

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6884801号
(P6884801)

(45) 発行日 令和3年6月9日 (2021. 6. 9)

(24) 登録日 令和3年5月14日 (2021. 5. 14)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/14 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 27/02 (2006. 01)

A 6 1 P 9/10 (2006. 01)

A 6 1 P 7/10 (2006. 01)

C O 7 D 401/14 C S P

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 7/10

請求項の数 15 (全 119 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-560068 (P2018-560068)
 (86) (22) 出願日 平成29年5月31日 (2017. 5. 31)
 (65) 公表番号 特表2019-517464 (P2019-517464A)
 (43) 公表日 令和1年6月24日 (2019. 6. 24)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2017/051546
 (87) 国際公開番号 W02017/207983
 (87) 国際公開日 平成29年12月7日 (2017. 12. 7)
 審査請求日 令和2年5月28日 (2020. 5. 28)
 (31) 優先権主張番号 1609517. 6
 (32) 優先日 平成28年5月31日 (2016. 5. 31)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 62/343, 363
 (32) 優先日 平成28年5月31日 (2016. 5. 31)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

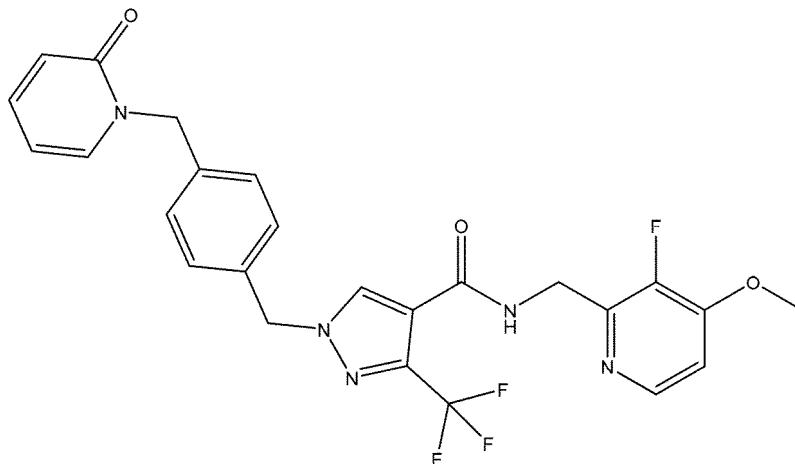
(73) 特許権者 515004935
 カルピスタ・ファーマシューティカルズ・
 リミテッド
 イギリス国、ウィルトシャー・エス・ピー
 ・4・O・ビー・エフ、ポートン・ダウン
 、パイブルック・ロード、ポートン・サイ
 エンス・パーク
 (74) 代理人 110001173
 特許業務法人川口国際特許事務所
 (72) 発明者 デイビー、レベッカ・ルイーズ
 イギリス国、ソールズベリー・エス・ピー
 ・4・O・ジェイ・キュー、ポートン・ダ
 ウン、テトリクス・サイエンス・パーク、
 ビルディング・227、カルピスタ・ファ
 ーマシューティカルズ・リミテッド 気付
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血漿カリクレインインヒビターとしてのピラゾール誘導体

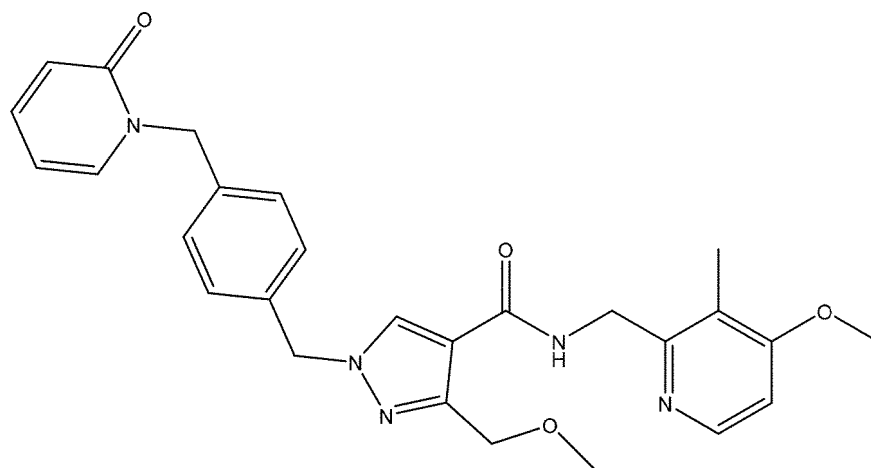
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

【化 1】

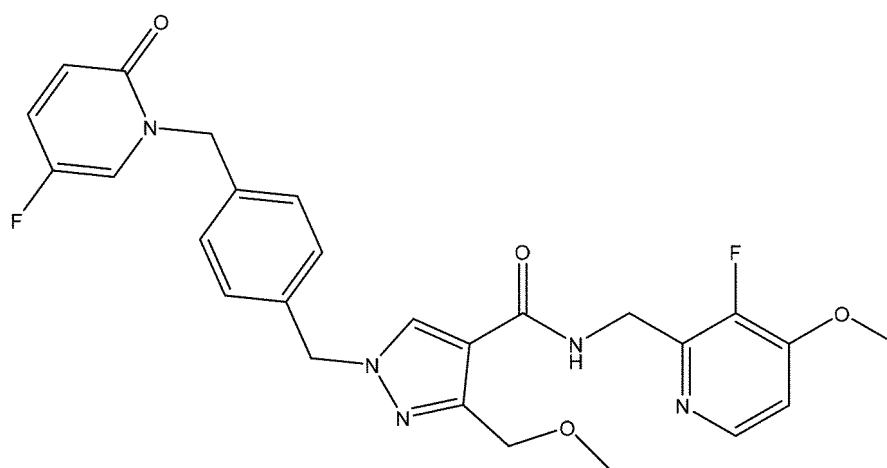


【化 2】



10

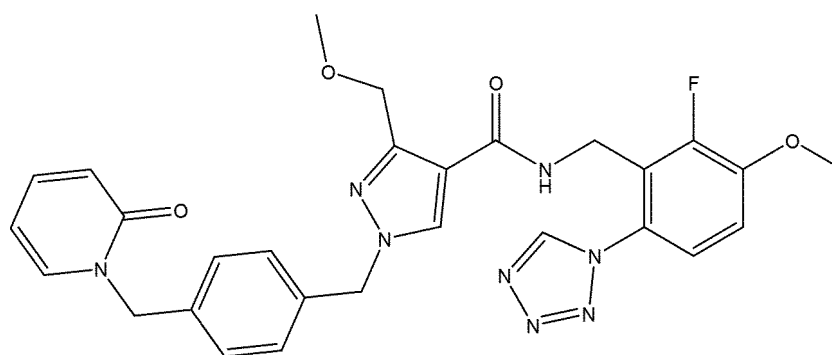
【化 3】



20

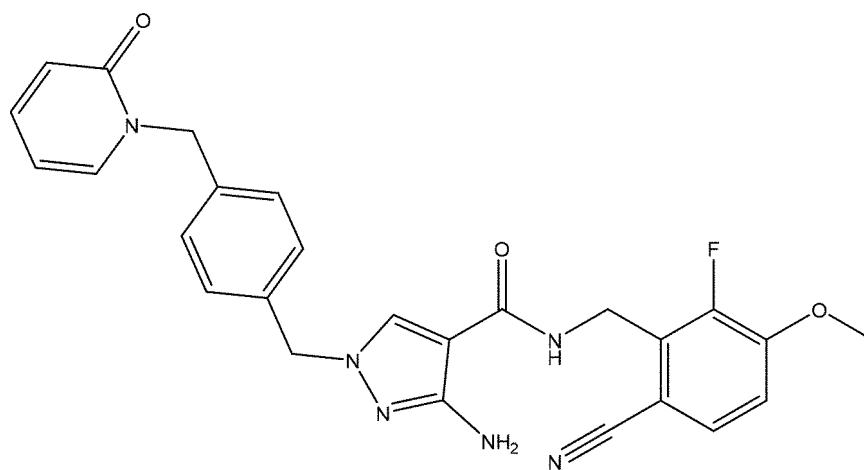
30

【化 4】



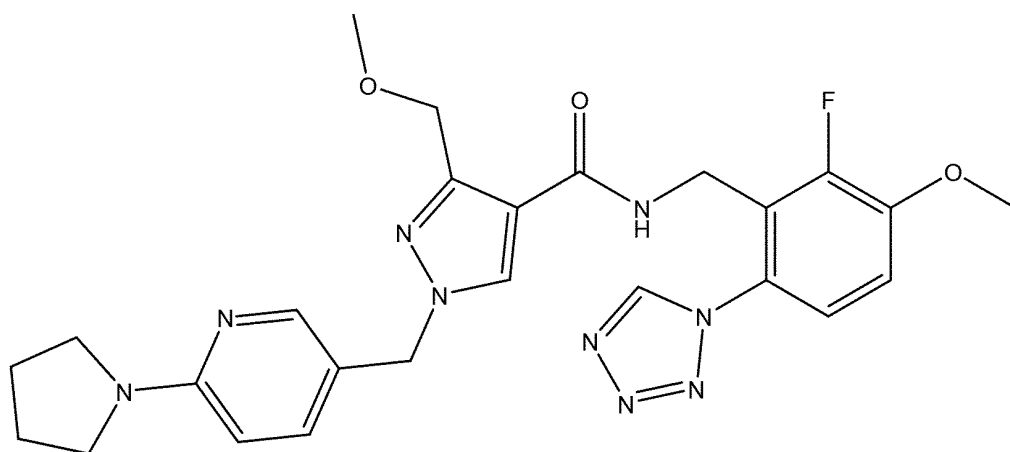
40

【化 5】



10

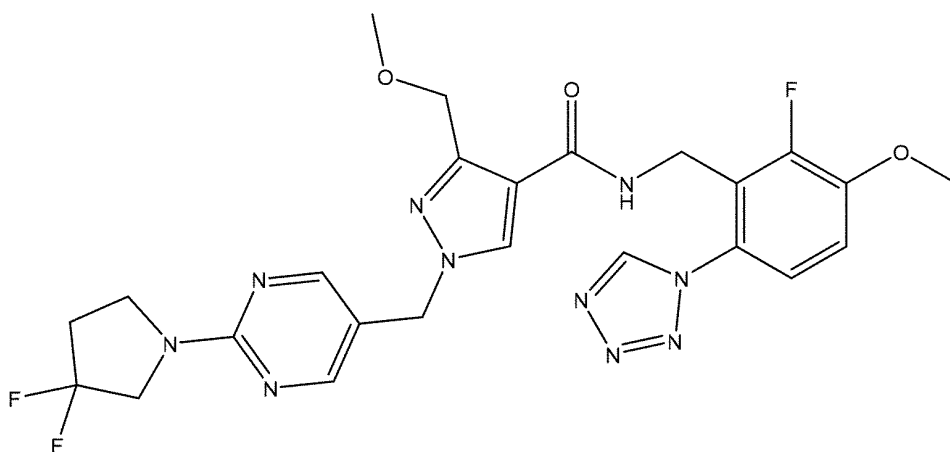
【化 6】



20

及び

【化 7】

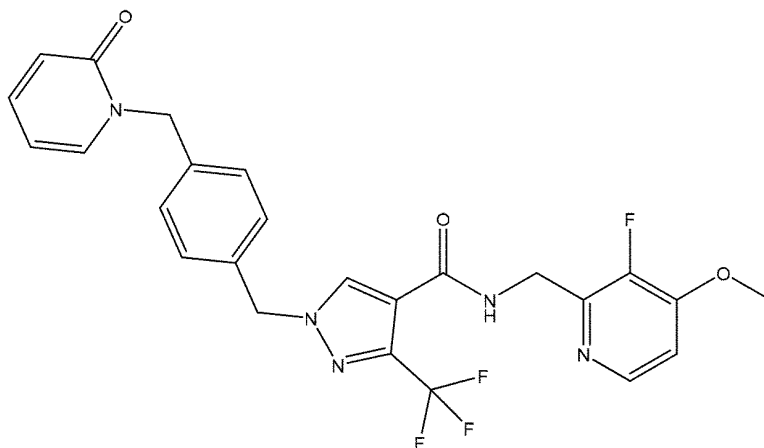


40

並びに薬学的に許容されるそれらの塩及び溶媒和物
からなる群から選択される化合物。

【請求項 2】

【化 8】

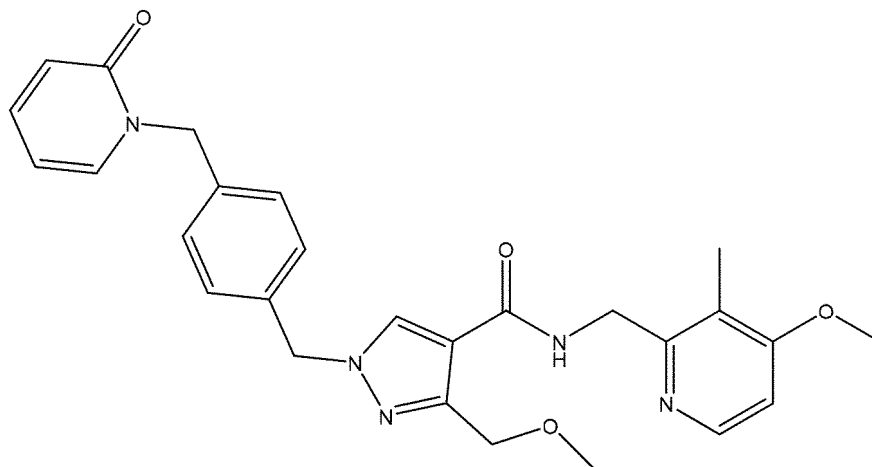


10

並びに薬学的に許容されるそれらの塩及び溶媒和物
から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

【化 9】



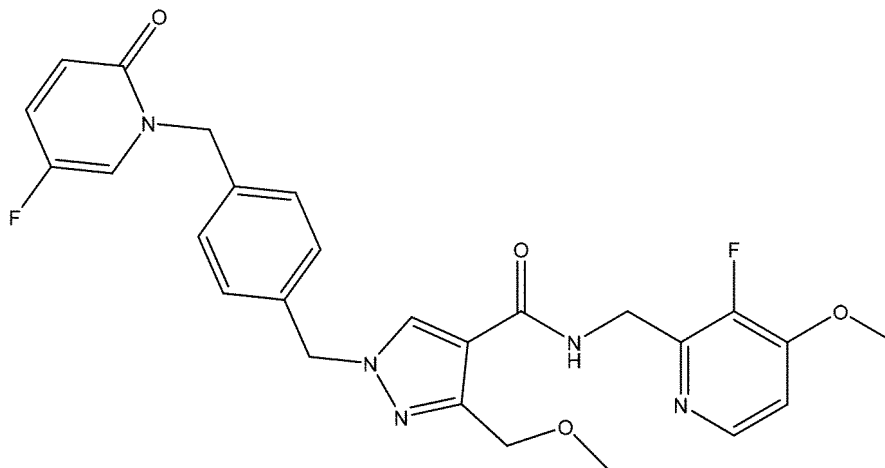
20

30

並びに薬学的に許容されるそれらの塩及び溶媒和物
から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

【化 10】



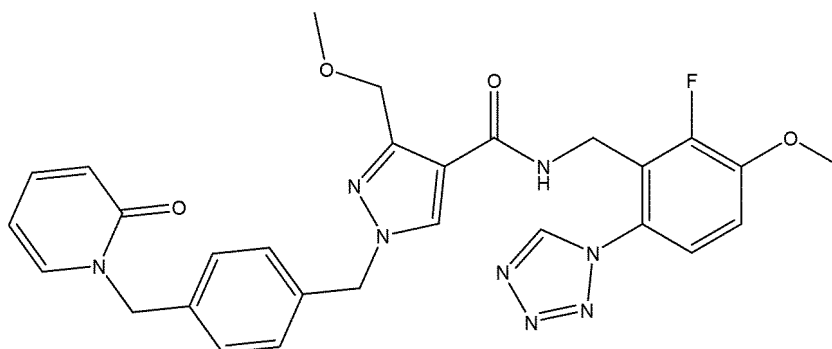
40

50

並びに薬学的に許容されるそれらの塩及び溶媒和物
から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

【化 1 1】

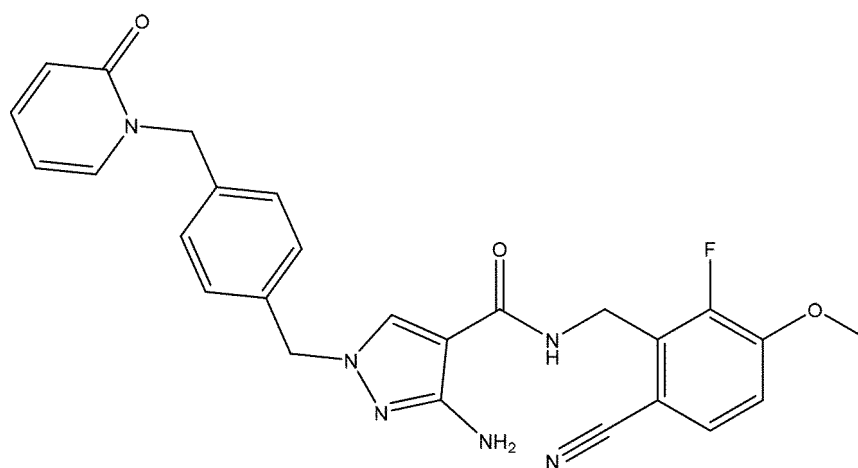


10

並びに薬学的に許容されるそれらの塩及び溶媒和物
から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

【化 1 2】

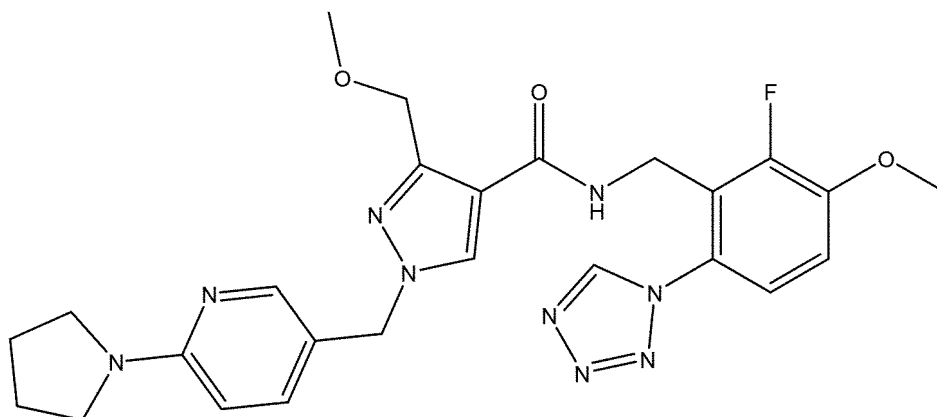


30

並びに薬学的に許容されるそれらの塩及び溶媒和物
から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

【化 1 3】

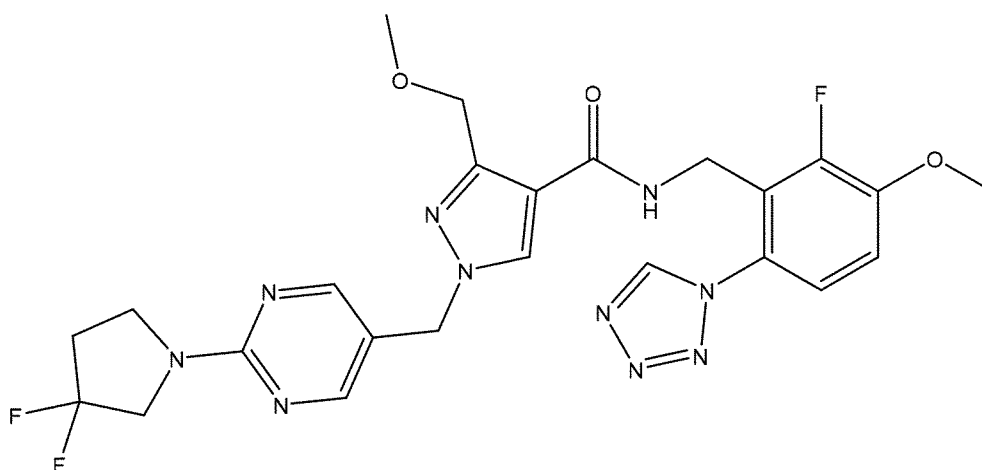


10

並びに薬学的に許容されるそれらの塩及び溶媒和物から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

【化 1 4】



20

30

並びに薬学的に許容されるそれらの塩及び溶媒和物から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物及び薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 10】

血漿カリクレイン活性が関与する疾患又は状態を処置又は防止するための、請求項 9 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 11】

血漿カリクレイン活性が関与する疾患又は状態が、視力障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、遺伝性血管浮腫、糖尿病、膀胱炎、脳内出血、腎症、心筋症、神経障害、炎症性腸疾患、関節炎、炎症、敗血症性ショック、低血圧、がん、成人呼吸窮迫症候群、播種性血管内凝固症、心肺バイパス術時の血液凝固及び術後出血から選択される、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

血漿カリクレインにより媒介される疾患又は状態が、遺伝性血管浮腫である、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

50

血漿カリクレイン活性が関与する疾患又は状態が、糖尿病性黄斑浮腫である、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項14】

血漿カリクレイン活性が関与する疾患又は状態が、糖尿病性網膜症及び糖尿病性黄斑浮腫に伴う網膜血管透過性から選択される、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項15】

血漿カリクレイン活性が関与する疾患又は状態が、網膜静脈閉塞症である、請求項11に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、血漿カリクレインのインヒビターである酵素インヒビター並びにこのようなインヒビターを含有する医薬組成物及びこのようなインヒビターの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

本発明の複素環式誘導体は、血漿カリクレインのインヒビターであり、特に、糖尿病性網膜症及び糖尿病性黄斑浮腫に伴う網膜血管透過性の処置において、多数の治療的適用を有する。

【0003】

血漿カリクレインは、キニンを、キニノーゲンから遊離させうる、トリプシン様のセリンプロテアーゼである(K. D. Bhoolaら、「Kallikrein-Kinin Cascade」、Encyclopedia of Respiratory Medicine、483～493頁; J. W. Bryantら、「Human plasma kallikrein-kinin system: physiological and biochemical parameters」、Cardiovascular and haematological agents in medicinal chemistry、7、234～250頁、2009; K. D. Bhoolaら、「Pharmacological Rev.」、1992、44、1; 及びD. J. Campbell、「Towards understanding the kallikrein-kinin system: insights from the measurement of kinin peptides」、Brazilian Journal of Medical and Biological Research、2000、33、665～677を参照されたい。)。血漿カリクレインは、内因系血液凝固カスケードの不可欠なメンバーであるが、このカスケード内のその役割は、ブラジキニンの放出又は酵素的切断を伴わない。血漿プレカリクレインは、単一の遺伝子によりコードされ、肝臓において合成される。血漿カリクレインは、肝細胞により、不活性の血漿プレカリクレインとして分泌され、これが、血漿中を、高分子量のキニノーゲンに結合したヘテロ二量体の複合体として循環し、これが、活性化して、活性の血漿カリクレインをもたらす。キニンは、Gタンパク質共役受容体を介して作用する、炎症の強力なメディエーターであり、キニンのアンタゴニスト(ブラジキニンアンタゴニストのような)は、多数の障害を処置するための、潜在的な治療剤として、既に探索されている(F. Marceau及びD. Regoli、「Nature Rev. Drug Discovery」、2004、3、845～852)。

20

30

40

【0004】

血漿カリクレインは、多数の炎症性障害において役割を果たしていると考えられる。主要な血漿カリクレインのインヒビターは、セルピンC1エステラーゼインヒビターである。C1エステラーゼインヒビターにおいて遺伝子欠損を呈する患者は、顔面、手、喉、消化管及び生殖器の間欠的な腫脹を結果としてもたらす、遺伝性血管浮腫(HAE)を患う。急性挿間時に形成される水疱は、血管透過性の増大をもたらす、ブラジキニンを遊離させる、高分子量のキニノーゲンを切断する、高レベルの血漿カリクレインを含有する。大

50

型のタンパク質である血漿カリクレインインヒビターによる処置は、血管透過性の増大を引き起こす、ブラジキニンの放出を防止することにより、HAEを効果的に処置することが示されている(A. Lehmann, 「Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiopulmonary surgery」、Expert Opin. Biol. Ther., 8、1187~99頁)。

【0005】

血漿カリクレイン-キニン系は、進行性糖尿病性黄斑浮腫を伴う患者において、異常に夥多である。近年、糖尿病性ラットにおいて、血漿カリクレインが、網膜の血管機能不全に寄与することが公表された(A. Clermontら、「Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats」、Diabetes, 2011、60、1590~98頁)。さらに、血漿カリクレインインヒビターであるASP-440の投与は、糖尿病性ラットにおける、網膜血管透過性及び網膜血流異常の両方を改善した。したがって、血漿カリクレインインヒビターは、糖尿病性網膜症及び糖尿病性黄斑浮腫に伴う網膜血管透過性を軽減する処置としての有用性を有するはずである。

【0006】

血漿カリクレインはまた、血液凝固においても役割を果たす。内因系凝固カスケードは、第XII因子(FXII)により活性化しうる。FXIIが活性化する(FXIIaに)と、FXIIaは、第XI因子(FXI)の活性化を介して、フィブリンの形成を誘発し、これにより、血液凝固を結果としてもたらす。血漿カリクレインは、FXIIを、FXIIaに活性化させ、これにより、内因系凝固経路の活性化を結果としてもたらすため、内因系凝固カスケードにおける、鍵となる構成要素である。さらに、FXIIaはまた、血漿カリクレインを結果としてもたらす、血漿プレカリクレインも、さらに活性化させる。これは、血漿カリクレイン系及び内因系凝固経路の、正のフィードバック増幅を結果としてもたらす(Tanakaら(Thrombosis Research, 2004、113、333~339); Birdら(Thrombosis and Haemostasis, 2012、107、1141~50))。

【0007】

血中のFXIIの、負に帯電した表面(心肺バイパス術時に、血液が流過する人工肺の外部配管又は膜の表面のような)との接触は、チモーゲンであるFXIIのコンフォメーション変化を誘導する結果として、少量の活性FXII(FXIIa)をもたらす。FXIIaの形成は、血漿カリクレインの形成を誘発する結果として、上記において記載された通り、血液凝固をもたらす。FXIIの、FXIIaへの活性化はまた、体内における、多様なソース(例えば、敗血症時における細菌、分解しつつある細胞に由来するRNA)上の、負に帯電した表面との接触によっても生じることがあり、これにより、播種性血管内凝固症を結果としてもたらす(Tanakaら(Thrombosis Research, 2004、113、333~339))。

【0008】

したがって、血漿カリクレインの阻害は、上記において記載された血液凝固カスケードを阻害するので、播種性血管内凝固症及び血液凝固が所望されない心肺バイパス術時の血液凝固の処置において有用である。例えば、Katsuuraら(Thrombosis Research, 1996、82、361~368)は、LPSにより誘導された播種性血管内凝固症に対する、血漿カリクレインインヒビターであるPKSI-527の投与が、血小板カウント及びフィブリンノーゲンレベルの低下のほか、播種性血管内凝固症において通例生じる、FDPレベルの上昇も、著明に抑制したことを示した。Birdら(Thrombosis and Haemostasis, 2012、107、1141

10

20

30

40

50

～50)は、血漿カリクレイン欠損マウスにおいて、凝固時間が増大し、血栓が著明に軽減されたことを示した。Revenkoら(Blood、2011、118、5302～5311)は、アンチセンスオリゴヌクレオチド処置を使用する、マウスにおける血漿プレカリクレインレベルの低減が、抗血栓効果を結果としてもたらしたことを示した。Tanakaら(Thrombosis Research、2004、113、333～339)は、血液を、DX-88(血漿カリクレインインヒビター)と接触させる結果として、活性化凝固時間(AC T)の増大をもたらしたことを示した。Lehmannら(Expert Opin. Biol. Ther.、2008、1187～99)は、エカランチド(血漿カリクレインインヒビター)が、接触により活性化する誘導性凝固を遅延させることが見出されたことを示した。Lehmannらは、エカランチドが、「血漿カリクレインを阻害することにより、内因系凝固経路を阻害したので、インビトロにおいて、抗凝固効果を及ぼした」と結論づけている。

10

【0009】

血漿カリクレインはまた、血小板の活性化の阻害においても役割を果たし、したがって、出血の停止の阻害においても役割を果たす。血小板の活性化は、止血における早期のステップであって、血管への損傷後における、血小板による血栓の形成及び出血の迅速な停止をもたらすステップのうちの1つである。血管損傷の部位において、露出されたコラーゲン及び血小板の間の相互作用は、血小板の保持及び活性化、並びにその後における出血の停止に極めて重要である。

【0010】

20

活性化すると、血漿カリクレインは、コラーゲンに結合し、これにより、GPVI受容体により媒介される、血小板のコラーゲン媒介性活性化に干渉する(Liuら(Nat Med.、2011、17、206～210))。上記において論じられた通り、血漿カリクレインインヒビターは、第XII因子の血漿カリクレイン媒介性活性化を阻害することにより、血漿プレカリクレインの活性化を低減し、これにより、接触活性化系による、カリクレイン系の、正のフィードバック増幅を低減する。

【0011】

したがって、血漿カリクレインの阻害は、血漿カリクレインの、コラーゲンへの結合を低減し、これにより、出血の停止に対する、血漿カリクレインの干渉を低減する。したがって、血漿カリクレインインヒビターは、脳内出血及び術後出血の処置においても有用である。例えば、Liuら(Nat Med.、2011、17、206～210)は、低分子PKインヒビターであるASP-440の全身投与が、ラットにおける血腫の拡大を低減することを裏付けた。脳血腫は、脳内出血の後に生じる場合があり、血管損傷の結果としての、脳組織の周囲の血管からの出血により引き起こされる。Liuらにより報告された脳内出血モデルにおける出血は、血管を損傷させた脳実質の切開を伴う手術介入により誘導された。これらのデータは、血漿カリクレインの阻害が、術後出血及び術後における血腫容量を低減したことを裏付ける。Bjoerkqvistら(Thrombosis and Haemostasis、2013、110、399-407)は、アプロチニン(血漿カリクレインを含むセリンプロテアーゼを阻害するタンパク質)を使用して、術後出血を減少させうことを裏付けた。

30

40

【0012】

糖尿病の他の合併症であって、それらの全てが血漿カリクレインと関連する、脳内出血、腎症、心筋症及び神経障害のような合併症もまた、血漿カリクレインインヒビターの標的として考えられる。

【0013】

合成の低分子血漿カリクレインインヒビターは、既に、例えば、Garrettら(「Peptide aldehyde...」、J. Peptide Res.、52、62～71頁(1998))、T. Griesbacherら(「Involvement of tissue kallikrein but not plasma kallikrein in the development of symptoms m

50

mediated by endogenous kinins in acute pancreatitis in rats」、British Journal of Pharmacology、137、692～700頁(2002))、Evans(「Selective dipeptide inhibitors of kallikrein」、WO03/076458)、Szelke(「Kininogenase inhibitors」、WO92/04371)、D.M.Evans(Immunopharmacology、32、115～116頁(1996))、Szelke(「Kininogen inhibitors」、WO95/07921)、Antonsson(「New peptide derivatives」、WO94/29335)、J.Corte(「Six membered heterocycle s useful as serine protease inhibitors」、WO2005/123680)、J.Stuerzbecher(Brazilian J.Med.Biol.Res、27、1929～34頁(1994))、Kettner(US5,187,157)、N.Teno(Chem.Pharm.Bull.、41、1079～1090頁(1993))、W.B.Young(「Small molecule inhibitors of plasma kallikrein」、Bioorg.Med.Chem.Letts.16、2034～2036頁(2006))、Okada(「Development of potent and selective plasmin and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure-activity relationship」、Chem.Pharm.Bull.48、1964～72頁(2000))、Steinmetzer(「Trypsin-like serine protease inhibitors and their preparation and use」、WO08/049595)、Zhang(「Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors」、Medicinal Chemistry2、545～553頁(2006))、Sinha(「Inhibitors of plasma kallikrein」、WO08/016883)、Shigenaga(「Plasma Kallikrein Inhibitors」、WO2011/118672)、及びKolte(「Biochemical characterization of a novel high-affinity and specific kallikrein inhibitor」、British Journal of Pharmacology(2011)、162(7)、1639～1649)により記載されている。また、Steinmetzer(「Serine protease inhibitors」、WO2012/004678)は、ヒトプラスミン及び血漿カリクレインのインヒビターである、環化ペプチド類似体について記載している。

【0014】

現在のところ、低分子合成血漿カリクレインインヒビターは、医療における使用について承認されていない。公知の技術分野において記載されている分子は、KLK1、トロンピン及び他のセリンプロテアーゼのような関連する酵素に対する選択性の不良、及び経口アベイラビリティーの不良のような限界を抱えている。大型のタンパク質である血漿カリクレインインヒビターは、エカランチドについて報告されている通り、アナフィラキシー反応の危険性を提示する。したがって、血漿カリクレインを選択的に阻害する化合物であって、アナフィラキシーを誘導せず、経口アベイラビリティーがある化合物が、依然として必要とされている。さらに、公知の技術分野における分子の大多数は、高度に極性でありイオン化可能なグアニジン官能基又はアミジン官能基を特徴とする。このような官能基は、消化管の透過性に対して限定的な場合があり、したがって、経口アベイラビリティーに対して限定的な場合があることが周知である。例えば、Tamie J.Chilcote及びSukanto Sinha(「ASP-634: An Oral Drug

10

20

30

40

50

Candidate for Diabetic Macular Edema」、ARVO、2012年5月6日～2012年5月9日、Fort Lauderdale、Florida、Presentation 2240)により、ベンズアミジンであるASP-440が、経口アペイラビリティーの不良を抱えることが報告されている。ASP-634のようなプロドラッグを創出することにより、吸収が改善されうることも、さらに報告されている。しかし、プロドラッグは、いくつかの欠点、例えば、化学的安定性の不良及び不活性の担体又は予測外の代謝物に由来する潜在的な毒性を抱える場合があることが周知である。別の報告において、インドールアミドは、ADME-tox特性及び物理化学的特性の不良又はこれらの特性の不十分を保有する薬物と関連する問題を克服しうる化合物として主張されているが、血漿カリクレインに対する阻害は、提示も主張もされていない(Griffioen et al、「Indole amide derivatives and related compounds for use in the treatment of neurodegenerative diseases」、WO2010/142801)。

10

【0015】

BioCryst Pharmaceuticals Inc.は、経口アペイラビリティーがある血漿カリクレインインヒビターであるBCX4161の発見について報告した(「BCX4161, An Oral Kallikrein Inhibitor: Safety and Pharmacokinetic Results Of a Phase 1 Study In Healthy Volunteers」、Journal of Allergy and Clinical Immunology、133巻、2号増刊、2014年2月、AB39頁;及び「A Simple, Sensitive and Selective Fluorogenic Assay to Monitor Plasma Kallikrein Inhibitory Activity of BCX4161 in Activated Plasma」、Journal of Allergy and Clinical Immunology、133巻、2号増刊、2014年2月、AB40頁)。しかし、ヒトにおける用量は、比較的大量であり、用量を400mgずつ毎日3回とする概念実証研究において現在調べられている。

20

【0016】

グアニジン官能基又はアミジン官能基を特徴としない血漿カリクレインインヒビターについて存在する報告は、少数であるに過ぎない。1つの例は、アミノピリジン官能基を特徴とする化合物について記載する、Brandlら(「N-((6-amino-pyridin-3-yl)methyl)-heteroaryl-carboxamides as inhibitors of plasma kallikrein」、WO2012/017020)である。ラットモデルにおける経口有効性は、30mg/kg及び100mg/kgの比較的高用量において裏付けられているが、薬物動態プロファイルは、報告されていない。したがって、このような化合物が、臨床に進むのに十分な経口アペイラビリティー又は有効性を提示するのかどうかについては、未だ知られていない。他の例は、Brandlら(「Aminopyridine derivatives as plasma kallikrein inhibitors」、WO2013/111107)及びFlohrら(「5-membered heteroarylcarboxamide derivatives as plasma kallikrein inhibitors」、WO2013/111108)である。しかし、これらの文献のいずれも、インビボデータについて報告しておらず、したがって、このような化合物が、臨床に進むのに十分な経口アペイラビリティー又は有効性を提示するのかどうかについては、未だ知られていない。別の例は、Allanら、「Benzylamine derivatives」、WO2014/108679である。

30

40

【先行技術文献】

【特許文献】

50

【0017】

【特許文献1】国際公開第2003/076458号

【特許文献2】国際公開第92/04371号

【特許文献3】国際公開第95/07921号

【特許文献4】国際公開第94/29335号

【特許文献5】国際公開第2005/123680号

【特許文献6】米国特許第5,187,157号明細書

【特許文献7】国際公開第2008/049595号

【特許文献8】国際公開第2008/016883号

【特許文献9】国際公開第2011/118672号

10

【特許文献10】国際公開第2012/004678号

【特許文献11】国際公開第2010/142801号

【特許文献12】国際公開第2012/017020号

【特許文献13】国際公開第2013/111107号

【特許文献14】国際公開第2013/111108号

【特許文献15】国際公開第2014/108679号

【非特許文献】

【0018】

【非特許文献1】K.D.Bhoolaら、「Kallikrein-Kinin Cascade」、Encyclopedia of Respiratory Medicine、483～493頁

20

【非特許文献2】J.W.Bryantら、「Human plasma kallikrein-kinin system: physiological and biochemical parameters」、Cardiovascular and haematological agents in medicinal chemistry、7、234～250頁、2009

【非特許文献3】K.D.Bhoolaら、Pharmacological Rev.、1992、44、1

【非特許文献4】D.J.Campbell、「Towards understanding the kallikrein-kinin system: insights from the measurement of kinin peptides」、Brazilian Journal of Medical and Biological Research、2000、33、665～677

30

【非特許文献5】F.Marceau及びD.Regoli、Nature Rev. Drug Discovery、2004、3、845～852

【非特許文献6】A.Lehmann「Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery」、Expert Opin. Biol. Ther.、8、1187～99頁

40

【非特許文献7】A.Clermontら、「Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats」、Diabetes、2011、60、1590～98頁

【非特許文献8】Tanakaら、Thrombosis Research 2004、113、333～339

【非特許文献9】Birdら、Thrombosis and Haemostasis、2012、107、1141～50

【非特許文献10】Katsuuraら (Thrombosis Research、1

50

996、82、361~368)

【非特許文献11】Revenkoら、Blood、2011、118、5302~5311

【非特許文献12】Lehmannら、Expert Opin. Biol. Ther.、2008、1187~99

【非特許文献13】Liuら、Nat Med.、2011、17、206~210

【非特許文献14】Bjoerkqvistら、Thrombosis and Haemostasis、2013、110、399~407

【非特許文献15】Garrettら、「Peptide aldehyde...」、J. Peptide Res.、52、62~71頁(1998)

10

【非特許文献16】T. Griesbacherら、「Involvement of tissue kallikrein but not plasma kallikrein in the development of symptoms mediated by endogenous kinins in acute pancreatitis in rats」、British Journal of Pharmacology、137、692~700頁(2002)

【非特許文献17】D. M. Evansら、Immunopharmacology、32、115~116頁(1996)

【非特許文献18】J. Stuerzbecherら、Brazilian J. Med. Biol. Res.、27、1929~34頁(1994)

20

【非特許文献19】N. Tenoら、Chem. Pharm. Bull.、41、1079~1090頁(1993)

【非特許文献20】W. B. Youngら、「Small molecule inhibitors of plasma kallikrein」、Bioorg. Med. Chem. Letts. 16、2034~2036頁(2006)

【非特許文献21】Okadaら、「Development of potent and selective plasmin and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure-activity relationship」、Chem. Pharm. Bull. 48、1964~72頁(2000)

30

【非特許文献22】Zhangら、「Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors」、Medicinal Chemistry 2、545~553頁(2006)

【非特許文献23】Kolteら、「Biochemical characterization of a novel high-affinity and specific kallikrein inhibitor」、British Journal of Pharmacology(2011)、162(7)、1639~1649

【非特許文献24】Tamie J. Chilcote及びSukanto Sinha、「ASP-634: An Oral Drug Candidate for Diabetic Macular Edema」、ARVO、2012年5月6日~2012年5月9日、Fort Lauderdale、Florida、Presentation 2240

40

【非特許文献25】「BCX4161, An Oral Kallikrein Inhibitor: Safety and Pharmacokinetic Results Of a Phase 1 Study In Healthy Volunteers」、Journal of Allergy and Clinical Immunology、133巻、2号増刊、2014年2月、AB39頁

【非特許文献26】「A Simple, Sensitive and Selective Fluorogenic Assay to Monitor Plasma Kallikrein Inhibitory Activity of BCX4161

50

in Activated Plasma」、Journal of Allergy and Clinical Immunology、133巻、2号増刊、2014年2月、AB40頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0019】

したがって、広範にわたる障害を処置する有用性、特に、糖尿病性網膜症及び糖尿病性黄斑浮腫に伴う網膜血管透過性を軽減する有用性を有する、新たな血漿カリクレインインヒビターを開発する必要が依然として存在する。好ましい化合物は、良好な薬物動態プロファイルを有し、特に、経口送達のための薬物として適する。

10

【課題を解決するための手段】

【0020】

(発明の要旨)

本発明は、血漿カリクレインのインヒビターである、一連の複素環式誘導体に関する。これらの化合物は、血漿カリクレインに対する良好な選択性を裏付け、視力障害、糖尿病性網膜症、黄斑浮腫、遺伝性血管浮腫、糖尿病、肺炎、脳内出血、腎症、心筋症、神経障害、炎症性腸疾患、関節炎、炎症、敗血症性ショック、低血圧、がん、成人呼吸窮迫症候群、播種性血管内凝固症、心肺バイパス術時の血液凝固及び術後出血の処置において、潜在的に有用である。本発明はさらに、インヒビターの医薬組成物、組成物の、治療剤としての使用、及びこれらの組成物を使用する処置法にも関する。

20

【0021】

本発明は、本発明者らの同時係属出願である、PCT/GB2015/053615(WO2016/083820)と緊密に関連する化合物、又はこの範囲内に収まる化合物であるが、これにおいて、詳細に開示されていない化合物を提供する。

【0022】

第1の態様において、本発明は、

N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル)メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({4 - [(4 - メチルピラゾール - 1 - イル)メチル]フェニル}メチル)ピラゾール - 4 - カルボキサミド;

N - [(4 - フルオロ - 5 - メトキシピリダジン - 3 - イル)メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル)メチル]フェニル}メチル)ピラゾール - 4 - カルボキサミド;

30

3 - (メトキシメチル) - N - [(5 - メトキシピリダジン - 3 - イル)メチル] - 1 - ({4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル)メチル]フェニル}メチル)ピラゾール - 4 - カルボキサミド;

3 - (メトキシメチル) - N - [(6 - メトキシピリミジン - 4 - イル)メチル] - 1 - ({4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル)メチル]フェニル}メチル)ピラゾール - 4 - カルボキサミド;

3 - アミノ - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル)メチル] - 1 - ({4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル)メチル]フェニル}メチル)ピラゾール - 4 - カルボキサミド;

40

N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル)メチル] - 1 - ({4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル)メチル]フェニル}メチル) - 3 - (トリフルオロメチル)ピラゾール - 4 - カルボキサミド;

3 - (ジメチルアミノ) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル)メチル] - 1 - ({4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル)メチル]フェニル}メチル)ピラゾール - 4 - カルボキサミド;

N - [(5 - シアノ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル)メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル)メチル]フェニル}メチル)ピラゾール - 4 - カルボキサミド;

50

N - { [5 - (ジフルオロメチル) - 3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル
メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル

50

メチル}フェニル}メチル)ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル)
- 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(3 - フルオロ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル)
ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(3 - フルオロ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル)
ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

10

N - [(3 - クロロ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル)
ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル }
メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(5 - メトキシ - 1 - メチルピラゾール - 3 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル)
ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4 - クロロ - 5 - メトキシ - 1 - メチルピラゾール - 3 - イル) メチル] - 3
- (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル }
メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

20

N - [(5 - メトキシ - 1 , 4 - ジメチルピラゾール - 3 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル }
メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4 - クロロ - 1 - メチルピラゾール - 3 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル)
ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [(2 , 6 - ジフルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4
- カルボキサミド ;

30

N - [(2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル)
ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(2 - シアノ - 5 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1
- ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール
- 4 - カルボキサミド ;

N - [(2 - シアノ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1
- ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール
- 4 - カルボキサミド ;

40

N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル)
フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル)
メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル]
メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル)
メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(5 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1
- ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール
- 4 - カルボキサミド ;

N - [(6 - カルバモイル - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (

50

N - [(6 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

50

3 - (メトキシメチル) - N - { [2 - メチル - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール
- 1 - イル) フェニル] メチル } - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メ

50

チル]フェニル}メチル)ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(2 - シアノ - 6 - フルオロフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

10

N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - フルオロ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - フルオロ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

20

N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 1 - { [6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 1 - { [6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - フルオロ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 1 - { [6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

30

1 - { [2 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } - N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

1 - { [6 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチル } - N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

1 - { [2 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } - N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

40

1 - { [6 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチル } - N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

並びに薬学的に許容されるそれらの塩及び溶媒和物からなる群から選択される化合物を提供する。

【 0 0 2 3 】

本発明のさらなる態様において、

N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシ

50

メチル) - 1 - ({ 4 - [(4 - メチルピラゾール - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

3 - (メトキシメチル) - N - [(4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(5 - クロロ - 3 - シアノピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(3 - フルオロ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(3 - フルオロ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(3 - クロロ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4 - クロロ - 1 - メチルピラゾール - 3 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(2 - シアノ - 5 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

並びに薬学的に許容されるそれらの塩及び溶媒和物からなる群から選択される化合物もまた提供される。

【 0 0 2 4 】

本発明の別の態様において、

N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(4 - メチルピラゾール - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(3 - シアノ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(3 - シアノピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェ

10

20

30

40

50

ニル}メチル)ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4 - メトキシ - 5 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4 - メトキシ - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(3 - シアノ - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

10

N - { [6 - (ジフルオロメチル) - 3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [(2 , 6 - ジフルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(2 - シアノ - 5 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

20

N - [(2 - シアノ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

30

N - [(5 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(6 - カルバモイル - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [(6 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

40

N - [(6 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [(2 - シアノ - 5 - メトキシフェニル) メチル] - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [5 - フルオロ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(6 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキ

50

シメチル) - 1 - ({ 5 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 2 - イル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(6 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 6 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 3 - イル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(6 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(2 - シアノ - 5 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 5 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 2 - イル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(2 - シアノ - 5 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 6 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 3 - イル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(2 - シアノ - 5 - メトキシフェニル) メチル] - 1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(6 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(6 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 1 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - フルオロ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(2 - シアノ - 6 - フルオロフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

並びに薬学的に許容されるそれらの塩及び溶媒和物からなる群から選択される化合物もまた提供される。

【 0 0 2 5 】

本発明のさらなる態様において、

N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(6 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 5 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 2 - イル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(6 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 6 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 3 - イル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(2 - シアノ - 5 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 5 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 2 - イル } メチル)

10

20

30

40

50

ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(2 - シアノ - 5 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 6 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 3 - イル } メチル)
ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

並びに薬学的に許容されるそれらの塩及び溶媒和物からなる群から選択される化合物もまた提供される。

【 0 0 2 6 】

本発明のさらなる態様において、

N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(4 - メチルピラゾール - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

10

3 - (メトキシメチル) - N - [(6 - メトキシピリミジン - 4 - イル) メチル] - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

20

3 - (ジメチルアミノ) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(5 - シアノ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

3 - (メトキシメチル) - N - [(4 - メトキシピリミジン - 2 - イル) メチル] - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチルピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

30

N - [(3 - シアノピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(5 - クロロ - 3 - シアノピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

40

N - [(4 - メトキシ - 5 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4 - メトキシ - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

50

N - [(3 - フルオロ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル)
 ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(3 - フルオロ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル)
 ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(3 - クロロ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル)
 ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル }
 メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (
 メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

10

N - [(5 - メトキシ - 1 - メチルピラゾール - 3 - イル) メチル] - 3 - (メトキシ
 メチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル
) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4 - クロロ - 1 - メチルピラゾール - 3 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメ
 チル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル)
 ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [(2 , 6 - ジフルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 1 - ({
 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4
 - カルボキサミド ;

20

N - [(2 - シアノ - 5 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1
 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール
 - 4 - カルボキサミド ;

N - [(2 - シアノ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1
 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール
 - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イ
 ル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジ
 ン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

30

N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル]
 メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル)
 メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(5 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1
 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール
 - 4 - カルボキサミド ;

N - [(6 - カルバモイル - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (
 メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル
 } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [(6 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] -
 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾ
 ール - 4 - カルボキサミド ;

40

N - [(6 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (ジメチ
 ルアミノ) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチ
 ル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [5 - フルオロ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル]
 メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル)
 メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(6 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキ
 シメチル) - 1 - ({ 5 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 2 -

50

イル}メチル)ピラゾール-4-カルボキサミド;

N-[(6-シアノ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-({6-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)ピラゾール-4-カルボキサミド;

N-[(6-シアノ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)メチル]-1-({4-[(5-フルオロ-2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)-3-(メトキシメチル)ピラゾール-4-カルボキサミド;

N-[(6-シアノ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-{ [2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]メチル}ピラゾール-4-カルボキサミド;

N-{ [2-フルオロ-3-メトキシ-6-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル}-3-(メトキシメチル)-1-({4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピラゾール-4-カルボキサミド;

N-{ [5-メトキシ-2-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル}-3-(メトキシメチル)-1-({4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピラゾール-4-カルボキサミド;

N-{ [2-フルオロ-6-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル}-1-({4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-カルボキサミド;

3-アミノ-N-{ [5-クロロ-2-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル}-1-({4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピラゾール-4-カルボキサミド;

N-{ [5-クロロ-2-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル}-3-(メトキシメチル)-1-({4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピラゾール-4-カルボキサミド;

N-{ [2-クロロ-6-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル}-3-(メトキシメチル)-1-({4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピラゾール-4-カルボキサミド;

3-(メトキシメチル)-1-({4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)-N-{ [2-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル}ピラゾール-4-カルボキサミド;

N-{ [2-フルオロ-3-メトキシ-6-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル}-3-(メトキシメチル)-1-{ [6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル}ピラゾール-4-カルボキサミド;

N-{ [2-フルオロ-3-メトキシ-6-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル}-3-(メトキシメチル)-1-{ [2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]メチル}ピラゾール-4-カルボキサミド;

N-{ [5-メトキシ-2-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル}-3-(メトキシメチル)-1-{ [2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]メチル}ピラゾール-4-カルボキサミド;

1-{ [2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]メチル}-N-{ [2-フルオロ-3-メトキシ-6-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル}-3-(メトキシメチル)ピラゾール-4-カルボキサミド;

並びに薬学的に許容されるそれらの塩及び溶媒和物からなる群から選択される化合物もまた提供される。

【0027】

本発明のさらなる態様において、

3-アミノ-N-[(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-1-({4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピラゾール

10

20

30

40

50

- 4 - カルボキサミド ;

N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

3 - (ジメチルアミノ) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(5 - シアノ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

10

N - [(4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチルピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(5 - クロロ - 3 - シアノピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4 - メトキシ - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

20

N - [(3 - フルオロ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(3 - クロロ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (

30

メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [(2 , 6 - ジフルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(2 - シアノ - 5 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

40

N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(5 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(6 - カルバモイル - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [(6 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] -

50

1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(6 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [5 - フルオロ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(6 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 5 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 2 - イル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

10

N - [(6 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 6 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 3 - イル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(6 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(6 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

20

N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(4 - メチルピラゾール - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(4 - メチルピラゾール - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - フルオロ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - { [5 - クロロ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

30

N - { [5 - クロロ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - クロロ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - { [2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

40

N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

50

1 - { [2 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } - N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

並びに薬学的に許容されるそれらの塩及び溶媒和物からなる群から選択される化合物もまた提供される。

【 0 0 2 8 】

本発明のさらなる態様において、

3 - アミノ - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

10

N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4 - メトキシ - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

20

3 - アミノ - N - [(2 , 6 - ジフルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(6 - カルバモイル - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

30

3 - アミノ - N - [(6 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(6 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(6 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 6 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 3 - イル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

40

N - [(6 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(4 - メチルピラゾール - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(4 - メチルピラゾール - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

50

N - { [2 - フルオロ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル]
メチル } - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル
) - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - { [5 - クロロ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル)
フェニル] メチル } - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニ
ル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [5 - クロロ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メ
チル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メ
チル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イ
ル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [6 - (ピロリジン - 1 - イ
ル) ピリジン - 3 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イ
ル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イ
ル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

1 - { [2 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メ
チル } - N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール -
1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミ
ド ;

並びに薬学的に許容されるそれらの塩及び溶媒和物からなる群から選択される化合物も
また提供される。

【 0 0 2 9 】

本発明のさらなる態様において、

N - [(6 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキ
シメチル) - 1 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } ピ
ラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(6 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 1 - { [2 -
(ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } - 3 - (トリフルオロメチル
) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イ
ル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [6 - (ピロリジン - 1 - イ
ル) ピリジン - 3 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル]
メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン -
3 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イ
ル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イ
ル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル]
メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン
 - 5 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - フルオロ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル]
メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン -
3 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - フルオロ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル]
メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン
 - 5 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イ
ル) フェニル] メチル } - 1 - { [6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル]
メチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル]
メチル } - 1 - { [6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチル } - 3 -
(トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - フルオロ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル]
メチル } - 1 - { [6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチル } - 3 -
(トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

1 - { [2 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メ
チル } - N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール -
1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミ
ド ;

10

1 - { [6 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチ
ル } - N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1
- イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド
;

1 - { [2 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メ
チル } - N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェ
ニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

1 - { [6 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチ
ル } - N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェ
ニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

20

並びに薬学的に許容されるそれらの塩及び溶媒和物からなる群から選択される化合物も
また提供される。

【 0 0 3 0 】

本発明のなおさらなる態様において、

N - [(6 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキ
シメチル) - 1 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } ピ
ラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イ
ル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [6 - (ピロリジン - 1 - イ
ル) ピリジン - 3 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

30

N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イ
ル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イ
ル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル]
メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン
- 5 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

1 - { [2 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メ
チル } - N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール -
1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミ
ド ;

40

1 - { [6 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチ
ル } - N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1
- イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド
;

N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル]
メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン
- 5 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イ
ル) フェニル] メチル } - 1 - { [6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル]
メチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

50

1 - { [2 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } - N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド

並びに薬学的に許容されるそれらの塩及び溶媒和物からなる群から選択される化合物もまた提供される。

【 0 0 3 1 】

本発明の好ましい態様において、N - [(6 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド；又は薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物である化合物もまた提供される。

10

【 0 0 3 2 】

本発明の好ましい態様において、N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド；又は薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物である化合物もまた提供される。

【 0 0 3 3 】

本発明の好ましい態様において、N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド；又は薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物である化合物もまた提供される。

20

【 0 0 3 4 】

本発明の好ましい態様において、N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド；又は薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物である化合物もまた提供される。

【 0 0 3 5 】

本発明の好ましい態様において、1 - { [2 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } - N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド；又は薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物である化合物もまた提供される。

30

【 0 0 3 6 】

本発明の好ましい態様において、1 - { [6 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチル } - N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド；又は薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物である化合物もまた提供される。

【 0 0 3 7 】

本発明の好ましい態様において、N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド；又は薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物である化合物もまた提供される。

40

【 0 0 3 8 】

本発明の好ましい態様において、N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 1 - { [6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド；又は薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物である化合物もまた提供される。

50

【 0 0 3 9 】

本発明の好ましい態様において、1 - { [2 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } - N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ; 又は薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物である化合物もまた提供される。

【 0 0 4 0 】

本発明の好ましい態様において、N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ; 又は薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物である化合物もまた提供される。

10

【 0 0 4 1 】

本発明の好ましい態様において、N - [(6 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 5 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 2 - イル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ; 又は薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物である化合物もまた提供される。

【 0 0 4 2 】

本発明の好ましい態様において、N - [(6 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 6 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 3 - イル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ; 又は薬学的に許容されるその塩若しくは溶媒和物である化合物もまた提供される。

20

【 0 0 4 3 】

本発明のなおさらなる態様において、

N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(4 - メチルピラゾール - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4 - フルオロ - 5 - メトキシピリダジン - 3 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

3 - (メトキシメチル) - N - [(5 - メトキシピリダジン - 3 - イル) メチル] - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

30

3 - (メトキシメチル) - N - [(6 - メトキシピリミジン - 4 - イル) メチル] - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(5 - シアノ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(5 - シアノ - 3 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

40

3 - (メトキシメチル) - N - [(4 - メトキシピリミジン - 2 - イル) メチル] - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチルピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(3 - シアノ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

50

N - [(3 - クロロ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピ

50

ラゾール - 4 - カルボキサミド ;

1 - ({ 4 - [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル }
メチル) - N - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル] - 3 - (
メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(5 - メトキシ - 1 - メチルピラゾール - 3 - イル) メチル] - 3 - (メトキシ
メチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル
) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4 - クロロ - 5 - メトキシ - 1 - メチルピラゾール - 3 - イル) メチル] - 3
 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェ
ニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

10

N - [(5 - メトキシ - 1 , 4 - ジメチルピラゾール - 3 - イル) メチル] - 3 - (メ
トキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル }
メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(4 - クロロ - 1 - メチルピラゾール - 3 - イル) メチル] - 3 - (メトキシメ
チル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル)
ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキ
シメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチ
ル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(2 - シアノ - 5 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1
 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール
 - 4 - カルボキサミド ;

20

N - [(2 - シアノ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1
 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール
 - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イ
ル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジ
ン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル]
メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル)
メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

30

N - [(5 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1
 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール
 - 4 - カルボキサミド ;

N - [(6 - カルバモイル - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (
メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル
 } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [5 - フルオロ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル]
メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル)
メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

40

N - [(6 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキ
シメチル) - 1 - ({ 5 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 2 -
イル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(6 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキ
シメチル) - 1 - ({ 6 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 3 -
イル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(6 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 1 - ({ 4 -
 [(5 - フルオロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - 3 -
(メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(2 - シアノ - 5 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1

50

- ({ 5 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 2 - イル } メチル)
 ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(2 - シアノ - 5 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1
 - ({ 6 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 3 - イル } メチル)
 ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(2 - シアノ - 5 - メトキシフェニル) メチル] - 1 - ({ 4 - [(5 - フルオ
 ロ - 2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) - 3 - (メトキシメチ
 ル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(6 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキ
 シメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メ
 チル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(6 - シアノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メチル] - 3 - (メトキ
 シメチル) - 1 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } ピ
 ラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イ
 ル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(4 - メチルピラゾ
 ール - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル]
 メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(4 - メチルピラゾール - 1 - イル)
 メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - フルオロ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル]
 メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(4 - メチルピラゾール - 1 - イル)
 メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [5 - クロロ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メ
 チル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メ
 チル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - クロロ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メ
 チル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メ
 チル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル]
 フェニル } メチル) - N - { [2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニ
 ル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

3 - (メトキシメチル) - N - { [2 - メチル - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール
 - 1 - イル) フェニル] メチル } - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メ
 チル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - [(2 - シアノ - 6 - フルオロフェニル) メチル] - 3 - (メトキシメチル) - 1
 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール
 - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イ
 ル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [6 - (ピロリジン - 1 - イ
 ル) ピリジン - 3 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル]
 メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン -
 3 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イ
 ル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イ
 ル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル]
 メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン
 - 5 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

N - { [2 - フルオロ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル]
メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン -
3 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - フルオロ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル]
メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン
- 5 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

1 - { [2 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メ
チル } - N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール -
1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミ
ド ;

1 - { [6 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチ
ル } - N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1
- イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド
;

1 - { [2 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メ
チル } - N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェ
ニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

1 - { [6 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチ
ル } - N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニ
ル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

並びに薬学的に許容されるそれらの塩及び溶媒和物からなる群から選択される化合物も
また提供される。

【 0 0 4 4 】

本発明のなおさらなる態様において、

N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イ
ル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジ
ン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル]
メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル)
メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イ
ル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(4 - メチルピラゾ
ール - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル]
メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(4 - メチルピラゾール - 1 - イル)
メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル]
メチル } - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル
) - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾ
ール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル)
メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル)
フェニル] メチル } - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェ
ニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

3 - (ジメチルアミノ) - N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 ,
4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジ
ン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

3 - (ジメチルアミノ) - N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾ
ール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル)

10

20

30

40

50

メチル}フェニル}メチル)ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 1 - { [6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 1 - { [6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチル } - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

1 - { [2 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } - N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

1 - { [6 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチル } - N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

1 - { [2 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } - N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

1 - { [6 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチル } - N - { [5 - メトキシ - 2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;

並びに薬学的に許容されるそれらの塩及び溶媒和物からなる群から選択される化合物もまた提供される。

【 0 0 4 5 】

別の態様において、本発明は、本発明の化合物のプロドラッグ、又は薬学的に許容されるその塩を提供する。

【 0 0 4 6 】

さらに別の態様において、本発明は、本発明の化合物のN酸化物、又は薬学的に許容されるそのプロドラッグ若しくは塩を提供する。

【 0 0 4 7 】

本発明のある特定の化合物は、溶媒和の形態、例えば、水和形態のほか、非溶媒和の形態においても存在しうることが理解される。本発明は、全てのこのような溶媒和の形態を包含することを理解されたい。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 4 8 】

< 治療適用 >

既に言及した通り、本発明の化合物は、強力かつ選択的な血漿カリクレインインヒビターである。したがって、本発明の化合物は、血漿カリクレインの過剰活性が、原因因子で

10

20

30

40

50

ある疾患状態の処置において有用である。

【0049】

したがって、本発明は、医療における使用のための、本発明の化合物を提供する。

【0050】

本発明はまた、本発明の化合物の、血漿カリクレイン活性が関与する疾患又は状態を処置又は防止するための医薬の製造における使用も提供する。

【0051】

本発明はまた、本発明の化合物における使用のための血漿カリクレイン活性が関与する疾患又は状態の処置又は防止も提供する。

【0052】

本発明はまた、血漿カリクレイン活性が関与する疾患又は状態を処置する方法であって、それを必要とする対象への、治療有効量の、本発明の化合物の投与を含む方法も提供する。

【0053】

一態様では、血漿カリクレイン活性が関与する疾患又は状態は、視力障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、遺伝性血管浮腫、糖尿病、膵炎、脳内出血、腎症、心筋症、神経障害、炎症性腸疾患、関節炎、炎症、敗血症性ショック、低血圧、がん、成人呼吸窮迫症候群、播種性血管内凝固症、心肺バイパス術時の血液凝固及び術後出血から選択される。

【0054】

好ましい態様において、血漿カリクレイン活性が関与する疾患又は状態は、糖尿病性網膜症及び糖尿病性黄斑浮腫に伴う網膜血管透過性である。

【0055】

代替的な好ましい態様において、血漿カリクレイン活性が関与する疾患又は状態は、遺伝性血管浮腫である。

【0056】

代替的な好ましい態様において、血漿カリクレイン活性が関与する疾患又は状態は、糖尿病性黄斑浮腫である。

【0057】

別の態様において、血漿カリクレイン活性が関与する疾患又は状態は、網膜静脈閉塞症である。

【0058】

< 組合せ療法 >

本発明の化合物は、他の治療剤と組み合わせて投与されうる。適切な組合せ療法は、血小板由来増殖因子 (PDGF)、内皮増殖因子 (VEGF)、インテグリンアルファ5ベータ1、ステロイドを阻害する薬剤、血漿カリクレインを阻害する他の薬剤及び他の炎症のインヒビターから選択される、1つ以上の薬剤と合わせた、本発明の化合物を含む。本発明の化合物と組み合わされうる治療剤の特定の例は、EP 2 281 885 Aにおいて開示されている化合物及びS. Patel、Retina、2009年6月、29号(増刊6号): S 45 ~ 8により開示されている化合物を含む。

【0059】

組合せ療法が利用される場合、本発明の化合物及び組合せ薬剤は、同じ医薬組成物中に存在すること又は異なる医薬組成物中に存在することができ、個別に、逐次的に、又は同時に投与されることができる。

【0060】

別の態様において、本発明の化合物は、網膜のレーザー処置と組み合わせて投与されうる。糖尿病性黄斑浮腫を処置するための、レーザー治療の、VEGFインヒビターの硝子体内注射との組合せは、公知である(Elman M、Aiello L、Beck Rら、「Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or tria

10

20

30

40

50

mcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema」、Ophthalmology、2010年4月27日）。

【0061】

<定義>

「アルキル」という用語は、飽和炭化水素残基を含み、

・炭素原子10個以下($C_1 \sim C_{10}$)、又は炭素原子6個以下($C_1 \sim C_6$)、又は炭素原子4個以下($C_1 \sim C_4$)の直鎖状基であって、このようなアルキル基の例が、 C_1 ：メチル、 C_2 ：エチル、 C_3 ：プロピル及び C_4 ：n-ブチルを含むがこれらに限定されない直鎖状基；

・炭素原子3～10個の間($C_3 \sim C_{10}$)、又は炭素原子7個以下($C_3 \sim C_7$)、又は炭素原子4個以下($C_3 \sim C_4$)の分枝状基であって、このようなアルキル基の例が、 C_3 ：イソプロピル、 C_4 ：sec-ブチル、 C_4 ：イソブチル、 C_4 ：tert-ブチル及び C_5 ：ネオペンチルを含むがこれらに限定されない分枝状基；

を含み、

各々は、上記で言及された通りに置換されていてもよい。

【0062】

シクロアルキルとは、炭素原子3～7個の間、又は炭素原子3～6個の間、又は炭素原子3～5個の間の単環式飽和炭化水素である。任意選択的に、シクロアルキルは、アルキル、アルコキシ及びNR12R13から選択される置換基により置換されていてもよい〔式中、R12及びR13は、独立に、H及びアルキルから選択されるか、又はR12及びR13は、結合している窒素と一緒に、4員、5員、6員又は7員の複素環であって、飽和であっても、1つ又は2つの二重結合により不飽和であってもよく、オキソ、アルキル、アルコキシ、OH、F及びCF₃から選択される置換基により、一置換されていてもよく、二置換されていてもよい複素環を形成する。〕。シクロアルキル基は、炭素原子3～7個、又は炭素原子3～6個、又は炭素原子3～5個、又は炭素原子3～4個を含有する。適切な単環式シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルを含む。

【0063】

「アルコキシ」という用語は、O結合型炭化水素残基を含み、

炭素原子1～6個の間($C_1 \sim C_6$)、又は炭素原子1～4個の間($C_1 \sim C_4$)の直鎖状基であって、このようなアルコキシ基の例が、 C_1 ：メトキシ、 C_2 ：エトキシ、 C_3 ：n-プロポキシ及び C_4 ：n-ブトキシを含むがこれらに限定されない直鎖状基；

炭素原子3～6個の間($C_3 \sim C_6$)又は炭素原子3～4個の間($C_3 \sim C_4$)の分枝状基であって、このようなアルコキシ基の例が、 C_3 ：イソプロポキシ、並びに C_4 ：sec-ブトキシ及びtert-ブトキシを含むがこれらに限定されない分枝状基；

を含み、

各々は、上記で言及された通りに置換されていてもよい。

【0064】

そうでないことが記載されない限り、ハロは、Cl、F、Br及びIから選択される。

【0065】

アリールは、上記で規定された通りである。典型的に、アリールは、1つ、2つ又は3つの置換基により置換されていてもよい。任意選択の置換基は、上記で言及された置換基から選択される。適切なアリール基の例は、フェニル及びナフチル（各々は、上記で言及された通りに置換されていてもよい。）を含む。好ましくは、アリールは、フェニル、置換フェニル（ここで、置換基は、上記で言及された置換基から選択される。）及びナフチルから選択される。

【0066】

ヘテロアリールは、上記で規定された通りである。典型的に、ヘテロアリールは、1つ、2つ又は3つの置換基により置換されていてもよい。任意選択の置換基は、上記で言及

10

20

30

40

50

された置換基から選択される。適切なヘテロアリール基の例は、チエニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾイル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ビリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、キノリニル及びイソキノリニル（上記で言及された通りに置換されていてもよい。）を含む。

【0067】

「N結合型ピロリジニル」におけるような「N結合型」という用語は、ヘテロシクロアルキル基が、環の窒素原子を介して、分子の残余部分に接続されていることを意味する。

【0068】

「O結合型炭化水素残基」におけるような「O結合型」という用語は、炭化水素残基が、酸素原子を介して、分子の残余部分に接続されていることを意味する。

【0069】

- (CH₂)₁₋₃ - アリールのような基において、「-」は、分子の置換基の、残余部分への結合点を表す。

【0070】

「薬学的に許容される塩」とは、生理学的又は毒性学的に忍容可能な塩を意味し、適切であれば、薬学的に許容される塩基付加塩及び薬学的に許容される酸付加塩を含む。例えば、(i) 本発明の化合物が、1つ以上の酸性基、例えば、カルボキシ基を含有する場合、形成されうる、薬学的に許容される塩基付加塩は、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩及びアンモニウム塩、又はジエチルアミン、N - メチルグルカミン、ジエタノールアミン若しくはアミノ酸（例えば、リシン）などのような有機アミンとの塩を含み；(ii) 本発明の化合物が、アミノ基のような塩基性基を含有する場合、形成されうる、薬学的に許容される酸付加塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、リン酸塩、エシル酸塩、トシル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ナフタレン二硫酸塩、マレイン酸塩、アジピン酸塩、フマル酸塩、馬尿酸塩、ショウノウ酸塩、キシナホ酸塩、p - アセトアミド安息香酸塩、ジヒドロキシ安息香酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、コハク酸塩、アスコルビン酸塩、オレイン酸塩、ビスルホン酸塩などを含む。

【0071】

酸及び塩基のヘミ塩、例えば、ヘミスルフェート及びヘミカルシウム塩もまた、形成されうる。

【0072】

適切な塩については、「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use」、Stahl 及び Wermuth (Wiley - VCH, Weinheim, Germany, 2002) を参照されたい。

【0073】

「プロドラッグ」とは、インビボにおいて、代謝手段（例えば、加水分解、還元又は酸化）により、本発明の化合物に転換可能な化合物を指す。プロドラッグを形成するために適する基については、「The Practice of Medicinal Chemistry」、2版、561～585頁（2003）；及びF. J. Leinweber、Drug Metab. Res.、1987、18、379において記載されている。

【0074】

本発明の化合物は、非溶媒和の形態及び溶媒和の形態の両方において存在しうる。本明細書において、「溶媒和物」という用語は、本発明の化合物及び化学量論量の、1つ以上の薬学的に許容される溶媒分子、例えば、エタノールを含む分子複合体について記載するのに使用される。「水和物」という用語は、溶媒が、水である場合に用いられる。

【0075】

本発明の化合物が、*c i s*形態及び*t r a n s*形態、*E*形態及び*Z*形態、*R*形態、*S*形態並びにメソ形態、ケト形態、及びエノール形態を含むがこれらに限定されない、1つ以上の幾何学形態、光学形態、光学異性体形態、ジアステレオマー形態及び互換異性体形態において存在する場合、そうでないことが記載されない限り、特定の化合物への言及は、全てのこのような異性体形態であって、これらのラセミ混合物及び他の混合物を含む異性体形態を含む。適切な場合、このような異性体は、公知の方法（例えば、クロマトグラフィー技術及び再結晶化技術）の適用又は適応により、これらの混合物から分離されうる。適切な場合、このような異性体は、公知の方法（例えば、非対称合成）の適用又は適応により調製されうる。

【0076】

10

特定の化合物への言及はまた、全ての同位体性変異体も含む。

【0077】

本発明の文脈において、本明細書における「処置」に対する言及は、治癒的処置、緩和的処置及び予防的処置に対する言及を含む。

【0078】

<一般的方法>

提起された適応を処置するのに最も適切な剤形及び投与経路を選択するために、本発明の化合物を、可溶性及び溶液安定性（*p H*にわたる）、透過性などのような、それらの生物薬学的特性について評価すべきである。本発明の化合物は、単独で、又は1つ以上の他の本発明の化合物若しくは1つ以上の他の薬物と組み合わせて（又はこれらの任意の組合せとして）投与されうる。一般に、本発明の化合物は、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤と会合させた製剤として投与される。本明細書において、「賦形剤」という用語は、本発明の化合物（複数可）以外の任意の成分であって、機能的な特徴（すなわち、薬物放出速度を制御する特徴）及び/又は非機能的な特徴（すなわち、加工補助剤又は希釈剤の特徴）を、製剤に付与しうる成分について記載するのに使用される。賦形剤の選択は、大部分、特定の投与方式、可溶性及び安定性に対する賦形剤の効果、並びに剤形の性質のような因子に依存する。

20

【0079】

医薬への使用を意図された本発明の化合物は、錠剤、カプセル又は溶液のような、固体又は液体として投与されうる。当業者に、本発明の化合物の送達に適する医薬組成物及びそれらを調製するための方法は、たやすく明らかである。このような組成物及びそれらを調製するための方法は、例えば、「*Remington's Pharmaceutical Sciences*」、19版（*Mack Publishing Company*、1995）において見出されうる。

30

【0080】

したがって、本発明は、本発明の化合物及び薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0081】

糖尿病性網膜症及び糖尿病性黄斑浮腫に伴う網膜血管透過性のような状態を処置するために、本発明の化合物が患者の眼領域への注射に適する形態により投与されることができ、特に、硝子体内注射に適する形態により投与されうる。このような使用に適する製剤は、本発明の化合物の、適切な水性媒体中滅菌溶液の形態を取ることが想定される。組成物は、主治医の監督下において、患者に投与されうる。

40

【0082】

本発明の化合物はまた、血流、皮下組織、筋肉、又は内臓へも直接投与されうる。非経口投与に適する手段は、静脈内手段、動脈内手段、腹腔内手段、髄腔内手段、脳室内手段、尿道内手段、胸骨下手段、頭蓋内手段、筋内手段、滑液嚢内手段及び皮下手段を含む。非経口投与に適するデバイスは、注射針（極微針を含む。）による注射器、無針注射器及び点滴法を含む。

【0083】

50

非経口製剤は、典型的に、水溶液又は油性溶液である。溶液が水性である場合、溶液は、糖（グルコース、マンニトール、ソルビトールなどを含むがこれらに限定されない。）
、塩、炭水化物及び緩衝剤（好ましくは、3～9のpHへの）のような賦形剤を含むが、
一部の適用では、非経口製剤は、滅菌非水溶液又は滅菌の発熱物質非含有水のような、適切な媒体と共に使用される乾燥形態として、より適切に製剤化されうる。

【0084】

非経口製剤は、ポリエステル（すなわち、ポリ乳酸、ポリラクチド、ポリラクチド-c
o-グリコリド、ポリカプロラクトン、ポリヒドロキシブチレート）、ポリオルトエステル及びポリ無水物のような、分解性ポリマーに由来するインプラントを含みうる。これらの製剤は、皮下組織、筋肉組織への手術による切開を介して投与されること、または特定の臓器に直接投与されることができる。

10

【0085】

例えば、凍結乾燥による、滅菌条件下における非経口製剤の調製は、当業者に周知の、標準的な製薬法を使用して、たやすく達しうる。

【0086】

非経口溶液の調製において使用された、本発明の化合物の可溶性は、共溶媒並びに/又は界面活性剤、ミセル構造及びシクロデキストリンのような可溶性増強剤の組込みのような、適切な製剤法の使用により増大しうる。

【0087】

一実施形態において、本発明の化合物は、経口投与されうる。経口投与は、化合物が、消化管に入るように、嚥下を伴うこと、及び/又は化合物が、口腔から直接、血流に入る、口腔内投与、経舌投与、若しくは舌下投与を伴うことができる。

20

【0088】

経口投与に適する製剤は、錠剤；多微粒子若しくはナノ微粒子、液体、エマルジョン又は粉末を含有する、ソフトカプセル又はハードカプセル；トローチ（液体充填型を含む。）；チューズ；ゲル；即時分散剤形；フィルム；膣坐剤；スプレー；及び口腔/粘膜接着性パッチのような、固体片製剤、固体の微粒子製剤、半固体製剤及び液体（多相系又は多分散系を含む。）製剤を含む。

【0089】

経口投与に適する製剤はまた、本発明の化合物を、即放的又は徐放的に送達するようにもデザインされることができる。ここで、放出プロファイルは、遅延される、パルス化される、制御される、持続されることができ、又は化合物の治療的有効性を最適化するように、遅延されかつ持続又は改変されることができる。当技術分野において、化合物を、徐放的に送達する手段は、公知であり、それらの放出を制御するように、化合物と共に製剤化されうる、徐放ポリマーを含む。

30

【0090】

速度持続性ポリマーの例は、拡散、又は拡散及びポリマーエロージョンの組合せにより、化合物を放出するのに使用されうる、分解性ポリマー及び非分解性ポリマーを含む。速度持続性ポリマーの例は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、キサンタムガム、ポリメタクリレート、ポリエチレンオキシド及びポリエチレングリコールを含む。

40

【0091】

液体（多相系又は多分散系を含む。）製剤は、エマルジョン、溶液、シロップ及びエリキシルを含む。このような製剤は、ソフトカプセル又はハードカプセル（例えば、ゼラチン又はヒドロキシプロピルメチルセルロースから作られる。）内の充填剤として提示されることができ、典型的に、担体、例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロース、又は適切な油、及び1つ以上の乳化剤及び/又は懸濁剤を含む。液体製剤はまた、例えば、小袋からの固体の復元によっても調製されうる。

50

【0092】

本発明の化合物はまた、L i a n g 及び C h e n、E x p e r t O p i n i o n i n T h e r a p e u t i c P a t e n t s、2001、11 (6)、981~986において記載されている剤形のような即時溶解、即時崩壊剤形においても使用されうる。

【0093】

錠剤の製剤については、「P h a r m a c e u t i c a l D o s a g e F o r m s : T a b l e t s」、1巻、H . L i e b e r m a n 及び L . L a c h m a n (M a r c e l D e k k e r、New York、1980)において論じられている。

【0094】

ヒト患者への投与のために、本発明の化合物の毎日の総用量は、当然ながら、投与方式に依存して、典型的に、0.1mg~10,000mg、又は1mg~5000mgの間、又は10mg~1000mgの間の範囲である。硝子体内注射により投与される場合、眼1つ当たり0.0001mg(0.1μg)~0.2mg(200μg)の間又は眼1つ当たり0.0005mg(0.5μg)~0.05mg(50μg)の間の低用量が想定される。

【0095】

総用量は、単回投与、又は分割投与により投与されることができ、医師の裁量により、本明細書において与えられる典型的範囲を外れることができる。これらの投与量は、約60kg~70kgの体重を有する、平均的なヒト対象に基づく。医師は、たやすく、乳児及び老人のような、その体重がこの範囲からはずれる対象のための用量を決定することができる。

【0096】

<合成法>

本発明の化合物は、適切な材料を使用して、以下のスキーム及び実施例の手順に従い調製することができ、本明細書の下記に提示された特定の例により、さらに例示される。さらに、本明細書で記載された手順を活用することにより、当業者は、本明細書において主張された本発明の範囲内に収まる、さらなる化合物を、たやすく調製しうる。しかし、実施例において例示された化合物が、本発明として考えられる、唯一の属を形成するものとして解釈されるべきではない。実施例は、本発明の化合物を調製するための詳細もさらに例示する。当業者は、以下の調製手順の条件及びプロセスの、公知の変化形を使用して、これらの化合物を調製しうることをたやすく理解する。

【0097】

本発明の化合物は、それらの薬学的に許容される塩の形態であって、本明細書に上記において、既に記載された形態のような形態において単離されうる。

【0098】

本発明の化合物の調製において使用された中間体における、反応性の官能基(例えば、ヒドロキシ、アミノ、チオ又はカルボキシ)を保護して、それらの官能基の、化合物の形成をもたらす反応に望ましくない関与を回避することが必要でありうる。従来の保護基、例えば、T . W . G r e e n e 及び P . G . M . W u t s、「P r o t e c t i v e g r o u p s i n o r g a n i c c h e m i s t r y」、John Wiley and Sons、4版、2006において記載された保護基が、使用されうる。例えば、本明細書における使用に適する、一般的なアミノ保護基は、トリフルオロ酢酸又は塩化水素のような酸による、ジクロロメタンのような有機溶媒中での処理により、たやすく除去されるtert-ブトキシカルボニル(Boc)である。代替的に、アミノ保護基は、水素雰囲気下において、パラジウム触媒を用いる水素化により除去されうるベンジルオキシカルボニル(Z)基、又はジエチルアミン若しくはピペリジンのような第二級有機アミンの、有機溶媒中溶液により除去されうる9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)基でありうる。カルボキシル基は、典型的に、全てが、水酸化リチウム又は水酸化ナトリウムのような塩基の存在下において、加水分解により除去されうるメチル、エチル

、ベンジル又は *tert*-ブチルのようなエステルとして保護される。ベンジル保護基がまた、水素雰囲気下において、パラジウム触媒を用いる水素化によっても除去されうるのに対し、*tert*-ブチル基はまた、トリフルオロ酢酸によっても除去されうる。代替的に、トリクロロエチルエステル保護基は、酢酸中の亜鉛により除去される。本明細書における使用に適する、一般的なヒドロキシ保護基は、メチルエーテルであり、脱保護条件は、48%の水性HBr中の、1~24時間にわたる還流、又はジクロロメタン中での、三臭化ホウ素との1~24時間にわたる攪拌を含む。代替的に、ヒドロキシ基が、ベンジルエーテルとして保護される場合、脱保護条件は、水素雰囲気下において、パラジウム触媒を用いる水素化を含む。

【0099】

10

4-カルボキシイミダゾールを調製するのに使用しうる合成法の例については、EP 1 426 364 A1 (「第Xa因子インヒビターとしてのイミダゾール誘導体」、27~28頁)において記載されている。

【0100】

下記の一般式Iに従う化合物は、例えば、スキーム1において概括された経路であるがこれらに限定されない、従来の合成法を使用して調製されうる。

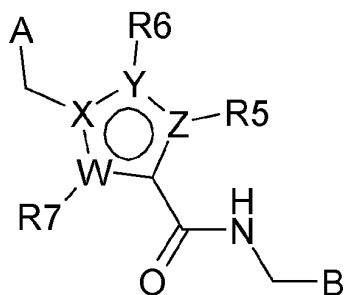
【0101】

式(I)の化合物は、以下のように規定される：

【0102】

【化1】

20



式(I)

30

[式中、

Bは、アルキル^b、アルコキシ、OH、ハロ、CN、ヘテロアリール、COOR₈、NHCOOR₈、CONR₈R₉、OCF₃、及びCF₃から選択される、1つ~4つの置換基により置換されたフェニルであり；

又はBは、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾモルホリニル及びN、O及びSから選択される、1つ又は2つのヘテロ原子を含有する、5員又は6員の複素環から選択され；ここで5員又は6員の複素環は、芳香環であってもよく、非芳香環であってもよく；ここで、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾモルホリニル又は5員又は6員の複素環は、アルキル^b、アルコキシ、OH、オキソ、ハロ、CN、ヘテロアリール、COOR₈、NHCOOR₈、CONR₈R₉、OCF₃及びCF₃から選択される、1つ~3つの置換基により置換されており；

40

Wは、Cであり、X、Y及びZは、W、X、Y及びZを含有する環が、5員の芳香族ヘテロ環となるように、独立に、C、N、O及びSから選択され；

R₅及びR₆は、独立に、非存在であるか、又は独立に、H、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロ、OH、アリール、ヘテロアリール、N結合型ピロリジニル、N結合型ピペリジニル、N結合型モルホリニル、N結合型ピペラジニル、-NR₈R₉、CN、COOR₈、CONR₈R₉、-NR₈COR₉及びCF₃から選択され；ここで、R₅及びR₆のうちの少なくとも1つは、存在し、且つHではない；

R₇は、Hであり；

Aは、アリール及びヘテロアリールから選択され、ここで、アリールは、独立に、アル

50

キル、アルコキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、OH、ハロ、CN、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_{0-3}-O-$ ヘテロアリール、アリール^b、 $-O-$ アリール^b、 $-(CH_2)_{1-3}$ -アリール^b、 $-(CH_2)_{1-3}$ -ヘテロアリール、 $-COOR_{10}$ 、 $-CONR_{10}R_{11}$ 、 $-(CH_2)_{0-3}-NR_{10}R_{11}$ 、 OCF_3 及び CF_3 から選択される、1つ、2つ又は3つの置換基により置換されており；ヘテロアリールは、独立に、アルキル、アルコキシ、OH、 OCF_3 、ハロ、CN、アリール、 $-(CH_2)_{1-3}$ -アリール、 $-(CH_2)_{0-3}-NR_{10}R_{11}$ 、ヘテロアリール^b、 $-COOR_{10}$ 、 $-CONR_{10}R_{11}$ 及び CF_3 から選択される、1つ、2つ又は3つの置換基により置換されている；

R₈及びR₉は、独立に、H及びアルキルから選択され；

10

アルキルは、炭素原子10個以下($C_1 \sim C_{10}$)を有する、直鎖状の飽和炭化水素又は炭素原子3～10個の間($C_3 \sim C_{10}$)の、分枝状の飽和炭化水素であり；アルキルは、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、OH、CN、 CF_3 、 $COOR_{10}$ 、 $CONR_{10}R_{11}$ 、フルオロ及び $NR_{10}R_{11}$ から独立に選択される、1つ又は2つの置換基により置換されていてもよく；

アルキル^bは、炭素原子6個以下を有する、直鎖状の飽和炭化水素又は炭素原子3～6個の間($C_3 \sim C_6$)の、分枝状の飽和炭化水素であり；アルキル^bは、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、OH、CN、 CF_3 、 $COOR_{10}$ 、 $CONR_{10}R_{11}$ 及びフルオロから独立に選択される、1つ又は2つの置換基により置換されていてもよく；

シクロアルキルは、炭素原子3～6個の間の単環式飽和炭化水素であり；

20

アルコキシは、炭素原子1～6個の間($C_1 \sim C_6$)の、直鎖状O結合型炭化水素又は炭素原子3～6個の間($C_3 \sim C_6$)の、分枝状O結合型炭化水素であり、アルコキシは、OH、CN、 CF_3 、 $COOR_{10}$ 、 $CONR_{10}R_{11}$ 、フルオロ及び $NR_{10}R_{11}$ から独立に選択される、1つ又は2つの置換基により置換されていてもよく；

アリールは、フェニル、ビフェニル又はナフチルであり；アリールは、アルキル、アルコキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、OH、ハロ、CN、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_{0-3}-O-$ ヘテロアリール、アリール^b、 $-O-$ アリール^b、 $-(CH_2)_{1-3}$ -アリール^b、 $-(CH_2)_{1-3}$ -ヘテロアリール、 $-COOR_{10}$ 、 $-CONR_{10}R_{11}$ 、 $-(CH_2)_{0-3}-NR_{10}R_{11}$ 、 OCF_3 及び CF_3 から独立に選択される、1つ、2つ又は3つの置換基により置換されていてもよく；

30

アリール^bは、フェニル、ビフェニル又はナフチルであり、これは、アルキル、アルコキシ、OH、ハロ、CN、 $-COOR_{10}$ 、 $-CONR_{10}R_{11}$ 、 CF_3 及び $NR_{10}R_{11}$ から独立に選択される、1つ、2つ又は3つの置換基により置換されていてもよく；

ヘテロアリールは、5員、6員、9員又は10員である、単環式又は二環式の芳香環であって、可能な場合、N、NR₈、S及びOから独立に選択される、1つの環員、2つの環員、3つの環員又は4つの環員を含有する芳香環であり；ヘテロアリールは、アルキル、アルコキシ、OH、 OCF_3 、ハロ、CN、アリール、 $-(CH_2)_{1-3}$ -アリール、 $-(CH_2)_{0-3}-NR_{10}R_{11}$ 、ヘテロアリール^b、 $-COOR_{10}$ 、 $-CONR_{10}R_{11}$ 及び CF_3 から独立に選択される、1つ、2つ又は3つの置換基により置換されていてもよく；

40

ヘテロアリール^bは、5員、6員、9員又は10員である、単環式又は二環式の芳香環であって、可能な場合、N、NR₈、S及びOから独立に選択される、1つの環員、2つの環員又は3つの環員を含有する芳香環であり；ここで、ヘテロアリール^bは、アルキル、アルコキシ、OH、ハロ、CN、アリール、 $-(CH_2)_{1-3}$ -アリール、 $-COOR_{10}$ 、 $-CONR_{10}R_{11}$ 、 CF_3 及び $NR_{10}R_{11}$ から独立に選択される、1つ、2つ又は3つの置換基により置換されていてもよく；

R₁₀及びR₁₁は、独立に、H、アルキル、アリール^b及びヘテロアリール^bから選択されるか、又はR₁₀及びR₁₁は、結合している窒素原子と一緒にあって、炭素を含有し、任意選択で、N、S及びOから選択される、さらなるヘテロ原子を含有する4員、

50

5員、6員又は7員の複素環であって、飽和であってもよく、または1つ又は2つの二重結合により不飽和であってもよく、オキソ、アルキル、アルコキシ、OH、ハロ及びCF₃から選択される置換基により、一置換されていてもよく、二置換されていてもよい複素環を形成する。】；

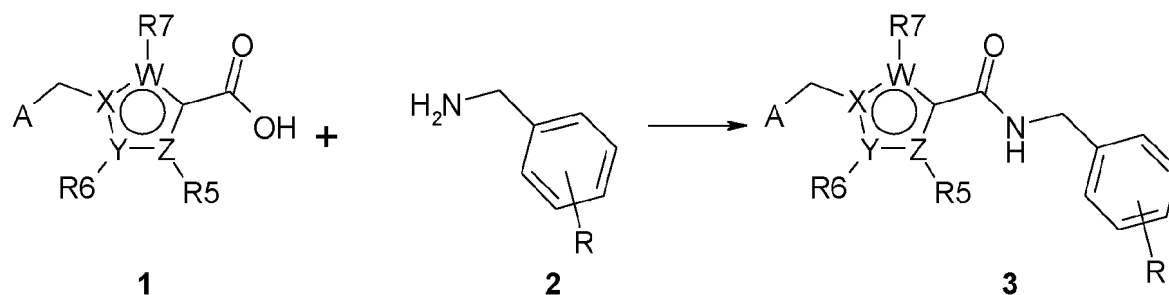
並びに互換異性体、異性体、立体異性体（光学異性体、ジアステレオ異性体並びにこれらのラセミ混合物及びスカレミック混合物を含む。）、これらの薬学的に許容される塩及び溶媒和物。

【0103】

スキーム1において、アミン2は、酸1とカップリングして、化合物3をもたらす。このカップリングは、典型的に、有機塩基の存在下における、ヒドロキシベンゾトリアゾール及び水溶性カルボジイミドのようなカルボジイミドのような、標準的なカップリング条件を使用して実行される。他の標準的なカップリング法は、酸の、アミンとの反応であって、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン又はN-メチルモルホリンのような有機塩基の存在下における、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルアミニウムヘキサフルオロホスフェート、2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート又はプロモ-トリスピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートの存在下の反応を含む。代替的に、アミド形成は、有機塩基の存在下において、酸塩化物を介して生じうる。このような酸塩化物は、文献において周知の方法、例えば、酸の、塩化オキサリル又は塩化チオニルとの反応により形成されうる。代替的に、アミド形成は、カルボニルジイミダゾールを使用する、カルボン酸の活性化を介して生じうる。

【0104】

【化2】



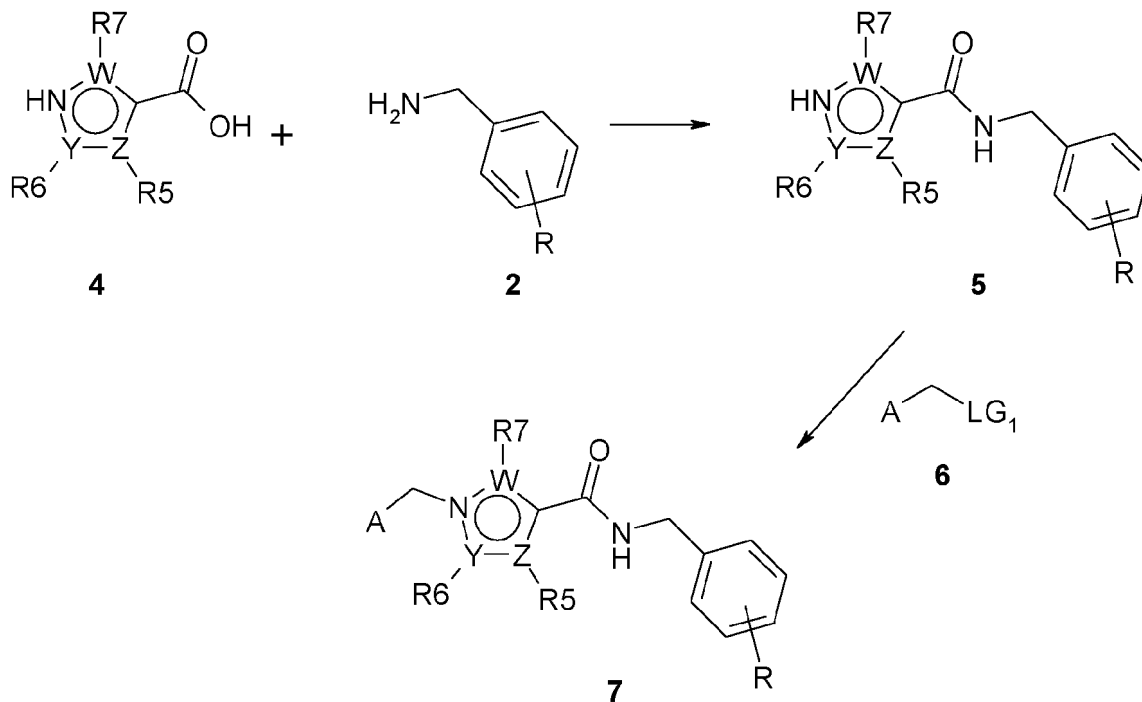
スキーム 1

【0105】

代替的に、本発明の化合物は、スキーム2aにおいて概括された経路を使用して調製されうる。既に記載された、適切なカップリング法を使用して、酸4は、アミン2とカップリングして、化合物5をもたらす。典型的な第2のステップにおいて、複素環の窒素は、化合物6によりアルキル化して、化合物7をもたらす。アルキル化は、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム又は水素化ナトリウムのような、塩基の存在下において実行できるが、この場合、脱離基は、ハライド又はスルホネートである。代替的に、アルキル化は、トリフェニルホスフィンの存在下に、光延条件下において、アルコールを使用して実行されうる。

【0106】

【化 3】



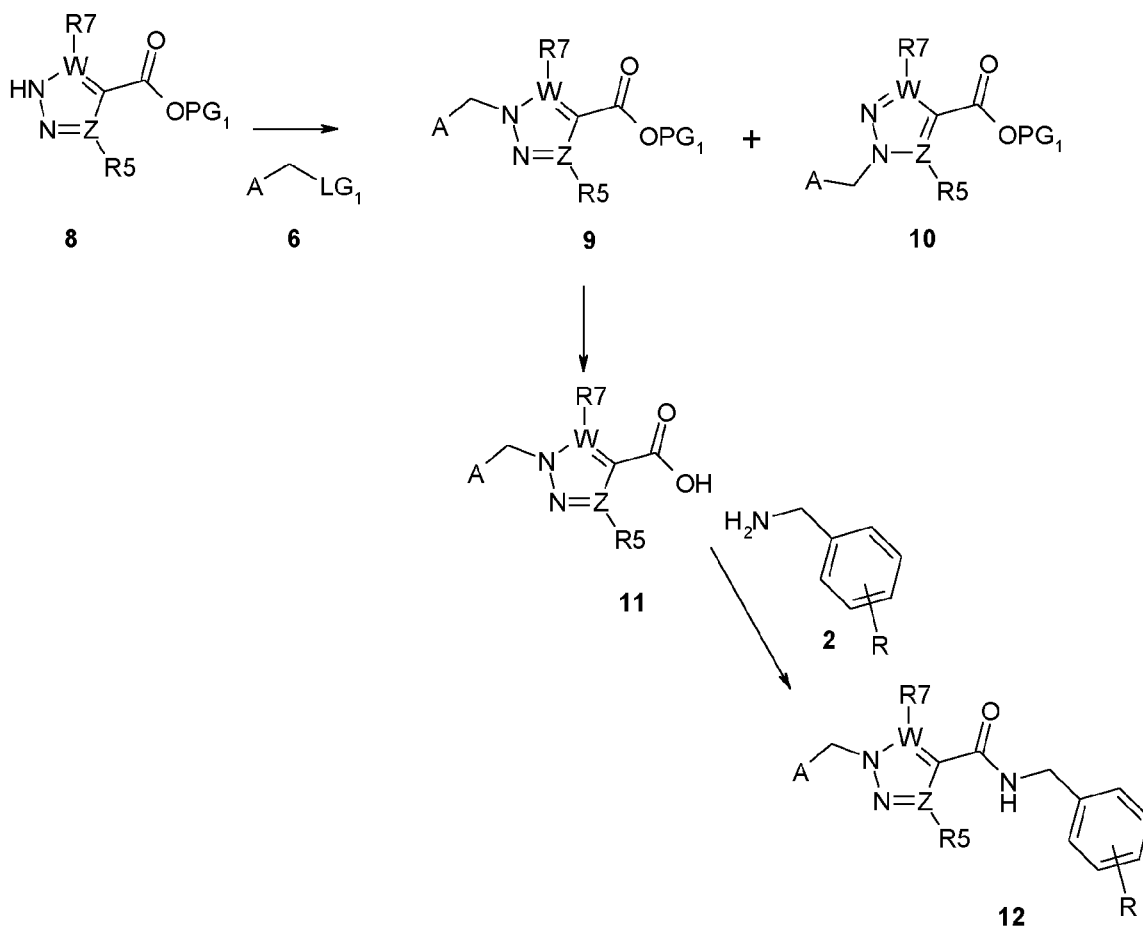
スキーム 2a

【0107】

スキーム 2 a の変化形において、一般式 I に従う化合物は、スキーム 2 b において概括された経路を使用して調製されうる。スキーム 2 b は、部分 Y が、N であり、したがって、保護基戦略を利用することができ、合成ステップは、異なる順序において実行されるという点において、スキーム 2 a と異なる。既に記載された通り、エステル (PG) として保護されたピラゾールカルボン酸である化合物 8 は、化合物 6 によりアルキル化される。アルキル化は、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム又は水素化ナトリウムのような、塩基の存在下において実行することができ、この場合、脱離基は、ハライド又はスルホネートである。代替的に、アルキル化は、トリフェニルホスフィンの存在下に、光延条件下において、アルコールを使用して実行されうる。この場合、アルキル化が生じるための、2 つの可能な窒素が存在するので、2 つの位置異性体 9 及び 10 が形成される可能性が存在する。化合物 9 及び 10 は、当業者に周知の分離法を使用して、例えば、クロマトグラフィー又は分別結晶化により、この段階において分離することができ、合成の後続の段階において分離することができる。既に記載された、標準的な方法を使用して、化合物 9 の保護基は、加水分解により除去されて、対応する酸 11 をもたらす。既に記載された、適切なカップリング法を使用して、化合物 11 は、アミン 2 とカップリングして、化合物 12 をもたらす。

【0108】

【化 4】



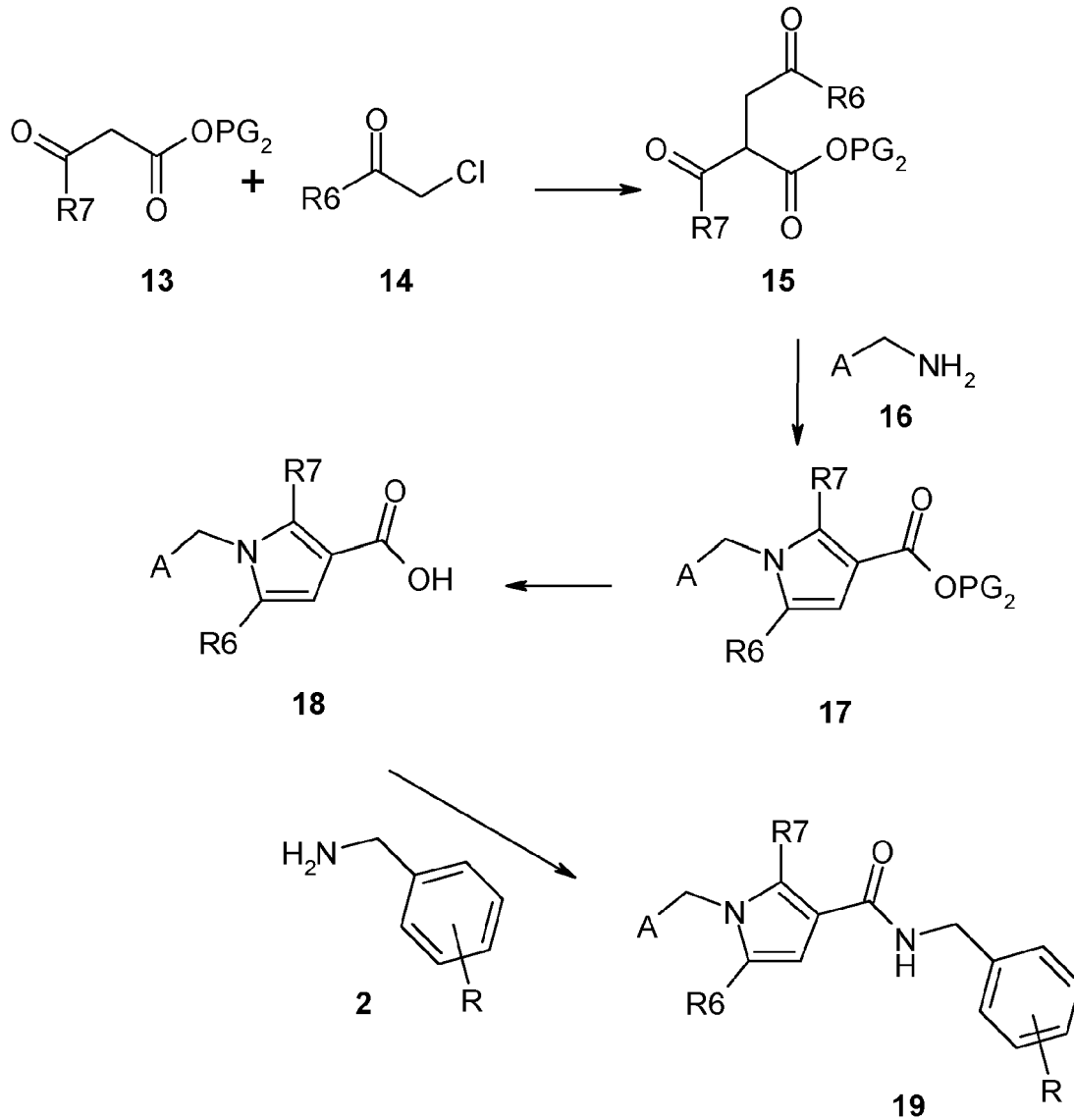
スキム 2b

【 0 1 0 9 】

代替的に、本発明に従う化合物は、スキーム 3 において概括された経路を使用して調製されうる。ピロール 17 は、2 つのステップにおいて形成することができ、その第 1 のステップは、典型的に、既に記載された通り、炭酸カリウムのような塩基の存在下における、保護基 (PG) により保護されたアルキルケト酢酸 13 のナトリウム塩の、クロロケトン 14 との反応であり、これは化合物 15 をもたらし、化合物 15 が、典型的な第 2 のステップにおいて、スルホン酸誘導体、例えば、p-トルエンスルホン酸のような酸であるがこれらに限定されない酸の存在下において、アミン 16 と反応して、化合物 17 をもたらす。ピロール 17 は、その後、典型的な第 3 のステップにおいて、既に記載された、標準的な方法を使用して、対応する酸 18 に加水分解される。典型的な第 4 のステップにおいて、既に記載された、適切なカップリング法を使用して、酸 18 は、アミン 2 とカップリングして、化合物 19 をもたらしうる。

【 0 1 1 0 】

【化 5】



スキーム 3

【0111】

アミンである化合物 2 は、例えば、スキーム 4 において概括された経路であるがこれらに限定されない、従来の合成法を使用して調製されうる。化合物 20 のニトリルは、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム及び塩化ニッケル、水素化ホウ素ナトリウム及び塩化コバルト、ボランを含むがこれらに限定されない、標準的な還元剤、並びにパラジウム、白金又はラネーニッケルのような触媒による触媒性水素化により還元される。場合によって、例えば、還元剤が、水素化ホウ素ナトリウムであり、又は触媒性水素化が利用される場合、結果として得られるアミノ基の、インサイチューにおける保護を実行する、例えば、カルバメート 21、例えば、tert-ブトキシカルバメートを結果としてもたすことが可能である。これは、例えば、中間体化合物 21 の、クロマトグラフィーによる精製を可能とするのに有用でありうる。その後、既に記載された、標準的な条件を使用して、保護基は除去されて、化合物 2 をもたす。

【0112】

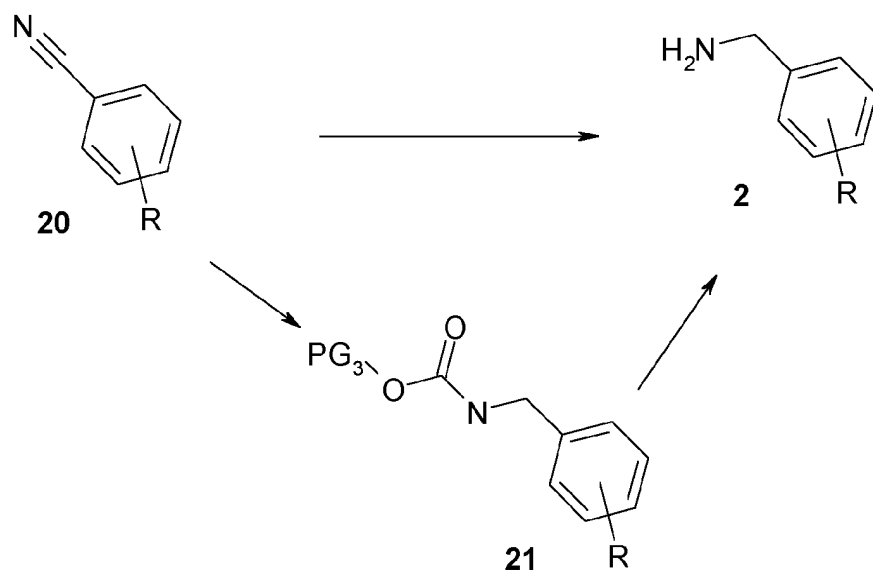
10

20

30

40

【化 6】



スキーム 4

【実施例】

【0113】

本発明は、以下の略号及び定義が使用された、以下の非限定的な例により例示される。

【0114】

【表 1】

aq	水溶液
DCM	ジクロロメタン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EtOAc	酢酸エチル
HATU	2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチル イソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)
hrs	時間
HOBt	ヒドロキシベンゾトリアゾール
LCMS	液体クロマトグラフィー/質量分析
Me	メチル
MeCN	アセトニトリル
MeOH	メタノール
Min	分
MS	質量スペクトル
NMR	核磁気共鳴スペクトル:そうでないことが指し示されない限り、 NMRスペクトルは、400MHzの周波数で記録された
Pet. Ether	60~80°Cにおいて沸騰する石油エーテルの画分
Ph	フェニル
SWFI	注射用の滅菌水
rt	室温
THF	テトラヒドロフラン
TFA	トリフルオロ酢酸

10

20

30

【0115】

そうでないことが指定されない限り、全ての反応は、窒素の雰囲気下において実行した。

【0116】

¹H NMRスペクトルは、Bruker製(400MHz)の分光計において、重水素溶媒に照らして、室温において記録した。

【0117】

分子イオンは、0.1%のHCO₂H/MeCNから、0.1%のHCO₂H/H₂Oへの、10%~90%の直線勾配を伴うChromolith Speedrod RP-18eカラム、50×4.6mmを、流量を1.5mL/分として、13分間にわたり使用して、又は酸性の、5~95%のMeCN/水による、Agilent、X-Selectを、4分間にわたり使用して実行されるLCMSを使用して得た。データは、エレクトロスプレーを伴うThermoFinnigan Surveyor MSQ質量分析計を、ThermoFinnigan Surveyor LCシステムと共に使用して収集した。

40

【0118】

生成物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製した場合、「シリカ」とは、0.

50

0.35 ~ 0.070 mm (220 ~ 440 のメッシュ) のクロマトグラフィーのためのシリカゲル (例えば、Merck シリカゲル 60) を指し、10 p.s.i まで加えた窒素圧により、カラム溶出を加速化させた。逆相分取 HPLC による精製は、Waters 2996 光ダイオードアレイ型検出器を使用する、Waters 2525 二元勾配ポンピングシステムを、典型的に、20 mL / 分の流量において使用して実行した。

【0119】

全ての溶媒及び市販の試薬は、受領したまま使用した。

【0120】

化学名は、MDL Information Systems 製の ISIS Draw パッケージの一部として提供されている Autonom ソフトウェア又は Marvin Sketch の構成要素として、若しくは IDBS E-WorkBook の構成要素として提供されている Chemaxon ソフトウェアのような自動式ソフトウェアを使用して作成した。

10

【0121】

A. 1 - (4 - ヒドロキシメチル - ベンジル) - 1H - ピリジン - 2 - オン

4 - (クロロメチル) ベンジルアルコール (5.0 g、31.93 ミリモル) を、アセトン (150 mL) 中に溶解させた。2 - ヒドロキシピリジン (3.64 g、38.3 ミリモル) 及び炭酸カリウム (13.24 g、95.78 ミリモル) を添加し、反応混合物を、50 において、3 時間にわたり攪拌し、この時間の後、溶媒を、真空において除去し、残留物を、クロロホルム (100 mL) 中に採取した。この溶液を、水 (30 mL)、ブライン (30 mL) により洗浄し、脱水し (Na_2SO_4)、真空において蒸発させた。残留物を、3% の MeOH / 97% の CHCl_3 を溶離液とするフラッシュクロマトグラフィー (シリカ) により精製して、1 - (4 - ヒドロキシメチル - ベンジル) - 1H - ピリジン - 2 - オンとして同定される白色の固体を得た (5.30 g、24.62 ミリモル、77% の収率)。

20

$[\text{M} + \text{Na}]^+ = 238$

【0122】

B1. 1 - (4 - クロロメチル - ベンジル) - 1H - ピリジン - 2 - オン

1 - (4 - ヒドロキシメチル - ベンジル) - 1H - ピリジン - 2 - オン (8.45 g、39.3 ミリモル)、乾燥 DCM (80 mL) 及びトリエチルアミン (7.66 mL、55.0 ミリモル) を、氷冷浴中において冷却した。メタンスルホニルクロリド (3.95 mL、51.0 ミリモル) を添加し、氷冷浴中、15 分間にわたり攪拌した。氷冷浴を除去し、攪拌を、室温において、一晚にわたり持続させた。反応混合物を、DCM (100 mL) と飽和 NH_4Cl 水溶液 (100 mL) との間で分配した。水性層を、さらなる DCM (2 x 50 mL) により抽出し、合わせた有機物を、ブライン (50 mL) により洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過及び濃縮して、1 - (4 - クロロメチル - ベンジル) - 1H - ピリジン - 2 - オンを、淡黄色の固体として得た (8.65 g、36.6 ミリモル、93% の収率)。

30

$[\text{MH}]^+ = 234.1$

【0123】

40

B2. 1 - (4 - ブロモメチル - ベンジル) - 1H - ピリジン - 2 - オン

1 - (4 - ヒドロキシメチル - ベンジル) - 1H - ピリジン - 2 - オン (2.30 g、6.97 ミリモル) を、DCM (250 mL) 中に溶解させた。この溶液に、三臭化リン (5.78 g、21.37 ミリモル) を添加した。反応混合物を、室温において、18 時間にわたり攪拌し、 CHCl_3 (250 mL) により希釈した。濾液を、飽和 NaHCO_3 (水溶液) (30 mL)、水 (30 mL)、ブライン (30 mL) により洗浄し、脱水し (Na_2SO_4)、真空中において蒸発させて、1 - (4 - ブロモメチル - ベンジル) - 1H - ピリジン - 2 - オンとして同定された、白色の固体を得た (2.90 g、10.43 ミリモル、98%)。

$[\text{M} + \text{H}]^+ = 277.7$

50

【 0 1 2 4 】

C . メチル 3 - (メトキシメチル) - 1 - (4 - ((2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) メチル) ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

炭酸カリウム (5 1 9 m g 、 3 . 7 6 ミリモル) を、メチル 3 - (メトキシメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (3 2 0 m g 、 1 . 8 8 ミリモル ; C A S 番号 : 3 1 8 4 9 6 - 6 6 - 1 (W O 2 0 1 2 / 0 0 9 0 0 9 において記載された方法に従い合成された。)) 及び 1 - (4 - (クロロメチル) ベンジル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (5 2 7 m g 、 2 . 2 6 ミリモル) の、 D M F (5 m L) 中溶液に添加し、 6 0 において、一晩にわたり加熱した。反応混合物を、 E t O A c (5 0 m L) により希釈し、ブ
ライン (2 × 1 0 0 m L) により洗浄し、硫酸マグネシウムにより脱水し、濾過し、真空
において濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (4 0 g のカラム、イソ
ヘキサン中に 0 ~ 1 0 0 % の E t O A c) により精製して、 2 つの位置異性体を得た。カ
ラムからの第 2 の異性体を回収して、メチル 3 - (メトキシメチル) - 1 - (4 - ((2
- オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) メチル) ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カ
ルボキシレートを、無色のガムとして得た (3 7 8 m g 、 1 . 0 1 ミリモル、 5 3 . 7 %
の収率) 。

[M H] ⁺ = 3 6 8 . 2

【 0 1 2 5 】

D . 3 - (メトキシメチル) - 1 - (4 - ((2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル)
メチル) ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

T H F (5 m L) 及び M e O H (5 m L) 中のメチル 3 - (メトキシメチル) - 1 - (4 - ((2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) メチル) ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (3 . 7 7 g 、 1 0 . 2 6 ミリモル) に、 2 M の N a O H 溶液 (1 5 . 3 9 m L 、 3 0 . 8 ミリモル) を添加し、室温において、一晩にわたり攪拌した。
1 M の H C l (5 0 m L) を添加し、 E t O A c (5 0 m L) により抽出した。有機層
を、ブライン (5 0 m L) により洗浄し、硫酸マグネシウムにより脱水し、濾過し、真空
において濃縮して、 3 - (メトキシメチル) - 1 - (4 - ((2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) メチル) ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸を、白色の粉末
として得た (1 . 2 2 g 、 3 . 4 5 ミリモル、 3 3 . 6 % の収率) 。

[M H] ⁺ = 3 5 4 . 2

【 0 1 2 6 】

G . [4 - (4 - メチル - ピラゾール - 1 - イルメチル) - フェニル] - メタノール

4 - (クロロメチル) ベンジルアルコール (5 . 4 7 g 、 3 4 . 9 ミリモル) を、アセ
トン (5 0 m L) 中に溶解させた。 4 - メチルピラゾール (2 . 8 6 g 、 3 4 . 9 ミリモ
ル) 及び炭酸カリウム (5 . 0 7 g 、 3 6 . 7 ミリモル) を添加し、反応混合物を、室温
において、 1 8 時間にわたり攪拌し、 6 0 において、 3 0 時間にわたり攪拌し、この時
間の後、溶媒を、真空中において除去し、残留物を、 E t O A c (1 0 0 m L) 中に採取
した。この溶液を、水 (3 0 m L) 、ブライン (3 0 m L) により洗浄し、脱水し (M g
S O ₄) 、真空中において蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリ
カ) 、イソヘキサン中 1 0 ~ 8 0 % E t O A c の溶離液勾配により精製し、画分を合わせ
、真空中において蒸発させて、 [4 - (4 - メチル - ピラゾール - 1 - イルメチル) - フェ
ニル] - メタノールとして同定された、白色の固体を得た (3 . 9 4 g 、 1 8 . 9 0 ミ
リモル、 5 4 % の収率) 。

[M H] ⁺ = 2 0 3

【 0 1 2 7 】

H . 1 - (4 - クロロメチル - ベンジル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール

[4 - (4 - メチル - ピラゾール - 1 - イルメチル) - フェニル] - メタノール (2 .
0 3 g 、 1 0 . 0 4 ミリモル) 及びトリエチルアミン (1 . 1 3 g 、 1 1 . 5 4 ミリモル)
を、 D C M (4 0 m L) 中に溶解させた。この溶液に、メタンスルホニルクロリド (1
. 2 6 g 、 1 1 . 0 4 ミリモル) を、滴下により添加した。反応混合物を、室温において

10

20

30

40

50

、18時間にわたり攪拌し、 CHCl_3 (250 mL) により希釈した。混合物を、飽和 NH_4Cl (30 mL)、水 (30 mL)、ブライン (30 mL) により洗浄し、脱水し (Na_2SO_4)、真空中において蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ)、イソヘキサン中 0 ~ 60 % EtOAc の溶離液勾配により精製し、画分を合わせ、真空中において蒸発させて、1 - (4 - クロロメチル - ベンジル) - 4 - メチル - 1H - ピラゾールとして同定された、白色の固体を得た (1.49 g、6.62 ミリモル、60 % の収率)。

[MH]⁺ = 221、223

【0128】

M. 3 - アミノ - 1 - [4 - (2 - オキソ - 2H - プリジン - 1 - イルメチル) - ベンジル] - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル 10

1 - (4 - プロモメチル - ベンジル) - 1H - プリジン - 2 - オン (850 mg、3.06 ミリモル) を、DMF (10 mL) 中に溶解させた。5 - アミノ - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル (522 mg、3.36 ミリモル) 及び炭酸セシウム (1.99 g、6.11 ミリモル) を添加し、反応混合物を、50 において、18時間にわたり攪拌し、この時間の後、反応混合物を、 EtOAc (100 mL) により希釈した。この溶液を、水 (30 mL)、ブライン (30 mL) により洗浄し、脱水し (Na_2SO_4)、真空中において蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ)、30 % 石油エーテル / 70 % EtOAc ~ 100 % EtOAc の溶離液勾配により精製し、2つの位置異性体を得た。第2の異性体を、カラムから回収して、3 - アミノ - 1 - [4 - (2 - オキソ - 2H - プリジン - 1 - イルメチル) - ベンジル] - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステルを、白色の固体として得た (480 mg、1.36 ミリモル、45 % の収率)。

[MH]⁺ = 353.1

【0129】

N. 3 - アミノ - 1 - [4 - (2 - オキソ - 2H - プリジン - 1 - イルメチル) - ベンジル] - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

3 - アミノ - 1 - [4 - (2 - オキソ - 2H - プリジン - 1 - イルメチル) - ベンジル] - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル (480 mg、1.36 ミリモル) を、THF (50 mL) 及び水 (5 mL) 中に溶解させた。水酸化リチウム (163 mg、6.81 ミリモル) を添加した。反応混合物を、50 において、18時間にわたり攪拌し、この時間の後、揮発性物質を、真空中において除去し、水性残留物を、 CHCl_3 (150 mL) により洗浄した。水性層を、1MのHClにより、pH7に酸性化させ、 CHCl_3 (3 x 50 mL) により抽出した。合わせた抽出物を、水 (30 mL)、ブライン (30 mL) により洗浄し、脱水し (Na_2SO_4)、真空中において蒸発させて、3 - アミノ - 1 - [4 - (2 - オキソ - 2H - プリジン - 1 - イルメチル) - ベンジル] - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸として同定された、白色の固体を得た (370 mg、1.14 ミリモル、84 % の収率)。

[MH]⁺ = 325.2

【0130】

P. (2 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンジル) - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル 40

2 - フルオロ - 3 - メトキシベンゾニトリル (500 mg、3.31 ミリモル) を、メタノール (40 mL) 中に溶解させた。この溶液を、0 に冷却した。塩化ニッケル (II) 六水和物 (79 mg、0.33 ミリモル) 及び二炭酸ジ - *tert* - ブチル (1.44 g、6.62 ミリモル) に続き、水素化ホウ素ナトリウム (876 mg、23.16 ミリモル) を、少量ずつ添加した。反応混合物を攪拌し、室温に温め、3日間にわたり攪拌した。 MeOH を、真空中において除去した。残留物を、 CHCl_3 (150 mL) 中に溶解させ、飽和 NaHCO_3 (水溶液) (50 mL)、水 (50 mL)、ブライン (50 mL) により洗浄し、脱水し (Na_2SO_4)、真空中において蒸発させた。残留物を、ク 50

ロマトグラフィー（シリカ）、溶離液である 20% EtOAc / 80% 石油エーテルにより精製して、（2 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンジル） - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルとして同定された、白色の固体を得た（540 mg、0.2 ミリモル、64% の収率）。

[MH]⁺ = 255.8

【0131】

Q. 2 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンジルアミン塩酸塩

（2 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンジル） - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル（600 mg、2.35 ミリモル）を、ジオキサン（40 mL）中 4 M の HCl 中に溶解させた。室温において 2 時間後、溶媒を、真空中において除去して、2 - フルオロ - 3 -

10

[MH]⁺ = 155.9

【0132】

T. 1 - *tert* - ブチル 4 - エチル 3 - アミノピラゾール - 1, 4 - ジカルボキシレート

DCM（10 mL）中の、5 - アミノ - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル（250 mg、1.61 ミリモル）に、ジ - *tert* - ブチルジカーボネート（352 mg、1.61 ミリモル）及びジイソプロピルエチルアミン（702 μ L、521 mg、4.03 ミリモル）を添加し、反応物を、室温において、一晩にわたり攪拌した。反応

20

[MH]⁺ = 256.2

【0133】

U. エチル 3 - アセトアミド - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

1 - *tert* - ブチル 4 - エチル 3 - アミノピラゾール - 1, 4 - ジカルボキシレート及び塩化アセチルの混合物を、0 において攪拌し、次いで、還流において、2 時間にわたり加熱した。過剰な塩化アセチルを、真空中において除去した。水を添加し、結果として得られる混合物を、室温において、18 時間にわたり攪拌した。沈殿物を、真空濾過により回収し、乾燥させて、エチル 3 - アセトアミド - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを、白色の固体（46 mg）として得た。水性濾液を、DCM（4 x 15 mL）により抽出し、合わせた有機層を脱水し（MgSO₄）、濾過し、真空中において濃縮して、エチル 3 - アセトアミド - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートをさらに（48 mg）回収した（全収量：94 mg、99%）。

30

[MH]⁺ = 197.8

【0134】

V. 5 - ジメチルアミノ - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エステル

5 - アミノ - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エステル（1.0 g、6.45 ミリモル）を、メタノール（200 mL）中に溶解させ、溶液を、窒素によりパージした。ホルムアルデヒド（重量により 37%、4.5 mL、21.18 ミリモル）に続き、10% Pd/C（1.0 g）を添加した。反応混合物を、Parr 社製の還元装置上、10 psi において、18 時間にわたり振盪した。反応混合物を、セライトを通して濾過して、触媒を除去し、残留物を、メタノール（200 mL）及び水（20 mL）により洗浄した。合わせた濾液を、真空中において蒸発させた。粗残留物を、メタノール / ジエチルエーテルと共に練和し、濾液を濃縮して、表題化合物として同定された、無色の油を得た（1.1 g、6.00 ミリモル、93% の収率）。

40

[MH]⁺ = 183.7

【0135】

50

【参考実施例】 参考実施例 A ~ G は、本出願者らによる同時係属出願である P C T / G B 2 0 1 5 / 0 5 3 6 1 5 (W O 2 0 1 6 / 0 8 3 8 2 0) の実施例 1、2、3、41、77、83 及び 126 に対応する。

【0136】

参考実施例 H は、本出願者らによる同時係属出願である P C T / G B 2 0 1 5 / 0 5 3 6 1 5 (W O 2 0 1 6 / 0 8 3 8 2 0) の実施例 88 に対応する。

【0137】

参考実施例 I 及び J は、W O 2 1 0 3 / 1 1 1 1 0 8 の実施例 7 及び 27 の類似例である。

【0138】

参考実施例 K は、本出願の、実施例 79 の類似例である。

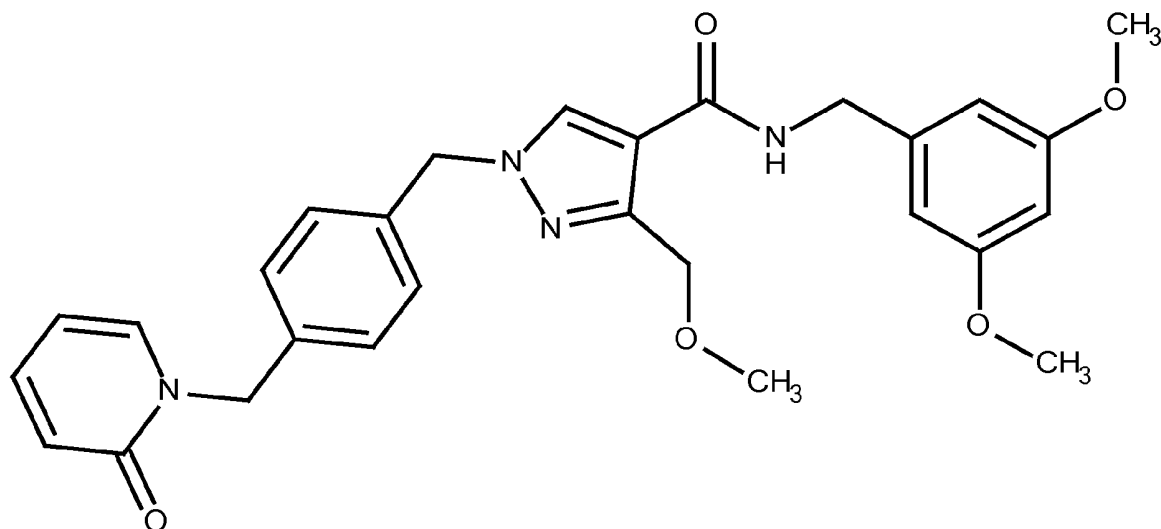
【0139】

【参考実施例 A】

N - (3 , 5 - ジメトキシベンジル) - 3 - (メトキシメチル) - 1 - (4 - ((2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) メチル) ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド

【0140】

【化 7】



【0141】

3 - (メトキシメチル) - 1 - (4 - ((2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) メチル) ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (80 mg、0.226 mmol)、(3 , 5 - ジメトキシフェニル) メタンアミン (45.4 mg、0.272 mmol) 及び H A T U (95 mg、0.249 mmol) の、無水 D C M (1.5 mL) 及び無水 D M F (0.3 mL) 中混合物に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (99 μ l、0.566 mmol) を添加し、混合物を、室温において、一晩にわたり攪拌した。反応物を、真空中において濃縮し、残留物を、1 ~ 10 % M e O H (0.3 % N H ₃ を含有する。) / D C M の勾配で溶出する、D C M 中のフラッシュクロマトグラフィーへのローディングにより精製して、ガムを得た。これを、アセトニトリル (0.5 mL) 中において溶解し、水 (3 mL) を添加し、沈殿物を形成した。これを、超音波処理し、次いで、濾過し、真空下で乾燥させて、N - (3 , 5 - ジメトキシベンジル) - 3 - (メトキシメチル) - 1 - (4 - ((2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) メチル) ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (76 mg、0.150 mmol、66.1 % の収率) を、粘着性の淡黄色の固体として得た。

NMR (d₆-DMSO) : 3.20 (3H, s), 3.71 (6H, s), 4.32 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.53 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, J =

10

20

30

40

50

6.7, 1.4Hz), 6.37 (1H, t, J = 2.3Hz), 6.40 (1H, dd, J = 9.2, 1.4Hz), 6.44 (2H, d, J = 2.3Hz), 7.20-7.29 (4H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 9.1, 6.6, 2.1Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 8.24 (1H, s), 8.32 (1H, t, J = 5.9Hz).

[MH]⁺ = 503.3

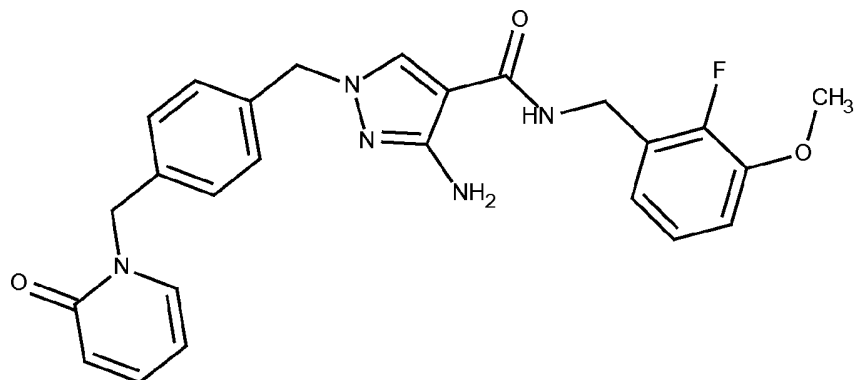
【0142】

[参考実施例B]

3-アミノ-1-[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸2-フルオロ-3-メトキシ-ベンジルアミド

【0143】

【化8】



【0144】

3-アミノ-1-[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(75mg、0.23ミリモル)を、DCM(20mL)及びDMF(1mL)中に溶解させた。この溶液を、0℃に冷却した。2-フルオロ-3-メトキシベンジルアミン塩酸塩(53mg、0.28ミリモル)に続き、HOBt(34mg、0.25ミリモル)及びトリエチルアミン(70mg、0.69ミリモル)を添加した。次いで、水溶性カルボジイミド(53mg、0.28ミリモル)を添加した。反応混合物を攪拌し、室温に温め、3日間にわたり攪拌した。混合物を、クロロホルム(200mL)により希釈し、NaHCO₃(水溶液)(50mL)、水(50mL)及びブライン(50mL)により洗浄し、脱水し(Na₂SO₄)、真空中において蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカ)、溶離液である、4%MeOH/96%CHCl₃により精製して、3-アミノ-1-[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸2-フルオロ-3-メトキシ-ベンジルアミドとして同定された、白色の固体を得た(92mg、0.20ミリモル、86%の収率)。

[MH]⁺ = 462.2

¹H NMR: (d6-DMSO) : 3.82 (3H, s), 4.36 (2H, d, J = 5.7Hz), 5.04 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.21-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, t, J = 0.7Hz), 6.86-6.87 (1H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 7.20 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.39-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, d, J = 6.6, 1.6Hz), 8.00 (1H, s), 8.27 (1H, t, J = 5.9Hz).

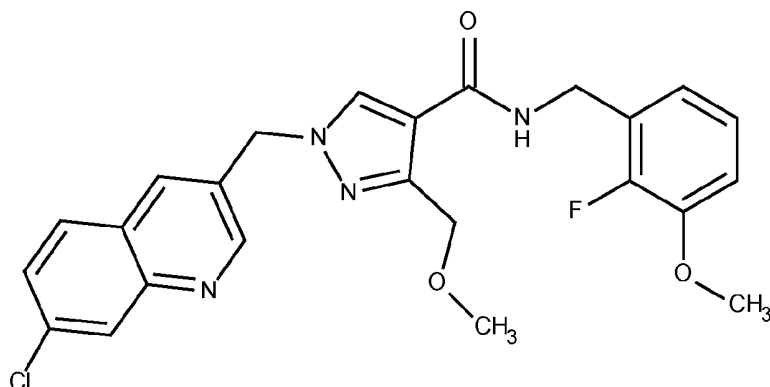
【0145】

[参考実施例C]

1-(7-クロロキノリン-3-イルメチル)-3-メトキシメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸2-フルオロ-3-メトキシ-ベンジルアミド

【0146】

【化 9】



10

【 0 1 4 7 】

(7 - クロロ - キノリン - 3 - イル) - メタノール

7 - クロロキノリン - 3 - カルボン酸 (5 0 0 m g 、 2 . 4 ミリモル) を、無水 T H F (2 0 m L) 中に溶解させ、 - 2 0 °C に冷却した。この溶液に、トリエチルアミン (1 . 0 m L 、 7 . 2 3 ミリモル) 及びイソブチルクロロギ酸エステル (0 . 3 8 m L 、 2 . 9 ミリモル) を添加した。反応混合物を、 - 2 0 °C において、2 0 分間にわたり攪拌し、次いで、水素化ホウ素ナトリウム (7 3 1 m g 、 1 9 ミリモル) の、0 °C の水 (2 m L) 中溶液に注いだ。反応混合物を、室温に温め、1 8 時間にわたり攪拌した。混合物を、E t O A c (5 0 m L) により希釈し、層を分離した。有機層を、水 (2 0 m L) 、ブライン (2 0 m L) により洗浄し、脱水し (N a ₂ S O ₄) 、濾過し、真空中において蒸発させて、黄色の固体を得た。固体を、シリカ上のクロマトグラフィーにより精製し、E t O A c / 石油エーテルにより溶出させて、(7 - クロロ - キノリン - 3 - イル) - メタノールを、2 9 % の収率による、1 3 4 m g のオフホワイトの固体として得た。

20

[M H] ⁺ = 1 9 4 . 1

【 0 1 4 8 】

3 - プロモメチル - 7 - クロロ - キノリン

(7 - クロロ - キノリン - 3 - イル) - メタノール (1 3 4 m g 、 0 . 6 9 2 ミリモル) を、D C M (5 m L) 中に溶解させた。P B r ₃ (6 5 μ L 、 0 . 6 9 2 ミリモル) を添加し、反応を、室温において、3 時間にわたり攪拌した。完了したら、反応混合物を、希釈 N a H C O ₃ (水溶液) (1 0 m L) によりクエンチングした。層を分離し、有機物を、水 (1 0 m L) 及びブライン (1 0 m L) により洗浄した。有機層を脱水し (M g S O ₄) 、濾過し、真空中において濃縮して、3 - プロモメチル - 7 - クロロ - キノリンとして同定された、黄色の固体を得た (7 8 m g 、 4 4 % の収率) 。

30

[M H] ⁺ = 2 5 7 . 6

【 0 1 4 9 】

1 - (7 - クロロ - キノリン - 3 - イルメチル) - 3 - メトキシメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル

メチル 3 - (メトキシメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (5 1 m g 、 0 . 3 0 4 ミリモル ; C A S 番号 : 3 1 8 4 9 6 - 6 6 - 1 (W O 2 0 1 2 / 0 0 9 0 0 9 において記載された方法に従い合成された。)) を、D M F (2 m L) 中に採取し、炭酸カリウム (8 4 m g 、 0 . 6 0 8 ミリモル) 及び 3 - プロモメチル - 7 - クロロ - キノリン (7 8 m g 、 0 . 3 0 4 ミリモル) により処理した。反応物を、室温において、一晚にわたり攪拌した。E t O A c (6 0 m L) 及び水 (2 0 m L) を添加し、層を分離した。有機層を、水 (3 × 1 0 m L) 、ブライン (1 0 m L) により洗浄し、脱水し (M g S O ₄) 、濾過し、真空中において蒸発させた。残留物を、クロマトグラフィーにより精製し、E t O A c / 石油エーテルにより溶出させて、2 つの異性体性生成物を得た。速く流過する生成物を、所望されない位置異性体として同定した。遅く流過する生成物は、黄色の油をもたらし、1 - (7 - クロロ - キノリン - 3 - イルメチル) - 3 - メトキシメチ

40

50

ル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルとして同定された (53 mg、50 % の収率)。

[MH] ⁺ = 345.8

【 0150 】

1 - (7 - クロロ - キノリン - 3 - イルメチル) - 3 - メトキシメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

エタノール (10 mL) 中の 1 - (7 - クロロ - キノリン - 3 - イルメチル) - 3 - メトキシメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル (53 mg、0.153 ミリモル) に、水酸化ナトリウム (61 mg、1.53 ミリモル) を添加し、反応物を、激しい還流において、4.5 時間にわたり加熱した。混合物を冷却し、真空中において濃縮した。残留物を、水 (5 mL) により希釈し、2 M の HCl により、pH 3.6 に調整し、90 % クロロホルム / 10 % イソプロピルアルコール (6 × 15 mL) により抽出した。合わせた有機層を脱水し (Na₂SO₄)、濾過し、真空中において濃縮して、1 - (7 - クロロ - キノリン - 3 - イルメチル) - 3 - メトキシメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸を、淡黄色の固体として得た (50 mg、98 % の収率)。

[MH] ⁺ = 332

【 0151 】

1 - (7 - クロロ - キノリン - 3 - イルメチル) - 3 - メトキシメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 2 - フルオロ - 3 - メトキシベンジルアミド

1 - (7 - クロロ - キノリン - 3 - イルメチル) - 3 - メトキシメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (25 mg、0.075 ミリモル) を、0 の DCM (5 mL) 中に採取した。溶液に、トリエチルアミン (52 μL、0.377 ミリモル)、HOBt (12 mg、0.09 ミリモル) 及び水溶性カルボジイミド (20 mg、0.106 ミリモル) を添加した。15 分後、2 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンジルアミン塩酸塩 (14 mg、0.075 ミリモル) を添加し、反応物を、室温に温め、週末にわたり攪拌した。反応物を、CHCl₃ (50 mL) により希釈し、NaHCO₃ 飽和水溶液 (20 mL) に続き、水 (20 mL) 及びブライン (20 mL) により洗浄した。有機層を脱水し (MgSO₄)、濾過し、真空中において濃縮した。粗生成物を、6 % メタノール / 94 % DCM で溶出するクロマトグラフィーにより精製して、1 - (7 - クロロ - キノリン - 3 - イルメチル) - 3 - メトキシメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 2 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンジルアミドとして同定された、白色の固体を得た (16 mg、45 % の収率)。

[MH] ⁺ = 469

¹H NMR (DMSO): 3.20 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.41 (2H, d, J = 5.8Hz), 4.54 (2H, s), 5.57 (2H, s), 6.87-6.91 (1H, m), 7.03-7.09 (2H, m), 7.67 (1H, dd, J = 8.8, 2.1Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.10 (1H, d, J = 1.9Hz), 8.30 (1H, d, J = 1.7Hz), 8.37 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 5.8Hz), 8.92 (1H, d, J = 2.2Hz)

【 0152 】

[参考実施例 D]

3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ピリジン - 2 - カルボニトリル

大型のマイクロウェーブ用バイアルの、2 - プロモ - 3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン (1 g、4.85 ミリモル) の、DMF (5 mL) 中溶液に、シアン化銅 (1.304 g、14.56 ミリモル) を添加した。反応バイアルを、封止し、100 に、16 時間にわたり加熱した。反応混合物を、水 (20 mL) 及び EtOAc (20 mL) により希釈した。濃厚な懸濁液を、超音波処理し、超音波処理を伴うさらなる水 (40 mL) 及び EtOAc (2 × 50 mL) が、沈殿した固体を破碎するのに必要だった。合わせた層を、セライトのプラグを通して濾過し、有機層を単離し、ブライン (50 mL) により洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を、減圧下において除去して、所望の化合物である、3 - フルオロ - 4 - メトキシピリジン - 2 - カルボニトリルとして同定され

10

20

30

40

50

た、淡緑色の固体を得た (1 0 0 m g、 0 . 5 7 8 ミリモル、 1 2 % の収率)。

【 0 1 5 3 】

(3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル

3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ピリジン - 2 - カルボニトリル (1 0 0 m g、 0 . 5 7 8 ミリモル) を、無水メタノール (1 0 m L、 2 4 7 ミリモル) 中に溶解させ、塩化ニッケル六水和物 (1 4 m g、 0 . 0 5 8 ミリモル) に続き、ジ - *tert* - ブチルジカーボネート (2 5 5 m g、 1 . 1 5 7 ミリモル) を添加した。結果として得られる淡緑色の溶液を、氷塩浴中において、 - 5 に冷却し、次いで、水素化ホウ素ナトリウム (1 5 3 m g、 4 . 0 5 ミリモル) を、少量ずつ添加し、約 0 の反応温度を維持した。濃褐色の溶液を、0 における攪拌にかけ、ゆっくりと室温に温め、次いで、室温における、3 時間にわたる攪拌にかけた。反応混合物を、4 0 において、乾燥するまで蒸発させて、黒色の残留物をもたらし、これを、DCM (1 0 m L) により希釈し、炭酸水素ナトリウム (1 0 m L) により洗浄した。エマルジョンが形成されたので、相分離カートリッジを介して、有機物を分離し、濃縮した。粗液体を、EtOAc / イソヘキサンで溶出するクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物である (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルを、透明な黄色の油としてもたらした (1 0 8 m g、 6 2 % の収率)。

[M H] ⁺ = 2 5 7

【 0 1 5 4 】

C - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - メチルアミン塩酸塩

(3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ピリジン - 2 - イルメチル) - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (1 0 8 m g、 0 . 3 5 8 ミリモル) を、イソプロピルアルコール (1 m L) 中に採取し、次いで、HCl (イソプロピルアルコール中において 6 N) (1 m L、 0 . 5 7 8 ミリモル) を、室温において添加し、4 0 で、2 時間にわたり攪拌にかけた。反応混合物を、減圧下において濃縮し、次いで、エーテルと共に練和し、超音波処理し、次いで、デカントして、C - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - メチルアミン塩酸塩として同定されたクリーム様の有色固体 (7 5 m g、 5 5 % の収率) を得た。

[M H] ⁺ = 1 5 7

【 0 1 5 5 】

3 - メトキシメチル - 1 - [4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ピリジン - 2 - イルメチル) - アミド

3 - (メトキシメチル) - 1 - (4 - ((2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) メチル) ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (7 5 m g、 0 . 2 1 2 ミリモル)、C - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - メチルアミン塩酸塩 (4 9 m g、 0 . 2 1 2 ミリモル) 及び H A T U (8 9 m g、 0 . 2 3 3 ミリモル) を、無水 DCM (3 m L) 中に懸濁させ、これに、トリエチルアミン (1 7 7 μ L、 1 . 2 7 0 ミリモル) を添加し、超音波処理し、次いで、室温で、4 時間にわたり攪拌にかけた。溶媒を、減圧下において除去し、結果として得られる残留物を、塩化アンモニウム溶液 (5 m L) によりクエンチングした。オフホワイトの固体がもたらされ、これを、超音波処理し、減圧下において濾過し、水により洗浄し、次いで、4 0 において、一晩にわたり、真空オーブンに入れた。原料を、(1 % アンモニア - メタノール) / DCM で溶出するクロマトグラフィーにより精製して、3 - メトキシメチル - 1 - [4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ピリジン - 2 - イルメチル) - アミドを、白色の固体として得た (6 7 m g、 6 4 % の収率)。

[M H] ⁺ = 4 9 2

NMR (d⁶-DMSO) : 3.25 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.46-4.57 (4H, m), 5.0

10

20

30

40

50

7 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, $J = 1.4, 6.7\text{Hz}$), 6.39 (1H, ddd, $J = 0.7, 1.4, 9.2\text{Hz}$), 7.17-7.28 (5H, m), 7.41 (1H, ddd, $J = 2.1, 6.6, 8.9\text{Hz}$), 7.75 (1H, ddd, $J = 0.7, 2.1, 6.8\text{Hz}$), 8.21-8.29 (2H, m), 8.42 (1H, t, $J = 5.4\text{Hz}$)

【0156】

[参考実施例 E]

6 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシ安息香酸

2 - フルオロ - 3 - メトキシ安息香酸 (10 g、58.8ミリモル) の、室温における酢酸 (50 mL) 及び水 (50 mL) 中懸濁液に、臭素 (6.06 mL、118ミリモル) を、滴下により添加した。次いで、反応物を、1時間にわたり、60 に加熱した。反応物を、室温に冷却し、白色の沈殿物を濾過した。固体を、水 (200 mL) 及びイソヘキサン (50 mL) により洗浄して、6 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシ安息香酸を、82%の収率による、12.098 mg の白色の固体として得た。

[MH]⁺ = 249 / 251

【0157】

(6 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル) - メタノール

6 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシ安息香酸 (4.13 g、16.58ミリモル) の、THF (20 mL) 中攪拌溶液に、4 - メチルモルホリン (1.914 mL、17.41ミリモル) を添加し、次いで、イソブチルクロロギ酸エステル (2.15 mL、16.58ミリモル) を添加した。1時間後、反応混合物を濾過して、生成した任意の塩を除去し、固体を、さらなる THF (10 mL) により洗浄した。濾液及び洗浄液を合わせ、氷冷浴中、0 に冷却し、次いで、冷水 (10 mL) 中の NaBH_4 (0.659 g、17.41ミリモル) を、一部分添加し (ガスが発生した。)、次いで、室温に温め、2時間にわたり攪拌した。酸性の pH が得られるまで、1 M の HCl (30 mL) を、注意深く添加することにより、反応混合物をクエンチングした。生成物を、ジエチルエーテル (150 mL) で抽出した。次いで、有機層を、2 M の NaOH (2 × 100 mL) により洗浄して、出発カルボン酸を除去し、次いで、1 M の HCl (100 mL) による洗浄により酸性化させるのに続き、ブライン (100 mL) により洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、真空中において、溶媒を除去した。粗生成物を、0 ~ 50% の EtOAc / イソヘキサンで溶出するクロマトグラフィーにより精製して、(6 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル) - メタノールを、50%の収率による、1.37 g の無色の油として得た。

[MH]⁺ = 217 / 219

【0158】

1 - ブロモ - 2 - クロロメチル - 3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ベンゼン

(6 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル) - メタノール (500 mg、2.127ミリモル) の、無水 DCM (4 mL) 中溶液を、トリエチルアミン (415 μL 、2.98ミリモル) に続き、メタンスルホニルクロリド (214 μL 、2.77ミリモル) により処理した。混合物を、周囲温度において、一晩にわたり攪拌した。反応混合物を、DCM (50 mL) と NH_4Cl 飽和水溶液 (40 mL) との間で分配した。有機層を回収し、水性層を、さらなる DCM (40 mL) により抽出した。合わせた有機物を、水 (40 mL)、ブライン (40 mL) により洗浄し、脱水し (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。原料を、0 ~ 30% の EtOAc / イソヘキサンの勾配で溶出するクロマトグラフィーにより精製して、1 - ブロモ - 2 - クロロメチル - 3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ベンゼンを、白色の固体として得た (468 mg、86%の収率)。

【0159】

2 - (6 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンジル) - イソインドール - 1,3 - ジオン

1 - ブロモ - 2 - クロロメチル - 3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ベンゼン (460 mg、1.815ミリモル) の、無水 DMF (5 mL) 中溶液に、フタルイミドカリウム (4

10

20

30

40

50

0.3 mg、2.178ミリモル)を添加し、次いで、混合物を90 において、一晚にわたり加熱した。混合物を、EtOAc (75 mL)により希釈し、水(3×35 mL)、ブライン(35 mL)により洗浄し、脱水し(Na_2SO_4)、濾過し、黄色の固体に濃縮した。原料を、0～50%のEtOAc/イソヘキサンの勾配で溶出する、フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物である、2-(6-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシ-ベンジル)-イソインドール-1,3-ジオンを、56%の収率による、372 mgの、白色の針状結晶として単離した。

$[\text{MH}]^+ = 364.0 / 366.0$

【0160】

6-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシ-ベンジルアミン

10

2-(6-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシ-ベンジル)-イソインドール-1,3-ジオン(0.368 g、1.011ミリモル)の、メタノール(7.5 mL)中懸濁液を、ヒドラジン水和物(0.064 mL、1.314ミリモル)により処理し、反応混合物を、還流において、5時間にわたり加熱した。粗混合物を、SCXカラム(8 g)に、直接ロードし、MeOHにより洗浄し、1%の NH_3 /MeOHにより溶出させて、6-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシ-ベンジルアミンを、黄色の油として得た(204 mg、85%の収率)。

$[\text{MH}]^+ = 233.9 / 235.9$

【0161】

3-メトキシメチル-1-[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 6-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシ-ベンジルアミド

20

25 mLのフラスコを、3-(メトキシメチル)-1-(4-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル)ベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(130 mg、0.368ミリモル)、(6-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシ-ベンジルアミン(86 mg、0.368ミリモル)、HATU(154 mg、0.405ミリモル)、無水DCM(3 mL)及び無水DMF(0.5 mL)により満たした。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(160 μL 、0.920ミリモル)を添加し、混合物を、周囲温度において、一晚にわたり攪拌した。反応物を、真空下において濃縮し、MeOH(4 mL)中において再溶解させ、次いで、SCXにより精製し、MeOHにより洗浄し、1%の NH_3 /MeOHにより溶出させた。残留物を、0～10%のMeOH(0.3%の NH_3 を含有する)/DCMの勾配で溶出するクロマトグラフィーによりさらに精製して、3-メトキシメチル-1-[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 6-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシ-ベンジルアミドを、白色の発泡体として得た(191 mg、89%の収率)。

$[\text{MH}]^+ = 569.2 / 571.2$

【0162】

3-メトキシメチル-1-[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 6-シアノ-2-フルオロ-3-メトキシ-ベンジルアミド

40

ジシアノ亜鉛(24.13 mg、0.205ミリモル)及び3-メトキシメチル-1-[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 6-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシ-ベンジルアミド(90 mg、0.158ミリモル)の、ジメチルアセトアミド(1.2 mL)中脱気溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(18.26 mg、0.016ミリモル)を添加し、混合物を、110 において、一晚にわたり加熱した。混合物を、0～10%の(0.3%の NH_3 /MeOH)/DCMの勾配で溶出するクロマトグラフィーにより精製して、3-メトキシメチル-1-[4-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イルメチル)-ベンジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 6-シアノ-2-フルオロ-3-メトキシベンジルアミドを、25%の収率による、21 mgの、淡黄色の発泡体として

50

もたらし得た。

[M H] ⁺ = 5 1 6 . 3

¹H NMR (d⁶-DMSO) : 3.21 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.47-4.55 (4H, m), 5.06 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.21 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.17-7.31 (5H, m), 7.40 (1H, ddd, J = 8.9, 6.6, 2.1Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.6, 1.5Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 8.20 (1H, s), 8.40 (1H, t, J = 5.2Hz)

【 0 1 6 3 】

[参考実施例 F]

2 - クロロ - 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - ベンズアルデヒド

10

メタノール (8 m L、1 9 8 ミリモル) を含有する氷塩冷却フラスコに、水素化ナトリウム (1 . 3 1 8 g、3 3 . 0 ミリモル) をゆっくりと添加した。添加が完了したら、冷却浴を除去し、次いで、室温に温めた。第 2 の容器 (2 5 0 m L フラスコ) において、2 - クロロ - 3 , 6 - ジフルオロベンズアルデヒド (5 g、2 7 . 5 ミリモル) を、無水メタノール (6 0 m L、1 4 8 3 ミリモル) 及び T H F (2 5 m L、3 0 5 ミリモル) の混合物中に溶解させ、6 0 に温めた。一方、6 0 において、ナトリウムメトキシド溶液を、反応混合物にゆっくりと添加した。添加が完了したら、反応混合物を、6 0 において、一晩にわたり加熱にかけた。溶媒を、減圧下において除去して、明黄色の固体をもたらし、これを、水 (1 0 0 m L) によりクエンチングし、超音波処理し、次いで、3 0 分間にわたり攪拌にかけた。結果として得られる黄色の固体を、濾過し、水により洗浄し、次いで、減圧下における乾燥にかけてから、4 0 において、一晩にわたり、真空オーブンに移した。原料を、E t O A c / イソヘキサンで溶出するクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物である、2 - クロロ - 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - ベンズアルデヒドを、6 1 % の収率による、3 . 1 9 g の、オフホワイトの固体として得た。

20

[M H] ⁺ = 1 8 9 / 1 9 1

【 0 1 6 4 】

2 - クロロ - 3 - ジフルオロメチル - 1 - フルオロ - 4 - メトキシ - ベンゼン

2 - クロロ - 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - ベンズアルデヒド (2 g、1 0 . 6 1 ミリモル) を、窒素で満たしたバルーン下、無水 D C M (3 0 m L、4 6 6 ミリモル) 中に溶解させ、塩氷浴中において冷却した。溶液に、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (4 . 2 0 m L、3 1 . 8 ミリモル) を、滴下により添加して、黄色の溶液を形成した。反応物を、0 において、5 分間にわたり攪拌し、次いで、冷却浴を除去し、反応物を、一晩にわたり、室温に温めた。反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム (1 0 0 m L) に、ゆっくりとクエンチングし、有機層を、分離し、ブライン (1 0 0 m L) により洗浄し、相分離カートリッジを使用して乾燥させた。溶媒を、減圧下において除去して、オレンジ色の油を得、これを、E t O A c / イソヘキサンで溶出するクロマトグラフィーにより精製した。2 - クロロ - 3 - ジフルオロメチル - 1 - フルオロ - 4 - メトキシベンゼン (1 . 0 g、4 3 % の収率) を、淡黄色の油として単離したが、これは、時間経過により凝固した。

30

【 0 1 6 5 】

2 - ジフルオロメチル - 6 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンゾニトリル

40

2 - クロロ - 3 - ジフルオロメチル - 1 - フルオロ - 4 - メトキシ - ベンゼン (1 g、4 . 7 5 ミリモル) を、無水ジメチルアセトアミド (7 m L、7 4 . 7 ミリモル) 中に溶解させ、これに、ジシアノ亜鉛 (0 . 5 5 8 g、4 . 7 5 ミリモル) を添加した。窒素を、反応混合物に、2 0 分間にわたり泡立て、次いで、ジクロロメタン (0 . 1 3 9 g、0 . 1 9 0 ミリモル) と共に、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0 . 0 8 7 g、0 . 0 9 5 ミリモル) 及び [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 (I I) 錯体を添加した。反応混合物を、窒素雰囲気下、1 5 0 において、一晩にわたり加熱した。反応混合物を、水 (1 0 0 m L) でクエンチングし、次いで、E t O A c (3 × 2 0 0 m L) により抽出した。合わせた有機物を、ブライ

50

ン (3 × 2 0 0 m L) により洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下において蒸発させて、暗褐色の油を得た。粗生成物を、E t O A c / イソヘキサンで溶出するクロマトグラフィーにより精製して、2 - ジフルオロメチル - 6 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンゾニトリルを、褐色固体として得た (1 8 2 m g 、 1 7 % の収率) 。

[M H] ⁺ = 2 0 2 . 1

【 0 1 6 6 】

(2 - ジフルオロメチル - 6 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンジル) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

2 - (ジフルオロメチル) - 6 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンゾニトリル (1 8 2 m g 、 0 . 7 7 8 ミリモル) を、無水メタノール (5 m L 、 1 2 4 ミリモル) 中に溶解させ、これに、塩化ニッケル六水和物 (1 9 m g 、 0 . 0 7 8 ミリモル) に続き、ジ - t e r t - ブチルジカーボネート (3 4 3 m g 、 1 . 5 5 6 ミリモル) を添加した。結果として得られる淡緑色の溶液を、氷塩浴中において、- 5 に冷却し、次いで、水素化ホウ素ナトリウム (2 0 6 m g 、 5 . 4 5 ミリモル) を、少量ずつ添加し、約 0 の反応温度を維持した。濃褐色の溶液を、0 における攪拌にかけ、一晩にわたり、室温に、ゆっくり温めた。溶媒を、減圧下において除去し、次いで、D C M (1 0 m L) と水 (1 0 m L) との間で分配した。水溶液を、D C M (2 × 1 0 m L) により、再抽出した。合わせた有機物を、ブライン (1 0 m L) により洗浄し、相分離カートリッジを使用して乾燥させ、真空中において濃縮した。粗生成物を、E t O A c / イソヘキサンで溶出するクロマトグラフィーにより精製して、(2 - ジフルオロメチル - 6 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンジル) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルを、白色のろう様固体として得た (1 5 8 m g 、 6 3 % の収率) 。

[M N a] ⁺ = 3 2 8

【 0 1 6 7 】

2 - ジフルオロメチル - 6 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンジルアミン塩酸塩

(2 - ジフルオロメチル - 6 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンジル) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (1 5 8 m g 、 0 . 4 9 2 ミリモル) を、イソプロピルアルコール (1 m L) 中に採取し、次いで、H C l (イソプロピルアルコール中に 6 N) (1 m L 、 0 . 7 7 8 ミリモル) を添加し、4 0 において、1 時間にわたり攪拌した。オフホワイトの沈殿物が形成され、これを、真空濾過を介して回収し、イソプロピルアルコール (1 m L) により洗浄して、所望の生成物である、2 - ジフルオロメチル - 6 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンジルアミン塩酸塩を、オフホワイトの固体として得た (4 3 m g 、 2 2 % の収率) 。

[M H] ⁺ = 2 0 6

【 0 1 6 8 】

3 - メトキシメチル - 1 - [4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 2 - ジフルオロメチル - 6 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンジルアミド

3 - (メトキシメチル) - 1 - (4 - ((2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) メチル) ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (5 8 m g 、 0 . 1 6 2 ミリモル) 、 2 - ジフルオロメチル - 6 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンジルアミン塩酸塩 (4 0 . 2 m g 、 0 . 1 6 3 ミリモル) 及び H A T U (6 8 . 3 m g 、 0 . 1 8 0 ミリモル) を、無水 D C M (3 m L) 中に懸濁させ、これに、トリエチルアミン (9 1 μ L 、 0 . 6 5 3 ミリモル) を添加し、超音波処理し、次いで、室温において、3 時間にわたり攪拌にかけた。溶媒を、減圧下において除去し、残留物を、塩化アンモニウム溶液 (5 m L) によりクエンチングする結果として、淡褐色の固体を得、これを、室温において、週末にわたり攪拌にかけた。固体を、減圧下において濾過し、水により洗浄し、減圧下において乾燥させ、次いで、5 0 において、3 時間にわたり、乾燥機に入れた。所望の生成物である、3 - メトキシメチル - 1 - [4 - (2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 2 - ジフルオロメチル - 6 - フルオロ -

10

20

30

40

50

3 - メトキシ - ベンジルアミドを、高流動性のクリーム様固体として単離した (74 mg、83% の収率)。

[M H] ⁺ = 541.2

NMR (d⁶-DMSO) 3.12 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.43 (2H, s), 4.52-4.59 (2H, m), 5.05 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.21 (1H, td, J = 1.4, 6.7 Hz), 6.39 (1H, dt, J = 1.0, 9.2 Hz), 7.15-7.44 (8H, m), 7.75 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8 Hz), 8.08 (1H, t, J = 4.9 Hz), 8.22 (1H, s)

【 0169 】

[参考実施例 G]

5 - ブロモメチル - 2 - フルオロ - ピリジン

10

2 - フルオロ - 5 - メチルピリジン (5.0 g、45 ミリモル) を、1, 2 - ジクロロエタン (120 mL) 中に溶解させた。この溶液に、N - ブロモスクシンイミド (9.61 g、54 ミリモル) 及びアゾビスイソブチロニトリル (739 mg、4.5 ミリモル) を添加した。反応物を、還流 (95) において、5 時間にわたり攪拌し、次いで、反応物を、室温に冷却した。反応混合物を、CHCl₃ (50 mL) により希釈し、飽和 NaHCO₃ (1 × 20 mL)、水 (1 × 20 mL) に続くブライン (1 × 20 mL) により洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、PS 紙を通して濾過し、真空中において蒸発させた。残留物を、10% EtOAc、90% 石油エーテルで溶出する、クロマトグラフィー (シリカ) により精製して、69% の収率による、5.9 mg の、5 - ブロモメチル - 2 - フルオロ - ピリジンとして同定された、無色の油を得た。

20

[M H] ⁺ = 191.876

NMR (CDCl₃): 4.46 (2H, s), 6.93 (1H, dd, J = 8.4, 3.0 Hz), 7.84 (1H, td, J = 7.8, 2.6 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.2 Hz)

【 0170 】

1 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル

エチル 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (1.57 g、7.53 ミリモル) を、DMF (20 mL) 中に溶解させ、5 - ブロモメチル - 2 - フルオロ - ピリジン (1.3 g、6.84 ミリモル) 及び炭酸セシウム (6.69 g、20.53 ミリモル) を添加した。反応混合物を、50 において、18 時間にわたり攪拌し、この時間の後、反応混合物を、EtOAc (100 mL) により希釈し、この溶液を、水 (1 × 30 mL)、ブライン (1 × 30 mL) により洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、PS 紙を通して濾過し、真空中において蒸発させた。残留物を、85% 石油エーテル、15% EtOAc で溶出する、クロマトグラフィー (シリカ) により精製して、1 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステルとして同定された、白色発泡体様固体を得た (1.26 g、58% の収率)。

30

[M M e C N] ⁺ = 358.75

【 0171 】

1 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

40

1 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル (1.26 g、3.97 ミリモル) を、THF (50 mL) 及び水 (5 mL) 中に溶解させ、次いで、水酸化リチウム (476 mg、19.86 ミリモル) を添加した。反応混合物を、50 において、18 時間にわたり攪拌し、この時間の後、溶媒を、真空中において濃縮し、残留物を、EtOAc (50 mL) 中に採取した。水性層を、抽出し、1 M の HCl により、pH 2 に酸性化させ、CHCl₃ (3 × 50 mL) により抽出した。合わせた抽出物を、水 (1 × 30 mL) に続き、ブライン (1 × 30 mL) により洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、PS 紙を通して濾過し、真空中において蒸発させた。残留物を、3% MeOH、97% CHCl₃ で溶出する

50

、クロマトグラフィー（シリカ）により精製して、82%の収率による、946mgの、
1 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸として同定された、無色の油を得た。

[MH]⁺ = 289.82

【0172】

1 - (6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

1 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (300mg、1.04ミリモル) を、ジオキサン (25mL) 及びピロリジン (2mL) 中に溶解させ、反応混合物を、80℃において、18時間
10
にわたり攪拌した。完了したら、反応混合物を、EtOAc (100mL) により希釈し、この溶液を、水 (1×30mL)、ブライン (1×30mL) により洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、PS紙を通して濾過し、真空中において蒸発させた。残留物を、1% AcOH、9% MeOH、90% CHCl₃ で溶出するクロマトグラフィーにより精製して、1 - (6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸として同定された、白色の発泡体様固体を得た (267mg、76%の収率)。

[MH]⁺ = 340.72

【0173】

1 - (6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 2 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンジルアミド

2 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンジルアミン塩酸塩 (56mg、0.294ミリモル) 及び 1 - (6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (100mg、0.294ミリモル) を合わせ、0.5mLのDCM (10mL) 中に採取した。溶液に、HOBt (48mg、0.353ミリモル)、トリエチルアミン (205μL、1.469ミリモル) 及び水溶性カルボジイミド (79mg、0.411ミリモル) を添加した。反応物を、室温に温め、3日間にわたり攪拌した。反応物を、CHCl₃ (50mL) により希釈し、NaHCO₃ 飽和水溶液 (20mL) を添加した。有機層を、分離し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗生成物を、MeOH / DCMで溶出するクロマトグラフィーにより精製して、
30
所望の生成物である、1 - (6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 2 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンジルアミドを、68%の収率による、95mgの、白色の固体として得た。

[MH]⁺ = 478.0

¹H NMR (DMSO) : 1.90-1.94 (4H, m), 3.31-3.37 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.39 (2H, d, J = 5.6Hz), 5.26 (2H, s), 6.44 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.85-6.90 (1H, m), 7.03-7.10 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.4Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.3Hz), 8.36 (1H, d, J = 0.6Hz), 8.74 (1H, t, J = 5.8Hz)

【0174】

[参考実施例H]

N - { [2 - フルオロ - 6 - (1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキソピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド

【0175】

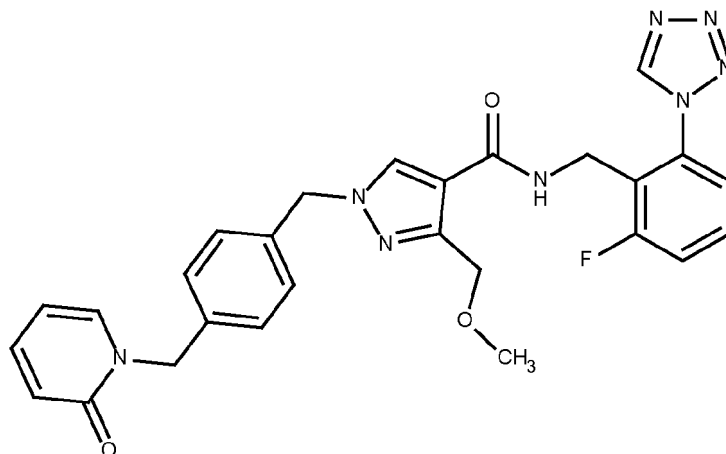
10

20

30

40

【化10】



10

[M + H]⁺ = 529.3

¹H NMR: (d6-DMSO) 3.18 (3H, s), 4.26 (2H, d, J = 5.0Hz), 4.42 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.19-6.23 (1H, m), 6.38 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.38-7.45 (2H, m), 7.56-7.65 (2H, m), 7.74 (1H, dd, J = 6.8, 1.8Hz), 8.11 (1H, s), 8.18 (1H, t, J = 5.2Hz), 9.84 (1H, s)

20

IC50 (ヒトPKα1) = 1.1 nM

IC50 (ヒトK_LK1) = > 40,000 nM

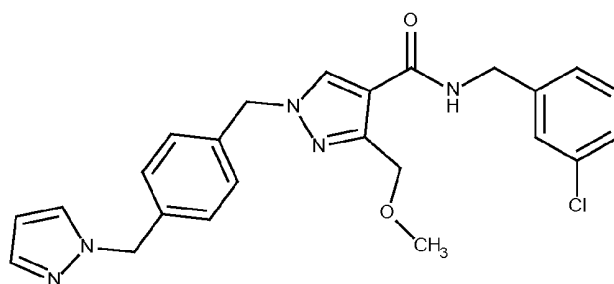
【0176】

[参考実施例I]

WO2013/111108による、実施例7の類似例

【0177】

【化11】



30

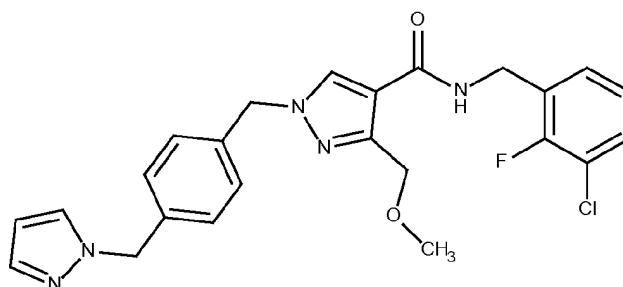
【0178】

[参考実施例J]

WO2013/111108による、実施例27の類似例

【0179】

【化12】



40

【0180】

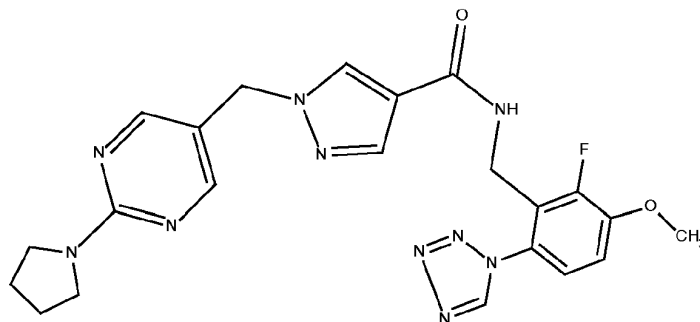
50

[参考実施例 K]

本出願の、実施例 79 の類似例

【 0 1 8 1 】

【 化 1 3 】



10

【 0 1 8 2 】

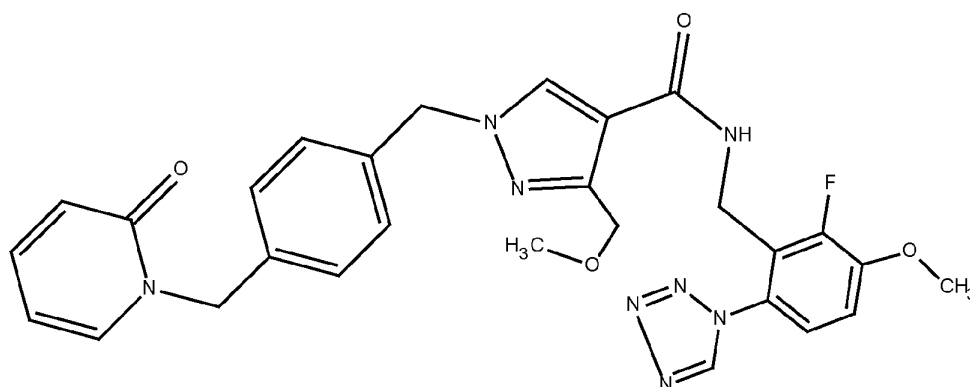
本発明の実施例

[実施例 39]

N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキサピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド

【 0 1 8 3 】

【 化 1 4 】



30

【 0 1 8 4 】

A . 6 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシ安息香酸メチルエステル

メチル 6 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシベンゾエート (2 . 0 g 、 7 . 6 ミリモル) を、ジオキサン (5 0 m L) 中に溶解させた。tert - ブチルカルバメート (9 8 0 m g 、 8 . 4 ミリモル) 、 4 , 5 - (ビス (ジフェニルホスフェノ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテン (4 4 0 m g 、 0 . 7 6 ミリモル) 、パラジウム (II) 酢酸 (1 7 1 m g 、 0 . 7 6 ミリモル) 及び炭酸セシウム (4 . 9 5 g 、 1 5 . 2 ミリモル) を添加し、反応混合物を、窒素雰囲気下、100 °C において、18 時間にわたり攪拌し、この時間の後、反応混合物を、EtOAc (1 0 0 m L) により希釈し、セライトを通して濾過し、残留物を、EtOAc (5 0 m L) により洗浄した。合わせた濾液を、真空中において蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ) 、溶離液である 1 0 % EtOAc 、 9 0 % 石油エーテルにより精製して、放置することにより凝固し、6 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシ安息香酸メチルエステルとして同定された、黄色の油を得た (2 . 0 9 g 、 6 . 9 7 ミリモル、92 %) 。

40

【 0 1 8 5 】

B . (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシメチル - 4 - メトキシ - フェニル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

50

6 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシ安息香酸メチルエステル (4 8 0 m g 、 1 . 6 ミリモル) を、 T H F (5 0 m L) 中に溶解させ、室温下において、 0 に冷却した。水素化ホウ素リチウムの、 T H F (1 . 6 m L 、 3 . 2 1 ミリモル) 中 2 M の溶液を、滴下により添加した。室温において、 1 8 時間後、塩化アンモニウムの飽和水溶液を、ゆっくりと添加し、反応混合物を、 E t O A c (3 × 5 0 m L) により抽出した。合わせた有機抽出物を、水 (1 × 3 0 m L) 、ブライン (1 × 3 0 m L) により洗浄し、脱水し (N a ₂ S O ₄) 、真空中において蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ) 、溶離液である 6 0 % E t O A c 、 4 0 % 石油エーテルにより精製して、 (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシメチル - 4 - メトキシ - フェニル) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルとして同定された、白色の固体を得た (4 2 6 m g 、 1 . 5 7 ミリモル、 9 8 %) 。

10

[M H] ⁺ = 2 7 7 . 7

【 0 1 8 6 】

C . (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル) - メタノール

(3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシメチル - 4 - メトキシ - フェニル) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (4 2 6 m g 、 1 . 5 7 ミリモル) を、ジオキサン (5 0 m L) 中 4 M の H C l 中に溶解させた。室温において、 1 時間後、溶媒を、真空中において除去して、 (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル) - メタノールとして同定された、白色の固体を得た (3 2 0 m g 、 1 . 5 4 モル、 9 8 %) 。

【 0 1 8 7 】

20

D . (2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - テトラゾール - 1 - イルフェニル) - メタノール

(6 - アミノ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル) - メタノール (3 2 0 m g 、 1 . 5 4 ミリモル) を、酢酸 (2 0 m L) 中に溶解させた。オルトギ酸トリメチル (4 9 1 m g 、 4 . 6 2 ミリモル) 及びアジドナトリウム (3 0 1 m g 、 4 . 6 2 ミリモル) を添加した。反応混合物を、室温において、 1 8 時間にわたり攪拌し、この時間の後、反応混合物を、水 (5 0 m L) 中に注ぎ、 E t O A c (2 × 1 0 0 m L) により抽出した。この溶液を、水 (1 × 3 0 m L) 、ブライン (1 × 3 0 m L) により洗浄し、脱水し (N a ₂ S O ₄) 、真空中において蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ) 、溶離液である 6 0 % E t O A c 、 4 0 % 石油エーテルにより精製して、 (2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - テトラゾール - 1 - イル - フェニル) - メタノールとして同定された、黄色の油を得た (1 6 0 m g 、 0 . 7 1 ミリモル、 4 6 %) 。

30

[M + H] ⁺ = 2 2 5 . 2

【 0 1 8 8 】

E . 1 - (2 - プロモメチル - 3 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 1 H - テトラゾール

(2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - テトラゾール - 1 - イル - フェニル) - メタノール (1 6 0 m g 、 0 . 7 1 ミリモル) を、ジクロロメタン (5 0 m L) 中に溶解させた。この溶液に、三臭化リン (3 8 6 m g 、 1 . 4 3 ミリモル) を添加した。反応混合物を、室温において、 1 8 時間にわたり攪拌し、 C H C l ₃ (1 0 0 m L) により希釈し、飽和 N a H C O ₃ (1 × 3 0 m L) 、水 (1 × 3 0 m L) 、ブライン (1 × 3 0 m L) により洗浄し、脱水し (N a ₂ S O ₄) 、真空中において蒸発させて、さらなる精製を伴わずに使用される、 1 - (2 - プロモメチル - 3 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 1 H - テトラゾールとして同定された、白色の固体を得た (2 0 4 m g 、 7 1 ミリモル、 1 0 0 %) 。

40

[M + H + M e C N] ⁺ = 3 3 0 . 1

【 0 1 8 9 】

F . 1 - (2 - アジドメチル - 3 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 1 H - テトラゾール

1 - (2 - プロモメチル - 3 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 1 H - テトラゾ

50

ール (205 mg、0.71ミリモル) を、DMF (20 mL) 中に溶解させた。アジドナトリウム (93 mg、1.43ミリモル) を添加した。反応混合物を、室温において、18時間にわたり攪拌し、この時間の後、反応混合物を、EtOAc (100 mL) により希釈した。この溶液を、水 (1 x 30 mL)、ブライン (1 x 30 mL) により洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、真空中において蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ)、溶離液である60%石油エーテル、40% EtOAc により精製して、1 - (2 - アジドメチル - 3 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 1H - テトラゾールとして同定された、白色の固体を得た (128 mg、0.51ミリモル、72%)。

[M + H + MeCN]⁺ = 291.2

10

【0190】

G. 2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - テトラゾール - 1 - イル - ベンジルアミン

1 - (2 - アジドメチル - 3 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 1H - テトラゾール (128 mg、0.51ミリモル) を、MeOH (40 mL) 中に溶解させた。この溶液を、大気圧下、10% Pd/C (50 mg) により、2時間にわたり水素化し、この時間の後、触媒を、セライトを通して濾過し、残留物を、MeOH (100 mL) により洗浄した。合わせた濾液を、真空中において蒸発させて、2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - テトラゾール - 1 - イル - ベンジルアミンとして同定された、黄色の油を得た (100 mg、0.45ミリモル、87%)。

【0191】

20

H. N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - ({ 4 - [(2 - オキシピリジン - 1 - イル) メチル] フェニル } メチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド

3 - メトキシメチル - 1 - [4 - (2 - オキシ - 2H - ピリジン - 1 - イルメチル) - ベンジル] - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (65 mg、0.18ミリモル) を、DCM (30 mL) 中に溶解させた。(2 - (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート) (84 mg、0.22ミリモル) 及びN, N - ジイソプロピルエチルアミン (48 mg、0.37ミリモル) を、室温において添加した。20分後、2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - テトラゾール - 1 - イル - ベンジルアミン (43 mg、0.19ミリモル) を添加し、反応混合物を、室温において、18時間にわたり攪拌した。反応混合物を、CHCl₃ (50 mL) により希釈し、飽和NaHCO₃ (水溶液) (1 x 30 mL)、水 (1 x 30 mL)、ブライン (1 x 30 mL) により洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、真空中において蒸発させて、黄色の油を得た。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ)、溶離液である5% MeOH、95% CHCl₃ により精製して、表題化合物として同定された、白色の固体を得た (111 mg、0.2ミリモル、47%)。

30

[MH]⁺ = 559.4

¹H NMR: (d6-DMSO) : 3.18 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.22 (2H, d, J = 4.8Hz), 4.41 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.20-6.23 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.33-7.43 (3H, m), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 1.9Hz), 8.11 (1H, s), 8.15 (1H, t, J = 5.2Hz), 9.73 (1H, s)

40

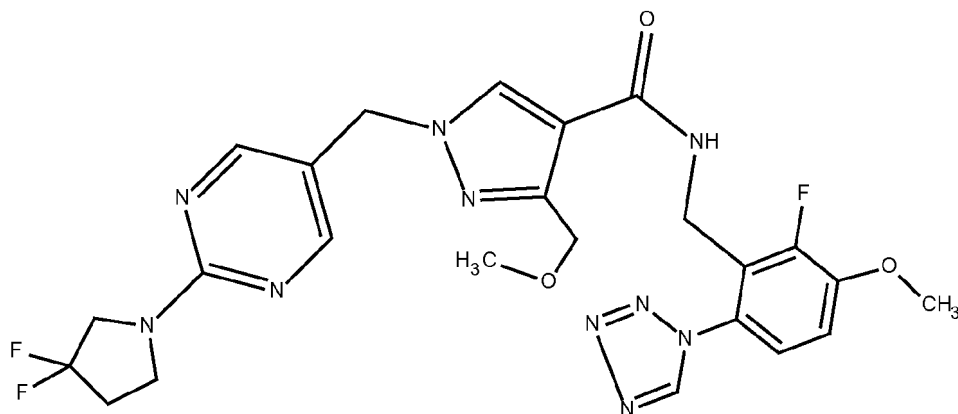
【0192】

[実施例86]

1 - { [2 - (3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } - N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド

【0193】

【化 15】



10

【0194】

A. 2 - (3, 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステル

エチル - 2 - クロロピリミジン - 5 - カルボキシレート (1.5 g、8.04 ミリモル) を、ジオキサン (50 mL) 中に溶解させた。3, 3 - ジフルオロピロリジン塩酸塩 (1.73 g、12.06 ミリモル) 及びトリエチルアミン (2.44 g、24.1 ミリモル) を添加し、反応混合物を、80 °C において、18 時間にわたり攪拌し、この時間の後、反応混合物を、EtOAc (100 mL) により希釈した。この溶液を、水 (1 × 30 mL)、ブライン (1 × 30 mL) により洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、真空中において蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ)、溶離液である 1 % MeOH、99 % CHCl₃ により精製して、2 - (3, 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステルとして同定された、淡黄色の固体をもたらした (1.4 g、5.44 ミリモル、68 % の収率)。

20

[MH]⁺ = 258.2

【0195】

B. [2 - (3, 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - イル] - メタノール

30

2 - (3, 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステル (1.4 g、5.44 ミリモル) を、トルエン (50 mL) 中に溶解させた。この溶液を、窒素下において、-78 °C に冷却し、DIBAL (トルエン中 1 M の溶液) (16.33 mL、16.33 ミリモル) を、滴下により添加した。この温度において、90 分後に、反応物を、室温に温め、2 時間にわたり攪拌した。反応混合物を、0 °C に冷却し、2 M の HCl を、滴下により添加するのにつき、氷冷水 (50 mL) を添加した。沈殿物を、セライトを通して濾過し、濾液を、炭酸ナトリウムにより、pH 9 に塩基化させた。有機層を、分離し、水性層を、EtOAc (3 × 100 mL) により抽出した。合わせた有機抽出物を、水 (1 × 30 mL)、ブライン (1 × 30 mL) により洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、真空中において蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ)、溶離液である 4 % MeOH、96 % CHCl₃ により精製して、[2 - (3, 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - イル] - メタノールとして同定された、白色の固体を得た (650 mg、3.02 ミリモル、55 % の収率)。

40

[MH]⁺ = 216.3

【0196】

C. 酢酸 2 - (3, 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - イル - メチルエステル

[2 - (3, 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - イル] - メタノール (650 mg、3.02 ミリモル) を、DCM (50 mL) 中に溶解させた。こ

50

の溶液を、0 に冷却し、無水酢酸 (463 mg、4.53 ミリモル)、4 - (ジメチルアミノ)ピリジン (185 mg、1.51 ミリモル) 及びピリジン (1.2 g、15.1 ミリモル) を添加した。反応混合物を、室温に到達させ、室温において、2 時間にわたり攪拌し、この時間の後、反応混合物を、 CHCl_3 (50 mL) により希釈し、水 (1 × 30 mL)、ブライン (1 × 30 mL) により洗浄し、脱水し (Na_2SO_4)、真空中において蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ)、溶離液である 80 % 石油エーテル、20 % EtOAc により精製して、酢酸 2 - (3, 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - イルメチルエステルとして同定された、白色の固体を得た (737 mg、2.87 ミリモル、95 % の収率)。

[MH]⁺ = 258.2

【0197】

D. 2 - [2 - (3, 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - イルメチル] - 5 - メトキシメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル

酢酸 2 - (3, 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - イルメチルエステル (695 mg、2.7 ミリモル) を、乾燥アセトニトリル (50 mL) 中に溶解させた。この溶液に、メチル 3 - (メトキシメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (CAS 番号: 318496-66-1 (WO2012/009009 において記載された方法に従い合成された。)) (460 mg、2.7 ミリモル) 及びトリメチルシリルトリフレート (1.076 mL、5.95 ミリモル) を添加した。反応混合物を、80 において、18 時間にわたり攪拌し、この時間の後、溶媒を、真空中において除去し、残留物を、EtOAc (50 mL) 中に採取し、水 (1 × 30 mL)、ブライン (1 × 30 mL) により洗浄し、脱水し (Na_2SO_4)、真空中において蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ)、30 % 石油エーテル、70 % EtOAc ~ 100 % EtOAc の溶離液勾配により精製して、2 つの異性体性生成物を得た。速く流過する生成物を、所望されない位置異性体として同定した。遅く流過する生成物は、黄色の油をもたらし、2 - [2 - (3, 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - イルメチル] - 5 - メトキシメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルとして同定された (210 mg、0.57 ミリモル、21 % の収率)。

[MH]⁺ = 368.3

【0198】

E. 1 - [2 - (3, 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - イルメチル] - 3 - メトキシメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

2 - [2 - (3, 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - イルメチル] - 5 - メトキシメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル (210 mg、0.57 ミリモル) を、THF (50 mL) 及び水 (5 mL) 中に溶解させた。水酸化リチウム (68 mg、2.86 ミリモル) を添加した。反応混合物を、室温において、18 時間にわたり攪拌し、この時間の後、反応混合物を、真空中において濃縮し、残留物を、1 M の HCl により、pH 2 に酸性化させ、 CHCl_3 (3 × 50 mL) により抽出した。合わせた抽出物を、水 (1 × 30 mL)、ブライン (1 × 30 mL) により洗浄し、脱水し (Na_2SO_4)、真空中において蒸発させて、1 - [2 - (3, 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - イルメチル] - 3 - メトキシメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸として同定された、白色の固体を得た (130 mg、0.37 ミリモル、64 % の収率)。

[MH]⁺ = 354.2

【0199】

F. 1 - { [2 - (3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } - N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミド

1 - [2 - (3, 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - イルメ

10

20

30

40

50

チル] - 3 - メトキシメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (1 3 0 m g 、 0 . 3 7 ミリモル) を、 D C M (3 0 m L) 中に溶解させた。 (2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート) (1 6 7 m g 、 0 . 4 4 ミリモル) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 4 3 m g 、 1 . 1 ミリモル) を、室温において添加した。 2 0 分後、 2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - テトラゾール - 1 - イル - ベンジルアミン (9 0 m g 、 0 . 4 0 ミリモル) を添加し、反応混合物を、室温において、 1 8 時間にわたり攪拌した。反応混合物を、 C H C l ₃ (5 0 m L) により希釈し、飽和 N a H C O ₃ (水溶液) (1 × 3 0 m L) 、水 (1 × 3 0 m L) 、ブライン (1 × 3 0 m L) により洗浄し、脱水し (N a ₂ S O ₄) 、真空中において蒸発させて、黄色の油を得た。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ) 、溶離液である 4 % M e O H 、 9 6 % C H C l ₃ により精製して、 1 - { [2 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } - N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) ピラゾール - 4 - カルボキサミドとして同定された、白色の固体を得た (1 1 2 m g 、 0 . 2 ミリモル、 5 5 % の収率) 。

[M H] ⁺ = 5 5 9 . 3

¹H NMR (d₆-DMSO) : 2.50-2.57 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.69 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.87 (2H, t, J = 12.2Hz), 3.94 (3H, s), 4.22 (2H, d, J = 4.7Hz), 4.41 (2H, s), 5.15 (2H, s), 7.37-7.41 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.14 (1H, t, J = 5.2 Hz), 8.41 (2H, s), 9.73 (1H, s)

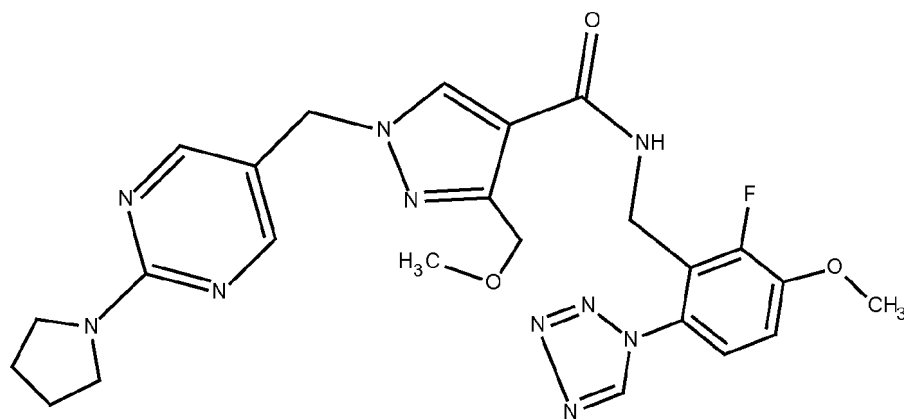
【 0 2 0 0 】

[実施例 7 9]

N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド

【 0 2 0 1 】

【 化 1 6 】



【 0 2 0 2 】

A . N - { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミド

3 - メトキシメチル - 1 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - ピリミジン - 5 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (C A S 番号 : 1 9 3 8 1 2 9 - 7 3 - 7 (W O 2 0 1 6 0 8 3 8 1 6 において記載された方法に従い合成された。)) (2 0 0 m g 、 0 . 6 3 ミリモル) を、 D C M (3 0 m L) 中に溶解させた。 (2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート) (2 8 7 m g 、 0 . 7 6 ミリモル) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (2 4 4 m g 、 1 . 8 9 ミリモル) を、室温において添加した。 2 0 分後、 2 - フルオロ - 3

- メトキシ - 6 - テトラゾール - 1 - イル - ベンジルアミン (1 4 3 m g 、 0 . 6 4 ミリ
 モル) を添加し、反応混合物を、室温において、1 8 時間にわたり攪拌した。反応混合物
 を、 CHCl_3 (5 0 m L) により希釈し、飽和 NaHCO_3 (水溶液) (1 × 3 0 m L
) 、水 (1 × 3 0 m L) 、ブライン (1 × 3 0 m L) により洗浄し、脱水し (Na_2SO_4) 、真空中において蒸発させて、黄色の油を得た。残留物を、フラッシュクロマトグラ
 フィー (シリカ) 、溶離液である 4 % MeOH 、9 6 % CHCl_3 により精製して、N -
 { [2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) フ
 ェニル] メチル } - 3 - (メトキシメチル) - 1 - { [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピ
 リミジン - 5 - イル] メチル } ピラゾール - 4 - カルボキサミドとして同定された、白色
 の固体を得た (2 3 0 m g 、 0 . 4 4 ミリモル、7 0 % の収率) 。

10

[M H] ⁺ = 5 2 3 . 4

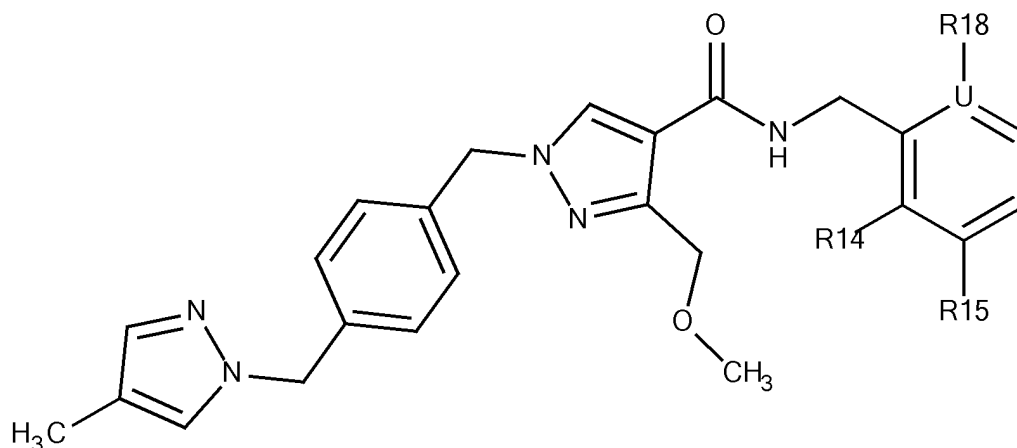
¹H NMR (d6-DMSO) : 1.89-1.92 (4H, m) , 3.18 (3H, s) , 3.45 (4H, t ,
 J = 6.7Hz) , 3.93 (3H, s) , 4.21 (2H, d , J = 4.6Hz) , 4.42 (2H, s) ,
 5.10 (2H, s) , 7.33-7.41 (2H, m) , 8.07 (1H, s) , 8.15 (1H, t , J = 4.
 9 Hz) , 8.33 (2H, s) , 9.73 (1H, s)

【 0 2 0 3 】

【 表 2 】

表1

20



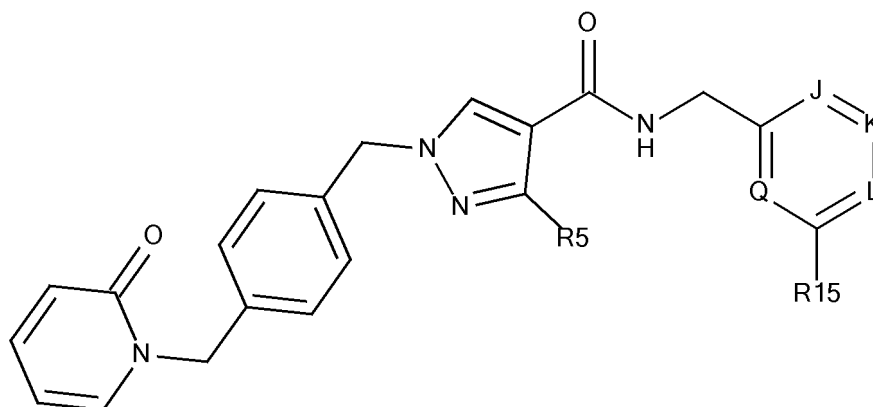
30

実施例番号	R14	R15	R18	U	遊離塩基の分子量	[M+H] ⁺
1	F	MeO	非存在	N	478.5	479.3

【 0 2 0 4 】

【表 3】

表2



10

20

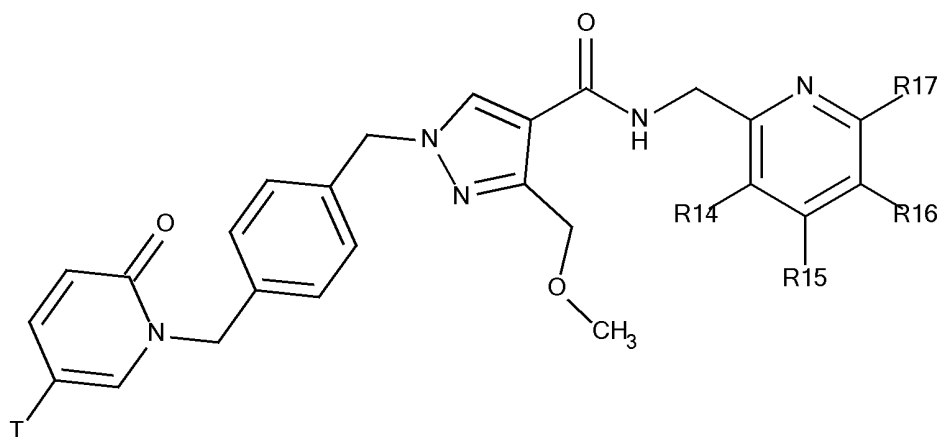
実施例 番号	R ₅	Q	R ₁₅	L	K	J	遊離塩基の 分子量	[M+H] ⁺
2	CH ₂ OMe	C-F	MeO	CH	N	N	492.5	
3	CH ₂ OMe	C-H	MeO	CH	N	N	474.5	
4	CH ₂ OMe	C-H	MeO	N	CH	N	474.5	475.3
5	NH ₂	C-F	MeO	CH	CH	N	462.5	463.3
6	CF ₃	C-F	MeO	CH	CH	N	515.5	516.3
7	NMe ₂	C-F	MeO	CH	CH	N	490.5	491.4
8	CH ₂ OMe	C-H	MeO	N	CH	C-CN	498.5	499.3
9	CH ₂ OMe	C-F	MeO	N	CH	C-CN	516.5	
10	CH ₂ OMe	N	MeO	CH	CH	N	474.5	475.3

30

【 0 2 0 5 】

【表 4】

表 3

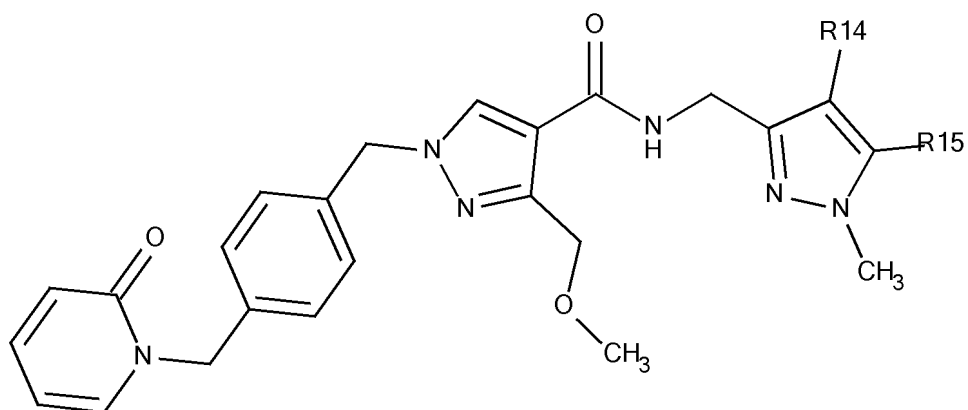


実施例 番号	T	R14	R15	R16	R17	遊離塩基の 分子量	[M+H] ⁺
11	H	Me	OMe	Me	H	501.6	502.4
12	H	CN	OMe	H	H	498.5	
13	H	CN	H	H	H	468.5	469.3
14	H	CHF ₂	OMe	H	H	523.5	
15	H	H	OMe	Cl	H	508.0	
16	H	CN	H	Cl	H	503.0	525.3 [M+Na] ⁺
17	H	F	H	Cl	H	495.9	496.3
18	H	F	Cl	H	H	495.9	
19	H	F	H	Me	H	475.5	
20	H	H	OMe	Me	H	487.6	488.3
21	H	CN	H	Me	H	482.5	
22	H	Me	OMe	H	H	487.6	488.3
23	H	CN	H	H	OMe	498.5	
24	H	F	OMe	H	CHF ₂	541.5	
25	H	F	OMe	CHF ₂	H	541.5	
26	H	F	H	F	H	479.5	480.3
27	H	F	H	H	Me	475.5	476.3
28	H	F	Me	H	H	475.5	476.3
29	H	Cl	Me	H	H	492.0	492.3
30	F	F	OMe	H	H	509.5	510.3

【 0 2 0 6 】

【表 5】

表 4



10

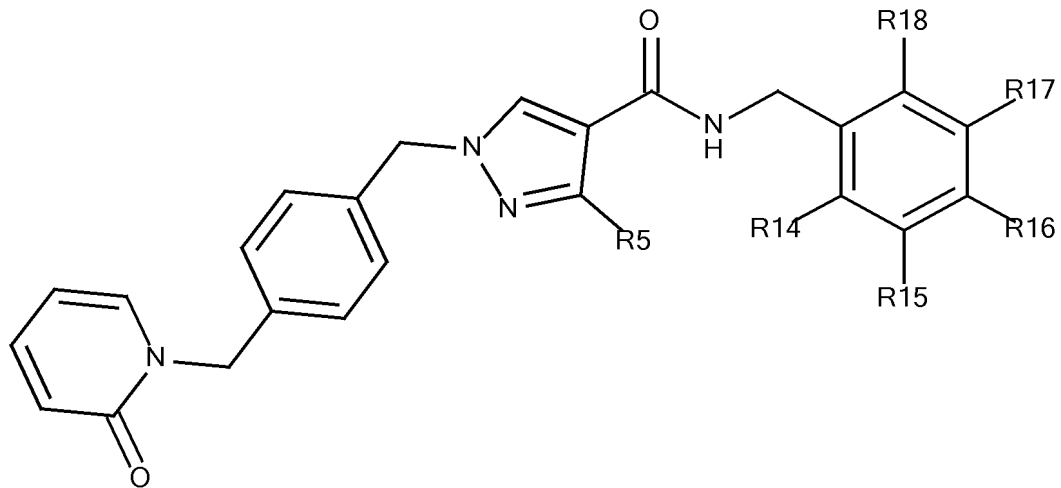
実施例番号	R14	R15	遊離塩基の分子量	[M+H] ⁺
31	H	OMe	476.5	477.4
32	Cl	OMe	511.0	
33	Me	OMe	490.6	
34	Cl	H	480.9	481.2

20

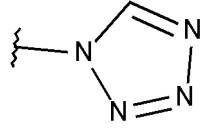
【 0 2 0 7 】

【表 6】

表5



実施例 番号	R5	R14	R15	R16	R17	R18	遊離塩基の 分子量	[M+H] ⁺
35	NH ₂	F	OMe	H	H	F	479.5	480.3
36	CH ₂ OMe	F	OMe	H	OMe	F	538.5	
37	CH ₂ OMe	CN	H	H	OMe	H	497.5	498.3
38	CH ₂ OMe	CN	OMe	H	H	H	497.5	498.3
39	CH ₂ OMe	F	OMe	H	H		558.6	559.4
40	CH ₂ OMe	H	OMe	H	H		540.6	541.4
41	CH ₂ OMe	H	OMe	H	H	Me	486.6	487.4
42	CH ₂ OMe	F	OMe	H	H	CONH ₂	533.6	534.4
43	NH ₂	F	OMe	H	H	CN	486.5	487.3
44	NMe ₂	F	OMe	H	H	CN	514.6	515.4
45	NH ₂	H	OMe	H	H	CN	468.5	
46	NMe ₂	H	OMe	H	H	CN	496.6	
47	NH ₂	H	OMe	H	H	CF ₃	511.5	
48	NH ₂	H	OMe	H	H	CHF ₂	493.5	

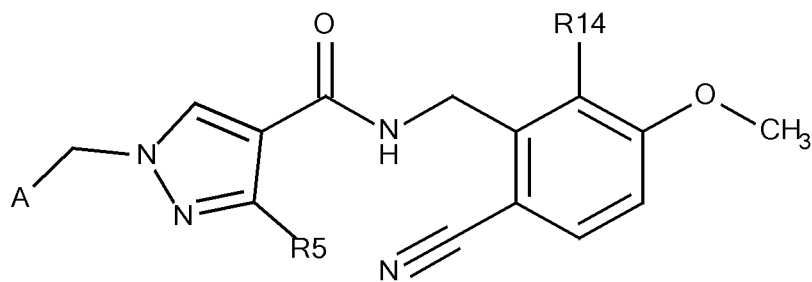
実施例 番号	R5	R14	R15	R16	R17	R18	遊離塩基の 分子量	[M+H] ⁺
49	CH ₂ OMe	H	F	H	H		528.5	529.3
50	NMe ₂	F	OMe	H	H	F	507.5	

【 0 2 0 8 】

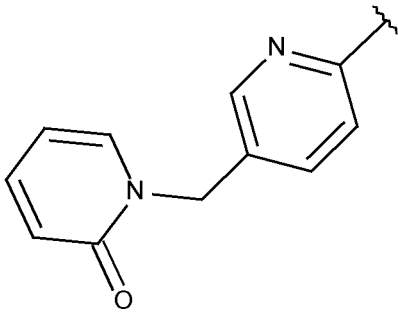
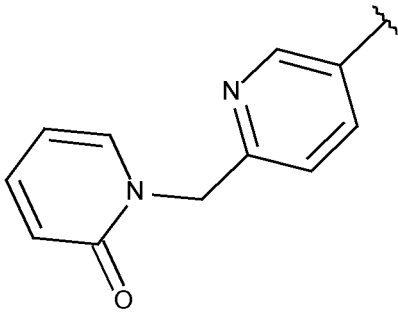
10

【 表 7 】

表 6

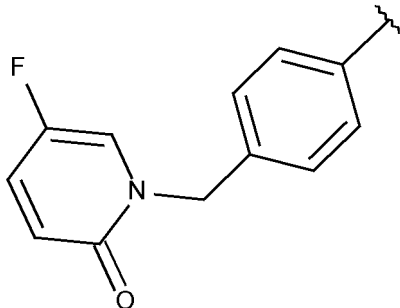
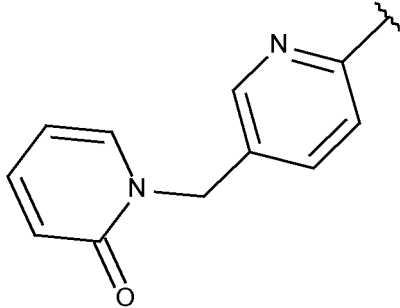
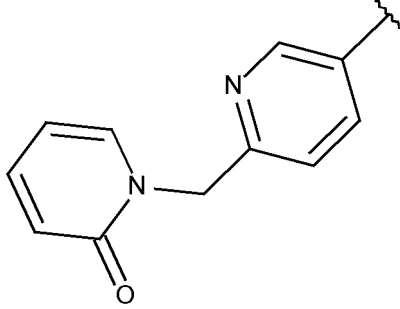
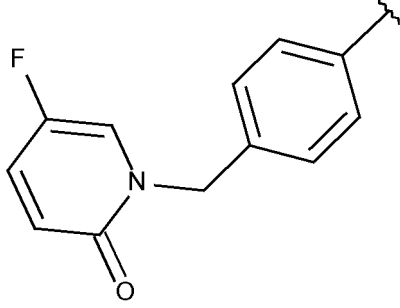


20

実施例 番号	A	R5	R14	遊離塩基の 分子量	[M+H] ⁺
51		CH ₂ OMe	F	516.5	517.3
52		CH ₂ OMe	F	516.5	517.3

30

40

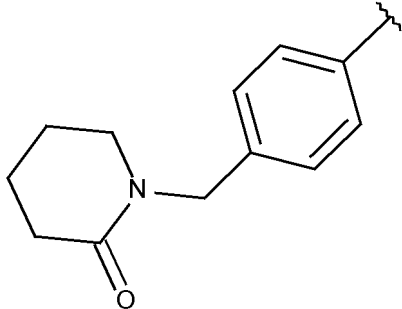
実施例 番号	A	R5	R14	遊離塩基の 分子量	[M+H] ⁺
53		CH ₂ OMe	F	533.5	534.3
54		CH ₂ OMe	H	498.5	
55		CH ₂ OMe	H	498.5	
56		CH ₂ OMe	H	515.5	

10

20

30

40

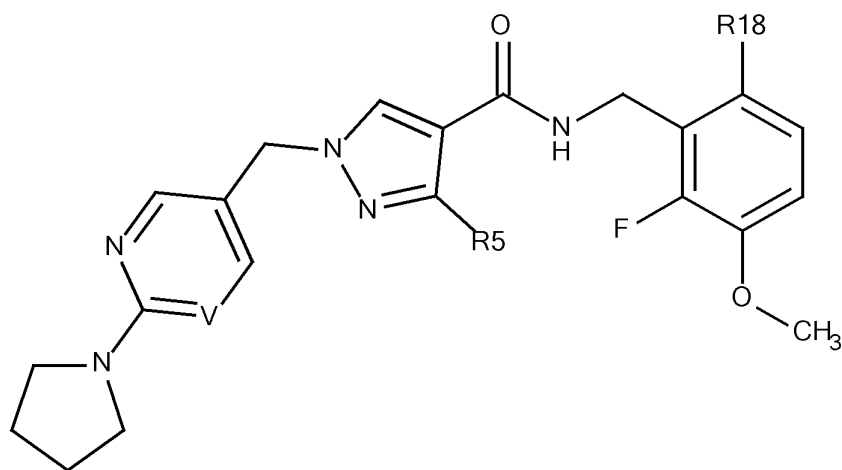
実施例 番号	A	R5	R14	遊離塩基の 分子量	[M+H] ⁺
57		CH ₂ OMe	F	519.6	520.2

10

【 0 2 0 9 】

【 表 8 】

表 7



20

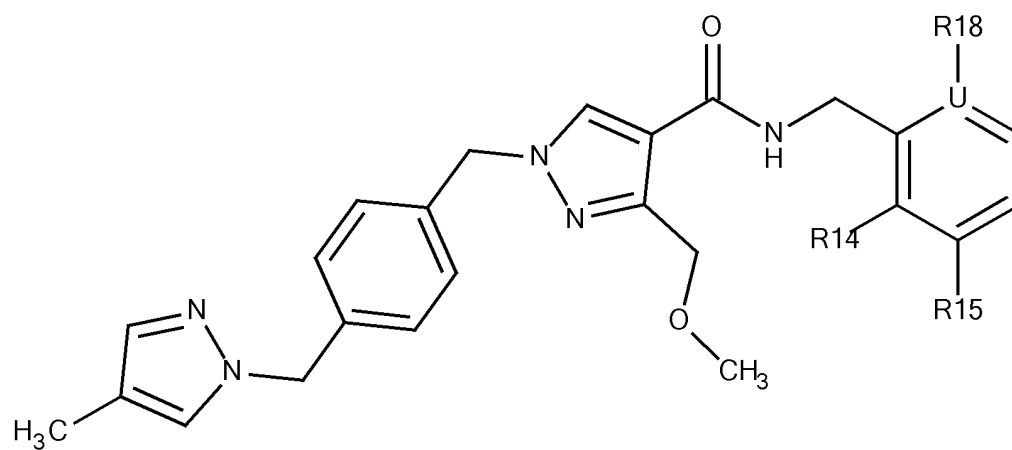
30

実施例 番号	V	R5	R18	遊離塩基の 分子量	[M+H] ⁺
58	N	CH ₂ OMe	CN	479.5	480.3
59	N	CF ₃	CN	503.5	

【 0 2 1 0 】

【表 9】

表1a



10

実施例番号	R14	R15	R18	U	遊離塩基の分子量	[M+H] ⁺
60	F	MeO		C	545.6	546.4
61	H	MeO		C	527.6	528.4
62	F	H		C	515.5	

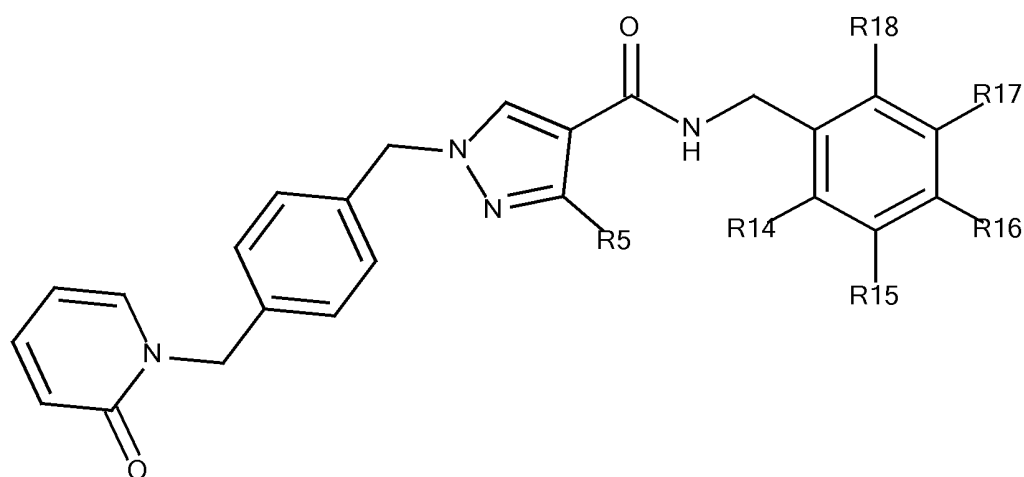
20

30

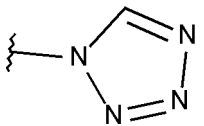
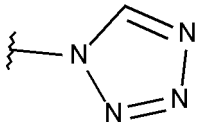
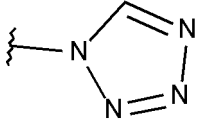
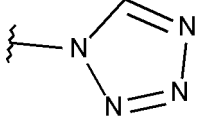
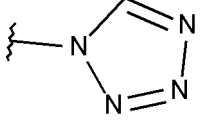
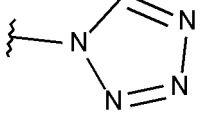
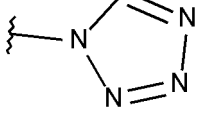
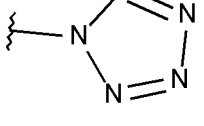
【 0 2 1 1 】

【表 10】

表5a



実施例番号	R5	R14	R15	R16	R17	R18	遊離塩基の 分子量	[M+H] ⁺
63	CF ₃		H	H	OMe	H	564.5	
64	CF ₃		H	H	H	F	552.5	553.3
65	NH ₂		H	H	OMe	F	529.5	
66	NH ₂		H	H	OMe	H	511.5	
67	NH ₂		H	H	H	F	499.5	

実施例番号	R5	R14	R15	R16	R17	R18	遊離塩基の 分子量	[M+H] ⁺
68	NMe ₂		H	H	OMe	F	557.6	
69	NMe ₂		H	H	OMe	H	539.6	
70	NMe ₂		H	H	H	F	527.6	
71	NH ₂		H	H	Cl	H	516.0	516.3
72	CH ₂ OMe		H	H	Cl	H	545.0	545.3
73	CH ₂ OMe		H	H	H	Cl	545.0	545.3
74	CH ₂ OMe		H	H	H	H	510.6	511.3
75	CH ₂ OMe		H	H	H	Me	524.6	
76	CH ₂ OMe	CN	H	H	H	F	485.5	

【 0 2 1 2 】

10

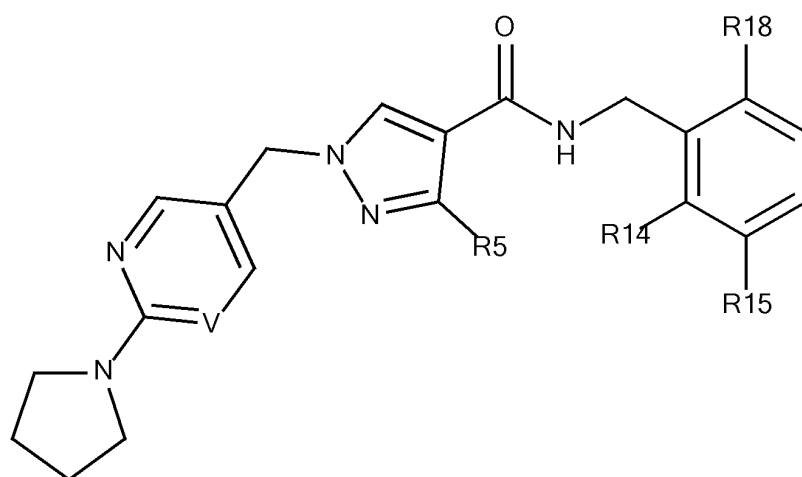
20

30

40

【表 1 1】

表 7a

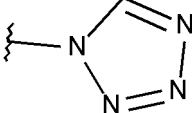
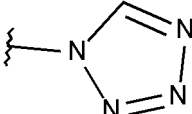
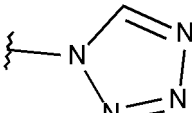
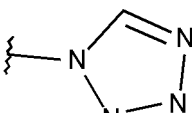
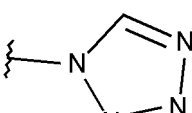


10

実施例 番号	V	R5	R14	R15	R18	遊離塩基の 分子量	[M+H] ⁺
77	CH	CH ₂ OMe	F	OMe		521.5	522.4
78	CH	CH ₂ OMe	H	OMe		503.6	
79	N	CH ₂ OMe	F	OMe		522.5	523.4
80	N	CH ₂ OMe	H	OMe		504.5	505.4

20

30

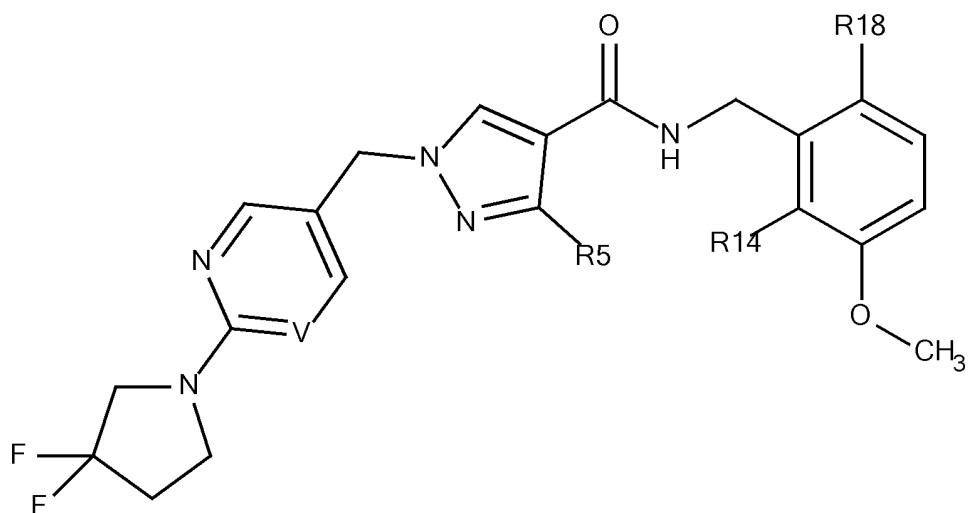
実施例 番号	V	R5	R14	R15	R18	遊離塩基の 分子量	[M+H] ⁺
81	CH	CH ₂ OMe	F	H		491.5	
82	N	CH ₂ OMe	F	H		492.5	
83	CH	CF ₃	F	OMe		545.5	546.1
84	CH	CF ₃	H	OMe		527.5	
85	CH	CF ₃	F	H		515.5	

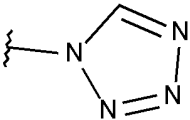
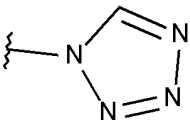
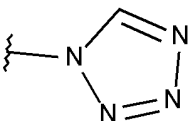
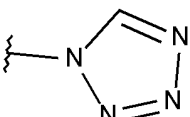
10

20

【 0 2 1 3 】

表 7b



実施例 番号	V	R5	R14	R18	遊離塩基の 分子量	[M+H] ⁺
86	N	CH ₂ OMe	F		558.5	559.3
87	CH	CH ₂ OMe	F		557.5	558.1
88	N	CH ₂ OMe	H		540.5	541.2
89	CH	CH ₂ OMe	H		539.5	

【 0 2 1 4 】

【表 13】

表 8:化合物名

実施例 番号	名称
1	N-[(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピラゾール-4-カルボキサミド
2	N-[(4-フルオロ-5-メトキシピリダジン-3-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピラゾール-4-カルボキサミド
3	3-(メトキシメチル)-N-[(5-メトキシピリダジン-3-イル)メチル]-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピラゾール-4-カルボキサミド
4	3-(メトキシメチル)-N-[(6-メトキシピリミジン-4-イル)メチル]-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピラゾール-4-カルボキサミド
5	3-アミノ-N-[(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピラゾール-4-カルボキサミド
6	N-[(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-カルボキサミド
7	3-(ジメチルアミノ)-N-[(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピラゾール-4-カルボキサミド
8	N-[(5-シアノ-2-メトキシピリジン-4-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピラゾール-4-カルボキサミド
9	N-[(5-シアノ-3-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピラゾール-4-カルボキサミド
10	3-(メトキシメチル)-N-[(4-メトキシピリミジン-2-イル)メチル]-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピラゾール-4-カルボキサミド
11	N-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル)ピラゾール-4-カルボキサミド

10

20

30

40

実施例 番号	名称
12	N-[(3-シアノ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル)メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド
13	N-[(3-シアノピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル)メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド
14	N-[(3-(ジフルオロメチル)-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル)メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド
15	N-[(5-クロロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル)メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド
16	N-[(5-クロロ-3-シアノピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル)メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド
17	N-[(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル)メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド
18	N-[(4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル)メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド
19	N-[(3-フルオロ-5-メチルピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル)メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド
20	N-[(4-メトキシ-5-メチルピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル)メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド
21	N-[(3-シアノ-5-メチルピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル)メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド
22	N-[(4-メトキシ-3-メチルピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル)メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド
23	N-[(3-シアノ-6-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル)メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド
24	N-[(6-(ジフルオロメチル)-3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル)メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド

10

20

30

40

実施例 番号	名称	
25	N-{{5-(ジフルオロメチル)-3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル}メチル}-3-(メトキシメチル)-1-{{4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル}ピラゾール-4-カルボキサミド	
26	N-[(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-{{4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル}ピラゾール-4-カルボキサミド	10
27	N-[(3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-{{4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル}ピラゾール-4-カルボキサミド	
28	N-[(3-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-{{4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル}ピラゾール-4-カルボキサミド	
29	N-[(3-クロロ-4-メチルピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-{{4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル}ピラゾール-4-カルボキサミド	20
30	1-{{4-[(5-フルオロ-2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル}-N-[(3-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)ピラゾール-4-カルボキサミド	
31	N-[(5-メトキシ-1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-{{4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル}ピラゾール-4-カルボキサミド	
32	N-[(4-クロロ-5-メトキシ-1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-{{4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル}ピラゾール-4-カルボキサミド	30
33	N-[(5-メトキシ-1,4-ジメチルピラゾール-3-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-{{4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル}ピラゾール-4-カルボキサミド	
34	N-[(4-クロロ-1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-{{4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル}ピラゾール-4-カルボキサミド	
35	3-アミノ-N-[(2,6-ジフルオロ-3-メトキシフェニル)メチル]-1-{{4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル}ピラゾール-4-カルボキサミド	40
36	N-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシフェニル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-{{4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル}ピラゾール-4-カルボキサミド	

実施例 番号	名称
37	N-[(2-シアノ-5-メトキシフェニル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル)メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド
38	N-[(2-シアノ-3-メトキシフェニル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル)メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド
39	N-[(2-フルオロ-3-メトキシ-6-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル)メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド
40	N-[(5-メトキシ-2-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル)メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド
41	N-[(5-メトキシ-2-メチルフェニル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル)メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド
42	N-[(6-カルバモイル-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル)メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド
43	3-アミノ-N-[(6-シアノ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)メチル]-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル)メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド
44	N-[(6-シアノ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)メチル]-3-(ジメチルアミノ)-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル)メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド
45	3-アミノ-N-[(2-シアノ-5-メトキシフェニル)メチル]-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル)メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド
46	N-[(2-シアノ-5-メトキシフェニル)メチル]-3-(ジメチルアミノ)-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル)メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド
47	3-アミノ-N-[(5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル)メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド
48	3-アミノ-N-[(2-(ジフルオロメチル)-5-メトキシフェニル)メチル]-1-[(4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル)メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド

10

20

30

40

実施例 番号	名称	
49	N-[[5-フルオロ-2-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル]-3-(メトキシメチル)-1-{{4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル}ピラゾール-4-カルボキサミド	
50	N-[(2,6-ジフルオロ-3-メトキシフェニル)メチル]-3-(ジメチルアミノ)-1-{{4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル}ピラゾール-4-カルボキサミド	10
51	N-[(6-シアノ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-{{5-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル}メチル}ピラゾール-4-カルボキサミド	
52	N-[(6-シアノ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-{{6-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]ピリジン-3-イル}メチル}ピラゾール-4-カルボキサミド	
53	N-[(6-シアノ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)メチル]-1-{{4-[(5-フルオロ-2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル}-3-(メトキシメチル)ピラゾール-4-カルボキサミド	20
54	N-[(2-シアノ-5-メトキシフェニル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-{{5-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル}メチル}ピラゾール-4-カルボキサミド	
55	N-[(2-シアノ-5-メトキシフェニル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-{{6-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]ピリジン-3-イル}メチル}ピラゾール-4-カルボキサミド	
56	N-[(2-シアノ-5-メトキシフェニル)メチル]-1-{{4-[(5-フルオロ-2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル}-3-(メトキシメチル)ピラゾール-4-カルボキサミド	30
57	N-[(6-シアノ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-{{4-[(2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル}メチル}ピラゾール-4-カルボキサミド	
58	N-[(6-シアノ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]メチル}ピラゾール-4-カルボキサミド	
59	N-[(6-シアノ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)メチル]-1-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-カルボキサミド	
60	N-[[2-フルオロ-3-メトキシ-6-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル]-3-(メトキシメチル)-1-{{4-[(4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}メチル}ピラゾール-4-カルボキサミド	40

実施例 番号	名称
61	N-[[5-メトキシ-2-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[[4-[[4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル]メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド
62	N-[[2-フルオロ-6-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[[4-[[4-メチルピラゾール-1-イル)メチル]フェニル]メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド
63	N-[[5-メトキシ-2-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル]-1-[[4-[[2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-カルボキサミド
64	N-[[2-フルオロ-6-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル]-1-[[4-[[2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-カルボキサミド
65	3-アミノ-N-[[2-フルオロ-3-メトキシ-6-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル]-1-[[4-[[2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル]メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド
66	3-アミノ-N-[[5-メトキシ-2-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル]-1-[[4-[[2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル]メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド
67	3-アミノ-N-[[2-フルオロ-6-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル]-1-[[4-[[2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル]メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド
68	3-(ジメチルアミノ)-N-[[2-フルオロ-3-メトキシ-6-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル]-1-[[4-[[2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル]メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド
69	3-(ジメチルアミノ)-N-[[5-メトキシ-2-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル]-1-[[4-[[2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル]メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド
70	3-(ジメチルアミノ)-N-[[2-フルオロ-6-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル]-1-[[4-[[2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル]メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド
71	3-アミノ-N-[[5-クロロ-2-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル]-1-[[4-[[2-オキソピリジン-1-イル)メチル]フェニル]メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド

10

20

30

40

実施例 番号	名称	
72	N-[[5-クロロ-2-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[[4-[[2-オキソピリジン-1-イル]メチル]フェニル]メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド	
73	N-[[2-クロロ-6-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[[4-[[2-オキソピリジン-1-イル]メチル]フェニル]メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド	10
74	3-(メトキシメチル)-1-[[4-[[2-オキソピリジン-1-イル]メチル]フェニル]メチル]-N-[[2-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド	
75	3-(メトキシメチル)-N-[[2-メチル-6-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル]-1-[[4-[[2-オキソピリジン-1-イル]メチル]フェニル]メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド	20
76	N-[[2-シアノ-6-フルオロフェニル]メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[[4-[[2-オキソピリジン-1-イル]メチル]フェニル]メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド	
77	N-[[2-フルオロ-3-メトキシ-6-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[[6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド	
78	N-[[5-メトキシ-2-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[[6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド	30
79	N-[[2-フルオロ-3-メトキシ-6-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド	
80	N-[[5-メトキシ-2-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド	
81	N-[[2-フルオロ-6-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[[6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド	40
82	N-[[2-フルオロ-6-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル]-3-(メトキシメチル)-1-[[2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]メチル]ピラゾール-4-カルボキサミド	

実施例 番号	名称	
83	N-[[2-フルオロ-3-メトキシ-6-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル]-1-[[6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-カルボキサミド	
84	N-[[5-メトキシ-2-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル]-1-[[6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-カルボキサミド	10
85	N-[[2-フルオロ-6-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル]-1-[[6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-カルボキサミド	
86	1-[[2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]メチル]-N-[[2-フルオロ-3-メトキシ-6-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル]-3-(メトキシメチル)ピラゾール-4-カルボキサミド	20
87	1-[[6-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル]-N-[[2-フルオロ-3-メトキシ-6-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル]-3-(メトキシメチル)ピラゾール-4-カルボキサミド	
88	1-[[2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]メチル]-N-[[5-メトキシ-2-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル]-3-(メトキシメチル)ピラゾール-4-カルボキサミド	
89	1-[[6-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル]-N-[[5-メトキシ-2-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]メチル]-3-(メトキシメチル)ピラゾール-4-カルボキサミド	30

【表 1 4】

表 9:実施例の NMR データ(溶媒 d6 DMSO)

実施例番号	化学シフト	
参考実施例 A	3.20 (3H, s), 3.71 (6H, s), 4.32 (2H, d, J = 5.8Hz), 4.53 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.37 (1H, t, J = 2.3Hz), 6.40 (1H, dd, J = 9.2, 1.4Hz), 6.44 (2H, d, J = 2.3Hz), 7.20-7.29 (4H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 9.1, 6.6, 2.1Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 8.24 (1H, s), 8.32 (1H, t, J = 5.9Hz).	10
参考実施例 B	3.82 (3H, s), 4.36 (2H, d, J = 5.7Hz), 5.04 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.21-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, t, J = 0.7Hz), 6.86-6.87 (1H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 7.20 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.39-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.6, 1.6Hz), 8.00 (1H, s), 8.27 (1H, t, J = 5.9Hz).	
参考実施例 C	3.82 (3H, s), 4.41 (2H, d, J = 5.8Hz), 4.54 (2H, s), 5.57 (2H, s), 6.87-6.91 (1H, m), 7.03-7.09 (2H, m), 7.67 (1H, dd, J = 8.8, 2.1Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.10 (1H, d, J = 1.9Hz), 8.30 (1H, d, J = 1.7Hz), 8.37 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 5.8Hz), 8.92 (1H, d, J = 2.2Hz)	20
参考実施例 D	3.25 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.46-4.57 (4H, m), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.39 (1H, ddd, J = 0.7, 1.4, 9.2Hz), 7.17-7.28 (5H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 8.9Hz), 7.75 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8Hz), 8.21-8.29 (2H, m), 8.42 (1H, t, J = 5.4Hz)	
参考実施例 E	3.21 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.47-4.55 (4H, m), 5.06 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.21 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.17-7.31 (5H, m), 7.40 (1H, ddd, J = 8.9, 6.6, 2.1Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.6, 1.5Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 8.20 (1H, s), 8.40 (1H, t, J = 5.2Hz)	30
参考実施例 F	3.12 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.43 (2H, s), 4.52-4.59 (2H, m), 5.05 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.21 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.39 (1H, dt, J = 1.0, 9.2Hz), 7.15-7.44 (8H, m), 7.75 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8Hz), 8.08 (1H, t, J = 4.9Hz), 8.22 (1H, s)	
参考実施例 G	1.90-1.94 (4H, m), 3.31-3.37 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.39 (2H, d, J = 5.6Hz), 5.26(2H, s), 6.44 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.85-6.90 (1H, m), 7.03-7.10 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.4Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.3Hz), 8.36 (1H, d, J = 0.6Hz), 8.74 (1H, t, J = 5.8Hz)	
1	1.98 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.51 (2H, s), 4.53 (2H, dd, J = 5.4, 2.0Hz), 5.21 (2H, s), 5.28 (2H, s), 7.16-7.23 (6H, m), 7.52 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 3.1Hz), 8.42 (1H, t, J = 5.2Hz)	40

実施例番号	化学シフト
4	3.24 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.39 (2H, d, J = 5.8Hz), 4.54 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.22 (1H, dt, J = 6.8, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.76 (1H, d, J = 0.7Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.39-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.7, 2.2Hz), 8.28 (1H, s), 8.51 (1H, t, J = 5.8Hz), 8.72 (1H, d, J = 0.9Hz)
5	3.91 (3H, s), 4.46 (2H, dd, J = 5.6, 2.0Hz), 5.03 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.34 (2H, s, br), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.15-7.18 (1H, m), 7.19 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 2.0Hz), 8.01 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 5.5Hz), 8.23 (1H, s)
6	3.92 (3H, s), 4.49 (2H, dd, J = 5.6, 2.0Hz), 5.08 (2H, s), 5.40 (2H, s), 6.21-6.24 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.16-7.25 (1H, m), 7.29 (4H, s), 7.39-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 2.0Hz), 8.21 (1H, d, J = 5.5Hz), 8.44 (1H, s), 8.70 (1H, t, J = 5.4Hz)
7	2.69 (6H, s), 3.92 (3H, s), 4.53 (2H, dd, J = 5.9, 2.0Hz), 5.07 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.16-7.28 (4H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.9, 1.9Hz), 8.04 (2H, s), 8.23 (1H, d, J = 5.5Hz), 8.32 (1H, t, J = 5.4Hz)
8	3.23 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.49 (2H, d, J = 5.6Hz), 4.55 (2H, s), 5.08 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.21-6.25 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 9.6Hz), 6.84 (1H, s), 7.22-7.32 (4H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 1.9Hz), 8.28 (1H, s), 8.58 (1H, t, J = 5.7Hz), 8.66 (1H, s)
10	3.26 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.50 (2H, d, J = 5.6Hz), 4.54 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.81 (1H, d, J = 5.7Hz), 7.23-7.28 (4H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.5, 1.9Hz), 8.27 (1H, s), 8.41-8.47 (2H, m)
11	2.28 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.52 (2H, s), 4.59 (2H, d, J = 5.2Hz), 5.07 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.21-6.25 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.24-7.29 (4H, m), 7.39-7.44 (1H, m), 7.77 (1H, dd, J = 6.7, 1.9Hz), 8.26 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.60 (1H, t, J = 5.0Hz)
13	3.31 (3H, s), 4.52 (2H, s), 4.70 (2H, d, J = 5.4Hz), 5.07 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.6, 1.3Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.22-7.29 (4H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.51 (1H, dd, J = 7.9, 4.9Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 1.9Hz), 8.26 (1H, s), 8.30 (1H, dd, J = 7.9, 1.6Hz), 8.62 (1H, t, J = 5.2Hz), 8.79 (1H, dd, J = 4.9, 1.6Hz)
16	3.25 (3H, s), 4.52 (2H, s), 4.66 (2H, d, J = 5.4Hz), 5.07 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.6, 1.3Hz), 6.40 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.22-7.28 (4H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.6, 1.9Hz), 8.25 (1H, s), 8.59 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.64 (1H, t, J = 5.3Hz), 8.87 (1H, d, J = 2.4Hz)

10

20

30

40

実施例番号	化学シフト
17	3.25 (3H, s), 4.48-4.56 (4H, m), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.21-7.28 (4H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J = 6.6, 1.9Hz), 8.07 (1H, dd, J = 9.8, 1.9Hz), 8.25 (1H, s), 8.46-8.56 (2H, m)
20	2.20 (3H, s), 3.22 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.55 (2H, s), 4.63 (2H, d, J = 5.5Hz), 5.07 (2H, s), 5.32 (2H, s), 6.23 (1H, dt, J = 6.6, 1.3Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.25-7.29 (4H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 8.8, 6.6, 2.1Hz), 7.45 (1H, br s), 7.78 (1H, dd, J = 6.6, 1.9Hz), 8.27 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.65 (1H, t, J = 5.5Hz)
22	2.11 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.49 (2H, d, J = 4.9Hz), 4.50 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.20-6.23 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.0Hz), 6.96 (1H, d, J = 5.7Hz), 7.22-7.27 (4H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J = 6.6, 2.0Hz), 8.27-8.29 (2H, m), 8.43 (1H, t, J = 4.8Hz)
26	3.25 (3H, s), 4.51 (2H, s), 4.55 (2H, d, J = 5.2Hz), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.38-6.41 (1H, m), 7.21-7.28 (4H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J = 6.7, 2.0Hz), 7.90-7.96 (1H, m), 8.25 (1H, s), 8.44-8.47 (2H, m)
27	2.44 (3H, s), 3.24 (3H, s), 4.52-4.54 (4H, m), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.19-7.27 (5H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 8.6, 1.9Hz), 8.25 (1H, s), 8.40 (1H, t, J = 5.3Hz)
28	2.28 (3H, d, J = 1.0Hz), 3.26 (3H, s), 4.51 (2H, s), 4.56 (2H, dd, J = 5.0, 1.2Hz), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.22-7.30 (5H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.7, 1.9Hz), 8.23 (1H, d, J = 4.8Hz), 8.27 (1H, s), 8.44 (1H, t, J = 5.2Hz)
29	2.38 (3H, s), 3.29 (3H, s), 4.49 (2H, d, J = 1.8Hz), 4.62 (2H, d, J = 5.1Hz), 5.07 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.35 (1H, d, J = 4.9Hz), 7.38-7.45 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 1.9Hz), 8.29 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 4.8Hz), 8.48 (1H, t, J = 5.1Hz)
30	3.25 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.50 (2H, s), 4.53 (2H, dd, J = 5.3, 2.0Hz), 5.01 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.43 (1H, dd, J = 10.0, 5.4Hz), 7.19 (1H, t, J = 6.0Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.54-7.59 (1H, m), 8.02 (1H, t, J = 3.9Hz), 8.24 (1H, d, J = 5.5Hz), 8.26 (1H, s), 8.42 (1H, t, J = 5.3Hz)
31	3.23 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.20 (2H, d, J = 5.5Hz), 4.52 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.27 (2H, s), 5.55 (1H, s), 6.22 (1H, dt, J = 6.8, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.41 (1H, ddd, J = 8.9, 6.7, 2.2Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 8.19 (1H, t, J = 5.5Hz), 8.23 (1H, s)

10

20

30

40

実施例番号	化学シフト
34	3.22 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.33 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.50 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.19-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.21-7.27 (4H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.7, 1.9Hz), 7.89 (1H, s), 8.18 (1H, t, J = 5.2Hz), 8.24 (1H, s)
35	3.81 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 5.0Hz), 5.01 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.37 (2H, br.s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.3Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.00 (1H, td, J = 9.2, 1.7Hz), 7.11 (1H, td, J = 9.3, 5.5Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.7, 2.0Hz), 7.97 (1H, s), 8.10 (1H, t, J = 5.2Hz)
37	3.22 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.34 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.53 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.56 (1H, d, J = 1.9Hz), 7.74 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 6.6Hz), 8.26 (1H, s), 8.27 (1H, t, J = 5.8Hz)
38	3.21 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.50 (2H, d, J = 5.6Hz), 4.53 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.04 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.23-7.28 (4H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.60 (1H, t, J = 8.1Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 1.9Hz), 8.26 (1H, s), 8.50 (1H, t, J = 5.6Hz)
39	3.18 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.22 (2H, d, J = 4.8Hz), 4.41 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.20-6.23 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.33-7.43 (3H, m), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 1.9Hz), 8.11 (1H, s), 8.15 (1H, t, J = 5.2Hz), 9.73 (1H, s)
40	3.19 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.16 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.49 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, t, J = 5.3Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.06-7.11 (2H, m), 7.22 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 2.0Hz), 8.19 (1H, s), 8.27 (1H, t, J = 5.6Hz), 9.76 (1H, s)
41	2.20 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.32 (2H, d, J = 5.5Hz), 4.52 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.6Hz), 6.73 (1H, q, J = 2.8Hz), 6.80 (1H, d, J = 2.6Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.25 (4H, q, J = 8.3Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.75 (1H, d, J = 1.8Hz), 8.18 (1H, t, J = 5.6Hz), 8.25 (1H, s)
42	3.21 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.51-4.52 (4H, m), 5.06 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.18-6.22 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.20-7.30 (7H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.7, 1.3Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.7, 1.9Hz), 8.20 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 5.1Hz)
43	3.92 (3H, s), 4.50 (2H, d, J = 4.7Hz), 5.07 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.03 (2H, s), 6.21-6.25 (1H, m), 6.41 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.20-7.31 (5H, m), 7.39-7.44 (1H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.6, 1.2Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.6, 1.9Hz), 8.09 (1H, s), 8.46 (1H, t, J = 5.0Hz)

10

20

30

40

実施例番号	化学シフト
44	2.73 (6H, s), 3.92 (3H, s), 4.53 (2H, d, J = 5.1Hz), 5.06 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.21-6.24 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.19-7.29 (5H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.7, 1.8Hz), 8.04 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 4.9Hz)
49	3.20 (3H, s), 4.20 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.49 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, dt, J = 6.6, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.39 - 7.43 (3H, m), 7.65 - 7.68 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.5, 1.9Hz), 8.20 (1H, s), 8.35 (1H, t, J = 5.7Hz), 9.85 (1H, s)
51	3.21 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.50 (2H, s), 4.53 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.09 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.24 (1H, td, J = 6.7, 1.3Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.29 (1H, t, J = 8.5Hz), 7.39-7.44 (1H, m), 7.66-7.70 (2H, m), 7.84 (1H, dd, J = 7.0, 1.9Hz), 8.25 (1H, s), 8.42 (1H, t, J = 5.1Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.0Hz)
52	3.20 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.50 (2H, s), 4.51 (2H, d, J = 5.0Hz), 5.15 (2H, s), 5.33 (2H, s), 6.24 (1H, td, J = 6.7, 1.3Hz), 6.37 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.28 (1H, t, J = 8.4Hz), 7.41-7.46 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J = 8.1, 2.2Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.7, 1.1Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.7, 1.8Hz), 8.24 (1H, s), 8.40 (1H, t, J = 5.1Hz), 8.44 (1H, d, J = 1.7Hz)
53	3.21 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.49 (2H, s), 4.51 (2H, d, J = 6.7Hz), 5.01 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.43 (1H, dd, J = 10.0, 5.4Hz), 7.20-7.22 (2H, m), 7.25-7.30 (3H, m), 7.53-7.58 (1H, m), 7.67 (1H, dd, J = 8.7, 1.3Hz), 8.01 (1H, dd, J = 8.0, 3.2Hz), 8.20 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 5.2Hz)
57	1.69 (4H, t, J = 3.3 Hz), 2.26-2.29 (2H, m), 3.13-3.16 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.39 (3H, s), 4.46 (2H, s), 4.51 (2H, s), 4.52 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.29 (2H, s), 7.17-7.22 (4H, m), 7.28 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.22 (1H, s), 8.40 (1H, t, J = 5.1 Hz)
58	1.89-1.92 (4H, m), 3.21 (3H, s), 3.43-3.46 (4H, m), 3.92 (3H, s), 4.51 (2H, s), 4.52 (2H, s), 5.13 (2H, s), 7.28 (1H, app.t, J = 8.5Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.6, 1.3Hz), 8.16 (1H, s), 8.35 (2H, s), 8.37-8.39 (1H, m)
60	1.98 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.22 (2H, d, J = 4.7Hz), 4.42 (2H, s), 5.20 (2H, s), 5.24 (2H, s), 7.17 (4H, q, J = 6.6Hz), 7.22 (1H, s), 7.33-7.41 (2H, m), 7.51 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.15 (1H, t, J = 5.3Hz), 9.73 (1H, s)
61	1.98 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.16 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.48 (2H, s), 5.21 (2H, s), 5.28 (2H, s), 7.06-7.11 (2H, m), 7.18-7.23 (5H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.52 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.27 (1H, t, J = 5.7Hz), 9.76 (1H, s)

10

20

30

40

実施例番号	化学シフト
64	4.25 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.07 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.40-7.46 (2H, m), 7.54-7.65 (2H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.7, 1.9Hz), 8.25 (1H, s), 8.51 (1H, t, J = 5.0Hz), 9.80 (1H, s)
71	4.17 (2H, d, J = 5.8Hz), 5.05 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, dd, J = 9.8, 9.1Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.39-7.43 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.62 (2H, d, J = 1.4Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.4, 1.9Hz), 7.93 (1H, s), 8.30 (1H, t, J = 5.8Hz), 9.88 (1H, s)
72	3.20 (3H, s), 4.22 (2H, d, J = 5.8Hz), 4.49 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.63 (3H, s), 7.75 (1H, dd, J = 7.0, 1.9Hz), 8.19 (1H, s), 8.34 (1H, t, J = 5.8Hz), 9.87 (1H, s).
73	3.16(3H, s), 4.26 (2H, d, J = 5.0Hz), 4.42 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.19-6.23 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.19-7.26 (4H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.56-7.63 (2H, m), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 7.82 (1H, dd, J = 7.6, 1.8Hz), 8.13 (1H, s), 8.15 (1H, t, J = 5.1Hz), 9.79 (1H, s)
74	3.19 (3H, s), 4.23 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.49 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.62 (2H, d, J = 3.0Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.9, 1.9Hz), 8.19 (1H, s), 8.31 (1H, t, J = 5.8Hz), 9.86 (1H, s)
77	1.91 (4H, t, J = 6.52Hz), 3.18 (3H, s), 3.35 (4H, t, J = 8.6Hz), 3.93 (3H, s), 4.21 (2H, d, J = 4.9Hz), 4.42 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.40 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.33-7.43 (3H, m), 8.03 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.16 (1H, t, J = 5.2Hz), 9.74 (1H, s)
79	1.89-1.92 (4H, m), 3.18 (3H, s), 3.45 (4H, t, J = 6.7Hz), 3.93 (3H, s), 4.21 (2H, d, J = 4.6Hz), 4.42 (2H, s), 5.10 (2H, s), 7.33-7.41 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.15 (1H, t, J = 4.9Hz), 8.33(2H, s), 9.73(1H, s)
80	1.89-1.93 (4H, m), 3.19 (3H, s), 3.44-3.47 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.16 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.49 (2H, s), 5.14 (2H, s), 7.07 (1H, t, J = 2.8Hz), 7.09 (1H, s, J = 2.6Hz), 7.48 (1H, dd, J = 11.4, 3.2Hz), 8.15 (1H, s), 8.27 (1H, t, J = 5.8Hz), 8.31-8.34 (1H, m), 8.36 (1H, s), 9.76 (1H, s)
83	1.90-1.94 (4H, m), 3.35 (4H, t, J = 6.6Hz), 3.94 (3H, s), 4.20 (2H, d, J = 4.4Hz), 5.22 (2H, s), 6.43 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.34-7.41 (2H, m), 7.47 (1H, dd, J = 8.6, 2.4Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.18 (1H, s), 8.48 (1H, t, J = 5.0Hz), 9.70 (1H, s)

10

20

30

40

実施例番号	化学シフト
86	2.50-2.57 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.69 (2H, t, J = 7.4Hz), 3.87 (2H, t, J = 12.2Hz), 3.94 (3H, s), 4.22 (2H, d, J = 4.7Hz), 4.41 (2H, s), 5.15 (2H, s), 7.37-7.41 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.14 (1H, t, J = 5.2Hz), 8.41 (2H, s), 9.73 (1H, s)
87	2.46-2.57 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.59 (2H, t, J = 7.3Hz), 3.80 (2H, t, J = 8.9Hz), 3.93 (3H, s), 4.22 (2H, d, J = 4.8Hz), 4.42 (2H, s), 5.14 (2H, s), 3.59 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.33-7.41 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J = 7.7, 2.3Hz), 8.06 (1H, s), 3.59 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.14 (1H, t, J = 5.3 Hz), 9.74 (1H, s)
88	2.51-2.57 (2H, m), 3.19 (3H, s), 3.70 (2H, t, J = 7.3Hz), 3.82 (3H, s), 3.88 (2H, t, J = 13.1Hz), 4.16 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.48 (2H, s), 5.19 (2H, s), 7.06 (1H, d, J = 2.5Hz), 7.09 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.18 (1H, s), 8.27 (1H, t, J = 5.6Hz), 8.45 (2H, s), 9.77 (1H, s)

10

【 0 2 1 6 】

< 生物学的方法 >

式 (I) の化合物が、血漿カリクレインを阻害する能力は、以下の生物学のアッセイを使用して決定することができる。

【 0 2 1 7 】

20

< 血漿カリクレインについての IC_{50} の決定 >

インビトロにおける血漿カリクレイン阻害活性は、公表されている標準的な方法（例えば、Johansenら、Int. J. Tiss. Reac.、1986、8、185；Shoriら、Biochem. Pharmacol.、1992、43、1209；Stuerzebecherら、Biol. Chem. Hoppe-Seyler、1992、373、1025を参照されたい。）を使用して決定した。ヒト血漿カリクレイン（Protogen）を、25 において、蛍光性基質である H-DPro-Phe-Arg-AFC 及び多様な濃度の被験化合物と共にインキュベートした。残留酵素活性（初期反応速度）は、410 nm における吸光度の変化を測定することにより決定し、被験化合物についての IC_{50} 値を決定した。

30

【 0 2 1 8 】

このアッセイから収集されたデータを、表 10 に示す。

【 0 2 1 9 】

< 血漿カリクレインについての K_i の決定 >

インビトロにおける血漿カリクレイン阻害活性は、公表されている標準的な方法（例えば、Johansenら、Int. J. Tiss. Reac.、1986、8、185；Shoriら、Biochem. Pharmacol.、1992、43、1209；Stuerzebecherら、Biol. Chem. Hoppe-Seyler、1992、373、1025）を使用して決定した。ヒト血漿カリクレイン（Protogen）を、25 において、10 の濃度の被験化合物及び少なくとも $1/2 \times K_m \sim 5 \times K_m$ の範囲にわたる、8つの濃度の蛍光性基質である H-DPro-Phe-Arg-AFC と共にインキュベートした。残留酵素活性（初期反応速度）は、410 nm における蛍光の変化を測定することにより決定した。被験化合物についての K_i 値は、GraphPad Prism において、混合型モデルによる阻害式（RA Copeland、「Evaluation of Enzyme Inhibitors in Drug Discovery」、Wiley 2005における式 3.2に基づく。）を使用して決定した。混合型モデル式は、阻害の機構を指し示すのに、特異的な場合としての競合的阻害、不競合的（uncompetitive）及び非競合的（noncompetitive）阻害及びパラメータを含む。

40

【 0 2 2 0 】

50

このアッセイから収集されたデータを、表 11 に示す。

【0221】

選択された化合物を、関連の酵素である K L K 1 に対する阻害活性について、さらにスクリーニングした。式 (I) の化合物が、K L K 1 を阻害する能力は、以下の生物学的アッセイを使用して決定することができる。

【0222】

< K L K 1 に対する IC_{50} の決定 >

インビトロにおける K L K 1 阻害活性は、公表されている標準的な方法（例えば、Johansenら、Int. J. Tiss. Reac.、1986、8、185；Shoriら、Biochem. Pharmacol.、1992、43、1209；Stuerzebecherら、Biol. Chem. Hoppe-Seyler、1992、373、1025を参照されたい。）を使用して決定した。ヒト K L K 1 (Calbiochem) を、25 において、蛍光性基質である H-DVal-Leu-Arg-AFC 及び多様な濃度の被験化合物と共にインキュベートした。残留酵素活性（初期反応速度）は、410 nm における吸光度の変化を測定することにより決定し、被験化合物についての IC_{50} 値を決定した。

10

【0223】

このアッセイから収集されたデータを、表 10 に示す。

【0224】

選択された化合物を、関連の酵素である F X I a に対する阻害活性について、さらにスクリーニングした。式 (I) の化合物が、F X I a を阻害する能力は、以下の生物学的アッセイを使用して決定することができる。

20

【0225】

< F X I a に対する阻害%の決定 >

インビトロにおける F X I a 阻害活性は、公表されている標準的な方法（例えば、Johansenら、Int. J. Tiss. Reac.、1986、8、185；Shoriら、Biochem. Pharmacol.、1992、43、1209；Stuerzebecherら、Biol. Chem. Hoppe-Seyler、1992、373、1025を参照されたい。）を使用して決定した。ヒト F X I a (Enzyme Research Laboratories) を、25 において（又は代替的に、 IC_{50} を決定するために、被験化合物の多様な濃度において）、蛍光性基質である Z-Gly-Pro-Arg-AFC 及び 40 μ M の被験化合物と共にインキュベートした。残留酵素活性（初期反応速度）は、410 nm における吸光度の変化を測定することにより決定し、被験化合物についての IC_{50} 値を決定した。

30

【0226】

このアッセイから収集されたデータを、表 10 に示す。

【0227】

インビトロにおける第 X I I a 因子阻害活性は、公表されている標準的な方法（例えば、Shoriら、Biochem. Pharmacol.、1992、43、1209；Baeriswylら、ACS Chem. Biol.、2015、10(8)1861；Bouckaertら、European Journal of Medicinal Chemistry、110(2016)181を参照されたい。）を使用して決定した。ヒト第 X I I a 因子 (Enzyme Research Laboratories) を、25 において、蛍光性基質である H-DPro-Phe-Arg-AFC 及び多様な濃度の被験化合物と共にインキュベートした。残留酵素活性（初期反応速度）は、410 nm における吸光度の変化を測定することにより決定し、被験化合物についての IC_{50} 値を決定した。

40

【0228】

このアッセイから収集されたデータを、表 10 に示す。

【0229】

50

【表 15】

表 10

実施例 番号	IC ₅₀ (ヒト PKal) [nM]	IC ₅₀ (ヒト KLK1) [nM]	IC ₅₀ (ヒト FXIa) [nM]	40μM (ヒト FXIa) における 阻害%	IC ₅₀ (ヒト FXIIa) [nM]
参考実施例 A	698	>10000	>40,000	0	
参考実施例 B	8.7	>10000	>40,000	8	>40,000
参考実施例 C	2580	>10000	>40,000	3	
参考実施例 D	3.3	>40000	>40,000	0	>40,000
参考実施例 E	0.6	>40000	>40,000	28	>40,000
参考実施例 F	6.8	>40000	>40,000	14	
参考実施例 G	742	>10000	>40,000	10	
参考実施例 H	1.1	>40,000	>40,000		>40,000

10

20

実施例 番号	IC ₅₀ (ヒト PKal) [nM]	IC ₅₀ (ヒト KLK1) [nM]	IC ₅₀ (ヒト FXIa) [nM]	40μM (ヒト FXIa) における 阻害%	IC ₅₀ (ヒト FXIIa) [nM]
WO 2013/111108 による 実施例 7	2034	>40,000	>40,000		>40,000
参考実施例 I	2017	>40,000	>40,000		>40,000
WO2013/111108 による 実施例 14	110	>4000	>40,000		>40,000
WO2013/111108 による 実施例 27	731	>40000	>40,000		>40,000
参考実施例 J	2869	>40,000	>40,000		>40,000
1	26.1	>40,000	>40,000		>40,000
4	2303	>4000	>40,000		>4,000
5	2.0	>40000	>40,000		>40,000
6	3.2	>4000	>40,000	2	>4,000
7	18.0	>40000	>40,000		>40,000
8	162	>4000	>40,000		>4,000
10	2450	>40000	>40,000		>40,000
11	35.0	>40000	>40,000		>40,000
13	2952	>4000	>40,000		>4,000
16	187	>40000	>40,000		>40,000

10

20

30

40

実施例 番号	IC ₅₀ (ヒト PKal) [nM]	IC ₅₀ (ヒト KLIK1) [nM]	IC ₅₀ (ヒト FXIa) [nM]	40μM (ヒト FXIa) における 阻害%	IC ₅₀ (ヒト FXIIa) [nM]
17	143	>40000	>40,000		>40,000
20	3223	>40000	>40,000	0	>40,000
22	4.9	>40000	>40,000	5	>40,000
26	1760	>40000	>40,000		>40,000
27	775	>40000	>40,000		>40,000
28	163	>40000	>40,000		>40,000
29	217	>40000	>40,000		>40,000
30	6.7	>40000	>40,000	7	>40,000
31	462	>40000	>40,000		>40,000
34	709	>40000	>40,000		
35	1.7	>40000	>40,000	5	>40,000
37	283	>40000	>40,000	7	>40,000
38	301	>4000	>40,000		>4,000
39	0.6	>4000	3700	91	>4000
40	0.4	>40000	>40000	20	>40000
41	149	>4000	>40,000		>4,000
42	3.6	>4000	>40,000		>4,000
43	0.6	>4000	>40000	27	>4,000

10

20

30

40

実施例 番号	IC ₅₀ (ヒト PKal) [nM]	IC ₅₀ (ヒト KLLK1) [nM]	IC ₅₀ (ヒト FXIa) [nM]	40μM (ヒト FXIa) における 阻害%	IC ₅₀ (ヒト FXIIa) [nM]
44	8.8	>80000	>40000	32	>40000
49	15.9	>4000	>40,000		>4000
51	21.3	>4000	>40,000		>4,000
52	6.4	>4000	>40,000		>4,000
53	1.7	>40000	>40,000	5	>40,000
57	27.9	>40,000	>40,000		>40,000
58	57.0	>40000	8500		>40,000
60	0.9	>40000	4700	90	>40000
61	1.7	>4000	>40,000		>4000
64	0.6	>4000	>40,000		>4000
71	0.3	>4000	4600		>4000
72	0.7	>4000	10600	12.7μM における 53%の阻害	>4000
73	23.1	>4000	>40,000		>4000
74	17.6	>40000	>40000	8	>40000
77	1.4	>40000	235	100	>40000
参考実施例 K	2.0	>40000	76		>40000
79	1.5	>40000	127	96	>40000

10

20

30

40

実施例 番号	IC ₅₀ (ヒト PKal) [nM]	IC ₅₀ (ヒト KLK1) [nM]	IC ₅₀ (ヒト FXIa) [nM]	40μM (ヒト FXIa) における 阻害%	IC ₅₀ (ヒト FXIIa) [nM]
80	10.6	>4000	779		>4000
83	0.3	>40,000	230		>40,000
86	1.7	>40000	477	99	>40000
87	0.8	>40000	161		>40000
88	8.3	>40000	4880		>40000

10

【 0 2 3 0 】

【表 16】

表 11

実施例番号	Ki	アルファ
参考実施例 B	6.7 nM	48
参考実施例 H	0.52 nM	108
WO2013/111108 による 実施例 14	139 nM	4×10^{17}
22	1.9 nM	29
39	0.26 nM	1.7
40	0.10 nM	2.2
60	0.30 nM	1.6
72	0.16 nM	6.0
77	0.17 nM	4.2
79	0.38nM 及び 0.23nM (2 つの個別の決定)	7.08 及び 2.16 (2 つの個別の決定)
80	2.4 nM	14.8
83	0.53 nM	2.24
86	0.28 nM	2.78
88	2.9 nM	1×10^{22}

【0231】

< 酵素選択性の決定 >

適切な蛍光性基質を使用して、ヒトセリンプロテアーゼ酵素である、プラスミン、トリオンピン及びトリプシンを、酵素活性についてアッセイした。プロテアーゼ活性は、5 分間にわたり、基質から放出された蛍光の蓄積をモニタリングすることにより測定した。1 分間当たりの蛍光増大の直線的速度を、活性百分率 (%) として表した。各基質の切断についての K_m は、ミカエリス - メンテン式の標準的な変換により決定した。化合物インヒビターアッセイを、基質濃度 K_m において実施し、活性を、阻害されていない酵素活性 (100%) の 50% の阻害をもたらすインヒビターの濃度 (IC_{50}) として計算した。

【0232】

これらのアッセイから収集されたデータを、下記の表 12 に示す。

【0233】

【表 17】

表 12(選択性データ)

実施例番号	IC50 (nM)		
	プラスミン	トロンビン	トリプシン
6	>40000	>40000	>40000
30	>40000	>40000	>40000
35	>40000	>40000	>40000
37	>40000	>40000	>40000
39	31200	19300	>40000
40	>40000	>40000	>40000
43	>40000	>40000	>40000
53	>40000	>40000	>40000
72	>40000	39200	>40000
74	>40000	>40000	>40000
79	12010	7310	>40000

10

20

【0234】

<可溶性データ>

可溶性は、水中及び0.1NのHCl（水溶液）中において決定した。被験化合物を、振盪プラットフォーム（500rpm）上、37℃、1mg/mLにおいて、24時間にわたりインキュベートした。試料を、1、4及び24時間後において採取し、15,000gにおいて、10分間にわたり遠心分離した。上清中の被験化合物濃度は、標準曲線に照らして、LCMSにより決定した。

30

【0235】

【表 18】

実施例 番号	0.1N HCl (水溶液)(mg/mL)	水(mg/mL)
22	0.90	0.06
30	0.94	0.29
35	0.04	0.02
39	0.019	0.007
72	0.046	0.046
79	0.924	0.093
86	0.05	0.001

10

20

【0236】

<インビトロにおけるADMEデータ>

インビトロにおける透過性は、経口吸収についてのCaco-2モデルを使用して決定した。方法は、公表されている標準的な方法(Wang Z、Hop C.E.、Leung K.H.及びPang J.(2000)、J Mass Spectrom、35(1)、71~76)から適合させた。Caco-2単層は、細胞200,000個を、各インサートに播種し、透過性アッセイにおいて活用する前に、3日間にわたり維持した、Biocoat(商標)HTS線維状コラーゲン24ウェルマルチウェルインサートシステム(1.0µm、PET膜、Corning 354803)において確立した。アッセイのために、50µMの被験化合物を、インサートの頂端側に添加し、振盪プラットフォーム(120rpm)上、37℃において、1時間にわたりインキュベートした。頂端~規定外側における輸送は、1時間にわたるインキュベーションの後において、LCMSにより、両方のコンパートメント内の試験物質を測定することにより決定した。Caco-2単層の完全性は、2つの方法:(i)実験前及び実験後における経上皮電気抵抗(TEER)の比較、並びに(ii)Lucifer Yellowフラックスの評価により確認した。

30

【0237】

内因性クリアランスは、公表されている標準的な方法(Obach RS(1999)、Drug Metab Dispos、27(11):1350~135)を使用して決定した。ラット又はヒトの肝ミクロソーム(0.5mg/mL; Corning)を、振盪プラットフォーム(150rpm)上、37℃において、5µMの被験化合物と共にインキュベートした。試料は、0、6、12、18、24及び60分後に採取し、被験化合物濃度は、検量線に照らして、LCMSにより決定した。内因性クリアランス(C_{int})は、Obach(Obach RSら(1997)、J Pharmacol Exp Ther、283:46~58)又はLau(Lau YYら(2002)、Drug Metab Dispos、30:1446~1454)により記載されている方法を使用して計算した。

40

【0238】

50

【表 19】

実施例番号	ヒト肝ミクロソーム (タンパク質 1mg あたりの Clint $\mu\text{L}/\text{分}$)	ラット肝ミクロソーム (タンパク質 1mg あたりの Clint $\mu\text{L}/\text{分}$)	Caco-2 (Papp $\times 10^6\text{cm}/\text{秒}$)
参考実施例 H	25	94	12
WO2013/111108 による実施例 7	58	62	8
参考実施例 I	77	153	15
WO2013/111108 による実施例 27	71	72	7
参考実施例 J	110	187	12
1	33	52	28
5	3	6	2
6	42	30	17
7	22	8	10
22	25	68	25
30	20	22	24
35	24	15	7
37	48	73	20
39	29	19	6
40	22	47	5
42	8	11	4

10

20

30

40

実施例番号	ヒト肝ミクロソーム (タンパク質 1mg あたりの Clint $\mu\text{L}/\text{分}$)	ラット肝ミクロソーム (タンパク質 1mg あたりの Clint $\mu\text{L}/\text{分}$)	Caco-2 (Papp $\times 10^6\text{cm}/\text{秒}$)
43	10	5	2
44	162	101	17
49	18	36	6
51	30	25	3
52	16	8	5
53	104	77	13
58			26
60	90	114	25
61	55	132	22
64	35	94	6
71	17	17	1
72	32	72	6
73			4
74			2
77	29	82	28
参考実施例 K			3
79	4	23	19
80	14	54	23

10

20

30

40

実施例番号	ヒト肝ミクロソーム (タンパク質 1mg あたりの Clint $\mu\text{L}/\text{分}$)	ラット肝ミクロソーム (タンパク質 1mg あたりの Clint $\mu\text{L}/\text{分}$)	Caco-2 (Papp $\times 10^6\text{cm}/\text{秒}$)
83			23
86	4	35	16
87			4

10

【0239】

<血漿タンパク質結合 (PPB) 及び予測クリアランス>

血漿中において非結合画分は、ThermoScientific (商標) Pierce (商標) Rapid Equilibrium Dialysis Technology (インサートを伴う、使い捨て型プレート、8 K MWCO) を使用して決定した。5 μM の被験化合物を、ヒト又はラットの血漿 (300 μL) とスパイクし、37、1200 rpm において振盪しながら、5 時間にわたり 146.5 mM のリン酸緩衝液 (500 μL) に対して透析した。非透析血漿に由来する基準試料を、インキュベーションの 20
前に採取して、回収率の評価を可能とした。被験化合物の濃度は、検量線に照らして、LCMS により血漿中及び緩衝液コンパートメント中において決定した。血漿中において非結合画分は、標準的な方法 (Waters NJ 社 (2008)、J Pharm Sci、97 (10); 4586~95) を使用して決定した。結果は、結合した血漿タンパク質パーセント (% PPB) として提示する。

【0240】

予測血漿クリアランス (Clp) を、インビトロデータを外挿するのに使用しうる、いくつかのモデルのうちの 1 つである、WS (well-stirred) モデル (Rowland M、Benet LZ、及び Graham GG、「Clearance concepts in pharmacokinetics」、J Pharmacokin 30
net Biopharm. (1973)、1:123~136) を使用して計算する。モデルは、肝臓内の薬物の、即時的かつ完全な混合を前提とし、内因性クリアランス、肝臓の血流及び血液中の薬物の遊離画分の関数である。mL / 分 / kg 単位の予測血漿クリアランスは、肝血流 (LBF) に対する百分率として提示する。

【0241】

【表 20】

実施例 番号	PPB%(ヒト)	PPB%(ラット)	インビボにおける 予測ヒト Cp(LBF%)	インビボにおける 予測ラット Cp(LBF%)
参考 実施例 H	84	87	14	26
5	77	64	3	5
6	87	95	24	6
22	92	>99	7	<1.6
30	82	97	12	1
35	96	99	7	1
37	92	95	16	11
39	78	89	21	5
40	76	87	17	14
43	88	92	8	2
53	90	96	35	10
60	91	97	35	12
61	92	96	4	15
64	92	91	19	33
72	90	94	14	12
77	97	>99	3	<2.0
79	91	95	1	3

10

20

30

40

実施例 番号	PPB%(ヒト)	PPB%(ラット)	インビボにおける 予測ヒト Clp(LBF%)	インビボにおける 予測ラット Clp(LBF%)
80	92	96	4	6
86	90	97	2	3

【 0 2 4 2 】

< 薬物動態 >

10

表 1 3 の化合物についての薬物動態研究を実施して、雄の S p r a g u e - D a w l e y ラットにおける、単回経口投与の後における薬物動態を評価した。2 匹のラットに、媒体中に名目 2 m g / m L (1 0 m g / k g) の被験化合物の組成物 5 m L / k g の単回の p o 投与を施した。投与後、血液試料を、2 4 時間にわたり回収した。試料採取時間は、5、1 5 及び 3 0 分後であり、次いで、1、2、4、6、8 及び 1 2 時間後であった。回収後、血液試料を遠心分離し、血漿画分を、L C M S により、被験化合物の濃度について解析した。これらの研究から収集された経口曝露データを、下記に示す。

【 0 2 4 3 】

【表 2 1】

表 13:経口曝露データ

実施例 番号	媒体	経口用量 (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (分)
参考 実施例 B	10%DMSO/10%クレモ フォル/80%SWFI	9.5	351	60
参考 実施例 D	10%DMSO/10%クレモ フォル/80%SWFI	10.5	1534	180
参考 実施例 E	10%DMSO/10%クレモ フォル/80%SWFI	5.5	397	30
6	10%DMSO/10%クレモ フォル/80%SWFI	2.2	1802	30
22	10%DMSO/10%クレモ フォル/80%SWFI	9.1	1025	60
30	10%DMSO/10%クレモ フォル/80%SWFI	4.3	756	38
39	10%DMSO/10%クレモ フォル/80%SWFI	8.0	187	30
77	10%DMSO/10%クレモ フォル/80%SWFI	7.0	845	90
79	10%DMSO/10%クレモ フォル/80%SWFI	11.3	807	45
86	10%DMSO/10%クレモ フォル/80%SWFI	5.0	981	30

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	1/18
A 6 1 P	7/04	(2006.01)	A 6 1 P	7/04
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	9/02	(2006.01)	A 6 1 P	9/02
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P	7/02
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439
A 6 1 K	31/501	(2006.01)	A 6 1 K	31/501
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 K	31/444	(2006.01)	A 6 1 K	31/444
C 0 7 D	403/06	(2006.01)	C 0 7 D	403/06
A 6 1 K	31/4155	(2006.01)	A 6 1 K	31/4155
C 0 7 D	403/14	(2006.01)	C 0 7 D	403/14

(31)優先権主張番号 1702044.7

(32)優先日 平成29年2月8日(2017.2.8)

(33)優先権主張国・地域又は機関

英国(GB)

(31)優先権主張番号 62/456,219

(32)優先日 平成29年2月8日(2017.2.8)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(72)発明者 エドワーズ, ハンナ・ジョイ

イギリス国、ソールズベリー・エス・ピー・４・０・ジェイ・キュー、ポートン・ダウン、テトリクス・サイエンス・パーク、ビルディング・２２７、カルピスタ・ファーマシューティカルズ・リミテッド気付

(72)発明者 エバンス, デイビッド・マイケル

イギリス国、ソールズベリー・エス・ピー・４・０・ジェイ・キュー、ポートン・ダウン、テトリクス・サイエンス・パーク、ビルディング・２２７、カルピスタ・ファーマシューティカルズ・リミテッド気付

(72)発明者 ホジソン, サイモン・ティーンビー

イギリス国、ベッドフォードシャー・エム・ケー・４５・２・エヌ・アール、アンブトヒル、ザ・アベニュー、オーチャード・ハウス

(72)発明者 ペテン, スティーブン・ジョン

イギリス国、ソールズベリー・エス・ピー・４・０・ジェイ・キュー、ポートン・ダウン、テトリクス・サイエンス・パーク、ビルディング・２２７、カルピスタ・ファーマシューティカルズ・リミテッド気付

(72)発明者 ルーカー, デイビッド・フィリップ

イギリス国、ソールズベリー・エス・ピー・４・０・ジェイ・キュー、ポートン・ダウン、テトリ

クス・サイエンス・パーク、ビルディング・227、カルビスタ・ファーマシューティカルズ・リミテッド気付

審査官 松澤 優子

(56)参考文献 特表2016-504378(JP,A)
特表2013-532713(JP,A)
国際公開第2013/111108(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D
A61K
A61P
CAplus/REGISTRY(STN)