

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5260569号
(P5260569)

(45) 発行日 平成25年8月14日(2013.8.14)

(24) 登録日 平成25年5月2日(2013.5.2)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 231/12	(2006.01)	C O 7 D 231/12	C S P C
C O 7 D 403/12	(2006.01)	C O 7 D 403/12	
C O 7 D 401/14	(2006.01)	C O 7 D 401/14	
C O 7 D 401/10	(2006.01)	C O 7 D 401/10	
A 6 1 K 31/4155	(2006.01)	A 6 1 K 31/4155	

請求項の数 13 外国語出願 (全 116 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-27448 (P2010-27448)
(22) 出願日	平成22年2月10日(2010.2.10)
(62) 分割の表示	特願2006-502975 (P2006-502975) の分割
原出願日	平成16年1月23日(2004.1.23)
(65) 公開番号	特開2010-150267 (P2010-150267A)
(43) 公開日	平成22年7月8日(2010.7.8)
審査請求日	平成22年2月19日(2010.2.19)
(31) 優先権主張番号	60/442,828
(32) 優先日	平成15年1月27日(2003.1.27)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	596129215 メルク・シャープ・アンド・ドーム・コー ポレーション Merck Sharp & Dohme Corp. アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O 7065-0907 ローウェイ、イース ト・リンカーン・アベニュー・126 126 East Lincoln Av enue, Rahway, New Jer sey 07065-0907 U. S. A.
-----------	---

(74) 代理人	100146318 弁理士 岩瀬 吉和
----------	------------------------

最終頁に続く

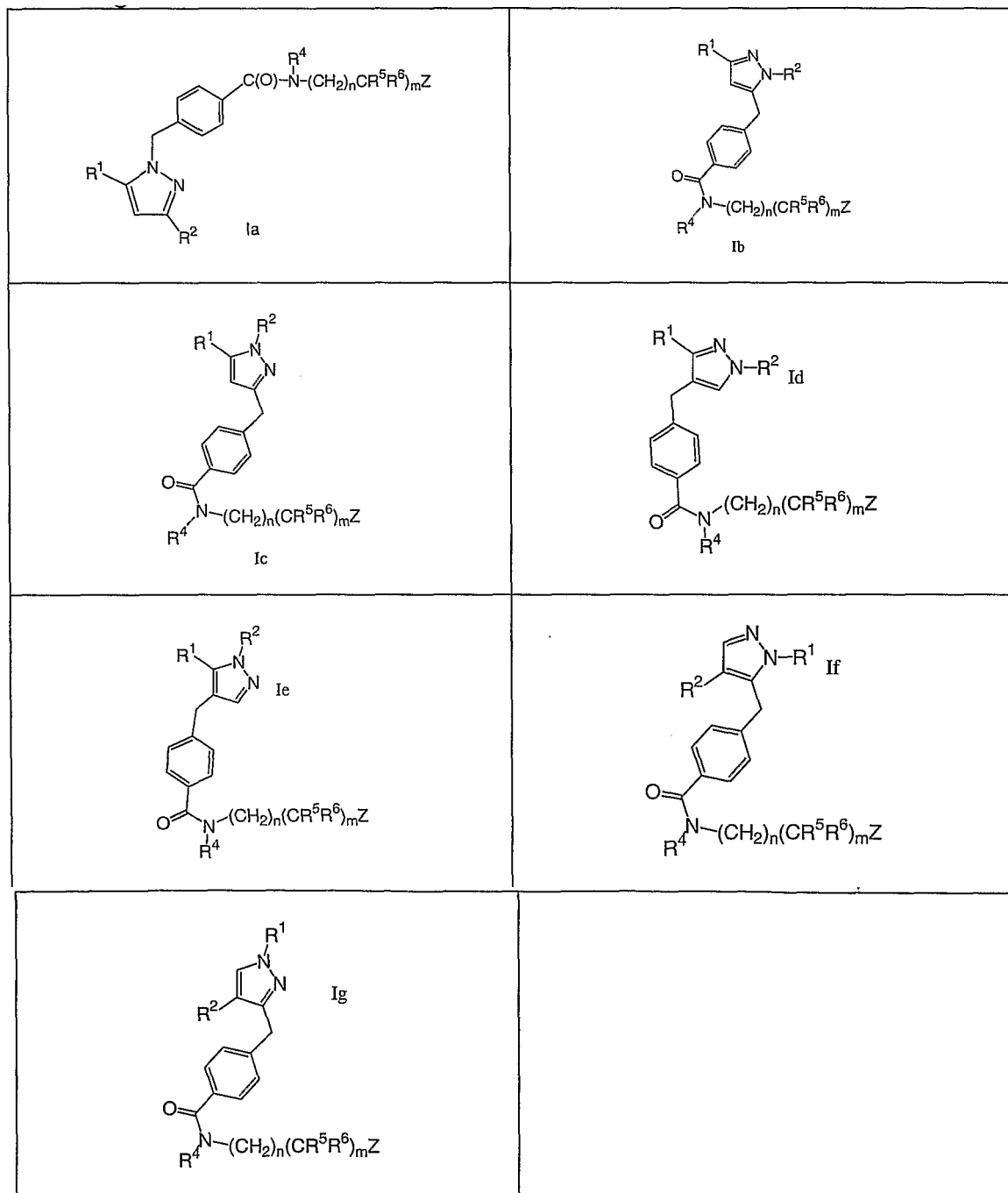
(54) 【発明の名称】 置換ピラゾール、このような化合物を含有する組成物及び使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I a、I b、I c、I d、I e、I f 又は I g の化合物又は薬剤として許容されるそれらの塩若しくは溶媒和化合物。

【化1】



(式中、
R¹は、

(a) (1) ペルハロアルキル基までの1から5個のハロ基；(2) 1個のオキソ基；(3) 1から2個のOH基；(4) 最大5個のハロ基又はペルハロアルコキシ基、1個のOH基又はCO₂R⁸基によってそれぞれが場合により置換されている1から2個のC₁₋₁₀アルコキシ基；(5) 1個のCO₂R⁸又はS(O)_pR⁷；(6) (i) 1から5個のハロ基、(ii) 1個のOH基、CO₂R⁸基、CN基、S(O)_pR⁷基、NO₂基又はC(O)NR⁹R¹⁰基、(iii) ペルハロアルキル基までの1から5個のハロ基及び1から2個のOH基又はCO₂R⁸基によってそれぞれが場合により置換されている1から2個のC₁₋₁₀アルキル基又はアルコキシ基、及び(iv) 1から3個のC₁₋₁₀アルキル基又はアルコキシ基(ペルハロまでの1から5個のハロ基又は1から2個の水酸基又はCO₂R⁸基によって、それぞれが場合によりさらに置換されている。)によってそれぞれが場合により置換されている1から2個のフェニル環、によってそれぞれが場合により置換されて

40

50

いる1から2個のアリール基、Hetcy基又はHAR基；(7) - NR⁸ - C(O) - NR⁹R¹⁰；(8) - NR⁸ - CO₂R¹¹；(9) - NR⁸ - C(O)R¹¹；(10) - NR⁹R¹⁰；(11) - NR⁸SO₂R¹¹；(12) - SO₂ - NR⁹R¹⁰；(13) - C(O)NR⁹R¹⁰並びに(14) - OC(O) - NR⁹R¹⁰；によって場合により置換されたC₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル又はC₂₋₁₀アルキニル、

(b)(1)1から5個のハロ基、1から2個のOH基、フェニル基、CO₂R⁸基、CN基又はS(O)_pR⁷基によって、場合により置換されている1から3個のC₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基又はC₂₋₁₀アルキニル基；(2)アルキル部分が、1から5個のハロ基、1から2個のOH基、フェニル基、CO₂R⁸基、CN基又はS(O)_pR⁷基によって場合により置換されている1から3個のC₁₋₁₀アルコキシ基；(3)(i)1から3個のハロ基、(ii)1から5個のハロ基、1から2個のOH基、フェニル基、CO₂R¹¹基、CN基又はS(O)_pR⁷基によって、それぞれが場合により置換されている1から2個のC₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基又はC₂₋₁₀アルキニル基、(iii)アルキル部分が、1から5個のハロ基、1から2個のOH基、フェニル基、CO₂R¹¹基、CN基又はS(O)_pR⁷基によって、場合により置換されている1から2個のC₁₋₁₀アルコキシ基、及び(iv)1から2個のCO₂R¹¹基、S(O)_pR⁷基、CN基、NR⁹R¹⁰基、NO₂又はOH基、によってそれぞれが場合により置換されている1から2個のアリール、HAR又はHetcy基；によってそれぞれ場合により置換されているアリール、HAR又はHetcy、から成る群から選択され、

前記アリール基、HAR基又はHetcy基b)の炭素は、(4)1から5個のハロ基、(5)1から2個のOH基、(6)1個のS(O)_pR⁷基、NO₂基又はCN基、(7)1から2個のCO₂R⁸基、(8) - NR⁸ - C(O) - NR⁹R¹⁰、(9) - NR⁸ - CO₂R¹¹、(10) - NR⁸ - C(O)R¹¹、(11) - NR⁹R¹⁰、(12) - NR⁸SO₂R¹¹、(13) - SO₂ - NR⁹R¹⁰、(14) - C(O)NR⁹R¹⁰及び(15) - OC(O) - NR⁹R¹⁰から成る群から選択される基によって、場合によりさらに置換されており、

R¹が窒素原子を含有するヘテロシクリルを表すとき、前記窒素原子は、(a) - C(O)NR⁹R¹⁰、(b) - CO₂R¹¹、(c) - C(O)R¹¹及び(d) - SO₂R¹¹、から成る群から選択される構成要素で場合により置換されており、

R²は、H又は前記で定義したようなR¹であり、

R⁴は、H又はC₁₋₁₀アルキルであり、

R⁵は、H又はFを表し、

R⁶は、H、OH、F若しくはC₁₋₃アルキルを表し、又はR⁵及びR⁶は組み合わさってオキソを表し、

R⁷は、C₁₋₁₀アルキル、アリール又はAr - C₁₋₁₀アルキルから成る群から選択される構成要素を表し、

R⁸はH、場合によりフェニル、OH、OC₁₋₆アルキル、CO₂H、CO₂C₁₋₆アルキル及び1から3個のハロ基によって置換されているC₁₋₁₀アルキルであり、

R⁹は、H又はC₁₋₁₀アルキルであり、

R¹⁰は、Hであるか、又は(a)OH、OC₁₋₆アルキル、CO₂H、CO₂C₁₋₆アルキル及び1から3個のハロ基によって場合により置換されているC₁₋₁₀アルキル；(b)1から5個のハロ基並びにCN、OH、C₁₋₁₀アルキル及びOC₁₋₁₀アルキルから成る群から選択される1から3個の構成要素でそれぞれが場合により置換されているアリール又はAr - C₁₋₆アルキル(前記アルキル及びアルコキシは、ペルハロまでの1から5個のハロ基によって、場合によりさらに置換されている。)；(c)1から5個のハロ基並びにオキソ、C₁₋₁₀アルキル及びOC₁₋₁₀アルキルから選択される1から3個の基によって場合により置換されているHetcy又はHetcy - C₁₋₆アルキル(前記アルキル及びアルコキシは、ペルハロまでの1から5個のハロ基によって、場合によりさらに置換されている。)；及び(d)1から5個のハロ基並びにC₁₋₁₀アルキル及びOC₁₋₁₀アルキルから選択される1から3個の基によって場合により置換されているHAR又は

10

20

30

40

50

H A R - C₁₋₆アルキル (前記アルキル及びアルコキシは、ペルハ口までの1から5個のハ口基によって、場合によりさらに置換されている。) から独立に選択され、

R¹¹は、(a) O H、O C₁₋₆アルキル、C O₂H、C O₂C₁₋₆アルキル及び1から3個のハ口基によって場合により置換されているC₁₋₁₀アルキル; (b) 1から5個のハ口並びにC N、O H、C₁₋₁₀アルキル及びO C₁₋₁₀アルキルから成る群から選択される1から3個の構成要素によってそれぞれが場合により置換されているアリール又はA r - C₁₋₆アルキル (前記アルキル及びアルコキシは、ペルハ口までの1から5個のハ口基によって場合によりさらに置換されている。); (c) 1から5個のハ口基並びにオキソ、C₁₋₁₀アルキル及びO C₁₋₁₀アルキルから選択される1から3個の基によって場合により置換されているH e t c y又はH e t c y - C₁₋₆アルキル (前記アルキル及びアルコキシは、ペルハ口までの1から5個のハ口基によって場合によりさらに置換されている。); 及び(d) 1から5個のハ口基並びにC₁₋₁₀アルキル及びO C₁₋₁₀アルキルから選択される1から3個の基によって場合により置換されているH A R又はH A R - C₁₋₆アルキル (前記アルキル及びアルコキシは、ペルハ口までの1から5個のハ口基によって場合によりさらに置換されている。) から成る群から独立に選択され、

mは0、1及び2から選択される整数であり、

nは0から6から選択される整数であり、

pは0、1及び2から選択される整数であり、

Zは5 - テトラゾリル及び5 - (2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリル) から選択され、

前記アリール又はA rは、6 ~ 12個の炭素原子を含有する単環又は2環芳香族環を意味し、

前記H A Rは、O、S及びNから選択された少なくとも1個のヘテロ原子を含有し、各環が5個から6個の原子を有する単環又は2環芳香族環又は環系を意味し、

前記H e t c yは、N、S及びOから選択された少なくとも1個のヘテロ原子を含有し、環のそれぞれが3個から10個の原子を有し、結合点が炭素又は窒素であってよい単環又は2環飽和環又は環系を意味する。)

【請求項2】

R¹が、

(a) (1) ペルハ口アルキル基までの1から5個のハ口基; (2) 1から2個のO H基; (3) 最大5個のハ口基又はペルハ口アルコキシ基でそれぞれが場合により置換されている1から2個のC₁₋₁₀アルコキシ基; (4) 1個のC O₂R⁸又はS (O)_pR⁷; (5) (i) 1から5個のハ口基、(ii) 1個のO H基、C O₂R⁸基、C N基、S (O)_pR⁷基、N O₂基又はC (O) N R⁹R¹⁰基、(iii) ペルハ口アルキルまでの1から5個のハ口基、及び1から2個のO H基又はC O₂R⁸基でそれぞれが場合により置換されている1から2個のC₁₋₁₀アルキル基又はアルコキシ基、並びに(iv) 1から3個のC₁₋₁₀アルキル基又はアルコキシ基 (ペルハ口までの1から5個のハ口基又は1から2個の水酸基又はC O₂R⁸基によってそれぞれが場合によりさらに置換されている。) によってそれぞれが場合により置換されている1から2個のフェニル環、によってそれぞれが場合により置換されている1から2個のアリール基、H e t c y基又はH A R基; によって場合により置換されているC₁₋₁₀アルキル基、及び

b) 以下に記載されているように、

(1) 1から5個のハ口基、1から2個のO H基、フェニル基、C O₂R⁸基、C N基又はS (O)_pR⁷基で場合により置換されている1から3個のC₁₋₁₀アルキル基又はC₂₋₁₀アルケニル基;

(2) アルキル部分が1から5個のハ口基、1から2個のフェニル基、C N基又はS (O)_pR⁷基で場合により置換されている1から3個のC₁₋₁₀アルコキシ基;

(3) (i) 1から3個のハ口基、(ii) 1から5個のハ口基、1から2個のO H基、フェニル基、C O₂R¹¹基、C N基又はS (O)_pR⁷基でそれぞれが場合により置換されている1から2個のC₁₋₁₀アルキル基又はC₂₋₁₀アルケニル基、(iii) アルキル

10

20

30

40

50

部分が場合により1から5個のハロ基、1から2個のフェニル基、 CO_2R^{11} 基、 CN 基又は $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 基で置換されている1から2個の C_{1-10} アルコキシ基、及び(i v) 1から2個の CO_2R^{11} 基、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 基、 CN 基、 NR^9R^{10} 基、 NO_2 基又は OH 基によってそれぞれが場合により置換されている1から2個のアリール基、 HAR 基又は Hetcy 基；によってそれぞれが場合により置換されているアリール基、 HAR 基又は Hetcy 基、から成る群から選択され、

前記アリール基、 HAR 基又は Hetcy 基b)の炭素が、(4)1から5個のハロ基、(5)1から2個の OH 基、(6)1個の $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 基、 NO_2 基又は CN 基、(7)1から2個の CO_2R^8 基、(8) - $\text{NR}^8 - \text{C}(\text{O}) - \text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、(9) - $\text{NR}^8 - \text{CO}_2\text{R}^{11}$ 、(10) - $\text{NR}^8 - \text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、(11) - NR^9R^{10} 、(12) - $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、(13) - $\text{SO}_2 - \text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、(14) - $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 及び(15) - $\text{OC}(\text{O}) - \text{NR}^9\text{R}^{10}$ から成る群から選択される基によって場合によりさらに置換されており、

R^1 が窒素原子を含有するヘテロシクリルを表すとき、前記窒素原子が(a) - CO_2R^{11} 、(b) - $\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、及び(c) SO_2R^{11} から成る群から選択される構成要素で場合により置換されることができる、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^1 が、

a) (1)1から2個のハロ基；(2)最大3個のハロ基でそれぞれ場合により置換されている1から2個の C_{1-6} アルコキシ基；(3)(i)1から2個のハロ基、(ii)1から3個のハロ基でそれぞれが場合により置換されている1から2個の C_{1-3} アルキル基又はアルコキシ基、及び(iii)1から3個の C_{1-3} アルキル基又はアルコキシ基(1から3個のハロ基でそれぞれが場合によりさらに置換されている。)で場合により置換されている1個のフェニル環、によってそれぞれが場合により置換されている1個のフェニル基、ピペリジニル基又はピリジニル基；によって場合により置換されている C_{1-10} アルキル、

b) (1)1から3個のハロ基、1個のフェニル基又は $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 基で場合により置換されている1個の C_{1-3} アルキル基；(2)アルキル部分が1から3個のハロ基又は1個のフェニル基で場合により置換されている1個の C_{1-3} アルコキシ基；(3)(i)1から3個のハロ基、(ii)1から3個のハロ基又は1個の水酸基で場合により置換されている1個の C_{1-6} アルキル基、(iii)アルキル部分が、1から3個のハロ基で場合により置換されている1個の C_{1-6} アルコキシ基；及び(iv)1個の CO_2R^{11} 基、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 基、 CN 基、 NR^9R^{10} 基、 NO_2 基又は OH 基、でそれぞれが場合により置換されている1個のフェニル基、ピリジニル基、イソオキサゾリル基又はピペリジニル基；でそれぞれが場合により置換されているフェニル、ピリジニル又はピペリジニル、から成る群から選択され、

前記フェニル、ピリジニル又はピペリジニル環の炭素原子が、(4)1から3個のハロ基、(5)1個の OH 基、(6)1個の $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 基、 NO_2 基又は CN 基、(7)1個の CO_2R^8 基、(8) - NR^9R^{10} 、(9) - $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 及び(10) - $\text{OC}(\text{O}) - \text{NR}^9\text{R}^{10}$ から成る群から選択される基によって、場合によりさらに置換されており、

R^1 がピペリジニルを表すとき、ピペリジン窒素原子が(a) - CO_2R^{11} 、(b) - $\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 及び(c) SO_2R^{11} から成る群から選択される構成要素で場合により置換されることができる、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

R^1 が、

a) (i)1から2個のハロ基；(ii)1から3個のハロ基によってそれぞれが場合により置換されている1から2個の C_{1-3} アルキル基又はアルコキシ基；及び(iii)1から3個の C_{1-3} アルキル基又はアルコキシ基(1から3個のハロ基によって、それぞれが場合によりさらに置換されている。)によって場合により置換されている1個のフェ

10

20

30

40

50

ニル環；によって場合により置換されているフェニルによって、場合により置換されている C_{1-10} アルキル、及び、

b) (1) 1 から 3 個のハロ基又は 1 個のフェニル基によって場合により置換されている 1 個の C_{1-3} アルキル基；(2) アルキル部分が、1 から 3 個のハロ基又は 1 個のフェニル基によって場合により置換されている 1 個の C_{1-3} アルコキシ基；(3) (i) 1 から 3 個のハロ基、(ii) 1 から 3 個のハロ基又は 1 個の水酸基によって場合により置換されている 1 個の C_{1-6} アルキル基、(iii) アルキル部分が 1 から 3 個のハロ基によって場合により置換されている 1 個の C_{1-6} アルコキシ基、及び (iv) 1 個の CO_2R^1 基、 $S(O)_pR^7$ 基、 CN 基、 NR^9R^{10} 基、 NO_2 基又は OH 基、によってそれぞれが場合により置換されている 1 個のフェニル基、ピリジニル基又はイソオキサゾリル基；に

10

よってそれぞれが場合により置換されているフェニル、ピリジニル又はピペリジニル、から成る群から選択され、
前記フェニル基、ピリジニル基又はピペリジニル基 b) の炭素原子は、(4) 1 から 3 個のハロ基、(5) 1 個の OH 基、(6) 1 個の CO_2R^8 基及び (7) $-NR^9R^{10}$ から成る群から選択される基によって場合によりさらに置換されており、

R^1 がピペリジニルを表すとき、ピペリジン窒素原子は、(a) $-CO_2R^{11}$ 、(b) $-C(O)R^{11}$ 及び (c) $-SO_2R^{11}$ から成る群から選択される構成要素によって場合により置換されることができる、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^2 が、

20

(a) (1) ペルハロアルキル基までの 1 から 5 個のハロ基；(2) 1 から 2 個の OH 基；(3) 最大 5 個のハロ基又はペルハロアルコキシ基によってそれぞれが場合により置換されている 1 から 2 個の C_{1-10} アルコキシ基；(4) 1 個の CO_2R^8 又は $S(O)_pR^7$ ；(5) (a) 1 から 5 個のハロ基、(b) 1 個の OH 基、 CO_2R^8 基、 CN 基、 $S(O)_pR^7$ 基、 NO_2 基又は $C(O)NR^9R^{10}$ 基、(c) ペルハロアルキルまでの 1 から 5 個のハロ基、及び 1 から 2 個の OH 基又は 1 から 2 個の CO_2R^8 基によってそれぞれが場合により置換されている 1 から 2 個の C_{1-10} アルキル基又はアルコキシ基、並びに (d) 1 から 3 個の C_{1-10} アルキル基又はアルコキシ基 (ペルハロまでの 1 から 5 個のハロ基又は 1 から 2 個の水酸基又は CO_2R^8 基によって、それぞれが場合によりさらに置換されている。) によってそれぞれが場合により置換されている 1 から 2 個のフェニル環、に

30

よってそれぞれが場合により置換されている 1 から 2 個のアリール基、 $Hetcy$ 基又は HAR 基；で場合により置換されている C_{1-10} アルキル基、及び
(b) (1) 1 から 5 個のハロ基、1 から 2 個の OH 基、フェニル基、 CO_2R^8 基、 CN 基又は $S(O)_pR^7$ 基で場合により置換されている 1 から 3 個の C_{1-10} アルキル基又は C_{2-10} アルケニル基；(2) アルキル部分が場合により 1 から 5 個のハロ基、1 から 2 個のフェニル基、 CN 基又は $S(O)_pR^7$ 基で置換されている 1 から 3 個の C_{1-10} アルコキシ基；(3) (i) 1 から 3 個のハロ基、(ii) 1 から 5 個のハロ基、1 から 2 個の OH 基、フェニル基、 CO_2R^{11} 基、 CN 基又は $S(O)_pR^7$ 基でそれぞれが場合により置換されている 1 から 2 個の C_{1-10} アルキル基又は C_{2-10} アルケニル基、(iii) アルキル部分が 1 から 5 個のハロ基、1 から 2 個のフェニル基、 CO_2R^{11} 基、 CN 基

40

又は $S(O)_pR^7$ 基によって場合により置換されている 1 から 2 個の C_{1-10} アルコキシ基、及び (iv) 1 から 2 個の CO_2R^{11} 基、 $S(O)_pR^7$ 基、 CN 基、 NR^9R^{10} 基、 NO_2 基又は OH 基；によってそれぞれが場合により置換されている 1 から 2 個のアリール基、 HAR 基又は $Hetcy$ 基；によってそれぞれが場合により置換されているアリール基、 HAR 基又は $Hetcy$ 基、
から成る群から選択され、前記アリール基、 HAR 基又は $Hetcy$ 基 b) の炭素が、(4) 1 から 5 個のハロ基、(5) 1 から 2 個の OH 基、(6) 1 個の $S(O)_pR^7$ 基、 NO_2 基又は CN 基、(7) 1 から 2 個の CO_2R^8 基、(8) $NR^8-C(O)-NR^9R^{10}$ 基、(9) $-NR^8-CO_2R^{11}$ 基、(10) $-NR^8-C(O)R^{11}$ 基、(11) $-NR^9R^{10}$ 基、(12) $-NR^8SO_2R^{11}$ 基、(13) $-SO_2-NR^9R^{10}$ 基、(14) $-C$

50

(O)NR⁹R¹⁰基及び(15)-OC(O)-NR⁹R¹⁰から成る群から選択される基によって場合によりさらに置換されており、

R²が、窒素原子を含有するヘテロシクリルを表すとき、前記窒素原子は、(a)-CO₂R¹¹、(b)-C(O)R¹¹、及び(c)SO₂R¹¹から成る群から選択される構成要素で場合により置換されることができる、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

R²が、

a)(1)1から2個のハロ基；(2)最大3個のハロ基によってそれぞれが場合により置換されている1から2個のC₁₋₆アルコキシ基；(3)(i)1から2個のハロ基、(ii)1から3個のハロ基によってそれぞれが場合により置換されている1から2個のC₁₋₃アルキル基又はアルコキシ基、及び(iii)1から3個のC₁₋₃アルキル基又はアルコキシ基(それぞれが場合により1から3個のハロ基によってさらに置換されている。)によって場合により置換されている1個のフェニル環、によってそれぞれが場合により置換されている1個のフェニル基、ピペリジニル基又はピリジニル基；によって場合により置換されているC₁₋₁₀アルキル、及び

b)(1)1から3個のハロ基、1個のフェニル基又はS(O)_pR⁷基によって場合により置換されている1個のC₁₋₃アルキル基；(2)アルキル部分が、1から3個のハロ基又は1個のフェニル基で場合により置換されている1個のC₁₋₃アルコキシ基；(3)(i)1から3個のハロ基、(ii)1から3個のハロ基又は1個の水酸基によって場合により置換されている1個のC₁₋₆アルキル基、(iii)アルキル部分が、1から3個のハロ基によって場合により置換されている1個のC₁₋₆アルコキシ基、及び(iv)1個のCO₂R¹¹基、S(O)_pR⁷基、CN基、NR⁹R¹⁰基、NO₂基又はOH基、によってそれぞれが場合により置換されている1個のフェニル基、ピリジニル基、イソオキサゾリル基又はピペリジニル基；でそれぞれが場合により置換されているフェニル、ピリジニル又はピペリジニル、から成る群から選択され、

前記フェニル、ピリジニル又はピペリジニル環の炭素原子が、(4)1から3個のハロ基、(5)1個のOH基、(6)1個のS(O)_pR⁷基、NO₂基又はCN基、(7)1個のCO₂R⁸基、(8)-NR⁹R¹⁰、(9)-C(O)NR⁹R¹⁰及び(10)-OC(O)-NR⁹R¹⁰から成る群から選択される基によって、場合によりさらに置換されており、

R²がピペリジニルを表すとき、ピペリジン窒素原子は(a)-CO₂R¹¹、(b)-C(O)R¹¹及び(c)-SO₂R¹¹から成る群から選択される構成要素で場合により置換されることができる、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

R²が、

a)(i)1から2個のハロ基、(ii)1から3個のハロ基によってそれぞれが場合により置換されている1から2個のC₁₋₃アルキル基又はアルコキシ基及び(iii)1から3個のC₁₋₃アルキル基又はアルコキシ基(それぞれ、1から3個のハロ基によって場合によりさらに置換されている。)によって場合により置換されている1個のフェニル環、によって場合により置換されているフェニルで場合により置換されているC₁₋₁₀アルキル、

b)(1)1から3個のハロ基又は1個のフェニル基によって場合により置換されている1個のC₁₋₃アルキル基；(2)アルキル部分が1から3個のハロ基又は1個のフェニル基によって場合により置換されている1個のC₁₋₃アルコキシ基；(3)(i)1から3個のハロ基、(ii)1から3個のハロ基又は1個の水酸基によって場合により置換されている1個のC₁₋₆アルキル基、(iii)アルキル部分が、1から3個のハロ基で場合により置換されている1個のC₁₋₆アルコキシ基、及び(iv)1個のCO₂R¹¹基、S(O)_pR⁷基、CN基、NR⁹R¹⁰基、NO₂基又はOH基、でそれぞれが場合により置換されている1個のフェニル基、ピリジニル基又はイソオキサゾリル基；によってそれぞれが場合により置換されているフェニル、ピリジニル又はピペリジニル、から成る群から

選択され、

前記フェニル基、ピリジニル基又はピペリジニル基 b) の炭素原子は、(4) 1 から 3 個のハロ基、(5) 1 個の OH 基、(6) 1 個の CO_2R^8 及び (7) - NR^9R^{10} から成る群から選択される基によって場合によりさらに置換されており、

R^2 がピペリジニルを表すとき、ピペリジン窒素原子は、(a) - CO_2R^{11} 、(b) - $\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 及び (c) SO_2R^{11} から成る群から選択される構成要素によって場合により置換されることができる、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^4 が H 又はメチルを表す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^4 が H を表す、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

n が 0 又は 1 を表し、m が 0 を表し、Z がテトラゾリルを表す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

R^7 が C_{1-6} アルキル及びアリールから成る群から選択される要素を表す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

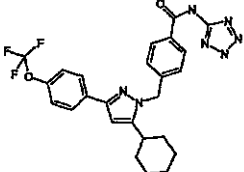
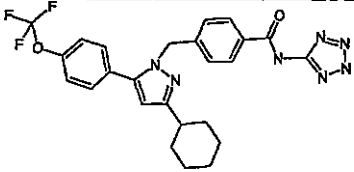
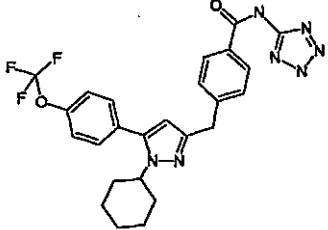
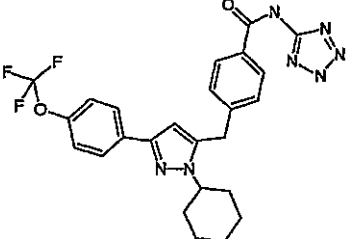
R^8 が H 又は場合によってフェニル又は 1 から 3 個のハロ基で置換されている C_{1-10} アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

10

20

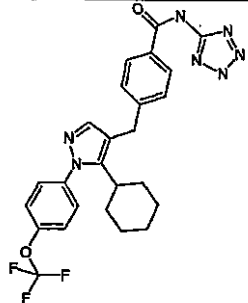
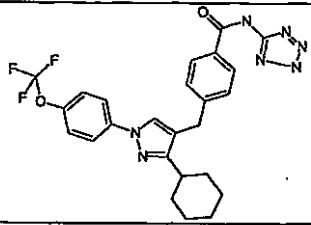
【表 1】

Cpd No.	Structure	Structure	Cpd No.
1			2
			8
			10

10

20

30

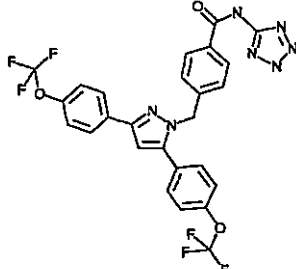
			12
15			

10

20

30

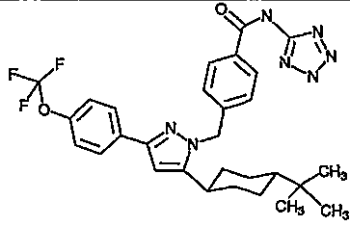
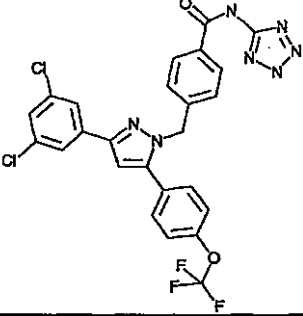
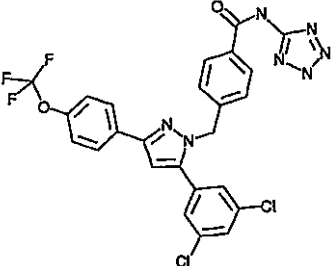
40

			30

10

20

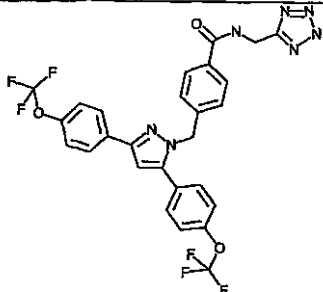
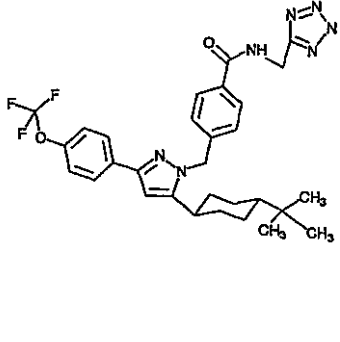
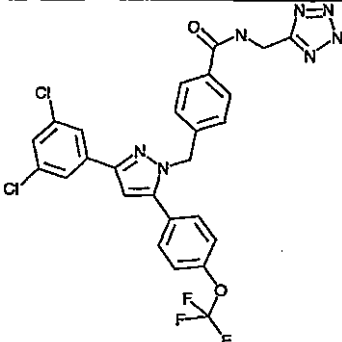
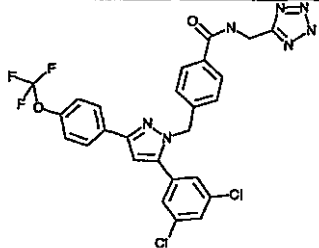
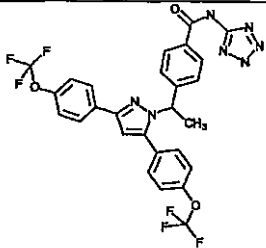
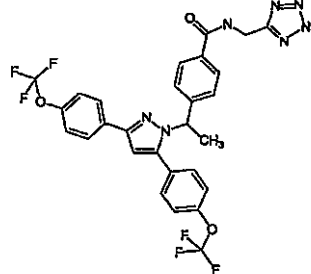
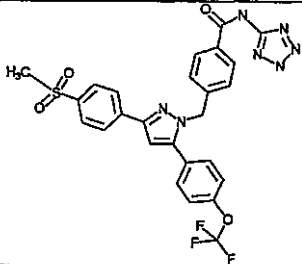
30

35			
			38
41			

10

20

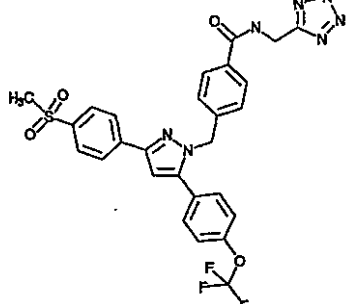
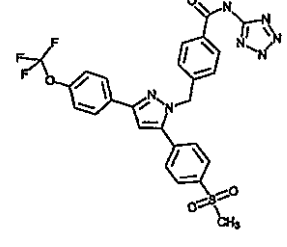
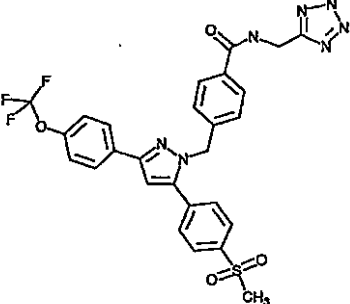
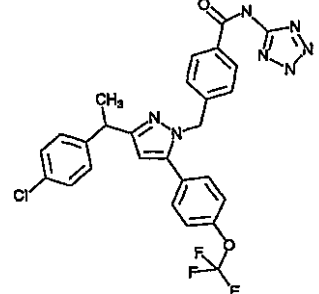
30

			44
45			46
47			48
49			
			52

10

20

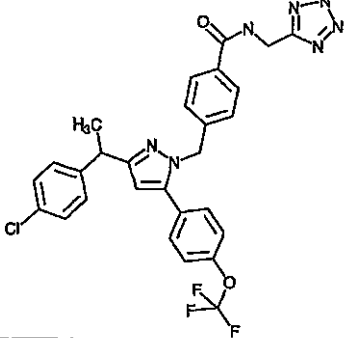
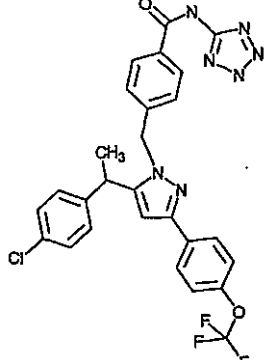
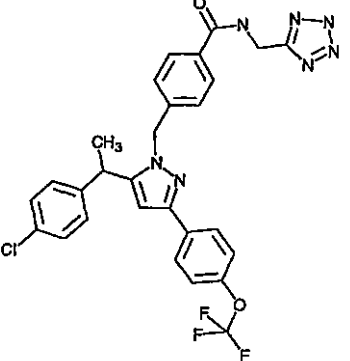
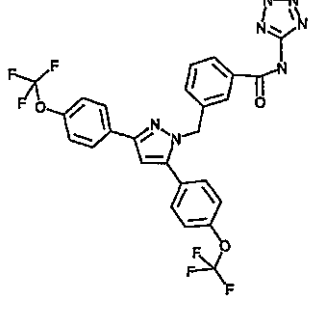
30

53			
			56
57			
			60

10

20

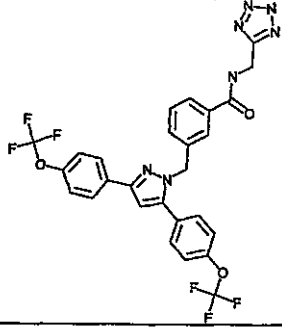
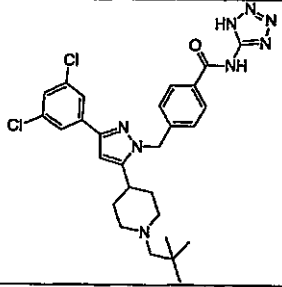
30

61			
			64
65			
			68

10

20

30

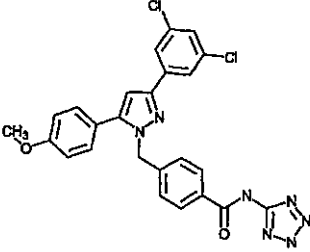
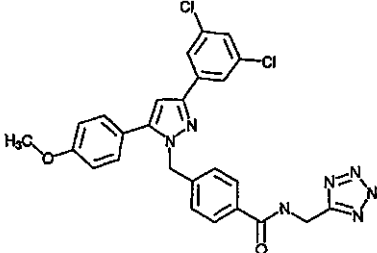
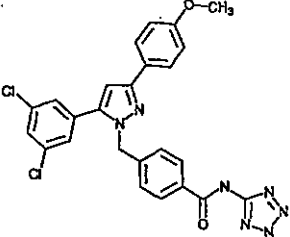
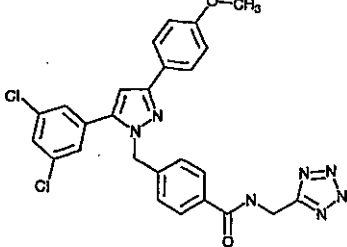
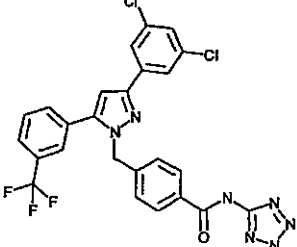
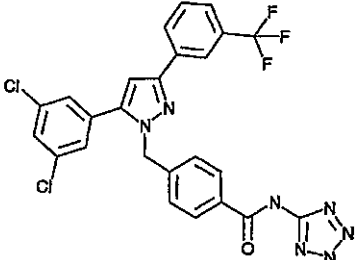
69			
			74

10

20

30

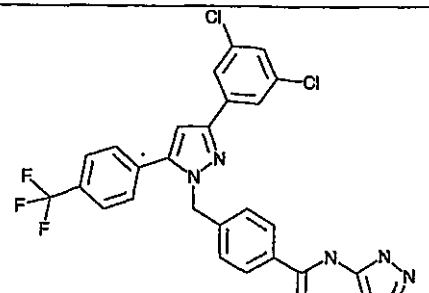
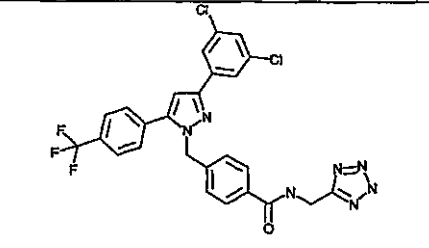
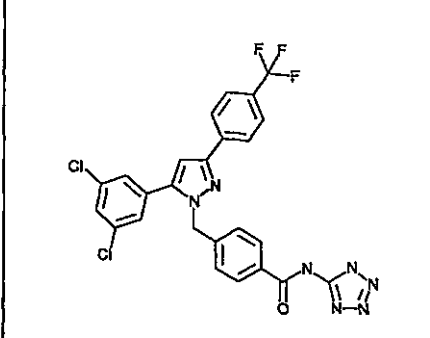
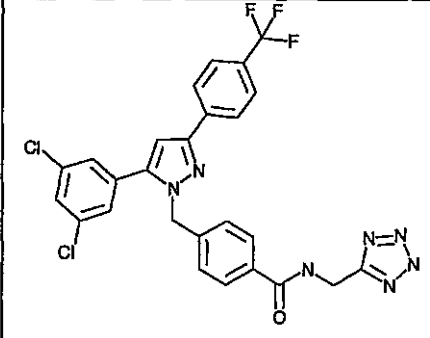
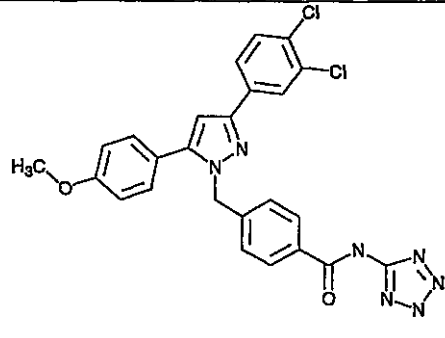
40

			80
			82
83			
85			
			86
87			88

10

20

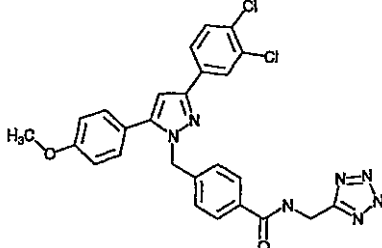
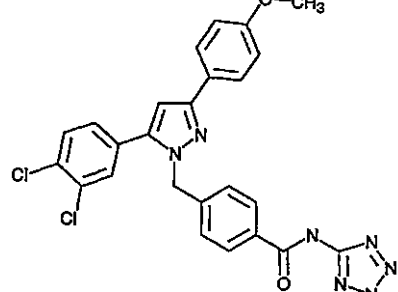
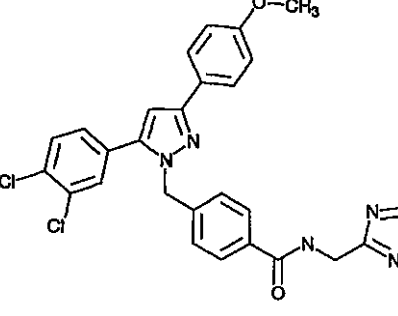
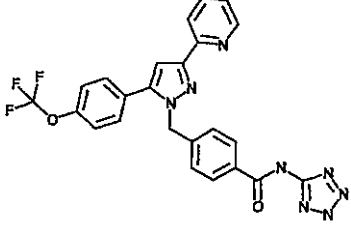
30

			90
			92
93			
95			
			96

10

20

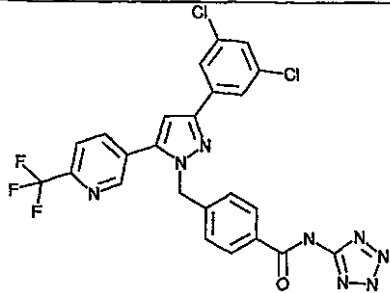
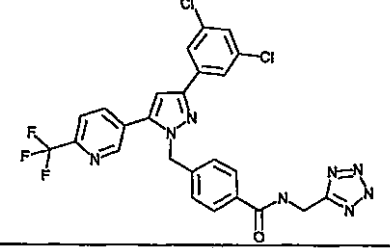
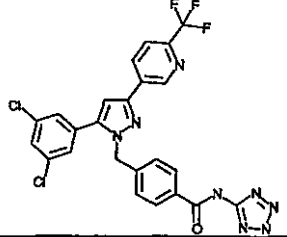
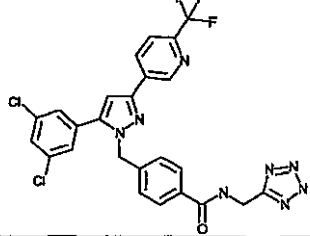
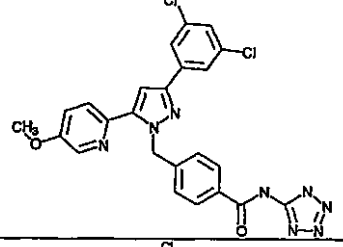
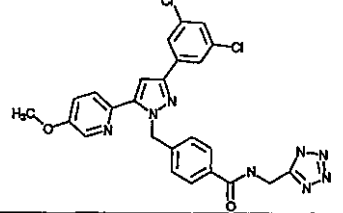
30

			98
99			
101			102
103			

10

20

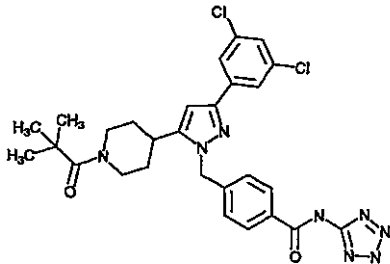
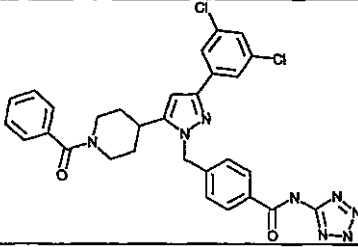
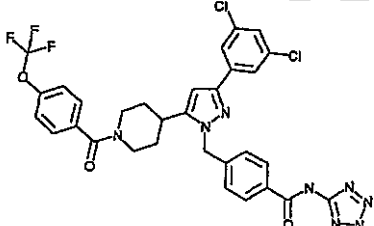
30

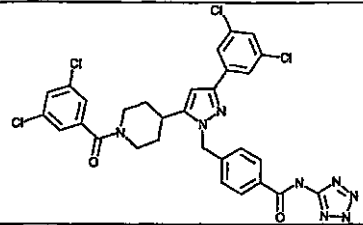
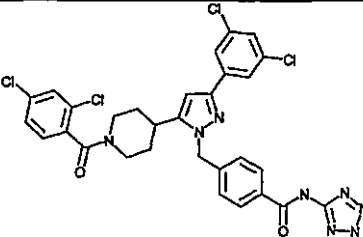
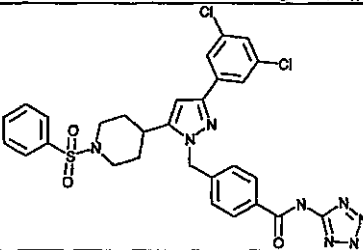
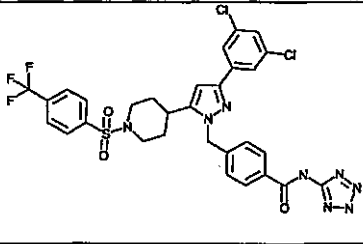
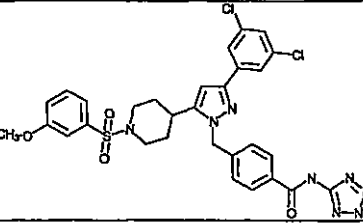
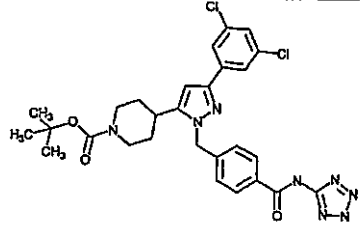
			106
			108
109			
111			
			112
			114

10

20

30

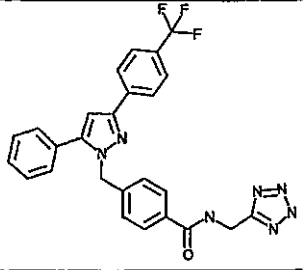
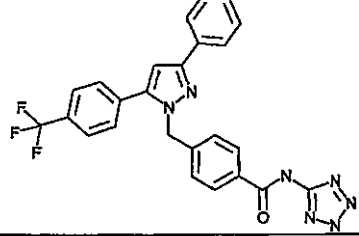
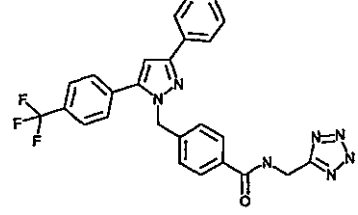
			10
119			20
121			30
123			

125			
127			
129			
131			
133			
135			

10

20

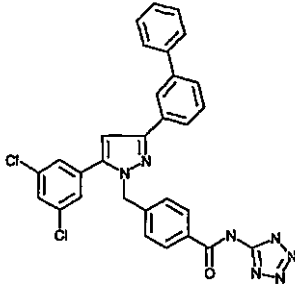
30

			138
			140
141			

10

20

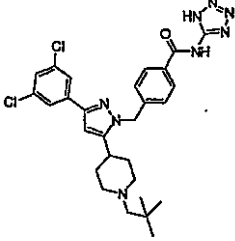
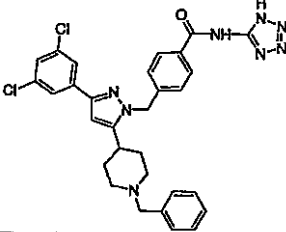
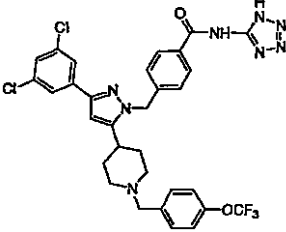
30

147			

10

20

30

			166
			168
			170

10

20

30

から成る群から選択される、請求項 1 に記載の化合物又は薬剤として許容されるそれらの塩若しくは溶媒和化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、置換ピラゾール誘導体、このような化合物を含有する組成物及び 2 型糖尿病の治療方法に関する。

【背景技術】

【0002】

糖尿病とは、複数の原因要素から生じた疾患過程のことで、空腹時、又は経口グルコース負荷試験でグルコース投与後の血漿グルコース濃度が高いことが特徴である。真性糖尿病（たとえば、空腹時の血液グルコース濃度 126 mg/dL）は、心臓血管病の高い早期発病率及び死亡率と関係があり、脂質、リポ蛋白質及びアポリポ蛋白質代謝の変化を含めた様々な代謝状態に直接的及び間接的に関連する。

【0003】

糖尿病患者の約 95% を占めるインシュリン非依存性糖尿病（2 型糖尿病）の患者は、血清脂質、たとえば、コレステロール及びトリグリセリドの濃度が高く、血中脂質特性が悪く、LDL - コレステロール濃度が高く、HDL - コレステロール濃度は低いことが多

40

50

い。したがって、2型糖尿病に罹患した患者は、冠動脈心疾患、脳卒中、末梢血管疾患、高血圧（たとえば、安静時の血圧 130 / 80 mmHg）、腎障害、神経障害及び網膜症を含めた大血管性及び微小血管性合併症を発症する危険性が高い。

【0004】

2型糖尿病は糖尿病ではない患者と比較して高い血漿インシュリン濃度を示すことが特徴で、2型糖尿病の患者は、主要なインシュリン感受性組織（筋肉、肝臓及び脂肪組織）において、グルコース及び脂質の代謝がインシュリン刺激に耐性になっている。したがって、2型糖尿病は、自然な疾患進行の少なくとも初期では、インシュリン産生が減少するよりもインシュリン耐性であることが第1の特徴で、その結果筋肉においてはグルコースの摂取、酸化及び貯蔵が不十分で、脂肪組織においては脂肪分解の抑制が不適切で、肝臓においてグルコースが過剰に産生され、分泌される。インシュリンに対する感受性減少の最終的影響は、血漿グルコースを適切に減少させることなく血液中を高濃度のインシュリンが循環することである（高血糖）。高インシュリン血症は、高血圧発症の危険因子であり、血管疾患にも関与する。

10

【0005】

グルカゴンは、インシュリンの肝臓における糖新生阻害効果を緩和する主要な調節ホルモンとして働き、通常血中グルコース濃度の減少に応じてランゲルハンス島の β -細胞によって分泌される。該ホルモンは、cAMP媒介現象を通じてグリコーゲン分解及び糖新生増大を引き起こす肝細胞の特異的受容体に結合する。これらの応答は、グルコースを生成して（たとえば、肝臓によるグルコース生成）、血中グルコース濃度の著しい降下を防ぐことによって正常血糖が維持されるのを助ける。

20

【0006】

循環インシュリン濃度の増加にくわえて、I型糖尿病では血漿グルカゴンの濃度が高く、肝臓によるグルコース生成速度が速い。グルカゴン拮抗剤は、肝臓におけるインシュリンの応答性を改善し、糖新生の速度を減少させ、肝臓のグルコース産出速度を減少させて血漿グルコース濃度の減少をもたらすのに有用である。

【発明の概要】

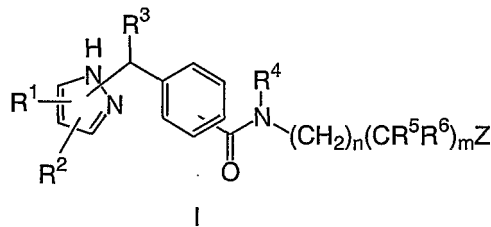
【0007】

本発明は、式Iによって表される化合物又は薬剤として許容されるそれらの塩若しくは溶媒和化合物を対象とする。

30

【0008】

【化1】



【0009】

（式中、

R^1 は、

（a）（1）ペルハロアルキル基までの1から5個のハロ基；（2）1個のオキソ基；（3）1から2個のOH基；（4）最大5個のハロ基又はペルハロアルコキシ基、1個のOH基又は CO_2R^8 基によってそれぞれが場合により置換されている1から2個の C_{1-10} アルコキシ基；（5）1個の CO_2R^8 又は $S(O)_pR^7$ ；（6）（i）1から5個のハロ基、（ii）1個のOH基、 CO_2R^8 基、CN基、 $S(O)_pR^7$ 基、 NO_2 基又は $C(O)NR^9R^{10}$ 基、（iii）ペルハロアルキル基までの1から5個のハロ基及び1から2個のOH基又は CO_2R^8 基によってそれぞれが場合により置換されている1から2個の C_{1-10} アルキル基又はアルコキシ基、及び（iv）1から3個の C_{1-10} アルキル基又は

40

50

アルコキシ基（ペル八口までの1から5個の八口基又は1から2個の水酸基又は CO_2R^8 基によって、それぞれが場合によりさらに置換されている。）によってそれぞれが場合により置換されている1から2個のフェニル環、によってそれぞれが場合により置換されている1から2個のアリール基、Hetcy基又はHAR基；(7) - $\text{NR}^8 - \text{C}(\text{O}) - \text{NR}^9\text{R}^{10}$ ；(8) - $\text{NR}^8 - \text{CO}_2\text{R}^{11}$ ；(9) - $\text{NR}^8 - \text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ ；(10) - NR^9R^{10} ；(11) - $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^{11}$ ；(12) - $\text{SO}_2 - \text{NR}^9\text{R}^{10}$ ；(13) - $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 並びに(14) - $\text{OC}(\text{O}) - \text{NR}^9\text{R}^{10}$ ；によって場合により置換された C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル又は C_{2-10} アルキニル、

(b)(1) 1から5個の八口基、1から2個のOH基、フェニル基、 CO_2R^8 基、CN基又は $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 基によって、場合により置換されている1から3個の C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基又は C_{2-10} アルキニル基；(2) アルキル部分が、1から5個の八口基、1から2個のOH基、フェニル基、 CO_2R^8 基、CN基又は $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 基によって場合により置換されている1から3個の C_{1-10} アルコキシ基；(3)(i) 1から3個の八口基；(ii) 1から5個の八口基、1から2個のOH基、フェニル基、 CO_2R^{11} 基、CN基又は $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 基によって、それぞれが場合により置換されている1から2個の C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基又は C_{2-10} アルキニル基；(iii) アルキル部分が、1から5個の八口基、1から2個のOH基、フェニル基、 CO_2R^{11} 基、CN基又は $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 基によって、場合により置換されている1から2個の C_{1-10} アルコキシ基；及び(iv) 1から2個の CO_2R^{11} 基、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 基、CN基、 NR^9R^{10} 基、 NO_2 又はOH基；によってそれぞれが場合により置換されている1から2個のアリール、HAR又はHetcy基；によってそれぞれ場合により置換されているアリール、HAR又はHetcy、から成る群から選択され、

前記アリール基、HAR基又はHetcy基b)の炭素は、(4) 1から5個の八口基、(5) 1から2個のOH基、(6) 1個の $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 基、 NO_2 基又はCN基、(7) 1から2個の CO_2R^8 基、(8) - $\text{NR}^8 - \text{C}(\text{O}) - \text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、(9) - $\text{NR}^8 - \text{CO}_2\text{R}^{11}$ 、(10) - $\text{NR}^8 - \text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、(11) - NR^9R^{10} 、(12) - $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、(13) - $\text{SO}_2 - \text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、(14) - $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 及び(15) - $\text{OC}(\text{O}) - \text{NR}^9\text{R}^{10}$ から成る群から選択される基によって、場合によりさらに置換されており；

R^1 が窒素原子を含有するヘテロシクリルを表すとき、前記窒素原子は、(a) - $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、(b) - CO_2R^{11} 、(c) - $\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 及び(d) - SO_2R^{11} 、から成る群から選択される構成要素で場合により置換されており；

R^2 は、H又は前記で定義したような R^1 であり；

R^3 及び R^4 は、H又は C_{1-10} アルキルであり；

R^5 は、H又はFを表し；

R^6 は、H、OH、F若しくは C_{1-3} アルキルを表し、又は R^5 及び R^6 は組み合わさってオキソを表し；

R^7 は、 C_{1-10} アルキル、アリール又は $\text{Ar} - \text{C}_{1-10}$ アルキルから成る群から選択される構成要素を表し、

R^8 はH、場合によりフェニル、OH、 OC_{1-6} アルキル、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル及び1から3個の八口基によって置換されている C_{1-10} アルキルであり；

R^9 は、H又は C_{1-10} アルキルであり；

R^{10} は、Hであるか、又は(a) OH、 OC_{1-6} アルキル、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル及び1から3個の八口基によって場合により置換されている C_{1-10} アルキル；(b) 1から5個の八口基並びにCN、OH、 C_{1-10} アルキル及び OC_{1-10} アルキルから成る群から選択される1から3個の構成要素でそれぞれが場合により置換されているアリール又は $\text{Ar} - \text{C}_{1-6}$ アルキル（前記アルキル及びアルコキシは、ペル八口までの1から5個の八口基によって、場合によりさらに置換されている。）；(c) 1から5個の八口基並びにオキソ、 C_{1-10} アルキル及び OC_{1-10} アルキルから選択される1から3個の基に

10

20

30

40

50

よって場合により置換されている H e t c y 又は H e t c y - C₁₋₆ アルキル (前記アルキル及びアルコキシは、ペルハ口までの 1 から 5 個のハ口基によって、場合によりさらに置換されている。) ; 及び (d) 1 から 5 個のハ口基並びに C₁₋₁₀ アルキル及び O C₁₋₁₀ アルキルから選択される 1 から 3 個の基によって場合により置換されている H A R 又は H A R - C₁₋₆ アルキル (前記アルキル及びアルコキシは、ペルハ口までの 1 から 5 個のハ口基によって、場合によりさらに置換されている。) ; から独立に選択され、

R¹¹ は、 (a) O H、O C₁₋₆ アルキル、C O₂ H、C O₂ C₁₋₆ アルキル及び 1 から 3 個のハ口基によって場合により置換されている C₁₋₁₀ アルキル ; (b) 1 から 5 個のハ口並びに C N、O H、C₁₋₁₀ アルキル及び O C₁₋₁₀ アルキルから成る群から選択される 1 から 3 個の構成要素によってそれぞれが場合により置換されているアリール又は A r - 10
 1-6 アルキル (前記アルキル及びアルコキシは、ペルハ口までの 1 から 5 個のハ口基によって場合によりさらに置換されている。) ; (c) 1 から 5 個のハ口基並びにオキソ、C₁₋₁₀ アルキル及び O C₁₋₁₀ アルキルから選択される 1 から 3 個の基によって場合により置換されている H e t c y 又は H e t c y - C₁₋₆ アルキル (前記アルキル及びアルコキシは、ペルハ口までの 1 から 5 個のハ口基によって場合によりさらに置換されている。) ; 及び (d) 1 から 5 個のハ口基並びに C₁₋₁₀ アルキル及び O C₁₋₁₀ アルキルから選択される 1 から 3 個の基によって場合により置換されている H A R 又は H A R - C₁₋₆ アルキル (前記アルキル及びアルコキシは、ペルハ口までの 1 から 5 個のハ口基によって場合によりさらに置換されている。) ; から成る群から独立に選択され、

m は 0、1 及び 2 から選択される整数であり、

n は 0 から 6 から選択される整数であり、

p は 0、1 及び 2 から選択される整数であり、

m 及び n の少なくとも 1 つが 0 以外であるとき、Z は C O₂ R⁸、5 - テトラゾリル及び 5 - (2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリル) から選択され、m 及び n の両方が 0 のとき、Z は 5 - テトラゾリル及び 5 - (2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリル) から選択される。) 20

【発明を実施するための形態】

【0010】

(発明の詳細な説明)

本発明は、特に明記しない限り、以下で定義した用語を使用して本明細書で説明する。 30

【0011】

「アルキル」並びにアルコキシ、アルカノイルなどの「alk」という接頭語を有するその他の基は、指示した数の炭素原子を含有する直鎖、分枝鎖、又は環状又はそれらを組み合わせた炭素鎖を意味する。数の指定が無ければ、直鎖又は分枝鎖アルキル基のためには 1 ~ 10 個の炭素原子を企図する。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec - 及び tert - ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルなどが含まれる。シクロアルキルは、アルキルのサブセットであり、原子の数の指定がなければ、3 ~ 10 個の炭素原子を企図して、1 から 3 個の縮合炭素環を形成する。「シクロアルキル」にはまた、結合点が非芳香族部分にあるアリール基に融合した単環が含まれる。シクロアルキルの例には、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、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチル、インダニルなどが含まれる。 40

【0012】

「アルケニル」とは、少なくとも 1 個の炭素 - 炭素 2 重結合を含有し、直鎖又は分枝鎖又はそれらの組み合わせであってよい炭素鎖を意味する。アルケニルの例には、ビニル、アリル、イソプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、1 - プロペニル、2 - プテニル、2 - メチル - 2 - プテニルなどが含まれる。

【0013】

「アルキニル」とは、少なくとも 1 個の炭素 - 炭素 3 重結合を含有し、直鎖又は分枝鎖又はそれらの組み合わせであってよい炭素鎖を意味する。アルキニルの例には、エチニ 50

ル、プロパギル、3 - メチル - 1 - ペンチニル、2 - ヘプチニルなどが含まれる。

【0014】

「アリアル」(Ar)は、6 ~ 12個の炭素原子を含有する単環及び2環芳香族環を意味する。アリアルの例には、フェニル、ナフチル、インデニルなどが含まれる。

【0015】

「ヘテロアリアル」(HAR)は、O、S及びNから選択された少なくとも1個のヘテロ原子を含有し、各環が5個から6個の原子を有する単環又は2環芳香族環又は環系を意味する。例としては、ピロリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、フラニル、チアジニル、チエニル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、フロ(2,3-b)ピリジル、キノリル、インドリル、イソキノリルなどが含まれる。ヘテロアリアルはまた、非芳香族又は部分的に芳香族である複素環に縮合した芳香族複素環群及びシクロアルキル環に縮合した芳香族複素環群が含まれる。ヘテロアリアルにはまた、荷電状態のこのような基、たとえばピリジニウムが含まれる。

10

【0016】

「ヘテロシクリル」(Hetcy)とは、N、S及びOから選択された少なくとも1個のヘテロ原子を含有し、環のそれぞれが3個から10個の原子を有し、結合点が炭素又は窒素であってよい単環及び2環飽和環を意味する。「ヘテロシクリル」には、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、2,3-ジヒドロフロ(2,3-b)ピリジル、ベンゾオキサジニル、テトラヒドロヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロインドリルなどが含まれる。この用語にはまた、芳香族ではない、部分的に不飽和である単環、たとえば、窒素を介して結合した2-又は4-ピリドン或いはN-置換-(1H,3H)-ピリミジン-2,4-ジオン(N-置換ウラシル)が含まれる。ヘテロシクリルにはさらに、荷電状態のこのような部分、たとえばピペリジニウムが含まれる。

20

【0017】

「ハロゲン」(ハロ)には、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素が含まれる。

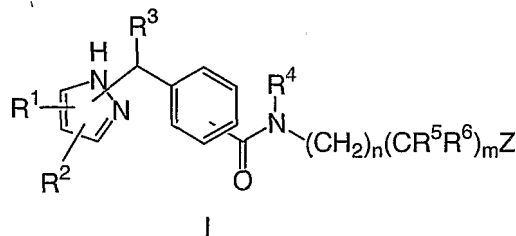
【0018】

本発明は、最も広範な態様において、式Iによって表される化合物又は薬剤として許容されるそれらの塩若しくは溶媒和化合物を対象とする。

30

【0019】

【化2】



40

【0020】

(式中、

R¹は、

(a) (1) ペルハロアルキル基までの1から5個のハロ基；(2) 1個のオキソ基；(3) 1から2個のOH基；(4) 最大5個のハロ基又はペルハロアルコキシ基、1個のOH基又はCO₂R⁸基によってそれぞれが場合により置換されている1から2個のC₁₋₁₀アルコキシ基；(5) 1個のCO₂R⁸又はS(O)_pR⁷；(6) (i) 1から5個のハロ基、(ii) 1個のOH基、CO₂R⁸基、CN基、S(O)_pR⁷基、NO₂基又はC(

50

O) NR^9R^{10} 基、(iii) ペルハロアルキル基までの1から5個のハロ基及び1から2個のOH基又は CO_2R^8 基によってそれぞれが場合により置換されている1から2個の C_{1-10} アルキル基又はアルコキシ基、及び(iv) 1から3個の C_{1-10} アルキル基又はアルコキシ基(ペルハロまでの1から5個のハロ基又は1から2個の水酸基又は CO_2R^8 基によって、それぞれが場合によりさらに置換されている。)によってそれぞれが場合により置換されている1から2個のフェニル環、によってそれぞれが場合により置換されている1から2個のアリール基、Hetcy基又はHAR基；(7) - $\text{NR}^8 - \text{C}(\text{O}) - \text{NR}^9\text{R}^{10}$ ；(8) - $\text{NR}^8 - \text{CO}_2\text{R}^{11}$ ；(9) - $\text{NR}^8 - \text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ ；(10) - NR^9R^{10} ；(11) - $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^{11}$ ；(12) - $\text{SO}_2 - \text{NR}^9\text{R}^{10}$ ；(13) - $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 並びに(14) - $\text{OC}(\text{O}) - \text{NR}^9\text{R}^{10}$ ；によって場合により置換された C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル又は C_{2-10} アルキニル、

(b) (1) 1から5個のハロ基、1から2個のOH基、フェニル基、 CO_2R^8 基、CN基又は $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 基によって、場合により置換されている1から3個の C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基又は C_{2-10} アルキニル基；(2) アルキル部分が、1から5個のハロ基、1から2個のOH基、フェニル基、 CO_2R^8 基、CN基又は $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 基によって場合により置換されている1から3個の C_{1-10} アルコキシ基；(3) (i) 1から3個のハロ基、(ii) 1から5個のハロ基、1から2個のOH基、フェニル基、 CO_2R^{11} 基、CN基又は $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 基によって、それぞれが場合により置換されている1から2個の C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基又は C_{2-10} アルキニル基；(iii) アルキル部分が、1から5個のハロ基、1から2個のOH基、フェニル基、 CO_2R^{11} 基、CN基又は $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 基によって、場合により置換されている1から2個の C_{1-10} アルコキシ基、及び(iv) 1から2個の CO_2R^{11} 基、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 基、CN基、 NR^9R^{10} 基； NO_2 又はOH基；によってそれぞれが場合により置換されている1から2個のアリール、HAR又はHetcy基；によってそれぞれ場合により置換されているアリール、HAR又はHetcy；

から成る群から選択され、

前記アリール基、HAR基又はHetcy基b)の炭素は、(4) 1から5個のハロ基、(5) 1から2個のOH基、(6) 1個の $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 基、 NO_2 基又はCN基、(7) 1から2個の CO_2R^8 基、(8) - $\text{NR}^8 - \text{C}(\text{O}) - \text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、(9) - $\text{NR}^8 - \text{CO}_2\text{R}^{11}$ 、(10) - $\text{NR}^8 - \text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、(11) - NR^9R^{10} 、(12) - $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、(13) - $\text{SO}_2 - \text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、(14) - $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 及び(15) - $\text{OC}(\text{O}) - \text{NR}^9\text{R}^{10}$ から成る群から選択される基によって、場合によりさらに置換されており；

R^1 が窒素原子を含有するヘテロシクリルを表すとき、前記窒素原子は、(a) - $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、(b) - CO_2R^{11} 、(c) - $\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 及び(d) - SO_2R^{11} 、から成る群から選択される構成要素で場合により置換されており；

R^2 は、H又は前記で定義したような R^1 であり；

R^3 及び R^4 は、H又は C_{1-10} アルキルであり；

R^5 は、H又はFを表し；

R^6 は、H、OH、F若しくは C_{1-3} アルキルを表し、又は R^5 及び R^6 は組み合わさってオキソを表し；

R^7 は、 C_{1-10} アルキル、アリール又は $\text{Ar} - \text{C}_{1-10}$ アルキルから成る群から選択される構成要素を表し、

R^8 はH、場合によりフェニル、OH、 OC_{1-6} アルキル、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル及び1から3個のハロ基によって置換されている C_{1-10} アルキルであり、

R^9 は、H又は C_{1-10} アルキルであり；

R^{10} は、Hであるか、又は(a) OH、 OC_{1-6} アルキル、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル及び1から3個のハロ基によって場合により置換されている C_{1-10} アルキル；(b) 1から5個のハロ基並びにCN、OH、 C_{1-10} アルキル及び OC_{1-10} アルキルから成る群から選択される1から3個の構成要素でそれぞれが場合により置換されているアリー

ル又は $Ar - C_{1-6}$ アルキル（前記アルキル及びアルコキシは、ペルハ口までの 1 から 5 個のハ口基によって、場合によりさらに置換されている。）；（c）1 から 5 個のハ口基並びにオキソ、 C_{1-10} アルキル及び OC_{1-10} アルキルから選択される 1 から 3 個の基によって場合により置換されている $Hetcy$ 又は $Hetcy - C_{1-6}$ アルキル（前記アルキル及びアルコキシは、ペルハ口までの 1 から 5 個のハ口基によって、場合によりさらに置換されている。）；及び（d）1 から 5 個のハ口基並びに C_{1-10} アルキル及び OC_{1-10} アルキルから選択される 1 から 3 個の基によって場合により置換されている HAR 又は $HAR - C_{1-6}$ アルキル（前記アルキル及びアルコキシは、ペルハ口までの 1 から 5 個のハ口基によって、場合によりさらに置換されている。）；から独立に選択され、

R^{11} は、（a） OH 、 OC_{1-6} アルキル、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} アルキル及び 1 から 3 個のハ口基によって場合により置換されている C_{1-10} アルキル；（b）1 から 5 個のハ口並びに CN 、 OH 、 C_{1-10} アルキル及び OC_{1-10} アルキルから成る群から選択される 1 から 3 個の構成要素によってそれぞれが場合により置換されているアリール又は $Ar - C_{1-6}$ アルキル（前記アルキル及びアルコキシは、ペルハ口までの 1 から 5 個のハ口基によって場合によりさらに置換されている。）；（c）1 から 5 個のハ口基並びにオキソ、 C_{1-10} アルキル及び OC_{1-10} アルキルから選択される 1 から 3 個の基によって場合により置換されている $Hetcy$ 又は $Hetcy - C_{1-6}$ アルキル（前記アルキル及びアルコキシは、ペルハ口までの 1 から 5 個のハ口基によって場合によりさらに置換されている。）；及び（d）1 から 5 個のハ口基並びに C_{1-10} アルキル及び OC_{1-10} アルキルから選択される 1 から 3 個の基によって場合により置換されている HAR 又は $HAR - C_{1-6}$ アルキル（前記アルキル及びアルコキシは、ペルハ口までの 1 から 5 個のハ口基によって場合によりさらに置換されている。）；から成る群から独立に選択され、

m は 0、1 及び 2 から選択される整数であり、

n は 0 から 6 から選択される整数であり、

p は 0、1 及び 2 から選択される整数であり、

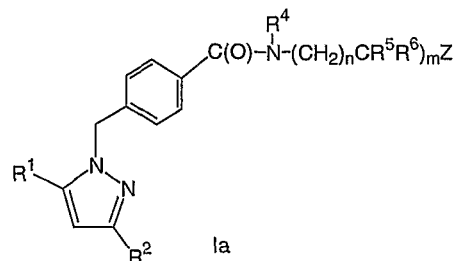
m 及び n の少なくとも 1 つが 0 以外であるとき、 Z は CO_2R^8 、5 - テトラゾリル及び 5 - (2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリル) から選択され、 m 及び n の両方が 0 のとき、 Z は 5 - テトラゾリル及び 5 - (2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾリル) から選択される。）。

【0021】

本発明の興味深い態様の 1 つは、変数は全て式 I に関して先に定義されている式 Ia の化合物に関する。

【0022】

【化 3】



【0023】

本発明の興味深い他の態様は、式 I の化合物及び薬剤として許容されるそれらの塩又は溶媒和化合物である。

【0024】

ここで式中、 R^1 は、

（a）（1）ペルハ口アルキル基までの 1 から 5 個のハ口基；（2）1 から 2 個の OH 基；（3）最大 5 個のハ口基又はペルハ口アルコキシ基でそれぞれが場合により置換されている 1 から 2 個の C_{1-10} アルコキシ基；（4）1 個の CO_2R^8 又は $S(O)_pR^7$ ；（

5) (i) 1から5個のハロ基、(ii) 1個のOH基、 CO_2R^8 基、CN基、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 基、 NO_2 基又は $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 基、(iii) ペルハロアルキルまでの1から5個のハロ基、及び1から2個のOH基又は CO_2R^8 基でそれぞれが場合により置換されている1から2個の C_{1-10} アルキル基又はアルコキシ基；並びに(iv) 1から3個の C_{1-10} アルキル基又はアルコキシ基（ペルハロまでの1から5個のハロ基又は1から2個の水酸基又は CO_2R^8 基によってそれぞれが場合によりさらに置換されている。）によってそれぞれが場合により置換されている1から2個のフェニル環；によってそれぞれが場合により置換されている1から2個のアリール基、Hetcy基又はHAR基；によって場合により置換されている C_{1-10} アルキル基、及び

b) (1) 1から5個のハロ基、1から2個のOH基、フェニル基、 CO_2R^8 基、CN基又は $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 基で場合により置換されている1から3個の C_{1-10} アルキル基又は C_{2-10} アルケニル基；(2) アルキル部分が1から5個のハロ基、1から2個のフェニル基、CN基又は $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 基で場合により置換されている1から3個の C_{1-10} アルコキシ基；(3) (i) 1から3個のハロ基；(ii) 1から5個のハロ基、1から2個のOH基、フェニル基、 CO_2R^{11} 基、CN基又は $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 基でそれぞれが場合により置換されている1から2個の C_{1-10} アルキル基又は C_{2-10} アルケニル基；(iii) アルキル部分が場合により1から5個のハロ基、1から2個のフェニル基、 CO_2R^{11} 基、CN基又は $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 基で置換されている1から2個の C_{1-10} アルコキシ基；及び(iv) 1から2個の CO_2R^{11} 基、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 基、CN基、 NR^9R^{10} 基、 NO_2 基又はOH基；によってそれぞれが場合により置換されている1から2個のアリール基、HAR基又はHetcy基；によってそれぞれが場合により置換されているアリール基、HAR基又はHetcy基；
から成る群から選択され、

前記アリール基、HAR基又はHetcy基b)の炭素が、(4) 1から5個のハロ基、(5) 1から2個のOH基、(6) 1個の $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 基、 NO_2 基又はCN基、(7) 1から2個の CO_2R^8 基、(8) - NR^8 - $\text{C}(\text{O})$ - NR^9R^{10} 、(9) - NR^8 - $\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、(10) - NR^8 - $\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、(11) - NR^9R^{10} 、(12) - $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、(13) - SO_2 - NR^9R^{10} 、(14) - $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 及び(15) - $\text{OC}(\text{O})$ - NR^9R^{10} から成る群から選択される基によって場合によりさらに置換されており、

R^1 が窒素原子を含有するヘテロシクリルを表すとき、前記窒素原子が(a) - CO_2R^{11} 、(b) - $\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、及び(c) SO_2R^{11} から成る群から選択される構成要素で場合により置換されることができる。この亜集団内では、その他の変数は全て元々式Iに関して定義した通りである。

【0025】

より具体的には、興味深い式Iの化合物は、式Iに関して以下のように記載することができる。

【0026】

式中 R^1 が、

a) (1) 1から2個のハロ基；(2) 最大3個のハロ基でそれぞれ場合により置換されている1から2個の C_{1-6} アルコキシ基；(3) (i) 1から2個のハロ基、(ii) 1から3個のハロ基でそれぞれが場合により置換されている1から2個の C_{1-3} アルキル基又はアルコキシ基、及び(iii) 1から3個の C_{1-3} アルキル基又はアルコキシ基（1から3個のハロ基でそれぞれが場合によりさらに置換されている。）で場合により置換されている1個のフェニル環；によってそれぞれが場合により置換されている1個のフェニル基、ピペリジニル基又はピリジニル基；によって場合により置換されている C_{1-10} アルキル、

b) (1) 1から3個のハロ基、1個のフェニル基又は $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 基で場合により置換されている1個の C_{1-3} アルキル基；(2) アルキル部分が1から3個のハロ基又は1個のフェニル基で場合により置換されている1個の C_{1-3} アルコキシ基；(3) (i) 1

10

20

30

40

50

から3個のハロ基；(ii) 1から3個のハロ基又は1個の水酸基で場合により置換されている1個の C_{1-6} アルキル基；(iii) アルキル部分が、1から3個のハロ基で場合により置換されている1個の C_{1-6} アルコキシ基；及び(iv) 1個の CO_2R^{11} 基、 $S(O)_pR^7$ 基、CN基、 NR^9R^{10} 基、 NO_2 基又はOH基；でそれぞれが場合により置換されている1個のフェニル基、ピリジニル基、イソオキサゾリル基又はピペリジニル基；でそれぞれが場合により置換されているフェニル、ピリジニル又はピペリジニル、から成る群から選択され、

前記フェニル、ピリジニル又はピペリジニル環の炭素原子が、(4) 1から3個のハロ基、(5) 1個のOH基、(6) 1個の $S(O)_pR^7$ 基、 NO_2 基又はCN基、(7) 1個の CO_2R^8 基、(8) - NR^9R^{10} 、(9) - $C(O)NR^9R^{10}$ 及び(10) - $OC(O)NR^9R^{10}$ から成る群から選択される基によって、場合によりさらに置換されており、

R^1 がピペリジニルを表すとき、ピペリジン窒素原子が(a) - CO_2R^{11} 、(b) - $C(O)R^{11}$ 及び(c) SO_2R^{11} から成る群から選択される構成要素で場合により置換されることができる。この亜集団内では、その他の変数は全て元々式Iに関して定義した通りである。

【0027】

さらにより具体的には、興味深い式Iの化合物は、式Iに関して以下のように記載することができる。

【0028】

式中 R^1 が、

a) (i) 1から2個のハロ基；(ii) 1から3個のハロ基によってそれぞれが場合により置換されている1から2個の C_{1-3} アルキル基又はアルコキシ基；及び(iii) 1から3個の C_{1-3} アルキル基又はアルコキシ基(1から3個のハロ基によって、それぞれが場合によりさらに置換されている。)によって場合により置換されている1個のフェニル環；によって場合により置換されているフェニルによって、場合により置換されている C_{1-10} アルキル、及び、

b) (1) 1から3個のハロ基又は1個のフェニル基によって場合により置換されている1個の C_{1-3} アルキル基；(2) アルキル部分が、1から3個のハロ基又は1個のフェニル基によって場合により置換されている1個の C_{1-3} アルコキシ基；(3) (i) 1から3個のハロ基、(ii) 1から3個のハロ基又は1個の水酸基によって場合により置換されている1個の C_{1-6} アルキル基、(iii) アルキル部分が1から3個のハロ基によって場合により置換されている1個の C_{1-6} アルコキシ基、及び(iv) 1個の CO_2R^{11} 基、 $S(O)_pR^7$ 基、CN基、 NR^9R^{10} 基、 NO_2 基又はOH基、によってそれぞれが場合により置換されている1個のフェニル基、ピリジニル基又はイソオキサゾリル基；によってそれぞれが場合により置換されているフェニル、ピリジニル又はピペリジニル、から成る群から選択され、

前記フェニル基、ピリジニル基又はピペリジニル基b)の炭素原子は、(4) 1から3個のハロ基、(5) 1個のOH基、(6) 1個の CO_2R^8 基及び(7) - NR^9R^{10} から成る群から選択される基によって場合によりさらに置換されており、

R^1 がピペリジニルを表すとき、ピペリジン窒素原子は、(a) - CO_2R^{11} 、(b) - $C(O)R^{11}$ 及び(c) - SO_2R^{11} から成る群から選択される構成要素によって場合により置換されることができる。この亜集団内では、その他の変数は全て元々式Iに関して定義した通りである。

【0029】

本発明の興味深い他の態様は、式Iの化合物、それらの塩及び溶媒和化合物に関し、式中

R^2 が、

(a) (1) ペルハロアルキル基までの1から5個のハロ基；(2) 1から2個のOH基；(3) 最大5個のハロ基又はペルハロアルコキシ基によってそれぞれが場合により置

10

20

30

40

50

換されている 1 から 2 個の C_{1-10} アルコキシ基 ; (4) 1 個の CO_2R^8 又は $S(O)_pR^7$; (5) i) 1 から 5 個のハロ基、(ii) 1 個の OH 基、 CO_2R^8 基、CN 基、 $S(O)_pR^7$ 基、 NO_2 基又は $C(O)NR^9R^{10}$ 基、(iii) ペルハロアルキルまでの 1 から 5 個のハロ基、及び 1 から 2 個の OH 基又は 1 から 2 個の CO_2R^8 基によってそれぞれが場合により置換されている 1 から 2 個の C_{1-10} アルキル基又はアルコキシ基、並びに (iv) 1 から 3 個の C_{1-10} アルキル基又はアルコキシ基 (ペルハロまでの 1 から 5 個のハロ基又は 1 から 2 個の水酸基又は CO_2R^8 基によって、それぞれが場合によりさらに置換されている。) によってそれぞれが場合により置換されている 1 から 2 個のフェニル環、によってそれぞれが場合により置換されている 1 から 2 個のアリール基、H e t c y 基又は H A R 基 ; で場合により置換されている C_{1-10} アルキル基、及び

10

(b) (1) 1 から 5 個のハロ基、1 から 2 個の OH 基、フェニル基、 CO_2R^8 基、CN 基又は $S(O)_pR^7$ 基で場合により置換されている 1 から 3 個の C_{1-10} アルキル基又は C_{2-10} アルケニル基 ; (2) アルキル部分が場合により 1 から 5 個のハロ基、1 から 2 個のフェニル基、CN 基又は $S(O)_pR^7$ 基で置換されている 1 から 3 個の C_{1-10} アルコキシ基 ; (3) (i) 1 から 3 個のハロ基、(ii) 1 から 5 個のハロ基、1 から 2 個の OH 基、フェニル基、 CO_2R^{11} 基、CN 基又は $S(O)_pR^7$ 基でそれぞれが場合により置換されている 1 から 2 個の C_{1-10} アルキル基又は C_{2-10} アルケニル基、(iii) アルキル部分が 1 から 5 個のハロ基、1 から 2 個のフェニル基、 CO_2R^{11} 基、CN 基又は $S(O)_pR^7$ 基によって場合により置換されている 1 から 2 個の C_{1-10} アルコキシ基、及び (iv) 1 から 2 個の CO_2R^{11} 基、 $S(O)_pR^7$ 基、CN 基、 NR^9R^{10} 基、 NO_2 基又は OH 基、によってそれぞれが場合により置換されている 1 から 2 個のアリール基、H A R 基又は H e t c y 基 ; によってそれぞれが場合により置換されているアリール基、H A R 基又は H e t c y 基、から成る群から選択され、

20

前記アリール基、H A R 基又は H e t c y 基 b) の炭素が、(4) 1 から 5 個のハロ基、(5) 1 から 2 個の OH 基、(6) 1 個の $S(O)_pR^7$ 基、 NO_2 基又は CN 基、(7) 1 から 2 個の CO_2R^8 基、(8) $NR^8-C(O)-NR^9R^{10}$ 基、(9) $-NR^8-CO_2R^{11}$ 基、(10) $-NR^8-C(O)R^{11}$ 基、(11) $-NR^9R^{10}$ 基、(12) $-NR^8SO_2R^{11}$ 基、(13) $-SO_2-NR^9R^{10}$ 基、(14) $-C(O)NR^9R^{10}$ 基及び (15) $-OC(O)-NR^9R^{10}$ から成る群から選択される基によって場合によりさらに置換されており、

30

R^2 が、窒素原子を含有するヘテロシクリルを表すとき、前記窒素原子は、(a) $-CO_2R^{11}$ 、(b) $-C(O)R^{11}$ 、及び (c) SO_2R^{11} から成る群から選択される構成要素で場合により置換されることができる。この垂集団内では、その他の変数は全て式 I に関して先に定義した通りである。

【 0 0 3 0 】

より具体的には、本発明の興味深い態様は、式 I の化合物並びにそれらの塩及び溶媒和化合物に関して以下のように記載することができる。

【 0 0 3 1 】

式中 R^2 が、

40

a) (1) 1 から 2 個のハロ基 ; (2) 最大 3 個までのハロ基により場合により置換されている 1 から 2 個の C_{1-6} アルコキシ基 ; (3) (i) 1 から 2 個のハロ基 ; (ii) 1 - 3 個のハロ基によってそれぞれが場合により置換されている 1 から 2 個の C_{1-3} アルキル基又はアルコキシ基 ; 及び (iii) 1 から 3 個の C_{1-3} アルキル基又はアルコキシ基 (それぞれが場合により 1 から 3 個のハロ基によってさらに置換されている。) によって場合により置換されている 1 個のフェニル環 ; によって場合により置換されている 1 個のフェニル基、ピペリジニル基又はピリジニル基 ; によって場合により置換されている C_{1-10} アルキル、及び

b) (1) 1 から 3 個のハロ基又は 1 個のフェニル基又は $S(O)_pR^7$ 基によって場合により置換されている 1 個の C_{1-3} アルキル基 ; (2) アルキル部分が、1 から 3 個の

50

ハロ基又は1個のフェニル基で場合により置換されている1個の C_{1-3} アルコキシ基；(3)(i)1から3個のハロ基、(ii)1から3個のハロ基又は1個の水酸基によって場合により置換されている1個の C_{1-6} アルキル基、(iii)アルキル部分が、1から3個のハロ基によって場合により置換されている1個の C_{1-6} アルコキシ基、及び(iv)1個の CO_2R^{11} 基、 $S(O)_pR^7$ 基、CN基、 NR^9R^{10} 基、 NO_2 基又はOH基、によってそれぞれが場合により置換されている1個のフェニル基、ピリジニル基又はイソオキサゾリル基；によってそれぞれが場合により置換されているフェニル、ピリジニル又は

ピペリジニル、

から成る群から選択され、

前記フェニル、ピリジニル又はピペリジニル基b)の炭素原子が、4)1から3個のハロ基、(5)1個のOH基、(6)1個の $S(O)_pR^7$ 基、 NO_2 基又はCN基、(7)1個の CO_2R^8 基及び(8)- NR^9R^{10} 、(9)- $C(O)NR^9R^{10}$ 及び(10)- $OC(O)-NR^9R^{10}$ から成る群から選択される基によって、場合によりさらに置換されてお

り、 R^2 がピペリジニルを表すとき、ピペリジン窒素原子は(a)- CO_2R^{11} 、(b)- $C(O)R^{11}$ 及び(c)- SO_2R^{11} から成る群から選択される構成要素で場合により置換されることができる。この亜集団内では、その他の変数は全て式Iに関して先に定義した通りである。

【0032】

さらにより具体的には、式Iの興味深い化合物は、式Iに関して以下のように記載することができる。

【0033】

式中 R^2 が、a)(i)1から2個のハロ基、(ii)1から3個のハロ基によってそれぞれが場合により置換されている1から2個の C_{1-3} アルキル基又はアルコキシ基及び(iii)1から3個の C_{1-3} アルキル基又はアルコキシ基(それぞれ、1から3個のハロ基によって場合によりさらに置換されている。)によって場合により置換されている1個のフェニル環、によって場合により置換されているフェニルで場合により置換されている C_{1-10} アルキル、及び、

b)(1)1から3個のハロ基又は1個のフェニル基によって場合により置換されている1個の C_{1-3} アルキル基；(2)アルキル部分が1から3個のハロ基又は1個のフェニル基によって場合により置換されている1個の C_{1-3} アルコキシ基；(3)(i)1から3個のハロ基、(ii)1から3個のハロ基又は1個の水酸基によって場合により置換されている1個の C_{1-6} アルキル基、(iii)アルキル部分が、1から3個のハロ基で場合により置換されている1個の C_{1-6} アルコキシ基、及び(iv)1個の CO_2R^{11} 基、 $S(O)_pR^7$ 基、CN基、 NR^9R^{10} 基、 NO_2 基又はOH基；でそれぞれが場合により置換されている1個のフェニル基、ピリジニル基又はイソオキサゾリル基；によってそれぞれが場合により置換されているフェニル、ピリジニル又はピペリジニル、

から成る群から選択され、

前記フェニル基、ピリジニル基又はピペリジニル基b)の炭素原子は、(4)1から3個のハロ基、(5)1個のOH基、(6)1個の CO_2R^8 及び(7)- NR^9R^{10} から成る群から選択される基によって場合によりさらに置換されており、

R^2 がピペリジニルを表すとき、ピペリジン窒素原子は、(a)- CO_2R^{11} 、(b)- $C(O)R^{11}$ 及び(c)- SO_2R^{11} から成る群から選択される構成要素によって場合により置換されることができる。この亜集団内では、その他の変数は全て元々式Iに関して定義した通りである。

【0034】

関心のある本発明の他の態様は、 R^3 がH又はメチルを表す式Iの化合物に関する。この亜集団内では、その他の変数は全て元々式Iに関して定義した通りである。

【0035】

より具体的には、関心のある本発明の他の態様は、 R^3 がHを表す式Iの化合物に関す

10

20

30

40

50

る。この亜集団内では、その他の変数は全て元々式 I に関して定義したとおりである。

【0036】

関心のある本発明の他の態様は、 R^4 がH又はメチルを表す式 I の化合物に関する。この亜集団内では、その他の変数は全て元々式 I に関して定義した通りである。

【0037】

より具体的には、関心のある本発明の他の態様は、 R^4 がHを表す式 I の化合物に関する。この亜集団内では、その他の変数は全て元々式 I に関して定義した通りである。

【0038】

関心のある本発明の他の態様では、 n は0又は1を表し、 m は0を表し、 Z はテトラゾリルを表す式 I の化合物について説明する。この亜集団内では、その他の変数は全て元々式 I に関して定義した通りである。

10

【0039】

関心のある本発明の他の態様では、 n は1又は2を表し、 m は0を表し、 Z は CO_2R^8 を表す式 I の化合物について説明する。この亜集団内では、その他の変数は全て元々式 I に関して定義した通りである。

【0040】

関心のある本発明のさらに他の態様では、 n は1を表し、 m は1を表し、 R^5 はHを表し、 R^6 はOHを表し、 Z は CO_2R^8 を表す式 I の化合物について説明する。この亜集団内では、その他の変数は全て元々式 I に関して定義した通りである。

【0041】

20

関心のある本発明のさらに他の態様では、 R^7 は C_{1-6} アルキル又はアリアルから成る群から選択された構成要素を表す式 I の化合物について説明する。この亜集団内では、その他の変数は全て元々式 I に関して定義した通りである。

【0042】

関心のある本発明のさらに他の態様では、 R^8 はH又は場合によってフェニル又は1から3個のハロ基によって置換されている C_{1-10} アルキルである式 I の化合物について説明する。この亜集団内では、その他の変数は全て元々式 I に関して定義した通りである。

【0043】

特に関心のある本発明の範囲に含まれる種には以下のもの

【0044】

30

【表 1】

化合物番号	構造式	構造式	化合物番号
1			2
3			4
5			6
7			8
9			10

10

20

11			12
13			14
15			16
17			18
19			20
21			22

10

20

30

23			24
25			26
27			28
29			30
31			32

10

20

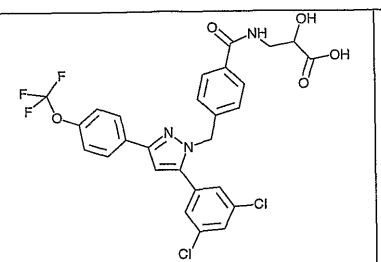
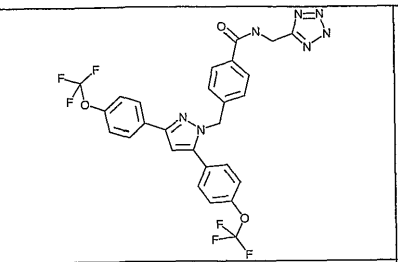
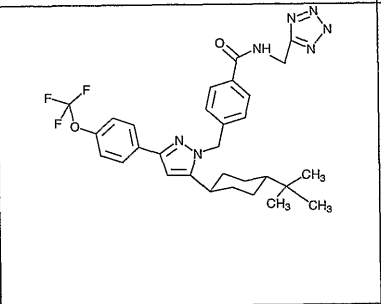
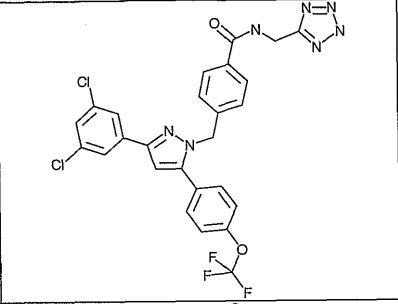
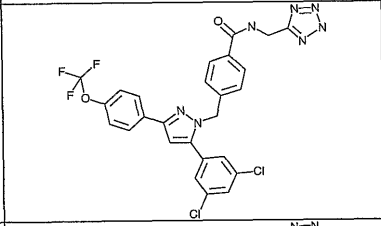
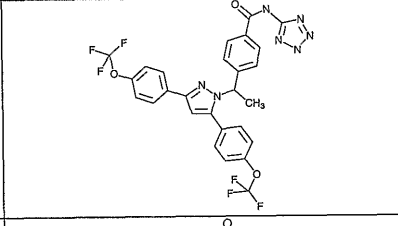
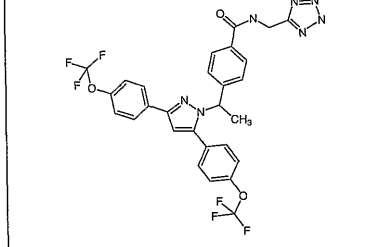
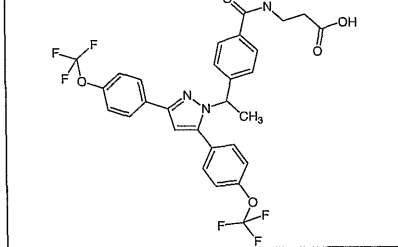
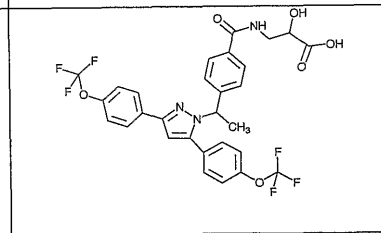
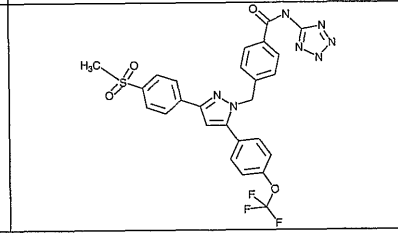
30

33		34
35		36
37		38
39		40
41		42

10

20

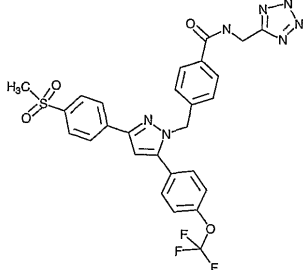
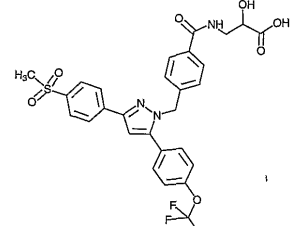
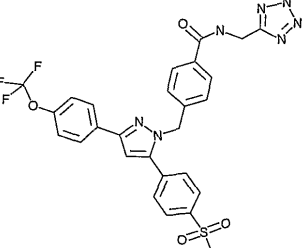
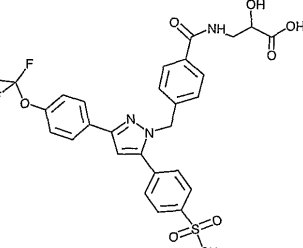
30

43			44
45			46
47			48
49			50
51			52

10

20

30

53		54
55		56
57		58
59		60

10

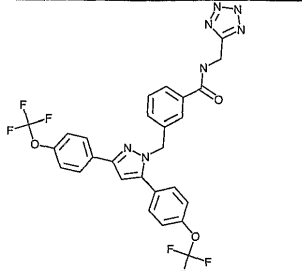
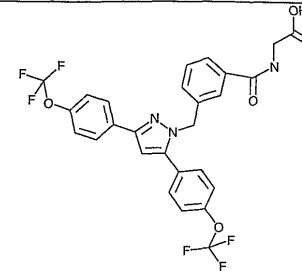
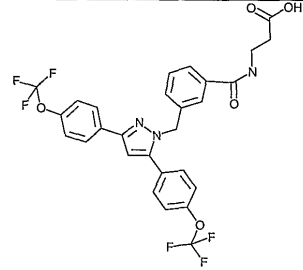
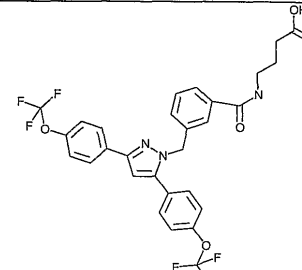
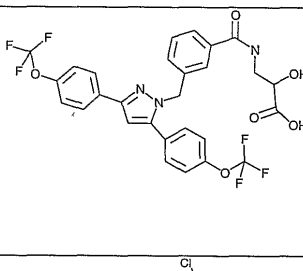
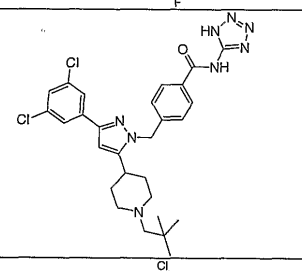
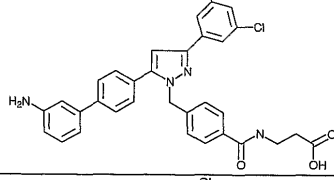
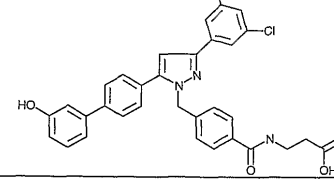
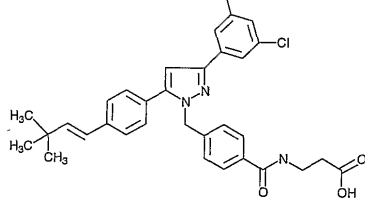
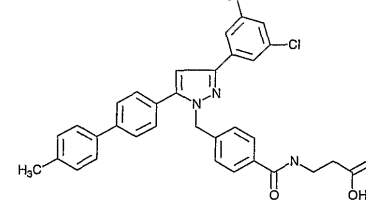
20

61			62
63			64
65			66
67			68

10

20

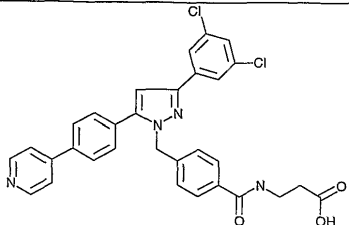
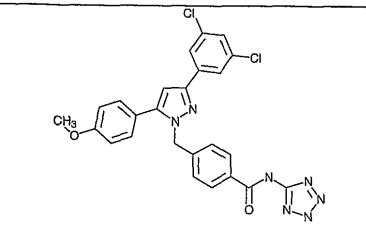
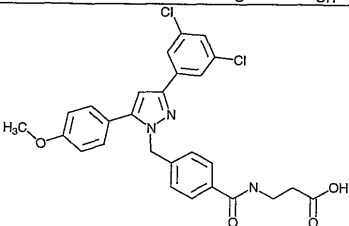
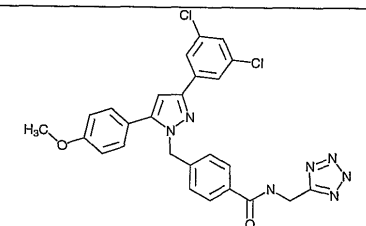
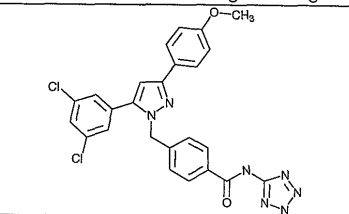
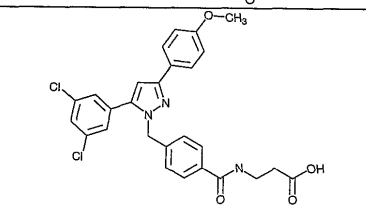
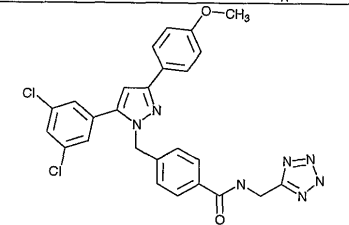
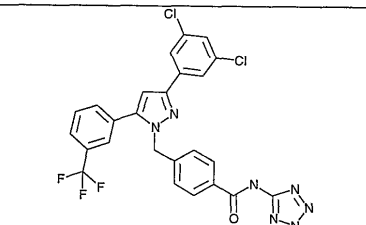
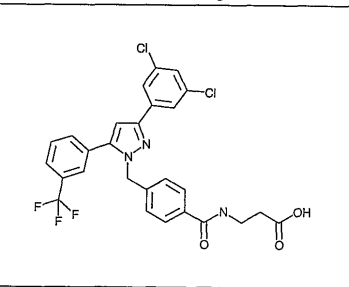
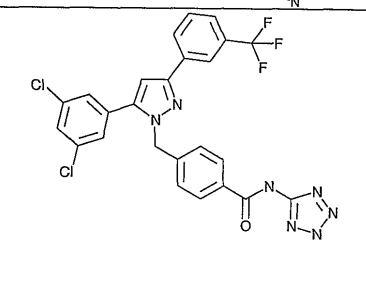
30

69			70
71			72
73			74
75			76
77			78

10

20

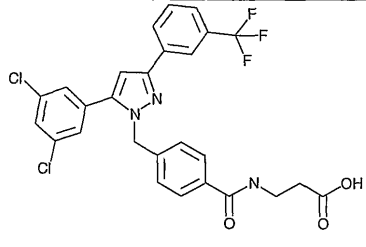
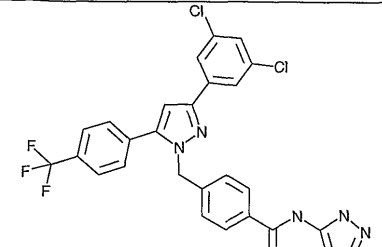
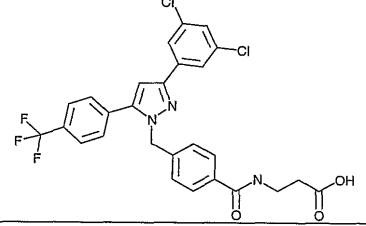
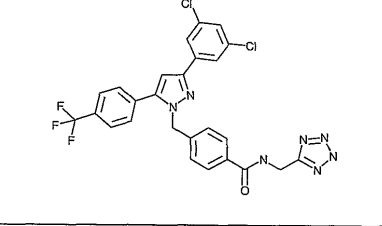
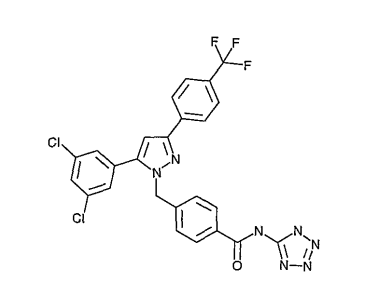
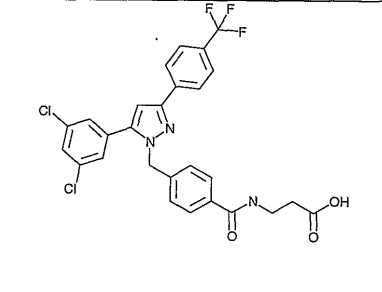
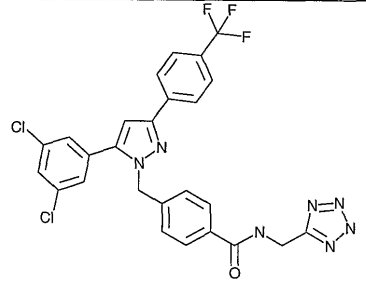
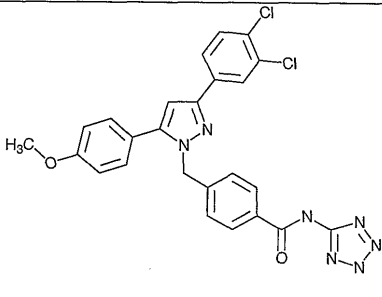
30

79			80
81			82
83			84
85			86
87			88

10

20

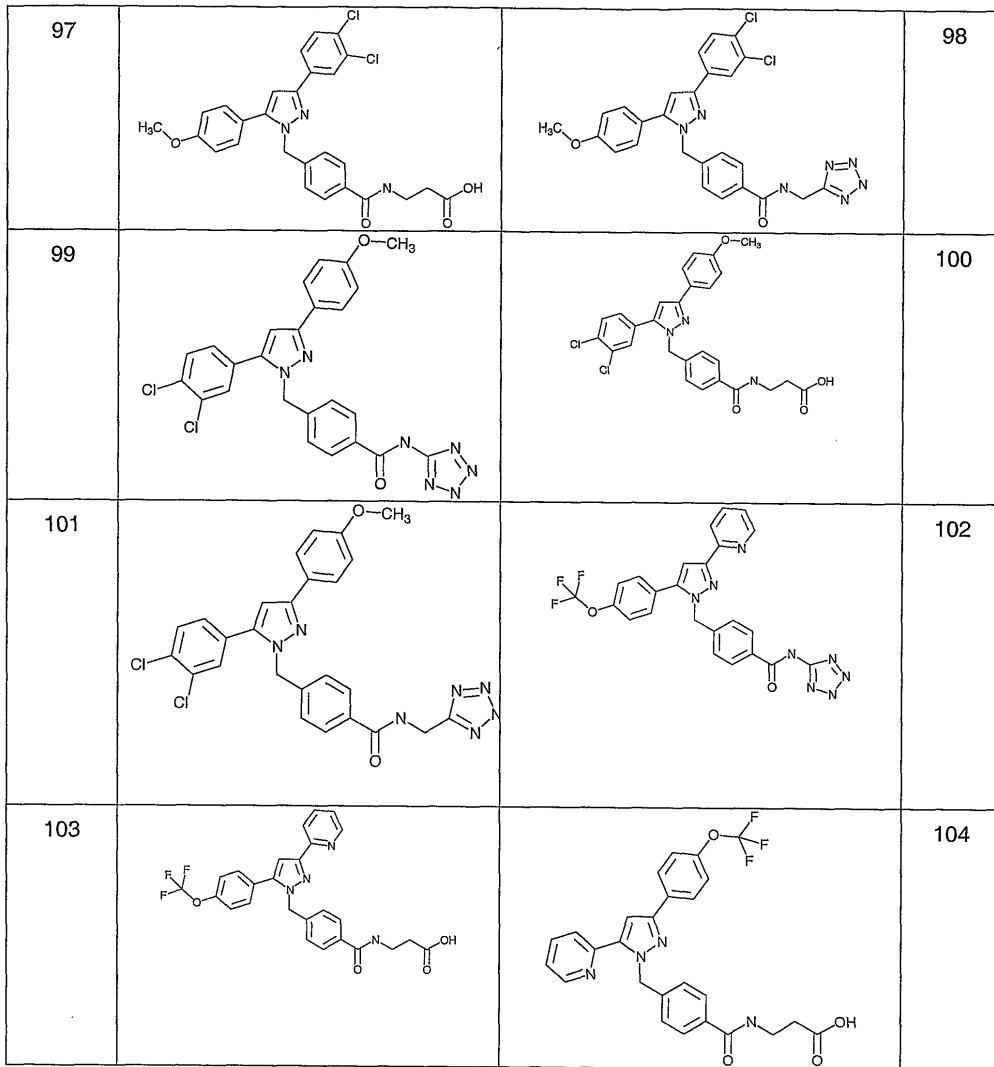
30

89		90	
91		92	
93		94	
95		96	

10

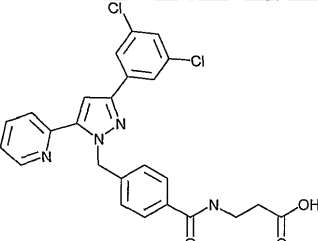
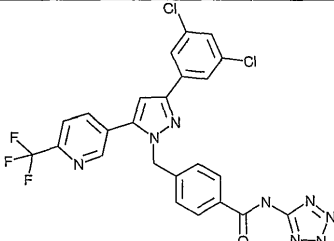
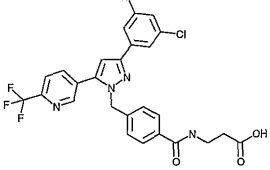
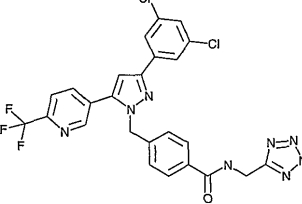
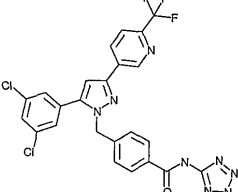
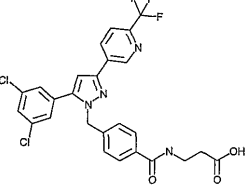
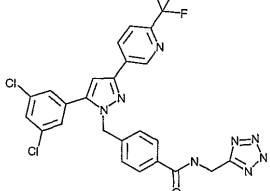
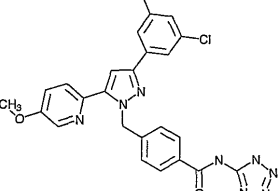
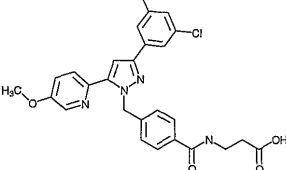
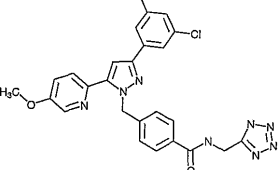
20

30



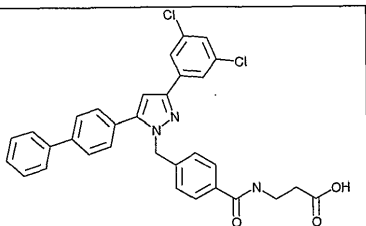
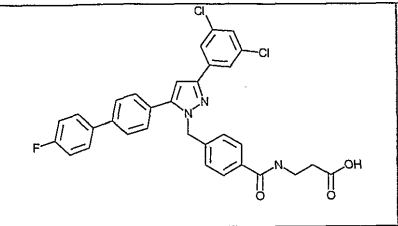
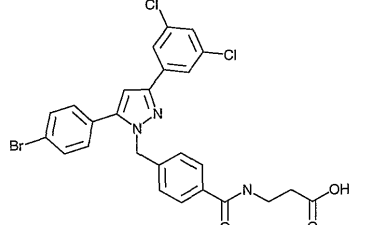
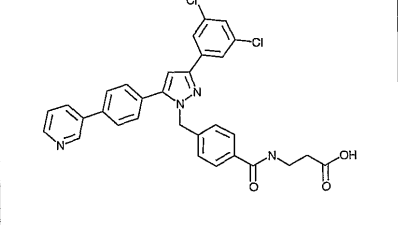
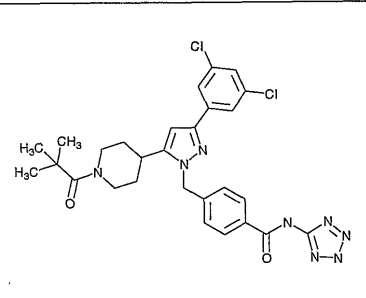
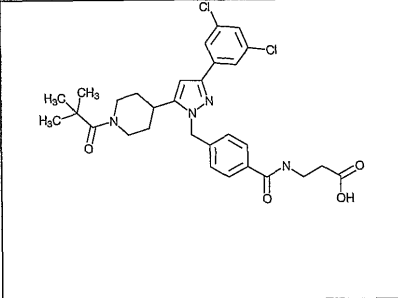
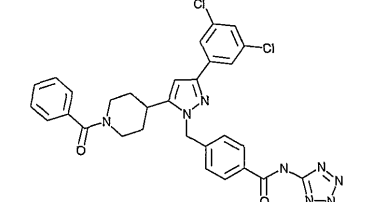
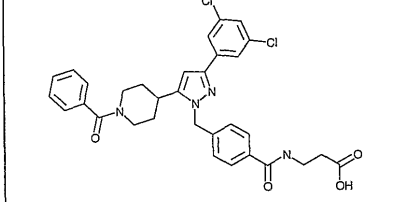
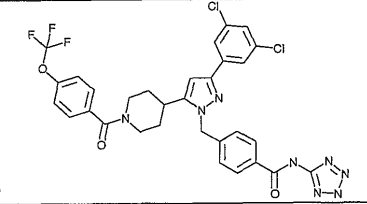
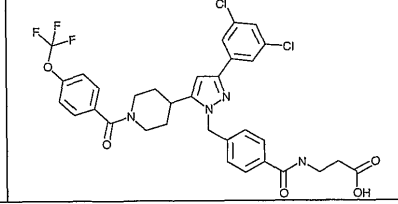
10

20

105			106
107			108
109			110
111			112
113			114

10

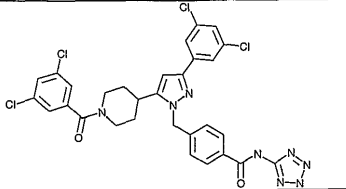
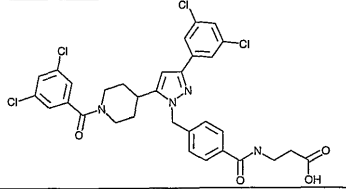
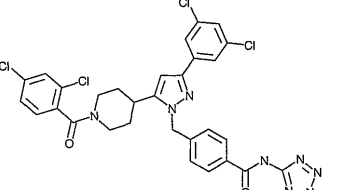
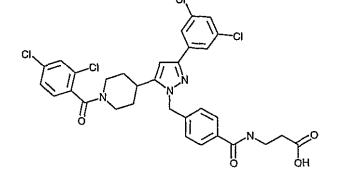
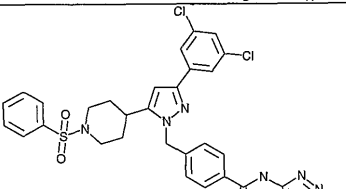
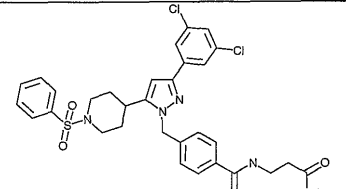
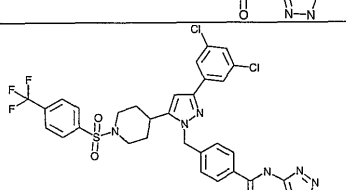
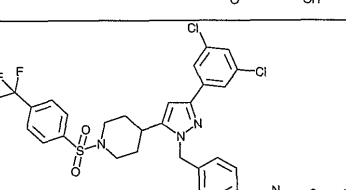
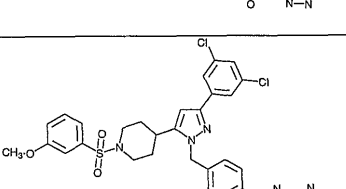
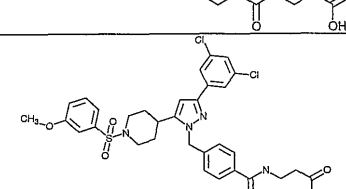
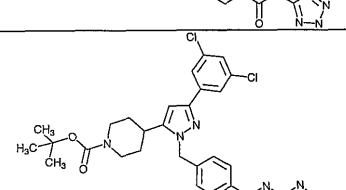
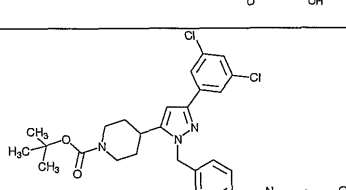
20

115			116
117			118
119			120
121			122
123			124

10

20

30

125		126	
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	

10

20

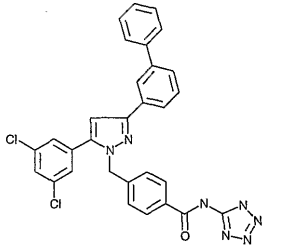
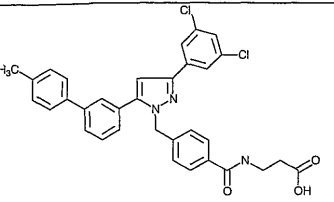
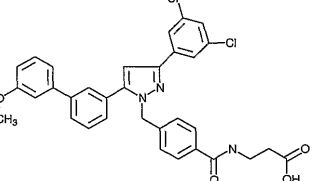
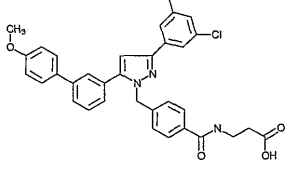
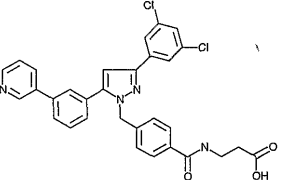
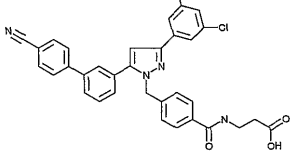
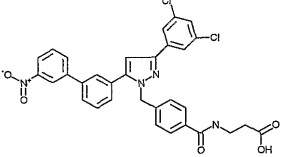
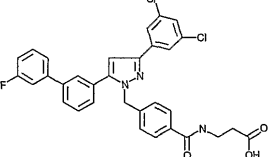
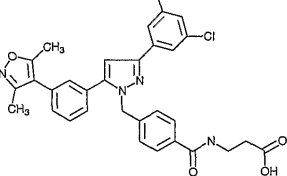
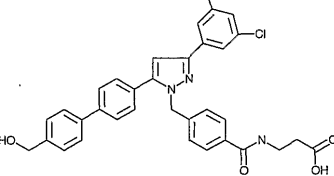
30

137			138
139			140
141			142
143			144
145			146

10

20

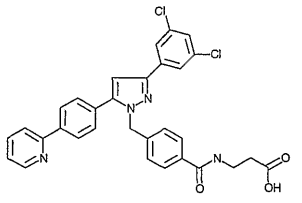
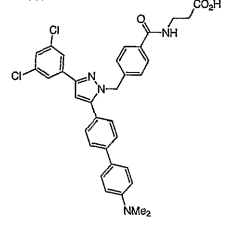
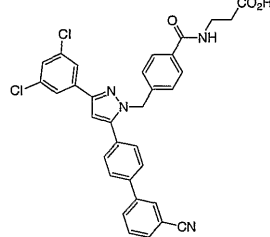
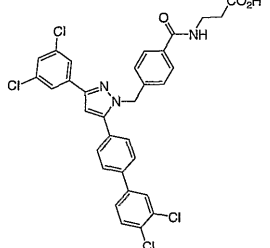
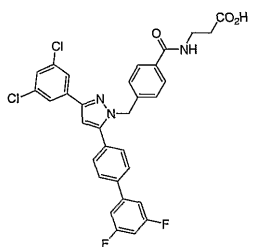
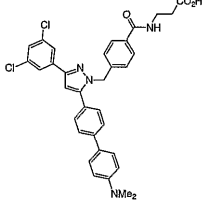
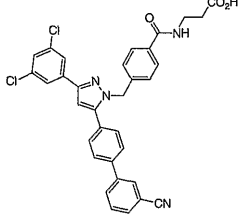
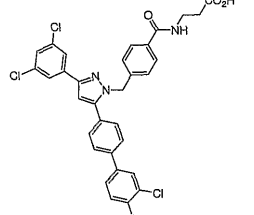
30

147			148
149			150
151			152
153			154
155			156

10

20

30

157			158
159			160
161			162
163			164

10

20

165			166
167			168
169			170
171			

並びに、それらの薬剤として許容される塩及び溶媒和化合物が含まれる。水素原子のいくつかは、窒素原子上にあることが示唆される。

【 0 0 4 5 】

本発明にはさらに、薬剤として許容される担体と組み合わせた式 I の化合物を含む医薬品組成物が含まれる。

【 0 0 4 6 】

2 型糖尿病の治療に有効な量の式 1 の化合物を哺乳類患者に投与することを含む、このような治療を必要とする哺乳類患者の 2 型糖尿病を治療する方法も含まれる。

【 0 0 4 7 】

2 型糖尿病を予防し、又は発症を遅延させるのに有効な量の式 I の化合物を哺乳類患者に投与することを含む、それらを必要とする哺乳類患者の 2 型糖尿病を予防し、又は発症を遅延させる方法も含まれる。

【 0 0 4 8 】

本発明には、哺乳類患者に治療有効量の式 I の化合物を投与することを含む、このような治療を必要とする哺乳類患者の高血糖、糖尿病又はインシュリン抵抗性を治療する方法が含まれる。

【 0 0 4 9 】

2 型糖尿病に関連する疾患又は状態を治療し、予防し、又は発症を遅延させる方法も含まれる。例には、異脂肪血症（たとえば、高脂血症）、たとえば、コレステロール濃度（高コレステロール血症）、トリグリセリド濃度（高トリグリセリド血症）又は低密度リポ蛋白質（LDL）濃度（高 LDL 濃度）の上昇、高密度リポ蛋白質（HDL）濃度の低下、微小血管又は大血管の変化及びこのような状態の続発症、たとえば冠状動脈性心疾患、脳卒中、末梢血管疾患、高血圧、腎性高血圧、腎障害、神経障害及び網膜症から成る群が

10

20

30

40

50

ら選択された疾患及び状態が含まれる。該方法には、2型糖尿病患者、たとえば、ヒト患者に、このような疾患又は状態の治療、予防又は発症を遅延させるために有効な式Iの化合物の量を投与することが伴う。

【0050】

アテローム性動脈硬化を治療するために有効な量の式Iの化合物を哺乳類患者に投与することを含む、このような治療を必要とする哺乳類患者のアテローム性動脈硬化を治療する方法も含まれる。

【0051】

本発明にはまた、以下の状態を治療するために有効な量の式Iによる化合物を哺乳類患者に投与することを含む、このような治療を必要とする哺乳類患者において(1)高血糖、(2)低グルコース耐性、(3)インシュリン抵抗性、(4)肥満、(5)脂質障害、(6)異脂肪血症、(7)高脂血症、(8)高トリグリセリド血症、(9)高コレステロール血症、(10)低HDL濃度、(11)高LDL濃度、(12)アテローム性動脈硬化及びその続発症、(13)血管再狭窄、(14)膵炎、(15)腹部肥満、(16)神経変性疾患、(17)網膜症、(18)腎障害、(19)神経障害、(20)X症候群並びにインシュリン耐性が要素であるその他の状態及び障害から成る群から選択される状態を治療する方法、が含まれる。

10

【0052】

本発明には、以下の状態の発症を遅延させるのに有効な量の式Iの化合物を哺乳類患者に投与することを含む、このような治療を必要とする哺乳類患者において(1)高血糖、(2)低グルコース耐性、(3)インシュリン抵抗性、(4)肥満、(5)脂質障害、(6)異脂肪血症、(7)高脂血症、(8)高トリグリセリド血症、(9)高コレステロール血症、(10)低HDL濃度、(11)高LDL濃度、(12)アテローム性動脈硬化及びその続発症、(13)血管再狭窄、(14)膵炎、(15)腹部肥満、(16)神経変性疾患、(17)網膜症、(18)腎障害、(19)神経障害、(20)X症候群並びにインシュリン耐性が要素であるその他の状態及び障害から成る群から選択される状態の発症を遅延させる方法が含まれる。

20

【0053】

本発明には、以下の状態を発症する危険性を減少させるのに有効な量の式Iの化合物を哺乳類患者に投与することを含む、このような治療を必要とする哺乳類患者において(1)高血糖、(2)低グルコース耐性、(3)インシュリン抵抗性、(4)肥満、(5)脂質異常、(6)異脂肪血症、(7)高脂血症、(8)高トリグリセリド血症、(9)高コレステロール血症、(10)低HDL濃度、(11)高LDL濃度、(12)アテローム性動脈硬化及びその続発症、(13)血管再狭窄、(14)膵炎、(15)腹部肥満、(16)神経変性疾患、(17)網膜症、(18)腎障害、(19)神経障害、(20)X症候群並びにインシュリン耐性が要素であるその他の状態及び障害から成る群から選択される状態を発症する危険性を減少させる方法が含まれる。

30

【0054】

より具体的には、本発明には、肥満を治療し、予防し、又は発症を遅延させるのに有効な式Iの化合物の量を哺乳類患者に投与することを含む、このような治療を必要とする哺乳類患者の肥満を治療し、肥満が発症する危険性を減少させ、又は肥満の発症を遅延させる方法が含まれる。

40

【0055】

より具体的には、本発明には、X症候群を治療し、予防し、又は発症を遅延させるのに有効な式Iの化合物の量を哺乳類患者に投与することを含む、このような治療を必要とする哺乳類患者のX症候群を治療し、X症候群の発症の危険性を減少させ、又はX症候群の発症を遅延させる方法が含まれる。

【0056】

光学異性体 - ジアステレオマー - 幾何異性体 - 互変異性体

式Iの化合物の多くは、1個又は複数の不斉中心を含有し、したがってラセミ化合物、

50

ラセミ化合物の混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物及び個々のジアステレオマーを生じる。本発明には、該化合物のこのような異性体型全てが純粋な状態で、並びに混合物で含まれる。

【0057】

本明細書で説明した化合物のいくつかは、オレフィン性二重結合を含有し、特に記載がなければ、E及びZ両方の幾何異性体を含むことを意味する。

【0058】

本明細書で説明した化合物のいくつかは、水素の結合点が異なって存在してよく、互変異性体と称する。このような例は、ケトエノール互変異性体として公知のケトン及びそのエノール型であることが可能である。個々の互変異性体並びにそれらの混合物は、式Iの化合物に包含される。

10

塩及び溶媒和化合物

「薬剤として許容される塩」という用語は、無機塩基又は有機塩基及び無機酸又は有機酸を含めた薬剤として許容される実質的に無毒な塩基又は酸から調製された塩並びに薬剤として許容される塩に変換することができる塩のことである。無機塩基から得られた塩には、アルミニウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、銅塩、第二鉄塩、第一鉄塩、リチウム塩、マグネシウム塩、第二マンガン塩、第一マンガン塩、カリウム塩、ナトリウム塩、亜鉛塩などが含まれる。特に好ましいのは、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、及びナトリウム塩である。薬剤として許容される非毒性有機塩基から得られた塩には、1級、2級及び3級アミン、天然に生じる置換アミンを含めた置換アミン、環状アミン、及び塩基性イオン交換樹脂、たとえば、エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラパミン、イソピロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ペペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどが含まれる。

20

【0059】

本発明の化合物が塩基のとき、塩は無機酸及び有機酸を含めた薬剤として許容される非毒性酸から調製することができる。このような酸には、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、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、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸などが含まれる。特に好ましいのは、クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸及び酒石酸である。

30

【0060】

本明細書では、溶媒和化合物とは、溶媒、たとえば水と会合した式Iの化合物又はその塩の化合物のことである。代表的な例には、水和物、半水和物、三水和物などが含まれる。

【0061】

式Iの化合物の参考としては、薬剤として許容される塩及び溶媒和化合物が含まれる。

【0062】

本発明は、グルカゴンの産生又は活性と拮抗させるか、又は阻害し、それによって糖新生及びグリコーゲン分解の速度を減少させ、血漿中のグルコース濃度を減少させる方法に関する。

40

【0063】

式Iの化合物を、式Iの化合物を担体物質と一緒にして薬剤を提供することから構成される、グルコース濃度の上昇によって生じる哺乳類の疾患状態を予防又は治療処置するための薬剤の製造において使用することができる。

【0064】

用量範囲

式Iの化合物の予防的又は治療的用量はもちろん、処置する状態の性質、選択した特定

50

の化合物及びその投与経路によって変化する。個々の患者の年齢、体重及び応答によってまた変化する。一般的に、1日用量の範囲は、1回又は複数回に分けて、体重1kg当たり約0.001mgから約100mgまで、好ましくは1kg当たり約0.01mgから約50mgまで、より好ましくは1kg当たり0.1mgから10mgまでの範囲内である。場合によっては、これらの限界を逸脱した用量を使用することが必要になる可能性がある。「効果的な量」「糖尿病に対して効果的な量」及び使用する化合物の量に関わる適用を通じて示されるその他の用語は、これらの範囲を逸脱した不可避な変動を考慮して、当業者が決定するように定められた用量範囲のことである。同様に、化合物を患者に「投与する」とき、これは、該化合物が従来の薬剤調製物として送達されるか、又は、たとえばプロドラッグの投与によって全身的に患者に送達されることを意味する。

10

【0065】

したがって、大人用の代表的用量は、1回又は複数回に分けて1日当たり約0.1mgから約1.0gまで、好ましくは約1mgから200mgまでの範囲内で投与する。

【0066】

静脈内投与又は経口投与を使用するとき、代表的な用量範囲は、1日に体重1kg当たり式Iの化合物約0.001mgから約100mgまで（好ましくは0.01mgから約10mgまで）、より好ましくは、1日に体重1kg当たり式Iの化合物約0.1mgから約10mgまでである。

【0067】

医薬品組成物

前述のように、該医薬品組成物には、式Iの化合物又はそれらの薬剤として許容される塩又は溶媒和化合物及び薬剤として許容される担体が含まれる。「組成物」という用語には、活性成分及び不活性成分、担体を構成する（薬剤として許容される賦形剤）を含む生成物、並びに直接又は間接的に、2種類以上の成分の組み合わせ、錯体化又は凝集によって、あるいは1種又は複数の成分の解離によって、あるいは成分間のその他の種類の反応又は相互作用によって生じるいかなる生成物も含まれる。好ましくは、該組成物は、薬剤として許容される担体と組み合わせた2型糖尿病の治療、予防又は発症の遅延に有効な量の式Iの化合物から構成される。

20

【0068】

任意の適切な投与経路を、哺乳類、特にヒトに有効用量の本発明の化合物を提供するために使用することができる。たとえば、経口、直腸内、局所、非経口、眼、肺、鼻内などを使用することができる。剤形例としては、錠剤、トローチ剤、分散剤、懸濁剤、液剤、カプセル剤、クリーム、軟膏、エアゾールなどが含まれ、経口用錠剤が好ましい。したがって、関心のある本発明の1態様は、式Iの化合物及び担体の組み合わせから構成される医薬品組成物を調製するための式Iの化合物の使用である。

30

【0069】

経口用組成物を調製するには、経口用液剤、たとえば、懸濁剤、エリキシル剤及び液剤の場合には、通常の製薬用媒体のいずれか、たとえば、水、グリセロール、油、アルコール、着香剤、保存剤、着色剤などを使用してよく；あるいは経口用固形物、たとえば、散剤、カプセル剤及び錠剤の場合には、たとえば、澱粉、糖、微結晶性セルロース、希釈剤、顆粒化剤、潤沢剤、結合剤、崩壊剤などの担体を使用してよく、固形の経口用調製物が好ましい。投与が容易なので、錠剤及びカプセル剤は最も有利な経口用投与単位剤形である。所望するならば、錠剤は標準的水性又は非水性技術によってコーティングすることができる。

40

【0070】

前述の通常の剤形に加えて、式Iの化合物はまた、制御放出手段及び/又は米国特許第3845770号、第3916899号、第3536809号、第3598123号、第3630200号及び第4008719号に記載されたものなどの送達装置によって投与することができる。

【0071】

50

経口投与に適した本発明の医薬品組成物は、それぞれが所定量の活性成分を（散剤又は顆粒剤として、あるいは水性液体、非水性液体、油中水エマルジョン又は水中油エマルジョン水性液体に溶かした液剤又は懸濁剤として）含有するカプセル剤、カシェー剤又は錠剤などの分離された単位として、存在させることができる。このような組成物は、調剤法のいずれかによって調製することができるが、いずれの方法にも該活性成分と1種又は複数の必要な成分を構成する担体とを関連させる段階が含まれる。一般的に、該組成物は、該活性成分を液体担体又は超微粒子担体又はその両方と均一かつ十分に混合し、次に、必要であれば、所望する状態に該生成物を成型することによって調製する。たとえば、錠剤は、場合によっては1種又は複数の補助成分と共に圧縮又は成型することによって調製することができる。圧縮錠剤は、場合によっては結合剤、潤沢剤、不活性希釈剤、界面活性剤又は分散剤と混合して、適切な機械で、粉末又は顆粒などの易流動型活性成分を圧縮して調製することができる。成型錠剤は、適切な機械で、不活性液体希釈剤で湿潤させた粉末化合物の混合物を成型することによって作製することができる。望ましくは、錠剤はそれぞれ約1mgから約1gの活性成分を含有し、カシェー剤及びカプセル剤はそれぞれ、約1mgから約500mgの活性成分を含有する。

10

【0072】

以下は、式Iの化合物の薬剤剤形の例である。

【0073】

【表2】

注射用懸濁剤 (I. M.)	mg/mL	錠剤	mg/錠
式Iの化合物	10	式Iの化合物	25
メチルセルロース	5.0	微結晶性セルロース	415
テウイン80	0.5	ポビドン	14.0
ベンジルアルコール	9.0	ゲル化澱粉	43.5
塩化ベンザルコニウム	1.0	ステアリン酸マグネシウム	2.5
注射用水で1.0mLにする		全量	500mg
カプセル	mg/カプセル	エアロゾール	キャニスター当たり
式Iの化合物	25	式Iの化合物	24mg
乳糖粉末	573.5	レシチン、NF Liq. conc.	1.2mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5	トリクロロフルオロメタン、NF	4.025g
全量	600mg	ジクロロジフルオロメタン、NF	12.15g

20

30

【0074】

併用療法

式Iの化合物は、2型糖尿病並びに式Iの化合物が有用である2型糖尿病に関連した疾患及び状態の治療/予防/発症の遅延に使用するその他の薬剤と組み合わせて使用することができる。その他の薬剤は、式Iの化合物と同時に、又は逐次的に、それらの薬剤について通常使用される経路及び量で投与することができる。式Iの化合物を1種又は複数のその他の薬剤と同時に使用する場合は、式Iの化合物に加えてこのようなその他の薬剤を含有する医薬品組成物が好ましい。したがって、本発明の医薬品組成物には、式Iの化合物に加えて、1種又は複数のその他の活性成分もまた含有するものが含まれる。別々に、又は同一の医薬品組成物で投与される、式Iの化合物と一緒にすることができるその他の活性成分の例には、(a) ビグアニド (たとえば、ブホルミン、メトホルミン、フェンホルミン)、(b) PPAR作用薬 (たとえば、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン)、(c) インシュリン、(d) ソマトスタチン、(e) -グルコシダーゼ阻害剤 (たとえば、ボグリボース、ミグリトール、アカルボース)、(f) DP-IV阻害剤、(g) LXR調節剤及び(h) インシュリン分泌促進剤 (たとえば、アセトヘキサミド、カルプタミド、クロルプロパミド、グリボヌリド、グリクラジド、グリメピリド、グリピジド、グリキジン、グリソキセピド、グリブリド、グリヘキサミド、グリピナミド、フェンブタミド、トラザミド、トルブタミド、トルシクラミド、ナテグリニド及びレバゲ

40

50

リニド)が含まれるが、それだけには限定されない。

【0075】

式Iの化合物の第2の活性成分に対する重量比は、広範な制限内で変化させることができ、各成分の有効量によって決まる。

【0076】

一般的に、それぞれの有効量を使用する。したがって、たとえば、式Iの化合物をPPAR作用薬と一緒にするとき、PPAR作用薬に対する式Iの化合物の重量比は一般的に約1000:1から約1:1000の範囲、好ましくは約200:1から約1:200の範囲にする。式Iの化合物とその他の活性成分との組み合わせはまた一般的に、前述の範囲内であるが、それぞれの場合において、各活性成分の有効量を使用するべきである。

10

組み合わせ生成物では、式Iの化合物を任意のその他の活性成分と一緒にしてから担体成分に添加してよく、あるいは混合の順番を変えてもよい。

【0077】

薬剤を組み合わせた組成物の例には、

- (1) 式Iによる化合物、
- (2) (a) DP-IV阻害剤、(b) (i) PPAR作用薬及び(ii) ビグアニドから成る群から選択されたインシュリン増感剤、(c) インシュリン及びインシュリン様物質、(d) スルホニルウレア及びその他のインシュリン分泌促進剤、(e) -グルコシダーゼ阻害剤、(f) グルカゴン受容体拮抗薬、(g) GLP-1、GLP-1様物質、及びGLP-1受容体作用薬、(h) GIP、GIP様物質、及びGIP受容体作用薬、
- (i) PACAP、PACAP様物質、及びPACAP受容体3作用薬、(j) (i) HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、(ii) 金属イオン封鎖剤、(iii) ニコチンアルコール、ニコチン酸及び又はその塩、(iv) PPAR作用薬、(v) PPAR / 2重作用薬、(vi) コレステロール吸収の阻害剤、(vii) アシルCoA:コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害剤、(viii) 抗酸化剤及び(ix) LXR調節剤から成る群から選択されたコレステロール低下剤、(k) PPAR作用薬、(l) 抗肥満化合物、(m) 回腸胆汁酸運搬阻害剤、(n) グルココルチコイド以外の抗炎症薬、及び(o) 蛋白質チロシンホスファターゼ-1B (PTP-1B) 阻害剤から成る群から選択された化合物、

20

及び(3) 薬剤として許容される担体が含まれる。

30

【0078】

本明細書で説明した方法によれば、関心のある1方法は、このような治療を必要とする哺乳類患者における(1) 高血糖、(2) グルコース耐性の低下、(3) インシュリン抵抗性、(4) 肥満、(5) 脂質障害、(6) 異脂肪血症、(7) 高脂血症、(8) 高トリグリセリド血症、(9) 高コレステロール血症、(10) 低HDL濃度、(11) 高LDL濃度、(12) アテローム性動脈硬化及びその続発症、(13) 血管再狭窄、(14) 膵炎、(15) 腹部肥満、(16) 神経変性疾患、(17) 網膜症、(18) 腎障害、(19) 神経障害、(20) X症候群及びインシュリン耐性が要素であるその他の状態及び障害から成る群から選択された状態を治療する方法であって、該患者に、有効量の式Iの化合物及び(a) DP-IV阻害剤、(b) (i) PPAR作用薬及び(ii) ビグアニドから成る群から選択されたインシュリン増感剤、(c) インシュリン及びインシュリン様物質、(d) スルホニルウレア及びその他のインシュリン分泌促進剤、(e) -グルコシダーゼ阻害剤、(f) グルカゴン受容体拮抗薬、(g) GLP-1、GLP-1様物質、及びGLP-1受容体作用薬、(h) GIP、GIP様物質、及びGIP受容体作用薬、(i) PACAP、PACAP様物質、及びPACAP受容体3作用薬、(j) (i) HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、(ii) 金属イオン封鎖剤、(iii) ニコチンアルコール、ニコチン酸及び又はその塩、(iv) PPAR作用薬、(v) PPAR / 2重作用薬、(vi) コレステロール吸収の阻害剤、(vii) アシルCoA:コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害剤、(viii) 抗酸化剤及び(ix) LXR調節剤から成る群から選択されたコレステロール低下剤、(k) PPAR作用薬、(

40

50

l) 抗肥満化合物、(m) 回腸胆汁酸運搬阻害剤、(n) グルココルチコイド以外の抗炎症薬、及び(o) 蛋白質チロシンホスファターゼ-1B (PTP-1B) 阻害剤から成る群から選択された化合物を投与することを含み、

前記状態を治療するために有効な量で前記化合物を患者に投与する方法に関する。

【0079】

より具体的には、関心のある方法は、このような治療を必要とする哺乳類患者における高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化、低HDL濃度、高LDL濃度、高脂血症、高トリグリセリド血症及び異脂肪血症から成る群から選択された状態を治療する方法であって、治療有効量の式Iの化合物及びHMG-CoAレダクターゼ阻害剤を患者に投与することを含む方法に関する。

10

【0080】

さらにより具体的には、関心のある方法には、該患者に治療有効量の式Iの化合物及びHMG-CoAレダクターゼ阻害剤を投与することが含まれ、該HMG-CoAレダクターゼ阻害剤はスタチンであり、さらにより具体的には、該スタチンはロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フラバスタチン、アトルバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522及びリバスタチンから成る群から選択される。

【0081】

本発明の別の態様は、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化、低HDL濃度、高LDL濃度、高脂血症、高トリグリセリド血症及び異脂肪血症から成る群から選択された状態及びこのような状態の続発症が発症する危険性を減少させる方法であって、このよう

20

【0082】

より具体的には、本発明の他の態様は、このような治療を必要とするヒト患者におけるアテローム性動脈硬化の発症を遅延させるか、危険性を減少させる方法であって、前記患者に有効量の式Iの化合物及びHMG-CoAレダクターゼ阻害剤を患者に投与することを含む方法に関する。さらにより具体的には、該方法には、有効量の式Iの化合物及びHMG-CoAレダクターゼ阻害剤を投与することが含まれ、該HMG-CoAレダクターゼ阻害剤はスタチンである。さらにより具体的には、該方法には式Iの化合物及びロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フラバスタチン、アトルバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522及びリバスタチンから成る群から選択されたスタチンを投与することが含まれる。さらにより具体的には、該方法には式Iの化合物及びシンバスタチンとして公知のスタチンを投与することが含まれる。

30

【0083】

本発明の他の態様は、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化、低HDL濃度、高LDL濃度、高脂血症、高トリグリセリド血症及び異脂肪血症から成る群から選択された状態及びこのような状態の続発症が発症する危険性を減少させる方法であって、このよう

40

【0084】

より具体的には、このような治療を必要とするヒト患者におけるアテローム性動脈硬化の発症を遅延させるか、又は危険性を減少させる方法は、前記患者に有効量の式Iの化合物及びコレステロール吸収阻害剤を投与することを含むことが示される。より具体的には、該方法には、式Iの化合物及びエゼチミベとして公知のコレステロール吸収阻害剤を投与することが含まれる。

【0085】

本出願を通じて、他に指示が無ければ、以下の意味で以下の略語を使用する。

【0086】

【表 3】

Bu=ブチル、t-Bu=t-ブチル	BnおよびBnz1=ベンジル
BOC、Boc=t-ブチルオキシカルボニル	CBZ、Cbz=ベンジルオキシカルボニル
DCC=ジシクロヘキシルカルボジイミド	DCM=ジクロロメタン
DEA=ジイソプロピルエチルアミン	DMF=N,N=ジメチルホルムアミド
DMAP=4-ジメチルアミノピリジン	Et=エチル
EtOAc=酢酸エチル	EtOH=エタノール
eq.=等量	FAB-質量分析=高速原子衝撃質量分析
HOAc=酢酸	
HOBt、HOBt=ヒドロキシベンストリアゾール	HPLC=高速液体クロマトグラフィー
Me=メチル	
Ph=フェニル	LAH=水素化リチウムアルミニウム
THF=テトラヒドロフラン	PBS=リン酸緩衝生理食塩水
C ₆ H ₁₁ =シクロヘキシル	THA=トリフルオロ酢酸
iPr=イソプロピル	TMS=トリメチルシラン
2,4-diCIPh=2,4-ジシクロフェニル	Nme ₂ =ジメチルアミノ
Py、Pyr=ピリジル	2CIPh=2-シクロフェニル

10

【0087】

本発明の化合物は、以下の一般的な合成スキームで概略を示した方法に従って調製することができる。

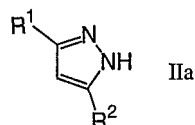
【0088】

化合物(Ia)は、R¹及びR²が式Iに関して前記で定義した通りであるピラゾールIaのアルキル化によって調製することができる。

20

【0089】

【化4】



【0090】

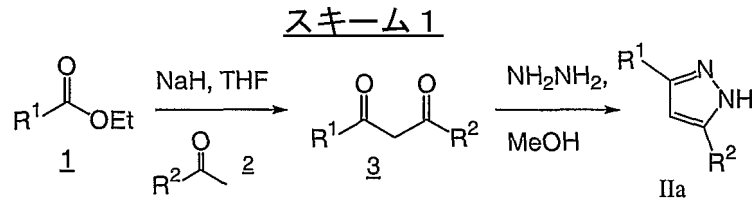
R¹及びR²がアルキル基又はアリール基のいずれかをあらかず化合物IIaは、文献で公知であるか、又はKatritsky他、Advances in Heterocyclic Chemistry、6巻、347~429頁に記載されている方法など当業者が熟知している様々な方法によって便利に調製することができる。1経路をスキーム1に示す。商用に入手可能であるか、又は対応するカルボン酸から、たとえば、硫酸などの酸を含有するメタノール又はエタノールを使用してエステル化することによって容易に調製できるエステル1を、メチルケトン2の陰イオンと縮合してジケトン3を得る。該反応は、テトラヒドロフラン(THF)などの極性非プロトン性溶媒に溶かした水素化ナトリウムなどの塩基を0 から25 で16時間から24時間使用して実施する。March、Advanced Organic Chemistry、3版、439頁及びそこに記載の参考文献を参照のこと。2のような化合物は市販されているか、又は当業者が熟知している様々な方法によって調製することができる。次に、ジケトン3を酢酸又は塩化水素酸などの酸を含有し得るメタノールなどの極性溶媒に溶かしたヒドラジンと0 から25 の温度で16時間から24時間縮合する。当業者であれば理解するように、鏡像体として純粋な化合物を調製するためには、鏡像体として純粋な開始物質1及び2を使用すべきである。

30

40

【0091】

【化5】



【0092】

中間体IIaへの他の経路には、スキーム2に示し、Cabarrocas他、Tetrahedron Asymmetry、11巻、2483~2493頁、2000及びそこに記載の参考文献に記載されているようなアルキニルケトン4とヒドラジンの縮合が必要である。これは一般的に、DMFなどの極性溶媒中で、約0 から25 の温度で、約16時間から24時間実施する。中間体4の調製には、THFなどの極性非プロトン性溶媒中でジイソプロピルアミドリチウム又はブチリチウムなどの障害の大きな塩基を使用して、アルキン5と適切に官能性を持たせたカルボン酸のWeinrebアミドとを約-78 で結合させることが必要である。この反応は、Tetrahedron Lett.、22巻、3815頁、1981に詳細に説明されている。

10

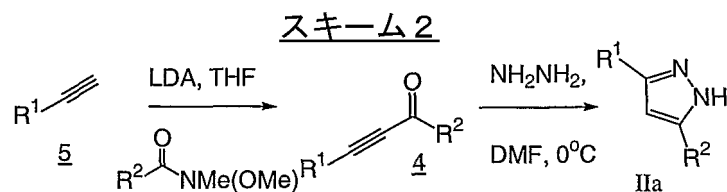
【0093】

アルキン5は、市販されているか、又は対応するハロゲン化物及びヨウ化アルキニルマグネシウムから調製される(Negishi他、J. Org. Chem. 62巻、8957~8960頁、1997及びOrg. Lett. 3巻、3111~3113頁、2001を参照)。

20

【0094】

【化6】



30

【0095】

次に、中間体IIaは、以下のスキーム3に示したように式Ia-7及びIa-8の化合物に変換することができる。ピラゾールIIaの、たとえば、4-カルボキシメトキシベンジルプロミドとのアルキル化は、極性溶媒、一般的にはジメチルホルムアミド(DMF)中で、水酸化ナトリウム又は炭酸セシウムなどの塩基で約0 から25 で、約3時間から24時間該ピラゾールを脱プロトン化してから実現することができる。場合によって、異性体の混合物が形成されよう。これらは一般的に、再結晶化し、磨砕し、調製用薄層クロマトグラフィー及びW.C. Still他、J. Org. Chem.、43、2923、(1978)によって記載されたシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー、又はHPLCによって分離することができる。HPLCによって精製した化合物は、対応する塩として単離することができる。

40

【0096】

次に、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール又は同溶媒の混合物などの極性溶媒中で水性水酸化リチウム又は水酸化ナトリウムなどの塩基を使用してメチルエステル6のけん化を実施する。次に、該酸とアミン、一般的に5-アミノテトラゾール7又は2位が置換されていてよいベータアラニン誘導体8との結合は、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)又は塩化メチレンなどの溶媒中で、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド(EDC)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)及び塩基、一般的にジイソプロピルエチルアミンを使用して、周囲温度で3時間から48時間実施して、化合物Ia-7及びIa-8を生成する。

50

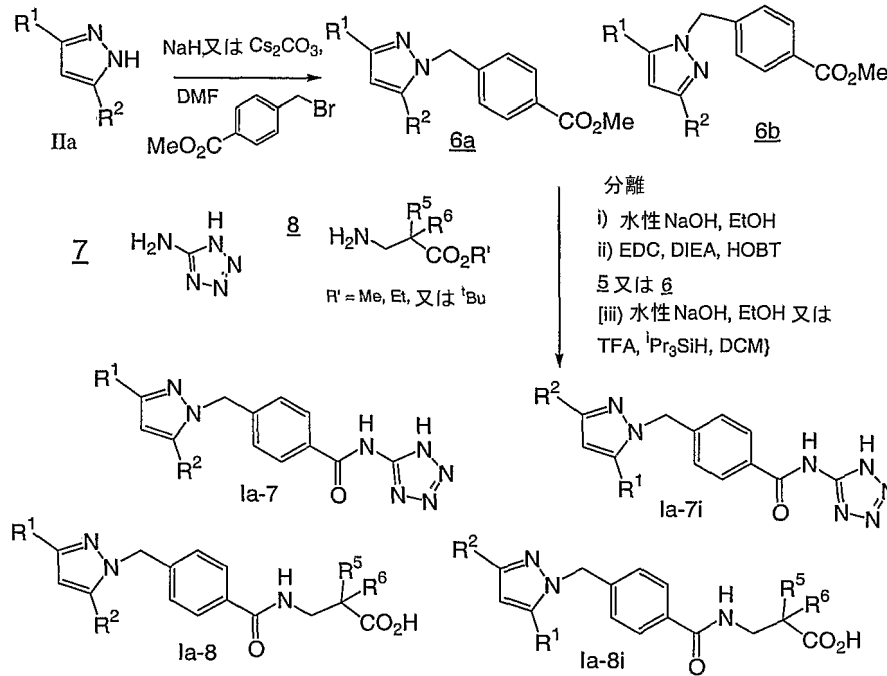
【0097】

該生成物は、再結晶化し、磨砕し、調製用薄層クロマトグラフィー及びW.C.Still他、J.Org.Chem.、43、2923、(1978)によって記載されたシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー、又はHPLCによって所望しない副生成物から精製する。中間体の精製は、同様の方法で実施する。

【0098】

【化7】

スキーム3



【0099】

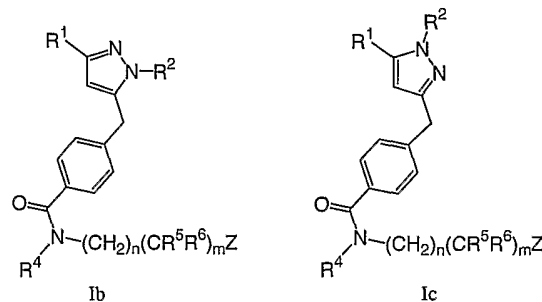
場合によっては、スキーム3で説明した反応で得られた生成物をさらに変更する。これらの操作には、当業者には通常公知の置換、還元、酸化、アルキル化、アシル化及び加水分解反応を含めることができるが、それだけには限定されない。このような1変更は図示したようにメチルエステルのけん化で、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール又は同溶媒の混合物などの極性溶媒中で水性水酸化リチウム又は水酸化ナトリウムなどの塩基を使用して実施する。

【0100】

式中、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶及びZは式Iに関して定義した通りである式I b及びI cの化合物は、

【0101】

【化8】



スキーム4及び5に示したように調製することができる。

【 0 1 0 2 】

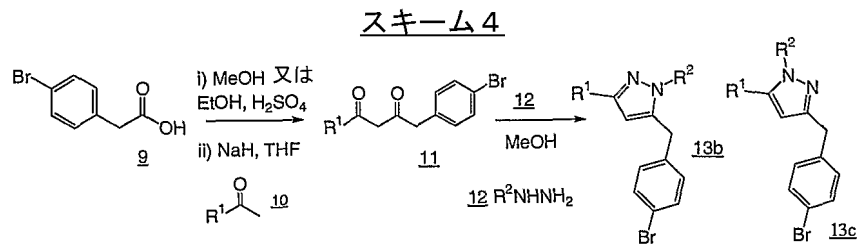
4 - プロモフェニル酢酸 9 は、たとえば、硫酸などの酸を含有するメタノール又はエタノールを使用してエステル化することができ、次に、メチルケトン 10 の陰イオンによって縮合させてジケトン 11 を得る。該反応は、テトラヒドロフラン (T H F) などの極性非プロトン性溶媒中で水素化ナトリウムなどの塩基を約 0 から 25 で約 16 時間から 24 時間使用して実施する。

【 0 1 0 3 】

ジケトン 11 はメタノールなどの極性溶媒中でヒドラジン 12 と約 0 から 25 の温度で約 16 時間から 24 時間縮合させてピラゾール 13 を得る。該反応には、酢酸又は塩酸などの酸、又は D I E A 又はナトリウムメトキシなどの塩基を含めることができる。12 などのヒドラジンは市販されているか、又は当業者によって調製することができる。場合によっては、異性体の混合物が形成されるが、これらは一般的に前述のように分離することができる (前記を見よ) 。

【 0 1 0 4 】

【 化 9 】



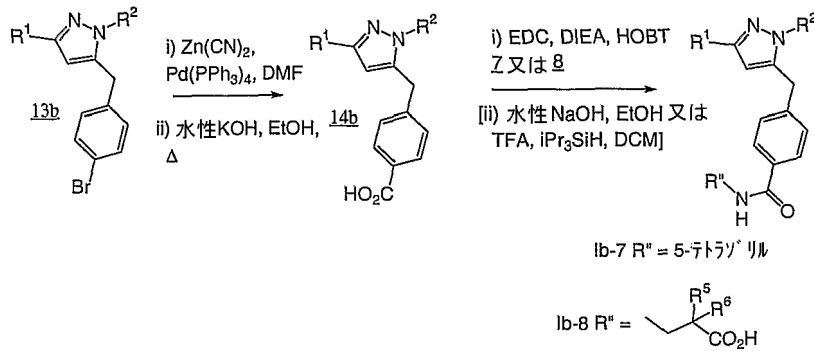
【 0 1 0 5 】

次に、カルボン酸の投入は、当業者に公知の化学反応を使用して様々な方法によって実施することができる。このような 1 方法には、スキーム 5 で示し、T s c h a e n 他、S y n t h C o m m u n、1994、887 に記載されているように、最初にシアノ官能基を導入することが必要である。プロミド 13 b を、DMF などの極性溶媒中で、シアニド源、通常亜鉛シアニド、及びパラジウムテトラキス (トリフェニルホスフィン) などのパラジウム触媒で約 25 から 80 で約 2 時間から 24 時間処理することによって、ニトリルを得る。次に、エタノールなどの溶媒中で、水酸化カリウムなどの水性塩基の存在下で還流するまで加熱することによって加水分解を実施することができる。次に、酸 14 とアミン、一般的に 5 - アミノテトラゾール 7 又は 2 位が置換されていてよいベータアラニン誘導体 8 との結合は、N , N - ジメチルホルムアミド (D M F) 又は塩化メチレンなどの溶媒中で、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - カルボジイミド (E D C)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (H O B t) 及び塩基、一般的にジイソプロピルエチルアミンを使用して、周囲温度で 3 時間から 48 時間実施して、化合物 I a - 7 又は I b - 8 を得る。生成物 I c は、同様に 13 c から調製することができる。場合によって、スキーム 5 で説明した反応から得られた生成物 I b 又は c はさらに変更する。これらの操作には、当業者には通常公知の置換、還元、酸化、アルキル化、アシル化及び加水分解反応を含めることができるが、それだけには限定されない。このような 1 変更は図示したようにエステル化のけん化であり、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール又は同溶媒の混合物などの極性溶媒中で水性水酸化リチウム又は水酸化ナトリウムなどの塩基を使用して実施する。

【 0 1 0 6 】

【化10】

スキーム5



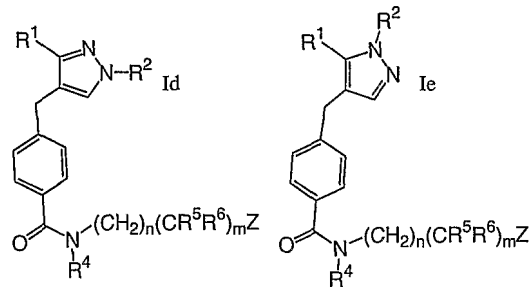
10

【0107】

本発明の他の実施形態では、式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及びZは式Iに関して定義した通りである式Id及びIeの化合物は、

【0108】

【化11】



20

【0109】

スキーム6及び7に示したように調製することができる。ケトン15は文献に記載された方法によって調製することができるか、又は当業者に公知である。たとえば、4-プロモフェニルプロピオン酸のWeinrebアミドの形成は、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)又は塩化メチレンなどの溶媒中で、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド(EDC)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)及び塩基、一般的にジイソプロピルエチルアミンなどの標準的ペプチド結合条件を周囲温度で約3時間から48時間使用して、次にグリニャール試薬などの有機金属試薬を極性非プロトン性溶媒、通常THF中で約0 から60 の温度で添加することによって実施する。

30

【0110】

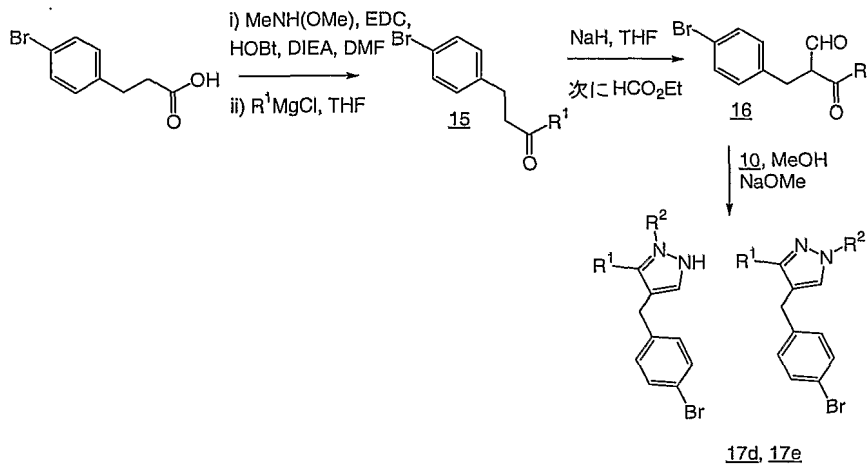
次に、ケトン15をTHFなどの極性溶媒中で、たとえば、水素化ナトリウムで脱プロトン化し、蟻酸エチルなどのエステルと約0 から25 で約16時間から24時間縮合して、ジカルボニル化合物16を得ることができる。次に、化合物16は、酢酸又は塩酸などの酸又はDIEA又はナトリウムメトキシドなどの塩基を含有してよいメタノールなどの極性溶媒中で、ヒドラジン12と約0 から25 の温度で約16時間から24時間縮合して、ピラゾール17を得ることができる。場合によって、異性体の混合物が形成される。これらは一般的に、前述のように分離する。

40

【0111】

【化 1 2】

スキーム 6



10

【0 1 1 2】

カルボン酸の投入は、当業者に公知の化学反応を使用して様々なパラジウム結合反応によって実施することができる。このような1方法には、スキーム7で示したように、最初にシアノ官能基を導入する必要がある。

20

【0 1 1 3】

DMFなどの極性溶媒中で、シアニド源、通常亜鉛シアニド、及びパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)などのパラジウム触媒でプロミド17dを約25から80で約2時間から24時間処理することによって、ニトリルを得る。次に、エタノールなどの溶媒中で、水酸化カリウム又は水酸化ナトリウムなどの水性塩基の存在下で還流するまで加熱することによって加水分解を実施することができる。次に、酸18とアミン、一般的に5-アミノテトラゾール7又は2位が置換されていてよいベータアラニン誘導体8との結合は、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)又は塩化メチレンなどの溶媒中で、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド(EDC)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)及び塩基、一般的にジイソプロピルエチルアミンを使用して、周囲温度で約3時間から48時間実施して、化合物Id-7及びId-8を得る。

30

【0 1 1 4】

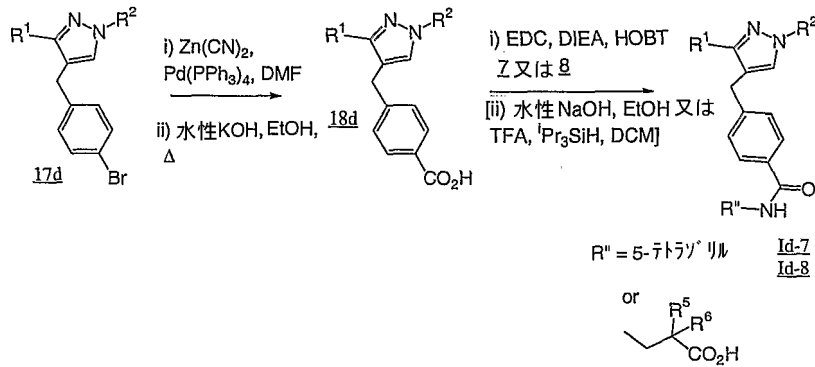
生成物Ieは、同様に17eから調製することができる。場合によって、スキーム7で説明した反応から得られた生成物Id又はIeをさらに変更する。これらの操作には、当業者には通常公知の置換、還元、酸化、アルキル化、アシル化及び加水分解反応を含めることができるが、それだけには限定されない。このような1変更は、図示したようにtert-ブチルエステルの除去であり、これはジクロロメタン又は同様の溶媒中でトリフルオロ酢酸及びトリイソプロピルシランを使用して実施することができる。

【0 1 1 5】

40

【化13】

スキーム7



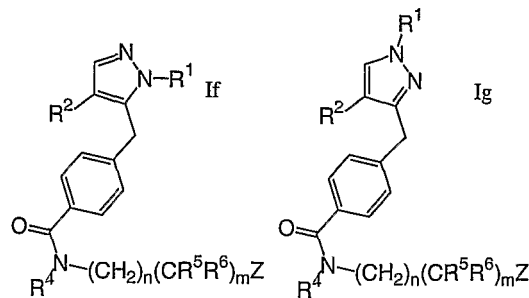
10

【0116】

その他の置換様式、たとえば、

【0117】

【化14】



20

【0118】

式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及びZは式Iの化合物で定義した通りであるIf及びIgは、適切なヒドラジン及びジカルボニル誘導体から、前述のもと類似の化学反応を使用して調製することができる。

30

【0119】

場合によっては、いくつかの異なる方法の1つで6aなどの中間体のさらなる変更を行うことができる。まず、6aの R^1 及び R^2 の1つがスキーム8のBOC保護カルバメート19などの保護されたアミノ基を含有するならば、該BOC基を除去してアミン20を出現させることができる。これは、塩化メチレンなど非プロトン性溶媒中においてトリフルオロ酢酸で周囲温度で該化合物を約0.25~6時間処理することによって実施することができる。次に、このアミンをさらに操作することは容易に実施することができる。窒素のアシル化及びスルホニル化は、塩素酸、イソシアネート又はスルホニルクロリドなどの求電子試薬で処理することによって実施することができる。該反応は、有機塩基、一般的にピリジン又はトリエチルアミン、又は無機塩基、たとえば、水素化ナトリウム水溶液の存在下で、塩化メチレン又はTHFなどの非極性非プロトン性溶媒中で実施し、生成物21を得る。

40

【0120】

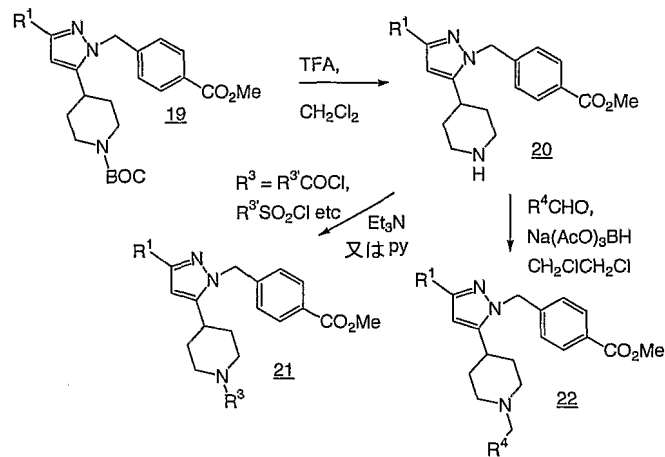
生成物21の所望する化合物への変換は、前記に説明したように実施する。あるいは、アミン20は、スキーム8のように、ジクロロエタンなどの溶媒中で、周囲温度で、アルデヒド及びトリアセトキシシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤による還元的アミノ化によってアルキル化することができる。22の最終生成物への変換は、既に説明したように実施する。

【0121】

50

【化15】

スキーム8



10

【0122】

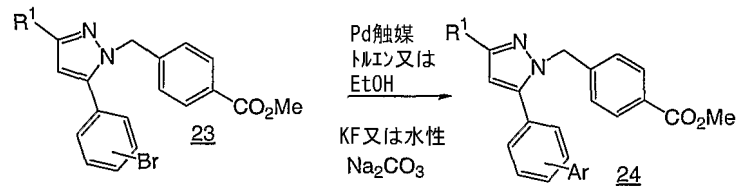
23のように、 R^1 及び R^2 がハロゲン化アリールを含有する6などの中間体の他の変更をスキーム9に説明する。該ハロゲン化アリール部分は、パラジウム2-(ジ-t-ブチルホスフィノ)ピフェニル又はパラジウムテトラキストリフェニルホスフィンなどのパラジウム触媒を使用してボロン酸とさらに結合させることができる。溶媒は、一般的にエタノール又はトルエンで、水性炭酸ナトリウム又はフッ化カリウムもまた該反応に添加し、高温で実施する。生成物は、24反応の所望する化合物に変換することができ、前述のように実施する。

20

【0123】

【化16】

スキーム9



30

【0124】

以下の実施例は、本発明をより完全に理解することができるように提供する。それらは、本発明を決して限定するものではない。

【0125】

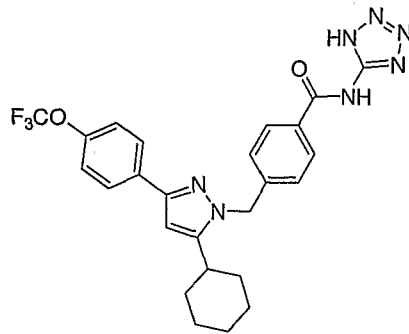
(実施例1)

4-({ 5-シクロヘキシル-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル } メチル) - N-(1H-テトラゾール-5-イル) ベンズアミド

40

【0126】

【化17】



10

【0127】

段階A 1 - シクロヘキシル - 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパン - 1, 3 - ジオン

無水THF 55 mLに溶かしたメチル4 - トリフルオロメトキシベンゾエート 5.16 g 及びアセチルシクロヘキサン 3.25 gの溶液に、60%水素化ナトリウム油分散液 1.17 gを添加した。得られた混合物を、室温で窒素下で一晩攪拌した。該反応混合物を濃HCl 3.5 mLの入った氷水 200 mLに注ぎ、エーテル 3 x 150 mLで抽出した。一緒にした有機層を飽和食塩水 100 mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、留去して、粗生成物を得た。5 ~ 20% EtOAcのヘキサン溶液を使用してシリカゲルで精製し、NMRに基づいて表題化合物及び開始ケトンの2 : 1モル混合物が赤色液体として得られた。この物質は、次段階で精製せずに使用した。表題化合物の¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 7.93 ~ 7.96 (m, 2H)、7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H)、6.16 (s, 1H)、2.34 (tt, J = 3.4 & 11.5 Hz, 1H)、1.93 ~ 1.97 (m, 2H)、1.72 ~ 1.91 (m, 3H)、1.44 ~ 1.52 (m, 2H)、1.20 ~ 1.39 (m, 4H)。

20

【0128】

段階B 5 - シクロヘキシル - 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1H - ピラゾール

メタノール 20 mLに溶かした実施例1段階Aの生成物 1.19 gの溶液を、無水ヒドラジン 0.15 mLで一晩処理した。真空下で該溶液を留去した後、1% Et₃Nを含む 25 ~ 35% EtOAcのヘキサン溶液を使用してシリカゲルで粗生成物を精製し、表題化合物を無色固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 7.77 ~ 7.79 (m, 2H)、7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、6.37 (s, 1H)、5.00 (v br s, ~ 3H)、2.71 (tt, J = 3.6 & 11.7 Hz, 1H)、2.02 ~ 2.07 (m, 2H)、1.82 ~ 1.86 (m, 2H)、1.44 ~ 1.52 (m, 2H)、1.33 ~ 1.41 (m, 2H)、1.23 ~ 1.31 (m, 1H)。LC-MS: 2.24分。(M+H = 311.2)。

30

【0129】

段階C メチル4 - ({ 5 - シクロヘキシル - 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1H - ピラゾール - 1 - イル } メチル) ベンゾエート及びメチル4 - ({ 3 - シクロヘキシル - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1H - ピラゾール - 1 - イル } メチル) ベンゾエート

40

無水DMF 20 mLに溶かした実施例1段階Bの生成物 0.93 g 及びメチル4 - プロモメチルベンゾエート 0.721 gの溶液を60%水素化ナトリウム油分散液 0.150 gで、室温で窒素下で一晩処理した。減圧して溶媒を除去した後、粗生成物を1.5 ~ 5% MeCNのジクロロメタン溶液を使用したシリカゲルで無色ゲルとして2種類の異性体に分離した。先に溶出した異性体は、メチル4 - ({ 5 - シクロヘキシル - 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1H - ピラゾール - 1 - イル } メチル) ベンゾエートであった。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 7.99 ~ 8.01 (m, 2H

50

)、7.82~7.85 (m、2H)、7.24 (d、J = 8.0 Hz、2H)、7.17 (d、J = 8.3 Hz、2H)、6.40 (s、1H)、5.43 (s、2H)、3.92 (s、3H)、2.47 (tt、J = 3.0 & 11.7 Hz、1H)、1.77~1.82 (m、4H)、1.71~1.74 (m、1H)、1.35~1.43 (m、2H)、1.20~1.32 (m、3H)。後から溶出した異性体はメチル4 - ({ 3 - シクロヘキシル - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1H - ピラゾール - 1 - イル } メチル) ベンゾエートであった。¹H NMR (CDCl₃、500 MHz) 7.95~7.98 (m、2H)、7.27~7.31 (m、2H)、7.21 (d、J = 8.2 Hz、2H)、7.06 (d、J = 8.5 Hz、2H)、6.20 (s、1H)、5.32 (s、2H)、3.92 (s、3H)、2.72 (tt、J = 3.5 & 11.3 Hz、1H)、2.04~2.08 (m、2H)、1.82~1.87 (m、2H)、1.73~1.77 (m、1H)、1.38~1.53 (m、4H)、1.25~1.34 (m、1H)。これら異性体の構造は、NOE 差スペクトルを使用して確認した。

【0130】

段階D 4 - ({ 5 - シクロヘキシル - 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1H - ピラゾール - 1 - イル } メチル) 安息香酸

エタノール16 mL 及び水6 mL に溶かした実施例1段階Cのメチル4 - ({ 5 - シクロヘキシル - 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1H - ピラゾール - 1 - イル } メチル) ベンゾエート0.55 gの溶液を、HPLCに基づいて加水分解が完了するまで、5N NaOH溶液2.4等量で処理した。減圧下でエタノールを留去後、残渣を20%モル過剰の2N HClで酸性化して、酸生成物を沈殿させた。該反応混合物をEtOAc 2 x 25 mLで抽出した。一緒にした有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して留去し、表題化合物を白色固形物として得た。MeCN及び水5:3で再結晶化して、微細な針状結晶を得た。¹H NMR (CDCl₃、500 MHz) 7.95~7.97 (m、2H)、7.84~7.87 (m、2H)、7.28 (d、J = 8.1 Hz、2H)、7.19 (d、J = 8.2 Hz、2H)、6.56 (s、1H)、5.48 (s、2H)、2.60 (tt、J = 3.0 & 11.8 Hz、1H)、1.72~1.78 (m、4H)、1.68~1.72 (m、1H)、1.37~1.44 (m、2H)、1.23~1.35 (m、3H)。

【0131】

段階E 4 - ({ 5 - シクロヘキシル - 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1H - ピラゾール - 1 - イル } メチル) - N - (1H - テトラゾール - 5 - イル) ベンズアミド

DMF 1 mL に溶かした前記の段階Dの生成物128 mg、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC) 66.3 mg、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBT) 46.8 mgの溶液を室温で30分間攪拌した。5 - アミノテトラゾール1水和物 (35.7 mg) を添加して、該混合物をさらに16時間攪拌した。該反応混合物に水1 mLを添加することによって生成物を沈殿させた。濾過によって該生成物を収集し、DMF及び水1:1、水並びにMeCNで洗浄し、乾燥して、表題化合物を白色固形物として得た。¹H NMR (CD₃OD、500 MHz) 7.995 (d、J = 8.2 Hz、2H)、7.86 (d、J = 8.6 Hz、2H)、7.27~7.29 (m、4H)、6.58 (s、1H)、5.52 (s、2H)、2.59~2.65 (m、1H)、1.75~1.81 (m、4H)、1.69~1.73 (m、1H)、1.39~1.46 (m、2H)、1.24~1.37 (m、3H)。LC-MS: 2.32分。(M+H = 512.3)。

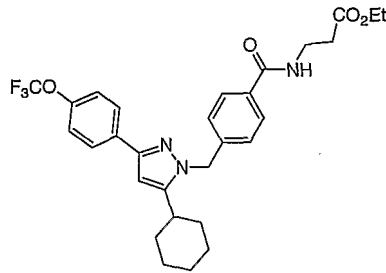
【0132】

(実施例2)

エチルN - [4 - ({ 5 - シクロヘキシル - 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1H - ピラゾール - 1 - イル } メチル) ベンゾイル] - - アラニナート

【0133】

【化18】



10

【0134】

DMF 1.5 mL に溶かした実施例 1 段階 D の生成物 177.8 mg、EDC 92.0 mg、HOBt 64.9 mg の溶液を室温で 30 分間攪拌した。ジイソプロピルエチルアミン (DIEA、84 μ L) 及び γ -アミノ-アラニンエチルエステル塩酸塩 (73.7 mg) を添加し、該混合物をさらに 16 時間攪拌した。該溶媒を減圧下で除去した。TFA 0.1% を含む、MeCN 及び水 3:2、14 mL で該残渣を溶解した後、いくらかの結晶生成物が沈殿した。9.4 x 250 mm SB-C18 Zorbax カラムで 0.1% TFA と MeCN の密度勾配 60~80% を使用した調製用 HPLC によって、1 分当たり 8.0 mL で 10 分間かけて濾液を通すことによって、さらに表題化合物を単離した。¹H NMR (CD₃OD、600 MHz) 7.84~7.87 (m、2H)、7.75 (d、J = 8.4 Hz、2H)、7.28 (d、J = 8.3 Hz、2H)、7.18 (d、J = 8.2 Hz、2H)、6.56 (s、1H)、5.46 (s、2H)、4.12 (q、J = 7.1 Hz、2H)、3.60 (t、J = 6.8 Hz、2H)、2.62 (t、J = 6.8 Hz、2H)、2.6 (tt、J = 11.7 & 3.3 Hz、1H)、1.73~1.77 (m、4H)、1.68~1.71 (m、1H)、1.37~1.43 (m、2H)、1.24~1.35 (m、3H)、1.21 (t、J = 7.1 Hz、3H)。LC-MS: 2.47 分。(M+H = 544.4)。

20

【0135】

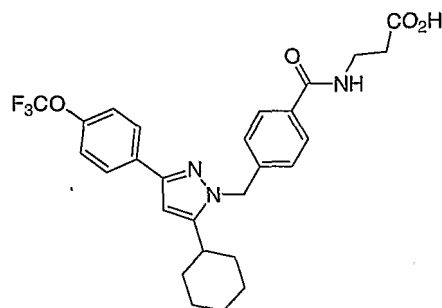
(実施例 3)

N-[4-({5-シクロヘキシル-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ベンゾイル]- γ -アラニン

30

【0136】

【化19】



40

【0137】

実施例 2 から得られた生成物 135.8 mg をエタノール 5 mL 及び水 0.15 mL に溶解し、該溶液を 5 N NaOH 溶液 50 mL で室温で一晩処理した。溶媒を減圧下で除去した。該残渣を水に溶解し、2 N HCl で pH 約 1 に酸性化した。濾過して白色固形物を収集し、水で洗浄し、乾燥して表題化合物を白色固形物として得た。¹H NMR (CD₃OD、500 MHz) 8.51 (t、J = 5.7 Hz、1H)、7.86~7.89 (m、2H)、7.775 (d、J = 8.3 Hz、2H)、7.30 (d、J = 8.0 Hz、2H)、7.20 (d、J = 8.2 Hz、2H)、6.57 (s、1H)、5

50

. 48 (s, 2H)、3.59~3.64 (m, 2H)、2.59~2.66 (m, 3H)、1.76~1.81 (m, 4H)、1.69~1.74 (m, 1H)、1.38~1.47 (m, 2H)、1.24~1.38 (m, 3H)。LC-MS: 2.25分。(M+H=516.3)。

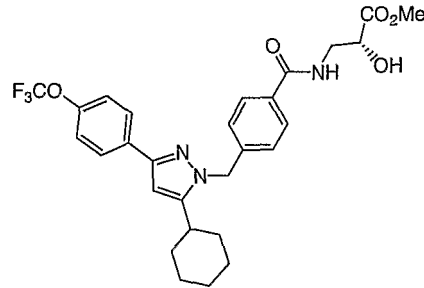
【0138】

(実施例4)

メチル(2R)-3-{[4-(5-シクロヘキシル-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル]メチル)ベンゾイル]アミノ}-2-ヒドロキシプロパノエート

【0139】

【化20】



【0140】

段階A [(4R)-2,2-ジメチル-5-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イル]酢酸

トルエン200mLに溶かしたD-リンゴ酸25.05g及び2,2-ジメトキシプロパン68.1gの溶液を窒素下で2時間還流した。溶媒を減圧下で除去し、表題化合物を白色固形物として得た。¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) 4.76(dd, J=3.9&6.6Hz, 1H)、3.02(dd, J=3.9&17.2Hz, 1H)、2.88(dd, J=6.6&17.2Hz, 1H)、1.64(s, 3H)、1.59(s, 3H)。

【0141】

段階B ベンジル[(4R)-2,2-ジメチル-5-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イル]メチルカルバメート

トルエン100mLに溶かした前記の段階Aの中間体5.25g、ジフェニルホスホリルアジド8.88g及びトリエチルアミン3.34gの溶液を窒素下で75分間還流した。ベンジルアルコール(2.92g)を添加し、還流をさらに15時間継続した。該反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、5%NaHCO₃及び飽和食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、真空下で留去して、粗生成物を得た。それをシリカゲル上で20~45%酢酸エチルのヘキサン溶液で精製し、表題化合物を黄色油状物として得た。¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) 7.33~7.40(m, 5H)、5.175(d, J=12.1Hz, 1H)、5.11(d, J=11.9Hz, 1H)、4.50~4.52(m, 1H)、3.69~3.75(m, 1H)、3.60~3.66(m, 1H)、1.59(s, 3H)、1.57(s, 3H)。

【0142】

段階C メチル(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシプロパノエート塩酸塩

前記の段階Bで説明した方法によって調製したベンジル[(4R)-2,2-ジメチル-5-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イル]メチルカルバメート(7.76g)を10%Pd/C0.62gを含むメタノール(70mL)に溶解した。1MHClのエーテル溶液を添加した(25mL)。この混合物を水素バルーンを使用して22時間水素化した。該反応混合物を窒素でパージし、セライトパッドで濾過し、真空下で留去して、表題化合物を黄色味を帯びた固形物として得た。¹H NMR(CD₃OD, 500MHz) 4.45(dd, J=4及び8Hz, 1H)、3.82(s, 3H)、3.31(d

10

20

30

40

50

d、1H)、3.15 (dd、J = 8 及び 13 Hz、1H)。

【0143】

段階D メチル(2R)-3-{[4-(5-シクロヘキシル-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンゾイル}アミノ}-2-ヒドロキシプロパノエート

DMF 1 mL に溶かした実施例1段階Dの生成物 44.4 mg、EDC 28.8 mg、HOBt 20.3 mg、前記段階Cから得られたメチル(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシプロパノエート塩酸塩 31.1 mg 及び DIEA 70 μL の溶液を室温で一晩撹拌した。表題化合物は、9.4 x 250 mm SB-C18 Zorbax カラムで、0.1% TFA と MeCN 密度勾配 55 ~ 75% を使用した調製用 HPLC によって、1分当たり 8.0 mL で 10 分間かけて単離し、凍結乾燥後白色固形物として得た。LC-MS : 2.55 分。(M + H = 546.3)。

10

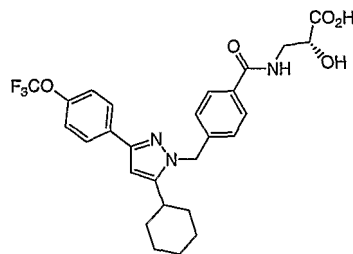
【0144】

(実施例5)

(2R)-3-{[4-(5-シクロヘキシル-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-イル)メチル]ベンゾイル}アミノ}-2-ヒドロキシプロパン酸

【0145】

【化21】



20

【0146】

メタノール 0.937 mL 及び水 0.156 mL に溶かした前記の実施例4の生成物(42.9 mg)の溶液を 5N NaOH 0.078 mL で一晩処理した。表題化合物は、9.4 x 250 mm SB-C18 Zorbax カラムで、0.1% TFA と 50 ~ 70% MeCN 密度勾配を使用した調製用 HPLC によって、1分当たり 8.0 mL で 10 分間かけて単離し、凍結乾燥後白色固形物として得た。LC-MS : 2.44 分。(M + H = 532.3)。

30

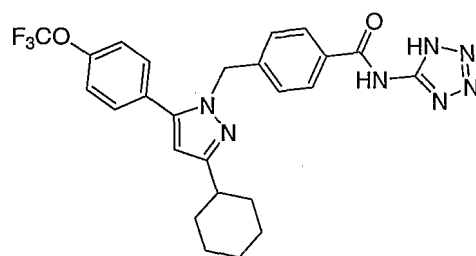
【0147】

(実施例6)

4-(3-シクロヘキシル-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-N-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド

【0148】

【化22】



40

【0149】

50

段階 A 4 - ({ 3 - シクロヘキシル - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } メチル) 安息香酸

エノタール 6 mL 及び水 2.5 mL に溶かした実施例 1 段階 C から得られた 4 - ({ 3 - シクロヘキシル - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } メチル) ベンゾエート 0.19 g の溶液を、HPLC に基づいて加水分解が完了するまで 5 N NaOH 溶液 2.4 等量で処理した。減圧下でエタノールを留去した後、残渣を 20% モル過剰な 2 N HCl で酸性化して、酸生成物を沈殿させた。該反応混合物を EtOAc 2 x 35 mL で抽出した。一緒にした有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥して、留去して、表題化合物を白色固形物として得た。MeCN 及び水 5 : 3 で再結晶化して、微細な針状結晶を得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 2H)、7.39 ~ 7.42 (m, 2H)、7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、7.00 (d, J = 8.3 Hz, 2H)、6.30 (s, 1H)、5.38 (s, 2H)、2.67 (tt, J = 3.5 & 11.5 Hz, 1H)、1.97 ~ 2.01 (m, 2H)、1.80 ~ 1.85 (m, 2H)、1.71 ~ 1.75 (m, 1H)、1.38 ~ 1.53 (m, 4H)、1.26 ~ 1.33 (m, 1H)。LC-MS : 2.47 分。(M + H = 445.3)。

【 0 1 5 0 】

段階 B 4 - ({ 3 - シクロヘキシル - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } メチル) - N - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンズアミド

DMF 1 mL に溶かした前記段階 A の生成物 70 mg、EDC 38.1 mg、HOBT 26.9 mg の溶液を室温で 30 分間攪拌した。5 - アミノテトラゾール 1 水和物 (20.5 mg) を添加し、該混合物をさらに 16 時間攪拌した。該反応混合物に水 1 mL を添加することによって該生成物を沈殿させた。濾過によって該生成物を収集し、DMF 及び水 1 : 1、水並びに MeCN で洗浄し、乾燥して、表題化合物を白色固形物として得た。¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz) 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.42 ~ 7.45 (m, 2H)、7.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、6.32 (s, 1H)、5.42 (s, 2H)、2.67 (tt, J = 3.5 & 11.5 Hz, 1H)、1.97 ~ 2.01 (m, 2H)、1.81 ~ 1.85 (m, 2H)、1.72 ~ 1.76 (m, 1H)、1.46 ~ 1.53 (m, 2H)、1.38 ~ 1.47 (m, 2H)、1.26 ~ 1.35 (m, 1H)。LC-MS : 2.30 分。(M + H = 512.3)。

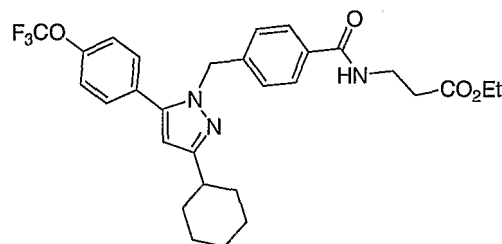
【 0 1 5 1 】

(実施例 7)

エチル N - [4 - ({ 3 - シクロヘキシル - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } メチル) ベンゾイル] - - アラニナート

【 0 1 5 2 】

【 化 2 3 】



【 0 1 5 3 】

DMF 0.5 mL に溶かした実施例 6 段階 A の生成物 66.7 mg、EDC 34.5 mg、HOBT 24.3 mg の溶液を室温で 30 分間攪拌した。DIEA (31 µL) 及び - アミノ - アラニンエチルエステル塩酸塩 (27.6 mg) を添加し、該混合物をさらに 16 時間攪拌した。該溶媒を減圧下で除去した。表題化合物は、9.4 x 250 mm

SB-C18 Zorbaxカラムで、0.1% TFAとMeCN密度勾配60~80%を使用した調製用HPLCによって、1分当たり8.0mLで10分間かけて単離し、その後凍結乾燥した。¹H NMR (CD₃OD、600MHz) 7.68 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.39~7.42 (m、2H)、7.28 (d、J=8.1 Hz、2H)、6.99 (d、J=8.3 Hz、2H)、6.31 (s、1H)、5.37 (s、2H)、4.11 (q、J=7.1 Hz、2H)、3.59 (t、J=6.8 Hz、2H)、2.66 (tt、J=11.6 & 3.5 Hz、1H)、2.61 (t、J=6.8 Hz、2H)、1.96~2.00 (m、2H)、1.80~1.84 (m、2H)、1.71~1.75 (m、1H)、1.45~1.52 (m、2H)、1.37~1.45 (m、2H)、1.25~1.33 (m、1H)、1.21 (t、J=7.1 Hz、3H)。LC-MS: 2.44分。(M+H=544.4)。

10

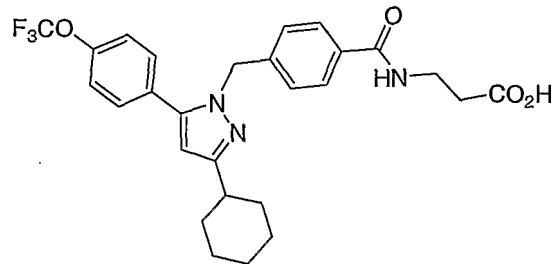
【0154】

(実施例8)

N-[4-(3-シクロヘキシル-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンゾイル]-アラニン

【0155】

【化24】



20

【0156】

実施例7から得られた生成物71.1mgをエタノール2.5mL及び水0.075mLに溶解し、該溶液を5N NaOH0.26mLで室温で一晩処理した。溶媒を減圧下で除去した。該残渣を水に溶解し、2N HClでpH約1に酸性化した。濾過して白色固形物を収集し、水で洗浄し、乾燥して表題化合物を白色固形物として得た。¹H NMR (CD₃OD、500MHz) 8.48 (t、1NH)、7.71 (d、J=8.5 Hz、2H)、7.41~7.45 (m、2H)、7.31 (d、J=8.3 Hz、2H)、7.035 (d、J=8.4 Hz、2H)、6.32 (s、1H)、5.38 (s、2H)、3.60 (t、J=7.0 Hz、2H)、2.68 (tt、J=3.5 & 11.6 Hz、1H)、2.62 (t、J=6.9 Hz、3H)、1.98~2.04 (m、2H)、1.82~1.87 (m、2H)、1.73~1.78 (m、1H)、1.40~1.56 (m、4H)、1.27~1.36 (m、1H)。LC-MS: 2.23分。(M+H=516.3)。

30

【0157】

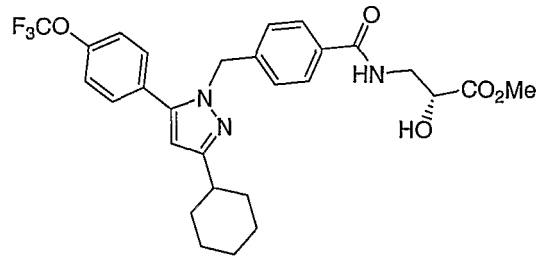
(実施例9)

メチル(2R)-3-{[4-(3-シクロヘキシル-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンゾイル]アミノ}-2-ヒドロキシプロパノエート

40

【0158】

【化25】



【0159】

10

DMF 0.5 mL に溶かした実施例 6 段階 A の生成物 24.6 mg、EDC 15.9 mg、HOBt 11.2 mg、実施例 4 段階 C から得られたメチル(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシプロパノエート塩酸塩 17.2 mg 及び DIEA 39 μL の溶液を室温で一晩攪拌した。表題化合物は、9.4 x 250 mm SB-C18 Zorbax カラムで、0.1% TFA と MeCN 密度勾配 55 ~ 75% を使用した調製用 HPLC によって、1 分当たり 8.0 mL で 10 分間かけて単離し、凍結乾燥後白色固形物として得た。LC-MS: 2.55 分。(M+H = 546.3)。

【0160】

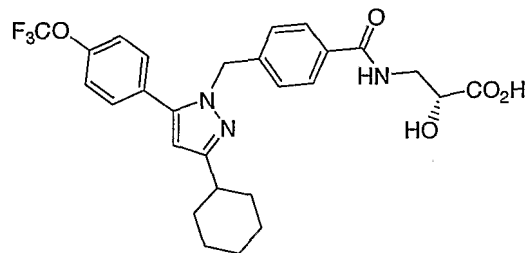
(実施例 10)

(2R)-3-{[4-(3-シクロヘキシル-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル]メチル)ベンゾイル]アミノ}-2-ヒドロキシプロパン酸

20

【0161】

【化26】



30

【0162】

メタノール 0.411 mL 及び水 0.068 mL に溶かした前記の実施例 9 の生成物 (18.8 mg) の溶液を 5 N NaOH 0.034 mL で一晩処理した。表題化合物は、9.4 x 250 mm SB-C18 Zorbax カラムで、0.1% TFA と MeCN 密度勾配 50 ~ 70% を使用した調製用 HPLC によって、1 分当たり 8.0 mL で 10 分間かけて単離し、凍結乾燥後白色固形物として得た。LC-MS: 2.41 分。(M+H = 532.3)。

【0163】

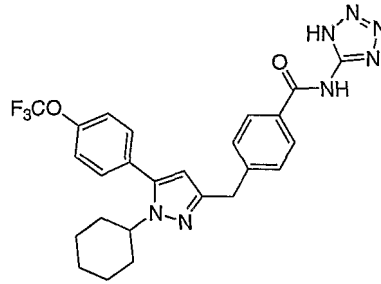
40

(実施例 11)

4-(1-シクロヘキシル-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-3-イル]メチル)-N-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド

【0164】

【化27】



【0165】

10

段階A メチル4-ブロモフェニル酢酸

メタノール1.5Lに溶かした4-ブロモフェニル酢酸202.78gの溶液を濃硫酸15mLで処理し、得られた混合物を窒素下で3時間還流した。ほとんど全てのメタノールを蒸留によって除去した。残渣をエーテル1Lで希釈した。下層を分離し、エーテル2×100mLで抽出した。一緒にしたエーテル溶液を5%NaHCO₃3×250mL及び飽和食塩水250mLで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を淡黄褐色油状物として得た。シリカゲル300gで10%EtOAcのヘキサン溶液によって濾過し、減圧下で濃縮して表題化合物を無色油状物として得た。¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) 7.46~7.48(m, 2H)、7.16~7.19(m, 2H)、3.72(s, 3H)、3.60(s, 2H)。

20

【0166】

段階B 4-(4-ブロモフェニル)-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ブタン-1,3-ジオン

無水THF60mLに溶かした4-トリフルオロメトキシアセトフェノン5.40g及びメチル4-ブロモフェニルアセテート7.57gの溶液を60%NaH1.59gで60時間処理した。該溶媒を減圧下で除去した後、該反応混合物をエーテル250mLで希釈して、0.2M HCl 250mL、5%NaHCO₃ 2×100mL及び飽和食塩水100mLで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、留去して粗生成物を得た。シリカゲルで5~20%EtOAcのヘキサン溶液を使用して精製し、表題化合物を赤色油状物として得た。¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) 7.86~7.89(m, 2H)、7.48~7.51(m, 2H)、7.27(d, J=7Hz, 2H)、7.17~7.19(m, 2H)、6.07(s, 1H)、3.70(s, 2H)。

30

【0167】

段階C 3-(4-ブロモフェニル)-1-シクロヘキシル-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール及び5-(4-プロモベンジル)-1-シクロヘキシル-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール

メタノール20mLに溶かした前記段階Bの4-(4-ブロモフェニル)-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ブタン-1,3-ジオン1.20g、シクロヘキシルヒドラジン塩酸塩0.497g及びDIEA0.575mLの溶液を一晩還流した。該溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をシリカゲル上で塩化メチレンで溶出することによって分離し、黄色油状物を得た。先に溶出した異性体は、NOE差、COSY、及びNOESYスペクトルに基づいて、5-(4-プロモベンジル)-1-シクロヘキシル-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピラゾールであった。¹H NMR(CDCl₃, 600MHz) 7.78~7.81(m, 2H)、7.44~7.47(m, 2H)、7.21(d, J=8.1Hz, 2H)、7.07~7.10(m, 2H)、6.22(s, 1H)、3.97(s, 2H)、3.88(tt, J=3.9&11.7Hz, 1H)、1.95~2.03(m, 2H)、1.85~1.89(m, 2H)、1.75~1.79(m, 2H)、1.68~1.71(m, 1H)、1.24~1.33(m, 3H)。LC-MS: 2.86分。(M+H=479.2/481)。後から溶出した異性体は3-(4-プロモベンジル)-1-シクロヘキシル-5-[4-(トリ

40

50

フルオロメトキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾールであった。¹H NMR (CDCl₃、600 MHz) 7.40 ~ 7.43 (m、2 H)、7.33 ~ 7.36 (m、2 H)、7.28 (d、J = 8.2 Hz、2 H)、7.16 ~ 7.19 (m、2 H)、5.90 (s、1 H)、3.99 (tt、J = 3.7 & 11.7 Hz、1 H)、3.97 (s、2 H)、2.02 ~ 2.10 (m、2 H)、1.85 ~ 1.92 (m、4 H)、1.66 ~ 1.70 (m、1 H)、1.24 ~ 1.35 (m、3 H)。LC - MS : 2.79分。(M + H = 479 / 481.1)。

【0168】

段階D 4 - ({ 1 - シクロヘキシル - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } メチル) ベンゾニトリル

10

DMF 2 mL に溶かした前記段階Cの3 - (4 - プロモベンジル) - 1 - シクロヘキシル - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール 526 mg、シアン化亜鉛 79.9 mg、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 50.8 mg の混合物を窒素下で80 の油浴で20時間加熱した。DMFのほとんどを留去した。残渣は、シリカゲルで1%及び3% MeCNの塩化メチレン溶液を使用して精製し、表題化合物を黄色味を帯びた固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃、500 MHz) 7.61 (d、J = 8.2 Hz、2 H)、7.42 (d、J = 8.3 Hz、2 H)、7.35 ~ 7.38 (m、2 H)、7.31 (d、J = 8.3 Hz、2 H)、5.94 (s、1 H)、4.09 (s、2 H)、4.02 (tt、J = 2.75 & 11.7 Hz、1 H)、2.03 ~ 2.11 (m、2 H)、1.87 ~ 1.94 (m、4 H)、1.69 ~ 1.72 (m、1 H)、1.25 ~ 1.35 (m、3 H)。LC - MS : 2.55分。(M + H = 426.2)。

20

【0169】

段階E 4 - ({ 1 - シクロヘキシル - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } メチル) 安息香酸

エノタール 10 mL 及び水 2.5 mL に溶かした前記段階Dから得られた4 - ({ 1 - シクロヘキシル - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } メチル) ベンゾニトリル 0.45 g の暖かい溶液に水酸化カリウムペレット 0.70 g を添加した。得られた溶液を窒素下で一晩還流した。エタノールを減圧下で除去した。1 N HCl 11.5 mL を残渣に添加することによって生成物を沈殿させた。表題化合物を濾過によって収集し、水で数回洗浄し、乾燥して、やや黄色味を帯びた固形物を得た。¹H NMR (CD₃OD、500 MHz) 7.94 ~ 7.96 (m、2 H)、7.47 ~ 7.49 (m、2 H)、7.37 ~ 7.41 (m、4 H)、6.09 (s、1 H)、4.06 (s、2 H)、4.05 (tt、J = 3.8 & 約 11.9 Hz、1 H)、1.97 ~ 2.05 (m、2 H)、1.85 ~ 1.93 (m、4 H)、1.67 ~ 1.71 (m、1 H)、1.26 ~ 1.36 (m、3 H)。LC - MS : 2.38分。(M + H = 445.2)。

30

【0170】

段階F 4 - ({ 1 - シクロヘキシル - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } メチル) - N - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンズアミド

40

DMF 1 mL に溶かした前記段階Eの生成物 55.6 mg、EDC 28.8 mg、HOBt 20.3 mg の溶液を室温で45分間攪拌した。5 - アミノテトラゾール1水和物 (15.5 mg) を添加し、該混合物をさらに22時間攪拌した。DIEA (26 µL) 及びEDC (13.8 mg) をさらに加え、反応をもう1日継続した。表題化合物は、0.1% TFAと75 ~ 90% MeCN密度勾配を使用した調製用HPLCによって、1分当たり8.0 mLで10分間かけ、凍結乾燥後白色固形物として単離された。LC - MS : 2.26分。(M + H = 512.1)。

【0171】

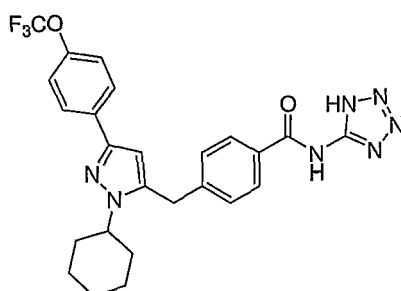
(実施例12)

50

4 - ({ 1 - シクロヘキシル - 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } メチル) - N - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンズアミド

【 0 1 7 2 】

【 化 2 8 】



10

【 0 1 7 3 】

段階 A 4 - ({ 1 - シクロヘキシル - 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } メチル) ベンズニトリル

DMF 2.5 mL に溶かした実施例 1 1 段階 C の 5 - (4 - プロモベンジル) - 1 - シクロヘキシル - 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール 651 mg、シアン化亜鉛 95.7 mg、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 62.9 mg の混合物を窒素下で 80 の油浴で 24 時間加熱した。DMF のほとんどもを留去した。残渣は、シリカゲルで 1% 及び 3% MeCN の塩化メチレン溶液を使用して精製し、表題化合物を黄色泡状物質として得た。¹NMR (CDCl₃, 600 MHz) 7.78 ~ 7.81 (m, 2H)、7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H)、7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、7.215 (d, J = 8.3 Hz, 2H)、6.25 (s, 1H)、4.09 (s, 2H)、3.83 (tt, J = 3.9 & 11.7 Hz, 1H)、1.96 ~ 2.03 (m, 2H)、1.85 ~ 1.89 (m, 2H)、1.73 ~ 1.77 (m, 2H)、1.68 ~ 1.71 (m, 1H)、1.23 ~ 1.33 (m, 3H)。LC-MS: 2.63 分 (M + H = 426)。

20

【 0 1 7 4 】

段階 B 4 - ({ 1 - シクロヘキシル - 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } メチル) 安息香酸

エタノール 9 mL 及び水 3 mL に溶かした前記段階 A の 4 - ({ 1 - シクロヘキシル - 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } メチル) ベンズニトリル 0.395 g の混合物に水酸化カリウムペレット 0.80 g を添加した。得られた溶液を窒素下で一晩還流した。エタノールは減圧下で除去した。生成物は、残渣に 1 N HCl 14 mL を添加することによって沈殿させた。表題化合物は、濾過によって収集し、水で数回洗浄し、乾燥して、オフホワイトの固形物を得た。¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz) 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、7.81 ~ 7.84 (m, 2H)、7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、6.425 (s, 1H)、4.165 (s, 2H)、4.01 (tt, J = 3.9 & 11.8 Hz, 1H)、1.86 ~ 1.93 (m, 2H)、1.78 ~ 1.83 (m, 2H)、1.64 ~ 1.68 (m, 3H)、1.20 ~ 1.35 (m, 3H)。LC-MS: 2.49 分。(M + H = 445.2)。

30

40

【 0 1 7 5 】

段階 C 4 - ({ 1 - シクロヘキシル - 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } メチル) - N - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンズアミド

前記段階 B の生成物 44.4 mg、EDC 28.8 mg、HOBt 20.3 mg 及びアミノテトラゾール 1 水和物 13.4 mg の混合物を DMF 1 mL に溶解した。DIEA (44 μL) をすぐに添加し、得られた溶液を室温で 5 日間攪拌した。該反応混合物を DM

50

F、MeCN、及び水の混合物で希釈し、0.1% TFAと70~80% MeCN密度勾配を使用した調製用HPLCによって、1分当たり8.0 mLで10分間かけて精製した。表題化合物は、凍結乾燥後白色固形物として得られた。¹H NMR (CD₃OD、500 MHz) 8.03 (d、J = 8.3 Hz、2H)、7.84~7.86 (m、2H)、7.46 (d、J = 8.2 Hz、2H)、7.28 (d、J = 8.2 Hz、2H)、6.47 (s、1H)、4.23 (s、2H)、4.055 (tt、J = 3.7 & 11.7 Hz、1H)、1.88~1.97 (m、2H)、1.81~1.85 (m、2H)、1.67~1.73 (m、3H)、1.25~1.39 (m、3H)。LC-MS: 2.34分。(M+H = 512.2)。

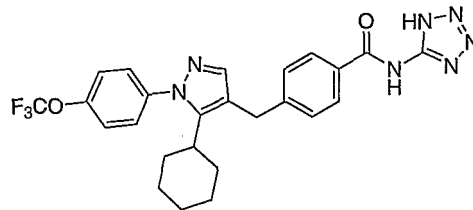
【0176】

(実施例13)

4 - ({ 5 - シクロヘキシル - 1 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル } メチル) - N - (1H - テトラゾール - 5 - イル) ベンズアミド

【0177】

【化29】



10

20

【0178】

段階A 3 - (4 - ブロモフェニル) - N - メトキシ - N - メチルプロパンアミド

3 - (4 - ブロモフェニル) プロパン酸 24.95 g、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 12.75 g、EDC 27.14 g 及び HOBt 17.66 g の混合物に、DMF 300 mL 及び DIEA 47.4 mL を添加した。該反応混合物を室温で17時間攪拌して、次に氷水700 mL に注いで、EtOAc 5 x 200 mL で抽出した。一緒にしたEtOAc 溶液を5% NaHCO₃ 200 mL、水4 x 200 mL 及び飽和食塩水 200 mL で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を黄色油状物として得た。シリカゲルで、35~55% EtOAc のヘキサン溶液を使用して精製し、表題化合物を黄色味を帯びた油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃、500 MHz) 7.40~7.43 (m、2H)、7.11~7.14 (m、2H)、3.63 (s、3H)、3.19 (s、3H)、2.93 (t、J = 7.8 Hz、2H)、2.73 (t、J = 7.7 Hz、2H)。LC-MS: 1.77分。(M+H = 272.1 / 274)

30

【0179】

段階B 3 - (4 - ブロモフェニル) - 1 - シクロヘキシルプロパン - 1 - オン

氷浴で冷却した無水エーテル500 mL に溶かした前記段階Aの3 - (4 - ブロモフェニル) - N - メトキシ - N - メチルプロパンアミド 25.02 g の溶液にシクロヘキシルマグネシウムプロミド 2 M のエーテル溶液 115 mL を30分かけて添加した。添加終了後、該冷却浴を取り除いた。75分後、シクロヘキシルマグネシウムプロミド 2 M のエーテル溶液 30 mL をさらに添加した。該反応混合物を40分間攪拌し、エーテル500 mL、冷水500 mL、飽和食塩水200 mL 及び 2N HCl 175 mL を含有する混合物に注いだ。層を分離した。水層をエーテル4 x 75 mL で抽出した。一緒にしたエーテル溶液を5% NaHCO₃ 及び飽和食塩水 1:1 200 mL、次に飽和食塩水 200 mL で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥し、留去して粗生成物を得た。シリカゲルで20~100% EtOAc のヘキサン溶液を使用して精製し、5~10% EtOAc のヘキサン溶液で再精製して、表題化合物を黄色油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃、500

40

50

MHz) 7.39~7.42 (m, 2H)、7.06~7.09 (m, 2H)、2.84~2.87 (m, 2H)、2.74~2.78 (m, 2H)、2.32 (tt, J = 3.3 & 11.3 Hz, 1H)、1.76~1.84 (m, 4H)、1.65~1.70 (m, 1H)、1.15~1.36 (m, 5H)。

【0180】

段階C 2-(4-プロモベンジル)-3-シクロヘキシル-3-オキソプロパナール無水THF 50 mLに溶かした前記段階Bの3-(4-プロモフェニル)-1-シクロヘキシルプロパン-1-オン 2.84 gの溶液に、60%水素化ナトリウム 1.15 gを添加し、次に蟻酸エチル 6.2 mLを1回、3.2 mLを5回1日かけて添加した。得られた混合物を、室温で窒素下でさらに1日攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を冷却した0.1N HCl及びエーテルとで分画した。一緒にしたエーテル抽出物を水(2x)、5% NaHCO₃ (3x)及び飽和食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して、除去して、粗生成物をオレンジ色の固形物として得た。シリカゲルで10~15% EtOAcのヘキサン溶液を使用して精製し、表題化合物をピンク色の油状固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 15.43 (d, J = 7.1 Hz, 1H)、8.01 (d, J = 7.1 Hz, 1H)、7.43~7.45 (m, 2H)、7.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H)、3.52 (s, 2H)、2.32 (tt, J = 11.5 & Hz, 1H)、1.73~1.77 (m, 2H)、1.63~1.68 (m, 1H)、1.49~1.53 (m, 2H)、1.39~1.47 (m, 2H)、1.07~1.25 (m, 4H)。

10

20

【0181】

段階D 4-(4-プロモベンジル)-5-シクロヘキシル-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール及び4-(4-プロモベンジル)-3-シクロヘキシル-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール

メタノール 100 mLに溶かした前記段階Cの2-(4-プロモベンジル)-3-シクロヘキシル-3-オキソプロパナール 3.17 g及び4-トリフルオロメトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 2.47 gの溶液に、0.5 Mナトリウムメトキシドのメタノール溶液 21.6 mLを添加した。得られた混合物を窒素下で2日間還流した。該溶媒を減圧下で除去した。得られた粗生成物をシリカゲルで0~10% MeCNの塩化メチレン溶液、0~2% MeCNの塩化メチレン溶液、又は7~10% EtOAcのヘキサン溶液を使用して繰り返しクロマトグラフィーを行った。純粋な4-(4-プロモベンジル)-5-シクロヘキシル-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピラゾールが、クロマトグラフィーの画分をメタノールで再結晶化することによって主要な生成物として得られた。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 7.64~7.67 (m, 2H)、7.43~7.46 (m, 2H)、7.44 (s, 1H)、7.23~7.27 (m, 2H)、7.10~7.13 (m, 2H)、3.82 (s, 2H)、2.63 (tt, J = 3.3 & 11.8 Hz, 1H)、1.83~1.89 (m, 4H)、1.72~1.76 (m, 1H)、1.60~1.69 (m, 2H)、1.27~1.40 (m, 3H)。LC-MS: 2.91分。(M+H = 479)。純粋な4-(4-プロモベンジル)-3-シクロヘキシル-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピラゾールが、シリカゲルクロマトグラフィー画分の調製用HPLCによって少量の生成物として得られた。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 7.59~7.63 (m, 2H)、7.44~7.47 (m, 2H)、7.41 (s, 1H)、7.25~7.28 (m, 2H)、7.10~7.13 (m, 2H)、3.82 (s, 2H)、2.64 (tt, J = 3.2 & 12.1 Hz, 1H)、1.83~1.89 (m, 4H)、1.72~1.76 (m, 1H)、1.57~1.66 (m, 2H)、1.27~1.39 (m, 3H)。LC-MS: 2.70分。(M+H = 479.1/481)。これらの異性体は、NOE差スペクトルによって同定確認した。

30

40

【0182】

段階E 4-(5-シクロヘキシル-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]

50

】 - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } メチル) ベンゾニトリル

DMF 5 mL に溶かした前記段階 D の 4 - (4 - プロモベンジル) - 5 - シクロヘキシル - 1 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール 782 mg、シアン化亜鉛 115 mg 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 94 mg の混合物を窒素下で 75 の油浴で一晩加熱した。DMF のほとんどを留去した。残渣はシリカゲルで 10 ~ 40 % EtOAc のヘキサン溶液を使用して精製し、表題化合物を黄色味を帯びた固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃、500 MHz) 7.61 ~ 7.64 (m、2 H)、7.40 ~ 7.44 (m、2 H)、7.33 ~ 7.37 (m、4 H)、7.31 (s、1 H)、4.06 (s、2 H)、2.70 (tt、J = 3.1 & 12.5 Hz、1 H)、1.73 ~ 1.79 (m、4 H)、1.66 ~ 1.71 (m、1 H)、1.50 ~ 1.58 (m、2 H)、1.09 ~ 1.24 (m、3 H)。LC - MS : 2.46 分。 (M + H = 426.2)。

【 0183 】

段階 F 4 - ({ 5 - シクロヘキシル - 1 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } メチル) 安息香酸

エノタール 15 mL 及び水 6 mL に溶かした前記段階 E から得られた 4 - ({ 5 - シクロヘキシル - 1 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } メチル) ベンゾニトリル 0.73 g の暖かい溶液に水酸化カリウム 1.11 g を添加した。得られた溶液を窒素下で一晩還流した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を水 10 mL に再懸濁し、2 N HCl 9.0 mL で酸性化した。得られた固形物を濾過し、水で洗浄し、乾燥して表題化合物を白色固形物として得た。¹H NMR (CD₃OD、500 MHz) 7.95 (d、J = 8.2 Hz、2 H)、7.48 ~ 7.50 (m、2 H)、7.45 (d、J = 8.6 Hz、2 H)、7.36 (s、1 H)、7.32 (d、J = 8.2 Hz、2 H)、4.06 (s、2 H)、2.66 (tt、J = 3.0 & 12.7 Hz、1 H)、1.69 ~ 1.73 (m、4 H)、1.53 ~ 1.64 (m、3 H)、1.09 ~ 1.19 (m、3 H)。LC - MS : 2.29 分。 (M + H = 445.2)。

【 0184 】

段階 G 4 - ({ 5 - シクロヘキシル - 1 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } メチル) - N - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンズアミド

前記段階 F の生成物 66.7 mg、EDC 71.9 mg、HOBt 30.4 mg 及びアミノテトラゾール 1 水和物 23.2 mg の混合物を DMF 1 mL に溶解した。DIEA (92 µL) をすぐに添加し、得られた溶液を室温で 17 時間攪拌した。該反応混合物を DMSO、MeCN 及び水の混合物で希釈し、0.1% TFA と 65 ~ 80% MeCN 密度勾配を使用した調製用 HPLC によって、1 分当たり 8.0 mL で 10 分間かけて精製した。表題化合物は、凍結乾燥後白色固形物として得られた。¹H NMR (DMSO - d₆、500 MHz) 8.045 (d、J = 8.2 Hz、2 H)、7.50 ~ 7.54 (m、4 H)、7.41 (d、J = 8.2 Hz、2 H)、7.33 (s、1 H)、4.06 (s、2 H)、2.64 (tt、J = 3.0 & 12.2 Hz、1 H)、1.62 ~ 1.72 (m、4 H)、1.48 ~ 1.48 (m、3 H)、1.05 ~ 1.15 (m、3 H)。LC - MS : 1.97 分。 (M + H = 512.2)。

【 0185 】

(実施例 14)

4 - ({ 3 - シクロヘキシル - 1 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } メチル) - N - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンズアミド

【 0186 】

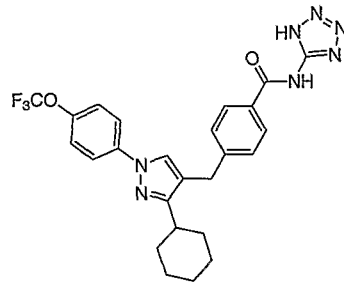
10

20

30

40

【化30】



【0187】

10

段階A 4 - ({ 3 - シクロヘキシル - 1 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } メチル) ベンゾニトリル

DMF 5 mL に溶かした実施例 13 段階 D の 4 - (4 - ブロモベンジル) - 3 - シクロヘキシル - 1 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1 H - ピラゾール 0.75 g、シアン化亜鉛 110 mg 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 90 mg の混合物を窒素下で 75 °C の油浴で一晩加熱した。DMF のほとんどを留去した。残渣をシリカゲルで 10 ~ 40 % EtOAc のヘキサン溶液を使用して精製し、表題化合物を無色ゲルとして得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 7.64 ~ 7.65 (m, 2H)、7.62 ~ 7.64 (m, 2H)、7.50 (s, 1H)、7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、7.26 ~ 7.29 (m, 2H)、3.94 (s, 2H)、2.58 (tt, J = 3.1 & 11.9 Hz, 1H)、1.82 ~ 1.87 (m, 4H)、1.72 ~ 1.76 (m, 1H)、1.58 ~ 1.67 (m, 2H)、1.28 ~ 1.38 (m, 3H)。LC-MS: 2.67 分。(M + H = 426)。

20

【0188】

段階B 4 - ({ 3 - シクロヘキシル - 1 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } メチル) 安息香酸

エノータル 20 mL 及び水 6 mL に溶かした前記段階 A から得られた 4 - ({ 3 - シクロヘキシル - 1 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } メチル) ベンゾニトリル 0.63 g の暖かい溶液に水酸化カリウム 0.96 g を添加した。得られた溶液を窒素下で 1 日還流した。HPLC によってアミド中間体がいづらか残存していることが示された。水 2 mL 及びエタノール 4 mL に溶かした水酸化カリウム 1.05 g を添加した。さらに 17 時間還流を続けた。溶媒を減圧下で除去した。残渣を水 5 mL に再懸濁し、2 N HCl 18.0 mL で酸性化した。得られた固形物を濾過し、水で洗浄し、乾燥して表題化合物を白色固形物として得た。¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) 7.93 ~ 7.95 (m, 2H)、7.91 (s, 1H)、7.75 ~ 7.79 (m, 2H)、7.32 ~ 7.36 (m, 4H)、3.95 (s, 2H)、2.60 (tt, J = 3.2 & 11.8 Hz, 1H)、1.68 ~ 1.81 (m, 5H)、1.51 ~ 1.60 (m, 2H)、1.22 ~ 1.36 (m, 3H)。LC-MS: 2.51 分。(M + H = 445.2)。

30

【0189】

40

段階C 4 - ({ 3 - シクロヘキシル - 1 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } メチル) - N - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンズアミド

前記段階 B の生成物 66.7 mg、EDC 71.9 mg、HOBT 30.4 mg 及びアミノテトラゾール 1 水和物 23.2 mg の混合物を DMF 1 mL に溶解した。DIEA (92 µL) をすぐに添加し、得られた溶液を室温で 17 時間攪拌した。反応混合物を DMF 及び水約 2 : 1 混合物で希釈し、0.1 % TFA と 70 ~ 80 % MeCN 密度勾配を使用した調製用 HPLC によって、1 分当たり 8.0 mL で 10 分間かけて精製した。表題化合物は、凍結乾燥後白色固形物として得られた。¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) 8.26 (s, 1H)、8.02 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、7.84 ~

50

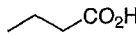
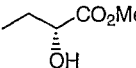
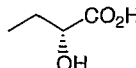
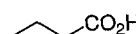
7.87 (m, 2H)、7.40~7.45 (m, 4H)、3.92 (s, 2H)、2.58 (tt, $J = 3.4$ & 11.9 Hz, 1H)、1.62~1.74 (m, 5H)、1.41~1.50 (m, 2H)、1.17~1.31 (m, 3H)。LC-MS: 2.41分。(M+H = 512.3)。

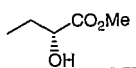
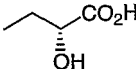
【0190】

実施例1~14に概略を示した方法によって、表1~9に挙げた化合物を調製した。

【0191】

【表4】

表 1			
実施例		R ³¹	LC-MS、分、(M+H) 及びNMR
15	A		2.17 (516.2)
16	A		2.47 (546.3)
17	A		2.36 (532.3)
18	B		2.28 (516.3); ¹ H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz) δ 7.82~7.85 (m, 2H), 7.785 (d, 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, 8.2 Hz, 2H), 7.27 (d, 8.0 Hz, 2H), 6.44

			(s, 1H), 4.165 (s, 2H), 4.035 (tt, 3.8 & 11.8 Hz, 1H), 3.62 (t, 7.0 Hz, 2H), 2.64 (t, 7.0 Hz, 2H), 1.87~1.95 (m, 2H), 1.79~1.84 (m, 2H), 1.65~1.71 (m, 3H), 1.21~1.37 (m, 3H).
19	B		2.58 (546.3)
20	B		2.47 (532.3)

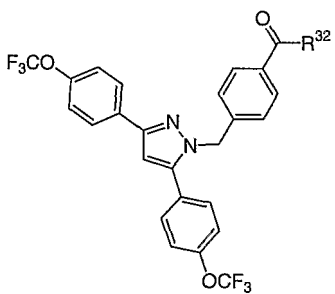
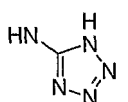
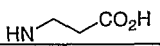
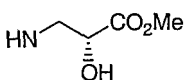
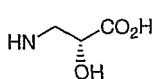
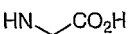
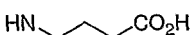
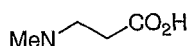
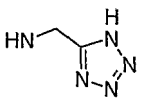
【0192】

【表 5】

表 2			
実施例		R ³¹	LC-MS、分、(M+H) 及 ¹ H NMR
21	A		2.00 (516.3); ¹ H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz) δ 7.76 (d, 8.2 Hz, 2H), 7.46~7.51 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (d, 8.3 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.62 (t, 6.9 Hz, 2H), 2.61~2.70 (m, 3H), 1.69~1.74 (m, 4H), 1.54~1.65 (m, 3H), 1.12~1.20 (m, 3H).
22	A		2.41 (546.3)
23	A		2.30 (532.3)
24	B		2.22 (516.3); ¹ H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz) δ 7.91 (s, 1H), 7.73~7.78 (m, 4H), 7.32~7.36 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.61 (t, 7.0 Hz, 2H), 2.63 (t, 6.9 Hz, 2H), 2.59 (tt,
			3.2 & 11.9 Hz, 1H), 1.68~1.81 (m, 5H), 1.51~1.59 (m, 2H), 1.25~1.36 (m, 3H).
25	B		2.69 (546.3)
26	B		2.58 (532.3)

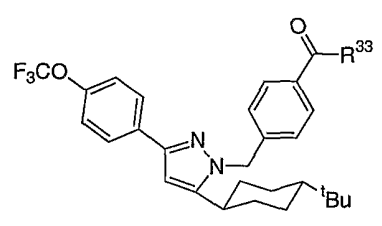
【 0 1 9 3 】

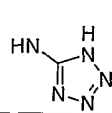
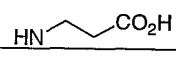
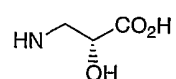
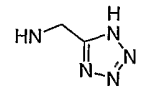
【表 6】

表 3		
		
実施例	R ³²	LC-MS、分、(M+H) 及び NMR
27		2.58 (590.2)
28		2.53 (594.2)
29		2.58 (624.2)
30		2.47 (610.2)
31		2.53 (580.3)
32		2.53 (608.3)
33		2.57 (608.3)
34		2.48 (604.2); ¹ H NMR (dioxane-d ₈ , 500 MHz) δ 8.13 (br t, 1NH), 7.92~7.95 (m, 2H), 7.75 (d, 8.2 Hz, 2H), 7.47~7.50 (m, 2H), 7.40 (d, 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d, 8.2 Hz, 2H), 7.18 (d, 8.2 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.80 (d, 5.7 Hz, 2H).

【表 7】

表 4



実施例	R ³³	LC-MS、分、(M+H) 及びNMR
35		2.81 (568.3)
36		2.77 (572.3)
37		2.71 (588.3)
38		2.48 (604.2); ¹ H NMR (dioxane-d ₈ , 500 MHz) δ 8.13 (br t, 1NH), 7.92~7.95 (m, 2H), 7.75 (d, 8.2 Hz, 2H), 7.47~7.50 (m, 2H), 7.40 (d, 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d, 8.2 Hz, 2H), 7.18 (d, 8.2 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.80 (d, 5.7 Hz, 2H).

10

20

【 0 1 9 5 】

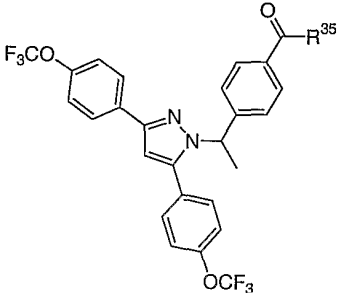

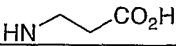
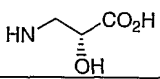
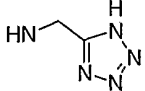
30

【表 8】

表 5			
実施例		R ³⁴	LC-MS、分、(M+H) 及 ¹ H NMR
39	A		2.68 (574.1/576.2); ¹ H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz) δ 7.99 (d, 8.3 Hz, 2H), 7.87 (d, 2.1 Hz, 2H), 7.53~7.57 (m, 2H), 7.425 (t, 1.8 Hz, 1H), 7.39 (d, 8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, 8.2 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 5.58 (s, 2H).
40	A		2.63 (578.2/580.1); ¹ H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz) δ 7.84 (d, 1.9 Hz, 2H), 7.71~7.74 (m, 2H), 7.49~7.52 (m, 2H), 7.40 (t, 2.0 Hz, 1H), 7.36 (d, 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, 8.3 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.60 (t, 7.0 Hz, 2H), 2.61 (t, 6.9 Hz, 2H).
41	A		2.57 (594.1/596.2); ¹ H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz) δ 7.84 (m, 1.9 Hz, 2H), 7.76 (d, 8.2 Hz, 2H), 7.50~7.53 (m, 2H), 7.40 (t, 2.0 Hz, 1H), 7.36 (d, 8.2 Hz, 2H), 7.14 (d, 8.0 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.36 (br s, 1H), 3.70~3.80 (m, 1H), 3.15~3.47 (m, 1H).
42	A		2.60 (588.1/590.1); ¹ H NMR (dioxane-d ₈ , 500 MHz) δ 8.13 (br s, 1NH), 7.83 (d, 2.0 Hz, 2H), 7.76 (d, 8.2 Hz, 2H), 7.52 (t, 1.9 Hz, 1H), 7.46~7.49 (m, 2H), 7.40 (d, 8.3 Hz, 2H), 7.17 (d, 8.3 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.81 (d, 6.0 Hz, 2H).
43	B		2.61 (574.1/576.1); ¹ H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz) δ 7.97~8.01 (m, 4H), 7.535 (t, 1.9 Hz, 1H), 7.41 (d, 1.9 Hz, 2H), 7.34 (d, 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, 8.3 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 5.58 (s, 2H).
44	B		2.57 (578.1/580.1)

45	B		2.51 (594.2/596.2)
46	B		2.54 (588.1/590.1); ¹ H NMR (dioxane-d ₈ , 500 MHz) δ 8.13 (br s, 1NH), 7.91~7.95 (m, 2H), 7.77 (d, 8.2 Hz, 2H), 7.64 (t, 1.9 Hz, 1H), 7.44 (d, 1.8 Hz, 2H), 7.38 (d, 8.5 Hz, 2H), 7.21 (d, 8.2 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.80 (d, 5.7 Hz, 2H).

【表 9】

表 6		
		
実施例	R ³⁵	LC-MS、分、(M+H)
47		2.67 (604.3)
48		2.62 (608.3)
49		2.56 (624.3)
50		2.60 (618.3)

10

20

【 0 1 9 7 】

【表 10】

表 7			
実施例		R ³⁶	LC-MS、分、(M+H)
51	A		2.19 (584.3)
52	A		2.12 (588.3)
53	A		2.07 (604.3)
54	A		2.11 (598.3)
55	B		2.11 (584.3)
56	B		2.07 (588.3)
57	B		1.99 (604.3)
58	B		2.05 (598.3)

【 0 1 9 8 】

【表 1 1】

表 8

実施例		R ³⁷	LC-MS、分、(M+H)
59	A		2.53 (568.3/570.3)
60	A		2.48 (572.3/574.3)
61	A		2.41 (588.3/590.3)
62	A		2.46 (582.3/584.3)
63	B		2.54 (568.3/570.3)
64	B		2.49 (572.3/574.3)
65	B		2.44 (588.3/590.3)
66	B		2.48 (582.3/584.3)

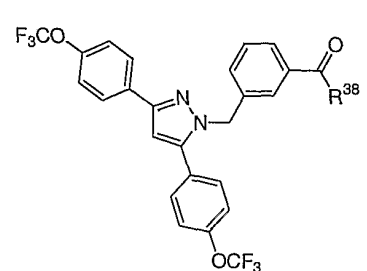
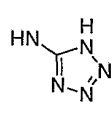
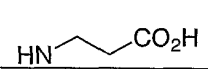
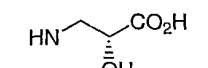
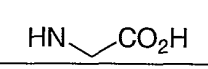
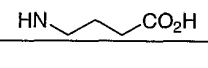
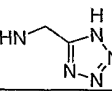
10

20

30

【 0 1 9 9 】

【表 1 2】

表 9		
		
実施例	R ³⁸	LC-MS、分、(M+H) 及びNMR
67		2.55 (590.3); ¹ H NMR (dioxane-d ₈ , 500 MHz) δ 7.92~7.95 (m, 2H), 7.90 (d, 7.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.52~7.55 (m, 2H), 7.48 (dd, 7.8 & 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, 7.8 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.53 (s, 2H).
68		2.50 (594.3)
69		2.44 (610.3)
70		2.49 (580.3)
71		2.52 (608.3)
72		2.48 (604.3)

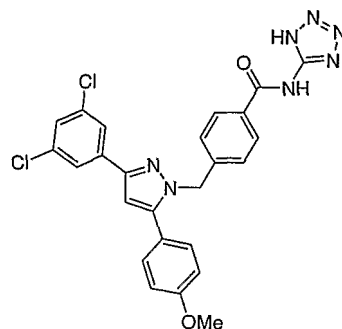
【0200】

(実施例73)

4 - { [3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } - N - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンズアミド

【0201】

【化31】



【0202】

段階A 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロパ - 2 - イン - 1 - オン
 - 78 に冷却した無水THF 20 mL に溶かした 4 - メトキシ - 1 - エチニルベンゼン (0 . 5 7 g 、 4 . 2 7 mmol) の溶液に N₂ 雰囲気下で n But Li (3 . 2 mL

、5.12 mmol) を添加した。5分後、THF (10 mL) に溶かした3,5-ジクロロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (1.0 g, 4.27 mmol) を該反応液に添加した。該反応液をゆっくり30分かけて-40℃に温め、次に飽和NH₄Cl溶液で停止させた。得られた2相混合物をEtOAc (3X) で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して、濾過して真空下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで酢酸エチル-ヘキサン1:10を使用して精製し、表題化合物を黄色固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 2H)、7.7 (d, J = 7.1 Hz, 2H)、7.64 (t, J = 1.8 Hz, 1H)、7.0 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、3.91 (s, 3H)。

【0203】

段階B 3 - (3,5-ジクロロフェニル) - 5 - (4-メトキシフェニル) - 1H-ピラゾール

DMF (20 mL) に溶かした段階A (1.13 g, 3.7 mmol) の中間体の溶液に、ヒドラジン (0.37 mL, 4.07 mmol, 35%水溶液) を添加した。2時間後、該反応混合物を真空下で濃縮した。該残渣をH₂O (20 mL) に懸濁した。白色沈殿を粉碎した。該水層を酢酸エチル (2X) で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥して、濾過して真空下で濃縮した。オフホワイトの固形物が得られた。この物質は、次段階で精製せずに使用した。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 7.7 (d, J = 1.8 Hz, 2H)、7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.35 (s, 1H)、7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、6.8 (s, 1H)、3.91 (s, 3H)。LC-MS: 2.92分。(M+H) = 319。

【0204】

段階C メチル4 - { [3 - (3,5-ジクロロフェニル) - 5 - (4-メトキシフェニル) - 1H-ピラゾール - 1-イル] メチル } ベンゾエート

DMF (20 mL) に溶かした段階Bの中間体 (1.1 g, 3.44 mmol) の溶液に、Cs₂CO₃ (1.68 g, 5.15 mmol) 及びメチル4 - (プロモメチル) - ベンゾエート (0.94 g, 4.13 mmol) を添加した。得られた溶液を、室温で48時間した。該反応混合物は、H₂O (50 mL) を添加することによって停止させた。得られた溶液を酢酸エチル (3x50 mL) で抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して、濾過して真空下で濃縮し、黄色油状物を得た。この物質は、フラッシュクロマトグラフィーで15%酢酸エチル-ヘキサンを使用して精製した。白色固形物が得られた。この物質をフラッシュクロマトグラフィーでDCMを使用して再精製すると、2種類のピラゾール異性体A及びBが2:1比で得られた。該ピラゾール異性体は、NOE差スペクトルによって割り当てた。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 異性体A (カラムから最初に出た化合物); 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、7.78 (d, J = 1.8 Hz, 2H)、7.32 (t, J = 1.9 Hz, 1H)、7.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、7.19 (d, J = 8.3 Hz, 2H)、6.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、6.63 (s, 1H)。5.44 (s, 2H)、3.94 (s, 3H)、3.87 (s, 3H)。LC-MS: 2.94分; (M+H) = 467.2。異性体B (カラムから2番目に出た化合物); 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 2H)、7.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、7.42 (t, J = 1.9 Hz, 1H)、7.22 (d, J = 1.9 Hz, 2H)、7.21 (s, 1H)、7.01 (d, J = 8.9 Hz, 2H)、6.6 (s, 1H)、5.49 (s, 2H)、3.94 (s, 3H)、3.85 (s, 3H)。

【0205】

段階D 4 - { [3 - (3,5-ジクロロフェニル) - 5 - (4-メトキシフェニル) - 1H-ピラゾール - 1-イル] メチル } 安息香酸

THF (30 mL) に溶かした段階Cの中間体 (異性体A, 0.99 g, 2.13 mmol) の溶液に、メタノール (10 mL) 次いで水酸化ナトリウム溶液 (2N, 2 mL, 4 mmol) を添加した。該反応物は室温で一晩撹拌した。該反応混合物を真空下で濃縮

10

20

30

40

50

して、有機溶媒を除去した。残渣は、pHが2未満になるまで1N HClで酸性化した。得られた溶液を酢酸エチル(2X)で抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥して、濾過して真空下で濃縮し、表題化合物を白色固形物として得た。この物質は、次段階でさらには精製せずに使用した。¹H NMR(DMSO、500 MHz): 7.89(d、J=8.2 Hz、2H)、7.88(d、J=1.8 Hz、2H)、7.55(d、J=1.9 Hz、1H)、7.38(d、J=8.7 Hz、2H)、7.15(d、J=8.3 Hz、2H)、7.11(s、1H)、7.04(d、J=8.7 Hz、2H)、5.5(s、2H)、3.79(s、3H)。LC-MS: 2.69分。(M+H)=453。

【0206】

段階E 4 - { [3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } - N - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンズアミド

DMF/DCM 1 : 1 (0 . 5 4 mL) に溶かした段階Dの中間体 (1 0 0 mg 、 0 . 2 2 mmol) の溶液に、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾ - トリアゾール (3 5 mg 、 0 . 2 6 4 mmol) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (9 2 μ L 、 0 . 5 3 mmol) アミノテトラゾール (5 6 mg 、 0 . 6 6 mmol) 及び1 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (5 1 mg 、 0 . 2 6 mmol) を添加した。該反応を室温で18時間攪拌したままにした。該反応をLC-MSで調べたところ、完了に至らなかったことがわかった。さらに等量のアミノテトラゾールを添加し、次いで、プロモ - トリス - ピロリジノ - ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (5 1 mg 、 0 . 1 1 mmol) を添加した。該反応は3時間で完了した。DCM (1 0 mL) で希釈し、1N HClで洗浄して、無水Na₂SO₄で乾燥して、濾過して真空下で濃縮した。残渣を逆相HPLC (Gilson) で精製して、表題化合物を得た。¹H NMR (DMSO 、 5 0 0 MHz) : 8 . 0 4 (d 、 J = 8 . 5 Hz 、 2 H) 、 7 . 8 9 (d 、 J = 2 . 1 Hz 、 2 H) 、 7 . 5 6 (t 、 J = 1 . 9 Hz 、 1 H) 、 7 . 4 1 (d 、 J = 8 . 7 Hz 、 2 H) 、 7 . 2 1 (d 、 J = 8 . 4 Hz 、 2 H) 、 7 . 1 4 (s 、 1 H) 、 7 . 0 5 (d 、 J = 8 . 7 Hz 、 2 H) 、 5 . 5 3 (s 、 2 H) 、 3 . 7 9 (s 、 3 H) 。 LC - MS : 2 . 5 3 分 。 (M + H) = 5 2 0 . 2 。

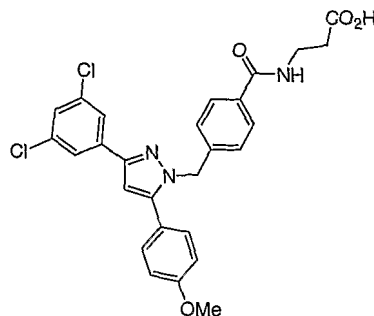
【0207】

(実施例 7 4)

N - (4 - { [3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } ベンゾイル) - - アラニン

【0208】

【化32】



【0209】

段階A N - (4 - { [3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } ベンゾイル) - - アラニン

DMF/DCM 1 : 1 (0 . 5 4 mL) に溶かした実施例73段階Dの中間体 (1 0 0 mg 、 0 . 2 2 mmol) の溶液に、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾ - トリアゾール (3 5 mg 、 0 . 2 6 4 mmol) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (9 2 μ L 、 0

. 53 mmol) - アラニン - t - ブチルエステル塩酸塩 (48 mg、0.26 mmol) 及び 1 - (3 - (ジメチルアミノ)プロピル - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (51 mg、0.26 mmol) を添加した。該反応物を室温で18時間攪拌したままにした。該反応をDCMで希釈し、1N HClで洗浄して、無水Na₂SO₄で乾燥して、濾過して真空下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで酢酸エチル - ヘキサン2 : 5を使用して精製すると、無色油状物が得られた。LC - MS : 4.5分。(M + H) = 580.2。この物質をTFA / DCM (4 mL) に溶解して、室温で18時間攪拌した。該反応混合物を真空下で濃縮して、トルエン (1 X) で共沸した。残渣を逆相HPLC (Gilson) で精製して、表題化合物を得た。¹H NMR (DMSO, 500 MHz) : 8.49 (t, J = 5.5 Hz, 1H)、7.88 (d, J = 2.1 Hz, 2H)、7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H)、7.55 (t, J = 1.8 Hz, 1H)、7.39 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、7.1 (s, 1H)、7.09 (d, J = 8.9 Hz, 2H)、7.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H)、5.47 (s, 2H)、3.79 (s, 3H)、3.45 (q, J = 7.1 Hz, 2H)、2.49 (t, J = 7.1 Hz, 2H)。LC - MS : 3.85分 ; (M + H) = 524.1。

10

【0210】

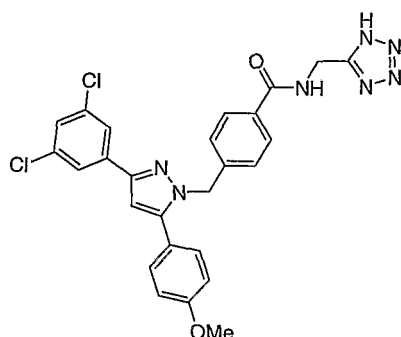
(実施例75)

4 - { [3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]メチル} - N - (1H - テトラゾール - 5 - イル)ベンズアミド

【0211】

20

【化33】



30

【0212】

段階A 4 - { [3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]メチル} - N - (1H - テトラゾール - 5 - イルメチル)ベンズアミド

DMF / DCM 1 : 1 (0.54 mL) に溶かした実施例73段階Dの中間体 (100 mg、0.22 mmol) の溶液に、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾ - トリアゾール (35 mg、0.264 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (92 µL、0.53 mmol) アミノメチルテトラゾール (26 mg、0.26 mmol) 及び 1 - (3 - (ジメチルアミノ)プロピル - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (51 mg、0.26 mmol) を添加した。該反応を室温で18時間攪拌したままにした。該反応をDCMで希釈し、1N HClで洗浄して、無水Na₂SO₄で乾燥して、濾過して真空下で濃縮した。残渣を逆相HPLC (Gilson) で精製して、表題化合物を得た。¹H NMR (DMSO, 500 MHz) : 9.21 (t, J = 5.3 Hz, 1H)、7.88 (d, J = 2.1 Hz, 2H)、7.83 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、7.56 (t, J = 2.1 Hz, 1H)、7.39 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、7.15 (d, J = 8.3 Hz, 2H)、7.12 (s, 1H)、7.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、5.49 (s, 2H)、4.74 (d, J = 5.4 Hz, 2H)、3.79 (s, 3H)、LC - MS : 3.82分 (M + H) = 534.1。

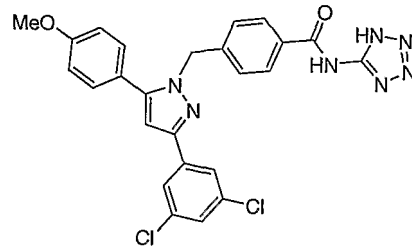
40

【0213】

50

(実施例76)

4 - { [5 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } - N - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンズアミド
【0214】
【化34】



10

【0215】

段階A 4 - { [5 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } 安息香酸

THF (30 mL) に溶かした実施例73段階Cの中間体 (異性体B、0.43 g、0.92 mmol) の溶液に、メタノール (10 mL)、次いで水酸化ナトリウム溶液 (2 N、2 mL、4 mmol) を添加した。該反応を室温で一晩攪拌した。該反応混合物を真空下で濃縮して、有機溶媒を除去した。残渣を、pHが2未満になるまで1 N HClで酸性化した。得られた溶液を酢酸エチル (3 X) で抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥して、濾過して真空下で濃縮し、表題化合物を白色固形物として得た。この物質は、次段階で精製せずに使用した。¹H NMR (DMSO、500 MHz) : 7.86 (d、J = 8.5 Hz、2 H)、7.77 (d、J = 8.7 Hz、2 H)、7.67 (s、1 H)、7.5 (d、J = 1.8 Hz、2 H)、7.14 (d、J = 8.3 Hz、2 H)、7.04 (s、1 H)、6.98 (d、J = 8.9 Hz、2 H)、5.52 (s、2 H)、3.77 (s、3 H)。LC - MS : 2.55分 ; (M + H) = 453.1。

20

【0216】

段階B 4 - { [5 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } - N - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンズアミド

DMF / DCM 1 : 1 (0.54 mL) に溶かした段階Aの中間体 (100 mg、0.22 mmol) の溶液に、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾ - トリアゾール (35 mg、0.264 mmol)、N,N - ジイソプロピルエチルアミン (92 μL、0.53 mmol) アミノテトラゾール (56 mg、0.66 mmol) 及び1 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (51 mg、0.26 mmol) を添加した。該反応を室温で18時間攪拌したままにした。該反応をLC - MSで調べたところ、完了に至らなかったことがわかった。さらに等量のアミノテトラゾールを添加し、次いで、プロモ - トリス - ピロリジノ - ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (51 mg、0.11 mmol) を添加した。該反応は3時間で完了した。DCM (10 mL) で希釈し、1 N HClで洗浄して、無水Na₂SO₄で乾燥して、濾過して真空下で濃縮した。残渣を逆相HPLC (Gilson) で精製して、表題化合物を得た。¹H NMR (DMSO、500 MHz) : 8.04 (d、J = 8.2 Hz、2 H)、7.8 (d、J = 8.6 Hz、2 H)、7.7 (s、1 H)、7.56 (d、J = 1.8 Hz、2 H)、7.23 (d、J = 8.2 Hz、1 H)、7.07 (s、1 H)、7.01 (d、J = 9.0 Hz、2 H)、5.56 (s、2 H)、3.79 (s、2 H)。LC - MS : 3.8分 ; (M + H) = 520.1。

40

【0217】

(実施例77)

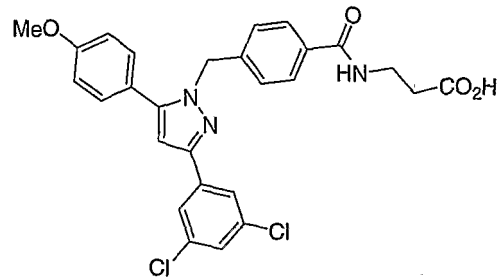
4 - { [5 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H -

50

ピラゾール - 1 - イル]メチル}ベンゾイル) - - アラニン

【0218】

【化35】



10

【0219】

段階A 4 - { [5 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } ベンゾイル) - - アラニン

DMF / DCM 1 : 1 (0 . 5 4 mL) に溶かした実施例 7 6 段階 A の中間体 (1 0 0 mg 、 0 . 2 2 mmol) の溶液に、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾ - トリアゾール (3 5 mg 、 0 . 2 6 4 mmol) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (9 2 μ L 、 0 . 5 3 mmol) - アラニン - t - ブチルエステル塩酸塩 (4 8 mg 、 0 . 2 6 mmol) 及び 1 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (5

20

1 mg 、 0 . 2 6 mmol) を添加した。該反応を室温で 1 8 時間攪拌したままにした。該反応を DCM で希釈し、1 N HCl で洗浄して、無水 Na₂SO₄ で乾燥して、濾過して真空下で濃縮した。残渣を TFA / DCM 1 : 1 (4 mL) に溶解し、室温で 1 8 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、トルエン (1 X) で共沸した。残渣を逆相 HPLC (Gilson) で精製して、表題化合物を得た。¹H NMR (DMSO 、 5 0 0 MHz) : 8 . 4 9 (t 、 J = 5 . 5 Hz 、 1 H) 、 7 . 7 9 (d 、 J = 8 . 9 Hz 、 2 H) 、 7 . 7 6 (d 、 J = 8 . 5 Hz 、 2 H) 、 7 . 6 9 (t 、 J = 1 . 9 Hz 、 1 H) 、 7 . 5 3 (d 、 J = 1 . 8 Hz 、 2 H) 、 7 . 1 2 (d 、 J = 8 . 4 Hz 、 2 H) 、 7 . 0 5 (s 、 1 H) 、 7 . 0 1 (d 、 J = 8 . 7 Hz 、 2 H) 、 5 . 5 1 (s 、 2 H) 、 3 . 7 9 (s 、 3 H) 、 3 . 4 5 (q 、 J = 7 . 1 Hz) 、 2 . 4 9 (t 、 J = 7 . 1 Hz 、 2 H) 。 LC - MS : 2 . 3 5 分。 ; (M + H) = 5 2 4 . 2 。

30

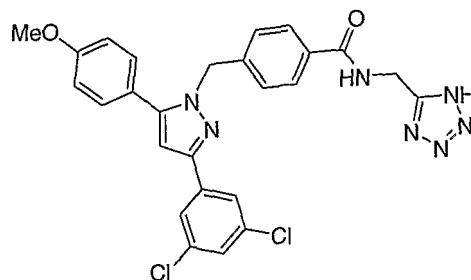
【0220】

(実施例 7 8)

4 - { [5 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } - N - (1 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) ベンズアミド

【0221】

【化36】



40

【0222】

4 - { [5 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } - N - (1 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) ベンズアミド

50

DMF / DCM 1 : 1 (0 . 5 4 m L) に溶かした実施例 7 6 段階 A の中間体 (1 0 0 m g 、 0 . 2 2 m m o l) の溶液に、 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾ - トリアゾール (3 5 m g 、 0 . 2 6 4 m m o l) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (9 2 μ L 、 0 . 5 3 m m o l) アミノメチルテトラゾール (2 6 m g 、 0 . 2 6 m m o l) 及び 1 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (5 1 m g 、 0 . 2 6 m m o l) を添加した。該反応を室温で 1 8 時間攪拌したままにした。該反応を酢酸エチルで希釈し、 1 N H C l で洗浄して、無水 Na_2SO_4 で乾燥して、濾過して真空下で濃縮した。残渣を逆相 H P L C (G i l s o n) で精製して、表題化合物を得た。 ^1H NMR (D M S O , 5 0 0 M H z) : 9 . 2 2 (t , J = 5 . 5 H z , 1 H) 、 7 . 8 4 (d , J = 8 . 5 H z , 2 H) 、 7 . 7 9 (d , J = 8 . 9 H z , 2 H) 、 7 . 6 9 (t , J = 1 . 9 H z , 1 H) 、 7 . 5 4 (d , J = 1 . 8 H z , 2 H) 、 7 . 1 7 (d , J = 8 . 2 H z , 2 H) 、 7 . 0 6 (s , 1 H) 、 7 . 0 (d , J = 8 . 7 H z , 2 H) 、 5 . 5 3 (s , 2 H) 、 4 . 7 4 (d , J = 5 . 5 H z , 2 H) 、 3 . 7 9 (s , 3 H) 。 LC - MS : 2 . 3 2 分 ; (M + H) = 5 3 4 . 3 。

10

【 0 2 2 3 】

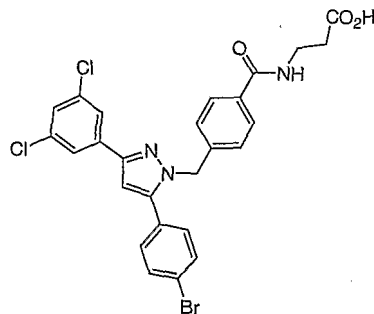
(実施例 7 9)

N - (4 - { [5 - (4 ブロモフェニル) - 3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } ベンゾイル) - - アラニン

【 0 2 2 4 】

【 化 3 7 】

20



【 0 2 2 5 】

段階 A 1 - ブロモ - 4 - エチニルベンゼン

無水 THF (1 0 0 m L) に溶かした臭化亜鉛 (9 . 0 g 、 4 0 m m o l) の溶液に室温で、窒素雰囲気下において、臭化マグネシウムエチニルの溶液 (0 . 5 M THF 溶液、 6 0 m L 、 3 0 m m o l) を添加した。 5 分後、 4 - ブロモ - ヨードベンゼン (5 . 6 4 g 、 2 0 m m o l) 、 続いてテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (1 . 1 5 g 、 1 . 0 m m o l) を添加した。該反応を室温において 1 8 時間室温で攪拌した。該反応混合物を食塩水に注ぎ、エーテル (4 X 1 0 0 m L) で抽出した。エーテル層を食塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥して、濾過して真空下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによってヘキサンで精製して、表題化合物を黄色固形物として得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 5 0 0 M H z) : 7 . 5 1 (d , J = 8 . 5 H z , 2 H) 、 7 . 4 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) 、 3 . 1 6 (s , 1 H) 。

40

【 0 2 2 6 】

段階 B 3 - (4 - ブロモフェニル) - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) プロパ - 2 - イン - 1 - オン

N_2 雰囲気下で - 7 8 まで冷却した無水 THF (8 0 m L) に溶かした段階 A の中間体 (2 . 1 g 、 1 1 . 6 m m o l) の溶液に、 LHMD S (1 . 0 M THF 溶液、 1 1 . 6 m L) を添加した。 5 分後、 THF (2 0 m L) に溶かした 3 , 5 - ジクロロ - N - メトキシ - N - メチルベンズアミド (2 . 7 1 g 、 1 1 . 6 m m o l) を該反応に添加した。該反応液をゆっくり 3 0 分かけて 0 まで温め、次に飽和 NH_4Cl 溶液で停止させた。得られた 2 相混合物を Et O A c (3 X) で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無

50

水 Na_2SO_4 で乾燥して、濾過して真空下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで酢酸エチル - ヘキサン 1 : 10 を使用して精製し、表題化合物を鮮やかな黄色固形物として得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) : 8.07 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H)、7.66 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H)、7.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H)、7.6 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)。

【0227】

段階 C 5 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 1H - ピラゾール

表題化合物は、実施例 7 3 段階 B で説明した方法を使用して段階 B の中間体から調製した。

【0228】

段階 D メチル 4 - { [5 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } ベンゾエート

DMF (50 mL) に溶かした段階 C の中間体 (1.65 g, 4.66 mmol) の溶液に、 Cs_2CO_3 (2.27 g, 6.69 mmol) 及びメチル 4 - (ブロモメチル) - ベンゾエート (1.12 g, 5.12 mmol) を添加した。得られた溶液を、室温で 2 時間攪拌した。該反応混合物は、 H_2O (50 mL) を添加することによって停止させた。得られた溶液は、酢酸エチル (3 X 50 mL) で抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して真空下で濃縮して、油状物を得た。この物質をフラッシュクロマトグラフィーによって酢酸エチル - ヘキサン 1 : 5 を使用して精製した。白色固形物が得られ、フラッシュクロマトグラフィーによってヘキサン - DCM 1 : 4、次に酢酸エチル - DCM 2 : 5 を使用して再精製し、2 種類のピラゾール異性体 A 及び B を得た。 ^1NMR (CDCl_3 , 500 MHz) : 異性体 A (カラムから最初に抽出した化合物) 8.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H)、7.77 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H)、7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H)、7.34 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H)、7.2 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H)、7.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H)、6.68 (s, 1H)、5.43 (s, 2H)、3.9 (s, 3H)。

【0229】

段階 E 4 - { [5 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } 安息香酸

表題化合物は、段階 D の中間体から、実施例 7 3 段階 D で説明した方法を使用して調製した。LC - MS : 2.59 分 ; (M + H) = 573.9。

【0230】

段階 F tert - ブチル N - (4 - { [5 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } ベンゾイル) - - アラニン

DMF (20 mL) に溶かした段階 E の中間体 (1.07 g, 2.13 mmol) の溶液に、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾ - トリアゾール (435 mg, 3.19 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (557 μL , 3.19 mmol) - アラニン - t - ブチルエステル塩酸塩 (465 mg, 2.55 mmol) 及び 1 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (489 mg, 2.55 mmol) を添加した。該反応物を室温で 18 時間攪拌したままにした。該反応物を EtOAc (150 mL) で希釈し、1N HCl、飽和 NaHCO_3 溶液、食塩水で洗浄して、無水 Na_2SO_4 で乾燥して、濾過して真空下で濃縮した。得られた黄色泡状物質をフラッシュクロマトグラフィーによって酢酸エチル - ヘキサン 2 : 5 を使用して精製して、表題化合物を白色固形物として得た。 ^1NMR (CDCl_3 , 500 MHz) : 7.75 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H)、7.73 (d, $J = 8, 2$ Hz, 2H)、7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)、7.31 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H)、7.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H)、7.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H)、6.92 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H)、6.65 (s, 1H)、5.39 (s, 2H)、3.7 (q, $J = 5.9$ H

10

20

30

40

50

z、2H)、2.57 (t、J = 6.1 Hz、2H)、1.47 (s、9H)。LC-MS : 2.95分 ; (M - 56) = 562.1。

【0231】

段階G N-4 - { [5 - (4プロモフェニル) - 3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } ベンゾイル) - アラニン

DCM (2 mL) に溶かした段階Fの中間体 (30 mg、0.047 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を添加した。該反応液を室温で1時間攪拌した。該反応混合物を真空下で濃縮して、アセトニトリル - 水で凍結乾燥すると表題化合物が得られた。¹NMR (DMSO、500 MHz) : 8.49 (t、J = 5.5 Hz、1H)、7.89 (d、J = 1.8 Hz、2H)、7.75 (d、J = 8.2 Hz、2H)、7.7 (d、J = 8.5 Hz、2H)、7.43 (d、J = 8.4 Hz、2H)、7.22 (s、1H)、7.11 (d、J = 8.2 Hz、2H)、5.5 (s、2H)、3.45 (q、J = 7.1 Hz、2H)、2.49 (t、J = 6.8 Hz、2H)。LC-MS : 2.59分 ; (M + H) = 571.9。

10

【0232】

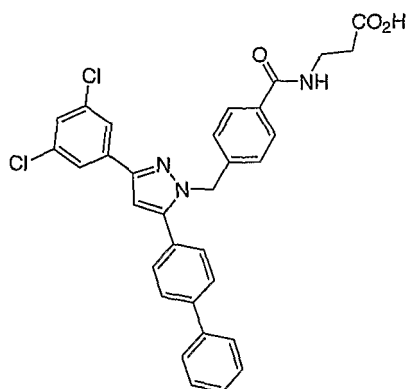
(実施例80)

N-4 - { [5 - (1 , 1' - ビフェニル - 4 - イル) - 3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } ベンゾイル) - アラニン

【0233】

【化38】

20



30

【0234】

N-4 - { [5 - (1 , 1' - ビフェニル - 4 - イル) - 3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } ベンゾイル) - アラニン

トルエン (1 mL) に溶かした実施例79段階Fの中間体 (50 mg、0.079 mmol) の溶液に、フェニルボロン酸 (10 mg、0.079 mmol)、Na₂CO₃溶液 (2.0 M、79 μL) 及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (5 mg、0.003 mmol) を添加した。得られた混合物を、温度100 °C及び電力150 WのCEMマイクロ波装置に10分間入れた。該反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄して、無水Na₂SO₄で乾燥して、濾過して真空下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで酢酸エチル - ヘキサン3 : 10を使用して精製すると、所望する生成物、無色油状物が得られた。DCM (2 mL) に溶かしたこの物質の溶液にトリフルオロ酢酸 (2 mL) に添加した。該反応を室温で1時間攪拌した。該反応混合物を真空下で濃縮して、アセトニトリル - 水で凍結乾燥すると、表題化合物が得られた。

40

¹H NMR (DMSO、500 MHz) : 8.5 (t、J = 5.5 Hz、1H)、7.91 (d、J = 1.9 Hz、2H)、7.81 (d、J = 8.2 Hz、2H)、7.78 (d、J = 8.5 Hz、2H)、7.74 (d、J = 7.3 Hz、2H)、7.58 (m、3H)、7.51 (t、J = 7.6 Hz、2H)、7.42 (t、J = 7.6 Hz、1H)、7.25 (s、1H)、7.15 (d、J = 8.2 Hz、2H)、5.56 (s、2H)、3.45 (q、J = 7.1 Hz、2H)、2.47 (t、J = 7.1 Hz、2

50

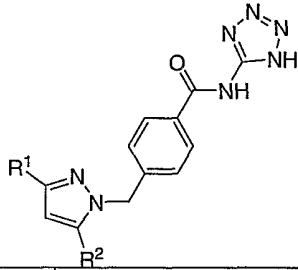
H)。LC-MS: 2.73分; (M+H) = 570.1。

【0235】

実施例73~80に概略を示した方法によって、表10~12に挙げた化合物を調製した。

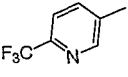
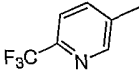
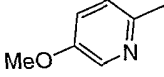
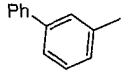
【0236】

【表13】

表10			
			
実施例	R ¹	R ²	LC-MSデータ
81	3,5-diClPh	3-CF ₃ Ph	2.64分; (M+H)=558.1
82	3-CF ₃ Ph	3,5-diClPh	2.58分; (M+H)=558.1
83	3,5-diClPh	4-CF ₃ Ph	2.64分; (M+H)=558.1

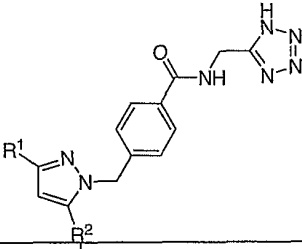
10

20

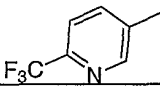
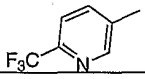
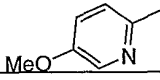
84	4-CF ₃ Ph	3,5-diClPh	2.59 分 ; (M+H)=558.2	
85	3,4-diClPh	4-MeOPh	2.47 分 ; (M+H)=520.1	
86	4-MeOPh	3,4-diClPh	2.37 分 ; (M+H)=520.1	10
87	2-Py	4-CF ₃ OPh	1.75 分 ; (M+H)=507.2	
88	3,5-diClPh		2.48 分 ; (M+H)=559.0	
89		3,5-diClPh	2.40 分 ; (M+H)=559.0	20
90	3,5-diClPh		2.34 分 ; (M+H)=521.0	
91	Ph	4-CF ₃ Ph	2.33 分 ; (M+H)=490.3	
92		3,5-diClPh	2.68 分 ; (M+H)=566.2	30

【 0 2 3 7 】

【 表 1 4 】

表 1 1			
			
実施例	R ¹	R ²	LC-MSデータ
93	3,5-diClPh	4-CF ₃ Ph	4.11 分 ; (M+H)=572.0

40

94	4-CF ₃ Ph	3,5-diClPh	2.52 分 ; (M+H)=572.1
95	3,4-diClPh	4-MeOPh	2.39 分 ; (M+H)=534.1
96	4-MeOPh	3,4-diClPh	2.30 分 ; (M+H)=534.1
97	3,5-diClPh		2.41 分 ; (M+H)=573
98		3,5-diClPh	2.33 分 ; (M+)=572
99	3,5-diClPh		2.24 分 ; (M+H)=535
100	Ph	4-CF ₃ Ph	2.26 分 ; (M+H)=504.3
101	4-CF ₃ Ph	Ph	2.30 分 ; (M+H)=504.3

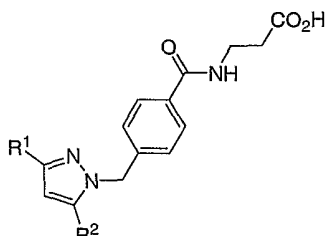
10

【 0 2 3 8 】

【 表 1 5 】

20

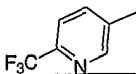
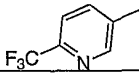
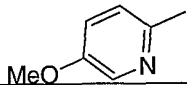
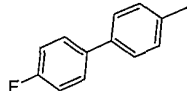
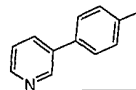
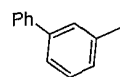
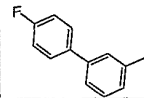
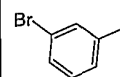
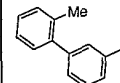
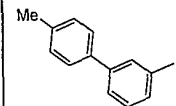
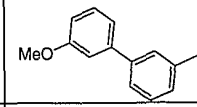
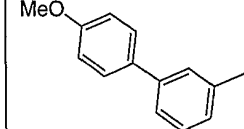
表 1 2



実施例	R ¹	R ²	LC-MSデータ
102	3,5-diClPh	3-CF ₃ Ph	4.13 分 ; (M+H)=562.0
103	3-CF ₃ Ph	3,5-diClPh	2.54 分 ; (M+H)=562.2
104	3,5-diClPh	4-CF ₃ Ph	3.9 分 ; (M+H)=562.1
105	4-CF ₃ Ph	3,5-diClPh	2.59 分 ; (M-H)=561.0
106	3,4-diClPh	4-MeOPh	2.78 分 ; (M+H)=524.3
107	4-MeOPh	3,4-diClPh	2.31 分 ; (M+H)=524.3
108	2-Pyr	4-CF ₃ Oph	1.7 分 ; (M+H)=511.2
109	4-CF ₃ Oph	2-Py	2.19 分 ; (M+H)=511.2

30

40

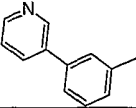
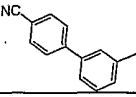
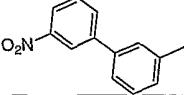
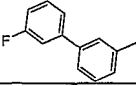
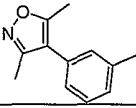
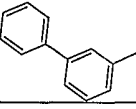
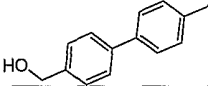
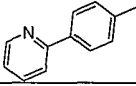
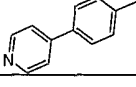
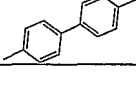
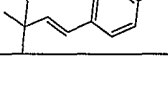
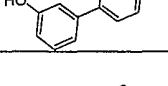
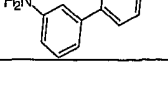
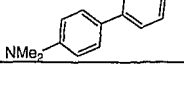
110	3,5-diClPh	2-Py	2.34 分 ; (M+H)=495.2
111	3,5-diClPh		2.43 分 ; (M+H)=563.1
112		3,5-diClPh	2.35 分 ; (M+H)=563.1
113	3,5-diClPh		2.27 分 ; (M+H)=525.1
114	3,5-diClPh		2.72 分 ; (M+H)=588
115	3,5-diClPh		2.01 分 ; (M+H)=571
116	4-CF ₃ Ph	Ph	2.31 分 ; (M+H)=494.3
117	Ph	4-CF ₃ Ph	2.28 分 ; (M+H)=494.3
118	3,5-diClPh		2.73 分 ; (M+H)=570.3
119	3,5-diClPh		2.73 分 ; (M+H)=588.3
120	3,5-diClPh		2.62 分 ; (M+H)=572.2
121	3,5-diClPh		2.81 分 ; (M+H)=584.2
122	3,5-diClPh		2.81 分 ; (M+H)=584.2
123	3,5-diClPh		2.70 分 ; (M+H)=600.2
124	3,5-diClPh		2.72 分 ; (M+H)=600.2

10

20

30

40

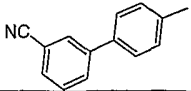
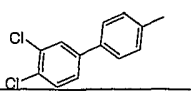
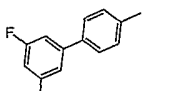
125	3,5-diClPh		2.04 分 ; (M+H)=571.2
126	3,5-diClPh		2.61 分 ; (M+H)=595.2
127	3,5-diClPh		2.66 分 ; (M+H)=615.2
128	3,5-diClPh		2.72 分 ; (M+H)=588.2
129	3,5-diClPh		2.51 分 ; (M+H)=589.2
130		3,5-diClPh	4.16 分 ; (M+H)=570.1
131	3,5-diClPh		2.47 分 ; (M+H)=600.2
132	3,5-diClPh		2.17 分 ; (M+H)=571.1
133	3,5-diClPh		1.97 分 ; (M+H)=571.1
134	3,5-diClPh		4.49 分 ; (M+H)=584.1
135	3,5-diClPh		2.92 分 ; (M+H)=576.2
136	3,5-diClPh		2.50 分 ; (M+H)=586.1
137	3,5-diClPh		2.17 分 ; (M+H)=585.1
138	3,5-diClPh		2.37 分 ; (M+H)=613.2

10

20

30

40

139	3,5-diClPh		2.62 分 ; (M+H)=595.1
140	3,5-diClPh		2.92 分 ; (M+H)=638.1
141	3,5-diClPh		2.77 分 ; (M+H)=606.1

10

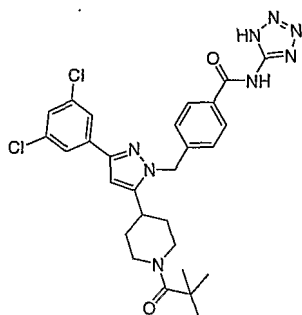
【0239】

(実施例142)

4 - ({ 3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } メチル) - N - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンズアミド

【0240】

【化39】



20

【0241】

段階A 1, 3 - ジクロロ - 5 - エチルベンゼン

無水THF (100 mL) に溶かした臭化亜鉛 (5.0 g、22.2 mmol) の溶液に、室温で、窒素雰囲気下において、臭化マグネシウムエチルの溶液 (0.5 M の THF 溶液、44.4 mL、44.4 mmol) を添加した。5分後、3, 5 - ジクロロ - ヨードベンゼン (4.03 g、14.8 mmol)、続いてテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0) (885 mg、0.74 mmol) を添加した。該反応を室温で18時間攪拌した。該反応混合物を食塩水に注ぎ、エーテル (4 X 100 mL) で抽出した。エーテル層を食塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥して、濾過して真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによってヘキサンで精製すると、表題化合物が黄色固形物として得られた。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 7.4 (d、J = 1.6 Hz、2H)、7.3 (d、J = 1.6 Hz、1H)、3.19 (s、1H)。

30

40

【0242】

段階B tert - ブチル 4 - { [メトキシ (メチル) アミノ] カルボニル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート

- 15 に冷却したTHF (60 mL) に溶かした 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - ピペリジンカルボン酸 (2.29 g、10 mmol) 及び 4 - メチルモルホリン (1, 2 mL、11 mmol) の溶液に、クロロ蟻酸イソブチル (1.36 mL、10.5 mmol) を添加した。この溶液に、DMF (20 mL) に溶かした N - メトキシ - N - メチルアミン (1.07 g、11 mmol) 次いでトリエチルアミン (1.53 mL、11 mmol) を添加した。得られた反応液を室温まで温めた。該反応は1時間後に飽和NaHCO₃ (400 mL) の溶液を添加することによって停止させた。得られた混合

50

物をEtOAc(3X)で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して、濾過して真空下で濃縮した。溶媒として酢酸エチル：ヘキサン1：1を使用したBiotaゲフラッシュ40Mカラムで粗物質を精製して、表題化合物を無色油状物として得た。¹H NMR(CDC1₃, 500MHz)：4.16(bm, 2H)、3.73(s, 3H)、3.21(s, 3H)、2.79(m, 3H)、1.7(m, 4H)、1.48(s, 9H)。LC-MS：1.75分；(M-56)=217。

【0243】

段階C tert-ブチル4-[3-(3,5-ジクロロフェニル)プロパ-2-イノール]ピペリジン-1-カルボキシレート

表題化合物は、実施例73段階Aで説明した方法を使用して段階Bの中間体から調製した。¹H NMR(CDC1₃, 500MHz)：7.48(s, 1H)、7.47(d, J=1.6Hz, 2H)、4.1(bm, 2H)、2.92(t, J=11.7Hz, 2H)、2.63(m, 1H)、2.03(d, J=11.7Hz, 2H)、1.72(dq, J=4.4, 11.5Hz, 2H)、1.48(s, 9H)。

【0244】

段階D tert-ブチル4-{3-(3,5-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル}ピペリジン-1-カルボキシレート

表題化合物は、実施例73段階Bで説明した方法を使用して段階Cの中間体から調製した。

【0245】

段階E tert-ブチル4-{3-(3,5-ジクロロフェニル)-1-[4-(メトキシカルボニル)ベンジル]1H-ピラゾール-5-イル}ピペリジン-1-カルボキシレート

DMF(20mL)に溶かした段階Dの中間体(1.88g, 4.76mmol)の溶液に、CsCO₃(2.32g, 7.14mmol)及びメチル4-(プロモメチル)-ベンゾエート(1.2g, 5.14mmol)を添加した。得られた溶液は室温で2時間攪拌した。該反応混合物は、H₂O(50mL)を添加することによって停止した。得られた溶液は酢酸エチル(3X50mL)で抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過して、真空下で濃縮すると油状物が得られた。この物質をフラッシュクロマトグラフィーによって酢酸エチル-ヘキサン1：5を使用して精製した。白色固形物が得られ、フラッシュクロマトグラフィーによってアセトニトリル-DCM1：20、次いでアセトニトリル-DCM1：5を使用して再精製し、2種類のピラゾール異性体A及びBを得た。¹H NMR(CDC1₃, 500MHz)：異性体A(カラムから最初に溶出した化合物) 8.02(d, J=8.2Hz, 2H)、7.69(d, J=2.1Hz, 2H)、7.28(t, J=1.8Hz, 1H)、7.16(d, J=8.2Hz, 2H)、6.41(s, 1H)、5.44(s, 2H)、4.16(bm, 2H)、3.92(s, 3H)、2.6(m, 4H)、1.6(m, 3H)、1.47(s, 9H)。

【0246】

段階F メチル4-{[3-(3,5-ジクロロフェニル)-5-ピペリジン-4-イル-1H-ピラゾール-1-イル]メチル}ベンゾエート

DCM(50mL)に溶かした段階Dの中間体(1.75g, 3.2mmol)の溶液に、メタンスルホン酸(0.625mL, 9.6mmol)を添加した。1時間後、該反応物を炭酸ナトリウムの飽和溶液で洗浄すると、表題化合物が白色固形物として得られた。¹H NMR(CDC1₃, 500MHz)：8.04(d, J=8.3Hz, 2H)、7.73(d, J=1.9Hz, 1H)、7.72(d, J=1.8Hz, 1H)、7.3(t, J=1.9Hz, 1H)、7.19(d, J=8.2Hz, 2H)、6.45(d, J=1.8Hz, 1H)、5.45(s, 2H)、3.96(s, 3H)、3.07(d, J=11.6Hz, 2H)、2.91(s, 1H)、2.68(m, 1H)、2.5(m, 1H)、1.95(m, 1H)、1.6~1.8(m, 5H)。

【0247】

段階H 4 - ({ 3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } メチル) 安息香酸

DCM (3 mL) に溶かした段階F の中間体 (100 mg , 0.225 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (94 μ l , 0.675 mmol) 次いで塩化トリメチルアセチル (33.25 μ L , 0.27 mmol) を添加した。2時間後、反応液をDCM (10 mL) で希釈し、1 N HCl、飽和Na₂CO₃で洗浄し、食塩水で乾燥して真空下で濃縮して無色油状物を得た。この物質をTHF (2 mL) に溶解し、MeOH (1 mL) 及び2 N NaOH (2 mL) を添加して、該反応物を室温で16時間撹拌したままにした。該反応液を真空下で濃縮した。残渣を1 N HCl (pH が2未満になるまで) に懸濁した。得られた懸濁液をEtOAc (3 X) で抽出して、無水Na₂SO₄で乾燥して、濾過して真空下で濃縮して、表題化合物を白色固形物として得た。¹H NMR (DMSO、500 MHz) : 7.93 (d、J = 8.2 Hz、2 H)、7.81 (d、J = 1.8 Hz、2 H)、7.51 (t、J = 2.1 Hz、1 H)、7.26 (d、J = 8.3 Hz、2 H)、6.94 (s、1 H)、5.54 (s、2 H)、4.34 (d、J = 13.3 Hz、2 H)、3.0 (m、1 H)、2.86 (t、J = 12.9 Hz、2 H)、2.51 (t、J = 1.6 Hz、1 H)、1.74 (d、J = 11 Hz、2 H)、1.44 (dq、J = 3.4、12.8 Hz、2 H)、1.2 (s、9 H)。

10

【0248】

段階G 4 - ({ 3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } メチル) - N = (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンズアミド

表題化合物は、段階H の中間体から、実施例76段階Bで説明した方法を使用して調製した。¹H NMR (DMSO、500 MHz) : 8.08 (d、J = 8.1 Hz、2 H)、7.82 (d、J = 1.8 Hz、1 H)、7.52 (t、J = 2.1 Hz、1 H)、7.32 (d、J = 8.2 Hz、2 H)、6.97 (s、1 H)、5.57 (s、2 H)、4.35 (d、J = 13.2 Hz、2 H)、3.07 (m、1 H)、2.85 (t、J = 12.1 Hz、2 H)、1.77 (d、J = 11.7 Hz、2 H)、1.47 (dq、J = 3.5、12.8 Hz、2 H)、1.21 (s、9 H)。LC - MS : 2.39分。(M + H) = 581.2。

30

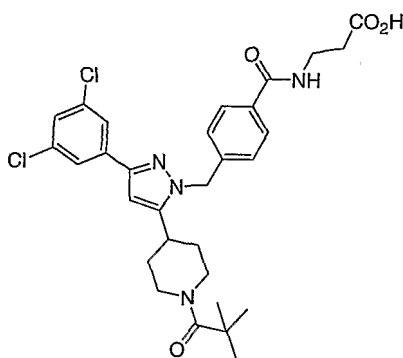
【0249】

(実施例143)

N - [4 - ({ 3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } メチル) ベンゾイル] - ベータ - アラニン

【0250】

【化40】



40

【0251】

N - [4 - ({ 3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [1 - (2 , 2 - ジメチルプロ

50

ロパノイル)ピペリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ベンゾイル]-アラニン

表題化合物は、実施例77段階Aで説明した方法を使用して実施例142段階Hの中間体から調製した。¹H NMR (DMSO、500MHz) : 8.51 (bt、1H)、7.81 (d、J = 1.6 Hz、2H) 7.79 (d、J = 8.1 Hz、2H)、7.50 (t、J = 1.6 Hz、1H)、7.23 (d、J = 7.3 Hz、2H)、6.94 (d、J = 1.1 Hz、1H)、5.50 (s、2H)、4.33 (d、J = 12.8 Hz、2H)、3.45 (m、2H)、3.07 (t、J = 11.2 Hz、1H)、2.86 (t、J = 12.6 Hz、2H)、2.5 (m、2H)、1.74 (d、J = 12.4 Hz、2H)、1.44 (q、J = 12.8 Hz、2H)、1.21 (s、9H)。LC-MS : 3.73分 ; (M+H) = 585.1。

10

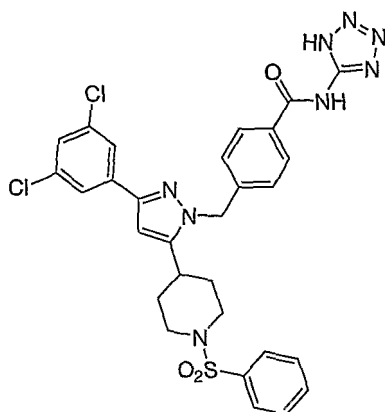
【0252】

(実施例144)

4 - ({ 3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [1 - (フェニルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } メチル) - N - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンズアミド

【0253】

【化41】



20

30

【0254】

段階A メチル4 - ({ 3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [1 - (フェニルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } メチル) ベンゾエート

DCM (5 mL) に溶かした実施例142段階Fの中間体 (156 mg、0.35 mmol) の溶液に、ピリジン (5 mL) 及び塩化ベンゼンスルホニル (68 μL、0.53 mmol) を添加した。4時間後、該反応物をDCMで希釈し、1N HCl (3X) で洗浄して、無水Na₂SO₄で乾燥して、濾過して真空下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで酢酸エチル - ヘキサン 1 : 5 を使用して精製し、表題化合物を白色泡状物質として得た。¹H NMR (CDCl₃、500MHz) : 7.99 (d、J = 8.3 Hz、2H)、7.8 (d、J = 8.7 Hz、2H)、7.7 (d、J = 1.9 Hz、2H)、7.67 (t、J = 7.3 Hz、1H)、7.58 (t、J = 8.0 Hz、2H)、7.32 (t、J = 1.8 Hz、1H)、7.1 (d、J = 8.2 Hz、2H)、6.42 (s、1H)、5.55 (s、2H)、3.93 (s、3H)、3.90 (d、J = 12.2 Hz、2H)、2.46 (m、1H)、2.31 (m、2H)、1.77 (m、3H)。

40

【0255】

段階B 4 - ({ 3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [1 - (フェニルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } メチル) 安息香酸

表題化合物は、実施例73段階Dで説明した方法を使用して段階Aの中間体から調製し

50

た。 ^1H NMR (DMSO、500MHz) : 7.88 (d、 $J = 8.4$ Hz、2H)、7.78 (d、 $J = 1.8$ Hz、2H)、7.76 (t、 $J = 7.1$ Hz、1H)、7.72 (t、 $J = 7.3$ Hz、1H)、7.68 (t、 $J = 7.8$ Hz、2H)、7.51 (t、 $J = 1.8$ Hz、1H)、7.19 (d、 $J = 8.2$ Hz、2H)、6.9 (s、1H)、5.44 (s、2H)、3.71 (d、 $J = 11.7$ Hz、2H)、2.8 (m、1H)、2.51 (t、 $J = 1.9$ Hz、1H)、2.3 (t、 $J = 12.2$ Hz、2H)、1.78 (d、 $J = 11.2$ Hz、2H)、1.67 (dq、 $J = 3.9$ 、12.6 Hz、2H)。

【0256】

段階C 4 - { [3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [1 - (フェニルスルホン) ピペリジン - 4 - イル] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } メチル } - N - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンズアミド

10

表題化合物は、実施例76段階Bで説明した方法を使用して段階Bの中間体から調製した。 ^1H NMR (DMSO、500MHz) : 8.03 (d、 $J = 8.3$ Hz、2H)、7.79 (d、 $J = 1.8$ Hz、2H)、7.76 (m、4H)、7.65 (t、 $J = 7.8$ Hz、2H)、7.52 (t、 $J = 2.0$ Hz、1H)、7.26 (d、 $J = 8.5$ Hz、2H)、6.92 (s、1H)、5.47 (s、3H)、3.73 (d、 $J = 11.6$ Hz、2H)、2.87 (m、1H)、2.32 (t、 $J = 12.1$ Hz、2H)、1.81 (d、 $J = 11.2$ Hz、2H)、1.69 (dq、 $J = 3.7$ 、12.6 Hz、2H)。LC-MS : 3.93分 ; (M+H) = 637.1。

20

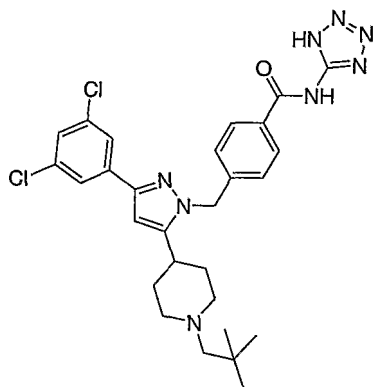
【0257】

(実施例145)

4 - { [3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 5 - (1 - ネオペンチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } - N - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ベンズアミド

【0258】

【化42】



30

【0259】

段階A メチル4 - 3 - { [3 , 5 - ジクロロフェニル) - 5 - (1 - ネオペンチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] メチル } ベンゾエート

40

1, 2 - ジクロロエタン (3 mL) に溶かした実施例142段階Fの中間体 (100 mg、0.225 mmol) の溶液に、トリメチルアセトアルデヒド (29 mg、0.337 mmol) 及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (71 mg、0.337 mmol) を添加した。16時間後、該反応物をDCM (10 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃溶液で洗浄して、無水Na₂SO₄で乾燥して、濾過して真空下で濃縮した。この物質は、次段階でさらには精製せずに使用した。LC-MS : 3.44分 ; (M+H) = 514.2。

【0260】

段階B 4 - { [3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 5 - (1 - ネオペンチルピペリ

50

ジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル]メチル}安息香酸

表題化合物は、実施例 7 3 段階 D で説明した方法を使用して段階 A の中間体から調製した。

【 0 2 6 1 】

段階 C 4 - { [3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 5 - (1 - ネオペンチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル]メチル} - N - (1 H - テトラゾール - 5 - イル)ベンズアミド

表題化合物は、実施例 7 6 段階 B で説明した方法を使用して段階 B の中間体から調製した。¹H NMR (DMSO、500 MHz) : 8 . 0 9 (d、J = 8 . 2 Hz、2 H)、7 . 8 2 (b s、2 H)、7 . 5 5 (s、1 H)、7 . 3 3 (d、J = 8 . 3 Hz、2 H)、5 . 5 7 (s、2 H)、3 . 6 (m、2 H)、3 . 4 2 (s、2 H)、3 . 1 (m、4 H)、2 . 5 (s、2 H)、2 . 0 4 (m、2 H)、1 . 8 7 (m、2 H)、1 . 0 5 (s、9 H)。LC - MS : 1 . 9 2 分 ; (M + H) = 5 6 7 . 2。

10

【 0 2 6 2 】

実施例 1 4 3 ~ 1 4 5 に概略を示した方法にしたがって、表 1 3 に挙げた化合物を調製した。

【 0 2 6 3 】

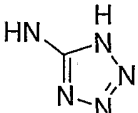
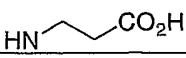
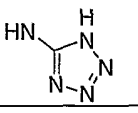
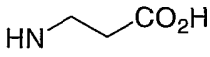
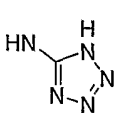
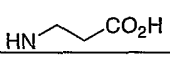
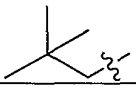
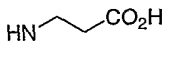
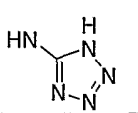
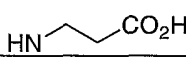
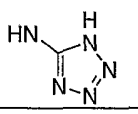
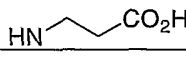
【表 16】

表 13			
実施例	R ²¹	R ²²	LC-MSデータ
146	PhCO		2.33 分 ; (M+H)=601.2
147	PhCO	HN-CH ₂ -CH ₂ -CO ₂ H	3.65 分 ; (M+H)=605.2
148	4-CF ₃ PhCO		2.52 分 ; (M+H)=685.1
149	4-CF ₃ PhCO	HN-CH ₂ -CH ₂ -CO ₂ H	3.94 分 ; (M+H)=689.1
150	3,5-diClPhCO		2.55 分 ; (M+H)=669.0
151	3,5-diClPhCO	HN-CH ₂ -CH ₂ -CO ₂ H	3.98 分 ; (M+H)=673.1
152	2,4-diClPhCO		2.53 分 ; (M+H)=669.1
153	2,4-diClPhCO	HN-CH ₂ -CH ₂ -CO ₂ H	3.96 分 ; (M+H)=673
154	PhSO ₂	HN-CH ₂ -CH ₂ -CO ₂ H	3.85 分 ; (M+H)=641.1

10

20

30

155	4-CF ₃ PhSO ₂		2.56 分 ; (M+H)=705.2
156	4-CF ₃ PhSO ₂		2.52 分 ; (M+23)=731
157	3-MeOPhSO ₂		2.47 分 ; (M+H)=667.1
158	3-MeOPhSO ₂		2.43 分 ; (M+H)=671.1
159	t-BuOCO		2.58 分 ; (M-56)=541.1
160	t-BuOCO		3.99 分 ; (M+H)=601.2
161			1.91 分 ; (M+H)=571.2
162	Bnzl		1.89 分 ; (M-56)=587.1
163	Bnzl		1.84 分 ; (M+H)=591.2
164	4-CF ₃ OBnzl		2.08 分 ; (M+H)=671.0
165	4-CF ₃ OBnzl		2.06 分 ; (M+H)=675.1

【 0 2 6 4 】

生物学的測定

本発明の化合物のグルカゴン結合阻害能力並びに 2 型糖尿病及び関連状態の治療又は予防における有用性は、以下のインビトロ測定法によって示すことができる。

【 0 2 6 5 】

グルカゴン受容体結合測定

クローニングされたヒトグルカゴン受容体を発現する安定な CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞系は、(Chicchi 他、J. Biol. Chem 272、7765~9 (1997)、Cascieri 他、J. Biol. Chem 274、8694~7 (1999)) に記載されているように維持した。化合物の拮抗的結合親和性を測定するために、これらの細胞の細胞膜 0.002 mg を ¹²⁵I - グルカゴン (New England Nuclear、MA) と、50 mM Tris - HCl (pH 7.5)、MgCl₂ 5 mM、EDTA 2 mM、12% グリセロール及び WGA でコーティングした PVT SPA ビーズ (Amersham) 0.002 mg、+/- 化合物又は未標識グルカゴン 0.001 mM を含有する緩衝液中でインキュベートした。室温で 4~12 時間インキュベートした後、細胞膜に結合した放射活性を放射活性計 (Wallac - Microbeta) で測定した。データは、GraphPad のソフトウェアプログラム Prism (登録商標) を使用して分析した。IC₅₀ は、非線形回帰分析を使用して算出

10

20

30

40

50

し、1部位競合であることが推定された。

【0266】

グルカゴン誘発細胞内cAMP形成の阻害

指数関数的に増殖するヒトグルカゴン受容体発現CHO細胞を、酵素を含まない分離用培地(Specialty Media)を用いて収集し、低速でペレットにして、細胞懸濁用緩衝液[75mM Tris-HCl pH7.5、スクロース250mM、MgCl₂ 25mM、EDTA 1.5mM、Ro-20-1724(Biomol, Inc.) 0.1mM、牛血清アルブミン0.2%及び、プロテアーゼ阻害剤カクテルを含有するコンプリート(商標)(Boehringer)を緩衝液50mLそれぞれについて1錠]に再懸濁した。アデニレートシクラーゼ測定は、New England Nuclear(NEN)製のアデニレートシクラーゼ測定キット(SMP-004B)を使用して、製造者の指示に従って設定した。簡単に述べると、化合物をキットに供給されている細胞誘発緩衝液で保存液から希釈した。前記のように調製した細胞を抗cAMP抗体(NEN)でコーティングしたフラッシュプレートで化合物又はDMSO対照の存在下で40分間予備インキュベートし、次にグルカゴン(250pM)でさらに40分間誘発した。細胞誘発は、溶解緩衝液並びに¹²⁵I標識cAMPトレーサー(NEN)を含有する等量の検出緩衝液を添加することによって停止させた。室温で3~6時間インキュベートした後、結合した放射活性を液体シンチレーションカウンター(TopCount-Packard Instruments)で測定した。試験化合物の活性は、化合物を有さない対照試料及び0.001mM未標識グルカゴンを有する対照試料の全シンチレーションシグナル(CPM)と比較することによって計算した。

10

20

【0267】

本発明のいくつかの実施形態を詳細に説明したが、その他数多くの実施形態が本発明の範囲内にあるものとする。したがって、請求の範囲は本明細書で説明した特定の実施形態に限定するものではない。本明細書で引用した特許、特許出願及び発行物は全て、全体を参考として本明細書に援用する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/415 (2006.01)	A 6 1 K	31/415
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K	31/4439
A 6 1 K	31/454 (2006.01)	A 6 1 K	31/454
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	1/18 (2006.01)	A 6 1 P	1/18
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1

(74)代理人 100114188

弁理士 小野 誠

(74)代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(74)代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 230105223

弁護士 城山 康文

(72)発明者 エマ・パーミー

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 スバレカ・ラガバン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 テレサ・ビーソン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ドン・ミン・シエン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

審査官 植原 克典

(56)参考文献 特開2001-226350(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 3 1 / 1 2

C 0 7 D 4 0 1 / 1 0 - 4 0 1 / 1 4

C 0 7 D 4 0 3 / 1 2

CA/REGISTRY(STN)