

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-504098

(P2005-504098A)

(43) 公表日 平成17年2月10日(2005.2.10)

(51) Int.C1.⁷

C07D 231/20

A61K 31/415

A61K 31/4155

A61K 31/422

A61K 31/454

F 1

C07D 231/20

A61K 31/415

A61K 31/4155

A61K 31/422

A61K 31/454

テーマコード(参考)

4C063

4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 230 頁) 最終頁に続く

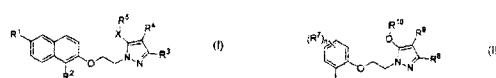
(21) 出願番号	特願2003-530665 (P2003-530665)	(71) 出願人	503211596 バイエル・ファーマシューチカルズ・コーポレーション アメリカ合衆国コネチカット州O 6 5 1 6 ウエストヘブン・モーガンレーン4 0 0
(86) (22) 出願日	平成14年9月20日 (2002. 9. 20)	(74) 代理人	100060782 弁理士 小田島 平吉
(85) 翻訳文提出日	平成16年3月24日 (2004. 3. 24)	(72) 発明者	キーレ, ウダイ アメリカ合衆国コネチカット州O 6 5 1 8 ハムデン・タングルウッドドライブ1 0 1
(86) 國際出願番号	PCT/US2002/029958	(72) 発明者	ツアング, チエンツイー アメリカ合衆国コネチカット州O 6 4 7 7 オレンジ・マルベリーレーン1 9 3
(87) 國際公開番号	W02003/027074		
(87) 國際公開日	平成15年4月3日 (2003. 4. 3)		
(31) 優先権主張番号	60/324, 573		
(32) 優先日	平成13年9月25日 (2001. 9. 25)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

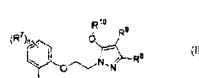
(54) 【発明の名称】過剰増殖性障害の処置に有用なピラゾール誘導体

(57) 【要約】

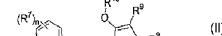
【化1】



(I)



(II)



(III)

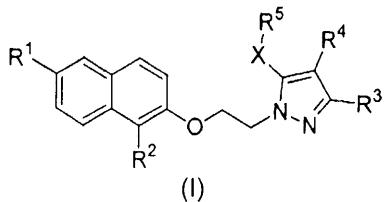
本発明は、過剰増殖性障害および脈管形成依存的障害を処置するのに有用である式(I)および式(II)のピラゾール誘導体に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



10

[式中、

R¹ は H、ハロもしくは CN であり；R² は H、CN、COR⁶、ハロもしくは C₁ - C₆ アルキルであり；R³ は、CF₃、フェニル基が C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、CF₃、NO₂、ハロ、CO NH₂ および COOR⁶ から選択される 0 ~ 5 個の置換基で置換されたフェニル、ならびにフェノキシ基が C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、CF₃、NO₂、ハロ、CONH₂ および COOR⁶ から選択される 0 ~ 5 個の置換基で置換されたフェノキシから選択される 0 ~ 1 個の置換基で置換された C₁ - C₆ アルキル、

20

C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、CF₃、NO₂、ハロ、CONH₂ および COOR⁶ から選択される 0 ~ 5 個の置換基で置換されたフェニル、C₁ - C₆ アルキルおよび CF₃ から選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換されたフリル、ハロおよび C₁ - C₆ アルコキシから選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換されたチエニル、、0 ~ 2 個の C₁ - C₆ アルキル置換基で置換されたイソキサゾリル、

ピリジル、または

ベンゾジオキソールであり；

R⁴ は H、C₁ - C₆ アルキル、ハロもしくはシアノであり；

30

X は O もしくは NH であり；

R⁵ は、CF₃、ピリジル、モルホリニル、および 0 ~ 1 個の C₁ - C₆ アルキル基で置換されたチエニルから選択される 0 ~ 1 個の置換基で置換された C₁ - C₆ アルキルであり；

40

R⁶ は H もしくは C₁ - C₆ アルキルである]

の化合物またはその製薬学的に許容できる塩。

【請求項 1】

X が O である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2】

R³ が、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、CF₃、NO₂、ハロ、CONH₂ および COOR⁶ から選択される 0 ~ 5 個の置換基で置換されたフェニル、または C₁ - C₆ アルキルおよび CF₃ から選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換されたフリル、またはハロおよび C₁ - C₆ アルコキシから選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換されたチエニル、または、フェニル（ここでフェニルは C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、CF₃、NO₂、ハロ、CONH₂ および COOR⁶ から選択される 0 ~ 5 個の置換基で置換されている）で置換された C₁ - C₆ アルキルである、請求項 2 記載の化合物。

40

【請求項 3】

R¹ および R² がハロであり、R³ がフェニル、または C₁ - C₆ アルキルもしくは CO OR⁶ で置換されたフェニルであり、R⁴ がハロであり、ならびに R⁵ が 0 ~ 1 個の CF₃ 置換基で置換された C₁ - C₆ アルキルである、請求項 3 記載の化合物。

【請求項 4】

50

X が NH である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

R³ が、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、CF₃、NO₂、ハロ、CONH₂ およびCOOR⁶ から選択される0 ~ 5 個の置換基で置換されたフェニル、またはC₁ - C₆ アルキルおよびCF₃ から選択される0 ~ 2 個の置換基で置換されたフリル、またはハロおよびC₁ - C₆ アルコキシから選択される0 ~ 2 個の置換基で置換されたチエニル、またはフェニル（ここでフェニルはC₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、CF₃、NO₂、ハロ、CONH₂ およびCOOR⁶ から選択される0 ~ 5 個の置換基で置換されている）で置換されたC₁ - C₆ アルキルである、請求項 5 記載の化合物。

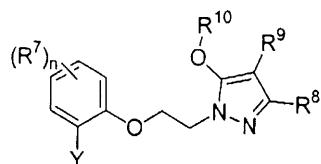
【請求項 6】

R¹ およびR² がハロであり、R³ がフェニル、またはC₁ - C₆ アルキルもしくはCOOR⁶ で置換されたフェニルであり、R⁴ がハロであり、そしてR⁵ が0 ~ 1 個のCF₃ 置換基で置換されたC₁ - C₆ アルキルである、請求項 6 記載の化合物。

【請求項 7】

式 I I

【化 2】



(II)

[式中、

R⁷ は、C₁ - C₆ アルコキシ、Br、Cl、F、CF₃、CN、COOH、NHCOR₁₋₄、

COOH、NR¹⁻²R¹⁻²、モルホリン、ピロリジンおよびピペリジンから選択される0 ~ 1 個の置換基で置換されたC₁ - C₆ アルキル、

C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、SR¹⁻⁴、Br、Cl、F、CF₃、NH₂ およびフェニルから選択される0 ~ 3 個の置換基で置換されたフェニル、

C₅ - C₆ 環状基、

C₁ - C₆ アルキルおよびCOR¹⁻⁴ から選択される0 ~ 1 個の置換基で置換されたチオフェン、

Br、Cl、F およびC₁ - C₆ アルキルから選択される0 ~ 2 個の置換基を伴うピリジン、

0 ~ 2 個のBr 原子で置換されたピリミジン、

ピロール、フラン、オキサゾール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、モルホリン、ピロリジン、ピペリジン、ナフタレンならびにベンゾジオキソールから選択され；

Y は H、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、CN、Br、Cl、F もしくは I であり；

R⁸ は、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、COR¹⁻¹ およびCONH (C₁ - C₃ アルキル) R¹⁻¹ から選択される0 ~ 2 個の置換基で置換されたフェニルであり；

R⁹ は H、C₁ - C₆ アルキル、Br、Cl および F であり；

R¹⁰ は CF₃、ピリジン、モルホリン、および0 ~ 1 個のC₁ - C₆ アルキル基で置換されたチオフェンから選択される0 ~ 1 個の置換基で置換されたC₁ - C₆ アルキルであり；

R¹⁻¹ は OH、NR¹⁻²R¹⁻²、C₁ - C₁₀ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、またはCF₃ およびモルホリンから選択される0 ~ 1 個の置換基で置換されたC₁ - C₆ アルキルであり；

R¹⁻² は H および C₁ - C₆ アルキルであり；

10

20

30

40

50

R^{1-4} は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

n は 0、1 もしくは 2 である

の化合物またはその製薬学的に許容できる塩。

【請求項8】

R^7 が CF^3 、 CN 、または $COOH$ および $NR^{1-2}R^{1-2}$ から選択される 0 ~ 1 個の置換基で置換された $C_1 - C_6$ アルキル、 $COOH$ 、または $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 CF_3 、 Br 、 Cl もしくは F から選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されたフェニル、またはフラン、またはハロおよび $C_1 - C_6$ アルコキシから選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換されたチオフェンである、請求項 8 記載の化合物。

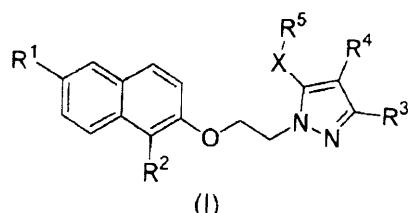
【請求項 9】

R^7 が C_6F^3 、 CN 、フランであるか、またはハロおよび $C_1 - C_6$ アルコキシから選択される $0 \sim 2$ 個の置換基で置換されたチオフェンであり、 n が $0 \sim 1$ であり、 R^8 が $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシおよび $COOR^{1 \sim 1}$ から選択される $0 \sim 1$ 個の置換基で置換されたフェニルであり、 $R^{1 \sim 1}$ が OH 、 $NR^{1 \sim 2}R^{1 \sim 2}$ 、 $C_1 - C_{10}$ アルキルおよび $C_1 - C_6$ アルコキシであり、そして Y が $C1$ もしくは $C_1 - C_6$ アルキルである、請求項 9 記載の化合物。

【請求項 10】

式 1

【化 3】



「式中、

R^1 は H、八日もしくは CN であり；

R^2 は H、CN、COR⁶、八口もしくは C₁ - C₆ アルキルであり；

\mathbb{R}^3 は、 $\mathbb{C}F_3$ 。

フェニル基が $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 CF_3 、 NO_2 、ハロ、 CO 、 NH_2 および $COOR^6$ から選択される 0 ~ 5 個の置換基で置換されたフェニル、ならびに、フェノキシ基が $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 CF_3 、 NO_2 、ハロ、 $CONH_2$ および $COOR^6$ から選択される 0 ~ 5 個の置換基で置換されたフェノキシ、から選択される 0 ~ 1 個の置換基で置換された $C_1 - C_6$ アルキル、

$C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 CF_3 、 NO_2 、ハロ、 $CONH_2$ および $COOR^6$ から選択される 0 ~ 5 個の置換基で置換されたフェニル、

$C_1 - C_6$ アルキルおよび C_6F_5 から選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換されたフリル、ハロおよび $C_1 - C_6$ アルコキシから選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換されたチエニル

0 ~ 2 個の C₁ ~ C₆ アルキル置換基で置換されたイソキサゾリル、

ピリジル、または

ベンゾジオキソールであり：

R^4 は H, $C_1 \sim C_6$ アルキル、八日もしくはシアノであり：

×はのましくはNHであり：

R^5 は、 CF_3 、ピリジル、モルホリニル、および 0 ~ 1 個の C_1 ~ C_6 アルキル基で置換されたチエニルから選択される 0 ~ 1 個の置換基で置換された C_1 ~ C_6 アルキルである。

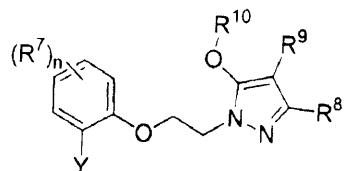
B^6 は日本しくは $C_1 - C_6$ アルキルである。

の化合物またはその製薬学的に許容できる塩を含めて成る製薬学的組成物

【請求項 1 2】

式 I I

【化 4】



(II)

10

[式中、

R^7 は $C_1 - C_6$ アルコキシ、Br、Cl、F、 CF_3 、CN、 $COOH$ 、 $NHCOR^1_4$ 、 $COOH$ 、 $NR^{1-2}R^{1-2}$ 、モルホリン、ピロリジンおよびピペリジンから選択される0～1個の置換基で置換された $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 SR^{1-4} 、Br、Cl、F、 CF_3 、 NH_2 およびフェニルから選択される0～3個の置換基で置換されたフェニル、 $C_5 - C_6$ 環状基、 $C_1 - C_6$ アルキルおよび COR^{1-4} から選択される0～1個の置換基で置換されたチオフェン、Br、Cl、Fおよび $C_1 - C_6$ アルキルから選択される0～2個の置換基を伴うピリジン、0～2個のBr原子で置換されたピリミジン、ピロール、フラン、オキサゾール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、モルホリン、ピロリジン、ピペリジン、ナフタレンならびにベンゾジオキソールから選択され；
 Y は H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、CN、Br、Cl、Fもしくは I であり；
 R^8 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 COR^{1-1} および $CONH(C_1 - C_3$ アルキル) R^{1-1} から選択される0～2個の置換基で置換されたフェニルであり；
 R^9 は H、 $C_1 - C_6$ アルキル、Br、Cl および F であり；
 R^{10} は CF_3 、ピリジン、モルホリン、および0～1個の $C_1 - C_6$ アルキル基で置換されたチオフェンから選択される0～1個の置換基で置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり；
 R^{1-1} は OH、 $NR^{1-2}R^{1-2}$ 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、または CF_3 およびモルホリンから選択される0～1個の置換基で置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり；
 R^{1-2} は H および $C_1 - C_6$ アルキルであり；
 R^{1-4} は $C_1 - C_6$ アルキルであり；
 n は 0、1 もしくは 2 である]

30

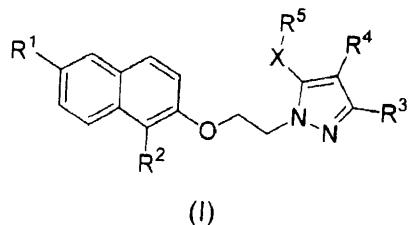
40

の化合物またはその製薬学的に許容できる塩を含んで成る製薬学的組成物。

【請求項 1 3】

哺乳動物における過剰増殖性障害を予防および/もしくは処置する方法であって、その必要な哺乳動物に、製薬学的に有効な量の式 I

【化5】



[式中、

10

R¹ は H、ハロもしくは CN であり；R² は H、CN、COR⁶、ハロもしくは C₁ - C₆ アルキルであり；R³ は、CF₃、フェニル基が C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、CF₃、NO₂、ハロ、CONH₂ および COOR⁶ から選択される 0 ~ 5 個の置換基で置換されたフェニル、ならびに、フェノキシ基が C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、CF₃、NO₂、ハロ、CONH₂ および COOR⁶ から選択される 0 ~ 5 個の置換基で置換されたフェノキシ、から選択される 0 ~ 1 個の置換基で置換された C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、CF₃、NO₂、ハロ、CONH₂ および COOR⁶ から選択される 0 ~ 5 個の置換基で置換されたフェニル、C₁ - C₆ アルキルおよび CF₃ から選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換されたフリル、ハロおよび C₁ - C₆ アルコキシから選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換されたチエニル、、0 ~ 2 個の C₁ - C₆ アルキル置換基で置換されたイソキサゾリル、ピリジル、または

ベンゾジオキソールであり；

R⁴ は H、C₁ - C₆ アルキル、ハロもしくはシアノであり；

X は O もしくは NH であり；

R⁵ は CF₃、ピリジル、モルホリニル、および 0 ~ 1 個の C₁ - C₆ アルキル基で置換されたチエニルから選択される 0 ~ 1 個の置換基で置換された C₁ - C₆ アルキルであり；R⁶ は H もしくは C₁ - C₆ アルキルである]

の化合物またはその製薬学的に許容できる塩を投与することを含んで成る、予防および／もしくは処置方法。

【請求項 1 4】

X が O である、請求項 1 3 記載の方法。

【請求項 1 5】

R³ が、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、CF₃、NO₂、ハロ、CONH₂ および COOR⁶ から選択される 0 ~ 5 個の置換基で置換されたフェニル、または C₁ - C₆ アルキルおよび CF₃ から選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換されたフリル、またはハロおよび C₁ - C₆ アルコキシから選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換されたチエニル、または、フェニル（ここでフェニルは C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、CF₃、NO₂、ハロ、CONH₂ および COOR⁶ から選択される 0 ~ 5 個の置換基で置換されている）で置換された C₁ - C₆ アルキルである、請求項 1 4 記載の方法。

【請求項 1 6】

R¹ および R² がハロであり、R³ がフェニル、または C₁ - C₆ アルキルもしくは CONH₂ で置換されたフェニルであり、R⁴ がハロであり、そして R⁵ が 0 ~ 1 個の CF₃ 置換基で置換された C₁ - C₆ アルキルである、請求項 1 5 記載の方法。

【請求項 1 7】

X が NH である、請求項 1 3 記載の方法。

40

50

【請求項 18】

R^3 が、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 CF_3 、 NO_2 、 ハロ、 $CONH_2$ および $COOR^6$ から選択される 0 ~ 5 個の置換基で置換されたフェニル、 または $C_1 - C_6$ アルキルおよび CF_3 から選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換されたフリル、 またはハロおよび $C_1 - C_6$ アルコキシから選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換されたチエニル、 またはフェニル（ここでフェニルは $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 CF_3 、 NO_2 、 ハロ、 $CONH_2$ および $COOR^6$ から選択される 0 ~ 5 個の置換基で置換されている）で置換された $C_1 - C_6$ アルキルである、 請求項 17 記載の方法。

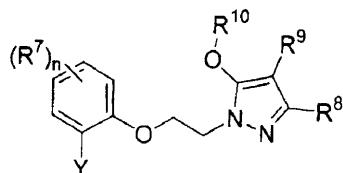
【請求項 19】

R^1 および R^2 がハロであり、 R^3 がフェニル、 または $C_1 - C_6$ アルキルもしくは $COOR^6$ で置換されたフェニルであり、 R^4 がハロであり、 そして R^5 が 0 ~ 1 個の CF_3 置換基で置換された $C_1 - C_6$ アルキルである、 請求項 18 記載の方法。 10

【請求項 20】

哺乳動物における過剰増殖性障害を予防および／もしくは処置する方法であって、 それの必要な哺乳動物に、 製薬学的に有効な量の式 II

【化 6】



(II)

20

[式中、

R^7 は、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 Br 、 $C1$ 、 F 、 CF_3 、 CN 、 $COOH$ 、 $NHCOR^{1-4}$ 、

$COOH$ 、 $NR^{1-2}R^{1-2}$ 、 モルホリン、 ピロリジンおよびピペリジンから選択される 0 ~ 1 個の置換基で置換された $C_1 - C_6$ アルキル、

$C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 SR^{1-4} 、 Br 、 $C1$ 、 F 、 CF_3 、 NH_2 およびフェニルから選択される 0 ~ 3 個の置換基からで置換されたフェニル、 30

$C_5 - C_6$ 環状基、

$C_1 - C_6$ アルキルおよび COR^{1-4} から選択される 0 ~ 1 個の置換基で置換されたチオフェン、

Br 、 $C1$ 、 F および $C_1 - C_6$ アルキルから選択される 0 ~ 2 個の置換基を伴うピリジン、

0 ~ 2 個の Br 原子で置換されたピリミジン、

ピロール、 フラン、 オキサゾール、 ベンゾチオフェン、 ベンゾフラン、 モルホリン、 ピロリジン、 ピペリジン、 ナフタレンならびにベンゾジオキソールから選択され；

Y は H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 CN 、 Br 、 $C1$ 、 F もしくは I 40

であり；

R^8 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 COR^{1-1} および $CONH$ ($C_1 - C_3$ アルキル) R^{1-1} から選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換されたフェニルであり；

R^9 は H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 Br 、 $C1$ および F であり；

R^{10} は、 CF_3 、 ピリジン、 モルホリン、 および 0 ~ 1 個の $C_1 - C_6$ アルキル基で置換されたチオフェンから選択される 0 ~ 1 個の置換基で置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{1-1} は OH 、 $NR^{1-2}R^{1-2}$ 、 $C_1 - C_1_0$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 または CF_3 およびモルホリンから選択される 0 ~ 1 個の置換基で置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり；

40

50

R¹~² は H および C₁ ~ C₆ アルキルであり；

R¹~⁴ は C₁ ~ C₆ アルキルであり；

n は 0、1 もしくは 2 である]

の化合物またはその製薬学的に許容できる塩を投与することを含んで成る、予防および／もしくは処置方法。

【請求項 2 1】

R⁷ が C F³、C N、または C O O H および N R¹~² R¹~² から選択される 0 ~ 1 個の置換基で置換された C₁ ~ C₆ アルキル、C O O H、または C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、C F₃、Br、Cl もしくは F から選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されたフェニル、またはフラン、またはハロおよび C₁ ~ C₆ アルコキシから選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換されたチオフェンである、請求項 2 0 記載の方法。 10

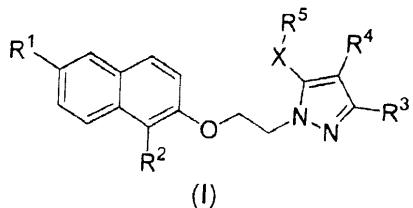
【請求項 2 2】

R⁷ が C F³、C N、フランであるか、またはハロおよび C₁ ~ C₆ アルコキシから選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換されたチオフェンであり、n が 0 ~ 1 であり、R⁸ が、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシおよび C O O R¹~¹ から選択される 0 ~ 1 個の置換基で置換されたフェニルであり、R¹~¹ が O H、N R¹~² R¹~²、C₁ ~ C₁~₀ アルキルおよび C₁ ~ C₆ アルコキシであり、そして Y が Cl もしくは C₁ ~ C₆ アルキルである、請求項 2 1 記載の方法。

【請求項 2 3】

脈管形成依存的障害を予防および／もしくは処置する方法であって、その必要な哺乳動物に、製薬学的に有効な量の式 I 20

【化 7】



[式中、

R¹ は H、ハロもしくは C N であり；

R² は H、C N、C O R⁶、ハロもしくは C₁ ~ C₆ アルキルであり；

R³ は、C F₃、

フェニル基が C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、C F₃、N O₂、ハロ、C O N H₂ および C O O R⁶ から選択される 0 ~ 5 個の置換基で置換されたフェニル、ならびに、フェノキシ基が C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、C F₃、N O₂、ハロ、C O N H₂ および C O O R⁶ から選択される 0 ~ 5 個の置換基で置換されたフェノキシ、から選択される 0 ~ 1 個の置換基で置換された C₁ ~ C₆ アルキル、

C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、C F₃、N O₂、ハロ、C O N H₂ および C O O R⁶ から選択される 0 ~ 5 個の置換基で置換されたフェニル、

C₁ ~ C₆ アルキルおよび C F₃ から選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換されたフリル、ハロおよび C₁ ~ C₆ アルコキシから選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換されたチエニル、

、0 ~ 2 個の C₁ ~ C₆ アルキル置換基で置換されたイソキサゾリル、

ピリジル、または

ベンゾジオキソールであり；

R⁴ は H、C₁ ~ C₆ アルキル、ハロもしくはシアノであり；

X は O もしくは N H であり；

R⁵ は、C F₃、ピリジル、モルホリニル、および 0 ~ 1 個の C₁ ~ C₆ アルキル基で置換されたチエニルから選択される 0 ~ 1 個の置換基で置換された C₁ ~ C₆ アルキルであ

30

40

50

り；

R⁶ は H もしくは C₁ - C₆ アルキルである]

の化合物またはその製薬学的に許容できる塩を投与することを含んで成る、予防および／もしくは処置方法。

【請求項 24】

X が O である、請求項 23 記載の方法。

【請求項 25】

R³ が、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、CF₃、NO₂、ハロ、CONH₂ およびCOOR⁶ から選択される 0 ~ 5 個の置換基で置換されたフェニル、またはC₁ - C₆ アルキルおよびCF₃ から選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換されたフリル、またはハロおよびC₁ - C₆ アルコキシから選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換されたチエニル、または、フェニル（ここでフェニルはC₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、CF₃、NO₂、ハロ、CONH₂ およびCOOR⁶ から選択される 0 ~ 5 個の置換基で置換されている）で置換されたC₁ - C₆ アルキルである、請求項 24 記載の方法。

10

【請求項 26】

R¹ および R² がハロであり、R³ がフェニル、またはC₁ - C₆ アルキルもしくはCOOR⁶ で置換されたフェニルであり、R⁴ がハロであり、そして R⁵ が 0 ~ 1 個の CF₃ 置換基で置換された C₁ - C₆ アルキルである、請求項 25 記載の方法。

20

【請求項 27】

X が NH である、請求項 23 記載の方法。

【請求項 28】

R³ が、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、CF₃、NO₂、ハロ、CONH₂ およびCOOR⁶ から選択される 0 ~ 5 個の置換基で置換されたフェニル、またはC₁ - C₆ アルキルおよびCF₃ から選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換されたフリル、またはハロおよびC₁ - C₆ アルコキシから選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換されたチエニル、またはフェニル（ここでフェニルはC₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、CF₃、NO₂、ハロ、CONH₂ およびCOOR⁶ から選択される 0 ~ 5 個の置換基で置換されている）で置換されたC₁ - C₆ アルキルである、請求項 27 記載の方法。

【請求項 29】

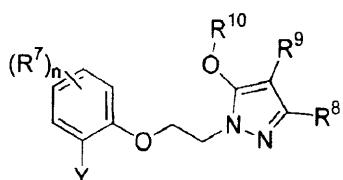
R¹ および R² がハロであり、R³ がフェニル、またはC₁ - C₆ アルキルもしくはCOOR⁶ で置換されたフェニルであり、R⁴ がハロであり、そして R⁵ が 0 ~ 1 個の CF₃ 置換基で置換された C₁ - C₆ アルキルである、請求項 28 記載の方法。

30

【請求項 30】

脈管形成依存的障害を予防および／もしくは処置する方法であって、その必要な哺乳動物に、製薬学的に有効な量の式 I I

【化 8】



40

(II)

[式中、

R⁷ は、C₁ - C₆ アルコキシ、Br、Cl、F、CF₃、CN、COOH、NHCOOR₁₋₄、

COOH、NR¹⁻²R¹⁻²、モルホリン、ピロリジンおよびピペリジンから選択される 0 ~ 1 個の置換基で置換された C₁ - C₆ アルキル、

C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、SR¹⁻⁴、Br、Cl、F、CF₃、NH

50

² およびフェニルから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されたフェニル、

C₅ - C₆ 環状基、

C₁ - C₆ アルキルおよび C O R¹⁻⁴ から選択される 0 ~ 1 個の置換基で置換されたチオフェン、

B r、C l、F および C₁ - C₆ アルキルから選択される 0 ~ 2 個の置換基を伴うピリジン、

0 ~ 2 個の B r 原子で置換されたピリミジン、

ピロール、フラン、オキサゾール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、モルホリン、ピロリジン、ピペリジン、ナフタレンならびにベンゾジオキソールから選択され；

Y は H、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C N、B r、C l、F もしくは I 10 であり；

R⁸ は、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C O R¹⁻¹ および C O N H (C₁ - C₃ アルキル) R¹⁻¹ から選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換されたフェニルであり；

R⁹ は H、C₁ - C₆ アルキル、B r、C l および F であり；

R¹⁰ は、C F₃、ピリジン、モルホリン、および 0 ~ 1 個の C₁ - C₆ アルキル基で置換されたチオフェンから選択される 0 ~ 1 個の置換基で置換された C₁ - C₆ アルキルであり；

R¹¹ は O H、N R¹⁻² R¹⁻²、C₁ - C₁₀ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、または C F₃ およびモルホリンから選択される 0 ~ 1 個の置換基で置換された C₁ - C₆ アルキルであり；

R¹² は H および C₁ - C₆ アルキルであり；

R¹⁴ は C₁ - C₆ アルキルであり；

n は 0、1 もしくは 2 である]

の化合物またはその製薬学的に許容できる塩を投与することを含んで成る、予防および／もしくは処置方法。

【請求項 3 1】

R⁷ が C F³、C N、または C O O H および N R¹⁻² R¹⁻² から選択される 0 ~ 1 個の置換基で置換された C₁ - C₆ アルキル、C O O H、または C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C F₃、B r、C l もしくは F から選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されたフェニル、またはフラン、またはハロおよび C₁ - C₆ アルコキシから選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換されたチオフェンである、請求項 3 0 記載の方法。

【請求項 3 2】

R⁷ が C F³、C N、フランであるか、またはハロおよび C₁ - C₆ アルコキシから選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換されたチオフェンであり、n が 0 ~ 1 であり、R⁸ が、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシおよび C O O R¹⁻¹ から選択される 0 ~ 1 個の置換基で置換されたフェニルであり、R¹¹ が O H、N R¹⁻² R¹⁻²、C₁ - C₁₀ アルキルおよび C₁ - C₆ アルコキシであり、そして Y が C l もしくは C₁ - C₆ アルキルである、請求項 3 1 記載の方法。

【請求項 3 3】

過剰増殖性障害が結腸癌、乳癌および肺癌から選択される請求項 1 3 記載の方法。

【請求項 3 4】

障害が結腸癌である請求項 3 3 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、過剰増殖性障害および制御を外れた新脈管形成と関連する疾患の予防および／もしくは処置のための新規ピラゾール化合物、かかる化合物を含有する製薬学的組成物、ならびにそれらの化合物および組成物の使用に関する。

【発明の開示】

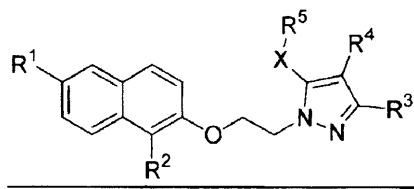
【0 0 0 2】

本発明の化合物

本発明の一態様は、式

【0003】

【化1】



10

(I)

【0004】

[式中、

R¹はH、ハロもしくはCNであり；R²はH、CN、COR⁶、ハロもしくはC₁～C₆アルキルであり；R³は、CF₃、フェニル基がC₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、CF₃、NO₂、ハロ、CO NH₂およびCOOR⁶から選択される0～5個の置換基で置換されたフェニル、ならびに、フェノキシ基がC₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、CF₃、NO₂、ハロ、CONH₂およびCOOR⁶から選択される0～5個の置換基で置換されたフェノキシ、から選択される0～1個の置換基で置換されたC₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、CF₃、NO₂、ハロ、CONH₂およびCOOR⁶から選択される0～5個の置換基で置換されたフェニル、C₁～C₆アルキルおよびCF₃から選択される0～2個の置換基で置換されたフリル、ハロおよびC₁～C₆アルコキシから選択される0～2個の置換基で置換されたチエニル、、0～2個のC₁～C₆アルキル置換基で置換されたイソキサゾリル、

ピリジル、または

ベンゾジオキソールであり；

R⁴はH、C₁～C₆アルキル、ハロもしくはシアノであり；

XはOもしくはNHであり；

R⁵はCF₃、ピリジル、モルホリニル、および0～1個のC₁～C₆アルキル基で置換されたチエニルから選択される0～1個の置換基で置換されたC₁～C₆アルキルであり；R⁶はHもしくはC₁～C₆アルキルである】

の化合物、

もしくはその製薬学的に許容できる塩に関する。

【0005】

上で同定される用語はあらゆる部分で以下の意味するところを有する：

C₁～C₆アルキルは、直鎖状または單一もしくは複数の分枝を伴う分枝状であってよい、1から約6個までの飽和炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝状鎖アルキル基を意味する。こうした基は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどを包含する。

【0006】

C₁～C₆アルコキシという用語は、直鎖状または單一もしくは複数の分枝を伴う分枝状であってよい、1から約6個までの飽和炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝状鎖アルコキシ基を意味し、そして、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなどのような基を包含

30

40

50

する。

【0007】

ハロはフルオロ、クロロもしくはブロモを意味する。フルオロおよびブロモが好ましく、そしてフルオロはR⁴に最も好ましい一方、BrはR¹およびR²に最も好ましい。

【0008】

いづれかの部分が「置換されている」場合、なしから示される置換基の最高の数までがその部分に結合されることがある。各置換基は該部分上のいづれかの利用可能な炭素原子に配置されることが可能、また、該置換基のいづれかの利用可能な原子により結合されることがある。「いづれかの利用可能な原子」は、当該技術分野で既知もしくは本明細書で教示される手段により化学的に接近可能でありかつ過度に不安定な分子を創製しない部分上のいづれかの位置のいづれかの原子を意味する。2個もしくはそれ以上の置換基がいづれかの部分上に存在する場合、各置換基はいかなる他の置換基とも独立に定義され、そして、従って同一もしくは異なることができる。

【0009】

式Iの化合物は、所望の多様な置換基の位置および性質に依存して1個もしくはそれ以上の非対称中心を含有するかもしれない。非対称炭素原子は(R)もしくは(S)配置または(R,S)配置で存在してよい。ある例において、非対称性は、所定の結合、例えば明記される化合物の2個の置換された芳香環を結びつける中心結合の周囲の制限された回転によってもまた存在するかもしれない。環上の置換基はまた、cisもしくはtransいづれかの形態でも存在するかもしれない。全部のこうした配置(鏡像異性体およびジアステレオマーを包含する)が本発明の範囲内に包含されることを意図している。好ましい化合物は、より望ましい生物学的活性を生じさせる式Iの化合物の絶対配置をもつものである。分離された、純粋な、もしくは部分的に精製された本発明の化合物の異性体もしくはラセミ化合物の混合物もまた本発明の範囲内に包含される。前記異性体の精製および前記異性体混合物の分離は、当該技術分野で既知の標準的技術により達成することができる。

【0010】

式Iの化合物の製薬学的に許容できる塩の使用もまた本発明の範囲内にある。「製薬学的に許容できる塩」という用語は、本発明の化合物の相対的に非毒性の無機もしくは有機酸付加塩を指す。例えば、S.M.Bergerら、"Pharmaceutical Salts," J.Pharm.Sci. 1977, 66, 1-19を参照されたい。

【0011】

本発明の化合物の代表的塩は、例えば当該技術分野で公知の手段により無機もしくは有機酸もしくは塩基から形成される慣習的な非毒性塩および四級アンモニウム塩を包含する。例えば、こうした酸付加塩は、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、ケイヒ酸塩、シクロヘキサンプロピオニ酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタノスルホン酸塩、イタコン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、バモン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、トリル酸塩およびウンデカン酸塩を包含する。酸付加塩という用語は、本発明の化合物が形成することができる水和物および溶媒付加物の形態もまた含んで成る。こうした形態の例は例えば水和物、アルコール和物などである。

【0012】

塩基塩は、カリウムおよびナトリウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウムおよびマグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、ならびにジシクロヘキシリアミンおよびN-メ

10

20

30

40

50

チル - D - ゲルカミンのような有機塩基とのアンモニウム塩を包含する。加えて、塩基性窒素含有基は、塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、プロピルおよびブチルのような低級アルキルハロゲン化物：硫酸ジメチル、ジエチルおよびジブチルのようなジアルキル硫酸塩；ならびに硫酸ジアミル、塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルのような長鎖ハロゲン化物、臭化ベンジルおよびフェネチルのようなアラルキルハロゲン化物ならびに他者のような作用物質で四級化してもよい。

[0 0 1 3]

本明細書で使用される場合はいつも、「本発明の化合物」、「式Iの化合物」、「式IIの化合物」などの用語は、言及される化合物の製薬学的に許容できる塩および全部の立体異性体もまた包含することを意図している。

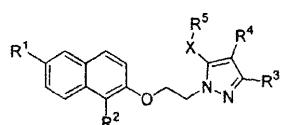
〔 0 0 1 4 〕

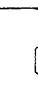
式 I の化合物の具体的に説明する例は、表 I で下述される化合物を包含する。

[0 0 1 5]

【表 1】

表 1



実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	R ⁵
1	Br	Br		H	O	Et
2	Br	Br	Me	H	O	Et
3	Br	Br		H	O	Et
4	Br	Br		H	O	Me
5	Br	Br		H	O	i-Pr
6	Br	Br		H	O	n-Pr
7	Br	H		H	O	Et
8	Br	H		H	O	Me

〔 0 0 1 6 〕

【表2】

実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	R ⁵
9	Br	H		H	O	<i>i</i> -Pr
10	Br	H		H	O	<i>n</i> -Pr
11	Br	Br		H	O	<i>n</i> -Bu
12	Br	Br		H	O	<i>n</i> -Pent
13	Br	H	CF ₃	H	O	Et
14	Br	H	CF ₃	H	O	<i>n</i> -Pr
15	Br	H	CF ₃	H	O	<i>n</i> -Bu
16	Br	H	CF ₃	H	O	<i>n</i> -Pent
17	Br	H	CF ₃	H	O	Et
18	Br	H		H	O	
19	Br	H		H	O	
20	Br	H		H	O	
21	H	Br		H	O	Et

10

20

30

【 0 0 1 7 】

【表3】

実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	R ⁵
22	Br	Br		H	O	Et
23	Br	Br		H	O	n-Pr
24	H			H	O	Et
25	Br	Br		Me	O	Et
26	Br	Br		F	O	Et
27	Br	Br		H	O	Et
28	Br	Br		H	O	Et
29	Br	Br		H	O	Et
30	Br	Br		H	O	Et
31	Br	Br		H	O	Et

10

20

30

【 0 0 1 8 】

【表4】

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	R ⁵
32	Br	Br		H	O	Et
33	Br	Br		H	O	Et
34	Br	Br		H	O	Et
35	Br	Br		H	N	(CH ₂) ₂ CF ₃
36	Br	Br		H	N	Et
37	Br	Br		H	O	CH ₂ CF ₃
38	Br	Br		H	O	Et
39	Br	Br		H	O	Et
40	Br	Br		H	O	Et
41	Br	Br		H	O	Et
42	Br	Br		H	O	Et

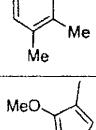
10

20

30

【0 0 1 9】

【表5】

実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	R ⁵
43	Br	Br		H	O	Et
44	Br	Br		H	O	Et
45	Br	Br		H	O	Et
46	Br	Br		H	O	Et
47	Br	Br		H	O	Et
48	Br	Br		H	O	Et
49	Br	Br		H	O	Et
50	Br	Br		H	O	Et
51	Br	Br		H	O	Et
52	Br	Br		H	O	Et

10

20

30

【 0 0 2 0 】

【表 6】

実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	R ⁵
53	Br	Br		Cl	O	Et
54	Br	Br		Br	O	Et
55	Br	Br		F	O	Et
56	Br	Br		F	O	Et
57	Br	Br		Br	O	Et
58	Br	Br		F	O	Et
59	Br	Br		F	O	n-Pr
60	Br	Br		Br	O	Et
61	Br	Br		Br	O	n-Pr

10

20

30

【 0 0 2 1 】

【表7】

実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	R ⁵
62	Br	Br		F	O	Et
63	Br	Br		F	O	n-Pr
64	Br	Br		F	O	Et
65	Br	Br		F	O	n-Pr
66	Br	Br		H	O	Et
67	Br	Br		H	O	n-Pr
68	Br	Br		H	O	Et
69	Br	Br		H	O	n-Pr
70	Br	Cl		F	O	Et
71	Br	Cl		Br	O	Et

10

20

30

【 0 0 2 2 】

【表 8】

実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	R ⁵
72	Br	Br		F	O	Et
73	Br	Br		F	O	n-Pr
74	Br	Br		Br	O	n-Pr
75	Br	Br		F	O	Et
76	Br	Br		F	O	n-Pr
77	Br	Br		Br	O	n-Pr
78	Br	Br		H	O	Et
79	Br	Br		Br	O	Et
80	Br	Br		Br	O	Et
81	Br	Br		F	O	Et
82	Br	Br		H	O	Et

10

20

30

【 0 0 2 3 】

【表 9】

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	R ⁵
83	CN	CN		H	O	Et
84	CN	Cl		H	O	Et
85	Br	Br		H	O	Et
86	Br	Br		H	O	Et
87	Br	Br		H	O	Et

10

20

30

40

50

【0024】

表1の化合物の構造は、下のIUPAC化合物名および特徴づけデータに対応する。

1. 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジプロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール : ¹ H - NMR (CD₃OD, 400 MHz) 1.29 (m, 3 H)、4.11 (m, 2 H)、4.42 (m, 2 H)、4.60 (m, 2 H)、5.96 (s, 1 H)、7.28 (m, 1 H)、7.36 (m, 3 H)、7.62 (m, 3 H)、7.73 (m, 3 H)、7.99 (d, J = 2.0 Hz, 1 H)、8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1 H)。LC/MS [M + 1]⁺ : m/z 517.04。
2. 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジプロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール : LC/MS [M]⁺ : m/z 454.1, RT 4.65。

3. 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジプロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール : LC/MS [M + 1]⁺ : m/z 547.1, RT 4.53。

4. 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジプロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 5 - メトキシ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール : ¹ H - NMR (CDCl₃, 400 MHz) 3.20 (s, 3 H)、4.40 (m, 3 H)、4.50 (m, 2 H)、5.70 (s, 1 H)、7.10 (m, 1 H)、7.25 (m, 1 H)、7.35 (m, 2 H)、7.55 (m, 2 H)、7.65 (m, 2 H)、7.80 (s, 1 H)、7.95 (d, 1 H)。LC/MS [M + 1]⁺ : m/z 503, RT 3.89。

5. 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジプロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 5 - イソプロポキシ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール : ¹ H - NMR (CDCl₃, 400 MHz) 2.25 (d, 6 H)、4.40 (m, 3 H)、4.50 (m, 2 H)、5.70 (s, 1 H)、7.10 (m, 1 H)、7.25 (m, 1 H)、7.35 (m, 2 H)、7.55 (m, 2 H)、7.65 (m, 2 H)、7.80 (s, 1 H)、7.95 (d, 1 H)。LC/MS [M + 1]⁺ : m/z 531, RT 4.37。

6. 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジプロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 3 - フェニル - 5 - プロポキシ - 1 H - ピラゾール : ¹ H - NMR (CDCl₃, 400 MHz) 0.90 (m, 3 H)、1.65 (m, 2 H)、3.90 (m, 2 H)、4.40 (m, 2 H)、4.55 (m, 2 H)、5.70 (s, 1 H)、7.10 (m, 1 H)、7.25 (m, 1 H)、7.35 (m, 2 H)、7.55 (m, 2 H)、7.65 (m, 2 H)、

7.80 (s, 1H)、7.95 (d, 1H)。LC/MS [M+1]⁺ : m/z 531、RT 4.27。

7.1-{2-[(6-ブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル} -5-エトキシ-3-フェニル-1H-ピラゾール: TLC (EtOAc-ヘキサン, 1:1, Rf = 0.80) ; ¹H NMR (CDCl₃) : 1.45 (t, 3H)、4.17 (q, 2H)、4.45 (t, 4H)、5.8 (s, 1H)、7.1 (s, 1H)、7.16 (d, 1H)、7.3 (d, 1H)、7.4 (t, 2H)、7.45 (d, 1H)、7.5 (d, 1H)、7.67 (d, 1H)、7.8 (d, 2H)、7.9 (s, 1H) ; HPLC/MS (M)⁺ m/z 437 および (M+2)⁺ m/z 439。

8.1-{2-[(6-ブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル} -5-メトキシ-3-フェニル-1H-ピラゾール: TLC (EtOAc-ヘキサン 1:3, Rf = 0.38) ; ¹H NMR (CDCl₃) : 3.95 (s, 3H)、4.5 (m, 4H)、5.85 (s, 1H)、7.1 (s, 1H)、7.15 (d, 1H)、7.35 (t, 1H)、7.4 (m, 2H)、7.5 (d, 1H)、7.55 (d, 1H)、7.62 (d, 1H)、7.8 (d, 2H)、7.9 (s, 1H)。

9.1-{2-[(6-ブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル} -5-イソプロポキシ-3-フェニル-1H-ピラゾール: TLC (Rf = 0.5, EtOAc-ヘキサン 1:3) ; ¹H NMR (CDCl₃) : 1.37 (d, 6H)、4.4 (m, 5H)、5.78 (s, 1H)、7.05 (s, 1H)、7.1 (d, 1H)、7.27 (d, 1H)、7.4 (m, 2H)、7.45 (d, 1H)、7.5 (d, 1H)、7.6 (d, 1H)、7.75 (d, 2H)、7.9 (s, 1H) ; HPLC/MS (M+H)⁺ m/z 452。

10.1-{2-[(6-ブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル} -3-フェニル-5-プロポキシ-1H-ピラゾール: TLC (33% EtOAc/ヘキサン, Rf = 0.5) ; LC/MS [M+1]⁺ : m/z 452.36, RT 3.29

11.5-ブトキシ-1-{2-[(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル} -3-フェニル-1H-ピラゾール: LC/MS [M+1]⁺ : m/z 545, RT 4.47。

12.1-{2-[(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル} -5-(ペンチルオキシ) -3-フェニル-1H-ピラゾール: LC/MS [M+1]⁺ : m/z 559, RT 4.62。

13.1-{2-[(6-ブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル} -5-エトキシ-3-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール: LC/MS [M+1]⁺ : m/z 431, RT 3.80。

14.1-{2-[(6-ブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル} -5-プロポキシ-3-(トリフルオロメル) -1H-ピラゾール: LC/MS [M+1]⁺ : m/z 445, RT 3.99。

15.1-{2-[(6-ブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル} -5-ブトキシ-3-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール: LC/MS [M+1]⁺ : m/z 459, RT 4.13。

16.1-{2-[(6-ブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル} -5-(ペンチルオキシ) -3-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール: LC/MS [M+1]⁺ : m/z 473, RT 4.22。

17.1-{2-[(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル} -5-エトキシ-3-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール: LC/MS [M+1]⁺ : m/z 509, RT 4.02。

18.4-{2-[(1-{2-[(6-ブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル} -3-フェニル-1H-ピラゾル-5-イル)オキシ]エチル} -モルホリン: TLC (Rf = 0.18 EtOAc) ; ¹H NMR (CDCl₃) : 2.55 (m, 4H)、2.78 (t, 2H)、3.73 (m, 4H)、4.2 (t, 2H)、4.45 (50

m、4H)、5.85(s、1H)、7.05(s、1H)、7.1(d、1H)、7.3(m、1H)、)、7.35(m、2H)、7.4(m、2H)、7.6(d、1H)、7.7(d、2H)、7.9(s、1H)；HPLC/MS(M)⁺ m/z 522。

19.1-{2-[(6-ブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル}-3-フェニル-5-[2-(2-チエニル)エトキシ]-1H-ピラゾール：TLCは単一スポットを示した；R_f = 0.4(EtOAc-ヘキサン 1:4)；¹H NMR(CDCl₃)：3.3(t、2H)、4.3(t、2H)、4.45(t、4H)、5.8(s、1H)、6.9(m、2H)、7.05(s、1H)、7.1(m、2H)、7.3(d、1H)、7.37(m、2H)、7.48(d、1H)、7.5(d、1H)、7.65(d、1H)、7.75(d、2H)、7.9(s、1H)；HPLC/MS(M)⁺ m/z 519および(M+2)⁺ m/z 521。

20.3-{[(1-{2-[(6-ブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル}-3-フェニル-1H-ピラゾル-5-イル)オキシ]メチル}ピリジン：TLC(R_f = 0.18、EtOAc)；HPLC/MS(M)⁺ m/z 500。

21.1-{2-[(1-ブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル}-5-エトキシ-3-フェニル-1H-ピラゾール：LC/MS[M]⁺ : m/z 437、RT 3.73。¹H NMR(CDCl₃、400MHz) 1.38(m、3H)、4.05(m、2H)、4.40(m、2H)、4.50(m、2H)、5.75(s、1H)、7.10(m、1H)、7.25(m、2H)、7.35(m、3H)、7.68(m、3H)、8.20(d、1H)。

22.4-(1-{2-[(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル}-5-エトキシ-1H-ピラゾル-3-イル)安息香酸：LC/MS[M+1]⁺ : m/z 561、RT 3.63。¹H NMR(DMSO、400MHz) 1.05(m、3H)、3.90(m、2H)、4.18(m、2H)、4.39(m、2H)、6.05(s、1H)、7.35(m、1H)、7.50(m、1H)、7.65(m、2H)、7.75(m、4H)、8.0(s、1H)。

23.4-(1-{2-[(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル}-5-プロポキシ-1H-ピラゾル-3-イル)安息香酸：LC/MS[M+1]⁺ : m/z 575、RT 3.77。

24.1-{2-[2-(5-エトキシ-3-フェニル-1H-ピラゾル-1-イル)エトキシ]-1-ナフチル}エタノン：TLC: R_f = 0.43(30% EtOAc-ヘキサン)；HPLC/MS(M)⁺ m/z 400、RT 3.25

25.1-{2-[(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル}-5-エトキシ-4-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール：¹H NMR(CDCl₃、400MHz) 1.35(t、3H)、2.05(s、3H)、4.16(q、2H)、4.41(t、2H)、4.53(t、2H)、7.12(d、1H)、7.25(m、1H)、7.34(t、2H)、7.50-7.60(m、4H)、7.84(d、1H)、7.99(d、1H)。LC/MS[M+1]⁺ : m/z 531.15。

26.1-{2-[(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル}-5-エトキシ-4-フルオロ-3-フェニル-1H-ピラゾール：¹H NMR(CD₃OD、400MHz) 1.34(t、3H)、4.35-4.44(m、4H)、4.61(t、2H)。7.30-7.43(m、4H)、7.63(dd、1H)、7.72-7.80(m、3H)、8.01-8.08(m、2H)。LC/MS[M+1]⁺ : m/z 535.04。対応する-ケトエステルは文献の手順(Kim, D. Y.; Oh, D. Y. Tetrahedron Letters 1996, 37, 653-654)に従って製造した。

27.1-{2-[(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル}-5-エトキシ-3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール：LC/MS[M+1]⁺ : m/z 535、RT 4.14

28.4 - (1 - {2 - [(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル} - 5 -エトキシ-1H-ピラゾル-3-イル)ピリジン: HPLC-MS m/z 518, RT 2.89

29.1 - {2 - [(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル} - 5 -エトキシ3 - (2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル) - 1H-ピラゾール: HPLC-MS m/z 607, RT 4.32

30.1 - {2 - [(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル} - 5 -エトキシ3 - (3,4,5-トリメトキシフルオロフェニル) - 1H-ピラゾール: HPLC-MS m/z 607, RT 3.87

31.3 - (1 - {2 - [(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル} - 5 -エトキシ-1H-ピラゾル-3-イル)ピリジン: HPLC-MS m/z 518, RT 3.23

32.1 - {2 - [(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル} - 5 -エトキシ3 - (4-ニトロフェニル) - 1H-ピラゾール: LC/MS [M+1]⁺: m/z 535.3, RT 4.38.

33.1 - {2 - [(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル} - 5 -エトキシ3 - (3-フリル) - 1H-ピラゾール: HPLC-MS m/z 507, RT 3.74

34.4 - (1 - {2 - [(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル} - 5 -エトキシ-1H-ピラゾル-3-イル) - 3,5-ジメチルイソキサゾール: HPLC-MS m/z 536.3, RT 3.68

35.N - (1 - {2 - [(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル} - 3 -フェニル-1H-ピラゾル-5-イル) - N - (3,3,3-トリフルオロプロピル)アミン: ¹H NMR (CDCl₃) 8.05 (1H, d, J = 5 Hz), 7.93 (1H, s), 7.76 (2H, dd, J = 6, 3 Hz), 7.68 (1H, d, J = 6 Hz), 7.65 - 7.61 (2H, m), 7.40 - 7.36 (3H, m), 7.17 (1H, d, J = 6 Hz), 5.83 (1H, s), 4.55 - 4.51 (4H, m), 3.48 (2H, q, J = 6 Hz), 2.53 - 2.51 (2H, m). LC/MS (m+1)⁺ m/z 584.3 TLC R_f = 0.25 (EtOAc/Hex = 2/3)

36.1 - {2 - [(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル} - N - エチル - 3 - フエニル - 1H - ピラゾル - 5 - アミン: ¹H - NMR (CDCl₃, 400 MHz) 1.25 (t, 3H), 3.14 (q, 2H), 4.40 - 4.62 (m, 4H), 5.75 (s, 1H), 7.05 - 7.15 (m, 1H), 7.30 - 7.40 (m, 2H), 7.60 - 7.78 (m, 4H), 7.90 (s, 1H), 8.00 (d, 1H). LC/MS [M+1]⁺: m/z 516.04.

37.N - (1 - {2 - [(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル} - 3 -フェニル-1H-ピラゾル-5-イル) - N - (2,2,2-トリフルオロエチル)アミン: ¹H NMR (CDCl₃, ppm) 8.05 (1H, d, J = 5 Hz), 7.93 (1H, s), 7.76 (2H, dd, J = 6, 3 Hz), 7.68 (1H, d, J = 6 Hz), 7.65 - 7.61 (2H, m), 7.40 - 7.36 (3H, m), 7.17 (1H, d, J = 6 Hz), 5.83 (1H, s), 4.72 - 4.68 (2H, m), 4.62 - 4.58 (2H, m), 3.82 - 3.76 (2H, m). LC/MS (m+1)⁺ m/z = 570.0, TLC R_f = 0.7 (EtOAc/Hex = 1/1)

38.5 - (1 - {2 - [(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル} - 5 -エトキシ-1H-ピラゾル-3-イル)イソキサゾール: HPLC-MS m/z 508.3, RT 3.6

39.1 - {2 - [(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル} - 5 -エトキシ - 3 - (2 - チエニル) - 1H - ピラゾール: HPLC-MS m/z 523.2, RT 3.98

4 0 . 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジブロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 3 - (2 ,
 5 - ジメチル - 3 - フリル) - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S m /
 z 5 3 5 . 3 、 R T 4 . 1 2

4 1 . 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジブロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 5 - エトキ
 シ - 3 - [5 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 3 - フリル] - 1 H - ピラゾール
 : H P L C - M S m / z 5 8 9 . 3 、 R T 4 . 3 2

4 2 . 3 - (3 - ブロモ - 2 - チエニル) - 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジブロモ - 2 - ナフ
 チル) オキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S m / z
 6 0 3 . 1 、 R T 4 . 3 8

4 3 . 3 - (5 - クロロ - 4 - メトキシ - 3 - チエニル) - 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジブ
 ロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール : H P L C -
 M S m / z 5 8 7 . 2 、 R T 4 . 3 6

4 4 . 3 - (3 - クロロ - 2 - チエニル) - 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジブロモ - 2 - ナフ
 チル) オキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S m / z
 5 5 7 . 2 、 R T 4 . 2 6

4 5 . 3 - (3 - クロロフェニル) - 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジブロモ - 2 - ナフチル)
 オキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S m / z 5 5 1
 . 3 、 R T 4 . 3 5

4 6 . 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジブロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 5 - エトキ
 シ 3 - (3 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S m / z 5 3 1 .
 3 、 R T 4 . 1 6

4 7 . 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジブロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 3 - (3 ,
 5 - ジメトキシフェニル) - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S m / z
 5 7 7 . 3 、 R T 3 . 9 7

4 8 . 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジブロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 5 - エトキ
 シ - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S
 m / z 5 8 5 . 3 、 R T 4 . 3 8

4 9 . 3 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジブロモ
 - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S
 m / z 5 6 1 . 2 8 、 R T 3 . 9 4

5 0 . 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジブロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 3 - (3 ,
 4 - ジメトキシフェニル) - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S m / z
 5 7 7 . 3 、 R T 3 . 7 2

5 1 . 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジブロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 3 - (3 ,
 4 - ジメチルフェニル) - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S m / z
 5 4 5 . 3 、 R T 4 . 2 2

5 2 . 3 - (5 - ブロモ - 4 - メトキシ - 3 - チエニル) - 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジブ
 ロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール : H P L C -
 M S m / z 6 3 3 . 2 、 R T 4 . 2 7

5 3 . 4 - クロロ - 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジブロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル }
 - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S m / z 5 5 1 .
 3 、 R T 4 . 3 3

5 4 . 4 - ブロモ - 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジブロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル }
 - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S m / z 5 9 7 .
 3 、 R T 4 . 3 8

5 5 . 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジブロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 5 - エトキ
 シ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S
 m / z (M H +) 5 4 7 . 6 、 5 4 9 . 3 、 R T 4 . 6 0 分

5 6 . 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジブロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 5 - エトキ
 シ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S 50

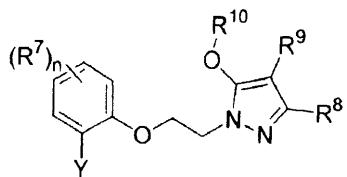
m/z (M H^+) 563.7, 565.2, RT 4.40分
 57.メチル4-(4-ブロモ-1-{2-[(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル}-5-エトキシ-1H-ピラゾル-3-イル)ベンゾエート: HPLC-MS
 m/z 655, RT 4.55
 58.メチル4-(1-{2-[(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル}-5-エトキシ-4-フルオロ-1H-ピラゾル-3-イル)ベンゾエート: HPLC-MS
 m/z 593.1, RT 4.49
 59.メチル4-(1-{2-[(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル}-4-フルオロ-5-プロポキシ-1H-ピラゾル-3-イル)ベンゾエート: HPLC-MS
 m/z 607.1, RT 4.65 10
 60.4-(4-ブロモ-1-{2-[(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル}-5-エトキシ-1H-ピラゾル-3-イル)安息香酸: HPLC-MS m/z 639.2, RT 4.02
 61.4-(4-ブロモ-1-{2-[(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル}-5-プロポキシ-1H-ピラゾル-3-イル)安息香酸: HPLC-MS m/z 653.2, RT 4.03
 62.4-(1-{2-[(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル}-5-エトキシ-4-フルオロ-1H-ピラゾル-3-イル)安息香酸: HPLC-MS m/z 579.3, RT 3.78
 63.4-(1-{2-[(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル}-4-フルオロ-5-プロポキシ-1H-ピラゾル-3-イル)安息香酸: HPLC-MS m/z 593.3, RT 3.85 20
 64.4-(1-{2-[(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル}-5-エトキシ-4-フルオロ-1H-ピラゾル-3-イル)ベンズアミド: HPLC-MS
 m/z 578.3, RT 3.39
 65.4-(1-{2-[(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル}-4-フルオロ-5-プロポキシ-1H-ピラゾル-3-イル)ベンズアミド: HPLC-MS m/z 592.3, RT 3.6
 66.3-(1-{2-[(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル}-5-エトキシ-1H-ピラゾル-3-イル)安息香酸: HPLC-MS m/z 559.2 30, RT 4.2
 67.3-(1-{2-[(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル}-5-プロポキシ-1H-ピラゾル-3-イル)安息香酸: HPLC-MS m/z 573.1, RT 4.37
 68.メチル3-(1-{2-[(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル}-5-エトキシ-1H-ピラゾル-3-イル)ベンゾエート: HPLC-MS m/z 573.2, RT 4.63
 69.メチル3-(1-{2-[(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル}-5-プロポキシ-1H-ピラゾル-3-イル)ベンゾエート: HPLC-MS m/z 587.2, RT 4.78 40
 70.1-{2-[(6-ブロモ-1-クロロ-2-ナフチル)オキシ]エチル}-5-エトキシ-4-フルオロ-3-フェニル-1H-ピラゾール: TLC R_f = 0.40 (38% 収率)。LC/MS: m/z 489 の MW + 1, RT 4.71 分。¹H NMR (CD₂Cl₂): 8.1 (m, 1H)、7.95 (d, 1H)、7.8 (m, 2H)、7.7 (m, 2H)、7.4 (m, 4H)、4.6 (t, 2H)、4.5 (t, 2H)、4.4 (2H)、1.4 (t, 3H)。
 71.4-ブロモ-1-{2-[(6-ブロモ-1-クロロ-2-ナフチル)オキシ]エチル}-5-エトキシ-3-フェニル-1H-ピラゾール: HPLC-MS [M + 1]⁺ : m/z 549, RT 5.12
 72.メチル3-(1-{2-[(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル} 50

- 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) ベンゾエート : HPLC -
 MS m/z 591.1, RT 4.85
 73. メチル 3 - (1 - { 2 - [(1 , 6 - ジプロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル }
 - 4 - フルオロ - 5 - プロポキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) ベンゾエート : HPLC
 - MS m/z 605.1, RT 5.00
 74. メチル 3 - (4 - プロモ - 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジプロモ - 2 - ナフチル) オキ
 シ] エチル } - 5 - プロポキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) ベンゾエート : HPLC -
 MS m/z 667, RT 5.07
 75. 3 - (1 - { 2 - [(1 , 6 - ジプロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 5 -
 エトキシ - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) 安息香酸 : m/z 579.3, 10
 RT 3.82
 76. 3 - (1 - { 2 - [(1 , 6 - ジプロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 4 -
 フルオロ - 5 - プロポキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) 安息香酸 : m/z 593.3
 , RT 3.86
 77. 3 - (4 - プロモ - 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジプロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 5 -
 プロポキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) 安息香酸 : m/z 655.2,
 RT 3.99
 78. 4 - (1 - { 2 - [(1 , 6 - ジプロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 5 -
 プロポキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) - 3 , 5 - ジメチルイソキサゾール : HPLC
 - MS m/z 613.3, RT 4.66 20
 79. メチル 3 - (4 - プロモ - 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジプロモ - 2 - ナフチル) オキ
 シ] エチル } - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) ベンゾエート : HPLC - M
 S m/z 653.1, RT 4.90
 80. 3 - (4 - プロモ - 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジプロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) 安息香酸 : HPLC - MS m/z
 639.1, RT 4.44
 81. 4 - (1 - { 2 - [(1 , 6 - ジプロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 5 -
 エトキシ - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) - 3 , 5 - ジメチルイソキサゾー
 ル : HPLC - MS [M + 1]⁺ m/z 552, RT 4.57
 82. 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジプロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 5 - エトキ
 シ - 3 - (フェノキシメチル) - 1 H - ピラゾール : LC / MS [M + 1]⁺ : m/z 30
 547, RT 4.13
 83. 2 - [2 - (5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾル - 1 - イル) エトキシ
] - 1 , 6 - ナフタレンジカルボニトリル : HPLC - MS [M + 1]⁺ : m/z 40
 9, RT 3.37
 84. 5 - クロロ - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾル - 1 - イ
 ル) エトキシ] - 2 - ナフトニトリル : HPLC - MS [M + 1]⁺ : m/z 418,
 RT 3.65
 85. 3 - ベンジル - 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジプロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール : LC / MS (M + 1)⁺ : m/z 529, RT 40
 4.01
 86. メチル 4 - [(1 - { 2 - [(1 , 6 - ジプロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) メチル] ベンゾエート : LC / MS (M)⁺ : m/z 600, RT 4.06
 87. 4 - [(1 - { 2 - [(1 , 6 - ジプロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) メチル] 安息香酸 : LC / MS (M)⁺ : m/z 572, RT 3.44

本発明の別の態様は、式：

【0025】

【化2】



(II)

【0026】

10

式中、

R^7 は、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 Br、 Cl、 F、 CF_3 、 CN、 $COOH$ 、 $NHCOR^{1-4}$ 、

$COOH$ 、 $NR^{1-2}R^{1-2}$ 、 モルホリン、 ピロリジンおよびピペリジンから選択される 0 ~ 1 個の置換基で置換された $C_1 - C_6$ アルキル、

$C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 SR^{1-4} 、 Br、 Cl、 F、 CF_3 、 NH₂ およびフェニルから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されたフェニル、

$C_5 - C_6$ 環状基、

$C_1 - C_6$ アルキルおよび COR^{1-4} から選択される 0 ~ 1 個の置換基で置換されたチオフェン、

Br、 Cl、 F および $C_1 - C_6$ アルキルから選択される 0 ~ 2 個の置換基を伴うピリジン、

0 ~ 2 個の Br 原子で置換されたピリミジン、

ピロール、 フラン、 オキサゾール、 ベンゾチオフェン、 ベンゾフラン、 モルホリン、 ピロリジン、 ピペリジン、 ナフタレンならびにベンゾジオキソールから選択され；

Y は H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 CN、 Br、 Cl、 F もしくは I であり；

R^8 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 COR^{1-1} および $CONH(C_1 - C_3$ アルキル) R^{1-1} から選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換されたフェニルであり；

R^9 は H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 Br、 Cl および F であり；

R^{10} は CF_3 、 ピリジン、 モルホリン、 および 0 ~ 1 個の $C_1 - C_6$ アルキル基で置換されたチオフェンから選択される 0 ~ 1 個の置換基で置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{1-1} は OH、 $NR^{1-2}R^{1-2}$ 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 または CF_3 およびモルホリンから選択される 0 ~ 1 個の置換基で置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{1-2} は H および $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{1-4} は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

n は 0、 1 もしくは 2 である】

の化合物；

もしくはその製薬学的に許容できる塩に関する。

40

【0027】

上で同定される用語はあらゆる部分で以下の意味するところを有する：

$C_1 - C_6$ アルキルおよび $C_1 - C_{10}$ アルキルは、 直鎖状または単一もしくは複数の分枝をもつ分枝状であってよい、 1 からそれぞれ約 6 もしくは約 10 個の飽和炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝状鎖アルキル基を意味する。 こうした基は、 メチル、 エチル、 n - プロピル、 イソプロピル、 n - ブチル、 イソブチル、 sec - ブチル、 tert - ブチルなどを包含する。

【0028】

$C_1 - C_6$ アルコキシという用語は、 直鎖状または単一もしくは複数の分枝をもつ分枝状であってよい 1 から約 6 個までの飽和炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝状鎖アルコキ

50

シ基を意味し、そしてメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなどのような基を包含する。

【0029】

C₅ - C₆ 環状基は、5もしくは6個の炭素原子を含有するいづれかの飽和もしくは不飽和環である。本基はいづれか2個の隣接かつ化学的に利用可能な炭素原子で中核化合物のフェニル部分に縮合する。これらの縮合部分は、ナフタレン、テトラヒドロナフタレン、インデンおよびインダンのような基を包含する。

【0030】

R⁷は、ベンジル環の3, 4, 5および/もしくは6位で式IIの分子の残部に結合される。nが2である場合、各R⁷は相互から独立に選択され、そして、従って同一もしくは異なることができる。nが1である場合、R⁷は好ましくはベンジル環の4位に結合される。

【0031】

いづれかの部分が「置換されている」場合、それはなしから示される置換基の最高の数までを有する。各置換基は該部分上のいづれかの利用可能な炭素もしくは窒素原子に配置されることができ、また、該置換基上のいづれかの利用可能な原子により結合されることができる。「いづれかの利用可能な原子」は、当該技術分野で既知もしくは本明細書で教示される手段により化学的に接近可能でありかつ過度に不安定な分子を創製しない該部分上のいづれかの位置のいづれかの原子を意味する。とりわけ、全部の複素環部分は、ピロール（いづれかの利用可能な炭素もしくは窒素原子で結合されることができる）を除き、いづれかの利用可能な炭素原子により該分子の残部に結合されることができる。いづれかの部分上に2個もしくはそれ以上の置換基が存在する場合、各置換基はいづれの他の置換基とも独立に定義され、そして、従って同一もしくは異なることができる。

【0032】

式IIの化合物は、所望の多様な置換基の位置および性質に依存して1個もしくはそれ以上の非対称中心を含有するかもしれない。非対称炭素原子は(R)もしくは(S)配置または(R, S)配置で存在してよい。ある例において、非対称性は、所定の結合、例えば明記される化合物の2個の置換された芳香環を結びつける中心結合の周囲の制限された回転によってもまた存在するかもしれない。環上の置換基はまた、cisもしくはtransいづれかの形態でも存在するかもしれない。全部のこうした配置（鏡像異性体およびジアステレオマーを包含する）が本発明の範囲内に包含されることを意図している。好ましい化合物は、より望ましい生物学的活性を生じさせる式IIの化合物の絶対配置をもつものである。分離された、純粋な、もしくは部分的に精製された本発明の化合物の異性体もしくはラセミ化合物の混合物もまた本発明の範囲内に包含される。前記異性体の精製および前記異性体混合物の分離は、当該技術分野で既知の標準的技術により達成することができる。

【0033】

式IIの化合物の製薬学的に許容できる塩の使用もまた本発明の範囲内にある。「製薬学的に許容できる塩」という用語は、本発明の化合物の相対的に非毒性の無機もしくは有機酸付加塩を指す。例えば、S. M. Bergeland, "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19を参照されたい。

【0034】

本発明の化合物の代表的塩は、例えば当該技術分野で公知の手段により無機もしくは有機酸もしくは塩基から形成される慣習的な非毒性塩および四級アンモニウム塩を包含する。例えば、こうした酸付加塩は、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、ケイヒ酸塩、シクロペンタノプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、

10

20

30

40

50

臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、イタコン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パモン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、トシリ酸塩およびウンデカン酸塩を包含する。

【0035】

塩基塩は、カリウムおよびナトリウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウムおよびマグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、ならびにジシクロヘキシリルアミンおよびN-メチル-D-グルカミンのような有機塩基とのアンモニウム塩を包含する。加えて、塩基性窒素含有基は、塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、プロピルおよびブチルのような低級アルキルハロゲン化物：硫酸ジメチル、ジエチルおよびジブチルのようなジアルキル硫酸塩；ならびに硫酸ジアミル、塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルのような長鎖ハロゲン化物、臭化ベンジルおよびフェネチルのようなアルキルハロゲン化物ならびに他者のような作用物質で四級化してもよい。

10

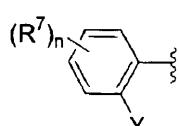
20

【0036】

式IIの化合物の具体的に説明する例は表2に下述される化合物を包含する。表2において、R¹~R³は

【0037】

【化3】



【0038】

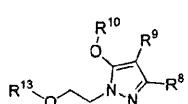
に対応する式II分子の部分を表す。

【0039】

【表10】

表2

30



実施例番号	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
88			H	Et
89			H	Et
90			H	Et

40

【0040】

【表11】

50

実施 例 番 号	R ¹³	R ⁶	R ⁹	R ¹⁰
91			H	Et
92			H	Et
93			H	Et
94			H	Et
95			H	Et

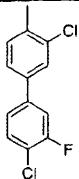
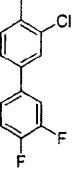
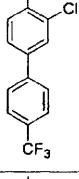
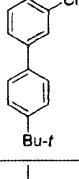
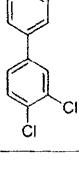
10

20

30

【0 0 4 1】

【表 1 2】

実施 例 番号	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
96			H	Et
97			H	Et
98			H	Et
99			H	Et
100			H	Et

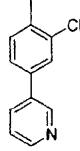
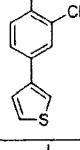
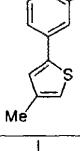
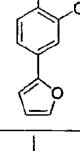
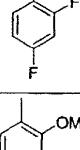
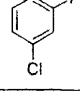
10

20

30

【 0 0 4 2 】

【 表 1 3 】

実施 例 番号	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
101			H	Et
102			H	Et
103			H	Et
104			H	Et
105			H	Et
106			H	Et
107			H	Et

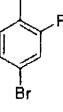
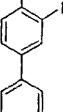
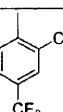
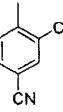
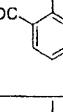
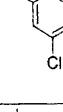
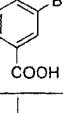
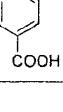
10

20

30

【 0 0 4 3 】

【表 14】

実施 例 番号	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
108			H	Et
109			H	Et
110			H	Et
111			H	Et
112			H	Et
113			H	Et
114			H	Et
115			H	Et

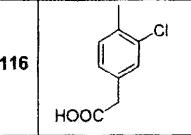
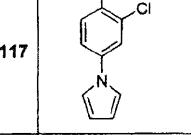
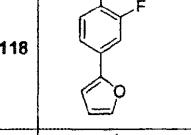
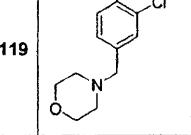
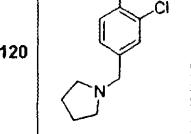
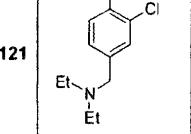
10

20

30

【0 0 4 4】

【表 15】

実施 例 番号	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
116			H	Et
117			H	Et
118			H	Et
119			H	Et
120			H	Et
121			H	Et

10

20

30

【0045】

【表16】

実施 例 番号	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
122			H	Et
123			H	Et
124			H	Et
125			H	Et
126			H	Et
127			Me	Et
128			Me	Et

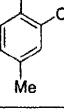
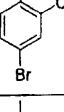
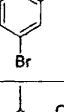
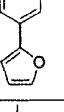
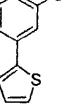
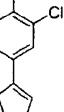
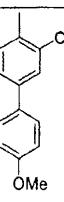
10

20

30

【 0 0 4 6 】

【 表 1 7 】

実施例番号	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
129			Me	Et
130			H	Et
131			F	Et
132			F	Et
133			F	Et
134			F	Et
135			H	Et

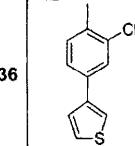
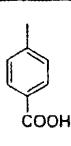
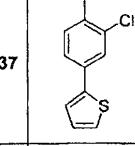
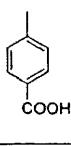
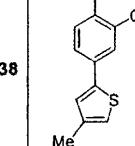
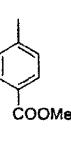
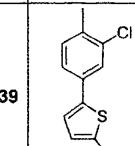
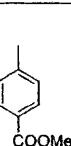
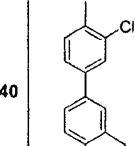
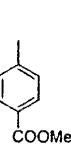
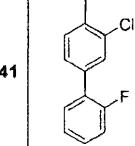
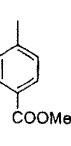
10

20

30

【0047】

【表18】

実施 例 番号	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
136			H	Et
137			H	Et
138			H	Et
139			H	Et
140			H	Et
141			H	Et

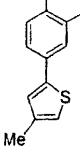
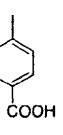
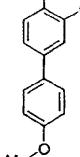
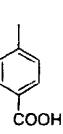
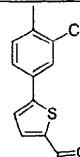
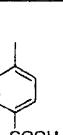
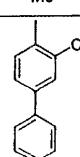
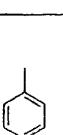
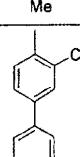
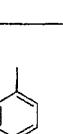
10

20

30

【 0 0 4 8 】

【 表 1 9 】

実施 例 番号	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
142			H	Et
143			H	Et
144			H	Et
145			F	Et
146			H	Et

10

20

30

【 0 0 4 9 】

【 表 2 0 】

実施 例 番号	R ¹³	R ⁶	R ⁹	R ¹⁰
147			F	Et
148			F	Et
149			H	Et
150			F	Et
151			F	Et

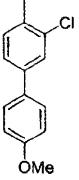
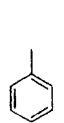
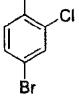
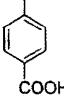
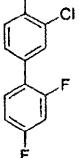
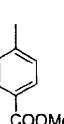
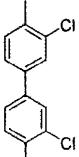
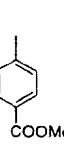
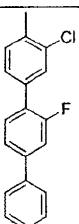
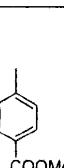
10

20

30

【 0 0 5 0 】

【 表 2 1 】

実施 例 番号	R ¹³	R ⁶	R ⁹	R ¹⁰
152			H	Et
153			H	Et
154			H	Et
155			H	Et
156			H	Et

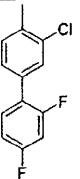
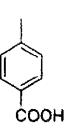
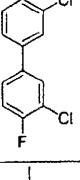
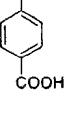
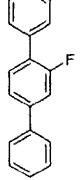
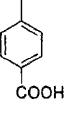
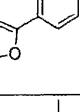
10

20

30

【 0 0 5 1 】

【 表 2 2 】

実施 例 番号	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
157			H	Et
158			H	Et
159			H	Et
160			H	Et
161			H	Et
162			H	Et

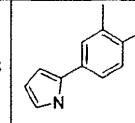
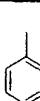
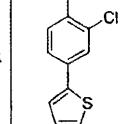
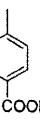
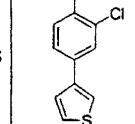
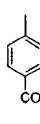
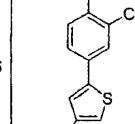
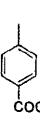
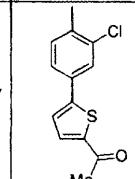
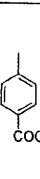
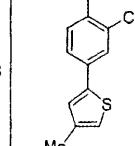
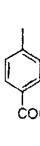
10

20

30

【 0 0 5 2 】

【表 2 3 】

実施 例 番号	R ¹³	R ⁶	R ⁹	R ¹⁰
163			H	Et
164			F	Et
165			F	Et
166			F	Et
167			F	Et
168			F	Et

10

20

30

【 0 0 5 3 】

【表 2 4 】

実施例番号	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
169			F	Et
170			F	Et
171			F	Et
172			F	Et
173			F	Et
174			F	Et

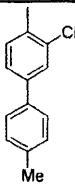
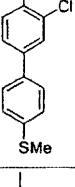
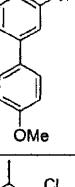
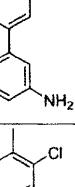
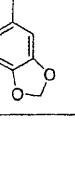
10

20

30

【0054】

【表25】

実施例番号	R ¹³	R ⁴	R ⁹	R ¹⁰
175			F	Et
176			F	Et
177			F	Et
178			F	Et
179			F	Et

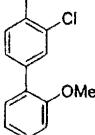
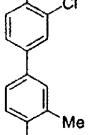
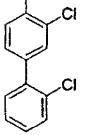
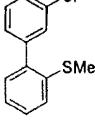
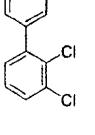
10

20

30

【0055】

【表26】

実施 例 番号	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
180			F	Et
181			F	Et
182			F	Et
183			F	Et
184			F	Et

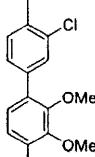
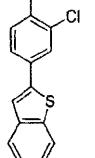
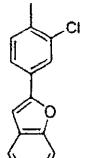
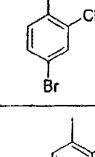
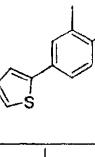
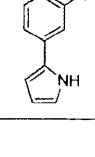
10

20

30

【 0 0 5 6 】

【表 2 7 】

実施例番号	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
185			F	Et
186			F	Et
187			F	Et
188			F	Et
189			H	Et
190			H	Et

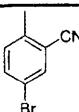
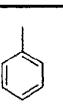
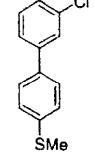
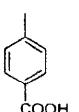
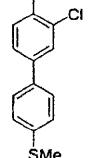
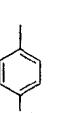
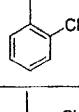
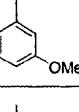
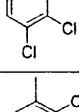
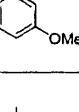
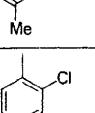
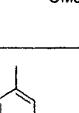
10

20

30

【0 0 5 7】

【表 28】

実施 例 番 号	R ¹³	R ⁶	R ⁹	R ¹⁰
191			H	Et
192			H	Et
193			H	Et
194			F	Et
195			F	Et
196			F	Et
197			F	Et

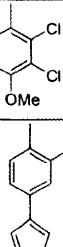
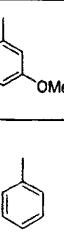
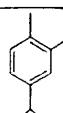
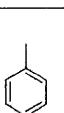
10

20

30

【 0 0 5 8 】

【 表 2 9 】

実施 例 番号	R^{13}	R^8	R^9	R^{10}
198			F	Et
199			F	Et
200			F	Et
201			F	Et
202			F	Et
203			F	Et
204			H	Et
205			H	Et

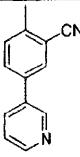
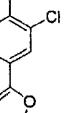
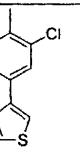
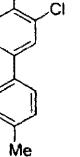
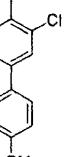
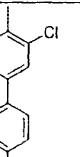
10

20

30

【 0 0 5 9 】

【 表 3 0 】

実施 例 番号	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
206			H	Et
207			F	Et
208			F	Et
209			F	Et
210			F	Et
211			F	Et

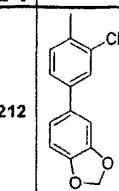
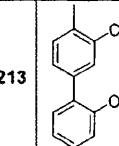
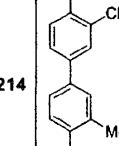
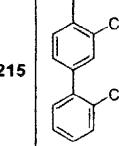
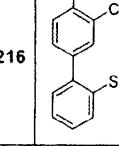
10

20

30

【 0 0 6 0 】

【表 3 1 】

実施 例 番号	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
212			F	Et
213			F	Et
214			F	Et
215			F	Et
216			F	Et

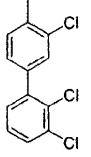
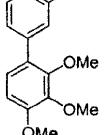
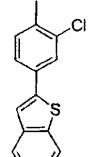
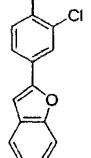
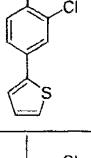
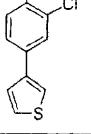
10

20

30

【 0 0 6 1 】

【 表 3 2 】

実施 例 番号	R^{13}	R^8	R^9	R^{10}
217			F	Et
218			F	Et
219			F	Et
220			F	Et
221			F	Et
222			F	Et

10

20

30

【 0 0 6 2 】

【表 3 3 】

実施 例 番号	R^{13}	R^8	R^9	R^{10}
223			F	Et
224			F	Et
225			F	Et
226			F	Et
227			F	Et
228			F	Et

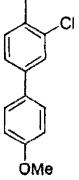
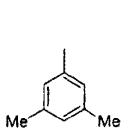
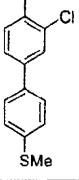
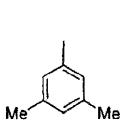
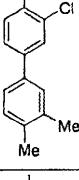
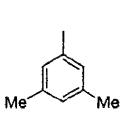
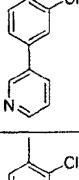
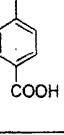
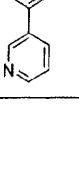
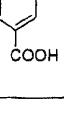
10

20

30

【 0 0 6 3 】

【表 3 4 】

実施 例 番号	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
229			F	Et
230			F	Et
231			F	Et
232			F	Et
233			H	Et

10

20

30

【 0 0 6 4 】

【 表 3 5 】

実施 例 番 号	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
234			Br	Et
235			Br	Et
236			Br	Et
237			Br	Et
238			Br	Et
239			Br	Et

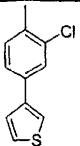
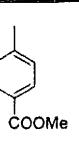
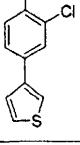
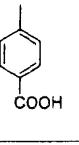
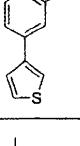
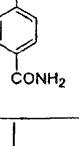
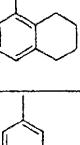
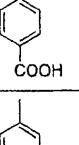
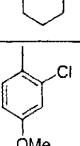
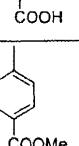
10

20

30

【 0 0 6 5 】

【表 3 6 】

実施 例 番号	R ¹³	R ⁶	R ⁹	R ¹⁰
240			Br	Et
241			Br	Et
242			Br	Et
243			H	Et
244			H	Et
245			H	Et
246			H	Et

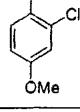
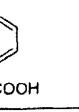
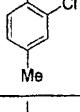
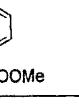
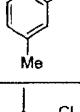
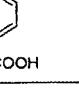
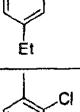
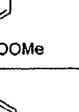
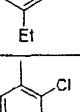
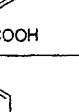
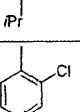
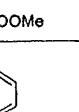
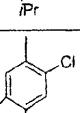
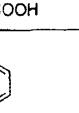
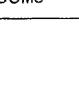
10

20

30

【 0 0 6 6 】

【 表 3 7 】

実施 例 番号	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
247			H	Et
248			H	Et
249			H	Et
250			H	Et
251			H	Et
252			H	Et
253			H	Et
254			H	Et

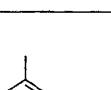
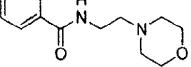
10

20

30

【 0 0 6 7 】

【 表 3 8 】

実施例番号	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
255			H	Et
256			H	Et
257			H	Et
258			H	Et
259			H	Et
260			H	Et
261			H	Et

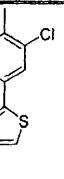
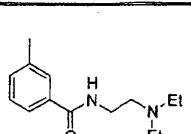
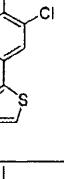
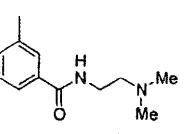
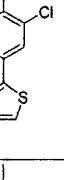
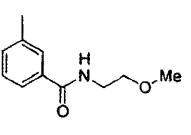
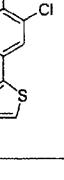
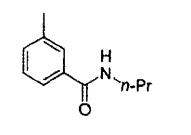
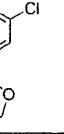
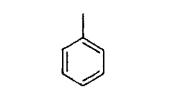
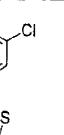
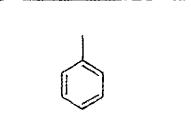
10

20

30

【 0 0 6 8 】

【表 3 9 】

実施 例 番号	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
262			H	Et
263			H	Et
264			H	Et
265			H	Et
266			H	n-Pr
267			H	n-Pr

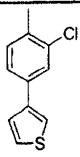
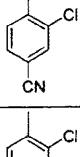
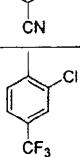
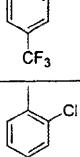
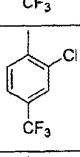
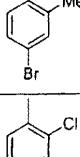
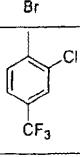
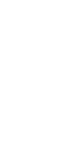
10

20

30

【 0 0 6 9 】

【表 40】

実施 例 番号	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
268			H	n-Pr
269			F	Et
270			Br	Et
271			Br	Et
272			F	Et
273			H	Et
274			H	Et
275			F	Et

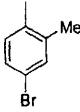
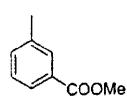
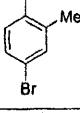
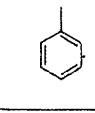
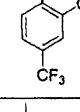
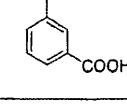
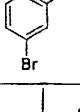
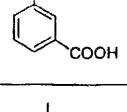
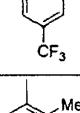
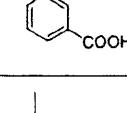
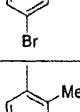
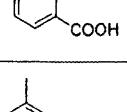
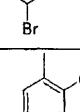
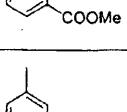
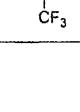
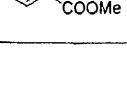
10

20

30

【 0 0 7 0 】

【表 4 1 】

実施例番号	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
276			F	Et
277			F	Et
278			F	Et
279			F	Et
280			H	Et
281			H	Et
282			Br	Et
283			Br	Et

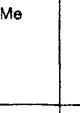
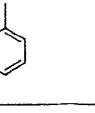
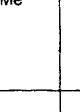
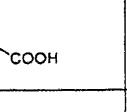
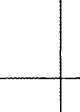
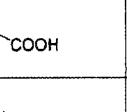
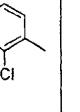
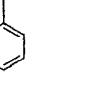
10

20

30

【 0 0 7 1 】

【表42】

実施例番号	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
284			Br	Et
285			Br	Et
286			Br	Et
287			H	Et

40

50

【0072】

表2の化合物の構造は以下のIUPAC化合物名および特徴づけデータに対応する。

- 88.1 - {2 - [(3 - クロロ - 4' - メトキシ - 1,1' - ピフェニル - 4 - イル)オキシ]エチル} - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール: HPLC/MS: (M+H)⁺ m/z 449; R_f = 0.34 (1:4, EtOAc/ヘキサン); ¹H NMR (CDCl₃): 1.45 (t, 3H)、3.85 (s, 3H)、4.2 (q, 2H)、4.45 (s, 4H)、5.8 (s, 1H)、6.95 (m, 3H)、7.3 - 7.45 (m, 6H)、7.52 (s, 1H)、7.75 (d, 2H)。
- 89.1 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェノキシ)エチル] - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール: TLC R_f = 0.7 (3:7, EtOAc/ヘキサン) 10; ¹H NMR (CDCl₃): 1.45 (t, 3H)、4.15 (q, 2H)、4.4 (d, 4H)、5.80 (s, 1H)、6.7 (d, 1H)、7.3 - 7.35 (m, 2H)、7.40 (t, 2H)、7.47 (s, 1H)、7.75 (d, 2H)。
- 90.1 - {2 - [(3 - ブロモ - 1,1' - ピフェニル - 4 - イル)オキシ]エチル} - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール: HPLC/MS: M⁺ m/z 463; R_f = 0.43 (1:4, EtOAc/ヘキサン); ¹H NMR (CDCl₃): 1.45 (t, 3H)、4.25 (q, 2H)、4.45 (d, 4H)、5.8 (s, 1H)、6.95 (d, 1H)、7.3 - 7.45 (m, 7H)、7.5 (d, 2H)、7.75 (d, 3H)。
- 91.1 - {2 - [(3 - クロロ - 1,1' : 4', 1'') - テルフェニル - 4 - イル)オキシ]エチル} - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール: HPLC/MS: (M+H)⁺ m/z 496; R_f = 0.33 (1:4, EtOAc/ヘキサン); ¹H NMR (CDCl₃): 1.42 (t, 3H)、4.2 (q, 2H)、4.45 (d, 4H)、5.8 (s, 1H)、7.0 (d, 1H)、7.28 (m, 3H)、7.4 - 7.5 (m, 6H)、7.6 (d, 5H)、7.72 (d, 2H)。
- 92.1 - {2 - [4 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 2 - クロロフェノキシ]エチル} - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール: HPLC/MS: (M+H)⁺ m/z 476; R_f = 0.3 (1:4, EtOAc/ヘキサン); ¹H NMR (CDCl₃): 1.42 (t, 3H)、4.2 (q, 2H)、4.5 (d, 4H)、5.8 (s, 1H)、6.95 (d, 1H)、7.3 - 7.5 (m, 8H)、7.6 - 7.8 (m, 4H) 30。
- 93.1 - [2 - (1,1' - ピフェニル - 4 - イルオキシ)エチル] - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール: HPLC/MS: (M)⁺ m/z 385; R_f = 0.47 (1:4, EtOAc/ヘキサン); ¹H NMR (CDCl₃): 1.4 (t, 3H)、4.2 (q, 2H)、4.4 (s, 4H)、5.85 (s, 1H)、6.95 (d, 2H)、7.3 - 7.6 (m, 10H)、7.8 (d, 2H)。
- 94.1 - {2 - [(3 - クロロ - 2' - フルオロ - 1,1' - ピフェニル - 4 - イル)オキシ]エチル} - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール: HPLC/MS: (M+H)⁺ m/z 437, R_f = 0.45 (20% EtOAc/ヘキサン); ¹H NMR (CDCl₃): 1.45 (t, 3H)、4.15 (q, 2H)、4.5 (s, 4H)、5.8 (s, 1H)、6.95 (d, 1H)、7.1 - 7.4 (m, 8H)、7.6 (s, 1H)、7.75 (d, 2H)。
- 95.1 - {2 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ナフチル)フェノキシ]エチル} - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール: HPLC/MS: (M+H)⁺ m/z 469; R_f = 0.35 (1:4, EtOAc/ヘキサン); ¹H NMR (CDCl₃): 1.48 (t, 3H)、4.17 (q, 2H)、4.5 (s, 4H)、5.83 (s, 1H)、7.0 (d, 1H)、7.3 (m, 1H)、7.35 (t, 2H)、7.5 (d, 3H)、7.65 (s, 1H)、7.75 (m, 3H)、7.90 (m, 3H)、7.97 (s, 1H)。
- 96.1 - {2 - [(3,4' - ジクロロ - 3' - フルオロ - 1,1' - ピフェニル - 4

10

30

40

50

- イル) オキシ]エチル} - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール: HPLC / MS: (M + H)⁺ m/z 472; R_f = 0.29 (1:4, EtOAc / ヘキサン); ¹H NMR (CDCl₃): 1.48 (t, 3H)、4.2 (q, 2H)、4.5 (s, 4H)、5.82 (s, 1H)、6.97 (d, 1H)、7.2 (t, 1H)、7.3 - 7.4 (m, 5H)、7.5 (d, 2H)、7.77 (d, 2H)。

97.1 - {2 - [(3 - クロロ - 3', 4' - デフルオロ - 1,1' - ピフェニル - 4 - イル) オキシ]エチル} - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール: HPLC / MS: (M + H)⁺ m/z 455; R_f = 0.33 (1:4, EtOAc / ヘキサン); ¹H NMR (CDCl₃): 1.48 (t, 3H)、4.17 (q, 2H)、4.7 (s, 4H)、5.85 (s, 1H)、6.86 - 7.0 (m, 3H)、7.3 - 7.4 (m, 5H)、7.5 (s, 1H)、7.77 (d, 2H)。 10

98.1 - (2 - {[3 - クロロ - 4' - (トリフルオロメチル) - 1,1' - ピフェニル - 4 - イル] オキシ}エチル) - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール: HPLC / MS: (M + H)⁺ m/z 487; R_f = 0.33 (1:4, EtOAc / ヘキサン); ¹H NMR (CDCl₃): 1.45 (t, 3H)、4.15 (q, 2H)、4.5 (d, 4H)、5.8 (s, 1H)、7.0 (d, 1H)、7.3 (t, 1H)、7.4 (t, 3H)、7.6 (m, 3H)、7.65 (d, 2H)、7.75 (d, 2H)。

99.1 - {2 - [(4' - tert - プチル - 3 - クロロ - 1,1' - ピフェニル - 4 - イル) オキシ]エチル} - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール: HPLC / MS: (M + H)⁺ m/z 476; R_f = 0.54 (1:4, EtOAc / ヘキサン); ¹H NMR (CDCl₃): 7.8 (d, 2H)、7.59 (s, 1H)、7.5 (s, 4H)、7.4 (m, 4H)、6.93 (d, 1H)、5.82 (s, 1H)、4.5 (s, 4H)、4.18 (q, 2H)、1.45 (t, 3H)、1.37 (s, 9H)。 20

100.5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1 - {2 - [(3,3',4' - トリクロロ - 1,1' - ピフェニル - 4 - イル) オキシ]エチル} - 1 H - ピラゾール: HPLC / MS: (M + H)⁺ m/z 488; R_f = 0.26 (1:4, EtOAc / ヘキサン); ¹H NMR (CDCl₃): 7.78 (d, 2H)、7.3 - 7.6 (m, 8H)、6.95 (d, 1H)、5.82 (s, 1H)、4.5 (s, 4H)、4.2 (q, 2H)、1.46 (t, 3H)。 30

101.3 - {3 - クロロ - 4 - [2 - (5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エトキシ]フェニル} ピリジン: HPLC / MS: (M + H)⁺ m/z 420; R_f = 0.14 (1:1, EtOAc / ヘキサン); ¹H NMR (CDCl₃): 8.78 (s, 1H)、8.58 (s, 1H)、7.78 (m, 3H)、7.6 (s, 1H)、7.25 - 7.4 (m, 5H)、7.0 (d, 1H)、5.83 (s, 1H)、4.5 (s, 4H)、4.18 (q, 2H)、1.47 (t, 3H)。

102.1 - {2 - [2 - クロロ - 4 - (3 - チエニル)フェノキシ]エチル} - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール: HPLC / MS: (M + H)⁺ m/z 425; R_f = 0.37 (1:4, EtOAc / ヘキサン); ¹H NMR (CDCl₃): 7.75 (d, 2H)、7.67 (s, 1H)、7.25 - 7.5 (m, 7H)、7.0 (d, 1H)、5.8 (s, 1H)、4.47 (d, 4H)、4.2 (q, 2H)、1.5 (t, 3H)。 40

103.1 - {2 - [2 - クロロ - 4 - (5 - メチル - 3 - チエニル)フェノキシ]エチル} - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール: HPLC / MS: (M + H)⁺ m/z 439; R_f = 0.31 (1:4, EtOAc / ヘキサン); ¹H NMR (CDCl₃): 7.75 (d, 2H)、7.6 (s, 1H)、7.3 - 7.45 (m, 4H)、7.0 (s, 1H)、6.85 (d, 1H)、6.78 (s, 1H)、5.84 (s, 1H)、4.48 (s, 4H)、4.2 (q, 2H)、2.3 (s, 3H)、1.45 (t, 3H)。 50

104.1 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (2 - フリル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール : HPLC / MS : (M + H)⁺ m/z 409 ; R_f = 0.23 (1 : 4, EtOAc / ヘキサン) ; ¹H - NMR (CDCl₃) : 7.65 (t, 2H)、7.6 (d, 1H)、7.2 - 7.4 (m, 5H)、6.8 (t, 1H)、6.45 (d, 1H)、6.35 (d, 1H)、5.75 (d, 1H)、4.4 (d, 4H)、4.1 (q, 2H)、1.3 (t, 3H)。

105.1 - [2 - (2,4 - ジフルオロフェノキシ) エチル] - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール : HPLC / MS : (M)⁺ m/z 344 ; TLC (20% 酢酸エチル / ヘキサン, R_f = 0.16) ; ¹H - NMR (CDCl₃) : 7.7 (d, 2H)、7.25 - 7.35 (t, 2H)、7.15 - 7.25 (m, 1H)、6.65 - 6.85 (m, 2H)、6.60 - 6.65 (m, 1H)、5.7 (s, 1H)、4.3 (s, 4H)、4.1 (q, 2H)、1.3 (t, 3H)。

106.1 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェノキシ) エチル] - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール : HPLC / MS : (M)⁺ m/z 417 ; TLC (20% 酢酸エチル / ヘキサン, R_f = 0.15) ; ¹H - NMR (CDCl₃) : 7.6 (d, 2H)、7.25 - 7.35 (m, 2H)、7.15 - 7.25 (m, 1H)、6.8 (s, 2H)、6.55 - 6.65 (m, 1H)、5.7 (s, 1H)、4.25 - 4.4 (m, 4H)、4.0 - 4.1 (q, 2H)、3.75 (s, 3H)、1.35 (t, 3H)。

107.1 - [2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) エチル] - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール : HPLC / MS : (M)⁺ m/z 361 ; TLC (20% 酢酸エチル / ヘキサン, R_f = 0.19) ; ¹H - NMR (CDCl₃) : 7.7 (d, 2H)、7.25 - 7.35 (m, 2H)、7.15 - 7.25 (m, 1H)、6.95 - 7.05 (m, 1H)、6.85 - 6.95 (m, 1H)、6.7 - 6.85 (m, 1H)、5.7 (s, 1H)、4.3 (s, 4H)、4.1 (q, 2H)、1.35 (t, 3H)。

108.1 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) エチル] - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール : HPLC / MS : (M)⁺ m/z 405 ; TLC (20% 酢酸エチル / ヘキサン, R_f = 0.18) ; ¹H - NMR (CDCl₃) : 7.7 (m, 2H)、7.25 - 7.35 (m, 2H)、7.15 - 7.25 (m, 1H)、7.15 - 7.05 (m, 1H)、7.05 - 6.95 (m, 1H)、6.7 - 6.85 (m, 1H)、5.7 (s, 1H)、4.3 (s, 4H)、4.1 (q, 2H)、1.35 (t, 3H)。

109.5 - エトキシ - 1 - { 2 - [(3 - ヨード - 1,1' - ピフェニル - 4 - イル) オキシ] エチル } - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール : HPLC / MS : (M)⁺ m/z 510 ; TLC (20% 酢酸エチル / ヘキサン, R_f = 0.18) ; ¹H - NMR (CDCl₃) : 7.9 (s, 1H)、7.65 (d, 2H)、7.15 - 7.45 (m, 9H)、6.75 (m, 1H)、5.7 (s, 1H)、4.4 (s, 4H)、4.1 (q, 2H)、1.35 (t, 3H)。

110.1 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール : LC / MS [M + 1]⁺ : m/z 411.4, RT 3.57. ¹H - NMR (DMSO, 400 MHz) 1.40 (m, 3H)、4.30 (m, 2H)、4.40 (s, 2H)、4.71 (s, 2H)、6.30 (s, 1H)、7.39 (m, 1H)、7.45 (m, 3H)、7.70 (s, 1H)、7.90 (m, 2H)、8.18 (s, 1H)。

111.3 - クロロ - 4 - [2 - (5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾル - 1 - イル) エトキシ] ベンゾニトリル : LC / MS [M + 1]⁺ : m/z 368.39, RT 3.25. ¹H - NMR (DMSO, 400 MHz) 1.8 (m, 3H)、3.50 (s, 2H)、3.85 (m, 2H)、4.18 (s, 2H)、5.95 (s, 1H)、7.08 (m, 1H)、7.20 (m, 4H)、7.45 (m, 1H)、7.56 (m, 50

、2H)。

112.3 - クロロ - 2 - [2 - (5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾル - 1 - イル)エトキシ] 安息香酸: LC/MS [M + 1]⁺ : m/z 387.2, RT 3.04

113.3,5 - ジクロロ - 2 - [2 - (5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾル - 1 - イル)エトキシ] 安息香酸: LC/MS [M + 1]⁺ : m/z 421.1, RT 3.38

114.3 - ブロモ - 4 - [2 - (5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾル - 1 - イル)エトキシ] 安息香酸: LC/MS [M + 1]⁺ : m/z 431.1, RT 2.92

115.3 - クロロ - 4 - [2 - (5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾル - 1 - イル)エトキシ] 安息香酸: LC/MS [M + 1]⁺ : m/z 387, RT 3.04

116.{3 - クロロ - 4 - [2 - (5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾル - 1 - イル)エトキシ] フェニル} 酢酸: LC/MS [M + 1]⁺ : m/z 401.2, RT 2.96

117.1 - {2 - [2 - クロロ - 4 - (1H - ピロル - 1 - イル)フェノキシ]エチル} - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール: LC/MS [M + 1]⁺ : m/z 368.39, RT 3.25

118.5 - エトキシ - 1 - {2 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - フリル)フェノキシ]エチル} - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール: HPLC-MS [M + 1]⁺ : m/z 393, RT 3.62

119.4 - {3 - クロロ - 4 - [2 - (5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾル - 1 - イル)エトキシ]ベンジル} モルホリン: HPLC-MS [M + 1]⁺ : m/z 442, RT 2.06

120.1 - {2 - [2 - クロロ - 4 - (1 - ピロリジニルメチル)フェノキシ]エチル} - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール: HPLC-MS [M + 1]⁺ : m/z 426, RT 2.04

121.N - {3 - クロロ - 4 - [2 - (5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾル - 1 - イル)エトキシ]ベンジル} - N, N - デエチルアミン: HPLC-MS [M + 1]⁺ : m/z 428, RT 2.04

122.1 - {3 - クロロ - 4 - [2 - (5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾル - 1 - イル)エトキシ]ベンジル} ピペリジン: HPLC-MS [M + 1]⁺ : m/z 440, RT 2.00

123.1 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - メチルフェノキシ)エチル] - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール: HPLC-MS [M + 1]⁺ : m/z 401, RT 3.90

124.1 - [2 - (4 - ブロモ - 3 - メチルフェノキシ)エチル] - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール: HPLC-MS [M + 1]⁺ : m/z 401, RT 3.90

125.5 - エトキシ - 1 - {2 - [2 - メチル - 4 - (2 - チエニル)フェノキシ]エチル} - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール: HPLC-MS [M + 1]⁺ : m/z 405, RT 4.01

126.5 - エトキシ - 1 - {2 - [3 - メチル - 4 - (2 - チエニル)フェノキシ]エチル} - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール: HPLC-MS [M + 1]⁺ : m/z 405, RT 4.00

127.3 - クロロ - 4 - [2 - (5 - エトキシ - 4 - メチル - 3 - フェニル - 1H - ピラゾル - 1 - イル)エトキシ]ベンゾニトリル: LC/MS [M + 1]⁺ : m/z 382.5, RT 3.39

128.1 - {2 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェノキシ]エチル} - 5 - エトキシ - 4 - メチル - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール: LC/MS [M + 1]⁺ : m/z 505, RT 3.39

: m / z 425.2, RT 4.04

129.1 - [2 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェノキシ)エチル] - 5 - エトキシ - 4 - メチル - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール: LC / MS [M + 1]⁺ : m / z 371.2, RT 3.93

130.メチル4 - {1 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェノキシ)エチル] - 5 - エトキシ - 1H - ピラゾル - 3 - イル}ベンゾエート: ¹H NMR (CDCl₃): 1.41 (t, 3H)、3.92 (s, 3H)、4.10 (q, 2H)、4.40 (m, 4H)、5.82 (s, 1H)、6.75 (d, 1H)、7.25 (m, 1H)、7.42 (s, 1H)、7.78 (d, 2H)、8.01 (d, 2H)、LC / MS (M + H) + m / z 479.1

131.1 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェノキシ)エチル] - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール: HPLC - MS [M + 1]⁺ : m / z 439, RT 4.29

132.1 - {2 - [2 - クロロ - 4 - (2 - フリル)フェノキシ]エチル} - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール: HPLC - MS [M + 1]⁺ : m / z 427, RT 4.16

133.1 - {2 - [2 - クロロ - 4 - (2 - チエニル)フェノキシ]エチル} - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール: HPLC - MS [M + 1]⁺ : m / z 443, RT 4.32

134.1 - {2 - [2 - クロロ - 4 - (3 - チエニル)フェノキシ]エチル} - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール: HPLC - MS [M + 1]⁺ : m / z 443, RT 4.23

135.メチル4 - (1 - {2 - [(3 - クロロ - 4' - メトキシ - 1,1' - ピフェニル - 4 - イル)オキシ]エチル} - 5 - エトキシ - 1H - ピラゾル - 3 - イル)ベンゾエート: TLC (Rf = 0.23, EtOAc - ヘキサン 1:4); ¹H NMR (CDCl₃): 1.42 (t, 3H)、3.82 (s, 3H)、3.92 (s, 3H)、4.15 (q, 2H)、4.44 (br, s, 4H)、5.85 (s, 1H)、6.85 (m, 3H)、7.28 (d, 1H)、7.39 (d, 2H)、7.54 (d, 1H)、7.80 (d, 2H)、8.03 (d, 2H); LC / MS (M + H) + m / z

136.4 - (1 - {2 - [2 - クロロ - 4 - (3 - チエニル)フェノキシ]エチル} - 5 - エトキシ - 1H - ピラゾル - 3 - イル)安息香酸: TLC (Rf = 0.07, EtOAc - ヘキサン 1:2); ¹H NMR (アセトン): 1.42 (t, 3H)、4.15 (q, 2H)、4.43 (t, 2H)、4.53 (t, 2H)、6.20 (s, 1H)、7.18 (d, 1H)、7.48 (d, 1H)、7.39 (d, 1H)、7.54 (dd, 1H)、7.70 (m, 2H)、7.92 (d, 2H)、8.03 (d, 2H)、11.15 (br, s, 1H); LC / MS (M + H) + m / z 469.4

137.4 - (1 - {2 - [2 - クロロ - 4 - (2 - チエニル)フェノキシ]エチル} - 5 - エトキシ - 1H - ピラゾル - 3 - イル)安息香酸: TLC (Rf = 0.07, EtOAc - ヘキサン 1:2); ¹H NMR (アセトン): 1.42 (t, 3H)、4.15 (q, 2H)、4.43 (t, 2H)、4.53 (t, 2H)、6.20 (s, 1H)、7.08 (dd, 1H)、7.18 (d, 1H)、7.39 (m, 2H)、7.54 (dd, 1H)、7.65 (d, 1H)、7.92 (d, 2H)、8.03 (d, 2H)、11.15 (br, s, 1H); LC / MS (M + H) + m / z 469.4

138.メチル4 - (1 - {2 - [2 - クロロ - 4 - (4 - メチル - 2 - チエニル)フェノキシ]エチル} - 5 - エトキシ - 1H - ピラゾル - 3 - イル)ベンゾエート: TLC (Rf = 0.22, EtOAc - ヘキサン 1:4); ¹H NMR (CDCl₃): 1.42 (t, 3H)、2.25 (s, 3H)、3.92 (s, 3H)、4.15 (q, 2H)、4.44 (br, s, 4H)、5.85 (s, 1H)、6.80 (m, 1H)、6.85 (d, 1H)、6.99 (m, 1H)、7.32 (dd, 1H)、7.54 (d, 1H)、7.80 (d, 2H)、8.03 (d, 2H); LC / MS (M + H) + m /

10

20

30

40

50

z 497.2

139.メチル4-(1-{2-[4-(5-アセチル-2-チエニル)-2-クロロフェノキシ]エチル}-5-エトキシ-1H-ピラゾル-3-イル)ベンゾエート: TLC (R_f = 0.15, EtOAc-ヘキサン 1:2); ¹H NMR (CDCl₃): 1.44 (t, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 4.44 (br, s, 4H), 5.85 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.81 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), LC/MS (M+H)⁺ m/z 525.2

140.メチル4-(1-{2-[2-クロロ-4-(2-ナフチル)フェノキシ]エチル}-5-エトキシ-1H-ピラゾル-3-イル)ベンゾエート: TLC (R_f = 0.18, EtOAc-ヘキサン 1:4); ¹H NMR (CDCl₃): 1.43 (t, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 4.49 (br, s, 4H), 5.87 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.62 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.81 (m, 6H), 8.03 (d, 2H), LC/MS (M+H)⁺ m/z 527.4

141.メチル4-(1-{2-[(3-クロロ-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)オキシ]エチル}-5-エトキシ-1H-ピラゾル-3-イル)ベンゾエート: TLC (R_f = 0.24, EtOAc-ヘキサン 1:4); ¹H NMR (CDCl₃): 1.41 (t, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 4.47 (br, s, 4H), 5.85 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), LC/MS (M+H)⁺ m/z 495.4

142.4-(1-{2-[2-クロロ-4-(4-メチル-2-チエニル)フェノキシ]エチル}-5-エトキシ-1H-ピラゾル-3-イル)安息香酸: ¹H NMR (アセトン): 1.41 (t, 3H), 2.11 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.41 (t, 2H), 4.53 (t, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 11.15 (br, s), LC/MS (M+H)⁺ m/z 483.2

143.4-(1-{2-[(3-クロロ-4'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)オキシ]エチル}-5-エトキシ-1H-ピラゾル-3-イル)安息香酸: ¹H NMR (アセトン): 1.41 (t, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.42 (t, 2H), 4.53 (t, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.45 (m, 4H), 7.90 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 11.15 (br, s, 1H), LC/MS (M+H)⁺ m/z 493.2

144.4-(1-{2-[4-(5-アセチル-2-チエニル)-2-クロロフェノキシ]エチル}-5-エトキシ-1H-ピラゾル-3-イル)安息香酸: ¹H NMR (アセトン): 1.41 (t, 3H), 2.25 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.42 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.76 (dd, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 11.15 (br, s, 1H), LC/MS (M+H)⁺ m/z 511.2

145.1-{2-[(3-クロロ-4'-メチル-1,1'-ビフェニル-4-イル)オキシ]エチル}-5-エトキシ-4-フルオロ-3-フェニル-1H-ピラゾール: HPLC-MS m/z (MH⁺) 451.4, RT 4.42分

146.4-(1-{2-[2-クロロ-4-(2-ナフチル)フェノキシ]エチル}-5-エトキシ-1H-ピラゾル-3-イル)安息香酸: ¹H NMR (アセトン): 1.41 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.46 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 5.85 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.62 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.81 (m, 6H), 8.03 (d, 2H), LC/MS (M+H)⁺ m/z 527.4

H)、6.19(s, 1H)、7.24(d, 1H)、7.50(m, 2H)、7.70
(dd, 1H)、7.78(m, 3H)、7.90(m, 6H)、8.08(s, 1H)
、11.15(br. s, 1H)、LC/MS (M+H)⁺ m/z 513.2
147.4-[1-(2-{[3-クロロ-4'--(メチルスルファニル)-1,1'-
ビフェニル-4-イル]オキシ}エチル)-5-エトキシ-4-フルオロ-1H-ピラゾ
ル-3-イル]安息香酸: HPLC-MS m/z (M+)⁺ 483.4、RT 4.39
分

148.1-{2-[(3-クロロ-4'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)
オキシ]エチル}-5-エトキシ-4-フルオロ-3-フェニル-1H-ピラゾール:
HPLC-MS m/z (MH⁺) 455.4、RT 4.25分

149.4-(1-{2-[(3-クロロ-2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-
イル)オキシ]エチル}-5-エトキシ-1H-ピラゾール-3-イル)安息香酸:¹ H
NMR (アセトン): 1.41(t, 3H)、4.20(q, 2H)、4.44(t
、2H)、4.57(t, 2H)、6.19(s, 1H)、7.18(m, 3H)、7.
35(m, 1H)、7.45(m, 2H)、7.58(s, 1H)、7.92(d, 2H)
、8.03(d, 2H)、11.15(br. s, 1H)、LC/MS (M+H)⁺
m/z 481.2

150.1-{2-[(4'-ブロモ-3-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)
オキシ]エチル}-5-エトキシ-4-フルオロ-3-フェニル-1H-ピラゾール: H
PLC-MS m/z (M+)⁺ 515.3、RT 4.52分

151.1-(2-{[3-クロロ-4'-(トリフルオロメチル)-1,1'-
ビフェニル-4-イル]オキシ}エチル)-5-エトキシ-4-フルオロ-3-フェニル-1H
-ピラゾール: HPLC-MS m/z (MH⁺) 505.4、RT 4.45分

152.1-{2-[(3-クロロ-4'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)
オキシ]エチル}-5-エトキシ-3-フェニル-1H-ピラゾール: HPLC-MS
m/z (MH⁺) 467.4、RT 4.20分

153.4-{1-[2-(4-ブロモ-2-クロロフェノキシ)エチル]-5-エトキ
シ-1H-ピラゾール-3-イル}安息香酸:¹ H NMR (CD₃OD): 1.38
(t, 3H)、4.15(q, 2H)、4.44(m, 2H)、4.57(t, 2H)
、6.10(s, 1H)、6.99(d, 1H)、7.31(dd, 1H)、7.48(d
、1H)、7.80(d, 2H)、8.03(d, 2H)カルボン酸のHは見えない、
LC/MS (M+H)⁺ m/z 465.1

154.メチル4-(1-{2-[(3-クロロ-2',4'-ジフルオロ-1,1'-
ビフェニル-4-イル)オキシ]エチル}-5-エトキシ-1H-ピラゾール-3-イル)
ベンゾエート: ¹ H NMR (CDC₁₃): 1.38(t, 3H)、3.92(s,
3H)、4.10(q, 2H)、4.44(br. s, 4H)、5.82(s, 1H)、
6.91(m, 3H)、7.12(m, 2H)、7.44(s, 1H)、7.80(d,
2H)、8.03(d, 2H)、LC/MS (M+H)⁺ m/z 513.4

155.メチル4-(1-{2-[(3,3'-ジクロロ-4'-フルオロ-1,1'-
ビフェニル-4-イル)オキシ]エチル}-5-エトキシ-1H-ピラゾール-3-イル)
ベンゾエート: ¹ H NMR (CDC₁₃): 1.38(t, 3H)、3.92(s,
3H)、4.10(q, 2H)、4.44(br. s, 4H)、5.82(s, 1H)、
6.91(d, 1H)、7.10(t, 1H)、7.22(m, 2H)、7.45(m,
2H)、7.90(d, 2H)、8.03(d, 2H)、LC/MS (M+H)⁺ m/
z 513.4

156.メチル4-(1-{2-[(3-クロロ-2'-フルオロ-1,1':4',1
'-テルフェニル-4-イル)オキシ]エチル}-5-エトキシ-1H-ピラゾール-3
-イル)ベンゾエート: ¹ H NMR (CDC₁₃): 1.40(t, 3H)、3.9
2(s, 3H)、4.10(q, 2H)、4.44(br. s, 4H)、5.82(s, 1H)
、6.95(d, 1H)、7.22(m, 7H)、7.58(m, 3H)、7.8 50

0 (d、 2 H)、 8 . 0 3 (d、 2 H)、 L C / M S (M + H)⁺ m / z 5 7 1 . 5
 1 5 7 . 4 - (1 - { 2 - [(3 - クロロ - 2 ' , 4 ' - ジフルオロ - 1 , 1 ' - ピフェニル - 4 - イル) オキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) 安息香酸 : ¹ H N M R (アセトン) : 1 . 3 8 (t、 3 H)、 4 . 2 0 (q、 2 H)、 4 . 4 2 (t、 2 H)、 4 . 5 7 (t、 2 H)、 6 . 1 9 (s、 1 H)、 7 . 0 5 (m、 2 H)、 7 . 2 1 (d、 1 H)、 7 . 4 0 (dd、 1 H)、 7 . 5 0 (m、 2 H)、 7 . 9 0 (d、 2 H)、 8 . 0 3 (d、 2 H)、 1 1 . 1 5 (b r . s、 1 H)、 L C / M S (M + H)⁺ m / z 4 9 9 . 2

1 5 8 . 4 - (1 - { 2 - [(3 , 3 ' - ジクロロ - 4 ' - フルオロ - 1 , 1 ' - ピフェニル - 4 - イル) オキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) 安息香酸 : ¹ H N M R (アセトン) : 1 . 3 8 (t、 3 H)、 4 . 2 0 (q、 2 H)、 4 . 4 2 (t、 2 H)、 4 . 5 7 (t、 2 H)、 6 . 1 9 (s、 1 H)、 7 . 2 1 (d、 1 H)、 7 . 3 5 (d、 1 H)、 7 . 5 5 (m、 2 H)、 7 . 6 5 (s、 1 H)、 7 . 7 5 (d、 1 H)、 7 . 9 0 (d、 2 H)、 8 . 0 3 (d、 2 H)、 1 1 . 1 5 (b r . s、 1 H)、 L C / M S (M + H)⁺ m / z 5 1 5 . 2

1 5 9 . 4 - (1 - { 2 - [(3 - クロロ - 2 ' - フルオロ - 1 , 1 ' : 4 ' , 1 ' , - テルフェニル - 4 - イル) オキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) 安息香酸 : ¹ H N M R (アセトン) : 1 . 3 8 (t、 3 H)、 4 . 2 0 (q、 2 H)、 4 . 4 2 (t、 2 H)、 4 . 5 7 (t、 2 H)、 6 . 1 9 (s、 1 H)、 7 . 2 5 (d、 1 H)、 7 . 3 8 (d、 1 H)、 7 . 4 2 (m、 8 H)、 7 . 7 5 (s、 1 H)、 7 . 9 0 (d、 2 H)、 8 . 0 3 (d、 2 H)、 1 1 . 1 5 (b r . s、 1 H)、 L C / M S (M + H)⁺ m / z 5 5 7 . 2

1 6 0 . 1 - [2 - (5 - ブロモ - 2 - クロロフェノキシ) エチル] - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S [M + 1]⁺ : m / z 4 2 1 、 R T 3 . 9 5

1 6 1 . 1 - { 2 - [2 - クロロ - 5 - (2 - フリル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S [M + 1]⁺ : m / z 4 0 9 、 R T 3 . 7 6

1 6 2 . 1 - { 2 - [2 - クロロ - 5 - (3 - チエニル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S [M + 1]⁺ : m / z 4 2 5 、 R T 3 . 9 3

1 6 3 . 1 - { 2 - [2 - クロロ - 5 - (1 H - ピロル - 2 - イル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S [M + 1]⁺ : m / z 4 0 8 、 R T 3 . 8 3

1 6 4 . メチル 4 - (1 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (2 - チエニル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) ベンゾエート : T L C (R f = 0 . 4 3 、 E t O A c - ヘキサン 1 : 4) ; ¹ H N M R (C D C 1 3) : 1 . 4 1 (t、 3 H)、 3 . 9 2 (s、 3 H)、 4 . 4 0 (m、 6 H)、 6 . 9 0 (d、 1 H)、 7 . 0 1 (dd、 1 H)、 7 . 1 8 (d、 1 H)、 7 . 2 1 (d、 1 H)、 7 . 3 8 (dd、 1 H)、 7 . 6 0 (s、 1 H)、 7 . 9 0 (d、 2 H)、 8 . 0 3 (d、 2 H)、 L C / M S (M + H)⁺ m / z 5 0 1 . 1

1 6 5 . メチル 4 - (1 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (3 - チエニル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) ベンゾエート : T L C (R f = 0 . 3 9 、 E t O A c - ヘキサン 1 : 4) ; ¹ H N M R (C D C 1 3) : 1 . 4 1 (t、 3 H)、 3 . 9 2 (s、 3 H)、 4 . 4 0 (m、 6 H)、 6 . 9 0 (d、 1 H)、 7 . 2 5 (m、 1 H)、 7 . 3 0 (m、 3 H)、 7 . 6 0 (s、 1 H)、 7 . 9 0 (d、 2 H)、 8 . 0 3 (d、 2 H)、 L C / M S (M + H)⁺ m / z 5 0 1 . 1

1 6 6 . メチル 4 - (1 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (4 - メチル - 2 - チエニル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) ベンゾエート : T L C (R f = 0 . 4 5 、 E t O A c - ヘキサン 1 : 4) ; ¹ H N M R (C D 50

C 1 3) : 1 . 4 1 (t 、 3 H) 、 2 . 2 3 (s 、 3 H) 、 3 . 9 2 (s 、 3 H) 、 4 . 4 0 (m 、 6 H) 、 6 . 8 1 (s 、 1 H) 、 6 . 9 0 (d 、 1 H) 、 7 . 0 0 (s 、 1 H) 、 7 . 3 0 (d d 、 1 H) 、 7 . 5 5 (s 、 1 H) 、 7 . 9 0 (d 、 2 H) 、 8 . 0 3 (d 、 2 H) 、 L C / M S (M + H) ⁺ m / z 5 1 1 . 1

1 6 7 . メチル 4 - (1 - { 2 - [4 - (5 - アセチル - 2 - チエニル) - 2 - クロロフェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) ベンゾエート : T L C (R f = 0 . 1 1 、 E t O A c - ヘキサン 1 : 4) ; ¹ H N M R (C D C 1 3) : 1 . 4 1 (t 、 3 H) 、 2 . 5 3 (s 、 3 H) 、 3 . 9 2 (s 、 3 H) 、 4 . 4 0 (m 、 6 H) 、 6 . 9 0 (d 、 1 H) 、 7 . 1 8 (d 、 1 H) 、 7 . 4 1 (d d 、 1 H) 、 7 . 6 0 (m 、 2 H) 、 7 . 9 0 (d 、 2 H) 、 8 . 0 3 (d 、 2 H) 、 L C / M S (M + H) ⁺ m / z 5 4 3 . 0 10

1 6 8 . 4 - (1 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (4 - メチル - 2 - チエニル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) 安息香酸 : ¹ H N M R (アセトン) : 1 . 4 1 (t 、 3 H) 、 2 . 5 3 (s 、 3 H) 、 4 . 4 0 (t 、 4 H) 、 4 . 6 0 (t 、 2 H) 、 7 . 2 5 (d 、 1 H) 、 7 . 5 0 (d 、 1 H) 、 7 . 6 3 (d d 、 1 H) 、 7 . 7 5 (d 、 1 H) 、 7 . 8 0 (d 、 1 H) 、 7 . 9 0 (d 、 2 H) 、 8 . 0 5 (d 、 2 H) 、 1 1 . 1 5 (b r . s 、 1 H) 、 L C / M S (M + H) ⁺ m / z 5 0 1 . 1

1 6 9 . 4 - (1 - { 2 - [4 - (5 - アセチル - 2 - チエニル) - 2 - クロロフェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) 安息香酸 : ¹ H N M R (アセトン) : 1 . 4 1 (t 、 3 H) 、 2 . 2 3 (s 、 3 H) 、 4 . 4 0 (m 、 4 H) 、 4 . 5 8 (t 、 2 H) 、 6 . 9 9 (s 、 1 H) 、 7 . 1 9 (s 、 1 H) 、 7 . 5 0 (d d 、 1 H) 、 7 . 6 0 (d 、 1 H) 、 7 . 9 0 (d 、 2 H) 、 8 . 0 5 (d 、 2 H) 、 1 1 . 1 5 (b r . s 、 1 H) 、 L C / M S (M + H) ⁺ m / z 5 2 9 . 1 20

1 7 0 . 4 - (1 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (2 - チエニル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) 安息香酸 : ¹ H N M R (アセトン) : 1 . 4 1 (t 、 3 H) 、 4 . 4 0 (m 、 4 H) 、 4 . 5 8 (t 、 2 H) 、 7 . 0 8 (d d 、 1 H) 、 7 . 1 9 (d 、 1 H) 、 7 . 3 8 (m 、 2 H) 、 7 . 5 5 (d d 、 1 H) 、 7 . 6 5 (s 、 1 H) 、 7 . 9 0 (d 、 2 H) 、 8 . 0 5 (d 、 2 H) 、 カルボン酸の H は観察されない、 L C / M S (M + H) ⁺ m / z 4 8 7 . 1 30

1 7 1 . 4 - (1 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (3 - チエニル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) 安息香酸 : ¹ H N M R (アセトン) : 1 . 4 1 (t 、 3 H) 、 4 . 4 0 (m 、 4 H) 、 4 . 5 8 (t 、 2 H) 、 7 . 0 8 (d d 、 1 H) 、 7 . 4 5 (d 、 1 H) 、 7 . 5 5 (m 、 1 H) 、 7 . 6 0 (d d 、 1 H) 、 7 . 7 0 (m 、 2 H) 、 7 . 9 0 (d 、 2 H) 、 8 . 0 5 (d 、 2 H) 、 カルボン酸の H は観察されない、 L C / M S (M + H) ⁺ m / z 4 8 7 . 1

1 7 2 . 1 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェノキシ) エチル] - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S m / z (M H +) 4 5 1 . 4 、 保持時間 4 . 4 2 分

1 7 3 . 1 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (2 - フリル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S m / z (M H +) 4 4 1 . 2 、 保持時間 4 . 4 5 分 40

1 7 4 . 1 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (3 - チエニル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S m / z (M H +) 4 5 7 . 1 、 保持時間 4 . 5 2 分

1 7 5 . 1 - { 2 - [(3 - クロロ - 4 ' - メチル - 1 , 1 ' - ピフェニル - 4 - イル) オキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S m / z (M H +) 4 6 5 . 2 、 保持時間 4 . 8 2 分

1 7 6 . 1 - (2 - { [3 - クロロ - 4 ' - (メチルスルファニル) - 1 , 1 ' - ピフェニル - 4 - イル] オキシ } エチル) - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メチルフ 50

エニル) - 1 H - ピラゾール : HPLC - MS m/z (M+) 497.2、保持時間 4.78 分
 177.1 - { 2 - [(3 - クロロ - 4' - メトキシ - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル) オキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール : HPLC - MS m/z (MH+) 481.2、保持時間 4.58 分
 178.3' - クロロ - 4' - { 2 - [5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾル - 1 - イル] エトキシ } - 1,1' - ビフェニル - 3 - アミン : HPLC - MS m/z (MH+) 466.2、保持時間 3.35 分
 179.1 - { 2 - [4 - (1,3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 2 - クロロフェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール : HPLC - MS m/z (MH+) 495.2、保持時間 4.51 分 10
 180.1 - { 2 - [(3 - クロロ - 2' - メトキシ - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル) オキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール : HPLC - MS m/z (MH+) 481.2、保持時間 4.58 分
 181.1 - { 2 - [(3 - クロロ - 3',4' - ジメチル - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル) オキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール : HPLC - MS m/z (MH+) 479.2、保持時間 4.94 分
 182.1 - { 2 - [(2',3 - ジクロロ - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル) オキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール : HPLC - MS m/z (M+) 485.1、保持時間 4.75 分 20
 183.1 - (2 - { [3 - クロロ - 2' - (メチルスルファニル) - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル] オキシ } エチル) - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール : HPLC - MS m/z (M+) 497.2、保持時間 4.68 分
 184.5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メチルフェニル) - 1 - { 2 - [(2',3,3' - トリクロロ - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル) オキシ] エチル } - 1 H - ピラゾール : HPLC - MS m/z (M+) 519.1, 521.1、保持時間 4.93 分
 185.1 - { 2 - [(3 - クロロ - 2',3',4' - トリメトキシ - 1,1' - ビフェニル - 4 - イル) オキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール : HPLC - MS m/z (M+) 541.2、保持時間 4.33 分 30
 186.1 - { 2 - [4 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 2 - クロロフェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール : HPLC - MS m/z (M+) 507.1、保持時間 4.99 分
 187.1 - { 2 - [4 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 2 - クロロフェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール : HPLC - MS m/z (MH+) 491.2、保持時間 4.89 分
 188.1 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェノキシ) エチル] - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール : HPLC - MS, m/z 469.1 (M+1), RT 4.28 分 40
 189.1 - { 2 - [2 - クロロ - 5 - (2 - チエニル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール : HPLC - MS [M+1]+ : m/z 425, RT 4.18
 190.1 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (1 H - ピロロ - 2 - イル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール : HPLC - MS [M+1]+ : m/z 408, RT 3.75
 191.5 - ブロモ - 2 - [2 - (5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾル - 1 - イル) エトキシ] ベンゾニトリル : HPLC - MS [M+1]+ : m/z 412, RT 50

3 . 6 9

192 . 4 - [1 - (2 - { [3 - クロロ - 4 ' - (メチルスルファニル) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル] オキシ } エチル) - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル] 安息香酸 : ¹ H NMR (アセトン) : 1 . 4 1 (t , 3 H) , 2 . 5 1 (s , 3 H) , 4 . 2 0 (q , 2 H) , 4 . 4 2 (t , 2 H) , 4 . 5 8 (t , 2 H) , 6 . 1 9 (s , 1 H) , 7 . 1 9 (d , 1 H) , 7 . 3 2 (d , 2 H) , 7 . 5 5 (m , 3 H) , 7 . 6 0 (s , 1 H) , 7 . 9 0 (d , 2 H) , 8 . 0 3 (d , 2 H) , 1 1 . 1 5 (br . s , 1 H) , LC / MS (M + H) ⁺ m / z 5 0 9 . 2

193 . メチル 4 - [1 - (2 - { [3 - クロロ - 4 ' - (メチルスルファニル) - 1 , 1 ' - ビフェニル - 4 - イル] オキシ } エチル) - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル] ベンゾエート : ¹ H NMR (CDCl₃) : 1 . 4 1 (t , 3 H) , 2 . 5 1 (s , 3 H) , 3 . 9 2 (s , 3 H) , 4 . 1 5 (q , 2 H) , 4 . 4 5 (br . s , 4 H) , 5 . 8 5 (s , 1 H) , 6 . 9 0 (d , 1 H) , 7 . 2 5 (m , 3 H) , 7 . 3 8 (d , 2 H) , 7 . 5 5 (s , 1 H) , 7 . 9 0 (d , 2 H) , 8 . 0 3 (d , 2 H) , LC / MS (M + H) ⁺ m / z 5 2 3 . 2

194 . 1 - [2 - (2 - クロロフェノキシ) エチル] - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール : HPLC - MS m / z (MH⁺) 3 9 1 . 2 , RT 4 . 0 2 分

195 . 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 - [2 - (2 , 3 , 4 - トリクロロフェノキシ) エチル] - 1 H - ピラゾール : HPLC - MS m / z (M⁺) 4 5 9 . 1 , 4 6 1 . 0 RT 4 . 4 4 分

196 . N - (3 - クロロ - 4 - { 2 - [5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾル - 1 - イル] エトキシ } フェニル) アセトアミド : HPLC - MS m / z (MH⁺) 4 4 8 . 1 , RT 3 . 4 3 分

197 . 1 - [2 - (4 - tert - ブチル - 2 - クロロフェノキシ) エチル] - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール : HPLC - MS m / z (MH⁺) 4 4 7 . 2 , RT 4 . 6 2 分

198 . 1 - [2 - (2 , 3 - ジクロロフェノキシ) エチル] - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール : HPLC - MS m / z (M⁺) 4 2 5 . 1 , RT 4 . 2 2 分

199 . 1 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール : HPLC - MS m / z (MH⁺) 4 5 9 . 2 , RT 4 . 3 0 分

200 . 3 - クロロ - 4 - { 2 - [5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾル - 1 - イル] エトキシ } ベンゾニトリル : HPLC - MS m / z (MH⁺) 4 1 6 . 1 , RT 3 . 8 5 分

201 . 1 - [2 - (2 - ブロモ - 4 - クロロフェノキシ) エチル] - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール : HPLC - MS m / z (M⁺) 4 6 9 . 1 , 4 7 1 . 0 , RT 4 . 3 3 分

202 . 1 - { 2 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール : HPLC - MS m / z (MH⁺) 4 5 9 . 1 , RT 4 . 2 3 分

203 . 1 - [2 - (2 , 3 - ジクロロ - 4 - メトキシフェノキシ) エチル] - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール : HPLC - MS m / z (M⁺) 4 5 5 . 1 , RT 4 . 1 3 分

204 . 2 - [2 - (5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾル - 1 - イル) エトキシ] - 5 - (3 - チエニル) ベンゾニトリル : HPLC - MS [M + 1] ⁺ : m / z 4 1 6 , RT 3 . 9 1

205 . 2 - [2 - (5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾル - 1 - イル) エトキシ] - 5 - (2 - フリル) ベンゾニトリル : HPLC - MS [M + 1] ⁺ : m / z 4 0 50

0、R T 3.42

206.2 - [2 - (5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エトキシ] - 5 - (3 - ピリジニル) ベンゾニトリル : H P L C - M S [M + 1] ⁺ : m / z 411、R T 2.76

207.1 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (2 - フリル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S m / z (M H +) 457.4、R T 4.00分

208.1 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (3 - チエニル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S m / z (M H +) 473.4、R T 4.06分

209.1 - { 2 - [(3 - クロロ - 4 ' - メチル - 1,1 ' - ピフェニル - 4 - イル) オキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S m / z (M H +) 481.5、R T 4.34分

210.1 - (2 - { [3 - クロロ - 4 ' - (メチルスルファニル) - 1,1 ' - ピフェニル - 4 - イル] オキシ } エチル) - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S m / z (M +) 513.4、R T 4.30分

211.1 - { 2 - [(3 - クロロ - 4 ' - メトキシ - 1,1 ' - ピフェニル - 4 - イル) オキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S m / z (M H +) 497.5、R T 4.11分

212.1 - { 2 - [4 - (1,3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 2 - クロロフェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S m / z (M H +) 511.5、R T 4.06分

213.1 - { 2 - [(3 - クロロ - 2 ' - メトキシ - 1,1 ' - ピフェニル - 4 - イル) オキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S m / z (M H +) 497.6、R T 4.11分

214.1 - { 2 - [(3 - クロロ - 3 ' , 4 ' - ジメチル - 1,1 ' - ピフェニル - 4 - イル) オキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S m / z (M H +) 495.6、R T 4.46分

215.1 - { 2 - [(2 ' , 3 - ジクロロ - 1,1 ' - ピフェニル - 4 - イル) オキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S m / z (M +) 501.5、R T 4.28分

216.1 - (2 - { [3 - クロロ - 2 ' - (メチルスルファニル) - 1,1 ' - ピフェニル - 4 - イル] オキシ } エチル) - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S m / z (M +) 513.5、R T 4.22分

217.5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 - { 2 - [(2 ' , 3 , 3 ' - トリクロロ - 1,1 ' - ピフェニル - 4 - イル) オキシ] エチル } - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S m / z (M +) 535.3、537.3 R T 4.45分

218.1 - { 2 - [(3 - クロロ - 2 ' , 3 ' , 4 ' - トリメトキシ - 1,1 ' - ピフェニル - 4 - イル) オキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S m / z (M +) 557.7、R T 3.90分

219.1 - { 2 - [4 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 2 - クロロフェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S m / z (M +) 523.3、R T 4.51分

220.1 - { 2 - [4 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 2 - クロロフェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾー

10

20

30

40

50

ル： H P L C - M S m / z (M H +) 5 0 7 . 3 、 R T 4 . 4 1 分
 2 2 1 . 4 - (1 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (2 - チエニル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) ベンズアミド : ¹ H N M R (C D C 1 3) : 1 . 4 1 (t 、 3 H) 、 4 . 4 0 (m 、 6 H) 、 6 . 8 5 (d 、 1 H) 、 7 . 0 5 (m 、 1 H) 、 7 . 2 0 (s 、 1 H) 、 7 . 2 5 (m 、 2 H) 、 7 . 3 8 (d 、 2 H) 、 7 . 6 0 (s 、 1 H) 、 7 . 8 0 (m 、 4 H) 、 L C / M S (M + H) ⁺ m / z 4 8 6 . 1
 2 2 2 . 4 - (1 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (3 - チエニル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) ベンズアミド : ¹ H N M R (C D C 1 3) : 1 . 3 8 (t 、 3 H) 、 4 . 2 5 (m 、 6 H) 、 6 . 8 5 (d 、 1 H) 、 7 . 0 5 (m 、 1 H) 、 7 . 5 5 (s 、 1 H) 、 7 . 4 0 (m 、 5 H) 、 7 . 8 0 (m 、 4 H) 、 L C / M S (M + H) ⁺ m / z 4 8 6 . 1 10
 2 2 3 . 4 - (1 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (4 - メチル - 2 - チエニル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) ベンズアミド : ¹ H N M R (C D C 1 3) : 1 . 4 1 (t 、 3 H) 、 2 . 2 3 (m 、 3 H) 、 4 . 3 5 (m 、 6 H) 、 6 . 8 0 (s 、 1 H) 、 6 . 9 0 (d 、 1 H) 、 7 . 0 0 (s 、 1 H) 、 7 . 3 0 (m 、 1 H) 、 7 . 5 5 (s 、 1 H) 、 7 . 8 0 (4 H) 、 L C / M S (M + H) ⁺ m / z 5 0 0 . 1
 2 2 4 . 4 - (1 - { 2 - [4 - (5 - アセチル - 2 - チエニル) - 2 - クロロフェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) ベンズアミド : ¹ H N M R (C D C 1 3) : 1 . 4 1 (t 、 3 H) 、 2 . 5 5 (m 、 3 H) 、 4 . 4 0 (m 、 6 H) 、 6 . 9 0 (d 、 1 H) 、 7 . 1 8 (s 、 1 H) 、 7 . 4 2 (s 、 1 H) 、 7 . 6 0 (m 、 2 H) 、 7 . 8 0 (m 、 4 H) 、 L C / M S (M + H) ⁺ m / z 5 2 7 . 9 20
 2 2 5 . 1 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェノキシ) エチル] - 3 - (3 , 5 - ジメチルフェニル) - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S m / z (M H +) 4 6 7 . 1 、 4 6 9 . 1 、 R T 4 . 6 0 分
 2 2 6 . 1 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (2 - フリル) フェノキシ] エチル } - 3 - (3 , 5 - ジメチルフェニル) - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S m / z (M H +) 4 5 5 . 2 、 R T 4 . 5 7 分 30
 2 2 7 . 1 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (3 - チエニル) フェノキシ] エチル } - 3 - (3 , 5 - ジメチルフェニル) - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S m / z (M H +) 4 7 1 . 2 、 R T 4 . 6 2 分
 2 2 8 . 1 - { 2 - [(3 - クロロ - 4 ' - メチル - 1 , 1 ' - ピフェニル - 4 - イル) オキシ] エチル } - 3 - (3 , 5 - ジメチルフェニル) - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S m / z (M H +) 4 7 9 . 2 、 R T 4 . 8 9 分
 2 2 9 . 1 - { 2 - [(3 - クロロ - 4 ' - メトキシ - 1 , 1 ' - ピフェニル - 4 - イル) オキシ] エチル } - 3 - (3 , 5 - ジメチルフェニル) - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S m / z (M H +) 4 9 5 . 2 、 R T 4 . 6 8 分
 2 3 0 . 1 - (2 - { [3 - クロロ - 4 ' - (メチルスルファニル) - 1 , 1 ' - ピフェニル - 4 - イル] オキシ } エチル) - 3 - (3 , 5 - ジメチルフェニル) - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S m / z (M +) 5 1 1 . 2 、 R T 4 . 8 7 分 40
 2 3 1 . 1 - { 2 - [(3 - クロロ - 3 ' , 4 ' - ジメチル - 1 , 1 ' - ピフェニル - 4 - イル) オキシ] エチル } - 3 - (3 , 5 - ジメチルフェニル) - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール : H P L C - M S m / z (M +) 4 9 3 . 2 、 R T 5 . 0 2 分
 2 3 2 . 4 - (1 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (3 - ピリジニル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) 安息香酸 : ¹ H N M R (C D 3 O D) : 1 . 3 8 (t 、 3 H) 、 4 . 4 0 (m 、 4 H) 、 4 . 5 5 (m 、 2 H) 50

、 7 . 2 5 (d , 1 H) 、 7 . 6 5 (d , 1 H) 、 7 . 8 0 (m , 3 H) 、 8 . 0 0 (d , 2 H) 、 8 . 1 0 (d d , 1 H) 、 8 . 7 5 (d , 1 H) 、 8 . 8 0 (d , 1 H) 、 9 . 0 0 (1 H) 、 (L C / M S (M + H) ⁺ m / z 4 8 2 . 2
 2 3 3 . 4 - (1 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (3 - ピリジニル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) 安息香酸 : ¹ H N M R (C D 3 O D) :
 1 . 3 8 (t , 3 H) 、 4 . 2 0 (q , 2 H) 、 4 . 4 5 (m , 4 H) 、 6 . 2 5 (s , 1 H) 、 7 . 2 5 (d , 1 H) 、 7 . 6 5 (d , 1 H) 、 7 . 8 0 (m , 3 H) 、 8 . 0 0 (d , 2 H) 、 8 . 1 0 (d d , 1 H) 、 8 . 7 5 (d , 1 H) 、 8 . 8 0 (d , 1 H) 、 9 . 0 0 (1 H) 、 カルボン酸の H はみられない (L C / M S (M + H) ⁺ m / z 4 6 4 . 2

10

2 3 4 . メチル 4 - (4 - ブロモ - 1 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (4 - メチル - 2 - チエニル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) ベンゾエート : ¹ H N M R (C D C 1 3) : 1 . 4 1 (t , 3 H) 、 2 . 2 5 (s , 3 H) 、 3 . 9 2 (s , 3 H) 、 4 . 4 5 (m , 6 H) 、 6 . 8 0 (s , 1 H) 、 6 . 9 0 (d , 1 H) 、 7 . 0 0 (s , 1 H) 、 7 . 3 5 (d , 1 H) 、 7 . 5 5 (s , 1 H) 、 7 . 9 0 (d , 2 H) 、 8 . 1 0 (d , 2 H) 、 (L C / M S (M + H) ⁺ m / z 5 7 5 . 3
 2 3 5 . 4 - (4 - ブロモ - 1 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (4 - メチル - 2 - チエニル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) 安息香酸 : ¹ H N M R (アセトン) : 1 . 4 1 (t , 3 H) 、 2 . 2 3 (s , 3 H) 、 4 . 4 0 (m , 4 H) 、 4 . 6 0 (m , 2 H) 、 6 . 9 9 (d , 1 H) 、 7 . 2 0 (m , 1 H) 、 7 . 3 5 (d , 1 H) 、 7 . 5 0 (d , 1 H) 、 7 . 6 0 (d , 1 H) 、 7 . 9 5 (d , 2 H) 、 8 . 1 0 (d , 2 H) 、 カルボン酸の H はみられない、 (L C / M S (M + H) ⁺ m / z 5 6 1 . 1

20

2 3 6 . 4 - (4 - ブロモ - 1 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (4 - メチル - 2 - チエニル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) ベンズアミド : ¹ H N M R (C D C 1 3) : 1 . 3 8 (t , 3 H) 、 2 . 2 0 (s , 3 H) 、 4 . 3 8 (m , 6 H) 、 6 . 7 5 (s , 1 H) 、 6 . 8 0 (d , 2 H) 、 7 . 2 5 (d , 1 H) 、 7 . 5 0 (s , 1 H) 、 7 . 8 0 (d , 2 H) 、 7 . 9 0 (d , 2 H) 、 (L C / M S (M + H) ⁺ m / z 5 6 0 . 3

30

2 3 7 . 4 - (4 - ブロモ - 1 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (2 - チエニル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) ベンズアミド : ¹ H N M R (C D C 1 3) : 1 . 4 1 (t , 3 H) 、 4 . 4 5 (m , 6 H) 、 6 . 9 0 (d , 1 H) 、 7 . 0 5 (d d , 1 H) 、 7 . 2 0 (d d , 2 H) 、 7 . 4 0 (d d , 1 H) 、 7 . 6 0 (s , 1 H) 、 7 . 8 5 (d , 2 H) 、 7 . 9 5 (d , 2 H) 、 (L C / M S (M + H) ⁺ m / z 5 4 6 . 0

40

2 3 8 . 4 - (4 - ブロモ - 1 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (2 - チエニル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) 安息香酸 : ¹ H N M R (アセトン) : 1 . 4 1 (t , 3 H) 、 4 . 4 5 (q , 2 H) 、 4 . 5 8 (t , 2 H) 、 4 . 6 5 (t , 2 H) 、 7 . 1 0 (d d , 1 H) 、 7 . 2 0 (d , 1 H) 、 7 . 3 8 (d d , 2 H) 、 7 . 5 5 (d , 1 H) 、 7 . 6 5 (s , 1 H) 、 8 . 0 3 (m , 4 H) 、 1 1 . 2 0 (b r . s , 1 H) 、 (L C / M S (M + H) ⁺ m / z 5 4 7 . 5

50

2 3 9 . メチル 4 - (4 - ブロモ - 1 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (2 - チエニル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) ベンゾエート : ¹ H N M R (C D C 1 3) : 1 . 4 1 (t , 3 H) 、 3 . 9 2 (s , 3 H) 、 4 . 4 5 (m , 6 H) 、 6 . 9 0 (d , 1 H) 、 7 . 0 5 (d d , 1 H) 、 7 . 2 0 (m , 2 H) 、 7 . 4 0 (m , 1 H) 、 7 . 6 0 (m , 1 H) 、 7 . 9 5 (d , 2 H) 、 8 . 0 5 (d , 2 H) 、 (L C / M S (M + H) ⁺ m / z 5 6 1 . 0

2 4 0 . メチル 4 - (4 - ブロモ - 1 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (3 - チエニル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) ベンゾエート : ¹ H N M R (C D C 1 3) : 1 . 4 1 (t , 3 H) 、 3 . 9 2 (s , 3 H) 、 4 . 4 5 (m ,

50

6 H) 、 6 . 9 0 (d 、 1 H) 、 7 . 2 5 (d d 、 1 H) 、 7 . 3 0 (m 、 3 H) 、 7 . 6 0 (s 、 1 H) 、 7 . 9 5 (d 、 2 H) 、 8 . 0 5 (d 、 2 H) 、 1 1 . 2 0 (b r . s 、 1 H) 、 (L C / M S (M + H) ⁺ m / z 5 6 1 . 0
 2 4 1 . 4 - (4 - ブロモ - 1 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (3 - チエニル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) 安息香酸 : L C / M S M H + = 5 4 7 . 5 。 R T = 3 . 7 6 分
 2 4 2 . 4 - (4 - ブロモ - 1 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (3 - チエニル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) ベンズアミド : L C / M S M H + = 5 4 6 . 0 R T = 3 . 5 5 分
 2 4 3 . メチル 4 - { 5 - エトキシ - 1 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレンイルオキシ) エチル] - 1 H - ピラゾル - 3 - イル } ベンゾエート : ¹ H N M R (C D ₂ C l ₂ 、 p p m) 8 . 0 4 (2 H 、 d 、 J = 6 H z) 、 7 . 8 3 (2 H 、 d 、 J = 6 H z) 、 7 . 0 3 (1 H 、 t 、 J = 6 H z) 、 6 . 6 9 (1 H 、 d 、 J = 6 H z) 、 6 . 6 3 (1 H 、 d 、 J = 6 H z) 、 5 . 8 7 (1 H 、 s) 、 4 . 4 1 - 4 . 4 3 (2 H 、 m) 、 4 . 3 4 - 4 . 3 1 (2 H 、 m) 、 4 . 1 8 (2 H 、 t 、 J = 6 H z) 、 3 . 9 3 (3 H 、 s) 、 2 . 7 1 - 2 . 7 3 (2 H 、 m) 、 2 . 6 1 - 2 . 6 2 (2 H 、 m) 、 1 . 7 6 - 1 . 7 2 (4 H 、 m) 、 1 . 4 7 (3 H 、 t) 。 L C / M S (m + 1) m / z = 4 2 1 . 2
 2 4 4 . 4 - { 5 - エトキシ - 1 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレンイルオキシ) エチル] - 1 H - ピラゾル - 3 - イル } 安息香酸 : ¹ H N M R (C D ₃ O D 、 p p m) 8 . 0 2 (2 H 、 d 、 J = 6 H z) 、 7 . 8 3 (2 H 、 d 、 J = 6 H z) 、 6 . 8 7 (1 H 、 d 、 J = 9 H z) 、 6 . 6 1 (1 H 、 d 、 J = 3 H z) 、 6 . 5 1 (1 H 、 d 、 J = 3 H z) 、 6 . 1 2 (1 H 、 s) 、 4 . 3 1 - 4 . 3 3 (3 H 、 m) 、 4 . 2 0 (2 H 、 q 、 J = 9 H z) 、 3 . 3 1 - 3 . 2 9 (2 H 、 m) 、 2 . 6 5 - 2 . 6 4 (3 H 、 m) 、 1 . 7 5 - 1 . 7 0 (4 H 、 m) 、 1 . 4 0 (3 H 、 t 、 J = 9 H z) 。 L C / M S (m + 1) m / z = 4 0 7 . 2
 2 4 5 . 4 - { 5 - エトキシ - 1 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフタレンイルオキシ) エチル] - 1 H - ピラゾル - 3 - イル } 安息香酸 : ¹ H N M R (C D ₃ O D 、 p p m) 8 . 0 5 (2 H 、 d 、 J = 6 H z) 、 7 . 8 5 - 7 . 8 3 (2 H 、 d 、 J = 6 H z) 、 6 . 8 9 (1 H 、 d 、 J = 6 H z) 、 6 . 6 0 (1 H 、 d d 、 J = 6 、 3 H z) 、 6 . 5 2 (1 H 、 d 、 J = 3 H z) 、 6 . 1 2 (1 H 、 s) 、 4 . 3 4 - 4 . 3 0 (4 H 、 m) 、 4 . 2 0 (2 H 、 q 、 J = 6 H z) 、 2 . 6 5 - 2 . 6 2 (4 H 、 m) 、 1 . 7 5 - 1 . 7 0 (3 H 、 m) 、 1 . 4 0 (3 H 、 t 、 J = 6 H z) 。 L C / M S (m + 1) m / z = 4 0 7 . 2
 2 4 6 . メチル 4 - { 1 - [2 - (2 - クロロ - 4 - メトキシフェノキシ) エチル] - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル } ベンゾエート : ¹ H N M R (C D ₂ C l ₂ 、 p p m) 8 . 0 5 (2 H 、 d 、 J = 9 H z) 、 7 . 8 1 (2 H 、 d 、 J = 9 H z) 、 6 . 9 1 (1 H 、 d 、 J = 3 H z) 、 6 . 8 5 - 6 . 8 2 (1 H 、 m) 、 6 . 7 3 (1 H 、 d d 、 J = 9 、 3 H z) 、 5 . 8 7 (1 H 、 s) 、 4 . 4 2 - 4 . 3 7 (4 H 、 m) 、 4 . 1 7 (2 H 、 q 、 J = 6 H z) 、 3 . 9 2 (3 H 、 s) 、 3 . 7 4 (3 H 、 s) 、 1 . 4 5 (3 H 、 t) 。 L C / M S (m + 1) m / z = 4 3 1 . 3
 2 4 7 . 4 - { 1 - [2 - (2 - クロロ - 4 - メトキシフェノキシ) エチル] - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル } 安息香酸 : ¹ H N M R (C D ₃ O D 、 p p m) 8 . 0 3 (2 H 、 d 、 J = 9 H z) 、 7 . 8 5 (2 H 、 d 、 J = 9 H z) 、 6 . 9 2 (2 H 、 d d 、 J = 9 、 3 H z) 、 6 . 7 6 (1 H 、 d d 、 J = 6 、 3 H z) 、 6 . 1 5 (1 H 、 s) 、 4 . 3 9 - 4 . 3 6 (4 H 、 m) 、 4 . 2 2 (2 H 、 q 、 J = 6 H z) 、 3 . 3 0 (3 H 、 s) 、 1 . 4 1 (3 H 、 t 、 J = 6 H z) 。 L C / M S (m + 1) m / z = 4 1 7 . 1
 2 4 8 . メチル 4 - { 1 - [2 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェノキシ) エチル] - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル } ベンゾエート : ¹ H N M R (C D ₂ C l ₂ 、 p p m) 8 . 0 5 (2 H 、 d 、 J = 9 H z) 、 7 . 8 1 (2 H 、 d 、 J = 9 H z) 、 6 . 9 1 (1 H 、 d 、 J = 3 H z) 、 6 . 8 5 - 6 . 8 2 (1 H 、 m) 、 6 . 7 3 (1 H 、 d d 、 J = 9 、 3 H z) 、 5 . 8 7 (1 H 、 s) 、 4 . 4 2 - 4 . 3 7 (4 H 、 m) 、 4 . 1 7 (2 H 、 q 、 J = 6 H z) 、 3 . 9 2 (3 H 、 s) 、 3 . 7 4 (3 H 、 s) 、 1 . 4 5 (3 H 、 t) 。 L C / M S (m + 1) m / z = 4 3 1 . 3
 2 4 9 . メチル 4 - { 1 - [2 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェノキシ) エチル] - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル } 安息香酸 : ¹ H N M R (C D ₃ O D 、 p p m) 8 . 0 3 (2 H 、 d 、 J = 9 H z) 、 7 . 8 5 (2 H 、 d 、 J = 9 H z) 、 6 . 9 2 (2 H 、 d d 、 J = 9 、 3 H z) 、 6 . 7 6 (1 H 、 d d 、 J = 6 、 3 H z) 、 6 . 1 5 (1 H 、 s) 、 4 . 3 9 - 4 . 3 6 (4 H 、 m) 、 4 . 2 2 (2 H 、 q 、 J = 6 H z) 、 3 . 3 0 (3 H 、 s) 、 1 . 4 1 (3 H 、 t 、 J = 6 H z) 。 L C / M S (m + 1) m / z = 4 1 7 . 1
 2 5 0 . メチル 4 - { 1 - [2 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェノキシ) エチル] - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル } 安息香酸 : ¹ H N M R (C D ₃ O D 、 p p m) 8 . 0 3 (2 H 、 d 、 J = 9 H z) 、 7 . 8 5 (2 H 、 d 、 J = 9 H z) 、 6 . 9 2 (2 H 、 d d 、 J = 9 、 3 H z) 、 6 . 7 6 (1 H 、 d d 、 J = 6 、 3 H z) 、 6 . 1 5 (1 H 、 s) 、 4 . 3 9 - 4 . 3 6 (4 H 、 m) 、 4 . 2 2 (2 H 、 q 、 J = 6 H z) 、 3 . 3 0 (3 H 、 s) 、 1 . 4 1 (3 H 、 t 、 J = 6 H z) 。 L C / M S (m + 1) m / z = 4 1 7 . 1

p p m) 8 . 0 5 (2 H、d、J = 9 H z)、7 . 8 1 (2 H、d、J = 9 H z)、6 . 9 1 (1 H、d、J = 3 H z)、6 . 8 5 - 6 . 8 2 (1 H、m)、6 . 7 3 (1 H、d d、J = 9、3 H z)、5 . 8 7 (1 H、s)、4 . 4 2 - 4 . 3 7 (4 H、m)、4 . 1 7 (2 H、q、J = 6 H z)、3 . 9 2 (3 H、s)、3 . 7 4 (3 H、s)、1 . 4 5 (3 H、t)。L C / M S (m + 1) m / z = 4 1 5 . 3
 2 4 9 . 4 - { 1 - [2 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェノキシ) エチル] - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル } 安息香酸 : ¹ H N M R (C D ₃ O D、p p m) 8 . 0 5 (2 H、d、J = 9 H z)、7 . 8 1 (2 H、d、J = 9 H z)、6 . 9 1 (1 H、d、J = 3 H z)、6 . 8 5 - 6 . 8 2 (1 H、m)、6 . 7 3 (1 H、d d、J = 9 H z、3 H z)、5 . 8 7 (1 H、s)、4 . 4 2 - 4 . 3 7 (4 H、m)、4 . 1 7 (2 H、q、J = 6 H z)、3 . 7 4 (3 H、s)、1 . 4 5 (3 H、t)。L C / M S (m + 1) m / z = 4 0 1 . 2
 2 5 0 . メチル 4 - { 1 - [2 - (2 - クロロ - 4 - エチルフェノキシ) エチル] - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル } ベンゾエート : ¹ H N M R (C D ₂ C l ₂、p p m) 8 . 0 6 (2 H、d、J = 9 H z)、7 . 8 3 (2 H、d、J = 9 H z)、7 . 0 8 (2 H、d、J = 6 H z)、6 . 8 2 (2 H、d、J = 6 H z)、5 . 8 7 (1 H、s)、4 . 4 0 - 4 . 3 0 (4 H、m)、4 . 1 8 (2 H、q、J = 9 H z)、3 . 9 2 (3 H、s)、2 . 5 7 (2 H、q、J = 6 H z)、1 . 4 5 (3 H、q、J = 6 H z)、1 . 1 9 (3 H、J = 6 H z)。L C / M S (m + 1) m / z = 3 9 5 . 4
 2 5 1 . 4 - { 1 - [2 - (2 - クロロ - 4 - エチルフェノキシ) エチル] - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル } 安息香酸 : ¹ H N M R (C D ₃ O D、p p m) 8 . 0 6 (2 H、d、J = 9 H z)、7 . 8 3 (2 H、d、J = 9 H z)、7 . 0 8 (2 H、d、J = 6 H z)、6 . 8 2 (2 H、d、J = 6 H z)、5 . 8 7 (1 H、s)、4 . 7 8 - 4 . 6 8 (2 H、m)、4 . 4 2 - 4 . 3 6 (2 H、m)、4 . 1 8 (2 H、q、J = 9 H z)、2 . 5 7 (2 H、q、J = 6 H z)、1 . 4 5 (3 H、q、t = 6 H z)、1 . 1 9 (3 H、t、J = 6 H z)。L C / M S (m + 1) m / z = 3 8 1 . 2
 2 5 2 . メチル 4 - { 1 - [2 - (2 - クロロ - 4 - イソプロピルフェノキシ) エチル] - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル } ベンゾエート : ¹ H N M R (C D ₂ C l ₂、p p m) 8 . 0 4 (2 H、d、J = 9 H z)、7 . 8 2 (2 H、d、J = 9 H z)、7 . 1 2 (2 H、d、J = 6 H z)、6 . 8 2 (2 H、d、J = 6 H z)、5 . 8 7 (1 H、s)、4 . 4 0 - 4 . 3 4 (4 H、m)、4 . 1 7 (2 H、q、J = 6 H z)、3 . 9 2 (3 H、s)、2 . 8 4 (1 H、S e p t e t、J = 6 H z)、1 . 4 4 (3 H、t、J = 6 H z)、1 . 2 2 (3 H、s)、1 . 2 0 (3 H、s)。L C / M S (m + 1) m / z = 4 0 9 . 4
 2 5 3 . 4 - { 1 - [2 - (2 - クロロ - 4 - イソプロピルフェノキシ) エチル] - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル } 安息香酸 : ¹ H N M R (C D ₃ O D、p p m) 8 . 0 4 (2 H、d、J = 9 H z)、7 . 8 2 (2 H、d、J = 9 H z)、7 . 1 2 (2 H、d、J = 6 H z)、6 . 8 2 (2 H、d、J = 6 H z)、5 . 8 7 (1 H、s)、4 . 7 8 - 4 . 6 6 (2 H、m)、4 . 4 2 - 4 . 3 8 (2 H、m)、4 . 1 7 (2 H、q、J = 6 H z)、2 . 8 4 (1 H、S e p t e t、J = 6 H z)、1 . 4 4 (3 H、t、J = 6 H z)、1 . 2 2 (3 H、s)、1 . 2 0 (3 H、s)。L C / M S (m + 1) m / z = 3 9 5 . 2
 2 5 4 . メチル 4 - (1 - { 2 - [(6 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) オキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) ベンゾエート : ¹ H N M R (C D ₂ C l ₂、p p m) 8 . 0 5 (2 H、d、J = 6 H z)、7 . 8 5 (2 H、d、J = 6 H z)、7 . 0 5 (1 H、d、)、6 . 7 7 (1 H、s)、6 . 6 7 (1 H、d d、J = 9、3 H z)、5 . 9 4 (1 H、s)、4 . 3 7 - 4 . 3 4 (4 H、s)、4 . 1 8 (2 H、q、J = 9 H z)、3 . 9 1 (3 H、s)、2 . 8 3 (4 H、q、J = 9 H z)、2 . 0 3 (2 H、t、J = 6 H z)、1 . 4 8 (3 H、t、J = 6 H z)。L C / M S (m + 1) m / z = 4 0 7 . 4

255.4 - (1 - {2 - [(6 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 5 - イル) オキシ]エチル} - 5 - エトキシ - 1H - ピラゾル - 3 - イル) 安息香酸 : ^1H NMR (CD₃OD, ppm) 8.05 (2H, d, J = 6 Hz)、7.85 (2H, d, J = 6 Hz)、7.05 (1H, d,)、6.77 (1H, s)、6.67 (1H, dd, J = 9, 3 Hz)、5.94 (1H, s)、4.79 - 4.66 (2H, m)、4.40 - 4.32 (2H, m)、4.18 (2H, q, J = 9 Hz)、2.83 (4H, q, J = 9 Hz)、2.03 (2H, t, J = 6 Hz)、1.48 (3H, t, J = 6 Hz)。LC/MS (m + 1) m/z = 393.2

256.4 - {1 - [2 - (2 - クロロ - 4 - メトキシフェノキシ)エチル] - 5 - エトキシ - 1H - ピラゾル - 3 - イル}ベンズアミド : ^1H NMR (CDCl₃, ppm) 7.74 - 7.76 (4H, m)、6.84 (1H, d, J = 3 Hz)、6.75 (1H, d, J = 9 Hz)、6.61 (1H, dd, J = 9, 3 Hz)、5.79 (1H, s)、4.35 - 4.40 (4H, m)、4.12 (2H, q, J = 6 Hz)、3.66 (3H, s)、1.36 (3H, t, J = 9 Hz)。

257.4 - {1 - [2 - (2 - クロロ - 4 - メチルフェノキシ)エチル] - 5 - エトキシ - 1H - ピラゾル - 3 - イル}ベンズアミド : ^1H NMR (CDCl₃, ppm) 7.82 - 8.84 (4H, m)、7.14 (1H, d, J = 1.2 Hz)、6.93 (1H, d, J = 9 Hz)、6.79 (1H, J = 9 Hz)、5.86 (1H, s)、4.44 - 4.39 (4H, m)、4.16 (2H, q, J = 9 Hz)、2.24 (3H, s)、1.45 (3H, t, J = 6 Hz)。LC/MS (m + 1) m/z = 400.3

258.メチル3 - (1 - {2 - [2 - クロロ - 4 - (4 - メチル - 2 - チエニル)フェノキシ]エチル} - 5 - エトキシ - 1H - ピラゾル - 3 - イル)ベンゾエート : ^1H NMR (CDCl₃) : 1.41 (t, 3H)、2.23 (s, 3H)、3.92 (s, 3H)、4.15 (q, 2H)、4.45 (br, s, 4H)、5.85 (s, 1H)、6.80 (s, 1H)、6.85 (d, 1H)、6.99 (s, 1H)、7.30 (dd, 1H)、7.42 (t, 1H)、7.55 (s, 1H)、7.90 (t, 2H)、8.38 (s, 1H)、(LC/MS (M + H)⁺ m/z = 497.2

259.3 - (1 - {2 - [2 - クロロ - 4 - (4 - メチル - 2 - チエニル)フェノキシ]エチル} - 5 - エトキシ - 1H - ピラゾル - 3 - イル) 安息香酸 : ^1H NMR (アセトン) : 1.38 (t, 3H)、2.25 (s, 3H)、4.20 (s, 2H)、4.40 (t, 2H)、4.50 (t, 2H)、6.19 (s, 1H)、6.99 (s, 1H)、7.20 (d, 2H)、7.45 (m, 2H)、7.60 (s, 1H)、7.90 (d, 1H)、8.05 (d, 1H)、8.50 (s, 1H)、11.20 (br, s, 1H)、(LC/MS (M + H)⁺ m/z = 483.2

260.1 - [2 - (2 , 4 - ジプロモフェノキシ)エチル] - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール :

261.3 - (1 - {2 - [2 - クロロ - 4 - (4 - メチル - 2 - チエニル)フェノキシ]エチル} - 5 - エトキシ - 1H - ピラゾル - 3 - イル) - N - (4 - モルホリニルメチル)ベンズアミド : ^1H NMR (CDCl₃) : 1.48 (t, 3H)、2.25 (s, 3H)、2.83 - 2.98 (br, s, 2H)、3.30 - 3.39 (br, s, 2H)、3.60 - 3.71 (m, 2H)、3.82 - 3.98 (m, 6H)、4.24 (q, 2H)、4.40 - 4.60 (m, 4H)、6.08 (s, 1H)、6.80 (s, 1H)、6.88 (d, 1H)、6.98 (s, 1H)、7.32 (d, 1H)、7.46 (t, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.91 (t, 2H)、8.30 (s, 1H)、8.66 (s, 1H)。HPLC - MS [M + 1]⁺ : m/z = 595, RT = 2.87

262.3 - (1 - {2 - [2 - クロロ - 4 - (4 - メチル - 2 - チエニル)フェノキシ]エチル} - 5 - エトキシ - 1H - ピラゾル - 3 - イル) - N - [(ジエチルアミノ)メチル]ベンズアミド : HPLC - MS [M + 1]⁺ : m/z = 581, RT = 2.89

263.3 - (1 - {2 - [2 - クロロ - 4 - (4 - メチル - 2 - チエニル)フェノキシ]エチル} - 5 - エトキシ - 1H - ピラゾル - 3 - イル) - N - [(ジエチルアミノ)メチル]ベンズアミド : HPLC - MS [M + 1]⁺ : m/z = 581, RT = 2.89

】エチル} - 5 - エトキシ - 1H - ピラゾル - 3 - イル) - N - [(ジメチルアミノ)メチル]ベンズアミド: HPLC - MS [M + 1]⁺: m/z 553, RT 2.83
 264.3 - {2 - [2 - クロロ - 4 - (4 - メチル - 2 - チエニル)フェノキシ]エチル} - 5 - エトキシ - 1H - ピラゾル - 3 - イル) - N - (2 - メトキシエチル)ベンズアミド: HPLC - MS [M + 1]⁺: m/z 540, RT 3.73
 265.3 - {2 - [2 - クロロ - 4 - (4 - メチル - 2 - チエニル)フェノキシ]エチル} - 5 - エトキシ - 1H - ピラゾル - 3 - イル) - N - プロピルベンズアミド: HPLC - MS [M + 1]⁺: m/z 524, RT 3.82
 266.1 - {2 - [2 - クロロ - 4 - (2 - フリル)フェノキシ]エチル} - 3 - フェニル - 5 - プロポキシ - 1H - ピラゾール: HPLC - MS [M + 1]⁺: m/z 4210
 3, RT 3.97
 267.1 - {2 - [2 - クロロ - 4 - (2 - チエニル)フェノキシ]エチル} - 3 - フェニル - 5 - プロポキシ - 1H - ピラゾール: HPLC - MS [M + 1]⁺: m/z 439, RT 4.08
 268.1 - {2 - [2 - クロロ - 4 - (3 - チエニル)フェノキシ]エチル} - 3 - フェニル - 5 - プロポキシ - 1H - ピラゾール: HPLC - MS [M + 1]⁺: m/z 439, RT 4.03
 269.3 - クロロ - 4 - [2 - (5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾル - 1 - イル)エトキシ]ベンゾニトリル: LC / MS [M + 1]⁺: m/z 386.3, RT 3.44
 270.4 - [2 - (4 - ブロモ - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾル - 1 - イル)エトキシ] - 3 - クロロベンゾニトリル: LC / MS [M + 1]⁺: m/z 448.2, RT 3.54
 271.4 - ブロモ - 1 - {2 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェノキシ]エチル} - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール: HPLC - MS [M + 1]⁺: m/z 489, RT 4.18
 272.1 - {2 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェノキシ]エチル} - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール: HPLC - MS [M + 1]⁺: m/z 429, RT 4.10
 273.メチル3 - (1 - {2 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェノキシ]エチル} - 5 - エトキシ - 1H - ピラゾル - 3 - イル)ベンゾエート: HPLC - MS [M + 1]⁺: m/z 469, RT 3.87
 274.メチル3 - {1 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - メチルフェノキシ)エチル] - 5 - エトキシ - 1H - ピラゾル - 3 - イル}ベンゾエート: HPLC - MS [M + 1]⁺: m/z 459, RT 3.94
 275.メチル3 - (1 - {2 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェノキシ]エチル} - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 1H - ピラゾル - 3 - イル)ベンゾエート: HPLC - MS [M + 1]⁺: m/z 487, RT 4.12
 276.メチル3 - {1 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - メチルフェノキシ)エチル] - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 1H - ピラゾル - 3 - イル}ベンゾエート: HPLC - MS [M + 1]⁺: m/z 477, RT 4.19
 277.1 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - メチルフェノキシ)エチル] - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール: HPLC - MS [M + 1]⁺: m/z 419, RT 4.19
 278.3 - (1 - {2 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェノキシ]エチル} - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 1H - ピラゾル - 3 - イル)安息香酸: HPLC - MS [M + 1]⁺: m/z 473, RT 3.68
 279.3 - {1 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - メチルフェノキシ)エチル] - 5 - エトキシ - 4 - フルオロ - 1H - ピラゾル - 3 - イル}安息香酸: HPLC - MS [M + 1]⁺: m/z 463, RT 3.67

280.3 - { 1 - [2 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 1H - ピラゾル - 3 - イル } 安息香酸 : HPLC - MS [M + 1]
⁺ : m / z 455, RT 3.51

281.3 - { 1 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - メチルフェノキシ) エチル] - 5 - エトキシ - 1H - ピラゾル - 3 - イル } 安息香酸 : HPLC - MS [M + 1]
⁺ : m / z 445, RT 3.54

282.メチル3 - { 4 - ブロモ - 1 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - メチルフェノキシ) エチル] - 5 - エトキシ - 1H - ピラゾル - 3 - イル } ベンゾエート : HPLC - MS [M + 1]
⁺ : m / z 540, RT 4.20

283.メチル3 - (4 - ブロモ - 1 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 1H - ピラゾル - 3 - イル) ベンゾエート : HPLC - MS [M + 1]
⁺ : m / z 547, RT 4.24

284.4 - ブロモ - 1 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - メチルフェノキシ) エチル] - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾール : HPLC - MS [M + 1]
⁺ : m / z 478, RT 4.20

285.3 - { 4 - ブロモ - 1 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - メチルフェノキシ) エチル] - 5 - エトキシ - 1H - ピラゾル - 3 - イル } 安息香酸 : HPLC - MS [M + 1]
⁺ : m / z 522, RT 3.77

286.3 - (4 - ブロモ - 1 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 1H - ピラゾル - 3 - イル) 安息香酸 : HPLC - MS [M + 1]
⁺ : m / z 533, RT 3.67

287.5 - { 3 - クロロ - 4 - [2 - (5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1H - ピラゾル - 1 - イル) エトキシ] フェニル } - 1, 3 - オキサゾール : TLC 50% 酢酸エチル / ヘキサン Rf 0.47, MS [M +] m / z 410

本発明の化合物の作成方法

本発明の化合物の製造で利用されるべき特定の方法は所望の特定の化合物に依存する。例えば、所望の X および / もしくは R 部分の選択のような因子が、本発明の特定の化合物の製造にて辿られるべき経路において役割を案じる。それらの因子は当業者により容易に認識される。

【 0073 】

一般に、本発明で使用される化合物は、商業的に入手可能もしくは慣例の慣習的化学的方法に従って製造可能のいずれかである出発原料を使用して、当該技術分野で既知の標準的技術により、それに類似の既知の方法により、かつ / もしくは本明細書に記述される方法により製造してよい。

【 0074 】

本発明の化合物の作成への一般的アプローチは、J. March による "Advanced Organic Chemistry" 、ジョン ウィリー アンドサンズ (John Wiley and Sons) 、1985 および R. C. Larock による "Comprehensive Organic Transformations" 、VCH パブリッシャーズ (VCH Publishers) 、1989 (これにより引用することにより組み込まれる) に見出すことができる。加えて、本発明のピラゾール複素環の多くの一般的製造法が当該技術分野で既知である (例えば、Kratzkyら、"Comprehensive Heterocyclic Chemistry II" 、エルゼビア サイエンス インク (Elsevier Science Inc.) 、1996 (引用することにより本明細書に組み込まれる) 中)。

【 0075 】

本開示で引用される全部の参考文型は、全部の目的上、そっくりそのまま引用することにより本明細書に組み込まれる。

【 0076 】

式 I および式 II の化合物が多様な既知の化学反応および手順の使用により製造されるか

10

20

30

40

50

もしれないとしても、以下の一般的製造方法は、本発明の化合物の合成において読者を補助するために提示され、より詳述された特定の実施例を下に提示する。式 I および II の化合物はそれぞれ反応スキーム 1 および 2 に示されるとおり製造する。

【 0 0 7 7 】

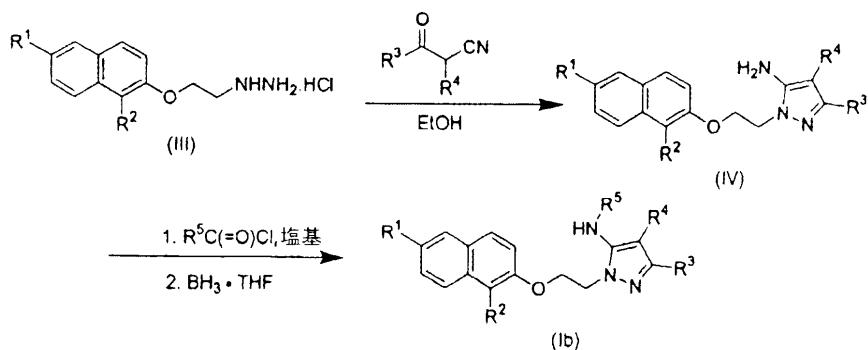
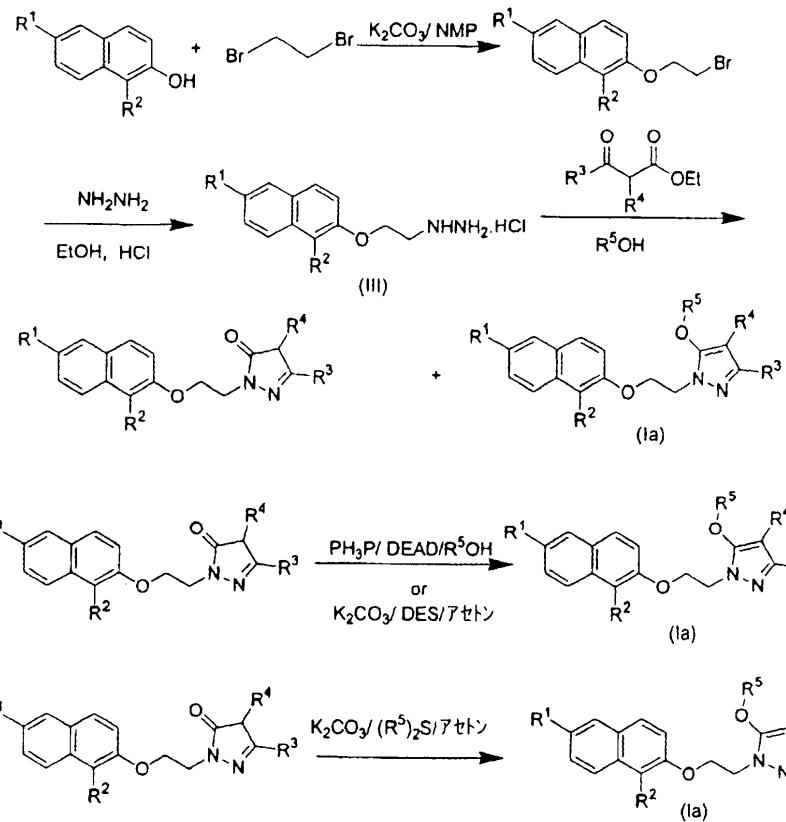
置換ナフトール（スキーム 1）もしくはフェノール（スキーム 2）は、最初に、該置換ナフトールもしくはフェノールを塩基および NMP のような極性溶媒の存在下にジプロモエチレンと反応させてプロモメチルエーテルを形成させることにより、置換ピラゾロン化合物に転化してよい。その後、該エーテルを、エタノールのようなアルコール中でヒドラジン水和物とカップリングさせ、次いで置換 - ケトエステルで環化させる。該反応は、ケトピラゾール、ならびに式 I a (X = O の式 I) (スキーム 1) もしくは式 II (スキーム 2) のいずれかの対応するアルコキシピラゾールのいくつかを生じる。該ケトピラゾール生成物はまた、ミツノブ条件下で式 $R^{1-0}OH$ のアルコールを用いるかもしくは式 $(R^{1-0})_2S$ のジアルキル硫化物および塩基との反応により O - アルキル化して、それぞれの式 I a もしくは II の化合物を生じさせてもよい。式 I b の化合物 (X = NH の式 I) はスキーム 1 に示されるとおりに製造してよい。シアノケトンのヒドラジン (III) との縮合は 3 - アミノピラゾール、(IV) を生じ、これを (V) に N - アシル化しつつ還元して、所望の I b の化合物が生じてもよい。

10

【 0 0 7 8 】

【 化 4 】

反応スキーム1. 式 I の化合物の製造法

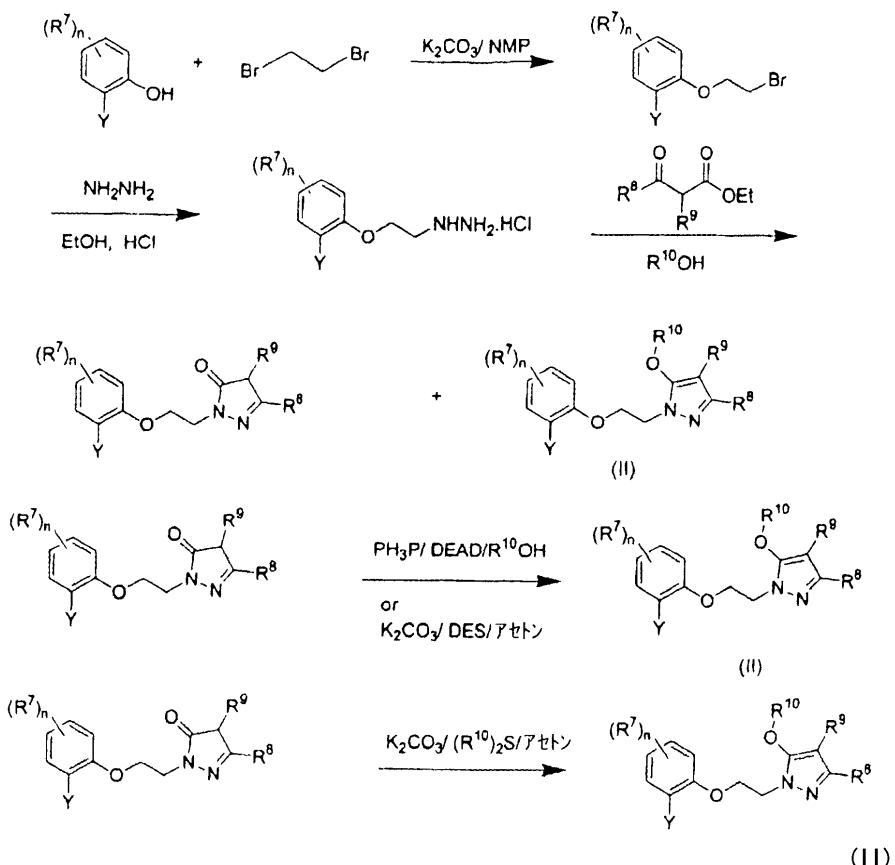


【 0 0 7 9 】

【 化 5 】

40

反応スキーム2. 式IIの化合物の製造法



【0080】

置換ピラゾールを介する式IIの化合物の代替の一製造方法を反応スキーム3に示す。2-ヒドロキシエチルヒドラジンを最初に-ケトエステルと反応させ、その後ジアルキル硫化物でアルキル化する。ヒドロキシエチルピラゾールのプロモ置換フェノールとのミツノブ反応、次いで式R⁷B(OH)₂のボロン酸とのスズキカップリングが式IIの化合物を生じる。

【0081】

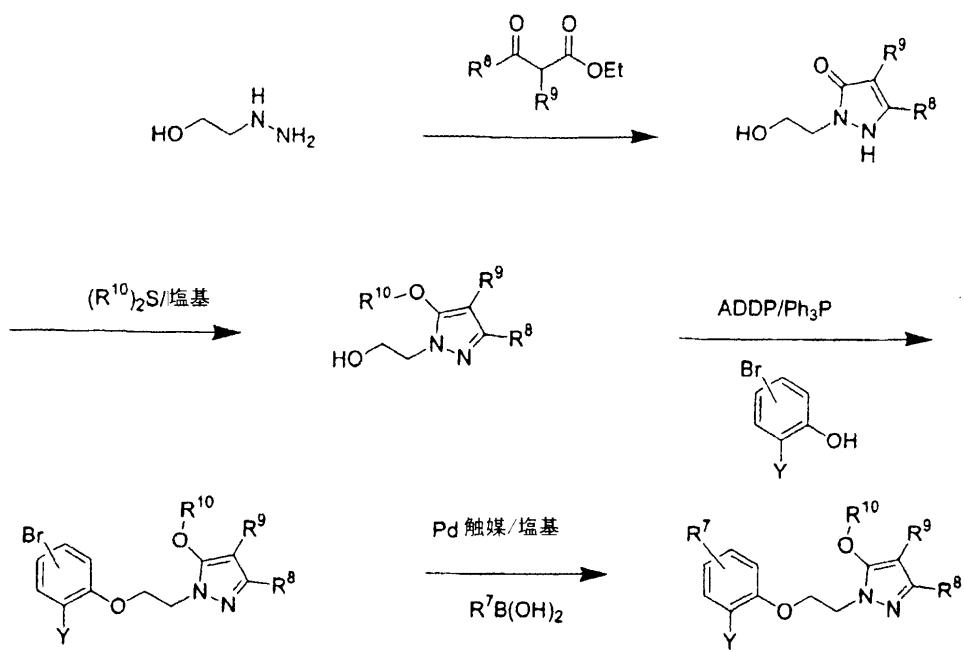
【化6】

10

20

30

反応スキーム3. 式IIの化合物の代替製造法



10

20

【0082】

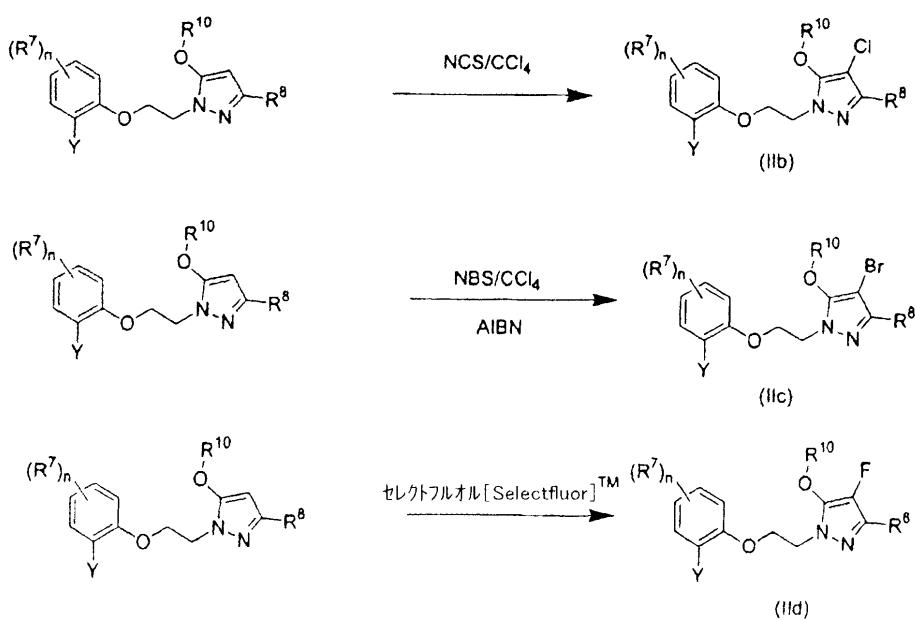
3-未置換ピラゾールは、NBS (プロモ)、NCS (クロロ) もしくはセレクトフルオル [Selectfluor]TM (フルオロ) のいずれかを使用して、スキーム4に示されるとおり、式IIの3-ハロピラゾールに転化することができる。

【0083】

【化7】

反応スキーム4. 4-ハロ置換された式IIの化合物の製造法

30



40

【0084】

50

式Iおよび式IIのある化合物の製造の特定の実施例を下述する。

【0085】

略語および頭字語。以下の略号が本開示を通じて使用される場合、それらは以下の意味するところを有する：

C D ₃ O D	メタノール - d ₄	
C D ₂ C l ₂	ジクロロメタン - d ₂	
D C M	ジクロロメタン	
C H ₃ C N	アセトニトリル	
D M F	N, N -ジメチルホルムアミド	10
D E S	硫酸ジエチル	
D P S	硫酸ジプロピル	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
E t O A c	酢酸エチル	
E t O H	エタノール (100%)	
E t ₂ O	ジエチルエーテル	
E t ₃ N	トリエチルアミン	
H E P E S	2 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジン] エタンスルホン酸	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
H P L C / M S	高速液体クロマトグラフィー / 質量分析	20
L C / M S	液体クロマトグラフィー / 質量分析	
M e O H	メタノール	
M g S O ₄	無水硫酸マグネシウム	
M P L C	中圧液体クロマトグラフィー	
M S / E S	電子スプレーを用いる質量分析	
N a ₂ S O ₄	無水硫酸ナトリウム	
N H ₄ C l	塩化アンモニウム	
R T	保持時間	
T H F	テトラヒドロフラン	
T F A	トリフルオロ酢酸	30
T L C	薄層クロマトグラフィー	

全部の反応は、別の方で示されない限り、無水アルゴンの陽圧下にオーブン乾燥したガラス器中で実施し、そして磁力で攪拌した。感受性の液体および溶液はシリングもしくはカニューレを介して移し、かつ、ゴム隔壁を通して反応容器中に導入した。商業的等級の試薬および溶媒をさらなる精製なしで使用した。HPLC - 電子スプレー質量スペクトル (HPLC - E S - M S) は、四重ポンプ、254 nmに設定された可変波長検出器、YMCプロC - 18カラム (2 × 23 mm, 120 Å) および電子スプレーイオン化を伴うフィニガン (F i n n i g a n) L C Q イオントラップ質量分析計を装備したヒューレット - パッカード (H e w l e t t - P a c k a r d) 1100 HPLCを使用して得た。スペクトルは供給源中のイオンの数に従って変動するイオン時間を使用して120 ~ 1200 amuから走査した。溶離液は、A : 0.02% TFAを含む水中2%アセトニトリル、およびB : 0.018% TFAを含むアセトニトリル中2%水であった。1.0 mL / 分の流速で3.5分にわたる10%Bから95%までの勾配溶出を、0.5分の初期保持および0.5分の95%Bでの最終保持を伴い使用した。総分析時間は6.5分であった。

【実施例】

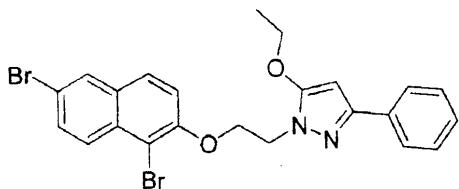
【0086】

実施例1

1 - { 2 - [(1 , 6 -ジブロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール

【 0 0 8 7 】

【化 8】



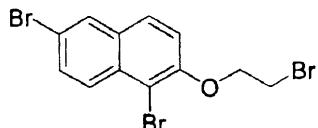
(0 0 8 8)

10

段階 1 : 1 , 6 - ジブロモ - 2 - (2 - ブロモエトキシ) ナフタレンの製造

〔 0 0 8 9 〕

【化 9】



(0 0 9 0)

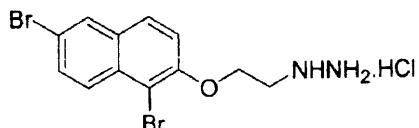
1,6-ジブロモ-2-ナフトール(15.0g, 49.8mmol)および炭酸カリウム(19.0g, 137.7mmol)を1-メチル-2-ピロリジノン(50mL)に溶解した。生じる混合物を、100°で加熱されている間に攪拌した。ジブロモエタン(42.0mL, 500mmol)を添加し、そして混合物を100°で72時間攪拌した。周囲温度に冷却した後に水を添加した。水層をジエチルエーテルで抽出した(3×)。合わせた有機層を1N NaOHで洗浄し(3×)、乾燥し(Na₂CO₄)かつ蒸発させた。粗生成物(19.0g, 93%)はさらなる精製なしで次の反応に使用した。

段階 2 : 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジブロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } ヒドラジン 塩酸塩の製造

〔 0 0 9 1 〕

【化 1 0 】

30



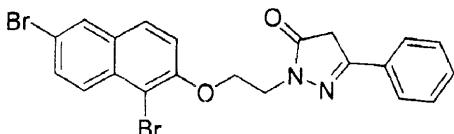
(0 0 9 2)

1,6-ジブロモ-2-(2-ブロモエトキシ)ナフタレンをエタノール(50mL)に溶解し、次いでヒドラジン-水和物(24.3mL、500mmol)を添加した。溶液を80°で16時間加熱した。周囲温度に冷却した後に、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を、室温で2時間攪拌しつつ2N HCl(40mL)およびジクロロメタン(20mL)で処理した。沈殿した黄色塩を濾過し、そして水(2×)およびジクロロメタン(2×)で洗浄した。固体生成物(15.0g、78%)を真空中に乾燥した。LC/MS [M+1]⁺ : m/z 361.0

段階3: 2 - { 2 - [(1 , 6 - ジブロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 5 - フェニル - 2 , 4 - ジヒドロ - 3H - ピラゾル - 3 - オンの製造

〔 0 0 9 3 〕

【化 1 1 】



【0094】

1 - { 2 - [(1 , 6 - ジブロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } ヒドラジン塩酸塩 (10 . 0 g 、 25 . 9 mmol) をエタノール (50 mL) 中のベンゾイル酢酸エチル (5 . 0 g 、 4 . 5 mL 、 25 . 9 mmol) の溶液に添加した。生じる混合物を 16 時間 10 還流した。周囲温度に冷却した後に塩酸 (2 N 、 10 mL) を添加した。形成された白色沈殿物を濾過しあつ水で洗浄した (2 ×) 。固体物を真空下に乾燥し、そしてピラゾロン生成物 2 - { 2 - [(1 , 6 - ジブロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 5 - フェニル - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾル - 3 - オン (5 . 0 g 、 39 %) であることが決定された。¹ H - NMR (CDCl₃ 、 400 MHz) 3 . 62 (s 、 1 H) 、 4 . 25 (t 、 J = 11 . 2 Hz 、 2 H) 、 4 . 48 (t 、 J = 11 . 6 Hz 、 2 H) 、 7 . 16 (m 、 1 H) 、 7 . 25 (m 、 1 H) 、 7 . 38 (m 、 2 H) 、 7 . 55 (m 、 1 H) 、 7 . 62 (m 、 3 H) 、 7 . 89 (d 、 J = 1 . 6 Hz 、 1 H) 、 8 . 02 (d 、 J = 8 . 8 Hz 、 1 H) 。 LC / MS [M + 1]⁺ : m / z 488 . 99
同一の反応から、 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジブロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール (下の段階 4 の生成物) もまた、以下のとおり単離した。すなわち、合わせた水層を酢酸エチルで抽出し (3 ×) 、乾燥し (Na₂SO₄) かつ真空中で濃縮した。5 % EtOAc / DCM を用いるシリカゲルでの該残渣のフラッシュクロマトグラフィーが所望の生成物 (3 . 9 g 、 29 %) を生じた。¹ H - NMR (CD₃OD 、 400 MHz) 1 . 29 (m 、 3 H) 、 4 . 11 (m 、 2 H) 、 4 . 42 (m 、 2 H) 、 4 . 60 (m 、 2 H) 、 5 . 96 (s 、 1 H) 、 7 . 28 (m 、 1 H) 、 7 . 36 (m 、 3 H) 、 7 . 62 (m 、 3 H) 、 7 . 73 (m 、 3 H) 、 7 . 99 (d 、 J = 2 . 0 Hz 、 1 H) 、 8 . 03 (d 、 J = 9 . 2 Hz 、 1 H) 。 LC / MS [M + 1]⁺ : m / z 517 . 04 。

段階 4 : 表題化合物 : 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジブロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾールの製造
トルエン (10 mL) 中の 2 - { 2 - [(1 , 6 - ジブロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 5 - フェニル - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾル - 3 - オン (0 . 890 g 、 1 . 8 mmol) 、 1 - 1 ' - (アゾジカルボニル) デビペルジン (0 . 919 g 、 3 . 6 mmol) およびエタノール (1 mL) の溶液を 100 度で 18 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。5 % EtOAc / DCM を用いるシリカゲルでの該残渣のフラッシュクロマトグラフィーは、所望の 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジブロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール (0 . 730 g 、 78 %) を生じた。¹ H - NMR (CD₃OD 、 400 MHz) 1 . 29 (m 、 3 H) 、 4 . 11 (m 、 2 H) 、 4 . 42 (m 、 2 H) 、 4 . 60 (m 、 2 H) 、 5 . 96 (s 、 1 H) 、 7 . 28 (m 、 1 H) 、 7 . 36 (m 、 3 H) 、 7 . 62 (m 、 3 H) 、 7 . 73 (m 、 3 H) 、 7 . 99 (d 、 J = 2 . 0 Hz 、 1 H) 、 8 . 03 (d 、 J = 9 . 2 Hz 、 1 H) 。 LC / MS [M + 1]⁺ : m / z 517 . 04 。

【0095】

実施例 1 について記述されたものに類似の手順を使用し、適切に置換されたナフトールもしくはフェノールおよび適切な - ケトエステルで出発して、表 1 に記述される実施例 2 - 34 、 37 - 87 の化合物を製造した。

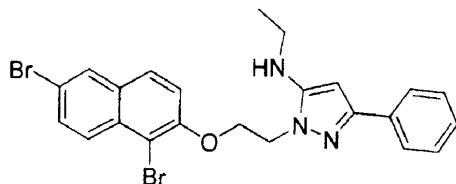
実施例 36

1 - { 2 - [(1 , 6 - ジブロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - N - エチル - 3 - 50

フェニル - 1 H - ピラゾル - 5 - アミン

【0096】

【化12】



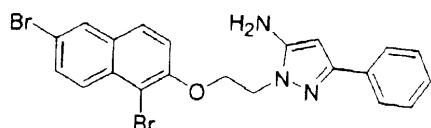
10

【0097】

段階1: 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジブロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾル - 5 - アミンの製造

【0098】

【化13】



20

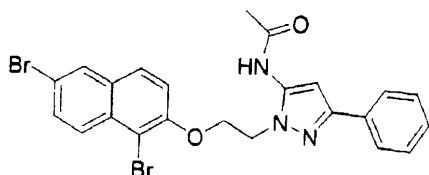
【0099】

E t O H (2 0 . 0 m L) 中のベンゾイルアセトニトリル (5 0 0 m g 、 3 . 4 5 m m o 1) および 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジブロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } ヒドラジン塩酸塩 (実施例 1 、 段階 2) (1 . 3 6 5 g 、 3 . 7 9 m m o 1) の溶液を 1 5 時間還流した。溶媒の除去後、勾配溶媒 (ヘキサン中 2 0 % 、 4 0 % および 6 0 % 酢酸エチル) を使用することによるシリカゲルでの該残基のフラッショクロマトグラフィーは、 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジブロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾル - 5 - アミンを黄色固体物 (2 3 0 m g 、 1 5 %) として生じた。 ¹ H - N M R (C D C l ₃ 、 4 0 0 M H z) 4 . 1 0 - 4 . 6 5 (m 、 6 H) 、 6 . 1 0 (s 、 1 H) 、 7 . 0 5 - 7 . 1 5 (m 、 1 H) 、 7 . 3 0 - 7 . 4 0 (m 、 2 H) 7 . 6 0 - 7 . 7 8 (m 、 4 H) 、 7 . 9 0 (s 、 1 H) 、 8 . 0 0 (d 、 1 H) 。 L C / M S [M + 1] ⁺ : m / z 4 8 8 . 0 2 。

段階2: N - (1 - { 2 - [(1 , 6 - ジブロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾル - 5 - イル) アセトアミドの製造

【0100】

【化14】



40

【0101】

D C E および N M P の 1 : 1 混合物 (4 . 0 m L) 中の化合物 1 - { 2 - [(1 , 6 - ジブロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾル - 5 - アミン (1 0 0 m g 、 0 . 2 1 m m o 1) 、 塩化アセチル (3 8 μ l 、 0 . 4 1 m m o 1) およびトリエチルアミン (5 8 μ l 、 0 . 4 1 m m o 1) の混合物を周囲温度で 7 2 時間攪拌した。飽和 N H ₄ C l を添加し、そして混合物を D C M で抽出した (3 \times) 。合わせた有機層を乾燥しあつ蒸発させた。調製的 T L C を使用するさらなる精製は、 N - (1 - { 2 - [(1 , 6 - ジブロモ - 2 - ナフチル) オキシ] エチル } - 3 - フェニル - 1 H - ピラ

50

ゾル - 5 - イル) アセトアミド (80 mg) を白色固体として生じた。

段階3：表題化合物：1-[2-[(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル]-N-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾル-5-アミンの製造

THF (0.75 mL) 中の N-[1-[2-[(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル]-3-フェニル-1H-ピラゾル-5-イル]アセトアミド (40 mg, 0.07 mmol) の攪拌された溶液に BH₃ (THF 中 1.0 M, 0.30 mL, 0.29 mmol) を添加した。生じる溶液を 50 °C で 6 時間加熱した。周囲温度に冷却した後に MeOH (1.0 mL) を添加し、そして生じる溶液を一夜還流した。5%アセトン/DCMを使用する調製的TLCによる該残渣の精製は、1-[2-[(1,6-ジブロモ-2-ナフチル)オキシ]エチル]-N-エチル-3-フェニル-1H-ピラゾル-5-アミン (28.8 mg, 80%) を生じた。¹⁰ 1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.25 (t, 3H)、3.14 (q, 2H)、4.40-4.62 (m, 4H)、5.75 (s, 1H)、7.05-7.15 (m, 1H)、7.30-7.40 (m, 2H)、7.60-7.78 (m, 4H)、7.90 (s, 1H)、8.00 (d, 1H)。LC/MS [M+1]⁺ : m/z 516.04。

【0102】

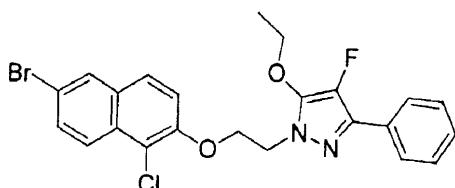
実施例36について記述されたものに類似の手順を使用して、に記述される実施例35の化合物を製造した。

実施例70

1-[2-[(3-クロロ-4'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)オキシ]エチル]-5-エトキシ-3-フェニル-1H-ピラゾール ²⁰

【0103】

【化15】



【0104】

無水アセトニトリル (5 mL) 中の 1-[2-[(6-ブロモ-1-クロロ-2-ナフチル)オキシ]エチル]-5-エトキシ-3-フェニル-1H-ピラゾール (50 mg, 0.106 mmol) の溶液を、1-(クロロメチル)-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンビス(テトラフルオロホウ酸) (セレクトフルオル [Selectfluor]TM) (45 mg, 0.127 mmol) を添加した。混合物を直ちに 0 °C に冷却した。0 °C で 2 時間の攪拌後に TLC (EtOAc-ヘキサン 1:4) は新たな迅速に動くスポットが出現したことを示した。該溶液を 0.3 mL の水性 NaHCO₃ で添加しそして溶媒を濃縮した。残渣を最少量の CH₂Cl₂ で溶解しそして 10 g シリカゲルを含むコンビフラッシュ (Combiflash) を用いて精製した。該カラムをヘキサン中 0% ないし 25% EtOAc で溶出した。溶媒を濃縮しつつ高真空中で乾燥した後、20 mg の所望の生成物を生じた。TLC Rf = 1.7/4.3 = 0.40 (38% 収率)。LC/MS : m/z 489 に MW+1、RT 4.71 分。¹H NMR (CD₂Cl₂) δ: 8.1 (m, 1H)、7.95 (d, 1H)、7.8 (m, 2H)、7.7 (m, 2H)、7.4 (m, 4H)、4.6 (t, 2H)、4.5 (t, 2H)、4.4 (2H)、1.4 (t, 3H)。

【0105】

実施例70について記述されたものに類似の手順を使用し、かつ、適切に置換されたピラゾールを使用して、に記述される実施例55-56、58-59、62-65、70、72-73、75-76、81、131-134、145、148、165-188、194-203、207-232、269、272、275-279 の化合物を製造した。

10

30

40

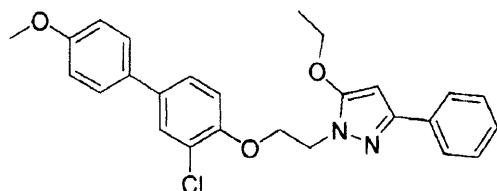
50

実施例 8 8

1 - { 2 - [(3 - クロロ - 4 ' - メトキシ - 1 , 1 ' - ピフェニル - 4 - イル) オキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール

【0106】

【化16】



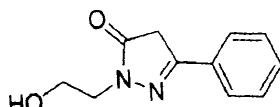
10

【0107】

段階 1 : 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - フェニル - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾル - 3 - オンの製造

【0108】

【化17】



20

【0109】

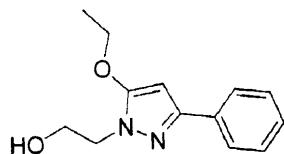
400 mL のトルエン中のベンゾイル酢酸エチル (50 mL, 0.26 mol) および 2 - ヒドロキシエチルヒドラジン (20 mL, 0.29 mol) の混合物を、ディーン - シュタークを用い 125 (油浴) で一夜加熱した。混合物を室温に冷却し、濾過しそしてエーテルで処理して、41 g の所望の生成物を淡褐色沈殿物 (0.2 mol, 77% 収率) として形成させた。¹ H NMR (DMSO) : 3.85 (t, 2 H) , 4.1 (t, 2 H) , 5.90 (s, 1 H) , 7.35 (t, 1 H) , 7.5 (m, 2 H) , 7.8 (d, 2 H) ; HPLC / MS (M + H)⁺ m/z 205 。

30

段階 2 : 2 - (5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾル - 1 - イル) エタノール

【0110】

【化18】



40

【0111】

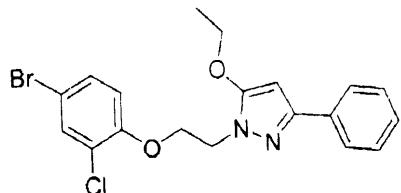
アセトン (400 mL) 中の 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - フェニル - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾル - 3 - オン (10 g, 0.049 mol) 、炭酸セシウム (24 g, 0.073 mol) および硫酸ジエチル (6.4 mL, 0.049 mol) の混合物を還流に 3 時間加熱した。溶媒を濾過しつつ濃縮した。生じる残渣を CH₂Cl₂ で溶解し、そして、CH₂Cl₂ で溶出される短いカラムを通過させた。40 で真空下に乾燥された後に、8.75 g の所望の生成物を白色沈殿物 (37.6 mmol, 77% 収率) として単離した。R_f = 0.47 (EtOAc - ヘキサン、1 : 1) ; HPLC / MS (M + H)⁺ m/z 233 ; ¹ H NMR (CDCl₃) : 1.45 (t, 3 H) , 4.0 (t, 2 H) , 4.1 (t, 2 H) , 4.2 (q, 2 H) , 5.85 (s, 1 H) , 7.30 (d, 1 H) , 7.35 (t, 2 H) , 7.75 (d, 2 H) 。

50

段階3：1-[2-[(4-ブロモ-2-クロロフェノキシ)エチル]-5-エトキシ-3-フェニル-1H-ピラゾール

【0112】

【化19】



10

【0113】

トルエン(20mL)中の2-[(5-エトキシ-3-フェニル-1H-ピラゾル-1-イル)エタノール(0.40g、1.7mmol)、4-ブロモ-2-クロロフェノール(0.71g、3.4mmol)、ADDP(1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン)(0.87g、3.4mmol)およびトリブチルホスフィン(0.86mL)の混合物を115(油浴)で一夜加熱した。溶媒を濃縮した。生じる残渣をCH₂Cl₂で溶解し、そしてヘキサン中EtOAc(5から40%まで)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、0.6gの所望の生成物を粘性油状物(83%収率)として生じた。

20

段階4：表題化合物：1-[2-[(3-クロロ-4'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)オキシ]エチル]-5-エトキシ-3-フェニル-1H-ピラゾールの製造

DME(2mL)および水(0.4mL)中の1-[2-[(4-ブロモ-2-クロロフェノキシ)エチル]-5-エトキシ-3-フェニル-1H-ピラゾール(35mg、0.083mmol)、4-メトキシフェニルボロン酸(23mg、0.11mmol)、Pd(dppf)Cl₂(6mg)および重炭酸ナトリウム(22mg)の混合物をバイアル中115で一夜加熱した。沈殿物を濾過分離しあつ溶媒を蒸発させた。残渣を、ヘキサン中EtOAc(5~30%)で溶出されるシリカゲルカラムで精製して、20mgの1-[2-[(3-クロロ-4'-メトキシ-1,1'-ビフェニル-4-イル)オキシ]エチル]-5-エトキシ-3-フェニル-1H-ピラゾール(54%収率)を生じた。HPLC/MS: (M+H)⁺ m/z 449; R_f = 0.34 (1:4, EtOAc/ヘキサン); ¹H NMR (CDCl₃): 1.45 (t, 3H)、3.85 (s, 3H)、4.2 (q, 2H)、4.45 (s, 4H)、5.8 (s, 1H)、6.95 (m, 3H)、7.3-7.45 (m, 6H)、7.52 (s, 1H)、7.75 (d, 2H)。

30

【0114】

実施例88について記述されたものに類似の手順を使用し、適切なピラゾールで出発して、実施例90-92の化合物を製造した。

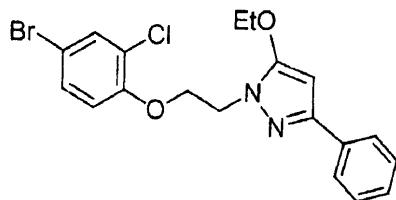
実施例89

40

1-[2-[(4-ブロモ-2-クロロフェノキシ)エチル]-5-エトキシ-3-フェニル-1H-ピラゾール

【0115】

【化20】



【0116】

本化合物は、1,6ジブロモ-2-ナフトールの代わりに4-ブロモ-2-クロロフェノールで出発して、上に示された実施例1に類似の手順を使用して製造した。TLC R_f 10 = 0.7 (3:7、EtOAc/ヘキサン) ; 1H NMR (CDCl₃) : 1.45 (t, 3H)、4.15 (q, 2H)、4.4 (d, 4H)、5.80 (s, 1H)、6.7 (d, 1H)、7.3-7.35 (m, 2H)、7.40 (t, 2H)、7.47 (s, 1H)、7.75 (d, 2H)。

【0117】

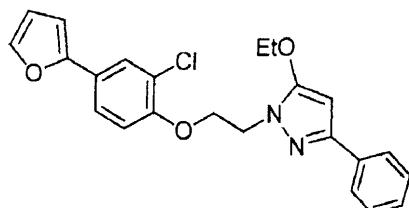
実施例89について記述されたものに類似の手順を使用し、かつ、適切に置換されたフェノールを使用して、に記述される実施例105-116、119-124、127-131、160、172、188、191、194-203、225、243-257、260、269-286の化合物を製造した。

実施例104

1-[2-[2-[2-クロロ-4-(2-フリル)フェノキシ]エチル]-5-エトキシ-3-フェニル-1H-ピラゾール

【0118】

【化21】



20

30

【0119】

本化合物は、1-[2-(4-ブロモ-2-クロロフェノキシ)エチル]-5-エトキシ-3-フェニル-1H-ピラゾール(実施例89)および2-フランボロン酸で出発して、実施例88、段階4に類似の手順を使用して製造した。 1H NMR (CDCl₃) : 7.65 (t, 2H)、7.6 (d, 1H)、7.2-7.4 (m, 5H)、6.8 (t, 1H)、6.45 (d, 1H)、6.35 (d, 1H)、5.75 (d, 1H)、4.4 (d, 4H)、4.1 (q, 2H)、1.3 (t, 3H)。

【0120】

実施例104について記述されたものに類似の手順を使用して、実施例93-103、118、125-126、132-159、161-171、173-187、189-190、192-193、204-224、226-242、258-259、261-268の化合物を製造した。

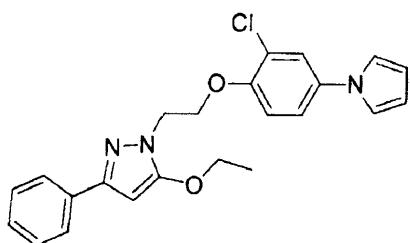
実施例117

1-[2-[2-[2-クロロ-4-(1H-ピロル-1-イル)フェノキシ]エチル]-5-エトキシ-3-フェニル-1H-ピラゾール

【0121】

【化22】

40



【0122】

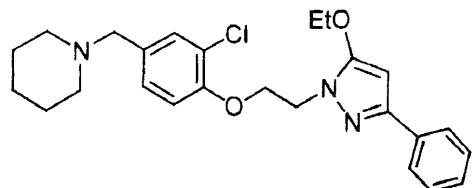
バイアルに、1-[2-(4-ブロモ-2-クロロフェノキシ)エチル]-5-エトキシ-3-フェニル-1H-ピラゾール(60mg)、ピロール(20μL)、トリフルオロメタンスルホン酸銅(I)ベンゼン(5mg)および1,10-フェナントロリン(26mg)、dba(*trans, trans*-ジベンジリデンアセトン)ならびにm-キシレン(無水、1mL)中炭酸セシウム(51mg)を添加した。混合物を加熱ブロック上で120℃に60時間加熱した。TLCはゆっくりと動くスポットが出現していたことを示したが、しかしながら、出発するピラゾールを未だ観察することができた。混合物を、ヘキサン中EtOAcの勾配混合物(5ないし15%)で溶出するコンビフラッシュ(Combiflash)(10gシリカゲル)により精製した。溶媒を除去し、そして残渣を高真空中40℃で一夜乾燥して、13mgの粘性油状物(22%収率)を生じた。TLCは単一スポットを示した。¹H NMR(CD₂Cl₂)は所望の生成物を示し、また、LC/MSはm/z=408(M+H)を示した。

実施例122

1-[2-(4-ブロモ-2-クロロフェノキシ)エチル]-5-エトキシ-3-フェニル-1H-ピラゾール

【0123】

【化23】



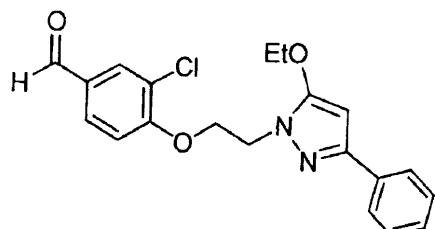
30

【0124】

段階1：3-クロロ-4-[2-(5-エトキシ-3-フェニル-1H-ピラゾル-1-イル)エトキシ]ベンズアルデヒドの製造

【0125】

【化24】



40

【0126】

トルエン(30mL)中の2-(5-エトキシ-3-フェニル-1H-ピラゾル-1-イル)エタノール(実施例88、段階2)(0.5g)、3-クロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(1.0g)、ADDP(1.63g)およびトリブチルホスフィン(Bu₃PF₆)(0.5g)を混合し、室温で12時間反応させた。

50

³ P) (1.6 mL) の混合物を 100 で週末にわたって (84 時間)攪拌した。混合物を室温に冷却し、そして不溶性物質を濾過分離しあつ EtOAc で洗浄した。溶媒を濃縮し、そして残渣を CH₂Cl₂ (16 mL) で溶解しあつコンビフラッシュ (Combiflash) (35 g シリカゲル) で精製した。カラムはヘキサン中 EtOAc (10 から 60 %まで、50 分) で溶出した。TLC は不十分な分離を示した。混合物を合わせて溶媒を濃縮した。残渣を CH₂Cl₂ (5 mL) で溶解し、そしてヘキサン中 5 ないし 30 % EtOAc で溶出されるコンビフラッシュ (Combiflash) (35 g シリカゲル) で再度精製して 0.6 g (より純粋) および 0.13 g (より少なく純粋) の生成物を生じた。しかしながら ¹H NMR は双方の成分が不純物を含有したことを示した。TLC は生成物に非常に近いより極性の不純物を示した。Rf = 1.7 / 5.1 = 10

0.33 (E t O A c - ヘキサン 2:3)。 ¹H N M R (C D 2 C 1 2) : 9.7
 4 (s、1H)、7.65 (m、3H)、7.3 (m、2H)、7.2 (m、1H)、6
 .95 (d、1H)、5.75 (s、1H)、4.45 (t、2H)、4.35 (t、2
 H)、4.05 (q、2H)、1.35 (t、3H)。

段階2：表題化合物：1-[3-クロロ-4-[2-(5-エトキシ-3-フェニル-1H-ピラゾル-1-イル)エトキシ]ベンジル]ピペリジンの製造：バイアルに、トリアセトキシホウ素化ナトリウム(85mg)、ピペリジン(26μL)、および2mLの1,2-ジクロロエタン(無水)中の3-クロロ-4-[2-(5-エトキシ-3-フェニル-1H-ピラゾル-1-イル)エトキシ]ベンズアルデヒド(80mg)を添加した。該溶液を室温で80時間攪拌した。TLC(CH₂C₁2-MeOH-NH₄OH, 9.5:0.5:0.025)は主要なゆっくりと動くスポットが出現したことを示した。R_f = 1.8/4.7 = 0.33。出発原料は観察されなかった。溶媒を濾過しつつCH₂C₁2で洗浄した。混合物を、CH₂C₁2中1から5%までのMeOH(MeOHは5%の水性NH₄OHを含有した)混合溶液で溶出されるコンビフラッシュ(Combiflash)(10gシリカゲル)で精製した。溶媒を濃縮し、トルエンと共に蒸発させ、そして高真空下40℃で一夜乾燥した後に40mgの粘性油状物を得た(41%收率)。TLCは単一のスポットを示した。LC/MSは440のm/zを伴うm_w+1、RT 2.01分を示した。¹H NMR(CD₂C₁2)：7.7(d, 2H)、7.3(m, 2H)、7.2(m, 2H)、7.05(d, 1H)、6.8(d, 1H)、5.75(s, 1H)、4.35(s, 4H)、4.05(q, 2H)、3.25(s, 2H)、2.2(s, 4H)、1.45(m, 4H)、1.3(m, 5H)。

【 0 1 2 7 】

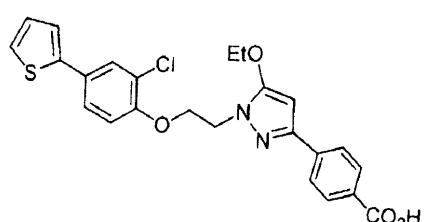
実施例 122 について記述されたものに類似の手順を使用して、実施例 119-121 の化合物を製造した。

塞施例 137

4 - (1 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (2 - チエニル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾル - 3 - イル) 安息香酸 :

[0 1 2 8]

【化 2.5】



[0 1 2 9]

バイアルに、1-[4-(2-チオフェン)-2-クロロフェニル]エチル]-5-エトキシ-3-[4-メトキシカルボニル]フェニル]-1H-ピラゾール(50mg、0.104mmol)、ならびにメタノール(3mL)、水(1mL)およびTHF(0.550

m L) 中の水酸化カリウム (21 mg, 0.52 mmol) を添加した。該混合物を90度で3時間加熱した。溶媒を蒸発させ、そして残渣を水で希釈しあつヘキサンで洗浄した。水層を分離し、そして pH = 2まで1N HClでゆっくりと酸性化した。固体の沈殿物を濾過分離して1-[4-(2-チオフェン)-2-クロロフェニル]エチル]-5-エトキシ-3-(4)-安息香酸-1H-ピラゾールを生じ、そして真空オーブン下40°Cで一夜乾燥した。生成物を白色固体として収集した(90%)。TLC (Rf = 0.07, EtOAc-ヘキサン 1:2); ¹H NMR (アセトン): 1.42 (t, 3H)、4.15 (q, 2H)、4.43 (t, 2H)、4.53 (t, 2H)、6.20 (s, 1H)、7.08 (dd, 1H)、7.18 (d, 1H)、7.39 (m, 2H)、7.54 (dd, 1H)、7.65 (d, 1H)、7.92 (d, 2H)、8.03 (d, 2H)、11.15 (br, s, 1H); LC/MS (M+H)⁺ m/z 469.4

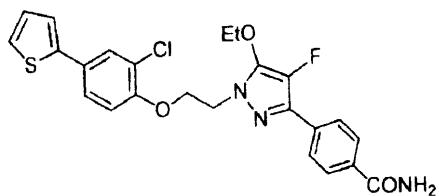
実施例137について記述されたものに類似の手順を使用し、適切なエステルで出発して、実施例22-23、60-63、66-67、75-77、80、87、136、142-144、146-147、149、153、157-159、168-171、192、232-233、238、241、244-245、247、249、251、253、255、259、278-281、285-286の化合物を製造した。

実施例221

1-[2-4-(2-チオフェン)-2-クロロフェニル]エチル]-5-エトキシ-4-フルオロ-3-(4)-ベンズアミド-1H-ピラゾール

【0130】

【化26】



【0131】

10 mLの反応フラスコに、1-[4-(2-チオフェン)-2-クロロフェニル]エチル]-5-エトキシ-4-フルオロ-3-(4)-安息香酸-1H-ピラゾール(69 mg, 0.142 mmol)、トリエチルアミン(0.022 mL, 0.156 mmol)、およびTHF(4 mL)中のクロロギ酸エチル(0.015 mL, 0.142 mmol)を0度で添加した。30分攪拌した後にNH4OH(0.017 mL, 0.426 mmol)を添加し、そして混合物を攪拌しながら室温に加温した。反応混合物をEtOAc(5 mL)で希釈しあつ0.5N HCl(3×5 mL)で洗浄した。有機層を分離し、Na2SO4で乾燥し、濾過しあつ濃縮して、1-[2-4-(2-チオフェン)-2-クロロフェニル]エチル]-5-エトキシ-4-フルオロ-3-(4)-ベンズアミド-1H-ピラゾールを生じた。生成物を真空オーブン下40°Cで一夜乾燥し、そして白色固体として収集した(87%)。¹H NMR (CDCl3): 1.41 (t, 3H)、4.40 (m, 6H)、6.85 (d, 1H)、7.05 (m, 1H)、7.20 (s, 1H)、7.25 (m, 2H)、7.38 (d, 2H)、7.60 (s, 1H)、7.80 (m, 4H)、LC/MS (M+H)⁺ m/z 486.1

実施例221について記述されたものに類似の手順を使用し、適切なカルボン酸で出発して、実施例64-65、222-224、236-237、242、256-257の化合物を製造した。

実施例239

1-[4-(2-チオフェン)-2-クロロフェニル]エチル]-5-エトキシ-4-ブロモ-3-(4)-メトキシカルボニル-1H-ピラゾール

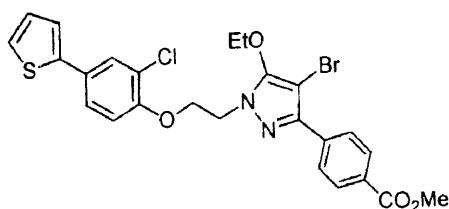
30

40

50

【 0 1 3 2 】

【化 2 7】



(0 1 3 3)

最初に C C 1 4 (5 mL) を充填した 10 mL の反応フラスコに、 1 - [4 - (2 - チオフェン) - 2 - クロロフェニル] エチル] - 5 - エトキシ - 3 - (4) - メトキシカルボニル - 1 H - ピラゾール (210 mg, 0.436 mmol) 、 N B S (78 mg, 0.436 mmol) および A I B N (1 mg 触媒) を添加した。混合物を 60 に加熱しながら 3 時間攪拌した。 *r t* への冷却に際して内容物を真空中で濃縮した。残渣をアセトンで洗浄し、そして固体生成物を濾過分離して 1 - [4 - (2 - チオフェン) - 2 - クロロフェニル] エチル] - 5 - エトキシ - 4 - プロモ - 3 - (4) - メトキシカルボニル - 1 H - ピラゾールを提供した。生成物を真空オーブン下 40°C で一夜乾燥し、そして白色固体として収集した (94 %) 。 ¹ H N M R (C D C 1 3) : 1.41 (t, 3 H) 、 3.92 (s, 3 H) 、 4.45 (m, 6 H) 、 6.90 (d, 1 H) 、 7.05 (d, 1 H) 、 7.20 (m, 2 H) 、 7.40 (m, 1 H) 、 7.60 (m, 1 H) 、 7.95 (d, 2 H) 、 8.05 (d, 2 H) 、 (L C / M S (M + H) ⁺ m/z 561 0

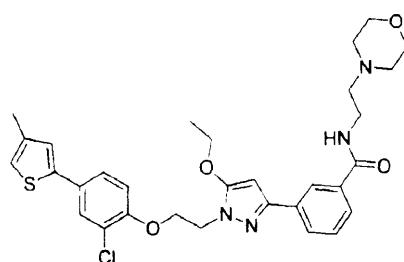
実施例 2 3 9 について記述されたものに類似の手順を使用し、適切なピラゾールすなわち 4 - プロモピラゾールで出発して、実施例 5 4、5 7、6 0 - 6 1、7 1、7 4、7 7、7 9 - 8 0、2 3 4 - 2 3 8、2 4 0 - 2 4 2、2 7 0 - 2 7 1、2 8 2 - 2 8 6 の化合物でのようなものを製造した。

塞施例 2 6 1

3 - (1 - { 2 - [2 - クロロ - 4 - (4 - メチル - 2 - チエニル) フェノキシ] エチル } - 5 - エトキシ - 1H - ピラゾル - 3 - イル) - N - (4 - モルホリニルメチル) ベンズアミド

[0 1 3 4]

【化 2 8】



【 0 1 3 5 】

ジクロロメタン中の実施例 259 (3-(1-{2-[2-クロロ-4-(4-メチル-2-チエニル)フェノキシ]エチル}-5-エトキシ-1H-ピラゾル-3-イル)安息香酸、50mg、0.1mmol)、4-(2-アミノエチル)モルホリン(13mg、0.1mmol)、EDCI(40mg、0.21mmol)、HOBT(28mg、0.21mmol)およびTEA(31mg、0.31mmol)を含有する反応混合物を室温で一夜攪拌した。その後反応混合物を減圧下に濃縮し、そして所望の生成物を逆相HPLCにより精製した。¹H NMR(CDCl₃) : 1.48(t, 3H)、2.25(s, 3H)、2.83-2.98(br s, 2H)、3.30-3.39(br s

、 2 H) 、 3 . 6 0 - 3 . 7 1 (m 、 2 H) 、 3 . 8 2 - 3 . 9 8 (m 、 6 H) 、 4 . 2 4 (q 、 2 H) 、 4 . 4 0 - 4 . 6 0 (m 、 4 H) 、 6 . 0 8 (s 、 1 H) 、 6 . 8 0 (s 、 1 H) 、 6 . 8 8 (d 、 1 H) 、 6 . 9 8 (s 、 1 H) 、 7 . 3 2 (d 、 1 H) 、 7 . 4 6 (t 、 1 H) 、 7 . 5 8 (s 、 1 H) 、 7 . 9 1 (t 、 2 H) 、 8 . 3 0 (s 、 1 H) 、 8 . 6 6 (s 、 1 H) 。 H P L C - M S [M + 1] ⁺ : m / z 5 9 5 , R T 2 . 8 7

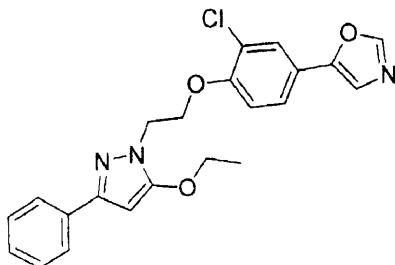
実施例 261 について記述されたものに類似の手順を使用し、実施例 259 で出発して、実施例 262 - 265 を製造した。

実施例 287

5 - { 3 - クロロ - 4 - [2 - (5 - エトキシ - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾル - 1 - イル) エトキシ] フェニル } - 1 , 3 - オキサゾール 10

【 0136 】

【 化 29 】



20

【 0137 】

無水 MeOH (10 mL) 中の K₂CO₃ (55 g) の攪拌された懸濁物にイソシアニ化トリルメシルを添加した。該溶液を 45 に加熱し、そして 10 mL の無水 MeOH 中の 0 . 13 g のアルデヒド (段階 1 、実施例 122 から) を添加した。該溶液を還流に 2 時間加熱した。TLC (EtOAc - ヘキサン、1 : 1) はゆっくり動くスポット、R_f = 0 . 47 の出現を示した。出発原料は観察されなかった。溶媒を濃縮し、残渣を CH₂Cl₂ で処理し、そして不溶物を濾過により除去した。溶媒を濃縮し、そして 5 から 40 % までのヘキサン中 EtOAc で溶出されるコンビフラッシュ (Combiflash) (10 g シリカゲル) で精製した。溶媒を濃縮しつつ高真空下 40 で一夜乾燥した後に、15 mg の油状生成物を得た (10 % 収率) 。LC / MS は M + H m / z = 410 を示した。¹H NMR (CD₂Cl₂) は所望の生成物を確認した。 30

【 0138 】

本明細書で同定される化合物の塩は、THF のような適する溶媒中での無水 HCl での遊離塩基の処理により製造される塩酸塩として化合物を単離することにより得ることができる。一般に、本発明の化合物の所望の塩は、当該技術分野で公知の手段による化合物の最終の単離および精製の間に本来の場所で製造することができる。または、所望の塩は、その遊離塩基の形態の精製された化合物を、適する有機もしくは無機塩基と個別に反応させること、およびかのように形成される塩を単離することにより製造することができる。これらの方針は慣習的であります。 40

本発明の化合物の組成物

式 I および II の化合物を、その必要な患者への適切に処方された製薬学的組成物での投与により所望の薬理学的效果を達成するのに利用することができる。本発明の目的上の患者は、特定の状態もしくは疾患についての処置 (予防的処置を含む) の必要な、ヒトを含む哺乳動物である。従って、本発明は、製薬学的に許容できる担体および製薬学的有効量の本発明の化合物もしくはその塩より構成される製薬学的組成物を含む。製薬学的に許容できる担体とは、該担体に起因する副作用が有効成分の有益な効果を損なわないように、有効成分の有効な活性と一致する濃度で、患者に対し比較的非毒性かつ無害であるいずれかの担体である。化合物の製薬学的有効量は、処置されている特定の状態に対し結果を生じるもしくは影響を發揮する量である。本発明の化合物は、即時、遅延お 50

および徐放型製剤を包含するいずれかの効果的な慣習的投薬単位形態を使用して、経口で、非経口で、局所で、鼻で、眼で（ophthalmically）、眼で（optically）、舌下で、直腸で、膣で、などで、当該技術分野で公知の製薬学的に許容できる担体とともに投与することができる。

【0139】

経口投与のためには、化合物をカプセル剤、丸剤、錠剤、トローチ剤（troches）、トローチ剤（lozenges）、溶融物、散剤、溶液、懸濁剤もしくは乳剤のような固体もしくは液体製剤に処方することができ、また、製薬学的組成物の製造のための当該技術分野に既知の方法に従って製造してよい。固体の単位投与剤形は、例えば、界面活性剤、滑沢剤、ならびに乳糖、ショ糖、リン酸カルシウムおよびトウモロコシデンプンのような不活性増量剤を含有する通常の硬もしくは軟殻ゼラチン型のものであることができるカプセル剤であることができる。

【0140】

別の態様において、本発明の化合物は、アラビアゴム、トウモロコシデンプンもしくはゼラチンのような結合剤、バレイショデンプン、アルギン酸、トウモロコシデンプン、およびグアールガム、トラガカントガム、アラビアゴムのような投与後の錠剤の崩壊および溶解を補助することを意図される崩壊剤、錠剤の造粒の流動性を改善するため、ならびに錠剤のダイおよびパンチの表面への錠剤材料の付着を予防することを意図される滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸、またはステアリン酸マグネシウム、カルシウムもしくは亜鉛、錠剤の審美的質を高めかつそれらを患者により許容できるようにすることを意図される色素、着色剤、およびペパーミント、冬緑油もしくはチェリー着香料のような着香料と組合せの、乳糖、ショ糖およびトウモロコシデンプンのような慣習的錠剤基材を用いて錠剤化してよい。経口の液体の投薬形態での使用に適する賦形剤は、製薬学的に許容できる界面活性剤、懸濁化剤もしくは乳化剤の添加を伴うもしくは伴わないかのいずれかの、第二リン酸カルシウム、ならびに、水ならびにアルコール、例えばエタノール、ベンジルアルコールおよびポリエチレンアルコールのような希釈剤を包含する。多様な他の材料が、コーティングとして、もしくは該投薬単位の物理的形状を別の方法で改変するために存在してもよい。例えば、錠剤、丸剤もしくはカプセル剤は、セラック、糖、もしくは双方でコーティングしてよい。

【0141】

分散可能な粉末および顆粒は水性懸濁剤の製造に適する。それらは分散助剤もしくは湿潤剤、懸濁化剤、および1種もしくはそれ以上の保存剤との混合状態の有効成分を提供する。適する分散助剤もしくは湿潤剤および懸濁化剤は、上で既に挙げられたものにより例示される。付加的な賦形剤、例えば上述された甘味料、着香料および着色剤もまた存在してよい。

【0142】

本発明の製薬学的組成物は水中油乳剤の形態であってもまたよい。油相は流動パラフィンのような植物油もしくは植物油の混合物であってよい。適する乳化剤は（1）アラビアゴムおよびトラガカントガムのような天然に存在するガム、（2）ダイズおよびレシチンのような天然に存在するホスファチド、（3）脂肪酸およびヘキシトール無水物由来のエステルもしくは部分エステル、例えばソルビタンモノオレエート、（4）前記部分エステルのエチレンオキシドとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであってよい。乳剤はまた、甘味料および着香料も含有してもよい。

【0143】

油性懸濁剤は、例えばラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油もしくはヤシ油のような植物油、または流動パラフィンのような鉱物油中に有効成分を懸濁することにより処方してよい。油性懸濁剤は、例えばミツロウ、固体パラフィンもしくはセチルアルコールのような増粘剤を含有してよい。懸濁剤はまた、1種もしくはそれ以上の保存剤、例えばp-ヒドロキシ安息香酸エチルもしくはn-プロピル；1種もしくはそれ以上の着色剤；1種もしくはそれ以上の着香料；およびショ糖もしくはサッカリンのような1種もしくはそれ以上の

10

20

30

40

50

甘味料も含有してもよい。

【0144】

シロップ剤およびエリキシル剤は、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールもしくはショ糖のような甘味料とともに処方してよい。こうした製剤はまた、緩和剤、ならびにメチルおよびプロピルパラベンのような保存剤、ならびに着香料および着色剤も含有してもよい。

【0145】

本発明の化合物はまた、石鹼もしくは洗剤のような製薬学的に許容できる界面活性剤、ペクチン、カーボマー、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースもしくはカルボキシメチルセルロースのような懸濁化剤、または乳化剤および他の製薬学的補助物質の添加を伴うもしくは伴わない、水、生理的食塩水、水性D-ブドウ糖および関連糖溶液のような滅菌の液体もしくは液体の混合物、エタノール、イソプロパノールもしくはヘキサデシルアルコールのようなアルコール、プロピレングリコールもしくはポリエチレングリコールのようなグリコール、2,2-ジメチル-1,1-ジオキソラン-4-メタノールのようなグリセロールケタール、ポリ(エチレングリコール)400のようなエーテル、油、脂肪酸、脂肪酸エステル、または脂肪酸グリセリド、あるいはアセチル化脂肪酸グリセリドであることができる、製薬学的担体を含む生理学的に許容できる希釈剤中の該化合物の注入可能な投薬量として、非経口ですなわち、皮下に、静脈内に、眼内に、滑膜内に、筋肉内にもしくは腹腔内に投与してもよい。

【0146】

本発明の非経口製剤で使用することができる油の具体的に説明するものは、石油、動物、植物もしくは合成起源のもの、例えば、ラッカセイ油、ダイズ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油、オリーブ油、ワセリンおよび鉱物油である。適する脂肪酸はオレイン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸およびミリスチン酸を包含する。適する脂肪酸エステルは、例えばエチルオレエートおよびイソプロピルミリステートである。適する石鹼は、脂肪酸アルカリ金属、アンモニウムおよびトリエタノールアミン塩を包含し、また、適する洗剤は陽イオン性洗剤、例えばジメチルジアルキルアンモニウムハロゲン化物、アルキルビリジニウムハロゲン化物およびアルキルアミン酢酸塩；陰イオン性洗剤、例えばアルキル、アリールおよびオレフィンスルホン酸塩、アルキル、オレフィン、エーテルおよびモノグリセリド硫酸塩、ならびにスルホコハク酸塩；非イオン性洗剤、例えば脂肪アミンオキシド、脂肪酸アルカノールアミドおよびポリ(オキシエチレン-オキシプロピレン)またはエチレンオキシドもしくはプロピレンオキシドコポリマー；ならびに両性洗剤、例えばアルキル-アミノプロピオン酸塩および2-アルキルイミダゾリン四級アンモニウム塩、ならびに混合物を包含する。

【0147】

本発明の非経口組成物は、典型的には溶液中に約0.5%から約25重量%までの有効成分を含有することができる。保存剤および緩衝剤もまた有利に使用してよい。注入の部位での刺激を最小限にするもしくは排除するために、こうした組成物は約12から約17までの親水-親油バランス(HLB)を有する非イオン性界面活性剤を含有してよい。こうした製剤中の界面活性剤の量は約5%から約15重量%までの範囲にわたる。界面活性剤は、上のHLBを有する単一成分であることができるか、または所望のHLBを有する2種もしくはそれ以上の成分の混合物であることができる。

【0148】

非経口製剤中で使用される界面活性剤の具体的に説明するものは、ポリエチレンソルビタン脂肪酸エステルの分類、例えばソルビタンモノオレエート、およびプロピレンオキシドのプロピレングリコールとの縮合により形成される、疎水性基材とのエチレンオキシドの高分子量付加物である。

【0149】

製薬学的組成物は滅菌の注入可能な水性懸濁剤の形態にあってよい。こうした懸濁剤は、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピル

10

20

30

40

50

メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガムおよびアラビアゴムのような適する分散助剤もしくは湿潤剤および懸濁化剤：レシチンのような天然に存在するホスファチドであってよい分散助剤もしくは湿潤剤、アルキレンオキシドの脂肪酸との縮合生成物、例えばポリオキシエチレンステアレート、エチレンオキシドの長鎖脂肪アルコールとの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートのような脂肪酸およびヘキシトール由來の部分エステルとのエチレンオキシドの縮合生成物、または脂肪酸およびヘキシトール無水物由來の部分エステルとのエチレンオキシドの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートを使用して、既知の方法に従って処方してよい。

【0150】

10

滅菌の注入可能な製剤はまた、非毒性の非経口で許容できる希釀剤もしくは溶媒中の滅菌の注入可能な溶液もしくは懸濁剤であってもよい。使用してよい希釀剤および溶媒は、例えば、水、リングル液、等張塩化ナトリウム溶液および等張ブドウ糖溶液である。加えて、滅菌の不揮発性油を溶媒もしくは懸濁媒体として慣習的に使用する。この目的上、合成のモノもしくはジグリセリドを包含するいかなる刺激のない不揮発性油も使用してよい。加えて、オレイン酸のような脂肪酸を、注入可能物の製造で使用することができる。

【0151】

20

本発明の組成物は、薬物の直腸投与のための坐剤の形態でもまた投与してよい。これらの組成物は、常温で固体であるがしかし直腸温度で液体でありかつ従って直腸で融解して薬物を放出することができる適する非刺激性賦形剤と薬物を混合することにより製造することができる。適する物質は例えばカカオバターおよびポリエチレングリコールである。

【0152】

本発明の方法で使用される別の製剤は経皮送達装置（「貼付剤」）を使用する。こうした経皮貼付剤を、制御された量での本発明の化合物の連続的もしくは断続的注入を提供するに使用してよい。製薬学的作用物質の送達のための経皮貼付剤の構成および使用は当該技術分野で公知である（例えば1991年6月11日交付の米国特許第5,023,252号明細書（引用することにより本明細書に組み込まれる）を参照されたい）。こうした貼付剤は、製薬学的作用物質の連続的、拍動的もしくはオンデマンド送達のため構成してよい。

【0153】

30

非経口投与のための制御放出製剤は、当該技術分野で既知であるリポソーム、ポリマー性マイクロスフェアおよびポリマー性ゲル製剤を包含する。

【0154】

機械的送達装置を介して製薬学的組成物を患者に導入することが望ましいかもしくは必要であるかもしけない。製薬学的作用物質の送達のための機械的送達装置の構成および使用は当該技術分野で公知である。例えば脳に直接薬物を投与するための直接技術は、通常、血液脳関門を迂回するための患者の脳室系中への薬物送達カテーテルの留置を必要とする。身体の特定の解剖学的領域への作用物質の輸送に使用される1つのこうした埋込可能な送達系が、1991年4月30日交付の米国特許第5,011,472号明細書に記述される。

【0155】

40

本発明の組成物は、一般に担体もしくは希釀剤と称される他の慣習的な製薬学的に許容できる調合成分もまた、必要なもしくは所望のとおり含有することができる。適切な投薬形態でのこうした組成物を製造するための慣習的手順を利用することができる。こうした成分および手順は、以下の参考文献（そのそれぞれは引用することにより本明細書に組み込まれる）、すなわち、Powell, M. F. ら、"Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R. G. "Parenteral Formulations of Small Molecules" 50

e Therapeutics Marketed in the United States (1999) - Part - 1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53 (6)、324-349; および Nema, S. ら、"Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51 (4)、166-171 に記述されるものを包含する。

【0156】

その意図される投与経路のために組成物を処方するのに適切なように使用することができる、普遍的に使用される製薬学的成分は：

酸性化剤（例は、限定されるものでないが酢酸、クエン酸、フマル酸、塩酸、硝酸を挙げることができる）；

アルカリ化剤（例は、限定されるものでないが、アンモニア溶液、炭酸アンモニウム、ジエタノールアミン、モノエタノールアミン、水酸化カリウム、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロールアミンを挙げることができる）；

吸着剤（例は、限定されるものでないが粉末状セルロースおよび活性炭を挙げることができる）；

エゾル噴射剤（例は、限定されるものでないが二酸化炭素、 CCl_2F_2 、 $\text{F}_2\text{ClC}-\text{CClF}_2$ および CClF_3 を挙げることができる）；

空気置換剤（例は、限定されるものでないが窒素およびアルゴンを挙げることができる）；

抗真菌保存剤（例は、限定されるものでないが安息香酸、ブチルパラベン、エチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウムを挙げることができる）；

抗菌保存剤（例は、限定されるものでないが、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、塩化セチルピリジニウム、クロロブタノール、フェノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀およびチメロサールを挙げることができる）；

抗酸化剤（例は、限定されるものでないが、アスコルビン酸、アスコルビルパルミテート、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、次亜リン酸、モノチオグリセロール、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウムを挙げることができる）；

結合物質（例は、限定されるものでないがブロックポリマー、天然および合成ゴム、ポリアクリレート、ポリウレタン、シリコーン、ポリシロキサンおよびスチレン-ブタジエンコポリマーを挙げることができる）；

緩衝剤（例は、限定されるものでないが、メタリン酸カリウム、リン酸二カリウム、酢酸ナトリウム、無水クエン酸ナトリウムおよびクエン酸ナトリウム二水和物を挙げることができる）；

運搬剤（例は、限定されるものでないが、アラビアゴムシロップ、芳香シロップ、芳香エリキシル、チェリーシロップ、カカオシロップ、オレンジシロップ、シロップ、トウモロコシ油、鉱物油、ラッカセイ油、ゴマ油、静菌性塩化ナトリウム注射剤および静菌性注射用水を挙げることができる）；

キレート剤（例は、限定されるものでないがエデト酸二ナトリウムおよびエデト酸を挙げることができる）；

着色剤（例は、限定されるものでないが、FD & C 赤色 3 号、FD & C 赤色 20 号、FD & C 黄色 6 号、FD & C 青色 2 号、D & C 緑色 5 号、D & C 橙色 5 号、D & C 赤色 8 号、カラメルおよび酸化鉄赤を挙げることができる）；

澄明化剤（例は限定されるものでないがベントナイトを挙げることができる）；

乳化剤（例は、限定されるものでないがアラビアゴム、セトマクロゴール、セチルアルコ

10

20

20

30

30

40

50

ール、グリセリルモノステアレート、レシチン、ソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレン50モノステアレートを挙げることができる) ;

被包化剤(例は、限定されるものでないがゼラチンおよびセルロースアセテートフタレートを挙げることができる) ;

着香料(例は、限定されるものでないが、アニス油、ケイヒ油、カカオ、メントール、オレンジ油、ペパーミント油およびバニリンを挙げることができる) ;

保湿剤(例は、限定されるものでないがグリセロール、プロピレングリコールおよびソルビトールを挙げることができる) ;

ゲル化(levigating)剤(例は、限定されるものでないが鉱物油およびグリセリンを挙げることができる) ;

油(例は、限定されるものでないがラッカセイ油(arachis oil)、鉱物油、オリーブ油、ラッカセイ油(peanut oil)、ゴマ油および植物油を挙げることができる) ;

軟膏基材(例は、限定されるものでないが、ラノリン、親水軟膏、ポリエチレングリコール軟膏、ワセリン、親水ワセリン、白色軟膏、黄色軟膏およびローズ水軟膏を挙げることができる) ;

浸透増強剤(経皮送達)(例は、限定されるものでないが、モノヒドロキシもしくはポリヒドロキシアルコール、一もしくは多価アルコール、飽和もしくは不飽和脂肪アルコール、飽和もしくは不飽和脂肪エステル、飽和もしくは不飽和ジカルボン酸、精油、ホスファチジル誘導体、セファリン、テルペン、アミド、エーテル、ケトンおよび尿素を挙げることができる) ;

可塑剤(例は、限定されるものでないがフタル酸ジエチルおよびグリセロールを挙げることができる) ;

溶媒(例は、限定されるものでないが、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、グリセロール、イソプロパノール、鉱物油、オレイン酸、ラッカセイ油、精製水、注射用水、注射用滅菌水および洗浄用滅菌水を挙げることができる) ;

硬化剤(例は、限定されるものでないが、セチルアルコール、セチルエステル蠍、微晶質蠍、パラフィン、ステアリルアルコール、白蠍および黄蠍を挙げることができる) ;

坐剤基材(例は、限定されるものでないがカカオバターおよびポリエチレングリコール(混合物)を挙げることができる) ;

界面活性剤(例は、限定されるものでないが塩化ベンザルコニウム、ノノキシノール10、オキシトキシノール9、ポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウムおよびソルビタンモノパルミテートを挙げることができる) ;

懸濁化剤(例は、限定されるものでないが、塞天、ベントナイト、カーボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カオリン、メチルセルロース、トラガカントおよびビーガム(veegum)を挙げることができる) ;

甘味料(例は、限定されるものでないが、アスパルテーム、D-ブドウ糖、グリセロール、マンニトール、プロピレングリコール、サッカリンナトリウム、ソルビトールおよびシヨ糖を挙げることができる) ;

錠剤固結防止剤(例は、限定されるものでないがステアリン酸マグネシウムおよびタルクを挙げることができる) ;

錠剤結合剤(例は、限定されるものでないが、アラビアゴム、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム、圧縮可能な糖、エチルセルロース、ゼラチン、液状ブドウ糖、メチルセルロース、非架橋ポリビニルピロリドンおよび糊化済デンプンを挙げることができる) ;

錠剤およびカプセル剤の希釀剤(例は、限定されるものでないが、第二リン酸カルシウム、カオリン、乳糖、マンニトール、微晶質セルロース、粉末状セルロース、析出炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、ソルビトールおよびデンプンを挙げることができる) ;

10

20

30

40

50

錠剤コーティング剤（例は、限定されるものでないが、液状ブドウ糖、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、セルロースアセテートフタレートおよびセラックを挙げることができる）；

錠剤直接圧縮賦形剤（例は、限定されるものでないが第二リン酸カルシウムを挙げることができる）；

錠剤崩壊剤（例は、限定されるものでないが、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースカルシウム、微晶質セルロース、ポラクリリンカリウム、架橋ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、デンブングリコール酸ナトリウムおよびデンブンを挙げることができる）；

10

錠剤流動促進剤（例は、限定されるものでないがコロイド状シリカ、トウモロコシデンプンおよびタルクを挙げることができる）；

錠剤滑沢剤（例は、限定されるものでないがステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱物油、ステアリン酸およびステアリン酸亜鉛を挙げることができる）；

錠剤／カプセル剤の不透明化剤（o p a q u a n t）（例は、限定されるものでないが二酸化チタンを挙げることができる）；

錠剤光沢剤（例は、限定されるものでないがカルナウバ蠟および白蠟を挙げることができる）；

増粘剤（例は、限定されるものでないがミツロウ、セチルアルコールおよびパラフィンを挙げることができる）；

20

張性剤（例は、限定されるものでないがD-ブドウ糖および塩化ナトリウムを挙げることができるもの）；

粘度増大剤（例は、限定されるものでないが、アルギン酸、ベントナイト、カーボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウムおよびトラガカントを挙げることができる）；ならびに

湿潤剤（例は、限定されるものでないが、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、レシチン、ソルビトールモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートおよびポリオキシエチレンステアレートを挙げることができる）

を包含する。

30

【0157】

当業者は、先行する情報をを利用して、本発明をその最も完全な程度まで利用することができると考えられる。にもかかわらず、以下は、本発明の方法で使用することができる製薬学的製剤の例である。それらは具体的説明の目的上のみであり、そして本発明をいかなる方法でも制限すると解釈されるべきでない。

【0158】

本発明の製薬学的組成物は以下のとおり具体的に説明することができる。

滅菌IV溶液：本発明の所望の化合物の5mg/ml溶液を、滅菌の注入可能な水を使用して作成し、そして必要な場合はpHを調節する。該溶液を投与のため滅菌5%D-ブドウ糖で1~2mg/mlに希釈し、そしてIV注入として60分にわたって投与する。

40

IV投与のための凍結乾燥粉末：滅菌製剤は、(i)100~1000mgの凍結乾燥粉末としての本発明の所望の化合物、(ii)32~327mg/mlのクエン酸ナトリウム、および(iii)300~3000mgのデキストラン40を用いて製造することができる。該製剤は、滅菌の注入可能な生理的食塩水もしくは5%D-ブドウ糖で10ないし20mg/mlの濃度に再構成し、これを生理的食塩水もしくは5%D-ブドウ糖で0.2~0.4mg/mlにさらに希釈し、そしてIVボーラスもしくは15~60分にわたるIV注入のいずれかにより投与する。

筋肉内懸濁剤：以下の溶液もしくは懸濁剤を筋肉内注入のために製造することができる：

50mg/mlの本発明の所望の水に不溶性の化合物

5mg/mlのカルボキシメチルセルロースナトリウム

4mg/mlのトウイーン(TWEEEN)80

50

9 mg / mL の塩化ナトリウム

9 mg / mL のベンジルアルコール

硬殻カプセル剤：多数の単位カプセルを、標準的二片硬ゼラチンカプセルそれぞれに 100 mg の粉末状有効成分、150 mg の乳糖、50 mg のセルロースおよび 6 mg のステアリン酸マグネシウムを充填することにより製造する。

軟ゼラチンカプセル剤：ダイズ油、綿実油もしくはオリーブ油のような消化可能な油中の有効成分の混合物を製造し、そして容積形ポンプによって溶融ゼラチン中に注入して、100 mg の有効成分を含有する軟ゼラチンカプセルを成形させる。カプセルを洗浄かつ乾燥する。有効成分は、ポリエチレングリコール、グリセリンおよびソルビトールの混合物に溶解して水と混合可能な医薬混合物を製造することができる。

錠剤：多数の錠剤を、投薬単位が 100 mg の有効成分、0.2 mg のコロイド状二酸化ケイ素、5 mg のステアリン酸マグネシウム、275 mg の微晶質セルロース、11 mg のデンプンおよび 9.8.8 mg の乳糖であったように、慣習的手順により製造する。適切な水性および非水性コーティングを塗布して、味のよさを増大させ、上品さおよび安定性を向上させ、もしくは吸収を遅らせてよい。

即時放出錠剤 / カプセル剤：これらは慣習的および新規方法により作成される固体の経口投薬形態である。これらの単位は、医薬品の即時溶解および送達のために水なしで経口で服用する。有効成分を、糖、ゼラチン、ペクチンおよび甘味料のような成分を含有する液体に混合する。これらの液体を、凍結乾燥および固相抽出技術により固体の錠剤もしくはカプレット剤に固化する。薬物化合物は、粘弾性および熱弾性の糖およびポリマーもしくは発泡成分とともに圧縮して、水の必要性を伴わない即時放出に意図される多孔質マトリックスを生じさせてもよい。

過剰増殖性障害の処置方法

本発明はまた、哺乳動物の過剰増殖性障害を処置するための式 I および式 II の記述された化合物の使用方法にも関する。本方法は、該障害を処置するのに有効であるある量の本発明の化合物もしくはその製薬学的に許容できる塩を、ヒトを包含するその必要な哺乳動物に投与することを含んで成る。

【0159】

過剰増殖性障害は、限定されるものでないが、乳房、気道、脳、生殖器、消化管、尿路、眼、肝、皮膚、頭頸部、甲状腺、副甲状腺の癌およびそれらの遠隔転移のような充実性腫瘍を挙げることができる。それらの障害はリンパ腫、肉腫および白血病もまた包含する。

【0160】

本発明はまた、本明細書に記述される哺乳動物の過剰増殖性障害の予防のための予防薬もしくは化学予防剤としての式 I および式 II の化合物の使用方法にも関する。本方法は、障害の発生を遅らせるもしくは減少させるのに有効であるある量の本発明の化合物もしくはその製薬学的に許容できる塩を、ヒトを包含するその必要な哺乳動物に投与することを含んで成る。

【0161】

乳癌の例は、限定されるものでないが、浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、非浸潤性乳管癌および非浸潤性小葉癌を挙げることができる。

【0162】

気道の癌の例は、限定されるものでないが、小細胞および非小細胞肺癌、ならびに気管支腺腫および胸膜肺芽腫を挙げることができる。

【0163】

脳の癌の例は、限定されるものでないが、脳幹および視床下部膠腫、小脳および大脳星状細胞腫、髓芽腫、上衣腫、ならびに神経外胚葉および松果体腫瘍を挙げることができる。

【0164】

男性生殖器の腫瘍は、限定されるものでないが前立腺および精巣癌を挙げることができる。女性生殖器の腫瘍は、限定されるものでないが、子宮内膜、子宮頸部、卵巣、膣および外陰癌、ならびに子宮の肉腫を挙げることができる。

10

20

20

30

40

50

【0165】

消化管の腫瘍は、限定されるものでないが、肛門、結腸、結腸直腸、食道、胆嚢、胃、脾、直腸、小腸および唾液腺の癌を挙げることができる。

【0166】

尿路の腫瘍は、限定されるものでないが、膀胱、陰茎、腎、腎盂、尿管および尿道の癌を挙げることができる。

【0167】

眼の癌は限定されるものでないが眼内黒色腫および網膜芽腫を挙げることができる。

【0168】

肝癌の例は、限定されるものでないが、肝細胞癌（線維層状変異体を含むもしくは含まない肝細胞癌）、胆管癌（肝内胆道癌）および混合型肝細胞胆管癌を挙げることができる。 10

【0169】

皮膚癌は、限定されるものでないが、扁平上皮癌、カポジ肉腫、悪性黒色腫、メルケル細胞腫および非黒色腫皮膚癌を挙げることができる。

【0170】

頭頸部癌は、限定されるものでないが、喉頭／下咽頭／鼻咽頭／口咽頭癌、ならびに口唇および口腔癌を挙げることができる。

【0171】

リンパ腫は、限定されるものでないが、AIDS関連リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、ホジキン病、および中枢神経系のリンパ腫を挙げることができる。 20

【0172】

肉腫は、限定されるものでないが軟組織の肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、リンパ肉腫および横紋筋肉腫を挙げることができる。

【0173】

白血病は、限定されるものでないが、急性骨髓性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髓性白血病、および有毛状細胞性白血病を挙げることができる。

【0174】

これらの障害はヒトにおいて十分に特徴づけられているが、しかしながら他の哺乳動物でも類似の病因論を伴い存在し、そして、本発明の製薬学的組成物を投与することにより処置することができる。 30

【0175】

本発明の化合物の有用性は、例えば下述される *in vivo* 異種移植片腫瘍モデルアッセイにおける *in vivo* でのそれらの活性により具体的に説明することができる。*in vivo* での腫瘍異種移植片モデルにおける活性と、臨床の設定における抗腫瘍活性との間の関連性は当該技術分野で十分に確立されている（例えば、Roseら Clin. Cancer Res 2001 Jul; 7(7): 2016-21 および Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (第9版)、編者 Molinoffら、マグロウ-ヒル (McGraw-Hill) により出版、1225-1287ページ、(1996) 40 を参照されたい）。

【0176】

以下のアッセイは、本明細書で同定される障害の予防および／もしくは処置に関する化合物の活性を測定することができる方法の1つである。

in vivo腫瘍モデルアッセイ

初期の *in vivo* 評価のため選択された腫瘍モデルは、ステージ不明 (unstaged) の皮下HCT-116ヒト結腸腫瘍異種移植片であった。*in vivo* 培養物中のHCT-116腫瘍細胞からの細胞 (5×10^6 細胞 / 動物) をマウスの脇腹に皮下で移植した。マウスは、マウス20匹の対照群および各マウス10匹の3処置群に分けた。処置を所望の経路およびスケジュールにより24時間後に開始した。試験化合物は、10 50

0ないし150mg/kg/投与の投薬量で1日2回スケジュール(q7h×2)で14日間(qd×14)p.o.で投与した。腫瘍増殖および動物体重を週2回モニターした。有効性は対照に関する腫瘍進行の抑制パーセントとして測定した。対照腫瘍に対する処置された腫瘍の平均の大きさを各測定時にモニターし、そして%T/Cとして表した。有意性は、処置の終了時に、スチューデントのt検定を使用して処置群および対照群における平均の腫瘍の大きさを比較することにより評価した。有意性はいずれの検定についてもp<0.05で設定した。毒性は体重減少について評価し、また、明白な致死性もまた毎日記録した。

【0177】

対照腫瘍は、本モデルについての歴史的標準に従って増殖した。全処置は、いずれの群でも致死性および減量を伴わずに良好に耐えられた。ベヒクル処置は腫瘍増殖に対し有意の影響を有しなかった。化合物処置は、ベヒクル処置された腫瘍に比較して、腫瘍増殖の有意の阻害を表した。曲線は二元配置分散分析により処置された対照と有意に異なった(p=0.008)。処置の終了時のベヒクル処置された対照に関するT/Cは、評価された2用量間で有意に異ならなかった。

【0178】

加えて、本発明の化合物は、脈管形成依存的障害の予防および/もしくは処置において、またはそれを処置するための医薬の製造において有用である。例えば、眼の新生血管疾患、新生血管縁内障、糖尿病性網膜症、水晶体後方線維増殖症、血管腫、血管線維腫、乾癬、加齢性黄斑変性、血管芽腫、血管腫、慢性関節リウマチを包含するリウマチ様もしくはリウマチ性炎症性疾患のような疼痛および炎症性疾患、ならびに例えばいわゆる充実性腫瘍、および白血病のような液状腫瘍を包含する腫瘍性疾患のような多数の疾患が、制御を外れた脈管形成と関連することが既知である。脈管形成阻害剤として、本発明の化合物は、乳房、前立腺、黒色腫、腎、結腸、子宮頸部の癌のような充実性腫瘍の増殖、腫瘍転移などを制御するのにまた有用である。

【0179】

上、ならびに、哺乳動物における上で同定された状態の予防および/もしくは処置の決定のため標準的毒性試験および標準的薬理学的アッセイにより上述された疾患もしくは障害の予防および/もしくは処置に有用な化合物を評価するための既知の他の標準的実験室技術に基づき、ならびに、これらの状態を処置するのに使用される既知の医薬の結果とのこれらの結果の比較により、本発明の化合物の有効投薬量を、各所望の適応症の予防および/もしくは処置について容易に決定することができる。これらの状態の1つの予防および/もしくは処置で投与されるべき有効成分の量は、使用される特定の化合物および投薬量単位、投与様式、処置の持続期間(予防的処置を包含する)、処置される患者の齢および性別、ならびに予防および/もしくは処置されるべき状態の性質および程度のような考慮に従って広範に変動する可能性がある。

【0180】

投与されるべき有効成分の総量は、一般に、1日あたり約0.001mg/kgから約200mg/kgまで、および好ましくは約0.01mg/kgから約20mg/kg体重までの範囲にわたることができる。単位投薬量は約0.5mgから約1500mgまでの有効成分を含有してよく、そして、1日1回もしくはそれ以上投与することができる。静脈内、筋肉内、皮下および非経口注入を包含する注入(injection)、ならびに注入(infusion)技術の使用による投与のための1日投薬量は、好ましくは0.01から200mg/kg総体重までであることができる。1日直腸投薬レジメンは、好ましくは0.01から200mg/kg総体重までであることができる。1日膣投薬レジメンは、好ましくは0.01から200mg/kg総体重までであることができる。1日局所投薬レジメンは、好ましくは1日1ないし4回の間投与される0.1から200mgまでであることができる。経皮濃度は、好ましくは0.01から200mg/kgまでの1日用量を維持するのに必要とされるものであることができる。1日吸入投薬レジメンは、好ましくは0.01から100mg/kg総体重までであることができる。

10

20

30

40

50

【0181】

もちろん、各患者の特定の初期および継続投薬レジメンは、担当の診断専門医により決定されるところの該状態の性質および重症度、使用される特定の化合物の活性、患者の齢および全身状態、投与時間、投与経路、薬物の排泄速度、薬物の組合せ、などに従って変動することができる。本発明の化合物またはその製薬学的に許容できる塩もしくはエステルもしくは組成物の所望の投与様式および投与回数は、慣習的な予防および／もしくは処置試験を使用して当業者により確認されることがある。

【0182】

本発明の化合物は、単独の製薬学的作用物質として、もしくは、組合せが許容できない有害な影響を引き起こさない場合は1種もしくはそれ以上の他の製薬学的作用物質と組合せで、投与することができる。例えば、本発明の化合物は、既知の抗過剰増殖もしくは他の適応症の作用物質など、ならびにそれらの混合状態および組合せ剤と組み合わせができる。

【0183】

該組成物に追加することができる任意の抗過剰増殖作用物質は、限定されるものでないが、アスパラギナーゼ、ブレオマイシン、カルボプラチニン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチニン、コラスパーーゼ、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、エピルビシン、エトポシド、5-フルオロウラシル、ヘキサメチルメラミン、ヒドロキシ尿素、イホスファミド、イリノテカン、ロイコボリン、ロムスチン、メクロレタミン、6-メルカプトブリン、メスナ、メトトレキセート、マイトマイシンC、マイトキサントロン、ブレドニソロン、ブレドニソン、プロカルバジン、ラロキシフェン、ストレプトゾシン、タモキシフェン、チオグアニン、トポテカン、ビンプラスチン、ビンクリスチンおよびビンデシンのような、the Merck Indexの第11版、（1996）（これにより引用することにより組み込まれる）中の癌化学療法薬物レジメンに列挙される化合物を挙げることができる。

【0184】

本発明の組成物とともにの使用に適する他の抗過剰増殖作用物質は、限定されるものでないが、アミノグルテチミド、L-アスパラギナーゼ、アザチオプリン、5-アザシチジン、クラドリビン、ブスルファン、ジエチルスチルベストロール、2',2'-ジフルオロデオキシシチジン、ドセタキセル、エリスロヒドロキシノニルアデニン、エチニルエストラジオール、5-フルオロデオキシウリジン、5-フルオロデオキシウリジン-リシン酸、リン酸フルダラビン、フルオキシメステロン、フルタミド、カプロン酸ヒドロキシプログステロン、イダルビシン、インターフェロン、酢酸メドロキシプログステロン、酢酸メグストロール、メルファラン、ミトタン、パクリタキセル、ペントスタチン、N-ホスホニアセチル-L-アスパラギン酸（PALA）、ブリカマイシン、セムスチン、テニポシド、プロピオン酸テストステロン、チオテバ、トリメチルメラミン、ウリジンおよびビノレルビンのような、Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics（第9版）、編者Molineffら、マグロウ-ヒル（McGraw-Hill）により出版、1225-1287ページ、（1996）（これにより引用することにより組み込まれる）の腫瘍性疾患の処置および／もしくは予防で使用されることが認められる化合物を挙げることができる。

【0185】

本発明の組成物とともにの使用に適する他の抗過剰増殖作用物質は、限定されるものでないがエポチロン、イリノテカン、ラロキシフェンおよびトポテカンのような他の抗癌剤を挙げることができる。

【0186】

本発明の化合物もしくは組成物は、単独の製薬学的作用物質として、もしくは、組合せ剤が許容できない有害な影響を引き起こさない場合は1種もしくはそれ以上の他の製薬学的

10

20

30

40

50

作用物質と組合せで、投与することができる。例えば、本発明の化合物は、既知の抗過剰増殖もしくは他の適応症の作用物質など、ならびにそれらの混合状態および組合せ剤と組み合わせることができる。

【0187】

本発明の化合物もしくは組成物に追加もしくはそれとともに投与することができる任意の抗過剰増殖作用物質は、限定されるものでないが the Merck Index の第 11 版、(1996) (これにより引用することにより組み込まれる) 中の癌化学療法薬物レジメンに列挙される化合物を挙げることができる。これらの化合物は、アスパラギナーゼ、ブレオマイシン、カルボプラチニン、カルムスチニン、クロラムブシル、シスプラチニン、コラスパーーゼ、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン (アドリアマイシン)、エピルビシン、エトポシド、5-フルオロウラシル、ヘキサメチルメラミン、ヒドロキシ尿素、イホスファミド、イリノテカン、ロイコボリン、ロムスチニン、メクロレタミン、6-メルカブトブリニン、メスナ、メトトレキセート、マイトイマイシン C、マイトイキサントロン、ブレドニソロン、ブレドニソニン、プロカルバジン、ラロキシフェン、ストレプトゾシン、タモキシフェン、チオグアニン、トポテカン、ビンプラスチニン、ビンクリスチニンおよびビンデシニンを包含する。

【0188】

1種以上の有効成分を含有する単一の組成物の一部、もしくは本発明の組成物とともに投与されるべき別個の薬物のいずれかとしての本発明の組成物とともにの使用に適する他の抗過剰増殖作用物質は、限定されるものでないが、アミノグルテチミド、L-アスパラギナーゼ、アザチオプリン、5-アザシチジン、クラドリビン、ブスルファン、ジエチルスチルベストロール、2',2'-ジフルオロデオキシシチジン、ドセタキセル、エリスロヒドロキシノニルアデニン、エチニルエストラジオール、5-フルオロデオキシウリジン、5-フルオロデオキシウリジン-リニン酸、リニン酸フルダラビン、フルオキシメステロン、フルタミド、カプロン酸ヒドロキシプログステロン、イダルビシン、インターフェロン、酢酸メドロキシプログステロン、酢酸メゲストロール、メルファラン、ミトタン、パクリタキセル、ペントスタチン、N-ホスホノアセチル-L-アスパラギン酸 (PALA)、プリカマイシン、セムスチニン、テニポシド、プロピオニン酸テストステロン、チオテバ、トリメチルメラミン、ウリジンおよびビノレルビンのような、Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (第9版)、編者 Molinoff ら、マグロウ-ヒル (McGraw-Hill) により出版、1225-1287ページ、(1996) (これにより引用することにより組み込まれる) の腫瘍性疾患の処置で使用されることが認められる化合物を挙げることができる。本発明の組成物とともにの使用に適する他の抗過剰増殖作用物質は、限定されるものでないがエポチロン、イリノテカン、ラロキシフェンおよびトポテカンのような他の抗癌剤を挙げることができる。

【0189】

当業者は、先行する情報および当該技術分野で入手可能な情報を使用して、本発明をその完全な程度まで利用することができると考えられる。

【0190】

変更および改変は、それが本明細書に示されるところの本発明の技術思想もしくは範囲から離れることなく本発明に対しなすことができる事が、当業者に明らかであるはずである。

【0191】

上の具体的に説明する実施例に記述されるところの本発明の多数の改変および変形物が当業者に思い浮かぶことが期待され、また、結果として、付属として付けられる請求の範囲に出現するところの制限のみがそれに置かれるべきである。従って、付属として付けられる請求の範囲において、特許請求されるところの本発明の範囲内にある全部のこうした同等な変形物を包含することを意図している。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
3 April 2003 (03.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/027074 A1(51) International Patent Classification*: C07D 231/20,
413/12, 409/12, 401/04, 405/04, 413/04, 405/12,
403/12, A61K 31/415, 31/415

(21) International Application Number: PCT/US02/29958

(22) International Filing Date:
20 September 2002 (20.09.2002)(25) Filing Language:
English(26) Publication Language:
English(30) Priority Data:
60/324,573 25 September 2001 (25.09.2001) US(71) Applicant (for all designated States except US): BAYER
CORPORATION [US/US]; 100 Bayer Road, Pittsburgh,
PA 15205 (US).

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KHIRE, Uday
[US/US]; 101 Tanglewood Drive, Hamden, CT 06518
(US); ZHANG, Chenghi [CA/US]; 193 Mulberry Lane,
Orange, CT 06477 (US); KLUENDER, Harold C. E.
[US/US]; 27 Academy Road, Trumbull, CT 06611 (US);
MUGGE, Ingo [DE/US]; 88 Vista Terrace, New Haven,
CT 06515 (US); HONG, Zhengqin [CN/US]; 11A Robert
Treat Drive, Milford, CT 06460 (US); SHAO, Jianxing
[CA/US]; 80 Ridgecrest Drive, Cheshire, CT 06410
(US); BIFULCO, Neil [US/US]; 5009 Lincoln Oaks Ave.,
Durham, NC 27713 (US); TRAIL, Pamela A. [US/US];
26 Sloc Hill Road, Madison, CT 06443 (US); DUMAS,
Jacques [FR/US]; 98 Farmview Road, Bethany, CT 06524
(US); LAVOIE, Rico, C. [CA/US]; 84 Hubbard Place,
Hamden, CT 06511 (US); LIU, Xiao-Gao [US/US]; 576
Central Avenue, Apt. 1A, New Haven, CT 06515 (US);
AGARWAL, Veena [US/US]; 13 Sandpiper Crescent,
Milford, CT 06460 (US); VERMA, Sharad, K. [US/US];
29 Harbour Close, New Haven, CT 06519 (US); WANG,
Lei [CN/US]; 129 York Street, Apt. #8A, New Haven, CT
06511 (US).(74) Agents: GREENMAN, Jeffrey, M. et al.; Bayer Corpora-
tion, 400 Morgan Lane, West Haven, CT 06516 (US).(81) Designated States (national): AB, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, IU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, ME, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SL, SG,
SI, SK, SI, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW);
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM);
European patent (AL, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, GR, GD, GE, GH, GM, HR, IU, ID, IL, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, JK, IR, LS, LT, LU, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MA, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SL, TZ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG,
UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW); Eurasian patent
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European patent
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(i)) for the following designations: AE,

AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,

CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES,

FI, GR, GD, GE, GH, GM, HR, IU, ID, IL, IS, JP, KE,

KG, KP, KR, KZ, LC, JK, IR, LS, LT, LU, MA, MD, MG,

MK, MN, MW, MA, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,

SD, SE, SG, SI, SL, TZ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG,

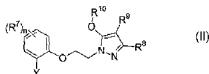
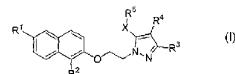
UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS,

MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW); Eurasian patent
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European patent
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG)— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(ii)) for all designations
of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US onlyPublished:
— with international search report

{Continued on next page}

(54) Title: PYRAZOLE DERIVATIVES USEFUL IN THE TREATMENT OF HYPER-PROLIFERATIVE DISORDERS

WO 03/027074 A1



(57) Abstract: This invention relates to pyrazole derivatives of Formula (I), and Formula (II) that are useful for treating hyper-proliferative disorders and angiogenesis dependent disorders.

WO 03/027074 A1 

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/027074

PCT/US02/29958

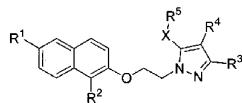
PYRAZOLE DERIVATIVES USEFUL IN THE TREATMENT OF HYPER-PROLIFERATIVE DISORDERS

Field of the Invention

5 This invention relates to novel pyrazole compounds, pharmaceutical compositions containing such compounds and the use of those compounds and compositions for the prevention and/or treatment of hyper-proliferative disorders and diseases associated with deregulated angiogenesis.

10 Description of the InventionCompounds of the present invention

One embodiment of the present invention relates to a compound of the formula



15

wherein

R¹ is H, halo or CN;R² is H, CN, COR⁶, halo, or C₁-C₆alkyl;R³ is CF₃,

20

C₁-C₆alkyl substituted with 0 - 1 substituent selected from

phenyl where the phenyl group is substituted with 0 - 5
substituents selected from C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, CF₃, NO₂, halo,
CONH₂ and COOR⁶, and

phenoxy where the phenoxy group is substituted with 0 - 5

25

substituents selected from C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, CF₃, NO₂, halo,
CONH₂ and COOR⁶, or

phenyl substituted with 0 - 5 substituents selected from C₁-C₆alkyl,
C₁-C₆alkoxy, CF₃, NO₂, halo, CONH₂ and COOR⁶,

30

furyl substituted with 0 - 2 substituents selected from C₁-C₆alkyl and

CF₃,

thienyl substituted with 0 - 2 substituents selected from halo and

C₁-C₆alkoxy,

isoxazolyl substituted with 0 - 2 C₁-C₆alkyl substituents,

WO 03/027074

PCT/US02/29958

pyridyl, or
benzodioxole;

R⁴ is H, C₁-C₆alkyl, halo or cyano;

X is O or NH;

5 R⁵ is C₁-C₆alkyl substituted with 0 – 1 substituent selected from CF₃, pyridyl, morpholinyl, and thienyl substituted with 0 – 1 C₁-C₆alkyl group;

R⁶ is H or C₁-C₆alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10 The terms identified above have the following meaning throughout:

C₁-C₆ alkyl means straight or branched chain alkyl groups having from one to about six saturated carbon atoms which may be linear or branched with single or multiple branching. Such groups include methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, and the like.

15 The term C₁-C₆ alkoxy means straight or branched chain alkoxy groups having from one to about six saturated carbon atoms which may be linear or branched with single or multiple branching, and includes such groups as methoxy, ethoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, isobutoxy, *sec*-butoxy, *tert*-butoxy, and the like.

20 Halo means fluoro, chloro or bromo. Fluoro and bromo are preferred, and fluoro is most preferred for R⁴, whereas Br is most preferred for R¹ and R².

When any moiety is "substituted", from none to up to the highest number of substituents indicated can be attached to that moiety. Each substituent can be located at any available carbon atom on the moiety and can be attached through any available atom on the substituent. "Any available atom" means any atom at any position on the moiety that is chemically accessible through means known in the art or taught herein and that does not create an unduly unstable molecule. When there are two or more substituents on any moiety, each substituent is defined independently of any other substituent and can, accordingly, be the same or different.

25 The compounds of Formula I may contain one or more asymmetric centers, depending upon the location and nature of the various substituents desired. Asymmetric carbon atoms may be present in the (R) or (S) configuration or (R,S) configuration. In certain instances, asymmetry may also be present due to restricted rotation about a given bond, for example, the central bond adjoining two substituted aromatic rings of the specified compounds. Substituents on a ring may also be present in either cis or trans form. It is intended that all such configurations (including enantiomers and

WO 03/027074

PCT/US02/29958

diastereomers), are included within the scope of the present invention. Preferred compounds are those with the absolute configuration of the compound of Formula I which produces the more desirable biological activity. Separated, pure or partially purified isomers or racemic mixtures of the compounds of this invention are also included within 5 the scope of the present invention. The purification of said isomers and the separation of said isomeric mixtures can be accomplished by standard techniques known in the art.

The use of pharmaceutically acceptable salts of the compounds of Formula I are also within the scope of this invention. The term "pharmaceutically acceptable salt" refers to a relatively non-toxic, inorganic or organic acid addition salt of a compound of the 10 present invention. For example, see S. M. Berge, *et al.* "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19.

Representative salts of the compounds of this invention include the conventional 15 non-toxic salts and the quaternary ammonium salts which are formed, for example, from inorganic or organic acids or bases by means well known in the art. For example, such acid addition salts include acetate, adipate, alginate, ascorbate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate, bisulfate, butyrate, citrate, camphorate, camphorsulfonate, cinnamate, cyclopentanepropionate, digluconate, dodecylsulfate, ethanesulfonate, fumarate, glucoheptanoate, glycerophosphate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, itaconate, lactate, maleate, 20 mandelate, methanesulfonate, 2-naphthalenesulfonate, nicotinate, nitrate, oxalate, pamoate, pectinate, persulfate, 3-phenylpropionate, piorate, pivalate, propionate, succinate, sulfonate, tartrate, thiocyanate, tosylate, and undecanoate. The term acid addition salts also comprises the hydrates and the solvent addition forms which the 25 compounds of this invention are able to form. Examples of such forms are, for example, hydrates, alcoholates and the like.

Base salts include alkali metal salts such as potassium and sodium salts, alkaline 30 earth metal salts such as calcium and magnesium salts, and ammonium salts with organic bases such as dicyclohexylamine and N-methyl-D-glucamine. Additionally, basic nitrogen containing groups may be quaternized with such agents as lower alkyl halides such as methyl, ethyl, propyl, and butyl chlorides, bromides and iodides; dialkyl sulfates like dimethyl, diethyl, and dibutyl sulfate; and diamyl sulfates, long chain halides such as decyl, lauryl, myristyl and stearyl chlorides, bromides and iodides, aralkyl halides like benzyl and phenethyl bromides and others.

Whenever used herein, the term "compounds of this invention", "Formula I 35 compounds", "Formula II compounds", and the like, are intended to include also the

WO 03/027074

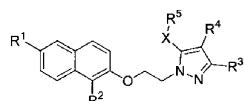
PCT/US02/29958

pharmaceutically acceptable salts and all stereoisomeric forms of the referenced compounds.

Illustrative examples of the compounds of Formula I include those compounds described below in Table I.

5

Table 1



Example No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	R ⁵
1	Br	Br		H	O	Et
2	Br	Br	Me	H	O	Et
3	Br	Br		H	O	Et
4	Br	Br		H	O	Me
5	Br	Br		H	O	i-Pr
6	Br	Br		H	O	n-Pr
7	Br	H		H	O	Et
8	Br	H		H	O	Me

WO 03/027074

PCT/US02/29958

Example No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	R ⁵
9	Br	H		H	O	<i>i</i> -Pr
10	Br	H		H	O	<i>n</i> -Pr
11	Br	Br		H	O	<i>n</i> -Bu
12	Br	Br		H	O	<i>n</i> -Pent
13	Br	H	CF ₃	H	O	Et
14	Br	H	CF ₃	H	O	<i>n</i> -Pr
15	Br	H	CF ₃	H	O	<i>n</i> -Bu
16	Br	H	CF ₃	H	O	<i>n</i> -Pent
17	Br	H	CF ₃	H	O	Et
18	Br	H		H	O	
19	Br	H		H	O	
20	Br	H		H	O	
21	H	Br		H	O	Et

WO 03/027074

PCT/US02/29958

Example No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	R ⁵
22	Br	Br		H	O	Et
23	Br	Br		H	O	n-Pr
24	H			H	O	Et
25	Br	Br		Me	O	Et
26	Br	Br		F	O	Et
27	Br	Br		H	O	Et
28	Br	Br		H	O	Et
29	Br	Br		H	O	Et
30	Br	Br		H	O	Et
31	Br	Br		H	O	Et

WO 03/027074

PCT/US02/29958

Example No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	R ⁵
32	Br	Br		H	O	Et
33	Br	Br		H	O	Et
34	Br	Br		H	O	Et
35	Br	Br		H	N	(CH ₂) ₂ CF ₃
36	Br	Br		H	N	Et
37	Br	Br		H	O	CH ₂ CF ₃
38	Br	Br		H	O	Et
39	Br	Br		H	O	Et
40	Br	Br		H	O	Et
41	Br	Br		H	O	Et
42	Br	Br		H	O	Et

WO 03/027074

PCT/US02/29958

Example No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	R ⁵
43	Br	Br		H	O	Et
44	Br	Br		H	O	Et
45	Br	Br		H	O	Et
46	Br	Br		H	O	Et
47	Br	Br		H	O	Et
48	Br	Br		H	O	Et
49	Br	Br		H	O	Et
50	Br	Br		H	O	Et
51	Br	Br		H	O	Et
52	Br	Br		H	O	Et

WO 03/027074

PCT/US02/29958

Example No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	R ⁵
53	Br	Br		Cl	O	Et
54	Br	Br		Br	O	Et
55	Br	Br		F	O	Et
56	Br	Br		F	O	Et
57	Br	Br		Br	O	Et
58	Br	Br		F	O	Et
59	Br	Br		F	O	n-Pr
60	Br	Br		Br	O	Et
61	Br	Br		Br	O	n-Pr

WO 03/027074

PCT/US02/29958

Example No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	R ⁵
62	Br	Br		F	O	Et
63	Br	Br		F	O	n-Pr
64	Br	Br		F	O	Et
65	Br	Br		F	O	n-Pr
66	Br	Br		H	O	Et
67	Br	Br		H	O	n-Pr
68	Br	Br		H	O	Et
69	Br	Br		H	O	n-Pr
70	Br	Cl		F	O	Et
71	Br	Cl		Br	O	Et

WO 03/027074

PCT/US02/29958

Example No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	R ⁵
72	Br	Br		F	O	Et
73	Br	Br		F	O	n-Pr
74	Br	Br		Br	O	n-Pr
75	Br	Br		F	O	Et
76	Br	Br		F	O	n-Pr
77	Br	Br		Br	O	n-Pr
78	Br	Br		H	O	Et
79	Br	Br		Br	O	Et
80	Br	Br		Br	O	Et
81	Br	Br		F	O	Et
82	Br	Br		H	O	Et

Example No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	R ⁵
83	CN	CN		H	O	Et
84	CN	Cl		H	O	Et
85	Br	Br		H	O	Et
86	Br	Br		H	O	Et
87	Br	Br		H	O	Et

The compound structures of Table 1 correspond to the IUPAC compound names and characterization data below.

1. 1-(2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl)-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: ¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 1.29 (m, 3H), 4.11 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.60 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.36 (m, 3H), 7.62 (m, 3H), 7.73 (m, 3H), 7.99 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.2Hz, 1H). LC/MS [M+1]⁺: m/z 517.04.
5. 2. 1-(2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl)-5-ethoxy-3-methyl-1*H*-pyrazole: LC/MS [M]⁺: m/z 454.1, RT 4.65.
10. 3. 1-(2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl)-5-ethoxy-3-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole: LC/MS [M+1]⁺: m/z 547.1, RT 4.53.
15. 4. 1-(2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl)-5-methoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 3.20 (s, 3H), 4.40 (m, 3H), 4.50 (m, 2H), 5.70 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.95 (d, 1H). LC/MS [M+1]⁺: m/z 503, RT 3.89.

WO 03/027074

PCT/US02/29958

5. 1-(2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl)-5-isopropoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 2.25 (d, 6H), 4.40 (m, 3H), 4.50 (m, 2H), 5.70 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.95 (d, 1H). LC/MS [M+1]⁺: m/z 531, RT 4.37.
6. 1-(2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl)-3-phenyl-5-propoxy-1*H*-pyrazole:
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 0.90 (m, 3H), 1.65 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 5.70 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.95 (d, 1H). LC/MS [M+1]⁺: m/z 531, RT 4.27.
7. 1-(2-[(6-bromo-2-naphthyl)oxy]ethyl)-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: TLC (EtOAc-hexanes, 1:1, R_f = 0.80); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.45 (t, 3H), 4.17 (q, 2H), 4.45 (t, 4H), 5.8 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.4 (t, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.8 (d, 2H), 7.9 (s, 1H); HPLC/MS (M)⁺ m/z 437 and (M+2)⁺ m/z 439.
8. 1-(2-[(6-bromo-2-naphthyl)oxy]ethyl)-5-methoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: TLC (EtOAc-hexanes 1:3, R_f = 0.38,); ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.95 (s, 3H), 4.5 (m, 4H), 5.85 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.8 (d, 2H), 7.9 (s, 1H).
9. 1-(2-[(6-bromo-2-naphthyl)oxy]ethyl)-5-isopropoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: TLC (R_f = 0.5, EtOAc-hexanes 1:3); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.37 (d, 6H), 4.4 (m, 5H), 5.78 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.9 (s, 1H); HPLC/MS (M+H)⁺ m/z 452.
10. 1-(2-[(6-bromo-2-naphthyl)oxy]ethyl)-3-phenyl-5-propoxy-1*H*-pyrazole: TLC (33% EtOAc/Hexanes, R_f = 0.5), LC/MS [M+1]⁺: m/z 452.36, RT 3.29
11. 5-butoxy-1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-3-phenyl-1*H*-pyrazole:LC/MS [M+1]⁺: m/z 545, RT 4.47.
12. 1-(2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl)-5-(pentyloxy)-3-phenyl-1*H*-pyrazole:LC/MS [M+1]⁺: m/z 559, RT 4.62.
13. 1-(2-[(6-bromo-2-naphthyl)oxy]ethyl)-5-ethoxy-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole:LC/MS [M+1]⁺: m/z 431, RT 3.80.
14. 1-(2-[(6-bromo-2-naphthyl)oxy]ethyl)-5-propoxy-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole:
LC/MS [M+1]⁺: m/z 445, RT 3.99.
15. 1-(2-[(6-bromo-2-naphthyl)oxy]ethyl)-5-butoxy-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole:LC/MS [M+1]⁺: m/z 459, RT 4.13.

WO 03/027074

PCT/US02/29958

16. 1-{2-[(6-bromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-(pentyloxy)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole:
LC/MS [M+1]⁺: m/z 473, RT 4.22.
17. 1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole:
LC/MS [M+1]⁺: m/z 509, RT 4.02.
- 5 18. 4-(2-[(1-2-[(6-bromo-2-naphthyl)oxy]ethyl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl]oxy)ethyl)-morpholine: TLC (R_f = 0.18 EtOAc); ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.55 (m, 4H), 2.78 (t, 2H), 3.73 (m, 4H), 4.2 (t, 2H), 4.45 (m, 4H), 5.85 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.9 (s, 1H); HPLC/MS (M)⁺ m/z 522.
- 10 19. 1-{2-[(6-bromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-3-phenyl-5-[2-(2-thienyl)ethoxy]-1*H*-pyrazole:
TLC showed a single spot; R_f = 0.4 (EtOAc-hexanes 1:4); ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.3 (t, 2H), 4.3 (t, 2H), 4.45 (t, 4H), 5.8 (s, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.3 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.9 (s, 1H); HPLC/MS (M)⁺ m/z 519 and (M+2)⁺ m/z 521.
- 15 20. 3-[(1-2-[(6-bromo-2-naphthyl)oxy]ethyl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl]oxy]methyl]pyridine: TLC (R_f = 0.18, EtOAc); HPLC/MS (M)⁺ m/z 500.
21. 1-{2-[(1-bromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: LC/MS [M]⁺:
m/z 437, RT 3.73. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 1.38 (m, 3H), 4.05 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.68 (m, 3H), 8.20 (d, 1H).
- 25 22. 4-(1-2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl)-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid:
LC/MS [M+1]⁺: m/z 561, RT 3.63. ¹H-NMR (DMSO, 400MHz) δ 1.05 (m, 3H), 3.90 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.75 (m, 4H), 8.0 (s, 1H).
- 25 23. 4-(1-2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl)-5-propoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid:
LC/MS [M+1]⁺: m/z 575, RT 3.77.
24. 1-(2-[2-(5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)ethoxy]-1-naphthyl)ethanone: TLC: R_f = 0.43 (30% EtOAc-hexanes); HPLC/MS (M)⁺ m/z 400, RT 3.25
- 30 25. 1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-4-methyl-3-phenyl-1*H*-pyrazole: ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 1.35 (t, 3H), 2.05 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 4.41 (t, 2H), 4.53 (t, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.34 (t, 2H), 7.50-7.60 (m, 4H), 7.84 (d, 1H), 7.99 (d, 1H). LC/MS [M+1]⁺: m/z 531.15.

WO 03/027074

PCT/US02/29958

26. 1-[2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-3-phenyl-1*H*-pyrazole: ¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 1.34 (t, 3H), 4.35-4.44 (m, 4H), 4.61 (t, 2H), 7.30-7.43 (m, 4H), 7.63 (dd, 1H), 7.72-7.80 (m, 3H), 8.01-8.08 (m, 2H). LC/MS [M+1]⁺: m/z 535.04. Corresponding β -keto ester was prepared according to the literature procedure (Kim, D. Y.; Oh, D. Y. *Tetrahedron letters* **1996**, 37, 653-654)
27. 1-[2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl]-5-ethoxy-3-(2-fluorophenyl)-1*H*-pyrazole: LC/MS [M+1]⁺: m/z 535, RT 4.14
28. 4-(1-2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl)-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)pyridine: HPLC-MS m/z 518, RT 2.89
29. 1-[2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl]-5-ethoxy-3-(2,3,4,5,6-pentafluorophenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z 607, RT 4.32
30. 1-[2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl]-5-ethoxy-3-(3,4,5-trimethoxyfluorophenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z 607, RT 3.87
31. 3-(1-2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl)-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)pyridine: HPLC-MS m/z 518, RT 3.23
32. 1-[2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl]-5-ethoxy-3-(4-nitrophenyl)-1*H*-pyrazole: LC/MS [M+1]⁺: m/z 535.3, RT 4.38
33. 1-[2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl]-5-ethoxy-3-(3-furyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z 507, RT 3.74
34. 4-(1-2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl)-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-3,5-dimethylisoxazole: HPLC-MS m/z 536.3, RT 3.68
35. *N*-(1-2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-*N*-(3,3,3-trifluoropropyl)amine: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.05 (1H, d, J = 5 Hz), 7.93 (1H, s), 7.76 (2H, dd, J = 6, 3 Hz), 7.68 (1H, d, J = 6 Hz), 7.65-7.61 (2H, m), 7.40-7.36 (3H, m), 7.17 (1H, d, J = 6 Hz), 5.83 (1H, s), 4.55-4.51 (4H, m), 3.48 (2H, q, J = 6 Hz), 2.53-2.51 (2H, m). LC/MS (m+1)⁺ m/z 584.3 TLC R_f = 0.25 (EtOAc/Hex = 2/3)
36. 1-[2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl]-*N*-ethyl-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-amine: ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 1.25 (t, 3H), 3.14 (q, 2H), 4.40-4.62 (m, 4H), 5.75 (s, 1H), 7.05-7.15 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.60-7.78 (m, 4H), 7.90 (s, 1H), 8.00 (d, 1H). LC/MS [M+1]⁺: m/z 516.04.
37. *N*-(1-2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)amine: ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm) 8.05 (1H, d, J = 5 Hz), 7.93 (1H, s), 7.76 (2H, dd, J = 6, 3 Hz), 7.68 (1H, d, J = 6 Hz), 7.65-7.61 (2H, m), 7.40-7.36 (3H, m),

WO 03/027074

PCT/US02/29958

- 7.17 (1H, d, J = 6 Hz), 5.83 (1H, s), 4.72-4.68 (2H, m), 4.62-4.58 (2H, m), 3.82-3.76 (2H, m). LC/MS ($m+1$)^{*} m/z = 570.0, TLC R_f = 0.7 (EtOAC/Hex = 1/1)
38. 5-(1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)isoxazole:
HPLC-MS m/z 508.3, RT 3.6
- 5 39. 1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-3-(2-thienyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-
MS m/z 523.2, RT 3.98
40. 1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-3-(2,5-dimethyl-3-furyl)-5-ethoxy-1*H*-
pyrazole: HPLC-MS m/z 535.3, RT 4.12
41. 1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-3-[5-methyl-2-(trifluoromethyl)-3-
10 furyl]-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z 589.3, RT 4.32
42. 3-(3-bromo-2-thienyl)-1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-1*H*-pyrazole:
HPLC-MS m/z 603.1, RT 4.38
43. 3-(5-chloro-4-methoxy-3-thienyl)-1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-
1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z 587.2, RT 4.36
- 15 44. 3-(3-chloro-2-thienyl)-1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-1*H*-pyrazole:
HPLC-MS m/z 557.2, RT 4.26
45. 3-(3-chlorophenyl)-1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-1*H*-pyrazole:
HPLC-MS m/z 551.3, RT 4.35
46. 1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-3-(3-methylphenyl)-1*H*-pyrazole:
20 HPLC-MS m/z 531.3, RT 4.16
47. 1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-3-(3,5-dimethoxyphenyl)-5-ethoxy-1*H*-
pyrazole: HPLC-MS m/z 577.3, RT 3.97
48. 1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-3-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-
pyrazole: HPLC-MS m/z 585.3, RT 4.38
- 25 49. 3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-1*H*-
pyrazole: HPLC-MS m/z 561.28, RT 3.94
50. 1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethoxy-1*H*-
pyrazole: HPLC-MS m/z 577.3, RT 3.72
51. 1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-3-(3,4-dimethylphenyl)-5-ethoxy-1*H*-
pyrazole: HPLC-MS m/z 545.3, RT 4.22

WO 03/027074

PCT/US02/29958

52. 3-(5-bromo-4-methoxy-3-thienyl)-1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z 633.2, RT 4.27
53. 4-chloro-1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z 551.3, RT 4.33
- 5 54. 4-bromo-1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z 597.3, RT 4.38
55. 1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methylphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (MH⁺) 547.6, 549.3, RT 4.60 min
56. 1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (MH⁺) 563.7, 565.2, RT 4.40 min
- 10 57. methyl 4-(4-bromo-1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoate: HPLC-MS m/z 655, RT 4.55
58. methyl 4-(1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-4-fluoro-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoate: HPLC-MS m/z 593.1, RT 4.49
- 15 59. methyl 4-(1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-4-fluoro-5-propoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoate: HPLC-MS m/z 607.1, RT 4.65
60. 4-(4-bromo-1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid: HPLC-MS m/z 639.2, RT 4.02
- 20 61. 4-(4-bromo-1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-propoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid: HPLC-MS m/z 653.2, RT 4.03
62. 4-(1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-4-fluoro-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid: HPLC-MS m/z 579.3, RT 3.78
- 25 63. 4-(1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-4-fluoro-5-propoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid: HPLC-MS m/z 593.3, RT 3.85
64. 4-(1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-4-fluoro-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide: HPLC-MS m/z 578.3, RT 3.39
- 30 65. 4-(1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-4-fluoro-5-propoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide: HPLC-MS m/z 592.3, RT 3.6
66. 3-(1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid: HPLC-MS m/z 559.2, RT 4.2

WO 03/027074

PCT/US02/29958

67. 3-(1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-propoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid:
HPLC-MS m/z 573.1, RT 4.37

68. methyl 3-(1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoate: HPLC-MS m/z 573.2, RT 4.63

69. methyl 3-(1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-propoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoate: HPLC-MS m/z 587.2, RT 4.78

70. 1-(2-[(6-bromo-1-chloro-2-naphthyl)oxy]ethyl)-5-ethoxy-4-fluoro-3-phenyl-1*H*-pyrazole: TLC R_f = 0.40 (38% yield). LC/MS: MW+1 at m/z 489, RT 4.71min. ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ: 8.1 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.4 (m, 4H), 4.6 (t, 2H), 4.5 (t, 2H), 4.4 (2H), 1.4 (t, 3H).

71. 4-bromo-1-[2-[(6-bromo-1-chloro-2-naphthyl)oxy]ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 549, RT 5.12

72. methyl 3-(1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-4-fluoro-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoate: HPLC-MS m/z 591.1, RT 4.85

73. methyl 3-(1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-4-fluoro-5-propoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoate: HPLC-MS m/z 605.1, RT 5.00

74. methyl 3-(4-bromo-1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-propoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoate: HPLC-MS m/z 667, RT 5.07

75. 3-(1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-4-fluoro-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid: m/z 579.3, RT 3.82

76. 3-(1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-4-fluoro-5-propoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid: m/z 593.3, RT 3.86

77. 3-(4-bromo-1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-propoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid: m/z 655.2, RT 3.99

78. 4-(1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-propoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-3,5-dimethylisoxazole: HPLC-MS m/z 613.3, RT 4.66

79. methyl 3-(4-bromo-1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoate: HPLC-MS m/z 653.1, RT 4.90

80. 3-(4-bromo-1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid: HPLC-MS m/z 639.1, RT 4.44

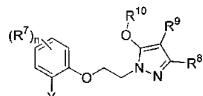
81. 4-(1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-4-fluoro-1*H*-pyrazol-3-yl)-3,5-dimethylisoxazole: HPLC-MS [M+1]⁺ m/z 552, RT 4.57

WO 03/027074

PCT/US02/29958

82. 1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-3-(phenoxyethyl)-1*H*-pyrazole:
LC/MS [M+1]⁺: m/z 547, RT 4.13
83. 2-[2-(5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)ethoxy]-1,6-naphthalenedicarbonitrile: HPLC-
MS [M+1]⁺: m/z 409, RT 3.37
84. 5-chloro-6-[2-(5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)ethoxy]-2-naphthonitrile: HPLC-MS
[M+1]⁺: m/z 418, RT 3.65
85. 3-benzyl-1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-1*H*-pyrazole: LC/MS
(M+1)⁺: m/z 529, RT 4.01
86. methyl 4-[(1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-
yl)methyl]benzoate: LC/MS (M)⁺: m/z 600, RT 4.06
87. 4-[(1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)methyl]benzoic
acid: LC/MS (M)⁺: m/z 572, RT 3.44

Another embodiment of the present invention relates to a compound of the
formula:



wherein

R⁷ is selected from C₁-C₆alkoxy, Br, Cl, F, CF₃, CN, COOH, NHCOR¹⁴,
C₁-C₆alkyl substituted with 0 – 1 substituent selected from COOH,
20 NR¹²R¹², morpholine, pyrrolidine and piperidine,
phenyl substituted with from 0 – 3 substituents selected from
C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆alkoxy, SR¹⁴, Br, Cl, F, CF₃, NH₂ and phenyl,
a C₅-C₆ cyclic group,
thiophene substituted with 0 – 1 substituent selected from C₁-C₆alkyl and
25 COR¹⁴,
pyridine with 0 – 2 substituents selected from Br, Cl, F, and C₁-C₆alkyl,
pyrimidine substituted with 0 – 2 Br atoms,
pyrrole, furan, oxazole, benzothiophene, benzofuran, morpholine,
pyrrolidine, piperidine, naphthalene, and benzodioxole;

30 Y is H, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, CN, Br, Cl, F, or I;

WO 03/027074

PCT/US02/29958

R^8 is phenyl substituted with 0 – 2 substituents selected from C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, COR^{11} , and $CONH(C_1$ - C_3 alkyl) R^{11} ;

R^9 is H, C_1 - C_6 alkyl, Br, Cl, and F;

5 R^{10} is C_1 - C_6 alkyl substituted with 0 – 1 substituent selected from CF_3 , pyridine, morpholine, and thiophene substituted with 0 – 1 C_1 - C_6 alkyl group;

R^{11} is OH, $NR^{12}R^{12}$, C_1 - C_{10} alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkyl substituted with 0 – 1 substituent selected from CF_3 and morpholine;

10 R^{12} is H and C_1 - C_6 alkyl;

R^{14} is C_1 - C_6 alkyl;

n is 0, 1, or 2;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The terms identified above have the following meaning throughout:

15 C_1 - C_6 alkyl and C_1 - C_{10} alkyl each means straight or branched chain alkyl groups having from one to about six or about ten saturated carbon atoms respectively, which may be linear or branched with single or multiple branching. Such groups include methyl, ethyl, n -propyl, isopropyl, n -butyl, isobutyl, sec -butyl, *tert*-butyl, and the like.

20 The term C_1 - C_6 alkoxy means straight or branched chain alkoxy groups having from one to about six saturated carbon atoms which may be linear or branched with single or multiple branching, and includes such groups as methoxy, ethoxy, n -propoxy, isopropoxy, n -butoxy, isobutoxy, sec -butoxy, *tert*-butoxy, and the like.

25 The C_5 - C_6 cyclic group is any saturated or unsaturated ring containing 5 or 6 carbon atoms. This group is fused to the phenyl moiety of the core compound at any two adjacent and chemically available carbon atoms. These fused moieties include such groups as naphthalene, tetrahydronaphthalene, indene and indane.

30 R^7 is attached to the rest of the molecule of Formula II at the 3, 4, 5 and/or 6 position of the benzyl ring. When n is 2, each R^7 is selected independently from the other and, accordingly, can be the same or different. When n is 1, R^7 is preferably attached to the 4 position of the benzyl ring.

35 When any moiety is "substituted", it has from none to up to the highest number of substituents indicated. Each substituent can be located at any available carbon or nitrogen atom on the moiety and can be attached through any available atom on the substituent. "Any available atom" means any atom at any position on the moiety that is chemically accessible through means known in the art or taught herein and that does not create an unduly unstable molecule. Specifically, all heterocyclic moieties can be

WO 03/027074

PCT/US02/29958

attached to the rest of the molecule through any available carbon atom except pyrrole, which can be attached at any available carbon or nitrogen atom. When there are two or more substituents on any moiety, each substituent is defined independently of any other substituent and can, accordingly, be the same or different.

5 The compounds of Formula II may contain one or more asymmetric centers, depending upon the location and nature of the various substituents desired. Asymmetric carbon atoms may be present in the (R) or (S) configuration or (R,S) configuration. In certain instances, asymmetry may also be present due to restricted rotation about a given bond, for example, the central bond adjoining two substituted aromatic rings of the
10 specified compounds. Substituents on a ring may also be present in either cis or trans form. It is intended that all such configurations (including enantiomers and diastereomers), are included within the scope of the present invention. Preferred compounds are those with the absolute configuration of the compound of Formula II which produces the more desirable biological activity. Separated, pure or partially
15 purified isomers or racemic mixtures of the compounds of this invention are also included within the scope of the present invention. The purification of said isomers and the separation of said isomeric mixtures can be accomplished by standard techniques known in the art.

20 The use of pharmaceutically acceptable salts of the compounds of Formula II are also within the scope of this invention. The term "pharmaceutically acceptable salt" refers to a relatively non-toxic, inorganic or organic acid addition salt of a compound of the present invention. For example, see S. M. Berge, *et al.* "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.* **1977**, 66, 1-19.

25 Representative salts of the compounds of this invention include the conventional non-toxic salts and the quaternary ammonium salts that are formed, for example, from inorganic or organic acids or bases by means well known in the art. For example, such acid addition salts include acetate, adipate, alginate, ascorbate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate, bisulfate, butyrate, citrate, camphorate, camphorsulfonate, cinnamate, cyclopentanepropionate, digluconate, dodecylsulfate, ethanesulfonate, fumarate,
30 glucoheptanoate, glycerophosphate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, itaconate, lactate, maleate, mandelate, methanesulfonate, 2-naphthalenesulfonate, nicotinate, nitrate, oxalate, pamoate, peclinate, persulfate, 3-phenylpropionate, picrate, pivalate, propionate, succinate, sulfonate, tartrate, thiocyanate, tosylate, and undecanoate.

35 Base salts include alkali metal salts such as potassium and sodium salts, alkaline earth metal salts such as calcium and magnesium salts, and ammonium salts with
21

WO 03/027074

PCT/US02/29958

organic bases such as dicyclohexylamine and N-methyl-D-glucamine. Additionally, basic nitrogen containing groups may be quaternized with such agents as lower alkyl halides such as methyl, ethyl, propyl, and butyl chlorides, bromides and iodides; dialkyl sulfates like dimethyl, diethyl, and dibutyl sulfate; and diamyl sulfates, long chain halides such as decyl, lauryl, myristyl and stearyl chlorides, bromides and iodides, aralkyl halides like benzyl and phenethyl bromides and others.

5 Illustrative examples of the compounds of Formula II include those compounds described below in Table 2. In Table 2, R¹³ represents the portion of Formula II molecule that corresponds to

10

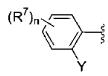
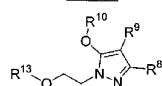


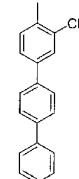
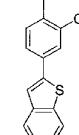
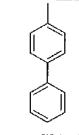
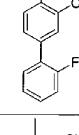
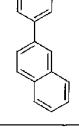
Table 2



Ex. No.	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
88			H	Et
89			H	Et
90			H	Et

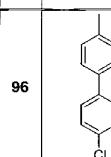
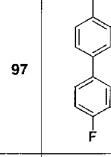
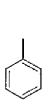
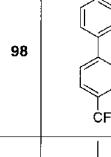
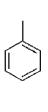
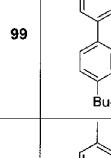
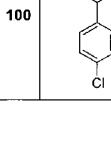
WO 03/027074

PCT/US02/29958

Ex. No.	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
91			H	Et
92			H	Et
93			H	Et
94			H	Et
95			H	Et

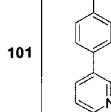
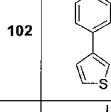
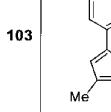
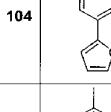
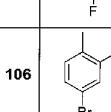
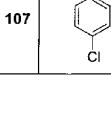
WO 03/027074

PCT/US02/29958

Ex. No.	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
96			H	Et
97			H	Et
98			H	Et
99			H	Et
100			H	Et

WO 03/027074

PCT/US02/29958

Ex. No.	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
101			H	Et
102			H	Et
103			H	Et
104			H	Et
105			H	Et
106			H	Et
107			H	Et

WO 03/027074

PCT/US02/29958

Ex. No.	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
108			H	Et
109			H	Et
110			H	Et
111			H	Et
112			H	Et
113			H	Et
114			H	Et
115			H	Et

WO 03/027074

PCT/US02/29958

Ex. No.	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
116			H	Et
117			H	Et
118			H	Et
119			H	Et
120			H	Et
121			H	Et

WO 03/027074

PCT/US02/29958

Ex. No.	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
122			H	Et
123			H	Et
124			H	Et
125			H	Et
126			H	Et
127			Me	Et
128			Me	Et

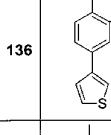
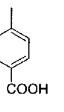
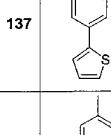
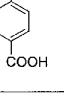
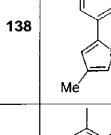
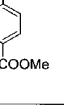
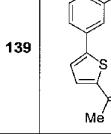
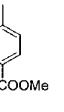
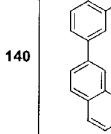
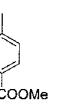
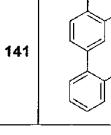
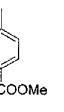
WO 03/027074

PCT/US02/29958

Ex. No.	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
129			Me	Et
130			H	Et
131			F	Et
132			F	Et
133			F	Et
134			F	Et
135			H	Et

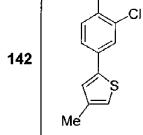
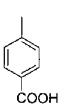
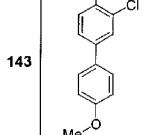
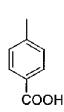
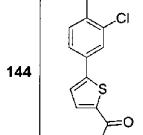
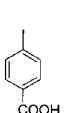
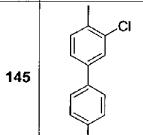
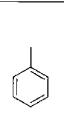
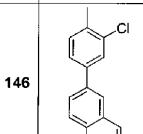
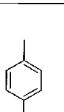
WO 03/027074

PCT/US02/29958

Ex. No.	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
136			H	Et
137			H	Et
138			H	Et
139			H	Et
140			H	Et
141			H	Et

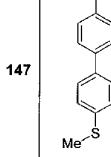
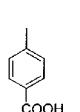
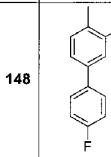
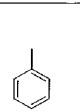
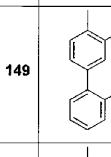
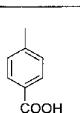
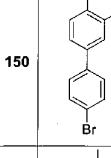
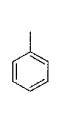
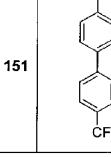
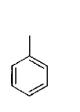
WO 03/027074

PCT/US02/29958

Ex. No.	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
142			H	Et
143			H	Et
144			H	Et
145			F	Et
146			H	Et

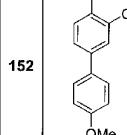
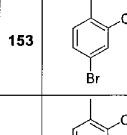
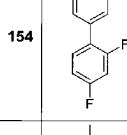
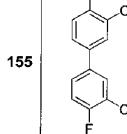
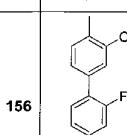
WO 03/027074

PCT/US02/29958

Ex. No.	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
147			F	Et
148			F	Et
149			H	Et
150			F	Et
151			F	Et

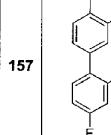
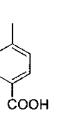
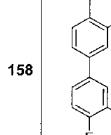
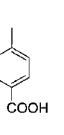
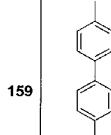
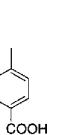
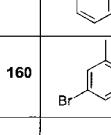
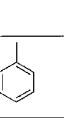
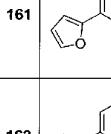
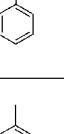
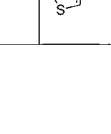
WO 03/027074

PCT/US02/29958

Ex. No.	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
152			H	Et
153			H	Et
154			H	Et
155			H	Et
156			H	Et

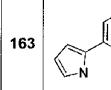
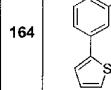
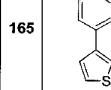
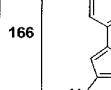
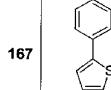
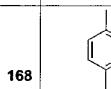
WO 03/027074

PCT/US02/29958

Ex. No.	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
157			H	Et
158			H	Et
159			H	Et
160			H	Et
161			H	Et
162			H	Et

WO 03/027074

PCT/US02/29958

Ex. No.	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
163			H	Et
164			F	Et
165			F	Et
166			F	Et
167			F	Et
168			F	Et

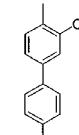
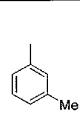
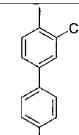
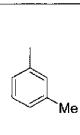
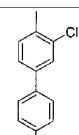
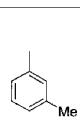
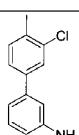
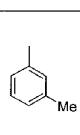
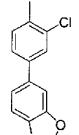
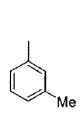
WO 03/027074

PCT/US02/29958

Ex. No.	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
169			F	Et
170			F	Et
171			F	Et
172			F	Et
173			F	Et
174			F	Et

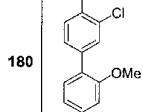
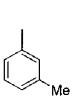
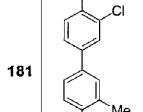
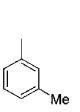
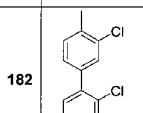
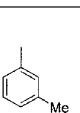
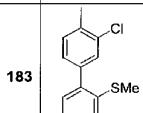
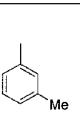
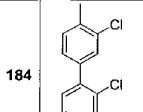
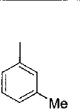
WO 03/027074

PCT/US02/29958

Ex. No.	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
175			F	Et
176			F	Et
177			F	Et
178			F	Et
179			F	Et

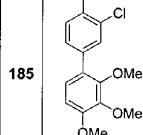
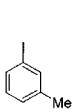
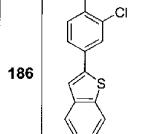
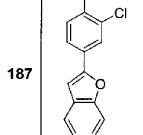
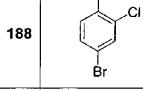
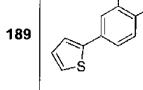
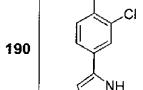
WO 03/027074

PCT/US02/29958

Ex. No.	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
180			F	Et
181			F	Et
182			F	Et
183			F	Et
184			F	Et

WO 03/027074

PCT/US02/29958

Ex. No.	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
185			F	Et
186			F	Et
187			F	Et
188			F	Et
189			H	Et
190			H	Et

WO 03/027074

PCT/US02/29958

Ex. No.	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
191			H	Et
192			H	Et
193			H	Et
194			F	Et
195			F	Et
196			F	Et
197			F	Et

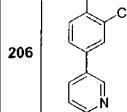
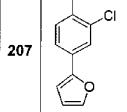
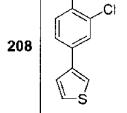
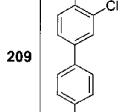
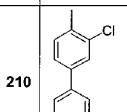
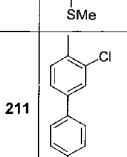
WO 03/027074

PCT/US02/29958

Ex. No.	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
198			F	Et
199			F	Et
200			F	Et
201			F	Et
202			F	Et
203			F	Et
204			H	Et
205			H	Et

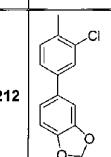
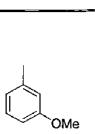
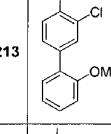
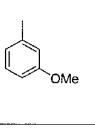
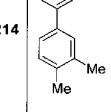
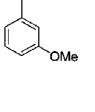
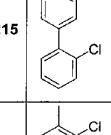
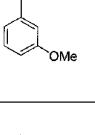
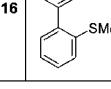
WO 03/027074

PCT/US02/29958

Ex. No.	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
206			H	Et
207			F	Et
208			F	Et
209			F	Et
210			F	Et
211			F	Et

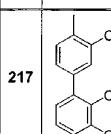
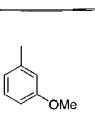
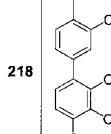
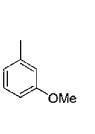
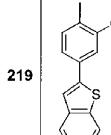
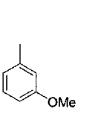
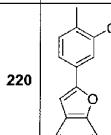
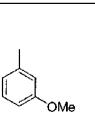
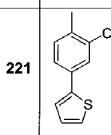
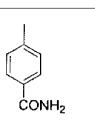
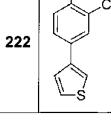
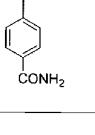
WO 03/027074

PCT/US02/29958

Ex. No.	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
212			F	Et
213			F	Et
214			F	Et
215			F	Et
216			F	Et

WO 03/027074

PCT/US02/29958

Ex. No.	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
217			F	Et
218			F	Et
219			F	Et
220			F	Et
221			F	Et
222			F	Et

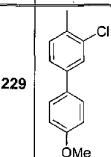
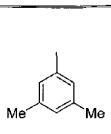
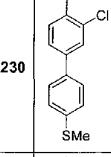
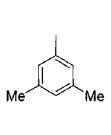
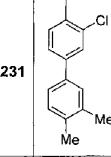
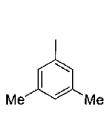
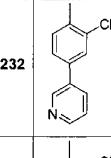
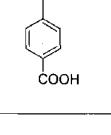
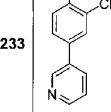
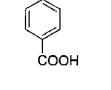
WO 03/027074

PCT/US02/29958

Ex. No.	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
223			F	Et
224			F	Et
225			F	Et
226			F	Et
227			F	Et
228			F	Et

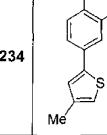
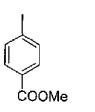
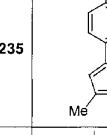
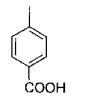
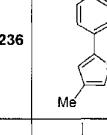
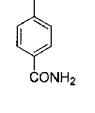
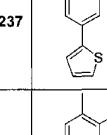
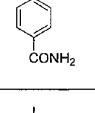
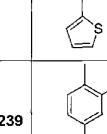
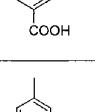
WO 03/027074

PCT/US02/29958

Ex. No.	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
229			F	Et
230			F	Et
231			F	Et
232			F	Et
233			H	Et

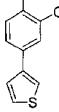
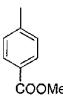
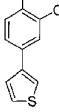
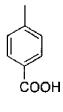
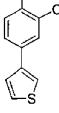
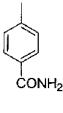
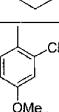
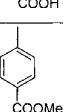
WO 03/027074

PCT/US02/29958

Ex. No.	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
234			Br	Et
235			Br	Et
236			Br	Et
237			Br	Et
238			Br	Et
239			Br	Et

WO 03/027074

PCT/US02/29958

Ex. No.	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
240			Br	Et
241			Br	Et
242			Br	Et
243			H	Et
244			H	Et
245			H	Et
246			H	Et

Ex. No.	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
247			H	Et
248			H	Et
249			H	Et
250			H	Et
251			H	Et
252			H	Et
253			H	Et
254			H	Et

WO 03/027074

PCT/US02/29958

Ex. No.	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
255			H	Et
256			H	Et
257			H	Et
258			H	Et
259			H	Et
260			H	Et
261			H	Et

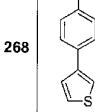
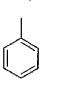
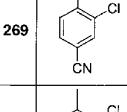
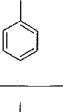
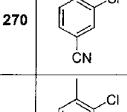
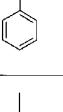
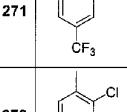
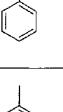
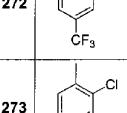
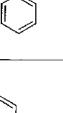
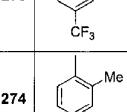
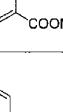
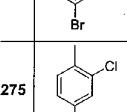
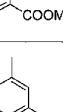
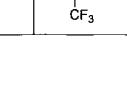
WO 03/027074

PCT/US02/29958

Ex. No.	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
262			H	Et
263			H	Et
264			H	Et
265			H	Et
266			H	n-Pr
267			H	n-Pr

WO 03/027074

PCT/US02/29958

Ex. No.	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
268			H	n-Pr
269			F	Et
270			Br	Et
271			Br	Et
272			F	Et
273			H	Et
274			H	Et
275			F	Et

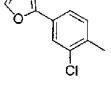
WO 03/027074

PCT/US02/29958

Ex. No.	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
276			F	Et
277			F	Et
278			F	Et
279			F	Et
280			H	Et
281			H	Et
282			Br	Et
283			Br	Et

WO 03/027074

PCT/US02/29958

Ex. No.	R ¹³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
284			Br	Et
285			Br	Et
286			Br	Et
287			H	Et

The compound structures of Table 2 correspond to the IUPAC compound names and characterization data below.

88. 1-[2-[(3-chloro-4'-methoxy-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC/MS: (M+H)⁺ m/z 449; R_f = 0.34 (1:4, EtOAc/hexanes); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.45 (t, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.2 (q, 2H), 4.45 (s, 4H), 5.8 (s, 1H), 6.95 (m, 3H), 7.3-7.45 (m, 6H), 7.52 (s, 1H), 7.75 (d, 2H).
89. 1-[2-(4-bromo-2-chlorophenoxy)ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: TLC R_f = 0.7 (3:7, EtOAc/hexanes); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.45 (t, 3H), 4.15 (q, 2H), 4.4 (d, 4H), 5.80 (s, 1H), 6.7 (d, 1H), 7.3-7.35 (m, 2H), 7.40 (t, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.75 (d, 2H).
90. 1-[2-[(3-bromo-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC/MS: M⁺ m/z 463; R_f = 0.43 (1:4, EtOAc/hexanes); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.45 (t, 3H), 4.25 (q, 2H), 4.45 (d, 4H), 5.8 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.3-7.45 (m, 7H), 7.5 (d, 2H), 7.75 (d, 3H).

WO 03/027074

PCT/US02/29958

91. 1-{2-[(3-chloro-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC/MS: (M+H)⁺ m/z 496; R_f = 0.33 (1:4, EtOAc/hexanes); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.42 (t, 3H), 4.2 (q, 2H), 4.45 (d, 4H), 5.8 (s, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.4-7.5 (m, 6H), 7.6 (d, 5H), 7.72 (d, 2H).
92. 1-{2-[4-(1-benzothien-2-yl)-2-chlorophenoxy]ethyl}-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC/MS: (M+H)⁺ m/z 476; R_f = 0.3 (1:4, EtOAc/hexanes); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.42 (t, 3H), 4.2 (q, 2H), 4.5 (d, 4H), 5.8 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.3-7.5 (m, 8H), 7.6-7.8 (m, 4H).
93. 1-[2-(1,1'-biphenyl-4-yloxy)ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC/MS: (M)⁺ m/z 385; R_f = 0.47 (1:4, EtOAc/hexanes); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.4 (t, 3H), 4.2 (q, 2H), 4.4 (s, 4H), 5.85 (s, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.3-7.6 (m, 10H), 7.8 (d, 2H).
94. 1-{2-[(3-chloro-2-fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC/MS: (M+H)⁺ m/z 437, R_f = 0.45 (20% EtOAc/hexanes); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.45 (t, 3H), 4.15 (q, 2H), 4.5 (s, 4H), 5.8 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.1-7.4 (m, 8H), 7.6 (s, 1H), 7.75 (d, 2H).
95. 1-{2-[2-chloro-4-(2-naphthyl)phenoxy]ethyl}-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC/MS: (M+H)⁺ m/z 469; R_f = 0.35 (1:4, EtOAc/hexanes); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.48 (t, 3H), 4.17 (q, 2H), 4.5 (s, 4H), 5.83 (s, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.35 (t, 2H), 7.5 (d, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.90 (m, 3H), 7.97 (s, 1H).
96. 1-{2-[(3,4'-dichloro-3'-fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC/MS: (M+H)⁺ m/z 472; R_f = 0.29 (1:4, EtOAc/hexanes); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.48 (t, 3H), 4.2 (q, 2H), 4.5 (s, 4H), 5.82 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.3-7.4 (m, 5H), 7.5 (d, 2H), 7.77 (d, 2H).
97. 1-{2-[(3-chloro-3',4'-difluoro-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC/MS: (M+H)⁺ m/z 455; R_f = 0.33 (1:4, EtOAc/hexanes); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.48 (t, 3H), 4.17 (q, 2H), 4.7 (s, 4H), 5.85 (s, 1H), 6.86-7.0 (m, 3H), 7.3-7.4 (m, 5H), 7.5 (s, 1H), 7.77 (d, 2H).
98. 1-{2-[(3-chloro-4-(trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC/MS: (M+H)⁺ m/z 487; R_f = 0.33 (1:4, EtOAc/hexanes); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.45 (t, 3H), 4.15 (q, 2H), 4.5 (d, 4H), 5.8 (s, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.3 (t, 1H), 7.4 (t, 3H), 7.6 (m, 3H), 7.65 (d, 2H), 7.75 (d, 2H).
99. 1-{2-[(4'-tert-butyl-3-chloro-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC/MS: (M+H)⁺ m/z 476, R_f = 0.54 (1:4, EtOAc/hexanes); ¹H NMR

WO 03/027074

PCT/US02/29958

(CDCl₃): δ 7.8 (d, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.5 (s, 4H), 7.4 (m, 4H), 6.93 (d, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.5 (s, 4H), 4.18 (q, 2H), 1.45 (t, 3H), 1.37 (s, 9H).

100. 5-ethoxy-3-phenyl-1-[2-[(3,3',4'-trichloro-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl]-1H-pyrazole: HPLC/MS: (M+H)⁺ m/z 488; R_f = 0.26 (1:4, EtOAc/hexanes); ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.78 (d, 2H), 7.3 - 7.6 (m, 8H), 6.95 (d, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.5 (s, 4H), 4.2 (q, 2H), 1.46 (t, 3H).
101. 3-(3-chloro-4-[2-(5-ethoxy-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)ethoxy]phenyl)pyridine: HPLC/MS: (M+H)⁺ m/z 420; R_f = 0.14 (1:1, EtOAc/hexanes); ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.78 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.6 (s, 1H), 7.25-7.4 (m, 5H), 7.0 (d, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.5 (s, 4H), 4.18 (q, 2H), 1.47 (t, 3H).
102. 1-[2-[2-chloro-4-(3-thienyl)phenoxy]ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1H-pyrazole: HPLC/MS: (M+H)⁺ m/z 425; R_f = 0.37 (1:4, EtOAc/hexanes); ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.75 (d, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.25 - 7.5 (m, 7H), 7.0 (d, 1H), 5.8 (s, 1H), 4.47 (d, 4H), 4.2 (q, 2H), 1.5 (t, 3H).
103. 1-[2-[2-chloro-4-(5-methyl-3-thienyl)phenoxy]ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1H-pyrazole: HPLC/MS: (M+H)⁺ m/z 439; R_f = 0.31 (1:4, EtOAc/hexanes); ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.75 (d, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.3 - 7.45 (m, 4H), 7.0 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.48 (s, 4H), 4.2 (q, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.45 (t, 3H).
104. 1-[2-[2-chloro-4-(2-furyl)phenoxy]ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1H-pyrazole: HPLC/MS: (M+H)⁺ m/z 409; R_f = 0.23 (1:4, EtOAc/hexanes); ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.65 (t, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.2 - 7.4 (m, 5H), 6.8 (t, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 4.4 (d, 4H), 4.1 (q, 2H), 1.3 (t, 3H).
105. 1-[2-(2,4-difluorophenoxy)ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1H-pyrazole: HPLC/MS: (M)⁺ m/z 344; TLC (20% Ethyl acetate/hexanes, R_f = 0.16); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.7 (d, 2H), 7.25-7.35 (t, 2H), 7.15-7.25 (m, 1H), 6.65-6.85 (m, 2H), 6.60-6.65 (m, 1H), 5.7 (s, 1H), 4.3 (s, 4H), 4.1 (q, 2H), 1.3 (t, 3H).
106. 1-[2-(4-bromo-2-methoxyphenoxy)ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1H-pyrazole: HPLC/MS: (M)⁺ m/z 417; TLC (20% Ethyl acetate/hexanes, R_f = 0.15); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.6 (d, 2H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.15-7.25 (m, 1H), 6.8 (s, 2H), 6.55-6.65 (m, 1H), 5.7 (s, 1H), 4.25-4.4 (m, 4H), 4.0-4.1 (q, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.35 (t, 3H).
107. 1-[2-(4-chloro-2-fluorophenoxy)ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1H-pyrazole: HPLC/MS: (M)⁺ m/z 361; TLC (20% Ethyl acetate/hexanes, R_f = 0.19); ¹H-NMR (CDCl₃): δ

WO 03/027074

PCT/US02/29958

- 7.7 (d, 2H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.15-7.25 (m, 1H), 6.95-7.05 (m, 1H), 6.85-6.95 (m, 1H), 6.7-6.85 (m, 1H), 5.7 (s, 1H), 4.3 (s, 4H), 4.1 (q, 2H), 1.35 (t, 3H).
108. 1-[2-(4-bromo-2-fluorophenoxy)ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC/MS: (M)⁺ m/z 405; TLC (20% Ethyl acetate/hexanes, R_f = 0.18); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.7 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.15-7.25 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 1H), 6.7-6.85 (m, 1H), 5.7 (s, 1H), 4.3 (s, 4H), 4.1 (q, 2H), 1.35 (t, 3H).
109. 5-ethoxy-1-(2-[(3-iodo-1,1-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl)-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC/MS: (M)⁺ m/z 510; TLC (20% Ethyl acetate/hexanes, R_f = 0.18); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.9 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.15-7.45 (m, 9H), 6.75 (m, 1H), 5.7 (s, 1H), 4.4 (s, 4H), 4.1 (q, 2H), 1.35 (t, 3H).
110. 1-[2-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy]ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: LC/MS [M+1]⁺: m/z 411.4, RT 3.57. ¹H-NMR (DMSO, 400MHz) δ 1.40 (m, 3H), 4.30 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 8.18 (s, 1H).
111. 3-chloro-4-[2-(5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)ethoxy]benzonitrile: LC/MS [M+1]⁺: m/z 368.39, RT 3.25. ¹H-NMR (DMSO, 400MHz) δ 1.8 (m, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.45 (m, 1H), 7.56 (m, 2H).
112. 3-chloro-2-[2-(5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)ethoxy]benzoic acid: LC/MS [M+1]⁺: m/z 387.2, RT 3.04
113. 3,5-dichloro-2-[2-(5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)ethoxy]benzoic acid: LC/MS [M+1]⁺: m/z 421.1, RT 3.38
114. 3-bromo-4-[2-(5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)ethoxy]benzoic acid: LC/MS [M+1]⁺: m/z 431.1, RT 2.92
115. 3-chloro-4-[2-(5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)ethoxy]benzoic acid: LC/MS [M+1]⁺: m/z 387, RT 3.04
116. {3-chloro-4-[2-(5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)ethoxy]phenyl}acetic acid: LC/MS [M+1]⁺: m/z 401.2, RT 2.96
117. 1-[2-[2-chloro-4-(1*H*-pyrrol-1-yl)phenoxy]ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: LC/MS [M+1]⁺: m/z 368.39, RT 3.25
118. 5-ethoxy-1-(2-[2-fluoro-4-(2-furyl)phenoxy]ethyl)-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC/MS [M+1]⁺: m/z 393, RT 3.62

WO 03/027074

PCT/US02/29958

119. 4-[3-chloro-4-[2-(5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)ethoxy]benzyl]morpholine: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 442, RT 2.06
120. 1-[2-[2-chloro-4-(1-pyrrolidinylmethyl)phenoxy]ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 426, RT 2.04
- 5 121. N-(3-chloro-4-[2-(5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)ethoxy]benzyl)-N,N-diethylamine: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 428, RT 2.04
122. 1-(3-chloro-4-[2-(5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)ethoxy]benzyl)piperidine: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 440, RT 2.00
- 10 123. 1-[2-(4-bromo-2-methylphenoxy)ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 401, RT 3.90
124. 1-[2-(4-bromo-3-methylphenoxy)ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 401, RT 3.90
125. 5-ethoxy-1-[2-[2-methyl-4-(2-thienyl)phenoxy]ethyl]-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 405, RT 4.01
- 15 126. 5-ethoxy-1-[2-[3-methyl-4-(2-thienyl)phenoxy]ethyl]-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 405, RT 4.00
127. 3-chloro-4-[2-(5-ethoxy-4-methyl-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)ethoxy]benzonitrile: LC/MS [M+1]⁺: m/z 382.5, RT 3.39
- 20 128. 1-[2-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy]ethyl]-5-ethoxy-4-methyl-3-phenyl-1*H*-pyrazole: LC/MS [M+1]⁺: m/z 425.2, RT 4.04
129. 1-[2-(2-chloro-4-methylphenoxy)ethyl]-5-ethoxy-4-methyl-3-phenyl-1*H*-pyrazole: LC/MS [M+1]⁺: m/z 371.2, RT 3.93
- 25 130. methyl 4-[1-[2-(4-bromo-2-chlorophenoxy)ethyl]-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl]benzoate: ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.41 (t, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 4.40 (m, 4H), 5.82 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), LC/MS (M+H)⁺ m/z 479.1
131. 1-[2-(4-bromo-2-chlorophenoxy)ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 439, RT 4.29
- 30 132. 1-[2-[2-chloro-4-(2-furyl)phenoxy]ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 427, RT 4.16
133. 1-[2-[2-chloro-4-(2-thienyl)phenoxy]ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 443, RT 4.32

WO 03/027074

PCT/US02/29958

134. 1-{2-[2-chloro-4-(3-thienyl)phenoxy]ethyl}-5-ethoxy-4-fluoro-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC-MS [M+H]⁺: m/z 443, RT 4.23
135. methyl 4-(1-{2-[3-chloro-4'-methoxy-1,1'-biphenyl-4-yl]oxy}ethyl)-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoate): TLC (R_f = 0.23, EtOAc-hexanes 1:4); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.42 (t, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 4.44 (br. s, 4H), 5.85 (s, 1H), 6.85 (m, 3H), 7.28 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 8.03 (d, 2H); LC/MS (M+H)⁺ m/z
136. 4-(1-{2-[2-chloro-4-(3-thienyl)phenoxy]ethyl}-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid: TLC (R_f = 0.07, EtOAc-hexanes 1:2); ¹H NMR (Acetone): δ 1.42 (t, 3H), 4.15 (q, 2H), 4.43 (t, 2H), 4.53 (t, 2H), 6.20 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 11.15 (br. s, 1H); LC/MS (M+H)⁺ m/z 469.4
137. 4-(1-{2-[2-chloro-4-(2-thienyl)phenoxy]ethyl}-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid: TLC (R_f = 0.07, EtOAc-hexanes 1:2); ¹H NMR (Acetone): δ 1.42 (t, 3H), 4.15 (q, 2H), 4.43 (t, 2H), 4.53 (t, 2H), 6.20 (s, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 11.15 (br. s, 1H); LC/MS (M+H)⁺ m/z 469.4
138. methyl 4-(1-{2-[2-chloro-4-(4-methyl-2-thienyl)phenoxy]ethyl}-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoate: TLC (R_f = 0.22, EtOAc-hexanes 1:4); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.42 (t, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 4.44 (br. s, 4H), 5.85 (s, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), LC/MS (M+H)⁺ m/z 497.2
139. methyl 4-(1-{2-[4-(5-acetyl-2-thienyl)-2-chlorophenoxy]ethyl}-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoate: TLC (R_f = 0.15, EtOAc-hexanes 1:2); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.44 (t, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 4.44 (br. s, 4H), 5.85 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.81 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), LC/MS (M+H)⁺ m/z 525.2
140. methyl 4-(1-{2-[2-chloro-4-(2-naphthyl)phenoxy]ethyl}-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoate: TLC (R_f = 0.18, EtOAc-hexanes 1:4); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.43 (t, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 4.49 (br. s, 4H), 5.87 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.62 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.81 (m, 6H), 8.03 (d, 2H), LC/MS (M+H)⁺ m/z 527.4
141. methyl 4-(1-{2-[3-chloro-2'-fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl]oxy}ethyl)-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoate: TLC (R_f = 0.24, EtOAc-hexanes 1:4); ¹H NMR (CDCl₃): δ 59

WO 03/027074

PCT/US02/29958

- 1.41 (t, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 4.47 (br. s, 4H), 5.85 (s, 1H), 6.93 (d, 1H),
 7.05 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 8.03 (d, 2H),
 LC/MS (M+H)⁺ m/z 495.4
142. 4-(1-(2-[2-chloro-4-(4-methyl-2-thienyl)phenoxy]ethyl)-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid: ¹H NMR (Acetone): δ 1.41 (t, 3H), 2.11 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.41 (t, 2H), 4.53 (t, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 11.15 (br. s), LC/MS (M+H)⁺ m/z 483.2
143. 4-(1-(2-[(3-chloro-4'-methoxy-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl)-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid: ¹H NMR (Acetone): δ 1.41 (t, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.42 (t, 2H), 4.53 (t, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.45 (m, 4H), 7.90 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 11.15 (br. s, 1H), LC/MS (M+H)⁺ m/z 493.2
144. 4-(1-(2-[4-(5-acetyl-2-thienyl)-2-chlorophenoxy]ethyl)-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid: ¹H NMR (Acetone): δ 1.41 (t, 3H), 2.25 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.42 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.76 (dd, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 11.15 (br. s, 1H), LC/MS (M+H)⁺ m/z 511.2
145. 1-(2-[(3-chloro-4'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl)-5-ethoxy-4-fluoro-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (M+H)⁺ 451.4, RT 4.42 min
146. 4-(1-(2-[2-chloro-4-(2-naphthyl)phenoxy]ethyl)-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid: ¹H NMR (Acetone): δ 1.41 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.46 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.70 (dd, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.90 (m, 6H), 8.08 (s, 1H), 11.15 (br. s, 1H), LC/MS (M+H)⁺ m/z 513.2
147. 4-[1-(2-[(3-chloro-4'- (methylsulfanyl)-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl)-5-ethoxy-4-fluoro-1*H*-pyrazol-3-yl]benzoic acid: HPLC-MS m/z (M+)⁺ 483.4, RT 4.39 min
148. 1-(2-[(3-chloro-4'-fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl)-5-ethoxy-4-fluoro-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (M+H)⁺ 455.4, RT 4.25 min
149. 4-(1-(2-[(3-chloro-2'-fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl)-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid: ¹H NMR (Acetone): δ 1.41 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.44 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 11.15 (br. s, 1H), LC/MS (M+H)⁺ m/z 481.2
150. 1-(2-[(4'-bromo-3-chloro-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl)-5-ethoxy-4-fluoro-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (M+)⁺ 515.3, RT 4.52 min

WO 03/027074

PCT/US02/29958

151. 1-(2-[(3-chloro-4'-trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]oxy)ethyl)-5-ethoxy-4-fluoro-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (MH⁺) 505.4, RT 4.45 min
152. 1-(2-[(3-chloro-4'-methoxy-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl)-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (MH⁺) 467.4, RT 4.20 min
- 5 153. 4-(1-[2-(4-bromo-2-chlorophenoxy)ethyl]-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid: ¹H NMR (CD3OD): δ 1.38 (t, 3H), 4.15 (q, 2H), 4.44 (m, 2H), 4.57 (t, 2H), 6.10 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 8.03 (d, 2H) carboxylic acid H not visible, LC/MS (M+H)⁺ m/z 465.1
- 10 154. methyl 4-(1-{2-[(3-chloro-2',4'-difluoro-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoate: ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.38 (t, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 4.44 (br. s, 4H), 5.82 (s, 1H), 6.91 (m, 3H), 7.12 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), LC/MS (M+H)⁺ m/z 513.4
- 15 155. methyl 4-(1-{2-[(3,3'-dichloro-4'-fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoate: ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.38 (t, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 4.44 (br. s, 4H), 5.82 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), LC/MS (M+H)⁺ m/z 513.4
- 20 156. methyl 4-(1-{2-[(3-chloro-2'-fluoro-1,1':4',1"-terphenyl-4-yl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoate: ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.40 (t, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 4.44 (br. s, 4H), 5.82 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.22 (m, 7H), 7.58 (m, 3H), 7.80 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), LC/MS (M+H)⁺ m/z 571.5
- 25 157. 4-(1-{2-[(3-chloro-2',4'-difluoro-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid: ¹H NMR (Acetone): δ 1.38 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.42 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 11.15 (br. s, 1H), LC/MS (M+H)⁺ m/z 499.2
- 30 158. 4-(1-{2-[(3,3'-dichloro-4'-fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid: ¹H NMR (Acetone): δ 1.38 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.42 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 11.15 (br. s, 1H), LC/MS (M+H)⁺ m/z 515.2
159. 4-(1-{2-[(3-chloro-2'-fluoro-1,1':4',1"-terphenyl-4-yl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid: ¹H NMR (Acetone): δ 1.38 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.42 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.42 (m, 8H), 7.75 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 11.15 (br. s, 1H), LC/MS (M+H)⁺ m/z 557.2

WO 03/027074

PCT/US02/29958

160. 1-[2-(5-bromo-2-chlorophenoxy)ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 421, RT 3.95
161. 1-[2-[2-chloro-5-(2-furyl)phenoxy]ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 409, RT 3.76
- 5 162. 1-[2-[2-chloro-5-(3-thienyl)phenoxy]ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 425, RT 3.93
163. 1-[2-[2-chloro-5-(1*H*-pyrrol-2-yl)phenoxy]ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 408, RT 3.83
- 10 164. methyl 4-(1-(2-[2-chloro-4-(2-thienyl)phenoxy]ethyl)-5-ethoxy-4-fluoro-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoate: TLC (R_f = 0.43, EtOAc-hexanes 1:4); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.41 (t, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.40 (m, 6H), 6.90 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), LC/MS (M+H)⁺ m/z 501.1
- 15 165. methyl 4-(1-(2-[2-chloro-4-(3-thienyl)phenoxy]ethyl)-5-ethoxy-4-fluoro-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoate: TLC (R_f = 0.39, EtOAc-hexanes 1:4); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.41 (t, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.40 (m, 6H), 6.90 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), LC/MS (M+H)⁺ m/z 501.1
- 20 166. methyl 4-(1-(2-[2-chloro-4-(4-methyl-2-thienyl)phenoxy]ethyl)-5-ethoxy-4-fluoro-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoate: TLC (R_f = 0.45, EtOAc-hexanes 1:4); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.41 (t, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.40 (m, 6H), 6.81 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), LC/MS (M+H)⁺ m/z 511.0
- 25 167. methyl 4-(1-[2-[4-(5-acetyl-2-thienyl)-2-chlorophenoxy]ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoate: TLC (R_f = 0.11, EtOAc-hexanes 1:4); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.41 (t, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.40 (m, 6H), 6.90 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), LC/MS (M+H)⁺ m/z 543.0
- 30 168. 4-(1-(2-[2-chloro-4-(4-methyl-2-thienyl)phenoxy]ethyl)-5-ethoxy-4-fluoro-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid: ¹H NMR (Acetone): δ 1.41 (t, 3H), 2.53 (s, 3H), 4.40 (t, 4H), 4.60 (t, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), 11.15 (br. s, 1H), LC/MS (M+H)⁺ m/z 501.1
169. 4-(1-(2-[4-(5-acetyl-2-thienyl)-2-chlorophenoxy]ethyl)-5-ethoxy-4-fluoro-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid: ¹H NMR (Acetone): δ 1.41 (t, 3H), 2.23 (s, 3H), 4.40

WO 03/027074

PCT/US02/29958

(m, 4H), 4.58 (t, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), 11.15 (br. s, 1H), LC/MS (M+H)⁺ m/z 529.1

170. 4-(1-[2-[2-chloro-4-(2-thienyl)phenoxy]ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid: ¹H NMR (Acetone): δ 1.41 (t, 3H), 4.40 (m, 4H), 4.58 (t, 2H), 7.08 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), carboxylic acid H not observed, LC/MS (M+H)⁺ m/z 487.1
171. 4-(1-[2-[2-chloro-4-(3-thienyl)phenoxy]ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid: ¹H NMR (Acetone): δ 1.41 (t, 3H), 4.40 (m, 4H), 4.58 (t, 2H), 7.08 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), carboxylic acid H not observed, LC/MS (M+H)⁺ m/z 487.1
172. 1-[2-(4-bromo-2-chlorophenoxy)ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methylphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (MH⁺) 451.4, ret. time 4.42 min
173. 1-[2-(2-chloro-4-(2-furyl)phenoxy)ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methylphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (MH⁺) 441.2, ret. time 4.45 min
174. 1-[2-[2-chloro-4-(3-thienyl)phenoxy]ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methylphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (MH⁺) 457.1, ret. time 4.52 min
175. 1-[2-[(3-chloro-4'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methylphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (MH⁺) 465.2, ret. time 4.82 min
176. 1-(2-[[3-chloro-4'-[(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]oxy]ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methylphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (M⁺) 497.2, ret. time 4.78 min
177. 1-[2-[(3-chloro-4'-methoxy-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methylphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (MH⁺) 481.2, ret. time 4.58 min
178. 3'-chloro-4'-[2-[5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethoxy]-1,1'-biphenyl-3-amine: HPLC-MS m/z (MH⁺) 466.2, ret. time 3.35 min
179. 1-[2-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-chlorophenoxy]ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methylphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (MH⁺) 495.2, ret. time 4.51 min
180. 1-[2-[(3-chloro-2-methoxy-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methylphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (MH⁺) 481.2, ret. time 4.58 min
181. 1-[2-[(3-chloro-3',4'-dimethyl-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methylphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (MH⁺) 479.2, ret. time 4.94 min
182. 1-[2-[(2',3-dichloro-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methylphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (M⁺) 485.1, ret. time 4.75 min

WO 03/027074

PCT/US02/29958

183. 1-(2-[[3-chloro-2'-(methylsulfanyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]oxy]ethyl)-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methylphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (M⁺) 497.2, ret. time 4.68 min
184. 5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methylphenyl)-1-(2-[[2',3,3'-trichloro-1,1'-biphenyl-4-yl]oxy]ethyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (M⁺) 519.1, 521.1, ret. time 4.93 min
185. 1-(2-[(3-chloro-2',3',4'-trimethoxy-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl)-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methylphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (M⁺) 541.2, ret. time 4.33 min
186. 1-(2-[4-(1-benzothien-2-yl)-2-chlorophenoxy]ethyl)-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methylphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (M⁺) 507.1, ret. time 4.99 min
187. 1-[2-[4-(1-benzofuran-2-yl)-2-chlorophenoxy]ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methylphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (MH⁺) 491.2, ret. time 4.89 min
188. 1-[2-(4-bromo-2-chlorophenoxy]ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS, m/z 469.1 (M⁺), RT 4.28 min
189. 1-[2-[2-chloro-5-(2-thienyl)phenoxy]ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 425, RT 4.18
190. 1-(2-[2-chloro-4-(1*H*-pyrrol-2-yl)phenoxy]ethyl)-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 408, RT 3.75
191. 5-bromo-2-[2-(5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)ethoxy]benzonitrile: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 412, RT 3.69
192. 4-[1-(2-[[3-chloro-4'-(methylsulfanyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]oxy]ethyl)-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl]benzoic acid: ¹H NMR (Acetone): δ 1.41 (t, 3H), 2.51 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.42 (t, 2H), 4.58 (t, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 11.15 (br.s, 1H), LC/MS (M+H)⁺ m/z 509.2
193. methyl 4-[1-(2-[[3-chloro-4'-(methylsulfanyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]oxy]ethyl)-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl]benzoate: ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.41 (t, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 4.45 (br.s, 4H), 5.85 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), LC/MS (M+H)⁺ m/z 523.2
194. 1-[2-(2-chlorophenoxy]ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (MH⁺) 391.2, RT 4.02 min
195. 5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methoxyphenyl)-1-[2-(2,3,4-trichlorophenoxy]ethyl]-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (M⁺) 459.1, 461.0 RT 4.44 min

WO 03/027074

PCT/US02/29958

196. *N*-(3-chloro-4-{2-[5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethoxy}phenyl)acetamide: HPLC-MS *m/z* (MH⁺) 448.1, RT 3.43 min
197. 1-[2-(4-tert-butyl-2-chlorophenoxy)ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS *m/z* (MH⁺) 447.2, RT 4.62 min
- 5 198. 1-[2-(2,3-dichlorophenoxy)ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS *m/z* (M⁺) 425.1, RT 4.22 min
199. 1-{2-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy]ethyl}-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS *m/z* (MH⁺) 459.2, RT 4.30 min
200. 3-chloro-4-{2-[5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethoxy}benzonitrile: HPLC-MS *m/z* (MH⁺) 416.1, RT 3.85 min
- 10 201. 1-[2-(2-bromo-4-chlorophenoxy)ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS *m/z* (M⁺) 469.1, 471.0, RT 4.33 min
202. 1-[2-{2-chloro-3-(trifluoromethyl)phenoxy}ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS *m/z* (MH⁺) 459.1, RT 4.23 min
- 15 203. 1-[2-(2,3-dichloro-4-methoxyphenoxy)ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS *m/z* (M⁺) 455.1, RT 4.13 min
204. 2-[2-(5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)ethoxy]-5-(3-thienyl)benzonitrile: HPLC-MS [M+1]⁺: *m/z* 416, RT 3.91
205. 2-[2-(5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)ethoxy]-5-(2-furyl)benzonitrile: HPLC-MS [M+1]⁺: *m/z* 400, RT 3.42
- 20 206. 2-[2-(5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)ethoxy]-5-(3-pyridinyl)benzonitrile: HPLC-MS [M+1]⁺: *m/z* 411, RT 2.76
207. 1-{2-[2-chloro-4-(2-furyl)phenoxy]ethyl}-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS *m/z* (MH⁺) 457.4, RT 4.00 min
- 25 208. 1-[2-[2-chloro-4-(3-thienyl)phenoxy]ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS *m/z* (MH⁺) 473.4, RT 4.06 min
209. 1-{2-[3-chloro-4'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl]oxy}ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS *m/z* (MH⁺) 481.5, RT 4.34 min
210. 1-{2-[3-chloro-4'-(methylsulfanyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]oxy}ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS *m/z* (M⁺) 513.4, RT 4.30 min
- 30

WO 03/027074

PCT/US02/29958

211. 1-{2-[(3-chloro-4'-methoxy-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (MH⁺) 497.5, RT 4.11 min
212. 1-{2-[(3-chloro-4'-methoxy-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (MH⁺) 511.5, RT 4.06 min
- 5 213. 1-{2-[(3-chloro-2'-methoxy-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (MH⁺) 497.6, RT 4.11 min
214. 1-{2-[(3-chloro-3',4'-dimethyl-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (MH⁺) 495.6, RT 4.46 min
- 10 215. 1-{2-[(3,3-dichloro-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (M⁺) 501.5, RT 4.28 min
216. 1-{2-[(3-chloro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (M⁺) 513.5, RT 4.22 min
217. 5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methoxyphenyl)-1-{2-[(2',3',3'-trichloro-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl}-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (M⁺) 535.3, 537.3 RT 4.45 min
- 15 218. 1-{2-[(3-chloro-2',3',4'-trimethoxy-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl}-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (M⁺) 557.7, RT 3.90 min
219. 1-{2-[(4-(1-benzothien-2-yl)-2-chlorophenoxy]ethyl}-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (M⁺) 523.3, RT 4.51 min
220. 1-{2-[(4-(1-benzofuran-2-yl)-2-chlorophenoxy]ethyl}-5-ethoxy-4-fluoro-3-(3-methoxyphenyl)-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (MH⁺) 507.3, RT 4.41 min
- 20 221. 4-(1-{2-[2-chloro-4-(2-thienyl)phenoxy]ethyl}-5-ethoxy-4-fluoro-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide: ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.41 (t, 3H), 4.40 (m, 6H), 6.85 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.80 (m, 4H), LC/MS (M+H)⁺ m/z 486.1
222. 4-(1-{2-[2-chloro-4-(3-thienyl)phenoxy]ethyl}-5-ethoxy-4-fluoro-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide: ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.38 (t, 3H), 4.25 (m, 6H), 6.85 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (m, 5H), 7.80 (m, 4H), LC/MS (M+H)⁺ m/z 486.1
- 25 223. 4-(1-{2-[2-chloro-4-(4-methyl-2-thienyl)phenoxy]ethyl}-5-ethoxy-4-fluoro-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide: ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.41 (t, 3H), 2.23 (m, 3H), 4.35 (m, 6H), 6.80 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.80 (4H), LC/MS (M+H)⁺ m/z 500.1

WO 03/027074

PCT/US02/29958

224. 4-(1-[2-[4-(5-acetyl-2-thienyl)-2-chlorophenoxy]ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide: ^1H NMR (CDCl₃): δ 1.41 (t, 3H), 2.55 (m, 3H), 4.40 (m, 6H), 6.90 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.80 (m, 4H), LC/MS (M+H)⁺ m/z 527.9
- 5 225. 1-[2-(4-bromo-2-chlorophenoxy)ethyl]-3-(3,5-dimethylphenyl)-5-ethoxy-4-fluoro-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (M+H)⁺ 467.1, 469.1, RT 4.60 min
226. 1-[2-[2-chloro-4-(2-furyl)phenoxy]ethyl]-3-(3,5-dimethylphenyl)-5-ethoxy-4-fluoro-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (M+H)⁺ 455.2, RT 4.57 min
- 10 227. 1-(2-[2-chloro-4-(3-thienyl)phenoxy]ethyl)-3-(3,5-dimethylphenyl)-5-ethoxy-4-fluoro-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (M+H)⁺ 471.2, RT 4.62 min
228. 1-[2-[(3-chloro-4'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl]-3-(3,5-dimethylphenyl)-5-ethoxy-4-fluoro-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (M+H)⁺ 479.2, RT 4.89 min
- 15 229. 1-[2-[(3-chloro-4'-methoxy-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl]-3-(3,5-dimethylphenyl)-5-ethoxy-4-fluoro-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (M+H)⁺ 495.2, RT 4.68 min
230. 1-(2-[(3-chloro-4'-methylsulfanyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]oxy)ethyl]-3-(3,5-dimethylphenyl)-5-ethoxy-4-fluoro-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (M+H)⁺ 511.2, RT 4.87 min
- 20 231. 1-(2-[(3-chloro-3',4'-dimethyl-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl)-3-(3,5-dimethylphenyl)-5-ethoxy-4-fluoro-1*H*-pyrazole: HPLC-MS m/z (M+H)⁺ 493.2, RT 5.02 min
232. 4-(1-[2-chloro-4-(3-pyridinyl)phenoxy]ethyl)-5-ethoxy-4-fluoro-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid: ^1H NMR (CD₃OD): δ 1.38 (t, 3H), 4.40 (m, 4H), 4.55 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.80 (m, 3H), 8.00 (d, 2H), 8.10 (dd, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 9.00 (1H), (LC/MS (M+H)⁺ m/z 482.2
- 25 233. 4-(1-[2-chloro-4-(3-pyridinyl)phenoxy]ethyl)-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid: ^1H NMR (CD₃OD): δ 1.38 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.45 (m, 4H), 6.25 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.80 (m, 3H), 8.00 (d, 2H), 8.10 (dd, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 9.00 (1H), carboxylic acid H not seen (LC/MS (M+H)⁺ m/z 464.2
- 30 234. methyl 4-(4-bromo-1-[2-[2-chloro-4-(4-methyl-2-thienyl)phenoxy]ethyl]-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoate: ^1H NMR (CDCl₃): δ 1.41 (t, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.45 (m, 6H), 6.80 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), (LC/MS (M+H)⁺ m/z 575.3

WO 03/027074

PCT/US02/29958

235. 4-(4-bromo-1-{2-[2-chloro-4-(4-methyl-2-thienyl)phenoxy]ethyl}-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid: ^1H NMR (Acetone): δ 1.41 (t, 3H), 2.23 (s, 3H), 4.40 (m, 4H), 4.60 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), carboxylic acid H not seen, (LC/MS (M+H) $^+$ m/z 561.1
236. 4-(4-bromo-1-{2-[2-chloro-4-(4-methyl-2-thienyl)phenoxy]ethyl}-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide: ^1H NMR (CDCl $_3$): δ 1.38 (t, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.38 (m, 6H), 6.75 (s, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), (LC/MS (M+H) $^+$ m/z 560.3
237. 4-(4-bromo-1-{2-[2-chloro-4-(2-thienyl)phenoxy]ethyl}-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide: ^1H NMR (CDCl $_3$): δ 1.41 (t, 3H), 4.45 (m, 6H), 6.90 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.20 (dd, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), (LC/MS (M+H) $^+$ m/z 546.0
238. 4-(4-bromo-1-{2-[2-chloro-4-(2-thienyl)phenoxy]ethyl}-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid: ^1H NMR (Acetone): δ 1.41 (t, 3H), 4.45 (q, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.65 (t, 2H), 7.10 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.03 (m, 4H), 11.20 (br.s, 1H), (LC/MS (M+H) $^+$ m/z 547.5
239. methyl 4-(4-bromo-1-{2-[2-chloro-4-(2-thienyl)phenoxy]ethyl}-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoate: ^1H NMR (CDCl $_3$): δ 1.41 (t, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.45 (m, 6H), 6.90 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), (LC/MS (M+H) $^+$ m/z 561.0
240. methyl 4-(4-bromo-1-{2-[2-chloro-4-(3-thienyl)phenoxy]ethyl}-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoate: ^1H NMR (CDCl $_3$): δ 1.41 (t, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.45 (m, 6H), 6.90 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), 11.20 (br.s, 1H), (LC/MS (M+H) $^+$ m/z 561.0
- 241.4-(4-bromo-1-{2-[2-chloro-4-(3-thienyl)phenoxy]ethyl}-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid: LC/MS MH $^+$ = 547.5. RT = 3.76 min
- 242.4-(4-bromo-1-{2-[2-chloro-4-(3-thienyl)phenoxy]ethyl}-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzamide: LC/MS MH $^+$ = 546.0 RT = 3.55 min
243. methyl 4-[5-ethoxy-1-{2-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)oxy}ethyl]-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoate: ^1H NMR (CD $_2$ Cl $_2$, δ ppm) 8.04 (2H, d, J = 6 Hz), 7.83 (2H, d, J = 6 Hz), 7.03 (1H, t, J = 6 Hz), 6.69 (1H, d, J = 6 Hz), 6.63 (1H, d, J = 6 Hz), 5.87 (1H, s), 4.41-4.43 (2H, m), 4.34-4.31 (2H, m), 4.18 (2H, t, J = 6 Hz), 3.93 (3H, s),

WO 03/027074

PCT/US02/29958

2.71-2.73 (2H, m), 2.61-2.62 (2H, m), 1.76-1.72 (4H, m), 1.47 (3H, t). LC/MS (m+1) m/z = 421.2

244. 4-[5-ethoxy-1-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthalenyl)oxy]ethyl]-1*H*-pyrazol-3-yl]benzoic acid: ^1H NMR (CD₃OD, δ ppm) 8.02 (2H, d, J = 6 Hz), 7.83 (2H, d, J = 6 Hz), 6.87 (1H, d, J = 9 Hz), 6.61 (1H, d, J = 3 Hz), 6.51 (1H, d, J = 3 Hz), 6.12 (1H, s), 4.31-4.33 (3H, m), 4.20 (2H, q, J = 9 Hz), 3.31-3.29 (2H, m), 2.65-2.64 (3H, m), 1.75-1.70 (4H, m), 1.40 (3H, t, J = 9 Hz). LC/MS (m+1) m/z = 407.2

245. 4-[5-ethoxy-1-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthalenyl)oxy]ethyl]-1*H*-pyrazol-3-yl]benzoic acid: ^1H NMR (CD₃OD, δ ppm) 8.05 (2H, d, J = 6 Hz), 7.85-7.83 (2H, d, J = 6 Hz), 6.89 (1H, d, J = 6 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 6, 3 Hz), 6.52 (1H, d, J = 3 Hz), 6.12 (1H, s), 4.34-4.30 (4H, m), 4.20 (2H, q, J = 6 Hz), 2.65-2.62 (4H, m), 1.75-1.70 (3H, m), 1.40 (3H, t, J = 6 Hz). LC/MS (m+1) m/z = 407.2

246. methyl 4-[1-[2-(2-chloro-4-methoxyphenoxy)ethyl]-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl]benzoate: ^1H NMR (CD₂Cl₂, δ ppm) 8.05 (2H, d, J = 9 Hz), 7.81 (2H, d, J = 9 Hz), 6.91 (1H, d, J = 3 Hz), 6.85-6.82 (1H, m), 6.73 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 5.87 (1H, s), 4.42-4.37 (4H, m), 4.17 (2H, q, J = 6 Hz), 3.92 (3H, s), 3.74 (3H, s), 1.45 (3H, t). LC/MS (m+1) m/z = 431.3

247. 4-[1-[2-(2-chloro-4-methoxyphenoxy)ethyl]-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl]benzoic acid: ^1H NMR (CD₃OD, δ ppm) 8.03 (2H, d, J = 9 Hz), 7.85 (2H, d, J = 9 Hz), 6.92 (2H, dd, J = 9, 3 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 6, 3 Hz), 6.15 (1H, s), 4.39-4.36 (4H, m), 4.22 (2H, q, J = 6 Hz), 3.30 (3H, s), 1.41 (3H, t, J = 6 Hz). LC/MS (m+1) m/z = 417.1

248. methyl 4-[1-[2-(2-chloro-4-methylphenoxy)ethyl]-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl]benzoate: ^1H NMR (CD₂Cl₂, δ ppm) 8.05 (2H, d, J = 9 Hz), 7.81 (2H, d, J = 9 Hz), 6.91 (1H, d, J = 3 Hz), 6.85-6.82 (1H, m), 6.73 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 5.87 (1H, s), 4.42-4.37 (4H, m), 4.17 (2H, q, J = 6 Hz), 3.92 (3H, s), 3.74 (3H, s), 1.45 (3H, t). LC/MS (m+1) m/z = 415.3

249. 4-[1-[2-(2-chloro-4-methylphenoxy)ethyl]-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl]benzoic acid: ^1H NMR (CD₃OD, δ ppm) 8.05 (2H, d, J = 9 Hz), 7.81 (2H, d, J = 9 Hz), 6.91 (1H, d, J = 3 Hz), 6.85-6.82 (1H, m), 6.73 (1H, dd, J = 9 Hz, 3 Hz), 5.87 (1H, s), 4.42-4.37 (4H, m), 4.17 (2H, q, J = 6 Hz), 3.74 (3H, s), 1.45 (3H, t). LC/MS (m+1) m/z = 401.2

250. methyl 4-[1-[2-(2-chloro-4-ethylphenoxy)ethyl]-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl]benzoate: ^1H NMR (CD₂Cl₂, δ ppm) 8.06 (2H, d, J = 9 Hz), 7.83 (2H, d, J = 9 Hz), 6.91 (1H, d, J = 3 Hz), 6.85-6.82 (1H, m), 6.73 (1H, dd, J = 9 Hz, 3 Hz), 5.87 (1H, s), 4.42-4.37 (4H, m), 4.17 (2H, q, J = 6 Hz), 3.74 (3H, s), 1.45 (3H, t). LC/MS (m+1) m/z = 401.2

WO 03/027074

PCT/US02/29958

Hz), 7.08 (2H, d, J = 6 Hz), 6.82 (2H, d, J = 6 Hz), 5.87 (1H, s), 4.40-4.30 (4H, m), 4.18 (2H, q, J = 9 Hz), 3.92 (3H, s), 2.57 (2H, q, J = 6 Hz), 1.45 (3H, q, J = 6 Hz), 1.19 (3H, J = 6 Hz). LC/MS (m+1) m/z = 395.4

251. 4-[1-[2-(2-chloro-4-ethylphenoxy)ethyl]-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl]benzoic acid:
 5 ¹H NMR (CD₃OD, δ ppm) 8.06 (2H, d, J = 9 Hz), 7.83 (2H, d, J = 9 Hz), 7.08 (2H, d, J = 6 Hz), 6.82 (2H, d, J = 6 Hz), 5.87 (1H, s), 4.78-4.68 (2H, m), 4.42-4.36 (2H, m), 4.18 (2H, q, J = 9 Hz), 2.57 (2H, q, J = 6 Hz), 1.45 (3H, q, t = 6 Hz), 1.19 (3H, t, J = 6 Hz). LC/MS (m+1) m/z = 381.2

252. methyl 4-[1-[2-(2-chloro-4-isopropylphenoxy)ethyl]-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl]benzoate: ¹H NMR (CD₂Cl₂, δ ppm) 8.04 (2H, d, J = 9 Hz), 7.82 (2H, d, J = 9 Hz), 7.12 (2H, d, J = 6 Hz), 6.82 (2H, d, J = 6 Hz), 5.87 (1H, s), 4.40-4.34 (4H, m), 4.17 (2H, q, J = 6 Hz), 3.92 (3H, s), 2.84 (1H, Septet, J = 6 Hz), 1.44 (3H, t, J = 6 Hz), 1.22 (3H, s), 1.20 (3H, s). LC/MS (m+1) m/z = 409.4

253. 4-[1-[2-(2-chloro-4-isopropylphenoxy)ethyl]-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl]benzoic acid: ¹H NMR (CD₃OD, δ ppm) 8.04 (2H, d, J = 9 Hz), 7.82 (2H, d, J = 9 Hz), 7.12 (2H, d, J = 6 Hz), 6.82 (2H, d, J = 6 Hz), 5.87 (1H, s), 4.78-4.66 (2H, m), 4.42-4.38 (2H, m), 4.17 (2H, q, J = 6 Hz), 2.84 (1H, Septet, J = 6 Hz), 1.44 (3H, t, J = 6 Hz), 1.22 (3H, s), 1.20 (3H, s). LC/MS (m+1) m/z = 395.2

254. methyl 4-[1-(2-[(6-chloro-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)oxy]ethyl)-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl]benzoate: ¹H NMR (CD₂Cl₂, δ ppm) 8.05 (2H, d, J = 6 Hz), 7.85 (2H, d, J = 6 Hz), 7.05 (1H, d, J = 9 Hz), 6.77 (1H, s), 6.67 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 5.94 (1H, s), 4.37-4.34 (4H, s), 4.18 (2H, q, J = 9 Hz), 3.91 (3H, s), 2.83 (4H, q, J = 9 Hz), 2.03 (2H, t, J = 6 Hz), 1.48 (3H, t, J = 6 Hz). LC/MS (m+1) m/z = 407.4

255. 4-[1-(2-[(6-chloro-2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)oxy]ethyl)-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl]benzoic acid: ¹H NMR (CD₃OD, δ ppm) 8.05 (2H, d, J = 6 Hz), 7.85 (2H, d, J = 6 Hz), 7.05 (1H, d, J = 9 Hz), 6.77 (1H, s), 6.67 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 5.94 (1H, s), 4.79-4.66 (2H, m), 4.40-4.32 (2H, m), 4.18 (2H, q, J = 9 Hz), 2.83 (4H, q, J = 9 Hz), 2.03 (2H, t, J = 6 Hz), 1.48 (3H, t, J = 6 Hz). LC/MS (m+1) m/z = 393.2

256. 4-[1-[2-(2-chloro-4-methoxyphenoxy)ethyl]-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl]benzamide:
 30 ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm) 7.74-7.76 (4H, m), 6.84 (1H, d, J = 3 Hz), 6.75 (1H, d, J = 9 Hz), 6.61 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 5.79 (1H, s), 4.35-4.40 (4H, m), 4.12 (2H, q, J = 6 Hz), 3.66 (3H, s), 1.36 (3H, t, J = 9 Hz).

257. 4-[1-[2-(2-chloro-4-methylphenoxy)ethyl]-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl]benzamide:
 70 ¹H NMR (CDCl₃, δ ppm) 7.82-8.84 (4H, m), 7.14 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.93 (1H, d,

WO 03/027074

PCT/US02/29958

- J = 9 Hz), 6.79 (1H, J = 9 Hz), 5.86 (1H, s), 4.44-4.39 (4H, m), 4.16 (2H, q, J = 9 Hz), 2.24 (3H, s), 1.45 (3H, t, J = 6 Hz). LC/MS (m+1) m/z = 400.3
258. methyl 3-(1-[2-[2-chloro-4-(4-methyl-2-thienyl)phenoxy]ethyl]-5-ethoxy-1H-pyrazol-3-yl)benzoate: ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.41 (t, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 4.45 (br.s, 4H), 5.85 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.90 (t, 2H), 8.38 (s, 1H), (LC/MS (M+H)⁺ m/z 497.2
259. 3-(1-[2-[2-chloro-4-(4-methyl-2-thienyl)phenoxy]ethyl]-5-ethoxy-1H-pyrazol-3-yl)benzoic acid: ¹H NMR (Acetone): δ 1.38 (t, 3H), 2.25 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.50 (t, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 11.20 (br. s, 1H), (LC/MS (M+H)⁺ m/z 483.2
260. 1-[2-(2,4-dibromophenoxy)ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1H-pyrazole:
261. 3-(1-[2-[2-chloro-4-(4-methyl-2-thienyl)phenoxy]ethyl]-5-ethoxy-1H-pyrazol-3-yl)-N-(4-morpholinylmethyl)benzamide: ¹H NMR (CDCl₃): 1.48 (t, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.83-2.98 (br s, 2H), 3.30-3.39 (br s, 2H), 3.60-3.71 (m, 2H), 3.82-3.98 (m, 6H), 4.24 (q, 2H), 4.40-4.60 (m, 4H), 6.08 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.91 (t, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.66 (s, 1H). HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 595, RT 2.87
262. 3-(1-[2-[2-chloro-4-(4-methyl-2-thienyl)phenoxy]ethyl]-5-ethoxy-1H-pyrazol-3-yl)-N-[(diethylamino)methyl]benzamide: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 581, RT 2.89
263. 3-(1-[2-[2-chloro-4-(4-methyl-2-thienyl)phenoxy]ethyl]-5-ethoxy-1H-pyrazol-3-yl)-N-[(dimethylamino)methyl]benzamide: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 553, RT 2.83
264. 3-(1-[2-chloro-4-(4-methyl-2-thienyl)phenoxy]ethyl)-5-ethoxy-1H-pyrazol-3-yl)-N-(2-methoxyethyl)benzamide: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 540, RT 3.73
265. 3-(1-[2-[2-chloro-4-(4-methyl-2-thienyl)phenoxy]ethyl]-5-ethoxy-1H-pyrazol-3-yl)-N-propylbenzamide: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 524, RT 3.82
266. 1-[2-[2-chloro-4-(2-furyl)phenoxy]ethyl]-3-phenyl-5-propoxy-1H-pyrazole: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 423, RT 3.97
267. 1-[2-[2-chloro-4-(2-thienyl)phenoxy]ethyl]-3-phenyl-5-propoxy-1H-pyrazole: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 439, RT 4.08
268. 1-[2-[2-chloro-4-(3-thienyl)phenoxy]ethyl]-3-phenyl-5-propoxy-1H-pyrazole: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 439, RT 4.03

WO 03/027074

PCT/US02/29958

269. 3-chloro-4-[2-(5-ethoxy-4-fluoro-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)ethoxy]benzonitrile:
LC/MS [M+1]⁺: m/z 386.3, RT 3.44
270. 4-[2-(4-bromo-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)ethoxy]-3-chlorobenzonitrile:
LC/MS [M+1]⁺: m/z 448.2, RT 3.54
- 5 271. 4-bromo-1-[2-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy]ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 489, RT 4.18
272. 1-[2-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy]ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-3-phenyl-1*H*-pyrazole: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 429, RT 4.10
- 10 273. methyl 3-(1-[2-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy]ethyl]-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoate: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 469, RT 3.87
274. methyl 3-[1-[2-(4-bromo-2-methylphenoxy)ethyl]-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl]benzoate: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 459, RT 3.94
275. methyl 3-[1-(2-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy]ethyl)-5-ethoxy-4-fluoro-1*H*-pyrazol-3-yl]benzoate: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 487, RT 4.12
- 15 276. methyl 3-[1-[2-(4-bromo-2-methylphenoxy)ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-1*H*-pyrazol-3-yl]benzoate: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 477, RT 4.19
277. 1-[2-(4-bromo-2-methylphenoxy)ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-3-phenyl-1*H*-pyrazole:
HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 419, RT 4.19
- 20 278. 3-(1-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy]ethyl)-5-ethoxy-4-fluoro-1*H*-pyrazol-3-yl]benzoic acid: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 473, RT 3.68
279. 3-[1-(2-[4-bromo-2-methylphenoxy]ethyl)-5-ethoxy-4-fluoro-1*H*-pyrazol-3-yl]benzoic acid: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 463, RT 3.67
280. 3-[1-(2-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy]ethyl)-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl]benzoic acid: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 455, RT 3.51
- 25 281. 3-[1-[2-(4-bromo-2-methylphenoxy)ethyl]-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl]benzoic acid:
HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 445, RT 3.54
282. methyl 3-(4-bromo-1-[2-(4-bromo-2-methylphenoxy)ethyl]-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoate: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 540, RT 4.20
283. methyl 3-(4-bromo-1-[2-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy]ethyl]-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoate: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 547, RT 4.24
- 30

WO 03/027074

PCT/US02/29958

284. 4-bromo-1-[2-(4-bromo-2-methylphenoxy)ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole:
HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 478, RT 4.20

285. 3-(4-bromo-1-[2-(4-bromo-2-methylphenoxy)ethyl]-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 522, RT 3.77

286. 3-(4-bromo-1-[2-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy]ethyl]-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid: HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 533, RT 3.67

287. 5-(3-chloro-4-[2-(5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)ethoxy]phenyl)-1,3-oxazole:
TLC 50% Ethyl acetate/hexanes Rf 0.47, MS [M+1] m/z 410

Method of making the compounds of the present invention

10 The particular process to be utilized in the preparation of the compounds of the present invention depends upon the specific compound desired. For example, such factors as the selection of the desired X and/or R moieties play a role in the path to be followed in the preparation of the specific compounds of this invention. Those factors are readily recognized by one of ordinary skill in the art.

15 In general, the compounds used in this invention may be prepared by standard techniques known in the art, by known processes analogous thereto, and/or by the processes described herein, using starting materials which are either commercially available or producible according to routine, conventional chemical methods.

20 General approaches to making the compounds of this invention can be found in "Advanced Organic Chemistry", by J. March, *John Wiley and Sons, 1985* and in "Comprehensive Organic Transformations", by R. C. Larock, *VCH Publishers, 1989*, which are hereby incorporated by reference. In addition, many general preparations of pyrazole heterocycles of the present invention are known in the art (for example, Katritzky et al. in "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II", *Elsevier Science Inc., 1996*, incorporated herein by reference).

25 All references cited in this disclosure are incorporated herein by reference, in their entirety, for all purposes.

Even though the compounds of Formula I and Formula II may be prepared by use of a variety of known chemical reactions and procedures, the following general 30 preparative methods are presented to aid the reader in synthesizing the compounds of the present invention, with more detailed particular examples being presented below. Compounds of Formula I and II are prepared as shown in Reaction Schemes 1 and 2, respectively.

35 A substituted naphthol (Scheme 1) or phenol (Scheme 2) may be converted to substituted pyrazolone compounds by first reacting the substituted naphthol or phenol

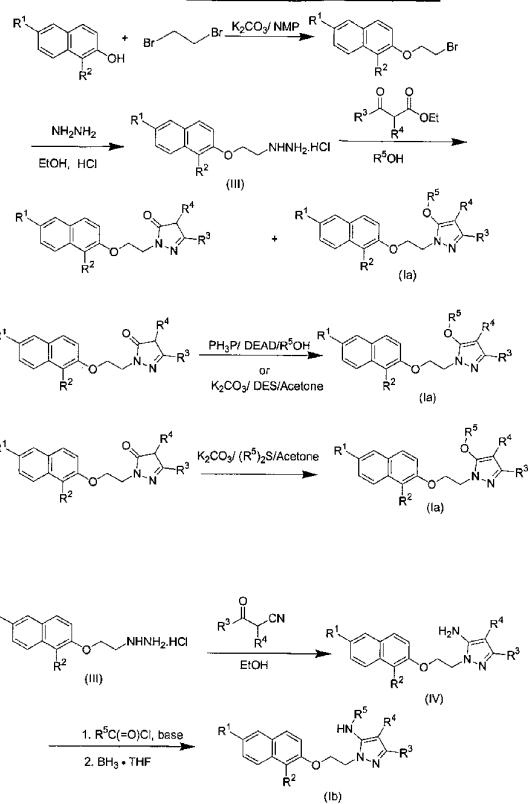
WO 03/027074

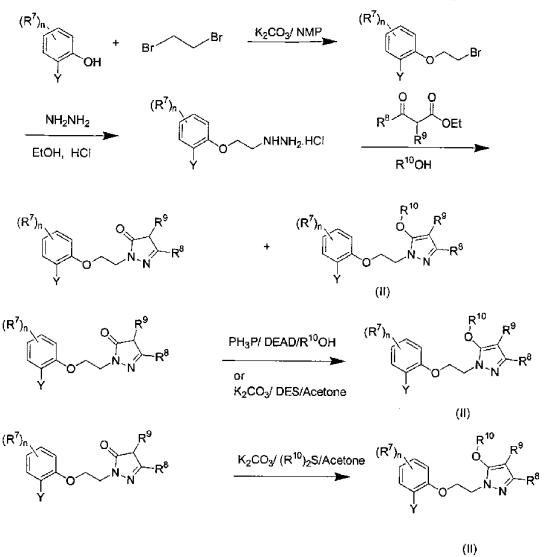
PCT/US02/29958

with dibromoethylene in the presence of a base and a polar solvent such as NMP to form a bromoethyl ether. The ether is then coupled with hydrazine hydrate, in an alcohol such as ethanol, followed by cyclization with a substituted β -keto ester. The reaction produces a keto pyrazole as well as some of the corresponding alkoxy pyrazole of either Formula 5 Ia (Formula I, where X = O) (Scheme 1) or Formula II (Scheme 2). The keto pyrazole product may also be O-alkylated with an alcohol of Formula R¹⁰OH under Mitsunobu conditions, or by reaction with a dialkylsulfide of Formula (R¹⁰)₂S and a base to produce the respective Formula Ia or II compounds. Formula Ib compounds (Formula I, where X = NH) may be prepared as shown in Scheme 1. Condensation of a cyanoketone with the 10 hydrazine (III) gives a 3-amino pyrazole, (IV) that may be N-acylated to (V) and reduced to give the desired Ib compound.

WO 03/027074

PCT/US02/29958

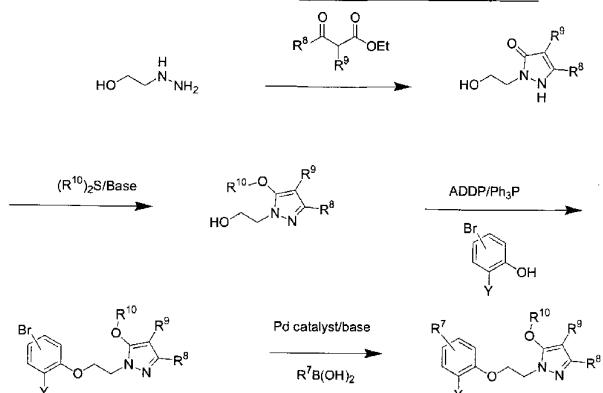
Reaction Scheme 1, Preparation of Formula I Compounds

Reaction Scheme 2, Preparation of Formula II Compounds

5 An alternative method for the preparation of Formula II compounds via substituted pyrazoles is shown in Reaction Scheme 3. 2-Hydroxyethylhydrazine is first allowed to react with a β -keto ester, then alkylated with a dialkylsulfide. Mitsunobu reaction of the hydroxyethyl pyrazole with a bromo-substituted phenol, followed by Suzuki coupling with an boronic acid of Formula $R^7B(OH)_2$ gives compounds of Formula II.

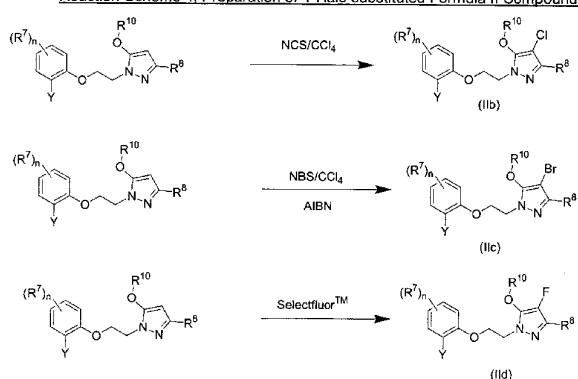
WO 03/027074

PCT/US02/29958

Reaction Scheme 3, Alternate Preparation of Formula II Compounds

3-Unsubstituted pyrazoles can be converted to Formula II 3-halopyrazoles as shown in Scheme 4, using either NBS (bromo), NCS (chloro) or Selectrofluor™(fluoro).

5

Reaction Scheme 4, Preparation of 4-Halo substituted Formula II Compounds

Specific examples of the manufacture of certain compounds of Formula I and Formula II are described below.

WO 03/027074

PCT/US02/29958

Abbreviations and Acronyms. When the following abbreviations are used throughout the disclosure, they have the following meaning:

CD ₃ OD	methanol- <i>d</i> ₄
CD ₂ Cl ₂	methylene chloride- <i>d</i> ₂
5 DCM	dichloromethane
CH ₃ CN	acetonitrile
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DES	diethylsulphate
10 DPS	dipropylsulphate
DMSO	dimethylsulfoxide
EtOAc	ethyl acetate
EtOH	ethanol (100%)
Et ₂ O	diethyl ether
Et ₃ N	triethylamine
15 HEPES	2-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazine]ethanesulfonic acid
HPLC	high performance liquid chromatography
HPLC/MS	high performance liquid chromatography / mass spectroscopy
LC/MS	liquid chromatography / mass spectroscopy
MeOH	methanol
20 MgSO ₄	anhydrous magnesium sulfate
MPLC	medium pressure liquid chromatography
MS/ES	mass spectroscopy with electrospray
Na ₂ SO ₄	anhydrous sodium sulfate
NH ₄ Cl	ammonium chloride
25 RT	Retention Time
THF	tetrahydrofuran
TFA	trifluoroacetic acid
TLC	thin layer chromatography

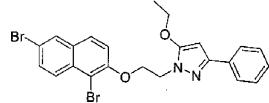
All reactions were performed in oven-dried glassware under a positive pressure of dry argon, and were stirred magnetically unless otherwise indicated. Sensitive liquids and solutions were transferred via syringe or cannula, and introduced into reaction vessels through rubber septa. Commercial grade reagents and solvents were used without further purification. HPLC - electrospray mass spectra (HPLC ES-MS) were obtained using a Hewlett-Packard 1100 HPLC equipped with a quaternary pump, a variable wavelength detector set at 254 nm, a YMC pro C-18 column (2 x 23 mm, 120A), and a Finnigan LCQ ion trap mass spectrometer with electrospray ionization. Spectra

WO 03/027074

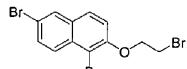
PCT/US02/29958

were scanned from 120-1200 amu using a variable ion time according to the number of ions in the source. The eluents were A: 2% acetonitrile in water with 0.02% TFA and B: 2% water in acetonitrile with 0.018% TFA. Gradient elution from 10% B to 95% over 3.5 min at a flow rate of 1.0 mL/min was used with an initial hold of 0.5 min and a final hold at 95% B of 0.5 min. Total run time was 6.5 min.

5

Example1**1-[2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole****Step 1: Preparation of 1,6-dibromo-2-(2-bromoethoxy)naphthalene**

10



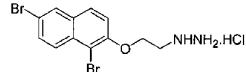
15

1,6-Dibromo-2-naphthol (15.0g, 49.8mmol) and potassium carbonate (19.0g, 137.7mmol) were dissolved in 1-methyl-2-pyridinone (50 mL). The resulting mixture was stirred while being heated at 100 °C. Dibromoethane (42.0 mL, 500mmol) was added and the mixture was stirred at 100 °C for 72 h. After cooling to ambient temperature, water was added. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3x). The combined organic layers were washed with 1N NaOH (3x), dried (Na₂SO₄), and evaporated. The crude product (19.0g, 93%) was used for the next reaction without further purification.

20

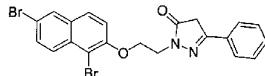
Step 2: Preparation of 1-[2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl]hydrazine hydrochloride

25



1,6-Dibromo-2-(2-bromoethoxy)naphthalene was dissolved in ethanol (50 mL) followed by addition of hydrazine monohydrate (24.3 mL, 500mmol). The solution was heated at 80 °C for 16 h. After cooling to ambient temperature the reaction mixture was concentrated in vacuo. The residue was treated with 2N HCl (40 mL) and dichloromethane (20 mL) while stirring at room temp for 2 h. The precipitated yellow salt was filtered out and washed with water (2x) and dichloromethane (2x). Solid product (15.0g, 78%) was dried under vacuum. LC/MS [M+1]⁺: m/z 361.0

Step 3: Preparation of 2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl]-5-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one



5 1-[2-[(1,6-Dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl]hydrazine hydrochloride (10.0g, 25.9mmol) was added to a solution of ethyl benzoylacetate (5.0g, 4.5 mL, 25.9mmol) in ethanol (50 mL). The resulting mixture was refluxed for 16 h. After cooling to ambient temperature, hydrochloric acid (2N, 10 mL) was added. The white precipitate formed was filtered and washed with water (2x). The solid was dried under vacuum and determined to be pyrazolone product 2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl]-5-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (5.0g, 39%). ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 3.62 (s, 1H), 4.25 (t, J = 11.2Hz, 2H), 4.48 (t, J = 11.6Hz, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.89 (d, J = 1.6Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.8Hz, 1H). LC/MS [M+1]⁺: m/z 488.99

10 From the same reaction, 1-[2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1H-pyrazole (the step 4 product below) was also isolated as follows: The combined aqueous layers were extracted with ethyl acetate (3x), dried (Na₂SO₄), and concentrated in vacuo. Flash chromatography of the residue over silica gel with 5% EtOAc/DCM gave desired product (3.9g, 29%). ¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 1.29 (m, 3H), 4.11 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.60 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.62 (m, 3H), 7.73 (m, 3H), 7.99 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.2Hz, 1H). LC/MS [M+1]⁺: m/z 517.04.

15 Step 4: Preparation of the title compound: 1-(2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl)-5-ethoxy-3-phenyl-1H-pyrazole

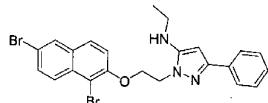
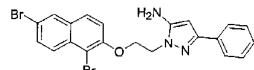
20 A solution of 2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl]-5-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (0.890 g, 1.8 mmol), 1,1'-(azodicarbonyl) dipiperidine (0.919g, 3.6mmol), tributylphosphine (0.732 g, 0.896 mL, 3.6 mmol), and ethanol (1 mL) in toluene (10 mL) was stirred at 100 °C for 18 h. Then the reaction mixture was concentrated down in vacuo. Flash chromatography of the residue over silica gel with 5% EtOAc/DCM gave desired 1-(2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl)-5-ethoxy-3-phenyl-1H-pyrazole (0.730g, 78%). ¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 1.29 (m, 3H), 4.11 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.60 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.62 (m, 3H), 7.73 (m, 3H), 7.99 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.2Hz, 1H). LC/MS [M+1]⁺: m/z 517.04.

WO 03/027074

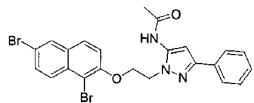
PCT/US02/29958

Using procedures analogous to that described for Example 1, starting with the, appropriately substituted naphthols or phenols, and appropriate β -keto esters, the compounds of examples 2 – 34, 37-87 described in Table 1 were prepared.

Example 36

1 1-(2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl)-N-ethyl-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-amineStep 1: Preparation of 1-(2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-amine

10 A solution of benzoylacetone (500 mg, 3.45 mmol), and 1-(2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl)hydrazine hydrochloride (example 1, step 2) (1.365 g, 3.79 mmol) in EtOH (20.0 mL) was refluxed for 15 h. After removal of the solvents, flash chromatography of the residue over silica gel by using gradient solvents (20%, 40%, and 60% ethyl acetate in hexane) gave 1-(2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-amine, as a yellow solid (230 mg, 15%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.10–4.65 (m, 6H), 6.10 (s, 1H), 7.05–7.15 (m, 1H), 7.30–7.40 (m, 2H), 7.60–7.78 (m, 4H), 7.90 (s, 1H), 8.00 (d, 1H). LC/MS $[\text{M}+\text{1}]^+$: m/z 488.02.

Step 2: Preparation of N-(1-(2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)acetamide

20 A mixture of compound 1-(2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-amine (100 mg, 0.21 mmol), acetyl chloride (38 μl , 0.41 mmol), and triethylamine (58 μl , 0.41 mmol) in a 1:1 mixture of DCE and NMP (4.0 mL) was stirred at ambient temperature for 72 h. Saturated NH_4Cl was added and the mixture was extracted with DCM (3x). The combined organic layers were dried and evaporated. Further purification using preparative TLC gave N-(1-(2-[(1,6-dibromo-2-

WO 03/027074

PCT/US02/29958

naphthyl)oxy]ethyl]-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)acetamide (80 mg) as a white solid.

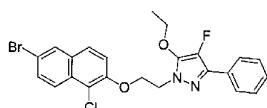
Step 3: Preparation of the title compound: 1-[2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl]-N-ethyl-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-amine

5 To a stirred solution of N-(1-{2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl}-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)acetamide (40 mg, 0.07 mmol) in THF (0.75 mL) was added BH₃ (1.0 M in THF, 0.30 mL, 0.29 mmol). The resulting solution was heated at 50 °C for 6 h. After cooling to ambient temperature, MeOH (1.0 mL) was added and the resulting solution was refluxed overnight. Purification of the residue by preparative TLC using 5% acetone/DCM gave 1-[2-[(1,6-dibromo-2-naphthyl)oxy]ethyl]-N-ethyl-3-phenyl-1*H*-pyrazol-5-amine (28.8 mg, 80%). ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 1.25 (t, 3H), 3.14 (q, 2H), 4.40-4.62 (m, 4H), 5.75 (s, 1H), 7.05-7.15 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.60-7.78 (m, 4H), 7.90 (s, 1H), 8.00 (d, 1H). LC/MS [M+1]⁺: m/z 516.04.

15 Using procedure analogous to that described for Example 36, the compounds of examples 35 described in was prepared.

Example 70

1-[2-[(3-chloro-4'-methoxy-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole



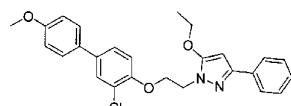
20 A solution of 1-[2-[(6-bromo-1-chloro-2-naphthyl)oxy]ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole (50 mg, 0.106 mmol) in anhydrous acetonitrile (5 mL) was added 1-(chloromethyl)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis(tetrafluoroborate) (SelectfluorTM) (45 mg, 0.127 mmol). The mixture was immediately cooled down to 0 °C. After 2 hour stirring, at 0 °C, TLC (EtOAc-hexane 1:4) showed a new fast moving spot appeared. The solution was added with 0.3 mL of NaHCO₃ aqueous and the solvent was concentrated. The residue was dissolved with minimum amount of CH₂Cl₂ and purified with CombiFlash with 10 g silica gel. The column was eluted with 0 to 25% EtOAc in hexanes. After solvent was concentrated and dried under high vacuum to give 20 mg of the desired product. TLC R_f = 1.7/4.3 = 0.40 (38% yield). LC/MS: MW+1 at m/z 489, RT 4.71min. ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ: 8.1 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.4 (m, 4H), 4.6 (t, 2H), 4.5 (t, 2H), 4.4 (2H), 1.4 (t, 3H).

25 Using procedures analogous to that described for Example 70, and using appropriately substituted pyrazoles, the compounds of examples 55-56, 58-59, 62-65, 70,

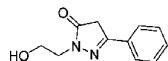
WO 03/027074

PCT/US02/29958

72-73, 75-76, 81, 131-134, 145, 148, 165-188, 194-203, 207-232, 269, 272, 275-279
described in were prepared.

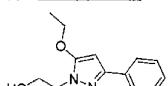
Example 881-[2-[(3-chloro-4-methoxy-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole

5

Step 1: Preparation of 2-(2-hydroxyethyl)-5-phenyl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one

A mixture of ethyl benzoylacetate (50 mL, 0.26 mol) and 2-hydroxyethylhydrazine (20 mL, 0.29 mol) in 400 mL of toluene was heated at 125 °C (oil bath) with a Dean Stark overnight. The mixture was cooled down to room temperature, filtered, and treated with ether to form 41 g of desired product as a light brown precipitate (0.2 mol, 77% yield). ¹H NMR (DMSO): δ 3.85 (t, 2H), 4.1 (t, 2H), 5.90 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.8 (d, 2H); HPLC/MS (M+H)⁺ m/z 205.

15

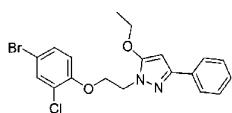
Step 2: 2-(5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)ethanol

A mixture of 2-(2-hydroxyethyl)-5-phenyl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one (10 g, 0.049 mol), cesium carbonate (24 g, 0.073 mol), and diethyl sulfate (6.4 mL, 0.049 mol) in acetone (400 mL) was heated to reflux for 3 hrs. The solvent was filtered, and concentrated. The resulting residue was dissolved with CH₂Cl₂ and passed a short column eluted with CH₂Cl₂. After dried under vacuum at 40 °C, 8.75 g of the desired product was isolated as a white precipitate (37.6 mmol, 77% yield). R_f = 0.47 (EtOAc-hexanes, 1:1); HPLC/MS (M+H)⁺ m/z 233; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.45 (t, 3H), 4.0 (t, 2H), 4.1 (t, 2H), 4.2 (q, 2H), 5.85 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.35 (t, 2H), 7.75 (d, 2H).

25

WO 03/027074

PCT/US02/29958

Step 3: 1-[2-(4-bromo-2-chlorophenoxy)ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole

5 A mixture of 2-(5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)ethanol (0.40 g, 1.7 mmol), 4-bromo-2-chlorophenol (0.71 g, 3.4 mmol), ADDP (1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine) (0.87 g, 3.4 mmol), and tributylphosphine (0.86 mL) in toluene (20 mL) was heated at 115 °C (oil bath) overnight. The solvent was concentrated. The resulting residue was dissolved with CH₂Cl₂ and purified by a silica gel column chromatography eluting with EtOAc in hexanes (from 5 to 40%) to give 0.6 g of the desired product as a sticky oil (83% yield).

10

Step 4: Preparation of the title compound: 1-[2-(3-chloro-4'-methoxy-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole

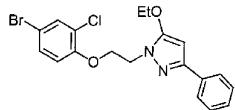
15 A mixture of 1-[2-(4-bromo-2-chlorophenoxy)ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole (35 mg, 0.083 mmol), 4-methoxyphenylboronic acid (23 mg, 0.11 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (6mg), and sodium bicarbonate (22 mg) in DME (2 mL) and water (0.4 mL) was heated at 115 °C overnight in a vial. The precipitate was filtered off, and the solvent was evaporated. The residue was purified with silica gel column eluted with EtOAc in hexanes (5 – 30%) to give 20 mg of 1-[2-(3-chloro-4'-methoxy-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole (54% yield). HPLC/MS: (M+H)⁺ m/z 449; R_f = 0.34 (1:4, EtOAc/hexanes); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.45 (t, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.2 (q, 2H), 4.45 (s, 4H), 5.8 (s, 1H), 6.95 (m, 3H), 7.3-7.45 (m, 6H), 7.52 (s, 1H), 7.75 (d, 2H).

20

Using procedures analogous to that described for Example 88, starting with the appropriate pyrazole, the compounds of examples 90-92 were prepared.

25

Example 89

1-[2-(4-bromo-2-chlorophenoxy)ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole

WO 03/027074

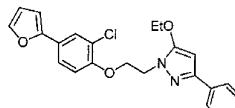
PCT/US02/29958

This compound was prepared using procedure analogous to example 1 shown above starting with 4-bromo-2-chlorophenol instead of 1,6 dibromo-2-naphthol. TLC R_f = 0.7 (3:7, EtOAc/hexanes); ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.45 (t, 3H), 4.15 (q, 2H), 4.4 (d, 4H), 5.80 (s, 1H), 6.7 (d, 1H), 7.3-7.35 (m, 2H), 7.40 (t, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.75 (d, 2H).

5 Using procedures analogous to that described for Example 89, and using appropriately substituted phenols, the compounds of examples 105-116, 119-124, 127-131, 160, 172, 188, 191, 194-203, 225, 243-257, 260, 269-286 described in were prepared.

Example 104

10 1-[2-[2-chloro-4-(2-furyl)phenoxy]ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole

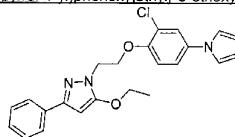


This compound was prepared using procedure analogous to example 88, step 4 starting with 1-[2-(4-bromo-2-chlorophenoxy)ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole (example 89) and 2-furanboronic acid. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.65 (t, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H), 6.8 (t, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 4.4 (d, 4H), 4.1 (q, 2H), 1.3 (t, 3H).

15 Using procedures analogous to that described for Example 104, the compounds of Examples 93-103, 118, 125-126, 132-159, 161-171, 173-187, 189-190, 192-193, 204-224, 226-242, 258-259, 261-268 were prepared.

Example 117

16 1-[2-[2-chloro-4-(1*H*-pyrrol-1-yl)phenoxy]ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole



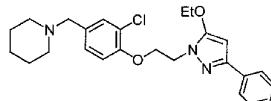
20 To a vial was added 1-[2-(4-bromo-2-chlorophenoxy)ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole (60 mg), pyrrole (20 μL), copper(I) trifluoromethanesulfonate benzene (5 mg), and 1,10-phenanthroline (26 mg), dba (*trans, trans*-dibenzylideneacetone) and cesium carbonate (51 mg) in *m*-xylene (anhyd, 1 mL). The mixture was heated to 120 $^{\circ}\text{C}$ on a heating block for 60 h. TLC showed that a slow moving spot had appeared, however,

WO 03/027074

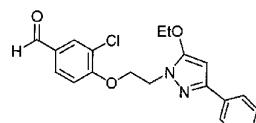
PCT/US02/29958

the starting pyrazole still could be observed. The mixture was purified by CombiFlash (10 g silica gel), eluting with a gradient mixture of EtOAc in hexanes (5 to 15%). The solvent was removed and the residue was dried under high vacuum at 40 °C overnight to give 13 mg of a sticky oil (22% yield). TLC showed a single spot. ¹H NMR (CD₂Cl₂) showed a desired product and LC/MS showed *m/z* = 408 (M+H).

5

Example 122**1-[2-(4-bromo-2-chlorophenoxy)ethyl]-5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazole**

10

Step 1: Preparation of 3-chloro-4-[2-(5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)ethoxy]benzaldehyde

A mixture of 2-(5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)ethanol (example 88, step 2) (0.5 g), 3-chloro-4-hydroxybenzaldehyde (1.0 g), ADDP (1.63 g), and tributylphosphine (Bu₃P) (1.6 mL) in toluene (30 mL) was stirred at 100 °C over the weekend (84 hrs). The mixture was cooled down to room temperature and the insoluble material was filtered off, and washed with EtOAc. The solvent was concentrated and residue was dissolved with CH₂Cl₂ (16 mL) and purified with CombiFlash (35 g of silica gel). The column was eluted with EtOAc in hexanes (form 10 to 60%, 50 min). TLC showed a poor separation. The mixture was combined and solvent was concentrated. The residue was dissolved with CH₂Cl₂ (5 mL) and purified with CombiFlash again (35 g of silica gel) eluted with 5 to 30% EtOAc in hexanes to give 0.6 g (more pure) and 0.13 g (less pure) of product. However, ¹H NMR indicated both components contained impurities. TLC showed a more polar impurity very close the product. R_f = 1.7/5.1 = 0.33 (EtOAc –hexanes 2:3). ¹H NMR (CD₂Cl₂): δ 9.74 (s, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.3 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.45 (t, 2H), 4.35 (t, 2H), 4.05 (q, 2H), 1.35 (t, 3H).

15

20

25

30

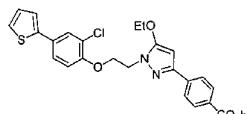
Step 2. Preparation of the title compound: 1-[3-chloro-4-[2-(5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)ethoxy]benzyl]piperidine: To a vial was added sodium triacetoxyborohydride

WO 03/027074

PCT/US02/29958

(85 mg), piperidine (26 μ L), and 3-chloro-4-[2-(5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-*y*)ethoxy]benzaldehyde (80 mg) in 2 mL of 1,2-dichloroethane (anhydrous). The solution was stirred at room temperature for 80 hrs. TLC (CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH, 9.5:0.5:0.025) showed a major slow moving spot appeared. R_f = 1.8/4.7 = 0.33. No starting material A was observed. The solvent was filtered and washed with CH₂Cl₂. The mixture was purified with CombiFlash (10 g silica gel), eluted with a mixed solution from 1 to 5% of MeOH (MeOH contained 5% of NH₄OH aqueous) in CH₂Cl₂. After the solvent was concentrated, co-evaporated with toluene, and dried under high vacuum at 40 °C over night, 40 mg of sticky oil was obtained (41% yield). TLC showed a single spot. LC/MS showed an *mw*+1 with *m/z* at 440, RT 2.01 min. ¹H NMR (CD₂Cl₂): δ 7.7 (d, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.35 (s, 4H), 4.05 (q, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.2 (s, 4H), 1.45 (m, 4H), 1.3 (m, 5H).

Using procedures analogous to that described for Example 122, the compounds of examples 119-121 were prepared.

15 **Example 137****4-(1-[2-chloro-4-(2-thienyl)phenoxy]ethyl)-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid:**

To a vial was added 1-[4-(2-thiophene)-2-chlorophenyl]ethyl]-5-ethoxy-3-[4-methoxycarbonyl]phenyl]-1*H*-pyrazole (50 mg, 0.104 mmol), and potassium hydroxide (21 mg, 0.52 mmol) in methanol (3 mL), water (1 mL), and THF (0.5 mL). The mixture was heated at 90 °C for 3 h. The solvent was evaporated and residue diluted with water and washed with hexanes. The aqueous layer was separated, and acidified slowly with 1 N HCl until pH = 2. The solid precipitate was filtered off to give 1-[4-(2-thiophene)-2-chlorophenyl]ethyl]-5-ethoxy-3-(4-benzoic-1*H*-pyrazole, and dried under vac. oven at 40 °C overnight. The product was collected as a white solid (90%). TLC (R_f = 0.07, EtOAc-hexanes 1:2); ¹H NMR (Acetone): δ 1.42 (t, 3H), 4.15 (q, 2H), 4.43 (t, 2H), 4.53 (t, 2H), 6.20 (s, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 11.15 (br. s, 1H); LC/MS (*M*+H)⁺ *m/z* 469.4

30 Using procedures analogous to that described for Example 137, starting with the appropriate esters, the compounds of examples 22-23, 60-63, 66-67, 75-77, 80, 87, 136,

WO 03/027074

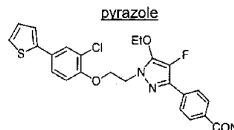
PCT/US02/29958

142-144, 146-147, 149, 153, 157-159, 168-171, 192, 232-233, 238, 241, 244-245, 247, 249, 251, 253, 255, 259, 278-281, 285-286 were prepared.

Example 221

1-[2-4-(2-thiophene)-2-chlorophenyl]ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-3-(4-benzamide-1*H*-pyrazole

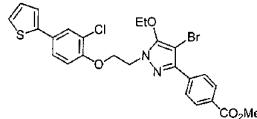
5



To a 10 mL reaction flask was added 1-[4-(2-thiophene)-2-chlorophenyl]ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-3-(4-benzzoic-1*H*-pyrazole (69 mg, 0.142 mmol), triethylamine (0.022 mL, 0.156 mmol), and ethyl chloroformate (0.015 mL, 0.142 mmol) in THF (4 mL) at 0 °C. After stirring 30 min., NH4OH (0.017 mL, 0.426 mmol) was added and the mixture warmed to room temperature with stirring. The reaction mixture was diluted with EtOAc (5 mL), and washed with 0.5 N HCl (3 x 5 mL). The organic layer was separated, dried over Na2SO4, filtered, and concentrated to give 1-[2-4-(2-thiophene)-2-chlorophenyl]ethyl]-5-ethoxy-4-fluoro-3-(4-benzamide-1*H*-pyrazole. The product was dried under vac. oven at 40 °C overnight, and collected as a white solid (87%). ¹H NMR (CDCl3): δ 1.41 (t, 3H), 4.40 (m, 6H), 6.85 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.80 (m, 4H), LC/MS (M+H)⁺ m/z 486.1

Using procedures analogous to that described for Example 221, starting with the appropriate carboxylic acids, the compounds of examples 64-65, 222-224, 236-237, 242, 256-257 were prepared.

Example 239

1-[4-(2-thiophene)-2-chlorophenyl]ethyl]-5-ethoxy-4-bromo-3-(4-methoxycarbonyl-1*H*-pyrazole

To a 10 mL reaction flask initially charged with CCl4 (5 mL) were added 1-[4-(2-thiophene)-2-chlorophenyl]ethyl]-5-ethoxy-3-(4-methoxycarbonyl-1*H*-pyrazole (210 mg, 0.436 mmol), NBS (78 mg, 0.436 mmol), and AIBN (1 mg-catalyst). The mixture was stirred with heating to 60 °C, for 3 h. Upon cooling to rt, the contents were concentrated in vacuo. The residue was washed with acetone, and solid product filtered off to furnish

WO 03/027074

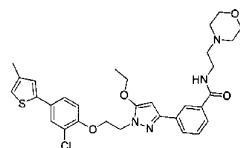
PCT/US02/29958

1-[4-(2-thiophene)-2-chlorophenyl]ethyl]-5-ethoxy-4-bromo-3-(4-methoxycarbonyl-1*H*-pyrazole. The product was dried under vac. oven at 40 C overnight, and collected as a white solid (94 %). ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.41 (t, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.45 (m, 6H), 6.90 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), (LC/MS (M+H)⁺ m/z 561.0

5 Using procedures analogous to that described for Example 239, starting with the appropriate pyrazoles, 4-bromopyrazoles, as in the compounds of examples 54, 57, 60-61, 71, 74, 77, 79-80, 234-238, 240-242, 270-271, 282-286 were prepared.

10 **Example 261**

10 **3-(1-(2-chloro-4-(4-methyl-2-thienyl)phenoxy)ethyl)-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)-N-(4-morpholinylmethyl)benzamide**



15 A reaction mixture containing example 259 (3-(1-(2-chloro-4-(4-methyl-2-thienyl)phenoxy)ethyl)-5-ethoxy-1*H*-pyrazol-3-yl)benzoic acid, 50 mg, 0.1 mmol), 4-(2-aminoethyl)morpholine (13 mg, 0.1 mmol), EDCI (40 mg, 0.21 mmol), HOBT (28 mg, 0.21 mmol), and TEA (31 mg, 0.31 mmol) in methylene chloride was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure and the desired product was purified by reverse phase HPLC. ¹H NMR (CDCl₃): 1.48 (t, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.83-2.98 (br s, 2H), 3.30-3.39 (br s, 2H), 3.60-3.71 (m, 2H), 3.82-3.98 (m, 6H), 4.24 (q, 2H), 4.40-4.60 (m, 4H), 6.08 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.91 (t, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.66 (s, 1H). HPLC-MS [M+1]⁺: m/z 595, RT 2.87

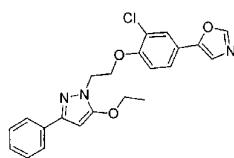
20 Using procedure analogous to that described for Example 261, starting with the example 259, examples 262-265 were prepared.

25 **Example 287**

25 **5-(3-Chloro-4-[2-(5-ethoxy-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl)ethoxy]phenyl)-1,3-oxazole**

WO 03/027074

PCT/US02/29958



To a stirred suspension of K_2CO_3 (55 g) in anhydrous MeOH (10 mL) was added tosylmethyl isocyanide. The solution was heated to 45 °C and 0.13 g of the aldehyde (from Step 1, Example 122) in 10 mL of anhydrous MeOH was added. The solution was heated to reflux for 2 h. TLC (EtOAc-hexanes, 1:1) showed the appearance of a slow moving spot, $R_f = 0.47$. No starting material was observed. The solvent was concentrated, the residue was treated with CH_2Cl_2 and the insolubles were removed by filtration. The solvent was concentrated and purified with Combiflash (10 g silica gel), eluted with EtOAc in hexanes from 5 to 40%. After the solvent was concentrated and dried under high vacuum at 40 °C overnight, 15 mg of oil product was obtained (10% yield). LC/MS showed $M+H$ $m/z = 410$. 1H NMR (CD_2Cl_2) confirmed the desired product.

Salts of the compounds identified herein can be obtained by isolating the compounds as hydrochloride salts, prepared by treatment of the free base with anhydrous HCl in a suitable solvent such as THF. Generally, a desired salt of a compound of this invention can be prepared in situ during the final isolation and purification of a compound by means well known in the art. Or, a desired salt can be prepared by separately reacting the purified compound in its free base form with a suitable organic or inorganic acid and isolating the salt thus formed. These methods are conventional and would be readily apparent to one skilled in the art.

Compositions of the compounds of this invention
 The compounds of Formula I and Formula II can be utilized to achieve the desired pharmacological effect by administration to a patient in need thereof in an appropriately formulated pharmaceutical composition. A patient, for the purpose of this invention, is a mammal, including a human, in need of treatment (including prophylactic treatment) for the particular condition or disease. Therefore, the present invention includes pharmaceutical compositions which are comprised of a pharmaceutically acceptable carrier and a pharmaceutically effective amount of a compound, or salt thereof, of the present invention. A pharmaceutically acceptable carrier is any carrier which is relatively non-toxic and innocuous to a patient at concentrations consistent with effective activity of

WO 03/027074

PCT/US02/29958

the active ingredient so that any side effects ascribable to the carrier do not vitiate the beneficial effects of the active ingredient. A pharmaceutically effective amount of compound is that amount which produces a result or exerts an influence on the particular condition being treated. The compounds of the present invention can be administered with pharmaceutically-acceptable carriers well known in the art using any effective conventional dosage unit forms, including immediate, slow and timed release preparations, orally, parenterally, topically, nasally, ophthalmically, orally, sublingually, rectally, vaginally, and the like.

For oral administration, the compounds can be formulated into solid or liquid preparations such as capsules, pills, tablets, troches, lozenges, melts, powders, solutions, suspensions, or emulsions, and may be prepared according to methods known to the art for the manufacture of pharmaceutical compositions. The solid unit dosage forms can be a capsule which can be of the ordinary hard- or soft-shelled gelatin type containing, for example, surfactants, lubricants, and inert fillers such as lactose, sucrose, calcium phosphate, and corn starch.

In another embodiment, the compounds of this invention may be tableted with conventional tablet bases such as lactose, sucrose and cornstarch in combination with binders such as acacia, corn starch or gelatin, disintegrating agents intended to assist the break-up and dissolution of the tablet following administration such as potato starch, alginic acid, corn starch, and guar gum, gum tragacanth, acacia, lubricants intended to improve the flow of tablet granulation and to prevent the adhesion of tablet material to the surfaces of the tablet dies and punches, for example talc, stearic acid, or magnesium, calcium or zinc stearate, dyes, coloring agents, and flavoring agents such as peppermint, oil of wintergreen, or cherry flavoring, intended to enhance the aesthetic qualities of the tablets and make them more acceptable to the patient. Suitable excipients for use in oral liquid dosage forms include dicalcium phosphate and diluents such as water and alcohols, for example, ethanol, benzyl alcohol, and polyethylene alcohols, either with or without the addition of a pharmaceutically acceptable surfactant, suspending agent or emulsifying agent. Various other materials may be present as coatings or to otherwise modify the physical form of the dosage unit. For instance tablets, pills or capsules may be coated with shellac, sugar or both.

Dispersible powders and granules are suitable for the preparation of an aqueous suspension. They provide the active ingredient in admixture with a dispersing or wetting agent, a suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients, for example those sweetening, flavoring and coloring agents

WO 03/027074

PCT/US02/29958

described above, may also be present.

The pharmaceutical compositions of this invention may also be in the form of oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil such as liquid paraffin or a mixture of vegetable oils. Suitable emulsifying agents may be (1) naturally occurring gums such as gum acacia and gum tragacanth, (2) naturally occurring phosphatides such as soy bean and lecithin, (3) esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example, sorbitan monooleate, (4) condensation products of said partial esters with ethylene oxide, for example, polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening and flavoring agents.

5 Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable oil such as, for example, arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil, or in a mineral oil such as liquid paraffin. The oily suspensions may contain a thickening agent such as, for example, beeswax, hard paraffin, or cetyl alcohol. The suspensions may also contain one or more preservatives, for example, ethyl or *n*-propyl p-hydroxybenzoate; one or more coloring agents; one or more flavoring agents; and one or more sweetening agents such as sucrose or saccharin.

10 Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents such as, for example, glycerol, propylene glycol, sorbitol or sucrose. Such formulations may also contain a demulcent, and preservative, such as methyl and propyl parabens and flavoring 15 and coloring agents.

15 The compounds of this invention may also be administered parenterally, that is, subcutaneously, intravenously, intraocularly, intrasynovially, intramuscularly, or interperitoneally, as injectable dosages of the compound in a physiologically acceptable diluent with a pharmaceutical carrier which can be a sterile liquid or mixture of liquids 20 such as water, saline, aqueous dextrose and related sugar solutions, an alcohol such as ethanol, isopropanol, or hexadecyl alcohol, glycols such as propylene glycol or polyethylene glycol, glycerol ketals such as 2,2-dimethyl-1,1-dioxolane-4-methanol, ethers such as poly(ethylene glycol) 400, an oil, a fatty acid, a fatty acid ester or, a fatty acid glyceride, or an acetylated fatty acid glyceride, with or without the addition of a 25 pharmaceutically acceptable surfactant such as a soap or a detergent, suspending agent such as pectin, carbomers, methycellulose, hydroxypropylmethylcellulose, or carboxymethylcellulose, or emulsifying agent and other pharmaceutical adjuvants.

30 Illustrative of oils which can be used in the parenteral formulations of this invention are those of petroleum, animal, vegetable, or synthetic origin, for example, peanut oil, soybean oil, sesame oil, cottonseed oil, corn oil, olive oil, petrolatum and mineral oil. 35 Suitable fatty acids include oleic acid, stearic acid, isostearic acid and myristic acid.

WO 03/027074

PCT/US02/29958

- Suitable fatty acid esters are, for example, ethyl oleate and isopropyl myristate. Suitable soaps include fatty acid alkali metal, ammonium, and triethanolamine salts and suitable detergents include cationic detergents, for example dimethyl dialkyl ammonium halides, alkyl pyridinium halides, and alkylamine acetates; anionic detergents, for example, alkyl, 5 aryl, and olefin sulfonates, alkyl, olefin, ether, and monoglyceride sulfates, and sulfosuccinates; non-ionic detergents, for example, fatty amine oxides, fatty acid alkanolamides, and poly(oxyethylene-oxypropylene)s or ethylene oxide or propylene oxide copolymers; and amphoteric detergents, for example, alkyl-beta-aminopropionates, and 2-alkylimidazoline quaternary ammonium salts, as well as mixtures.
- 10 The parenteral compositions of this invention will typically contain from about 0.5% to about 25% by weight of the active ingredient in solution. Preservatives and buffers may also be used advantageously. In order to minimize or eliminate irritation at the site of injection, such compositions may contain a non-ionic surfactant having a hydrophile-lipophile balance (HLB) of from about 12 to about 17. The quantity of 15 surfactant in such formulation ranges from about 5% to about 15% by weight. The surfactant can be a single component having the above HLB or can be a mixture of two or more components having the desired HLB.
- 16 Illustrative of surfactants used in parenteral formulations are the class of polyethylene sorbitan fatty acid esters, for example, sorbitan monooleate and the high 20 molecular weight adducts of ethylene oxide with a hydrophobic base, formed by the condensation of propylene oxide with propylene glycol.
- 21 The pharmaceutical compositions may be in the form of sterile injectable aqueous suspensions. Such suspensions may be formulated according to known methods using suitable dispersing or wetting agents and suspending agents such as, for example, 25 sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethyl-cellulose, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents which may be a naturally occurring phosphatide such as lecithin, a condensation product of an alkylene oxide with a fatty acid, for example, polyoxyethylene stearate, a condensation product of ethylene oxide with a long chain aliphatic alcohol, for example, 30 heptadeca-ethyleneoxycetanol, a condensation product of ethylene oxide with a partial ester derived form a fatty acid and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or a condensation product of an ethylene oxide with a partial ester derived from a fatty acid and a hexitol anhydride, for example polyoxyethylene sorbitan monooleate.
- 31 The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or 35 suspension in a non-toxic parenterally acceptable diluent or solvent. Diluents and solvents that may be employed are, for example, water, Ringer's solution, isotonic sodium

WO 03/027074

PCT/US02/29958

chloride solutions and isotonic glucose solutions. In addition, sterile fixed oils are conventionally employed as solvents or suspending media. For this purpose, any bland, fixed oil may be employed including synthetic mono- or diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid can be used in the preparation of injectables.

5 A composition of the invention may also be administered in the form of suppositories for rectal administration of the drug. These compositions can be prepared by mixing the drug with a suitable non-irritating excipient which is solid at ordinary temperatures but liquid at the rectal temperature and will therefore melt in the rectum to release the drug. Such material are, for example, cocoa butter and polyethylene glycol.

10 Another formulation employed in the methods of the present invention employs transdermal delivery devices ("patches"). Such transdermal patches may be used to provide continuous or discontinuous infusion of the compounds of the present invention in controlled amounts. The construction and use of transdermal patches for the delivery of pharmaceutical agents is well known in the art (see, e.g., US Patent No. 5,023,252, issued June 11, 1991, incorporated herein by reference). Such patches may be

15 constructed for continuous, pulsatile, or on demand delivery of pharmaceutical agents.

Controlled release formulations for parenteral administration include liposomal, polymeric microsphere and polymeric gel formulations which are known in the art.

20 It may be desirable or necessary to introduce the pharmaceutical composition to the patient via a mechanical delivery device. The construction and use of mechanical delivery devices for the delivery of pharmaceutical agents is well known in the art. Direct techniques for, for example, administering a drug directly to the brain usually involve placement of a drug delivery catheter into the patient's ventricular system to bypass the blood-brain barrier. One such implantable delivery system, used for the transport of agents to specific anatomical regions of the body, is described in US Patent No. 5,011,472, issued April 30, 1991.

25 The compositions of the invention can also contain other conventional pharmaceutically acceptable compounding ingredients, generally referred to as carriers or diluents, as necessary or desired. Conventional procedures for preparing such 30 compositions in appropriate dosage forms can be utilized. Such ingredients and procedures include those described in the following references, each of which is incorporated herein by reference: Powell, M.F. et al, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1999, 53(6), 324-349; and Nema, S. et al, "Excipients and Their Use in

WO 03/027074

PCT/US02/29958

Injectable Products" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1997, 51(4), 166-171.

Commonly used pharmaceutical ingredients which can be used as appropriate to formulate the composition for its intended route of administration include:

- 5 **acidifying agents** (examples include but are not limited to acetic acid, citric acid, fumaric acid, hydrochloric acid, nitric acid);
- 10 **alkalinizing agents** (examples include but are not limited to ammonia solution, ammonium carbonate, diethanolamine, monoethanolamine, potassium hydroxide, sodium borate, sodium carbonate, sodium hydroxide, triethanolamine, trolamine);
- 15 **adsorbents** (examples include but are not limited to powdered cellulose and activated charcoal);
- 20 **aerosol propellants** (examples include but are not limited to carbon dioxide, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{CIC-CCIF}_2$ and CCIF_3);
- 25 **air displacement agents** (examples include but are not limited to nitrogen and argon);
- 30 **antifungal preservatives** (examples include but are not limited to benzoic acid, butylparaben, ethylparaben, methylparaben, propylparaben, sodium benzoate);
- 35 **antimicrobial preservatives** (examples include but are not limited to benzalkonium chloride, benzethonium chloride, benzyl alcohol, cetylpyridinium chloride, chlorobutanol, phenol, phenylethyl alcohol, phenylmercuric nitrate and thimerosal);
- 40 **antioxidants** (examples include but are not limited to ascorbic acid, ascorbyl palmitate, butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene, hypophosphorus acid, monothioglycerol, propyl gallate, sodium ascorbate, sodium bisulfite, sodium formaldehyde sulfoxylate, sodium metabisulfite);
- 45 **binding materials** (examples include but are not limited to block polymers, natural and synthetic rubber, polyacrylates, polyurethanes, silicones, polysiloxanes and styrene-butadiene copolymers);
- 50 **buffering agents** (examples include but are not limited to potassium metaphosphate, dipotassium phosphate, sodium acetate, sodium citrate anhydrous and sodium citrate dihydrate);
- 55 **carrying agents** (examples include but are not limited to acacia syrup, aromatic syrup, aromatic elixir, cherry syrup, cocoa syrup, orange syrup, syrup, corn oil, mineral oil, peanut oil, sesame oil, bacteriostatic sodium chloride injection and bacteriostatic water for injection);
- 60 **chelating agents** (examples include but are not limited to edetate disodium and edetic acid);

WO 03/027074

PCT/US02/29958

- 5 **colorants** (examples include but are not limited to FD&C Red No. 3, FD&C Red No. 20, FD&C Yellow No. 6, FD&C Blue No. 2, D&C Green No. 5, D&C Orange No. 5, D&C Red No. 8, caramel and ferric oxide red);
 clarifying agents (examples include but are not limited to bentonite);
5 **emulsifying agents** (examples include but are not limited to acacia, cetomacrogol, cetyl alcohol, glyceryl monostearate, lecithin, sorbitan monooleate, polyoxyethylene 50 monostearate);
 encapsulating agents (examples include but are not limited to gelatin and cellulose acetate phthalate);
10 **flavorants** (examples include but are not limited to anise oil, cinnamon oil, cocoa, menthol, orange oil, peppermint oil and vanillin);
 humectants (examples include but are not limited to glycerol, propylene glycol and sorbitol);
15 **levigating agents** (examples include but are not limited to mineral oil and glycerin);
 oils (examples include but are not limited to arachis oil, mineral oil, olive oil, peanut oil, sesame oil and vegetable oil);
 ointment bases (examples include but are not limited to lanolin, hydrophilic ointment, polyethylene glycol ointment, petrolatum, hydrophilic petrolatum, white ointment, yellow ointment, and rose water ointment);
20 **penetration enhancers (transdermal delivery)** (examples include but are not limited to monohydroxy or polyhydroxy alcohols, mono- or polyvalent alcohols, saturated or unsaturated fatty alcohols, saturated or unsaturated fatty esters, saturated or unsaturated dicarboxylic acids, essential oils, phosphatidyl derivatives, cephalin, terpenes, amides, ethers, ketones and ureas);
25 **plasticizers** (examples include but are not limited to diethyl phthalate and glycerol);
 solvents (examples include but are not limited to ethanol, corn oil, cottonseed oil, glycerol, isopropanol, mineral oil, oleic acid, peanut oil, purified water, water for injection, sterile water for injection and sterile water for irrigation);
30 **stiffening agents** (examples include but are not limited to cetyl alcohol, cetyl esters wax, microcrystalline wax, paraffin, stearyl alcohol, white wax and yellow wax);
 suppository bases (examples include but are not limited to cocoa butter and polyethylene glycols (mixtures));
...

WO 03/027074

PCT/US02/29958

- surfactants** (examples include but are not limited to benzalkonium chloride, nonoxynol 10, oxtoxynol 9, polysorbate 80, sodium lauryl sulfate and sorbitan mono-palmitate);
- 5 **suspending agents** (examples include but are not limited to agar, bentonite, carbomers, carboxymethylcellulose sodium, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, kaolin, methylcellulose, tragacanth and veegum);
- 10 **sweetening agents** (examples include but are not limited to aspartame, dextrose, glycerol, mannitol, propylene glycol, saccharin sodium, sorbitol and sucrose);
- 15 **tablet anti-adherents** (examples include but are not limited to magnesium stearate and talc);
- tablet binders** (examples include but are not limited to acacia, alginic acid, carboxymethylcellulose sodium, compressible sugar, ethylcellulose, gelatin, liquid glucose, methylcellulose, non-crosslinked polyvinyl pyrrolidone, and pregelatinized starch);
- 20 **tablet and capsule diluents** (examples include but are not limited to dibasic calcium phosphate, kaolin, lactose, mannitol, microcrystalline cellulose, powdered cellulose, precipitated calcium carbonate, sodium carbonate, sodium phosphate, sorbitol and starch);
- 25 **tablet coating agents** (examples include but are not limited to liquid glucose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, methylcellulose, ethylcellulose, cellulose acetate phthalate and shellac);
- tablet direct compression excipients** (examples include but are not limited to dibasic calcium phosphate);
- 30 **tablet disintegrants** (examples include but are not limited to alginic acid, carboxymethylcellulose calcium, microcrystalline cellulose, polacrilin potassium, cross-linked polyvinylpyrrolidone, sodium alginate, sodium starch glycollate and starch);
- tablet glidants** (examples include but are not limited to colloidal silica, corn starch and talc);
- 35 **tablet lubricants** (examples include but are not limited to calcium stearate, magnesium stearate, mineral oil, stearic acid and zinc stearate);
- tablet/capsule opaquants** (examples include but are not limited to titanium dioxide);
- tablet polishing agents** (examples include but are not limited to carnauba wax and white wax);

WO 03/027074

PCT/US02/29958

thickening agents (examples include but are not limited to beeswax, cetyl alcohol and paraffin);

tonicity agents (examples include but are not limited to dextrose and sodium chloride);

5 **viscosity increasing agents** (examples include but are not limited to alginic acid, bentonite, carborers, carboxymethylcellulose sodium, methylcellulose, polyvinyl pyrrolidone, sodium alginate and tragacanth); and

10 **wetting agents** (examples include but are not limited to heptadecaethylene oxyctanol, lecithins, sorbitol monooleate, polyoxyethylene sorbitol monooleate, and polyoxyethylene stearate).

It is believed that one skilled in the art, utilizing the preceding information, can utilize the present invention to its fullest extent. Nevertheless, the following are examples of pharmaceutical formulations that can be used in the method of the present invention. They are for illustrative purposes only, and are not to be construed as limiting the invention in any way.

15 Pharmaceutical compositions according to the present invention can be illustrated as follows:

Sterile IV Solution: A 5 mg/mL solution of the desired compound of this invention is made using sterile, injectable water, and the pH is adjusted if necessary. The solution is 20 diluted for administration to 1 – 2 mg/mL with sterile 5% dextrose and is administered as an IV infusion over 60 min.

25 **Lyophilized powder for IV administration:** A sterile preparation can be prepared with (i) 100 - 1000 mg of the desired compound of this invention as a lyophilized powder, (ii) 32- 327 mg/mL sodium citrate, and (iii) 300 – 3000 mg Dextran 40. The formulation is reconstituted with sterile, injectable saline or dextrose 5% to a concentration of 10 to 20 mg/mL, which is further diluted with saline or dextrose 5% to 0.2 – 0.4 mg/mL, and is administered either IV bolus or by IV infusion over 15 – 60 min.

Intramuscular suspension: The following solution or suspension can be prepared, for intramuscular injection:

30 50 mg/mL of the desired, water-insoluble compound of this invention
5 mg/mL sodium carboxymethylcellulose
4 mg/mL TWEEN 80
9 mg/mL sodium chloride
9 mg/mL benzyl alcohol

WO 03/027074

PCT/US02/29958

- Hard Shell Capsules:** A large number of unit capsules are prepared by filling standard two-piece hard galantine capsules each with 100 mg of powdered active ingredient, 150 mg of lactose, 50 mg of cellulose and 6 mg of magnesium stearate.
- 5 **Soft Gelatin Capsules:** A mixture of active ingredient in a digestible oil such as soybean oil, cottonseed oil or olive oil is prepared and injected by means of a positive displacement pump into molten gelatin to form soft gelatin capsules containing 100 mg of the active ingredient. The capsules are washed and dried. The active ingredient can be dissolved in a mixture of polyethylene glycol, glycerin and sorbitol to prepare a water miscible medicine mix.
- 10 **Tablets:** A large number of tablets are prepared by conventional procedures so that the dosage unit was 100 mg of active ingredient, 0.2 mg. of colloidal silicon dioxide, 5 mg of magnesium stearate, 275 mg of microcrystalline cellulose, 11 mg. of starch, and 98.8 mg of lactose. Appropriate aqueous and non-aqueous coatings may be applied to increase palatability, improve elegance and stability or delay absorption.
- 15 **Immediate Release Tablets/Capsules:** These are solid oral dosage forms made by conventional and novel processes. These units are taken orally without water for immediate dissolution and delivery of the medication. The active ingredient is mixed in a liquid containing ingredient such as sugar, gelatin, pectin and sweeteners. These liquids are solidified into solid tablets or caplets by freeze drying and solid state extraction
- 20 techniques. The drug compounds may be compressed with viscoelastic and thermoelastic sugars and polymers or effervescent components to produce porous matrices intended for immediate release, without the need of water.

- 25 **Method of treating hyper-proliferative disorders**
The present invention also relates to a method for using the compounds described of Formula I and Formula II to treat mammalian hyper-proliferative disorders. This method comprises administering to a mammal in need thereof, including a human, an amount of a compound of this invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which is effective to treat the disorder.
- 30 Hyper-proliferative disorders include but are not limited to solid tumors, such as cancers of the breast, respiratory tract, brain, reproductive organs, digestive tract, urinary tract, eye, liver, skin, head and neck, thyroid, parathyroid and their distant metastases. Those disorders also include lymphomas, sarcomas, and leukemias.
- 35 The present invention also relates to a method for using the compounds of Formula I and Formula II as prophylactic or chemopreventive agents for prevention of the mammalian hyper-proliferative disorders described herein. This method comprises

WO 03/027074

PCT/US02/29958

administering to a mammal in need thereof, including a human, an amount of a compound of this invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which is effective to delay or diminish the onset of the disorder.

5 Examples of breast cancer include, but are not limited to invasive ductal carcinoma, invasive lobular carcinoma, ductal carcinoma in situ, and lobular carcinoma in situ.

Examples of cancers of the respiratory tract include, but are not limited to small-cell and non-small-cell lung carcinoma, as well as bronchial adenoma and pleuropulmonary blastoma.

10 Examples of brain cancers include, but are not limited to brain stem and hypothalamic glioma, cerebellar and cerebral astrocytoma, medulloblastoma, ependymoma, as well as neuroectodermal and pineal tumor.

15 Tumors of the male reproductive organs include, but are not limited to prostate and testicular cancer. Tumors of the female reproductive organs include, but are not limited to endometrial, cervical, ovarian, vaginal, and vulvar cancer, as well as sarcoma of the uterus.

Tumors of the digestive tract include, but are not limited to anal, colon, colorectal, esophageal, gallbladder, gastric, pancreatic, rectal, small-intestine, and salivary gland cancers.

20 Tumors of the urinary tract include, but are not limited to bladder, penile, kidney, renal pelvis, ureter, and urethral cancers.

Eye cancers include, but are not limited to intraocular melanoma and retinoblastoma.

25 Examples of liver cancers include, but are not limited to hepatocellular carcinoma (liver cell carcinomas with or without fibrolamellar variant), cholangiocarcinoma (intrahepatic bile duct carcinoma), and mixed hepatocellular cholangiocarcinoma.

Skin cancers include, but are not limited to squamous cell carcinoma, Kaposi's sarcoma, malignant melanoma, Merkel cell skin cancer, and non-melanoma skin cancer.

30 Head-and-neck cancers include, but are not limited to laryngeal / hypopharyngeal / nasopharyngeal / oropharyngeal cancer, and lip and oral cavity cancer.

Lymphomas include, but are not limited to AIDS-related lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, cutaneous T-cell lymphoma, Hodgkin's disease, and lymphoma of the central nervous system.

35 Sarcomas include, but are not limited to sarcoma of the soft tissue, osteosarcoma, malignant fibrous histiocytoma, lymphosarcoma, and rhabdomyosarcoma.

WO 03/027074

PCT/US02/29958

Leukemias include, but are not limited to acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, chronic lymphocytic leukemia, chronic myelogenous leukemia, and hairy cell leukemia.

5 These disorders have been well characterized in humans, but also exist with a similar etiology in other mammals, and can be treated by administering pharmaceutical compositions of the present invention.

10 The utility of the compounds of the present invention can be illustrated, for example, by their activity *in vivo* in the *in vivo* xenograft tumor model assay described below. The link between activity in tumor xenograft models *in vivo* and anti-tumor activity 15 in the clinical setting is well established in the art (see, for example, Rose et al. *Clin. Cancer Res* 2001 Jul; 7(7):2016-21 and *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Ninth Edition), editor Molinoff et al., publ. by McGraw-Hill, pages 1225-1287, (1996)).

15 The following assay is one of the methods by which compound activity relating to prevention and/or treatment of the disorders identified herein can be determined.

In Vivo Tumor Model Assay

20 The tumor model selected for initial *in vivo* evaluation was an unstaged subcutaneous HCT-116 human colon tumor xenograft. Cells from HCT-116 tumor cell *in vitro* culture (5×10^6 cells/animal) were implanted subcutaneously in the flank of mice. 25 The mice were separated into a control group of 20 mice and three treatment groups of 10 mice each. Treatment was initiated 24 h later by the desired route and schedule. Test compounds were administered p.o. at dosages of 100 to 150 mg/kg/dose on a twice a day schedule (q7h x 2) for 14 days (qd x 14). Tumor growth and animal body weights were monitored twice per week. Efficacy was measured as the percent suppression of 30 tumor progression relative to control. The mean size of the treated versus control tumors was monitored at each measurement and expressed as %T/C. Significance was evaluated by comparing the average tumor size in the treated and control groups at the end of treatment using a Student's t-test. Significance was set at $p<0.05$ for either test. Toxicity was assessed in terms of body weight loss and frank lethality was also recorded 35 on a daily basis.

Control tumors grew in conformance to historical norms for this model. All treatments were well tolerated with no lethality and no weight loss in any group. Vehicle treatment had no significant effect on tumor growth. Compound treatment exhibited significant inhibition in tumor growth compared to vehicle treated tumors. Curves were statistically different from treated control ($p=0.008$) by two way ANOVA analysis. The T/C

WO 03/027074

PCT/US02/29958

relative to the vehicle treated control at the end of treatment was not significantly different among the two doses evaluated.

5 Additionally, the compounds of this invention are useful in the prevention and/or treatment of, or in the manufacture of a medicament for treating, angiogenesis dependent disorders. A number of diseases are known to be associated with deregulated angiogenesis such as, for example, ocular neovascular disease, neovascular glaucoma, diabetic retinopathy, retrolental fibroplasia, hemangiomas, angiomas, psoriasis, age-related macula degeneration, haemangioblastoma, haemangioma, pain and inflammatory diseases such as rheumatoid or rheumatic inflammatory diseases including rheumatoid 10 arthritis, as well as neoplastic diseases including, for example, so-called solid tumors and liquid tumors such as leukemias. As angiogenesis inhibitors, the compounds of this invention are also useful to control solid tumor growth such as breast, prostate, melanoma, renal, colon, cervical cancer, tumor metastasis, and the like.

15 Based upon the above and other standard laboratory techniques known to evaluate compounds useful for the prevention and/or treatment of the diseases or disorders described above by standard toxicity tests and by standard pharmacological assays for the determination of the prevention and/or treatment of the conditions identified above in mammals, and by comparison of these results with the results of known medicaments that are used to treat these conditions, the effective dosage of the 20 compounds of this invention can readily be determined for prevention and/or treatment of each desired indication. The amount of the active ingredient to be administered in the prevention and/or treatment of one of these conditions can vary widely according to such considerations as the particular compound and dosage unit employed, the mode of administration, the duration of treatment (including prophylactic treatment), the age and 25 sex of the patient treated, and the nature and extent of the condition to be prevented and/or treated.

30 The total amount of the active ingredient to be administered will generally range from about 0.001 mg/kg to about 200 mg/kg, and preferably from about 0.01 mg/kg to about 20 mg/kg body weight per day. A unit dosage may contain from about 0.5 mg to about 1500 mg of active ingredient, and can be administered one or more times per day. The daily dosage for administration by injection, including intravenous, intramuscular, 35 subcutaneous and parenteral injections, and use of infusion techniques will preferably be from 0.01 to 200 mg/kg of total body weight. The daily rectal dosage regimen will preferably be from 0.01 to 200 mg/kg of total body weight. The daily vaginal dosage regimen will preferably be from 0.01 to 200 mg/kg of total body weight. The daily topical dosage regimen will preferably be from 0.1 to 200 mg administered between one to four

WO 03/027074

PCT/US02/29958

times daily. The transdermal concentration will preferably be that required to maintain a daily dose of from 0.01 to 200 mg/kg. The daily inhalation dosage regimen will preferably be from 0.01 to 100 mg/kg of total body weight.

5 Of course the specific initial and continuing dosage regimen for each patient will vary according to the nature and severity of the condition as determined by the attending diagnostician, the activity of the specific compound employed, the age and general condition of the patient, time of administration, route of administration, rate of excretion of the drug, drug combinations, and the like. The desired mode of administration and number of doses of a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt or ester or composition thereof can be ascertained by those skilled in the art using conventional prevention and/or treatment tests.

10 The compounds of this invention can be administered as the sole pharmaceutical agent or in combination with one or more other pharmaceutical agents where the combination causes no unacceptable adverse effects. For example, the compounds of this invention can be combined with known anti-hyper-proliferative or other indication agents, and the like, as well as with admixtures and combinations thereof.

15 Optional anti-hyper-proliferative agents which can be added to the composition include but are not limited to compounds listed on the cancer chemotherapy drug regimens in the 11th Edition of the *Merck Index*, (1996), which is hereby incorporated by reference, such as asparaginase, bleomycin, carboplatin, carmustine, chlorambucil, cisplatin, colaspase, cyclophosphamide, cytarabine, dacarbazine, dactinomycin, daunorubicin, doxorubicin (adriamycin), epirubicin, etoposide, 5-fluorouracil, hexamethylmelamine, hydroxyurea, ifosfamide, irinotecan, leucovorin, lomustine, mechlorethamine, 6-mercaptopurine, mesna, methotrexate, mitomycin C, mitoxantrone, 20 prednisolone, prednisone, procarbazine, raloxifene, streptozocin, tamoxifen, thioguanine, topotecan, vinblastine, vincristine, and vindesine.

25 Other anti-hyper-proliferative agents suitable for use with the composition of the invention include but are not limited to those compounds acknowledged to be used in the treatment and/or prevention of neoplastic diseases in *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Ninth Edition), editor Molinoff et al., publ. by McGraw-Hill, pages 1225-1287, (1996), which is hereby incorporated by reference, such as aminoglutethimide, L-asparaginase, azathioprine, 5-azacytidine, cladribine, busulfan, diethylstilbestrol, 2', 2'-difluorodeoxycytidine, docetaxel, erythrohydroxynonyladenine, ethinyl estradiol, 5-fluorodeoxyuridine, 5-fluorodeoxyuridine monophosphate, fludarabine 30 phosphate, fluoxymesterone, flutamide, hydroxyprogesterone caproate, idarubicin, interferon, medroxyprogesterone acetate, megestrol acetate, melphalan, mitotane, 35 topotecan, vinblastine, vincristine, and vindesine.

WO 03/027074

PCT/US02/29958

paclitaxel, pentostatin, N-phosphonoacetyl-L-aspartate (PALA), plicamycin, semustine, teniposide, testosterone propionate, thiotepa, trimethylmelamine, uridine, and vinorelbine.

Other anti-hyper-proliferative agents suitable for use with the composition of the invention include but are not limited to other anti-cancer agents such as epothilone, 5 irinotecan, raloxifene and topotecan.

The compounds or compositions of this invention can be administered as the sole pharmaceutical agent or in combination with one or more other pharmaceutical agents where the combination causes no unacceptable adverse effects. For example, the 10 compounds of this invention can be combined with known anti-hyper-proliferative or other indication agents, and the like, as well as with admixtures and combinations thereof.

Optional anti-hyper-proliferative agents which can be added to or administered in conjunction with a compound or composition of this invention include but are not limited to compounds listed on the cancer chemotherapy drug regimens in the 11th Edition of the 15 *Merck Index*, (1996), which is hereby incorporated by reference. These compounds include asparaginase, bleomycin, carboplatin, carmustine, chlorambucil, cisplatin, colaspase, cyclophosphamide, cytarabine, dacarbazine, dactinomycin, daunorubicin, doxorubicin (adriamycin), epirubicin, etoposide, 5-fluorouracil, hexamethylmelamine, 20 hydroxyurea, ifosfamide, irinotecan, leucovorin, lomustine, mechlorethamine, 6-mercaptopurine, mesna, methotrexate, mitomycin C, mitoxantrone, prednisolone, prednisone, procarbazine, raloxifene, streptozocin, tamoxifen, thioguanine, topotecan, vinblastine, vincristine, and vindesine.

Other anti-hyper-proliferative agents suitable for use with the composition of this invention either as a portion of a single composition containing more than one active ingredient, or as a separate drug to be administered in conjunction with a composition of this invention, include but are not limited to those compounds acknowledged to be used in the treatment of neoplastic diseases in *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Ninth Edition), editor Molinoff et al., publ. by McGraw-Hill, pages 1225-1287, (1996), which is hereby incorporated by reference, such as aminoglutethimide, L-asparaginase, azathioprine, 5-azacytidine, cladribine, busulfan, 25 diethylstilbestrol, 2', 2'-difluorodeoxycytidine, docetaxel, erythrohydroxynonyladenine, ethinyl estradiol, 5-fluorodeoxyuridine, 5-fluorodeoxyuridine monophosphate, fludarabine phosphate, fluoxymesterone, flutamide, hydroxyprogesterone caproate, idarubicin, interferon, medroxyprogesterone acetate, megestrol acetate, melphalan, mitotane, 30 paclitaxel, pentostatin, N-phosphonoacetyl-L-aspartate (PALA), plicamycin, semustine, teniposide, testosterone propionate, thiotepa, trimethylmelamine, uridine, and vinorelbine.

WO 03/027074

PCT/US02/29958

Other anti-hyper-proliferative agents suitable for use with the composition of this invention include but are not limited to other anti-cancer agents such as epothilone, irinotecan, raloxifene and topotecan.

5 It is believed that one skilled in the art, using the preceding information and information available in the art, can utilize the present invention to its fullest extent.

It should be apparent to one of ordinary skill in the art that changes and modifications can be made to this invention without departing from the spirit or scope of the invention as it is set forth herein.

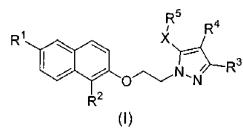
10 Numerous modifications and variations in the invention as described in the above illustrative examples are expected to occur to those skilled in the art and consequently only those limitations as appear in the appended claims should be placed thereon. Accordingly it is intended in the appended claims cover all such equivalent variations which come within the scope of the invention as claimed.

WO 03/027074

PCT/US02/29958

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of Formula I



wherein

R¹ is H, halo or CN;R² is H, CN, COR⁶, halo, or C₁-C₆alkyl;R³ is CF₃,

C₁-C₆alkyl substituted with 0 – 1 substituent selected from
 phenyl where the phenyl group is substituted with 0 – 5
 substituents selected from C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, CF₃, NO₂, halo,
 CONH₂ and COOR⁶, and
 phenoxy where the phenoxy group is substituted with 0 – 5
 substituents selected from C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, CF₃, NO₂, halo,
 CONH₂ and COOR⁶, or
 phenyl substituted with 0 – 5 substituents selected from C₁-C₆alkyl,
 C₁-C₆alkoxy, CF₃, NO₂, halo, CONH₂ and COOR⁶,
 furyl substituted with 0 – 2 substituents selected from C₁-C₆alkyl and
 CF₃,
 thienyl substituted with 0 – 2 substituents selected from halo and
 C₁-C₆alkoxy,
 isoxazolyl substituted with 0 – 2 C₁-C₆alkyl substituents,
 pyridyl, or
 benzodioxole;

R⁴ is H, C₁-C₆alkyl, halo, or cyano;

X is O or NH;

R⁵ is C₁-C₆alkyl substituted with 0 – 1 substituent selected from CF₃, pyridyl,
 morpholinyl, and thienyl substituted with 0 – 1 C₁-C₆alkyl group;R⁶ is H or C₁-C₆alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

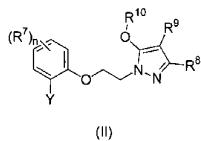
1. A compound of claim 1 wherein X is O.
2. A compound of claim 2 wherein R³ is phenyl substituted with 0 – 5 substituents
 selected from C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, CF₃, NO₂, halo, CONH₂ and COOR⁶, or furyl

WO 03/027074

PCT/US02/29958

substituted with 0 – 2 substituents selected from C₁-C₆alkyl and CF₃, or thieryl
 substituted with 0 – 2 substituents selected from halo and C₁-C₆alkoxy, or C₁-C₆alkyl
 substituted with phenyl where phenyl is substituted with 0 – 5 substituents selected
 from C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, CF₃, NO₂, halo, CONH₂ and COOR⁶.

3. A compound of claim 3 wherein R¹ and R² are halo, R³ is phenyl or phenyl substituted with C₁-C₆alkyl or COOR⁶, R⁴ is halo, and R⁵ is C₁-C₆alkyl substituted with 0 – 1 CF₃ substituent.
4. A compound of claim 1 wherein X is NH.
5. A compound of claim 5 wherein R³ is phenyl substituted with 0 – 5 substituents selected from C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, CF₃, NO₂, halo, CONH₂ and COOR⁶, or furyl substituted with 0 – 2 substituents selected from C₁-C₆alkyl and CF₃, or thieryl substituted with 0 – 2 substituents selected from halo and C₁-C₆alkoxy, or C₁-C₆alkyl substituted with phenyl where phenyl is substituted with 0 – 5 substituents selected from C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, CF₃, NO₂, halo, CONH₂ and COOR⁶.
6. A compound of claim 6 wherein R¹ and R² are halo, R³ is phenyl or phenyl substituted with C₁-C₆alkyl or COOR⁶, R⁴ is halo, and R⁵ is C₁-C₆alkyl substituted with 0 – 1 CF₃ substituent.
7. A compound of Formula II



wherein

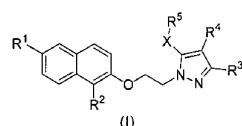
R⁷ is selected from C₁-C₆alkoxy, Br, Cl, F, CF₃, CN, COOH, NHCOR¹⁴, C₁-C₆alkyl substituted with 0 – 1 substituent selected from COOH, NR¹²R¹², morpholine, pyrrolidine and piperidine, phenyl substituted with from 0 – 3 substituents selected from C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆alkoxy, SR¹⁴, Br, Cl, F, CF₃, NH₂ and phenyl, a C₅-C₆ cyclic group, thiophene substituted with 0 – 1 substituent selected from C₁-C₆alkyl and COR¹⁴, pyridine with 0 – 2 substituents selected from Br, Cl, F, and C₁-C₆alkyl.

WO 03/027074

PCT/US02/29958

pyrimidine substituted with 0 – 2 Br atoms,
 pyrrole, furan, oxazole, benzothiophene, benzofuran, morpholine,
 pyrrolidine, piperidine, naphthalene, and benzodioxole;
 Y is H, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, CN, Br, Cl, F, or I;
 R⁸ is phenyl substituted with 0 – 2 substituents selected from C₁-C₆alkyl,
 C₁-C₆alkoxy, COR¹¹, and CONH(C₁-C₆alkyl)R¹¹;
 R⁹ is H, C₁-C₆alkyl, Br, Cl, and F;
 R¹⁰ is C₁-C₆alkyl substituted with 0 – 1 substituent selected from CF₃,
 pyridine, morpholine, and thiophene substituted with 0 – 1 C₁-C₆alkyl
 group;
 R¹¹ is OH, NR¹²R¹², C₁-C₁₀alkyl, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkyl substituted with 0 – 1
 substituent selected from CF₃ and morpholine;
 R¹² is H and C₁-C₆alkyl;
 R¹⁴ is C₁-C₆alkyl;
 n is 0, 1, or 2;
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. A compound of claim 8 wherein R⁷ is CF³, CN, C₁-C₆alkyl substituted with 0 – 1
 substituent selected from COOH, and NR¹²R¹², COOH, phenyl substituted with 0 – 3
 substituents selected from C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, CF₃, Br, Cl or F, or furan, or
 thiophene substituted with 0 – 2 substituents selected from halo and C₁-C₆alkoxy.
9. A compound of claim 9 wherein R⁷ is CF³, CN, furan or is thiophene substituted with 0
 – 2 substituents selected from halo and C₁-C₆alkoxy, n is 0 – 1, R⁸ is phenyl
 substituted with 0 – 1 substituent selected from C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, and COOR¹¹,
 R¹¹ is OH, NR¹²R¹², C₁-C₁₀alkyl, and C₁-C₆alkoxy, and Y is Cl or C₁-C₆alkyl.
10. A pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I



wherein

R¹ is H, halo or CN;
 R² is H, CN, COR⁶, halo, or C₁-C₆alkyl;
 R³ is CF₃,
 C₁-C₆alkyl substituted with 0 – 1 substituent selected from

WO 03/027074

PCT/US02/29958

phenyl where the phenyl group is substituted with 0 – 5 substituents selected from C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, CF₃, NO₂, halo, CONH₂ and COOR⁶, and

phenoxy where the phenoxy group is substituted with 0 – 5 substituents selected from C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, CF₃, NO₂, halo, CONH₂ and COOR⁶, or

phenyl substituted with 0 – 5 substituents selected from C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, CF₃, NO₂, halo, CONH₂ and COOR⁶,

furyl substituted with 0 – 2 substituents selected from C₁-C₆alkyl and CF₃,

thienyl substituted with 0 – 2 substituents selected from halo and C₁-C₆alkoxy,

isoxazolyl substituted with 0 – 2 C₁-C₆alkyl substituents,

pyridyl, or

benzodioxole;

R⁴ is H, C₁-C₆alkyl, halo, or cyano;

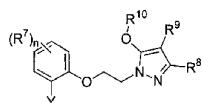
X is O or NH;

R⁵ is C₁-C₆alkyl substituted with 0 – 1 substituent selected from CF₃, pyridyl, morpholinyl, and thienyl substituted with 0 – 1 C₁-C₆alkyl group;

R⁶ is H or C₁-C₆alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

12. A pharmaceutical composition comprising a compound of Formula II



(II)

wherein

R⁷ is selected from C₁-C₆alkoxy, Br, Cl, F, CF₃, CN, COOH, NHCOR¹⁴, C₁-C₆alkyl substituted with 0 – 1 substituent selected from COOH, NR¹²R¹², morpholine, pyrrolidine and piperidine, phenyl substituted with from 0 – 3 substituents selected from C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, SR¹⁴, Br, Cl, F, CF₃, NH₂ and phenyl, a C₅-C₆ cyclic group,

WO 03/027074

PCT/US02/29958

thiophene substituted with 0 – 1 substituent selected from C_1 - C_6 alkyl and COR^{14} ,

pyridine with 0 – 2 substituents selected from Br, Cl, F, and C_1 - C_6 alkyl, pyrimidine substituted with 0 – 2 Br atoms, pyrrole, furan, oxazole, benzothiophene, benzofuran, morpholine, pyrrolidine, piperidine, naphthalene, and benzodioxole;

Y is H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, CN, Br, Cl, F, or I;

R^8 is phenyl substituted with 0 – 2 substituents selected from C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, COR^{11} , and $CONH(C_1$ - C_6 alkyl) R^{11} ;

R^9 is H, C_1 - C_6 alkyl, Br, Cl, and F;

R^{10} is C_1 - C_6 alkyl substituted with 0 – 1 substituent selected from CF_3 , pyridine, morpholine, and thiophene substituted with 0 – 1 C_1 - C_6 alkyl group;

R^{11} is OH, $NR^{12}R^{12}$, C_1 - C_{10} alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkyl substituted with 0 – 1 substituent selected from CF_3 and morpholine;

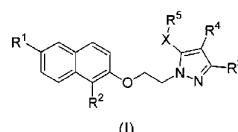
R^{12} is H and C_1 - C_6 alkyl;

R^{14} is C_1 - C_6 alkyl;

n is 0, 1, or 2;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. A method of preventing and/or treating hyper-proliferative disorders in a mammal comprising administering to a mammal in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of Formula I



wherein

R^1 is H, halo or CN;

R^2 is H, CN, COR^6 , halo, or C_1 - C_6 alkyl;

R^3 is CF_3 ,

C_1 - C_6 alkyl substituted with 0 – 1 substituent selected from phenyl where the phenyl group is substituted with 0 – 5 substituents selected from C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, CF_3 , NO_2 , halo, $CONH_2$ and $COOR^6$, and phenoxy where the phenoxy group is substituted with 0 – 5

WO 03/027074

PCT/US02/29958

substituents selected from C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, CF_3 , NO_2 , halo, $CONH_2$ and $COOR^6$, or
 phenyl substituted with 0 – 5 substituents selected from C_1 - C_6 alkyl,
 C_1 - C_6 alkoxy, CF_3 , NO_2 , halo, $CONH_2$ and $COOR^6$,
 furyl substituted with 0 – 2 substituents selected from C_1 - C_6 alkyl and
 CF_3 ,
 thiényl substituted with 0 – 2 substituents selected from halo and
 C_1 - C_6 alkoxy,
 isoxazolyl substituted with 0 – 2 C_1 - C_6 alkyl substituents,
 pyridyl, or
 benzodioxole;
 R^4 is H, C_1 - C_6 alkyl, halo, or cyano;
 X is O or NH;
 R^3 is C_1 - C_6 alkyl substituted with 0 – 1 substituent selected from CF_3 , pyridyl,
 morpholinyl, and thiényl substituted with 0 – 1 C_1 - C_6 alkyl group;
 R^5 is H or C_1 - C_6 alkyl;
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

14. A method of claim 13 wherein X is O.

15. A method of claim 14 wherein R^3 is phenyl substituted with 0 – 5 substituents selected from C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, CF_3 , NO_2 , halo, $CONH_2$ and $COOR^6$, or furyl substituted with 0 – 2 substituents selected from C_1 - C_6 alkyl and CF_3 , or thiényl substituted with 0 – 2 substituents selected from halo and C_1 - C_6 alkoxy, or C_1 - C_6 alkyl substituted with phenyl where phenyl is substituted with 0 – 5 substituents selected from C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, CF_3 , NO_2 , halo, $CONH_2$ and $COOR^6$.

16. A method of claim 15 wherein R^1 and R^2 are halo, R^3 is phenyl or phenyl substituted with C_1 - C_6 alkyl or $COOR^6$, R^4 is halo, and R^5 is C_1 - C_6 alkyl substituted with 0 – 1 CF_3 substituent.

17. A method of claim 13 wherein X is NH.

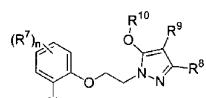
18. A method of claim 17 R^3 is phenyl substituted with 0 – 5 substituents selected from C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, CF_3 , NO_2 , halo, $CONH_2$ and $COOR^6$, or furyl substituted with 0 – 2 substituents selected from C_1 - C_6 alkyl and CF_3 , or thiényl substituted with 0 – 2 substituents selected from halo and C_1 - C_6 alkoxy, or C_1 - C_6 alkyl substituted with phenyl where phenyl is substituted with 0 – 5 substituents selected from C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, CF_3 , NO_2 , halo, $CONH_2$ and $COOR^6$.

WO 03/027074

PCT/US02/29958

19. A method of claim 18 wherein R¹ and R² are halo, R³ is phenyl or phenyl substituted with C₁-C₆alkyl or COOR⁶, R⁴ is halo, and R⁵ is C₁-C₆alkyl substituted with 0 – 1 CF₃ substituent.

20. A method of preventing and/or treating hyper-proliferative disorders in a mammal comprising administering to a mammal in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of Formula II



(II)

wherein

R⁷ is selected from C₁-C₆alkoxy, Br, Cl, F, CF₃, CN, COOH, NHCOR¹⁴, C₁-C₆alkyl substituted with 0 – 1 substituent selected from COOH, NR¹²R¹², morpholine, pyrrolidine and piperidine, phenyl substituted with from 0 – 3 substituents selected from C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆alkoxy, SR¹⁴, Br, Cl, F, CF₃, NH₂ and phenyl, a C₅-C₆ cyclic group, thiophene substituted with 0 – 1 substituent selected from C₁-C₆alkyl and COR¹⁴, pyridine with 0 – 2 substituents selected from Br, Cl, F, and C₁-C₆alkyl, pyrimidine substituted with 0 – 2 Br atoms, pyrrole, furan, oxazole, benzothiophene, benzofuran, morpholine, pyrrolidine, piperidine, naphthalene, and benzodioxole; Y is H, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, CN, Br, Cl, F, or I; R⁸ is phenyl substituted with 0 – 2 substituents selected from C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, COR¹¹, and CONH(C₁-C₃alkyl)R¹¹; R⁹ is H, C₁-C₆alkyl, Br, Cl, and F; R¹⁰ is C₁-C₆alkyl substituted with 0 – 1 substituent selected from CF₃, pyridine, morpholine, and thiophene substituted with 0 – 1 C₁-C₆alkyl group; R¹¹ is OH, NR¹²R¹², C₁-C₁₀alkyl, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkyl substituted with 0 – 1 substituent selected from CF₃ and morpholine; R¹² is H and C₁-C₆alkyl; R¹⁴ is C₁-C₆alkyl;

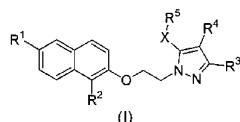
WO 03/027074

PCT/US02/29958

n is 0, 1, or 2;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

21. A method of claim 20 wherein R⁷ is CF³, CN, C₁-C₆alkyl substituted with 0 – 1 substituent selected from COOH, and NR¹²R¹², COOH, phenyl substituted with 0 – 3 substituents selected from C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, CF₃, Br, Cl or F, or furan, or thiophene substituted with 0 – 2 substituents selected from halo and C₁-C₆alkoxy.
22. A method of claim 21 wherein R⁷ is CF³, CN, furan or is thiophene substituted with 0 – 2 substituents selected from halo and C₁-C₆alkoxy, n is 0 – 1, R⁸ is phenyl substituted with 0 – 1 substituent selected from C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, and COOR¹¹, R¹¹ is OH, NR¹²R¹², C₁-C₁₀alkyl, and C₁-C₆alkoxy, and Y is Cl or C₁-C₆alkyl.
23. A method of preventing and/or treating angiogenesis dependent disorders comprising administering to a mammal in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of Formula I



wherein

R¹ is H, halo or CN;R² is H, CN, COR⁶, halo, or C₁-C₆alkyl;R³ is CF₃,

C₁-C₆alkyl substituted with 0 – 1 substituent selected from phenyl where the phenyl group is substituted with 0 – 5 substituents selected from C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, CF₃, NO₂, halo, CONH₂ and COOR⁶, and phenoxy where the phenoxy group is substituted with 0 – 5 substituents selected from C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, CF₃, NO₂, halo, CONH₂ and COOR⁶, or phenyl substituted with 0 – 5 substituents selected from C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, CF₃, NO₂, halo, CONH₂ and COOR⁶, or furyl substituted with 0 – 2 substituents selected from C₁-C₆alkyl and CF₃, thiienyl substituted with 0 – 2 substituents selected from halo and C₁-C₆alkoxy, isoxazolyl substituted with 0 – 2 C₁-C₆alkyl substituents,

WO 03/027074

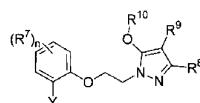
PCT/US02/29958

pyridyl, or
benzodioxole;
 R^4 is H, $C_1\text{-}C_6$ alkyl, halo, or cyano;
 X is O or NH;
 R^5 is $C_1\text{-}C_6$ alkyl substituted with 0 – 1 substituent selected from CF_3 , pyridyl, morpholinyl, and thiienyl substituted with 0 – 1 $C_1\text{-}C_6$ alkyl group;
 R^6 is H or $C_1\text{-}C_6$ alkyl;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

24. A method of claim 23 wherein X is O.
25. A method of claim 24 wherein R^3 is phenyl substituted with 0 – 5 substituents selected from $C_1\text{-}C_6$ alkyl, $C_1\text{-}C_6$ alkoxy, CF_3 , NO_2 , halo, $CONH_2$ and $COOR^6$, or furyl substituted with 0 – 2 substituents selected from $C_1\text{-}C_6$ alkyl and CF_3 , or thiienyl substituted with 0 – 2 substituents selected from halo and $C_1\text{-}C_6$ alkoxy, or $C_1\text{-}C_6$ alkyl substituted with phenyl where phenyl is substituted with 0 – 5 substituents selected from $C_1\text{-}C_6$ alkyl, $C_1\text{-}C_6$ alkoxy, CF_3 , NO_2 , halo, $CONH_2$ and $COOR^6$.
26. A method of claim 25 wherein R^1 and R^2 are halo, R^3 is phenyl or phenyl substituted with $C_1\text{-}C_6$ alkyl or $COOR^6$, R^4 is halo, and R^5 is $C_1\text{-}C_6$ alkyl substituted with 0 – 1 CF_3 substituent.
27. A method of claim 23 wherein X is NH.
28. A method of claim 27 wherein R^3 is phenyl substituted with 0 – 5 substituents selected from $C_1\text{-}C_6$ alkyl, $C_1\text{-}C_6$ alkoxy, CF_3 , NO_2 , halo, $CONH_2$ and $COOR^6$, or furyl substituted with 0 – 2 substituents selected from $C_1\text{-}C_6$ alkyl and CF_3 , or thiienyl substituted with 0 – 2 substituents selected from halo and $C_1\text{-}C_6$ alkoxy, or $C_1\text{-}C_6$ alkyl substituted with phenyl where phenyl is substituted with 0 – 5 substituents selected from $C_1\text{-}C_6$ alkyl, $C_1\text{-}C_6$ alkoxy, CF_3 , NO_2 , halo, $CONH_2$ and $COOR^6$.
29. A method of claim 28 wherein R^1 and R^2 are halo, R^3 is phenyl or phenyl substituted with $C_1\text{-}C_6$ alkyl or $COOR^6$, R^4 is halo, and R^5 is $C_1\text{-}C_6$ alkyl substituted with 0 – 1 CF_3 substituent.
30. A method of preventing and/or treating angiogenesis dependent disorders comprising administering to a mammal in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of Formula II

WO 03/027074

PCT/US02/29958



(II)

wherein

R^7 is selected from C_1 - C_6 alkoxy, Br, Cl, F, CF_3 , CN, COOH, $NHCOR^{14}$, C_1 - C_6 alkyl substituted with 0 – 1 substituent selected from COOH, $NR^{12}R^{12}$, morpholine, pyrrolidine and piperidine, phenyl substituted with from 0 – 3 substituents selected from C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, SR^{14} , Br, Cl, F, CF_3 , NH_2 and phenyl, a C_5 - C_6 cyclic group, thiophene substituted with 0 – 1 substituent selected from C_1 - C_6 alkyl and COR^{14} , pyridine with 0 – 2 substituents selected from Br, Cl, F, and C_1 - C_6 alkyl, pyrimidine substituted with 0 – 2 Br atoms, pyrrole, furan, oxazole, benzothiophene, benzofuran, morpholine, pyrrolidine, piperidine, naphthalene, and benzodioxole;

Y is H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, CN, Br, Cl, F, or I;

R^8 is phenyl substituted with 0 – 2 substituents selected from C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, COR^{11} , and $CONH(C_1-C_6alkyl)R^{11}$;

R^9 is H, C_1 - C_6 alkyl, Br, Cl, and F;

R^{10} is C_1 - C_6 alkyl substituted with 0 – 1 substituent selected from CF_3 , pyridine, morpholine, and thiophene substituted with 0 – 1 C_1 - C_6 alkyl group;

R^{11} is OH, $NR^{12}R^{12}$, C_1 - C_{10} alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkyl substituted with 0 – 1 substituent selected from CF_3 and morpholine;

R^{12} is H and C_1 - C_6 alkyl;

R^{14} is C_1 - C_6 alkyl;

n is 0, 1, or 2;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

31. A method of claim 30 wherein R^7 is CF^3 , CN, C_1 - C_6 alkyl substituted with 0 – 1 substituent selected from COOH, and $NR^{12}R^{12}$, COOH, phenyl substituted with 0 – 3 substituents selected from C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, CF_3 , Br, Cl or F, or furan, or thiophene substituted with 0 – 2 substituents selected from halo and C_1 - C_6 alkoxy.

WO 03/027074

PCT/US02/29958

32. A method of claim 31 wherein R⁷ is CF³, CN, furan or is thiophene substituted with 0 – 2 substituents selected from halo and C₁-C₆alkoxy, n is 0 – 1, R⁸ is phenyl substituted with 0 – 1 substituent selected from C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, and COOR¹¹, R¹¹ is OH, NR¹²R¹², C₁-C₁₀alkyl, and C₁-C₆alkoxy, and Y is Cl or C₁-C₆alkyl.
33. A method of claim 13 where the hyper-proliferative disorder is selected from colon cancer, breast cancer and lung cancer.
34. A method of claim 33 where the disorder is colon cancer.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/29958												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D231/20 C07D413/12 C07D409/12 C07D401/12 C07D401/04 C07D405/04 C07D413/04 C07D405/12 C07D403/12 A61K31/415 A61K31/415														
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched														
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category *</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">EP 0 121 856 A (BAYER AG) 17 October 1984 (1984-10-17) abstract claims examples ---</td> <td style="padding: 2px;">1-34</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">CH 651 753 A (BAYER AG) 15 October 1985 (1985-10-15) abstract claims examples ---</td> <td style="padding: 2px;">1-34</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">DE 25 26 469 A (BAYER A.-G., GER.) 30 December 1976 (1976-12-30) claims ---</td> <td style="padding: 2px;">1-34</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	EP 0 121 856 A (BAYER AG) 17 October 1984 (1984-10-17) abstract claims examples ---	1-34	A	CH 651 753 A (BAYER AG) 15 October 1985 (1985-10-15) abstract claims examples ---	1-34	A	DE 25 26 469 A (BAYER A.-G., GER.) 30 December 1976 (1976-12-30) claims ---	1-34
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
A	EP 0 121 856 A (BAYER AG) 17 October 1984 (1984-10-17) abstract claims examples ---	1-34												
A	CH 651 753 A (BAYER AG) 15 October 1985 (1985-10-15) abstract claims examples ---	1-34												
A	DE 25 26 469 A (BAYER A.-G., GER.) 30 December 1976 (1976-12-30) claims ---	1-34												
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.														
* Special categories of cited documents: 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier document but published on or after the international filing date 'L' document which may throw doubt on priority, claim(s) or validity, or which may be of particular relevance in combination with another citation or other special reason (as specified) 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed 'S' document member of the same patent family														
Date of the actual completion of the international search 13 November 2002	Date of mailing of the international search report 20/11/2002													
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5018 Patentlaan 2 NL-2233 RA, The Hague Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Stix-Malaun, E													

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 02/29958
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)		
<p>This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <p>1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claim(s) 13-34 are directed to a diagnostic method practised on the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 5.4(a).</p>		
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)		
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:</p> <p>4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:</p>		
<p>Remark on Protest</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>		

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No.
PCT/US 02/29958

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0121856	A 17-10-1984	DE 3312581 A1 EP 0121856 A2 JP 59196870 A	11-10-1984 17-10-1984 08-11-1984
CH 651753	A 15-10-1985	AU 551063 B2 AU 8235382 A BE 892772 A1 CA 1265451 A1 CH 651753 A5 DE 3212068 A1 EP 0062319 A1 ES 511209 D0 ES 8307753 A1 ES 521456 D0 ES 8404994 A1 ES 521457 D0 ES 8404995 A1 FR 2502954 A1 GB 2095997 A ,B GR 75460 A1 IL 65423 A IT 1150790 B JP 57179163 A NL 8201321 A NZ 200234 A PH 18651 A ZA 8202335 A	17-04-1986 14-10-1982 06-10-1982 06-02-1990 15-10-1985 18-11-1982 13-10-1982 01-08-1983 01-11-1983 16-05-1984 01-09-1984 16-05-1984 01-09-1984 08-10-1982 13-10-1982 20-07-1984 31-12-1984 17-12-1986 04-11-1982 01-11-1982 12-07-1985 23-08-1985 30-03-1983
DE 2526469	A 30-12-1976	DE 2526469 A1 AT 352115 B AT 426676 A BE 842842 A1 CA 1087196 A1 CH 624394 A5 FR 2313928 A1 GB 1501565 A JP 52000268 A NL 7606347 A US 4113957 A US 4117143 A US 4117145 A	30-12-1976 10-09-1979 15-02-1979 13-12-1976 07-10-1980 31-07-1981 07-01-1977 15-02-1978 05-01-1977 15-12-1976 12-09-1978 26-09-1978 26-09-1978

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/5377	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
C 0 7 D 231/38	C 0 7 D 231/38	Z
C 0 7 D 403/12	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 405/12	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 409/12	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 413/12	C 0 7 D 413/12	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N 0,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 クルーンダー,ハロルド・シー・イー
アメリカ合衆国コネチカット州0 6 6 1 1 トランバル・アカデミーロード2 7
- (72)発明者 ムゲ,インゴ
アメリカ合衆国コネチカット州0 6 5 1 5 ニュー・ヘブン・ビスタテラス8 8
- (72)発明者 ホング,ツエンシー
アメリカ合衆国コネチカット州0 6 4 6 0 ミルフォード・ロバートトリートドライブ1 1 エイ
- (72)発明者 シヤオ,ジヤンシン
アメリカ合衆国コネチカット州0 6 4 1 0 チエシヤー・リツジクレストドライブ8 0
- (72)発明者 ピファルコ,ニール
アメリカ合衆国ノースカロライナ州2 7 7 1 3 ダーハム・リンデンオーフィスアベニュー5 0 0 9
- (72)発明者 トレイル,パメラ・エイ
アメリカ合衆国コネチカット州0 6 4 4 3 マディソン・シロヒルロード2 6
- (72)発明者 デュマ,ジヤツク
アメリカ合衆国コネチカット州0 6 5 2 4 ベサニー・ファームビューロード9 8
- (72)発明者 ラボワ,リコ・シー
アメリカ合衆国コネチカット州0 6 5 1 7 ハムデン・ハバードプレイス8 4
- (72)発明者 リウ,シアオ-ガオ
アメリカ合衆国コネチカット州0 6 5 1 5 ニュー・ヘブン・アパートメント1 エイ・セントラルアベニュー5 7 6
- (72)発明者 アガーワル,ベーナ
アメリカ合衆国コネチカット州0 6 4 6 0 ミルフォード・サンドパイパークレセント1 3
- (72)発明者 バーマ,シヤラド・ケイ
アメリカ合衆国コネチカット州0 6 5 1 9 ニュー・ヘブン・ハーバークローズ2 9
- (72)発明者 ワング,レイ
アメリカ合衆国コネチカット州0 6 5 1 1 ニュー・ヘブン・アパートメントナンバー8 エイ・ヨークストリート1 2 9

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB08 CC22 CC52 CC75 CC92 DD04 DD10 DD22
EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 BC69 BC73 GA02 GA04 GA09 GA12
MA01 MA04 NA14 ZB26