

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6633618号  
(P6633618)

(45) 発行日 令和2年1月22日 (2020.1.22)

(24) 登録日 令和1年12月20日 (2019.12.20)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/10 (2006.01)

C O 7 D 401/10 C S P

C O 7 D 401/14 (2006.01)

C O 7 D 401/14

C O 7 D 403/10 (2006.01)

C O 7 D 403/10

C O 7 D 403/14 (2006.01)

C O 7 D 403/14

C O 7 D 405/14 (2006.01)

C O 7 D 405/14

請求項の数 17 (全 141 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-510314 (P2017-510314)  
 (86) (22) 出願日 平成27年8月20日 (2015.8.20)  
 (65) 公表番号 特表2017-524026 (P2017-524026A)  
 (43) 公表日 平成29年8月24日 (2017.8.24)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/046032  
 (87) 国際公開番号 W02016/028971  
 (87) 国際公開日 平成28年2月25日 (2016.2.25)  
 審査請求日 平成30年8月17日 (2018.8.17)  
 (31) 優先権主張番号 62/040,044  
 (32) 優先日 平成26年8月21日 (2014.8.21)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

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

最終頁に続く

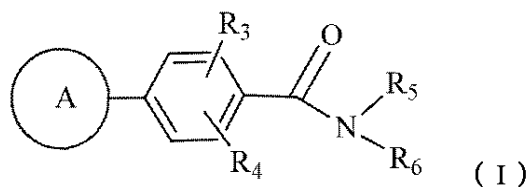
(54) 【発明の名称】 強力なROCK阻害剤としてのタイドバックのベンズアミド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) :

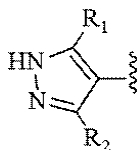
【化1】



【式中：

環 A は、

【化2】



であり；

$R_1$  は、H、F、Cl、Br、OH、CN、 $NR_a$ 、 $R_a$ 、 $-OC_{1-4}$  アルキル (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される) および  $C_{1-4}$  アルキル (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される) より

独立して選択され；

$R_2$  は、 $H$ 、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r CN$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r -C_{3-6}$  カルボシクリル(0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリル(0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)より独立して選択され；

10

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

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

20

$R_5$  と  $R_6$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル(炭素原子と、 $N$ 、 $NR_7$ 、 $O$ 、および  $S(O)_p$  より選択される 1 - 3 個のヘテロ原子とを含み、1 - 5 個の  $R_8$  で置換される)を形成し；

$R_7$  は、 $H$ 、 $C_{1-4}$  アルキル(0 - 4 個の  $R_e$  で置換される)、 $-C(=O)R_b$ 、 $-C(=O)NR_a R_a$ 、 $-C(=O)(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r -C_{3-6}$  カルボシクリル(0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリル(0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)より独立して選択され；

$R_8$  は、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $CN$ 、 $C_{1-4}$  アルキル(0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r CN$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r$  - アリール、ヘテロアリール、および二環式ヘテロ環(その各環は 0 - 3 個の  $R_9$  で置換される)より独立して選択され；

30

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

40

$R_a$  は、各々、 $H$ 、 $CN$ 、 $C_{1-6}$  アルキル(0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルケニル(0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルキニル(0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r -C_{3-10}$  カルボシクリル(0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリル(0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)より独立して選択されるか；あるいは  $R_a$  と  $R_a$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル(0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)を形成し；

50

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

$R_c$  は、各々、 $C_{1-6}$  アルキル（ $0-5$  個の  $R_e$  で置換される）、 $C_{2-6}$  アルケニル（ $0-5$  個の  $R_e$  で置換される）、 $C_{2-6}$  アルキニル（ $0-5$  個の  $R_e$  で置換される）、 $C_{3-6}$  カルボシクリル、およびヘテロシクリルより独立して選択され；

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

10

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

$R_f$  は、各々、 $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $CN$ 、 $OH$ 、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択されるか、あるいは  $R_f$  と  $R_f$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、 $C_{1-4}$  アルキルで置換されてもよいヘテロシクリルを形成し；

$p$  は、各々、 $0$ 、 $1$  および  $2$  より独立して選択され； および

20

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

$R_3$  は  $OPh$  以外の基であり； $R_5$  と  $R_6$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、スピロヘテロシクリル以外の基を形成する]

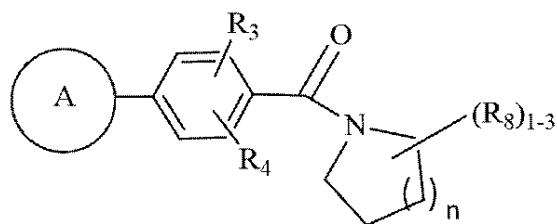
で示される化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、立体異性体、医薬的に許容される塩。

#### 【請求項 2】

式 (I I)：

#### 【化 4】

30



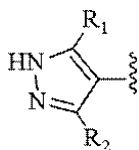
(I I)

[ 式中：

環 A は

#### 【化 5】

40



であり；

$R_1$  は、 $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $CN$ 、および  $C_{1-4}$  アルキル（ $0-3$  個の  $R_e$  で置換される）より独立して選択され；

$R_2$  は、 $H$ 、 $OH$ 、 $CN$ 、および  $NR_aR_a$  より独立して選択され；

$R_3$  は、 $F$ 、 $Br$ 、 $CN$ 、 $C_{1-4}$  アルキル（ $0-3$  個の  $R_e$  で置換される）、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-($

50

$\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(=\text{O}) \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{C}(=\text{O}) \text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{OC}(=\text{O}) \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{C}(=\text{O}) \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(=\text{O}) \text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{S}(\text{O})_p \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r - \text{C}_{3-6}$  カルボシクリル (0 - 3 個の  $\text{R}_e$  で置換される)、および  $-(\text{CH}_2)_r -$  ヘテロシクリル (0 - 3 個の  $\text{R}_e$  で置換される) より独立して選択され;

$\text{R}_4$  は、H、F、Cl、Br、OH、CN、および  $\text{C}_{1-4}$  アルキル (0 - 3 個の  $\text{R}_e$  で置換される) より独立して選択され;

$\text{R}_8$  は、F、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル (0 - 3 個の  $\text{R}_e$  で置換される)、 $-(\text{CH}_2)_r \text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(=\text{O}) \text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O}) \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O}) \text{OR}_b$ 、アリール、ヘテロアリール、および二環式ヘテロ環 (その各環が 0 - 3 個の  $\text{R}_9$  で置換される) より独立して選択され;

$\text{R}_9$  は、F、Cl、Br、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、ニトロ、 $-(\text{CH}_2)_r \text{S}(\text{O})_p \text{R}_c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{S}(\text{O})_p \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{S}(\text{O})_p \text{R}_c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{C}(=\text{O}) \text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{C}(=\text{O}) \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(=\text{O}) \text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(=\text{O}) \text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{OC}(=\text{O}) \text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(=\text{O}) \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r -$  シクロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_r -$  ヘテロシクリル、 $-(\text{CH}_2)_r -$  アリール、および  $-(\text{CH}_2)_r -$  ヘテロアリールより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは 0 - 4 個の  $\text{R}_e$  で置換され;

$\text{R}_a$  は、各々、H、CN、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換される)、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニル (0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換される)、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニル (0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換される)、 $-(\text{CH}_2)_r - \text{C}_{3-10}$  シクロアルキル (0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換される)、 $-(\text{CH}_2)_r -$  アリール (0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換される)、および  $-(\text{CH}_2)_r -$  ヘテロシクリル (0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換される) より独立して選択されるか; あるいは  $\text{R}_a$  と  $\text{R}_a$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル (0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換される) を形成し;

$\text{R}_b$  は、各々、H、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換される)、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニル (0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換される)、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニル (0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換される)、 $-(\text{CH}_2)_r - \text{C}_{3-10}$  カルボシクリル (0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換される)、および  $-(\text{CH}_2)_r -$  ヘテロシクリル (0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換される) より独立して選択され;

$\text{R}_c$  は、各々、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換される)、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニル (0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換される)、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニル (0 - 5 個の  $\text{R}_e$  で置換される)、 $\text{C}_{3-6}$  カルボシクリル、およびヘテロシクリルより独立して選択され;

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

$\text{R}_f$  は、各々、H、F、Cl、Br、CN、OH、 $\text{C}_{1-5}$  アルキル、 $\text{C}_{3-6}$  シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択されるか、あるいは  $\text{R}_f$  と  $\text{R}_f$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルで置換されてもよいヘテロシクリルを形成し;

$n$  は、各々、1、2 および 3 より独立して選択され;

$p$  は、各々、0、1 および 2 より独立して選択され; および

$r$  は、各々、0、1、2、3 および 4 より独立して選択される;

ただし、

$\text{R}_3$  は OPh 以外の基である]

で示される請求項 1 に記載の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、立体異性体、医薬的に許容される塩。

10

20

30

40

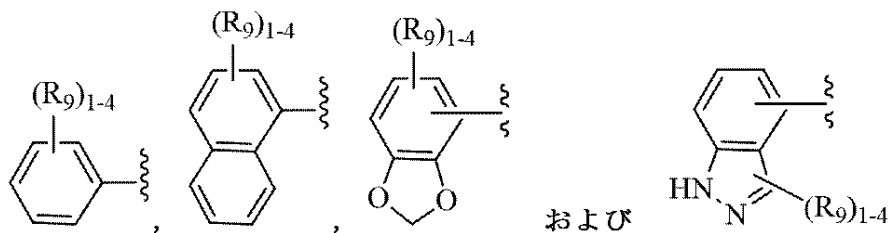
50



## 【請求項 3】

$R_8$  が、F、 $C_{1-4}$  アルキル（0 - 3 個の  $R_e$  で置換される）、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-NR_a R_a$ 、 $-C(=O)NR_a R_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、アリールおよび二環式ヘテロ環（以下の群：

## 【化 6】



10

より選択される）より独立して選択され；

$R_9$  が、F、Cl、Br、 $C_{1-4}$  アルキル、ニトロ、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r CN$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r$  - シクロアルキル、 $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_r$  - アリール、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロアリールより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは 0 - 4 個の  $R_e$  で置換され；

20

$R_a$  が、各々、H、CN、 $C_{1-6}$  アルキル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、 $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  シクロアルキル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、 $-(CH_2)_r$  - アリール（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）より独立して選択されるか；あるいは  $R_a$  と  $R_a$  が、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）を形成し；

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

30

$R_c$  が、各々、 $C_{1-6}$  アルキル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、 $C_{2-6}$  アルケニル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、 $C_{2-6}$  アルキニル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、 $C_{3-6}$  カルボシクリル、およびヘテロシクリルより独立して選択され；

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

40

$R_f$  が、各々、H、F、Cl、Br、CN、OH、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択されるか、あるいは  $R_f$  と  $R_f$  が、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、 $C_{1-4}$  アルキルで置換されてもよいヘテロシクリルを形成し；

$n$  が、各々、1、2 および 3 より独立して選択され；

$p$  が、各々、0、1 および 2 より独立して選択され；

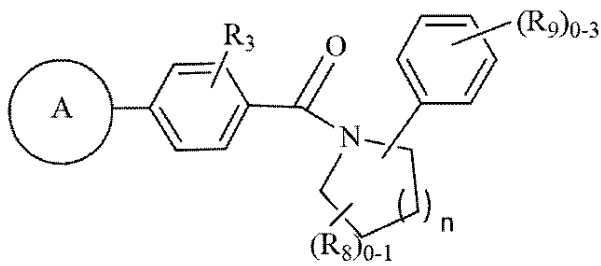
$r$  が、各々、0、1、2、3 および 4 より独立して選択される、

請求項 2 に記載の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、立体異性体、医薬的に許容される塩。

## 【請求項 4】

50

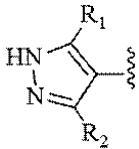
式 ( I I I ) :  
【化 7】



( I I I )

10

[ 式中 :  
環 A は  
【化 8】



であり ;

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

$R_2$  は、H、OH、CN、および  $NR_a R_a$  より独立して選択され ;

$R_3$  は、F、Br、CN、 $C_{1-4}$  アルキル ( 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される )、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_p R_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-NR_a R_a$ 、 $-C(=O)NR_a R_a$ 、 $-NR_a C(=O)R_b$ 、 $-OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、および  $-S(O)_p NR_a R_a$  より独立して選択され ;

$R_8$  は、F、 $C_{1-4}$  アルキル ( 0 - 3 個の  $R_e$  で置換される )、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-NR_a R_a$ 、 $-C(=O)NR_a R_a$ 、および  $-C(=O)OR_b$  より独立して選択され ;

$R_9$  は、F、Cl、Br、 $C_{1-4}$  アルキル、ニトロ、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r CN$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r$  - シクロアルキル、 $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_r$  - アリール、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロアリールより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは 0 - 4 個の  $R_e$  で置換され ;

$R_a$  は、各々、H、CN、 $C_{1-6}$  アルキル ( 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される )、 $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  シクロアルキル ( 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される )、 $-(CH_2)_r$  - アリール ( 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される )、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリル ( 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される ) より独立して選択されるか ; あるいは  $R_a$  と  $R_a$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル ( 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される ) を形成し ;

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

$R_c$  は、各々、 $C_{1-6}$  アルキル ( 0 - 5 個の  $R_e$  で置換される )、 $C_{2-6}$  アルケニ

20

30

40

50

ル(0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルキニル(0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{3-6}$  カルボシクリル、およびヘテロシクリルより独立して選択され；

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

$R_f$  は、各々、H、F、Cl、Br、CN、OH、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択されるか、あるいは  $R_f$  と  $R_f$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、 $C_{1-4}$  アルキルで置換されてもよいヘテロシクリルを形成し；

$n$  は、各々、1 および 2 より独立して選択され；

$p$  は、各々、0、1 および 2 より独立して選択され；および

$r$  は、各々、0、1、2、3 および 4 より独立して選択される；

ただし、

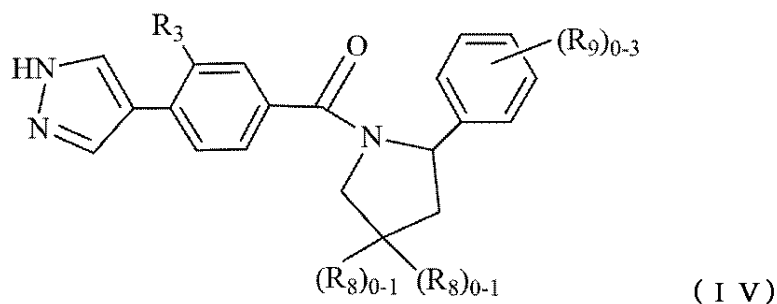
$R_3$  は OPh 以外の基である]

で示される請求項 3 に記載の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、立体異性体、医薬的に許容される塩。

#### 【請求項 5】

式 (IV)：

#### 【化 9】



[ 式中：

$R_3$  は、CN、 $C_{1-4}$  アルキル(0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、および  $OR_b$  より独立して選択され；

$R_8$  は、F、 $C_{1-4}$  アルキル(0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $NR_aR_a$ 、 $C(=O)NR_aR_a$ 、および  $C(=O)OR_b$  より独立して選択され；

$R_9$  は、F、Cl、Br、 $C_{1-4}$  アルキル、ニトロ、 $S(O)_pR_c$ 、 $S(O)_pNR_aR_a$ 、 $OR_b$ 、 $NR_aR_a$ 、 $C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $C(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_r$  - シクロアルキル、 $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_r$  - アリール、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロアリールより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは 0 - 4 個の  $R_e$  で置換され；

$R_a$  は、各々、H、CN、 $C_{1-6}$  アルキル(0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$  シクロアルキル(0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r$  - アリール(0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリル(0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)より独立して選択されるか；あるいは  $R_a$  と  $R_a$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル(0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)を形成し；

$R_b$  は、各々、H、 $C_{1-6}$  アルキル(0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルケニル(0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルキニル(0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$  カルボシクリル(0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、

10

20

30

40

50

および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) より独立して選択され;

$R_c$  は、各々、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルケニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルキニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{3-6}$  カルボシクリル、およびヘテロシクリルより独立して選択され;

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

$R_f$  は、各々、H、F、Cl、Br、CN、OH、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択されるか、あるいは  $R_f$  と  $R_f$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、 $C_{1-4}$  アルキルで置換されてもよいヘテロシクリルを形成し;

p は、各々、0、1 および 2 より独立して選択され; および

r は、各々、0、1、2、3 および 4 より独立して選択される;

ただし、

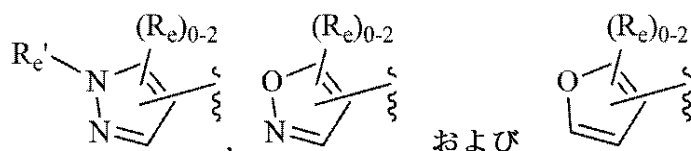
$R_3$  は OPh 以外の基である]

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

#### 【請求項 6】

$R_9$  が、F、Cl、Br、 $C_{1-4}$  アルキル、ニトロ、 $-S(O)_p R_c$ 、 $-S(O)_p N R_a R_a$ 、 $-OR_b$ 、 $-N R_a R_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-C(=O)N R_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r$  - シクロアルキル、 $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_r$  - アリール、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロアリール (以下の群

#### 【化 10】



より選択される) より独立して選択され;

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

$R_e'$  が、H および  $C_{1-4}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_f$  で置換される) より独立して選択される、請求項 5 に記載の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、立体異性体、医薬的に許容される塩。

#### 【請求項 7】

$R_9$  が  $-C(=O)N R_a R_a$  であり;

$R_a$  が、各々、H、CN、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$  シクロアルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r$  - アリール (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリル (以下の群:

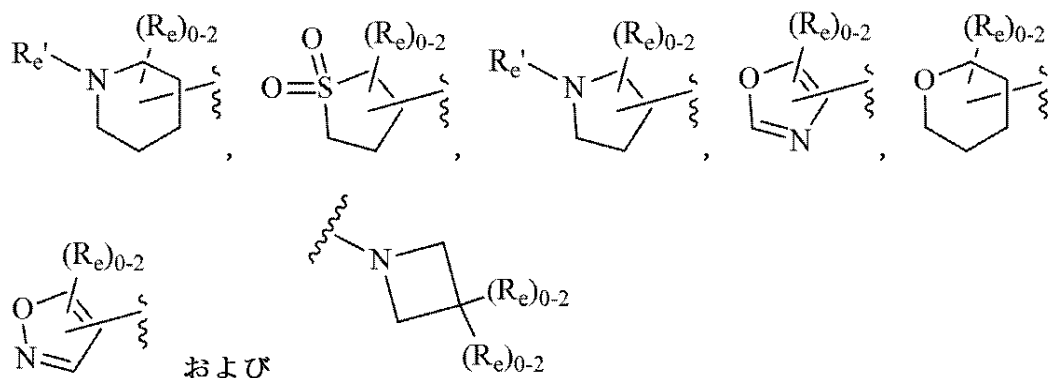
10

20

30

40

## 【化 1 1】



10

より独立して選択される)より独立して選択され;

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

$R_c$  が、各々、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルケニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルキニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{3-6}$  カルボシクリル、およびヘテロシクリルより独立して選択され;

20

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

$R_{e'}$  が、 $H$  および  $C_{1-4}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_f$  で置換される) より独立して選択され;

$R_f$  が、各々、 $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $CN$ 、 $OH$ 、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択されるか、あるいは  $R_f$  と  $R_f$  が、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、 $C_{1-4}$  アルキルで置換されてもよいヘテロシクリルを形成し;

30

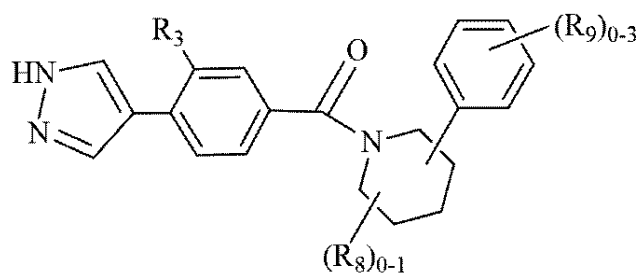
$p$  が、各々、0、1 および 2 より独立して選択され; および

$r$  が、各々、0、1、2、3 および 4 より独立して選択される、請求項 6 に記載の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、立体異性体、医薬的に許容される塩。

## 【請求項 8】

式 (V) :

## 【化 1 2】



(V)

40

【式中:

$R_3$  は、 $CN$ 、 $C_{1-4}$  アルキル (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、および  $OR_b$  より独立して選択され;

$R_8$  は、 $F$ 、 $C_{1-4}$  アルキル (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_rOR$

50

$b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、および  $-C(=O)OR_b$  より独立して選択され；

$R_g$  は、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、ニトロ、 $-S(O)_pR_c$ 、 $-S(O)_pNR_aR_a$ 、 $-OR_b$ 、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_r$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_r$ -アリール、および  $-(CH_2)_r$ -ヘテロアリールより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは 0 - 4 個の  $R_e$  で置換され；

$R_a$  は、各々、 $H$ 、 $CN$ 、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$  シクロアルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r$ -アリール (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、および  $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) より独立して選択されるか；あるいは  $R_a$  と  $R_a$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) を形成し；

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

$R_c$  は、各々、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルケニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルキニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{3-6}$  カルボシクリル、およびヘテロシクリルより独立して選択され；

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

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

$R_f$  は、各々、 $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $CN$ 、 $OH$ 、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択されるか、あるいは  $R_f$  と  $R_f$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、 $C_{1-4}$  アルキルで置換されてもよいヘテロシクリルを形成し；

$p$  は、各々、0、1 および 2 より独立して選択され；および

$r$  は、各々、0、1、2、3 および 4 より独立して選択される；

ただし、

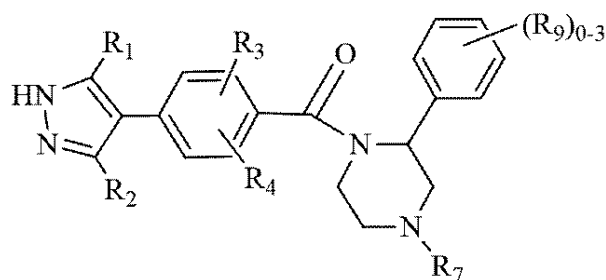
$R_3$  は  $OPh$  以外の基である]

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

【請求項 9】

式 (VI)：

【化 13】



(VI)

[ 式中：

10

20

30

40

50

$R_3$  は、F、 $C_{1-4}$  アルキル (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、-OR<sub>b</sub>、および  $S(O)_2 R_c$  より独立して選択され；

$R_4$  は、H、F、メチル、およびエチルより独立して選択され；

$R_7$  は、H、 $C_{1-4}$  アルキル (0 - 4 個の  $R_e$  で置換される)、-C(=O)R<sub>b</sub>、-C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、および -C(=O)OR<sub>b</sub> より独立して選択され；

$R_9$  は、F、Cl、Br、 $C_{1-4}$  アルキル、 $S(O)_p R_c$ 、-OR<sub>b</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-シクロアルキル、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-ヘテロシクリル、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-アリール、および -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-ヘテロアリールより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは 0 - 4 個の  $R_e$  で置換され；

$R_a$  は、各々、H、CN、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルケニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルキニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>- $C_{3-10}$  カルボシクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、および -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-ヘテロシクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) より独立して選択されるか；あるいは  $R_a$  と  $R_a$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) を形成し；

$R_b$  は、各々、H、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルケニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルキニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>- $C_{3-10}$  カルボシクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、および -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-ヘテロシクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) より独立して選択され；

$R_c$  は、各々、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルケニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルキニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{3-6}$  カルボシクリル、およびヘテロシクリルより独立して選択され；

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

$R_e$  は、各々、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_f$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>- $C_{3-6}$  シクロアルキル、F、Cl、Br、CN、NO<sub>2</sub>、=O、CO<sub>2</sub>H、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>、および -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub> より独立して選択され；

$R_f$  は、各々、H、F、Cl、Br、CN、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択されるか、あるいは  $R_f$  と  $R_f$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、 $C_{1-4}$  アルキルで置換されてもよいヘテロシクリルを形成し；および

$r$  は、各々、0、1、2、3 および 4 より独立して選択される；

ただし、

$R_3$  は OPh 以外の基である]

で示される請求項 1 に記載の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、立体異性体、医薬的に許容される塩。

#### 【請求項 10】

4-[2-メトキシ-4-(2-フェニルピロリジン-1-カルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール(1)；

4-[2-メトキシ-4-(3-フェニルピロリジン-1-カルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール(2)；

[(2S)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]メタノール(3)；

4-{2-メトキシ-4-[2-(3-メトキシフェニル)ピロリジン-1-カルボニル]フェニル}-1H-ピラゾール(4)；

N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-

10

20

30

40

50

- 4-イル)ベンズアミド(5);
- 4-{2-メトキシ-4-[2-(2-メトキシフェニル)ピロリジン-1-カルボニル]フェニル}-1H-ピラゾール(6);
- 1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]-3-フェニルピペリジン(7);
- 2-(2-フルオロフェニル)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピペリジン(8);
- 1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]-2-(3-メトキシフェニル)ピペリジン(9);
- 4-{4-[2-(4-クロロフェニル)ピロリジン-1-カルボニル]-2-メトキシフェニル}-1H-ピラゾール(10);
- 4-{2-メトキシ-4-[2-(3-メトキシフェニル)ピロリジン-1-カルボニル]フェニル}-1H-ピラゾール(11);
- 4-{2-メトキシ-4-[2-(3-メトキシフェニル)ピロリジン-1-カルボニル]フェニル}-1H-ピラゾール(12);
- 1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール(13);
- 4-[4-(2-ベンジルピロリジン-1-カルボニル)-2-メトキシフェニル]-1H-ピラゾール(14);
- 4-{4-[2-(3-ブromoフェニル)ピロリジン-1-カルボニル]-2-メトキシフェニル}-1H-ピラゾール(15);
- 3-{1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル}ベンゼン-1-スルホンアミド(16);
- 3-{1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル}ベンゼン-1-スルホンアミド(17);
- 3-{1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル}ベンゼン-1-スルホンアミド(18);
- 4-{4-[2-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-1-カルボニル]-2-メトキシフェニル}-1H-ピラゾール(19);
- 4-{4-[2-(2-フルオロフェニル)ピロリジン-1-カルボニル]-2-メトキシフェニル}-1H-ピラゾール(20);
- 3-{1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル}フェノール(21);
- 4-(2-メトキシ-4-{2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-1-カルボニル}フェニル)-1H-ピラゾール(22);
- 4-{2-メトキシ-4-[2-(4-メチルフェニル)ピロリジン-1-カルボニル]フェニル}-1H-ピラゾール(23);
- tert-ブチル(2R)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-カルボキシラート(24);
- 4-{2-メトキシ-4-[2-(4-メトキシフェニル)ピロリジン-1-カルボニル]フェニル}-1H-ピラゾール(25);
- 4-[2-メトキシ-4-(2-フェニルピロリジン-1-カルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール(26);
- 4-{2-メトキシ-4-[2-(3-メチルフェニル)ピロリジン-1-カルボニル]フェニル}-1H-ピラゾール(27);
- 4-{4-[2-(2-クロロフェニル)ピロリジン-1-カルボニル]-2-メトキシフェニル}-1H-ピラゾール(28);
- 4-{2-メトキシ-4-[2-(ナフタレン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニル]フェニル}-1H-ピラゾール(29);
- 4-{4-[2-(2H-1,3-ベンゾジオキソ-5-イル)ピロリジン-1-カルボニル]-



- 2-メトキシフェニル}-1H-ピラゾール(30);
- 4-{4-[(2R)-2-(3-メタンスルホニルフェニル)ピロリジン-1-カルボニル]-2-メトキシフェニル}-1H-ピラゾール(31);
- メチル 3-[(2R)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]ベンゾアート(32);
- 3-[(2R)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]安息香酸(33);
- 4-{4-[(2R)-2-(3-メタンスルホニルフェニル)ピロリジン-1-カルボニル]-2-メトキシフェニル}-1H-ピラゾール(34);
- N-エチル-3-(1-(3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-イル)ベンズアミド(35);
- 3-{1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル}-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド(36);
- 3-{1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル}-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド(37);
- 3-{1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル}-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド(38);
- N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-[(2R)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]ベンズアミド(39);
- 3-[(2R)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]-N,N-ジメチルベンズアミド(40);
- N-(1,1-ジオキソ-1<sup>6</sup>-チオラン-3-イル)-3-[(2R)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]ベンズアミド(41);
- N-シクロプロピル-3-[(2R)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]ベンズアミド(42);
- メチル 3-[(2R)-4-(アセチルオキシ)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]ベンゾアート(43);
- 3-[(2R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]安息香酸(44);
- N-エチル-3-[(2R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]ベンズアミド(45);
- 3-[(2R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]-N-メチルベンズアミド(46);
- 3-[(2R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ベンズアミド(47);
- N-シクロプロピル-3-[(2R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]ベンズアミド(48);
- N-{[(2S)-1-エチルピロリジン-2-イル]メチル}-3-[(2R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]ベンズアミド(49);
- 3-[(2R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]-N-(2-メトキシアチル)ベンズアミド(50);
- N-(シクロプロピルメチル)-3-[(2R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]ベンズアミド(51);
- 3-[(2R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]-N-(プロパン-2-イル)ベンズアミド(52);
- 3-[(2R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]-N-(1-メチルシクロブチル)ベンズアミド(53)

;

N-シクロブチル-3-[ (2R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]ベンズアミド(54);

3-[ (2R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]-N-(1,3-オキサゾール-2-イルメチル)ベンズアミド(55);

3-[ (2R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]-N-(オキサン-4-イル)ベンズアミド(56);

3-[ (2R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]-N-(1-メチルシクロプロピル)ベンズアミド(57);

10

3-[ (2R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]-N-[ (3-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)メチル]ベンズアミド(58);

3-[ (2R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]-N-[ (5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)メチル]ベンズアミド(59);

N-(2,2-ジフルオロエチル)-3-[ (2R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]ベンズアミド(60);

20

1-{3-[ (2R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]ベンゾイル}アゼチジン-3-カルボニトリル(61);

(5R)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]-5-[3-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)フェニル]ピロリジン-3-オール(62);

N-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-3-[ (2R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]ベンズアミド(63);

(5R)-5-[3-(3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル)フェニル]-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-3-オール(64);

30

(5R)-5-[3-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)フェニル]-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-3-オール(65);

N-{[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-3-[ (2R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]ベンズアミド(66);

(5R)-5-[3-(アゼチジン-1-カルボニル)フェニル]-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-3-オール(67);

1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]-2-フェニルピペラジン(68);

40

3-メトキシ-N-[ (3S,4R)-4-フェニルピロリジン-3-イル]-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド(69);

トランス-( $\pm$ )-3-メトキシ-N-(4-フェニルピロリジン-3-イル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド(70);

4-(2-メトキシ-4-{2-[3-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ピロリジン-1-カルボニル}フェニル)-1H-ピラゾール(71);

4-(3-メトキシ-4-{2-[3-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ピロリジン-1-カルボニル}フェニル)-1H-ピラゾール(72);

5-(3-{1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル}フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール(73);

50

1-[4-(3-{1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル}フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン-2-オール(74);

4-(3-{1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル}フェニル)-3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール(75);

4-(4-{2-[3-(フラン-3-イル)フェニル]ピロリジン-1-カルボニル}-2-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール(76);

4-(2-メトキシ-4-{2-[3-(1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]ピロリジン-1-カルボニル}フェニル)-1H-ピラゾール(77);

N-シクロプロピル-3-[(2R)-4-フルオロ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]ベンズアミド(78);

N-シクロプロピル-3-[(2R)-4,4-ジフルオロ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]ベンズアミド(80);

N-(シクロプロピルメチル)-3-[(2R)-4-メトキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]ベンズアミド(86);

N-(シクロプロピルメチル)-3-[(2R)-4-メトキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]-N-メチルベンズアミド(87);

N-(シクロプロピルメチル)-3-[(2R,4R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]-4-メチルピロリジン-2-イル]ベンズアミド(88);

(5R)-5-(3-メタンスルホニルフェニル)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-3-イル アセタート(89);

(5R)-5-(3-メタンスルホニルフェニル)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-3-オール(90);

(5R)-5-(2-フルオロフェニル)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-3-イル アセタート(91);

(3R,5R)-5-(2-フルオロフェニル)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-3-オール(92);

(3S,5R)-5-(2-フルオロフェニル)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-3-オール(93);

(3R,5R)-1-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]-5-(2-フルオロフェニル)ピロリジン-3-オール(94);

(3S,5R)-1-[3-(ジフルオロメトキシ)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]-5-(2-フルオロフェニル)ピロリジン-3-オール(95);

5-[(2R,4R)-2-(2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル]-2-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾニトリル(96);

5-[(2R)-2-(2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル]-2-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾニトリル(97);

(3R,5R)-5-(2-フルオロフェニル)-1-[2-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-3-オール(98);

1-{5-[2-(3-メトキシフェニル)ピロリジン-1-カルボニル]-2-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル}エタン-1-オール(100);

(5R)-1-[3-エチル-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]-5-(2-フルオロフェニル)ピロリジン-3-オール(101);

4-(4-{2-[3-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル]ピロリジン-1-カルボニル}-2-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール(102);

3-(3-{1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル}フェノキシメチル)-5-メチル-1,2-オキサゾール(103);

4-(3-{1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジ

10

20

30

40

50

ン-2-イル}フェノキシ)-1-メチルピペリジン(104);

N-(3-{1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル}フェニル)-1-メチルピペリジン-4-アミン(105);

(3S,5R)-5-(2-フルオロフェニル)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-3-アミン(106);

(3R,5R)-5-(2-フルオロフェニル)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-3-アミン(107);

(5R)-5-(1H-インダゾール-6-イル)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-3-オール(108);

(5R)-5-(3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-3-オール(109);

(2R)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]-N-フェニルピロリジン-2-カルボキシアミド(110);

1-[ (2R)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-カルボニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール(111); および

N-エチル-3-[ (2R)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]ベンゼン-1-スルホンアミド(112)

より選択される化合物。

#### 【請求項11】

請求項1-10のいずれかに記載の1または複数の化合物、および医薬的に許容される担体または希釈体を含む、医薬組成物。

#### 【請求項12】

Rhokinaseの異常活性に付随する障害の予防剤および/または治療剤の製造における、請求項1-10のいずれか一項に記載の化合物の使用。

#### 【請求項13】

障害が、心血管障害、平滑筋関連性障害、線維症、炎症疾患、神経障害、腫瘍性障害および自己免疫障害からなる群より選択される、請求項12に記載の使用。

#### 【請求項14】

心血管障害が、狭心症、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、脳血管疾患、心不全、冠動脈疾患、心筋梗塞、末梢血管性疾患、狭窄症、血管攣縮、高血圧症および肺高血圧症からなる群より選択される、請求項13に記載の使用。

#### 【請求項15】

平滑筋関連性障害が、緑内障、勃起機能障害、および気管支喘息からなる群より選択される、請求項13に記載の使用。

#### 【請求項16】

自己免疫障害が、関節リウマチ、全身性エリテマトーゼス、多発性硬化症、過敏性腸症候群および全身性硬化症からなる群より選択される、請求項13に記載の使用。

#### 【請求項17】

請求項1-10のいずれか1項に記載の化合物を含む、Rhokinase活性の阻害剤であって、該阻害剤が標的細胞と結合し、該標的細胞内にあるRhokinase活性を阻害するような条件下で該標的細胞を該阻害剤に曝すように用いられることを特徴とする、阻害剤。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は、2014年8月21日付け出願の米国仮特許出願番号62/040,044(その全内容を本明細書に取り込む)に対して35U.S.C. § 119(e)の規定に準じて優先権が付与される。

#### 【0002】

10

20

30

40

50

本発明は、一般に、R h o キナーゼの阻害剤である、新規なベンズアミドおよびそのアナログ、その化合物を含有する組成物、およびそれらの使用方法、例えば、異常な R h o キナーゼ活性に付随する障害の治療または予防方法に関する。

【背景技術】

【0003】

R h o - キナーゼ ( R O C K ) はセリン - スレオニン蛋白キナーゼファミリーの一構成員である。R O C K は 2 種のイソ型、すなわち R O C K 1 および R O C K 2 で存在する ( Ishizaki, T. ら、EMBO J., 15 : 1885-1893 ( 1996 ) )。R O C K は、R h o A のエフェクター分子、複数の細胞シグナル伝達経路にて重要な役割を果たす小型 G T P 結合蛋白 ( G 蛋白 ) として同定された。R O C K と R h o A は組織のいたる所で普遍的に発現する。R h o A / R O C K のシグナル伝達経路は、アクチン ( actin ) 構成、細胞接着、細胞遊走および細胞質分裂などの多くの細胞機能と関連付けられる ( Riento, K. ら、Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 4 : 446-456 ( 2003 ) )。それはまた、平滑筋収縮の調節とも直接関連付けられる ( Somlyo, A.P., Nature, 389 : 908-911 ( 1997 ) )。その受容体が活性化されると、R h o A が活性化され、順次、それが R O C K を活性化する。R O C K の活性化は、ミオシン軽鎖ホスファターゼのミオシン結合サブユニットをリン酸化し、それがホスファターゼ活性を阻害し、収縮に至る。血管系における平滑筋の収縮は血圧を上げ、高血圧に至る。

【0004】

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

【0005】

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

【0006】

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

## 【 0 0 0 7 】

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

## 【 0 0 0 8 】

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

## 【 0 0 0 9 】

もう一つ別の試験にて、R h o A / R O C K シグナル伝達経路を阻害することで、単球の産生的遊走を中断する複数の競合性ラメリポディアの形成が可能となることが判明した (Worthylake, R. A. ら、J. Biol. Chem., 278 : 13578-13584 (2003) )。R h o キナーゼの小分子阻害剤が、インビトロにて M C P - 1 介在の化学走性を阻害する能力を有することも報告されている (Iijima, H., Bioorg. Med. Chem., 15 : 1022-1033 (2007) )。免疫細胞走性は R h o A / R O C K シグナル伝達経路に依存するため、R h o キナーゼを阻害することでも、関節リウマチ、乾癬、および炎症性腸疾患などの疾患に対して効能があることが予想される。

## 【 0 0 1 0 】

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

## 【 0 0 1 1 】

循環器疾患を治療するための新規な薬物に対する未だに解決されていない医学的要求がなおも存在する。2012年にアップデートされた、アメリカ心臓協会 (American Heart Association) から由来の心疾患および脳卒中の統計では (Circulation, 125 : e2-e220 (2012) )、循環器疾患が米国における死亡全体の32.8%を占め、同時に米国では6人が死亡した場合に、その内の約1人が冠動脈心疾患であると報告されている。これらの数値に関して、米国の成人集団の約33.5%が高血圧であり、2010年では、約6.6百万人の大人が心不全であったと推定される。従って、利尿剤、ベータブロッカー、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシンブロッカーおよびカルシウムチャネルブロッカーを含め、循環器疾患 (C V D) を治療するのに利用可能な薬物が多数あるにも

拘わらず、CVDは、依然として、多くの患者にとってあまり調整できないままであるか、あるいは現行の薬剤に対していまなお耐性がある。

【0012】

開発中のROCK阻害剤について多くの報告がなされているが（例えば、US2012/0122842、US2010/0041645、US2008/0161297、WO2014/055996、WO2014/113620、WO2014/134388、WO2014/134391、およびHu,E.ら、Exp. Opin. Ther. Targets, 9: 715-736 (2005)を参照のこと）、現時点では、ファスジルが市販されている唯一のROCK阻害剤である。脳血管攣縮の治療用の静脈内製剤が日本で承認された。循環器疾患、癌、神経性疾患、腎疾患、線維症、気管支喘息、勃起機能障害、および緑内障を治療するための、ROCK阻害剤を含め、新しい治療薬に対する要求がいまなお存在する。

10

【発明の概要】

【0013】

本発明は、Rhoキナーゼの選択的阻害剤として有用である、新規なベンズアミド、そのアナログ（その立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、または溶媒和物を含む）を提供する。

【0014】

本発明は本発明の化合物を製造するための方法および中間体を提供する。

【0015】

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

20

【0016】

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

【0017】

本発明の化合物は療法にて使用され得る。

【0018】

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

30

【0019】

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

【0020】

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

40

【0021】

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

【0022】

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

【0023】

50

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

【0024】

本発明のこれらの、および他の特性は、開示が続く中で、拡張された形態で述べられるであろう。

【発明を実施するための形態】

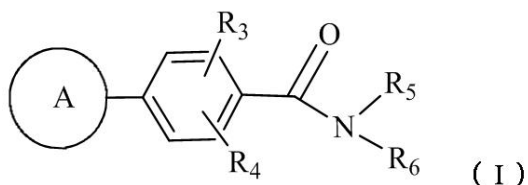
【0025】

I. 発明の化合物

一の態様において、本発明は、とりわけ、式(I)：

【化1】

10

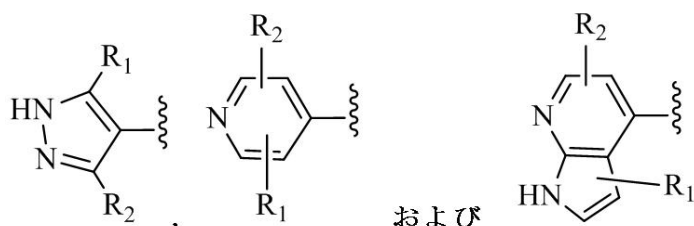


[式中：

環Aは、

【化2】

20



より独立して選択され；

$R_1$  は、H、F、Cl、Br、OH、CN、 $NR_a R_a$ 、 $-OC_{1-4}$  アルキル(0 - 3 個の  $R_e$  で置換される) および  $C_{1-4}$  アルキル(0 - 3 個の  $R_e$  で置換される) より独立して選択され；

$R_2$  は、H、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r CN$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r -C_{3-6}$  カルボシクリル(0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、および  $-(CH_2)_r$  -ヘテロシクリル(0 - 3 個の  $R_e$  で置換される) より独立して選択され；

30

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

40

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

50



され；

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

$R_6$  は、二環式カルボシクリル (0 - 3 個の  $R_8$  で置換される) およびヘテロシクリル (炭素原子と、N、 $NR_7$ 、O、および  $S(O)_p$  より選択される 1 - 3 個のヘテロ原子とを含み、1 - 3 個の  $R_8$  で置換される) より独立して選択されるか；

あるいは、 $R_5$  と  $R_6$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル (炭素原子と、N、 $NR_7$ 、O、および  $S(O)_p$  より選択される 1 - 3 個のヘテロ原子とを含み、1 - 5 個の  $R_8$  で置換される) を形成し；

$R_7$  は、H、 $C_{1-4}$  アルキル (0 - 4 個の  $R_e$  で置換される)、 $-C(=O)R_b$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$  カルボシクリル (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリル (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される) より独立して選択され；

$R_8$  は、F、Cl、Br、CN、 $C_{1-4}$  アルキル (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_r$  - アリール、 $-(CH_2)_r$  - ヘテロ環、および二環式ヘテロ環 (その各環は 0 - 5 個の  $R_9$  で置換される) より独立して選択され；

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

あるいは、2 個の隣接する  $R_9$  基が合わさって、炭素環式環またはヘテロ環式環 (炭素原子と、N、O、および  $S(O)_p$  より選択される 1 - 3 個のヘテロ原子とを含む) を形成し、ここで該炭素環式環およびヘテロ環式環は 0 - 4 個の  $R_e$  で置換され；

$R_a$  は、各々、H、CN、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルケニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルキニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$  カルボシクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) より独立して選択されるか；あるいは  $R_a$  と  $R_a$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロ環式環 (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) を形成し；

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

$R_c$  は、各々、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルケニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルキニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{3-6}$  カルボシクリル、およびヘテロシクリルより独立して選択され；

10

20

30

40

50

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

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

$R_f$  は、各々、H、F、Cl、Br、CN、OH、 $C_{1-5}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択されるか、あるいは $R_f$ と $R_f$ は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、 $C_{1-4}$ アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

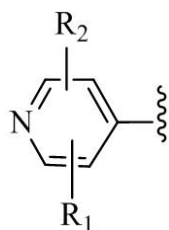
pは、各々、0、1および2より独立して選択され；および

rは、各々、0、1、2、3および4より独立して選択される；

ただし

(1) 環Aが

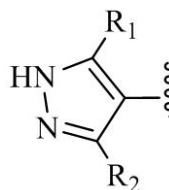
【化3】



である場合、 $R_3$ はH以外の基であり；

(2) 環Aが

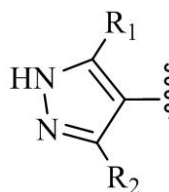
【化4】



である場合、 $R_3$ はH、ClまたはOPh以外の基であり；および

(3) 環Aが

【化5】



である場合、 $R_5$ と $R_6$ は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、スピロヘテロシクリル以外の基を形成する]

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

【0026】

もう一つ別の態様において、本発明は、式(I)で示される化合物であって、ここで

$R_3$ が、H、F、Cl、Br、CN、 $C_{1-4}$ アルキル(0-3個の $R_e$ で置換される)、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_r$

10

20

30

40

50

$r$   $\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-6}$  カルボシクリル (0 - 3 個の  $\text{R}_e$  で置換される)、および  $-(\text{CH}_2)_r$  - ヘテロシクリル (0 - 3 個の  $\text{R}_e$  で置換される) より独立して選択され;

$\text{R}_4$  が、 $\text{H}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{CN}$ 、および  $\text{C}_{1-4}$  アルキル (0 - 3 個の  $\text{R}_e$  で置換される) より独立して選択され;

$\text{R}_5$  と  $\text{R}_6$  が、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル (炭素原子と、 $\text{N}$ 、 $\text{NR}_7$ 、 $\text{O}$ 、および  $\text{S}(\text{O})_p$  より選択される 1 - 3 個のヘテロ原子とを含み、1 - 5 個の  $\text{R}_8$  で置換される) を形成し;

10

$\text{R}_7$  が、 $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル (0 - 4 個の  $\text{R}_e$  で置換される)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-6}$  カルボシクリル (0 - 3 個の  $\text{R}_e$  で置換される)、および  $-(\text{CH}_2)_r$  - ヘテロシクリル (0 - 3 個の  $\text{R}_e$  で置換される) より独立して選択され;

$\text{R}_8$  が、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル (0 - 3 個の  $\text{R}_e$  で置換される)、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r$  - アリール、ヘテロアリール、および二環式ヘテロ環 (その各環は 0 - 3 個の  $\text{R}_9$  で置換される) より独立して選択され; および

20

$\text{R}_9$  は、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、ニトロ、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{CN}$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r$  - シクロアルキル、 $-(\text{CHR}_d)_r$  - ヘテロシクリル、 $-(\text{CHR}_d)_r$  - アリール、および  $-(\text{CHR}_d)_r$  - ヘテロアリールより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは 0 - 4 個の  $\text{R}_e$  で置換され; および

30

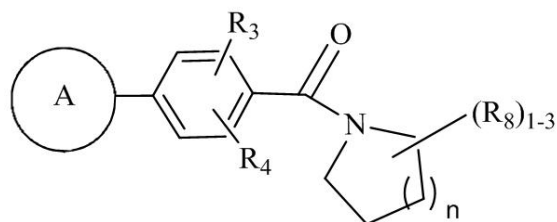
他の可変基は上記の式 (I) にて定義されるとおりである]

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

#### 【0027】

もう一つ別の態様において、本発明は、式 (II) :

#### 【化6】



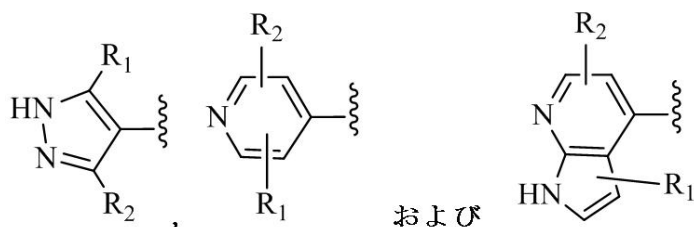
40

(II)

[ 式中 :

環 A は

## 【化 7】



より独立して選択され；

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

$R_2$  は、H、F、Cl、Br、OH、CN、 $NR_a R_a$ 、および  $C_{1-4}$  アルキル（0 - 4 個の  $R_e$  で置換される）より独立して選択され；

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

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

$R_8$  は、F、 $C_{1-4}$  アルキル（0 - 3 個の  $R_e$  で置換される）、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-NR_a R_a$ 、 $-C(=O)NR_a R_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、アリール、ヘテロアリール、および二環式ヘテロ環（その各環が 0 - 5 個の  $R_g$  で置換される）より独立して選択され；

$R_9$  は、F、Cl、Br、 $C_{1-4}$  アルキル、ニトロ、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r CN$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r$  シクロアルキル、 $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_r$  - アリール、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロアリールより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは 0 - 4 個の  $R_e$  で置換され；

$R_a$  は、各々、H、CN、 $C_{1-6}$  アルキル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、 $C_{2-6}$  アルケニル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、 $C_{2-6}$  アルキニル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、 $-(CH_2)_r -C_{3-10}$  シクロアルキル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、 $-(CH_2)_r$  - アリール（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）より独立して選択されるか；あるいは  $R_a$  と  $R_a$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロ環式環（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）を形成し；

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

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

10

20

30

40

50

ル(0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルキニル(0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{3-6}$  カルボシクリル、およびヘテロシクリルより独立して選択され；

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

$R_f$  は、各々、H、F、Cl、Br、CN、OH、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択されるか、あるいは  $R_f$  と  $R_f$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、 $C_{1-4}$  アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

$n$  は、各々、1、2 および 3 より独立して選択され；

$p$  は、各々、0、1 および 2 より独立して選択され；および

$r$  は、各々、0、1、2、3 および 4 より独立して選択される]

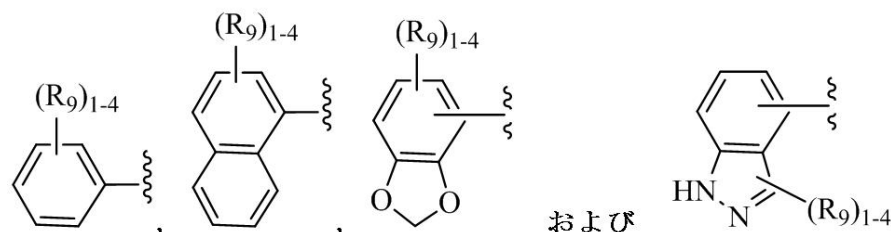
で示される化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

#### 【0028】

もう一つ別の態様において、本発明は、式(II)で示される化合物であって、ここで

$R_8$  が、F、 $C_{1-4}$  アルキル(0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、アリールおよび二環式ヘテロ環(以下の群：

#### 【化8】



より選択される)より独立して選択され；

$R_9$  が、F、Cl、Br、 $C_{1-4}$  アルキル、ニトロ、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_r$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_r$ -アリール、および  $-(CH_2)_r$ -ヘテロアリールより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは0 - 4 個の  $R_e$  で置換され；

$R_a$  が、各々、H、CN、 $C_{1-6}$  アルキル(0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$  シクロアルキル(0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r$ -アリール(0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、および  $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリル(0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)より独立して選択されるか；あるいは  $R_a$  と  $R_a$  が、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロ環式環(0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)を形成し；

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

10

20

30

40

50

$R_c$  が、各々、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルケニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルキニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{3-6}$  カルボシクリル、およびヘテロシクリルより独立して選択され；

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

$R_f$  が、各々、H、F、Cl、Br、CN、OH、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択されるか、あるいは  $R_f$  と  $R_f$  が、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、 $C_{1-4}$  アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

$n$  が、各々、1、2 および 3 より独立して選択され；

$p$  が、各々、0、1 および 2 より独立して選択され；

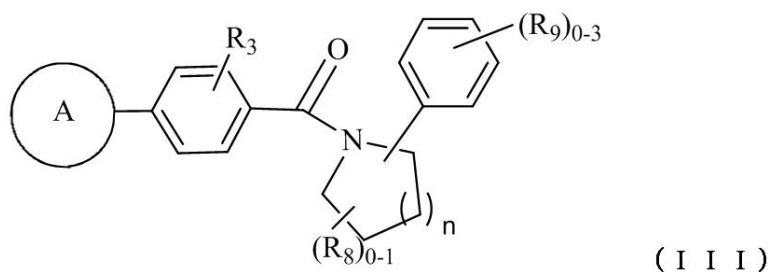
$r$  が、各々、0、1、2、3 および 4 より独立して選択され；および

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

【0029】

もう一つ別の態様において、本発明は、式 (III)：

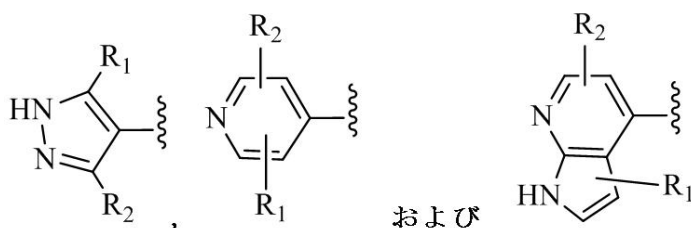
【化9】



[ 式中：

環 A は

【化10】



より独立して選択され；

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

$R_2$  は、H、F、Cl、Br、OH、CN、NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、および  $C_{1-4}$  アルキル (0 - 4 個の  $R_e$  で置換される) より独立して選択され；

$R_3$  は、H、F、Cl、Br、CN、 $C_{1-4}$  アルキル (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_pR_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-OC(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、および  $-S(O)_pNR_aR_a$  より独立して選択され；

$R_8$  は、F、 $C_{1-4}$  アルキル (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、および  $-C(=O)OR_b$  より独立して選択され；

10

20

30

40

50

$R_g$  は、F、Cl、Br、 $C_{1-4}$  アルキル、ニトロ、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r CN$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_r$ -アリール、および  $-(CH_2)_r$ -ヘテロアリールより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは 0 - 4 個の  $R_e$  で置換され；

$R_a$  は、各々、H、CN、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  シクロアルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r$ -アリール (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、および  $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) より独立して選択されるか；あるいは  $R_a$  と  $R_a$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロ環式環 (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) を形成し；

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

$R_c$  は、各々、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルケニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルキニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{3-6}$  カルボシクリル、およびヘテロシクリルより独立して選択され；

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

$R_f$  は、各々、H、F、Cl、Br、CN、OH、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択されるか、あるいは  $R_f$  と  $R_f$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、 $C_{1-4}$  アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

$n$  は、各々、1 および 2 より独立して選択され；

$p$  は、各々、0、1 および 2 より独立して選択され；および

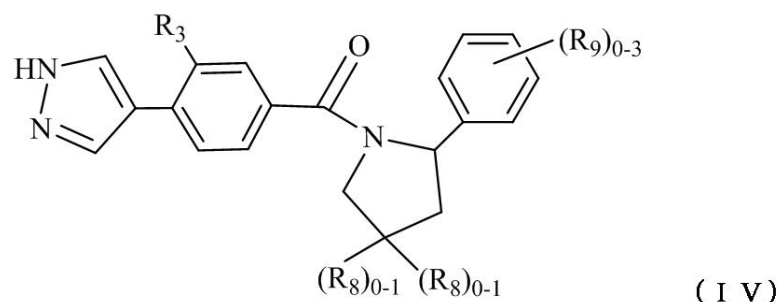
$r$  は、各々、0、1、2、3 および 4 より独立して選択される]

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

【0030】

もう一つ別の態様において、本発明は、式 (I V)：

【化 1 1】



[ 式中：

$R_3$  は、CN、 $C_{1-4}$  アルキル (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、および  $OR_b$  より

10

20

30

40

50

り独立して選択され；

$R_8$  は、F、 $C_{1-4}$  アルキル（0 - 3 個の  $R_e$  で置換される）、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、および  $-C(=O)OR_b$  より独立して選択され；

$R_9$  は、F、Cl、Br、 $C_{1-4}$  アルキル、ニトロ、 $-S(O)_pR_c$ 、 $-S(O)_pNR_aR_a$ 、 $-OR_b$ 、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_r$  - シクロアルキル、 $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_r$  - アリール、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロアリールより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは 0 - 4 個の  $R_e$  で置換され；

$R_a$  は、各々、H、CN、 $C_{1-6}$  アルキル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$  シクロアルキル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、 $-(CH_2)_r$  - アリール（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）より独立して選択されるか；あるいは  $R_a$  と  $R_a$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロ環式環（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）を形成し；

$R_b$  は、各々、H、 $C_{1-6}$  アルキル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、 $C_{2-6}$  アルケニル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、 $C_{2-6}$  アルキニル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、 $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボシクリル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）より独立して選

択され；  
 $R_c$  は、各々、 $C_{1-6}$  アルキル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、 $C_{2-6}$  アルケニル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、 $C_{2-6}$  アルキニル（0 - 5 個の  $R_e$  で置換される）、 $C_{3-6}$  カルボシクリル、およびヘテロシクリルより独立して選択され；

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

$R_f$  は、各々、H、F、Cl、Br、CN、OH、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択されるか、あるいは  $R_f$  と  $R_f$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、 $C_{1-4}$  アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

p は、各々、0、1 および 2 より独立して選択され；および

r は、各々、0、1、2、3 および 4 より独立して選択される]

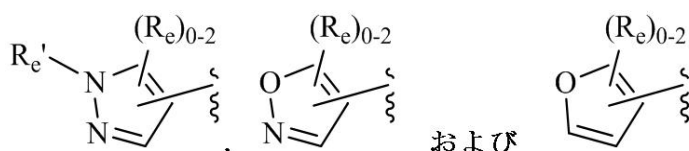
で示される化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

#### 【0031】

もう一つ別の態様において、本発明は、式 (IV) で示される化合物であって、ここで

$R_9$  が、F、Cl、Br、 $C_{1-4}$  アルキル、ニトロ、 $-S(O)_pR_c$ 、 $-S(O)_pNR_aR_a$ 、 $-OR_b$ 、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_r$  シクロアルキル、 $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_r$  - アリール、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロアリール（以下の群

#### 【化12】



10

20

30

40

50



より選択される)より独立して選択され;

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

$R_{e'}$  が、H および  $C_{1-4}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_f$  で置換される) より独立して選択され; および

他の可変基が上記の式 (IV) において定義されるとおりである]

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

10

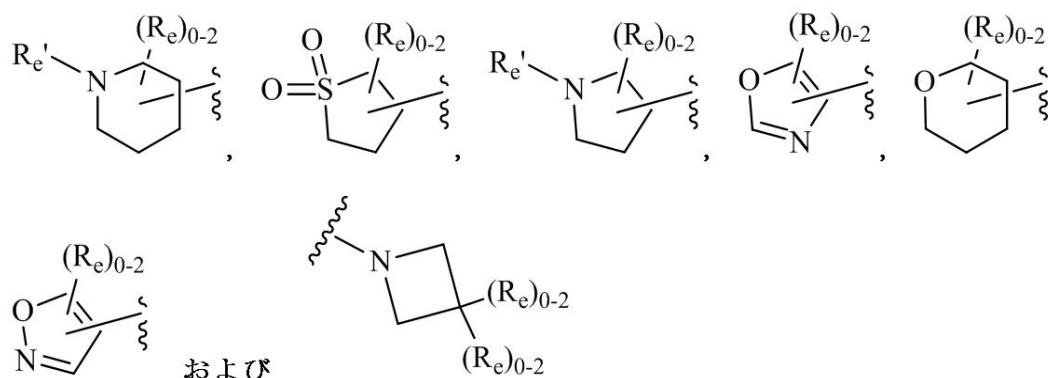
### 【0032】

もう一つ別の態様において、本発明は、式 (IV) で示される化合物であって、ここで:

$R_g$  が  $-C(=O)NR_aR_a$  であり;

$R_a$  が、各々、H、CN、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$  シクロアルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r$  - アリール (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリル (以下の群:

### 【化13】



20

30

より独立して選択される)より独立して選択され;

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

$R_c$  が、各々、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルケニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルキニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{3-6}$  カルボシクリル、およびヘテロシクリルより独立して選択され;

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

40

$R_{e'}$  が、H および  $C_{1-4}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_f$  で置換される) より独立して選択され;

$R_f$  が、各々、H、F、Cl、Br、CN、OH、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択されるか、あるいは  $R_f$  と  $R_f$  が、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、 $C_{1-4}$  アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し;

p が、各々、0、1 および 2 より独立して選択され;

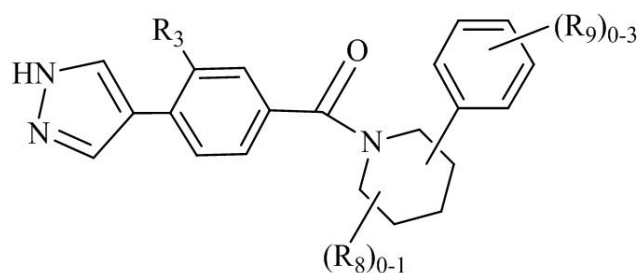
50

$r$  が、各々、0、1、2、3 および 4 より独立して選択され；および  
他の可変基が上記の式 (IV) において定義されるとおりである、化合物あるいはその  
立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供す  
る。

【0033】

さらにもう一つ別の態様において、本発明は、式 (V)：

【化14】



(V)

[ 式中：

$R_3$  は、CN、 $C_{1-4}$  アルキル (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、および  $-OR_b$  より独立して選択され；

$R_8$  は、F、 $C_{1-4}$  アルキル (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-NR_a R_a$ 、 $-C(=O)NR_a R_a$ 、および  $-C(=O)OR_b$  より独立して選択され；

$R_9$  は、F、Cl、Br、 $C_{1-4}$  アルキル、ニトロ、 $-S(O)_p R_c$ 、 $-S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-OR_b$ 、 $-NR_a R_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r$  - シクロアルキル、 $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_r$  - アリール、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロアリールより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは 0 - 4 個の  $R_e$  で置換され；

$R_a$  は、各々、H、CN、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$  シクロアルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r$  - アリール (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) より独立して選択されるか；あるいは  $R_a$  と  $R_a$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、ヘテロ環式環 (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) を形成し；

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

$R_c$  は、各々、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルケニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルキニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{3-6}$  カルボシクリル、およびヘテロシクリルより独立して選択され；

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

$R_f$  は、各々、H、F、Cl、Br、CN、OH、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択されるか、あるいは  $R_f$  と  $R_f$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、 $C_{1-4}$  アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

$p$  は、各々、0、1 および 2 より独立して選択され；および

10

20

30

40

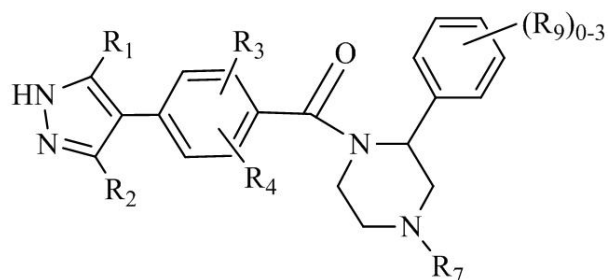
50

$r$  は、各々、0、1、2、3 および 4 より独立して選択される]  
 で示される化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0034】

さらにもう一つ別の態様において、本発明は、式(VI)：

【化15】



(VI)

10

[ 式中：

$R_3$  は、F、Cl、 $C_{1-4}$  アルキル (0 - 3 個の  $R_e$  で置換される)、 $-OR_b$ 、および  $S(O)_2 R_c$  より独立して選択され；

$R_4$  は、H、F、メチル、およびエチルより独立して選択され；

$R_7$  は、H、 $C_{1-4}$  アルキル (0 - 4 個の  $R_e$  で置換される)、 $-C(=O)R_b$ 、 $-C(=O)NR_a R_a$ 、 $-C(=O)(CH_2)_r NR_a R_a$ 、および  $-C(=O)O$   $R_b$  より独立して選択され；

20

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

$R_a$  は、各々、H、CN、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルケニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルキニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボシクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) より独立して選択されるか；あるいは  $R_a$  と  $R_a$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にな

30

って、ヘテロ環式環 (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) を形成し；  
 $R_b$  は、各々、H、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルケニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルキニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボシクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、および  $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される) より独立して選択され；

$R_c$  は、各々、 $C_{1-6}$  アルキル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルケニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{2-6}$  アルキニル (0 - 5 個の  $R_e$  で置換される)、 $C_{3-6}$  カルボシクリル、およびヘテロシクリルより独立して選択され；

40

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

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

$R_f$  は、各々、H、F、Cl、Br、CN、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択されるか、あるいは  $R_f$  と  $R_f$  は、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にな

50

$r$  は、各々、0、1、2、3および4より独立して選択される]  
 で示される化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0035】

もう一つ別の態様において、本発明は、式(I)で示される化合物であって、ここで：  
 $R_3$  が、F、Cl、 $C_{1-4}$  アルキル、 $-OC_{1-3}$  アルキルおよび $S(O)_2Me$  より独立して選択され；

$R_4$  がHであり；

$R_5$  が、Hおよび $C_{1-4}$  アルキルより独立して選択され；

$R_6$  が二環式カルボシクリル(0-3個の $R_8$ で置換される)、およびヘテロシクリル(炭素原子と、N、 $NC_{1-4}$ 、O、および $S(O)_p$ より選択される1-3個のヘテロ原子とを含み、1-3個の $R_8$ で置換される)より独立して選択され；

$R_8$  がヘテロアリール(0-5個の $R_9$ で置換される)であり；

$R_9$  が、F、Cl、Br、 $C_{1-4}$  アルキル、 $S(O)_pR_c$ 、 $-OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r$  シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$  -ヘテロシクリル、 $-(CHR_d)_r$  -アリール、および $-(CHR_d)_r$  -ヘテロアリールより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは0-4個の $R_e$ で置換され；

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

$R_c$  が、各々、 $C_{1-6}$  アルキル(0-5個の $R_e$ で置換される)、 $C_{2-6}$  アルケニル(0-5個の $R_e$ で置換される)、 $C_{2-6}$  アルキニル(0-5個の $R_e$ で置換される)、 $C_{3-6}$  カルボシクリル、およびヘテロシクリルより独立して選択され；

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

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

$R_f$  が、各々、H、F、Cl、Br、CN、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択されるか、あるいは $R_f$ と $R_f$ が、それらの両方が結合する窒素原子と一緒にあって、 $C_{1-4}$  アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；および

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

【0036】

もう一つ別の態様において、本発明は、本願にて具体的に列挙される下位群のいずれかの化合物より選択される化合物を提供する。

【0037】

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

【0038】

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

【0039】

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

【0040】

10

20

30

40

50

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

【0041】

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

【0042】

II. 発明の他の実施態様

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

【0043】

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

【0044】

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

【0045】

別の実施態様において、本発明は、本発明の化合物の製造方法を提供する。

【0046】

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

【0047】

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

【0048】

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

【0049】

本明細書で使用される場合の「治療する」または「治療」は、哺乳類、特にヒトでの病態の治療に及び、(a)病態を阻害すること、すなわちその進行を阻むこと；および/または(b)病態を緩和すること、すなわちその病態の退行を惹起することを含む。

【0050】

本明細書で使用される場合の「予防」または「防止」は、臨床的病態の発症の可能性を下げることを目的とした、哺乳動物、特にヒトにおいて、無症候性病態を予防的に処理することに及ぶ。患者は、一般的集団と比べて、臨床的病態に罹患するリスクを高めることが分かっている因子に基づいて、予防的療法のために選択される。「予防的」療法は、(a)一次予防と、(b)二次予防に分けることができる。一次予防は、臨床的病態を未だ発症していない患者での処理と規定され、それに対して二次予防は、同じまたは類似する臨床的病態の2度目の発症を防止することと規定される。もう一つ別の実施態様において、本発明は、治療にて同時に、別個に、または連続的に使用するための、本発明の化合物と、さらなる治療薬との併用製剤を提供する。

【0051】

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

10

20

30

40

50

らゆる別の要素と組み合わせられ、さらなる実施態様を記載すると理解される。

【 0 0 5 2 】

I I I . 化学

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

【 0 0 5 3 】

「立体異性体」なる語は、同じ構成で、空間におけるそれらの原子の配置が異なる異性体をいう。エナンチオマーおよびジアステレオマーは立体異性体の例である。「エナンチオマー」なる語は、相互に鏡像体であり、重ね合わせることができない一対の分子種的一方をいう。「ジアステレオマー」なる語は、鏡像体でない立体異性体をいう。「ラセミ体」または「ラセミ混合物」なる語は、等モル量の 2 つのエナンチオマー種からなる組成物であって、光学活性を有しない組成物をいう。

【 0 0 5 4 】

「R」および「S」なる符号は、不斉炭素原子の回りの置換基の配置を示す。異性体の記述子である「R」および「S」は、本明細書に記載されるように、コア分子に対する原子配置を示すのに使用され、文献（IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68, 2193-2222（1996））で定義されるように使用されることを意図とする。

【 0 0 5 5 】

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

【 0 0 5 6 】

本明細書で使用される場合の「アルキル」または「アルキレン」なる語は、特定される数の炭素原子を有する分枝鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図とする。例えば、「C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル」または「C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル」（またはアルキレン）は、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub> および C<sub>10</sub> アルキル基を含むことを意図とする。また、例えば、「C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル」または「C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル」は 1 ないし 6 個の炭素原子を有するアルキルを意味する。アルキル基は置換されていなくてもよく、または少なくとも 1 つの水素が別の化学基で置き換えられるように置換され得る。アルキル基の例として、以下に限定されないが、メチル（Me）、エ

チル (Et)、プロピル (例えば、n - プロピルおよびイソプロピル)、ブチル (例えば、n - ブチル、イソブチル、t - ブチル)、およびペンチル (例えば、n - ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル) が挙げられる。「C<sub>0</sub> アルキル」または「C<sub>0</sub> アルキレン」が使用される場合、それは直接結合を意味するものとする。

#### 【0057】

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

10

#### 【0058】

「アルキニル」または「アルキニレン」は、直鎖または分岐鎖のいずれかの配置の炭化水素鎖で、その鎖に沿った安定した位置にて存在してもよい、1または複数の、好ましくは1ないし3個の炭素 - 炭素の三重結合を有する炭化水素鎖を包含することを意図とする。例えば、「C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル」または「C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル」(またはアルキニレン)は、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub> およびC<sub>6</sub> アルキニル基；エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルおよびヘキシニル等を包含することを意図とする。

20

#### 【0059】

「アルコキシ」または「アルキルオキシ」なる語は、- O - アルキル基をいう。「C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ」または「C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ」(またはアルキルオキシ)はC<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub> およびC<sub>6</sub> アルコキシ基を包含することを意図とする。アルコキシ基の例として、以下に限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロボキシ (例えば、n - プロボキシおよびイソプロボキシ) およびt - ブトキシが挙げられる。同様に、「アルキルチオ」または「チオアルコキシ」は、硫黄架橋を介して結合した上と同義の特定される数の炭素原子を有するアルキル基；例えば、メチル - S - およびエチル - S - を表す。

30

#### 【0060】

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

40

#### 【0061】

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

#### 【0062】

50

「シクロアルキル」なる語は、単環式、二環式または多環式環系を含む、環状アルキル基をいう。「 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル」または「 $C_3 - 7$ シクロアルキル」は $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ および $C_7$ シクロアルキル基を包含することを意図とする。シクロアルキル基の例として、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびノルボルニルが挙げられる。1-メチルシクロプロピルおよび2-メチルシクロプロピルなどの分枝したシクロアルキル基は「シクロアルキル」の定義に含まれる。

#### 【0063】

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

#### 【0064】

本明細書で使用される場合の「二環式炭素環」または「二環式炭素環基」なる語は、2個の縮合環を含有し、炭素原子からなる安定した9または10員の炭素環式環系を意味することを意図とする。2個の縮合環のうち1つの環は第二の環に縮合したベンゾ環であり、第二の環は、飽和、部分不飽和または不飽和の5または6員の炭素環である。二環式炭素環基は任意の炭素原子でそのペンダント基に結合し、安定な構造となってもよい。本明細書に記載の二環式炭素環基は、得られる化合物が安定しているならば、いずれの炭素上で置換されてもよい。二環式炭素環基の例として、以下に限定されないが、ナフチル、1,2-ジヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチルおよびインダニルが挙げられる。

#### 【0065】

「アリール」基は、例えば、フェニル、ナフチルおよびフェナントラニルを含む、単環式または多環式芳香族炭化水素をいう。アリール基は周知であり、例えば、Lewis, R. J., 編、Hawleys Condensed Chemical Dictionary (13th Ed.), J. Wiley & Sons, Inc., New York (1997)に記載されている。「 $C_6$ または $C_{10}$ アリール」または「 $C_6 - 10$ アリール」はフェニルまたはナフチルをいう。特に断りがなければ、「アリール」、「 $C_6$ または $C_{10}$ アリール」または「 $C_6 - 10$ アリール」あるいは「芳香族残基」は、置換されていないか、あるいは1ないし5個の基、好ましくは1ないし3個の基、すなわちOH、 $OCH_3$ 、Cl、F、Br、I、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $N(CH_3)H$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $C(=O)CH_3$ 、 $SCH_3$ 、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CO_2H$ および $CO_2CH_3$ で置換されてもよい。

#### 【0066】

本明細書で使用される場合の「ベンジル」なる語は、水素原子の1つがフェニル基で置き換えられているメチル基をいい、該フェニル基は、1ないし5個の基、好ましくは1な

10

20

30

40

50



いし 3 個の基、すなわち  $\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{H}$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{SCH}_3$ 、 $\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$  および  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  より選択される基で所望により置換されてもよい。

#### 【0067】

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

#### 【0068】

ヘテロ環の例として、以下に限定されないが、アクリジニル、アゼチジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H,6H-1,5,2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、イミダゾロピリジニル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾロピリジニル、イソキサゾリル、イソキサゾロピリジニル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾロピリジニル、オキサゾリジニルペリミジニル、オキシインドリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2-ピロリドニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H-1,2,5-チアジニル、1,2,3-チアジニル、1,2,4-チアジニル、1,2,5-チアジニル、1,3,4-チアジニル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チアゾロピリジニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフエニル、トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,5-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリ

ルおよびキサンテニルが挙げられる。また、例えば上記のヘテロ環を含有する、縮合環およびスピロ化合物も包含される。

【0069】

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

10

【0070】

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

20

【0071】

本明細書で使用される場合の「二環式ヘテロ環」または「二環式ヘテロ環基」は、2 個の縮合環を含有し、炭素原子と、N、O および S からなる群より独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とから構成される安定した 9 または 10 員のヘテロ環式環系を意味することを意図とする。2 個の縮合環のうち、一の環は、5 員のヘテロアリアル環、6 員のヘテロアリアル環またはベンゾ環を含む 5 または 6 員の単環式芳香族環であり、それぞれが第二の環に縮合する。第二の環は、飽和、部分不飽和または不飽和であり、5 員のヘテロ環、6 員のヘテロ環または炭素環を含む（ただし、第二の環が炭素環の場合、第一の環はベンゾ以外の環である）、5 または 6 員の単環式環である。

30

【0072】

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

【0073】

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

40

【0074】

本明細書で使用される場合の「芳香族ヘテロ環基」または「ヘテロアリアル」なる語は、少なくとも 1 つの硫黄、酸素または窒素などのヘテロ原子の環原子を含む、安定した単環式および多環式芳香族炭化水素を意味するものとする。ヘテロアリアル基は、限定されないが、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル

50

、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニル、ベンゾジオキサニルおよびベンゾジオキサンを包含する。ヘテロアリアルは置換されているか、置換されていないかである。窒素原子は置換されているか、置換されていないかである（すなわち、NまたはNRであり、ここでRは、定義されるとすれば、Hまたはもう一つ別の置換基である）。窒素および硫黄のヘテロ原子は所望により酸化されていてもよい（すなわち、N=OおよびS(O)<sub>p</sub>であり、ここでpは0、1または2である）。

【0075】

架橋環はヘテロ環の定義にも含められる。1または複数の原子（すなわち、C、O、NまたはS）が隣接しない2個の炭素または窒素原子を連結する場合に架橋環が生じる。架橋した環の例は、限定されないが、1個の炭素原子、2個の炭素原子、1個の窒素原子、2個の窒素原子、および炭素-窒素基を包含する。架橋が起こればいつでも単環は三環式環に変換される。環を架橋すると、その環に示される置換基もまた、架橋上に存在してもよい。

【0076】

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

【0077】

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

【0078】

本明細書中で言及されるように、「置換」なる語は、少なくとも1つの水素原子が水素以外の基と置き換えられているが、ただし通常の原子価が維持され、置換が安定した化合物をもたらすことを意味する。置換基がケト（すなわち、=O）である場合、その場合にはその原子上の2個の水素が置き換えられている。ケト置換基は芳香族部分には存在しない。環系（例えば、炭素環またはヘテロ環系）がカルボニル基または二重結合で置換されるような場合、カルボニル基または二重結合は環の一部である（すなわち、範囲内にある）ことを意図とする。本明細書で使用されるように、環二重結合は、2個の隣接する環原子の間で形成される二重結合（例えば、C=C、C=NまたはN=N）である。

【0079】

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

【0080】

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

【0081】

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

【0082】

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

#### 【0083】

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

#### 【0084】

本発明の医薬的に許容される塩は、従来の化学的方法により、塩基性または酸性の部分を含む親化合物より合成され得る。一般に、かかる塩は、遊離した酸または塩基の形態のこれらの化合物を、化学量論量の適切な塩基または酸と、水または有機溶媒、あるいはその2種の混合液中で反応させることにより調製することができ；一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリル等の非水性媒体が好ましい。適当な塩の一覧は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990) に記載されており、その開示を引用することにより本明細書に組み入れることとする。

#### 【0085】

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

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

#### 【0086】

カルボキシ基を含む化合物は、体内で加水分解されることで式Iの化合物そのものを生成するプロドラッグとして役立つ、生理学的に加水分解され得るエステルを形成し得る。かかるプロドラッグは、加水分解が、大抵の場合で、主に消化酵素の影響下で生じるため、経口投与されるのが好ましい。非経口投与は、エステルそのものが活性であるか、または加水分解が血中で起こる場合に、使用されてもよい。式Iの化合物の生理学的に加水分解可能なエステルの例として、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルベンジル、4-メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、C<sub>1-6</sub>アルカノイルオキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル（例えば、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチルまたはプロピオニルオキシメチル）、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルオキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル（例えば、メトキシカルボニル-オキシメチルまたはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシル

オキシメチル、フェニルグリシルオキシメチル、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジ  
オキソレン-4-イル)-メチル)、ならびに、例えば、ペニシリンおよびセファロス  
ポリンの分野にて使用される別の周知の生理的に加水分解されるエステルが挙げられる。か  
かるエステルは当該分野で公知の一般的技法により製造され得る。

【0087】

プロドラッグの調製は当該分野で周知であり、例えば、King, F.D.編、Medicinal Chem  
istry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1  
994); Testa, Bら、Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochem  
istry and Enzymology, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth,  
C.G.編、The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, CA (1999  
10

【0088】

本発明は、本発明の化合物に存在する原子のすべての同位体を包含することを意図とす  
る。同位体は原子番号が同じであるが、質量数の異なる原子を包含する。一般的な例とし  
て、限定されないが、水素の同位体は重水素および三重水素を含む。重水素はその原子核  
にて1個のプロトンと1個の中性子とを有し、質量は通常の水素の二倍となる。重水素は  
「 $^2\text{H}$ 」または「D」などの記号で表すことができる。本明細書中で「重水素化」なる語  
は、それだけで、または化合物もしくは基を修飾するために、炭素と結合する1または複  
数の水素原子を重水素原子と置き換えることをいう。炭素の同位体は $^{13}\text{C}$ および $^{14}\text{C}$   
20

【0089】

本発明の同位体標識された化合物は、通常、当業者に公知の一般的技法により、あるい  
は通常であれば使用される非標識の試薬の代わりに適切に同位体標識された試薬を用いて  
、本明細書に記載の方法に類似する方法により調製され得る。かかる化合物は、種々の使  
用の可能性、例えば、潜在的な医薬化合物と標的タンパク質または受容体との結合能を測  
定する標体および試薬として、あるいは本発明の化合物のインビボまたはインビトロでの  
生物学的受容体への結合を画像化するのに、使用され得る。

【0090】

「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物から有用な純度にまで単離し、  
効果的な治療薬に処方しても残存するほどに十分に強固である化合物を示すことを意図と  
30

【0091】

「溶媒和」なる語は、本発明の化合物と、有機または無機溶媒のいずれかの、1または  
複数の溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合は水素結合を包含する。ある  
場合には、溶媒和物は、例えば、1または複数の溶媒分子が結晶固体の結晶格子に組み込  
まれた場合に、単離可能となる。溶媒和物中の溶媒分子は、規則的配置および/または非  
規則的配置にて存在し得る。溶媒和物は化学量論量または非化学量論量の溶媒分子を含み  
うる。「溶媒和物」は液相および分離可能な溶媒和物の両方を包含する。溶媒和物の例は  
、以下に限定されないが、水和物、エタノレート、メタノレート、およびイソプロパノレ  
40

【0092】

本明細書で使用される略語は以下のように定義される: 「1x」は1回と、「2x」は  
2回と、「3x」は3回と、「 $^{\circ}\text{C}$ 」は摂氏温度と、「eq」は当量と、「g」はグラムと  
、「mg」はミリグラムと、「L」はリットルと、「mL」はミリリットルと、「 $\mu\text{L}$ 」  
はマイクロリットルと、「N」は規定度と、「M」はモルと、「ミリモル」はミリモルと  
、「min」は分と、「h」は時間と、「rt」は室温と、「RT」は保持時間と、「 $\text{atm}$ 」  
は大気圧と、「psi」はポンド毎平方インチと、「conc.」は濃縮と、「sat」または  
「saturated」は飽和と、「MW」は分子量と、「mp」は融点  
と、「ee」はエナンチオマー過剰率、「MS」または「Mass Spec」は質量分  
50

析と、「ESI」はエレクトロスプレーイオン化質量分析、「HR」は高分解能と、「HRMS」は高分解能質量分析と、「LCMS」は液体クロマトグラフィー質量分析と、「HPLC」は高速液体クロマトグラフィーと、「RP HPLC」は逆相HPLCと、「TLC」または「tlc」は薄層クロマトグラフィーと、「NMR」は核磁気共鳴分光法と、「noe」は核オーバーハウザー効果分光法と、「<sup>1</sup>H」はプロトンと、「<sup>13</sup>C」はデルタと、「s」は一重項と、「d」は二重項と、「t」は三重項と、「q」は四重項と、「m」は多重項と、「br」はブロードなと、「Hz」はヘルツと定義され、「<sup>+</sup>」、「<sup>-</sup>」、「R」、「S」、「E」および「Z」は当業者に周知の立体化学記号である。

【0093】

【表 1 - 1】

Me	メチル	
Et	エチル	
Pr	プロピル	
i-Pr	イソプロピル	
Bu	ブチル	
i-Bu	イソブチル	
t-Bu	tert-ブチル	
Ph	フェニル	
Bn	ベンジル	10
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル	
AcOHまたはHOAc	酢酸	
AlCl <sub>3</sub>	塩化アルミニウム	
AIBN	アゾビスイソブチロニトリル	
BBr <sub>3</sub>	三臭化ホウ素	
BCl <sub>3</sub>	三塩化ホウ素	
BEMP	2-tert-ブチルイミノ-2-ジメチルアミノ-1,3-ジメチル ペルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン	
BOP試薬	ベンゾトリアゾ-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ) ホスホニウム・ヘキサフルオロホスファート	20
バージェス試薬	1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニル-メタ ンイミダート	
CBz	カルボベンジルオキシ	
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	ジクロロメタン	
CH <sub>3</sub> CNまたはACN	アセトニトリル	
CDCl <sub>3</sub>	重水素-クロロホルム	
CHCl <sub>3</sub>	クロロホルム	
mCPBAまたはm-CPBA	メタ-クロロ過安息香酸	
CS <sub>2</sub> CO <sub>2</sub>	炭酸セシウム	
Cu(OAc) <sub>2</sub>	酢酸銅(II)	30
CyzNMe	N-シクロヘキシル-N-メチルシクロヘキサミン	
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン	
DCE	1,2-ジクロロエタン	
DCM	ジクロロメタン	
DEA	ジエチルアミン	
デス・マーチン	1,1,1-トリス(アセチルオキシ)-1,1-ジヒドロ-1,2-ベン ズヨードキソール-3-(1H)-オン	
DICまたはDIPCDI	ジイソプロピルカルボジイミド	
DIEA、DIPEAまたは ヒューニッヒ塩基	ジイソプロピルエチルアミン	
DMAF	4-ジメチルアミノピリジン	40
DME	1,2-ジメトキシエタン	
DMF	ジメチルホルムアミド	

## 【表 1 - 2】

DMSO	ジメチルスルホキシド	
cDNA	相補的DNA	
Dppp	(R)-(+)-1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン	
DuPhos	(+)-1,2-ビス((2S,5S)-2,5-ジエチルホスホラノ)ベンゼン	
EDC	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド	
EDCI	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド・塩酸塩	10
EDTA	エチレンジアミン・四酢酸	
(S,S)-EtDuPhosRh(I)	(+)-1,2-ビス((2S,5S)-2,5-ジエチルホスホラノ)ベンゼン(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)・トリフルオロメタンスルホン酸塩	
Et <sub>3</sub> NまたはTEA	トリエチルアミン	
EtOAc	酢酸エチル	
Et <sub>2</sub> O	ジエチルエーテル	
EtOH	エタノール	
GMF	ガラスマイクロファイバーフィルター	
グラブス (II)	(1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン)ジクロロ(フェニルメチレン)(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム	20
HCl	塩酸	
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロリン酸塩	
HEPES	4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラキシン-1-エタンスルホン酸	
Hex	ヘキサン	
HOBtまたはHOBT	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸	
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	炭酸カリウム	30
KOAc	酢酸カリウム	
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	リン酸カリウム	
LAH	水素化アルミニウムリチウム	
LG	脱離基	
LiOH	水酸化リチウム	
MeOH	メタノール	
MgSO <sub>4</sub>	硫酸マグネシウム	
MsOHまたはMSA	メチルスルホン酸	
NaCl	塩化ナトリウム	
NaH	水素化ナトリウム	40
NaHCO <sub>3</sub>	炭酸水素ナトリウム	
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	炭酸ナトリウム	



## 【表 1 - 3】

NaOH	水酸化ナトリウム	
Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	亜硫酸ナトリウム	
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸ナトリウム	
NBS	N-ブロモスクシンイミド	
NCS	N-クロロスクシンイミド	
NH <sub>3</sub>	アンモニア	
NH <sub>4</sub> Cl	塩化アンモニウム	
NH <sub>4</sub> OH	水酸化アンモニウム	
OTf	トリフラートまたはトリフルオロメタンスルホン酸塩	10
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)	
Pd(OAc) <sub>2</sub>	酢酸パラジウム(II)	
Pd/C	炭素上パラジウム	
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム(II)	
Ph <sub>3</sub> PCl <sub>2</sub>	トリフェニルホスフィンジクロリド	
PG	保護基	
POCl <sub>3</sub>	オキシ塩化リン	
i-PrOHまたはIPA	イソプロパノール	
PS	ポリスチレン	
SEM-Cl	2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド	20
SiO <sub>2</sub>	酸化ケイ素	
SnCl <sub>2</sub>	塩化スズ(II)	
TBAI	ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム	
TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TMSCHN <sub>2</sub>	トリメチルシリルジアゾメタン	
T3P (登録商標)	無水プロパンホスホン酸	
TRIS	トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン	

## 【0094】

30

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

## 【0095】

## IV. 生物学

## インビトロアッセイ

本発明の化合物のROCK阻害剤としての有効性は、20 mM HEPES (pH 7.5)、20 mM MgCl<sub>2</sub>、0.015% Brij-35、4 mM DTT、5 μM ATPおよび1.5 μMペプチド基質(FITC-AHA-AKRRRLSSSLRA-OH)を含有する30 μLのアッセイで測定され得る。DMSOの最終濃度が<2%であるように化合物をDMSOに溶かし、変異型Rhoキナーゼを用いて反応を開始させた。インキュベートさせた後、EDTAを添加することで反応を停止させ、LABCHIP (登録商標) 3000リーダー(Caliper Life Sciences)を用いてリン酸化ペプチドと非リン酸化ペプチドを分離した。対照は化合物を含有しないアッセイで構成され、バックグラウンドは酵素および基質を含有するアッセイで構成されるが、キナーゼ活性を阻害するのに反応の最初からEDTAを含めた。化合物を用量-応答形式で試験し、各濃度の化合物でキナーゼ活性の阻害を算定した。阻害データを曲線適合プログラムを用いて当てはめ、そのIC<sub>50</sub>；すなわち、キナーゼ活性の50%を阻害するのに必要とされる化合物の濃度を測定した。

40

## 【0096】

代表的な実施例の化合物を上記したROCKアッセイで試験し、ROCK阻害活性のあることが判明した。≤50 μM (50000 nM)の一連のROCK阻害活性(IC<sub>50</sub>)

50

）が観察された。下記の表 A は、次の実施例の化合物について測定された ROCK IC<sub>50</sub> 値を列挙する。

【 0 0 9 7 】

【 表 2 - 1 】

表A

実施例番号	ROCK2 IC <sub>50</sub> (nM)
1	7 8 9
2	3 5 5
3	1 3 4 0
4	3 1.8
5	3 2.2
6	5 1 1
7	1 4 3 0
8	8 5.8
9	6 7 3
1 0	1 1 4
1 1	1 6 3 0
1 2	1 2.6
1 3	8 0 0
1 4	1 8 3
1 5	3 1.0
1 6	3.5 7
1 7	1 2 8 0
1 8	2.7 9
1 9	4 1.4
2 0	1 4.7
2 1	2.7 4
2 2	1 2 5
2 3	2 1 5
2 4	1 1 0 0
2 5	3 3 1

10

20

30

40

【表 2 - 2】

実施例番号	ROCK2 IC <sub>50</sub> (nM)
26	50.5
27	61.4
28	15.8
29	68.3
30	75.3
31	11.6
32	5.83
33	15.1
34	4.49
35	4.89
36	1.53
37	75.1
38	2.13
39	4.52
40	72.5
41	5.53
42	4.59
43	54.4
44	49.7
45	8.29
46	18.2
47	7.29
48	5.32
49	43.4
50	5.10

10

20

30

40

【表 2 - 3】

実施例番号	ROCK2 IC <sub>50</sub> (nM)
5 1	2.7 1
5 2	6.6 8
5 3	1 0 2
5 4	5.0 9
5 5	2.5 0
5 6	7.1 7
5 7	4 3.4
5 8	5.3 2
5 9	1.8 0
6 0	4.0 8
6 1	1 0 2
6 2	3 1 6
6 3	5.2 5
6 4	2 0 4
6 5	9 1.4
6 6	4.3 5
6 7	2 9 3
6 8	6 0.2
6 9	3.5 9
7 0	1.2 8
7 1	5 4.9
7 2	1 6 0 0
7 3	1 5 3 0
7 4	9 0 1
7 5	1 5 7 0

10

20

30

40

【表 2 - 4】

実施例番号	ROCK2 IC <sub>50</sub> (nM)
76	320
77	887
78	4.70
79	24.3
80	5.40
81	158
82	56.8
83	153
84	24.1
86	5.42
87	461
88	10.6
89	784
90	86.0
91	55.0
92	8.03
93	4.52
94	73.3
95	44.1
95	28.4
96	667
97	721
98	723
99	614
100	228

10

20

30

40

【表 2 - 5】

実施例番号	ROCK2 IC <sub>50</sub> (nM)
101	65.1
102	411
103	62.0
104	1390
105	278
106	0.87
107	1.65
108	7.65
109	902
110	463
111	504
112	15.2

10

20

## 【0098】

## V. 医薬組成物、製剤および合剤

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

30

## 【0099】

「医薬組成物」なる語は、本発明の化合物を少なくとも1つのさらなる医薬的に許容される担体と組み合わせる含む組成物を意味する。「医薬的に許容される担体」は、投与経路および投与剤形の性質に依存する、動物、特に哺乳類への生理活性薬剤の送達分野で一般的に許容される媒体、例えば、アジュバント、希釈剤などの賦形剤もしくはベヒクル、保存料、増量剤、流動性制御剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味料、香料、芳香剤、抗菌剤、抗真菌剤、滑沢剤および分散剤をいう。医薬的に許容される担体は、当業者に周知の数多くの因子に従い製剤化される。これらは、限定されないが、製剤化される活性薬剤の種類および性質；薬剤を含む組成物が投与される対象；該組成物の意図される投与経路；目標の治療指標を包含する。医薬的に許容される担体は水性および非水性の液体媒体、ならびに様々な固形および半固形の投与剤形を含む。かかる担体は活性成分に加えて数多くの異なる成分および添加剤を含み得、かかるさらなる成分は、当業者に周知の様々な理由、例えば、活性薬剤の安定化、結合剤などの理由で該製剤に含まれる。適切な医薬的に許容される担体およびそれらの選択に関する因子に関する記載は、容易に入手できる様々な情報源、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (1990)に見られる。

40

## 【0100】

本発明の化合物の用量レジメンは、当然のことながら、特定の薬剤の薬物動態学的性質ならびにその投与方法および投与経路；レシピエントの種、年齢、性別、健康状態、医学

50

的状态、および体重；症状の性質および度合い；現在行われている治療の種類；治療頻度；投与経路、患者の腎機能および肝機能、ならびに所望の効果といった既知の因子に依存して異なる。医師または獣医師は疾患を予防、対抗、またはその進行を停止させるために必要な薬剤の有効量を決定、処方することができる。

#### 【0101】

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

10

#### 【0102】

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

#### 【0103】

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

20

#### 【0104】

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

#### 【0105】

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

30

40

#### 【0106】

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

#### 【0107】

本発明の化合物はまた、標的指向化が可能な薬剤担体としての可溶性ポリマーとカップリングさせてもよい。かかるポリマーとして、ポリビニルピロリドン、ピラン共重合体、

50

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

【0108】

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

10

【0109】

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

【0110】

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

20

【0111】

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

【0112】

30

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

【0113】

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

40

【0114】

本発明の化合物はまた、製造品も包含する。本明細書中で用いられるように、製造品は、限定されないが、キットおよびパッケージを含むと意図される。本発明の製造品は、(a) 第1の容器；(b) 第1の容器内にある医薬組成物（ここで、該組成物は、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩の形態を含む第1の治療薬を含む）；および(c)

50



）該医薬組成物が心血管性および／または炎症性障害（上記と同意義）の治療に用いることができる旨を記載したパッケージ挿入物を含む。もう一つ別の実施態様において、該パッケージ挿入物には、該医薬組成物が第２の治療薬と組み合わせて（上記と同意義）、心血管性および／または炎症性障害の治療に使用され得る旨が記載される。該製造品はさらに、（ｄ）第２の容器（ここで、構成要素（ａ）および（ｂ）を第２の容器に入れ、構成要素（ｃ）を第２の容器の内または外に配置する）を含んでいてもよい。第１および第２の容器内に入れるとは、各容器が該構成要素をその領域内に保持することを意味する。

#### 【０１１５】

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

10

#### 【０１１６】

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

20

#### 【０１１７】

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

30

#### 【０１１８】

本発明の別の特徴は、本発明を説明する目的で提供され、限定を意図するものはない以下の例示的な実施態様の記載により明らかとなる。以下の実施例は、本明細書中で開示される方法を用いて製造、単離、および特徴付けられた。

#### 【０１１９】

ⅤⅠ．スキームを用いる一般的合成

40

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

#### 【０１２０】

一般的スキームに記載の方法により調製される本発明の化合物の例を、後記する中間体および実施例のセクションに示す。ホモキラルな例の化合物の調製は当業者に公知の技法により実施されてもよい。例えば、ホモキラル化合物はラセミ生成物をキラル相プレバ

50

ティブHPLCで分離することで調製されてもよい。あるいはまた、実施例の化合物はエナンチオマーに富む生成物を得るための既知の方法により調製されてもよい。これらは、以下に限定されないが、キラル補助官能基を、変形物質のジアステレオ選択性を調整するのに供するラセミ中間体に組み入れ、キラル補助基を切断してエナンチオに富む生成物を得ることを包含する。

#### 【0121】

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

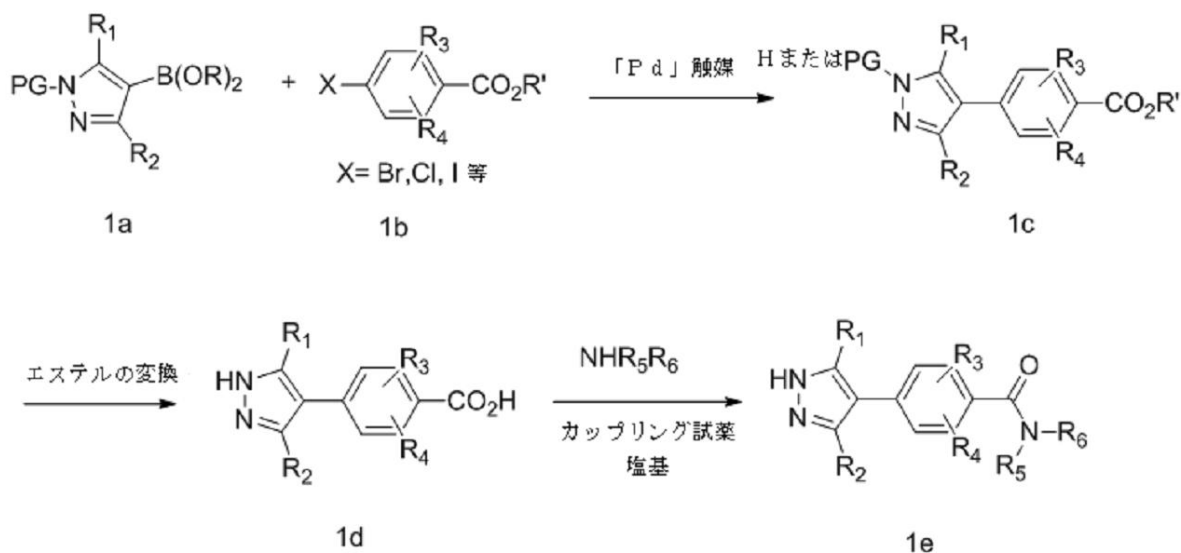
#### 【0122】

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

#### 【0123】

#### 【化16】

スキーム1



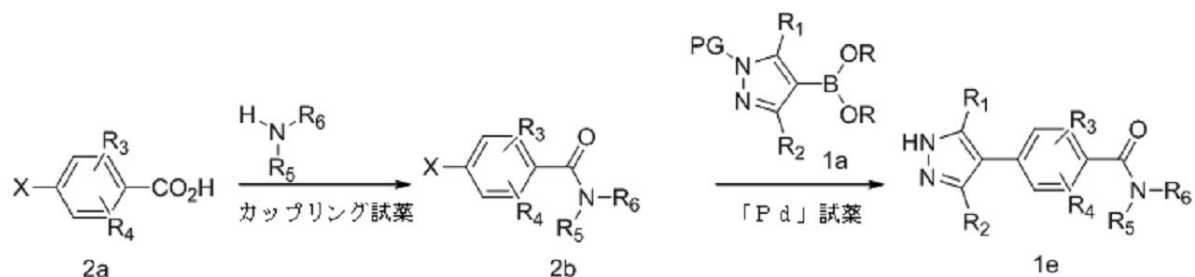
#### 【0124】

スキーム1は共通となる中間体1dからの一般的な化合物1eの合成を示す。ピラゾールボロン酸またはボロン酸エステル1aと、ハロゲン化アリールまたは他のスズキカップリング反応パートナー1bとの間で、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>などの塩基、およびPdCl<sub>2</sub>(dppf)などのPd触媒の存在下でスズキ-ミヤウラカップリング反応に供し、中間体1cを得る。エステル1cを、LiOHなどの塩基性条件下(R' = Me、Et等)、TFAなどの酸性条件下(R' = tert-Bu)または水素化条件下(R' = Bn)で酸中間体1dに変換する。中間体1dを、HATUまたはEDCなどのカップリング試薬、およびDIEAなどの塩基の存在下、適切なアミンとカップリングさせることによりアミド形成に供し、標的化合物の1eを得る。

【 0 1 2 5 】

【 化 1 7 】

スキーム 2



10

【 0 1 2 6 】

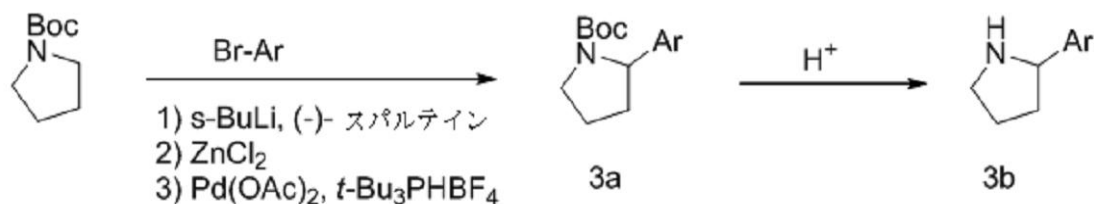
別法として、一般的な構造式の 1 e の化合物は、スキーム 2 に示されるように、調製され得る。置換されたアリールカルボン酸 2 a をアミンとの間で、H A T U または E D C をカップリング試薬として、D I E A または T E A などの塩基と共に用いるなどのアミド形成条件下でアミドカップリング反応に供し、2 b を得る。ハロゲン化アリール 2 b とピラゾールボロン酸誘導体 1 a との間で、 $K_3PO_4$  などの塩基および  $PdCl_2(dppf)$  などの触媒の存在下でスズキ・ミヤウラカップリング反応に供し、標的化合物の 1 e を得る。

20

【 0 1 2 7 】

【 化 1 8 】

スキーム 3



30

【 0 1 2 8 】

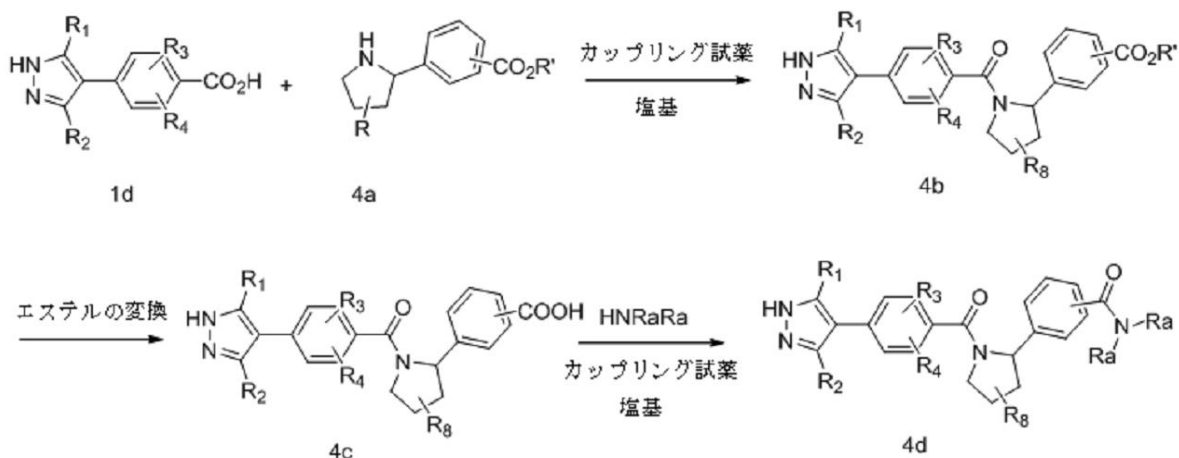
一般的な構造式の 2-アリールピロリジン誘導体 3 b は、スキーム 3 に従って、文献 (JACS, 128: 3538 (2006)) に記載される操作と同様の操作を用いて調製され得る。N-Boc ピロリジンを、(-)-スパルテインの存在下で  $s-BuLi$  と反応させ、つづいて  $ZnCl_2$  を添加し、次に  $Pd(OAc)_2$  などのパラジウム触媒の触媒作用で、 $t-Bu_3PHBF_4$  などのホスフィンリガンドを用いて臭化アリールとカップリングさせると、2-アリールピロリジン誘導体 3 a が得られる。Boc 保護基を TFA などの酸を用いて除去し、アミン 3 b を得る。

【 0 1 2 9 】

40

## 【化 1 9】

## スキーム 4



10

## 【 0 1 3 0 】

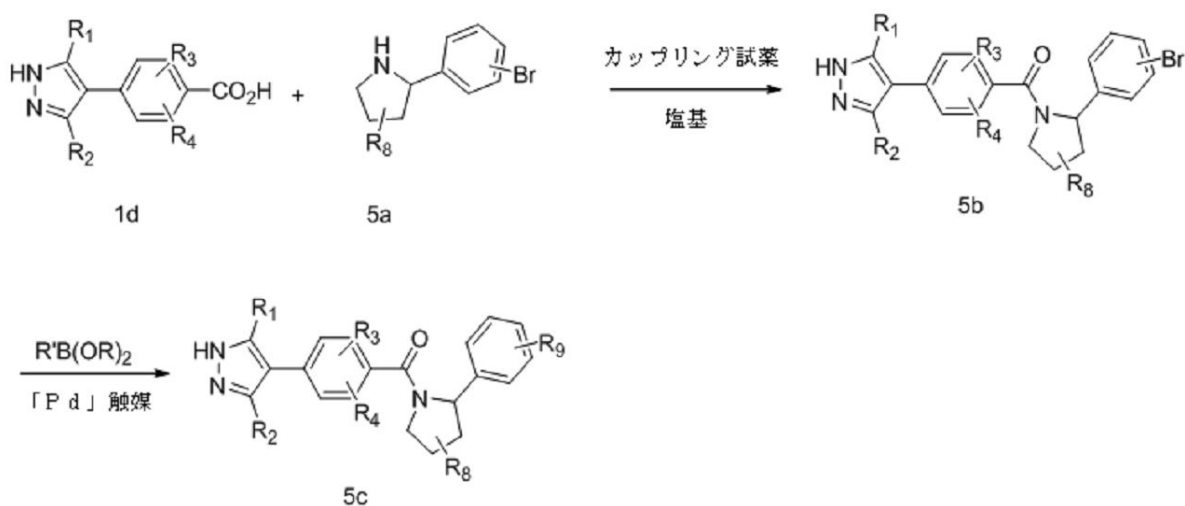
一般的な構造式 4 d の化合物はスキーム 4 に従って調製され得る。1 d を 4 a とのアミドカップリングに付し、アミド 4 b を得る。4 b のエステルを、塩基または酸加水分解に付して変換し、4 c の酸を得る。中間体 4 c を、H A T U または E D C などのカップリング試薬、および D I E A などの塩基の存在下で、適切なアミンとカップリングさせることにより標的化合物の 4 d を得る。

20

## 【 0 1 3 1 】

## 【化 2 0】

## スキーム 5



30

40

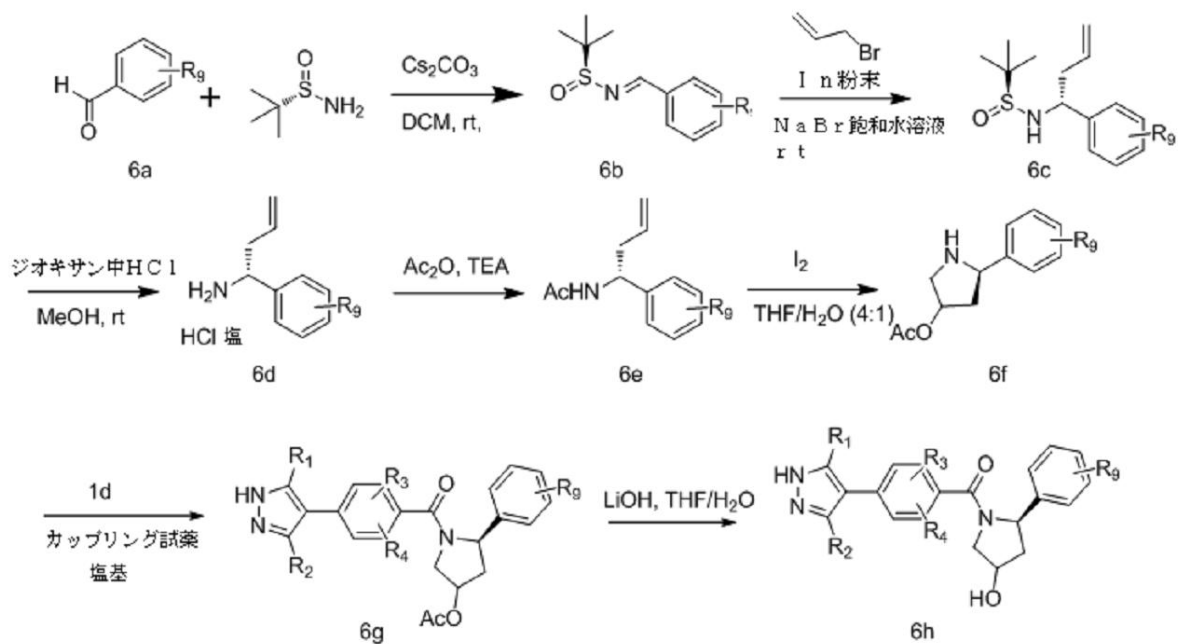
## 【 0 1 3 2 】

一般的な構造式 5 c の化合物はスキーム 5 に従って調製され得る。1 d を 5 a とのアミドカップリングに付し、アミド 5 b を得る。5 b をボロン酸誘導体と  $\text{K}_3\text{PO}_4$  などの塩基および  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  などの触媒の存在下でスズキ - ミヤウラカップリング反応に供し、標的化合物である 5 c を得る。

## 【 0 1 3 3 】

## 【化 2 1】

スキーム 6



## 【 0 1 3 4 】

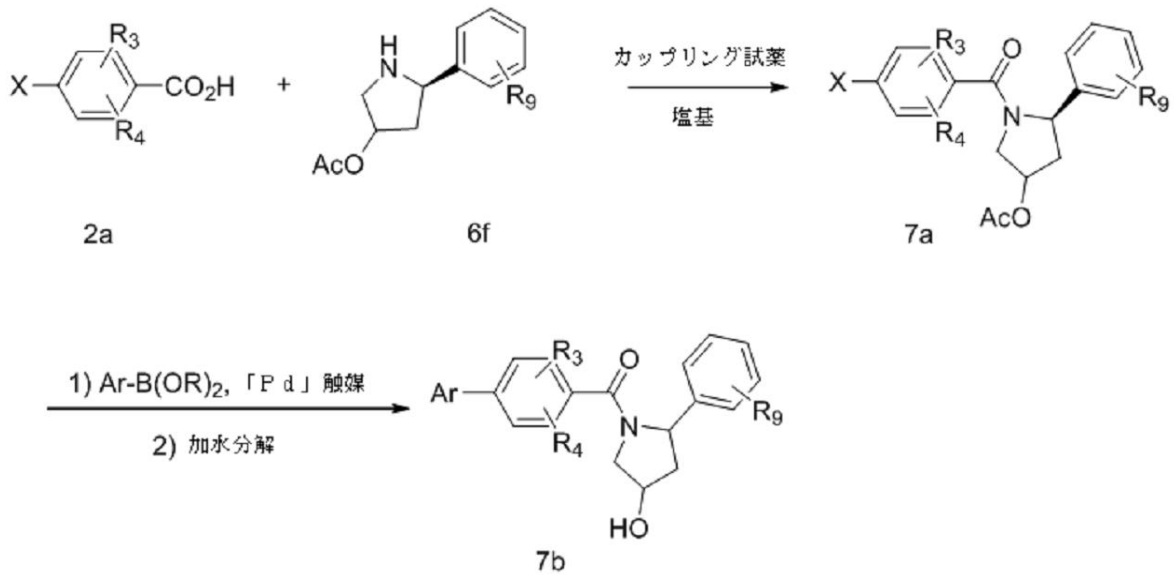
一般的な構造式 6 h の化合物はスキーム 6 に従って調製され得る。アルデヒド 6 a を *tert*-ブチルスルフィンアミドと縮合させてスルフィンアミドの中間体 6 b を得る。臭化アリルおよびヨウ素粉末と反応させると、6 b はアリルスルフィンアミン 6 c に変換される。6 c をジオキサン中 HCl などの酸と反応させることによりスルフィニル基は除去され、アミン 6 d が得られる。6 d を無水酢酸でアセチル化に付し、アリルアセトアミド 6 e を得る。6 e をヨウ素と THF / H<sub>2</sub>O 中で反応させ、塩基性の水性後処理に付してアセトキシピロリジン 6 f の中間体 6 f を得る。6 f を 1 d とのアミドカップリングに付し、アミド 6 g を得る。アセタート 6 g を水性塩基性条件下で加水分解に供し、標的化合物 6 h を得る。

## 【 0 1 3 5 】

30

## 【化 2 2】

スキーム 7



10

## 【0136】

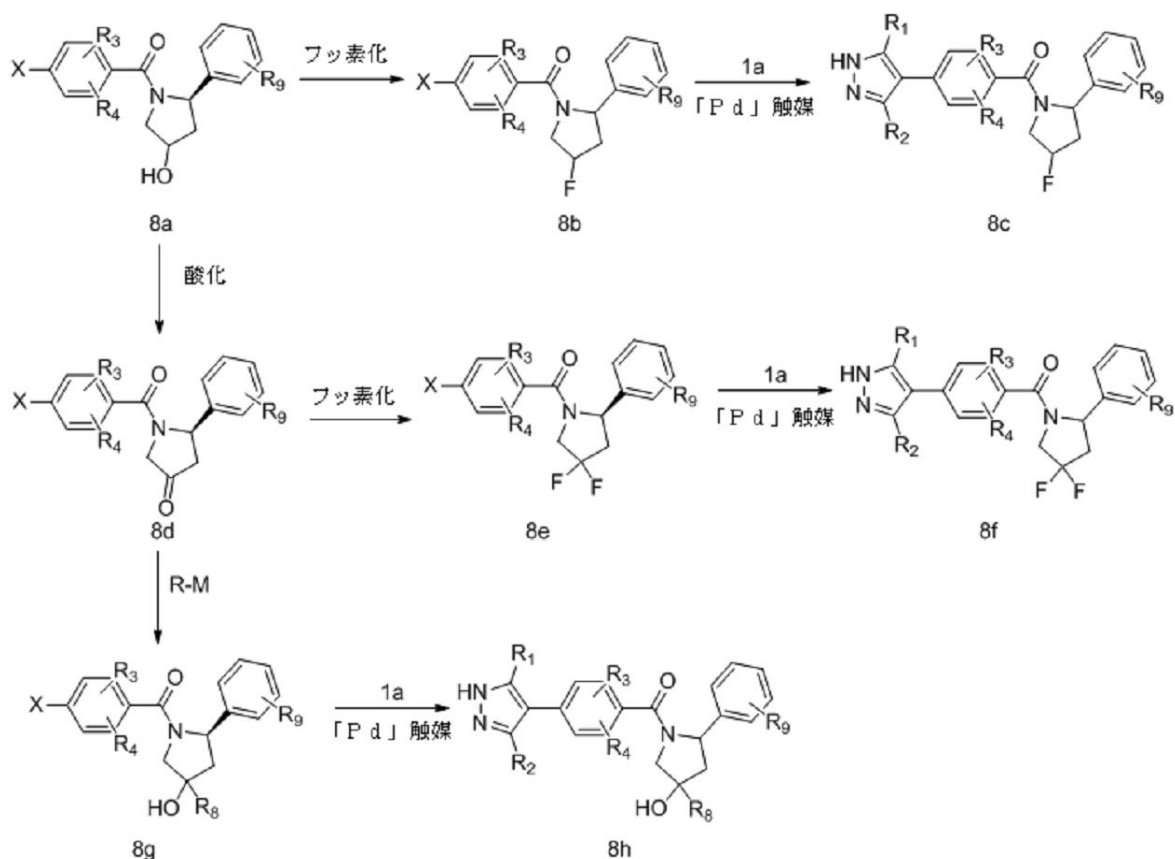
20

一般的な構造式 7b の化合物はスキーム 7 に従って調製され得る。2a を 6f との間でアミドカップリングに供し、アミド 7a を得る。7a をボロン酸誘導体と、 $\text{K}_3\text{PO}_4$  などの塩基、および  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  などの触媒の存在下でスズキ・ミヤウラカップリング反応に供し、つづいてそのアセタートを水性塩基性加水分解に付し、7b を得る。

## 【0137】

## 【化 2 3】

スキーム 8



10

20

## 【 0 1 3 8 】

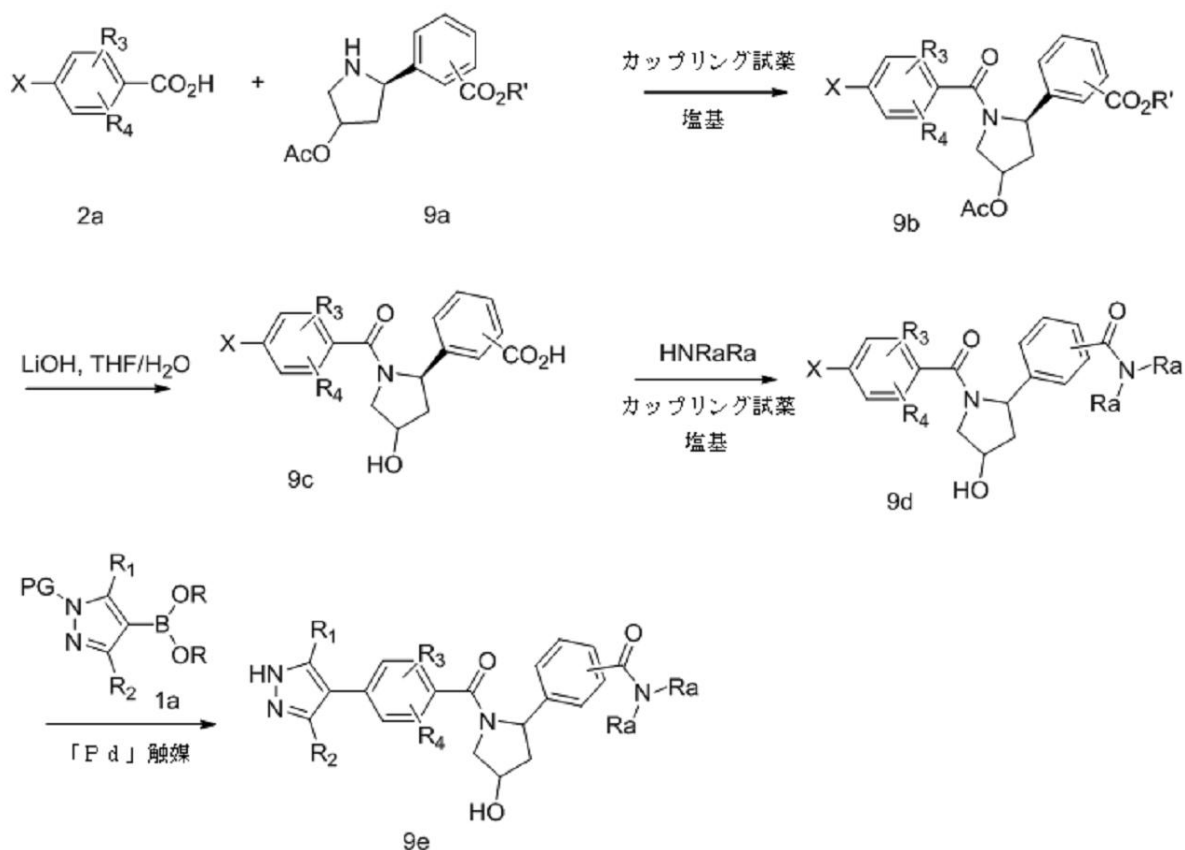
一般的な構造式 8 c、8 f および 8 h の化合物はスキーム 8 従って調製され得る。7 a の加水分解によって調製される中間体 8 a を、D A S T などのフッ素化試薬で処理すると、フルオリド 8 b が得られる。8 b を、 $K_3PO_4$  などの塩基、および  $PdCl_2(dppf)$ 、または  $XPhos-G2$  パラジウムプレ触媒などの触媒の存在下で、ボロン酸誘導体 1 a との間でスズキ - ミヤウラカップリング反応に供し、8 c を得る。8 a がスワーンまたはデス・マーチンなどの酸化条件下で処理されると、ケトン 8 d が得られる。ケトン 8 d を、その後で D A S T などのフッ素化試薬と反応させ、ジフルオリド 8 e を得、それをその後でスズキ - ミヤウラカップリング反応を用いて 8 f に変換する。8 d をグリニヤール試薬またはアルキル / アリールリチウム試薬などのアルキルまたはアリール金属試薬で処理すると、アルコール 8 g が得られる。スズキ - ミヤウラカップリング反応に供した後、8 h が得られる。

30

## 【 0 1 3 9 】

## 【化 2 4】

## スキーム 9



## 【0140】

一般的な構造式 9 e の化合物はスキーム 9 に従って調製され得る。2 a を 9 a との間でアミドカップリングに供し、アミド 9 b を得る。LiOH などの塩基で処理すると、酸 9 c が得られる。9 c を適切なアミンとのアミド形成に付し、9 d を得る。最後にスズキ・ミヤウラカップリング反応に供し、9 e を得る。

## 【0141】

中間体および最終生成物の精製を順相または逆相クロマトグラフィーを通して行った。順相クロマトグラフィーは、特記されない限り、予め充填した  $\text{SiO}_2$  カートリッジを用い、ヘキサンと EtOAc、または DCM と MeOH のいずれかの勾配で溶出して行った。逆相プレパラティブ HPLC は、C18 カラムを用い、溶媒 A (90%  $\text{H}_2\text{O}$ 、10% MeOH、0.1% TFA) と溶媒 B (10%  $\text{H}_2\text{O}$ 、90% MeOH、0.1% TFA、UV 220 nm) の勾配で、溶媒 A (90%  $\text{H}_2\text{O}$ 、10% ACN、0.1% TFA) と溶媒 B (10%  $\text{H}_2\text{O}$ 、90% ACN、0.1% TFA、UV 220 nm) の勾配で、または溶媒 A (98%  $\text{H}_2\text{O}$ 、2% ACN、0.05% TFA) と溶媒 B (98% ACN、2%  $\text{H}_2\text{O}$ 、0.05% TFA、UV 220 nm) の勾配で溶出するか、(または) サンファイア・プレプ (SunFire Prep) C18 OBD  $5\mu\text{m}$   $30 \times 100\text{mm}$ 、25 分にわたる 0 - 100% B の勾配 (A =  $\text{H}_2\text{O}$  / ACN / TFA 90 : 10 : 0.1 ; B = ACN /  $\text{H}_2\text{O}$  / TFA 90 : 10 : 0.1) で溶出するか (または) ウォーターズ・エクスブリッジ (Waters XBridge) C18  $19 \times 200\text{mm}$ 、 $5\mu\text{m}$  粒子 ; ガードカラム : ウォーター・エクスブリッジ C18  $19 \times 10\text{mm}$ 、 $5\mu\text{m}$  粒子 ; 溶媒 A : 水 + 20 mM 酢酸アンモニウム ; 溶媒 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 20 mM 酢酸アンモニウム ; 勾配 : 25 - 65% B (20 分間に及ぶ) に供し、次に 100% B で 5 分間保持する ; 流速 : 20 mL / 分で溶出するか、溶媒 A (5 : 95 アセトニトリル : 水 + 0.1% ギ酸) と溶媒 B (95 : 5 アセトニトリル : 水 + 0.1% ギ酸) の勾配で溶出す



る。

【0142】

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

【0143】

方法 A：サンファイア C18 カラム (3.5 μm C18、3.0 × 150 mm)；勾配溶出 (1.0 mL / 分) を 10 - 100 % 溶媒 B (10 分間に及ぶ) で、次に 100 % 溶媒 B (5 分間保持) を用いた。溶媒 A は 95 % 水、5 % アセトニトリル、0.05 % TFA であり、溶媒 B は 5 % 水、95 % アセトニトリル、0.05 % TFA、UV 254 nm である。

【0144】

方法 B：エクスブリッジ・フェニル (XBridge Phenyl) カラム (3.5 μm C18、3.0 × 150 mm)；勾配溶出 (1.0 mL / 分) を 10 - 100 % 溶媒 B (10 分間に及ぶ) で、次に 100 % 溶媒 B (5 分間保持) を用いた。溶媒 A は 95 % 水、5 % アセトニトリル、0.05 % TFA であり、溶媒 B は 5 % 水、95 % アセトニトリル、0.05 % TFA、UV 254 nm である。

【0145】

方法 C：ウォーターズ (Waters) BEH C18、2.1 × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；温度：40；勾配：0 % B で 0.5 分間保持し、0 - 100 % B (4 分間に及ぶ) で、次に 100 % B で 0.5 分間保持する；流速：1 mL / 分である。

【0146】

方法 D：ウォーターズ BEH C18、2.1 × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 メタノール：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；温度：40；勾配：0 % B で 0.5 分間保持し、0 - 100 % B (4 分間に及ぶ) で、次に 100 % B で 0.5 分間保持する；流速：0.5 mL / 分である。

【0147】

方法 E：ウォーターズ BEH C18、2.1 × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 0.05 % TFA；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 0.05 % TFA；温度：50；勾配：0 - 100 % B (3 分間に及ぶ)；流速：1.11 mL / 分である。

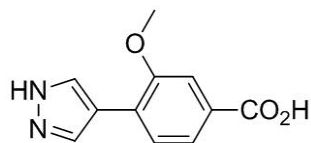
【0148】

方法 F：ウォーターズ BEH C18、2.1 × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；温度：50；勾配：0 - 100 % B (3 分間に及ぶ)；流速：1.11 mL / 分である。

【0149】

中間体 1：3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

【化 25】



【0150】

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

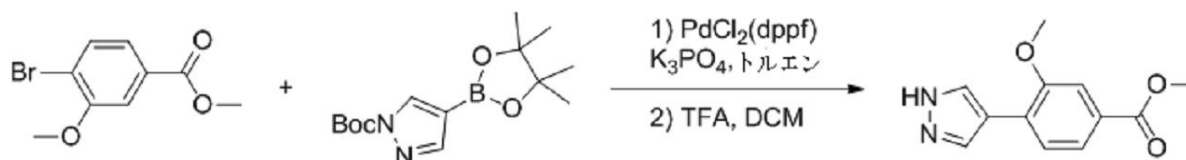
10

20

30

40

## 【化 2 6】



## 【0151】

メチル 4-ブromo-3-メトキシベンゾアート (1.32 g、5.39 ミリモル) のジオキササン (30 mL) および水 (5 mL) 中溶液に、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート (1.901 g、6.46 ミリモル)、リン酸カリウム (2.86 g、13.47 ミリモル) および PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.197 g、0.269 ミリモル) を室温で添加した。反応物を反応物をアルゴン下の 100 で 3 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、H<sub>2</sub>O で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣を DCM (10 mL) に溶かし、TFA (5 mL) を添加した。反応物を室温で 1.5 時間攪拌した。溶媒を除去した。残渣を EtOAc に溶かし、それを NaHCO<sub>3</sub> およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物を順相クロマトグラフィーに付して精製した。所望の生成物を白色の固体として単離した (0.86 g、69%)。LCMS (ESI) m/z: 233.0 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.13 (s, 2H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H)

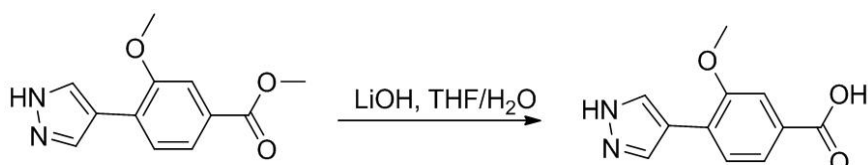
10

20

## 【0152】

中間体 1

## 【化 2 7】



## 【0153】

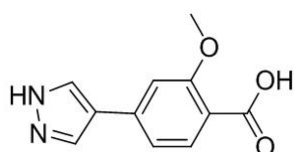
中間体 1A (860 mg、3.70 ミリモル) の THF (10 mL) および水 (5 mL) 中溶液に、LiOH (133 mg、5.55 ミリモル) を室温で添加した。反応物をアルゴン下の室温で 5 時間攪拌した。該反応物を 1N HCl 溶液で中和した。溶媒を除去し、中間体 1 の粗生成物の淡色の固体 (810 mg、100%) を得、それをさらに精製することなく用いた。LCMS (ESI) m/z: 219.0 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.91 (br.s, 2H), 7.54 (br.s, 1H), 7.43 (br.s, 2H), 3.84 (s, 3H)

30

## 【0154】

中間体 2: 2-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

## 【化 2 8】



40

## 【0155】

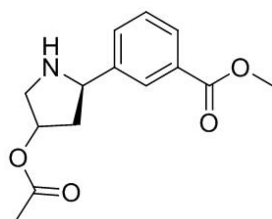
中間体 2 は、中間体 1 と同様の反応経路に従い、工程 1A にてメチル 4-ブromo-2-メトキシベンゾアートを用いることのより合成された。LCMS (ESI) m/z: 219.1 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0156】

中間体 3: メチル 3-((2R)-4-アセトキシピロリジン-2-イル)ベンゾアート

50

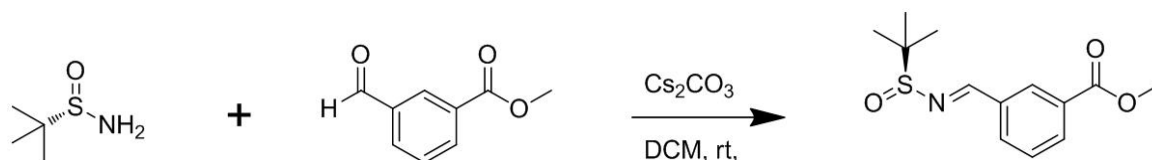
## 【化 29】



## 【0157】

中間体 3A : (S)-メチル 3-((tert-ブチルスルフィニル)イミノ)メチル)ベンゾアート

## 【化 30】



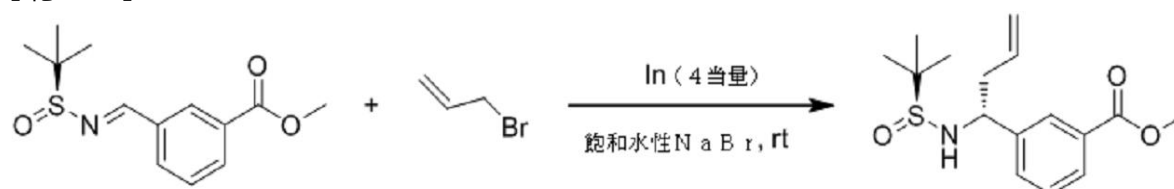
## 【0158】

(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(1.36 g、11.22ミリモル)および  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (5.48 g、16.83ミリモル)のDCM(30 mL)中攪拌懸濁液に、メチル 3-ホルミルベンゾアート(2.026 g、12.34ミリモル)の溶液を滴下して加えた。次に該溶液を室温で一夜攪拌した。反応物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過した。溶媒を除去した。粗生成物を順相クロマトグラフィーに付して精製し、中間体 3A を無色の油(2.82 g、94%)として得た。LC-MS(ESI)  $m/z$ : 268.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 8.59(s, 1H)、8.45(t,  $J=1.5$  Hz, 1H)、8.13(dt,  $J=7.8$ 、1.4 Hz, 1H)、8.00(dt,  $J=7.7$ 、1.4 Hz, 1H)、7.52(t,  $J=7.8$  Hz, 1H)、3.91(s, 3H)、1.23(s, 9H)

## 【0159】

中間体 3B : メチル 3-((R)-1-((S)-1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)ブタ-3-エン-1-イル)ベンゾアート

## 【化 31】



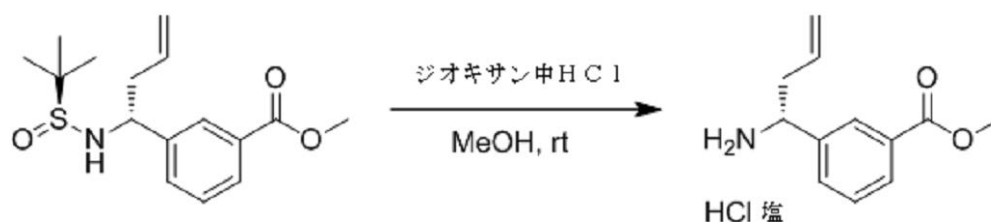
## 【0160】

インジウム粉末(3.95 g、34.4ミリモル)および中間体 3A (2.3 g、8.60ミリモル)のNaBr飽和水溶液(80 mL)中懸濁液に、臭化アリル(2.98 mL、34.4ミリモル)を室温で添加した。反応懸濁液を室温で一夜攪拌した。その反応物を15 mLの飽和NaHCO<sub>3</sub>でクエンチさせた。懸濁液を濾過し、EtOAcで抽出した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して濃縮した。順相クロマトグラフィーに付して精製し、中間体 3B (2.70 g、100%)を白色の固体として得た。LC-MS(ESI)  $m/z$ : 310  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 8.02(t,  $J=1.8$  Hz, 1H)、7.95(dt,  $J=7.6$ 、1.5 Hz, 1H)、7.50(dt,  $J=7.7$ 、1.4 Hz, 1H)、7.44-7.37(m, 1H)、5.80-5.62(m, 1H)、5.25-5.11(m, 2H)、4.53(ddd,  $J=8.0$ 、5.6、2.2 Hz, 1H)、3.91(s, 3H)、3.69(d,  $J=1.5$  Hz, 1H)、2.74-2.37(m, 2H)、1.19(s, 9H)

## 【0161】

中間体3C：(R)-メチル 3-(1-アミノブタ-3-エン-1-イル)ベンゾアート

## 【化32】



10

## 【0162】

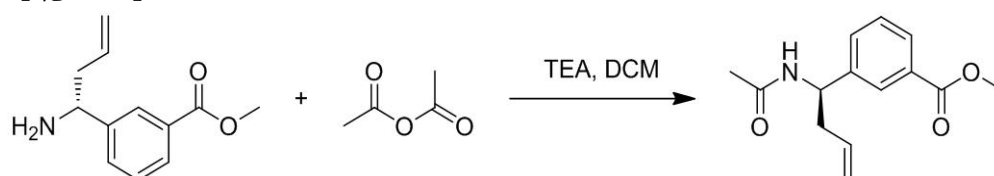
中間体3B(2.7g、8.73ミリモル)のMeOH(25mL)中溶液に、HCl溶液を(ジオキサン中4M、8.73mL、34.9ミリモル)を室温で添加した。反応物をアルゴン下の室温で3時間攪拌した。溶媒を除去し、生成物を真空下で乾燥させ、中間体3C(2.11g、100%)を灰白色の固体として得た。LC-MS(ESI)  $m/z$ : 206.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR(400MHz、 $CD_3OD$ ) 8.13(s, 1H)、8.07(d,  $J=7.7$ Hz, 1H)、7.70(d,  $J=7.5$ Hz, 1H)、7.64-7.53(m, 1H)、5.85-5.57(m, 1H)、5.32-5.06(m, 2H)、4.47(t,  $J=7.3$ Hz, 1H)、3.93(s, 3H)、2.90-2.59(m, 2H)

20

## 【0163】

中間体3D：(R)-メチル 3-(1-アセトアミドブタ-3-エン-1-イル)ベンゾアート

## 【化33】



## 【0164】

中間体3C(500mg、2.069ミリモル)のDCM(10mL)中溶液に、TEA(1.442mL、10.35ミリモル)およびAc<sub>2</sub>O(0.234mL、2.482ミリモル)を0℃で添加した。反応物をアルゴン下の0℃で1時間攪拌した。その反応混合物をDCMで希釈し、1M HClおよびブラインで洗浄した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物を順相クロマトグラフィーに付して精製し、中間体3D(505mg、99%)を白色の固体として得た。LC-MS(ESI)  $m/z$ : 248.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR(400MHz、クロロホルム-d) 7.98-7.89(m, 2H)、7.51-7.44(m, 1H)、7.43-7.36(m, 1H)、5.84(d,  $J=7.0$ Hz, 1H)、5.66(ddt,  $J=17.1$ 、10.2、7.0Hz, 1H)、5.23-5.02(m, 3H)、3.91(s, 3H)、2.65-2.48(m, 2H)、2.01(s, 3H)

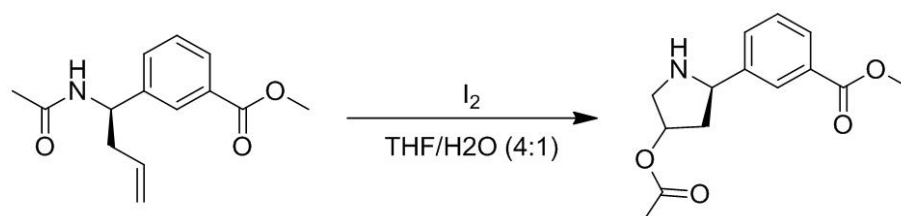
30

40

## 【0165】

中間体3

## 【化34】



50

## 【0166】

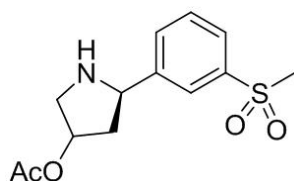
中間体3D(150mg、0.607ミリモル)のTHF(4mL)および水(1mL)中溶液に、 $I_2$ (462mg、1.820ミリモル)を室温で添加した。反応物をアルゴン下の室温で一夜攪拌した。その反応物に、飽和 $NaHCO_3$ (10mL)を添加し、攪拌を室温で1時間続けた。該反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和 $Na_2S_2O_3$ およびブラインで洗浄した。有機相を $Na_2SO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して中間体3(165mg、100%)を固体として得た。LC-MS(ESI)  $m/z$ : 264.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR(400MHz、 $CD_3OD$ ) 8.16-8.06(m, 1H)、8.00-7.94(m, 1H)、7.71-7.64(m, 1H)、7.54-7.47(m, 1H)、5.44-5.30(m, 1H)、4.58-4.29(m, 1H)、3.91(s, 3H)、3.60(dd,  $J=12.8$ 、5.5Hz, 0.7H)、3.28(d,  $J=1.5$ Hz, 1H)、3.26-3.07(m, 0.3H)、2.83-2.36(m, 1H)、2.21-2.11(m, 1H)、2.09(s, 3H);  $^1H$  NMRによればジアステレオマーの割合は約2:1であった。

10

## 【0167】

中間体4:(5R)-5-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ピロリジン-3-イル アセタート

## 【化35】



20

## 【0168】

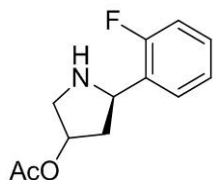
中間体4は、中間体3に記載されるとの同様の操作に従い、工程3Aにて3-ホルミルベンゾアートの代わりに、3-(メチルスルホニル)ベンズアルデヒドを用いることにより調製された。LC-MS(ESI)  $m/z$ : 284.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR(400MHz、 $CD_3OD$ ) 8.03(s, 1H)、7.92(d,  $J=7.7$ Hz, 1H)、7.77(d,  $J=7.9$ Hz, 1H)、7.67(d,  $J=7.9$ Hz, 1H)、5.48-5.31(m, 1H)、4.62(dd,  $J=10.9$ 、6.3Hz, 1H)、3.21-3.11(m, 5H)、2.48(dd,  $J=14.1$ 、6.2Hz, 1H)、2.10-2.07(m, 3H)、2.00-1.91(m, 1H)

30

## 【0169】

中間体5:(5R)-5-(2-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル アセタート

## 【化36】



40

## 【0170】

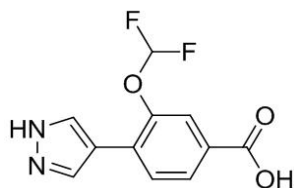
中間体5は、中間体3に記載されるとの同様の操作に従い、工程3Aにて3-ホルミルベンゾアートの代わりに、2-フルオロベンズアルデヒドを用いることにより調製された。LC-MS(ESI)  $m/z$ : 224.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR(400MHz、 $CD_3OD$ ) 7.46(td,  $J=7.6$ 、1.7Hz, 1H)、7.29(dd,  $J=7.5$ 、5.7、1.3Hz, 1H)、7.20-7.15(m, 1H)、7.09(dd,  $J=10.9$ 、8.3、1.1Hz, 1H)、5.38-5.25(m, 1H)、4.59(dd,  $J=10.3$ 、6.4Hz, 1H)、3.50(dd,  $J=12.5$ 、5.5Hz, 1H)、3.07-2.95(m, 1H)、2.33(dd,  $J=14.0$ 、6.5、0.9Hz, 1H)、2.07(s, 3H)

50

## 【0171】

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

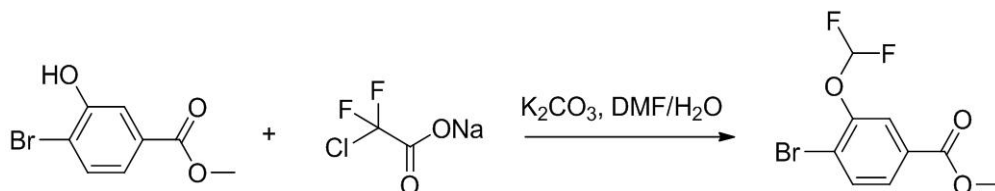
## 【化37】



## 【0172】

中間体6A：メチル 4-ブromo-3-(ジフルオロメトキシ)ベンゾアート

## 【化38】



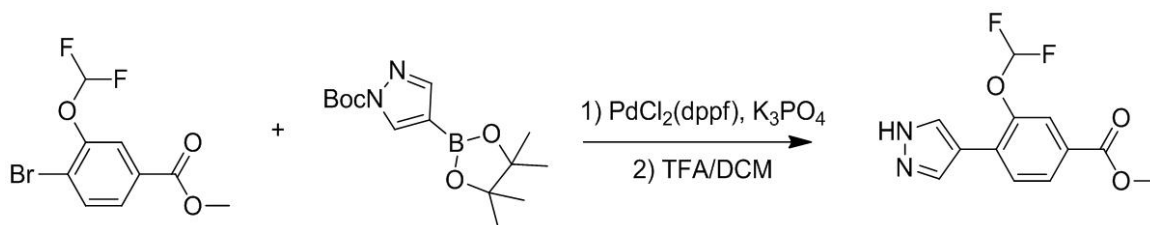
## 【0173】

メチル 4-ブromo-3-ヒドロキシベンゾアート(0.66 g、2.9 ミリモル)のDMF(9 mL)および水(1 mL)中溶液に、2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸ナトリウム(1.7 g、11 ミリモル)および $K_2CO_3$ (0.79 g、5.7 ミリモル)を室温で添加した。その反応物をアルゴン下の100 で4時間攪拌し、次に室温に冷却した。反応混合物をEtOAcで希釈し、 $H_2O$ およびブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物を順相クロマトグラフィーに付して精製し、中間体6A(0.62 g、77%)を白色の固体として得た。LCMS(ESI)  $m/z$ : 280.9/282.0 [ $M+H$ ] $^+$ ;  $^1H$  NMR(400 MHz、 $CDCl_3$ ) 7.87-7.83(m, 1H)、7.79-7.74(m, 1H)、7.73-7.66(m, 1H)、6.59(t,  $J$  = 73.1 Hz, 1H)、3.93(s, 3H)

## 【0174】

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

## 【化39】



## 【0175】

中間体6A(0.22 g、0.78 ミリモル)のジオキサン(8 mL)および水(2 mL)中溶液に、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート(0.28 g、0.94 ミリモル)、 $K_3PO_4$ (0.42 g、2.0 ミリモル)および $PdCl_2(dppf)$ (29 mg、0.039 ミリモル)を室温で添加した。反応物をアルゴン下の90 で2時間攪拌し、室温に冷却した。反応混合物をEtOAcで希釈し、 $H_2O$ で洗浄した。有機相を濃縮した。その残渣に、DCM(3 mL)およびTFA(1 mL)を添加した。それを室温で1時間攪拌し、溶媒を除去した。粗生成物を順相クロマトグラフィーに付して精製し、中間体6B(0.12 g、59%)を明褐色の固体として得た。(ESI)  $m/z$ : 269.0 [ $M+H$ ] $^+$ ;  $^1H$  NMR(400 MHz、 $CDCl_3$ ) 8.12(br.s., 2H)、7.91(dd,  $J$  = 8.1、1.5 Hz, 1H)、7.83(s, 1H)、7.68(

10

20

30

40

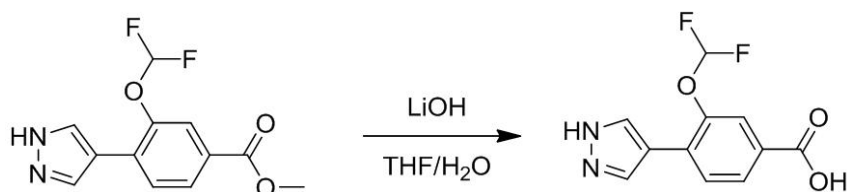
50

d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 2 H)、6.81 - 6.37 (t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 1 H)、3.94 (s, 3 H)

【0176】

中間体 6

【化40】



10

【0177】

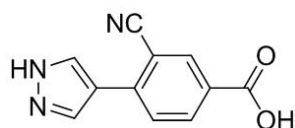
中間体 6 B (0.12 g、0.46 ミリモル) の THF (4 mL) および水 (1 mL) 中溶液に、LiOH (55 mg、2.3 ミリモル) を室温で添加した。反応物をアルゴン下の室温で 18 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を真空下で乾燥させ、中間体 6 (0.12 g、100%) を灰白色の固体として得た。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 255.0  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7.76 (s, 2 H)、7.61 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 1 H)、7.58 (s, 1 H)、7.46 (d,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ , 1 H)、6.98 (t,  $J = 7.5.7 \text{ Hz}$ , 1 H)

【0178】

20

中間体 7: 3-シアノ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

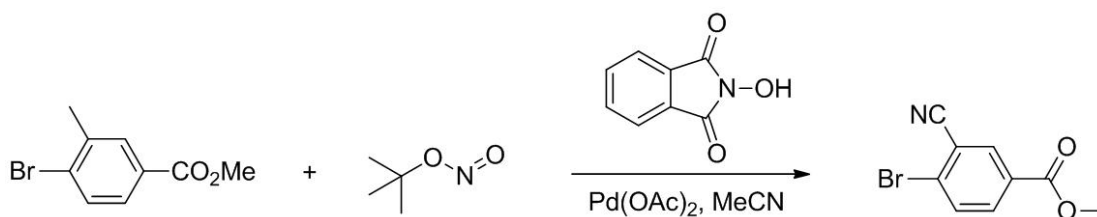
【化41】



【0179】

中間体 7 A: メチル 4-ブロモ-3-シアノベンゾアート

【化42】



30

【0180】

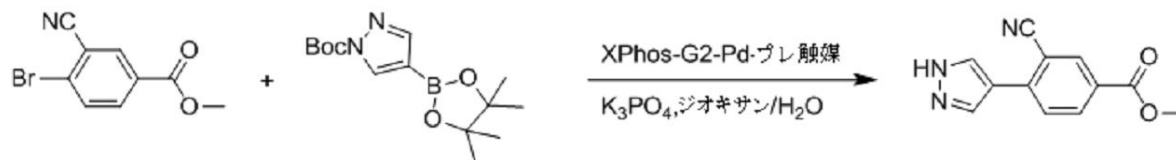
メチル 4-ブロモ-3-メチルベンゾアート (1.2 g、5.0 ミリモル) のアセトニトリル (5 mL) 中溶液に、2-ヒドロキシイソインドリン-1,3-ジオン (0.82 g、5.0 ミリモル)、Pd(OAc) $_2$  (56 mg、0.25 ミリモル) および亜硝酸tert-ブチル (1.8 mL、15 ミリモル) を室温で添加した。反応物をアルゴン下の 80 で 24 時間撹拌し、ついで室温に冷却した。反応混合物を EtOAc で希釈し、H $_2$ O およびブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物を順相クロマトグラフィーに付して精製し、中間体 8 A (0.65 g、54%) を白色の固体として得た。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 249.9 / 241.9  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl $_3$ ) 8.31 (d,  $J = 1.8 \text{ Hz}$ , 1 H)、8.09 (dd,  $J = 8.5$ , 2.1 Hz, 1 H)、7.79 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 1 H)、3.96 (s, 3 H)

40

【0181】

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

## 【化 4 3】



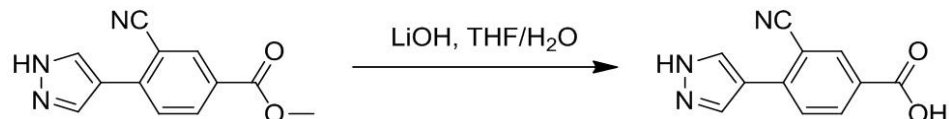
## 【0182】

中間体 7 A (0.25 g、1.0 ミリモル) のジオキサン (10 mL) 中溶液に、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート (0.37 g、1.3 ミリモル)、 $K_3PO_4$  (1 M、3.1 mL、3.1 ミリモル) および XPhos-G2-Pd-プレ触媒 (16 mg、0.021 ミリモル) を室温で添加した。反応物をアルゴン下の 90 で 2 時間攪拌した。反応物を室温に冷却した。その反応混合物を EtOAc で希釈し、 $H_2O$  およびブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物を順相クロマトグラフィーに付して精製し、中間体 7 B (0.22 g、93%) を白色の固体として得た。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 228.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz、 $CDCl_3$ ) 11.27 (br.s., 1H)、8.37 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H)、8.27 - 8.17 (m, 3H)、7.70 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H)、3.97 (s, 3H)

## 【0183】

中間体 7

## 【化 4 4】



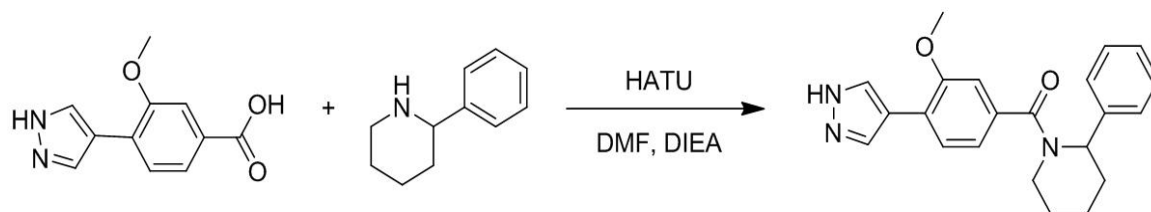
## 【0184】

中間体 7 B (0.22 g、0.97 ミリモル) の THF (7 mL) および水 (3 mL) 中溶液に、LiOH (70 mg、2.9 ミリモル) を室温で添加した。反応物をアルゴン下の室温で 5 時間攪拌した。該反応物を 1.0 N HCl を用いて中和した。溶媒を除去し、中間体 7 (0.21 g、100%) を白色の固体として得た。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 214.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) 8.02 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H)、7.95 - 7.87 (m, 3H)、7.47 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H)

## 【0185】

実施例 1: 4-[2-メトキシ-4-(2-フェニルピロリジン-1-カルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール

## 【化 4 5】



## 【0186】

中間体 1 (15 mg、0.069 ミリモル) の DMF (1.5 mL) 中溶液に、2-フェニルピロリジン (13.30 mg、0.082 ミリモル)、DIEA (0.060 mL、0.344 ミリモル) および HATU (28.8 mg、0.076 ミリモル) を室温で添加した。粗生成物を逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 1 (21.1 mg、78%)



を得た。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 362.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.05 (br.s., 2H)、7.64 (br.s., 1H)、7.46 - 7.36 (m, 2H)、7.34 - 7.21 (m, 3H)、7.02 (d,  $J = 15.0$  Hz, 2H)、3.73 (br.s., 1H)、3.69 (br.s., 3H)、2.85 - 2.73 (m, 1H)、2.37 (br.s., 1H)、1.96 - 1.14 (m, 6H); HPLC分析 RT = 1.61分 (方法E)、1.69分 (方法F)

【0187】

表1に列挙される以下の実施例の化合物は、実施例1に示される操作と同様の操作を用い、中間体1を適切なアミンとカップリングさせることにより調製された。HATU、T3P (登録商標)、BOP、PyBop、EDC/HOBtなどの実施例1に記載されるカップリング剤以外の種々のカップリング剤を用いることができた。

10

【0188】

【表 3 - 1】

実施例 番号	構造式	化学名	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC 法 RT (分)	<sup>1</sup> H NMR (ppm)
2		4-[2-メトキシ-4-(3-フェニ ルピロリジン-1-カルボニ ル)フェニル]-1H-ピラゾ ール	348.3	C: 2.29 D: 3.57	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.08 (br. s., 2H), 7.68 (dd, J=17.9, 7.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.10 (m, 7H), 3.91 (2H, 1重項, 3H), 3.98 - 3.43 (m, 5H), 2.37 - 2.19 (m, 1H), 2.13 - 1.95 (m, 1H)
3		[(2S)-1-[3-メトキシ-4-(1H- ピラゾール-4-イル)ペンゾ イル]ピロリジン-2-イル] メタノール	302.5	C: 1.42 D: 2.46	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.09 (br. s., 2H), 7.67 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.15 (br. s., 1H), 7.09 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.78 (br. s., 1H), 4.15 (br. s., 1H), 3.91 (s, 3H), 3.70 - 3.44 (m, 4H), 2.05 - 1.61 (m, 4H)
4		4-{2-メトキシ-4-[2-(3-メ トキシフェニル)ピロリジ ン-1-カルボニル]フェニ ル}-1H-ピラゾール	378.2	E: 1.41 F: 1.46	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.23 - 7.97 (m, 2H), 7.78 - 7.46 (m, 1H), 7.36 - 7.06 (m, 2H), 7.03 - 6.42 (m, 4H), 5.18 - 4.90 (m, 1H), 3.92 (br. s., 3H), 3.76 (br. s., 3H), 3.85-3.40 (m, 2H), 2.44 - 2.21 (m, 1H), 1.95 - 1.67 (m, 3H)

表 1

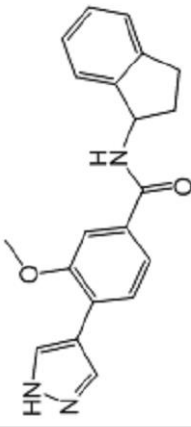
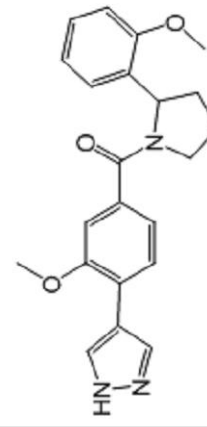
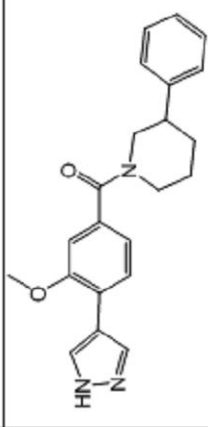
10

20

30

40

【表 3 - 2】

5		N-(2,3-ジヒドロ-1H-イン デン-1-イル)-3-メトキシ- 4-(1H-ピラゾール-4-イル) ベンズアミド	334.2	E: 1.50 F: 1.44	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.77 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.72 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.21 (d, J=7.1 Hz, 3H), 5.59 (q, J=8.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.06 - 2.93 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.46 (br. s., 1H), 2.07 - 1.94 (m, 1H)
6		4-{2-メトキシ-4-[2-(2-メ トキシフェニル)ピロリジ ン-1-カルボニル]フェニ ル}-1H-ピラゾール	378.2	E: 1.52 F: 1.46	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.11 (s, 2H), 8.01 (s, 2H), 7.70 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 6H), 7.00 (d, J=7.7 Hz, 2H), 6.93 (d, J=7.7 Hz, 2H), 6.84 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.36 (br. s., 1H), 5.10 (d, J=7.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.83 - 3.68 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.32 (dd, J=12.5, 6.7 Hz, 1H), 2.16 (d, J=7.1 Hz, 1H), 1.96 - 1.60 (m, 6H)
7		1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラ ゾール-4-イル)ベンゾイ ル]-3-フェニルピペリジン	362.2	E: 1.51 F: 1.57	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.10 (br. s., 2H), 7.68 (br. s., 1H), 7.44 - 7.12 (m, 5H), 7.07 (s, 1H), 7.00 (d, J=7.7 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80 - 3.51 (m, 1H), 3.26 - 3.00 (m, 2H), 2.78 (br. s., 2H), 1.96 (d, J=12.1 Hz, 1H), 1.89 - 1.44 (m, 3H)

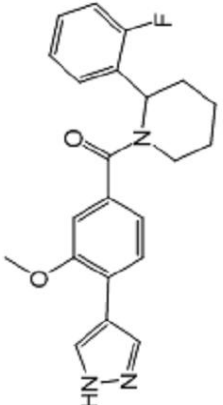
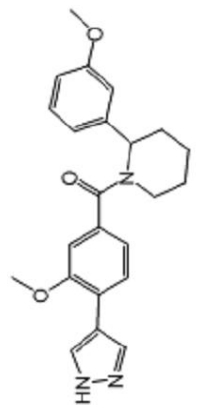
10

20

30

40

【表 3 - 3】

8		2-(2-フルオロフェニル)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル]ピペリジン	380.2	E: 1.62 F: 1.70	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.99 (br. s., 1H), 8.19 (d, J=13.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.33 (dd, J=7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J=11.7, 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.06 - 6.95 (m, 2H), 5.64 (br. s., 1H), 4.28 - 3.98 (m, 1H), 3.85 (br. s., 3H), 3.33 - 3.20 (m, 1H), 2.20 (d, J=11.9 Hz, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 1H), 1.79 - 1.43 (m, 4H)
9		1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル]ピペリジン	392.2	E: 1.60 F: 1.68	(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.93 (br. s., 1H), 8.07 (br. s., 2H), 7.68 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.35 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.87 (dd, J=8.1, 2.4 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.85 (br. s., 3H), 3.78 (s, 3H), 2.90 - 2.77 (m, 1H), 2.41 (d, J=13.6 Hz, 1H), 2.01 - 1.27 (m, 6H)

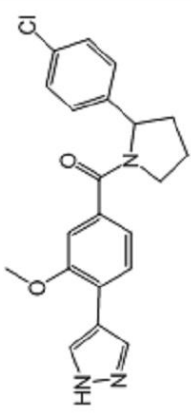
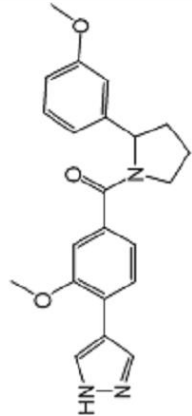
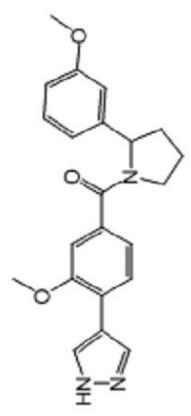
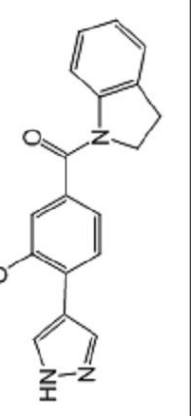
10

20

30

40

【表 3 - 4】

10		4-{4-[2-(4-クロロフェニル)ピロリジン-1-カルボニル]-2-メトキシフェニル}-1H-ピラゾール	382.2	E: 1.57 F: 1.64	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.16 - 7.95 (m, 2H), 7.73 - 7.44 (m, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 3H), 7.22 - 7.03 (m, 2H), 6.85 - 6.60 (m, 1H), 5.17 - 4.86 (m, 1H), 3.93 - 3.46 (m, 5H), 2.42 - 2.18 (m, 1H), 1.97 - 1.64 (m, 3H)
11 (Enant. 1)		4-{2-メトキシ-4-[2-(3-メトキシフェニル)ピロリジン-1-カルボニル]フェニル}-1H-ピラゾール	378.1	A: 7.18 B: 6.59	(400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.11, 8.01 (br. s, 2H), 7.78 - 7.48 (m, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 2H), 6.99 - 6.57 (m, 4H), 5.28 - 4.93 (m, 1H), 3.98, 3.72 (s, 3H), 3.95 - 3.82 (m, 2H), 3.81, 3.49 (s, 3H), 2.56 - 2.27 (m, 1H), 2.10 - 1.85 (m, 3H)
12 (Enant. 2)		4-{2-メトキシ-4-[2-(3-メトキシフェニル)ピロリジン-1-カルボニル]フェニル}-1H-ピラゾール	378.1	A: 7.20 B: 6.63	(400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.27 - 7.88 (m, 2H), 7.7, 7.61 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.16 (m, 2H), 6.99 - 6.56 (m, 4H), 5.28 - 4.93 (m, 1H), 3.98, 3.71 (s, 3H), 3.95 - 3.82 (m, 2H), 3.81, 3.49 (s, 3H), 2.55 - 2.28 (m, 1H), 2.10 - 1.84 (m, 3H)
13		1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドル	320.1	E: 1.33 F: 1.36	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.14 (br. s., 2H), 7.74 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.18 (d, J=6.7 Hz, 2H), 7.04 (br. s., 1H), 4.08 (t, J=8.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.10 (t, J=8.1 Hz, 2H)

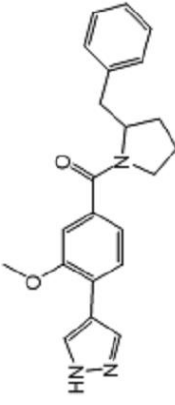
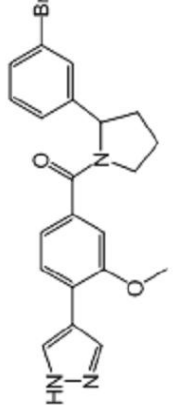
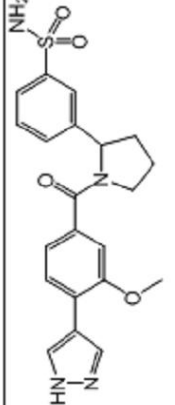
10

20

30

40

【表 3 - 5】

14		4-[4-(2-benzyl-1H-imidazol-1-yl)-2-methylphenyl]-1H-imidazole	362.3	E: 1.54 F: 1.49	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.11 (br. s., 2H), 7.70 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 7.19 - 7.03 (m, 3H), 4.42 - 4.10 (m, 1H), 3.91 (br. s., 3H), 3.48 - 3.26 (m, 1H), 3.17 (d, J=9.4 Hz, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 1.99 - 1.80 (m, 2H), 1.79 - 1.55 (m, 3H)
15		4-[4-(2-(3-bromophenyl)-1H-imidazol-1-yl)-2-methylphenyl]-1H-imidazole	426.1/ 428.1	E: 1.59 F: 1.55	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.22 - 7.96 (m, 2H), 7.71 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.09 (m, 3H), 5.21 - 4.86 (m, 1H), 3.99 - 3.50 (m, 4H), 3.11 - 2.90 (m, 1H), 2.45 - 2.12 (m, 1H), 1.91 - 1.70 (m, 3H)
16		4-[4-(2-(3-sulfamoylphenyl)-1H-imidazol-1-yl)-2-methylphenyl]-1H-imidazole	427.2	E: 1.02 F: 1.00	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.17 - 7.95 (m, 2H), 7.82 - 7.13 (m, 7H), 5.25 - 5.00 (m, 1H), 4.01 - 3.29 (m, 5H), 2.48 - 2.22 (m, 1H), 2.03 - 1.58 (m, 3H)

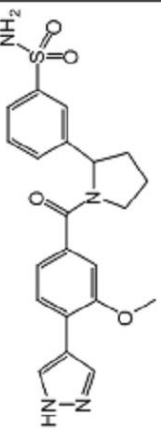
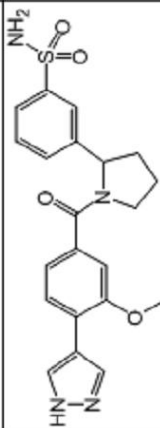
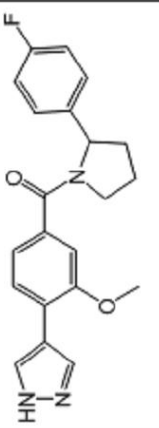
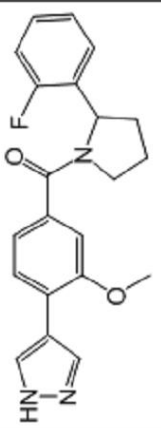
10

20

30

40

【表 3 - 6】

17 (Enant. 1)		3-{1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル}ベンゼン-1-スルホンアミド	427.2	E: 1.03 F: 1.07	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.23 - 7.94 (m, 2H), 7.82 - 7.62 (m, 3H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.11 (m, 4H), 5.28 - 4.98 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.39 (br. s., 2H), 2.46 - 2.24 (m, 1H), 2.01 - 1.62 (m, 3H)
18 (Enant. 2)		3-{1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル}ベンゼン-1-スルホンアミド	427.2	E: 1.03 F: 1.07	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.04 (br. s., 2H), 7.80 - 7.62 (m, 2H), 7.62 - 7.37 (m, 3H), 7.34 - 6.60 (m, 2H), 5.26 - 4.95 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.61 (br. s., 2H), 2.48 - 2.25 (m, 1H), 2.00 - 1.65 (m, 3H)
19		4-{4-[2-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-1-カルボニル]-2-メトキシフェニル}-1H-ピラゾール	366.2	E: 1.38 F: 1.40	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.19 - 7.99 (m, 2H), 7.71 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.40 (br. s., 1H), 7.28 - 7.06 (m, 4H), 6.87 - 6.65 (m, 1H), 5.23 - 4.90 (m, 1H), 4.00 - 3.85 (m, 3H), 3.83 - 3.71 (m, 2H), 2.45 - 2.18 (m, 1H), 2.00 - 1.65 (m, 3H)
20		4-{4-[2-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-1-カルボニル]-2-メトキシフェニル}-1H-ピラゾール	366.2	E: 1.39 F: 1.40	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.17 - 7.99 (m, 2H), 7.78 - 7.47 (m, 1H), 7.44 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 6.67 (m, 4H), 5.44 - 5.04 (m, 1H), 3.99 - 3.68 (m, 4H), 3.64 - 3.39 (m, 1H), 2.45 - 2.21 (m, 1H), 2.02 - 1.63 (m, 3H)

10

20

30

40

【表 3 - 7】

21		3-{1-[3-(4-メトキシ-4-(1H-ピロゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル}プロピル	364.3	E: 1.22 F: 1.25	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.22 - 7.97 (m, 2H), 7.77 - 7.47 (m, 1H), 7.26 - 7.05 (m, 2H), 6.94 - 6.48 (m, 4H), 5.18 - 4.81 (m, 1H), 3.93 (br. s., 3H), 3.82 - 3.52 (m, 2H), 2.40 - 2.15 (m, 1H), 1.90 - 1.63 (m, 3H)
22		4-(2-メトキシ-4-{2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-1-カルボニル}フェニル)-1H-ピロゾール	416.0	E: 1.60 F: 1.78	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.31 - 7.97 (m, 2H), 7.80 - 7.45 (m, 5H), 7.42 - 6.96 (m, 2H), 5.33 - 4.95 (m, 1H), 4.02 - 3.58 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.47 - 2.25 (m, 1H), 2.01 - 1.66 (m, 3H)
23		4-{2-メトキシ-4-[2-(4-メチルフェニル)ピロリジン-1-カルボニル]フェニル}-1H-ピロゾール	362.4	E: 1.71 F: 1.68	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.05 (br. s., 2H), 7.77 - 7.41 (m, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 7.13 (br. s., 2H), 7.05 - 6.68 (m, 2H), 5.22 - 4.83 (m, 1H), 3.98 - 3.62 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.34 (br. s., 1H), 2.28 (br. s., 3H), 1.99 - 1.67 (m, 3H)

10

20

30

40



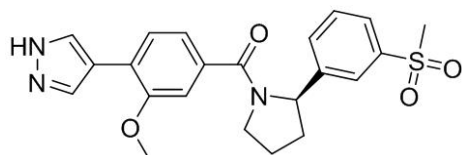


【表 3 - 9】

28		4-{4-[2-(2-クロロフェニル)ピロリジン-1-カルボニル]-2-メトキシフェニル}-1H-ピラゾール	382.2	E: 1.57 F: 1.64	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.24 - 8.01 (m, 2H), 7.82 - 7.53 (m, 1H), 7.51 - 6.66 (m, 6H), 5.52 - 5.15 (m, 1H), 4.06 - 3.62 (m, 5H), 2.54 - 2.30 (m, 1H), 2.07 - 1.63 (m, 3H)
29		4-{2-メトキシ-4-[2-(ナタレン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニル]フェニル}-1H-ピラゾール	398.2	E: 1.66 F: 1.71	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.11 (br. s., 1H), 7.98 - 7.80 (m, 4H), 7.75 - 7.60 (m, 1H), 7.58 - 7.37 (m, 3H), 7.33 - 6.70 (m, 3H), 5.38 - 5.05 (m, 1H), 4.04 - 3.21 (m, 5H), 2.46 - 2.26 (m, 1H), 2.02 - 1.70 (m, 3H)
30		4-{4-[2-(2H-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニル]-2-メトキシフェニル}-1H-ピラゾール	392.2	E: 1.36 F: 1.44	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.08 (br. s., 2H), 7.74 - 7.45 (m, 1H), 7.19 (br. s., 1H), 7.00 - 6.50 (m, 4H), 5.97 (s, 2H), 5.18 - 4.77 (m, 1H), 4.03 - 3.29 (m, 5H), 2.40 - 2.11 (m, 1H), 1.94 - 1.63 (m, 3H)

実施例 31 : 4 - { 4 - [ ( 2 R ) - 2 - ( 3 - メタンスルホニルフェニル ) ピロリジン - 1 - カルボニル ] - 2 - メトキシフェニル } - 1 H - ピラゾール

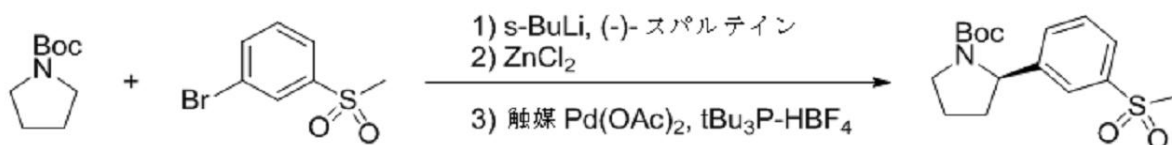
【化 46】



【 0 1 9 0 】

実施例 31A : ( R ) - tert - ブチル 2 - ( 3 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) ピロリジン - 1 - カルボキシラート 10

【化 47】



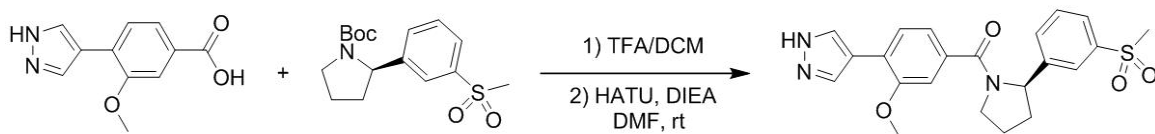
【 0 1 9 1 】

tert - ブチル ピロリジン - 1 - カルボキシラート ( 1 m L 、 5 . 7 1 ミリモル ) および ( - ) - スバルテイン ( 1 . 3 1 0 m L 、 5 . 7 0 ミリモル ) の - 7 8 での M T B E ( 1 2 m L ) 中溶液に、sec - B u L i ( シクロヘキサン中 1 . 4 M 、 4 . 0 7 m L 、 5 . 7 ミリモル ) を滴下して加えた。得られた溶液を - 7 8 で 3 時間放置した。Z n C l <sub>2</sub> の溶液 ( E t <sub>2</sub> O 中 1 M 、 3 . 4 m L 、 3 . 4 0 ミリモル ) を該反応物に滴下して加えた。得られた淡色の懸濁液を - 7 8 で 3 0 分間放置し、次に 2 0 への加温に供した。得られた均一な溶液を 2 0 で 3 0 分間攪拌し、次に 1 - ブロモ - 3 - ( メチルスルホニル ) ベンゼン ( 1 . 1 1 7 g 、 4 . 7 5 ミリモル ) を添加し、つづいて P d ( O A c ) <sub>2</sub> ( 0 . 0 5 3 g 、 0 . 2 3 8 ミリモル ) およびトリ - tert - ブチルホスホニウム テトラフルオロボラート ( 0 . 0 8 3 g 、 0 . 2 8 5 ミリモル ) を加えた。その混合物を水浴中 2 0 で一夜攪拌した。濾過を容易にするために、0 . 3 5 m L の N H <sub>4</sub> O H を加え、その混合物を 1 時間放置した。得られたスラリーをセライト ( 登録商標 ) のパッドを通して濾過し、6 0 m L の M T B E で洗浄した。濾液を 5 0 m L の 1 M H C l で洗浄し、次に 5 0 m L の水で二回洗浄した。有機層を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物を順相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 31A ( 0 . 9 5 g 、 6 1 . 5 % ) を白色の結晶性固体として得た。LC - MS ( E S I ) m / z : 3 4 8 . 0 [ M + N a ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z 、 C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 9 0 - 7 . 6 8 ( m , 2 H ) 、 7 . 5 7 - 7 . 4 0 ( m , 2 H ) 、 5 . 1 6 - 4 . 6 8 ( m , 1 H ) 、 3 . 7 5 - 3 . 4 3 ( m , 2 H ) 、 3 . 0 1 ( s , 3 H ) 、 2 . 3 6 ( b r . s . , 1 H ) 、 1 . 9 9 - 1 . 7 3 ( m , 3 H ) 、 1 . 4 4 ( b r . s . , 4 H ) 、 1 . 2 6 - 1 . 0 7 ( m , 5 H ) 20 30

【 0 1 9 2 】

実施例 31 40

【化 48】



【 0 1 9 3 】

31A ( 3 5 m g 、 0 . 1 0 8 ミリモル ) の D C M ( 1 m L ) 中溶液に、T F A ( 0 . 5 m L 、 6 . 4 9 ミリモル ) を室温で添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去した。その残渣に、中間体 1 ( 2 3 . 4 7 m g 、 0 . 1 0 8 ミリモル ) 、 D I E A ( 0 . 0 9 4 m L 、 0 . 5 3 8 ミリモル ) および H A T U ( 4 5 . 0 m g 、 0 . 1 1 8 ミリモル ) 50

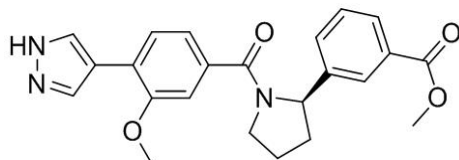
を室温で添加した。反応物をアルゴン下の室温で1時間攪拌した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例31(26.8mg、57.4%)を得た。LC-MS(ESI)  $m/z$ : 426.15  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR(500MHz、DMSO- $d_6$ ) 8.31-7.98(m, 2H)、7.91-7.01(m, 7H)、5.34-5.04(m, 1H)、4.01-3.44(m, 5H)、3.30-3.01(m, 3H)、2.49-2.28(m, 1H)、2.04-1.66(m, 3H); HPLC分析 RT=1.18分(方法E)、1.22分(方法F)

【0194】

実施例32: メチル 3-[(2R)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]ベンゾアート

10

【化49】



【0195】

実施例32は、実施例31に記載の操作と同様の操作に従って、実施例31Aにおいて1-プロモ-3-(メチルスルホニル)ベンゼンの代わりに、メチル 3-プロモベンゾアートを用いることにより調製された。LC-MS(ESI)  $m/z$ : 406.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR(400MHz、CD<sub>3</sub>OD) 8.30-8.08(m, 2H)、8.07-7.72(m, 2H)、7.69-7.58(m, 1H)、7.57-7.46(m, 1H)、7.45-7.36(m, 1H)、7.34-7.23(m, 1H)、6.93-6.58(m, 1H)、5.44-5.01(m, 1H)、4.09-3.52(m, 8H)、2.62-2.39(m, 1H)、2.12-1.89(m, 3H); HPLC分析 RT=1.38分(方法E)、1.42分(方法F)

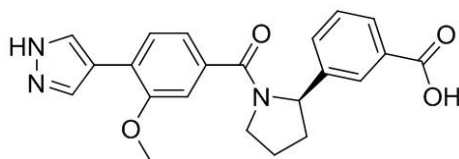
20

【0196】

実施例33: 3-[(2R)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]安息香酸

【化50】

30



【0197】

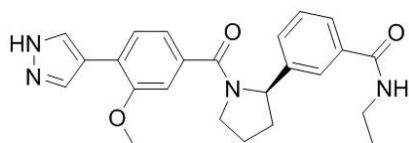
実施例32(95mg、0.234ミリモル)のTHF(2mL)中溶液に、水(0.5mL)およびLiOH(5.61mg、0.234ミリモル)を室温で添加した。その反応物をアルゴン下の室温で一夜攪拌した。溶媒を除去した。粗生成物を逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例33を白色の固体(59mg、64.3%)として得た。LC-MS(ESI)  $m/z$ : 391  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR(400MHz、DMSO- $d_6$ ) 8.16-7.95(m, 2H)、7.93-7.60(m, 3H)、7.56-7.33(m, 2H)、7.22(b r . s . , 1H)、6.85-6.61(m, 1H)、5.27-5.00(m, 1H)、3.98-3.41(m, 5H)、2.47-2.26(m, 1H)、2.03-1.69(m, 3H); HPLC分析 RT=5.90分(方法A)、5.57分(方法B)

40

【0198】

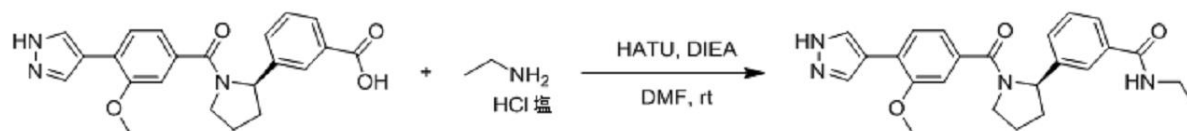
実施例34(エナンチオマー): 4-{4-[(2R)-2-(3-メタンスルホニルフェニル)ピロリジン-1-カルボニル]-2-メトキシフェニル}-1H-ピラゾール

## 【化 5 1】



## 【 0 1 9 9 】

## 【化 5 2】



10

## 【 0 2 0 0 】

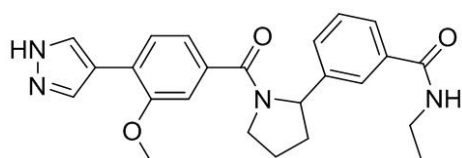
実施例 33 (18 mg、0.046 ミリモル) の DMF (1 mL) 中溶液に、エチルアミン・HCl 塩 (7.50 mg、0.092 ミリモル)、DIEA (0.080 mL、0.460 ミリモル) および HATU (20.98 mg、0.055 ミリモル) を室温で添加した。反応物をアルゴン下の室温で 2 時間攪拌した。粗生成物を逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 34 を白色の固体 (15.8 mg、82%) として得た。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 419.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.23 (s, 1H)、8.11 (s, 1H)、7.85 (s, 1H)、7.73 - 7.64 (m, 1H)、7.61 - 7.44 (m, 2H)、7.44 - 7.25 (m, 2H)、6.86 - 6.79 (m, 1H)、6.69 (s, 1H)、5.37 - 5.03 (m, 1H)、4.08 - 3.51 (m, 5H)、3.49 - 3.36 (m, 2H)、2.64 - 2.34 (m, 1H)、2.12 - 1.90 (m, 3H)、1.35 - 1.11 (m, 3H); HPLC 分析 RT = 5.74 分 (方法 A)、5.41 分 (方法 B)

20

## 【 0 2 0 1 】

実施例 35: N-エチル-3-(1-(3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-イル)ベンズアミド

## 【化 5 3】

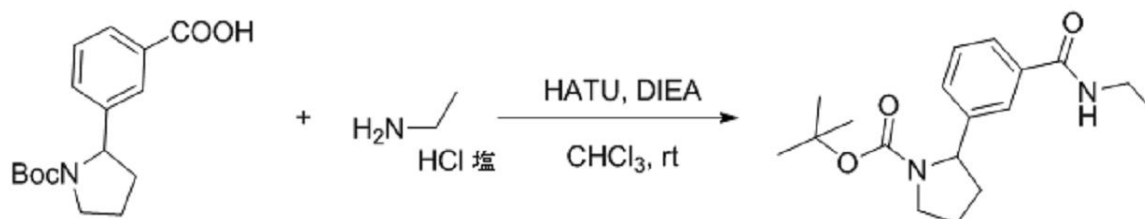


30

## 【 0 2 0 2 】

実施例 35A: tert-ブチル 2-(3-(エチルカルバモイル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート

## 【化 5 4】



40

## 【 0 2 0 3 】

3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)安息香酸 (23 mg、0.079 ミリモル) の CHCl<sub>3</sub> (1 mL) 中溶液に、エチルアミン・HCl 塩 (3.56 mg、0.079 ミリモル)、DIEA (0.014 mL、0.079 ミリモル) および HATU (30.0 mg、0.079 ミリモル) を室温で添加した。反応物をアルゴン下の室

50

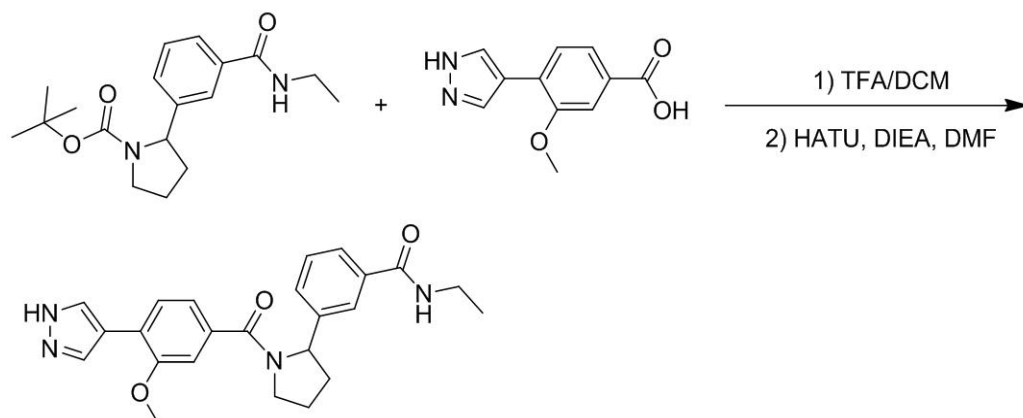
温で2時間攪拌した。その粗生成物を順相クロマトグラフィーに付して精製し、白色の固体(22mg、88%)を得た。LC-MS(ESI)  $m/z$ : 263.0 [M-55]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.58(s, 2H)、7.41-7.32(m, 1H)、7.32-7.27(m, 1H)、6.08(br.s., 1H)、5.14-4.65(m, 1H)、3.73-3.42(m, 4H)、2.34(br.s., 1H)、1.97-1.76(m, 3H)、1.45(br.s., 3H)、1.25(t, J = 7.3Hz, 4H)、1.18(br.s., 5H)

【0204】

実施例35

【化55】

10



20

【0205】

実施例35A(22mg、0.069ミリモル)のDCM(1mL)中溶液に、TFA(0.5mL、6.49ミリモル)を室温で添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を真空下で乾燥させた。その中間体にDMF(1mL)を添加し、次に中間体1(15.08mg、0.069ミリモル)、DIEA(0.060mL、0.345ミリモル)およびHATU(31.5mg、0.083ミリモル)を室温で添加した。反応物をアルゴン下の室温で1時間攪拌した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例35(19mg、64%)を得た。LC-MS(ESI)  $m/z$ : 419.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 8.48(br.s., 1H)、8.24-7.98(m, 2H)、7.83-7.26(m, 5H)、7.22(br.s., 1H)、6.96-6.53(m, 1H)、5.28-4.92(m, 1H)、4.02-3.84(m, 3H)、3.82-3.54(m, 1H)、3.46-3.21(m, 2H)、2.47-2.22(m, 1H)、2.02-1.69(m, 4H)、1.13(br.s., 3H); HPLC分析 RT = 1.18分(方法E)、1.21分(方法F)

30

【0206】

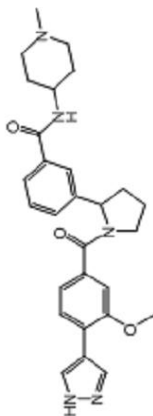
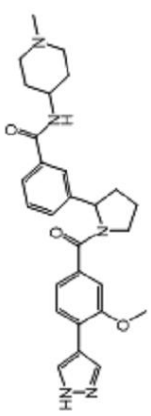
次の表2に列挙される化合物は、実施例34および実施例35に記載される操作と同様の操作を用いることにより調製された。

【0207】

40

【表 4 - 1】

表 2

実施例 番号	構造式	化学名	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC 法 RT (分)	<sup>1</sup> H NMR (ppm)
36 (Rac)		3-{1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル}-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド	488.3	E: 0.94 F: 0.93	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.34 - 8.19 (m, 1H), 8.16 - 7.96 (m, 2H), 7.85 - 6.60 (m, 7H), 5.31 - 4.86 (m, 1H), 4.00 - 3.53 (m, 3H), 2.86 - 2.73 (m, 2H), 2.46 - 2.24 (m, 1H), 2.18 (br. s., 3H), 1.98 - 1.90 (m, 6H), 1.84 - 1.69 (m, 4H), 1.61 (d, J=10.8 Hz, 2H), 1.20 - 1.19 (m, 1H)
37 (Enant. 1)		3-{1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル}-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド	488.1	A: 6.69 B: 7.13	(400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.07 - 7.79 (m, 2H), 7.68 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.13 (m, 4H), 6.94 - 6.50 (m, 1H), 5.37 - 4.76 (m, 1H), 3.93 (br. s., 4H), 3.86 - 3.65 (m, 2H), 3.49 - 3.37 (m, 1H), 3.21 - 3.04 (m, 1H), 2.84 (d, J=11.2 Hz, 1H), 2.44 (d, J=5.3 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.11 (q, J=11.8 Hz, 2H), 2.03 - 1.78 (m, 5H), 1.65 - 1.41 (m, 1H)

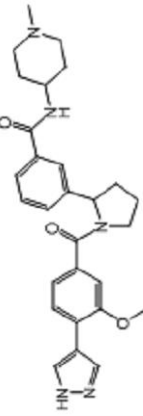
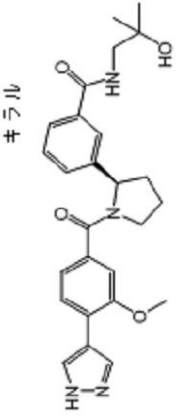
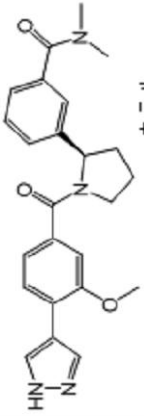
10

20

30

40

【表 4 - 2】

38 (Enant. 2)		3-{1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル}-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド	488.1	A: 6.48 B: 7.05	(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.17 - 7.93 (m, 2H), 7.78 - 7.56 (m, 2H), 7.54 - 7.27 (m, 4H), 7.05 - 6.61 (m, 1H), 5.46 - 4.91 (m, 1H), 4.11 - 3.82 (m, 5H), 3.53 - 3.35 (m, 3H), 3.31 - 3.11 (m, 1H), 2.93 (d, J=10.6 Hz, 1H), 2.55 (br. s., 1H), 2.37 (s, 3H), 2.28 - 2.15 (m, 1H), 2.14 - 1.87 (m, 5H), 1.75 - 1.54 (m, 1H)
39		N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-[(2R)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]ベンズアミド	463.0	A: 5.16 B: 4.88	(400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 - 7.69 (m, 2H), 7.64 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.25 (m, 2H), 6.99 - 6.67 (m, 1H), 5.37 - 5.04 (m, 1H), 4.10 - 3.51 (m, 5H), 3.44 (s, 2H), 2.65 - 2.38 (m, 1H), 2.15 - 1.90 (m, 3H), 1.27, 1.21 (s, 6H)
40		3-[(2R)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]-N,N-ジメチルベンズアミド	419.2	E: 1.18 F: 1.22	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.20 - 7.95 (m, 2H), 7.75 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.24 (m, 3H), 7.20 (br. s., 2H), 7.10 - 6.62 (m, 1H), 5.27 - 4.93 (m, 1H), 3.98 - 3.44 (m, 5H), 3.04 - 2.68 (m, 6H), 2.45 - 2.22 (m, 1H), 2.01 - 1.65 (m, 3H)

10

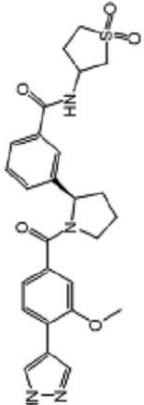
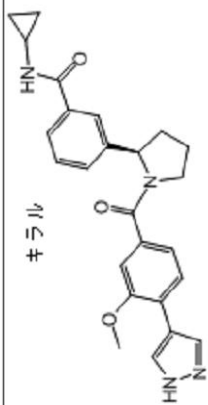
20

30

40

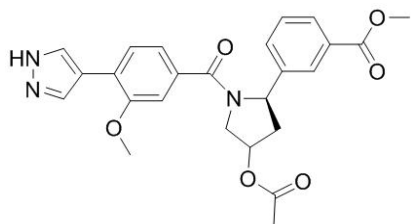


【表 4 - 3】

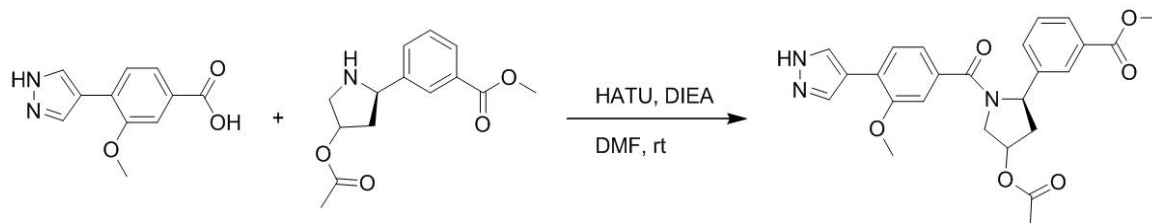
41		N-(1,1-ジオキソ-1 $\alpha$ -チオラ ン-3-イル)-3-[(2R)-1-[3-メト キシ-4-(1H-ピラゾール-4-イ ル)ベンゾイル]ピロリジン- 2-イル]ベンズアミド	509.1	E: 1.21 F: 1.19	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.86 - 8.59 (m, 1H), 8.19 - 7.96 (m, 2H), 7.84 - 7.29 (m, 5H), 7.25 - 6.63 (m, 2H), 5.27 - 4.94 (m, 1H), 4.69 (br. s., 1H), 3.98 - 3.70 (m, 5H), 3.64 - 3.27 (m, 2H), 3.18 (d, $J$ =13.1 Hz, 1H), 3.07 (d, $J$ =11.0 Hz, 1H), 2.46 - 2.12 (m, 3H), 2.00 - 1.65 (m, 3H)
42		N-シクロプロピル-3-[(2R)-1- [3-メトキシ-4-(1H-ピラゾー ル-4-イル)ベンゾイル]ピロ リジン-2-イル]ベンズアミド	431.2	E: 1.12 F: 1.15	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.48 (br. s., 1H), 8.21 - 7.97 (m, 2H), 7.82 - 7.57 (m, 3H), 7.54 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 6.65 (m, 2H), 5.28 - 4.91 (m, 1H), 4.04 - 3.37 (m, 5H), 2.85 (br. s., 1H), 2.46 - 2.22 (m, 1H), 1.78 (d, $J$ =6.7 Hz, 2H), 1.16 (d, $J$ =5.4 Hz, 1H), 0.71 (d, $J$ =6.4 Hz, 2H), 0.61 - 0.47 (m, 2H)

実施例 43 : メチル 3 - [ ( 2 R ) - 4 - ( アセチルオキシ ) - 1 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンゾイル ] ピロリジン - 2 - イル ] ベンゾアート

【化 5 6】



【化 5 7】



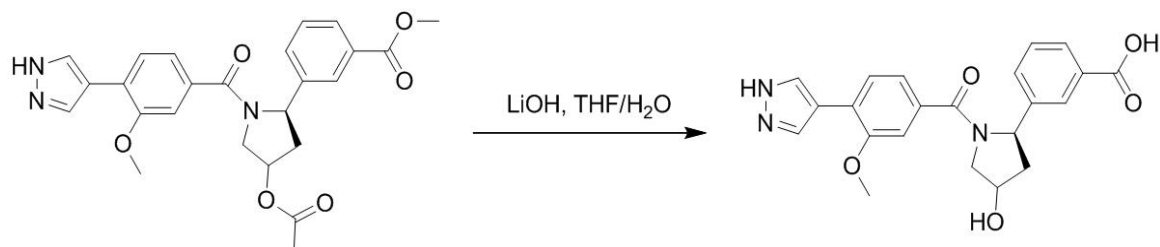
【 0 2 0 9 】

中間体 3 ( 9 0 m g 、 0 . 3 4 2 ミリモル ) の D M F ( 5 m L ) 中溶液に、中間体 1 ( 7 4 . 6 m g 、 0 . 3 4 2 ミリモル ) 、 D I E A ( 0 . 1 7 9 m L 、 1 . 0 2 5 ミリモル ) および H A T U ( 1 3 6 m g 、 0 . 3 5 9 ミリモル ) を室温で添加した。反応物をアルゴン下の室温で 2 時間攪拌した。粗生成物を逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 43 を白色の固体 ( 1 0 2 m g 、 6 2 . 4 % ) として得た。LC - MS ( ESI )  $m/z$  : 464.2 [  $M+H$  ]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz 、 CD<sub>3</sub>OD ) 8.24 ( s , 3 H ) 、 7.74 ( dd , J = 16.0 、 7.8 Hz , 2 H ) 、 7.56 - 7.21 ( m , 3 H ) 、 7.04 - 6.38 ( m , 1 H ) 、 5.54 - 5.12 ( m , 2 H ) 、 4.42 - 3.53 ( m , 8 H ) 、 2.96 - 2.55 ( m , 1 H ) 、 2.37 - 2.16 ( m , 1 H ) 、 2.12 - 1.76 ( m , 3 H ) ; HPLC 分析 RT = 10.36 分 ( 方法 A ) 、 9.68 分 ( 方法 B )

【 0 2 1 0 】

実施例 44 : 3 - [ ( 2 R ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンゾイル ] ピロリジン - 2 - イル ] 安息香酸

【化 5 8】



【 0 2 1 1 】

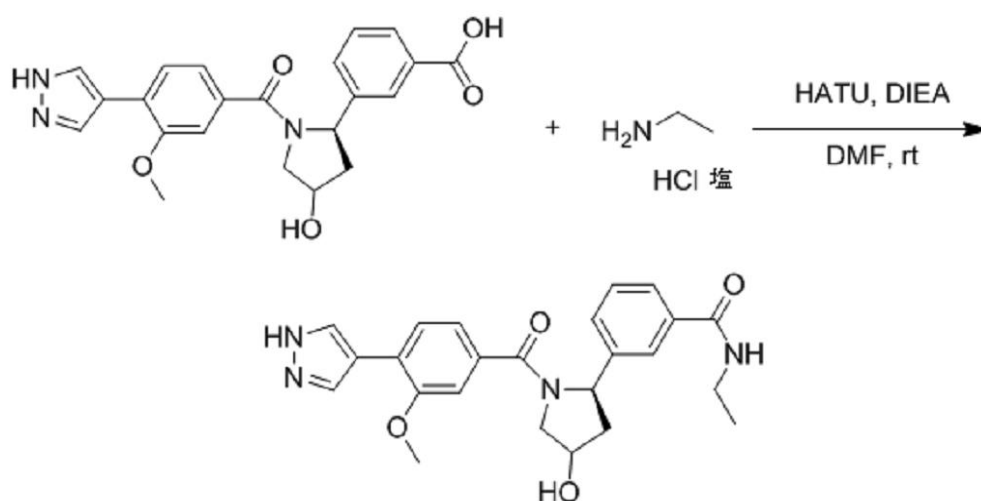
実施例 43 ( 1 0 0 m g 、 0 . 2 1 6 ミリモル ) の T H F ( 2 m L ) 中溶液に、LiOH ( 25.8 m g 、 1.079 ミリモル ) および水 ( 0.5 m L ) を室温で添加した。反応物をアルゴン下の室温で 3 時間攪拌した。溶媒を除去した。残渣を DMSO に溶かし、TFA で中和した。粗生成物を逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 44 を白色の固体 ( 75 m g 、 84 % ) として得た。LC - MS ( ESI )  $m/z$  : 408.2 [  $M+H$  ]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz 、 DMSO - d<sub>6</sub> ) 8.14 ( s , 2 H ) 、 8.02 - 7.78 ( m , 2 H ) 、 7.77 - 7.61 ( m , 2 H ) 、 7.47 ( t , J = 7.7 Hz , 1 H ) 、 7.33 - 7.14 ( m , 2 H ) 、 5.44 - 4.98 ( m , 1 H ) 、 4.31 - 4.03 ( m , 1 H ) 、 3.94 ( s , 3 H ) 、 3.87 - 3.42 ( m , 2 H ) 、 2.96 - 2.60 ( m , 0.4 H ) 、 2.45 - 2.15 ( m , 1 H ) 、 1.93 - 1.

8.1 (m, 0.6 H); HPLC分析 RT = 6.81分(方法A)、6.35分(方法B)

【0212】

実施例45: N-エチル-3-[(2R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]ベンズアミド

【化59】



10

20

【0213】

実施例44(20mg、0.049ミリモル)のDMF(1.5mL)中溶液に、エチルアミン・HCl塩(12.01mg、0.147ミリモル)、DIEA(0.043mL、0.245ミリモル)およびHATU(22.40mg、0.059ミリモル)を室温で添加した。反応物をアルゴン下の室温で2時間攪拌した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例45(12.5mg、58.6%)を得た。LC-MS(ESI) m/z: 435.25 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 8.56-8.31(m, 1H)、8.29-7.98(m, 2H)、7.81(s, 1H)、7.69(dd, J=14.5、7.8Hz, 2H)、7.53(d, J=7.6Hz, 1H)、7.40(t, J=7.6Hz, 1H)、7.29-7.14(m, 2H)、5.33-4.95(m, 2H)、4.32-3.45(m, 5H)、3.41-3.15(m, 2H)、2.40-2.25(m, 1H)、1.92-1.62(m, 1H)、1.20-1.00(m, 3H); HPLC分析 RT=0.95分(方法E)、0.97分(方法F)

30

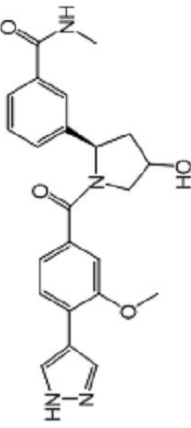
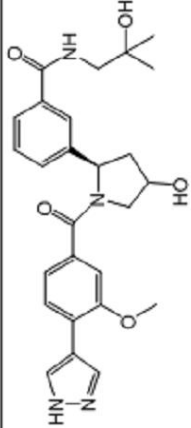
【0214】

次の表3に列挙される実施例の化合物は、実施例45に記載の操作と同様の操作を用いることで調製された。

【0215】

【表 5 - 1】

表 3

実施例 番号	構造式	化学名	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC 法 RT (分)	<sup>1</sup> H NMR (ppm)
46		3-[(2R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]-N-メチルベンズアミド	421.3	E: 0.88 F: 0.90	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.50 - 8.20 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.90 - 7.75 (m, 1H), 7.75 - 7.61 (m, 2H), 7.53 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 1H), 7.28 - 7.14 (m, 2H), 5.34 - 4.90 (m, 1H), 4.39 - 3.41 (m, 6H), 2.84 - 2.69 (m, 3H), 2.36 (br. s., 1H), 1.93 - 1.66 (m, 1H)
47		3-[(2R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ベンズアミド	479.4	E: 0.92 F: 0.93	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.34 - 7.95 (m, 3H), 7.87 - 7.65 (m, 2H), 7.54 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 1H), 7.28 - 7.06 (m, 2H), 5.32 - 4.93 (m, 1H), 4.39 - 3.60 (m, 5H), 3.53 - 3.09 (m, 3H), 2.35 (d, J=7.0 Hz, 1H), 1.89 - 1.69 (m, 1H), 1.10 (br. s., 6H)

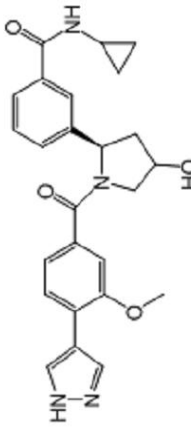
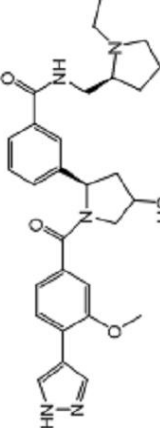
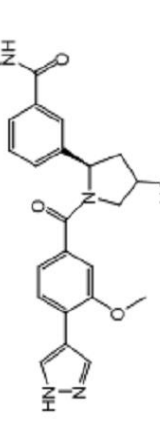
10

20

30

40

【表 5 - 2】

48		N-シクロプロピルピロリジン-3-[(2R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]ベンズアミド	447.2	E: 0.95 F: 0.98	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.46 (br. s., 1H), 8.11 (br. s., 2H), 7.78 (br. s., 1H), 7.71 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.21 (br. s., 2H), 5.22 (br. s., 1H), 4.36 - 3.82 (m, 4H), 3.75 - 3.29 (m, 2H), 2.83 (br. s., 1H), 2.35 (br. s., 1H), 1.85 (br. s., 1H), 1.27 - 1.22 (m, 1H), 0.70 (d, J=5.8 Hz, 2H), 0.56 (br. s., 2H)
49		N-[(2S)-1-エチルピロリジン-2-イル]メチル}-3-[(2R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]ベンズアミド	518.5	E: 0.91 F: 0.89	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.42 (br. s., 1H), 8.16 - 7.92 (m, 2H), 7.80 (br. s., 1H), 7.74 - 7.51 (m, 3H), 7.42 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.22 (br. s., 2H), 5.23 (t, J=8.1 Hz, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 3H), 3.15 - 2.78 (m, 7H), 2.41 - 2.23 (m, 2H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.86 - 1.50 (m, 6H), 1.04 (t, J=7.0 Hz, 3H)
50		3-[(2R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド	465.2	E: 0.71 F: 0.74	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.64 - 8.45 (m, 1H), 8.13 (br. s., 2H), 7.84 (s, 1H), 7.77 - 7.64 (m, 2H), 7.56 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 2H), 5.39 - 5.03 (m, 1H), 4.44 - 3.77 (m, 7H), 3.76 - 3.35 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.45 - 2.28 (m, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 1H)

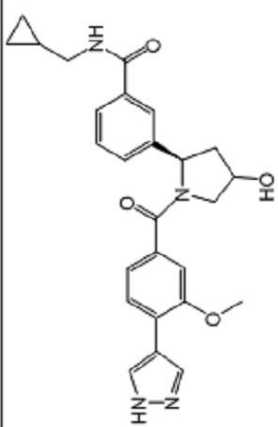
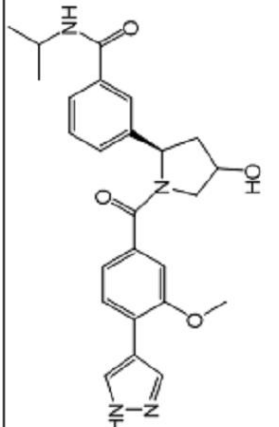
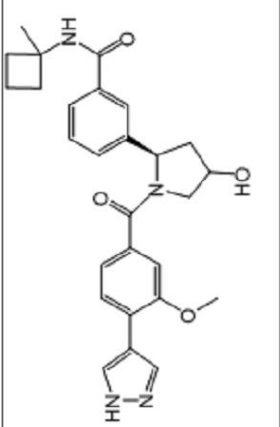
10

20

30

40

【表 5 - 3】

51		N-(シクロプロピルメチル)-3- [(2R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メトキ シ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベン ゼンイル]ピロリジン-2-イル]ベン ゼンアミド	461.2	E: 0.89 F: 0.91	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.70 - 8.42 (m, 1H), 8.06 (br. s, 1H), 7.95 - 7.65 (m, 3H), 7.54 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.27 - 7.07 (m, 2H), 5.36 - 4.96 (m, 2H), 4.42 - 3.87 (m, 4H), 3.54 - 3.37 (m, 2H), 3.15 (d, J=5.0 Hz, 2H), 2.43 - 2.23 (m, 1H), 1.93 - 1.78 (m, 1H), 1.03 (br. s, 1H), 0.42 (d, J=7.4 Hz, 2H), 0.23 (d, J=4.4 Hz, 2H)
52		3-[(2R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メト キシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル) ベンゼンイル]ピロリジン-2-イ ル]-N-(プロパン-2-イル)ベンゼ ンアミド	449.2	E: 0.84 F: 0.87	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.24 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.08 (br. s, 2H), 7.80 (br. s, 1H), 7.69 (dd, J=13.6, 7.6 Hz, 2H), 7.54 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.40 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J=5.7 Hz, 2H), 5.37 - 4.96 (m, 2H), 4.45 - 3.86 (m, 4H), 3.78 - 3.39 (m, 2H), 2.66 - 2.25 (m, 1H), 1.89 - 1.60 (m, 1H), 1.20 - 1.10 (m, 6H)
53		3-[(2R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メト キシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル) ベンゼンイル]ピロリジン-2-イ ル]-N-(1-メチルシクロブチル) ベンゼンアミド	475.3	E: 1.07 F: 1.05	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.39 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.80 (br. s, 1H), 7.74 - 7.48 (m, 3H), 7.38 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.11 (m, 2H), 5.32 - 4.98 (m, 1H), 4.44 - 3.84 (m, 5H), 3.73 - 3.36 (m, 1H), 2.41 - 2.17 (m, 3H), 2.08 - 1.67 (m, 5H), 1.56 - 1.32 (m, 3H)

10

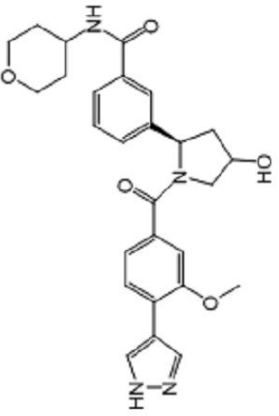
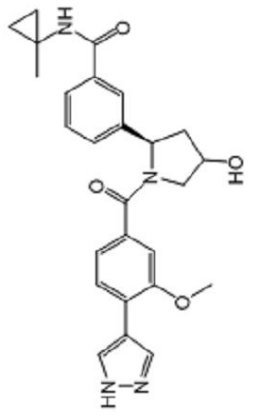
20

30

40



【表 5 - 5】

56		3-[(2R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]-N-(オキササン-4-イル)ベンズアミド	491.3	E: 0.79 F: 0.76	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.34 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.13 (br. s., 2H), 7.82 (br. s., 1H), 7.71 (t, J=7.9 Hz, 2H), 7.56 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 1H), 7.22 (br. s., 2H), 5.32 - 5.10 (m, 1H), 4.44 - 4.18 (m, 1H), 4.15 - 3.81 (m, 6H), 3.76 - 3.03 (m, 3H), 2.43 - 2.25 (m, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 3H), 1.76 (br. s., 2H), 1.60 (d, J=10.1 Hz, 2H)
57		3-[(2R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]-N-(1-メチルシクロプロピル)ベンズアミド	461.2	E: 0.89 F: 0.86	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.68 (s, 1H), 8.13 (br. s., 2H), 7.86 - 7.77 (m, 1H), 7.72 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.39 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 5.30 - 5.10 (m, 1H), 4.42 - 4.19 (m, 1H), 4.09 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.42 - 2.24 (m, 1H), 1.89 - 1.67 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.23 (d, J=6.4 Hz, 2H), 0.74 (br. s., 2H), 0.62 (br. s., 2H)

10

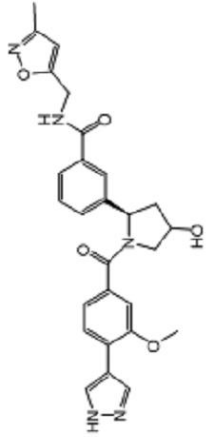
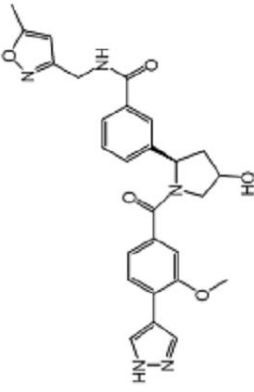
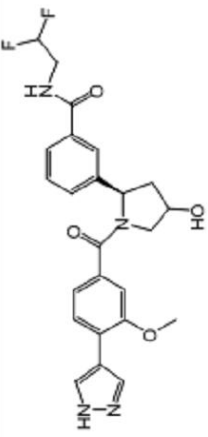
20

30

40



【表 5 - 6】

58		3-[(2R)-4-ヒドロキシ-1-[β-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]-N-[(3-メチル-1,2-オキサゾール-5-イル)メチル]ベンズアミド	502.2	E: 1.00 F: 1.02	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.19 (br. s., 1H), 8.35 - 7.95 (m, 2H), 7.88 (br. s., 1H), 7.74 (t, J=9.2 Hz, 2H), 7.60 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.46 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.10 (m, 2H), 6.32 - 6.07 (m, 1H), 5.33 - 5.21 (m, 1H), 5.19 - 5.00 (m, 1H), 4.68 - 4.44 (m, 2H), 4.39 - 3.72 (m, 4H), 3.56 - 3.41 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.95 - 1.81 (m, 1H)
59		3-[(2R)-4-ヒドロキシ-1-[β-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]-N-[(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)メチル]ベンズアミド	502.1	E: 0.90 F: 0.93	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.36 - 9.05 (m, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 2H), 7.58 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 1H), 7.28 - 7.07 (m, 2H), 6.15 (d, J=4.4 Hz, 1H), 5.25 (t, J=8.6 Hz, 1H), 4.58 - 4.32 (m, 3H), 4.31 - 3.46 (m, 3H), 2.55 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.42 - 2.28 (m, 5H)
60		N-(2,2-ジフルオロエチル)-3-[(2R)-4-ヒドロキシ-1-[β-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]ベンズアミド	471.2	E: 0.80 F: 0.91	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.00 - 8.73 (m, 1H), 8.11 (br. s., 2H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (t, J=8.4 Hz, 2H), 7.64 - 7.52 (m, 1H), 7.44 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.10 (m, 2H), 6.35 - 5.93 (m, 1H), 5.37 - 5.02 (m, 1H), 4.43 - 4.21 (m, 1H), 4.13 - 3.35 (m, 8H), 2.42 - 2.23 (m, 1H), 1.96 - 1.79 (m, 1H)

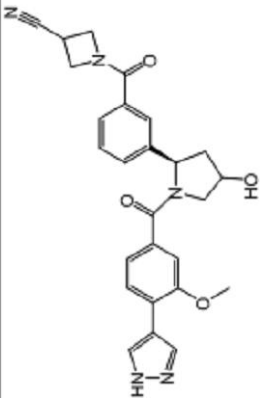
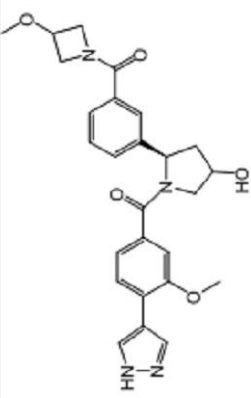
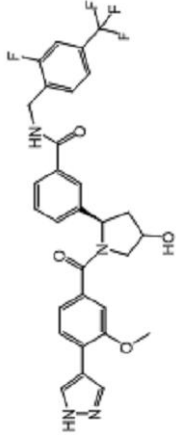
10

20

30

40

【表 5 - 7】

61		1-{3-[(2R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]ベンゾイル}アゼチジン-3-カルボニトリル	472.1	E: 0.73 F: 0.76	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.23 - 8.00 (m, 2H), 7.75 - 7.40 (m, 4H), 7.36 - 6.52 (m, 3H), 5.37 - 4.97 (m, 1H), 4.68 - 4.03 (m, 2H), 4.02 - 3.39 (m, 8H), 2.68 - 2.36 (m, 1H), 2.04 - 1.61 (m, 1H)
62		(5R)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]-5-[3-(3-メトキシアゼチジン-1-カルボニル)フェニル]ピロリジン-3-オール	477.2	E: 0.78 F: 0.79	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.30 (br. s., 2H), 8.11 (s, 2H), 7.75 - 7.58 (m, 2H), 7.55 - 7.35 (m, 3H), 5.34 - 4.96 (m, 1H), 4.50 - 3.62 (m, 10H), 3.62 - 3.42 (m, 4H), 2.36 (br. s., 1H), 1.85 - 1.64 (m, 1H)
63		N-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-3-[(2R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]ベンズアミド	583.3	E: 1.39 F: 1.52	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.29 - 9.02 (m, 1H), 8.11 (br. s., 2H), 7.91 - 7.82 (m, 1H), 7.79 - 7.61 (m, 3H), 7.61 - 7.49 (m, 3H), 7.44 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.11 (m, 2H), 5.37 - 4.90 (m, 1H), 4.69 - 4.44 (m, 2H), 4.36 - 3.36 (m, 6H), 2.63 - 2.29 (m, 1H), 1.93 - 1.64 (m, 1H)

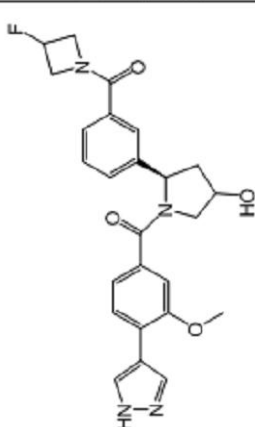
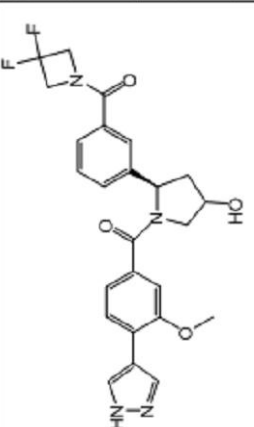
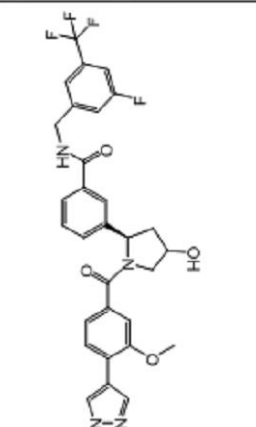
10

20

30

40

【表 5 - 8】

64		(5R)-5-[3-(3-フルオロプロピル)ベンゾイル]-1-カルボニル-1-ヒドロキシ-4-(1H-ベンゾイル)-4-イル)ペンゾイル]ピロリジン-3-オール	465.2	E: 0.78 F: 0.86	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.13 (br. s., 2H), 7.72 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.56 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 7.35 - 7.09 (m, 3H), 5.54 - 5.32 (m, 1H), 5.30 - 4.96 (m, 2H), 4.48 - 4.34 (m, 2H), 4.29 (br. s., 1H), 4.11 (br. s., 2H), 3.99 - 3.84 (m, 3H), 2.43 - 2.28 (m, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 1H)
65		(5R)-5-[3-(3,3-ジフルオロプロピル)ベンゾイル]-1-カルボニル-1-ヒドロキシ-4-(1H-ベンゾイル)-4-イル)ペンゾイル]ピロリジン-3-オール	483.2	E: 0.89 F: 0.91	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.34 - 7.98 (m, 2H), 7.78 - 7.64 (m, 2H), 7.59 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 5.33 - 5.01 (m, 2H), 4.59 - 4.23 (m, 4H), 3.98 - 3.68 (m, 3H), 3.44 (br. s., 1H), 2.67 - 2.30 (m, 1H), 1.87 - 1.66 (m, 1H)
66		N-([3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-3-ロキシル)ベンゾイル]-1-ヒドロキシ-4-(1H-ベンゾイル)ペンゾイル]ピロリジン-2-イル]ベンズアミド	583.3	E: 1.38 F: 1.41	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.18 (br. s., 1H), 8.11 (s, 2H), 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.78 - 7.66 (m, 2H), 7.62 - 7.53 (m, 3H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.25 - 7.10 (m, 2H), 5.33 - 5.03 (m, 1H), 4.68 - 4.44 (m, 2H), 4.33 - 3.35 (m, 6H), 2.64 - 2.36 (m, 1H), 1.94 - 1.66 (m, 1H)

10

20

30

40

【表 5 - 9】

67		(5R)-5-[3-(7-アゼチジン-1-カルボニル)フェニル]-1-[3-メトキシ-4-(1H-インドール-3-イル)フェニル]ピロリジン-2-イル	447.5	E: 0.97 F: 0.96	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.10 (br. s., 2H), 7.70 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 2H), 7.26 - 7.13 (m, 2H), 5.32 - 5.11 (m, 1H), 4.28 (t, J=14.5 Hz, 2H), 4.13 - 3.96 (m, 3H), 3.92 (s, 4H), 3.60 - 3.44 (m, 1H), 2.35 (d, J=7.6 Hz, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 1.85 (br. s., 1H)
----	--	---	-------	--------------------	--

10

20

30

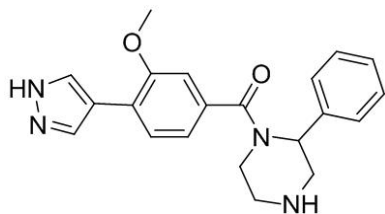
40

【 0 2 1 6 】

50

実施例 68 : 1 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンゾイル ] - 2 - フェニルピペラジン

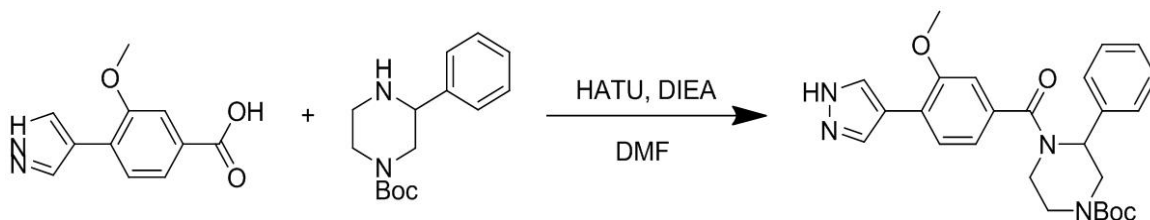
【化 60】



【0217】

実施例 68A : tert-ブチル 4 - ( 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンゾイル ) - 3 - フェニルピペラジン - 1 - カルボキシラート

【化 61】



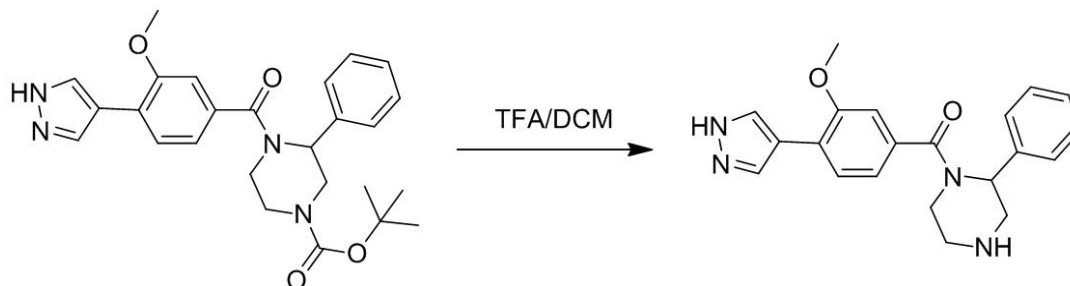
【0218】

中間体 1 ( 20 mg、0.092 ミリモル ) の DMF ( 1.5 mL ) 中溶液に、tert-ブチル 3-フェニルピペラジン-1-カルボキシラート ( 28.9 mg、0.110 ミリモル )、DIEA ( 0.080 mL、0.458 ミリモル ) および HATU ( 38.3 mg、0.101 ミリモル ) を室温で添加した。その反応物をアルゴン下の室温で 1 時間攪拌した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 68A ( 33 mg、77% ) を得た。LC-MS (ESI)  $m/z$  : 463.25 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 12.94 (br.s., 1H)、8.17 (br.s., 1H)、8.00 (br.s., 1H)、7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.40 (d, J = 11.9 Hz, 4H)、7.34 - 7.25 (m, 1H)、7.10 (br.s., 1H)、7.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、4.54 (d, J = 13.4 Hz, 1H)、3.85 (br.s., 3H)、3.52 - 3.34 (m, 4H)、3.02 (br.s., 2H)、1.34 (br.s., 9H); HPLC 分析 RT = 1.75 分 (方法 E)、1.68 分 (方法 F)

【0219】

実施例 68 : 1 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンゾイル ] - 2 - フェニルピペラジン

【化 62】



【0220】

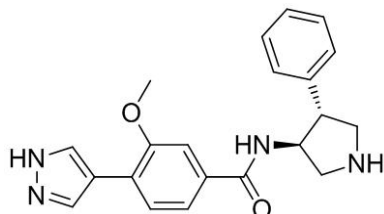
実施例 68A ( 27.8 mg、0.06 ミリモル ) の DCM ( 1 mL ) 中溶液に、TFA ( 0.5 mL、6.49 ミリモル ) を室温で添加した。反応物をアルゴン下の室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 68 ( 12.2 mg、53% ) を得た。LC-MS (ESI)  $m/z$  : 363.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 7.99 (br.s., 2H)、7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、7.41 - 7.29 (m, 4H)、7.21 (br.s., 1H)、6.97 (s, 1H)、6.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、3.75 (br.s., 4H)、3.54 - 2.68 (m, 6H); HPLC分析 RT = 0.97分(方法E)、0.99分(方法F)

【0221】

実施例69: 3-メトキシ-N-[(3S,4R)-4-フェニルピロリジン-3-イル]-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド

【化63】



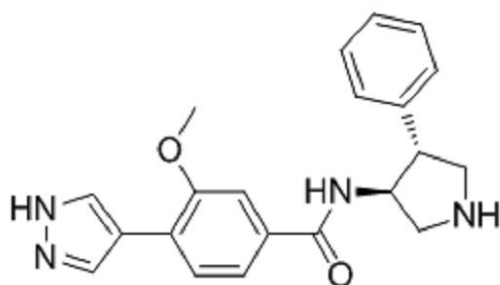
【0222】

実施例69は実施例68に記載の操作と同様の操作を用いることで調製された。LC-MS (ESI) m/z: 363.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 13.02 (br.s., 1H)、9.16 (br.s., 1H)、9.02 (br.s., 1H)、8.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H)、8.23 (br.s., 1H)、8.05 (br.s., 1H)、7.74 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、7.48 - 7.41 (m, 3H)、7.38 (t, J = 7.4 Hz, 2H)、7.33 - 7.26 (m, 1H)、4.74 (t, J = 8.7 Hz, 1H)、3.93 (s, 3H)、3.87 - 3.76 (m, 1H)、3.68 (quin, J = 10.2 Hz, 2H)、3.19 (t, J = 9.5 Hz, 1H); HPLC分析 RT = 1.04分(方法E)、1.05分(方法F)

【0223】

実施例70: トランス-(±)-3-メトキシ-N-(4-フェニルピロリジン-3-イル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド

【化64】



トランス-(+/-)

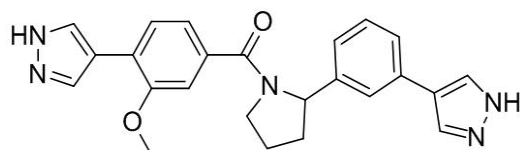
【0224】

実施例70は実施例69に記載の操作と同様の操作を用いることで調製された。LC-MS (ESI) m/z: 363.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 9.13 (br.s., 1H)、9.00 (br.s., 1H)、8.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H)、8.13 (br.s., 2H)、7.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H)、7.46 - 7.40 (m, 4H)、7.37 (t, J = 7.3 Hz, 2H)、7.31 - 7.25 (m, 1H)、4.72 (quin, J = 8.4 Hz, 1H)、3.91 (s, 3H)、3.79 (br.s., 1H)、3.71 - 3.62 (m, 2H)、3.34 (br.s., 1H)、3.18 (br.s., 1H); HPLC分析 RT = 1.03分(方法E)、1.06分(方法F)

## 【0225】

実施例71：4-(2-メトキシ-4-{2-[3-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ピロリジン-1-カルボニル}フェニル)-1H-ピラゾール

## 【化65】

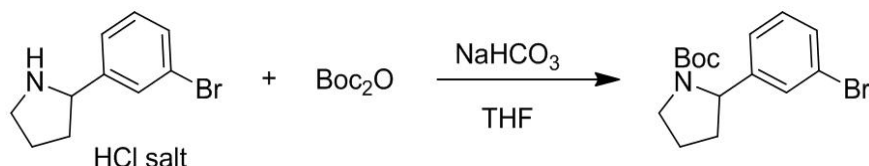


## 【0226】

実施例71A：tert-ブチル 2-(3-ブロモフェニル)ピロリジン-1-カルボキシラート

10

## 【化66】



## 【0227】

2-(3-ブロモフェニル)ピロリジン・HCl塩(1.05g、4.00ミリモル)のTHF(15mL)中溶液に、NaHCO<sub>3</sub>(0.672g、8.00ミリモル)およびBOC<sub>2</sub>O(1.021mL、4.40ミリモル)を0℃で添加した。その反応物をアルゴン下の0℃～室温で一夜攪拌した。反応混合物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過した。溶媒を除去し、実施例71Aを淡黄褐色の固体(1.30g、100%)として得た。LC-MS(ESI) m/z: 326/328[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.39-7.28(m, 2H)、7.20-7.13(m, 1H)、7.13-7.05(一重項, 1H)、5.07-4.55(一重項, 1H)、3.61(br.s., 2H)、2.32(br.s., 1H)、2.00-1.72(m, 3H)、1.50-1.38(m, 3H)、1.20(br.s., 6H)

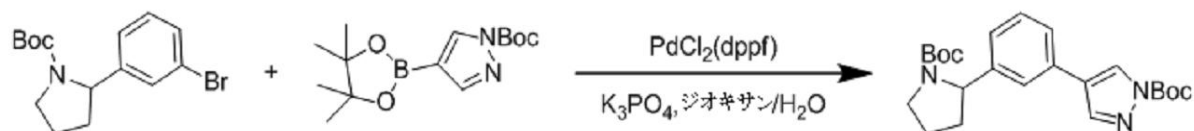
20

## 【0228】

実施例71B：tert-ブチル 4-(3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシラート

30

## 【化67】



## 【0229】

実施例71A(30mg、0.092ミリモル)のジオキサン(1.5mL)中溶液に、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシラート(29.8mg、0.101ミリモル)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(0.5mL、0.500ミリモル)およびPdCl<sub>2</sub>(dppf)(3.36mg、4.60マイクロモル)を室温で添加した。反応物をアルゴン下の90℃で1時間攪拌し、室温に冷却した。溶媒を除去した。粗生成物を順相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例71Bを白色の固体(28mg、74%)として得た。LC-MS(ESI) m/z: 258.0[M-Boc-55]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.27(s, 1H)、7.96(s, 1H)、7.41-7.28(m, 3H)、7.10(d, J=7.5Hz, 1H)、5.17-4.62(m, 1H)、3.64(br.s., 2H)、2.35(br.s., 1H)、1.99-1.78(m, 3H)、1.68(s, 9H)、1.46(br.s., 3H)、1.17(br.s., 6H)

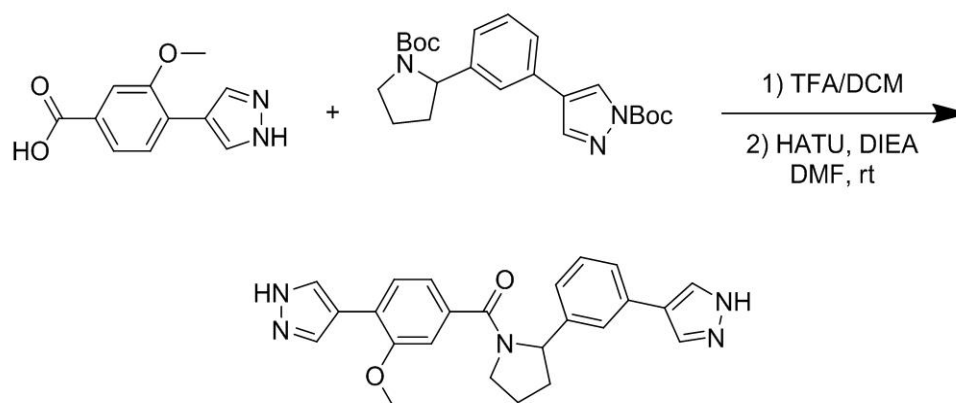
40

50

【 0 2 3 0 】

実施例 7 1

【 化 6 8 】



10

【 0 2 3 1 】

実施例 7 1 B ( 1 8 . 6 1 m g 、 0 . 0 4 5 ミリモル ) の D C M ( 1 m L ) 中溶液に、T F A ( 0 . 5 m L 、 6 . 4 9 ミリモル ) を添加した。反応物を室温で 3 0 分間攪拌した。溶媒を除去した。その残渣に、D M F ( 1 m L ) を添加し、つづいて中間体 1 ( 9 . 8 2 m g 、 0 . 0 4 5 ミリモル ) 、 D I E A ( 0 . 0 5 m L 、 0 . 2 8 6 ミリモル ) および H A T U ( 1 7 . 1 1 m g 、 0 . 0 4 5 ミリモル ) を室温で加えた。反応物をアルゴン下の室温で 1 時間攪拌した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 7 1 ( 1 6 . 9 m g 、 8 7 % ) を得た。L C - M S ( E S I )  $m/z$  : 4 1 4 . 2 0 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z 、 D M S O - d <sub>6</sub> ) 8 . 1 1 ( b r . s . , 4 H ) 、 7 . 7 6 - 7 . 4 2 ( m , 3 H ) 、 7 . 3 8 - 7 . 1 2 ( m , 3 H ) 、 7 . 0 6 - 6 . 7 0 ( m , 1 H ) 、 5 . 2 6 - 4 . 8 6 ( m , 1 H ) 、 4 . 0 2 - 3 . 7 1 ( m , 3 H ) 、 3 . 5 9 ( b r . s . , 1 H ) 、 3 . 4 5 - 3 . 3 4 ( m , 1 H ) 、 2 . 4 6 - 2 . 2 2 ( m , 1 H ) 、 2 . 0 1 - 1 . 7 1 ( m , 3 H ) ; H P L C 分析 R T = 1 . 2 3 分 ( 方法 E ) 、 1 . 3 0 分 ( 方法 F )

20

【 0 2 3 2 】

次の表 4 に列挙される実施例の化合物は、実施例 7 1 に記載の操作と同様の操作を用い

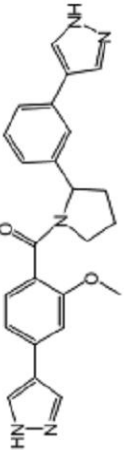
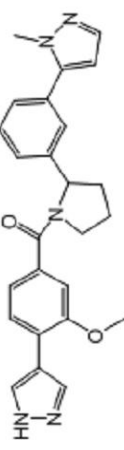
30

【 0 2 3 3 】



【表 6 - 1】

表 4

実施例 番号	構造式	化学名	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC法 RT (分)	<sup>1</sup> H NMR (ppm)
72		4-(3-メトキシ-4-{2-[3-(1H-ピ ラゾール-4-イル)フェニル]ピ ロリジン-1-カルボニル}フェ ニル)-1H-ピラゾール	414.2	E: 1.22 F: 1.33	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.05 (br. s., 4H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.09 (m, 3H), 7.08 - 6.70 (m, 1H), 5.26 - 4.67 (m, 1H), 4.06 - 3.86 (m, 3H), 3.80 - 3.15 (m, 2H), 2.43 - 2.21 (m, 1H), 2.00 - 1.69 (m, 3H)
73		5-(3-{1-[3-メトキシ-4-(1H-ピ ラゾール-4-イル)フェニル]ピ ロリジン-2-イル}フェニ ル)-1-メチル-1H-ピラゾール	428.2	E: 1.34 F: 1.42	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.32 - 7.84 (m, 2H), 7.75 - 7.29 (m, 5H), 7.28 - 7.09 (m, 2H), 6.91 - 6.58 (m, 1H), 6.48 - 6.22 (m, 1H), 5.30 - 4.92 (m, 1H), 4.00 - 3.53 (m, 5H), 3.49 - 3.27 (m, 3H), 2.46 - 2.25 (m, 1H), 2.01 - 1.69 (m, 3H)

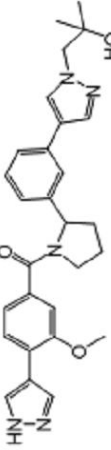
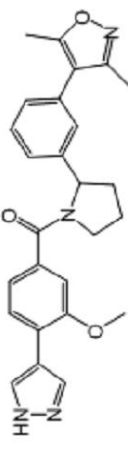
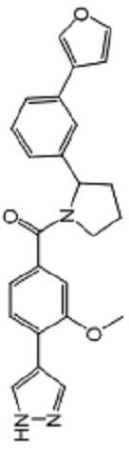
10

20

30

40

【表 6 - 2】

74		1-[4-(3-{1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ピロリジン-2-イル}フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン-2-オール	486.3	E: 1.32 F: 1.37	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.20 - 8.02 (m, 2H), 7.91 - 7.65 (m, 2H), 7.50 (br. s., 1H), 7.42 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.35 - 6.96 (m, 4H), 6.91 - 6.70 (m, 1H), 5.23 - 4.94 (m, 1H), 4.82 - 4.67 (m, 1H), 4.09 - 3.53 (m, 5H), 3.17 (d, J=5.0 Hz, 2H), 2.44 - 2.20 (m, 1H), 1.91 - 1.76 (m, 3H), 1.08 (br. s., 6H)
75		4-(3-{1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]ピロリジン-2-イル}フェニル)-3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール	443.2	E: 1.42 F: 1.44	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.20 - 7.97 (m, 2H), 7.77 - 7.48 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.29 - 7.11 (m, 3H), 7.08 - 6.57 (m, 1H), 5.37 - 4.91 (m, 1H), 4.03 - 3.36 (m, 5H), 2.47 - 2.29 (m, 4H), 2.25 (s, 2H), 2.14 (br. s., 1H), 2.01 - 1.72 (m, 3H)
76		4-(4-{2-[3-(フラン-3-イル)フェニル]ピロリジン-1-カルボニル}-2-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール	414.2	E: 1.62 F: 1.66	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.31 - 8.09 (m, 2H), 8.09 - 7.89 (m, 1H), 7.83 - 7.65 (m, 2H), 7.59 - 7.44 (m, 2H), 7.40 - 7.18 (m, 3H), 7.13 - 6.67 (m, 2H), 5.29 - 4.88 (m, 1H), 4.04 - 3.34 (m, 5H), 2.47 - 2.22 (m, 1H), 2.01 - 1.73 (m, 3H)

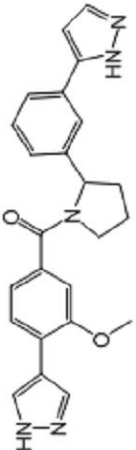
10

20

30

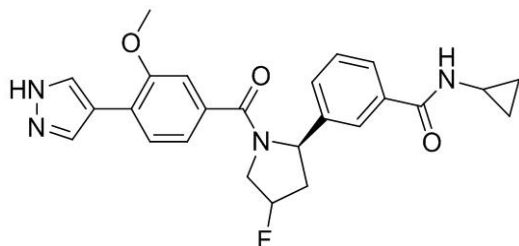
40

【表 6 - 3】

77		4-(2-メトキシ-4-{2-[3-(1H-ピ ラゾール-5-イル)プロピル]ピ リジン-1-カルボニル}ブチ ニル)-1H-ピラゾール	414.0	E: 1.23 F: 1.31	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.12 (br. s., 2H), 7.84 - 7.47 (m, 4H), 7.43 - 6.64 (m, 5H), 5.36 - 4.90 (m, 1H), 4.08 - 3.13 (m, 5H), 2.45 - 2.21 (m, 1H), 2.00 - 1.70 (m, 3H)
----	---	---	-------	--------------------	---

実施例 78 : N-シクロプロピル-3-[(2R)-4-フルオロ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]ベンズアミド

【化 69】

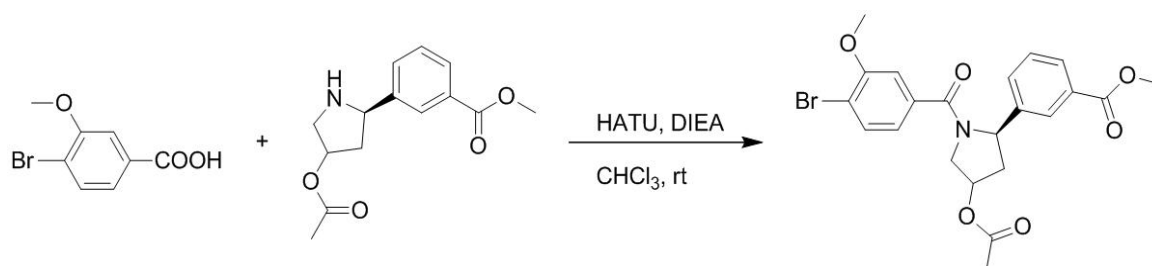


10

【0235】

実施例 78A : メチル 3-((2R)-4-アセトキシ-1-(4-ブromo-3-メトキシベンゾイル)ピロリジン-2-イル)ベンズアート

【化 70】



20

【0236】

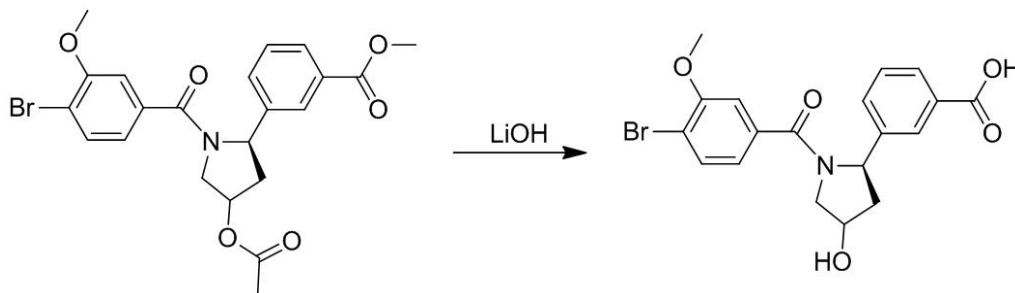
中間体 3 (200 mg、0.760 ミリモル) の  $\text{CHCl}_3$  (5 mL) 中溶液に、4-ブromo-3-メトキシ安息香酸 (176 mg、0.760 ミリモル)、DIEA (0.265 mL、1.519 ミリモル) および HATU (318 mg、0.836 ミリモル) を室温で添加した。反応物をアルゴン下の室温で 3 時間攪拌した。大方の溶媒を除去した。粗生成物を順相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 78A を白色の固体 (310 mg、86%) として得た。LC-MS (ESI)  $m/z$  : 476.0 / 478.0  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 8.13 - 7.76 (m, 2H)、7.56 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H)、7.47 - 7.35 (m, 1H)、7.24 - 6.94 (m, 2H)、5.54 - 4.96 (m, 2H)、3.91 (s, 6H)、3.84 - 3.40 (m, 2H)、2.81 - 2.44 (m, 1H)、2.35 - 2.17 (m, 1H)、2.10 - 1.97 (m, 3H)

30

【0237】

実施例 78B : 3-((2R)-1-(4-ブromo-3-メトキシベンゾイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル)安息香酸

【化 71】



40

【0238】

実施例 78A (310 mg、0.651 ミリモル) の THF (10 mL) および水 (3 mL) 中溶液に、LiOH (78 mg、3.25 ミリモル) を室温で添加した。反応物をアルゴン下の室温で一夜攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、1M HCl およびブラインで洗浄した。有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮して実施例 7

50

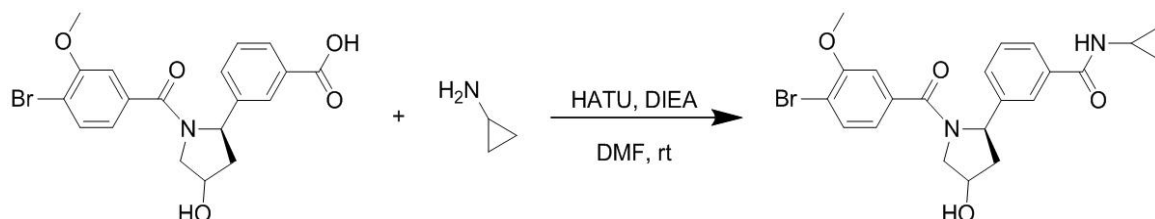
8 Bを白色の固体 (285 mg、100%) として得た。LC-MS (ESI) m/z : 420.0 / 422.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 7.97 - 7.86 (m, 1H)、7.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、7.72 - 7.60 (m, 2H)、7.46 (t, J = 7.5 Hz, 1H)、7.30 - 7.07 (m, 2H)、5.23 (t, J = 8.7 Hz, 1H)、5.15 - 4.98 (m, 1H)、4.28 (br.s., 1H)、4.09 - 3.98 (m, 1H)、3.90 (s, 3H)、2.70 - 2.54 (m, 1H)、2.43 - 2.26 (m, 1H)

【 0 2 3 9 】

実施例 78C: 3-( (2R) -1-(4-ブromo-3-メトキシベンゾイル)-4-ヒドロキシ  
ピロリジン-2-イル)-N-シクロプロピルベンズアミド

10

## 【化 7 2】



【 0 2 4 0 】

実施例 78B (95 mg、0.226 ミリモル) の DMF (3 mL) 中溶液に、シクロ  
ブロパンアミン (25.8 mg、0.452 ミリモル)、DIEA (0.118 mL、0.6  
78 ミリモル) および HATU (103 mg、0.271 ミリモル) を室温で添加した。  
該反応物をアルゴン下の室温で 2 時間攪拌した。該反応混合物を EtOAc で希釈し、H<sub>2</sub>O およびブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物を順相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 78C を白色の固体 (68 mg、66%) として得た。LC-MS (ESI) m/z: 459.1 / 461.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.07 - 7.66 (m, 1 H)、7.63 - 7.28 (m, 4 H)、7.14 - 6.45 (m, 3 H)、5.54 - 4.85 (m, 1 H)、4.68 - 4.23 (m, 1 H)、4.07 - 3.32 (m, 5 H)、2.84 - 2.35 (m, 2 H)、2.03 (d, J = 3.5 Hz, 1 H)、0.82 (d, J = 5.5 Hz, 2 H)、0.59 (d, J = 4.0 Hz, 2 H)

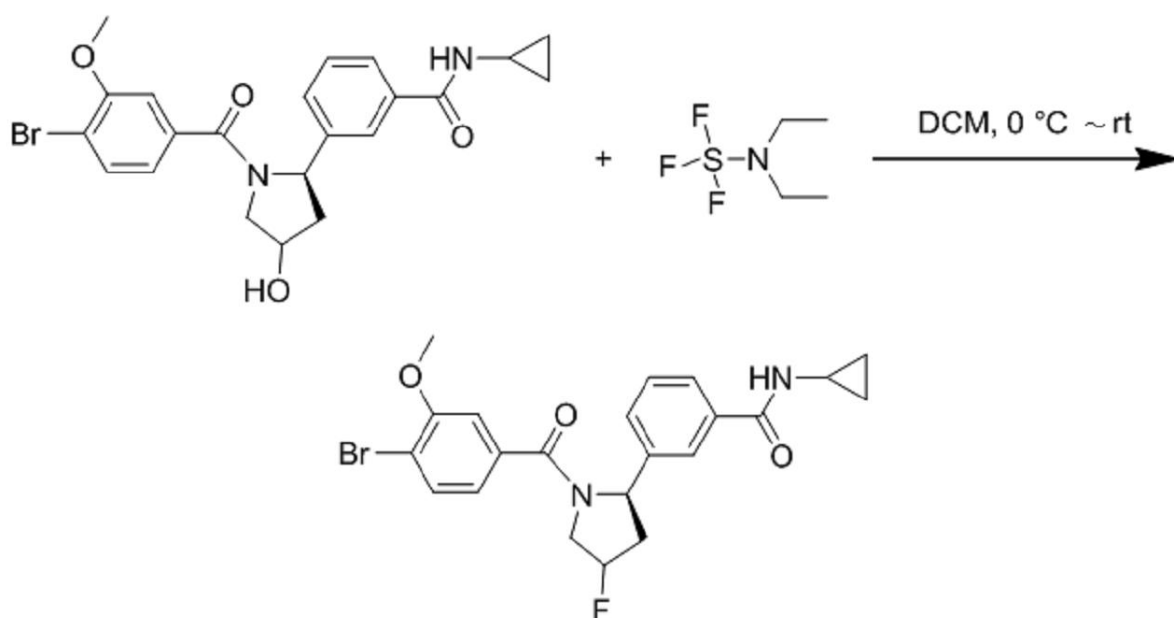
20

30

【 0 2 4 1 】

実施例 78D : 3 - ( ( 2 R ) - 1 - ( 4 - ブロモ - 3 - メトキシベンゾイル ) - 4 - フルオロピ  
ロリジン - 2 - イル ) - N - シクロプロピルベンズアミド

## 【化 7 3】



## 【 0 2 4 2 】

実施例 78 C ( 6 8 m g 、 0 . 1 4 8 ミリモル ) の D C M ( 5 m L ) 中溶液に、 D A S T ( 0 . 0 9 8 m L 、 0 . 7 4 0 ミリモル ) を 0 で添加した。その反応物をアルゴン下の 0 で一夜攪拌した。 M e O H ( 1 m L ) を添加し、その反応物をクエンチさせ、溶媒を除去した。粗生成物を順相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 78 D ( 5 5 m g 、 8 1 % ) を得た。 L C - M S ( E S I ) m / z : 4 6 1 . 0 / 4 6 3 . 0 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z 、 C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 9 7 - 7 . 2 9 ( m , 4 H ) 、 7 . 2 3 - 5 . 8 0 ( m , 3 H ) 、 5 . 7 4 - 4 . 8 6 ( m , 2 H ) 、 4 . 2 2 - 3 . 2 8 ( m , 6 H ) 、 2 . 8 1 - 2 . 0 2 ( m , 2 H ) 、 0 . 9 2 - 0 . 7 8 ( m , 2 H ) 、 0 . 7 3 - 0 . 5 3 ( m , 2 H )

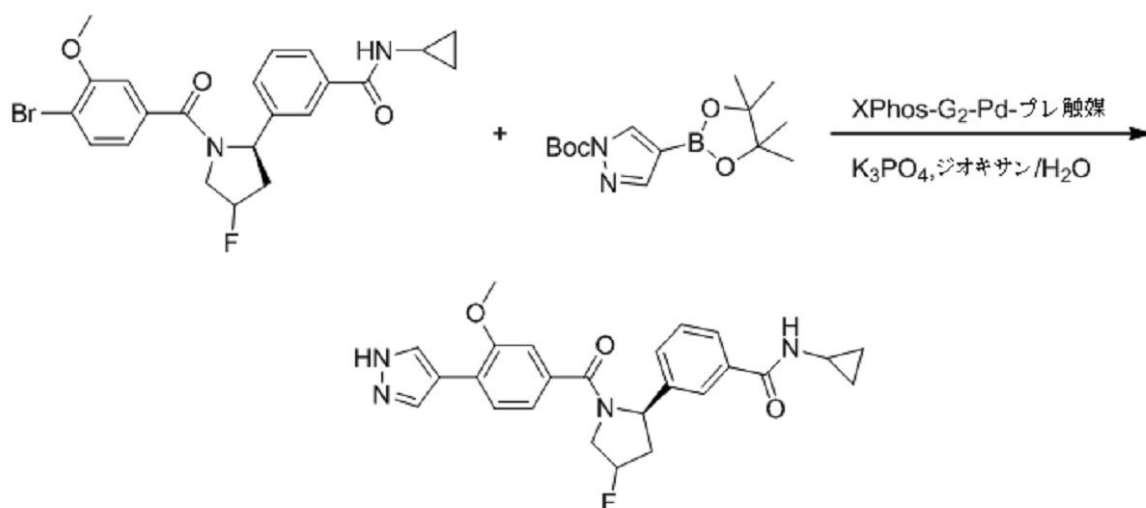
20

## 【 0 2 4 3 】

実施例 7 8

30

## 【化 7 4】



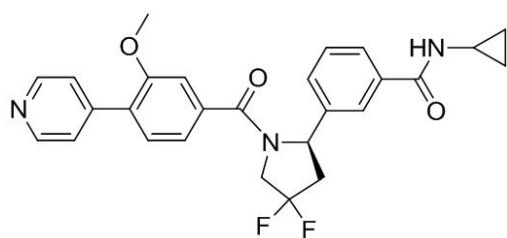
## 【 0 2 4 4 】

実施例 78 D ( 5 5 m g 、 0 . 1 1 9 ミリモル ) のジオキサン ( 3 m L ) 中溶液に、 t e r t - プチル 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H

50

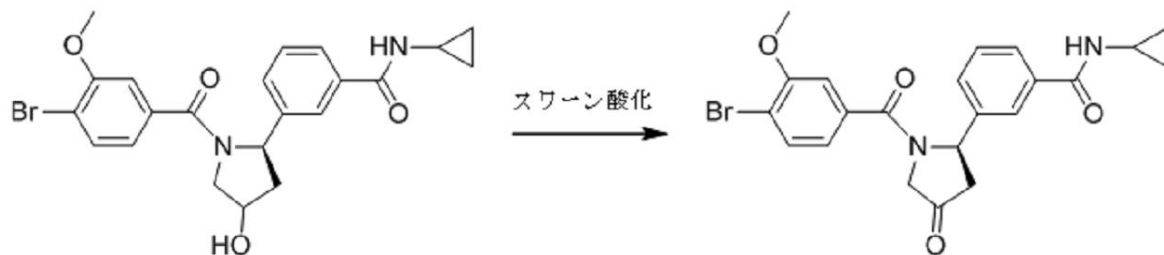
-ピラゾール-1-カルボキシレート (52.6 mg、0.179ミリモル)、 $K_3PO_4$  (1 M、0.358 mL、0.358ミリモル) および XPhos-G2-Pd-プレ触媒 (4.69 mg、5.96マイクロモル) を室温で添加した。反応物をアルゴン下の90 で1時間攪拌した。該反応物を室温に冷却した。それをEtOAcで抽出し、溶媒を除去した。該残渣にDCM (1 mL) およびTFA (0.5 mL) を添加した。室温で30分間攪拌した後、溶媒を除去した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例78 (23.6 mg、44%) を得た。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 449.20  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500 MHz、DMSO- $d_6$ ) 8.46 (br.s., 1H)、8.13 (br.s., 2H)、7.88 - 7.31 (m, 5H)、7.28 - 6.73 (m, 2H)、5.57 - 5.05 (m, 2H)、4.41 - 3.33 (m, 5H)、2.86 - 2.59 (m, 2H)、2.23 (br.s., 1H)、0.69 (br.s., 2H)、0.56 (br.s., 2H); HPLC分析 RT = 1.14分 (方法E)、1.17分 (方法F) 【0245】

実施例79: N-シクロプロピル-3-[(2R)-4,4-ジフルオロ-1-[3-メトキシ-4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]ベンズアミド  
【化75】



【0246】

実施例79A: (R)-3-(1-(4-ブromo-3-メトキシベンゾイル)-4-オキソピロリジン-2-イル)-N-シクロプロピルベンズアミド  
【化76】



【0247】

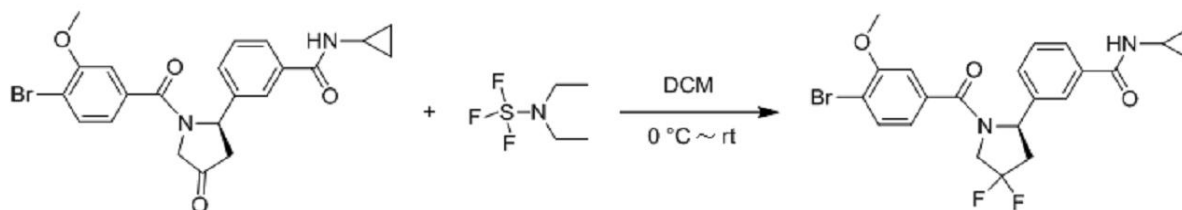
塩化オキサリル (0.431 mL、0.862ミリモル) のDCM (5 mL) 中溶液に、DMSO (0.122 mL、1.724ミリモル) を-78 で添加した。反応物をアルゴン下の-78 で10分間攪拌した。次に、DCM (2 mL) に溶かした実施例78C (132 mg、0.287ミリモル) の溶液を加えた。反応物を-78 で15分間、ついで-50 で30分間攪拌した。次に、該反応物にTEA (0.360 mL、2.59ミリモル) を同じ温度で添加した。反応物を30分間にわたって室温にまで加温させた。反応混合物を $CH_2Cl_2$ で希釈し、 $NH_4Cl$ 飽和溶液をで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。順相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例79Aを明褐色の固体 (128 mg、97%) として得た。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 456.9 / 458.9  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz、 $CDCl_3$ ) 7.61 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H)、7.57 - 7.28 (m, 3H)、7.10 - 6.66 (m, 2H)、6.50 (br.s., 1H)、4.23 - 3.54 (m, 4H)、3.45 (s, 2H)、3.15 (dd,  $J = 18.5$ , 9.9 Hz, 1H)、2.92 - 2.81 (m, 1H)、2.77 - 2.51 (m, 1H)、0.84 (q,  $J = 6.1$  Hz, 2H)

、0.65 - 0.53 (m, 2H)

【0248】

実施例79B：(R)-3-(1-(4-ブromo-3-メトキシベンゾイル)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-イル)-N-シクロプロピルベンズアミド

【化77】



10

【0249】

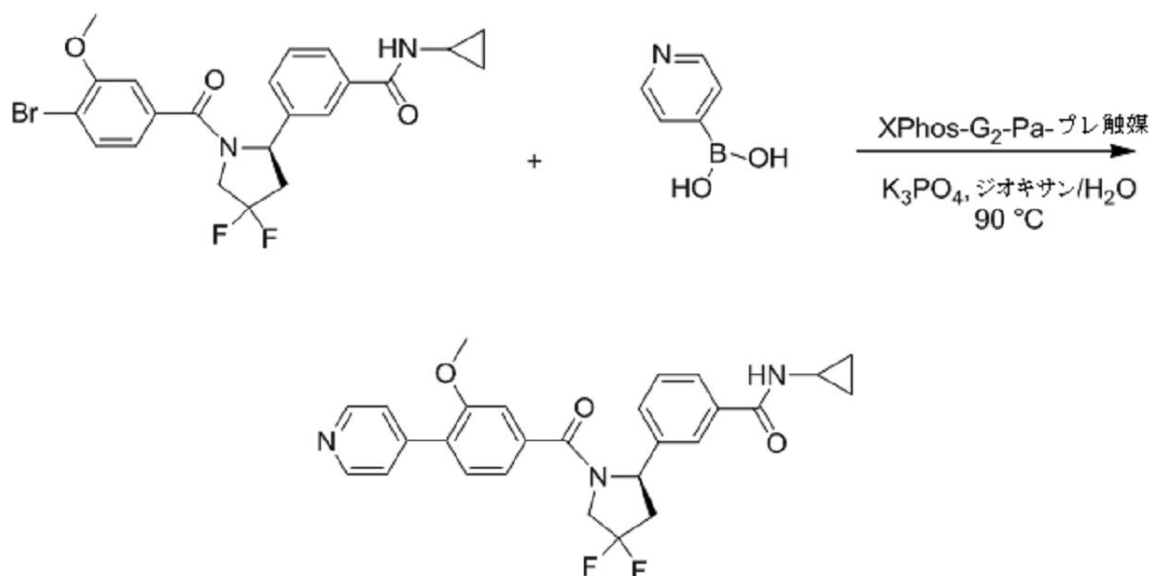
実施例79A(128mg、0.280ミリモル)のDCM(5mL)中溶液に、DAST(0.222mL、1.680ミリモル)を0で添加した。反応物をアルゴン下の0~室温で4時間攪拌した。反応混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、飽和NH<sub>4</sub>Clで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。順相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例79Bを明黄褐色の固体(89mg、66.3%)として得た。LC-MS(ESI) m/z: 478.9/480.9[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.55(d, J=7.0Hz, 3H)、7.44-7.29(m, 2H)、7.20-6.68(m, 2H)、6.27(br.s., 1H)、5.58-5.25(m, 1H)、4.07-3.25(m, 5H)、3.03-2.79(m, 2H)、2.58-2.37(m, 1H)、0.86(d, J=5.9Hz, 2H)、0.68-0.53(m, 2H)

20

【0250】

実施例79

【化78】



30

40

【0251】

実施例79B(45mg、0.094ミリモル)のジオキサン(2mL)中溶液に、ピロリジン-4-イルボロン酸(13.85mg、0.113ミリモル)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(1M、0.282mL、0.282ミリモル)およびXPhos-G2-Pd-触媒(3.69mg、4.69マイクロモル)を室温で添加した。反応物をアルゴン下の90で1時間攪拌した。溶媒を除去した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例79(27.1mg、60.5%)を得た。LC-MS(ESI) m/z: 478.2[M+H]<sup>+</sup>

50



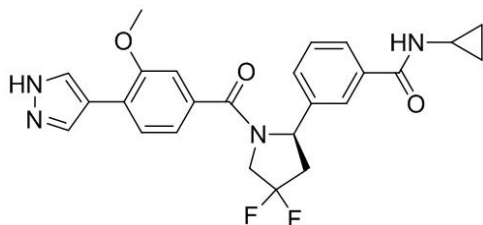
;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz、DMSO- $d_6$ ) 8.84 (br.s., 2H)、8.58 - 8.35 (m, 1H)、8.05 (br.s., 1H)、7.86 (br.s., 1H)、7.77 - 6.73 (m, 7H)、5.56 - 5.15 (m, 1H)、4.68 - 4.11 (m, 1H)、4.07 - 3.81 (m, 3H)、3.65 - 3.45 (m, 1H)、3.15 - 2.95 (m, 1H)、2.86 - 2.75 (m, 1H)、2.48 - 2.31 (m, 1H)、0.70 (br.s., 2H)、0.61 - 0.39 (m, 2H); HPLC分析 RT = 1.01分(方法E)、1.39分(方法F)

【0252】

実施例80: N-シクロプロピル-3-[(2R)-4,4-ジフルオロ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]ベンズアミド

10

【化79】



【0253】

実施例80は、実施例79に記載の操作と同様の操作に従い、実施例79Cにおいてピロリジン-4-イルボロン酸の代わりに、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシラートを用いることにより調製された。LC-MS(ESI) m/z: 467.2 [M+H]<sup>+</sup>;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz、DMSO- $d_6$ ) 8.48 (br.s., 1H)、8.14 (br.s., 2H)、7.91 - 7.53 (m, 4H)、7.51 - 7.16 (m, 3H)、5.41 (br.s., 1H)、4.10 - 3.41 (m, 6H)、3.06 (br.s., 1H)、2.84 (br.s., 1H)、0.71 (d, J = 5.4 Hz, 2H)、0.57 (br.s., 2H); HPLC分析 RT = 1.22分(方法E)、1.28分(方法F)

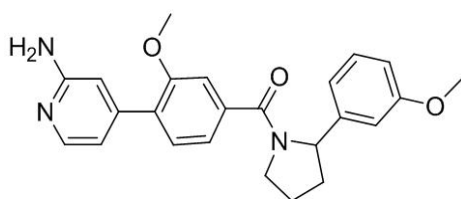
20

【0254】

実施例81: 4-{2-メトキシ-4-[2-(3-メトキシフェニル)ピロリジン-1-カルボニル]フェニル}ピリジン-2-アミン

30

【化80】

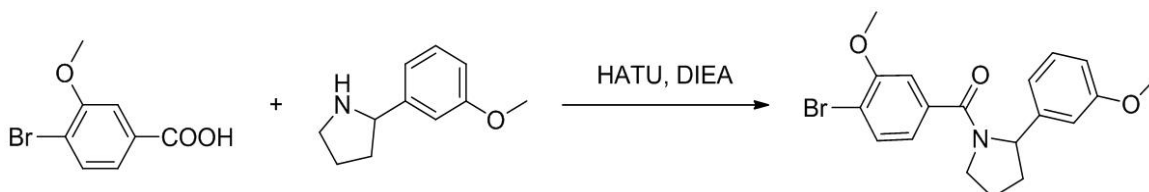


【0255】

実施例81A: (4-ブromo-3-メトキシフェニル)(2-(3-メトキシフェニル)ピロリジン-1-イル)メタノン

40

【化81】



【0256】

4-ブromo-3-メトキシ安息香酸(700mg、3.03ミリモル)のDMF(8mL)中溶液に、2-(3-メトキシフェニル)ピロリジン(537mg、3.03ミリモル)、

50

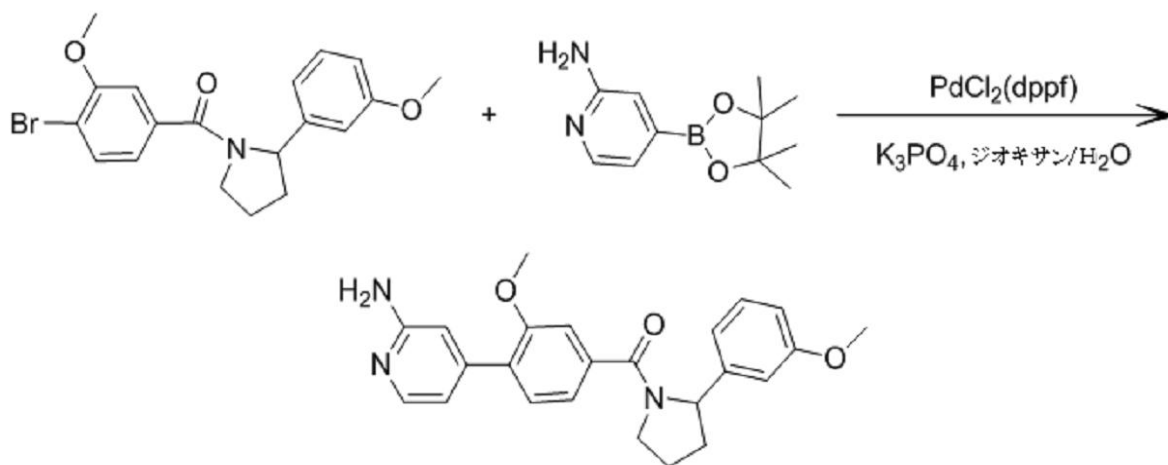
DIEA (1.058 mL、6.06 ミリモル) および HATU (1267 mg、3.33 ミリモル) を 0 で添加した。反応物をアルゴン下の 0 で 1 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、1 M HCl、1 M  $K_2HPO_4$  およびブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物を順相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 81A を明黄褐色の固体 (1.10 g、93%) として得た。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 389.9 / 391.9  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz、 $CDCl_3$ ) 7.66 - 7.33 (m, 1H)、7.30 - 6.88 (m, 2H)、6.86 - 6.45 (m, 4H)、5.38 - 4.64 (m, 1H)、4.04 - 3.34 (m, 8H)、2.54 - 2.12 (m, 1H)、2.03 - 1.66 (m, 3H)

10

【0257】

実施例 81

【化82】



20

【0258】

実施例 81A (30 mg、0.077 ミリモル) のジオキサン (1.5 mL) 中溶液に、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン (33.8 mg、0.154 ミリモル)、 $K_3PO_4$  (1 M、0.231 mL、0.231 ミリモル) および  $PdCl_2(dppf)$  (5.62 mg、7.69 マイクロモル) を室温で添加した。反応物をアルゴン下の 90 で 1 時間攪拌した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 81 (18.4 mg、59.3%) を得た。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 404.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500 MHz、DMSO- $d_6$ ) 7.95 - 7.83 (m, 1H)、7.41 - 6.85 (m, 5H)、6.83 - 5.90 (m, 5H)、5.22 - 4.82 (m, 1H)、3.89 - 3.38 (m, 8H)、2.44 - 2.20 (m, 1H)、1.91 - 1.66 (m, 3H); HPLC 分析 RT = 1.28 分 (方法 E)、1.51 分 (方法 F)

30

【0259】

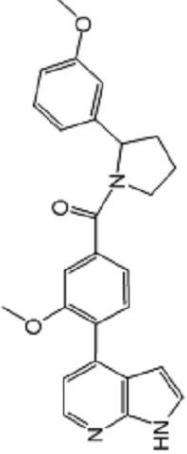
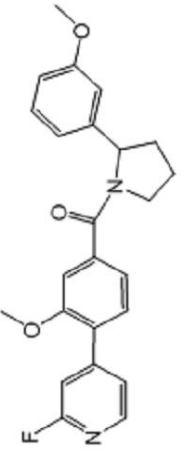
次の表 5 に列挙される実施例の化合物は実施例 81 に記載の操作と同様の操作を用いることで調製された。

40

【0260】

【表 7 - 1】

表 5

実施例 番号	構造式	化学名	LCMS (M+H) <sup>+</sup>	HPLC 法 RT (分)	<sup>1</sup> H NMR (ppm)
82		1-(3-メトキシ-4-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル}ベンゾイル)-2-(3-メトキシフェニル)ピロリジン	428.2	E: 1.25 F: 1.67	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.02 (br. s., 1H), 8.40 - 8.19 (m, 1H), 7.56 (br. s., 1H), 7.52 - 7.08 (m, 4H), 6.93 (d, J=6.7 Hz, 1H), 6.90 - 6.74 (m, 2H), 6.74 - 6.56 (m, 1H), 6.44 - 6.15 (m, 1H), 5.23 - 4.85 (m, 1H), 3.97 - 3.29 (m, 8H), 2.44 - 2.24 (m, 1H), 2.03 - 1.69 (m, 3H)
83		2-フルオロ-4-{2-メトキシ-4-[2-(3-メトキシフェニル)ピロリジン-1-カルボニル]フェニル}ピロリジン	407.2	E: 1.75 F: 1.75	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.35 - 8.20 (m, 1H), 7.55 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.19 (m, 4H), 6.99 - 6.54 (m, 4H), 5.24 - 4.84 (m, 1H), 3.96 - 3.37 (m, 8H), 2.44 - 2.23 (m, 1H), 2.02 - 1.70 (m, 3H)

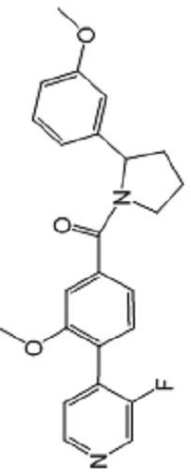
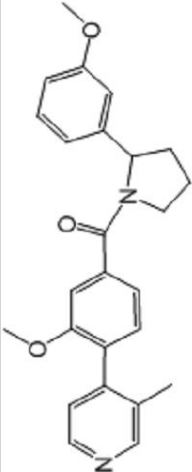
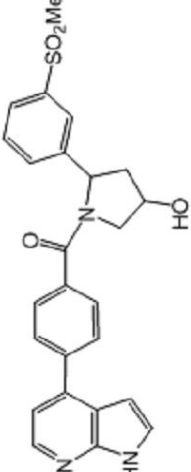
10

20

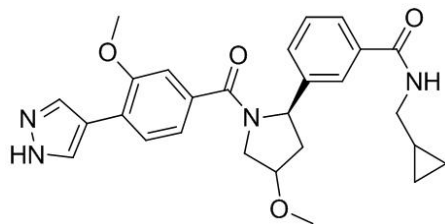
30

40

【表 7 - 2】

84		3-フルオロ-4-{2-メトキシ-4-[2-(3-メトキシフェニル)ピロリジン-1-カルボニル]フェニル}ピロリジン	407.2	E: 1.40 F: 1.61	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.69 - 8.56 (m, 1H), 8.53 - 8.40 (m, 1H), 7.52 - 7.16 (m, 4H), 6.96 - 6.56 (m, 4H), 5.22 - 4.81 (m, 1H), 3.91 - 3.28 (m, 8H), 2.42 - 2.23 (m, 1H), 2.00 - 1.67 (m, 3H)
85		4-{2-メトキシ-4-[2-(3-メトキシフェニル)ピロリジン-1-カルボニル]フェニル}-3-メチルピロリジン	403.2	E: 1.17 F: 1.68	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.61 - 8.29 (m, 2H), 7.33 - 7.03 (m, 4H), 7.02 - 6.91 (m, 1H), 6.89 (br. s., 1H), 6.84 - 6.63 (m, 2H), 5.22 - 4.83 (m, 1H), 3.93 - 3.35 (m, 8H), 2.46 - 2.26 (m, 1H), 2.09, 1.97 (s, 2H), 1.94 - 1.71 (m, 3H)
99		(5R)-5-(3-メタンズルホニルフェニル)-1-(4-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル}ベンゾイル)ピロリジン-3-オール	462.1	E: 0.66 F: 0.97	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.94 (br. s., 1H), 8.40 - 8.23 (m, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 2H), 7.80 (d, J=7.7 Hz, 3H), 7.67 - 7.55 (m, 2H), 7.35 - 7.18 (m, 2H), 7.15 - 6.98 (m, 1H), 6.73 - 6.47 (m, 1H), 5.43 - 5.16 (m, 1H), 4.50 - 4.24 (m, 1H), 4.12 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.29 - 2.95 (m, 3H), 2.46 - 2.33 (m, 1H), 1.96 - 1.74 (m, 1H)

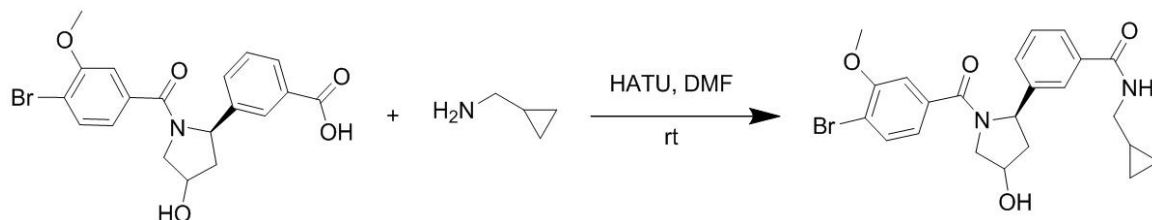
実施例 86 : N-(シクロプロピルメチル)-3-[(2R)-4-メトキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]ベンズアミド  
【化 83】



【0262】

10

実施例 86A : 3-((2R)-1-(4-ブromo-3-メトキシベンゾイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル)-N-(シクロプロピルメチル)ベンズアミド  
【化 84】



【0263】

20

実施例 78A (200 mg、0.476 ミリモル) の DMF (10 mL) 中溶液に、シクロプロピルメタンアミン (50.8 mg、0.714 ミリモル)、DIEA (0.249 mL、1.428 ミリモル) および HATU (199 mg、0.523 ミリモル) を室温で添加した。反応物をアルゴン下の室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、H<sub>2</sub>O およびブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。順相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 86A を灰白色の固体 (185 mg、82%) として得た。LC-MS (ESI) m/z : 473.0 / 474.9 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 8.39 - 8.17 (m, 1H)、7.57 (s, 1H)、7.50 - 7.33 (m, 2H)、7.32 - 7.23 (m, 1H)、7.20 - 7.09 (m, 1H)、6.99 (s, 1H)、6.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、5.08 - 4.93 (m, 1H)、4.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、4.15 - 3.75 (m, 2H)、3.67 (s, 3H)、3.27 (br.s., 1H)、2.94 - 2.89 (m, 2H)、1.70 - 1.43 (m, 1H)、1.07 - 0.99 (m, 1H)、0.79 (d, J = 6.8 Hz, 1H)、0.25 - 0.13 (m, 2H)、0.00 (d, J = 4.0 Hz, 2H)

30

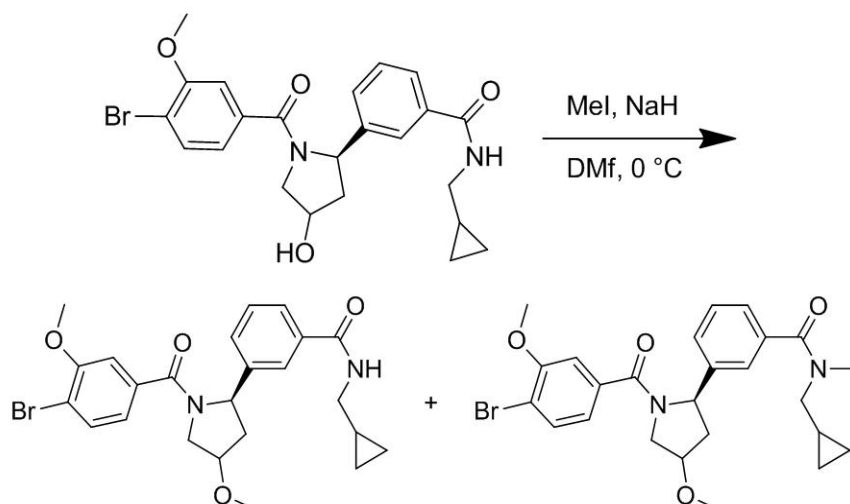
【0264】

実施例 86B : 3-((2R)-1-(4-ブromo-3-メトキシベンゾイル)-4-メトキシピロリジン-2-イル)-N-(シクロプロピルメチル)ベンズアミド、および

実施例 86C : 3-((2R)-1-(4-ブromo-3-メトキシベンゾイル)-4-メトキシピロリジン-2-イル)-N-(シクロプロピルメチル)-N-メチルベンズアミド

40

## 【化 8 5】



10

## 【 0 2 6 5 】

実施例 8 6 A ( 3 0 m g 、 0 . 0 6 3 ミリモル ) の D M F ( 2 m L ) 中溶液に、 N a H ( 7 . 6 0 m g 、 0 . 1 9 0 ミリモル ) および M e I ( 0 . 0 3 8 m L 、 0 . 0 7 6 ミリモル ) を 0 で添加した。反応物をアルゴン下の 0 で 1 時間攪拌した。該反応物を M e O H でクエンチさせた。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 8 6 B ( 1 0 m g 、 3 2 . 4 % ) を固体として、実施例 8 6 C ( 7 m g 、 2 2 % ) を固体として得た。実施例 8 6 B : L C - M S ( E S I ) m / z : 4 8 7 . 0 / 4 8 9 . 0 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z 、 C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 9 2 - 7 . 7 4 ( m , 1 H ) 、 7 . 6 7 - 7 . 3 1 ( m , 4 H ) 、 7 . 2 1 - 6 . 3 7 ( m , 3 H ) 、 5 . 3 8 ( t , J = 8 . 6 H z , 1 H ) 、 4 . 3 3 - 3 . 5 5 ( m , 6 H ) 、 3 . 4 5 - 3 . 1 8 ( m , 5 H ) 、 2 . 8 4 - 2 . 4 4 ( m , 1 H ) 、 2 . 2 7 - 2 . 0 2 ( m , 1 H ) 、 1 . 0 9 ( d , J = 3 . 1 H z , 1 H ) 、 0 . 5 9 ( d , J = 7 . 5 H z , 2 H ) 、 0 . 3 1 ( b r . s . , 2 H ) 実施例 8 6 C : L C - M S ( E S I ) m / z : 5 0 3 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z 、 C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 6 1 ( d , J = 7 . 9 H z , 1 H ) 、 7 . 4 0 ( b r . s . , 3 H ) 、 7 . 2 8 - 6 . 7 1 ( m , 3 H ) 、 5 . 4 9 - 4 . 9 6 ( m , 1 H ) 、 4 . 3 1 - 3 . 3 4 ( m , 9 H ) 、 3 . 3 1 - 2 . 9 2 ( m , 5 H ) 、 2 . 7 8 - 2 . 4 3 ( m , 1 H ) 、 2 . 2 4 - 1 . 8 6 ( m , 1 H ) 、 1 . 2 0 - 0 . 8 1 ( m , 1 H ) 、 0 . 7 5 - 0 . 2 5 ( m , 3 H ) 、 0 . 2 2 - - 0 . 0 9 ( m , 1 H )

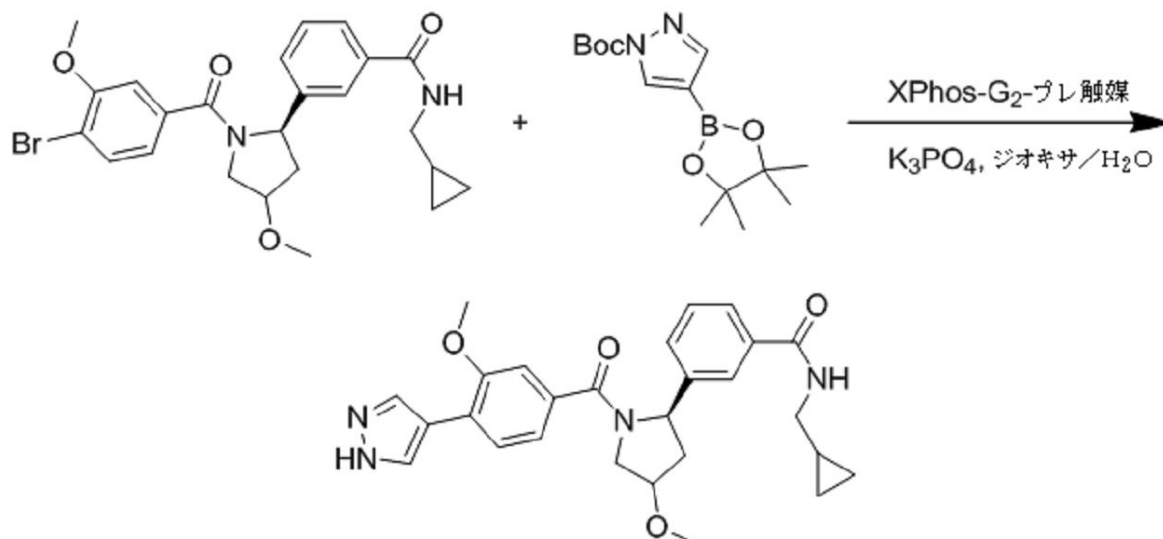
20

30

## 【 0 2 6 6 】

実施例 8 6

## 【化 8 6】



10

## 【 0 2 6 7】

実施例 8 6 B (10 mg、0.021 ミリモル) のジオキサン (1.5 mL) 中溶液に、  
 tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-  
 1H-ピラゾール-1-カルボキシレート (12.07 mg、0.041 ミリモル)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$  (0.3 mL、0.300 ミリモル) および XPhos-G2-Pd-プレ触媒 (1.  
 614 mg、2.052 マイクロモル) を室温で添加した。反応物をアルゴン下の 90  
 で 1.5 時間攪拌した。溶媒を除去した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施  
 例 8 6 (6.3 mg、64.1%) を得た。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 475.3 [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz、DMSO- $d_6$ ) 8.58 (br.s.,  
 1H)、8.12 (s, 2H)、7.94 - 7.77 (m, 1H)、7.71 (t,  $J = 6$   
 .9 Hz, 2H)、7.56 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H)、7.42 (t,  $J = 7.4$  Hz  
 , 1H)、7.28 - 7.14 (m, 2H)、5.28 - 5.00 (m, 1H)、4.18 -  
 3.47 (m, 6H)、3.30 - 3.04 (m, 5H)、2.57 (d,  $J = 7.4$  Hz,  
 1H)、2.08 - 1.73 (m, 1H)、1.03 (br.s., 1H)、0.42 (d,  $J$   
 = 7.4 Hz, 2H)、0.22 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2H); HPLC 分析 RT = 1.  
 12 分 (方法 E)、1.16 分 (方法 F)

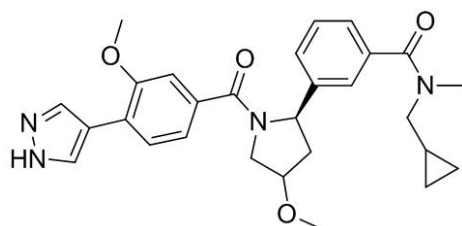
20

30

## 【 0 2 6 8】

実施例 8 7: N-(シクロプロピルメチル)-3-[(2R)-4-メトキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]-N-メチルベン  
 ズアミド

## 【化 8 7】



40

## 【 0 2 6 9】

実施例 8 7 は、実施例 8 6 に記載の操作と同様の操作に従い、8 6 D において実施例 8  
 6 B の代わりに 8 6 C を用いることにより調製された。LC-MS (ESI)  $m/z$ :  
 489.2 [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz、DMSO- $d_6$ ) 8.12  
 (br.s., 2H)、7.70 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H)、7.52 - 7.31 (m, 3  
 H)、7.26 - 7.05 (m, 3H)、5.11 (br.s., 1H)、4.17 - 3.25

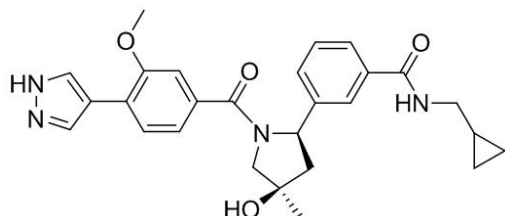
50

(m, 9H)、3.16 (s, 2H)、3.08 - 2.90 (m, 3H)、2.67 - 2.56 (m, 1H)、1.84 (br.s., 1H)、1.18 - 0.72 (m, 1H)、0.54 - 0.12 (m, 3H)、-0.04 (br.s., 1H); HPLC分析 RT = 1.24分 (方法E)、1.25分 (方法F)

【0270】

実施例88: N-(シクロプロピルメチル)-3-[(2R,4R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]-4-メチルピロリジン-2-イル]ベンズアミド

【化88】

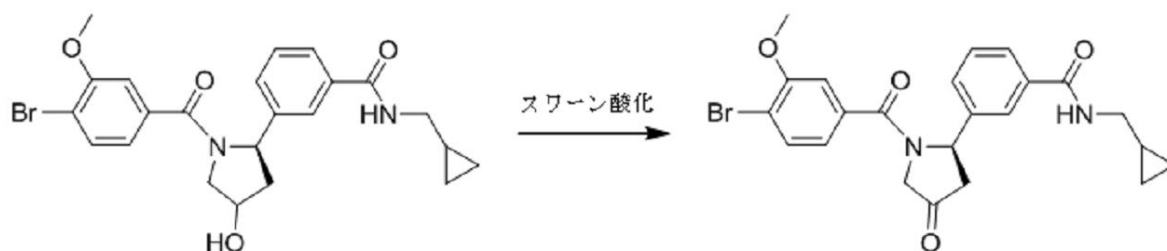


10

【0271】

実施例88A: (R)-3-(1-(4-ブromo-3-メトキシベンゾイル)-4-オキソピロリジン-2-イル)-N-(シクロプロピルメチル)ベンズアミド

【化89】



20

【0272】

塩化オキサリル(0.412 mL、0.824ミリモル)のDCM(5 mL)中溶液に、DMSO(0.117 mL、1.648ミリモル)を-78で添加した。反応物をアルゴン下の-78で10分間攪拌した。実施例86Aの溶液(130 mg、0.275ミリモル)をDCM(2 mL)に溶かした。反応物を-78で15分間攪拌し、次に-50で30分間攪拌した。ついで該反応物をTEA(0.345 mL、2.472ミリモル)を用いて同じ温度で処理した。該反応物を30分間にわたって室温までの加温に供した。反応混合物をDCMで希釈し、飽和NH<sub>4</sub>Cl洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。順相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例88Aを明褐色の固体(97 mg、74.9%)として得た。LC-MS(ESI) m/z: 471/473 [M+H]<sup>+</sup>

30

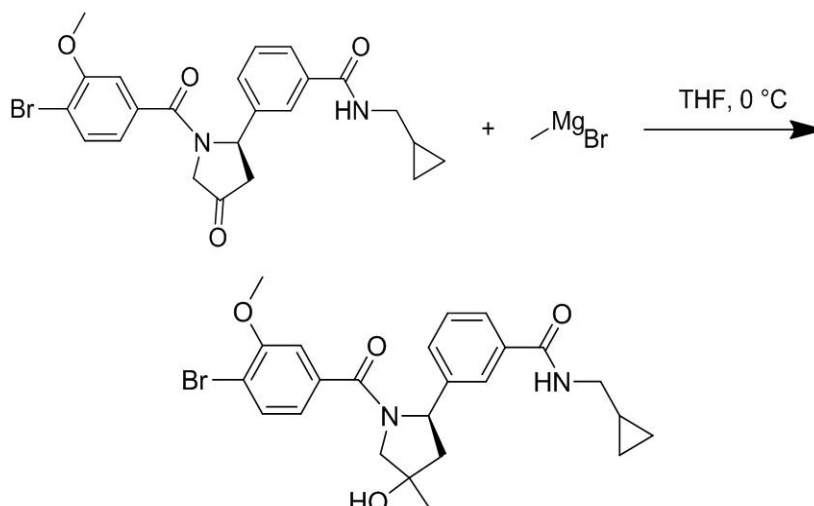
【0273】

実施例88B: 3-((2R)-1-(4-ブromo-3-メトキシベンゾイル)-4-ヒドロキシ-4-メチルピロリジン-2-イル)-N-(シクロプロピルメチル)ベンズアミド

40



## 【化 9 0】



## 【 0 2 7 4】

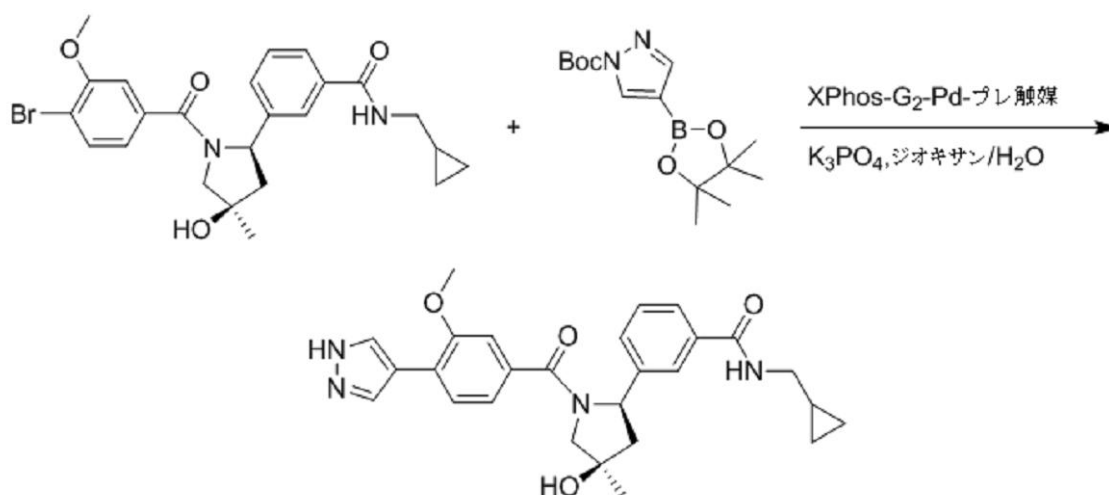
実施例 88 A ( 6 2 m g、0.132 ミリモル ) の T H F ( 4 m L ) 中溶液に、臭化メチルマグネシウム ( エーテル中 3 M、0.110 m l、0.330 ミリモル ) を 0 で添加した。反応物をアルゴン下の 0 で 1 時間攪拌した。さらに 1 当量の臭化メチルマグネシウムを加えた。室温で 2 時間攪拌した後、N H <sub>4</sub> C l 溶液を添加して反応をクエンチさせた。溶媒を除去した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 88 B ( 8 m g、12.48 % ) を得た。L C - M S ( E S I ) m / z : 487.0 / 489.0 [ M + H ] <sup>+</sup>

20

## 【 0 2 7 5】

実施例 88

## 【化 9 1】



## 【 0 2 7 6】

実施例 88 B ( 8 m g、0.016 ミリモル ) のジオキサン ( 1.5 m L ) 中溶液に、tert-ブチル 4 - ( 4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル ) -1 H-ピラゾール-1-カルボキシレート ( 9.66 m g、0.033 ミリモル )、K<sub>3</sub>P O<sub>4</sub> ( 1 M、0.3 m L、0.300 ミリモル ) および X P h o s - G 2 - P d - プレ触媒 ( 2.58 m g、3.28 マイクロモル ) を室温で添加した。反応物をアルゴン下の 60 で 1 時間攪拌した。有機相を分け、溶媒を除去した。その残渣に、D C M ( 1 m L ) および T F A ( 0.5 m L ) を添加し、それを室温で 30 分間攪拌した。溶媒を除去した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 88 ( 1.5 m g、18.68 % ) を得た。L C - M S ( E S I ) m / z : 475.2 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H N M R ( 500 M H z、D

40

50

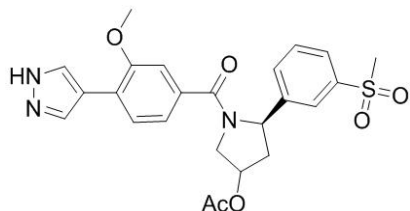
MSO- $d_6$ ) 8.59 (br.s., 1H)、8.02 (br.s., 4H)、7.83 (br.s., 1H)、7.69 (br.s., 2H)、7.54 (br.s., 1H)、7.41 (br.s., 1H)、5.13 (br.s., 1H)、3.89 (d,  $J = 17.7$  Hz, 2H)、3.69 (s, 3H)、3.16 (br.s., 2H)、2.36 (br.s., 1H)、1.90 (br.s., 1H)、1.20 (br.s., 3H)、1.03 (br.s., 1H)、0.41 (br.s., 2H)、0.21 (br.s., 2H); HPLC分析 RT = 1.11分(方法E)、1.13分(方法F)

【0277】

実施例89: (5R)-5-(3-メタンスルホニルフェニル)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-3-イル アセタート

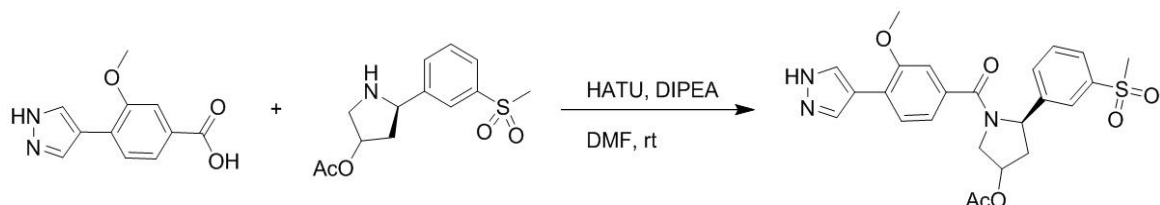
10

【化92】



【0278】

【化93】



20

【0279】

中間体1(20mg、0.071ミリモル)のDMF(1.5mL)中溶液に、中間体4(20mg、0.071ミリモル)、DIPEA(0.062mL、0.353ミリモル)およびHATU(29.5mg、0.078ミリモル)を室温で添加した。反応物をアルゴン下の室温で30分間攪拌した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例89(5.9mg、16.9%)を得た。LC-MS(ESI)  $m/z$ : 484.1 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz、DMSO- $d_6$ ) 8.14 (br.s., 2H)、7.96 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H)、7.83 (br.s., 2H)、7.74 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H)、7.69-7.58 (m, 1H)、7.30-7.10 (m, 2H)、5.42-5.27 (m, 1H)、5.24 (br.s., 1H)、4.37 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H)、4.15-3.44 (m, 4H)、2.68-2.58 (m, 1H)、2.55 (s, 3H)、2.12 (br.s., 1H)、2.01 (s, 3H); HPLC分析 RT = 1.00分(方法E)、1.05分(方法F)

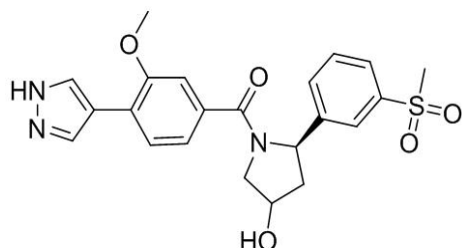
30

【0280】

実施例90: (5R)-5-(3-メタンスルホニルフェニル)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-3-オール

40

【化94】

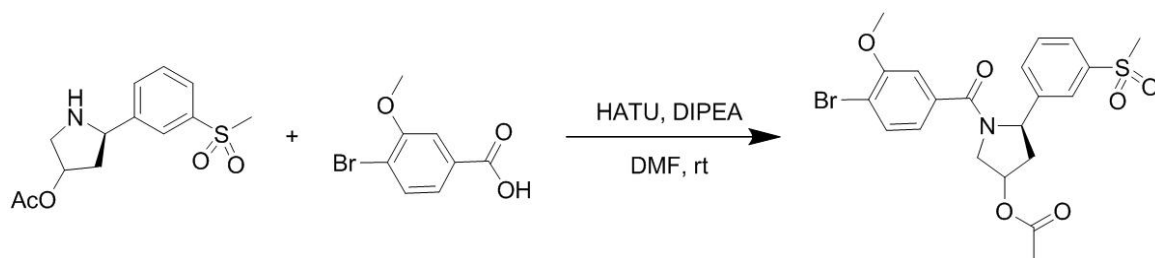


【0281】

50

実施例 90A : (5R)-1-(4-ブromo-3-メトキシベンゾイル)-5-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ピロリジン-3-イル アセタート

【化 95】



10

【0282】

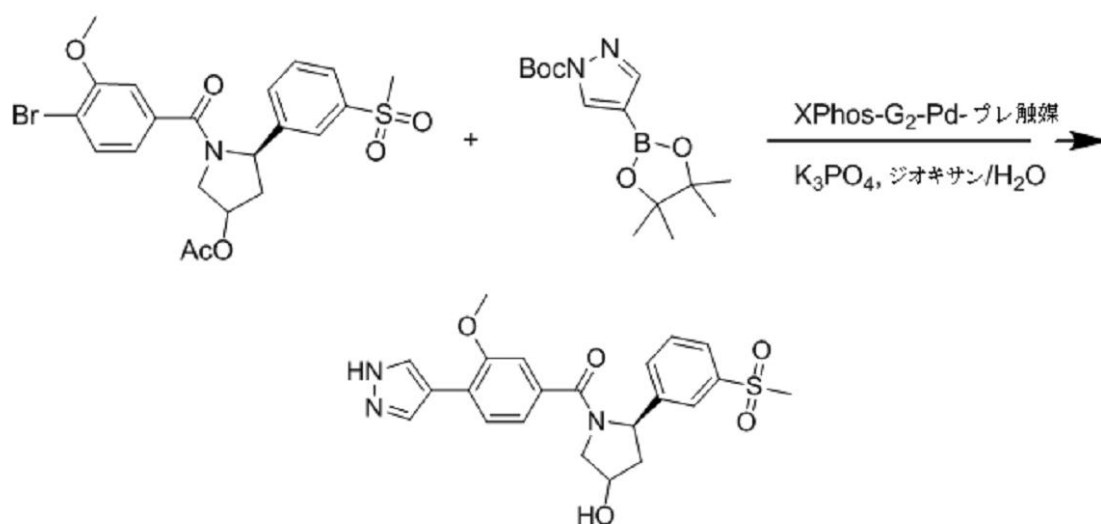
中間体 4 (325 mg、1.147 ミリモル) の DMF (10 mL) 中溶液に、4-ブromo-3-メトキシ安息香酸 (278 mg、1.204 ミリモル)、DIPEA (0.501 mL、2.87 ミリモル) および HATU (480 mg、1.262 ミリモル) を室温で添加した。反応物をアルゴン下の室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> およびブライン洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。順相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 90A を白色の固体 (546 mg、96%) として得た。LC-MS (ESI) m/z : 496.0 / 497.9 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CD<sub>3</sub>OD) 8.06 - 7.88 (m, 2H)、7.87 - 7.55 (m, 3H)、7.26 - 6.46 (m, 2H)、5.53 - 5.38 (m, 1H)、5.37 - 5.08 (m, 1H)、4.31 - 4.10 (m, 1H)、4.00 - 3.59 (m, 4H)、3.12 (s, 3H)、2.76 - 2.58 (m, 1H)、2.31 - 2.21 (m, 1H)、2.19 - 2.02 (m, 3H)

20

【0283】

実施例 90

【化 96】



30

40

【0284】

実施例 90A (28 mg、0.056 ミリモル) のジオキサン (2 mL) 中溶液に、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート (24.89 mg、0.085 ミリモル)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.282 mL、0.282 ミリモル) および XPhos-G2-Pd-プレ触媒 (4.44 mg、5.64 マイクロモル) を室温で添加した。反応物をアルゴン下の 90 ° で 1 時間攪拌した。その反応物に、1.0 N NaOH 溶液を添加し、該混合物を 90 度で 30 分間攪拌させた。溶媒を除去した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 90 (6.5 mg、25.6%) を得た。LC-MS (ESI) m/z : 442.1 [M+

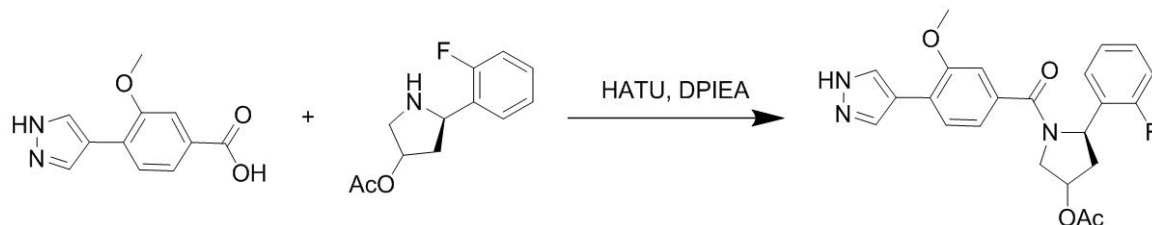
50

$\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.13 (s, 2H)、7.98 - 7.88 (m, 1H)、7.79 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H)、7.73 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H)、7.67 - 7.56 (m, 1H)、7.29 - 7.12 (m, 2H)、5.37 - 5.16 (m, 1H)、4.31 (br.s., 1H)、4.19 - 3.59 (m, 5H)、3.28 - 2.97 (m, 3H)、2.41 (dd,  $J = 13.1$ 、7.1 Hz, 1H)、1.89 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1H); HPLC分析 RT = 0.72分(方法E)、0.77分(方法F)

【0285】

実施例91: (5R)-5-(2-フルオロフェニル)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-3-イル アセタート

【化97】



【0286】

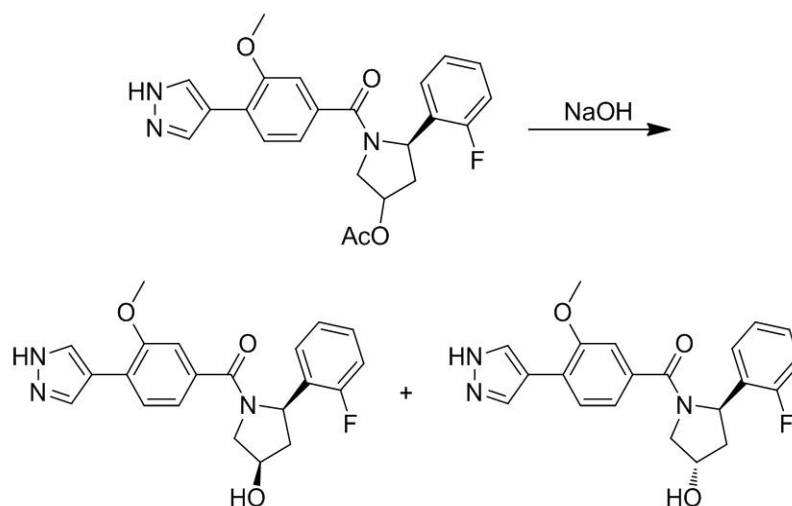
中間体5 (45 mg、0.202ミリモル)のDMF中溶液に、中間体1 (44.0 mg、0.202ミリモル)、DIPEA (106  $\mu\text{l}$ 、0.605ミリモル)およびHATU (77 mg、0.202ミリモル)を室温で添加した。反応物をアルゴン下の室温で1時間攪拌させた。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例91 (79.8 mg、90%)を得た。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 424.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.69 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H)、8.47 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H)、8.12 (br.s., 2H)、7.78 - 7.51 (m, 1H)、7.46 (dd,  $J = 8.2$ 、4.2 Hz, 1H)、7.37 - 7.10 (m, 3H)、5.41 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H)、4.28 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H)、3.97 - 3.58 (m, 4H)、3.45 (br.s., 1H)、2.80 - 2.64 (m, 1H)、2.55 (s, 3H)、2.17 - 2.04 (m, 1H); HPLC分析 RT = 1.30分(方法E)、1.36分(方法F)

【0287】

実施例92: (3R,5R)-5-(2-フルオロフェニル)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-3-オール、および

実施例93: (3S,5R)-5-(2-フルオロフェニル)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-3-オール

【化98】



## 【0288】

実施例 91 (50.8 mg、0.12 ミリモル) の DMF (1.5 mL) 中溶液に、水酸化ナトリウム (0.4 mL、0.400 ミリモル) を室温で添加した。反応物をアルゴン下の 50 で 30 分間攪拌した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 92 (19.9 mg、43.5 %) および実施例 93 (5.1 mg 11.0 %) を得た。

## 【0289】

実施例 92 : LC-MS (ESI)  $m/z$  : 382.1  $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR (500 MHz、DMSO- $d_6$ ) 8.12 (br.s., 2H)、7.72 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H)、7.56 - 7.42 (m, 1H)、7.33 - 7.03 (m, 5H)、5.49 - 5.22 (m, 1H)、4.44 - 4.23 (m, 1H)、4.04 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H)、3.93 (s, 3H)、3.63 - 3.45 (m, 1H)、2.37 (dd,  $J$  = 12.8、7.7 Hz, 1H)、2.05 - 1.73 (m, 1H) ; HPLC 分析 RT = 1.00 分 (方法 E)、1.07 分 (方法 F)

10

## 【0290】

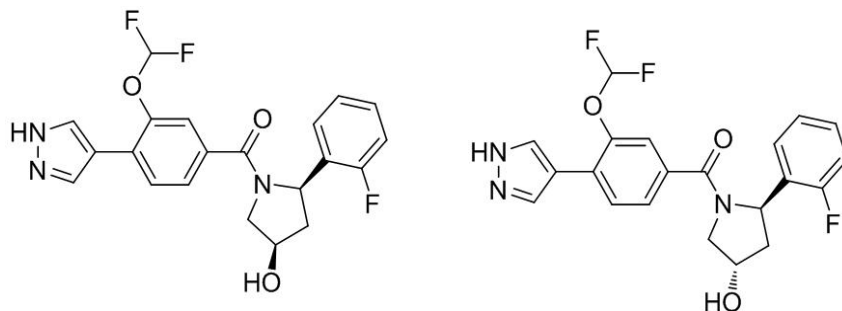
実施例 93 : LC-MS (ESI)  $m/z$  : 382.2  $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR (500 MHz、DMSO- $d_6$ ) 8.13 (s, 2H)、7.72 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H)、7.50 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H)、7.33 - 7.08 (m, 5H)、5.40 - 5.09 (m, 1H)、4.52 - 4.17 (m, 1H)、4.10 - 3.85 (m, 3H)、3.79 - 3.40 (m, 2H)、2.60 (br.s., 1H)、1.73 (br.s., 1H) ; HPLC 分析 RT = 0.97 分 (方法 E)、1.00 分 (方法 F)

20

## 【0291】

実施例 94 : (3R, 5R) - 1 - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (1H-ピラゾール-4-イル) ベンゾイル] - 5 - (2-フルオロフェニル) ピロリジン-3-オール、および  
実施例 95 : (3S, 5R) - 1 - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (1H-ピラゾール-4-イル) ベンゾイル] - 5 - (2-フルオロフェニル) ピロリジン-3-オール

## 【化 99】



30

## 【0292】

実施例 94 および 95 は、実施例 93 に記載の操作と同様の操作に従い、中間体 1 の代わりに中間体 6 を用いることにより調製された。

## 【0293】

実施例 94 : LC-MS (ESI)  $m/z$  : 418.2  $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR (500 MHz、DMSO- $d_6$ ) 8.12 (br.s., 2H)、7.84 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H)、7.52 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H)、7.46 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H)、7.45 - 7.40 (m, 1H)、7.33 - 7.07 (m, 4H)、5.39 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 1H)、4.48 - 4.26 (m, 1H)、4.03 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H)、3.46 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 1H)、2.36 (dd,  $J$  = 13.0、7.2 Hz, 1H)、1.96 - 1.82 (m, 1H) ; HPLC 分析 RT = 1.30 分 (方法 E)、1.30 分 (方法 F)

40

## 【0294】

実施例 95 : LC-MS (ESI)  $m/z$  : 418.1  $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR (500 MHz、DMSO- $d_6$ ) 8.12 (br.s., 2H)、7.85 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H)、7.59 - 7.32 (m, 3H)、7.31 - 6.87 (m, 4H)、

50

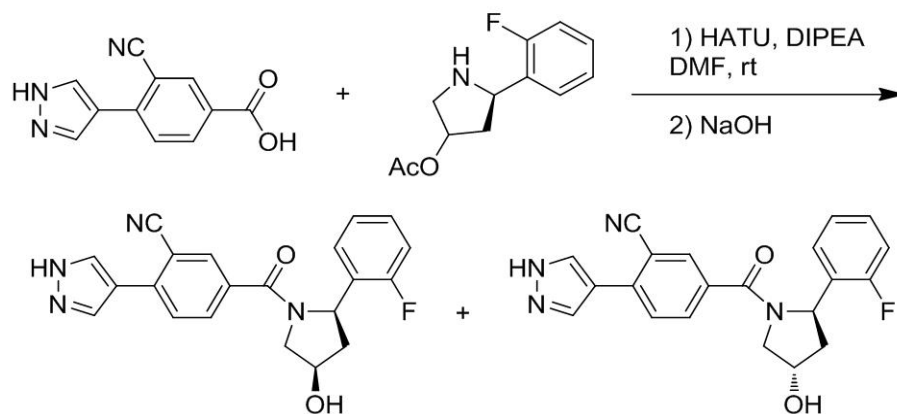
5.39 - 5.13 (m, 1H)、4.51 - 4.22 (m, 1H)、3.78 - 3.69 (m, 1H)、3.68 - 3.58 (m, 1H)、2.67 - 2.57 (m, 1H)、1.87 - 1.67 (m, 1H) ; HPLC分析 RT = 1.12分(方法E)、1.13分(方法F)

【0295】

実施例96 : 5 - [ (2R, 4R) - 2 - (2-フルオロフェニル) - 4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル] - 2 - (1H-ピラゾール-4-イル) ベンゾニトリル、および

実施例97 : 5 - [ (2R) - 2 - (2-フルオロフェニル) - 4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル] - 2 - (1H-ピラゾール-4-イル) ベンゾニトリル

【化100】



【0296】

実施例96および97は、実施例92に記載の操作と同様の操作に従い、中間体6の代わりに中間体7を用いることにより調製された。

【0297】

実施例96 : LC-MS (ESI)  $m/z$  : 377.1 [M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.44 - 8.24 (m, 1H)、8.18 - 8.07 (m, 2H)、7.94 - 7.82 (m, 2H)、7.55 (t, J = 6.9 Hz, 1H)、7.34 - 7.25 (m, 1H)、7.22 - 7.11 (m, 2H)、5.48 - 5.33 (m, 1H)、5.30 - 5.10 (m, 1H)、4.47 - 4.25 (m, 1H)、4.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、3.41 (d, J = 10.8 Hz, 1H)、2.44 - 2.29 (m, 1H)、2.03 - 1.76 (m, 1H) ; HPLC分析 RT = 1.03分(方法E)、1.03分(方法F)

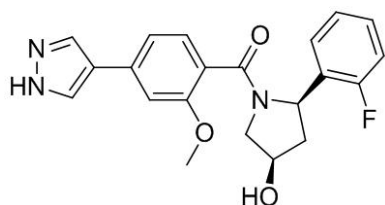
【0298】

実施例97 : LC-MS (ESI)  $m/z$  : 377.2 [M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.50 - 8.23 (m, 1H)、8.12 (s, 1H)、7.93 - 7.80 (m, 1H)、7.63 - 7.02 (m, 6H)、5.35 - 5.21 (m, 1H)、4.65 - 4.43 (m, 1H)、4.42 - 4.21 (m, 1H)、3.69 (d, J = 6.4 Hz, 1H)、2.68 - 2.57 (m, 1H)、2.29 (dd, J = 13.8、6.4 Hz, 1H) ; HPLC分析 RT = 0.99分(方法E)、0.99分(方法F)

【0299】

実施例98 : (3R, 5R) - 5 - (2-フルオロフェニル) - 1 - [2-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-3-オール

## 【化 1 0 1】



## 【 0 3 0 0】

実施例 98 は、実施例 93 に記載の操作と同様の操作に従い、中間体 1 の代わりに中間体 2 を用いることにより調製された。

10

## 【 0 3 0 1】

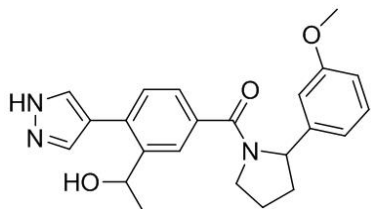
実施例 98 : LC-MS (ESI)  $m/z$  : 382.35  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.50 - 7.94 (m, 2H), 7.49 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.13 (m, 5H), 7.12 - 6.82 (m, 1H), 5.43 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 5.26 - 5.09 (m, 1H), 4.54 - 4.23 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.89 - 3.64 (m, 2H), 3.25 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H), 2.50 - 2.28 (m, 1H), 2.03 - 1.85 (m, 1H); HPLC 分析 RT = 1.14 分 (方法 E)、1.16 分 (方法 F)

## 【 0 3 0 2】

実施例 100 : 1 - { 5 - [ 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) ピロリジン - 1 - カルボニル ] - 2 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) フェニル } エタン - 1 - オール

20

## 【化 1 0 2】

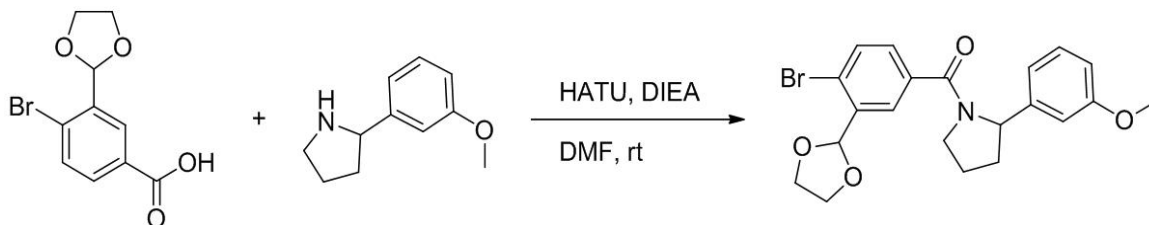


## 【 0 3 0 3】

実施例 100 A : ( 4 - ブロモ - 3 - ( 1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル ) フェニル ) ( 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) メタノン

30

## 【化 1 0 3】



## 【 0 3 0 4】

4 - ブロモ - 3 - ( 1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル ) 安息香酸 ( 120 mg、0.439 ミリモル ) の DMF ( 2 mL ) 中溶液に、2 - ( 3 - メトキシフェニル ) ピロリジン ( 78 mg、0.439 ミリモル )、DIEA ( 0.230 mL、1.318 ミリモル ) および HATU ( 184 mg、0.483 ミリモル ) を室温で添加した。反応物をアルゴン下の室温で 1 時間攪拌した。反応物を EtOAc で希釈し、水およびブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$  上で乾燥させた。順相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 100 A を黄褐色の固体 ( 180 mg、95% ) として得た。LC-MS (ESI)  $m/z$  : 431.9 / 433.9  $[M+H]^+$

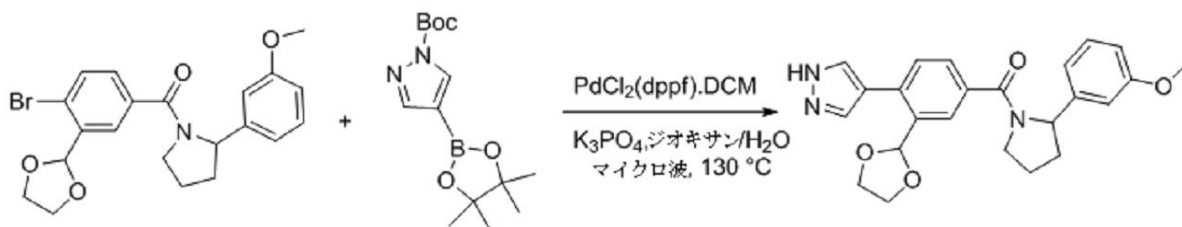
40

## 【 0 3 0 5】

実施例 100 B : ( 3 - ( 1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル ) - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) フェニル ) ( 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) メタノン

50

## 【化104】



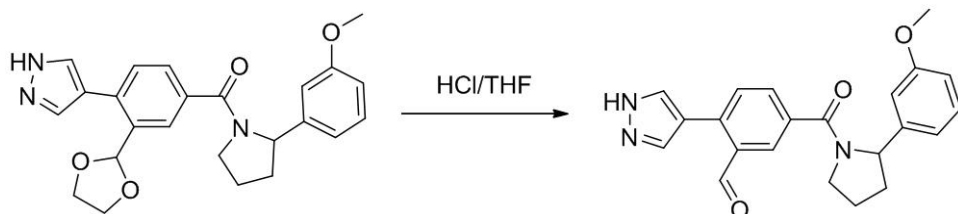
## 【0306】

実施例100A(165mg、0.382ミリモル)のジオキサン(3mL)中溶液に、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート(189mg、0.611ミリモル)、 $K_3PO_4$ (186mg、0.878ミリモル)、 $PdCl_2(dppf)$ (31.2mg、0.038ミリモル)および水(0.600mL)を添加した。反応物をマイクロ波を用いて130で15分間加熱した。溶媒を除去し、順相クロマトグラフィーに付して精製し、100Bを固体の白色泡沫体(121mg、76%)として得た。LC-MS(ESI)  $m/z$ : 420.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR(400MHz、 $CDCl_3$ ) 8.10-6.70(m, 9H)、5.85-5.70(m, 1H)、4.25-3.55(m, 10H)、2.45-1.75(m, 4H)

## 【0307】

実施例100C: 5-(2-(3-メトキシフェニル)ピロリジン-1-カルボニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアルデヒド

## 【化105】



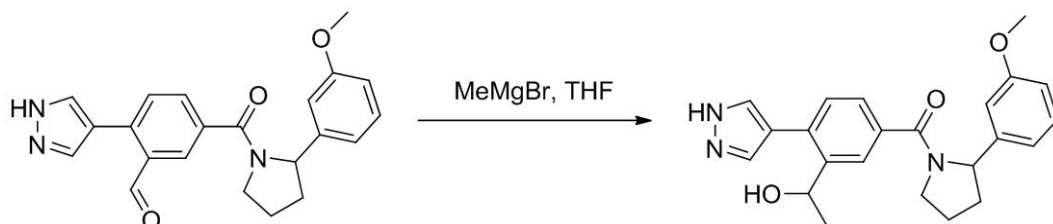
## 【0308】

実施例100B(121mg、0.288ミリモル)のTHF(5mL)中溶液に、濃HCl(0.494mL、3.46ミリモル)を室温で添加した。反応物をアルゴン下の室温で2時間攪拌した。溶媒を除去した。残渣をEtOAcに溶かし、1.5M水性 $K_2HPO_4$ およびブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$ 上で乾燥させ、濃縮して乾燥させ、実施例100Cを固体の泡沫体(92mg、85%)として得た。LC-MS(ESI)  $m/z$ : 376.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR(400MHz、 $CDCl_3$ ) 10.24-10.07(m, 1H)、7.90-6.52(m, 9H)、4.05-3.63(m, 6H)、2.49-1.88(m, 4H)

## 【0309】

実施例100

## 【化106】



## 【0310】

実施例100C(87mg、0.232ミリモル)のTHF(4mL)中溶液に、臭化メチルマグネシウムの溶液(ジエチルエーテル中3.0M、0.541mL、1.622ミ

10

20

30

40

50



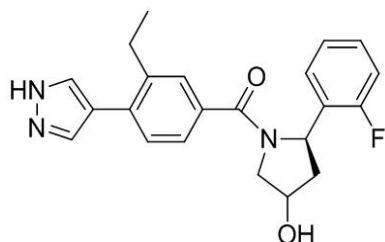
リモル)を0 で滴下して加えた。反応物をアルゴン下で40分間攪拌し、次にMeOH / 水性NH<sub>4</sub>Clでクエンチさせた。溶媒を除去した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例100を得た。LC-MS(ESI) m/z: 392.5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 7.91-6.57(m, 9H)、5.18-4.95(m, 2H)、3.87-3.78(m, 1H)、3.75(s, 3H)、3.67(br.s., 1H)、2.37(d, J=6.4Hz, 1H)、1.97-1.66(m, 4H)、1.33(d, J=6.1Hz, 3H); HPLC分析 RT=1.21分(方法E)、1.20分(方法F)

【0311】

実施例101: (5R)-1-[3-エチル-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]-5-(2-フルオロフェニル)ピロリジン-3-オール

10

【化107】

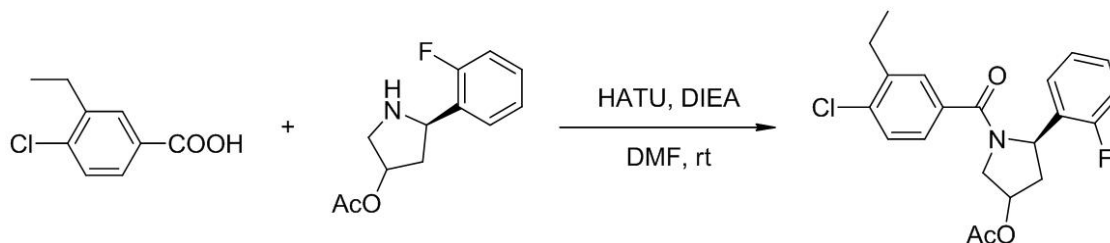


【0312】

20

実施例101A: (5R)-1-(4-クロロ-3-エチルベンゾイル)-5-(2-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル アセタート

【化108】



30

【0313】

中間体5(310mg、1.389ミリモル)のDCM(3mL)中溶液に、4-クロロ-3-エチル安息香酸(256mg、1.389ミリモル)、DIEA(0.606mL、3.47ミリモル)およびHATU(581mg、1.527ミリモル)を室温で添加した。反応物をアルゴン下の室温で2時間攪拌した。順相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例101Aを白色の固体(390mg、72.0%)として得た。LCMS(ESI) m/z: 390.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>)

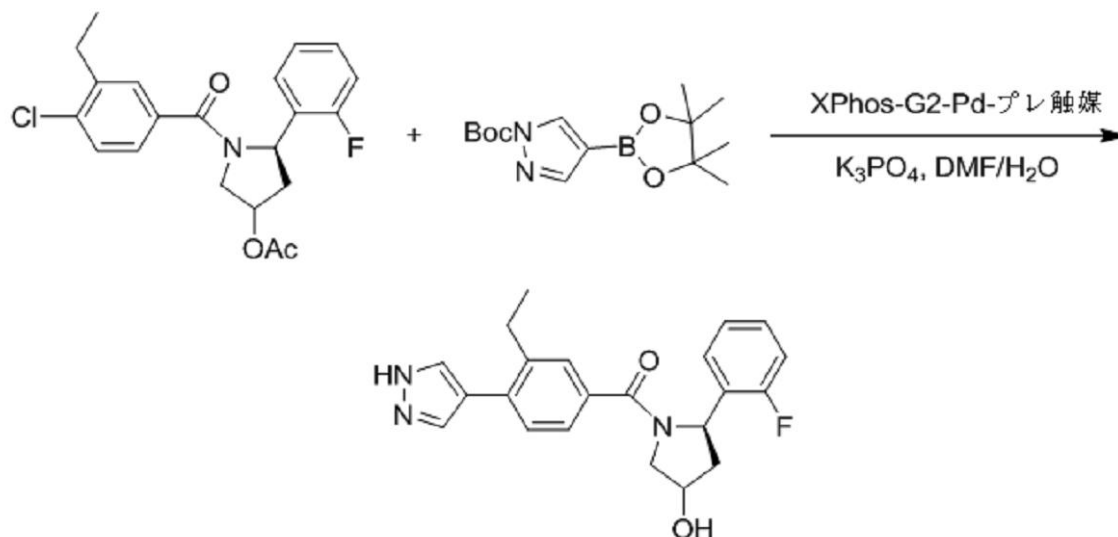
7.55-7.31(m, 3H)、7.28-6.83(m, 4H)、5.48-5.29(m, 1H)、5.61-5.15(m, 1H)、4.24-4.00(m, 1H)、3.74(d, J=12.3Hz, 1H)、2.87-2.23(m, 4H)、2.16および2.06(s, 3H)、1.30-0.99(m, 3H)

40

【0314】

実施例101

## 【化109】



## 【0315】

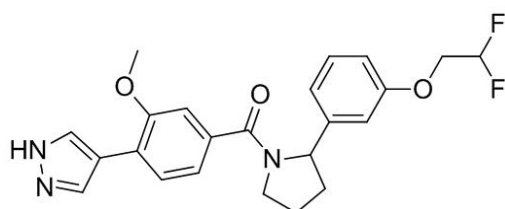
実施例101A (33 mg、0.085ミリモル)のDMF (1.5 mL) および水 (0.5 mL) 中溶液に、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート (37.3 mg、0.127ミリモル)、 $K_3PO_4$  (53.9 mg、0.254ミリモル) およびXPhos-G2-Pd-プレ触媒 (3.33 mg、4.23マイクロモル) を室温で添加した。反応物をアルゴン下の90 で1時間攪拌した。その反応物を室温に冷却し、0.5 mLのNaOH (1 N) を添加した。室温で30分間攪拌した後、それをTFAを用いて酸性にした。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例101 (9.6 mg、29.6%) を得た。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 380.00  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500 MHz、DMSO- $d_6$ ) 8.17 - 7.57 (m, 2H)、7.53 - 6.98 (m, 7H)、5.41 (t,  $J$  = 8.7 Hz, 1H)、5.28 - 5.06 (m, 1H)、4.47 - 4.21 (m, 1H)、4.08 - 3.76 (m, 1H)、3.45 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1H)、2.76 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 2H)、2.37 (dd,  $J$  = 12.5、7.9 Hz, 1H)、2.02 - 1.77 (m, 1H)、1.15 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H); HPLC分析 RT = 1.26分 (方法E)、1.31分 (方法F)

20  
30

## 【0316】

実施例102: 4-(4-{2-[3-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル]ピロリジン-1-カルボニル}-2-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール

## 【化110】



## 【0317】

実施例102A: 3-(ピロリジン-2-イル)フェノール

## 【化111】



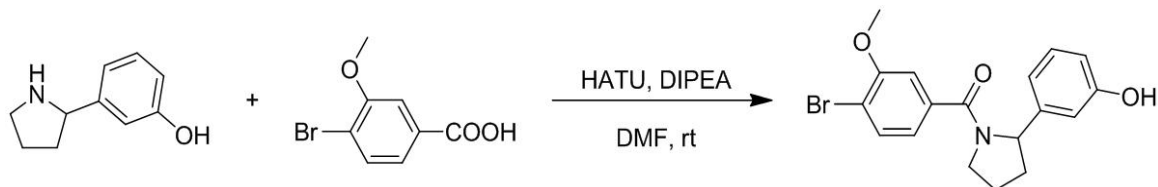
## 【0318】

2-(3-メトキシフェニル)ピロリジン(220mg、1.241ミリモル)のDCM(5mL)中溶液に、 $\text{BBr}_3$ (ヘプタン中1M、1.241mL、1.241ミリモル)を0で添加した。反応物をアルゴン下の0で1時間攪拌し、次にそれを室温への加温に供した。タール固体を形成した。室温で2時間攪拌した後、MeOHを添加し、反応をクエンチさせた。溶媒を除去し、実施例102Aを固体の泡沫体(200mg、100%)として得た。LC-MS(ESI)  $m/z$ : 164.0  $[M+H]^+$

## 【0319】

実施例102B:(4-ブロモ-3-メトキシフェニル)(2-(3-ヒドロキシフェニル)ピロリジン-1-イル)メタノン

## 【化112】



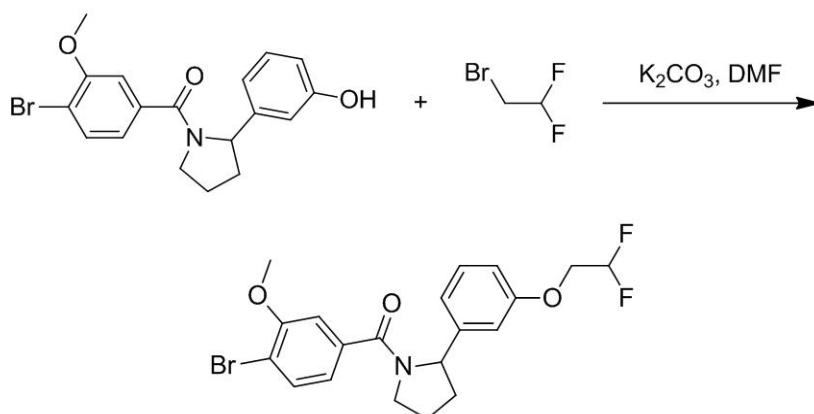
## 【0320】

実施例102A(180mg、1.1ミリモル)のDMF(5mL)中溶液に、4-ブロモ-3-メトキシ安息香酸(254mg、1.10ミリモル)、DIPEA(0.576mL、3.30ミリモル)およびHATU(418mg、1.10ミリモル)を室温で添加した。反応物をアルゴン下の室温で2時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、1M HCl、 $\text{H}_2\text{O}$ およびブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物を順相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例102Bを白色の固体(405mg、98%)として得た。LC-MS(ESI)  $m/z$ : 376.0 / 378.0  $[M+H]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.73 - 7.75 (m, 1H)、7.51 - 7.33 (m, 1H)、7.17 - 6.42 (m, 6H)、5.36 - 4.68 (m, 1H)、4.02 - 3.14 (m, 5H)、2.45 - 2.11 (m, 1H)、2.01 - 1.73 (m, 3H)

## 【0321】

実施例102C:(4-ブロモ-3-メトキシフェニル)(2-(3-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)メタノン

## 【化113】



## 【0322】

実施例102B(20mg、0.053ミリモル)のDMF(1mL)中溶液に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (22.04mg、0.159ミリモル)および2-ブロモ-1,1-ジフルオロエタン(23.11mg、0.159ミリモル)を室温で添加した。反応物をアルゴン下の60で一夜攪拌した。反応混合物を精製することなく次の工程に用いた。LC-MS(ESI)  $m/z$ : 442.0  $[M+H]^+$

10

20

30

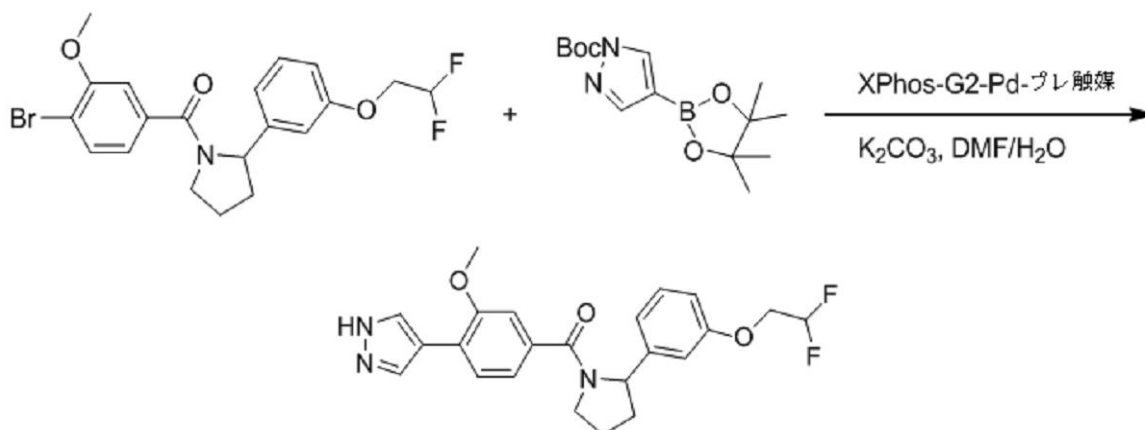
40

50

【 0 3 2 3 】

実施例 1 0 2

【 化 1 1 4 】



10

【 0 3 2 4 】

実施例 1 0 2 C の D M F ( 1 m L ) 中の反応溶液に、水 ( 0 . 3 m L ) 、 tert - ブチル 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート ( 2 3 . 3 9 m g 、 0 . 0 8 0 ミリモル ) および X P h o s - G 2 - P d - プレ触媒 ( 2 . 0 8 5 m g 、 2 . 6 5 マイクロモル ) を室温で添加した。反応物を 9 0 で 1 時間攪拌した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 1 0 2 ( 1 1 . 2 m g 、 4 8 . 9 % ) を得た。 L C - M S ( E S I ) m / z : 4 2 8 . 1 5 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z 、 D M S O - d <sub>6</sub> ) 8 . 2 3 - 7 . 9 6 ( m , 2 H ) 、 7 . 7 8 - 7 . 4 6 ( m , 1 H ) 、 7 . 3 7 - 7 . 1 1 ( m , 2 H ) 、 7 . 0 3 - 6 . 6 5 ( m , 4 H ) 、 6 . 5 4 - 6 . 1 5 ( m , 1 H ) 、 5 . 2 4 - 4 . 8 3 ( m , 1 H ) 、 4 . 4 8 - 4 . 1 1 ( m , 2 H ) 、 4 . 0 1 - 3 . 4 2 ( m , 5 H ) 、 2 . 4 3 - 2 . 2 1 ( m , 1 H ) 、 1 . 8 0 ( b r . s . , 3 H ) ; H P L C 分析 R T = 1 . 5 4 分 ( 方法 E ) 、 1 . 5 7 分 ( 方法 F )

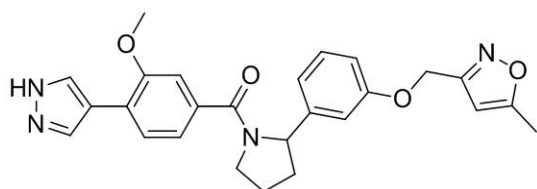
20

【 0 3 2 5 】

実施例 1 0 3 : 3 - ( 3 - { 1 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンゾイル ] ピロリジン - 2 - イル } フェノキシメチル ) - 5 - メチル - 1 , 2 - オキサゾール

30

【 化 1 1 5 】



【 0 3 2 6 】

実施例 1 0 3 は、実施例 1 0 2 に記載の操作と同様の操作に従い、実施例 1 0 2 C において 2 - ブロモ - 1 , 1 - ジフルオロエタンの代わりに 3 - ( ブロモメチル ) - 5 - メチルイソキサゾールを用いることにより調製された。 L C - M S ( E S I ) m / z : 4 5 9 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z 、 D M S O - d <sub>6</sub> ) 8 . 3 3 - 7 . 8 7 ( m , 2 H ) 、 7 . 8 0 - 7 . 4 5 ( m , 1 H ) 、 7 . 3 1 - 7 . 0 9 ( m , 2 H ) 、 7 . 0 2 - 6 . 5 8 ( m , 4 H ) 、 6 . 3 9 - 6 . 1 5 ( m , 1 H ) 、 5 . 2 6 - 4 . 8 2 ( m , 3 H ) 、 4 . 0 2 - 3 . 6 5 ( m , 2 H ) 、 3 . 5 0 ( b r . s . , 3 H ) 、 2 . 3 8 ( d , J = 5 . 0 H z , 3 H ) 、 2 . 3 4 - 2 . 1 7 ( m , 1 H ) 、 1 . 9 7 - 1 . 6 1 ( m , 3 H )

40

【 0 3 2 7 】

実施例 1 0 4 : 4 - ( 3 - { 1 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ベンゾイル ] ピロリジン - 2 - イル } フェノキシ ) - 1 - メチルピペリジン

CN1CCOC(c2ccccc2C3CCCN3)C(=O)c4cc(OC)cc(c4)c5c[nH]n5

実施例 104A : tert-ブチル 4-(3-(1-(4-プロモ-3-メトキシベンゾイル)ピ  
ロリジン-2-イル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシラート

10

20

実施例 102B (22 mg、0.058 ミリモル) の DMF (1.5 mL) 中溶液に、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (57.2 mg、0.175 ミリモル) および 1-BoC-4-プロモピペリジン (30.9 mg、0.117 ミリモル) を室温で添加した。反応物をアルゴン下の 90 で一夜攪拌した。溶媒を除去した。粗生成物を順相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 104A (17 mg、52%) を得た。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 559.1 / 561.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$

30

実施例 104B: (4-ブromo-3-メトキシフェニル)(2-(3-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)メタノン

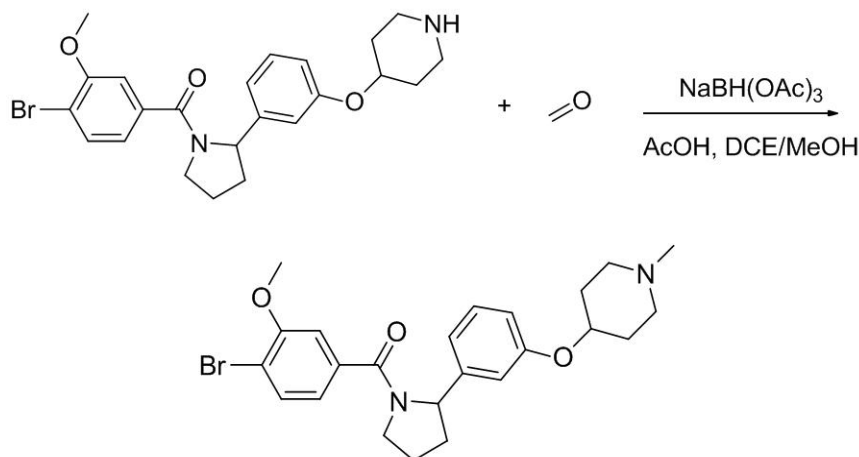
Chemical reaction scheme showing the deprotection of compound 10 to compound 11. Compound 10 is a p-bromophenyl 4-(4-methoxyphenyl)-1-(4-(4-bromophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrrolidine-1-carboxylate derivative. It reacts with TFA/DCM to yield compound 11, where the Boc group is removed, resulting in a secondary amine.

40

実施例 104A (17mg、0.030ミリモル)のDCM (1mL)中溶液に、TFA (0.5mL)を室温で添加した。反応物をN<sub>2</sub>下の室温で30分間攪拌した。溶媒を除去した。粗生成物をさらに精製することなく次の工程に用いた。LC-MS (ESI) m/z: 459.1 / 461.1 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 104C: (4-プロモ-3-メトキシフェニル)(2-(3-(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-イル)メタノン

## 【化 1 1 9】



10

## 【 0 3 3 3】

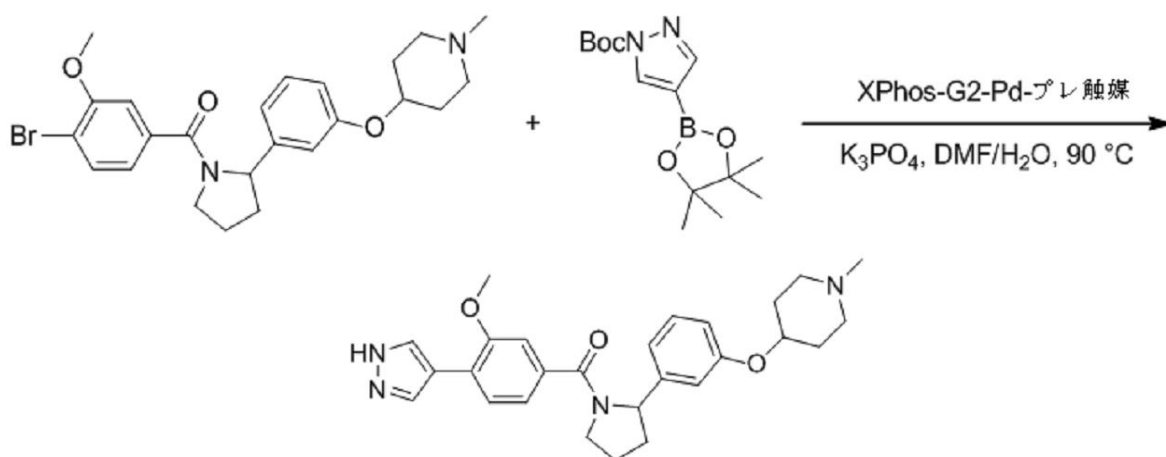
実施例 104B (13 mg、0.028 ミリモル) の DCE / MeOH (1 : 1、2 mL) 中溶液に、パラホルムアルデヒド (8.50 mg、0.283 ミリモル)、AcOH (一滴) および NaBH(OAc)<sub>3</sub> (17.99 mg、0.085 ミリモル) を室温で添加した。反応物を N<sub>2</sub> 下の室温で一晩攪拌した。溶媒を除去した。粗生成物を逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 104C (12.3 mg、74.0%) を得た。LC-MS (ESI) m/z : 473.1 / 475.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CD<sub>3</sub>OD) 7.68 - 7.39 (m, 1H)、7.33 - 7.08 (m, 2H)、7.03 - 6.70 (m, 3H)、6.64 - 6.48 (m, 1H)、5.16 - 4.42 (m, 2H)、4.00 - 3.77 (m, 3H)、3.70 - 3.53 (m, 1H)、3.52 - 3.33 (m, 4H)、3.15 (t, J = 11.6 Hz, 1H)、2.91 (d, J = 2.4 Hz, 3H)、2.55 - 1.76 (m, 8H)

20

## 【 0 3 3 4】

実施例 104

## 【化 1 2 0】



30

40

## 【 0 3 3 5】

実施例 104C (13 mg、0.022 ミリモル) の DMF (1 mL) 中溶液に、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート (13.02 mg、0.044 ミリモル)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (4.70 mg、0.022 ミリモル)、水 (0.3 mL) および XPhos-G2-Pd-グレ触媒 (1.741 mg、2.213 マイクロモル) を室温で添加した。反応物を N<sub>2</sub> 下の 90 °C で 1 時間攪拌した。反応物を TFA を用いて酸性にした。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 104 (6.3 mg、60.6%) を得た。LC-MS (ESI

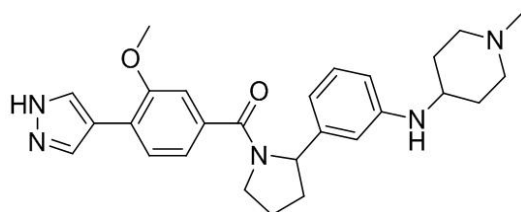
50

)  $m/z$ : 461.30  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.25 - 7.95 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.74 - 7.44 (m, 1H), 7.30 - 7.13 (m, 2H), 6.96 - 6.54 (m, 4H), 5.23 - 4.83 (m, 1H), 4.52 - 4.16 (m, 1H), 4.02 - 3.37 (m, 5H), 2.68 (br.s., 1H), 2.43 - 2.10 (m, 6H), 1.92 - 1.48 (m, 7H); HPLC分析 RT = 1.13分(方法E)、1.15分(方法F)

【0336】

実施例105: N-(3-{1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル}フェニル)-1-メチルピペリジン-4-アミン

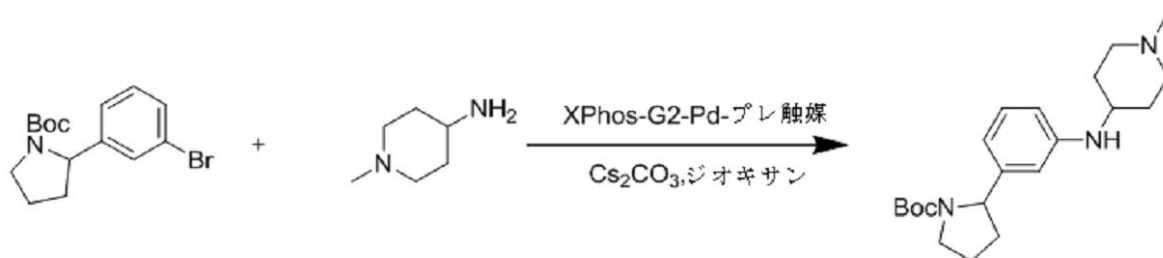
【化121】



【0337】

実施例105A: tert-ブチル 2-(3-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【化122】



【0338】

実施例71A(20mg、0.061ミリモル)のジオキサン(1.5mL)中溶液に、1-メチルピペリジン-4-アミン(14.00mg、0.123ミリモル)、 $Cs_2CO_3$ (59.9mg、0.184ミリモル)およびXPhos-G2-Pd-プレ触媒(4.82mg、6.13マイクロモル)を室温で添加した。反応物をアルゴンでパージし、次にアルゴン下の100で4時間攪拌した。溶媒を除去した。粗生成物を逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例105Aを固体(14mg、38.9%)として得た。LC-MS(ESI)  $m/z$ : 360.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR(400 MHz,  $CD_3OD$ ) 7.41 - 7.05 (m, 1H), 6.95 - 6.33 (m, 3H), 4.87 - 4.65 (m, 1H), 3.82 - 3.33 (m, 5H), 3.25 - 3.02 (m, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 3H), 2.43 - 1.64 (m, 8H), 1.45および1.19(2個の一重項、9H)

【0339】

実施例105B: (3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)(2-(3-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)フェニル)ピロリジン-1-イル)メタノン

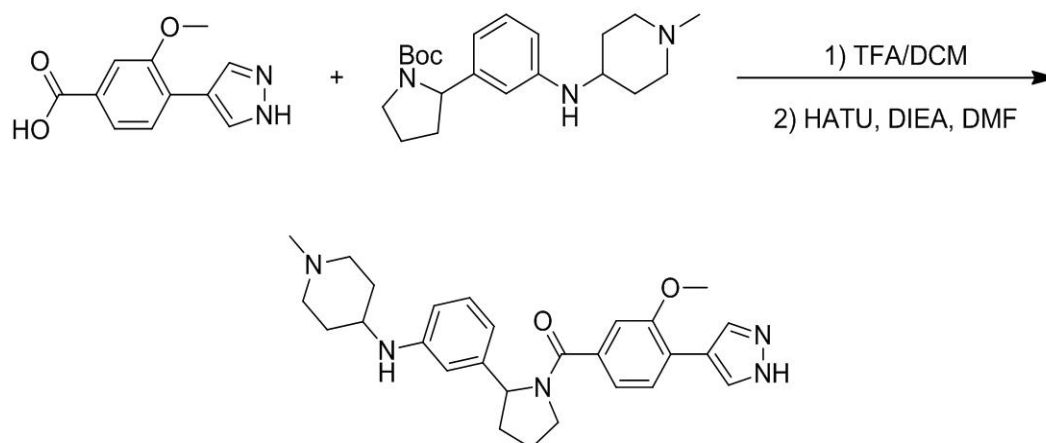
10

20

30

40

## 【化 1 2 3】



10

## 【0340】

実施例 105A (20 mg、0.034 ミリモル) の DCM (2 mL) 中溶液に、TFA (1 mL) を添加した。室温で 30 分間攪拌した後、溶媒を除去した。その残渣に中間体 1 (7.43 mg、0.034 ミリモル)、DIEA (0.030 mL、0.170 ミリモル) および HATU (15.53 mg、0.041 ミリモル) を室温で添加した。反応物を N<sub>2</sub> 下の室温で 1 時間攪拌した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 105 (6.8 mg、43%) を得た。LC-MS (ESI) m/z : 460.4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 8.33 - 7.89 (m, 2H)、7.77 - 7.47 (m, 1H)、7.24 - 6.52 (m, 4H)、6.50 - 6.29 (m, 2H)、5.15 - 4.74 (m, 1H)、3.97 - 3.74 (m, 1H)、3.72 - 3.52 (m, 1H)、3.50 - 3.28 (m, 4H)、3.22 - 2.88 (m, 4H)、2.77 (d, J = 11.8 Hz, 3H)、2.34 - 1.44 (m, 8H); HPLC 分析 RT = 0.84 分 (方法 E)、1.01 分 (方法 F)

20

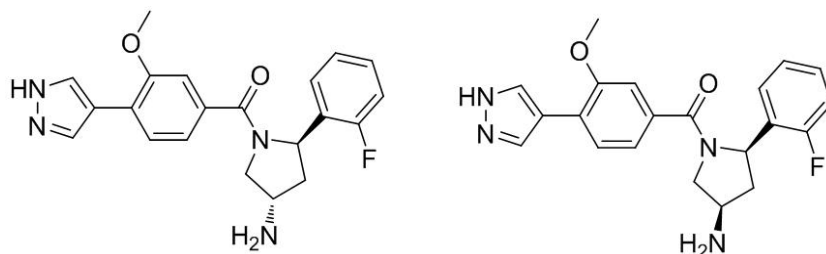
## 【0341】

実施例 106 : (3S, 5R) - 5 - (2-フルオロフェニル) - 1 - [3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-3-アミン、および

30

実施例 107 : (3R, 5R) - 5 - (2-フルオロフェニル) - 1 - [3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-3-アミン

## 【化 1 2 4】



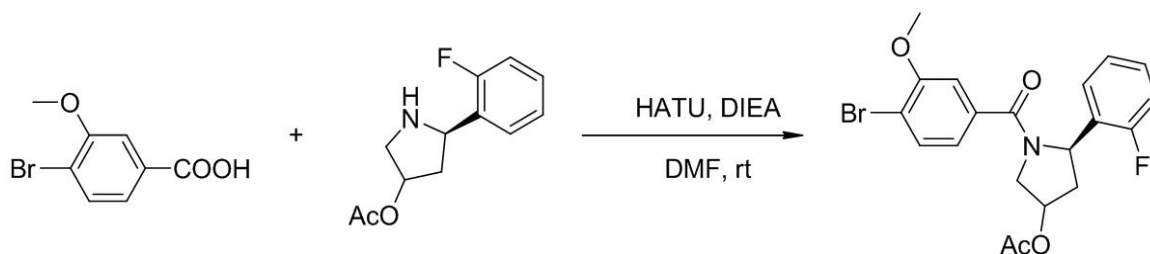
40

## 【0342】

実施例 106A : (5R) - 1 - (4-ブロモ-3-メトキシベンゾイル) - 5 - (2-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル アセタート



## 【化 1 2 5】



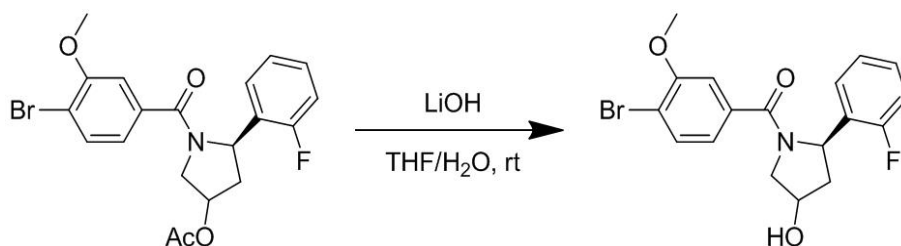
## 【 0 3 4 3】

中間体 5 (330 mg、1.478 ミリモル) の DCM (3 mL) 中溶液に、4-ブロモ-3-メトキシ安息香酸 (342 mg、1.478 ミリモル)、DIEA (0.645 mL、3.70 ミリモル) および HATU (618 mg、1.626 ミリモル) を室温で添加した。反応物をアルゴン下の室温で 2 時間攪拌した。粗生成物を順相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 106A を白色の固体 (469 mg、72.7%) として得た。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 436.0 / 438.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.58 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H)、7.47 - 7.32 (m, 1H)、7.28 - 6.96 (m, 4H)、6.93 - 6.47 (m, 1H)、5.61 - 5.14 (m, 2H)、4.13 - 4.01 (m, 1H)、3.93 (s, 2H)、3.76 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H)、3.58 (s, 1H)、2.74 - 2.48 (m, 1H)、2.42 - 2.23 (m, 1H)、2.09 - 2.00 (m, 3H)

## 【 0 3 4 4】

実施例 106B: (4-ブロモ-3-メトキシフェニル)((2R)-2-(2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メタン

## 【化 1 2 6】



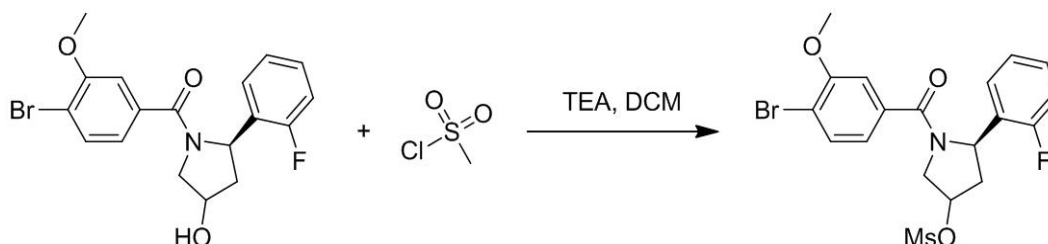
## 【 0 3 4 5】

実施例 106A (469 mg、1.075 ミリモル) の THF (5 mL) および水 (2 mL) 中溶液に、LiOH (51.5 mg、2.150 ミリモル) を室温で添加した。反応物をアルゴン下の室温で一夜攪拌した。該反応物を 1.0 N HCl を用いて酸性にし、EtOAc で希釈し、 $H_2O$  およびブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して実施例 106B を白色の固体 (420 mg、100%) として得た。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 394.0 / 396.0  $[M+H]^+$

## 【 0 3 4 6】

実施例 106C: (5R)-1-(4-ブロモ-3-メトキシベンゾイル)-5-(2-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イルメタンスルホナート

## 【化 1 2 7】



## 【 0 3 4 7】

10

20

30

40

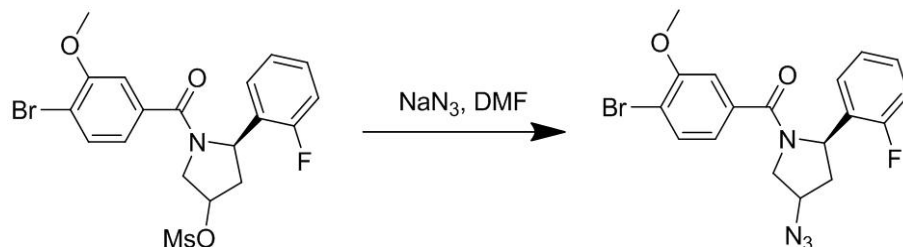
50

実施例 106B (200 mg、0.507 ミリモル) の DCM (5 mL) 中溶液に、TEA (0.141 mL、1.015 ミリモル) および MsCl (0.047 mL、0.609 ミリモル) を 0 で添加した。反応物を N<sub>2</sub> 下の 0 で 1.5 時間攪拌した。溶媒を除去して粗生成物を得、それをさらに精製することなく用いた。LC-MS (ESI) m/z : 471.9 / 473.9 [M + H]<sup>+</sup>

【0348】

実施例 106D : ((2R)-4-アジド-2-(2-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)(4-ブromo-3-メトキシフェニル)メタノン

【化128】



10

【0349】

実施例 106C (59.5 mg、0.126 ミリモル) の DMF (1 mL) 中溶液に、NaN<sub>3</sub> (24.57 mg、0.378 ミリモル) を室温で添加した。反応物を N<sub>2</sub> 下の 60 で一夜攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、H<sub>2</sub>O およびブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物を順相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 106D を固体 (43 mg、81%) として得た。LC-MS (ESI) m/z : 419.0 / 421.0 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.69 - 6.70 (m, 7H), 5.59 - 5.07 (m, 1H), 4.54 - 4.23 (m, 1H), 4.19 - 4.00 (m, 1H), 3.94 (br. s., 2H), 3.82 - 3.66 (m, 1H), 3.62 - 3.41 (m, 1H), 2.88 - 2.50 (m, 1H), 2.37 - 2.00 (m, 1H)

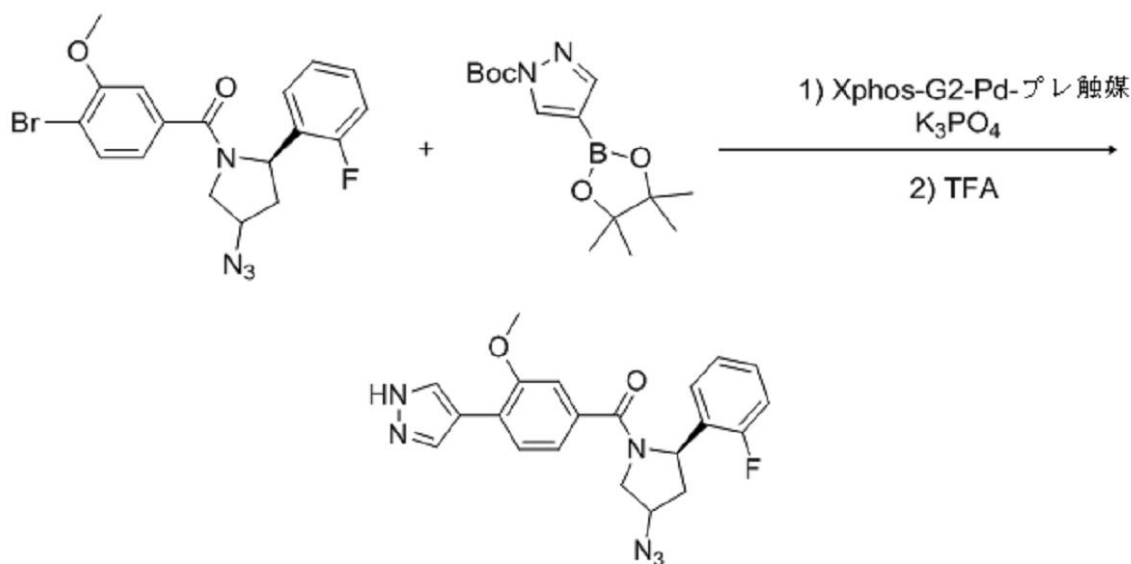
20

【0350】

実施例 106E : ((2R)-4-アジド-2-(2-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)(3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)メタノン

30

【化129】



40

【0351】

実施例 106D (43 mg、0.103 ミリモル) のジオキサン (5 mL) および H<sub>2</sub>O (1 mL) 中溶液に、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキ

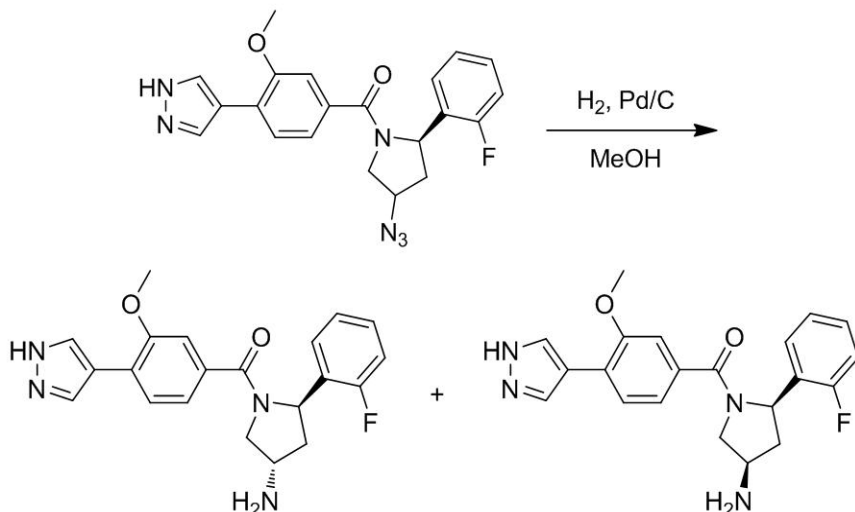
50

サボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート(45.3mg、0.154ミリモル)、 $K_3PO_4$ (65.3mg、0.308ミリモル)およびXPhos-G2-Pd-プレ触媒(8.07mg、10.26マイクロモル)を室温で添加した。反応物を $N_2$ 下の室温で1.5時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、 $H_2O$ およびブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物をDCM(1mL)に溶かし、TFA(0.5mL)を添加した。室温で30分間攪拌した後、溶媒を除去し、実施例106Eの粗生成物(42mg、100%)を得た。LC-MS(E SI)  $m/z$ : 407.0 [M+H]<sup>+</sup>

【0352】

実施例106および実施例107

【化130】



【0353】

実施例106E(42mg、0.103ミリモル)のMeOH(3mL)中溶液に、触媒量の10%Pd/Cを添加した。反応物を水素バルーン下で1時間攪拌した。触媒を濾過し、濾液から溶媒を除去した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例106(18.4mg、47.0%)および実施例107(1.5mg、3.8%)を得た。

【0354】

実施例106: LC-MS(E SI)  $m/z$ : 381.05 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 8.19(br.s., 2H)、7.81(br.s., 1H)、7.56(br.s., 1H)、7.45-6.97(m, 5H)、5.40(d, J=7.9Hz, 1H)、3.99(br.s., 3H)、3.66(d, J=13.4Hz, 3H)、2.86(br.s., 1H)、1.98(d, J=9.8Hz, 1H); HPLC分析 RT=0.91分(方法E)、0.98分(方法F)

【0355】

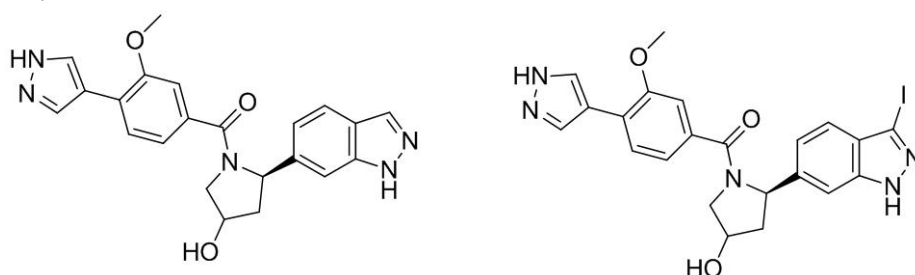
実施例107: LC-MS(E SI)  $m/z$ : 381.05 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 8.20-7.94(m, 2H)、7.71(d, J=7.9Hz, 1H)、7.45-6.70(m, 6H)、5.57-5.18(m, 1H)、4.08-3.79(m, 2H)、3.72-3.43(m, 3H)、3.36(d, J=10.4Hz, 1H)、2.23(d, J=9.5Hz, 1H)、1.96(br.s., 1H); HPLC分析 RT=0.99分(方法E)、1.07分(方法F)

【0356】

実施例108: (5R)-5-((1H-インダゾール-6-イル)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-3-オール、および

実施例109: (5R)-5-((3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-3-オール

## 【化 1 3 1】



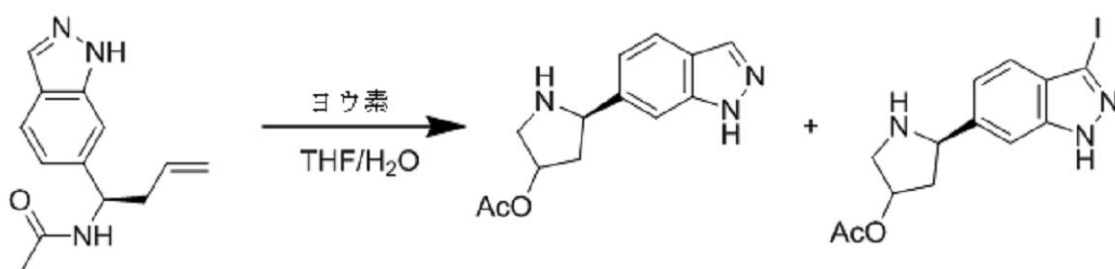
## 【 0 3 5 7】

10

実施例 108A : (5R)-5-(1H-インダゾール-6-イル)ピロリジン-3-イル アセタート、および

実施例 108B : (5R)-5-(3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)ピロリジン-3-イル アセタート

## 【化 1 3 2】



20

## 【 0 3 5 8】

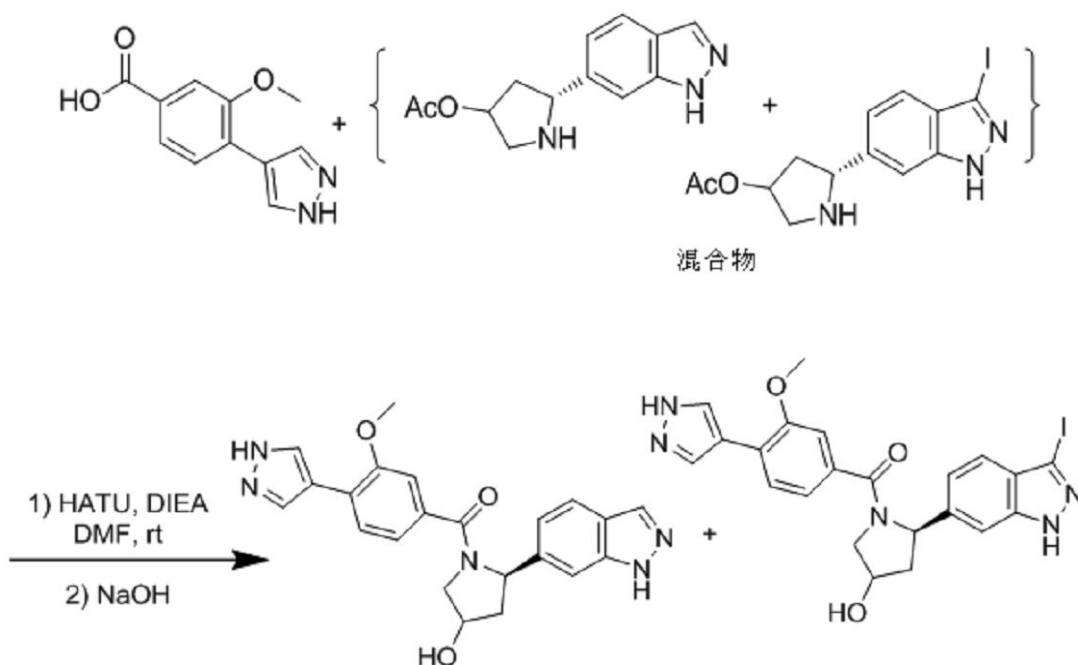
中間体 3 に記載の操作と同様の操作に従い、工程 3A において 3-ホルミルベンゾアートの代わりに 1H-インダゾール-6-カルボアルデヒドを用いることにより、実施例 108A および 108B を混合物として得、それを分離することなく用いた。実施例 108A の LC-MS (ESI)  $m/z$  : 246.1  $[M+H]^+$  ; 実施例 108B の LC-MS (ESI)  $m/z$  : 372.0  $[M+H]^+$

## 【 0 3 5 9】

30

実施例 108C、実施例 108 および実施例 109

## 【化 1 3 3】



10

20

## 【 0 3 6 0】

実施例 108A および 108B の混合物 (30 mg、約 0.122 ミリモル) の DMF (2 mL) 中溶液に、中間体 1 (26.7 mg、0.122 ミリモル)、DIEA (0.043 mL、0.245 ミリモル) および HATU (46.5 mg、0.122 ミリモル) を室温で添加した。反応物を  $N_2$  下の室温で 1 時間攪拌した。反応物に NaOH (1 N、0.5 mL) を添加した。該反応物をさらに 30 分間攪拌した。この反応物を HCl で中和した。粗生成物を逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 108 (14.5 mg、28.5%) および実施例 109 (4.8 mg、7.3%) を得た。

## 【 0 3 6 1】

実施例 108 : LC-MS (ESI)  $m/z$  : 404.1  $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR (400 MHz、 $CD_3OD$ ) 8.87 - 8.12 (m, 3H)、8.06 - 7.61 (m, 3H)、7.42 - 6.83 (m, 3H)、5.89 - 5.11 (m, 2H)、4.52 - 4.14 (m, 2H)、4.12 - 3.82 (m, 3H)、2.66 - 2.07 (m, 2H) ; HPLC 分析  $RT$  = 4.27 分 (方法 A)、4.70 分 (方法 B)

30

## 【 0 3 6 2】

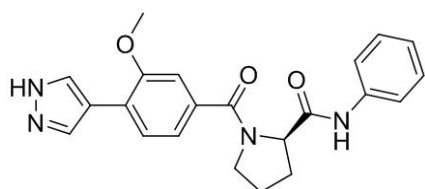
実施例 109 : LC-MS (ESI)  $m/z$  : 530.0  $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR (400 MHz、 $CD_3OD$ ) 8.32 - 7.99 (m, 2H)、7.81 - 6.78 (m, 6H)、5.83 - 5.17 (m, 2H)、4.67 - 4.11 (m, 2H)、4.02 (s, 3H)、2.67 - 2.08 (m, 2H) ; HPLC 分析  $RT$  = 5.52 分 (方法 A)、5.94 分 (方法 B)

40

## 【 0 3 6 3】

実施例 110 : (2R)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]-N-フェニルピロリジン-2-カルボキシアミド

## 【化 1 3 4】



## 【 0 3 6 4】

50

実施例 110A: (R)-1-(3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸

【化135】



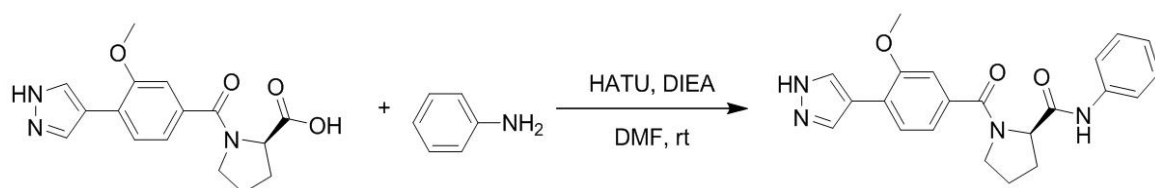
【0365】

実施例 24 (151 mg、0.407 ミリモル) の DCM (3 mL) 中溶液に、TFA (2 mL、26.0 ミリモル) を室温で添加した。反応物を N<sub>2</sub> の室温で 2 時間攪拌した。溶媒を除去し、実施例 110A (125 mg、98%) を白色の固体として得た。LC-MS (ESI) m/z: 316.0 [M+H]<sup>+</sup>

【0366】

実施例 110B、実施例 110:

【化136】



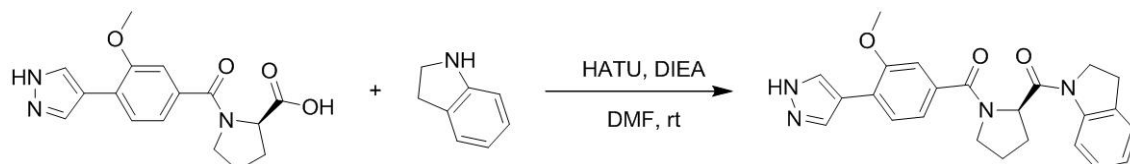
【0367】

実施例 110A (20 mg、0.063 ミリモル) の DMF (1 mL) 中溶液に、アニリン (11.81 mg、0.127 ミリモル)、DIEA (0.055 mL、0.317 ミリモル) および HATU (26.5 mg、0.070 ミリモル) を室温で添加した。反応物を N<sub>2</sub> 下の室温で 1 時間攪拌した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、実施例 110 (12.2 mg、49.3%) を得た。LC-MS (ESI) m/z: 391.40 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 10.24 - 9.76 (m, 1H)、8.21 - 7.93 (m, 2H)、7.73 - 7.33 (m, 3H)、7.33 - 6.89 (m, 5H)、4.67 - 4.32 (m, 1H)、3.92 - 3.51 (m, 5H)、2.28 (d, J = 5.8 Hz, 1H)、2.00 - 1.75 (m, 3H); HPLC 分析 RT = 1.21 分 (方法 E)、1.25 分 (方法 F)

【0368】

実施例 111: 1-[(2R)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-カルボニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール

【化137】



【0369】

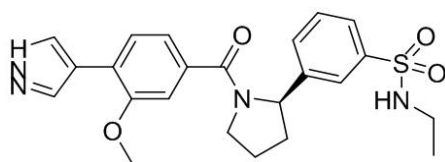
実施例 111 は、実施例 110 に記載の操作と同様の操作に従い、アニリンの代わりにインドリンを用いることにより調製された。LC-MS (ESI) m/z: 417.15 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 8.20 - 7.88 (m, 3H)、7.76 - 7.51 (m, 1H)、7.30 - 6.89 (m, 5H)、4.91 - 4.61 (m, 1H)、4.41 - 4.17 (m, 1H)、3.91 (s, 2H)、3.72 - 3.55 (m, 4H)、3.36 - 2.94 (m, 2H)、2.39 (br s, 1H)、2.03 - 1.90 (m, 3H); HPLC 分析 RT = 1.34 分 (方法 E)、1.50

38分(方法F)

【0370】

実施例112: N-エチル-3-[(2R)-1-[3-メトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]ピロリジン-2-イル]ベンゼン-1-スルホンアミド

【化138】



10

【0371】

実施例112は、実施例31に記載の操作と同様の操作に従い、実施例31Aにおいて1-ブロモ-3-(メチルスルホニル)ベンゼンの代わりに、3-ブロモ-N-エチルベンゼンスルホンアミドを用いることにより調製された。LC-MS(ESI)  $m/z$ : 455.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR(500MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.22-7.96(m, 2H)、7.80-7.30(m, 6H)、7.24-6.58(m, 2H)、5.19、5.10(s, 1H)、4.01-3.36(m, 5H)、2.84-2.73(m, 1H)、2.63(br.s., 1H)、1.90(s, 3H)、1.76(d,  $J=5.8$ Hz, 1H)、1.01-0.80(m, 3H); HPLC分析 RT=1.29分(方法E)、1.30分(方法F)

20

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 409/14	(2006.01)	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14	
A 6 1 K 31/4155	(2006.01)	A 6 1 K 31/4155	
A 6 1 K 31/416	(2006.01)	A 6 1 K 31/416	
A 6 1 K 31/422	(2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/437	(2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 15/10	(2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 27/06	(2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
		A 6 1 P 43/00	1 1 1

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ジルン・フー

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントン - ロッキー・ヒル・ロード  
3 1 1 番、プリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ドリー・エフ・シトコフ

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントン - ロッキー・ヒル・ロード  
3 1 1 番、プリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ミミ・エル・クワン

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントン - ロッキー・ヒル・ロード  
3 1 1 番、プリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 阿久津 江梨子

(56)参考文献 特表 2 0 1 2 - 5 2 9 4 7 0 ( J P , A )

国際公開第 2 0 1 4 / 0 1 2 6 1 4 ( W O , A 1 )

国際公開第 2 0 1 4 / 0 8 9 3 7 9 ( W O , A 1 )

特表 2 0 1 0 - 5 3 6 9 2 5 ( J P , A )

特表 2 0 0 7 - 5 1 9 7 5 4 ( J P , A )

Liang, Jun et al., Lead Optimization of a 4-Aminopyridine Benzamide Scaffold To Identify Potent, Selective, and Orally Bioavailable TYK2 Inhibitors, Journal of Medicinal Chemistry, 2 0 1 3 年, Vol.56, No.11, p.4521-4536



REGISTRY (STN) [online], 2014.06.13[検索日 2019.04.15]CAS登録番号 1610586-62-3

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 0 1 / 1 0  
A 6 1 K 3 1 / 4 1 5 5  
A 6 1 K 3 1 / 4 1 6  
A 6 1 K 3 1 / 4 2 2  
A 6 1 K 3 1 / 4 3 7  
A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 9  
A 6 1 K 3 1 / 4 5 4  
A 6 1 K 3 1 / 4 9 6  
A 6 1 P 1 / 0 4  
A 6 1 P 9 / 0 0  
A 6 1 P 9 / 0 4  
A 6 1 P 9 / 1 0  
A 6 1 P 9 / 1 2  
A 6 1 P 1 1 / 0 6  
A 6 1 P 1 5 / 1 0  
A 6 1 P 2 5 / 0 0  
A 6 1 P 2 7 / 0 6  
A 6 1 P 2 9 / 0 0  
A 6 1 P 3 5 / 0 0  
A 6 1 P 3 7 / 0 2  
A 6 1 P 3 7 / 0 6  
A 6 1 P 4 3 / 0 0  
C 0 7 D 4 0 1 / 1 4  
C 0 7 D 4 0 3 / 1 0  
C 0 7 D 4 0 3 / 1 4  
C 0 7 D 4 0 5 / 1 4  
C 0 7 D 4 0 9 / 1 4  
C 0 7 D 4 1 3 / 1 4  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )