

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4812778号
(P4812778)

(45) 発行日 平成23年11月9日 (2011. 11. 9)

(24) 登録日 平成23年9月2日 (2011. 9. 2)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 413/04 (2006. 01)

C O 7 D 413/04 C S P

C O 7 D 413/14 (2006. 01)

C O 7 D 413/14

A 6 1 K 31/4245 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4245

A 6 1 K 31/454 (2006. 01)

A 6 1 K 31/454

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 5 (全 68 頁)

(21) 出願番号 特願2007-555667 (P2007-555667)
 (86) (22) 出願日 平成18年2月17日 (2006. 2. 17)
 (65) 公表番号 特表2008-530188 (P2008-530188A)
 (43) 公表日 平成20年8月7日 (2008. 8. 7)
 (86) 国際出願番号 PCT/FR2006/000368
 (87) 国際公開番号 W02006/087480
 (87) 国際公開日 平成18年8月24日 (2006. 8. 24)
 審査請求日 平成20年9月30日 (2008. 9. 30)
 (31) 優先権主張番号 0501860
 (32) 優先日 平成17年2月21日 (2005. 2. 21)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 504456798
 サノフイーアベンティス
 フランス国、エフー 7 5 0 1 3 ・ パリ、ア
 ブニユ・ドウ・フランス、1 7 4
 (74) 代理人 100062007
 弁理士 川口 義雄
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100140523
 弁理士 渡邊 千尋
 (74) 代理人 100119253
 弁理士 金山 賢教
 (74) 代理人 100103920
 弁理士 大崎 勝真

最終頁に続く

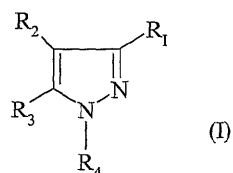
(54) 【発明の名称】 (1, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール-3-イル) オキサジアゾール誘導体、この調製方法
 および治療剤におけるこの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) に対応する化合物およびこの水和物またはこの溶媒和物。

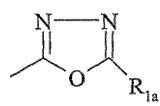
【化 1】



〔式中、

R₁ は、

【化 2】



から選ばれる複素環基を表し；

R_{1a} は、(C₁ - C₇) アルキル基 (この (C₁ - C₇) アルキル基は置換されていなくまた

は

- a) 1つ以上のハロゲン原子、
 - b) ($C_1 - C_4$) アルコキシ基、トリフルオロメトキシ基またはフェノキシ基、
 - c) 置換されていないまたはハロゲン原子、($C_1 - C_4$) アルキル基、($C_1 - C_4$) アルコキシ基、トリフルオロメチル基もしくはトリフルオロメトキシ基から独立して選ばれる置換基によって一置換、二置換もしくは三置換されているフェニル基、
 - d) チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、フリル基またはピラゾリル基から選ばれる芳香族複素環基
- により置換されている。) ;

置換されていないまたは($C_1 - C_4$) アルキル基によって1回以上置換されている非芳香族 $C_3 - C_{12}$ 炭素環基 ; 10

置換されていないまたはハロゲン原子、($C_1 - C_4$) アルキル基、($C_1 - C_4$) アルコキシ基、トリフルオロメチル基もしくはトリフルオロメトキシ基から独立して選ばれる置換基によって一置換、二置換もしくは三置換されているフェニル基 ;

- $NR_5 R_6$ 基 ;
- $NR_7 COR_8$ 基 ;
- $COOR_9$ 基 ;
- $CONR_{10} R_{11}$ 基 ;
- $S - R_{12}$ 基 ;
- $S(O)_m R_{13}$ 基 (式中、 m は 1 または 2 である。) ;
- $O - R_{14}$ 基

20

を表し ;

R_2 は ($C_1 - C_5$) アルキル基またはシアノ基を表し ;

R_3 は置換されていないまたはハロゲン原子、($C_1 - C_4$) アルキル基、($C_1 - C_4$) アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基もしくは $S(O)_n$ Alk 基から独立して選ばれる置換基によって一置換、二置換もしくは三置換されているフェニル基を表し ;

R_4 は置換されていないまたはハロゲン原子、($C_1 - C_4$) アルキル基、($C_1 - C_4$) アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基もしくは $S(O)_n$ Alk 基から独立して選ばれる置換基によって一置換、二置換もしくは三置換されているフェニル基を表し ; 30

R_5 および R_6 はそれぞれが独立して水素原子または ($C_1 - C_4$) アルキル基を表し ; そうでなければ、

R_5 および R_6 は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジンまたはモルホリンから選ばれる複素環基を構成し ;

R_7 は水素原子または ($C_1 - C_3$) アルキル基を表し ;

R_8 は ($C_1 - C_4$) アルキル基を表し ;

R_9 は ($C_1 - C_4$) アルキル基を表し ;

R_{10} および R_{11} はそれぞれが独立して水素原子、($C_1 - C_4$) アルキル基またはベンジル基を表し ; そうでなければ、 40

R_{10} および R_{11} は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジンまたはモルホリンから選ばれる複素環基を構成し ;

R_{12} は水素原子、($C_1 - C_7$) アルキル基、($C_3 - C_7$) シクロアルキル基、($C_3 - C_7$) シクロアルキルメチル基、ベンジル基またはフェネチル基を表し ;

R_{13} は ($C_1 - C_7$) アルキル基、($C_3 - C_7$) シクロアルキル基、($C_3 - C_7$) シクロアルキルメチル基、ベンジル基またはフェネチル基を表し ;

R_{14} は ($C_1 - C_7$) アルキル基またはフェニル基 (このフェニル基は置換されていなくまたはハロゲン原子、($C_1 - C_4$) アルキル基、($C_1 - C_4$) アルコキシ基、トリフルオロメチル基もしくはトリフルオロメトキシ基から独立して選ばれる置換基によって一置換、二置換もしくは三置換されている。) を表し ; 50

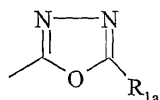
$\underline{n}$ は 0、1 または 2 を表し；

$\underline{A1k}$ は $(C_1 - C_4)$ アルキル基を表す。]

【請求項 2】

R_I が基

【化 3】



を表し；

R_{1a} が、

メチル基、プロピル基、イソプロピル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、3-フェニルプロピル基、イソブチル基、tert-ブチル基、1-プロピルブチル基、1-(4-クロロフェニル)-1-メチルエチル基、2-フェニルエチル基、2-(3-フルオロフェニル)エチル基、2-(3-クロロフェニル)エチル基、ベンジル基、3-(4-メトキシフェニル)プロピル基、4-フェニルブチル基、2-フェノキシエチル基、(2-チエニル)メチル基、2-(2-チエニル)エチル基または3-(2-チエニル)プロピル基；

シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロヘキシル基または1-アダマンチル基；

3-(トリフロロメチル)フェニル基；

アミノ基、ジメチルアミノ基またはピペリド-1-イル基；

アセチルアミノ基またはピバロイルアミノ基；

エトキシカルボニル基；

tert-ブチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、ベンジルアミノカルボニル基またはピペリド-1-イルカルボニル基；

メルカプト基、イソプロピルチオ基、イソブチルチオ基、(1-エチルプロピル)チオ基、(シクロプロピルメチル)チオ基、ベンジルチオ基または2-フェニルエチルチオ基；

ベンジルスルフィニル基、(2-フェニルエチル)スルフィニル基、イソプロピルスルホニル基、(1-エチルプロピル)スルホニル基、(シクロプロピルメチル)スルホニル基、ベンジルスルホニル基または(2-フェニルエチル)スルホニル基

を表し；

R_2 がメチル基、エチル基またはシアノ基を表し；

R_3 が4-ブロモフェニル基または4-クロロフェニル基を表し；

R_4 が2-クロロフェニル基または2, 4-ジクロロフェニル基を表す、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物およびこの水和物またはこの溶媒和物。

【請求項 3】

2-(tert-ブチル)-5-[1-(2-クロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-1, 3, 4-オキサジアゾール；

2-[1-(2-クロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-5-イソプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール；

2-(tert-ブチル)-5-[5-(4-クロロフェニル)-1-(2, 4-ジクロロフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-1, 3, 4-オキサジアゾール；

2-[5-(4-クロロフェニル)-1-(2, 4-ジクロロフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-5-イソプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール；

2-[5-(4-クロロフェニル)-1-(2, 4-ジクロロフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-5-イソブチル-1, 3, 4-オキサジアゾール；

2-[5-(4-クロロフェニル)-1-(2, 4-ジクロロフェニル)-4-メチル

10

20

30

40

50

－ 1 H－ピラゾール－ 3－イル］－ 5－（ 1－エチルプロピル）－ 1， 3， 4－オキサジアゾール；

2－［ 5－（ 4－クロロフェニル）－ 1－（ 2， 4－ジクロロフェニル）－ 4－メチル－ 1 H－ピラゾール－ 3－イル］－ 5－（ 3－フェニルプロピル）－ 1， 3， 4－オキサジアゾール；

2－［ 5－（ 4－クロロフェニル）－ 1－（ 2， 4－ジクロロフェニル）－ 4－メチル－ 1 H－ピラゾール－ 3－イル］－ 5－シクロヘキシル－ 1， 3， 4－オキサジアゾール；

2－（ 1－アダマンチル）－ 5－［ 5－（ 4－クロロフェニル）－ 1－（ 2， 4－ジクロロフェニル）－ 4－メチル－ 1 H－ピラゾール－ 3－イル］－ 1， 3， 4－オキサジアゾール；

10

1－［ 5－［ 5－（ 4－クロロフェニル）－ 1－（ 2， 4－ジクロロフェニル）－ 4－メチル－ 1 H－ピラゾール－ 3－イル］－ 1， 3， 4－オキサジアゾール－ 2－イル］ピペリジン；

5－［ 5－（ 4－クロロフェニル）－ 1－（ 2， 4－ジクロロフェニル）－ 4－メチル－ 1 H－ピラゾール－ 3－イル］－ 1， 3， 4－オキサジアゾール－ 2－アミン；

N－［ 5－［ 5－（ 4－クロロフェニル）－ 1－（ 2， 4－ジクロロフェニル）－ 4－メチル－ 1 H－ピラゾール－ 3－イル］－ 1， 3， 4－オキサジアゾール－ 2－イル］アセトアミド；

N－［ 5－［ 5－（ 4－クロロフェニル）－ 1－（ 2， 4－ジクロロフェニル）－ 4－メチル－ 1 H－ピラゾール－ 3－イル］－ 1， 3， 4－オキサジアゾール－ 2－イル］－ 2， 2－ジメチルプロパンアミド；

20

2－［ 5－（ 4－ブロモフェニル）－ 1－（ 2， 4－ジクロロフェニル）－ 4－エチル－ 1 H－ピラゾール－ 3－イル］－ 5－メチル－ 1， 3， 4－オキサジアゾール；

2－［ 5－（ 4－ブロモフェニル）－ 1－（ 2， 4－ジクロロフェニル）－ 4－エチル－ 1 H－ピラゾール－ 3－イル］－ 5－イソプロピル－ 1， 3， 4－オキサジアゾール；

2－［ 5－（ 4－ブロモフェニル）－ 1－（ 2， 4－ジクロロフェニル）－ 4－エチル－ 1 H－ピラゾール－ 3－イル］－ 5－（ t e r t－ブチル）－ 1， 3， 4－オキサジアゾール；

2－［ 5－（ 4－ブロモフェニル）－ 1－（ 2， 4－ジクロロフェニル）－ 4－エチル－ 1 H－ピラゾール－ 3－イル］－ 5－（ 1－プロピルブチル）－ 1， 3， 4－オキサジアゾール；

30

2－［ 5－（ 4－ブロモフェニル）－ 1－（ 2， 4－ジクロロフェニル）－ 4－エチル－ 1 H－ピラゾール－ 3－イル］－ 5－（ 1， 1－ジメチルプロピル）－ 1， 3， 4－オキサジアゾール；

2－［ 5－（ 4－ブロモフェニル）－ 1－（ 2， 4－ジクロロフェニル）－ 4－エチル－ 1 H－ピラゾール－ 3－イル］－ 5－（ 3－フェニルプロピル）－ 1， 3， 4－オキサジアゾール；

2－［ 5－（ 4－ブロモフェニル）－ 1－（ 2， 4－ジクロロフェニル）－ 4－エチル－ 1 H－ピラゾール－ 3－イル］－ 5－［ 1－（ 4－クロロフェニル）－ 1－メチルエチル］－ 1， 3， 4－オキサジアゾール；

40

2－［ 5－（ 4－ブロモフェニル）－ 1－（ 2， 4－ジクロロフェニル）－ 4－エチル－ 1 H－ピラゾール－ 3－イル］－ 5－シクロプロピル－ 1， 3， 4－オキサジアゾール；

2－［ 5－（ 4－ブロモフェニル）－ 1－（ 2， 4－ジクロロフェニル）－ 4－エチル－ 1 H－ピラゾール－ 3－イル］－ 5－シクロブチル－ 1， 3， 4－オキサジアゾール；

2－［ 5－（ 4－ブロモフェニル）－ 1－（ 2， 4－ジクロロフェニル）－ 4－エチル－ 1 H－ピラゾール－ 3－イル］－ 5－［ 3－（トリフルオロメチル）フェニル］－ 1， 3， 4－オキサジアゾール；

2－［ 5－（ 4－ブロモフェニル）－ 1－（ 2， 4－ジクロロフェニル）－ 4－エチル

50

－1 H－ピラゾール－3－イル]－N，N－ジメチル－1，3，4－オキサジアゾール－2－アミン；

5－（4－クロロフェニル）－1－（2，4－ジクロロフェニル）－3－（5－プロピル－1，3，4－オキサジアゾール－2－イル）－1 H－ピラゾール－4－カルボニトリル；

5－（4－クロロフェニル）－1－（2，4－ジクロロフェニル）－3－（5－イソプロピル－1，3，4－オキサジアゾール－2－イル）－1 H－ピラゾール－4－カルボニトリル；

3－（5－（t e r t－ブチル）－1，3，4－オキサジアゾール－2－イル）－5－（4－クロロフェニル）－1－（2，4－ジクロロフェニル）－1 H－ピラゾール－4－カルボニトリル；

5－（4－クロロフェニル）－1－（2，4－ジクロロフェニル）－3－[5－（3－フェニルプロピル）－1，3，4－オキサジアゾール－2－イル]－1 H－ピラゾール－4－カルボニトリル；

5－（4－クロロフェニル）－3－（5－シクロプロピル－1，3，4－オキサジアゾール－2－イル）－1－（2，4－ジクロロフェニル）－1 H－ピラゾール－4－カルボニトリル；

5－（4－ブromoフェニル）－1－（2，4－ジクロロフェニル）－3－（5－イソプロピル－1，3，4－オキサジアゾール－2－イル）－1 H－ピラゾール－4－カルボニトリル；

5－（4－ブromoフェニル）－3－（5－（t e r t－ブチル）－1，3，4－オキサジアゾール－2－イル）－1－（2，4－ジクロロフェニル）－1 H－ピラゾール－4－カルボニトリル；

5－（4－ブromoフェニル）－1－（2，4－ジクロロフェニル）－3－（5－（3－フェニルプロピル）－1，3，4－オキサジアゾール－2－イル]－1 H－ピラゾール－4－カルボニトリル；

2－[5－（4－クロロフェニル）－1－（2，4－ジクロロフェニル）－4－メチル－1 H－ピラゾール－3－イル]－5－（2－フェニルエチル）－1，3，4－オキサジアゾール；

2－[5－（4－ブromoフェニル）－1－（2，4－ジクロロフェニル）－4－エチル－1 H－ピラゾール－3－イル]－5－[2－（2－チエニル）エチル]－1，3，4－オキサジアゾール；

2－[5－（4－ブromoフェニル）－1－（2，4－ジクロロフェニル）－4－エチル－1 H－ピラゾール－3－イル]－5－（イソブチルチオ）－1，3，4－オキサジアゾール；

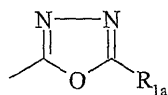
2－[5－（4－ブromoフェニル）－1－（2，4－ジクロロフェニル）－4－エチル－1 H－ピラゾール－3－イル]－5－[(シクロプロピルメチル)チオ]－1，3，4－オキサジアゾール；

から選ばれる請求項1に記載の式（I）の化合物およびこの水和物またはこの溶媒和物。

【請求項4】

R₁が

【化4】



である請求項1に記載の式（I）の化合物を調製するための方法であり、
式

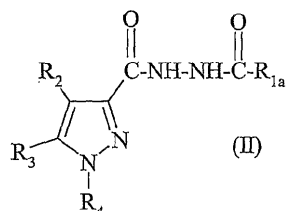
10

20

30

40

【化 5】



(式中、 R_{1a} 、 R_2 、 R_3 および R_4 は請求項 1 に記載の式 (I) の化合物について定義されている通りである。)

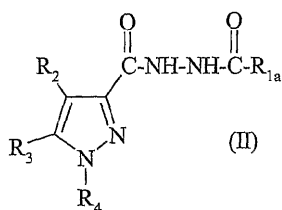
10

の化合物を環化することを特徴とする前記方法。

【請求項 5】

式

【化 6】



20

〔式中、

 R_{1a} は、

($C_1 - C_7$) アルキル基 (この ($C_1 - C_7$) アルキル基は置換されていなくまたは

a) 1 つ以上のハロゲン原子、

b) ($C_1 - C_4$) アルコキシ基またはフェノキシ基、

c) 置換されていないまたはハロゲン原子、($C_1 - C_4$) アルキル基、($C_1 - C_4$) アルコキシ基、トリフルオロメチル基もしくはトリフルオロメトキシ基から独立して選ばれる置換基によって一置換、二置換もしくは三置換されているフェニル基、

30

d) チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、フリル基またはピラゾリル基から選ばれる芳香族複素環基により置換されている。)

置換されていないまたは ($C_1 - C_4$) アルキル基によって 1 回以上置換されている非芳香族 $C_3 - C_{12}$ 炭素環基；

置換されていないまたはハロゲン原子、($C_1 - C_4$) アルキル基、($C_1 - C_4$) アルコキシ基、トリフルオロメチル基もしくはトリフルオロメトキシ基から独立して選ばれる置換基によって一置換、二置換もしくは三置換されているフェニル基；

— NR_5R_6 基；

— $COOR_9$ 基

40

を表し；

R_2 は ($C_1 - C_5$) アルキル基またはシアノ基を表し；

R_3 は置換されていないまたはハロゲン原子、($C_1 - C_4$) アルキル基、($C_1 - C_4$) アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基もしくは $S(O)_n$ Alk 基から独立して選ばれる置換基によって一置換、二置換もしくは三置換されているフェニル基を表し；

R_4 は置換されていないまたはハロゲン原子、($C_1 - C_4$) アルキル基、($C_1 - C_4$) アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基もしくは $S(O)_n$ Alk 基から独立して選ばれる置換基によって一置換、二置換もしくは三置換されているフェニル基を表し；

50

R_5 および R_6 はそれぞれが独立して水素原子または ($C_1 - C_4$) アルキル基を表し；そうでなければ、

R_5 および R_6 は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン、ピロリジン、ペペリジンまたはモルホリンから選ばれる複素環基を構成し；

R_9 は ($C_1 - C_4$) アルキル基を表し；

n は 0、1 または 2 を表し；

Alk は ($C_1 - C_4$) アルキル基を表す。]

の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明の主題は、(1, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール-3-イル) オキサジアゾール誘導体、この調製および治療剤におけるこの適用である。

【背景技術】

【0002】

CB_1 カンナビノイド受容体に対する親和性を有するジフェニルピラゾール誘導体が、特に、EP0576357、EP0656354 および US5624941 の特許、ならびに、特許出願 WO2005/000820 に開示されている。

【0003】

2-(1, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール誘導体が J. Org. Chem. USSR、1989、25(5)、935-940 に記載される。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0004】

今回、 CB_1 カンナビノイド受容体に対するアンタゴニスト性質を有する新規な (1, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール-3-イル) オキサジアゾール誘導体が見出されている。

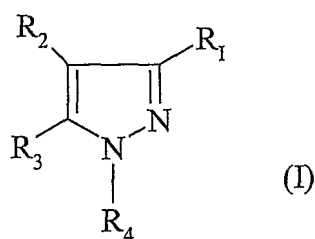
【0005】

本発明の主題は、式 (I) に対応する化合物である。

【0006】

30

【化19】



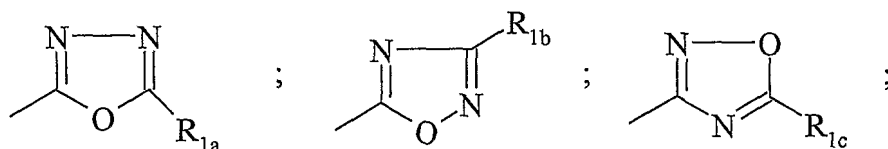
[式中、

R_1 は、

40

【0007】

【化20】



から選ばれる複素環基を表し；

R_{1a} は、

($C_1 - C_7$) アルキル基 (この ($C_1 - C_7$) アルキル基は置換されていなくまた

50

は

- a) 1つ以上のハロゲン原子、
 - b) ($C_1 - C_4$) アルコキシ基、トリフルオロメトキシ基またはフェノキシ基、
 - c) 置換されていないまたはハロゲン原子、($C_1 - C_4$) アルキル基、($C_1 - C_4$) アルコキシ基、トリフルオロメチル基もしくはトリフルオロメトキシ基から独立して選ばれる置換基によって一置換、二置換もしくは三置換されているフェニル基、
 - d) チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、フリル基またはピラゾリル基から選ばれる芳香族複素環基
- により置換されている。) ;

置換されていないまたは($C_1 - C_4$) アルキル基によって1回以上置換されている非芳香族 $C_3 - C_{12}$ 炭素環基 ; 10

置換されていないまたはハロゲン原子、($C_1 - C_4$) アルキル基、($C_1 - C_4$) アルコキシ基、トリフルオロメチル基もしくはトリフルオロメトキシ基から独立して選ばれる置換基によって一置換、二置換もしくは三置換されているフェニル基 ;

- $NR_5 R_6$ 基 ;
- $NR_7 COR_8$ 基 ;
- $COOR_9$ 基 ;
- $CONR_{10} R_{11}$ 基 ;
- $S - R_{12}$ 基 ;
- $S(O)_m R_{13}$ 基 (式中、 m は1または2である。) ;
- $O - R_{14}$ 基

20

を表し ;

R_{1b} は、

($C_1 - C_7$) アルキル基 (この($C_1 - C_7$) アルキル基は置換されていなくまたは

- a) 1つ以上のハロゲン原子、
 - b) ($C_1 - C_4$) アルコキシ基、トリフルオロメトキシ基またはフェノキシ基、
 - c) 置換されていないまたはハロゲン原子、($C_1 - C_4$) アルキル基、($C_1 - C_4$) アルコキシ基、トリフルオロメチル基もしくはトリフルオロメトキシ基から独立して選ばれる置換基によって一置換、二置換もしくは三置換されているフェニル基、
 - d) チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、フリル基またはピラゾリル基から選ばれる芳香族複素環基
- により置換されている。) ;

30

置換されていないまたは($C_1 - C_4$) アルキル基によって1回以上置換されている非芳香族 $C_3 - C_{12}$ 炭素環基 ;

置換されていないまたはハロゲン原子、($C_1 - C_4$) アルキル基、($C_1 - C_4$) アルコキシ基、トリフルオロメチル基もしくはトリフルオロメトキシ基から独立して選ばれる置換基によって一置換、二置換もしくは三置換されているフェニル基 ;

- $NR_{15} R_{16}$ 基 ;
- $NR_7 COR_8$ 基

40

を表し ;

R_{1c} は、

($C_1 - C_7$) アルキル基 (この($C_1 - C_7$) アルキル基は置換されていなくまたは

- a) 1つ以上のハロゲン原子、
- b) ($C_1 - C_4$) アルコキシ基、トリフルオロメトキシ基またはフェノキシ基、
- c) 置換されていないまたはハロゲン原子、($C_1 - C_4$) アルキル基、($C_1 - C_4$) アルコキシ基、トリフルオロメチル基もしくはトリフルオロメトキシ基から独立して選ばれる置換基によって一置換、二置換もしくは三置換されているフェニル基、
- d) チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、フリル基またはピラゾリル基から

50

選ばれる芳香族複素環基

により置換されている。) ;

置換されていないまたは ($C_1 - C_4$) アルキル基によって 1 回以上置換されている非芳香族 $C_3 - C_{12}$ 炭素環基 ;

置換されていないまたはハロゲン原子、($C_1 - C_4$) アルキル基、($C_1 - C_4$) アルコキシ基、トリフルオロメチル基もしくはトリフルオロメトキシ基から独立して選ばれる置換基によって一置換、二置換もしくは三置換されているフェニル基 ;

-NR₁₅R₁₆ 基 ;

-NR₇COR₈ 基

を表し ;

10

R₂ は ($C_1 - C_5$) アルキル基またはシアノ基を表し ;

R₃ は置換されていないまたはハロゲン原子、($C_1 - C_4$) アルキル基、($C_1 - C_4$) アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基もしくは S(O)_n Alk 基から独立して選ばれる置換基によって一置換、二置換もしくは三置換されているフェニル基を表し ;

R₄ は置換されていないまたはハロゲン原子、($C_1 - C_4$) アルキル基、($C_1 - C_4$) アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基もしくは S(O)_n Alk 基から独立して選ばれる置換基によって一置換、二置換もしくは三置換されているフェニル基を表し ;

R₅ および R₆ はそれぞれが独立して水素原子または ($C_1 - C_4$) アルキル基を表し ; そうでなければ、

20

R₅ および R₆ は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジンまたはモルホリンから選ばれる複素環基を構成し ;

R₇ は水素原子または ($C_1 - C_3$) アルキル基を表し ;

R₈ は ($C_1 - C_4$) アルキル基を表し ;

R₉ は ($C_1 - C_4$) アルキル基を表し ;

R₁₀ および R₁₁ はそれぞれが独立して水素原子、($C_1 - C_4$) アルキル基またはベンジル基を表し ; そうでなければ、

R₁₀ および R₁₁ は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジンまたはモルホリンから選ばれる複素環基を構成し ;

30

R₁₂ は水素原子、($C_1 - C_7$) アルキル基、($C_3 - C_7$) シクロアルキル基、($C_3 - C_7$) シクロアルキルメチル基、ベンジル基またはフェネチル基を表し ;

R₁₃ は ($C_1 - C_7$) アルキル基、($C_3 - C_7$) シクロアルキル基、($C_3 - C_7$) シクロアルキルメチル基、ベンジル基またはフェネチル基を表し ;

R₁₄ は ($C_1 - C_7$) アルキル基またはフェニル基 (このフェニル基は置換されていなくまたはハロゲン原子、($C_1 - C_4$) アルキル基、($C_1 - C_4$) アルコキシ基、トリフルオロメチル基もしくはトリフルオロメトキシ基から独立して選ばれる置換基によって一置換、二置換もしくは三置換されている。) を表し ;

R₁₅ および R₁₆ はそれぞれが独立して水素原子または ($C_1 - C_4$) アルキル基を表し ;

40

n は 0、1 または 2 を表し ;

Alk は ($C_1 - C_4$) アルキル基を表す。]

【0008】

式 (I) の化合物は 1 つ以上の不斉炭素原子を含むことができる。従って、式 (I) の化合物はエナンチオマーまたはジアステレオマーの形態で存在することができる。これらのエナンチオマー、ジアステレオマーならびにこれらの混合物 (ラセミ混合物を含む。) は本発明の一部を形成する。

【0009】

式 (I) の化合物は、水和物または溶媒和物の形態で、すなわち、1 個以上の水分子との会合体または結合体、または、溶媒との会合体または結合体の形態で存在することがで

50

きる。このような水和物および溶媒和物もまた本発明の一部を形成する。

【0010】

用語「ハロゲン原子」は、臭素原子、塩素原子、フッ素原子またはヨウ素原子を意味することが理解される。

【0011】

用語「(C₁ - C₃) アルキル」または用語「(C₁ - C₄) アルキル」、用語「(C₁ - C₅) アルキル」もしくは用語「(C₁ - C₇) アルキル」のそれぞれは、1個から3個の炭素原子を含む直鎖アルキル基または分枝状アルキル基または1個から4個の炭素原子を含む直鎖アルキル基もしくは分枝状アルキル基、1個から5個の炭素原子を含む直鎖アルキル基もしくは分枝状アルキル基または1個から7個の炭素原子を含む直鎖アルキル基もしくは分枝状アルキル基のそれぞれを意味することが理解される（例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基またはヘプチル基）。

10

【0012】

用語「(C₁ - C₄) アルコキシ」は、1個から4個の炭素原子を含む直鎖アルコキシ基または分枝状アルコキシ基を意味することが理解される（例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、sec-ブトキシ基またはtert-ブトキシ基）。

【0013】

20

用語「(C₃ - C₇) シクロアルキル」は、3個から7個の炭素原子の環状アルキル基を意味することが理解される（例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基またはシクロヘプチル基）。

【0014】

非芳香族 C₃ - C₁₂ 炭素環基は、単環式の基、または、縮合多環基、架橋多環基またはスピロ多環基を含む。単環式の基には、シクロアルキル基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはシクロオクチルが含まれる。縮合型、架橋型またはスピロ型の二環式または三環式の基には、例えば、ノルボルニル基、ボルニル基、イソボルニル基、ノルアダマンチル基、アダマンチル基、スピロ[5.5]ウンデシル基、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル基、ビスクロ[3.2.1]オクチル基またはビスクロ[3.1.1]ヘプチル基が含まれる。

30

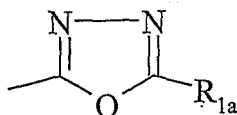
【0015】

下記の化合物が、本発明の主題である式(I)の化合物の中から選択される。

R₁ が、基：

【0016】

【化21】



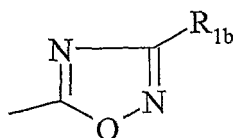
40

を表し、置換基 R_{1a}、置換基 R₂、置換基 R₃ および置換基 R₄ が式(I)の化合物について定義される通りである式(IA)の化合物；

R₁ が、基：

【0017】

【化 2 2】



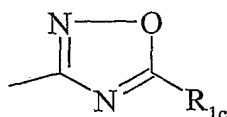
を表し、置換基 R_{1b} 、置換基 R_2 、置換基 R_3 および置換基 R_4 が式 (I) の化合物について定義される通りである式 (I B) の化合物；

R_1 が、基：

【0018】

10

【化 2 3】



を表し、置換基 R_{1c} 、置換基 R_2 、置換基 R_3 および置換基 R_4 が式 (I) の化合物について定義される通りである式 (I C) の化合物。

【0019】

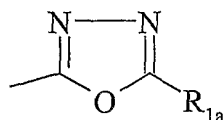
本発明によれば、

20

R_1 が、

【0020】

【化 2 4】



を表し；

R_{1a} が、

30

・置換されていないまたはフェニル基によって置換されている ($C_1 - C_7$) アルキル基 (このフェニル基自体は置換されていなくまたはハロゲン原子、($C_1 - C_4$) アルキル基、($C_1 - C_4$) アルコキシ基、トリフルオロメチル基もしくはトリフルオロメトキシ基から独立して選ばれる置換基によって一置換、二置換もしくは三置換されている。)；

・置換されていないまたは ($C_1 - C_4$) アルキル基によって 1 回以上置換されている非芳香族 $C_3 - C_{12}$ 炭素環基；

・置換されていないまたはハロゲン原子、($C_1 - C_4$) アルキル基、($C_1 - C_4$) アルコキシ基、トリフルオロメチル基もしくはトリフルオロメトキシ基から独立して選ばれる置換基によって一置換、二置換もしくは三置換されるフェニル基；

40

・ $-NR_5R_6$ 基；

・ $-NR_7COR_8$ 基

を表し；

R_2 が ($C_1 - C_5$) アルキル基またはシアノ基を表し；

R_3 が、置換でされていないまたはハロゲン原子、($C_1 - C_4$) アルキル基、($C_1 - C_4$) アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基もしくは $S(O)_n$ Alk 基から独立して選ばれる置換基によって一置換、二置換もしくは三置換されているフェニル基を表し；

R_4 が、置換されていないまたはハロゲン原子、($C_1 - C_4$) アルキル基、($C_1 - C_4$) アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基もしくは $S(O)$

50

n A 1 k 基から独立して選ばれる置換基によって一置換、二置換もしくは三置換されているフェニル基を表し；

R_5 および R_6 が、それぞれが独立して、水素原子または ($C_1 - C_4$) アルキル基を表し；そうでなければ、

R_5 および R_6 が、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジンまたはモルホリンから選ばれる複素環基を構成し；

R_7 が水素原子または ($C_1 - C_3$) アルキル基を表し；

R_8 が ($C_1 - C_4$) アルキル基を表し；

n が 0、1 または 2 を表し；

A 1 k が ($C_1 - C_4$) アルキル基を表す、

式 (I) の、塩基形態での化合物および水和物形態または溶媒和物形態での化合物が好ましい。

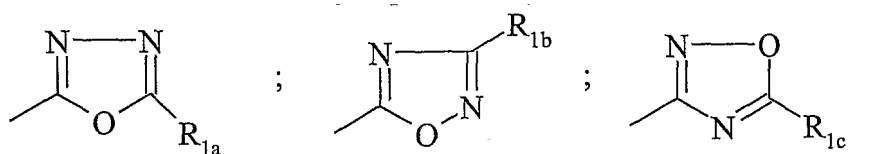
【0021】

本発明の主題である式 (I) の化合物の中で、第 1 の群の化合物は、

R_1 が、

【0022】

【化 25】



から選ばれる複素環基を表し；

R_{1a} が、

- ・メチル基、プロピル基、イソプロピル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、3-フェニルプロピル基、イソブチル基、tert-ブチル基、1-プロピルブチル基、1-(4-クロロフェニル)-1-メチルエチル基、2-フェニルエチル基、2-(3-フルオロフェニル)エチル基、2-(3-クロロフェニル)エチル基、ベンジル基、3-(4-メトキシフェニル)プロピル基、4-フェニルブチル基、2-フェノキシエチル基、(2-チエニル)メチル基、2-(2-チエニル)エチル基または3-(2-チエニル)プロピル基；

- ・シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロヘキシル基または1-アダマンチル基；

- ・3-(トリフロロメチル)フェニル基；

- ・アミノ基、ジメチルアミノ基またはピペリド-1-イル基；

- ・アセチルアミノ基またはピバロイルアミノ基；

- ・エトキシカルボニル基；

- ・tert-ブチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、ベンジルアミノカルボニル基またはピペリド-1-イルカルボニル基；

- ・メルカプト基、イソプロピルチオ基、イソブチルチオ基、(1-エチルプロピル)チオ基、(シクロプロピルメチル)チオ基、ベンジルチオ基または2-フェニルエチルチオ基；

- ・ベンジルスルフィニル基、(2-フェニルエチル)スルフィニル基、イソプロピルスルホニル基、(1-エチルプロピル)スルホニル基、(シクロプロピルメチル)スルホニル基、ベンジルスルホニル基または(2-フェニルエチル)スルホニル基を表し；

R_{1b} がイソプロピル基またはtert-ブチル基を表し；

R_{1c} がtert-ブチル基、2-フェニルエチル基または2-(2-チエニル)エチル基を表し；

R_2 がメチル基、エチル基またはシアノ基を表し；

R_3 が4-ブロモフェニル基または4-クロロフェニル基を表し；

R₄ が 2-クロロフェニル基または 2, 4-ジクロロフェニル基を表す、化合物およびこれらの水和物またはこれらの溶媒和物から構成される。

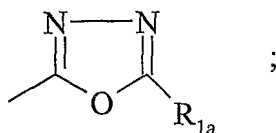
【0023】

本発明の主題である式 (I A) の化合物の中で、別の一群の化合物は、

R₁ が、基：

【0024】

【化26】



10

を表し；

R_{1a} が、

- ・メチル基、プロピル基、イソプロピル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、3-フェニルプロピル基、イソブチル基、tert-ブチル基、1-プロピルブチル基、1-(4-クロロフェニル)-1-メチルエチル基、2-フェニルエチル基、2-(3-フルオロフェニル)エチル基、2-(3-クロロフェニル)エチル基、ベンジル基、3-(4-メトキシフェニル)プロピル基、4-フェニルブチル基、2-フェノキシエチル基、(2-チエニル)メチル基、2-(2-チエニル)エチル基または3-(2-チエニル)プロピル基；

20

- ・シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロヘキシル基または1-アダマンチル基；
- ・3-(トリフロロメチル)フェニル基；
- ・アミノ基、ジメチルアミノ基またはピペリド-1-イル基；
- ・アセチルアミノ基またはピバロイルアミノ基；
- ・エトキシカルボニル基；
- ・tert-ブチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、ベンジルアミノカルボニル基またはピペリド-1-イルカルボニル基；
- ・メルカプト基、イソプロピルチオ基、イソブチルチオ基、(1-エチルプロピル)チオ基、(シクロプロピルメチル)チオ基、ベンジルチオ基または2-フェニルエチルチオ基；

30

- ・ベンジルスルフィニル基、(2-フェニルエチル)スルフィニル基、イソプロピルスルホニル基、(1-エチルプロピル)スルホニル基、(シクロプロピルメチル)スルホニル基、ベンジルスルホニル基または(2-フェニルエチル)スルホニル基

を表し；

R₂ がメチル基、エチル基またはシアノ基を表し；

R₃ が4-ブロモフェニル基または4-クロロフェニル基を表し；

R₄ が 2-クロロフェニル基または 2, 4-ジクロロフェニル基を表す、化合物およびこれらの水和物またはこれらの溶媒和物から構成される。

【0025】

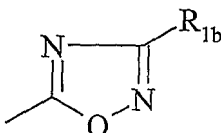
40

本発明の主題である式 (I B) の化合物の中で、別の一群の化合物は、

R₁ が、基：

【0026】

【化27】



を表し；

50

R_{1b} がイソプロピル基または *tert*-ブチル基を表し；
 R₂ がメチル基を表し；
 R₃ が 4-クロロフェニル基を表し；
 R₄ が 2, 4-ジクロロフェニル基を表す、
 化合物およびこれらの水和物またはこれらの溶媒和物から構成される。

【0027】

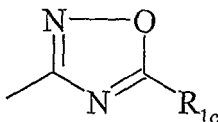
本発明の主題である式 (I C) の化合物の中で、別の一群の化合物は、

R₁ が、基：

【0028】

【化28】

10



を表し；

R_{1c} が *tert*-ブチル基、2-フェニルエチル基または 2-(2-チエニル)エチル基を表し；

R₂ がメチル基を表し；

20

R₃ は 4-クロロフェニル基を表し；

R₄ が 2, 4-ジクロロフェニル基を表す、

化合物およびこれらの水和物またはこれらの溶媒和物から構成される。

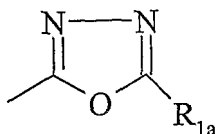
【0029】

式 (I) の化合物の中でも、

R₁ が、基：

【0030】

【化29】



30

を表し；

R_{1a} が、

・メチル基、プロピル基、イソプロピル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、3-フェニルプロピル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、1-プロピルブチル基または 1-(4-クロロフェニル)-1-メチルエチル基；

・シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロヘキシル基または 1-アダマンチル基；

40

・3-(トリフロロメチル)フェニル基；

・アミノ基またはジメチルアミノ基；

・アセチルアミノ基またはピバロイルアミノ基；

・ピペリド-1-イル基

を表し；

R₂ がメチル基、エチル基またはシアノ基を表し；

R₃ が 4-ブロモフェニル基または 4-クロロフェニル基を表し；

R₄ が 2-クロロフェニル基または 2, 4-ジクロロフェニル基を表す、

式 (I) の化合物およびこれらの水和物またはこれらの溶媒和物を挙げる事ができる

。

50

【0031】

本発明の主題である式（I）の化合物の中でも、下記の化合物およびこれらの水和物またはこれらの溶媒和物を特に挙げることができる。

【0032】

2-（tert-ブチル）-5-[1-（2-クロロフェニル）-5-（4-クロロフェニル）-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-1, 3, 4-オキサジアゾール；

2-[1-（2-クロロフェニル）-5-（4-クロロフェニル）-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-5-イソプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール；

2-（tert-ブチル）-5-[5-（4-クロロフェニル）-1-（2, 4-ジクロロフェニル）-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-1, 3, 4-オキサジアゾール；

2-[5-（4-クロロフェニル）-1-（2, 4-ジクロロフェニル）-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-5-イソプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール；

2-[5-（4-クロロフェニル）-1-（2, 4-ジクロロフェニル）-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-5-イソブチル-1, 3, 4-オキサジアゾール；

2-[5-（4-クロロフェニル）-1-（2, 4-ジクロロフェニル）-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-5-（1-エチルプロピル）-1, 3, 4-オキサジアゾール；

2-[5-（4-クロロフェニル）-1-（2, 4-ジクロロフェニル）-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-5-（3-フェニルプロピル）-1, 3, 4-オキサジアゾール；

2-[5-（4-クロロフェニル）-1-（2, 4-ジクロロフェニル）-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-5-シクロヘキシル-1, 3, 4-オキサジアゾール；

2-（1-アダマンチル）-5-[5-（4-クロロフェニル）-1-（2, 4-ジクロロフェニル）-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-1, 3, 4-オキサジアゾール；

1-[5-[5-（4-クロロフェニル）-1-（2, 4-ジクロロフェニル）-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン；

5-[5-（4-クロロフェニル）-1-（2, 4-ジクロロフェニル）-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-アミン；

N-[5-[5-（4-クロロフェニル）-1-（2, 4-ジクロロフェニル）-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]アセトアミド；

N-[5-[5-（4-クロロフェニル）-1-（2, 4-ジクロロフェニル）-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド；

2-[5-（4-ブロモフェニル）-1-（2, 4-ジクロロフェニル）-4-エチル-1H-ピラゾール-3-イル]-5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール；

2-[5-（4-ブロモフェニル）-1-（2, 4-ジクロロフェニル）-4-エチル-1H-ピラゾール-3-イル]-5-イソプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール；

2-[5-（4-ブロモフェニル）-1-（2, 4-ジクロロフェニル）-4-エチル-1H-ピラゾール-3-イル]-5-（tert-ブチル）-1, 3, 4-オキサジアゾール；

2-[5-（4-ブロモフェニル）-1-（2, 4-ジクロロフェニル）-4-エチル-1H-ピラゾール-3-イル]-5-（1-プロピルブチル）-1, 3, 4-オキサジアゾール；

2-[5-（4-ブロモフェニル）-1-（2, 4-ジクロロフェニル）-4-エチル

10

20

30

40

50

－1 H－ピラゾール－3－イル]－5－(1, 1－ジメチルプロピル)－1, 3, 4－オキサジアゾール；

2－[5－(4－ブロモフェニル)－1－(2, 4－ジクロロフェニル)－4－エチル－1 H－ピラゾール－3－イル]－5－(3－フェニルプロピル)－1, 3, 4－オキサジアゾール；

2－[5－(4－ブロモフェニル)－1－(2, 4－ジクロロフェニル)－4－エチル－1 H－ピラゾール－3－イル]－5－[1－(4－クロロフェニル)－1－メチルエチル]－1, 3, 4－オキサジアゾール；

2－[5－(4－ブロモフェニル)－1－(2, 4－ジクロロフェニル)－4－エチル－1 H－ピラゾール－3－イル]－5－シクロプロピル－1, 3, 4－オキサジアゾール；

10

2－[5－(4－ブロモフェニル)－1－(2, 4－ジクロロフェニル)－4－エチル－1 H－ピラゾール－3－イル]－5－シクロブチル－1, 3, 4－オキサジアゾール；

2－[5－(4－ブロモフェニル)－1－(2, 4－ジクロロフェニル)－4－エチル－1 H－ピラゾール－3－イル]－5－[3－(トリフルオロメチル)フェニル]－1, 3, 4－オキサジアゾール；

2－[5－(4－ブロモフェニル)－1－(2, 4－ジクロロフェニル)－4－エチル－1 H－ピラゾール－3－イル]－N, N－ジメチル－1, 3, 4－オキサジアゾール－2－アミン；

5－(4－クロロフェニル)－1－(2, 4－ジクロロフェニル)－3－(5－プロピル－1, 3, 4－オキサジアゾール－2－イル)－1 H－ピラゾール－4－カルボニトリル；

20

5－(4－クロロフェニル)－1－(2, 4－ジクロロフェニル)－3－(5－イソプロピル－1, 3, 4－オキサジアゾール－2－イル)－1 H－ピラゾール－4－カルボニトリル；

3－(5－(tert－ブチル)－1, 3, 4－オキサジアゾール－2－イル)－5－(4－クロロフェニル)－1－(2, 4－ジクロロフェニル)－1 H－ピラゾール－4－カルボニトリル；

5－(4－クロロフェニル)－1－(2, 4－ジクロロフェニル)－3－[5－(3－フェニルプロピル)－1, 3, 4－オキサジアゾール－2－イル]－1 H－ピラゾール－4－カルボニトリル；

30

5－(4－クロロフェニル)－3－(5－シクロプロピル－1, 3, 4－オキサジアゾール－2－イル)－1－(2, 4－ジクロロフェニル)－1 H－ピラゾール－4－カルボニトリル；

5－(4－ブロモフェニル)－1－(2, 4－ジクロロフェニル)－3－(5－イソプロピル－1, 3, 4－オキサジアゾール－2－イル)－1 H－ピラゾール－4－カルボニトリル；

5－(4－ブロモフェニル)－3－(5－(tert－ブチル)－1, 3, 4－オキサジアゾール－2－イル)－1－(2, 4－ジクロロフェニル)－1 H－ピラゾール－4－カルボニトリル；

40

5－(4－ブロモフェニル)－1－(2, 4－ジクロロフェニル)－3－(5－(3－フェニルプロピル)－1, 3, 4－オキサジアゾール－2－イル]－1 H－ピラゾール－4－カルボニトリル；

2－[5－(4－クロロフェニル)－1－(2, 4－ジクロロフェニル)－4－メチル－1 H－ピラゾール－3－イル]－5－(2－フェニルエチル)－1, 3, 4－オキサジアゾール；

2－[5－(4－ブロモフェニル)－1－(2, 4－ジクロロフェニル)－4－エチル－1 H－ピラゾール－3－イル]－5－[2－(2－チエニル)エチル]－1, 3, 4－オキサジアゾール；

2－[5－(4－ブロモフェニル)－1－(2, 4－ジクロロフェニル)－4－エチル

50

－1H－ピラゾール－3－イル］－5－（イソブチルチオ）－1，3，4－オキサジアゾール；

2－〔5－（4－ブロモフェニル）－1－（2，4－ジクロロフェニル）－4－エチル－1H－ピラゾール－3－イル］－5－〔（シクロプロピルメチル）チオ］－1，3，4－オキサジアゾール；

5－〔5－（4－クロロフェニル）－1－（2，4－ジクロロフェニル）－4－メチル－1H－ピラゾール－3－イル］－3－イソプロピル－1，2，4－オキサジアゾール；

3－（tert－ブチル）－5－〔5－（4－クロロフェニル）－1－（2，4－ジクロロフェニル）－4－メチル－1H－ピラゾール－3－イル］－1，2，4－オキサジアゾール；

5－（tert－ブチル）－3－〔5－（4－クロロフェニル）－1－（2，4－ジクロロフェニル）－4－メチル－1H－ピラゾール－3－イル］－1，2，4－オキサジアゾール；

3－〔5－（4－クロロフェニル）－1－（2，4－ジクロロフェニル）－4－メチル－1H－ピラゾール－3－イル］－5－（2－フェニルエチル）－1，2，4－オキサジアゾール；

3－〔5－（4－クロロフェニル）－1－（2，4－ジクロロフェニル）－4－メチル－1H－ピラゾール－3－イル］－5－〔2－（2－チエニル）エチル］－1，2，4－オキサジアゾール。

【0033】

下記において、用語「保護基Pg」は、一方で、反応性官能基（例えば、ヒドロキシル基またはアミン基など）を合成時に保護し、他方で、無傷の反応性官能基を合成終了時に再生することを可能にする基を意味することが理解される。保護基ならびに保護方法および脱保護方法の様々な例が、「Protective Groups in Organic Synthesis」（Green et al.、第2版（John Wiley & Sons Inc.、New York）、1991年）に示されている。

【0034】

用語「脱離基」は、下記では、電子対の離脱とともに、異方性結合を切ることによって分子から容易に切断され得る基を意味することが理解される。従って、このような基は、例えば、置換反応の期間中に別の基によって容易に置換され得る。このような脱離基には、例えば、ハロゲンまたは活性化されたヒドロキシル基（例えば、メタンスルホナート基、ベンゼンスルホナート基、p－トルエンスルホナート基、トリフラート基およびアセタート基）がある。脱離基の様々な例、および、これらの調製のための参考文献の様々な例が、「Advances in Organic Chemistry」（J. March、第3版、Wiley Intersciences、1985、p. 310－316）に示されている。

【0035】

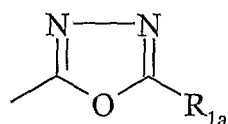
本発明によれば、式（I）の化合物を下記のプロセスに従って調製することが可能である。

【0036】

本発明によれば、R₁が

【0037】

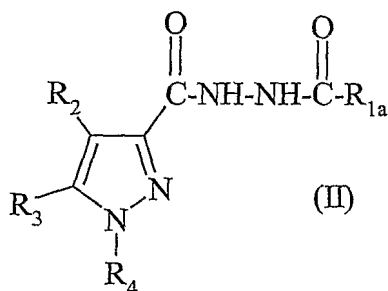
【化30】



である式（I）の化合物は、下記の式の化合物：

【0038】

【化 3 1】



10

(式中、 R_{1a} 、 R_2 、 R_3 および R_4 は式 (I) の化合物について定義されている通りである。)

を環化することを特徴とする方法に従って調製することができる。

【0039】

この環化反応は、一般に、触媒量の酸（例えば、4-トルエンスルホン酸）の存在下、溶媒（例えば、トルエン）中で、周囲温度と溶媒の還流温度との間での温度において、および、形成された水を共沸蒸留によって除きながら行われる。

【0040】

この方法の代わりの形態によれば、環化は、式 (II) の化合物を、塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下、溶媒（例えば、ジクロロメタン）中で、周囲温度と溶媒の還流温度との間での温度において反応させることによって行われる。

20

【0041】

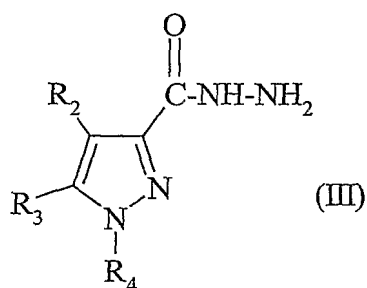
この方法の別の代わりの形態によれば、環化は、J. Org. Chem. USSR、1989、25 (5)、935-940に記載されている方法に従ってオキシ塩化リンの存在下で行われる。

【0042】

具体的には、 R_{1a} が $-NH_2$ である式 (I) の化合物は、下記の式の化合物：

【0043】

【化 3 2】



30

(式中、 R_2 、 R_3 および R_4 は式 (I) の化合物について定義されている通りである。)

を、溶媒（例えば、エタノールなど）中で、周囲温度と溶媒の還流温度との間での温度において臭化シアンと反応させ、その後、塩基性媒体において加水分解することによって調製することができる。

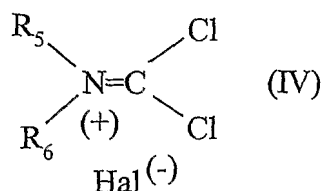
40

【0044】

同様に、具体的に、 R_{1a} が NR_5R_6 である式 (I) の化合物は、式 (III) の化合物を、下記の式の化合物：

【0045】

【化 3 3】



(式中、 R_5 および R_6 は式 (I) の化合物について定義されている通りであり、 Hal はハロゲン原子を表す。)

と、塩基 (例えば、トリエチルアミン) の存在下、溶媒 (例えば、ジクロロメタン) 中で、周囲温度と溶媒の還流温度との間での温度において反応させることによって調製することができる。

【0046】

同様に、具体的に、 R_{1a} が NR_7COR_8 である式 (I) の化合物は、 $\text{R}_{1a} = \text{NHR}_7$ である式 (I) の化合物を、下記の式の酸またはこの酸の機能的な誘導体：



(式中、 R_8 は式 (I) の化合物について定義されている通りである。)

と反応させることによって調製することができる。

【0047】

式 (V) の酸そのものが使用されるとき、この調製は、ペプチド化学で使用されるカップリング剤 (例えば、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミドまたは (ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスファートまたは (ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリス (ピロリジノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスファートまたは 2- (1H-ベンゾトリアゾール-1-イル) -1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート) の存在下において、塩基 (例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンまたは 4-ジメチルアミノピリジン) の存在下、溶媒 (ジクロロメタン、ジクロロエタン、N, N-ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン) 中で、 -10°C と溶媒の還流温度との間での温度において行われる。

【0048】

酸 (V) の機能的な誘導体として、酸クロリド、無水物、混合無水物、アルキル基が直鎖または分枝状である C_1-C_4 アルキルエステル、および、活性化エステル (例えば、p-ニトロフェニルエステル) を使用することができる。

【0049】

従って、このような酸の塩化物 (これは、チオニルクロリドまたはオキサリルクロリドを式 (V) の酸と反応させることによって得られる。) もまた、式 ($\text{I} : \text{R}_{1a} = \text{NHR}_7$) の化合物と、溶媒 (例えば、塩素化溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタンまたはクロロホルム)、エーテル (例えば、テトラヒドロフランまたはジオキサン) またはアミド (例えば、N, N-ジメチルホルムアミド)) 中で、不活性雰囲気下、 0°C と室温との間での温度において、第三級アミン (例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリンまたはピリジンなど) の存在下で反応させることができる。

【0050】

代わりの形態は、エチルクロロホルマートを塩基 (例えば、トリエチルアミン) の存在下で式 (V) の酸と反応させることによって式 (V) の酸の混合無水物を調製すること、および、このような混合無水物を、式 ($\text{I} : \text{R}_{1a} = \text{NHR}_7$) の化合物と、溶媒 (例えば、ジクロロメタン) 中で、不活性雰囲気下、周囲温度において、塩基 (例えば、トリエチルアミン) の存在下で反応させることにある。

【0051】

同様に、具体的に、 R_{1a} が $-\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$ である式 (I) の化合物は、 R_{1a}

10

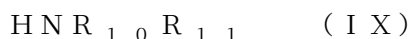
20

30

40

50

= -COOEt である式 (I) の化合物を、下記の式のアミン：



(式中、 R_{10} および R_{11} は式 (I) の化合物について定義されている通りである。) と、溶媒 (例えば、ジオキサン) 中で、溶媒の還流温度で反応させることによって調製することができる。

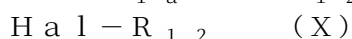
【0052】

同様に、具体的に、 R_{1a} が -SH である式 (I) の化合物は、式 (III) の化合物を、二硫化炭素と、塩基 (例えば、水酸カリウム) の存在下、溶媒 (例えば、エタノールまたはピリジン) 中で、溶媒の還流温度で反応させることによって調製することができる。

10

【0053】

同様に、具体的に、 R_{1a} が -SR₁₂ (ただし、 $\text{R}_{12} \neq \text{H}$) である式 (I) の化合物は、 R_{1a} が -SR₁₂ である化合物を、下記の式の化合物：



(式中、 R_{12} は式 (I) の化合物について定義される通りであり、Hal はハロゲン原子を表す。)

と、塩基 (例えば、炭酸カリウム) の存在下、溶媒 (例えば、N, N-ジメチルホルムアミド) 中で、周囲温度と溶媒の還流温度との間での温度において反応させることによって調製することができる。

【0054】

20

同様に、具体的に、 R_{1a} が -S(O)_mR₁₃ である式 (I) の化合物は、 R_{1a} が -SR₁₂ である式 (I) の対応する化合物を酸化剤 (例えば、3-クロロ過安息香酸) と溶媒 (例えば、ジクロロメタン) 中で周囲温度において反応させることによって調製することができる。使用される酸の量を変化させることによって、スルフィニル誘導体 ($\text{R}_{1a} = -\text{SO}-\text{R}_{13}$) またはスルホニル誘導体 ($\text{R}_{1a} = -\text{SO}_2-\text{R}_{13}$) のいずれかが得られる。

【0055】

最後に、具体的に、 R_{1a} が -OR₁₄ である式 (I) の化合物は、J. Heterocycl. Chem.、1973、10、989-991 に記載されている方法を使用して調製される。

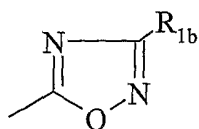
30

【0056】

本発明によれば、 R_1 が

【0057】

【化34】

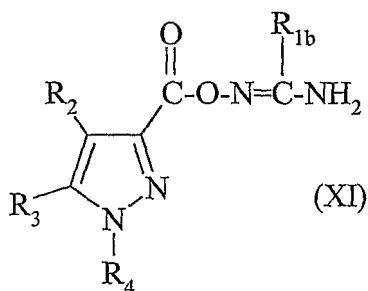


である式 (I) の化合物は、下記の式の化合物：

【0058】

40

【化35】



50

(式中、 R_{1b} 、 R_2 、 R_3 および R_4 は式 (I) の化合物について定義されている通りである。)

を環化することを特徴とする方法に従って調製することができる。

【0059】

この環化反応は、一般に、溶媒（例えば、*n*-ブタノール）中で、周囲温度と溶媒の還流温度との間での温度において行われる。

【0060】

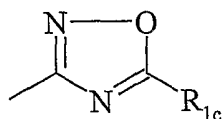
具体的に、 R_{1b} が $-NR_{15}R_{16}$ であり、 R_{15} および／または R_{16} が ($C_1 - C_4$) アルキルを表す式 (I) の化合物は、 R_{1b} が $-NH_2$ である式 (I) の化合物を、($C_1 - C_4$) アルキルハライドと、塩基（例えば、水素化ナトリウム）の存在下、溶媒（例えば、*N,N*-ジメチルホルムアミド）中で、周囲温度と溶媒の還流温度との間での温度において反応させることによって調製することができる。同様に、 R_{1b} が $-NR_7COR_8$ である式 (I) の化合物は、塩基（例えば、ピリジンまたはトリエチルアミン）の存在下、溶媒（例えば、ジクロロメタンまたは *N,N*-ジメチルホルムアミド）中で、周囲温度と溶媒の還流温度との間での温度における式 R_8COHal （式中、 Hal はハロゲン原子を表す。）の化合物との反応によって調製される。

【0061】

本発明によれば、 R_1 が

【0062】

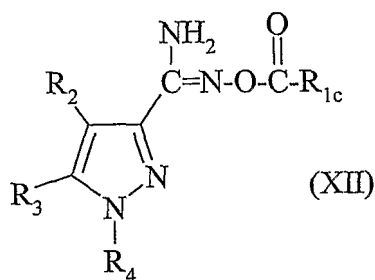
【化36】



である式 (I) の化合物は、下記の式の化合物：

【0063】

【化37】



(式中、 R_{1c} 、 R_2 、 R_3 および R_4 は式 (I) の化合物について定義されている通りである。)

を環化することを特徴とする方法に従って調製することができる。

【0064】

この環化反応は、一般に、溶媒（例えば、*n*-ブタノール）中で、周囲温度と溶媒の還流温度との間での温度において行われる。

【0065】

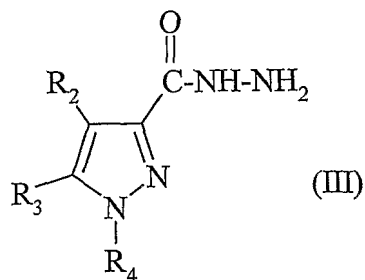
このようにして得られる式 (I) の化合物は、続いて、反応液媒体から分離することができ、従来の方法に従って、例えば、結晶化またはクロマトグラフィーによって精製することができる。

【0066】

式 (II) の化合物は、下記の式の化合物：

【0067】

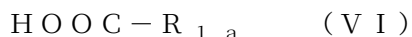
【化 3 8】



10

(式中、 R_2 、 R_3 および R_4 は式 (I) の化合物について定義されている通りである。)

を、下記の式の酸またはこの酸の機能的な誘導体：



(式中、 R_{1a} は式 (I) の化合物について定義されている通りである)

と、式 (V) の化合物の反応について上記で定義されているような操作条件のもとで反応させることによって調製される。

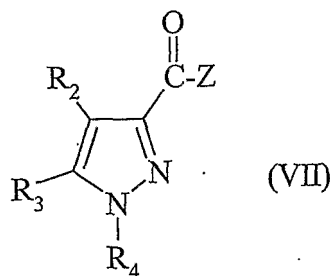
【0068】

式 (III) の化合物は、下記の式の化合物：

【0069】

20

【化 3 9】



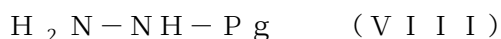
(式中、 R_2 、 R_3 および R_4 は式 (I) の化合物について定義されている通りであり、 Z はヒドロキシル基または (C_1-C_2) アルコキシ基を表す。)

30

から調製される。

【0070】

Z が OH であるとき、式 (VII) の酸そのものまたはこの酸の機能的な誘導体は、下記の式の化合物：



(式中、 Pg は N 保護基 (例えば、 tert -ブチルオキシカルボニル) を表す。)

と、式 (V) の化合物について上記で記載された条件のもとで反応させられ、得られた中間体化合物は従来の方法に従って脱保護される。

【0071】

40

Z が (C_1-C_2) アルコキシであるとき、式 (VII) のエステルは、ヒドラジンと、溶媒 (例えば、エタノールなど) 中で、周囲温度と溶媒の還流温度との間での温度において反応させられる。

【0072】

式 (IV) の化合物は市販されているかまたは文献に記載されているかもしくはそうでなければ文献に記載されている方法もしくは当業者に知られている方法に従って、例えば対応するアミンとのホスゲンの反応などに従って調製することができる。

【0073】

式 (V) および式 (VI) の化合物は知られている。

【0074】

50

式(VII)の化合物は知られているかまたは知られている方法に従って、例えば、EP 0656354、EP 0576357、WO 00/46209およびWO 2005/000820に開示されている方法に従って調製される。

【0075】

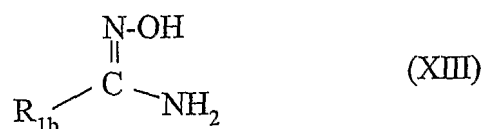
式(VIII)、式(IX)および式(X)の化合物は市販されているかまたは文献に記載されているかもしくはそうでなければ文献に記載される方法もしくは当業者に知られている方法に従って調製することができる。

【0076】

式(XI)の化合物は、式(VII)の酸($Z=OH$)またはこの酸の機能的な誘導体を、下記の式の化合物：

【0077】

【化40】



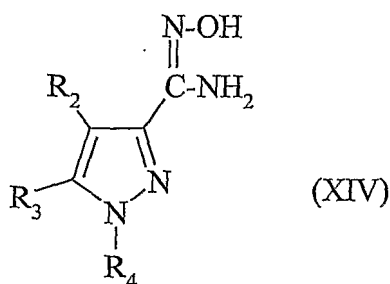
(式中、 R_{1b} は式(I)の化合物について定義されている通りである。)と、式(V)の化合物の反応について上記で定義された操作条件のもとで反応させることによって調製される。

【0078】

式(XII)の化合物は、下記の式の化合物：

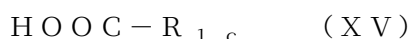
【0079】

【化41】



(式中、 R_2 、 R_3 および R_4 は式(I)の化合物について定義されている通りである。)

を、下記の式の酸またはこの酸の機能的な誘導体：



(式中、 R_{1c} は式(I)の化合物について定義されている通りである。)

と、式(V)の化合物の反応について上記で定義された操作条件のもとで反応させることによって調製される。

【0080】

式(XIII)の化合物は知られているかまたは知られている方法(例えば、ヒドロキシルアミンを式 $R_{1b}CN$ (XVI)の化合物と溶媒(例えば、エタノール)中での溶媒の還流温度における反応)に従って調製される。

【0081】

式(XV)の化合物は、ヒドロキシルアミンを、下記の式の化合物：

【0082】

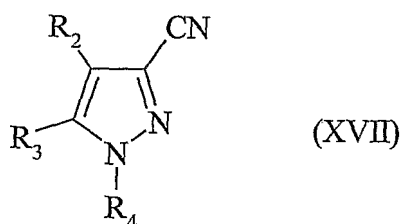
10

20

30

40

【化 4 2】



(式中、 R_2 、 R_3 および R_4 は式 (I) の化合物について定義されている通りである。 10
)

と反応させることによって調製される。

【0083】

式 (XV) および式 (XVI) の化合物は知られている。

【0084】

式 (XVII) の化合物は、EP 0 5 7 6 3 5 7 に開示される方法に従って調製される。
。

【0085】

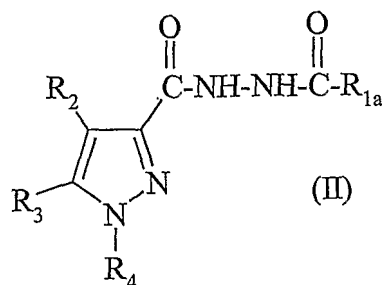
本発明の別の主題は、本発明の態様の別の態様によれば、式 (II)、式 (XI) およ
び式 (XII) のいくつかの新規な化合物である。これらの化合物は、式 (I) の化合物 20
の合成における中間体として有用である。

【0086】

述べたように、本発明の主題は下記の式の化合物である。

【0087】

【化 4 3】



30

[式中、

R_{1a} は、

($C_1 - C_7$) アルキル基 (この ($C_1 - C_7$) アルキル基は置換されていないかまたは 10
は

a) 1つ以上のハロゲン原子、

b) ($C_1 - C_4$) アルコキシ基またはフェノキシ基、

c) 置換されていないまたはハロゲン原子、($C_1 - C_4$) アルキル基、($C_1 -$ 40
 C_4) アルコキシ基、トリフルオロメチル基もしくはトリフルオロメトキシ基から独立して
選ばれる置換基によって一置換、二置換もしくは三置換されているフェニル基、

d) チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、フリル基またはピラゾリル基から
選ばれる芳香族複素環基
により置換されている。)

置換されていないまたは ($C_1 - C_4$) アルキル基によって1回以上置換されている
非芳香族 $C_3 - C_{12}$ 炭素環基；

置換されていないまたはハロゲン原子、($C_1 - C_4$) アルキル基、($C_1 - C_4$)
アルコキシ基、トリフルオロメチル基もしくはトリフルオロメトキシ基から独立して選ば
れる置換基によって一置換、二置換もしくは三置換されているフェニル基； 50

—NR₅R₆基；

—COOR₉基

を表し；

R₂は(C₁—C₅)アルキル基またはシアノ基を表し；

R₃は置換されていないまたはハロゲン原子、(C₁—C₄)アルキル基、(C₁—C₄)アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基もしくはS(O)_nAlk基から独立して選ばれる置換基によって一置換、二置換もしくは三置換されているフェニル基を表し；

R₄は置換されていないまたはハロゲン原子、(C₁—C₄)アルキル基、(C₁—C₄)アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基もしくはS(O)_nAlk基から独立して選ばれる置換基によって一置換、二置換もしくは三置換されているフェニル基を表し；

R₅およびR₆はそれぞれが独立して水素原子または(C₁—C₄)アルキル基を表し；そうでなければ、

R₅およびR₆は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジンまたはモルホリンから選ばれる複素環基を構成し；

R₉は(C₁—C₄)アルキル基を表し；

nは0、1または2を表し；

Alkは(C₁—C₄)アルキル基を表す。]

【0088】

具体的には、

R₂が、メチル基、エチル基またはシアノ基を表し；

R₃が4-ブromoフェニル基または4-クロロフェニル基を表し；

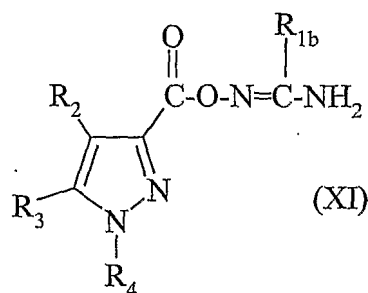
R₄が2-クロロフェニル基または2, 4-ジクロロフェニル基を表す式(I I)の化合物が好ましい。

【0089】

述べたように、本発明の主題は下記の式の化合物である。

【0090】

【化44】



[式中、

R_{1b}は、

(C₁—C₇)アルキル基(この(C₁—C₇)アルキル基は置換されていなくまたは

a) 1つ以上のハロゲン原子、

b) (C₁—C₄)アルコキシ基またはフェノキシ基、

c) 置換されていないまたはハロゲン原子、(C₁—C₄)アルキル基、(C₁—C₄)アルコキシ基、トリフルオロメチル基もしくはトリフルオロメトキシ基から独立して選ばれる置換基によって一置換、二置換もしくは三置換されているフェニル基、

d) チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、フリル基またはピラゾリル基から選ばれる芳香族複素環基により置換されている。)

置換されていないまたは ($C_1 - C_4$) アルキル基によって 1 回以上置換されている非芳香族 $C_3 - C_{12}$ 炭素環基；

置換されていないまたはハロゲン原子、($C_1 - C_4$) アルキル基、($C_1 - C_4$) アルコキシ基、トリフルオロメチル基もしくはトリフルオロメトキシ基から独立して選ばれる置換基によって一置換、二置換もしくは三置換されているフェニル基；

$-NR_{15}R_{16}$ 基を表し；

R_2 は ($C_1 - C_5$) アルキル基またはシアノ基を表し；

R_3 は置換されていないまたはハロゲン原子、($C_1 - C_4$) アルキル基、($C_1 - C_4$) アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基もしくは $S(O)_n$ Alk 基から独立して選ばれる置換基によって一置換、二置換もしくは三置換されているフェニル基を表し；

10

R_4 は置換されていないまたはハロゲン原子、($C_1 - C_4$) アルキル基、($C_1 - C_4$) アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基もしくは $S(O)_n$ Alk 基から独立して選ばれる置換基によって一置換、二置換もしくは三置換されているフェニル基を表し；

R_{15} および R_{16} はそれぞれが独立して水素原子または ($C_1 - C_4$) アルキル基を表し；

n は 0、1 または 2 を表し；

Alk は ($C_1 - C_4$) アルキル基を表す。]

20

【0091】

具体的には、

R_2 がメチル基を表し；

R_3 が 4-クロロフェニル基を表し；

R_4 が 2, 4-ジクロロフェニル基を表す

式 (XI) の化合物が好ましい。

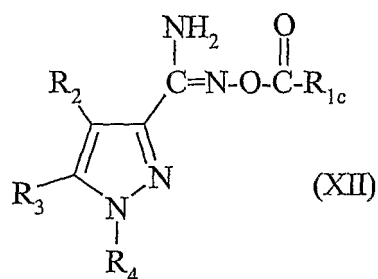
【0092】

述べたように、本発明の主題は下記の式の化合物である。

【0093】

【化 45】

30



[式中、

R_{1c} は、

40

($C_1 - C_7$) アルキル基 (この ($C_1 - C_7$) アルキル基は置換されていなくまたは

a) 1 つ以上のハロゲン原子、

b) ($C_1 - C_4$) アルコキシ基またはフェノキシ基、

c) 置換されていないまたはハロゲン原子、($C_1 - C_4$) アルキル基、($C_1 - C_4$) アルコキシ基、トリフルオロメチル基もしくはトリフルオロメトキシ基から独立して選ばれる置換基によって一置換、二置換もしくは三置換されているフェニル基、

d) チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、フリル基またはピラゾリル基から選ばれる芳香族複素環基により置換されている。)；

50

置換されていないまたは ($C_1 - C_4$) アルキル基によって 1 回以上置換されている非芳香族 $C_3 - C_{12}$ 炭素環基；

置換されていないまたはハロゲン原子、($C_1 - C_4$) アルキル基、($C_1 - C_4$) アルコキシ基、トリフルオロメチル基もしくはトリフルオロメトキシ基から独立して選ばれる置換基によって一置換、二置換もしくは三置換されているフェニル基；

$-NR_{15}R_{16}$ 基を表し；

R_2 は ($C_1 - C_5$) アルキル基またはシアノ基を表し；

R_3 は置換されていないまたはハロゲン原子、($C_1 - C_4$) アルキル基、($C_1 - C_4$) アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基もしくは $S(O)_n$ Alk 基から独立して選ばれる置換基によって一置換、二置換もしくは三置換されているフェニル基を表し；

10

R_4 は置換されていないまたはハロゲン原子、($C_1 - C_4$) アルキル基、($C_1 - C_4$) アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基もしくは $S(O)_n$ Alk 基から独立して選ばれる置換基によって一置換、二置換もしくは三置換されているフェニル基を表し；

R_{15} および R_{16} はそれぞれが独立して水素原子または ($C_1 - C_4$) アルキル基を表し；

n は 0、1 または 2 を表し；

Alk は ($C_1 - C_4$) アルキル基を表す。]

20

【0094】

具体的には、

R_2 がメチル基を表し；

R_3 が 4-クロロフェニル基を表し；

R_4 が 2, 4-ジクロロフェニル基を表す

式 (XII) の化合物が好ましい。

【0095】

下記の実施例では、本発明によるいくつかの化合物の調製が記載される。これらの実施例は限定的でなく、本発明を例示するためにだけ役立つ。これらの実施例において付与される化合物の番号は、下記の表 2、表 3 および表 4 において示される番号を参照し、これらの表には、本発明による少数の化合物の化学構造および物理的性質が例示される。

30

【0096】

下記の略号が調製および実施例において使用される。

エーテル : ジエチルエーテル

イソプロピルエーテル : ジイソプロピルエーテル

EtOH : エタノール

MeOH : メタノール

DMSO : ジメチルスルホキシド

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

THF : テトラヒドロフラン

40

DCM : ジクロロメタン

AcOEt : 酢酸エチル

DIPEA : ジイソプロピルエチルアミン

TFA : トリフルオロ酢酸

2Nエーテル性塩酸 : ジエチルエーテルにおける塩酸の 2N 溶液

PyBOP : (ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリス (ピロリジノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスファート

HOBT : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

M. p. : 融点

AT : 周囲温度

50

B. p. : 沸点
H P L C : 高速液体クロマトグラフィー
S i l i c a H : M e r c k (D a r m s t a d t) によって販売されている 6 0 H シリカゲル

p H = 2 の緩衝剤溶液 : 1 リットルの水における 1 6 . 6 6 g の K H S O ₄ および 3 2 . 3 2 g の K ₂ S O ₄ の溶液。

【 0 0 9 7 】

核磁気共鳴スペクトルは d ₆ - D M S O において 2 0 0 M H z で記録される。下記の略号が、スペクトルを解釈する際に使用される。s : 一重線、d : 二重線、t : 三重線、q : 四重線、q t : 五重線、m : 分離されないピーク、m t : 多重線、b s : 幅広い一重線、s d : 分裂した二重線、s p t : 七重線。

10

【 0 0 9 8 】

本発明による化合物は L C / U V / M S (液体クロマトグラフィー / U V 検出 / 質量分析) 組合せによって分析される。分子ピーク (M H ⁺) および分単位での保持時間 (r t) が測定される。

【 0 0 9 9 】

使用される装置 (これは A g i l e n t によって販売されている。) は、A g i l e n t ダイオードアレイ検出器および M S D Q u a d 四重極質量分析計を備える H P 1 1 0 0 クロマトグラフからなる。

20

【 0 1 0 0 】

方法 :

S y m m e t r y C 1 8 カラム (2 . 1 × 5 0 m m , 3 . 5 μ m) が 3 0 ° C で使用される。0 . 4 m l / 分の流速。

【 0 1 0 1 】

溶出液は下記のように構成される。

- ・溶媒 A : 0 . 0 0 5 % トリフルオロ酢酸 (T F A) / 水、p H 3 . 1 5 ;
- ・溶媒 B : 0 . 0 0 5 % T F A / アセトニトリル。

グラジエント :

【 0 1 0 2 】

【 表 1 】

30

時間(分)	% A	% B
0	100	0
10	10	90
15	10	90
16	100	0
20	100	0

【 0 1 0 3 】

40

U V 検出は λ = 2 1 0 n m で行われ、質量検出は、分析された化合物のプロトン化から生じるイオン (M H ⁺) を観測するために正のエレクトロスプレー (E S I) モードで行われる。

【 0 1 0 4 】

(調製)

1 . 式 (V I I) の化合物の調製 :

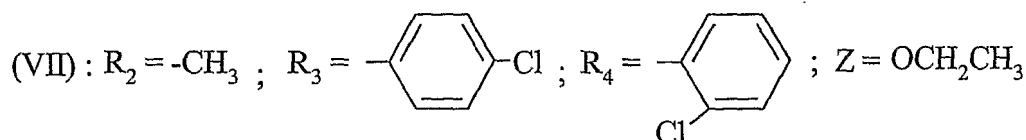
調製 1 . 1

エチル 1 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【 0 1 0 5 】

50

【化 4 6】



【0106】

A) エチル 4- (4-クロロフェニル) -3-メチル-2-オキソ-4-オキシドブタ-3-エノアートのリチウム塩

THF および エーテル 500 ml 中のヘキサメチルジシラザンのリチウム塩の 1 M 溶液 125 ml を、窒素雰囲気下において $-78^{\circ}C$ に冷却し、エーテル 100 ml 中の 4-クロロプロピオフェノン 21 g の溶液を滴下して加え、混合物を 45 分間攪拌したままにする。続いて、シュウ酸ジエチル 19.2 ml を素早く加え、混合物を 16 時間攪拌したままにし、この間に温度を AT に上昇させる。形成された沈殿物をろ過し、エーテルにより洗浄し、真空下で乾燥する。予想された化合物 12.6 g を得る。

10

【0107】

B) エチル 1- (2-クロロフェニル) -5- (4-クロロフェニル) -4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

2-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩 6.5 g を、EtOH 100 ml 中の前段階で得られた化合物 10 g の溶液に加え、混合物を AT で一晩攪拌したままにする。形成された沈殿物をろ過し、EtOH、次いでエーテルにより洗浄し、真空下で乾燥する。この沈殿物を 50 ml の酢酸に溶解し、4 時間にわたって加熱還流する。AT に冷却した後、反応混合物を氷冷した水 400 ml に注ぎ、形成された沈殿物をろ過する。予想された化合物 4 g を得る。

20

【0108】

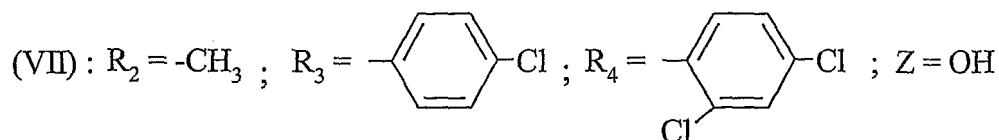
調製 1.2

5- (4-クロロフェニル) -1- (2,4-ジクロロフェニル) -4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0109】

【化 4 8】

30



この化合物は、EP 0 656 354 B に開示されている手順に従って調製される。

【0110】

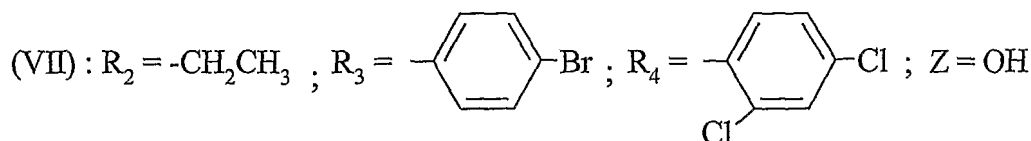
調製 1.3

5- (4-ブロモフェニル) -1- (2,4-ジクロロフェニル) -4-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

40

【0111】

【化 5 0】



この化合物は、WO 00 / 46209 に開示されている手順に従って調製される。

【0112】

調製 1.4

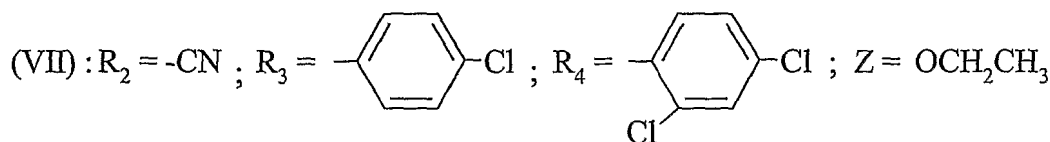
エチル 5- (4-クロロフェニル) -4-シアノ-1- (2,4-ジクロロフェニル)

50

－ 1 H－ピラゾール－ 3－カルボキシラート

【 0 1 1 3 】

【 化 5 2 】



この化合物は、WO 2 0 0 5 / 0 0 0 8 2 0 に開示されている手順に従って調製される。

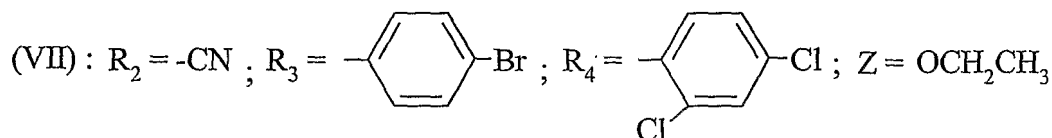
【 0 1 1 4 】

調製 1. 5

エチル 5－（ 4－ブロモフェニル）－ 4－シアノ－ 1－（ 2， 4－ジクロロフェニル）
－ 1 H－ピラゾール－ 3－カルボキシラート

【 0 1 1 5 】

【 化 5 4 】



この化合物は、WO 2 0 0 5 / 0 0 0 8 2 0 に開示されている手順に従って調製される。

【 0 1 1 6 】

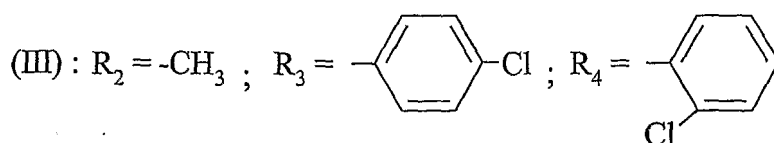
2. 式 (I I I) の化合物の調製：

調製 2. 1

1－（ 2－クロロフェニル）－ 5－（ 4－クロロフェニル）－ 4－メチル－ 1 H－ピラ
ゾール－ 3－カルボヒドラジド

【 0 1 1 7 】

【 化 5 6 】



【 0 1 1 8 】

エタノール 3 0 m l 中の、調製 1. 1 で得られた化合物 1 g およびヒドラジン水和物 5 m l の混合物を、3 時間加熱還流する。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物を水に溶解し、エーテルで抽出し、有機相を水により洗浄し、M g S O₄ で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。残留物をイソプロピルエーテルに溶解し、形成された沈殿物をろ過する。予想された化合物 0. 7 9 g を得る。

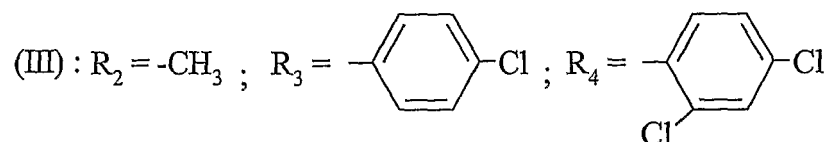
【 0 1 1 9 】

調製 2. 2

5－（ 4－クロロフェニル）－ 1－（ 2， 4－ジクロロフェニル）－ 4－メチル－ 1 H
－ピラゾール－ 3－カルボヒドラジド

【 0 1 2 0 】

【 化 5 8 】



【 0 1 2 1 】

A) 5-(4-クロロフェニル)-1-(2, 4-ジクロロフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニルクロリド

チオニルクロリド 2.9 ml を、1, 2-ジクロロエタン 50 ml 中調製 1.2 で得られた化合物 5 g の懸濁物に加え、その後、混合物を 60 °C で 2 時間加熱し、反応混合物を真空下で濃縮する。予想された化合物 5.25 g を得、この化合物をそのまま使用する。

【0122】

B) tert-ブチル 2-[[5-(4-クロロフェニル)-1-(2, 4-ジクロロフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]カルボニル]ヒドラジンカルボキシラート

DCM 50 ml 中の、tert-ブチルヒドラジンカルボキシラート 1.82 g およびトリエチルアミン 2.4 ml の混合物を 0 °C に冷却し、DCM 50 ml 中の段階 A で得られた化合物 5.24 g の溶液を加え、混合物を撹拌したままにし、この間に温度を AT に上昇させる。反応混合物を、水、pH = 2 の緩衝剤溶液、次いで、飽和 NaHCO₃ 溶液により洗浄し、有機相を MgSO₄ で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。残留物をイソプロピルエーテルに溶解し、ペントンを加え、形成された沈殿物をろ過する。予想された化合物 6.2 g を得る。

【0123】

C) 5-(4-クロロフェニル)-1-(2, 4-ジクロロフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボヒドラジド

2N エーテル性塩酸 20 ml を、MeOH 100 ml 中段階 B で得られた化合物 6.2 g の溶液に加え、その後、混合物を 40 °C で 3 時間加熱する。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物をエーテルで抽出し、有機相を 10% NaHCO₃ 溶液により 2 回洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。残留物をペントンに溶解し、形成された沈殿物をろ過する。予想された化合物 4.09 g を得る。

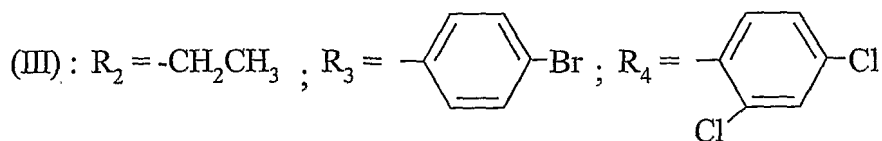
【0124】

調製 2.3

5-(4-ブロモフェニル)-1-(2, 4-ジクロロフェニル)-4-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボヒドラジド

【0125】

【化 60】



【0126】

A) 5-(4-ブロモフェニル)-1-(2, 4-ジクロロフェニル)-4-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボニルクロリド

チオニルクロリド 5.6 ml を、1, 2-ジクロロエタン 100 ml 中調製 1.3 で得られた化合物 10 g の懸濁物に加え、その後、混合物を 80 °C で 2 時間加熱する。反応混合物を真空下で濃縮し、予想された化合物 10.5 g を得て、この化合物をそのまま使用する。

【0127】

B) tert-ブチル 2-[[5-(4-ブロモフェニル)-1-(2, 4-ジクロロフェニル)-4-エチル-1H-ピラゾール-3-イル]カルボニル]ヒドラジンカルボキシラート

DCM 100 ml 中の、tert-ブチルヒドラジンカルボキシラート 3.2 g およびトリエチルアミン 3.9 ml の混合物を 0 °C に冷却し、DCM 100 ml 中の段階 A で得られた化合物 10.5 g の溶液を滴下して加え、混合物を撹拌したままにし、この間に温度を AT に上昇させる。反応混合物を、水、pH = 2 の緩衝剤溶液、次いで、飽和 NaH

10

20

30

40

50

CO₃ 溶液により洗浄し、有機相をMgSO₄で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。予想された化合物12.7gを得る。

【0128】

C) 5-(4-ブロモフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボヒドラジド

2Nエーテル性塩酸40mlを、MeOH200ml中段階Bで得られた化合物12.7gの溶液に加え、その後、混合物を40℃で3時間加熱する。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物をエーテルで抽出し、有機相を10%NaHCO₃溶液により2回洗浄し、MgSO₄で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。予想された化合物8.3gを、エーテル/ペンタン混合物からの結晶化の後に得る。

10

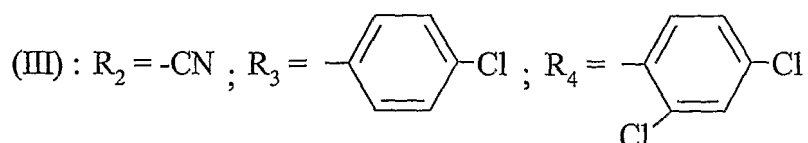
【0129】

調製2.4

5-(4-クロロフェニル)-4-シアノ-1-(2,4-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボヒドラジド

【0130】

【化62】



20

【0131】

EtOH200ml中の、調製1.4で得られた化合物6.5gおよびヒドラジン水和物35mlの混合物を60℃に加熱し、その後攪拌したままにし、この間に温度をATに戻す。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物を水/エーテル混合物に溶解し、形成された沈殿物をろ過し、水、次いでエーテルにより洗浄する。予想された化合物5.3gを、真空下において60℃で乾燥した後に得る。

【0132】

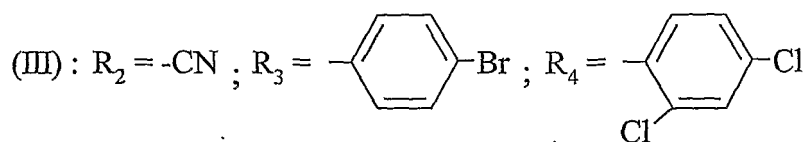
調製2.5

5-(4-ブロモフェニル)-4-シアノ-1-(2,4-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボヒドラジド

30

【0133】

【化64】



【0134】

EtOH150ml中の、調製1.5で得られた化合物4.9gおよびヒドラジン水和物25mlの混合物を60℃に加熱し、その後攪拌したままにし、この間に温度をATに戻す。形成された結晶性生成物をろ過し、EtOH、次いでイソプロピルエーテルにより洗浄する。予想された化合物2.99gを得る。

40

【0135】

3. 式(II)の化合物の調製:

調製3.1

1-(2-クロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-N'-(2,2-ジメチルプロパノイル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボヒドラジド

ピバロイルクロリド0.16mlを、DCM10ml中の調製2.1で得られた化合物0.4gおよびトリエチルアミン0.23mlの溶液にATにて加え、混合物を30分間

50

攪拌したままにする。反応混合物を、水、1 NのHCl溶液、次いで、飽和NaHCO₃溶液により洗浄し、有機相をMgSO₄で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。残留物をイソプロピルエーテルに溶解し、形成された沈殿物をろ過する。予想された化合物0.43 gを得る。

【0136】

調製3.3

5-(4-クロロフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-N'-(2,2-ジメチルプロパノイル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボヒドラジド

DCM15 ml中の、調製2.2で得られた化合物0.7 gおよびトリエチルアミン0.3 mlの溶液を0℃に冷却し、ピバロイルクロリド0.22 mlを加え、混合物を攪拌したままにし、この間に温度をATに上昇させる。反応混合物を、水、次いで、飽和NaHCO₃溶液により洗浄し、有機相をMgSO₄で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。残留物をイソプロピルエーテルに溶解し、形成された結晶性生成物をろ過し、イソプロピルエーテル、次いで、ペンタンにより洗浄する。予想された化合物0.77 gを得る。

10

【0137】

調製3.5

5-(4-クロロフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチル-N'-(3-メチルブタノイル)-1H-ピラゾール-3-カルボヒドラジド

DCM10 ml中の、調製2.2で得られた化合物0.5 g、イソ吉草酸0.13 g、トリエチルアミン0.35 mlおよびPyBOP0.79 gの混合物をATで一晩攪拌したままにする。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物をエーテルで抽出し、有機相を、水、1 NのHCl溶液、次いで、10% NaHCO₃溶液により洗浄し、MgSO₄で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。予想された化合物0.52 gをイソプロピルエーテルからの結晶化の後に得る。

20

【0138】

調製3.7

5-(4-クロロフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチル-N'-(4-フェニルブタノイル)-1H-ピラゾール-3-カルボヒドラジド

DCM10 ml中の、調製2.2で得られた化合物0.64 g、4-フェニル酪酸0.27 g、トリエチルアミン0.56 mlおよびPyBOP1.01 gの混合物をATで一晩攪拌したままにする。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物をエーテルで抽出し、有機相を、水、1 NのHCl溶液、水、次いで、10% NaHCO₃溶液により洗浄し、MgSO₄で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。予想された化合物0.76 gをイソプロピルエーテルからの結晶化の後に得る。

30

【0139】

調製3.11

N'-アセチル-5-(4-ブロモフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボヒドラジド

DCM15 ml中の、調製2.3で得られた化合物0.8 gおよびトリエチルアミン0.29 mlの溶液を0℃に冷却し、アセチルクロリド0.13 mlを加え、混合物を攪拌したままにし、この間に温度をATに上昇させる。反応混合物を水および10% NaHCO₃により洗浄し、有機相をMgSO₄で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。予想された化合物0.85 gを得る。

40

【0140】

調製3.14

5-(4-ブロモフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-エチル-N'-(2-プロピルペンタノイル)-1H-ピラゾール-3-カルボヒドラジド

DCM20 ml中の、調製2.3で得られた化合物0.7 g、2-プロピルペンタン酸0.23 g、トリエチルアミン0.54 mlおよびPyBOP0.96 gの混合物をATで一晩攪拌したままにする。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物をエーテルで抽出し、

50

有機相を、水、1 NのHCl溶液、水、次いで、10%NaHCO₃溶液により洗浄し、MgSO₄で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィ処理し、溶出を、ヘプタン、次いで、ヘプタン/AcOEt(80/20; v/v)混合物により行う。予想された化合物0.88 gを得て、この化合物をイソプロピルエーテル/ペンタン混合物から結晶化する。

【0141】

調製3. 21

N'-ブチリル-5-(4-クロロフェニル)-4-シアノ-1-(2,4-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボヒドラジド

DCM10 ml中の、調製2. 4で得られた化合物0.5 gおよびトリエチルアミン0.31 mlの混合物を0℃に冷却し、ブチリルクロリド0.19 mlを加え、混合物を45分間攪拌したままにする。反応混合物を、水、1 NのHCl溶液、次いで、10%NaHCO₃溶液により洗浄し、有機相をMgSO₄で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。予想された化合物0.55 gを得る。

10

【0142】

調製3. 24

5-(4-クロロフェニル)-4-シアノ-1-(2,4-ジクロロフェニル)-N'-(4-フェニルブタノイル)-1H-ピラゾール-3-カルボヒドラジド

DCM15 ml中の、調製2. 4で得られた化合物0.5 g、4-フェニル酪酸0.21 g、トリエチルアミン0.43 mlおよびPyBOP0.76 gの混合物をATで一晩攪拌したままにする。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物を水/エーテル混合物に溶解し、形成された結晶性生成物をろ過し、水、次いで、エーテルにより洗浄する。予想された化合物0.54 gを真空下での乾燥の後に得る。

20

【0143】

調製3. 26

5-(4-ブロモフェニル)-4-シアノ-1-(2,4-ジクロロフェニル)-N'-イソブチリル-1H-ピラゾール-3-カルボヒドラジド

イソブチリルクロリド0.19 mlを、DCM15 ml中の調製2. 5で得られた化合物0.5 gおよびトリエチルアミン0.23 mlの溶液にATで滴下して加える。反応混合物を、水、1 NのHCl溶液、次いで、10%NaHCO₃溶液により洗浄し、有機相をMgSO₄で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。予想された化合物0.55 gを得る。

30

【0144】

調製3. 28

5-(4-ブロモフェニル)-4-シアノ-1-(2,4-ジクロロフェニル)-N'-(4-フェニルブタノイル)-1H-ピラゾール-3-カルボヒドラジド

DCM15 ml中の、調製2. 5で得られた化合物0.5 g、4-フェニル酪酸0.19 g、トリエチルアミン0.32 mlおよびPyBOP0.7 gの混合物をATで一晩攪拌したままにする。反応混合物をこの体積の半分に真空下で濃縮し、形成された結晶性生成物をろ過し、DCM、次いで、エーテルにより洗浄する。予想された化合物0.46 gを得る。

40

【0145】

調製3. 39

エチル[2-[[5-(4-クロロフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]カルボニル]ヒドラジノ](オキソ)アセタート

DCM100 ml中の、調製2. 2で得られた化合物10 g、トリエチルアミン2.2 mlの混合物を-20℃に冷却し、エトキシリルクロリド3.1 mlを滴下して加え、混合物を攪拌したままにし、この間に温度をATに上昇させる。反応混合物をDCMで抽出し、有機相を水により洗浄し、MgSO₄で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。予想さ

50

れた化合物 12.5 g を得る。

【0146】

調製 3.42

エチル [2-[[5-(4-ブロモフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-エチル-1H-ピラゾール-3-イル]カルボニル]ヒドラジノ] (オキソ) アセタート

DCM 50 ml 中の、調製 2.3 で得られた化合物 3 g およびトリエチルアミン 1.1 ml の混合物を -20 °C に冷却し、エトキシリクロリド 0.81 ml を滴下して加え、混合物を攪拌したままにし、この間に温度を AT に上昇させる。

【0147】

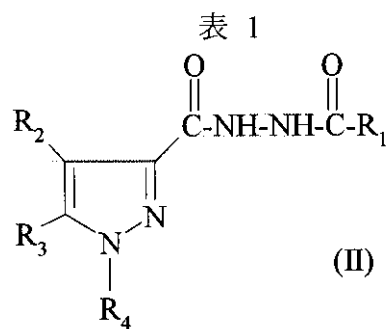
反応混合物を DCM で抽出し、有機相を水により洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。予想された化合物 3.7 g を得る。

【0148】

下記の表 1 に示される式 (I I) の化合物は、上記の調製 3 に記載されている手順に従うことによって調製される。

【0149】

【表 2】



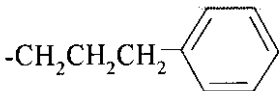
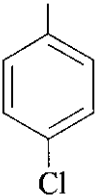
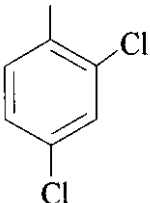
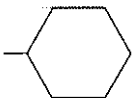
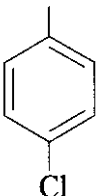
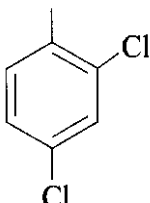
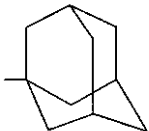
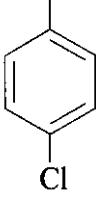
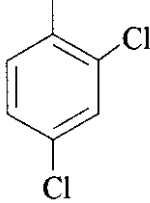
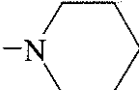
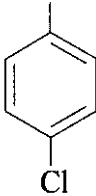
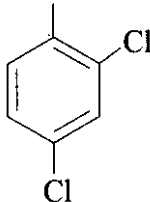
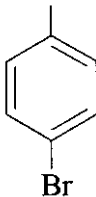
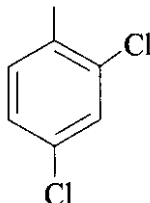
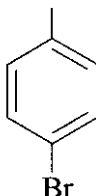
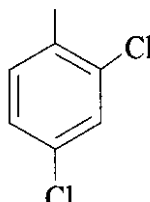
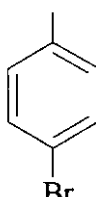
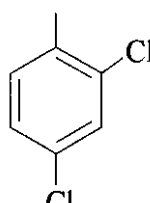
調製	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
3.1	-C(CH ₃) ₃	-CH ₃		
3.2 (a)	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃		
3.3	-C(CH ₃) ₃	-CH ₃		
3.4 (b)	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃		
3.5	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₃		
3.6 (c)	-CH(CH ₂ CH ₃) ₂	-CH ₃		

10

20

30

40

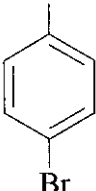
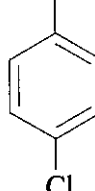
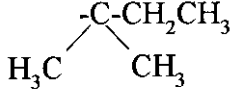
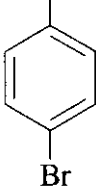
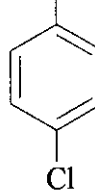
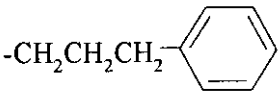
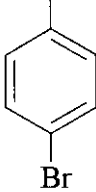
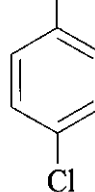
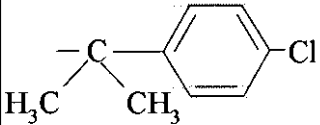
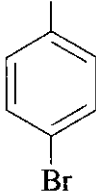
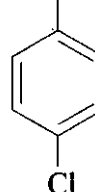
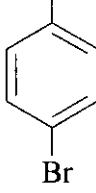
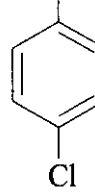
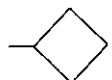
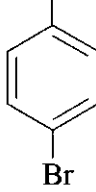
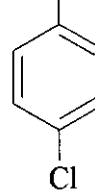
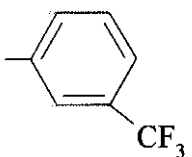
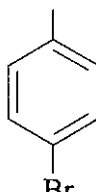
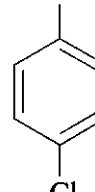
調製	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
3.7		-CH ₃		
3.8 (b)		-CH ₃		
3.9 (b)		-CH ₃		
3.10 (b)		-CH ₃		
3.11	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃		
3.12 (d)	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃		
3.13 (d)	-C(CH ₃) ₃	-CH ₂ CH ₃		

10

20

30

40

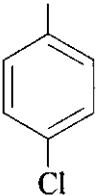
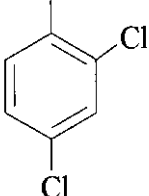
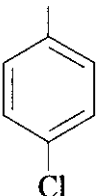
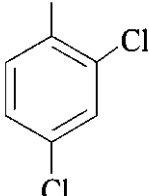
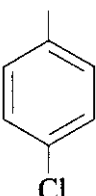
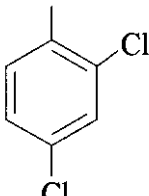
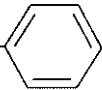
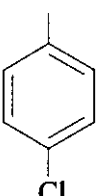
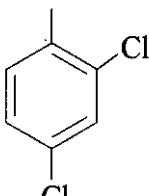
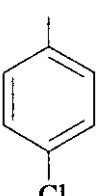
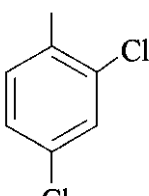
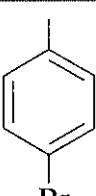
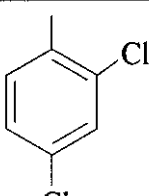
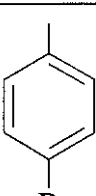
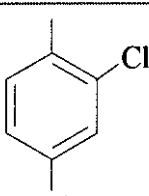
調製	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
3.14	$-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$		
3.15 (e)		$-\text{CH}_2\text{CH}_3$		
3.16 (e)		$-\text{CH}_2\text{CH}_3$		
3.17 (e)		$-\text{CH}_2\text{CH}_3$		
3.18 (d)		$-\text{CH}_2\text{CH}_3$		
3.19 (e)		$-\text{CH}_2\text{CH}_3$		
3.20 (d)		$-\text{CH}_2\text{CH}_3$		

10

20

30

40

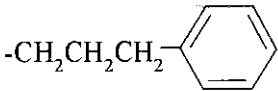
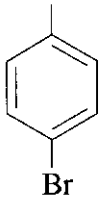
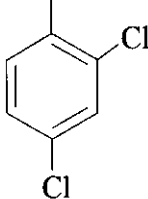
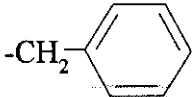
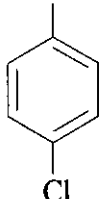
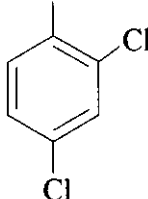
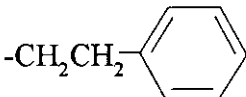
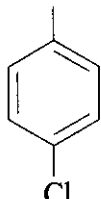
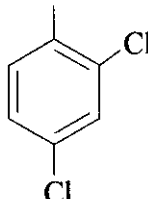
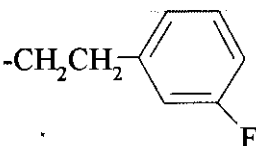
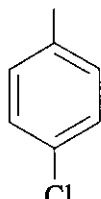
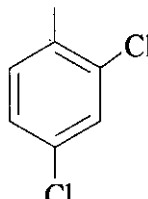
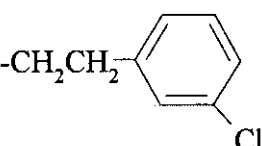
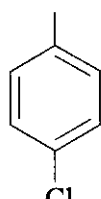
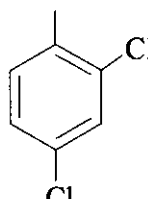
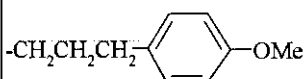
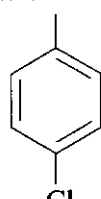
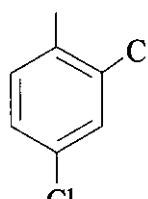
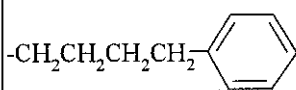
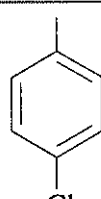
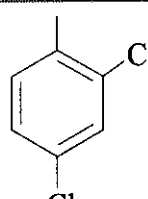
調製	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
3.21	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$		
3.22 (f)	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CN}$		
3.23 (f)	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{CN}$		
3.24	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	$-\text{CN}$		
3.25 (f)		$-\text{CN}$		
3.26	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CN}$		
3.27 (g)	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{CN}$		

10

20

30

40

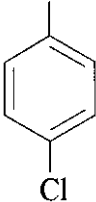
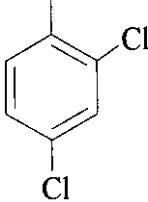
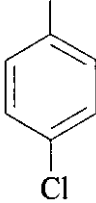
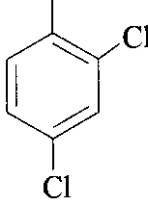
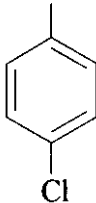
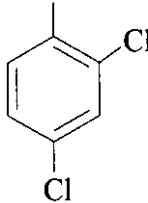
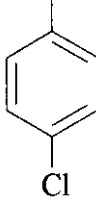
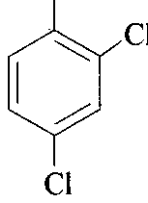
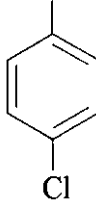
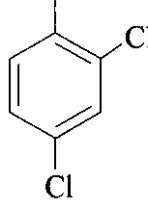
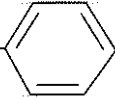
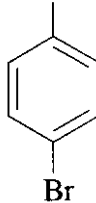
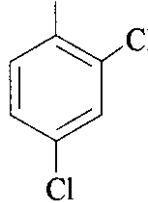
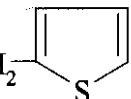
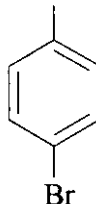
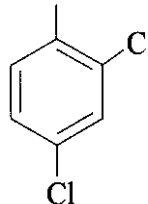
調製	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
3.28		-CN		
3.29 (b)		-CH ₃		
3.30 (c)		-CH ₃		
3.31 (c)		-CH ₃		
3.32 (c)		-CH ₃		
3.33 (c)		-CH ₃		
3.34 (c)		-CH ₃		

10

20

30

40

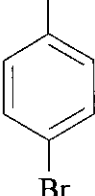
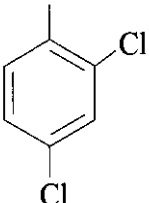
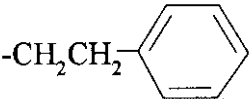
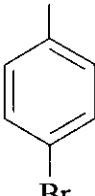
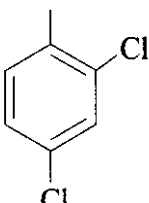
調製	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
3.35 (c)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ 	$-\text{CH}_3$		
3.36 (c)	$-\text{CH}_2-$ 	$-\text{CH}_3$		
3.37 (c)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	$-\text{CH}_3$		
3.38 (c)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	$-\text{CH}_3$		
3.39	$-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$		
3.40 (e)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$		
3.41 (e)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$		

10

20

30

40

調製	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
3.42	-COOCH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃		
3.43 (h)		-CN		

10

【0150】

(a) 調製 2. 1 で得られた化合物および対応する酸クロリドから調製 3. 1 に記載されている手順に従って調製された化合物。

【0151】

(b) 調製 2. 2 で得られた化合物および対応する酸クロリドから調製 3. 3 に記載されている手順に従って調製された化合物。

20

【0152】

(c) 調製 2. 2 で得られた化合物および対応する酸から調製 3. 5 に記載されている手順に従って調製された化合物。

【0153】

(d) 調製 2. 3 で得られた化合物および対応する酸クロリドから調製 3. 11 に記載されている手順に従って調製された化合物。

【0154】

(e) 調製 2. 3 で得られた化合物および対応する酸から調製 3. 14 に記載されている手順に従って調製された化合物。

30

【0155】

(f) 調製 2. 4 で得られた化合物および対応する酸クロリドから調製 3. 21 に記載されている手順に従って調製された化合物。

【0156】

(g) 調製 2. 5 で得られた化合物および対応する酸クロリドから調製 3. 26 に記載されている手順に従って調製された化合物。

【0157】

(h) 調製 2. 5 で得られた化合物および対応する酸から調製 3. 28 に記載されている手順に従って調製された化合物。

【0158】

40

4. 式 (X I I I) の化合物の調製:

調製 4. 1

N'-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパンイミドアミド

ピバロニトリル 5 g、ヒドロキシルアミンの水中 50% 溶液 12 ml およびエタノール 50 ml との混合物を、48 時間加熱還流する。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物をトルエンに溶解し、溶媒を真空下で蒸発させる。残留物をペンタンに溶解し、形成された沈殿物をろ過する。予想された化合物 6. 16 g を得る。

【0159】

5. 式 (X I) の化合物の調製:

調製 5. 1

50

N' - [[[5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル] オキシ] - 2 - メチルプロパンイミドアミド

DCM 10 ml 中の、N' - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパンイミドアミド 0.282 g およびトリエチルアミン 0.44 ml の混合物を 0℃ に冷却し、DCM 10 ml 中の調製 2.2 (段階 A) からの化合物 1.05 g の溶液を滴下して加え、混合物を AT で 1 時間攪拌したままにする。反応混合物を水により洗浄し、有機相を MgSO₄ で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。残留物を DCM に溶解し、イソプロピルエーテルを加え、形成された沈殿物をろ過する。予想された化合物 1.15 g を得る。

【0160】

10

調製 5.2

N' - [[[5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] カルボニル] オキシ] - 2 , 2 - ジメチルプロパンイミドアミド

DCM 10 ml 中の、調製 4.1 からの化合物 0.32 g およびトリエチルアミン 0.44 ml の混合物を 0℃ に冷却し、DCM 10 ml 中の調製 2.2 (段階 A) からの化合物 1.05 g の溶液を滴下して加え、混合物を AT で 2 時間攪拌したままにする。反応混合物を水により洗浄し、有機相を MgSO₄ で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。残留物をイソプロピルエーテルに溶解し、形成された沈殿物をろ過する。予想された化合物 1.19 g を得る。

20

【0161】

6. 式 (XIV) の化合物の調製:

調製 6.1

5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - N' - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシミドアミド

A) 5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

1, 2 - ジクロロエタン 100 ml 中の、調製 1.2 からの化合物 10 g および SOCl₂ 5 ml の混合物を 60℃ で 1 時間加熱し、その後、反応混合物を真空下で濃縮する。このようにして得られた酸クロリドを DCM 100 ml 中に取上げ、この溶液を、-10℃ に事前に冷却された、MeOH 中アンモニアの 2 M 溶液 40 ml に滴下して加え、混合物を一晩攪拌したままにし、この間に温度を AT に上昇させる。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物を AcOEt で抽出し、有機相を水により洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させて 50 ml の体積にし、形成された沈殿物をろ過し、イソプロピルエーテルにより洗浄する。予想された化合物 9 g を得る。

30

【0162】

B) 5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニトリル

無水トリフルオロ酢酸 2.25 ml を、THF 100 ml 中の、前段階からの化合物 5 g およびピリジン 2.2 ml の混合物に加え、混合物を AT で 20 分間攪拌したままにする。5 ml の水を加え、反応混合物を真空下で濃縮し、残留物をエーテルで抽出し、有機相を、水、1 N の HCl 溶液、次いで、10% NaHCO₃ 溶液により洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィー処理し、溶出を、ヘプタン、次いで、(80/20; v/v) までのヘプタン/AcOEt 混合物のグラジエントにより行う。予想された化合物 3.25 g をペンタンからの結晶化の後を得る。

40

【0163】

C) 5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - N' - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシミドアミド

前段階からの化合物 1 g、ヒドロキシルアミンの 50% 水溶液 0.52 ml およびエタ

50

ノール 10 ml の混合物を、5 分間、加熱還流する。A T に冷却した後、形成された結晶性生成物をろ過し、エタノール、次いで、ペンタンにより洗浄する。予想された化合物 0.997 g を得る。

【0164】

7. 式 (X I I) の化合物の調製:

調製 7. 1

5-(4-クロロフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-N'-[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシミドアミド

2,2-ジメチルプロパノイルクロリド 0.16 ml を、DCM 10 ml 中の、調製 6.1 からの化合物 0.5 g およびトリエチルアミン 0.21 ml の混合物に滴下して加え、混合物を A T で 30 分間攪拌したままにする。反応混合物を水により洗浄し、有機相を $MgSO_4$ で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。残留物をイソプロピルエーテルに溶解し、ペンタンを加え、形成された沈殿物をろ過する。予想された化合物 0.56 g を得る。

【0165】

調製 7. 2

5-(4-クロロフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチル-N'-[(3-フェニルプロパノイル)オキシ]-1H-ピラゾール-3-カルボキシミドアミド

3-フェニルプロパノイルクロリド 0.19 ml を、DCM 10 ml 中の、調製 6.1 からの化合物 0.48 g およびトリエチルアミン 0.2 ml の混合物に滴下して加え、混合物を A T で 30 分間攪拌したままにする。反応混合物を水により洗浄し、有機相を $MgSO_4$ で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。予想された化合物 0.64 g を得る。

【0166】

調製 7. 3

5-(4-クロロフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチル-N'-[[3-(2-チエニル)プロパノイル]オキシ]-1H-ピラゾール-3-カルボキシミドアミド

HOBT 0.168 g および次いで N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド 0.19 ml を、DCM 10 ml 中の調製 6.1 からの化合物 0.4 g および 3-(2-チエニル)プロパン酸 0.158 g の混合物に加え、この混合物を A T で一晩攪拌したままにする。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物をエーテルで抽出し、有機相を、10% $NaHCO_3$ 溶液、水、次いで、0.5 M の $KHSO_4$ 溶液により洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。予想された化合物 0.53 g を得る。

【実施例 1】

【0167】

化合物 No. 1

2-tert-ブチル-5-[1-(2-クロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-1,3,4-オキサジアゾール

トルエン 10 ml 中の、調製 3.1 で得られた化合物 0.43 g および 4-トルエンスルホン酸一水和物 0.07 g の混合物を、形成された水をディーン・スターク装置を使用して除きながら、一晩加熱還流する。エーテルを反応混合物に加え、有機相を飽和 $NaHCO_3$ 溶液により洗浄し、形成された結晶性生成物をろ過し、水、次いでエーテルにより洗浄する。ろ過母液を静置することによって分離させた後、有機相を $MgSO_4$ で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。残留物および上記で単離された結晶性生成物をシリカゲルでのクロマトグラフィー処理し、溶出を、ヘプタン、次いで、(70/30; v/v) までのヘプタン/AcOEt 混合物のグラジエントにより行う。得られた生成物をイソプロピルエーテル中に取上げ、形成された沈殿物をろ過する。予想された化合物 0.29 g を得る。

【実施例 2】

【0168】

化合物 No. 3

2-tert-ブチル-5-[5-(4-クロロフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-1,3,4-オキサジアゾール

トルエン 15 ml 中の、調製 3.3 で得られた化合物 0.5 g および 4-トルエンスルホン酸一水和物 0.06 g の混合物を、形成された水をディーン・スターク装置を使用して除きながら、18 時間加熱還流する。反応混合物を 10% NaHCO₃ 溶液により洗浄し、有機相を MgSO₄ で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィー処理し、溶出を、ヘプタン、次いで (85/15; v/v) までのヘプタン/AcOEt 混合物のグラジエントにより行う。予想された化合物 0.31 g をペンタンからの結晶化の後に得る。

10

【実施例 3】

【0169】

化合物 No. 10

1-[5-[5-(4-クロロフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン

DCM 10 ml 中の、調製 3.10 で得られた化合物 0.42 g、4-トルエンスルホンクロリド 0.16 g およびトリエチルアミン 1.2 ml の混合物を、5 日間、窒素雰囲気下において攪拌したままにする。反応混合物を水により洗浄し、有機相を MgSO₄ で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィー処理し、溶出を、ヘプタン、次いで (60/40; v/v) までのヘプタン/AcOEt 混合物のグラジエントにより行う。予想された化合物 0.21 g をイソプロピルエーテル/ペンタン混合物からの結晶化の後に得る。

20

【実施例 4】

【0170】

化合物 11

5-[5-(4-クロロフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン

30

エタノール 20 ml 中の、調製 2.2 で得られた化合物 2.3 g および臭化シアン 0.62 g の混合物を、3 時間加熱還流する。続いて、水 30 ml を反応混合物に加え、その後、0.52 g の NaHCO₃ を加え、形成された沈殿物をろ過し、水、次いでエーテルにより洗浄する。予想された化合物 1.4 g をエタノールからの結晶化の後に得る。

【実施例 5】

【0171】

化合物 No. 12

N-[5-[5-(4-クロロフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]アセトアミド

40

0.42 ml の無水酢酸を、ピリジン 4 ml 中の化合物 No. 11 0.4 g の混合物に加え、その後、この混合物を 60 °C で 3 時間加熱する。反応混合物を水/1N HCl 混合物に注ぎ、形成された沈殿物をろ過し、水により洗浄する。沈殿物をエーテルに溶解し、形成された結晶性生成物をろ過する。予想された化合物 0.13 g を得る。

【実施例 6】

【0172】

化合物 No. 13

N-[5-[5-(4-クロロフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-

50

2, 2-ジメチルプロパンアミド

無水ピバル酸0.5mlを、ピリジン4ml中の化合物No. 11 0.4gの混合物に加え、その後、この混合物を60℃で3時間加熱する。続いて、無水ピバル酸0.5mlを再び加え、混合物を120℃で一晩加熱する。反応混合物を氷の上に注ぎ、濃HCl溶液の添加によってpH=1に酸性化し、エーテルで抽出し、形成された結晶性生成物をろ過し、水、次いでエーテルにより洗浄する。結晶性生成物をDCMに溶解し、有機相をMgSO₄で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。予想された化合物0.37gをイソプロピルエーテルからの結晶化の後に得る。

【実施例7】

【0173】

10

化合物No. 14

2-[5-(4-ブロモフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-エチル-1H-ピラゾール-3-イル]-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール

トルエン20ml中の、調製3.11で得られた化合物0.85gおよび4-トルエンスルホン酸一水和物0.07gの混合物を、形成された水をディーン・スターク装置を使用して除きながら、一晩加熱還流する。ATに冷却した後、反応混合物を10%NaHCO₃溶液により洗浄し、有機相をMgSO₄で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィー処理し、溶出を、ヘプタン、次いでヘプタン/AcOEt(75/25;v/v)混合物により行う。予想された化合物0.265gを、イソプロピルエーテルからの結晶化、次いで、EtOH/ペンタン混合物からの再結晶の後に得る。

20

【実施例8】

【0174】

化合物No. 24

5-[5-(4-ブロモフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-エチル-1H-ピラゾール-3-イル]-N,N-ジメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン

DCM10ml中のジクロロメチレンジメチルアンモニウムクロリド0.25gの溶液を窒素雰囲気下において-20℃に冷却し、調製2.3で得られた化合物0.5gを加え、混合物を10分間攪拌したままにし、その後、トリエチルアミン1mlを加え、混合物を一晩攪拌したままにし、この間に温度をATに上昇させる。反応混合物を、水、次いで10%NaHCO₃溶液により洗浄し、有機相をMgSO₄で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。残留物をシリカゲル上クロマトグラフィー処理し、溶出を、ヘプタン、次いで(50/50;v/v)までのヘプタン/AcOEt混合物のグラジエントにより行う。予想された化合物0.325gをペンタンからの結晶化の後に得る。

30

【実施例9】

【0175】

化合物No. 25

5-(4-クロロフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-3-(5-プロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

40

トルエン10ml中の、調製3.21で得られた化合物0.55gおよび4-トルエンスルホン酸一水和物0.07gの混合物を、形成された水をディーン・スターク装置を使用して除きながら、一晩加熱還流する。ATに冷却した後、反応混合物をエーテルの添加によって希釈し、有機相を10%NaHCO₃溶液により洗浄し、MgSO₄で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィー処理し、溶出を、ヘプタン、次いで、(70/30;v/v)までのヘプタン/AcOEt混合物のグラジエントにより行う。予想された化合物0.36gをイソプロピルエーテルからの沈殿化の後に得る。

【実施例10】

50

【0176】

化合物No. 30

5-(4-ブロモフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-3-(5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

トルエン15ml中の、調製3.26で得られた化合物0.55gおよび4-トルエンスルホン酸一水和物0.09gの混合物を、形成された水をディーン・スターク装置を使用して除きながら、3時間加熱還流する。反応混合物をシリカゲルでのクロマトグラフィー処理し、溶出を、ヘプタン、次いで(80/20; v/v)までのヘプタン/AcOEt混合物のグラジエントにより行う。予想された化合物0.37gをイソプロピルエーテルからの沈殿化の後に得る。

10

【実施例11】

【0177】

化合物No. 39

2-[5-(4-クロロフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-5-(2-フェノキシエチル)-1,3,4-オキサジアゾール

調製3.35からの化合物0.34gおよびPOCl₃の混合物3mlを100℃で1時間30分加熱する。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物を氷冷した10%NaHCO₃溶液に溶解し、エーテルで抽出し、有機相を水より洗浄し、MgSO₄で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィー処理し、溶出を、ヘプタン、次いで、(80/20; v/v)までのヘプタン/AcOEt混合物のグラジエントにより行う。予想された化合物0.11gをエーテル/イソプロピルエーテル混合物からの結晶化の後に得る。

20

【実施例12】

【0178】

化合物No. 43

エチル5-[5-(4-クロロフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキシラート

30

調製3.39からの化合物12.5gおよびPOCl₃100mlの混合物を100℃で一晩加熱する。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物を100mlのEtOHに溶解し、0℃に冷却し、形成された沈殿物をろ過し、EtOH、次いで、ペンタンにより洗浄する。予想された化合物7.98gを得る。

【実施例13】

【0179】

化合物No. 44

N-tert-ブチル-5-[5-(4-クロロフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド

40

ジオキサン3ml中の、化合物No. 43 0.5gおよびtert-ブチルアミン5mlの混合物をATで5時間攪拌したままにし、その後、60℃で48時間加熱する。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィー処理し、溶出を、ヘプタン、次いで、(80/20; v/v)までのヘプタン/AcOEt混合物のグラジエントにより行う。予想された化合物0.32gを得る。

【実施例14】

【0180】

化合物No. 48

エチル5-[5-(4-ブロモフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-エチル-1H-ピラゾール-3-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキ

50

シラート

調製 3. 42 からの化合物 3. 7 g および POCl_3 25 ml の混合物を 100°C で一晩加熱する。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物をエーテルで抽出し、有機相を 10% NaHCO_3 溶液により洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。残留物を EtOH に溶解し、形成された結晶性生成物をろ過し、 EtOH 、次いで、イソプロピルエーテルにより洗浄する。予想された化合物 2. 34 g を得る。

【実施例 15】

【0181】

化合物 No. 49

5- [5- (4-ブロモフェニル) -1- (2, 4-ジクロロフェニル) -4-エチル-1H-ピラゾール-3-イル] -N, N-ジエチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド

10

ジオキサン 5 ml 中の、化合物 No. 48 0. 5 g およびジエチルアミン 0. 24 ml の混合物を、4 日間 AT で攪拌したままにする。ジエチルアミン 1 ml を加え、混合物を 24 時間にわたって加熱還流する。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィー処理し、溶出を、ヘプタン、次いで (80/20; v/v) までのヘプタン/AcOEt 混合物のグラジエントにより行う。予想された化合物 0. 34 g をエーテルからの沈殿化の後に得る。

【実施例 16】

【0182】

20

化合物 No. 53

5- [5- (4-ブロモフェニル) -1- (2, 4-ジクロロフェニル) -4-エチル-1H-ピラゾール-3-イル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-チオール

EtOH 60 ml 中の、調製 2. 3 からの化合物 3 g、 KOH ペレット 0. 44 g および二硫化炭素 1. 2 ml の混合物を、24 時間加熱還流する。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物を水に溶解し、エーテルを加え、混合物を 10 分間攪拌したままにし、形成された結晶性生成物をろ過し、水、次いでイソプロピルエーテルにより洗浄する。予想された化合物 2. 99 g を得る。

【実施例 17】

【0183】

30

化合物 No. 54

2- [5- (4-ブロモフェニル) -1- (2, 4-ジクロロフェニル) -4-エチル-1H-ピラゾール-3-イル] -5- (イソプロピルチオ) -1, 3, 4-オキサジアゾール

DMF 6 ml 中の、化合物 No. 53 0. 62 g、 K_2CO_3 0. 26 g および 2-ブロモプロパン 0. 18 ml の混合物を AT で一晩攪拌したままにする。2-ブロモプロパン 0. 18 ml および K_2CO_3 0. 2 g を再び加え、混合物を AT で 48 時間攪拌したままにする。反応混合物を水 50 ml に注ぎ、AcOEt で抽出し、有機相を水により洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。予想された化合物 0. 45 g をイソプロピルエーテルからの結晶化の後に得る。

40

【実施例 18】

【0184】

化合物 No. 55

2- [5- (4-ブロモフェニル) -1- (2, 4-ジクロロフェニル) -4-エチル-1H-ピラゾール-3-イル] -5- (イソプロピルスルホニル) -1, 3, 4-オキサジアゾール

DCM 5 ml 中の、化合物 No. 54 0. 3 g および 3-クロロ過安息香酸 0. 39 g の混合物を 24 時間攪拌したままにする。反応混合物を 10% NaHCO_3 溶液により洗浄し、有機相を MgSO_4 で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。残留物をエタノールに溶解し、混合物を攪拌したままにし、形成された沈殿物をろ過し、エタノール、次いでペ

50

ンタンにより洗浄する。予想された化合物 0.23 g を得る。

【実施例 19】

【0185】

化合物 No. 62

2-(ベンジルスルフィニル)-5-[5-(4-ブロモフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-エチル-1H-ピラゾール-3-イル]-1,3,4-オキサジアゾール

DCM 10 ml 中の、化合物 No. 61 0.4 g および 3-クロロ過安息香酸 0.21 g の混合物を AT で 1 時間 30 分攪拌したままにする。反応混合物を 10% NaHCO₃ 溶液により洗浄し、有機相を MgSO₄ で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィー処理し、溶出を、ヘプタン、次いで (70/30; v/v) までのヘプタン/AcOEt 混合物のグラジエントにより行う。予想された化合物 0.28 g をエタノールからの結晶化の後に得る。

10

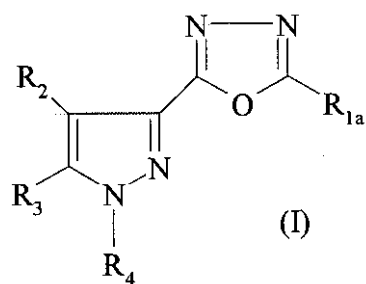
【0186】

本発明による化合物の少数の例の化学構造および物理的性質が下記の表に例示される。

【0187】

【表 3】

表 2



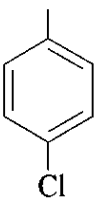
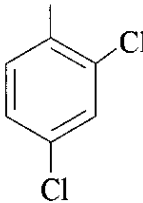
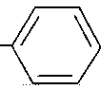
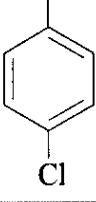
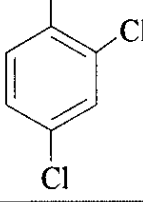
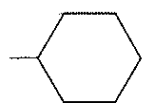
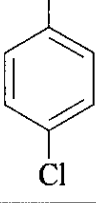
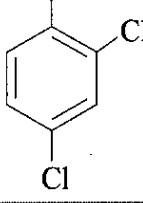
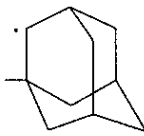
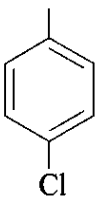
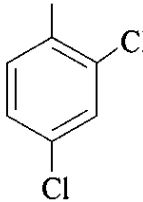
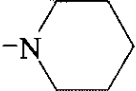
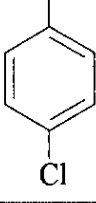
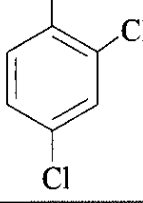
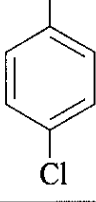
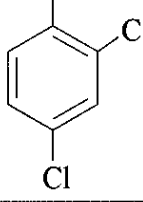
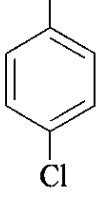
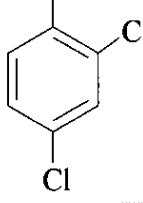
化合物No.	R _{1a}	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; rt (分) NMR
1	-C(CH ₃) ₃	-CH ₃			427; 11.20
2 (a)	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃			413; 10.79
3	-C(CH ₃) ₃	-CH ₃			461; 11.93 NMR
4 (b)	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃			447; 11.58
5 (b)	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₃			461; 11.72

10

20

30

40

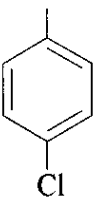
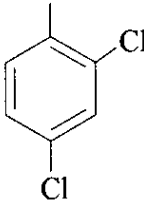
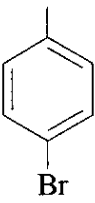
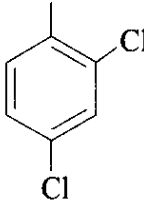
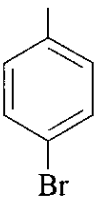
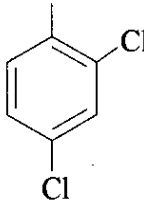
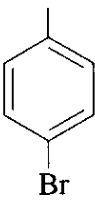
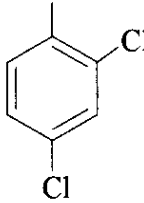
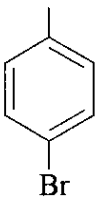
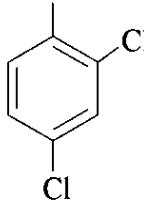
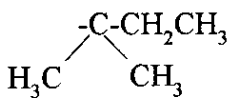
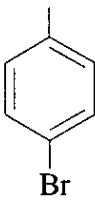
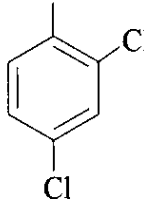
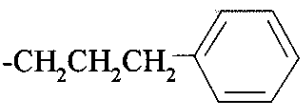
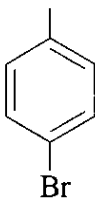
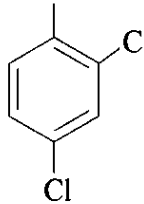
化合物No.	R _{1a}	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; rt (分) NMR
6 (b)	-CH(CH ₂ CH ₃) ₂	-CH ₃			475; 12.35
7 (b)	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ - 	-CH ₃			523; 12.52 NMR
8 (b)		-CH ₃			487; 12.49
9 (b)		-CH ₃			539; 13.53
10	-N 	-CH ₃			488; 11.54
11	-NH ₂	-CH ₃			420; 9.59
12	-NH-C(=O)-CH ₃	-CH ₃			462; 9.67

10

20

30

40

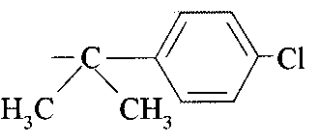
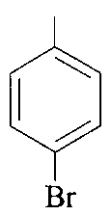
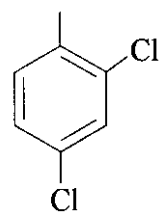
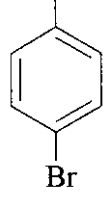
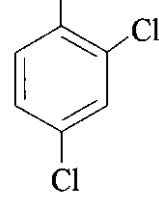
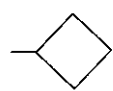
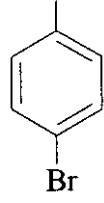
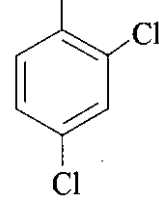
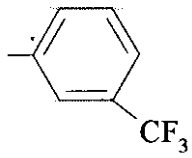
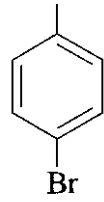
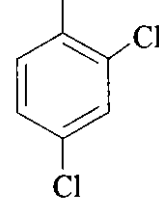
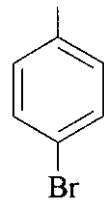
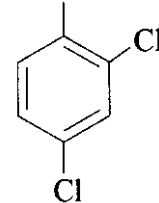
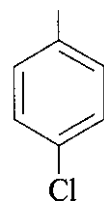
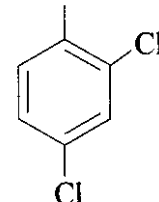
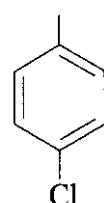
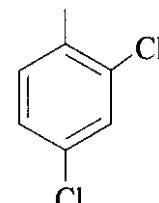
化合物No.	R _{1a}	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; rt (分) NMR
13	$\text{-NH-C(=O)-C(CH}_3)_3$	-CH ₃			504; 10.76
14	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃			477; 11.28
15 (c)	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃			505; 12.11
16 (c)	-C(CH ₃) ₃	-CH ₂ CH ₃			519; 12.52 NMR
17 (c)	-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃			561; 13.72
18 (c)		-CH ₂ CH ₃			533; 12.80
19 (c)		-CH ₂ CH ₃			581; 12.91

10

20

30

40

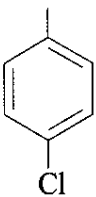
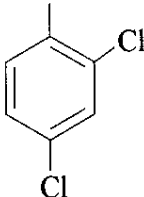
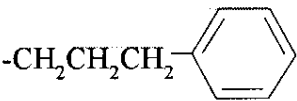
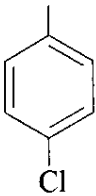
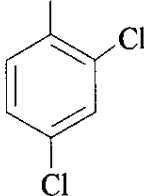
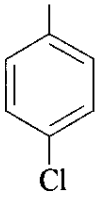
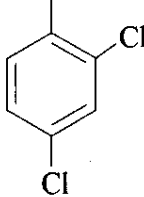
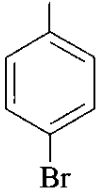
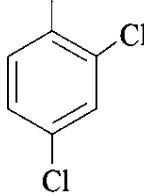
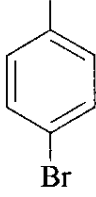
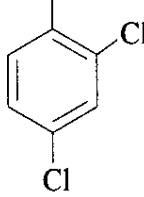
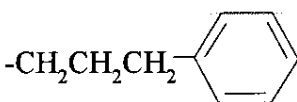
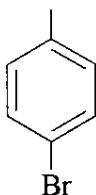
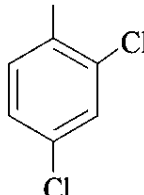
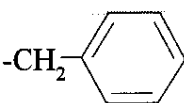
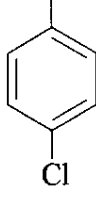
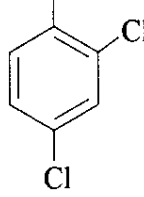
化合物No.	R _{1a}	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; rt (分) NMR
20 (c)		-CH ₂ CH ₃			615; 13.38
21 (c)		-CH ₂ CH ₃			503; 11.82
22 (c)		-CH ₂ CH ₃			517; 12.33
23 (c)		-CH ₂ CH ₃			607; 13.29
24	-N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃			506; 10.07
25	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CN			458; 10.42
26 (d)	-CH(CH ₃) ₂	-CN			458; 11.12

10

20

30

40

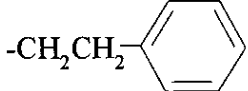
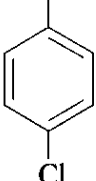
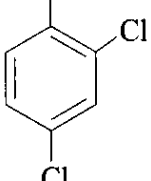
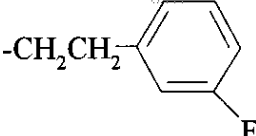
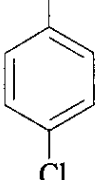
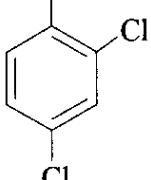
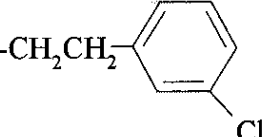
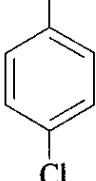
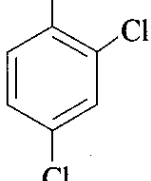
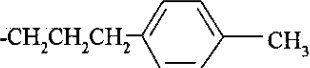
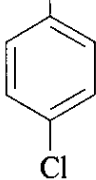
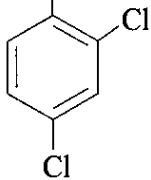
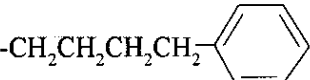
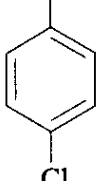
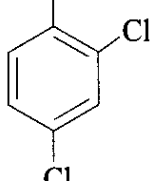
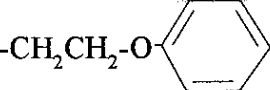
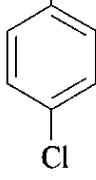
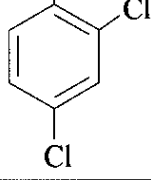
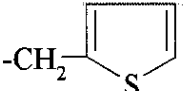
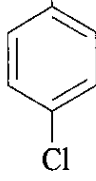
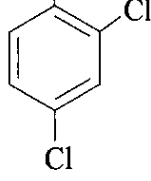
化合物No.	R _{1a}	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; rt (分) NMR
27 (d)	-C(CH ₃) ₃	-CN			472; 11.48
28 (d)		-CN			534; 11.97
29 (d)		-CN			456; 10.83
30	-CH(CH ₃) ₂	-CN			502; 11.22
31 (e)	-C(CH ₃) ₃	-CN			516; 11.57
32 (e)		-CN			578; 12.05
33 (b)		-CH ₃			495; 11.94

10

20

30

40

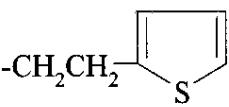
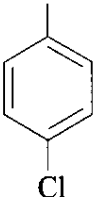
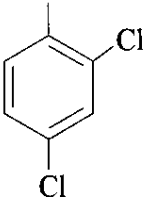
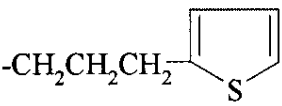
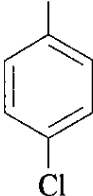
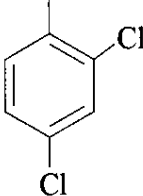
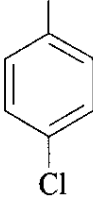
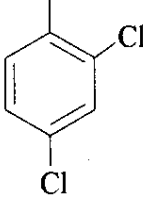
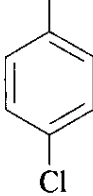
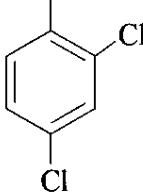
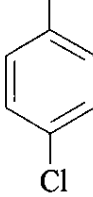
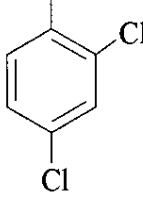
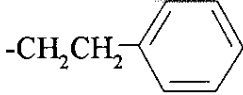
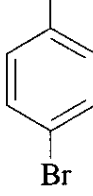
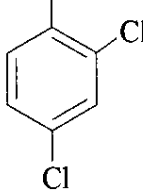
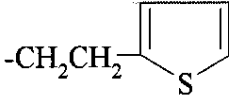
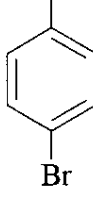
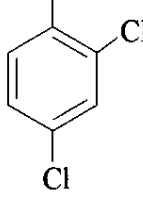
化合物No.	R _{1a}	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; rt (分) NMR
34 (b)		-CH ₃			509; 12.15 NMR
35 (b)		-CH ₃			527; 12.20
36 (b)		-CH ₃			543; 12.59
37 (b)		-CH ₃			553; 12.31
38 (b)		-CH ₃			537; 12.81
39		-CH ₃			525; 11.97
40 (b)		-CH ₃			501; 11.86

10

20

30

40

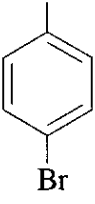
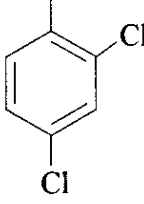
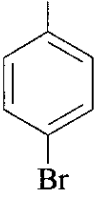
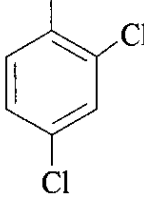
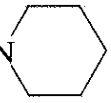
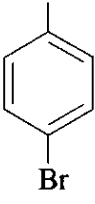
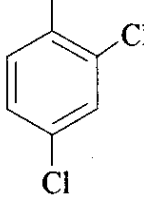
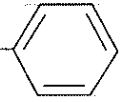
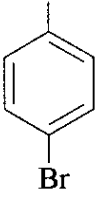
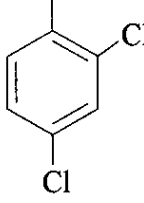
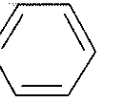
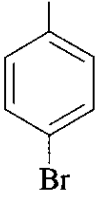
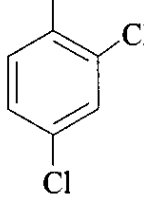
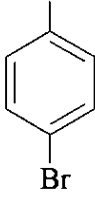
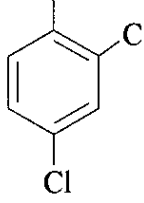
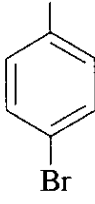
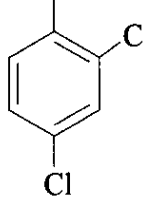
化合物No.	R _{1a}	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; rt (分) NMR
41 (b)		-CH ₃			515; 12.06
42 (b)		-CH ₃			529; 12.40
43	-COOCH ₂ CH ₃	-CH ₃			477; 11.54
44	-CONHC(CH ₃) ₃	-CH ₃			504; 11.64
45 (f)		-CH ₃			516; 11.70
46 (c)		-CH ₂ CH ₃			567; 12.67
47 (c)		-CH ₂ CH ₃			573; 12.39 NMR

10

20

30

40

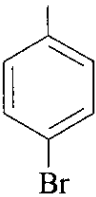
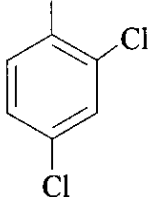
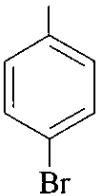
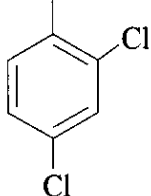
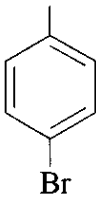
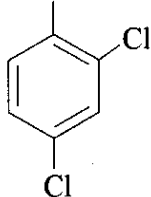
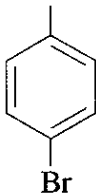
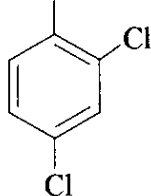
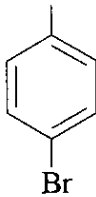
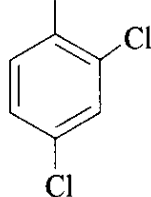
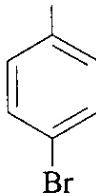
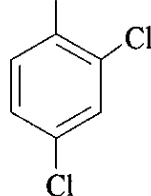
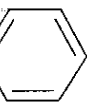
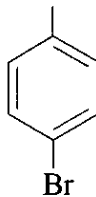
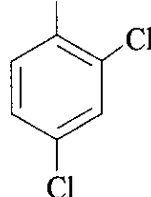
化合物No.	R _{1a}	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; rt (分) NMR
48	-COOCH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃			
49	-CON(CH ₂ CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃			562; 12.22
50 (g)	-CON 	-CH ₂ CH ₃			574; 12.38
51 (g)	-CONH-CH ₂ - 	-CH ₂ CH ₃			596; 12.08
52 (c)	-CH ₂ CH ₂ - 	-CN			564; 11.88
53	-SH	-CH ₂ CH ₃			495; 11.40
54	-S-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃			537; 12.99

10

20

30

40

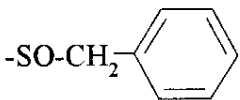
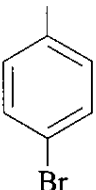
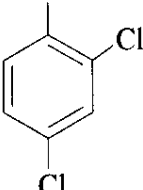
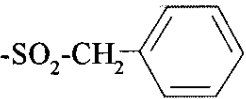
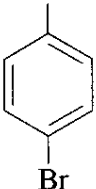
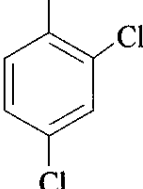
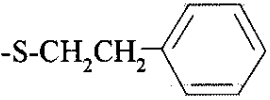
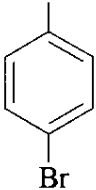
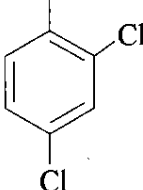
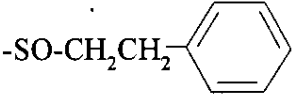
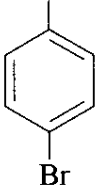
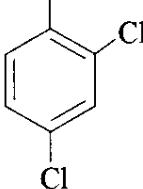
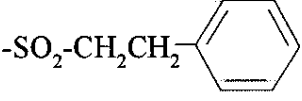
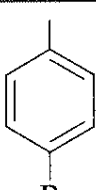
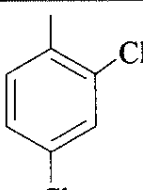
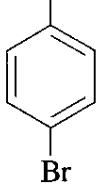
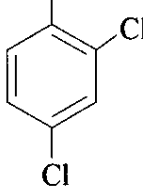
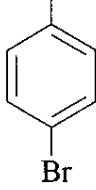
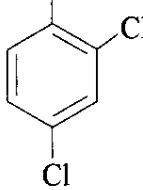
化合物No.	R _{1a}	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; rt (分) NMR
55	-SO ₂ -CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃			569; 12.06
56 (h)	-S-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃			551; 13.35 NMR
57 (h)	-S-CH(CH ₂ CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃			565; 13.84
58 (i)	-SO ₂ -CH(CH ₂ CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃			597; 12.63
59 (h)	-S-CH ₂ - 	-CH ₂ CH ₃			549; 12.91 NMR
60 (i)	-SO ₂ -CH ₂ - 	-CH ₂ CH ₃			581; 12.24
61 (h)	-S-CH ₂ - 	-CH ₂ CH ₃			585; 13.14

10

20

30

40

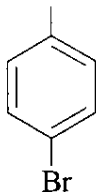
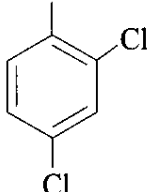
化合物No.	R _{1a}	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; rt (分) NMR
62		-CH ₂ CH ₃			601; 12.02
63 (i)		-CH ₂ CH ₃			617; 12.29
64 (h)		-CH ₂ CH ₃			599; 13.38
65 (j)		-CH ₂ CH ₃			615; 12.20
66 (i)		-CH ₂ CH ₃			631; 12.53
67 (k)	-SH	-CN			
68 (l)	-S-CH(CH ₂ CH ₃) ₂	-CN			562; 12.67

10

20

30

40

化合物No.	R _{1a}	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; rt (分) NMR
69 (i)	-SO ₂ -CH(CH ₂ CH ₃) ₂	-CN			594; 11.62

10

【0188】

(a) 調製3で得られた対応する化合物から実施例1に記載されている手順に従って調製された化合物。

【0189】

(b) 調製3で得られた対応する化合物から実施例2に記載されている手順に従って調製された化合物。

【0190】

(c) 調製3で得られた対応する化合物から実施例7に記載されている手順に従って調製された化合物。

20

【0191】

(d) 調製3で得られた対応する化合物から実施例9に記載されている手順に従って調製された化合物。

【0192】

(e) 調製3で得られた対応する化合物から実施例10に記載されている手順に従って調製された化合物。

【0193】

(f) 化合物No. 43および対応するアミンから実施例13に記載されている手順に従って調製された化合物。

【0194】

(g) 化合物No. 48および対応するアミンから実施例15に記載されている手順に従って調製された化合物。

30

【0195】

(h) 化合物No. 53および対応するハロゲン化誘導体から実施例17に記載されている手順に従って調製された化合物。

【0196】

(i) 対応するチオ化合物から実施例18に記載されている手順に従って調製された化合物。

【0197】

(j) 対応するチオ化合物から実施例19に記載されている手順に従って調製された化合物。

40

【0198】

(k) 実施例16に記載されている手順に従って調製された化合物。

【0199】

(l) 化合物No. 67および対応するハロゲン化誘導体から実施例17に記載されている手順に従って調製された化合物。

【0200】

化合物No. 3: ¹H NMR: d₆-DMSO; δ (ppm): 1.42, s, 9H; 2.33, s, 3H; 7.29, d, 2H; 7.49, d, 2H; 7.60, sd, 1H; 7.75-7.85, m, 2H。

50

【0201】

化合物No. 7: ^1H NMR: d_6 -DMSO; δ (ppm): 2.05, qt, 2H; 2.34, s, 3H; 2.70, t, 2H; 2.95, t, 2H; 7.10–7.35, m, 7H; 7.40–7.85, m, 5H。

【0202】

化合物No. 16: ^1H NMR: d_6 -DMSO; δ (ppm): 1.13, t, 3H; 1.41, s, 9H; 2.74, q, 2H; 7.24, d, 2H; 7.55–7.70, m, 3H; 7.76–7.86, m, 2H。

【0203】

化合物No. 34: ^1H NMR: d_6 -DMSO; δ (ppm): 2.32, s, 3H; 3.09, t, 2H; 3.28, t, 2H; 7.13–7.36, m, 7H; 7.50, d, 2H; 7.61, sd, 1H; 7.77, d, 1H; 7.82, d, 1H。

10

【0204】

化合物No. 47: ^1H NMR: d_6 -DMSO; δ (ppm): 1.12, t, 3H; 2.75, q, 2H; 3.23, mt, 4H; 6.93, mt, 2H; 7.23, d, 2H; 7.32, mt, 1H; 7.52–7.67, m, 3H; 7.72–7.81, m, 2H。

【0205】

化合物No. 56: ^1H NMR: d_6 -DMSO; δ (ppm): 1.00, d, 6H; 1.12, t, 3H; 2.03, spt, 1H; 2.73, q, 2H; 3.22, d, 2H; 7.24, d, 2H; 7.53–7.69, m, 3H; 7.73–7.85, m, 2H。

20

【0206】

化合物No. 59: ^1H NMR: d_6 -DMSO (250 MHz); δ (ppm): 0.36, mt, 2H; 0.58, mt, 2H; 1.12, t, 3H; 1.24, mt, 1H; 2.74, q, 2H; 3.27, d, 2H; 7.24, d, 2H; 7.53–7.69, m, 3H; 7.73–7.85, m, 2H。

【実施例20】

【0207】

化合物No. 70

30

5-[5-(4-クロロフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-3-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール
n-ブタノール20ml中の調製5.1からの化合物1.15gの混合物を一晩、加熱還流する。ATに冷却した後、形成された結晶性生成物をろ過し、ペンタンにより洗浄する。予想された化合物0.77gを得る。

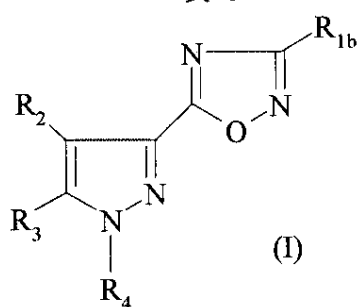
【0208】

本発明による化合物の少数の例の化学構造および物理的性質が下記の表に例示される。

【0209】

【表 4】

表 3



10

化合物No.	R _{1b}	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; rt (分) NMR
70	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃			447; 12.83
71	-C(CH ₃) ₃	-CH ₃			461; 13.15 NMR

20

【0210】

(a) 実施例 20 に記載されている手順に従って調製された化合物。

30

【0211】

化合物 No. 71: ¹H NMR: d₆-DMSO (250 MHz); 1.38, s, 9H; 2.35, s, 3H; 7.30, d, 2H; 7.50, d, 2H; 7.62, sd, 1H; 7.75-7.85, m, 2H.

【実施例 21】

【0212】

化合物 No. 72

5-(tert-ブチル)-3-[5-(4-クロロフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-1,2,4-オキサジアゾール

40

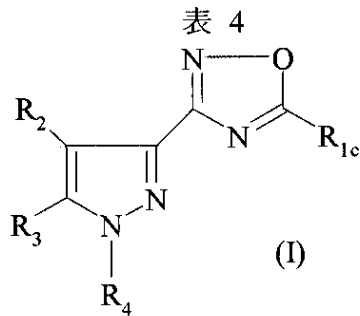
n-ブタノール 10 ml 中調製 7.1 からの化合物 0.4 g の混合物を一晩加熱還流する。AT に冷却した後、形成された結晶性生成物をろ過する。この結晶性生成物をシリカゲルでクロマトグラフィー処理し、溶出を、ヘプタン、次いで (90/10; v/v) までのヘプタン/AcOEt 混合物のグラジエントにより行う。予想された化合物 0.2 g を得る。

【0213】

本発明による化合物の少数の例の化学構造および物理的性質が下記の表に例示される。

【0214】

【表 5】



化合物No.	R _{1c}	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; rt (分) NMR
72	-C(CH ₃) ₃	-CH ₃			461; 12.94 NMR
73 (a)		-CH ₃			509; 12.85
74 (a)		-CH ₃			515; 12.68

【0215】

(a) 実施例 21 に記載されている手順に従って調製された化合物。

【0216】

化合物 No. 72: ¹H NMR: d₆-DMSO (250 MHz); 1.44, s, 9H; 2.83, s, 3H; 7.29, d, 2H; 7.49, d, 2H; 7.60, sd, 1H; 7.76, d, 1H; 7.81, d, 1H。

【0217】

式 (I) の化合物は、CB₁ カンナビノイド受容体に対する非常に良好なインビトロ親和性 (IC₅₀ ≤ 5 × 10⁻⁷ M) を、M. Rinaldi-Carmona et al. (FEBS Letters、1994、350、240-244) によって記載されている実験条件のもとで有する。

【0218】

式 (I) の化合物のアンタゴニスト性質が、M. Bouaboula et al.、J. Biol. Chem.、1995、270、13973-13980; M. Rinaldi-Carmona et al.、J. Pharmacol. Exp. Ther.、1996、278、871-878; および、M. Bouaboula et al.、J. Biol. Chem.、1997、272、22330-22339 に記載されて

いるようなアデニル酸シクラーゼの阻害のモデルで得られた結果によって明らかにされた。

【0219】

式（I）の化合物の毒性は医薬品としてのこの使用と適合し得る。

【0220】

従って、本発明の態様の別の態様によれば、本発明の主題は、式（I）の化合物または式（I）の化合物の溶媒和物または水和物を含む医薬品である。

【0221】

従って、本発明による化合物は、CB₁カンナビノイド受容体が関与する疾患の処置または防止においてヒトまたは動物で使用する事ができる。

10

【0222】

例えば、また、言外の限定を伴うことなく、式（I）の化合物は、向精神性医薬品として、具体的には、不安、うつ病、気分障害、不眠症、せん妄障害、強迫性障害、全般的な精神病、統合失調症または多動性小児（MBD）における注意欠陥・過活動障害（ADHD）を含む精神医学的障害の処置において、また、向精神性物質の使用に関連した障害の処置において、具体的には、物質の乱用および／または物質の依存症（アルコール依存症およびニコチン依存症を含む）の場合において、有用である。

【0223】

本発明による式（I）の化合物は、片頭痛、ストレス、精神身体的起源の病気、パニック発作、てんかん、運動障害（具体的には、ジスキネジーまたはパーキンソン病）、震えおよびジストニーを処置する際の医薬品として使用することができる。

20

【0224】

本発明による式（I）の化合物はまた、記憶障害、認知障害の処置における医薬品として、具体的には、老人性認知症またはアルツハイマー病の処置における医薬品として、また、注意障害または意識障害の処置における医薬品として使用することができる。さらに、（I）の化合物は、虚血、頭部外傷の処置および神経変性疾患（舞踏病、ハンティングトン舞踏病またはトウレット症候群を含む）の処置において神経保護剤として有用であり得る。

【0225】

本発明による式（I）の化合物は、痛み（炎症性起源の神経障害痛、急性末梢痛または慢性痛）の処置における医薬品として使用することができる。

30

【0226】

本発明による式（I）の化合物は、食欲障害、欲求障害（糖、炭水化物、薬物、アルコールまたは食欲をそそるいずれかの物質について）および／または摂食行動障害の処置における医薬品として、具体的には、肥満または過食症の処置において、ならびに、I型糖尿病またはインスリン非依存性糖尿病の処置において、また、メタボリック症候群の異脂肪血症の処置において使用することができる。従って、本発明による式（I）の化合物は、肥満および肥満に付随する危険性（具体的には、心臓血管の危険性）の処置において有用である。さらに、本発明による式（I）の化合物は、胃腸障害、下痢、潰瘍、嘔吐、膀胱および泌尿器の障害、内分泌腺起源の障害、心臓血管障害、低血圧症、出血性ショック、敗血症性ショック、慢性的肝硬変、肝臓脂肪症、脂肪性肝炎、喘息、レイノー症候群、緑内障、生殖障害、早期妊娠中断、炎症性現象、免疫系の疾患（具体的には、自己免疫疾患および神経炎症性障害、例えば、リウマチ様関節炎、反応性関節炎、脱髄をもたらす疾患、多発性硬化症）、感染性疾患およびウイルス性疾患（例えば、脳炎）または卒中の処置における医薬品として、抗ガン化学療法のための医薬品として、ギラン・バレー症候群の処置における医薬品として、骨粗鬆症の処置における医薬品として使用することができる。

40

【0227】

本発明によれば、式（I）の化合物は、精神病性障害、具体的には、統合失調症または多動性小児（MBD）における注意欠陥・過活動障害（ADHD）の処置において、食欲

50

障害および肥満の処置において、記憶障害および認知障害の処置において、または、アルコール依存症またはニコチン依存症の処置において、すなわち、アルコールからの離脱およびタバコからの離脱のための処置において、非常に特に有用である。

【0228】

本発明の態様の1つによれば、本発明は、上記で示された障害および疾患の処置における、式(I)の化合物の使用およびこの溶媒和物または水和物の使用に関する。

【0229】

本発明の態様の別の態様によれば、本発明は、有効成分として本発明による化合物を含む医薬組成物に関する。本発明の医薬組成物は、本発明による少なくとも1つの化合物または前記化合物の1つの溶媒和物または水和物の効果的な用量と、少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤とを含む。

10

【0230】

前記賦形剤は、当業者に知られている通常の賦形剤から、所望される製剤形態および投与方法に従って選ばれる。

【0231】

本発明による医薬組成物は、式(I)の化合物に加えて、上記で示された障害および疾患の処置において有用である1つ（または2つ以上）の他の有効成分を含むことができる。

【0232】

従って、本発明の別の主題はまた、本発明による式(I)の化合物を、下記の治療剤カテゴリーの1つから選ばれる1つ（または2つ以上）の有効成分との組合せで含む医薬組成物である。

20

- ・アンギオテンシン I I A T₁ 受容体アンタゴニスト（単独でまたは利尿剤との組合せで）；
- ・変換酵素阻害剤（単独でまたは利尿剤またはカルシウムアンタゴニストとの組合せで）；
- ・カルシウムアンタゴニスト；
- ・β遮断剤（単独でまたは利尿剤またはカルシウムアンタゴニストとの組合せで）；
- ・抗高脂肪血症剤または抗高コレステロール血症剤；
- ・抗糖尿病剤；
- ・別の肥満防止剤；
- ・ニコチンアゴニストまたは部分ニコチンアゴニスト；
- ・抗うつ剤または抗精神病剤；
- ・抗新生物剤または抗増殖剤；
- ・オピオイドアンタゴニスト；

30

および、

- ・アルコール症の処置または離脱の症状の処置において有用な薬剤；
- ・骨粗鬆症の処置において有用な薬剤；
- ・非ステロイド系抗炎症剤またはステロイド系抗炎症剤；
- ・抗感染症剤；
- ・鎮痛剤。

40

【0233】

用語「アンギオテンシン I I A T₁ 受容体アンタゴニスト」は、カンデサルタンシレキシチル、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタンカリウム、オルメサルタンメドキシミル、テルミサルタンまたはバルサルタンなどの化合物を意味することが理解され、これらの化合物のそれぞれがそれ自体、利尿剤（例えば、ヒドロクロロチアジドなど）と組み合わせることが可能である。

【0234】

用語「変換酵素阻害剤」は、アラセプリル、ベナゼプリル、カプトプリル、シラザプリル、エナラプリル、エナラプリラト、ホシノプリル、イミダプリル、リシノプリル、モエ

50

キシプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、スピラプリル、テモカプリル、トランドラプリルまたはゾフェノプリルなどの化合物を意味することが理解され、これらの化合物のそれぞれがそれ自体、利尿剤（例えば、ヒドロクロチアジドまたはインダパミドなど）とまたはカルシウムアンタゴニスト（例えば、アムロジピン、ジルチアゼム、フェロジピンまたはベラパミル）と組み合わせることが可能である。

【0235】

用語「カルシウムアンタゴニスト」は、アムロジピン、アラニジピン、ベニジピン、ベプリジル、シルニジピン、ジルチアゼム、エホニジピンハイドロクロリドエタノール、ファスジル、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、塩酸レルカニジピン、マニジピン、塩酸ミベフラジル、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、テロジリンまたはベラパミルなどの化合物を意味することが理解される。

10

【0236】

用語「 β 遮断剤」は、アセブトロール、アルブレノロール、アモスラロール、アロチノロール、アテノロール、ブフノロール、ベタキソロール、ベバントロール、ビスプロロール、ボピンドロール、ブクモロール、ブフェトロール、ブニトロロール、ブトフィロロール、カラゾロール、カルテオロール、カルベジロール、クロラノロール、エパノロール、エスモロール、インデノロール、ラベタロール、ランジオロール、レボブノロール、レボモプロロール、メピンドロール、メチプラノロール、メトプロロール、ナドロール、ネビボロール、ニフェナロール、ニブラジロール、オクスプレノロール、ペンブトロール、ピンドロール、プロパノロール、サルメテロール、ソタロール、タリノロール、テルタトロール、チリソロール、チモロール、エクサモテロールまたはキシベノロールなどの化合物を意味することが理解される。

20

【0237】

用語「抗高脂肪血症剤」または用語「抗高コレステロール血症剤」は、フィブラート系薬剤から選ばれる化合物、例えば、アルフィブラート、ベクロブラート、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、エトフィブラートまたはフェノフィブラートなど；スタチン系薬剤（HMG-CoAレダクターゼ阻害剤）から選ばれる化合物、例えば、アトルバスタチン、フルバスタチンナトリウム、ロバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチンまたはシムバスタチン；または、アシピモクス、アルミニウムニコチナート、アザコステロール、コレスチラミン、デキストロチロキシン、メグルトール、ニセリトロール、ニコクロナート、ニコチン酸、 β -シトステロールまたはチアデノールなどの化合物を意味することが理解される。

30

【0238】

用語「抗糖尿病剤」は、下記のカテゴリーのいずれかに属する化合物を意味することが理解される。スルホニルウレア系薬剤、ビグアニジン系薬剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジンジオン系薬剤またはメチグリニド系薬剤（例えば、アカルボース、アセトヘキシミド、カルブタミド、クロルプロパミド、グリベングラミド、グリボルヌリド、グリクラジド、グリメピリド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブゾール、グリミジン、メタヘキサミド、メトホルミン、ミグリトール、ネテグリニド、ピオグリタゾン、レパグリニド、ロシグリタゾン、トラザミド、トルブタミド、トログリタゾンまたはボグリボース）ならびにインスリンおよびインスリンアナログ。

40

【0239】

用語「他の肥満防止剤」は、アンフェプラモン、ベンフルオレクス、ベンズフェタミン、インダノレクス、マジンドール、メフェノレクス、メタンフェタミン、D-ノルシュードエフェドリンまたはシブトラミンなどの化合物、リパーゼ阻害剤（オルリスタット、セチリスタット）、PPARアゴニスト、ドーパミンアゴニスト、レプチン受容体アゴニスト、セロトニン受容体阻害剤、 β -3アゴニスト、CKK-Aアゴニスト、NPY阻害剤、MC4受容体アゴニストまたはボンベシンアゴニストを意味することが理解される。

【0240】

50

用語「オピオイドアンタゴニスト」は、ナルトレキソン、ナロキソンまたはナルメフェンなどの化合物を意味することが理解される。

【0241】

用語「アルコール症の処置または離脱の症状の処置において有用な薬剤」は、アカムプロサート、ベンゾジアゼピン系薬剤、β遮断剤、クロニジンまたはカルバマゼピンを意味することが理解される。

【0242】

用語「骨粗鬆症の処置において有用な薬剤」は、例えば、ビスホスホネート系薬剤（例えば、エチドロネート、クロドロネート、チルドロネートまたはリセドロネート）を意味することが理解される。

10

【0243】

経口投与、舌下投与、皮下投与、筋肉内投与、静脈内投与、局所投与、局在性投与、気管内投与、鼻腔内投与、経皮投与または直腸投与のための本発明の医薬組成物において、上記式（I）の有効成分または場合により使用されるこの塩、溶媒和物もしくは水和物は、上記の障害または疾患の予防または処置のために、動物およびヒトに、従来の医薬用賦形剤との混合物として単位投与形態物で投与することができる。

【0244】

適切な単位投与形態物には、経口用の形態物（例えば、錠剤、ソフトゼラチンカプセルまたはハードゼラチンカプセル、粉末剤、顆粒、および、経口用の溶液または懸濁物など）、舌下投与形態物、口内投与形態物、気管内投与形態物、眼内投与形態物または鼻腔内投与形態物、吸入による投与のための形態物、局所投与形態物、経皮投与形態物、皮下投与形態物、筋肉内投与形態物または静脈内投与形態物、直腸投与形態物ならびにインプラントが含まれる。局所適用のために、本発明による化合物は、クリーム、ゲル、軟膏またはローションで使用するすることができる。

20

【0245】

例として、錠剤での本発明による化合物の単位投与形態物は下記の成分を含むことができる。

【0246】

【表6】

本発明による化合物	:	50.0mg
マンニトール	:	223.75mg
ナトリウムクロスカルメロース	:	6.0mg
トウモロコシデンプン	:	15.0mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	:	2.25mg
ステアリン酸マグネシウム	:	3.0mg

30

【0247】

経口投与では、1日あたり投与される有効成分の用量は、1回以上服用される場合、0.01mg/kgから100mg/kg（好ましくは0.02mg/kgから50mg/kg）に達し得る。

40

【0248】

特定の場合には、より大きい投薬量または少ない投薬量が適切であることがあり得るが、このような投薬量は本発明の範囲から逸脱しない。通常の実施によれば、それぞれの患者に対して適切である投薬量は、投与方法ならびに前記患者の体重および応答に従って医師によって決定される。

【0249】

本発明はまた、本発明の態様の別の態様によれば、本発明による化合物またはこの医薬的に許容される塩または水和物または溶媒和物の1つの効果的な用量を患者に投与することを含む、上記で示された病状を処置するための方法に関連する。

フロントページの続き

- (74)代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明
- (72)発明者 バルト, フランシス
フランス国、エフー 3 4 6 8 0 ・サン・ジヨルジュ・ドルク、アレ・デ・テール・ルージュ、 5
- (72)発明者 コンジ, クリスチヤン
フランス国、エフー 3 4 9 8 0 ・サン・ジュリ・ドユ・フェス、アレ・ドウ・ラ・マルキーズ、 5
8
- (72)発明者 ギユール, パトリック
フランス国、エフー 3 4 8 2 0 ・テイラン、リュ・デ・ザマンデイエ、 6
- (72)発明者 リナルディーカルモナ, ミュリエル
フランス国、エフー 3 4 6 8 0 ・サン・ジヨルジュ・ドルク、リュ・ドウ・ホントルデイ、 2
- (72)発明者 ファン・ブルーク, デイデイエ
フランス国、エフー 3 4 9 9 0 ・ジュビニヤツク、リュ・ドユ・シヤスラ、 3

審査官 植原 克典

- (56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 1 1 6 4 7 5 (US, A1)
特表平 0 9 - 5 0 7 4 9 7 (JP, A)
特開平 0 9 - 1 2 4 5 7 1 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 413/04-413/14
A61K 31/4245
A61K 31/454
A61P 43/00
CA/REGISTRY(STN)