

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5140225号  
(P5140225)

(45) 発行日 平成25年2月6日(2013.2.6)

(24) 登録日 平成24年11月22日(2012.11.22)

(51) Int.Cl.

F I

**C O 7 D 231/12 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/496 (2006.01)**  
**A 6 1 P 11/06 (2006.01)**  
**A 6 1 P 19/02 (2006.01)**  
**A 6 1 P 29/00 (2006.01)**

C O 7 D 231/12 E  
A 6 1 K 31/496  
A 6 1 P 11/06  
A 6 1 P 19/02  
A 6 1 P 29/00 1 O 1

請求項の数 17 (全 111 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-519454 (P2002-519454)  
(86) (22) 出願日 平成13年8月10日(2001.8.10)  
(65) 公表番号 特表2004-512272 (P2004-512272A)  
(43) 公表日 平成16年4月22日(2004.4.22)  
(86) 国際出願番号 PCT/US2001/025289  
(87) 国際公開番号 W02002/014314  
(87) 国際公開日 平成14年2月21日(2002.2.21)  
審査請求日 平成20年8月8日(2008.8.8)  
(31) 優先権主張番号 60/225,138  
(32) 優先日 平成12年8月14日(2000.8.14)  
(33) 優先権主張国 米国(US)  
(31) 優先権主張番号 09/928,122  
(32) 優先日 平成13年8月10日(2001.8.10)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 598093026  
オーソー・マクニール・フアーマシユーチカル・インコーポレーテッド  
アメリカ合衆国ニュージャージー州08869-0602 ラリタン・ユーエスルート  
ナンバー202  
(74) 代理人 110000741  
特許業務法人小田島特許事務所  
(72) 発明者 ブライテンブシャー, ジェイ・ガイ  
アメリカ合衆国カリフォルニア州92026  
エスコンデイド・ノースサミットサークル  
グレン2433  
(72) 発明者 カイ, ファイ  
アメリカ合衆国カリフォルニア州92130  
サンディエゴ・コルトベレザ11213  
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換ピラゾール

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

1- [4- (2-アミノ-6-クロロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-3-  
[5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオロメチルフェニル)-4, 5, 6, 7-  
テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル]-プロパン-2-オール、

1- [3-クロロ-2- (4- {3- [5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオロ  
メチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジ  
ン-1-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-3-メチル尿素、

1- [3-クロロ-2- (4- {2-ヒドロキシ-3- [5-メタンスルホニル-3-  
(4-トリフルオロメチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4  
, 3-c] ピリジン-1-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-3-  
メチル尿素、

3-アミノ-2- (4- {2-ヒドロキシ-3- [5-メタンスルホニル-3- (4-  
トリフルオロメチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-  
c] ピリジン-1-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-安息香酸メチルエス  
テル、

3-クロロ-2- (4- {3- [5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオロメチ  
ルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1  
-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミン、

10

20

1 - [2 - (4 - {3 - [3 - (4 - ブロモフェニル) - 5 - メタンスルホニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシプロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - クロロフェニル] - 3 - メチル尿素および

1 - {3 - [4 - (2 - クロロ - 6 - メタンスルホニルアミノフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロピル} - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボン酸アミドから選択される化合物。

【請求項 2】

[3 - クロロ - 2 - (4 - {3 - [5 - メタンスルホニル - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - プロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - カルバミン酸メチルエステル、

10

1 - [3 - (4 - ベンゾ [d] イソチアゾール - 3 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - プロピル] - 3 - (4 - ブロモフェニル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボン酸アミド、

2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシプロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - ニトロ安息香酸メチルエステル、

1 - [4 - (2 - クロロ - 6 - ニトロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 3 - [5 - メタンスルホニル - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - プロパン - 2 - オール、

20

2 - (4 - {2 - ヒドロキシ - 3 - [3 - (4 - ヨードフェニル) - 5 - メタンスルホニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - プロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - ベンズニトリル、

3 - (4 - ブロモフェニル) - 1 - {3 - [4 - (2 - ニトロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロピル} - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボン酸アミド、

2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (4 - ヨードフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシプロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - ベンズニトリル、

30

2 - (4 - {3 - [3 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) - 5 - メタンスルホニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシプロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - ベンズニトリル、

1 - (3 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) - 1 - {3 - [4 - (2, 4 - ジメチルフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシプロピル} - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - エタノン、

1 - {3 - [4 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロピル} - 5 - メタンスルホニル - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン、

40

2 - (4 - {3 - [5 - メタンスルホニル - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - プロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - ベンズニトリル、

N - [3 - クロロ - 2 - (4 - {3 - [5 - メタンスルホニル - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - プロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - メタンスルホンアミド、

3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - {3 - [4 - (2 - ニトロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロピル} - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボン酸アミドおよび

50

3-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-1-{3-[4-(2-シアノ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボキシリクから選択される化合物。

【請求項3】

1-(3-(4-クロロ-フェニル)-1-{3-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-エタノン、

1-(3-(4-クロロ-フェニル)-1-[2-ヒドロキシ-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-エタノン、

1-{3-(4-クロロ-フェニル)-1-[2-メトキシ-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル}-エタノン、

1-[1-{2-ヒドロキシ-3-[4-(2-ヒドロキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-3-(4-ヨード-フェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]-エタノン、

1-[1-{2-ヒドロキシ-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル}-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]-エタノン、

2-(4-{3-[5-アセチル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-ベンゾニトリル、

1-[3-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-ピラゾール-1-イル]-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロパン-2-オール、

1-[1-[2-(2-ピペラジン-1-イル-エチルアミノ)-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]-エタノン、

1-{3-[4-(2-シアノ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル}-3-(4-ヨード-フェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル、

1-{3-[4-(2-シアノ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル}-3-(4-ヨード-フェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸アミド、

カルバミン酸 1-[5-カルバモイル-3-(4-ヨード-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル]-2-[4-(2-シアノ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-エチルエステル、

1-{3-(3-アミノ-4-クロロ-フェニル)-1-[2-ヒドロキシ-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル}-エタノン、

(R)-1-(3-(4-ブromo-フェニル)-1-{3-{4-(5-クロロ-2-メチル-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-エタノン、

2-(4-{3-[5-アセチル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-2-フルオロ-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-ベンゾニトリル、

(3-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-1-{3-[4-(2-シアノ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-オキソ-酢酸メチルエステル

10

20

30

40

50

、  
5-メタンスルホニル-1- {3- [4- (2-ニトロフェニル)-ピペラジン-1-  
-イル]-プロピル}-3- (4-トリフルオロメチルフェニル)-4, 5, 6, 7-  
テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン、

1- [3-クロロ-2- (4- {3- [5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオ  
ロメチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジ  
ン-1-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-3-メチル尿素、

1- {3- [4- (2-クロロ-6-メタンスルホニルアミノフェニル)-ピペラジ  
ン-1-イル]-プロピル}-3- (4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 4, 6  
, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-スルホン酸アミド、

N- [3-クロロ-2- (4- {2-ヒドロキシ-3- [5-メタンスルホニル-3-  
(4-トリフルオロメチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4  
, 3-c] ピリジン-1-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-  
メタンスルホンアミド、

1- [4- (2, 6-ジニトロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-3- [5-メ  
タンスルホニル-3- (4-トリフルオロメチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラ  
ヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル]-プロパン-2-オール、

2- (4- [2-ヒドロキシ-3- [5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオロ  
メチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン  
-1-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-3-メタンスルホニルアミノ-安  
息香酸メチルエステル、

1- {3- [4- (1, 1-ジオキソ-1H-116-ベンゾ [d] イソチアゾール-  
3-イル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-5-メタンスルホニル-3- (4-  
トリフルオロメチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4  
, 3-c] ピリジン、

1- [1- {3- [4- (6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-ピペラジン-  
1-イル]-2-ヒドロキシプロピル}-3- (4-トリフルオロメチルフェニル)  
-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル]-エタ  
ノン、および

1- [1- {3- [4-ベンゾ [d] イソオキサゾール-3-イル-ピペラジン-1-  
イル]-2-ヒドロキシプロピル]-3- (4-トリフルオロメチルフェニル)-1  
, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル]-エタノン

、  
から選択される化合物。

#### 【請求項4】

N- [3-クロロ-2- (4- {2-ヒドロキシ-3- [5-メタンスルホニル-3-  
(4-トリフルオロメチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4  
, 3-c] ピリジン-1-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-  
メタンスルホンアミド、

1- [3- (4-ベンゾ [d] イソチアゾール-3-イル-ピペラジン-1-イル)-  
プロピル]-3- (4-ブromoフェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ  
[4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸アミド、および

1- [3-クロロ-2- (4- {2-ヒドロキシ-3- [5-メタンスルホニル-3-  
(4-トリフルオロメチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4  
, 3-c] ピリジン-1-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-  
3-メチル尿素、

から選択される化合物。

#### 【請求項5】

1- (3- (4-クロロフェニル)-1- {4- [4- (2-メトキシフェニル)  
-ピペラジン-1-イル]-ブチル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4

10

20

30

40

50

- , 3-c] ピリジン-5-イル) -エタノン、
- 1-[1-(3-{4-[ビス-(4-フルオロフェニル)-メチル]-ピペラジン-1-イル}-2-ヒドロキシプロピル)-3-(4-クロロフェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]-エタノン、
- 1-(3-(4-クロロフェニル)-1-{2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-エタノン、
- 1-(3-(4-クロロフェニル)-1-{3-[4-(2-クロロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシプロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-エタノン、
- 1-(3-(4-クロロフェニル)-1-{3-[4-(3-クロロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシプロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-エタノン、
- 1-(3-(4-クロロフェニル)-1-{3-[4-(4-クロロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシプロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-エタノン、
- 1-(3-(4-クロロフェニル)-1-{3-[4-(2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシプロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-エタノン、
- 1-(3-(4-クロロフェニル)-1-{3-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシプロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-エタノン、
- 1-(3-(4-クロロフェニル)-1-{2-ヒドロキシ-3-[4-(3-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-エタノン、
- 1-(3-(4-クロロフェニル)-1-{2-ヒドロキシ-3-[4-(4-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-エタノン、
- 1-(3-(4-クロロフェニル)-1-[2-ヒドロキシ-3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-プロピル]-1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-エタノン、
- 1-[1-[3-(4-ベンズヒドリルピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]-3-(4-クロロフェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]-エタノン、
- 1-[3-(4-クロロフェニル)-1-(3-{4-(4-クロロフェニル)-フェニルメチル}-ピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]-1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-エタノン、
- 1-(3-(4-クロロフェニル)-1-{3-[4-(9H-フルオレン-9-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシプロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-エタノン、
- 1-[1-[3-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]-3-(4-クロロフェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]-エタノン、
- 3-[5-アセチル-3-(4-クロロフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-1-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロパン-1-オン、
- 1-[1-{2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-3-(4-ヨードフェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]-エタノン、
- 1-(3-(4-クロロフェニル)-1-{2-ヒドロキシ-3-[4-(2-トリ

10

20

30

40

50

フルオロメチル-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル)-エタノン、

1-(3-(4-フルオロ-フェニル)-1-{2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル)-エタノン、

4-[5-アセチル-3-(4-クロロ-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル]-1-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-ブタン-1-オン、

1-(1-{2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-3-p-トリル-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル)-エタノン、

10

1-(3-(4-クロロ-フェニル)-1-{3-[4-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル)-エタノン、

1-{3-(4-クロロ-フェニル)-1-[2-ヒドロキシ-3-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル}-エタノン、

1-(3-ビフェニル-4-イル-1-{2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル)-エタノン、

20

1-(1-{2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-3-フェニル-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル)-エタノン、

1-[1-{2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-3-(4-メトキシ-フェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル]-エタノン、

1-[1-[2-ヒドロキシ-3-(4-ピリジン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-3-(4-メトキシ-フェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル]-エタノン、

1-[5-アセチル-3-(4-クロロ-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル]-3-(4-o-トリル-ピペラジン-1-イル)-プロパン-2-オン、

30

3-(4-クロロ-フェニル)-1-{2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル、

1-(1-{2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-3-ナフタレン-2-イル-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル)-エタノン、

1-(3-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-(2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル)-エタノン、

40

1-(3-(4-クロロ-フェニル)-1-{2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル)-ブタン-1-オン、

1-(3-(4-クロロ-フェニル)-1-{2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル)-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン、

(3-(4-クロロ-フェニル)-1-{2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-

50

ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル) - (4-メトキシフェニル) - メタノン、

(3 - (4-クロロフェニル) - 1 - {2-ヒドロキシ-3 - [4 - (2-メトキシフェニル) - ピペラジン-1-イル] - プロピル} - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸アミド、

1 - [3 - (4-クロロフェニル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - 3 - [4 - (2-メトキシフェニル) - ピペラジン-1-イル] - プロパン-2-オール、

1 - (3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 1 - {2-ヒドロキシ-3 - [4 - (2-メトキシフェニル) - ピペラジン-1-イル] - プロピル} - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル) - エタノン、

10

1 - [1 - {2-ヒドロキシ-3 - [4 - (2-メトキシフェニル) - ピペラジン-1-イル] - プロピル} - 3 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] - エタノン、

1 - [1 - {2-ヒドロキシ-3 - [4 - (2-メトキシフェニル) - ピペラジン-1-イル] - プロピル} - 3 - (4-ニトロフェニル) - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] - エタノン、

1 - (3 - (4-クロロフェニル) - 1 - {3 - [4 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - ピペラジン-1-イル] - 2-ヒドロキシプロピル} - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル) - エタノン、および

20

2 - (4 - {3 - [5-アセチル-3 - (4-クロロフェニル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - 2-ヒドロキシプロピル} - ピペラジン-1-イル) - ベンゾニトリル

から選択される化合物。

#### 【請求項6】

4 - {3 - [5-アセチル-3 - (4-クロロフェニル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - 2-ヒドロキシプロピル} - 3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H- [1, 2'] ビピラジニル-3'-カルボニトリル、

1 - (3 - (4-クロロフェニル) - 1 - {3 - [4 - (2, 3-ジメチルフェニル) - ピペラジン-1-イル] - 2-ヒドロキシプロピル} - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル) - エタノン、

30

1 - (3 - (4-クロロフェニル) - 1 - {3 - [4 - (2, 4-ジメチルフェニル) - ピペラジン-1-イル] - 2-ヒドロキシプロピル} - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル) - エタノン、

1 - (3 - (4-クロロフェニル) - 1 - {3 - [4 - (2, 5-ジメチルフェニル) - ピペラジン-1-イル] - 2-ヒドロキシプロピル} - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル) - エタノン、

1 - (3 - (4-クロロフェニル) - 1 - [2-ヒドロキシ-3 - (3-メチル-4-p-トリル-ピペラジン-1-イル) - プロピル] - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル} - エタノン、

40

1 - (3 - (4-クロロフェニル) - 1 - [2-ヒドロキシ-3 - (3-メチル-4-m-トリル-ピペラジン-1-イル) - プロピル] - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル} - エタノン、

1 - (3 - (4-クロロフェニル) - 1 - {2-ヒドロキシ-3 - [4 - (4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル) - ピペラジン-1-イル] - プロピル} - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル) - エタノン、

1 - (3 - (4-クロロフェニル) - 1 - {3 - [4 - (3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル) - ピペラジン-1-イル] - 2-ヒドロキシプロピル} - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル) -

50

エタノン、

1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - {3 - [4 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシプロピル} - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - エタノン、

1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - {4 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブト - 2 - エニル} - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - エタノン、

4 - (5 - アセチル - 1 - {2 - ヒドロキシ - 3 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロピル} - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - ベンゾニトリル、

10

1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2, 3, 5, 6 - テトラヒドロ [1, 2'] ビピラジニル - 4 - イル) - プロピル] - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル} - エタノン、

1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - プロピル] - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル} - エタノン、

1 - (3 - (2, 4 - ビス - トリフルオロメチルフェニル) - 1 - {2 - ヒドロキシ - 3 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロピル} - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - エタノン、

1 - (3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - {2 - ヒドロキシ - 3 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロピル} - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - エタノン、

20

2 - (4 - {3 - [3 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタピラゾール - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシプロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - ベンゾニトリル、

2 - (4 - {3 - [3 - (4 - クロロフェニル) - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - シクロペンタピラゾール - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシプロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - ベンゾニトリル、

1 - (3 - (4 - ブロモフェニル) - 1 - {2 - ヒドロキシ - 3 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロピル} - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - エタノン、

30

1 - {3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [2 - (2 - メチル - アリルオキシ) - 3 - (4 - オートリル - ピペラジン - 1 - イル) - プロピル] - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル} - エタノン、

1 - [1 - [2 - ベンジルオキシ - 3 - (4 - オートリル - ピペラジン - 1 - イル) - プロピル] - 3 - (4 - クロロフェニル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] - エタノン、

酢酸 1 - [5 - アセチル - 3 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イルメチル] - 2 - (4 - オートリル - ピペラジン - 1 - イル) - エチルエステル、

40

モルホリン - 4 - カルボン酸 1 - [5 - アセチル - 3 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イルメチル] - 2 - (4 - オートリル - ピペラジン - 1 - イル) - エチルエステル、

安息香酸 1 - [5 - アセチル - 3 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イルメチル] - 2 - (4 - オートリル - ピペラジン - 1 - イル) - エチルエステル、

ベンゾイル - カルバミン酸 1 - [5 - アセチル - 3 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イルメチル] - 2 - (4 - オートリル - ピペラジン - 1 - イル) - エチルエステル、

1 - [3 - (4 - クロロフェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - (4 - オートリル

50

ルーピペラジン-1-イル)-プロパン-2-オール、

1-3-(3-クロロフェニル)-1-{2-ヒドロキシ-3-[4-(2-ヒドロキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)-エタノン、

2-(4-{3-[5-アセチル-3-(3-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ヒドロキシプロピル}-ピペラジン-1-イル)-ベンゾニトリル、

tert-ブチルカルバミン酸1-[5-アセチル-3-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル]-2-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-エチルエステル、

10

炭酸1-[5-アセチル-3-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル]-2-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-エチルエステルメチルエステル、

1-3-(4-クロロフェニル)-1-{4-[4-(2-ヒドロキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-ブト-2-エニル}-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)-エタノン、

2-(4-{4-[5-アセチル-3-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-ブト-2-エニル}-ピペラジン-1-イル)-ベンゾニトリル、

1-3-(4-クロロフェニル)-1-{4-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-ブト-2-エニル}-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)-エタノン、

20

1-3-(4-クロロフェニル)-1-{3-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)-エタノン、

1-3-(4-クロロフェニル)-1-{5-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-ペンチル}-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)-エタノン、

1-3-(4-クロロフェニル)-1-{6-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-ヘキシル}-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)-エタノン、

30

2-[1-[5-アセチル-3-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル]-2-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-アセトアミド、

[1-[5-アセチル-3-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル]-2-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-酢酸、

[1-[5-アセチル-3-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル]-2-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-アセトニトリル、

40

1-[1-{3-[4-(2-ブromo-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシプロピル}-3-(4-クロロフェニル)-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]-エタノン、

3-(5-(4-クロロフェニル)-2-{3-[4-(2-シアノフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシプロピル}-2H-ピラゾール-3-イル)-プロピオン酸メチルエステル、

2-(4-{3-[3-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロインドゾール-1-イル]-2-ヒドロキシプロピル}-ピペラジン-1-イル)-ベンゾニトリル、

2-(4-{3-[3-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-

50

インダゾール-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-フェノール、および

3-(4-クロロフェニル)-1-[2-ヒドロキシ-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸ジメチルアミド

から選択される化合物。

【請求項7】

1-[1-[2-アジド-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-3-(4-クロロフェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]-エタノン、

10

1-[1-[2-アミノ-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-3-(4-クロロフェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]-エタノン、

1-{3-(4-クロロフェニル)-1-[2-メチルアミノ-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル}-エタノン、

3-(4-クロロフェニル)-1-[2-ヒドロキシ-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸アミド、

3-(4-クロロフェニル)-1-{2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-インダゾール-5-オン・エチレンケタール、

20

1-[2-ヒドロキシ-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-3-(4-ヨードフェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチル-エステル、

1-(3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1-{2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-エタノン、

2-(4-{3-[5-アセチル-3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-ベンゾニトリル、

30

1-[1-{3-[4-(2-クロロベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル}-3-(4-クロロフェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]-エタノン、

1-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-{2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-エタノン、

2-(4-{3-[5-アセチル-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-ベンゾニトリル、

40

1-[3-(4-クロロフェニル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロパン-2-オール、

1-{3-(4-クロロフェニル)-1-[2-ヒドロキシ-3-[4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル}-2-フェニル-エタノン、

1-[3-(4-クロロフェニル)-5-メタンスルホニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-3-[4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロパン-2-オール、

1-[1-{3-[4-(2-アミノフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-ヒ

50

ドロキシプロピル} - 3 - (4-クロロフェニル) - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロ  
 -ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] - エタノン、

N - [2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5, 6,  
 , 7-テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - 2-ヒドロキシ  
 プロピル} - ピペラジン-1-イル) - フェニル] - メタンスルホンアミド、

N - [2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5, 6,  
 , 7-テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - 2-ヒドロキシ  
 プロピル} - ピペラジン-1-イル) - フェニル] - アセトアミド、

1 - [2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5, 6,  
 , 7-テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - 2-ヒドロキシ  
 プロピル} - ピペラジン-1-イル) - フェニル] - 3-イソプロピル尿素、

10

3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - オートリル - ピペ  
 ラジン-1-イル) - プロピル] - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3-  
 c] ピリジン-5-カルボン酸メチルアミド、

3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - オートリル - ピペ  
 ラジン-1-イル) - プロピル] - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3-  
 c] ピリジン-5-カルボン酸ヒドラジド、

2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 4, 5, 6,  
 , 7-テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - 2-ヒドロキシ  
 プロピル} - ピペラジン-1-イル) - ベンゾニトリル、

20

3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - オートリル - ピペ  
 ラジン-1-イル) - プロピル] - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3-  
 c] ピリジン-5-カルボン酸フェネチルアミド、

3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - オートリル - ピペ  
 ラジン-1-イル) - プロピル] - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3-  
 c] ピリジン-5-カルボン酸(4-メトキシフェニル)アミド、

3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - オートリル - ピペ  
 ラジン-1-イル) - プロピル] - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3-  
 c] ピリジン-5-カルボチオ酸メチルアミド、

2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) - 4,  
 5, 6, 7-テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - 2-ヒドロ  
 キシプロピル} - ピペラジン-1-イル) - ベンゾニトリル、

30

1 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - オートリル - ピペラジン-1-イル) - プロピル]  
 - 3 - (4 - ヨードフェニル) - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3-  
 c] ピリジン-5-カルボン酸エチルアミド、

N - (5 - {5 - アセチル - 1 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - オートリル - ピペラジ  
 ン-1-イル) - プロピル] - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ - 1H-ピラゾロ [4, 3-  
 c] ピリジン-3-イル} - 2-クロロフェニル) - メタンスルホンアミド、

1 - {3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [2 - [(1 - エチル - ピロリジン-2-  
 イルメチル) - アミノ] - 3 - (4 - オートリル - ピペラジン-1-イル) - プロピル]  
 - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル} - エタ  
 ノン、

40

2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルスルファニル - フェ  
 ニル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル]  
 - 2-ヒドロキシプロピル} - ピペラジン-1-イル) - ベンゾニトリル、

2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (3 - アミノ - 4 - クロロフェニル) - 4,  
 5, 6, 7-テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - 2-ヒドロ  
 キシプロピル} - ピペラジン-1-イル) - ベンゾニトリル、

3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - オートリル - ピペ  
 ラジン-1-イル) - プロピル] - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3-

50

c] ピリジン-5-カルボン酸イソプロピルアミド、

3-(4-クロロフェニル)-1-[2-ヒドロキシ-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸フェニルアミド、

1-[3-(4-クロロフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロパン-2-オール、

1-[3-(4-ヨードフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロパン-2-オール、

2-(4-{3-[5-アセチル-3-(4-メタンスルホニルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-ベンゾニトリル、

1-[1-{2-ヒドロキシ-3-[4-(2-ヒドロキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-3-(4-メタンスルホニルフェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]-エタノン、

11-[3-(4-ヨードフェニル)-5-メタンスルホニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロパン-2-オール、

1-[2-ヒドロキシ-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-3-(4-ヨードフェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸アミド、

1-[2-ヒドロキシ-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-3-(4-ヨードフェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル、

1-[2-ヒドロキシ-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-3-(4-ヨードフェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸メチルアミド、

N-[5-(5-アセチル-1-{3-[4-(2-シアノフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル}-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)-2-クロロフェニル]-メタンスルホンアミド、

1-(5-{5-アセチル-1-[2-ヒドロキシ-3-[4-オトリル-ピペラジン-1-イル]プロピル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル}-2-クロロフェニル)-3-エチル尿素、および

1-(5-{5-アセチル-1-{3-[4-(2-シアノフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル}-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)-2-クロロフェニル]-3-エチル尿素から選択される化合物。

#### 【請求項8】

N-(5-{5-アセチル-1-[2-ヒドロキシ-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル}-2-クロロフェニル)-アセトアミド、

酢酸2-[5-アセチル-3-(3-アミノ-4-クロロフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-1-[4-(2-シアノフェニル)-ピペラジン-1-イル]メチル]-エチルエステル、

N-(5-{5-アセチル-1-{3-[4-(2-シアノフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル}-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イル)-2-クロロフェニル)-アセトアミド、

N-[2-[5-アセチル-3-(4-クロロフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラ

10

20

30

40

50

ヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] -1- (4-オ-トリル-ピペラジン-1-イルメチル) -エチル] -メタンスルホンアミド、

1- {3- (4-クロロ-フェニル) -1- [2- (2-ピリジン-2-イル-エチルアミノ) -3- (4-オ-トリル-ピペラジン-1-イル) -プロピル] -1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル} -エタノン、

1- {3- (4-クロロ-フェニル) -1- [2- (2-ジメチルアミノ-エチルアミノ) -3- (4-オ-トリル-ピペラジン-1-イル) -プロピル] -1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル} -エタノン、

炭酸 2- [5-アセチル-3- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] -1- (4-オ-トリル-ピペラジン-1-イルメチル) -エチルエステルメチルエステル、

10

カルバミン酸 2- [5-アセチル-3- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] -1- (4-オ-トリル-ピペラジン-1-イルメチル) -エチルエステル、

3- (4-クロロ-フェニル) -1- [2-ヒドロキシ-3- (4-オ-トリル-ピペラジン-1-イル) -プロピル] -1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-インダゾール-5-オン、

3- (4-クロロ-フェニル) -1- [2-ヒドロキシ-3- (4-オ-トリル-ピペラジン-1-イル) -プロピル] -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-5-オール、

20

3- (4-クロロ-フェニル) -1- [2-ヒドロキシ-3- (4-オ-トリル-ピペラジン-1-イル) -プロピル] -1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-インダゾール-5-オン・オキシム、

1- [5-エタンスルホニル-3- (4-ヨード-フェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] -3- (4-オ-トリル-ピペラジン-1-イル) -プロパン-2-オール、

1- [2-ヒドロキシ-3- (4-オ-トリル-ピペラジン-1-イル) -プロピル] -3- (4-ヨード-フェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル、

1- [5- (4-クロロ-ベンゼンスルホニル) -3- (4-ヨード-フェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] -3- (4-オ-トリル-ピペラジン-1-イル) -プロパン-2-オール、

30

1- [3- [4- (2-シアノ-フェニル) -ピペラジン-1-イル] -2-ヒドロキシ-プロピル] -3- (4-ヨード-フェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸メチルアミド、

1- [3- [4-ヨード-フェニル] -5- (プロパン-2-スルホニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] -3- (4-オ-トリル-ピペラジン-1-イル) -プロパン-2-オール、

1- {3- [4- (2-シアノ-フェニル) -ピペラジン-1-イル] -2-ヒドロキシ-プロピル} -3- (4-ヨード-フェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボニトリル、

40

4- {3- [5-アセチル-3- (4-クロロ-3-メチル-フェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] -2-ヒドロキシ-プロピル} -ピペラジン-1-カルボン酸オ-トリルアミド、

4- {3- [5-アセチル-3- (4-クロロ-3-メチル-フェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] -2-ヒドロキシ-プロピル} -ピペラジン-1-カルボン酸 (2-メトキシ-フェニル) -アミド、

2- (4- {3- [5-アセチル-3- (3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] -2-ヒドロキシ-プロピル} -ピペラジン-1-イル) -ベンゾニトリル、

50

2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - ベンゾニトリル、

2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ベンゾニトリル、

1 - (3 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 1 - {2 - ヒドロキシ - 3 - [4 - (2 - メトキシ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロピル} - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - エタノン、

2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (4 - ブロモ - 3 - メチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - ベンゾニトリル、

3 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - o - トリル - ピペラジン - 1 - イル) - プロピル] - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキシ - アミジン、

2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - ベンゾニトリル、

2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - ベンゾニトリル、

2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (3, 5 - ジクロロ - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - ベンゾニトリル、

2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - プロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - ベンゾニトリル、

2 - (4 - {2 - ヒドロキシ - 3 - [3 - (4 - ヨード - フェニル) - 5 - トリフルオロメタン - スルホニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - プロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - ベンゾニトリル、

2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - ベンゾニトリル、

N - [4 - (5 - アセチル - 1 - {3 - [4 - (2 - シアノ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル] - フェニル] - アセトアミド、

2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (4 - ブロモ - 3 - クロロ - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - ベンゾニトリル、

1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) - 1 - {2 - ヒドロキシ - 3 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロピル} - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - エタノン、

1 - [1 - {3 - [4 - (2 - アジド - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - 3 - [4 - ブロモ - フェニル] - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] - エタノン、

2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - [3 - アジド - 4 - クロロ - フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - ベンゾニトリル、

5 - メタン - スルホニル - 1 - [3 - (4 - o - トリル - ピペラジン - 1 - イル) - プロ

10

20

30

40

50

ピル] - 3 - (4-トリフルオロメチル-フェニル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン、

5-メタンスルホニル-1- {3- [4- (2-メトキシ-フェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} - 3 - (4-トリフルオロメチル-フェニル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン、

1- [1- {2-ヒドロキシ-3- [4- (2-ニトロ-フェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} - 3 - [4-ニトロ-フェニル] - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] -エタノン、

3- (4-ブロモ-フェニル) - 1- {3- [4- (2-ニトロ-フェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル、

3- (4-ブロモ-フェニル) - 1- {3- [4- (2-ニトロ-フェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン、

1- (3- (4-ブロモ-フェニル) - 1- {3- [4- (2-ニトロ-フェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル) -エタノン、および

3- (4-ブロモ-フェニル) - 5-メタンスルホニル-1- {3- [4- (2-ニトロ-フェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン、

から選択される化合物。

【請求項9】

3- (3, 4-ジクロロ-フェニル) - 1- {3- [4- (2-ニトロ-フェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル、

3- (4-ブロモ-フェニル) - 1- {3- [4- (2-ニトロ-フェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-スルホン酸アミド、

1- (3- (3, 4-ジクロロ-フェニル) - 1- {3- [4- (2-ニトロ-フェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル) -エタノン、

3- (3, 4-ジクロロ-フェニル) - 5-メタンスルホニル-1- {3- [4- (2-ニトロ-フェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン、

3- (4-ブロモ-フェニル) - 1- {3- [4- (1, 1-ジオキソ-1H-1, 6-ベンゾ [d] イソチアゾール-3-イル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} - 5-メタンスルホニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン、

1- [1- [3- (4-ベンゾ [d] イソチアゾール-3-イル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル] - 3- (4-ブロモ-フェニル) - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] -エタノン、

1- [3- (4-ベンゾ [d] イソチアゾール-3-イル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル] - 3- (4-ブロモ-フェニル) - 5-メタンスルホニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン、

1- [3- (4-ベンゾ [d] イソチアゾール-3-イル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル] - 3- (4-ブロモ-フェニル) - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル、

1- [3- (4-ベンゾ [d] イソチアゾール-3-イル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル] - 3- (4-ブロモ-フェニル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン、

10

20

30

40

50

1 - [3-クロロ-2-(4-{3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-3-メチル尿素、

[3-クロロ-2-(4-{3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-フェニル]尿素、

[3-クロロ-2-(4-{3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-カルバミン酸メチルエステル、

10

1 - [3-クロロ-2-(4-{2-ヒドロキシ-3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-3-メチル尿素、

N-[3-クロロ-2-(4-{3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-メタンスルホンアミド、

1 - [4-(2, 6-ジメチル-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-3-(5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラ

20

1 - [1-{3-[4-(2, 6-ジメチル-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル}-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]-エタノン、

2-(4-{2-ヒドロキシ-3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-イソフタロニトリル、

2-(4-{3-[5-アセチル-3-[4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-イソフタロニトリル、

30

1 - [4-(2-クロロ-6-ニトロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-プロパン-2-オール、

1 - [4-(2-アミノ-6-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-プロパン-2-オール、

3-クロロ-2-(4-{2-ヒドロキシ-3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-安息香酸メチルエステル、

40

3-クロロ-2-(4-{2-ヒドロキシ-3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-N-メチル-ベンズアミド、

[3-クロロ-2-(4-{2-ヒドロキシ-3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-モルホリン-4-イル-メタノン、

1 - [4-(2-クロロ-6-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル

50

) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - プロパン-2-オール、

3-クロロ-2-(4-{2-ヒドロキシ-3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - プロピル} - ピペラジン-1-イル) - N-ピリジン-4-イルメチル-ベンズアミド、

2-(4-{2-ヒドロキシ-3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - プロピル} - ピペラジン-1-イル) - 3-ニトロ-安息香酸メチルエステル、

2-(4-{3-[5-アセチル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - 2-ヒドロキシ-プロピル} - ピペラジン-1-イル) - 3-ニトロ-安息香酸メチルエステル、

3-アセチルアミノ-2-(4-{2-ヒドロキシ-3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - プロピル} - ピペラジン-1-イル) - 安息香酸メチルエステル、

2-(4-{2-ヒドロキシ-3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - プロピル} - ピペラジン-1-イル) - 3-メタンスルホニルアミノ-安息香酸メチルエステル、

2-(4-{2-ヒドロキシ-3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - プロピル} - ピペラジン-1-イル) - 3-ニトロ-ベンズアミド、

2-(4-{2-ヒドロキシ-3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - プロピル} - ピペラジン-1-イル) - 3-(3-メチル-ウレイド) - 安息香酸メチルエステル、

1-[4-(2, 6-ジニトロ-フェニル) - ピペラジン-1-イル] - 3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - プロパン-2-オール、

1-[1-{3-[4-(2, 6-ジニトロ-フェニル) - ピペラジン-1-イル] - 2-ヒドロキシ-プロピル} - 3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] - エタノン、

1-[1-{3-[4-(3, 5-ジクロロ-ピリジン-4-イル) - ピペラジン-1-イル] - 2-ヒドロキシ-プロピル} - 3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] - エタノン、

1-{3-[4-(3, 5-ジクロロ-ピリジン-4-イル) - ピペラジン-1-イル] - プロピル} - 5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン、

1-[1-{3-[4-(3, 5-ジクロロ-ピリジン-4-イル) - ピペラジン-1-イル] - 2-ヒドロキシ-プロピル} - 3-(4-トリフルオロメチル-スルファニル-フェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] - エタノン、

1-[1-{3-[4-(3, 5-ジクロロ-ピリジン-4-イル) - ピペラジン-1-イル] - プロピル} - 3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] - エタノン、

2-(4-{3-[5-アセチル-3-(4-ブromo-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - 2-アジド-プロピル}

10

20

30

40

50

ーピペラジンー１－イル)ーベンゾニトリル、

１－〔１－〔２－ヒドロキシ－３－〔４－(６－ニトロ－ベンゾチアゾール－２－イル)ーピペラジンー１－イル〕ープロピル〕－３－(４－トリフルオロメチル－フェニル)ー１，４，６，７－テトラヒドロ－ピラゾロ〔４，３－c〕ピリジン－５－イル〕ーエタノン、

１－〔１－〔２－ヒドロキシ－３－〔４－(６－メトキシ－ベンゾチアゾール－２－イル)ーピペラジンー１－イル〕ープロピル〕－３－(４－トリフルオロメチル－フェニル)ー１，４，６，７－テトラヒドロ－ピラゾロ〔４，３－c〕ピリジン－５－イル〕ーエタノン、

１－〔３－〔４－(１，１－ジオキソ－１H－１λ<sup>6</sup>－ベンゾ〔d〕イソチアゾール－３－イル)ーピペラジンー１－イル〕ープロピル〕－５－メタンスルホニル－３－(４－トリフルオロメチル－フェニル)ー４，５，６，７－テトラヒドロ－１H－ピラゾロ〔４，３－c〕ピリジン、および

１－〔３－(４－ベンゾ〔d〕イソチアゾール－３－イルーピペラジンー１－イル)ープロピル〕－３－(４－ブromo－フェニル)ー１，４，６，７－テトラヒドロ－ピラゾロ〔４，３－c〕ピリジン－５－カルボン酸アミド、

から選択される化合物。

#### 【請求項 10】

請求項 1、2、3 または 4 の化合物および医薬として許容できる担体を含んで成る医薬組成物。

#### 【請求項 11】

請求項 4 の化合物を含んで成る、被験体におけるカテプシン S 活性を抑制するための医薬組成物。

#### 【請求項 12】

請求項 4 の化合物を含んで成る、被験体の自己免疫病を処置するまたは自己免疫疾患の進行を抑制するための医薬組成物。

#### 【請求項 13】

自己免疫病が狼瘡、関節リウマチおよび喘息から選択される、請求項 12 の医薬組成物。

#### 【請求項 14】

自己免疫病が喘息である、請求項 13 の医薬組成物。

#### 【請求項 15】

請求項 4 の化合物を含んで成る、被験体における組織移植拒絶の進行を処置もしくは抑制するための医薬組成物。

#### 【請求項 16】

前記被験体が組織移植法を受けた後に投与される、請求項 15 の医薬組成物。

#### 【請求項 17】

組織移植法の前もしくはその期間中に投与される、請求項 15 の医薬組成物。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【0001】

(発明の分野)

本発明は、一連の置換ピラゾール類、これらの化合物を含有させた薬剤組成物、これらの製造で用いる中間体、およびこれらを用いる方法に関する。

#### 【0002】

(発明の背景)

カテプシン S (EC 3. 4. 22. 27) は、リソソームに主に見られるパパイン系列のシステインプロテアーゼである (Bromme, D. ; McGrath, M. E. , High Leverl Expression and Crystallization of Recombinant Human Cathepsin S. Protein Science 1996, 5, 789-791)。

10

20

30

40

50

## 【0003】

カテプシンSが免疫応答で果たす役割はこれが組織に分布している場所で予測され、カテプシンSは主にリンパ組織、リンパ節、脾臓、Bリンパ球およびマクロファージに見られる(Kirschke, H.、Chapter 211、Cathepsin S. In Handbook of Proteolytic Enzymes、Barrett, A. J. ; Rawlings, N. D. ; Woessner, J. F. 編集、San Diego: Academic Press、1998、621-624頁)。カテプシンS阻害剤は動物モデルで抗原提示を調節することが示されており、これは動物モデルで喘息に有効である(Riese, R. J. ; Mitchell, R. N. ; Villadangos, J. A. ; Shi, G. -P. ; Palmer, J. T. ; Karp, E. R. ; De Sanctis, G. T. ; Ploegh, H. L. ; Chapman, H. A.、Cathepsin S Activity Regulates Antigen Presentation and Immunity、J. Clin. Invest. 1998、101、2351-2363およびShi, G. -P. ; Villadangos, J. A. ; Dranoff, G. ; Small, C. ; Gu, L. ; Haley, K. J. ; Riese, R. ; Ploegh, H. L. ; Chapman, H. A.、Cathepsin S Required for Normal MHC Class II Peptide Loading and Germinal Center Development. Immunity 1999、10、197-206)。

10

20

## 【0004】

カテプシンSをコード化する遺伝子をノックアウトしておいたマウスではコラーゲン誘発関節炎を起こす度合が低下しそしてそれらの免疫系は抗原に反応しなくなる(Nakagawa, T. Y. ; Brissette, W. H. ; Lira, P. D. ; Griffiths, R. J. ; Petrushova, N. ; Stock, J. ; McNeish, J. D. ; Eastman, S. E. ; Howard, E. D. ; Clarke, S. R. M. ; Rosloniec, E. F. ; Elliott, E. A. ; Rudensky, A. Y.、Impaired Invariant Chain Degradation and Antigen Presentation and Diminished Collagen-Induced Arthritis in Cathepsin S Null Mice、Immunity 1999、10、207-217)。

30

## 【0005】

このようなデータは、ヒトカテプシンSの蛋白分解活性を抑制する化合物は慢性的自己免疫病(これには、これらに限定するものでないが、狼瘡、リュウマチ様関節炎および喘息が含まれる)の処置で使用できるはずでありかつ組織移植に対する免疫反応を調節する時に用いることができる可能性があることを示している。

## 【0006】

数多くのカテプシンS阻害剤が文献に報告されている。最も重要な特許を以下に挙げる。

## 【0007】

Novartis他は特定のジペプチジルニトリルをカテプシンS阻害剤として請求している: Altmann他、WO-99/24460。

40

## 【0008】

Arris(現在はAxy)はジペプチジルビニルスルホンをシステインプロテアーゼ(カテプシンSを包含)阻害剤として請求している: Palmer他、米国特許第5976858号。

## 【0009】

Arris/Axyは特定のペプチジルスルホンアミドをシステインプロテアーゼ(カテプシンSを包含)阻害剤として請求している: Palmer他、米国特許第5776718号 [Arris(現在はAxy)に譲渡] およびKlaus他、米国特許第603

50

0946号(Axy sに譲渡)。

【0010】

本発明の化合物にいくらか類似した化合物が下記の文献に記述されている。

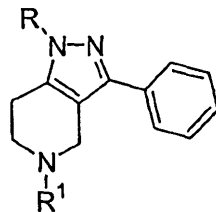
【0011】

Winters他[Winters, G.; Sala, A.; Barone, D.; Baldoli, E., J. Med. Chem. 1985, 28, 934-940; Singh, P; Sharma, R. C., Quant. Struct. - Act. Relat., 1990, 9, 29-32; Winters, G; Sla, A.; Barone, D. の米国特許第4500525(1985)]は、以下に示す種類の二環状ピラゾール

【0012】

10

【化3】



【0013】

を記述している。Rは決して複素環式環を含まず、このような分子がプロテアーゼ阻害活性を示すと考えられておらず、それらはα1-アドレナリン作動性受容体調節剤であると記述されている。

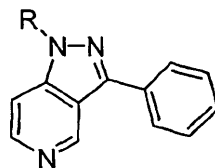
20

【0014】

Shutske他は下記の二環状ピラゾール

【0015】

【化4】



30

【0016】

を請求している。この系に存在するピリジン環は芳香環である[Shutske, G. M.; Kapples, K. J.; Tomer, J. D. 米国特許第5264576(1993)]。Rは複素環に連結していてもよいと述べられてはいるが、請求項に明記されているRはR=水素のみである。このような化合物はセロトニン再吸収抑制剤(serotonin reuptake inhibitors)であると述べられている。

【0017】

化合物2-[4-[4-(3-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル]-1-ピペラジニル]-ピリミジンはEP-382637から公知であり、それには抗不安特性を有するピリミジンが記述されている。このような化合物および類似物が更にEP-502786にも心臓血管および中枢神経系作用剤として記述されている。このような化合物が用いられている薬学的調剤がそれを胃腺分泌の処置で用いる目的および抗潰瘍剤として用いる目的でEP-655248に開示されている。WO-9721439には、そのような化合物が用いられている薬剤が強迫衝動障害(obsessive-compulsive disorders)、睡眠時無呼吸、性機能障害、嘔吐および乗り物酔いの処置の目的で記述されている。

40

【0018】

化合物5-メチル-3-フェニル-1-[4-(4-フェニル-1-ピペラジニル)ブチル]

50

ル] - 1H-インダゾールおよび5-ブromo-3-(2-クロロフェニル)-1-[4-(4-フェニル-1-ピペラジニル)ブチル]-1-インダゾール、特にこれらの塩酸塩はWO-9853940およびCA 122:314528から公知であり、これらおよび同様な化合物が前者の文献にはキナーゼ阻害剤として記述されておりそして後者の文献にはベンゾジアゼピン受容体に親和性を示すと記述されている。

【0019】

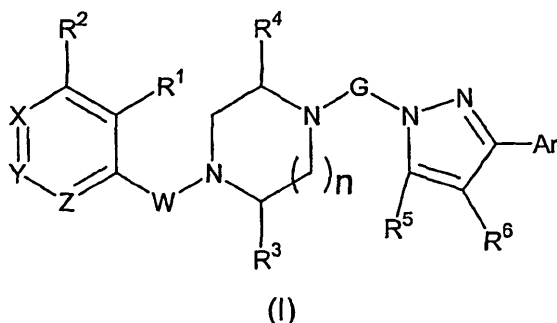
(発明の要約)

本発明は、式(I)：

【0020】

【化5】

10



20

【0021】

{式中、

R<sup>1</sup>は、水素、アジド、ハロゲン、C<sub>1-5</sub>アルコキシ、ヒドロキシ、C<sub>1-5</sub>アルキル、C<sub>2-5</sub>アルケニル、シアノ、ニトロ、R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>N、C<sub>2-8</sub>アシル、R<sup>9</sup>OC=O、R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>NC=OまたはR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>NSO<sub>2</sub>であるか、或はR<sup>1</sup>は以下に記述するようにWと一緒にあっており、

R<sup>2</sup>は、水素、ハロゲン、C<sub>1-5</sub>アルコキシ、C<sub>1-5</sub>アルキル、C<sub>2-5</sub>アルケニル、C<sub>1-5</sub>ハロアルキル、シアノまたはR<sup>48</sup>R<sup>49</sup>Nであるか、

別法として、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、一緒になって、場合により置換されていてもよい5から7員の炭素環もしくは複素環式環を形成していてもよく、ここで、この環は不飽和または芳香環であってもよく、

30

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、各々独立して、水素またはC<sub>1-5</sub>アルキルであり、

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、各々独立して、水素、C<sub>1-5</sub>アルキル、C<sub>2-5</sub>アルケニル、C<sub>1-5</sub>アルコキシ、C<sub>1-5</sub>アルキルチオ、ハロゲンまたは4-7員のカルボシクリルもしくはヘテロシクリルであるか、

別法として、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、一緒になって、場合により置換されていてもよい5員から7員の炭素環もしくは複素環式環を形成していてもよく、ここで、この環は不飽和または芳香環であってもよく、そして場合によりハロ、シアノ、アミノ、ニトロ、R<sup>40</sup>、R<sup>40</sup>O-、R<sup>40</sup>S-、R<sup>40</sup>O(C<sub>1-5</sub>アルキレン)-、R<sup>40</sup>O(C=O)-、R<sup>40</sup>(C=O)-、R<sup>40</sup>(C=S)-、R<sup>40</sup>(C=O)O-、R<sup>40</sup>O(C=O)(C=O)-、R<sup>40</sup>SO<sub>2</sub>、NHR<sup>62</sup>(C=NH)-、NHR<sup>62</sup>SO<sub>2</sub>-およびNHR<sup>62</sup>(C=O)-から独立して選択される1から3個の置換基で置換されていてもよく、

40

R<sup>40</sup>は、H、C<sub>1-5</sub>アルキル、C<sub>2-5</sub>アルケニル、フェニル、ベンジル、フェネチル、C<sub>1-5</sub>ヘテロシクリル、(C<sub>1-5</sub>ヘテロシクリル)C<sub>1-5</sub>アルキレン、アミノ、またはモノもしくはジ(C<sub>1-5</sub>アルキル)アミノまたはR<sup>58</sup>OR<sup>59</sup>-[ここで、R<sup>58</sup>は、H、C<sub>1-5</sub>アルキル、C<sub>2-5</sub>アルケニル、フェニル、ベンジル、フェネチル、C<sub>1-5</sub>ヘテロシクリルまたは(C<sub>1-5</sub>ヘテロシクリル)C<sub>1-6</sub>アルキレンであり、そしてR<sup>59</sup>は、C<sub>1-5</sub>アルキレン、フェニレンまたは二価のC<sub>1-5</sub>ヘテロシクリルである]であり、そして

R<sup>62</sup>は、R<sup>40</sup>の値に加えてHであってもよく、

R<sup>7</sup>は、水素、C<sub>1-5</sub>アルキル、C<sub>3-5</sub>アルケニル、フェニル、ナフチル、C<sub>1-5</sub>ヘテロシク

50

リル、 $C_{2-8}$ アシル、アロイル、 $R^{27}OC=O$ 、 $R^{28}R^{29}NC=O$ 、 $R^{27}SO$ 、 $R^{27}SO_2$ 、または $R^{28}R^{29}NSO_2$ であり、

$R^8$ は、水素、 $C_{1-5}$ アルキル、 $C_{3-5}$ アルケニル、フェニルまたは $C_{1-5}$ ヘテロシクリルであるか、別法として、 $R^7$ および $R^8$ は、一緒になって、場合により置換されていてもよい4から7員の複素環式環を形成していてもよく、ここで、この環は飽和、不飽和または芳香環であってもよく、

$R^9$ は、 $C_{1-5}$ アルキル、フェニル、ナフチルまたは $C_{1-5}$ ヘテロシクリルであり、

$R^{21}$ は、水素、 $C_{1-5}$ アルキル、 $C_{3-5}$ アルケニル、フェニル、ナフチル、 $C_{1-5}$ ヘテロシクリル、 $C_{2-8}$ アシル、アロイル、 $R^{30}OC=O$ 、 $R^{31}R^{32}NC=O$ 、 $R^{30}SO$ 、 $R^{30}SO_2$ 、または $R^{31}R^{32}NSO_2$ であり、

$R^{22}$ は、水素、 $C_{1-5}$ アルキル、 $C_{3-5}$ アルケニル、フェニルまたは $C_{1-5}$ ヘテロシクリルであるか、

別法として、 $R^{21}$ および $R^{22}$ は、一緒になって、場合により置換されていてもよい4から7員の複素環式環を形成していてもよく、ここで、この環は飽和、不飽和または芳香環であってもよく、

$R^{23}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{44}$ 、 $R^{45}$ および $R^{50}$ は、各々、 $C_{1-5}$ アルキル、フェニル、ナフチルまたは $C_{1-5}$ ヘテロシクリルであり、

$R^{24}$ は、水素、 $C_{1-5}$ アルキル、 $C_{3-5}$ アルケニル、フェニル、ナフチル、 $C_{1-5}$ ヘテロシクリル、 $C_{2-8}$ アシル、アロイル、 $R^{33}OC=O$ 、 $R^{34}R^{35}NC=O$ 、 $R^{33}SO$ 、 $R^{33}SO_2$ 、または $R^{34}R^{35}NSO_2$ であり、

$R^{25}$ は、水素、 $C_{1-5}$ アルキル、 $C_{3-5}$ アルケニル、フェニルまたは $C_{1-5}$ ヘテロシクリルであるか、別法として、 $R^{24}$ および $R^{25}$ は、一緒になって、場合により置換されていてもよい4から7員の複素環式環を形成していてもよく、ここで、この環は飽和、不飽和または芳香環であってもよく、

$R^{10}$ および $R^{11}$ は、各々独立して、水素、 $C_{1-5}$ アルキル、 $C_{2-5}$ アルケニル、フェニルまたは $C_{1-5}$ ヘテロシクリルであるか、

別法として、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は、一緒になって、場合により置換されていてもよい4から7員の複素環式環を形成していてもよく、ここで、この環は飽和、不飽和または芳香環であってもよく、

$R^{28}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{35}$ 、 $R^{46}$ 、 $R^{47}$ 、 $R^{51}$ および $R^{52}$ は、各々独立して、水素、 $C_{1-5}$ アルキル、フェニルまたは $C_{1-5}$ ヘテロシクリルであるか、

別法として、 $R^{28}$ と $R^{29}$ 、 $R^{31}$ と $R^{32}$ 、 $R^{34}$ と $R^{35}$ 、 $R^{46}$ と $R^{47}$ 、または $R^{51}$ と $R^{52}$ は、独立して、一緒になって、場合により置換されていてもよい4から7員の複素環式環を形成していてもよく、ここで、この環は飽和、不飽和または芳香環であってもよく、

$n$ は、1または2であり、

$G$ は、 $C_{3-6}$ アルケンジイルまたは $C_{3-6}$ アルカンジイルを表し、これは場合によりヒドロキシ、ハロゲン、 $C_{1-5}$ アルキル、 $C_{1-5}$ アルコキシ、オキソ、ヒドロキシイミノ、 $CO_2$ 、 $R^{60}$ 、 $R^{60}R^{61}NCO_2$ 、 $(L)-C_{1-4}$ アルキレンー、 $(L)-C_{1-5}$ アルコキシ、 $N_3$ または $[(L)-C_{1-5}$ アルキレン]アミノで置換されていてもよく、

$R^{60}$ および $R^{61}$ は、各々独立して、水素、 $C_{1-5}$ アルキル、 $C_{3-5}$ アルケニル、フェニル、ベンジル、フェネチルまたは $C_{1-5}$ ヘテロシクリルであるか、別法として、 $R^{60}$ および $R^{61}$ は、一緒になって、場合により置換されていてもよい4から7員の複素環式環を形成していてもよく、ここで、この環は飽和、不飽和または芳香環であってもよく、

$L$ は、アミノ、モノーもしくはジ- $C_{1-5}$ アルキルアミノ、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ホモピペリジニルまたはピペラジニルであり、ここで、有効な環窒素は場合により $C_{1-5}$ アルキル、ベンジル、 $C_{2-5}$ アシル、 $C_{1-5}$ アルキルスルホニルまたは $C_{1-5}$ アルキルオキシカルボニルで置換されていてもよく、

$X$ は、窒素または $R^{12}C$ であり、

$Y$ は、窒素または $R^{13}C$ であり、

$Z$ は、窒素または $R^{14}C$ であり、

10

20

30

40

50

$R^{12}$ は、水素、ハロゲン、 $C_{1-5}$ アルコキシ、 $C_{1-5}$ アルキル、 $C_{2-5}$ アルケニル、シアノ、ニトロ、 $R^{21}R^{22}N$ 、 $C_{2-8}$ アシル、 $C_{1-5}$ ハロアルキル、 $C_{1-5}$ ヘテロシクリル、( $C_{1-5}$ ヘテロシクリル) $C_{1-5}$ アルキレン、 $R^{23}OC=O$ 、 $R^{23}O(C=O)NH-$ 、 $R^{23}SO$ 、 $R^{22}NHCO-$ 、 $R^{22}NH(C=O)NH-$ 、 $R^{23}(C_{1-4}$ アルキレン) $NHCO-$ 、 $R^{23}SO_2$ または $R^{23}SO_2NH-$ であり、

$R^{13}$ は、水素、ハロゲン、 $C_{1-5}$ アルコキシ、 $C_{1-5}$ アルキル、 $C_{2-5}$ アルケニル、シアノ、ニトロ、 $R^{42}R^{43}N$ 、 $C_{2-8}$ アシル、 $C_{1-5}$ ハロアルキル、 $C_{1-5}$ ヘテロシクリル、( $C_{1-5}$ ヘテロシクリル) $C_{1-5}$ アルキレン、 $R^{44}OC=O$ 、 $R^{44}O(C=O)NH-$ 、 $R^{44}SO$ 、 $R^{43}NHCO-$ 、 $R^{43}NH(C=O)NH-$ 、 $R^{44}(C_{1-4}$ アルキレン) $NHCO-$ 、 $R^{44}SO_2$ または $R^{44}SO_2NH-$ であり、

10

$R^{14}$ は、水素、ハロゲン、 $C_{1-5}$ アルコキシ、 $C_{1-5}$ アルキル、 $C_{2-5}$ アルケニル、シアノ、ニトロ、 $R^{24}R^{25}N$ 、 $C_{2-8}$ アシル、 $C_{1-5}$ ハロアルキル、 $C_{1-5}$ ヘテロシクリル、( $C_{1-5}$ ヘテロシクリル) $C_{1-5}$ アルキレン、 $R^{26}OC=O$ 、 $R^{26}O(C=O)NH-$ 、 $R^{26}SO$ 、 $R^{25}NHCO-$ 、 $R^{25}NH(C=O)NH-$ 、 $R^{26}(C_{1-4}$ アルキレン) $NHCO-$ 、 $R^{26}SO_2$ または $R^{26}SO_2NH-$ であるか、

別法として、 $R^{12}$ と $R^{13}$ または $R^{12}$ と $R^2$ または $R^{13}$ と $R^{14}$ が一緒になって場合により置換されていてもよい5から6員の炭素環もしくは複素環式環を形成していてもよく、ここで、この環は不飽和または芳香環であってもよく、

$Ar$ は、場合によりハロゲン、 $C_{1-5}$ アルコキシ、 $C_{1-5}$ アルキル、 $C_{2-5}$ アルケニル、シアノ、アジド、ニトロ、 $R^{15}R^{16}N$ 、 $R^{17}SO_2$ 、 $R^{17}S$ 、 $R^{17}SO$ 、 $R^{17}OC=O$ 、 $R^{15}R^{16}NC=O$ 、 $C_{1-5}$ ハロアルキル、 $C_{1-5}$ ハロアルコキシ、 $C_{1-5}$ ハロアルキルチオおよび $C_{1-5}$ アルキルチオから選択される1から3個の置換基で置換されていてもよい一環状もしくは二環状のアリールもしくはヘテロアリール環を表し、

20

$R^{15}$ は、水素、 $C_{1-5}$ アルキル、 $C_{3-5}$ アルケニル、フェニル、ベンジル、 $C_{1-5}$ ヘテロシクリル、 $C_{2-8}$ アシル、アロイル、 $R^{53}OC=O$ 、 $R^{54}R^{55}NC=O$ 、 $R^{53}S$ 、 $R^{53}SO$ 、 $R^{53}SO_2$ 、または $R^{54}R^{55}NSO_2$ であり、

$R^{16}$ は、水素、 $C_{1-5}$ アルキル、 $C_{3-5}$ アルケニル、フェニル、ベンジルまたは $C_{1-5}$ ヘテロシクリルであるか、別法として、 $R^{15}$ および $R^{16}$ は、一緒になって、場合により置換されていてもよい4から7員の複素環式環を形成していてもよく、ここで、この環は飽和、不飽和または芳香環であってもよく、

30

$R^{17}$ および $R^{53}$ は、各々、 $C_{1-5}$ アルキル、フェニル、または $C_{1-5}$ ヘテロシクリルであり、

$R^{54}$ および $R^{56}$ は、各々独立して、水素、 $C_{1-5}$ アルキル、 $C_{2-5}$ アルケニル、フェニル、ベンジルまたは $C_{1-5}$ ヘテロシクリルであるか、

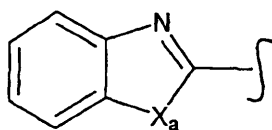
別法として、 $R^{54}$ および $R^{55}$ は、一緒になって、場合により置換されていてもよい4員から7員の複素環式環を形成していてもよく、ここで、この環は飽和、不飽和または芳香環であってもよく、

$W$ は、 $SO_2$ 、 $C=O$ 、 $CHR^{20}$ または共有結合を表すか、或は $W$ と $R^1$ が一緒になってこれらの両方が結合している6員環と一緒に下記の2式：

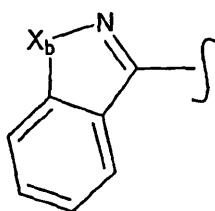
【0022】

40

【化6】



(I)(a)



(I)(b)

【0023】

50

(式中、 $X_a$ はO、SまたはNであり、そして $X_b$ はO、Sまたは $SO_2$ である)の中の1つを形成しており、

$R^{20}$ は、水素、 $C_{1-5}$ アルキル、フェニル、ベンジル、ナフチルまたは $C_{1-5}$ ヘテロシクリルであり、

$R^{42}$ は、水素、 $C_{1-5}$ アルキル、 $C_{3-5}$ アルケニル、フェニル、ナフチル、 $C_{1-5}$ ヘテロシクリル、 $C_{2-8}$ アシル、アロイル、 $R^{45}OC=O$ 、 $R^{46}R^{47}NC=O$ 、 $R^{45}SO$ 、 $R^{45}SO_2$ 、または $R^{46}R^{47}NSO_2$ であり、

$R^{43}$ は、水素、 $C_{1-5}$ アルキル、 $C_{3-5}$ アルケニル、フェニルまたは $C_{1-5}$ ヘテロシクリルであるか、

別法として、 $R^{42}$ および $R^{43}$ は、一緒になって、場合により置換されていてもよい4員から7員の複素環式環を形成していてもよく、ここで、この環は飽和、不飽和または芳香環であってもよく、

$R^{44}$ は、 $C_{1-5}$ アルキル、 $C_{2-5}$ アルケニル、フェニル、ナフチルまたは $C_{1-5}$ ヘテロシクリルであり、

$R^{48}$ は、水素、 $C_{1-5}$ アルキル、 $C_{3-5}$ アルケニル、フェニル、ナフチル、 $C_{1-5}$ ヘテロシクリル、 $C_{2-8}$ アシル、アロイル、 $R^{50}OC=O$ 、 $R^{51}R^{52}NC=O$ 、 $R^{50}SO$ 、 $R^{50}SO_2$ 、または $R^{51}R^{52}NSO_2$ であり、

$R^{49}$ は、水素、 $C_{1-5}$ アルキル、 $C_{3-5}$ アルケニル、フェニルまたは $C_{1-5}$ ヘテロシクリルであるか、別法として、 $R^{48}$ および $R^{49}$ は、一緒になって、場合により置換されていてもよい4から7員の複素環式環を形成していてもよく、ここで、この環は飽和、不飽和または芳香環であってもよく、そして

特に明記しない限り、そして示した如何なる置換基に加えて、この上に示したヒドロカルビルまたはヘテロカルビル基の各々は独立して場合により、メチル、ハロメチル、ヒドロキシメチル、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、 $C_{1-5}$ アルキル、 $C_{1-5}$ アルコキシ、 $-COOH$ 、 $C_{2-6}$ アシル、[ジ( $C_{1-4}$ アルキル)アミノ] $C_{2-5}$ アルキレン、[ジ( $C_{1-4}$ アルキル)アミノ] $C_{2-5}$ アルキル- $NH-CO-$ および $C_{1-5}$ ハロアルコキシから選択される1から3個の置換基で置換されていてもよい}

で表され得る化合物またはこれの医薬として許容できる塩、エステルもしくはアミド(これの立体異性体形態を包含)に関する。

#### 【0024】

この開示した化合物はヒトカテプシンSが示す蛋白分解活性の高親和性抑制剤(high-affinity inhibitors)である。前記式(I)で表される化合物を薬剤で用いる時にはその薬学的に受け入れられる塩を調製する方が望ましい可能性がある。

#### 【0025】

本発明の特定の化合物はステレオジェニック(stereogenic)原子を1つ有する可能性があることで2種類の鏡像異性体として存在する可能性がある。本発明の特定の化合物はステレオジェニック原子を2つ以上有する可能性もあり、それらは更にジアステレオマーとして存在する可能性もある。本分野の技術者はそのような立体異性体および如何なる比率のそれらの混合物も全部本発明の範囲内に包含されることを理解するであろう。

#### 【0026】

本発明の別の面では式(I)で表される化合物と薬学的に受け入れられる担体を含んで成る薬剤組成物を提供する。本発明のさらなる態様は薬剤組成物を製造する方法であり、この方法は、この上に記述した如く開示した化合物と薬学的に受け入れられる適切な担体を混合することを含んで成る。

#### 【0027】

本発明はまた式(I)で表される2種以上の化合物を含んで成る薬剤組成物および式(I)で表される化合物と別の薬学的活性剤を含んで成る組成物も包含する。

#### 【0028】

10

20

30

40

50

本発明は、カテプシン S 酵素が介在する障害または状態の処置を必要としている被験体におけるそのような障害または状態を処置する方法を特徴とし、この方法は、前記被験体にこの上に記述した化合物または薬剤組成物のいずれかを治療有効量で投与することを含んで成る。活性剤を 2 種以上投与する場合の治療有効量は共同有効量 (jointly effective amount) であり得る。本明細書に記述する化合物はヒトカテプシン S、即ち免疫反応に関与する酵素のプロテアーゼ活性を抑制する。好適な態様におけるカテプシン S 阻害は選択的である。このように、この開示する化合物および組成物は自己免疫病、例えば狼瘡、リュウマチ様関節炎および喘息などの予防、抑制または処置そして組織移植拒絶の予防、抑制または処置で用いるに有用である。

#### 【0029】

実施例を包含する以下の詳細な記述および添付請求の範囲から本発明の追加的特徴および利点が明らかになるであろう。

#### 【0030】

(発明の詳細な記述)

本発明は、式 (I) で表されるピラゾール化合物、これらの製造方法、これらを含ませた組成物、そしてこれらのカテプシン S が介在する病気および状態を包含する病気および状態を処置する目的で用いる方法の特徴とする。

A. 用語

下記の用語を以下に定義しそして本開示の全体に渡って用いる。

#### 【0031】

「アルキル」には、基が生じるように水素が少なくとも 1 個取り除かれている、場合により置換されていてもよい直鎖および分枝炭化水素が含まれる。アルキル基にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、1-メチルプロピル、ペンチル、イソペンチル、s-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどが含まれる。アルキルにはシクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなども含まれる。

#### 【0032】

「アルケニル」には、炭素-炭素二重結合 ( $sp^2$ ) を少なくとも 1 つ有するこの上に示した如き場合により置換されていてもよい直鎖および分枝炭化水素基が含まれる。アルケニルにはエテニル (またはビニル)、プロペ-1-エニル、プロペ-2-エニル (またはアリル)、イソプロペニル (または 1-メチルビニル)、ブテ-1-エニル、ブテ-2-エニル、ブタジエニル、ペンテニル、ヘキサ-2, 4-ジエニルなどが含まれる。二重結合と三重結合の混合を有する炭化水素基、例えば 2-ペンテニ-4-イニルなどを本明細書ではアルキニルとして分類する。アルケニルにはシクロアルケニルも含まれる。シスおよびトランスまたは (E) および (Z) 形態も本発明の範囲内に含まれる。

#### 【0033】

「アルキニル」には、炭素-炭素三重結合 ( $sp$ ) を少なくとも 1 つ有するこの上に示した如き、場合により置換されていてもよい直鎖および分枝炭化水素基が含まれる。アルキニルにはエチニル、プロピニル、ブチニルおよびペンチニルが含まれる。二重結合と三重結合の混合を有する炭化水素基、例えば 2-ペンテニ-4-イニルなどを本明細書ではアルキニルとして分類する。アルキニルはシクロアルキニルを包含しない。

#### 【0034】

「アルコキシ」には、アルキル基を分子の残りにつなげている末端酸素を有する、場合により置換されていてもよい直鎖または分枝アルキル基が含まれる。アルコキシにはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシなどが含まれる。「アミノアルキル」、「チオアルキル」および「スルホニルアルキル」はアルコキシに類似しているが、アルコキシの末端酸素原子がそれぞれ NH (または NR)、S および  $SO_2$  に置き換わっている。ヘテロアルキルにはアルコキシ、アミノアルキル、チオアルキルなどが含まれる。

#### 【0035】

「アリール」にはフェニル、ナフチル、ビフェニリル、テトラヒドロナフチルなどが含まれ、これらはいずれも場合により置換されていてもよい。アリールにはまたアリールアルキル基、例えばベンジル、フェネチルおよびフェニルプロピルなども含まれる。アリールには、場合により置換されていてもよい6員の芳香炭素環状環を含有する二環状、橋渡しおよび／または縮合系であってもよい環系も含まれる。そのような系には芳香または部分もしくは完全飽和環が含まれ得る。そのような環系の例にはインデニル、ペンタレニル、1-4-ジヒドロナフチル、インダニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチオフェニル、インドリル、ベンゾフラニル、イソキノリニルなどが含まれる。

#### 【0036】

「ヘテロシクリル」には、炭素原子を有しかつヘテロ原子（O、S、N）またはヘテロ原子部分（SO<sub>2</sub>、CO、CONH、COO）を環中に少なくとも1つ有する、場合により置換されていてもよい芳香および非芳香族環が含まれる。特に明記しない限り、複素環式基が有する1原子価は、炭素原子を通してそれを分子の残りにつなげている原子価である（例えば3-フリルまたは2-イミダゾリルの如く）か、或はヘテロ原子を通してそれを分子の残りにつなげている原子価であり得る（例えばN-ピペリジルまたは1-ピラゾリルの如く）。一環状ヘテロシクリルの環原子数は好適には4から7の範囲であるか或は環原子数は5から6の範囲であり、この環の中に存在するヘテロ原子またはヘテロ原子部分の数は1から5の範囲、好適には1から3の範囲であり得る。ヘテロシクリルは飽和、不飽和、芳香（例えばヘテロアリール）、非芳香、または縮合であり得る。

#### 【0037】

ヘテロシクリルにはまた縮合環、例えば二環状環、例えば場合により置換されていてもよい5員または6員の芳香炭素環もしくは複素環式環と一緒に場合により縮合していてもよい環なども含まれる。例えば、「ヘテロアリール」には、場合により置換されていてもよい5員または6員の芳香炭素環もしくは複素環式環と一緒に縮合していて窒素原子を1、2または3個含有する、場合により置換されていてもよい6員の複素芳香環が含まれる。前記5員または6員の芳香環と一緒に縮合している前記5員または6員の複素環式芳香環が6員環の場合には窒素原子を1、2または3個含有し得るか、或はそれが5員環の場合には酸素、窒素および硫黄から選択されるヘテロ原子を1、2または3個含有し得る。

#### 【0038】

ヘテロシクリルの例にはチアゾリル、フリル、ピラニル、イソベンゾフラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、キノリル、フラザニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニル、インドリニルおよびモルホリニルが含まれる。好適なヘテロシクリルまたは複素環式基には、例えばモルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピリジル、シクロヘキシルイミノ、シクロヘプチルイミノ、より好適にはピペリジルが含まれる。

#### 【0039】

ヘテロアリールの典型的な例はチエニル、フラニル、ピロリル、インダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリルである。

#### 【0040】

「アシル」は、水素原子に結合しているカルボニル部分（即ちホルミル基）を指すか或は場合により置換されていてもよいアルキルもしくはアルケニル鎖またはヘテロシクリルに結合しているカルボニル部分を指す。

#### 【0041】

「ハロ」または「ハロゲン」には、置換基としてのフルオロ、クロロ、ブロモおよびヨード、好適にはクロロまたはブロモが含まれる。

#### 【0042】

「アルカンジイル」または「アルキレン」は、場合により置換されていてもよい二価の直

10

20

30

40

50

鎖もしくは分枝鎖アルカン基、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレンまたはヘキシレンなどを表す。

【0043】

「アルケンジイル」は、この上に記述したのと同様に、場合により置換されていてもよい二価の直鎖もしくは分枝鎖アルケン基、例えばプロペニレン、ブテニレン、ペンテニレンまたはヘキセニレンなどを表す。このような基の場合、窒素に結合している炭素原子は好適には不飽和であるべきでない。

【0044】

「アロイル」は、場合により置換されていてもよいアリールもしくはヘテロアリール基に結合しているカルボニル部分を指し、ここで、アリールおよびヘテロアリールはこの上に示した定義を有する。特にベンゾイルはフェニルカルボニルである。

10

【0045】

本明細書の上で定義したように、2つの基がこれらに結合している原子1個または2個以上と一緒に、場合により置換されていてもよい4から7員、5から7員または5から6員環の炭素環もしくは複素環式環を形成していてもよく、この環は飽和、不飽和または芳香環であってもよい。前記環はこの上に本発明の要約章で定義した通りであり得る。そのような環の個々の例は次の章に示す如くである。

【0046】

「薬学的に受け入れられる塩、エステルおよびアミド」には、有益さ／危険の比率が妥当な範囲内であり、薬学的に有効でありかつ患者の組織に過度の毒性も刺激もアレルギー反応ももたらすことなく接触させるに適するカルボン酸塩（例えば $C_{1-8}$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または非芳香複素環）、アミノ酸付加塩、エステルおよびアミドが含まれる。代表的な塩には臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、しゅう酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、ホウ酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、燐酸塩、トシレート（tosylate）、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、こはく酸塩、酒石酸塩、ナフチレート（naphthylate）、メシレート（mesylate）、グルコヘプトネート（glucoheptonate）、ラクチオビオネート（lactobionate）およびラウリルスルホン酸塩が含まれる。それらはアルカリ金属およびアルカリ土類カチオン、例えばナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウムなどばかりでなく、無毒のアンモニウム、第四級アンモニウムおよびアミンカチオン、例えばテトラメチルアンモニウム、メチルアミン、トリメチルアミンおよびエチルアミンなどを含み得る。例えばS. M. Berge他「Pharmaceutical Salts」、J. Pharm. Sci.、1977、66：1-19（これは引用することによって本明細書に組み入れられる）参照。本発明の代表的な薬学的に受け入れられるアミドには、アンモニア、第一級 $C_{1-6}$ アルキルアミンおよび第二級ジ（ $C_{1-6}$ アルキル）アミンから生じるアミドが含まれる。第二級アミンには、窒素原子を少なくとも1個含有しかつ場合により追加的ヘテロ原子を1から2個の範囲で含有していてもよい5員もしくは6員の複素環もしくは複素芳香環部分も含まれる。好適なアミドはアンモニア、第一級 $C_{1-3}$ アルキルアミンおよびジ（ $C_{1-2}$ アルキル）アミンから生じるアミドである。本発明の代表的な薬学的に受け入れられるエステルには $C_{1-7}$ アルキル、 $C_{5-7}$ シクロアルキル、フェニルおよびフェニル（ $C_{1-6}$ ）アルキルエステルが含まれる。好適なエステルにはメチルエステルが含まれる。

20

30

40

【0047】

「患者」または「被験体」には、関係した病気または状態に関連して観察、実験、治療または予防を受けさせる必要がある哺乳動物、例えば人および動物（犬、猫、馬、ラット、ウサギ、マウス、人でない霊長類）が含まれる。この患者または被験体は好適には人である。

【0048】

「組成物」には、指定材料を指定量で含んで成る製品ばかりでなく指定材料を指定量で組

50

み合わせる結果として直接または間接的にもたらされる如何なる生成物も含まれる。

【0049】

「治療有効量」または「有効量」は、活性化合物もしくは薬剤が研究者、獣医、医者または他の臨床医が探求する組織系、動物または人において生物学的もしくは薬応答（治療を受けさせる病気または障害の症状の軽減を包含）を引き出す量を意味する。

【0050】

本開示および請求の範囲に示すいろいろな基に関して一般的所見を3つ述べる。1番目の所見は原子価に関する。あらゆる炭化水素基に関して、これらが飽和、不飽和または芳香であるか否かに拘らずかつこれらが環状、直鎖または分枝であるか否かに拘らず、各基には本請求の範囲の文脈で示す如き種類の置換されている基並びに一価、二価および多価基が含まれ、これはまたあらゆる複素環式基に関しても同様である。この文脈は、当該置換基がアルキレン、即ち水素原子が少なくとも2個取り除かれた炭化水素基（二価）または水素原子がより多い数で取り除かれた炭化水素基（多価）であることを示そうとするものである。分子の2つの部分をつなげている二価基の例は、式（I）中の2つの環をつなげているGである。

【0051】

2番目は、本明細書に定義する如き基または構造部分は置換されている基または構造部分を包含すると理解する。ヒドロカルビルには炭素と水素を含む一価の基、例えばアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびシクロアルケニル（芳香または不飽和である否かに拘らず）ばかりでなく相当する二価の基、例えばアルキレン、アルケニレン、フェニレンなども含まれる。ヘテロカルビルには炭素と水素と少なくとも1個のヘテロ原子を含む一価および二価の基が含まれる。一価のヘテロカルビルの例にはアシル、アシルオキシ、アルコキシアシル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アロイル、ベンゾイル、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルなどが含まれる。「アルキル」を例として用いると、「アルキル」は置換基を1個以上、例えば置換基を1から5、1から3、または2から4個有する置換アルキル基を包含すると理解されるべきである。このような置換基は同じ（ジヒドロキシ、ジメチル）、類似（クロロフルオロ）または異なってもよい（クロロベンジルもしくはアミノメチル置換）。置換されているアルキルの例にはハロアルキル（例えばフルオロメチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、パークロロメチル、2-ブromoエチル、パーフルオロメチルおよび3-ヨードシクロペンチル）、ヒドロキシアルキル〔例えばヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、アミノアルキル（例えばアミノメチル、2-アミノエチル、3-アミノプロピルおよび2-アミノプロピル）〕、ニトロアルキル、アルキルアルキルなどが含まれる。ジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）アミノ基には、例えば、メチルプロピルアミノおよびイソプロピルメチルアミノを生じるように独立して選択されたアルキル基を含有するジアルキルアミノ基に加えて、同じアルキル基を2つ有するジアルキルアミノ基、例えばジメチルアミノまたはジエチルアミノなどが含まれる。

【0052】

3番目は、単に安定な化合物を意図する。例えば、NR'R''基が存在しそしてRがアルケニル基であり得る場合の二重結合は、エナミンが生じないように窒素から少なくとも炭素1個分離して位置する。同様に、破線が任意のsp<sup>2</sup>結合である時、それが存在しない場合、水素原子を適切な数で含める。

【0053】

A<sub>r</sub>に好適な置換基には、メチル、メトキシ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、パーフルオロメチル（トリフルオロメチル）、1-フルオロエチル、2-フルオロエチル、エトキシ、フルオロ、クロロおよびブromo、特にメチル、ブromo、クロロ、パーフルオロメチル、パーフルオロメトキシ、メトキシおよびフルオロが含まれる。A<sub>r</sub>またはA<sub>r1</sub>に好適な置換様式は4-置換または3, 4-二置換フェニルである。

【0054】

次の章に本発明の化合物を更に記述する。

## B. 化合物

本発明は要約章に記述した如き式 (I) で表される化合物を特徴とする。

## 【0055】

好適な化合物には下記が含まれる：

- (a)  $R^1$ が水素、ハロゲン、 $C_{1-5}$ アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_{1-5}$ アルキル、シアノ、ニトロ、 $R^7R^8N$ 、 $C_{2-8}$ アシルまたは $R^{10}R^{11}NSO_2$ である化合物；
- (b)  $R^1$ がハロゲン、シアノ、ニトロ、 $R^7R^8N$ または $R^{10}R^{11}NSO_2$ である化合物；
- (c)  $R^2$ が水素である化合物；
- (d)  $R^3$ および $R^4$ が各々独立して水素または $C_{1-3}$ アルキルである化合物；
- (e)  $R^3$ および $R^4$ の中の一つが水素である化合物；
- (f)  $R^3$ および $R^4$ が各々水素である化合物；
- (g)  $R^5$ および $R^6$ の中の一つが水素でありそしてもう一方が場合により置換されていてよい5-7員のカルボシクリルもしくはヘテロシクリルである化合物；
- (h)  $R^5$ と $R^6$ が一緒になって6員のヘテロシクリルを形成している化合物；
- (i)  $R^5$ と $R^6$ が一緒になって場合によりNが $R^{40}O(C=O)(C=O)-$ 、 $R^{40}SO_2$ 、 $R^{40}NHCO_2$ 、 $R^{40}(C=O)-$ または $R^{40}N(C=O)-$ で置換されていてよいピリジニル、ピリミジニルもしくはピペラジニルを形成している化合物；
- (j)  $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$ が各々独立して水素または $C_{1-5}$ アルキルであるか或は $R^7$ と $R^8$ 、 $R^{21}$ と $R^{22}$ および $R^{24}$ と $R^{25}$ が各々独立して一緒になって場合により置換されていてよい飽和、不飽和もしくは芳香環であってもよい4から7員の複素環式環を形成している化合物；
- (k)  $R^7$ と $R^8$ 、 $R^{21}$ と $R^{22}$ および $R^{24}$ と $R^{25}$ の中の少なくとも1対が一緒になってモルホリニル、ピペリジニルまたはピロリジニルである化合物；
- (l)  $R^9$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{26}$ および $R^{27}$ が各々独立して水素または $C_{1-5}$ アルキルである化合物；
- (m) Gが場合によりヒドロキシ、 $(L)-C_{1-5}$ アルキルオキシまたは $[(L)-C_{1-5}アルキレン]$ アミノで置換されていてよい $C_{3-4}$ アルカンジイルである化合物；
- (n) Gが場合によりヒドロキシ、 $(L)-C_{1-5}$ アルキルオキシまたは $[(L)-C_{1-5}アルキレン]$ アミノで置換されていてよい $C_3$ アルカンジイルである化合物；
- (o) Xが窒素である化合物；
- (p) Yが $CR^{13}$ である化合物；
- (q) Zが $CR^{14}$ である化合物；
- (r) XがCHである化合物；
- (s)  $R^{12}$ が水素、 $R^{22}O(C=O)NH-$ 、 $R^{22}NH(C=O)NH-$ 、 $R^{22}SO_2NH$ 、 $R^{23}SO$ または $R^{23}SO_2$ でありそして $R^{13}$ が水素、 $R^{43}O(C=O)NH-$ 、 $R^{43}NH(C=O)NH-$ 、 $R^{43}SO_2NH$ 、 $R^{44}SO$ または $R^{44}SO_2$ である化合物；
- (t)  $R^{14}$ が水素、ハロゲン、 $C_{1-5}$ アルコキシ、 $C_{1-5}$ アルキル、シアノ、ニトロ、 $R^{25}O(C=O)NH-$ 、 $R^{25}NH(C=O)NH-$ 、 $R^{25}SO_2NH$ または $R^{24}R^{25}N$ である化合物；
- (u)  $R^{14}$ がハロゲン、 $R^{25}O(C=O)NH-$ 、 $R^{25}NH(C=O)NH-$ 、 $R^{25}SO_2NH$ または $R^{24}R^{25}N$ であり、Arが場合によりハロゲン、 $C_{1-5}$ アルキル、シアノ、ニトロ、 $R^{15}R^{16}N$ 、 $CF_3$ および $OCF_3$ から独立して選択される1から2個の置換基で置換されていてよい一環状環を表す化合物；
- (v) Arがハロ、 $CF_3$ および $OCF_3$ から選択される1から2個の置換基で置換されていて前記置換基1つまたは2つ以上が4位またはそれぞれ3位と4位に位置する6員環である化合物；
- (w) Wが $SO_2$ 、 $C=O$ または $CHR^{20}$ である化合物；
- (x) Wが共有結合である化合物；
- (y) Wと $R^1$ が一緒になって式 (I) (a) である化合物；
- (z) Wと $R^1$ が一緒になって式 (I) (b) である化合物；

10

20

30

40

50

(a a)  $R^3$ および $R^4$ の中の一方が水素であり、Arが場合によりハロゲン、 $C_{1-5}$ アルキル、シアノ、ニトロ、 $R^{15}R^{16}N$ 、 $CF_3$ および $OCF_3$ から選択される1から2個の置換基で置換されていてもよい一環状環を表し、 $R^{12}$ が水素、 $R^{23}SO$ または $R^{23}SO_2$ であり、 $R^{13}$ が水素、 $R^{44}SO$ または $R^{44}SO_2$ であり、 $R^{14}$ が水素、ハロゲン、 $C_{1-5}$ アルコキシ、 $C_{1-5}$ アルキル、シアノ、ニトロまたは $R^{24}R^{25}N$ でありそしてGが場合によりヒドロキシ、 $C_{1-3}$ アルキル、(L)− $C_{1-5}$ アルコキシまたは[(L)− $C_{1-5}$ アルキレン]アミノで置換されていてもよい $C_{3-4}$ アルカンジイルである化合物；

(b b)  $R^3$ および $R^4$ の各々が水素であり、Arが場合によりハロゲン、 $C_{1-5}$ アルキル、シアノ、ニトロ、 $R^{15}R^{16}N$ 、 $CF_3$ および $OCF_3$ から選択される1から2個の置換基で置換されていてもよい6員環を表し、 $R^{12}$ が水素、 $R^{23}SO$ または $R^{23}SO_2$ であり、 $R^{13}$ が水素、 $R^{44}SO$ または $R^{44}SO_2$ であり、 $R^{14}$ が水素、ハロゲン、 $C_{1-5}$ アルコキシ、 $C_{1-5}$ アルキル、シアノ、ニトロまたは $R^{24}R^{25}N$ でありそしてGが場合によりヒドロキシ、(L)− $C_{1-5}$ アルコキシまたは(L)− $C_{1-5}$ アルキルアミノで置換されていてもよい $C_3$ アルカンジイルである化合物；

(c c) Arがフェニルである化合物；および

(d d) 前記の組み合わせである化合物。

#### 【0056】

好適な具体的化合物には本明細書に示す実施例、例えば1−[4−(2−アミノ−6−クロロフェニル)−ピペラジン−1−イル]−3−[5−メタンスルホニル−3−(4−トリフルオロメチルフェニル)−4, 5, 6, 7−テトラヒドロピラゾロ[4, 3−c]ピリジン−1−イル]−プロパン−2−オール；1−[3−クロロ−2−(4−{3−[5−メタンスルホニル−3−(4−トリフルオロメチルフェニル)−4, 5, 6, 7−テトラヒドロピラゾロ[4, 3−c]ピリジン−1−イル]−プロピル}−ピペラジン−1−イル)−フェニル]−3−メチル尿素；1−[3−クロロ−2−(4−{2−ヒドロキシ−3−[5−メタンスルホニル−3−(4−トリフルオロメチルフェニル)−4, 5, 6, 7−テトラヒドロピラゾロ[4, 3−c]ピリジン−1−イル]−プロピル}−ピペラジン−1−イル)−フェニル]−3−メチル尿素；3−アミノ−2−(4−{2−ヒドロキシ−3−[5−メタンスルホニル−3−(4−トリフルオロメチルフェニル)−4, 5, 6, 7−テトラヒドロピラゾロ[4, 3−c]ピリジン−1−イル]−プロピル}−ピペラジン−1−イル)−安息香酸メチルエステル；3−クロロ−2−(4−{3−[5−メタンスルホニル−3−(4−トリフルオロメチルフェニル)−4, 5, 6, 7−テトラヒドロピラゾロ[4, 3−c]ピリジン−1−イル]−プロピル}−ピペラジン−1−イル)−フェニルアミン；1−[2−(4−{3−[3−(4−ブromoフェニル)−5−メタンスルホニル−4, 5, 6, 7−テトラヒドロピラゾロ[4, 3−c]ピリジン−1−イル]−2−ヒドロキシプロピル}−ピペラジン−1−イル)−3−クロロフェニル]−3−メチル尿素；1−{3−[4−(2−クロロ−6−メタンスルホニルアミノフェニル)−ピペラジン−1−イル]−プロピル}−3−(4−トリフルオロメチルフェニル)−1, 4, 6, 7−テトラヒドロピラゾロ[4, 3−c]ピリジン−5−カルボン酸アミド；[3−クロロ−2−(4−{3−[5−メタンスルホニル−3−(4−トリフルオロメチルフェニル)−4, 5, 6, 7−テトラヒドロピラゾロ[4, 3−c]ピリジン−1−イル]−プロピル}−ピペラジン−1−イル)−フェニル]−カルバミン酸メチルエステル；1−[3−(4−ベンゾ[d]イソチアゾール−3−イル)−ピペラジン−1−イル]−プロピル]−3−(4−ブromoフェニル)−1, 4, 6, 7−テトラヒドロピラゾロ[4, 3−c]ピリジン−5−カルボン酸アミド；2−(4−{3−[5−アセチル−3−(4−トリフルオロメチルフェニル)−4, 5, 6, 7−テトラヒドロピラゾロ[4, 3−c]ピリジン−1−イル]−2−ヒドロキシプロピル}−ピペラジン−1−イル)−3−ニトロ安息香酸メチルエステル；1−[4−(2−クロロ−6−ニトロフェニル)−ピペラジン−1−イル]−3−[5−メタンスルホニル−3−(4−トリフルオロメチルフェニル)−4, 5, 6, 7−テトラヒドロピラゾロ[4, 3−c]ピリジン−1−イル]−プロパン−2−オール

10

20

30

40

50

； 2-（4- {2-ヒドロキシ-3- [3-（4-ヨード-フェニル）-5-メタンスルホニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル）-ベンゾニトリル； 3-（4-ブロモ-フェニル）-1- {3- [4-（2-ニトロ-フェニル）-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸アミド； 2-（4- {3- [5-アセチル-3-（4-ヨード-フェニル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル}-ピペラジン-1-イル）-ベンゾニトリル； 2-（4- {3- [3-（4-クロロ-3-メチル-フェニル）-5-メタンスルホニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル}-ピペラジン-1-イル）-ベンゾニトリル； 1-（3-（4-クロロ-3-メチル-フェニル）-1- {3- [4-（2, 4-ジメチル-フェニル）-ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル）-エタノン； 1- {3- [4-（3, 5-ジクロロ-ピリジン-4-イル）-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-5-メタンスルホニル-3-（4-トリフルオロメチル-フェニル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン； 2-（4- {3- [5-メタンスルホニル-3-（4-トリフルオロメチル-フェニル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル）-ベンゾニトリル； N- [3-クロロ-2-（4- {3- [5-メタンスルホニル-3-（4-トリフルオロメチル-フェニル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル）-フェニル]-メタンスルホンアミド； 3-（3, 4-ジクロロ-フェニル）-1- {3- [4-（2-ニトロ-フェニル）-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸アミド； および 3-（4-クロロ-3-メチル-フェニル）-1- {3- [4-（2-シアノ-フェニル）-ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボキシリックが含まれる。

#### 【0057】

更に、好適な化合物には Ar が 4-トリフルオロメチルフェニル、4-ブロモフェニル、4-クロロフェニル、4-クロロ-3-メチルフェニルおよび 3, 4-ジクロロフェニルから選択される化合物が含まれる。

#### 【0058】

より好適な化合物には実施例 19、27 および 33 に示した化合物が含まれる。

#### 関連化合物

本発明は、開示する化合物およびこの開示する化合物に密に関係した薬学的に受け入れられる形態、例えばその塩、エステル、アミド、酸、水化物または溶媒和形態、マスクまたは保護された形態、およびラセミ混合物、またはエナンチオマー的または光学的に高純度の形態を提供する。関連化合物には、また、検出可能なように修飾を受けさせた本発明の化合物、例えばポジトロンエミッショントモグラフィ（PET）または単一光子放出計算トモグラフィ（single-photon emission computed tomography）（SPECT）でプローブとして用いるに適するように<sup>18</sup>Fの同位体標識を付けておいた化合物なども含まれる。

#### 【0059】

本発明は、また、保護基でマスクされている（masked）官能基（例えばヒドロキシル、アミノまたはカルボキシル）を1つ以上有する開示した化合物も包含する。例えば Greene および Wuts、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第3版、（1999）John Wiley & Sons、NYを参照のこと。このようなマスクまたは保護されている化合物のいくつかは薬学的に受け入れられ、他の化合物は中間体として用いるに有用であろう。本明細書に開示す

る合成中間体および方法並びにこれらに若干の修飾を受けさせた中間体および方法もまた本発明の範囲内である。

#### ヒドロキシル保護基

ヒドロキシル基の保護にはメチルエーテル、置換メチルエーテル、置換エチルエーテル、置換ベンジルエーテルおよびシリルエーテルが含まれる。

##### 置換メチルエーテル

置換メチルエーテルの例にはメチルオキシメチル、メチルチオメチル、*t*-ブチルチオメチル、(フェニルジメチルシリル)メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、*p*-メトキシベンジルオキシメチル、(4-メトキシフェノキシ)メチル、グアイアコールメチル、*t*-ブトキシメチル、4-ペンテニルオキシメチル、シロキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、テトラヒドロピラニル、3-ブロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニルS, S-ジオキサイド、1-[(2-クロロ-4-メチル)フェニル]-4-メトキシピペリジン-4-イル、1, 4-ジオキササン-2-イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニルおよび2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロ-7, 8, 8-トリメチル-4, 7-メタノベンゾフラン-2-イルが含まれる。

10

##### 置換エチルエーテル

置換エチルエーテルの例には1-エトキシエチル、1-(2-クロロエトキシ)エチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシ-2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、2-(フェニルセレニル)エチル、*t*-ブチル、アリル、*p*-クロロフェニル、*p*-メトキシフェニル、2, 4-ジニトロフェニルおよびベンジルが含まれる。

20

##### 置換ベンジルエーテル

置換ベンジルエーテルの例には*p*-メトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、*o*-ニトロベンジル、*p*-ニトロベンジル、*p*-ハロベンジル、2, 6-ジクロロベンジル、*p*-シアノベンジル、*p*-フェニルベンジル、2-および4-ピコリル、3-メチル-2-ピコリルN-オキサイド、ジフェニルメチル、*p*, *p*'-ジニトロベンズヒドリル、5-ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、 $\alpha$ -ナフチルジフェニルメチル、*p*-メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ(*p*-メトキシフェニル)フェニルメチル、トリ(*p*-メトキシフェニル)メチル、4-(4'-ブromoフェナシルオキシ)フェニルジフェニルメチル、4, 4', 4''-トリス(4, 5-ジクロロフタルイミドフェニル)メチル、4, 4', 4''-トリス(レブリノイルオキシフェニル)メチル、4, 4', 4''-トリス(ベンゾイルオキシフェニル)メチル、3-(イミダゾール-1-イルメチル)ビス(4', 4''-ジメトキシフェニル)メチル、1, 1-ビス(4-メトキシフェニル)-1'-ピレニルメチル、9-アントリル、9-(9-フェニル)キサントニル、9-(9-フェニル-10-オキソ)アントリル、1, 3-ベンゾジチオラン-2-イルおよびベンズイソチアゾリルS, S-ジオキサイドが含まれる。

30

40

##### シリルエーテル

シリルエーテルの例にはトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジメチルイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、ジメチルヘキシルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリル、トリベンジルシリル、トリ-*p*-キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよび*t*-ブチルメトキシフェニルシリルが含まれる。

##### エステル

エーテルに加えて、ヒドロキシル基をエステルとして保護することも可能である。エステルの例には蟻酸エステル、ベンゾイル蟻酸エステル、酢酸エステル、クロロ酢酸エステル

50

、ジクロロ酢酸エステル、トリクロロ酢酸エステル、トリフルオロ酢酸エステル、メトキシ酢酸エステル、トリフェニルメトキシ酢酸エステル、フェノキシ酢酸エステル、p-クロロフェノキシ酢酸エステル、p-P-フェニル酢酸エステル、3-フェニルプロピオン酸エステル、4-オキソペンタン酸エステル（レプリン酸エステル）、4, 4-（エチレンジチオ）ペンタン酸エステル、ピバロエート（pivaloate）、アダマントエート（adamantoate）、クロトン酸エステル、4-メトキシクロトン酸エステル、安息香酸エステル、p-フェニル安息香酸エステル、2, 4, 6-トリメチル安息香酸エステル（メシトエート）が含まれる。

#### カーボネート

カーボネート保護基の例にはメチル、9-フルオレニルメチル、エチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-（トリメチルシリル）エチル、2-（フェニルスルホニル）エチル、2-（トリフェニルホスホニオ）エチル、イソブチル、ビニル、アリル、p-ニトロフェニル、ベンジル、p-メトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、o-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル、S-ベンジルチオカーボネート、4-エトキシ-1-ナフチルおよびメチルジチオカーボネートが含まれる。

10

#### 補助開裂（Assisted Cleavage）

補助開裂の例には2-ヨードベンゾエート、4-アジドブチレート、4-ニトロ-4-メチルペンタノエート、o-（ジブロモメチル）ベンゾエート、2-ホルミルベンゼンスルホネート、2-（メチルチオメトキシ）エチルカーボネート、4-（メチルチオメトキシ）ブチレートおよび2-（メチルチオメトキシメチル）ベンゾエートが含まれる。

20

#### 雑多なエステル

雑多なエステルの例には2, 6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ酢酸エステル、2, 6-ジクロロ-4-（1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル）フェノキシ酢酸エステル、2, 4-ビス（1, 1-ジメチルプロピル）フェノキシ酢酸エステル、クロロジフェニル酢酸エステル、イソ酪酸エステル、モノスクシノエート（monosuccinoate）、（E）-2-メチル-2-ブテン酸エステル（チグロエート）、o-（メトキシカルボニル）安息香酸エステル、p-P-安息香酸エステル、α-ナフトエート、ナイトレート、アルキルN, N, N', N'-テトラメチルホスホロジアミデート、N-フェニルカルバメート、ボレート、ジメチルホスフィノチオイルおよび2, 4-ジニトロフェニルスルフェネートが含まれる。

30

#### スルホネート

スルホネートの例にはスルフェート、メタンスルホネート（メシレート）、ベンジルスルホネートおよびトシレートが含まれる。

#### アミノ保護基

アミノ基の保護にはカルバメート、アミドおよび特殊な-NH保護基が含まれる。

#### 【0060】

カルバメートの例にはメチルおよびエチルカルバメート、置換エチルカルバメート、補助開裂カルバメート、光分解開裂カルバメート、尿素型誘導体および雑多なカルバメートが含まれる。

#### カルバメート

40

メチルおよびエチルカルバメートの例にはメチルおよびエチル、9-フルオレニルメチル、9-（2-スルホ）フルオレニルメチル、9-（2, 7-ジブromo）フルオレニルメチル、2, 7-ジ-tert-ブチル-〔9-（10, 10-ジオキソ-10, 10, 10, 10-テトラヒドロチオキサチル）〕メチルおよび4-メトキシフェナシルが含まれる。

#### 置換エチル

置換エチルカルバメートの例には2, 2, 2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、2-フェニルエチル、1-（1-アダマンチル）-1-メチルエチル、1, 1-ジメチル-2-ハロエチル、1, 1-ジメチル-2, 2-ジブromoエチル、1, 1-ジメチル-2, 2, 2-トリクロロエチル、1-メチル-1-（4-ビフェニル）エチル、1-（3, 5-ジ-tert-ブチルフェニル）-1-メチルエチル、2-（2'-および4'-

50

ーピリジル)エチル、2-(N,N-ジシクロヘキシルカルボキサミド)エチル、t-ブチル、1-アダマンチル、ビニル、アリル、1-イソプロピルアリル、シンナミル、4-ニトロシンナミル、8-キノリル、N-ヒドロキシピペリジニル、アルキルジチオ、ベンジル、p-メトキシベンジル、p-ニトロベンジル、p-ブロモベンジル、p-クロロベンジル、2,4-ジクロロベンジル、4-メチルスルフィニルベンジル、9-アントリルメチルおよびジフェニルメチルが含まれる。

#### 補助開裂

補助開裂の例には2-メチルチオエチル、2-メチルスルホニルエチル、2-(p-トルエンスルホニル)エチル、[2-(1,3-ジチアニル)]メチル、4-メチルチオフェニル、2,4-ジメチルチオフェニル、2-ホスホニオエチル、2-トリフェニルホスホニオイソプロピル、1,1-ジメチル-2-シアノエチル、m-クロロ-p-アシルオキシベンジル、p-(ジヒドロキシボリル)ベンジル、5-ベンズイソキサゾリルメチルおよび2-(トリフルオロメチル)-6-クロモニルメチルが含まれる。

10

#### 光分解開裂

光分解開裂の例にはm-ニトロフェニル、3,5-ジメトキシベンジル、o-ニトロベンジル、3,4-ジメトキシ-6-ニトロベンジルおよびフェニル(o-ニトロフェニル)メチルが含まれる。

#### 尿素型誘導体

尿素型誘導体の例にはフェノチアジニル-(10)-カルボニル誘導体、N'-p-トルエンスルホニルアミノカルボニルおよびN'-フェニルアミノチオカルボニルが含まれる。

20

#### 雑多なカルバメート

雑多なカルバメートの例にはt-アミル、S-ベンジル、チオカルバメート、p-シアノベンジル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロプロピルメチル、p-デシルオキシベンジル、ジイソプロピルメチル、2,2-ジメトキシカルボニルビニル、o-(N,N-ジメチルカルボキサミド)ベンジル、1,1-ジメチル-3-(N,N-ジメチルカルボキサミド)プロピル、1,1-ジメチルプロピニル、ジ(2-ピリジル)メチル、2-フラニルメチル、2-ヨードエチル、イソボルニル、イソブチル、イソニコチニル、p-(p'-メトキシフェニルアゾ)ベンジル、1-メチルシクロブチル、1-メチルシクロヘキシル、1-メチル-1-シクロプロピルメチル、1-メチル-1-(3,5-ジメトキシフェニル)エチル、1-メチル-1-(p-フェニルアゾフェニル)エチル、1-メチル-1-フェニルエチル、1-メチル-1-(4-ピリジル)エチル、フェニル、p-(フェニルアゾ)ベンジル、2,4,6-トリ-t-ブチルフェニル、4-(トリメチルアンモニウム)ベンジルおよび2,4,6-トリメチルベンジルが含まれる。

30

アミドの例には下記が含まれる：

#### アミド

N-ホルミル、N-アセチル、N-クロロアセチル、N-トリクロロアセチル、N-トリフルオロアセチル、N-フェニルアセチル、N-3-フェニルプロピオニル、N-ピコリノイル、N-3-ピリジルカルボキサミド、N-ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、N-ベンゾイル、N-p-フェニルベンゾイル。

40

#### 補助開裂

N-o-ニトロフェニルアセチル、N-o-ニトロフェノキシアセチル、N-アセトアセチル、(N'-ジチオベンジルオキシカルボニルアミノ)アセチル、N-3-(p-ヒドロキシフェニル)プロピオニル、N-3-(o-ニトロフェニル)プロピオニル、N-2-メチル-2-(o-ニトロフェノキシ)プロピオニル、N-2-メチル-2-(o-フェニルアゾフェノキシ)プロピオニル、N-4-クロロブチリル、N-3-メチル-3-ニトロブチリル、N-o-ニトロシンナモイル、N-アセチルメチオニン誘導体、N-o-ニトロベンゾイル、N-o-(ベンゾイルオキシメチル)ベンゾイルおよび4,5-ジフェニル-3-オキサゾリン-2-オン。

50

### 環状イミド誘導体

N-フタルイミド、N-ジチアスクシノイル、N-2, 3-ジフェニルマレオイル、N-2, 5-ジメチルピロリル、N-1, 1, 4, 4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加体、5-置換1, 3-ジメチル-1, 3, 5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、5-置換1, 3-ジベンジル-1, 3, 5-トリアザシクロヘキサン-2-オンおよび1-置換3, 5-ジニトロ-4-ピリドニル。

### 特殊なNH保護基

特殊なNH保護基の例には下記が含まれる：

N-アルキルおよびN-アリアルアミン

N-メチル、N-アリル、N-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル、N-3-アセトキシプロピル、N-(1-イソプロピル-4-ニトロ-2-オキソ-3-ピロリン-3-イル)、第四級アンモニウム塩、N-ベンジル、N-ジ(4-メトキシフェニル)メチル、N-5-ジベンゾスベリル、N-トリフェニルメチル、N-(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチル、N-9-フェニルフルオレニル、N-2, 7-ジクロロ-9-フルオレニルメチレン、N-フェロセニルメチルおよびN-2-ピコリルアミンN'-オキサイド。

10

### イミン誘導体

N-1, 1-ジメチルチオメチレン、N-ベンジリデン、N-p-メトキシベンジリデン、N-ジフェニルメチレン、N-[(2-ピリジル)メシチル]メチレンおよびN-(N', N'-ジメチルアミノメチレン)。

20

### カルボニル基の保護

非環状アセタールおよびケタール

非環状アセタールおよびケタールの例にはジメチル、ビス(2, 2, 2-トリクロロエチル)、ジベンジル、ビス(2-ニトロベンジル)およびジアセチルが含まれる。

環状アセタールおよびケタール

環状アセタールおよびケタールの例には1, 3-ジオキサン、5-メチレン-1, 3-ジオキサン、5, 5-ジブromo-1, 3-ジオキサン、5-(2-ピリジル)-1, 3-ジオキサン、1, 3-ジオキサラン、4-bromoメチル-1, 3-ジオキサラン、4-(3-ブテニル)-1, 3-ジオキサラン、4-フェニル-1, 3-ジオキサラン、4-(2-ニトロフェニル)-1, 3-ジオキサラン、4, 5-ジメトキシメチル-1, 3-ジオキサラン、O, O'-フェニレンジオキシおよび1, 5-ジヒドロ-3H-2, 4-ベンゾジオキセピンが含まれる。

30

非環状ジチオアセタールおよびケタール

非環状ジチオアセタールおよびケタールの例にはS, S'-ジメチル、S, S'-ジエチル、S, S'-ジブプロピル、S, S'-ジブチル、S, S'-ジベンチル、S, S'-ジフェニル、S, S'-ジベンジルおよびS, S'-ジアセチルが含まれる。

環状ジチオアセタールおよびケタール

環状ジチオアセタールおよびケタールの例には1, 3-ジチアン、1, 3-ジチオランおよび1, 5-ジヒドロ-3H-2, 4-ベンゾジチエピンが含まれる。

非環状モノチオアセタールおよびケタール

40

非環状モノチオアセタールおよびケタールの例にはO-トリメチルシリル-S-アルキル、O-メチル-S-アルキルもしくは-S-フェニルおよびO-メチル-S-2-(メチルチオ)エチルが含まれる。

環状モノチオアセタールおよびケタール

環状モノチオアセタールおよびケタールの例には1, 3-オキサチオランが含まれる。

### 雑多な誘導体

O-置換シアノヒドリン

O-置換シアノヒドリンの例にはO-アセチル、O-トリメチルシリル、O-1-エトキシエチルおよびO-テトラヒドロピラニルが含まれる。

置換ヒドラゾン

50

置換ヒドラゾンの例にはN, N-ジメチルおよび2, 4-ジニトロフェニルが含まれる。

オキシム誘導体

オキシム誘導体の例にはO-メチル、O-ベンジルおよびO-フェニルチオメチルが含まれる。

イミン

置換メチレン誘導体、環状誘導体

置換メチレンおよび環状誘導体の例にはオキサゾリジン、1-メチル-2-(1'-ヒドロキシアルキル)イミダゾール、N, N'-ジメチルイミダゾリジン、2, 3-ジヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾール、ジエチルアミン付加体およびメチルアルミニウムとビス(2, 6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノキサイド)(MAD)の錯体が含まれる。

10

カルボキシル基の保護

エステル

置換メチルエステル

置換メチルエステルの例には9-フルオレニルメチル、メトキシメチル、メチルチオメチル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、メトキシエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、ベンジルオキシメチル、フェナシル、p-ブロモフェナシル、α-メチルフェナシル、p-メトキシフェナシル、カルボキサミドメチルおよびN-フタルイミドメチルが含まれる。

2-置換エチルエステル

2-置換エチルエステルの例には2, 2, 2-トリクロロエチル、2-ハロエチル、ω-クロロアルキル、2-(トリメチルシリル)エチル、2-メチルチオエチル、1, 3-ジチアニル-2-メチル、2-(p-ニトロフェニルスルフェニル)エチル、2-(p-トルエンスルホニル)エチル、2-(2'-ピリジル)エチル、2-(ジフェニルホスフィノ)エチル、1-メチル-1-フェニルエチル、tert-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アリル、3-ブテン-1-イル、4-(トリメチルシリル)-2-ブテン-1-イル、シンナミル、α-メチルシンナミル、フェニル、p-(メチルメルカプト)フェニルおよびベンジルが含まれる。

20

置換ベンジルエステル

置換ベンジルエステルの例にはトリフェニルメチル、ジフェニルメチル、ビス(o-ニトロフェニル)メチル、9-アントリルメチル、2-(9, 10-ジオキソ)アントリルメチル、5-ジベンゾスベリル、1-ピレニルメチル、2-(トリフルオロメチル)-6-クロミルメチル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、p-ブロモベンジル、o-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル、p-メトキシベンジル、2, 6-ジメトキシベンジル、4-(メチルスルフィニル)ベンジル、4-スルホベンジル、ピペロニル、4-ピコリルおよびp-P-ベンジルが含まれる。

30

シリルエステル

シリルエステルの例にはトリメチルシリル、トリエチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、i-プロピルジメチルシリル、フェニルジメチルシリルおよびジ-tert-ブチルメチルシリルが含まれる。

活性エステル

40

活性エステルの例にはチオールが含まれる。

雑多な誘導体

雑多な誘導体の例にはオキサゾール、2-アルキル-1, 3-オキサゾリン、4-アルキル-5-オキソ-1, 3-オキサゾリジン、5-アルキル-4-オキソ-1, 3-ジオキサラン、オルトエステル、フェニル基およびペンタアミノコバルト(III)錯体が含まれる。

スタニルエステル

スタニルエステルの例にはトリエチルスタニルおよびトリ-n-ブチルスタニルが含まれる。

アミドおよびヒドラジド

50

アミド

アミドの例にはN, N-ジメチル、ピロリジニル、ピペリジニル、5, 6-ジクロロフェナントリジニル、o-ニトロアニリド、N-7-ニトロインドリル、N-8-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリルおよびp-P-ベンゼンスルホンアミドが含まれる。

ヒドラジド

ヒドラジドの例にはN-フェニルおよびN, N'-ジイソプロピルヒドラジドが含まれる。

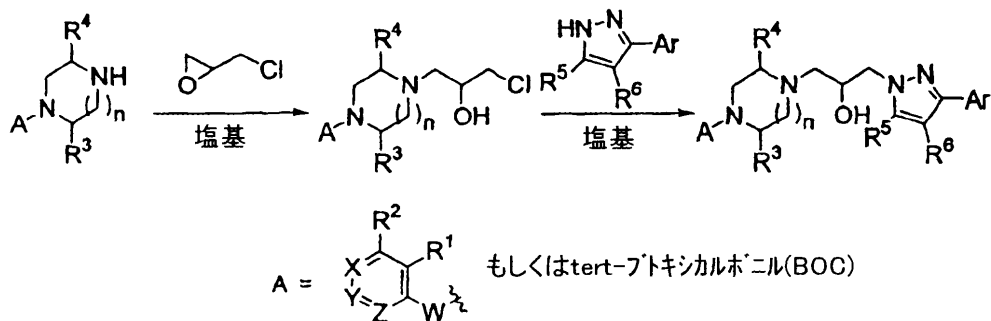
C. 合成

本発明の化合物は通常合成有機化学により、そして下記のスキーム1～11および代表的な詳細な実施例1～24に従うマトリックスまたは併用法により調製することができる。当業者は本明細書に提供された指針を修正し、適応させて開示化合物を製造することができるであろう。

【0061】

【化7】

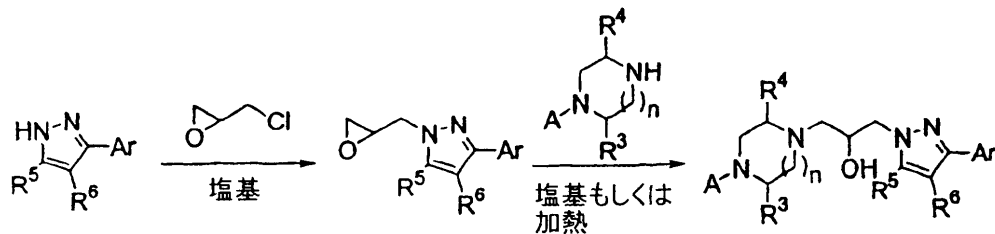
スキーム1



【0062】

【化8】

スキーム2



【0063】

【化9】

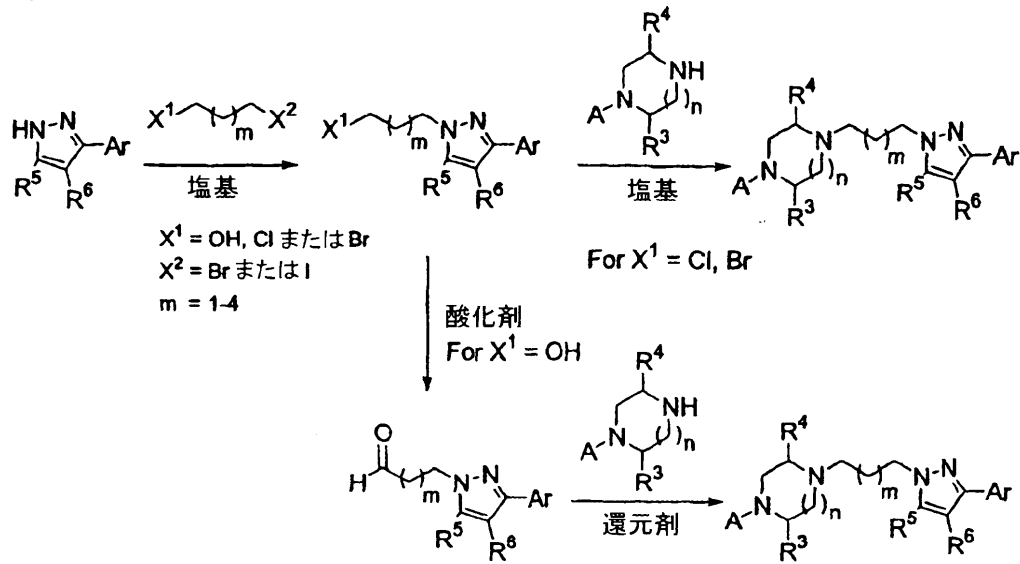
10

20

30

40

## スキーム3



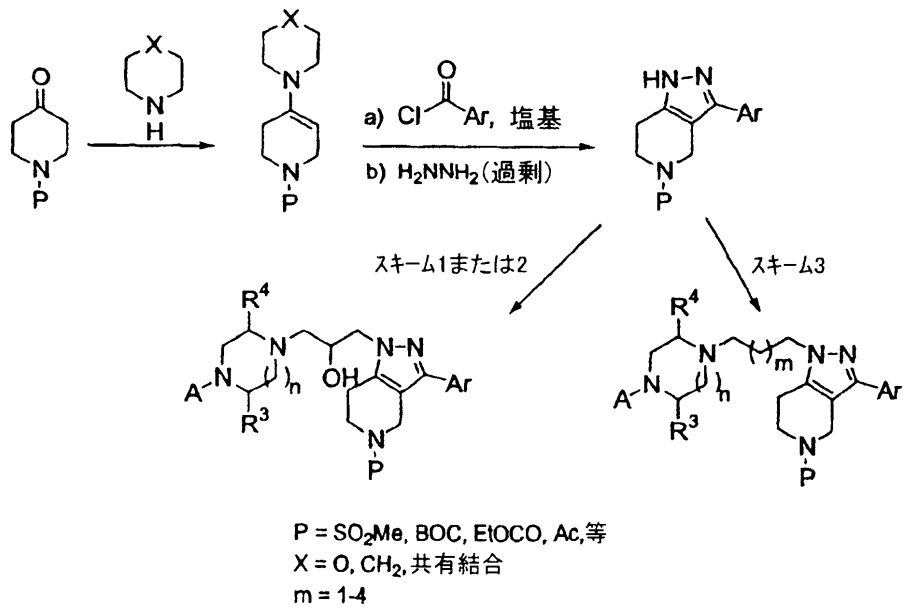
10

【0064】

【化10】

20

## スキーム4



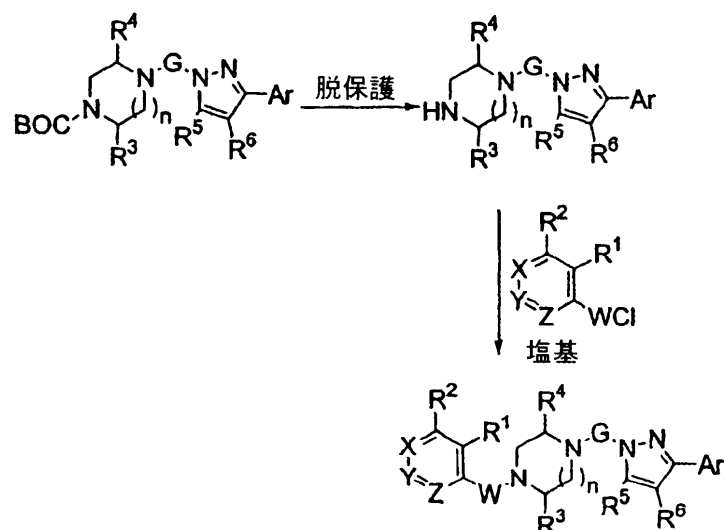
30

【0065】

【化11】

40

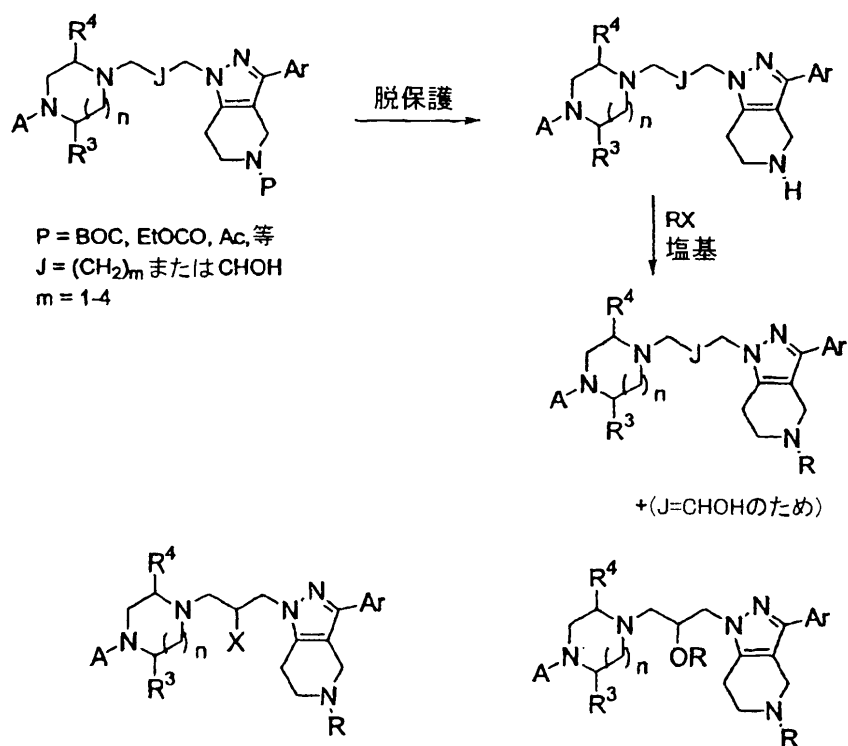
スキーム5



【0066】

【化12】

スキーム6



【0067】

【化13】

10

20

30

40

## スキーム7

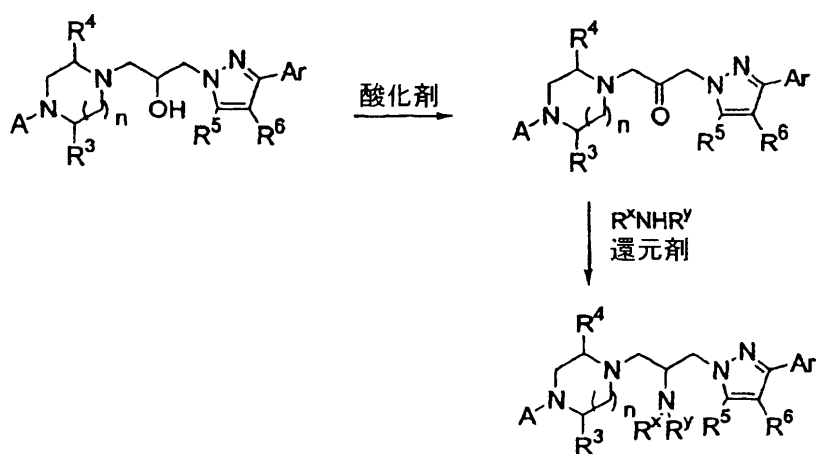


【0068】

【化14】

10

## スキーム8

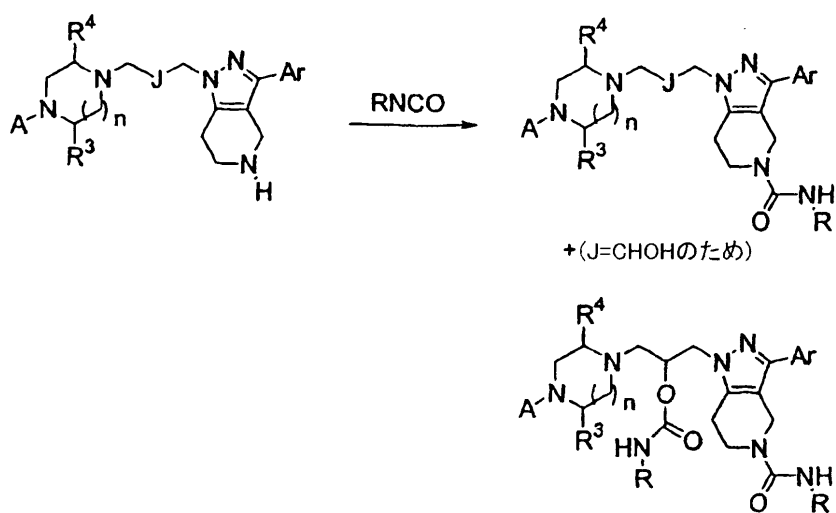


20

【0069】

【化15】

## スキーム9



30

40

【0070】

【化16】



における医薬として有用である。

【0073】

本発明は、治療有効量の、本発明の化合物を含んで成る医薬組成物を被験体に投与することを含んで成る、カテプシンSが介在する状態を有する被験体の処置法を特徴とする。本発明はまた、治療有効量の、本発明の化合物を含んで成る医薬組成物を被験体に投与することを含んで成る、被験体のカテプシンS活性を抑制する方法を提供する。第3の方法は、治療有効量の、開示された化合物を含んで成る医薬組成物を被験体に投与することを含んで成る、被験体における、自己免疫病の処置法または自己免疫病の進行の抑制法である。自己免疫病は例えば、狼瘡、関節リウマチもしくは好ましくは、喘息であることができる。本発明はまた、治療有効量の、本発明の化合物を含んで成る医薬組成物を被験体に投与することを含んで成る、被験体における組織移植拒絶の進行を処置または抑制する方法を提供する。投与段階は組織移植法の前、その期間中、および／またはその後に起こることができる。

10

【0074】

ヒトカテプシンSの蛋白分解活性に対するそれらの阻害効果を考慮すると、本発明の化合物は投与目的の様々な医薬形態に調製することができる。これらの医薬組成物を調製するために、活性成分として、塩基もしくは酸付加塩形態の、有効量の具体的な化合物を、医薬として許容できる担体と均一に混合する。

【0075】

担体は投与に所望される調製形態に応じて、広範な形態を採ることができる。これらの医薬組成物は望ましくは、好ましくは、経口投与または非経口注射に適した単位投与量形態にある。例えば、経口投与形態の組成物を調製する場合は、あらゆる通常の医薬媒質を使用することができる。これらは、懸濁液、シロップ剤、エリキシル剤および液剤のような経口液体調製物の場合には、水、グリコール、油、アルコール等を含み、末剤、ピル、カプセルおよび錠剤の場合には、デンプン、糖、カオリン、潤滑剤、結合剤、崩壊剤等のような固形担体を含む。それらの投与の容易性を考慮すると、その場合は一般に、固形医薬担体が使用される、錠剤およびカプセルがもっとも有利な経口投与単位形態を表わす。非経口組成物に対しては、担体は通常、少なくとも大部分は滅菌水を含んで成るであろうが、但し、例えば、溶解度を助長するために他の成分を含むことはできる。例えば、担体が生理食塩水、グルコース溶液または生理食塩水とグルコース溶液の混合物を含んで成る注射液を調製することができる。適当な液体担体、懸濁剤等を使用することができるような注射懸濁液もまた調製することができる。皮下投与に適した組成物中では、担体は場合によっては、皮膚に著しい有害効果は誘起しない、少量の、あらゆる性状の適した添加剤と場合によっては併せて、透過促進剤および／または適当な湿潤剤を含んで成る。これらの添加剤は皮膚への投与を容易にし、そして／または所望の組成物調製の補助になるかもしれない。これらの組成物は様々な方法で、例えば、経皮的パッチとして、スポットオンとして、軟膏として、投与することができる。式(I)の化合物の酸付加塩は、対応する塩基形態に比したそれらの増大した水溶性のために、水性組成物の調製に更に適する。

20

30

【0076】

投与の容易性および投与量の均一性のために、前記の医薬組成物を投与量単位形態に調製することは特に有利である。本明細書に使用される投与単位形態は各単位が、必要な医薬担体と共同して所望の治療効果をもたらすように計算された、前以て決定された量の有効成分を含む、単位投与量として適当な物理的に分割された単位を表わす。これらの投与単位形態の例は、錠剤（刻み付きもしくは糖衣錠を含む）、カプセル、ピル、粉末分包、ウェファー、注射溶液もしくは懸濁液、小匙、大匙等、および分離されたそれらの複数体である。

40

【0077】

医薬として許容できる酸付加塩は、開示化合物が形成することができる、治療的に有効な無毒の酸付加塩形態を含む。後者は好都合には、塩基形態を適当な酸で処理することにより得ることができる。適当な酸は例えば、ハロゲン化水素酸、例えば、塩酸または臭化水

50

素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の酸、のような無機酸、または例えば、酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、蔞酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、p-アミノサリチル酸、パルモイン酸等の酸のような有機酸を含んで成る。付加塩の用語はまた、塩自体のみならず、開示の化合物が形成することができる溶媒和を含んで成る。これらの溶媒和は例えば、水和物、アルコラート等である。反対に、塩形態はアルカリとの処理により遊離塩基形態に転化させることができる。

#### 【0078】

立体異性体形態は式(I)の化合物が所有することができるすべての可能な異性体形態と定義する。特に言及もしくは記述されない限り、化合物の化学名は、基礎分子構造のすべてのジアステレオマーおよびエナンチオマーを含む、すべての可能な立体化学的異性体形態の混合物を意味する。より具体的には、ステレオジェン中心は(R)ーまたは(S)ー配置をもつことができ、すなわち2価の環式飽和基上の置換基はシスーまたはトランスー形態のいずれかをもつことができる。本発明はあらゆる割合の開示化合物におけるそれらの混合物のみならず、またジアステレオ異性体を含む立体化学異性体形態を包含する。開示化合物はまた、それらの互変異性体形態で存在することもできる。これらの形態は以上および以下の式中に明白には記載されていないが、本発明の範囲内に含まれることが意図される。

10

#### 【0079】

カテプシンS酵素が介在する障害または状態の処置における当業者は以後に提示される試験結果および他の情報から、有効な1日量を容易に決定することができると考えられる。概括的に、治療有効投与量は $0.001\text{ mg/kg} \sim 5\text{ mg/kg}$ 体重、より好ましくは、 $0.01\text{ mg/kg} \sim 0.5\text{ mg/kg}$ 体重であると考えられる。治療有効量を1日のうちで適当な間隔で2、3、4またはそれ以上の分服で投与することが適当かもしれない。前記の分服量は例えば、単位投与形態当たり $0.05\text{ mg} \sim 250\text{ mg}$ 、そして特に $0.5 \sim 50\text{ mg}$ の有効成分を含有する単位投与形態として調剤することができる。例は $2\text{ mg}$ 、 $4\text{ mg}$ 、 $7\text{ mg}$ 、 $10\text{ mg}$ 、 $15\text{ mg}$ 、 $25\text{ mg}$ および $35\text{ mg}$ の投与形態を含む。本発明の化合物はまた、徐放性または皮下もしくは経皮パッチ調製物に調製することができる。開示化合物はまた、スプレーまたは他の局所用もしくは吸入性調製物として調製

20

30

#### 【0080】

正確な投与量および投与回数は、当業者に周知のように、使用される式(I)の特定の化合物、処置される具体的な症状、処置される症状の重篤度、具体的な患者の年齢、体重および全身の身体状況並びに患者が投与されているかもしれない他の投薬に応じて決められる。更に、前記の有効1日量は処置患者の反応に応じ、そして／または本発明の化合物を処方している医師の評価に応じて減量もしくは増量させることができる。従って、本明細書に述べられた有効1日量の範囲は単に指針である。

#### 【0081】

以下の節は開示化合物の調製、特徴付けおよび使用に関する詳細な情報を含む。

40

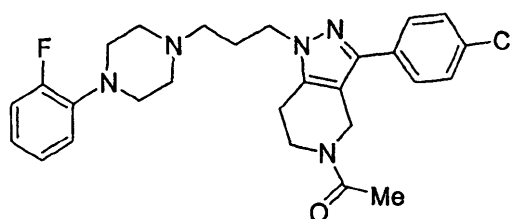
#### 【0082】

##### 【実施例】

##### 実施例1

#### 【0083】

##### 【化18】



## 【0084】

1- (3- (4-クロロフェニル) -1- {3- [4- (2-フルオロフェニル) -  
 ピペラジン-1-イル] -プロピル} -1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4,  
 3-c] ピリジン-5-イル) -エタノン

10

A. 1- (3- (4-クロロフェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4,  
 3-c] ピリジン-5-イル) -エタノン

N-アセチル-4-ピペリドン 50 g (0.35 モル) およびモルホリン 31 g (0.35  
 モル) の攪拌溶液 (350 mL のベンゼン中) に触媒量 (〜0.25 g) の p-トルエ  
 ンスルホン酸を添加した。混合物をディーン-スタークトラップで10時間還流加熱した  
 。溶媒を減圧下除去すると、褐色油を与えた。粗生成物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (175 mL) で希  
 釈し、 $\text{Et}_3\text{N}$  50.0 mL (0.35 モル) を添加した。混合物を0℃に冷却し、塩化  
 4-クロロベンゾイル 45.0 mL (0.35 モル) の溶液 (50 mL の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中)  
 を1時間にわたり滴下漏斗により緩徐に添加した。混合物を放置して室温に暖め、1晩攪  
 拌した。次に反応物を1N HCl (150 mL) で希釈し、3時間激しく攪拌した。水層  
 を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×250 mL) で抽出し、合わせた抽出物を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、溶  
 媒を減圧下除去した。粗油を  $\text{EtOH}$  (350 mL) で希釈し、0℃に冷却した。この攪  
 拌溶液にヒドラジン 33.0 mL (1.06 モル) を緩徐に添加し、混合物を放置して室  
 温に暖め、1晩攪拌し、その間に白色沈殿物が形成された。反応物の容量が〜150 mL  
 に減少し、 $\text{EtOAc}$  (750 mL) を混合物に添加した。県濁物を2時間激しく攪拌し  
 、濾過し、次に  $\text{EtOAc}$  (2×200 mL) で洗浄し、真空乾燥すると、淡黄色の固体  
 41.4 g (3段階で42%) を与えた。TLC (シリカ、5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  
 :  $R_f = 0.3$ . MS (電子スプレイ) m/z  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}$  の計算値  $[\text{M}+\text{H}]^+$   
 276.08, 実測値 276.0.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , アミド回転  
 異性体の混合物) : 7.65 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.64 (d,  $J = 9.3$   
 Hz, 2H), 7.58 (d,  $J = 10.5$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 8.5$   
 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.08 (t,  $J = 5.9$   
 Hz, 2H), 3.90 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 3.02 (t,  $J = 5.8$  Hz,  
 2H), 2.96 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s,  
 3H).

20

30

B. 1- [3- (4-クロロフェニル) -1- (3-クロロプロピル) -1, 4, 6,  
 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] -エタノン

$\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.66 g, 8.2 ミリモル) を1- (3- (4-クロロフェニル) -1,  
 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル) -エタノン  
 (1.0 g, 5.4 ミリモル) の溶液 (10 mL の DMF 中) に添加し、15分間攪拌し  
 た。1-ブromo-3-クロロプロパン (1.28 g, 8.2 ミリモル) を添加し、 $\text{N}_2$  下  
 で室温で36時間攪拌した。反応物に水 (50 mL) を添加し、5分間攪拌した。生成物  
 が沈殿した。水性画分をデカントし、残留物に水を添加し、再度デカントした。半固体を  
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中に取り込み、 $\text{SiO}_2$  の短いプラグ (5%  $\text{MeOH}/\text{EtOAc}$ ) をとおす  
 と、淡黄色の半固体 1.06 g (83%) を得た。MS (電子スプレイ) :  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{Cl}_2$   
 $\text{N}_3\text{O}$  の正確な計算質量 351.09; m/z 実測値、352.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$   
 NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 1:1 回転異性体の混合物) : 7.60 (d,  $J =$   
 8.3 Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.$   
 3 Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.

40

50

6.1 (s, 1H), 4.20 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.94 (t, J=5.8 Hz, 1H), 3.76 (t, J=5.8 Hz, 1H), 3.52 (q, J=6.1 Hz, 2H), 2.84 (t, J=5.5 Hz, 1H), 2.77 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.37 (六重項, J=6.1 Hz, 2H), 2.21 (s, 1.5H), 2.16 (s, 1.5H).

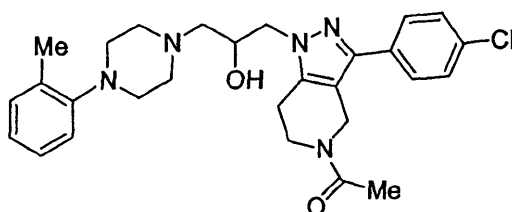
C. 1-(3-(4-クロロフェニル)-1-{3-[4-(2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)-エタノン

1-(3-(4-クロロフェニル)-1-(3-クロロプロピル)-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)-エタノン (0.053 g、0.15ミリモル) を  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.5 mL) に溶解し、1-(2-フルオロフェニル)ピペラジン (0.053 g、0.30ミリモル) の溶液 (0.5 mL の  $\text{CH}_3\text{CN}$  中)、次に  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.031 g、0.22ミリモル) および  $\text{Bu}_4\text{NI}$  (0.018 g、0.05ミリモル) を添加した。混合物を室温で7日間攪拌した。分取 TLC (シリカ、5% MeOH/EtOAc) にりより主成分化合物 30 mg (41%) を与えた。MS (電子スプレー):  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClFN}_5\text{O}$  の正確な計算質量 495.22;  $m/z$  実測値、496.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 1:1 回転異性体の混合物): 7.60 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.06-6.90 (m, 4H), 4.77 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.10 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.92 (t, J=5.7 Hz, 1H), 3.74 (t, J=5.7 Hz, 1H), 3.08 (br s, 4H), 2.83 (t, J=5.6 Hz, 1H), 2.77 (t, J=5.7 Hz, 1H), 2.58 (br s, 4H), 2.41-2.38 (m, 2H), 2.19 (s, 1.5H), 2.13 (s, 1.5H), 2.10-2.07 (m, 2H).

実施例 2

【0085】

【化19】



【0086】

1-{3-(4-クロロフェニル)-1-[2-ヒドロキシ-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル}-エタノン

A. 1-(3-(4-クロロフェニル)-1-オキシラニルメチル-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)-エタノン

1-(3-(4-クロロフェニル)-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)-エタノン 1.00 g (3.63ミリモル) およびエピクロロヒドリン 2.85 mL (36.3ミリモル) の攪拌溶液に固体  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  1.30 g (3.99ミリモル) を添加した。反応物を48時間攪拌し、溶媒を減圧下除去した。次に残留物を  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) および EtOAc (50 mL) で希釈した。層を分離し、有機層を  $\text{H}_2\text{O}$  (25 mL) および生理食塩水 (25 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、溶媒を減圧下除去した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、0~15% アセトン/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) により精製するとにより白色固体 0.72 g (60%) を与えた。TLC (シリカ、5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $R_f=0.5$ . MS (電子スプレー)  $m/z$

z C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>の計算値 332.11, 実測値 332.0. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, アミド回転異性体の混合物): 7.60 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.80と4.73 (AB四重項のAとB, J<sub>ab</sub>=15.8 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.47 (dd, J=15.3, 2.5 Hz, 1H), 4.42 (dd, J=15.0, 2.7 Hz, 1H), 4.11 (dd, J=5.3, 2.5 Hz, 1H), 4.08 (dd, J=5.1, 3.3 Hz, 1H), 3.99-3.85 (m, 2H), 3.73 (dt, J=5.9, 1.8 Hz, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.87-2.80 (m, 3H), 2.80-2.69 (m, 3H), 2.53 (dd, J=4.7, 2.5 Hz, 1H), 2.48 (dd, J=4.6, 2.6, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

B. 1- {3- (4-クロロフェニル) -1- [2-ヒドロキシ-3- (4-オトリル-ピペラジン-1-イル) -プロピル] -1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル} -エタノン

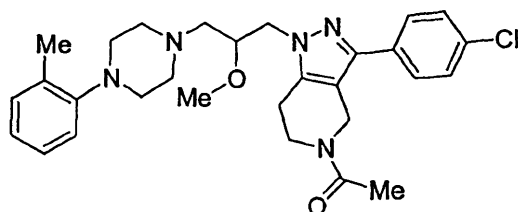
1- (3- (4-クロロフェニル) -1-オキシラニルメチル-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル) -エタノン (0.8 g、2.42ミリモル) の溶液 (12 mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中) をイッテルビウム (III) トリフラート (0.15 g、0.24ミリモル) および1- (O-トリル) -ピペラジン (0.51 g、2.90ミリモル) で25℃で処理した。反応混合物を24時間攪拌し、EtOAc (100 mL) およびH<sub>2</sub>O (50 mL) で希釈した。有機層を分離し、H<sub>2</sub>O (2×50 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカ、5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) により目標化合物の白色粉末1.08 g (88%) を与えた。TLC (シリカ、10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): R<sub>f</sub>=0.38. MS (電子スプレーイ) m/z 508.3 ([M+H]<sup>+</sup>, C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>の計算値507.2). <sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 2種の回転異性体の混合物): 7.60と7.37 (ABパターン、J<sub>ab</sub>=8.8 Hz, 2H), 7.54と7.40 (ABパターン、J<sub>ab</sub>=8.8 Hz, 2H), 7.18-7.14 (m, 2H), 7.00-6.97 (m, 2H), 4.85と4.73 (ABパターン、J<sub>ab</sub>=15.5 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.20-4.11 (m, 2H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.88-3.70 (m, 2H), 2.97-2.87 (m, 6H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.51-2.48 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (s, 1.5H), 2.17 (s, 1.5H).

実施例3

【0087】

【化20】



【0088】

1- {3- (4-クロロフェニル) -1- [2-メトキシ-3- (4-オトリル-ピペラジン-1-イル) -プロピル] -1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル} -エタノン

1- {3- (4-クロロフェニル) -1- [2-ヒドロキシ-3- (4-オトリル-ピペラジン-1-イル) -プロピル] -1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル} -エタノン (25 mg、0.05ミリモル) の攪拌溶液 (0.2 mLのTHF中) をNaH (1.42 mg、0.06ミリモル) で25℃で処理し

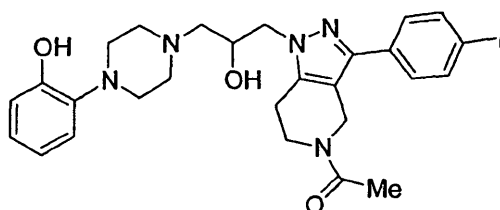
た。20分後、ヨウ化メチル（3.7  $\mu$ L、0.06ミリモル）を添加し、反応混合物を更に2時間攪拌した。分取TLC（シリカ、5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）により無色のフィルム14.6mg（56%）を与えた。TLC（シリカ、10%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）： $R_f$ =0.38。MS（電子スプレイ） $m/z$  522.2（[M+H]<sup>+</sup>，C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>の計算値521.3）。<sup>1</sup>H NMR（CDCl<sub>3</sub>，400MHz，2種の回転異性体の混合物）：7.62と7.37（ABパターン、 $J_{ab}$ =8.8Hz，2H），7.55と7.40（ABパターン、 $J_{ab}$ =8.8Hz，2H），7.18–7.14（m，2H），7.02–6.95（m，2H），4.82と4.75（ABパターン、 $J_{ab}$ =15.5Hz，1H），4.62（s，1H），4.30–4.25（m，1H），4.09–3.73（m，4H），3.29（s，1.5H），3.27（s，1.5H），2.93–2.55（m，12H），2.30（s，3H），2.21（s，1.5H），2.16（s，1.5H）。

10

実施例4

【0089】

【化21】



20

【0090】

1-[1-{2-ヒドロキシ-3-[4-(2-ヒドロキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-3-(4-ヨードフェニル)-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]-エタノン

A. 1-[3-(4-ヨードフェニル)-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]-エタノン

ディーン-スタークトラップを備えたフラスコにN-アセチル-4-ピペリドン（27.29g、137ミリモル）、ピペリジン（16.5mL、129ミリモル）、p-トルエンスルホン酸（0.5g）およびベンゼン（150mL）を充填した。混合物を125℃に加熱した。8時間後、混合物を放置冷却し、真空濃縮すると対応するエナミン（35g）を与えた。塩化p-ヨードベンゾイル（9.28g、32.8ミリモル）の溶液（40mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中）をエナミン（11.0g、計算値41ミリモル）の0℃溶液（80mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中）に2時間にわたり滴下した。次に混合物を放置して室温に暖め、更に17時間攪拌した。溶液を1NのHCl（200mL）で処理し、5時間激しく攪拌した。層を分離し、水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（3×150mL）で抽出した。合わせた抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮した。残留物をEtOH（200mL）に溶解し、NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>（16.0mL、51ミリモル）で処理した。混合物を17時間攪拌し、H<sub>2</sub>O（300mL）を添加した。形成された沈殿物を濾過回収し、空気乾燥すると、更に精製せずに使用に適した1-[3-(4-ヨードフェニル)-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]-エタノン8.82g（59%）を与えた。TLC（シリカ、5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）： $R_f$ =0.3。MS（電子スプレイ） $m/z$  C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>IN<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup>の計算値368.03，実測値368.0。<sup>1</sup>H NMR（CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub>，500MHz，アミド回転異性体の混合物）：7.72（d，J=8.2Hz，2H），7.69（d，J=8.3Hz，2H），7.24（d，J=8.2Hz，2H），7.20（d，J=8.3Hz，2H），4.69（s，2H），4.56（s，2H），3.83（t，J=6.0Hz，2H），3.69（t，J=5.8Hz，2H），2.79（t，J=5.7Hz，2H），2.72（t，J=5.8Hz，2H），2.13（s，3H），2.08（s，3H）。

30

40

50

B. 1-[3-(4-ヨードフェニル)-1-オキシラニルメチル-1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]-エタノン

$\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.30 g、4.01ミリモル) を1-(3-(4-ヨードフェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル)-エタノン (1.34 g、3.65ミリモル) およびエピクロロヒドリン (2.85 mL、36.4ミリモル) の溶液 (10.0 mL のDMF中) に添加した。混合物を17時間攪拌し、次にEtOAc (400 mL) と飽和 $\text{NaHCO}_3$  (150 mL) 間に分配した。 $\text{NaHCO}_3$ 層をEtOAc (2×150 mL) で抽出した。合わせた抽出物を $\text{H}_2\text{O}$  (2×150 mL)、生理食塩水 (150 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカ、10~25%アセトン/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) により精製すると、主成分化合物890 mg (58%) を与えた。HPLC,  $t_R$ =5.53分。(逆相条件: HP 1100 LCMS、Phenomenex luna 2.1×150 mmカラム、60% MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (0.5% AcOH) から90% MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (0.5% AcOH)、最初の条件で2分間維持し、次に5分間にわたり、最終条件に傾斜させた) MS (電子スプレー):  $m/z$   $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{IN}_3\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  の計算値 445.04; 実測値、445.95.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, アミド回転異性体の混合物): 7.76 (d,  $J$ =8.3 Hz, 2H), 7.75 (d,  $J$ =8.3 Hz, 2H), 7.42 (d,  $J$ =8.2 Hz, 2H), 7.35 (d,  $J$ =8.2 Hz, 2H), 4.80と4.73 (AB四重項のAとB,  $J_{ab}$ =15.6 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.84 (dd,  $J$ =15.1, 2.1 Hz, 1H), 4.42 (dd,  $J$ =15.0, 2.1 Hz, 1H), 4.11 (t,  $J$ =5.0 Hz, 1H), 4.08 (t,  $J$ =5.0 Hz, 1H), 3.98-3.87 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.87-2.72 (m, 6H), 2.52 (dd,  $J$ =4.6, 2.6 Hz, 1H), 2.48 (dd,  $J$ =4.5, 2.6 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

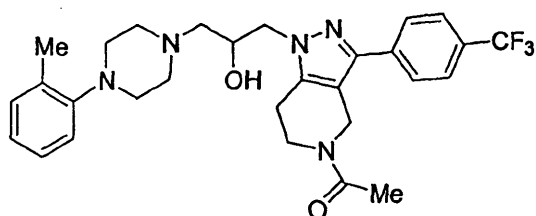
C. 1-[1-{2-ヒドロキシ-3-[4-(2-ヒドロキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-3-(4-ヨードフェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]-エタノン

1-[3-(4-ヨードフェニル)-1-オキシラニルメチル-1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]-エタノン (62 mg、0.15ミリモル) および4-(2-ヒドロキシフェニル)-ピペラジン (34 mg、0.19ミリモル) を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL中) で合わせ、溶液を $\text{Yb}(\text{OTf})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (44 mg、0.071ミリモル) で処理した。混合物を72時間震盪し、次に $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) で希釈した。分取TLC (シリカ、10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) による精製がオフホワイトの粉末45 mg (51%) を与えた。TLC (シリカ、8% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $R_f$ =0.2. MS (電子スプレー)  $m/z$   $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{IN}_5\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  計算値602.15, 実測値602.2.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, アミド回転異性体の混合物): 7.76 (d,  $J$ =8.6 Hz, 1H), 7.72 (d,  $J$ =8.6 Hz, 1H), 7.42 (d,  $J$ =8.5 Hz, 1H), 7.34 (d,  $J$ =8.5 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.80 (t,  $J$ =7.7 Hz, 1H), 6.94 (d,  $J$ =8.1 Hz, 1H), 6.86 (t,  $J$ =7.7 Hz, 1H), 4.83と4.72 (AB四重項のAとB,  $J_{ab}$ =15.6 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.22-4.15 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.76 (m, 3H), 3.00-2.49 (m, 11H), 2.20 (s, 1.5H), 2.15 (s, 1.5H).

実施例 5

【0091】

【化22】



## 【0092】

1- [1- [2-ヒドロキシ-3- (4-オトリル-ピペラジン-1-イル) -プロピル] -3- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] -エタノン

10

A. 1- [3- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] -エタノン

N-アセチル-4-ピペリドン (2.82 g、20ミリモル)、モルホリン (1.93 mL、22ミリモル) および p-トルエンスルホン酸 (5 mg) の溶液 (8.5 mL のベンゼン中) をディーン-スターク装置中で8時間還流した。溶媒を除去し、残留物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) に溶解した。トリエチルアミン (3.1 mL) を添加し、塩化 p-トリフルオロメチルベンゾイル (3.27 mL、22ミリモル) (4 mL の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中) を0℃で溶液に滴下した。反応混合物を25℃で24時間攪拌し、HCl水溶液 (5%、25 mL) で希釈した。更に30分間攪拌後、有機層を分離し、 $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) で洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、濃縮した。残留物を EtOH (95%、18 mL) に溶解し、0℃でヒドラジン (2.9 mL、60ミリモル) で処理した。混合物を25℃で3時間攪拌し、 $\text{H}_2\text{O}$  (4 mL) を添加した。大部分の揮発物を除去し、残留物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) で抽出した。有機層を分離し、 $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカ、5% MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) は白色粉末 5.1 g (83%) を与えた。TLC (シリカ、10% MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) :  $R_f = 0.30$ 。MS (電子スプレイ) m/z 332.0 ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ,  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$  計算値 309.1)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 2種の回転異性体混合物) : 7.73-7.67 (m, 4H), 4.85 (s, 1.2H), 4.68 (s, 0.8H), 3.96 (t,  $J = 4.5$  Hz, 0.8H), 3.78 (t,  $J = 4.5$  Hz, 1.2H), 2.89 (t,  $J = 4.5$  Hz, 1.2H), 2.83 (t,  $J = 4.5$  Hz, 0.8H), 2.23 (s, 1.8H), 2.18 (s, 1.2H)。

20

30

B. 1- [1-オキシラニルメチル-3- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] -エタノン

1- [3- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] -エタノン (2.4 g、7.77ミリモル) の溶液 (15 mL の DMF 中) を炭酸セシウム (5.05 g、15.5ミリモル) およびエピクロロヒドリン (6.1 mL、7.77ミリモル) で25℃で処理し、24時間攪拌し、次に EtOAc (100 mL) および  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) で希釈した。有機層を分離し、 $\text{H}_2\text{O}$  (2×50 mL)、生理食塩水 (50 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカ、10% アセトン /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) により白色粉末 2.30 g (81%) を与えた。TLC (シリカ、10% MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) :  $R_f = 0.35$ 。MS (電子スプレイ) m/z 388.0 ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$  計算値 365.1)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 2種の回転異性体の混合物) : 7.77と7.63 (ABパターン、 $J_{ab} = 8.2$  Hz, 2H), 7.71と7.67 (ABパターン、 $J_{ab} = 8.4$  Hz, 2H), 4.82と4.76 (ABパターン、 $J_{ab} = 15.5$  Hz, 1.2H), 4.58 (s, 0.8H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.92-3.80 (m, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.80-2.67 (m, 3H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.13 (s, 1.3H), 2.08 (

40

50

s, 1.7H).

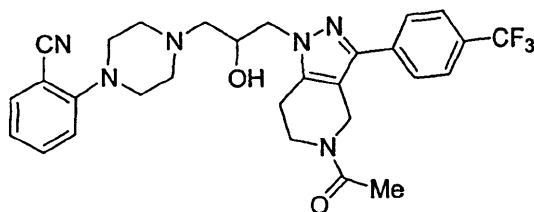
C. 1-[1-[2-ヒドロキシ-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1,4,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]-エタノン

1-[1-オキシラニルメチル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1,4,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]-エタノン (1.16g、3.20ミリモル) の溶液 (15mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中) をイッテルビウム (III) トリフラート (0.40g、0.64ミリモル) および 1-(O-トリル)-ピペラジン (0.84g、4.77ミリモル) で 25℃で処理し、48時間攪拌し、次に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100mL) および H<sub>2</sub>O (50mL) で希釈した。有機層を分離し、H<sub>2</sub>O (2×50mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカ、5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) により白色粉末 1.54g (89%) を与えた。TLC (シリカ、10%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): R<sub>f</sub>=0.35. MS (電子スプレー) m/z 542.3 ([M+H]<sup>+</sup>, C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>計算値 541.3). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, 2種の回転異性体の混合物): 7.82と7.65 (ABパターン、J<sub>ab</sub>=8.2Hz, 2H), 7.72と7.68 (ABパターン、J<sub>ab</sub>=8.4Hz, 2H), 7.18-6.97 (m, 4H), 4.88と4.76 (ABパターン、J<sub>ab</sub>=16Hz, 0.9H), 4.65 (s, 1.1H), 4.23-4.12 (m, 2H), 4.08-4.00 (m, 2H), 3.88-3.70 (m, 2H), 3.02-2.85 (m, 6H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.53-2.45 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (s, 1.8H), 2.17 (s, 1.2H)。

実施例 6

【0093】

【化23】



【0094】

2-(4-{3-[5-アセチル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ヒドロキシプロピル}-ピペラジン-1-イル)-ベンゾニトリル

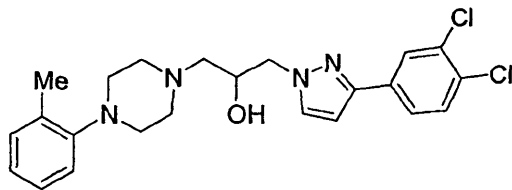
1-[1-オキシラニルメチル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1,4,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]-エタノン (0.84g、2.30ミリモル) の溶液 (10mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中) をイッテルビウム (II) トリフラート (0.29g、0.49ミリモル) および 1-(2-シアノフェニル)-ピペラジン (0.75g、3.5ミリモル) で 25℃で処理し、48時間攪拌し、次に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100mL) および H<sub>2</sub>O (50mL) で希釈した。有機層を分離し、H<sub>2</sub>O (2×50mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカ、5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) により淡黄色の結晶 1.15g (90%) を与えた。TLC (シリカ、10%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): R<sub>f</sub>=0.30. MS (電子スプレー) m/z 553.3 ([M+H]<sup>+</sup>, C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>計算値 552.3). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, 2種の回転異性体の混合物): 7.82と7.68 (ABパターン、J<sub>ab</sub>=8.2Hz, 2H), 7.76と7.72 (ABパターン、J<sub>ab</sub>=8.4Hz, 2H), 7.60-7.48 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 2H), 4.90と4.78 (ABパターン、J<sub>ab</sub>=16Hz, 1H), 4.69 (s

, 1H), 4.30–3.71 (m, 6H), 3.25 (m, 4H), 3.02–2.75 (m, 4H), 2.70–2.65 (m, 2H), 2.60–2.53 (m, 2H), 2.23 (s, 1.5H), 2.18 (s, 1.5H)。

実施例 7

【0095】

【化24】



10

【0096】

1-[3-(3,4-ジクロロフェニル)-ピラゾール-1-イル]-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロパン-2-オール

A. 3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-オキシラニルメチル-1H-ピラゾール 3-(3,4-ジクロロフェニル)ピラゾール (300mg、1.4ミリモル) の攪拌溶液 (5mL の DMF 中) を炭酸セシウム (550mg、1.69ミリモル) およびエピクロロヒドリン (1.1mL、14.0ミリモル) で室温で18時間処理した。次に粗反応混合物を EtOAc (50mL) と水 (35mL) 間に分配した。水相を更に抽出し (2×50mL)、合わせた有機層を生理食塩水で洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下濃縮すると、粗生成物を与えた。カラムクロマトグラフィー (シリカ、25% EtOAc/ヘキサン) による精製により主成分化合物 308mg (82%) を与えた。<sup>1</sup>NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.83 (d, J=2Hz, 1H), 7.54 (dd, J=2.8Hz, 1H), 7.44 (d, J=2Hz, 1H), 7.38 (d, J=8Hz, 1H), 6.48 (d, J=2Hz, 1H), 4.45 (dd, J=3, 9.7Hz, 1H), 4.12 (dd, J=6, 15Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.81 (dd, J=4.0, 4.6Hz, 1H), 2.47 (dd, J=2.6, 4.7Hz, 1H)。

20

B. 1-[3-(3,4-ジクロロフェニル)-ピラゾール-1-イル]-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロパン-2-オール

30

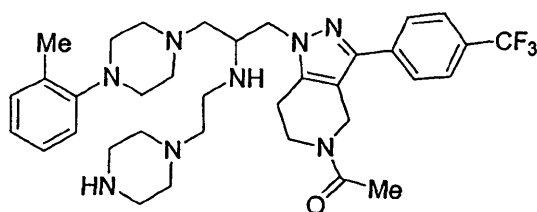
3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-オキシラニルメチル-1H-ピラゾール (30mg、0.11ミリモル) および 1-(2-メチルフェニル)-ピペラジン (22mg、0.12ミリモル) の溶液 (1mL の EtOH 中) を 80℃ で1晩加熱した。溶媒の除去およびカラムクロマトグラフィー (シリカ、0~5% アセトン/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) による精製により主成分化合物 35mg (70%) を与えた。<sup>1</sup>NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.89 (d, J=2Hz, 1H), 7.61 (dd, J=2, 8.7Hz, 1H), 7.57 (d, J=2Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 6.54 (d, J=2.3Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 2.93 (m, 4H), 2.60 (m, 2H), 2.47 (m, 3H), 2.88 (s, 3H)。

40

実施例 8

【0097】

【化25】



1- [1- [2- (2-ピペラジン-1-イル-エチルアミノ)-3- (4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-3- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル]-エタノール

DMSO (3.55 mL、50 ミリモル) の溶液 (7 mL の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中) を塩化オキサリル (2.90 mL、33 ミリモル) で  $-78^\circ\text{C}$  で処理し、30 分間攪拌した。次に 1-[1-[2-ヒドロキシ-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1,4,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]-エタノン (1.8 g、3.3 ミリモル) の溶液 (7 mL の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中) を緩徐に添加し、反応混合物を更に 30 分間攪拌し、次にトリエチルアミン (18.4 mL、132 ミリモル) の添加によりクエンチした。反応混合物を緩徐に  $25^\circ\text{C}$  に暖め、EtOAc (50 mL) および飽和  $\text{NaHCO}_3$  (30 mL) で希釈した。有機層を分離し、 $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 50$  mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカ、2~5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) により淡黄色の粉末 1.50 g (83%) を与えた。TLC (シリカ、10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $R_f = 0.35$ 。MS (電子スプレー)  $m/z$  540.3 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$  計算値 539.3)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 2 種の回転異性体の混合物): 7.78 と 7.62 (AB パターン、 $J_{ab} = 8.2$  Hz, 2H), 7.70 と 7.64 (AB パターン、 $J_{ab} = 8.4$  Hz, 2H), 7.18–6.95 (m, 4H), 5.10 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.96 (t,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 3.78 (t,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 3.47 (s, 4H), 3.34 (s, 2H), 2.74–2.65 (m, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.20 (s, 1.5H), 2.17 (s, 1.5H)。

B.  $1 - [1 - [2 - (2 - \text{ピペラジン} - 1 - \text{イル} - \text{エチルアミノ}) - 3 - (4 - \text{o} - \text{トリル} - \text{ピペラジン} - 1 - \text{イル}) - \text{プロピル}] - 3 - (4 - \text{トリフルオロメチル} - \text{フェニル}) - 1, 4, 6, 7 - \text{テトラヒドロ} - \text{ピラゾロ} [4, 3 - c] \text{ピリジン} - 5 - \text{イル}] - \text{エタノン}$

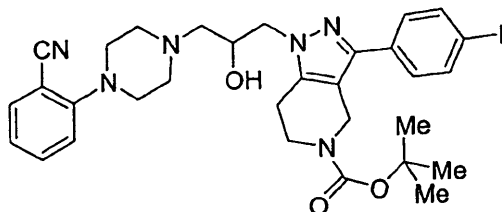
1-〔5-アセチル-3-((4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-1-イル)-3-(4-オートリル-ピペラジン-1-イル)-プロパン-2-オン (54 mg、0.1ミリモル) の溶液 (0.5 mL の 1, 2-ジクロロエタン中) を 1-(2-アミノエチル) ピペラジン (26  $\mu$ L、0.2ミリモル) および氷酢酸 (34  $\mu$ L、0.6ミリモル) で 25℃で処理し、30分間攪拌した。トリアセトキシホウ水素化ナトリウム (63.6 mg、0.3ミリモル) を添加し、反応混合物を更に4時間攪拌し、次に  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) および飽和  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL) でクエンチした。有機層を分離し、 $\text{H}_2\text{O}$  (2  $\times$  5 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、濃縮した。分取 TLC (シリカ、10% MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) が淡黄色のフィルム 22 mg (35%) を与えた。TLC (10% MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) :  $R_f = 0.2$ . MS (電子スプレー)  $m/z$  653.3 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{F}_3\text{N}_5$ )

O 計算値 652.4).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 2 種の回転異性体の混合物): 7.78–7.60 (m, 4H), 7.18–6.82 (m, 4H), 4.88–4.30 (m, 2H), 4.23–3.90 (m, 2H), 3.85–3.70 (m, 2H), 3.22–2.85 (m, 10H), 2.85–2.30 (m, 15H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 1.5H), 2.17 (s, 1.5H).

実施例 9

【0099】

【化26】



【0100】

1- {3- [4- (2-シアノフェニル) -ピペラジン-1-イル] -2-ヒドロキシプロピル} -3- (4-ヨードフェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル

A. 3- (4-ヨードフェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル

p-トルエンスルホン酸 (0.055 g、0.29ミリモル) およびモルホリン (4.76 mL、54ミリモル) を tert-ブチル 4-オキソ-1-ピペリジンカルボン酸 (10.3 g、52ミリモル) の溶液 (22 mL のベンゼン中) に添加した。反応混合物を、コンデンサーおよびディーンスタークトラップを備えたフラスコ中で20時間還流加熱した。反応混合物を冷却し、真空濃縮すると、エナミンを与え、それを更に精製せずに使用した。エナミンを  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 mL) に溶解し、0℃に冷却した。トリエチルアミン (8.67 mL、62ミリモル) を添加し、次に塩化4-ヨードベンゾイル (13.8 g、52ミリモル) (10 mL の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に溶解) を滴下した。反応混合物を放置して室温に暖め、72時間攪拌した。反応混合物を水 (200 mL) 上に注入し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  層を分離し、乾燥し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。生成された油を EtOH (200 mL) 中に取り込み、ヒドラジン (4.88 mL、155ミリモル) で0℃で処理した。反応混合物を室温に放置して暖め、17時間攪拌した。混合物を濃縮し、生成された物質を EtOAc で摩砕すると、白色固体 9.52 g (43%) を与えた。TLC (シリカ、10% アセトン/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $R_f=0.18$ . MS (電子スプレー)  $m/z$  426.0 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{I}\text{N}_3\text{O}_2$  の計算値 426.1,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.74 (br s, 2H), 7.31 (br d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 4.63 (br s, 2H), 3.73 (br s, 2H), 2.77 (br s, 2H), 1.49 (s, 9H).

B. 3- (4-ヨードフェニル) -1-オキシラニルメチル-1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル

炭酸セシウム (1.84 g、5.65ミリモル) をエピクロロヒドリン (3.68 mL、47.05ミリモル) および 3- (4-ヨードフェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.0 g、4.71ミリモル) の溶液 (10 mL の DMF 中) に添加した。反応混合物を24時間攪拌させ、次に  $\text{NaHCO}_3$  水溶液と EtOAc 間に分配した。水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を水および生理食塩水で洗浄し、乾燥し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカ、0~10% アセトン/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) による精製により白色発泡体 2.26 g (69%) を与えた。TLC (シリカ、10% アセトン/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $R_f=0.44$ . MS (電子スプレー)  $m/z$  482.0 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{I}$

$\text{N}_3\text{O}_3$ の計算値482.1,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.60 (br s, 2H), 7.28 (br d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 4.48 (br s, 2H), 4.32 (br d,  $J=14.8$  Hz, 1H), 3.99 (d,  $J=15.0$ , 5.4 Hz, 1H), 3.61 (br s, 1H), 3.26–3.20 (m, 1H), 2.72 (t,  $J=4.4$  Hz, 1H), 2.65–2.58 (m, 2H), 2.40 (br s, 1H), 1.36 (s, 9H).

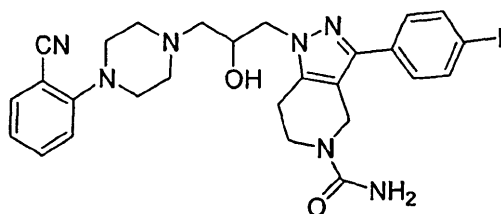
C. 1- {3- [4- (2-シアノフェニル) -ピペラジン-1-イル] -2-ヒドロキシプロピル} -3- (4-ヨードフェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル

トリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム (III) 水和物 (0.193 g, 0.311ミリモル) および1- (2-シアノフェニル) -ピペラジン (0.292 g, 1.56ミリモル) を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) に溶解し、3- (4-ヨードフェニル) -1-オキシラニルメチル-1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステルの溶液 (5 mL の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中) に添加した。反応混合物を25℃で48時間攪拌した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、0~15% アセトン/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) による精製により白色発泡体392 mg (56%) を与えた。TLC (シリカ、10% アセトン/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) :  $R_f=0.41$ . MS (電子スプレーイ)  $m/z$  669.2 ( $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{I}\text{N}_6\text{O}_3$  の計算値669.2,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.73 (br s, 2H), 7.58–7.56 (m, 1H), 7.52–7.48 (m, 1H), 7.39 (br d,  $J=7.1$  Hz, 2H), 7.04–7.00 (m, 2H), 4.60 (br s, 2H), 4.06–4.04 (m, 2H), 4.06–4.04 (m, 1H), 3.76–3.70 (m, 2H), 3.26 (br s, 4H), 2.84–2.38 (m, 7H), 1.56–1.53 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

実施例10

【0101】

【化27】



【0102】

1- {3- [4- (2-シアノフェニル) -ピペラジン-1-イル] -2-ヒドロキシプロピル} -3- (4-ヨードフェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸アミド

A. 2- (4- {2-ヒドロキシ-3- [3- (4-ヨードフェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] -プロピル} -ピペラジン-1-イル) -ベンズニトリル

トリフルオロ酢酸 (3 mL) を1- {3- [4- (2-シアノフェニル) -ピペラジン-1-イル] -2-ヒドロキシプロピル} -3- (4-ヨードフェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.402 g, 0.601ミリモル) の溶液 (3 mL の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中) に添加し、反応混合物を2時間攪拌した。混合物を濃縮し、次にEtOAcで希釈した。有機層を $\text{NaHCO}_3$ 水溶液および生理食塩水で洗浄し、乾燥し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮すると、黄色がかった発泡体としてアミン (0.342 g, 100%) を与えた。TLC (シリカ、10% アセトン/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) :  $R_f=0.14$ . MS (電子スプレーイ)  $m/z$  569.2 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{I}\text{N}_6\text{O}$  の計算値569.1,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400

0 MHz,  $\text{CDCl}_3 : \text{CD}_3\text{OD}$  (6 : 1)) : 7.73 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.56 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 7.52 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.09 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.43–4.36 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.21 (dd,  $J = 14.1, 4.5$  Hz, 1H), 4.11 (dd,  $J = 14.5, 6.3$  Hz, 1H), 3.54–3.49 (m, 2H), 3.40–3.24 (m, 8H), 3.18–3.06 (m, 3H), 3.03–2.95 (m, 3H).

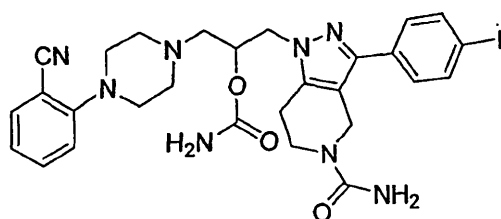
B. 1- {3- [4- (2-シアノフェニル) -ピペラジン-1-イル] -2-ヒドロキシ-プロピル} -3- (4-ヨードフェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸アミド

ジイソプロピルエチルアミン (0.531 mL, 3.05 ミリモル)、DMAP (5 mg) およびイソシアン酸トリメチルシリル (0.413 mL, 3.05 ミリモル) を2- (4- {2-ヒドロキシ-3- [3- (4-ヨードフェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] -プロピル} -ピペラジン-1-イル) -ベンズニトリルの溶液 (3 mL のピペラジンおよび6 mL の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中) に添加した。反応混合物を20時間攪拌し、次に  $\text{NaHCO}_3$  水溶液と  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  間に分配した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  層を生理食塩水で洗浄し、乾燥し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。生成された生成物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) に溶解し、21重量%のナトリウムエトキシド (0.5 mL の EtOH 中) で3時間処理した。反応混合物を生理食塩水で洗浄し、乾燥し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカ、0~10% MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) により精製すると、主成分化合物 290 mg (78%) を与えた。HPLC (逆相条件)、 $t_R = 4.21$  分。MS (電子スプレー) :  $m/z$  612.2, ( $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{IN}_7\text{O}_2$  の計算値 612.5  $\text{M}^+ + \text{H}$ ) ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.73 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.57 (dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 7.50 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.05 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.00 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.64 (br s, 2H), 4.57 (br s, 2H), 4.30 (br s, 2H), 4.20 (dd,  $J = 14.1, 3.3$  Hz, 1H), 4.06 (dd,  $J = 14.1, 6.3$  Hz, 1H), 3.82–3.65 (m, 2H), 3.29–3.20 (m, 4H), 3.04–2.80 (m, 6H), 2.68 (br s, 2H)。

実施例 11

【0103】

【化28】



【0104】

カルバミン酸 1- [5-カルバモイル-3- (4-ヨードフェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル] -2- [4- (2-シアノフェニル) -ピペラジン-1-イル] -エチルエステル

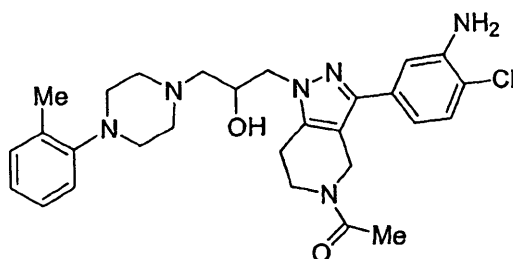
主成分化合物 (13 mg, 3%) は実施例 10 に記載のように 1- {3- [4- (2-シアノフェニル) -ピペラジン-1-イル] -2-ヒドロキシ-プロピル} -3- (4-ヨードフェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸とともに得た。MS (電子スプレー) :  $m/z$  655.2 (655.2,  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{IN}_8\text{O}_3$  に対して計算、 $[\text{M} + \text{H}]^+$ )。HPLC (逆相条件) :  $t_R = 6.$

29分。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.69 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.50 (d, J=7.52Hz, 1H), 7.43 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.1Hz, 2H), 6.96 (t, J=9.0Hz, 2H), 4.64 (br s, 2H), 4.08 (d, J=16.8Hz, 2H), 3.96 (dd, J=14.0, 6.6Hz, 1H), 3.80-3.69 (m, 2H), 3.10-2.80 (m, 4H), 2.66 (br s, 2H), 2.50 (br s, 2H)。

実施例12

【0105】

【化29】



【0106】

1- {3- (3-アミノ-4-クロロフェニル) -1- [2-ヒドロキシ-3- (4-オトリル-ピペラジン-1-イル) -プロピル] -1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル} -エタノン

A. 1- [3- (4-クロロ-3-ニトロフェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] -エタノン

ディーンスタークトラップの付いたフラスコにN-アセチル-4-ピペリドン (27.29g、137ミリモル)、ピペリジン (16.5mL、129ミリモル)、p-トルエンスルホン酸 (0.5g) およびベンゼン (150mL) を充填した。混合物を125℃に加熱した。8時間後、混合物を放置冷却し、真空濃縮すると、対応するエナミン (35g) を与えた。エナミン (3.87g、20.0ミリモル) の溶液 (24mLのジクロロメタン中) をトリエチルアミン (3.07mL、22.0ミリモル) および塩化4-クロロ-3-ニトロベンゾイル (4.84g、22.0ミリモル) で処理した。反応混合物を0℃で1時間、次に室温にで16時間攪拌した。ヒドラジン (1.88mL、60ミリモル) を反応混合物に添加した。この溶液を室温で更に16時間攪拌した。溶媒を減圧下除去した。酢酸エチル (100mL) を残留物に添加すると県濁物を形成した。この県濁物を濾過し、乾燥すると黄色固体6.4g (100%) を与えた。MS (電子スプレー) :  $m/z$  321.0 (321.0, C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>に対して計算、[M+H]<sup>+</sup>)。 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, 2種の回転異性体の混合物) : 8.10-8.00 (m, 3H), 4.90 (s, 0.8H), 4.85 (s, 1.2H), 3.96 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.20 (s, 3H)。

B. 1- [3- (4-クロロ-3-ニトロフェニル) -1-オキシラニルメチル-1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] -エタノン

1- [3- (4-クロロ-3-ニトロフェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] -エタノン (6.4g、20.0ミリモル) の溶液 (60mLのDMF中) を炭酸セシウム (13.0g、40ミリモル) およびエピクロロヒドリン (15.6mL、200.0ミリモル) とともに室温で処理した。反応混合物を室温で更に24時間攪拌し、次に酢酸エチル (350mL) および水 (50mL) で希釈した。有機層を分離し、水 (2×50mL)、生理食塩水 (50mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカ、10%アセトン/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) により精製すると、淡黄色粉末7.5g (83%) を与えた。MS (電子スプレー) :  $m/z$  377.0 (377.0, C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>に対して計算、[M+H]<sup>+</sup>)。 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, 2種の回転異

10

20

30

40

50

性体の混合物) : 8.15-8.05 (m, 1H), 7.75-7.65 (m, 1H), 7.55-7.45 (m, 1H), 4.80-4.65 (m, 1.2H), 4.60 (s, 0.8H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.92-3.80 (m, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.90-2.67 (m, 3H), 2.55-2.48 (m, 1H), 2.15 (s, 1.7H), 2.10 (s, 1.3H).

C. 1- {3- (4-クロロ-3-ニトロフェニル) -1- [2-ヒドロキシ-3- (4-オトリル-ピペラジン-1-イル) -プロピル] -1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル} -エタノン

1- [3- (4-クロロ-3-ニトロフェニル) -1-オキシラニルメチル-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] -エタノン (0.754 g、2.0ミリモル) の溶液 (10 mL のジクロロメタン中) をイッテルビウム (III) トリフラート (0.25 g、0.40ミリモル) および 1- (2-メチルフェニル) -ピペラジン (0.705 g、4.0ミリモル) と室温で処理した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、ジクロロメタン (100 mL) および水 (50 mL) で希釈した。有機層を分離し、水 (2×50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカ、5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) により精製すると、淡黄色固体として所望の生成物 0.98 g (90%) を与えた。MS (電子スプレー) : m/z 553.2 (553.2, C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub> に対して計算、[M+H]<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 2種の回転異性体の混合物) : 8.25-8.15 (m, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 2H), 4.90-4.70 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.30-4.15 (m, 2H), 4.10-3.70 (m, 4H), 3.00-2.40 (m, 12H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (s, 1.5H), 2.10 (s, 1.5H).

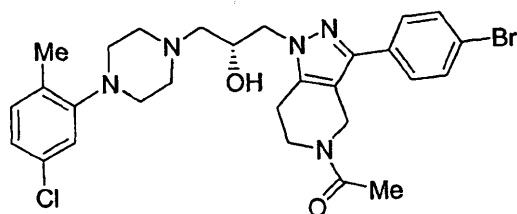
D. 1- {3- (3-アミノ-4-クロロフェニル) -1- [2-ヒドロキシ-3- (4-オトリル-ピペラジン-1-イル) -プロピル] -1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル} -エタノン

ヒドロ亜硫酸ナトリウム (1.28 g、7.3ミリモル) の溶液 (30 mL の水中) に 1- [3- (4-クロロ-3-ニトロフェニル) -1- [2-ヒドロキシ-3- (4-オトリル-ピペラジン-1-イル) -プロピル] -1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル} -エタノン (810 mg、1.5ミリモル) (15 mL の THF 中) を添加した。反応混合物を室温で5分間攪拌した。溶液の色彩が淡黄色から無色に変化した。塩酸溶液 (1N、10 mL) を反応混合物に添加した。この溶液を室温で30分間攪拌し、溶液のpHが7~8の間になるまで飽和重炭酸ナトリウムで処理した。生成物をジクロロメタン (3×80 mL) で抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下濃縮して、残留物を生成した。この残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカ、5~20% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) により精製すると、主成分化合物 644 mg (84.1%) を与えた。MS (電子スプレー) : m/z 523.3 (523.3, C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> に対して計算、[M+H]<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 2種の回転異性体の混合物) : 7.30-6.70 (m, 7H), 4.80-4.60 (m, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.20-4.05 (m, 4H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 2H), 2.90-2.30 (m, 9H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (s, 1.5H), 2.10 (s, 1.5H)。

実施例 13

【0107】

【化30】



## 【0108】

(R) - 1 - (3 - (4 - ブロモフェニル) - 1 - {3 - [4 - (5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシプロピル} - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - エタノン

10

## A. (2S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルグリシドール

tert - ブチルクロロジメチルシラン (9.41 g、62.4 ミリモル)、次に Et<sub>3</sub>N (13.5 mL、96.8 ミリモル) を R - (+) - グリシドール (3.88 g、52.4 ミリモル) の 0℃ 溶液 (100 mL の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中) に添加した。溶液を 17 時間にわたり攪拌しながら 23℃ に暖めた。生成されたピンクの溶液を Et<sub>2</sub>O (250 mL) で希釈し、更に 30 分間攪拌した。溶液を Et<sub>2</sub>O (800 mL) と飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (200 mL) 間で分配した。Et<sub>2</sub>O 層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (250 mL)、H<sub>2</sub>O (3 × 200 mL)、生理食塩水 (100 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカ、5 ~ 10% Et<sub>2</sub>O / ヘキサン) による

20

## B. 1 - [3 - (4 - ブロモフェニル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] - エタノン

ディーンスタークトラップの付いたフラスコに N - アセチル - 4 - ピペリドン (100.1 g、709 ミリモル)、ピペリジン (68 mL、779 ミリモル)、pTsOH (3.7 g) およびベンゼン (500 mL) を充填した。混合物を 125℃ に加熱した。17 時間後、混合物を放置冷却し、2 画分に分割した。塩化 p - ブロモベンゾイル (70.0 g、319 ミリモル) の溶液 (400 mL の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中) をエナミン (計算値 355 ミリモル) の 0℃ 溶液 (320 mL の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中) に 15 時間にわたり滴下した。次に混合物を 23℃ に放置して暖め、更に 5 時間攪拌した。溶液を 1 N の HCl (500 mL) で処理し、1.5 時間激しく攪拌した。層を分離し、水層を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 300 mL) で抽出した。合わせた抽出物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (300 mL)、H<sub>2</sub>O (300 mL)、生理食塩水 (300 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濃縮した。残留物を MeOH (300 mL) に溶解し、NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (50.0 mL、1.59 モル) で処理した。混合物を 17 時間攪拌し、次に形成された沈殿物を濾取し、空気乾燥すると、更に

30

40

## C. (S) - 1 - [3 - (4 - ブロモフェニル) - 1 - オキシラニルメチル - 1, 4,

50

6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] -エタノン  
 KHMD Sのトルエン溶液 (0.5 M, 3.7 mL, 1.85 ミリモル) を1-[3-(4-ブromoフェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] -エタノン (492 mg, 1.54 ミリモル) の0℃溶液 (4.0 mL のDMF中) に添加した。混合物を1時間攪拌し、次に(2S)-1-tert-ブチルジメチルシリルグリシドール (870 mg, 4.62 ミリモル) をシリンジにより生のまま添加した。混合物を更に48時間攪拌し、EtOAc (300 mL) と飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (100 mL) 間に分配した。水層をEtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた抽出物をH<sub>2</sub>O (2×100 mL)、生理食塩水 (100 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮した。残留物をMeOH (50 mL) に溶解し、CSA (97 mg) で処理した。混合物を17時間攪拌し、濃縮乾燥した。残留物をMeC(OMe)<sub>3</sub> (50 mL) に県濁させ、更に17時間攪拌した。混合物をEtOAc (400 mL) で希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (50 mL)、H<sub>2</sub>O (2×50 mL)、生理食塩水 (50 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮した。粗オルソエステルをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) に溶解し、0℃に冷却し、AcBr (0.18 mL, 2.4 ミリモル) で処理した。混合物を4時間にわたり攪拌しながら暖め、次に前記のように処理した。得られた粗臭化アセチルをMeOH (50 mL) に溶解し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (207 mg, 1.50 ミリモル) で処理し、4時間攪拌した。反応混合物をEtOAc (400 mL) で希釈し、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (100 mL) で洗浄した。EtOAc層をH<sub>2</sub>O (2×100 mL)、生理食塩水 (100 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカ、10~40%アセトン/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) により精製すると、主題化合物158 mg (27%) を与えた。キラルHPLC (Daicel OD, 0.5% Et<sub>2</sub>NH/MeOH) 分析が>95%光学的純度を示した。HPLC (逆相条件): t<sub>R</sub>=4.90分。:MS (電子スプレイ): m/z C<sub>17</sub>H<sub>19</sub><sup>79</sup>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>+H] の計算値376.07; 実測値、376.0. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, アミド回転異性体の混合物): 7.47 (微細な分割 (一部は不明瞭) を伴うd, J=8.5 Hz, 2H), 7.44 (m, 4H), 7.38 (微細な分割を伴うd, J=8.5 Hz, 2H), 4.71と4.64 (AB四重項のAとB, J<sub>ab</sub>=15.7 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.39 (dd, J=15.1, 2.5 Hz, 1H), 4.34 (dd, J=15.0, 2.9 Hz, 1H), 4.02 (dd, J=5.2, 3.9 Hz, 1H), 3.98 (dd, J=5.3, 3.7 Hz, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.25 (br m, 2H), 2.80-2.60 (m, 6H), 2.46 (dd, J=4.6, 2.6 Hz, 1H), 2.38 (dd, J=4.6, 2.6 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).  
 D. (R)-1-(3-(4-ブromoフェニル)-1-{3-[4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシプロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル) -エタノン  
 (S)-1-[3-(4-ブromoフェニル)-1-オキシラニルメチル-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] -エタノン (37 mg, 0.98 ミリモル) および4-(2-メチル-5-クロロフェニル) ピペラジン (36 mg, 0.17 ミリモル) をEtOH (0.4 mL) 中で合わせ、70℃に加熱した。18時間後、混合物を放置冷却し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、分取TLC (シリカ、8% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) により精製すると、主題化合物35 mg (61%) を与えた。HPLC (逆相条件): t<sub>R</sub>=4.41分。:MS (電子スプレイ): m/z C<sub>28</sub>H<sub>34</sub><sup>35</sup>Cl<sup>79</sup>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>+H] の計算値586.16; 実測値、586.2. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, アミド回転異性体の混合物): 7.56 (d (一部は不明瞭), J=8.5 Hz, 2H), 7.53 (s, 4H), 7.48 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.08 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 6.95 (m, 2H), 4.85と4.73 (AB四重項のAとB, J<sub>ab</sub>=15.6 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.90-3.71 (m, 2H), 2.

10

20

30

40

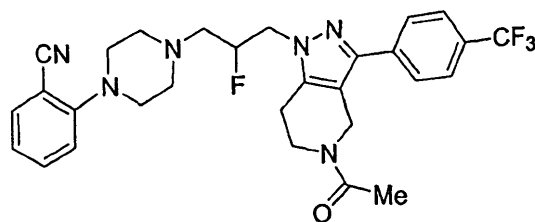
50

9.2-2.53 (m, 11H), 2.21 (s, 1.5H), 2.16 (s, 1.5H)。

実施例 14

【0109】

【化31】



10

【0110】

2-(4-{3-[5-アセチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-フルオロプロピル}-ピペラジン-1-イル)-ベンズニトリル

2-(4-{3-[5-アセチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ヒドロキシプロピル}-ピペラジン-1-イル)-ベンズニトリル (150mg、0.27ミリモル) の溶液 (1mL の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中) を DAST ( $\text{Et}_2\text{NSF}_3$ 、7  $\mu\text{L}$ 、0.60ミリモル) で  $-78^\circ\text{C}$  で処理した。反応混合物を  $25^\circ\text{C}$  で 1 時間緩徐に暖め、次に更に 2 時間  $60^\circ\text{C}$  に暖めた。分取 TLC (シリカ、5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) により淡黄色粉末として主化合物 75mg (50%) を与えた。TLC (5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) :  $R_f = 0.28$ 。MS (電子スプレー) :  $m/z$  555.2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}$  計算値 554.2)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz, 2 種の回転異性体の混合物) : 7.71 と 7.59 (AB パターン,  $J_{ab} = 8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.66 と 7.62 (AB パターン,  $J_{ab} = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.50-7.38 (m, 2H), 6.96-6.92 (m, 2H), 5.01 (dp,  $J = 49.0, 3.0\text{Hz}$ , 1H), 4.77 と 4.73 (AB パターン,  $J_{ab} = 15.7\text{Hz}$ , 1.1H), 4.59 (s, 0.9H), 4.41-4.18 (m, 2H), 3.95-3.80 (m, 1H), 3.69 (dd,  $J = 5.5, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 3.18 (m, 4H), 2.83-2.65 (m, 8H), 2.14 (s, 1.6H), 2.10 (s, 1.4H)。

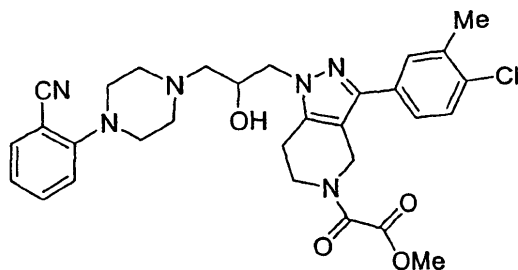
20

30

実施例 15

【0111】

【化32】



40

【0112】

(3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1-{3-[4-(2-シアノフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシプロピル}-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)-オキソ酢酸メチルエステル  
A. 塩化 4-クロロ-3-メチルベンゾイル

2.5N の水酸化ナトリウム中を出口噴霧され、 $\text{N}_2$  下で  $0^\circ\text{C}$  での DMF (1mL) との

50

4-クロロ-3-メチル-安息香酸 52.55 g (0.31 モル) の県濁物 (1.2 L の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中) に、塩化オキサリル 29.56 mL (0.339 モル) を添加した。混合物を3時間にわたり、室温に放置して暖めた。反応混合物を濃縮し、粗製物を与えた。

B. 3-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル

4-オキソ-ペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 55.8 g (0.28 モル) およびモルホリン 25.7 g (0.29 モル) の攪拌溶液 (125 mL のベンゼン中) に、触媒量 (~0.25 g) の p-トルエンスルホン酸を添加した。混合物をディーン-スタークトラップ下で10時間還流加熱した。溶媒を減圧下除去すると褐色の油を与えた。粗生成物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400 mL) で希釈し、 $\text{Et}_3\text{N}$  46.83 mL (0.34 モル) を添加した。混合物を0℃に冷却し、塩化4-クロロ-3-メチル-ベンゾイル (0.35 モル) の溶液 (200 mL の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中) を2時間にわたり、滴下漏斗により緩徐に添加した。反応混合物を水 (400 mL) 上に注入し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  層を分離し、乾燥し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。生成された油を  $\text{EtOH}$  (400 mL) に取り込み、ヒドラジン 35 mL で0℃で処理した。反応混合物を放置して室温に暖め、17時間攪拌し、その間に白色沈殿物が形成した。反応混合物の容量を~150 mL に減少させて、 $\text{Et}_2\text{O}$  (750 mL) を添加した。県濁物を2時間激しく攪拌し、濾過し、次に  $\text{Et}_2\text{O}$  (2×200 mL) で洗浄し、真空下乾燥すると、淡橙色の固体として3-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル 50.74 g (3段階で52%) を与えた。MS (電子スプレー) :  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$  の正確な計算質量 347.1 ; m/z 実測値、348.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.26-7.43 (m, 4H), 4.65 (br s, 2H), 3.73 (br s, 2H), 2.77 (br s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

C. 3-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-1-オキシラニルメチル-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル

3-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル (18.26 g、53 ミリモル) およびエピクロロヒドリン (41.12 mL、526 ミリモル) の溶液 (100 mL の DMF 中) に炭酸セシウム (20.56 g、63 ミリモル) を添加した。反応混合物を72時間攪拌させ、 $\text{EtOAc}$  (200 mL) で希釈し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  および生理食塩水で洗浄した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、20% アセトン/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) により精製すると、3-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-1-オキシラニルメチル-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル (12.0 g、57%) を与えた。TLC (シリカ、20% アセトン/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) :  $R_f=0.68$ . MS (電子スプレー) : m/z 491.2 (491.2,  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_6\text{O}$  に対して計算,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.55 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 4.38-4.47 (m, 1H), 4.11 (dd,  $J=14.3, 5.7$  Hz, 1H), 3.67-3.79 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 2.83 (t,  $J=4.5$  Hz, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

D. 3-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-1-{3-[4-(2-シアノ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル

3-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-1-オキシラニルメチル-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル (5.33 g、13.2 ミリモル) および1-(2-シアノフェニル)-ピペラジン (2.97 g、15.86 ミリモル) を一部分、 $\text{EtOH}$  (50 mL) およびトリエチ

10

20

30

40

50

ルアミン (2 mL) に溶解した。反応混合物を 80 °C に 18 時間加熱した。混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、20 % アセトン / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) により精製すると、黄色の固体として 3- (4-クロロ-3-メチルフェニル) -1- {3- [4- (2-シアノフェニル) -ピペラジン-1-イル] -2-ヒドロキシプロピル} -1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル (6.51 g, 83 %) を与えた。TLC (シリカ、20 % アセトン / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : R<sub>f</sub> = 0.35. MS (電子スプレー) : m/z 591.3 (591.3, C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> に対して計算, [M+H]<sup>+</sup>).

E. 2- (4- {3- [3- (4-クロロ-3-メチルフェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] -2-ヒドロキシプロピル} -ピペラジン-1-イル) -ベンゾニトリル

10

3- (4-クロロ-3-メチルフェニル) -1- {3- [4- (2-シアノフェニル) -ピペラジン-1-イル] -2-ヒドロキシプロピル} -1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.26 g, 2.13 ミリモル) をトリフルオロ酢酸 (3 mL) および CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) に溶解し、2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、EtOAc (50 mL) に取り込み、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (2 × 25 mL) で洗浄した。EtOAc 層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濃縮すると、黄色発泡体として 2- (4- {3- [3- (4-クロロ-3-メチルフェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] -2-ヒドロキシプロピル} -ピペラジン-1-イル) -ベンゾニトリル (1.05 g, 99 %) を与えた。TLC (シリカ、10 % MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : R<sub>f</sub> = 0.27. MS (電子スプレー) : m/z 491.2 (491.2, C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O に対して計算, [M+H]<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 9.8 (br s, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.12-4.32 (m, 4H), 2.98-3.51 (m, 13H), 2.35 (s, 3H).

20

F. (3- (4-クロロ-3-メチルフェニル) -1- {3- [4- (2-シアノフェニル) -ピペラジン-1-イル] -2-ヒドロキシプロピル} -1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル) -オキソ酢酸メチルエステル

30

2- (4- {3- [3- (4-クロロ-3-メチルフェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] -2-ヒドロキシプロピル} -ピペラジン-1-イル) -ベンゾニトリル (58 mg, 0.118 ミリモル) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.59 mL) に溶解し、クロロオキソ酢酸メチル (16 mg, 0.129 ミリモル) で処理した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。カラムクロマトグラフィー (シリカ、2 ~ 10 % MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) により白色固体として (3- (4-クロロ-3-メチルフェニル) -1- {3- [4- (2-シアノフェニル) -ピペラジン-1-イル] -2-ヒドロキシプロピル} -1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル) -オキソ酢酸メチルエステル (54 mg, 79 %) を与えた。MS (電子スプレー) : m/z 577.3 (577.2, C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub> に対して計算, [M+H]<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.32-7.62 (m, 5H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.59-4.80 (m, 3H), 4.12-4.28 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.78-3.86 (m, 2H), 3.44-3.60 (m, 5H), 3.15-3.40 (m, 4H), 2.83-3.05 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).

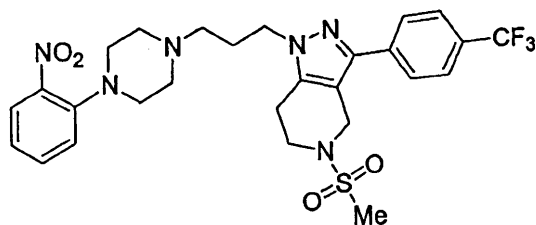
40

実施例 16

【0113】

50

## 【化 3 3】



## 【0114】

5-メタンスルホニル-1-〔3-〔4-(2-ニトロフェニル)-ピペラジン-1-イル〕-プロピル〕-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ〔4,3-c〕ピリジン

A. 1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-オン

炭酸カリウム (324 g、2340ミリモル) を4-ピペリドン-水和物塩酸塩 (90 g、586ミリモル) の溶液 (300 mLのクロロホルムおよび300 mLの水中) に添加した。スラリーを0℃に冷却し、塩化メチルスルホニル (136 mL、1760ミリモル) で1時間にわたる滴下により処理した (ガス発生を認めた)。反応混合物を72時間震盪させ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 mL) と飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (500 mL) 間に分配した。水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×200 mL) で抽出した。有機層を1% KHSO<sub>4</sub> (250 mL) で洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮すると白色固体90.5 g (87%) を与えた。MS (電子スプレー) : C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>Sの正確な計算質量値, 177.1; m/z 実測値178.1 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC (逆相条件) : t<sub>R</sub>=2.19分。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 3.60 (t, J=6.5 Hz, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.59 (t, J=6.3 Hz, 4H).

B. 5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ〔4,3-c〕ピリジン

p-トルエンスルホン酸 (1.34 g、7.0ミリモル) およびモルホリン (25.83 mL、296ミリモル) を1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-オン (50.0 g、282ミリモル) の溶液 (282 mLのベンゼン中) に添加した。反応混合物をコンデンサーおよびディーンスタークトラップの付いたフラスコ中で15時間還流下で加熱した。反応混合物を冷却し、真空下濃縮すると、更に精製されずに使用されたエナミンを与えた。エナミンをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) に溶解し、0℃に冷却した。これにトリエチルアミン (47.2 mL、339ミリモル) を添加し、次に塩化4-トリフルオロメチルベンゾイル (42.3 mL、285ミリモル) (82 mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解) を滴下した。反応混合物を室温に放置して暖め、20時間攪拌した。反応混合物を1NのHCl水溶液 (250 mL) で洗浄し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>層を分離し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。生成された油をEtOH (300 mL) に取り、ヒドラジン (44.3 mL、1.41モル) で0℃で処理した。反応混合物を放置して室温に暖め、24時間攪拌した。混合物を濃縮し、生成された固体をEtOH洗浄水で濾過し、真空下乾燥すると、5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ〔4,3-c〕ピリジン70 g (72%) を白色固体として与えた。MS (電子スプレー) : C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Sの正確な質量計算値, 345.0; m/z 実測値346.0 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC (逆相条件) : t<sub>R</sub>=6.33分。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.72 (s, 4H), 4.58 (s, 2H), 3.69 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.99 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H).

C. 3-〔5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ〔4,3-c〕ピリジン-1-イル〕-プロパン-1-オール

10

20

30

40

50

Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (33.74 g、103.5ミリモル) を5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン (29.8 g、86.3ミリモル) の溶液 (70 mLの無水DMF中) に添加し、25分間攪拌した。3-ブロモ-1-プロパノール (8.6 mL、13.2 g、94.9ミリモル) を添加し、N<sub>2</sub>下で室温で18時間攪拌した。水 (500 mL) を反応物に添加し、5分間攪拌した。沈殿物質を濾取し、水 (4×100 mL) で洗浄し、凍結乾燥システム (Freeze Drying System) 中で乾燥した。粗物質 (31.0 g) を無水DMF (65 mL) 中に取り込み、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (33.74 g、103.5ミリモル) を添加し、10分間攪拌した。3-ブロモ-1-プロパノール (8.6 mL、13.2 g、94.9ミリモル) およびMeOH (6.0 mL、4.75 g、148ミリモル) を添加し、室温でN<sub>2</sub>下で15時間攪拌を継続した。水 (500 mL) を反応物に添加し、10分間攪拌した。沈殿物質を濾取し、水 (3×100 mL) で洗浄した。濾過ケーキをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) に溶解し、生理食塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。固体をEt<sub>2</sub>O (200 mL) で摩砕し、濾過し、Et<sub>2</sub>Oで洗浄し、乾燥すると、所望の化合物16.0 gを与えた。母液をクロマトグラフィー (シリカ、0~10%アセトン/EtOAc) にかけると、主成分化合物を更に3.0 gを得た。合わせた収率は54.6%であった。MS (電子スプレー) : C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S計算値, 403.12; m/z 実測値404.0 [M+H]<sup>+</sup>, 426.0 [M+Na]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.71 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.23 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.70-3.63 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.90 (t, J=5.1 Hz, 2H), 2.62 (t, J=5.9 Hz, 1H), 2.06 (q, J=6.1 Hz, 2H).

D. 3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル]-プロピオンアルデヒド

デス-マーチンペリオジナン (3.45 g、8.2ミリモル) を3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル]-プロパン-1-オール (3.0 g、7.4ミリモル) の溶液 (20 mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中) に0℃でN<sub>2</sub>下で添加した。15分後、反応物を放置して室温に暖め、更に1.5時間攪拌した。反応物をEt<sub>2</sub>O (60 mL) で希釈し、20% NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (35 mL) を緩徐に添加した。次にNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>を添加し、室温で30分間攪拌した。層を分離し、水性画分をEt<sub>2</sub>O (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を生理食塩水で洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。MPLC (1~10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) により85%の収率で所望のアルデヒド2.53 gを与えた。MS (電子スプレー) : C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Sの計算値, 401.11; m/z 実測値402.1 [M+H]<sup>+</sup>, 434.1 [M+MeOH+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 9.82 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.25 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.63 (t, J=5.8 Hz, 4H), 3.14 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.92 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H).

E. 5-メタンスルホニル-1-{3-[4-(2-ニトロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン

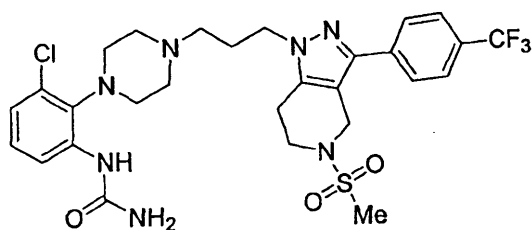
3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル]-プロピオンアルデヒド (0.060 g、0.15ミリモル) および1-(2-ニトロ-フェニル)-ピペラジン (0.032 g、0.157ミリモル) の攪拌溶液 (0.5 mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中) に、氷AcOH (8.5 μL、0.15ミリモル) を添加し、室温で15分間攪拌した。N

a BH(OAc)<sub>3</sub> (0.041 g, 0.19ミリモル) を添加し、窒素下で1晩撹拌した。次に飽和NaHCO<sub>3</sub> (0.5 mL) を添加し、15分間撹拌した。層を分離し、水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) で抽出した。MPLC精製(シリカ、2~15% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) により白色固体 (0.063 g, 71%) として所望の生成物を与えた。TLC (シリカ、12% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : R<sub>f</sub> = 0.67. MS (電子スプレー) : C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S に対する正確な計算質量, 592.21; m/z 実測値 593.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.80 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (ddd, J = 1.6, 7.3, 8.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 1.2, 8.3 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.17 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.13 (br t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.96 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.66 (br t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.51 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.17 (q, J = 6.9 Hz, 2H).

実施例 17

【0115】

【化34】



【0116】

1-[3-クロロ-2-(4-{3-[5-メタンシルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-3-メチル尿素

A. 4-(2-クロロ-6-ニトロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

1,2-ジクロロ-3-ニトロベンゼン (0.96 g, 5.0ミリモル) およびピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.93 g, 5.0ミリモル) の撹拌溶液 (5 mL のアセトニトリル中) に K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.38 g, 10ミリモル) を添加した。混合物を48時間還流下加熱した。溶媒を減圧下除去した。粗物質を EtOAc (100 mL) と H<sub>2</sub>O (20 mL) 間で分配した。有機層を H<sub>2</sub>O (2×20 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカ、10~20% EtOAc/ヘキサン) により 4-(2-クロロ-6-ニトロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.2 g, 70%) を与えた。TLC (シリカ、20% EtOAc/ヘキサン) : R<sub>f</sub> = 0.45. MS (電子スプレー) : C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> に対する正確な計算質量, 341.1; m/z 実測値 364.1 [M+Na]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.56 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.38-3.56 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

B. 1-(2-クロロ-6-ニトロ-フェニル)-ピペラジン

4-(2-クロロ-6-ニトロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.87 g, 5.47ミリモル) をトリフルオロ酢酸 (5.0 mL) および CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL) に溶解し、2時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濃縮

し、カラムクロマトグラフィー（シリカ、100%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）により精製すると1-（2-クロロ-6-ニトロフェニル）-ピペラジン（1.26g、95%）を与えた。MS（電子スプレー）：C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>に対する正確な計算質量，241.1； $\frac{m}{z}$  実測値242.1 [M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR（400MHz，CDCl<sub>3</sub>）：7.54（dd，J=8.2，1.6Hz，1H），7.49（dd，J=8.2，1.6Hz，1H），7.10（t，J=8.2Hz，1H），3.08（br s，4H），2.99（br s，4H），2.07-2.12（m，1H）。

C. 1- {3- [4- (2-クロロ-6-ニトロフェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} -5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオロメチルフェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン

10

3- [5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオロメチルフェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] -プロピオンアルデヒド（0.5g、1.25ミリモル）および1-（2-クロロ-6-ニトロフェニル）-ピペラジン（0.301g、1.25ミリモル）の攪拌溶液（6mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中）に硫酸ナトリウム（0.354g、2.50ミリモル）およびトリアセトキシホウ水素化ナトリウム（0.396g、1.87ミリモル）を添加した。混合物を室温で1晩攪拌した。混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、水で洗浄した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、溶媒を減圧下除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカ、10%アセトン/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）により精製すると1- {3- [4- (2-クロロ-6-ニトロフェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} -5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオロメチルフェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン（0.380g、49%）を与えた。MS（電子スプレー）：C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Sに対する正確な計算質量，626.2； $\frac{m}{z}$  実測値627.2 [M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR（400MHz，CDCl<sub>3</sub>）：7.73（d，J=8.2Hz，2H），7.66（d，J=8.2Hz，2H），7.54（dd，J=8.2，1.2Hz，1H），7.49（dd，J=8.2，1.2Hz，1H），7.10（t，J=8.2Hz，1H），4.58（s，2H），4.13（t，J=6.5Hz，2H），3.71（t，J=5.9Hz，2H），3.01-3.11（m，4H），2.95（t，J=5.9Hz，2H），2.92（s，3H），2.42-2.53（m，4H），2.40（t，J=6.5Hz，2H），2.12（q，J=6.5Hz，2H）。

20

30

D. 3-クロロ-2- (4- {3- [5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオロメチルフェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] -プロピル} -ピペラジン-1-イル) -フェニルアミン

1- {3- [4- (2-クロロ-6-ニトロフェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} -5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオロメチルフェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン（0.153g、0.244ミリモル）の攪拌溶液（2.44mLのEtOH中）に、亜鉛ダスト（0.80mg、1.22ミリモル）を添加し、酢酸（0.70mL）を緩徐に添加した。15分後に、黄色溶液が無色になり、過剰の亜鉛ダストをシーライトのプラグをとおして濾去した。濾液を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカ、0~10%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）により精製すると、3-クロロ-2- (4- {3- [5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオロメチルフェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] -プロピル} -ピペラジン-1-イル) -フェニルアミン（0.146g、100%）を与えた。MS（電子スプレー）：C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>Sに対する正確な計算質量，596.2； $\frac{m}{z}$  実測値597.2 [M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR（400MHz，CDCl<sub>3</sub>）：7.73（d，J=8.2Hz，2H），7.66（d，J=8.2Hz，2H），6.88（t，J=8.2Hz，1H），6.63（t，J=7.6Hz，2H），4.55（s，2H），4.36（s，2H），4.15（t，J=6.5Hz，2H），3.60-3.70（m，4H），2.97（t，J=5.3Hz，2H），2.90（s，3H），2.83（d，J=10.8Hz，2

40

50

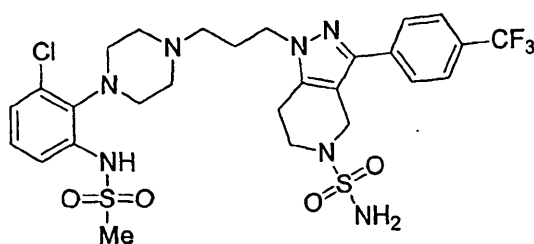
H), 2.74 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.11–2.20 (m, 4H).

E. 1- [3-クロロ-2- (4- {3- [5-メタンスルホニル-3- (4-トリフル  
 オロメチル-フェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリ  
 ジン-1-イル] -プロピル} -ピペラジン-1-イル) -フェニル] -3-メチル尿素  
 3-クロロ-2- (4- {3- [5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオロメチル-  
 フェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-  
 イル] -プロピル} -ピペラジン-1-イル) -フェニルアミン (0.062 g、0.1  
 04ミリモル) の攪拌溶液 (0.52 mL の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中) にイソシアン酸トリメチルシ  
 リル (0.017 mL、0.125ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で48時間  
 攪拌した。反応が完結しなかったので、更にイソシアン酸トリメチルシリ  
 ル (0.017 mL、0.125ミリモル) を添加し、反応物を45℃で10時間加熱した。カラムクロマ  
 トグラフィー (シリカ、3~10% MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) により1- [3-クロロ-2-  
 (4- {3- [5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -  
 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] -プロピ  
 ル} -ピペラジン-1-イル) -フェニル] -3-メチル尿素 (0.015 g、22%)  
 を与えた。MS (電子スプレー) :  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClF}_3\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$  に対する正確な計算質量,  
 639.2 ; m/z 実測値640.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.26 (br s, 1H), 8.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.  
 73 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.09 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.65 (s  
 , 2H), 4.55 (s, 2H), 4.15 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.65-  
 3.73 (m, 4H), 2.96 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.87-2.92 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.70 (d, J=11.4 Hz, 2H), 2.4  
 0 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.09-2.22 (m, 4H)。

### 实施例 18

【 0 1 1 7 】

【化 3 5】



【 0 1 1 8 】

1- {3- [4- (2-クロロ-6-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-スルホン酸アミド

A. 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラ  
ゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル

1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリドン 500 g (2.51 モル) およびモルホリン 87.1 g (2.76 モル) の攪拌溶液 (1.25 L のベンゼン中) に触媒量 (~0.25 g) の p-TsOH を添加した。混合物をディーン-スタークトラップにより 36 時間還流加熱した。溶媒の 1/2 を減圧下除去し、生成された溶液を冷却し、濾過した。次に濾液を濃縮すると、橙赤色の油 630 g (94%) を得た。エナミンを分割し、320 g (1.19 モル) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 L) で希釈し、 $\text{Et}_3\text{N}$  165.0 mL (1.19 モル) を添加した。混合物を 0℃ に冷却し、塩化 4-トリフルオロメチルベンゾイル 225 g (1.08 モル) の溶液 (0.5 L の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中) を 1 時間にわたり滴

下漏斗により緩徐に添加した。混合物を室温に放置して暖め、1晩攪拌した。次に反応物を1NのHCl(450mL)で希釈し、3時間激しく攪拌した。水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×500mL)で抽出し、合わせた抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、溶媒を減圧下除去した。粗油をEtOH(1L)で希釈し、0℃に冷却した。この攪拌溶液に、ヒドラジン115g(3.57モル)を緩徐に添加し、混合物を室温に放置して暖め、1晩攪拌し、その間に白色沈殿物が形成された。反応物の容量を~500mLに減少させ、冷却した。沈殿物を回収すると、白色固体285g(エナミンから72%)を与えた。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.63–7.55(m, 4H), 4.58(br s, 2H), 3.69–3.62(br m, 2H), 2.74–2.68(br m, 2H), 1.47(s, 9H).

10

B. 1-(2-メトキシカルボニル-エチル)-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル

3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1.85g、5.04ミリモル)およびアクリル酸メチル(0.50mL、5.6ミリモル)をトルエン(30mL)中で合わせ、75℃に加熱した。生成された混合物をt-BuONa(100mg)で処理し、加熱を48時間継続した。混合物を放置冷却させ、EtOAc(300mL)とNaHCO<sub>3</sub>(75mL)間に分配した。水層をEtOAc(3×75mL)で抽出した。合わせた抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(シリカ、30~60% EtOAc/ヘキサン)により主成分化合物343mg(15%)を与えた。TLC(シリカ、50% EtOAc/ヘキサン): R<sub>f</sub>=0.4. MS(電子スプレー): m/z C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M<sup>+</sup>+H]に対する計算値454.20, 実測値454.1. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): 7.75(br d, J=8.1Hz, 2H), 7.64(br s, 2H), 4.63(br s, 2H), 4.30(t, J=6.6Hz, 2H), 3.75(br s, 2H), 3.68(s, 3H), 2.98(t, J=6.6Hz, 2H), 2.79(br t, J=5.6Hz, 2H), 1.48(s, 9H).

20

C. 1-(3-ヒドロキシ-プロピル)-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル

30

LiBH<sub>4</sub>(26mg、1.2ミリモル)の溶液(0.5mLのTHF中)を1-(2-メトキシカルボニル-エチル)-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル(317mg、0.70ミリモル)の0℃溶液(4.0mLのTHF中)に添加した。混合物を5分間攪拌し、次に追加のLiBH<sub>4</sub>(15mg)を添加し、攪拌を17時間継続した。混合物をEtOAc(80mL)と飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20mL)間に分配した。水層をEtOAc(2×20mL)で抽出した。合わせた抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(シリカ、0~8% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)により主成分化合物268mg(95%)を与えた。HPLC(逆相条件): t<sub>R</sub>=6.82分。MS(電子スプレー): m/z C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>+Na]の計算値, 448.18; 実測値448.10. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): 7.73(br d, J=8.2Hz, 2H), 7.65(br s, 2H), 4.64(br s, 2H), 4.21(t, J=6.4Hz, 2H), 3.76(br s, 2H), 3.66(t, J=5.7Hz, 2H), 2.73(br t, J=5.4Hz, 2H), 2.04(q, J=6.1Hz, 2H), 1.48(s, 9H).

40

D. 1-(3-オキソ-プロピル)-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル

デス-マーチンペリオジナン(1.43g、3.36ミリモル)を1-(3-ヒドロキシ

50

ープロピル)ー3ー(4ートリフルオロメチルーフェニル)ー1, 4, 6, 7ーテトラヒドロピラゾロ[4, 3ーc]ピリジンー5ーカルボン酸tertーブチルエステル(1. 30 g、3. 05ミリモル)の攪拌溶液(15 mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中)に0℃でN<sub>2</sub>下で分割して添加した。次に反応物を0℃で15分間攪拌し、放置して室温に暖めた。室温で、1、5時間攪拌後、反応物をEt<sub>2</sub>O(50 mL)で希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>(15 mL)を緩徐に添加した(ガス発生に注意!)。次にNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>・5H<sub>2</sub>O(5. 31 g、21. 4ミリモル)を添加し、30分間攪拌した。層を分離し、水層をEt<sub>2</sub>O(2×30 mL)で抽出した。合わせた抽出物を生理食塩水で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。MPLC(1~10%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)により79%収率(1. 02 g)のアルデヒドを与えた。TLC(シリカ、10%EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): R<sub>f</sub>=0. 67. MS(電子スプレー): C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>に対する計算値424. 2([M<sup>+</sup>+H]), m/z 実測値424. 2. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9. 82(s, 1H), 7. 65(br d, J=8. 0Hz, 2H), 7. 54(br s, 2H), 4. 53(s, 2H), 4. 21(t, J=6. 2Hz, 2H), 3. 68(br s, 2H), 3. 04(t, J=6. 2Hz, 2H) 2. 70(t, J=5. 6Hz, 2H), 1. 39(s, 9H).

10

E. 4ー(2ークロロー6ーニトローフェニル)ーピペラジンー1ーカルボン酸tertーブチルエステル

1, 2ージクロロー3ーニトロベンゼン0. 96 g(5. 0ミリモル)および1ーtertーブチルオキシカルボニルピペラジン0. 93 g(5. 0ミリモル、1当量)の攪拌溶液(5 mLのアセトニトリル中)にK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>1. 38 g(10ミリモル、2当量)を添加した。混合物を48時間還流加熱した。溶媒を減圧下除去した。粗生成物をEtOAc(100 mL)とH<sub>2</sub>O 20 mL間に分配した。有機層をH<sub>2</sub>O(2×20 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(シリカ、10~20%EtOAc/ヘキサン)により4ー(2ークロロー6ーニトローフェニル)ーピペラジンー1ーカルボン酸tertーブチルエステル1. 2 g(70%)を与えた。TLC(シリカ、20%EtOAc/ヘキサン): R<sub>f</sub>=0. 45. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7. 56(dd, J=8. 2, 1. 4Hz, 1H), 7. 50(dd, J=8. 2, 1. 4Hz, 1H), 7. 13(t, J=8. 2Hz, 1H), 3. 56ー3. 38(m, 4H), 3. 10ー3. 00(m, 4H), 1. 48(s, 9H).

20

30

F. 1ー{3ー[4ー(2ークロロー6ーニトローフェニル)ーピペラジンー1ーイル]ープロピル}ー3ー(4ートリフルオロメチルーフェニル)ー1, 4, 6, 7ーテトラヒドロピラゾロ[4, 3ーc]ピリジンー5ーカルボン酸tertーブチルエステル

4ー(2ークロロー6ーニトローフェニル)ーピペラジンー1ーカルボン酸tertーブチルエステル(940 mg、2. 75ミリモル)(10 mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中)をトリフルオロ酢酸5 mLで処理し、25℃で1時間攪拌した。次に揮発物を除去した。残留物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(60 mL)およびKOH(4N、20 mL)に取った。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮した。黄色の油をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、1ー(3ーオキソプロピル)ー3ー(4ートリフルオロメチルーフェニル)ー1, 4, 6, 7ーテトラヒドロピラゾロ[4, 3ーc]ピリジンー5ーカルボン酸tertーブチルエステル996 mg(2. 35ミリモル)中に添加した。黄色の溶液を氷酢酸(0. 8 mL、6当量)で処理し、25℃で1時間攪拌した。NaBH(OAc)<sub>3</sub>(1. 5 g、7. 05ミリモル)を添加し、窒素下で2時間攪拌した。次に飽和NaHCO<sub>3</sub>(20 mL)を添加し、30分間攪拌し、層を分離した。有機抽出物を生理食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、減圧下濃縮した。カラムクロマトグラフィー(シリカ、2~5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)により1ー{3ー[4ー(2ークロロー6ーニトローフェニル)ーピペラジンー1ーイル]ープロピル}ー3ー(4ートリフルオロメチルーフェニル)ー1, 4, 6, 7ーテトラヒドロピラゾロ[4, 3ーc]ピリジンー5ーカルボン酸tertーブチルエステルを白色固体として(1. 40 g、92%)与えた。TLC(シリカ、5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): R<sub>f</sub>=0. 3. MS(電子スプレー): C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>に対する正確な質

40

50

量計算値 648.24;  $m/z$  実測値 649.3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.69 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.60–7.50 (m, 1H), 7.45–7.37 (m, 4H), 7.02 (t,  $J=8.2$  Hz, 1H), 4.58 (br s, 2H), 4.04 (t,  $J=6.7$  Hz, 2H), 3.73–3.65 (m, 2H), 3.05–2.95 (m, 4H), 2.71 (t,  $J=5.6$  Hz, 2H), 2.50–2.35 (m, 4H), 2.30 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 2.05–1.95 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

G. 1- {3- [4- (2-アミノ-6-クロロフェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} -3- (4-トリフルオロメチルフェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル 1- {3- [4- (2-クロロ-6-ニトロフェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} -3- (4-トリフルオロメチルフェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル 360 mg (0.56 ミリモル) の溶液 (4 mL の MeOH 中に) を亜鉛ダスト 182 mg (5 当量) および氷酢酸 (1.57 mL, 50 当量) で 25 °C で処理した。反応混合物を 25 °C で 1 時間攪拌した。次に反応混合物をシーライトのパッドをとおして濾過し、濃縮すると濃厚な油を与えた。残留物を  $CH_2Cl_2$  (50 mL) および飽和  $NaHCO_3$  (20 mL) 中に取った。有機層を分離し、 $H_2O$  (2 × 10 mL) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  上で乾燥し、濃縮すると、1- {3- [4- (2-アミノ-6-クロロフェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} -3- (4-トリフルオロメチルフェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステルを与えた。TLC (シリカ, 10% MeOH/ $CH_2Cl_2$ ):  $R_f=0.3$ . MS (電子スプレイ):  $C_{31}H_{38}ClF_3N_6O_2$  に対する正確な質量計算値 618.27;  $m/z$  実測値 619.3  $[M+H]^+$ .

H. 1- {3- [4- (2-クロロ-6-メタンスルホニルアミノフェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} -3- (4-トリフルオロメチルフェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル 1- {3- [4- (2-アミノ-6-クロロフェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} -3- (4-トリフルオロメチルフェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル (257 mg, 0.42 ミリモル) の溶液 (4 mL の  $CH_2Cl_2$  中) を塩化メタンスルホニル 32 L (0.42 ミリモル, 1.0 当量) およびトリエチルアミン 116 L (0.83 ミリモル, 2 当量) で処理し、反応混合物を 25 °C で 1 時間攪拌した。EtOAc (40 mL) および飽和  $NaHCO_3$  (20 mL) を添加した。有機層を分離し、 $H_2O$  (20 mL)、生理食塩水 (20 mL) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  上で乾燥し、濃縮すると、粗 1- {3- [4- (2-クロロ-6-メタンスルホニルアミノフェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} -3- (4-トリフルオロメチルフェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステルを与えた。TLC (シリカ, 10% MeOH/ $CH_2Cl_2$ ):  $R_f=0.3$ . MS (電子スプレイ):  $C_{32}H_{40}ClF_3N_6O_4S$  に対する正確な質量計算値 696.25,  $m/z$  実測値 697.2  $[M+H]^+$ .

I. 1- {3- [4- (2-クロロ-6-メタンスルホニルアミノフェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} -3- (4-トリフルオロメチルフェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-tert-ブトキシカルボニルスルホン酸アミド

1- {3- [4- (2-クロロ-6-メタンスルホニルアミノフェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} -3- (4-トリフルオロメチルフェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル 97 mg (0.14 ミリモル) の溶液 (3 mL の  $CH_2Cl_2$  中) をトリフルオロ

10

20

30

40

50

酢酸 1. 5 mL で処理した。反応混合物を 25℃ で 1 時間攪拌して、すべての揮発物を除去した。この粗物質 (0. 5 mL の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中) にイソシアン酸クロロスルホニル (18  $\mu\text{L}$ 、0. 209 ミリモル) および 2-メチル-2-プロパノール (20  $\mu\text{L}$ 、0. 209 ミリモル) の前以て混合した溶液 (0. 150 mL の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中) を滴下した。反応混合物を 25℃ で 1 晩攪拌した。分取 TLC (シリカ、2~10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) により主成分化合物 (84 mg、78%) を与えた。TLC (シリカ、10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) :  $R_f = 0. 3$ 。MS (電子スプレー) :  $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{ClF}_3\text{N}_7\text{O}_6\text{S}_2$  に対する正確な質量計算値 775. 22,  $\frac{m}{z}$  実測値 776. 2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

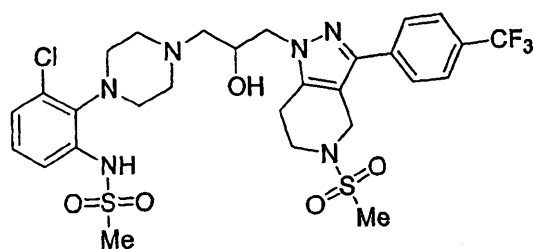
J. 1- {3- [4- (2-クロロ-6-メタンスルホニルアミノフェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} -3- (4-トリフルオロメチルフェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-スルホン酸アミド

1- {3- [4- (2-クロロ-6-メタンスルホニルアミノフェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} -3- (4-トリフルオロメチルフェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-tert-ブトキシカルボニル-スルホン酸アミド (84 mg、0. 11 ミリモル) をトリフルオロ酢酸 (0. 75 mL) および  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0. 75 mL) に溶解した。反応混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。窒素流下での揮発物の除去によりトリフルオロ酢酸塩として定量的収量の 1- {3- [4- (2-クロロ-6-メタンスルホニルアミノフェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} -3- (4-トリフルオロメチルフェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-スルホン酸アミドを与えた。MS (電子スプレー) :  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{ClF}_3\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_2$  に対する正確な質量計算値 675. 17,  $\frac{m}{z}$  実測値 676. 2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7. 73 と 7. 63 (AB パターン,  $J = 8. 2 \text{ Hz}$ , 4H), 7. 37 (d,  $J = 7. 8 \text{ Hz}$ , 1H), 7. 13 (t,  $J = 7. 8 \text{ Hz}$ , 1H), 7. 04 (d,  $J = 7. 8 \text{ Hz}$ , 1H), 4. 32 (s, 2H), 4. 20 (t,  $J = 6. 3 \text{ Hz}$ , 2H), 3. 87-3. 80 (m, 2H), 3. 80-3. 75 (m, 4H), 3. 70-3. 25 (m, 7H), 3. 00-2. 75 (m, 4H) 2. 25-2. 15 (m, 2H)。

実施例 19

【0119】

【化36】



【0120】

N- [3-クロロ-2- (4- {2-ヒドロキシ-3- [5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオロメチルフェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] -プロピル} -ピペラジン-1-イル) -フェニル] -メタンスルホンアミド

A. 5-メタンスルホニル-1-オキシラニルメチル-3- (4-トリフルオロメチルフェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン 5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオロメチルフェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン (10. 0 g、29. 0 ミリモル) およびエピクロロヒドリン (24 mL、307 ミリモル) を  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (10. 4 g、31. 9 ミリモル) を含有する DMF (150 mL) 中で攪拌させた。室温で 4 日間攪拌後、混合物を蒸発させ、EtOAc 中に取り込み、水で洗浄した。有機物を乾燥し (Mg

SO<sub>4</sub>)、蒸発させると、淡黄色の固体を与えた。カラムクロマトグラフィー(シリカ、5%アセトン/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)により白色固体4.1g(35%)を与えた。TLC(シリカ、5%アセトン/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):R<sub>f</sub>=0.28。MS(電子スプレー):C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Sに対する正確な質量計算値401.10, m/z 実測値402.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>):7.84(d, J=8.3Hz, 2H), 7.79(d, J=8.3Hz, 2H), 4.70-4.62(m, 3H), 4.25(d, J=5.4Hz, 1H), 3.90-3.70(m, 2H), 3.47(m, 1H), 3.10-2.9(m, 6H), 2.65-2.60(s, 1H)。

B. 4-(2-クロロ-6-ニトロフェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

1, 2-ジクロロ-3-ニトロベンゼン0.96g(5.0ミリモル)および1-tert-ブチルオキシカルボニルピペラジン0.93g(5.0ミリモル、1当量)の攪拌溶液(5mLのアセトニトリル中)にK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>1.38g(10ミリモル、2当量)を添加した。混合物を48時間、還流加熱した。溶媒を減圧下除去した。粗生成物をEtOAc(100mL)とH<sub>2</sub>O20mL間に分配した。有機層をH<sub>2</sub>O(2×20mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(シリカ、10~20% EtOAc/ヘキサン)により4-(2-クロロ-6-ニトロフェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル1.2g(70%)を与えた。TLC(シリカ、20% EtOAc/ヘキサン):R<sub>f</sub>=0.45。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>):7.56(dd, J=8.2, 1.4Hz, 1H), 7.50(dd, J=8.2, 1.4Hz, 1H), 7.13(t, J=8.2Hz, 1H), 3.56-3.38(m, 4H), 3.10-3.00(m, 4H), 1.48(s, 9H)。

C. 4-(2-アミノ-6-クロロフェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

4-(2-クロロ-6-ニトロフェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル342mg(1ミリモル)の溶液(5.0mLのMeOH中)をギ酸アンモニウム630mg(10ミリモル、10当量)および触媒量の10%Pd-C(34mg)で処理した。反応混合物を65℃で30分間攪拌した。次に反応混合物をシーライトパッドをとおして濾過し、濃縮すると、黄色の固体を得た。TLC(シリカ、5%アセトン/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):R<sub>f</sub>=0.40。MS(電子スプレー):C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>に対する正確な質量計算値311.14, m/z 実測値312.1 [M+H]<sup>+</sup>。

D. 4-(2-クロロ-6-メタンスルホニルアミノフェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

4-(2-アミノ-6-クロロフェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(163mg、0.53ミリモル)(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中)を塩化メタンスルホン62L(0.80ミリモル、1.5当量)およびトリエチルアミン148L(1.06ミリモル、2当量)で処理し、反応混合物を25℃で1時間攪拌した。EtOAc(40mL)および飽和NaHCO<sub>3</sub>(20mL)を添加した。有機層を分離し、H<sub>2</sub>O(20mL)、生理食塩水(20mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(シリカ、0~5%アセトン/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)により4-(2-クロロ-6-メタンスルホニルアミノフェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル145mg(70%)を与えた。TLC(シリカ、5%アセトン/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):R<sub>f</sub>=0.35。MS(電子スプレー):C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Sに対する正確な質量計算値389.12, m/z 実測値388.1(ネガティブ)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>):7.41(dd, J=8.2, 1.6Hz, 1H), 7.11(t, J=8.2Hz, 1H), 6.99(dd, J=8.2, 1.6Hz, 1H), 4.25-3.91(m, 2H), 3.66-3.52(m, 2H), 3.01(s, 3H), 3.01-2.84(m, 2H), 2.70-2.56(m, 2H), 2.55-2.43(m, 2H), 1.44(s, 9H)。

E. N-[3-クロロ-2-(4-{2-ヒドロキシ-3-[5-メタンスルホニル-3

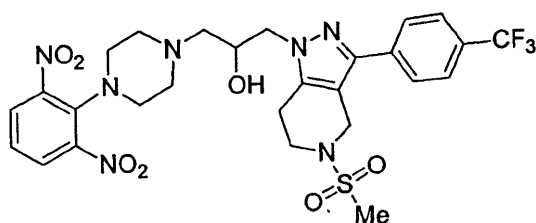
ー (4-トリフルオロメチルフェニル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - プロピル} - ピペラジン-1-イル) - フェニル] - メタンスルホンアミド

4- (2-クロロ-6-メタンスルホニルアミノフェニル) - ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (145 mg、0.37ミリモル) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  3 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 1.5 mL で処理した。すべての揮発物が除去されるまで、反応混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。固体を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) および KOH 水溶液 (4 N、10 mL) で処理した。有機層を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、濃縮した。粗油 (90 mg) を無水 EtOH (1.0 mL) に溶解し、5-メタンスルホニル-1-オキシラニルメチル-3- (4-トリフルオロメチルフェニル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン 96 mg (0.24ミリモル) で処理した。反応混合物を 85℃ で 3 時間還流し、次に溶媒を除去した。カラムクロマトグラフィー (シリカ、0~5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) により N- [3-クロロ-2- (4- {2-ヒドロキシ-3- [5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオロメチルフェニル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - プロピル} - ピペラジン-1-イル) - フェニル] - メタンスルホンアミド 138 mg (4 段階で 20%) を与えた。TLC (シリカ、5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) :  $R_f = 0.45$ . MS (電子スプレー) :  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2$  に対する正確な質量計算値 690.17, m/z 実測値 691.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.28 (s, 1H), 7.65 と 7.59 (AB パターン、 $J = 8.4$  Hz, 4H), 7.36 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.07 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.54-4.44 (m, 2H), 4.21-3.94 (m, 3H), 3.77-3.52 (m, 4H), 3.41 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.05-2.73 (m, 4H), 2.66-2.20 (m, 4H)。

実施例 20

【0121】

【化 37】



【0122】

1- [4- (2, 6-ジニトロフェニル) - ピペラジン-1-イル] - 3- [5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオロメチルフェニル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - プロパン-2-オール

A. 4- (2, 6-ジニトロフェニル) - ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

1-クロロ-2, 6-ジニトロベンゼン 1.01 g (5.0ミリモル) および 1-tert-ブチルオキシカルボニルピペラジン 0.93 g (5.0ミリモル) の攪拌溶液 (5 mL のアセトニトリル中) に  $\text{K}_2\text{CO}_3$  1.38 g (10ミリモル) を添加した。混合物を 48 時間還流加熱した。溶媒を減圧下除去した。粗生成物を EtOAc (100 mL) と  $\text{H}_2\text{O}$  20 mL 間に分配した。有機層を  $\text{H}_2\text{O}$  (2×20 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカ、10~20% EtOAc/ヘキサン) により 4- (2, 6-ジニトロフェニル) - ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 1.31 g (85%) を与えた。TLC (シリカ、20% EtOAc/ヘキサン) :  $R_f = 0.35$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.75 (d

,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 2H), 7.25 (t,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 1H), 3.30 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

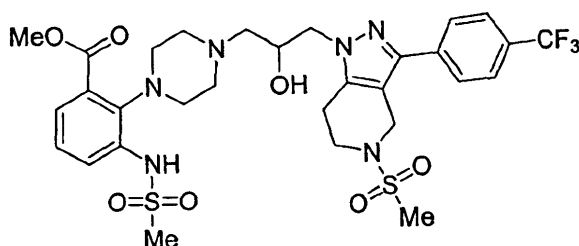
B. 1-[4-(2,6-ジニトロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-プロパン-2-オール

4-(2,6-ジニトロフェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (220mg, 0.63ミリモル) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  5.0mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 3.0mL で処理した。反応混合物を  $25^\circ\text{C}$  で1時間攪拌して、すべての揮発物が除去された。固体を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20mL) および KOH 水溶液 (4N, 10mL) で処理した。有機層を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、濃縮した。粗油 (67mg) を無水 EtOH (1.2mL) に溶解し、5-メタンスルホニル-1-オキシラニルメチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン 141mg (0.35ミリモル、1.3当量) で処理した。反応混合物を  $85^\circ\text{C}$  で3時間還流し、次に溶媒を除去した。カラムクロマトグラフィーによる精製 (シリカ、10~20%アセトン/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) により 1-[4-(2,6-ジニトロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-プロパン-2-オール 150mg (85%) を与えた。TLC (シリカ、10%アセトン/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $R_f = 0.3$ 。MS (電子スプレー):  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_7\text{S}$  に対する正確な質量計算値 653.19,  $m/z$  実測値 654.2 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.71 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 2H), 7.64 と 7.58 (AB パターン、 $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 4H), 7.20 (t,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 1H), 4.54 (s, 2H), 4.29-4.12 (m, 2H), 3.66 (t,  $J = 5.3 \text{ Hz}$ , 2H), 3.70-2.95 (m, 9H), 2.91 (s, 3H), 2.67-2.32 (m, 4H)。

実施例 21

【0123】

【化38】



【0124】

2-(4-{2-ヒドロキシ-3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-3-メタンスルホニルアミノ安息香酸メチルエステル

A. 4-(2-メトキシカルボニル-6-ニトロフェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

2-ブロモ-3-ニトロ安息香酸エチル 736mg (2.83ミリモル) および 1-tert-ブチルオキシカルボニルピペラジン 579mg (3.1ミリモル、1.1当量) の攪拌溶液 (6mL の n-ブタノール中) に  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  330mg (3.1ミリモル、1.1当量) を添加した。混合物を4時間還流加熱した。溶媒を減圧下除去した。粗生成物を EtOAc (100mL) と  $\text{H}_2\text{O}$  20mL 間で分配した。有機層を  $\text{H}_2\text{O}$  (2×20mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカ、1

0～20% EtOAc／ヘキサン) により4-(2-メトキシカルボニル-6-ニトロフェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 744 mg (72%) を与えた。TLC (シリカ、20% EtOAc／ヘキサン) :  $R_f = 0.5$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.67 (dd,  $J = 8.2, 1.4$  Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J = 8.2, 1.4$  Hz, 1H), 7.16 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.44–3.36 (m, 4H), 3.03–2.95 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

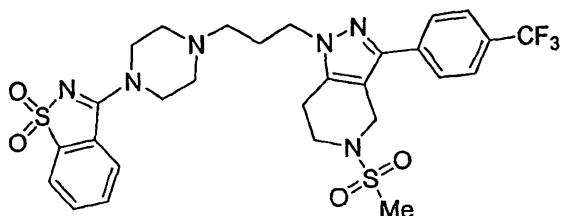
B. 2-(4-{2-ヒドロキシ-3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-3-メタンスルホニルアミノ安息香酸メチルエステル

4-(2-メトキシカルボニル-6-ニトロフェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 1.0 g (2.73 ミリモル) の溶液 (18 mL の MeOH 中) を亜鉛ダスト 893 mg (13.7 ミリモル、5 当量) および氷酢酸 (8 mL) で処理した。反応混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。次に反応混合物をシーライトパッドをとおして濾過し、濃縮すると、濃厚な油を得た。残留物を EtOAc (200 mL) および飽和  $\text{NaHCO}_3$  (100 mL) 中に取り込んだ。有機層を分離し、 $\text{H}_2\text{O}$  (2×50 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカ、10～30% EtOAc／ヘキサン) により所望のアミン (844 mg、92%) を与えた。アミン (42 mg、0.13 ミリモル) (0.5 mL の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中) を塩化メタンスルホニル 9.7  $\mu\text{L}$  (0.13 ミリモル、1.0 当量) およびトリエチルアミン 34.9  $\mu\text{L}$  (0.25 ミリモル、2 当量) で処理し、反応混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。EtOAc (20 mL) および飽和  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) を添加した。有機層を分離し、 $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL)、生理食塩水 (20 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、濃縮した。粗油を 2 mL の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.5 mL で処理した。反応混合物を 25℃ で 1 時間攪拌して、すべての揮発物が除去された。粗油を無水 EtOH (1.0 mL) に溶解し、5-メタンスルホニル-1-オキシラニルメチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン 40 mg (0.1 ミリモル) およびトリエチルアミン 200  $\mu\text{L}$  で処理した。反応混合物を 85℃ で 4 時間還流し、次に溶媒を除去した。分取 TLC (シリカ、7% MeOH／ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) により主成分化合物 35 mg (3 段階で 49%) を与えた。TLC (シリカ、5% MeOH／ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) :  $R_f = 0.30$ . MS (電子スプレー) :  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_7\text{S}_2$  に対する正確な質量計算値 714.21,  $\frac{m}{z}$  実測値 715.2 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.11 (s, 1H), 7.74–7.59 (m, 5H), 7.30 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.21 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.62–4.49 (m, 2H), 4.25–3.99 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.80–3.57 (m, 3H), 3.53–3.27 (m, 2H), 3.14–2.78 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.76–2.65 (m, 2H), 2.61–2.20 (m, 4H).

実施例 22

【0125】

【化39】



【0126】

10

20

30

40

50

1- {3- [4- (1, 1-ジオキソ-1H-116-ベンゾ [d] イソチアゾール-3-イル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン

A. 3-ピペラジン-1-イル-1-ベンゾ [d] イソチアゾール 1, 1-ジオキシド  $\text{POCl}_3$  (10.2 mL, 109.2 ミリモル) をサッカリン (5.0 g, 27.3 ミリモル) に添加し、120℃で20時間加熱した。過剰な試薬を回転蒸発機中で除去し、水 (50 mL) を残留物に添加すると、沈殿物が形成した。固体を濾取し、水 (2×20 mL) で洗浄し、乾燥した。前記の粗製物質の一部 (2.0 g, 9.95 ミリモル) およびピペラジン (4.28 g, 49.75 ミリモル) をジオキササン (10 mL) 中に取り、100℃で24時間加熱した。反応物を室温に放置冷却し、氷水 (50 g) 中に注入し、10% NaOH 水溶液の添加により中和した。混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×25 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を生理食塩水で洗浄し、乾燥し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。MPLC (シリカ、5-20% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) によりピペラジニル誘導体 (0.07 g, 4.2%) を与えた。MS (電子スプレー) :  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  に対する正確な質量計算値 251.07,  $\frac{m}{z}$  実測値 252.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.72 (dd,  $J=0.8, 7.4$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.49 (dt,  $J=0.8, 7.4$  Hz, 1H), 7.43 (dt,  $J=1.2, 7.8$  Hz, 1H), 3.80 (s, 4H), 2.85 (br t,  $J=5.0$  Hz, 4H), 2.07 (br s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 160.8, 145.3, 133.3, 133.0, 128.5, 125.9, 123.2, 49.8, 46.3.

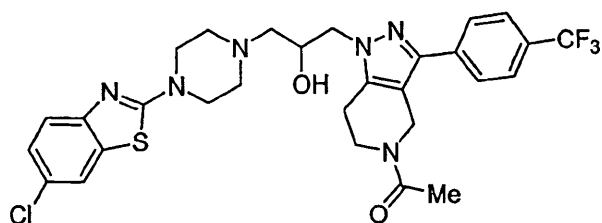
B. 1- {3- [4- (1, 1-ジオキソ-1H-116-ベンゾ [d] イソチアゾール-3-イル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン

3- [5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル]-プロピオンアルデヒド (0.040 g, 0.13 ミリモル) および 3-ピペラジン-1-イル-1-ベンゾ [d] イソチアゾール 1, 1-ジオキシド (0.050 g, 0.21 ミリモル) の攪拌溶液 (0.5 mL の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中) に氷 AcOH (12  $\mu\text{L}$ , 0.21 ミリモル) を添加し、室温で15分間攪拌した。NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0.058 g, 0.27 ミリモル) を添加し、窒素下で1晩攪拌した。次に飽和 NaHCO<sub>3</sub> (0.5 mL) を添加し、15分間攪拌した。層を分離し、水層を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) で抽出した。MPLC (シリカ、2~15% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) により白色固体 (0.048 g, 76%) として所望の生成物を与えた。TLC (シリカ、12% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) :  $R_f=0.50$ . MS (電子スプレー) :  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2$  に対する正確な質量計算値 636.18,  $\frac{m}{z}$  実測値 637.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.94 (dd,  $J=0.8, 7.7$  Hz, 1H), 7.86 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 7.73-7.63 (m, 2H), 7.68 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.17 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 4.04 (br s, 4H), 3.69 (t,  $J=5.7$  Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.92 (t,  $J=6.2$  Hz, 2H), 2.62 (t,  $J=5.0$  Hz, 4H), 2.44 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 2.13 (q,  $J=6.6$  Hz, 2H).

実施例 23

【0127】

【化40】



1- [1- {3- [4- (6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシプロピル}-3- (4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル]-エタノール

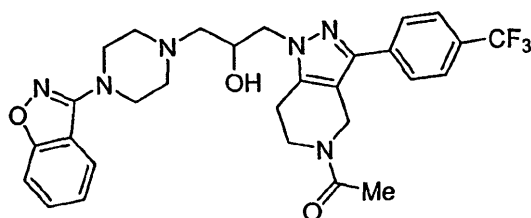
2, 6-ジクロロベンゾチアゾール 1. 07 g (5. 24ミリモル) の攪拌溶液 (25 mL の無水DMF中) に炭酸カリウム 2. 4 g (15. 7ミリモル) およびピペラジン (0. 5 g、5. 8ミリモル) を添加した。混合物を室温で4時間攪拌した。反応が終結した時に、それをEtOAc (150 mL) と水 (50 mL) に分配し、分離させた。水層をEtOAc (2×100 mL) で抽出した。次に、合わせた有機層を水 (2×25 mL) 、生理食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、溶媒を減圧下除去すると、白色固体として所望の生成物 1. 33 g (100%) を与えた。MS (電子スプレー) : C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>S に対する正確な質量計算値 253. 04, m/z 実測値 254. 0 [M+H]<sup>+</sup>.

1-〔1-オキシラニルメチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-5-イル〕-エタノン 144 mg (0.39ミリモル) の攪拌溶液 (4 mL の EtOH 中) に 6-クロロ-2-ピペラジン-1-イル-ベンゾチアゾール 100 mg (0.39ミリモル) を添加した。溶液を 60℃ に 1 晩加熱した。次に溶媒を回転蒸発により除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカ、0~10% MeOH/EtOAc) により精製すると、白色固体 220 mg (90%) を与えた。MS (電子スプレー) : C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S に対する正確な質量計算値 618.18, m/z 実測値 619.2 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC (逆相条件 40-90%) : t<sub>R</sub>=8.27 分。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, アミド回転異性体の混合物) : 7.70 (d, J=8.34 Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.59 Hz, 1H), 7.48 (d, J=2.53 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.59 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1H), 4.80 と 4.68 (AB 四重項の A と B, J=15.92 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.18-4.08 (m, 2H), 4.01-3.89 (m, 2H), 3.85-3.60 (m, 2H), 3.59-3.47 (m, 4H), 2.94-2.75 (m, 2H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.55-2.47 (m, 2H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.13 (s, 1.5H), 2.08 (s, 1.5H)。

### 实施例 24

【 0 1 2 9 】

## 【化 4 1】



## 【0130】

1-[1-[3-(4-ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル-ピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシ-プロピル]-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]-エタノン  
A. 4-ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

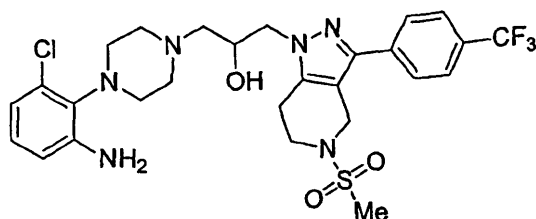
3-クロロ-1, 2-ベンズイソオキサゾール100mg(0.65ミリモル)の攪拌溶液(1mLのピリジン中)にピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル145mg(0.78ミリモル)およびDBU0.18mL(0.78ミリモル)を添加した。混合物を100℃で1晩攪拌し、次にEtOAc(50mL)および水(20mL)間に分配し、分離した。水層をEtOAc(2×30mL)で抽出した。次に、合わせた有機層を水(25mL)、生理食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、溶媒を減圧下除去すると粗生成物を与えた。カラムクロマトグラフィー(シリカ、60-100%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ヘキサン)による精製により、淡黄色の固体として所望の生成物82mg(42%)を与えた。MS(電子スプレー):C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>に対する正確な質量計算値303.16, m/z 実測値326.1[M+Na]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):7.68(dt, J=8.02, 0.98Hz, 1H), 7.52-7.44(m, 2H), 7.24(ddd, J=8.42, 6.46, 1.57Hz, 1H), 3.66-3.61(m, 4H), 3.56-3.49(m, 4H), 1.49(s, 9H).

B. 1-[1-[3-(4-ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル-ピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシ-プロピル]-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]-エタノン

4-ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル82mg(0.27ミリモル)の溶液(2mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中)をトリフルオロ酢酸(0.5mL)で室温で1晩処理した。次に溶媒を除去し、粗生成物をEtOHに溶解し、重炭酸ナトリウム100mg上で1時間攪拌し、次に固体を濾去し、濾液を濃縮した。次に粗ピペラジンを4mLのEtOHに溶解し、1-[1-オキシラニルメチル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5-イル]-エタノン100mg(0.27ミリモル)で処理した。溶液を60℃で1晩加熱した。次に溶媒を回転蒸発により除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカ、0~10%MeOH/EtOAc)による精製により白色固体105mg(68%)を与えた。MS(電子スプレー):C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>に対する正確な質量計算値568.24, m/z 実測値569.2[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, アミド回転異性体の混合物):7.77(d, J=8.41Hz, 1H), 7.69(m, 2H), 7.67-7.62(m, 2H), 7.50-7.44(m, 1H), 7.45-7.42(m, 1H), 7.23-7.18(m, 1H), 4.93(br m, 1H), 4.87と4.75(AB四重項のAとB, J=15.65Hz, 1H), 4.65(br s, 1H), 4.27-4.15(m, 2.3H), 4.09-3.95(m, 1.7H), 3.91-3.82(m, 0.7H), 3.81-3.66(m, 1.3H), 3.62-3.49(m, 4H), 3.01-2.85(m, 1.5H), 2.85-2.74(m, 2.5H), 2.71-2.60(m, 2H), 2.58-2.45(m, 2H), 2.20(s, 1.5H), 2.1

## 实施例 25

【化 4 2】

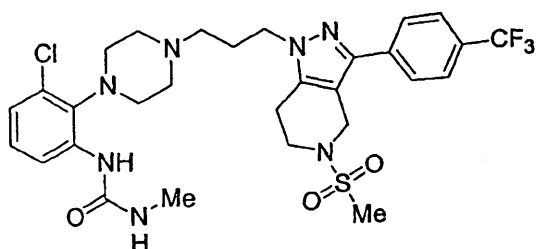


10

1-〔4-(2-アミノ-6-クロロフェニル)-ピペラジン-1-イル〕-3-〔5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-1-イル〕-プロパン-2-オール。

【 0 1 3 3 】

【化 4 3】

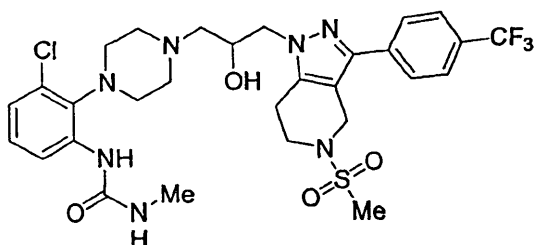


20

1-[3-クロロ-2-(4-{3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-3-メチル-尿素。

【 0 1 3 5 】

【化 4 4】



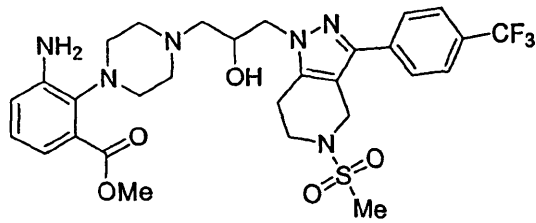
40

1-〔3-クロロ-2-(4-{2-ヒドロキシ-3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-1-イル〕-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-3-メチル-尿素。

【 0 1 3 7 】

【化 4 5】

50



## 【0138】

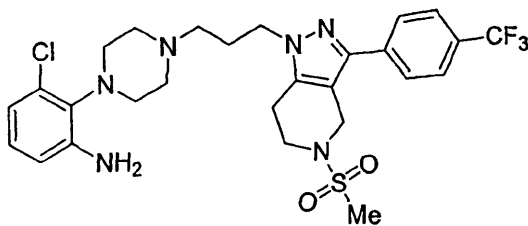
3-アミノ-2-(4-{2-ヒドロキシ-3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-安息香酸メチルエステル。

10

実施例 29

## 【0139】

## 【化46】



20

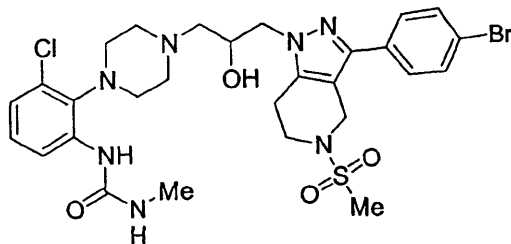
## 【0140】

3-クロロ-2-(4-{3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミン。

実施例 30

## 【0141】

## 【化47】



30

## 【0142】

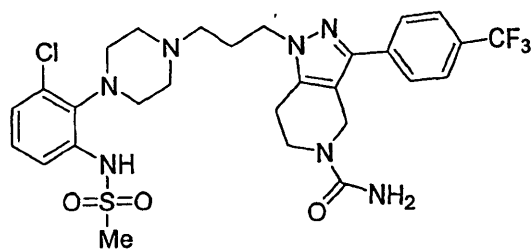
1-[2-(4-{3-[3-(4-ブromo-フェニル)-5-メタンスルホニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-3-クロロ-フェニル]-3-メチル尿素。

40

実施例 31

## 【0143】

## 【化48】



【0144】

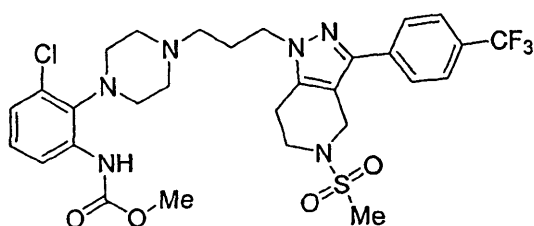
1- {3- [4- (2-クロロ-6-メタンスルホニルアミノフェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} -3- (4-トリフルオロメチルフェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸アミド。

10

実施例 3 2

【0145】

【化 4 9】



20

【0146】

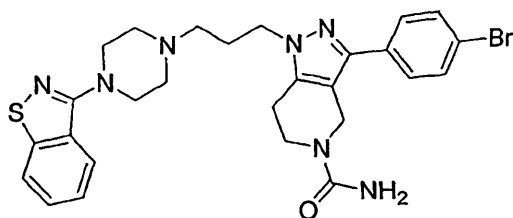
[3-クロロ-2- (4- {3- [5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオロメチルフェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] -プロピル} -ピペラジン-1-イル) -フェニル] -カルバミン酸メチルエステル。

実施例 3 3

【0147】

【化 5 0】

30



【0148】

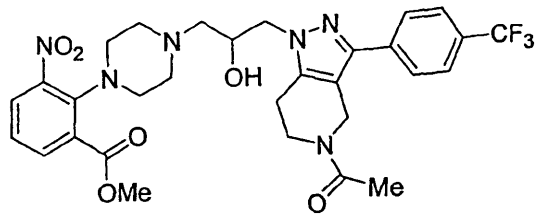
1- [3- (4-ベンゾ [d] イソチアゾール-3-イル-ピペラジン-1-イル) -プロピル] -3- (4-ブromoフェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸アミド。

40

実施例 3 4

【0149】

【化 5 1】



【0150】

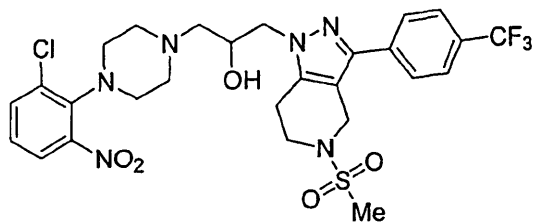
2- (4- {3- [5-アセチル-3- (4-トリフルオロメチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] -2-ヒドロキシプロピル} -ピペラジン-1-イル) -3-ニトロ安息香酸メチルエステル。

10

実施例 35

【0151】

【化52】



20

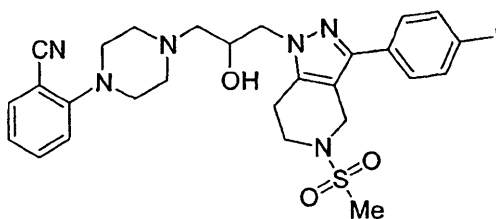
【0152】

1- [4- (2-クロロ-6-ニトロフェニル) -ピペラジン-1-イル] -3- [5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオロメチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] -プロパン-2-オール。

実施例 36

【0153】

【化53】



30

【0154】

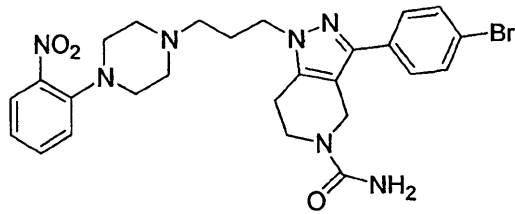
2- (4- {2-ヒドロキシ-3- {3- (4-ヨードフェニル) -5-メタンスルホニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] -プロピル} -ピペラジン-1-イル) -ベンズニトリル。

40

実施例 37

【0155】

【化54】



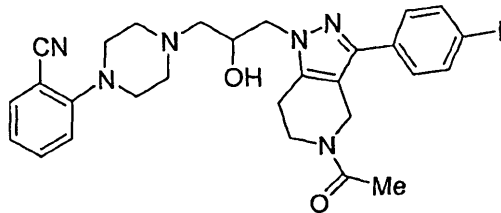
【0156】

3-(4-ブロモフェニル)-1-{3-[4-(2-ニトロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボン酸アミド。 10

実施例38

【0157】

【化55】



20

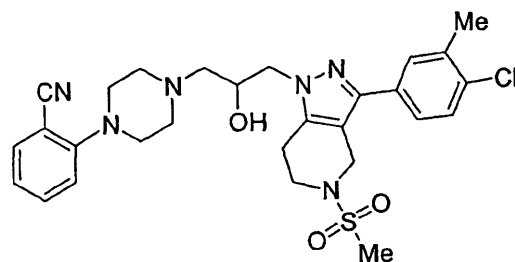
【0158】

2-(4-{3-[5-アセチル-3-(4-ヨードフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ヒドロキシプロピル}-ピペラジン-1-イル)-ベンゾニトリル。

実施例39

【0159】

【化56】



30

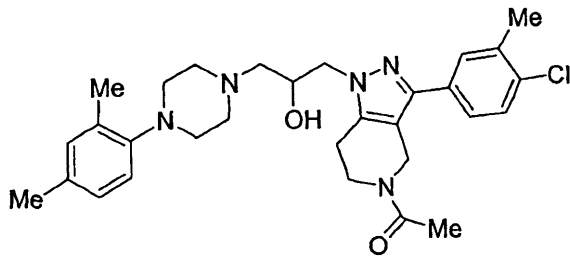
【0160】

2-(4-{3-[3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-5-メタンスルホニル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-2-ヒドロキシプロピル}-ピペラジン-1-イル)-ベンゾニトリル。 40

実施例40

【0161】

【化57】



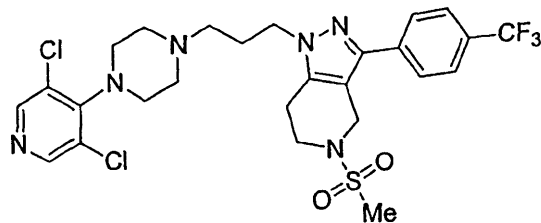
【0162】

1- (3- (4-クロロ-3-メチルフェニル)-1- {3- [4- (2, 4-ジメチルフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシプロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル)-エタノン。 10

実施例 4 1

【0163】

【化58】



20

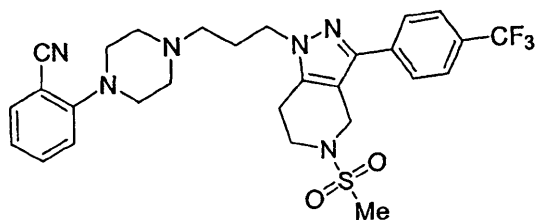
【0164】

1- {3- [4- (3, 5-ジクロロピリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオロメチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン。 30

実施例 4 2

【0165】

【化59】



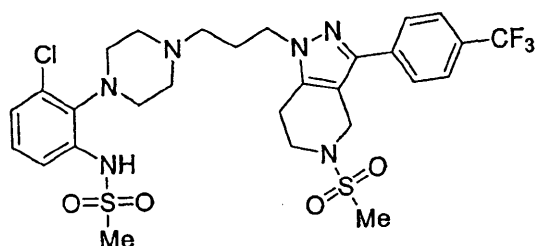
【0166】

2- (4- {3- [5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオロメチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-ベンゾニトリル。 40

実施例 4 3

【0167】

【化60】



## 【0168】

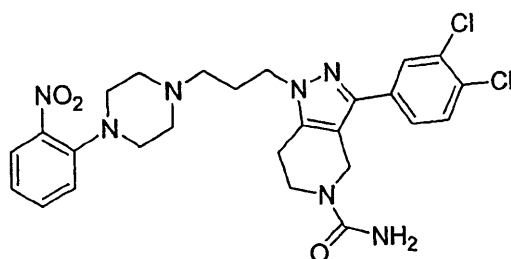
N-[3-クロロ-2-(4-{3-[5-メタンスルホニル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]-プロピル}-ピペラジーン-1-イル)-フェニル]-メタンスルホンアミド。

10

実施例44

## 【0169】

## 【化61】



20

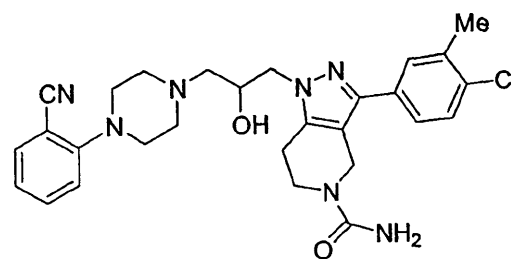
## 【0170】

3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-{3-[4-(2-ニトロフェニル)-ピペラジーン-1-イル]-プロピル}-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボン酸アミド。

実施例45

## 【0171】

## 【化62】



30

## 【0172】

3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1-{3-[4-(2-シアノフェニル)-ピペラジーン-1-イル]-2-ヒドロキシプロピル}-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボン酸アミド。

40

実施例46

カテプシンS阻害アッセイ

組み替えヒトカテプシンS (CatS) をバキュロウィルス系に発現させ、チオプロピルセファロースのカラムにより1段階で精製した。10-Lは~700mgのCatSを生成し、N-末端配列がアイデンティティーを確認した。アッセイを1mMのDTTおよび100mMのNaClを含有する100mMの酢酸ナトリウムpH5.0中で実施した。アッセイのための基質は

50

(A e d e n s) E K A R V L A E A A (D a b c y l) K-アミド  
である。基質の $K_m$ は約 $5\ \mu\text{M}$ であるが、基質阻害の存在が動力学的分析を困難にさせる。 $20\ \mu\text{M}$ の基質によりアッセイ速度は $100\ \mu\text{l}$ の反応において、 $1\sim 8\ \text{ng Cat S}$ の範囲で直線的である。 $2\ \text{ng}$ /ウェルのCat Sを使用すると、生成物の生成は直線的で、 $20\%$ のみの基質の喪失を伴って、 $20$ 分後に $\sim 7$ 倍のシグナルを生成する。一次アッセイは、 $20$ 分後に $0.1\%$  SDSにより反応物をクエンチし、次に蛍光を測定することにより実施される。他のアッセイに対しては、 $20$ 分間、毎分測定される。速度は増加の勾配から計算され、阻害百分率はこれから（下記の表1、2、および3を参照されたい）計算される。

【0173】

10

【表1】

表1

| 実施例 | IC <sub>50</sub> (μM) |
|-----|-----------------------|
| 1   | 0.89                  |
| 2   | 1.22                  |
| 3   | 0.84                  |
| 4   | 0.51                  |
| 5   | 0.36                  |
| 6   | 0.30                  |
| 7   | 6.60                  |
| 8   | 0.89                  |
| 9   | 1.14                  |
| 10  | 0.05                  |
| 11  | 0.03                  |
| 12  | 0.98                  |
| 13  | 0.77                  |
| 14  | 0.25                  |
| 15  | 0.12                  |
| 16  | 0.06                  |
| 17  | 0.08                  |
| 18  | 0.14                  |
| 19  | 0.06                  |
| 20  | 0.17                  |
| 21  | 0.07                  |
| 22  | 2.15                  |
| 23  | 1.10                  |
| 24  | 0.47                  |

【0174】

【表2】

表2

| 実施例 | IC <sub>50</sub> (μM) |
|-----|-----------------------|
| 25  | 0.04                  |
| 26  | 0.04                  |
| 27  | 0.04                  |
| 28  | 0.07                  |
| 29  | 0.07                  |
| 30  | 0.08                  |
| 31  | 0.10                  |
| 32  | 0.10                  |
| 33  | 0.10                  |
| 34  | 0.11                  |
| 35  | 0.12                  |
| 36  | 0.12                  |
| 37  | 0.12                  |
| 38  | 0.12                  |
| 39  | 0.13                  |
| 40  | 0.13                  |
| 41  | 0.13                  |
| 42  | 0.13                  |
| 43  | 0.13                  |
| 44  | 0.13                  |
| 45  | 0.13                  |

## 【0175】

## 実施例101

1- (3- (4-クロロフェニル) -1- {4- [4- (2-メトキシフェニル) -  
 ピペラジン-1-イル] -ブチル} -1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-  
 c] ピリジン-5-イル) -エタノン。

## 実施例102

1- [1- (3- {4- [ビス- (4-フルオロフェニル) -メチル] -ピペラジン-  
 1-イル} -2-ヒドロキシプロピル) -3- (4-クロロフェニル) -1, 4, 6,  
 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] -エタノン。

## 実施例103

1- (3- (4-クロロフェニル) -1- {2-ヒドロキシ-3- [4- (2-メトキシ  
 フェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} -1, 4, 6, 7-テトラヒドロ  
 ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル) -エタノン。

## 実施例104

10

20

30

40

50

1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - {3 - [4 - (2 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシプロピル} - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - エタノン。

#### 実施例 105

1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - {3 - [4 - (3 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシプロピル} - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - エタノン。

#### 実施例 106

1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - {3 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシプロピル} - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - エタノン。

10

#### 実施例 107

1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - {3 - [4 - (2 - フルオロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシプロピル} - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - エタノン。

#### 実施例 108

1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - {3 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシプロピル} - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - エタノン。

#### 実施例 109

1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - {2 - ヒドロキシ - 3 - [4 - (3 - メトキシフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロピル} - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - エタノン。

20

#### 実施例 110

1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - {2 - ヒドロキシ - 3 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロピル} - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - エタノン。

#### 実施例 111

1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル) - プロピル] - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - エタノン。

30

#### 実施例 112

1 - [1 - [3 - (4 - ベンズヒドリル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 3 - (4 - クロロフェニル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] - エタノン。

#### 実施例 113

1 - [3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (3 - {4 - [(4 - クロロフェニル) - フェニル - メチル] - ピペラジン - 1 - イル} - 2 - ヒドロキシプロピル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] - エタノン。

#### 実施例 114

1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - {3 - [4 - (9H - フルオレン - 9 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシプロピル} - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - エタノン。

40

#### 実施例 115

1 - [1 - [3 - (4 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 3 - (4 - クロロフェニル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] - エタノン。

#### 実施例 116

3 - [5 - アセチル - 3 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 1 - [4 - (2 - メトキシフェニル)

50

ーピペラジンー1ーイル]ープロパンー2ーオン。

実施例 1 1 7

1ー[1ー{2ーヒドロキシー3ー[4ー(2ーメトキシーフェニル)ーピペラジンー1ーイル]ープロピル}ー3ー(4ーヨードーフェニル)ー1, 4, 6, 7ーテトラヒドローピラゾロ[4, 3ーc]ピリジンー5ーイル]ーエタノン。

実施例 1 1 8

1ー(3ー(4ークロローフェニル)ー1ー{2ーヒドロキシー3ー[4ー(2ートリフルオロメチルーフェニル)ーピペラジンー1ーイル]ープロピル}ー1, 4, 6, 7ーテトラヒドローピラゾロ[4, 3ーc]ピリジンー5ーイル)ーエタノン。

実施例 1 1 9

1ー(3ー(4ーフルオローフェニル)ー1ー{2ーヒドロキシー3ー[4ー(2ーメトキシーフェニル)ーピペラジンー1ーイル]ープロピル}ー1, 4, 6, 7ーテトラヒドローピラゾロ[4, 3ーc]ピリジンー5ーイル)ーエタノン。

実施例 1 2 0

4ー[5ーアセチルー3ー(4ークロローフェニル)ー4, 5, 6, 7ーテトラヒドローピラゾロ[4, 3ーc]ピリジンー1ーイル]ー1ー[4ー(2ーメトキシーフェニル)ーピペラジンー1ーイル]ーブタンー1ーオン。

実施例 1 2 1

1ー(1ー{2ーヒドロキシー3ー[4ー(2ーメトキシーフェニル)ーピペラジンー1ーイル]ープロピル}ー3ーpートリルー1, 4, 6, 7ーテトラヒドローピラゾロ[4, 3ーc]ピリジンー5ーイル)ーエタノン。

実施例 1 2 2

1ー(3ー(4ークロローフェニル)ー1ー{3ー[4ー(3, 4ージクロローフェニル)ーピペラジンー1ーイル]ー2ーヒドロキシープロピル}ー1, 4, 6, 7ーテトラヒドローピラゾロ[4, 3ーc]ピリジンー5ーイル)ーエタノン。

実施例 1 2 3

1ー(3ー(4ークロローフェニル)ー1ー[2ーヒドロキシー3ー(4ーピリジンー2ーイルーピペラジンー1ーイル)ープロピル]ー1, 4, 6, 7ーテトラヒドローピラゾロ[4, 3ーc]ピリジンー5ーイル}ーエタノン。

実施例 1 2 4

1ー(3ービフェニルー4ーイルー1ー{2ーヒドロキシー3ー[4ー(2ーメトキシーフェニル)ーピペラジンー1ーイル]ープロピル}ー1, 4, 6, 7ーテトラヒドローピラゾロ[4, 3ーc]ピリジンー5ーイル)ーエタノン。

実施例 1 2 5

1ー(1ー{2ーヒドロキシー3ー[4ー(2ーメトキシーフェニル)ーピペラジンー1ーイル]ープロピル}ー3ーフェニルー1, 4, 6, 7ーテトラヒドローピラゾロ[4, 3ーc]ピリジンー5ーイル)ーエタノン。

実施例 1 2 6

1ー[1ー{2ーヒドロキシー3ー[4ー(2ーメトキシーフェニル)ーピペラジンー1ーイル]ープロピル}ー3ー(4ーメトキシーフェニル)ー1, 4, 6, 7ーテトラヒドローピラゾロ[4, 3ーc]ピリジンー5ーイル]ーエタノン。

実施例 1 2 7

1ー[1ー[2ーヒドロキシー3ー(4ーピリジンー4ーイルーピペラジンー1ーイル)ープロピル]ー3ー(4ーメトキシーフェニル)ー1, 4, 6, 7ーテトラヒドローピラゾロ[4, 3ーc]ピリジンー5ーイル]ーエタノン。

実施例 1 2 9

1ー[5ーアセチルー3ー(4ークロローフェニル)ー4, 5, 6, 7ーテトラヒドローピラゾロ[4, 3ーc]ピリジンー1ーイル]ー3ー(4ーoートリルーピペラジンー1ーイル)ープロパンー2ーオン。

実施例 1 3 0

3- (4-クロロフェニル) -1- {2-ヒドロキシ-3- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} -1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル。

#### 実施例 131

1- (1- {2-ヒドロキシ-3- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} -3-ナフタレン-2-イル-1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル) -エタノン。

#### 実施例 132

1- (3- (4-tert-ブチルフェニル) -1- {2-ヒドロキシ-3- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} -1, 4, 6, 7-テ  
10  
トラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル) -エタノン。

#### 実施例 133

1- (3- (4-クロロフェニル) -1- {2-ヒドロキシ-3- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} -1, 4, 6, 7-テトラヒドロ  
ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル) -ブタン-1-オン。

#### 実施例 134

1- (3- (4-クロロフェニル) -1- {2-ヒドロキシ-3- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} -1, 4, 6, 7-テトラヒドロ  
ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル) -2, 2-ジメチルプロパン-1-オン。  
20

#### 実施例 136

(3- (4-クロロフェニル) -1- {2-ヒドロキシ-3- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} -1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラ  
ゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル) - (4-メトキシフェニル) -メタノン。

#### 実施例 137

3- (4-クロロフェニル) -1- {2-ヒドロキシ-3- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} -1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラ  
ゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸アミド。

#### 実施例 138

1- [3- (4-クロロフェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] -3- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペラジン-  
1-イル] -プロパン-2-オール。  
30

#### 実施例 139

1- (3- (3, 4-ジクロロフェニル) -1- {2-ヒドロキシ-3- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} -1, 4, 6, 7-テトラ  
ヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル) -エタノン。

#### 実施例 140

1- [1- {2-ヒドロキシ-3- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} -3- (4-トリフルオロメチルフェニル) -1, 4, 6, 7-  
テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] -エタノン。  
40

#### 実施例 141

1- [1- {2-ヒドロキシ-3- [4- (2-メトキシフェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} -3- (4-ニトロフェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒ  
ドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] -エタノン。

#### 実施例 142

1- (3- (4-クロロフェニル) -1- {3- [4- (2, 4-ジフルオロフェニル) -ピペラジン-1-イル] -2-ヒドロキシプロピル} -1, 4, 6, 7-テトラ  
ヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] -エタノン。

#### 実施例 143

2- (4- {3- [5-アセチル-3- (4-クロロフェニル) -4, 5, 6, 7-テ  
50

トラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - 2-ヒドロキシ-プロピル  
} - ピペラジン-1-イル) - ベンゾニトリル。

#### 実施例 144

4 - { 3 - [ 5 - アセチル - 3 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒ  
ドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - 2-ヒドロキシ-プロピル } - 3  
, 4, 5, 6 - テトラヒドロ-2H- [1, 2'] ビピラジニル-3' - カルボニトリル  
。

#### 実施例 145

1 - ( 3 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 2, 3 - ジメチル - フェニル )  
- ピペラジン-1-イル] - 2-ヒドロキシ-プロピル } - 1, 4, 6, 7 - テトラヒ  
ドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル) - エタノン。 10

#### 実施例 146

1 - ( 3 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 2, 4 - ジメチル - フェニル )  
- ピペラジン-1-イル] - 2-ヒドロキシ-プロピル } - 1, 4, 6, 7 - テトラヒ  
ドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル) - エタノン。

#### 実施例 147

1 - ( 3 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 2, 5 - ジメチル - フェニル )  
- ピペラジン-1-イル] - 2-ヒドロキシ-プロピル } - 1, 4, 6, 7 - テトラヒ  
ドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル) - エタノン。

#### 実施例 148

1 - ( 3 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 1 - [ 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 3 - メチル - 4 -  
p - トリル - ピペラジン-1-イル) - プロピル ] - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ-ピ  
ラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル } - エタノン。 20

#### 実施例 149

1 - ( 3 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 1 - [ 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 3 - メチル - 4 -  
m - トリル - ピペラジン-1-イル) - プロピル ] - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ-ピ  
ラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル } - エタノン。

#### 実施例 150

1 - ( 3 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 1 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [ 4 - ( 4 - トリフ  
ルオロメチル - ピリジン-2-イル) - ピペラジン-1-イル ] - プロピル } - 1, 4,  
6, 7 - テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル) - エタノン。 30

#### 実施例 151

1 - ( 3 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3 - クロロ - 5 - トリフルオ  
ロメチル - ピリジン-2-イル) - ピペラジン-1-イル ] - 2-ヒドロキシ-プロピル  
} - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル) - エ  
タノン。

#### 実施例 152

1 - ( 3 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 1 - { 3 - [ 4 - ( 3, 5 - ジクロロ - ピリジ  
ン-4-イル) - ピペラジン-1-イル ] - 2-ヒドロキシ-プロピル } - 1, 4, 6,  
7 - テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル) - エタノン。 40

#### 実施例 153

1 - ( 3 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 1 - { 4 - [ 4 - ( 2 - メトキシ - フェニル ) -  
ピペラジン-1-イル] - ブト - 2 - エニル } - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ-ピラゾ  
ロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル) - エタノン。

#### 実施例 154

4 - ( 5 - アセチル - 1 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - { 4 - ( 2 - メトキシ - フェニル ) -  
ピペラジン-1-イル] - プロピル } - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ-1H-ピラゾロ  
[4, 3-c] ピリジン-3-イル) - ベンゾニトリル。

#### 実施例 155

1 - { 3 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 1 - [ 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 2, 3, 5, 6 - 50

テトラヒドロ [1, 2'] ビピラジニル-4-イル)-プロピル]-1, 4, 6, 7-  
テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル}-エタノン。

#### 実施例 156

1- {3- (4-クロロフェニル)-1- [2-ヒドロキシ-3- (4-ピリミジン-  
2-イル)-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラ  
ゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル}-エタノン。

#### 実施例 157

1- (3- (2, 4-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-1- {2-ヒドロキシ-  
3- [4- (2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-1, 4  
, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル)-エタノン。

10

#### 実施例 158

1- (3- (2, 4-ジクロロフェニル)-1- {2-ヒドロキシ-3- [4- (2-  
メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-1, 4, 6, 7-テトラ  
ヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル)-エタノン。

#### 実施例 159

2- (4- {3- [3- (4-クロロフェニル)-5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペ  
ンタピラゾール-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-  
ベンゾニトリル。

#### 実施例 160

2- (4- {3- [3- (4-クロロフェニル)-5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペ  
ンタピラゾール-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-  
フェノール。

20

#### 実施例 161

1- (3- (4-ブromo-フェニル)-1- {2-ヒドロキシ-3- [4- (2-メトキ  
シ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ  
-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル)-エタノン。

#### 実施例 162

1- (3- (4-クロロフェニル)-1- [2- (2-メチル-アリルオキシ)-3-  
(4-ortho-トリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-1, 4, 6, 7-テトラヒド  
ロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル}-エタノン。

30

#### 実施例 163

1- [1- [2-ベンジルオキシ-3- (4-ortho-トリル-ピペラジン-1-イル)-プロ  
ピル]-3- (4-クロロフェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4,  
3-c] ピリジン-5-イル]-エタノン。

#### 実施例 164

酢酸 1- [5-アセチル-3- (4-クロロフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒド  
ロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル]-2- (4-ortho-トリル-ピペ  
ラジン-1-イル)-エチルエステル。

#### 実施例 165

モルホリン-4-カルボン酸 1- [5-アセチル-3- (4-クロロフェニル)-4,  
5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル]-2-  
(4-ortho-トリル-ピペラジン-1-イル)-エチルエステル。

40

#### 実施例 166

安息香酸 1- [5-アセチル-3- (4-クロロフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラ  
ヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル]-2- (4-ortho-トリル-  
ピペラジン-1-イル)-エチルエステル。

#### 実施例 167

ベンゾイル-カルバミン酸 1- [5-アセチル-3- (4-クロロフェニル)-4, 5  
, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル]-2- (4-  
ortho-トリル-ピペラジン-1-イル)-エチルエステル。

50

## 実施例 168

1 - [3 - (4 - クロロフェニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - (4 - オートリル - ピペラジン - 1 - イル) - プロパン - 2 - オール。

## 実施例 169

1 - (3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - {2 - ヒドロキシ - 3 - [4 - (2 - ヒドロキシフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロピル} - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - エタノン。

## 実施例 170

2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (3 - クロロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - ベンゾニトリル。

10

## 実施例 171

tert - ブチル - カルバミン酸 1 - [5 - アセチル - 3 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イルメチル] - 2 - (4 - オートリル - ピペラジン - 1 - イル) - エチルエステル。

## 実施例 172

炭酸 1 - [5 - アセチル - 3 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イルメチル] - 2 - (4 - オートリル - ピペラジン - 1 - イル) - エチルエステルメチルエステル。

## 実施例 173

1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - {4 - [4 - (2 - ヒドロキシフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブト - 2 - エニル} - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - エタノン。

20

## 実施例 174

2 - (4 - {4 - [5 - アセチル - 3 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - ブト - 2 - エニル} - ピペラジン - 1 - イル) - ベンゾニトリル。

## 実施例 175

1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - {4 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ブト - 2 - エニル} - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - エタノン。

30

## 実施例 176

1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - {3 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロピル} - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - エタノン。

## 実施例 177

1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - {5 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ペンチル} - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - エタノン。

## 実施例 178

1 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - {6 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - ヘキシル} - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - エタノン。

40

## 実施例 179

2 - [1 - [5 - アセチル - 3 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イルメチル] - 2 - (4 - オートリル - ピペラジン - 1 - イル) - エトキシ] - アセトアミド。

## 実施例 180

[1 - [5 - アセチル - 3 - (4 - クロロフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イルメチル] - 2 - (4 - オートリル - ピペラ

50

ジン-1-イル)-エトキシ]-酢酸。

#### 実施例 181

[1-[5-アセチル-3-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル]-2-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-アセトニトリル。

#### 実施例 182

1-[1-{3-[4-(2-ブromo-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル}-3-(4-クロロフェニル)-1,4,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]-エタノン。

#### 実施例 183

3-(5-(4-クロロフェニル)-2-{3-[4-(2-シアノフェニル)-ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル}-2H-ピラゾール-3-イル)-プロピオン酸メチルエステル。

#### 実施例 184

2-(4-{3-[3-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-インダゾール-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-ベンゾニトリル。

#### 実施例 185

2-(4-{3-[3-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-インダゾール-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-フェノール。

#### 実施例 186

3-(4-クロロフェニル)-1-[2-ヒドロキシ-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-1,4,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボン酸ジメチルアミド。

#### 実施例 187

1-[1-[2-アジド-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-3-(4-クロロフェニル)-1,4,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]-エタノン。

#### 実施例 188

1-[1-[2-アミノ-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-3-(4-クロロフェニル)-1,4,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル]-エタノン。

#### 実施例 189

1-{3-(4-クロロフェニル)-1-[2-メチルアミノ-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-1,4,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル}-エタノン。

#### 実施例 190

3-(4-クロロフェニル)-1-[2-ヒドロキシ-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-1,4,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボン酸アミド。

#### 実施例 191

3-(4-クロロフェニル)-1-{2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-1,4,6,7-テトラヒドロ-インダゾール-5-オンエチレンケタール。

#### 実施例 192

1-[2-ヒドロキシ-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-3-(4-ヨードフェニル)-1,4,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボン酸tert-ブチルエステル。

#### 実施例 193

10

20

30

40

50

1 - (3 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 1 - {2 - ヒドロキシ - 3 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロピル} - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - エタノン。

#### 実施例 194

2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - ベンゾニトリル。

#### 実施例 195

1 - [1 - {3 - [4 - (2 - クロロ - ベンゼンスルホニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] - エタノン。

10

#### 実施例 196

1 - (3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 1 - {2 - ヒドロキシ - 3 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロピル} - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - エタノン。

#### 実施例 197

2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - ベンゾニトリル。

#### 実施例 198

20

1 - [3 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 3 - (4 - オートリル - ピペラジン - 1 - イル) - プロパン - 2 - オール。

#### 実施例 199

1 - {3 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - [2 - ヒドロキシ - 3 - [4 - オートリル - ピペラジン - 1 - イル] - プロピル] - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル} - 2 - フェニル - エタノン。

#### 実施例 200

1 - (3 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - メタンスルホニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 3 - (4 - オートリル - ピペラジン - 1 - イル) - プロパン - 2 - オール。

30

#### 実施例 201

1 - [1 - {3 - [4 - (2 - アミノ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] - エタノン。

#### 実施例 202

N - [2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - メタンスルホンアミド。

#### 実施例 203

40

N - [2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - アセトアミド。

#### 実施例 204

1 - [2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - 3 - イソプロピル - 尿素。

#### 実施例 205

3 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - オートリル - ピペラジン - 1 - イル) - プロピル] - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c]

50

] ピリジン-5-カルボン酸メチルアミド。

#### 実施例 206

3-(4-クロロフェニル)-1-[2-ヒドロキシ-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸ヒドラジド。

#### 実施例 207

2-(4-{3-[5-アセチル-3-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル]-2-ヒドロキシプロピル}-ピペラジン-1-イル)-ベンゾニトリル。

#### 実施例 208

3-(4-クロロフェニル)-1-[2-ヒドロキシ-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸フェネチルアミド。

#### 実施例 209

3-(4-クロロフェニル)-1-[2-ヒドロキシ-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸(4-メトキシフェニル)アミド。

#### 実施例 210

3-(4-クロロフェニル)-1-[2-ヒドロキシ-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボチオ酸メチルアミド。

#### 実施例 211

2-(4-{3-[5-アセチル-3-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル]-2-ヒドロキシプロピル}-ピペラジン-1-イル)-ベンゾニトリル。

#### 実施例 212

1-[2-ヒドロキシ-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-3-(4-ヨードフェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルアミド。

#### 実施例 213

N-(5-{5-アセチル-1-[2-ヒドロキシ-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル}-2-クロロフェニル)-メタンスルホンアミド。

#### 実施例 214

1-{3-(4-クロロフェニル)-1-[2-[(1-エチル-ピロリジン-2-イル)メチル]-アミノ]-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル}-エタノン。

#### 実施例 215

2-(4-{3-[5-アセチル-3-(4-トリフルオロメチルスルファニルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル]-2-ヒドロキシプロピル}-ピペラジン-1-イル)-ベンゾニトリル。

#### 実施例 216

2-(4-{3-[5-アセチル-3-(3-アミノ-4-クロロフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル]-2-ヒドロキシプロピル}-ピペラジン-1-イル)-ベンゾニトリル。

#### 実施例 217

3-(4-クロロフェニル)-1-[2-ヒドロキシ-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸イソプロピルアミド。

10

20

30

40

50

## 実施例 2 1 8

3- (4-クロロフェニル) -1- [2-ヒドロキシ-3- (4-オトリル-ピペラジン-1-イル) -プロピル] -1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸フェニルアミド。

## 実施例 2 1 9

1- [3- (4-クロロフェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] -3- (4-オトリル-ピペラジン-1-イル) -プロパン-2-オール。

## 実施例 2 2 0

1- [3- (4-ヨードフェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] -3- (4-オトリル-ピペラジン-1-イル) -プロパン-2-オール。

10

## 実施例 2 2 1

2- (4- {3- [5-アセチル-3- (4-メタンスルホニル-フェニル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] -2-ヒドロキシ-プロピル} -ピペラジン-1-イル) -ベンゾニトリル。

## 実施例 2 2 2

1- [1- {2-ヒドロキシ-3- [4- (2-ヒドロキシ-フェニル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} -3- (4-メタンスルホニル-フェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] -エタノン。

20

## 実施例 2 2 3

1 1- [3- (4-ヨードフェニル) -5-メタンスルホニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] -3- (4-オトリル-ピペラジン-1-イル) -プロパン-2-オール。

## 実施例 2 2 4

1- [2-ヒドロキシ-3- (4-オトリル-ピペラジン-1-イル) -プロピル] -3- (4-ヨードフェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸アミド。

## 実施例 2 2 5

1- [2-ヒドロキシ-3- (4-オトリル-ピペラジン-1-イル) -プロピル] -3- (4-ヨードフェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル。

30

## 実施例 2 2 6

1- [2-ヒドロキシ-3- (4-オトリル-ピペラジン-1-イル) -プロピル] -3- (4-ヨードフェニル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸メチルアミド。

## 実施例 2 2 7

N- [5- (5-アセチル-1- {3- [4- (2-シアノ-フェニル) -ピペラジン-1-イル] -2-ヒドロキシ-プロピル} -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル] -2-クロロフェニル] -メタンスルホンアミド。

40

## 実施例 2 2 8

1- (5- {5-アセチル-1- [2-ヒドロキシ-3- (4-オトリル-ピペラジン-1-イル) -プロピル] -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル} -2-クロロフェニル) -3-エチル-尿素。

## 実施例 2 2 9

1- (5- {5-アセチル-1- {3- [4- (2-シアノ-フェニル) -ピペラジン-1-イル] -2-ヒドロキシ-プロピル} -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-イル) -2-クロロフェニル] -3-エチル-尿素。

。

50

## 実施例 2 3 0

N-〔5-〔5-アセチル-1-〔2-ヒドロキシ-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-3-イル〕-2-クロロフェニル〕-アセトアミド。

## 実施例 2 3 1

酢酸 2-〔5-アセチル-3-(3-アミノ-4-クロロフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-1-イル〕-1-〔4-(2-シアノフェニル)-ピペラジン-1-イルメチル〕-エチルエステル。

## 実施例 2 3 2

N-〔5-(5-アセチル-1-〔3-〔4-(2-シアノフェニル)-ピペラジン-1-イル〕-2-ヒドロキシ-プロピル〕-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-3-イル)-2-クロロフェニル〕-アセトアミド。 10

## 実施例 2 3 3

N-〔2-〔5-アセチル-3-(4-クロロフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-1-イル〕-1-(4-オトリル-ピペラジン-1-イルメチル)-エチル〕-メタンスルホンアミド。

## 実施例 2 3 4

1-〔3-(4-クロロフェニル)-1-〔2-(2-ピリジン-2-イル-エチルアミノ)-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル〕-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-5-イル〕-エタノン。 20

## 実施例 2 3 5

1-〔3-(4-クロロフェニル)-1-〔2-(2-ジメチルアミノ-エチルアミノ)-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル〕-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-5-イル〕-エタノン。

## 実施例 2 3 6

炭酸 2-〔5-アセチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-1-イル〕-1-(4-オトリル-ピペラジン-1-イルメチル)-エチルエステルメチルエステル。

## 実施例 2 3 7

カルバミン酸 2-〔5-アセチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-1-イル〕-1-(4-オトリル-ピペラジン-1-イルメチル)-エチルエステル。 30

## 実施例 2 3 8

3-(4-クロロフェニル)-1-〔2-ヒドロキシ-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル〕-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-インダゾール-5-オン。

## 実施例 2 3 9

3-(4-クロロフェニル)-1-〔2-ヒドロキシ-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル〕-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-5-オール。 40

## 実施例 2 4 0

3-(4-クロロフェニル)-1-〔2-ヒドロキシ-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル〕-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-インダゾール-5-オン・オキシム。

## 実施例 2 4 1

1-〔5-エタンスルホニル-3-(4-ヨードフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-1-イル〕-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロパン-2-オール。

## 実施例 2 4 2

1-〔2-ヒドロキシ-3-(4-オトリル-ピペラジン-1-イル)-プロピル〕- 50

3 - (4 - ヨード - フェニル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル。

#### 実施例 2 4 3

1 - [5 - (4 - クロロ - ベンゼンスルホニル) - 3 - (4 - ヨード - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 3 - (4 - オートリル - ピペラジン - 1 - イル) - プロパン - 2 - オール。

#### 実施例 2 4 4

1 - {3 - [4 - (2 - シアノ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - 3 - (4 - ヨード - フェニル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルアミド。

10

#### 実施例 2 4 5

1 - [3 - (4 - ヨード - フェニル) - 5 - (プロパン - 2 - スルホニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 3 - (4 - オートリル - ピペラジン - 1 - イル) - プロパン - 2 - オール。

#### 実施例 2 4 6

1 - {3 - [4 - (2 - シアノ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - 3 - (4 - ヨード - フェニル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボニトリル。

#### 実施例 2 4 7

4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - ピペラジン - 1 - カルボン酸オートリルアミド。

20

#### 実施例 2 4 8

4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - ピペラジン - 1 - カルボン酸 (2 - メトキシ - フェニル) - アミド。

#### 実施例 2 4 9

2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (3 - クロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - ベンゾニトリル。

30

#### 実施例 2 5 0

2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - ベンゾニトリル。

#### 実施例 2 5 1

2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ベンゾニトリル。

#### 実施例 2 5 2

1 - (3 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - 1 - {2 - ヒドロキシ - 3 - [4 - (2 - メトキシ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロピル} - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - エタノン。

40

#### 実施例 2 5 3

2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (4 - ブロモ - 3 - メチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - ベンゾニトリル。

#### 実施例 2 5 4

3 - (4 - クロロ - フェニル) - 1 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - オートリル - ピペラジン - 1 - イル) - プロピル] - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - カルボキシアミジン。

50

## 実施例 2 5 5

2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - ベンゾニトリル。

## 実施例 2 5 6

2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - ベンゾニトリル。

## 実施例 2 5 7

2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (3, 5 - ジクロロ - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - ベンゾニトリル。

10

## 実施例 2 5 8

2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - プロピル} - ピペラジン - 1 - イル} - ベンゾニトリル。

## 実施例 2 5 9

2 - (4 - {2 - ヒドロキシ - 3 - [3 - (4 - ヨード - フェニル) - 5 - トリフルオロメタンスルホニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - プロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - ベンゾニトリル。

20

## 実施例 2 6 0

2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - ベンゾニトリル。

## 実施例 2 6 1

N - [4 - (5 - アセチル - 1 - {3 - [4 - (2 - シアノ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - アセトアミド。

## 実施例 2 6 2

2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (4 - ブロモ - 3 - クロロ - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - ベンゾニトリル。

30

## 実施例 2 6 3

1 - (3 - (3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) - 1 - {2 - ヒドロキシ - 3 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロピル} - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - エタノン。

## 実施例 2 6 4

1 - [1 - {3 - [4 - (2 - アジド - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - 3 - (4 - ブロモ - フェニル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 - イル] - エタノン。

40

## 実施例 2 6 5

2 - (4 - {3 - [5 - アセチル - 3 - (3 - アジド - 4 - クロロ - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] - 2 - ヒドロキシ - プロピル} - ピペラジン - 1 - イル) - ベンゾニトリル。

## 実施例 2 6 6

5 - メタンスルホニル - 1 - [3 - (4 - オートリル - ピペラジン - 1 - イル) - プロピル] - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン。

## 実施例 2 6 7

50

5-メタンスルホニル-1- {3- [4- (2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-3- (4-トリフルオロメチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン。

#### 実施例 268

1- [1- {2-ヒドロキシ-3- [4- (2-ニトロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-3- (4-ニトロフェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル]-エタノン。

#### 実施例 269

3- (4-ブロモフェニル)-1- {3- [4- (2-ニトロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル。

10

#### 実施例 270

3- (4-ブロモフェニル)-1- {3- [4- (2-ニトロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン。

#### 実施例 271

1- (3- (4-ブロモフェニル)-1- {3- [4- (2-ニトロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル)-エタノン。

#### 実施例 272

3- (4-ブロモフェニル)-5-メタンスルホニル-1- {3- [4- (2-ニトロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン。

20

#### 実施例 273

3- (3, 4-ジクロロフェニル)-1- {3- [4- (2-ニトロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル。

#### 実施例 274

3- (4-ブロモフェニル)-1- {3- [4- (2-ニトロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-スルホン酸アミド。

30

#### 実施例 275

1- (3- (3, 4-ジクロロフェニル)-1- {3- [4- (2-ニトロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル)-エタノン。

#### 実施例 276

3- (3, 4-ジクロロフェニル)-5-メタンスルホニル-1- {3- [4- (2-ニトロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン。

#### 実施例 277

3- (4-ブロモフェニル)-1- {3- [4- (1, 1-ジオキソ-1H-1λ6-ベンゾ [d] イソチアゾール-3-イル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル}-5-メタンスルホニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン。

40

#### 実施例 278

1- [1- [3- (4-ベンゾ [d] イソチアゾール-3-イル)-ピペラジン-1-イル]-プロピル]-3- (4-ブロモフェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル]-エタノン。

#### 実施例 279

1- [3- (4-ベンゾ [d] イソチアゾール-3-イル)-ピペラジン-1-イル]-ブ

50

ロピル] - 3 - (4-ブロモフェニル) - 5-メタンスルホニル - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン。

#### 実施例 280

1 - [3 - (4-ベンゾ [d] イソチアゾール-3-イル-ピペラジン-1-イル) - プロピル] - 3 - (4-ブロモフェニル) - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル。

#### 実施例 281

1 - [3 - (4-ベンゾ [d] イソチアゾール-3-イル-ピペラジン-1-イル) - プロピル] - 3 - (4-ブロモフェニル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン。

10

#### 実施例 282

1 - [3-クロロ-2 - (4 - {3 - [5-メタンスルホニル-3 - (4-トリフルオロメチル-フェニル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - プロピル} - ピペラジン-1-イル) - フェニル) - 3-メチル-尿素。

#### 実施例 283

[3-クロロ-2 - (4 - {3 - [5-メタンスルホニル-3 - (4-トリフルオロメチル-フェニル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - プロピル} - ピペラジン-1-イル) - フェニル] 尿素。

#### 実施例 284

[3-クロロ-2 - (4 - {3 - [5-メタンスルホニル-3 - (4-トリフルオロメチル-フェニル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - プロピル} - ピペラジン-1-イル) - フェニル] - カルバミン酸メチルエステル。

20

#### 実施例 285

1 - [3-クロロ-2 - (4 - {2-ヒドロキシ-3 - [5-メタンスルホニル-3 - (4-トリフルオロメチル-フェニル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - プロピル} - ピペラジン-1-イル) - フェニル] - 3-メチル尿素。

#### 実施例 286

N - [3-クロロ-2 - (4 - {3 - [5-メタンスルホニル-3 - (4-トリフルオロメチル-フェニル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - プロピル} - ピペラジン-1-イル) - フェニル] - メタンスルホンアミド。

30

#### 実施例 287

1 - [4 - (2, 6-ジメチル-フェニル) - ピペラジン-1-イル] - 3 - [5-メタンスルホニル-3 - (4-トリフルオロメチル-フェニル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - プロパン-2-オール。

#### 実施例 288

1 - [1 - {3 - [4 - (2, 6-ジメチル-フェニル) - ピペラジン-1-イル] - 2-ヒドロキシ-プロピル} - 3 - (4-トリフルオロメチル-フェニル) - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] - エタノン。

40

#### 実施例 289

2 - (4 - {2-ヒドロキシ-3 - [5-メタンスルホニル-3 - (4-トリフルオロメチル-フェニル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - プロピル} - ピペラジン-1-イル) - イソフタロニトリル。

#### 実施例 290

2 - (4 - {3 - [5-アセチル-3 - (4-トリフルオロメチル-フェニル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - 2-ヒドロキシ-プロピル} - ピペラジン-1-イル) - イソフタロニトリル。

#### 実施例 291

50

1- [4- (2-クロロ-6-ニトロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-3- [5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル]-プロパン-2-オール。

#### 実施例 292

1- [4- (2-アミノ-6-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-3- [5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル]-プロパン-2-オール。

#### 実施例 293

3-クロロ-2- (4- {2-ヒドロキシ-3- [5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-安息香酸メチルエステル。

10

#### 実施例 294

3-クロロ-2- (4- {2-ヒドロキシ-3- [5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-N-メチル-ベンズアミド。

#### 実施例 295

[3-クロロ-2- (4- {2-ヒドロキシ-3- [5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-モルホリン-4-イル-メタノン。

20

#### 実施例 296

1- [4- (2-クロロ-6-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-3- [5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル]-プロパン-2-オール。

#### 実施例 297

3-クロロ-2- (4- {2-ヒドロキシ-3- [5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-N-ピリジン-4-イルメチル-ベンズアミド。

30

#### 実施例 299

2- (4- {2-ヒドロキシ-3- [5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-3-ニトロ-安息香酸メチルエステル。

#### 実施例 300

2- (4- {3- [5-アセチル-3- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル]-2-ヒドロキシ-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-3-ニトロ-安息香酸メチルエステル。

40

#### 実施例 301

3-アセチルアミノ-2- (4- {2-ヒドロキシ-3- [5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-安息香酸メチルエステル。

#### 実施例 302

2- (4- {2-ヒドロキシ-3- [5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル]-プロピル}-ピペラジン-1-イル)-3-メタンスルホニルアミノ-安息

50

香酸メチルエステル。

実施例 303

2- (4- {2-ヒドロキシ-3- [5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] -プロピル} -ピペラジン-1-イル) -3-ニトロ-ベンズアミド。

実施例 304

2- (4- {2-ヒドロキシ-3- [5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] -プロピル} -ピペラジン-1-イル) -3- (3-メチル-ウレイド) -安息香酸メチルエステル。

10

実施例 305

1- [4- (2, 6-ジニトロ-フェニル) -ピペラジン-1-イル] -3- [5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] -プロパン-2-オール。

実施例 306

1- [1- {3- [4- (2, 6-ジニトロ-フェニル) -ピペラジン-1-イル] -2-ヒドロキシ-プロピル} -3- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] -エタノン。

実施例 307

1- [1- {3- [4- (3, 5-ジクロロ-ピリジン-4-イル) -ピペラジン-1-イル] -2-ヒドロキシ-プロピル} -3- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] -エタノン。

20

実施例 308

1- {3- [4- (3, 5-ジクロロ-ピリジン-4-イル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} -5-メタンスルホニル-3- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン。

実施例 309

1- [1- {3- [4- (3, 5-ジクロロ-ピリジン-4-イル) -ピペラジン-1-イル] -2-ヒドロキシ-プロピル} -3- (4-トリフルオロメチル-スルファニル-フェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] -エタノン。

30

実施例 310

1- [1- {3- [4- (3, 5-ジクロロ-ピリジン-4-イル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} -3- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] -エタノン。

実施例 311

2- (4- {3- [5-アセチル-3- (4-ブromo-フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] -2-アジド-プロピル} -ピペラジン-1-イル) -ベンゾニトリル。

40

実施例 312

1- [1- {2-ヒドロキシ-3- [4- (6-ニトロ-ベンゾチアゾール-2-イル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} -3- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] -エタノン。

実施例 313

1- [1- {2-ヒドロキシ-3- [4- (6-メトキシ-ベンゾチアゾール-2-イル) -ピペラジン-1-イル] -プロピル} -3- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-イル] -エタノン。

50

## 実施例 3 1 4

1 - { 3 - [ 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1  $\lambda^6$  - ベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - プロピル } - 5 - メタンスルホニル - 3 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン。

## 実施例 3 1 5

1 - [ 3 - ( 4 - ベンゾ [ d ] イソチアゾール - 3 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - プロピル ] - 3 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - カルボン酸アミド。

【 0 1 7 6 】

10

【表 3】

表3

| 実施例 | IC <sub>50</sub> (μM) |
|-----|-----------------------|
| 103 | 2.1                   |
| 109 | 1.2                   |
| 114 | 1.1                   |
| 120 | 12                    |
| 121 | 4.3                   |
| 123 | 1.9                   |
| 126 | 7.4                   |
| 131 | 2.2                   |
| 135 | 1.4                   |
| 137 | 0.98                  |
| 139 | 0.71                  |
| 140 | 0.53                  |
| 141 | 1.4                   |
| 143 | 0.35                  |
| 148 | 0.63                  |
| 149 | 0.86                  |
| 150 | 1.8                   |
| 156 | 2.9                   |
| 159 | 6.2                   |
| 164 | 1.9                   |
| 167 | 4.9                   |
| 170 | 4.5                   |
| 174 | 1.4                   |
| 176 | 1.6                   |
| 181 | 1.7                   |
| 185 | 8.4                   |
| 190 | 0.26                  |
| 192 | 0.79                  |

【0177】

【表4】

| 実施例<br>(表3、継続) | IC <sub>50</sub> (μM)<br>(表3、継続) |
|----------------|----------------------------------|
| 193            | 0.33                             |
| 195            | 3.3                              |
| 196            | 1.9                              |
| 199            | 1.6                              |
| 205            | 0.95                             |
| 208            | 1.5                              |
| 211            | 0.16                             |
| 214            | 1.9                              |
| 216            | 1.3                              |
| 219            | 10                               |
| 221            | 0.82                             |
| 223            | 0.23                             |
| 224            | 0.14                             |
| 228            | 2.7                              |
| 230            | 0.81                             |
| 237            | 1.5                              |
| 238            | 3.6                              |
| 245            | 0.44                             |
| 247            | 4.9                              |
| 249            | 0.47                             |
| 251            | 4.6                              |
| 255            | 0.40                             |
| 258            | 0.39                             |
| 260            | 0.24                             |
| 262            | 0.29                             |
| 266            | 0.19                             |
| 267            | 0.22                             |
| 270            | 1.8                              |
| 272            | 0.15                             |

10

20

30

40

【 0 1 7 8 】  
【 表 5 】

| 実施例<br>(表3、継続) | IC <sub>50</sub> (μM)<br>(表3、継続) |
|----------------|----------------------------------|
| 277            | 2.8                              |
| 278            | 0.19                             |
| 281            | 2.5                              |
| 283            | 0.08                             |
| 285            | 0.04                             |
| 287            | 0.20                             |
| 289            | 0.15                             |
| 293            | 0.14                             |
| 296            | 0.48                             |
| 302            | 0.07                             |
| 306            | 0.34                             |
| 310            | 0.40                             |
| 311            | 2.1                              |
| 312            | 0.77                             |

10

20

## 【0179】

## F. その他の態様

本発明の特徴物および利点は当業者に明白である。要約、詳細な説明、背景、実施例および特許請求の範囲を含む、本明細書に基づいて、当業者は様々な条件および用途に修飾および適応を実施することができるであろう。これらの他の態様もまた、本発明の範囲内に

30

フロントページの続き

|                 |           |                        |
|-----------------|-----------|------------------------|
| (51)Int.Cl.     |           | F I                    |
| A 6 1 P 37/00   | (2006.01) | A 6 1 P 37/00          |
| A 6 1 P 37/02   | (2006.01) | A 6 1 P 37/02          |
| A 6 1 P 43/00   | (2006.01) | A 6 1 P 43/00 1 1 1    |
| C 0 7 D 471/04  | (2006.01) | C 0 7 D 471/04 1 0 6 H |
| C 0 7 D 231/54  | (2006.01) | C 0 7 D 231/54         |
| C 0 7 D 231/56  | (2006.01) | C 0 7 D 231/56 B       |
| A 6 1 K 31/5377 | (2006.01) | A 6 1 K 31/5377        |

(72)発明者 エドワーズ, ジェイムズ・ピー  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 2 9 サンディエゴ・ヘスビイコート 8 7 2 3

(72)発明者 グライス, シェリル・エイ  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 0 0 9 カールスバド・カミノコルト 3 4 4 9

(72)発明者 ガステイン, ダリン・ジェイ  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 1 7 サンディエゴ・メリツサウエイ 4 4 3 4

(72)発明者 カトウヤ, ハリパダ  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 2 9 サンディエゴ・ピアシマベラ 1 3 6 2 4

(72)発明者 メドウナ, ステイーブン・ピー  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 2 9 サンディエゴ・パセオモントリル 9 9 7 5

(72)発明者 ピオ, バーバラ・エイ  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 1 1 サンディエゴ・アシユフオードストリート 3 8 9 8

(72)発明者 タイズ, ケビン・エル  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 0 0 7 カーディフ・カミニトセプテイモ 1 3 4 6

(72)発明者 ウエイ, ジャンメイ  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 2 9 サンディエゴ・センダパナセア 1 2 5 1 6

審査官 磯部 洋一郎

(56)参考文献 特開昭 5 2 - 0 1 4 7 6 5 (J P, A)  
英国特許第 0 1 4 8 9 2 8 0 (G B, B)  
特開昭 5 1 - 0 5 9 8 6 2 (J P, A)  
米国特許第 0 4 5 0 0 5 2 5 (U S, A)  
特開昭 5 0 - 1 1 6 4 7 0 (J P, A)  
特開昭 6 3 - 1 4 6 8 8 0 (J P, A)  
国際公開第 9 8 / 0 5 6 7 8 5 (W O, A 1)  
国際公開第 0 2 / 0 1 4 3 1 5 (W O, A 1)  
国際公開第 0 2 / 0 2 0 0 1 2 (W O, A 1)  
Andronati S. et al. Andronati S. et al., Pharmazie, 1 9 9 9 年, Vol.54(2), p.99-101

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D 231/12  
A61K 31/496  
A61K 31/5377  
A61P 11/06  
A61P 19/02  
A61P 29/00  
A61P 37/00  
A61P 37/02

A61P 43/00  
C07D 231/54  
C07D 231/56  
C07D 471/04  
CAplus(STN)  
REGISTRY(STN)