(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6339573号
(P6339573)

(45)発行日　平成30年6月6日(2018.6.6)　(24)登録日　平成30年5月18日(2018.5.18)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 471/04	***(2006.01)***	C07D	471/04	106Z
C07D 519/00	***(2006.01)***	C07D	471/04	CSP
A61K 31/437	***(2006.01)***	C07D	519/00	311
A61K 31/506	***(2006.01)***	A61K	31/437	
A61K 31/519	***(2006.01)***	C07D	519/00	301

請求項の数 32　(全 117 頁)　最終頁に続く

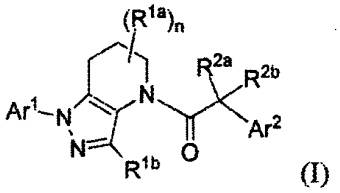
(21)出願番号　特願2015-529926 (P2015-529926)
(86)(22)出願日　平成25年8月27日 (2013.8.27)
(65)公表番号　特表2015-530386 (P2015-530386A)
(43)公表日　平成27年10月15日 (2015.10.15)
(86)国際出願番号　PCT/US2013/056796
(87)国際公開番号　WO2014/035967
(87)国際公開日　平成26年3月6日 (2014.3.6)
審査請求日　平成28年8月17日 (2016.8.17)
(31)優先権主張番号　61/693,758
(32)優先日　平成24年8月27日 (2012.8.27)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　61/831,694
(32)優先日　平成25年6月6日 (2013.6.6)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(73)特許権者　507416218
ケモセントリックス，インコーポレイティド
アメリカ合衆国，カリフォルニア　９４０４３，マウンテン　ビュー，モード　アベニュ　８５０
(74)代理人　100099759
弁理士　青木　篤
(74)代理人　100077517
弁理士　石田　敬
(74)代理人　100087871
弁理士　福本　積
(74)代理人　100087413
弁理士　古賀　哲次

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ケモカイン受容体のアンタゴニスト

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の式：
【化１】



(I)

［式中、
ｎは０～３の整数であり；
各R^{1a}及びR^{1b}は、Ｈ，　C_{1-8}　アルキル，　C_{1-8}　ハロアルキル，　C_{3-6}　シクロアルキル，　$-COR^a$，　$-CO_2R^a$，　$-CONR^aR^b$，　$-NR^aR^b$，　$-NR^aCOR^b$，　$-OR^a$，　$-X^1COR^a$，　$-X^1CO_2R^a$，　$-X^1CONR^aR^b$，　$-X^1NR^aCOR^b$，　$-X^1NR^aR^b$，及び$-X^1OR^a$からなる群から独立して選択され、ここでX^1はC_{1-4}　アルキレンからなる群から

選択され、そして各R^a及びR^bは、水素，C_{1-8}アルキル，C_{1-8}ハロアルキル，及びC_{3-6}シクロアルキルからなる群から独立して選択され、そして任意で隣接する炭素原子上の２つのR^{1a}は一緒になって５－，６－又は７－員炭素環又はヘテロ炭素環を形成し；
各R^{2a}及びR^{2b}は、H，ヒドロキシル，C_{1-8}アルキル，C_{1-8}ハロアルキル，C_{1-8}アルコキシ，C_{1-4}アルコキシ－C_{1-4}アルキル，C_{1-8}ヒドロキシアルキル，C_{1-4}アルコキシ－C_{1-4}アルコキシ，C_{3-6}シクロアルキル，C_{3-6}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル，３～７－員ヘテロシクロアルキル，３～７－員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル，$-X^1CO_2R^a$，$-X^1CONR^aR^b$，$-X^1NR^aCOR^b$，$-X^1NR^aR^b$からなる群から独立して選択され、ここでX^1，R^a及びR^bは上記で定義したものであり；
Ar^1は、６員又は１０員の単環式又は融合した二環式アリール環、及び５～１０員の単環式又は融合した二環式ヘテロアリール環からなる群から選択され；それらはそれぞれR^3，R^{3a}，R^{3b}，R^4及びR^{4a}の１～５個の置換基で置換され、これらの置換基は、H，ハロゲン，$-OR^c$，$-OC(O)R^c$，$-NR^cR^d$，$-SR^c$，$-R^e$，$-CN$，$-NO_2$，$-CO_2R^c$，$-CONR^cR^d$，$-C(O)R^c$，$-OC(O)NR^cR^d$，$-NR^dC(O)R^c$，$-NR^dC(O)_2R^e$，$-NR^c-C(O)NR^cR^d$，$-NH-C(NH_2)=NH$，$-NR^eC(NH_2)=NH$，$-NH-C(NH_2)=NR^e$，$-NH-C(NHR^e)=NH$，$-S(O)R^e$，$-S(O)_2R^e$，$-NR^cS(O)_2R^e$，$-S(O)_2NR^cR^d$，$-N_3$，$-X^2OR^c$，$-O-X^2OR^c$，$-X^2OC(O)R^c$，$-X^2NR^cR^d$，$-O-X^2NR^cR^d$，$-X^2SR^c$，$-X^2CN$，$-X^2NO_2$，$-X^2CO_2R^c$，$-O-X^2CO_2R^c$，$-X^2CONR^cR^d$，$-O-X^2CONR^cR^d$，$-X^2C(O)R^c$，$-X^2OC(O)NR^cR^d$，$-X^2NR^dC(O)R^c$，$-X^2NR^dC(O)_2R^e$，$-X^2NR^cC(O)NR^cR^d$，$-X^2NH-C(NH_2)=NH$，$-X^2NR^eC(NH_2)=NH$，$-X^2NH-C(NH_2)=NR^e$，$-X^2NH-C(NHR^e)=NH$，$-X^2S(O)R^e$，$-X^2S(O)_2R^e$，$-X^2NR^cS(O)_2R^e$，$-X^2S(O)_2NR^cR^d$，$-X^2N_3$，$-NR^d-X^2OR^c$，$-NR^d-X^2NR^cR^d$，$-NR^d-X^2CO_2R^c$及び$-NR^d-X^2CONR^cR^d$からなる群から独立して選択され、ここで各$X^2$$C_{1-4}$アルキレンからなる群から独立して選択され、そして各R^c及びR^dは、水素，C_{1-8}アルキル，C_{1-8}ヒドロキシアルキル，C_{1-8}ハロアルキル及びC_{3-6}シクロアルキルからなる群から独立して選択され、又は任意でR^c及びR^dは、同一の窒素原子と結合している場合、当該窒素原子と一緒に、０～２個の追加のヘテロ原子を環の構成原子とする５又は６員環を形成し；そして各R^eは、C_{1-8}アルキル，C_{1-8}ヒドロキシアルキル，C_{1-8}ハロアルキル及びC_{3-6}シクロアルキルからなる群から独立して選択され；
Ar^2は、
６員又は１０員の単環式又は融合した二環式アリール環、及び５～１０員の単環式又は融合した二環式ヘテロアリール環からなる群から選択され；それらはそれぞれR^5，R^6，R^7，R^8及びR^9の１～５個の置換基で置換され、これらの置換基は、H，ハロゲン，$-OR^f$，$-OC(O)R^f$，$-NR^fR^g$，$-SR^f$，$-R^h$，$-CN$，$-NO_2$，$-CO_2R^f$，$-CONR^fR^g$，$-C(O)R^f$，$-OC(O)NR^fR^g$，$-NR^gC(O)R^f$，$-NR^gC(O)_2R^h$，$-NR^f-C(O)NR^fR^g$，$-NH-C(NH_2)=NH$，$-NR^hC(NH_2)=NH$，$-NH-C(NH_2)=NR^h$，$-NH-C(NHR^h)=NH$，$-S(O)R^h$，$-S(O)_2R^h$，$-NR^fS(O)_2R^h$，$-S(O)_2NR^fR^g$，$-NR^fS(O)_2NR^fR^g$，$-N_3$，$-X^3OR^f$，$-X^3OC(O)R^f$，$-X^3NR^fR^g$，$-X^3SR^f$，$-X^3CN$，$-X^3NO_2$，$-X^3CO_2R$

^{f}，　－$X^{3}CONR^{f}R^{g}$，　－$X^{3}C(O)R^{f}$，　－$X^{3}OC(O)NR^{f}R^{g}$，　－$X^{3}NR^{g}C(O)R^{f}$，　－$X^{3}NR^{g}C(O)_{2}R^{h}$，　－$X^{3}NR^{f}-C(O)NR^{f}R^{g}$，　－$X^{3}NH-C(NH_{2})=NH$，　－$X^{3}NR^{h}C(NH_{2})=NH$，　－$X^{3}NH-C(NH_{2})=NR^{h}$，　－$X^{3}NH-C(NHR^{h})=NH$，　－$X^{3}S(O)R^{h}$，　－$X^{3}S(O)_{2}R^{h}$，　－$X^{3}NR^{f}S(O)_{2}R^{h}$，　－$X^{3}S(O)_{2}NR^{f}R^{g}$，　－Y，　－$X^{3}Y$，　－$S(O)_{2}Y$，　－$C(O)Y$，　－$X^{3}N_{3}$，　－O－$X^{3}OR^{f}$，　－O－$X^{3}NR^{f}R^{g}$，　－O－$X^{3}CO_{2}R^{f}$，　－O－$X^{3}CONR^{f}R^{g}$，　－$NR^{g}-X^{3}OR^{f}$，　－$NR^{g}-X^{3}NR^{f}R^{g}$，　－$NR^{g}-X^{3}CO_{2}R^{f}$，　及び－$NR^{g}-X^{3}CONR^{f}R^{g}$からなる群から独立して選択され、ここでYは、５又は６員アリール、ヘテロアリール、又はヘテロ環であり、任意でハロゲン、－OR^{f}，　－$OC(O)R^{f}$，　－$NR^{f}R^{g}$，　－R^{h}，　－SR^{f}，　－CN，　－NO_{2}，　－$CO_{2}R^{f}$，　－$CONR^{f}R^{g}$，　－$C(O)R^{f}$，　－$NR^{g}C(O)R^{f}$，　－$NR^{g}C(O)_{2}R^{h}$，　－$S(O)R^{h}$，　－$S(O)_{2}R^{h}$，　－$NR^{f}S(O)_{2}R^{h}$，　－$S(O)_{2}NR^{f}R^{g}$，　－$X^{3}OR^{f}$，　$X^{3}SR^{f}$，　－$X^{3}CN$，　－$X^{3}NO_{2}$，　－$X^{3}CO_{2}R^{f}$，　－$X^{3}CONR^{f}R^{g}$，　－$X^{3}C(O)R^{f}$，　－$X^{3}OC(O)NR^{f}R^{g}$，　－$X^{3}NR^{g}C(O)R^{f}$，　－$X^{3}NR^{g}C(O)_{2}R^{h}$，　－$X^{3}NR^{f}-C(O)NR^{f}R^{g}$，　－$X^{3}OC(O)R^{f}$，　－$X^{3}S(O)R^{h}$，　－$X^{3}S(O)_{2}R^{h}$，　－$X^{3}NR^{f}R^{g}$，　－$X^{3}NR^{f}S(O)_{2}R^{h}$，　－$X^{3}S(O)_{2}NR^{f}R^{g}$，　－O－$X^{3}OR^{f}$，　－O－$X^{3}NR^{f}R^{g}$，　－O－$X^{3}CO_{2}R^{f}$，　－O－$X^{3}CONR^{f}R^{g}$，　－$NR^{g}-X^{3}OR^{f}$，　－$NR^{g}-X^{3}NR^{f}R^{g}$，　－$NR^{g}-X^{3}CO_{2}R^{f}$，　及び　－$NR^{g}-X^{3}CONR^{f}R^{g}$からなる群から選択される１～３個の置換基で置換され、ここで各X^{3}は、C_{1-4}　アルキレンからなる群から独立して選択され、そして各R^{f}及びR^{g}は、C_{1-8}　アルキル，　C_{1-8}　ヒドロキシアルキル，　C_{1-8}　ハロアルキル及びC_{3-6}　シクロアルキルからなる群から選択され、又はそれらが同一の窒素原子と結合している場合、当該窒素原子と一緒に、０～２個の追加のヘテロ原子を環の構成原子とする５又は６員環を形成し、そして各R^{h}は、C_{1-8}　アルキル，　C_{2-8}　アルケニル，　C_{2-8}　アルキニル，　C_{1-8}　ヒドロキシアルキル，　C_{1-8}　ハロアルキル及びC_{3-6}　シクロアルキルからなる群から独立して選択され；又は、R^{5}，　R^{6}，　R^{7}，　R^{8}及びR^{9}の２つがAr^{2}の環の隣接する２つの頂点に結合している場合、それらは任意で一緒に０、１又は２個のO及びNから選択されるヘテロ原子を環の構成原子とする５又は６員環を形成する］
で表される化合物、又はその塩、回転異性体、若しくは光学異性体。

【請求項２】

Ar^{1}が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、キノリニル、キノキサリニル及びプリニルからなる群から選択され、それらのそれぞれが、任意でR^{3}，　R^{3a}，　R^{3b}，　R^{4}及びR^{4a}で置換される、請求項１に記載の化合物。

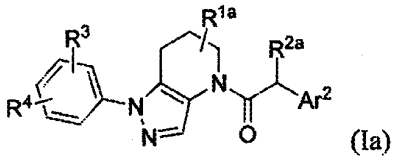
【請求項３】

Ar^{2}が、フェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサチアジアゾリル、ピロリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン、ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリジン、イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン、イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン、及びピロロ［２，３－ｂ］ピリジンからなる群から選択され、それらのそれぞれが、任意でR^{5}，　R^{6}及びR^{7}で置換される、請求項１又は２のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項４】

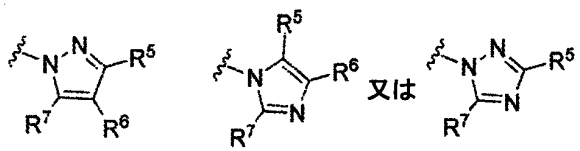
Ar^{1}がフェニル，　ナフチル及びピリジルからなる群から選択され、それらのそれぞれが、１～５個の置換基R^{3}，　R^{3a}，　R^{3b}，　R^{4}及びR^{4a}で置換される、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項５】
Ar^2が、ピラゾリル、イミダゾリル、及びトリアゾリルからなる群から選択され、それらのそれぞれが、R^5，　R^6及びR^7で置換される、請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項６】
Ar^1がフェニル，　ナフチル及びピリジルからなる群から選択され、それらのそれぞれが、１～５個の置換基R^3，　R^{3a}，　R^{3b}，　R^4及びR^{4a}で置換され；かつAr^2が、ピラゾリル、イミダゾリル、及びトリアゾリルからなる群から選択され、それらのそれぞれが、R^5，　R^6及びR^7で置換される、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項７】
Ar^1がフェニルであり、置換基R^3，　R^{3a}，　R^{3b}，　R^4及びR^{4a}で置換され、かつAr^2が、ピラゾリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン、ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリジン、イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン、イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン、及びピロロ［２，３－ｂ］ピリジンからなる群から選択され、それらのそれぞれが、任意でR^5，　R^6及びR^7で置換される、請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項８】
以下の式：
【化２】



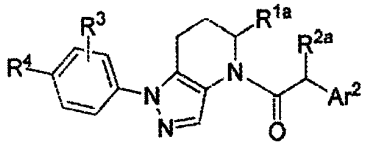
(Ia)

で表される化合物、又はその医薬として許容される塩、回転異性体、若しくは光学異性体であって、R^3及びR^4が、Ｈ，　ハロゲン，　－R^e，　－ＣＮ，　及び－SO_2R^eからなる群から独立して選択される、請求項１～７のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項９】
Ar^2がヘテロアリール基である、請求項１～８のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１０】
Ar^2がヘテロアリール基であり、任意で置換され、環の頂点の窒素原子を介して当該分子と結合している、請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１１】
Ar^2が、以下の式：
【化３】

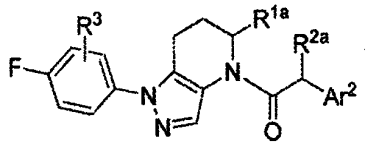


で表される、請求項１～１０のいずれか１項に記載の化合物、又はその医薬として許容される塩、回転異性体若しくは光学異性体であって、R^5，　R^6，及びR^7が、Ｈ，　ハロゲン，　－R^h，　－ＣＮ，　－SO_2R^h，　－CO_2R^f，　－$CONR^fR^g$，

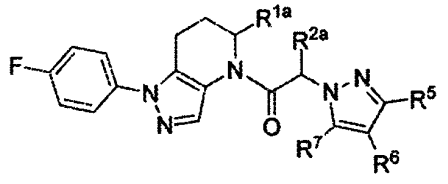
及びＹからなる群から独立して選択される、当該化合物。
【請求項１２】
以下の式：
【化４】


(Ia1)

で表される、請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物、又はその医薬として許容される塩、回転異性体若しくは光学異性体であって、R^4が、Ｆ及びＣｌからなる群から選択される、当該化合物。
【請求項１３】
Ｙが、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、イミダゾリニル及びピラゾリルからなる群から選択される、請求項１～１２のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１４】
以下の式：
【化５】


(Ia2)

で表される、請求項１～１３のいずれか１項に記載の化合物、又はその医薬として許容される塩、回転異性体若しくは光学異性体であって、R^3が、Ｈ，　ハロゲン，　C_{1-8}　アルキル，　C_{1-8}　ハロアルキル及びC_{1-8}　アルコキシからなる群から選択され；　R^{1a}及びR^{2a}が、Ｈ，　C_{1-8}　アルキル，　C_{1-8}　ハロアルキル，　C_{1-8}　アルコキシ及びC_{1-8}　ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択される、当該化合物。
【請求項１５】
以下の式：
【化６】


(II)

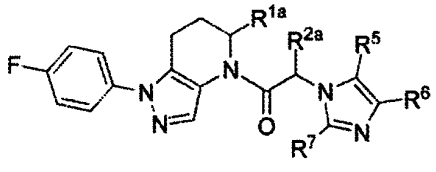
で表される、請求項１に記載の化合物、又はその医薬として許容される塩、回転異性体若しくは光学異性体であって、R^{1a}　及びR^{2a}が、Ｈ，　C_{1-8}　アルキル，　C_{1-8}　ハロアルキル，　C_{1-8}　アルコキシ及びC_{1-8}　ヒドロキシアルキルからな

る群から独立して選択され；かつＲ^{5}，　Ｒ^{6}，及びＲ^{7}　が、Ｈ，ハロゲン，　－Ｒ^{h}，　－ＣＮ，　－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{h}，　－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{f}，　－ＣＯＮＲ^{f}Ｒ^{g}，　及びＹからなる群から独立して選択される、当該化合物。

【請求項１６】

以下の式：

【化７】



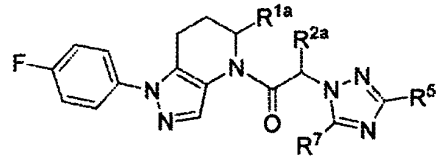
(III)

で表される、請求項１に記載の化合物、又はその医薬として許容される塩、回転異性体若しくは光学異性体であって、Ｒ^{1a}及びＲ^{2a}は、Ｈ，　Ｃ$_{1-8}$　アルキル，　Ｃ$_{1-8}$　ハロアルキル，　Ｃ$_{1-8}$　アルコキシ及びＣ$_{1-8}$　ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択され；かつＲ^{5}，　Ｒ^{6}，及びＲ^{7}は、Ｈ，　ハロゲン，　－Ｒ^{h}，　－ＣＮ，　－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{h}，　－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{f}，　－ＣＯＮＲ^{f}Ｒ^{g}，及びＹからなる群から独立して選択される、当該化合物。

【請求項１７】

以下の式：

【化８】



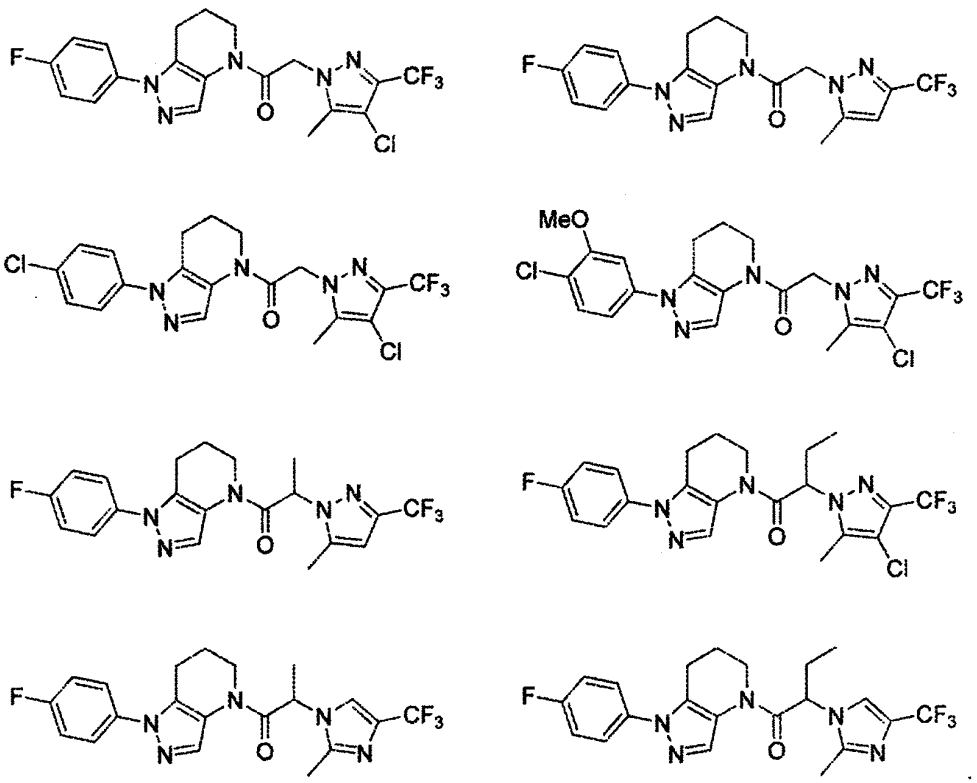
(IV)

で表される、請求項１に記載の化合物、又はその医薬として許容される塩、回転異性体若しくは光学異性体であって、Ｒ^{1a}及びＲ^{2a}は、Ｈ，　Ｃ$_{1-8}$　アルキル，　Ｃ$_{1-8}$　ハロアルキル，　Ｃ$_{1-8}$　アルコキシ，及びＣ$_{1-8}$　ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択され；かつＲ^{5}及びＲ^{7}は、Ｈ，　ハロゲン，　－Ｒ^{h}，　－ＣＮ，　－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{h}，　－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{f}，　－ＣＯＮＲ^{f}Ｒ^{g}，及びＹからなる群から独立して選択される、当該化合物。

【請求項１８】

以下の式：

【化９】

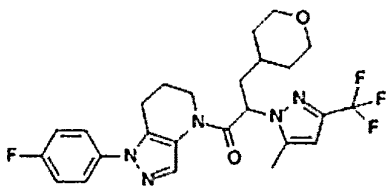


で表される化合物からなる群から選択される、請求項１の化合物。

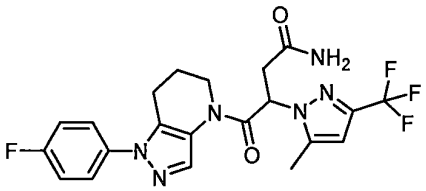
【請求項１９】

以下の：

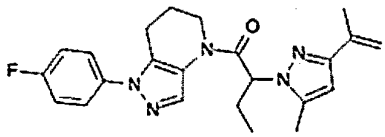
【化１０】



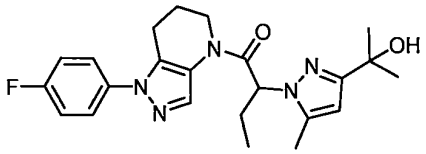
,



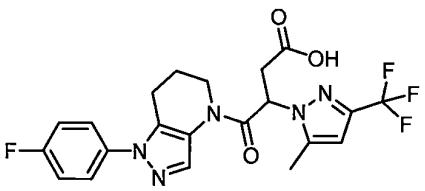
,



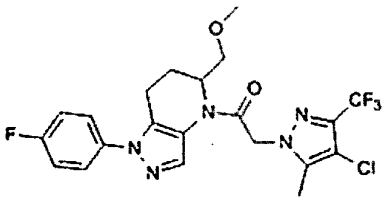
,



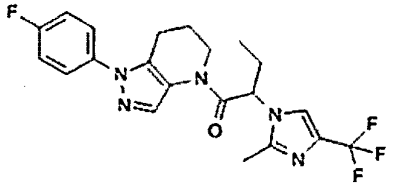
,



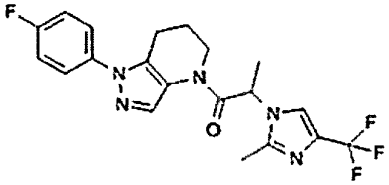
,



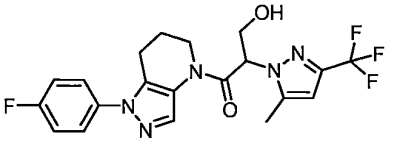
,



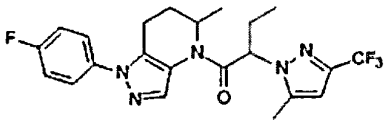
,



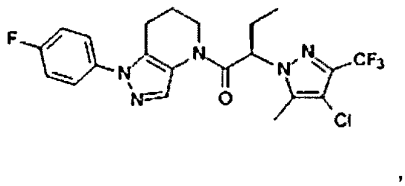
,



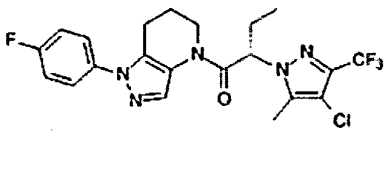
,



,

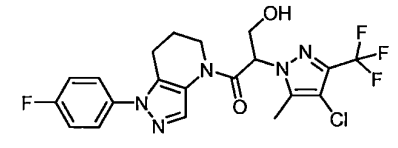


,

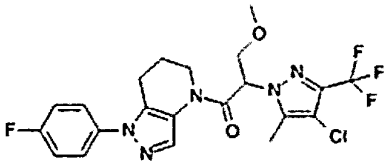


,

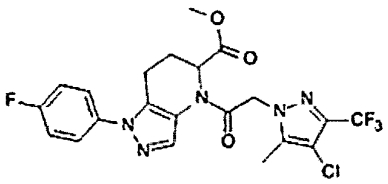
【化１１】



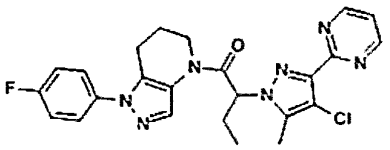
,



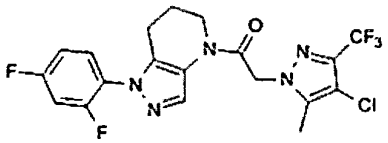
,



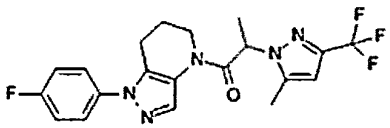
,



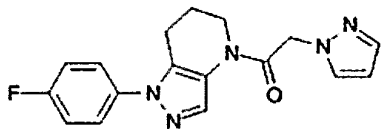
,



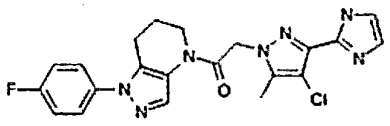
,



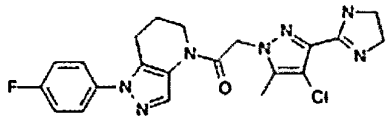
,



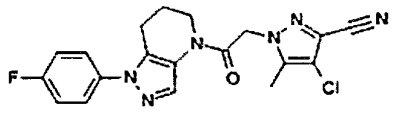
,



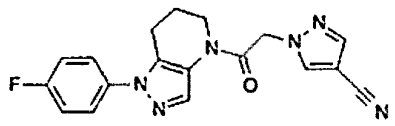
,



,

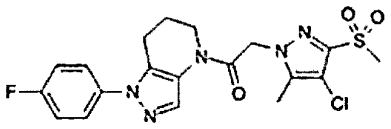


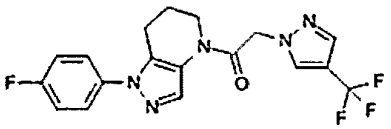
,

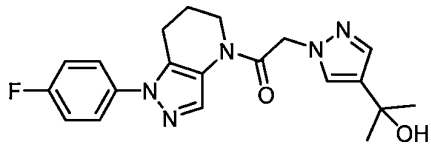


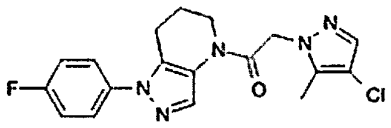
,

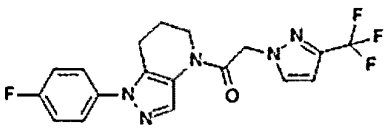
【化１２】

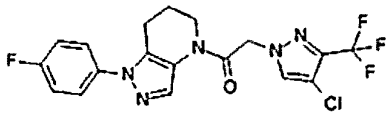


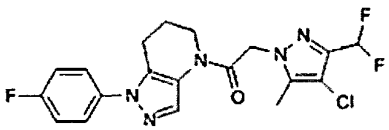


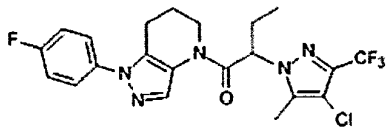


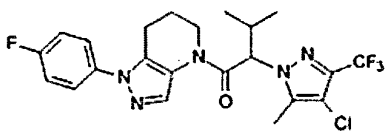


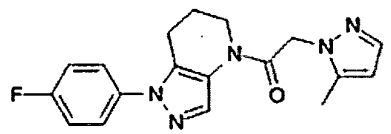


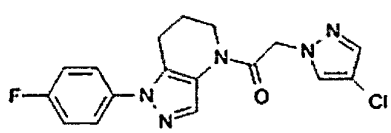


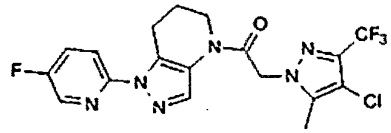




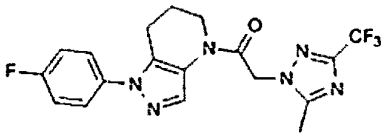




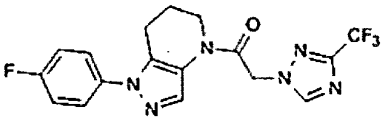




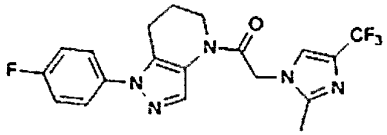
【化１３】



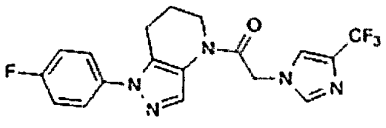
,



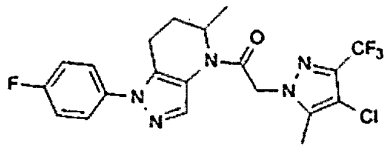
,



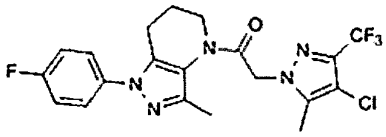
,



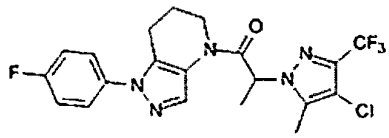
,



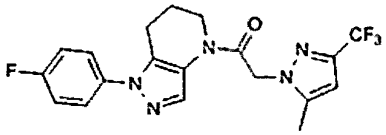
,



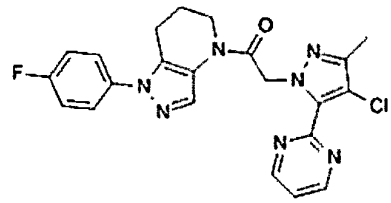
,



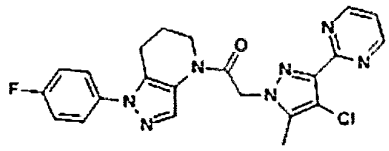
,



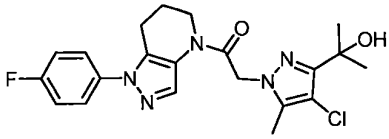
,



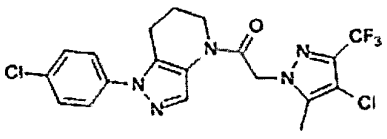
,



,

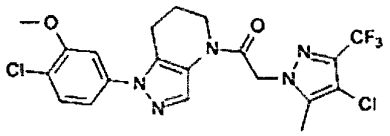
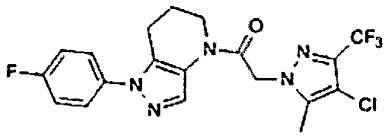


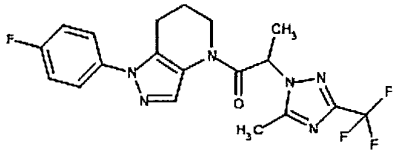
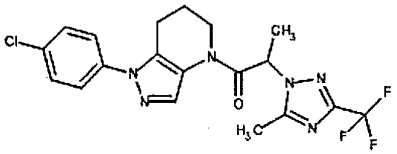
,

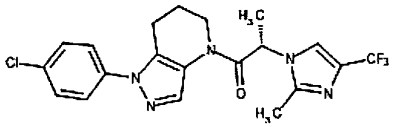
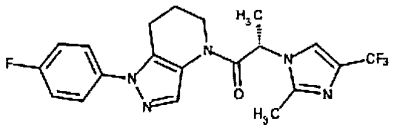


,

【化１４】


,

,


,

,



,

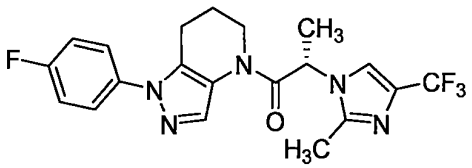
及び

の化合物、又はその医薬として許容される塩からなる群から選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項２０】

以下の構造：

【化１５】

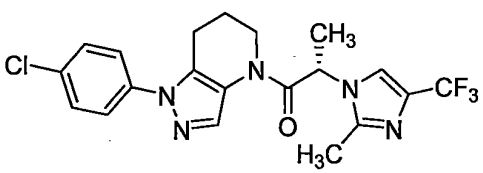


で表される、請求項１に記載の化合物、又はその医薬として許容される塩。

【請求項２１】

以下の構造：

【化１６】

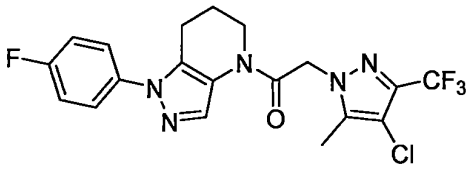


で表される、請求項１に記載の化合物、又はその医薬として許容される塩。

【請求項２２】

以下の構造：

【化１７】



で表される、請求項１に記載の化合物、又はその医薬として許容される塩。

【請求項２３】

医薬として許容される賦形剤又は担体及び請求項１～２２のいずれか１項に記載の化合物を含有する医薬組成物。

【請求項２４】

ステント又はステントグラフトデバイスとして形成される、請求項２３に記載の医薬組成物。

【請求項２５】

ＣＣＲ－１が関与する疾患又は症状を治療するための医薬組成物であって、治療有効量の請求項１～１９のいずれか１項に記載の化合物を含有する、当該医薬組成物。

【請求項２６】

前記ＣＣＲ－１が関与する疾患又は症状が、炎症性の症状である、請求項２５に記載の医薬組成物。

【請求項２７】

前記ＣＣＲ－１が関与する疾患又は症状が、免疫調節障害である、請求項２５に記載の医薬組成物。

【請求項２８】

前記ＣＣＲ－１が関与する疾患又は症状が関節リウマチ、多発性硬化症、移植による拒絶反応、皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、血管炎、炎症性腸疾患、食物アレルギー、喘息、アルツハイマー症、パーキンソン症、乾癬、エリテマトーデス、変形性関節症、脳卒中、再狭窄、放射線誘導性肺疾患、及び脳脊髄炎からなる群から選択される、請求項２５に記載の医薬組成物。

【請求項２９】

前記ＣＣＲ－１が関与する疾患又は症状が多発性骨髄腫である、請求項２５に記載の医薬組成物。

【請求項３０】

前記ＣＣＲ－１が関与する疾患又は症状が骨粗鬆症である、請求項２５に記載の医薬組成物。

【請求項３１】

経口、非経口、直腸、経皮、舌下、経鼻、又は局所投与によって投与される、請求項２５に記載の医薬組成物。

【請求項３２】

抗炎症剤、鎮痛剤、抗増殖剤、代謝阻害剤、白血球遊走阻害剤、又は免疫調節剤と組み合わせて投与される、請求項２５に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本願は、２０１２年８月２８日にされた米国特許出願第６１／６９３，７５８号、及び２０１３年６月６日にされた米国特許出願第６１／８３１，６９４号に基づく優先権の利益を主張し、それらの全ての開示内容は、本願において参照により援用される。

【０００２】

連邦支援の研究又は開発によりなされた発明の権利についての言及
適用無し
【０００３】
コンパクトディスクにより別に提出された「配列表」、表、又はコンピュータープログラムリスト
適用無し
【背景技術】
【０００４】
本発明は、ＭＩＰ－１α、ロイコタクチン、ＭＰＩＦ－１及びＲＡＮＴＥＳ等の様々なケモカインのＣＣＲ１受容体への結合を阻害する効果がある、化合物、１つ以上のそのような化合物又はそれらの医薬として許容される塩を含有する医薬組成物を提供する。ＣＣＲ１受容体のアンタゴニスト又は調節剤として、当該化合物及び組成物は、炎症性疾患又は免疫異常症状及び疾患の治療に有用性を有する。
【０００５】
ヒトの健康は、外来病原体を検出し破壊する身体の作用に依存しているが、それは個体から有用な資源を排除したり、あるいは疾病を誘導する場合もある。免疫系は、白血球（ＷＢＣｓ）：Ｔ及びＢリンパ球、単球、巨核球、顆粒球、ＮＫ細胞、マスト細胞、樹状細胞、及び免疫誘導細胞（破骨細胞等）、リンパ組織及びリンパ管を含み、身体の防御システムを形成する。感染に対抗するため、白血球は身体全体を循環して、病原体を検出する。病原体が検出すると、自然免疫細胞及び特に細胞傷害性Ｔ細胞が感染部位に集合して、病原体を破壊する。ケモカインは、リンパ球、単球及び顆粒球等の免疫細胞の集合及び活性化の分子ビーコンとして作用し、病原体が存在する部位を特定する。
【０００６】
病原菌の免疫システム調整にもかかわらず、特定の不適切なケモカインのシグナル伝達が発生し、炎症性障害、例えばリウマチ様関節炎、多発性硬化症等の誘因又は持続に寄与する。例えば、リウマチ様関節炎では、骨関節における無秩序なケモカインの蓄積が、浸潤性マクロファージ及びＴ細胞を誘引及び活性化する。これらの細胞の活性化は、少なくとも一部では炎症そして最終的には骨及び軟骨の損失に導く、髄液細胞の増殖を誘導する（ＤｅＶｒｉｅｓ，　Ｍ．Ｅ．，　ｅｔ　ａｌ．，　Ｓｅｍｉｎ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　１１（２）：９５－１０４　（１９９９）を参照）。多発性硬化症等のいくつかの脱髄疾患の特質は、中枢神経系へのケモカイン介在性の単球／マクロファージ及びＴ細胞の動員である（Ｋｅｎｎｅｄｙ，　ｅｔ　ａｌ．，　Ｊ．　Ｃｌｉｎ．　Ｉｍｍｕｎｏｌ．　１９（５）：２７３－２７９　（１９９９）参照）。移植片への破壊性ＷＢＣのケモカイン動員は、その後の拒絶に影響を及ぼした。ＤｅＶｒｉｅｓ，　Ｍ．Ｅ．，　ｅｔ　ａｌ．，　ｉｂｉｄを参照されたい。ケモカインは、炎症及びリンパ球の発現において重要な役割を担っており、その活性を特異的に操作する能力は、現在満足な治療がない疾患を改善及び停止させることに大きな影響を与える。さらに、コストのかかる免疫抑制医薬の効果を発生及び複雑化させることなく、移植拒絶を最小化できる。
【０００７】
ケモカインは、４０超の小ペプチド（７～１０ｋＤ）群であり、ＷＢＣ又は免疫性派生細胞で主に発現される受容体に結合するとともに、Ｇタンパク質共役シグナル伝達カスケードを通るシグナルが、その化学誘引物質及び化学刺激物質の機能を媒介する。受容体は１以上のリガンドと結合でき、例えば、受容体ＣＣＲ１は、ＲＡＮＴＥＤ（ｒｅｇｕｌａｔｅｄ　ｏｎ　ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ　ｎｏｒｍａｌ　Ｔ　ｃｅｌｌ　ｅｘｐｒｅｓｓｅｄ）、ＭＩＰ－１α（マクロファージ炎症性タンパク質）、ＭＰＩＦ－１／ＣＫβ８、及びＬｅｕｋｏｔａｃｔｉｎケモカイン（その他のもの中ではより低い親和性である）と結合する。これまでに２４個のケモカイン受容体が知られている。非常に多くのケモカイン、多リガンド結合受容体、及び免疫細胞上の異なる受容体プロファイルは、厳密に制御され特異的な免疫応答を可能にしている。Ｒｏｓｓｉ，　ｅｔ　ａｌ．，　Ａｎｎ．　Ｒｅｖ．　Ｉｍｍｕｎｏｌ．　１８（１）：２１７－２４２　（２０００）を参照されたい

。ケモカイン活性は、その対応する受容体の調整を通して制御でき、関連炎症及び免疫疾患を治療するとともに、器官及び組織移植を可能にする。

【０００８】

受容体ＣＣＲ１及びそのケモカインリガンドには、例えばＭＩＰ－１α、ＭＰＩＦ－１／ＣＫβ８、ロイコタクチン及びＲＡＮＴＥＳ等があり、これらは重要な治療標的であるが（Ｓａｅｋｉ，ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｅｓｉｇｎ ９：１２０１－１２０８ （２００３）を参照）、それはこれらがリウマチ様関節炎、移植拒絶（ＤｅＶｒｉｅｓ，Ｍ．Ｅ．，ｅｔ ａｌ．，ｉｂｉｄ．参照）、及び多発性硬化症（Ｆｉｓｃｈｅｒ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｎｅｕｒｏｉｍｍｕｎｏｌ．１１０（１－２）：１９５－２０８ （２０００）；Ｉｚｉｋｓｏｎ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１９２（７）：１０７５－１０８０ （２０００）；及びＲｏｔｔｍａｎ，ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．３０（８）：２３７２－２３７７ （２０００））に影響を及ぼすからである。実際、機能ブロック抗体、修飾ケモカイン受容体リガンド及び小有機化合物が発見されており、そのいくつかは、いくつかのケモカイン介在性疾患を予防又は治療することの実証に成功している（Ｒｏｓｓｉ，ｅｔ ａｌ．，ｉｂｉｄ．に概説されている）。とりわけ、リウマチ様関節炎の実験的モデルにおいて、シグナル伝達のブロッキングする修飾ＲＡＮＴＥＳリガンドを投与した場合に、疾患の発症が消滅する（Ｐｌａｔｅｒ－Ｚｙｂｅｒｋ，ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｌｅｔｔ．５７（１－３）：１１７－１２０ （１９９７）を参照）。機能ブロッキング抗体及び小ペプチド療法は有望であるが、これらは投与されると極端に短い半減期で分解する危険性、及び多くのタンパク質において典型的な、開発及び製造のための費用が非常に高額であることが難点である。小有機化合物は、インビボでより長い半減期を有することが多く、有効性のためにより少ない用量でよく、しばしば経口投与ができるとともに、結果として高額にならないために好ましい。いくつかのＣＣＲ１の有機類似体が既に報告されている（Ｈｅｓｓｅｌｇｅｓｓｅｒ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７３（２５）：１５６８７－１５６９２ （１９９８）；Ｎｇ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４２（２２）：４６８０－４６９４ （１９９９）；Ｌｉａｎｇ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７５（２５）：１９０００－１９００８ （２０００）；及びＬｉａｎｇ，ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．３８９（１）：４１－４９ （２０００）を参照）。動物モデルにおける疾患の治療が実証された有効性の視点から（Ｌｉａｎｇ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７５（２５）：１９０００－１９００８ （２０００）を参照）、ＣＣＲ１シグナル伝達に介在される疾患の治療において使用できる追加の化合物を確認する調査が続けられている。

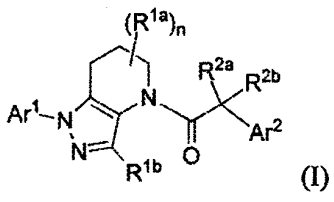
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００９】

本明細書において、以下の式：

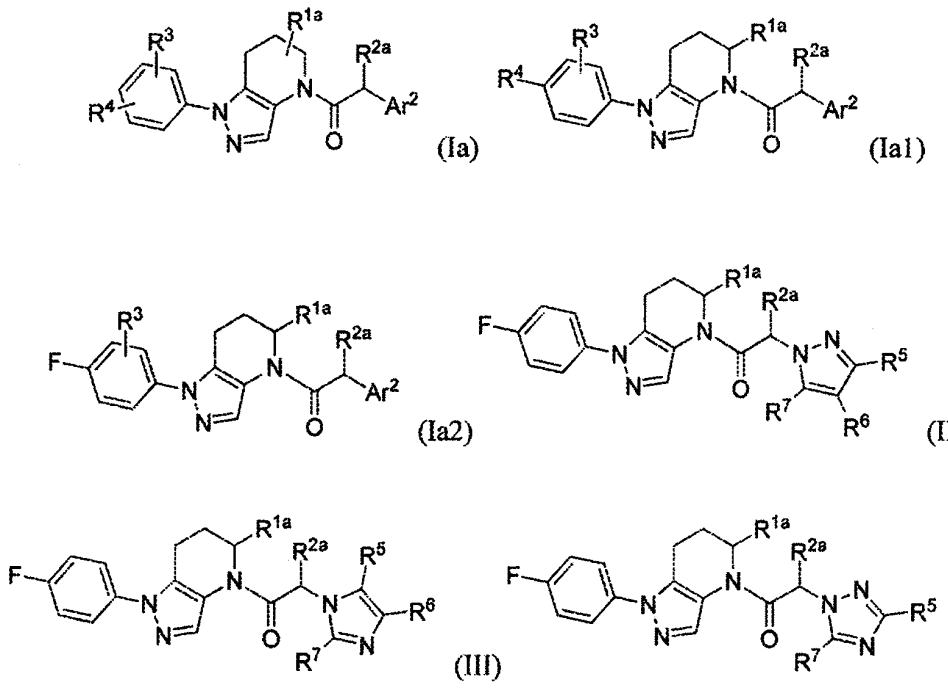
【化１】



(I)

で表される化合物、並びにその塩、回転異性体及び光学異性体が記載されており、式中のｎ並びに置換基Ｒ^{1a}，Ｒ^{1b}，Ｒ^{2a}，Ｒ^{2b}，Ａｒ^{1}及びＡｒ^{2}の意味は、本明細書及び特許請求の範囲に記載されている。

【００１０】
以下の式Ｉａ，　Ｉａ１，　Ｉａ２，　ＩＩ，　ＩＩＩ及びＩＶ：
【化２】



で表される化合物が、選択される化合物の群である。
【００１１】
本明細書中に示す化合物に加えて、本発明は、更に、これらの化合物を１つ以上含有する医薬組成物、及び主にＣＣＲ１シグナル活性に関連する疾患を治療するための治療方法においてこれらの化合物を使用する方法も提供する。
【００１２】
図面の簡単な説明
無し
【００１３】
発明の詳細な説明
Ｉ．略語及び定義
「アルキル」という用語は、それ自体、又は他の置換基の部分として、他に言及の無い限り、表示された数の炭素原子を有する（即ちＣ$_{1}$－$_{8}$は、１～８個の炭素原子を意味する）直鎖又は分岐鎖の炭化水素基を意味する。アルキル基の例として、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル等が挙げられる。「アルケニル」という用語は、１つ以上の二重結合を有する不飽和アルキル基を意味する。同様に、「アルキニル」という用語は、１つ以上の三重結合を有する不飽和アルキル基を意味する。そのような不飽和アルキル基の例として、ビニル、２－プロペニル、クロチル、２－イソペンテニル、２－（ブタジエニル）、２，４－ペンタジエニル、３－（１，４－ペンタジエニル）、エチニル、１－および３－プロピニル、３－ブチニル、および高次同族体および異性体を含む。「シクロアルキル」という用語は、表示された数の炭素原子を有し（例えばＣ$_{3}$－$_{6}$シクロアルキル）、完全に飽和している、又は環の頂点の間に１つ以上の二重結合を有しない炭化水素環を意味する。また、「シクロアルキル」は、二環式、及び複素環式の炭化水素環をも意味し、例えば、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン、ビシクロ［２．２．２］オクタン等が挙げられる。「ヘテロシクロアルキル」は、Ｎ、Ｏ及びＳか

ら選択される１～５個のヘテロ原子を含むシクロアルキル基を意味し、窒素及び硫黄原子は任意で酸化され、窒素原子は任意で四級化される。ヘテロシクロアルキルは、単環、二環又は複素環式環であってもよい。ヘテロシクロアルキルの非限定的な例として、ピロリジン、ピペリジニル、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ブチロラクタム、バレロラクタム、イミダゾリジノン、ヒダントイン、ジオキソラン、フタルイミド、ピペリジン、１，４－ジオキサン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン－Ｓ－オキシド、チオモルホリン－Ｓ，Ｓ－オキシド、ピペラジン、ピラン、ピリドン、３－ピロリン、チオピラン、ピロン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、およびキヌクリジン基が挙げられる。ヘテロシクロアルキル基は、環炭素またはヘテロ原子を通して分子の残部に結合することができる。

【００１４】

「アルキレン」という用語は、単独でまたは別の置換基の一部として、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－により例示されるようなアルカンから誘導される二価ラジカルを意味する。一般的に、アルキル（またはアルキレン）基は１～２４個の炭素原子数を有するが、本発明においては１０個以下の炭素原子数を有する基が好ましい。「低級アルキル」または「低級アルキレン」は、一般に４以下の炭素原子数を有するより短い鎖のアルキルまたはアルキレン基である。同様に、「アルケニレン」および「アルキニレン」は、それぞれ、二重または三重結合を有する「アルキレン」の不飽和形態を指す。

【００１５】

「アルコキシ」、「アルキルアミノ」および「アルキルチオ」（またはチオアルコキシ）という用語は、それらの従来の意味合いで用いられ、それぞれ、酸素原子、アミノ基、または硫黄原子を介して分子の残部に結合されるアルキル基を指す。加えて、ジアルキルアミノ基に対して、アルキル部分は同じかまたは異なることができると共に、また、それぞれが結合される窒素原子と組み合わせて３～７員環を形成することができる。従って、－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}として示される基は、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、およびアゼチジニル基などを含むように意図されている。

【００１６】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、単独でまたは別の置換基の一部として、特記のない限り、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子を意味する。加えて、「ハロアルキル」などの用語は、モノハロアルキルおよびポリハロアルキル基を含むように意図されている。例えば、用語「Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル」は、トリフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、４－クロロブチル、および３－ブロモプロピル基などを含むように意図されている。

【００１７】

「アリール」という用語は、特記のない限り、単環、または縮合するかまたは共有結合した多環（３環まで）であることができるポリ不飽和で一般的に芳香族の炭化水素基を意味する。「ヘテロアリール」という用語は、Ｎ、Ｏ、およびＳから選択される１～５のヘテロ原子を含有するアリール基（または環）を指し、窒素および硫黄原子は任意に酸化されると共に、窒素原子（複数を含む）は任意に四級化される。ヘテロアリール基は、ヘテロ原子を通して分子の残部に結合することができる。アリール基の非限定例には、フェニル、ナフチルおよびビフェニル基が挙げられ、一方、ヘテロアリール基の非限定例には、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミンジニル、トリアジニル、キノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シノリニル、フタラジニイル、ベンゾトリアジニル、プリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、イソベンゾフリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾトリアジニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジン、ベンゾチアキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、プテリジニル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、チアゾリル、フリル、およびチエニル基などが挙げられる。上述の各アリールおよびヘテロア

リール環系に対する置換基は、以下に記載される許容可能な置換基の群から選択される。

【００１８】

簡潔には、「アリール」という用語は、他用語と組み合わせて用いられる場合に（例えば、アリールオキシ、アリールチオキシ、アリールアルキル）、上で定義したアリールおよびヘテロアリール環の両方を含む。従って、「アリールアルキル」という用語は、アリール基がアルキル基に結合されるラジカル（例えば、ベンジル、フェネチル、およびピリジルメチルなど）を含むように意図されている。

【００１９】

上記用語（例えば、「アルキル」、「アリール」および「ヘテロアリール」）は、一部の実施形態において、指定ラジカルの置換および非置換両方の形態を含む。各タイプのラジカルに対する好ましい置換基は以下に提供される。簡潔に、用語アリールおよびヘテロアリールは、以下に提供されるような置換または非置換種を指すが、一方で、用語「アルキル」および関連脂肪族ラジカルは、置換されると示されていない限り、非置換種を指すように意図されている。

【００２０】

アルキルラジカル（多くの場合、アルキレン、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルと呼ばれる基を含む）に対する置換基は、ゼロから、式中ｍ’がこうしたラジカル中の全炭素原子数である（２ｍ’＋１）までの範囲にある数において、ハロゲン、－ＯＲ’、－ＮＲ’Ｒ’’、－ＳＲ’、－ＳｉＲ’Ｒ’’　Ｒ’’’、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、－Ｃ（Ｏ）Ｒ’、－Ｃ（Ｏ）$_2$Ｒ’、－ＣＯ－ＮＲ’Ｒ’’、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’、－ＮＲ’’Ｃ（Ｏ）Ｒ’、－ＮＲ’’－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’’Ｒ’’’、－ＮＲ’’Ｃ（Ｏ）$_2$Ｒ’、－ＮＨ－Ｃ（ＮＨ$_2$）＝ＮＨ、－ＮＲ’Ｈ－Ｃ（ＮＨ$_2$）＝ＮＨ、－ＮＨ－Ｃ（ＮＨ$_2$）＝ＮＲ’、－Ｓ（Ｏ）Ｒ’、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ’、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ’Ｒ’’、－ＮＲ’Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ’’、－ＣＮおよび－ＮＯ$_2$基から選択される多様な基であることができる。Ｒ’、Ｒ’’およびＲ’’’は、それぞれ独立に、水素、非置換Ｃ$_{1\sim8}$アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換アリール、１～３ハロゲンにより置換されたアリール、非置換Ｃ$_{1\sim8}$アルキル、Ｃ$_{1\sim8}$アルコキシまたはＣ$_{1\sim8}$チオアルコキシ基、または非置換アリール－Ｃ$_{1\sim4}$アルキル基を指す。Ｒ’およびＲ’’が同じ窒素原子に結合される場合に、それらは窒素原子と組み合わせて３－、４－、５－、６－、または７－員環を形成することができる。例えば、－ＮＲ’Ｒ’’は１－ピロリジニルおよび４－モルホリニル基を含むように意図されている。

【００２１】

同様に、アリールおよびヘテロアリール基に対する置換基は多様であり、一般に、ゼロから、芳香族環系上の開放原子価の全体数までの範囲にある数において、ハロゲン、－ＯＲ’、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、－ＮＲ’Ｒ’’、－ＳＲ’、－Ｒ’、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－Ｃ（Ｏ）$_2$Ｒ’、－ＣＯ－ＮＲ’Ｒ’’、－Ｃ（Ｏ）Ｒ’、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’’、－ＮＲ’’Ｃ（Ｏ）Ｒ’、－ＮＲ’’Ｃ（Ｏ）$_2$Ｒ’、－ＮＲ’－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’’Ｒ’’’、－ＮＨ－Ｃ（ＮＨ$_2$）＝ＮＨ、－ＮＲ’Ｃ（ＮＨ$_2$）＝ＮＨ、－ＮＨ－Ｃ（ＮＨ$_2$）＝ＮＲ’、－Ｓ（Ｏ）Ｒ’、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ’、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ’Ｒ’’、－ＮＲ’Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ’’、－Ｎ$_3$、パーフルオロ（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルコキシ、およびパーフルオロ（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル基から選択されると共に、Ｒ’、Ｒ’’およびＲ’’’は、水素、Ｃ$_{1\sim8}$アルキル、Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2\sim8}$アルケニル、Ｃ$_{2\sim8}$アルキニル、非置換アリールおよびヘテロアリール、（非置換アリール）－Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、および非置換アリールオキシ－Ｃ$_{1\sim4}$アルキル基から独立に選択される。他の適する置換基には、１～４個の炭素原子のアルキレン繋ぎ鎖により環原子に結合される上記アリール置換基のそれぞれが挙げられる。

【００２２】

アリールまたはヘテロアリール環の隣接原子上の二つの置換基は、ＴおよびＵが独立に－ＮＨ－、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－または単結合であり、ｑが０～２の整数である式－Ｔ－Ｃ（Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_q$－Ｕ－で表される置換基により、任意に置き換えることが可能であ

る。あるいは、アリールまたはヘテロアリール環の隣接原子上の二つの置換基は、ＡおよびＢが独立に－ＣＨ$_2$－、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ’－または単結合であり、ｒが１～３の整数である式－Ａ－（ＣＨ$_2$）$_r$－Ｂ－で表される置換基により、任意に置き換えることが可能である。そのように形成される新環の単結合の一つは、任意に二重結合により置き換えることが可能である。あるいは、アリールまたはヘテロアリール環の隣接原子上の二つの置換基は、ｓおよびｔが独立に０～３の整数であり、Ｘが－Ｏ－、－ＮＲ’－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、または－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ’－である式－（ＣＨ$_2$）$_s$－Ｘ－（ＣＨ$_2$）$_t$－で表される置換基により、任意に置き換えることが可能である。－ＮＲ’－および－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ’－中の置換基Ｒ’は、水素または非置換Ｃ$_{1～6}$アルキル基から選択される。

【００２３】

本明細書において用いられる用語「ヘテロ原子」は、酸素（Ｏ）、窒素（Ｎ）、硫黄（Ｓ）およびケイ素（Ｓｉ）を含むように意図されている。

【００２４】

「医薬的に許容可能な塩」なる用語は、本明細書で記載される化合物に見られる特定の置換基に応じて、比較的非毒性の酸又は塩基で調製される活性化合物の塩を含むことを意味する。本発明の化合物が比較的酸性の官能性を有する場合、所望の塩基の十分量と当該化合物の中性型を、そのまま又は不活性溶液中のいずれかで接触させることにより、塩基付加塩を得ることができる。医薬的に許容可能な無機塩基からの誘導された塩の例としては、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛等の塩がある。医薬的に許容可能な有機塩基から誘導された塩としては、第一級、第二級及び第三級アミンの塩があり、例えば、置換アミン、環状アミン、天然アミン、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、２－ジエチルアミノエタノール、２－ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、Ｎ－エチルモルホリン、Ｎ－エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、手及び風呂ミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミン等がある。本発明の化合物が、比較的塩基性の官能性を有する場合、所望の酸の十分量と当該化合物の中性型を、そのまま又は不活性溶液中のいずれかで接触させることにより、酸付加塩を得ることができる。医薬的に許容可能な酸付加塩の例としては、無機酸から誘導されたものとして、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、炭酸水素酸、リン酸、リン酸一水素酸等があり、並びに、比較的非毒性の酸から誘導された塩として、炭酸、プロピオン酸、イソブチル酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸等がある。また、アルギン酸塩等のアミノ酸の塩、及びグルクロン酸又はガラクツロナン酸等の有機酸の塩が含まれる（例えば、Ｂｅｒｇｅ，　Ｓ．Ｍ．，　ｅｔ　ａｌ，“Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓａｌｔｓ”，Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅ，１９７７，６６，１－１９を参照）。本発明の特定の化合物は、当該化合物が塩基又は酸付加塩のいずれにも変換できるよう、塩基及び酸両方の官能性を有する。

【００２５】

化合物の中性型を、従来の手法で、塩基又は酸と塩を接触させるとともに、起源化合物を単離することにより再生してもよい。化合物の起源形態は、ある特定の物理的特性の点、例えば極性溶媒中での溶解性が様々な塩の形態とは異なるが、それ以外は、当該塩は本発明の目的に応じて化合物の起源形態と同等である。

【００２６】

塩状態に加え、本発明はプロドラッグ状態で化合物を提供する。本明細書に記載される化合物のプロドラッグは、本発明の化合物を提供するための生理学的条件下で化学変化

を受け易い化合物である。さらに、プロドラッグは、生体外（ｅｘ　ｖｉｖｏ）環境において、化学的又は生化学的方法により、本発明の化合物に変換できる。例えば、プロドラッグを、好適な酵素又は化学試薬と共に経皮パッチ貯蔵庫に置いた場合、徐々に本発明の化合物に変換できる。

【００２７】

本発明の特定の化合物は、非溶媒和状態及び溶媒和状態のいずれでも存在できる。一般的には、溶媒和状態は、非溶媒和状態と同等であり、本発明の範囲に包含されることを意図する。本発明の特定の化合物は、多結晶又はアモルファス状態で存在してもよい。一般的には、全ての物理的形態は、本発明により考慮される使用と同等であり、本発明の範囲内であることを意図する。

【００２８】

本発明の特定の化合物は、不斉炭素原子（光学中心）又は二重結合を有し、ラセミ体、ジアステレオマー、幾何異性体、位置異性体及び個々の異性体（例えば、別々のエナンチオマー）は全て、本発明の範囲内に包含される意図である。本発明の化合物はまた、当該化合物を構成する１以上の原子で、非天然的比率の原子同位体を含有する。例えば、化合物は放射活性同位体、例えば、トリチウム（^{3}Ｈ）、ヨウ素－１２５（^{125}Ｉ）又は炭素－１４（^{14}Ｃ）等で放射標識してもよい。本発明の化合物の全ての同位体変化は、放射活性であるか否かに関係なく、本発明の範囲内に包含される意図である。

【００２９】

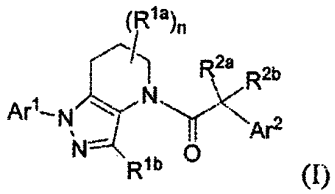
本発明は、式Ｉの化合物（同様にそれらの亜種のＩａ，　Ｉａ１，　Ｉａ２，　ＩＩ，　ＩＩＩ及びＩＶの化合物）がＣＣＲ１受容体の強力なアンタゴニストとして機能するという発見に基づく。当該化合物は、インビボで抗炎症活性を有する。従って、本明細書中で提供される化合物は、ＣＣＲ１が関与する疾患の治療のための医薬組成物又は方法において、並びに競合的ＣＣＲ１アンタゴニストの同定のためのアッセイにおける対照として有用である。

【００３０】

化合物

第一の側面において、本発明は、以下の式：

【化３】



(I)

で表される化合物、その塩、回転異性体及び光学異性体を提供する。

【００３１】

式Ｉにおいて、ｎは０～３の整数であり；

各Ｒ^{1a}及びＲ^{1b}は、Ｈ，　Ｃ$_{1-8}$　アルキル，　Ｃ$_{1-8}$　ハロアルキル，　Ｃ$_{3-6}$　シクロアルキル，　－ＣＯＲ^{a}，　－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{a}，　－ＣＯＮＲ^{a}Ｒ^{b}，　－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}，　－ＮＲ^{a}ＣＯＲ^{b}，　－ＯＲ^{a}，　－Ｘ^{1}ＣＯＲ^{a}，　－Ｘ^{1}ＣＯ$_{2}$Ｒ^{a}，　－Ｘ^{1}ＣＯＮＲ^{a}Ｒ^{b}，　－Ｘ^{1}ＮＲ^{a}ＣＯＲ^{b}，　－Ｘ^{1}ＮＲ^{a}Ｒ^{b}，及び－Ｘ^{1}ＯＲ^{a}からなる群から独立して選択され、ここでＸ^{1}はＣ$_{1-4}$　アルキレンからなる群から選択され、そして各Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、水素，　Ｃ$_{1-8}$　アルキル，　Ｃ$_{1-8}$　ハロアルキル，　及びＣ$_{3-6}$　シクロアルキルからなる群から独立して選択され、そして任意で隣接する炭素原子上の２つのＲ^{1a}は一緒になって５－，　６－又は７－員炭素環又はヘテロ炭素環を形成し；

各Ｒ^{2a}及びＲ^{2b}は、Ｈ，　ヒドロキシル，　Ｃ$_{1-8}$　アルキル，　Ｃ$_{1-8}$　ハロ

アルキル，C_{1-8} アルコキシ，C_{1-4} アルコキシ－C_{1-4} アルキル，C_{1-8} ヒドロキシアルキル，C_{1-4} アルコキシ－C_{1-4} アルコキシ，C_{3-6} シクロアルキル，C_{3-6} シクロアルキル－C_{1-4} アルキル，３～７－員ヘテロシクロアルキル，３～７－員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4} アルキル，$-X^1CO_2R^a$，$-X^1CONR^aR^b$，$-X^1NR^aCOR^b$，$-X^1NR^aR^b$からなる群から独立して選択され、ここでX^1，R^a及びR^bは上記で定義したものである。

【００３２】

記号Ar^1は、６員又は１０員の単環式又は融合した二環式アリール環、又は５～１０員の単環式又は融合した二環式ヘテロアリール環を表し；それらはそれぞれR^3，R^{3a}，R^{3b}，R^4及びR^{4a}の１～５個の置換基で置換され、これらの置換基は、H，ハロゲン，$-OR^c$，$-OC(O)R^c$，$-NR^cR^d$，$-SR^c$，$-R^e$，$-CN$，$-NO_2$，$-CO_2R^c$，$-CONR^cR^d$，$-C(O)R^c$，$-OC(O)NR^cR^d$，$-NR^dC(O)R^c$，$-NR^dC(O)_2R^e$，$-NR^c-C(O)NR^cR^d$，$-NH-C(NH_2)=NH$，$-NR^eC(NH_2)=NH$，$-NH-C(NH_2)=NR^e$，$-NH-C(NHR^e)=NH$，$-S(O)R^e$，$-S(O)_2R^e$，$-NR^cS(O)_2R^e$，$-S(O)_2NR^cR^d$，$-N_3$，$-X^2OR^c$，$-O-X^2OR^c$，$-X^2OC(O)R^c$，$-X^2NR^cR^d$，$-O-X^2NR^cR^d$，$-X^2SR^c$，$-X^2CN$，$-X^2NO_2$，$-X^2CO_2R^c$，$-O-X^2CO_2R^c$，$-X^2CONR^cR^d$，$-O-X^2CONR^cR^d$，$-X^2C(O)R^c$，$-X^2OC(O)NR^cR^d$，$-X^2NR^dC(O)R^c$，$-X^2NR^dC(O)_2R^e$，$-X^2NR^cC(O)NR^cR^d$，$-X^2NH-C(NH_2)=NH$，$-X^2NR^eC(NH_2)=NH$，$-X^2NH-C(NH_2)=NR^e$，$-X^2NH-C(NHR^e)=NH$，$-X^2S(O)R^e$，$-X^2S(O)_2R^e$，$-X^2NR^cS(O)_2R^e$，$-X^2S(O)_2NR^cR^d$，$-X^2N_3$，$-NR^d-X^2OR^c$，$-NR^d-X^2NR^cR^d$，$-NR^d-X^2CO_2R^c$，及び$-NR^d-X^2CONR^cR^d$からなる群から独立して選択され、ここで各X^2 C_{1-4} アルキレンからなる群から独立して選択され、そして各R^c及びR^dは、水素，C_{1-8} アルキル，C_{1-8} ヒドロキシアルキル，C_{1-8} ハロアルキル及びC_{3-6} シクロアルキルからなる群から独立して選択され、又は任意でR^c及びR^dは、同一の窒素原子と結合している場合、当該窒素原子と一緒に、０～２個の追加のヘテロ原子を環の構成原子とする５又は６員環を形成し；そして各R^eは、C_{1-8} アルキル，C_{1-8} ヒドロキシアルキル，C_{1-8} ハロアルキル及びC_{3-6} シクロアルキルからなる群から独立して選択される。

【００３３】

記号Ar^2は、６員又は１０員の単環式又は融合した二環式アリール環、又は５～１０員の単環式又は融合した二環式ヘテロアリール環を表し；それらはそれぞれR^5，R^6，R^7，R^8及びR^9の１～５個の置換基で置換され、これらの置換基は、H，ハロゲン，$-OR^f$，$-OC(O)R^f$，$-NR^fR^g$，$-SR^f$，$-R^h$，$-CN$，$-NO_2$，$-CO_2R^f$，$-CONR^fR^g$，$-C(O)R^f$，$-OC(O)NR^fR^g$，$-NR^gC(O)R^f$，$-NR^gC(O)_2R^h$，$-NR^f-C(O)NR^fR^g$，$-NH-C(NH_2)=NH$，$-NR^hC(NH_2)=NH$，$-NH-C(NH_2)=NR^h$，$-NH-C(NHR^h)=NH$，$-S(O)R^h$，$-S(O)_2R^h$，$-NR^fS(O)_2R^h$，$-S(O)_2NR^fR^g$，$-NR^fS(O)_2NR^fR^g$，$-N_3$，$-X^3OR^f$，$-X^3OC(O)R^f$，$-X^3NR^fR^g$，$-X^3SR^f$，$-X^3CN$，$-X^3NO_2$，$-X^3CO_2R^f$，$-X^3CONR^fR^g$，$-X^3C(O)R^f$，$-X^3OC(O)NR^fR^g$，$-X^3NR^gC(O)R^f$，$-X^3NR^gC(O)_2R^h$，$-X^3NR^f-C(O)NR^fR^g$，$-X^3NH-C(NH_2)=NH$，$-X^3NR^hC(NH_2)=NH$，$-X^3NH-C(NH_2)=NR^h$，$-X^3NH-C(NHR^h)=NH$，$-X$

^{3}Ｓ（Ｏ）Ｒ^{h}，　－Ｘ^{3}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{h}，　－Ｘ^{3}ＮＲ^{f}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{h}，　－Ｘ^{3}Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{f}Ｒ^{g}，　－Ｙ，　－Ｘ^{3}Ｙ，　－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｙ，　－Ｃ（Ｏ）Ｙ，　－Ｘ^{3}Ｎ$_{3}$，　－Ｏ－Ｘ^{3}ＯＲ^{f}，　－Ｏ－Ｘ^{3}ＮＲ^{f}Ｒ^{g}，　－Ｏ－Ｘ^{3}ＣＯ$_{2}$Ｒ^{f}，　－Ｏ－Ｘ^{3}ＣＯＮＲ^{f}Ｒ^{g}，　－ＮＲ^{g}－Ｘ^{3}ＯＲ^{f}，　－ＮＲ^{g}－Ｘ^{3}ＮＲ^{f}Ｒ^{g}，　－ＮＲ^{g}－Ｘ^{3}ＣＯ$_{2}$Ｒ^{f}，　及び－ＮＲ^{g}－Ｘ^{3}ＣＯＮＲ^{f}Ｒ^{g}からなる群から独立して選択され、ここでＹは、５又は６員アリール、ヘテロアリール、又はヘテロ環であり、任意でハロゲン、－ＯＲ^{f}，　－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{f}，　－ＮＲ^{f}Ｒ^{g}，　－Ｒ^{h}，　－ＳＲ^{f}，　－ＣＮ，　－ＮＯ$_{2}$，　－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{f}，　－ＣＯＮＲ^{f}Ｒ^{g}，　－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{f}，　－ＮＲ^{g}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{f}，　－ＮＲ^{g}Ｃ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{h}，　－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{h}，　－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{h}，　－ＮＲ^{f}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{h}，　－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{f}Ｒ^{g}，　－Ｘ^{3}ＯＲ^{f}，　Ｘ^{3}ＳＲ^{f}，　－Ｘ^{3}ＣＮ，　－Ｘ^{3}ＮＯ$_{2}$，　－Ｘ^{3}ＣＯ$_{2}$Ｒ^{f}，　－Ｘ^{3}ＣＯＮＲ^{f}Ｒ^{g}，　－Ｘ^{3}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{f}，　－Ｘ^{3}ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{f}Ｒ^{g}，　－Ｘ^{3}ＮＲ^{g}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{f}，　－Ｘ^{3}ＮＲ^{g}Ｃ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{h}，　－Ｘ^{3}ＮＲ^{f}－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{f}Ｒ^{g}，　－Ｘ^{3}ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{f}，　－Ｘ^{3}Ｓ（Ｏ）Ｒ^{h}，　－Ｘ^{3}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{h}，　－Ｘ^{3}ＮＲ^{f}Ｒ^{g}，　－Ｘ^{3}ＮＲ^{f}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{h}，　－Ｘ^{3}Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{f}Ｒ^{g}，　－Ｏ－Ｘ^{3}ＯＲ^{f}，　－Ｏ－Ｘ^{3}ＮＲ^{f}Ｒ^{g}，　－Ｏ－Ｘ^{3}ＣＯ$_{2}$Ｒ^{f}，　－Ｏ－Ｘ^{3}ＣＯＮＲ^{f}Ｒ^{g}，　－ＮＲ^{g}－Ｘ^{3}ＯＲ^{f}，　－ＮＲ^{g}－Ｘ^{3}ＮＲ^{f}Ｒ^{g}，　－ＮＲ^{g}－Ｘ^{3}ＣＯ$_{2}$Ｒ^{f}，　及び　－ＮＲ^{g}－Ｘ^{3}ＣＯＮＲ^{f}Ｒ^{g}からなる群から選択される１～３個の置換基で置換され、ここで各Ｘ^{3}は、Ｃ$_{1-4}$　アルキレンからなる群から独立して選択され、そして各Ｒ^{f}及びＲ^{g}は、Ｃ$_{1-8}$　アルキル，　Ｃ$_{1-8}$　ヒドロキシアルキル，　Ｃ$_{1-8}$　ハロアルキル及びＣ$_{3-6}$　シクロアルキルからなる群から選択され、又はそれらが同一の窒素原子と結合している場合、当該窒素原子と一緒に、０～２個の追加のヘテロ原子を環の構成原子とする５又は６員環を形成し、そして各Ｒ^{h}は、Ｃ$_{1-8}$　アルキル，　Ｃ$_{2-8}$　アルケニル，　Ｃ$_{2-8}$　アルキニル，　Ｃ$_{1-8}$　ヒドロキシアルキル，　Ｃ$_{1-8}$　ハロアルキル及びＣ$_{3-6}$　シクロアルキルからなる群から独立して選択され；又は、Ｒ^{5}，　Ｒ^{6}，　Ｒ^{7}，　Ｒ^{8}及びＲ^{9}の２つがＡｒ^{2}の環の隣接する２つの頂点に結合している場合、それらは任意で一緒に０、１又は２個のＯ及びＮから選択されるヘテロ原子を環の構成原子とする５又は６員環を形成する。

。

【００３４】

幾つかの態様において、前記式ＩのＡｒ^{1}が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、キノリニル、キノキサリニル及びプリニルからなる群から選択され、それらのそれぞれが、任意でＲ^{3}，　Ｒ^{3a}，　Ｒ^{3b}，　Ｒ^{4}及びＲ^{4a}で置換される。

【００３５】

他の態様において、式ＩのＡｒ^{1}が、フェニル、ナフチル及びピリジルからなる群から選択され、それらのそれぞれが、任意でＲ^{3}，　Ｒ^{3a}，　Ｒ^{3b}，　Ｒ^{4}及びＲ^{4a}で置換される。

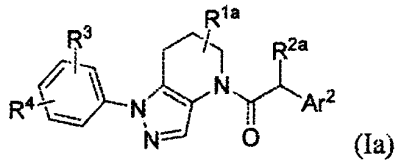
【００３６】

尚も他の態様において、式ＩのＡｒ^{2}が、フェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサチアジアゾリル、ピロリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン、ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリジン、イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン、イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン、及びピロロ［２，３－ｂ］ピリジンからなる群から選択され、それらのそれぞれが、任意でＲ^{5}，　Ｒ^{6}及びＲ^{7}で置換される。

【００３７】

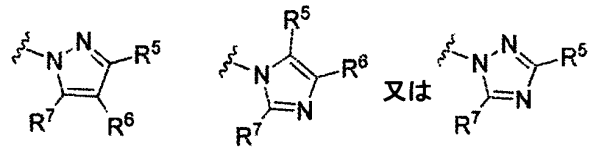
更なる他の態様において、式ＩのＡｒ^{2}が、ピラゾリル、イミダゾリル、及びトリアゾリルからなる群から選択され、それらのそれぞれが、Ｒ^{5}，　Ｒ^{6}及びＲ^{7}で置換される。

【００３８】
幾つかの態様において、式ＩのＡｒ[1]がフェニル，　ナフチル及びピリジルからなる群から選択され、それらのそれぞれが、１～５個の置換基Ｒ[3]，　Ｒ[3a]，　Ｒ[3b]，　Ｒ[4]及びＲ[4a]で置換され；かつＡｒ[2]が、ピラゾリル、イミダゾリル、及びトリアゾリルからなる群から選択され、それらのそれぞれが、Ｒ[5]，　Ｒ[6]及びＲ[7]で置換される。
【００３９】
選択される態様において、式ＩのＡｒ[1]がフェニルであり、置換基Ｒ[3]，　Ｒ[3a]，Ｒ[3b]，　Ｒ[4]及びＲ[4a]で置換され、かつＡｒ[2]が、ピラゾリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン、ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリジン、イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン、イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン、及びピロロ［２，３－ｂ］ピリジンからなる群から選択され、それらのそれぞれが、任意でＲ[5]，　Ｒ[6]及びＲ[7]で置換される。
【００４０】
本発明の尚も他の態様は、式Ｉａ、Ｉａ１、Ｉａ２、ＩＩ、ＩＩＩ及びＩＶで表される化合物である。
【００４１】
従って、幾つかの態様において、前記化合物は、式Ｉａ：
【化４】



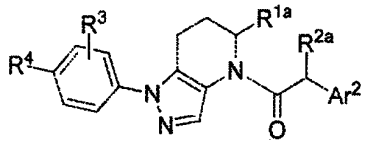
(Ia)

で表される化合物、又はその医薬として許容される塩、回転異性体、若しくは光学異性体であって、Ｒ[3]及びＲ[4]が、Ｈ，　ハロゲン，　－Ｒ[e]，　－ＣＮ，　及び－ＳＯ[2]Ｒ[e]からなる群から独立して選択され、Ｒ[1a]，　Ｒ[2a]及びＡｒ[2]は、上記式Ｉ、又は他の提供される態様を参照して提供される意味を表す。
【００４２】
尚も他の態様において、式Ｉ又はＩａのＡｒ[2]がヘテロアリール基である；他の態様において；Ａｒ[2]がヘテロアリール基であり、任意で置換され、環の頂点の窒素原子を介して当該分子と結合している；及び尚も他の態様において、Ａｒ[2]が、以下の式：
【化５】



で表され、Ｒ[5]，　Ｒ[6]，及びＲ[7]が、Ｈ，　ハロゲン，　－Ｒ[h]，　－ＣＮ，　－ＳＯ[2]Ｒ[h]，　－ＣＯ[2]Ｒ[f]，　－ＣＯＮＲ[f]Ｒ[g]，及びＹからなる群から独立して選択され、Ｒ[h]，　Ｒ[f]，　Ｒ[g]及びＹが、上記式Ｉを参照して提供される意味を表す。
【００４３】
選択される一群の態様において、本発明の化合物は、以下の式：

【化６】



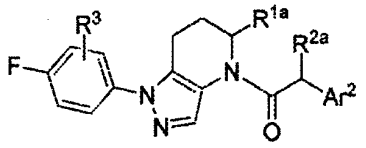
(Ia1)

で表される化合物、又はその医薬として許容される塩、回転異性体若しくは光学異性体であって、R^4が、F及びClからなる群から選択され、R^{1a}，　R^{2a}、R^3及びAr^2は、上記式Ｉ、又は他の提供される態様を参照して提供される意味を表す。

【００４４】

選択される他の群の態様において、本発明の化合物は、以下の式：

【化７】



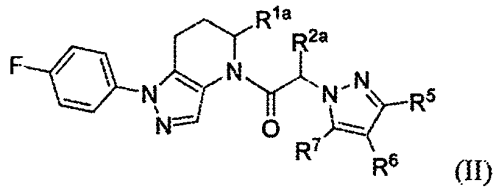
(Ia2)

で表される化合物、又はその医薬として許容される塩、回転異性体若しくは光学異性体であって、R^3が、H，　ハロゲン，　C_{1-8}　アルキル，　C_{1-8}　ハロアルキル及びC_{1-8}　アルコキシからなる群から選択され；　R^{1a}及びR^{2a}が、H，　C_{1-8}　アルキル，　C_{1-8}　ハロアルキル，　C_{1-8}　アルコキシ及びC_{1-8}　ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択され、Ar^2は、上記式Ｉ若しくはＩａ、又は他の提供される態様を参照して提供される意味を表す。

【００４５】

選択される尚も他の群の態様において、本発明の化合物は、以下の式：

【化８】



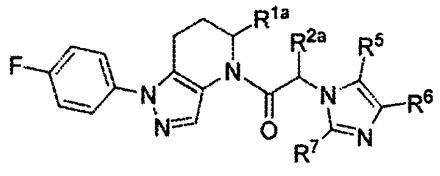
(II)

で表される化合物、又はその医薬として許容される塩、回転異性体若しくは光学異性体であって、R^{1a}　及びR^{2a}が、H，　C_{1-8}　アルキル，　C_{1-8}　ハロアルキル，　C_{1-8}　アルコキシ及びC_{1-8}　ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択され；かつR^5，　R^6，及びR^7　が、H，ハロゲン，　$-R^h$，　$-CN$，　$-SO_2R^h$，　$-CO_2R^f$，　$-CONR^fR^g$，　及びYからなる群から独立して選択され、R^h，　R^f，　R^g及びYが、上記式Ｉを参照して提供される意味を表す。

【００４６】

選択される尚も他の群の態様において、本発明の化合物は、以下の式：

【化９】



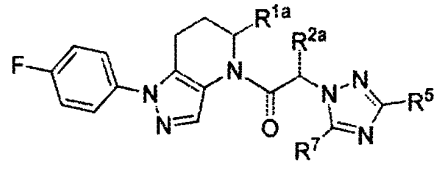
(III)

で表される化合物、又はその医薬として許容される塩、回転異性体若しくは光学異性体であって、R^{1a}及びR^{2a}は、H，C_{1-8}アルキル，C_{1-8}ハロアルキル，C_{1-8}アルコキシ及びC_{1-8}ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択され；かつR^5，R^6，及びR^7は、H，ハロゲン，$-R^h$，$-CN$，$-SO_2R^h$，$-CO_2R^f$，$-CONR^fR^g$，及びYからなる群から独立して選択され、R^h，R^f，R^g及びYが、上記式Ｉを参照して提供される意味を表す。

【００４７】

以下の式：

【化１０】



(IV)

で表される、請求項１に記載の化合物、又はその医薬として許容される塩、回転異性体若しくは光学異性体であって、R^{1a}及びR^{2a}は、H，C_{1-8}アルキル，C_{1-8}ハロアルキル，C_{1-8}アルコキシ，及びC_{1-8}ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択され；かつR^5及びR^7は、H，ハロゲン，$-R^h$，$-CN$，$-SO_2R^h$，$-CO_2R^f$，$-CONR^fR^g$，及びYからなる群から独立して選択され、R^h，R^f，R^g及びYが、上記式Ｉを参照して提供される意味を表す。

【００４８】

上記態様のいずれかにおいて、Yが存在する場合、選択される態様は、Yがピリジル、ピリミジニル、イミダゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル及びピラゾリルからなる群カラン選択されるものである。

【００４９】

特に重要な特定の化合物は、下記表１に示す化合物、その医薬として許容される塩、水和物、Ｎ－オキシド、回転異性体及び立体異性体である。

【００５０】

化合物の調製

下記実施例に示すように、本発明の化合物及び誘導体は、構成要素を組み立てるようにして、当業者が調製することが出来る。

【００５１】

ＩＩＩ．医薬組成物

上記で提供される化合物に加え、ヒト及び動物におけるＣＣＲ１活性の調節のための組成物は、典型的には医薬担体又は希釈剤を含有する。

【００５２】

本明細書で使用される「組成物」なる用語は、特定の量での特定の成分を含んでなる

生成物、及び特定の量での特定の成分の組み合わせから、直接的又は間接的に得られる任意の生成物を包含する意図がある。「医薬的に許容可能な」により、担体、希釈剤又は賦形剤が、製剤の他の成分と適合し、且つその受容者に有害でないことを意味する。

【００５３】

本発明の化合物の投与のための医薬組成物は、単位投薬の形態で都合よく提供されても、薬学及び薬物送達の当業界で既知の任意の方法で調製してもよい。全ての方法は、活性成分を、１以上の補助的成分を構成する担体と関連させるステップを含む。一般的には医薬組成物は、活性成分を、液体担体又は微細分割個体担体又はその両方と、均一及び密接に関連させ、その後必要ならば所望の剤型に成形する。医薬組成物において、活性な目的化合物は、疾病のプロセス又は症状に対する所望の影響を与えるのに十分な量で含まれる。

【００５４】

活性成分を含有する医薬組成物は、経口使用に適する形態、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性又は油性の懸濁物、分散粉末又は顆粒、米国特許出願第２００２－００１２６８０号に記載のエマルション及び自己乳化剤、硬又は軟カプセル、シロップ、エリキシル、溶液、経頬パッチ、口腔ゲル、チューインガム、チュアブル錠、発泡粉末及び発泡錠等の形態であってもよい。経口使用を意図する組成物は、医薬組成物の製造のために、当業界で既知の任意の方法で調製してもよく、当該組成物は、医薬的に洗練され且つ口当たりのよい製剤を提供するため甘味剤、香料、着色剤、抗酸化剤及び防腐剤からなる群から選択される１以上の剤を含有してもよい。錠剤は、活性成分を、錠剤の製造に適する、非毒性の医薬的に許容可能な賦形剤との混合状態で含有する。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤、例えば、セルロース、二酸化ケイ素、酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、グルコース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウム；造粒剤及び崩壊剤としては、例えば、コーンスターチ、又はアルギン酸；結合剤、例えば、ＰＶＰ、セルロース、ＰＥＧ、スターチ、ゼラチン又はアカシア、及び滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルク等を用いてもよい。錠剤は、経腸的であってもなくてもよいが、消化管で崩壊及び吸収を遅延させ、長期間にわたる持続した作用を提供する既知の技術で被覆してもしなくてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリン又はジステアリン酸グリセリン等の時間遅延物質を使用してもよい。これらはまた、制御放出のための浸透治療錠剤を形成する、米国特許第４，２５６，１０８号、４，１６６，４５２号及び４，２６５，８７４号に記載の技術により被覆してもよい。

【００５５】

経口使用のための製剤はまた、硬ゼラチンカプセルとして提供してもよく、ここで活性成分は、不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリン等と混合される。あるいは、軟ゼラチンカプセルとして提供してもよく、ここで活性成分は、水又は油の媒体、例えばピーナッツ油、液体パラフィン、又はオリーブ油と混合される。さらに、エマルションを、油等の非水混和性成分で調製できるし、モノジグリセリド、ＰＥＧエステル等の界面活性剤で安定化できる。

【００５６】

水性懸濁物は、水性懸濁物の製造に適する賦形剤との混合状態で活性物質を含有する。かかる賦形剤には、懸濁剤、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・ゴム及びアカシア・ゴムがあり；分散剤又は湿潤剤は、例えばレシチン等の天然のホスファチド、又は例えばステアリン酸ポリオキシ－エチレン等のアルケンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、又は例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール等のエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール等のエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトール由来の部分エステルとの縮合生成物、又は例えばモノオレイン酸ポリエチレンソルビトール等のエチレンオキシドと脂肪酸及び無水ヘキシトール由来の部分エステルとの縮合生成物であっ

てもよい。水性懸濁物は、１以上の保存剤、例えば、エチル、又はｎ－プロピル、ｐ－ヒドロキシベンゾエート、１以上の着色剤、１以上の香料、及び１以上の甘味剤、例えばスクロース又はサッカリン等を含有してもよい。

【００５７】

油性懸濁物は、活性成分を以下の油の中で懸濁することにより製剤化してもよく、油としては植物油、例えばアラキス油、オリーブ油、ゴマ油又はココナッツ油等があり、又は鉱物油、例えば液体パラフィン等がある。油性懸濁物は、濃縮剤、例えば蜜ろう、硬パラフィン又はセチルアルコールを含有してもよい。例えば上記に示したような甘味剤、及び香料を、口当たりの良い経口用製剤を提供するために添加してもよい。これらの組成物は、例えばアスコルビン酸等の抗酸化剤を添加して保存してもよい。

【００５８】

水の添加により水性懸濁製剤に適する分散粉末及び顆粒は、活性成分を、分散又は湿潤剤、懸濁剤及び１以上の保存剤との混合状態で提供する。好適な分散又は湿潤剤及び懸濁剤は、上記既に記載のものにより例示される。さらなる賦形剤、例えば甘味剤、香料及び着色剤を存在させてもよい。

【００５９】

本発明の医薬組成物はまた、水中油エマルションの形態でもよい。油相は、植物油、例えばオリーブ油もしくはアラキス油、又は鉱物油、例えば液体パラフィン又はこれらの混合物でもよい。好適な乳化剤は、例えばアカシア・ゴム又はトラガカント・ゴム等の天然のゴム、例えばダイズ、レシチン等の天然のホスファチド、及び例えばモノオレイン酸ソルビタン等の脂肪酸及び無水ヘキシトール由来のエステルもしくは部分エステル、及び例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン等の前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物でもよい。エマルションはまた、甘味剤及び香料を含有してもよい。

【００６０】

シロップ及びエリキシルは、甘味剤と共に製剤化してもよく、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール又はスクロースがある。当該製剤はまた、粘滑薬、保存及び香料及び着色剤を含有してもよい。経口溶液は、例えばシクロデキストリン、ＰＥＧ及び界面活性剤との組み合わせで調製できる。

【００６１】

医薬組成物は、滅菌注射用の水溶液又は油性懸濁物の形態でもよい。この懸濁物は、上記の好適な分散又は湿潤剤及び懸濁剤を用い、既知の技術に従って製剤化してもよい。滅菌注射剤は、非毒性の非経口的許容可能な希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用溶液又は懸濁物でもよく、例えば１，３－ブタンジオール中の溶液がある。使用できる許容可能なビヒクル及び溶媒は、水、リンガー溶液及び塩化ナトリウム等張溶液である。さらに、滅菌の固定油は、溶媒又は懸濁媒体として従来から使用されている。本目的に応じて、任意の無菌性固定油は、合成のモノ又はジグリセリド等を使用してもよい。さらに、オレイン酸等の脂肪酸は注入用製剤で使用される。

【００６２】

本発明の化合物はまた、薬物の直腸投与のための坐剤の形態で投与してもよい。これらの組成物は、薬物を適切な非刺激性の賦形剤と混合することにより調製でき、前記賦形剤は通常温度では固体だが直腸温度では液体であるため、直腸内で溶解して薬物を放出させる。当該物質には、ココアバター及びポリエチレングリコールが含まれる。さらに、化合物は、溶液又は軟膏による眼送達を介して投与することができる。さらに、対象化合物の経皮的送達は、イオン導入等により達成できる。局所的使用では、本発明の化合物を含有するクリーム、軟膏、ゼリー、溶液又は懸濁物等を使用する。本明細書で使用されるような、局所塗布は、口中洗浄及びうがいの使用を含むことを意味する。

【００６３】

本発明の化合物は、目標を設定する薬物の担体として適切なポリマーである担体と組み合わせることも出来る。そのようなポリマーとして、ポリビニルピロリドン、ピランコポ

リマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェニル、ポリヒドロキシエチルアスパルタミドーフェノール、又はパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシドーポリリジンなどであり得る。さらに、本発明の化合物は、薬物の制御放出の達成に有用なある種の生分解性ポリマーと組み合わせることもできる。例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸とポリグリコール酸のコポリマー類、ポリエプシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル類、ポリアセタール類、ポリジヒドロピラン類、ポリシアノアクリレート類、及びヒドロゲルの架橋又は両親媒性ブロックコポリマー類である。ポリマー及び半透性ポリマーマトリックスは、定形物を形成してもよく、例えば弁、ステント、管、人工器官等である。本発明の一つの態様において、本発明の化合物は、ステント又はステントグラフトデバイスとして形成されたポリマー又は半透性ポリマーマトリックスと組み合わせられる。

【００６４】

ＩＶ．ＣＣＲ１によって調整される疾患治療方法

さらに別の態様によれば、本発明は、ＣＣＲ１－、ＣＣＲ２－及び／又はＣＣＲ３－介在型の症状又は疾患を治療する方法であって、前記疾患又は症状を有する対象に、上記式Ｉの化合物の治療有効量を投与する方法を提供する。本明細書で「対象」は、哺乳類等の動物を含むものと定義され、限定するものではないが、例えば、霊長類（例えばヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス等がある。

【００６５】

ＣＣＲ１は、免疫細胞機能の特定の態様を干渉又は促進するための標的、又はより一般的には、ヒト等の哺乳類における幅広い細胞タイプでのＣＣＲ１発現に関連する機能を干渉するための標的を提供する。ＣＣＲ１を阻害する化合物は、治療目的で、単球、マクロファージ、リンパ球、顆粒球、ＮＫ細胞、マスト細胞、樹状細胞、好中球及び特定の免疫派生細胞（例えば、破骨細胞）の機能を調整するために特に有用である。従って、本発明は、幅広い炎症及び免疫調節性の障害及び疾患の、予防及び／又は治療において有用な化合物を対象とする（Ｓａｅｋｉ，ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｅｓｉｇｎ ９：１２０１－１２０８ （２００３）を参照）。

【００６６】

例えば、ＣＣＲ１の１以上の機能を阻害する本化合物を、免疫疾患に関連する炎症又は細胞浸潤を阻害（即ち、減少又は予防）するために投与してもよい。その結果、１以上の炎症プロセス、例えば白血球遊出又は浸潤、走化作用、開口放出（例えば、酵素、ヒスタミンの）又は炎症性媒介物質放出を阻害できる。例えば、炎症部位（例えば、関節炎における罹患関節、又はＭＳにおけるＣＮＳ）への単球浸潤を、本方法に従って阻害できる。

【００６７】

同様に、ＣＣＲ１の１以上の機能を促進する本化合物を、炎症応答、例えば、白血球遊出、走化作用、開口放出（例えば、酵素、ヒスタミンの）又は炎症性媒介物質放出を刺激（誘導又は増強）するために投与してもよく、これにより炎症プロセスにおいて有益な刺激がもたらされる。例えば、単球を細菌性感染に対抗するよう動員できる。

【００６８】

炎症、免疫障害及び感染症に関連する疾患及び症状は、本発明の方法を用いて治療できる。好ましい態様によれば、疾患又は症状は、免疫細胞、例えば単球、マクロファージ、リンパ球、顆粒球、ＮＫ細胞、マスト細胞、樹状細胞等の作用、又は特定の免疫派生細胞（例えば、破骨細胞）が、炎症又は自己免疫応答を調整するために、阻害又は促進されるものである。

【００６９】

実施態様のある１群によれば、疾患又は症状は、ヒト又は他の種の慢性疾患を含み、ＣＣＲ１機能の調整物質で治療できる。これらの疾患又は症状には以下のものが含まれる。（１）アレルギー性疾患、例えば、全身性アナフィラキシー又は過敏症応答、（２）炎症性腸疾患、例えばクローン病、潰瘍性結腸炎、回腸炎及び腸炎、（３）鞘膜炎、（４）

乾癬及び炎症性皮膚炎（ｄｅｒｍａｔｏｓｅｓ）、例えば皮膚炎（ｄｅｒｍａｔｉｔｉｓ）、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、じんま疹及びそう痒、（５）脈管炎、（６）脊椎関節症、（７）強皮症、（８）喘息及び呼吸器系アレルギー疾患、例えば、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、過敏性肺疾患等、（９）自己免疫疾患、例えば硬皮症、強直性脊椎炎、若年性ＲＡ、スティル病、多関節若年性ＲＡ、少関節若年性ＲＡ、リウマチ性多発性筋痛、リウマチ様関節炎、乾癬性関節炎、変形性関節症、多関節性関節炎、多発性硬化症、全身性紅斑性狼瘡、Ｉ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病、糸球体腎炎等、（１０）移植片拒絶、（同種移植片拒絶及び移植片対宿主病を含む）、及び（１１）不所望の炎症性応答又は免疫障害が阻害される他の疾患、例えば、心臓血管疾患、例えばアテローム性硬化症及び再狭窄、筋炎、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病）、脳炎、髄膜炎、肝炎、腎炎、敗血症、類肉腫症、アレルギー性結膜炎、耳炎、慢性閉塞性肺疾患、静脈洞炎、ベーチェット症候群、及び通風及び創傷の治療具、（１２）骨粗鬆症及び他の骨疾患、（１３）免疫介在性食物アレルギー、例えばセリアック症、並びに（１４）放射線誘導性肺疾患（ＲＩＰＤ）を含む。例えば、Ｙａｎｇ ｅｔ ａｌ，Ａｍ Ｊ Ｒｅｓｐｉｒ Ｃｅｌｌ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ．４５（１）：１２７－３５（２０１１）を参照されたい。

【００７０】

別の実施態様の群によれば、疾患又は症状を、ＣＣＲ１機能の調整物質で治療できる。ＣＣＲ１機能の調整物質で治療される疾患の例としては、癌、例えば、多発性骨髄腫及び関連する骨溶解性骨疾患、心臓血管疾患、新脈管形成又は新生血管形成が役割を担う疾患（腫瘍性疾患、網膜症及び黄斑変性症）、感染性疾患（ウイルス性感染、例えばＨＩＶ及びＲＳＶ感染、及び細菌性感染）及び免疫抑制性疾患、例えば器官移植物症状及び皮膚移植物症状がある。「器官移植物症状」なる用語は、骨髄移植物症状及び固形器官（例えば腎臓、肝臓、肺、心臓、膵臓、又はその組み合わせ）移植物症状を含むことを意味する。

【００７１】

従って本発明の化合物は、広範な炎症及び免疫調整障害及び疾患の予防及び治療において有用である。

【００７２】

治療される疾患及び対象の症状によって、本発明の化合物は、経口、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、ＩＣＶ、槽内の注射又は注入、皮下注射、又は移植）、又は移植（例えば当該化合物がステントデバイスと組み合わされる場合）により、吸入スプレー、鼻、膣、直腸、舌下、又は局所経路の投与により投与してもよく、単独でも製剤化しても、各投与経路に適する従来の非毒性の医薬的に許容可能な担体、補助剤及びビヒクルを含有する、好適案投薬単位の製剤として共に製剤化してもよい。

【００７３】

ケモカイン受容体調整物質を要する症状の治療又は予防において、一般的に適切な投薬量レベルは、約０．００１～１００　ｍｇ／患者体重ｋｇ／日で、これを単一又は多数の用量で投与できる。好ましくは、投薬量レベルが、約０．０１～約２５　ｍｇ／ｋｇ／日；より好ましくは、約０．０５～約１０　ｍｇ／ｋｇ／日である。好適な投薬量レベルは、約０．０１～約２５　ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０５～約１０　ｍｇ／ｋｇ／日、又は約０．１～約５　ｍｇ／ｋｇ／日である。この範囲内で、投薬は、０．００５～０．０５、０．０５～０．５又は０．５～５．０　ｍｇ／ｋｇ／日で行ってもよい。経口投与については、組成物は、１．０～１０００マイクログラムの活性成分、具体的には１．０、５．０、１０．０、１５．０、２０．０、２５．０、５０．０、７５．０、１００．０、１５０．０、２００．０、２５０．０、３００．０、４００．０、５００．０、６００．０、７５０．０、８００．０、９００．０、及び１０００．０マイクログラムの活性成分を含有する錠剤の形態で、治療される患者対して投薬量の症状に合わせて調整して提供されることが好ましい。化合物は、１日１～４回の投薬計画で投与してもよいが、好ましくは１日１又は２回である。

【００７４】
ただし、特定の用量レベル及び任意の特定の患者のための投薬の頻度は、変動してもよく、且つ様々な因子に依存するであろう。前記因子としては、例えば、使用される特定化合物の活性、その化合物の作用の代謝の安定性及び長さ、対象者の年齢、体重、遺伝的特徴、総体的な健康状態、性別及び食事、並びに投与のモード及び時間、排出速度、薬物組み合わせ、及び治療を受ける対象者の特定の症状の重症度がある。
【００７５】
炎症、免疫疾患、感染症、癌に関連する疾患及び症状は、本化合物、組成物、及び方法によって治療又は予防することができる。
【００７６】
本発明の化合物及び組成物は、注目の症状又は疾患、例えば炎症又は自己免疫障害、症状及び疾患、例えば、炎症性腸疾患、リウマチ様関節炎、変形性関節炎、乾癬関節炎、多関節性関節炎、複数硬化症、アレルギー性疾患、汗腺、アトピー性皮膚炎及び喘息、及び上記の病気のものを予防及び治療する関連用途を有する、他の化合物及び組成物と組み合わせることができる。
【００７７】
例えば、炎症又は自己免疫、又は例えば骨粗鬆関連の関節炎の治療又は予防において、本発明の化合物及び組成物は、抗炎症剤又は鎮痛剤と共に使用してもよく、前記剤として、例えばアヘンアゴニスト、リポオキシゲナーゼ阻害剤、例えば、５リポオキシゲナーゼの阻害剤、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、例えば、シクロオキシゲナーゼ２阻害剤、インターロイキン阻害剤、例えば、インターロイキン１阻害剤、ＮＭＤＡアンタゴニスト、一酸化窒素の阻害剤、又は一酸化窒素の合成阻害剤、非ステロイド抗炎症剤、又はサイトカイン抑制性抗炎症剤、例えば、化合物として、アセトアミノフェン、アスピリン、コデイン、フェンタニル、イブプロフェン、インドメタシン、ケトロラク、モルフィン、ナプロキセン、フェンアセチン、ピロキシカム、ステロイド様類似体、スルフェンタニル、スリンダク（ｓｕｎｌｉｎｄａｃ）、テニダップ等がある。同様に、本化合物及び組成物は、以下のものと共に投与してもよく、上記の鎮痛剤；増強剤、例えばカフェイン、Ｈ２アンタゴニスト（例えば、ラニチジン）、シメチコン、水酸化アルミニウム又はマグネシウム；鬱血除去剤、例えば、フェニルエフェリン、フェニルプロパノールアミン、偽エフェドリン、オキシメタゾリン、エピネフェリン（ｅｐｈｉｎｅｐｈｒｉｎｅ）、ナファゾリン、キシロメタゾリン、プロピルヘキセドリン、又はレボデゾキシエフェドリン；鎮咳薬、例えば、コデイン、ヒドロコドン、カラミフェン、カルベタペンタン、又はデキストロメトルファン；利尿薬；及び抗ヒスタミン鎮静又は非鎮静薬がある。
【００７８】
同様に、本発明の化合物及び組成物は、本発明の化合物及び組成物が有用となる疾患又は症状の、治療、予防、抑制又は回復で使用される他の薬物との組み合わせで使用してもよい。かかる他の薬物は、それが通常使用される経路及び量で、本発明の化合物又は組成物と同時又は連続的に投与してもよい。本発明の化合物を、１以上の他の薬物と同時に使用する場合、本発明の化合物又は組成物に加え、当該他の薬物を含有する医薬組成物が好ましい。従って、本発明の医薬組成物には、本発明の化合物又は組成物に加え、１以上の他の活性成分又は治療剤を含有するものが含まれる。本発明の化合物又は組成物と組み合わせてもよい他の治療剤の例としては、別々に投与しても、同じ医薬組成物として投与してもよく、限定するものではないが、以下のものが含まれる。（ａ）ＶＬＡ４アンタゴニスト、（ｂ）コルチコステロイド、例えばベクロメタゾン、メチルプレオドニゾロン、ベータメタゾン、プレドニゾン、プレニゾロン、デキサメタゾン、フルチカゾン、ヒドロコルチゾン、ブデソニド、トリアムシノロン、サルメテロール、サルメテロール、サルブタモール、ホルモテロール（ｆｏｒｍｅｔｅｒｏｌ）；（ｃ）免疫抑制剤、例えばシクロスポリン（シクロスポリンＡ、サンディミュン（Ｓａｎｄｉｍｍｕｎｅ（登録商標））ネオーラル（Ｎｅｏｒａｌ（登録商標））、タクロリムス（ｔａｃｒｏｌｉｒｎｕｓ）（ＦＫ　５０６、プログラフ（Ｐｒｏｇｒａｆ（登録商標））、ラパマイシン（シロリムス

、ラパミューン（Ｒａｐａｍｕｎｅ（登録商標））及び他のＦＫ　５０６タイプ免疫抑制剤、及びミコフェノール酸（ｒｎｙｃｏｐｈｅｎｏｌａｔｅ）、例えばミコフェノール酸モフェチル（セルセプト（ＣｅｌｌＣｅｐ（登録商標））；（ｄ）抗ヒスタミン（Ｈ１ヒスタミンアンタゴニスト）例えば、ブロモフェニルアミン、クロルフェニルアミン、デクスクロルフェニラミン（ｄｅｘｃｈｌｏｉｐｈｅｎｉｒａｍｉｎｅ）、トリプロリジン、クレマスチン、ジフェンヒドラミン、ジフェニルミラリン、トリペレナミン、ヒドロキシジン、メトジラジン、プロメタジン、トリメプラジン、アザタジン、シプロヘプタジン、アンタゾリン、フェニラミン　ピリラミン、アステミゾール、テルフェナジン、ロラタジン、セチリジン、フェキソフェナジン、デスカルボエトキシロラタジン（ｄｅｓｃａｒｂｏｅｔｈｏｘｙｌｏｒａｔａｄｉｎｅ）等；（ｅ）非ステロイド抗喘息剤（例えば、テルブタリン、メタプロテレノール、フェノテロール、イソエタリン、アルブテロール、ビトルテロール及びピルブテロール）、テオフィリン、クロモグリク酸ナトリウム、アトロピン、イプラトロピウム臭化物、ロイコトリエンアンタゴニスト（例えば、ザフムルカスト（ｚａｆｍｌｕｋａｓｔ）、モンテルカスト、プランルカスト、イラルカスト（ｉｒａｌｕｋａｓｔ）、ポビルカスト（ｐｏｂｉｌｕｋａｓｔ）及びＳＫＢ１０６，２０３）、ロイコトルエン生合成阻害剤（ジロートン、ＢＡＹ　１００５）；（ｆ）非ステロイド抗炎症剤（ＮＳＡＩＤ）、例えばプロピオン酸誘導体（例えば、アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、ブクロキシ酸（ｂｕｃｌｏｘｉｃ　ａｃｉｄ）、カプロフェン、フェンブフェン、フェンプロフェン、フルプロフェン、フルビプロフェン、イブプロフェン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ミプロフェン（ｒｎｉｒｏｐｒｏｆｅｎ）、ナプロキセン、オキサプロジン、ピルプロフェン、プラノプロフェン、スプロフェン、チアプロフェン酸及びチオキサプロフェン）、酢酸誘導体（例えば、インドメタシン、アセメタシン、アルクロフェナク、クリダナク、ジクロフェナク、フェンクロフェナク（ｆｅｎｃｌｏｆｅｎａｃ）、フェンクロジン酸（ｆｅｎｃｌｏｚｉｃ　ａｃｉｄ）、フェンチアザク、フロフェナク、イブフェナク、イソキセパク（ｉｓｏｘｅｐａｃ）、オキシピナク、スリンダク、チオピナク、トルメチン、ジドメタシン（ｚｉｄｏｍｅｔａｃｉｎ）及びゾメピラク）、フェナミン酸誘導体（例えば、フルフェナミン酸、メクロフェナミン酸、メフェナミン酸、ニフルミン酸及びトルフェナミン酸）、ビフェニルカルボキシル酸誘導体（例えば、ジフルニサル及びフルフェニサル）、オキシカム（例えば、イソキシカム、ピロキシカム、スドキシカム及びテノキシカム）、サリチル酸塩（例えば、アセチルサリチル酸及びスルファサラジン）及びピラゾロン（例えば、アパゾン、ベズピペリロン（ｂｅｚｐｉｐｅｒｙｌｏｎ）、フェプラゾン、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン及びフェニルブタゾン）；（ｇ）シクロオキシゲナーゼ２（ＣＯＸ－２）阻害剤、例えばセレコキシブ（セレブレックス（Ｃｅｌｅｂｒｅｘ（登録商標））、及びロフェコキシブ（バイオックス（Ｖｉｏｘｘ（登録商標））；（ｈ）ホスホジエステラーゼＩＶ型（ＰＤＥＩＶ）の阻害剤；（ｉ）金化合物、オーラノフィン及びオーロチオグルコース等、（ｊ）免疫調節分子のペプチド及び抗体調節剤、例えばエタネルセプト（エンブレル（Ｅｎｂｒｅｌ）（登録商標））、インフリキシマブ（レミカデ（Ｒｅｍｉｃａｄｅ）（登録商標））、アダリムマブ（フミラ（Ｈｕｍｉｒａ）（登録商標））、セルトリズマブペゴール（シムジア（Ｃｉｍｚｉａ）（登録商標）　）、アバタセプト（オレンシア（Ｏｒｅｎｃｉａ）（登録商標））、及びゴリムマブ（シムポニ（Ｓｉｍｐｏｎｉ）（登録商標））、（ｋ）抗体療法、例えばオルソクローン（ＯＫＴ３）、ダクリズマブ（ゼナパックス（Ｚｅｎａｐａｘ（登録商標））、バシリキシマブ（シムレクト（Ｓｉｍｕｌｅｃｔ（登録商標））及びインフリキシマブ（レミケード（Ｒｅｍｉｃａｄｅ（登録商標））、（ｌ）他のケモカイン受容体のアンタゴニスト、特にＣＣＲ５、ＣＸＣＲ２、ＣＸＣＲ３、ＣＣＲ３、ＣＣＲ４、ＣＣＲ７、ＣＸＣ３ＣＲ１及びＣＸＣＲ６；（ｍ）潤滑剤又は軟化剤、例えば、ワセリン及びラノリン、（ｎ）角質溶解剤（例えば、タザロテン）、（ｏ）ビタミンＤ３誘導体、例えばカルシポトリエン又はカルシポトリオール（ドボネックス（Ｄｏｖｏｎｅｘ（登録商標））、（ｐ）ＰＵＶＡ、（ｑ）アントラリン（ドリトロクレメ（Ｄｒｉｔｈｒｏｃｒｅｍｅ（登録商標））、（ｒ）エトレチナート（チガソン（Ｔｅ

ｇｉｓｏｎ（登録商標））、及びイソトレチノイン及び（ｓ）多発性硬化症治療剤、例えばインターフェロンｂ　１ｂ（ベタセロン（Ｂｅｔａｓｅｒｏｎ（登録商標））、インターフェロン（ｂ　１ａ（アボネックス（Ａｖｏｎｅｘ（登録商標））、アザチオプリン（イムレク（Ｉｍｕｒｅｋ（登録商標））、イムラン（Ｉｍｕｒａｎ（登録商標））、酢酸グラチラマー（コパクソン（Ｃａｐｏｘｏｎｅ（登録商標））、グルココルチコイド（例えば、プレドニゾロン）及びシクロホスファミド（ｔ）ＤＭＡＲＤＳ、例えばメトトレキサート、（ｕ）他の化合物、例えば５アミノサリチル酸及びそのプロドラッグ；ヒドロキシクロロキノン；Ｄペニシラミン；抗代謝剤、例えばアザチオプリン、６メルカプトプリン及びメトトレキサート；ＤＮＡ合成阻害剤、例えばヒドロキシウレア、及び微小管崩壊剤、例えばコルヒチンである。第二活性成分に対する本発明の化合物の重量比は、変動してもよく、各活性成分の有効用量に依存するだろう。一般的には、各々の有効量を使用するだろう。すなわち、例えば、本発明の化合物をＮＳＡＩＤと組み合わせる場合、ＮＳＡＩＤに対する本発明化合物の重量比は、一般的に、約１０００：１～約１：１０００、好ましくは約２００：１～約１：２００である。本発明の化合物と他の活性成分の組み合わせは、一般的には既に記載の範囲内であるが、各事例において各活性成分の有効用量を使用すべきである。

【００７９】

ＶＩ．実施例

以下の実施例は例示するために提供されるが、本発明を限定するものではない。

【００８０】

以下で使用した試薬及び溶媒は、市販業者、例えばＡｌｄｒｉｃｈ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏ．（Ｍｉｌｗａｕｋｅｅ，　Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ，　ＵＳＡ）から入手できる。１Ｈ－ＮＭＲスペクトルを Ｖａｒｉａｎ　Ｍｅｒｃｕｒｙ　４００　ＭＨｚ　ＮＭＲ分光器を用いて記録した。重要なピークはＴＭＳと比較して提供され、以下の順に一覧にした：多重度（ｓ、シングレット；ｄ、ダブレット；ｔ、トリプレット；ｑ、カルテット；ｍ、マルチプレット）及びプロトン数。質量分析の結果は、質量電荷比として報告され、その後ろに各イオンの相対的存在量を（括弧内に）示す。実施例中、一つのｍ／ｅ値は、最も一般的な原子同位体を含有するＭ＋Ｈ（又はＭ－Ｈの記載のように）イオンとして報告される。同位体パターンは、全ての事例において期待される式に対応する。エレクトロスプレーイオン化（ＥＳＩ）質量分析は、サンプル送達用のＨＰ１１００　ＨＰＬＣを用い、Ｈｅｗｌｅｔｔ－Ｐａｃｋａｒｄ　ＭＳＤエレクトロスプレー質量分析機で実行した。通常、検体をメタノールに、０．１ｍｇ／ｍＬで溶解させ、１マイクロリットルを、質量分析機に送達溶媒に入れ、これを１００～１５００ダルトンの範囲でスキャンした。全ての化合物は、アセトニトリル／水に１％ギ酸添加したものを送達溶媒として用いて、ポジティブＥＳＩモードで分析できる。以下に示す化合物は、アセトニトリル／水中の２ｍＭ　NH_4OAcを送達溶媒として用い、ネガティブＥＳＩモードで分析できる。

【００８１】

本発明の範囲内の化合物は、当業者に既知の様々な反応を用いて、以下の記載の通りに合成できる。アザインダゾール誘導体及び本発明の幾つかの化合物への有用な経路を、下記又は本明細書の他の部分で示す。下記の合成経路の記載において、幾つかのアリールピペラジン及びヘテロ芳香族サブユニット前駆体は、商業的供給源から取得した。これらの商業的供給源として、Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏ．，　Ａｃｒｏｓ　Ｏｒｇａｎｉｃｓ，　Ｒｙａｎ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　Ｉｎｃｏｒｐｏｒａｔｅｄ，　Ｏａｋｗｏｏｄ　Ｐｒｏｄｕｃｔｓ　Ｉｎｃｏｒｐｏｒａｔｅｄ，　Ｌａｎｃａｓｔｅｒ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ，　Ｓｉｇｍａ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏ．，　Ｌａｎｃａｓｔｅｒ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏ．，　ＴＣＩ－Ａｍｅｒｉｃａ，　Ａｌｆａ　Ａｅｓａｒ，　Ｄａｖｏｓ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ，及びＧＦＳ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓが挙げられる。幾つかの関連するアリールピペラジン化合物は、商業的に取得することが出来る。他のものは、米国特許出願第１１／００８，７７４号に記載のように調整出来、当該文献の内容は、あらゆる目的でその全てが参照により引用される。また、適切に最適化されたリンカー、例

えば本発明の本文に記載されるアセチル単位等を使用して、アリールピペラジンとヘテロ芳香族サブユニット（商業的に取得したもの、又は下記方法により調製したもの）とを連結するために、標準的な化学が採用されている。

【００８２】

本発明の標的化合物の合成に代わりの方法が使用されてもよく、また本出願書類内に記載のアプローチは完全ではないが、注目の化合物への応用可能且つ具体的な経路を幅広く提供するものであることを、当業者は認識するだろう。

【００８３】

本特許において請求される特定の分子は、異なるエナンチオマー及びジアステレオマーの形態で存在できると共に、全てのこれらの化合物の変形が請求される。

【００８４】

位置異性体は有機化学ではありふれた特性であり、本発明で示す幾つかの構造的種類において特に一般的である。当業者は、本明細書中に記載の化合物を参照して、ヘテロ芳香族環のカップリング反応が、検出可能な位置異性体のいずれか１つ又は混合物をもたらすことを認識し得る。

【００８５】

本文章における重要な化合物を合成するために使用される実験的手法の詳細な記載は、分子を導くが、当該分子はこれらを識別する物理的データ、及びそれらに関連する構造的表現により記載される。

【００８６】

当業者は、有機化学における標準的作業方法で、酸及び塩基を頻繁に使用することを理解するであろう。起源化合物の塩が作製されることもあるが、それは本特許に記載の実験方法でこれらが必要な内在する酸性又は塩基性を有する場合である。

【実施例】

【００８７】

Ｇｅｎｅｒａｌ　Ｍｅｔｈｏｄ　Ａ：ＨＡＴＵカップリング

所望のアミン（１．２当量）及びカルボン酸を、ＴＨＦ　（０．２　Ｍ）及びEt_3N（１－２当量）中で組み合わせ、続いてＨＡＴＵ　（１．３当量）を室温で添加した。反応終了後、混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和$NaHCO_3$及びブラインで洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。

【００８８】

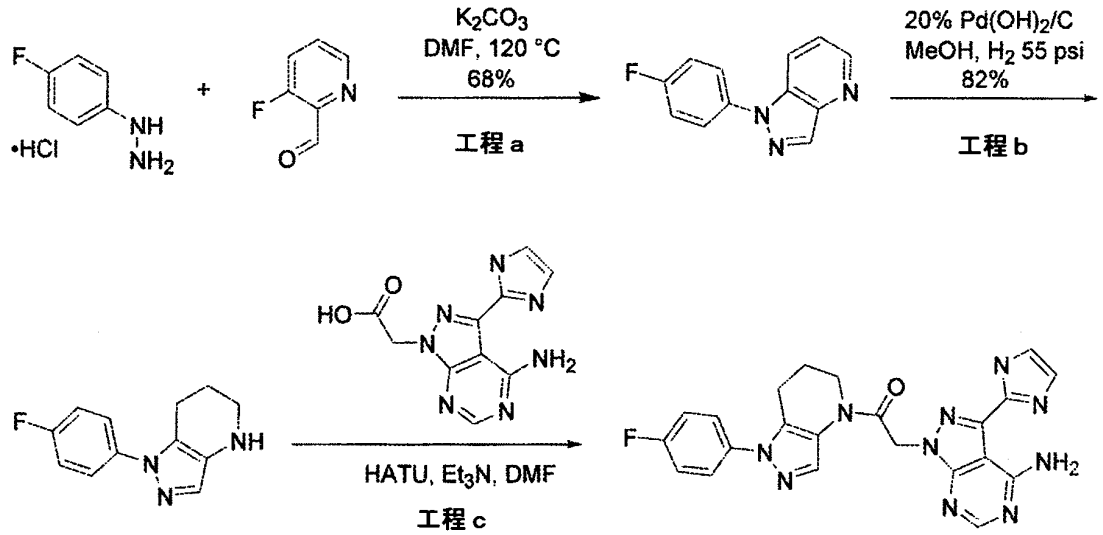
Ｇｅｎｅｒａｌ　Ｍｅｔｈｏｄ　Ｂ：酸塩化物の形成及びカップリング

所望のカルボン酸を、$CHCl_3$　（０．２５　Ｍ）中で希釈し、ＤＭＦを２滴添加した。塩化オキサリル（１．２当量）を室温で添加し、混合物からガスを発生させた。２０～３０分後、所望のアミン（１．２当量）を添加し、続いてEt_3N　（２．５当量）又は$CHCl_3$と等しい体積の$NaHCO_3$を添加した。反応終了後、混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和$NaHCO_3$及びブラインで洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。

【００８９】

実施例１：２－［４－アミノ－３－（１Ｈ－イミダゾル－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］エタノンの合成

【化１１】



ａ）５００ｍｌ丸底フラスコに、塩酸４－フルオロフェニルヒドラジン（１８．９　ｇ，　１１６　ｍｍｏｌ），　３－フルオロ－２－ホルミルピリジン（１４．２　ｇ，　１１３　ｍｍｏｌ），　K_2CO_3　（４７．０　ｇ，　３４０　ｍｍｏｌ），及びＤＭＦ（１５０　ｍＬ）を添加した。当該スラリーをオイルバス中で４１時間１２０℃まで加熱し、反応混合物を冷却し、１．２ＬのH_2Oに注いだ。真空濾過により黄褐色の沈殿を回収し、これをH_2Oで３回洗浄した。固形物をCH_2Cl_2中に溶解し、得られた溶液をNa_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、褐色の固形物を取得した。当該固形物を２００　ｍＬの９：１ヘキサン：ＥｔＯＡｃと共に挽き潰し、乾燥させて、黄褐色の粉末として、１－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（１６．３　ｇ，　６８％）を取得した。ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算（ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ　ｆｏｒ）$C_{12}H_9FN_3$　［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$　２１４．１、発見（ｆｏｕｎｄ）２１４．１。

【００９０】

ｂ）上記取得されたヘテロ環（１６．３　ｇ，　７７　ｍｍｏｌ）を３８０ｍＬのメタノール中に溶解し、２－ＬのＰａｒｒボトル中で２０％　Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ　（１０．７　ｇ）で処理した。この系をパージし、水素（３ｘ）を充填し、５６ｐｓｉの水素下で撹拌した。１日後、８．０ｇの触媒を追加した。出発材料が消費された後、ボトルに窒素を流し込み、反応混合物を、セライトのパッドでろ過し、数部のメタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、明るい黄褐色の固形物として、１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（１３．７ｇ，　８２％）が取得された。ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算$C_{12}H_{13}FN_3$　［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$　２１８．１、発見２１８．１。

【００９１】

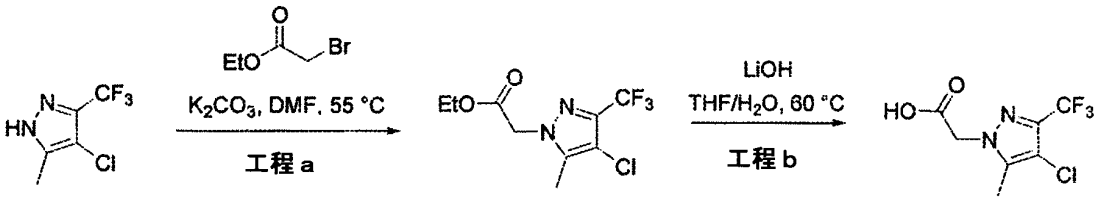
ｃ）当該化合物は、Ｇｅｎｅｒａｌ　Ｍｅｔｈｏｄ　Ａを使用して、上記２－（４－アミノ－３－（１Ｈ－イミダゾル－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル）酢酸及び１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジンから調製された。当該生産物は、逆相ＨＰＬＣ（（Ｃ１８カラム、溶離液はアセトニトリル-H_2Oと０．１％　ＴＦＡ）により精製され、所望の産物が、白色の固形物として取得された。　（６．４　ｍｇ）。　^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＨ－d_4）　δ　８．３５　（ｓ，　１　Ｈ），　８．１５　（ｓ，　１　Ｈ），　７．５４　（ｍ，　２　Ｈ），　７．２７　（ｍ，　４　Ｈ），　５．７０　（ｓ，　２　Ｈ），　４．００　（ｍ，　２　Ｈ），　２．９１　（ｔ

，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．１８（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$Ｃ_{22}Ｈ_{20}ＦＮ_{10}Ｏ$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４５９．１８、発見４５９．１。

【００９２】

２－（４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾル－１－イル）酢酸の合成

【化１２】



ａ）４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾール（１５ｇ，８１．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８２ｍＬ）に２－ブロモ酢酸エチル（１３．６ｇ，８１．３ｍｍｏｌ）及び炭酸ナトリウム（１２．４ｇ，８９．４ｍｍｏｌ）を添加した。当該混合物を５５℃で１０時間撹拌しながら加熱した。室温まで冷却した後、当該反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ１５０ｍＬ）で抽出した。有機層を組み合わせて、ブラインで洗浄し、脱水し（$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$）、濾過し、真空下で濃縮した。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー（$ＳｉＯ_{2}$，ヘキサン中０－３０％酢酸エチル）により精製して、所望の産物を取得した（１８．５ｇ，６８．４ｍｍｏｌ，８４％）。

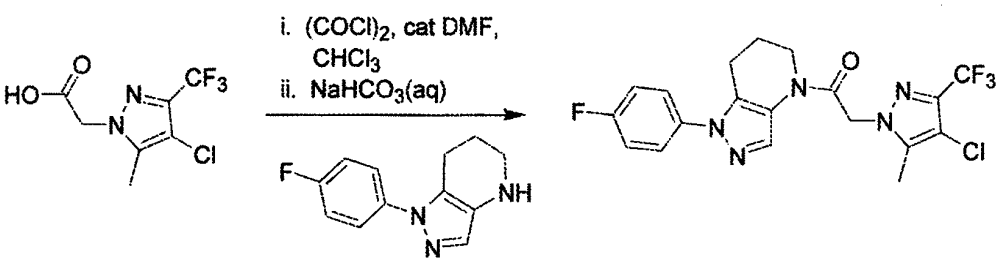
【００９３】

ｂ）ＴＨＦ（１００ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）中の２－（４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾル－１－イル）酢酸エチル（７．５ｇ，２７．７ｍｍｏｌ）に、ＬｉＯＨ●$Ｈ_{2}Ｏ$（２．３３ｇ，５５．４ｍｍｏｌ）を添加した。当該混合物を６０℃で５時間撹拌した。室温まで冷却した後、この混合物を１Ｎ　ＨＣｌ（８０ｍｌ）で酸性化し、１：２　ＩＰＡ／$ＣＨＣｌ_{3}$（２ｘ１５０ｍＬ）で抽出した。有機層を組み合わせて、ブラインで洗浄し、脱水し（$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$）、濾過し、真空下で濃縮して、所望の化合物を取得した（６ｇ，２４．７ｍｍｏｌ，８９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ４．９８（ｓ，２Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$Ｃ_{7}Ｈ_{6}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{2}Ｏ_{2}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２４３．０、発見２４３．０。

【００９４】

実施例２：２－［４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］エタノンの合成

【化１３】

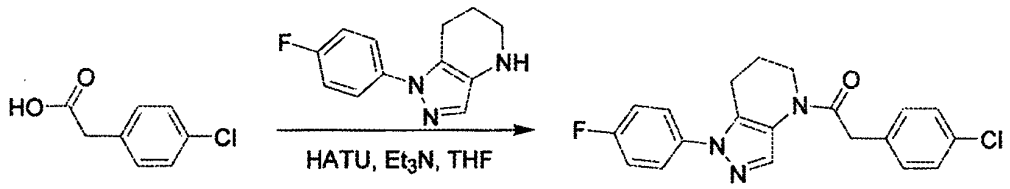


当該混合物は、Ｇｅｎｅｒａｌ　Ｍｅｔｈｏｄ　Ｂを使用して、２－（４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾル－１－イル）酢酸及び１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジンから調製された。当該産物の混合物を１Ｍ　ＮａＨＳＯ$_4$で２回、そして１．５Ｍ　ＫＯＨで２回洗浄し、有機物をシリカプラグを通して溶出させた。得られたスラリーを濃縮して、白色の固形物を１：１ヘキサン：ＥｔＯＡｃと共に挽き潰し、結晶状の白色の固形物として、標記化合物を取得した　（７５．９　ｍｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$、回転異性体の混合物）　δ　８．３４　（ｓ，　０．７　Ｈ），　７．５７　（ｓ，　０．３　Ｈ），　７．４４　（ｍ，　２　Ｈ），　７．１５　（ｍ，　２　Ｈ），　５．２４　（ｓ，　０．４　Ｈ），　５．１３　（ｓ，　１．６　Ｈ），　３．９２　（ｍ，　０．５　Ｈ），　３．８４　（ｍ，　１．５　Ｈ），　２．８７　（ｍ，　２　Ｈ），　２．３３　（ｓ，　２．３　Ｈ），　２．３２　（ｓ，　０．７　Ｈ），　２．１２　（ｍ，　１．５　Ｈ），　２．０５　（ｍ，　０．５　Ｈ）；　ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算Ｃ$_{19}$Ｈ$_{17}$ＣｌＦ$_4$Ｎ$_5$Ｏ　［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$　４４２．１、発見４４２．０。

【００９５】

実施例３：２－（４－クロロフェニル）－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］エタノンの合成

【化１４】

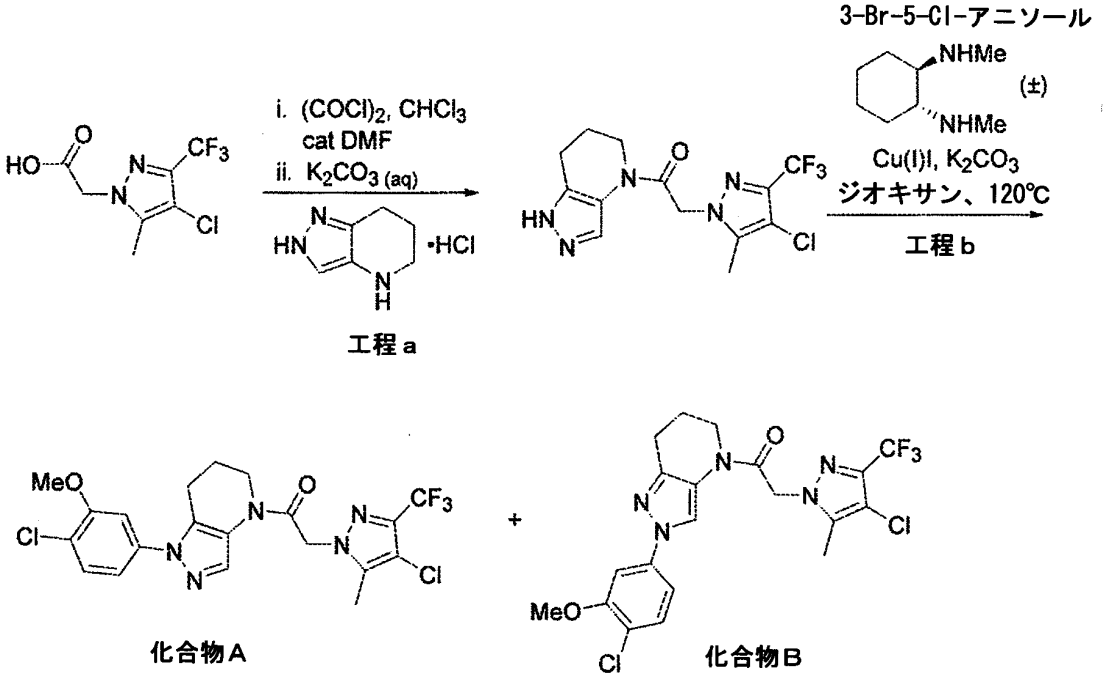


当該化合物は、Ｇｅｎｅｒａｌ　Ｍｅｔｈｏｄ　Ａを使用して、４－クロロフェニル酢酸及び１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジンから調製された。当該産物の混合物は、４：１　ＣＨ$_3$ＣＮ：Ｈ$_2$Ｏから結晶化されて、標記化合物を、くすんだ白色の結晶状の固形物として取得した（３７．６　ｍｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ－ｄ$_4$、回転異性体の混合物）　δ　８．１８　（ｓ，　０．９　Ｈ），　７．８４　（ｓ，　０．１　Ｈ），　７．５６　（ｍ，　２　Ｈ），　７．２５－７．３７　（ｍ，　６　Ｈ），　４．０２　（ｓ，　０．２　Ｈ），　３．９２　（ｓ，　１．８　Ｈ），　２．８１　（ｔ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　２　Ｈ），　２．４９　（ｍ，　２　Ｈ），　１．９０　（ｍ，　２　Ｈ）；　ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算Ｃ$_{20}$Ｈ$_{18}$ＣｌＦＮ$_3$Ｏ　［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$　３７０．１、発見３７０．１。

【００９６】

実施例４：１－［１－（４－クロロ－３－メトキシ－フェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－［４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］エタノン及び１－（２－（４－クロロ－３－メトキシフェニル）－６，７－ジヒドロ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４（５Ｈ）－イル）－２－（４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾル－１－イル）エタノンの合成

【化１５】



ａ）　２－（４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾル－１－イル）酢酸　（２５５　ｍｇ，　１．０５　ｍｍｏｌ）を、$CHCl_3$　５ｍＬ中で希釈し、ＤＭＦを２滴添加した。塩化オキサリル（１０５　μＬ，　１．２　ｍｍｏｌ）をゆっくり添加し、ガスを発生させた。３０分後、１６０　ｍｇ　（１　ｍｍｏｌ）の４，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン・ＨＣｌを添加し、続いて０．７５　ｍＬの３　Ｍ　K_2CO_3を添加した。３０分後、当該反応スラリーに１　ｍＬの３　Ｍ　ＫＯＨ及び１　ｍＬのＭｅＯＨを添加し、当該混合物を９０分間撹拌した。当該反応スラリーをブラインで３回洗浄し、有機層をＭｇＳＯ４で脱水し、濾過し、濃縮して、黄褐色の固形物として、前記アミドを取得し　（１８４　ｍｇ，　５３％）、更なる精製を行わずに使用された。ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算$C_{13}H_{14}ClF_3N_5O$　［Ｍ　＋　Ｈ］＋　３４８．１、発見３４８．０。

【００９７】

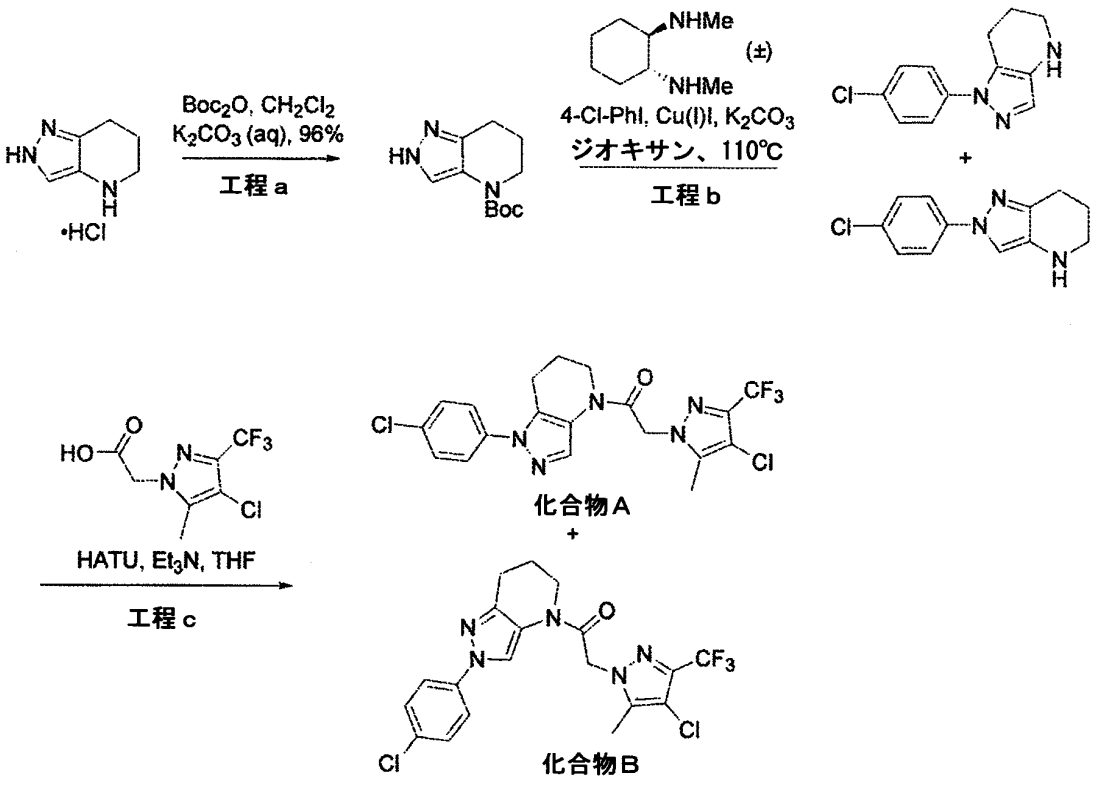
ｂ）上記で形成されたアミド（１０４　ｍｇ，　０．３　ｍｍｏｌ）を、５－ブロモ－２－クロロアニソール（１９９　ｍｇ，　０．９　ｍｍｏｌ）、０．３　ｍＬのジオキサン、Ｃｕ（Ｉ）Ｉ　（１１．４　ｍｇ，　０．０６　ｍｍｏｌ，　２０％）、（±）－ｔｒａｎｓ－Ｎ，Ｎ’－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（２１．３　ｍｇ，　０．１５　ｍｍｏｌ，　５０％）、及びK_2CO_3　（８２．９　ｍｇ，　０．６　ｍｍｏｌ）と組み合わせた。当該スラリーを、反応終了まで１２０℃に加熱した。生産物を逆相ＨＰＬＣ　（Ｃ１８カラム、溶離液はアセトニトリル-H_2Oと０．１％　ＴＦＡ）で精製して、２つの位置異性体を取得した。第一の溶出で、化合物Ａ：　１－［１－（４－クロロ－３－メトキシ－フェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－［４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］エタノンが、白色の泡として単離された　（８．１　ｍｇ）。^{1}ＨＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$、回転異性体の混合物）　δ　８．３７　（ｓ，　０．７　Ｈ），　７．６０　（ｓ，　０．３　Ｈ），　７．４１　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１　Ｈ），　７．１９　（ｄ，　Ｊ　＝　２．６　Ｈｚ，　１　Ｈ），　６．９２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　２．２，　８．４　Ｈｚ，　１　Ｈ），　５．２４　（ｓ，　０．５　Ｈ），　５．１４　（ｓ，　１．５　Ｈ），　３．９７　（ｓ，　０．６

H），３．９５（ｓ，２．４Ｈ），３．８５（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｍ，２Ｈ），２．３４（ｓ，２．６Ｈ），２．３３（ｓ，０．４Ｈ），２．１３（ｍ，１．４Ｈ），２．０５（ｍ，０．６Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{20}H_{19}F_3N_5O_2$［Ｍ＋Ｈ］$^+$４８８．１、発見４８８．１。第二の溶出で、化合物Ｂ：１－（２－（４－クロロ－３－メトキシフェニル）－６，７－ジヒドロ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４（５Ｈ）－イル）－２－（４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾル－１－イル）エタノンが、白色の固形物として単離された（２６．８ｍｇ）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$、回転異性体の混合物）δ８．５７（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄｄ，Ｊ＝２．２，８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２２（ｓ，０．２Ｈ），５．１６（ｓ，１．８Ｈ），３．９５（ｓ，２．５Ｈ），３．８６（ｓ，０．５Ｈ）３．８４（ｍ，２Ｈ），２．９３（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{20}H_{19}F_3N_5O_2$［Ｍ＋Ｈ］$^+$４８８．１、発見４８８．０。

【００９８】

実施例５ａ：１－［１－（４－クロロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－［４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］エタノン及び１－（２－（４－クロロフェニル）－６，７－ジヒドロ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４（５Ｈ）－イル）－２－（４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾル－１－イル）エタノンの合成

【化１６】



ａ）４，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン・ＨＣｌ（３１９ｍｇ，２ｍｍｏｌ）を、CH_2Cl_2（１０ｍＬ）中のBoc_2

Ｏ（４８０ｍｇ，２．２ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１．３ｍＬ，３Ｍ水溶液、２当量）と組み合わせた。１５時間後、当該出発アミンは消費された（ＬＣＭＳ）。当該反応スラリーをブラインで洗浄し、有機層を$MgSO_4$で脱水し、濾過し、濃縮して、粘性の黄色の油を取得し（４４６ｍｇ，９６％）、更なる精製をせずに使用された。ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{11}H_{18}N_3O_2$［Ｍ＋Ｈ］＋２２４．１、発見２２４．２。

【００９９】

ｂ）上記で形成されたＢｏｃ－アミン（１１２ｍｇ，０．５ｍｍｏｌ）を、４－クロロヨードベンゼン（２３９ｍｇ，１ｍｍｏｌ），６ｍＬのジオキサン，Ｃｕ（Ｉ）Ｉ（１２ｍｇ，０．０６ｍｍｏｌ，１０％），（±）－ｔｒａｎｓ－Ｎ，Ｎ’－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１８．５ｍｇ，０．１３ｍｍｏｌ，２５％），及びK_2CO_3（１３８ｍｇ，１ｍｍｏｌ）と組み合わせた。当該スラリーを、１１０℃で一晩加熱した。およそ等しい割合で２つの位置異性体が取得された。当該反応スラリーを２０ｍＬのＥｔＯＡｃで希釈し、ブラインで、及び１Ｍ　ＮａＨＳＯ$_4$で２回洗浄した。有機層をで脱水し、濾過し、濃縮して、橙色の油を取得し、更なる精製を行わずに使用された。

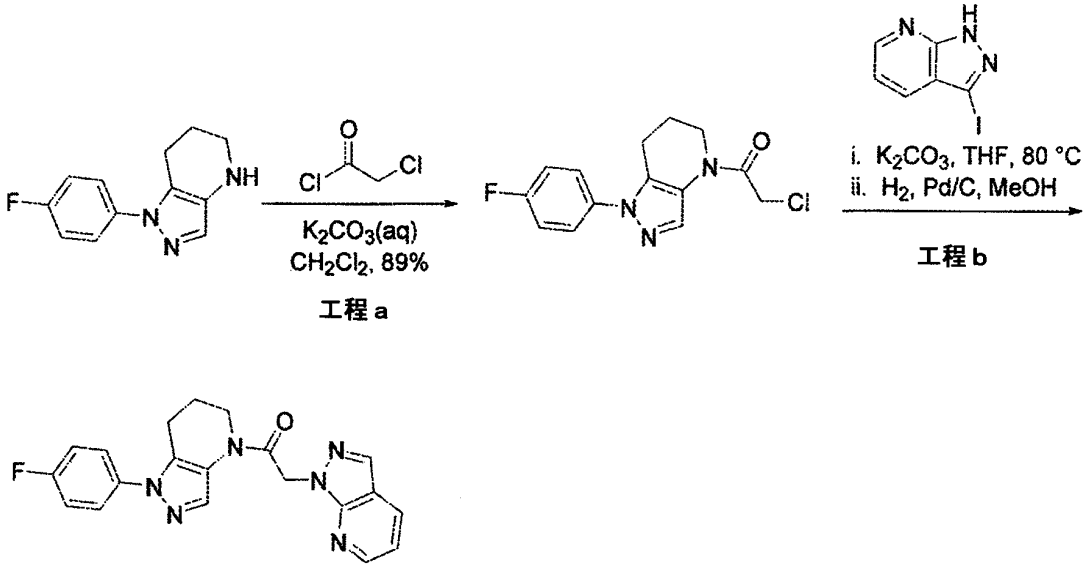
【０１００】

ｃ）上記で取得した位置異性体の混合物（６６ｍｇ、合計で約０．２５ｍｍｏｌ）を、２－（４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾル－１－イル）酢酸（６７ｍｇ，０．２７５ｍｍｏｌ），ＨＡＴＵ（１１４ｍｇ，０．３ｍｍｏｌ），及びＴＨＦ（１ｍＬ）中のEt_3N（５２μＬ，０．３８ｍｍｏｌ）と組み合わせた。９０分後、当該反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、H_2Oで洗浄し、濃縮した。残留物を逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、溶離液はアセトニトリル-H_2Oと０．１％　ＴＦＡ）により精製して、２つの位置異性体を取得した。第一の溶出で、化合物Ａ：　１－［１－（４－クロロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－［４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］エタノンが、白色の固形物として単離された（１．７ｍｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$、回転異性体の混合物）δ８．３６（ｓ，０．８Ｈ），７．５９（ｓ，０．２Ｈ），７．４３（ｓ，４Ｈ），５．２４（ｓ，０．４Ｈ），５．１３（ｓ，１．６Ｈ），３．９２（ｍ，０．４Ｈ），３．８５（ｍ，１．６Ｈ），２．９０（ｍ，１．８Ｈ），２．７７（ｍ，０．２Ｈ），２．３４（ｓ，２．４Ｈ），２．３２（ｓ，０．６Ｈ），２．１３（ｍ，１．５Ｈ），２．０５（ｍ，０．５Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{19}H_{17}Cl_2F_3N_5O$［Ｍ＋Ｈ］$^+$４５８．１、発見４５８．０。第二の溶出で化合物Ｂ：　１－（２－（４－クロロフェニル）－６，７－ジヒドロ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４（５Ｈ）－イル）－２－（４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾル－１－イル）エタノンが、白色の固形物として単離された（３１．０ｍｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．５６（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｍ，２Ｈ），５．１６（ｓ，２Ｈ），３．８４（ｓ，２Ｈ），２．９３（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{19}H_{17}Cl_2F_3N_5O$［Ｍ＋Ｈ］$^+$４５８．１、発見４５８．０。

【０１０１】

実施例５ｂ：１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル－エタノンの合成

【化１７】



ａ）１０ｍＬのＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中の１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（０．８６９　ｇ，　４　ｍｍｏｌ）及び３　Ｍ　Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（ａｑ）　（２．６　ｍＬ，　８　ｍｍｏｌ）を充填したフラスコに、塩化クロロアセチル（０．３５　ｍＬ，　４．４　ｍｍｏｌ）を滴下した。２０分後、当該スラリーを５ｍＬのＨ$_2$Ｏで希釈し、層を分離した。有機層をブラインで、及び１Ｍ　ＮａＨＳＯ$_4$で２回洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濃縮して、黄褐色の泡状の固体を取得した　（１．０５　ｇ，　８９％）。ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算Ｃ$_{14}$Ｈ$_{14}$ＣｌＦＮ$_3$Ｏ　［Ｍ　＋　Ｈ］＋　２９４．１、発見２９４．１。

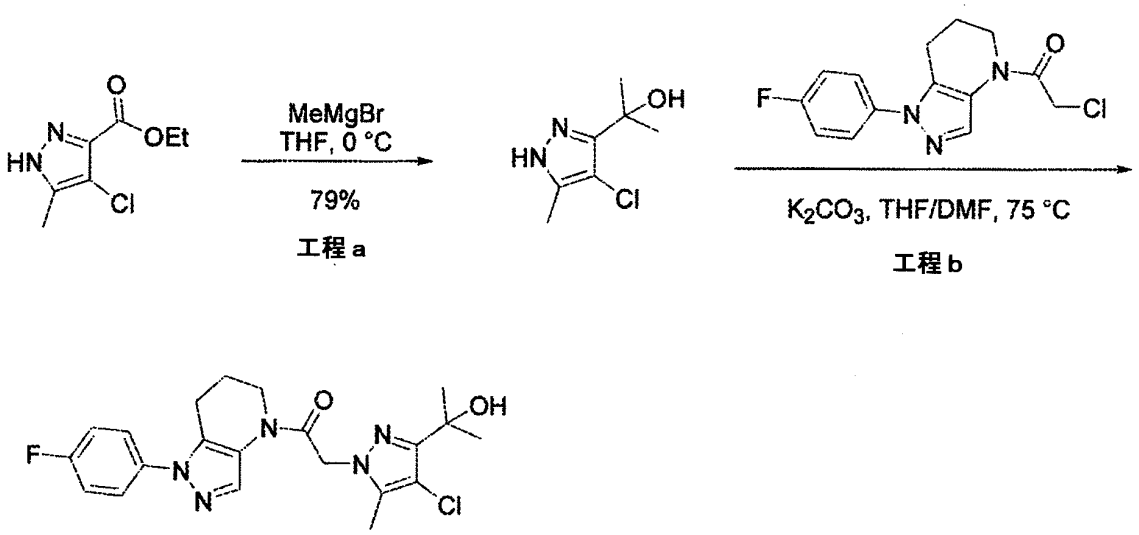
【０１０２】

ｂ）上記で取得したα－クロロアセタミド（１４７　ｍｇ，　０．５　ｍｍｏｌ）を１．５ｍＬのＴＨＦで希釈し、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$　（１３８　ｍｇ，　１　ｍｍｏｌ）及び３－ヨード－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン（１３０　ｍｇ，　０．５３　ｍｍｏｌ）で処理した。当該スラリーを７５℃に加熱した。加熱の終了後、４ｍＬのメタノール及び５０ｍｇの１０％　Ｐｄ／Ｃを容器に添加した。当該反応混合物を、５０ｐｓｉのＨ$_2$下、Ｐａｒｒ装置を用いて一昼夜撹拌した。当該反応混合物をセライトで濾過し、メタノールで洗浄し、濃縮した。残留物を逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、溶離液はアセトニトリル-Ｈ$_2$Ｏと０．１％　ＴＦＡ）により精製して、白色の結晶状の固形物として、３０．９ｍｇの生産物を取得した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$、回転異性体の混合物）　δ　８．５４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１．５，　４．４　Ｈｚ，　１　Ｈ），　８．３５　（ｓ，　０．８　Ｈ），　８．１４　（ｓ，　１　Ｈ），　８．１１　（ｍ，　１Ｈ），　７．７５　（ｓ，　０．２　Ｈ），　７．４３－７．５１　（ｍ，　２　Ｈ），　７．１２－７．２１　（ｍ，　３　Ｈ），　５．７０　（ｓ，　０．４　Ｈ），　５．５９　（ｓ，　１．６　Ｈ），　３．９１　（ｍ，　２　Ｈ），　２．８７　（ｍ，　２　Ｈ），　２．１５　（ｍ，　１．６　Ｈ），　２．０５　（ｍ，　０．４　Ｈ）；　ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算Ｃ$_{20}$Ｈ$_{18}$ＦＮ$_6$Ｏ　［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$　３７７．１、発見３７７．１。

【０１０３】

実施例６：　１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル－エタノンの合成

【化１８】



ａ）撹拌棒を備え隔壁を封じた容器を無水ＴＨＦですすぎ、４－クロロ－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチル（９４　ｍｇ，　０．５　ｍｍｏｌ）及び１ｍＬの無水ＴＨＦを充填した。N_2大気下、当該反応容器をアイスバスで冷却し、５２０μＬのＭｅＭｇＢｒ　（１．５５　ｍｍｏｌ，　Et_2O中３Ｍ）を滴下した。４０分後、１５０　μＬのＭｅＭｇＢｒ　（０．４５　ｍｍｏｌ）を追加した。反応終了後、当該反応混合物を、３　ｍＬの１Ｍ　$NaHSO_4$で処理し、ＥｔＯＡｃで３回抽出した。有機層をまとめ、$MgSO_4$で脱水し、濾過し、濃縮して、黄褐色の固形物を取得し（６９　ｍｇ，　７９％）、更なる精製を行わずに使用された。ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算$C_{7}H_{12}ClN_2O$　［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$　１７５．１、発見１７５．１。

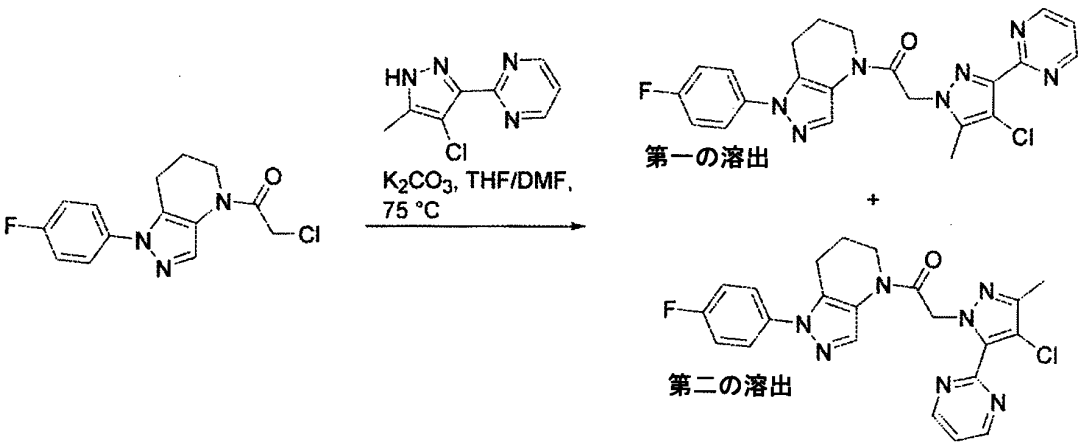
【０１０４】

ｂ）上記で取得したカルビノール（６９　ｍｇ，　０．４　ｍｍｏｌ）を１．２　ｍＬのＴＨＦ及び５００　μＬのＤＭＦで希釈し、K_2CO_3　（１１１　ｍｇ，　０．８　ｍｍｏｌ）及び２－クロロ－１－（１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４（５Ｈ）－イル）エタノン　（１１８　ｍｇ，　０．４　ｍｍｏｌ）で処理した。スラリーを、７５℃に加熱した。反応スラリーをＥｔＯＡｃで希釈し、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を逆相ＨＰＬＣ　（Ｃ１８カラム、溶離液はアセトニトリル-Ｈ２Ｏと０．１％　ＴＦＡ）で精製して、白色の固形物として、６９ｍｇの所望の生産物（４３％）を取得した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$、回転異性体の混合物）　δ　８．３７　（ｓ，　０．８　Ｈ），　７．６３　（ｓ，　０．２　Ｈ），　７．４２－７．４６　（ｍ，　２　Ｈ），　７．１３－７．１９　（ｍ，　２　Ｈ），　５．１４　（ｓ，　０．４　Ｈ），　５．０３　（ｓ，　１．６　Ｈ），　３．９０　（ｍ，　０．４　Ｈ），　３．８７　（ｍ，　１．６　Ｈ），　２．８６　（ｍ，　２　Ｈ），　２．２８　（ｓ，　２．４　Ｈ），　２．２５　（ｓ，　０．６　Ｈ），　２．０５－２．１３　（ｍ，　２　Ｈ），　１．６２　（ｓ，　６　Ｈ）；　ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算$C_{21}H_{24}ClFN_5O_2$　［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$　４３２．２、発見４３２．１。

【０１０５】

実施例７：２－（４－クロロ－５－メチル－３－ピリミジン－２－イル－ピラゾル－１－イル）－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］エタノン　トリフルオロ酢酸塩及び２－（４－クロロ－３－メチル－５－ピリミジン－２－イル－ピラゾル－１－イル）－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル

］エタノン　トリフルオロ酢酸塩の合成
【化１９】

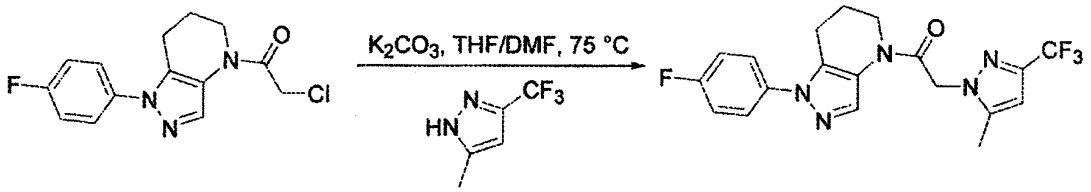


２－クロロ－１－（１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４（５Ｈ）－イル）エタノン　（１１８　ｍｇ，　０．４　ｍｍｏｌ）を１．２　ｍＬの２：１　ＴＨＦ：ＤＭＦで希釈し、K_2CO_3　（１１１　ｍｇ，　０．８　ｍｍｏｌ）及び２－（４－クロロ－５－メチル－１Ｈ－ピラゾル－３－イル）ピリミジン（７８　ｍｇ，　０．４　ｍｍｏｌ）で処理した。当該スラリーを７５℃まで加熱し、一昼夜撹拌した。ＬＣＭＳを用いた評価により、同一分子量の２つの異性体の存在が示された。当該反応スラリーをＥｔＯＡｃで希釈し、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をＨＰＬＣ　（Ｃ１８カラム、溶離液はアセトニトリル-Ｈ２Ｏと０．１％　ＴＦＡ）で精製して、２つの位置異性体を取得した。最初に異性体：２－（４－クロロ－５－メチル－３－ピリミジン－２－イル－ピラゾル－１－イル）－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］エタノン　トリフルオロ酢酸塩を溶出し、白色針状結晶が２５ｍｇ取得された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．８６　（ｄ，　Ｊ　＝　５．１　Ｈｚ，　２　Ｈ），　８．１３　（ｓ，　１　Ｈ），　７．５９　（ｍ，　２　Ｈ），　７．４４　（ｔ，　Ｊ　＝　４．８　Ｈｚ，　１　Ｈ），　７．３４　（ｍ，　２　Ｈ），　５．５０　（ｓ，　２　Ｈ），　３．８４　（ｍ，　２　Ｈ），　２．８７　（ｔ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　２　Ｈ），　２．２４　（ｓ，　３　Ｈ），　２．０２　（ｍ，　２　Ｈ）；　ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算$C_{22}H_{20}ClFN_7O$　［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$　４５２．１、発見４５２．１。続いて異性体：２－（４－クロロ－３－メチル－５－ピリミジン－２－イル－ピラゾル－１－イル）－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］エタノン　トリフルオロ酢酸塩を溶出し、８．８ｍｇの淡い橙色の固形物が取得された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ６、回転異性体の混合物）　δ　８．８７　（ｄ，　Ｊ　＝　５．１，　１．６　Ｈ），　８．８１　（ｄ，　Ｊ　＝　５．１　Ｈｚ，　０．４　Ｈ），　７．９６　（ｓ，　１　Ｈ），　７．６６　（ｍ，　０．４　Ｈ），　７．５６　（ｍ，　１．６　Ｈ），　７．４２　（ｔ，　Ｊ　＝　４．８，　１　Ｈ），　７．３３　（ｍ，　２　Ｈ），　５．７２　（ｓ，　２　Ｈ），　３．８４　（ｍ，　２　Ｈ），　２．８５　（ｔ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　２　Ｈ），　２．２３　（ｓ，　３　Ｈ），　１．９９　（ｍ，　２　Ｈ）；　ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算$C_{22}H_{20}ClFN_7O$　［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$　４５２．１、発見４５２．１。

【０１０６】
実施例８：１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［

４，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－２－［５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－ピラゾル－１－イル］エタノンの合成

【化２０】

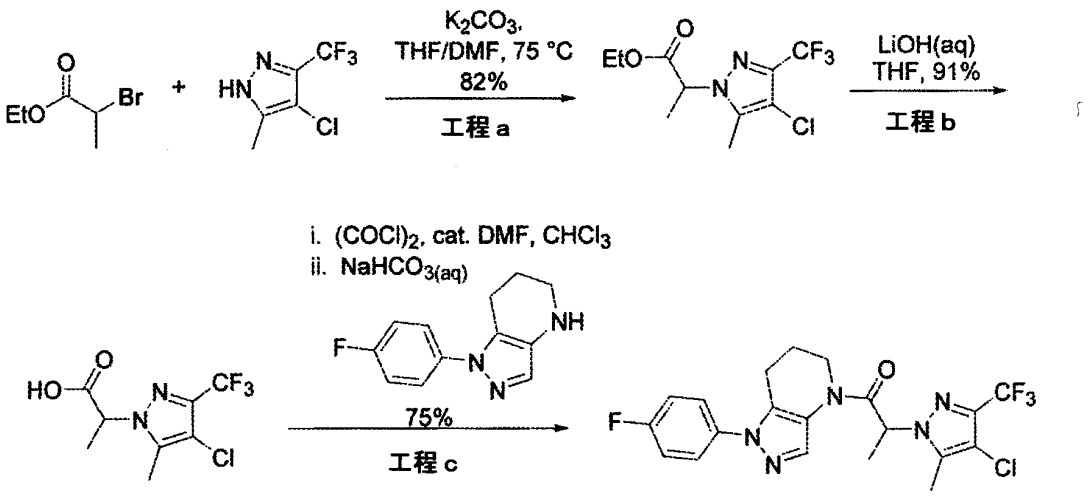


２－クロロ－１－（１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４（５Ｈ）－イル）エタノン（１１８ｍｇ，０．４ｍｍｏｌ）を１．２ｍＬの２：１ＴＨＦ：ＤＭＦで希釈し、K_2CO_3（１１１ｍｇ，０．８ｍｍｏｌ）及び５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール（６０ｍｇ，０．４ｍｍｏｌ）で処理した。当該スラリーを７５℃で２時間加熱した。当該反応スラリーを通常の相のフラッシュクロマトグラフィー（２４ｇカラム、溶離液はヘキサン中１０－８０％ＥｔＯＡｃ）で精製して、白色の固形物として、１０９ｍｇ（６７％）の標記化合物を取得した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．３６（ｓ，０．８ Ｈ），７．５９（ｓ，０．２ Ｈ），７．４２－７．４７（ｍ，２ Ｈ），７．１２－７．２５（ｍ，２ Ｈ），５．２５（ｓ，０．４ Ｈ），５．１４（ｓ，１．６ Ｈ），３．９２（ｍ，０．４ Ｈ），３．８６（ｍ，１．６ Ｈ），２．８６（ｔ，Ｊ＝ ６．２ Ｈｚ，２ Ｈ），２．３７（ｓ，２．４ Ｈ），２．３６（ｍ，０．６ Ｈ），２．１１（ｍ，１．６ Ｈ），２．０４（ｍ，０．４ Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ） ｍ／ｚ計算$C_{19}H_{18}F_4N_5O$［Ｍ ＋ Ｈ］$^+$ ４０８．１、発見４０８．１。

【０１０７】

実施例９：２－［４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］プロパン－１－オンの合成

【化２１】



ブロモプロピオン酸エチル（１．４４８ ｇ，８ ｍｍｏｌ），４－クロロ－５－

メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール（１．４７６ ｇ，８ ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（２．２１１ ｇ，１６ ｍｍｏｌ）を、２４ ｍＬの２：１ ＴＨＦ：ＤＭＦ中で、７５℃で３時間組み合わせた。揮発物を蒸発させ、残留物を４：１ヘキサン：ＥｔＯＡｃ２０ｍＬでスラリー化し、H_2Oで３回、ブラインで２回洗浄した。有機層を脱水し、フラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、８０ｇカラム、溶離液はヘキサン中５－８０％ ＥｔＯＡｃ）で精製して、無色の油として標記化合物１．８５９ｇ（８２％）を取得した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ４．９５（ｑ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｑ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，２Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），１．８３（ｄ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，３Ｈ），１．８１（ｔ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，１Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ） ｍ／ｚ計算$C_{10}H_{13}ClF_3N_2O_2$ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ２８５．１、発見２８５．０。

【０１０８】

ｂ）上記取得されたエステルを１３ｍＬのＴＨＦ及び２ＭのＬｉＯＨでスラリー化した。反応終了後、揮発物を蒸発させ、９ｍＬの２Ｍ ＨＣｌを添加して、生産物を沈殿させた。当該沈殿物を水で洗浄し（５ｍＬ３回）、真空下で一定重量まで脱水した。標記化合物は、白色の固形物として取得された（１．５３ ｇ，８２％）。ＭＳ：（ＥＳ） ｍ／ｚ計算$C_8H_9ClF_3N_2O_2$ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ２５７．０、発見２５７．０。

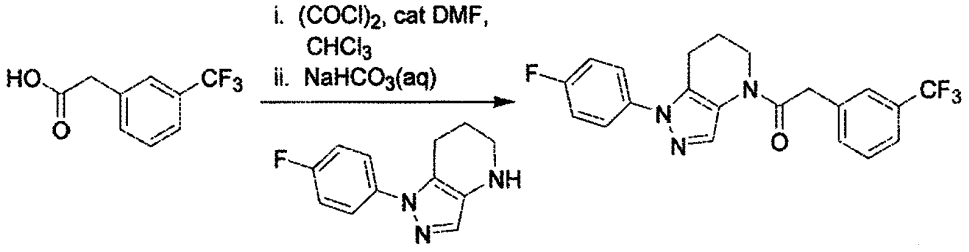
【０１０９】

ｃ）標記化合物は、Ｇｅｎｅｒａｌ Ｍｅｔｈｏｄ Ｂを使用して、２－（４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾル－１－イル）プロパン酸及び１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジンから調製された。当該混合物を、１Ｍ $NaHSO_4$で２回洗浄した。当該反応スラリーを、フラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、２４ｇカラム、溶離液はヘキサン中５－５０％ ＥｔＯＡｃ）で精製して、白色の泡として、１３７ ｍｇ（７５％）の標記化合物を取得した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．４１（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｍ，２Ｈ），５．５２（ｑ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｍ，１Ｈ），３．４１（ｍ，１Ｈ），２．８１（ｍ，２Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），１．８５－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．８１（ｄ，Ｊ＝７ Ｈｚ，１Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ） ｍ／ｚ計算$C_{20}H_{19}ClF_4N_5O$ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ４５６．１、発見４５６．１。

【０１１０】

実施例１０：２－（４－クロロフェニル）－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］エタノンの合成

【化２２】



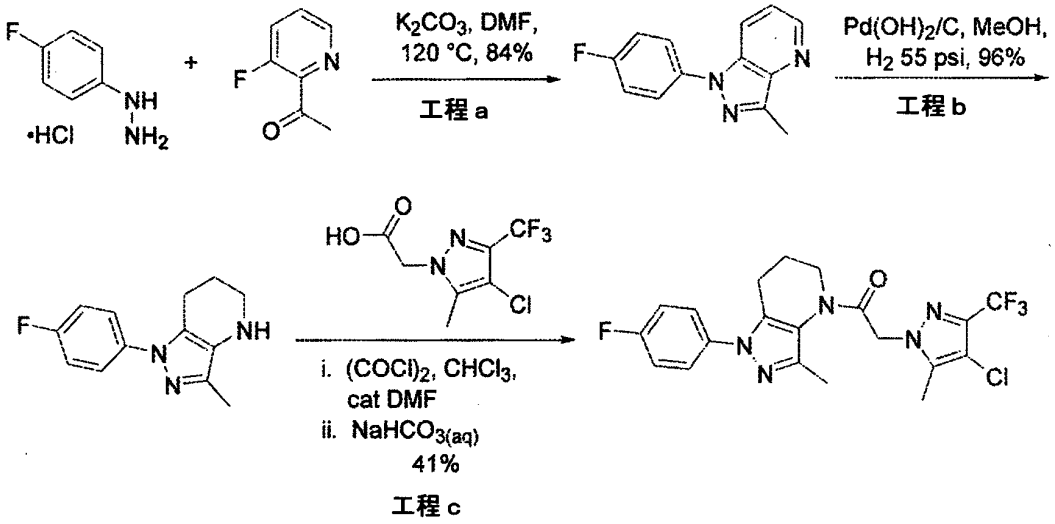
当該化合物は、Ｇｅｎｅｒａｌ Ｍｅｔｈｏｄ Ｂを使用して、３－トリフルオロメチルフェニル酢酸及び１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジンから調製された。当該混合物は、１Ｍ$NaHSO_4$

で２回洗浄された。当該反応スラリーを、フラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、２４ｇカラム、溶離液はヘキサン中５－５０％　ＥｔＯＡｃ）で精製して、白色の固形物として、８３　ｍｇ　（６９％）の標記化合物を取得した。^1H ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$、回転異性体の混合物）　δ　８．４５　（ｓ，　１　Ｈ），　７．４２－７．５５　（ｍ，　６　Ｈ），　７．１４　（ｍ，　２　Ｈ），　４．０８　（ｓ，　０．３　Ｈ），　３．９５　（ｓ，　１．７　Ｈ），　３．７７　（ｍ，　２　Ｈ），　２．８３　（ｔ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　２　Ｈ），　２．０１　（ｍ，　２　Ｈ）；　ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算$C_{21}H_{18}F_4N_3O$　$[M+H]^+$　４０４．１、発見４０４．１。

【０１１１】

実施例１１：２－（４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル）－１－［１－（４－フルオロフェニル）－３－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］エタノンの合成

【化２３】



ａ）１００ｍＬ丸底フラスコに、塩酸４－フルオロフェニルヒドラジン（３．３３　ｇ，　２０．５　ｍｍｏｌ），　K_2CO_3　（８．２９　ｇ，　６０　ｍｍｏｌ）、及びＤＭＦ　（２７　ｍＬ）を添加した。当該スラリーに、２．７８　ｇ　（２０　ｍｍｏｌ）の１－（３－フルオロピリジン－２－イル）エタノンを添加し、黄色の懸濁物を生じさせた。当該混合物を１２０℃まで加熱し、２４時間時点で出発物質は消費された。当該スラリーを室温まで冷却し、７０ｍＬのH_2Oを添加して、生産物を沈殿させた。当該固形物をメディウムフリット（ｍｅｄｉｕｍ　ｆｒｉｔ）で回収し、H_2Oで３回洗浄した。固形物を６０℃で脱水して、褐色の固形物として生産物を取得した　（３．８２　ｇ，　８４％）。ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算$C_{13}H_{11}FN_3$　$[M+H]^+$　２２８．１、発見２２８．１。

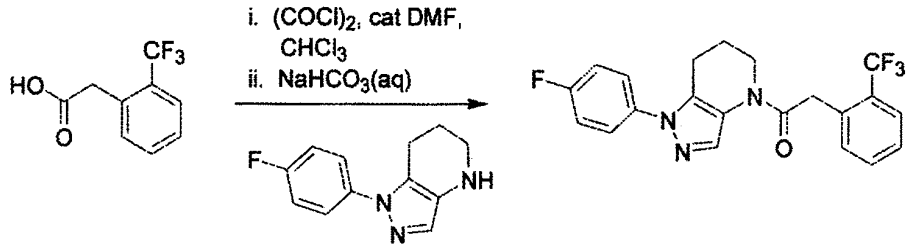
【０１１２】

ｂ）メタノール　（８０　ｍＬ），　２０　％　Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ　（４７２　ｍｇ，　約０．３３　ｍｍｏｌ）、及び１－（４－フルオロフェニル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（３．８２　ｇ，　１６．８　ｍｍｏｌ）を、Ｐａｒｒフラスコ中で組み合わせ、H_2でパージした。当該フラスコに５５ｐｓｉまでH_2を充填し、スラリーを一昼夜撹拌した。当該混合物をセライトで濾過し、数部のメタノールで洗浄した。濾過物を濃縮して、３．７３　ｇ　（粗収率９６％）の、放置すると固体化する橙色の油が得られた。ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算$C_{13}H_{15}FN_3$　$[M+H]^+$　２３２．１、発見２３２．１。

【０１１３】
ｃ）標記化合物は、Ｇｅｎｅｒａｌ　Ｍｅｔｈｏｄ　Ｂを使用して、２－（４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾル－１－イル）酢酸及び１－（４－フルオロフェニル）－３－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジンから調製された。混合物を、１Ｍ　ＮａＨＳＯ$_4$で洗浄した。当該反応スラリーをフラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、２４ｇカラム、溶離液はヘキサン中５－５０％　ＥｔＯＡｃ）で精製して、７５　ｍｇ　（４１％）の標記化合物を、白色の固形物として取得した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$、回転異性体の混合物）　δ　７．４７　（ｍ，　０．８　Ｈ），　７．４０　（ｍ，　１．２　Ｈ），　７．１４　（ｍ，　２　Ｈ），　５．１１　（ｓ，　１．２　Ｈ），　５．０１　（ｓ，　０．８　Ｈ），　３．８１　（ｍ，　２　Ｈ），　２．８５　（ｍ，　２　Ｈ），　２．２９－２．４０　（ｍ，　６　Ｈ），　２．０７　（ｍ，　２　Ｈ）；　ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算Ｃ$_{20}$Ｈ$_{19}$ＣｌＦ$_4$Ｎ$_5$Ｏ　［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$　４５６．１、発見４５６．１。

【０１１４】
実施例１２：１－（１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４（５Ｈ）－イル）－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）エタノンの合成

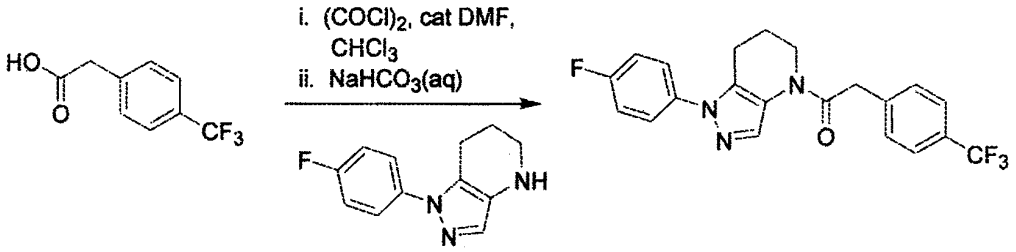
【化２４】



上記化合物は、Ｇｅｎｅｒａｌ　Ｍｅｔｈｏｄ　Ｂを使用して、２－トリフルオロメチルフェニル酢酸及び１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジンから調製された。混合物を、１Ｍ　ＮａＨＳＯ$_4$で洗浄した。当該反応スラリーをフラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、２４ｇカラム、溶離液はヘキサン中５－５０％　ＥｔＯＡｃ）で精製して、７２　ｍｇ　（５９％）の標記化合物を、白色の固形物として取得した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$、回転異性体の混合物）　δ　８．４６　（ｓ，　０．８　Ｈ），　７．７０　（ｍ，　１　Ｈ），　７．５５　（ｍ，　１．２　Ｈ），　７．４１－７．５０　（ｍ，　４　Ｈ），　７．１５　（ｍ，　２　Ｈ），　４．１９　（ｓ，　０．３　Ｈ），　４．０６　（ｓ，　１．７　Ｈ），　３．９５　（ｍ，　０．３　Ｈ），　３．７６　（ｍ，　１．７　Ｈ），　２．８２－２．８８　（ｍ，　２　Ｈ），　２．０３　（ｍ，　２　Ｈ）；　ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算Ｃ$_{21}$Ｈ$_{18}$Ｆ$_4$Ｎ$_3$Ｏ　［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$　４０４．１、発見４０４．１。

【０１１５】
実施例１３：１－（１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４（５Ｈ）－イル）－２－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）エタノンの合成

【化２５】

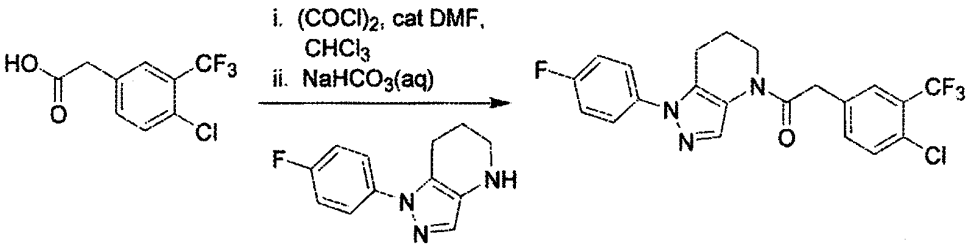


上記化合物は、Ｇｅｎｅｒａｌ　Ｍｅｔｈｏｄ　Ｂを使用して、４－トリフルオロメチルフェニル酢酸及び１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジンから調製された。混合物を、１Ｍ　ＮａＨＳＯ$_4$で洗浄した。当該反応スラリーをフラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、２４ｇカラム、溶離液はヘキサン中５－５０％　ＥｔＯＡｃ）で精製して、７７　ｍｇ　（６４％）の標記化合物を、白色の固形物として取得した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$、回転異性体の混合物）　δ　８．４５　（ｓ，　０．８　Ｈ），　７．６２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　２　Ｈ），　７．５５　（ｓ，　０．２　Ｈ），　７．４０－７．４９　（ｍ，　４　Ｈ），　７．１５　（ｍ，　２　Ｈ），　４．０８　（ｓ，　０．３　Ｈ），　３．９６　（ｍ，　２　Ｈ），　３．７５　（ｍ，　１．７　Ｈ），　２．８０－２．８６　（ｍ，　２　Ｈ），　２．００　（ｍ，　２　Ｈ）；　ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算Ｃ$_{21}$Ｈ$_{18}$Ｆ$_4$Ｎ$_3$Ｏ　［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$　４０４．１、発見４０４．１。

【０１１６】

実施例１４：２－（４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－（１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４（５Ｈ）－イル）エタノンの合成

【化２６】



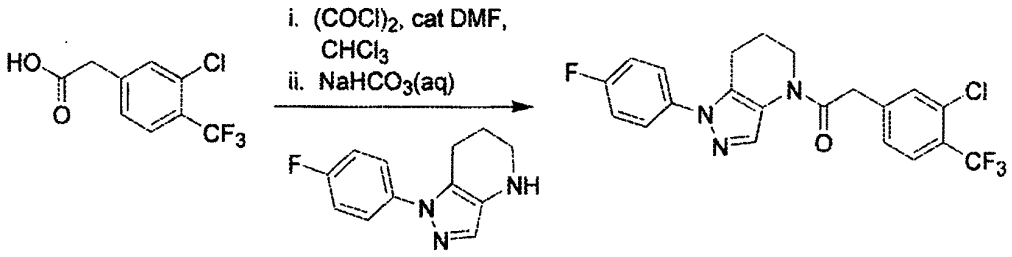
上記化合物は、Ｇｅｎｅｒａｌ　Ｍｅｔｈｏｄ　Ｂを使用して、４－クロロ－３－トリフルオロメチルフェニル酢酸及び１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジンから調製された。混合物を、ブラインで、及び１Ｍ　ＮａＨＳＯ$_4$で２回洗浄した。当該反応スラリーをフラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、２４ｇカラム、溶離液はヘキサン中５－５０％　ＥｔＯＡｃ）で精製して、５４　ｍｇ　（４１％）の標記化合物を、白色の固形物として取得した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$、回転異性体の混合物）　δ　８．４４　（ｓ，　０．８　Ｈ），　７．５９　（ｍ，　１　Ｈ），　７．５７　（ｓ，　０．２　Ｈ），　７．４１－７．５１　（ｍ，　４　Ｈ），　７．１７　（ｍ，　２　Ｈ），　４．０３　（ｓ，　０．３　Ｈ），　３．９５　（ｍ，　０．３　Ｈ），　３．９１　（ｓ，　１．７　Ｈ），　３．７８　（ｍ，　１．７　Ｈ），　２．８２－２．８５　（ｍ，　２

Ｈ），２．０５（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{21}H_{17}ClF_4N_3O$［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ４３８．１、発見４３８．１．

【０１１７】

実施例１５：２－（３－クロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）－１－（１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４（５Ｈ）－イル）エタノンの合成

【化２７】

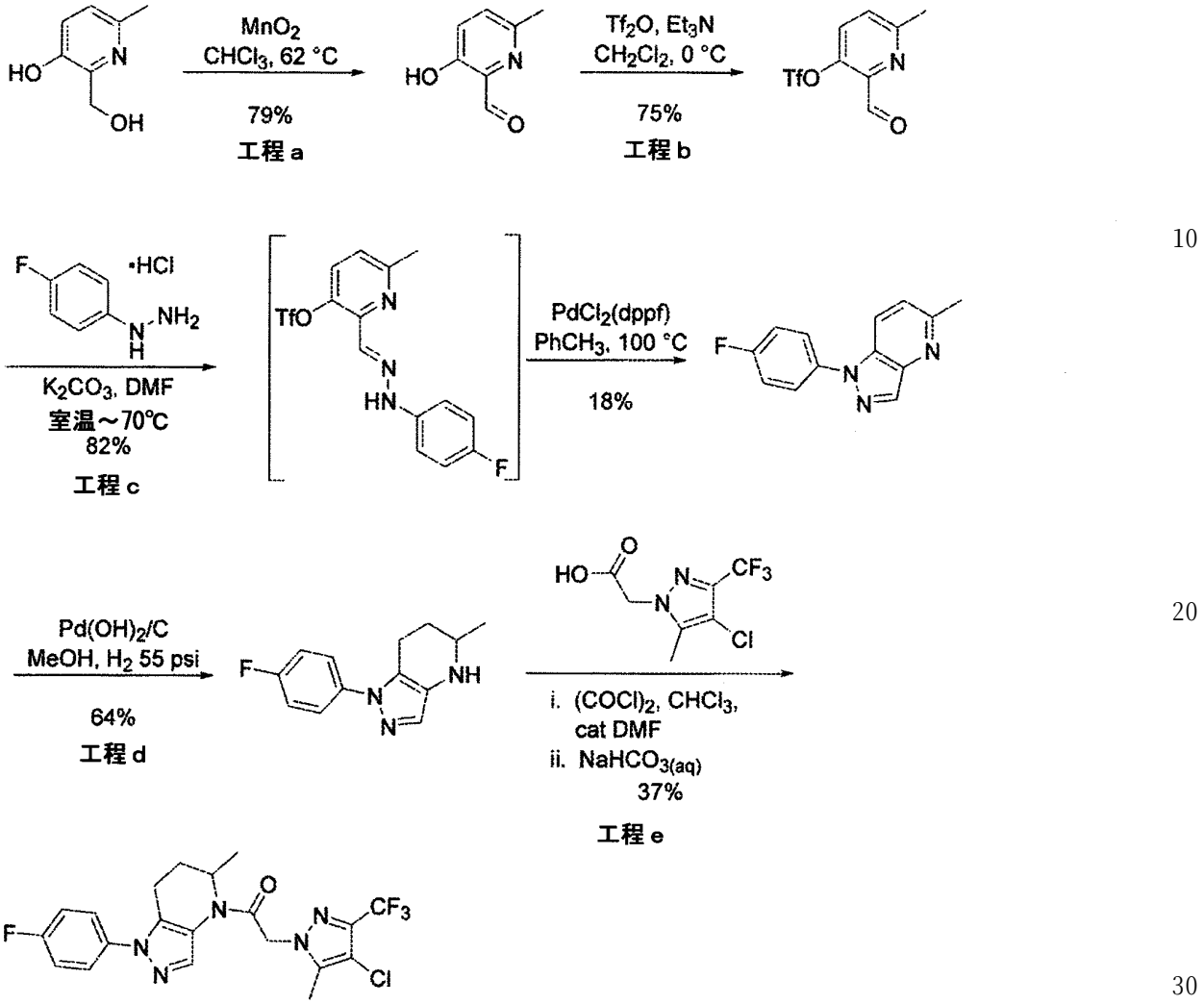


上記化合物は、Ｇｅｎｅｒａｌ Ｍｅｔｈｏｄ Ｂを使用して、３－クロロ－４－トリフルオロメチルフェニル酢酸及び１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジンから調製された。混合物を、ブラインで、及び１Ｍ $NaHSO_4$で２回洗浄した。当該反応スラリーをフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、２４ｇカラム、溶離液はヘキサン中５－５０％ ＥｔＯＡｃ）で精製して、６８ ｍｇ（５２％）の標記化合物を、白色の固形物として取得した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$、回転異性体の混合物）δ ８．４５（ｓ，０．８ Ｈ），７．６７（ｍ，１ Ｈ），７．５５（ｓ，０．２ Ｈ），７．４４－７．４９（ｍ，３ Ｈ），７．３０（ｍ，１ Ｈ），７．１４－７．２１（ｍ，２ Ｈ），４．０４（ｓ，０．４ Ｈ），３．９４（ｍ，０．４ Ｈ），３．９２（ｓ，１．６ Ｈ），３．７７（ｍ，１．６ Ｈ），２．８２－２．８７（ｍ，２ Ｈ），２．０４（ｍ，２ Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{21}H_{17}ClF_4N_3O$［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ４３８．１、発見４３８．１。

【０１１８】

実施例１６：２－［４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］－１－［１－（４－フルオロフェニル）－３－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］エタノンの合成

【化２８】



ａ）　２，６－ルチジン－α－２，３－ジオール（４．１７　ｇ，　３０　ｍｍｏｌ）を６０　ｍＬのＣＨＣｌ$_3$中に溶解して、ＭｎＯ$_2$　（１５．６５　ｇ，　１８０　ｍｍｏｌ）で処理した。スラリーを６２℃まで加熱して、９０分で反応が終了した。当該反応混合物をセライトの薄層で濾過し、数部のＣＨＣｌ$_3$で洗浄した。濾過産物を濃縮して、褐色の結晶状の固形物として、生産物を取得した（３．２４　ｇ，　７９％）．　ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算Ｃ$_7$Ｈ$_8$ＮＯ$_2$　［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$　１３８．０、発見１３８．０。

【０１１９】

ｂ）上記で取得したアルデヒドをＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$　（２０　ｍＬ）及びＥｔ$_3$Ｎ　（２．３　ｍＬ，　１６．５　ｍｍｏｌ）中に溶解した。トリフルオロメタンスルホン酸アルデヒド（Ｔｆ$_2$Ｏ，　２．７８　ｍＬ，　１６．５　ｍｍｏｌ）を、５分間滴下した。更に３０分後、Ｅｔ$_3$Ｎ　（５００　μＬ）及びＴｆ$_2$Ｏ　（２００　μＬ）を追加した。７５分後、はんのう混合物をＨ$_2$Ｏで２回、飽和ＮａＨＣＯ$_3$で２回洗浄した。有機層をで脱水し、濾過し、濃縮して、３．０２　ｇ　（７５％）の橙色の油が取得され、次の工程に直接使用された。

【０１２０】

ｃ）上記トリフラート（１．０８　ｇ，　４　ｍｍｏｌ）を、隔壁を封じた容器中の５ｍＬのＤＭＦに溶解した。炭酸カリウム（１．６６　ｇ，　１２　ｍｍｏｌ）及び塩酸４

－フルオロフェニルヒドラジン（６７８　ｍｇ，　４．１７　ｍｍｏｌ）を添加し、当該スラリーを一昼夜室温で撹拌して、深い橙赤色になった。３時間以内にＬＣＭＳが行われ、出発材料が消費されてヒドラジン中間体（トリフラートを有するものと有しないものの両方）が生じていることが示された。当該反応混合物に４００ｍｇ（０．５５　ｍｍｏｌ）のＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）及び５ｍＬのＰｈＣＨ$_3$が添加された。フラスコを１００℃に加熱したヒートブロック中に一昼夜置いた。当該反応混合物を１００　ｍＬのＨ$_2$Ｏ及び８０　ｍＬのＥｔＯＡｃ中に注いだ。当該混合物をセライトの栓で濾過し、層を分離させた。有機層を濃縮して、残留物を通常の相のフラッシュクロマトグラフィー（４０ｇカラム、溶離液はヘキサン中１５－７０％　ＥｔＯＡｃ）で精製して、１６０　ｍｇ　（１８％）の標記化合物を、橙色の油性の固体として取得した。ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算Ｃ$_{13}$Ｈ$_{11}$ＦＮ$_3$　［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$　２２８．１、発見２２８．１。

【０１２１】

ｄ）をＰａｒｒフラスコ中でメタノール　（３．５　ｍＬ），　２０　％　Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ　（２００　ｍｇ，　約０．１４　ｍｍｏｌ）、及び１－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（１６０　ｍｇ，　０．７　ｍｍｏｌ）を組み合わせ、Ｈ$_2$で２回パージした。当該フラスコに５５ｐｓｉまでＨ$_2$を充填し、スラリーを２日間撹拌した。当該混合物をセライトで濾過し、数部のメタノールで洗浄した。濾過物を濃縮して、１０３ｍｇ　（粗収率６４％）の橙色の油性の固形物が得られた。ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算Ｃ$_{13}$Ｈ$_{15}$ＦＮ$_3$　［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$　２３２．１、発見２３２．１。

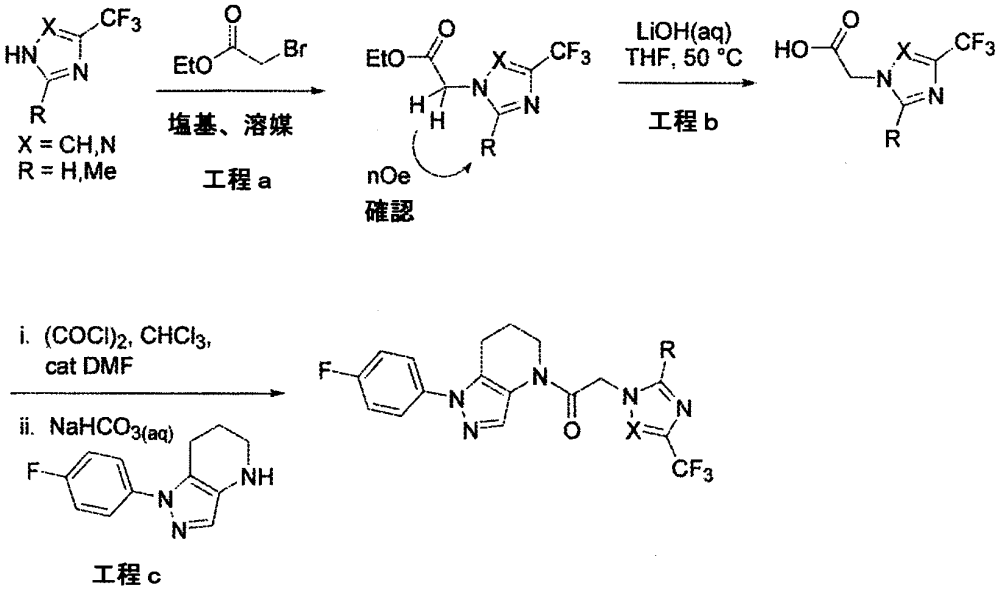
【０１２２】

ｅ）上記化合物は、Ｇｅｎｅｒａｌ　Ｍｅｔｈｏｄ　Ｂを使用して、２－（４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾル－１－イル）酢酸及び１－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジンから調製された。当該混合物を、１Ｍ　ＮａＨＳＯ$_4$で２回洗浄した。反応スラリーをフラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、２４ｇカラム、溶離液はヘキサン中５－５０％　ＥｔＯＡｃ）で精製し、白色の泡として、３７　ｍｇ　（３７％）の標記化合物を取得した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$、回転異性体の混合物）　δ　８．３７　（ｓ，　０．８　Ｈ），　７．５８　（ｓ，　０．２　Ｈ），　７．４９　（ｍ，　２　Ｈ），　７．１７　（ｍ，　２　Ｈ），　５．０８－５．３１　（ｍ，　２　Ｈ），　４．５１　（ｍ，　１　Ｈ），　２．７８－２．９９　（ｍ，　２　Ｈ），　２．３４　（ｓ，　２．３　Ｈ），　２．３１　（ｓ，　０．７　Ｈ），　１．９７－２．０９　（ｍ，　２　Ｈ），　１．３６　（ｄ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　２．４　Ｈ），　１．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　０．６　Ｈ）；　ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算Ｃ$_{20}$Ｈ$_{19}$ＣｌＦ$_4$Ｎ$_5$Ｏ　［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$　４５６．１、発見４５６．１。

【０１２３】

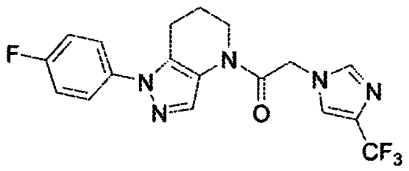
実施例１７～２０のための一般的スキーム

【化２９】



実施例１７：１－（１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４（５Ｈ）－イル）－２－（４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾル－１－イル）エタノン　トリフルオロ酢酸塩の合成

【化３０】



ａ）　４－トリフルオロメチル－１Ｈ－イミダゾール（９５３　ｍｇ，　７　ｍｍｏｌ），　７　ｍＬのエタノール及びナトリウムエトキシド（５２４　ｍｇ，　７．７　ｍｍｏｌ）を、容器に加えた。当該混合物に、ブロモ酢酸エチル（１．２９　ｇ，　７．７　ｍｍｏｌ）をゆっくり添加した。１８時間後、追加で１００μＬのブロモ酢酸エチル及び約１００～２００ｍｇのＮａＯＥｔを添加した。９０分後、当該反応を$NaHCO_3$で滴定し、ＥｔＯＡｃで３回抽出した。有機層を濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、８０ｇカラム、溶離液はヘキサン中１５－９０％　ＥｔＯＡｃ）で精製し、結晶状の固形物として７４６　ｍｇ　（４８％）の標記化合物を取得した。ＭＳ：（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算$C_8H_{10}F_3N_2O_2$　［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$　２２３．１、発見２２３．１。

【０１２４】

ｂ）上記で取得したエステル（７４６　ｍｇ，　３．３５　ｍｍｏｌ）を、１０　ｍＬのＴＨＦ中に溶解し、３．５　ｍＬの２　Ｍ　ＬｉＯＨ（ａｑ）で処理した。当該混合物を、５０℃のバス中で５時間加熱した。揮発物を蒸発させ、６Ｎ　ＨＣｌ　（ａｑ）及び１ｍＬの１　Ｍ　$NaHSO_4$を添加した。得られた沈殿を回収し、H_2Oで洗浄し、ＥｔＯＡｃ中に溶解し、濃縮して、白色の固形物を取得した（２００ｍｇ）。当該水性の洗浄物を体積が半分になるまで濃縮し、第二の収得物（ｓｅｃｏｎｄ　ｃｒｏｐ）を回収した（１４１ｍｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD）　δ　７．８０

（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），４．９４（ｓ，２Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_6H_6F_3N_2O_2$［Ｍ＋Ｈ］$^+$１９５．０、発見１９５．１。当該系の位置化学は、α－メチレンと、両方のイミダゾール環のプロトンとの間のｎＯｅにより確認された。

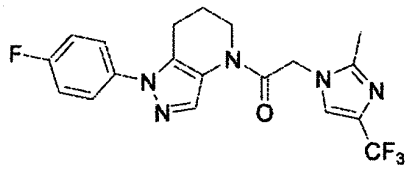
【０１２５】

ｃ）標記化合物は、Ｇｅｎｅｒａｌ　Ｍｅｔｈｏｄ　Ｂを使用して、２－（４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾル－１－イル）酢酸及び１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジンから調製された。当該混合物を、ブラインで２回洗浄した。当該反応スラリーを逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、溶離液はアセトニトリル-Ｈ２Ｏと０．１％　ＴＦＡ）で精製して、白色の固形物として標記化合物を取得した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，CD_3OD、回転異性体の混合物）δ　８．２５（ｓ，０．９　Ｈ），７．８５（ｓ，０．１　Ｈ），７．８２（ｓ，１　Ｈ），７．６５（ｓ，１　Ｈ），７．５５（ｍ，２　Ｈ），７．２７（ｍ，２　Ｈ），５．４５（ｓ，０．２　Ｈ），５．３３（ｓ，１．８　Ｈ），３．９０（ｍ，０．２　Ｈ），３．８７（ｍ，１．８　Ｈ），２．８８（ｔ，Ｊ＝６．６　Ｈｚ，２　Ｈ），２．１３（ｍ，１．８　Ｈ），２．０３（ｍ，０．２　Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{18}H_{16}F_4N_5O$［Ｍ＋Ｈ］$^+$３９４．１、発見３９４．１。

【０１２６】

実施例１８：１－（１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４（５Ｈ）－イル）－２－（２－メチル－４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾル－１－イル）エタノン　トリフルオロ酢酸塩の合成

【化３１】



ａ）　２－メチル－４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール（７５０　ｍｇ，５　ｍｍｏｌ）、５ｍＬのＴＨＦ，２．５　ｍＬのＤＭＦ、及びK_2CO_3（２．０７　ｇ，１５　ｍｍｏｌ）を容器に添加した。当該混合物に、ブロモ酢酸エチル（１．００　ｇ，６　ｍｍｏｌ）をゆっくり添加した。２時間後、当該スラリーをＥｔＯＡｃで希釈し、セライトで濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、８０ｇカラム、溶離液はヘキサン中１５－１００％　ＥｔＯＡｃ）で精製し、無色の油として標記化合物を取得した４７６　ｍｇ（４０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　７．２０（ｓ，１　Ｈ），４．６１（ｓ，２　Ｈ），４．２８（ｑ，Ｊ＝７．０　Ｈｚ，２　Ｈ），１．６３（ｓ，３　Ｈ），１．３１（ｔ，Ｊ＝７．０　Ｈｚ，３　Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_9H_{12}F_3N_2O_2$［Ｍ＋Ｈ］$^+$２３７．１、発見２３７．１。当該系の位置化学は、α－メチレンと、イミダゾール環及びメチルのプロトンの両方との間のｎＯｅにより確認された。

【０１２７】

ｂ）上記で取得されたエステル（４７６　ｍｇ，２　ｍｍｏｌ）を、６ｍＬのＴＨＦに溶解し、２ｍＬの２ＭＬｉＯＨで処理し、得られた混合物を室温で一昼夜撹拌した。揮発物を蒸発させ、６７０μＬの６Ｎ　ＨＣｌ（ａｑ）を添加した。得られた沈殿物を回収し、H_2Oで洗浄し、真空下で一定重量まで脱水して、白色の粉末として標記化合物を取

得した（２８４ ｍｇ， ６８％）。ＭＳ： （ＥＳ） ｍ／ｚ計算$C_6H_6F_3N_2O_2$［Ｍ ＋ Ｈ］$^+$ ２０９．０、発見２０９．０。

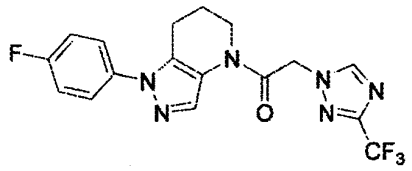
【０１２８】

ｃ）標記化合物は、Ｇｅｎｅｒａｌ Ｍｅｔｈｏｄ Ｂを使用して、２－（２－メチル－４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾル－１－イル）酢酸及び１－（４－フルオロフェニル）－ ４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジンから調製された。当該混合物を１ｍＬの$CHCl_3$で希釈し、H_2Oで洗浄した。有機層を濃縮し、残留物を逆相ＨＰＬＣ （Ｃ１８カラム、溶離液はアセトニトリル-Ｈ２Ｏと０．１％ ＴＦＡ）で精製して、３１ｍｇの標記化合物を、白色の固形物として取得した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， CD_3OD、回転異性体の混合物） δ ８．２４ （ｓ， ０．９ Ｈ）， ７．８８ （ｓ， ０．１ Ｈ）， ７．５２－７．６０ （ｍ， ３ Ｈ）， ７．２４－７．３２ （ｍ， ２ Ｈ）， ５．３６ （ｓ， ０．２ Ｈ）， ５．２６ （ｓ， １．８ Ｈ）， ３．８９ （ｍ， ２ Ｈ）， ２．８９ （ｔ， Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ， ２ Ｈ）， ２．３８ （ｓ， ２．７ Ｈ）， ２．３６ （ｍ， ０．３ Ｈ）， ２．１４ （ｍ， ２ Ｈ）； ＭＳ： （ＥＳ） ｍ／ｚ計算$C_{19}H_{18}F_4N_5O$［Ｍ ＋ Ｈ］$^+$ ４０８．１、発見４０８．１。

【０１２９】

実施例１９：１－（１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４（５Ｈ）－イル）－２－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾル－１－イル）エタノンの合成

【化３２】



ａ） ３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール（３５８ ｍｇ， ２．６ ｍｍｏｌ）， ２．６ ｍＬのエタノール及びナトリウムエトキシド（３５４ ｍｇ， ５．２ ｍｍｏｌ）を容器に添加した。当該混合物にブロモ酢酸エチル（３２０ μＬ， ２．９ ｍｍｏｌ）をゆっくり添加した。１８時間後、反応混合物を濃縮し、１ｍＬの６Ｎ ＨＣｌ（ａｑ）で酸性化した。当該スラリーを$EtOAc$及びH_2O中で希釈し、層を分離させた。有機層を濃縮して、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、４０ｇカラム、溶離液はヘキサン中２～８０％ ＥｔＯＡｃ）で精製して、結晶状の固形物として４２３ ｍｇ （７３％）の標記化合物を取得した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， $CDCl_3$） δ ８．３０ （ｓ， １ Ｈ）， ５．０５ （ｓ， ２ Ｈ）， ４．２９ （ｑ， Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ， ２ Ｈ）， １．３２ （ｔ， Ｊ ＝ ７．１ Ｈｚ， ３ Ｈ）； ＭＳ： （ＥＳ） ｍ／ｚ計算$C_8H_{10}F_3N_2O_2$［Ｍ ＋ Ｈ］$^+$ ２２４．１、発見２２４．１。当該系の位置化学は、α－メチレンと、トリアゾール環のプロトンとの間のｎＯｅにより確認された。

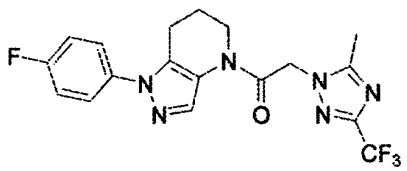
【０１３０】

ｂ）上記で取得したエステル（１４２ ｍｇ， ０．６４ ｍｍｏｌ）を、２ｍＬのＴＨＦ中に溶解し、６５０ μＬの２Ｍ ＬｉＯＨ （ａｑ）で処理した。当該混合物を５０℃で７５分間撹拌した。揮発物を蒸発させ、５００μＬの６Ｎ ＨＣｌ（ａｑ）を添加した。当該溶液を$EtOAc$で２回抽出し、$MgSO_4$で脱水し、濾過し、濃縮して、無色の油として標記化合物を取得した（１０８ ｍｇ， ７６％）。ＭＳ： （ＥＳ） ｍ／ｚ計算$C_5H_3F_3N_3O_2$［Ｍ － Ｈ］$^-$ １９４．１、発見１９４．１。

【０１３１】
ｃ）標記化合物は、Ｇｅｎｅｒａｌ　Ｍｅｔｈｏｄ　Ｂを使用して、２－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾル－１－イル）酢酸及び１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジンから調製された。当該混合物をブラインで２回洗浄した。当該反応スラリーを逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、溶離液はアセトニトリル-Ｈ２Ｏと０．１％　ＴＦＡ）により精製して、白色の固形物として３３ｍｇの標記化合物を取得した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　CD_3OD、回転異性体の混合物）　δ　８．４１（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，０．７５Ｈ），７．６０（ｓ，０．２５Ｈ），７．４３－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．１５－７．２３（ｍ，２Ｈ），５．４１（ｓ，０．５Ｈ），５．３０（ｓ，１．５Ｈ），３．９４（ｍ，０．５Ｈ），３．８４（ｍ，１．５Ｈ），２．８９（ｍ，２Ｈ），２．１５（ｍ，１．５Ｈ），２．０７（ｍ，０．５Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算$C_{17}H_{15}F_4N_6O$　［Ｍ　＋　Ｈ］$^{+}$　３９５．１、発見３９５．１。

【０１３２】
実施例２０：１－（１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４（５Ｈ）－イル）－２－（５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾル－１－イル）エタノンの合成

【化３３】



５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール（２．２７　ｇ，１５　ｍｍｏｌ），１５　ｍＬのＥｔＯＨ及びナトリウムエトキシド（２．０４　ｇ，３０　ｍｍｏｌ）を、フラスコに添加した。当該混合物に、ブロモ酢酸エチルをゆっくり添加した（２．７６　ｇ，１６．５　ｍｍｏｌ）。５時間後、当該反応を３ｍＬの６Ｎ　ＨＣｌ　（ａｑ）で滴定し、飽和$NaHCO_3$でｐＨ７に調整した。体積を半分にまで減少させ、当該スラリーを、３０ｍＬのＥｔＯＡｃで希釈した。層を分離させ、有機層をH_2Oで洗浄した。当該有機層を濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、８０ｇカラム、溶離液はヘキサン中５～６０％　ＥｔＯＡｃ）で精製して、淡黄色のの油として２．００　ｇ　（５６％）の標記化合物を取得した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）　δ　４．９１（ｓ，２Ｈ），４．２８（ｑ，Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，２Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），１．３１（ｔ，Ｊ　＝　７．３　Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算$C_8H_{11}F_3N_3O_2$　［Ｍ　＋　Ｈ］$^{+}$　２３８．１、発見２３８．１。当該系の位置化学は、α－メチレンと、両方のトリアゾール環のプロトンとの間のｎＯｅにより確認された。

【０１３３】
ｂ）上記で取得されたエステルを、（２．００　ｇ，　８．４　ｍｍｏｌ）を１０　ｍＬのＴＨＦに溶解し、８　ｍＬの２　Ｍ　ＬｉＯＨ　（ａｑ）で処理した。当該混合物を５０℃で２時間撹拌した。揮発物を蒸発させ、２．５　ｍＬの６Ｎ　ＨＣｌ　（ａｑ）を添加した。スラリーを２０　ｍＬのＥｔＯＡｃで抽出し、$MgSO_4$で脱水し、濾過し、濃縮して、放置すると固体化する黄色の油として標記化合物を取得した。ＭＳ：（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算　$C_6H_5F_3N_3O_2$　［Ｍ　－　Ｈ］$^{-}$　２０８．０、発見２０８．

１。

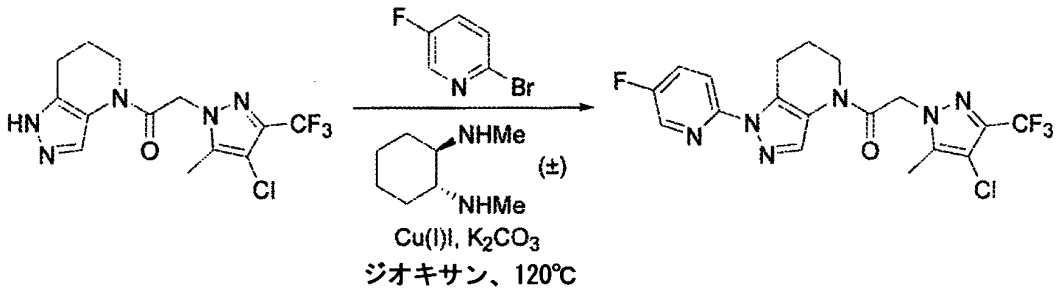
【０１３４】

ｃ）標記化合物は、Ｇｅｎｅｒａｌ Ｍｅｔｈｏｄ Ｂを使用して、２－（５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾル－１－イル）酢酸及び１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジンから調製された。当該混合物を１ ｍＬのＣＨＣｌ$_3$で希釈し、Ｈ$_2$Ｏで洗浄した。有機層を濃縮し、残留物を、逆相ＨＰＬＣ （Ｃ１８カラム、溶離液はアセトニトリル-Ｈ２Ｏと０．１％ ＴＦＡ）で精製して、白色の固形物として３７ｍｇの標記化合物を取得した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$、回転異性体の混合物） δ ８．３４ （ｓ， ０．８ Ｈ）， ７．５９ （ｓ， ０．２ Ｈ）， ７．４４－７．５０ （ｍ， ２ Ｈ）， ７．１４－７．２７ （ｍ， ２ Ｈ）， ５．２９ （ｓ， ０．４ Ｈ）， ５．１８ （ｓ， １．６ Ｈ）， ３．９３ （ｍ， ０．４ Ｈ）， ３．８６ （ｍ， １．６ Ｈ）， ２．８８ （ｍ， ２ Ｈ）， ２．５６ （ｓ， ２．４ Ｈ）， ２．５５ （ｍ， ０．６ Ｈ）， ２．１４ （ｍ， １．６ Ｈ）， ２．０６ （ｍ， ０．４ Ｈ）； ＭＳ： （ＥＳ） ｍ／ｚ計算Ｃ$_{18}$Ｈ$_{17}$Ｆ$_4$Ｎ$_6$Ｏ ［Ｍ ＋ Ｈ］$^+$ ４０９．１、発見４０９．１。

【０１３５】

実施例２１：２－（４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾル－１－イル）－１－（１－（５－フルオロピリジン－２－イル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４（５Ｈ）－イル）エタノンの合成

【化３４】



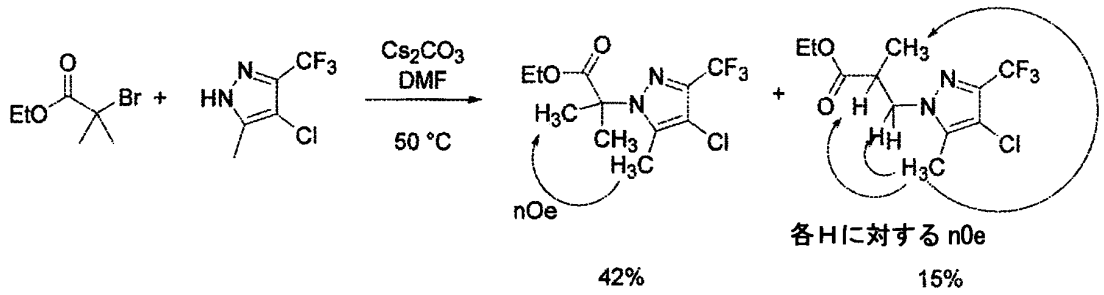
２－（４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾル－１－イル）－１－（６，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４（５Ｈ）－イル）エタノン （１０４ ｍｇ， ０．３ ｍｍｏｌ）を、５－フルオロ－２－ブロモピリジン（１０６ ｍｇ， ０．６ ｍｍｏｌ）， ０．３ ｍＬのジオキサン， Ｃｕ（Ｉ）Ｉ （１１．４ ｍｇ， ０．０６ ｍｍｏｌ， ２０％）， （±）－ｔｒａｎｓ－Ｎ，Ｎ’－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（２１．３ ｍｇ， ０．１５ ｍｍｏｌ， ５０％）、及びＫ$_2$ＣＯ$_3$ （８３ ｍｇ， ０．６ ｍｍｏｌ）と組み合わせた。スラリーを、反応終了まで１２０℃で加熱した（約３時間）。反応混合物を４ｍＬのＥｔＯＡｃで希釈し、Ｈ$_2$Ｏで２回洗浄した。有機層を濃縮して、残留物を逆相ＨＰＬＣ （Ｃ１８カラム、溶離液はアセトニトリル-Ｈ２Ｏと０．１％ ＴＦＡ）により精製して、白色の固形物として標記化合物を取得した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤＣｌ$_3$、回転異性体の混合物） δ ８．９１ （ｓ， ０．８ Ｈ）， ８．３３ （ｄ， Ｊ ＝ ２．７ Ｈｚ， ０．２ Ｈ）， ８．２８ （ｄ， Ｊ ＝ ２．９ Ｈｚ， ０．８ Ｈ）， ７．８７－７．９４ （ｍ， １ Ｈ）， ７．６８－７．７７ （ｍ， １ Ｈ）， ５．４２ （ｓ， １．６ Ｈ）， ５．４１ （ｓ， ０．４ Ｈ）， ３．９３ （ｓ， １．６ Ｈ）， ３．８８ （ｓ， ０．４ Ｈ）， ２．８８ （ｔ， Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ， ２ Ｈ）， ２．２９ （ｓ， ０．６ Ｈ）， ２．２８ （ｓ， ２．４ Ｈ）， ２．１８ （ｍ， ２ Ｈ）

；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{18}H_{16}ClF_4N_6O$［Ｍ＋Ｈ］$^+$４４３．１、発見４４３．０。

【０１３６】

実施例２２：２－（４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾル－１－イル）－２－メチルプロパン酸エチル及び３－（４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾル－１－イル）－２－メチルプロパン酸エチルの合成

【化３５】

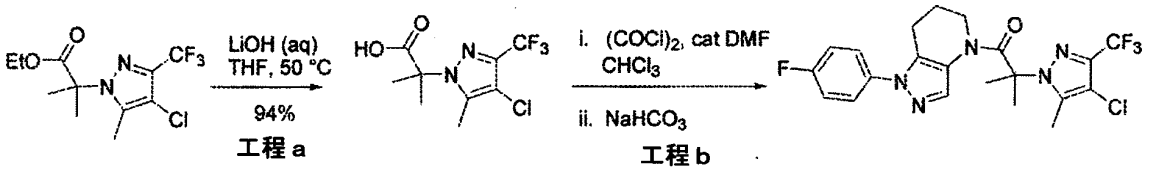


ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール（１．８４６ｇ，２．２２ｍＬ，１０ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（６．５１６ｇ，２０ｍｍｏｌ）のスラリーに、α－ブロモイソ酪酸エチル（２．９２６ｇ，１５ｍｍｏｌ）１部を添加した。オイルバス中にフラスコを置き、当該系を５０℃まで加熱した。２時間後、追加でα－ブロモイソ酪酸エチル（１ｍＬ）を添加し、加熱を続けた。ピラゾールの消費により反応が終了したら、当該スラリーをＥｔＯＡｃで希釈し、セライトで濾過し、１５０ｍＬのＥｔＯＡｃで洗浄した。濾過物をブライン（半飽和）で３回洗浄し、$MgSO_4$で脱水し、濾過し、濃縮して、黄色の油を得た。当該生産物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、１５０ｇカラム、溶離液はヘキサン中５－６０％　ＥｔＯＡｃ）で精製して、無色の油として、１．２４ｇ（４２％）のジェミナルなジメチル化合物、及び４３４ｍｇ（１５％）のα－メチル化合物を取得した。２－（４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾル－１－イル）－２－メチルプロパン酸エチル。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ４．２５（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），１．８１（ｓ，６Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{11}H_{15}ClF_3N_2O_2$［Ｍ＋Ｈ］$^+$２９９．１、発見２９９．０。当該系の位置化学は、α－メチルと、ピラゾールメチルのプロトンとの間のｎＯｅにより確認された。３－（４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾル－１－イル）－２－メチルプロパン酸エチル。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ４．３５（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１３．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），４．０２（ｄｄ，Ｊ＝６．５，１３．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１８（ｍ，１Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），１．２１（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{11}H_{15}ClF_3N_2O_2$［Ｍ＋Ｈ］$^+$２９９．１、発見２９９．０。当該系の位置化学は、ピラゾールメチルと、隣接するプロトンとの間のｎＯｅにより確認された。

【０１３７】

実施例２３：２－［４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－メチル－プロパン－１－オンの合成

【化３６】



ａ）　２－（４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾル－１－イル）－２－メチルプロパン酸エチル（１．２４　ｇ，　４．２　ｍｍｏｌ）に、１２ｍＬのＴＨＦ及び４．２　ｍＬの２Ｍ　ＬｉＯＨ　（ａｑ）を添加した。当該スラリーを５０℃で８０分間加熱し、体積を半分に減少させた。当該溶液をＨＣｌで酸性化して白色の沈殿物を取得し、これを１Ｍ　ＮａＨＳＯ$_4$で、及びＨ$_2$Ｏで２回洗浄した。これを乾燥させて、１．０６ｇ（９４％）の標記化合物を取得した。ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算Ｃ$_9$Ｈ$_{11}$ＣｌＦ$_3$Ｎ$_2$Ｏ$_2$　［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$　２７１．０、発見２７１．０。

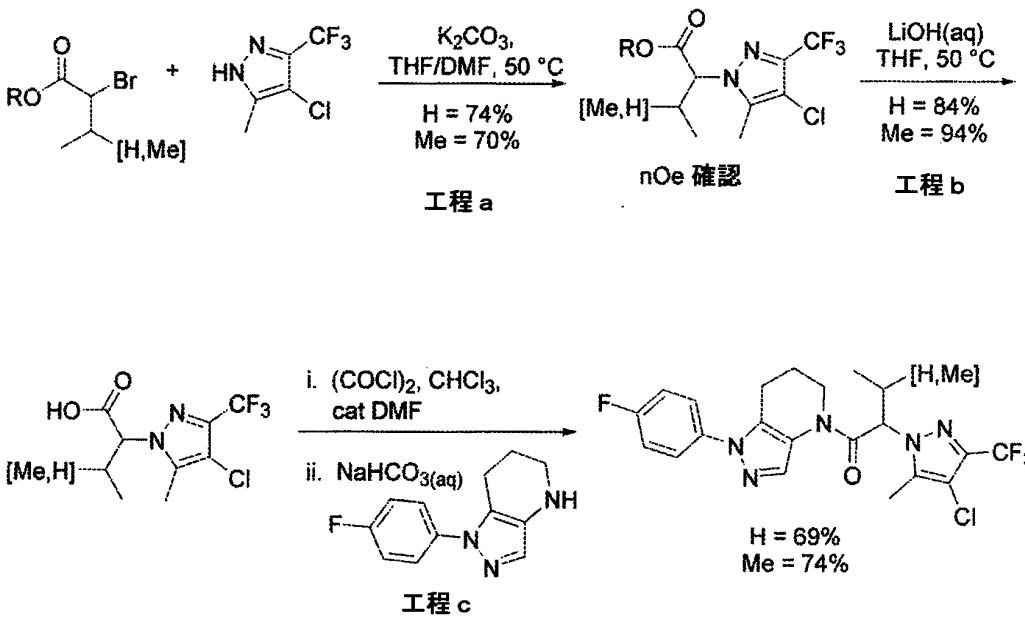
【０１３８】

ｂ）標記化合物は、Ｇｅｎｅｒａｌ　Ｍｅｔｈｏｄ　Ｂを使用して、２－（４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾル－１－イル）－２－メチルプロパン酸及び１－（４－フルオロフェニル）－　４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジンから調製された。当該混合物を１Ｍ　ＮａＨＳＯ$_4$で２回洗浄した。有機層を濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、２４ｇカラム、溶離液はヘキサン中５－５０％　ＥｔＯＡｃ）で精製して、白色の固形物として８０　ｍｇ　（６８％）の標記化合物を取得した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　８．４４　（ｓ，　１　Ｈ），　７．４４　（ｍ，　２　Ｈ），　７．１６　（ｍ，　２　Ｈ），　３．０８　（ｍ，　２　Ｈ），　２．７４　（ｔ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　２　Ｈ），　２．２１　（ｓ，　３　Ｈ），　１．９１　（ｓ，　６　Ｈ），　１．７６　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　５．８，　６．２，　１０．５　Ｈｚ，　２　Ｈ）；　ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算Ｃ$_{21}$Ｈ$_{21}$ＣｌＦ$_4$Ｎ$_5$Ｏ　［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$　４７０．１、発見４７０．１。

【０１３９】

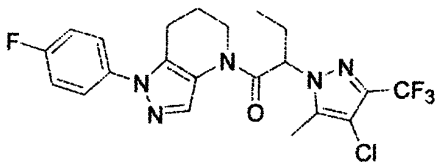
実施例２４及び２５のための一般的スキーム

【化３７】



実施例２４：２－（４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾル－１－イル）－１－（１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４（５Ｈ）－イル）ブタン－１－オンの合成

【化３８】



ａ）ブロモ酪酸エチル（９９６　ｍｇ，　５．５　ｍｍｏｌ），　４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール（９２３　ｍｇ，　５　ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3　（１．３８２　ｇ，　１０　ｍｍｏｌ）を、１５ｍＬの２：１　ＴＨＦ：ＤＭＦ中で、５０℃で一昼夜組み合わせた。固形物を濾過し、ＥｔＯＡｃで洗浄し、揮発物を蒸発させた。残留物をＥｔＯＡｃで希釈し、H_2Oで３回、ブラインで２回洗浄した。有機層を濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、４０ｇカラム、溶離液はヘキサン中２－５０％　ＥｔＯＡｃ）で精製して、無色の油として１．０６　ｇ　（７４％）の生産物を取得した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）　δ　４．２７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　６．７，　９．０　Ｈｚ，　１　Ｈ），　３．７４　（ｓ，　３　Ｈ），　２．３４　（ｍ，　２　Ｈ），　２．２７　（ｓ，　３　Ｈ），　０．８９　（ｔ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　３　Ｈ）；　ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算$C_{10}H_{13}ClF_3N_2O_2$　$[M+H]^+$　２８５．１、発見２８５．０。当該系の位置化学は、α－メチンプロトンと、ピラゾールメチルのプロトン（及びエチル基のプロトン）との間のｎＯｅにより確認された。

【０１４０】

ｂ）上記で取得したエステル（１．０６　ｇ，　３．７２　ｍｍｏｌ）を１０　ｍＬ　ＴＨＦ及び３．７　ｍＬの２　Ｍ　ＬｉＯＨ　（ａｑ）中で５０℃でスラリー化した。７０分後、揮発物を蒸発させ、１．２５ｍＬの６Ｍ　ＨＣｌ　（ａｑ）を添加した。スラリ

ーをCH_2Cl_2で２回抽出し、有機層を$MgSO_4$で脱水し、濾過し、濃縮して、薄い黄色の固形物を取得した（０．８４４ｍｇ，８４％）。ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_9H_{11}ClF_3N_2O_2$［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ２７０．０、発見２７０．０。

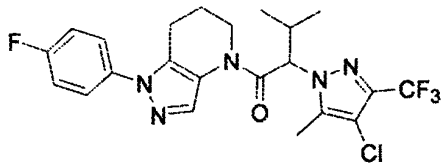
【０１４１】

ｃ）標記化合物は、Ｇｅｎｅｒａｌ Ｍｅｔｈｏｄ Ｂを使用して、２－（４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾル－１－イル）ブタン酸及び１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジンから調製された。混合物を、１Ｍ $NaHSO_4$で２回洗浄した。当該反応スラリーをフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、２４ｇカラム、溶離液はヘキサン中５－５０％ ＥｔＯＡｃ）で精製して、白色の固形物として８１ ｍｇ（６９％）の標記化合物を取得した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．４３（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｍ，２Ｈ），７．１６（ｍ，２Ｈ），５．３０（ｄｄ，Ｊ＝６．７，８．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．８１（ｄｄｄ，Ｊ＝３．２，８．６，１１．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．５０（ｄｄｄ，Ｊ＝３．１，７．４，１０．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．７９（ｄｔ，Ｊ＝２．８，６．３ Ｈｚ，２Ｈ），２．３３（ｍ，１Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｍ，１Ｈ），１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８６（ｍ，１Ｈ），０．９８（ｔ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{20}H_{19}ClF_4N_5O$［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ４７０．１、発見４７０．１。

【０１４２】

実施例２５：２－［４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－３－メチル－ブタン－１－オンの合成

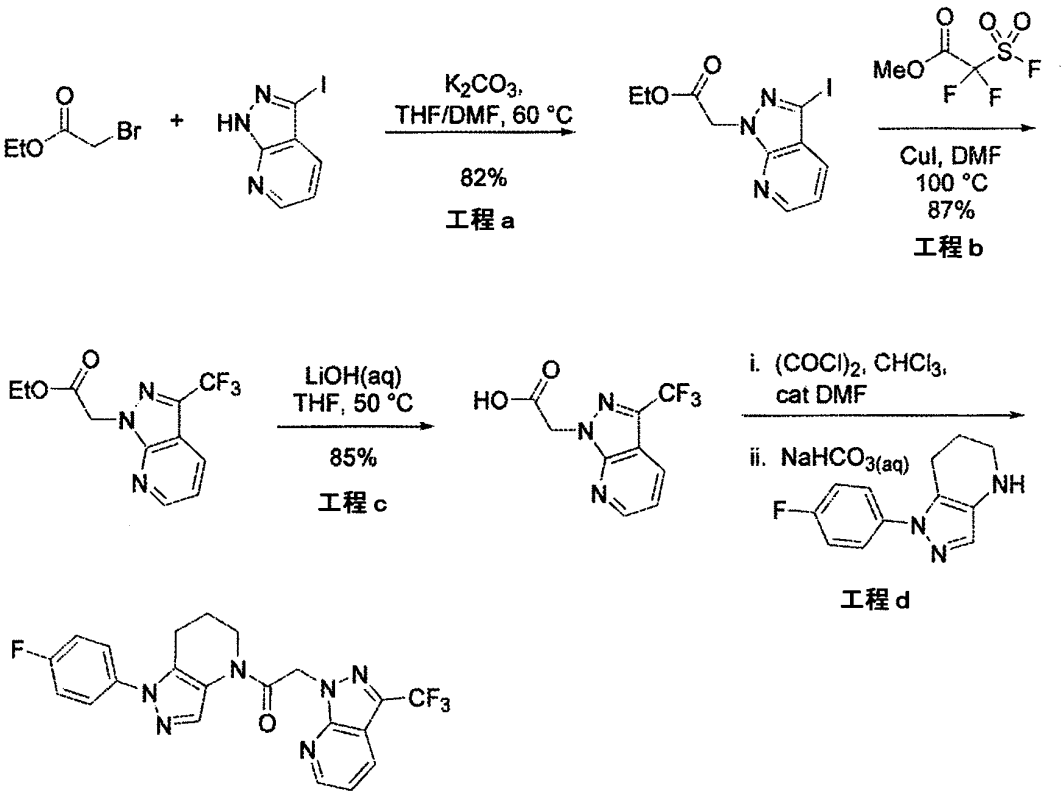
【化３９】



ａ）２－ブロモ－３－メチルブタン酸エチル（８３６ ｍｇ，４ ｍｍｏｌ），４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール（７３８ ｍｇ，４ ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（１．１０６ ｇ，８ ｍｍｏｌ）を、ｍＬの２：１ ＴＨＦ：ＤＭＦ中で、５０℃で一昼夜組み合わせた。更に４００μＬのアルキル化剤を添加して、一昼夜撹拌を続けた。固形物を濾過し、ＥｔＯＡｃで洗浄し、揮発物を蒸発させた。残留物をＥｔＯＡｃ中で希釈し、ブライン（半飽和）で２回洗浄した。有機層を濃縮し、残留物を通常の相のフラッシュクロマトグラフィー（４０ｇカラム、溶離液はヘキサン中５％ ＥｔＯＡｃ）で精製して、無色の油として８７０ ｍｇ（７０％）の標記化合物を取得した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ４．４２（ｄ，Ｊ＝１０．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｑ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，２Ｈ），２．８３（ｍ，１Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），１．２４（ｔ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，３Ｈ），１．０９（ｄ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，３Ｈ），０．８２（ｄ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{12}H_{17}ClF_3N_2O_2$［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ３１３．１、発見３１３．１。当該系の位置化学は、α－メチンプロトンと、ピラゾールメチルのプロトン（及びイソプロピル基のプロトン）との間のｎＯｅにより確認された。

【０１４３】
ｂ）上記で取得したエステル（８７０　ｍｇ，　２．８　ｍｍｏｌ）を、８．３ｍＬＴＨＦ及び２．８　ｍＬの２　Ｍ　ＬｉＯＨ　（ａｑ）中で、５０℃でスラリー化した。８０分後、揮発物を蒸発させ、１ｍＬの６Ｍ　ＨＣｌ　（ａｑ）を添加した。生じた沈殿物を回収し、H_2Oで３回洗浄し、脱水して、白色の固形物として標記化合物を取得した（８４４　ｍｇ，　９４％）。ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算$C_{10}H_{13}ClF_3N_2O_2$　［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$　２８５．１、発見２８５．０。
【０１４４】
ｃ）標記化合物は、Ｇｅｎｅｒａｌ　Ｍｅｔｈｏｄ　Ｂを使用して、２－（４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾル－１－イル）－３－メチルブタン酸及び１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジンから調製された。混合物を１Ｍ　ＮａＨＳＯ$_4$で２回洗浄した。当該反応スラリーをフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、２４ｇカラム、溶離液はヘキサン中５－５０％　ＥｔＯＡｃ）で精製して、ガラス状の白色の固形物として、８９　ｍｇ　（７４％）の標記化合物を取得した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）　δ　８．４４　（ｓ，　１　Ｈ），　７．４４　（ｍ，　２　Ｈ），　７．１６　（ｍ，　２　Ｈ），　５．０３　（ｄ，　Ｊ　＝　１０．９　Ｈｚ，　１　Ｈ），　３．８９　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　２．７，　８．２，　１０．９　Ｈｚ，　１　Ｈ），　３．７８　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　２．７，　７．８，　１０．９　Ｈｚ，　１　Ｈ），　２．９６　（ｍ，　１　Ｈ），　２．７９　（ｍ，　２　Ｈ），　２．３７　（ｓ，　３　Ｈ），　１．９９　（ｍ，　１　Ｈ），　１．８２　（ｍ，　１　Ｈ），　１．１２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．３　Ｈｚ，　３　Ｈ），　０．７９　（ｄ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　３　Ｈ）；　ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算$C_{22}H_{23}ClF_4N_5O$　［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$　４８４．１、発見４８４．１。
【０１４５】
実施例２６：１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－［３－（トリフルオロメチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル］エタノンの合成

【化４０】



ａ）ブロモ酢酸エチル（１．３３６　ｇ，　８　ｍｍｏｌ），　３－ヨード－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン（１．９５３　ｍｇ，　８　ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（２．２１１　ｇ，　１６　ｍｍｏｌ）を、３２ｍＬの２：１　ＴＨＦ：ＤＭＦ中で、６０℃で組み合わせた。４時間後、揮発物を蒸発させ、残留物を５０ｍＬのＥｔＯＡｃで希釈し、スラリーをブライン（半飽和）で３回洗浄した。有機層を濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、８０ｇカラム、溶離液はヘキサン中５－２０％ＥｔＯＡｃ）で精製して、顆粒状の白色の固形物として、２．１７２　ｇ　（８２％）の生産物を取得した。ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算$C_{10}H_{11}IN_3O_2$　$[M+H]^+$　３３２．０、発見３３２．０。

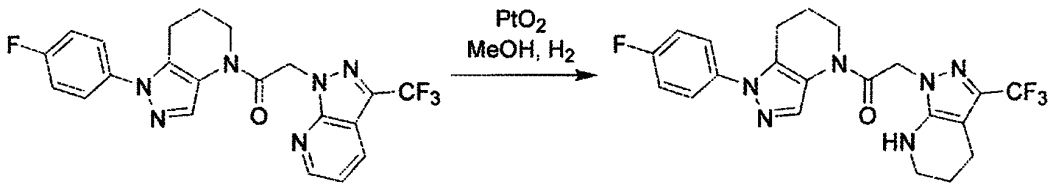
【０１４６】

ｂ）フルオロスルホニルジフルオロ酢酸エチル（ＭＦＳＤＡ，　１．２５　ｍＬ，　１０．５　ｍｍｏｌ）を、２－（３－ヨード－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）酢酸エチル（９９４　ｍｇ，　３　ｍｍｏｌ），　ＣｕＩ　（５７１　ｍｇ，　３　ｍｍｏｌ）、及びＤＭＦ　（３０　ｍＬ）のスラリーに滴下した。当該混合物を１００℃で１時間加熱し、５０ｍＬのＥｔＯＡｃで希釈した。当該反応混合物をセライトのパッドで濾過し、追加のＥｔＯＡｃで洗浄した。濾過物を濃縮して体積を半分にして、等量のブラインを添加して、沈殿を形成させた。当該固形物を回収し、H_2Oで洗浄し、６０℃で乾燥させて、かさばった結晶状の固形物として標記化合物を取得した　（１．３６６　ｇ，　８７％）。

【０１４７】

ｃ）上記で取得したエステル（５４６　ｍｇ，　２　ｍｍｏｌ）を、６ｍＬ　ＴＨＦ及び１．５　ｍＬの２Ｍ　ＬｉＯＨ　（ａｑ）中で、５０℃でスラリー化した。反応終了後、揮発物を蒸発させ、３ｍＬの１Ｍ　$NaHSO_4$　（ａｑ）を添加した。得られた沈殿物を回収し、H_2Oで３回洗浄し、脱水して、白色の粉末として標記化合物を取得した（４１５　ｍｇ，　８５％）。ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算$C_9H_7F_3N_3O_2$　[

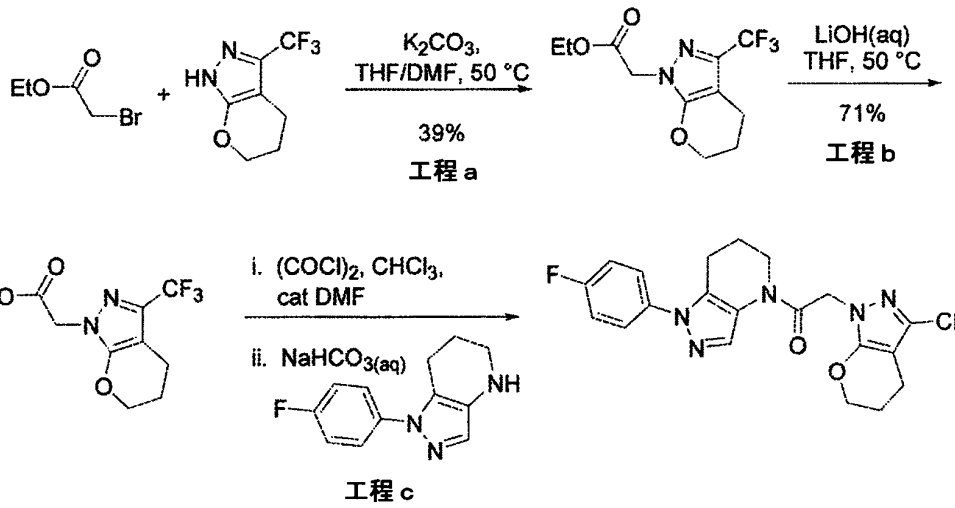
Ｍ ＋ Ｈ］$^{+}$ ２４６．０、発見２４６．０。
【０１４８】
ｄ）標記化合物を、Ｇｅｎｅｒａｌ Ｍｅｔｈｏｄ Ｂを使用して、２－（３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル）酢酸及び１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジンから調製した。当該反応スラリーを、フラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、２４ｇカラム、溶離液はヘキサン中５－７０％ ＥｔＯＡｃ）で精製して、白色の化合物として、５８ ｍｇの標記化合物を取得した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$、回転異性体の混合物） δ ８．６５ （ｄｄ，Ｊ ＝ ２．６，４．７ Ｈｚ，１ Ｈ），８．３２ （ｓ，０．８ Ｈ），８．２４ （ｄ，Ｊ ＝ ８．２ Ｈｚ，１ Ｈ），７．７２ （ｓ，０．２ Ｈ），７．４４－７．５２ （ｍ，２ Ｈ），７．３３ （ｄｄ，Ｊ ＝ ４．３，８．２ Ｈｚ，１ Ｈ），７．１３－７．２３ （ｍ，２ Ｈ），５．７６ （ｓ，０．４ Ｈ），５．６５ （ｓ，１．６ Ｈ），３．９３ （ｍ，２ Ｈ），２．８９ （ｔ，Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ，２ Ｈ），２．１７ （ｍ，１．６ Ｈ），２．０６ （ｍ，０．４ Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ） ｍ／ｚ計算$C_{21}H_{17}F_4N_6O$ ［Ｍ ＋ Ｈ］$^{+}$ ４４５．１、発見４４５．１。
【０１４９】
実施例２７：１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－［３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル］エタノンの合成
【化４１】



上記で調製された１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－［３－（トリフルオロメチル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル］エタノン （２２．２ ｍｇ，０．０５ ｍｍｏｌ）を１ｍＬのメタノールに溶解し、隔壁を封じた容器中で、～２０ｍｇのPtO_2で処理した。当該容器をパージし、水素ガスで２回充填し、そして水素大気下に置き（バルーン）、一昼夜撹拌した。当該スラリーを濾過し、濾過物を逆相ＨＰＬＣ （Ｃ１８カラム、溶離液はアセトニトリル-Ｈ２Ｏと０．１％ ＴＦＡ）で精製して、白色の固形物として、標記化合物（溶液を中性化し、抽出して、遊離塩基を取得した）を取得した （１３ ｍｇ，６０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$、回転異性体の混合物） δ ８．３６ （ｓ，０．８５ Ｈ），７．７１ （ｓ，０．１５ Ｈ），７．４３－７．４９ （ｍ，２ Ｈ），７．１４－７．１９ （ｍ，２ Ｈ），５．１５ （ｓ，０．３ Ｈ），５．００ （ｓ，１．７ Ｈ），４．２９ （ｂｒ ｓ，１ Ｈ），３．８８－３．９３ （ｍ，２ Ｈ），３．２９ （ｍ，２ Ｈ），２．８５ （ｔ，Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ，２ Ｈ），２．６３ （ｔ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，２ Ｈ），２．０９ （ｍ，２ Ｈ），１．８５ （ｍ，２ Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ） ｍ／ｚ計算$C_{21}H_{21}F_4N_6O$ ［Ｍ ＋ Ｈ］$^{+}$ ４４９．１、発見４４９．１。
【０１５０】
実施例２８：１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ

［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－［３－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピラノ［２，３－ｃ］ピラゾル－１－イル］エタノンの合成

【化４２】



３－（トリフルオロメチル）－１，４，５，６－テトラヒドロピラノ［２，３－ｃ］ピラゾール（９６ ｍｇ，０．５ ｍｍｏｌ），K_2CO_3（８８５ ｍｇ，６．４ ｍｍｏｌ）、及び８ｍＬの３：１ ＴＨＦ：ＤＭＦを組み合わせ、７１ μＬ（０．６４ ｍｍｏｌ）のブロモ酢酸エチルで処理した。当該スラリーを５０℃で一昼夜撹拌し、揮発物を蒸発させた。有機層をブラインで洗浄し濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、４０ｇカラム、溶離液はヘキサン中５－２０％ ＥｔＯＡｃ）で精製して、透明な油として７０ ｍｇ（３９％）の化合物を取得した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ４．７３（ｓ，２Ｈ），４．３１（ｄｄ，Ｊ＝５．１，６．１ Ｈｚ，２Ｈ），４．２３（ｑ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，２Ｈ），２．６５（ｔ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，２Ｈ），２．００（ｍ，２Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．０ Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ） ｍ／ｚ計算$C_{11}H_{14}F_3N_2O_3$［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ２７９．１、発見２７９．１。

【０１５１】

ｂ）上記で取得したエステル（７０ ｍｇ，０．２５ ｍｍｏｌを、１ｍＬ ＴＨＦ及び０．５ｍＬの２Ｍ ＬｉＯＨ（ａｑ）中で、５０℃でスラリー化した。９０分後、揮発物を蒸発させ、２ｍＬの１Ｍ $NaHSO_4$（ａｑ）を添加した。当該混合物をＥｔＯＡｃで２回抽出した。有機層をNa_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮して、泡状の白色の固形物を取得した（４５ ｍｇ，７１％）。ＭＳ：（ＥＳ） ｍ／ｚ計算$C_9H_{10}F_3N_2O_3$［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ２５１．１、発見２５１．１。

【０１５２】

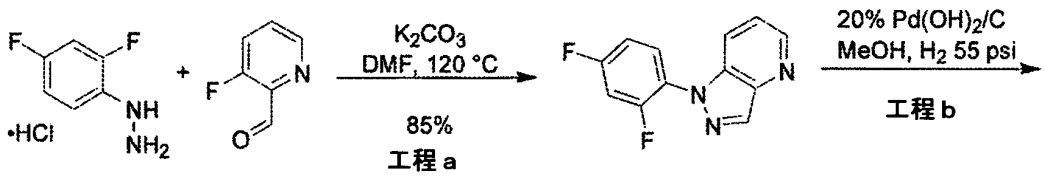
ｃ）標記化合物は、Ｇｅｎｅｒａｌ Ｍｅｔｈｏｄ Ｂを使用して、２－（３－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロピラノ［２，３－ｃ］ピラゾル－１（４Ｈ）－イル）酢酸及び１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジンから調製された。当該反応スラリーを、逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、溶離液はアセトニトリル-Ｈ２Ｏと０．１％ ＴＦＡ）により精製して、白色の泡として３２ ｍｇ（７０％）の標記化合物を取得した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$、回転異性体の混合物）δ ８．４０（ｓ，０．８ Ｈ），７．５６（ｓ，０．２ Ｈ），７．４３－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．１３－７．２１（ｍ，２Ｈ），５．１２（ｓ，０．４ Ｈ），５．００（ｓ，１．６ Ｈ），４．３４（ｄｄ，Ｊ＝５．１，５．１ Ｈｚ，

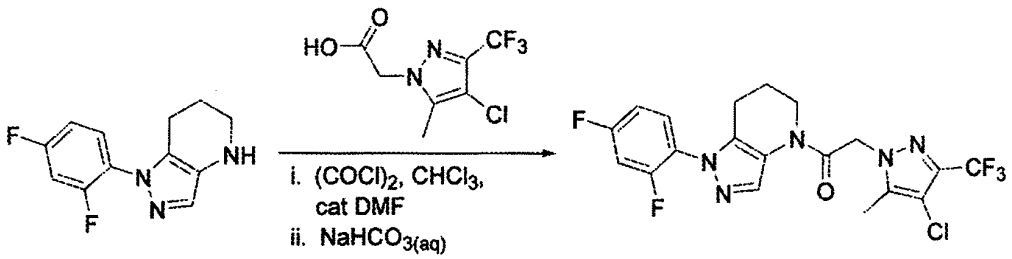
２Ｈ），３．９１（ｍ，０．４Ｈ），３．８０（ｍ，１．６Ｈ），２．８６（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１．６Ｈ），２．８３（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，０．４Ｈ），２．６７（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．０９（ｍ，１．６Ｈ），２．００－２．０５（ｍ，２．４Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{21}H_{20}F_4N_5O_2$［Ｍ＋Ｈ］$^+$４５０．１、発見４５０．１。

【０１５３】

実施例２９：２－［４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］－１－［１－（２，４－ジフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］エタノンの合成

【化４３】





ａ）１００ｍＬ丸底フラスコに、２，４－ジフルオロフェニルヒドラジン塩酸塩（１．４８ｇ，８．２ｍｍｏｌ），３－フルオロ－２－ホルミルピリジン（１．００ｇ，８ｍｍｏｌ），K_2CO_3（３．３２ｇ，２４ｍｍｏｌ）、及びＤＭＦ（１０ｍＬ）を充填した。当該スラリーをオイルバス中で１２０℃に加熱し、１６時間で反応混合物を冷却し、２６ｍＬのH_2Oに注いだ。褐色の沈殿物を濾過により回収し、H_2Oで３回洗浄した。当該固形物をCH_2Cl_2に溶解し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮して、褐色の固形物を取得した。当該固形物をＥｔＯＡｃに溶解し、シリカプラグで溶出し、濃縮して、褐色の固形物を取得した（１．５８ｇ，８５％）。ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{12}H_8F_2N_3$［Ｍ＋Ｈ］$^+$２３２．１、発見２３２．１。

【０１５４】

ｂ）上記で取得したヘテロ環（１．５８ｇ，６．８ｍｍｏｌ）を３４ｍＬのメタノールに溶解し、５００ｍＬのＰａｒｒ容器中で、２０％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（１．００ｇ）で処理した。当該系をパージし、水素で充填し（３回）、５５ｐｓｉの水素下で、出発化合物が消費されるまで撹拌した。当該容器に窒素を流し込み、当該反応混合物をセライトのパッドで濾過し、数部のメタノールで洗浄した。濾過物を濃縮して、明るい橙褐色の油として生産物（１．１０ｇ）を取得した。ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{12}H_{12}F_2N_3$［Ｍ＋Ｈ］$^+$２３６．１、発見２３６．１。

【０１５５】

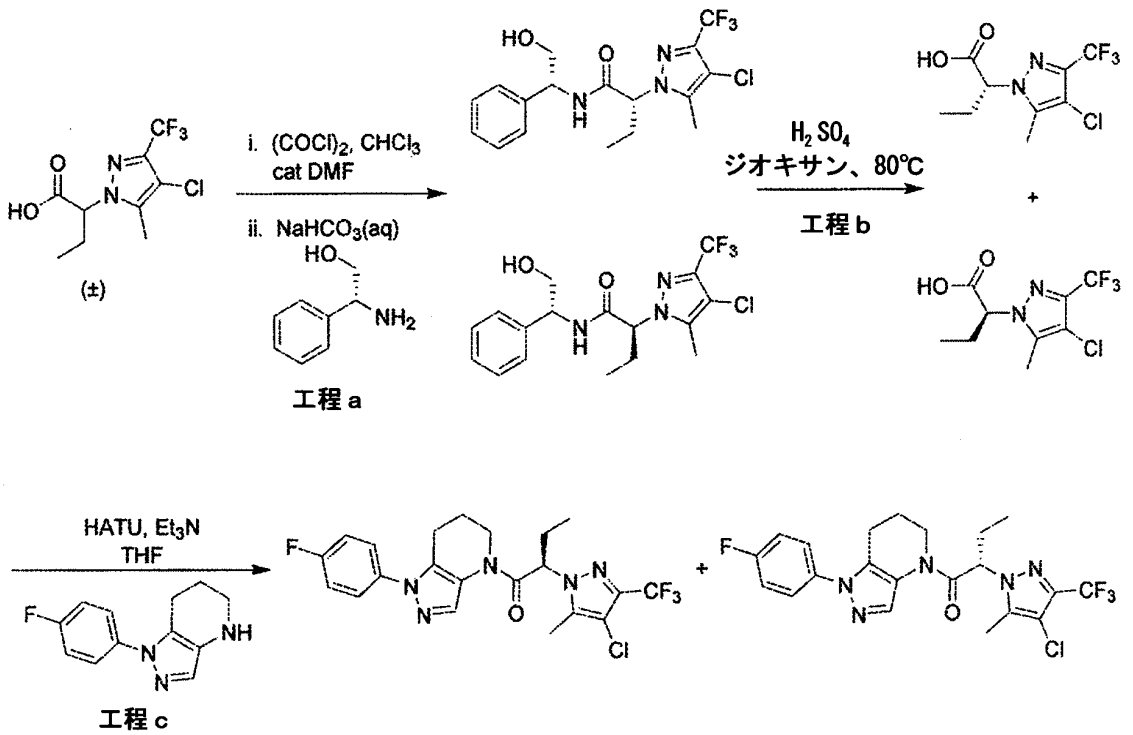
ｃ）前記化合物は、Ｇｅｎｅｒａｌ Ｍｅｔｈｏｄ Ｂを使用して、２－（４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾル－１－イル）酢酸及び１－

（２，４－ジフルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジンから調製された。当該混合物を、１Ｍ　ＮａＨＳＯ$_4$で２回洗浄した。有機層を濃縮し、残留物を逆相ＨＰＬＣ　（Ｃ１８カラム、溶離液はアセトニトリル-Ｈ２Ｏと０．１％　ＴＦＡ）により精製して、白色の泡状の固形物として標記化合物を取得した　（４７　ｍｇ，　７０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$、回転異性体の混合物）　δ　８．３９　（ｓ，　０．８　Ｈ），　７．６４　（ｓ，　０．２　Ｈ），　７．４８　（ｍ，　２　Ｈ），　７．００　（ｍ，　２　Ｈ），　５．２５　（ｓ，　０．４　Ｈ），　５．１４　（ｓ，　１．６　Ｈ），　３．９２　（ｍ，　０．４　Ｈ），　３．８５　（ｍ，　１．６　Ｈ），　２．７０　（ｍ，　２　Ｈ），　２．３３　（ｓ，　２．４　Ｈ），　２．３２　（ｓ，　０．６　Ｈ），　２．１１　（ｍ，　１．６　Ｈ），　２．０３　（ｍ，　０．４　Ｈ）；　ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算Ｃ$_{19}$Ｈ$_{16}$ＣｌＦ$_5$Ｎ$_5$Ｏ　［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$　４６０．１、発見４６０．１。

【０１５６】

実施例３０及び３１：（２Ｒ）－及び　（２Ｓ）－２－［４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］ブタン－１－オンの合成

【化４４】



ａ）　２－（４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾル－１－イル）ブタン酸（６７７　ｍｇ，　２．５　ｍｍｏｌ）を、１０ｍＬのＣＨＣｌ$_3$及び３滴のＤＭＦ中に溶解した。塩化オキサリル（２６２　μＬ，　３　ｍｍｏｌ）を滴下し、ガスを発生させた。３０分後、（Ｒ）－フェニルグリシノール（３７７　ｍｇ，　２．７５　ｍｍｏｌ）を添加し、続いて８ｍＬの飽和ＮａＨＣＯ$_3$を添加した。４５分後、反応混合物をブラインで洗浄し、フラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、４０ｇカラム、溶離液はヘキサン中１０－７０％　ＥｔＯＡｃ）で精製した。第一に溶出したジアステレオマー：^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　７．６２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．８　Ｈｚ，　１　Ｈ），　７．２３－７．３９　（ｍ，　３　Ｈ），

７．０８－７．１１（ｍ，２Ｈ），５．００－５．０４（ｍ，１Ｈ），４．６６（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８４（ｍ，２Ｈ），２．３１（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），０．９１（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{17}H_{20}ClF_3N_3O_2$［Ｍ＋Ｈ］$^+$３９０．１、発見３９０．１。第二に溶出したジアステレオマー：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤCl_3）δ ７．５８（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３２（ｍ，１Ｈ），７．２３－７．２５（ｍ，２Ｈ），５．００（ｄｔ，Ｊ＝５．１，７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．１０－２．２７（ｍ，３Ｈ），０．８４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{17}H_{20}ClF_3N_3O_2$［Ｍ＋Ｈ］$^+$３９０．１、発見３９０．１。

【０１５７】

ｂ）上記で取得したジアステレオマーを、独立して、０．２５Ｍジオキサン中、１５当量の６Ｍ H_2SO_4と共に、８０℃で加熱した。当該反応スラリーを約半分の体積まで濃縮し、ＥｔＯＡｃで３回抽出した。有機層をa_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮して、収率８２－８９％で所望の酸生産物を取得した。

【０１５８】

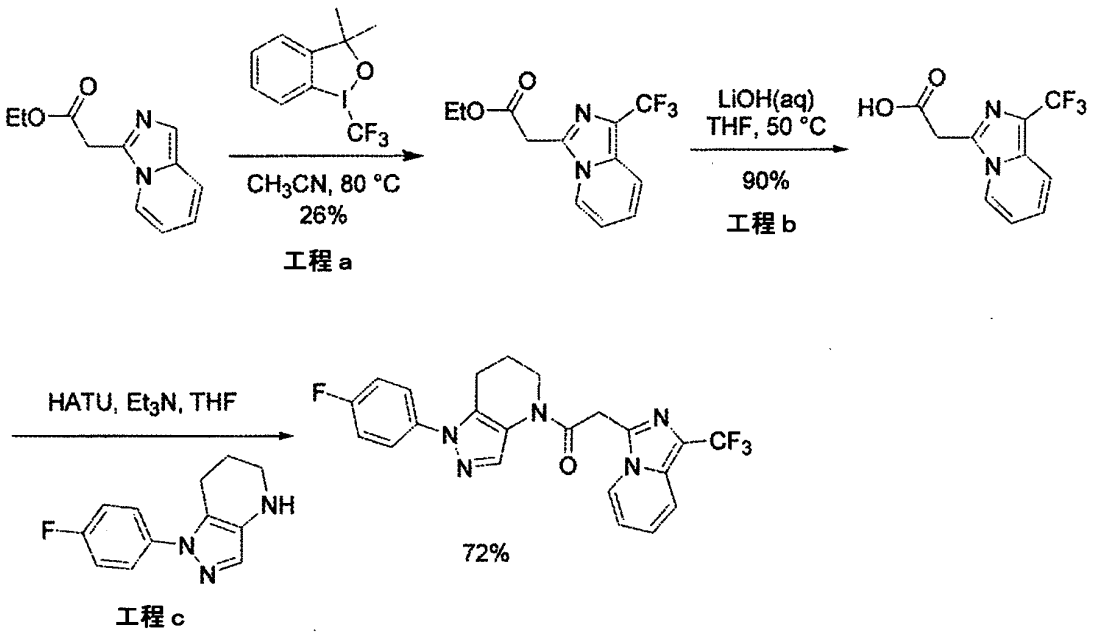
ｃ）（２Ｒ）－２－［４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］ブタン－１－オン及び（２Ｓ）－２－［４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］ブタン－１－オン：工程ａで取得された第一に溶出したジアステレオマーを、Ｇｅｎｅｒａｌ Ｍｅｔｈｏｄ Ａを使用して、１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジンとカップリングさせた。当該反応スラリーを逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、溶離液はアセトニトリル-Ｈ２Ｏと０．１％ ＴＦＡ）で精製して、白色の固形物として７３ ｍｇ（６２％）の標記化合物を取得した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．４３（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｍ，２Ｈ），７．１６（ｍ，２Ｈ），５．２９（ｄｄ，Ｊ＝６．７，８．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８１（ｄｄｄ，Ｊ＝２．７，７．４，１０．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５０（ｄｄｄ，Ｊ＝２．８，８．６，１１．８Ｈｚ，１Ｈ），２．７９（ｄｔ，Ｊ＝２．７，６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．３３（ｍ，１Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｍ，１Ｈ），１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８６（ｍ，１Ｈ），０．９８（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{21}H_{21}ClF_4N_5O$［Ｍ＋Ｈ］$^+$４７０．１、発見４７０．１。工程ａで取得された第二に溶出したジアステレオマーを、Ｇｅｎｅｒａｌ Ｍｅｔｈｏｄ Ａを使用して、１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジンとカップリングさせた。当該反応スラリーを逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、溶離液はアセトニトリル-Ｈ２Ｏと０．１％ ＴＦＡ）で精製して、白色の固形物として７１ ｍｇ（６０％）の標記化合物を取得した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．４３（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｍ，２Ｈ），７．１６（ｍ，２Ｈ），５．２９（ｄｄ，Ｊ＝６．７，８．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８１（ｄｄｄ，Ｊ＝２．７，７．４，１０．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５０（ｄｄｄ，Ｊ＝２．８，８．６，１１．８Ｈｚ，１Ｈ），２．７９（ｄｔ，Ｊ＝２．７，６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．３３（ｍ，１

H），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｍ，１Ｈ），１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８６（ｍ，１Ｈ），０．９８（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{21}H_{21}ClF_4N_5O$［Ｍ＋Ｈ］$^+$４７０．１、発見４７０．１。

【０１５９】

実施例３２：１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－［１－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン－３－イル］エタノンの合成

【化４５】



ａ）CH_3CN中の２－（イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン－３－イル）酢酸エチル（１３１ｍｇ，０．６４ｍｍｏｌ）に、３，３－ジメチル－１－（トリフルオロメチル）－１，２－ベンズイミダゾール（２１２ｍｇ，０．６４ｍｍｏｌ）を添加した。スラリーを８０℃に９５分間加熱して、室温まで冷却した。反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、４０ｇカラム、溶離液はヘキサン中１０－７０％ＥｔＯＡｃ）で精製して、放置すると固形化する橙色の油として、生産物を取得した（４６ｍｇ，２６％）。ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{12}H_{12}F_3N_2O_2$［Ｍ＋Ｈ］$^+$２７３．１、発見２７３．０。

【０１６０】

ｂ）上記で取得したエステル（３６ｍｇ，０．１３ｍｍｏｌ）を、ｍＬ ＴＨＦ及び０．１２５ｍＬの２Ｍ ＬｉＯＨ（ａｑ）中で５０℃でスラリー化した。反応終了後、揮発物を蒸発させ、５００μＬの１Ｍ $NaHSO_4$（ａｑ）及び４ｍＬのＥｔＯＡｃを添加した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄した。有機層をNa_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮して、褐色の固形物を取得した（２９ｍｇ，９０％）。ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{10}H_8F_3N_2O_2$［Ｍ＋Ｈ］$^+$２４５．１、発見２４５．０。

【０１６１】

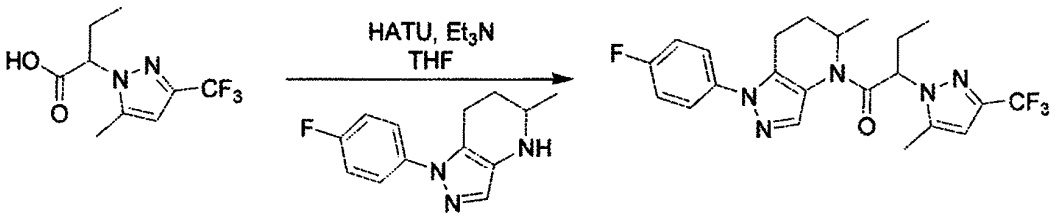
ｃ）標記化合物は、Ｇｅｎｅｒａｌ Ｍｅｔｈｏｄ Ａを使用して、２－（１－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン－３－イル）酢酸及び１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジンから調製された。当該反応スラリーを逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、溶離液はアセト

ニトリル-Ｈ２Ｏと０．１％　ＴＦＡ）により精製して、白色の固形物として３２　ｍｇ（７２％）の標記化合物を取得した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$、回転異性体の混合物）　δ　８．３６　（ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　１　Ｈ），　８．３５　（ｓ，　０．９　Ｈ），　８．０６　（ｓ，　０．１　Ｈ），　７．６３　（ｄ，　Ｊ　＝　９．０　Ｈｚ，　１　Ｈ），　７．５０　（ｍ，　０．３　Ｈ），　７．４２　（ｍ，　１．７　Ｈ），　７．１２－７．２２　（ｍ，　２　Ｈ），　７．０１　（ｍ，　１　Ｈ），　６．７９　（ｔ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　１　Ｈ），　４．５１　（ｓ，　０．２　Ｈ），　４．３８　（ｓ，　１．８　Ｈ），　４．０８　（ｍ，　１．７　Ｈ），　３．９０　（ｍ，　０．３　Ｈ），　２．８６　（ｔ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　０．３　Ｈ），　２．８０　（ｔ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　１．７　Ｈ），　２．０２　（ｍ，　２　Ｈ）；　ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算Ｃ$_{22}$Ｈ$_{18}$Ｆ$_{4}$Ｎ$_{5}$Ｏ　［Ｍ　＋　Ｈ］$^{+}$　４４４．１、発見４４４．１。

【０１６２】

実施例３３：１－［１－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－［５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］ブタン－１－オンの合成

【化４６】

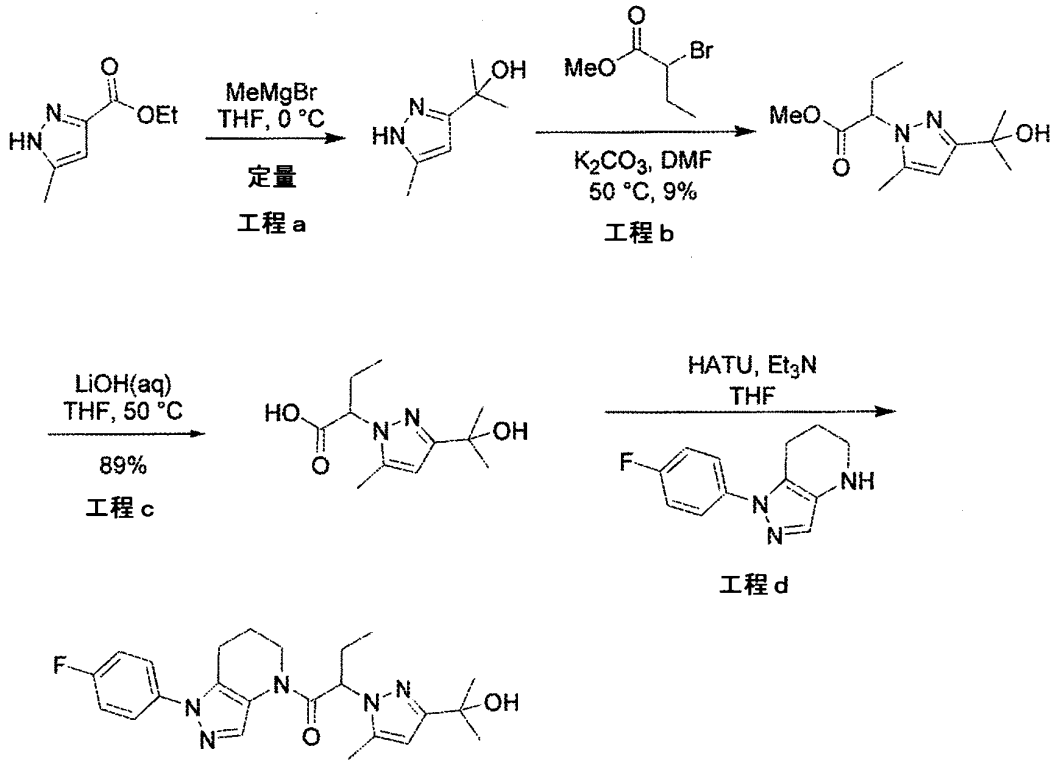


標記化合物は、Ｇｅｎｅｒａｌ　Ｍｅｔｈｏｄ　Ｂを使用して、２－（５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾル－１－イル）ブタン酸及び１－（４－フルオロフェニル）－５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジンから調製された。当該反応スラリーを逆相ＨＰＬＣ　（Ｃ１８カラム、溶離液はアセトニトリル-Ｈ２Ｏと０．１％　ＴＦＡ）により精製して、白色の固形物として１３　ｍｇ　（４６％）の標記化合物を取得した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　８．４０　（ｓ，　１　Ｈ），　７．４７　（ｍ，　２　Ｈ），　７．１６　（ｍ，　２　Ｈ），　６．３５　（ｓ，　１　Ｈ），　５．３７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　６．７，　８．６　Ｈｚ，　１　Ｈ），　４．６３　（ｍ，　１　Ｈ），　２．８６　（ｍ，　１　Ｈ），　２．７３　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　１．９，　５．１，　１１．３　Ｈｚ，　１　Ｈ），　２．３７　（ｓ，　３　Ｈ），　２．２７　（ｍ，　２　Ｈ），　１．９２－１．９７　（ｍ，　２　Ｈ），　０．９３　（ｔ，　Ｊ　＝　６．５　Ｈｚ，　３　Ｈ），　０．５７　（ｔ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ，　３　Ｈ）；　ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算Ｃ$_{22}$Ｈ$_{24}$Ｆ$_{4}$Ｎ$_{5}$Ｏ　［Ｍ　＋　Ｈ］$^{+}$　４５０．２、発見４５０．２。

【０１６３】

実施例３４：１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－［３－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－５－メチル－ピラゾル－１－イル］ブタン－１－オンの合成

【化４７】



ａ）ＴＨＦですすいだ２５０ｍＬ丸底フラスコに、８０ｍＬのＴＨＦ及び６．１７ｇ（４０ｍｍｏｌ）の５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチルを充填した。当該フラスコに追加のじょうごを取り付けＮ$_2$下でアイスバス中で冷却した。メチルマグネシウムブロマイド（Ｅｔ$_2$Ｏ中３Ｍ，４１ｍＬ，１２４ｍｍｏｌ）を滴下した。７０分後、４ｍＬのグリニャール試薬を追加した。２時間後、当該反応を、２ｍＬの１Ｍ ＮａＨＳＯ$_4$をゆっくり添加して滴定した。当該反応スラリーを、６Ｍ ＨＣｌ（ａｑ）をゆっくり添加して酸性化した。揮発物を蒸発させ、混合物をＥｔＯＡｃで３回抽出した。有機層をＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、濃縮して、放置すると固形化する黄橙色の粘性の油を取得した（６．０ｇ、ｑｕａｎｔ）。ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算Ｃ$_7$Ｈ$_{13}$Ｎ$_2$Ｏ［Ｍ＋Ｈ］$^+$１４１．１、発見１４１．１。

【０１６４】

ｂ）ブロモ酪酸メチル（１．０６８ｇ，５．９ｍｍｏｌ），２－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）プロパン－２－オール（７５２ｍｇ，５．３６ｍｍｏｌ），及びＫ$_2$ＣＯ$_3$（１．５２０ｇ，１１ｍｍｏｌ）を、１６ｍＬの２：１ ＴＨＦ：ＤＭＦ中で一昼夜組み合わせた。当該反応混合物を冷却し、固形物を濾過し、ＥｔＯＡｃで洗浄した。濾過物をＨ$_2$Ｏで２回、及びブラインで洗浄した。有機層を濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、８０ｇカラム、溶離液はヘキサン中１０－６５％ ＥｔＯＡｃ）で精製して、無色の油として１１４ｍｇ（９％）の標記化合物を取得した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ５．９３（ｓ，１Ｈ），４．６２（ｄｄ，Ｊ＝５．８，９．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），２．９５（ｂｒｓ，１Ｈ），２．２９（ｍ，２Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），１．５２（ｓ，６Ｈ），０．８５（ｔ，Ｊ＝７．４，３Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算Ｃ$_{12}$Ｈ$_{21}$Ｎ$_2$Ｏ$_3$［Ｍ＋Ｈ］$^+$２４１．２、発見２４１．２。

【０１６５】

ｃ）上記で取得したエステル（１１３ｍｇ，０．４７ｍｍｏｌ）を、１ｍＬ Ｔ

ＨＦ及び３１０μＬの２Ｍ　ＬｉＯＨで５０℃でスラリー化した。３０分後、揮発物を蒸発させ、１ｍＬの１Ｍ　ＮａＨＳＯ$_4$を添加した。当該スラリーをＥｔＯＡｃで３回抽出し、有機層をNa_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮して、透明な油を取得した（９５　ｍｇ，　８９％）。

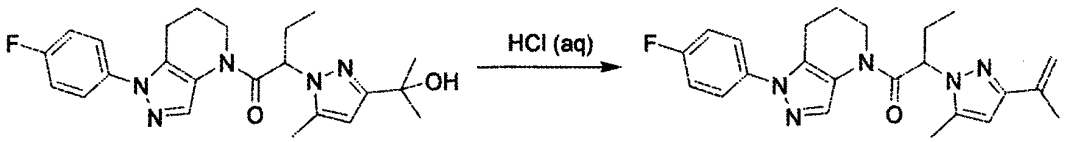
【０１６６】

ｄ）標記化合物を、Ｇｅｎｅｒａｌ　Ｍｅｔｈｏｄ　Ａを使用して、２－（３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾル－１－イル）ブタン酸及び１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジンから調製した。当該反応スラリーを、逆相ＨＰＬＣ　（Ｃ１８カラム、溶離液はアセトニトリル-Ｈ２Ｏと０．１％　ＴＦＡ）で精製して、くすんだ白色の固形物として３．７ｍｇの標記化合物を取得した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　８．４６　（ｓ，　１　Ｈ），　７．４４　（ｍ，　２　Ｈ），　７．１５　（ｔ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　２　Ｈ），　５．９２　（ｓ，　１　Ｈ），　５．１７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．４，　７．４　Ｈｚ，　１　Ｈ），　３．７３　（ｍ，　１　Ｈ），　３．４８　（ｍ，　１　Ｈ），　２．７５　（ｍ，　２　Ｈ），　２．３３　（ｍ，　１　Ｈ），　２．２３　（ｓ，　３　Ｈ），　２．１７　（ｓ，　１　Ｈ），　２．１４　（ｍ，　１　Ｈ），　１．８７　（ｍ，　１　Ｈ），　１．７３　（ｍ，　１　Ｈ），　１．５２　（ｓ，　６　Ｈ），　０．９６　（ｔ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　３　Ｈ）；　ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算$C_{23}H_{29}FN_5O_2$　［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$　４２６．２、発見４２６．２。

【０１６７】

実施例３５：１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－（３－イソプロペニル－５－メチル－ピラゾル－１－イル）ブタン－１－オンの合成

【化４８】



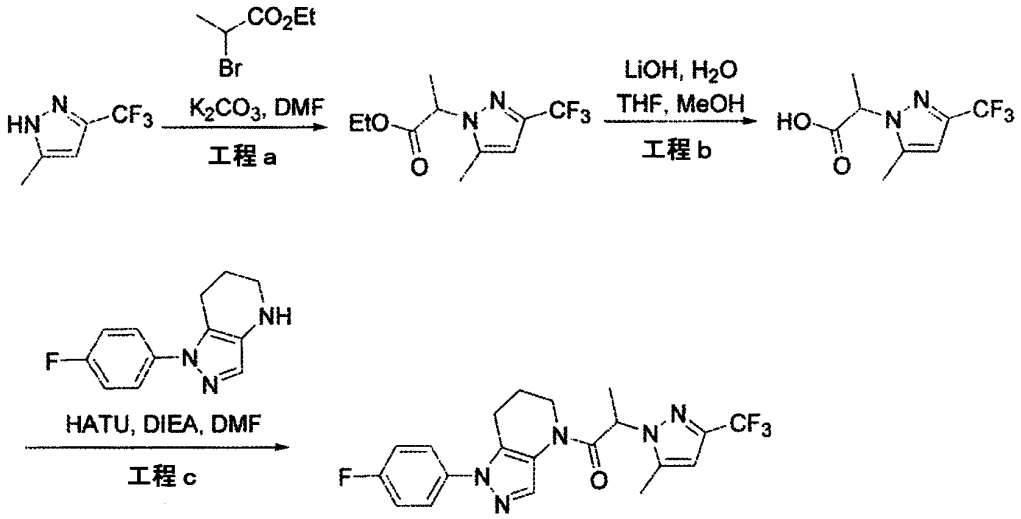
１部の１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－［３－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－５－メチル－ピラゾル－１－イル］ブタン－１－オンを、反応が終了するまで６Ｍ　ＨＣｌで処理した。当該反応スラリーを逆相ＨＰＬＣ　（Ｃ１８カラム、溶離液はアセトニトリル-Ｈ２Ｏと０．１％　ＴＦＡ）で処理し、くすんだ白色の固形物として１２ｍｇの標記化合物を取得した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　８．４７　（ｓ，　１　Ｈ），　７．４４　（ｍ，　２　Ｈ），　７．１４　（ｔ，　Ｊ　＝　８．６　Ｈｚ，　２　Ｈ），　６．１４　（ｓ，　１　Ｈ），　５．４２　（ｂｒ　ｓ，　１　Ｈ），　５．２２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　７．１，　８．２　Ｈｚ，　１　Ｈ），　５．０２　（ｂｒ　ｓ，　１　Ｈ），　３．８０　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　３．１，　７．８，　１０．１　Ｈｚ，　１　Ｈ），　３．４７　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　２．８，　９．０，　１２．１　Ｈｚ，　１　Ｈ），　２．７４　（ｍ，　２　Ｈ），　２．３３　（ｍ，　１　Ｈ），　２．２３　（ｓ，　３　Ｈ），　２．１５　（ｍ，　１　Ｈ），　２．１０　（ｓ，　３　Ｈ）１．８７　（ｍ，　１　Ｈ），　１．７８　（ｍ，　１　Ｈ），　０．９８　（ｔ，　Ｊ　＝　７．４　Ｈｚ，　３　Ｈ）；　ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算$C_{23}H_{27}FN_5O$　［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$　４０８．２、発見４０８．２。

【０１６８】

実施例３６：１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ

［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－［５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］プロパン－１－オンの合成

【化４９】



ジメチルホルムアミド：テトラヒドロフラン（３ｍＬ：６ｍＬ）中の炭酸カリウム（９２２　ｍｇ，　６．６７　ｍｍｏｌ），　２－メチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール（５００　ｍｇ，　３．３３　ｍｍｏｌ）及び２－ブロモプロパン酸エチル（０．４８　ｍＬ，　３．７　ｍｍｏｌ）を、撹拌しながら６０℃で５時間加熱した。室温まで冷却した後、当該反応混合物に静かに窒素を吹き付けて殆どのテトラヒドロフランを除去した。酢酸エチル及び水を添加し、層を分離した。水層を酢酸エチルで２回以上抽出した。有機層を一纏めにして脱水し（Na_2SO_4）、濾過し、真空中で濃縮した。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、ヘキサン中１０－２０％酢酸エチル）で精製して、所望の生産物を取得した（７３５　ｍｇ，　２．９４　ｍｍｏｌ，　８８％）。

【０１６９】

ｂ）２－［５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］プロパン酸エチル（７３４　ｍｇ，　２．９４　ｍｍｏｌ）を、室温でテトラヒドロフラン（４　ｍＬ）に溶解した。水酸化リチウム水溶液（１．５　Ｎ，　２　ｍＬ，　３．０　ｍｍｏｌ）、続いてメタノール（～２　ｍＬ）を添加して、均一な溶液を作製した。２時間後、反応混合物に窒素を静かに吹き付けて、殆どのテトラヒドロフラン及びメタノールを除去した。当該反応混合物に塩酸（５　Ｎ，　０．６　ｍＬ，　３．０　ｍｍｏｌ）を添加し、生産物をジクロロメタンで３回抽出した。有機層を一纏めにして、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、白色の固形物として粗生産物を取得し（６２５　ｍｇ，　２．８２　ｍｍｏｌ，　９６％）、更なる精製をせずに使用された。

【０１７０】

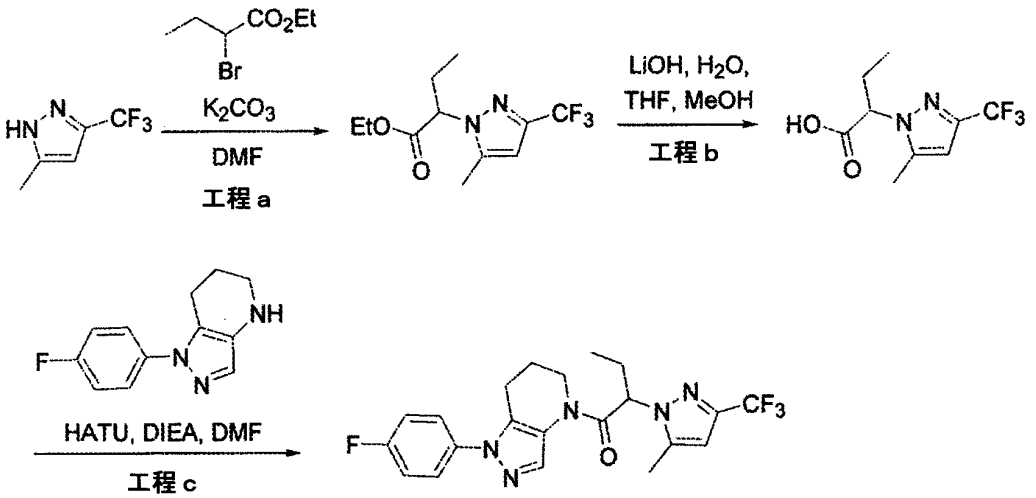
ｃ）ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）を、２－［５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］プロパン酸（４９．６　ｍｇ，　０．２２３　ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（８９．１　ｍｇ，　０．２３４　ｍｍｏｌ）の混合物に添加した。室温でジイソプロピルメチルアミンを添加し、当該反応混合物を１分間撹拌した。１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（４９．５　ｍｇ　，０．２２８　ｍｍｏｌ）を一度で添加し、当該反応混合物を室温で一昼夜撹拌した。酢酸エチル及び水を添加し、層を分離させた。水層を酢酸エチルで更に２回抽出した。有機層を一纏めにして、脱水し（Na_2SO_4）、濾過し、真空下で濃縮した。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、ヘキサン中２０－３８％酢酸エチル）で精製して、白色の固形物として所望の生産物を取得した（８３．５　ｍｇ，　０．１

９８ ｍｍｏｌ，８９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．４５（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｄｄｄ，Ｊ＝９．２，５．２，２．０ Ｈｚ，２Ｈ），７．１５（ｄｔ，Ｊ＝８．８，２．０ Ｈｚ，２Ｈ），６．３１（ｓ，１Ｈ），５．５５（ｑ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｄｄｄ，Ｊ＝１３，７．６，３．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．３７（ｄｄｄ，Ｊ＝１２，８．８，３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７２－２．７９（ｍ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），１．８６－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．８０（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算Ｃ$_{20}$Ｈ$_{19}$Ｎ$_{5}$ＯＦ$_{4}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ４２２、発見４２２。

【０１７１】

実施例３７：１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－［５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］ブタン－１－オンの合成

【化５０】



ａ）炭酸カリウム（９２４ ｍｇ，６．６９ ｍｍｏｌ），２－メチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール（５０１ ｍｇ，３．３４ ｍｍｏｌ）及び２－ブロモ酪酸メチル（０．４２ ｍＬ，３．７ ｍｍｏｌ）を、ジメチルホルムアミド：テトラヒドロフラン（３ ｍＬ：６ ｍＬ）中で、６０℃で５時間撹拌しながら混合した。室温まで冷却した後、反応混合物に窒素を静かに吹き付けて、殆どのテトラヒドロフランを除去した。酢酸エチル及び水を添加し、層を分離した。水層を酢酸エチルで更に２回抽出した。有機層を一纏めにして、脱水し（Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）、濾過し、真空下で濃縮した。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、ヘキサン中１２－１７％酢酸エチル）で精製して、所望の生産物を取得した（７０４ ｍｇ，２．８１ ｍｍｏｌ，８４％）。

【０１７２】

ｂ）２－［５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］酪酸メチル（７０３ ｍｇ，２．８１ ｍｍｏｌ）を、室温でテトラヒドロフラン（４ ｍＬ）中に溶解した。水酸化リチウム水溶液（１．５ Ｎ，２ ｍＬ，３．０ ｍｍｏｌ）、続いてメタノール（～２ ｍＬ）を添加して、均一な溶液を作製した。２時間後、反応混合物に窒素を静かに吹き付けて、殆どのテトラヒドロフラン及びメタノールを除去した。当該反応混合物に塩酸（５ Ｎ，０．６ ｍＬ，３．０ ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をジクロロメタンで３回抽出した。有機層を一纏めにして、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、白色の固形物として粗生産物を取得し（６６１ ｍｇ，２．８

０ ｍｍｏｌ，　１００％）、更なる精製をせずに使用された。

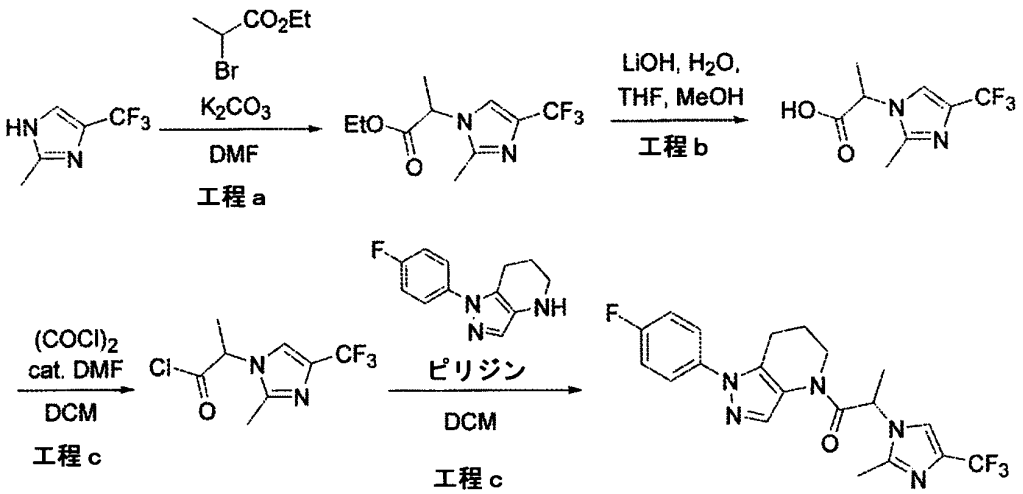
【０１７３】

ｃ）２－［５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］酪酸（５０．５ ｍｇ，　０．２１４ ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ （８４．１ ｍｇ，　０．２２１ ｍｍｏｌ）に、ジメチルホルムアミド（０．７ ｍＬ）を添加した。ジイソプロピルエチルアミン（９２ μＬ，　０．５３ ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応混合物を１分間撹拌した。そして１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（４４．１ ｍｇ ，０．２０３ ｍｍｏｌ）を一度で添加し、当該反応混合物を一昼夜室温で撹拌した。酢酸エチル及び水を添加し、層を分離した。水層を酢酸エチルで更に２回抽出した。有機層を一纏めにして、脱水し（Na_2SO_4）、濾過し、真空下で濃縮した。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、ヘキサン中１７－３３％酢酸エチル）で精製して、白色の固形物として所望の生産物を取得した（８０．９ ｍｇ，　０．１８６ ｍｍｏｌ，　９２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$） δ ８．４４ （ｓ，１ Ｈ），７．４４ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ ８．８，５．２，２．０ Ｈｚ，２Ｈ），７．１５ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ ８．４，８．４，２．０ Ｈｚ，２ Ｈ），６．３０ （ｓ，１ Ｈ），５．３２ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．４，６．８ Ｈｚ，１ Ｈ），３．７８ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ １２，７．２，２．８ Ｈｚ，１ Ｈ），３．４７ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ １２，８．８，３．２Ｈｚ，１ Ｈ），２．６９ - ２．８１ （ｍ，２ Ｈ），２．３１ （ｓ，３ Ｈ），２．１８ - ２．３８ （ｍ，２ Ｈ），１．８８ - １．９７ （ｍ，１ Ｈ），１．７４ - １．８３ （ｍ，１Ｈ），０．９８ （ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ） ｍ／ｚ計算$C_{21}H_{21}N_5OF_4$ ［Ｍ ＋ Ｈ］$^+$ ４３６、発見４３６。

【０１７４】

実施例３８：１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－［２－メチル－４－（トリフルオロメチル）イミダゾル－１－イル］プロパン－１－オンの合成

【化５１】



ａ） 炭酸カリウム（８３２ ｍｇ，　６．０２ ｍｍｏｌ），２－メチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール（４５０ ｍｇ，　３．００ ｍｍｏｌ）及び２－ブロモプロパン酸エチル（０．４３ ｍＬ，　３．３ ｍｍｏｌ）を、ジメチルホルムアミド：テトラヒドロフラン（２ ｍＬ：　４ ｍＬ）中で、５０℃で７時間撹拌しながら混合しそして室温で一昼夜置いた。当該反応混合物に窒素を静かに吹き付けて、殆

どのテトラヒドロフランを除去した。酢酸エチル及び水を添加し、層を分離した。水層を酢酸エチルで更に２回抽出した。有機層を一纏めにして、脱水し（Na_2SO_4）、濾過し、真空下で濃縮した。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、ヘキサン中１７－５０％酢酸エチル）で精製して、所望の生産物を取得した（６９７　ｍｇ，　２．７９　ｍｍｏｌ，　９３％）。

【０１７５】

ｂ）２－［２－メチル－４－（トリフルオロメチル）イミダゾル－１－イル］プロパン酸エチル（６９７　ｍｇ，　２．７９　ｍｍｏｌ）を、室温でテトラヒドロフラン（５ｍＬ）中に溶解した。水酸化リチウム水溶液（１．５　Ｎ，　２．５　ｍＬ，　３．８　ｍｍｏｌ）、続いてメタノール（～２　ｍＬ）を添加して、均一な溶液を作製した。２時間後、反応混合物に窒素を静かに吹き付けて、殆どのテトラヒドロフラン及びメタノールを除去した。当該反応混合物に塩酸（５　Ｎ，　０．７５　ｍＬ，　３．８　ｍｍｏｌ）を添加し、生産物をジクロロメタンで３回抽出した。有機層を一纏めにして、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、白色の泡として粗生産物を取得し（５６２　ｍｇ，　２．５２　ｍｍｏｌ，　９１％）、更なる精製をせずに使用された。

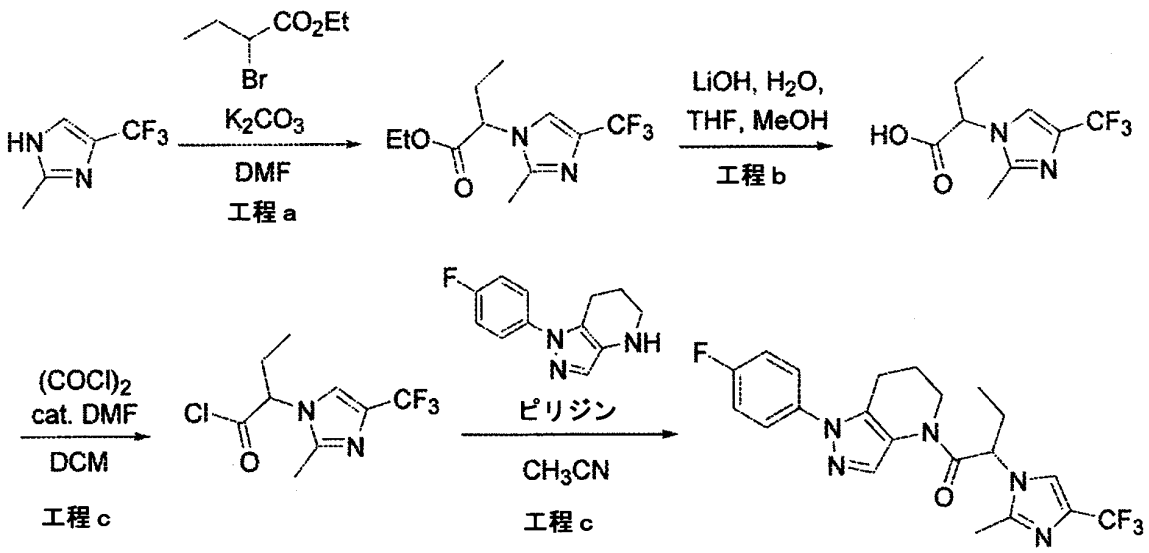
【０１７６】

ｃ）２－［２－メチル－４－（トリフルオロメチル）イミダゾル－１－イル］プロパン酸　（１５１　ｍｇ，　０．６７９　ｍｍｏｌ）を、室温でジクロロメタン（２　ｍＬ）中に溶解した。塩化オキサリル（１２０　μＬ，　１．３８　ｍｍｏｌ）及び触媒量のジメチルホルムアミド（１　μＬ）を添加し、室温で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、酸塩化物を真空下で乾燥させた。粗酸塩化物をジクロロメタン（２．１ｍＬ）に溶解させた。当該溶液（０．７　ｍＬ，　０．２２　ｍｍｏｌ）に、室温で１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（４１．５　ｍｇ，　０．１９１　ｍｍｏｌ）及びピリジン（５５　μＬ，　０．６８　ｍｍｏｌ）を添加し、当該反応混合物を２時間撹拌した。水を添加し、層を分離させた。水層を、ジクロロメタンで更に２回抽出した。有機層を一纏めにし、脱水し（Na_2SO_4）、濾過し、真空下で濃縮した。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、ヘキサンと０．１％水酸化アンモニウム溶液中４０－１００％酢酸エチル）で精製して、白色の固形物として所望の生産物を取得した（７０．１　ｍｇ，　０．１６６　ｍｍｏｌ，　８７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）　δ　８．４４　（ｓ，　１　Ｈ），　７．４５　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　９．２，　４．８，　２．０　Ｈｚ，　２　Ｈ），　７．１７　（ｄｔ，　Ｊ　＝　９．２，　２．０　Ｈｚ，　２　Ｈ），　５．２１　（ｑ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　１　Ｈ），　３．７５　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　１２，　７．２，　３．２　Ｈｚ，　１　Ｈ），　３．５１　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　１２，　８．０，　３．２Ｈｚ，　１　Ｈ），　２．８４　（ｔ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ，　２　Ｈ），　２．４７　（ｓ，　３　Ｈ），　１．９６　-　２．０９　（ｍ，　２　Ｈ），　１．７２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　３Ｈ）；　ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算$C_{20}H_{19}N_5OF_4$　［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$　４２２、発見４２２。

【０１７７】

実施例３９：１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－［２－メチル－４－（トリフルオロメチル）イミダゾル－１－イル］ブタン－１－オンの合成

【化５２】



ａ）　炭酸カリウム（８３４　ｍｇ，　６．０４　ｍｍｏｌ），　２－メチル－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール（４４９　ｍｇ，　２．９９　ｍｍｏｌ）及び２－ブロモ酪酸メチル（０．３８　ｍＬ，　３．３　ｍｍｏｌ）を、ジメチルホルムアミド：テトラヒドロフラン（２　ｍＬ：　４　ｍＬ）中で、５０℃で７時間撹拌しながら混合しそして室温で一昼夜置いた。当該反応混合物に窒素を静かに吹き付けて、殆どのテトラヒドロフランを除去した。酢酸エチル及び水を添加し、層を分離した。水層を酢酸エチルで更に２回抽出した。有機層を一纏めにして、脱水し（Na_2SO_4）、濾過し、真空下で濃縮した。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、ヘキサン中２０－５０％酢酸エチル）で精製して、所望の生産物を取得した（６４１　ｍｇ，　２．５６　ｍｍｏｌ，　８６％）。

【０１７８】

ｂ）２－［２－メチル－４－（トリフルオロメチル）イミダゾール－１－イル］酪酸メチル（６４１　ｍｇ，　２．５６　ｍｍｏｌ）を、室温でテトラヒドロフラン（５ｍＬ）中に溶解した。水酸化リチウム水溶液１．５　Ｎ，　２．２　ｍＬ，　３．３　ｍｍｏｌ）、続いてメタノール（～２　ｍＬ）を添加して、均一な溶液を作製した。２時間後、反応混合物に窒素を静かに吹き付けて、殆どのテトラヒドロフラン及びメタノールを除去した。当該反応混合物に塩酸（５　Ｎ，　０．６６　ｍＬ，　３．３　ｍｍｏｌ）を添加し、生産物をジクロロメタンで３回抽出した。有機層を一纏めにして、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、白色の泡として粗生産物を取得し（４９７　ｍｇ，　２．１１　ｍｍｏｌ，　８２％）、更なる精製をせずに使用された。

【０１７９】

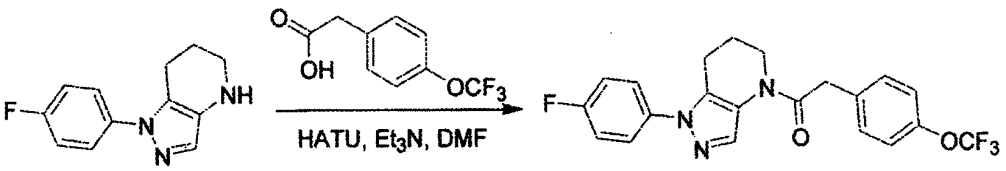
ｃ）２－［２－メチル－４－（トリフルオロメチル）イミダゾール－１－イル］酪酸（１４９　ｍｇ，　０．６３２　ｍｍｏｌ）を、室温でジクロロメタン（２　ｍＬ）中に溶解した。塩化オキサリル（１１０　μＬ，　１．２６　ｍｍｏｌ）及び触媒量のジメチルホルムアミド（１　μＬ）を添加し、室温で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、酸塩化物を真空下で乾燥させた。粗酸塩化物をアセトニトリル　（１．５ｍＬ）に溶解させた。当該溶液（０．５ｍＬ，　０．２１ｍｍｏｌ）に、室温で１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（３８．７　ｍｇ，０．１７８　ｍｍｏｌ）及びピリジン（５５　μＬ，　０．６８　ｍｍｏｌ）を添加し、当該反応混合物を２時間撹拌した。水及び酢酸エチルを添加し、層を分離させた。水層を、酢酸エチルで更に２回抽出した。有機層を一纏めにし、脱水し（Na_2SO_4）、濾

過し、真空下で濃縮した。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、ヘキサンと０．１％水酸化アンモニウム溶液中５０－８０％酢酸エチル）で精製して、２－［２－メチル－４－（トリフルオロメチル）イミダゾル－１－イル］酪酸が幾らか混入した所望の生産物を取得した。当該生産物を酢酸エチルに溶解し、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液で１回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で溶媒を除去し、白色の固体として所望の生産物を取得した（６０．４ ｍｇ，０．１３９ ｍｍｏｌ，７８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$） δ ８．２０ （ｓ，１Ｈ），７．８４ （ｄ，Ｊ ＝ １．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．５８ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ ９．２，５．２，２．０ Ｈｚ，２Ｈ），７．３５ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ ９．２，８．４，０．８ Ｈｚ，２ Ｈ），５．４７ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．２，５．６ Ｈｚ，１ Ｈ），３．８１ - ３．９８ （ｍ，２ Ｈ），２．８４ （ｔ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，２ Ｈ），２．３４ （ｓ，３ Ｈ），２．０３ - ２．１１ （ｍ，２ Ｈ），１．９６ - ２．０１ （ｍ，２ Ｈ），０．８５ （ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ） ｍ／ｚ計算$C_{21}H_{21}N_5OF_4$ ［Ｍ ＋ Ｈ］$^+$ ４３６、発見４３６。

【０１８０】

実施例４０：１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］エタノンの合成

【化５３】

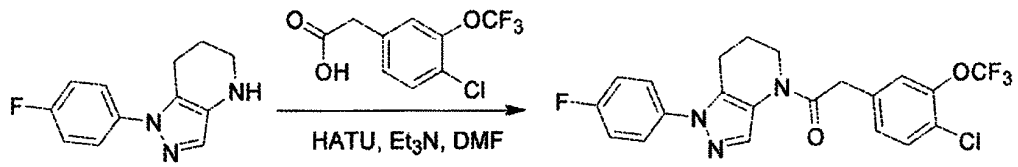


ＤＭＦ（０．６ｍＬ）中の１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（０．０２３ ｇ，０．１０ ｍｍｏｌ），４－（トリフルオロメトキシ）フェニル酢酸 （０．０２５ ｇ，０．１１ ｍｍｏｌ）及びEt_3N （０．０６０ ｍＬ，０．４３ ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ （０．０６０ ｇ，０．１５ ｍｍｏｌ）を添加した。当該混合物を室温で３０分間撹拌した。これを水で滴定した。当該混合物をＥｔＯＡｃ （５０ ｍＬ）と飽和$NaHCO_3$ （３０ ｍＬ）との間で分割（ｐａｒｔｉｔｉｏｎｅｄ）した。有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、真空下で濃縮し、逆相ＨＰＬＣで精製して、所望の生産物を取得した（０．０４０ ｇ，９５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$） δ ８．５１ （ｓ，１ Ｈ），７．４３ （ｍ，２ Ｈ），７．３０ （ｍ，２ Ｈ），７．１８ （ｍ，４ Ｈ），３．９１ （ｓ，２ Ｈ），３．７６ （ｍ，２ Ｈ），２．７９ （ｔ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ，２ Ｈ），２．００ （ｍ，２ Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ） ｍ／ｚ計算$C_{21}H_{17}F_4N_3O_2$ ［Ｍ ＋ Ｈ］$^+$ ４２０．１、発見４２０．１。

【０１８１】

実施例４１：２－［４－クロロ－３－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］エタノンの合成

【化５４】

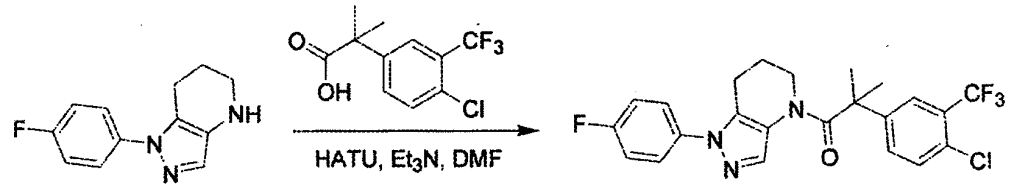


ＤＭＦ（０．６ｍＬ）中の１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（０．０２３　ｇ，　０．１０　ｍｍｏｌ），　４－クロロ－３－（トリフルオロメトキシ）フェニル酢酸　（０．０２５　ｇ，　０．１０　ｍｍｏｌ）及びEt_3N　（０．０６０　ｍＬ，　０．４３　ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ　（０．０６０　ｇ，　０．１５　ｍｍｏｌ）を添加した。当該混合物を室温で３０分間撹拌した。これを水で滴定した。当該混合物をＥｔＯＡｃ　（５０　ｍＬ）と飽和$NaHCO_3$　（３０　ｍＬ）との間で分割した。有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、真空下で濃縮し、逆相ＨＰＬＣで精製して、所望の生産物を取得した（０．０３９　ｇ，　８５％）。^1H　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）　δ　８．４７　（ｓ，　１　Ｈ），　７．４４　（ｍ，　３　Ｈ），　７．１２　～　７．２２　（ｍ，　４　Ｈ），　３．９０　（ｓ，　２　Ｈ），　３．７６　（ｍ，　２　Ｈ），　２．８０　（ｔ，　Ｊ　＝　６．２　Ｈｚ，　２　Ｈ），　２．０２　（ｍ，　２　Ｈ）；　ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算$C_{21}H_{16}ClF_4N_3O_2$　［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$　４５４．１、発見４５４．１。

【０１８２】

実施例４２：２－［４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－メチル－プロパン－１－オンの合成

【化５５】



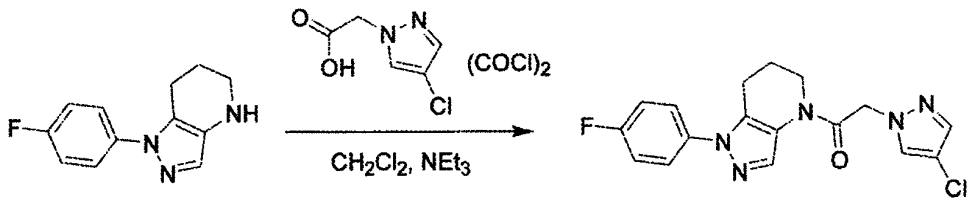
ＤＭＦ（０．６ｍＬ）中の１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（０．０３０　ｇ，　０．１１　ｍｍｏｌ），　２－［４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－２－メチル－プロパン酸　（０．０３０　ｇ，　０．１１　ｍｍｏｌ）及びNEt_3　（０．０７０　ｍＬ，　０．５０　ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ　（０．０６０　ｇ，　０．１５　ｍｍｏｌ）を添加した。当該混合物を室温で３０分間撹拌した。これを水で滴定した。当該混合物をＥｔＯＡｃ　（５０　ｍＬ）と飽和$NaHCO_3$　（３０　ｍＬ）との間で分割した。有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、真空下で濃縮し、逆相ＨＰＬＣで精製して、所望の生産物を取得した（０．００５　ｇ，　１０％）。^1H　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）　δ　８．５０　（ｓ，　１　Ｈ），　７．６０　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１　Ｈ），　７．３０　～　７．５１　（ｍ，　４　Ｈ），　７．１４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．８，　８．４　Ｈｚ，　２　Ｈ），　３．２２　（ｍ，　２　Ｈ），　２．６９　（ｔ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　２　Ｈ），　１．６４　（ｓ，　６　Ｈ）；　１．６２　（ｍ，　２　Ｈ）；　ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算$C_{23}H_2$

$_{0}$ＣｌＦ$_{4}$Ｎ$_{3}$Ｏ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ４６６．１、発見４６６．１。

【０１８３】

実施例４３：２－（４－クロロピラゾル－１－イル）－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］エタノンの合成

【化５６】

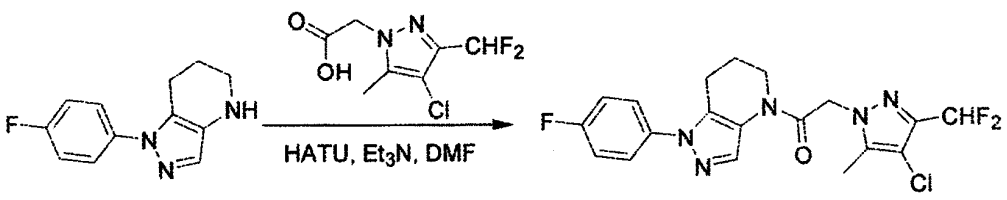


ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（１ｍＬ）中の２－［（４－クロロ－ピラゾル－１－イル）］酢酸（０．０５０ｇ，０．３１ｍｍｏｌ），（ＣＯＣｌ）$_{2}$（０．０６０ｍＬ，０．７０ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（一滴）の混合物を室温で３０分間撹拌した。これを水で滴定した。これを乾燥高温真空ポンプで蒸発させた。取得されたオイルを、ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（１ｍＬ）中の１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（０．０２０ｇ，０．０９２ｍｍｏｌ）及びＮＥｔ$_{3}$（０．０７０ｍＬ，０．５０ｍｍｏｌ）の混合物に添加した。得られた混合物を室温で３０分撹拌した。当該混合物を水で滴定し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）と飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（３０ｍＬ）との間で分割した。有機層を分離し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で脱水し、真空下で濃縮し、逆相ＨＰＬＣで精製して、所望の生産物を取得した（０．０１２ｇ，３６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ８．４１（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝９．２，８．８Ｈｚ，２Ｈ），５．１６（ｓ，２Ｈ），３．８２（ｍ，２Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．０９（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算Ｃ$_{17}$Ｈ$_{15}$ＣｌＦＮ$_{5}$Ｏ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ３６０．１、発見３６０．１。

【０１８４】

実施例４４：２－［４－クロロ－３－（ジフルオロメチル）－５－メチル－ピラゾル－１－イル］－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］エタノンの合成

【化５７】



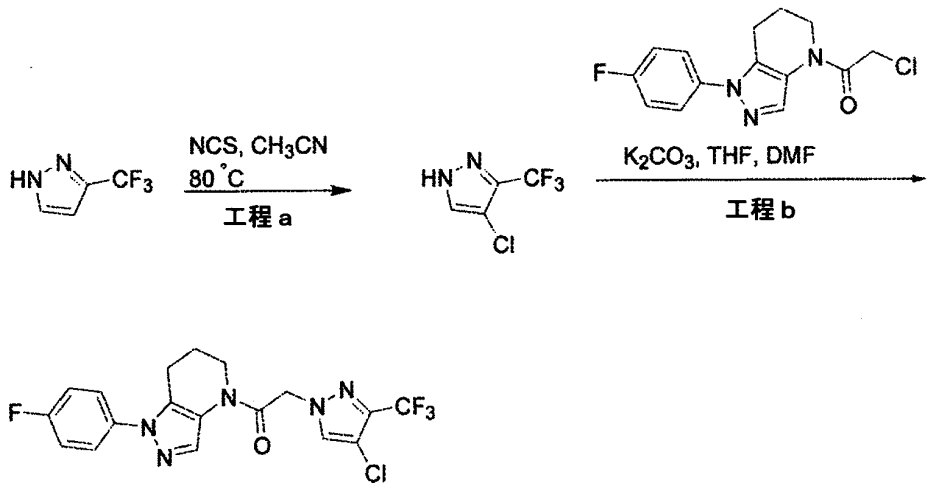
ＤＭＦ（０．６ｍＬ）中の１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（０．０２３ｇ，０．１０ｍｍｏｌ），２－（４－クロロ－３－ジフルオロメチル－５－メチル－ピラゾル－１－イル）酢酸（０．０２３ｇ，０．１０ｍｍｏｌ）及びＮＥｔ$_{3}$（０．０６５ｍＬ，０．４６ｍｍｏｌ）に、ＨＡＴＵ（０．０６０ｇ，０．１５ｍｍｏｌ）

を添加した。当該混合物を室温で３０分間撹拌した。これを水で滴定し、当該混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）と飽和$NaHCO_3$（３０ｍＬ）との間で分割した。有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、真空下で濃縮し、逆相ＨＰＬＣで精製して、所望の生産物を取得した（０．０３２ｇ，７５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．３６（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｍ，２Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝８．８，８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．６７（ｄ，Ｊ＝５４Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｓ，２Ｈ），３．８３（ｍ，２Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．１０（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{19}H_{17}ClF_3N_5O$［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ４２４．１、発見４２４．１。

【０１８５】

実施例４５：２－［４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］エタノンの合成

【化５８】



ａ）CH_3CN（２０ｍＬ）中の３－（トリフルオロメチル）ピラゾール（１．５８ｇ，１１．６ｍｍｏｌ）及びＮＣＳ（１．５５ｇ，１１．６ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で３時間加熱した。これを室温まで冷却し、真空中で蒸発させ、０～１５％ＥｔＯＡｃ／CH_2Cl_2の溶離液勾配を用いたフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2）により精製して、４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）ピラゾール（１．５２ｇ，７７％）を取得した。

【０１８６】

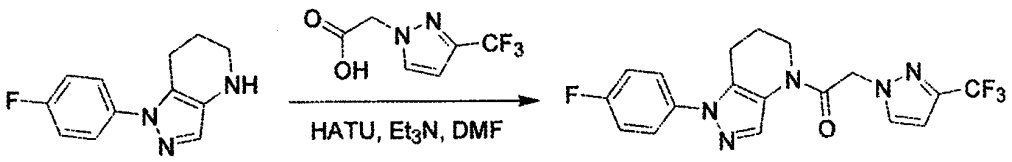
ｂ）ＴＨＦ（０．６ｍＬ）及びＤＭＦ（０．３ｍＬ）中の４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）ピラゾール（０．０２６ｇ，０．１５ｍｍｏｌ），２－クロロ－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］エタノン（０．０４５ｇ，０．１５ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（０．０４３ｇ，０．３１ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で１時間加熱した。これを室温に冷却した。当該混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）と飽和$NaHCO_3$（３０ｍＬ）との間で分割した。有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、真空下で濃縮し、０～６０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサンを溶離液とするSiO_2のフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生産物を取得した（０．０５６ｇ，８７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．３７（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｍ，２Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．１７（ｓ，２

Ｈ），３．８１（ｍ，２Ｈ），２．８７（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．１２（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{18}H_{14}ClF_4N_5O$［Ｍ＋Ｈ］$^+$４２８．１、発見４２８．１。

【０１８７】

実施例４６：１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－［３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］エタノンの合成

【化５９】

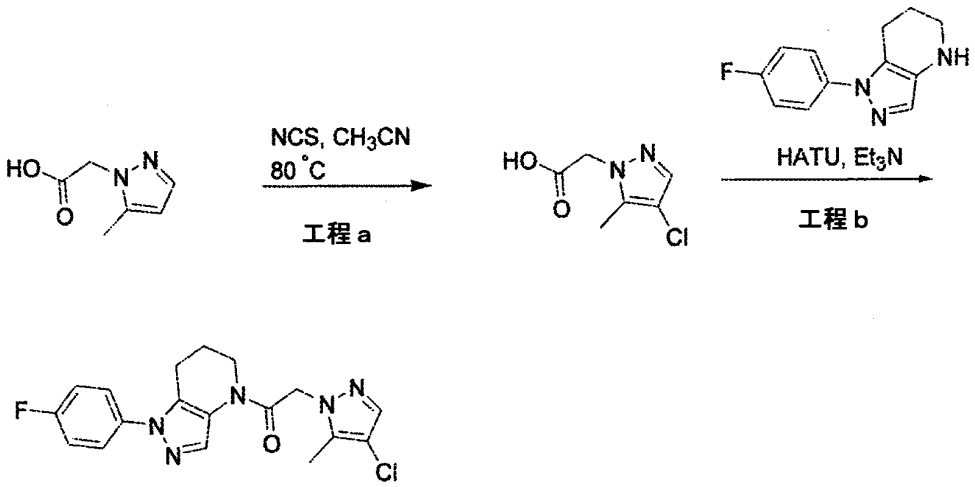


ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（０．０２６ｇ，０．１２ｍｍｏｌ），２－（３－（トリフルオロメチル）－ピラゾル－１－イル）酢酸（０．０２４ｇ，０．１２ｍｍｏｌ）及びNEt_3（０．０６０ｍＬ，０．４３ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（０．０６０ｇ，０．１５ｍｍｏｌ）を添加した。当該混合物を室温で３０分間撹拌した。これを水で滴定した。当該混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）と飽和$NaHCO_3$（３０ｍＬ）との間で分割した。有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、真空下で濃縮し、逆相ＨＰＬＣにより精製して、所望の生産物を取得した（０．０３５ｇ，７４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．３８（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｍ，１Ｈ），７．４３（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｄｄ，Ｊ＝８．８，８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２３（ｓ，２Ｈ），３．８２（ｍ，２Ｈ），２．８４（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．０８（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{18}H_{15}F_4N_5O$［Ｍ＋Ｈ］$^+$３９４．１、発見３９４．１。

【０１８８】

実施例４７：２－（４－クロロ－５－メチル－ピラゾル－１－イル）－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］エタノンの合成

【化６０】



ａ）ＣＨ$_3$ＣＮ（１０ｍＬ）中の２－（５－メチルピラゾル－１－イル）酢酸（０．７００ｇ，５ｍｍｏｌ）及びＮＣＳ（０．６６８ｇ，５ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で１．５時間加熱した。これを室温まで冷却し、真空下で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、０～２０％ＭｅＯＨ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$の溶離液勾配）により精製して、２－（４－クロロ－５－メチルピラゾル－１－イル）酢酸を取得した（０．８７０ｇ，１００％）。

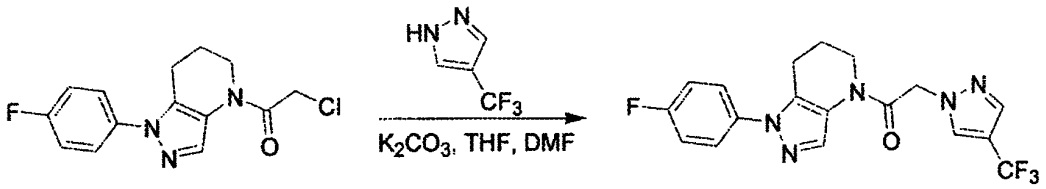
【０１８９】

ｂ）ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（０．０２６ｇ，０．１２ｍｍｏｌ），３－（トリフルオロメチル）－ピラゾル－１－イル）酢酸（０．０２４ｇ，０．１２ｍｍｏｌ）及びＮＥｔ$_3$（０．０６０ｍＬ，０．４３ｍｍｏｌ）ｉｎ ＤＭＦ（０．５ｍＬ）に、ＨＡＴＵ（０．０６０ｇ，０．１５ｍｍｏｌ）を添加した。当該混合物を室温で３０分間撹拌した。これを水で滴定した。当該混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）と飽和ＮａＨＣＯ$_3$（３０ｍＬ）との間で分割した。有機層を分離し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、真空下で濃縮し、逆相ＨＰＬＣにより精製して、所望の生産物を取得した（０．０２５ｇ，５５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．４０（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．１６（ｓ，２Ｈ），３．８４（ｍ，２Ｈ），２．８４（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．１０（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算Ｃ$_{18}$Ｈ$_{17}$ＣｌＦＮ$_5$Ｏ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ３７４．１、発見３７４．１。

【０１９０】

実施例４８：１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－［４－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］エタノンの合成

【化６１】

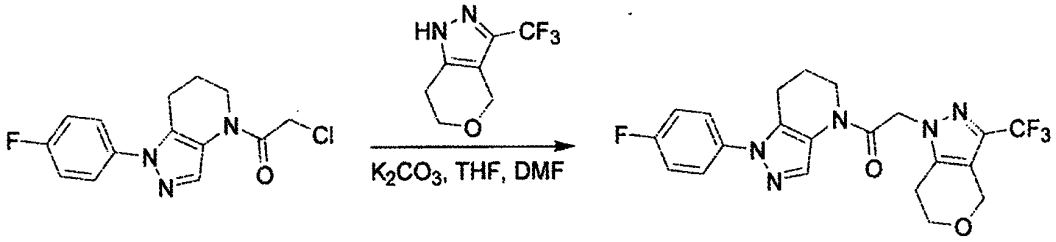


ＴＨＦ（０．８ｍＬ）及びＤＭＦ（０．４ｍＬ）中の４－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール（０．０３０ｇ，０．２２ｍｍｏｌ），２－クロロ－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］エタノン（０．０２５ｇ，０．０８５ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（０．０６０ｇ，０．４３ｍｍｏｌ）を、６５℃で１時間加熱した。これを室温まで冷却した。当該混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）と飽和$NaHCO_3$（３０ｍＬ）との間で分割した。有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、真空下で濃縮し、逆相ＨＰＬＣにより精製して、所望の生産物を取得した（０．０３８ｇ，１００％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．４０（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝８．８，８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．２０（ｓ，２Ｈ），３．８３（ｍ，２Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．１０（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{18}H_{15}F_4N_5O$［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ３９４．１、発見３９４．１。

【０１９１】

実施例４９：１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－［３－（トリフルオロメチル）－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラノ［４，３－ｃ］ピラゾル－１－イル］エタノンの合成

【化６２】



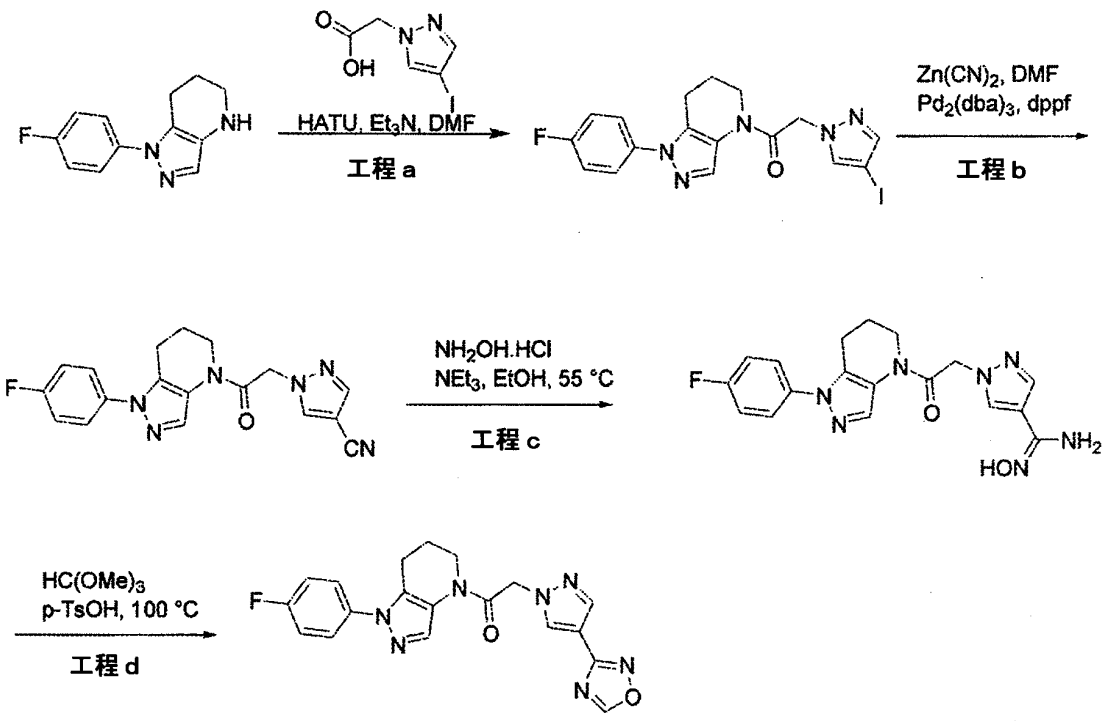
ＴＨＦ（０．８ｍＬ）及びＤＭＦ（０．４ｍＬ）中の３－（トリフルオロメチル）－１，４，６，７－テトラヒドロピラノ［４，３－ｃ］ピラゾール（０．０５０ｇ，０．２６ｍｍｏｌ），２－クロロ－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］エタノン（０．０５０ｇ，０．１７ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（０．１３０ｇ，０．９４ｍｍｏｌ）を、５５℃で１時間加熱した。これを室温まで冷却した。当該混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）と飽和$NaHCO_3$（３０ｍＬ）との間で分割した。有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、真空下で濃縮し、逆相ＨＰＬＣにより精製して、所望の生産物を取得した（０．０３５ｇ，５５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．３８（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝８．８，８．０Ｈｚ，２Ｈ），５．１３（ｓ，２Ｈ），４．７５（ｓ，２Ｈ），３

．９８（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８７（ｍ，２Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．１０（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{21}H_{19}F_4N_5O_2$［Ｍ＋Ｈ］$^+$　４５０．１、発見４５０．１。

【０１９２】

実施例５０：１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－［４－（１，２，４－オキサジアゾル－３－イル）ピラゾル－１－イル］エタノンの合成

【化６３】



ａ）ＤＭＦ（５ｍＬ）中の１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（０．４００ｇ，１．８３ｍｍｏｌ），２－（４－ヨード－ピラゾル－１－イル）酢酸（０．５５４ｇ，２．２ｍｍｏｌ）及びNEt_3（０．６４２ｍＬ，４．５９ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（０．８３６ｇ，２．２ｍｍｏｌ）を添加した。当該混合物を、室温で４０分間撹拌した。これを水で滴定した。当該混合物を、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）及び飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬ）との間で分割した。有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、真空下で濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（SiO_2、０～３０％ＥｔＯＡｃ／CH_2Cl_2の溶離液勾配）により精製して、１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－（４－ヨードピラゾル－１－イル）エタノン（０．８２ｇ，１００％）を取得した。

【０１９３】

ｂ）ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－（４－ヨードピラゾル－１－イル）エタノン（０．３８８ｇ，０．８６ｍｍｏｌ），$Zn(CN)_2$（０．１５１ｇ，１．２９ｍｍｏｌ），$Pd_2(dba)_3$（０．０７９ｇ，０．０８６ｍｍｏｌ）及びｄｐｐｆ（０．０７２ｇ，０．１３ｍｍｏｌ）を、９０℃で１時間加熱した。これを室温に冷却した。当該混合物を、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）及び飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬ）との間で分割した。有機層を分離し、

Na_2SO_4で脱水し、真空下で濃縮し、SiO_2、0－100％ EtOAc／CH_2Cl_2の溶離液勾配を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2－（4－シアノピラゾール－1－イル）－1－［1－（4－フルオロフェニル）－6，7－ジヒドロ－5H－ピラゾロ［4，3－b］ピリジン－4－イル］エタノン （0．205 g，68％）を取得した。

【0194】

c）EtOH （3 mL）中の2－（4－シアノピラゾール－1－イル）－1－［1－（4－フルオロフェニル）－6，7－ジヒドロ－5H－ピラゾロ［4，3－b］ピリジン－4－イル］エタノン （0．175 g，0．50 mmol），NH_2OH－HCl （0．500 g，7．2 mmol）及びNEt_3 （1．00 mL，7．1 mmol）を90℃で5時間加熱した。これを室温まで冷却した。当該混合物を、IPA／$CHCl_3$ （1：2，50 mL）及び飽和$NaHCO_3$ （30 mL）との間で分割した。有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、真空下で濃縮して、1－［2－［1－（4－フルオロフェニル）－6，7－ジヒドロ－5H－ピラゾロ［4，3－b］ピリジン－4－イル］－2－オキソ－エチル］－N’－ヒドロキシ－ピラゾール－4－カルボキサミジン（0．115 g，60％）を取得した。

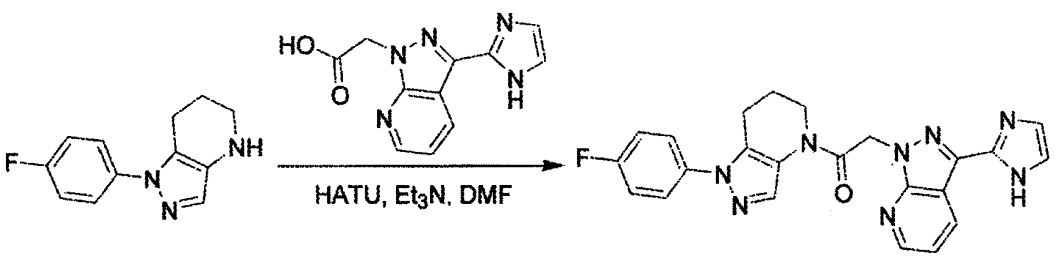
【0195】

a） $HC(OMe)_3$ （3 mL）中の1－［2－［1－（4－フルオロフェニル）－6，7－ジヒドロ－5H－ピラゾロ［4，3－b］ピリジン－4－イル］－2－オキソ－エチル］－N’－ヒドロキシ－ピラゾール－4－カルボキサミジン（0．115 g，0．30 mmol）及びp－TsOH．H_2O （0．030 g，0．15 mmol）を、100℃で15時間加熱した。これを室温まで冷却した。当該混合物を、IPA／$CHCl_3$ （1：2，50 mL）及び飽和$NaHCO_3$ （30 mL）との間で分割した。有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、真空下で濃縮し、逆相HPLCにより精製して、所望の生産物を取得した（0．055 g，21％）。^{1}H NMR （400 MHz，$CDCl_3$） δ 8．71 （s，1 H），7．65 － 8．50 （m，3 H），7．44 （dd，J ＝ 8．4，4．6 Hz，2 H），7．17 （dd，J ＝ 9．2，7．6 Hz，2 H），5．27 （m，2 H），3．85 （m，2 H），2．85 （m，2 H），2．14 （m，2 H）；MS：（ES） m／z計算$C_{19}H_{16}FN_7O_2$ ［M ＋ H］$^+$ 394．1、発見394．1。

【0196】

実施例51：1－［1－（4－フルオロフェニル）－6，7－ジヒドロ－5H－ピラゾロ［4，3－b］ピリジン－4－イル］－2－［3－（1H－イミダゾル－2－イル）ピラゾロ［3，4－b］ピリジン－1－イル］エタノンの合成

【化64】



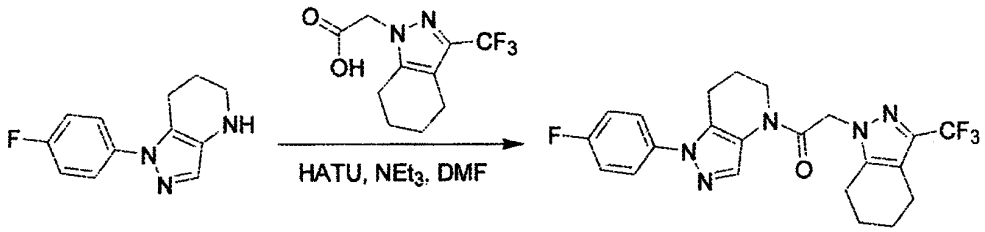
DMF （0．7 mL）中の1－（4－フルオロフェニル）－4，5，6，7－テトラヒドロ－1H－ピラゾロ［4，3－b］ピリジン（0．050 g，0．23 mmol），2－［3－（1H－イミダゾル－2－イル）ピラゾロ［3，4－b］ピリジン－1－イル］酢酸 （0．050 g，0．21 mmol）及びEt_3N （0．1

５ｍＬ，１．０７ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（０．１３０ｇ，０．３３ｍｍｏｌ）を添加した。当該混合物を室温で３０分間撹拌した。これを水で滴定した。当該混合物を、ＩＰＡ／$CHCl_3$（１：２，１００ｍＬ）及び飽和$NaHCO_3$（４０ｍＬ）との間で分割した。有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、真空下で濃縮し、逆相ＨＰＬＣにより精製して、所望の生産物を取得した（０．０９０ｇ，９６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＴＦＡ ｓａｌｔ）（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ８．７３（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．６９（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｓ，２Ｈ），７．５５（ｍ，３Ｈ），７．２８（ｄｄ，Ｊ＝９．２，８．４ Ｈｚ，２Ｈ），５．８９（ｓ，２Ｈ），４．０６（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｔ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，２Ｈ），２．２０（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{23}H_{19}FN_8O$［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ４４３．１、発見４４３．１。

【０１９７】

実施例５２：１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－［３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロインダゾル－１－イル］エタノンの合成

【化６５】

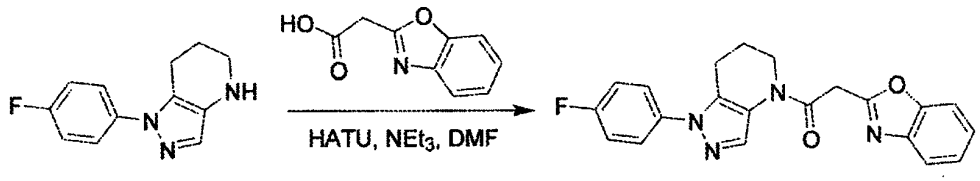


ＤＭＦ（０．６ｍＬ）中の１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（０．０２３ｇ，０．１１ｍｍｏｌ），２－［３－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロインダゾル－１－イル］酢酸（０．０２７ｇ，０．１１ｍｍｏｌ）及びNEt_3（０．０５０ｍＬ，０．３６ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ（０．０５０ｇ，０．１３ｍｍｏｌ）を添加した。当該混合物を室温で３０分間撹拌した。これを水で滴定した。当該混合物を、ＩＰＡ／$CHCl_3$（１：２，５０ｍＬ）及び飽和$NaHCO_3$（３０ｍＬ）との間で分割した。有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、真空下で濃縮し、逆相ＨＰＬＣにより精製して、所望の生産物を取得した（０．０２７ｇ，５５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．４３（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．４ Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝９．２，８．０ Ｈｚ，２Ｈ），５．１５（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｍ，２Ｈ），２．８２（ｔ，Ｊ＝６．２ Ｈｚ，２Ｈ），２．６１（ｍ，４Ｈ），２．１１（ｍ，２Ｈ），１．８７（ｍ，２Ｈ），１．７９（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{22}H_{21}F_4N_5O$［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ４４８．１、発見４４８．１。

【０１９８】

実施例５３：２－（１，３－ベンゾキサゾル－２－イル）－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］エタノンの合成

【化６６】

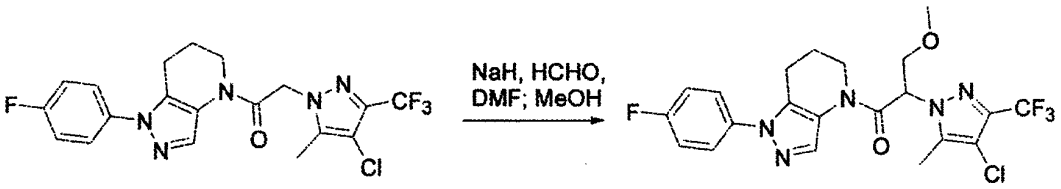


ＤＭＦ（０．６ｍＬ）中の１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（０．０２３ｇ，０．１１ｍｍｏｌ），ベンゾオキサゾル－２－イル－酢酸（０．０２３ｇ，０．１３ｍｍｏｌ）及びNEt_3（０．０６０ｍＬ，０．４３ｍｍｏｌ）に、ＨＡＴＵ（０．０５０ｇ，０．１３ｍｍｏｌ）を添加した。当該混合物を室温で３０分間撹拌した。これを水で滴定した。当該混合物を、ＩＰＡ／$CHCl_3$（１：２，５０ｍＬ）及び飽和$NaHCO_3$（３０ｍＬ）との間で分割した。有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、真空下で濃縮し、逆相ＨＰＬＣにより精製して、所望の生産物を取得した（０．０２２ｇ，５３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．４６（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｍ，１Ｈ），７．４５（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｄｄ，Ｊ＝８．８，８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．２５（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｍ，２Ｈ），２．８３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．０８（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{21}H_{17}FN_4O_2$［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ３７７．１、発見３７７．１。

【０１９９】

実施例５４：２－［４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－３－メトキシ－プロパン－１－オンの合成

【化６７】



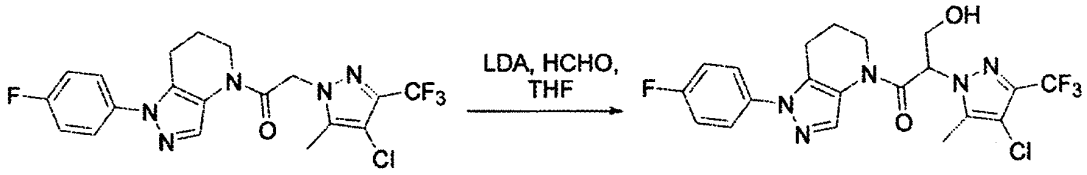
ＤＭＦ（０．８ｍＬ）中の２－［４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］エタノン（０．０４５ｇ，０．１０ｍｍｏｌ）及びＮａＨ（０．０３０ｇ，０．７５ｍｍｏｌ，６０％ ｉｎ ｍｉｎｅｒａｌ ｏｉｌ）の混合物に、無水パラホルムアルデヒド（０．０１５ｇ，０．５０ｍｍｏｌ）を添加した。当該混合物を室温で３０分間撹拌した。これを水で滴定した。当該混合物を、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）とブライン（３０ｍＬ）との間で分割した。有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、真空下で濃縮し、逆相ＨＰＬＣにより精製して、所望の生産物を取得した（０．００６ｇ，１２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．４４（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．５１（ｄｄ，Ｊ＝８．０

，７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｍ，１Ｈ），４．０８（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｍ，１Ｈ），３．３７（ｓ，３Ｈ），３．３５（ｍ，１Ｈ），２．７８（ｍ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．０９（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{21}H_{20}ClF_4N_5O_2$［Ｍ＋Ｈ］$^+$４８６．１、発見４８６．１。

【０２００】

実施例５５：２－［４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－３－ヒドロキシ－プロパン－１－オンの合成

【化６８】

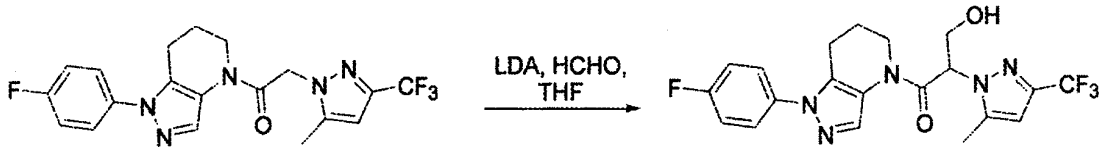


ＴＨＦ（３ｍｌ）中の２－［４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］エタノン（０．１００ｇ，０．２３ｍｍｏｌ）の混合物に、－７８℃で、ＬＤＡ（０．１５ｍＬ，０．３ｍｍｏｌ，２Ｍ ｉｎ ＴＨＦ）を添加した。－７８℃で１０分間撹拌した後、無水パラホルムアルデヒド（０．０２０ｇ，０．６６ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中に分散）を添加した。当該混合物を８分間室温まで温め、飽和NH_4Clで滴定した。当該混合物を、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）とブライン（３０ｍＬ）との間で分割した。有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、真空下で濃縮し、逆相ＨＰＬＣにより精製して、所望の生産物を取得した（０．０６０ｇ，５６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．４５（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｄｄ，Ｊ＝８．４，４．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝８．８，８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．４０（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９０（ｓ，１Ｈ），４．３０（ｍ，１Ｈ），４．２０（ｍ，１Ｈ），３．７１（ｍ，１Ｈ），３．２９（ｍ，１Ｈ），２．７９（ｍ，２Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），１．９５（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{20}H_{18}ClF_4N_5O_2$［Ｍ＋Ｈ］$^+$４７２．１、発見４７２．１。

【０２０１】

実施例５６：１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－３－ヒドロキシ－２－［５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］プロパン－１－オンの合成

【化６９】



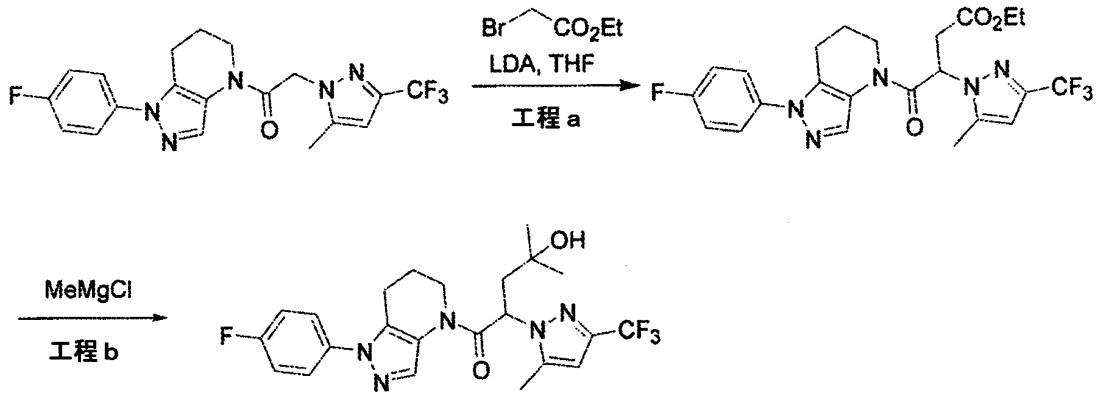
ＴＨＦ（３ｍＬ）中の１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－

５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－［５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］エタノン（０．１００ｇ，０．２５ｍｍｏｌ）の混合物に、－７８℃でＬＤＡ（０．１５ｍＬ，０．３ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中２Ｍ）を添加した。－７８℃で１０分間撹拌した後、無水パラホルムアルデヒド（０．０２５ｇ，０．８２ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中に分散）を添加した。当該混合物を８分間室温まで温め、飽和NH_4Clを添加した。当該混合物を、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）とブライン（３０ｍＬ）との間で分割した。有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、真空下で濃縮し、逆相ＨＰＬＣにより精製して、所望の生産物を取得した（０．０５６ｇ，５５％）。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．５０（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｍ，２Ｈ），７．１８（ｄｄ，Ｊ＝８．４，８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．３６（ｓ，１Ｈ），５．４１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｍ，１Ｈ），４．２０（ｍ，１Ｈ），３．６９（ｍ，１Ｈ），３．２６（ｍ，１Ｈ），２．７６（ｍ，２Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），１．９２（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{20}H_{19}F_4N_5O_2$［Ｍ＋Ｈ］$^+$４３８．１、発見４３８．１。

【０２０２】

実施例５７：１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－４－ヒドロキシ－４－メチル－２－［５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］ペンタン－１－オンの合成

【化７０】



ａ）ＴＨＦ（４ｍｌ）中の１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－［５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］エタノン（０．１５０ｇ，０．３７ｍｍｏｌ）の混合物に、－７８℃で、ＬＤＡ（０．２４７ｍＬ，０．５０ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中２Ｍ）を添加した。－７８℃で１０分間撹拌した後、ブロモ酢酸エチル（０．０６１ｍＬ，０．５５ｍｍｏｌ）を添加した。当該混合物を１０分間室温まで温め、飽和NH_4Clで滴定した。当該混合物を、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）とブライン（３０ｍＬ）との間で分割した。有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、真空下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、溶離液勾配０－６０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、４－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－３－［５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］－４－オキソ－ブタン酸エチルを取得した（０．１２０ｇ，８３％）。

【０２０３】

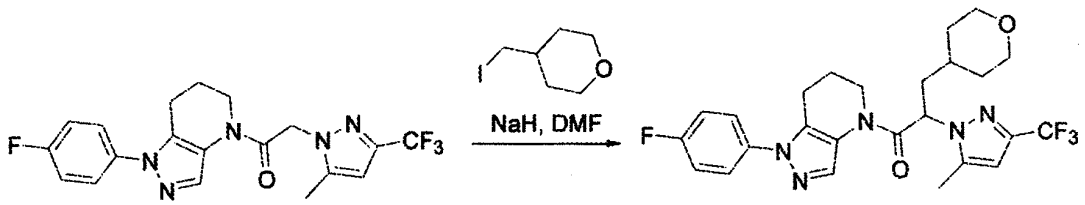
ｂ）ＴＨＦ（１ｍＬ）中の４－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒド

ロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－３－［５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］－４－オキソ－ブタン酸エチル（０．０２８ｇ，０．１０ｍｍｏｌ）及びＭｅＭｇＣｌ（０．１００ｍＬ，０．３０ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中３Ｍ）を、室温で１０分間撹拌した。これを飽和NH_4Clで滴定し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）とブライン（３０ｍＬ）との間で分割した。有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、真空下で濃縮し、逆相ＨＰＬＣにより精製して、所望の生産物を取得した（０．００５ｇ，１７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．４５（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｍ，２Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝８．８，８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．３１（ｓ，１Ｈ），５．７２（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｍ，１Ｈ），３．５２（ｍ，１Ｈ），２．７５（ｍ，３Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｍ，２Ｈ），１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８５（ｍ，１Ｈ），１．３４（ｓ，３Ｈ），１．１８（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{23}H_{25}F_4N_5O_2$［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ４８０．１、発見４８０．１。

【０２０４】

実施例５８：１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－［５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］－３－テトラヒドロピラン－４－イル－プロパン－１－オンの合成

【化７１】

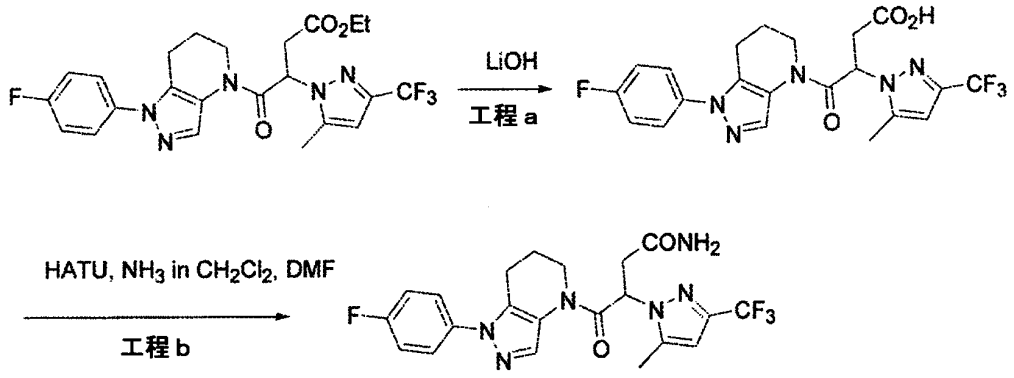


ＤＭＦ（０．８ｍＬ）中の１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－［５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］エタノン（０．１００ｇ，０．２５ｍｍｏｌ），４－（ヨードメチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン（０．１６５ｇ，０．７５ｍｍｏｌ）及びＮａＨ（０．０３０ｇ，０．７５ｍｍｏｌ，ミネラルオイル中６０％）の混合物を、室温で１．５時間撹拌した。これを飽和NH_4Clで滴定した。当該混合物を、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）とブライン（３０ｍＬ）との間で分割した。有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、真空下で濃縮し、逆相ＨＰＬＣにより精製して、所望の生産物を取得した（０．００７ｇ，６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．４４（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝８．８，８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．３１（ｓ，１Ｈ），５．５４（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｍ，２Ｈ），３．７８（ｍ，１Ｈ），３．４７（ｍ，１Ｈ），３．３４（ｍ，２Ｈ），２．７５（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．２０（ｍ，３Ｈ），１．８８（ｍ，３Ｈ），１．４０（ｍ，３Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{25}H_{27}F_4N_5O_2$［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ５０６．２、発見５０６．２。

【０２０５】

実施例５９：４－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－３－［５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］－４－オキソ－ブタンアミドの合成

【化７２】



ａ）　４－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－３－［５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］－４－オキソ－ブタン酸エチル（０．０３０　ｇ，　０．０６０　ｍｍｏｌ），　ＬｉＯＨ●Ｈ$_2$Ｏ　（０．０２０　ｇ，　０．４７　ｍｍｏｌ），　ＴＨＦ　（０．４　ｍＬ），　ＭｅＯＨ　（０．４　ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ　（０．２　ｍＬ）を、室温で３０分間撹拌した。これを１Ｍ塩酸（２ｍＬ）で酸性化し、ＩＰＡ／ＣＨＣｌ$_3$　（１：２，　５０　ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、真空下で濃縮して、４－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－３－［５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］－４－オキソ－ブタン酸（０．０２９　ｇ，　１００％）を取得した。

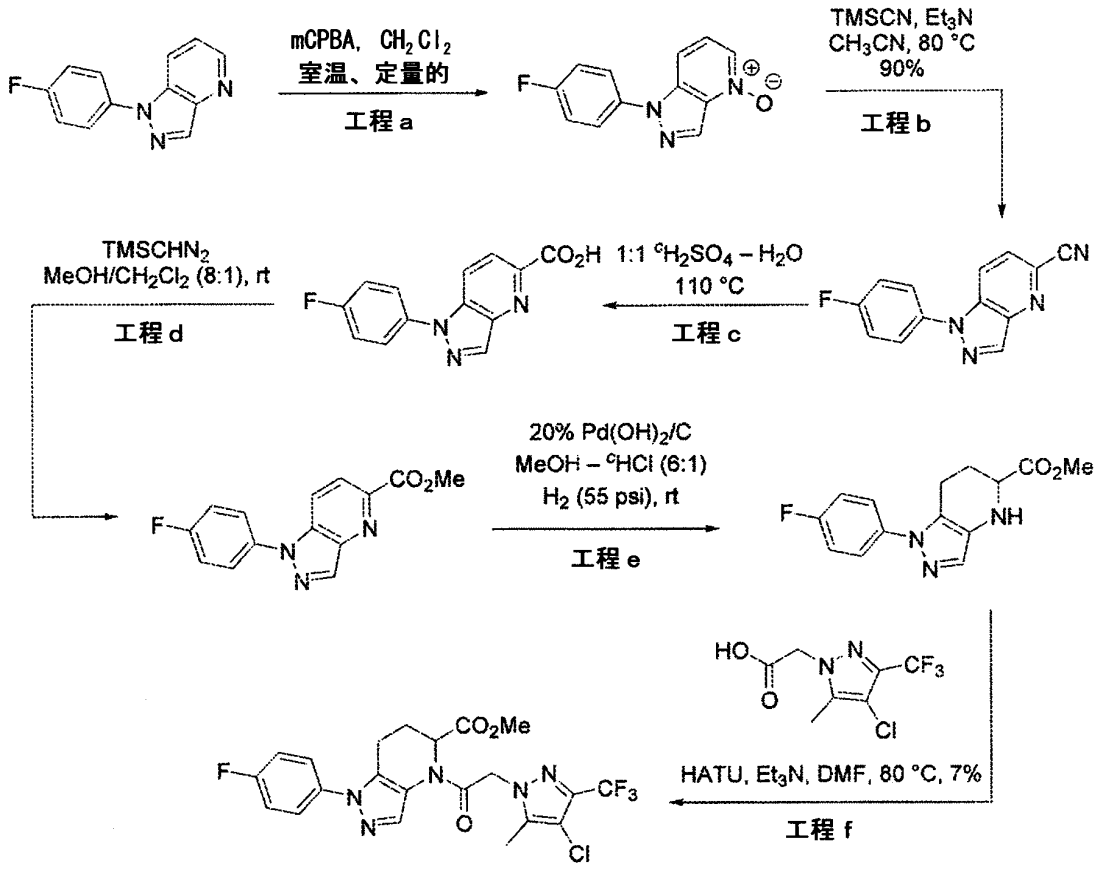
【０２０６】

ｂ）ＤＭＦ　（０．６　ｍＬ）中の４－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－３－［５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］－４－オキソ－ブタン酸（０．０２９　ｇ，　０．０８　ｍｍｏｌ）及びＮＨ$_3$　（０．３　ｍＬ，　ｓａｔ．　ｉｎ　ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$）の混合物にＨＡＴＵ　（０．０４０　ｇ，　０．１０　ｍｍｏｌ）を添加した。当該混合物を室温で３０分間撹拌した。これを水で滴定した。当該混合物を、ＩＰＡ／ＣＨＣｌ$_3$　（１：２，　５０　ｍＬ）と飽和ＮａＨＣＯ$_3$　（３０　ｍＬ）との間で分割した。有機層を分離し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、真空下で濃縮し、逆相ＨＰＬＣにより精製して、所望の生産物を取得した（０．０１４　ｇ，　３７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　８．４４　（ｓ，　１　Ｈ），　７．４２　（ｄｄ，　Ｊ　＝　９．２，　４．６　Ｈｚ，　２　Ｈ），　７．１６　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．４，　８．０　Ｈｚ，　２　Ｈ），　６．５３　（ｓ，　１　Ｈ），　６．３４　（ｓ，　１　Ｈ），　６．３２　（ｓ，　１　Ｈ），　５．９２　（ｍ，　１　Ｈ），　３．８０　（ｍ，　１　Ｈ），　３．４１　（ｍ，　１　Ｈ），　３．３３　（ｍ，　１　Ｈ），　３．００　（ｍ，　１　Ｈ），　２．７６　（ｍ，　２　Ｈ），　２．３７　（ｓ，　３　Ｈ），　１．９８　（ｍ，　１　Ｈ），　１．８８　（ｍ，　１　Ｈ）；　ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算Ｃ$_{21}$Ｈ$_{20}$Ｆ$_4$Ｎ$_6$Ｏ$_2$　［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$　４６５．１、発見４６５．１。

【０２０７】

実施例６０：４－［２－［４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］アセチル］－１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸メチルの合成

【化７３】



ａ　CH_2Cl_2　（５０　ｍＬ）中の１－（４－フルオロフェニル）ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（１　ｇ，　４．６７　ｍｍｏｌ）の溶液を液体窒素で冷却し、１部のｍＣＰＢＡ　（７５％，　１．２　ｇ，　５．１４　ｍｍｏｌ）を添加した。当該反応溶液を室温まで温め、１２時間撹拌した。当該反応混合物をCH_2Cl_2　（１００　ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$　溶液（１００　ｍＬ）で洗浄した。水層をCH_2Cl_2　（５０　ｍＬ）で抽出した。有機層を一纏めにし、脱水し（$MgSO_4$）、濾過し、真空下で濃縮した。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2，　CH_2Cl_2中２０％　ＭｅＯＨ）で精製して、所望の生産物を取得した。（１．１　ｇ，　４．７　ｍｍｏｌ，　定量的収率）．

【０２０８】

ｂ）CH_3CN　（　１０　ｍＬ）中の１－（４－フルオロフェニル）－４－オキシド－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－ｉｕｍ　（９１６　ｍｇ，　４　ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＭＳＣＮ　（８００　μＬ，　６　ｍｍｏｌ）及びEt_3N　（５５６　μＬ，　４　ｍｍｏｌ）を添加し、８０℃で一昼夜撹拌した。当該反応混合物を室温まで冷やし、真空下で濃縮した。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2，　ヘキサン中８０％　ＥｔＯＡｃ）で精製して、所望の生産物を取得した（８５７　ｍｇ，　３．６　ｍｍｏｌ，　９０％）。

【０２０９】

ｃ）水（１０　ｍＬ）を１－（４－フルオロフェニル）ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル　（６００　ｍｇ，　２．５２　ｍｍｏｌ）に添加し、当該混合物を０℃に冷却し、濃縮したH_2SO_4　（１０　ｍＬ）をゆっくり滴下した。取得した黄色い透明な溶液を１１０℃で１２時間撹拌した。当該反応混合物を０℃に冷却し、１０　Ｎ　ＮａＯＨをゆっくり滴下しながら、ｐＨが５～６になるまで撹拌した。得られた白

色の固形物を濾過し、水（３０ｍＬ）及びヘプタン（５０ｍＬ）で濾過し、高真空で乾燥させて、所望の粗生産物（７００ｍｇ）を取得し、更に精製を行わずに次の工程に使用された。

【０２１０】

ｄ）１－（４－フルオロフェニル）ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸（６５０ ｍｇ， ２．５ ｍｍｏｌ）に、CH_2Cl_2 （４０ ｍＬ）及びＭｅＯＨ （５ ｍＬ）を添加し、ＴＭＳＣＨＮ$_2$ （Ｅｔ$_2$Ｏ中２Ｍ， １０ ｍＬ、過剰）を滴下した。得られた黄色の懸濁物を室温で１時間撹拌した。当該反応混合物をCH_2Cl_2 （４０ ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$溶液で洗浄し（５０ ｍＬ）、脱水し（$MgSO_4$）、真空下で濃縮して所望の粗生産物を取得し（７５０ ｍｇ）更に精製を行わずに直接次の工程に使用された。

【０２１１】

ｅ） ＭｅＯＨ （６ ｍＬ）及び１２ Ｎ ＨＣｌ （１ ｍＬ）を、続いて炭素（１００ｍｇ、過剰）上の２０％ Ｐｄ（ＯＨ）$_2$を、１－（４－フルオロフェニル）ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸メチル（１００ ｍｇ， ０．３７ ｍｍｏｌ）に添加し、得られた混合物をH_2ガス（５５ ｐｓｉ）下Ｐａｒｒ撹拌器で室温で３６時間撹拌した。当該反応混合物をセライトの小さなパッドで濾過し、ＮｅＯＨ（２０ｍＬ）で洗浄し、真空下で濃縮した。取得された残留物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中に溶解し、飽和$NaHCO_3$溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、真空下で濃縮して所望の粗生産物を取得し（３０ ｍｇ）更に精製を行わずに次の工程に使用された。

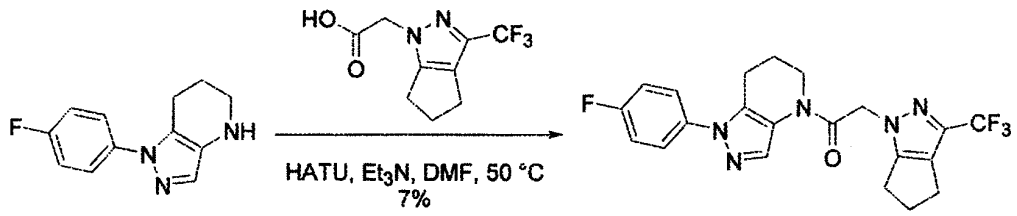
【０２１２】

ｆ）ＤＭＦ （２ ｍＬ）中の２－［４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］酢酸 （２０ ｍｇ， ０．０７３ ｍｍｏｌ）に、Et_3N （５０ μＬ， ０．２１９ ｍｍｏｌ）， ＨＡＴＵ （５５ ｍｇ， ０．１４５ ｍｍｏｌ）、続いて１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸メチル（２０ ｍｇ， ０．０７３ ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた溶液を８０℃で５分間撹拌した。当該反応混合物を室温まで冷却した。H_2O （１０ ｍＬ）を添加し、当該混合物をＥｔＯＡｃ （２ｘ１５ ｍＬ）で抽出した。ＥｔＯＡｃ層を一纏めにし、脱水し（$MgSO_4$）、濾過し、減圧下で濃縮して、取得した粗生産物をＨＰＬＣ （Ｃ１８カラム、溶離液はアセトニトリル-Ｈ２Ｏと０．１％ ＴＦＡ）で精製して、白色の粉末として所望の生産物を取得した （０．００４ ｇ， ０．００８ ｍｍｏｌ， ７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， CD_3OD） δ ８．２８ （ｓ， １Ｈ）， ７．５２ （２Ｈ，ｄｄ， Ｊ ＝ ５，９ Ｈｚ）， ７．２６ （２Ｈ，ｔ，８．６，Ｊ ＝ １７．２ Ｈｚ）， ５．３ （２Ｈ，ｄｄ，Ｊ ＝ １７．２，６９．２ Ｈｚ），３．８３ （ｓ， ３Ｈ）， ２．８０－２．８２ （ｍ， ２Ｈ）， ２．２９ （ｓ， ３Ｈ）， ２．１５－２．１７ （ｍ， ２Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ） ｍ／ｚ計算$C_{21}H_{18}ClF_4N_5O_3$ ［Ｍ ＋ Ｈ］$^+$ ５００．１、発見５００．１。

【０２１３】

実施例６１：１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－［３－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－シクロペンタ［ｃ］ピラゾル－１－イル］エタノンの合成

【化７４】

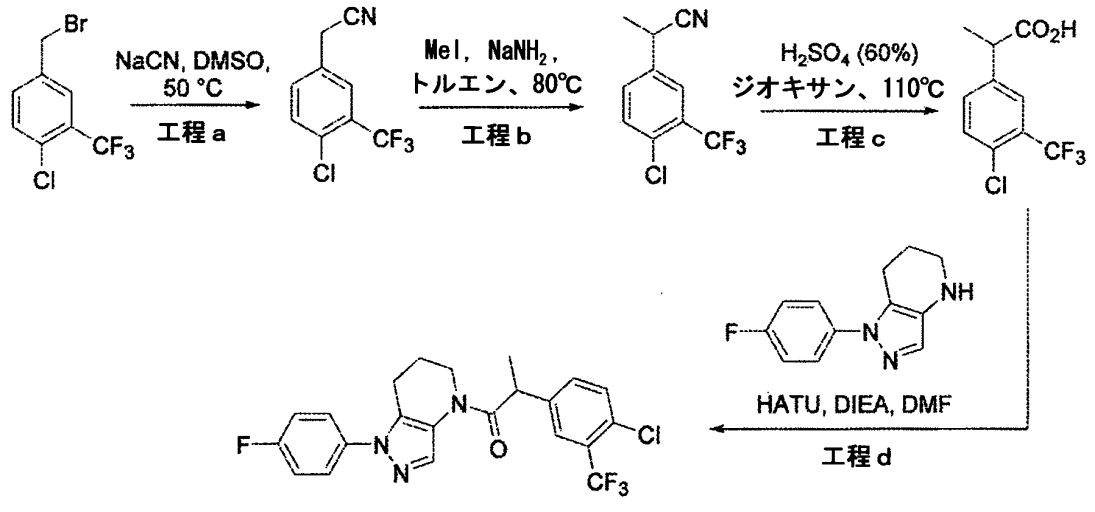


ＤＭＦ （２ ｍＬ）中の２－［３－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－シクロペンタ［ｃ］ピラゾル－１－イル］酢酸 （８３ ｍｇ， ０．３５ ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｅｔ$_3$Ｎ （７５ μＬ， ０．５２５ ｍｍｏｌ）， ＨＡＴＵ （１６０ ｍｇ， ０．４２ ｍｍｏｌ）、続いて１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（７７ ｍｇ， ０．３５ ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた溶液を５０℃で３０分間撹拌した。当該反応混合物を室温まで冷却し、Ｈ$_2$Ｏ （１０ ｍＬ）を添加し、当該混合物をＥｔＯＡｃ （２ｘ２０ｍＬ）で抽出した。ＥｔＯＡｃ層を一纏めにし、脱水し（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、減圧下で濃縮した。取得した粗生産物をＨＰＬＣ （Ｃ１８カラム、溶離液はアセトニトリル-Ｈ２Ｏと０．１％ ＴＦＡ）で精製して、白色の粉末として所望の生産物を取得した（０．０１１ ｇ， ０．０２５ ｍｍｏｌ， ７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ８．１５ （ｓ， １Ｈ）， ７．６ （ｍ， ２Ｈ）， ７．３５ （ｔ， ２Ｈ， Ｊ ＝ ８．６， １７．６ Ｈｚ）， ５．３８ （ｓ， ２Ｈ）， ３．７７ （ｍ， ２Ｈ）， ２．８５ （ｔ， ２Ｈ， Ｊ ＝ ６．３， １２．５ Ｈｚ）， ２．６６ （ｍ， ４Ｈ）， ２．５３ （ｍ， ２Ｈ）， １．９７ （ｍ， ２Ｈ）； ＭＳ： （ＥＳ） ｍ／ｚ計算Ｃ$_{21}$Ｈ$_{19}$Ｆ$_4$Ｎ$_5$Ｏ ［Ｍ ＋ Ｈ］$^+$ ４３４．２、発見４３４．１。

【０２１４】

実施例６２：２－［４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］プロパン－１－オンの合成

【化７５】



ａ） ＤＭＳＯ （２９ ｍＬ）中の４－（ブロモメチル）－１－クロロ－２－（トリフルオロメチル）ベンゼン（３．９４ ｇ， １４．４ ｍｍｏｌ）の溶液にＮａＣＮ

（１．０６　ｇ，　２１．６　ｍｍｏｌ）を添加した。当該混合物を撹拌しながら５０℃で１時間加熱した。室温まで冷却した後、当該反応混合物を、氷水（２５ｍＬ）を入れた１００ｍＬビーカーに注いだ。水層をジクロロメタン（４ｘ１０ｍＬ）で抽出し、有機層を一纏めにし、ブラインで洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、濾過し、減圧下で濃縮して、所望の生産物を取得した（２．５　ｇ，　７９％）。

【０２１５】

ｂ）トルエン中の（２０　ｍＬ）２－［４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］アセトニトリル（２．０　ｇ，　９．１　ｍｍｏｌ）及びヨウ化メチル（１．２９　ｇ，　９．１　ｍｍｏｌ）の混合物に、８０℃で、$NaNH_2$（４２８　ｍｇ，　１１　ｍｍｏｌ）をゆっくり添加した。当該混合物を８０℃で１時間撹拌した。室温まで冷ました後、水（１０ｍＬ）を添加した。当該混合物を酢酸エチルで抽出した（２ｘ１５ｍＬ）。有機層を一纏めにし、ブラインで洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、濾過し、真空下で濃縮した。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2，　ヘキサン中０～１５％酢酸エチル）で精製して、所望の生産物を取得した（５００　ｍｇ，　２４％）。

【０２１６】

ｃ）ジオキサン　（６　ｍＬ）中の２－［４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］プロパンニトリル（４５０　ｍｇ，　１．９３　ｍｍｏｌ）の溶液に、硫酸（６０％，　６　ｍＬ）を添加した。当該混合物を、１１０℃で１４時間加熱した。室温まで冷ました後、当該反応混合物を、水とジクロロメタンとの間で分割した。水層をジクロロメタンで抽出し、有機層を一纏めにし、ブラインで洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、濾過し、真空下で濃縮して、所望の生産物を取得した　（３５０　ｍｇ，　７２％）。

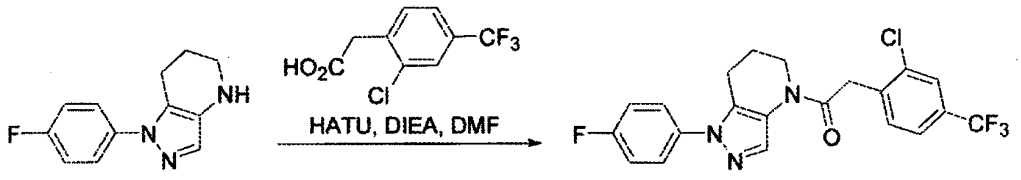
【０２１７】

ｄ）ＤＭＦ　（１　ｍＬ）中の２－［４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］プロパン酸　（４７　ｍｇ，　０．１８４　ｍｍｏｌ）及び１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（４０　ｍｇ，　０．１８４　ｍｍｏｌ）の混合物に、ヒューニッヒ塩基（Ｈｕｎｉｇ’ｓ　ｂａｓｅ）（５９　ｍｇ，　０．４６　ｍｍｏｌ）及び２－（１Ｈ－７－アザベンゾトリアゾル－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウラニウムヘキサフルオロリン酸メタナミニウム（ＨＡＴＵ）　（７７　ｍｇ，　０．２　ｍｍｏｌ）を添加した。当該混合物を室温で１時間撹拌し、これを水（４ｍＬ）及び酢酸エチル（６ｍＬ）との間で分割した。有機層をブラインで洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、濾過し、真空下で濃縮し、逆相ＨＰＬＣ　（Ｃ１８カラム、溶離液はアセトニトリル-Ｈ２Ｏと０．１％　ＴＦＡ）により精製して、白色の固形物として、所望の生産物を取得した（２４　ｍｇ，　２９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）　δ　８．５１　（ｓ，　１　Ｈ），　７．６２　（ｄ，　Ｊ　＝　２．０　Ｈｚ，　１　Ｈ），　７．４８－７．４２　（ｍ，　４　Ｈ），　７．１６－７．１１　（ｍ，　２　Ｈ），　４．１１　（ｍ，　１　Ｈ），　３．７６　（ｍ，　１　Ｈ），　３．５２　（ｍ，　１　Ｈ），　２．７７　（ｍ，　２　Ｈ），　１．９６　（ｍ，　１　Ｈ），　１．８０　（ｍ，　１　Ｈ），　１．５５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　３　Ｈ）；　ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算$C_{22}H_{18}ClF_4N_3O$　［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$　４５２．１、発見４５２．１。

【０２１８】

実施例６３：２－［２－クロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］エタノンの合成

【化７６】

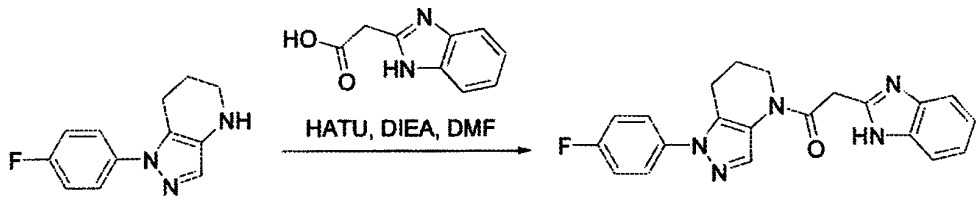


ＤＭＦ （１ ｍＬ）中の２－［２－クロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル］酢酸 （５９ ｍｇ， ０．２３ ｍｍｏｌ） 及び１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（５０ ｍｇ，０．２３ ｍｍｏｌ）の混合物に、ヒューニッヒ塩基（Ｈｕｎｉｇ’ｓ ｂａｓｅ）（５９ ｍｇ， ０．４６ ｍｍｏｌ）及び２－（１Ｈ－７－アザベンゾトリアゾル－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウラニウムヘキサフルオロリン酸メタナミニウム（ＨＡＴＵ） （９６ ｍｇ， ０．２ ｍｍｏｌ）を添加した。当該混合物を室温で１時間撹拌し、これを水（４ｍＬ）及び酢酸エチル（６ｍＬ）との間で分割した。有機層をブラインで洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、濾過し、真空下で濃縮し、逆相ＨＰＬＣ （Ｃ１８カラム、溶離液はアセトニトリル-Ｈ２Ｏと０．１％ ＴＦＡ）により精製して、白色の固形物として、所望の生産物を取得した（２５ ｍｇ， ２５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， $CDCl_3$） δ ８．４４ （ｓ， ０．８ Ｈ）， ７．７０ （ｓ， １ Ｈ）， ７．５６－７．４４ （ｍ， ４ Ｈ）， ７．３８ （ｓ， ０．２ Ｈ）， ７．１８－７－１４ （ｍ， ２ Ｈ）， ４．１４ （ｓ， ２ Ｈ），３．８２ （ｍ， ２ Ｈ）， ２．８５ （ｍ， ２ Ｈ）， ２．０８ （ｍ， ２ Ｈ）； ＭＳ： （ＥＳ） ｍ／ｚ計算$C_{21}H_{16}ClF_4N_3O$ ［Ｍ＋ Ｈ］$^+$ ４３８．１、発見４３８．１。

【０２１９】

実施例６４：２－［１Ｈ－ベンズイミダゾ－２－イル）－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］エタノン の合成

【化７７】



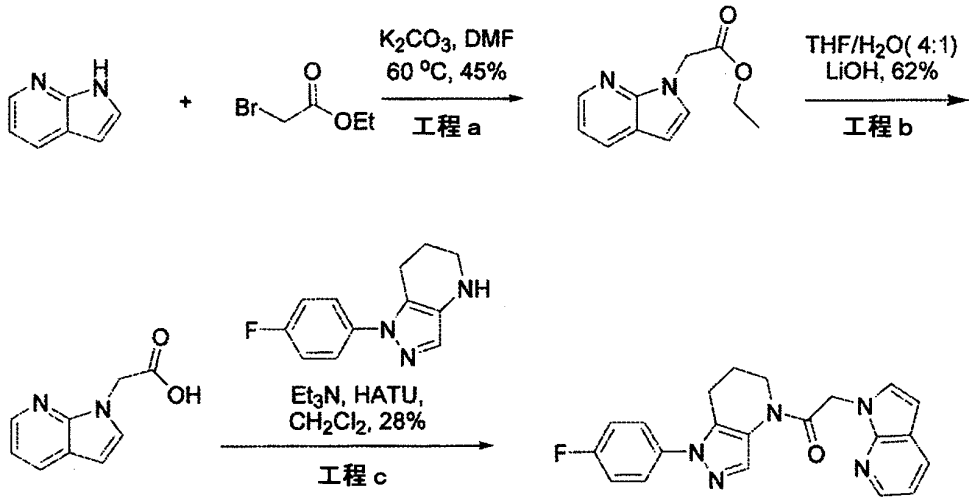
ＤＭＦ （１ ｍＬ）中の（１Ｈ－ベンゾイミダゾル－２イル）酢酸 （ ４１ｍｇ，０．２３ ｍｍｏｌ）及び１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（５０ ｍｇ， ０．２３ ｍｍｏｌ）の混合物に、ヒューニッヒ塩基（Ｈｕｎｉｇ’ｓ ｂａｓｅ）（５９ ｍｇ， ０．４６ ｍｍｏｌ）及び２－（１Ｈ－７－アザベンゾトリアゾル－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウラニウムヘキサフルオロリン酸メタナミニウム（ＨＡＴＵ） （９６ ｍｇ， ０．２ ｍｍｏｌ）を添加した。当該混合物を室温で１時間撹拌し、これを水（４ｍＬ）及び酢酸エチル（６ｍＬ）との間で分割した。有機層をブラインで洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、濾過し、真空下で濃縮し、逆相ＨＰＬＣ （Ｃ１８カラム、溶離液はアセトニトリル-Ｈ２Ｏと０．１％ ＴＦＡ）により精製して、白色の固形物として、所望

の生産物を取得した（０．０２０　ｇ，　２３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　８．３８　（ｓ，　０．８　Ｈ），　８．００　（ｓ，　１　Ｈ），　７．８５　（ｍ，　１　Ｈ），　７．６１　（ｓ，　０．２　Ｈ），　７．５２－７．４３　（ｍ，　２　Ｈ），　７．３６－７－２９　（ｍ，　３　Ｈ），　７．２３－７．１４　（ｍ，　２　Ｈ），　５．１８　（ｓ，　２　Ｈ），　３．８４　（ｍ，　２　Ｈ），　２．８８　（ｍ，　２　Ｈ），　２．１３　（ｍ，　２　Ｈ）；　ＭＳ：（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算Ｃ$_{21}$Ｈ$_{16}$ＣｌＦ$_{4}$Ｎ$_{3}$　Ｏ　［Ｍ　＋　Ｈ］$^{+}$　３７６．１、発見３７６．１。

【０２２０】

実施例６５：１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル－エタノンの合成

【化７８】



ａ）ＤＭＦ（５ｍＬ）中の１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（４７１．２　ｍｇ，　４．０　ｍｍｏｌ）、２－ブロモ酢酸エチル（５３０　μＬ，　４．８　ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（６６７．９　ｍｇ，　４．８　ｍｍｏｌ）の混合物を６０℃で２時間撹拌した。室温まで冷ました後、当該反応混合物を２０ｍＬの水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した（２ｘ３０ｍＬ）。有機層を一纏めにし、水で洗浄し（２ｘ３０ｍＬ）、脱水し（ＭｇＳＯ$_{4}$）、濾過し、真空下で濃縮した。当該粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、ヘキサン中４０％酢酸エチル）で精製して、所望の生産物を取得した（３７１．５　ｍｇ，　１．８　ｍｍｏｌ，　４５％）。

【０２２１】

ｂ）ＴＨＦ　（４　ｍＬ）及びＨ$_{2}$Ｏ　（１　ｍＬ）中の２－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル酢酸エチル（３７１．５　ｍｇ，　１．８　ｍｍｏｌ）、及び水酸化リチウム（８７．９　ｍｇ，　３．６　ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で一昼夜撹拌した。当該反応混合物を真空下で濃縮し、３Ｎ塩酸でｐＨ５に酸性化した。得られた固形物を濾過し、Ｈ$_{2}$Ｏで洗浄し（２ｘ１０ｍＬ）、真空下で乾燥させて、所望の生産物を取得した（２００．２　ｍｇ，　１．１　ｍｍｏｌ，　６２％）。

【０２２２】

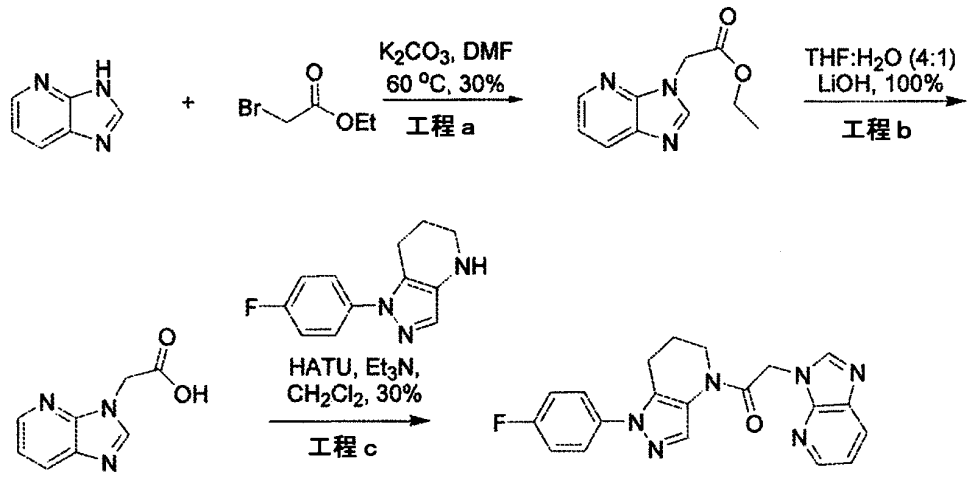
ｃ）ＤＭＦ　（１　ｍＬ）中の２－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル酢酸（５１．２　ｍｇ，　０．２４　ｍｍｏｌ），　１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（５０．３　ｍｇ，　０．２９　ｍｍｏｌ），　トリエチルアミン（２００　μＬ，　１．４　ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ

（１１０．７ｍｇ，０．２９ｍｍｏｌ）の混合物を室温で２時間撹拌した。当該反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液１０ｍＬで希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×１５ｍＬ）で抽出した。有機層を一纏めにし、水で洗浄し（２ｘ２０ｍＬ）、脱水し（$MgSO_4$）、濾過し、真空下で濃縮した。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2，、ヘキサン中７０％酢酸エチル）で精製して、所望の生産物を取得した（２５．９ｍｇ，０．０７ｍｍｏｌ，２８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．４０（ｓ，０．８Ｈ），８．３０（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｓ，０．２Ｈ），７．４５（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，０．８Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，０．２Ｈ），７．１８（ｍ，２Ｈ），７．０９（ｄｄ，Ｊ＝７．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），５．４４（ｓ，０．２Ｈ），５．３２（ｓ，０．８Ｈ），３．９１（ｍ，２Ｈ），２．８４（ｍ，２Ｈ），２．０７（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{21}H_{18}FN_5O$［Ｍ＋Ｈ］$^+$３７６．１、発見３７６．１。

【０２２３】

実施例６６：１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル－エタノンの合成

【化７９】



ａ）ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン（９５２．７ｍｇ，８．０ｍｍｏｌ）、２－ブロモ酢酸エチル（１．０ｍＬ，９．６ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１．３７ｇ，９．６ｍｍｏｌ）の混合物を６０℃で２時間撹拌した。室温まで冷ました後、当該反応混合物を２０ｍＬの水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ３０ｍＬ）で抽出した。有機層を一纏めにし、水で洗浄し（２ｘ２０ｍＬ）、脱水し（$MgSO_4$）、濾過し、真空下で濃縮した。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2，、１００％酢酸エチル～ヘキサン中１０％ＭｅＯＨ）で精製して、所望の生産物を取得した（４８９．３ｍｇ，２．４ｍｍｏｌ，３０％）。

【０２２４】

ｂ）ＴＨＦ（４ｍＬ）及びH_2O（１ｍｌ）中の２－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル酢酸エチル（４００．３ｍｇ，１．９ｍｍｏｌ）、及び水酸化リチウム（９６．７ｍｇ，４．０ｍｍｏｌ）を、室温で一昼夜撹拌した。当該反応混合物を真空下で濃縮し、３Ｎ塩酸でｐＨ５に酸性化した。当該水溶液を真空下で乾燥さ

せて粗生産物を取得し、次の工程に直接使用された。

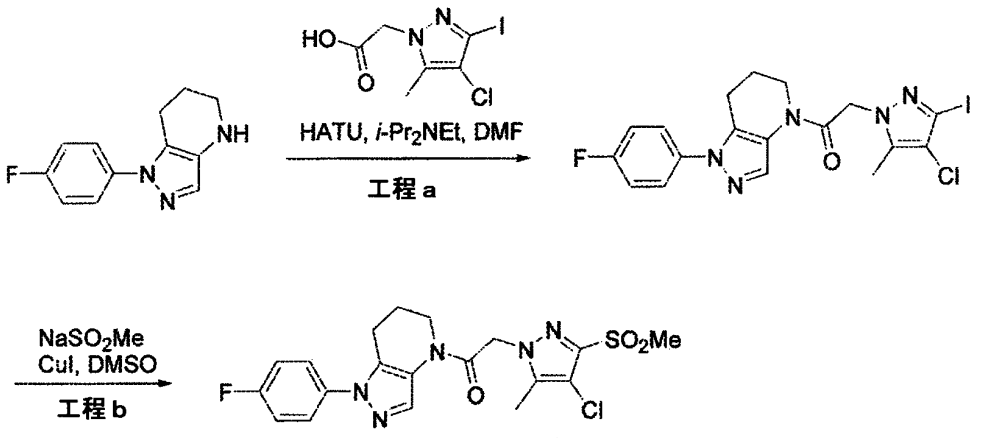
【０２２５】

ｃ）ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル酢酸　（２５１．７　ｍｇ，　過剰），　１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（４２．７　ｍｇ，　０．２３　ｍｍｏｌ），トリエチルアミン（２００　μＬ，　１．４　ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ　（８７．９　ｍｇ，　０．２３　ｍｍｏｌ）の混合物を室温で２時間撹拌した。当該反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液１０ｍＬで希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ１５ｍＬ）で抽出した。有機層を一纏めにし、水で洗浄し（２ｘ２０ｍＬ）、脱水し（Na_2SO_4）、濾過し、真空下で濃縮した。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2，、ＥｔＯＡｃ中１０％　ＭｅＯＨ）で精製して、所望の生産物を取得した（２６．１　ｍｇ，　０．０７　ｍｍｏｌ，　３０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）　δ　８．３８　（ｄ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ　１　Ｈ），　８．５０　（ｓ，　０．８　Ｈ），　８．２５　（ｓ，　０．２　Ｈ），　８．１２　（ｄ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１　Ｈ），　７．４５　（ｍ，　２　Ｈ），　７．２８　（ｍ，　１Ｈ），　７．１５　（ｍ，　２Ｈ），　），　５．４６　（ｓ，　０．２　Ｈ），　５．３３　（ｓ，　０．８　Ｈ），　３．９５　（ｍ，　２Ｈ），　２．８８　（ｍ，　２Ｈ），　２．１５　（ｍ，　２Ｈ）；　ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算$C_{20}H_{17}FN_6O$　［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$　３７７．１、発見３７７．１。

【０２２６】

実施例６７：２－［４－クロロ－５－メチル－３－（メチルスルホニル）ピラゾル－１－イル］－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］エタノンの合成

【化８０】



ａ）　ＤＭＦ　（５　ｍＬ）中の１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（３０３　ｍｇ，　１．４０　ｍｍｏｌ），　２－［４－クロロ－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピラゾル－１－イル］酢酸　（４２０　ｍｇ，　１．４０　ｍｍｏｌ）、及びｉ－Pr_2ＮＥｔ　（１ｍＬ，　７．０　ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ　（５８３　ｍｇ，　１．５４　ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を室温で一昼夜撹拌した。当該反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、水（３ｘ１０ｍＬ）で洗浄した。ＥｔＯＡｃ層を脱水し（Na_2SO_4）、濾過し、真空下で濃縮した。粗生産物（４８０　ｍｇ，　７０％）を、次の工程に直接使用した。

【０２２７】

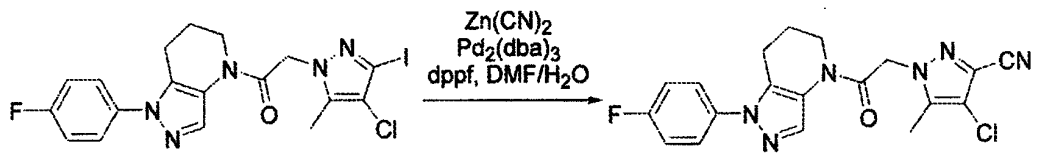
ｂ）　ＤＭＳＯ　（３　ｍＬ）中の２－（４－クロロ－５－メチル－３－ヨードピラゾ

ル－１－イル）－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］エタノン （８５ ｍｇ， ０．１７ ｍｍｏｌ），ＮａＳＯ$_2$Ｍｅ （５２ ｍｇ， ０．５１ ｍｍｏｌ），ＣｕＩ （９８ ｍｇ， ０．５１ ｍｍｏｌ）を、１１０℃で一昼夜加熱した。室温まで冷ました後、当該反応混合物をＥｔＯＡｃ （５０ ｍＬ）で希釈し、水（３ｘ１０ｍＬ）で洗浄した。ＥｔＯＡｃ層を脱水し（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、真空下で濃縮し、逆相ＨＰＬＣ （Ｃ１８カラム、溶離液はアセトニトリル-Ｈ２Ｏと０．１％ ＴＦＡ）で精製して、白色の粉末として、所望の生産物を取得した（４２ ｍｇ， ５５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ８．１５ （ｓ， １Ｈ），７．６０ （ｍ， ２Ｈ），７．３８ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．９，８．１ Ｈｚ， ２Ｈ），５．５８ （ｓ， ２Ｈ），３．８０ （ｍ， ２Ｈ），３．２８ （ｓ， ３Ｈ），２．８３ （ｔ， Ｊ ＝ ５．７ Ｈｚ， ２Ｈ），２．２２ （ｓ， ３Ｈ），２．００ （ｍ， ２Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ） ｍ／ｚ計算Ｃ$_{19}$Ｈ$_{20}$ＣｌＦＮ$_5$Ｏ$_3$Ｓ ［Ｍ ＋ Ｈ］$^+$ ４５２．１、発見４５２．０。

【０２２８】

実施例６８：２－（４－クロロ－５－メチル－３－シアノピラゾル－１－イル）－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］エタノンの合成

【化８１】

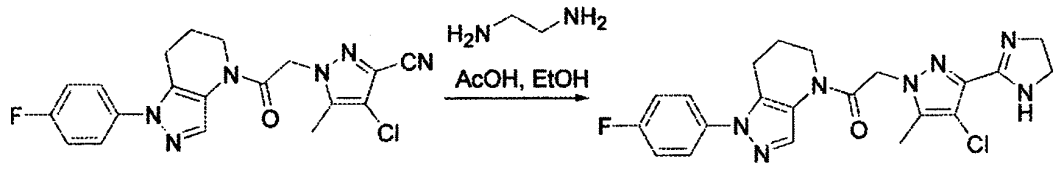


ＤＭＦ （１０ ｍＬ）及び水（０．５ ｍＬ）中の２－（４－クロロ－５－メチル－３－ヨードピラゾル－１－イル）－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］エタノン （４３０ ｍｇ， ０．８６ ｍｍｏｌ），Ｚｎ（ＣＮ）$_2$ （１５１ ｍｇ， １．３ ｍｍｏｌ），ｄｐｐｆ （７２ ｍｇ， ０．１４ ｍｍｏｌ）、及びＰｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$ （７９ ｍｇ， ０．０９ ｍｍｏｌ）の混合物を、９０℃で一昼夜加熱した。室温まで冷却した後、当該反応混合物を、ＥｔＯＡｃ （３０ｍＬ）で希釈し、水（３ｘ５ｍＬ）で洗浄した。ＥｔＯＡｃ層を脱水し（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を１：１ ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＭｅＯＨ （３ ｘ ５ ｍＬ）と共に挽き潰して、白色の粉末として所望の生産物を取得した（２５０ ｍｇ， ７２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ８．１５ （ｓ， １Ｈ），７．５８ （ｍ， ２Ｈ），７．３５ （ｄｄ， Ｊ ＝ ８．７，８．１ Ｈｚ， ２Ｈ），５．５８ （ｓ， ２Ｈ），３．８０ （ｍ， ２Ｈ），２．８４ （ｔ， Ｊ ＝ ５．４ Ｈｚ， ２Ｈ），２．２５ （ｓ， ３Ｈ），２．００ （ｍ， ２Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ） ｍ／ｚ計算Ｃ$_{19}$Ｈ$_{17}$ＣｌＦ$_4$Ｎ$_5$Ｏ ［Ｍ ＋ Ｈ］$^+$ ３９９．１、発見３９９．１。

【０２２９】

実施例６９：２－［４－クロロ－３－（４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾル－２－イル）－５－メチル－ピラゾル－１－イル］－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］エタノン トリフルオロ酢酸塩の合成

【化８２】



エタノール（５ｍＬ）中の２－（４－クロロ－５－メチル－３－シアノピラゾル－１－イル）－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］エタノン　（１５０　ｍｇ，　０．３８　ｍｍｏｌ）、エチレンジアミン（２　ｍＬ）及び酢酸　（０．３　ｍＬ）の混合物を１００℃で２時間加熱した。室温まで冷ました後、当該反応混合物をCH_2Cl_2　（５０　ｍＬ）で希釈し、水（３ｘ１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を脱水し（Na_2SO_4）、濾過し、真空下で濃縮した。逆相ＨＰＬＣ　（Ｃ１８カラム、溶離液はアセトニトリル-Ｈ２Ｏと０．１％　ＴＦＡ）により精製して、白色の粉末として、２－［４－クロロ－３－（４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾル－２－イル）－５－メチル－ピラゾル－１－イル］－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］エタノントリフルオロ酢酸塩を取得した（８４　ｍｇ，　５１％）。^1H　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１０．２１　（ｓ，　２Ｈ），８．１５　（ｓ，　１　Ｈ），　７．５８　（ｍ，　２　Ｈ），　７．３７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　８．７，　８．１　Ｈｚ，　２　Ｈ），　５．６０　（ｓ，　２　Ｈ），　３．９２　（ｓ，　４Ｈ），　３．８２　（ｍ，　２　Ｈ），　２．８９　（ｔ，　Ｊ　＝　４．９　Ｈｚ，　２　Ｈ），　２．２９　（ｓ，　３　Ｈ），　２．０１（ｍ，　２　Ｈ）；　ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算$C_{21}H_{22}ClFN_7O$　［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$　４４２．２、発見４４２．１。

【０２３０】

実施例７０：２－［４－クロロ－３－（１Ｈ－イミダゾル－２－イル）－５－メチル－ピラゾル－１－イル］－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］エタノンの合成

【化８３】



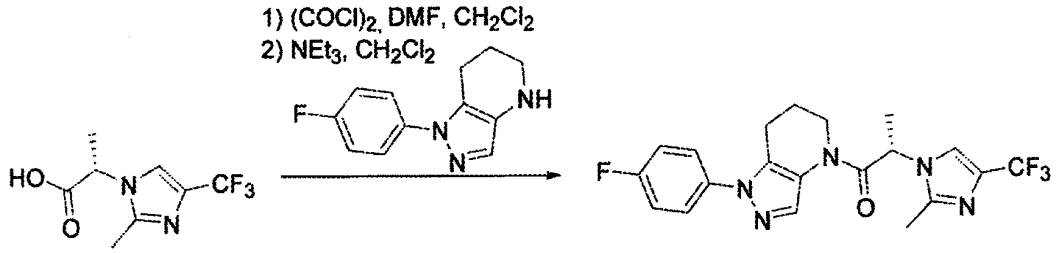
ＤＭＳＯ　（１　ｍＬ）中の２－［４－クロロ－３－（４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾル－２－イル）－５－メチル－ピラゾル－１－イル］－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］エタノン　（４５　ｍｇ，　０．１　ｍｍｏｌ），　デスマーチンペルヨージナン（Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎ　ｐｅｒｉｏｄｉｎａｎｅ）（８０　ｍｇ，　０．２　ｍｍｏｌ）の混合物を８０℃で１時間加熱した。室温まで冷却した後、当該反応混合物をCH_2Cl_2　（２０　ｍＬ）で希釈し、水で洗浄した（３ｘ５ｍＬ）。有機層を脱水し（Na_2SO_4）、濾過し、真空下で濃縮し、逆相ＨＰＬＣ　（Ｃ１８カラム、溶離液はアセトニトリル-Ｈ２Ｏと０．１％　ＴＦＡ）により精製して、白色の粉末として２－［４－クロロ－３－（１Ｈ－イミダゾル－２－イル）－５－メチル－ピラゾル－１－イル］－１－［１－（

４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］エタノンを取得した（３２ ｍｇ，７３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．０９（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｓ，２Ｈ），７．５２（ｍ，２Ｈ），７．３０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，８．３ Ｈｚ，２Ｈ），５．４９（ｓ，２Ｈ），３．９０（ｍ，２Ｈ），２．８２（ｔ，Ｊ＝５．１ Ｈｚ，２Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），１．９５（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算Ｃ$_{21}$Ｈ$_{20}$ＣｌＦＮ$_{7}$Ｏ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ４４０．１、発見４４０．１。

【０２３１】

実施例７１：（２Ｓ）－１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－［２－メチル－４－（トリフルオロメチル）イミダゾル－１－イル］プロパン－１－オンの合成

【化８４】



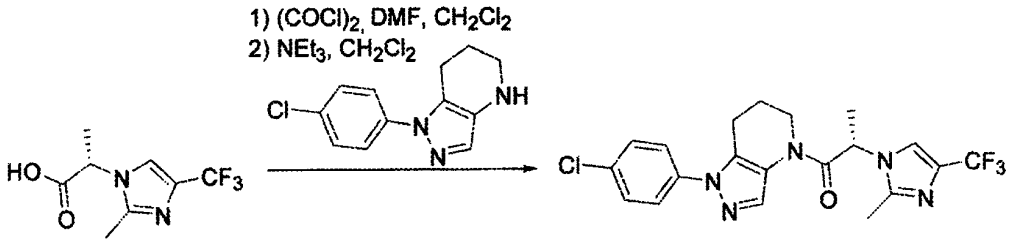
ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（３ ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－［２－メチル－４－（トリフルオロメチル）イミダゾルｅ－１－イル］プロパン酸（０．０２０ ｇ，０．０９ ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化オキサリル（０．０４０ ｍＬ，０．４６ ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（１滴）を添加した。室温で２０分間置いた後、当該混合物を真空下で濃縮し、残留物を、ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（３ ｍＬ）中の１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（０．０２８ ｇ，０．１３ ｍｍｏｌ）及びＮＥｔ$_{3}$（０．０６０ ｍＬ，０．４３ ｍｍｏｌ）を充填した別のフラスコに添加した。得られた混合物を室温で２０分間撹拌し、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液（３０ ｍＬ）で滴定し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、０～８％ ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）で精製して、白色の固形物として標記化合物を取得した（０．０３０ ｇ，４４％，ＴＦＡ塩）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＴＦＡ塩）（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ・・・・・・・ｓ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝０．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄｄ，Ｊ＝９．２，８．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，８．４ Ｈｚ，２Ｈ），５．６１（ｑ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｍ，２Ｈ），２．８４（ｄｄ，Ｊ＝６．２，６．２ Ｈｚ，２Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．１５（ｍ，２Ｈ），１．８４（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ）・・・ ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算Ｃ$_{20}$Ｈ$_{19}$Ｆ$_{4}$Ｎ$_{5}$Ｏ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（遊離型） ４２２．１、発見４２２．１；標記化合物は、キラル通常相クロマトグラフィー（ＲｅｇｉｓＰａｃｋ，２５ ｃｍ ｘ ４．６ ｍｍ，５ ｍｉｃｒｏｎ，ｃａｔ＃７９３１０４，０．１％ＤＥＡ／ＩＰＡ，０．７ ｍＬ／ｍｉｎ）により解析された。（Ｓ）－エナンチオマー（メジャー）は保持時間７．２分で、（Ｒ）－エナンチオマー（マイナー）の保持時間は６．２分であった（１９：１ ｅｒ中で単離された）。

【０２３２】

実施例７２：（２Ｓ）－１－［１－（４－クロロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－

ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－［２－メチル－４－（トリフルオロメチル）イミダゾル－１－イル］プロパン－１－オンの合成

【化８５】

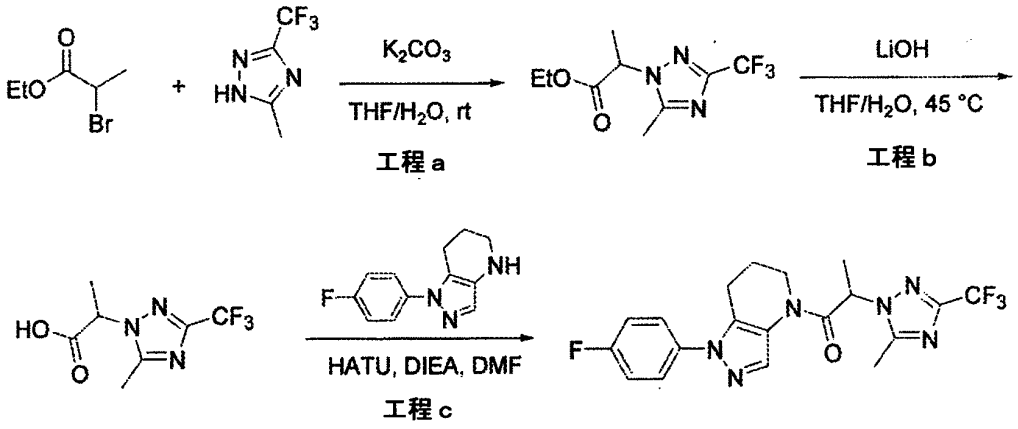


CH_2Cl_2（１．５ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－［２－メチル－４－（トリフルオロメチル）イミダゾルｅ－１－イル］プロパン酸（０．０２０ｇ，０．０９ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化オキサリル（０．０５０ｍＬ，０．５８ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（１滴）を添加した。室温で２０分間置いた後、当該混合物を真空下で濃縮し、残留物を、CH_2Cl_2（１ｍＬ）中の１－（４－クロロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（０．０２８ｇ，０．１３ｍｍｏｌ）及びNEt_3（０．０５０ｍＬ，０．３５ｍｍｏｌ）を充填した別のフラスコに添加した。得られた混合物を室温で２０分間撹拌し、飽和$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ）で滴定し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、０～６％ ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）で精製して、白色の固形物として標記化合物を取得した（０．０２２ｇ，３２％，ＴＦＡ塩）。^1H ＮＭＲ（遊離型）（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ・８．４６（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｍ，４Ｈ），７．４２（ｄｄ，Ｊ＝９．２，８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２１（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｍ，１Ｈ），３．５３（ｍ，１Ｈ），２．８６（ｄｄ，Ｊ＝６．４，６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），１．７２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）・・ ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{20}H_{19}ClF_3N_5O$［Ｍ＋Ｈ］$^+$（遊離型）４３８．１、発見４３８．１；標記化合物は、キラル通常相クロマトグラフィー（ＲｅｇｉｓＰａｃｋ，２５ｃｍｘ４．６ｍｍ，５ｍｉｃｒｏｎ，ｃａｔ＃７９３１０４，０．１％ＤＥＡ／ＩＰＡ，０．７ｍＬ／ｍｉｎ）により解析された。（Ｓ）－エナンチオマー（メジャー）は保持時間８．４分で、（Ｒ）－エナンチオマー（マイナー）の保持時間は６．４分であった（１８：１ ｅｒ中で単離された）。

【０２３３】

実施例７３：１－［１－（４－フルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－［５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１，２，４－トリアゾル－１－イル］プロパン－１－オンの合成

【化８６】



ａ）ＴＨＦ／H_2O　（２：１，　３０　ｍＬ）中の２－ブロモプロピオン酸エチル（３．１６　ｇ，　１７．５　ｍｍｏｌ），　５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール（２．２０　ｇ，　１４．６　ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3　（４．００　ｇ，　２９．１　ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で５時間撹拌した。当該混合物をＥｔＯＡｃ　（５０　ｍＬ）で希釈した。有機層を水及びブラインで洗浄し、脱水し（$MgSO_4$）、濾過し、真空下で濃縮して、無色の油として所望の生産物を取得し（４．０ｇ）、更に精製せずに次の工程に使用された。

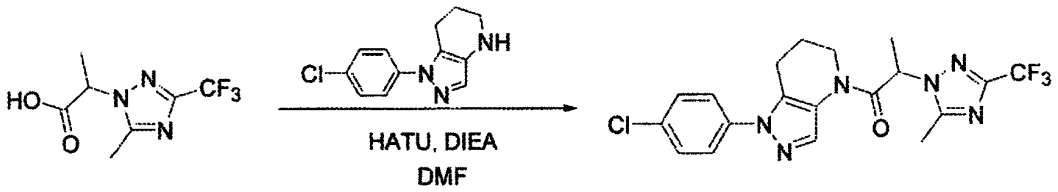
【０２３４】

ｂ）ＴＨＦ　（４０　ｍＬ）中の工程ａの粗材料を、４５度で１時間２　Ｎ　ＬｉＯＨ　（１５　ｍＬ，　３０　ｍｍｏｌ）で処理し、濃縮した。残留物を水で希釈し（２０ｍＬ）、１Ｍ　H_2SO_4でｐＨ２に調整し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を脱水し（$MgSO_4$）、濾過し、真空下で濃縮して、無色の固形物として、所望の酸を取得した（（２．５６　ｇ，　１０．２　ｍｍｏｌ、２工程を経て７０％）。

【０２３５】

ｃ）ＤＭＦ　（１　ｍＬ）中の２－［５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１，２，４－トリアゾル－１－イル］プロパン酸　（０．０５１　ｇ，　０．２３　ｍｍｏｌ）及び１－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（０．０５０　ｇ，　０．２３　ｍｍｏｌ）の混合物に、ヒューニッヒ塩基（０．０５９　ｇ，　０．４６　ｍｍｏｌ）及び２－（１Ｈ－７－アザベンゾトリアゾル－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウラニウムヘキサフルオロリン酸メタナミニウム（ＨＡＴＵ）　（０．０９６　ｇ，　０．２５　ｍｍｏｌ）を添加した。当該混合物を室温で１時間撹拌し、水（４ｍＬ）及び酢酸エチル（６ｍＬ）との間で分割した。有機層をブラインで洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、濾過し、真空下で濃縮し、逆相ＨＰＬＣ　（Ｃ１８カラム、溶離液はアセトニトリル-Ｈ２Ｏと０．１％　ＴＦＡ）で精製して、白色の固形物として所望の生産物を取得した（０．０２９　ｇ，　０．０６９　ｍｍｏｌ，　３０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ３）　δ　８．４２　（ｓ，　１　Ｈ），　７．４４　（ｄｄｄ，Ｊ　＝　１０．４，　５．２，　２．８　Ｈｚ，　２　Ｈ），　７．２１　-　７．１０　（ｍ，　２　Ｈ），　５．６１　（ｑ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　１　Ｈ）；　３．７７　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　１２．６，　７．５，　３．０　Ｈｚ，　１　Ｈ），　３．５２　（ｄｄｄ，　Ｊ　＝　１２．５，　８．４，　３．０　Ｈｚ，　１　Ｈ），　２．８２　（ｔｄ，　Ｊ　＝　６．４，　２．４　Ｈｚ，　２　Ｈ），　２．５２　（ｓ，　３Ｈ），　２．１０　－　１．８０　（ｍ，　５　Ｈ）；　ＭＳ：　（ＥＳ）　ｍ／ｚ計算$C_{19}H_{18}ClF_3N_6O$［Ｍ　＋　Ｈ］$^+$　４２３．１、発見４２２．９。

【０２３６】
実施例７４：１－［１－（４－クロロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－［５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１，２，４－トリアゾル－１－イル］プロパン－１－オンの合成
【化８７】



ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－［５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－１，２，４－トリアゾル－１－イル］プロパン酸（０．０４８ｇ，０．２１ｍｍｏｌ）及び１－（４－クロロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（０．０５０ｇ，０．２１ｍｍｏｌ）ｉｎ ＤＭＦ（１ｍＬ）の混合物に、ヒューニッヒ塩基（０．０５５ｇ，０．４２ｍｍｏｌ）及び２－（１Ｈ－７－アザベンゾトリアゾル－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウラニウムヘキサフルオロリン酸メタナミニウム（ＨＡＴＵ）（０．０９０ｇ，０．２３ｍｍｏｌ）を添加した。当該混合物を室温で１時間撹拌し、水（４ｍＬ）及び酢酸エチル（６ｍＬ）との間で分割した。有機層をブラインで洗浄し、脱水し（Na_2SO_4）、濾過し、真空下で濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、溶離液はアセトニトリル-Ｈ２Ｏと０．１％ ＴＦＡ）で精製して、白色の固形物として所望の生産物を取得した（０．０２８ｇ，０．０６３ｍｍｏｌ，３０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ ８．４４（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｓ，４Ｈ），５．６０（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．６，７．５，３．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５２（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．３，８．３，３．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８４（ｔｔ，Ｊ＝６．９，３．３Ｈｚ，２Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．０９－１．８１（ｍ，５Ｈ）；ＭＳ：（ＥＳ）ｍ／ｚ計算$C_{19}H_{18}ClF_3N_6O$［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ４３９．１、発見４３８．９。
【０２３７】
実施例７５
当該実施例は、本発明に関連する化合物（候補化合物）の生物学的活性の評価を示す。
【０２３８】
材料及び方法
Ａ．細胞
１．ＣＣＲ１発現細胞
ａ）ＴＨＰ－１細胞
ＴＨＰ－１細胞をＡＴＣＣ（ＴＩＢ－２０２）から取得し、２ｍＭ Ｌ－グルタミン、１．５ ｇ／Ｌ重炭酸ナトリウム、４．５ ｇ／Ｌグルコース、１０ ｍＭ ＨＥＰＥＳ、１ ｍＭピルビン酸ナトリウム、０．０５％ ２－目ルカぷとエタノール及び１０％ ＦＢＳを添加したＲＰＭＩ－１６４０培地中に懸濁して培養した。細胞を５％CO_2／９５％大気、湿度１００％、温度３７℃で増殖させ、週２回１：５でサブカルチャーし（細胞を密度範囲２ｘ１０^5～２ｘ１０^{6}細胞／ｍＬで培養する）、１ｘ１０^{6}細胞／ｍＬで回収した。ＴＨＰ－１細胞はＣＣＲ１を発現し、ＣＣＲ１結合及び機能アッセイに使用出来る。
【０２３９】

ｂ）単離されたヒト単球
ミルテニービーズ単離系（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ，　Ａｕｂｕｒｎ，　ＣＡ）を使用して、ヒト軟膜から単球を単離した。要するに、Ｆｉｃｏｌｌ勾配分離により末梢血の単核細胞を単離した後、細胞をＰＢＳで洗浄し、標準的な手順を使用して赤血球を溶血させた。残った細胞を、磁性ビーズ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃｈ，　Ａｕｂｕｒｎ，　ＣＡ）を結合させた抗－ＣＤ１４抗体で標識した。標識された細胞をＡｕｔｏＭＡＣＳ　（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ，　Ａｕｂｕｒｎ，　ＣＡ）に通して、陽性のフラクションを回収した。単球はＣＣＲ１を発現しており、ＣＣＲ１結合及び機能アッセイに使用出来る。

【０２４０】

Ｂ．アッセイ

１．ＣＣＲ１リガンド結合の阻害
ＣＣＲ１発現細胞を遠心分離し、アッセイ緩衝剤中で再懸濁した（２０　ｍＭ　ＨＥＰＥＳ　ｐＨ　７．１，　１４０　ｍＭ　ＮａＣｌ，　１　ｍＭ　$CaCl_2$，　５　ｍＭ　$MgCl_2$、０．２％ウシ血清アルブミン添加）。濃度はＴＨＰ－１細胞において５ｘ10^6　ｃｅｌｌｓ／ｍＬ、単球において５ｘ10^5とした。結合アッセイは、以下のように用意された。前記化合物を最終濃度が２～１０μＭとなるように添加したアッセイプレートに、０．１ｍＬの細胞（ＴＨＰ－１細胞５ｘ10^5ｃｅｌｌｓ／ｗｅｌｌ、単球５ｘ10^4）を添加して、スクリーニングを行った（又は化合物のIC_{50}判定における用量応答の部分）。そして、最終濃度～５０　ｐＭ、ウェル当たりの収率３０，０００　ｃｐｍとなるようにアッセイ緩衝剤で希釈した、０．１　ｍＬの^{125}Ｉ標識ＭＩＰ－１α（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，　Ｂｏｓｔｏｎ，　ＭＡより入手）、又は０．１ｍＬの^{125}Ｉ標識ＣＣＬ１５／ロイコタクチン（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，　Ｂｏｓｔｏｎ，　ＭＡによりカスタム放射性標識したものを入手）を添加し（^{125}Ｉ標識ＭＩＰ－１αをＴＨＰ－１細胞に、^{125}Ｉ標識ＣＣＬ１５／ロイコタクチンを単球に使用した）、当該プレートを密封し、約３時間、４℃で、シェーカープラットフォーム上でインキュベーションした。反応物を、真空細胞回収器（Ｐａｃｋａｒｄ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ；　Ｍｅｒｉｄｅｎ，　ＣＴ）上の、０．３％ポリエチレンイミン（ＰＥＩ）溶液に予め浸漬させたＧＦ／Ｂガラスフィルター上に吸収させた。各ウェルにシンチレーション液（４０μｌ；　Ｍｉｃｒｏｓｃｉｎｔ　２０，　Ｐａｃｋａｒｄ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）を添加し、当該ウェルを密封し、Ｔｏｐｃｏｕｎｔシンチレーションカウンター（Ｐａｃｋａｒｄ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）中で放射活性を測定した。希釈剤のみ（合計カウント用）、又は過剰のＭＩＰ－１α又はＭＩＰ－１β　（１　μｇ／ｍＬ、非特異的結合用）を含む対象ウェルを使用して、化合物における合計の阻害のパーセントを計算した。ＧｒａｐｈＰａｄ，　Ｉｎｃ．（Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，　Ｃａ）のＰｒｉｓｍコンピュータープログラムを使用して、IC_{50}値を計算した。IC_{50}値は、標識ＭＩＰ－１αの受容体への結合を５０％阻害するのに要する濃度である（更なるリガンド結合及び他の機能性アッセイの記載については、Ｄａｉｒａｇｈｉ，　ｅｔ　ａｌ．，　Ｊ．　Ｂｉｏｌ．　Ｃｈｅｍ．　２７４：２１５６９－２１５７４　（１９９９），　Ｐｅｎｆｏｌｄ，　ｅｔ　ａｌ．，　Ｐｒｏｃ．　Ｎａｔｌ．　Ａｃａｄ．　Ｓｃｉ．　ＵＳＡ．　９６：９８３９－９８４４　（１９９９），　ａｎｄ　Ｄａｉｒａｇｈｉ，　ｅｔ　ａｌ，．　Ｊ．　Ｂｉｏｌ．　Ｃｈｅｍ．　２７２：２８２０６－２８２０９　（１９９７）を参照されたい）。

【０２４１】

２．カルシウム動員
細胞内に貯留したカルシウムの放出を検出するため、細胞（ＴＨＰ－１又は単球）を、細胞培地中の３μＭのＩＮＤＯ－１ＡＭ色素（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｐｒｏｂｅｓ；　Ｅｕｇｅｎｅ，　ＯＲ）と共に室温で４５分間インキュベーションし、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）で洗浄した。ＩＮＤＯ－１ＡＭを添加した後、細胞をフラックス緩衝剤（ハンクバランス塩溶液（ＨＢＳＳ）に１％ＦＢＳ添加）中に再懸濁した。カルシウム動員は、励起３５０ｎｍ、蛍光放射を４００ｎｍ及び４９０ｎｍで同時に２つ記録する、Ｐｈｏ

ｔｏｎ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ 分光光度計（Ｐｈｏｔｏｎ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ；Ｎｅｗ Ｊｅｒｓｅｙ）を使用して測定した。相対的な細胞内のカルシウムレベルは、４００ ｎｍ／４９０ ｎｍの放射量の比率として表現した。実験は３７℃でキュベット中で定常的に撹拌して行われ、各キュベットは、２ｍＬフラックス緩衝剤に10^6細胞を含有していた。ケモカインリガンドは、１～１００ｎＭの範囲に渡って使用され得る。前記放射比率は、時間に対してプロットされた（典型的には２～３分）。候補リガンドブロック化合物を１０秒で添加し（最大１０μＭ）、その後ケモカイン（即ちＭＩＰ－１α；Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ；Ｍｉｎｎｅａｐｏｌｉｓ，ＭＮ）を６０秒で添加し、対照ケモカイン（即ちＭＩＰ－１α；Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ；Ｍｉｎｎｅａｐｏｌｉｓ，ＭＮ）ａｎｄ ｃｏｎｔｒｏｌ ｃｈｅｍｏｋｉｎｅ（ｉ．ｅ．，ＳＤＦ－１α；Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ；Ｍｉｎｎｅａｐｏｌｉｓ，ＭＮ）を１５０秒で添加した。

【０２４２】

３．ケモタキシスアッセイ

９６ウェルケモタキシスチャンバー（Ｎｅｕｒｏｐｒｏｂｅ；Ｇａｉｔｈｅｒｓｂｕｒｇ，ＭＤ）中で、５μｍ孔ポリカーボネート、ポリビニルピロリドン被覆フィルターを使用して、ケモタキシス緩衝剤（ハンクバランス塩溶液（ＨＢＳＳ）及び１％ＦＢＳ）を使用して、ケモタキシスアッセイを実施した。ＣＣＲ１ケモカインリガンド（即ちＭＩＰ－１α、ＣＣＬ１５／ロイコタクチン；Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ；Ｍｉｎｎｅａｐｏｌｉｓ，ＭＮ）を使用して、ＣＣＲ１により誘導される移動の阻害を評価した。他のケモカイン（即ちＳＤＦ－１α；Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ；Ｍｉｎｎｅａｐｏｌｉｓ，ＭＮ）は、特異性の対照として使用された。下方のチャンバーには２９μｌのケモカイン（即ち０．１ｎＭのＣＣＬ１５／ロイコタクチン）及び様々な量の化合物が充填されており、上方のチャンバーには、２０μｌ中の１００，０００個のＴＨＰ－１又は単球が含まれている。当該チャンバーを３７℃で１～２時間インキュベーションし、下方のチャンバーに移動した細胞の数を、ウェルあたり５箇所の任意の領域の細胞数を直接カウントすることにより、又は核酸量を測定する蛍光色素を用いた手法であるＣｙＱｕａｎｔアッセイ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｒｏｂｅｓ）により、及びＳｐｅｃｔｒａｆｌｕｏｒ Ｐｌｕｓ（Ｔｅｃａｎ）を用いた測定により、定量した。IC_{50}値の計算は、Ｐｒｉｓｍ ｆｒｏｍ ＧｒａｐｈＰａｄ，Ｉｎｃ．（Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，Ｃａ）を用いて行われた。IC_{50}値は、ＣＣＲ１アゴニストに対する応答が５０％の細胞において阻害されるのに必要な化合物の濃度である。

【０２４３】

４．インビボでの有効性

ａ）破壊的関節炎症のウサギモデル

ウサギのＬＰＳ試験は、基本的にはＰｏｄｏｌｉｎ，ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６９（１１）：６４３５－６４４４（２００２）の記載に従い実施された。雌ニュージーランドウサギ（約２キログラム）の両膝の関節にＬＰＳ（１０ｎｇ）を投与した。候補化合物、例えば１．０１６（１％メタノール中に製剤化）、又はビヒクル（１％メタノール）を、５ｍｌ／ｋｇの用量で２回経口投与した（上記ＬＰＳ投与の２時間前及び４時間後）。ＬＰＳ注射の１６時間後、膝を洗浄し、細胞数カウントを実施した。処理の有益な効果は、膝関節の炎症を起こした滑液中に集合した炎症性細胞の数の減少により判定された。候補化合物による処理は、炎症性細胞の集合を顕著に低下させた。

【０２４４】

ｂ）コラーゲン誘導関節炎のラットモデルにおける候補化合物の評価

１７日間のＩＩ型コラーゲン関節炎の発症の試験は、関節炎が誘導する臨床的な足首の腫れに対する候補化合物の作用を評価するために実施された。ラットのコラーゲン関節炎は、様々な抗関節炎薬剤の前臨床試験に広く使用される、多発性関節炎の実験モデルである（Ｔｒｅｎｔｈａｍ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１４６（３）：８５７－８６８（１９７７），Ｂｅｎｄｅｌｅ，ｅｔ ａｌ．，Ｔｏｘｉ

ｃｏｌｏｇｉｃ Ｐａｔｈｏｌ． ２７：１３４－１４２ （１９９９）， Ｂｅｎｄｅｌｅ， ｅｔ ａｌ．， Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ Ｒｈｅｕｍ． ４２：４９８－５０６ （１９９９））。このモデルの特徴は、頑強で容易に測定可能な多発性関節炎の確実な発症及び進行、パンヌス形成を伴う顕著な軟骨の破壊、及び穏和乃至中等度の骨再吸収、並びに骨膜骨の増殖である。

【０２４５】

雌のＬｅｗｉｓラット（約０．２ｋｇ）をイソフルランで麻酔し、ウシＩＩ型コラーゲン２ｍｇ／ｍＬを含有するフロインド不完全アジュバントを、１７日の試験期間中０日及び６日時点で、尾の付け根及び背中の２カ所に注射した。候補化合物は、有効用量で、０日から１７日まで毎日皮下投与された。膝関節の直径をキャリパーで測定し、間接の腫れの低下を有効性の尺度とした。

【０２４６】

マウスの皮膚疾患モデル

オキサゾロンにより誘導される皮膚遅延型過敏症のマウスモデルにおいて、本発明の化合物を評価することが出来る。要するに、８～１０週齢のＢＡＬＢ／ｃマウスの剃毛した腹部に、エタノールに溶解した１％オキサゾロン溶液を局所投与し、この時点を０日とした。投与後６日目、マウスにビヒクル又は漸増用量の本発明の化合物を経口投与し、その直前、及び４時間前、右耳にオキサゾロン０．５％エタノール溶液を局所投与した。翌日（７日）、キャリパー測定により耳の厚さを測定した。本発明の化合物で処理した動物は、対照のビヒクルで処理したものと比べて耳の腫れを顕著に減少させた。これは、本発明の化合物が、オキサゾロンが誘導する皮膚の過敏症の軽減を誘導したことを示唆する。

【０２４７】

マウス喘息モデル

アレルギー性喘息のマウスモデルにおいて、本発明の化合物を評価することが出来る。喘息は、８～１０週齢ＢＡＬＢ／ｃマウスを０及び１０日目にアルムアジュバント中のＯＶＡで感作することによって誘導された。二十日目にマウスにＰＢＳ中のＯＶＡを経鼻投与して、気道の炎症を誘導した。ビヒクルで処理したマウス群と、漸増用量の本発明の化合物で処理したマウス群とを設け、当該処理を２０日から２３日まで行った。２３日目に経鼻ＯＶＡ処理の後、動物の気管支肺胞洗浄（ＢＡＬ）中の細胞浸潤物を解析した。ビヒクルで処理したものと比べて本発明の化合物で処理したマウスにおいてＢＡＬ白血球数の顕著な減少が認められ、これは、本発明の化合物が、このモデルにおいて効果的であることを示唆する。

【０２４８】

マウス癌モデル

この実施例は、悪性細胞の治療におけるＣＣＲ１アンタゴニストの有効性を評価するための手順を記載する。通常のマウス系統に、ＯＶＡによるワクチン化に続く癌特異的抗原応答の容易な評価を可能とするためにＯＶＡをトランスフェクションしたマウス胸腺腫ＥＬ４を含む、様々なよく特徴付けられたマウス腫瘍株を移植した。これらの腫瘍モデルのいずれかからの３種類のマウス系列において、以下のようにＣＣＲ１アンタゴニストの有効性を試験した。第一のマウス系列には、腫瘍移植直後に、その後、様々な投与スケジュールで、追加でＰＢＳ及びＴｗｅｅｎ０．５％を腹腔内投与した。第二のマウス系列は、腫瘍移植直後に、その後、様々な投与スケジュールで、様々な用量のＣＣＲ１アンタゴニストを、腹腔内、静脈内、皮下、筋肉内、経口、又は他の投与様式で投与したマウスの群からなる。第三のマウス系列は陽性対照であり、腫瘍移植直後に、その後、様々な投与スケジュールで、抗ＩＬ４抗体、抗ＩＦＮｇ抗体、ＩＬ４又はＴＮＦのいずれかを腹腔内投与した群からなる。有効性は、腫瘍の増殖対退縮を通じてモニターされた。ＯＶＡをトランスフェクションしたＥＬ４胸腺腫モデルの場合、細胞溶解性ＯＶＡ特異的応答が、インビトロでＯＶＡを用いてリンパ節細胞の流出を刺激し、７２時間時点での抗原特異的細胞毒性を測定することにより測定できる。

【０２４９】

炎症性腸疾患のマウスモデル

Ｐ－糖タンパク質遺伝子を欠くＭＤＲ１ａ－ノックアウトマウスは、特定の無病原体条件下で、大腸炎を自然に発症する。これらの動物における病理学は、ヒトの潰瘍性大腸炎に類似のＴｈ１型Ｔ細胞媒介性炎症として特徴付けられている。疾患は通常生後８～１０週辺りで生じ始める。しかしながら、疾患が発症する齢及び最高の浸透レベルは、異なる動物施設の間で顕著に変化する。ＭＤＲ１ａノックアウトマウスを使用した実験において、ＣＣＲ１アンタゴニストは、投与の時間に依存して、予防的に、又は治療的に評価され得る。雌マウス（ｎ＝３４）に、例えば有効用量で毎日皮下投与等の適切な方法で、本発明の化合物を投与した。この実験は、ＩＢＤ関連成長遅延及び肛門の滲出及び炎症の評点により評価された。肛門の滲出及び炎症を減少させ、又はＩＢＤ関連成長遅延を阻害する化合物は、この表示における化合物の有効性を示唆する。

【０２５０】

固形腫瘍のマウスモデル

マウスＲＥＮＣＡ腫瘍モデルは、肺への自然な転移において成人腎細胞癌の進行を正確に模倣し、固形腫瘍のモデルとして利用される。Ｂａｌｂ／ｃ６～８週齢雌マウスの腎臓被膜下に約５ｅ５のＲＥＮＣＡ細胞（マウス腎臓腺癌； ＡＴＣＣ ｃａｔ# ＣＲＬ－２９４７）を播種し、腎臓腫瘍の増殖を２２日間観察し、早くて１５日目には、肺への転移が観察された。動物にビヒクル又は本発明の化合物を、例えば腫瘍移植時点から毎日皮下投与して、最初の成長に対する効果をモニタリングし、又は時間が経ってから（例えば７日）、転移に対する影響をモニタリングした。原発腫瘍領域は、機械式キャリパーを使用して週２回測定された。腫瘍の体積は、ｖ＝ｐａｂ２／６で計算され、ここでａは最長の直径、ｂは次に長いａに直交する直径を示す。腫瘍体積又は腫瘍の発生率の減少は、この表示における化合物の有効性を示唆する。

【０２５１】

放射線誘導性肺疾患のマウスモデル

ＲＩＰＤからの回復における本発明の化合物の有効性を評価するために、様々なモデルを使用出来る。例えばＴｏｋｕｄａらは、ブレオマイシン誘導肺線維症のモデルを記載している（Ｔｏｋｕｄａ ｅｔ ａｌ，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ． １６４（５）：２７４５－５１ （２０００））。あるいは、Ｙａｎｇらは、直接の放射線誘導疾患のモデルを記載している（Ｙａｎｇ ｅｔ ａｌ，Ａｍ Ｊ Ｒｅｓｐｉｒ Ｃｅｌｌ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ． ４５（１）：１２７－３５ （２０１１））。要するに、麻酔した１０～１２週齢の処理又は無処理マウスを不動化し、胸腔以外の全身を遮蔽し、セシウム源から、１．６５ Ｇｙ／ｍｉｎで、１４．５ Ｇｙの単発線量の放射線照射をした。この用量で、生存率は、適切な数の動物における長期間の解析が可能となるのに充分であった。化合物の有効性は、当業者に知られる様々な方法、例えば肺の機械的評価、肺のヒドロキシプロリンレベル等により評価できる。

【０２５２】

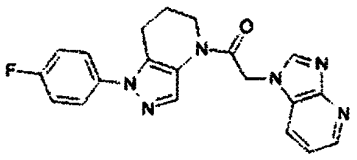
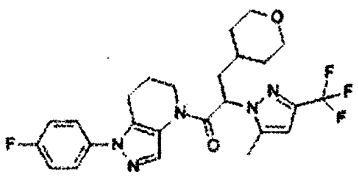
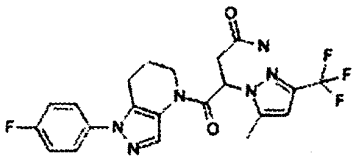
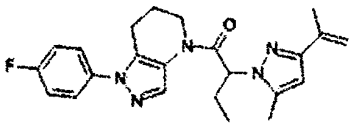
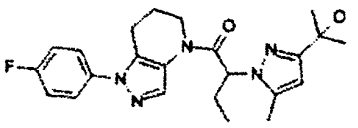
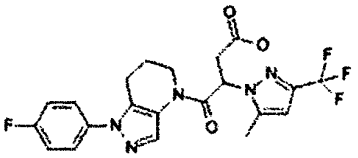
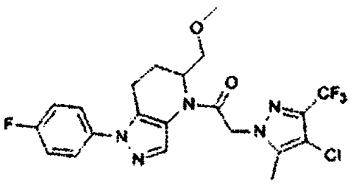
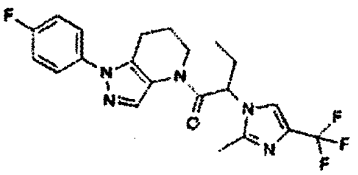
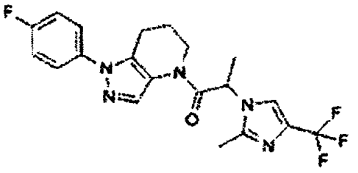
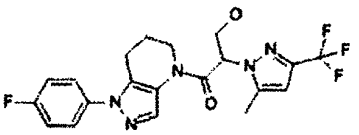
下記表において、本発明の代表的な化合物の構造及び活性を記載する。活性は、上記ケモタキシスアッセイ又は結合アッセイに関して、以下のように表記する。＋，IC_{50} ＞ １２．５ ｕＭ；＋＋，２５００ ｎＭ ＜ IC_{50} ＜ １２．５ ｕＭ；＋＋＋，１０００ ｎＭ ＜ IC_{50} ＜ ２５００ ｎＭ；ａｎｄ ＋＋＋＋，IC_{50} ＜ １０００ ｎＭ。

【０２５３】

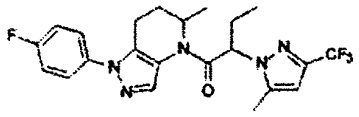
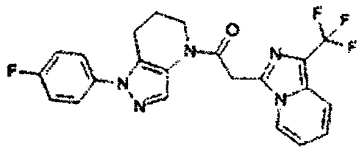
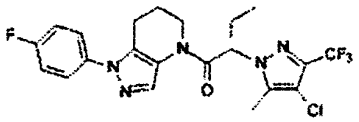
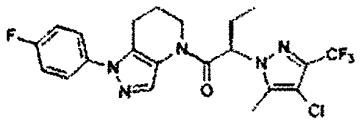
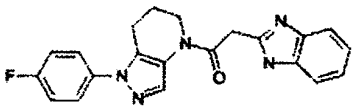
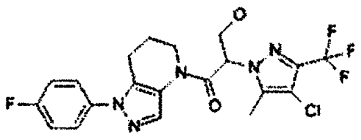
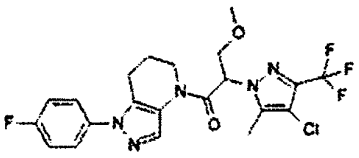
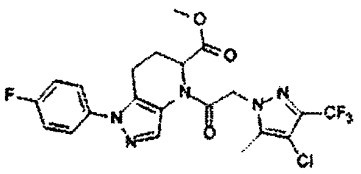
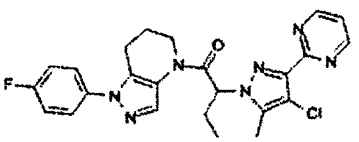
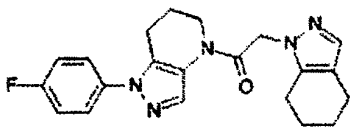
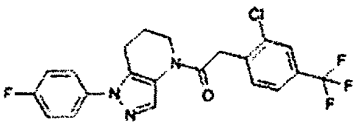
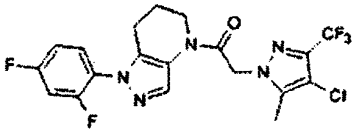
【表１】

表１

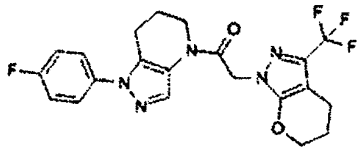
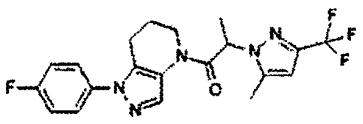
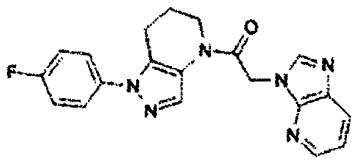
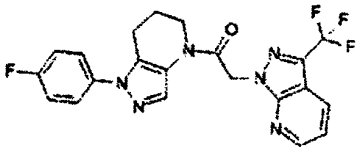
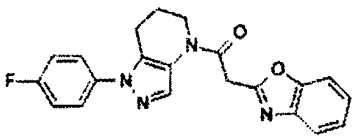
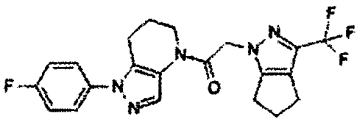
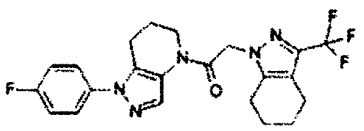
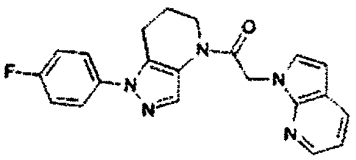
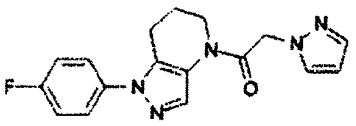
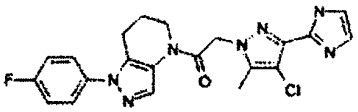
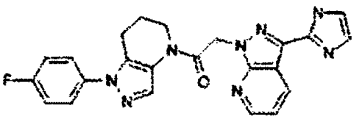
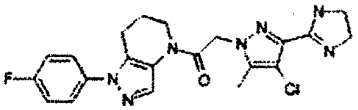
具体例

例	CTX IC50 (nM)	例	CTX IC50 (nM)
 1.001	++	 1.002	++++
 1.003	++++	 1.004	++++
 1.005	++++	 1.006	++
 1.007	++++	 1.008	++++
 1.009	++++	 1.010	++++

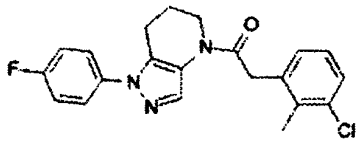
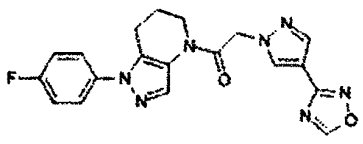
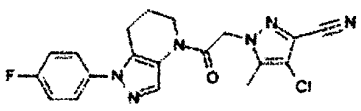
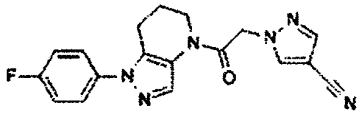
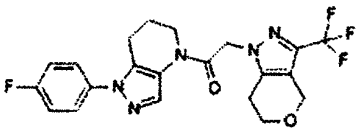
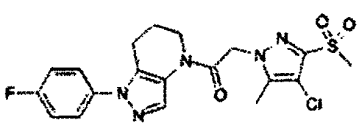
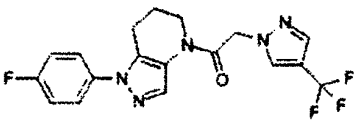
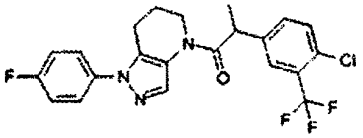
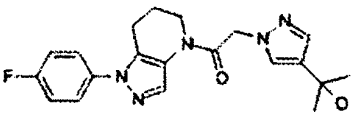
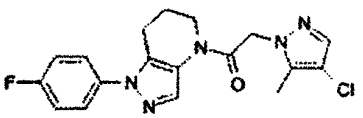
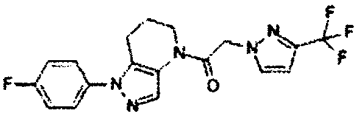
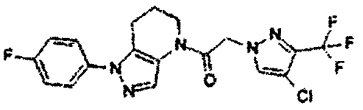
【表２】

 1.011	++++	 1.012	++++
 1.013	++++	 1.014	++++
 1.015	++++	 1.016	++++
 1.017	++++	 1.018	++++
 1.019	++++	 1.020	++++
 1.021	++++	 1.022	++++

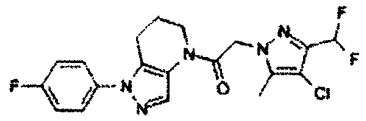
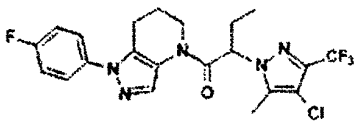
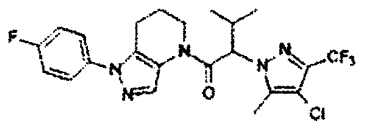
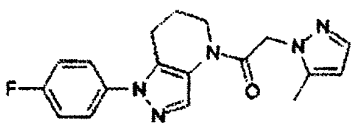
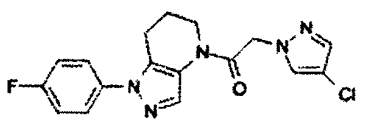
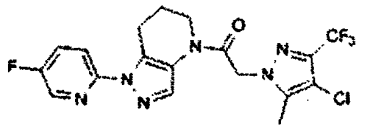
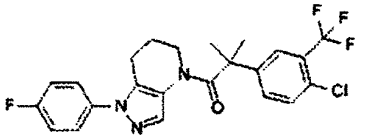
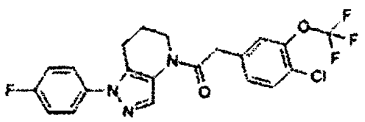
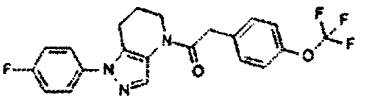
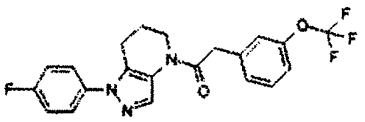
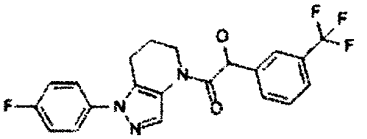
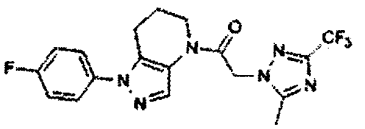
【表３】

 1.023	++++	 1.024	++++
 1.025	++++	 1.026	++++
 1.027	++++	 1.028	++++
 1.029	++++	 1.030	++++
 1.031	+	 1.032	++++
 1.033	++++	 1.034	++++

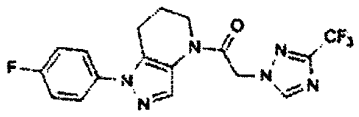
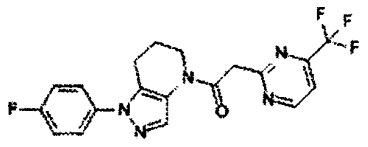
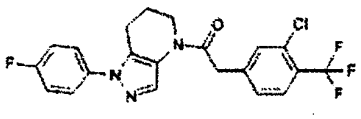
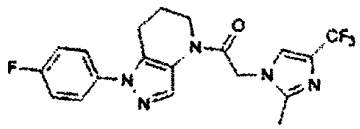
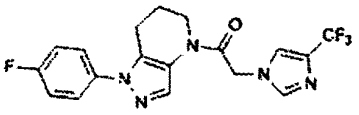
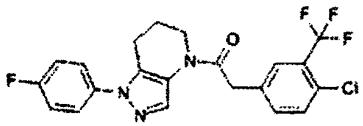
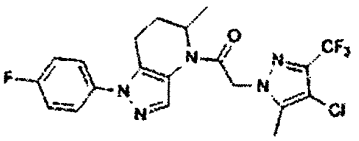
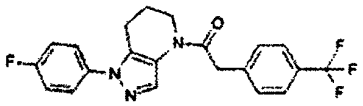
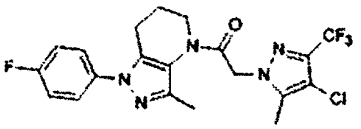
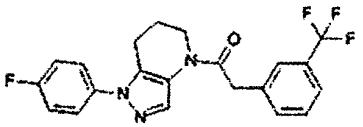
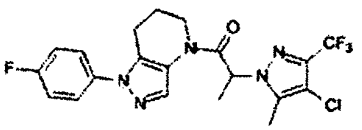
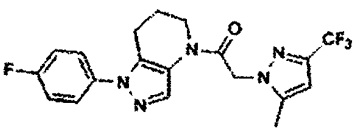
【表４】

 1.035	+	 1.036	++++
 1.037	++++	 1.038	++
 1.039	++++	 1.040	++++
 1.041	++++	 1.042	++++
 1.043	++	 1.044	++++
 1.045	++++	 1.046	++++

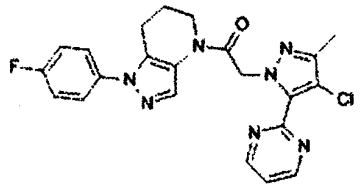
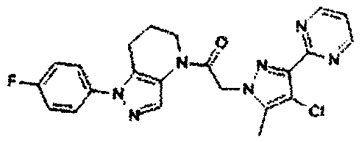
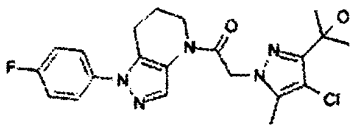
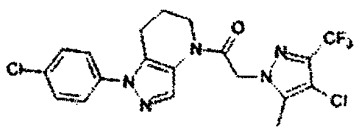
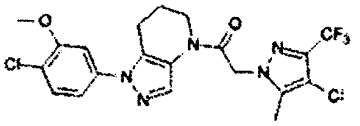
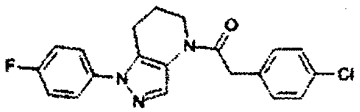
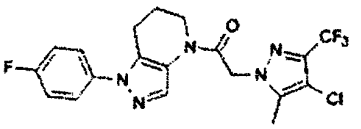
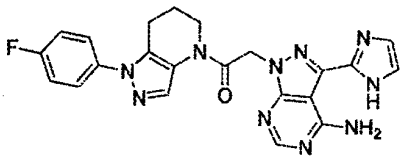
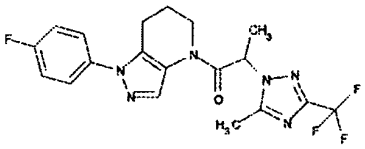
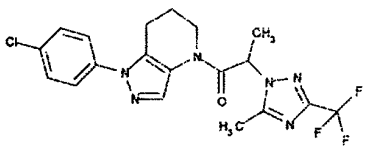
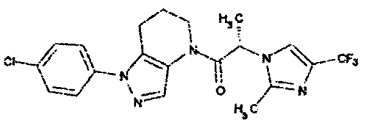
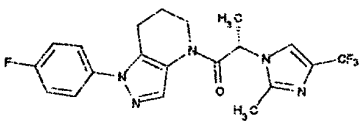
【表５】

 1.047	++++	 1.048	++++
 1.049	++++	 1.050	++++
 1.051	++++	 1.052	++++
 1.053	++++	 1.054	++++
 1.055	++++	 1.056	+++
 1.057	+++	 1.058	++++

【表６】

 1.059	++++	 1.060	++
 1.061	++++	 1.062	++++
 1.063	++++	 1.064	++++
 1.065	++++	 1.066	++++
 1.067	++++	 1.068	++++
 1.069	++++	 1.070	++++

【表７】

 1.071	++++	 1.072	++++
 1.073	++++	 1.074	++++
 1.075	++++	 1.076	++++
 1.077	++++	 1.078	++++
 1.079	++++	 1.080	++++
 1.081	++++	 1.082	++++

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
A61P 19/02	*(2006.01)*	A61K	31/506	
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61K	31/519	
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P	19/02	
A61P 37/06	*(2006.01)*	A61P	29/00	101
A61P 17/00	*(2006.01)*	A61P	25/00	
A61P 9/00	*(2006.01)*	A61P	37/06	
A61P 1/04	*(2006.01)*	A61P	17/00	
A61P 37/08	*(2006.01)*	A61P	9/00	
A61P 11/06	*(2006.01)*	A61P	1/04	
A61P 25/28	*(2006.01)*	A61P	37/08	
A61P 25/16	*(2006.01)*	A61P	11/06	
A61P 17/06	*(2006.01)*	A61P	25/28	
A61P 37/02	*(2006.01)*	A61P	25/16	
A61P 9/10	*(2006.01)*	A61P	17/06	
A61P 11/00	*(2006.01)*	A61P	37/02	
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	9/10	
A61K 45/00	*(2006.01)*	A61P	11/00	
		A61P	43/00	111
		A61K	45/00	

(74)代理人 100117019
弁理士 渡辺 陽一
(74)代理人 100150810
弁理士 武居 良太郎
(74)代理人 100182730
弁理士 大島 浩明
(72)発明者 シイ チェン
アメリカ合衆国, カリフォルニア 94303, イースト パロ アルト, ビーチ ストリート 1198
(72)発明者 ディーン アール. ドラゴリ
アメリカ合衆国, カリフォルニア 94024, ロス アルトス, サマーヒル アベニュ 2464
(72)発明者 ピンチェン ファン
アメリカ合衆国, カリフォルニア 94539, フリーモント, カレンダ コモンズ 2157
(72)発明者 ヤンドン リ
アメリカ合衆国, カリフォルニア 95127, サンノゼ, ラ ケブラダ ウェイ 121
(72)発明者 ジェイ ピー. パワーズ
アメリカ合衆国, カリフォルニア 94044, パシフィカ, ロッカウェイ ビーチ アベニュ 745
(72)発明者 スリーニバス プンナ
アメリカ合衆国, カリフォルニア 94086, サニーベール, ビセンテ ドライブ 1266, #ビー
(72)発明者 田中 裕子
アメリカ合衆国, カリフォルニア 94404, フォスター シティ, カタマラン ストリート 815 #1
(72)発明者 ペングリー チャン
アメリカ合衆国, カリフォルニア 94404, フォスター シティ, ジャマイカ ストリート

１０３６

審査官　伊藤　幸司

(56)参考文献　特表２００７－５１３９６９（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１２／０８７７８２（WO，Ａ１）
米国特許出願公開第２００７／００８８０３６（ＵＳ，Ａ１）
Med Chem Res，２０１１年，20，pp.239-244

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