

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5389642号  
(P5389642)

(45) 発行日 平成26年1月15日(2014.1.15)

(24) 登録日 平成25年10月18日(2013.10.18)

(51) Int. Cl.		F I	
<b>C O 7 D 231/12</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 231/12	C S P B
<b>C O 7 D 231/16</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 231/12	E
<b>C O 7 D 413/12</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 231/16	
<b>C O 7 D 405/12</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 413/12	
<b>C O 7 D 401/12</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 405/12	

請求項の数 19 (全 131 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-511060 (P2009-511060)
(86) (22) 出願日	平成19年5月17日(2007.5.17)
(65) 公表番号	特表2009-537543 (P2009-537543A)
(43) 公表日	平成21年10月29日(2009.10.29)
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/011789
(87) 国際公開番号	W02007/136680
(87) 国際公開日	平成19年11月29日(2007.11.29)
審査請求日	平成22年5月7日(2010.5.7)
(31) 優先権主張番号	60/801,699
(32) 優先日	平成18年5月18日(2006.5.18)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	500478097
	アリーナ ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア 921 21, サンディエゴ, ナンシー リッ ジ ドライブ 6154
(74) 代理人	100078282
	弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100062409
	弁理士 安村 高明
(74) 代理人	100113413
	弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

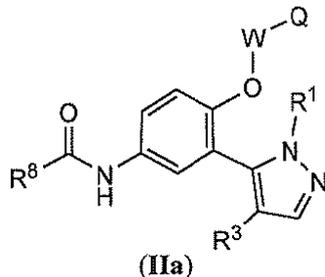
(54) 【発明の名称】 5-HT<sub>2A</sub>セロトニンレセプターに関連する障害の処置に有用な5-HT<sub>2A</sub>セロトニンレセプターのモジュレーターとしての3-ピラゾリル-ベンズアミド-4-エーテル、二級アミンお

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(IIa):

【化31】



の化合物ならびにその薬学的に許容できる塩、水和物および溶媒和物から選択される化合物であって、式中:

Wは、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-であり;

Qは、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN、-NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NH-テトラヒドロ-ピラン-4-イル、テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ、-NHC(=NH)CH<sub>3</sub>、ピペリジン-4-イルアミノ、1-tert-ブトキシカルボニル-ピペリ

ジン - 4 - イルアミノ、 $-NHCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ、 $-NHCH_2C(=O)NH_2$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CN$ 、 $-NH$  - ベンジル、 $-NHCH_2CH_2F$ 、1 - エトキシカルボニル - ピペリジン - 4 - イルアミノ、1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イルアミノ、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NH$  - シクロプロピル、チアゾール - 2 - イルアミノ、6 - オキソ - ピペリジン - 3 - イルアミノ、1H - テトラゾール - 5 - イルアミノ、 $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH(CH_3)_2$ 、 $-NHC(CH_3)_3$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、および  $-NHCH_2CH_2CH_2CN$  よりなる群から選択され、

R<sup>1</sup> は、 $-CH_3$  であり；

R<sup>3</sup> は、H、または Cl であり；

R<sup>8</sup> は、5 - メチル - イソオキサゾール - 4 - イル、3 - ブロモ - フェニル、3 - トリフルオロメチル - フェニル、3 - メトキシ - フェニル、4 - クロロ - フェニル、3 - クロロ - フェニル、2 - クロロ - フェニル、4 - フルオロ - フェニル、2, 4 - ジフルオロ - フェニル、3 - フルオロ - フェニル、2 - フルオロ - フェニル、フェニル、2 - メトキシ - フェニル、4 - トリフルオロメトキシ - フェニル、3 - トリフルオロメトキシ - フェニル、2 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル、2 - トリフルオロメチル - フェニル、4 - トリフルオロメチル - フェニル、4 - ブロモ - フェニル、3 - シアノ - フェニル、および シクロプロピルよりなる群から選択される、

化合物。

【請求項 2】

R<sup>3</sup> が、H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R<sup>3</sup> が、Cl である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

Q が、 $-NHCH_2CH_2OH$  である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R<sup>8</sup> が、3 - メトキシ - フェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

以下の化合物：

5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - カルボン酸 { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 3, 3, 3 - トリフルオロ - プロピルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - アミド；

N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド；

N - [ 4 - [ 2 - ( 2 - メタンズルホニル - エチルアミノ ) - エトキシ ] - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 3 - メトキシ - ベンズアミド；

5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - カルボン酸 { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 2 - メタンズルホニル - エチルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - アミド；

N - [ 4 - [ 2 - ( 2, 2 - ジフルオロ - プロピルアミノ ) - エトキシ ] - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 3 - メトキシ - ベンズアミド；

N - [ 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - ( 2 - エチルアミノ - エトキシ ) - フェニル ] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド；

2, 4 - ジフルオロ - N - [ 4 - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ) - エトキシ ] - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - ベンズアミド；

N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 2 - メトキシ - エチルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド；

10

20

30

40

50

N - [ 4 - [ 2 - ( 2 - シアノ - エチルアミノ ) - エトキシ ] - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 3 - フルオロ - ベンズアミド ;

N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 1 , 1 - ジメチル - プロピルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

2 , 4 - ジフルオロ - N - { 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - ベンズアミド ;

N - [ 4 - ( 2 - アセトイミドイルアミノ - エトキシ ) - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 3 - メトキシ - ベンズアミド ;

10

N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( ピペリジン - 4 - イルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - フルオロ - ベンズアミド ;

4 - { 2 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - ベンゾイルアミノ ) - フェノキシ ] - エチルアミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;

4 - { 2 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - ( 3 - メトキシ - ベンゾイルアミノ ) - フェノキシ ] - エチルアミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;

N - [ 4 - ( 2 - ブチルアミノ - エトキシ ) - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 3 - メトキシ - ベンズアミド ;

20

2 , 4 - ジフルオロ - N - [ 4 - [ 2 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ ) - エトキシ ] - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - ベンズアミド ;

3 - フルオロ - N - [ 4 - [ 2 - ( 2 - メタンスルホニル - エチルアミノ ) - エトキシ ] - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - ベンズアミド ;

N - [ 4 - [ 2 - ( カルバモイルメチル - アミノ ) - エトキシ ] - 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

N - [ 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - ( 2 - イソブチルアミノ - エトキシ ) - フェニル ] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

30

N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( ピペリジン - 4 - イルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - メトキシ - ベンズアミド ;

N - [ 4 - [ 2 - ( シアノメチル - アミノ ) - エトキシ ] - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 3 - メトキシ - ベンズアミド ;

N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - フルオロ - ベンズアミド ;

N - [ 4 - ( 2 - ベンジルアミノ - エトキシ ) - 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

40

N - [ 4 - [ 2 - ( 2 - フルオロ - エチルアミノ ) - エトキシ ] - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 3 - メトキシ - ベンズアミド ;

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

4 - { 2 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - ベンゾイルアミノ ) - フェノキシ ] - エチルアミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル ;

N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - メトキシ -

50

ベンズアミド；

3 - フルオロ - N - { 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - ベンズアミド；

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

N - [ 4 - ( 2 - グアニジノ - エトキシ ) - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 3 - メトキシ - ベンズアミド；

N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド；

N - [ 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - ( 2 - シクロプロピルアミノ - エトキシ ) - フェニル ] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド；

3 - フルオロ - N - { 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 4 - メチル - チアゾール - 2 - イルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - ベンズアミド；

N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( ( R ) - 6 - オキソ - ピペリジン - 3 - イルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - メトキシ - ベンズアミド；

N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - フルオロ - ベンズアミド；

N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - メトキシ - ベンズアミド；

3 - フルオロ - N - { 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - ベンズアミド；

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

N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロピルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - 2 - フルオロ - 4 - メトキシ - ベンズアミド；

N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 2 - フルオロ - エチルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド；

N - [ 4 - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ) - エトキシ ] - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 4 - トリフルオロメチル - ベンズアミド；

N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( ピペリジン - 4 - イルアミノ ) - エトキシ - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド；

N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド；

N - [ 4 - [ 2 - ( 2 - イソプロポキシ - エチルアミノ ) - エトキシ ] - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 3 - メトキシ - ベンズアミド；

4 - { 2 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - ( 3 - フルオロ - ベンゾイルアミノ ) - フェノキシ ] - エチルアミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル；

10

20

30

40

50

シクロプロパンカルボン酸 { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - アミド ;

N - [ 4 - ( 2 - tert - ブチルアミノ - エトキシ ) - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 3 - メトキシ - ベンズアミド ;

3 - フルオロ - N - [ 4 - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ) - エトキシ ] - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - ベンズアミド ;

N - [ 4 - [ 2 - ( 2 - シアノ - エチルアミノ ) - エトキシ ] - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 3 - メトキシ - ベンズアミド ;

3 - メトキシ - N - { 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロピルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - ベンズアミド ;

N - [ 4 - ( 2 - イソプロピルアミノ - エトキシ ) - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 3 - メトキシ - ベンズアミド ;

3 - フルオロ - N - { 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロピルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - ベンズアミド ;

3 - メトキシ - N - [ 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - ( 2 - プロピルアミノ - エトキシ ) - フェニル ] - ベンズアミド ; および

N - [ 4 - [ 2 - ( 3 - シアノ - プロピルアミノ ) - エトキシ ] - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 3 - メトキシ - ベンズアミド ;

ならびにその薬学的に許容できる塩、水和物およ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】

以下の化合物 :

N - [ 4 - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ) - エトキシ ] - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 3 - メトキシ - ベンズアミド、

ならびにその薬学的塩、溶媒和物および水和物から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

請求項 1 から 7 までのいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容できるキャリアを含む、薬学的組成物。

【請求項 9】

請求項 1 から 7 までのいずれか一項に記載の化合物を含む、5 - HT<sub>2A</sub> セロトニンレセプターの活性を調節するための組成物。

【請求項 10】

個体における 5 - HT<sub>2A</sub> 関連障害を処置するための組成物であって、請求項 1 から 7 までのいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を含み、

該 5 - HT<sub>2A</sub> 関連障害が、血小板凝集、冠動脈疾患、心筋梗塞、一過性虚血性発作、狭心症、心房細動、血餅形成、血管形成術または冠動脈バイパス外科処置の個体における血餅形成、心房細動に罹患した個体における血餅形成、喘息またはその症状、興奮またはその症状、行動障害、薬物誘導精神病、興奮性精神病、ジル・ド・ラ・ツレット症候群、躁病障害、器質性または NOS 精神病、精神病性障害、精神病、ハロペリドールの投与によって誘導された精神分裂症の負の症状または複数症状、および進行性多病巣性白質脳障害からなる群より選択される、組成物。

【請求項 11】

個体における血小板凝集を処置するための組成物であって、請求項 1 から 7 までのいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を含む、組成物。

【請求項 12】

個体における喘息、糖尿病関連障害、進行性多病巣性白質脳障害、高血圧、または痛みを

10

20

30

40

50

処置するための組成物であって、請求項 1 から 7 までのいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を含む、組成物。

【請求項 1 3】

個体における睡眠障害を処置するための組成物であって、請求項 1 から 7 までのいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を含む、組成物。

【請求項 1 4】

5 - H T <sub>2 A</sub> 媒介障害の処置に使用する医薬の製造のための、請求項 1 から 7 までのいずれか一項に記載の化合物の使用であって、

該 5 - H T <sub>2 A</sub> 関連障害が、血小板凝集、冠動脈疾患、心筋梗塞、一過性虚血性発作、狭心症、心房細動、血餅形成、血管形成術または冠動脈バイパス外科処置の個体における血餅形成、心房細動に罹患した個体における血餅形成、喘息またはその症状、興奮またはその症状、行動障害、薬物誘導精神病、興奮性精神病、ジル・ド・ラ・ツレット症候群、躁病障害、器質性または N O S 精神病、精神病性障害、精神病、ハロペリドールの投与によって誘導された精神分裂症の負の症状または複数症状、および進行性多病巣性白質脳障害からなる群より選択される、使用。

10

【請求項 1 5】

血小板凝集の処置に使用する医薬の製造のための、請求項 1 から 7 までのいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 1 6】

喘息、糖尿病関連障害、進行性多病巣性白質脳障害、高血圧、または痛みの処置に使用する医薬の製造のための、請求項 1 から 7 までのいずれか一項に記載の化合物の使用。

20

【請求項 1 7】

睡眠障害の処置に使用する医薬の製造のための、請求項 1 から 7 までのいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 1 8】

療法によるヒトの身体または動物の身体の処置方法に使用するための組成物であって、請求項 1 から 7 までのいずれか一項に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 1 9】

請求項 1 から 7 までのいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容できるキャリアを混合する工程を含む、組成物を調製するための方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、5 - H T <sub>2 A</sub> セロトニンレセプターの活性を調節する式 ( I a ) の特定の化合物、およびその薬学的組成物に関する。化合物および薬学的組成物は、血小板凝集、冠動脈疾患、心筋梗塞、一過性虚血性発作、狭心症、発作、心房細動、血餅形成、喘息またはその症状、興奮またはその症状、行動障害、薬物誘導精神病、興奮性精神病、ジル・ド・ラ・ツレット症候群、躁病障害、器質性または N O S 精神病、精神病性障害、精神病、急性精神分裂症、慢性精神分裂症、N O S 精神分裂症および関連障害、睡眠障害、糖尿病関連障害、進行性多病巣性白質脳障害などの処置で有用な方法に関する。

40

【0002】

また本発明は、別々か、または一緒に投与される他の医薬剤と組み合わせた 5 - H T <sub>2 A</sub> セロトニンレセプター媒介障害の処置のための方法に関する。

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

(G タンパク質共役型レセプター)

G タンパク質共役型レセプターは共通の構造的モチーフを共有する。全てのこれらのレセプターは、その各々が膜にわたる、7 つのヘリックスを形成する 22 ~ 24 個の間の

50

疎水性アミノ酸の7つの配列を有する。膜貫通ヘリックスは、該膜の細胞外側の4番目および5番目の膜貫通ヘリックスの間により大きなループを有するアミノ酸の鎖によって連結される。主として親水性アミノ酸から構成されるもう1つのより大きなループは、膜の細胞内側の膜貫通ヘリックス5および6を連結させる。レセプターのカルボキシ末端は、細胞外空間においてアミノ末端と共に細胞内に存在する。ヘリックス5および6ならびにカルボキシ末端を連結するループはGタンパク質と相互作用すると考えられている。現在、Gq、Gs、GiおよびGoは、同定されているGタンパク質である。

#### 【0004】

生理条件下では、Gタンパク質共役型レセプターは2つの異なる状態または立体配座：「不活性な」状態および「活性な」状態の間の平衡にある細胞膜に存在する。不活性な状態のレセプターは細胞内伝達経路に連結して、生物学的応答を生じさせることができない。レセプター立体配座を活性な状態に変化させると、伝達経路への連結を可能とし、生物学的応答を生じさせる。

10

#### 【0005】

レセプターは、内因性リガンドまたは外因性アゴニストリガンドによって活性な状態において安定化させることができる。専ら限定されるものではないが、レセプターのアミノ酸配列に対する修飾のような最近の発見は、活性な状態の立体配座を安定化させるリガンド以外を意味する。これらが、レセプターへのリガンド結合の効果を模擬することによって活性な状態のレセプターを効果的に安定化させる。そのようなリガンド非依存的手段による安定化は「構成的レセプター活性化」と言われる。

20

#### 【0006】

(セロトニンレセプター)

セロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン、5-HT)に対するレセプターは、Gタンパク質共役型レセプターの重要なクラスである。セロトニンは、学習および記憶、睡眠、体温調節、気分、運動活性、苦痛、性的および攻撃的挙動、食欲、神経変性調節、および生物学的なリズムに関連するプロセスで役割を果たすと考えられている。驚くべきことではないが、セロトニンは不安、抑うつ、強迫障害、精神分裂症、自殺、自閉症、狭心症、嘔吐、アルコール依存症、および神経変性障害に関連付けられている。セロトニンレセプターに焦点を当てた抗精神病処置アプローチに関しては、治療剤のこれらの型は、一般には、2つのクラス、「典型的」および「非典型的」に分けることができる。共に抗精神病効果を有するが、典型的なものは同時運動に関連する副作用(錐体外路症候群、例えば、舌鼓、タング・ダーティング(tongue-darting)、移動運動等)も含む。そのような副作用は、黒質線状体経路におけるヒトドーパミンD<sub>2</sub>レセプターのような他のレセプターと相互作用する化合物に関連すると考えられる。従って、非典型的処置が好ましい。ハロペリドールは典型的な抗精神病薬であると考えられ、クロザピンは非典型的抗精神病薬と考えられる。

30

#### 【0007】

セロトニンレセプターは、包括的に5-HT<sub>1</sub>~5-HT<sub>7</sub>と言われる7つのサブファミリーに分けられる。これらのサブファミリーはさらにサブタイプに分けられる。例えば、5-HT<sub>2</sub>サブファミリーは3つのレセプターサブタイプ：5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2B</sub>、および5-HT<sub>2C</sub>に分けられる。ヒト5-HT<sub>2C</sub>レセプターは1987年に初めて単離され、クローン化され、ヒト5-HT<sub>2A</sub>レセプターは1990年に初めて単離され、クローン化された。これらの2つのレセプターは、幻覚薬物の作用の部位であると考えられる。さらに、5-HT<sub>2A</sub>および5-HT<sub>2C</sub>レセプターに対するアンタゴニストは、抑うつ、不安、精神病および摂食障害を処置するのにおいて有用であると考えられている。

40

#### 【0008】

特許文献1は、全ヒト5-HT<sub>1C</sub>レセプター(現在、5-HT<sub>2C</sub>レセプターとして公知である)をコードする機能的cDNAクローンの単離、特徴付けおよび発現を記載する。特許文献2および特許文献3は、全ヒト5-HT<sub>2A</sub>レセプターをコードする機能的

50

cDNAクローンの単離、特徴付け、および発現を記載する。

【0009】

ラット5-HT<sub>2A</sub>およびラット5-HT<sub>2C</sub>レセプターの内因性形態の突然変異は、これらのレセプターの構成的活性化をもたらすと報告されている(5-HT<sub>2A</sub>:非特許文献1,以下「Casey」;5-HT<sub>2C</sub>:非特許文献2,以下「Herrick-Davis 1」;および非特許文献3,以下「Herrick-Davis-2」)。Caseyは、報告されているところによると構成的活性化をもたらした、ラット5-HT<sub>2A</sub>レセプターの位置322におけるシステイン残基のリジン(C322K)、グルタミン(C322Q)、およびアルギニン(C322R)への突然変異を記載する。Herrick-Davis 1およびHerrick-Davis 2は、報告されているところによると、構成的活性化をもたらした、ラット5-HT<sub>2C</sub>レセプターの位置312におけるセリン残基のフェニルアラニン(S312F)およびリシン(S312K)への突然変異を記載する。

10

【特許文献1】米国特許第4,985,352号明細書

【特許文献2】米国特許第5,661,024号明細書

【特許文献3】米国特許第6,541,209号明細書

【非特許文献1】Casey, C.ら、Society for Neuroscience Abstracts、1996年、第22巻、699.10

【非特許文献2】Herrick-Davis, K., および Teitler, M., Society for Neuroscience Abstracts、1996年、第22巻、699.18

20

【非特許文献3】Herrick-Davis, K.ら、J. Neurochemistry、1997年、第69巻、第3号、p.1138

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0010】

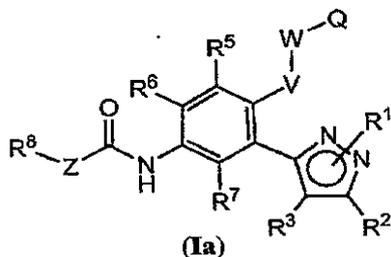
(発明の要旨)

本発明の一態様は、式(Ia):

【0011】

【化7】

30



に示される特定の化合物またはその薬学的に許容できる塩、水和物もしくは溶媒和物に関し、式中:

40

Vは、OまたはNHであり;

Wは、C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、カルボキシ、シアノ、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>1-3</sub>ハロアルキル、ハロゲン、およびオキソよりなる群から独立して選択される1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、または8個の置換基で必要に応じて置換されたC<sub>1-4</sub>アルキレンであり;

Qは、-NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>または-OR<sup>4c</sup>であり、式中:

R<sup>4a</sup>は、Hまたは代謝的に不安定な基であり;

R<sup>4b</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリール、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり、それらの各々が、C<sub>1-5</sub>アシル、C<sub>1-5</sub>アシルオキシ、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-8</sub>アルキル

50

、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、 $C_{1-4}$  アルキルカルボキサミド、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-4}$  アルキルスルホンアミド、 $C_{1-4}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニル、 $C_{1-4}$  アルキルチオ、 $C_{1-4}$  アルキルウレイル、アミノ、カルボ -  $C_{1-6}$  - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{2-6}$  ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキルスルフィニル、 $C_{1-4}$  ハロアルキルスルホニル、 $C_{1-4}$  ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、イミノ、ニトロ、スルホンアミドおよびフェニルよりなる群から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、4 個、または 5 個の置換基で必要に応じて置換されており；

$R^{4c}$  は、H であるか、または  $R^{4c}$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-12}$  アシル、アリーール、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、ヘテロシクリル、もしくはヘテロアリーールであり、それらの各々が、 $C_{1-5}$  アシル、 $C_{1-5}$  アシルオキシ、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、 $C_{1-4}$  アルキルカルボキサミド、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-4}$  アルキルスルホンアミド、 $C_{1-4}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニル、 $C_{1-4}$  アルキルチオ、 $C_{1-4}$  アルキルウレイル、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、カルボ -  $C_{1-6}$  - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{2-6}$  ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキルスルフィニル、 $C_{1-4}$  ハロアルキルスルホニル、 $C_{1-4}$  ハロアルキルチオ、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、イミノ、ニトロ、スルホンアミドおよびフェニルよりなる群から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、4 個、または 5 個の置換基で必要に応じて置換されており；

Z は、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、カルボキシ、シアノ、 $C_{1-3}$  ハロアルキル、ハロゲンおよびオキソよりなる群から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、または 8 個の置換基で必要に応じて置換された  $C_{1-4}$  アルキレンであるか；あるいは Z は、存在せず；

$R^1$  は、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルよりなる群から選択され；

$R^2$  は、H、 $C_{1-6}$  アシル、 $C_{1-6}$  アシルオキシ、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボキサミド、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホンアミド、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  アルキルウレイル、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、カルボ -  $C_{1-6}$  - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-8}$  ジアルキルカルボキサミド、 $C_{2-8}$  ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキルスルホニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、チオール、ニトロ、およびスルホンアミドよりなる群から選択され；

$R^3$  は、H、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボキサミド、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホンアミド、カルボ -  $C_{1-6}$  - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-8}$  ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、ヘテロアリーールおよびフェニルよりなる群から独立して選択され；この  $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホンアミド基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基、ヘテロアリーール基およびフェニル基の各々が、 $C_{1-5}$  アシル、 $C_{1-5}$  アシルオキシ、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、 $C_{1-4}$  アルキルカルボキサミド、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-4}$  アルキルスルホンアミド、 $C_{1-4}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニル、 $C_{1-4}$  アルキルチオ、 $C_{1-4}$  アルキルウレイル、アミノ、カルボ -  $C_{1-6}$  - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{2-6}$  ジアルキルカルボキ

10

20

30

40

50

サミド、ハロゲン、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキルスルフィニル、 $C_{1-4}$  ハロアルキルスルホニル、 $C_{1-4}$  ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ニトロおよびスルホンアミドよりなる群から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で必要に応じて置換されており；

$R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  は、H、 $C_{1-6}$  アシル、 $C_{1-6}$  アシルオキシ、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボキサミド、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホンアミド、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  アルキルウレイル、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルイミノ、カルボ -  $C_{1-6}$  - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-8}$  ジアルキルカルボキサミド、 $C_{2-8}$  ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキルスルホニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキルチオ、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、チオールおよびニトロよりなる群から各々独立して選択され；

$R^8$  は、 $C_{1-6}$  アシル、 $C_{1-6}$  アシルオキシ、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボキサミド、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホンアミド、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  アルキルウレイル、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルイミノ、カルボ -  $C_{1-6}$  - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキルオキシ、 $C_{2-8}$  ジアルキルカルボキサミド、 $C_{2-8}$  ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキルスルホニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキルチオ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、チオール、ニトロ、フェノキシおよびフェニルよりなる群から独立して選択される置換基で各々必要に応じて置換された  $C_{1-8}$  - アルキル、アリール、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、この  $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルイミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、フェニル、およびフェノキシ、およびこの置換基の各々が、 $C_{1-6}$  アシル、 $C_{1-6}$  アシルオキシ、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボキサミド、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホンアミド、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  アルキルウレイル、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、カルボ -  $C_{1-6}$  - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-8}$  ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキルスルホニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキルチオ、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、チオールおよびニトロよりなる群から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で必要に応じて置換されている。

【0012】

本発明の1つの態様は、本発明の化合物および薬学的に許容できるキャリアを含む薬学的組成物に関する。

【0013】

本発明の1つの態様は、本明細書において記載される実施形態のいずれかに従う化合物またはその薬学的組成物とレセプターとを接触させることによって、5-HT<sub>2A</sub> セロトニンレセプターの活性を調節する方法に関する。

【0014】

本発明の1つの態様は、個体における5-HT<sub>2A</sub> 関連障害を処置する方法に関し、その方法は、それを必要とする個体への、治療有効量の、本明細書において記載される実施形態のいずれかに従う化合物またはその薬学的組成物の投与を含む。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 5 】

本発明の1つの態様は、個体における5-HT<sub>2A</sub>関連障害を処置する方法に関し、その方法は、それを必要とする個体への、治療有効量の、本明細書において記載される実施形態のいずれかに従う、R<sup>4a</sup>が代謝的に不安定な基である化合物の投与を含む。

## 【 0 0 1 6 】

本発明の1つの態様は、個体における5-HT<sub>2A</sub>関連障害を処置する方法に関し、その方法は、それを必要とする個体への、治療有効量の、本明細書において記載される実施形態のいずれかに従う、R<sup>4a</sup>がHであり、変換が個体の体内で起こる、化合物へとプロドラッグが変換されるプロドラッグの投与を含む。

## 【 0 0 1 7 】

本発明の1つの態様は、本明細書において記載される実施形態のいずれかに従う、化合物および薬学的に許容できるキャリアを混合することを含む、組成物を調製する方法に関する。

## 【 0 0 1 8 】

本発明の1つの態様は、5-HT<sub>2A</sub>関連障害の処置で使用される薬剤の産生のための本発明の化合物の使用に関する。

## 【 0 0 1 9 】

本発明の1つの態様は、療法によるヒトの身体または動物の身体の処置方法に使用するための、本明細書において記載される実施形態のいずれかに従う化合物に関する。

## 【 0 0 2 0 】

本発明の1つの態様は、ヒトの身体または動物の身体において、本明細書において記載されているように、5-HT<sub>2A</sub>関連障害の処置のための方法で療法によって使用されるための本明細書において記載される実施形態のいずれかに従った化合物に関する。

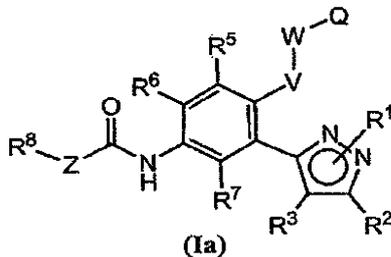
## 【 0 0 2 1 】

本発明は、以下を提供する：

(項目1)

式(Ia)：

【化1】



の化合物またはその薬学的に許容できる塩、水和物もしくは溶媒和物であって、式中：

Vは、OまたはNHであり；

Wは、C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、カルボキシ、シアノ、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>1-3</sub>ハロアルキル、ハロゲン、およびオキソよりなる群から独立して選択される1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、または8個の置換基で必要に応じて置換されたC<sub>1-4</sub>アルキレンであり；

Qは、-NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>または-OR<sup>4c</sup>であり、式中：

R<sup>4a</sup>は、H、C<sub>1-12</sub>アシル、カルボ-C<sub>1-12</sub>-アルコキシ、またはC(=O)O-アリアルであり、該C<sub>1-12</sub>アシル、カルボ-C<sub>1-12</sub>-アルコキシ、および-C(=O)O-アリアルが、C<sub>1-5</sub>アシルオキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボキサミド、アミノ、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、C<sub>2-8</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>1-6</sub>アルキルイミノ、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、およびフェニルよりなる群から独立して選択される1個、2個

10

20

30

40

50

、3個、4個、または5個の置換基で必要に応じて置換されており；

$R^{4b}$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、アリール、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり、それらの各々が、 $C_{1-5}$  アシル、 $C_{1-5}$  アシルオキシ、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、 $C_{1-4}$  アルキルカルボキサミド、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-4}$  アルキルスルホンアミド、 $C_{1-4}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニル、 $C_{1-4}$  アルキルチオ、 $C_{1-4}$  アルキルウレイル、アミノ、カルボ -  $C_{1-6}$  - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{2-6}$  ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキルスルフィニル、 $C_{1-4}$  ハロアルキルスルホニル、 $C_{1-4}$  ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、イミノ、ニトロ、スルホンアミドおよびフェニルよりなる群から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で必要に応じて置換されており；

10

$R^{4c}$  は、Hであるか、または $R^{4c}$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-12}$  アシル、アリール、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、ヘテロシクリル、もしくはヘテロアリールであり、それらの各々が、 $C_{1-5}$  アシル、 $C_{1-5}$  アシルオキシ、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、 $C_{1-4}$  アルキルカルボキサミド、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-4}$  アルキルスルホンアミド、 $C_{1-4}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニル、 $C_{1-4}$  アルキルチオ、 $C_{1-4}$  アルキルウレイル、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、カルボ -  $C_{1-6}$  - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{2-6}$  ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキルスルフィニル、 $C_{1-4}$  ハロアルキルスルホニル、 $C_{1-4}$  ハロアルキルチオ、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、イミノ、ニトロ、スルホンアミドおよびフェニルよりなる群から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で必要に応じて置換されており；

20

Zは、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、カルボキシ、シアノ、 $C_{1-3}$  ハロアルキル、ハロゲンおよびオキソよりなる群から独立して選択される1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、または8個の置換基で必要に応じて置換された $C_{1-4}$  アルキレンであるか；あるいはZは、存在せず；

30

$R^1$  は、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニルおよび $C_{3-7}$  シクロアルキルよりなる群から独立して選択され；

$R^2$  は、H、 $C_{1-6}$  アシル、 $C_{1-6}$  アシルオキシ、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボキサミド、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホンアミド、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  アルキルウレイル、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、カルボ -  $C_{1-6}$  - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-8}$  ジアルキルカルボキサミド、 $C_{2-8}$  ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキルスルホニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、チオール、ニトロ、およびスルホンアミドよりなる群から選択され；

40

$R^3$  は、H、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボキサミド、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホンアミド、カルボ -  $C_{1-6}$  - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-8}$  ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、ヘテロアリールおよびフェニルよりなる群から独立して選択され；該 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホンアミド基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基、ヘテロアリール基およびフェニル基の各々が、 $C_{1-5}$  アシル、 $C_{1-5}$  アシルオキシ、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミ

50

ノ、C<sub>1-4</sub> アルキルカルボキサミド、C<sub>2-6</sub> アルキニル、C<sub>1-4</sub> アルキルスルホンアミド、C<sub>1-4</sub> アルキルスルフィニル、C<sub>1-4</sub> アルキルスルホニル、C<sub>1-4</sub> アルキルチオ、C<sub>1-4</sub> アルキルウレイル、アミノ、カルボ - C<sub>1-6</sub> - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3-6</sub> シクロアルキル、C<sub>2-6</sub> ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、C<sub>1-4</sub> ハロアルコキシ、C<sub>1-4</sub> ハロアルキル、C<sub>1-4</sub> ハロアルキルスルフィニル、C<sub>1-4</sub> ハロアルキルスルホニル、C<sub>1-4</sub> ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ニトロおよびスルホンアミドよりなる群から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で必要に応じて置換されており；

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、H、C<sub>1-6</sub> アシル、C<sub>1-6</sub> アシルオキシ、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボキサミド、C<sub>2-6</sub> アルキニル、C<sub>1-6</sub> アルキルスルホンアミド、C<sub>1-6</sub> アルキルスルフィニル、C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニル、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ、C<sub>1-6</sub> アルキルウレイル、アミノ、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、C<sub>2-8</sub> ジアルキルアミノ、C<sub>1-6</sub> アルキルイミノ、カルボ - C<sub>1-6</sub> - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、C<sub>2-8</sub> ジアルキルカルボキサミド、C<sub>2-8</sub> ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、C<sub>1-6</sub> ハロアルコキシ、C<sub>1-6</sub> ハロアルキル、C<sub>1-6</sub> ハロアルキルスルフィニル、C<sub>1-6</sub> ハロアルキルスルホニル、C<sub>1-6</sub> ハロアルキルチオ、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、チオールおよびニトロよりなる群から各々独立して選択され；

R<sup>8</sup> は、C<sub>1-6</sub> アシル、C<sub>1-6</sub> アシルオキシ、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボキサミド、C<sub>2-6</sub> アルキニル、C<sub>1-6</sub> アルキルスルホンアミド、C<sub>1-6</sub> アルキルスルフィニル、C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニル、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ、C<sub>1-6</sub> アルキルウレイル、アミノ、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、C<sub>2-8</sub> ジアルキルアミノ、C<sub>1-6</sub> アルキルイミノ、カルボ - C<sub>1-6</sub> - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、C<sub>3-7</sub> シクロアルキルオキシ、C<sub>2-8</sub> ジアルキルカルボキサミド、C<sub>2-8</sub> ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、C<sub>1-6</sub> ハロアルコキシ、C<sub>1-6</sub> ハロアルキル、C<sub>1-6</sub> ハロアルキルスルフィニル、C<sub>1-6</sub> ハロアルキルスルホニル、C<sub>1-6</sub> ハロアルキルチオ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、チオール、ニトロ、フェノキシおよびフェニルよりなる群から独立して選択される置換基で各々必要に応じて置換されたC<sub>1-8</sub> - アルキル、アリール、C<sub>3-10</sub> シクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、該C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1-6</sub> アルキルイミノ、C<sub>2-8</sub> ジアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、フェニル、およびフェノキシ、および該置換基の各々が、C<sub>1-6</sub> アシル、C<sub>1-6</sub> アシルオキシ、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボキサミド、C<sub>2-6</sub> アルキニル、C<sub>1-6</sub> アルキルスルホンアミド、C<sub>1-6</sub> アルキルスルフィニル、C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニル、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ、C<sub>1-6</sub> アルキルウレイル、アミノ、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、C<sub>2-8</sub> ジアルキルアミノ、カルボ - C<sub>1-6</sub> - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、C<sub>2-8</sub> ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、C<sub>1-6</sub> ハロアルコキシ、C<sub>1-6</sub> ハロアルキル、C<sub>1-6</sub> ハロアルキルスルフィニル、C<sub>1-6</sub> ハロアルキルスルホニル、C<sub>1-6</sub> ハロアルキルチオ、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、チオールおよびニトロよりなる群から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で必要に応じて置換されている；

化合物またはその薬学的に許容できる塩、水和物もしくは溶媒和物。

(項目2)

式(Ic)：

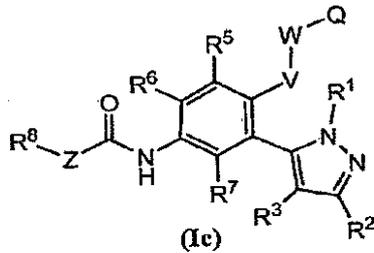
10

20

30

40

## 【化2】



を有する、項目1に記載の化合物。

(項目3)

Vが、Oである、項目1または2に記載の化合物。

(項目4)

Wが、C<sub>1-3</sub>アルキルおよびオキソよりなる群から独立して選択される1個から2個の置換基で必要に応じて置換された -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- である、項目1から3までのいずれか一項に記載の化合物。

(項目5)

Wが、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- または -CH<sub>2</sub>C(O)- である、項目1から3までのいずれか一項に記載の化合物。

(項目6)

Zが、存在しない、項目1から5までのいずれか一項に記載の化合物。

(項目7)

Zが、-CH<sub>2</sub>- または -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- である、項目1から5までのいずれか一項に記載の化合物。

(項目8)

R<sup>1</sup>が、C<sub>1-6</sub>アルキルである、項目1から7までのいずれか一項に記載の化合物。

(項目9)

R<sup>1</sup>が、-CH<sub>3</sub>である、項目1から7までのいずれか一項に記載の化合物。

(項目10)

R<sup>2</sup>が、Hである、項目1から9までのいずれか一項に記載の化合物。

(項目11)

R<sup>3</sup>が、H、Cl、またはBrである、項目1から10までのいずれか一項に記載の化合物。

(項目12)

Qが、-NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>である、項目1から11までのいずれか一項に記載の化合物。

(項目13)

R<sup>4a</sup>が、Hである、項目12に記載の化合物。

(項目14)

R<sup>4a</sup>が、C<sub>1-5</sub>アシルオキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボキサミド、アミノ、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、C<sub>2-8</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>1-6</sub>-アルキルイミノ、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、およびフェニルよりなる群から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で各々必要に応じて置換されたC<sub>1-12</sub>アシル、またはカルボ-C<sub>1-12</sub>-アルコキシである、項目12に記載の化合物。

(項目15)

R<sup>4b</sup>が、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり、それらの各々は、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル、アミノ、カルボ-C<sub>1-6</sub>-アルコキシ、カルボキサミド、シアノ、ヒドロキシル、イミノ、およびフェニルよりなる群から独立して

10

20

30

40

50

選択される 1 個、2 個、3 個、4 個、または 5 個の置換基で必要に応じて置換されている、項目 12 から 14 までのいずれか一項に記載の化合物。

(項目 16)

$R^{4a}$  が H であり；

$R^{4b}$  が、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり、それらの各々は、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニル、アミノ、カルボ -  $C_{1-6}$  - アルコキシ、カルボキサミド、シアノ、ヒドロキシル、イミノ、およびフェニルよりなる群から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、4 個、または 5 個の置換基で必要に応じて置換されている；

項目 12 に記載の化合物。

(項目 17)

Q が、 $-NHCH_2CH_2CF_3$ 、 $-NHCH_2CH_2OH$ 、 $-NHCH_2CH_2S(=O)_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CF_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2CN$ 、 $-NHC(CH_3)_2CH_2CH_3$ 、 $-NH$ -テトラヒドロ-ピラン-4-イル、テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ、 $-NHC(=NH)CH_3$ 、ピペリジン-4-イルアミノ、1-tert-ブトキシカルボニル-ピペリジン-4-イルアミノ、 $-NHCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、1-メチル-ピペリジン-4-イルアミノ、 $-NHCH_2C(=O)NH_2$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CN$ 、 $-NH$ -ベンジル、 $-NHCH_2CH_2F$ 、1-エトキシカルボニル-ピペリジン-4-イルアミノ、1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NH$ -シクロプロピル、チアゾール-2-イルアミノ、6-オキソ-ピペリジン-3-イルアミノ、1H-テトラゾール-5-イルアミノ、 $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH(CH_3)_2$ 、 $-NHC(CH_3)_3$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、および  $-NHCH_2CH_2CH_2CN$  よりなる群から選択される、項目 1 から 11 までのいずれか一項に記載の化合物。

(項目 18)

Q が、 $-OR^{4c}$  である、項目 1 から 11 までのいずれか一項に記載の化合物。

(項目 19)

$R^{4c}$  が、H である、項目 18 に記載の化合物。

(項目 20)

$R^{4c}$  が、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-12}$  アシル、アリール、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり、それらの各々は、 $C_{1-5}$  アシル、 $C_{1-5}$  アシルオキシ、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、 $C_{1-4}$  アルキルカルボキサミド、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-4}$  アルキルスルホンアミド、 $C_{1-4}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニル、 $C_{1-4}$  アルキルチオ、 $C_{1-4}$  アルキルウレイル、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、カルボ -  $C_{1-6}$  - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{2-6}$  ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキルスルフィニル、 $C_{1-4}$  ハロアルキルスルホニル、 $C_{1-4}$  ハロアルキルチオ、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、イミノ、ニトロ、スルホンアミドおよびフェニルよりなる群から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、4 個、または 5 個の置換基で必要に応じて置換されている、項目 18 に記載の化合物。

(項目 21)

Q が、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC(=O)CH_2$ -モルホリン-4-イル、 $-OC(=O)CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OC(=O)CH_2$ -ピロリジン-1-イル、または 1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシである、項目 1 から 11 までのいずれか一項に記載の化合物。

(項目 22)

10

20

30

40

50

$R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^7$ が、各々Hである、項目1から21までのいずれか一項に記載の化合物。

(項目23)

$R^8$ が、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_{1-6}$ ハロアルコキシ、および $C_{1-6}$ ハロアルキルよりなる群から独立して選択される置換基で各々必要に応じて置換されたアリール、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、またはヘテロアリールである、項目1から22までのいずれか一項に記載の化合物。

(項目24)

$R^8$ が、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_{1-6}$ ハロアルコキシ、および $C_{1-6}$ ハロアルキルよりなる群から独立して選択される置換基で各々必要に応じて置換されたフェニル、シクロプロピル、またはイソオキサゾリルである、項目1から22までのいずれか一項に記載の化合物。

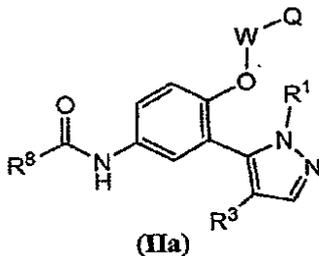
(項目25)

$R^8$ が、5-メチル-イソオキサゾール-4-イル、3-ブromo-フェニル、3-トリフルオロメチル-フェニル、3-メトキシ-フェニル、4-クロロ-フェニル、3-クロロ-フェニル、2-クロロ-フェニル、4-フルオロ-フェニル、2,4-ジフルオロ-フェニル、3-フルオロ-フェニル、2-フルオロ-フェニル、フェニル、2-メトキシ-フェニル、4-トリフルオロメトキシ-フェニル、3-トリフルオロメトキシ-フェニル、2-フルオロ-4-メトキシ-フェニル、2-トリフルオロメチル-フェニル、4-トリフルオロメチル-フェニル、4-ブromo-フェニル、3-シアノ-フェニル、およびシクロプロピルよりなる群から選択される、項目1から22までのいずれか一項に記載の化合物。

(項目26)

式(IIa)：

【化3】



を有し、式中：

Wが、 $C_{1-3}$ アルキルおよびオキソよりなる群から独立して選択される1個から2個の置換基で必要に応じて置換された $-CH_2CH_2-$ であり；

Qが、 $-NHCH_2CH_2CF_3$ 、 $-NHCH_2CH_2OH$ 、 $-NHCH_2CH_2S(=O)_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CF_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2CN$ 、 $-NHC(CH_3)_2CH_2CH_3$ 、 $-NH$ -テトラヒドロ-ピラン-4-イル、テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ、 $-NHC(=NH)CH_3$ 、ピペリジン-4-イルアミノ、1-tert-ブトキシカルボニル-ピペリジン-4-イルアミノ、 $-NHCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、1-メチル-ピペリジン-4-イルアミノ、 $-NHCH_2C(=O)NH_2$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CN$ 、 $-NH$ -ベンジル、 $-NHCH_2CH_2F$ 、1-エトキシカルボニル-ピペリジン-4-イルアミノ、1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NH$ -シクロプロピル、チアゾール-2-イルアミノ、6-オキソ-ピペリジン-3-イルアミノ、1H-テトラゾール-5-イルアミノ、 $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH(CH_3)_2$ 、 $-NHC(CH_3)_3$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、および $-NHCH_2CH_2CH_2CN$

よりなる群から選択され；

$R^1$  が  $C_{1-6}$  アルキルであり；

$R^3$  が H またはハロゲンであり；

$R^8$  が、5-メチル-イソオキサゾール-4-イル、3-ブromo-フェニル、3-トリフルオロメチル-フェニル、3-メトキシ-フェニル、4-クロロ-フェニル、3-クロロ-フェニル、2-クロロ-フェニル、4-フルオロ-フェニル、2,4-ジフルオロ-フェニル、3-フルオロ-フェニル、2-フルオロ-フェニル、フェニル、2-メトキシ-フェニル、4-トリフルオロメトキシ-フェニル、3-トリフルオロメトキシ-フェニル、2-フルオロ-4-メトキシ-フェニル、2-トリフルオロメチル-フェニル、4-トリフルオロメチル-フェニル、4-ブromo-フェニル、3-シアノ-フェニル、およびシクロプロピルよりなる群から選択される；

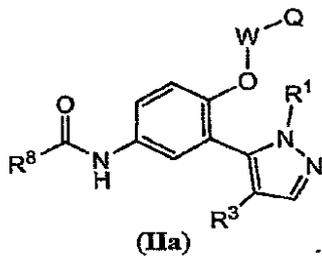
10

項目 1 に記載の化合物。

(項目 27)

式 (IIa) :

【化 4】



20

を有し、式中：

W が、 $-CH_2CH_2-$  であり；

Q が、 $-NHCH_2CH_2CF_3$ 、 $-NHCH_2CH_2OH$ 、 $-NHCH_2CH_2S(=O)_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CF_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2CN$ 、 $-NHC(CH_3)_2CH_2CH_3$ 、 $-NH$ -テトラヒドロ-ピラン-4-イル、テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ、 $-NHC(=NH)CH_3$ 、ピペリジン-4-イルアミノ、1-tert-ブトキシカルボニル-ピペリジン-4-イルアミノ、 $-NHCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、1-メチル-ピペリジン-4-イルアミノ、 $-NHCH_2C(=O)NH_2$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CN$ 、 $-NH$ -ベンジル、 $-NHCH_2CH_2F$ 、1-エトキシカルボニル-ピペリジン-4-イルアミノ、1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NH$ -シクロプロピル、チアゾール-2-イルアミノ、6-オキソ-ピペリジン-3-イルアミノ、1H-テトラゾール-5-イルアミノ、 $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH(CH_3)_2$ 、 $-NHC(CH_3)_3$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、および  $-NHCH_2CH_2CH_2CN$  よりなる群から選択され；

30

40

$R^1$  が、 $CH_3$  であり；

$R^3$  が、H、または Cl であり；

$R^8$  が、5-メチル-イソオキサゾール-4-イル、3-ブromo-フェニル、3-トリフルオロメチル-フェニル、3-メトキシ-フェニル、4-クロロ-フェニル、3-クロロ-フェニル、2-クロロ-フェニル、4-フルオロ-フェニル、2,4-ジフルオロ-フェニル、3-フルオロ-フェニル、2-フルオロ-フェニル、フェニル、2-メトキシ-フェニル、4-トリフルオロメトキシ-フェニル、3-トリフルオロメトキシ-フェニル、2-フルオロ-4-メトキシ-フェニル、2-トリフルオロメチル-フェニル、4-トリフルオロメチル-フェニル、4-ブromo-フェニル、3-シアノ-フェニル、およびシクロプロピルよりなる群から選択される；

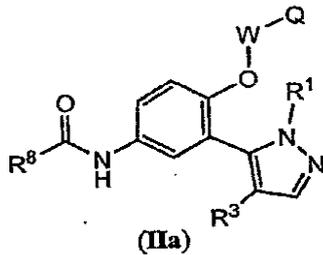
50

項目 1 に記載の化合物。

(項目 2 8)

式 ( I I a ) :

【化 5】



10

を有し、式中：

W が、C<sub>1-3</sub> アルキルおよびオキソよりなる群から独立して選択される 1 個から 2 個の置換基で必要に応じて置換された -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- であり；

Q が、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OC(=O)CH<sub>2</sub>-モルホリン-4-イル、-OC(=O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OC(=O)CH<sub>2</sub>-ピロリジン-1-イル、または 1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシであり；

R<sup>1</sup> が、C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

R<sup>3</sup> が、H またはハロゲンであり；

R<sup>8</sup> が、5-メチル-イソキサゾール-4-イル、3-ブromo-フェニル、3-トリフルオロメチル-フェニル、3-メトキシ-フェニル、4-クロロ-フェニル、3-クロロ-フェニル、2-クロロ-フェニル、4-フルオロ-フェニル、2,4-ジフルオロ-フェニル、3-フルオロ-フェニル、2-フルオロ-フェニル、フェニル、2-メトキシ-フェニル、4-トリフルオロメトキシ-フェニル、3-トリフルオロメトキシ-フェニル、2-フルオロ-4-メトキシ-フェニル、2-トリフルオロメチル-フェニル、4-トリフルオロメチル-フェニル、4-ブromo-フェニル、3-シアノ-フェニル、およびシクロプロピルよりなる群から選択される；

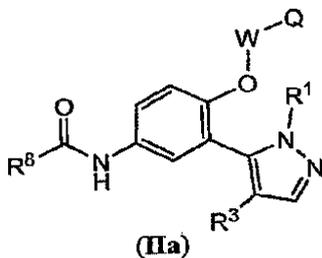
20

項目 1 に記載の化合物。

(項目 2 9)

式 ( I I a ) :

【化 6】



30

を有し、式中：

W が、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- であり；

Q が、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OC(=O)CH<sub>2</sub>-モルホリン-4-イル、-OC(=O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OC(=O)CH<sub>2</sub>-ピロリジン-1-イル、または 1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシであり；

R<sup>1</sup> が、-CH<sub>3</sub> であり；

R<sup>3</sup> が、H、または Cl であり；

R<sup>8</sup> が、5-メチル-イソキサゾール-4-イル、3-ブromo-フェニル、3-トリ

40

50

フルオロメチル - フェニル、3 - メトキシ - フェニル、4 - クロロ - フェニル、3 - クロロ - フェニル、2 - クロロ - フェニル、4 - フルオロ - フェニル、2, 4 - ジフルオロ - フェニル、3 - フルオロ - フェニル、2 - フルオロ - フェニル、フェニル、2 - メトキシ - フェニル、4 - トリフルオロメトキシ - フェニル、3 - トリフルオロメトキシ - フェニル、2 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル、2 - トリフルオロメチル - フェニル、4 - トリフルオロメチル - フェニル、4 - ブロモ - フェニル、3 - シアノ - フェニル、およびシクロプロピルよりなる群から選択される；

項目 1 に記載の化合物。

( 項目 3 0 )

前記化合物が：

5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - カルボン酸 { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 3, 3, 3 - トリフルオロ - プロピルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - アミド；

3 - ブロモ - N - [ 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - ベンズアミド；

N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド；

N - [ 4 - [ 2 - ( 2 - メタンスルホニル - エチルアミノ ) - エトキシ ] - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 3 - メトキシ - ベンズアミド；

4 - クロロ - N - [ 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - ベンズアミド；

N - [ 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - ( 2 - エチルアミノ - 2 - メチル - プロボキシ ) - フェニル ] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド；

3 - クロロ - N - [ 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - ベンズアミド；

5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - カルボン酸 { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 2 - メタンスルホニル - エチルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - アミド；

2 - クロロ - N - [ 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - ベンズアミド；

N - [ 4 - [ 2 - ( 2, 2 - ジフルオロ - プロピルアミノ ) - エトキシ ] - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 3 - メトキシ - ベンズアミド；

4 - フルオロ - N - [ 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - ベンズアミド；

N - [ 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - ( 2 - エチルアミノ - エトキシ ) - フェニル ] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド；

2, 4 - ジフルオロ - N - [ 4 - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ) - エトキシ ] - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - ベンズアミド；

3 - フルオロ - N - [ 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - ベンズアミド；

N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 2 - メトキシ - エチルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド；

N - [ 4 - [ 2 - ( 2 - シアノ - エチルアミノ ) - エトキシ ] - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 3 - フルオロ - ベンズアミド；

2 - フルオロ - N - [ 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - ベンズアミド；

N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - (

10

20

30

40

50

1, 1 - ジメチル - プロピルアミノ) - エトキシ] - フェニル} - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド;

2, 4 - ジフルオロ - N - { 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - [ 2 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - エトキシ] - フェニル} - ベンズアミド;

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

N - [ 4 - ( 2 - アセトイミドイルアミノ - エトキシ) - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - メトキシ - ベンズアミド;

N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - [ 2 - ( ピペリジン - 4 - イルアミノ) - エトキシ] - フェニル} - 3 - フルオロ - ベンズアミド;

4 - { 2 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - ベンゾイルアミノ) - フェノキシ] - エチルアミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル;

4 - { 2 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - ( 3 - メトキシ - ベンゾイルアミノ) - フェノキシ] - エチルアミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル;

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

N - [ 4 - ( 2 - ブチルアミノ - エトキシ) - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - メトキシ - ベンズアミド;

2, 4 - ジフルオロ - N - [ 4 - [ 2 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - エトキシ] - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - ベンズアミド;

3 - フルオロ - N - [ 4 - [ 2 - ( 2 - メタンスルホニル - エチルアミノ) - エトキシ] - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - ベンズアミド;

N - [ 4 - [ 2 - ( カルバモイルメチル - アミノ) - エトキシ] - 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド;

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

N - [ 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - ( 2 - イソブチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド;

N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - [ 2 - ( ピペリジン - 4 - イルアミノ) - エトキシ] - フェニル} - 3 - メトキシ - ベンズアミド;

N - [ 4 - [ 2 - ( シアノメチル - アミノ) - エトキシ] - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - メトキシ - ベンズアミド;

N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - [ 2 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - エトキシ] - フェニル} - 3 - フルオロ - ベンズアミド;

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

N - [ 4 - ( 2 - ベンジルアミノ - エトキシ) - 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド;

N - [ 4 - [ 2 - ( 2 - フルオロ - エチルアミノ) - エトキシ] - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - メトキシ - ベンズアミド;

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

10

20

30

40

50

4 - { 2 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - ベンゾイルアミノ ) - フェノキシ ] - エチルアミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル ;

N - [ 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 4 - トリフルオロメトキシ - ベンズアミド ;

N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - メトキシ - ベンズアミド ;

3 - フルオロ - N - { 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - ベンズアミド ;

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

N - [ 4 - ( 2 - グアニジノ - エトキシ ) - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 3 - メトキシ - ベンズアミド ;

N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

N - [ 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 3 - トリフルオロメトキシ - ベンズアミド ;

N - [ 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - ( 2 - シクロプロピルアミノ - エトキシ ) - フェニル ] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

3 - フルオロ - N - { 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 4 - メチル - チアゾール - 2 - イルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - ベンズアミド ;

N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( ( R ) - 6 - オキソ - ピペリジン - 3 - イルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - メトキシ - ベンズアミド ;

N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ ( 2 - メトキシ - エチルカルバモイル ) - メトキシ ] - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - フルオロ - ベンズアミド ;

N - [ 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - メトキシ - ベンズアミド ;

3 - フルオロ - N - { 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - ベンズアミド ;

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

N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロピルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - 2 - フルオロ - 4 - メトキシ - ベンズアミド ;

N - [ 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 2 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - (

10

20

30

40

50

2 - フルオロ - エチルアミノ) - エトキシ] - フェニル} - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド;

N - [ 4 - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - エトキシ] - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンズアミド  
;

N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - [ 2 - ( ピペリジン - 4 - イルアミノ) - エトキシ - フェニル} - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド;

N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - [ 2 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - エトキシ] - フェニル} - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド;

4 - プロモ - N - [ 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシ) - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - ベンズアミド;

N - [ 4 - [ 2 - ( 2 - イソプロポキシ - エチルアミノ) - エトキシ] - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - メトキシ - ベンズアミド;

4 - { 2 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - ( 3 - フルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェノキシ] - エチルアミノ} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル;

シクロプロパンカルボン酸 { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - エトキシ] - フェニル} - アミド;

N - [ 4 - ( 2 - tert - ブチルアミノ - エトキシ) - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - メトキシ - ベンズアミド;

N - [ 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - ( 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ - プロポキシ) - フェニル] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド;

N - [ 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - ( 2 - ヒドロキシ - エトキシ) - フェニル] - 3 - メトキシ - ベンズアミド;

3 - フルオロ - N - [ 4 - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - エトキシ] - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - ベンズアミド;

N - [ 4 - [ 2 - ( 2 - シアノ - エチルアミノ) - エトキシ] - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - メトキシ - ベンズアミド;

N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - [ 2 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - エトキシ] - フェニル} - 3 - メトキシ - ベンズアミド;

3 - メトキシ - N - { 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - [ 2 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロピルアミノ) - エトキシ] - フェニル} - ベンズアミド;

N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - [ 2 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - エトキシ] - フェニル} - 3 - フルオロ - ベンズアミド;

N - [ 4 - ( 2 - イソプロピルアミノ - エトキシ) - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - メトキシ - ベンズアミド;

N - [ 4 - ( 2 - ブチルアミノ - 2 - メチル - プロポキシ) - 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド;

N - [ 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - ( 2 - ヒドロキシ - エトキシ) - フェニル] - 3 - フルオロ - ベンズアミド;

3 - フルオロ - N - { 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - [ 2 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロピルアミノ) - エトキシ] - フェニル} - ベンズアミ

10

20

30

40

50

ド；

N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド；

3 - メトキシ - N - [ 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - ( 2 - プロピルアミノ - エトキシ ) - フェニル ] - ベンズアミド；

N - [ 4 - [ 2 - ( 3 - シアノ - プロピルアミノ ) - エトキシ ] - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 3 - メトキシ - ベンズアミド；

3 - シアノ - N - [ 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - ベンズアミド；

モルホリン - 4 - イル - 酢酸 2 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - ( 3 - メトキシ - ベンゾイルアミノ ) - フェノキシ ] - エチルエステル；

ジメチルアミノ - 酢酸 2 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - ( 3 - メトキシ - ベンゾイルアミノ ) - フェノキシ ] - エチルエステル；および

ピロリジン - 1 - イル - 酢酸 2 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - ( 3 - メトキシ - ベンゾイルアミノ ) - フェノキシ ] - エチルエステル；

またはそれらの薬学的に許容できる塩よりなる群から選択される、項目 1 に記載の化合物

。  
( 項目 3 1 )

項目 1 から 3 0 までのいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容できるキャリアを含む、薬学的組成物。

( 項目 3 2 )

5 - H T <sub>2A</sub> セロトニンレセプターと項目 1 から 3 0 までのいずれか一項に記載の化合物とを接触させることにより、5 - H T <sub>2A</sub> セロトニンレセプターの活性を調節する方法。

( 項目 3 3 )

個体における 5 - H T <sub>2A</sub> 関連障害を処置するための方法であって、それを必要とする該個体に項目 1 から 3 0 までのいずれか一項に記載の化合物または項目 3 1 に記載の薬学的組成物の治療有効量を投与する工程を含む、方法。

( 項目 3 4 )

個体における血小板凝集を処置するための方法であって、それを必要とする該個体に項目 1 から 3 0 までのいずれか一項に記載の化合物または項目 3 1 に記載の薬学的組成物の治療有効量を投与する工程を含む、方法。

( 項目 3 5 )

個体における喘息、糖尿病関連障害、進行性多病巣性白質脳障害、高血圧、または痛みを処置するための方法であって、それを必要とする該個体に項目 1 から 3 0 までのいずれか一項に記載の化合物または項目 3 1 に記載の薬学的組成物の治療有効量を投与する工程を含む、方法。

( 項目 3 6 )

個体における睡眠障害を処置するための方法であって、それを必要とする該個体に項目 1 から 3 0 までのいずれか一項に記載の化合物または項目 3 1 に記載の薬学的組成物の治療有効量を投与する工程を含む、方法。

( 項目 3 7 )

5 - H T <sub>2A</sub> 媒介障害の処置に使用する医薬の製造のための、項目 1 から 3 0 までのいずれか一項に記載の化合物の使用。

( 項目 3 8 )

血小板凝集の処置に使用する医薬の製造のための、項目 1 から 3 0 までのいずれか一項に記載の化合物の使用。

10

20

30

40

50

(項目 39)

喘息、糖尿病関連障害、進行性多病巣性白質脳障害、高血圧、または痛みの処置に使用する医薬の製造のための、項目 1 から 30 までのいずれか一項に記載の化合物の使用。

(項目 40)

睡眠障害の処置に使用する医薬の製造のための、項目 1 から 30 までのいずれか一項に記載の化合物の使用。

(項目 41)

療法によるヒトの身体または動物の身体の処置方法に使用するための、項目 1 から 30 までのいずれか一項に記載の化合物。

(項目 42)

療法によるヒトの身体または動物の身体における 5 - H T <sub>2A</sub> 媒介障害の処置のための方法に使用するための、項目 1 から 30 までのいずれか一項に記載の化合物。

10

(項目 43)

血小板凝集の処置のための方法に使用するための、項目 1 から 30 までのいずれか一項に記載の化合物。

(項目 44)

喘息、糖尿病関連障害、進行性多病巣性白質脳障害、高血圧、または痛みの処置のための方法に使用するための、項目 1 から 30 までのいずれか一項に記載の化合物。

(項目 45)

睡眠障害の処置のための方法に使用するための、項目 1 から 30 までのいずれか一項に記載の化合物。

20

(項目 46)

項目 1 から 30 までのいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容できるキャリアを混合する工程を含む、組成物を調製するための方法。

本開示が進むにつれて、本明細書において開示される本発明のこれらおよび他の態様は、より非常に詳しく示されるだろう。

**【発明を実施するための最良の形態】****【0022】**

(定義)

30

レセプターについて関連する化学文献は、レセプターに対して種々の効果を有するリガンドに言及するために多数の用語を採用している。明瞭性および一致性のために、以下の定義をこの特許文書を通じて用いる。

**【0023】**

「アゴニスト」は、5 - H T <sub>2A</sub> レセプターのようなレセプターと相互作用し、それを活性化し、そのレセプターに特徴的な生理学的または薬理的応答を開始する部位を意味する。例えば、部位が、レセプターへの結合に際して細胞内応答を活性化し、または膜への G T P 結合を促進する場合である。

**【0024】**

用語「アンタゴニスト」は、アゴニスト(例えば、内因性リガンド)と同一の部位においてレセプターに競合的に結合するが、レセプターの活性形態によって開始される分子内応答を活性化せず、それにより、アゴニストまたは部分アゴニストによる細胞内応答を阻害することができる部位を意味する。アンタゴニストは、アゴニストまたは部分アゴニストの非存在下でベースライン細胞内応答を減少させない。

40

**【0025】**

用語「接触または接触させること」は、インビトロ系またはインビボ系であるかを問わず、一緒に示された部位と一緒に運ぶことを意味する。したがって、H3レセプターを本発明の化合物と「接触させる」は、本発明の化合物の、H3レセプターを有する個体、好ましくはヒトへの投与、ならびに例えば、本発明の化合物を、H3レセプターを含有する細胞またはより精製された調製物を含有する試料へ導入することを含む。

50

## 【0026】

用語「処置を必要とする」とは、個体または動物が処置を必要とする、または治療から利益を受けるであろうという医療従事者（例えば、ヒトの場合には医師、看護師、看護実行者等；非ヒト哺乳動物を含めた動物の場合には獣医）によってなされた判断をいう。この判断は、医療従事者の専門の範囲にあるが、個体または動物が、本発明の化合物によって治療可能な疾患、状態または障害の結果として、疾患であり、または疾患となるであろうという知識を含む種々の因子に基づいてなされる。従って、本発明の化合物は保護または予防的に用いることができ；あるいは本発明の化合物を用いて、該疾患、状態または障害を軽減し、阻害または緩和することができる。

## 【0027】

用語「個体」とは、哺乳動物、好ましくは、マウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類、または最も好ましくは、ヒトを含めたいずれかの動物を意味することが意図される。

## 【0028】

用語「インバースアゴニスト」は、レセプターの内因性形態に、またはレセプターの構成的に活性化された形態に結合し、アゴニストまたは部分アゴニストの非存在下で観察される活性の正常な基礎レベル未満まで、レセプターの活性形態によって開始されたベースライン細胞内応答を阻害し、または膜へのGTP結合を減少させる部位を意味することが意図される。好ましくは、ベースライン細胞内応答は、インバースアゴニストの非存在下におけるベースライン応答と比較して、少なくとも30%、より好ましくは少なくとも50%、最も好ましくは少なくとも75%だけ、インバースアゴニストの存在下で阻害される。

## 【0029】

用語「単離された」は、物質の本来の環境（例えば、その物質が、天然に存在する場合、天然の環境）から取り出される物質をいう。例えば、天然の系（例えば、個体）において存在する親化合物から形成された代謝産物は、単離されていないが、その天然の系において共存する物質のいくつかまたは全てから分離された代謝産物は、単離されたと見なされる。さらに、合成手段によって調製される代謝産物もまた、単離されたと見なされる。

## 【0030】

用語「調節または調節すること」とは、特定の活性、機能または分子の量、質、応答または効果の増加または減少をいうことを意味する。

## 【0031】

本明細書中で用いるように、用語「代謝的に不安定な基」とは、その基を含む化合物の個体への投与後に、 $R^{4a}$ がHである式(Ia)の化合物へとインピボで変換される任意の基をいう。「代謝的に不安定な基」の変換は、代謝的および/または化学的プロセスによるものであり得、そして1工程においてか、または一連の2以上の工程を介して生じ得る。「代謝的に不安定な基」の代表的な例としては、 $-C(=O)O-R^{4d}$ （したがって、窒素と一緒にカルバメート形成する）、 $-C(=O)-R^{4d}$ （窒素と一緒にアミド形成する）などが挙げられるが、これらに限定されず、 $R^{4d}$ は、 $C_{1-8}$ アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルであり、これらの各々は、 $C_{1-6}$ アシル、 $C_{1-6}$ アシルオキシ、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボキサミド、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホンアミド、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{1-6}$ アルキルウレイル、アミノ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{2-8}$ ジアルキルアミノ、カルボ- $C_{1-6}$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{2-8}$ ジアルキルカルボキサミド、 $C_{2-8}$ ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 $C_{1-6}$ ハロアルコキシ、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$ ハロアルキルスルホニル、 $C_{1-6}$ ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、チオール、ニトロ、オキソ、フェニル、およびスルホンアミドからなる群より独立して選択される1、2、3、4、

10

20

30

40

50

または5個の置換基によって必要に応じて置換されている。いくつかの実施形態において、「代謝的に不安定な基」は、 $C_{1-12}$ アシル、カルボ- $C_{1-12}$ -アルコキシ、または $C(=O)O$ -アリアルであり、 $C_{1-12}$ アシル、カルボ- $C_{1-12}$ -アルコキシ、および $C(=O)O$ -アリアルは、 $C_{1-5}$ アシルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルカルボキサミド、アミノ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{2-8}$ ジアルキルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルイミノ、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、およびフェニルからなる群より独立して選択される1、2、3、4、または5個の置換基によって必要に応じて置換されている。示された「代謝的に不安定な基」は、例示でありかつ排他的ではなく、そして当業者は、他の公知の種々の基を調製し得る。いくつかの場合において、「代謝的に不安定な基」(すなわち、 $R^{4a}$ )は、改善された経口バイオアベイラビリティ、または薬力学的半減期などによって効力または安全性を改善するように機能し得る。

10

## 【0032】

「薬学的組成物」は、限定されるものではないが、式(Ia)の化合物の塩、溶媒和物および水和物を含めた少なくとも1つの成分を含む組成物を意味することが意図され、それにより、該組成物は哺乳動物(例えば、限定されるものではないが、ヒト)における特定の効果的な結果についての調査に使用できる。当業者であれば、有効成分が当業者の必要性に基づいて所望の有効な結果を有するか否かを判断するのに適当な技術を理解し認識するであろう。

## 【0033】

20

本明細書において使用されるような用語「プロドラッグ」は、生物学的系(例えば、個体のインビボなど)に投与された場合、化学反応、酵素触媒による化学反応および/または代謝による化学反応の結果、 $R^{4a}$ はHである、式(Ia)の化合物を生じさせる任意の化合物を指す。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は「プロドラッグ」に変換することができる。いくつかの実施形態において、「プロドラッグ」は、当該分野において公知の特異的な化学基により修飾された化合物を指し、個体へ投与される場合、これらの基は親化合物を生ずる生体内変化を受ける。したがってプロドラッグは、化合物の特性を変化または除去するような一時的手順で使用される1つ以上の特定の非毒性保護基を含む、本発明の化合物として概説され得る。1つの一般的な態様において、「プロドラッグ」アプローチは経口吸収を容易にするために利用される。詳細な考察は、T. HiguchiおよびV. Stella, 「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; ならびに Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987において提供され、これらの両方はその全体が参考として本明細書に援用される。

30

## 【0034】

「治療有効量」とは、研究者、獣医、医療医師または他の臨床家によって求められる、組織、系、動物、個体またはヒトにおいて生物学的または医学的応答を誘導する活性化化合物または医薬剤の量をいい、これは、以下の1以上を含む：

40

(1) 疾患の予防; 例えば、疾患、状態または障害に対して素因があり得るが、該疾患の病理学または兆候学を経験または示さない個体において疾患、状態または障害を予防すること、

(2) 疾患の阻害; 例えば、疾患、状態または障害の病理学または兆候学を経験、または示す個体において疾患、状態または障害を予防すること(すなわち、病理学および/または兆候学のさらなる発生を阻害する)、および

(3) 疾患の緩和; 疾患、状態または障害の病理学または兆候学を経験し、それを示す個体における疾患、状態または障害の緩和(すなわち、病理学および/または兆候学の逆行)。

50

## 【 0 0 3 5 】

(化学基、部位またはラジカル)

下付き数字または数字の下付きの範囲が付随する「C」で始まる化学基が直接先行する用語は、その化学基が有する炭素の数を示す。例えば、化学基「C<sub>1-6</sub>アルキル」の用語「C<sub>1-6</sub>」は、1、2、3、4、5、または6個の炭素を含むアルキル基、および全ての可能な異性体を指す。

## 【 0 0 3 6 】

用語「C<sub>1-12</sub>アシル」はカルボニルに結合したC<sub>1-12</sub>アルキル基を示し、ここに、アルキルの定義は本明細書中に記載したのと同じの定義を有し；いくつかの実施形態は、アシルがC<sub>1-6</sub>アシルである場合であり、いくつかの実施形態は、アシルがC<sub>1-5</sub>アシルである場合であり；いくつかの例は、限定されるものではないが、アセチル、プロピオニル、n-ブタノイル、イソ-ブタノイル、sec-ブタノイル、t-ブタノイル（すなわち、ピバロイル）、ペンタノイル等を含む。

10

## 【 0 0 3 7 】

用語「C<sub>1-12</sub>アシルオキシ」は酸素原子に結合したアシル基を示し、ここに、アシルは本明細書中に記載されたのと同じの定義を有し；いくつかの実施形態は、アシルオキシがC<sub>1-11</sub>アシルオキシである場合であり、いくつかの実施形態はアシルオキシがC<sub>1-10</sub>アシルオキシである場合であり、いくつかの実施形態はアシルオキシがC<sub>1-8</sub>アシルオキシである場合であり、いくつかの実施形態はアシルオキシがC<sub>1-6</sub>アシルオキシである場合であり、いくつかの実施形態はアシルオキシがC<sub>1-5</sub>アシルオキシである場合であり、いくつかの実施形態はアシルオキシがC<sub>1-4</sub>アシルオキシである場合であり、いくつかの実施形態はアシルオキシがC<sub>10-12</sub>アシルオキシである場合であり、いくつかの実施形態はアシルオキシがC<sub>8-10</sub>アシルオキシである場合である。いくつかの例は、限定されるものではないが、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブタノイルオキシ、イソ-ブタノイルオキシ、sec-ブタノイルオキシ、t-ブタノイルオキシ、ペンタノイルオキシ、ヘキサノイルオキシ、ヘプタノイルオキシ、オクタノイルオキシ、ノナノイルオキシ、デカノイルオキシ、ウンデカノイルオキシ、ドデカノイルオキシ、トリデカノイルオキシ等を含む。

20

## 【 0 0 3 8 】

用語「C<sub>2-6</sub>アルケニル」は2～6個の炭素を含有するラジカルを示し、ここに、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合が存在し、いくつかの実施形態は2～4個の炭素であり、いくつかの実施形態は2～3個の炭素であり、およびいくつかの実施形態は2個の炭素を有する。E異性体およびZ異性体の両方は用語「アルケニル」に含まれる。さらに、用語「アルケニル」はジアルケニルおよびトリアルケニルを含む。従って、もし1個を超える二重結合が存在すれば、結合は全てがEまたはZであり得るか、あるいはEおよびZの混合物であり得る。アルケニルの例はビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキサニル、2,4-ヘキサジエニル等を含む。

30

## 【 0 0 3 9 】

本明細書中で用いるように、用語「C<sub>1-6</sub>アルコキシ」は、酸素原子に直接結合された本明細書中で定義されるアルキルラジカルを示す。その例はメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソ-プロポキシ、n-ブトキシ、t-ブトキシ、イソ-ブトキシ、sec-ブトキシ等を含む。

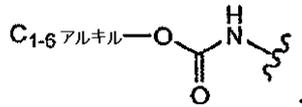
40

## 【 0 0 4 0 】

用語「C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノ」は式：

## 【 0 0 4 1 】

## 【化 8】



によって表される基を示し、ここに、 $C_{1-6}$  アルキルは本明細書中で見出されるのと同じの定義を有する。 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニルアミノの例はメトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、イソプロポキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等を含む。

## 【0042】

用語「 $C_{1-8}$  アルキル」は1～8個の炭素を含有する直鎖または分枝鎖の炭素ラジカルを示し、いくつかの実施形態は1～6個の炭素であり、いくつかの実施形態は1～4個の炭素であり、いくつかの実施形態は1～3個の炭素であり、いくつかの実施形態は1または2個の炭素である。アルキルの例は、限定されるものではないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソ-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソ-ペンチル、t-ペンチル、neo-ペンチル、1-メチルブチル[すなわち、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ ]、2-メチルブチル[すなわち、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ ]、n-ヘキシル等を含む。

## 【0043】

用語「 $C_{1-6}$  アルキルカルボキサミド(alkylcarboxamido)」または「 $C_{1-6}$  アルキルカルボキサミド(alkylcarboxamide)」は、アミド基の窒素に結合した単一の $C_{1-6}$  アルキル基を示し、ここに、アルキルは本明細書中で見出されるのと同じの定義を有する。 $C_{1-6}$  アルキルカルボキサミドは以下：

## 【0044】

## 【化 9】



によって表すことができる。その例は、限定されるものではないが、N-メチルカルボキサミド、N-エチルカルボキサミド、N-n-プロピルカルボキサミド、N-イソ-プロピルカルボキサミド、N-n-ブチルカルボキサミド、N-sec-ブチルカルボキサミド、N-イソ-ブチルカルボキサミド、N-t-ブチルカルボキサミド等を含む。

## 【0045】

用語「 $C_{1-4}$  アルキレン」とは、1～4個の炭素を含有する $C_{1-4}$  二価直鎖炭素ラジカルをいい、いくつかの実施形態は1～3個の炭素であり、いくつかの実施形態は1～2個の炭素である。いくつかの実施形態において、アルキレンは、例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 等をいう。

## 【0046】

用語「 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル」は式： $-S(O)-$ のスルホキシド基に結合した $C_{1-6}$  アルキル基を示し、ここに、該アルキル基は本明細書中に記載されたのと同じの定義を有する。その例は、限定されるものではないが、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、n-プロピルスルフィニル、イソ-プロピルスルフィニル、n-ブチルスルフィニル、sec-ブチルスルフィニル、イソ-ブチルスルフィニル、t-ブチルスルフィニル等を含む。

## 【0047】

用語「 $C_{1-6}$  アルキルスルホンアミド」とは以下：

## 【0048】

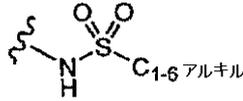
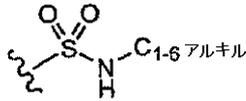
10

20

30

40

## 【化10】



(式中、C<sub>1-6</sub>アルキルは本明細書中に記載されたのと同じの定義を有する)に示す基をいう。

## 【0049】

用語「C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル」は式：-S(O)<sub>2</sub>-のスルホン基に結合したC<sub>1-6</sub>アルキルラジカルを示し、ここに、該アルキルラジカルは本明細書中に記載されたのと同じの定義を有する。その例は、限定されるものではないが、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、イソ-プロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、イソ-ブチルスルホニル、t-ブチルスルホニル等を含む。

10

## 【0050】

用語「C<sub>1-6</sub>アルキルチオ」は、式：-S-のスルフィドに結合したC<sub>1-6</sub>アルキルラジカルを示し、ここに、該アルキルラジカルは本明細書中に記載されたのと同じの定義を有する。その例は、限定されるものではないが、メチルスルファニル(すなわち、CH<sub>3</sub>S-)、エチルスルファニル、n-プロピルスルファニル、イソ-プロピルスルファニル、n-ブチルスルファニル、sec-ブチルスルファニル、イソ-ブチルスルファニル、t-ブチルスルファニル等を含む。

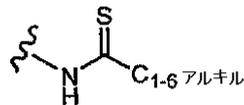
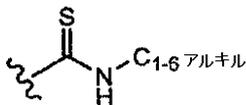
20

## 【0051】

用語「C<sub>1-6</sub>アルキルチオカルボキサミド」は以下の式：

## 【0052】

## 【化11】



(式中、C<sub>1-4</sub>アルキルは本明細書中に記載されたのと同じの定義を有する)のチオアミドを示す。

30

## 【0053】

用語「C<sub>1-6</sub>アルキルウレイル」は式：-NC(O)N-の基を示し、ここに、窒素の一方または両方は同一かまたは異なるC<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されており、ここに、アルキルは本明細書中に記載されたのと同じの定義を有する。アルキルウレイルの例は、限定されるものではないが、CH<sub>3</sub>NHC(O)NH-、NH<sub>2</sub>C(O)NCH<sub>3</sub>-、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC(O)NH-、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC(O)NH-、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC(O)NCH<sub>3</sub>-、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)NH-、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)NCH<sub>3</sub>-等を含む。

## 【0054】

用語「C<sub>2-6</sub>アルキニル」は、2~6の炭素および少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含有するラジカルを示し、いくつかの実施形態は2~4個の炭素原子であり、いくつかの実施形態は2~3個の炭素であり、いくつかの実施形態は2個の炭素を有する。アルキニルの例は、限定されるものではないが、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等を含む。用語「アルキニル」はジ-およびトリ-インを含む。

40

## 【0055】

用語「アミノ」は基-NH<sub>2</sub>を示す。

50

## 【0056】

用語「 $C_{1-6}$ アルキルアミノ」はアミノラジカルに結合した1つのアルキルラジカルを示し、ここに、該アルキルラジカルは本明細書中に記載したのと同じの意味を有する。いくつかの例は、限定されるものではないが、メチルアミノ、エチルアミノ、*n*-プロピルアミノ、イソ-プロピルアミノ、*n*-ブチルアミノ、*sec*-ブチルアミノ、イソ-ブチルアミノ、*t*-ブチルアミノ等を含む。いくつかの実施形態は「 $C_{1-2}$ アルキルアミノ」である。

## 【0057】

用語「アリール」は、環に炭素のみを有する6~12員の単環系または二環系を示し、ここで少なくとも1つの環が、芳香族である。例としては、フェニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル、1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル、5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル、5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル、インダン-4-イル、ナフタ-1-イル、ナフタ-2-イルなどが挙げられる。

10

## 【0058】

用語「アリールアルキル」は、さらにアリール基で置換された、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 等のような $C_1-C_4$ アルキレンを定義する。「アリールアルキル」の例はベンジル、フェネチレン等を含む。

## 【0059】

用語「アリールカルボキサミド」は、アミド基の窒素に結合した単一のアリール基を示し、ここに、アリールは本明細書中に見出されるのと同じの定義を有する。その例は*N*-フェニルカルボキサミドである。

20

## 【0060】

用語「アリールウレイル」は基 $-NC(O)N-$ を示し、ここに、窒素の1つはアリールで置換されている。

## 【0061】

用語「ベンジル」は基 $-CH_2C_6H_5$ を示す。

## 【0062】

用語「二環」とは、2つの環炭素を共有し、したがって、縮合されたかまたは架橋されたいずれかの環を形成する2つの $C_{4-7}$ シクロアルキル基をいう。二環の例は、限定されるものではないが、ビスクロ[1,1,1]ペンチル、ビスクロ[2,1,1]ヘキシル、ビスクロ[2,2,1]ヘプチル、ビスクロ[2,2,2]オクチル、ビスクロ[3,1,1]ヘプチル、ビスクロ[3,2,1]オクチル等を含む。

30

## 【0063】

用語「カルボ- $C_{1-6}$ -アルコキシ」とはカルボン酸の $C_{1-6}$ アルキルエステルをいい、ここに、該アルキル基は本明細書中に定義された通りである。その例は、限定されるものではないが、カルボメトキシ、カルボエトキシ、カルボプロポキシ、カルボイソプロポキシ、カルボブトキシ、カルボ-*sec*-ブトキシ、カルボ-イソ-ブトキシ、カルボ-*t*-ブトキシ、カルボ-*n*-ペントキシ、カルボ-イソ-ペントキシ、カルボ-*t*-ペントキシ、カルボ-*neo*-ペントキシ、カルボ-*n*-ヘキシルオキシ等を含む。

40

## 【0064】

用語「カルボキサミド」とは基 $-CONH_2$ をいう。

## 【0065】

用語「カルボキシ」または「カルボキシル」は、カルボン酸基ともいわれる基 $-CO_2H$ を示す。

## 【0066】

用語「シアノ」は基 $-CN$ を示す。

## 【0067】

用語「 $C_{4-7}$ シクロアルケニル」は4~7個の環炭素および少なくとも1つの二重結合を含有する非芳香族環を示し；いくつかの実施形態は4~6個の炭素を含有し；いくつ

50

かの実施形態は4～5個の炭素を含有し；いくつかの実施形態は4個の炭素を含有する。その例はシクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等を含む。

【0068】

用語「 $C_{3-8}$ シクロアルキル」は、3～8個の炭素を含む飽和の単環ラジカル、二環ラジカル、または三環ラジカルを示し；いくつかの実施形態は、3～7個の炭素を含み；いくつかの実施形態は、3～6個の炭素を含み；いくつかの実施形態は、3～5個の炭素を含み；いくつかの実施形態は、5～7個の炭素を含み；いくつかの実施形態は、3～4個の炭素を含む。例としては、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、シクロヘプチル、アダマンチル、ビスクロ[2.2.1]ヘプチルなどが挙げられる。

10

【0069】

用語「 $C_{3-7}$ シクロアルキルカルボニル」はカルボニル基（すなわち、 $-C(=O)-$ ）の炭素に結合した、本明細書中に記載された $C_{3-7}$ シクロアルキル基を示す。 $C_{3-7}$ シクロアルキルカルボニル基の例は、限定されるものではないが、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル等を含む。

【0070】

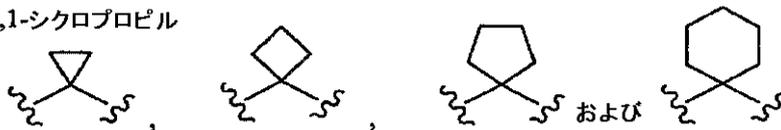
用語「 $C_{3-6}$ シクロアルキレン」とは、3～6個の炭素を含有する二価シクロアルキルラジカルをいい、ここに、シクロアルキルは前記定義の通りであり；いくつかの実施形態は3～5個の炭素を含有し；いくつかの実施形態は3～4個の炭素を含有する。いくつかの実施形態において、 $C_{3-6}$ シクロアルキレン基は、同一の環炭素上に2つの結合基を有する。例えば：

20

【0071】

【化12】

1,1-シクロプロピル



いくつかの実施形態において、 $C_{3-6}$ シクロアルキレン基は異なる環炭素上に2つの結合基を有する。 $C_{3-6}$ シクロアルキレン基の2つの基が異なる環炭素上にある場合、それらは相互に対してシスまたはトランスまたはその混合物であってよいと理解される。

30

【0072】

用語「 $C_{2-8}$ ジアルキルアミノ」は同一かまたは異なる $C_{1-4}$ アルキル基の2つで置換されたアミノを示し、ここに、アルキルラジカルは本明細書中に記載されたのと同じ定義を有する。いくつかの例は、限定されるものではないが、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、メチルイソプロピルアミノ、エチルプロピルアミノ、エチルイソプロピルアミノ、ジプロピルアミノ、プロピルイソプロピルアミノ等を含む。いくつかの実施形態は「 $C_{2-4}$ ジアルキルアミノ」である。

【0073】

用語「 $C_{2-8}$ ジアルキルカルボキサミド (dialkylcarboxamido)」または「 $C_{2-8}$ ジアルキルカルボキサミド (dialkylcarboxamide)」は、アミド基に結合した、同一かまたは異なる2つのアルキル基を示し、ここに、アルキルは前記したのと同じ定義を有する。 $C_{2-8}$ ジアルキルカルボキサミドは以下の基：

40

【0074】

## 【化13】



によって表すことができ、ここに、 $C_{1-4}$  は前記したのと同じの定義を有する。ジアルキルカルボキサミドの例は、限定されるものではないが、 $N, N$ -ジメチルカルボキサミド、 $N$ -メチル- $N$ -エチルカルボキサミド、 $N, N$ -ジエチルカルボキサミド、 $N$ -メチル- $N$ -イソプロピルカルボキサミド等を含む。

10

## 【0075】

用語「 $C_{2-8}$ ジアルキルスルホンアミド」とは、以下：

## 【0076】

## 【化14】



に示す基の1つをいい、ここに、 $C_{1-4}$  は本明細書中に記載したのと同じの定義を有し、例えば、限定されるものではないが、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル等をいう。

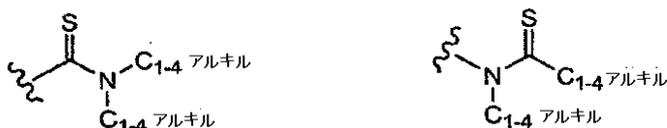
20

## 【0077】

用語「 $C_{2-8}$ ジアルキルチオカルボキサミド (dialkylcarboxamido)」または「 $C_{2-8}$ ジアルキルチオカルボキサミド (dialkylcarboxamide)」は、チオアミド基に結合した、同一かまたは異なる2つのアルキル基を示し、ここに、アルキルは本明細書中に記載したのと同じの定義を有する。 $C_{2-8}$ ジアルキルチオカルボキサミド (dialkylcarboxamido) または  $C_{2-8}$ ジアルキルチオカルボキサミド (dialkylcarboxamide) は以下：

## 【0078】

## 【化15】



の基によって表すことができる。ジアルキルチオカルボキサミドの例は、限定されるものではないが、 $N, N$ -ジメチルチオカルボキサミド、 $N$ -メチル- $N$ -エチルチオカルボキサミド等を含む。

40

## 【0079】

用語「ホルミル」とは、基-CHOをいう。

## 【0080】

用語「 $C_{1-6}$ ハロアルコキシ」は、酸素原子に直接結合した、前記定義の  $C_{1-6}$  ハロアルキルを示す。その例は、限定されるものではないが、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ等を含む。

## 【0081】

用語「 $C_{1-6}$ ハロアルキル」は本明細書中で定義された  $C_{1-6}$  アルキル基を示し、ここに、該アルキルは1つのハロゲンで置換され、ないしは十分に置換され、十分に置換された  $C_{1-6}$  ハロアルキルは式  $C_n L_{2n+1}$  によって表すことができ、ここに、 $L$  は

50

ハロゲンであって、「n」は1、2、3、4、5または6であり；1個を超えるハロゲンが存在する場合、それらは同一かまたは異なってよく、F、Cl、BrおよびIよりなる群から選択され、好ましくはFである。ハロアルキル基の例は、限定されるものではないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロジフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル等を含む。

【0082】

用語「 $C_{1-6}$ ハロアルキルカルボキサミド」は本明細書中に定義された $C_{1-6}$ アルキルカルボキサミド基を示し、ここに、該アルキルは1つのハロゲンで置換され、~は充分に置換され、式 $C_nL_{2n+1}$ によって表され、ここに、Lはハロゲンであって、「n」は1、2、3、4、5または6である。1個を超えるハロゲンが存在する場合、それらは同一かまたは異なってよく、F、Cl、BrおよびIよりなる群から選択され、好ましくはFである。

10

【0083】

用語「 $C_{1-6}$ ハロアルキルスルフィニル」は、式： $-S(O)-$ のスルホキシド基に結合した $C_{1-6}$ ハロアルキルラジカルを示し、ここに、該ハロアルキルラジカルは前記したのと同じの定義を有する。その例は、限定されるものではないが、トリフルオロメチルスルフィニル、2,2,2-トリフルオロエチルスルフィニル、2,2-ジフルオロエチルスルフィニル等を含む。

【0084】

用語「 $C_{1-6}$ ハロアルキルスルホニル」は、式： $-S(O)_2-$ のスルホン基に結合した $C_{1-6}$ ハロアルキルラジカルを示し、ここに、ハロアルキルは本明細書中に定義されたのと同じの定義を有する。その例は、限定されるものではないが、トリフルオロメチルスルホニル、2,2,2-トリフルオロエチルスルホニル、2,2-ジフルオロエチルスルホニル等を含む。

20

【0085】

用語「 $C_{1-6}$ ハロアルキルチオ」は硫黄に直接的に結合した $C_{1-6}$ ハロアルキルラジカルを示し、ここに、該ハロアルキルは本明細書中に記載したのと同じの意味を有する。その例は、限定されるものではないが、トリフルオロメチルチオ（すなわち、トリフルオロメチルスルファニルともいわれる $CF_3S-$ ）、1,1-ジフルオロエチルチオ、2,2,2-トリフルオロエチルチオ等を含む。用語「ハロゲン」または「ハロ」はフルオロ基、クロロ基、ブromo基またはヨード基を示す。

30

【0086】

用語「ヘテロアリアル」は、単一の環、2つの縮合した環または3つの縮合した環であってよい芳香族環系を示し、ここに、少なくとも1つの環炭素は、限定されるものではないが、O、SおよびNよりなる群から選択されるヘテロ原子で置き換えられており、ここに、該Nは必要に応じてH、 $C_{1-4}$ アシルまたは $C_{1-4}$ アルキルで置換することができる。ヘテロアリアル基の例は、限定されるものではないが、ピリジル、ベンゾフラン、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、キノリニル、ベンゾオキサゾニル、ベンゾチアゾリル、1H-ベンゾイミダゾニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ピロリル、インドリル、1H-ベンゾイミダゾール-2-イル、ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イル、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-イル、2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル等を含む。他の例は、限定されるものではないが、表1、表2等中のものを含む。

40

【0087】

用語「ヘテロ二環」は本明細書中に記載された非芳香族二環の環を示し、ここに、1、2または3個の環炭素は、限定されるものではないが、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ およびNHよりなる群から選択されるヘテロ原子で置き換えられており、ここに、該窒素は必要に応じて置換することができ、および1または2の環炭素は必要に応じてオキソまたはチオオキソで置換することができ、したがって、一緒になって、各々、カルボニルまたはチオカルボニル基を形成する。ヘテロ二環基の例は、限定されるものではないが、

50

2, 5 - ジアザ - ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ - 2 - イル、7 - アザ - ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ - 7 - イル等を含む。

【 0 0 8 8 】

用語「複素環」は、3~12員の単環式非芳香環系または二環式非芳香環系を示し、少なくとも1個の環原子は、ヘテロ原子である。いくつかの実施形態において、ヘテロ原子は、限定されるものではないが、O、S、S(=O)、S(=O)<sub>2</sub>、NHよりなる群から選択され、ここに、Nは必要に応じて本明細書中で記載されたように置換することができる。いくつかの実施形態においては、該窒素は必要に応じてC<sub>1-4</sub>アシルまたはC<sub>1-4</sub>アルキルで置換され、環炭素原子は必要に応じてオキソまたはチオオキソで置換され、したがって、カルボニルまたはチオカルボニル基を形成する。該複素環基はいずれかの利用可能な環原子、例えば、環炭素、環窒素等に付着/結合することができる。該複素環基は3-、4-、5-、6-または7-員含有環である。複素環基の例は、限定されるものではないが、アジリジン-1-イル、アジリジン-2-イル、アゼチジン-1-イル、アゼチジン-2-イル、アゼチジン-3-イル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、モルホリン-2-イル、モルホリン-3-イル、モルホリン-4-イル、ピペルジン-1-イル、ピペルジン-2-イル、ピペルジン-3-イル、ピペルジン-4-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル、[1,3]-ジオキサラン-2-イル、チオモルホリン-4-イル、[1,4]オキサゼパン-4-イル、1,1-ジオキソ-1<sup>6</sup>-チオモルホリン-4-イル、アゼパン-1-イル、アゼパン-2-イル、アゼパン-3-イル、アゼパン-4-イル等を含む。

10

20

【 0 0 8 9 】

用語「ヒドロキシル」とは基-OHをいう。

【 0 0 9 0 】

用語「ニトロ」とは基-NO<sub>2</sub>をいう。

【 0 0 9 1 】

本明細書中で用いるように、用語「オキソ」は置換基=Oをいい、従って、炭素がオキソ基によって置換された場合、該炭素およびオキソから一緒になって由来する新しい基はカルボニル基である。

【 0 0 9 2 】

用語「フェノキシ」とは基C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O-をいう。

30

【 0 0 9 3 】

用語「フェニル」とは基C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-をいう。

【 0 0 9 4 】

用語「スルホン酸」とは基-SO<sub>3</sub>Hをいう。

【 0 0 9 5 】

用語「チオール」は基-SHを示す。

【 0 0 9 6 】

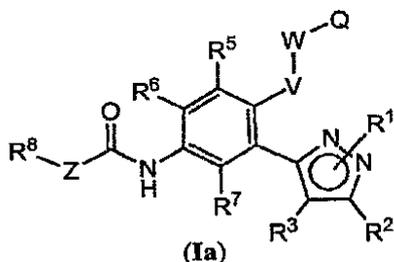
(本発明の化合物)

本発明の1つの態様は、式(Ia)：

40

【 0 0 9 7 】

【 化 1 6 】



50

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $V$ 、 $W$ 、 $Q$ および $Z$ は本明細書中におけるのと同じの定義を有する(前記および後記))

で示される特定の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、水和物または溶媒和物に関する。

【0098】

本発明の1つの態様は、式(Ia)に示されるような特定の化合物に関し：

$R^{4a}$ は、 $H$ 、 $C_{1-12}$ アシル、カルボ- $C_{1-12}$ -アルコキシ、または $C(=O)O$ -アシルであり、ここで $C_{1-12}$ アシル、カルボ- $C_{1-12}$ -アルコキシ、および $C(=O)O$ -アシルは、 $C_{1-5}$ アシルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルカルボキサミド、アミノ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{2-8}$ ジアルキルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルイミノ、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、およびフェニルからなる群より独立して選択される1、2、3、4、または5個の置換基である。

10

【0099】

いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書中に記載されるような式(Ia)の化合物に関し、その化合物は、単離される。

【0100】

いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書中に記載されるような式(Ia)の化合物に関し、その化合物は、個体の身体外で単離される。

【0101】

いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書中に記載されるような式(Ia)の化合物に関し、その化合物は、個体の身体外で単離される。いくつかの実施形態において、式(Ia)の単離された化合物は、約0.1%、約1%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約98%、または約99%よりも高い純度を有する。

20

【0102】

いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書中に記載されるような式(Ia)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、またはN-オキシドに関する。

30

【0103】

別々の実施形態の関係で明瞭性のために記載される本発明の特定の特徴は、単一の実施形態において組み合わせ提供することもできる。逆に、単一実施形態の関係で簡単のために記載される本発明の種々の特徴は、別々が、またはいずれかの適当なサブコンビネーションで提供することもできる。本明細書中に記載された上位概念の化学式[例えば、(Ia)、(Ic)、(Ie)、等]内に含まれる変数(例えば、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $V$ 、 $W$ 、 $Q$ 、 $Z$ など)によって表される化学基に関連する実施形態の全ての組合せは、あたかも、そのような組合せが、安定な化合物(すなわち、単離され、特徴付けされ、生物学的活性について試験できる化合物)をもたらす化合物を含む程度に、明示的に開示されているように、本発明によって具体的に含まれる。さらに、そのような変数を記載する実施形態にリストされた化学基の全てのサブコンビネーション、ならびに本明細書中に記載された使用および医学的適応症の全てのサブコンビネーションもまた、そのような化学基のサブコンビネーションおよび使用および医学的適応症のサブコンビネーションの各々が明示的に本明細書中に開示されているように本発明によって具体的に含まれる。

40

【0104】

本発明中で用いるように、「置換された」は、化学基の少なくとも1つの水素原子が非水素置換基または基によって置き換えられ、該非水素置換基または基が一価または二価でありえることを示す。該置換基または基が二価である場合、この基はもう1個の置換基または基でさらに置換されると理解される。化学基が、ここに、「置換されている」場合、

50

それは置換の十分な原子化までを有することができる；例えば、メチル基は1、2または3個の置換基によって置換することができ、メチレン基は1、または2個の置換基によって置換することができ、フェニル基は1、2、3、4または5個の置換基によって置換することができ、ナフチル基は1、2、3、4、5、6または7個の置換基によって置換することができる。同様に、「1以上の置換基で置換された」とは、該基によって物理的に許容される置換基の合計数までの、1つの置換基での基の置換をいう。さらに、基が1を超える基で置換されている場合、それらは同一とすることができ、あるいはそれらは異なるものとするすることができる。

## 【0105】

本発明の化合物は、ケト-エノール互変異性体などのような互変異性体形態を含むこともできる。互変異性体形態は、適当な置換によって、平衡とすることができ、または1つの形態へ立体的にロックすることができる。種々の互変異性体形態は本発明の化合物の範囲内にあることが理解される。

10

## 【0106】

本発明の化合物は、中間体および/または最終化合物で起こる原子の全ての同位体も含むことができる。同位体は、同一の原子番号を有するが、異なる質量数を有する原子を含む。例えば、水素の同位体はジウム、およびトリウムを含む。

## 【0107】

本発明の化合物は1以上のキラル中心を有してもよく、従って、エナンチオマーおよび/またはジアステオマーとして存在することができることが理解され、認識される。本発明は、限定されるものではないが、ラセミ体を含めば、全てのそのようなエナンチオマー、ジアステオマーおよびその混合物まで拡大され、それを含むと理解される。従って、本発明のいくつかの実施形態は、Rエナンチオマーである本発明の化合物に関する。さらに、本発明のいくつかの実施形態は、Sエナンチオマーである本発明の化合物に関する。1を超えるキラル中心が存在する例において、本発明のいくつかの実施形態は、RSまたはSRエナンチオマーである化合物を含む。さらなる実施形態において、本発明の化合物はRRまたはSSエナンチオマーである。本発明の化合物は、特に断りのない限り、あたかも各々が提供される構造でもって個々に命名されるように、全ての可能な個々のエナンチオマーおよびその混合物を表すことを意図すると理解される。

20

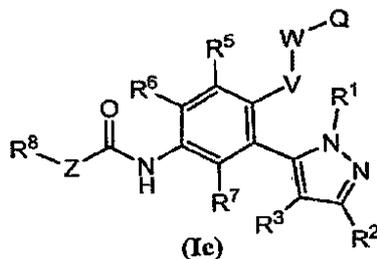
## 【0108】

本発明のいくつかの実施形態は、以下の式(Ic)：

30

## 【0109】

## 【化17】



40

に示される特定の化合物に関し、

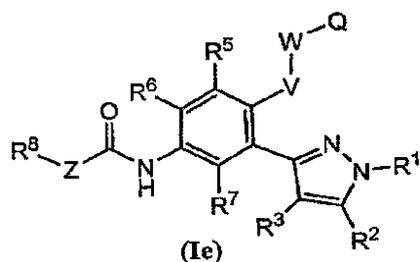
式中、式(Ic)の各変数は、本明細書で上記および下記に説明されたものと同じ意味を有する。

## 【0110】

本発明のいくつかの実施形態は、式(Ie)：

## 【0111】

## 【化 18】



に示される特定の化合物に関し、

式中、式 ( I e ) の各変数は、本明細書で上記および下記に説明されたものと同じ意味を有する。

## 【 0 1 1 2 】

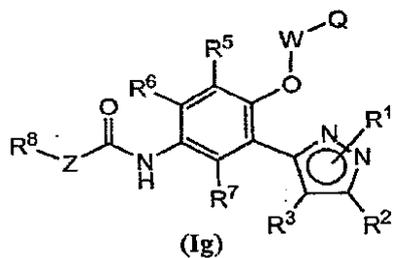
いくつかの実施形態において、 $V$  は、 $O$  である。

## 【 0 1 1 3 】

本発明のいくつかの実施形態は、式 ( I g ) :

## 【 0 1 1 4 】

## 【化 19】



に示される特定の化合物に関し、

式中、式 ( I g ) の各変数は、本明細書で上記および下記に説明されたものと同じ意味を有する。

## 【 0 1 1 5 】

いくつかの実施形態において、 $W$  は、 $C_{1-3}$  アルキルおよびオキソよりなる群から独立して選択される 1 個から 2 個の置換基で必要に応じて置換された  $-CH_2CH_2-$  である。

## 【 0 1 1 6 】

いくつかの実施形態において、 $W$  は、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-$ 、または  $-CH_2C(=O)-$  である。

## 【 0 1 1 7 】

いくつかの実施形態において、 $W$  は、 $-CH_2CH_2-$  である。

## 【 0 1 1 8 】

本発明のいくつかの実施形態は、式 ( I i ) :

## 【 0 1 1 9 】

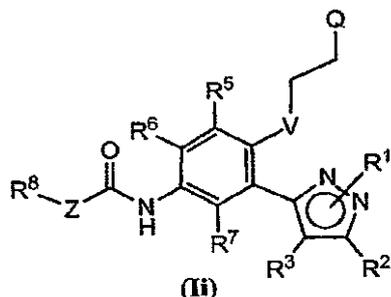
10

20

30

40

【化20】



10

に示される特定の化合物に関し、

式中、式 ( I i ) の各変数は、本明細書で上記および下記に説明されたものと同じ意味を有する。

【0120】

いくつかの実施形態において、Zは、存在しない。

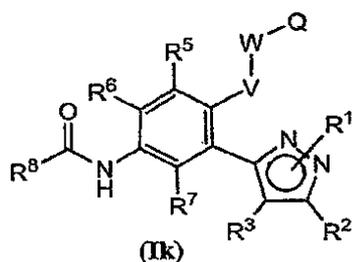
【0121】

本発明のいくつかの実施形態は、式 ( I k ) :

【0122】

【化21】

20



に示される特定の化合物に関し、

式中、式 ( I k ) の各変数は、本明細書で上記および下記に説明されたものと同じ意味を有する。

30

【0123】

いくつかの実施形態において、Zは、 $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ である。

【0124】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、 $C_{1-6}$ アルキルである。

【0125】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、 $-CH_3$ である。

【0126】

いくつかの実施形態において、 $R_1$ は、Hである。

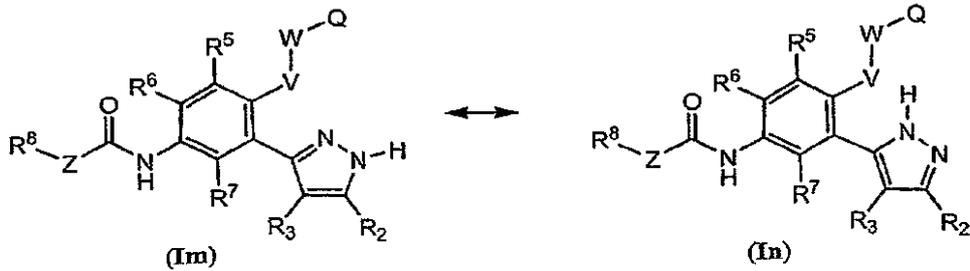
【0127】

$R_1$ がHである場合、互変異性体が可能であることは理解される。ピラゾール類が種々の互変異性形態で存在し得ることは、当該分野において十分に理解および認識される。2つの可能な互変異性形態は、以下：

40

【0128】

## 【化22】



に示される。

10

## 【0129】

互変異性形態はまた、各々表示された互変異性体について対応する命名を有し得ることが、さらに理解され、例えば、式(I m)および式(I n)におけるピラゾール-3-イル基は、それぞれ一般化学名1H-ピラゾール-3-イルおよび2H-ピラゾール-3-イルにより示され得る。したがって、本発明は、全ての互変異性体および種々の命名表示を含む。

## 【0130】

いくつか実施形態において、 $R^2$ は、Hである。

## 【0131】

いくつか実施形態において、 $R^3$ は、Hまたはハロゲンである。

20

## 【0132】

いくつか実施形態において、 $R^3$ は、H、Cl、またはBrである。

## 【0133】

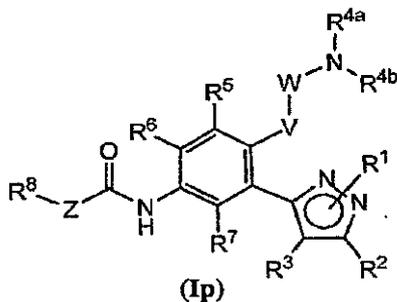
いくつか実施形態において、Qは、 $-NR^{4a}R^{4b}$ である。

## 【0134】

本発明のいくつか実施形態は、式(I p)：

## 【0135】

## 【化23】



30

に示される特定の化合物に関し、

式中、式(I p)の各変数は、本明細書で上記および下記に説明されたものと同じ意味を有する。

40

## 【0136】

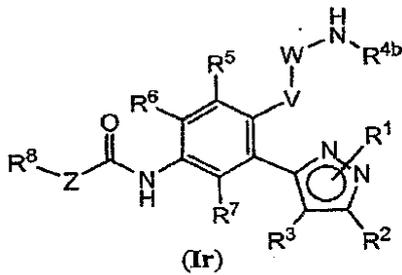
いくつか実施形態において、 $R^{4a}$ は、Hである。

## 【0137】

本発明のいくつか実施形態は、式(I r)：

## 【0138】

## 【化24】



に示される特定の化合物に関し、

式中、式(Ir)の各変数は、本明細書で上記および下記に説明されたものと同じ意味を有する。

## 【0139】

いくつか実施形態において、 $R^{4a}$ は、 $C_{1-5}$ アシルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルカルボキサミド、アミノ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{2-8}$ ジアルキルアミノ、 $C_{1-6}$ -アルキルイミノ、 $C_{1-6}$ -アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$ -アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、およびフェニルよりなる群から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で各々必要に応じて置換された $C_{1-12}$ アシル、またはカルボ- $C_{1-12}$ -アルコキシである。

## 【0140】

いくつか実施形態において、 $R^{4b}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり、各々は、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル、アミノ、カルボ- $C_{1-6}$ -アルコキシ、カルボキサミド、シアノ、ヒドロキシル、イミノ、およびフェニルよりなる群から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で必要に応じて置換されている。

## 【0141】

いくつか実施形態において、

$R^{4a}$ は、Hであり；

$R^{4b}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり、それらの各々は、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル、アミノ、カルボ- $C_{1-6}$ -アルコキシ、カルボキサミド、シアノ、ヒドロキシル、イミノ、およびフェニルよりなる群から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で必要に応じて置換されている。

## 【0142】

いくつか実施形態において、

$R^{4a}$ は、Hであり；

$R^{4b}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり、それらの各々は、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、アミノ、 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、シアノ、ヒドロキシル、イミノ、およびフェニルよりなる群から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で必要に応じて置換されている。

## 【0143】

いくつか実施形態において、Qが、 $-NHCH_2CH_2CF_3$ 、 $-NHCH_2CH_2OH$ 、 $-NHCH_2CH_2S(=O)_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CF_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2CN$ 、 $-NHC(CH_3)_2CH_2CH_3$ 、 $-NH$ -テトラヒドロ-ピラン-4-イル、テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ、 $-NHC(=NH)CH_3$ 、ピペリジン-4-イルアミノ、1-tert-

10

20

30

40

50

プトキシカルボニル - ピペリジン - 4 - イルアミノ、 $-NHCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、  
 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ、 $-NHCH_2C(=O)NH_2$ 、 $-NHCH$   
 $(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CN$ 、 $-NH$  - ベンジル、 $-NHCH_2CH_2F$ 、1 - エト  
 キシカルボニル - ピペリジン - 4 - イルアミノ、1H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3  
 - イルアミノ、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NH$  - シクロプロピル、チアゾール - 2 -  
 イルアミノ、6 - オキソ - ピペリジン - 3 - イルアミノ、1H - テトラゾール - 5 - イル  
 アミノ、 $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH(CH_3)_2$ 、  
 $-NHC(CH_3)_3$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、および  
 $NHCH_2CH_2CH_2CN$ よりなる群から選択される。

【 0 1 4 4 】

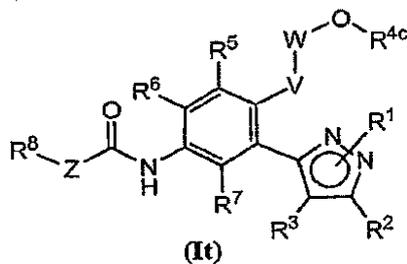
いくつか実施形態において、Qは、 $-OR^{4c}$ である。

【 0 1 4 5 】

本発明のいくつか実施形態は、式 ( I t ) :

【 0 1 4 6 】

【 化 2 5 】



に示される特定の化合物に関し、

式中、式 ( I t ) の各変数は、本明細書で上記および下記に説明されたものと同じ意味を有する。

【 0 1 4 7 】

いくつか実施形態において、 $R^{4c}$ は、Hである。

【 0 1 4 8 】

いくつか実施形態において、 $R^{4c}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-12}$ アシル、アリー  
 ル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロア  
 リールであり、それらの各々は、 $C_{1-5}$ アシル、 $C_{1-5}$ アシルオキシ、 $C_{2-6}$ アル  
 ケニル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{2-8}$ ジ  
 アルキルアミノ、 $C_{1-4}$ アルキルカルボキサミド、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-4}$ アル  
 キルスルホンアミド、 $C_{1-4}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル、 $C$   
 $_{1-4}$ アルキルチオ、 $C_{1-4}$ アルキルウレイル、アミノ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C$   
 $_{2-8}$ ジアルキルアミノ、カルボ -  $C_{1-6}$  - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ  
 、シアノ、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-6}$ ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 $C$   
 $_{1-4}$ ハロアルコキシ、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキルスルフィニル、 $C$   
 $_{1-4}$ ハロアルキルスルホニル、 $C_{1-4}$ ハロアルキルチオ、ヘテロシクリル、ヒドロキシ  
 ル、イミノ、ニトロ、スルホンアミドおよびフェニルよりなる群から独立して選択され  
 る。

【 0 1 4 9 】

いくつか実施形態において、 $R^{4c}$ は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{2-8}$ ジアルキルアミノ  
 、およびヘテロシクリルよりなる群から独立して選択される1個から2個の置換基で各々  
 必要に応じて置換された $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-12}$ アシル、ヘテロシクリル、または  
 ヘテロアリールである。

【 0 1 5 0 】

いくつか実施形態において、Qは、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC(=O)CH_2$  - モル  
 ホリン - 4 - イル、 $-OC(=O)CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OC(=O)CH_2$  - ピロ

10

20

30

40

50

リジン - 1 - イル、または 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルオキシである。

【 0 1 5 1 】

いくつか実施形態において、 $R^5$  は、Hである。

【 0 1 5 2 】

いくつか実施形態において、 $R^6$  は、Hである。

【 0 1 5 3 】

いくつか実施形態において、 $R^7$  は、Hである。

【 0 1 5 4 】

いくつか実施形態において、 $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  は各々、Hである。

【 0 1 5 5 】

いくつか実施形態において、 $R^8$  は、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、および  $C_{1-6}$  ハロアルキルよりなる群から独立して選択される置換基で各々必要に応じて置換されたアリール、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、またはヘテロアリールである。

10

【 0 1 5 6 】

いくつか実施形態において、 $R^8$  は、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、および  $C_{1-6}$  ハロアルキルよりなる群から独立して選択される置換基で各々必要に応じて置換されたフェニル、シクロプロピル、またはヘテロアリールである。

【 0 1 5 7 】

いくつか実施形態において、 $R^8$  は、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、および  $C_{1-6}$  ハロアルキルよりなる群から独立して選択される置換基で各々必要に応じて置換されたフェニル、シクロプロピル、またはイソオキサゾリルである。

20

【 0 1 5 8 】

いくつか実施形態において、 $R^8$  は、 $-CH_3$ 、Br、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、Cl、F、 $-OCF_3$ 、およびシアノよりなる群から独立して選択される置換基で各々必要に応じて置換されたフェニル、シクロプロピル、またはイソオキサゾリルである。

【 0 1 5 9 】

いくつか実施形態において、 $R^8$  は、5 - メチル - イソオキサゾール - 4 - イル、3 - プロモ - フェニル、3 - トリフルオロメチル - フェニル、3 - メトキシ - フェニル、4 - クロロ - フェニル、3 - クロロ - フェニル、2 - クロロ - フェニル、4 - フルオロ - フェニル、2, 4 - ジフルオロ - フェニル、3 - フルオロ - フェニル、2 - フルオロ - フェニル、フェニル、2 - メトキシ - フェニル、4 - トリフルオロメトキシ - フェニル、3 - トリフルオロメトキシ - フェニル、2 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル、2 - トリフルオロメチル - フェニル、4 - トリフルオロメチル - フェニル、4 - プロモ - フェニル、3 - シアノ - フェニル、およびシクロプロピルよりなる群から選択される。

30

【 0 1 6 0 】

いくつか実施形態において、 $R^8$  は、ヘテロアリールである。

【 0 1 6 1 】

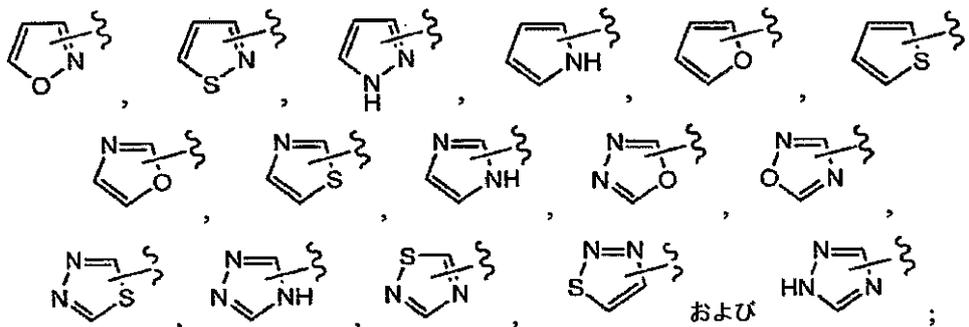
いくつか実施形態において、ヘテロアリールは、5員環ヘテロアリール、例えば、表 1 :

40

【 0 1 6 2 】

【化26】

表1



10

に示されるような5員環ヘテロアリールであり、

この5員環ヘテロアリールは、環の任意の利用できる位置にて結合され、例えば、イミダゾリル環は、環窒素の1つ(すなわち、イミダゾール-1-イル基)または環炭素の1つ(すなわち、イミダゾール-2-イル基、イミダゾール-4-イル基またはイミダゾール-5-イル基)にて結合され得る。

【0163】

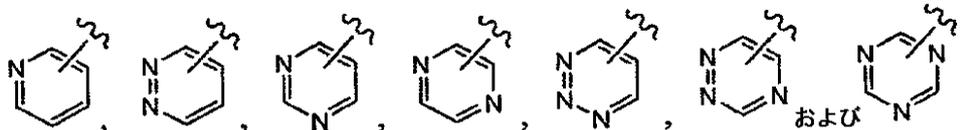
いくつかの実施形態において、ヘテロアリールは、6員環ヘテロアリールであり、例えば、表2:

【0164】

20

【化27】

表2



に示されるような6員環ヘテロアリールであり、

このヘテロアリール基は、任意の環炭素にて結合される。

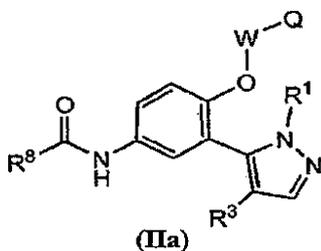
【0165】

本発明のいくつかの実施形態は、式(IIa):

30

【0166】

【化28】



40

に示される特定の化合物に関し、式中:

Wは、 $C_{1-3}$ アルキルおよびオキソよりなる群から独立して選択される1個から2個の置換基で必要に応じて置換された $-CH_2CH_2-$ であり;

Qは、 $-NHCH_2CH_2CF_3$ 、 $-NHCH_2CH_2OH$ 、 $-NHCH_2CH_2S(=O)_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CF_2CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2CN$ 、 $-NHC(CH_3)_2CH_2CH_3$ 、 $-NH$ -テトラヒドロ-ピラン-4-イル、テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ、 $-NHC(=NH)CH_3$ 、ピペリジン-4-イルアミノ、1-tert-ブトキシカルボニル-ピペリジン-4-イルアミノ、 $-NHCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、1-メチル-ピペリジン-4-イルアミノ、 $-NHCH_2C(=O)NH_2$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2$

50

CN、-NH-ベンジル、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、1-エトキシカルボニル-ピペリジン-4-イルアミノ、1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ、-NHC(=NH)NH<sub>2</sub>、-NH-シクロプロピル、チアゾール-2-イルアミノ、6-オキソ-ピペリジン-3-イルアミノ、1H-テトラゾール-5-イルアミノ、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、および-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CNよりなる群から選択され；

R<sup>1</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキルであり；

R<sup>3</sup>は、Hまたはハロゲンであり；

R<sup>8</sup>は、5-メチル-イソオキサゾール-4-イル、3-ブromo-フェニル、3-トリフルオロメチル-フェニル、3-メトキシ-フェニル、4-クロロ-フェニル、3-クロロ-フェニル、2-クロロ-フェニル、4-フルオロ-フェニル、2,4-ジフルオロ-フェニル、3-フルオロ-フェニル、2-フルオロ-フェニル、フェニル、2-メトキシ-フェニル、4-トリフルオロメトキシ-フェニル、3-トリフルオロメトキシ-フェニル、2-フルオロ-4-メトキシ-フェニル、2-トリフルオロメチル-フェニル、4-トリフルオロメチル-フェニル、4-ブromo-フェニル、3-シアノ-フェニル、およびシクロプロピルよりなる群から選択される。

【0167】

本発明のいくつかの実施形態は、式(IIa)に示される特定の化合物に関し、式中：

Wは、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-であり；

Qは、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN、-NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NH-テトラヒドロ-ピラン-4-イル、テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ、-NHC(=NH)CH<sub>3</sub>、ピペリジン-4-イルアミノ、1-tert-ブトキシカルボニル-ピペリジン-4-イルアミノ、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、1-メチル-ピペリジン-4-イルアミノ、-NHCH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>、-NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CN、-NH-ベンジル、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、1-エトキシカルボニル-ピペリジン-4-イルアミノ、1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミノ、-NHC(=NH)NH<sub>2</sub>、-NH-シクロプロピル、チアゾール-2-イルアミノ、6-オキソ-ピペリジン-3-イルアミノ、1H-テトラゾール-5-イルアミノ、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、および-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CNよりなる群から選択され；

R<sup>1</sup>は、CH<sub>3</sub>-であり；

R<sup>3</sup>は、H、またはClであり；

R<sup>8</sup>は、5-メチル-イソオキサゾール-4-イル、3-ブromo-フェニル、3-トリフルオロメチル-フェニル、3-メトキシ-フェニル、4-クロロ-フェニル、3-クロロ-フェニル、2-クロロ-フェニル、4-フルオロ-フェニル、2,4-ジフルオロ-フェニル、3-フルオロ-フェニル、2-フルオロ-フェニル、フェニル、2-メトキシ-フェニル、4-トリフルオロメトキシ-フェニル、3-トリフルオロメトキシ-フェニル、2-フルオロ-4-メトキシ-フェニル、2-トリフルオロメチル-フェニル、4-トリフルオロメチル-フェニル、4-ブromo-フェニル、3-シアノ-フェニル、およびシクロプロピルよりなる群から選択される。

【0168】

本発明のいくつかの実施形態は、式(IIa)に示される特定の化合物に関し、式中：

Wは、C<sub>1-3</sub>アルキルおよびオキソよりなる群から独立して選択される1個から2個の置換基で必要に応じて置換された-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-であり；

Qは、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OC(=O)CH<sub>2</sub>-モルホリン-4-イル、-OC(=O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OC(=O)CH<sub>2</sub>-ピロリジン-1-イル、または1

10

20

30

40

50

- メチル - ピペリジン - 4 - イルオキシであり ;

R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub> - 6 アルキルであり ;

R<sup>3</sup> は、H またはハロゲンであり ;

R<sup>8</sup> は、5 - メチル - イソオキサゾール - 4 - イル、3 - ブロモ - フェニル、3 - トリフルオロメチル - フェニル、3 - メトキシ - フェニル、4 - クロロ - フェニル、3 - クロロ - フェニル、2 - クロロ - フェニル、4 - フルオロ - フェニル、2, 4 - ジフルオロ - フェニル、3 - フルオロ - フェニル、2 - フルオロ - フェニル、フェニル、2 - メトキシ - フェニル、4 - トリフルオロメトキシ - フェニル、3 - トリフルオロメトキシ - フェニル、2 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル、2 - トリフルオロメチル - フェニル、4 - トリフルオロメチル - フェニル、4 - ブロモ - フェニル、3 - シアノ - フェニル、およびシクロプロピルよりなる群から選択される。

10

【0169】

本発明のいくつかの実施形態は、式 ( I I a ) に示される特定の化合物に関し、式中 :

W が、- C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - であり ;

Q が、- O H、- O C H<sub>3</sub>、- O C ( = O ) C H<sub>2</sub> - モルホリン - 4 - イル、- O C ( = O ) C H<sub>2</sub> N ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub>、- O C ( = O ) C H<sub>2</sub> - ピロリジン - 1 - イル、または 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルオキシであり ;

R<sup>1</sup> が、C H<sub>3</sub> - であり ;

R<sup>3</sup> が、H、または C l であり ;

R<sup>8</sup> が、5 - メチル - イソオキサゾール - 4 - イル、3 - ブロモ - フェニル、3 - トリフルオロメチル - フェニル、3 - メトキシ - フェニル、4 - クロロ - フェニル、3 - クロロ - フェニル、2 - クロロ - フェニル、4 - フルオロ - フェニル、2, 4 - ジフルオロ - フェニル、3 - フルオロ - フェニル、2 - フルオロ - フェニル、フェニル、2 - メトキシ - フェニル、4 - トリフルオロメトキシ - フェニル、3 - トリフルオロメトキシ - フェニル、2 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル、2 - トリフルオロメチル - フェニル、4 - トリフルオロメチル - フェニル、4 - ブロモ - フェニル、3 - シアノ - フェニル、およびシクロプロピルよりなる群から選択される。

20

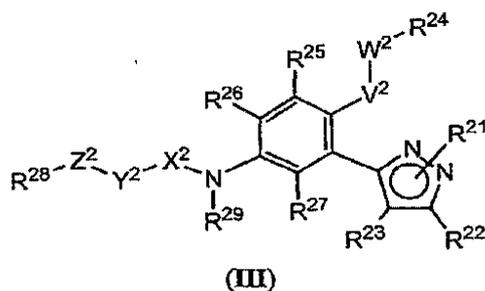
【0170】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、式 ( I I I ) :

【0171】

【化29】

30



40

の化合物またはその薬学的に許容できる塩、水和物もしくは溶媒和物以外であり、式中 :

V<sup>2</sup> は、O、S、S ( = O )、S ( = O )<sub>2</sub> または N R<sup>30</sup> であり ;

W<sup>2</sup> は、C<sub>1</sub> - 3 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、カルボキシ、シアノ、C<sub>1</sub> - 3 ハロアルキル、ハロゲン、およびオキソよりなる群から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、または 8 個の置換基で必要に応じて置換された C<sub>1</sub> - 4 アルキレンであるか ; あるいは W は、存在せず ;

X<sup>2</sup> は、C ( = O )、C ( = S ) であるか、または存在せず ;

Y<sup>2</sup> は、O、N R<sup>31</sup> であるか、または存在せず ;

Z<sup>2</sup> は、C<sub>1</sub> - 3 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、カルボキシ、シアノ、C<sub>1</sub> - 3 ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、およびオキソよりなる群から独立して選択される 1

50

個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、または8個の置換基で各々必要に応じて置換された  $C_{1-4}$  アルキレン、または  $C_{3-6}$  シクロアルキレンであるか；あるいはZは、存在せず；

$R^{21}$  は、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルよりなる群から選択され；

$R^{22}$  は、H、 $C_{1-6}$  アシル、 $C_{1-6}$  アシルオキシ、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボキサミド、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホンアミド、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  アルキルウレイル、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、カルボ- $C_{1-6}$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-8}$  ジアルキルカルボキサミド、 $C_{2-8}$  ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキルスルホニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、チオール、ニトロ、およびスルホンアミドよりなる群から選択され；

$R^{23}$  は、H、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボキサミド、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホンアミド、カルボ- $C_{1-6}$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-8}$  ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、ヘテロアリールおよびフェニルよりなる群から選択され；この  $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホンアミド基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基、ヘテロアリール基およびフェニル基の各々が、 $C_{1-5}$  アシル、 $C_{1-5}$  アシルオキシ、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、 $C_{1-4}$  アルキルカルボキサミド、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-4}$  アルキルスルホンアミド、 $C_{1-4}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニル、 $C_{1-4}$  アルキルチオ、 $C_{1-4}$  アルキルウレイル、アミノ、カルボ- $C_{1-6}$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{2-6}$  ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキルスルフィニル、 $C_{1-4}$  ハロアルキルスルホニル、 $C_{1-4}$  ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ニトロおよびスルホンアミドよりなる群から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で必要に応じて置換されており；

$R^{24}$  は、 $C_{1-6}$  アシル、 $C_{1-12}$  アシルオキシ、 $C_{1-6}$  アルケニル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、 $C_{1-4}$  アルキルカルボキサミド、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-4}$  アルキルスルホンアミド、 $C_{1-4}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニル、 $C_{1-4}$  アルキルチオ、 $C_{1-4}$  アルキルウレイル、アミノ、カルボ- $C_{1-6}$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキルカルボニル、 $C_{2-6}$  ジアルキルカルボキサミド、ホルミル、ハロゲン、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキルスルフィニル、 $C_{1-4}$  ハロアルキルスルホニル、 $C_{1-4}$  ハロアルキルチオ、ヘテロアリール、ヒドロキシル、ニトロ、フェニルおよびスルホンアミドよりなる群から各々独立して選択される置換基で各々必要に応じて置換された二環式複素環、複素環、またはヘテロアリールであり；この  $C_{1-5}$  アシル、 $C_{1-5}$  アシルオキシ、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキルカルボキサミド、アミノ、カルボ- $C_{1-6}$ -アルコキシ、およびヘテロアリールは、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-5}$  アシル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、 $C_{1-4}$  アルキルカルボキサミド、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニル、アミノ、カルボ- $C_{1-6}$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、ハロゲン、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、ヒドロキシル、およびフェニルよりなる群から各々独立して選択される置換基で各々必要に応じて置換され；

10

20

30

40

50

$R^{25}$ 、 $R^{26}$  および  $R^{27}$  は、H、 $C_{1-6}$  アシル、 $C_{1-6}$  アシルオキシ、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボキサミド、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホンアミド、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  アルキルウレイル、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルイミノ、カルボ- $C_{1-6}$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-8}$  ジアルキルカルボキサミド、 $C_{2-8}$  ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキルスルホニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキルチオ、複素環、ヒドロキシル、チオール、ニトロ、フェノキシおよびフェニルよりなる群から各々独立して

10

選択され；  
 $R^{28}$  は、 $C_{1-6}$  アシル、 $C_{1-6}$  アシルオキシ、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボキサミド、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホンアミド、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  アルキルウレイル、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルイミノ、カルボ- $C_{1-6}$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-8}$  ジアルキルカルボキサミド、 $C_{2-8}$  ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキルスルホニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキルチオ、複素環、ヒドロキシル、チオール、ニトロ、フェノキシおよびフェニルよりなる群から独立して選択される置換基で各々必要に応じて置換された $C_{1-8}$ -アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、アリール、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、またはヘテロアリールであるか、あるいは2つの隣接する置換基はこのアリールまたはこのヘテロアリールと一緒に、1個から2個の酸素原子を任意に含み、かつF、ClまたはBrで必要に応じて置換された、 $C_{5-7}$  シクロアルキルを形成し；この $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルイミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、複素環、およびフェニルが、 $C_{1-6}$  アシル、 $C_{1-6}$  アシルオキシ、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボキサミド、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホンアミド、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  アルキルウレイル、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、カルボ- $C_{1-6}$ -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{2-8}$  ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキルスルホニル、 $C_{1-6}$  ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、チオールおよびニトロよりなる群から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で各々必要に応じて置換されており；

20

30

$R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、および  $R^{31}$  は、各々独立してHまたは $C_{1-8}$  アルキルである。

【0172】

本発明のいくつかの実施形態は、以下の表から選択される1つ以上の化合物の全ての組み合わせを含む；

40

【0173】

【表 1 - 1】

化合物番号	化学構造	化学名
1		5-メチル-イソキサゾール-3-カルボン酸 {3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[2-(3,3,3-トリフルオロ-プロピルアミノ)-エトキシ]-フェニル}-アミド
2		3-ブromo-N-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド
3		N-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[2-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-エトキシ]-フェニル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド
4		N-[4-[2-(2-メタンサルホニル-エチルアミノ)-エトキシ]-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-メトキシ-ベンズアミド
5		4-クロロ-N-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド
6		N-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-(2-エチルアミノ-2-メチル-プロポキシ)-フェニル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

10

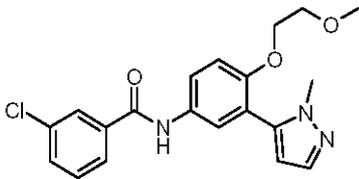
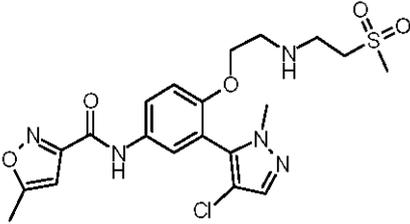
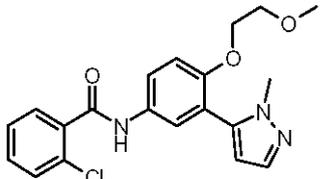
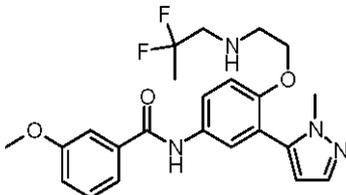
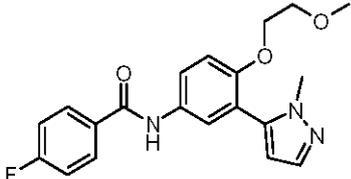
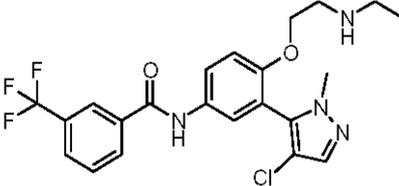
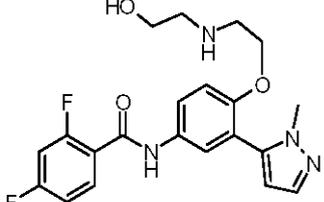
20

30

40

【 0 1 7 4 】

【表 1 - 2】

化合物番号	化学構造	化学名
7		3-クロロ-N-[4-(2-メトキシエトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド
8		5-メチル-イソキサゾール-3-カルボン酸 [3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[2-(2-メタンシルホニル-エチルアミノ)-エトキシ]-フェニル]-アミド
9		2-クロロ-N-[4-(2-メトキシエトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド
10		N-[4-[2-(2,2-ジフルオロプロピルアミノ)-エトキシ]-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-メトキシベンズアミド
11		4-フルオロ-N-[4-(2-メトキシエトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド
12		N-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-(2-エチルアミノエトキシ)-フェニル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド
13		2,4-ジフルオロ-N-[4-[2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-エトキシ]-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド

10

20

30

40

【表 1 - 3】

化合物番号	化学構造	化学名
14		3-フルオロ-N-[4-(2-メトキシエトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド
15		N-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[2-(2-メトキシエチルアミノ)エトキシ]-フェニル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド
16		N-[4-[2-(2-シアノエチルアミノ)エトキシ]-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-フルオロベンズアミド
17		2-フルオロ-N-[4-(2-メトキシエトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド
18		N-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[2-(1,1-ジメチルプロピルアミノ)エトキシ]-フェニル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド
19		2,4-ジフルオロ-N-[3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)エトキシ]-フェニル]-ベンズアミド

10

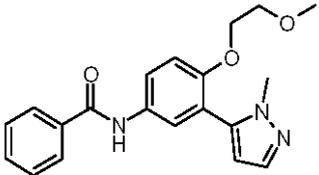
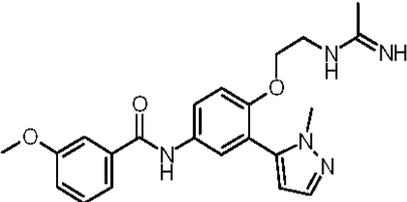
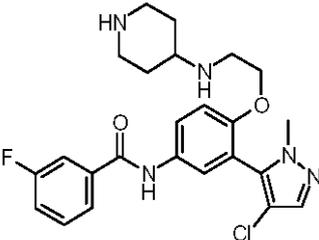
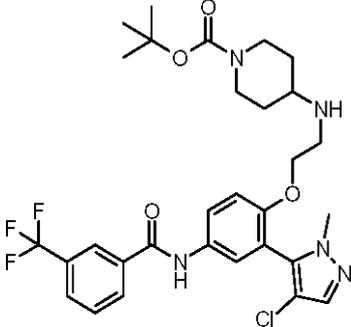
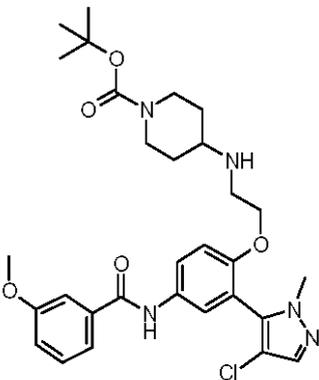
20

30

40

【 0 1 7 6 】

【表 1 - 4】

化合物 番号	化学構造	化学名
20		N-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド
21		N-[4-(2-アセトイミドイルアミノ-エトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-メトキシベンズアミド
22		N-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[2-(ピペリジン-4-イルアミノ)-エトキシ]-フェニル]-3-フルオロベンズアミド
23		4-[2-[2-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-(3-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-フェノキシ]-エチルアミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル
24		4-[2-[2-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-(3-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-フェノキシ]-エチルアミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

10

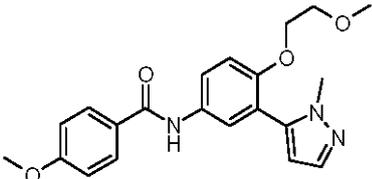
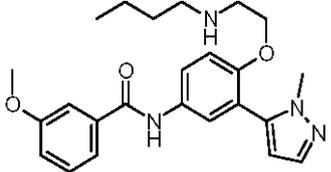
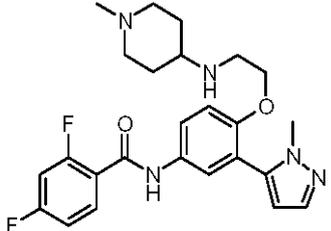
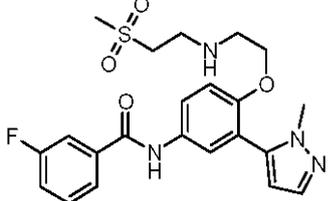
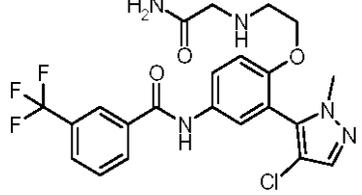
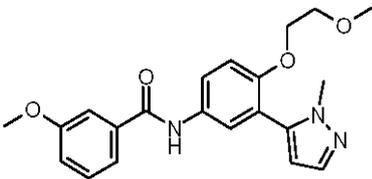
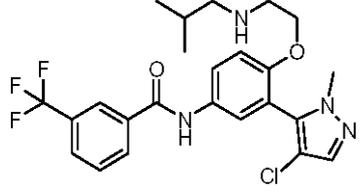
20

30

40

【 0 1 7 7 】

【表 1 - 5】

化合物番号	化学構造	化学名
25		4-メトキシ-N-[4-(2-メトキシエトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド
26		N-[4-(2-ブチルアミノエトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-メトキシベンズアミド
27		2,4-ジフルオロ-N-[4-[2-(1-メチルピペリジン-4-イルアミノ)-エトキシ]-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド
28		3-フルオロ-N-[4-[2-(2-メタンсульホニル-エチルアミノ)-エトキシ]-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド
29		N-[4-[2-(カルバモイルメチルアミノ)-エトキシ]-3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド
30		3-メトキシ-N-[4-(2-メトキシエトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド
31		N-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-(2-イソブチルアミノエトキシ)-フェニル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド

10

20

30

40

【表 1 - 6】

化合物 番号	化学構造	化学名
32		N-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[2-(ピペリジン-4-イルアミノ)エトキシ]-フェニル]-3-メトキシベンズアミド
33		N-[4-[2-(シアノメチル-アミノ)エトキシ]-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-メトキシベンズアミド
34		N-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[2-(1-メチルピペリジン-4-イルアミノ)エトキシ]-フェニル]-3-フルオロベンズアミド
35		2-メトキシ-N-[4-(2-メトキシエトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド
36		N-[4-(2-ベンジルアミノエトキシ)-3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド
37		N-[4-[2-(2-フルオロエチルアミノ)エトキシ]-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-メトキシベンズアミド

10

20

30

40

【表 1 - 7】

化合物番号	化学構造	化学名
38		3-メトキシ-N-[4-[2-(2-メトキシエチルアミノ)エトキシ]-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド
39		4-[2-[2-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-(3-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-フェノキシ]-エチルアミノ]エチルエステル
40		N-[4-(2-メトキシエトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-4-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド
41		N-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イルアミノ)エトキシ]-フェニル]-3-メトキシ-ベンズアミド
42		3-フルオロ-N-[3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[2-(1H-[1,2,4]チアゾール-3-イルアミノ)エトキシ]-フェニル]-ベンズアミド

10

20

30

40

【 0 1 8 0 】

【表 1 - 8】

化合物番号	化学構造	化学名
43		N-[4-[2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-エトキシ]-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-メトキシベンズアミド
44		N-[4-(2-グアニジノ-エトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-メトキシベンズアミド
45		N-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-エトキシ]-フェニル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド
46		N-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-トリフルオロメトキシベンズアミド
47		N-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-(2-シクロプロピルアミノ-エトキシ)-フェニル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド
48		3-フルオロ-N-[3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[2-(4-メチル-チアゾール-2-イルアミノ)-エトキシ]-フェニル]-ベンズアミド

10

20

30

40

【 0 1 8 1 】

【表 1 - 9】

化合物 番号	化学構造	化学名
49		N-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[2-((R)-6-オキソ-ピペリジン-3-イルアミノ)-エトキシ]-フェニル]-3-メトキシベンズアミド
50		N-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[(2-メトキシ-エチルカルバモイル)-メトキシ]-フェニル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド
51		N-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-エトキシ]-フェニル]-3-フルオロベンズアミド
52		N-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド
53		N-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-エトキシ]-フェニル]-3-メトキシベンズアミド

10

20

30

40

【 0 1 8 2 】

【表 1 - 10】

化合物 番号	化学構造	化学名
54		3-フルオロ-N-[3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[2-(1H-テトラゾール-5-イルアミノ)-エトキシ]-フェニル]-ベンズアミド
55		N-[4-[2-(2-エトキシ-エチルアミノ)-エトキシ]-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-メトキシ-ベンズアミド
56		N-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[2-(3,3,3-トリフルオロプロピルアミノ)-エトキシ]-フェニル]-2-フルオロ-4-メトキシ-ベンズアミド
57		N-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-2-トリフルオロメチル-ベンズアミド
58		N-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[2-(2-フルオロ-エチルアミノ)-エトキシ]-フェニル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド
59		N-[4-[2-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-エトキシ]-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-4-トリフルオロメチル-ベンズアミド

10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

化合物番号	化学構造	化学名
60		N-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[2-(ピペリジン-4-イルアミノ)エトキシ]フェニル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド
61		N-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)エトキシ]フェニル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド
62		4-ブロモ-N-[4-(2-メトキシエトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)フェニル]ベンズアミド
63		N-[4-[2-(2-イソプロポキシエチルアミノ)エトキシ]-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)フェニル]-3-メトキシベンズアミド
64		4-[2-[2-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-(3-フルオロベンゾイルアミノ)フェノキシ]エチルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル
65		シクロプロパンカルボン酸 {3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エトキシ]フェニル}アミド

10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

化合物 番号	化学構造	化学名
66		N-[4-(2-tert-ブチルアミノ-エトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-メトキシベンズアミド
67		N-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-(2-メチル-2-プロピルアミノ-プロポキシ)-フェニル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド
68		N-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-3-メトキシベンズアミド
69		3-フルオロ-N-[4-[2-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-エトキシ]-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド
70		N-[4-[2-(2-シアノ-エチルアミノ)-エトキシ]-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-メトキシベンズアミド
71		N-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-エトキシ]-フェニル]-3-メトキシベンズアミド

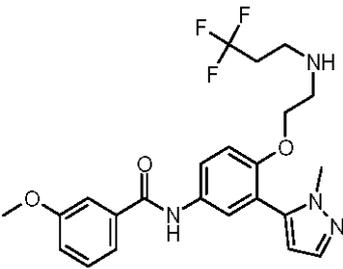
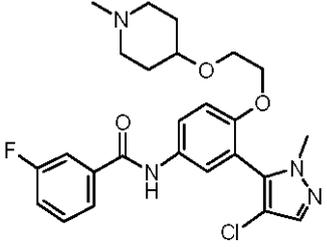
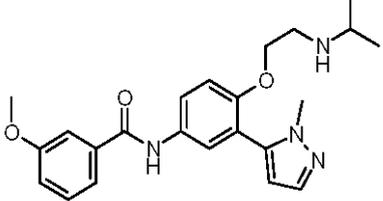
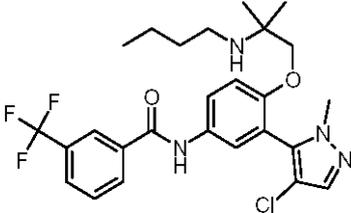
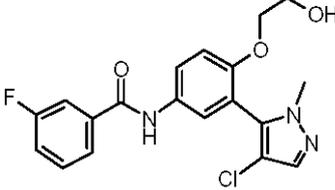
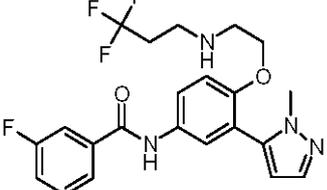
10

20

30

40

【表 1 - 13】

化合物番号	化学構造	化学名
72		3-メトキシ-N-[3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[2-(3,3,3-トリフルオロ-プロピルアミノ)-エトキシ]-フェニル]-ベンズアミド
73		N-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-エトキシ]-フェニル]-3-フルオロ-ベンズアミド
74		N-[4-(2-イソプロピルアミノ-エトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-メトキシ-ベンズアミド
75		N-[4-(2-ブチルアミノ-2-メチル-プロポキシ)-3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド
76		N-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-3-フルオロ-ベンズアミド
77		3-フルオロ-N-[3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[2-(3,3,3-トリフルオロ-プロピルアミノ)-エトキシ]-フェニル]-ベンズアミド

10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

化合物 番号	化学構造	化学名
78		N-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-エトキシ]-フェニル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド
79		3-メトキシ-N-[3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-(2-プロピルアミノ-エトキシ)-フェニル]-ベンズアミド
80		N-[4-[2-(3-シアノ-プロピルアミノ)-エトキシ]-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-メトキシ-ベンズアミド
81		3-シアノ-N-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド
82		モルホリン-4-イル-酢酸 2-[2-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-(3-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-フェノキシ]-エチル エステル

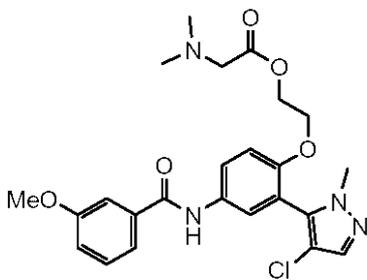
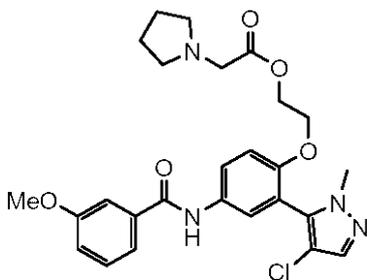
10

20

30

【 0 1 8 7 】

【表 1 - 15】

化合物 番号	化学構造	化学名
83		ジメチルアミノ酢酸 2-[2-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-(3-メトキシベンゾイルアミノ)フェノキシ]-エチルエステル
84		ピロリジン-1-イル酢酸 2-[2-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-(3-メトキシベンゾイルアミノ)フェノキシ]-エチルエステル

10

20

さらに、式 ( I a ) およびそれからの関連する式のような、本発明の個々の化合物および化学物質の上位概念は、その全ての薬学的に許容できる塩、溶媒和物、および特に水和物を含む。

## 【 0 1 8 8 】

本発明は、本明細書中に開示された各化合物および上位概念式の各ジアステレオマー、各エナンチオマーおよびその混合物を、まさにあたかもそれらが、各々、個々に、各キラル原子、例えば炭素についての具体的な立体化学表示でもって開示されるように含むと理解される。個々の異性体の分離（例えば、キラル HPLC、ジアステレオマー混合物の再結晶など）または個々の異性体の選択的合成（例えば、エナンチオマーの選択的合成など）は、当業者に周知である種々の方法の適用によって達成される。

30

## 【 0 1 8 9 】

本発明の式 ( I a ) の化合物は、図 1 ~ 8 中の一般的な合成スキーム、ならびに当業者によって用いられる関連する公開された文献の手順に従って調製することができる。これらの反応についての例示的な試薬および手順は、後に、実施例で出現する。保護および脱保護は当該分野で一般的に知られた手順によって行うことができる（例えば、ここに引用してその全体を援用する Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, 1999 [Wiley] 参照）。

40

## 【 0 1 9 0 】

( 適応症および処置の方法 )

本明細書中に開示された 5 - H T <sub>2</sub> A レセプター活性のモジュレーターについてのこれまでの有益な使用に加えて、本明細書中に開示される化合物は、いくつかのさらなる疾患および障害の処置において、そしてその症状の緩和で有用であると考えられる。限定されるものではなく、これらは以下のものを含む：

1 . 抗血小板療法 ( 血小板凝集に関連する疾患 ) :

抗血小板剤 ( 抗血小板 ) は種々の疾患について記載されている。例えば、冠動脈病においては、それらは、閉塞性血餅 ( たとえば、冠動脈血栓 ) を発生する危険性がある患者に

50

において心筋梗塞または発作を予防するのを助けるために用いられる。

【0191】

心筋梗塞（心臓発作）においては、心臓の筋肉は冠動脈血管における閉塞の結果として十分な酸素が豊富な血液を受け取らない。発作が進行しているか、またはその直後に（好ましくは30分以内に）摂取すれば、抗血小板は心臓に対する損傷を低下させることができる。

【0192】

一過性の虚血性発作（「TIA」または「ミニ-発作」）は、動脈を通過しての減少した血流による、通常、血餅の閉塞による脳への酸素流動の短い遮断である。抗血小板薬物は、TIAを予防するにおいて効果的であることが判明している。

10

【0193】

狭心症は、心臓のいくつかの部分への不適切な酸素が豊富な血液の流動（虚血症）によって引き起こされる、一時的かつしばしば再発する胸の痛み、圧迫または不快である。狭心症を持つ患者においては、抗血小板療法は狭心症の効果、および心筋梗塞の危険性を低下させることができる。

【0194】

発作は、通常、血餅による大脳血管の閉塞による、脳が酸素の豊富な血液を十分に受け取らない事象である。高い危険性の患者においては、定期的に抗血小板剤を摂取することは、最初のまたは第二の発作を引き起こす血餅の形成を妨げることが判明している。

【0195】

血管形成術は、血餅による動脈閉鎖を開放するのに用いられるカテーテルベースの技術である。この手順の直後にステントングを行って動脈を開放したままとするか否かに関わらず、抗血小板剤は該手順に続いてさらなる血餅を形成する危険性を低下させることができる。

20

【0196】

冠動脈バイパス外科処置は、動脈または静脈を身体中の他の箇所から採取し、ブロックされた冠動脈に移植し、閉塞の周り、および新たに付着された血管を通じて血液経路を再度形成する外科的手順である。該手順の後、抗血小板は二次的な血餅の危険性を低下させることができる。

【0197】

心房細動は維持された不規則な心臓のリズムの最も普通のタイプ（不整脈）である。心房細動は毎年約200万の米国人に影響する。心房細動においては、心房（心臓の上方の房）は、電気的信号を迅速に発し、これはそれらが通常に接触するよりはむしろ振動させる。その結果は、異常に早くかつかなり不規則な拍動である。心房細動のエピソード後に投与した場合、抗血小板剤は、心臓に形成され、脳に移動する血餅（塞栓）の危険性を低下させることができる。

30

【0198】

5-HT<sub>2A</sub> レセプターは、血管の平滑筋で発現され、活性化された血小板によって分泌される5-HTは、血管収縮ならびに血餅形成の間におけるさらなる血小板の活性化を引き起こす。5-HT<sub>2A</sub> インバーサゴニストは血小板凝集を阻害し、したがって、抗血小板療法としての潜在的処置であるという証拠がある（Satimura, K, ら, Clin Cardiol 2002 Jan. 25 (1); 28-32; およびWilson, H. C ら, Thromb Haemost 1991年9月2日; 66 (3): 355-60 参照）。

40

【0199】

5-HT<sub>2A</sub> インバーサゴニストは、例えば、跛行または末梢動脈病ならびに心血管合併症（Br. Ned. J. 298: 424-430, 1989 参照）、動脈血栓（Palwak, D. ら Thrombosis Research 90: 259-270, 1998 参照）、アテローム性動脈硬化症（Hayashi, T. ら Atherosclerosis 168: 23-31, 2003 参照）、セロトニンによって引き起こされた

50

血管収縮 (Fujiwara, T. および Chiba, S. Journal of Cardiovascular Pharmacology 26: 503-510, 1995 参照)、血管形成術またはステント設置後の動脈の再狭窄 (Fujita, M. Am Heart J. 145: e16 2003 参照) を処置するのに用いることができる。それは、単独で、または血栓溶解療法、例えば、tPA (Yamashita, T. Haemostasis 30: 321-332, 2000 参照) と組み合わせる用いて、MI または虚血症後心筋不全後の心臓保護 (Muto, T. Mol. Cell. Biochem. 272: 119-132, 2005 参照) または経皮冠動脈介入の間における虚血性負傷からの保護 (Horibe, E. Circulation Research 68: 68-72, 2004 参照) などを提供することもでき、これは、それに由来する合併症も含む。

10

## 【0200】

5-HT<sub>2A</sub> インバーサントゴニストは患者において循環アジボネクチンを増加させることができ、これは、それらが、アジボネクチンに関連する適応症、例えば、心筋虚血症再灌流負傷およびアテローム性動脈硬化症に対して患者を保護するのにも有用であろうことを示唆する (Nomura, Shosaku, Blood Coagulation and Fibrinolysis 2005, 16, 423-428 参照)。

## 【0201】

本明細書中で開示された 5-HT<sub>2A</sub> インバーサントゴニストは、例えば、限定されるものではないが、前記した適応症において凝集する血小板の血管収縮産物に拮抗することによって、抗血小板療法を必要とする患者に対してミクロ循環の有益な改良を提供する。従って、いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書中に開示された 5-HT<sub>2A</sub> インバーサントゴニストを含む組成物を患者に投与することを含む、それを必要とする患者において血小板凝集を低下させる方法を提供する。さらなる実施形態において、本発明は、本明細書中に開示された 5-HT<sub>2A</sub> インバーサントゴニストを含む組成物を患者に投与することを含む、処置を必要とする患者において冠動脈病、心筋梗塞、一過性の虚血性発作、狭心症、発作、心房細動、または前記のものいずれかの症状を処置する方法を提供する。

20

## 【0202】

さらなる実施形態において、本発明は、危険性が存在する時点において、本明細書中に開示された 5-HT<sub>2A</sub> インバーサントゴニストを含む組成物を患者に投与することを含む、血管形成術または冠動脈バイパス外科処置患者、または心房細動に罹患した患者において血餅形成の危険性を低下させる方法を提供する。

30

## 【0203】

本発明の 1 つの態様は、本明細書中に開示されるような本発明の化合物と組み合わせる使用される、血小板凝集の病態生理学に関連する適応症を処置するための医薬剤を提供する。したがって、本発明の化合物は、単独か、あるいは一緒かまたは別個のいずれかで投与される他の医薬剤 (例えば、トロンボキサン A2 ブロッカー (アスピリンなど)、および ADP 媒介性血小板凝集インヒビター (チクロピジン、クロピドグレルなど)) と組み合わせる使用され得る。

40

## 【0204】

## 2. 喘息

5-HT (5-ヒドロキシトリプタミン) は急性喘息の病態生理学に関連付けられてきた (Cazzola, M. および Matera, M. G., TIPS, 2000, 21, 13; ならびに De Bie, J. J. Brit. J. Pharm., 1998, 124, 857-864 参照)。本明細書中で開示された本発明の化合物は喘息の処置およびその症状の処置で有用である。従って、いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書中に開示された 5-HT<sub>2A</sub> インバーサントゴニストを含む組成物を患者に投与することを含む、処置を必要とする患者において喘息を処置する方法を提供する。さらなる実施形態において、本明細書中に開示された 5-HT<sub>2A</sub> インバーサントゴニストを含む

50

組成物を患者に投与することを含む、処置を必要とする患者において喘息の症状を処置する方法が提供される。

【0205】

### 3. 興奮

興奮は、敵意、極端な刺激、貧弱な衝撃制御、緊張および非協調性を含めたある範囲の症状を伴うよく認識された挙動症候群である (Cohen - Mansfield J, および Billig, N., (1986), Agitated Behaviors in the Elderly. I. A Conceptual Review. J Am Geriatr Soc 34 (10) : 711 - 721 参照)。

【0206】

興奮は、老人において通常に起こり、神経系の変性疾患であるアルツハイマー病、レビー小体病、パーキンソン病およびハンチントン病によって、および脳において多発性発作によって引き起こされ、認知症を誘導しかねない、発作、または多発性 - 梗塞認知症のような血管に影響する疾患によって引き起こされたもののような認知症をしばしば伴う。アルツハイマー病はすべての認知症のほぼ50 ~ 70%を占める (Koss E, ら, (1997), Assessing patterns of agitation in Alzheimer's disease patients with the Cohen - Mansfield Agitation Inventory. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. Alzheimer Dis Assoc Disord 11 (suppl 2) : S45 - S50 参照)。

【0207】

65歳以上の人の見積もって5パーセント、および80歳以上の人の20パーセントまでが認知症に罹っており；これらの罹患者のうち、ほぼ半分が興奮、徘徊および暴力の爆発のような挙動の乱れを呈する。

【0208】

興奮した挙動は、認識的に無傷な高齢な人において、および認知症以外の精神病性障害を持つ人によっても発現され得る。

【0209】

興奮は、看護施設および他の援助ケア状況においてハロペリドールのような抗精神病投薬でしばしば処置される。脳中の5-HT<sub>2A</sub>レセプターにおいて作用する剤は、アルツハイマー認知症を含めた、患者における興奮を低下させる効果を有するという証拠が出現している (Katz, I. R., ら, J Clin Psychiatry 1999年2月, 60 (2) : 107 - 115 ; および Street, J. S., ら, Arch Gen Psychiatry 2000年10月, 57 (10) : 968 - 976 参照)。

【0210】

本明細書中で開示された本発明の化合物は、興奮、およびその症状を処置するのに有用である。したがって、いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書中に開示された5-HT<sub>2A</sub>インバーサゴニストを含む組成物を患者に投与することを含む、そのような処置を必要とする患者において興奮を処置する方法を提供する。いくつかの実施形態において、興奮は認知症以外の精神病性障害によるものである。いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書中に開示された5-HT<sub>2A</sub>インバーサゴニストを含む組成物を患者に投与することを含む、認知症にかかった患者において興奮、またはその症状を処置する方法を提供する。そのような方法のいくつかの実施形態において、認知症は、神経系の変性疾患、例えば、限定されるものではないが、アルツハイマー病、レビー小体病、パーキンソン病およびハンチントン病、または限定されるものではないが、発作および多発性 - 梗塞認知症を含めた血管に影響する疾患による認知症によるものである。いくつかの実施形態において、本明細書中に開示された5-HT<sub>2A</sub>インバーサゴニストを含む組成物を患者に投与することを含む、そのような処置を必要とする患者において、興奮、

10

20

30

40

50

またはその症状を処置する方法が提供され、ここに、該患者は認識的に無傷の老齢の患者である。

【0211】

4. 精神分裂症および他の障害の処置におけるハロペリドールに対するアドオン式療法  
 精神分裂症は、通常、初期の成人時代に最初に出現し、多数の特徴、精神病症状、進行、相発生、およびこれまでに達成された最高レベル未満の領域における社会的挙動および専門能力の劣化によって特徴付けられる未知起源の精神病理学的障害である。特徴的な精神病症状は、思考概念（複数の、断片的、支離滅裂、受け入れがたい、または単純に妄想的な内容または迫害の概念）の、および精神性（協調の喪失、想像の飛躍、理解不能までの支離滅裂）の障害、ならびに認識性（幻覚）の、感情（浅薄な感情、または不適切な感情）の、自己-認識の、意図および衝撃の、人間の間の関係の障害、および最後に、（カタトニーのような）精神運動障害である。他の症状もまたこの障害に関連付けられている（American Statistical and Diagnostic Handbook参照）。

10

【0212】

ハロペリドール（ハルドール）は優れたドーパミン $D_2$ レセプターアンタゴニストである。それは急性精神分裂症症状について広く記載されており、精神分裂症の正の症状で非常に効果的である。しかしながら、ハルドールは精神分裂症の負の症状に対しては効果的でなく、現実には、負の症状ならびに認識機能不全を誘導し得る。本発明のいくつかの方法によると、ハルドールと同時に5-HT $_{2A}$ インバースアゴニストを加えると、負の症状に対するその誘導効果を低下させ、または排除し、および患者の次の精神分裂症事象までの再発を遅延させつつ、正の症状に対するその効果を喪失することなく、ハルドールのより低い用量を用いる能力を含めた利益を提供する。

20

【0213】

ハロペリドールは、種々の行動障害、薬物誘導精神病、興奮性精神病、ジル・ド・ラ・ツレット症候群、躁病障害、精神病（器質性およびNOS）、精神病性障害、精神病、精神分裂症（急性、慢性およびNOS）の処置に使用される。さらなる用途は、幼児自閉症、ハンチントン舞蹈病、ならびに化学療法および化学療法抗体に由来する悪心および嘔吐の処置を含む。本明細書に開示された5-HT $_{2A}$ インバースアゴニストをハロペリドールと共に投与することもまた、これらの適応症における利点を提供する。

30

【0214】

いくつか実施形態において、本発明は、ドーパミン $D_2$ レセプターアンタゴニストおよび本明細書に開示された5-HT $_{2A}$ インバースアゴニストを患者に投与することを含む、行動障害、薬物誘導精神病、興奮性精神病、ジル・ド・ラ・ツレット症候群、躁病障害、精神病（器質性およびNOS）、精神病性障害、精神病、精神分裂症（急性、慢性およびNOS）を処置するための方法を提供する。

【0215】

いくつか実施形態において、本発明は、ハロペリドールおよび本明細書に開示された5-HT $_{2A}$ インバースアゴニストを患者に投与することを含む、行動障害、薬物誘導精神病、興奮性精神病、ジル・ド・ラ・ツレット症候群、躁病障害、精神病（器質性およびNOS）、精神病性障害、精神病、精神分裂症（急性、慢性およびNOS）を処置するための方法を提供する。

40

【0216】

いくつか実施形態において、本発明は、ドーパミン $D_2$ レセプターアンタゴニストおよび本明細書に開示された5-HT $_{2A}$ インバースアゴニストを患者に投与することを含む、幼児自閉症、ハンチントン舞蹈病、または化学療法もしくは化学療法抗体に由来する吐き気および嘔吐を処置するための方法を提供する。

【0217】

いくつか実施形態において、本発明は、ハロペリドールおよび本明細書に開示された5-HT $_{2A}$ インバースアゴニストを患者に投与することを含む、幼児自閉症、ハンチント

50

ン舞蹈病、または化学療法もしくは化学療法抗体に由来する吐き気および嘔吐を処置するための方法を提供する。

【0218】

さらなる実施形態において、本発明は、ドーパミンD<sub>2</sub>レセプターアンタゴニストおよび本明細書に開示された5-HT<sub>2A</sub>インバーサゴニストを患者に投与することを含む、処置を必要とする患者における精神分裂症を処置するための方法を提供する。好ましくは、ドーパミンD<sub>2</sub>レセプターアンタゴニストは、ハロペリドールである。

【0219】

ドーパミンD<sub>2</sub>レセプターアンタゴニストの投与は、5-HT<sub>2A</sub>インバーサゴニストの投与と同時であり得るか、またはそれらは、異なる時間にて投与され得る。ハロペリドールの有害作用を最も効果的に低減または排除するための適切な投薬レジメンを、当業者は容易に判定し得る。いくつかの実施形態において、ハロペリドールおよび5-HT<sub>2A</sub>インバーサゴニストは、単一投薬形態で投与され、他の実施形態において、それらは、別個の投薬形態で投与される。

【0220】

本発明はさらに、本明細書に開示された5-HT<sub>2A</sub>インバーサゴニストを患者に投与することを含む、精神分裂症に罹患している患者に対するハロペリドールの投与により誘導された精神分裂症の負の症状を軽減する方法を提供する。

【0221】

5. 睡眠障害

National Sleep Foundation's 2002 Sleep In America Pollにおいては、調査した成人のうち、過去1年において1週間当たり少なくとも数夜の不眠症の1以上の症状を経験した者が半分を超えている(58%)と報告されている。さらに、10人中約3人(35%)が、彼らは毎晩またはほとんど毎晩不眠症-様症状を経験している。

【0222】

正常な睡眠サイクルおよび睡眠構成は、種々の器官的原因ならびに環境の影響によって破壊され得る。International Classification of Sleep Disordersによると、80を超える睡眠障害が認められている。これらのうち、本発明の化合物は、例えば、以下の睡眠障害のいずれか1以上で効果的である(ICSD - International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. Diagnostic Classification Steering Committee, American Sleep Disorders Association, 1990):

A. 睡眠異常

a. 内在因性睡眠障害:

精神生理性不眠症、睡眠状態誤認、特発性不眠症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、中枢性睡眠時無呼吸症候群、中枢性肺胞低換気症候群、周期性四肢運動障害、むづむづ脚症候群、および特定不能の内在因性睡眠障害。

【0223】

b. 外在因性睡眠障害:

不適切な睡眠衛生、環境因性睡眠障害、高地不眠症、適応性睡眠障害、睡眠不足症候群、しつけ不足睡眠障害、入眠時関連障害、夜間摂食(飲水)症候群、睡眠薬依存性睡眠障害、睡眠薬依存性睡眠障害、アルコール依存性睡眠障害、毒物起因性睡眠障害および特定不能の外在因性睡眠障害。

【0224】

c. 概日リズム睡眠障害:

時間帯域変化(ジェット時差)症候群、交代勤務睡眠障害、不規則型睡眠・覚醒パターン、睡眠相後退症候群、睡眠相前進症候群、非24時間睡眠覚醒症候群および特定不能の

10

20

30

40

50

概日リズム睡眠障害。

【0225】

B. 睡眠時随伴症

a. 覚醒障害：

錯乱性覚醒、睡眠時遊行症および夜驚症。

【0226】

b. 睡眠覚醒移行障害：

律動性運動障害、睡眠時ひきつけ、寝言および夜間下肢こむらがえり。

【0227】

C. 医学的 / 精神病的障害に関連する睡眠障害

a. 精神的障害関連：

精神病、気分障害、不安性障害、恐慌性障害およびアルコール症。

【0228】

b. 神経学的障害関連：

脳変性障害、認知症、パーキンソン症候群、致死性家族性不眠症、睡眠関連癲癇、睡眠時癲癇性発作波重積および睡眠関連頭痛

c. 他の医学的障害関連：

嗜眠病、夜間心虚血、慢性閉塞性肺疾患、睡眠関連喘息、睡眠関連胃食道逆流、消化性潰瘍病、結合組織炎症候群、骨関節炎、慢性関節リウマチ、線維筋痛症および外科処置後。

【0229】

睡眠剥夺の影響は過剰な日中眠気よりも大きい。慢性不眠症は、ストレス、不安、抑うつおよび医学的疾患の上昇したレベルを報告する (National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, Insomnia Facts Sheet, Oct. 1995)。予備的な証拠は、睡眠の有意な喪失を引き起こす睡眠障害を有することは、免疫抑制、高血圧、心臓不整脈、発作、および心筋梗塞のような心血管合併症、危うくなったグルコース耐性、増大した肥満および代謝症候群による感染に対する増大した罹患性に寄与し得ることを示唆する。本発明の化合物は、睡眠の質を改良することによってこれらの合併症を予防または軽減するのに有用である。

【0230】

睡眠障害の大部分に対する最も普通のクラスの投薬はベンゾジアゼピンであるが、ベンゾジアゼピンの有害な作用のプロフィールは日中沈静、減少した運動協調、および認識損傷を含む。さらに、1984年におけるNational Institutes of Health Consensus conference on Sleeping Pills and Insomniaは、薬物含有、依存性、逃避およびリバウンド不眠症に対して起こった関心のため、4~6週間を超えてのそのような沈静睡眠薬の使用を思いとどませる指針を開発した。従って、より効果的であって、および/または現在使用されているものよりも副作用が少ない、不眠症の処置に対して薬理的薬剤を有するのが望ましい。さらに、ベンゾジアゼピンは睡眠を誘導するのに用いられるが、睡眠の維持、睡眠の定着または徐波睡眠に対してほとんどないしは全く効果を有しない。従って、睡眠維持障害は現在あまり処置されていない。

【0231】

本発明の化合物がそのような同様な作用機構の薬剤での臨床試験は、正常な健康的なボランティアならびに睡眠障害および気分障害を持つ患者において客観的睡眠パラメータおよび主観的睡眠パラメータに対して有意な改善を示した [Sharpley ALら、Slow Wave Sleep in Humans: Role of 5-HT<sub>2A</sub> and 5HT<sub>2C</sub> Receptors. Neuropharmacology, 1994, Vol. 33 (3/4): 467-71; Winokur A, ら Acute Effects of Mirtazapine on Sleep Con

10

20

30

40

50

tinuity and Sleep Architecture in Depressed Patients: A Pilot Study. Soc of Biol Psych, 2000, Vol. 48: 75 - 78; および Landolt HP,ら Serotonin-2 Receptors and Human Sleep: Effect of Selective Antagonist on EEG Power Spectra. Neuropsychopharmacology, 1999, Vol. 21(3): 455 - 66]。

【0232】

いくつかの睡眠障害は、時々、他の疾患と組み合わされて見出され、従って、それらの疾患は式(Ia)の化合物によって治療可能である。例えば、限定されるものではないが、気分障害に罹患した患者は、典型的には、式(Ia)の化合物によって処置することができる睡眠障害に罹っている。本発明がそうであるように、2以上の存在するまたは潜在的な疾患を処置する1つの薬理的剤を有することはコスト的により有利であり、良好なコンプライアンスに導き、2以上の薬剤を摂取するよりも副作用はより少ない。

10

【0233】

本発明の目的は、睡眠障害を処置するのに用いられる治療剤を提供することにある。本発明のもう1つの目的は、2以上の疾患を処置するのに有用であろう1つの医薬剤を提供することであり、ここに、該疾患の1つは睡眠障害である。本明細書中に記載された本発明の化合物は、単独か、あるいは一緒かまたは別個のいずれかで投与される、軽い睡眠誘導物質(すなわち、抗ヒスタミン剤(ジフェンシドラミン、クロロフェニラミン、プロモフェニラミンなど)、GABA-Aレセプターモジュレーター(Ambien、Sonata、Indiplon、Gaboxadolなど)、メラトニンアゴニスト(ML1レセプターアゴニスト(例えば、Ramelteonなど)、軽い抗うつ剤(例えば、三環系抗うつ剤、ドキシペミンなど)、およびベンゾジアゼピン(ジアゼパムなど)と組み合わせて用いることができる。

20

【0234】

睡眠構成：

睡眠は2つの生理学的状態：非迅速眼運動(NREM)および迅速眼運動(REM)睡眠を含む。NREM睡眠は4つの段階よりなり、その各々は、より深い睡眠を示すより遅いパターンを伴う、進行性のより遅い脳波パターンによって特徴付けられる。いわゆるデルタ睡眠、NREM睡眠の段階3および4は睡眠の最も深くかつ最もリフレッシュするタイプである。睡眠障害を持つ多くの患者は段階3および4の回復的睡眠を適切に達成することができない。臨床学的項目においては、患者の睡眠パターンは断片化されて記載され、これは、患者が段階1および2の間で交代する長い時間を費やし(半覚醒)、覚醒しており、深い睡眠ではほとんど時間がないことを意味する。本明細書中で用いるように、用語「断片化された睡眠構成」は、睡眠障害患者のような個人を意味し、個人が、それから、限定された外部刺激によって覚醒状態に容易に覚醒することができる睡眠のより軽い期間である、NREM睡眠段階1および2においてその睡眠時間の大部分を費やす。その結果、個人は、睡眠時間を通じての頻繁な覚醒によって中断される軽い睡眠の頻繁な回数を通じて循環する。多くの睡眠障害は、断片化された睡眠構成によって特徴付けられる。例えば、睡眠不満を持つ多くの高齢の患者は、長い続きの深いリフレッシュする睡眠(NREM段階3および4)を達成するのに困難を有し、その代わりに、NREM睡眠段階1および2においてその睡眠時間の大部分を費やす。

30

40

【0235】

断片化された睡眠構成とは対照的に、本明細書中で用いるように、用語「睡眠の定着」は、NREM睡眠期間、特に段階3および4の数、およびそれらの睡眠期間の長さが増大し、他方、覚醒期間の数および長さが減少する状態を意味する。本質的には、睡眠障害患者の構成は、夜の間における増大した睡眠の期間およびより少数の覚醒を伴う睡眠状態まで強化され、より少ない振動段階1および2睡眠を伴う徐波睡眠(段階3および4)においてより長い時間が費やされる。本発明の化合物は、従前に断片化された睡眠を持つ患者

50

は、今回、より長いより合致する時間にわたって回復的デルタ波睡眠を達成できるように、睡眠パターンを強化することにおいて効果的であり得る。

【0236】

睡眠が段階1からより後の段階に進むにつれ、心拍および血圧は低下し、代謝速度およびグルコース消費は低下し、筋肉は弛緩する。正常な睡眠構成においては、NREM睡眠は合計睡眠時間の約75%を占め；段階1は合計睡眠時間の5~10%を占め、段階2は約45~50%を占め、段階3はほぼ12%を占め、段階4は13~15%を占める。睡眠開始から約90分後、NREM睡眠は夜の最初のREM睡眠エピソードにとって代わられる。REMは合計睡眠時間のほぼ25%を占める。NREM睡眠とは対照的に、REM睡眠は高い脈拍、呼吸、および血圧、ならびに活性化覚醒段階で見られるのと同様な他の生理学的パターンによって特徴付けられる。よって、REM睡眠は「逆説睡眠」としても知られている。睡眠の開始はNREM睡眠の間に起こり、健康な若い成人では10~20分を要する。REM相と共にNREM睡眠の4つの段階は、睡眠の持続を通じて通常は4回または5回反復される1つの完全な睡眠サイクルを形成する。睡眠の周期的な性質は規則的であって信頼でき；REM期間は夜の中に約90分毎に起こる。しかしながら、最初のREM期間は最も短い傾向があり、しばしば、10分未満継続し、他方、より遅いREM期間は40分まで継続し得る。老化と共に、リタイヤリングおよび睡眠開始の間の時間は増大し、夜の時間の睡眠の合計量は、睡眠の維持ならびに睡眠の質を損なう睡眠構成の変化のため減少する。NREM（特に段階3および4）およびREM睡眠は共に低下する。しかしながら、最も軽い睡眠である段階1のNREM睡眠は年齢と共に増加する。

10

20

【0237】

本明細書中で用いるように、用語「デルタパワー」は、NREM睡眠の間における0.5~3.5Hz範囲のEEG活性の持続の尺度を意味し、これは、より深くよりリフレッシュする睡眠の尺度であると考えられている。デルタパワーは、プロセスSと呼ばれる理論的プロセスの尺度であると仮定されており、与えられた睡眠時間の間に個人が経験する睡眠の量に逆に関連すると考えられている。睡眠はホメオスタシス機構によって制御され；従って、眠るのが少なくなれば、睡眠する駆動はより大きくなる。プロセスSは覚醒期間を通じて形成され、デルタパワー睡眠の間に最も効果的に放出されると考えられる。デルタパワーは、睡眠時間に先立ってのプロセスSの大きさの尺度である。より長く起きたままでいるとプロセスSはより大きくなり、または睡眠する駆動はより大きくなり、したがって、NREM睡眠の間におけるデルタパワーはより大きくなる。しかしながら、睡眠障害を持つ個体はデルタ波睡眠を達成し維持する困難性を有し、したがって、睡眠の間におけるこの形成を放出する限定された能力を持つプロセスSの大きな形成を有する。プレ臨床的および臨床的に試験された5-HT<sub>2A</sub>アゴニストは、デルタパワーに対する睡眠剥奪の効果を模倣し、これは、5-HT<sub>2A</sub>インバースアゴニストまたはアンタゴニストで処理された睡眠障害を持つ被験体は、より深くよりリフレッシュする睡眠を達成できるであろうことを示唆する。これらの同一の効果は、現在市販されている薬理療法では観察されていない。さらに、睡眠に対する現在市販されている薬理療法は、GABAレセプターに関連するあと作用または嗜癖のような副作用を有する。5-HT<sub>2A</sub>インバースアゴニストはGABAレセプターを標的とせず、従って、これらの副作用は関心事ではない。

30

40

【0238】

睡眠障害の主観的測定および客観的測定：

睡眠の開始、持続または質（例えば、非回復的または回復的睡眠）が損なわれるか、または改善されるかを判断する多数の方法がある。1つの方法は患者の主観的判断であり、例えば、彼らは覚醒に際して眠いかまたは休息されたかを感じる。他の方法は、睡眠の間に他の者による患者の観察を含む。例えば、患者が寝入るのにどれくらい時間がかかったか、夜間に患者が何回覚醒たか、睡眠の間に患者がどれくらい休めないか。もう1つの方法は、睡眠ポリグラフ計を用いて睡眠の段階を客観的に測定することである。

【0239】

50

睡眠ポリグラフ計は睡眠の間における多数の電気生理学的パラメーターのモニタリングであり、一般には、EEG活性、眼電図(electrooculographic)活性および筋電図活性の測定、ならびに他の測定を含む。これらの結果は、観察と共に、睡眠潜伏期間(寝入るのに必要な時間の量)のみならず、睡眠の質の表示となり得る睡眠持続(睡眠および覚醒の総じてのバランス)および睡眠の定着(デルタ波または回復的睡眠において費やされた睡眠時間のパーセント)を測定することができる。

【0240】

睡眠ポリグラフ計によって測定することができる5つの区別される睡眠の段階：迅速眼運動(REM)睡眠および4つの段階の非迅速眼運動(NREM)睡眠(段階1、2、3および4)がある。段階1のNREM睡眠は覚醒から睡眠への移行であり、健康な成人において時間が費やされた無睡眠の約5%を占める。特異的なEEG波形(睡眠スピンドルおよびK複合体)によって特徴付けられる段階2のNREM睡眠は時間が費やされた無睡眠の約50%を占める。(集合的に、徐波睡眠およびデルタ波睡眠としても知られる)段階3および4のNREM睡眠は睡眠の最も深いレベルであり、睡眠時間の約10~20%を占める。鮮明な夢の大部分がその間に起こるREM睡眠は合計睡眠の約20~25%を占める。

【0241】

これらの睡眠段階は夜を通じての特徴的な一時的組織化を有する。NREM段階3および4は夜の最初の1/3~1/2で起こる傾向があり、睡眠剥奪に対する応答の持続が増加する傾向がある。REM睡眠は夜を通じて周期的に発生する。約80~100分毎にNREM睡眠と交代する。REM睡眠時間は朝に向けて持続が増大する。ヒトの睡眠はライフスパンを通じて特徴的にやはり変化する。子供時代および初期の青春期における多量の徐波睡眠での相対的安定性後、睡眠の継続および深さは成人の年齢範囲を通じて劣化する。この劣化は、増大した覚醒および段階1の睡眠および減少した段階3および4の睡眠によって反映される。

【0242】

さらに、本発明の化合物は、ナルコレプシーのような過剰な日中眠気によって特徴付けられる睡眠障害の処置に有用であり得る。セロトニン5-HT<sub>2A</sub>レセプターにおけるインバースアゴニストは、過剰な日中の眠気を減少させることができる夜間の睡眠の質を改良する。

【0243】

従って、本発明のもう1つの態様は、睡眠障害の処置のための本発明の化合物の治療的使用に関する。本発明の化合物はセロトニン5-HT<sub>2A</sub>レセプターにおける優れたインバースアゴニストであり、以下の：睡眠開始潜伏期間(睡眠誘導の尺度)の低下、夜間覚醒の数の低下、およびREM睡眠に影響することのないデルタ波睡眠(睡眠質の増強および睡眠の定着の尺度)の時間量の延長のうちの1以上を促進することによって睡眠障害の処置で効果的であり得る。さらに、本発明の化合物は、単剤療法として、あるいは睡眠誘導剤、例えば、限定されるものではないが、抗ヒスタミン剤と組み合わせて効果的であり得る。

【0244】

6. 糖尿病関連病理学：

高血糖症は糖尿病性末梢神経障害(DPN)、糖尿病性腎臓障害(DN)および糖尿病性網膜障害(DR)のような糖尿病合併症の主な病因であるが、糖尿病患者における増大した血漿中セロトニン濃度も、疾患進行において役割を演じることに関連付けられている(Pietraszek, M. H., *ら* Thrombosis Res. 1992, 66(6), 765-74; および Andrzejewska-Buczko J, *ら*, Klin Oczna. 1996; 98(2), 101-4)。セロトニンは血管麻痺および増大した血小板凝集性において役割を演じると考えられている。微小血管血流の改善は、糖尿病合併症に対して役に立ち得る。

【0245】

Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 2003年6月; 367(6): 607-14におけるCameronおよびCotterによる最近の研究は、5-HT<sub>2A</sub>アンタゴニスト実験薬物AT-1015、およびリタンセリンおよびサルボグレレートを含めた他の非特異的5-HT<sub>2A</sub>アンタゴニストを用いた。これらの研究は、すべての3つの薬物が、糖尿病ラットで欠乏した19.8%坐骨運動伝導の顕著な修正(82.6~99.7%)を生じさせることができることを見出した。同様に、坐骨神経内膜血流および伏在感覚伝導速度の44.7%および14.9%低下が完全に逆行された。

#### 【0246】

別々の患者試験において、サログレレートが、糖尿病性腎臓障害の発生または進行の予防について評価された(Takahashi, T., *ら*, Diabetes Res Clin Pract. 2002年11月; 58(2): 123-9)。24ヶ月の処置の試験において、サルボグレレートは尿中アルブミン排出レベルを有意に低下させた。

#### 【0247】

##### 7. 緑内障

5-HT<sub>2</sub>レセプターアンタゴニストの局所目投与の結果、サル(Changら, J. Ocul Pharmacol 1: 137-147(1985))およびヒト(Mastropasquaら, Acta Ophthalmol Scand Suppl 224: 24-25(1997))において眼中圧力(IOP)が低下し、これは、緑内障を伴う高眼圧の処置における5-HT<sub>2A</sub>インバースアゴニストのような同様な化合物についての利用性を示す。5-HT<sub>2</sub>レセプターアンタゴニストであるケタンセリン(Mastropasqua supra)およびサルボグレレート(Takenakaら, Invest Ophthalmol Vis Sci 36: S734(1995))は、緑内障患者におけるIOPを有意に低下させることが示されている。

#### 【0248】

##### 8. 進行性多病巣性白質脳症

進行性多病巣性白質脳症(PML)は、免疫不全患者におけるオリゴデンドロサイトの日和見性ウイルス感染によって引き起こされる致死性脱髄疾患である。原因因子は、成人期以前に集団の大多数に感染し、腎臓で潜伏感染を確立する遍在性パポバウイルスである、JCウイルスである。免疫不全の宿主において、ウイルスはオリゴデンドロサイトを再活性化することができ、ウイルス生産するように感染する。PMLがAIDSの患者の4%において生じるので、1984年に主としてリンパ増殖性障害が基礎疾患である人において報告されるまではまれであった症状は、現在ではより一般的である。患者は、片側不全麻痺または視野障害のような絶えず進行する巣状神経欠陥、または精神状態の変化を通常示す。脳MRIでは、1つ以上の白質病変が存在し;それらはT2強調像で高信号であり、T1強調像で低信号である。質量効果はなく、コントラスト増強はまれである。診断は、インサイチュハイブリダイゼーションまたは免疫細胞化学によってウイルスを証明する脳生検で確認することができる。CSFからのJCウイルス配列のポリメラーゼ連鎖反応増幅は、生検の必要なく診断を確認することができる[例えばAntinoriら, Neurology(1997)48: 687-694; Berger and Major, Seminars in Neurology(1999)19: 193-200; およびPortegiesら, Eur. J. Neurol.(2004)11: 297-304を参照]。現在、効果的な治療法はない。診断後の生存は、AIDS患者において約3~5か月である。

#### 【0249】

JCウイルスは、レセプターを介したクラスリン依存性エンドサイトーシスによって細胞に侵入する。ヒトグリア細胞(例えばオリゴデンドロサイト)に対するJCウイルスの結合は、リガンド誘導性クラスリン依存性機構による、侵入および感染のために重大な細胞内シグナルを誘導する。[Querbessら, J. Virology(2004)78: 250-256]。最近では、5-HT<sub>2A</sub>は、クラスリン依存性エンドサイトーシス

10

20

30

40

50

によるJCウイルスの感染性侵入を仲介するヒトグリア細胞上のレセプターであることが示された [Elphickら, Science (2004) 306: 1380 - 1383]。ケタンセリンおよびリタンセリンを含む5-HT<sub>2A</sub>アンタゴニストは、ヒトグリア細胞のJCウイルス感染を阻害した。ケタンセリンおよびリタンセリンは、5-HT<sub>2A</sub>におけるインバースアゴニスト活性を有している。

#### 【0250】

インバースアゴニストを含む5-HT<sub>2A</sub>アンタゴニストは、PMLの治療に有用であるとして検討されてきた。 [Elphickら, Science (2004) 306: 1380 - 1383]。5-HT<sub>2A</sub>アンタゴニストによるHIV感染患者の予防処置は、中枢神経系に対するJCウイルスの伝播およびPMLの発症を阻害することを目指す。PMLをともなう患者の積極的な治療法は、中枢神経系内のウイルスの伝播を減少させ、脱髄の付加的な症状を阻害することを目指す。

10

#### 【0251】

いくつかの実施形態において、本明細書において開示される5-HT<sub>2A</sub>インバースアゴニストを含む組成物の患者への投与を含む、そのような処置を必要とする患者における進行性多病巣性白質脳症の治療ための方法が提供される。

#### 【0252】

##### 9. 高血圧症

セロトニンは、血管緊張、血管収縮および肺高血圧症の調節に重要な役割を果たすことが観察されている。(Deuchar, G.ら Pulm. Pharmacol. Ther. 18(1): 23 - 31. 2005; および Marcos, E.ら Circ. Res. 94(9): 1263 - 70 2004を参照)。ケタンセリン(5-HT<sub>2A</sub>インバースアゴニスト)は、熱中症の間の循環性ショック、頭蓋内圧亢進および脳虚血に対して防御すること(Chang, C.ら Shock 24(4): 336 - 340 2005を参照); および自然発症高血圧ラットにおいて血圧を安定化すること(Miao, C. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 30(3): 189 - 193を参照)が実証されている。マインセリン(mainserin)(5-HT<sub>2A</sub>インバースアゴニスト)は、ラットにおいてDOCA塩によって誘導される高血圧症を阻害することが示されてきた(Silva, A. Eur. J. Pharmacol. 518(2-3): 152 - 7 2005を参照)。

20

30

#### 【0253】

##### 10. 疼痛

5-HT<sub>2A</sub>インバースアゴニストは、疼痛の処置のためにも効果的である。サルボグレラートは、腹腔内投与後のラットにおける熱誘導性疼痛、および脊髄内投与または腹腔内投与のいずれか後のラットにおける炎症性疼痛の両方に有意な鎮痛効果を提供することが観察された(Nishiyama, T. Eur. J. Pharmacol. 516: 18 - 22 2005を参照)。ヒトにおいて、この同一の5-HT<sub>2A</sub>インバースアゴニストは、腰椎の椎間板ヘルニアによってもたらされる坐骨神経痛と関連した、腰痛、下肢痛および無感覚に効果的な処置であることが示された(Kanayama, M.ら J. Neurosurg: Spine 2: 441 - 446 2005を参照)。

40

#### 【0254】

##### (本発明の代表的な方法)

本発明の1つの態様は、5-HT<sub>2A</sub>セロトニンレセプターを、本明細書中に記載された実施形態のいずれかによる化合物または薬学的組成物と接触させることによって、該レセプターの活性を調節する方法を含む。

#### 【0255】

本発明の1つの態様は、個体において血小板凝集を処置する方法に関し、その方法は、治療有効量の本明細書中に記載された実施形態のいずれかによる化合物、または薬学的組成物をそれを必要とする個体に投与することを含む。

#### 【0256】

50

本発明のもう1つの態様は、冠動脈病、心筋梗塞、一過性虚血性発作、狭心症、発作、および心房細動よりなる群から選択される適応症を処置する方法に関し、その方法は、治療有効量の本明細書中に開示された実施形態のいずれかによる化合物、または薬学的組成物をそれを必要とする個体に投与することを含む。

【0257】

本発明の1つの態様は、血管形成術または冠動脈バイパス外科処置個体において血餅形成の危険性を低下させる方法に関し、その方法は、治療有効量の本明細書中に開示された実施形態のいずれかによる化合物、または薬学的組成物をそれを必要とする個体に投与することを含む。

【0258】

本発明の1つの態様は、心房細動に罹患した個体において血餅形成の危険性を低下させる方法に関し、その方法は、治療有効量の本明細書中に開示された実施形態のいずれかによる化合物、または薬学的組成物をそれを必要とする個体に投与することを含む。

【0259】

本発明の1つ態様は、個体において喘息を処置する方法に関し、その方法は、治療有効量の本明細書中に開示された実施形態のいずれかによる化合物、または薬学的組成物をそれを必要とする個体に投与することを含む。

【0260】

本発明の1つの態様は、個体において喘息の症状を処置する方法に関し、その方法は、治療有効量の本明細書中に開示された実施形態のいずれかによる化合物、または薬学的組成物をそれを必要とする個体に投与することを含む。

【0261】

本発明の1つの態様は、個体において興奮またはその症状を処置する方法に関し、その方法は、治療有効量の本明細書中に開示された実施形態のいずれかによる化合物、または薬学的組成物をそれを必要とする個体に投与することを含む。いくつかの実施形態において、該個体は認識的に無傷の老齢の個体である。

【0262】

本発明の1つの態様は、認知症に罹患した個体において興奮またはその症状を処置する方法に関し、その方法は、治療有効量の本明細書中に開示された実施形態のいずれかによる化合物、または薬学的組成物をそれを必要とする個体に投与することを含む。いくつかの実施形態において、該認知症は神経系の変性病によるものである。いくつかの実施形態において、該認知症はアルツハイマー病、レビー小体、パーキンソン病またはハンチントン病である。いくつかの実施形態において、該認知症は血管に影響する疾患によるものである。いくつかの実施形態において、該認知症は発作または多発性・梗塞認知症によるものである。

【0263】

本発明の1つの態様は、行動障害、薬物誘導精神病、興奮性精神病、ジル・ド・ラ・ツレット症候群、躁病障害、器質性またはNOS精神病、精神病性障害、精神病、急性精神分裂症、慢性精神分裂症、およびNOS精神分裂症よりなる群から選択される適応症の少なくとも1つに罹患した個体を処置する方法に関し、その方法は、治療有効量のドーパミンD<sub>2</sub>レセプターアンタゴニストおよび本明細書中に記載された実施形態のいずれかによる化合物または薬学的組成物をそれを必要とする個体に投与することを含む。いくつかの実施形態において、ドーパミンD<sub>2</sub>レセプターアンタゴニストはハロペリドールである。

【0264】

本発明の1つの実施形態は、化学療法または化学療法抗体からの幼児自閉症、ハンチントン舞踏病、または悪心および嘔吐を持つ個体を処置する方法に関し、その方法は、治療有効量のドーパミンD<sub>2</sub>レセプターアンタゴニストおよび本明細書中に記載された実施形態のいずれかによる化合物または薬学的組成物をそれを必要とする個体に投与することを含む。いくつかの実施形態において、ドーパミンD<sub>2</sub>レセプターアンタゴニストはハロペ

10

20

30

40

50

リドールである。

【0265】

本発明の1つの態様は、個体において精神分裂症を処置する方法に関し、その方法は、治療有効量のドーパミンD<sub>2</sub>レセプターアンタゴニストおよび本明細書中に記載された実施形態のいずれかによる化合物または薬学的組成物をそれを必要とする個体に投与することを含む。いくつかの実施形態において、ドーパミンD<sub>2</sub>レセプターアンタゴニストはハロペリドールである。

【0266】

本発明の1つの態様は、精神分裂症に罹患した個体にハロペリドールを投与することによって誘導された精神分裂症の負の症状を軽減する方法に関し、その方法は、治療有効量の10  
本明細書中に記載された実施形態のいずれかによる化合物、または薬学的組成物をそれを必要とする個体に投与することを含む。いくつかの実施形態において、該ハロペリドールおよび該化合物または薬学的組成物は別々の投薬形態で投与される。いくつかの実施形態において、該ハロペリドールおよび該化合物または医薬組成物は単一の投薬形態で投与される。

【0267】

本発明の1つの態様は、個体において睡眠障害を処置する方法に関し、その方法は、治療有効量の20  
本明細書中に記載された実施形態のいずれかによる化合物、またはその薬学的組成物をそれを必要とする個体に投与することを含む。

【0268】

いくつかの実施形態において、該睡眠障害は睡眠異常である。いくつかの実施形態において、該睡眠異常は精神生理学的不眠症、睡眠状態誤認、特発性不眠症、閉塞性睡眠無呼吸、中枢性睡眠時無呼吸症候群、中枢肺胞換気過少症候群、周期的四肢運動障害、不穏下肢症候群、不適切な睡眠衛生、環境性睡眠障害、高地不眠症、調整不眠障害、不全睡眠症候群、制限設定睡眠障害、入眠時関連障害、夜間飲食症候群、低緊張依存性睡眠障害、睡眠薬依存性睡眠障害、アルコール依存性睡眠障害、毒物起因性睡眠障害、時間帯域変化（ジェットラグ）症候群、交代勤務睡眠障害、不規則な睡眠覚醒パターン、睡眠相後退症候群、睡眠相前進症候群および非-24時間睡眠覚醒障害よりなる群から選択される。

【0269】

いくつかの実施形態において、該睡眠障害は睡眠時随伴症である。いくつかの実施形態において、該睡眠時随伴症は錯乱性覚醒、睡眠時遊行症および夜驚症、律動性運動障害、睡眠時ひきつけ、寝言および夜間下肢こむらがえりよりなる群から選択される。いくつかの実施形態において、該睡眠障害はナルコレプシーのような過剰な日中眠気によって特徴付けられる。

【0270】

いくつかの実施形態において、該睡眠障害は医薬的または精神病的障害に関連する。いくつかの実施形態において、該医学的または精神病的障害は精神病、気分障害、不安性障害、恐慌性障害、アルコール症、脳変性障害、認知症、パーキンソン症候群、致死性家族性不眠症、睡眠関連癲癇、睡眠時癲癇性発作波重積および睡眠関連頭痛、嗜眠病、夜間心虚血、慢性閉塞性肺疾患、睡眠関連喘息、睡眠関連胃食道逆流、消化性潰瘍病、結合組織炎症候群、骨関節炎、慢性関節リウマチ、線維筋痛症および外科処置後睡眠障害よりなる群から選択される。

【0271】

本発明の1つの態様は、個体において糖尿病関連障害を処置する方法に関し、その方法は、治療有効量の40  
本明細書中に記載された実施形態のいずれかによる化合物、または薬学的組成物をそれを必要とする個体に投与することを含む。

【0272】

いくつかの実施形態において、該糖尿病関連障害は糖尿病性末梢神経障害である。

【0273】

いくつかの実施形態において、該糖尿病関連障害は糖尿病性腎臓障害である。

10

20

30

40

50

## 【0274】

いくつかの実施形態において、該糖尿病関連障害は糖尿病性網膜障害である。

## 【0275】

本発明の1つの態様は、緑内障、または異常な眼内圧力を持つ目の他の疾患を処置する方法を含む。

## 【0276】

本発明の1つの態様は、個体において進行性多病巣性白質脳障害を処置する方法に関し、その方法は、治療有効量の本明細書中に記載された実施形態のいずれかによる化合物、または薬学的組成物をそれを必要とする個体に投与することを含む。

## 【0277】

いくつかの実施形態において、それを必要とする該個体がリンパ系増殖性障害を有する。いくつかの実施形態において、該リンパ系増殖性障害は白血病またはリンパ腫である。いくつかの実施形態において、該白血病またはリンパ腫は慢性リンパ球性白血病、ホジキン病等である。

10

## 【0278】

いくつかの実施形態において、それを必要とする該個体は骨髄増殖性障害を有する。

## 【0279】

いくつかの実施形態において、それを必要とする該個体は癌腫症を有する。

## 【0280】

いくつかの実施形態において、それを必要とする該個体は肉芽腫性または炎症性疾患を有する。いくつかの実施形態において、該肉芽腫性または炎症性疾患は結核またはサルコイドーシスである。

20

## 【0281】

いくつかの実施形態において、それを必要とする該個体は免疫寛容である。いくつかの実施形態において、該免疫寛容個体は損なわれた細胞免疫性を有する。いくつかの実施形態において、該損なわれた細胞免疫性は損なわれたT-細胞免疫性を含む。

## 【0282】

いくつかの実施形態において、それを必要とする該個体はHIVに感染している。いくつかの実施形態において、HIV-感染個体は $200/mm^3$ のCD4+細胞カウントを有する。いくつかの実施形態において、HIV-感染個体はAIDSを有する。いくつかの実施形態において、HIV-感染個体はAIDS-関連合併症(ARC)を有する。ある実施形態においては、ARCは $200/mm^3$ 未満の2つの順次のCD4+細胞カウント、および以下の症状または兆候のうち少なくとも2つの存在と定義される：口腔毛様白斑症、再発口腔カンジダ症、最後の6ヶ月以内での体重の少なくとも2.5kgまたは10%の体重喪失、多発性皮膚腫帯状疱疹、30日の期間における14日を超える連続日または15日を超える38°Cを超える温度、または少なくとも30日間の1日当たり3回を超える液状糞での下痢[例えば、Yamadaら, Clin, Diagn. Virol. (1993) 1: 245-256]。

30

## 【0283】

いくつかの実施形態において、それを必要とする該個体は免疫抑制療法を受けている。いくつかの実施形態において、該免疫抑制療法は免疫抑制剤を投与することを含む[例えば、Mueller, Ann Thorac Surg (2004) 77: 354-362; およびKrieger and Emre, Pediatr Transplantation (2004) 8: 594-599参照]。いくつかの実施形態において、該免疫抑制療法は：コルチコステロイド(例えば、プレドニゾン等)、カルシニューリンインヒビター(例えば、サイクロスポリン、タクロリムス等)、抗増殖剤(例えば、アザチオプリン、ミコフェノレートモフェチル、シロリムス、エベロリムス等)、T-細胞枯渇剤(例えば、OKT(登録商標)3モノクローナル抗体(mAb)、抗CD3イムノトキシンFN18-CRM9、カンパス-1H(抗CD52)mAb、抗CD4 mAb、抗T細胞レセプターmAb等)、抗IL-2レセプター(CD25)mAb(例えば、バシリ

40

50

キシマブ、ダクリズマブ等)、共刺激のインヒビター(例えば、CTLA4-Ig、抗CD154(CD40リガンド)mAb等)、デオキシスベルグアリンおよびそのアナログ(例えば、15-DSG、LF-08-0299、LF14-0195等)、レフルノミドおよびそのアナログ(例えば、レフルノミド、FK778、FK779等)、FTY720、抗-4-インテグリンモノクローナル抗体および抗CD45RBモノクローナル抗体よりなる群から選択される免疫抑制剤を投与することを含む。いくつかの実施形態において、該免疫抑制剤および該化合物または薬学的組成物は別々の投薬形態で投与される。いくつかの実施形態において、該免疫抑制剤および該化合物または薬学的組成物は単一の投薬形態で投与される。

【0284】

10

いくつかの実施形態において、それを必要とする該個体は器官移植後に免疫抑制療法を受けている。いくつかの実施形態において、該器官は肝臓、腎臓、肺、心臓等である[例えば、Singhら, Transplantation(2000)69:467-472参照]。

【0285】

いくつかの実施形態において、それを必要とする該個体はリウマチ疾患についての治療を受けている。いくつかの実施形態において、該リウマチ疾患は全身エリテマトーテス等である。

【0286】

いくつかの実施形態において、該化合物または薬学的組成物はヒト神経膠細胞のJCVウイルス感染を阻害する。

20

【0287】

本発明の1つの態様は、本明細書中に記載されたいずれかの実施形態による化合物および薬学的に許容できるキャリアを混合することを含む組成物を調製するための方法を含む。

【0288】

本発明の1つの態様は、5-HT<sub>2A</sub>媒介障害の処置に使用するための医薬の製造のための化合物の使用である。

【0289】

本発明の1つの実施形態は、5-HT<sub>2A</sub>媒介障害の処置に使用するための医薬の製造のための化合物の使用であり、ここに、該障害は血小板凝集である。

30

【0290】

本発明の1つの実施形態は、5-HT<sub>2A</sub>媒介障害の処置に使用するための医薬の製造のための化合物の使用であり、ここに、該障害は冠動脈病、心筋梗塞、一過性虚血性発作、心筋症、発作および心房細動よりなる群から選択される。

【0291】

本発明の1つの実施形態は、5-HT<sub>2A</sub>媒介障害の処置に使用するための医薬の製造のための化合物の使用であり、ここに、該障害は血管形成術または冠動脈バイパス外科処置の個体における血餅形成である。

【0292】

40

本発明の1つの実施形態は、5-HT<sub>2A</sub>媒介障害の処置に使用するための医薬の製造のための化合物の使用であり、ここに、該障害は心房細動に罹患した個体における血餅形成である。

【0293】

本発明の1つの実施形態は、5-HT<sub>2A</sub>媒介障害の処置に使用するための医薬の製造のための化合物の使用であり、ここに、該障害は喘息である。

【0294】

本発明の1つの実施形態は、5-HT<sub>2A</sub>媒介障害の処置に使用するための医薬の製造のための化合物の使用であり、ここに、該障害は喘息の症状である。

【0295】

50

本発明の1つの実施形態は、5-HT<sub>2A</sub> 媒介障害の処置に使用するための医薬の製造のための化合物の使用であり、ここに、該障害は個体における興奮またはその症状である。いくつかの実施形態において、該個体は認識的に無傷の老齢の個体である。

【0296】

本発明の1つの実施形態は、5-HT<sub>2A</sub> 媒介障害の処置に使用するための医薬の製造のための化合物の使用であり、ここに、該障害は認知症に罹患した個体における興奮またはその症状である。いくつかの実施形態において、該認知症は神経系の変性病によるものである。いくつかの実施形態において、該認知症はアルツハイマー病、レーヴェ体、パーキンソン病、またはハンチントン病である。いくつかの実施形態において、該認知症は血管に影響する疾患によるものである。いくつかの実施形態において、該認知症は発作または多発性 - 梗塞認知症によるものである。

10

【0297】

本発明の1つの実施形態は、さらにドーパミンD<sub>2</sub> レセプターアンタゴニストを含む5-HT<sub>2A</sub> 媒介障害の処置に使用するための医薬の製造のための化合物の使用であり、ここに、該障害は行動障害、薬物誘導精神病、興奮性精神病、ジル・ド・ラ・ツレット症候群、躁病障害、器質性またはNOS精神病、精神病性障害、精神病、急性精神分裂症、慢性精神分裂症、およびNOS精神分裂症よりなる群から選択される。いくつかの実施形態において、該ドーパミンD<sub>2</sub> レセプターアンタゴニストはハロペリドールである。

【0298】

本発明の1つの実施形態は、さらにドーパミンD<sub>2</sub> レセプターアンタゴニストを含む5-HT<sub>2A</sub> 媒介障害の処置に使用するための医薬の製造のための化合物の使用であり、ここに、該障害は化学療法または化学療法抗体からの幼児自閉症、ハンチントン舞蹈病、または悪心および嘔吐である。いくつかの実施形態において、ドーパミンD<sub>2</sub> レセプターアンタゴニストはハロペリドールである。

20

【0299】

本発明の1つの実施形態は、さらにドーパミンD<sub>2</sub> レセプターアンタゴニストを含む5-HT<sub>2A</sub> 媒介障害の処置に使用するための医薬の製造のための化合物の使用であり、ここに、該障害は精神分裂症である。いくつかの実施形態において、該ドーパミンD<sub>2</sub> レセプターアンタゴニストはハロペリドールである。

【0300】

本発明の1つ実施形態は5-HT<sub>2A</sub> 媒介障害の処置に使用するための医薬の製造のための化合物の使用であり、ここに、該障害はハロペリドールの投与によって誘導された精神分裂症の負の症状または複数症状である。

30

【0301】

本発明の1つ実施形態は5-HT<sub>2A</sub> 媒介障害の処置に使用するための医薬の製造のための化合物の使用であり、ここに、該ハロペリドールおよび該化合物または薬学的組成物は別々の投薬形態で投与される。

【0302】

本発明の1つ実施形態は5-HT<sub>2A</sub> 媒介障害の処置に使用するための医薬の製造のための化合物の使用であり、ここに、該ハロペリドールおよび該化合物または薬学的組成物は単一の投薬形態で投与される。

40

【0303】

本発明の1つ実施形態は5-HT<sub>2A</sub> 媒介障害の処置に使用するための医薬の製造のための化合物の使用であり、ここに、該障害は進行性多病巣性白質脳障害である。

【0304】

本発明の1つの態様は、療法によるヒトの身体または動物の身体の処置方法で用いられる本明細書中で用いられたいずれかによる化合物である。

【0305】

本発明の1つの態様は、療法によるヒトの身体または動物の身体における本明細書中に記載された5-HT<sub>2A</sub> 媒介障害の処置方法で用いる本明細書中に記載された実施形態の

50

いずれかによる化合物である。

【0306】

本発明の1つの態様は、療法によるヒトの身体または動物の身体における本明細書中に記載された、睡眠障害の処置方法で用いられる本明細書中に記載された実施形態のいずれかによる化合物である。

【0307】

本発明の1つの態様は、療法によるヒトの身体または動物の身体における血小板凝集の処置方法で用いられる本明細書中に記載された実施形態のいずれかによる化合物である。

【0308】

本発明の1つの態様は、療法によるヒトの身体または動物の身体における進行性多病巣性白質脳障害の処置方法で用いられる本明細書中に記載された実施形態のいずれかによる化合物である。

10

【0309】

(薬学的組成物)

本発明のさらなる態様は、本明細書中に記載された1以上の化合物、および1以上の薬学的に許容できるキャリアを含む薬学的組成物に関する。いくつかの実施形態は、本発明の化合物および薬学的に許容できるキャリアを含む薬学的組成物に関する。

【0310】

本発明のいくつかの実施形態は、本明細書中に開示された化合物実施形態のいずれかによる少なくとも1つの化合物および薬学的に許容できるキャリアを混合することを含む、薬学的組成物を製造する方法を含む。

20

【0311】

処方物は、いずれかの適当な方法によって、典型的には、必要な割合の液体または微粉碎固体キャリア、または双方を活性な化合物と均一に混合し、次いで、必要であれば、得られた混合物を所望の形状に形成することによって調製することができる。

【0312】

結合剤、充填剤、許容される湿潤剤、打錠滑沢剤、および崩壊剤のような慣用的な賦形剤を経口投与用の錠剤およびカプセル剤で用いることができる。経口投与用の液体調製物は溶液、エマルジョン、水性または油性懸濁液、およびシロップの形態であってよい。あるいは、経口調製物は、使用前に水またはもう1つの適当な液体ビヒクルで再構成することができる乾燥粉末の形態であってよい。懸濁化または乳化剤、非-水性ビヒクル(食用油を含む)、保存剤、および矯味矯臭剤および着色剤のようなさらなる添加剤を液体調製物に加えてもよい。非経口投薬形態は、適当なバイアルまたはアンプルに充填し、密封する前に、本発明の化合物を適当な液体ビヒクルに溶解させ、溶液を濾過滅菌することによって調製することができる。これらは、投薬形態を調製するための当該分野で周知である多くの適当な方法のまさに数個の例である。

30

【0313】

本発明の化合物は当業者によく知られた技術を用いて薬学的組成物に処方することができる。本明細書中で述べたもの以外に、適当な薬学的に許容できるキャリアは当該分野で知られている;例えば、Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro, A. R., ら)参照。

40

【0314】

処置で用いるには、本発明の化合物は別の使用において原料または純粋な化学物質として投与することが可能であるが、さらに薬学的に許容できるキャリアを含む薬学的処方物または薬学的組成物として該化合物または有効成分を呈するのが好ましい。

【0315】

本発明は、したがって、さらに、1以上のその薬学的に許容できるキャリアおよび/または予防成分と共に、本発明の化合物またはその薬学的に許容できる塩、または誘導体を

50

含む薬学的処方物を提供する。キャリアは、該処方物の他の成分に適合する意味で「許容できる」ものでなければならず、そのレシピエントに対して全く有害であってはならない。

【0316】

薬学的処方物は、経口、直腸、鼻、局所（頬および舌下を含む）、膣または非経口（筋肉内、皮下および静脈内を含む）投与に適したものの、あるいは吸入、ガス注入によるか、または経皮パッチによる投与に適した形態のものを含む。経皮パッチは、薬物の分解が最小である効果的な方法で吸入のために薬物を呈することによって薬物を制御された速度で分注する。典型的には、経皮パッチは非浸透性裏打ち層、単一の感圧接着剤、および放出ライナーを備えた除去可能な保護層を含む。当業者であれば、技術者の要求に基づいて所望の効果的な経皮パッチを製造するのに適した技術を理解し、認識するであろう。

10

【0317】

したがって、慣用的な賦形剤、キャリアまたは希釈剤と共に、本発明の化合物は、薬学的処方物およびその単位用量の形態にすることができ、そのような形態においては、錠剤または充填されたカプセルのような固体、または溶液、懸濁液、エマルジョン、エリキシル、ゲル、またはそれを充填したカプセルのような液体を、経口使用では全て、使用することができるか、直腸投与のためには坐剤の形態で使用することができるか；または（皮下を含めた）非経口使用のための滅菌注射溶液の形態で使用することができる。そのような薬学的組成物およびその単位投薬形態は、さらなる活性な化合物または原理の有りまたは無しにて、慣用的な割合の慣用的成分を含むことができ、そのような単位投薬形態は、使用すべき意図した日用量範囲に当てはまるいずれかの適当な有効量の有効成分を含有することができる。

20

【0318】

経口投与では、薬学的組成物は、例えば、錠剤、カプセル、懸濁液または液体の形態とすることができる。薬学的組成物は、好ましくは、特定量の有効成分を含有する投与単位の形態で作成される。そのような投与単位の例はラクトース、マンニトール、トウモロコシデンブンまたはジャガイモデンブンのような慣用的な添加剤を含む；結晶性セルロース、セルロース誘導体、アカシア、トウモロコシデンブンまたはゼラチンのような結合剤を含む；トウモロコシデンブン、ジャガイモデンブンまたはナトリウムカルボキシメチルセルロースのような崩壊剤を含む；およびタルクまたはステアリン酸、マグネシウムのような滑沢剤を含むカプセル、錠剤、粉末、顆粒または懸濁液である。有効成分は組成物として注射によって投与することもでき、例えば、生理食塩水、デキストロースまたは水を適当な薬学的に許容できるキャリアとして用いることができる。

30

【0319】

本発明の化合物、またはその溶媒和物または生理学的に機能的な誘導体は、 $5\text{-HT}_2\text{A}$  レセプターモジュレーターとして薬学的組成物において有効成分として用いることができる。用語「有効成分」は「薬学的組成物」の関係で定義され、一般に薬学的利点を供しないものとして認識される「不活性成分」とは反対に、主な薬理学的効果を供する薬学的組成物の成分を意味する。

【0320】

用量は、本発明の化合物を用いる場合、慣用的であって、医師に知られているように、広い限定内で変化させることができ、各個々の場合において個々の疾患に適合させるべきである。それは、例えば、処置すべき疾患の性質および重症度、患者の状態、使用される化合物、または急性または慢性疾患状態を処置するか、または予防を行うか、あるいは本発明の化合物に加えてさらなる活性化合物を投与するか否かに依存する。本発明の代表的な用量は、限定されものではないが、約  $0.001\text{ mg}$  ~ 約  $5000\text{ mg}$ 、約  $0.001\text{ mg}$  ~ 約  $2500\text{ mg}$ 、約  $0.001\text{ mg}$  ~ 約  $1000\text{ mg}$ 、 $0.001\text{ mg}$  ~ 約  $500\text{ mg}$ 、 $0.001\text{ mg}$  ~ 約  $250\text{ mg}$ 、約  $0.001\text{ mg}$  ~  $100\text{ mg}$ 、約  $0.001\text{ mg}$  ~ 約  $50\text{ mg}$ 、約  $0.001\text{ mg}$  ~ 約  $25\text{ mg}$  を含む。特に、比較的大きな量が必要と見なされる場合、複数用量、例えば、2、3または4用量を1日の間に投与することがで

40

50

きる。個体に応じて、かつ患者の意思または看護人から適切だと見なされるように、本明細書中に記載された用量から上方または下方に偏らせる必要がある。

【0321】

処置で用いるのに必要な、有効成分、またはその活性な塩または誘導体の量は、選択された特定の塩に関してのみならず、投与の経路、処置すべき疾患の性質、および患者の状態に関して変化し、結局は、主治医または臨床家の裁量となろう。一般に、当業者であれば、どのようにして、モデル系、典型的には、動物モデルで得られたインビボデータをヒトのようなもう1つのモデルに外挿するかを理解している。いくつかの状況においては、これらの外挿は、哺乳動物、好ましくはヒトのようなもう1つのモデルと比較して、動物モデルの体重に単に基づくことができるが、より頻繁には、これらの外挿は体重に単純に基づかず、むしろ種々の因子を取り込む。代表的な因子は患者のタイプ、年齢、体重、性別、食事および医学的状態、疾患の重症度、投与経路、使用される特定の化合物の活性、効率、薬物動態学および毒性学プロフィールのような薬理的考慮、薬物送達系を利用するか否か、または急性疾患状態または慢性疾患状態を処置するか、または予防を行うか否か、あるいは本発明の化合物にさらに、および薬物組合せの一部としてさらなる活性化化合物を投与するか否かを含む。疾患状態を本発明の化合物および/または組成物で処置する投薬レジメンは、前記した種々の因子に従って選択される。したがって、使用される現実の投薬レジメンは広く変化し、従って、好ましい投薬レジメンから偏ってもよく、当業者であれば、これらの典型的な範囲の外側にある用量および投薬レジメンを試験でき、適切であれば、本発明の方法で用いることができるのを認識するであろう。

10

20

【0322】

所望の用量は、便宜に、単一用量にて、または適当な間隔で投与される分割用量にて供することができる(例えば、1日当たり2、3、4以上の下位用量(sub-dose)として)。下位用量それ自体は、例えば、多数の区別される緩く間隔が設けられた投与にさらに分割することができる。特に、比較的大きな量が適切と見なされるようにいくつかの、例えば、2、3または4回の部分的投与に投与される場合、日用量は分割することができる。適切には、個々の挙動に応じて、示された日用量から上方または下方に偏らせる必要がある。

【0323】

本発明の化合物は広く種々の経口および非経口投薬形態で投与することができる。当業者には、以下の投薬形態は、有効成分として、本発明の化合物、または本発明の化合物の薬学的に許容できる塩を含むことができるのは当業者に明らかであろう。

30

【0324】

本発明の化合物から薬学的組成物を調製するためには、適当な薬学的に許容できるキャリアの選択は固体、液体または双方の混合物とすることができる。固体形態調製物は粉末、錠剤、丸剤、カプセル、カシエ剤、坐剤、および分散可能な顆粒を含む。固体形態は、希釈剤、矯味矯臭剤、安定化剤、滑沢剤、懸濁化剤、結合剤、保存剤、錠剤崩壊剤、またはカプセル化物質としても作用できる1以上の物質であり得る。

【0325】

粉末においては、該キャリアは、微粉碎された有効成分との混合物である微粉碎された固体である。

40

【0326】

錠剤においては、活性な成分は、適当な割合で必要な結合能力を有するキャリアと混合され、所望の形状およびサイズに圧縮される。

【0327】

粉末および錠剤は種々のパーセンテージ量の活性な化合物を含有することができる。粉末または錠剤における代表的な量は活性化化合物の0.5~約90パーセントを含有することができるが、当業者であれば、この範囲の外側の量がいつ必要となるかを知っているであろう。粉末および錠剤のための適当なキャリアは炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、ト

50

ラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融解ワックス、カカオバター等である。用語「調製物」は、活性な化合物の、キャリアの有りまたは無しにて、有効成分がかくしてそれと会合するキャリアによって囲まれるカプセルを供するキャリアとしてのカプセル化材料との処方を含むことを意図する。同様に、カシェ剤およびロゼンジが含まれる。錠剤、粉末、カプセル、丸剤、カシェ剤およびロゼンジを経口投与に適した固体形態として用いることができる。

【0328】

坐剤を調製するためには、脂肪酸グリセリドまたはカカオバターの混合物のような低融解ワックスをまず融解させ、有効成分を攪拌することによってその中に均質に分散させる。次いで、融解した均質な混合物を便宜なサイズの型に注ぎ、冷却させ、それにより、固

10

【0329】

腔投与に適した処方は、適切であることが当該分野で公知であるように、有効成分にさらに、キャリアを含有するペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたはスプレーとして供することができる。

【0330】

液体形態調製物は溶液、懸濁液、およびエマルジョン、例えば、水または水 - プロピレングリコール溶液を含む。例えば、非経口注射液体調製物は、水性ポリエチレングリコール溶液中の溶液として処方することができる。注射用調製物、例えば、滅菌注射水性または油性懸濁液は、適当な分注または湿潤剤および懸濁化剤を用いて公知の技術に従って処方することができる。滅菌注射製剤は、例えば、1, 3 - ブタンジオール中の溶液として、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射溶液または懸濁液とすることができる。使用できる許容されるビヒクルおよび溶媒の中には水、リンゲル液、および等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌不揮発性油は、便宜には、溶媒または懸濁化媒体として使用される。この目的では、合成モノクリセリドまたは合成ジクリセリドを含めたいずれの口当たりの良い不揮発性油を使用することもできる。さらに、オレイン酸のような脂肪酸は注射剤の調製で使用される。

20

【0331】

本発明による化合物は、したがって、（例えば、注射、例えば、ボーラス注射または連続的注入による）非経口投与用に処方することができ、アンプル、プレフィルシリンジ、小容量注入、または保存剤を加えた複数用量容器において単位投薬形態で供することができる。薬学的組成物は、油性ビヒクルまたは水性ビヒクル中の懸濁液、溶液、またはエマルジョンのような形態を取ることができ、懸濁化剤、安定化剤および/または分散剤のような処方剤を含有することができる。あるいは、有効成分は、滅菌固体の無菌単離によってか、あるいは使用前の適当なビヒクル（例えば、滅菌した発熱物質を含まない水）での再構成のための溶液からの凍結乾燥によって得られた粉末形態とすることができる。

30

【0332】

経口使用に適した水性処方物は、有効成分を水に溶解または懸濁させ、所望であれば、適当な着色剤、矯味矯臭剤、安定化剤および増粘剤を加えることによって調製することができる。

40

【0333】

経口使用に適した水性懸濁液は、天然ゴムまたは合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、または他のよく知られた懸濁化剤のような粘性物質と共に水中に微粉碎された有効成分を分散させることによって作製することができる。

【0334】

また、使用直前に、経口投与用の液体形態調製物に変換することが意図される固体形態調製物も含まれる。そのような液体形態は溶液、懸濁液、およびエマルジョンを含む。これらの調製物は、有効成分に加えて、着色剤、矯味矯臭剤、安定化剤、緩衝液、人工甘味剤および天然甘味剤、分散剤、増粘剤、安定化剤等を含有することができる。

50

## 【0335】

表皮への局所投与のためには、本発明による化合物を軟膏、クリームまたはローションとしてあるいは経皮パッチとして処方することができる。

## 【0336】

軟膏およびクリームは、例えば、適当な増粘剤および/またはゲル化剤を加えた水性または油性基剤で処方することができる。ローションは水性または油性基剤で処方することができ、一般には、1以上の乳化剤、安定化剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤、または着色剤も含有するであろう。

## 【0337】

口での局所投与に適した処方は、着香基剤中の有効成分、通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガカントを含むロゼンジ；ゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアカシアのような不活性な基剤中に有効成分を含む香錠；および適当な液体キャリア中に有効成分を含む含そう剤を含む。

10

## 【0338】

溶液または懸濁液は慣用的な手段によって、例えば、ドロPPER、ピペットまたはスプレーにて鼻腔に直接適用される。処方は単一用量形態または複数用量形態で供することができる。ドロPPERまたはピペットの後者の場合には、これは、適当な所定の用量の溶液または懸濁液を投与する患者によって達成することができる。スプレーの場合には、これは、例えば、定量噴霧スプレーポンプによって達成することができる。

## 【0339】

20

呼吸器系管への投与は、有効成分が適当なプロペラントと共に圧縮パック中に供されるエアロゾル処方によって達成することもできる。もし本発明の化合物、またはそれを含む薬学的組成物がエアロゾルとして、例えば、鼻エアロゾルとして、または吸入によって投与されるのであれば、これは、例えば、スプレー、噴霧器、ポンプ噴霧器、吸入装置、計量吸入器または乾燥粉末吸入器を用いて行うことができる。エアロゾルとして本発明の化合物を投与するための薬学的形態は、当業者に周知のプロセスによって調製することができる。それらの調製では、例えば、水、水/アルコール混合液、または適当な生理食塩水中の本発明の化合物の溶液または分散液を、慣用的な添加剤、例えば、ベンジルアルコールまたは他の適当な保存剤、バイオアベイラビリティを増大させるための吸収増強剤、安定化剤、分散剤等を用いて使用することができ、適当であれば、慣用的なプロペラントは、例えば、二酸化炭素、ジクロロフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、またはジクロロテトラフルオロエタンのようなCFCを含む。エアロゾルは、便宜には、レシチンのような界面活性剤を含むこともできる。薬物の用量は計量バルブを設置することによって制御することができる。

30

## 【0340】

鼻腔内処方物を含めた、呼吸器系管への投与を意図した処方物では、化合物は、一般には、例えば、10ミクロン以下のオーダーの小さな粒子サイズを有するであろう。そのような粒子サイズは、当該分野で公知の手段によって、例えば、ミクロン化によって得ることができる。所望であれば、有効成分の維持放出を与えるのに適した処方を使用することができる。

40

## 【0341】

あるいは、有効成分は、乾燥粉末、例えば、ラクトース、デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルピロリドン(PVP)のようなセルロース誘導体のような適当な粉末基剤中の化合物の粉末ミックスの形態で供することができる。便宜には、粉末キャリアは鼻腔中でゲルを形成するであろう。粉末組成物は単位投薬形態にて、例えば、ゼラチン、あるいは粉末を吸入器によってそれから投与することができるプリスターパックのカプセルまたはカートリッジにて供することができる。

## 【0342】

薬学的調製物は、好ましくは、単位投薬形態である。そのような形態において、製剤は、適当な量の有効成分を含有する単位用量に小分けされる。単位投薬形態は包装された調

50

製物とすることができ、該パッケージは、包装された錠剤、カプセル、および粉末のような区別される量の調製物をバイアルまたはアンプル中に含有する。また、単位投薬形態はカプセル、錠剤、カシェ剤またはロゼンジそれ自体とすることができ、あるいはそれは包装された形態におけるこれらのいずれかの適当な数とすることができる。

【0343】

経口投与のための錠剤またはカプセル、および静脈内投与のための液体は好ましい組成物である。

【0344】

本発明による化合物は、必要に応じて、無機酸および有機酸を含めた薬学的に許容できる非毒性の酸から調製された薬学的に許容できる酸付加塩を含めた薬学的に許容できる塩として存在させることができる。代表的な酸は、限定されるものではないが、本明細書中でその全体が参考として援用される *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977) に列挙された薬学的に許容できる塩のような、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、ショウノウスルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、ジクロロ酢酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、シュウ酸、p-トルエンスルホン酸等を含む。

【0345】

該酸付加塩は化合物合成の直接的産物として得ることができる。あるいは、遊離塩基を適当な酸を含有する適当な溶媒に溶解させることができ、該塩は、溶媒を蒸発させることによってか、またはそうでなければ、塩または溶媒を分離することによって単離することができる。本発明の化合物は、当業者に公知の方法を用い、標準的な低分子量溶媒と溶媒和物を形成することができる。

【0346】

本発明のいくつかの実施形態は、本明細書中に開示された化合物実施形態のいずれかによる少なくとも1つの化合物を、本明細書中に記載された少なくとも1つの公知の医薬剤および薬学的に許容できるキャリアと共に混合することを含む、「併用療法」のための薬学的組成物の製法を含む。

【0347】

5-HT<sub>2A</sub> レセプターモジュレーターを薬学的組成物中の有効成分として利用する場合、これらはヒトにおいてのみならず、同様に他の非ヒト哺乳動物においての使用を意図しないことを注記する。実際に、動物健康管理の分野における最近の進歩は、家畜動物（例えば、ネコおよびイヌ）において、および（例えば、ウシ、ニワトリ、魚類等のような）他の家畜動物において、5-HT<sub>2A</sub> 媒介疾患または5-HT<sub>2A</sub> 媒介障害の処置のための5-HT<sub>2A</sub> レセプターモジュレーターのような有効成分の使用について考慮すべきことを命じている。当業者であれば、そのような状況におけるそのような化合物の利用性を理解しつつ容易に信用される。

【0348】

（併用療法）

本発明の化合物は唯一の活性な医薬剤として投与することができるが（すなわち、単剤療法）、それらは本明細書中に記載された疾患/状態/障害の処置のために他の医薬剤と組み合わせて用いることもできる（すなわち、併用療法）。従って、本発明のもう一つの態様は、5-HT<sub>2A</sub> セロトニンレセプター媒介障害病を処置する方法を含み、その方法は、本明細書中に記載された1以上のさらなる医薬剤と組み合わせて、本発明の化合物の治療有効量をそのような処置を必要とする個体に投与することを含む。

【0349】

本発明の化合物と組み合わせて用いることができる適当な医薬剤は他の抗血小板剤、抗血栓または抗凝固薬物、抗不整脈剤、コレステリルエステル輸送タンパク質（CEPT）インヒビター、ナイアシンまたはナイアシンアナログ、アデノシンまたはアデノシンアナ

10

20

30

40

50

ログ、ニトログリセリンまたはニトレート、プロトロンピン溶解剤等を含む。後に記載する剤を含めた他の医薬剤はよく知られているが、あるいは本開示に鑑みて当業者に容易に明らかであろう。

【0350】

本発明の化合物は、トロンピンインヒビターのような他の抗血小板、抗血栓または抗凝固薬物、アスピリン、クロピドグレル (Plavix (登録商標))、チクロピジンまたはCS-747 {すなわち、酢酸5-[2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イルエステルおよびその活性な代謝産物R-99224、(Z)-2-[1-[2-シクロプロピル-1(S)-(2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4(R)-スルファニルピペリジン-3-イリデン]酢酸}、アブシキシマブ (Reopro (登録商標))、エプチフィバチド (Integrilin (登録商標))、チロフィバン (Aggrastat (登録商標))、ワルファリン、低分子量ヘパリン (例えば、LOVENOX)、GPIIb/GPIIIaブロッカーのような血小板凝集インヒビター、XR-330 [すなわち、(3Z,6Z)-3-ベンジリデン-6-(4-メトキシベンジリデン)-1-メチルピペラジン-2,5-ジオン]およびT-686 [すなわち、3(E)-ベンジリデン-4(E)-(3,4,5-トリメトキシベンジリデン)ピロリジン-2,5-ジオン]のようなPAI-1インヒビター、抗-2-抗プラスミン抗体および(イフェトロパンのような)、トロンボキサンレセプターアンタゴニストのような-2-抗プラスミンのインヒビター、プロスタサイクリン模倣物 (mimetics) 10、ジピリダモール (Persantine (登録商標)) またはシロスタゾールのようなホスホジエステラーゼ (PDE) インヒビター、トロンボキサンレセプターアンタゴニスト/(ピコタミドのような)トロンボキサンAシンテターゼインヒビターと組み合わせたPDEインヒビター、(ケタンセリンのような)セロトニン-2-レセプターアンタゴニスト、フィブリノーゲンレセプターアンタゴニスト、HMG-CoAレダクターゼインヒビターのような脂質降下剤、例えば、プラバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、AZ4522、およびイタバスタチン (Nissan/Kowa) ; (米国特許第5,739,135号、同第5,712,279号および同第5,760,246号に開示されたような)ミクロソームトリグリセリド輸送蛋白質インヒビター、アンジオテンシン変換酵素インヒビター (例えば、カプトプリル、リシノプリルまたはフォシノプリル) のような抗高血圧剤; アンジオテンシン-1Iレセプターアンタゴニスト (例えば、イルベサルタン、ロサルタンまたはバルサルタン) ; ならびに/あるいはACE/NEPインヒビター (例えば、オマパトリラトおよびゲモパトリラト) ; (プロプラノロール、ナドロールおよびカルベジロールのような) -ブロッカー、アスピリン、イフェトロパン、ピコタミド、ケタンセリンまたはクロピドグレル (Plavix (登録商標)) 等と組み合わせたPEDインヒビターと組み合わせて用いることもできる。

【0351】

また、本発明の化合物は、心房細動のような抗不整脈剤、例えば、アミオダロンまたはドフェチリドと組み合わせて用いることもできる。 40

【0352】

また、本発明の化合物は、異脂肪血症およびアテローム性動脈硬化症のためのコレステリルエステル移動蛋白質 (CETP) インヒビター、異脂肪血症およびアテローム性動脈硬化症のためのナイアシンまたはナイアシンアナログ、血管拡張のためのアデノシンまたはアデノシンアナログ、血管拡張のためのニトログリセリンまたはニトレートと組み合わせて用いることもできる。

【0353】

本発明の化合物は、組織プラスミノーゲンアクチベーター (天然または組換え)、ストレプトキナーゼ、レテプラナーゼ、アクチバーゼ、ラノテプラナーゼ、ウロキナーゼ、プロウロキナーゼ、アニソレート化ストレプトキナーゼプラスミノーゲンアクチベーター複合体 50

(ASPAC)、動物唾液腺プラスミノゲンアクチベーター等のようなプロトロンピン溶解剤と組み合わせて用いることができる、また、本発明の化合物はアルブテロール、テルブタリン、フォルモテロール、サルメテロール、ビトルテロール、ピルブテロールまたはフェノテロールのようなβ-アドレナリン作動性アゴニスト；臭化イプラトロピウムのような抗コリン作用剤；ベクロメタゾン、トリアムシノロン、ブデソニド、フルチカソン、フルニゾリドまたはデキサメタゾンのような抗炎症性コルチコステロイド；およびクロモリン、ネドクロミル、テオフィリン、ジレウトン(zileuton)、ザフィルルカスト、モンテルカストおよびブランルカストのような抗炎症剤と組み合わせて用いることもできる。

#### 【0354】

本発明の化合物と組み合わせて用いることができる適当な医薬剤は抗レトロウイルス剤を含む[例えば、Turpin, Expert Rev Anti Infect Ther (2003) 1:97-128参照]。本発明のいくつかの実施形態は、ヌクレオシド逆転写酵素インヒビター(例えば、Retrobir(登録商標)、Epivir(登録商標)、Combivir(登録商標)、Hivid(登録商標)、Videx(登録商標)、Trizvir(登録商標)、Zerit(登録商標)、Ziagen(登録商標)、Vired(登録商標)、Emtricitabine、DAPD等)、非ヌクレオシド逆転写酵素インヒビター(例えば、Virammune(登録商標)、Rescriptor(登録商標)、Sustiva(登録商標)、GW687、DPC083、TMC 125、Emivirine、Capravirine、BMS 561390、UC-781および他のオキサチンカルボキシアニリド、SJ-3366、アルケニルジアリールメタン(ADAM)、Tivirapine、Calanolide A、HBY097、Loviride、HEPTファミリー誘導体、TIBO誘導体等)、プロテアーゼインヒビター(例えば、Fortovase(登録商標)、Invirase(登録商標)、Novir(登録商標)、Crixivan(登録商標)、Viracep(登録商標)、Ageberase(登録商標)、Kaletra(登録商標)、Atazanavir、Tipranavir、DMP450等)、HIV-細胞相互作用のインヒビター(例えば、可溶性CD4、毒素結合体化CD4、CD4またはgp120に対するモノクローナル抗体、PRO 542、デキストラン硫酸、Rersobene、FP-23199、Cyanovirin-N、Zintevir(T30177、AR177)、L-キコリン酸(chicoric acid)および誘導体等)、補助レセプターインヒビターリガンド(例えば、R5、X4、修飾されたリガンド(R5)、修飾されたリガンド(X4)等)、補助レセプターインヒビターX4(例えば、T22、T134、ALX40-4C、AMD3100、ブシクラム誘導体等)、補助レセプターインヒビターR5(例えば、TAK-779、SCH-C(SCH-351125)、SCH-D(SCH-350634)、NSC 651016、ONO Pharmaceutical, Merck等)、融合インヒビター(例えば、Fuzeon(登録商標)(T-20、DP 178、エンフルリチド)トリメリス、T-1249、TMC125等)、インテグラーゼインヒビター(例えば、5CITEP、L731、988、L708、906、L-870、812、S-1360等)、NCp7ヌクレオキャプシドZnフィンガーインヒビター(例えば、NOBA、DIBA、ジチアン、PD-161374、ピリジニオアルカノイルチオエステル(PATES)、アゾジカルボンアミド(ADA)、環状2,2ジチオビスベンズアミド等)、RNase Hインヒビター(例えば、BBHN、CPHM PD-26388等)、Tatインヒビター(例えば、ドミナントネガティブ突然変異体、Ro24-7429、Ro5-3335等)、Revインヒビター(例えば、ドミナントネガティブ突然変異体、レプトマイシンB、PKF050-638等)、転写インヒビター(例えば、テマクラジン、K-12およびK-37、EM2487等)、HIVアセンブリー/成熟のインヒビター(例えば、CAP-1およびCAP-2等)、および細胞性抗HIV標的に向けられた医薬剤(例えば、LB6-B275およびHRM1275、Cdk9インヒビター等)よりなる群から選択される少なくとも1つの医薬

10

20

30

40

50

剤と組み合わせた本発明の化合物の治療有効量または用量をそのような処置を必要とする個体に投与することを含む、本明細書中に開示された進行性多病巣性白質脳障害の処置方法を含む。

【0355】

ある実施形態において、本発明の化合物は、高度に活性な抗レトロウイルス療法（H A A R T）と組み合わせて用いることができる。抗レトロウイルス薬物を3種または4種の薬物と組み合わせて用いる場合、この処置はH A A R Tと呼ばれる[例えば、Portegies, *ら*, *Eur. J. Neurol.* (2004) 11:297-304参照]。

【0356】

本発明によると、本発明の化合物および医薬剤の組合せは、各活性成分を、すべて、または独立して、本明細書中に記載されたような薬学的に許容できるキャリア、賦形剤、結合剤、希釈剤等と混合し、該混合物を薬学的組成物として経口投与または非経口投与することによって調製することができる。式(I a)の化合物または化合物の混合物をもう1つの活性な化合物との併用療法として投与する場合、各々は、同時にまたは異なる時点に投与される別々の薬学的組成物として処方することができる。あるいは、いくつかの実施形態において、本発明の薬学的組成物は式(I a)の化合物または化合物の混合物、および医薬剤を単一の薬学的組成物として含む。

【0357】

(他の用途)

本発明のもう1つの目的は、放射線イメージングにおいてのみならず、ヒトを含めた、組織試料において5 - H T <sub>2 A</sub> レセプターを定位し、定量するために、および放射性標識化合物の阻害結合によって5 - H T <sub>2 A</sub> レセプターリガンドを同定するためのインビトロおよびインビボ双方でのアッセイにおいて有用であろう本発明の放射性標識化合物に関する。本発明のさらなる目的は、そのような放射性標識化合物を含む新規な5 - H T <sub>2 A</sub> レセプターアッセイを開発することである。

【0358】

本発明は、本発明の放射性同位体標識化合物を含む。「同位体的な」化合物または「放射性標識」化合物は、1以上の原子が天然に典型的には見出される(すなわち、天然に生じる)原子量、または質量数とは異なる原子量または質量数を有する原子によって置き換えられ、または置換されているという事実を除いて、本明細書中に開示された化合物と同一であるものである。本発明の化合物に取り込むことができる適当な放射性核種は、限定されるものではないが、<sup>2</sup>H (ジウテリウムの代わりにDとも書かれる)、<sup>3</sup>H (トリチウムの代わりにTとも書かれる)、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>13</sup>N、<sup>15</sup>N、<sup>15</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O、<sup>18</sup>F、<sup>35</sup>S、<sup>36</sup>Cl、<sup>82</sup>Br、<sup>75</sup>Br、<sup>76</sup>Br、<sup>77</sup>Br、<sup>123</sup>I、<sup>124</sup>I、<sup>125</sup>Iおよび<sup>131</sup>Iを含む。本発明の放射性標識化合物に取り込まれる放射性核種は、その放射性標識化合物の特定の適用に依存する。例えば、インビトロ5 - H T <sub>2 A</sub> レセプター標識および競合アッセイでは、<sup>3</sup>H、<sup>14</sup>C、<sup>82</sup>Br、<sup>125</sup>I、<sup>131</sup>I、<sup>35</sup>Sを取り込む化合物は一般には最も有用であろう。放射線イメージング適用では、<sup>11</sup>C、<sup>18</sup>F、<sup>125</sup>I、<sup>123</sup>I、<sup>124</sup>I、<sup>131</sup>I、<sup>75</sup>Br、<sup>76</sup>Brまたは<sup>77</sup>Brは一般には最も有用であろう。

【0359】

「放射性標識」または「標識化合物」は、少なくとも1つの放射性核種を取り込んだ式(I a)の化合物であると理解される；いくつかの実施形態においては、放射性核種は<sup>3</sup>H、<sup>14</sup>C、<sup>125</sup>I、<sup>35</sup>Sおよび<sup>82</sup>Brよりなる群から選択される。

【0360】

本発明の特定の同位体標識化合物は、化合物および/または基質組織分布アッセイで有用である。いくつかの実施形態において、放射性核種<sup>3</sup>H/または<sup>14</sup>C同位体はこれらの試験で有用である。さらに、ジウテリウム(すなわち、<sup>2</sup>H)のようなより重い同位体での置換により、より大きな代謝安定性(例えば、増大したインビボ半減期または低下した投薬量要件)に由来する特定の治療的利点を供することができる、したがって、いくつ

10

20

30

40

50

かの状況においては好ましいであろう。本発明の同位体標識化合物は、一般には、非同位体標識試薬に代えて同位体標識試薬に置き換えることによって、前記のスキームおよび後記の実施例に開示されたのと同様な手順に従うことによって調製することができる。有用である他の合成方法は後に議論する。さらに、本発明の化合物において表される原子のすべては、そのような原子の最も通常に生じる同位体、またはより稀な放射性同位体または非放射性活性同位体のいずれかであり得ることは理解されるべきである。

【0361】

放射性同位体を有機化合物に取り込むための合成方法は、本発明の化合物に適応することができ、当該分野で周知である。例えば、活性レベルのトリチウムを標的分子に取り込むこれらの合成方法は以下の通りである：

A．トリチウムガスでの触媒的還元 - この手順は、通常、高い特異的活性の産物を生じ、ハロゲン化または不飽和前駆体を必要とする。

【0362】

B．ホウ水素化ナトリウム [ $^3\text{H}$ ]での還元 - この手順は、かなり高価であって、アルデヒド、ケトン、ラクトン、エステル等のような還元可能な官能基を含有する前駆体を必要とする。

【0363】

C．水素化リチウムアルミニウム [ $^3\text{H}$ ]での還元 - この手順は、ほとんど理論的な特異的活性にて産物を生じる。また、それはアルデヒド、ケトン、ラクトン、エステル等のような還元可能な官能基を含有する前駆体を必要とする。

【0364】

D．トリチウムガス曝露標識 - この手順は、適当な触媒の存在下での交換可能なプロトン含有する前駆体のトリチウムガスへの曝露を含む。

【0365】

E．ヨウ化メチル [ $^3\text{H}$ ]を用いるN-メチル化 - この手順は、通常、適当な前駆体を高特異的活性のヨウ化メチル ( $^3\text{H}$ ) で処理することによってO-メチルまたはN-メチル ( $^3\text{H}$ ) 産物を調製するのに使用される。この方法は、一般には、例えば、約70~90 Ci/ミリモルのようなより高い特異的活性を可能とする。

【0366】

活性レベルの $^{125}\text{I}$ を標的分子に取り込むための合成方法は以下のものを含む：

A．Sandmeyerおよび同様な反応 - この手順は、アリアルまたはヘテロアリアルアミンをテトラフルオロホウ酸塩のようなジアゾニウム塩へ変換し、引き続いて、 $\text{Na}^{125}\text{I}$ を用いて $^{125}\text{I}$ 標識化合物に変換する。示された手順はJ. Org. Chem. 2002, 67, 943-948においてZhu, D. - G. および共同研究者によって報告された。

【0367】

B．フェノールのオルト $^{125}\text{I}$ ヨウ素化 - この手順は、J. Labeled Compd Radiopharm. 1999, 42, S264-S266においてCollier, T. L. および共同研究者によって報告されているように、フェノールのオルト位における $^{125}\text{I}$ の取込みを可能とする。

【0368】

C． $^{125}\text{I}$ での臭化アリアルおよびヘテロアリアル交換 - この方法は、一般には、2工程プロセスである。最初の工程は、例えば、トリ-アルキル錫ハライドまたはヘキサアルキルジ錫 [例えば、 $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$ ] の存在下で、例えば、Pd触媒反応 [すなわち、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ ] を用いる、またはアリアルまたはヘテロアリアルリチウムを介しての、対応するトリ-アルキルスズ中間体への臭化アリアルまたはヘテロアリアルの変換である。示された手順は、J. Labeled Compd Radiopharm. 2001, 44, S280-S282においてBas, M. - D. および共同研究者によって報告された。

【0369】

式 ( I a ) の放射性標識 5 - H T <sub>2 A</sub> レセプター化合物は、化合物を同定し / 評価するためのスクリーニングアッセイで用いることができる。一般的な項目において、新しく合成され、または同定された化合物 ( すなわち、テスト化合物 ) は、「式 ( I a ) の放射性標識化合物」の 5 - H T <sub>2 A</sub> レセプターへの結合を低下させるその能力について評価することができる。従って、5 - H T <sub>2 A</sub> レセプターへの結合について「式 ( I a ) の放射性標識化合物」と競合するテスト化合物の能力はその結合親和性に直接的に相関する。

【 0 3 7 0 】

本発明の標識された化合物は 5 - H T <sub>2 A</sub> レセプターに結合する。1つの実施形態において、標識された化合物は約 5 0 0 μ M 未満の I C <sub>5 0</sub> を有し、もう1つの実施形態において標識された化合物は約 1 0 0 μ M 未満の I C <sub>5 0</sub> を有し、なおもう1つの実施形態において、標識された化合物は約 1 0 μ M 未満の I C <sub>5 0</sub> を有し、なおもう1つの実施形態において、標識された化合物は約 1 μ M 未満の I C <sub>5 0</sub> を有し、さらになおもう1つの実施形態において、標識されたインヒビターは約 0 . 1 μ M 未満の I C <sub>5 0</sub> を有する。

10

【 0 3 7 1 】

開示されたレセプターおよび方法の他の使用は、とりわけ、本開示の概説に基づいて当業者に明らかであろう。

【 0 3 7 2 】

認識されるように本発明の方法の工程はいずれかの特定の回数またはいずれかの特定の順序で行う必要がない。本発明のさらなる目的、利点および新規な特徴は、例示的であることを意図し、限定的であることを意図しない以下の実施例を精査して当業者に明らかになるであろう。

20

【 実施例 】

【 0 3 7 3 】

( 実施例 1 : 本発明の化合物の合成 )

本発明の化合物についての説明された合成は図 1 ~ 8 に示され、そこでは、記号は本開示の全体を通じて用いられるのと同じの定義を有する。

【 0 3 7 4 】

本発明の化合物およびそれらの合成は以下の例によってさらに説明される。しかしながら、以下の実施例は、本発明をこれらの実施例の特定のものに限定することなく本発明をさらに定義するために供される。前記および後記にて本明細書中に記載された化合物は C S Chem Draw Ultra Version 7 . 0 . 1 or AutoNom 2 0 0 0 または AutoNom 2 0 0 0 に従って命名される。ある場合には、通常の名前が用いられ、これらの通常の名前は当業者によって認識されるであろうと理解される。

30

【 0 3 7 5 】

化学 : プロトン核磁気共鳴 ( <sup>1</sup> H NMR ) スペクトルは、4核自動スイッチ可能プローブおよび z - グラジエントを備えた Varian Mercury Vx - 4 0 0、または QNP ( Quad Nucleus Probe ) または BBI ( Broad Band Inverse ) および z - グラジエントを備えた Bruker Avance - 4 0 0 または 5 0 0 MHz で記録した。化学シフトは、参照として用いられる残存溶媒シグナルにて 1 0 0 万分部 ( ppm ) で与える。NMR 略語を以下のように用いる : s = シングレット、d = ダブルレット、dd = ダブルレットのダブルレット、ddd = ダブルレットのダブルレットのダブルレット、dt = トリプレットのダブルレット、t = トリプレット、q = カルテット、m = マルチプレット、br = ブロード。マイクロ波放射は Emrys シンセサイザー ( Personal Chemistry ) を用いて行った。薄層クロマトグラフィー ( TLC ) はシリカゲル 6 0 F <sub>2 5 4</sub> ( Merck ) で行い、分取用薄層クロマトグラフィー ( prep TLC ) は PK 6 F シリカゲル 6 0 A 1 mm プレート ( Whatman ) で行い、カラムクロマトグラフィーはキーゼルゲル 6 0、0 . 0 6 3 ~ 0 . 2 0 0 mm ( Merck ) を用いてシリカゲルカラムで行った。蒸発は真空中にて Buchi ロータリーエバポレーターで行った。パラジウム濾過の間に Celite 5 4 5 ( 登録

40

50

商標)を用いた。

【0376】

LCMSスペック: 1) PC: HPLC - ポンプ: LC - 10AD VP、Shimadzu Inc.; HPLCシステムコントローラー: SCL - 10A VP、Shimadzu Inc.; UV - 検出器: SPD - 10A VP、Shimadzu Inc.; オートサンプラー: CTC HTS、PAL、Leap Scientific; 質量分析器: ターボイオンソースプレースを備えたAPI 150EX、AB/MDS Sciex; ソフトウェア: Analyst 1.2 2) Mac: HPLC - ポンプ: LC - 8A VP、Shimadzu Inc.; HPLCシステムコントローラー: SCL - 10A VP、Shimadzu Inc.; UV - 検出器: SPD - 10A VP、Shimadzu Inc.; オートサンプラー: 215 Liquid Handler, Gilson Inc.; 質量分析器: ターボイオンソースプレースを備えたAPI 150EX、AB/MDS Sciexソフトウェア: Masschrom 1.5.2.

10

【0377】

実施例 1.1: N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 化合物 45 ) の調製。

【0378】

N - ( 4 - ( 2 - ブロモ - エトキシ ) - 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 0.050 g、99.5  $\mu\text{mol}$  ) の DMA ( 3 mL ) 溶液に、1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルアミン ( 17.0 mg、149  $\mu\text{mol}$  ) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン ( 34.7  $\mu\text{L}$ 、199  $\mu\text{mol}$  ) を添加した。この反応混合物を、肉厚封管中で、マイクロ波照射下において 150 にて 30 分間加熱し、次いで分取 HPLC により精製した。対応する分画を収集し、そして凍結乾燥して 40.1% の収率で標題化合物の TFA 複塩を白色固体 ( 吸湿性 ) として得た。LCMS  $m/z$  ( % ) = 536 ( M + H,  $^{35}\text{Cl}$ , 100 )、538 ( M + H,  $^{37}\text{Cl}$ , 43 )。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz、DMSO -  $d_6$  ) 10.56 ( s, 1 H )、9.11 - 8.92 ( m, 2 H )、8.31 - 8.24 ( m, 2 H )、8.01 - 7.95 ( m, 2 H )、7.80 ( t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H )、7.73 ( d,  $J = 2.6$  Hz, 1 H )、7.71 ( s, 1 H )、7.31 ( d,  $J = 9.1$  Hz, 1 H )、4.37 - 4.23 ( m, 2 H )、3.69 ( s, 3 H )、3.42 - 3.05 ( m, 4 H )、2.93 - 2.80 ( m, 2 H )、2.78 ( s, 3 H )、2.18 - 2.07 ( m, 2 H )、1.99 - 1.82 ( m, 1 H )、1.71 - 1.58 ( m, 2 H )。

20

30

【0379】

実施例 1.2: N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 化合物 61 ) の調製。

【0380】

DMA ( 3 mL ) 中の、N - ( 4 - ( 2 - ブロモ - エトキシ ) - 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 0.050 g、99.5  $\mu\text{mol}$  )、テトラヒドロピラン - 4 - イルアミン ( 15.1 mg、149  $\mu\text{mol}$  ) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン ( 34.7  $\mu\text{L}$ 、199  $\mu\text{mol}$  ) の混合物を、肉厚封管中で、マイクロ波照射下において 150 にて 30 分間加熱し、次いで分取 HPLC により精製した。対応する分画を収集し、そして凍結乾燥して 66.7% の収率で標題化合物の TFA 塩を白色固体 ( 吸湿性 ) として得た。LCMS  $m/z$  ( % ) = 523 ( M + H,  $^{35}\text{Cl}$ , 100 )、525 ( M + H,  $^{37}\text{Cl}$ , 40 )。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz、DMSO -  $d_6$  ) 10.55 ( s, 1 H )、8.79 - 8.61 ( m, 2 H )、8.29 - 8.26 ( m, 2 H )、7.99 - 7.96 ( m, 2 H )、7.80 ( t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H )、7.71 ( d,  $J =$

40

50

2.6 Hz, 1H)、7.69 (s, 1H)、7.31 (d, J = 9.1 Hz, 1H)、4.39 - 4.22 (m, 2H)、3.91 - 3.82 (m, 2H)、3.68 (s, 3H)、3.41 - 3.29 (m, 1H)、3.22 - 3.05 (m, 4H)、1.85 - 1.73 (m, 2H)、1.51 - 1.32 (m, 2H)。

【0381】

実施例 1.3: N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 化合物 78 ) の調製。

【0382】

N - ( 4 - ( 2 - ブロモ - エトキシ ) - 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) フェニル ) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 0.100 g、199 μmol ) の DMA ( 3 mL ) 溶液に、1 - メチルピペリジン - 4 - オール ( 34.4 mg、298 μmol ) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン ( 69.5 μL、398 μmol ) を添加した。この反応混合物を、肉厚封管中で、マイクロ波照射下において 150 °C にて 30 分間加熱し、次いで分取 HPLC により精製した。対応する分画を収集し、そして凍結乾燥して 35.5 % の収率で標題化合物の TFA 塩を白色固体として得た。LCMS m/z (%) = 537 (M+H, <sup>35</sup>Cl, 100)、539 (M+H, <sup>37</sup>Cl, 40)。

10

【0383】

実施例 1.4: 3 - メトキシ - N - { 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 3, 3, 3 - トリフルオロ - プロピルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - ベンズアミド ( 化合物 72 ) の調製。

20

【0384】

DMF ( 3 mL ) 中の、N - ( 4 - ( 2 - アミノエトキシ ) - 3 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) フェニル ) - 3 - メトキシベンズアミド ( 14.5 mg、81.9 μmol )、3 - ブロモ - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン ( 30 mg、81.9 μmol ) およびトリエチルアミン ( 34.2 μL、246 μmol ) の混合物を、肉厚封管中で、マイクロ波照射下において 150 °C にて 1 時間加熱した。粗生成物を分取 HPLC により精製した。適切な分画を、収集し、そして凍結乾燥して 2.3 % の収率で標題化合物を褐色固体として得た。LCMS m/z (%) = 463 (M+H, 100)。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, MeOH - d<sub>4</sub> ) 2.6 (m, 2H)、3.2 (dd, J = 15.4, 7.8 Hz, 2H)、3.5 (m, 2H)、3.8 (s, 3H)、3.9 (s, 3H)、4.4 (m, 2H)、6.4 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.2 (dd, J = 8.6, 3.5 Hz, 1H)、7.3 (d, J = 9.1 Hz, 1H)、7.4 (t, J = 8.1 Hz, 1H)、7.5 (m, 2H)、7.6 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.7 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、7.9 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H)。

30

【0385】

実施例 1.5: N - [ 4 - [ 2 - ( 3 - シアノ - プロピルアミノ ) - エトキシ ] - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 3 - メトキシ - ベンズアミド ( 化合物 80 ) の調製。

40

【0386】

標題化合物を、実施例 1.4 に記載されたものと同様の様式で調製して 15.9 % の収率で白色固体を得た。LCMS m/z (%) = 434 (M+H, 100)。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, MeOH - d<sub>4</sub> ) 1.8 (m, 2H)、2.4 (t, J = 7.1 Hz, 2H)、2.9 (m, 2H)、3.4 (m, 2H)、3.7 (s, 3H)、3.8 (s, 3H)、4.1 (m, 1H)、4.2 (m, 2H)、6.3 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.0 (dd, J = 8.1, 2.5 Hz, 1H)、7.1 (d, J = 9.1 Hz, 1H)、7.3 (t, J = 8.1 Hz, 1H)、7.4 (m, 2H)、7.5 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.6 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、7.7 (dd, J = 9

50

. 1, 2.5 Hz, 1 H)。

【0387】

実施例 1.6: N-[4-[2-(シアノメチル-アミノ)-エトキシ]-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-メトキシ-ベンズアミド(化合物33)の調製。

【0388】

標題化合物を、実施例 1.4 に記載されたものと同様の様式で調製して 16.1% の収率で黄色油状物を得た。LCMS  $m/z = 406 (M+H)$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ ) 3.5 (m, 2H)、3.8 (s, 3H)、3.9 (s, 3H)、4.0 (s, 2H)、4.3 (m, 2H)、6.4 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H)、7.2 (dd,  $J = 7.8, 3.3$  Hz, 1H)、7.2 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H)、7.4 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H)、7.5 (m, 2H)、7.6 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H)、7.7 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H)、7.9 (dd,  $J = 8.8, 2.8$  Hz, 1H)。

10

【0389】

実施例 1.7: N-[4-[2-(2-シアノ-エチルアミノ)-エトキシ]-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-メトキシ-ベンズアミド(化合物70)の調製。

【0390】

標題化合物を、実施例 1.4 に記載されたものと同様の様式で調製して 4.72% の収率で黄色油状物を得た。LCMS  $m/z (%) = 420 (M+H, 100)$ 。

20

【0391】

実施例 1.8: N-[4-[2-(2-メタンスルホニル-エチルアミノ)-エトキシ]-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-メトキシ-ベンズアミド(化合物4)の調製。

【0392】

DMF中の、2-(メチルスルホニル)エチルメタンスルホネート(16.6 mg、81.9  $\mu$ mol)およびN-(4-(2-アミノエトキシ)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-3-メトキシベンズアミド(30 mg、81.9  $\mu$ mol)の混合物を、肉厚封管中で、マイクロ波照射下において 150 にて 1 時間加熱した。粗生成物を分取 HPLC により精製した。適切な分画を、収集し、そして凍結乾燥して 18.5% の収率で標題化合物を黄色固体として得た。LCMS  $m/z (%) = 473 (M+H, 100)$ 。

30

【0393】

実施例 1.9: N-[4-[2-(2,2-ジフルオロ-プロピルアミノ)-エトキシ]-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-メトキシ-ベンズアミド(化合物10)の調製。

【0394】

標題化合物を、実施例 1.8 に記載されたものと同様の様式で調製して 5.63% の収率で黄色油状物を得た。LCMS  $m/z (%) = 445 (M+H, 100)$ 。

40

【0395】

実施例 1.10: N-[4-(2-アセトイミドイルアミノ-エトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-メトキシ-ベンズアミド(化合物21)の調製。

【0396】

ジクロロメタン中の、N-(4-(2-アミノエトキシ)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-3-メトキシベンズアミド(30 mg、81.9  $\mu$ mol)、エチルアセトイミデート塩酸塩(12.1 mg、98.2  $\mu$ mol)およびトリエチルアミン(22.8  $\mu$ L、164  $\mu$ mol)の混合物を、室温で一晩攪拌した。この混合物を濃縮し、粗生成物を HPLC により精製した。適切な分画を、収集し、そして

50

凍結乾燥して7.01%の収率で標題化合物を白色固体として得た。LCMS  $m/z$  (%) = 408 (M+H, 100)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ ) 2.2 (s, 2H)、2.7 (s, 3H)、3.0 (s, 1H)、3.6 (t, J = 5.1 Hz, 2H)、3.7 (s, 3H)、3.9 (s, 3H)、4.2 (t, J = 5.1 Hz, 2H)、6.3 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.2 (dd, J = 7.3, 2.8 Hz, 1H)、7.2 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.4 (t, J = 7.8 Hz, 1H)、7.5 (m, 2H)、7.6 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.7 (d, J = 3.0 Hz, 1H)、7.8 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H)。

## 【0397】

実施例 1.11: N-[4-(2-グアニジノ-エトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-メトキシ-ベンズアミド(化合物44)の調製。

10

## 【0398】

DCM中の、N-(4-(2-アミノエトキシ)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-3-メトキシベンズアミド(30 mg、81.87  $\mu\text{mol}$ )、1,3-ジ-boc-2-(トリフルオロメチルスルホニル)グアニジン(38.45 mg、98.25  $\mu\text{mol}$ )およびトリエチルアミン(22.82  $\mu\text{L}$ 、163.7  $\mu\text{mol}$ )の混合物を、室温で5時間攪拌した。次いで、混合物に、TFA(6.308  $\mu\text{L}$ 、81.87  $\mu\text{mol}$ )を添加し、この混合物を、一晩攪拌した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより精製して49.43%の収率で標題化合物を褐色油状物として得た。LCMS  $m/z$  (%) = 409 (M+H, 100)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ ) 3.5 (t, J = 5.1 Hz, 2H)、3.7 (s, 3H)、3.9 (s, 3H)、4.1 (t, J = 5.1 Hz, 2H)、6.3 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.1 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、7.2 (d, J = 9.1 Hz, 1H)、7.4 (t, J = 7.8 Hz, 1H)、7.5 (m, 2H)、7.5 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.6 (d, J = 3.0 Hz, 1H)、7.8 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H)。

20

## 【0399】

実施例 1.12: N-{3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[2-(3,3,3-トリフルオロ-プロピルアミノ)-エトキシ]-フェニル}-2-フルオロ-4-メトキシ-ベンズアミド(化合物56)の調製。

30

## 【0400】

工程A: N-(4-(2-アミノエトキシ)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-2-フルオロ-4-メトキシ-ベンズアミドの調製。

## 【0401】

ジクロロエタン中の、2-フルオロ-4-メトキシ安息香酸(92.8 mg、545  $\mu\text{mol}$ )、tert-ブチル2-(4-アミノ-2-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)エチルカルバメート(200 mg、545  $\mu\text{mol}$ )、HATU(207 mg、545  $\mu\text{mol}$ )およびトリエチルアミン(76.0  $\mu\text{L}$ 、545  $\mu\text{mol}$ )の混合物を、室温で一晩攪拌した。この反応を、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機層を分離し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。粗生成物に、2M HCl(5当量)を添加した。この混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、標題化合物を黄色油状物として得た。LCMS  $m/z$  (%) = 419 (M+H,  $^{35}\text{Cl}$ , 100)、421 (M+H,  $^{37}\text{Cl}$ , 40)。

40

## 【0402】

工程B: N-{3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[2-(3,3,3-トリフルオロ-プロピルアミノ)-エトキシ]-フェニル}-2-フルオロ-4-メトキシ-ベンズアミド(化合物56)の調製。

## 【0403】

50

標題化合物を、実施例 1 . 4 に記載されたものと同様の様式で調製して 2 . 8 5 % の収率で黄色固体を得た。LCMS  $m/z$  (%) = 515 (M + H,  $^{35}Cl$ , 100)、517 (M + H,  $^{37}Cl$ , 31)。

## 【0404】

実施例 1 . 13 : 5 - メチル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロピルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - アミド ( 化合物 1 ) の調製。

## 【0405】

工程 A : N - ( 4 - ( 2 - アミノエトキシ ) - 3 - ( 4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) フェニル ) - 5 - メチルイソキサゾール - 3 - カルボキサミドの調製。

10

## 【0406】

標題化合物を、実施例 1 . 12、工程 A に記載されたものと同様の様式で調製した。LCMS  $m/z$  (%) = 376 (M + H,  $^{35}Cl$ , 100)、378 (M + H,  $^{37}Cl$ , 28)。

## 【0407】

工程 B : 5 - メチル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロピルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - アミド ( 化合物 1 ) の調製。

## 【0408】

20

標題化合物を、実施例 1 . 4 に記載されたものと同様の様式で調製して 2 . 7 9 % の収率で褐色油状物を得た。LCMS  $m/z$  = 472 (M + H)。

## 【0409】

実施例 1 . 14 : 5 - メチル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 2 - メタンスルホニル - エチルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - アミド ( 化合物 8 ) の調製。

## 【0410】

標題化合物を、実施例 1 . 8 に記載されたものと同様の様式で調製して 1 . 3 % の収率で褐色油状物を得た。LCMS  $m/z$  (%) = 482 (M + H, 100)。

## 【0411】

30

実施例 1 . 15 : 3 - フルオロ - N - { 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロピルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - ベンズアミド ( 化合物 77 ) の調製。

## 【0412】

標題化合物を、実施例 1 . 4 に記載されたものと同様の様式で調製して 5 . 2 % の収率で褐色油状物を得た。LCMS  $m/z$  (%) = 451 (M + H, 100)。 $^1H$  NMR (400 MHz, MeOH -  $d_4$ ) 2 . 6 (m, 2H)、3 . 2 (m, 2H)、3 . 5 (m, 2H)、3 . 8 (s, 3H)、4 . 4 (m, 2H)、6 . 4 (d, J = 2 . 0 Hz, 1H)、7 . 3 (d, J = 9 . 1 Hz, 1H)、7 . 4 (m, 1H)、7 . 6 (m, 2H)、7 . 7 (m, 2H)、7 . 8 (d, J = 8 . 6 Hz, 1H)、7 . 9 (dd, J = 8 . 8, 2 . 8 Hz, 1H)。

40

## 【0413】

実施例 1 . 16 : N - [ 4 - [ 2 - ( 2 - シアノ - エチルアミノ ) - エトキシ ] - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 3 - フルオロ - ベンズアミド ( 化合物 16 ) の調製。

## 【0414】

標題化合物を、実施例 1 . 4 に記載されたものと同様の様式で調製して 2 . 8 5 % の収率で黄色油状物を得た。LCMS  $m/z$  (%) = 408 (M + H, 100)。 $^1H$  NMR (400 MHz, MeOH -  $d_4$ ) 2 . 8 (t, J = 6 . 8 Hz, 2H)、3 . 2 (t, J = 7 . 1 Hz, 2H)、3 . 5 (m, 2H)、3 . 8 (s, 3H)、4 . 4 (

50

m, 2 H)、6.4 (d, J = 2.0 Hz, 1 H)、7.3 (d, J = 8.6 Hz, 1 H)、7.4 (m, 1 H)、7.6 (m, 1 H)、7.6 (t, J = 2.3 Hz, 1 H)、7.7 (m, 2 H)、7.8 (d, J = 8.1 Hz, 1 H)、7.9 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1 H)。

## 【0415】

実施例 1.17: 3-フルオロ-N-[4-[2-(2-メタンスルホニル-エチルアミノ)-エトキシ]-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド(化合物28)の調製。

## 【0416】

標題化合物を、実施例 1.8に記載されたものと同様の様式で調製して9.4%の収率で褐色油状物を得た。LCMS m/z (%) = 461 (M+H, 100)。

## 【0417】

実施例 1.18: 2,4-ジフルオロ-N-{3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-エトキシ]-フェニル}-ベンズアミド(化合物19)の調製。

## 【0418】

肉厚封管中で、N-[4-(2-ブromo-エトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-2,4-ジフルオロ-ベンズアミド(0.050 g、0.12 mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(2.0 mL)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.040 mL、0.23 mmol)および4-アミノテトラヒドロピラン(0.032 mL、0.32 mmol)を添加した。この溶液を、マイクロ波照射下において120℃にて1時間加熱した。この溶液を、RP-HPLCにより精製した。凍結乾燥により、TFA塩を褐色固体(0.039 g、59%)として得た。LCMS m/z (%) = 457 (M+H, 100)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.45 (s, 1 H)、7.81 (dd, J = 2.6, 9.0 Hz, 1 H)、7.79 - 7.72 (m, 1 H)、7.66 (d, J = 2.6 Hz, 1 H)、7.52 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、7.48 - 7.40 (m, 1 H)、7.28 - 7.20 (m, 2 H)、6.34 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、4.28 - 4.23 (m, 2 H)、3.84 (dd, J = 4.0, 11.4 Hz, 2 H)、3.69 (s, 3 H)、3.40 - 3.32 (m, 2 H)、3.32 - 3.14 (m, 2 H)、3.14 - 3.03 (m, 1 H)、1.85 (m, 2 H)、1.48 - 1.36 (m, 2 H)。

## 【0419】

実施例 1.19: N-{3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[2-(ピペリジン-4-イルアミノ)-エトキシ]-フェニル}-3-フルオロ-ベンズアミド(化合物22)の調製。

## 【0420】

4-{2-[2-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-(3-フルオロ-ベンゾイルアミノ)-フェノキシ]-エチルアミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.035 g、0.061 mmol)のジオキササン中4M HCl溶液(2.2 mL)を、ロータリースターラー上で3時間振盪させた。反応液を濃縮し、RP-HPLCにより精製した。凍結乾燥により、TFA塩を淡色固体(0.021 g、48%)として得た。LCMS m/z (%) = 472 (M+H, <sup>35</sup>Cl, 100)、474 (M+H, <sup>37</sup>Cl, 40)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.40 (s, 1 H)、7.96 (dd, J = 2.6, 9.0 Hz, 1 H)、7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1 H)、7.77 (m, 1 H)、7.73 (d, J = 2.6 Hz, 1 H)、7.68 (s, 1 H)、7.64 - 7.57 (m, 1 H)、7.47 (dt, J = 2.6, 8.8 Hz, 1 H)、7.30 (d, J = 9.1 Hz, 1 H)、4.37 - 4.22 (m, 2 H)、3.69 (s, 3 H)、3.42 - 3.28 (m, 4 H)、3.22 - 3.10 (m, 1 H)、2.86 - 2.70 (m, 2 H)、2.05 (d, J = 12.1 Hz, 2 H)、1.65 - 1.50 (m, 2 H)。

## 【0421】

実施例 1.20: 4 - { 2 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - ベンゾイルアミノ ) - フェノキシ ] - エチルアミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 化合物 23 ) の調製。

## 【0422】

標題化合物を、実施例 1.18 に記載されたものと同様の様式で調製して 59% の収率で黄色固体を得た。LCMS  $m/z$  (%) = 622 (M+H,  $^{35}\text{Cl}$ , 100)、624 (M+H,  $^{37}\text{Cl}$ , 40)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.50 (s, 1H)、8.30 - 8.24 (m, 2H)、7.97 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H)、7.90 (dd,  $J$  = 2.6, 9.0 Hz, 1H)、7.82 - 7.76 (m, 1H)、7.70 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H)、7.63 (s, 1H)、7.25 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H)、4.11 - 4.00 (m, 2H)、3.81 - 3.73 (m, 2H)、3.68 (s, 3H)、2.86 - 2.70 (m, 4H)、1.72 - 1.66 (m, 2H)、1.57 - 1.48 (m, 1H)、1.39 (s, 9H)、1.06 - 0.96 (m, 2H)。

10

## 【0423】

実施例 1.21: 4 - { 2 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - ( 3 - メトキシ - ベンゾイルアミノ ) - フェノキシ ] - エチルアミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 化合物 24 ) の調製。

20

## 【0424】

標題化合物を、実施例 1.18 に記載されたものと同様の様式で調製して 37% の収率で淡色固体を TFA 塩として得た。LCMS  $m/z$  (%) = 584 (M+H,  $^{35}\text{Cl}$ , 100)、586 (M+H,  $^{37}\text{Cl}$ , 26)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.31 (s, 1H)、7.98 (dd,  $J$  = 2.4, 9.0 Hz, 1H)、7.72 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H)、7.69 (s, 1H)、7.54 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H)、7.49 - 7.43 (m, 2H)、7.28 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H)、7.17 (dd,  $J$  = 2.7, 8.9 Hz, 1H)、4.35 - 4.20 (m, 2H)、4.00 - 3.90 (m, 2H)、3.85 (s, 3H)、3.68 (s, 3H)、3.40 - 3.30 (m, 2H)、3.15 - 3.03 (m, 1H)、1.92 - 1.81 (m, 2H)、1.41 (s, 9H)、1.29 - 1.20 (m, 4H)。

30

## 【0425】

実施例 1.22: 2, 4 - ジフルオロ - N - [ 4 - [ 2 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ ) - エトキシ ] - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - ベンズアミド ( 化合物 27 ) の調製。

## 【0426】

標題化合物を、実施例 1.18 に記載されたものと同様の様式で調製して 36% の収率で淡色固体を TFA 塩として得た。LCMS  $m/z$  (%) = 470 (M+H, 100)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.44 (s, 1H)、7.80 (dd,  $J$  = 2.6, 9.0 Hz, 1H)、7.79 - 7.71 (m, 1H)、7.66 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H)、7.53 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 1H)、7.58 - 7.40 (m, 2H)、7.29 - 7.20 (m, 2H)、6.35 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H)、4.28 - 4.22 (m, 2H)、3.70 (s, 3H)、3.50 - 2.74 (m, 9H)、2.14 - 2.06 (m, 2H)、1.96 - 1.84 (m, 1H)、1.70 - 1.66 (m, 2H)。

40

## 【0427】

実施例 1.23: N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( ピペリジン - 4 - イルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - メトキシ - ベンズアミド ( 化合物 32 ) の調製。

## 【0428】

50

標題化合物を、実施例 1.18 に記載されたものと同様の様式で調製して 99% の収率で白色固体を TFA 塩として得た。LCMS  $m/z$  (%) = 484 (M+H,  $^{35}\text{Cl}$ , 100)、486 (M+H,  $^{37}\text{Cl}$ , 43)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.30 (s, 1H)、7.96 (dd,  $J$  = 2.6, 9.0 Hz, 1H)、7.74 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H)、7.68 (s, 1H)、7.54 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H)、7.49 - 7.47 (m, 1H)、7.45 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H)、7.29 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H)、7.27 (dd,  $J$  = 1.9, 8.1 Hz, 1H)、4.36 - 4.23 (m, 2H)、3.84 (s, 3H)、3.70 (s, 3H)、3.38 - 3.28 (m, 4H)、3.22 - 3.11 (m, 1H)、2.86 - 2.70 (m, 2H)、2.04 (d,  $J$  = 12.3 Hz, 2H)、1.65 - 1.50 (m, 2H)。

10

## 【0429】

実施例 1.24 : N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - フルオロ - ベンズアミド (化合物 34) の調製。

## 【0430】

標題化合物を、実施例 1.18 に記載されたものと同様の様式で調製して 28% の収率で淡色固体を TFA 塩として得た。LCMS  $m/z$  (%) = 486 (M+H,  $^{35}\text{Cl}$ , 100)、488 (M+H,  $^{37}\text{Cl}$ , 38)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.40 (s, 1H)、7.96 (dd,  $J$  = 2.6, 9.0 Hz, 2H)、7.82 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H)、7.80 - 7.75 (m, 1H)、7.74 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H)、7.65 - 7.57 (m, 1H)、7.47 (dt,  $J$  = 2.7, 8.4 Hz, 1H)、7.30 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H)、4.36 - 4.22 (m, 2H)、3.69 (s, 3H)、3.54 - 3.42 (m, 3H)、3.21 - 3.08 (m, 1H)、2.91 - 2.73 (m, 4H)、2.11 (d,  $J$  = 12.7 Hz, 2H)、2.00 - 1.82 (m, 2H)、1.73 - 1.56 (m, 2H)。

20

## 【0431】

実施例 1.25 : 4 - { 2 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - ( 3 - トリフルオロメチル - ベンゾイルアミノ ) - フェノキシ ] - エチルアミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル (化合物 39) の調製。

30

## 【0432】

標題化合物を、実施例 1.18 に記載されたものと同様の様式で調製して 70% の収率で黄色油状物を得た。LCMS  $m/z$  (%) = 594 (M+H,  $^{35}\text{Cl}$ , 100)、596 (M+H,  $^{37}\text{Cl}$ , 45)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.49 (s, 1H)、8.29 (bs, 1H)、8.26 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H)、7.97 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H)、7.90 (dd,  $J$  = 2.6, 9.0 Hz, 1H)、7.79 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 1H)、7.69 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H)、7.63 (s, 1H)、7.25 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H)、4.09 (q,  $J$  = 5.3 Hz, 2H)、4.02 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H)、3.84 - 3.76 (m, 2H)、3.67 (s, 3H)、2.78 - 2.76 (m, 4H)、1.74 - 1.50 (m, 3H)、1.17 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H)、1.08 - 0.98 (m, 2H)。

40

## 【0433】

実施例 1.26 : N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - メトキシ - ベンズアミド (化合物 41) の調製。

## 【0434】

標題化合物を、実施例 1.18 に記載されたものと同様の様式で調製して 27% の収率で黄褐色固体を TFA 塩として得た。LCMS  $m/z$  (%) = 498 (M+H,  $^{35}\text{C}$

50

1, 100)、500 (M+H, <sup>37</sup>Cl, 51)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.31 (s, 1H)、7.97 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H)、7.73 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.71 (s, 1H)、7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.49 - 7.47 (m, 2H)、7.29 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、7.17 (dd, J = 2.6, 8.2 Hz, 1H)、4.34 - 4.20 (m, 2H)、3.83 (s, 3H)、3.68 (s, 3H)、3.22 - 3.10 (m, 1H)、2.90 - 2.73 (m, 4H)、2.55 - 2.45 (m, 3H)、2.15 - 2.08 (m, 2H)、2.00 - 1.75 (m, 2H)、1.71 - 1.50 (m, 2H)。

【0435】

実施例 1.27: N - {3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - [2 - ((R) - 6 - オキソ - ピペリジン - 3 - イルアミノ) - エトキシ] - フェニル} - 3 - メトキシ - ベンズアミド (化合物 49) の調製。

【0436】

標題化合物を、実施例 1.18 に記載されたものと同様の様式で調製して 8% の収率で淡色固体を TFA 塩として得た。LCMS m/z (%) = 498 (M+H, <sup>35</sup>Cl, 100)、500 (M+H, <sup>37</sup>Cl, 40)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.31 (s, 1H)、7.96 (dd, J = 2.7, 9.1 Hz, 1H)、7.78 - 7.69 (m, 1H)、7.68 - 7.64 (m, 1H)、7.56 - 7.51 (m, 1H)、7.50 - 7.46 (m, 1H)、7.44 (dd, J = 2.3, 7.9 Hz, 1H)、7.28 (d, J = 9.1 Hz, 1H)、7.19 - 7.14 (m, 1H)、4.36 - 4.24 (m, 1H)、4.12 - 4.02 (m, 1H)、3.82 (s, 3H)、3.78 - 3.48 (m, 2H)、3.66 (s, 3H)、3.20 - 3.10 (m, 1H)、2.96 - 2.80 (m, 2H)、2.11 - 2.10 (m, 1H)、1.30 - 1.18 (m, 3H)。

【0437】

実施例 1.28: N - {3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - エトキシ] - フェニル} - 3 - フルオロ - ベンズアミド (化合物 51) の調製。

【0438】

標題化合物を、実施例 1.18 に記載されたものと同様の様式で調製して 69% の収率で淡色固体を TFA 塩として得た。LCMS = 473 (M+H, <sup>35</sup>Cl, 100)、475 (M+H, <sup>37</sup>Cl, 19)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.40 (s, 1H)、7.97 (dd, J = 2.6, 9.0 Hz, 1H)、7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.77 (dt, J = 2.2, 9.9 Hz, 1H)、7.72 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.70 (s, 1H)、7.64 - 7.57 (m, 1H)、7.46 (dt, J = 2.7, 8.8 Hz, 1H)、7.30 (d, J = 9.1 Hz, 1H)、4.36 - 4.23 (m, 2H)、3.86 (dd, J = 4.0, 11.4 Hz, 2H)、3.68 (s, 3H)、3.40 - 3.30 (m, 1H)、3.23 - 3.05 (m, 4H)、1.79 (d, J = 9.6 Hz, 2H)、1.50 - 1.35 (m, 2H)。

【0439】

実施例 1.29: N - {3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - エトキシ] - フェニル} - 3 - メトキシ - ベンズアミド (化合物 53) の調製。

【0440】

標題化合物を、実施例 1.18 に記載されたものと同様の様式で調製して 32% の収率で淡色固体を TFA 塩として得た。LCMS m/z (%) = 485 (M+H, <sup>35</sup>Cl, 100)、487 (M+H, <sup>37</sup>Cl, 36)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.31 (s, 1H)、7.97 (dd, J = 2.7, 9.1 Hz, 1

10

20

30

40

50

H)、7.73 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.69 (s, 1H)、7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.49 - 7.46 (m, 1H)、7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.28 (d, J = 9.1 Hz, 1H)、7.17 (dd, J = 2.6, 8.1 Hz, 1H)、4.35 - 4.22 (m, 2H)、3.87 (dd, J = 4.0, 11.6 Hz, 1H)、3.84 (s, 3H)、3.68 (s, 3H)、3.40 - 3.14 (m, 2H)、3.25 - 3.14 (m, 4H)、1.79 (m, 2H)、1.48 - 1.35 (m, 2H)。

【0441】

実施例 1.30: N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( ピペリジン - 4 - イルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 化合物 60 ) の調製。

10

【0442】

標題化合物を、実施例 1.19 に記載されたものと同様の様式で調製して 99% の収率で黄褐色固体を HCl 塩として得た。LCMS m/z (%) = 522 (M+H, <sup>35</sup>Cl, 100)、524 (M+H, <sup>37</sup>Cl, 42)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.60 (s, 1H)、8.34 - 8.26 (m, 2H)、8.10 - 7.94 (m, 2H)、7.80 (t, J = 7.8 Hz, 1H)、7.75 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.68 (s, 1H)、7.32 (d, J = 9.1 Hz, 1H)、4.44 - 4.30 (m, 2H)、3.69 (s, 3H)、3.74 - 3.64 (m, 2H)、3.37 - 3.27 (m, 2H)、3.21 - 3.10 (m, 1H)、2.86 - 2.70 (m, 2H)、2.09 (d, J = 12.1 Hz, 2H)、1.83 - 1.70 (m, 2H)。

20

【0443】

実施例 1.31: 4 - { 2 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - ( 3 - フルオロ - ベンゾイルアミノ ) - フェノキシ ] - エチルアミノ } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 化合物 64 ) の調製。

【0444】

標題化合物を、実施例 1.18 に記載されたものと同様の様式で調製して 46% の収率で淡色固体を TFA 塩として得た。LCMS m/z (%) = 572 (M+H, <sup>35</sup>Cl, 100)、574 (M+H, <sup>37</sup>Cl, 40)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.40 (s, 1H)、7.97 (dd, J = 2.6, 9.1 Hz, 1H)、7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.79 - 7.74 (m, 1H)、7.72 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.69 (s, 1H)、7.64 - 7.57 (m, 1H)、7.47 (dt, J = 2.6, 8.8 Hz, 1H)、7.29 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、4.34 (m, 2H)、4.02 - 3.87 (m, 2H)、3.68 (s, 3H)、3.41 - 3.31 (m, 2H)、3.13 - 3.02 (m, 1H)、1.91 - 1.80 (m, 2H)、1.40 (s, 9H)、1.30 - 1.29 (m, 4H)。

30

【0445】

実施例 1.32: N - [ 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - ( 2 - ヒドロキシ - エトキシ ) - フェニル ] - 3 - メトキシ - ベンズアミド ( 化合物 68 ) の調製。

40

【0446】

標題化合物を、実施例 1.18 に記載されたものと同様の様式で調製して 14% の収率で淡色固体を得た。LCMS m/z (%) = 402 (M+H, <sup>35</sup>Cl, 100)、404 (M+H, <sup>37</sup>Cl, 33)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.24 (s, 1H)、7.88 (dd, J = 2.6, 9.0 Hz, 1H)、7.71 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.62 (s, 1H)、7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.48 (m, 1H)、7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.23 (d, J = 9.1 Hz, 1H)、7.16 (dd, J = 2.4, 8.0 Hz, 1H)、4.11 - 4.00 (m, 2H)、3.83 (s, 3H)、3.68 (s, 3H)、3.70

50

- 3.62 (m, 2H)。

【0447】

実施例 1.33: N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - メトキシ - ベンズアミド ( 化合物 71 ) の調製。

【0448】

標題化合物を、実施例 1.18 に記載されたものと同様の様式で調製して 41% の収率で橙色固体を得た。LCMS m/z (%) = 499 (M+H, <sup>35</sup>Cl, 100)、451 (M+H, <sup>37</sup>Cl, 40)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.28 (s, 1H)、7.96 (dd, J = 2.5, 9.0 Hz, 1H)、7.72 (m, 1H)、7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.50 - 7.48 (m, 1H)、7.45 (t, J = 7.9 Hz, 1H)、7.31 (dd, J = 2.5, 9.1 Hz, 1H)、7.17 (dd, J = 2.5, 8.2 Hz, 1H)、5.16 - 4.92 (m, 1H)、4.55 - 4.46 (m, 2H)、3.83 (s, 3H)、3.86 - 3.64 (m, 2H)、3.66 (s, 3H)、3.50 - 3.12 (m, 4H)、2.95 (m, 3H)、1.98 - 1.49 (m, 4H)。

10

【0449】

実施例 1.34: N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - フルオロ - ベンズアミド ( 化合物 73 ) の調製。

20

【0450】

標題化合物を、実施例 1.18 に記載されたものと同様の様式で調製して 87% の収率で淡色固体を TFA 塩として得た。LCMS m/z (%) = 487 (M+H, <sup>35</sup>Cl, 100)、489 (M+H, <sup>37</sup>Cl, 47)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.41 (s, 1H)、7.96 (dd, J = 2.6, 9.0 Hz, 1H)、7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.78 (m, 1H)、7.72 (m, 1H)、7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.63 - 7.57 (m, 1H)、7.46 (dt, J = 2.5, 8.7 Hz, 1H)、7.32 (dd, J = 2.5, 9.1 Hz, 1H)、5.20 - 4.92 (m, 1H)、4.56 - 4.45 (m, 2H)、3.86 - 3.68 (m, 2H)、3.66 (s, 3H)、3.48 - 3.13 (m, 4H)、3.01 - 2.90 (m, 3H)、1.98 - 1.50 (m, 4H)。

30

【0451】

実施例 1.35: N - [ 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - ( 2 - ヒドロキシ - エトキシ ) - フェニル ] - 3 - フルオロ - ベンズアミド ( 化合物 76 ) の調製。

【0452】

標題化合物を、実施例 1.18 に記載されたものと同様の様式で調製して淡色固体を TFA 塩として得た。LCMS m/z (%) = 390 (M+H, <sup>35</sup>Cl, 100)、392 (M+H, <sup>37</sup>Cl, 33)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.32 (s, 1H)、7.89 (dd, J = 2.6, 9.0 Hz, 1H)、7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.79 - 7.74 (m, 1H)、7.71 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.63 (s, 1H)、7.63 - 7.56 (m, 1H)、7.45 (dt, J = 2.5, 8.3 Hz, 1H)、7.24 (d, J = 9.1 Hz, 1H)、4.12 - 4.00 (m, 2H)、3.71 - 3.63 (m, 2H)、3.68 (s, 3H)。

40

【0453】

実施例 1.36: N - [ 4 - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ) - エトキシ ] - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 4 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 化合物 59 ) の調製。

50

## 【0454】

3.0 mLのDMA中の、N-[4-(2-ブromo-エトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-4-トリフルオロメチル-ベンズアミド(0.500 g、1.07 mmol)、エタノールアミン(0.0969 mL、1.60 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.372 mL、2.14 mmol)の混合物を、肉厚封管中で、マイクロ波照射下において150℃にて30分間加熱した。反応混合物を、DMSOで希釈し、分取HPLCにより精製した。適切な分画を、収集し、そして凍結乾燥して65%の収率で標題化合物のTFA塩を半固体として得た。LCMS m/z = 449 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.56 (s, 1H)、8.16 (d, J<sub>1</sub> = 8.08 Hz, 2H)、7.91 (d, J = 8.08 Hz, 2H)、7.75 (s, 1H)、7.48 (s, 1H)、7.23 (d, J = 8.89 Hz, 1H)、6.32 (s, 1H)、5.24 (t, J = 5.56 Hz, 1H)、4.32 (t, J = 5.80 Hz, 2H)、3.70 (s, 3H)、3.55 (q, J = 10.61 Hz, 2H)、3.30 (t, J = 5.50 Hz, 2H)、2.85 (t, J = 5.50 Hz, 2H)。

10

## 【0455】

実施例 1.37: N-{3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[2-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-エトキシ]-フェニル}-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド(化合物3)の調製。

## 【0456】

3.0 mLのDMA中の、N-[4-(2-ブromo-エトキシ)-3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド(0.400 g、0.8 mmol)、エタノールアミン(0.07 mL、1 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.3 mL、2 mmol)の混合物を、肉厚封管中で、マイクロ波照射下において150℃にて30分間加熱した。反応混合物を、DMSOで希釈し、分取HPLCにより精製した。適切な分画を、収集し、そして凍結乾燥して52%の収率で標題化合物のTFA塩を半固体として得た。LCMS m/z (%) = 482 (M+H, <sup>35</sup>Cl, 100)、484 (M+H, <sup>37</sup>Cl, 40)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.61 (s, 1H)、8.27-8.32 (m, 2H)、7.94-8.00 (m, 1H)、7.92 (s, 1H)、7.79 (t, J = 7.71 Hz, 1H)、7.74 (d, J = 2.78 Hz, 1H)、7.66 (s, 1H)、7.30 (d, J = 9.09 Hz, 1H)、5.24 (t, J = 4.80 Hz, 1H)、4.27-4.41 (m, 2H)、3.67 (m, 3H)、3.52-3.59 (m, 2H)、3.29 (t, J = 5.56 Hz, 2H)、2.82-2.88 (m, 2H)。

20

30

## 【0457】

実施例 1.38: N-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-(2-エチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド(化合物12)の調製。

## 【0458】

2.0 mLのDMA中の、N-[4-(2-ブromo-エトキシ)-3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド(0.0900 g、0.179 mmol)、エチルアミン(0.0155 mL、0.269 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.0624 mL、0.358 mmol)の混合物を、肉厚封管中で、マイクロ波照射下において120℃にて30分間加熱した。反応混合物を、DMSOで希釈し、分取HPLCにより精製した。適切な分画を、収集し、そして凍結乾燥して88%の収率で標題化合物のTFA塩を半固体として得た。LCMS m/z (%) = 467 (M+H, <sup>35</sup>Cl, 100)、469 (M+H, <sup>37</sup>Cl, 40)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.56 (s, 1H)、8.23-8.36 (m, 2H)、7.90-8.05 (m, 2H)

40

50

、7.72 - 7.87 (m, 1H)、7.73 (d, J = 2.78 Hz, 1H)、7.67 (s, 1H)、7.31 (d, J = 9.09 Hz, 1H)、4.18 - 4.39 (m, 2H)、3.67 (s, 3H)、3.28 (t, J = 5.81 Hz, 2H)、2.75 - 2.91 (m, 2H)、1.05 (t, J = 6.57 Hz, 3H)。

**【0459】**

実施例 1.39 : N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 2 - メトキシ - エチルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 化合物 15 ) の調製。

**【0460】**

2.0 mL の DMA 中の、N - [ 4 - ( 2 - ブロモ - エトキシ ) - 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 0.090 g、0.179 mmol )、2 - メトキシエチルアミン ( 0.0202 mL、0.269 mmol ) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0.0624 mL、0.358 mmol ) の混合物を、肉厚封管中で、マイクロ波照射下において 120 ° にて 30 分間加熱した。反応混合物を、DMSO で希釈し、分取 HPLC により精製した。適切な分画を、収集し、そして凍結乾燥して 91 % の収率で標題化合物の TFA 塩を半固体として得た。LCMS m/z (%) = 498 (M+H, <sup>35</sup>Cl, 100)、500 (M+H, <sup>37</sup>Cl, 40)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 10.56 (s, 1H)、8.23 - 8.32 (m, 2H)、7.93 - 8.02 (m, 2H)、7.80 (t, J = 7.83 Hz, 1H)、7.72 (d, J = 2.53 Hz, 1H)、7.67 (s, 1H)、7.29 (d, J = 9.09 Hz, 1H)、4.21 - 4.40 (m, 2H)、3.67 (s, 3H)、3.3 - 3.4 (m, 4H)、3.29 (s, 3H)、2.96 - 3.01 (m, 2H)、1.18 (d, J = 6.06 Hz, 1H)。

**【0461】**

実施例 1.40 : N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 1, 1 - ジメチル - プロピルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 化合物 18 ) の調製。

**【0462】**

2.0 mL の DMA 中の、N - [ 4 - ( 2 - ブロモ - エトキシ ) - 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 0.090 g、0.179 mmol )、t - アミルアミン ( 0.0314 mL、0.269 mmol ) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0.0624 mL、0.358 mmol ) の混合物を、肉厚封管中で、マイクロ波照射下において 120 ° にて 30 分間加熱した。反応混合物を、DMSO で希釈し、分取 HPLC により精製した。適切な分画を、収集し、そして凍結乾燥して 27 % の収率で標題化合物の TFA 塩を半固体として得た。LCMS m/z (%) = 509 (M+H, <sup>35</sup>Cl, 100)、511 (M+H, <sup>37</sup>Cl, 40)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 10.56 (s, 1H)、8.22 - 8.33 (m, 3H)、7.94 - 8.02 (m, 2H)、7.80 (t, J = 7.71 Hz, 1H)、7.73 (d, J = 2.53 Hz, 1H)、7.30 (d, J = 9.09 Hz, 1H)、4.15 - 4.36 (m, 2H)、3.67 - 3.74 (m, 3H)、3.56 - 3.66 (m, 2H)、3.21 - 3.31 (m, 2H)、1.52 (q, J = 7.58 Hz, 2H)、1.14 (s, 6H)、0.80 (t, J = 7.45 Hz, 3H)。

**【0463】**

実施例 1.41 : N - [ 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - ( 2 - イソブチルアミノ - エトキシ ) - フェニル ] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 化合物 31 ) の調製。

**【0464】**

2.0 mL の DMA 中の、N - [ 4 - ( 2 - ブロモ - エトキシ ) - 3 - ( 4 - クロロ -

10

20

30

40

50

2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド (0.090 g、0.179 mmol)、イソ - ブチルアミン (0.0196 mL、0.269 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.0624 mL、0.358 mmol) の混合物を、肉厚封管中で、マイクロ波照射下において 120 にて 30 分間加熱した。反応混合物を、DMSO で希釈し、分取 HPLC により精製した。適切な分画を、収集し、そして凍結乾燥して 76% の収率で標題化合物の TFA 塩を半固体として得た。LCMS m/z (%) = 495 (M+H, <sup>35</sup>Cl, 100)、497 (M+H, <sup>37</sup>Cl, 40)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 10.56 (s, 1H)、8.40 - 8.45 (m, 1H)、8.23 - 8.32 (m, 2H)、7.94 - 8.01 (m, 2H)、7.80 (t, J = 7.71 Hz, 1H)、7.72 (d, J = 2.53 Hz, 1H)、7.66 (s, 1H)、7.29 (d, J = 9.09 Hz, 1H)、4.24 - 4.39 (m, 2H)、3.68 (s, 3H)、3.36 (s, 2H)、2.61 (d, J = 3.28 Hz, 2H)、1.74 - 1.89 (m, 1H)、0.86 (dd, J = 6.69, 1.89 Hz, 6H)。

10

## 【0465】

実施例 1.42 : N - [4 - (2 - ベンジルアミノ - エトキシ) - 3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド (化合物 36) の調製。

## 【0466】

2.0 mL の DMA 中の、N - [4 - (2 - プロモ - エトキシ) - 3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド (0.090 g、0.179 mmol)、ベンジルアミン (0.0293 mL、0.269 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.0624 mL、0.358 mmol) の混合物を、肉厚封管中で、マイクロ波照射下において 120 にて 30 分間加熱した。反応混合物を、DMSO で希釈し、分取 HPLC により精製した。適切な分画を、収集し、そして凍結乾燥して 74% の収率で標題化合物の TFA 塩を半固体として得た。LCMS m/z (%) = 530 (M+H, <sup>35</sup>Cl, 100)、532 (M+H, <sup>37</sup>Cl, 40)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 10.57 (s, 1H)、8.98 - 9.05 (m, 1H)、8.22 - 8.33 (m, 2H)、7.92 - 8.02 (m, 2H)、7.80 (t, J = 7.83 Hz, 1H)、7.74 (d, J = 2.78 Hz, 1H)、7.63 (s, 1H)、7.40 - 7.48 (m, 3H)、7.33 - 7.40 (m, 2H)、7.31 (d, J = 9.09 Hz, 1H)、4.27 - 4.43 (m, 2H)、4.02 (dd, J = 15.92 Hz, 2H)、3.69 (s, 3H)、3.35 - 3.42 (m, 2H)。

20

30

## 【0467】

実施例 1.43 : N - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - (2 - シクロプロピルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド (化合物 47) の調製。

## 【0468】

2.0 mL の DMA 中の、N - [4 - (2 - プロモ - エトキシ) - 3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド (0.090 g、0.179 mmol)、シクロプロピルアミン (0.0186 mL、0.269 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.0624 mL、0.358 mmol) の混合物を、肉厚封管中で、マイクロ波照射下において 120 にて 30 分間加熱した。反応混合物を、DMSO で希釈し、分取 HPLC により精製した。適切な分画を、収集し、そして凍結乾燥して 84% の収率で標題化合物の TFA 塩を半固体として得た。LCMS m/z (%) = 480 (M+H, <sup>35</sup>Cl, 100)、482 (M+H, <sup>37</sup>Cl, 40)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 10.56 (s, 1H)、8.75 - 8.90 (m, 1H)、8.23 - 8.32 (m, 2H)、7.92 - 8.02 (m, 2H)、7.80 (t, J = 7.71 Hz, 1H)

40

50

)、7.73 (d, J = 2.78 Hz, 1H)、7.65 (s, 1H)、7.31 (d, J = 9.09 Hz, 1H)、4.22 - 4.40 (m, 2H)、3.68 (s, 4H)、3.34 - 3.45 (m, 2H)、0.56 - 0.78 (m, 4H)。

【0469】

実施例 1.44: N - { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 2 - フルオロ - エチルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 化合物 58 ) の調製。

【0470】

2.0 mL の DMA 中の、N - [ 4 - ( 2 - ブロモ - エトキシ ) - 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 0.090 g、0.179 mmol )、2 - フルオロエチルアミン塩酸塩 ( 0.03 g、0.269 mmol ) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0.0624 mL、0.358 mmol ) の混合物を、肉厚封管中で、マイクロ波照射下において 120 にて 30 分間加熱した。反応混合物を、DMSO で希釈し、分取 HPLC により精製した。適切な分画を、収集し、そして凍結乾燥して 25 % の収率で標題化合物の TFA 塩を半固体として得た。LCMS m/z (%) = 485 (M+H, <sup>35</sup>Cl, 100)、487 (M+H, <sup>37</sup>Cl, 40)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.56 (s, 1H)、8.21 - 8.33 (m, 2H)、7.93 - 8.03 (m, 2H)、7.80 (t, J = 7.71 Hz, 1H)、7.73 (d, J = 2.53 Hz, 1H)、7.66 - 7.69 (m, 1H)、7.31 (d, J = 9.09 Hz, 1H)、4.62 - 4.72 (m, 1H)、4.56 (t, J = 4.67 Hz, 1H)、4.24 - 4.41 (m, 2H)、3.67 (s, 3H)、3.34 - 3.43 (m, 2H)、3.08 - 3.26 (m, 2H)、1.21 - 1.29 (m, 1H)。

【0471】

実施例 1.45: N - [ 4 - [ 2 - ( カルバモイルメチル - アミノ ) - エトキシ ] - 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 化合物 29 ) の調製。

【0472】

2.0 mL の DMA 中の、N - [ 4 - ( 2 - ブロモ - エトキシ ) - 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ( 0.0900 g、0.179 mmol )、グリシンアミド塩酸塩 ( 0.0297 g、0.269 mmol ) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0.0624 mL、0.358 mmol ) の混合物を、肉厚封管中で、マイクロ波照射下において 120 にて 30 分間加熱した。反応混合物を、DMSO で希釈し、分取 HPLC により精製した。適切な分画を、収集し、そして凍結乾燥して 65 % の収率で標題化合物の TFA 塩を半固体として得た。LCMS m/z (%) = 496 (M+H, <sup>35</sup>Cl, 100)、498 (M+H, <sup>37</sup>Cl, 40)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.55 (s, 1H)、8.23 - 8.32 (m, 2H)、7.91 - 8.01 (m, 2H)、7.80 (t, J = 7.83 Hz, 1H)、7.75 (t, 1H)、7.72 (d, J = 2.53 Hz, 1H)、7.66 (s, 1H)、7.61 (s, 1H)、7.30 (d, J = 9.09 Hz, 1H)、4.21 - 4.37 (m, 2H)、3.63 - 3.70 (m, 5H)、1.20 - 1.29 (m, 2H)。

【0473】

実施例 1.46: 2, 4 - ジフルオロ - N - [ 4 - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ) - エトキシ ] - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - ベンズアミド ( 化合物 13 ) の調製。

【0474】

2.0 mL の DMA 中の、N - [ 4 - ( 2 - ブロモ - エトキシ ) - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 2, 4 - ジフルオロ - ベンズアミド ( 0.100 g、0.2292 mmol )、エタノールアミン ( 0.0138 mL、0.229

10

20

30

40

50

2 mmol) および炭酸カリウム (0.06366 g、0.4585 mmol) の混合物を、肉厚封管中で、マイクロ波照射下において120 にて30分間加熱した。反応混合物を、DMSOで希釈し、分取HPLCにより精製した。適切な分画を、収集し、そして凍結乾燥して47%の収率で標題化合物のTFA塩を得た。LCMS  $m/z = 417$  (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 10.43 (s, 1H)、7.70 - 7.84 (m, 2H)、7.66 (d, *J* = 2.53 Hz, 1H)、7.48 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H)、7.40 - 7.47 (m, 1H)、7.17 - 7.28 (m, 2H)、6.32 (d, *J* = 1.77 Hz, 1H)、4.27 (t, *J* = 5.18 Hz, 2H)、3.68 (s, 5H)、3.50 - 3.56 (m, 2H)、3.26 - 3.36 (m, 2H)、2.85 (s, 2H)。

10

## 【0475】

実施例 1.47: 3-フルオロ-N-[4-[2-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-エトキシ]-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド(化合物69)の調製。

## 【0476】

1 mLのDMA中の、N-[4-(2-ブromo-エトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-フルオロ-ベンズアミド(0.2770 g、0.66227 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.23071 mL、1.3245 mmol)の混合物を、肉厚封管中で、マイクロ波照射下において150 にて0.5時間加熱した。反応混合物を、DMSOで希釈し、分取HPLCにより精製した。適切な分画を、収集し、そして凍結乾燥して37%の収率で標題化合物のTFA塩を半固体として得た。LCMS  $m/z = 399$  (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 10.36 (s, 1H)、7.88 (dd, *J* = 8.97, 2.65 Hz, 1H)、7.81 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H)、7.73 - 7.79 (m, 1H)、7.72 (d, *J* = 2.53 Hz, 1H)、7.56 - 7.64 (m, 1H)、7.49 (d, *J* = 1.77 Hz, 1H)、7.43 - 7.50 (m, 1H)、7.23 (d, *J* = 8.84 Hz, 1H)、6.23 (d, *J* = 2.35, 1H)、4.28 (t, *J* = 5.31 Hz, 2H)、3.69 (s, 3H)、3.50 - 3.57 (m, 2H)、3.27 - 3.37 (m, 2H)、2.79 - 2.92 (m, 2H)。

20

## 【0477】

実施例 1.48: N-[4-[2-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-エトキシ]-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-メトキシ-ベンズアミド(化合物43)の調製。

30

## 【0478】

10 mLのDMA中の、N-[4-(2-ブromo-エトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-メトキシ-ベンズアミド(0.700 g、1.627 mmol)、エタノールアミン(0.1476 mL、2.440 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.5682 mL、3.254 mmol)の混合物を、肉厚封管中で、マイクロ波照射下において150 にて0.5時間加熱した。反応混合物を、DMSOで希釈し、分取HPLCにより精製した。適切な分画を、収集し、そして凍結乾燥して43%の収率で標題化合物のTFA塩を半固体として得た。LCMS  $m/z = 411$  (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 2.83 - 2.89 (m, 2H)、3.27 - 3.37 (m, 2H)、3.50 - 3.57 (m, 2H)、3.69 (s, 3H)、3.83 (s, 3H)、4.28 (t, *J* = 5.31 Hz, 2H)、6.32 (d, *J* = 2.35 Hz, 1H)、7.15 (dd, *J* = 7.47, 1.89 Hz, 1H)、7.23 (d, *J* = 8.84 Hz, 1H)、7.43 - 7.50 (m, 3H)、7.52 (d, *J* = 7.77 Hz, 1H)、7.72 (d, *J* = 2.64 Hz, 1H)、7.88 (dd, *J* = 8.97, 2.65 Hz, 1H)、10.36 (s, 1H)。

40

## 【0479】

50

実施例 1.49: シクロプロパンカルボン酸 { 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - アミド ( 化合物 65 ) の調製。

【 0 4 8 0 】

1 mL の DMA 中の、シクロプロパンカルボン酸 [ 4 - ( 2 - ブロモ - エトキシ ) - 3 - ( 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - アミド ( 0.2500 g、0.6271 mmol )、エタノールアミン ( 0.03785 mL、0.6271 mmol ) および N, N - ジイソプロピルアミン ( 0.2184 mL、1.254 mmol ) の混合物を、肉厚封管中で、マイクロ波照射下において 150 にて 0.5 時間加熱した。反応混合物を、DMSO で希釈し、分取 HPLC により精製した。適切な分画を、収集し、そして凍結乾燥して 75 % の収率で標題化合物の TFA 塩を半固体として得た。LCMS  $m/z = 380 (M+H)$ 。 $^1H$  NMR ( 400 MHz, DMSO -  $d_6$  ) 10.29 ( s, 1H )、7.73 ( dd,  $J = 8.97, 2.65$  Hz, 1H )、7.64 ( s, 1H )、7.54 ( d,  $J = 2.53$  Hz, 1H )、7.20 ( d,  $J = 8.84$  Hz, 1H )、5.27 ( br. s., 1H )、4.16 - 4.36 ( m, 2H )、3.63 ( s, 2H )、3.49 - 3.56 ( m, 4H )、3.28 - 3.30 ( m, 2H )、2.85 ( d,  $J = 1.01$  Hz, 2H )、1.69 - 1.80 ( m, 1H )、0.79 ( d,  $J = 6.32$  Hz, 4H )。

10

【 0 4 8 1 】

実施例 1.50: 3 - メトキシ - N - [ 4 - [ 2 - ( 2 - メトキシ - エチルアミノ ) - エトキシ ] - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - ベンズアミド ( 化合物 38 ) の調製。

20

【 0 4 8 2 】

1 mL の DMA 中の、N - 4 - ( 2 - ブロモエトキシ ) - 3 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - フェニル ) - 3 - メトキシベンズアミド ( 0.0660 g、0.15338 mmol )、N, N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0.080366 mL、0.46015 mmol ) および 2 - メトキシエタンアミン ( 0.020094 mL、0.23007 mmol ) の混合物を、肉厚封管中で、マイクロ波照射下において 160 にて 0.5 時間加熱した。反応混合物を、DMSO で希釈し、分取 HPLC により精製した。適切な分画を、収集し、そして凍結乾燥して 92 % の収率で標題化合物の TFA 塩を半固体として得た。LCMS  $m/z = 425 (M+H)$ 。 $^1H$  NMR ( 400 MHz, DMSO -  $d_6$  ) 10.27 ( s, 1H )、7.88 ( dd,  $J = 8.97, 2.65$  Hz, 1H )、7.72 ( d,  $J = 2.78$  Hz, 1H )、7.32 - 7.58 ( m, 4H )、7.14 - 7.25 ( m, 2H )、6.33 ( d,  $J = 1.77$  Hz, 1H )、4.27 ( t,  $J = 5.31$  Hz, 5H )、3.84 ( s, 3H )、3.69 ( s, 3H )、3.42 - 3.48 ( m, 2H )、3.30 - 3.36 ( m, 2H )、2.92 - 3.01 ( m, 2H )。

30

【 0 4 8 3 】

実施例 1.51: N - [ 4 - [ 2 - ( 2 - エトキシ - エチルアミノ ) - エトキシ ] - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - 3 - メトキシ - ベンズアミド ( 化合物 55 ) の調製。

40

【 0 4 8 4 】

1 mL の DMA 中の、N - ( 4 - ( 2 - ブロモエトキシ ) - 3 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - フェニル ) - 3 - メトキシベンズアミド ( 0.0644 g、0.1497 mmol )、N, N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0.07842 mL、0.4490 mmol ) および 2 - エトキシエチルアミン ( 0.01334 g、0.1497 mmol ) の混合物を、肉厚封管中で、マイクロ波照射下において 160 にて 0.5 時間加熱した。反応混合物を、DMSO で希釈し、分取 HPLC により精製した。適切な分画を、収集し、そして凍結乾燥して 85 % の収率で標題化合物の TFA 塩を半固体として得た。LCMS  $m/z = 439 (M+H)$ 。 $^1H$  NMR ( 400 MHz, DMSO

50

- d<sub>6</sub>) 10.28 (s, 1H)、7.88 (dd, J = 8.97, 2.65 Hz, 1H)、7.73 (d, J = 2.53 Hz, 1H)、7.40 - 7.60 (m, 4H)、7.22 (d, J = 9.09 Hz, 1H)、7.17 (dd, J = 8.08, 2.53 Hz, 1H)、6.33 (d, J = 2.02 Hz, 1H)、4.28 (t, J = 5.31 Hz, 2H)、3.84 (s, 3H)、3.69 (s, 3H)、3.41 - 3.51 (m, 4H)、3.29 - 3.37 (m, 2H)、2.96 (br. s., 2H)、1.14 (t, J = 6.95 Hz, 3H)。

## 【0485】

実施例 1.52: N-[4-[2-(2-イソプロポキシ-エチルアミノ)-エトキシ]-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-メトキシ-ベンズアミド(化合物63)の調製。

10

## 【0486】

1 mLのDMA中の、N-(4-(2-ブロモエトキシ)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-フェニル)-3-メトキシベンズアミド(0.06650 g、0.1545 mmol)、2-アミノエチルイソプロピルエーテル(0.01594 g、0.1545 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.08098 mL、0.4636 mmol)の混合物を、肉厚封管中で、マイクロ波照射下において160にて0.5時間加熱した。反応混合物を、DMSOで希釈し、分取HPLCにより精製した。適切な分画を、収集し、そして凍結乾燥して69%の収率で標題化合物のTFA塩を半固体として得た。LCMS m/z = 453 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.27 (s, 1H)、7.88 (dd, J = 8.97, 2.65 Hz, 1H)、7.72 (d, J = 2.78 Hz, 1H)、7.38 - 7.59 (m, 4H)、7.22 (d, J = 9.09 Hz, 1H)、7.14 - 7.20 (m, 1H)、6.32 (d, J = 1.77 Hz, 1H)、4.24 - 4.32 (m, 2H)、3.84 (s, 3H)、3.69 (s, 3H)、3.53 - 3.61 (m, 2H)、3.41 - 3.51 (m, 2H)、3.27 - 3.38 (m, 2H)、2.91 - 2.99 (m, 2H)、1.11 (d, J = 6.06 Hz, 6H)。

20

## 【0487】

実施例 1.53: N-[4-(2-tert-ブチルアミノ-エトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-メトキシ-ベンズアミド(化合物66)の調製。

30

## 【0488】

1 mLのDMA中の、N-(4-(2-ブロモエトキシ)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-フェニル)-3-メトキシベンズアミド(0.0593 g、0.1378 mmol)、tert-ブチルアミン(0.01461 mL、0.1378 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.07221 mL、0.4134 mmol)の混合物を、肉厚封管中で、マイクロ波照射下において160にて0.5時間加熱した。反応混合物を、DMSOで希釈し、分取HPLCにより精製した。適切な分画を、収集し、そして凍結乾燥して89%の収率で標題化合物のTFA塩を半固体として得た。LCMS m/z = 453 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.26 (s, 1H)、7.89 (dd, J = 8.97, 2.65 Hz, 1H)、7.73 (d, J = 2.53 Hz, 1H)、7.41 - 7.58 (m, 4H)、7.23 (d, J = 9.09 Hz, 1H)、7.17 (dd, J = 8.08, 2.53 Hz, 1H)、6.37 (d, J = 1.77 Hz, 1H)、4.21 (t, J = 5.05 Hz, 2H)、3.84 (s, 3H)、3.72 (s, 3H)、3.25 (d, J = 5.81 Hz, 2H)、1.21 (s, 9H)。

40

## 【0489】

実施例 1.54: N-[4-(2-イソプロピルアミノ-エトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-メトキシ-ベンズアミド(化合物74)の調製。

50

## 【0490】

1 mLのDMA中の、N-(4-(2-プロモエトキシ)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-フェニル)-3-メトキシベンズアミド(0.0557 g、0.1294 mmol)、イソプロピルアミン(0.01109 mL、0.1294 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.06782 mL、0.3883 mmol)の混合物を、肉厚封管中で、マイクロ波照射下において160 にて0.5時間加熱した。反応混合物を、DMSOで希釈し、分取HPLCにより精製した。適切な分画を、収集し、そして凍結乾燥して84%の収率で標題化合物のTFA塩を半固体として得た。LCMS m/z = 409 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.27 (s, 1H)、7.89 (dd, J = 9.09, 2.53 Hz, 1H)、7.72 (d, J = 2.53 Hz, 1H)、7.39 - 7.57 (m, 4H)、7.23 (d, J = 8.84 Hz, 1H)、7.17 (dd, J = 8.34, 2.53 Hz, 1H)、6.34 (d, J = 1.77 Hz, 1H)、4.25 (t, J = 5.18 Hz, 2H)、3.84 (s, 3H)、3.70 (s, 3H)、3.26 - 3.36 (m, 2H)、3.09 - 3.20 (m, 1H)、1.12 (d, J = 6.32 Hz, 6H)。

10

## 【0491】

実施例 1.55: 3-メトキシ-N-[3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-(2-プロピルアミノ-エトキシ)-フェニル]-ベンズアミド(化合物79)の調製。

## 【0492】

1 mLのDMA中の、N-(4-(2-プロモエトキシ)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-フェニル)-3-メトキシベンズアミド(0.0510 g、0.1185 mmol)、n-プロピルアミン(0.009744 mL、0.1185 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.06210 mL、0.3556 mmol)の混合物を、肉厚封管中で、マイクロ波照射下において160 にて0.5時間加熱した。反応混合物を、DMSOで希釈し、分取HPLCにより精製した。適切な分画を、収集し、そして凍結乾燥して69%の収率で標題化合物のTFA塩を半固体として得た。LCMS m/z = 409 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.26 (s, 2H)、7.89 (dd, J = 9.09, 2.53 Hz, 1H)、7.72 (d, J = 2.53 Hz, 1H)、7.41 - 7.57 (m, 4H)、7.22 (d, J = 9.09 Hz, 1H)、7.14 - 7.19 (m, 1H)、6.33 (d, J = 2.02 Hz, 1H)、4.26 (t, J = 5.05 Hz, 2H)、3.84 (s, 3H)、3.70 (s, 3H)、3.24 - 3.36 (m, 2H)、2.64 - 2.79 (m, 2H)、1.41 - 1.57 (m, 2H)、0.83 (t, J = 7.45 Hz, 3H)。

20

30

## 【0493】

実施例 1.56: N-[4-(2-ブチルアミノ-エトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-メトキシ-ベンズアミド(化合物26)の調製。

## 【0494】

1 mLのDMA中の、N-(4-(2-プロモエトキシ)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-フェニル)-3-メトキシベンズアミド(0.0610 g、0.1418 mmol)、n-ブチルアミン(0.01401 mL、0.1418 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.07428 mL、0.4253 mmol)の混合物を、肉厚封管中で、マイクロ波照射下において160 にて0.5時間加熱した。反応混合物を、DMSOで希釈し、分取HPLCにより精製した。適切な分画を、収集し、そして凍結乾燥して97%の収率で標題化合物のTFA塩を半固体として得た。LCMS m/z = 423 (M+H)、<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.26 (s, 1H)、7.89 (dd, J = 8.97, 2.65 Hz, 1H)、7.72 (d, J = 2.53 Hz, 1H)、7.39 - 7.57 (m, 4H)、7.2

40

50

3 (d, J = 9.09 Hz, 1H)、7.17 (dd, J = 8.34, 2.53 Hz, 1H)、6.33 (d, J = 1.77 Hz, 1H)、4.26 (t, J = 5.05 Hz, 2H)、3.84 (s, 3H)、3.70 (s, 3H)、3.23 - 3.35 (m, 2H)、2.77 (d, J = 5.05 Hz, 2H)、1.39 - 1.52 (m, 2H)、1.17 - 1.30 (m, 2H)、0.87 (t, J = 7.33 Hz, 3H)。

## 【0495】

実施例 1.57: N-[4-[2-(2-フルオロ-エチルアミノ)-エトキシ]-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-メトキシ-ベンズアミド(化合物37)の調製。

## 【0496】

1 mLのDMA中の、N-(4-(2-プロモエトキシ)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-フェニル)-3-メトキシベンズアミド(0.0645 g、0.14990 mmol)、2-フルオロエタンアミン(0.014182 g、0.22485 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.07850 mL、0.44969 mmol)の混合物を、肉厚封管中で、マイクロ波照射下において160にて0.5時間加熱した。反応混合物を、DMSOで希釈し、分取HPLCにより精製した。適切な分画を、収集し、そして凍結乾燥して62%の収率で標題化合物のTFA塩を半固体として得た。LCMS m/z = 413 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.27 (s, 1H)、7.89 (dd, J = 8.97, 2.65 Hz, 1H)、7.72 (d, J = 2.53 Hz, 1H)、7.39 - 7.60 (m, 4H)、7.10 - 7.29 (m, 2H)、6.33 (d, J = 1.77 Hz, 1H)、4.47 - 4.73 (m, 2H)、4.28 (t, J = 5.31 Hz, 2H)、3.79 - 3.86 (m, 3H)、3.63 - 3.72 (m, 3H)、3.38 (s, 2H)、3.20 (s, 2H)。

## 【0497】

実施例 1.58: 2-(2-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)フェノキシ)酢酸(化合物50)の調製。

## 【0498】

工程A: tert-ブチル2-(2-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)フェノキシ)アセテートの調製。

## 【0499】

N-(3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-ヒドロキシフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(0.396 g、1.00 mmol)および炭酸カリウム(0.207 g、1.50 mmol)のアセトン(10 mL)溶液に、tert-ブチルプロモアセテート(0.215 g、1.10 mmol)を添加した。この反応液を65にて1時間攪拌し、次いで室温に冷却し、酢酸エチルと水とに分配した。有機層を水(x2)とブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して白色固体(0.464 g、91.0%)を得た。LCMS m/z (%) = 510 (M+H, <sup>35</sup>Cl, 30)、512 (M+H, <sup>37</sup>Cl, 10)、454 (M-tBu+H, <sup>35</sup>Cl, 100)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.47 (s, 9H)、3.80 (s, 3H)、4.52 (s, 2H)、6.87 (d, J = 9.09 Hz, 1H)、7.45 (d, J = 2.78 Hz, 1H)、7.50 (s, 1H)、7.64 (t, J = 7.71 Hz, 1H)、7.78 - 7.89 (m, 2H)、7.94 (s, 1H)、8.07 (d, J = 7.83 Hz, 1H)、8.14 (s, 1H)。

## 【0500】

工程B: 2-(2-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)フェノキシ)酢酸の調製。

## 【0501】

tert-ブチル2-(2-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)フェノキシ)アセテート(0.460g、0.902mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)溶液に、水(0.5mL)およびトリフルオロ酢酸(5mL、56mmol)を添加した。生じた溶液を18時間攪拌し、減圧し、トルエンと共に共沸し、エーテル中で粉碎して標題化合物を白色固体(0.290g、70.8%)として得た。LCMS m/z(%) = 454(M+H, <sup>35</sup>Cl, 100)、456(M+H, <sup>37</sup>Cl, 30)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.72(s, 3H)、4.70-4.84(m, 2H)、7.11(d, J = 9.09 Hz, 1H)、7.63(s, 1H)、7.72(d, J = 2.53 Hz, 1H)、7.79(t, J = 7.83 Hz, 1H)、7.87(dd, J = 9.22, 2.65 Hz, 1H)、7.97(d, J = 8.34 Hz, 1H)、8.26(d, J = 8.08 Hz, 1H)、8.29(s, 1H)、10.52(s, 1H)、13.10(br.s., 1H)。

## 【0502】

工程C: N-(3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-(2-(2-メトキシエチルアミノ)-2-オキソエトキシ)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物50)の調製。

## 【0503】

2-(2-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)フェノキシ)酢酸(0.060g、0.13mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.034g、0.26mmol)のジクロロメタン(1.3mL)溶液に、HBTU(0.075g、0.20mmol)を添加し、次いで2-メトキシエチルアミン(0.015g、0.2mmol)を添加した。1.5時間後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1M HCl(x3)およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(1:1~1:0 EtOAc/ヘキサン)により精製して白色固体(57.0mg、84%)を得た。LCMS m/z(%) = 511(M+H, <sup>35</sup>Cl, 100)、513(M+H, <sup>37</sup>Cl, 30)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.35(s, 3H)、3.39-3.52(m, 4H)、3.78(s, 3H)、4.52(s, 2H)、6.60(br.s., 1H)、7.02(d, J = 9.09 Hz, 1H)、7.55(s, 1H)、7.63-7.67(m, 2H)、7.74(dd, J = 8.97, 2.91 Hz, 1H)、7.84(d, J = 6.82 Hz, 1H)、7.92(s, 1H)、8.08(d, J = 6.57 Hz, 1H)、8.14(s, 1H)。

## 【0504】

実施例1.59: 3-フルオロ-N-{3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[2-(4-メチル-チアゾール-2-イルアミノ)-エトキシ]}-フェニル}-ベンズアミド(化合物48)の調製。

## 【0505】

N-(4-(2-プロモエトキシ)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-3-フルオロベンズアミド(68.5mg、0.164mmol)および2-アミノ-4-メチルチアゾール(18.7mg、0.164mmol)のDMA(4mL)溶液に、NaH(56.3mg、鉍油中60%分散液)を添加し、反応液を2時間攪拌した。生じた物質をHPLCにより精製した。生成物を減圧乾燥して、標題化合物を黄色固体(4.0mg、5%)として得た。LCMS m/z(%) = 452(M+H, 100)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.32(bs, 1H)、7.89-7.72(m, 3H)、7.69(d, J = 2.52 Hz, 1H)、7.62-7.56(m, 1H)、7.48-7.42(m, 1H)、7.41(d, J = 1.89 Hz, 1H)、7.23(d, J = 9.14 Hz, 1H)、6.45(bs, 1H)、6.23(d, J = 1.89 Hz, 1H)、4.23-4.18(m, 2H)、3.70-3.65(m, 2H)、3.65(s, 3H)、2.16(s, 3H)。

10

20

30

40

50

## 【0506】

実施例 1.60: 3-フルオロ-N- { 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - ベンズアミド ( 化合物 54 ) の調製。

## 【0507】

N - ( 4 - ( 2 - プロモエトキシ ) - 3 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) フェニル ) - 3 - フルオロベンズアミド ( 61.0 mg, 0.146 mmol ) および 5 - アミノ - 1 H - テトラゾール - 水合物 ( 42.5 mg, 0.500 mmol ) の DMA ( 4 mL ) 溶液に、NaH ( 30 mg, 鋳油中 60 % 分散液 ) を添加し、反応液を 2 時間攪拌した。生じた物質を HPLC により精製した。生成物を減圧乾燥して、標題化合物を白色固体 ( 12.5 mg, 20 % ) として得た。LCMS m/z ( % ) = 423 ( M + H, 100 )。

10

## 【0508】

実施例 1.61: 3-フルオロ-N- { 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 4 - [ 2 - ( 1 H - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール - 3 - イルアミノ ) - エトキシ ] - フェニル } - ベンズアミド ( 化合物 42 ) の調製。

## 【0509】

N - ( 4 - ( 2 - プロモエトキシ ) - 3 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) フェニル ) - 3 - フルオロベンズアミド ( 62.3 mg, 0.149 mmol ) および 3 - アミノ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール ( 38.8 mg, 0.461 mmol ) の DMA ( 4 mL ) 溶液に、NaH ( 58.8 mg, 鋳油中 60 % 分散液 ) を添加し、反応液を 2 時間攪拌した。生じた物質を HPLC により精製した。生成物を減圧乾燥して、標題化合物を白色固体 ( 30.2 mg, 48 % ) として得た。LCMS m/z ( % ) = 422 ( M + H, 100 )。

20

## 【0510】

実施例 1.62: 3-プロモ-N- [ 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - フェニル ] - ベンズアミド ( 化合物 2 ) の調製。

## 【0511】

工程 A: N - ( 4 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) フェニル ) アセトアミドの調製。

30

## 【0512】

10 mL の DMF 中、N - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) フェニル ) アセトアミド ( 1.16 g, 5.00 mmol )、炭酸セシウム ( 3.26 g, 10.00 mmol )、および 2 - プロモエチルメチルエーテル ( 0.666 mL, 7.00 mmol ) の混合物を、肉厚封管中で、マイクロ波照射下において 110 °C にて 15 分間加熱した。溶媒を減圧蒸発し、残渣を水に溶解し、ジクロロメタンで 3 回抽出した。抽出液を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、蒸発乾固して、標題化合物を黄褐色固体 ( 1.23 g, 85.0 % 収率 ) として得、これをさらに精製することなく用いた。LCMS m/z ( % ) 290.1 ( M + H, 100 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 2.01 ( s, 3 H ), 3.22 ( s, 3 H ), 3.55 - 3.60 ( m, 2 H ), 3.65 ( s, 3 H ), 4.06 - 4.12 ( m, 2 H ), 6.22 ( d, J = 1.77 Hz, 1 H ), 7.10 ( d, J = 9.09 Hz, 1 H ), 7.43 ( d, J = 2.02 Hz, 1 H ), 7.49 ( d, J = 2.78 Hz, 1 H ), 7.59 ( dd, J = 8.97, 2.65 Hz, 1 H ), 9.90 ( s, 1 H )。

40

## 【0513】

工程 B: 4 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) アニリンの調製。

## 【0514】

N - ( 4 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 3 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) フェニル ) アセトアミド ( 289 mg, 1.0 mmol ) の MeOH ( 3 mL ) 懸濁

50

液に、水酸化ナトリウム (240 mg、6.0 mmol) の水溶液 (0.4 mL) を添加し、この混合物を、マイクロ波オーブン中、160 にて攪拌した。30分後、この混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧留去した。残渣を水に溶解し、ジクロロメタンで3回抽出した。抽出液を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、蒸発乾固して、標題化合物を褐色油状物 (231 mg、93% 収率) として得、これをさらに精製することなく用いた。LCMS m/z (%) 248.1 (M+H, 100%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.19 (s, 3H)、3.48 - 3.53 (m, 2H)、3.63 (s, 3H)、3.89 - 3.96 (m, 2H)、4.81 (s, 2H)、6.16 (d, J = 1.77 Hz, 1H)、6.48 (d, J = 3.03 Hz, 1H)、6.62 (dd, J = 8.72, 2.91 Hz, 1H)、6.86 (d, J = 8.84 Hz, 1H)、7.39 (d, J = 1.77 Hz, 1H)。

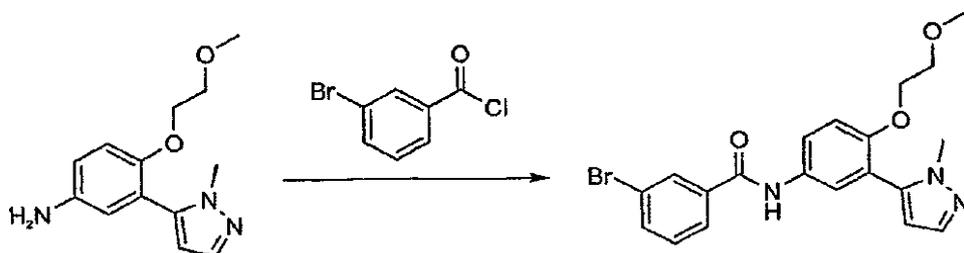
10

## 【0515】

工程C：3-プロモ-N-(4-(2-メトキシ-エトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル)-ベンズアミド(化合物2)の調製。

## 【0516】

## 【化30】



20

3-プロモベンゾイルクロリド (0.06 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (14 μL、0.08 mmol)、および4-(2-メトキシエトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)アニリン (0.05 mmol) の0.28 mLのDMF溶液を、ロータップシェーカー (mechanical shaker) 上で2時間振盪した。生成物をRP-HPLCにより単離し、凍結乾燥して、標題化合物 (21.4 mg、96%) を得た。LCMS m/z (%) = 432.3 (M+H, <sup>81</sup>Br 100.0)、430.3 (M+H, <sup>79</sup>Br 87.6)。

30

## 【0517】

実施例1.63：4-クロロ-N-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド(化合物5)の調製。

## 【0518】

実施例1.62、工程Cに記載されたものと同様の様式で標題化合物を、19.1 mg、95%で調製した。LCMS m/z (%) = 388.3 (M+H, <sup>37</sup>Cl 35.5)、386.2 (M+H, <sup>35</sup>Cl 100.0)。

## 【0519】

実施例1.64：3-クロロ-N-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド(化合物7)の調製。

40

## 【0520】

実施例1.62、工程Cに記載されたものと同様の様式で標題化合物を、17.5 mg、87%で調製した。LCMS m/z (%) = 388.3 (M+H, <sup>37</sup>Cl 29.0)、386.2 (M+H, <sup>35</sup>Cl 100.0)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.23 (s, 3H)、3.58 - 3.62 (m, 2H)、3.69 (s, 3H)、4.12 - 4.16 (m, 2H)、6.27 (d, J = 2.02 Hz, 1H)、7.18 (d, J = 9.09 Hz, 1H)、7.45 (d, J = 1.77 Hz, 1H)、7.57 (t, J = 7.96 Hz, 1H)、7.64 - 7.69 (m, 1H)、7.68 (d, J = 2.53 Hz, 1H)、7.82 (dd, J = 8.84, 2.78 Hz, 1H)、7.88 - 7.93 (m, 1H)、8.00 (t, J = 1.89 Hz, 1H)

50

、 10.33 (s, 1H)。

【0521】

実施例 1.65: 2-クロロ-N-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド(化合物9)の調製。

【0522】

実施例 1.62、工程Cに記載されたものと同様の様式で標題化合物を、17.5mg、87%で調製した。LCMS m/z (%) = 388.3 (M+H, <sup>37</sup>C1 36.6)、386.2 (M+H, <sup>35</sup>C1 100.0)。

【0523】

実施例 1.66: 4-フルオロ-N-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド(化合物11)の調製。

10

【0524】

実施例 1.62、工程Cに記載されたものと同様の様式で標題化合物を、17.2mg、90%で調製した。LCMS m/z (%) = 370.2 (M+H, 100)。

【0525】

実施例 1.67: 3-フルオロ-N-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド(化合物14)の調製。

【0526】

20

実施例 1.62、工程Cに記載されたものと同様の様式で標題化合物を、17.4mg、91%で調製した。LCMS m/z (%) = 370.2 (M+H, 100)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.23 (s, 3H)、3.58-3.62 (m, 2H)、3.69 (s, 3H)、4.11-4.17 (m, 2H)、6.27 (d, J = 1.77Hz, 1H)、7.18 (d, J = 9.09Hz, 1H)、7.41-7.48 (m, 2H)、7.55-7.62 (m, 1H)、7.69 (d, J = 2.53Hz, 1H)、7.76 (d, J = 11.62Hz, 1H)、7.78-7.84 (m, 2H)、10.30 (s, 1H)。

【0527】

実施例 1.68: 2-フルオロ-N-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド(化合物17)の調製。

30

【0528】

実施例 1.62、工程Cに記載されたものと同様の様式で標題化合物を、15.3mg、80%で調製した。LCMS m/z (%) = 370.0 (M+H, 100)。

【0529】

実施例 1.69: N-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド(化合物20)の調製。

【0530】

実施例 1.62、工程Cに記載されたものと同様の様式で標題化合物を、11.1mg、61%で調製した。LCMS m/z (%) = 352.4 (M+H, 100)。

40

【0531】

実施例 1.70: 4-メトキシ-N-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド(化合物25)の調製。

【0532】

実施例 1.62、工程Cに記載されたものと同様の様式で標題化合物を、13.9mg、70%で調製した。LCMS m/z (%) = 382.4 (M+H, 100)。

【0533】

実施例 1.71: 3-メトキシ-N-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-3-(2-

50

メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - ベンズアミド (化合物 30) の調製。

【0534】

実施例 1.62、工程 C に記載されたものと同様の様式で標題化合物を、15.7 mg、79% で調製した。LCMS  $m/z$  (%) = 382.2 (M+H, 100)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 3.23 (s, 3H)、3.69 (s, 3H)、3.83 (s, 3H)、4.14 (dd, J = 5.43, 3.66 Hz, 2H)、6.27 (d, J = 1.77 Hz, 1H)、7.13 - 7.19 (m, 2H)、7.41 - 7.49 (m, 3H)、7.50 - 7.55 (m, 1H)、7.69 (d, J = 2.78 Hz, 1H)、7.82 (dd, J = 8.97, 2.65 Hz, 1H)、10.20 (s, 1H)。

10

【0535】

実施例 1.72: 2 - メトキシ - N - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - ベンズアミド (化合物 35) の調製。

【0536】

実施例 1.62、工程 C に記載されたものと同様の様式で標題化合物を、16.5 mg、83% で調製した。LCMS  $m/z$  (%) = 382.2 (M+H, 100)。

【0537】

実施例 1.73: N - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメトキシ - ベンズアミド (化合物 40) の調製。

20

【0538】

実施例 1.62、工程 C に記載されたものと同様の様式で標題化合物を、21.4 mg、95% で調製した。LCMS  $m/z$  (%) = 436.3 (M+H, 100)。

【0539】

実施例 1.74: N - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - トリフルオロメトキシ - ベンズアミド (化合物 46) の調製。

【0540】

実施例 1.62、工程 C に記載されたものと同様の様式で標題化合物を、21.3 mg、95% で調製した。LCMS  $m/z$  (%) = 436.3 (M+H, 100)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 3.23 (s, 3H)、3.58 - 3.63 (m, 2H)、3.69 (s, 3H)、4.12 - 4.17 (m, 2H)、6.27 (d, J = 1.77 Hz, 1H)、7.19 (d, J = 8.84 Hz, 1H)、7.45 (d, J = 1.77 Hz, 1H)、7.58 - 7.64 (m, 1H)、7.65 - 7.72 (m, 2H)、7.82 (dd, J = 8.97, 2.65 Hz, 1H)、7.90 (s, 1H)、8.00 (d, J = 7.83 Hz, 1H)、10.37 (s, 1H)。

30

【0541】

実施例 1.75: N - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド (化合物 52) の調製。

40

【0542】

実施例 1.62、工程 C に記載されたものと同様の様式で標題化合物を、20.9 mg、96% で調製した。LCMS  $m/z$  (%) = 420.4 (M+H, 100)。

【0543】

実施例 1.76: N - [4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 2 - トリフルオロメチル - ベンズアミド (化合物 57) の調製。

【0544】

50

実施例 1.62、工程 C に記載されたものと同様の様式で標題化合物を、14.7 mg、67%で調製した。LCMS  $m/z$  (%) = 420.2 (M+H, 100)。

## 【0545】

実施例 1.77: 4-ブromo-N-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド(化合物62)の調製。

## 【0546】

実施例 1.62、工程 C に記載されたものと同様の様式で標題化合物を、20.3 mg、91%で調製した。LCMS  $m/z$  (%) = 432.3 (M+H,  $^{81}\text{Br}$  100.0)、430.3 (M+H,  $^{79}\text{Br}$  79.9)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 3.23 (s, 3H)、3.60 (dd,  $J$  = 5.31, 3.79 Hz, 2H)、3.68 (s, 3H)、4.11 - 4.16 (m, 2H)、6.26 (d,  $J$  = 1.77 Hz, 1H)、7.17 (d,  $J$  = 9.09 Hz, 1H)、7.45 (d,  $J$  = 1.77 Hz, 1H)、7.68 (d,  $J$  = 2.53 Hz, 1H)、7.73 - 7.77 (m, 2H)、7.81 (dd,  $J$  = 8.97, 2.65 Hz, 1H)、7.87 - 7.93 (m, 2H)、10.30 (s, 1H)。

10

## 【0547】

実施例 1.78: 3-シアノ-N-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド(化合物81)の調製。

20

## 【0548】

実施例 1.62、工程 C に記載されたものと同様の様式で標題化合物を、4.3 mg、22%で調製した。LCMS  $m/z$  (%) = 377.3 (M+H, 100)。

## 【0549】

実施例 1.79: N-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-(2-エチルアミノ-2-メチル-プロポキシ)-フェニル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド(化合物6)の調製。

## 【0550】

工程 A: N-(4-(2-ニトロ-2-メチルプロポキシ)-3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製。

30

## 【0551】

炭酸セシウム(815 mg、2.50 mmol)を、N-(3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-ヒドロキシフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(396 mg、1.00 mmol)および2-メチル-2-ニトロプロピルメタンスルホネート(276 mg、1.40 mmol)のDMA(2.0 mL)溶液に添加し、この混合物を160 にて攪拌した。1時間後、混合物を室温に冷却し、水に注ぎ、生じた懸濁液をジクロロメタンで抽出した。抽出液を、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、蒸発乾固した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン類 1:2)により精製して標題化合物を黄色油状物(338 mg、68%)として得た。LCMS  $m/z$  (%) = 499.5 (M+H,  $^{37}\text{Cl}$  31.5)、497.4 (M+H,  $^{35}\text{Cl}$  100.0)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.51 (s, 3H)、1.57 (s, 3H)、3.64 (s, 3H)、4.01 (d,  $J$  = 9.85 Hz, 1H)、4.49 (d,  $J$  = 9.85 Hz, 1H)、7.08 (d,  $J$  = 8.84 Hz, 1H)、7.49 (d,  $J$  = 2.53 Hz, 1H)、7.51 (s, 1H)、7.65 (t,  $J$  = 7.71 Hz, 1H)、7.79 - 7.89 (m, 3H)、8.07 (d,  $J$  = 7.83 Hz, 1H)、8.13 (s, 1H)。

40

## 【0552】

工程 B: N-(4-(2-アミノ-2-メチルプロポキシ)-3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズ

50

アミドの調製。

【0553】

アセチルクロリド (388  $\mu$ l、5.44 mmol) を、N - (4 - (2 - ニトロ - 2 - メチルプロポキシ) - 3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (270 mg、0.544 mmol) のメタノール (5.0 mL) 溶液に滴下しながら添加した。亜鉛末 (356 mg、5.44 mmol) を添加し、この混合物を 23 にて攪拌した。1 時間後、混合物をろ過し、ろ液を蒸発乾固した。残渣を水酸化アンモニウム (35%) に溶解し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、蒸発乾固して、標題化合物を無色泡状物として得、これをさらに精製することなく用いた。LCMS m/z (%) 469.4 (M+H, <sup>37</sup>Cl 46.9)、467.2 (M+H, <sup>35</sup>Cl 86.1)、452.2 (51.6%)、450.1 (100.0%)。

10

【0554】

工程 C : N - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - (2 - エチルアミノ - 2 - メチル - プロポキシ) - フェニル] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド (化合物 6) の調製。

【0555】

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (34.2 mg、161  $\mu$ mol) を、N - (4 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロポキシ) - 3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (53.8 mg、115  $\mu$ mol) およびアセトアルデヒド (5.08 mg、115  $\mu$ mol) の THF (0.5 mL) に添加し、この混合物を室温で攪拌した。4 時間後、反応液を、飽和飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を蒸発乾固し、メタノールに再度溶解し、生成物を分取 HPLC により単離した。このトリフルオロ酢酸塩を、酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウムの混合物に溶解した。有機層を、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、蒸発乾固して、標題化合物 (12.5 mg、22%) を得た。LCMS m/z (%) = 497.5 (M+H, <sup>37</sup>Cl 45.4)、495.3 (M+H, <sup>35</sup>Cl 100.0%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) 1.00 (t, J = 7.07 Hz, 3H)、1.07 (s, 6H)、2.42 - 2.51 (m, 2H)、3.71 (s, 3H)、3.85 - 3.88 (m, J = 9.35 Hz, 1H)、3.90 (d, J = 9.09 Hz, 1H)、7.22 (d, J = 9.09 Hz, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.67 (d, J = 2.78 Hz, 1H)、7.73 (t, J = 7.83 Hz, 1H)、7.85 - 7.92 (m, 2H)、8.21 (d, J = 7.83 Hz, 1H)、8.27 (s, 1H)。

20

30

【0556】

実施例 1.80 : N - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - (2 - メチル - 2 - プロピルアミノ - プロポキシ) - フェニル] - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド (化合物 67) の調製。

【0557】

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (34 mg、161  $\mu$ mol) を、N - [4 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロポキシ) - 3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (53.8 mg、115  $\mu$ mol) およびプロピオンアルデヒド (6.7 mg、115  $\mu$ mol) の THF (0.5 mL) 溶液に添加し、この混合物を室温で攪拌した。4 時間後、反応液を、飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を蒸発乾固し、メタノールに再度溶解し、生成物を分取 HPLC により単離した。生成物含有分画を合わせ、真空遠心分離機 (vacuum centrifuge) で、元の容量の四分の一に濃縮した。この溶液を、飽和重炭酸ナトリウムでアルカリ性にし、生成物をジクロロメタンで抽出し、抽出液を蒸発乾固した。残渣をアセチルクロリド (16  $\mu$ l、230  $\mu$ mol) のメタノール (1 mL) 溶液に溶解し、蒸発乾固した。残渣を水に溶解し、凍結乾燥

40

50

して、標題化合物を塩酸塩 (30 mg、48%) として得た。LCMS  $m/z$  (%) = 511.4 (M+H,  $^{37}\text{Cl}$  60.5)、509.3 (M+H,  $^{35}\text{Cl}$  100.0%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 0.87 (t, J = 7.45 Hz, 3H)、1.26 (s, 6H)、1.46 - 1.58 (m, 2H)、2.53 - 2.64 (m, 2H)、3.65 (s, 3H)、4.06 (d, J = 10.36 Hz, 1H)、4.16 (d, J = 10.36 Hz, 1H)、7.33 (d, J = 9.09 Hz, 1H)、7.69 (s, 1H)、7.73 (d, J = 2.78 Hz, 1H)、7.80 (t, J = 7.83 Hz, 1H)、7.94 - 8.02 (m, 2H)、8.28 (d, J = 8.34 Hz, 1H)、8.31 (s, 1H)、8.65 (s, 2H)、10.59 (s, 1H)。

10

## 【0558】

実施例 1.81: N-[4-(2-ブチルアミノ-2-メチル-プロポキシ)-3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド(化合物75)の調製。

## 【0559】

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(34 mg、161  $\mu\text{mol}$ )を、N-[4-(2-アミノ-2-メチルプロポキシ)-3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(53.8 mg、115  $\mu\text{mol}$ )およびブチルアルデヒド(8 mg、115  $\mu\text{mol}$ )のTHF(0.5 mL)溶液に添加し、この混合物を室温で攪拌した。4時間後、反応液を、飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を蒸発乾固し、メタノールに再度溶解し、生成物を分取HPLCにより単離した。生成物含有分画を合わせ、真空遠心分離機で、元の容量の四分の一に濃縮した。この溶液を、飽和重炭酸ナトリウムでアルカリ性にし、生成物をジクロロメタンで抽出し、抽出液を蒸発乾固した。残渣をアセチルクロリド(16  $\mu\text{l}$ 、230  $\mu\text{mol}$ )のメタノール(1 mL)溶液に溶解し、蒸発乾固した。残渣を水に溶解し、凍結乾燥して、標題化合物を塩酸塩(24 mg、37%)として得た。LCMS  $m/z$  (%) = 553.6 (M+H,  $^{37}\text{Cl}$  34.5)、551.6 (M+H,  $^{35}\text{Cl}$  100.0%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 0.88 (t, J = 7.33 Hz, 3H)、1.21 - 1.34 (m, 2H)、1.26 (s, 6H)、1.40 - 1.54 (m, 2H)、2.55 - 2.71 (m, 2H)、3.65 (s, 3H)、4.05 (d, J = 10.36 Hz, 1H)、4.15 (d, J = 10.36 Hz, 1H)、7.32 (d, J = 9.09 Hz, 1H)、7.68 (s, 1H)、7.72 (d, J = 2.78 Hz, 1H)、7.80 (t, J = 7.71 Hz, 1H)、7.93 - 8.01 (m, 2H)、8.27 (d, J = 7.83 Hz, 1H)、8.30 (s, 1H)、8.58 (s, 2H)、10.58 (s, 1H)。

20

30

## 【0560】

(実施例2)

(レセプター発現)

A. pCMV

様々な発現ベクターが当業者に利用可能であるが、利用されるベクターはpCMVであることが好ましい。このベクターは、特許手続きのための微生物寄託の国際認識に関するブダペスト条約の規定の下で、American Type Culture Collection(ATCC)に、1998年10月13日に(10801大学大通り(University Blvd.))、マナッサス、バージニア20110-2209アメリカ)寄託された。DNAはATCCによって検査され、存続可能であることが確定した。ATCCにより、pCMVに対して寄託番号ATCC#203351が割り当てられた。

40

## 【0561】

B. トランスフェクションの手順

IP蓄積アッセイ(実施例10)については、HEK293細胞がトランスフェクトされたが、DOI結合アッセイ(実施例11)については、COS7細胞がトランスフェク

50

トされた。当該分野において周知のいくつかのプロトコールを、細胞のトランスフェクションのために使用することができる。以下のプロトコールは、COS7細胞または293細胞のために本明細書において使用されるトランスフェクション手順の代表である。

【0562】

1日目に、COS-7細胞を、通常、 $1 \times 10^5$ 細胞/ウェルまたは $2 \times 10^5$ 細胞/ウェルで、24ウェルプレート上にそれぞれプレートした。2日目に、まず初めに50  $\mu$ L無血清DMEM/ウェル中に0.25  $\mu$ gのcDNA、そして次に50  $\mu$ L無血清DMEM/ウェル中に2  $\mu$ Lリポフェクタミンを混合することによって、細胞をトランスフェクトした。溶液(「トランスフェクション培地」)を、室温で15~30分間穏やかに混合し、インキュベートした。細胞を0.5 mLのPBSにより洗い、次に400  $\mu$ Lの無血清培地をトランスフェクション培地と共に混合し、細胞に添加した。次に細胞を37/5%CO<sub>2</sub>で3~4時間インキュベートした。次にトランスフェクション培地を除去し、1ウェルあたり1 mLの通常の増殖培地で置換した。

10

【0563】

293細胞については、1日目に、150 mmプレートあたり $1.3 \times 10^6$ の293細胞をプレートした。2日目に、1プレートあたり、2 mLの血清含有Optimem I(インビトロゲン株式会社(Invitrogen Corporation))を添加し、続いて60  $\mu$ Lのリポフェクタミンおよび16  $\mu$ gのcDNAを添加した。リポフェクタミンをcDNAの添加前にOptimem Iに添加し、十分に混合しなければならないことに留意する。リポフェクタミンとcDNAとの間で複合体が形成されているが、培地を注意深く吸引し、細胞を5 mLのOptimem I培地により穏やかにリンスし、続いて注意深く吸引した。次に12 mLのOptimem Iを各プレートに添加し、2 mLのトランスフェクション溶液を添加し、5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中で37 5時間インキュベーションした。次にプレートを注意深く吸引し、25 mLの完全培地を各プレートに添加し、次に、細胞を使用するまでインキュベートした。

20

【0564】

(実施例3)

(イノシトールリン酸(IP)蓄積アッセイ)

A. 5-HT<sub>2A</sub>レセプター

本発明の化合物は、IP蓄積アッセイを使用して、5-HT<sub>2A</sub>レセプタークローンを活性化する能力について検査される。簡潔には、HEK293細胞を、実施例9に記載されるような、ヒト5-HT<sub>2A</sub>レセプター(レセプターの配列については、米国特許第6,541,209号および配列番号24を参照)を含むpCMV発現ベクターにより、一過性にトランスフェクトする。以下に記載されるように、IP蓄積アッセイを行なう。

30

【0565】

B. 構成的に活性化5-HT<sub>2A</sub>レセプター

本発明の化合物は、IP蓄積アッセイを使用して、構成的に活性化5-HT<sub>2A</sub>レセプタークローンを阻害する能力について検査される。簡潔には、293細胞を、実施例9に記載されるような、構成的に活性化ヒト5-HT<sub>2A</sub>レセプター(レセプターの配列については、米国特許第6,541,209号および配列番号30を参照)を含むpCMV発現ベクターにより、一過性にトランスフェクトする。構成的に活性化ヒト5-HT<sub>2A</sub>レセプターは、細胞内ループ3(IC3)および細胞質尾部が対応するヒトINI5-HT<sub>2C</sub>cDNAにより置換される以外は、パートAに記載されるヒト5-HT<sub>2A</sub>レセプターを含んでいた。以下に記載されるように、IP蓄積アッセイを行なう。

40

【0566】

C. IP蓄積アッセイプロトコール

トランスフェクションの翌日に、培地を除去し、細胞を5 mLのPBSにより洗浄し、続いて注意深く吸引する。次に細胞を、2 mLの0.05%トリプシンにより20~30秒間トリプシン処理し、続いて暖めた培地を10 mL添加し、細胞を解離するために穏やかにピペットで出し入れし、13 mLのさらなる暖めた培地を穏やかに添加する。次に細

50

胞をカウントし、55,000個の細胞を、96ウェルの無菌ポリ-D-リジン処理プレートに添加する。5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中で37℃で6時間のインキュベーションにわたって細胞を接着させる。次に培地を注意深く吸引し、0.5μCi<sup>3</sup>Hイノシトールを添加した100μLの暖めたイノシトールを含まない培地を各ウェルに添加し、プレートを5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中で37℃にて18~20時間インキュベートする。

【0567】

翌日に培地を注意深く吸引し、次にイノシトールを含まない/無血清培地、10μMバルギリン、10mM塩化リチウムおよび示された濃度の試験化合物を含む0.1mLのアッセイ培地を添加する。次にプレートを37℃で3時間インキュベートし、次にウェルを注意深く吸引する。次に200μLの氷冷した0.1M蟻酸を各ウェルに添加する。次に、さらに処理されるまで、この時点でプレートを-80℃で凍結できる。次に凍結したプレートを1時間にわたって解凍し、ウェルの内容物(約220μL)を、マルチスクリーン濾過プレート(Multi Screen Filtration plate)に含まれる、400μLの洗浄済みイオン交換樹脂(AG 1-X8)上に置き、10分間インキュベートし、続いて真空圧力下で濾過する。次に樹脂を200μLの水により9回洗浄し、次に200μLの1M蟻酸アンモニウムの添加およびさらなる10分のインキュベーションによって、トリチウムを含むイノシトールリン酸(IP、IP2およびIP3)を、回収プレートの中へ溶出させる。次に溶出物を20mLシンチレーションバイアルに移し、8mLのスーパーミックス(Super Mix)またはハイセーフ(Hi-Safe)シンチレーションカクテルを添加し、バイアルをワラック(Wallac)1414シンチレーション計数器中で0.5~1分間カウントする。

【0568】

(実施例4)

(結合アッセイ)

本発明の化合物は、放射性リガンド結合アッセイを使用して、5-HT<sub>2A</sub>レセプタークローンの膜調製物に結合する能力について検査された。簡潔には、COS細胞を、実施例9に記載されるような、ヒト5-HT<sub>2A</sub>レセプター(レセプターの配列については、米国特許第6,541,209号および配列番号24を参照)を含むpCMV発現ベクターにより一過性にトランスフェクトした。

【0569】

A.放射性リガンド結合アッセイのための粗製膜調製物の調製

組換えヒト5-HT<sub>2A</sub>レセプターによりトランスフェクトしたCOS7細胞を、トランスフェクション後に48時間培養し、回収し、氷冷したリン酸緩衝化生理食塩水(pH7.4)(PBS)により洗浄し、次に48,000×gで4℃にて20分間遠心分離した。次に細胞ペレットを、20mM HEPES(pH7.4)および0.1mM EDTAを含む洗浄緩衝液中に再懸濁し、ブリンクマン(Brinkman)ポリトロンを使用して氷上でホモジナイズし、48,000×gで4℃にて20分間にわたって再度遠心分離した。次に結果として生じたペレットを20mM HEPES(pH7.4)中で再度懸濁し、氷上でホモジナイズし、遠心分離した(4℃で20分間にわたって48,000×g)。放射性リガンド結合アッセイのために使用するまで、粗製膜ペレットを-80℃で保存した。

【0570】

B.[<sup>125</sup>I]DOI放射性リガンド結合アッセイ

ヒト5-HT<sub>2A</sub>レセプターのための放射性リガンド結合アッセイを、放射性リガンドとして5-HT<sub>2A</sub>アゴニスト[<sup>125</sup>I]DOIを使用して行なった。非特異的結合を定義するために、全てのアッセイについて10μM DOIを使用した。競合的結合研究のために、0.5nM[<sup>125</sup>I]DOIを使用し、化合物を0.01nM~10μMの範囲にわたりアッセイした。アッセイを、200μLの全容量のアッセイ緩衝液(50mM Tris-HCl(pH7.4)、0.5mM EDTA、5mM MgCl<sub>2</sub>および10μMバルギリン)で96ウェルのパーキン・エルマー(Perkin Elmer)

社GF/Cフィルタープレート中で行なった。アッセイインキュベーションを、室温で60分間行ない、ブランデル(Brandell)社セルハーベスター(cell harvester)を使用して、反応混合物を0.5%PEI中に前もって浸したワットマン(Whatman)GF/Cガラスファイバーフィルターの上に真空圧力下で急速濾過することによって終了した。次にフィルターを、氷冷した洗浄緩衝液(50mM Tris-HCl (pH7.4))により数回洗浄した。次にプレートを室温で乾燥し、ワラック社マイクロベータ(microBeta)シンチレーション計数器中でカウントした。本発明の特定の化合物および対応する活性値を、以下の表に示す。

【0571】

【表2】

化合物番号	IC <sub>50</sub> DOI結合アッセイ (nM)
15	0.082
68	0.51
52	4.4
50	52

本発明の特定の他の化合物は、このアッセイにおいて約10μM~約0.03nMにわたる活性値を有していた。

【0572】

(実施例5)

(インビトロのヒト血小板凝集アッセイ)

本発明の化合物は、ヒト血小板を凝集する能力について検査された。凝集アッセイを、クロノログ(Chrono-Log)社の光学的血小板凝集計モデル410を使用して行なった。ヒト血液(約100mL)を、ヒトのドナーから、3.8%のクエン酸ナトリウム(水色の上部)を含むガラスバキュテイナー(Vacutainer)の中に室温で採取した。多血小板血漿(PPP)を、室温で15分間にわたって100gの遠心分離によって単離した。水溶性PPP層の除去後に、乏血小板血漿(PPP)を20分間にわたって2400gの高速遠心分離によって調製した。血小板をカウントし、それらの濃度をPPPでの希釈によって250,000個の細胞/μlに調節した。凝集アッセイを製造業者の仕様書に従って行なった。簡潔には、450μlのPPP懸濁物をガラスキュベット中で攪拌し(1200rpm)、ベースラインを確立した後に、1μM ADP、続いて生理食塩水または1μM 5HTのいずれか、および対象となる化合物(所望される濃度)を添加し、凝集反応を記録した。使用されるADPの濃度は、最大凝集の約10~20%を引き起こす。5-HTの濃度は、最大の増強を生じる濃度に対応した。凝集の阻害%を、対照、およびインヒビターを含むサンプルの光学的濃度における最大の減少から計算した。相乗効果のみを評価した。本発明の特定の化合物は、このアッセイにおいて約10μM~約2.0nMにわたる活性値を有していた。

【0573】

(実施例6)

(ラットにおいてDOIによって誘導された運動低下の緩和における、本発明の化合物の有効性)

この実施例において、本発明の化合物はこれらの化合物が新しい環境のラットにおいてDOIによって誘導される運動低下を緩和できるかどうかを決定することによって、インバースアゴニスト活性を検査することができる。DOIは、血液脳関門を通過する強力な5-HT<sub>2A/2C</sub>レセプターアゴニストである。使用される標準プロトコールを以下に簡潔に記載する。

【0574】

動物:

全ての試験について、200~300gの体重の雄Sprague-Dawleyラッ

10

20

30

40

50

トを使用する。1ケージあたり3～4匹のラットを収容する。これらのラットには、実験的試験および薬物療法を行なったことはない。ラットを実験的操作に順応させるために、試験の1～3日前に扱う。ラットは試験の前に一晩絶食させる。

## 【0575】

化合物：

(R)-DOIHCl ( $C_{11}H_{16}INO_2HCl$ ) を、シグマ・アルドリッチ (Sigma-Aldrich) 社から得ることができ、0.9%生理食塩水中で溶解する。本発明の化合物を100%のPEG400中で溶解する。DOIを1mL/kgの容量で皮下注射する一方で、本発明の化合物を2mL/kgの容量で経口投与する。

## 【0576】

手順：

「モーターモニター (Motor Monitor)」（ハミルトン・キンダー (Hamilton-Kinder) 社、ポーウェイ、カリフォルニア) を、全ての活性測定について使用する。この装置は、赤外線光線を使用して立ち上がりを記録した。

## 【0577】

自発運動試験を、午前9:00～午後4:00の光サイクル (0630 - 1830) の間に行う。試験開始前に、動物は試験室に対して30分順化させる。

## 【0578】

DOIによって誘導された低活動性に対する本発明の化合物の効果の決定において、最初に、ホームケージ中でビヒクルまたは本発明の化合物 ( $50 \mu\text{mol/kg}$ ) を動物に注射する。60分後に、生理食塩水またはDOI ( $0.3 \text{ mg/kg}$  塩) を注射する。DOI投与の10分後、動物を活動装置の中へ入れ、立ち上がり活動を10分間測定する。

## 【0579】

統計と結果：

結果 (10分間の全立ち上がり) を t 検定によって解析する。  $P < 0.05$  は有意と判断される。

## 【0580】

(実施例7)

(5-HT<sub>2A</sub> レセプターのインビトロの結合)

動物：

動物 (Sprague-Dawleyラット) を屠殺し、脳を迅速に解剖し、-42で保たれたイソペンタン中で凍結する。水平面の切片をクリオスタットで作製し、-20で保存した。

LSD交換プロトコール：

リゼルギン酸ジエチルアミド (LSD) は、強力な5-HT<sub>2A</sub> レセプターおよびドーパミンD<sub>2</sub> レセプターのリガンドである。これらのレセプターのどちらか一方または両方に対する化合物の選択性の指標は、あらかじめ処理された脳切片からの放射性同位元素で標識された結合LSDの交換を含んでいる。これらの研究のために、放射性同位元素で標識した<sup>125</sup>I-LSD (NENライフ・サイエンス (Life Sciences) 社、ボストン、マサチューセッツ、カタログ番号NEX-199) を利用でき；5-HT<sub>2A</sub> レセプターおよびドーパミンD<sub>2</sub> レセプターのアンタゴニストであるスピペロン (RBI、ナティック、マサチューセッツ、カタログ番号S-128) もまた利用できる。緩衝液は50nM Tris-HCl (pH7.4) からなる。

## 【0581】

脳切片を、(a) 緩衝液に加えて1nM <sup>125</sup>I-LSD；(b) 緩衝液に加えて1nM <sup>125</sup>I-LSDおよび1μMスピペロン；または緩衝液に加えて1nM <sup>125</sup>I-LSDおよび1μMの対象となる化合物の中で室温で30分間インキュベートする。次に切片を、緩衝液中で4にて10分間で2回、続いて蒸留水中で20秒洗浄する。次にスライドを風乾する。

## 【0582】

10

20

30

40

50

乾燥後に、X線フィルム（コダック（Kodak）社ハイパーフィルム（Hyperfilm））に対して切片を並べて置き、4日間露光する。

【0583】

（実施例8）

（サルにおけるセロトニン5-HT<sub>2A</sub>レセプター占有率の研究）

この実施例において、本発明の化合物の5-HT<sub>2A</sub>レセプター占有率を測定することができる。この試験は、PETおよび<sup>18</sup>F-アルタンセリンを使用して、アカゲザルにおいて行なうことができる。

放射性リガンド：

占有率研究のために使用されるPET放射性リガンドは、<sup>18</sup>F-アルタンセリンである。<sup>18</sup>F-アルタンセリンの放射能合成は高比活性で達成され、インビボの5-HT<sub>2A</sub>レセプターの放射性同位元素による標識のために適切である（Staleyら、Nuccl. Med. Biol., 28:271-279 (2001) およびその内で引用される参照文献を参照）。品質管理の問題（化学的および放射化学的純度、比活性、安定性など）および放射性リガンドの適切な結合を、PET実験で使用する前にラット脳切片において確認する。

10

【0584】

薬物用量および処方：

簡潔には、放射性医薬品を無菌の0.9%生理食塩水、約pH6~7中に溶解する。PET実験の同一の日に、本発明の化合物を60% PEG400-40%滅菌生理食塩水中に溶解する。

20

【0585】

ヒトにおけるセロトニン5-HT<sub>2A</sub>占有率研究は、M100,907について報告されている（Grunderら、Neuropsychopharmacology, 17:175-185 (1997)、およびTalvik-Loftiら、Psychopharmacology, 148:400-403 (2000)）。5-HT<sub>2A</sub>レセプターの高占有率が、様々な経口投与量（研究された用量は6~20mgにわたる）について報告されている。例えば、>90%の占有率が用量20mg（約0.28mg/kgのことである）で報告されている（Talvik-Loftiら、前出）。したがって、M100,907の0.1~0.2mg/kgの静脈投与用量が、レセプターの高占有率を与えることが予想されてもよい。本発明の化合物の0.5mg/kg用量を、これらの研究において使用できる。

30

【0586】

PET実験：

サルにケタミン（10mg/kg）を使用して麻酔をかけ、0.7~1.25%のイソフルランを使用して維持する。典型的には、サルは各腕に1つの2つの静脈ラインを有する。1つの静脈ラインを放射性リガンドの投与のために使用するが、もう一方のラインを非放射性薬剤のためだけでなく放射性リガンドの薬物動態学データのための血液サンプルを採血するために使用する。一般的に、放射性リガンドが投与され、その後、スキャンの終了までに漸減するので、血液サンプルを迅速に採取する。1時点あたり約1mLの容量の血液を採取し、それらを遠心によって沈殿させ、血液中の放射能について血漿の一部をカウントする。

40

【0587】

最初の対照試験はベースラインのレセプター密度を測定するために行なわれる。サルに対するPETスキャンは、少なくとも2週間の間をあけた。本発明の未標識化合物を80% PEG400:40%滅菌生理食塩水中に溶解し、静脈内に投与する。

【0588】

PETデータ分析：

PETデータを、参照領域として小脳を使用し、分布容積領域（DVR）法の使用によって解析する。この方法は、ヒト以外の霊長類およびヒトの試験における、<sup>18</sup>F-ア

50

ルタンセリンPETデータの分析に適用された(Smithら, Synapse, 30 : 380 - 392 (1998))。

【0589】

(実施例9)

(ラットにおけるデルタ波に対する、本発明の化合物およびゾルピデムの効果)

この実施例において、睡眠および覚醒に対する本発明の化合物の効果は、参照薬物ゾルピデムと比較することができる。薬剤を、明期間(不活動期間)の中頃に投与する。

【0590】

簡潔には、本発明の化合物は、睡眠パラメーターに対する効果について検査され、ゾルピデム(5.0mg/kg、シグマ社、セントルイス、ミズーリ)およびビヒクルの対照(80% Tween 80、シグマ社、セントルイス、ミズーリ)と比較される。各ラットが強制経口投与によって個別に7回投薬される、反復測定デザインを利用する。1回目および7回目の投薬はビヒクルであり、2回目~6回目はカウンターバランス(counter-balance)した順序で与えられた試験化合物およびゾルピデムである。ラットが記録装置につながれた状態で全ての投薬がなされるので、強制経口投与過程の間に、60%CO<sub>2</sub>/40%O<sub>2</sub>ガスを軽い鎮静のために利用する。ラットは、この手順の後に60秒以内に完全に回復する。投薬間隔は最低3日あける。睡眠調整に対する本化合物の効果を検査するために、ラットの正常無活動期間の中頃に投薬を行なった(照明をつけて6時間後)。投薬は典型的には、24時間記録を使用して、13:15~13:45の間で行なった。全ての投薬溶液を、投薬日に新しく作製する。各投薬の後に、動物は翌日に照明を消すまで連続的に記録される(約30時間)。

【0591】

動物の記録および外科手術手順:

12/12時間の明/暗サイクル(午前7:00に照明をつける)下の温度制御された記録室中に、動物を収容し、餌および水を不断給餌で与える。室温(24±2)、湿度(50±20%相対湿度)および照明条件は、コンピューターによって連続的にモニタリングされる。投薬間隔を最低3日あけて、上で記載されるような強制経口投与によって薬剤を投与する。動物は、NIH指針に従って毎日検査される。

【0592】

8匹のWistarラット(300+25g;チャールズ・リバー(Charles River)社、ウィルミントン、マサチューセッツ)を、連続的な脳波計(EEG)および筋電計(EMG)の記録のための長期記録インプラントにより準備する。イソフルラン麻酔(1~4%)下で、頭蓋骨上部から毛を剃り、ベタジンおよびアルコールにより皮膚を消毒する。イソフルラン麻酔(1~4%)をして、柔毛を頭蓋骨の表面から剃り、皮膚をベタジンおよびアルコールによって消毒した。ステンレス鋼スクリュー(#000)を頭蓋骨中へ移植し、硬膜外電極とした。EEG電極は、プレグマから+2.0mmAPおよび2.0mmML、ならびに-6.0mmAPおよび3.0mmMLに両側性に配置する。多重撚り線ステンレス鋼ワイヤー電極を、EMGの記録のために頸筋中に両側性に縫合する。EMGおよびEEGの電極を、歯科用アクリル樹脂により頭蓋骨に付けられた頭部プラグコネクタに固定する。切開を縫合(絹4-0)により閉じ、抗生物質を局所投与した。疼痛は、手術後に一回筋肉内投与された持続性鎮痛薬(ブプレノルフィン)によって軽減される。手術後、各動物を清浄なケージ中に置き、回復するまで観察する。動物は、試験前に最低1週間の術後回復をさせた。

【0593】

睡眠記録のために、ケーブルおよびカウンターバランスした整流子経由でニューロデータ(Neurodata)モデル15データ収集システム(グラス-テレファクター(Grass-Telefactor)社、ウェストオリック、ロードアイランド)に、動物を接続する。動物は実験開始前に少なくとも48時間順化させ、損傷したケーブルを交換する以外は実験期間を通じて記録装置に連続的に接続する。増幅されたEEG信号およびEMG信号をデジタル化し、SleepSignソフトウェア(キッセイ・コムテッ

10

20

30

40

50

ク ( K i s s e i C o m t e c ) 社、アーバイン、カリフォルニア) を使用して、コンピュータに保存する。

【 0 5 9 4 】

データ分析：

E E G および E M G のデータは、覚醒 ( W )、R E M S、N R E M S について 1 0 秒間隔で視覚的に記録される。記録されたデータを解析し、3 0 分ごとの各状態で費やした時間として表わす。各状態についての睡眠期間長および期間数は、一時間ごとに計算する。「期間」は、生じた状態の 2 つの連続した期間の最小値からなる。N R E M S 内の E E G デルタ波 ( 0 . 5 ~ 3 . 5 H z ) もまた、一時間ごとに解析される。N R E M S の間の E E G スペクトルを、人為的な影響を伴わないで全ての期間について高速フーリエ変換アルゴリズムによりオフラインで得る。デルタ波は、2 3 : 0 0 ~ 1 : 0 0 ( 通常はデルタ波が最低の時間 ) の N R E M S における平均デルタ波に対して正規化する。

10

【 0 5 9 5 】

データは反復測定 A N O V A を使用して解析される。明期および暗期のデータは個別に解析される。各ラット内の治療効果、および各ラット内の治療効果による時間の両方を解析する。2 つの比較が行われるので、 $P < 0 . 0 2 5$  の最小値が事後解析のために必要とされる。統計的有意性が A N O V A から見出される場合は、t 検定は、全ての化合物をビヒクルと比較し、試験化合物をゾルピデムと比較して行なう。

【 0 5 9 6 】

( 実施例 1 0 )

( ヒトグリア細胞の J C ウイルス感染の阻害における本発明の化合物の有効性 )

本発明の化合物は、本明細書において簡潔に記載されるように、E l p h i c k r a [ S c i e n c e ( 2 0 0 4 ) 3 0 6 : 1 3 8 0 - 1 3 8 3 ] のインビトロモデルを使用して、ヒトグリア細胞の J C ウイルス感染を本質的に阻害することを示すことができる。

20

【 0 5 9 7 】

細胞および J C ウイルス

ヒトグリア細胞株 S V G ( または S V G - A のような適切なそのサブクローン ) を、これらの実験のために使用する。S V G は、複製起点欠損 S V 4 0 変異体によるヒト胎児グリア細胞の形質転換によって確立されたヒトグリア細胞株である [ M a j o r a , P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A ( 1 9 8 5 ) 8 2 : 1 2 5 7 - 1 2 6 1 ] 。 S V G 細胞を 1 0 % 非働化ウシ胎仔血清を補充したイーグルの最小必須培地 ( メディアテック ( M e d i a t e c h ) 社ハーンドン、バージニア ) 中で培養し、加湿した 3 7 5 % C O <sub>2</sub> インキュベーターで維持した。

30

【 0 5 9 8 】

J C ウイルス [ V a c a n t e r a , V i r o l o g y ( 1 9 8 9 ) 1 7 0 : 3 5 3 - 3 6 1 ] の M a d - 1 / S V E 株を、これらの実験のために使用する。J C ウイルスの宿主域は典型的にはヒト胎児のグリア細胞中での増殖に限定されているが、M a d - 1 / S V E の宿主域はヒト腎臓細胞およびサル細胞タイプに及ぶ。M a d - 1 / S V E は H E K 細胞中で繁殖する。ウイルス力価はヒト O 型赤血球の赤血球凝集によって測定される。

40

【 0 5 9 9 】

J C ウイルス感染の阻害のためのアッセイ

カバーガラス上で増殖させた S V G の細胞を、2 % F C S 含有培地中で希釈された本発明の化合物と共に、または無しで、4 5 分間にわたって 3 7 であらかじめインキュベートする。限定するのではなく実例として、本発明の化合物は、約 1 n M ~ 約 1 0 0 μ M の濃度が、約 1 0 n M ~ 約 1 0 0 μ M 濃度が、約 1 n M ~ 約 1 0 μ M 濃度が、または約 1 0 n M ~ 約 1 0 μ M 濃度で使用する。

【 0 6 0 0 】

その後、J C ウイルス ( M a d - 1 / S V E ) を 1 . 0 の M O I で添加し、細胞を本発明の化合物が連続的に存在した状態で 3 7 にて 1 時間インキュベートする。次に細胞

50

をPBS中で3回洗浄し、本発明の化合物を含む増殖培地を与える。感染72時間後に、V抗原陽性細胞を間接免疫蛍光法によって記録する(以下参照)。対照には、感染の24および48時間後に、本発明の化合物を添加する。未処理の培養における感染細胞のパーセンテージを100%に設定する。

#### 【0601】

##### 間接免疫蛍光法

V抗原発現の間接免疫蛍光分析のために、カバーガラス上で増殖させたSVGの細胞を、氷冷アセトンで固定する。次にV抗原発現を検出するために、細胞を、PAB597からのハイブリドーマ上清の1:10希釈物と共に、37℃にて30分間インキュベートする。PAB597ハイブリドーマは、JCウイルスVP1と交差反応することが示されている、SV40カプシドタンパク質VP1に対するモノクローナル抗体を産生する。次に細胞を洗浄し、ヤギ抗マウスアレクサ(Alexa)蛍光488二次抗体と共にさらなる30分間インキュベートする。最終洗浄後に、細胞を0.05%エバンスブルーにより対比染色し、PBS中の90%グリセロールを使用してスライドガラス上にマウントし、ニコン(Nikon)社E800落射蛍光顕微鏡で可視化する。ハママツ(Hamamatsu)社のデジタルカメラを使用してイメージを取り込み、インプロビジョン(Improvision)ソフトウェアを使用して解析する。

10

#### 【0602】

##### (実施例11)

##### (インビトロのイヌ血小板凝集アッセイ)

約50mLの血液を3匹のオスのビーグル犬からプールの。血小板凝集に対する化合物の効果の解析のためのプロトコールは、5 $\mu$ M ADP以外はヒト血小板(実施例12、前出を参照)のために使用されたものと同じであり、2 $\mu$ M 5-HTを血小板凝集の増幅の刺激のために使用する。

20

##### (実施例12)

##### (エキソピボのイヌ全血凝集)

試験化合物による経口投薬1時間後に、バキュテイナーに添加した外因性ヘパリン(5U/mL)を備えた5mLバキュテイナー中に、全血をオスのビーグル犬から採取した。凝集試験を、全血血小板凝集計(クロノログ(Chronolog)社)の使用によって評価した。簡潔には、全血(400 $\mu$ L)を持続的な攪拌と共に生理食塩水(600 $\mu$ L)に添加し、5 $\mu$ gのコラーゲン(クロノログ社)により活性化した。セロトニン反応は、2.5 $\mu$ Mの最終濃度まで5-HT(シグマ社)を添加することによって得られた。結果:選択された化合物は、1回のボーラス経口投与の後に、抗血小板凝集活性について検査された。5-HTによって増幅される血小板凝集の最大阻害を与えた用量を同定し、比較のために使用した。

30

#### 【0603】

##### (実施例13)

##### (ラットのインビボの血栓症、出血、凝集、PKアッセイ)

##### 血栓症形成および出血時間:

このモデルは、1回投与した生存ラット中で血栓形成、出血時間および血小板凝集および薬物曝露を付随して測定する。試験化合物を、1mpk~100mpkにわたる化合物有効性に依存する濃度の変化で、経口注入によって、オスのラット(体重250~350g)に投与する。次にネンプタールを使用して、経口投与約30分後に動物に麻酔をかける。動物が完全に麻酔されたならば、承認された外科技術を使用して、約4~6mmの長さの2つの異なる部分(プローブ設置のために1つの領域および塩化第二鉄パッチ配置のために1つの領域)で動物の右大腿動脈を単離する。次に手術からの回復を可能にするために動脈を安定化させる。安定化の間に、次に動物に挿管し、2.5立方cmの容量で75ストローク/分で人工呼吸器(ハーバード・アパラタス(Harvard Apparatus)社)に置いた。挿管に続いて、および安定化後に、次に微小動脈プローブ(トランソニック・システムズ(Transonic Systems)社)を、遠位の単離

40

50

した大腿動脈上に置く。プローブが適所に置かれたならば、拍動流率をモニタリングするためにパワーラボ (Power Lab) 記録システム (ADインスツルメント (Instruments) 社) を使用して、血流をモニタリングする。30%塩化第二鉄中に浸したる紙の薄片を、プローブの上流の動脈の領域上に10分間置く。塩化第二鉄パッチ配置の5分後に、ラットの尾の端の3mmを除去する。次に尾を37度の生理食塩水で満たされたガラスバイアル中に置き、出血の停止にかかった時間を記録する。塩化第二鉄パッチを除去した後、動脈が閉塞するまで血流を記録し、閉塞までの時間を記録する。

#### 【0604】

全血凝集およびPK:

出血および閉塞までの時間の測定に続いて、エキソビボの凝集解析のために、心臓穿刺によって5mLの血液をヘパリン(5U/mL)中に得る。さらなる500 $\mu$ Lの血液を、PKアッセイ(血漿薬物濃度)のために、個別のパキュテイナー中に採取する。エキソビボの凝集試験を、全血血小板凝集計(クロノログ社)の使用によって評価する。簡潔には、全血(400 $\mu$ L)を持続的な攪拌と共に生理食塩水(600 $\mu$ L)に添加し、2.55 $\mu$ gのコラーゲン(クロノログ社)により活性化する。セロトニン反応は、2.5 $\mu$ Mの最終濃度まで5-HT(シグマ社)を添加することによって得られる。結果:試験化合物、またはラット5-HT<sub>2A</sub>レセプターに許容されるレベルの結合を備えた参照化合物は、単一のモデルにおいて、血栓形成、出血および血小板活性の効果について評価される。これは、出血に対する効果から、血小板を介した血栓形成に対する試験化合物の効果

10

20

#### 【0605】

当業者は、本発明の趣旨から逸脱せずに、本明細書において示された例示的な実施例に対する様々な変更、追加、置換および変更を行うことができ、したがって本発明の範囲内に見なされることを認識するだろう。刊行物ならびに仮特許出願および通常の特許出願を含むがこれらに限定されない、上で参照された文書は全て、それらの全体が参考として本明細書に援用される。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0606】

【図1】図1は、本発明の中間体化合物の調製のための一般的な合成スキームを示す。図1は、ピラゾールボロン酸とアリールトリフラートとの間の一般的なカップリング方法を示し、当該分野において既知の同様のカップリング方法を使用することができることが理解され、I、BrまたはClのようなハロゲン化物をトリフラートの代わりに使用できる。

30

【図2】図2は、「V」が酸素である本発明の中間体化合物の調製のための一般的な合成スキームを示す。図2は、鈴木カップリングのような当該分野において既知のカップリング方法を使用する、ピラゾールボロン酸とフェニルハロゲン化物との間の一般的なカップリング方法および同種のを示す。図2は、酸素(V=O)および窒素のための直交保護基の使用をさらに示す。カップリング反応後に、フェノール保護基は除去され、様々な-W-Q基を導入することができる。続いて、アルキルアミド保護基は、本発明のアミン中間体を提供するために加水分解することができる。

40

【図3】図3は、本発明の中間体化合物の調製のための一般的な合成スキームを示す。図3は、本発明の化合物に様々なハロゲンを導入する一般的な方法を図示する。後に例えば最終工程として合成においてこれらのハロゲン化反応をまた行なうことができることが理解される。

【図4】図4は、本発明の中間体化合物の調製のための一般的な合成スキームを示す。図4は、-W-Q基の導入のための、アルキル化反応および光延様反応に類似する反応のような、一般的な反応を示す。

【図5】図5は、本発明の化合物の調製のための一般的な合成スキームを示す。図5は、カルボン酸、ハロゲン化アシルおよび同種のものによる、アミノ中間体の一般的なカップリング反応を示す。

50

【図6】図6は、本発明の中間体および化合物の調製のための一般的な合成スキームを示す。図6は、置換ヒドラジンおよび非置換ヒドラジンを使用して、本発明のピラゾールを調製する一般的な方法を図示する。

【図7】図7は、-W-Q基が最終工程において導入される、本発明の化合物の調製のための一般的な合成スキームを示す。図7は、-W-Q基の導入のための、アルキル化および光延様反応に類似する反応のような、一般的な反応を示す。

【図8】図8は、Vが式(Ia)におけるNHであり、-W-Q基が最終工程において導入される、本発明の化合物の調製のための一般的な合成スキームを示す。図8は、VがNHである、-W-Q基の導入のための、アルキル化反応のような一般的な反応を示す。

【図1】

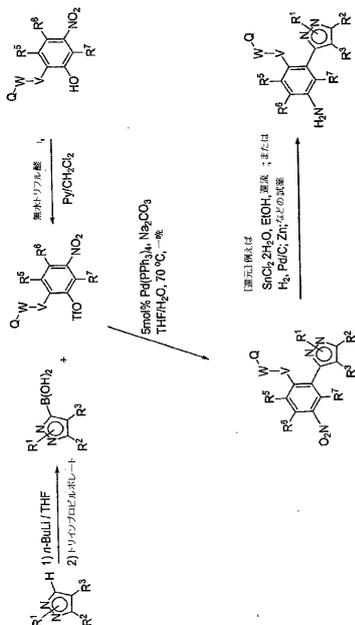


Figure 1

【図2】

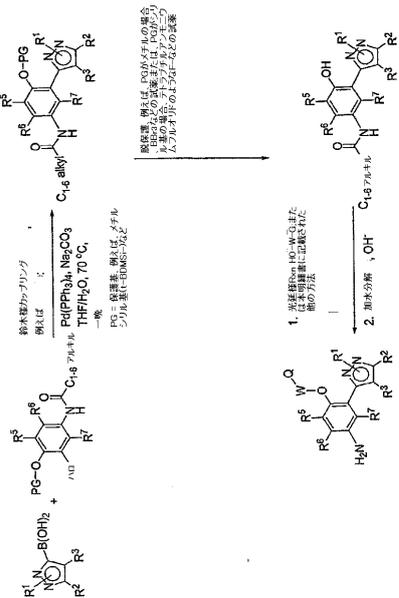


Figure 2

【 図 3 】

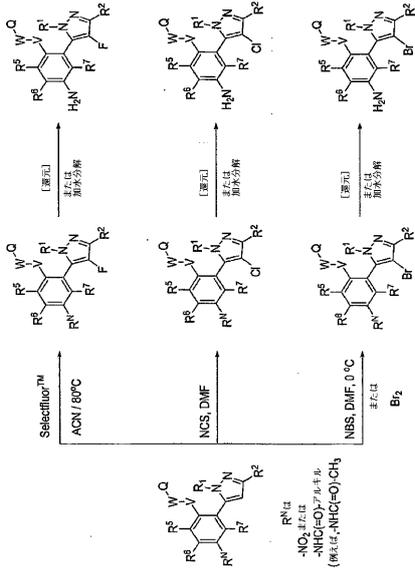


Figure 3

【 図 4 】

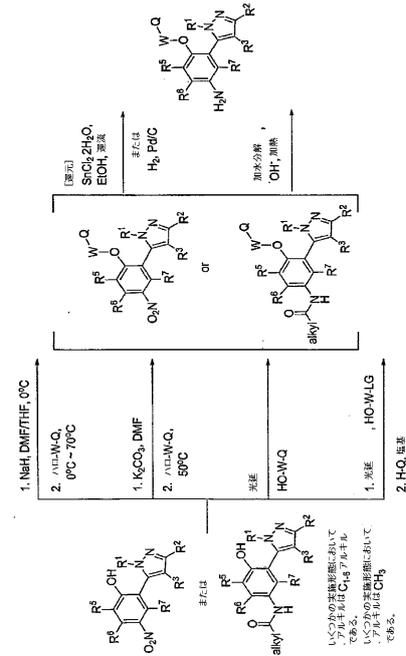


Figure 4

【 図 5 】



Figure 5

【 図 6 】

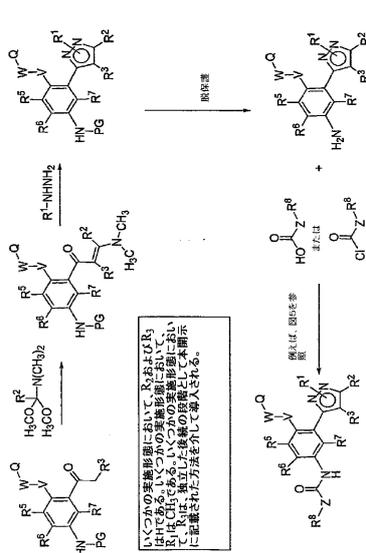


Figure 6

【 7 】

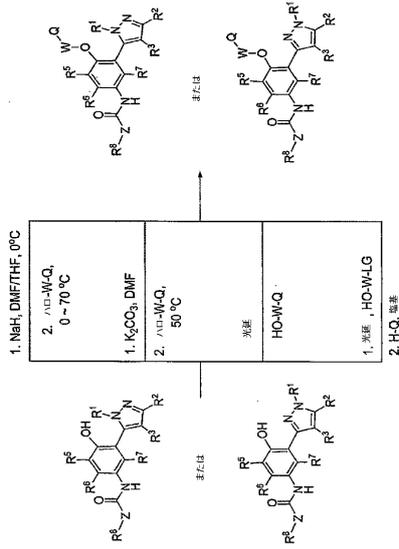


Figure 7

【 8 】

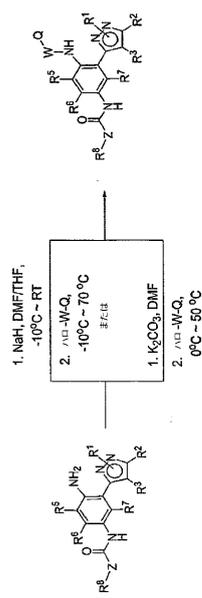


Figure 8

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12	
A 6 1 K 31/415	(2006.01)	C 0 7 D 417/12	
A 6 1 K 31/422	(2006.01)	A 6 1 K 31/415	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/4196	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 7/02	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	
		A 6 1 P 25/04	

- (72)発明者 ティーガーデン, ブラッドリー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 1, サン ディエゴ, ウィンダム ピーク ウェ  
イ 1 1 9 3 3
- (72)発明者 チャップマン, デニス  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 1 1, サン ディエゴ, ミス アッシュムーン ドラ  
イブ 4 7 7 9
- (72)発明者 デケア, マーク  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 6, サン ディエゴ, カミニト アルバレス 1  
0 5 0 4
- (72)発明者 ドサ, ピーター アイ.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 6, サン ディエゴ, サマーデール ロード 8  
4 5 8, ナンバー ビー
- (72)発明者 フェイヒティンガー, コンラート  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 0 3, サン ディエゴ, 6ティーエイチ アベニュー  
ー 3 5 3 3, アpartment 3
- (72)発明者 ジャヤクマール, ホナツパ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 0, サン ディエゴ, ポーター クリーク ロード  
5 5 5 5
- (72)発明者 ストラー - プレネ, ソニア  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 9, サン ディエゴ, ダークウッド ロード 1  
2 5 4 2
- (72)発明者 トラン, スイ - アン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 0, サン ディエゴ, フェアポート ウェイ 4  
8 3 3
- (72)発明者 スー, チンドン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92127, サン ディエゴ, アベニダ デ ロス ロボ  
ス 10936

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 国際公開第05/012254 (WO, A1)  
国際公開第03/062206 (WO, A1)  
国際公開第02/076464 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D229/00 - 231/56  
C07D401/00 - 421/14  
A61K 31/33 - 33/44  
A61P 1/00 - 43/00  
CAplus/REGISTRY (STN)

- (54)【発明の名称】5-HT<sub>2A</sub>セロトニンレセプターに関連する障害の処置に有用な5-HT<sub>2A</sub>セロトニンレセプターのモジュレーターとしての3-ピラゾリル-ベンズアミド-4-エーテル、二級アミンおよびその誘導体