0℃とし、70%硝酸20mLをゆっくり10分間かけて加えたところ、溶液は昇温した。橙赤色溶液を0℃で1時間攪拌すると、固体が沈殿した。水100mLを加え、固体を濾過によって回収し、さらなる水で洗浄して、酢酸4-メトキシ-3-ニトロフェニルをクリーム色固体として得た（47.25g（112%、まだ水が存在））。それ以上乾燥させずに次の段階で用いた。

40

【0323】

^1H NMR（400MHz、 CDCl_3 ）： δ [ppm] = 2.30（s、3H）、3.95（s、3H）、7.08（d、1H）、7.30（dd、1H）、7.65（d、1H）。

【0324】

UPLC（方法6）： R_t 0.69分。

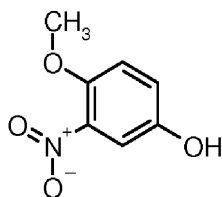
50

【0325】

中間体42

4-メトキシ-3-ニトロフェノール

【化47】



10

【0326】

酢酸4-メトキシ-3-ニトロフェニル47. 25 g (200 mmol) をエタノール 800 mL に懸濁させ、冷却して 0℃ とした。1 M 水酸化ナトリウム水溶液 220 mL をゆっくり加えたところ、明黄色懸濁液が暗赤色溶液となった。1 時間攪拌し、昇温させて室温とした。酢酸で反応停止して、明橙赤色溶液を得た。ブラインと酢酸エチルとの間で分配し、水層をさらなる酢酸エチルで洗浄した。合わせた有機抽出液をさらなるブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して暗橙赤色油状物を得て、それは静置していると結晶化して、4-メトキシ-3-ニトロフェノールが得られた (30.97 g (92%))。

【0327】

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ [ppm] = 3.90 (s, 3H)、5.54 (br s, 1H)、6.98 (d, 1H)、7.07 (dd, 1H)、7.38 (d, 1H)。

【0328】

UPLC (方法6) : R_t 0.47 分。

【0329】

MS (ESI) : $[M-H]^- = 167.95$ 。

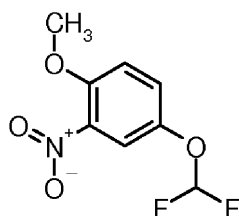
【0330】

中間体43

4-(ジフルオロメトキシ)-1-メトキシ-2-ニトロベンゼン

30

【化48】



【0331】

4-メトキシ-3-ニトロフェノール 10.0 g (59.1 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド 150 mL 中溶液をアルゴンで 20 分間脱気した。炭酸セシウム 38.5 g (118.2 mmol) を加えたところ、橙赤色溶液が暗赤色懸濁液となった。クロジフルオロ酢酸ナトリウム 18.0 g (118.2 mmol) を加え、懸濁液を 100℃ で 1.5 時間攪拌したら、明褐色懸濁液が生成した。水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機抽出液をブラインで 3 回洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して明褐色固体を得た。その固体をメタノールで磨砕し、クリーム色固体を濾過によって回収した。濾液を濃縮して暗褐色油状物 (6.60 g) を得た。シリカゲル 60 でのドライフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘプタン：酢酸エチル 4：1 から 1：1) による精製によって、黄色油状物を得て、それは静置していると固化して、4-(ジフルオロメトキシ)-1-メトキシ-2-ニトロベンゼン (4.65 g (36%)) が得られた。

40

【0332】

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ [ppm] = 3.96 (s, 3H)、6.48 (t, 1H)、7.08 (d, 1H)、7.36 (dd, 1H)、7.67 (d, 1H)。

【0333】

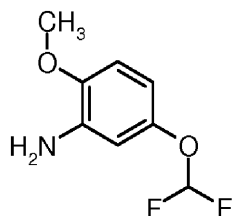
UPLC (方法6) : R_t 0.74分。

【0334】

中間体44

5-(ジフルオロメトキシ)-2-メトシアニリン

【化49】



10

【0335】

4-(ジフルオロメトキシ)-1-メトキシ-2-ニトロベンゼン 6.43 g (29.3 mmol) および塩化スズ (II)・2水和物 33.1 g (146.7 mmol) の酢酸エチル (100 mL) 中懸濁液を2.5時間加熱還流した。反応混合物を炭酸カリウム水溶液 200 mL に投入した。得られた懸濁液をセライト層で濾過し、酢酸エチルで洗浄した。2相濾液を分離し、水相を酢酸エチルで洗浄した。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、5-(ジフルオロメトキシ)-2-メトシアニリンを紫色油状物として得た (5.17 g (93%))。

20

【0336】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ [ppm] = 3.83 (s, 3H)、3.88 (brs, 2H)、6.38 (t, 1H)、6.46 (dd, 1H)、6.50 (d, 1H)、6.69 (d, 1H)。

【0337】

UPLC (方法6) : R_t 0.68分。

【0338】

MS (ESI) : $[M+H]^+ = 190.05$ 。

30

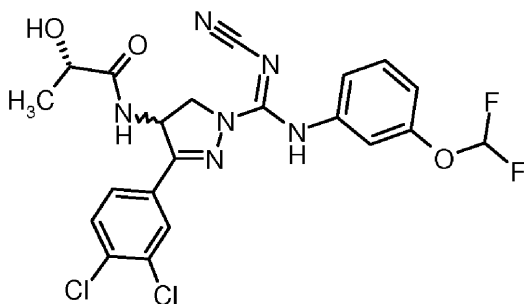
【0339】

本発明の化合物の製造実施例：

実施例1

(2S)-N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-2-ヒドロキシプロパンアミド (ジアステレオマーの1:1混合物)

【化50】

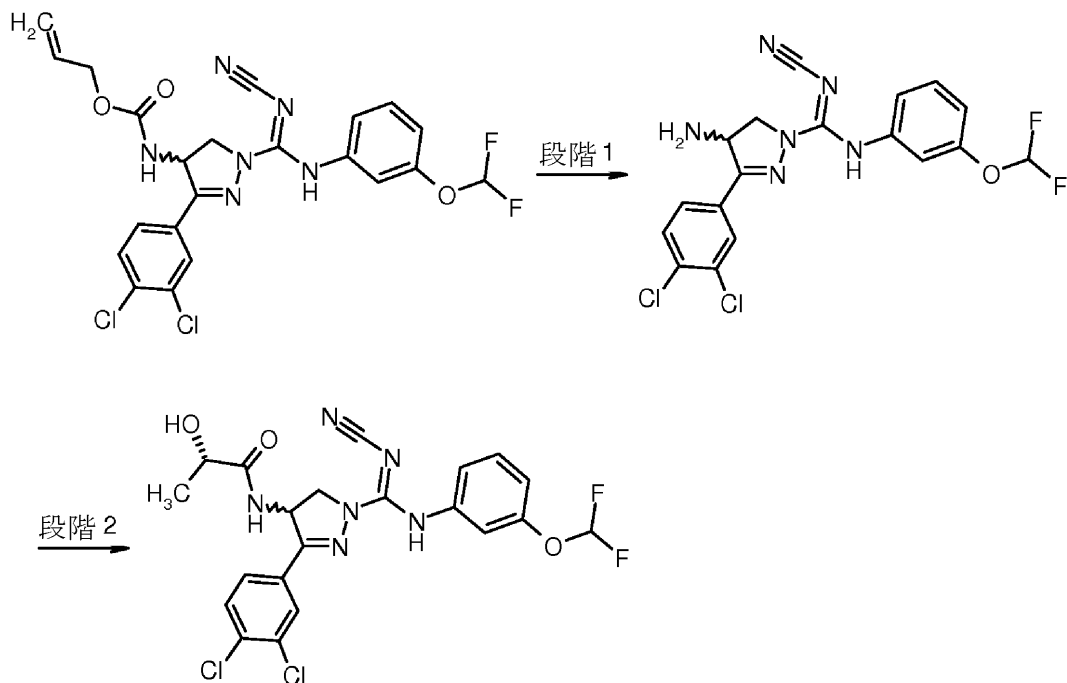


40

【0340】

下記の図式に従って、中間体12から出発して、実施例1を製造した。

【化 5 1】



10

【0341】

段階 1

rac-アシル [1- {N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル} - 3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] カルバメート (中間体 12) 14.2 g (27.0 mmol) の脱気テトラヒドロフラン (370 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに 1,3-ジメチルピツール酸、17.0 g (108 mmol) と、次にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 0、2.40 g (2.16 mmol) を加えた。反応混合物をアルゴン下に 15 分間攪拌し、次に飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (400 mL) で注意深く反応停止し、酢酸エチル (400 mL) で抽出した。有機層をブライン溶液 (200 mL) で洗浄してから、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を留去して、粗橙赤色油状物を得た。粗取得物をドライフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル-ヘプタン 1:1、2:1; 酢酸エチル; メタノール-酢酸エチル 0.01:1) によって精製して、4-アミノ-N'-シアノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミドアミド、9.3 g (78%) を橙赤色油状物として得た。

30

【0342】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.95-4.02 (m, 酢酸エチルシグナル下 1H)、4.35 (dd, 1H)、4.80 (dd, 1H)、6.98 (dd, 1H)、7.19 (t, 1H)、7.21 (t, 1H)、7.23 (dd, 1H)、7.38 (t, 1H)、7.48-7.61 (m, 1H)、7.72 (d, 1H)、8.00 (dd, 1H)、8.31 (d, 1H)、9.67 (brs, 1H);

40

LCMS (方法 3): R_t 1.65 分。

【0343】

MS (ESI): $[M+H]^+ = 439.1$ 。

【0344】

段階 2

L-乳酸 (61.5 mg, 683 μmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 中溶液に、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシド・ヘキサフルオロホスフェート (HATU、C

50

A S 番号 1 4 8 8 9 3 - 1 0 - 1)、2 6 0 m g (6 8 3 μ m o l) と、次に N - メチル
 モルホリン (1 5 0 μ L、1 . 3 7 m m o l) を加え、混合物を 3 0 分間攪拌した。N ,
 N - ジメチルホルムアミド (1 m L) に溶かした r a c - 4 - アミノ - N ' - シアノ - 3
 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - N - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 4 ,
 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシイミドアミド (1 5 0 m g、3 4 1 μ
 m o l) を加え、室温で 1 2 時間攪拌した。反応混合物を炭酸カリウム (2 5 m g) およ
 びメタノール (2 m L) で 1 時間処理した。固体を濾去し、濾液を減圧下に濃縮した。残
 留物を分取 H P L C (アセトニトリル / 水の勾配) によって精製して、所望の生成物 5 m
 g (3 %) を得た。

【 0 3 4 5 】

L C M S (方法 5) : R_t 1 . 1 8 分。

【 0 3 4 6 】

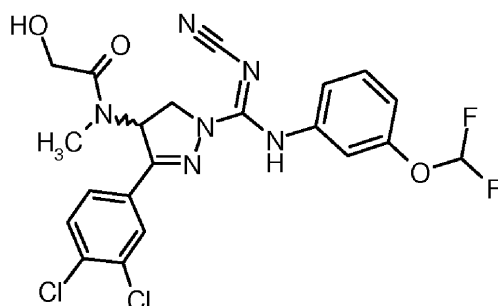
M S (E S I) : $[M+H]^+ = 510.9$ 。

【 0 3 4 7 】

実施例 2

R a c - N - [1 - { N ' - シアノ - N - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] カ
 ルバミミドイル } - 3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラ
 ゴール - 4 - イル] - 2 - ヒドロキシ - N - メチルアセトアミド

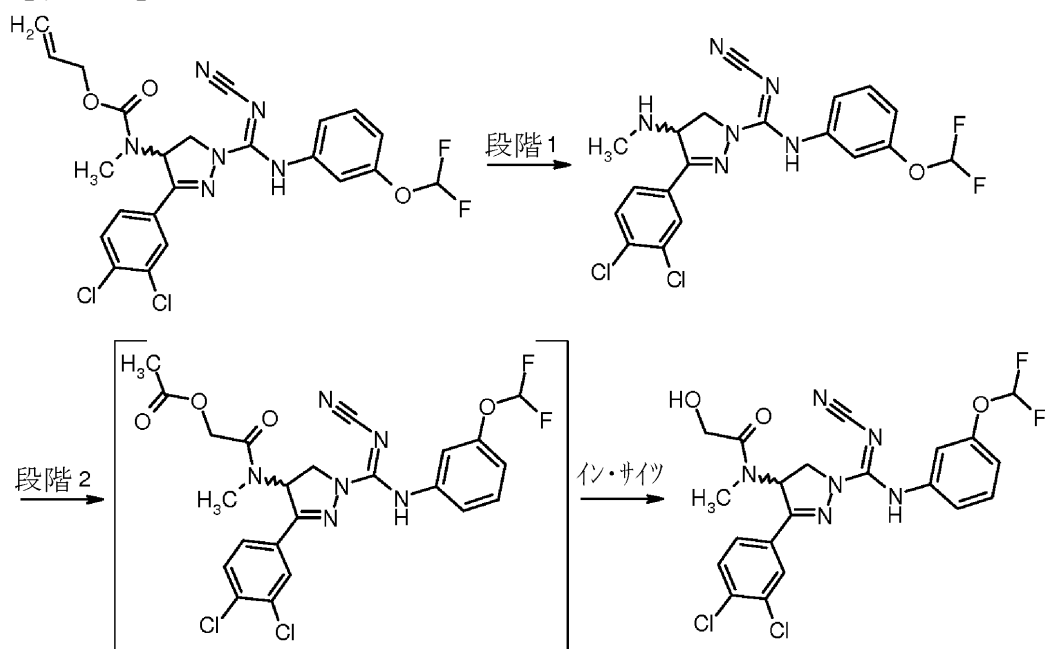
【 化 5 2 】



【 0 3 4 8 】

下記の図式に従って中間体 4 0 から出発して、実施例 2 を製造した。

【 化 5 3 】



【 0 3 4 9 】

段階 1

r a c - アリル [1 - { N ' - シアノ - N - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル]

10

20

30

40

50

カルバミミドイル} - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] メチルカーバメート (中間体40) 875mg (1.6mmol) のテトラヒドロフラン (12mL) 中溶液を攪拌しながら、それに1, 3-ジメチルバルビツール酸508mg (3.3mmol) と次にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム56.5mg (0.05mmol) を加えた。反応混合物をアルゴン下に1時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (400mL) で注意深く反応停止し、酢酸エチル (400mL) で抽出した。有機層をブライン溶液 (200mL) で洗浄してから、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を留去した。粗取得物をジエチルエーテル (10mL) 中で攪拌し、濾過し、乾燥させて、粗 rac-N'-シアノ-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-4-(メチルアミノ)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミドアミド (902mg) を得て、それを次の段階で、それ以上精製せずに用いた。

10

【0350】

LCMS (方法5) : R_t 1.29分。

【0351】

MS (ESI) : $[M+H]^+ = 452.8$ 。

【0352】

段階2

ジクロロメタン (12mL) 中の rac-N'-シアノ-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-4-(メチルアミノ)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミドアミド246mg (0.54mmol) に、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (12mL) を加えた。二相混合物を高攪拌し、冷却して0℃とし、ジクロロメタン (3mL) 中のアセトキシアセチルクロライド (111mg, 0.81mmol) を15分かけて滴下した。反応混合物を0℃で30分間攪拌した。ジクロロメタンを留去によって除去して、油状水系懸濁液を得て、それに炭酸カリウム150mg (1.1mmol) を加え、次にメタノール (4mL) を加えた。反応混合物を30分間還流させ、次に放冷して室温とした。冷却したら、rac-N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミドが溶液から白色固体として沈殿し、それを濾過し、カラムクロマトグラフィー (逆相、水、アセトニトリル) によって精製して、所望の生成物37mg (13%) を得た。

20

30

【0353】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 2.69 (s, 3H)、4.09 (d, 2H)、4.20 (dd, 1H)、4.39 (t, 1H)、4.77 (t, 1H)、6.37 (brs, 1H)、6.98 (d, 1H)、7.19 (s, 1.25H)、7.20-7.26 (m, 1.5H)、7.39-7.44 (m, 1.25H)、7.63 (dd, 1H)、7.76 (d, 1H)、8.05-8.15 (m, 1H)、9.25 (brs, 1H)。

【0354】

MS (ESI) : $[M+H]^+ = 511$ 。

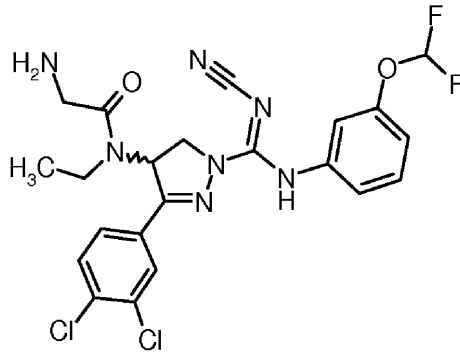
40

【0355】

実施例3

Rac-N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチルグリシンアミド

【化 5 4】

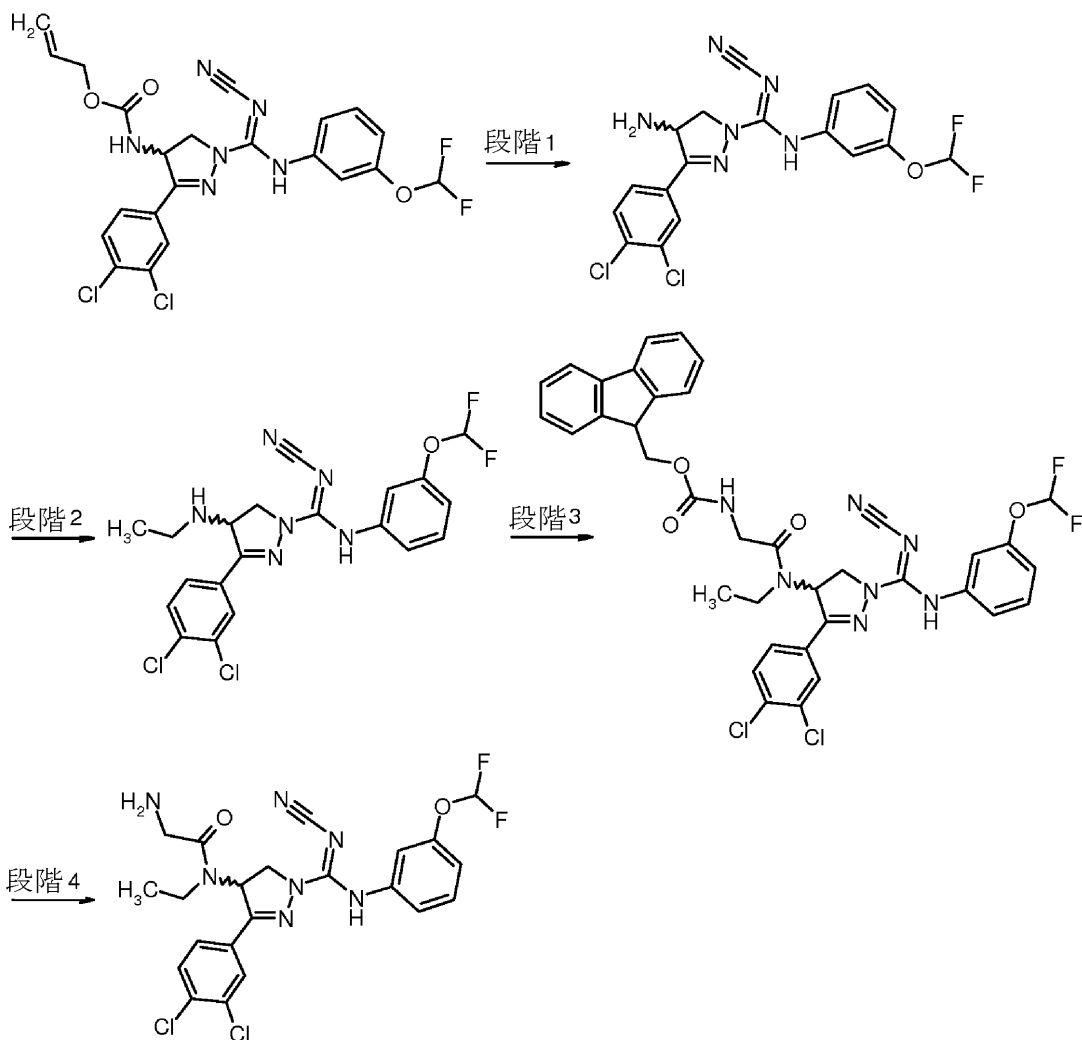


10

【 0 3 5 6】

下記の図式に従って、中間体 1 2 から出発して実施例 3 を製造した。

【化 5 5】



20

30

40

【 0 3 5 7】

段階 1

実施例 1 について記載の通りである。

【 0 3 5 8】

段階 2

rac-4-アミノ-N'-シアノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミドアミド、9.30 g (21.2 mmol) のメタノール (170 mL) 中溶液

50

を攪拌しながら、それに 0℃で、アセトアルデヒド、1.12 g (25.4 mmol) を加え、次に水素化ホウ素ナトリウム 0.96 g (25.4 mmol) を 20 分かけて少量ずつ加えた。反応混合物を 30 分間攪拌してから、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (100 mL) に投入した。メタノールを留去によって除去し、得られた水系スラリーを酢酸エチルで抽出した (100 mL で 2 回)。有機層を合わせ、ブライン溶液 (100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を留去して、粗黒色油状物を得た。粗取得物をドライフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル-ヘプタン 1: 1、2.1; 酢酸エチル) によって精製して黒色油状物を得て、それをジエチルエーテルで磨砕して、rac-N'-シアノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-4-(エチルアミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミドアミド、7.40 g (75%) を灰色固体として得た。

10

【0359】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.98 (t, 3H)、2.40–2.64 (m、一部 DMSO シグナル下の 2H)、4.16–4.27 (m, 2H)、4.83 (dd, 1H)、6.98 (dd, 1H)、7.20 (d, 1H)、7.21 (t, 1H)、7.25 (dd, 1H)、7.39 (t, 1H)、7.70 (d, 1H)、7.97 (dd, 1H)、8.29 (d, 1H)、9.71 (brs, 1H)。

【0360】

LCMS (方法 3): R_t 1.80 分。

20

【0361】

MS (ESI): $[M+H]^+ = 467.18$ 。

【0362】

段階 3

rac-N'-シアノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-4-(エチルアミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミドアミド (300 mg, 0.64 mmol) の DMF (15 mL) 中溶液に、Fmoc-グリシン (382 mg, 1.3 mmol)、HATU (488 mg, 1.3 mmol)、および 4-メチルモルホリン (0.28 mL, 2.6 mmol) を加えた。溶液を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を水 (25 mL) に投入し、混合物を酢酸エチルで抽出した (50 mL で 3 回)。有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下に濃縮した。残留物を、次の反応で直接用いた。

30

【0363】

段階 4

段階 3 からの粗生成物をジクロロメタン (20 mL) に溶解させ、ピペリジン (0.8 mL) を加えた。反応液を攪拌し室温で 1.5 時間、水 (10 mL) を加え、水相を酢酸エチルで抽出した (20 mL で 3 回)。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。粗生成物を、クロマトグラフィー (RP、水+0.1% アンモニア、アセトニトリル) によって精製して、rac-N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチルグリシンアミドを得た (150 mg, 45%)。

40

【0364】

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.07–1.22 (m, 3H)、3.77–3.98 (m, 2H)、4.15 (dd, 1H)、4.55 (t, 1H)、7.02–7.07 (m, 1.25H)、7.21 (t, 1H)、7.23–7.29 (m, 1.5H)、7.41–7.47 (m, 1.25H)、7.68 (dd, 1H)、7.75 (m, 1H)、7.90–8.03 (m, 3H)、8.16 (d, 1H)、9.86 (s, 1H); 3H が溶媒および水シグナルによって不明瞭となっている。

50

【0365】

LCMS (方法2) : R_t 1.12分。

【0366】

MS (ESI) : $[M+H]^+ = 523.8$ 。

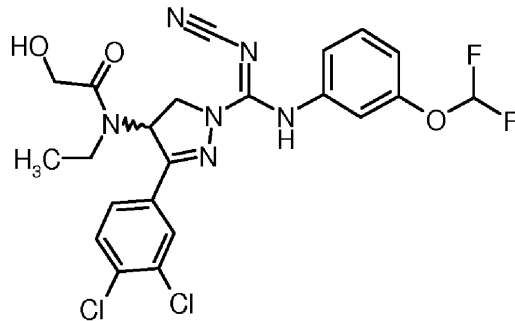
【0367】

実施例 4

Rac-N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド

【化56】

10

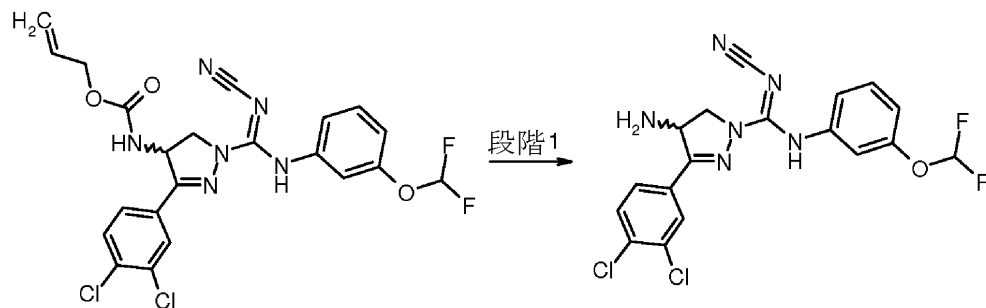


【0368】

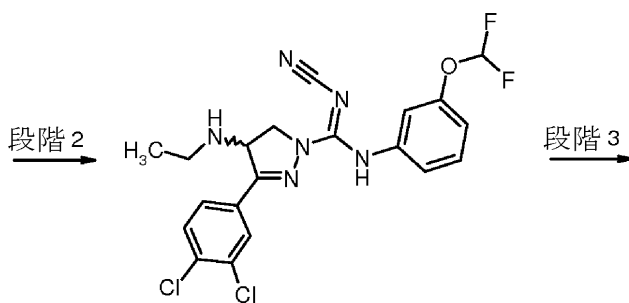
20

下記の図式に従って、中間体12から出発して実施例4を製造した。

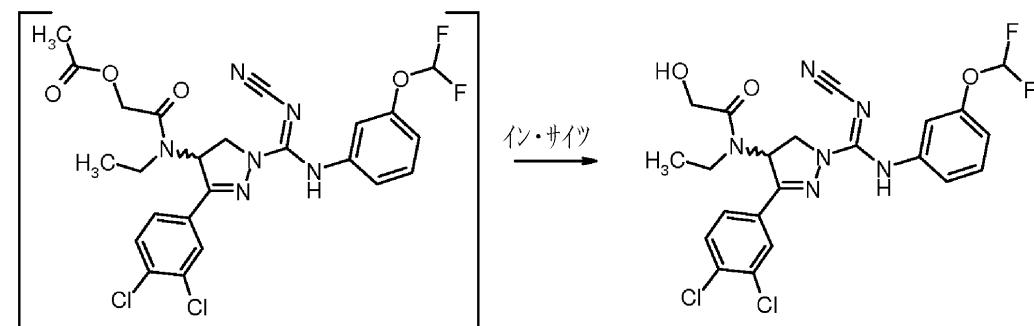
【化57】



30



40



【0369】

50

段階 1

実施例 1 について記載の通りである。

【0370】

段階 2

実施例 3 について記載の通りである。

【0371】

段階 3

ジクロロメタン 62 mL 中の rac-N'-シアノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-4-(エチルアミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミドアミド、7.24 g (15.5 mmol) に、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 72 mL を加えた。二相混合物を高撹拌し、冷却して 5℃ として、ジクロロメタン 10 mL 中のアセトキシアセチルクロライド 2.50 mL (23.2 mmol) を 15 分かけて滴下した。反応混合物を 5℃ で 10 分間撹拌し、その後、LC 分析によって、原料が完全に消費されて、1 本の主ピークのみがあることが示された。ジクロロメタンを留去によって除去して、油状水系懸濁液を得て、それに炭酸カリウム 4.28 g (31.0 mmol) と、次にメタノール 110 mL を加えた。反応混合物を 5 分間還流させてから、放冷して室温とした。冷却したら、rac-N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミドが溶液から白色固体として沈殿し、それを濾過し、水 50 mL およびジエチルエーテル 50 mL で洗浄した。その沈殿を真空乾燥して、所望の生成物 7.58 g (93%) を白色粉末として得た。

【0372】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.98–1.10 (m, 3H)、3.42–3.17 (m, 部分的に水シグナル下の 2H)、3.94–4.17 (m, 3H)、4.46 (dd, 1H)、4.75 (dd, 1H)、6.98 (dd, 1H)、7.18 (t, 1H)、7.22 (dd, 1H)、7.23 (t, 1H)、7.40 (t, 1H)、7.62 (dd, 1H)、7.72 (d, 1H)、8.11 (d, 1H)、9.85 (brs, 1H)。

【0373】

UPLC (方法 6): R_t 0.58 分。

【0374】

MS (ESI): $[M+H]^+ = 525$ 。

【0375】

キラル SFC によって、実施例 4 をそのエナンチオマーに分離した。

【表 3】

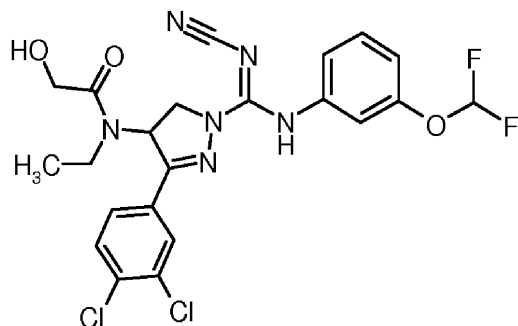
システム:	Sepiatec: Prep SFC100,
カラム:	Chiralpak ID 5 μ m 250x20 mm
溶媒:	CO ₂ /プロパノ-2-オール 7/3
流量:	80 mL/分
温度:	40℃
検出:	UV 254 nm
実施例番号	R_t (単位: 分)
4.1	3,35-4,40
4.2	7,31-9,00

【0376】

実施例 4. 1

N- [1- {N'-シアノ-N- [3- (ジフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミ
ドイル} -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-
4-イル] -N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体 1

【化 5 8】



10

【0 3 7 7】

Chiralpak ID 5 μ m 100 $\times$ 4.6 mm (CO₂ / 2-プロパノール
7 / 3)、R_t 2.41 分。

【0 3 7 8】

$[\alpha]_D = -102^\circ$ (c : 0.44、MeOH)。

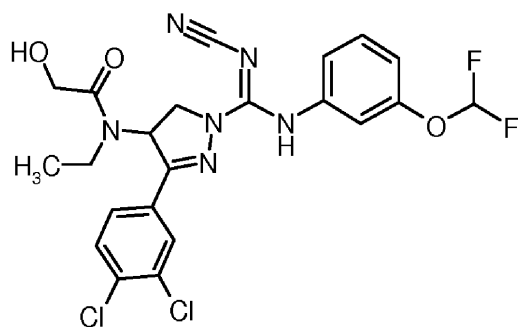
【0 3 7 9】

実施例 4. 2

20

N- [1- {N'-シアノ-N- [3- (ジフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミ
ドイル} -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-
4-イル] -N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体 2

【化 5 9】



30

【0 3 8 0】

Chiralpak ID 5 μ m 100 $\times$ 4.6 mm (CO₂ / 2-プロパノール
7 / 3)、R_t 5.66 分。

【0 3 8 1】

$[\alpha]_D = +96^\circ$ (c : 0.25、MeOH)。

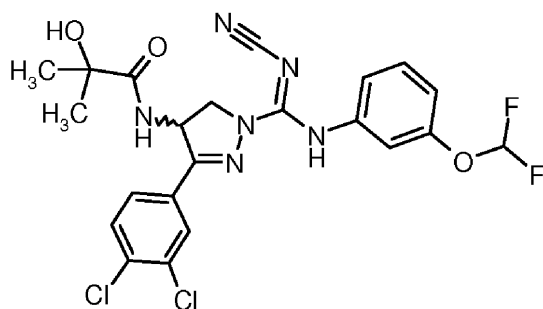
【0 3 8 2】

実施例 5

40

Rac-N- [1- {N'-シアノ-N- [3- (ジフルオロメトキシ) フェニル] カ
ルバミミドイル} -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラ
ゾール-4-イル] -2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド

【化 6 0】

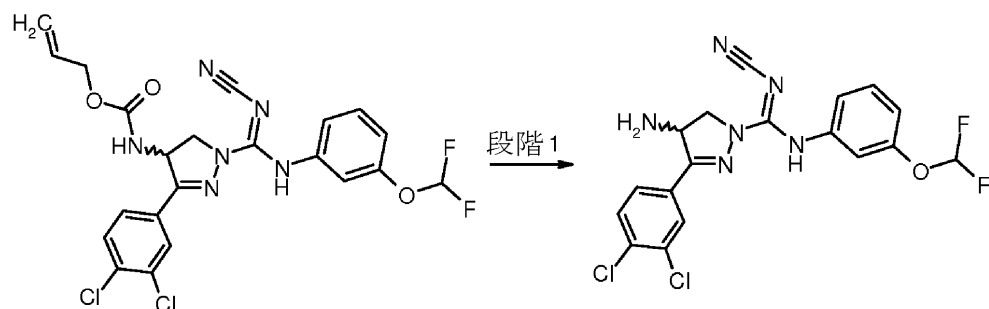


【0383】

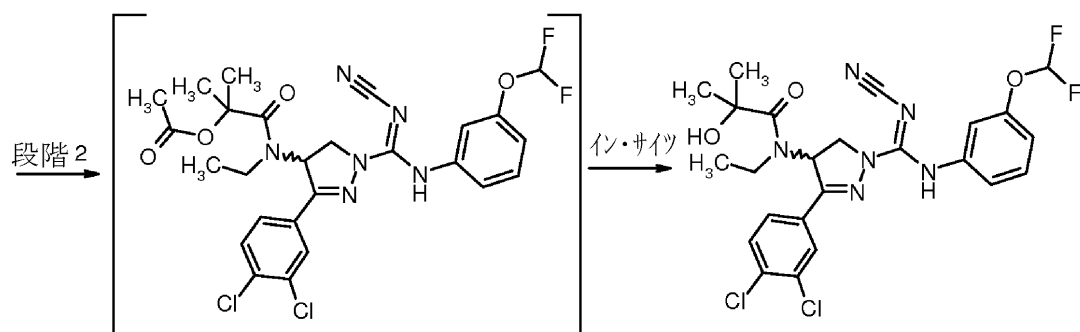
10

下記の図式に従って、実施例 5 を中間体 12 から製造した。

【化 6 1】



20



30

【0384】

段階 1

実施例 1 について記載の通りである。

【0385】

段階 2

rac-4-アミノ-N'-シアノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミドをアセトキシイソブチリルクロライドと反応させ、次にアセチル基を除去することで、実施例 4 (段階 3) と同様にして段階 2 を行って、所望の生成物を得た。

40

【0386】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.16 (s, 3H)、1.17 (s, 3H)、3.74–3.82 (m, 1H)、4.11–4.22 (m, 1H)、5.64–5.75 (m, 1H)、6.78–6.84 (m, 1H)、6.95 (s, 0.25H)、7.19 (s, 0.5H)、7.29–7.37 (m, 1H)、7.44 (s, 0.25H)、7.51–7.63 (m, 3H)、7.70–7.75 (m, 1H)、7.82 (d, J = 2.07 Hz, 1H)、8.11 (d, J = 1.88 Hz, 1H)、8.71 (d, J = 9.23 Hz, 1H)、9.28 (s, 1H)。

【0387】

LCMS (方法 2) : R_t = 1.22 分。

50

【0388】

MS (ESI) : $[M+H]^+ = 525.1$ 。

【0389】

キラルSFCによって、実施例5をそのエナンチオマーに分離した。

【表4】

システム:	Sepiatec: Prep SFC100,
カラム:	Chiralpak ID 5 μ m 250x20 mm
溶媒:	CO ₂ /2-プロパノール +0.4%DEA 8/2
流量:	80 mL/分
温度:	40 °C
検出:	UV 254 nm
実施例番号	Rt (単位:分)
5.1	2.60-3.00
5.2	3.40-4.40

10

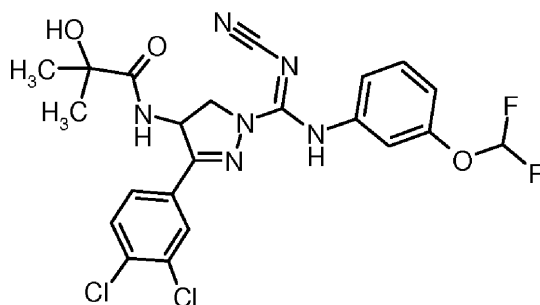
【0390】

実施例5. 1

N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミ
ドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-
4-イル]-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド異性体1

20

【化62】



30

【0391】

Chiralpak ID 5 μ m 100 $\times$ 4.6 mm (CO₂/2-プロパノール
+0.2%ジエチルアミン8:2) R_t = 3.02分。

【0392】

 $[\alpha]_D = +14.9^\circ$ (c: 1.0、DMSO)。

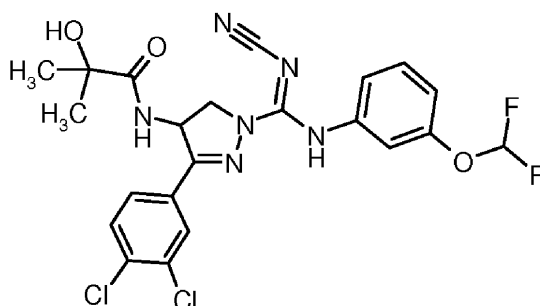
【0393】

実施例5. 2

N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミ
ドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-
4-イル]-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド異性体2

40

【化63】



50

【0394】

Chiralpak ID 5 μ m 100 $\times$ 4.6 mm (CO₂ / 2-プロパノール + 0.2% ジエチルアミン 8 : 2) R_t = 7.09 分。

【0395】

$[\alpha]_D = -23.2^\circ$ (c : 1.0, DMSO)。

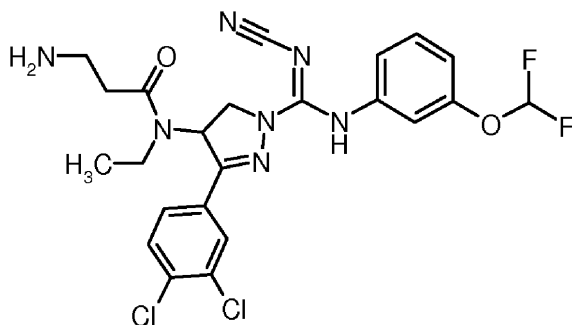
【0396】

実施例 6

Rac-N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル- β -アラニンアミド

10

【化64】



20

【0397】

アミドカップリングにおいて Fmoc-グリシンに代えて Fmoc- β -アラニンを用い、実施例 3 と同様にして実施例 6 を製造した。

【0398】

LCMS (方法 2) : R_t = 0.97。

【0399】

MS (ESI) : $[M+H]^+ = 538.0$ 。

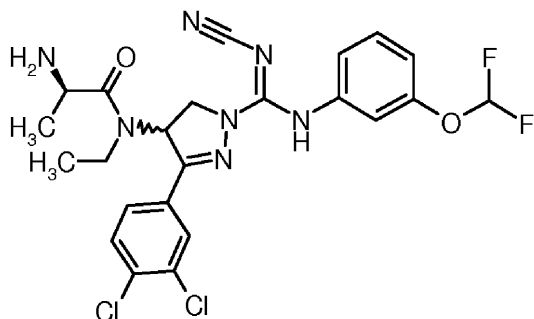
【0400】

実施例 7

N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-D-アラニンアミド (ジアステレオマーの 1 : 1 混合物)

30

【化65】



40

【0401】

アミドカップリングにおいて Fmoc-グリシンに代えて Fmoc-D-アラニンを用い、実施例 3 と同様にして実施例 7 を製造した。

【0402】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 0.13–0.26 (m, 2H)、0.35–0.55 (m, 6H)、2.65 (d, 1H)、2.85–2.99 (m, 1H)、3.40 (dd, 1H)、3.67–3.80 (m, 1H)、6.03 (t, 1H)、6.19–6.27 (m, 1H)、6.41 (t, 1H)、6.46

50

(ddd、1H)、6.60 (t、1H)、6.79 (d、1H)、6.85 (dd、1H)、7.19–7.29 (m、1H)。

【0403】

MS (ESI) : $[M+H]^+ = 538$ 。

【0404】

キラル SFC によって実施例 7 をそのジアステレオマーに分離した。

【表 5】

システム:	Sepiatec: Prep SFC100,
カラム:	Chiralpak IC 5 μ m 250x20 mm
溶媒:	CO ₂ /エタノール+0, 4% DEA 7/3
流量:	80 mL/分
温度:	40 °C
検出:	UV 254 nm
実施例番号	Rt (単位: 分)
7.1	2,2–4,0
7.2	7,0–10,2

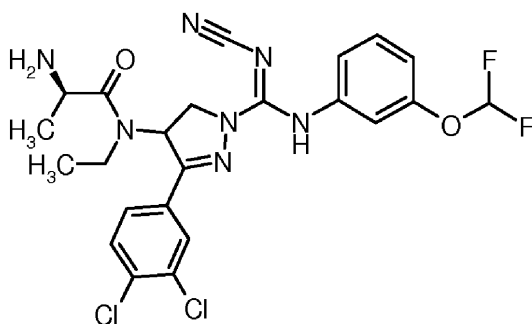
10

【0405】

実施例 7. 1

N – [1 – {N' – シアノ – N – [3 – (ジフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル} – 3 – (3, 4 – ジクロロフェニル) – 4, 5 – ジヒドロ – 1H – ピラゾール – 4 – イル] – N – エチル – D – アラニンアミド異性体 1

【化 6 6】



30

【0406】

Chiralpak IC 5 μ m 100 $\times$ 4.6 mm (CO₂/エタノール+0, 2% DEA 7/3)、R_t 1.80 分。

【0407】

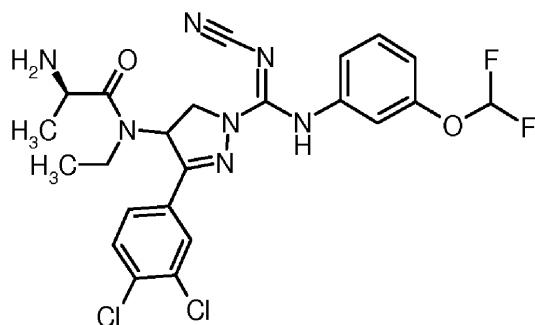
$[\alpha]_D = -60^\circ$ (c: 0.30、DMSO)

実施例 7. 2

N – [1 – {N' – シアノ – N – [3 – (ジフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル} – 3 – (3, 4 – ジクロロフェニル) – 4, 5 – ジヒドロ – 1H – ピラゾール – 4 – イル] – N – エチル – D – アラニンアミド異性体 2

40

【化 6 7】



10

【0408】

Chiralpak IC 5 μ m 100 $\times$ 4.6 mm (CO₂ / エタノール + 0, 2 % DEA 7 / 3)、R_t 4.77 分。

【0409】

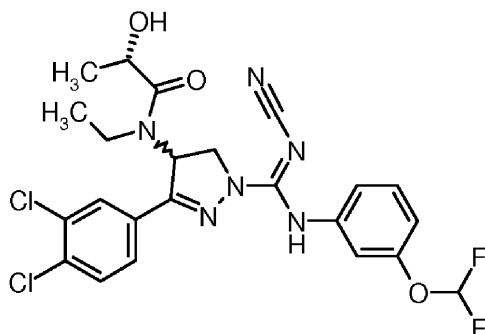
$[\alpha]_D = +56^\circ$ (c : 0.20、DMSO)

実施例 8

(2S)-N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシプロパンアミド (ジアステレオマーの 1 : 1 混合物)

20

【化 6 8】



30

【0410】

アミドカップリングにおいてアセトキシアセチルクロライドに代えて (2S)-2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}プロパノイルクロライドを用い、実施例 4 と同様にして実施例 8 を製造した。室温で 45 分間にわたり粗保護アミドを 2 当量の N, N, N-トリブチルブタン-1-アミニウムフルオリド / テトラヒドロフランで処理することでシリル基を除去した。反応混合物を濃縮し、残留物を HPLC (アセトニトリル / 0.1 % アンモニア水溶液の勾配) によって精製した。

【0411】

¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.08–1.17 (m, 6H)、3.34–3.48 (m, 1H)、3.63 (brs, 1H)、4.08 (m, 1H)、4.27–4.41 (m, 1H)、4.44–4.58 (m, 1H)、4.98 (d, 0.5H)、5.18 (d, 0.5H)、6.99–7.07 (m, 1.25H)、7.20–7.30 (m, 2.5H)、7.39–7.48 (m, 1.25H)、7.62–7.70 (m, 1H)、7.75 (t, 1H)、8.09 (dd, 1H)、9.84 (brs, 1H)。

40

【0412】

LCMS (方法 2) : R_t = 1.22。

【0413】

MS (ESI) : $[M+H]^+ = 539.1$ 。

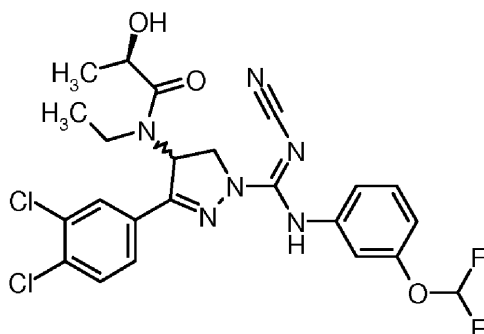
【0414】

50

実施例 9

(2R)-N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシプロパンアミド (ジアステレオマーの1:1混合物)

【化69】



10

【0415】

アミドカップリングにおいてアセトキシアセチルクロライドに代えて(2R)-2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}プロパノイルクロライドを用い、実施例8と同様にして実施例9を製造した。

【0416】

¹H-NMRは実施例8に相当する。

20

【0417】

LCMS(方法2): R_t = 1.22。

【0418】

MS(ESI): [M+H]⁺ = 539.1。

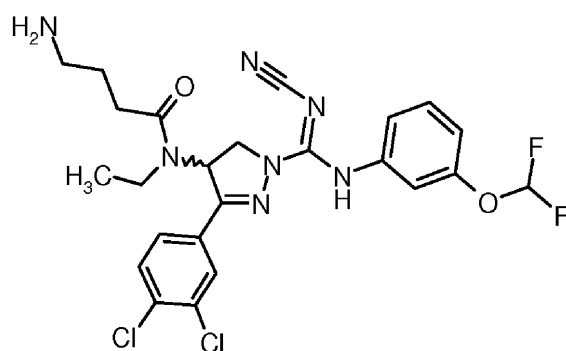
【0419】

実施例 10

Rac-4-アミノ-N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチルブタンアミド

30

【化70】



40

【0420】

アミドカップリングにおいてFmoc-グリシンに代えてFmoc-4-アミノブタン酸を用い、実施例3と同様にして実施例10を製造した。

【0421】

¹H-NMR(400MHz、DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.03 (t, 3H)、1.57 (m, 2H)、2.26-2.44 (m, 3H)、3.17-3.53 (m, 4H)、4.05 (dd, 1H)、4.36 (m, 1H)、6.84-6.88 (m, 1H)、7.01 (s, 0.25H)、7.09 (m, 2H)、7.19 (s, 0.5H)、7.32 (t, 1H)、7.38 (s, 0.25H)、7.61 (m, 3H)、7.72 (d, 1H)、7.99 (d, 1H)。

50

【0422】

LCMS（方法2）： $R_t = 1.25$ 分。

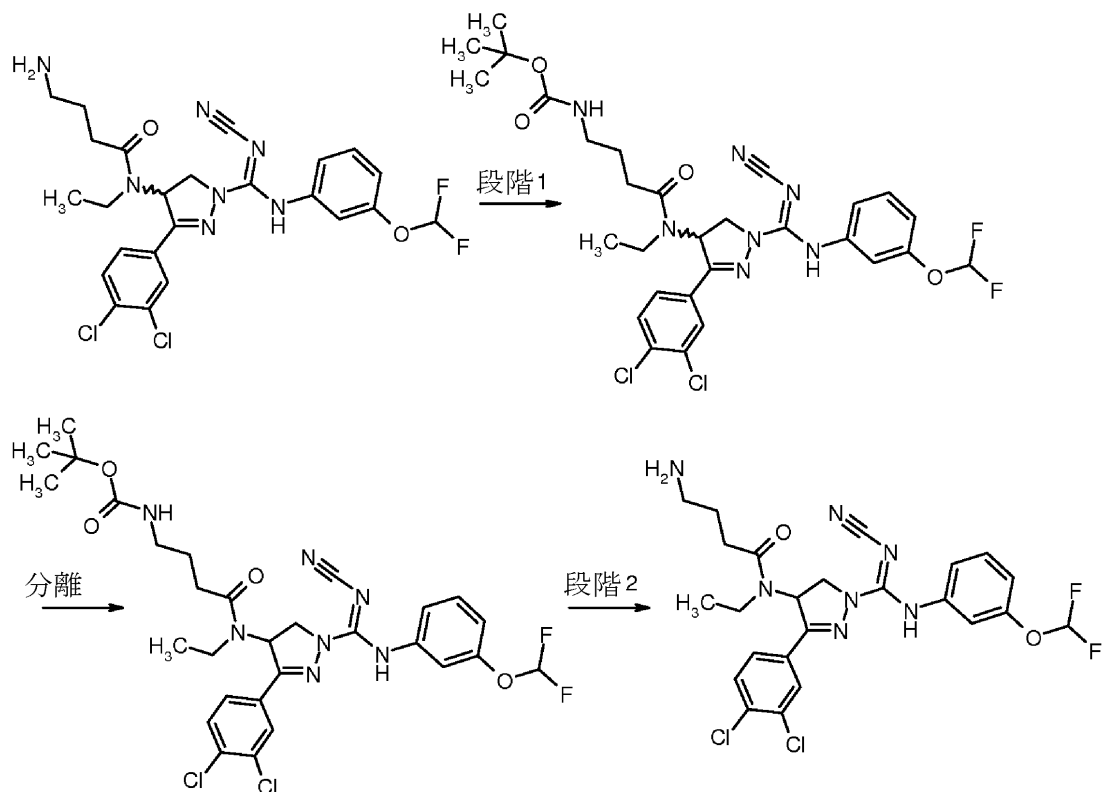
【0423】

MS（ESI）： $[M+H]^+ = 552.1$ 。

【0424】

次に、下記手順により、実施例10をそのエナンチオマーに分離した。

【化71】



10

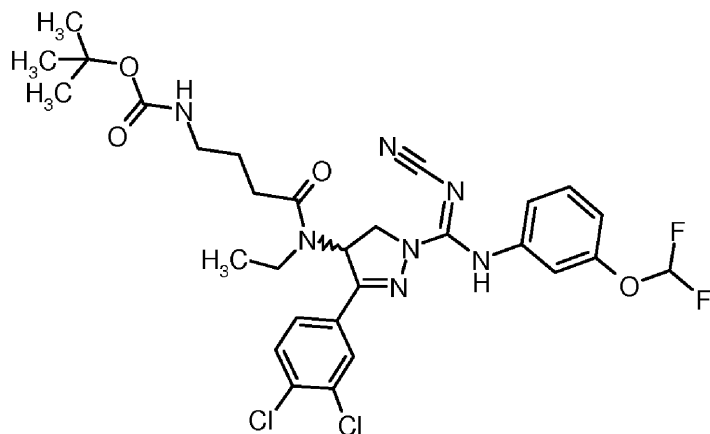
20

【0425】

段階1：

Rac-tert-ブチル（4-〔1-〔N'-シアノ-N-〔3-（ジフルオロメトキシ）フェニル〕カルバミミドイル〕-3-（3,4-ジクロロフェニル）-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル〕（エチル）アミノ〕-4-オキソブチル）カーバメート

【化72】



40

【0426】

冷却した（0℃）4-アミノ-N-〔1-〔N'-シアノ-N-〔3-（ジフルオロメトキシ）フェニル〕カルバミミドイル〕-3-（3,4-ジクロロフェニル）-4,5-

50

ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチルブタンアミド(280mg、0.51mmol)のジクロロメタン(50mL)中溶液を攪拌しながら、それにN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.265mL、1.5mmol)を加え、次にtert-ブチルジカーボネート(0.116mL、0.51mmol)を滴下した。反応液をゆっくり昇温させて室温とし、16時間攪拌した。その後、水を加え、層を分離した。水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、脱水し(MgSO₄)、溶媒留去して、粗boc保護アミンを得た。シリカゲルクロマトグラフィーによる粗取得物の精製によって、tert-ブチル(4-{[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル](エチル)アミノ}-4-オキソブチル)カーバメート(280mg、収率79%)を白色固体を得た。

10

【0427】

¹H-NMR(400MHz、DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.05 (brs、3H)、1.55 (brs、2H)、2.21-2.39 (m、2H)、2.88 (brd、2H)、3.28 (brs、1H)、3.46 (brs、1H)、4.07-4.14 (m、1H)、4.47 (t、1H)、6.79 (brt、1H)、7.03 (dd、1H)、7.21-7.29 (m、3H)、7.41-7.46 (m、1H)、7.52-7.68 (m、2H)、7.76 (d、1H)、8.12 (d、1H)、9.86 (s、1H)。

20

【0428】

LCMS(方法2): R_t = 1.43分。

【0429】

MS(ESI): [M+H]⁺ = 652.3。

【0430】

分離:

キラル分取HPLC(下記条件)によるラセミ体の分離によって、一方のエナンチオマー105mg(R_t = 4.3から5.1分)および第2のエナンチオマー108mg(R_t = 5.1から6.4分)を得た。

【表6】

30

システム:	Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Gilson: Liquid Handler 215
カラム:	Chiralpak IE 5μm 250x20 mm
溶媒:	アセトニトリル 100% +0.1% ジエチルアミン
流量:	30 mL/分
温度:	RT
検出:	UV 325 nm
実施例番号	R _t (単位:分)
1	4.3-5.1
2	5.1-6.4

40

【0431】

段階2:

下記の手順に従って、Boc保護アミンの脱保護を行った。

【0432】

tert-ブチル(4-{[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル](エチル)アミノ}-4-オキソブチル)カーバメート(108mg、0.17mmol)の1,2-ジクロロエタン(10mL)中溶液を攪拌しながら、それに臭化亜鉛(75mg、0.33mmol)を加えた。得られた混合物を

50

室温で終夜攪拌した。その後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、pH 10 緩衝液を加え、層を分離した。水相をジクロロメタン（3 回）で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、脱水し（MgSO₄）、溶媒留去して、粗アミンを得た。分取HPLCによる粗取得物の精製によって、4-アミノ-N-〔1-〔N'-シアノ-N-〔3-（ジフルオロメトキシ）フェニル〕カルバミミドイル〕-3-（3, 4-ジクロロフェニル）-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル〕-N-エチルブタンアミド（25 mg、収率27%）を白色固体として得た。両方の異性体についての分析データを以下に示す。

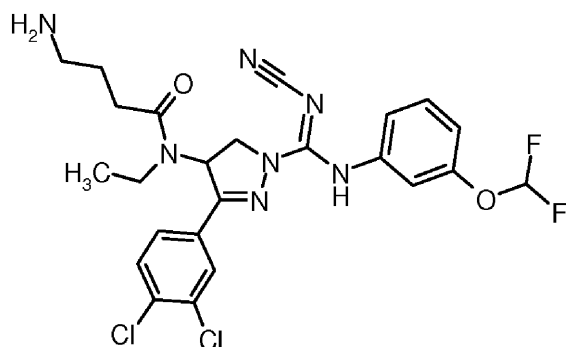
【0433】

実施例 10. 1（上記の分離分画 2 から）

10

4-アミノ-N-〔1-〔N'-シアノ-N-〔3-（ジフルオロメトキシ）フェニル〕カルバミミドイル〕-3-（3, 4-ジクロロフェニル）-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル〕-N-エチルブタンアミド異性体 1

【化 7 3】



20

【0434】

$[\alpha]_D = -52.5^\circ$ (c: 1.0, DMSO)。

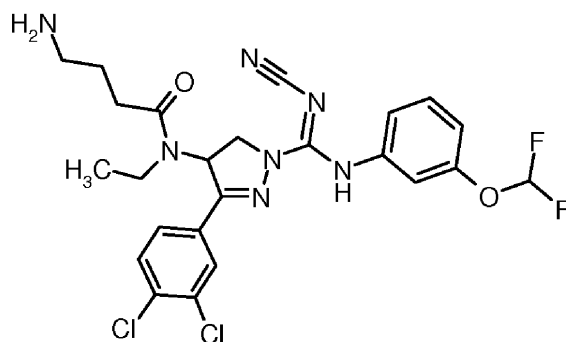
【0435】

実施例 10. 2（上記の分離分画 1 から）

4-アミノ-N-〔1-〔N'-シアノ-N-〔3-（ジフルオロメトキシ）フェニル〕カルバミミドイル〕-3-（3, 4-ジクロロフェニル）-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル〕-N-エチルブタンアミド異性体 2

30

【化 7 4】



40

【0436】

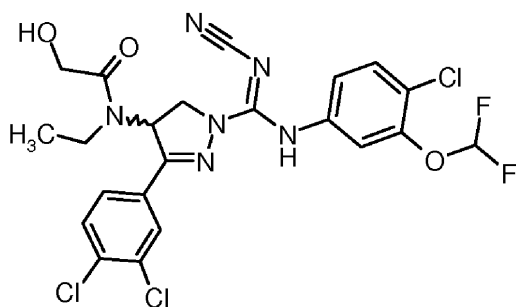
$[\alpha]_D = +59.6^\circ$ (c: 1.0, DMSO)。

【0437】

実施例 11

Rac-N-〔1-〔N-〔4-クロロ-3-（ジフルオロメトキシ）フェニル〕-N'-シアノカルバミミドイル〕-3-（3, 4-ジクロロフェニル）-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル〕-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド

【化 7 5】



【0 4 3 8】

10

中間体 1 2 に代えて中間体 1 4 から出発して、実施例 4 と同様にして実施例 1 1 を製造した。

【0 4 3 9】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) : δ [ppm] = 0.81 (brs、1H)、0.99 (brs、3H)、2.92 (brs、0.4H)、3.01–3.29 (m、3H)、3.94–4.33 (m、6H)、4.40 (brs、0.4H)、4.72 (t、1H)、5.13 (brs、0.3H)、5.73 (brs、0.4H)、5.94 (brs、1H)、6.93–7.42 (m、6H)、7.52–7.72 (m、3H)、7.86–7.96 (m、1H)。

【0 4 4 0】

20

LCMS (方法 2) : R_t = 1.22 分。

【0 4 4 1】

MS (ESI) : $[M+H]^+ = 559.2$ 。

【0 4 4 2】

キラル SFC によって、実施例 1 1 をそのジアステレオマーに分離した。

【表 7】

システム:	Sepiatec: Prep SFC100
カラム:	Chiralpak IC 5 μ m 250x20 mm
溶媒:	CO ₂ /エタノール 70:30
流量:	80 mL/分
温度:	40 °C
検出:	UV 254 nm
実施例番号	Rt (単位:分)
11.1	4.75 – 5.60
11.2	6.25 – 7.50

30

【0 4 4 3】

実施例 1 1. 2 を、キラル SFC によってさらに精製した。

40

【表 8】

システム:	Sepiatec: Prep SFC100
カラム:	Chiralpak IC 5 μ m 250x20 mm
溶媒:	CO ₂ /エタノール 70:30
流量:	80 mL/分

温度:	40 °C
検出:	UV 254 nm
実施例番号	Rt (単位:分)
11.2	4.50 – 5.60

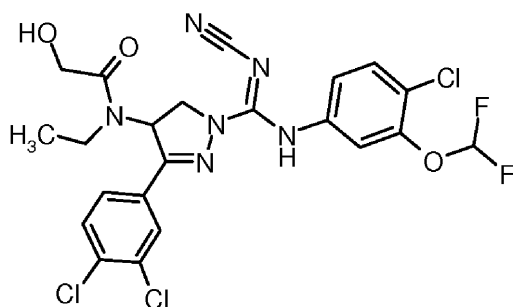
【0444】

実施例 11. 1

N – [1 – {N – [4 – クロロ – 3 – (ジフルオロメトキシ) フェニル] – N' – シアノカルバミミドイル} – 3 – (3, 4 – ジクロロフェニル) – 4, 5 – ジヒドロ – 1H – ピラゾール – 4 – イル] – N – エチル – 2 – ヒドロキシアセトアミド 異性体 1

10

【化76】



20

【0445】

Chiralpak IC 5 μm 100 × 4.6 mm (CO₂ / エタノール、70 : 30、4.0 mL / 分) R_t = 2.99 分。

【0446】

[α]_D = –37.4° (c : 1.0、DMSO)。

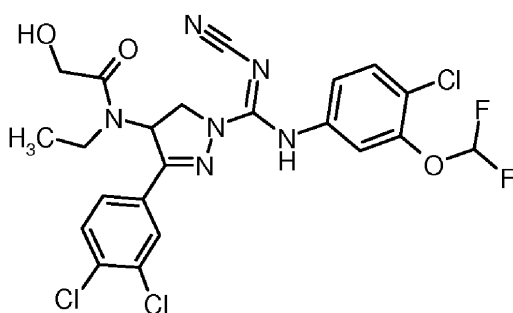
【0447】

実施例 11. 2

N – [1 – {N – [4 – クロロ – 3 – (ジフルオロメトキシ) フェニル] – N' – シアノカルバミミドイル} – 3 – (3, 4 – ジクロロフェニル) – 4, 5 – ジヒドロ – 1H – ピラゾール – 4 – イル] – N – エチル – 2 – ヒドロキシアセトアミド 異性体 2

30

【化77】



40

【0448】

Chiralpak IC 5 μm 100 × 4.6 mm (CO₂ / エタノール、70 : 30、4.0 mL / 分) R_t = 3.96 分。

【0449】

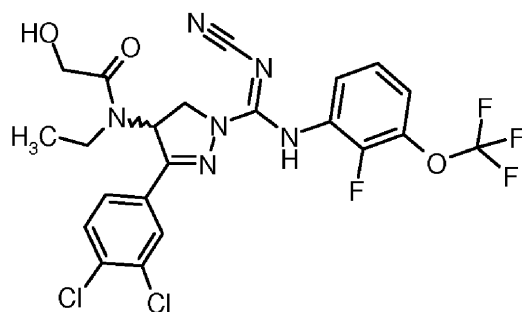
[α]_D = +41.2° (c : 1.0、DMSO)。

【0450】

実施例 12

Rac – N – [1 – {N' – シアノ – N – [2 – フルオロ – 3 – (トリフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル} – 3 – (3, 4 – ジクロロフェニル) – 4, 5 – ジヒドロ – 1H – ピラゾール – 4 – イル] – N – エチル – 2 – ヒドロキシアセトアミド

【化 7 8】



10

【0 4 5 1】

中間体 1 2 に代えて中間体 1 5 から出発して、実施例 4 と同様にして実施例 1 2 を製造した。

【0 4 5 2】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.09 (brs、3H)、4.00–4.14 (m、3H)、4.44 (t、1H)、4.77 (t、1H)、7.34–7.40 (m、1H)、7.47–7.59 (m、2H)、7.63 (d、1H)、7.76 (d、1H)、8.13 (s、1H)、9.95 (brs、1H)。

【0 4 5 3】

LCMS (方法 2) : R_t = 1.03 分。

20

【0 4 5 4】

MS (ESI) : $[M+H]^+ = 561.0$ 。

【0 4 5 5】

キラル HPLC によって、実施例 1 2 をそのジアステレオマーに分離した。

【表 9】

システム:	Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC
カラム:	Chiralpak ID 5 μ m 250x30 mm Nr. 018
溶媒:	ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン70:30:0.1 (v/v/v)
流量:	40 mL/分
温度:	RT
検出:	UV 325 nm
実施例番号	R_t (単位:分)
12.1	5.4–7.2
12.2	7.2–9.4

30

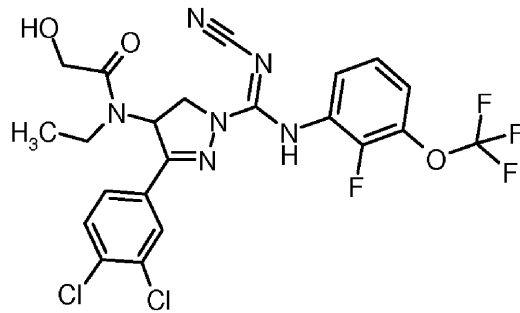
【0 4 5 6】

実施例 1 2 . 1

N-[1-{N'-シアノ-N-[2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体 1

40

【化 7 9】



10

【0 4 5 7】

Chiralpak ID 3 μm 100 $\times$ 4.6 mm (ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン 70 : 30 : 0.1 (体積比)、1.0 mL/分) $R_t = 2.61$ 分。

【0 4 5 8】

$[\alpha]_D = +27.4^\circ$ (c : 1.0、DMSO)。

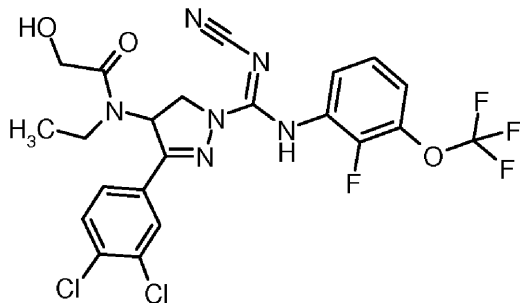
【0 4 5 9】

実施例 12.2

N-〔1-〔N'-シアノ-N-〔2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル〕カルバミミドイル〕-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル〕-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体 2

20

【化 8 0】



【0 4 6 0】

Chiralpak ID 3 μm 100 $\times$ 4.6 mm (ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン 70 : 30 : 0.1 (体積比)、1.0 mL/分) $R_t = 3.46$ 分。

【0 4 6 1】

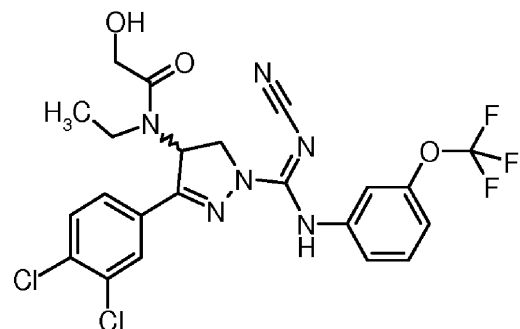
$[\alpha]_D = -22.9^\circ$ (c : 1.0、DMSO)。

【0 4 6 2】

実施例 13

Rac-N-〔1-〔N'-シアノ-N-〔3-(トリフルオロメトキシ)フェニル〕カルバミミドイル〕-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル〕-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド

【化 8 1】



40

【0 4 6 3】

50

中間体 12 に代えて中間体 16 から出発して、実施例 4 と同様にして実施例 13 を製造した。

【0464】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.03 (t, 3H)、3.3–3.5 (m, 2H)、3.9–4.1 (m, 3H)、4.4–4.5 (m, 1H)、4.7–4.8 (m, 1H)、7.15 (d, 1H)、7.3–7.8 (m, 6H)、8.09 (s, 1H)、9.88 (s, 1H)

LCMS (方法 3) : R_t = 2.63。

【0465】

MS (ESI) : $[M+H]^+ = 542.92$ 。

10

【0466】

キラル SFC によって、実施例 13 をそのエナンチオマーに分離した。

【表 10】

システム:	Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Gilson: Liquid Handler 215
カラム:	Chiralpak ID 5 μ m 250x30 mm Nr.018
溶媒:	ヘキサン/エタノール 70:30 (v/v)
流量:	50 mL/分
温度:	RT
検出:	UV 254 nm
実施例番号	R_t (単位:分)
13.1	10.8–13.8
13.2	16.8–21.4

20

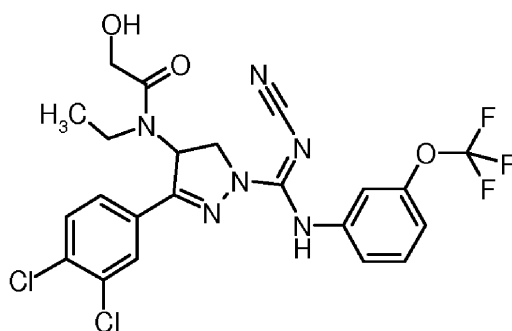
【0467】

実施例 13. 1

N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体 1

30

【化 82】



40

【0468】

Chiralpak ID 3 μ m 100 $\times$ 4.6 mm (ヘキサン/エタノール 70:30 (体積比); 1.0 mL/分) R_t = 2.67 分。

【0469】

$[\alpha]_D = 89^\circ$ (c: 0.93, MeOH)。

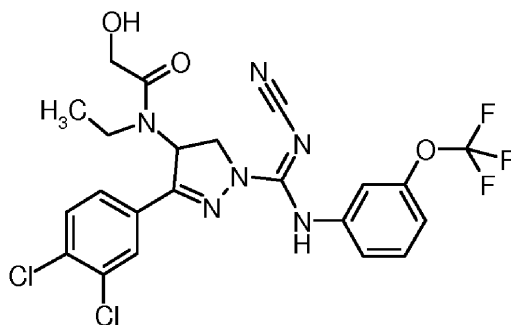
【0470】

実施例 13. 2

N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体 2

50

【化 8 3】



10

【0 4 7 1】

Chiralpak ID 3 μ m 100 $\times$ 4.6 mm (ヘキサン/エタノール 70 : 30 (体積比) ; 1.0 mL/分) $R_t = 3.66$ 分。

【0 4 7 2】

$[\alpha]_D = -79^\circ$ (c : 0.83, MeOH)。

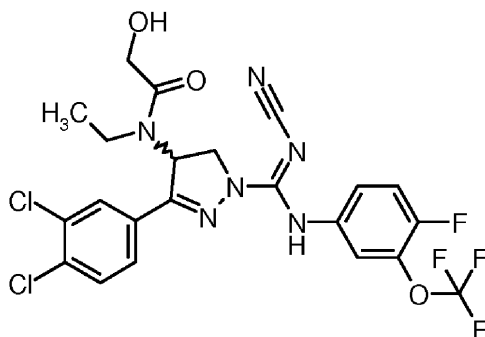
【0 4 7 3】

実施例 1 4

Rac-N- [1 - {N'-シアノ-N- [4-フルオロ-3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル} - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] -N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド

20

【化 8 4】



30

【0 4 7 4】

中間体 1 2 に代えて中間体 1 7 から出発して、実施例 4 と同様にして実施例 1 4 を製造した。

【0 4 7 5】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.06 (m, 3H)、3.16–3.30 (m, 2H、水シグナルによって部分的に不明瞭化)、3.98–4.20 (m, 3H)、4.37–4.52 (m, 1H)、4.76 (t, 1H)、5.83 (brs, 1H)、7.34–7.60 (m, 3H)、7.60–7.68 (m, 1H)、7.73–7.77 (m, 1H)、8.10 (s, 1H)、9.87 (brs, 1H)。

40

【0 4 7 6】

LCMS (方法 2) : $R_t = 1.46$ 。

【0 4 7 7】

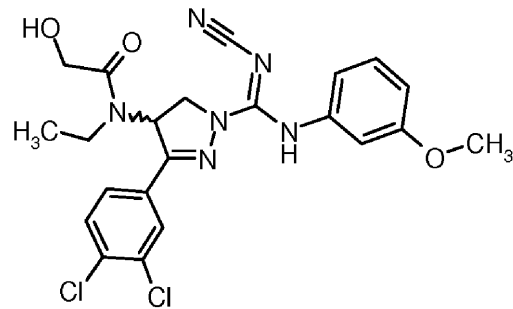
MS (ESI) : $[M+H]^+ = 561$ 。

【0 4 7 8】

実施例 1 5

Rac-N- {1 - [N'-シアノ-N- (3-メトキシフェニル) カルバミミドイル] - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル} -N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド

【化 8 5】



【0 4 7 9】

10

中間体 1 2 に代えて中間体 1 8 から出発して、実施例 4 と同様にして実施例 1 5 を製造した。

【0 4 8 0】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.04 (br s、3 H)、3.14–3.27 (m、1 H)、3.74 (s、3 H)、3.99–4.14 (m、4 H)、4.38 (t、1 H)、4.69–4.75 (m、1 H)、5.85 (br s、1 H)、6.84 (br s、4 H)、7.20 (t、1 H)、7.51–7.64 (m、2 H)、7.69–7.73 (m、1 H)、8.07 (br s、1 H)、9.75 (br s、1 H)。

【0 4 8 1】

20

LCMS (方法 2) : R_t = 1.20 分。

【0 4 8 2】

MS (ESI) : $[M+H]^+ = 489.2$ 。

【0 4 8 3】

キラル HPLC によって、実施例 1 5 をそのジアステレオマーに分離した。

【表 1 1】

システム:	Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC
カラム:	Chiralpak IC 5 μ m 250x20 mm Nr. 009
溶媒:	メタノール / エタノール / ジエチルアミン 50:50:0.1 (v/v/v)
流量:	20 mL/分
温度:	RT
検出:	UV 325 nm
実施例番号	R_t (単位:分)
15.1	6.75–8.0
15.2	5.0–6.0

30

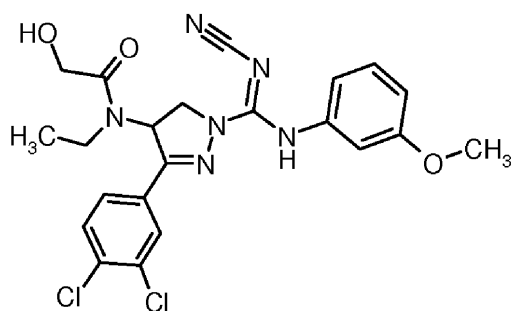
【0 4 8 4】

実施例 1 5. 1

40

N – { 1 – [N' – シアノ – N – (3 – メトキシフェニル) カルバミミドイル] – 3 – (3 , 4 – ジクロロフェニル) – 4 , 5 – ジヒドロ – 1 H – ピラゾール – 4 – イル } – N – エチル – 2 – ヒドロキシアセトアミド 異性体 1

【化 8 6】



【0 4 8 5】

10

Chiralpak IC 5 μ m 150 $\times$ 4.6 mm (メタノール/エタノール/ジエチルアミン 50 : 50 : 0.1 (体積)、1.0 mL/分) R_t = 3.47 分。

【0 4 8 6】

$[\alpha]_D = +105.0^\circ$ (c : 1.0, MeOH)。

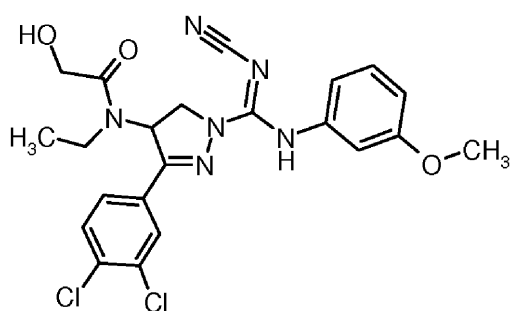
【0 4 8 7】

実施例 15.2

N - { 1 - [N' - シアノ - N - (3 - メトキシフェニル) カルバミミドイル] - 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - N - エチル - 2 - ヒドロキシアセトアミド 異性体 2

【化 8 7】

20



【0 4 8 8】

30

Chiralpak IC 5 μ m 150 $\times$ 4.6 mm (メタノール/エタノール/ジエチルアミン 50 : 50 : 0.1 (体積)、1.0 mL/分) R_t = 2.65 分。

【0 4 8 9】

$[\alpha]_D = -88.1^\circ$ (c : 1.0, MeOH)。

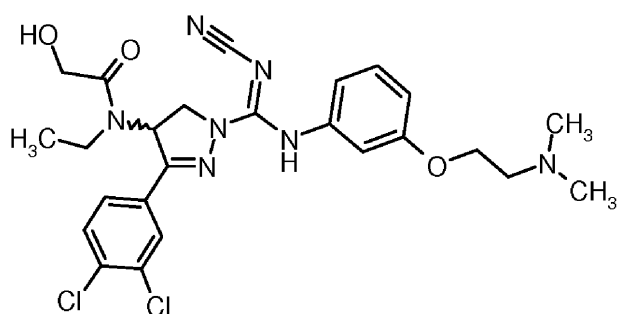
【0 4 9 0】

実施例 16

Rac - N - [1 - (N' - シアノ - N - { 3 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル } カルバミミドイル) - 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - N - エチル - 2 - ヒドロキシアセトアミド

【化 8 8】

40



【0 4 9 1】

中間体 12 に代えて中間体 19 から出発して、実施例 4 と同様にして実施例 16 を製造した。

50

【0492】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.02 (brs、3H)、2.19 (s、6H)、2.60 (t、2H)、3.94–4.45 (m、8H)、5.84 (brs、1H)、6.46–6.85 (m、4H)、7.16 (t、1H)、7.50–7.75 (m、7H)、8.02 (s、1H)。

【0493】

LCMS (方法2) : R_t = 1.20分。

【0494】

MS (ESI) : $[M+H]^+ = 546.24$ 。

【0495】

キラルHPLCによって、実施例16をそのジアステレオマーに分離した。

【表12】

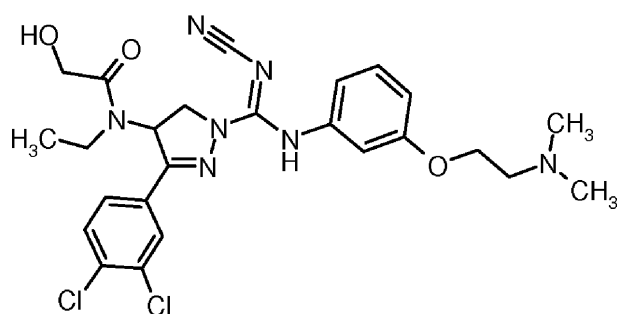
システム:	Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC
カラム:	Chiralpak IA 5 μ m 250x20 mm
溶媒:	メタノール / エタノール / ジエチルアミン 50:50:0.1 (v/v/v)
流量:	20 mL/分
温度:	RT
検出:	UV 325 nm
実施例番号	R_t (単位:分)
16.1	8.1–9.7
16.2	6.5–7.7

【0496】

実施例16.1

N-[1-(N'-シアノ-N-{3-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル}カルバミミドイル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体1

【化89】



【0497】

Chiralpak IC 5 μ m 150 $\times$ 4.6 mm (メタノール/エタノール/ジエチルアミン50:50:0.1 (体積)、1.0 mL/分) R_t = 4.51分。

【0498】

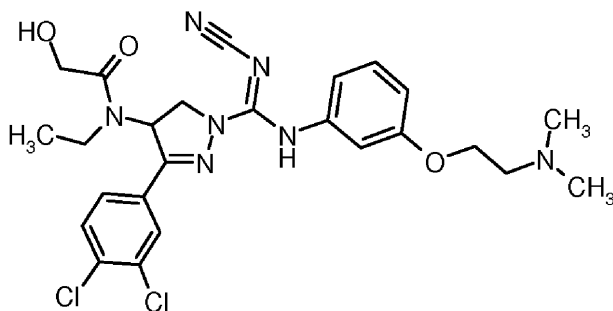
$[\alpha]_D = +39.2^\circ$ (c: 1.0、DMSO)。

【0499】

実施例16.2

N-[1-(N'-シアノ-N-{3-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル}カルバミミドイル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体2

【化 90】



【0500】

10

Chiralpak IC 5 μ m 150 $\times$ 4.6 mm (メタノール/エタノール/ジエチルアミン 50 : 50 : 0.1 (体積)、1.0 mL/分) R_t = 3.53 分。

【0501】

$[\alpha]_D = -35.6^\circ$ (c : 1.0, DMSO)。

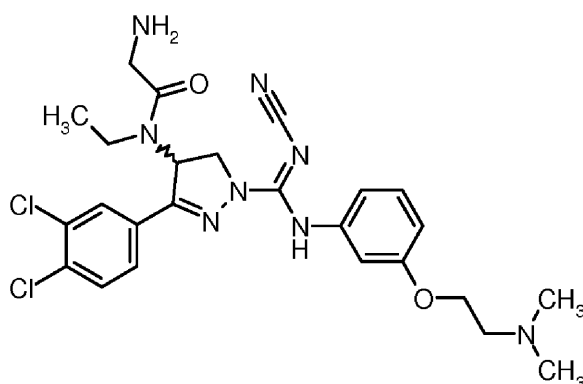
【0502】

実施例 17

Rac-N-[1-(N'-シアノ-N-{3-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル}カルバミミドイル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチルグリシンアミド

【化 91】

20



30

【0503】

中間体 12 に代えて中間体 19 から出発して、実施例 3 と同様にして実施例 17 を製造した。

【0504】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、メタノール- D_3) : δ [ppm] = 1.05–1.27 (m、3H)、2.35 (s、6H)、2.80 (t、2H)、3.35 (m、1H)、3.42–3.54 (m、2H)、4.14 (t、2H)、4.21 (dd、1H)、4.40–4.50 (m、1H)、6.87 (m、1H)、6.98 (dd、1H)、7.00–7.04 (m、1H)、7.30 (t、1H)、7.59 (d、1H)、7.65 (dd、1H)、8.11 (d、1H) ; 2 個の水素が溶媒または水シグナルによって不明瞭化している。

40

【0505】

LCMS (方法 7) : R_t = 1.84。

【0506】

MS (ESI) : $[M]^+ = 545.18$ 。

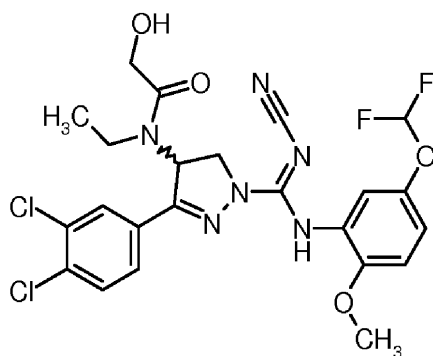
【0507】

実施例 18

Rac-N-[1-{N'-シアノ-N-[5-(ジフルオロメトキシ)-2-メトキシフェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド

50

【化 9 2】



10

【0508】

中間体 12 に代えて中間体 30 から出発して、実施例 4 と同様にして実施例 18 を製造した。

【0509】

LCMS (方法 7) : $R_t = 2.49$ 。

【0510】

MS (ESI) : $[M+H]^+ = 555.2$ 。

【0511】

キラル SFC によって、実施例 18 をそのエナンチオマーに分離した。

20

【表 13】

システム:	Sepiatec: Prep SFC100,
カラム:	Chiralpak ID 5 μ m 250x20 mm
溶媒:	CO ₂ / 2-プロパノール 64/36
流量:	80 mL/分
温度:	40°C
検出:	UV 254 nm
実施例番号	Rt (単位: 分)
18.1	5.0 – 7.0
18.2	8.0 – 11.0

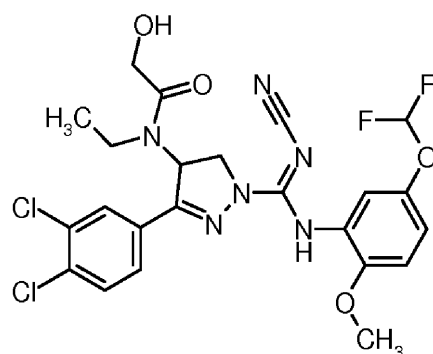
30

【0512】

実施例 18. 1

N – [1 – {N' – シアノ – N – [5 – (ジフルオロメトキシ) – 2 – メトキシフェニル] カルバミミドイル} – 3 – (3, 4 – ジクロロフェニル) – 4, 5 – ジヒドロ – 1 H – ピラゾール – 4 – イル] – N – エチル – 2 – ヒドロキシアセトアミド異性体 1

【化 9 3】



40

【0513】

50

Chiralpak ID $5\mu\text{m}$ $100\times 4.6\text{mm}$ ($\text{CO}_2 / 2\text{-プロパノール}$ $64/36$ 、 4.0mL/分) $R_t = 2.32$ 分。

【0514】

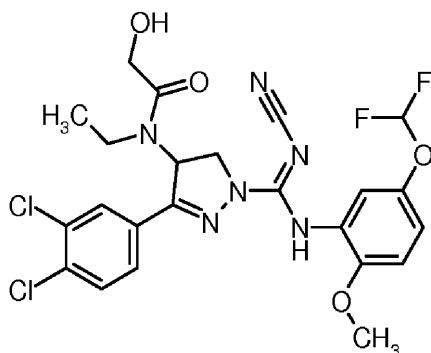
$[\alpha]_D = +52.5^\circ$ ($c: 0.3$ 、 DMSO)。

【0515】

実施例 18. 2

N-[1-{N'-シアノ-N-[5-(ジフルオロメトキシ)-2-メトキシフェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体 2

【化94】



10

20

【0516】

Chiralpak ID $5\mu\text{m}$ $100\times 4.6\text{mm}$ ($\text{CO}_2 / 2\text{-プロパノール}$ $64/36$ 、 4.0mL/分) $R_t = 3.93$ 分。

【0517】

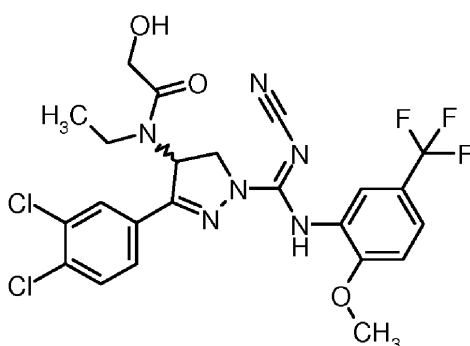
$[\alpha]_D = -58.4^\circ$ ($c: 0.22$ 、 DMSO)。

【0518】

実施例 19

Rac-N-[1-{N'-シアノ-N-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド

【化95】



40

【0519】

中間体 12 に代えて中間体 31 から出発して、実施例 4 と同様にして実施例 19 を製造した。

【0520】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz 、 $\text{DMSO}-d_6$) : δ [ppm] = 1.06 (brs, 3H)、3.91 (s, 3H)、3.96–4.16 (m, 3H)、4.37 (t, 1H)、4.78 (t, 1H)、7.29 (d, 1H)、7.61 (d, 1H)、7.64–7.72 (m, 2H)、7.75 (d, 1H)、8.13 (brs, 1H)、9.68 (brs, 1H)。(2Hが水シグナルによって不明瞭となっている)。

【0521】

50

LCMS (方法6) : $R_t = 0.84$ 。

【0522】

MS (ESI) : $[M+H]^+ = 557.2$ 。

【0523】

キラルSFCによって、実施例19をそのエナンチオマーに分離した。

【表14】

システム:	Sepiatec: Prep SFC100,
カラム:	Chiralpak ID 5 μ m 250x20 mm
溶媒:	CO ₂ /2-プロパノール 65/35
流量:	80 mL/分
温度:	40°C
検出:	UV 254 nm
実施例番号	R _t (単位:分)
19.1	4.0-5.5
19.2	6.5-8.0

10

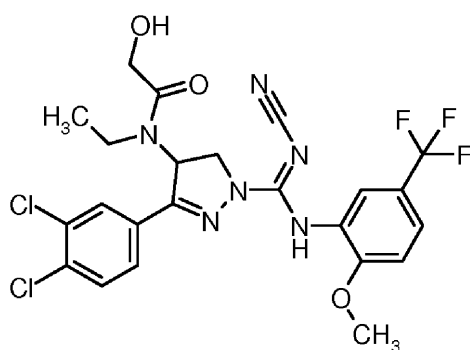
【0524】

実施例19.1

20

N-[1-{N'-シアノ-N-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体1

【化96】



30

【0525】

Chiralpak ID 5 μ m 100x4.6 mm (CO₂/2-プロパノール 65/35、4.0 mL/分) $R_t = 1.90$ 分。

【0526】

$[\alpha]_D = +90.7^\circ$ (c: 0.31, MeOH)。

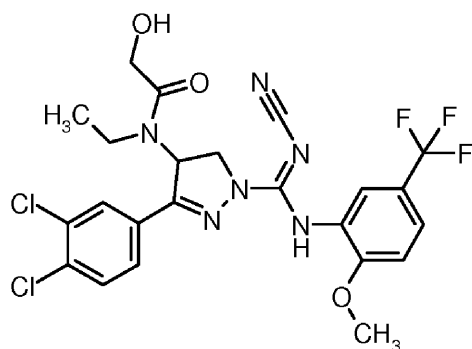
【0527】

実施例19.2

40

N-[1-{N'-シアノ-N-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体2

【化 97】



10

【0528】

Chiralpak ID 5 μ m 100 $\times$ 4.6 mm (CO₂ / 2-プロパノール 65 / 35、4.0 mL / 分) R_t = 3.28 分。

【0529】

[α]_D = -91.2° (c : 0.37、MeOH)。

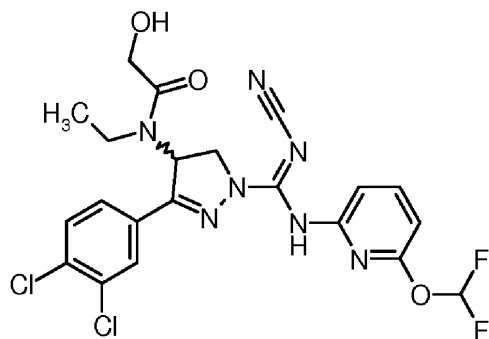
【0530】

実施例 20

Rac-N- [1- {N'-シアノ-N- [6- (ジフルオロメトキシ) ピリジン-2-イル] カルバミミドイル} -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] -N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド

20

【化 98】



30

【0531】

中間体 12 に代えて中間体 20 から出発して、実施例 4 と同様にして実施例 20 を製造した。

【0532】

LCMS (方法 6) : R_t = 0.87。

【0533】

MS (ESI) : [M+H]⁺ = 526.14。

【0534】

キラル SFC によって、実施例 20 をそのエナンチオマーに分離した。

【表 1 5】

システム:	Sepiatec: Prep SFC100,
カラム:	Chiralpak ID 5 μ m 250x20 mm
溶媒:	CO ₂ / 2-プロパノール 71/29
流量:	80 mL/分
温度:	40°C
検出:	UV 254 nm
実施例番号	R _t (単位:分)
20.1	3.5 – 5.0
20.2	5.0 – 7.0

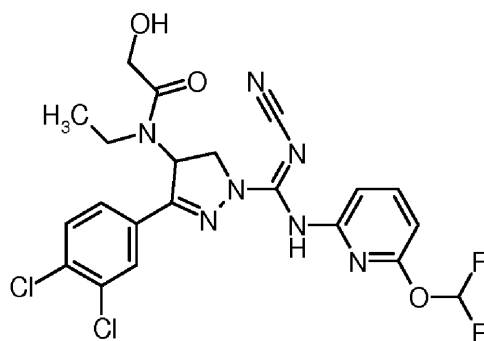
10

【0 5 3 5】

実施例 20. 1

N – [1 – { N' – シアノ – N – [6 – (ジフルオロメトキシ) ピリジン – 2 – イル]
カルバミミドイル } – 3 – (3 , 4 – ジクロロフェニル) – 4 , 5 – ジヒドロ – 1 H – ピ
ラゾール – 4 – イル] – N – エチル – 2 – ヒドロキシアセトアミド異性体 1

【化 9 9】



20

【0 5 3 6】

Chiralpak ID 5 μ m 100 $\times$ 4. 6 mm (CO₂ / 2-プロパノール 71 / 29、4. 0 mL / 分) R_t = 2. 74 分。

30

【0 5 3 7】

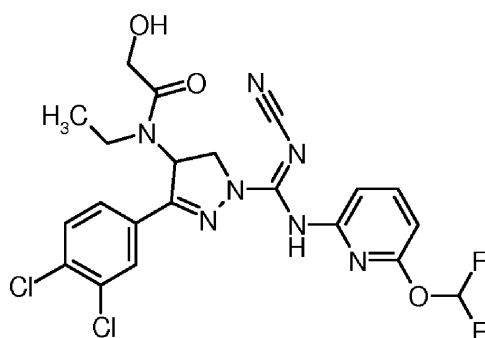
[α]_D = +69. 7° (c : 0. 29、DMSO)。

【0 5 3 8】

実施例 20. 2

N – [1 – { N' – シアノ – N – [6 – (ジフルオロメトキシ) ピリジン – 2 – イル]
カルバミミドイル } – 3 – (3 , 4 – ジクロロフェニル) – 4 , 5 – ジヒドロ – 1 H – ピ
ラゾール – 4 – イル] – N – エチル – 2 – ヒドロキシアセトアミド異性体 2

【化 1 0 0】



40

【0 5 3 9】

Chiralpak ID 5 μ m 100 $\times$ 4. 6 mm (CO₂ / 2-プロパノール

50

71/29、4.0 mL/分) $R_t = 3.82$ 分。

【0540】

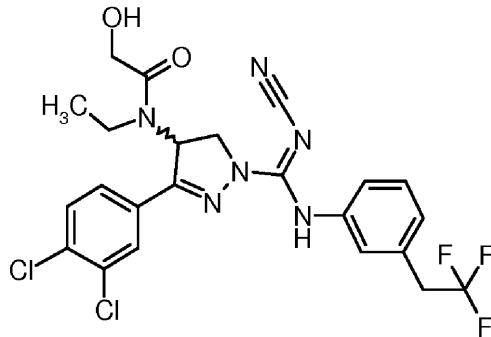
$[\alpha]_D = -56.2^\circ$ (c: 0.53, MeOH)。

【0541】

実施例 21

Rac-N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド

【化101】



10

【0542】

中間体 12 に代えて中間体 21 から出発して、実施例 4 と同様にして実施例 21 を製造した。

20

【0543】

MS (ESI): $[M+H]^+ = 541$ 。

【0544】

キラル SFC によって、実施例 21 をそのエナンチオマーに分離した。

【表 16】

システム:	Sepiatec: Prep SFC100,
カラム:	Chiralpak IC 5 μ m 250x30 mm
溶媒:	CO ₂ /メタノール 66/34
流量:	100 mL/分
温度:	40°C
検出:	UV 254 nm
実施例番号	R_t (単位:分)
21.1	6.25-7.75
21.2	8.30-9.55

30

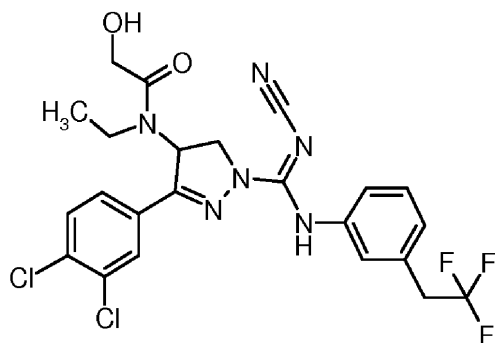
【0545】

実施例 21.1

N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体 1

40

【化 102】



10

【0546】

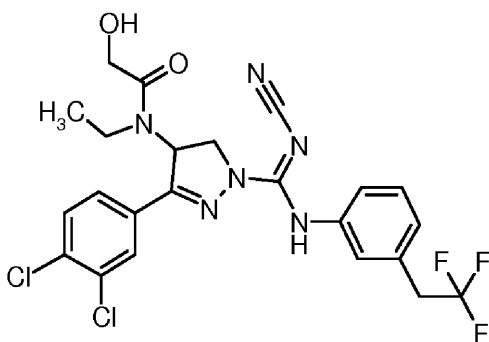
Chiralpak IC 5 μ m 100 $\times$ 4.6 mm (CO₂ / メタノール 66 / 34、4.0 mL / 分) R_t = 2.42 分。

【0547】

実施例 21.2

N- [1- {N'-シアノ-N- [3- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) フェニル] カルバミミドイル} -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] -N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体 2

【化 103】



20

【0548】

Chiralpak IC 5 μ m 100 $\times$ 4.6 mm (CO₂ / メタノール 66 / 34、4.0 mL / 分) R_t = 3.04 分。

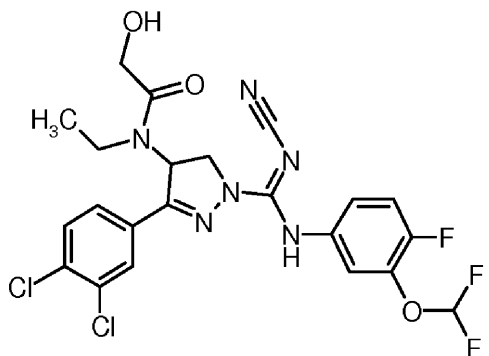
30

【0549】

実施例 22

Rac-N- [1- {N'-シアノ-N- [3- (ジフルオロメトキシ) -4-フルオロフェニル] カルバミミドイル} -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] -N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド

【化 104】



40

【0550】

中間体 12 に代えて中間体 22 から出発して、実施例 4 と同様にして実施例 22 を製造した。

50

【0551】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.05 (m、3H)、3.94–4.23 (m、3H)、4.23–4.52 (m、1H)、4.75 (m、1H)、5.86 (brs、1H)、7.01–7.49 (m、4H)、7.63 (d、1H)、7.74 (d、1H)、8.09 (brs、1H)、9.86 (brs、1H)、2個の水素が溶媒もしくは水によって不明瞭化している。

【0552】

MS (ESI) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 543$ 。

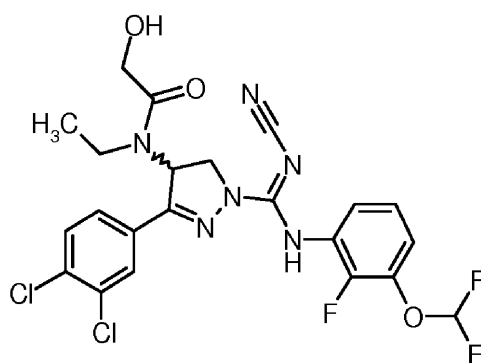
【0553】

実施例 23

10

Rac-N- [1- {N'-シアノ-N- [3- (ジフルオロメトキシ) -2-フルオロフェニル] カルバミミドイル} -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] -N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド

【化105】



20

【0554】

中間体12に代えて中間体36から出発して、実施例4と同様にして実施例23を製造した。

【0555】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.07 (m、3H)、3.89–4.18 (m、3H)、4.32–4.48 (m、1H)、4.74 (t、1H)、5.79 (brs、1H)、7.15–7.36 (m、4H)、7.61 (d、1H)、7.74 (d、1H)、8.10 (brs、1H)、9.82 (brs、1H)。

30

【0556】

MS (ESI) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 543$ 。

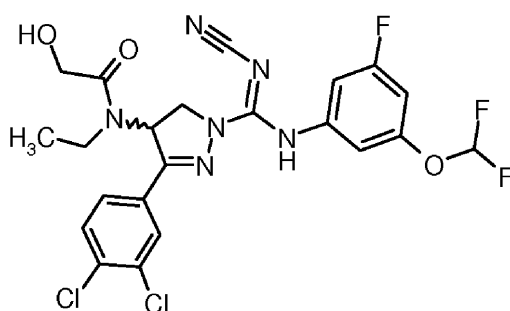
【0557】

実施例 24

Rac-N- [1- {N'-シアノ-N- [3- (ジフルオロメトキシ) -5-フルオロフェニル] カルバミミドイル} -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] -N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド

40

【化106】



50

【0558】

中間体12に代えて中間体23から出発して、実施例4と同様にして実施例24を製造した。

【0559】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.08 (brs、3H)、3.41 (brs、1H)、3.99–4.17 (m、3H)、4.50 (t、1H)、4.77 (t、1H)、6.95 (d、1H)、7.09 (brs、1H)、7.13 (s、0.25H)、7.19 (d、1H)、7.31 (s、0.5H)、7.49 (s、0.25H)、7.66 (d、1H)、7.77 (d、1H)、8.11 (s、1H)、9.94 (brs、1H)。

10

【0560】

LCMS (方法2) : R_t = 1.06分。

【0561】

MS (ESI) : $[M+H]^+ = 543.2$ 。

【0562】

キラルHPLCによって、実施例24をそのジアステレオマーに分離した。

【表17】

システム:	Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC
カラム:	Chiralpak ID 5 μ m 250x30 mm Nr. 018
溶媒:	ヘキサン / エタノール / ジエチルアミン 70:30:0.1 (v/v/v)
流量:	40 mL/分
温度:	RT
検出:	UV 325 nm
実施例番号	R_t (単位:分)
24.1	8.1–9.7
24.2	6.5–7.7

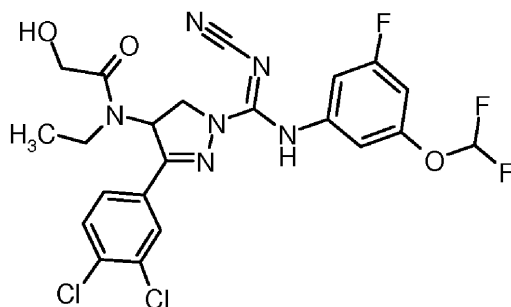
20

【0563】

実施例24.1

N-〔1-〔N'-シアノ-N-〔3-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェニル〕カルバミミドイル〕-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル〕-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体1

【化107】



40

【0564】

Chiralpak ID 3 μ m 100 $\times$ 4.6mm (ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン70:30:0.1 (体積)、1.0mL/分) R_t = 2.68分。

【0565】

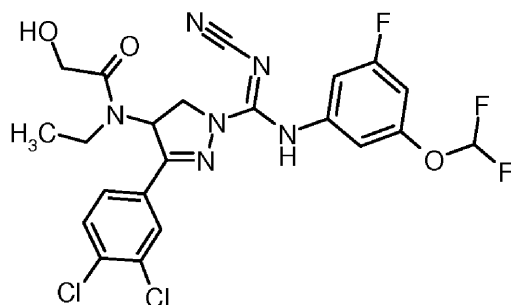
$[\alpha]_D = +38.2^\circ$ (c:1.0、DMSO)。

【0566】

実施例24.2

50

N- [1- {N'-シアノ-N- [3- (ジフルオロメトキシ) -5-フルオロフェニル] カルバミミドイル} -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] -N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体2
 【化108】



10

【0567】

Chiralpak ID 3 μ m 100 $\times$ 4.6 mm (ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン70:30:0.1 (体積)、1.0 mL/分) $R_t = 3.81$ 分。

【0568】

$[\alpha]_D = -38.1^\circ$ (c: 1.0, DMSO)。

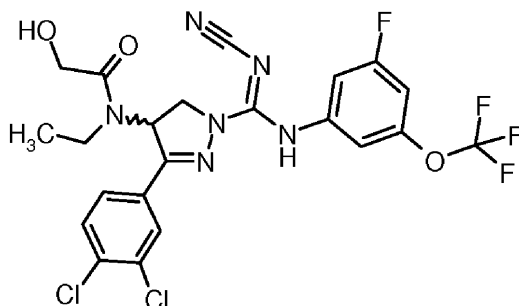
【0569】

実施例25

Rac-N- [1- {N'-シアノ-N- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル} -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] -N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド

20

【化109】



30

【0570】

中間体12に代えて中間体24から出発して、実施例4と同様にして実施例25を製造した。

【0571】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 0.79 (brs, 1H)、0.99 (brs, 3H)、2.99-3.21 (m, 1H)、3.96-4.16 (m, 3H)、4.18-4.44 (m, 2H)、4.70 (t, 1H)、5.12 (brs, 1H)、5.80 (d, 1H)、6.59-6.88 (m, 1H)、6.92-7.12 (m, 2H)、7.52-7.64 (m, 1H)、7.68 (d, 1H)、7.86-7.95 (m, 1H)。

40

【0572】

LCMS (方法2) : $R_t = 1.14$ 分。

【0573】

MS (ESI) : $[M+H]^+ = 561.3$ 。

【0574】

キラルHPLCによって、実施例25をそのジアステレオマーに分離した。

【表 18】

システム:	Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC
カラム:	Chiralpak IC 5 μ m 250x30 mm Nr. 009
溶媒:	ヘキサン / エタノール / ジエチルアミン 70:30:0.1 (v/v/v)
流量:	40 mL/分
温度:	RT
検出:	UV 325 nm
実施例番号	R _t (単位:分)
25.1	11.4 – 13.4
25.2	20.9 – 23.6

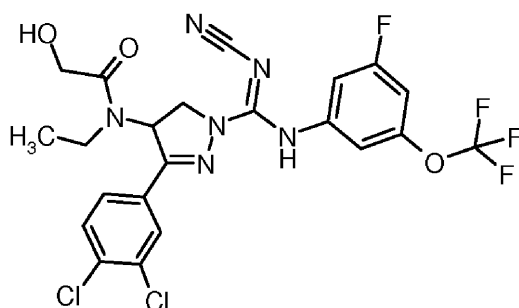
10

【0575】

実施例 25. 1

N – [1 – {N' – シアノ – N – [3 – フルオロ – 5 – (トリフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル} – 3 – (3, 4 – ジクロロフェニル) – 4, 5 – ジヒドロ – 1 H – ピラゾール – 4 – イル] – N – エチル – 2 – ヒドロキシアセトアミド 異性体 1

【化 110】



20

【0576】

Chiralpak IC 3 μ m 100 $\times$ 4.6 mm (ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン 70:30:0.1 (体積)、1 mL/分) R_t = 4.09 分。

30

【0577】

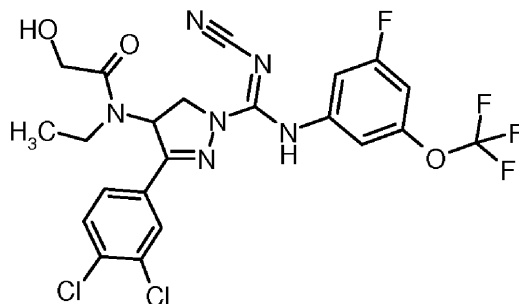
[α]_D = –35.8° (c: 1.0、DMSO)。

【0578】

実施例 25. 2

N – [1 – {N' – シアノ – N – [3 – フルオロ – 5 – (トリフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル} – 3 – (3, 4 – ジクロロフェニル) – 4, 5 – ジヒドロ – 1 H – ピラゾール – 4 – イル] – N – エチル – 2 – ヒドロキシアセトアミド 異性体 2

【化 111】



40

【0579】

Chiralpak IC 3 μ m 100 $\times$ 4.6 mm (ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン 70:30:0.1 (体積)、1 mL/分) R_t = 7.66 分。

【0580】

50

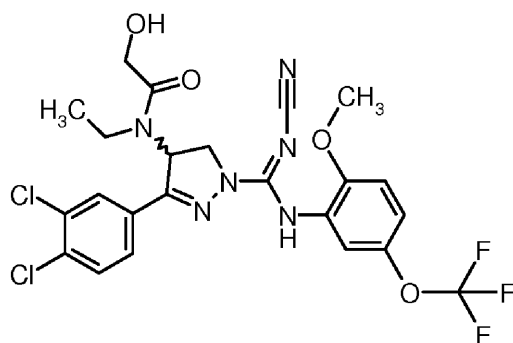
$[\alpha]_D = +32.7^\circ$ (c : 1.0、DMSO)。

【0581】

実施例 26

Rac-N-[1-{N'-シアノ-N-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド

【化112】



10

【0582】

中間体 12 に代えて中間体 37 から出発して、実施例 4 と同様にして実施例 26 を製造した。

【0583】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.07 (m、3H)、3.17–3.47 (m、2H、水シグナルと重複)、3.85 (s、3H)、3.94–4.16 (m、3H)、4.38 (t、1H)、4.75 (t、1H)、5.79 (brs、1H)、7.15–7.21 (m、1H)、7.29–7.35 (m、1H)、7.37 (brs、1H)、7.61 (d、1H)、7.75 (d、1H)、8.12 (s、1H)、9.61 (brs、1H)。

20

【0584】

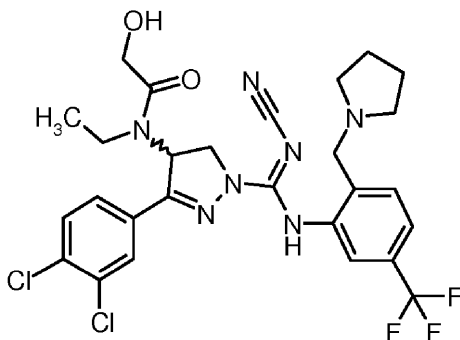
MS (ESI) : $[M+H]^+ = 573$ 。

【0585】

実施例 27

Rac-N-[1-{N'-シアノ-N-[2-(ピロリジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド

【化113】



40

【0586】

中間体 12 に代えて中間体 25 から出発して、実施例 4 と同様にして実施例 27 を製造した。

【0587】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.09 (m、3H)、1.68 (m、4H)、3.16–3.55 (m、3H)、3.78 (s、2H)、

50

3. 95 – 4. 26 (m、3 H)、4. 52 (t、1 H)、5. 83 (brs、1 H)、7. 39 – 7. 65 (m、3 H)、7. 78 (d、1 H)、7. 91 (d、2 H)；10. 95 (brs、1 H)；4 個の水素が溶媒または水シグナルによって不明瞭化している。

【0588】

MS (ESI)：[M+H]⁺ = 610。

【0589】

キラルSFCによって、実施例27をそのエナンチオマーに分離した。

【表19】

システム：	Sepiatec: Prep SFC100,
カラム：	Chiralpak IC 5 μ m 250x20 mm
溶媒：	CO ₂ /エタノール 63/37
流量：	80 mL/分
温度：	40°C
検出：	UV 254 nm
実施例番号	Rt (単位: 分)
27.1	3,10 – 3,85
27.2	4,25 – 5,20

10

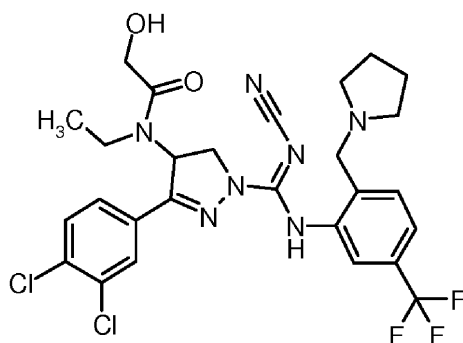
20

【0590】

実施例27. 1

N – [1 – {N' – シアノ – N – [2 – (ピロリジン – 1 – イルメチル) – 5 – (トリフルオロメチル) フェニル] カルバミミドイル} – 3 – (3, 4 – ジクロロフェニル) – 4, 5 – ジヒドロ – 1 H – ピラゾール – 4 – イル] – N – エチル – 2 – ヒドロキシアセトアミド異性体 1

【化114】



30

【0591】

Chiralpak IC 5 μ m 100 $\times$ 4. 6 mm (CO₂/エタノール 63 : 37、4. 0 mL/分) R_t = 3. 69 分。

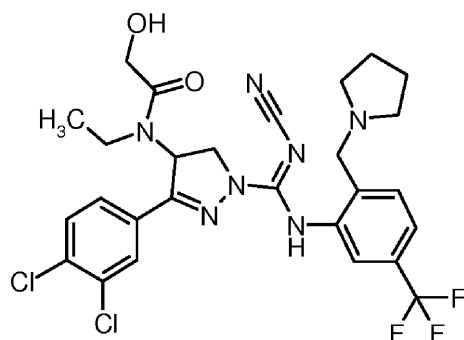
40

【0592】

実施例27. 2

N – [1 – {N' – シアノ – N – [2 – (ピロリジン – 1 – イルメチル) – 5 – (トリフルオロメチル) フェニル] カルバミミドイル} – 3 – (3, 4 – ジクロロフェニル) – 4, 5 – ジヒドロ – 1 H – ピラゾール – 4 – イル] – N – エチル – 2 – ヒドロキシアセトアミド異性体 2

【化 1 1 5】



10

【0 5 9 3】

Chiralpak IC 5 μ m 100 $\times$ 4.6 mm (CO₂/エタノール 63 : 37、4.0 mL/分) R_t = 5.62 分。

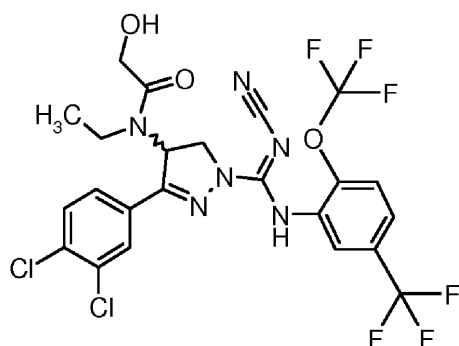
【0 5 9 4】

実施例 2 8

Rac-N-[1-{N'-シアノ-N-[2-(トリフルオロメトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド

【化 1 1 6】

20



【0 5 9 5】

30

中間体 1 2 に代えて中間体 2 6 から出発して、実施例 4 と同様にして実施例 2 8 を製造した。

【0 5 9 6】

LCMS (方法 2) : R_t = 1.07。

【0 5 9 7】

MS (ESI) : [M+H]⁺ = 610.7。

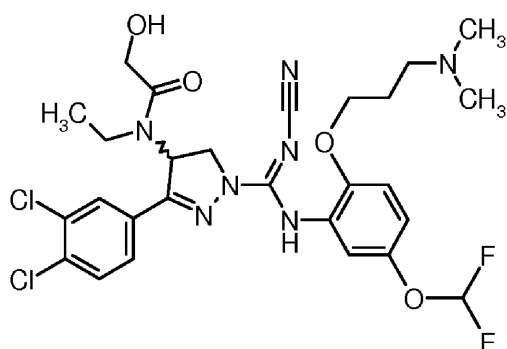
【0 5 9 8】

実施例 2 9

Rac-N-[1-(N'-シアノ-N-{5-(ジフルオロメトキシ)-2-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]フェニル}-カルバミミドイル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド

40

【化 1 1 7】



10

【0 5 9 9】

中間体 1 2 に代えて中間体 3 8 から出発して、実施例 4 と同様にして実施例 2 9 を製造した。

【0 6 0 0】

LCMS (方法 2) : $R_t = 1.31$ 。

【0 6 0 1】

MS (ESI) : $[M+H]^+ = 626$ 。

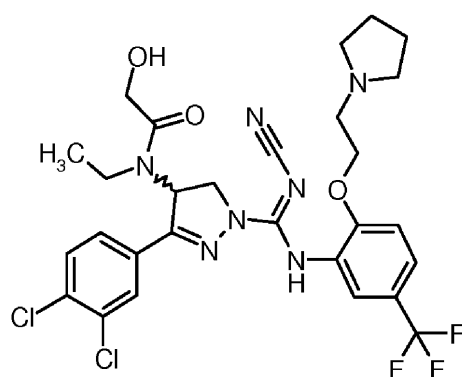
【0 6 0 2】

実施例 3 0

Rac-N-[1-(N'-シアノ-N-{2-[2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ]-5-(トリフルオロメチル)フェニル}カルバミミドイル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド

20

【化 1 1 8】



30

【0 6 0 3】

中間体 1 2 に代えて中間体 2 7 から出発して、実施例 4 と同様にして実施例 3 0 を製造した。

【0 6 0 4】

LCMS (方法) : $R_t = 1.34$ 。

【0 6 0 5】

MS (ESI) : $[M+H]^+ = 640.3$ 。

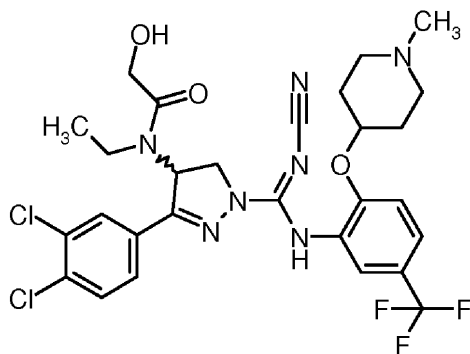
40

【0 6 0 6】

実施例 3 1

Rac-N-[1-(N'-シアノ-N-{2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]-5-(トリフルオロメチル)フェニル}-カルバミミドイル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド

【化 1 1 9】



10

【0 6 0 7】

中間体 1 2 に代えて中間体 3 9 から出発して、実施例 4 と同様にして実施例 3 1 を製造した。

【0 6 0 8】

LCMS (方法 2) : $R_t = 1.27$ 。

【0 6 0 9】

MS (ESI) : $[M+H]^+ = 640.4$ 。

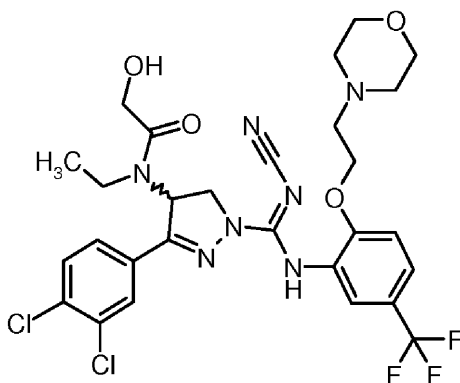
【0 6 1 0】

実施例 3 2

20

Rac-N-[1-(N'-シアノ-N-{2-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]-5-(トリフルオロメチル)フェニル}-カルバミミドイル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド

【化 1 2 0】



30

【0 6 1 1】

中間体 1 2 に代えて中間体 2 8 から出発して、実施例 4 と同様にして実施例 3 2 を製造した。

【0 6 1 2】

LCMS (方法 2) : $R_t = 1.25$ 。

40

【0 6 1 3】

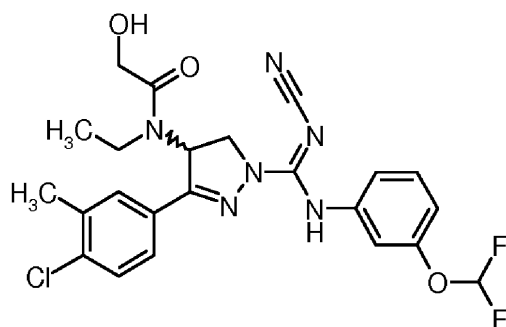
MS (ESI) : $[M+H]^+ = 656.3$ 。

【0 6 1 4】

実施例 3 3

Rac-N-[3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-カルバミミドイル}-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド

【化 1 2 1】



10

【0 6 1 5】

中間体 1 2 に代えて中間体 1 3 から出発して、実施例 4 と同様にして実施例 3 3 を製造した。

【0 6 1 6】

L C M S (方法 7) : $R_t = 2.59$ 。

【0 6 1 7】

M S (E S I) : $[M+H]^+ = 505.0$ 。

【0 6 1 8】

キラル H P L C により、実施例 3 3 をそのエナンチオマーに分離した。

【表 2 0】

20

システム:	Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Gilson: Liquid Handler 215
カラム:	Chiralpak ID 5 μ m 250x30 mm Nr.: 018
溶媒:	ヘキサン / エタノール 70:30 (v/v)
流量:	50 mL/分
温度:	RT
検出:	UV 280 nm
実施例番号	Rt (単位:分)
33.1	7.2 – 9.0
33.2	10.9 – 12.9

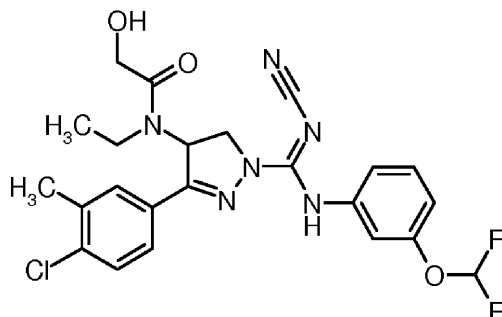
30

【0 6 1 9】

実施例 3 3 . 1

N – [3 – (4 – クロロ – 3 – メチルフェニル) – 1 – { N' – シアノ – N – [3 – (ジフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル } – 4 , 5 – ジヒドロ – 1 H – ピラゾール – 4 – イル] – N – エチル – 2 – ヒドロキシアセトアミド異性体 1

【化 1 2 2】



40

【0 6 2 0】

C h i r a l p a k I D 3 μ m 100 $\times$ 4.6 mm (ヘキサン / エタノール 70 : 30 (体積比) 、 1.0 mL / 分) $R_t = 4.00$ 分。

50

【0621】

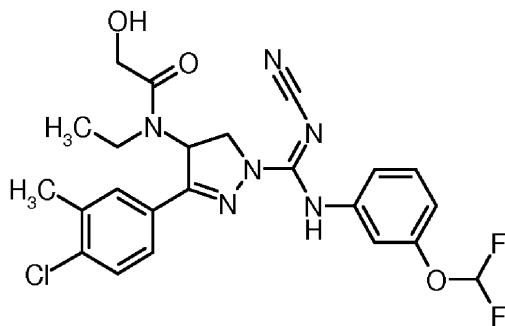
$[\alpha]_D = +97.7^\circ$ (c: 0.82, MeOH)。

【0622】

実施例 33. 2

N-[3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-2-ヒドロキシアセトアミド異性体 2

【化123】



10

【0623】

Chiralpak ID 3 μ m 100 $\times$ 4.6 mm (ヘキサン/エタノール 70 : 30 (体積比)、1.0 mL/分) $R_t = 6.22$ 分。

20

【0624】

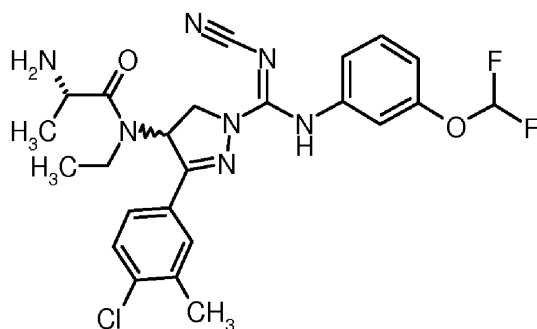
$[\alpha]_D = -96.8^\circ$ (c: 0.88, MeOH)。

【0625】

実施例 34

N-[3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-L-アラニンアミド (ジアステレオマーの 1 : 1 混合物)

【化124】



30

【0626】

中間体 12 に代えて中間体 13 から出発して、Fmoc-グリシンに代えて Fmoc-L-アラニンを用いて、アミドカップリングにおいて実施例 3 と同様にして実施例 34 を製造した。

40

【0627】

LCMS (方法 2) : $R_t = 0.94$ および 0.96 (二つのジアステレオマー)。

【0628】

MS (ESI) : $[M+H]^+ = 518.1$ 。

【0629】

キラル SFC によって、実施例 34 をそのジアステレオマーに分離した。

【表 2 1】

システム:	Sepiatec: Prep SFC100,
カラム:	Chiralpak IB 5 μ m 250x30 mm
溶媒:	CO ₂ /エタノール+0, 4% DEA 8/2
流量:	100 mL/分
温度:	40°C
検出:	UV 254 nm
実施例番号	Rt (単位: 分)
34.1	2,0 – 2,5
34.2	4,0 – 5,0

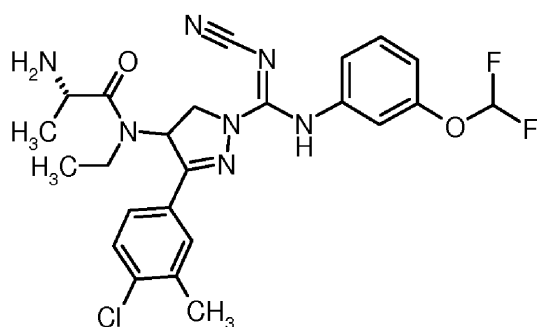
10

【0630】

実施例 34. 1

N – [3 – (4 – クロロ – 3 – メチルフェニル) – 1 – {N' – シアノ – N – [3 – (ジフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル} – 4, 5 – ジヒドロ – 1H – ピラゾール – 4 – イル] – N – エチル – L – アラニンアミド異性体 1

【化 1 2 5】



20

【0631】

Chiralpak IB 5 μ m 100 $\times$ 4.6 mm (CO₂/エタノール+0, 2% DEA、4.0 mL/分) R_t = 2.33 分。

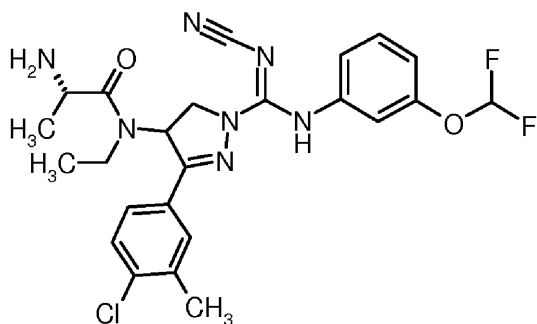
30

【0632】

実施例 34. 2

N – [3 – (4 – クロロ – 3 – メチルフェニル) – 1 – {N' – シアノ – N – [3 – (ジフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル} – 4, 5 – ジヒドロ – 1H – ピラゾール – 4 – イル] – N – エチル – L – アラニンアミド異性体 2

【化 1 2 6】



40

【0633】

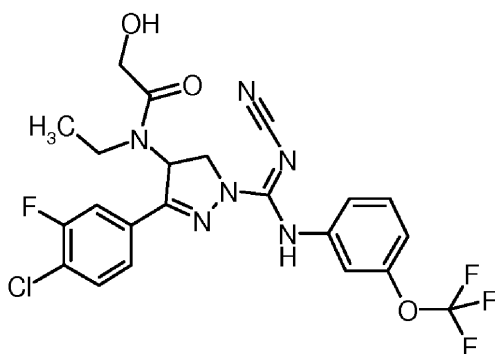
Chiralpak IB 5 μ m 100 $\times$ 4.6 mm (CO₂/エタノール+0, 2% DEA、4.0 mL/分) R_t = 3.24 分。

【0634】

50

実施例 3 5

R a c - N - [3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 1 - { N ' - シアノ - N - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - カルバミミドイル } - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - N - エチル - 2 - ヒドロキシアセトアミド
 【化 1 2 7】



10

【0635】

中間体 1 2 に代えて中間体 2 9 から出発して、実施例 4 と同様にして実施例 3 5 を製造した。

【0636】

L C M S (方法 2) : $R_t = 1.18$ 。

20

【0637】

M S (E S I) : $[M+H]^+ = 526.8$ 。

【0638】

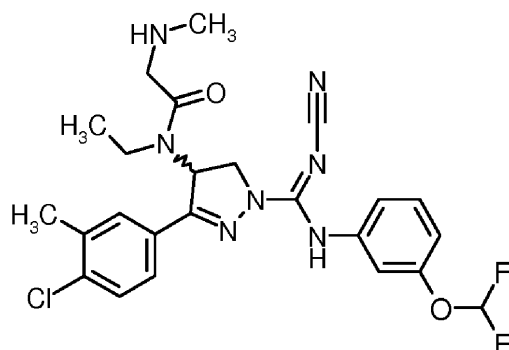
さらに、当業者に公知のいずれかの方法により、本明細書に記載の方法に従って、本発明の式 (I) の化合物を塩に変換することができる。同様に、当業者に公知のいずれかの方法によって、本発明の式 (I) の化合物の塩を、遊離化合物に変換することができる。

【0639】

実施例 3 6

r a c - N - [3 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) - 1 - { N ' - シアノ - N - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル } - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - N - エチル - N² - メチルグリシンアミド
 【化 1 2 8】

30

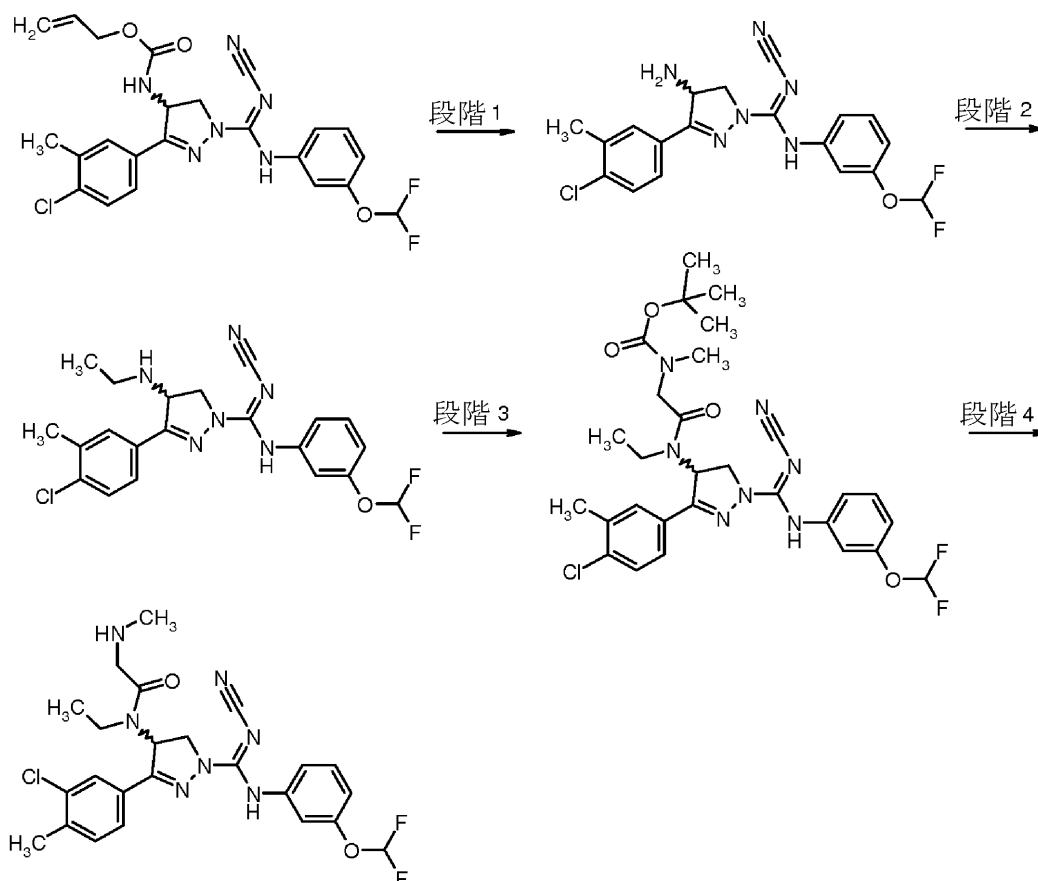


40

【0640】

下記の図式に従って、中間体 1 3 から出発して実施例 3 6 を製造した。

【化 1 2 9】



10

20

【0 6 4 1】

段階 1 :

実施例 3 について記載の段階 1 と同様に、中間体 1 3 から出発して段階 1 を行って、*rac*-4-アミノ-3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-*N'*-シアノ-*N*-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-4, 5-ジヒドロ-1*H*-ピラゾール-1-カルボキシイミドを得た。

30

【0 6 4 2】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ [ppm] = 2.43 (s, 3H)、4.37 (dd, 1H)、4.46 (dd, 1H)、4.87 (dd, 1H)、6.55 (t, 1H)、6.96 (dd, 1H)、7.22–7.29 (m, 2H)、7.29–7.56 (m, 3H)、7.60–7.69 (m, 2H)、7.75 (d, 1H)、8.17 (brs, 1H)。

【0 6 4 3】

LCMS (方法 3) : R_t = 1.63 分。

【0 6 4 4】

MS (ESI) : $[M+H]^+ = 419.1$ 。

40

【0 6 4 5】

段階 2 :

実施例 3 について記載の段階 2 と同様にして段階 1 を行って、*rac*-3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-*N'*-シアノ-*N*-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-4-(エチルアミノ)-4, 5-ジヒドロ-1*H*-ピラゾール-1-カルボキシイミドを得た。

【0 6 4 6】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ [ppm] = 1.11 (t, 3H)、2.43 (s, 3H)、2.61–2.71 (m, 2H)、4.32 (dd, 1H)、4.54 (dd, 1H)、4.81 (dd, 1H)、6.56 (t, 1H)、6.97 (d

50

d、1H)、7.21-7.43 (m、4H)、7.67 (dd、1H)、7.77 (d、1H)、8.12 (brs、1H)。

【0647】

LCMS (方法3) : $R_t = 1.79$ 分。

【0648】

MS (ESI) : $[M+H]^+ = 445.1$ 。

【0649】

段階3:

N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシンのDMF (3.0 mL) 中溶液に、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキサイド・ヘキサフルオロホスフェート (HATU)、255 mg (671 μmol) および4-メチルモルホリン (148 μL) を加えた。室温で30分間攪拌後、rac-3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-4-(エチルアミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミドアミド (150 mg、366 μmol) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μm 100 $\times$ 30 mm、0.2%アンモニア水溶液、アセトニトリル) によって精製して、rac-tert-ブチル-(2-{[(4S)-3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] (エチル) アミノ}-2-オキソエチル)メチルカーバメート、120 mg (56%) を白色固体として得た。

【0650】

UPLC-MS (方法2) : $R_t = 1.43$ 分。

【0651】

MS (ESI) : $[M+H]^+ = 618.4$ 。

【0652】

段階4:

tert-ブチル(2-{[(4S)-3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] (エチル) アミノ}-2-オキソエチル)メチルカーバメート、120 mg (194 μmol) の1,2-ジクロロエタン (6 mL) 中溶液に臭化亜鉛 87 mg (389 μmol) を加えた。反応混合物を60℃で3時間攪拌し、水系pH10緩衝液およびジクロロメタンで希釈した。有機層をブラインで洗浄し、脱水し、減圧下に濃縮した。残留物を分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μm 100 $\times$ 30 mm、0.2%アンモニア水溶液、アセトニトリル) によって精製して、rac-N-[3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-N2-メチルグリシンアミド、40 mg (41%) を白色固体として得た。

【0653】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.756 (0.47)、0.775 (0.84)、0.793 (0.52)、1.052 (2.76)、1.329 (0.54)、2.128 (0.59)、2.168 (6.94)、2.323 (1.06)、2.327 (1.46)、2.331 (1.53)、2.347 (16.00)、2.361 (7.49)、2.363 (6.97)、2.523 (7.80)、2.539 (2.63)、2.665 (0.71)、2.669 (0.93)、2.674 (0.65)、3.219 (1.68)、3.260 (3.74)、3.362 (2.99)、3.464 (0.71)、3.502 (0.55)、4.082 (0.84)、4.094 (1.02)、4.113 (1.15)、4.125 (1.20)、4.431

(1.08)、4.460(2.18)、4.490(1.01)、6.980(1.85)、6.987(2.32)、7.001(2.22)、7.008(2.55)、7.056(2.89)、7.205(3.28)、7.210(4.64)、7.216(2.92)、7.241(6.99)、7.250(2.58)、7.265(2.80)、7.267(2.92)、7.392(2.95)、7.412(4.90)、7.426(3.50)、7.433(2.89)、7.452(0.89)、7.497(2.27)、7.518(3.70)、7.560(0.79)、7.578(2.39)、7.580(2.59)、7.583(2.56)、7.599(1.46)、7.604(1.50)、7.774(3.16)、7.776(3.36)、7.780(3.00)、7.923(0.93)、7.925(0.95)。

10

【0654】

UPLC-MS (方法2) : $R_t = 1.20$ 分。

【0655】

MS (ESI) : $[M+H]^+ = 518.3$ 。

【0656】

キラル分取HPLCによって、実施例36をその異性体に分離した。

【表22】

システム:	Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Preparative FC,
カラム:	Chiralpak IE 5 μ m 250x20 mm
溶媒:	アセトニトリル/ エタノール 90:10 + 0.1% ジエチルアミン
流量:	15 mL/分
温度:	室温
検出:	UV 254 nm
溶液	36 mg/ 1.5 mL ジクロロメタン/ メタノール1:1
注入	8 x 0.2 mL
実施例番号	R_t (単位: 分)
36.1	8.0-9.2
36.2	10.4-12.5

20

30

【0657】

分析キラルHPLC法: 装置: Agilent 1260 / Agilent 1290 ; カラム: Chiralpak IE 3 μ m 100x4.6 mm ; 溶離液: アセトニトリル/エタノール90:10+0.1%ジエチルアミン; 流量1.0 mL/分; 温度: 25℃; 溶液: 1.0 mg/mL エタノール/メタノール1:1; 注入: 5 μ L; 検出: DAD 254 nm。

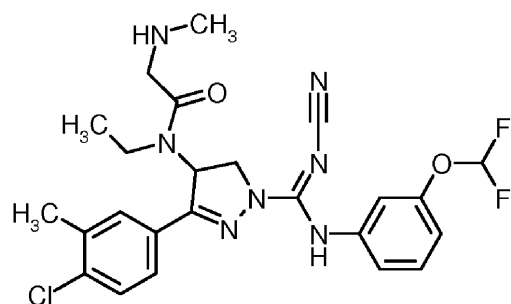
40

【0658】

実施例36.1

N-[3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-N2-メチルグリシンアミド異性体2

【化 1 3 0】



【0 6 5 9】

分析キラルHPLC：R_t = 2.72分。

【0 6 6 0】

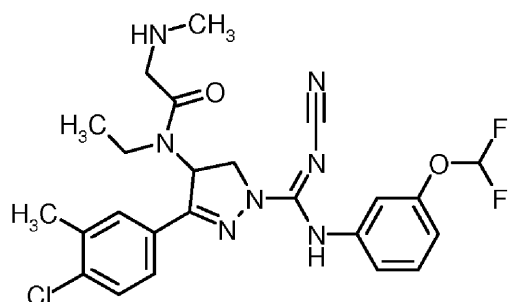
[α]_D²⁰ = +61.6° (c : 0.33 DMSO)。

【0 6 6 1】

実施例 36.2

N-〔3-〔4-クロロ-3-メチルフェニル〕-1-〔N'-シアノ-N-〔3-〔ジフルオロメトキシ〕フェニル〕カルバミミドイル〕-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル〕-N-エチル-N2-メチルグリシンアミド異性体1

【化 1 3 1】



【0 6 6 2】

分析キラルHPLC：R_t = 3.55分。

【0 6 6 3】

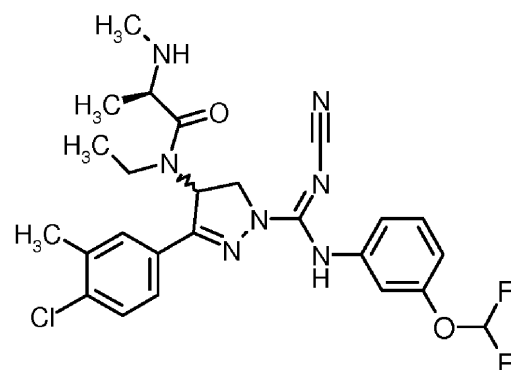
[α]_D²⁰ = -64.0° (c : 0.37、DMSO)。

【0 6 6 4】

実施例 37

N-〔3-〔4-クロロ-3-メチルフェニル〕-1-〔N'-シアノ-N-〔3-〔ジフルオロメトキシ〕フェニル〕カルバミミドイル〕-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル〕-N-エチル-N2-メチル-D-アラニンアミド

【化 1 3 2】



【0 6 6 5】

アミドカップリングにおいて中間体12に代えて中間体13から出発し、N-〔(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル〕グリシンに代えてN-〔(9H-フルオ

10

20

30

40

50

レン-9-イルメトキシ) カルボニル] -D-アラニンを用い、実施例3と同様にして実施例37を製造した。

【0666】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.754 (0.43)、0.772 (0.83)、0.790 (0.54)、0.811 (0.41)、0.863 (0.45)、0.970 (1.08)、1.014 (5.72)、1.020 (3.18)、1.030 (5.97)、1.036 (2.95)、1.110 (4.87)、1.128 (1.62)、1.147 (1.15)、1.160 (1.19)、1.176 (1.01)、1.197 (0.47)、1.235 (1.10)、1.278 (0.43)、1.292 (0.52)、1.295 (0.52)、1.775 (0.47)、1.808 (0.47)、1.907 (0.70)、1.919 (0.79)、1.951 (0.74)、2.045 (0.41)、2.131 (11.88)、2.140 (3.90)、2.145 (1.42)、2.162 (2.77)、2.264 (0.56)、2.322 (2.95)、2.336 (16.00)、2.355 (3.81)、2.358 (3.99)、2.417 (0.52)、2.523 (4.33)、2.660 (0.50)、2.664 (0.99)、2.669 (1.44)、2.674 (1.06)、2.679 (0.61)、2.693 (0.45)、2.938 (1.08)、2.956 (1.10)、3.090 (1.31)、3.103 (1.22)、3.204 (0.52)、3.386 (0.99)、3.405 (1.60)、3.422 (1.78)、3.437 (1.60)、3.453 (1.24)、3.474 (0.59)、3.975 (0.47)、4.163 (0.41)、4.471 (0.95)、4.501 (1.60)、4.529 (0.72)、5.371 (0.77)、5.435 (0.77)、6.991 (1.71)、6.998 (2.37)、7.012 (2.25)、7.019 (2.61)、7.053 (4.21)、7.214 (3.49)、7.220 (6.35)、7.226 (3.90)、7.238 (8.65)、7.254 (2.79)、7.255 (3.27)、7.261 (2.43)、7.274 (3.43)、7.279 (3.70)、7.281 (3.15)、7.300 (1.13)、7.303 (1.10)、7.319 (0.79)、7.322 (0.74)、7.355 (0.61)、7.370 (0.86)、7.389 (0.47)、7.400 (3.47)、7.420 (6.11)、7.423 (7.35)、7.441 (2.70)、7.493 (2.93)、7.514 (4.15)、7.551 (0.41)、7.572 (0.56)、7.581 (1.44)、7.587 (1.55)、7.602 (1.04)、7.608 (1.10)、7.623 (1.22)、7.644 (0.88)、7.696 (0.99)、7.716 (1.98)、7.718 (2.05)、7.723 (1.76)、7.756 (1.87)、7.762 (1.78)、7.843 (1.15)、7.860 (1.15)、7.891 (0.61)、7.893 (0.59)。

【0667】

UPLC-MS (方法2) : $R_t = 1.20$ 分。

【0668】

MS (ESI) : $[M+H]^+ = 518.3$ 。

【0669】

実施例38

N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-3-メチル-D-イソバリンアミド

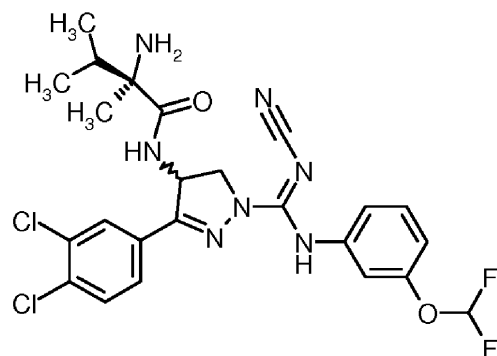
10

20

30

40

【化 1 3 3】



10

【0 6 7 0】

段階 2 を行わず、N-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]グリシンに代えてN-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-3-メチル-D-イソバリンを用いて、実施例 3 と同様にして実施例 38 を製造して、N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-3-メチル-D-イソバリンアミドを白色固体として得た。

【0 6 7 1】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.564 (6.16)、0.581 (6.49)、0.600 (5.47)、0.617 (5.57)、0.718 (6.76)、0.727 (6.51)、0.735 (7.61)、0.744 (6.04)、1.021 (16.00)、1.025 (13.30)、1.109 (2.48)、1.251 (0.56)、1.852 (0.51)、1.870 (1.30)、1.887 (1.99)、1.905 (1.88)、1.923 (1.13)、1.940 (0.42)、2.073 (1.02)、2.523 (2.19)、2.532 (0.97)、2.537 (0.78)、4.016 (1.00)、4.030 (1.07)、4.044 (1.23)、4.054 (1.25)、4.058 (1.40)、4.066 (0.99)、4.082 (0.98)、4.095 (0.95)、4.429 (0.93)、4.436 (1.10)、4.457 (2.15)、4.464 (2.53)、4.486 (0.93)、4.493 (1.05)、5.741 (0.85)、5.754 (1.01)、5.763 (1.07)、5.769 (1.27)、5.777 (1.17)、5.783 (1.06)、5.792 (0.92)、5.805 (0.73)、6.998 (1.90)、7.000 (1.97)、7.003 (1.98)、7.005 (2.05)、7.019 (2.22)、7.025 (2.26)、7.061 (3.00)、7.202 (1.94)、7.208 (4.12)、7.213 (3.97)、7.219 (1.68)、7.246 (6.08)、7.255 (1.67)、7.261 (2.25)、7.275 (1.89)、7.280 (2.78)、7.407 (3.32)、7.427 (6.05)、7.448 (2.37)、7.733 (3.16)、7.736 (3.51)、7.754 (3.93)、7.758 (4.69)、7.846 (2.32)、7.851 (2.26)、7.868 (1.72)、7.872 (1.87)、7.876 (2.09)、7.881 (1.84)、7.897 (1.36)、7.902 (1.38)、8.142 (3.27)、8.147 (3.19)、8.154 (2.89)、8.159 (2.69)。

【0 6 7 2】

LC-MS (方法 9) : $R_t = 1.05$ 分。

【0 6 7 3】

MS (ESI) : $[M+H]^+ = 552.0$ 。

【0 6 7 4】

キラル SFC によって、実施例 38 をその異性体に分離した。

50

【表 2 3】

システム:	Sepiatec: Prep SFC100,
カラム:	Chiralpak ID 5 μ m 250 $\times$ 30 mm
溶媒:	二酸化炭素 / 2-プロパノール + 0.2% ジエチルアミン 70/30
流量:	100 mL/分
温度:	40 °C
検出:	UV 254 nm
圧力	150 bar
溶液	240 mg/ 4 mL メタノール / DMSO 3:1
注入	8 $\times$ 0.5 mL
実施例番号	R _t (単位: 分)
38.1	6.5-9.0
38.2	14.0-18.0

10

20

【0 6 7 5】

分析キラルHPLC法: 装置: Agilent: 1260AS、MWD、Aurora SFC-Modul; カラム: Chiralpak IC 5 μ m 100 $\times$ 4.6 mm; 溶離液: 二酸化炭素/2-プロパノール+0.2% ジエチルアミン70:30; 流量 4.0 mL/分; 温度: 37.5 °C; 溶液: 1.0 mg/mL エタノール/メタノール1:1; 注入: 10 μ L; 検出: DAD 254 nm。

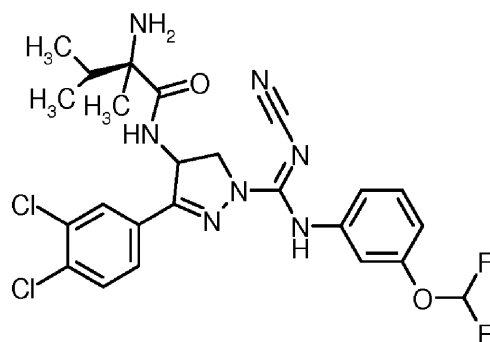
30

【0 6 7 6】

実施例 38. 1

N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-3-メチル-D-イソバリンアミド異性体 2

【化 1 3 4】



40

【0 6 7 7】

分析キラルHPLC: R_t = 3.78 分。

【0 6 7 8】

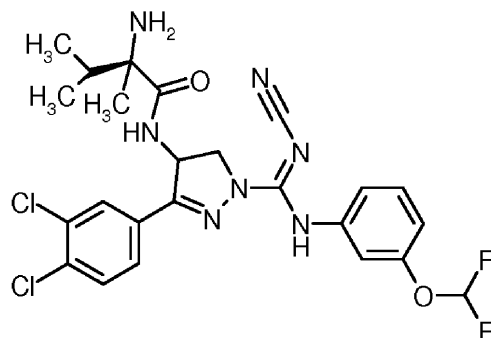
$[\alpha]_D^{20} = +34.0^\circ$ (c: 0.22, DMSO)。

【0 6 7 9】

50

実施例 38. 2

N- [1- {N'-シアノ-N- [3- (ジフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル} -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] -3-メチル-D-イソバリンアミド異性体 1
 【化 135】



10

【0680】

分析キラルHPLC: $R_t = 7.41$ 分。

【0681】

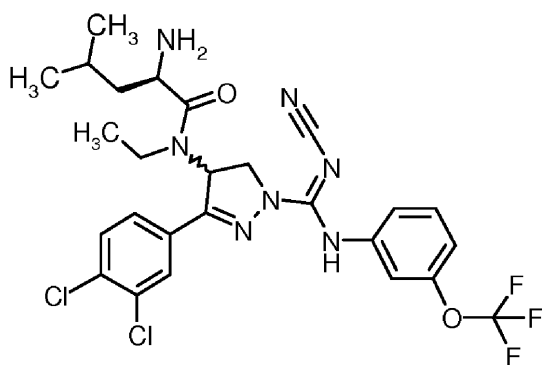
$[\alpha]_D^{20} = +16.6^\circ$ (c: 0.28, DMSO)。

【0682】

実施例 39

20

N- [1- {N'-シアノ-N- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル} -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] -N-エチル-D-ロイシンアミド
 【化 136】



30

【0683】

中間体 16 から出発し、N- [(9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] グリシンに代えてN- [(9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] -D-ロイシンを用いて、実施例 3 と同様にして実施例 38 を製造して、N- [1- {N'-シアノ-N- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル} -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] -N-エチル-D-ロイシンアミドを得た。

40

【0684】

UPLC-MS (方法 2): $R_t = 1.41$ 分。

【0685】

MS (ESI): $[M+H]^+ = 598.3$ 。

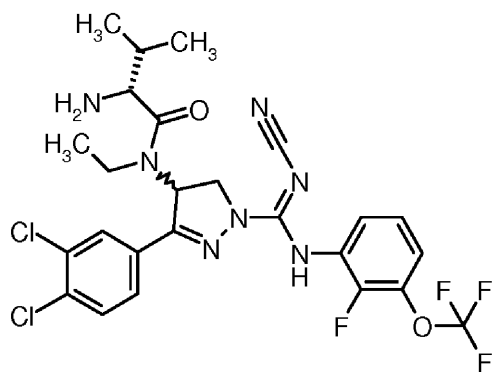
【0686】

実施例 40

N- [1- {N'-シアノ-N- [2-フルオロ-3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] カルバミミドイル} -3- (3, 4-ジクロロフェニル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル] -N-エチル-D-バリンアミド

50

【化 1 3 7】



10

【0 6 8 7】

中間体 1 5 から出発し、N-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]グリシンに代えてN-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-D-バリンを用いて、実施例 3 と同様にして実施例 4 0 を製造して、N-[1-{N'-シアノ-N-[2-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-D-バリンアミドを得た。

【0 6 8 8】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、クロロホルム-d) δ [ppm] : 0.658 (0.58)、0.675 (0.57)、0.895 (5.94)、0.912 (6.12)、0.952 (0.73)、0.974 (5.65)、0.991 (5.61)、1.193 (1.44)、1.212 (2.63)、1.229 (1.45)、1.261 (1.37)、1.825 (0.69)、1.842 (1.06)、1.859 (0.99)、1.875 (0.61)、2.015 (16.00)、3.259 (2.00)、3.275 (2.07)、3.299 (0.61)、3.319 (0.50)、3.328 (0.40)、4.531 (0.41)、4.615 (0.53)、7.192 (0.90)、7.207 (3.10)、7.216 (0.88)、7.223 (1.52)、7.226 (1.52)、7.247 (0.49)、7.502 (2.22)、7.523 (3.68)、7.577 (1.52)、7.582 (1.55)、7.597 (0.90)、7.603 (0.96)、7.813 (2.55)、7.818 (2.48)、7.920 (0.74)、7.925 (0.61)、7.938 (0.80)、7.943 (0.86)、7.945 (0.87)、7.954 (0.46)、7.962 (0.43)。

20

30

【0 6 8 9】

UPLC-MS (方法 2) : $R_t = 1.06$ 。

【0 6 9 0】

MS (ESI) : $[M+H]^+ = 602.3$ 。

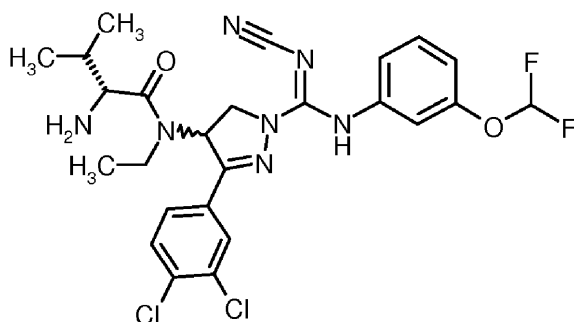
【0 6 9 1】

実施例 4 1

N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-D-バリンアミド

40

【化 1 3 8】



10

【0 6 9 2】

N-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]グリシンに代えてN-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-D-バリンを用い、実施例3と同様にして実施例41を製造して、N-[1-{N'-シアノ-N-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]カルバミミドイル}-3-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル]-N-エチル-D-バリンアミドを得た。

【0 6 9 3】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) δ [ppm] : 0.466 (3.32)、0.528 (0.67)、0.545 (0.58)、0.629 (0.44)、0.682 (4.75)、0.699 (4.81)、0.770 (0.70)、0.793 (0.64)、0.811 (0.52)、0.868 (1.08)、0.886 (2.10)、0.903 (1.52)、0.920 (3.18)、0.932 (13.29)、0.940 (15.80)、0.949 (14.43)、0.958 (14.05)、1.036 (0.99)、1.054 (1.54)、1.071 (3.91)、1.088 (7.72)、1.109 (4.93)、1.126 (1.17)、1.140 (0.96)、1.157 (0.79)、1.210 (2.30)、1.229 (4.23)、1.246 (2.91)、1.754 (0.85)、2.034 (1.17)、2.051 (1.81)、2.066 (1.75)、2.071 (2.56)、2.084 (1.25)、2.101 (0.55)、2.322 (1.19)、2.327 (1.72)、2.332 (1.22)、2.336 (0.61)、2.523 (5.60)、2.665 (1.17)、2.669 (1.72)、2.674 (1.14)、2.679 (0.58)、3.355 (1.14)、3.373 (1.31)、3.395 (1.11)、3.412 (0.79)、3.727 (0.96)、3.745 (1.14)、3.769 (0.99)、3.787 (0.73)、4.100 (2.74)、4.114 (3.35)、4.137 (3.96)、4.152 (2.94)、4.166 (2.68)、4.181 (2.71)、4.239 (1.84)、4.268 (2.21)、4.301 (1.31)、4.469 (2.68)、4.498 (4.49)、4.528 (2.42)、4.571 (1.95)、4.600 (3.44)、4.629 (1.98)、6.991 (0.55)、7.019 (2.56)、7.026 (2.80)、7.034 (3.03)、7.041 (5.74)、7.046 (3.85)、7.055 (3.38)、7.060 (8.66)、7.063 (9.59)、7.149 (0.41)、7.177 (0.50)、7.189 (3.35)、7.195 (6.18)、7.201 (3.67)、7.228 (4.26)、7.233 (6.91)、7.238 (5.07)、7.245 (15.07)、7.248 (16.00)、7.257 (1.63)、7.265 (3.64)、7.271 (6.35)、7.276 (3.44)、7.290 (3.67)、7.296 (3.50)、7.415 (5.01)、7.425 (5.80)、7.430 (6.38)、7.432 (7.87)、7.436 (8.54)、7.446 (8.28)、7.456 (3.93)、7.466 (3.64)、7.473 (0.79)、7.581 (0.44)、7.586 (0.52)、7.602 (0.70)、7.607 (0.64)、7.700 (3.61)、7.706 (2.65)、

20

30

40

50

7. 7 1 2 (3. 8 2)、7. 7 1 7 (4. 0 8)、7. 7 2 1 (6. 9 9)、7. 7 2 6 (6. 5 9)、7. 7 3 3 (5. 6 2)、7. 7 3 8 (6. 1 2)、7. 7 4 7 (1 1 . 7 7)、7. 7 6 9 (4. 4 3)、7. 7 8 4 (0. 7 0)、7. 7 9 8 (9. 6 2)、7. 8 1 9 (5. 8 9)、7. 9 9 0 (4. 2 6)、8. 0 2 1 (6. 8 2)、8. 0 2 6 (6. 6 4)、8. 0 6 4 (0. 7 0)、8. 1 2 7 (7. 4 6)、8. 1 3 2 (7 . 6 9)、8. 1 6 8 (4. 2 3)、8. 2 5 4 (1. 6 0)、8. 2 5 9 (1. 8 4)、8. 2 7 8 (0. 8 5)、9. 8 3 2 (3. 3 2)、9. 9 5 1 (4. 0 2)、1 0 . 0 4 0 (1. 0 2)。

【0 6 9 4】

L C-M S (方法 5) : $R_t = 1. 0 2$ および $1. 0 4$ 分 (2 ジアステレオマー)。

【0 6 9 5】

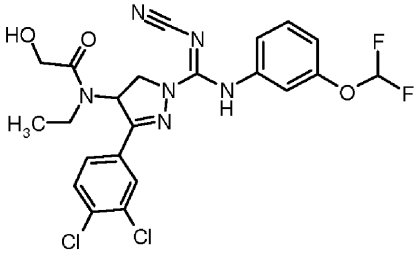
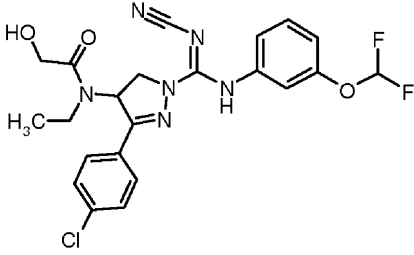
M S (E S I) : $[M+H]^+ = 5 6 6. 1$ 。

【0 6 9 6】

比較例

W O 2 0 0 6 / 0 7 2 3 5 0 に開示されている最も近い最新技術の化合物より本発明の化合物が優れていることを示すため、下記の比較例を行った。

【表 2 4】

実施例番号	構造	IC ₅₀ [mol/l] (SPA アッセイ)
本発明の 4. 1		2,82 E-8
WO 2006/072350 実施例 67 活性が高い方の異性体		5,48 E-7

【0 6 9 7】

S A M および実施例 4. 1 と複合したヒト S M Y D 2 の精製、結晶化および結晶構造決定

ヒト S M Y D 2 の精製

組換えヒト S M Y D 2 (U n i p r o t Q 9 N R G 4 ; アミノ酸 2 から 4 3 3) を、N 末端 T E V 開裂性 6 x H i s タグを含む昆虫細胞 (S f 9) で発現させた。細胞ペレットを、完全 E D T A 非含有プロテアーゼ阻害剤錠および 5 0 U / m L ベンゾナーゼを補給した細胞溶解緩衝液 (4 0 m M T r i s , p H 8 ; 5 0 0 m M N a C l ; 0. 1 % I G E P A L ; 5 m M イミダゾール ; 1 m M D T T) 中に再懸濁させた。細胞溶解物を N i - N T A カラムに負荷し、イミダゾールで溶離し、超遠心フィルターユニットを用いて濃縮した。次に、S M Y D 2 を、2 0 m M T r i s (p H 8)、1 0 0 m M N a C l、5 % グリセロール、1 m M D T T で平衡とした S u p e r d e x S 2 0 0 カラムでゲル濾過した。6 x H i s タグを、溶液の T E V プロテアーゼで 6 °C で終夜開裂させた。第 2 の N i - N T A アフィニティ段階を行うことで、開裂しなかった S M Y D 2 および T E V プロテアーゼを、開裂生成物から分離した。開裂した S M Y D 2 タンパク質を、2 0 m

M Tris (pH 8)、150 mM NaCl、5%グリセロール、1 mM TCEPで平衡としたSuperdex 200を用いる第二のゲル濾過段階によってさらに精製した。そのタンパク質を、超遠心フィルターユニットを用いて15.5 mg/mL (313 μ M) (UV-Vis)まで濃縮し、液体窒素中で衝撃凍結した。

【0698】

ヒトSMYD2の結晶化

結晶化のため、補因子S-アデノシルメチオニン (SAM)を、次のように最終濃度3.8 mMまで加えた。すなわち、SAM原液 (100 mM DMSO中溶液) 1.2 μ Lを濃SMYD2溶液30 μ Lに加え、4 $^{\circ}$ Cで2時間インキュベートした。ハンギングドロップ法を用いて、結晶を20 $^{\circ}$ Cで3日以内に成長させた。滴液は、SMYD2 : SAM溶液1 μ Lおよびリザーバ溶液 (20から24% (重量/体積) PEG 3350、100 mM HEPES pH 7.0) 0.8 μ Lから作った。滴液準備から30分後、シード溶液0.2 μ Lを加えた。そのシード溶液は、人力で砕き (Seed Beads, Hampton Researchを使用)、リザーバ溶液で希釈し、衝撃凍結し、-80 $^{\circ}$ Cで保存したSMYD2 : SAM結晶 (以前の実験における同じリザーバ条件を用いて取得したもの) から作った。

10

【0699】

結晶でのヒトSMYD2 : SAMおよび実施例4.1の複合体形成

複合体形成のため、結晶をリザーバ溶液1.5 μ Lの新たな滴液に移し入れた。実施例4.1の原液 (100 mM DMSO中溶液) をリザーバ溶液で10倍希釈した。2時間の期間をかけて、この希釈原液1.5 μ Lを、0.5 μ Lずつ3段階で、SMYD2 : SAM結晶を含む滴液に加えて、浸漬滴液中5 mM実施例4.1の最終濃度とした。結晶を、この滴液中に20 $^{\circ}$ Cで4日間浸漬した。

20

【0700】

データ収集および処理

浸漬した結晶を、低温緩衝液 (0.1 M HEPES pH 7.0、22% PEG 3350、20%グリセロールおよび2 mM実施例4.1) に短時間浸漬し、液体窒素で衝撃凍結した。Helmholtz-Zentrum Berlinで、100 Kで、波長0.91841 $\text{\AA}$ およびPILATUS検出器を用い、ビームライン14.1で回折データセットを収集した。プログラムXDSを用いて、回折像を処理した。結晶は分解能2.0 $\text{\AA}$ で回折し、空間群P2₁2₁2₁に属し、格子定数はa = 52.3 $\text{\AA}$ およびb = 69.6 $\text{\AA}$ 、c = 131.1 $\text{\AA}$ であり、非対称ユニット当たり1分子である。

30

【0701】

構造決定および精密化

検索モデルとしてのCCP4プログラムパッケージソフト (suite) および3TG5 (PDB入力コード) からのプログラムフェーズRを用いるMolecular Replacement法を用いて、本明細書に記載の結晶形を、最初に、阻害剤非存在下でのSMYD2 : SAM結晶について解いた。次に、SMYD2 : SAM : 実施例4.1についてのデータセットを、出発モデルとしてのSMYD2 : SAM構造およびCCP4プログラムパッケージソフトの一部としてのプログラムREFMACを用いる剛体精密化によって解いた。プログラムDiscovery Studioならびに結晶学的精密化用のパラメータファイルを用いて、実施例4.1の3Dモデルを作り、ソフトウェアPRODRGを用いてモデル構築を行った。プログラムCOOTと、それに続くCOOTでの精密化 (プログラムREFMACを使用) および再構築のサイクル数回を用いて、実施例4.1を手作業で、電子密度マップに組み込んだ。最終的な共複合体 (co-complex) 構造は、R (work) 23.0%およびR (free) 27.3%を特徴とする。データ収集および精密化の統計学を、表1にまとめている。

40

【0702】

表1 : SAMおよび実施例4.1と複合したヒトSMYD2についてのデータ収集および精密化統計学

50

【表 2 5】

SMYD2:SAM: 実施例4. 1	
データ収集:	
入手源	BL 14.1 (Helmholtz-Zentrum Berlin)
波長[Å]	0.9841
空間群(no.)	P2(1)2(1)2(1) (19)
格子パラメータ, a, b, c [Å]	52.3, 69.6, 131.1
解像限界 [Å]	48.61-1.99 (2.11-1.99)
反射数	221439
固有値数	33656
多重度	6.58
I/sigI	14.39 (2.41)
R_meas [%]	10.1 (81.5)
完全性[%]	99.9 (99.5)
B(Wilson) [Å ²]	35.09
モザイク性 [deg]	0.129
精密化	
解像限界[Å]	1.99 – 47.72 (1.99-2.04)
完全性[%]	99.9 (99.0)
反射数	31972
R (work) / R(free) [%]	23.0 / 27.3 (33.2 / 38.1)
平均B値[Å ²]	55.5
RMSD 結合距離[Å]	0.017
RMSD 結合角[deg]	2.03

10

20

30

括弧内の値は、最外郭値を指す。

【0703】

ヒトSMYD2における実施例4. 1の絶対配置

ヒトSMYD2、SAMおよび実施例4. 1の複合体（図X3）は、非対称ユニットに1分子で結晶化する。実施例4. 1の結晶化学は、タンパク質ヒトSMYD2の立体化学についての知識によって明確に定義される。実施例4. 1は、明確に、炭素原子C1上でのS配置を特徴とする（図X3）。（Wang L1, Li L, Zhang H, Luo X, Dai J, Zhou S, Gu J, Zhu J, Atadja P, Lu C, Li E, Zhao K. Structure of human SMYD2 protein reveals the basis of p53 tumor suppressor methylation.）。

40

【0704】

結晶学ソフトウェアツールCCP4についての参考文献：M. D. Winn et al. Acta. Cryst. D67, 235–242 (2011)
" Overview of the CCP4 suite and current developments " Phaser: J. Appl. Cryst. (2007). 40, 658–674.

Phaser crystallographic software. McCoy, A. J., Grosse-Kunstleve, R. W., Adams, P. D., Winn, M. D., Storoni, L. C., & Read,

50

R. J.

Refmac: "Refinement of Macromolecular Structures by the Maximum-Likelihood method" G. N. Murshudov, A. A. Vagin and E. J. Dodson, (1997) in Acta Cryst. D53, 240-255.

ProDRG: A. W. Schuttelkopf and D. M. F. van Aalten (2004). "PRODRG: a tool for high-throughput crystallography of protein-ligand complexes", Acta Crystallogr D 60, 1355-1363.

10

COOT: Paul Emsley, Bernhard Lohkamp, William G. Scott, Kevin Cowtan, "Features and Development of Coot", (2010) Acta Cryst. D66:486-501.

化合物の医薬組成物

本発明はまた、1以上の本発明の化合物を含有する医薬組成物に関する。これらの組成物は、処置を必要とする患者への投与により所望の薬理効果を達成するのに使用することができる。本発明に関して、患者は、特定の状態または疾患のための処置を必要とする、ヒトなどの哺乳動物である。従って本発明は、医薬として許容される担体および医薬的に有効量の本発明の化合物またはその塩を含む医薬組成物を包含する。医薬として許容される担体は、好ましくは、有効成分の有効活性と調和する濃度で患者に対して比較的無毒性かつ無害であり、そのため、担体に起因する何らかの副作用が有効成分の有益な効果を損なわない担体である。医薬的に有効量の化合物は、好ましくは、治療される特定の状態に対して結果を生み出すまたは影響を及ぼす量である。本発明の化合物は、当該技術分野で周知の医薬として許容される担体と共に、即時放出製剤、遅延放出製剤および持続放出製剤を包含する任意の有効な慣用の単位製剤を用いて、経口、非経口、局所、経鼻、眼球、光学的、舌下、直腸、経腔的に投与することができる。

20

【0705】

経口投与のため、本化合物を、固体または液体製剤、例えばカプセル剤、丸薬、錠剤、トローチ剤、舐剤、溶融物、散剤、溶液、懸濁液または乳濁液などに製剤化することができる。医薬組成物の製造のための当該技術分野で公知の方法に従って調製することができる。固体単位製剤は、例えば、界面活性剤、潤滑剤および不活性充填剤、例えば乳糖、ショ糖、リン酸カルシウムおよびコーンスターチなどを含有する、通常の硬シェルまたは軟シェルのゼラチン型であることができるカプセルであることができる。

30

【0706】

別の実施形態において、本発明の化合物は、慣用的な錠剤基剤、例えば乳糖、ショ糖およびコーンスターチなどと共に、結合剤、例えばアカシア、コーンスターチまたはゼラチンなど、投与後に錠剤の分解および溶解を助けるための崩壊剤、例えばジャガイモデンプン、アルギン酸、コーンスターチおよびグアーガム、トラガカントガム、アカシアなど、錠剤造粒の流れを改善し、錠剤の型および抜き型の表面への錠剤材料の付着を防ぐための潤滑剤、例えばタルク、ステアリン酸またはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムもしくはステアリン酸亜鉛、錠剤の見た目を改善してそれらを患者がより許容できるようにするための色素、着色剤および香味剤、例えばペパーミント、冬緑油またはサクランボ香味料などと組み合わせて打錠することができる。経口液体製剤における使用のために好適な添加剤としては、医薬として許容される界面活性剤、懸濁剤または乳化剤の添加を伴うまたは伴わない、リン酸二カルシウムおよび希釈剤、例えば水およびアルコールなど、例えば、エタノール、ベンジルアルコールおよびポリエチレンアルコールが挙げられる。種々の他の物質がコーティングとしてまたはそうでなければ投薬単位の物理的形態を改変するために存在し得る。例えば、錠剤、丸剤またはカプセル剤は、シェラック、

40

50

糖またはその両方でコーティングされ得る。

【0707】

分散性粉体および粒剤は、水性懸濁液の調製に適している。それらは、分散剤または湿潤剤、懸濁剤および1以上の保存剤と混合された有効成分を提供する。好適な分散剤または湿潤剤および懸濁剤は、既に上記で例示してある。追加の添加剤、例えば上記の甘味剤、香味剤および着色剤があっても良い。

【0708】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型乳濁液の形態であることができる。油相は、植物油、例えば液体パラフィンなどまたは植物油の混合物であることができる。好適な乳化剤は、(1)天然ガム類、例えばアカシアガムおよびトラガカントガム、(2)天然ホスファチド類、例えばダイズおよびレシチン、(3)脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導されるエステルまたは部分エステル、例えば、ソルビタンモノオレエート、(4)前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであることができる。乳濁液はまた、甘味剤および香味剤を含有し得る。

【0709】

油性懸濁液は、有効成分を、植物油、例えば落花生油、オリーブ油、ゴマ油またはココナッツ油に、または鉱油、例えば液体パラフィンに懸濁させることによって製剤することができる。油性懸濁液は、増稠剤、例えば蜜ロウ、固形パラフィンまたはセチルアルコールなどを含有し得る。懸濁液はまた、1以上の保存剤、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはp-ヒドロキシ安息香酸n-プロピル；1以上の着色剤；1以上の香味剤；および1以上の甘味剤、例えばショ糖またはサッカリンなどを含有し得る。

【0710】

シロップおよびエリキシルは、甘味剤、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはショ糖などと共に製剤することができる。このような製剤はまた、粘滑剤および保存剤、例えばメチルパラベンおよびプロピルパラベンなど、ならびに香味剤および着色剤を含み得る。

【0711】

本発明の化合物はまた、非経口的に、すなわち、皮下、静脈、眼内、滑液嚢内、筋肉または腹腔内に、好ましくは、医薬担体を伴う生理的に許容される希釈剤中の注射用量の化合物として投与され得るものであり、この希釈剤は、滅菌された液体または液体の混合物、例えば水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液および関連の糖溶液など、アルコール、例えばエタノール、イソプロパノールまたはヘキサデシルアルコール、グリコール、例えばプロピレングリコールまたはポリエチレングリコール、グリセロールケタール、例えば2,2-ジメチル-1,1-ジオキソラン-4-メタノールなど、エーテル、例えばポリ(エチレングリコール)400、油、脂肪酸、脂肪酸エステルまたは脂肪酸グリセリドまたはアセチル化脂肪酸グリセリドであって、医薬として許容される界面活性剤、例えば石けんまたは洗剤など、懸濁剤、例えばベクチン、カルボマー、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースもしくはカルボキシメチルセルロース、または乳化剤および他の医薬補助剤の添加を伴うまたは伴わないものであることができる。

【0712】

本発明の非経口製剤中で用いることができる油の例は、石油由来、動物由来、植物由来または合成由来のもの、例えば、ピーナッツ油、ダイズ油、ゴマ油、綿実油、コーン油、オリーブ油、石油および鉱油である。好適な脂肪酸としては、オレイン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸およびミリスチン酸が挙げられる。好適な脂肪酸エステルは、例えば、オレイン酸エチルおよびミリスチン酸イソプロピルである。好適な石鹸としては、脂肪酸のアルカリ金属塩、アンモニウム塩およびトリエタノールアミン塩が挙げられ、好適な洗剤としては、カチオン性洗剤、例えばジメチルジアルキルアンモニウムハライド、アルキルピリジニウムハライドおよびアルキルアミンアセテート；アニオン性洗剤、例えば、アルキルスルホネート、アリールスルホネートおよびオレフィンスルホネート、アルキル、オレフィン、エーテルおよびモノグリセリドのスルフェートおよびスルホサクシネート

；非イオン性洗剤、例えば、脂肪アミノオキシド、脂肪酸アルカノールアミドおよびポリ（オキシエチレンーオキシプロピレン）またはエチレンオキシドコポリマーもしくはプロピレンオキシドコポリマー；ならびに両性の洗剤、例えば、アルキルーβーアミノプロピオネートおよび2ーアルキルイミダゾリン4級アンモニウム塩、ならびに混合物などがある。

【0713】

本発明の非経口組成物は、代表的には、約0.5重量%から約25重量%の有効成分を溶液中に含有するものである。保存剤および緩衝剤もまた有利に用い得る。注射部位の刺激を低減または取り除くため、そのような組成物は、好ましくは約12から約17の親水性ー親油性バランス（HLB）を有する非イオン性界面活性剤を含有し得る。かかる製剤中の界面活性剤の量は、好ましくは約5重量%から約15重量%の範囲である。界面活性剤は、上のHLBを持つ単一の構成成分であることができ、または所望のHLBを持つ2以上の構成成分の混合物であることができる。

【0714】

非経口製剤で用いられる界面活性剤の例は、ポリエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、例えば、ソルビタンモノオレエート、およびプロピレンオキシドとプロピレングリコールとの縮合により形成される、エチレンオキシドと疎水性塩基との高分子付加物である。

【0715】

医薬組成物は、滅菌された注射用水性懸濁液の形態であることができる。そのような懸濁液は、公知の方法に従って、好適な分散剤または湿潤剤および懸濁剤、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガムおよびアカシアガム；天然ホスファチド、例えばレシチン、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合物、例えば、ポリオキシエチレンステアレート、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合物、例えば、ヘプタデカーエチレンオキシセタノール、エチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、またはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとの縮合物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであることができる分散剤または湿潤剤を用いて製剤することができる。

【0716】

滅菌注射製剤はまた、無毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌された注射用溶液または懸濁液であることができる。使用可能な希釈剤および溶媒は、例えば、水、リンゲル液、等張性塩化ナトリウム溶液および等張性グルコース溶液である。加えて、滅菌された不揮発性油は、溶媒または懸濁媒体として慣用的に利用される。これに関して、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドを包含する無刺激性不揮発性油を用いることができる。加えて、脂肪酸、例えばオレイン酸などを注射剤の調製に用いることができる。

【0717】

本発明の組成物はまた、薬物の直腸投与のための坐薬の形態で投与され得る。これらの組成物は、薬物を、常温では固体であるが直腸温度では液体であることから、直腸内で融解して薬物を放出する好適な非刺激性添加剤と混合することにより調製することができる。かかる物質は、例えば、カカオバターおよびポリエチレングリコールである。

【0718】

本発明の方法において利用される別の製剤は、経皮送達デバイス（「貼付剤」）を利用する。かかる経皮貼付剤は、制御された量での本発明の化合物の連続的または不連続的注入を提供するために用いられ得る。薬剤の送達のための経皮貼付剤の構築および使用は、当該技術分野で周知である（例えば、1991年6月11日発行の米国特許第5,023,252号を参照する。この文献は参照により本明細書中に組み込まれる）。かかる貼付剤は、薬剤の連続送達、パルス送達またはオンデマンド送達用に構築することができる。

【0719】

非経口投与のための制御放出製剤は、当該技術分野で公知のリボソーム製剤、ポリマーミクロスフェア製剤およびポリマーゲル製剤を包含する。

【0720】

医薬組成物を機械的送達デバイスを介して患者に導入することが望ましくまたは必要であり得る。薬剤の送達のための機械的送達デバイスの構築および使用は、当該技術分野で周知である。例えば、薬物を直接的に脳に投与するための直接的な技術は、通常、血液脳関門を迂回するための患者の心室系への薬剤送達カテーテルの留置を要する。身体の特定の解剖学的領域への薬剤の輸送に用いられる一つのそのような埋め込み式の送達系は、1991年4月30日発行の米国特許第5,011,472号に記載されている。

【0721】

本発明の組成物はまた、必要に応じてまたは所望の通りに、一般に担体または希釈剤と呼ばれる他の慣用の医薬として許容される配合成分を含有することもできる。適当な製剤のかかる組成物を調製するための慣用的な手法を使うことができる。かかる成分および手法としては、以下の参考文献中に記載されているものが挙げられ、これらの文献の各々は参照により本明細書中に組み込まれる：Powell, M. F. et al., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations", PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R. G., "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999) Part-1", PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; および Nema, S. et al., "Excipients and Their Use in Injectable Products", PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171。

【0722】

組成物をその所期の投与経路のために製剤するのに適宜用いることができる一般に用いられる医薬成分としては、以下のものが挙げられる。

【0723】

酸性化剤（例として、酢酸、クエン酸、フマル酸、塩酸、硝酸が挙げられるが、これらに限定されるものではない）；

アルカリ化剤（例として、アンモニア溶液、炭酸アンモニウム、ジエタノールアミン、モノエタノールアミン、水酸化カリウム、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロラミンが挙げられるが、これらに限定されるものではない）；

吸着剤（例として、粉末セルロースおよび活性炭が挙げられるが、これらに限定されるものではない）；

エアロゾル噴霧剤（例として、二酸化炭素、 CCl_2F_2 、 $\text{F}_2\text{CClC}-\text{CClF}_2$ および CClF_3 が挙げられるが、これらに限定されるものではない）；

空気置換剤（例として、窒素およびアルゴンが挙げられるが、これらに限定されるものではない）；

抗真菌保存剤（例として、安息香酸、ブチルパラベン、エチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウムが挙げられるが、これらに限定されるものではない）；

抗微生物保存剤（例として、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、塩化セチルピリジニウム、クロロブタノール、フェノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀およびチメロサルが挙げられるが、これらに限定されるものではない）；

10

20

30

40

50

抗酸化剤（例として、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、次亜リン酸、モノチオグリセロール、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウムが挙げられるが、これらに限定されるものではない）；

結合物質（例として、ブロックポリマー、天然および合成のゴム、ポリアクリレート、ポリウレタン、シリコン、ポリシロキサンおよびスチレンーブタジエンコポリマーが挙げられるが、これらに限定されるものではない）；

緩衝剤（例として、メタリン酸カリウム、リン酸二カリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム無水物およびクエン酸ナトリウム二水和物が挙げられるが、これらに限定されるものではない）；

担体剤（*carrying agent*）（例として、アカシアシロップ、芳香シロップ、芳香エリキシル、サクランボシロップ、ココアシロップ、オレンジシロップ、シロップ、コーン油、鉱油、ピーナッツ油、ゴマ油、静菌性塩化ナトリウム注射剤および注射用の静菌性水が挙げられるが、これらに限定されるものではない）；

キレート剤（例として、エデト酸二ナトリウムおよびエデト酸が挙げられるが、これらに限定されるものではない）；

着色料（例として、FD&C Red No. 3、FD&C Red No. 20、FD&C Yellow No. 6、FD&C Blue No. 2、D&C Green No. 5、D&C Orange No. 5、D&C Red No. 8、カラメルおよび赤色酸化第二鉄が挙げられるが、これらに限定されるものではない）；

清澄剤（例として、ベントナイトが挙げられるが、これらに限定されるものではない）；

乳化剤（例として、アカシア、セトマクロゴール、セチルアルコール、グリセリルモノステアレート、レシチン、ソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレン50モノステアレートが挙げられるが、これらに限定されるものではない）；

封入剤（例として、ゼラチンおよびセルロースアセテートフタレートが挙げられるが、これらに限定されるものではない）；

香味料（例として、アニス油、シナモン油、ココア、メントール、オレンジ油、ペパーミント油およびバニリンが挙げられるが、これらに限定されるものではない）；

保水剤（例として、グリセロール、プロピレングリコールおよびソルビトールが挙げられるが、これらに限定されるものではない）；

研和剤（例として、鉱油およびグリセリンが挙げられるが、これらに限定されるものではない）；

油（例として、落花生油、鉱油、オリーブ油、ピーナッツ油、ゴマ油および植物油が挙げられるが、これらに限定されるものではない）；

軟膏基剤（例として、ラノリン、親水性軟膏、ポリエチレングリコール軟膏、ペトロラタム、親水性ペトロラタム、白色軟膏、黄色軟膏およびバラ香水軟膏が挙げられるが、これらに限定されるものではない）；

浸透促進剤（経皮送達）（例として、モノヒドロキシまたはポリヒドロキシアルコール、一価または多価アルコール、飽和または不飽和脂肪アルコール、飽和または不飽和脂肪エステル、飽和または不飽和ジカルボン酸、精油、ホスファチジル誘導体、セファリン、テルペン、アミド、エーテル、ケトンおよび尿素が挙げられるが、これらに限定されるものではない）

可塑剤（例として、ジエチルフタレートおよびグリセロールが挙げられるが、これらに限定されるものではない）；

溶媒（例として、エタノール、コーン油、綿実油、グリセロール、イソプロパノール、ミネラルオイル、オレイン酸、ピーナッツ油、精製水、注射用水、注射用滅菌水および灌注用滅菌水が挙げられるが、これらに限定されるものではない）；

硬化剤（例として、セチルアルコール、セチルエステルロウ、微結晶性ロウ、パラフィ

10

20

30

40

50

ン、ステアリルアルコール、白色ロウおよび黄色ロウが挙げられるが、これらに限定されるものではない)；

坐剤基剤(例として、カカオバターおよびポリエチレングリコール(混合物)が挙げられるが、これらに限定されるものではない)；

界面活性剤(例として、塩化ベンザルコニウム、ノノキシノール10、オクストキシノール(oxyxynol)9、ポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウムおよびソルビタンモノパルミテートが挙げられるが、これらに限定されるものではない)；

懸濁剤(例として、寒天、ベントナイト、カルボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カオリン、メチルセルロース、トラガカントおよびビーガム(v e e g u m)が挙げられるが、これらに限定されるものではない)；

10

甘味剤(例として、アスパルテーム、ブドウ糖、グリセロール、マンニトール、プロピレングリコール、サッカリンナトリウム、ソルビトールおよびショ糖が挙げられるが、これらに限定されるものではない)；

錠剤抗付着剤(例として、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクが挙げられるが、これらに限定されるものではない)；

錠剤結合剤(例として、アカシア、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム、圧縮糖(c o m p r e s s i b l e s u g a r)、エチルセルロース、ゼラチン、液体グルコース、メチルセルロース、非架橋ポリビニルピロリドンおよびα化デンプンが挙げられるが、これらに限定されるものではない)；

20

錠剤およびカプセル希釈剤(例として、リン酸水素カルシウム、カオリン、乳糖、マンニトール、微結晶性セルロース、粉末セルロース、沈降炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、ソルビトールおよびデンプンが挙げられるが、これらに限定されるものではない)；

錠剤コーティング剤(例として、液体グルコース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、セルロースアセテートフタレートおよびシェラックが挙げられるが、これらに限定されるものではない)；

錠剤直接打錠添加剤(例として、リン酸水素カルシウムが挙げられるが、これらに限定されるものではない)；

30

錠剤崩壊剤(例として、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースカルシウム、微結晶性セルロース、ポラクリリンカリウム、架橋ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、ナトリウムデンプングリコレートおよびデンプンが挙げられるが、これらに限定されるものではない)；

錠剤滑剤(例として、コロイド状シリカ、コーンスターチおよびタルクが挙げられるが、これらに限定されるものではない)；

錠剤潤滑剤(例として、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ミネラルオイル、ステアリン酸およびステアリン酸亜鉛が挙げられるが、これらに限定されるものではない)；

錠剤／カプセル不透明化剤(o p a q u a n t)(例として、二酸化チタンが挙げられるが、これらに限定されるものではない)；

40

錠剤光沢剤(例として、カルナウバロウ(c a r n u b a w a x)および白色ロウが挙げられるが、これらに限定されるものではない)；

増稠剤(例として、蜜ロウ、セチルアルコールおよびパラフィンが挙げられるが、これらに限定されるものではない)；

等張化剤(例として、ブドウ糖および塩化ナトリウムが挙げられるが、これらに限定されるものではない)；

増粘剤(例として、アルギン酸、ベントナイト、カルボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウムおよびトラガカントが挙げられるが、これらに限定されるものではない)；ならびに

50

湿潤剤（例として、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、レシチン、ソルビトールモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートおよびポリオキシエチレンステアレートが挙げられるが、これらに限定されるものではない）。

【0724】

本発明による医薬組成物は、以下のように例示することができる。

【0725】

滅菌静注溶液：所望の本発明の化合物の5mg/mL溶液は、滅菌された注射用水を用いて作ることができ、必要な場合はpHを調整する。溶液は、投与のために滅菌5%ブドウ糖で1から2mg/mLに希釈され、静脈注入として約60分かけて投与される。

【0726】

10

静脈投与のための凍結乾燥粉末：滅菌製剤は、(i)凍結乾燥粉末としての100から1000mgの所望の本発明の化合物、(ii)32から327mg/mLのクエン酸ナトリウム、および(iii)300から3000mgのデキストラン40を使用して調製することができる。製剤は、滅菌された注射用生理食塩水または5%ブドウ糖を使用して10から20mg/mLの濃度に再構成され、これがさらに生理食塩水または5%ブドウ糖を使用して0.2から0.4mg/mLに希釈され、静脈内ボラスまたは静脈内注入により15から60分かけて投与される。

【0727】

筋肉投与懸濁液：以下の溶液または懸濁液を筋肉注射のために調製することができる：

50mg/mLの所望の本発明の水不溶性化合物

20

5mg/mL ナトリウムカルボキシメチルセルロース

4mg/mL TWEEN 80

9mg/mL 塩化ナトリウム

9mg/mL ベンジルアルコール

硬シェルカプセル：多数の単位カプセルが、標準的な2ピースの硬ゼラチンカプセルに各々粉末有効成分100mg、乳糖150mg、セルロース50mgおよびステアリン酸マグネシウム6mgを充填することにより調製される。

【0728】

軟ゼラチンカプセル：可消化油、例えばダイズ油、綿実油またはオリーブ油などの中の有効成分の混合物を調製し、容量型ポンプによって溶融ゼラチン内に注入することで、有効成分100mgを含有する軟ゼラチンカプセルが形成される。カプセルを洗浄し、乾燥させる。有効成分をポリエチレングリコール、グリセリンおよびソルビトールの混合物中に溶解することで、水混和性の医薬混合物を調製することができる。

30

【0729】

錠剤：多数の錠剤が、用量単位が有効成分100mg、コロイド状二酸化ケイ素0.2mg、ステアリン酸マグネシウム5mg、微結晶性セルロース275mg、デンプン11mgおよび乳糖98.8mgとなるように、慣用的な手法により調製される。適当な水性および非水性のコーティングが、嗜好性の向上、見た目および安定性の改良または吸収の遅延のために適用され得る。

【0730】

40

即時放出錠剤／カプセル：これらは、慣用的なおよび新規のプロセスにより作成される固体経口投与剤形である。これらの単位は、薬物の即時溶解および送達のために、水を伴わずに経口的に摂取される。有効成分を、成分、例えば糖、ゼラチン、ペクチンおよび甘味料などを含有する液体中で混合する。これらの液体を、凍結乾燥および固相抽出技術により、固体錠剤またはカプレットへと固化する。薬物化合物を粘弾性および熱弾性の糖およびポリマーまたは発泡性の構成成分と共に圧縮することで、水を必要としない即時放出が意図された多孔性マトリックスが生産され得る。

【0731】

従って、別の態様によれば、本発明は、上記疾患の治療または予防で使用される、本明細書に記載および定義の一般式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異体、N

50

ーオキサイド、水和物、溶媒和物もしくは塩、特にはその医薬として許容される塩、またはこれらの混合物を包含するものである。

【0732】

「医薬として許容される塩」という用語は、本発明の化合物の比較的無毒性の無機または有機の酸付加塩を指す。例えば、S. M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19を参照する。

【0733】

本発明の化合物の好適な医薬として許容される塩は、例えば、例えば十分に塩基性である窒素原子を鎖中または環中に有する本発明の化合物の酸付加塩であることができ、例えば無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、重硫酸、リン酸もしくは硝酸などとの酸付加塩、または有機酸、例えばギ酸、酢酸、アセト酢酸、ピルビン酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、酪酸、ヘキサノ酸、ヘプタン酸、ウンデカン酸、ラウリン酸、安息香酸、サリチル酸、2-(4-ヒドロキシベンゾイル)-安息香酸、樟脳酸、ケイ皮酸、シクロペンタンプロピオン酸、ジグルコン酸、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、パモ酸、ペクチニン酸、過硫酸、3-フェニルプロピオン酸、ピクリン酸、ピバル酸、2-ヒドロキシエタンスルホネート、イタコン酸、スルファミン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ドデシル硫酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、ナフタリンジスルホン酸、カンファースルホン酸、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、乳酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、アジピン酸、アルギン酸、マレイン酸、フマル酸、D-グルコン酸、マンデル酸、アスコルビン酸、グルコヘプタン酸、グリセロリン酸、アスパラギン酸、スルホサリチル酸、ヘミ硫酸またはチオシアン酸などとの酸付加塩などである。

【0734】

さらに、十分に酸性である本発明の化合物の別の好適な医薬として許容される塩は、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩またはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩またはマグネシウム塩、アンモニウム塩または生理的に許容されるカチオンを与える有機塩基との塩、例えばN-メチル-グルカミン、ジメチル-グルカミン、エチル-グルカミン、リジン、ジシクロヘキシルアミン、1,6-ヘキサジアミン、エタノールアミン、グルコサミン、サルコシン、セリノール、トリス-ヒドロキシ-メチル-アミノメタン、アミノプロパンジオール、s o v a k塩基、1-アミノ-2,3,4-ブタントリオールとの塩である。さらに、塩基性窒素含有基は、低級アルキルハライド、例えば塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、プロピルおよびブチルなど；ジアルキルスルフェート、例えばジメチルスルフェート、ジエチルスルフェートおよびジブチルスルフェート；およびジアミルスルフェート、長鎖ハライド、例えば塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチルおよびストレアリル (s t r e a r y l) など、アラルキルハライド、例えば臭化ベンジルおよび臭化フェネチルなどのような薬剤で四級化することができる。

【0735】

当業者であれば、さらに、特許請求の範囲に記載されている化合物の酸付加塩は、多数の公知の方法のいずれかを介して、本化合物と適切な無機酸または有機酸との反応により製造可能であることは理解するものである。あるいは、本発明の酸性化合物のアルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩は、各種公知の方法を介して、本発明の化合物を適切な塩基と反応させることにより製造される。

【0736】

本発明は、単一の塩としての、または任意の比率の前記塩の任意の混合物としての、本発明の化合物の全ての可能な塩を包含する。

【0737】

本明細書で使用される場合、「イン・ビボで加水分解可能なエステル」という用語は、カルボキシ基またはヒドロキシ基を含有する本発明の化合物のイン・ビボで加水分解可能

10

20

30

40

50

なエステル、例えば、ヒトまたは動物の体内で加水分解されて親酸またはアルコールを生じる医薬として許容されるエステルを意味するものと理解される。カルボキシに好適な医薬として許容されるエステルとしては、例えばアルキルエステル、シクロアルキルエステルおよび置換されていてもよいフェニルアルキルエステル、特にベンジルエステル、 C_1-C_6 アルコキシメチルエステル、例えばメトキシメチル、 C_1-C_6 アルカノイルオキシメチルエステル、例えばピバロイルオキシメチル、フタリジルエステル、 C_3-C_8 シクロアルコキシカルボニルオキシ- C_1-C_6 アルキルエステル、例えば1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル；1, 3-ジオキソレン-2-オニルメチルエステル、例えば5-メチル-1, 3-ジオキソレン-2-オニルメチル；および C_1-C_6 -アルコキシカルボニルオキシエチルエステル、例えば1-メトキシカルボニルオキシエチルが挙げられ、これらは本発明の化合物中の任意のカルボキシ基で形成され得る。

10

【0738】

ヒドロキシ基を含有する本発明の化合物のイン・ビボで加水分解可能なエステルは、無機エステル、例えばリン酸エステルおよび「アルファ」-アシルオキシアルキルエーテルなど、およびエステルのイン・ビボ加水分解の結果、分解して親ヒドロキシ基を与える関連の化合物を包含する。「アルファ」-アシルオキシアルキルエーテルの例としては、アセトキシメトキシおよび2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメトキシが挙げられる。ヒドロキシのためのイン・ビボで加水分解可能なエステルを形成する基の選択としては、アルカノイル、ベンゾイル、フェニルアセチルならびに置換ベンゾイルおよびフェニルアセチル、アルコキシカルボニル（アルキルカーボネートエステルを与える）、ジアルキルカルバモイルおよびN-（ジアルキルアミノエチル）-N-アルキルカルバモイル（カルバメートを与える）、ジアルキルアミノアセチルおよびカルボキシアセチルが挙げられる。本発明は、全てのそのようなエステルを包含する。

20

【0739】

従って、本発明の別の特定の態様は、疾患の予防または治療のための、上記の一般式（I）の化合物、またはその立体異性体、互変異体、N-オキサイド、水和物、溶媒和物もしくは塩、特にその医薬として許容される塩、またはこれらの混合物の使用である。

【0740】

従って、本発明の別の特定の態様は、疾患の治療または予防のための医薬組成物を製造するための上記一般式（I）の化合物の使用である。

30

【0741】

二つの先行段落で言及の疾患は、制御されない細胞の成長、増殖および／または生存、不適切な細胞免疫応答もしくは不適切な細胞炎症応答の疾患、または制御されない細胞の成長、増殖および／または生存、不適切な細胞免疫応答もしくは不適切な細胞炎症応答を伴う疾患、特に制御されない細胞の成長、増殖および／または生存、不適切な細胞免疫応答もしくは不適切な細胞炎症応答にWnt経路が介在するもの、例えば、血液系腫瘍、固体腫瘍、および／またはそれらの転移、例えば、白血病および骨髓異形成症候群、悪性リンパ腫、脳腫瘍および脳転移などの頭部および頸部腫瘍、非小細胞および小細胞肺腫瘍などの胸部の腫瘍、消化管腫瘍、内分泌腫瘍、乳腺および他の婦人科腫瘍、腎臓、膀胱および前立腺腫瘍などの泌尿器系腫瘍、皮膚腫瘍、および肉腫、および／またはそれらの転移である。

40

【0742】

本発明の文脈の範囲内での、特に、本明細書で使用される「不適切な細胞免疫応答、もしくは不適切な細胞炎症応答」の文脈での「不適切な」という用語は、好ましくは、正常より小さいか大きく、当該疾患の病理に関連する、その原因である、またはそれを生じる応答を意味するものと理解すべきである。

【0743】

好ましくは、その使用は、疾患の治療または予防でのものであり、その疾患は血液腫瘍、固形腫瘍および／またはそれらの転移である。

50

【0744】

図面の説明

図X1は、TEVプロテアーゼによる開裂前のN末端Hisタグを有するヒトSMYD2の配列を示す。

【0745】

図X2は、TEVプロテアーゼによる開裂後のヒトSMYD2の配列を示す。

【0746】

図X3は、ヒトSMYD2およびSAMと複合した実施例4.1を示す図である。

【0747】

水素原子、SMYD2およびSAMは示していない。炭素原子C1は明確に、S配置を特徴とする。

10

【0748】

本発明による化合物の生理活性

下記のアッセイを用いて、本発明による化合物の商業的有用性を示すことができる。

【0749】

特定の生物アッセイで、実施例を1回以上調べた。複数回試験を行った場合、データは平均値または中央値のいずれかで報告し、その場合に、

- ・平均値は、算術平均値とも称され、得られた値の合計を試験された回数で割ったものを表し、

- ・中央値は、昇順または降順で並べた時の値の群の中央数を表す。データセットにおける値の数が奇数である場合、中央値は中央の値である。データセットにおける値の数が偶数である場合、中央値は2つの中央の値の算術平均である。

20

【0750】

実施例は、1回または複数回合成した。複数回合成された場合、生物アッセイからのデータは、1以上の合成バッチの試験から得られたデータセットを使って計算された平均値を表す。

【0751】

1. アッセイ

下記のアッセイに従って、化合物のイン・ビトロ薬理特性を求めることができる。

【0752】

SMYD2酵素阻害の検出のためのシンチレーション近接アッセイ(SPA)

本発明に記載の化合物のSMYD2阻害活性を、p53由来であり、以下において「p53ペプチド」と称される合成ビオチン標識ペプチドBt n-Ahx-GSRAHSSLKSKKGQSTSRH-Amid×TFA(Biosyntan)の酵素によるメチル化を測定するシンチレーション近接アッセイ(SPA)を用いて定量した。大腸菌での発現(N末端6xHis標識して)およびNi-NTA Sepharoseカラムでのアフィニティクロマトグラフィーと次にSuperdex 20016/60カラム(GE Healthcare)でのサイズ排除クロマトグラフィー段階による精製によって、SMYD2全長酵素を社内で製造した。

30

【0753】

代表的なアッセイでは、11種類の異なる濃度の各化合物(0.1 nM、0.33 nM、1.1 nM、3.8 nM、13 nM、44 nM、0.15 μM、0.51 μM、1.7 μM、5.9 μMおよび20 μM)について、同じマイクロタイタープレート内で二連で試験を行った。このために、予め、透明低体積384ウェルソースマイクロタイタープレート(Greiner Bio-One)において2 mM原液を連続希釈(1:3.4)することで、100倍濃縮化合物溶液(DMSO中溶液)を調製し、そこから化合物溶液50 nLを、同じ供給者からの白色低体積試験マイクロタイタープレートに移し入れた。その後、水系アッセイ緩衝液中のSMYD2[50 mM Tris/HCl pH 9.0 (Appl iChem)、1 mMジチオトレイトール(DTT、Sigma)、0.01 % (重量/体積)ウシ血清アルブミン(BSA、Sigma)、0.0022 % (体積比

40

50

Pluronic (Sigma)] 2.5 μ Lを、試験プレート中の化合物に加えて、最終酵素濃度（代表的には）3 nMとした（酵素ロットの活性に応じて、このパラメータを調節して、アッセイの直線ダイナミックレンジ内となるようにした。）。次に、サンプルを22℃で15分間インキュベートすることで、メチル化反応開始前に推定酵素-阻害剤複合体の前平衡するようにし、それは、力価測定された（t i t r i a t e d）S-アデノシル-L-メチオニン（3H-SAM、Perkin Elmer、最終濃度：60 nM）およびp53ペプチド基質（最終濃度：1.0 μ M）の2倍濃縮溶液（アッセイ緩衝液中）2.5 μ Lを加えることで開始した。得られた混合物（最終体積5 μ L）を短時間遠心し（2分、1500 rpm）、22℃で30分間インキュベートした。その時点で、非特異的結合減少のためにストレプトアビジンPS SPAイメージングビーズ（i m a g i n g b e a d s）（Perkin Elmer、最終濃度3.12 μ g/ μ L）3 μ Lおよび「低温」SAM（AK Scientific、25 μ M最終濃度）を加えることで、反応停止した。停止した反応を含むプレートを、透明粘着ホイル（Perkin Elmer）でシールし、遠心し（2分、1500 rpm）、RTで（少なくとも）1時間（または4℃で終夜）さらにインキュベートして、SPAシグナルを発生させた。次に、Viewlux（Perkin-Elmer）CCDプレートイメージング装置（発光フィルター613/55（IFP）のこのための標準設定を用い、3H標識基質によって放出された β 粒子からのPSイメージングビーズのポリスチレンマトリクスに共重合されたユーロピウムシンチレータへのエネルギー移動を測定することによって、生成物の量を評価した。得られたシンチレーションカウントを、ウェル当たりのメチル化ペプチドの量についての指標とした。高-（＝試験化合物に代えてDMSOでの酵素反応＝0％＝最小阻害）および低-（＝酵素なしの全てのアッセイ成分＝100％＝最大阻害）SMYD2活性用の2セットの対照ウェル（代表的には各16）を用いて、データを正規化した。Genedataからの「Screener」分析ソフトウェアを用いて、正規化阻害データを4パラメータロジスティック方程式に適合させることによって、IC₅₀値を計算した。

【0754】

SMYD2メチル化活性検出のための細胞に基づくアッセイ

SMYD2細胞メチル化活性の検出のため、インセルウェスタン（ICW）アッセイを確立した。このアッセイは、核酸色素DRAQ5の使用による細胞数への正規化を行って、SMYD2メチル化由来免疫蛍光シグナルについての複数サンプルの迅速処理を可能とするものである。KYSE-150細胞（ヒト食道癌細胞系；DSMZ-German Collection of Microorganisms and Cell Cultures；No：ACC375）が、野生型SMYD2を発現する構築物（NCBI参照配列：NP_064582.2）で安定にトランスフェクションされている。細胞におけるSMYD2介在メチル化シグナルを検出するため、タンパク質p53上のモノメチル化リジン370に対する専用抗体（p53K370me1）を用いた。他の文献（Huang et al., Nature, 2006, 444（7119）：629-32）に記載のモノメチル化K370エピトープを含むp53ペプチドに対して、ポリクローナル抗体が作られた（Eurogentec）。

【0755】

ICWアッセイを行うため、SMYD2過剰発現KYSE-150細胞5000個/ウェルを96ウェルプレート（SIGMA）に接種し、24時間培養した。異所メチル化活性の最大阻害についての対照として、非トランスフェクションKYSE-150細胞を用いた。2％熱失活ウシ胎仔血清（FCS）を補充した49％ハムF12培地を含む49％RPMI 1640で細胞を増殖させた。SMYD2阻害活性を求めるため、細胞を、化合物の存在下に、またはDMSOで72時間にわたって処理した。3.9 $\times 10^{-8}$ から5 $\times 10^{-6}$ Mで変動する最終濃度範囲で被験化合物によって、細胞を処理した。培地を除去し、3.7％（重量/体積）ホルムアルデヒド/PBSを加えて20分間経過させた。リン酸緩衝生理食塩水（PBS）で2回洗浄した後、0.25％（体積比）Triton

n X 1 0 0 / P B S を加えて 1 5 分間透過化した。P B S による洗浄段階を 1 回行った後、細胞を 5 % (重量 / 体積) 脱脂粉乳 / P B S で 1 時間ブロックした。固定細胞を、5 % 脱脂粉乳 / P B S 中の一次 p 5 3 K 2 7 0 m e 1 抗体に 2 4 時間曝露させた。各プレート上の 1 列の細胞は p 5 3 K 3 7 0 m e 1 抗体に曝露させず、バックグラウンド対照測定用にとっておいた。それらのウェルを P B S で 3 回洗浄し、二次 I R 8 0 0 結合抗体 (L I - C O R) および D N A 挿入色素、5 μ M D R A Q 5 (L I - C O R) を加えて 3 時間経過させた。P B S で 5 回洗浄した後、各ウェルにおける蛍光を、8 0 0 n m (p 5 3 K 3 7 0 m e 1 シグナル ; 7 6 4 n m 励起) および 7 0 0 n m (D R A Q 5 シグナル ; 6 8 3 n m 励起) で O d y s s e y (L I - C O R) スキャナーで測定した。蛍光強度を数量化し、バックグラウンドおよび D R A Q 5 シグナルに対して正規化した。各試験化合物について正規化阻害データを 4 パラメータロジスティック方程式 (最小値、最大値、 $I C_{50}$ 、 $H i l l$; $Y = M a x + (M i n - M a x) / (1 + (X / I C_{50})^{H i l l})$) に適合させることで、 $I C_{50}$ 値を計算した。 $I C_{50}$ を求めるため、C 0 (=阻害なし) は、D M S O 処理対照について測定されたシグナルと定義した。C i (最大阻害) は、非 S M Y D 2 過剰発現 K Y S E 1 5 0 細胞について測定されたシグナルと定義した。

10

【 0 7 5 6 】

S M Y D 2 メチル化活性に関する選択された化合物の阻害活性の測定

表 2

【表 2 6】

実施例番号	$I C_{50}$ [mol/l] (SPA アッセイ)	$I C_{50}$ [mol/l] (ICW アッセイ)
1	5.18E-07	
2	8.33E-08	
3	1.50E-08	1.01E-07
4	8.25E-08	1.76E-07
4.1	2.82E-08	4.67E-08
4.2	1.32E-06	1.39E-06
5	7.85E-07	4.14E-06

20

30

実施例番号	IC ₅₀ [mol/l] (SPA アッセイ)	IC ₅₀ [mol/l] (ICWアッセイ)
5.1	>2.00E-05	
5.2	2.96E-07	
6	2.86E-07	
7.1	1.35E-08	1.32E-08
7.2	1.05E-06	
8	9.01E-08	
9	1.30E-08	2.64E-09
10	4.66E-07	8.00E-06
10.1	1.99E-07	
10.2	3.83E-06	
11	1.44E-07	3.76E-07
11.1	4.41E-08	
11.2	2.98E-06	
12	1.38E-07	
12.1	2.66E-06	
12.2	5.41E-08	
13	8.67E-08	1.96E-07
13	2.54E-07	
13.1	4.61E-06	
13.2	5.00E-08	2.58E-07
14	1.47E-07	
15	1.21E-07	
15.1	1.76E-05	
15.2	7.10E-08	9.96E-08
16	3.58E-07	
16.1	4.79E-06	
16.2	1.59E-07	2.58E-06
17	5.95E-08	
18	1.25E-08	2.77E-08
18.1	>2.00E-5	
18.2	3.00E-08	2.87E-08
19	9.98E-09	2.13E-08
19.1	7.68E-07	
19.2	6.65E-09	2.36E-08
20	2.47E-07	4.03E-07
20.1	1.74E-05	
20.2	1.19E-07	

10

20

30

40

実施例番号	IC ₅₀ [mol/l] (SPA アッセイ)	IC ₅₀ [mol/l] (ICWアッセイ)
21	1.07E-06	
21.1	5.30E-08	
21.2	7.63E-07	
22	6.48E-08	
23	6.74E-08	
24	6.31E-08	
24.1	2.51E-06	
24.2	1.92E-08	
25	1.08E-07	
25.1	2.06E-07	
25.2	1.03E-05	
26	3.06E-08	
27	3.55E-07	9.59E-08
27.1	7.32E-08	
27.2	1.62E-06	
28	1.40E-07	
29	5.55E-09	2.14E-07
30	1.58E-08	
31	9.09E-09	1.26E-07
32	2.61E-08	
33	8.45E-08	
33.1	1.84E-05	
33.2	3.76E-08	9.64E-08
34.1	1.54E-05	
34.2	4.88E-07	
35	1.57E-07	
36	4,07E-8	1,66E-7
36.1	7,54E-7	
36.2	2,29E-8	
37	2,31E-7	
38	3,20E-8	3,72E-8
38.1	1,35E-5	
38.2	3,75E-8	3,56E-8
39	2,40E-6	
40	4,18E-7	
41	7,35E-8	

10

20

30

40

【図 X 1】

MTSHHHHHS SMGRSTSLYK KAGSDYDPT TENLYFQGRA EGLGGLERFC SPGKGRGLRA
LQPFQVGDLL FSCPAYAYVL TVNERGNHCE YCFTRKEGLS KCGRCKQAFY CNVEQKQEDW
PMHKLECSFM VVFGENWNPS ETVRLTARIL AKQKIHPERT PSEKLLAVKE FESHLKLDN
EKKDLIQSDI AALHHFYSKH LGFPDNDSLV VLFAQVNCNG FTIEDEELSH LGSALFPDVA
LMNHSCCPNV IVTYKGILAE VRAVQEIKPG EEVFTSYIDL LYPTEDRNDR LRDSYFFTCE
QCECTTKDKD KAKVEIRKLS DPPKAEAIRD MVRVARNVIE EFRRAKHYKS PSELLEICEL
SQEKMSSVFE DSHVYMLHMM YQAMGVCLYM QDWEGALQYG QKIIFPYSKH YPLYSNLVAS
MWLKLGRLYM GLEHKAAGEK ALKKAIAIME VAHGKDHPIY SEIKQEIESH

Figure X1

【図 X 2】

GRA EGLGGLERFC SPGKGRGLRA
LQPFQVGDLL FSCPAYAYVL TVNERGNHCE YCFTRKEGLS KCGRCKQAFY CNVEQKQEDW
PMHKLECSFM VVFGENWNPS ETVRLTARIL AKQKIHPERT PSEKLLAVKE FESHLKLDN
EKKDLIQSDI AALHHFYSKH LGFPDNDSLV VLFAQVNCNG FTIEDEELSH LGSALFPDVA
LMNHSCCPNV IVTYKGILAE VRAVQEIKPG EEVFTSYIDL LYPTEDRNDR LRDSYFFTCE
QCECTTKDKD KAKVEIRKLS DPPKAEAIRD MVRVARNVIE EFRRAKHYKS PSELLEICEL
SQEKMSSVFE DSHVYMLHMM YQAMGVCLYM QDWEGALQYG QKIIFPYSKH YPLYSNLVAS
MWLKLGRLYM GLEHKAAGEK ALKKAIAIME VAHGKDHPIY SEIKQEIESH

Figure X2

【配列表】

2017538697000001.app

【図 X 3】

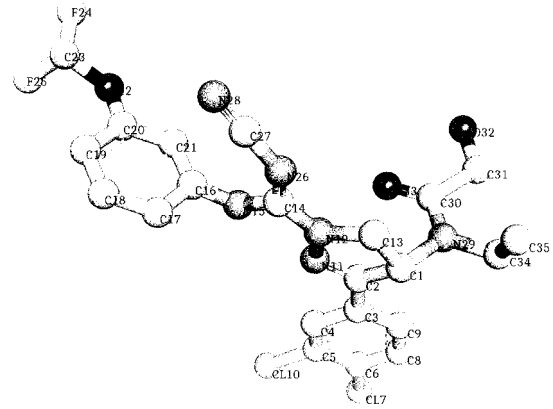


Figure X3

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/078912

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D403/12 C07D231/06 C07D401/12 C07D413/12 A61K31/506
A61P35/00

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/072350 A1 (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; ALLERHEILIGEN SWEN [DE]; BROHM DIRK [DE]; DI) 13 July 2006 (2006-07-13) cited in the application page 1, line 2 - page 1, line 7; claims; examples 61-69 -----	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 February 2016

Date of mailing of the international search report

15/02/2016

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmid, Arnold

Information on patent family members

PCT/EP2015/078912

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	

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

(74)代理人 100143823
弁理士 市川 英彦

(74)代理人 100151448
弁理士 青木 孝博

(74)代理人 100183519
弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483
弁理士 川崎 洋祐

(74)代理人 100203035
弁理士 五味渕 琢也

(74)代理人 100185959
弁理士 今藤 敏和

(74)代理人 100160749
弁理士 飯野 陽一

(74)代理人 100160255
弁理士 市川 祐輔

(74)代理人 100202267
弁理士 森山 正浩

(74)代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812
弁理士 城山 康文

(72)発明者 モワット, ジェフリー・スチュアート
ドイツ国、1 0 4 0 5・ベルリン、メッツァー・シュトラッセ・4 5

(72)発明者 ステルフェルト, ティモ
ドイツ国、1 4 1 9 7・ベルリン、ヨハニスベルガー・シュトラッセ・6 7

(72)発明者 シュトレゼマン, カルロ
ドイツ国、1 4 1 6 3・ベルリン、スヴェン・ヘーディン・シュトラッセ・1 8

(72)発明者 ヒリック, ロマーン
ドイツ国、1 2 1 5 9・ベルリン、ルーベンスシュトラッセ・1 5

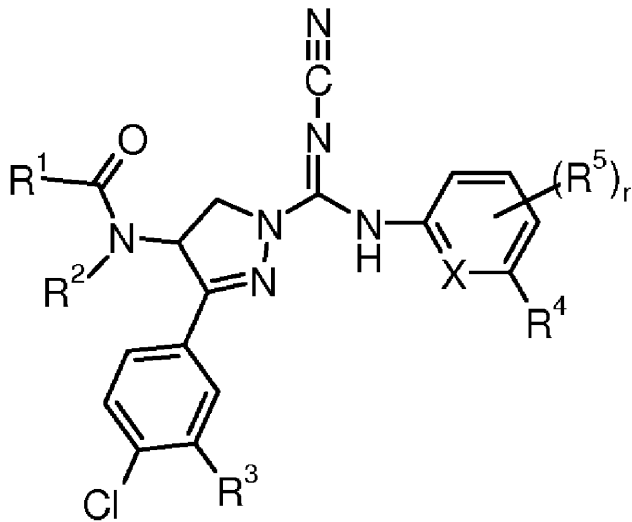
(72)発明者 コール, ジルケ
ドイツ国、1 4 5 1 3・テルトー、フォイアードルンヴェーク・7

(72)発明者 ストッキヒト, デトレフ
ドイツ国、1 4 4 7 1・ポツダム、クララ・ツェトキン・シュトラッセ・2 7

- (72)発明者 ヴァイスケ, ヨルグ
ドイツ国、1 0 4 0 5・ベルリン、リケシュトラッセ・1 0
- (72)発明者 ブランビー, トーマス
ドイツ国、1 2 1 6 3・ベルリン、レプシウスシュトラッセ・6 0
- (72)発明者 バラク, ナオミ
ドイツ国、1 3 3 5 3・ベルリン、ミュラーシュトラッセ・1 7 0
- (72)発明者 クリスト, クララ
ドイツ国、1 0 4 3 7・ベルリン、ドゥンカーシュトラッセ・2 1
- (72)発明者 ターラーク・アントニウス
ドイツ国、1 2 1 5 9・ベルリン、ヘトヴィヒシュトラッセ・1 1
- (72)発明者 バドック, フォルカー
ドイツ国、1 3 0 8 6・ベルリン、マックス・シュタインケーシュトラッセ・9-1 0
- (72)発明者 クランプトン, ローザマリー・ヘレン
英国、エスケー1 0・5ピーエフ・ポリントン、ハイ・ストリート・4 2
- (72)発明者 ステファヌティ, イアン
英国、エスケー2 3・9ティーピー・ハイ・ピーク、チャペル・アン・ループリス、マンチェスター・ロード・1 4 6

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC22 DD10 DD12 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 BC73 GA07 GA12 GA16 MA01 MA04
NA14 ZA02 ZA36 ZA45 ZA86 ZB07 ZB11 ZB26 ZB33 ZB35
ZC20

【要約の続き】



(I)