

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4198733号
(P4198733)

(45) 発行日 平成20年12月17日 (2008.12.17)

(24) 登録日 平成20年10月10日 (2008.10.10)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 231/12 (2006.01)
 C O 7 D 231/16 (2006.01)
 C O 7 D 401/12 (2006.01)
 C O 7 D 405/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/415 (2006.01)

C O 7 D 231/12 C S P B
 C O 7 D 231/16
 C O 7 D 401/12
 C O 7 D 405/12
 A 6 1 K 31/415

請求項の数 72 (全 223 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-521215 (P2006-521215)
 (86) (22) 出願日 平成16年7月21日 (2004.7.21)
 (65) 公表番号 特表2006-528195 (P2006-528195A)
 (43) 公表日 平成18年12月14日 (2006.12.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/023488
 (87) 国際公開番号 W02005/012254
 (87) 国際公開日 平成17年2月10日 (2005.2.10)
 審査請求日 平成18年9月6日 (2006.9.6)
 (31) 優先権主張番号 60/489,572
 (32) 優先日 平成15年7月22日 (2003.7.22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/503,586
 (32) 優先日 平成15年9月16日 (2003.9.16)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500478097
 アリーナ ファーマシューティカルズ,
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国カリフォルニア州9212
 1 サンディエゴ・ナンシーリッジドライブ
 6166
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

早期審査対象出願

最終頁に続く

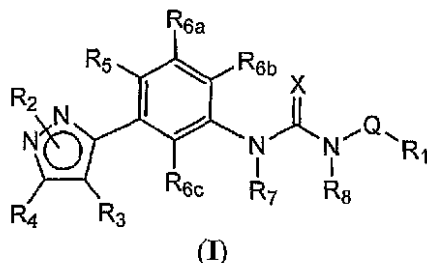
(54) 【発明の名称】 関連性障害の予防および処置に有用な、5-HT_{2A}セロトニンレセプターのモジュレーターとしてのジアリールおよびアリールヘテロアリールウレア誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I)

【化1】



10

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、水和物または溶媒和物であって、
 ここで：

(i) R₁ は、各々独立して C₁ - 6 アシル、C₁ - 6 アシルオキシ、C₂ - 6 アルケニル、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキルカルボキサミド、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 アルキルスルホンアミド、C₁ - 6 アルキルスルフィニル、C₁ - 6 アルキルスルホニル、C₁ - 6 アルキルチオ、C₁ - 6 アルキルウレイル、アミノ、C₁ - 6 アルキルアミノ、C₂ - 8 ジアルキルアミノ、C₁ - 6 アルキルイミノ、カルボ - C₁ - 6 - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C₃ - 7 シクロアル

20

キル、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルチオ、ヘテロ環、ヒドロキシル、チオール、ニトロ、フェノキシおよびフェニルからなる群から選択される、各々必要に応じて R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、および R_{15} で置換されたアリールまたはヘテロアリールであるか、または2つの隣接する R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、および R_{15} はそれらが結合する原子と一緒にあって、各々必要に応じて F、Cl、または Br で置換された $C_5 \sim 7$ シクロアルキル基またはヘテロ環式基を形成し；そして該 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルイミノ、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルアミノ、ヘテロ環、およびフェニルは各々必要に応じて、 $C_1 \sim 6$ アシル、 $C_1 \sim 6$ アシルオキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルウレイル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルアミノ、カルボ - $C_1 \sim 6$ - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、チオールおよびニトロからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換され；

(ii) R_2 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニルおよび $C_3 \sim 7$ シクロアルキルからなる群から選択され；

(iii) R_3 は、H、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホンアミド、カルボ - $C_1 \sim 6$ - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、ヘテロアリールおよびフェニルからなる群から選択され；そして該 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホンアミド、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、ヘテロアリールおよびフェニル基の各々は必要に応じて、 $C_1 \sim 5$ アシル、 $C_1 \sim 5$ アシルオキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルアミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 4$ アルキルウレイル、アミノ、カルボ - $C_1 \sim 6$ - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ニトロおよびスルホンアミドからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されることができ；

(iv) R_4 は、H、 $C_1 \sim 6$ アシル、 $C_1 \sim 6$ アシルオキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルウレイル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルアミノ、カルボ - $C_1 \sim 6$ - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、チオール、ニトロおよびスルホンアミドからなる群から選択され；

(v) R_5 は、 $C_1 \sim 6$ アルコキシであり；ここで、該 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基は必要に応じて、独立して $C_1 \sim 5$ アシル、 $C_1 \sim 5$ アシルオキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim$

10

20

30

40

50

₄ アルコキシ、 $C_{1 \sim 8}$ アルキル、アミノ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルアミノ、 $C_{2 \sim 8}$ ジアルキルアミノ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルカルボキサミド、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルスルホンアミド、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルスルホニル、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルチオ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルウレイル、アミノ、カルボ - $C_{1 \sim 6}$ - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、 $C_{2 \sim 6}$ ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルコキシ、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキルスルホニル、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ニトロおよびフェニルからなる群から選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換され、該アミノおよびフェニル置換基は各々必要に応じて、ハロゲンおよびカルボ - $C_{1 \sim 6}$ - アルコキシからなる群から選択される 1 ~ 5 個のさらなる置換基で置換され；

10

(v i) R_{6a} 、 R_{6b} 、および R_{6c} は各々 H であり；

(v i i) R_7 および R_8 はともに H であり；

(v i i i) X は O または S であり；そして

(i x) Q は、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、カルボキシ、シアノ、 $C_{1 \sim 3}$ ハロアルキル、ハロゲンおよびオキソからなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基が必要に応じて置換された $C_{1 \sim 3}$ アルキレンであるか；または Q は結合である、化合物。

【請求項 2】

R_1 が、 $C_{1 \sim 6}$ アシル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルスルホニル、アミノ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルアミノ、 $C_{2 \sim 8}$ ジアルキルアミノ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルイミノ、カルボ - $C_{1 \sim 6}$ - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル、ハロゲン、 $C_{1 \sim 6}$ ハロアルコキシ、 $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキル、ヘテロ環、ヒドロキシル、ニトロ、およびフェニルからなる群から各々独立して選択される、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、および R_{15} で各々必要に応じて置換されたフェニルまたはナフチルであるか、または 2 つの隣接する R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、および R_{15} はそれらが結合する原子と一緒にあって、各々必要に応じて F で置換された $C_{5 \sim 7}$ シクロアルキル基またはヘテロ環式基を形成し；ここで、該 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルイミノ、およびヘテロ環は各々必要に応じて、 $C_{1 \sim 6}$ アシル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルスルホニル、アミノ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルアミノ、 $C_{2 \sim 8}$ ジアルキルアミノ、カルボキサミド、シアノ、 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル、ハロゲン、 $C_{1 \sim 6}$ ハロアルコキシ、 $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキル、およびヒドロキシルからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換される、請求項 1 に記載の化合物。

20

30

【請求項 3】

R_1 が、 $C_{1 \sim 6}$ アシル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、アミノ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルアミノ、 $C_{2 \sim 8}$ ジアルキルアミノ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルイミノ、シアノ、ハロゲン、 $C_{1 \sim 6}$ ハロアルコキシ、 $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキル、ヘテロ環、ヒドロキシル、ニトロ、およびフェニルからなる群から各々独立して選択される、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、および R_{15} で各々必要に応じて置換されたフェニルまたはナフチルであるか、または 2 つの隣接する R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、および R_{15} はそれらが結合する原子と一緒にあって、各々必要に応じて F で置換された $C_{5 \sim 7}$ シクロアルキル基またはヘテロ環式基を形成し；ここで、該 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルイミノ、およびヘテロ環は各々必要に応じて、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、アミノ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルアミノ、 $C_{2 \sim 8}$ ジアルキルアミノ、およびヒドロキシルからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換される、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 4】

R_1 が、 $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ、(3 - ジメチルアミノ - プロピル) - メチル - アミノ、 $-C(=NOH)CH_3$ 、シアノ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル、モル

50

ホリン - 4 - イル、4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル、ヒドロキシル、ニトロ、およびフェニルからなる群から各々独立して選択される、各々必要に応じて R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、および R_{15} で各々必要に応じて置換されたフェニルまたはナフチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R_1 が、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、シアノ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、および $-CF_3$ からなる群から各々独立して選択される、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、および R_{15} で各々必要に応じて置換されたフェニルまたはナフチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R_1 が、 C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルイミノ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、ヘテロ環、ヒドロキシル、ニトロ、およびフェニルからなる群から各々独立して選択される、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} で各々必要に応じて置換されたヘテロアリールであるか、または 2 つの隣接する R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、および R_{15} はそれらが結合する原子と一緒にあって、各々必要に応じて F で置換された C_{5-7} シクロアルキル基またはヘテロ環式基を形成し；そして該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルイミノ、およびヘテロ環は、各々必要に応じて、 C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、およびヒドロキシルからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

R_1 が、各々独立して $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ、(3 - ジメチルアミノ - プロピル) - メチル - アミノ、 $-C(=NOH)CH_3$ 、シアノ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル、ヒドロキシル、ニトロ、およびフェニルからなる群から選択される、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} で必要に応じて置換されたヘテロアリールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

R_1 が、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、シアノ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、および $-CF_3$ からなる群から各々独立して選択される、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} で必要に応じて置換されたヘテロアリールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

R_2 が H または C_{1-6} アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

R_2 が、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ および $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

R_2 が $-CH_3$ または $-CH(CH_3)_2$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

R_2 が H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

R_3 が H またはハロゲンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

R_3 が、 H 、 F 、 Cl 、または Br である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 15】

R_4 が、 H 、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} ハロアルキルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

R_4 が H または $-CF_3$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

R_5 が、 C_{1-6} アルコキシであり、該 C_{1-6} アルコキシ基が、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、アミノ、カルボ- C_{1-6} -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、ハロゲン、およびフェニルからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で必要に応じて置換されることができ、該アミノ置換基およびフェニル置換基が各々必要に応じて、ハロゲンおよびカルボ- C_{1-6} -アルコキシからなる群から選択される 1 ~ 5 個のさらなる置換基で置換される、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 18】

R_5 が、 C_{1-6} アルコキシであり、該 C_{1-6} アルコキシ基が、アミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、カルボキシ、およびフェニルからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で必要に応じて置換されることができ、該アミノおよびフェニルが各々必要に応じて、ハロゲンおよびカルボ- C_{1-6} -アルコキシからなる群から選択される 1 ~ 5 個のさらなる置換基で置換される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

R_5 が、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCF_3$ 、ヒドロキシル、ベンジルオキシ、4-クロロ-ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、2-ジメチルアミノ-エトキシ、3-ジメチルアミノ-プロポキシ、カルボキシメトキシ、および 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-エトキシからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 20】

R_5 が、 $-OCH_3$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 21】

X が O である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 22】

X が S である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 23】

Q が $-C(O)-$ である、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 24】

Q が $-CH_2-$ である、請求項 1 に記載の化合物。

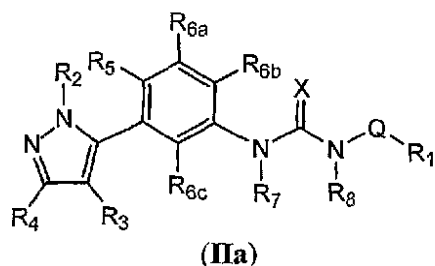
【請求項 25】

Q が結合である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 26】

式 (IIa)

【化 2】



40

である、請求項 1 に記載の化合物であって、

ここで：

R_1 は、各々独立して C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルイミノ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、ヘテロ環、ヒドロキ

50

シル、ニトロ、およびフェニルからなる群から選択される、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、および R_{15} で必要に応じて置換されたフェニルまたはナフチルであるか、または2つの隣接する R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、および R_{15} はそれらが結合する原子と一緒に、各々必要に応じてFで置換された C_{5-7} シクロアルキル基またはヘテロ環式基を形成し；ここで該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルイミノ、およびヘテロ環は各々必要に応じて、 C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、およびヒドロキシルからなる群から独立して選択される1~5個の置換基で置換され；

R_2 は C_{1-6} アルキルであり；

R_3 はHまたはハロゲンであり；

R_4 は、H、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} ハロアルキルからなる群から選択され；

R_5 は、 C_{1-6} アルコキシであり；該 C_{1-6} アルコキシ基は必要に応じて、アミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、カルボキシ、およびフェニルからなる群から独立して選択される1~5個のさらなる置換基で置換されることができ、該アミノおよびフェニルは、各々必要に応じて、ハロゲンおよびカルボ- C_{1-6} -アルコキシからなる群から選択される1~5個のさらなる置換基で置換され；

R_{6a} 、 R_{6b} 、および R_{6c} は各々Hであり；

R_7 および R_8 は両方ともHであり；

XはOであり；そして

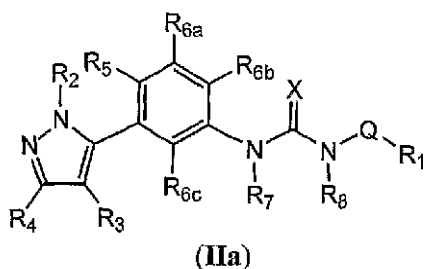
Qは結合である、

化合物。

【請求項27】

式(IIa)

【化3】



である、請求項1に記載の化合物であって、

ここで：

R_1 は、各々独立して- $C(O)CH_3$ 、- OCH_3 、- CH_3 、- $CH(CH_3)_2$ 、- $CH(OH)CH_3$ 、- $N(CH_3)_2$ 、(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ、(3-ジメチルアミノ-プロピル)-メチル-アミノ、- $C(=NOH)CH_3$ 、シアノ、-F、-Cl、-Br、- OCF_3 、- CF_3 、4-メチル-ピペラジン-1-イル、モルホリン-4-イル、4-メチル-ピペリジン-1-イル、ヒドロキシル、ニトロ、およびフェニルからなる群から選択される、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、および R_{15} で必要に応じて置換されたフェニルまたはナフチルであり；

R_2 は- CH_3 または- $CH(CH_3)_2$ であり；

R_3 は-H、-F、-Cl、または-Brであり；

R_4 は、-H、または- CF_3 であり；

R_5 は、- OCH_3 、- OCH_2CH_3 、- $OCH(CH_3)_2$ 、- OCF_3 、ヒドロキシル、ベンジルオキシ、4-クロロ-ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、2-ジメチルアミノ-エトキシ、3-ジメチルアミノ-プロポキシ、カルボキシメトキシ、および2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-エトキシからなる群から選択され；

R_{6a} 、 R_{6b} 、および R_{6c} は各々Hであり；

R_7 および R_8 は両方とも-Hであり；

10

20

30

40

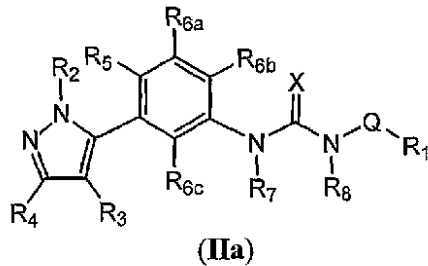
50

XはOであり；そして
Qは結合である、
化合物。

【請求項 28】

式 (IIa)

【化 4】



10

である、請求項 1 に記載の化合物であって、
ここで：

R₁ は、-C(O)CH₃、-OCH₃、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH(OH)CH₃、-N(CH₃)₂、(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ、(3-ジメチルアミノ-プロピル)-メチル-アミノ、-C(=NOH)CH₃、シアノ、
-F、-Cl、-Br、-OCF₃、-CF₃、4-メチル-ピペラジン-1-イル、モ
ルホリン-4-イル、4-メチル-ピペリジン-1-イル、ヒドロキシル、ニトロ、およ
びフェニルからなる群から各々独立して選択される、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ およ
び R₁₃ で必要に応じて置換されたフェニルであり；

20

R₂ は -CH₃ または -CH(CH₃)₂ であり；

R₃ は -H、-F、-Cl、または -Br であり；

R₄ は、-H、または -CF₃ であり

R₅ は、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCF₃、ヒドロ
キシル、ベンジルオキシ、4-クロロ-ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、2-ジメチ
ルアミノ-エトキシ、3-ジメチルアミノ-プロポキシ、カルボキシメトキシ、および 2
-tert-ブトキシカルボニルアミノ-エトキシからなる群から選択され；

30

R_{6a}、R_{6b}、および R_{6c} は各々 H であり；

R₇ および R₈ は両方とも -H であり；

XはOであり；そして

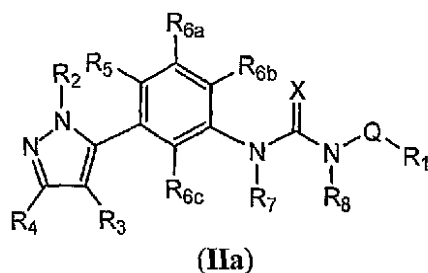
Qは結合である、

化合物。

【請求項 29】

式 (IIa)

【化 5】



40

である、請求項 1 に記載の化合物であって、
ここで：

R₁ は、各々独立して -C(O)CH₃、-OCH₃、-CH₃、-CH(CH₃)₂、
-N(CH₃)₂、シアノ、-F、-Cl、-Br、-OCF₃、-CF₃、ヒドロキ

50

シル、およびニトロからなる群から選択される、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} で必要に応じて置換されたフェニルであり；

R_2 は - CH_3 であり；

R_3 は - H、- F、- Cl、または - Br であり；

R_4 は - H であり；

R_5 は、- OCH_3 、- OCH_2CH_3 、- $OCH(CH_3)_2$ 、- OCF_3 、ヒドロキシル、ベンジルオキシ、4 - クロロ - ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、2 - ジメチルアミノ - エトキシ、3 - ジメチルアミノ - プロポキシ、カルボキシメトキシ、および 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - エトキシからなる群から選択され；

R_{6a} 、 R_{6b} 、および R_{6c} は、各々 - H であり；

R_7 および R_8 は両方とも - H であり；

X は O であり；そして

Q は結合である、

化合物。

【請求項 30】

請求項 1 に記載の化合物であって、該化合物が、以下：

1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - ウレア；

1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - ウレア；

1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - ウレア；

1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - ウレア；

1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (4 - ブロモ - フェニル) - ウレア；

1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレア；

1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (3, 5 - ジフルオロ - フェニル) - ウレア；

1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - ウレア；

1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (4 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレア；

1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - フェニル) - ウレア；

1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレア；

1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレア；

1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 3 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア；

1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - ナフタレン - 2 - イル - ウレア；

1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (3 - ニトロ - フェニル) - ウレア；

1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (4 - フルオロ - 3 - ニトロ - フェニル) - ウレア；

1 - (3 - アセチル - フェニル) - 3 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア；

10

20

30

40

50

50

50

1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - エトキシ
 - フェニル] - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - ウレア ;
 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - (2 - ジ
 メチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - ウレア ;
 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - (2 - ジ
 メチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - ウレア ;
 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ
 - フェニル] - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - チオウレア ;
 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ
 - フェニル] - 3 - (3 - メトキシ - フェニル) - ウレア ;
 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - [4 - メトキシ - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラ
 ザール - 3 - イル) - フェニル] - ウレア ;
 1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ
 - フェニル] - 3 - (4 - イソプロピル - フェニル) - ウレア ;
 1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ
 - フェニル] - 3 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - ウレア ;
 1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ
 - フェニル] - 3 - ナフタレン - 1 - イル - ウレア ;
 1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ
 - フェニル] - 3 - (4 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレア ;
 1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ
 - フェニル] - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレア ;
 1 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラ
 ザール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア ;
 1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 3 - [3 - (4 - クロロ - 2
 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア ;
 1 - (3 - クロロ - フェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラ
 ザール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア ;
 1 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロ
 - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア ;
 1 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラ
 ザール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア ;
 1 - [3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキ
 シ - フェニル] - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チオウレア ;
 1 - [3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキ
 シ - フェニル] - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - ウレア ;
 1 - (3 - アセチル - フェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピ
 ラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア ;
 1 - [3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキ
 シ - フェニル] - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレア ; および
 1 - [3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキ
 シ - フェニル] - 3 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレア
 からなる群から選択される、化合物。

【請求項 31】

請求項 1 に記載の化合物であって、該化合物が、以下：

1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ
 - フェニル] - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - ウレア ;
 1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ
 - フェニル] - 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ウレア ;
 1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ

10

20

30

40

50

- フェニル] - 3 - (3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - ウレア ;
- 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ
- フェニル] - 3 - [3 - (1 - ヒドロキシ - エチル) - フェニル] - ウレア ;
- 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ
- フェニル] - 3 - [3 - (1 - ヒドロキシイミノ - エチル) - フェニル] - ウレア ;
- 1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ
- フェニル] - 3 - (2 - フルオロ - フェニル) - ウレア ;
- 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - [3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル] - ウレア ;
- 1 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 3 - [3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル] - ウレア ;
- 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 - [3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル] - ウレア ;
- 1 - [3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル] - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレア ;
- 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - [4 - クロロ - 2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - ウレア ;
- 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (4 - クロロ - 2 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - ウレア ;
- 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - [4 - クロロ - 2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - ウレア ;
- 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (4 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - ウレア ;
- 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル] - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - ウレア ;
- 1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (3 - シアノ - フェニル) - ウレア ;
- 1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (3 - ニトロ - フェニル) - ウレア ;
- 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - { 4 - クロロ - 2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - フェニル } - ウレア ;
- 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - { 4 - クロロ - 2 - [(3 - ジメチルアミノ - プロピル) - メチル - アミノ] - フェニル } - ウレア ;
- 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル] - 3 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ウレア ;
- 1 - (3 - アセチル - フェニル) - 3 - [3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル] - ウレア ;
- 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (2 , 2 - ジフルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - ウレア ;
- 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - ウレア ;
- 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - フェニル] - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - ウレア ;
- { 2 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - [3 - (4 - クロロ - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ } - 酢酸 ;

10

20

30

40

50

1 - [4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾー

50

ル - 3 - イル) - フェニル] - 3 - フェニル - ウレア ;

1 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - (3 - メトキシ - フェニル) - ウレア ;

(2 - { 2 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - [3 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ } - エチル) - カルバミド酸 tert - ブチルエステル ;

1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - フェニル] - 3 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ウレア ;

1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - フェニル] - 3 - (2 - クロロ - フェニル) - ウレア ;

1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - フェニル] - 3 - (2 - フルオロ - フェニル) - ウレア ;

1 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - [4 - メトキシ - 3 - (2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - ウレア ;

1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ウレア ; および

1 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 3 - [4 - メチルオキシ - 3 - (2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - ウレア

からなる群から選択される、化合物。

【請求項 3 2】

請求項 1 に記載の化合物であって、該化合物が、以下 :

1 - ベンゾイル - 3 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア ; および

1 - ベンジル - 3 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア

からなる群から選択される、化合物。

【請求項 3 3】

請求項 1 に記載の化合物であって、該化合物が、以下 :

1 - ベンゾイル - 3 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア ;

1 - ベンジル - 3 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア ; および

1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 3 - [4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - ウレア

からなる群から選択される、化合物。

【請求項 3 4】

請求項 1 に記載の化合物であって、該化合物が、以下 :

1 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - ウレア ;

1 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - ウレア ;

1 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 3 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - ウレア ;

1 - (4 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - 3 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - ウレア ;

1 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - (4 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - フェ

10

20

30

40

50

1 - [4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - 3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - ウレア ;

50

1 - 「 3 - (4 - プロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - (3 - ジ

50

メチルアミノ - プロポキシ) - フェニル] - 3 - (4 - クロロ - 3 - ヒドロキシ - フェニル) - ウレア; および

1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - フェニル] - 3 - (4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - フェニル) - ウレア

からなる群から選択される、化合物。

【請求項 35】

1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - ウレア、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または水和物である、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 36】

1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - ウレア、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または水和物である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 37】

1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - ウレア、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または水和物である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 38】

1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 - [3 - (4 - クロロ - 2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または水和物である、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 39】

1 - [4 - ベンジルオキシ - 3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - ウレア、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または水和物である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 40】

1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - フェネチルオキシ - フェニル] - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - ウレア、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または水和物である、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 41】

1 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - [3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル] - ウレア、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または水和物である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 42】

1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - {4 - クロロ - 2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - フェニル} - ウレア、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または水和物である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 43】

1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (2, 2 - ジフルオロ - ベンゾ[1, 3]ジオキサール - 5 - イル) - ウレア、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または水和物である、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 44】

1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - ウレア、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または水和物である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 45】

50

1 - ベンジル - 3 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または水和物である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4 6】

1 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - (4 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - ウレア、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物または水和物である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4 7】

請求項 1 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物と薬学的に受容可能なキャリアとを含む、薬学的組成物。

10

【請求項 4 8】

5 H T_{2A} セロトニンレセプターの活性を調整するための組成物であって、有効量の請求項 1 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 4 9】

個体における血小板凝集を予防または処置するための組成物であって、該組成物は、治療有効量の請求項 1 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 5 0】

個体における冠動脈疾患、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、アンギナ、脳卒中、および心房性細動からなる群から選択される徴候を予防または処置するための組成物であって、該組成物は、治療有効量の請求項 1 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、組成物。

20

【請求項 5 1】

個体における血管形成術または冠動脈バイパス手術での血餅形成の危険性を低下させる予防または処置のための組成物であって、該組成物は、治療有効量の請求項 1 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 5 2】

心房性細動を罹患する個体における血餅形成の危険性を低下させる予防または処置のための組成物であって、該組成物は、治療有効量の請求項 1 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 5 3】

個体における睡眠障害を予防または処置するための組成物であって、該組成物は、治療有効量の請求項 1 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、組成物。

30

【請求項 5 4】

前記睡眠障害が断片化された睡眠構築を含む、請求項 5 3 に記載の組成物。

【請求項 5 5】

前記有効量の前記化合物が睡眠の定着を促進する、請求項 5 3 に記載の組成物。

【請求項 5 6】

前記有効量の前記化合物が 力を増やす、請求項 5 3 に記載の組成物。

【請求項 5 7】

前記睡眠障害が睡眠不全である、請求項 5 3 に記載の組成物。

40

【請求項 5 8】

前記睡眠不全が、精神生理性不眠症、睡眠状態誤認、特発性不眠症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、中枢性睡眠無呼吸症候群、中枢性肺泡低換気症候群、周期性四肢運動障害、下肢静止不能症候群、不適切睡眠衛生、環境性睡眠障害、高度不眠症、適応睡眠障害、不十分睡眠症候群、限度設定睡眠障害、入眠時随伴障害、夜間摂食症候群、催眠剤依存性睡眠障害、刺激剤依存性睡眠障害、アルコール依存性睡眠障害、毒物因性睡眠障害、時差帯域移動症候群（ジェット時差症候群）、交代勤務睡眠障害、不規則型睡眠 - 覚醒障害、睡眠相遅延症候群、睡眠相前進症候群および非 24 時間型睡眠覚醒障害からなる群から選択される、請求項 5 7 に記載の組成物。

【請求項 5 9】

50

前記睡眠障害が錯眠である、請求項 5 3 に記載の組成物。

【請求項 6 0】

前記錯眠が、錯乱覚醒、夢遊症および夜驚症、律動性運動障害、睡眠跳起症、寝言および夜間脚痙攣からなる群から選択される、請求項 5 9 に記載の組成物。

【請求項 6 1】

前記睡眠障害が医学的障害または精神医学的障害と関連する、請求項 5 3 に記載の組成物。

【請求項 6 2】

請求項 1 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物と薬学的に受容可能なキャリアとを混合する工程を包含する、組成物を調製するためのプロセス。

10

【請求項 6 3】

5 H T_{2A} により媒介される障害の予防または処置において使用するための医薬を製造するための、請求項 1 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 6 4】

前記 5 H T_{2A} により媒介される障害は血小板凝集である、請求項 6 3 に記載の使用。

【請求項 6 5】

前記 5 H T_{2A} により媒介される障害は、冠状動脈疾患、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、アンギナ、脳卒中、および心房性細動からなる群から選択される、請求項 6 3 に記載の使用。

20

【請求項 6 6】

前記 5 H T_{2A} により媒介される障害は、血管形成術または冠状動脈バイパス手術を受けた個体における血餅形成である、請求項 6 3 に記載の使用。

【請求項 6 7】

前記 5 H T_{2A} により媒介される障害は、心房性細動を罹患する個体の血餅形成である、請求項 6 3 に記載の使用。

【請求項 6 8】

治療によってヒトまたは動物体を処置する方法において使用するための、請求項 1 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6 9】

治療によってヒトまたは動物体における 5 H T_{2A} により媒介される障害を予防または処置するための方法において使用するための、請求項 1 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 7 0】

治療によってヒトまたは動物体における睡眠障害を予防または処置するための方法において使用するための、請求項 1 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7 1】

治療によってヒトまたは動物体における糖尿病関連障害を予防または処置するための方法において使用するための、請求項 1 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7 2】

治療によってヒトまたは動物体における血小板凝集を予防または処置するための方法において使用するための、請求項 1 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、5 - H T_{2A} セロトニンレセプターの活性を調整する式 (I) の特定のジアリールおよびアリールヘテロアリールウレア誘導体およびそれらの薬学的組成物に関する。化合物およびそれらの組成物は、血小板凝集、冠状動脈疾患、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、アンギナ、脳卒中、心房性細動の予防または処置、血餅形成、喘息またはそれらの症状、精神障害または症状、行動障害、薬物誘発性精神病、興奮性精神病、ジルドラツレ

50

ット症候群、躁病、器質精神病またはN O S精神病、精神病性障害、精神病、急性の精神分裂症、慢性精神分裂症、N O S精神分裂症および関連障害、および睡眠障害、睡眠障害、糖尿病関連障害などの危険の減少に有用な方法に関する。

【 0 0 0 2 】

本発明はさらに、ハロペリドールのようなドーパミンD 2 レセプターと組み合わせて別個または共に投与される、5 - H T _{2 A} セロトニンレセプターにより媒介される障害の予防または処置の方法に関する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 3 】

(発明の背景)

(G タンパク質共役レセプター)

G タンパク質共役レセプターは、共通の構造モチーフを有する。これらのすべてのレセプターは、7 個の螺旋を形成する2 2 ~ 2 4 個の疎水性アミノ酸からなる7 個の配列を有し、各々は膜に広がっている。膜貫通螺旋は、膜の細胞外側の第4 および第5 の膜貫通螺旋の間にさらに大きなループを有するアミノ酸の鎖によって結合する。別のさらに大きなループは、親水性アミノ酸から主に構成され、膜の細胞内側で第5 および第6 の膜貫通螺旋に結合する。レセプターのカルボキシ末端は、細胞外空間中のアミノ末端を有して細胞内にある。第5 および第6 の螺旋に結合するループおよびカルボキシ末端はG タンパク質と相互作用していると考えられる。現在は、G q、G s、G i およびG o が同定されたG タンパク質である。G タンパク質共役レセプターの一般的な構造は図1 に示される。

【 0 0 0 4 】

生理学的条件のもとで、G タンパク質共役レセプターは、2 つの異なる状態または構造間の平衡状態：「不活性」状態および「活性」状態で細胞膜中に存在する。図2 に模式的に示されるように、不活性状態のレセプターは細胞内伝達経路に接続して生物学的応答を作り出すことができない。レセプター構造の活性状態への変化は、伝達経路への接続を可能にし、生物学的応答を作り出す。

【 0 0 0 5 】

レセプターは、内因性リガンドまたは外因性アゴニストリガンドによって活性状態で安定化されてもよい。近年の発見、例えば、排他的に限定されないが、レセプターのアミノ酸配列へ改変は、活性状態の構造を安定化するためのリガンド以外の手段を提供する。これらの手段は、そのレセプターに結合するリガンドの効果を刺激することによって、そのレセプターを活性状態にて有効に安定化する。このようなリガンドに依存しない手段による安定化は、「構成的なレセプター活性化」と呼ばれる。

【 0 0 0 6 】

(セロトニンレセプター)

セロトニン(5 - ヒドロキシトリプタミン、5 - H T) のためのレセプターは、G タンパク質共役レセプターの重要な種類である。セロトニンは、学習および記憶、睡眠、温度調節、気分、運動活性、痛み、性挙動および攻撃的挙動、食欲、神経変性調節、および生物学的リズムに関連するプロセスにおいて役割を果たすと考えられる。驚くべきことではないが、セロトニンは、病態生理学状況(例えば、不安、鬱病、強迫症、精神分裂症、自殺、自閉症、片頭痛、嘔吐、アルコール中毒および神経変性の障害) との関連がある。セロトニンレセプターに焦点をあてる抗精神病の処置方法に関して、この種の治療は、通常、2 つの種類(「定型」および「非定型」) に分けることができる。両方とも抗精神病効果を有するが、定型方法は、付随する運動関連の副作用(錐体外路性症候群、例えば、唇鳴らし(l i p - s m a c k i n g)、舌を出し入れすること(t o n g u e d a r t i n g)、歩行性の運動(l o c o m o t o r m o v e m e n t)) を含む。このような副作用は、他のレセプター、例えば、黒質線状体の経路のヒトドーパミンD 2 レセプターと相互作用する化合物と関連していると考えられる。それゆえに、非定型処理が好ましい。ハロペリドールは定型抗精神病薬と考えられ、クロザピンは非定型抗精神病薬と考えられる。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 7 】

セロトニンレセプターは、7つのサブファミリー（5-HT₁～5-HT₇と称される）に分割されている。これらのサブファミリーはさらにサブタイプに分けられる。例えば、5-HT₂サブファミリーは、3個のレセプターサブタイプ：5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、および5-HT_{2C}に分けられる。ヒト5-HT_{2C}レセプターは1987年に最初に単離されクローン化され、ヒト5-HT_{2A}レセプターは1990年に最初に単離されクローン化された。これらの2つのレセプターは、幻覚剤の作用点であると思われる。さらに、5-HT_{2A}および5-HT_{2C}レセプターに対するアンタゴニストは、うつ、不安、精神病および摂食障害の処置において有用であると考えられている。

【 0 0 0 8 】

米国特許番号第4,985,352号は、全ヒト5-HT_{1C}レセプター（現在5-HT_{2C}レセプターとして知られている）をコードする機能性cDNAクローンの単離、特性決定、および発現を記載する。米国特許番号第5,661,024号および同第6,541,209号は、全ヒト5-HT_{2A}レセプターをコードする機能性cDNAクローンの単離、特性決定、および発現を記載する。

【 0 0 0 9 】

ラット5-HT_{2A}およびラット5-HT_{2C}レセプターの内因性形態の突然変異は、これらのレセプターの構成的な活性化を導くことが報告されている（5-HT_{2A}：Casey, C. et al. (1996) Society for Neuroscience Abstracts, 22:699.10, 以下「Casey」；5-HT_{2C}：Herrick-Davis, K., and Teitler, M. (1996) Society for Neuroscience Abstracts, 22:699.18, 以下「Herrick-Davis 1」；そしてHerrick-Davis, K. et al. (1997) J. Neurochemistry 69(3):1138, 以下「Herrick-Davis-2」）。Caseyは、構成的な活性化に導かれることが報告されている、ラット5-HT_{2A}レセプターの322位でのシステイン残基のリジンへの変異（C322K）、グルタミンへの変異（C322Q）、およびアルギニンへの変異（C322R）を記載する。Herrick-Davis 1およびHerrick-Davis 2は、構成的な活性化に導かれることが報告されている、ラット5-HT_{2C}レセプターの312位でのセリン残基のフェニルアラニンへの変異（S312F）およびリジンへの変異（S312K）を記載する。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

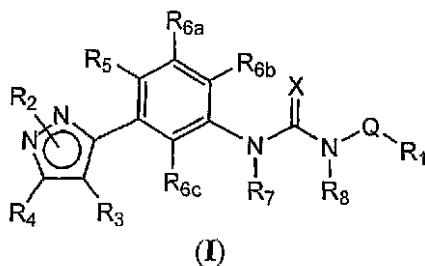
【 0 0 1 0 】

（発明の要旨）

本発明の1つの局面は、式（I）に示されるような特定のジアリールウレア誘導体およびアリールヘテロアリールウレア誘導体またはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物または溶媒和物を包含する：

【 0 0 1 1 】

【化6】



〔式中：

10

20

30

40

50

(i) R_1 は、各々独立して C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルウレイル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルイミノ、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-8} ジアルキルカルボキサミド、 C_{2-8} ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、複素環式、ヒドロキシル、チオール、ニトロ、フェノキシおよびフェニルからなる群から選択される、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、および R_{15} で各々必要に応じて置換されたアリールもしくはヘテロアリールであるか、または2つの隣接する R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、および R_{15} はそれらが結合する原子と一緒にあって、各々必要に応じて F、Cl、または Br で置換された C_{5-7} シクロアルキル基またはヘテロ環式基を形成し；そして前記 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルイミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、ヘテロ環、およびフェニルは各々、必要に応じて C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルウレイル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-8} ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、チオールおよびニトロからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換され；

(ii) R_2 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルおよび C_{3-7} シクロアルキルからなる群から選択され；

(iii) R_3 は、H、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-8} ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、ヘテロアリールおよびフェニルからなる群から選択され；そして C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロアリールおよびフェニル基は各々、必要に応じて C_{1-5} アシル、 C_{1-5} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、 C_{1-4} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} アルキルスルホンアミド、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルウレイル、アミノ、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-4} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-4} ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ニトロおよびスルホンアミドからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されることができ；

(iv) R_4 は、H、 C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルウレイル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-8} ジアルキルカルボ

10

20

30

40

50

キサミド、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、チオール、ニトロおよびスルホンアミドからなる群から選択され；

(v) R_5 は、 $C_1 \sim 6$ アシル、 $C_1 \sim 6$ アシルオキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルウレイル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルアミノ、カルボ - $C_1 \sim 6$ - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 8$ - ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、チオール、ニトロおよびスルホンアミドからなる群から選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基は、 $C_1 \sim 5$ アシル、 $C_1 \sim 5$ アシルオキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルアミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 4$ アルキルウレイル、アミノ、カルボ - $C_1 \sim 6$ - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ニトロおよびフェニルからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で必要に応じて置換され得、前記アミノおよびフェニル置換基は、各々必要に応じてハロゲンおよびカルボ - $C_1 \sim 6$ - アルコキシからなる群から選択される 1 ~ 5 個のさらなる置換基で置換され；

(vi) R_{6a} 、 R_{6b} 、および R_{6c} は、各々独立して H、 $C_1 \sim 6$ アシル、 $C_1 \sim 6$ アシルオキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルウレイル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルアミノ、カルボ - $C_1 \sim 6$ - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、チオール、ニトロおよびスルホンアミドからなる群から選択され；

(vii) R_7 および R_8 は独立して H または $C_1 \sim 8$ アルキルであり；

(viii) X は O または S であり；そして

(ix) Q は、必要に応じて $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、カルボキシ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロゲンおよびオキソからなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換された $C_1 \sim 3$ アルキレンであり；または Q は結合である。]

【0012】

本発明の 1 つの局面は、本発明の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物を包含する。

【0013】

本発明の 1 つの局面は、5HT_{2A} セロトニンレセプターと本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物または薬学的組成物とを接触させることによる、5HT_{2A} セロトニンレセプターの活性を調整するための方法を包含する。

【0014】

本発明の 1 つの局面は、個体における血小板凝集を予防または処置するための方法を包含し、この方法は、治療有効量の本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる

10

20

30

40

50

化合物または薬学的組成物を、上記予防または処置を必要とする個体に投与する工程を包含する。

【0015】

本発明の1つの局面は、個体において冠状動脈疾患、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、ア
ンギナ、脳卒中、心房性細動からなる群から選択される徴候を予防または処置するための
方法を包含し、この方法は、治療有効量の本願明細書中に記載される実施形態のいずれか
にかかる化合物または薬学的組成物を、上記予防または処置を必要とする個体に投与する
工程を包含する。

【0016】

本発明の1つの局面は、血管形成術または冠状動脈バイパス手術を受けた個体における
血餅形成の危険性を低下させる予防または処置のための方法を包含し、この方法は、治療
有効量の本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物または薬学的組成
物を、上記予防または処置を必要とする個体に投与する工程を包含する。

10

【0017】

本発明の1つの局面は、心房性細動を罹患する個体の血餅形成の危険性を低下させる予
防または処置のための方法を包含し、この方法は、治療有効量の本願明細書中に記載され
る実施形態のいずれかにかかる化合物または薬学的組成物を、上記予防または処置を必要
とする個体に投与する工程を包含する。

【0018】

本発明の1つの局面は、個体における喘息を予防または処置するための方法を包含し、
この方法は、治療有効量の本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物
または薬学的組成物を、上記予防または処置を必要とする個体に投与する工程を包含する
。

20

【0019】

本発明の1つの局面は、個体における喘息の症状を予防または処置するための方法を包
含し、この方法は、治療有効量の本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる
化合物または薬学的組成物を、上記予防または処置を必要とする個体に投与する工程を包
含する。

【0020】

本発明の1つの局面は、個体における精神障害またはそれらの症状を予防または処置す
るための方法を包含し、この方法は、治療有効量の本願明細書中に記載される実施形態の
いずれかにかかる化合物または薬学的組成物を、上記予防または処置を必要とする個体に
投与する工程を包含する。いくつかの実施形態では、個体は、認知症を発症していない高
齢の個体である。

30

【0021】

本発明の1つの局面は、痴呆を罹患する個体における精神障害またはそれらの症状を予
防または処置するための方法を包含し、この方法は、治療有効量の本願明細書中に記載さ
れる実施形態のいずれかにかかる化合物または薬学的組成物を、上記予防または処置を必
要とする個体に投与する工程を包含する。いくつかの実施形態では、痴呆は、神経系の変
性疾患に起因する。いくつかの実施形態では、痴呆は、アルツハイマー病、レヴィー小体
病、パーキンソン病またはハンチントン病である。いくつかの実施形態では、痴呆は、血
管に影響を及ぼす疾患に起因する。いくつかの実施形態では、痴呆は、脳卒中または多発
脳梗塞性痴呆症に起因する。

40

【0022】

本発明の1つの局面は、行動障害、薬物誘発性精神病、興奮性精神病、ジルドラツレツ
ト症候群、躁病、器質精神病またはNOS精神病、精神病性障害、精神病、急性の精神分
裂症、慢性精神分裂症、NOS精神分裂症からなる群から選択される徴候の少なくとも1
つに苦しむ個体を予防または処置するための方法を包含し、この方法は、治療有効量のド
ーパミンD2レセプターアンタゴニストおよび本願明細書中に記載される実施形態のいづ
れかにかかる化合物または薬学的組成物を、上記予防または処置を必要とする個体に投与

50

する工程を包含する。いくつかの実施形態では、ドーパミン D 2 レセプターアンタゴニストは、ハロペリドールである。

【 0 0 2 3 】

本発明の 1 つの局面は、幼児自閉症、ハンチントン舞蹈病、または化学療法または化学療法の抗体からの嘔気および嘔吐をもつ個体を予防または処置するための方法を包含し、この方法は、治療有効量のドーパミン D 2 レセプターアンタゴニストおよび本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物または薬学的組成物を、上記予防または処置を必要とする個体に投与する工程を包含する。いくつかの実施形態では、ドーパミン D 2 レセプターアンタゴニストは、ハロペリドールである。

【 0 0 2 4 】

本発明の 1 つの局面は、個体における精神分裂症を予防または処置するための方法を包含し、この方法は、治療有効量のドーパミン D 2 レセプターアンタゴニストおよび本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物または薬学的組成物を、上記予防または処置を必要とする個体に投与する工程を包含する。いくつかの実施形態では、ドーパミン D 2 レセプターアンタゴニストは、ハロペリドールである。

【 0 0 2 5 】

本発明の 1 つの局面は、精神分裂症に苦しむ個体へのハロペリドールの投与によって誘発される精神分裂症の負の症状を軽減する予防または処置のための方法を包含し、この方法は、治療有効量の本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物または薬学的組成物を、上記予防または処置を必要とする個体に投与する工程を包含する。いくつかの実施形態では、ハロペリドールおよび化合物または薬学的組成物は、別々の剤形において投与される。いくつかの実施形態では、ハロペリドールおよび化合物または薬学的組成物は、単一の剤形において投与される。

【 0 0 2 6 】

本発明の 1 つの局面は、個体における睡眠障害を予防または処置するための方法を包含し、この方法は、治療有効量の本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物または薬学的組成物を、上記予防または処置を必要とする個体に投与する工程を包含する。いくつかの実施形態では、睡眠障害は断片化された睡眠構造を含む。いくつかの実施形態では、有効量の本願明細書中に記載される本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物または本願明細書中に記載される薬学的組成物は、睡眠の定着 (s l e e p c o n s o l i d a t i o n) を促進する。いくつかの実施形態では、有効量の本願明細書中に記載される本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物または本願明細書中に記載される薬学的組成物は、力を増やす。

【 0 0 2 7 】

いくつかの実施形態では、睡眠障害は睡眠不全である。いくつかの実施形態では、睡眠不全は、精神生理性不眠症、睡眠状態誤認、特発性不眠症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、中枢性睡眠無呼吸症候群、中枢性肺泡低換気症候群、周期性四肢運動障害、下肢静止不能症候群、不適切睡眠衛生、環境性睡眠障害、高度不眠症、適応睡眠障害、不十分睡眠症候群、限度設定睡眠障害、入眠時随伴障害、夜間摂食症候群、催眠剤依存性睡眠障害、刺激剤依存性睡眠障害、アルコール依存性睡眠障害、毒物因性睡眠障害、時差帯域移動症候群 (ジェット時差症候群)、交代勤務睡眠障害、不規則型睡眠覚醒障害、睡眠相遅延症候群、睡眠相前進症候群および非 2 4 時間型睡眠覚醒障害からなる群から選択される。

【 0 0 2 8 】

いくつかの実施形態では、睡眠障害は錯眠である。いくつかの実施形態では、錯眠は、錯乱覚醒、夢遊症および夜驚症、律動性運動障害、睡眠跳起症、寝言および夜間脚痙攣からなる群から選択される。

【 0 0 2 9 】

いくつかの実施形態では、睡眠障害は医学的疾患または精神医学的疾患と関連する。いくつかの実施形態では、医学的障害または精神障害は、精神病、気分障害、不安障害、恐慌性障害、アルコール中毒、脳変性障害、痴呆、振戦麻痺、致死性家族性不眠症、睡眠関

10

20

30

40

50

連性癲癇、睡眠時電氣的てんかん重積、睡眠関連の頭痛、睡眠病、夜間心臓虚血、慢性閉塞性肺疾患、睡眠関連性喘息、睡眠関連性胃食道逆流、消化性潰瘍疾患、結合組織炎症候群、変形性関節症、慢性関節リウマチ、線維筋痛症および術後睡眠障害からなる群から選択される。

【0030】

本発明の1つの局面は、個体における糖尿病関連障害を予防または処置するための方法を包含し、この方法は、治療有効量の本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物または薬学的組成物を、上記予防または処置を必要とする個体に投与する工程を包含する。

【0031】

いくつかの実施形態では、糖尿病関連障害は、糖尿病性末梢神経障害である。

【0032】

いくつかの実施形態では、糖尿病関連障害は、糖尿病性腎症である。

【0033】

いくつかの実施形態では、糖尿病関連障害は、糖尿病性網膜症である。

【0034】

本発明の1つの局面は、本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物と薬学的に受容可能なキャリアとを混合する工程を包含する、組成物を調製するためのプロセスを包含する。

【0035】

本発明の1つの局面は、 $5HT_{2A}$ により媒介される障害の予防または処置において使用するための医薬を製造するための化合物の使用である。

【0036】

本発明の1つの実施形態は、 $5HT_{2A}$ により媒介される障害の予防または処置において使用するための医薬を製造するための化合物の使用であり、この $5HT_{2A}$ により媒介される障害は、血小板凝集である。

【0037】

本発明の1つの実施形態は、 $5HT_{2A}$ により媒介される障害の予防または処置において使用するための医薬を製造するための化合物の使用であり、この $5HT_{2A}$ により媒介される障害は、冠動脈疾患、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、アンギナ、脳卒中、および心房性細動からなる群から選択される。

【0038】

本発明の1つの実施形態は、 $5HT_{2A}$ により媒介される障害の予防または処置において使用するための医薬を製造するための化合物の使用であり、この $5HT_{2A}$ により媒介される障害は、血管形成術または冠動脈バイパス手術を受けた個体の血餅形成である。

【0039】

本発明の1つの実施形態は、 $5HT_{2A}$ により媒介される障害の予防または処置において使用するための医薬を製造するための化合物の使用であり、この $5HT_{2A}$ により媒介される障害は、心房性細動を罹患する個体の血餅形成である。

【0040】

本発明の1つの実施形態は、 $5HT_{2A}$ により媒介される障害の予防または処置において使用するための医薬を製造するための化合物の使用であり、この $5HT_{2A}$ により媒介される障害は、喘息である。

【0041】

本発明の1つの実施形態は、 $5HT_{2A}$ により媒介される障害の予防または処置において使用するための医薬を製造するための化合物の使用であり、この $5HT_{2A}$ により媒介される障害は、喘息の症状である。

【0042】

本発明の1つの実施形態は、 $5HT_{2A}$ により媒介される障害の予防または処置において使用するための医薬を製造するための化合物の使用であり、この $5HT_{2A}$ により媒介

10

20

30

40

50

される障害は、精神障害またはそれらの症状である。いくつかの実施形態では、個体は、認知症を発症していない高齢の個体である。

【 0 0 4 3 】

本発明の1つの実施形態は、5 H T_{2A}により媒介される障害の予防または処置において使用するための医薬を製造するための化合物の使用であり、この5 H T_{2A}により媒介される障害は、痴呆を罹患する個体における精神障害またはその症状である。いくつかの実施形態では、痴呆は、神経系の変性疾患に起因する。いくつかの実施形態では、痴呆は、アルツハイマー病、レヴィー小体病、パーキンソン病またはハンチントン病である。いくつかの実施形態では、痴呆は、血管に影響を及ぼす疾患に起因する。いくつかの実施形態では、痴呆は、脳卒中または多発脳梗塞性痴呆症に起因する。

10

【 0 0 4 4 】

本発明の1つの実施形態は、ドーパミンD2レセプターアンタゴニストをさらに含む、5 H T_{2A}により媒介される障害の予防または処置において使用するための医薬を製造するための化合物の使用であり、この5 H T_{2A}により媒介される障害は、行動障害、薬物誘発性精神病、興奮性精神病、ジルドラツレット症候群、躁病、器質精神病またはNOS精神病、精神病性障害、精神病、急性の精神分裂症、慢性精神分裂症、およびNOS精神分裂症からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ドーパミンD2レセプターアンタゴニストは、ハロペリドールである。

【 0 0 4 5 】

本発明の1つの実施形態は、ドーパミンD2レセプターアンタゴニストをさらに含む、5 H T_{2A}により媒介される障害の予防または処置において使用するための医薬を製造するための化合物の使用であり、この5 H T_{2A}により媒介される障害は、幼児自閉症、ハンチントン舞蹈病、または化学療法もしくは化学療法抗体からの嘔気および嘔吐である。いくつかの実施形態では、ドーパミンD2レセプターアンタゴニストは、ハロペリドールである。

20

【 0 0 4 6 】

本発明の1つの実施形態は、5 H T_{2A}により媒介される障害の予防または処置において使用するための医薬を製造するための化合物の使用であり、この5 H T_{2A}により媒介される障害は、精神分裂症である。いくつかの実施形態では、ドーパミンD2レセプターアンタゴニストは、ハロペリドールである。

30

【 0 0 4 7 】

本発明の1つの実施形態は、5 H T_{2A}により媒介される障害の予防または処置において使用するための医薬を製造するための化合物の使用であり、この5 H T_{2A}により媒介される障害は、ハロペリドールの投与によって誘発される精神分裂症の負の症状である。

【 0 0 4 8 】

本発明の1つの実施形態は、ハロペリドールおよび化合物または薬学的組成物が別々の剤形において投与される、5 H T_{2A}により媒介される障害の予防または処置において使用するための医薬を製造するための化合物の使用である。

【 0 0 4 9 】

本発明の1つの実施形態は、ハロペリドールおよび化合物または薬学的組成物が単一の剤形において投与される、5 H T_{2A}により媒介される障害の予防または処置において使用するための医薬を製造するための化合物の使用である。

40

【 0 0 5 0 】

本発明の1つの局面は、治療によりヒトまたは動物体の処置方法において使用するための本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物である。

【 0 0 5 1 】

本発明の1つの局面は、治療によりヒトまたは動物体における、本明細書中に記載されるような、5 H T_{2A}により媒介される障害の予防方法または処置方法において使用するための本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物である。

【 0 0 5 2 】

50

本発明の1つの局面は、治療によるヒトまたは動物体において、本願明細書中に記載されるような睡眠障害の予防方法または処置方法において使用するための本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物である。

【0053】

本発明の1つの局面は、治療によりヒトまたは動物体における血小板凝集の予防方法または処置方法において使用するための本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物である。

【0054】

本願は、2個の米国仮特許出願番号第60/489,572号(2003年7月22日出願)；そして第60/503,586号(2003年9月16日出願)に関し、これらは両方ともその全体を参考として組み込まれる。

10

【0055】

本願明細書中に開示される本発明のこれらおよび他の局面は、この特許の開示が進むにつれてさらに詳細に記載される。

【0056】

以下の図面では、太字は、対応する内因性レセプターに対して、非内因性の構成的に活性化されるレセプターにおける変異の位置を示す。

【0057】

(定義)

レセプターを軸に展開する科学文献は、レセプターに対する種々の効果を有するリガンドを称するために多くの用語を採用している。明確化および統一のために、以下の定義を本特許出願全体で使用する。

20

【0058】

アゴニストは、レセプター(例えば、5-HT_{2A}レセプター)と相互作用し、活性化し、そのレセプターに特徴的な生理学的応答または薬理的応答を開始する、部分を意味する。例えば、部分がレセプターに結合する際に細胞内応答を活性化するか、または、膜に対するGTP結合が高められる。

【0059】

本願明細書中に使用されるアミノ酸の省略語が表Iに記載される：

【0060】

30

【化 7】

表 1		
アラニン	ALA	A
アルギニン	ARG	R
アスパラギン	ASN	N
アスパラギン酸	ASP	D
システイン	CYS	C
グルタミン酸	GLU	E
グルタミン	GLN	Q
グリシン	GLY	G
ヒスチジン	HIS	H
イソロイシン	ILE	I
ロイシン	LEU	L
リジン	LYS	K
メチオニン	MET	M
フェニルアラニン	PHE	F
プロリン	PRO	P
セリン	SER	S
スレオニン	THR	T
トリプトファン	TRP	W
チロシン	TYR	Y
バリン	VAL	V

用語アンタゴニストは、アゴニスト（例えば、内因性リガンド）と同じ部位でレセプターに競合的に結合するが、レセプターの活性形態によって開始される細胞内応答を活性化せず、それによって、アゴニストまたは部分的アゴニストによる細胞内応答を阻害可能である、部分を意味することが意図される。アンタゴニストは、アゴニストまたは部分的アゴニストの非存在下でベースライン細胞内応答を減らさない。

【0061】

（化学基、部分または基：）

用語「C₁ - 6 アシル」は、カルボニルに結合したC₁ - 6 アルキル基を示し、アルキルの定義は本願明細書中に記載されるのと同じ定義を有し；いくつかの例としては、限定されないが、アセチル、プロピオニル、n - ブタノイル、iso - ブタノイル、sec - ブタノイル、t - ブタノイル（すなわち、ピバロイル）、ペンタノイルなどが挙げられる。

【0062】

用語「 $C_1 \sim 6$ アシルオキシ」は、酸素原子に結合したアシル基を示し、アシルは本願明細書中に記載されるのと同じ定義を有し；いくつかの例としては、限定されないが、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブタノイルオキシ、イソ - ブタノイルオキシ、*sec* - ブタノイルオキシ、*t* - ブタノイルオキシなどが挙げられる。

【0063】

用語「 $C_2 \sim 6$ アルケニル」は、2 ~ 6 個の炭素を含有し、少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合が存在する基を示し、いくつかの実施形態は、2 ~ 4 個の炭素を含有し、いくつかの実施形態は2 ~ 3 個の炭素を含有し、いくつかの実施形態は2 個の炭素を含有する。E 異性体およびZ 異性体の両方が用語「アルケニル」に包含される。さらに、用語「アルケニル」は、ジアルケニルおよびトリアルケニルを含む。それ故に、1つより多い二重結合が存在する場合、それらの結合は、すべてEであっても、すべてZであっても、またはEおよびZの混合物であってもよい。アルケニルの例としては、ビニル、アリル、2 - ブテニル、3 - ブテニル、2 - ペンテニル、3 - ペンテニル、4 - ペンテニル、2 - ヘキセニル、3 - ヘキセニル、4 - ヘキセニル、5 - ヘキサニル、2, 4 - ヘキサジエニルなどが挙げられる。

【0064】

用語「 $C_1 \sim 6$ アルコキシ」は、本明細書中で使用される場合、酸素原子に直接結合した本願明細書中に定義されるようなアルキル基を示す。例としては、メトキシ、エトキシ、*n* - プロポキシ、*iso* - プロポキシ、*n* - ブトキシ、*t* - ブトキシ、*iso* - ブトキシ、*sec* - ブトキシなどが挙げられる。

【0065】

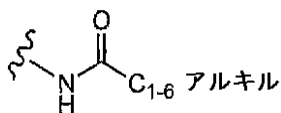
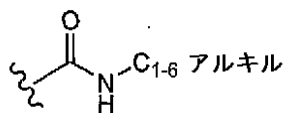
用語「 $C_1 \sim 8$ アルキル」は、1 ~ 8 個の炭素を含有する直鎖または分岐の炭素基を示し、いくつかの実施形態は1 ~ 6 個の炭素を含有し、いくつかの実施形態は1 ~ 4 個の炭素を含有し、いくつかの実施形態は1 ~ 3 個の炭素を含有し、いくつかの実施形態は1 または2 個の炭素を含有する。アルキルの例としては、限定されないが、メチル、エチル、*n* - プロピル、*iso* - プロピル、*n* - ブチル、*sec* - ブチル、*iso* - ブチル、*t* - ブチル、ペンチル、*iso* - ペンチル、*t* - ペンチル、*neo* - ペンチル、1 - メチルブチル [すなわち、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$]、2 - メチルブチル [すなわち、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$]、*n* - ヘキシルなどが挙げられる。

【0066】

用語「 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボキサミド ($C_1 \sim 6$ alkyl carboxamido)」または「 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボキサミド ($C_1 \sim 6$ alkyl carboxamide)」は、アミド基の窒素に結合し、アルキルは本願明細書中に見出されるのと同じ定義を有する1 個の $C_1 \sim 6$ アルキル基を示す。 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボキサミドは、以下によって表され得る：

【0067】

【化8】



2 アルキル

例としては、限定されないが、*N* - メチルカルボキサミド、*N* - エチルカルボキサミド、*N* - *n* - プロピルカルボキサミド、*N* - *iso* - プロピルカルボキサミド、*N* - *n* - ブチルカルボキサミド、*N* - *sec* - ブチルカルボキサミド、*N* - *iso* - ブチルカルボキサミド、*N* - *t* - ブチルカルボキサミドなどが挙げられる。用語「 $C_1 \sim 3$ アルキレン」は、 $C_1 \sim 3$ の二価の直鎖炭素基を示す。いくつかの実施形態では、 $C_1 \sim 3$ アルキレンは、例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ などを指す。いく

つかの実施形態では、 $C_1 \sim 3$ アルキレンは、 $-CH-$ 、 $-CHCH_2-$ 、 $-CHCH_2CH_2-$ などを指し、これらの例は、一般的に、可変の構成要素または請求項に記載の構成要素「Q」に関する。

【0068】

用語「 $C_1 \sim 6$ アルキルイミノ」は、 $-C(=NH)-$ 基の炭素に直接結合した $C_1 \sim 6$ アルキル基を示し、アルキルの定義は本願明細書中に記載されるのと同じ定義を有し；いくつかの例としては、限定されないが、1-イミノ-エチル[すなわち、 $-C(=NH)CH_3$]、1-イミノ-プロピル[すなわち、 $-C(=NH)CH_2CH_3$]、1-イミノ-2-メチル-プロピル[すなわち、 $-C(=NH)CH(CH_3)_2$]などが挙げられる。

10

【0069】

用語「 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル」は、式： $-S(O)-$ のスルホキシド基に結合した $C_1 \sim 6$ アルキル基を示し、アルキル基は本願明細書中に記載されるのと同じ定義を有する。例としては、限定されないが、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、 n -プロピルスルフィニル、 iso -プロピルスルフィニル、 n -ブチルスルフィニル、 sec -ブチルスルフィニル、 iso -ブチルスルフィニル、 t -ブチルスルフィニルなどが挙げられる。

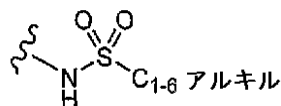
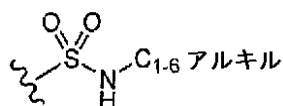
【0070】

用語「 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホンアミド」は、 $C_1 \sim 6$ アルキルが本願明細書中に記載されるのと同じ定義を有する、以下

20

【0071】

【化9】



の基を指す。

【0072】

用語「 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル」は、式： $-S(O)_2-$ のスルホン基に結合した $C_1 \sim 6$ アルキル基を示し、アルキル基は本願明細書中に記載されるのと同じ定義を有する。例としては、限定されないが、メチルスルホニル、エチルスルホニル、 n -プロピルスルホニル、 iso -プロピルスルホニル、 n -ブチルスルホニル、 sec -ブチルスルホニル、 iso -ブチルスルホニル、 t -ブチルスルホニルなどが挙げられる。

30

【0073】

用語「 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ」は、式： $-S-$ のスルフィドに結合した $C_1 \sim 6$ アルキル基を示し、アルキル基は本願明細書中に記載されるのと同じ定義を有する。例としては、限定されないが、メチルスルファニル(すなわち、 CH_3S-)、エチルスルファニル、 n -プロピルスルファニル、 iso -プロピルスルファニル、 n -ブチルスルファニル、 sec -ブチルスルファニル、 iso -ブチルスルファニル、 t -ブチルスルファニルなどが挙げられる。

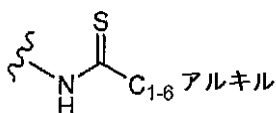
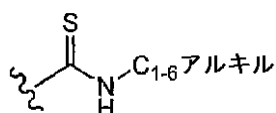
40

【0074】

用語「 $C_1 \sim 6$ アルキルチオカルボキサミド」は、 $C_1 \sim 4$ アルキルが本願明細書中に記載されるのと同じ定義を有する、下式

【0075】

【化10】



50

のチオアミドを指す。

【 0 0 7 6 】

用語「 $C_1 \sim 6$ アルキルチオウレイル」は、式： $-NC(S)N-$ の基を示し、窒素の1つまたは両方が、同じまたは異なる $C_1 \sim 6$ アルキル基で置換されており、アルキルは本願明細書中に記載されるのと同じ定義を有する。アルキルチオウレイルの例としては、限定されないが、 $CH_3NHC(S)NH-$ 、 $NH_2C(S)NCH_3-$ 、 $(CH_3)_2N(S)NH-$ 、 $(CH_3)_2N(S)NH-$ 、 $(CH_3)_2N(S)NCH_3-$ 、 $CH_3CH_2NHC(S)NH-$ 、 $CH_3CH_2NHC(S)NCH_3-$ などが挙げられる。

【 0 0 7 7 】

用語「 $C_1 \sim 6$ アルキルウレイル」は、式： $-NC(O)N-$ の基を示し、窒素の1つまたは両方が、同じまたは異なる $C_1 \sim 6$ アルキル基で置換されており、アルキルは本願明細書中に記載されるのと同じ定義を有する。アルキルウレイルの例としては、限定されないが、 $CH_3NHC(O)NH-$ 、 $NH_2C(O)NCH_3-$ 、 $(CH_3)_2NC(O)NH-$ 、 $(CH_3)_2NC(O)NH-$ 、 $(CH_3)_2NC(O)NCH_3-$ 、 $CH_3CH_2NHC(O)NH-$ 、 $CH_3CH_2NHC(O)NCH_3-$ などが挙げられる。

【 0 0 7 8 】

用語「 $C_2 \sim 6$ アルキニル」は、2～6個の炭素および少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含有する基を示し、いくつかの実施形態は2～4個の炭素を含有し、いくつかの実施形態は2～3個の炭素を含有し、いくつかの実施形態は2個の炭素を含有する。アルキニルの例としては、限定されないが、エテニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルなどが挙げられる。用語「アルキニル」は、ジインおよびトリインを含む。

【 0 0 7 9 】

用語「アミノ」は、基- NH_2 を示す。

【 0 0 8 0 】

用語「 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ」は、アミノ基に結合し、アルキル基が本願明細書中に記載されるのと同じ意味を有する1個のアルキル基を示す。いくつかの例としては、限定されないが、メチルアミノ、エチルアミノ、*n*-プロピルアミノ、*iso*-プロピルアミノ、*n*-ブチルアミノ、*sec*-ブチルアミノ、*iso*-ブチルアミノ、*t*-ブチルアミノなどが挙げられる。いくつかの実施形態は、「 $C_1 \sim 2$ アルキルアミノ」である。

【 0 0 8 1 】

用語「アリール」は、6～10個の環炭素を含有する芳香族環基を示す。例としては、フェニルおよびナフチルが挙げられる。

【 0 0 8 2 】

用語「アリールアルキル」は、アリール基でさらに置換された $C_1 \sim C_4$ アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ ）を定義する。「アリールアルキル」の例としては、ベンジル、フェネチレンなどが挙げられる。

【 0 0 8 3 】

用語「アリールカルボキサミド」は、アミド基の窒素に結合し、アリールが本願明細書中に見出されるのと同じ定義を有する、1 個のアリール基を示す。例は *N*-フェニルカルボキサミドである。

【 0 0 8 4 】

用語「アリールウレイル」は、窒素の1つがアリールで置換された基- $NC(O)N-$ を示す。

【 0 0 8 5 】

用語「ベンジル」は、基- $CH_2C_6H_5$ を示す。

【 0 0 8 6 】

10

20

30

40

50

用語「カルボ - C_{1-6} - アルコキシ」は、カルボン酸の C_{1-6} アルキルエステルを指し、アルキル基は本願明細書中に定義されるとおりである。例としては、限定されないが、カルボメトキシ、カルボエトキシ、カルボプロポキシ、カルボイソプロポキシ、カルボブトキシ、カルボ - sec - ブトキシ、カルボ - iso - ブトキシ、カルボ - t - ブトキシ、カルボ - n - ペントキシ、カルボ - iso - ペントキシ、カルボ - t - ペントキシ、カルボ - neo - ペントキシ、カルボ - n - ヘキシルオキシなどが挙げられる。

【0087】

用語「カルボキサミド」は、基 - $CONH_2$ を指す。

【0088】

用語「カルボキシ」または「カルボキシル」は、基 - CO_2H を指し；さらに、カルボン酸基を指す。

【0089】

用語「シアノ」は、基 - CN を指す。

【0090】

用語「 C_{4-7} シクロアルケニル」は、4～7個の環炭素および少なくとも1つの二重結合を含有する非芳香族環基を示し；いくつかの実施形態は、4～6個の炭素を含有し；いくつかの実施形態は、4～5個の炭素を含有し；いくつかの実施形態は、4個の炭素を含有する。例としては、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルなどが挙げられる。

【0091】

用語「 C_{3-7} シクロアルキル」は、3～7個の炭素を含有する飽和環基を示し；いくつかの実施形態は3～6個の炭素を含有し；いくつかの実施形態は3～5個の炭素を含有し；いくつかの実施形態は5～7個の炭素を含有し；いくつかの実施形態は3～4個の炭素を含有する。例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられる。

【0092】

用語「 C_{2-8} ジアルキルアミノ」は、同じまたは異なる C_{1-4} アルキル基2個で置換されたアミノを示し、アルキル基は本願明細書中に記載されるのと同じ定義を有する。いくつかの例としては、限定されないが、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、メチルイソプロピルアミノ、エチルプロピルアミノ、エチルイソプロピルアミノ、ジプロピルアミノ、プロピルイソプロピルアミノなどが挙げられる。いくつかの実施形態は「 C_{2-4} ジアルキルアミノ」である。

【0093】

用語「 C_{2-8} ジアルキルカルボキサミド」または「 C_{2-8} ジアルキルカルボキサミド」は、アミド基に結合した、同じまたは異なる2個のアルキル基を示し、アルキル基は本願明細書中に記載されるのと同じ定義を有する。 C_{2-8} ジアルキルカルボキサミドは、以下の基によって表され得る：

【0094】

【化11】



式中、 C_{1-4} は、本願明細書中に記載されるのと同じ定義を有する。ジアルキルカルボキサミドの例としては、限定されないが、N, N - ジメチルカルボキサミド、N - メチル - N - エチルカルボキサミド、N, N - ジエチルカルボキサミド、N - メチル - N - イソプロピルカルボキサミドなどが挙げられる。

【0095】

用語「 $C_2 \sim 8$ ジアルキルスルホンアミド」は、以下に示される基の 1 つを指す：
【0096】

【化 1 2】



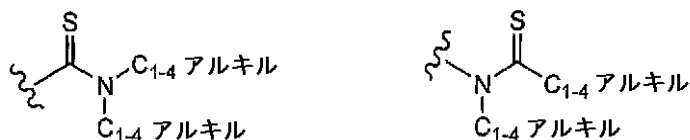
式中、 $C_1 \sim 4$ は本願明細書中に記載されるのと同じ定義を有し、例えば、限定されないが、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピルなどが挙げられる。

【0097】

用語「 $C_2 \sim 8$ ジアルキルチオカルボキサミド ($C_2 \sim 8$ dialkylthiocarboxamido)」または「 $C_2 \sim 8$ ジアルキルチオカルボキサミド ($C_2 \sim 8$ dialkylthiocarboxamide)」は、チオアミド基に結合した、同じまたは異なる 2 個のアルキル基を示し、アルキルは本願明細書中に記載されるのと同じ定義を有する。 $C_2 \sim 8$ ジアルキルチオカルボキサミド ($C_2 \sim 8$ dialkylthiocarboxamido) または $C_2 \sim 8$ ジアルキルチオカルボキサミド ($C_2 \sim 8$ dialkylthiocarboxamide) は、以下の基によって表され得る：

【0098】

【化 1 3】



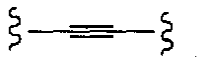
ジアルキルチオカルボキサミドの例としては、限定されないが、 N, N -ジメチルチオカルボキサミド、 N -メチル- N -エチルチオカルボキサミドなどが挙げられる。

【0099】

用語「エチニレン」は、以下に表されるような炭素-炭素三重結合を指す：

【0100】

【化 1 4】



用語「ホルミル」は、基-CHOを指す。

【0101】

用語「 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ」は、酸素原子に直接結合した、本願明細書中に定義されるようなハロアルキルを示す。例としては、限定されないが、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシなどが挙げられる。用語「 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル」は、アルキルが 1 個のハロゲンで置換～完全に置換されている本願明細書中に定義されるような $C_1 \sim 6$ アルキル基を示し、完全に置換された $C_1 \sim 6$ ハロアルキルは、式 $C_n L_{2n+1}$ によって表すことができ、ここで、 L はハロゲンであり、「 n 」は 1、2、3 または 4 であり；1 個より多いハロゲンが存在する場合、それらのハロゲンは同じであっても異なってもよく、F、Cl、Br および I からなる群から選択され、好ましくは F である。 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル基の例としては、限定されないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロ

10

20

30

40

50

ロジフルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチルなどが挙げられる。

【0102】

用語「 C_{1-6} ハロアルキルカルボキサミド」は、アルキルが1個のハロゲンで置換～式 $C_n L_{2n+1}$ によって表すことができる完全に置換されている、本願明細書中に定義されるようなアルキルカルボキサミド基を示し、ここで、Lはハロゲンであり、「n」は1、2、3または4である。1個より多いハロゲンが存在する場合、それらのハロゲンは同じであっても異なってもよく、F、Cl、BrおよびIからなる群から選択され、好ましくはFである。

【0103】

用語「 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル」は、式：-S(O)-のスルホキシド基に結合したハロアルキル基を示し、ハロアルキル基は本願明細書中に記載されるのと同じ定義を有する。例としては、限定されないが、トリフルオロメチルスルフィニル、2, 2, 2 - トリフルオロエチルスルフィニル、2, 2 - ジフルオロエチルスルフィニルなどが挙げられる。

【0104】

用語「 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル」は、式：-S(O)₂-のスルホン基に結合したハロアルキル基を示し、ハロアルキル基は本願明細書中に記載されるのと同じ定義を有する。例としては、限定されないが、トリフルオロメチルスルホニル、2, 2, 2 - トリフルオロエチルスルホニル、2, 2 - ジフルオロエチルスルホニルなどが挙げられる。

【0105】

用語「 C_{1-6} ハロアルキルチオ」は、硫黄に直接結合したハロアルキル基を示し、ハロアルキル基は本願明細書中に記載されるのと同じ意味を有する。例としては、限定されないが、トリフルオロメチルチオ（すなわち、 CF_3S- 、また、トリフルオロメチルスルファニルとも称される）、1, 1 - ジフルオロエチルチオ、2, 2, 2 - トリフルオロエチルチオなどが挙げられる。

【0106】

用語「ハロゲン」または「ハロ」は、フルオロ基、クロロ基、ブロモ基、またはヨード基を示す。

【0107】

用語「ヘテロアリール」は、少なくとも1つの環炭素が、限定されないが、O、SおよびNからなる群から選択されるヘテロ原子で交換された、1個の環、2個の縮合環、または3個の縮合環であってもよい芳香族環系を示し、ここで、Nは、必要に応じて、H、 C_{1-4} アシルまたは C_{1-4} アルキルで置換されることができる。ヘテロアリール基の例としては、限定されないが、ピリジル、ベンゾフラニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、キノリン、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、1H - ベンズイミダゾール、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリンなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール原子はO、S、NHであり、例としては、限定されないが、ピロール、インドールなどが挙げられる。他の例としては、限定されないが、表2、表3中のものなどが挙げられる。

【0108】

用語「複素環式」は、1個、2個または3個の環炭素が、限定されないが、O、SおよびNからなる群から選択されるヘテロ原子で交換された、非芳香族炭素環（すなわち、本願明細書中で定義されるような C_{3-7} シクロアルキルまたは C_{4-7} シクロアルケニル）を示し、ここで、Nは、必要に応じて、H、 C_{1-4} アシルまたは C_{1-4} アルキルで置換されることができ、環炭素原子は、必要に応じて、オキソまたはチオオキソで置換され、カルボニル基またはチオカルボニル基を形成することができる。複素環式基は、3 - 、4 - 、5 - 、6 - または7 - 員環である。複素環式基の例としては、限定されないが、アジリジン - 1 - イル、アジリジン - 2 - イル、アゼチジン - 1 - イル、アゼチジン - 2 - イル、アゼチジン - 3 - イル、ピペリジン - 1 - イル、ピペリジン - 4 - イル、モルホ

10

20

30

40

50

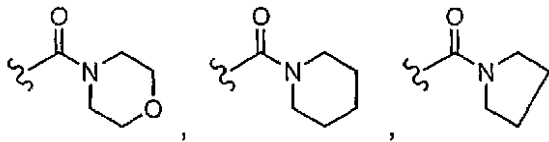
リン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル、ピペリジン - 4 - イル、ピロリジン - 1 - イル、ピロリジン - 3 - イル、[1 , 3] - ジオキソラン - 2 - イルなどが挙げられる。

【 0 1 0 9 】

用語「複素環式カルボキサミド」は、環窒素がカルボニルに直接結合しアミドを形成する、本願明細書中に定義されるような環窒素を有する複素環式基を示す。例としては、限定されないが、

【 0 1 1 0 】

【 化 1 5 】



10

などが挙げられる。

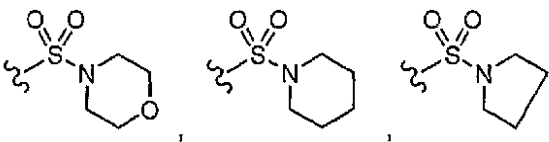
【 0 1 1 1 】

用語「複素環式スルホニル」は、環窒素が - S O₂ - 基に直接結合しスルホンアミドを形成する、本願明細書中に定義されるような環窒素を有する複素環式基を示す。例としては、限定されないが、

20

【 0 1 1 2 】

【 化 1 6 】



などが挙げられる。

【 0 1 1 3 】

用語「ヒドロキシル」は基 - O H を指す。

30

【 0 1 1 4 】

用語「ヒドロキシルアミノ」は基 - N H O H を指す。

【 0 1 1 5 】

用語「ニトロ」は基 - N O₂ を指す。

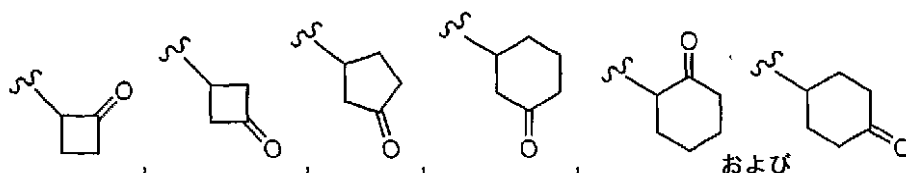
【 0 1 1 6 】

用語「C₄ - 7 オキソ - シクロアルキル」は、環炭素の 1 つがカルボニルで交換された、本願明細書中に定義されるような C₄ - 7 シクロアルキルを指す。C₄ - 7 オキソ - シクロアルキルの例としては、限定されないが、2 - オキソ - シクロブチル、3 - オキソ - シクロブチル、3 - オキソ - シクロペンチル、4 - オキソ - シクロヘキシルなどが挙げられ、各々以下の構造によって表される：

40

【 0 1 1 7 】

【 化 1 7 】



50

用語「ペルフルオロアルキル」は式 $-C_nF_{2n+1}$ の基を示し；異なる言い方をすると、ペルフルオロアルキルは、アルキルがフッ素原子で完全に置換された本願明細書中に定義されるようなアルキルであり、それゆえ、ハロアルキルのサブセットとみなされる。ペルフルオロアルキルの例としては、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 $CF_2CF_2CF_3$ 、 $CF(CF_3)_2$ 、 $CF_2CF_2CF_2CF_3$ 、 $CF_2CF(CF_3)_2$ 、 $CF(CF_3)CF_2CF_3$ などが挙げられる。

【0118】

用語「フェノキシ」は、基 C_6H_5O- を指す。

【0119】

用語「フェニル」は、基 C_6H_5- を指す。

10

【0120】

用語「スルホン酸」は、基 $-SO_3H$ を指す。

【0121】

用語「チオール」は、基 $-SH$ を指す。

【0122】

コドンは、ホスフェート基に結合しているヌクレオシド[アデノシン(A)、グアノシン(G)、シチジン(C)、ウリジン(U)およびチミジン(T)]を一般的には含み、かつ翻訳された場合にはアミノ酸をコードする、3個のヌクレオチドのグループ分け(またはヌクレオチド等価物)を意味する。

【0123】

20

組成物は、少なくとも2つの化合物または2つの成分を含む物質を意味し；例えば、限定することなく、薬学的組成物は、本発明の化合物と薬学的に受容可能なキャリアとを含む組成物である。

【0124】

化合物の効力は、レセプター結合アフィニティーとは対照的に、化合物がレセプターの機能性を阻害または刺激する能力の測定値を意味する。

【0125】

構成的に活性されるレセプターは、構成的なレセプター活性化を受けるレセプターを意味する。

【0126】

30

構成的なレセプター活性化は、内因性リガンドまたはそれらの化学的等価物との結合以外の手段で活性状態でレセプターが安定化することを意味する。

【0127】

接触(CONTACT)または接触させる(CONTACTING)は、インビトロ系またはインビボ系のいずれにおいてであろうと、所定の部分が一緒にされることを意味する。従って、 $5-HT_{2A}$ レセプターと本発明の化合物とを「接触させる」ことは、本発明の化合物を $5-HT_{2A}$ レセプターを有する個体、好ましくはヒトに投与すること、および、例えば、本発明の化合物を $5-HT_{2A}$ レセプターを含有する細胞調製物またはさらに精製した調製物を含有するサンプルに導入することを含む。

【0128】

40

内因性は、哺乳動物が天然に産生する物質を意味する。例えば、限定されないが、用語「レセプター」に関して、内因性とは、哺乳動物(例えば、限定されないがヒト)またはウイルスによって天然に産生されるものを意味する。

【0129】

対照的に、非内因性との用語は、この文脈において、哺乳動物(例えば、限定されないがヒト)またはウイルスによって天然に産生されないものを意味する。例えば、限定されないが、内因性形態で構成的に活性ではないが操作された場合には構成的に活性になるレセプターは、最も好ましくは、「非内因性の、構成的に活性化されたレセプター」と本明細書中で称される。「インビボ」系および「インビトロ」系の両方を記載するために両方の用語を使用することができる。例えば、限定されないが、スクリーニングアプローチに

50

において、内因性または非内因性のレセプターは、インビトロスクリーニング系を参照してもよい。さらなる例として、限定されないが、哺乳動物のゲノムが非内因性の構成的に活性化されたレセプターを含むように操作された場合、インビボ系を用いた候補化合物のスクリーニングが実行可能である。

【0130】

「予防または処置の必要な」とは、本明細書中で使用される場合、介護者（例えば、ヒトの場合には医師、看護師、ナース・プラクティショナーなど；非ヒト哺乳動物を含む動物の場合には獣医師）によってなされる、個体または動物が予防または処置の必要とするか、または予防または処置から利益を受けるとの判断を指す。この判断は、介護者の経験の領域にあるが、その個体または動物が、本発明の化合物によって処置可能な疾患、状態または障害の結果として病気であるかまたは将来病気になるという知識を含む、種々の因子に基づいてなされる。概して、「予防の必要な」は、個体が将来病気になるという、介護者によってなされる判断を指す。この文脈において、本発明の化合物は、防衛的または予防的な様式で使用される。しかし、「処置の必要な」は、個体がすでに病気であるという介護者の判断を指し、それゆえに、本発明の化合物は、その疾患、状態または障害を緩和し、阻害し、または改善するために使用される。

10

【0131】

個体は、本明細書中で使用される場合、哺乳動物、好ましくは、マウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類、最も好ましくはヒトを含む、任意の動物を指す。

20

【0132】

阻害する（INHIBIT）または阻害する（INHIBITING）は、用語「応答」との関係において、化合物の存在下ではその化合物の非存在下と比較して応答が減少または防がれることを意味する。

【0133】

逆アゴニストは、レセプターの内因性形態またはレセプターの構成的に活性化された形態に結合し、アゴニストまたは部分的アゴニストの非存在下で観察される活性の正常な基礎レベルより下に、レセプターの活性形態によって開始されるベースライン細胞内応答を阻害するか、または膜へのGTP結合を減少させる、部分を意味する。好ましくは、ベースライン細胞内応答は、逆アゴニストの存在によって、逆アゴニストの非存在下でのベースライン応答と比較して少なくとも30%、さらに好ましくは少なくとも50%、最も好ましくは少なくとも75%阻害される。

30

【0134】

リガンドは、内因性の天然に存在するレセプターに特異的な内因性の天然に存在する分子を意味する。

【0135】

本明細書中で使用される場合、用語「調整する（MODULATE）」または「調整する（MODULATING）」は、特定の活性、機能または分子の量、質、応答または効果を増加または減少させることを指すことを意味する。

【0136】

薬学的組成物は、限定されないが、式（I）の塩、溶媒和物および水和物を含む少なくとも1つの活性成分を含む組成物を意味し；この組成物は、哺乳動物（例えば、限定されないがヒト）における特定の効果的な結果についての観察を受けやすい。当業者は、活性成分が、熟練者の必要性に基づく所望の効果的な結果を有するか否かを決定するために適切な技術を理解し、認識する。

40

【0137】

治療的に有効な量は、本明細書中で使用される場合、研究者、獣医師、医師または他の臨床者によって探索される組織、系、動物、個体またはヒトにおいて生物学的または医学的応答を誘発し、以下の1つ以上を含む、活性な化合物または薬剤の量を指す：

（1）疾患を予防すること；例えば、疾患、状態または障害にかかる傾向があり得るが

50

その疾患の病態も症状もまだ経験してもおらず、示してもいない個体において、その疾患、状態および／または障害を予防すること、

(2) 疾患を阻害すること；例えば、疾患、状態または障害の病態または症状を経験しているかまたは示している個体において、その疾患、状態または障害を阻害すること（すなわち、病態および／または症状のさらなる進行を阻止すること）、および

(3) 疾患を改善すること；例えば、疾患、状態または障害の病態または症状を経験しているかまたは示している個体における疾患、状態または障害を改善すること（すなわち、病態または症状を反転させること）。

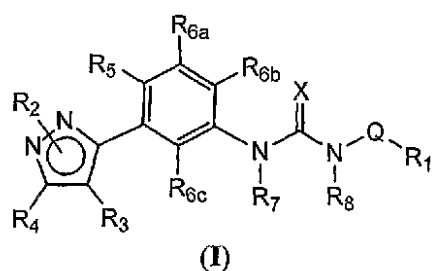
【0138】

(本発明の化合物：)

本発明の1つの局面は、式(I)によって示されるような特定のジアリールウレア誘導体およびアリールヘテロアリールウレア誘導体、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物を包含する：

【0139】

【化18】



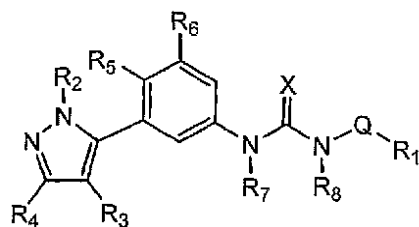
式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 、 R_7 、 R_8 、 X 、および Q は本願明細書中に記載されるのと同じ定義を有する（前出および後出）。

【0140】

本発明のいくつかの実施形態は、以下の式において示されるような特定のジアリールウレア誘導体およびアリールヘテロアリールウレア誘導体、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物を包含する：

【0141】

【化19】



式中：

(i) R_1 は、各々独立して C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルウレイル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、カルボ- C_{1-6} -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-8} ジアルキルカルボキサミド、 C_{2-8} ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、チオール、ニトロ、フェノキシ

10

20

30

40

50

およびフェニルからなる群から選択される、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、および R_{15} で各々必要に応じて置換されたアリールもしくはヘテロアリールであるか、または2つの隣接する R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、および R_{15} はそれらが結合する原子と一緒にあって、各々必要に応じてF、Cl、またはBrで置換された C_{5-7} シクロアルキル基もしくは複素環式基を形成し；そして前記 C_{2-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルキニル基、およびフェニル基は各々、必要に応じて C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルウレイル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、カルボ- C_{1-6} -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-8} ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、チオールおよびニトロからなる群から独立して選択される1~5個の置換基で置換され得；

(ii) R_2 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルおよび C_{3-7} シクロアルキルからなる群から選択され；

(iii) R_3 は、H、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、カルボ- C_{1-6} -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-8} ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、ヘテロアリールおよびフェニルからなる群から選択され；そして C_{2-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド基、 C_{3-7} シクロアルキル基、ヘテロアリール基およびフェニル基は各々、必要に応じて C_{1-5} アシル、 C_{1-5} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、 C_{1-4} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} アルキルスルホンアミド、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルウレイル、アミノ、カルボ- C_{1-6} -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-6} ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-4} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-4} ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ニトロおよびスルホンアミドからなる群から独立して選択される1~5個の置換基で置換されることができ；

(iv) R_4 は、H、 C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルウレイル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、カルボ- C_{1-6} -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-8} ジアルキルカルボキサミド、 C_{2-8} ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、チオール、ニトロおよびスルホンアミドからなる群から選択され；

(v) R_5 は、 C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルウレイル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、カルボ- C_{1-6} -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-8} ジアルキルカルボキサミ

10

20

30

40

50

ド、 $C_2 \sim 8$ - ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、チオール、ニトロおよびスルホンアミドからなる群から選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基は、 $C_1 \sim 5$ アシル、 $C_1 \sim 5$ アシルオキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルアミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 4$ アルキルウレイル、アミノ、カルボ - $C_1 \sim 6$ - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、ニトロおよびフェニルからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で必要に応じて置換され得、上記フェニルは、必要に応じて 1 ~ 5 個のハロゲン原子で置換され；

10

(v i) R は、H、 $C_1 \sim 6$ アシル、 $C_1 \sim 6$ アシルオキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホンアミド、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルウレイル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルアミノ、カルボ - $C_1 \sim 6$ - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルカルボキサミド、 $C_2 \sim 8$ ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、チオール、ニトロおよびスルホンアミドからなる群から選択され；

20

(v i i) R_7 および R_8 は独立して H または $C_1 \sim 8$ アルキルであり；

(v i i i) X は O または S であり；そして

(i x) Q は、必要に応じて $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、カルボキシ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、ハロゲンおよびオキソからなる群から選択される 1 ~ 4 個の置換基で置換された $C_1 \sim 3$ アルキレンであり；または Q は結合である。

【0142】

30

別個の実施形態の内容において明確化のために記載される本発明の特定の特徴は、1 個の実施形態と組み合わせて提供されてもよいことが認識される。逆に、1 個の実施形態の内容において簡略化のために記載される本発明の種々の特徴は、別個にまたは任意の適切な副次的組み合わせにおいて提供されてもよい。

【0143】

本明細書中で使用される場合、「置換」は、化学基の少なくとも 1 つの水素原子が非水素置換基または基によって交換されることを示し、非水素置換基または基は、一価または二価であることができる。置換基または基が二価である場合、この基が別の置換基または基でさらに置換されることが理解される。本願明細書中で記載される化学基が「置換」される場合、全価数まで置換されてもよく；例えば、メチル基は 1、2 または 3 個の置換基で置換されることができ、メチレン基は、1 または 2 個の置換基で置換されることができ、フェニル基は、1、2、3、4、または 5 個の置換基で置換されることができ、ナフチル基は、1、2、3、4、5、6、または 7 個の置換基で置換されることができ。同様に、「1 つ以上の置換基で置換」は、1 つの置換基 ~ その基に物理的に許される全置換基の数までの置換を指す。さらに、基が 1 個の基よりも多い基で置換される場合、それらは同じであることもでき、異なっていることもできる。

40

【0144】

本発明の化合物はさらに、互変異性形態、例えば、ケト - エノール互変異性体などを含み得る。互変異性形態は、適切な置換によって 1 つの形態に平衡または立体化学的にロックすることができる。種々の互変異性形態は、本発明の化合物の範囲内であることが理解

50

される。

【0145】

本発明の化合物はさらに、中間体および／または最終化合物中に存在する原子のすべての同位体を含むことができる。同位体は、同じ原子数を有するが異なる質量数を有する原子を含む。例えば、水素の同位体としては、重水素および三重水素が挙げられる。

【0146】

本発明の化合物は、1つ以上のキラル中心を有してもよく、それゆえに、エナンチオマーおよび／またはジアステレオマーとして存在することができることが理解され、認識される。本発明は、すべてのこのようなエナンチオマー、ジアステレオマーおよびそれらの混合物（限定されないが、ラセミ体を含む）まで拡張され、包含することが理解される。それ故に、本発明のいくつかの実施形態は、Rエナンチオマーである本発明の化合物に関する。さらに、本発明のいくつかの実施形態は、Sエナンチオマーである本発明の化合物に関する。1個より多いキラル中心が存在する実施例では、本発明のいくつかの実施形態は、RSエナンチオマーまたはSRエナンチオマーである化合物を含む。さらなる実施形態では、本発明の化合物は、RRエナンチオマーまたはSSエナンチオマーである。本発明の化合物が、他に言及されない限り、すべての個々のエナンチオマーおよびそれらの混合物を表すことが意図されることが理解される。

【0147】

いくつかの実施形態では、 R_1 は、各々独立して C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルウレイル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルイミノ、カルボ- C_{1-6} -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-8} ジアルキルカルボキサミド、 C_{2-8} ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、複素環式、ヒドロキシル、チオール、ニトロ、フェノキシおよびフェニルからなる群から選択される、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、および R_{15} で各々必要に応じて置換されたアリールまたはヘテロアリールであり；そして前記 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルイミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、複素環式、およびフェニルは各々、必要に応じて C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルウレイル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、カルボ- C_{1-6} -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-8} ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、チオールおよびニトロからなる群から独立して選択される1～5個の置換基で置換される。

【0148】

本発明のいくつかの実施形態は、 R_1 が、各々独立して C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルイミノ、カルボ- C_{1-6} -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、複素環式、ヒドロキシル、ニトロ、およびフェニルからなる群から選択される、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、および R_{15} で各々必要に応じて置換されたフェニルもしくはナフチルであるか、または2つの隣接する R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、および R_{15} はそれ

10

20

30

40

50

らが結合する原子と一緒にあって、各々必要に応じてFで置換されたC₅～₇シクロアルキル基または複素環式基を形成し；そして前記C₁～₆アルキル、C₁～₆アルキルイミノ、および複素環式は、各々必要に応じてC₁～₆アシル、C₁～₆アルコキシ、C₁～₆アルキル、C₁～₆アルキルスルホニル、アミノ、C₁～₆アルキルアミノ、C₂～₈-ジアルキルアミノ、カルボキサミド、シアノ、C₃～₇シクロアルキル、ハロゲン、C₁～₆ハロアルコキシ、C₁～₆ハロアルキル、およびヒドロキシルからなる群から独立して選択される1～5個の置換基で置換される、化合物に関する。

【0149】

本発明のいくつかの実施形態は、R₁が、各々独立してC₁～₆アシル、C₁～₆アルコキシ、C₁～₆アルキル、C₁～₆アルキルスルホニル、アミノ、C₁～₆アルキルアミノ、C₂～₈ジアルキルアミノ、C₁～₆アルキルイミノ、カルボ-C₁～₆-アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、C₃～₇シクロアルキル、ハロゲン、C₁～₆ハロアルコキシ、C₁～₆ハロアルキル、複素環式、ヒドロキシル、ニトロ、およびフェニルからなる群から選択される、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂およびで置換された必要に応じてフェニルであるか、または2つの隣接するR₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、およびR₁₅はそれらが結合する原子と一緒にあって、各々必要に応じてFで置換されたC₅～₇シクロアルキル基または複素環式基を形成し；そして前記C₁～₆アルキル、C₁～₆アルキルイミノ、および複素環式は、各々必要に応じてC₁～₆アシル、C₁～₆アルコキシ、C₁～₆アルキル、C₁～₆アルキルスルホニル、アミノ、C₁～₆アルキルアミノ、C₂～₈-ジアルキルアミノ、カルボキサミド、シアノ、C₃～₇シクロアルキル、ハロゲン、C₁～₆ハロアルコキシ、C₁～₆ハロアルキル、およびヒドロキシルからなる群から独立して選択される1～5個の置換基で置換される、化合物に関する。

【0150】

本発明のいくつかの実施形態は、R₁が、各々独立してC₁～₆アシル、C₁～₆アルコキシ、C₁～₆アルキル、アミノ、C₁～₆アルキルアミノ、C₂～₈ジアルキルアミノ、C₁～₆アルキルイミノ、シアノ、ハロゲン、C₁～₆ハロアルコキシ、C₁～₆ハロアルキル、複素環式、ヒドロキシル、ニトロ、およびフェニルからなる群から選択される、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、およびR₁₅で各々必要に応じて置換されたフェニルもしくはナフチルであるか、または2つの隣接するR₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、およびR₁₅はそれらが結合する原子と一緒にあって、各々必要に応じてFで置換されたC₅～₇シクロアルキル基または複素環式基を形成し；そして前記C₁～₆アルキル、C₁～₆アルキルイミノ、および複素環式は、各々必要に応じてC₁～₆アルキル、アミノ、C₁～₆アルキルアミノ、C₂～₈ジアルキルアミノ、およびヒドロキシルからなる群から独立して選択される1～5個の置換基で置換される、化合物に関する。

【0151】

本発明のいくつかの実施形態は、R₁が、各々独立してC₁～₆アシル、C₁～₆アルコキシ、C₁～₆アルキル、アミノ、C₁～₆アルキルアミノ、C₂～₈ジアルキルアミノ、C₁～₆アルキルイミノ、シアノ、ハロゲン、C₁～₆ハロアルコキシ、C₁～₆ハロアルキル、複素環式、ヒドロキシル、ニトロ、およびフェニルからなる群から選択される、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂およびR₁₃で各々必要に応じて置換されたフェニルであるか、または2つの隣接するR₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂およびR₁₃はそれらが結合する原子と一緒にあって、各々必要に応じてFで置換されたC₅～₇シクロアルキル基または複素環式基を形成し；そして前記C₁～₆アルキル、C₁～₆アルキルイミノ、および複素環式は、各々必要に応じてC₁～₆アルキル、アミノ、C₁～₆アルキルアミノ、C₂～₈ジアルキルアミノ、およびヒドロキシルからなる群から独立して選択される1～5個の置換基で置換される、化合物に関する。

【0152】

本発明のいくつかの実施形態は、R₁が、各々独立して-C(O)CH₃、-OCH₃

、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ[すなわち、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$]、(3-ジメチルアミノ-プロピル)-メチル-アミノ[すなわち、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$]、 $-\text{C}(=\text{NOH})\text{CH}_3$ 、シアノ、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、4-メチル-ピペラジン-1-イル、モルホリン-4-イル、4-メチル-ピペリジン-1-イル、ヒドロキシル、ニトロ、およびフェニルからなる群から選択される、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、および R_{15} で各々必要に応じて置換されたフェニルまたはナフチルである、化合物に関する。

【0153】

10

本発明のいくつかの実施形態は、 R_1 が、各々独立して $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ[すなわち、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$]、(3-ジメチルアミノ-プロピル)-メチル-アミノ[すなわち、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$]、 $-\text{C}(=\text{NOH})\text{CH}_3$ 、シアノ、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、4-メチル-ピペラジン-1-イル、モルホリン-4-イル、4-メチル-ピペリジン-1-イル、ヒドロキシル、ニトロ、およびフェニルからなる群から選択される、各々必要に応じて R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} 、 R_{14} で置換されたフェニルである、化合物に関する。

【0154】

20

本発明のいくつかの実施形態は、 R_1 が、各々独立して $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、シアノ、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、および $-\text{CF}_3$ からなる群から選択される、各々必要に応じて R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、および R_{15} で置換されたフェニルまたはナフチルである、化合物に関する。

【0155】

本発明のいくつかの実施形態は、 R_1 が、各々独立して $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、シアノ、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、および $-\text{CF}_3$ からなる群から選択される、各々必要に応じて R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} で置換されたフェニルである化合物に関する。

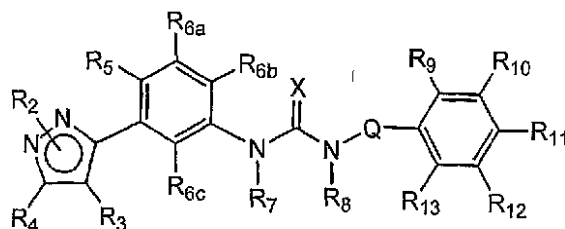
【0156】

30

本発明のいくつかの実施形態は、 R_1 がフェニルであり、以下に示される式によって表すことができる化合物に関する：

【0157】

【化20】



40

式中、上式の各々の変数は、本願明細書中に記載されるのと同じ意味を有する（前出および後出）。いくつかの実施形態では、 R_7 および R_8 は両方 $-\text{H}$ であり、 Q は結合であり、 X は O である。

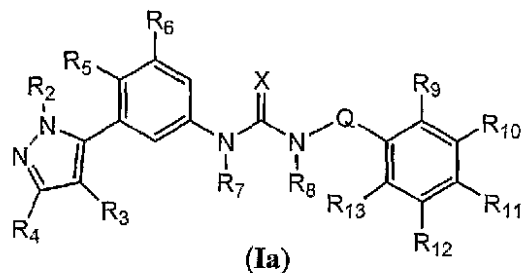
【0158】

本発明のいくつかの実施形態は、 R_1 がフェニルであり、以下に示される式(Ia)によって表すことができる化合物に関する：

【0159】

50

【化 2 1 - 1】



式中：

$R_9 \sim R_{13}$ の置換基は、各々独立して H、C₁ - 6 アシル、C₁ - 6 アシルオキシ、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキルカルボキサミド、C₁ - 6 アルキル
 ルホンアミド、C₁ - 6 アルキルスルフィニル、C₁ - 6 アルキルスルホニル、C₁ - 6
 アルキルチオ、アミノ、C₁ - 6 アルキルアミノ、C₂ - 8 ジアルキルアミノ、カルボ -
C₁ - 6 - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、ハロゲン、C₁ - 6 ハロ
 アルコキシ、C₁ - 6 ハロアルキル、ヒドロキシル、ニトロ、およびフェニルからなる群
 から選択されるか、または 2 つの隣接する置換基は フェニル と一緒になって
 、必要に応じて 1 - 2 個の酸素原子で置換された C₅ - 7 シクロアルキル基 を形
 成し；そして前記 C₁ - 6 アルキルおよびフェニル基は各々、必要に応じて C₁ - 6 アル
 コキシ、C₁ - 6 アルキル、アミノ、シアノ、ハロゲン、C₁ - 6 ハロアルコキシ、C₁
- 6 ハロアルキル、ヒドロキシルおよびニトロからなる群から独立して選択される 1 - 5
 個の置換基で置換される。

【0160】

いくつかの実施形態では、 R_1 は、C₁ - 6 アシル、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 アル
 キル、シアノ、ハロゲン、C₁ - 6 ハロアルコキシ、C₁ - 6 ハロアルキル、ニトロお
 よびフェニルからなる群から独立して選択される $R_9 \sim R_{13}$ 置換基で必要に応じて置換
 されたフェニルであり；前記フェニルは、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 アルキル、シア
 ノ、ハロゲン、C₁ - 6 ハロアルコキシ、C₁ - 6 ハロアルキルおよびニトロからなる群
 から独立して選択される 1 - 5 個の置換基で必要に応じて置換されるフェニルである。
 いくつかの実施形態では、 R_1 は、C₁ - 6 アシル、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 アル
 キル、シアノ、ハロゲン、C₁ - 6 ハロアルコキシ、C₁ - 6 ハロアルキル、ニトロお
 よびフェニルからなる群から独立して選択される $R_9 \sim R_{13}$ 置換基で必要に応じて置換
 されたフェニルである。

【0161】

いくつかの実施形態では、 R_1 は、- C(O)CH₃、- C(O)CH₂CH₃、- C
(O)CH(CH₃)₂、- C(O)CH₂CH₂CH₃、- C(O)CH₂CH(CH₃)₂、- OCH₃、- OCH₂CH₃、- OCH(CH₃)₂、- OCH₂CH₂CH
3、- OCH₂CH(CH₃)₂、- CH₃、- CH₂CH₃、- CH(CH₃)₂、-
CH₂CH₂CH₃、- CH₂CH(CH₃)₂、- CH₂CH₂CH₂CH₃、シアノ
 、F、Cl、Br、I、- OCF₃、- OCHF₂、- OCFH₂、- OCF₂CF₃、
OCH₂CF₃、- CF₃、- CHF₂、- CFH₂、- CF₂CF₃、- CH₂CF₃
 、ニトロおよびフェニルからなる群から独立して選択される $R_9 \sim R_{13}$ 置換基で必要に
 応じて置換されるフェニルである。

【0162】

いくつかの実施形態では、 R_1 は、- C(O)CH₃、- OCH₃、- CH₃、- CH
(CH₃)₂、- CH(OH)CH₃、- N(CH₃)₂、(2 - ジメチルアミノ - エチ
 ル) - メチル - アミノ、(3 - ジメチルアミノ - プロピル) - メチル - アミノ、- C(=

10

20

30

40

50

NOH)CH₃、シアノ、-F、-Cl、-Br、-OCF₃、-CF₃、4-メチル-ピペラジン-1-イル、モルホリン-4-イル、4-メチル-ピペリジン-1-イル、ヒドロキシル、ニトロ、およびフェニルからなる群から独立して選択されるR₉~R₁₃置換基で必要に応じて置換されるフェニルである。

【0163】

いくつかの実施形態では、R₁は、-C(O)CH₃、-OCH₃、-CH₃、シアノ、-F、-Cl、-Br、-OCF₃、-CF₃、ニトロおよびフェニルからなる群から独立して選択されるR₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂およびR₁₃置換基で必要に応じて置換されるフェニルである。

【0164】

本発明のいくつかの実施形態は、各々独立してC₁~6アシル、C₁~6アシルオキシ、C₁~6アルコキシ、C₁~6アルキル、C₁~6アルキルカルボキサミドC₁~6アルキルスルホンアミド、C₁~6アルキルスルフィニル、C₁~6アルキルスルホニル、C₁~6アルキルチオ、アミノ、C₁~6アルキルアミノ、C₂~8ジアルキルアミノ、カルボ-C₁~6-アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、ハロゲン、C₁~6ハロアルコキシ、C₁~6ハロアルキル、ヒドロキシルおよびニトロからなる群から選択される、各々必要に応じてR₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、およびR₁₅で置換されたナフチルであり；前記C₁~6アルキルは、C₁~6アルコキシ、C₁~6アルキル、アミノ、シアノ、ハロゲン、C₁~6ハロアルコキシ、C₁~6ハロアルキル、ヒドロキシルおよびニトロからなる群から独立して選択される1~5個の置換基で置換される化合物に関する。

【0165】

いくつかの実施形態では、R₁は、C₁~6アシル、C₁~6アルコキシ、C₁~6アルキル、シアノ、ハロゲン、C₁~6ハロアルコキシ、C₁~6ハロアルキルおよびニトロからなる群から独立して選択されるR₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄およびR₁₅置換基で必要に応じて置換されるナフチルである。

【0166】

いくつかの実施形態では、R₁は、-C(O)CH₃、-C(O)CH₂CH₃、-C(O)CH(CH₃)₂、-C(O)CH₂CH₂CH₃、-C(O)CH₂CH(CH₃)₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH₂CH(CH₃)₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₃、シアノ、-F、-Cl、-Br、-I、-OCF₃、-OCHF₂、-OCFH₂、-OCF₂CF₃、-OCH₂CF₃、-CF₃、-CHF₂、-CFH₂、-CF₂CF₃、-CH₂CF₃およびニトロからなる群から独立して選択されるR₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄およびR₁₅置換基で必要に応じて置換されるナフチルである。

【0167】

いくつかの実施形態では、R₁は、-C(O)CH₃、-C(O)CH₂CH₃、-C(O)CH(CH₃)₂、-C(O)CH₂CH₂CH₃、-C(O)CH₂CH(CH₃)₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH₂CH(CH₃)₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₃、シアノ、-F、-Cl、-Br、-I、-OCF₃、-OCHF₂、-OCFH₂、-OCF₂CF₃、-OCH₂CF₃、-CF₃、-CHF₂、-CFH₂、-CF₂CF₃、-CH₂CF₃およびニトロからなる群から独立して選択されるR₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄およびR₁₅置換基で必要に応じて置換されるナフチルである。

【0168】

いくつかの実施形態では、R₁は、C(O)CH₃、OCH₃、-CH₃、シアノ、-F、-Cl、-Br、-OCF₃、-CF₃およびニトロからなる群から独立して選択されるR₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄およびR₁₅置換基で必要に

10

20

30

40

50

じて置換されるナフチルである。

【0169】

本発明のいくつかの実施形態は、 R_1 が、各々独立して C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルイミノ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、ヘテロ環、ヒドロキシル、ニトロ、およびフェニルからなる群から選択される、各々必要に応じて R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} で置換されたヘテロアリアルールであるか、または2つの隣接する R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、および R_{15} はそれらが結合する原子と一緒にあって、各々必要に応じて F で置換された C_{5-7} シクロアルキル基またはヘテロ環式基を形成し；そして前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルイミノ、およびヘテロ環は、各々必要に応じて、 C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、およびヒドロキシルからなる群から独立して選択される1～5個の置換基で置換される化合物に関する。

10

【0170】

本発明のいくつかの実施形態は、 R_1 が、各々独立して $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ、(3-ジメチルアミノ-プロピル)-メチル-アミノ、 $-C(=NOH)CH_3$ 、シアノ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、4-メチル-ピペラジン-1-イル、モルホリン-4-イル、4-メチル-ピペリジン-1-イル、ヒドロキシル、ニトロ、およびフェニルからなる群から選択される、必要に応じて R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} で置換されたヘテロアリアルールである化合物に関する。

20

【0171】

本発明のいくつかの実施形態は、 R_1 が、各々独立して $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、シアノ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、および $-CF_3$ からなる群から選択される、必要に応じて R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} で置換されたヘテロアリアルールである化合物に関する。

【0172】

本発明のいくつかの実施形態は、 R_1 が、各々独立して C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、カルボ- C_{1-6} -アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、ヒドロキシル、ニトロおよびフェニルからなる群から選択される、各々必要に応じて R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} で置換されたヘテロアリアルールであるか、または2つの隣接する R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、および R_{15} はそれらが結合する原子と一緒にあって C_{5-7} シクロアルキル基またはヘテロ環式基を形成し；そして前記 C_{1-6} アルキルおよびフェニル基は、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、アミノ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、ヒドロキシルおよびニトロからなる群から独立して選択される1～5個の置換基で必要に応じて置換されることができる化合物に関する。

30

40

【0173】

いくつかの実施形態では、 R_1 が、 C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、ニトロおよびフェニルからなる群から選択される、必要に応じて R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} で置換されたヘテロアリアルールであり；前記フェニルが、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキルおよびニトロからなる群から独立して選択される1～5個の置換基で必要に応じて置換されることができる。

50

【0174】

いくつかの実施形態では、 R_1 が、 $C_1 \sim 6$ アシル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ニトロおよびフェニルからなる群から独立して選択される、必要に応じて R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} で置換されたヘテロアリールである。

【0175】

いくつかの実施形態では、 R_1 が、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、シアノ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCF_2CF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、ニトロおよびフェニルからなる群から独立して選択される、必要に応じて R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} で置換されたヘテロアリールである。

【0176】

いくつかの実施形態では、 R_1 は、 $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、シアノ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、ニトロおよびフェニルからなる群から選択される、必要に応じて R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} で置換されたヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R_1 は、独立して H 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、シアノ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、ニトロおよびフェニルからなる群から選択される、必要に応じて R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} で置換されたヘテロアリールである。

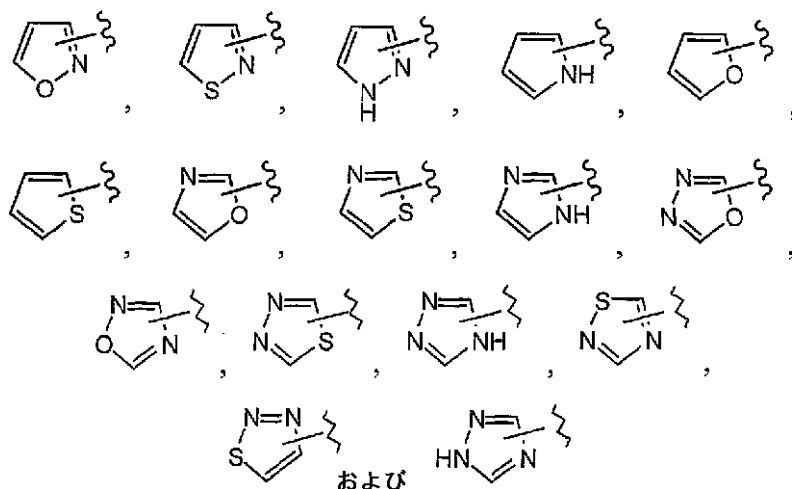
【0177】

いくつかの実施形態では、 R_1 は、芳香族環中に5個の原子を有するヘテロアリールであり、これらの例は、以下の式によって表される：

【0178】

【化21-2】

表 2



ここで、5員環ヘテロアリールは、環の任意の利用可能な位置に結合し、例えば、イミダゾリル環は、環窒素の1つに結合することができ(すなわち、イミダゾール-1-イル基)るか、または環炭素の1つに結合することができる(すなわち、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イルまたはイミダゾール-5-イル基)。

【0179】

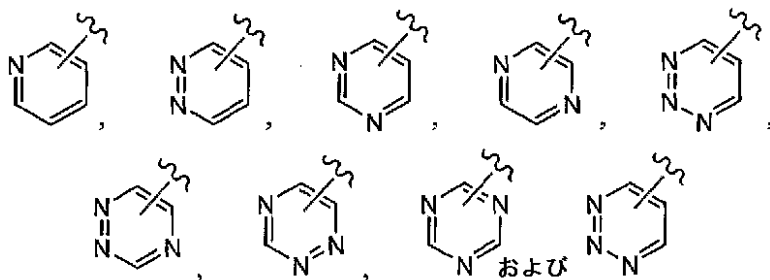
いくつかの実施形態では、 R_1 は6員環ヘテロアリールであり、例えば、表3に示され

るような6員環ヘテロアリアルである：

【0180】

【化22】

表 3



10

ここで、ヘテロアリアル基は、任意の環炭素に結合する。いくつかの実施形態では、 R_1 は、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルおよびピラジニルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R_1 はピリジニルである。

【0181】

いくつかの実施形態では、 R_1 はヘテロアリアルであり、例えば、限定されないが、表 2 および表 3 に示されるものが挙げられ、必要に応じて C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルウレイル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-8} ジアルキルカルボキサミド、 C_{2-8} ジアルキルスルホンアミド、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、チオール、ニトロ、フェノキシおよびフェニルからなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換され；前記 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキニルおよびフェニル基は、 C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アシルオキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルスルホンアミド、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルウレイル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{2-8} ジアルキルカルボキサミド、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} ハロアルキルスルホニル、 C_{1-6} ハロアルキルチオ、ヒドロキシル、チオールおよびニトロからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で必要に応じて置換することができる。

20

30

40

【0182】

本発明のいくつかの実施形態は、 R_2 が H または C_{1-6} アルキルである化合物に関する。

【0183】

本発明のいくつかの実施形態は、 R_2 が C_{1-6} アルキルである化合物に関する。いくつかの実施形態では、 R_2 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ および $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R_2 は、 $-CH_3$ または $-CH(CH_3)_2$ である。

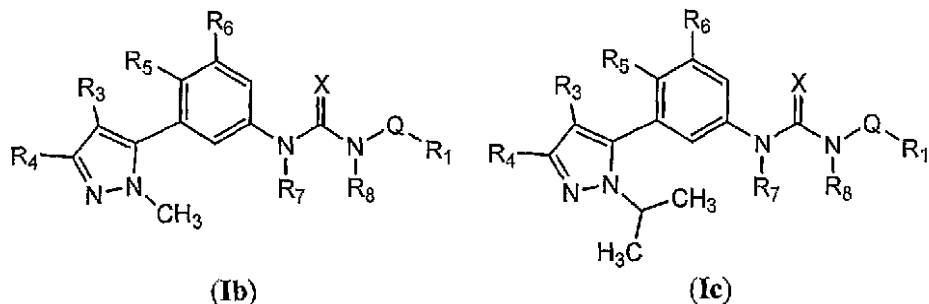
【0184】

50

本発明のいくつかの実施形態は、以下の式 (I b) および (I c) によって表すことができる：

【 0 1 8 5 】

【 化 2 3 】



10

式 (I b) および (I c) 中の各変数は、本願明細書中で記載されるのと同じ意味を有する (前出および後出)。

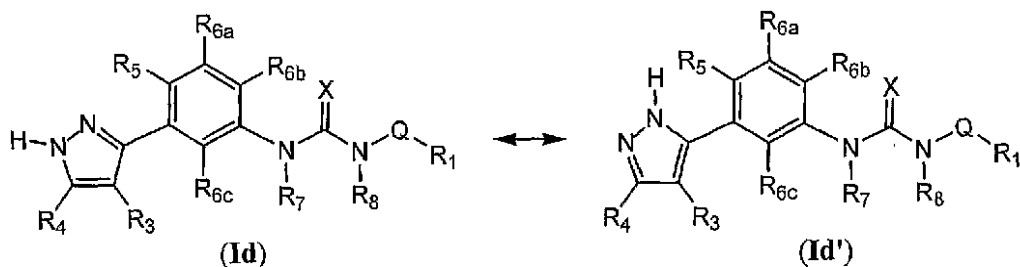
【 0 1 8 6 】

本発明のいくつかの実施形態は、 R_2 が H である化合物に関する。 R_2 が H である場合、互変異性体が可能である。ピラゾールが種々の互変異性形態で存在可能であることが理解され、認識される。2 個の可能な互変異性体が以下に示される：

20

【 0 1 8 7 】

【 化 2 4 】



30

互変異性形態がさらに、各々表される互変異性体について対応する名称を有することができることもさらに理解され、例えば、式 (I d) および式 (I d') は、各々一般的な化学名 1 H - ピラゾール - 3 - イルおよび 2 H - ピラゾール - 3 - イルによって表すことができる。それゆえに、本発明は、すべての互変異性体および種々の命名法による名称を含む。

【 0 1 8 8 】

本発明のいくつかの実施形態は、 R_2 が C_{2-6} アルケニルである化合物に関する。いくつかの実施形態では、 R_2 は $-CH_2CH=CH_2$ である。

【 0 1 8 9 】

本発明のいくつかの実施形態は、 R_2 が C_{2-6} アルキニルである化合物に関する。

40

【 0 1 9 0 】

本発明のいくつかの実施形態は、 R_2 が C_{3-7} シクロアルキルである化合物に関する。いくつかの実施形態では、 R_2 はシクロプロピルである。

【 0 1 9 1 】

本発明のいくつかの実施形態は、 R_3 は、H、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボキサミド、 C_{2-6} アルキニル、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリールまたはフェニルからなる群から選択され；前記 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、ヘテロアリールおよびフェニル基は各々、必要に応じて、

50

C₁ ~ 6 アルキルアミノ、C₂ ~ 8 ジアルキルアミノ、C₂ ~ 6 アルケニル、C₁ ~ 4 アルコキシ、C₁ ~ 8 アルキル、C₂ ~ 6 アルキニル、アミノ、ハロゲン、C₁ ~ 4 ハロアルコキシおよびヒドロキシルからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換することができる。

【0192】

いくつかの実施形態では、R₃ は、H、C₂ ~ 6 アルケニル、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルキニル、カルボ - C₁ ~ 6 - アルコキシ、カルボキシ、シアノ、C₃ ~ 7 シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリールまたはフェニルからなる群から選択され；前記 C₂ ~ 6 アルケニル、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルキニルおよびフェニル基は各々、必要に応じて、C₂ ~ 8 ジアルキルアミノ、C₂ ~ 6 アルケニル、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₂ ~ 6 アルキニル、ハロゲン、C₁ ~ 4 ハロアルコキシおよびヒドロキシルからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換することができる。

10

【0193】

いくつかの実施形態では、R₃ は、H、-CH=CH₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-C(CH₃)₃、-C(O)OCH₃、-C(O)OCH₂CH₃、カルボキシ、シアノ、シクロプロピル、F、Cl、Br、I、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、フェニル、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、-CH=CH-C(CH₃)₃、4-フルオロフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、-CH₂OHおよび-CH₂CH₂OHからなる群から選択される。

20

【0194】

本発明のいくつかの実施形態は、R₃ が H または ハロゲンである化合物に関する。

【0195】

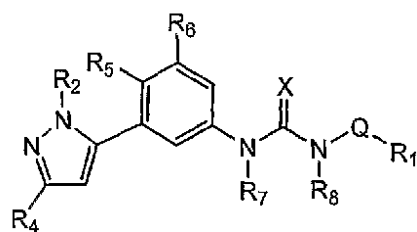
いくつかの実施形態では、R₃ は、H、F、Cl または Br である。

【0196】

本発明のいくつかの実施形態は、以下に示されるような式 (Ie) の化合物に関する：

【0197】

【化25】



(Ie)

30

式 (Ie) 中の各変数は、本願明細書中で記載されるのと同じ意味を有する（前出および後出）。

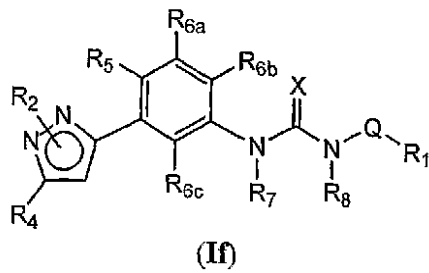
40

【0198】

本発明のいくつかの実施形態は、以下に示されるような式 (If) の化合物に関する：

【0199】

【化 2 6】



10

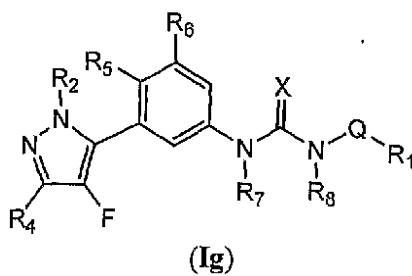
式 (I f) 中の各変数は、本願明細書中で記載されるのと同じ意味を有する (前出および後出) 。

【 0 2 0 0 】

本発明のいくつかの実施形態は、以下に示されるような式 (I g) の化合物に関する：

【 0 2 0 1 】

【化 2 7】



20

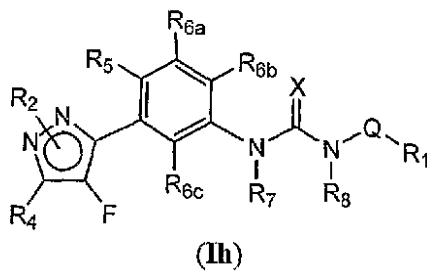
式 (I g) 中の各変数は、本願明細書中で記載されるのと同じ意味を有する (前出および後出) 。

【 0 2 0 2 】

本発明のいくつかの実施形態は、以下に示されるような式 (I h) の化合物に関する：

【 0 2 0 3 】

【化 2 8】



40

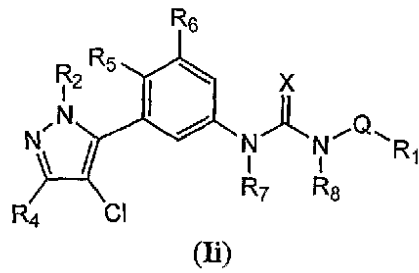
式 (I h) 中の各変数は、本願明細書中で記載されるのと同じ意味を有する (前出および後出) 。

【 0 2 0 4 】

本発明のいくつかの実施形態は、以下に示されるような式 (I i) の化合物に関する：

【 0 2 0 5 】

【化 2 9】



10

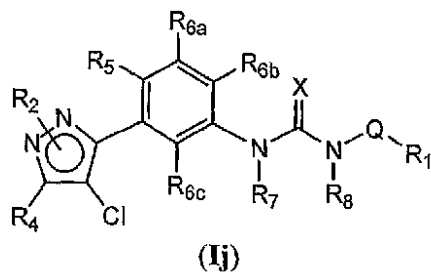
式 (I i) 中の各変数は、本願明細書中で記載されるのと同じ意味を有する（前出および後出）。

【 0 2 0 6】

本発明のいくつかの実施形態は、以下に示されるような式 (I j) の化合物に関する：

【 0 2 0 7】

【化 3 0】



20

式 (I j) 中の各変数は、本願明細書中で記載されるのと同じ意味を有する（前出および後出）。

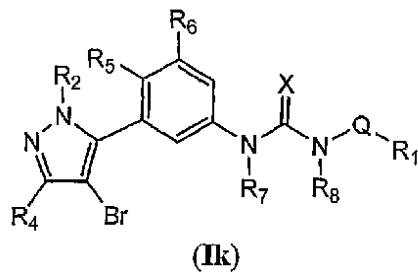
【 0 2 0 8】

本発明のいくつかの実施形態は、以下に示されるような式 (I k) の化合物に関する：

30

【 0 2 0 9】

【化 3 1】



40

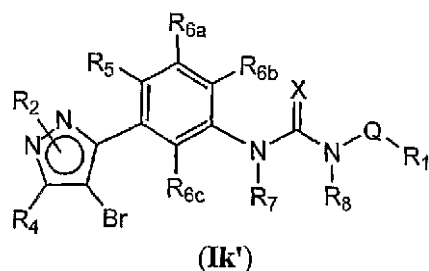
式 (I k) 中の各変数は、本願明細書中で記載されるのと同じ意味を有する（前出および後出）。

【 0 2 1 0】

本発明のいくつかの実施形態は、以下に示されるような式 (I k ') の化合物に関する：

【 0 2 1 1】

【化 3 2】



10

式 (Ik') 中の各変数は、本願明細書中で記載されるのと同じ意味を有する（前出および後出）。

【0212】

本発明のいくつかの実施形態は、 R_4 が H、 $C_1 - 6$ アルキルおよび $C_1 - 6$ ハロアルキルからなる群から選択される化合物に関する。

【0213】

いくつかの実施形態では、 R_4 は、H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2CF_3$ および $-CH_2CF_3$ からなる群から選択される。

20

【0214】

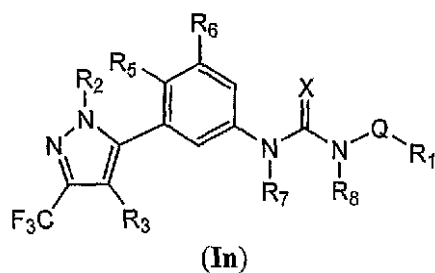
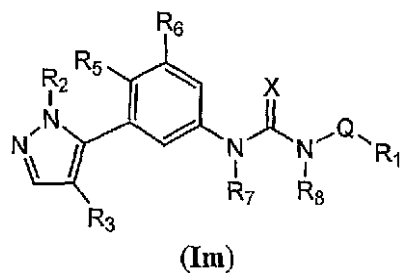
いくつかの実施形態では、 R_4 は、H または $-CF_3$ からなる群から選択される。

【0215】

本発明のいくつかの実施形態は、以下に示されるような式 (Im) および (In) によって表すことができる：

【0216】

【化 3 3】



30

式 (Im) および (In) 中の各変数は、本願明細書中で記載されるのと同じ意味を有する（前出および後出）。

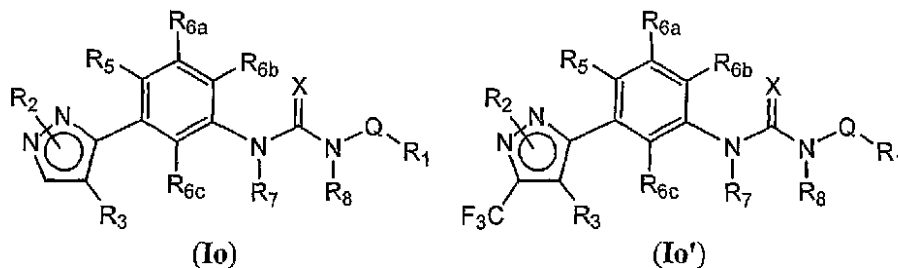
【0217】

本発明のいくつかの実施形態は、以下に示されるような式 (Io) および (Io') の化合物に関する：

40

【0218】

【化 3 4】



10

式 (Io) および (Io') 中の各変数は、本願明細書中で記載されるのと同じ意味を有する (前出および後出)。

【0219】

本発明のいくつかの実施形態は、R₅ は、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₁ ~ 6 アルキルチオ、アミノ、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、C₂ ~ 8 ジアルキルアミノ、ハロゲン、C₁ ~ 6 ハロアルコキシおよびヒドロキシルからなる群から選択され、前記 C₁ ~ 6 アルコキシ基は、アミノ、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、C₂ ~ 8 ジアルキルアミノ、アミノ、カルボ - C₁ ~ 6 - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、ハロゲン、およびフェニルからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で必要に応じて置換することができ、前記アミノおよびフェニルは、ハロゲンおよびカルボ - C₁ ~ 6 - アルコキシからなる群から選択される 1 ~ 5 個のさらなる置換基で必要に応じて各々置換される化合物に関する。

20

【0220】

本発明のいくつかの実施形態は、R₅ は、C₁ ~ 6 アルコキシまたはヒドロキシルであり、前記 C₁ ~ 6 アルコキシ基は、C₁ ~ 4 アルコキシ、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、C₂ ~ 8 ジアルキルアミノ、アルキルスルフィニル、C₁ ~ 4 アルキルスルホニル、C₁ ~ 4 アルキルチオ、アミノ、ハロゲン、C₁ ~ 4 ハロアルコキシ、C₁ ~ 4 ハロアルキル、C₁ ~ 6 ハロアルキルスルフィニル、C₁ ~ 4 ハロアルキルスルホニル、C₁ ~ 4 ハロアルキルチオ、ヒドロキシルおよびフェニルからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換することができ、前記フェニルは、1 ~ 5 個のハロゲン原子で必要に応じて置換される化合物に関する。

30

【0221】

本発明のいくつかの実施形態は、R₅ が、C₁ ~ 6 アルコキシ、C₁ ~ 6 ハロアルコキシ、およびヒドロキシルからなる群から選択され、前記 C₁ ~ 6 アルコキシ基は、アミノ、C₂ ~ 8 ジアルキルアミノ、カルボキシ、およびフェニルからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で必要に応じて置換することができ、前記アミノおよびフェニルは、各々ハロゲンおよびカルボ - C₁ ~ 6 - アルコキシからなる群から選択される 1 ~ 5 個のさらなる置換基で置換される化合物に関する。

【0222】

いくつかの実施形態では、R₅ は C₁ ~ 6 アルコキシまたはヒドロキシルであり、前記 C₁ ~ 6 アルコキシ基は、C₁ ~ 4 アルコキシ、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、C₂ ~ 8 ジアルキルアミノ、アミノ、C₁ ~ 4 ハロアルコキシ、ヒドロキシルおよびフェニルからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で必要に応じて置換することができ、前記フェニルは、1 ~ 5 個のハロゲン原子で必要に応じて置換される。

40

【0223】

本発明のいくつかの実施形態は、R₅ が、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCF₃、ヒドロキシル、ベンジルオキシ、4-クロロ-ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、2-ジメチルアミノ-エトキシ [すなわち、-OCH₂CH₂N(CH₃)₂]、3-ジメチルアミノ-プロポキシ [すなわち、-OCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂]、カルボキシメトキシ [すなわち、-OCHC(O)OH]、および 2-

50

tert - ブトキシカルボニルアミノ - エトキシ [すなわち、 $-OCH_2CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$] からなる群から選択される化合物に関する。

【0224】

いくつかの実施形態では、 R_5 は、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)_2$ 、ヒドロキシル、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2NH_2$ 、 $-OCH_2CH_2NHCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCHF_2$ 、 $-OCH_2CH_2OCFH_2$ 、 $-OCH_2C_6H_5$ 、 $-OCH_2CH_2C_6H_5$ 、 $-OCH_2C_6H_5-o-Cl$ 、 $-OCH_2C_6H_5-m-Cl$ および $-OCH_2C_6H_5-p-Cl$ からなる群から選択される。

10

【0225】

いくつかの実施形態では、 R_5 は、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、ヒドロキシル、 $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2C_6H_5$ 、 $-OCH_2CH_2C_6H_5$ および $-OCH_2C_6H_5-p-Cl$ からなる群から選択される。

【0226】

いくつかの実施形態では、 R_5 は $-OCH_3$ である。

【0227】

本発明のいくつかの実施形態は、 R_6 が、 H 、 C_{1-6} アルコキシ、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、ハロゲンおよびヒドロキシルからなる群から選択される化合物に関する。

20

【0228】

いくつかの実施形態では、 R_6 は H である。

【0229】

本発明のいくつかの実施形態は、 R_{6a} 、 R_{6b} 、および R_{6c} が、各々独立して H 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-8} アルキルアミノ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、ヒドロキシル、およびニトロからなる群から選択される化合物に関する。

30

【0230】

本発明のいくつかの実施形態は、 R_{6a} 、 R_{6b} 、および R_{6c} が、各々独立して H 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、シアノ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、ヒドロキシル、およびニトロからなる群から選択される化合物に関する。

【0231】

本発明のいくつかの実施形態は、 R_{6a} 、 R_{6b} 、および R_{6c} が、各々独立して H 、 C_{1-6} アルコキシ、カルボ - C_{1-6} - アルコキシ、カルボキサミド、カルボキシ、シアノ、ハロゲンおよびヒドロキシルからなる群から選択される化合物に関する。

【0232】

本発明のいくつかの実施形態は、 R_{6a} 、 R_{6b} 、および R_{6c} がすべて H である化合物に関する。

40

【0233】

本発明のいくつかの実施形態は、 R_5 が C_{1-6} アルコキシであり、 R_{6a} 、 R_{6b} 、および R_{6c} がすべて H である化合物に関する。

【0234】

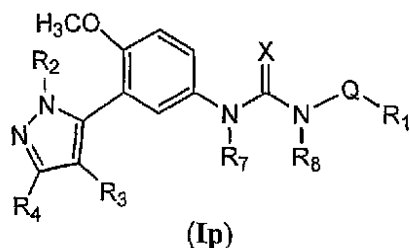
いくつかの実施形態では、 R_5 は $-OCH_3$ である。

【0235】

本発明のいくつかの実施形態は、以下の式 (Ip) によって表すことができる：

【0236】

【化 3 5】



10

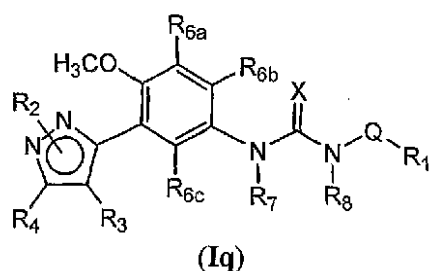
式 (Ip) 中の各変数は、本願明細書中で記載されるのと同じ意味を有する (前出および後出)。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 (Ip) を有し、Q は結合である。

【0 2 3 7】

本発明のいくつかの実施形態は、以下の式 (Iq) によって表すことができる：

【0 2 3 8】

【化 3 6】



20

式 (Iq) 中の各変数は、本願明細書中で記載されるのと同じ意味を有する (前出および後出)。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 (Iq) を有し、Q は結合である。

【0 2 3 9】

本発明のいくつかの実施形態は、 R_7 が H または C_{1-8} アルキルである化合物に関する。

30

【0 2 4 0】

いくつかの実施形態では、 R_7 は、H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ および $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ からなる群から選択される。

【0 2 4 1】

いくつかの実施形態では、 R_7 は H である。

【0 2 4 2】

本発明のいくつかの実施形態は、 R_8 が H または C_{1-8} アルキルである化合物に関する。

40

【0 2 4 3】

いくつかの実施形態では、 R_8 は、H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ および $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ からなる群から選択される。

【0 2 4 4】

いくつかの実施形態では、 R_8 は H である。

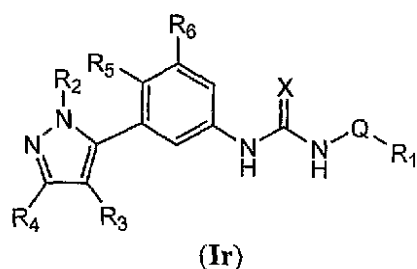
【0 2 4 5】

本発明のいくつかの実施形態は、 R_7 および R_8 が H である化合物に関する。

【0 2 4 6】

50

本発明のいくつかの実施形態は、以下に示されるような式 (Ir) の化合物に関する：
 【 0 2 4 7 】
 【 化 3 7 】

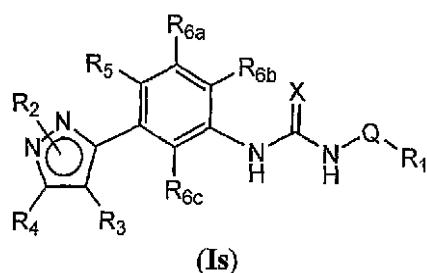


10

式 (Ir) 中の各変数は、本願明細書中で記載されるのと同じ意味を有する（前出および後出）。

【 0 2 4 8 】

本発明のいくつかの実施形態は、以下に示されるような式 (Is) の化合物に関する：
 【 0 2 4 9 】
 【 化 3 8 】



20

式 (Is) 中の各変数は、本願明細書中で記載されるのと同じ意味を有する（前出および後出）。

【 0 2 5 0 】

本発明のいくつかの実施形態は、X が O（すなわち、酸素）である化合物に関する。

【 0 2 5 1 】

本発明のいくつかの実施形態は、X が S（すなわち、硫黄）である化合物に関する。

【 0 2 5 2 】

本発明のいくつかの実施形態は、Q が、C₁ - ₃ アルキル、C₁ - ₃ ハロアルキル、ハロゲンおよびオキソで必要に応じて置換された C₁ - ₃ アルキレンである化合物に関する。

【 0 2 5 3 】

本発明のいくつかの実施形態は、Q が、オキソで必要に応じて置換された C₁ - ₃ アルキレンである化合物に関する。本願明細書中で使用される場合、オキソは二重結合酸素を指す。いくつかの実施形態では、Q は - C (O) - （すなわち、カルボニル）である。

【 0 2 5 4 】

いくつかの実施形態では、Q は - C H₂ - である。

【 0 2 5 5 】

本発明のいくつかの実施形態は、Q が結合である化合物に関する。

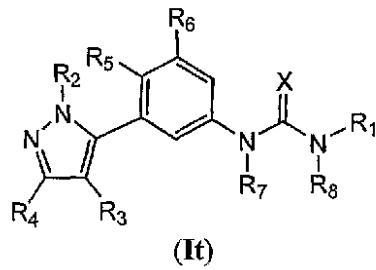
【 0 2 5 6 】

本発明のいくつかの実施形態は、以下に示されるような式 (It) の化合物に関する：
 【 0 2 5 7 】

30

40

【化 3 9】



10

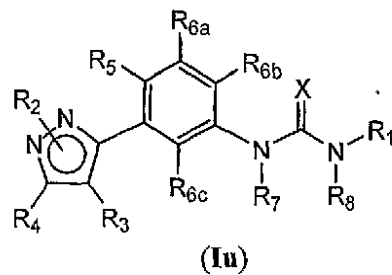
式 (I t) 中の各変数は、本願明細書中で記載されるのと同じ意味を有する (前出および後出) 。

【 0 2 5 8】

本発明のいくつかの実施形態は、以下に示されるような式 (I u) の化合物に関する：

【 0 2 5 9】

【化 4 0】



20

式 (I u) 中の各変数は、本願明細書中で記載されるのと同じ意味を有する (前出および後出) 。

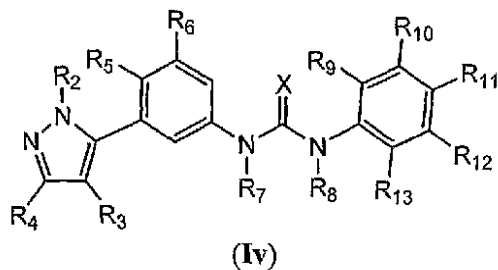
【 0 2 6 0】

いくつかの実施形態では、 R_1 はフェニルであり、以下に示されるような式 (I v) に
よって表すことができる：

30

【 0 2 6 1】

【化 4 1】



40

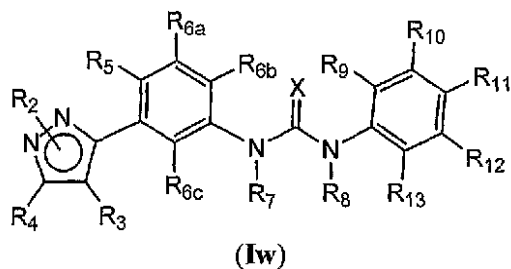
式 (I v) 中の各変数は、本願明細書中で記載されるのと同じ意味を有する (前出および後出) 。いくつかの実施形態では、 R_7 および R_8 は両方とも H である。いくつかの実施形態では、X は O (すなわち、酸素) である。

【 0 2 6 2】

いくつかの実施形態では、 R_1 はフェニルであり、以下に示されるような式 (I w) に
よって表すことができる：

【 0 2 6 3】

【化 4 2】



10

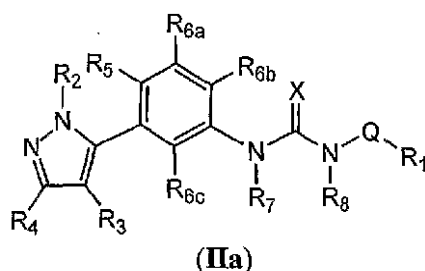
式 (Iw) 中の各変数は、本願明細書中で記載されるのと同じ意味を有する (前出および後出)。いくつかの実施形態では、 R_7 および R_8 は両方とも H である。いくつかの実施形態では、 X は O (すなわち、酸素) である。

【0264】

本発明のいくつかの実施形態は、式 (IIa) の化合物に関する：

【0265】

【化 4 3】



20

式中：

R_1 は、各々独立して C_{1-6} アシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルイミノ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、ヘテロ環、ヒドロキシル、ニトロ、およびフェニルからなる群から選択される、各々必要に応じて R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、および R_{15} で置換されたフェニルまたはナフチルであるか、または 2 つの隣接する R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、および R_{15} はそれらが結合する原子と一緒に、各々必要に応じて F で置換された C_{5-7} シクロアルキル基またはヘテロ環式基を形成し；そして前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルイミノ、およびヘテロ環は、各々必要に応じて C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-8} - ジアルキルアミノ、およびヒドロキシルからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換され；

30

R_2 は C_{1-6} アルキルであり；

R_3 は H またはハロゲンであり；

40

R_4 は、H、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} ハロアルキルからなる群から選択され；

R_5 は、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、およびヒドロキシルからなる群から選択され、前記 C_{1-6} アルコキシ基は、アミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、カルボキシ、およびフェニルからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で必要に応じて置換されることができ、前記アミノおよびフェニルは、各々必要に応じてハロゲンおよびカルボ - C_{1-6} - アルコキシからなる群から選択される 1 ~ 5 個のさらなる置換基で置換され；

R_{6a} 、 R_{6b} 、および R_{6c} は、各々独立して H、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、ヒドロキシル、およびニトロから

50

なる群から選択され、

R_7 および R_8 は両方とも H であり；

X は O であり；そして

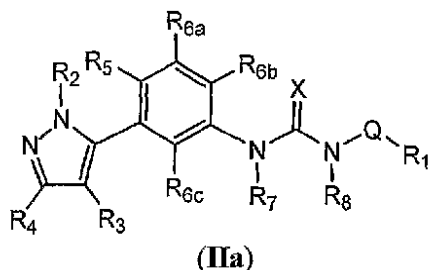
Q は結合である。

【0266】

本発明のいくつかの実施形態は、式 (IIa) の化合物に関する：

【0267】

【化44】



10

式中：

R_1 が、各々独立して -C(O)CH₃、-OCH₃、-CH₃、-CH(CH₃)₂、
 -CH(OH)CH₃、-N(CH₃)₂、(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル
 -アミノ、(3-ジメチルアミノ-プロピル)-メチル-アミノ、-C(=NOH)CH₃、
 シアノ、-F、-Cl、-Br、-OCF₃、-CF₃、4-メチル-ピペラジン-
 1-イル、モルホリン-4-イル、4-メチル-ピペリジン-1-イル、ヒドロキシル、
 ニトロ、およびフェニルからなる群から選択される、各々必要に応じて R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、
 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、および R_{15} で置換されたフェニルまたはナフチルであ
 り；

20

R_2 が -CH₃ または -CH(CH₃)₂ であり；

R_3 が、H、F、Cl、または Br であり；

R_4 が H または -CF₃ であり； R_5 が、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH
 (CH₃)₂、-OCF₃、ヒドロキシル、ベンジルオキシ、4-クロロ-ベンジルオキ
 シ、フェネチルオキシ、2-ジメチルアミノ-エトキシ、3-ジメチルアミノ-プロポキ
 シ、カルボキシメトキシ、および 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-エトキシか
 らなる群から選択され；

30

R_{6a} 、 R_{6b} 、および R_{6c} が、各々独立して -H、-OCH₃、-CH₃、-N
 (CH₃)₂、シアノ、-F、-Cl、-Br、-OCF₃、ヒドロキシル、およびニトロ
 からなる群から選択され；

R_7 および R_8 が両方とも H であり；

X が O であり；そして

Q が結合である。

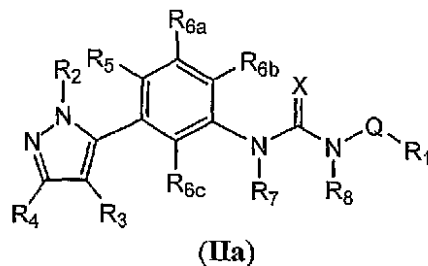
【0268】

本発明のいくつかの実施形態は、式 (IIa) の化合物に関する：

【0269】

40

【化 4 5】



式中：

R_1 は、各々独立して $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ、(3-ジメチルアミノ-プロピル)-メチル-アミノ、 $-C(=NOH)CH_3$ 、シアノ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、4-メチル-ピペラジン-1-イル、モルホリン-4-イル、4-メチル-ピペリジン-1-イル、ヒドロキシル、ニトロ、およびフェニルからなる群から選択される、必要に応じて R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} で置換されたフェニルであり；

R_2 は $-CH_3$ または $-CH(CH_3)_2$ であり；

R_3 は $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-Br$ であり；

R_4 は、 $-H$ 、または $-CF_3$ であり

R_5 は、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCF_3$ 、ヒドロキシル、ベンジルオキシ、4-クロロ-ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、2-ジメチルアミノ-エトキシ、3-ジメチルアミノ-プロポキシ、カルボキシメトキシ、および 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-エトキシからなる群から選択され；

R_{6a} 、 R_{6b} 、および R_{6c} は、各々独立して $-H$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、シアノ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、ヒドロキシル、およびニトロからなる群から選択され；

R_7 および R_8 は両方とも H であり；

X は O であり；そして

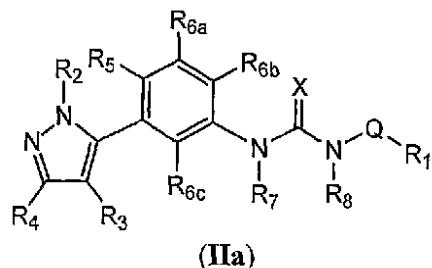
Q は結合である。

【0270】

本発明のいくつかの実施形態は、式 (IIa) の化合物に関する：

【0271】

【化 4 6】



式中：

R_1 は、各々独立して $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、シアノ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、ヒドロキシル、およびニトロからなる群から選択される、必要に応じて R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} および R_{13} で置換されたフェニルであり；

R_2 は $-CH_3$ であり；

R₃ は - H、- F、- Cl、または - Br であり；

R₄ は - H であり；

R₅ は、- OCH₃、- OCH₂CH₃、- OCH(CH₃)₂、- OCF₃、ヒドロキシル、ベンジルオキシ、4-クロロ-ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、2-ジメチルアミノ-エトキシ、3-ジメチルアミノ-プロポキシ、カルボキシメトキシ、および 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-エトキシからなる群から選択され；

R_{6a}、R_{6b}、および R_{6c} は、各々 - H であり；

R₇ および R₈ は両方とも H であり；

X は O であり；そして

Q は結合である。

10

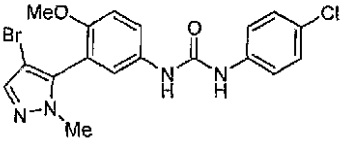
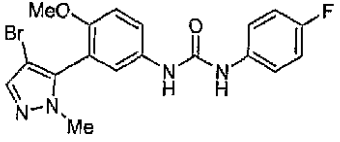
【0272】

本発明のいくつかの実施形態としては、以下に示されるような表 A に例示される化合物が挙げられる：

【0273】

【化47】

表 A

化合物 番号	構造	化学名
1		1-[3-(4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル]-3- (4-クロロフェニル)-ウレア
2		1-[3-(4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル]-3- (4-フルオロフェニル)-ウレ ア

20

30

【0274】

【化 4 8】

化合物 番号	構造	化学名
3		1-[3-(4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル]-3- (2, 4-ジクロロフェニル)- ウレア
4		1-[3-(4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル]-3- (4-メトキシフェニル)-ウレ ア
5		1-[3-(4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル]-3- (4-ブロモフェニル)-ウレア
6		1-[3-(4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル]-3- (4-クロロ-3-トリフルオロメ チルフェニル)-ウレア
7		1-[3-(4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル]-3- (3, 5-ジフルオロフェニル) -ウレア
8		1-[3-(4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル]-3- (2, 4-ジフルオロフェニル) -ウレア
9		1-[3-(4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル]-3- (4-クロロ-2-トリフルオロメ チルフェニル)-ウレア

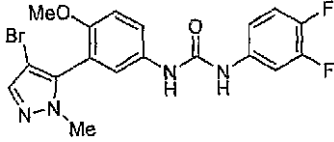
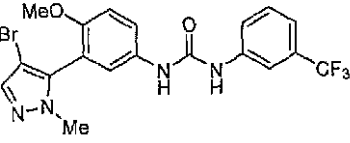
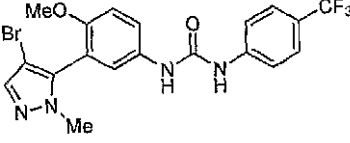
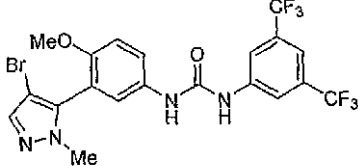
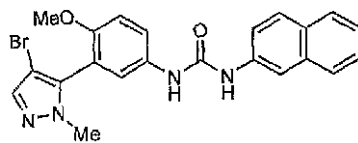
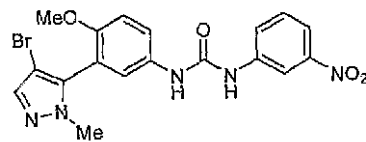
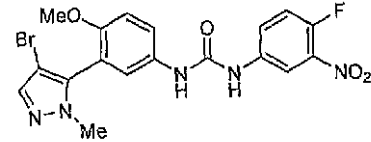
10

20

30

40

【化 4 9】

化合物 番号	構造	化学名
10		1- [3- (4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル] -3- (3, 4-ジフルオロフェニル) -ウレア
11		1- [3- (4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル] -3- (3-トリフルオロメチルフェニ ル) -ウレア
12		1- [3- (4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル] -3- (4-トリフルオロメチルフェニ ル) -ウレア
13		1- (3, 5-ビストリフルオロ メチルフェニル) -3- [3- (4- ブロモ-2-メチル-2H-ピ ラゾール-3-イル) -4-メトキ シフェニル] -ウレア
14		1- [3- (4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル] -3- ナフタレン-2-イル-ウレア
15		1- [3- (4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル] -3- (3-ニトロフェニル) -ウレア
16		1- [3- (4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル] -3- (4-フルオロ-3-ニトロフェ ニル) -ウレア

10

20

30

40

【化50】

化合物 番号	構造	化学名
17		1-(3-(4-アセチルフェニル)- 3-[3-(4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル]-ウレ ア
18		1-[3-(4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル]-3- (3-フルオロフェニル)-ウレ ア
19		1-[3-(4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル]-3- (4-トリフルオロメトキシフェ ニル)-ウレア
20		1-[3-(4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル]-3- (3-クロロフェニル)-ウレア
21		1-[3-(4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル]-3- (3-シアノフェニル)-ウレア
22		1-ビフェニル-2-イル-3-[3-(4-ブロモ-2-メチル-2 H-ピラゾール-3-イル)-4- メトキシフェニル]-ウレア
23		1-[3-(4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル]-3- (4-イソプロピルフェニル)- ウレア

【0277】

10

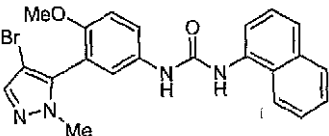
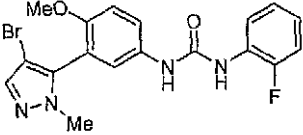
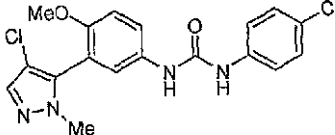
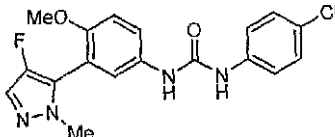
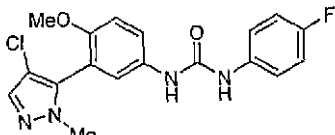
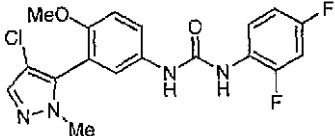
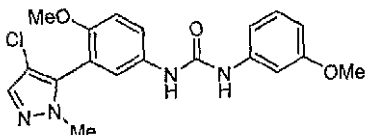
20

30

40

50

【化 5 1】

化合物 番号	構造	化学名
24		1-[3-(4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル]-3- ナフタレン-1-イル-ウレア
25		1-[3-(4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル]-3- (2-フルオロフェニル)-ウレ ア
26		1-[3-(4-クロロ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル]-3- (4-クロロフェニル)-ウレア
27		1-(4-クロロフェニル)-3- -[3-(4-フルオロ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル]-ウレ ア
28		1-[3-(4-クロロ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル]-3- (4-フルオロフェニル)-ウレ ア
29		1-[3-(4-クロロ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル]-3- (2,4-ジフルオロフェニル) -ウレア
30		1-[3-(4-クロロ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル]-3- (3-メトキシフェニル)-ウレ ア

10

20

30

40

【0 2 7 8】

【化 5 2】

化合物 番号	構造	化学名
31		1- [3- (4-フルオロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシフェニル]-3- (4-フルオロフェニル)-ウレア
32		1- (3, 4-ジフルオロフェニル)-3- [3- (4-フルオロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシフェニル]-ウレア
33		1- [3- (4-フルオロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシフェニル]-3- (3-フルオロフェニル)-ウレア
34		1- [3- (4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシフェニル]-3- (2-トリフルオロメトキシフェニル)-ウレア
35		1- (3-アセチルフェニル)-3- [3- (4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシフェニル]-ウレア
36		1- [3- (4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシフェニル]-3- (3-フルオロフェニル)-ウレア
37		1- (2, 4-ジフルオロフェニル)-3- [3- (4-フルオロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシフェニル]-ウレア

10

20

30

40

【 0 2 7 9 】

【化 5 3】

化合物 番号	構造	化学名
38		1-[3-(4-ブロモ-2-メチル-5-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシフェニル]-3-(4-クロロフェニル)-ウレア
39		1-[3-(4-ブロモ-2-メチル-5-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシフェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-ウレア
40		1-[3-(4-クロロ-2-メチル-5-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシフェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-ウレア
41		1-[3-(4-クロロ-2-メチル-5-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシフェニル]-3-(4-クロロフェニル)-ウレア
42		1-(4-クロロフェニル)-3-[3-(2-メチル-5-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシフェニル]-ウレア
43		1-(4-クロロフェニル)-3-[3-(2-イソプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシフェニル]-ウレア
44		1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(2-イソプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシフェニル]-ウレア

10

20

30

40

【化 5 4】

化合物 番号	構造	化学名
45		1-〔3-(4-クロロ-2-イソ プロピル-2H-ピラゾール-3- イル)-4-メトキシフェニル〕 -3-(4-クロロフェニル)- ウレア
46		1-(3,4-ジフルオロフェ ニル)-3-〔3-(2-イソ プロピル-2H-ピラゾール-3- イル)-4-メトキシフェニル 〕-ウレア
47		1-(3-クロロ-4-フルオー フェニル)-3-〔3-(2-イソ プロピル-2H-ピラゾール-3- イル)-4-メトキシフェニル 〕-ウレア
48		1-(2-クロロ-4-トリフル オロメチルフェニル)-3-〔3- (2-イソプロピル-2H-ピラ ゾール-3-イル)-4-メトキシ フェニル〕-ウレア
49		1-〔3-(4-ブロモ-2-イソ プロピル-2H-ピラゾール-3- イル)-4-メトキシフェニル〕 -3-(4-クロロフェニル)- ウレア
50		1-〔3-(4-ブロモ-2-イソ プロピル-2H-ピラゾール-3- イル)-4-メトキシフェニル〕 -3-(4-フルオロフェニル)- ウレア
51		1-〔3-(4-ブロモ-2-イソ プロピル-2H-ピラゾール-3- イル)-4-メトキシフェニル〕 -3-(3,4-ジフルオロフェ ニル)-ウレア

10

20

30

40

【化 5 5】

化合物 番号	構造	化学名
52		1-〔3-(4-ブロモ-2-イソ プロピル-2H-ピラゾール-3- イル)-4-メトキシフェニル] -3-(3-(3-クロロ-4-フルオ ロフェニル)-ウレア
53		1-〔3-(4-ブロモ-2-イソ プロピル-2H-ピラゾール-3- イル)-4-メトキシフェニル] -3-(2-(2-クロロ-4-トリフル オロメチルフェニル)-ウレア
54		1-〔3-(4-クロロ-2-イソ プロピル-2H-ピラゾール-3- イル)-4-メトキシフェニル] -3-(4-(4-フルオロフェニル) -ウレア
55		1-〔3-(4-クロロ-2-イソ プロピル-2H-ピラゾール-3- イル)-4-メトキシフェニル] -3-(3,4-ジフルオロフェ ニル)-ウレア
56		1-(3-クロロ-4-フルオロ フェニル)-3-〔3-(4-クロ ロ-2-イソプロピル-2H-ピラ ゾール-3-イル)-4-メトキシ フェニル]-ウレア
57		1-〔3-(4-クロロ-2-イソ プロピル-2H-ピラゾール-3- イル)-4-メトキシフェニル] -3-(2-(2-クロロ-4-トリフル オロメチルフェニル)-ウレア
58		1-〔3-(4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-ヒドロキシフェニル]-3 -(4-クロロフェニル)-ウレ ア

10

20

30

40

【 0 2 8 2 】

【化 5 6】

化合物 番号	構造	化学名
59		1-[3-(4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-イソプロポキシ-フェニル] -3-(4-クロロ-フェニル)- ウレア
60		1-[3-(4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-イソプロポキシ-フェ ニル]-3-(4-フルオロ-フ ェニル)-ウレア
61		1-[4-ベンジルオキシ-3-(4-ブロモ-2-メチル-2H-ピ ラゾール-3-イル)-フェニル] -3-(4-クロロ-フェニル)- ウレア
62		1-[4-ベンジルオキシ-3-(4-ブロモ-2-メチル-2H-ピ ラゾール-3-イル)-フェニル] -3-(4-フルオロ-フェニル) -ウレア
63		1-[3-(4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-(4-クロロ-ベンジ ルオキシ)-フェニル]-3-(4-クロロ-フェニル)-ウレア

10

20

30

40

【 0 2 8 3 】

【化57】

化合物 番号	構造	化学名
64		1-[3-(4-ブロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-(4-クロロベンゾキシ)-フェニル]-3-(4-フルオロ-フェニル)-ウレア
65		1-[3-(4-ブロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-フェネチルオキシ-フェニル]-3-(4-フルオロ-フェニル)-ウレア
66		1-[3-(4-ブロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-フェネチルオキシ-フェニル]-3-(4-クロロ-フェニル)-ウレア
67		1-[3-(4-ブロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-エトキシ-フェニル]-3-(4-クロロ-フェニル)-ウレア
68		1-[3-(4-ブロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-エトキシ-フェニル]-3-(4-フルオロ-フェニル)-ウレア
69		1-[3-(4-ブロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-3-(4-クロロ-フェニル)-ウレア

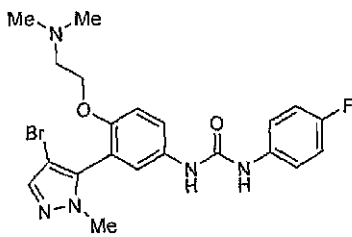
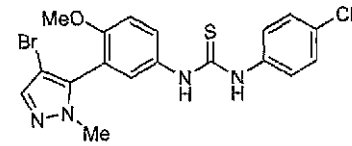
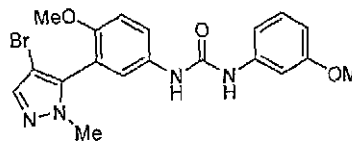
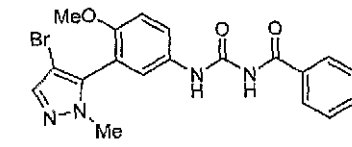
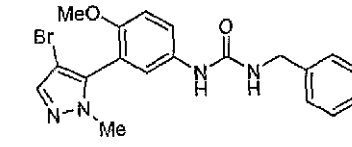
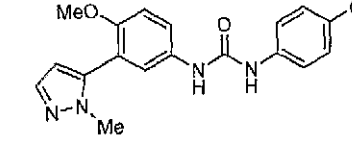
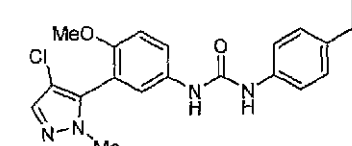
10

20

30

40

【化 5 8】

化合物 番号	構造	化学名
70		1- [3- (4-ブロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4- (2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-3- (4-フルオロ-フェニル)-ウレア
71		1- [3- (4-ブロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニル]-3- (4-クロロ-フェニル)-チオウレア
72		1- [3- (4-ブロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニル]-3- (3-メトキシ-フェニル)-ウレア
73		1-ベンゾイル-3- [3- (4-ブロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニル]-ウレア
74		1-ベンジル-3- [3- (4-ブロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニル]-ウレア
75		1- (4-クロロ-フェニル)-3- [4-メトキシ-3- (2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ウレア
76		1- [3- (4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニル]-3- (4-イソプロピル-フェニル)-ウレア

10

20

30

40

【 0 2 8 5 】

【化 5 9】

化合物 番号	構造	化学名
77		1-[3-(4-クロロ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル]-3- (2,4-ジクロロフェニル)- ウレア
78		1-[3-(4-クロロ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル]-3- ナフタレン-1-イル-ウレア
79		1-[3-(4-クロロ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル]-3- (4-クロロ-2-トリフルオロメ チルフェニル)-ウレア
80		1-[3-(4-クロロ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル]-3- (4-トリフルオロメチルフェニ ル)-ウレア
81		1-(4-ブロモフェニル)-3- [3-(4-クロロ-2-メチル-2 H-ピラゾール-3-イル)-4-メ トキシフェニル]-ウレア
82		1-(3,5-ビストリフルオロ メチルフェニル)-3-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピ ラゾール-3-イル)-4-メトキ シフェニル]-ウレア
83		1-(3-クロロフェニル)-3 -[3-(4-フルオロ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル]-ウレ ア

10

20

30

40

【化60】

化合物 番号	構造	化学名
84		1-(4-クロロ-3-トリフル オロメチル-フェニル)-3-[3-(4-フルオロ-2-メチル -2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシ-フェニル]-ウ レア
85		1-(4-ブロモ-フェニル)-3 -[3-[4-フルオロ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシ-フェニル]-ウ レア
86		1-[3-(4-フルオロ-2-メ チル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニル]-3 -(4-トリフルオロメチル-フェ ニル)-チオウレア
87		1-[3-(4-フルオロ-2-メ チル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニル]- 3-(4-メトキシ-フェニル)- ウレア
88		1-(3-アセチル-フェニル)- 3-[3-(4-フルオロ-2-メ チル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニル]-ウ レア
89		1-[3-(4-フルオロ-2-メ チル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニル]-3 -(4-トリフルオロメチル-フェ ニル)-ウレア
90		1-[3-(4-フルオロ-2-メ チル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニル]-3 -(3-トリフルオロメチル-フェ ニル)-ウレア

10

20

30

40

【0287】

【化 6 1】

化合物 番号	構造	化学名
91		1-[3-(4-クロロ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル]-3- (3-クロロフェニル)-ウレア
92		1-[3-(4-クロロ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル]-3- (3, 4-ジフルオロフェニル) -ウレア
93		1-[3-(4-クロロ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル]-3- (3, 5-ジフルオロフェニル) -ウレア
94		1-[3-(4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル]-3- [3-(1-ヒドロキシエチル) -フェニル]-ウレア
95		1-ベンゾイル-3-[3-(4- クロロ-2-メチル-2H-ピラゾ ール-3-イル)-4-メトキシ フェニル]-ウレア
96		1-[3-(4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル]-3- [3-(1-ヒドロキシエチル) -フェニル]-ウレア
97		1-[3-(4-クロロ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-メトキシフェニル]-3- (2-フルオロフェニル)-ウレ ア

10

20

30

40

【化 6 2】

化合物 番号	構造	化学名
98		1-(4-クロロフェニル)- 3-[3-(2-メチル-2H- ピラゾール-3-イル)-4- トリフルオロメトキシフェニル] -ウレア
99		1-(2,4-ジフルオロフェニ ル)-3-[3-(2-メチル-2 H-ピラゾール-3-イル)-4- トリフルオロメトキシフェニル] -ウレア
100		1-(4-フルオロフェニル)- 3-[3-(2-メチル-2H-ピ ラゾール-3-イル)-4-トリフ ルオロメトキシフェニル]-ウレ ア
101		1-[3-(2-メチル-2H-ピ ラゾール-3-イル)-4-トリフ ルオロメトキシフェニル]-3- (4-トリフルオロメチルフェニ ル)-ウレア
102		1-[3-(4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル)- 4-メトキシフェニル]-3- [4-クロロ-2-(4-メチル- ピペラジン-1-イル)-フェニル] -ウレア
103		1-[3-(4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル)- 4-ヒドロキシフェニル]-3- (2,4-ジフルオロフェニル) -ウレア
104		1-[3-(4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル)-4- メトキシフェニル]-3-(4- クロロ-2-モルホリン-4-イル- フェニル)-ウレア

10

20

30

40

【0 2 8 9】

【化 6 3】

化合物 番号	構造	化学名
105		1-ベンジル-3-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシフェニル]-ウレア
106		1-[3-(4-ブromo-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシフェニル]-3-[4-クロロ-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-フェニル]-ウレア
107		1-[3-(4-ブromo-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシフェニル]-3-(4-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-ウレア
108		1-[3-(4-ブromo-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-トリフルオロメトキシフェニル]-3-(4-クロロフェニル)-ウレア
109		1-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシフェニル]-3-(3-シアノフェニル)-ウレア
110		1-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシフェニル]-3-(3-ニトロフェニル)-ウレア
111		1-[3-(4-ブromo-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシフェニル]-3-[4-クロロ-2-[(2-ジメチルアミノ)エチル]-メチル-アミノ]-フェニル]-ウレア

10

20

30

40

【化 6 4】

化合物 番号	構造	化学名
112		1- [3- (4-ブロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシフェニル]-3- [4-クロロ-2- [(3-ジメチルアミノ-プロピル)-メチル-アミノ]-フェニル]-ウレア
113		1- [3- (4-ブロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-トリフルオロメトキシフェニル]-3- (2, 4-ジフルオロフェニル)-ウレア
114		1- (3-アセチルフェニル)-3- [3- (2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-トリフルオロメトキシフェニル]-ウレア
115		1- [3- (4-ブロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシフェニル]-3- (2, 2-ジフルオロベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル)-ウレア
116		1- [3- (4-ブロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシフェニル]-3- (4-ジメチルアミノフェニル)-ウレア
117		1- [3- (4-ブロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4- (3-ジメチルアミノ-プロポキシ)フェニル]-3- (4-クロロフェニル)-ウレア

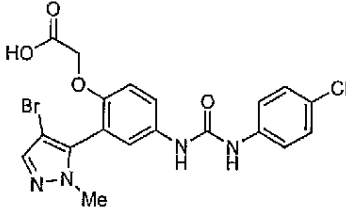
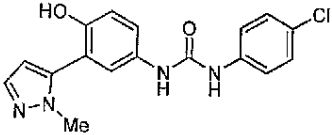
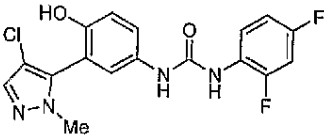
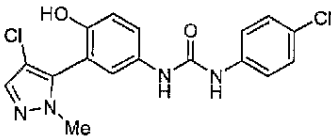
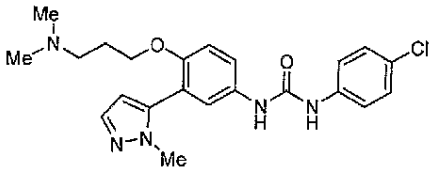
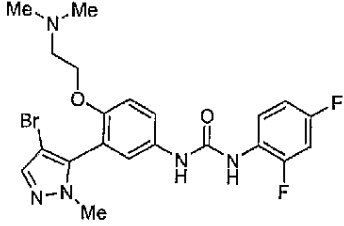
10

20

30

40

【化 6 5】

化合物 番号	構造	化学名
118		1-[(4-ブロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-[3-(4-クロロ-フェニル)-ウレイド]-フェノキシ]-酢酸
119		1-(4-クロロ-フェニル)-3-[4-ヒドロキシ-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ウレア
120		1-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-ヒドロキシ-フェニル]-3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-ウレア
121		1-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-ヒドロキシ-フェニル]-3-(4-クロロ-フェニル)-ウレア
122		1-(4-クロロ-フェニル)-3-[4-(3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ウレア
123		1-[3-(4-ブロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-ウレア

10

20

30

40

【 0 2 9 2 】

【化 6 6】

化合物 番号	構造	化学名
124		1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-[4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ウレア
125		1-[4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-ウレア
126		1-(4-クロロベンジル)-3-[4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ウレア
127		1-(4-クロロフェニル)-3-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ウレア
128		1-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-フェニル]-3-(4-クロロフェニル)-ウレア
129		1-(2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-3-[4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ウレア

10

20

30

40

【 0 2 9 3 】

【化 67 - 1】

化合物 番号	構造	化学名
130		1- [4- (3-ジメチルアミノ- プロポキシ) -3- (2-メチル- 2H-ピラゾール-3-イル) -フ エニル] -3-p-トリル-ウレア
131		1- [4- (3-ジメチルアミノ- プロポキシ) -3- (2-メチル- 2H-ピラゾール-3-イル) -フ エニル] -3- (4-メトキシ-フ エニル) -ウレア
132		1- [3- (4-クロロ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4- (2-ジメチルアミノ-エト キシ) -フェニル] -3- (2, 4 -ジフルオロ-フェニル) -ウレア
133		1- [3- (4-クロロ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4- (3-ジメチルアミノ-プロ ポキシ) -フェニル] -3- (2, 4-ジフルオロ-フェニル) -ウレ ア
134		1- (3-クロロ-フェニル) -3 - [4- (3-ジメチルアミノ-ブ ロポキシ) -3- (2-メチル-2 H-ピラゾール-3-イル) -フェ ニル] -ウレア
135		1- (3-クロロ-4-フルオロ- フェニル) -3- [4- (3-ジメ チルアミノ-プロポキシ) -3- (2- メチル-2H-ピラゾール-3- イル) -フェニル] -ウレア

10

20

30

40

【0294】

【化 6 7 - 2】

化合物 番号	構造	化学名
136		1-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-[4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ウレア
137		1-[4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ウレア
138		1-[4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-(2-フルオロフェニル)-ウレア
139		1-[4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-ウレア
140		1-(2-クロロフェニル)-3-[4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ウレア
141		1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ウレア

10

20

30

40

【 0 2 9 5 】

【化 6 8】

化合物 番号	構造	化学名
142		1- [4- (2-ジメチルアミノ- エトキシ) -3- (2-メチル-2 H-ピラゾール-3-イル) -フェ ニル] -3- (4-フルオロ-フェ ニル) -ウレア
143		1- (3-アセチル-フェニル) - 3- [4- (2-ジメチルアミノ- エトキシ) -3- (2-メチル-2 H-ピラゾール-3-イル) -フェ ニル] -ウレア
144		1- (2, 2-ジフルオロ-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル) - 3- [4- (2-ジメチルアミノ-エ トキシ) 3- (2-メチル-2H-ピ ラゾール-3-イル) -フェニル] - ウレア
145		1- [4- (3-ジメチルアミノ- プロポキシ) -3- (2-メチル- 2H-ピラゾール-3-イル) -フ ェニル] -3-フェニル-ウレア
146		1- [4- (2-ジメチルアミノ- エトキシ) -3- (2-メチル-2 H-ピラゾール-3-イル) -フェ ニル] -3- (3-メトキシ-フェ ニル) -ウレア
147		(2- [2- (4-プロモ-2-メ チル-2H-ピラゾール-3-イル) -4- [3- (2, 4-ジフルオ ロ-フェニル) -ウレイド] -フェ ノキシ] -エチル) -カルバミン酸 tert-ブチルエステル

10

20

30

40

【 0 2 9 6 】

【化 6 9】

化合物 番号	構造	化学名
148		1-[3-(4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-(3-ジメチルアミノ-プロ ポキシ)-フェニル]-3-(3, 4-ジフルオロ-フェニル)-ウレ ア
149		1-[3-(4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-(3-ジメチルアミノ-プロ ポキシ)-フェニル]-3-(2- クロロ-フェニル)-ウレア
150		1-[3-(4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-(3-ジメチルアミノ-プロ ポキシ)-フェニル]-3-(2- フルオロ-フェニル)-ウレア
151		1-(4-クロロ-フェニル)-3- -[4-メトキシ-3-(2H-ピ ラゾール-3-イル)-フェニル] -ウレア
152		1-[3-(4-ブロモ-2H-ピ ラゾール-3-イル)-4-メトキ シーフェニル]-3-(2,4-ジ フルオロ-フェニル)-ウレア
153		1-(2,4-ジフルオロ-フェ ニル)-3-[4-メトキシ-3- -(2H-ピラゾール-3-イル)]-フェニル]-ウレア

10

20

30

40

【 0 2 9 7 】

【化 7 0】

化合物 番号	構造	化学名
154		1-(4-クロロフェニル)-3-[4-(4-ヒドロキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-フェニル)-ウレア
155		1-(4-クロロフェニル)-3-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-3-(4-フルオロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ウレア
156		1-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-3-(4-フルオロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-ウレア
157		1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-3-(4-フルオロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ウレア
158		1-(4-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-3-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-3-(4-フルオロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ウレア

10

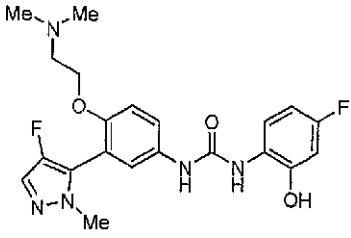
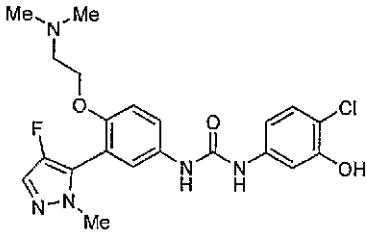
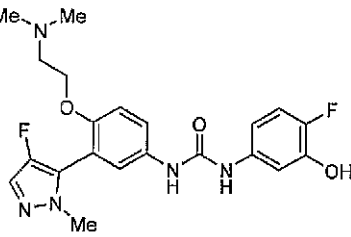
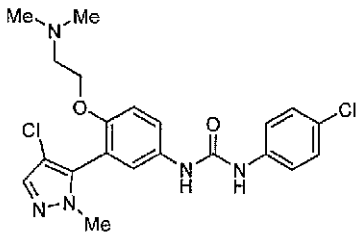
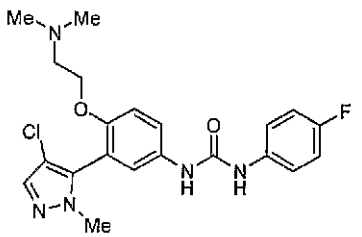
20

30

40

【 0 2 9 8 】

【化 7 1】

化合物 番号	構造	化学名
159		1- [4- (2-ジメチルアミノ-エトキシ) -3- (4-フルオロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) -フェニル] -3- (4-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル) -ウレア
160		1- (4-クロロ-3-ヒドロキシ-フェニル) -3- [4- (2-ジメチルアミノ-エトキシ) -3- (4-フルオロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) -フェニル] -ウレア
161		1- [4- (2-ジメチルアミノ-エトキシ) -3- (4-フルオロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) -フェニル] -3- (4-フルオロ-3-ヒドロキシ-フェニル) -ウレア
162		1- [3- (4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) -4- (2-ジメチルアミノ-エトキシ) -フェニル] -3- (4-クロロ-フェニル) -ウレア
163		1- [3- (4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) -4- (2-ジメチルアミノ-エトキシ) -フェニル] -3- (4-フルオロ-フェニル) -ウレア

10

20

30

40

【 0 2 9 9 】

【化 7 2】

化合物 番号	構造	化学名
164		1- (4-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル) -3- [3- (4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) -4- (2-ジメチルアミノ-エトキシ) -フェニル] -ウレア
165		1- [3- (4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) -4- (2-ジメチルアミノ-エトキシ) -フェニル] -3- (4-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル) -ウレア
166		1- (4-クロロ-3-ヒドロキシ-フェニル) -3- [3- (4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) -4- (2-ジメチルアミノ-エトキシ) -フェニル] -ウレア
167		1- [3- (4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) -4- (2-ジメチルアミノ-エトキシ) -フェニル] -3- (4-フルオロ-3-ヒドロキシ-フェニル) -ウレア
168		1- (4-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル) -3- [4- (2-ジメチルアミノ-エトキシ) -3- (2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) -フェニル] -ウレア

10

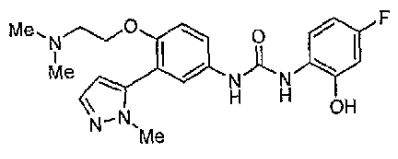
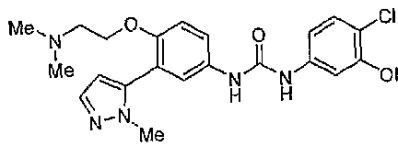
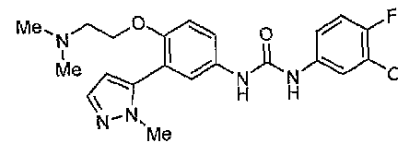
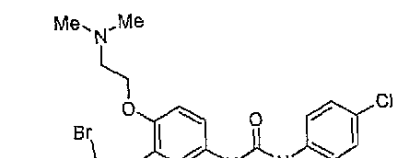
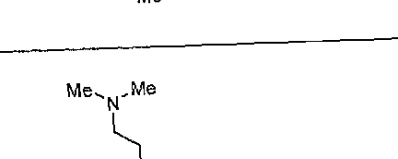
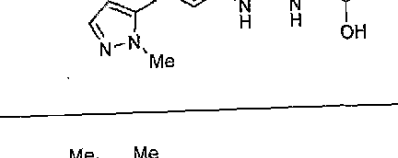
20

30

40

【 0 3 0 0 】

【化 7 3】

化合物 番号	構造	化学名
169		1-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-(4-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-ウレア
170		1-(4-クロロ-3-ヒドロキシ-フェニル)-3-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ウレア
171		1-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-(4-フルオロ-3-ヒドロキシ-フェニル)-ウレア
172		1-[3-(4-ブromo-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-3-(4-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-ウレア
173		1-[3-(4-ブromo-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-3-(4-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-ウレア
174		1-[3-(4-ブromo-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-3-(4-クロロ-3-ヒドロキシ-フェニル)-ウレア

10

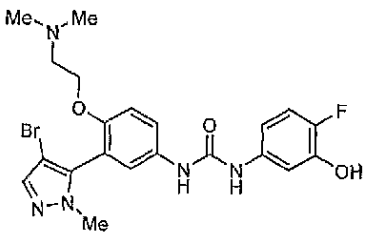
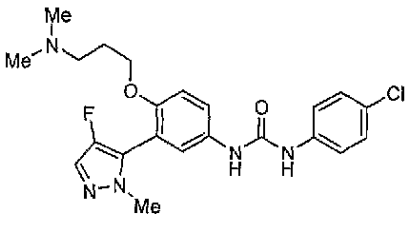
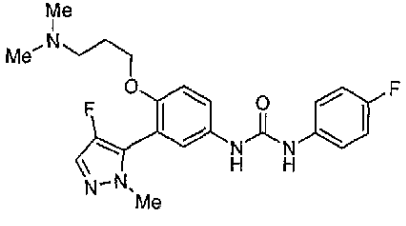
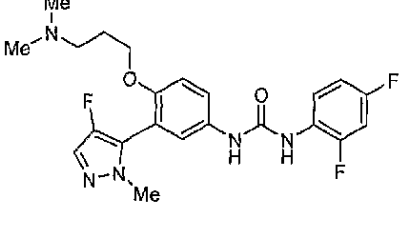
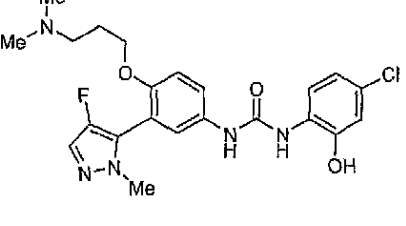
20

30

40

【0301】

【化 7 4】

化合物 番号	構造	化学名
175		1-〔3-(4-フロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル〕-3-(4-フルオロ-3-ヒドロキシ-フェニル)-ウレア
176		1-(4-クロロ-フェニル)-3-〔4-(3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-3-(4-フルオロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル〕-ウレア
177		1-〔4-(3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-3-(4-フルオロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル〕-3-(4-フルオロ-フェニル)-ウレア
178		1-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-3-〔4-(3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-3-(4-フルオロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル〕-ウレア
179		1-(4-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-3-〔4-(3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-3-(4-フルオロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル〕-ウレア

10

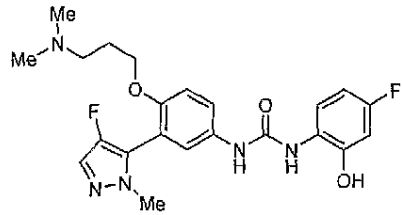
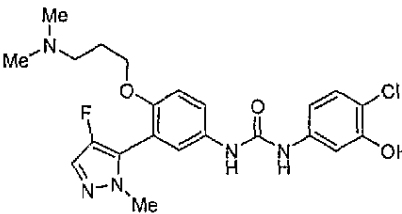
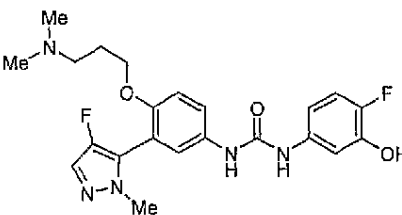
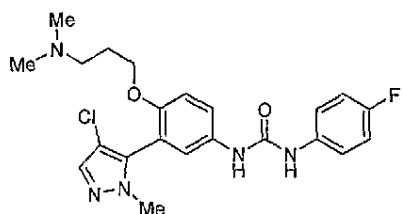
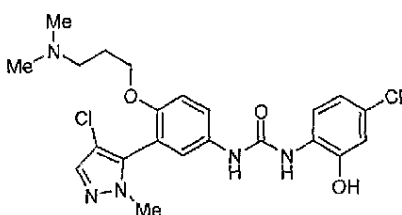
20

30

40

【 0 3 0 2 】

【化 7 5】

化合物 番号	構造	化学名
180		1- [4- (3-ジメチルアミノ- プロポキシ) -3- (4-フルオロ -2-メチル-2H-ピラゾール- 3-イル) -フェニル] -3- (4- フルオロ-2-ヒドロキシ-フェ ニル) -ウレア
181		1- (4-クロロ-3-ヒドロキシ -フェニル) -3- [4- (3-ジ メチルアミノ-プロポキシ) -3- (4-フルオロ-2-メチル-2H -ピラゾール-3-イル) -フェニ ル] -ウレア
182		1- [4- (3-ジメチルアミノ- プロポキシ) -3- (4-フルオロ -2-メチル-2H-ピラゾール- 3-イル) -フェニル] -3- (4- フルオロ-3-ヒドロキシ-フェ ニル) -ウレア
183		1- [3- (4-クロロ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4- (3-ジメチルアミノ-プロ ポキシ) -フェニル] -3- (4- フルオロ-フェニル) -ウレア
184		1- (4-クロロ-2-ヒドロキシ -フェニル) -3- [3- (4-ク ロロ-2-メチル-2H-ピラゾ ール-3-イル) -4- (3-ジメチ ルアミノ-プロポキシ) -フェニ ル] -ウレア

10

20

30

40

【 0 3 0 3 】

【化 7 6】

化合物 番号	構造	化学名
185		1- [3- (4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4- (3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-フェニル]-3- (4-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-ウレア
186		1- (4-クロロ-3-ヒドロキシ-フェニル)-3- [3- (4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4- (3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-フェニル]-ウレア
187		1- [3- (4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4- (3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-フェニル]-3- (4-フルオロ-3-ヒドロキシ-フェニル)-ウレア
188		1- (4-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-3- [4- (3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-3- (2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ウレア
189		1- [4- (3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-3- (2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3- (4-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-ウレア

【 0 3 0 4 】

10

20

30

40

【化 77】

化合物 番号	構造	化学名
190		1- (4-クロロ-3-ヒドロキシ-フェニル) -3- [4- (3-ジメチルアミノ-プロポキシ) -3- (2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) -フェニル] -ウレア
191		1- [4- (3-ジメチルアミノ-プロポキシ) -3- (2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) -フェニル] -3- (4-フルオロ-3-ヒドロキシ-フェニル) -ウレア
192		1- [3- (4-ブromo-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) -4- (3-ジメチルアミノ-プロポキシ) -フェニル] -3- (4-フルオロ-フェニル) -ウレア
193		1- [3- (4-ブromo-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) -4- (3-ジメチルアミノ-プロポキシ) -フェニル] -3- (4-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル) -ウレア
194		1- [3- (4-ブromo-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) -4- (3-ジメチルアミノ-プロポキシ) -フェニル] -3- (4-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル) -ウレア

10

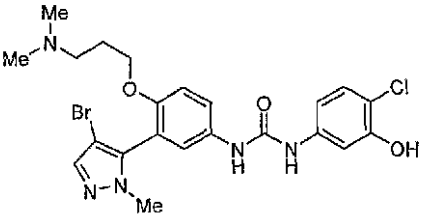
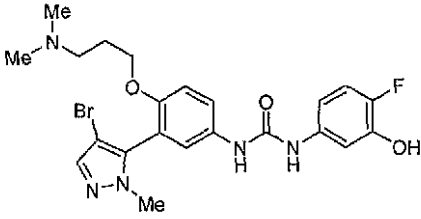
20

30

40

【0305】

【化 7 8】

化合物 番号	構造	化学名
195		1-[3-(4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-(3-ジメチルアミノ-プロ ポキシ)-フェニル]-3-(4- クロロ-3-ヒドロキシ-フェニ ル)-ウレア
196		1-[3-(4-ブロモ-2-メチ ル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-(3-ジメチルアミノ-プロ ポキシ)-フェニル]-3-(4- フルオロ-3-ヒドロキシ-フェニ ル)-ウレア

10

さらに、本発明の化合物（例えば、式（I）および関連する式）は、すべてのそれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、特にそれらの水和物を包含する。

【0306】

本発明の式（I）の化合物は、図17～21および図29～33の一般的な合成スキームおよび当業者によって使用される公開された文献の手順に従って調製されてもよい。例示的な試薬およびこれらの反応のための手順は、以下の実施例において表される。保護および脱保護は、従来技術において一般に公知の手順によって行われてもよい（例えば、Greene, T. W. および Wuts, P. G. M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, 1999 [Wiley]；本願明細書中でその全体が参考として組み込まれる）。

20

30

【0307】

本発明はさらに、本発明の特定の化合物において構造的対象性の結果として生じる、ジアステレオマーおよび光学異性体（例えば、本発明のラセミ混合物を含むエナンチオマーの混合物、および個々のエナンチオマーおよびジアステレオマー）を包含する。個々の異性体の分離または個々の異性体の選択的な合成は、従来技術分野における熟練者に周知の種々の方法を適用することによって達成される。

【0308】

（構成的に活性なヒト5HT_{2A}）

便宜上、非内因性の構成的に活性なヒト5-HT_{2A}に関する配列情報および識別子は、表4に記載される：

40

【0309】

【化 7 9】

表 4

識別子	レセプター	配列番号	図
AP-3 cDNA	5-HT _{2A}	27	6a
AP-3	5-HT _{2A}	28	6b
AP-4 cDNA	5-HT _{2A}	29	7a
AP-4	5-HT _{2A}	30	7b

10

(徴候および予防および / または処置の方法)

本願明細書において開示される 5 - H T _{2 A} レセプター活性のモジュレーターのための上述の有益な用途に加えて、本願明細書において開示される化合物は、いくつかのさらなる疾患および障害の処置、およびそれらの症状の軽減のために有用であると考えられている。限定されるものではないが、これらは、以下を含む：

(1 抗血小板療法 (5 - H T _{2 A} により媒介される血小板凝集) :)

抗血小板剤 (抗血小板物質) は、種々の状態のために処方される。例えば、冠状動脈疾患において、抗血小板剤は、発症している閉塞性血餅 (例えば冠状動脈血栓症) の危険にさらされている患者の心筋梗塞または脳卒中を予防するのに助けるために用いられる。

20

【 0 3 1 0 】

心筋梗塞 (心臓発作) において、心筋は、冠状血管における遮蔽の結果として、酸素の豊富な血液を十分に受けられない。抗血小板剤が進行中または発作の直後 (好ましくは 3 0 分以

内) に摂取される場合、抗血小板剤は心臓への損害を減らすことができる。

【 0 3 1 1 】

一過性脳虚血発作 (「 T I A 」 または 「 ミニ脳卒中 」) は、動脈を通る血流が減少した (通常は、血餅が妨害した) ために脳への酸素の流れが短時間中断することである。抗血小板剤は、T I A を予防するのに効果的であることがわかっている。

30

【 0 3 1 2 】

アンギナは、酸素の豊富な血液が心臓のいくつかの部分に不十分である (乏血) ことにより生じる一時的およびしばしば繰り返される胸部痛、圧痛または不快感である。アンギナ患者において、抗血小板療法は、アンギナの影響および心筋梗塞の危険度を減らすことができる。

【 0 3 1 3 】

脳卒中は、通常は、血餅による脳血管の妨害のために、脳が酸素の豊富な血液を十分に受けない現象である。高リスク患者において、定期的に抗血小板物質を摂取することは、第 1 または第 2 の脳卒中で生じる血餅の形成を防ぐことがわかっている。

【 0 3 1 4 】

40

血管形成術は、血餅によって妨げられる動脈を開くために使用するカテーテルに基づく技術である。ステント術が動脈を開いておくためにこの手技の直後に行われるのであるにせよそうでないにせよ、抗血小板物質は、この手技の後にさらなる血餅が形成する危険性を低下させることができる。

【 0 3 1 5 】

冠状バイパス手術は、動脈または静脈を体内のどこか他の場所からとり、閉塞状態の冠状動脈に移植し、閉塞部位の周りに血液をコース変更し、新しく取り付けた血管を通す外科的手技である。手技の後、抗血小板物質は、第 2 の血餅の危険性を低下させることができる。

【 0 3 1 6 】

50

心房性細動は、持続する不規則な心臓のリズム（不整脈）の最も一般的な種類である。心房性細動は、毎年、約200万人のアメリカ人に影響を及ぼす。心房性細動において、心房（心臓の上側の室）は、通常は収縮するよりも震えを生じる電気信号を点火する。その結果、異常に速く、非常に不規則な鼓動になる。心房性細動のエピソードの後に与えられる場合、抗血小板物質は、心臓中に形成する血餅の形成および脳への移動（塞栓症）の危険性を低下させることができる。

【0317】

5-HT_{2A} レセプターは、血管の平滑筋で発現し、活性血小板によって分泌される5-HTは、血管収縮および血餅中のさらなる血小板の活性化を生じる。5-HT_{2A} 逆アゴニストが血小板凝集を阻害し、抗血小板療法としての潜在的な処置であるという証拠がある (Satimura, K, et al., Clin Cardiol 2002 Jan. 25 (1): 28-32; そして Wilson, H. C et al., Thromb Haemost 1991 Sep 2; 66 (3): 355-60)。

10

【0318】

本願明細書中で開示される5-HT_{2A} 逆アゴニストは、例えば、限定されないが、上で記載される徴候における血小板の凝集の血管収縮産物を拮抗させるために抗血小板療法を必要とする患者に対する微小循環の有益な改良を提供する。従って、いくつかの実施形態

では、本発明は、本願明細書中で開示される5-HT_{2A} 逆アゴニストを含む組成物をそれらを必要とする患者に投与する工程を包含する、患者において血小板凝集を減らすための方法を提供する。さらなる実施形態では、本発明は、本願明細書中で開示される5-HT_{2A} 逆アゴニストを含む組成物を処置の必要な患者に投与する工程を包含する、患者において冠動脈疾患、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、アングナ、発作、心房性細動、または上述の任意の症状を処置するための方法を提供する。

20

【0319】

さらなる実施形態では、本発明は、本願明細書中で開示される5-HT_{2A} 逆アゴニストを含む組成物を危険が存在するときに患者に投与する工程を包含する、血管形成術または冠動脈バイパス手術における患者、または心房性細動で苦しむ患者における、血餅形成の危険性を低下させるための方法を提供する。

【0320】

30

(2. 喘息)

5-HT (5-ヒドロキシトリプタミン) が急性喘息の病態生理学において役割を果たすことが示唆された (Cazzola, M. および Matera, M. G., TIPS, 2000, 21, 13; そして De Bie, J. J. et al., British J. Pharm, 1998, 124, 857-864)。本願明細書において開示される本発明の化合物は、喘息の処置、およびそれらの症状の処置において有用である。従って、いくつかの実施形態では、本発明は、本願明細書中で開示される5-HT_{2A} 逆アゴニストを含む組成物を患者に投与する工程を包含する、処置を必要とする患者において喘息を処置するための方法を提供する。さらなる実施形態では、本願明細書中で開示される5-HT_{2A} 逆アゴニストを含む組成物を患者に投与する工程を包含する、前記処置を必要とする患者において喘息の症状を処置するための方法が提供される。

40

【0321】

(3. 精神障害)

精神障害は、敵意、極度の興奮、鼓動制御ができなくなること、緊張および非協調性を含む

ある範囲の症状を有するよく認識された行動の症候群である (Cohen - Mansfield J, and Billig, N., (1986), Agitated Behaviors in the Elderly. I. A. Conceptual Review. J Am Geriatr Soc 34 (10): 711-721)。

【0322】

50

精神障害は、年輩者において一般的に生じ、神経系の変性疾患であり、脳における多重性脳

卒中が痴呆を誘発可能な血管に影響を及ぼす疾患（例えば、脳卒中または多発脳梗塞性痴呆

症）による、痴呆（例えばアルツハイマー病、レビー小体病、パーキンソン病、ハンチントン病）と関連する。アルツハイマー病は、すべての痴呆の約50～70%を説明する（Koss E, et al., (1997), Assessing patterns of agitation in Alzheimer's disease patients with the Cohen-Mansfield Agitation Inventory. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. Alzheimer Dis Assoc Disord 11 (suppl 2): S45 - S50）。 10

【0323】

65歳以上の約5%および80歳以上の20%までが痴呆によって影響を受け；これらの患者の中で、ほぼ半分が行動障害（例えば精神障害、放浪および激しい爆発）を示す。

【0324】

精神障害性挙動はさらに、認知症を発症していない高齢者において、痴呆以外の精神障害をもつ

患者によって明らかにすることができる。

【0325】

精神障害は、しばしば、抗精神病の薬物（例えば、療養所および他の援助された介護所にお

いてハロペリドール）で処置される。脳内で5-HT_{2A}レセプターで作用する薬剤が患者における精神障害を減らすという新しい証拠が存在する（Katsz, I. R., et al., J Clin Psychiatry 1999 Feb., 60(2): 107 - 115;そしてStreet, J. S., et al., Arch Gen Psychiatry 2000 Oct., 57(10): 968 - 976を参照）。 20

【0326】

本願明細書中で開示される本発明の化合物は、精神障害およびそれらの症状を処置するため 30

に有用である。従って、いくつかの実施形態では、本発明は、本願明細書中で開示される5-HT_{2A}逆アゴニストを含む組成物を患者に投与する工程を包含する、このような処置を必要とする患者における同様に処置するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、精神障害は、痴呆以外の精神障害に起因する。いくつかの実施形態では、本発明は、本

願明細書中で開示される5-HT_{2A}逆アゴニストを含む組成物を患者に投与する工程を包含する、痴呆に苦しむ患者における同様またはそれらの症状を処置するための方法を提供する。このような方法のいくつかの実施形態では、痴呆は、神経系の変性疾患、例えば、限定されないが、アルツハイマー病、レビー小体病、パーキンソン病およびハンチントン病、または血管に影響を及ぼす疾患（限定されないが、脳卒中および多発脳梗塞性 40

痴呆症を含む）に起因する痴呆に起因する。いくつかの実施形態では、本願明細書中で開示される5-HT_{2A}逆アゴニストを含む組成物を患者に投与する工程を包含する、このような処置が必要な患者において精神障害またはそれらの症状を処置するための方法が提供さ

れ、ここで、患者は認知症を発症していない高齢患者である。

【0327】

（4．精神分裂症および他の障害の処置におけるハロペリドールに対するアドオン治療法：） 50

精神分裂症は、未知の起源の精神障害であり、成人期の初めにおいて最初に通常は現れ、多くの特徴（精神病性症状、進行、位相性発現および社会的行動の領域および到達する最も高いレベルより下の専門の能力の悪化）によって明らかにされる。特徴的な精神障害は、思案内容の障害（多数の、断片化された、首尾一貫しない、信じがたいまたは単に妄想

性の迫害の内容または考え）、および（関係性の損失、想像力の飛行、不可解なまでの矛盾）、および知覚の障害（幻覚）、感情の障害（表面的または不十分な感情）、自己認識の障害、意図および衝動の障害、人間関係の障害、および最終的な精神障害（例えば緊張病）である。他の症状もまたこの障害に関連する。（American Statistical and Diagnostic Handbookを参照）。

10

【0328】

ハロペリドール（Haloperidol）は、強力なドーパミンD₂レセプターアゴニストである。ハロペリドールは、急性の精神分裂症の症状に対して広く処方され、精神分裂症の陽症状に非常に効果的である。しかしながら、Haloperidolは、精神分裂症の陰性症状には効果的でなく、陰性症状および認識機能不全を誘発する可能性がある。本発明のいくつかの症状に従って、Haloperidolと同時に5-HT_{2A}逆アゴニストを加えることは、陽性症状に対する効果を失うことなく、陰性症状に対する誘発効果を減らすかまたは完全になくし、患者の次の精神分裂症の事象に対する再発を延長する、さらに少ない量のHaloperidolを使用する可能性を含む利点を与える。

【0329】

20

ハロペリドールは、種々の行動障害、薬物誘発性精神病、興奮性精神病、ジルドラツレット

症候群、躁病、精神病（器質精神病またはNOS精神病）、精神病性障害、精神病、精神分裂症（急性精神分裂症、慢性精神分裂症、NOS精神分裂症）の処置のために使用される。さらなる使用としては、化学療法および化学療法の抗体からの幼児自閉症、ハンチントン舞踏病および悪心および嘔吐の処置における使用が挙げられる。ハロペリドールと共に本願明細書中で開示される5-HT_{2A}逆アゴニストの投与することは、これらの徴候における利点を提供する。

【0330】

いくつかの実施形態では、本発明は、ドーパミンD₂レセプターアンタゴニストおよび本願明細書中で開示される5-HT_{2A}逆アゴニストを患者に投与する工程を包含する、行動障害、薬物誘発性精神病、興奮性精神病、ジルドラツレット症候群、躁病、精神病（器

30

質精神病またはNOS精神病）、精神病性障害、精神病、精神分裂症（急性精神分裂症、慢性精神分裂症、NOS精神分裂症）を処置するための方法を提供する。

【0331】

いくつかの実施形態では、本発明は、ハロペリドールおよび本願明細書中で開示される5-HT_{2A}逆アゴニストを患者に投与する工程を包含する、行動障害、薬物誘発性精神病、

興奮性精神病、ジルドラツレット症候群、躁病、精神病（器質精神病またはNOS精神病）、精神病性障害、精神病、精神分裂症（急性精神分裂症、慢性精神分裂症、NOS精神分裂症）を処置するための方法を提供する。

40

【0332】

いくつかの実施形態では、本発明は、ドーパミンD₂レセプターアンタゴニストおよび本願明細書中で開示される5-HT_{2A}逆アゴニストを患者に投与する工程を包含する、化学療法および化学療法の抗体からの幼児自閉症、ハンチントン舞踏病および悪心および嘔吐を処置するための方法を提供する。

【0333】

いくつかの実施形態では、本発明は、ハロペリドールおよび本願明細書中で開示される5-HT_{2A}逆アゴニストを患者に投与する工程を包含する、化学療法および化学療法の

50

抗体からの幼児自閉症、ハンチントン舞蹈病および悪心および嘔吐を処置するための方法を提供する。

【0334】

さらなる実施形態では、本発明は、ドーパミンD2レセプターアンタゴニストおよび本願明細書中で開示される5-HT_{2A}逆アゴニストを患者に投与する工程を包含する、前記処置を必要とする患者の精神分裂症を処置するための方法を提供する。好ましくは、ドーパミンD2レセプターアンタゴニストはハロペリドールである。

【0335】

ドーパミンD2レセプターアンタゴニストの投与は、5-HT_{2A}逆アゴニストと組み合わせることもでき、または異なる時間で投与することもできる。当業者は、有害なハロペリドール効果の最も効果的な減少または排除のための適切な投薬方法を容易に決定することができる。いくつかの実施形態では、ハロペリドールおよび5-HT_{2A}逆アゴニストは、単一の投薬形態で投与され、他の実施形態では、それらは別個の投薬形態で投与される。

【0336】

本発明はさらに、本願明細書中で開示される5-HT_{2A}逆アゴニストを患者に投与する工程を包含する、精神分裂病を患う患者にハロペリドールを投与することによって誘発される精神分裂病の陰性症状を軽減する方法を提供する。

【0337】

(5. 睡眠障害)

National Sleep Foundation's 2002 Sleep In America Pollにおいて、調査した患者の半分より多く(58%)が1週につき少なくとも2~3夜の不眠症の1つ以上の症状を経験していることが報告される。さらに、約10分の3(35%)が、毎夜またはほとんどの夜に不眠症のような症状を経験している。

【0338】

正常な睡眠サイクルおよび睡眠構築は、種々の器質的な原因および環境的な影響によって破壊される場合がある。International Classification of Sleep Disordersによれば、80を超える認識される睡眠障害が存在する。これらの中で、本発明の化合物は、例えば、以下の睡眠障害の任意の1つ以上に有効である(ICSD-International Classification Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, Diagnostic Classification Steering Committee, American Sleep Disorders Association, 1990):

A. 睡眠不全

a. 内因性睡眠障害:

精神生理性不眠症、睡眠状態誤認、特発性不眠症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、中枢性睡眠無呼吸症候群、中枢性肺泡低換気症候群、周期性四肢運動障害、下肢静止不能症候群、および内因性睡眠障害NOS。

【0339】

b. 外因性睡眠障害:

不適切睡眠衛生、環境性睡眠障害、高度不眠症、適応睡眠障害、不十分睡眠症候群、限度設定睡眠障害、入眠時随伴障害、夜間摂食症候群、催眠剤依存性睡眠障害、刺激剤依存性睡眠障害、アルコール依存性睡眠障害、毒物因性睡眠障害、および外因性睡眠障害NOS。

【0340】

c. 24時間周期のリズム睡眠障害:

時差帯域移動症候群(ジェット時差症候群)、交代勤務睡眠障害、不規則型睡眠-覚醒障害、睡眠相遅延症候群、睡眠相前進症候群および非24時間型睡眠覚醒障害および24

10

20

30

40

50

時間周期のリズム睡眠障害 N O S。

【 0 3 4 1 】

B . 錯眠

a . 覚醒障害 :

錯乱覚醒、夢遊症および夜驚症。

【 0 3 4 2 】

b . 睡眠 - 覚醒移行障害 :

律動性運動障害、睡眠跳起症、寝言および夜間脚痙攣。

【 0 3 4 3 】

C . 医学的 / 精神的障害に関連する睡眠障害

a . 精神障害に関連する

精神病、気分障害、不安障害、パニック障害およびアルコール中毒症。

【 0 3 4 4 】

b . 神経疾患に関連する :

脳変性障害、痴呆、パーキンソンニズム、致命的な家族性不眠症、睡眠関連の癲癇、睡眠時電気的てんかん重積、睡眠関連の頭痛。

【 0 3 4 5 】

c . 他の医学的な障害と関連する :

眠り病、夜間の心臓乏血、慢性閉塞性肺疾患、睡眠関連の喘息、睡眠関連の胃食道逆流、消化性潰瘍疾患、結合組織炎症候群、変形性関節症、慢性関節リウマチ、線維筋痛および術後睡眠障害

断眠の効果は、過剰な昼間睡魔を超える。慢性不眠症は、ストレス、懸念、うつおよび医学的な疾患を高めることが報告された (National Institutes of Health , National Heart , Lung , and Blood Institute , Insomnia Facts Sheet , Oct . 1995) 。予備的な証拠は、睡眠の重要な損失を与える睡眠障害を有することが、免疫抑制、心臓不整脈、心血管合併症、例えば、高血圧、心臓不整脈、脳卒中および心筋梗塞の増加、グルコース耐性、肥満の増加および代謝性症候群の増加に関連し得ることを示唆する。本発明の化合物は、睡眠の室を高めることによってこれらの合併症を防ぐかまたは軽減するのに有用である。

【 0 3 4 6 】

大部分の睡眠障害のための最も一般的な種類の医薬はベンゾジアゼピンであるが、ベンゾジアゼピンの副作用プロフィールは、昼間鎮静、運動協調性の低下および認知障害を含む。さらに、National Institutes of Health Consensus conference on Sleeping Pills and Insomnia in 1984 は、薬物乱用、依存、禁断症状および反跳不眠症を高めることが懸念されるため、このような鎮静剤による催眠状態の 4 ~ 6 週間を超えての使用をやめさせるガイドラインを開発した。それゆえに、これらの従来使用されるものよりも効果的で、および / または副作用が少ない、不眠症を処置するための薬物を有することが望ましい。加えて、ベンゾジアゼピンが睡眠を誘発するために使用されるが、睡眠を維持し、睡眠を統合し、または徐波睡眠の維持にはほとんど ~ 全く効果がない。それゆえに、睡眠維持障害は、現在は十分には処置されていない。

【 0 3 4 7 】

同様の作用機構を有する薬剤を用いる臨床試験により、本発明の化合物は、正常で健康な志願者および睡眠障害および気分障害を有する患者における客観的および主観的な睡眠パラメーターに対して顕著な向上を示す [Sharpley AL , et al . Slow Wave Sleep in Humans : Role of 5HT_{1A} and 5HT_{2c} Receptors . Newopharmacology , 1994 , Vol . 33 (3 / 4) : 467 - 71 ; Winokur A , et al . Acute Effects of Mirtazapine on Sle

10

20

30

40

50

ep Continuity and Sleep Architecture in Depressed Patients: A Pilot Study. Soc of Biol Psych, 2000, Vol. 48:75-78; and Landolt HP, et al. Serotonin-2 Receptors and Human Sleep: Effect of Selective Antagonist on EEG Power Spectra. Neuropsychopharmacology, 1999, Vol 21 (3):455-66]。

【0348】

いくつかの睡眠障害は、他の状態と組み合わせて発見され、従って、これらの状態は、式(I)の化合物によって処置することができる。例えば、限定されないが、気分障害に苦しむ患者は、典型的に、式(I)の化合物によって処置することができる睡眠障害に苦しむ。2つ以上のすでに存在するかまたは潜在的な状態を処置する、本発明におけるような1個の薬剤を有することは、コスト的に有効であり、よりよいコンプライアンスを導き、2つ以上の薬剤を摂取するよりも副作用が小さくなる。

10

【0349】

本発明の目的は、睡眠障害の治療において使用するための治療薬剤を提供することである。本発明の別の目的は、状態の1つが睡眠障害である2つ以上の状態の処置において有用な1つの薬剤を提供することである。本願明細書中に記載される本発明の化合物は、単独で使用されてもよいし、温和な睡眠誘発剤(例えば、抗ヒスタミン剤)と組み合わせて使用されてもよい。

20

【0350】

(睡眠構築:)

睡眠は、2つの生理的状态を備えている:非急速眼球運動(NREM)睡眠および急速眼球運動(REM)睡眠。NREM睡眠は、より深い睡眠を示しているより遅いパターンを有する4つの段階(各々は、次第に遅くなる脳波パターンによって特徴づけられる)を含む。いわゆるデルタ睡眠(NREM睡眠の第3段階および第4段階)は、最も深く、最も爽快な種類の睡眠である。多くの睡眠障害をもつ患者は、適切に第3段階および第4段階の元気を回復させる睡眠を成し遂げることができない。臨床用語において、患者の睡眠パターンが断片化していると記載されることは、患者が、第1段階および第2段階(半覚醒)の繰り返しで多くの時間を過ごしており、覚醒しており、深い睡眠は非常に少ない時間であることを意味する。本願明細書中で使用される場合、用語「断片化された睡眠構築」は

30

、個体(例えば、睡眠障害の患者)が、その睡眠時間の大多数でNREM睡眠の第1段階および第2段階を過ごし、限定された外的刺激によって覚醒状態を容易に生じ得る軽い睡眠時間を過ごすことを意味する。結果として、その結果、個体は、睡眠期間の全体にわたって頻繁な覚醒によって中断される浅い眠りの頻繁な期間を繰り返す。多くの睡眠障害は、断片化された睡眠構築によって特徴づけられる。例えば、睡眠について文句を言う多くの高

齢患者は、深い爽快な睡眠(NREM第3段階および第4段階)を長期間成し遂げるのが困難で、その代わりに大部分の睡眠時間をNREM睡眠第1段階および第2段階に費やす。

40

断片化された睡眠構築とは対照的に、本願明細書において使われる場合、用語「睡眠統合」は

、NREM睡眠期間、特に第3段階および第4段階およびそれらの睡眠期間の長さが増加する状態を意味する一方、覚醒の数および時間が減少することを意味する。本質的には、睡眠障害患者の構築は、夜の睡眠時間の増加および覚醒時間の減少、および遅い脳波の睡眠(第3段階および第4段階)により多くの時間を費やし、第1段階および第2段階のサイクルが減少する睡眠状態に統合される。記載の本発明の化合物は、前に断片化された睡眠を

有する患者がより長い、より一致した時間間隔で波睡眠を達成することができるため、

50

睡眠パターンを統合するのに効果的である。

【0351】

睡眠が第1段階から後期段階に移動するにつれて、心拍数および血圧は下がり、代謝速度およびグルコース消費は低下し、筋肉は弛緩する。通常の睡眠構築において、NREM睡眠は、全睡眠時間の約75%を形成し；第1段階は全睡眠時間の5から10%、第2段階は約45～50%、第3段階は約12%、第4段階は13から15%を占める。睡眠開始約90分後に、NREM睡眠は夜の第1のREM睡眠エピソードまでの道を与える。REMは全睡眠時間の約25%を形成する。NREM睡眠とは対照的に、REM睡眠は高い鼓動、呼吸および血圧および起きている状態においてみられるのと同様の他の生理的パターンによって特徴づけられる。それ故、REM睡眠は、「逆睡眠」として知られる。睡眠の開始はNREM睡眠の間に起こり、健康な成人で10～20分かかる。NREM睡眠の4つの段階はREM段階とともに1つの完全な睡眠サイクルを形成し、このサイクルは睡眠が持続する間繰り返され、通常は4回または5回繰り返される。睡眠のサイクル性は、規則的であり、信頼性が高く；REM時間は夜の間に、約90分ごとに起こる。しかし、第1のREM期間は最も短い傾向があり、しばしば10分未満しか続かず、一方、もっとも遅いREM期間は40分まで続く場合がある。年をとるにつれて、睡眠構築および睡眠の質を与える睡眠構築が変化するため、入眠までの時間がかかるようになり、睡眠の全時間が減少する。NREM（特に第3段階および第4段階）およびREM睡眠の両方が減少する。しかし、第1段階のNREM睡眠（最も軽い睡眠）は、年齢とともに増加する。

【0352】

本願明細書中で開示されるように、本発明の化合物はさらに、力を高める能力を有する（図28を参照）。本願明細書中で開示されるように、用語「力」は、NREM睡眠の間の0.5～3.5 Hzの範囲におけるEEG活性の期間の尺度を意味し、より深い、より爽快な睡眠の尺度であると思われる。力は、Process Sと呼ばれる理論上のプロセスの尺度であると仮定され、所与の睡眠時間の間に個体が経験する睡眠の量に逆比例して関連すると考えられる。睡眠は、ホメオスタシス機構によって制御され；それゆえに、睡眠が少なくなるほど、睡眠への衝動が大きくなる。Process Sが覚醒時間の間に構築され、力の睡眠中に最も効果的に放出されると考えられている。力は、睡眠時間前のProcess Sの大きさの尺度である。起きている時間が長いほど、Process Sが大きくなるか、または睡眠への衝動が大きくなり、NREM睡眠中の力が大きくなる。しかし、睡眠障害をもつ個体は、デルタ波睡眠を達成し維持することが困難であり、睡眠中に放出する能力が制限され、Process Sの構築が大きくなる。前臨床的および臨床的に試験される5-HT_{2A}逆アゴニストは、力での断眠を模倣し、5-HT_{2A}逆アゴニストで処置される睡眠障害により、より深くより爽快な睡眠を成し遂げることが可能なことを示唆する。このような同じ効果は、現在市場に出された薬物療法では観察されていない。加えて、睡眠のための現在市場に出された薬物療法は、二日酔いまたはGABAレセプターに関連する中毒のような副作用を有する。5-HT_{2A}逆アゴニストはGABAレセプターを標的としないため、これらの副作用は無関係である。

【0353】

（睡眠障害の主観的および客観的な決定：）

睡眠の開始、時間または質（例えば、強壯的な睡眠ではない、または元気を回復させる睡眠である）が不十分であるかまたは改良されているかを決定するために多くの方法が存在する。1つの方法は、患者の主観的な決定であり、例えば、起きたときに眠い感覚があるか、または元気を回復した感覚があるかである。他の方法は、別の睡眠中による患者の観察、例えば、患者がどれほど長く眠りに落ちているか、夜の間覚醒するまで何時間かかるか、眠っている間どれほど動いているか、などを含む。別の方法は、睡眠ポリグラフを用いた睡眠状態の客観的に測定することである。睡眠ポリグラフは、睡眠中の複数の電気生理パラメータのモニタリングであり、一般的にEEG活性の測定、電気眼球運動活性および電気筋運動記録活性の測定、および他の測定を含む。これらの結果は、観察と

ともに、睡眠刺激潜伏性（入眠までに必要とする時間）だけでなく、睡眠連続（睡眠および覚醒の総合的なバランス）および睡眠の質の指標であり得る睡眠統合（デルタ波または元気を回復させる睡眠における所要時間のパーセント）を測定することができる。

【0354】

睡眠ポリグラフで測定されることができる5つの異なった睡眠段階がある：急速眼球運動（REM）睡眠および非急速眼球運動（NREM）睡眠の4つの段階（第1、2、3および4段階）。第1段階のNREM睡眠は、覚醒から睡眠への過渡期であり、健康な成人において睡眠の約5%の時間を占める。第2段階のNREM睡眠は、特徴的なEEG波形（睡眠紡錘波およびK複合波）によって特徴づけられ、睡眠に費やす時間の約50%を占める。第3段階および第4段階のNREM睡眠は（まとめて徐波睡眠およびデルタ波睡眠として知られる）は、最も深いレベルの睡眠であり、睡眠時間の約10～20%を占める。REM睡眠は、この間に大多数の鮮明な夢が生じ、睡眠全体の約20～25%を占める。

10

【0355】

これらの睡眠段階は、夜全体にわたって、特有の時間的組織化を有する。NREM第3段階および第4段階は、最初は夜の3分の1～半分を占め、断眠に応答して期間が増加する傾向がある。REM睡眠は、夜の間に周期的に起こる。NREM睡眠は80～100分ごとに交替する。REM睡眠時間は、朝になるにつれて持続時間が増加する。ヒトの睡眠は、さらに寿命全体で特徴的に変化する。幼児期および思春期の大量の徐波睡眠を有する相対的に安定している状態の後、睡眠持続性および深さは、成人年齢の範囲にわたって悪化していく。この悪化は、覚醒および第1段階の睡眠の増加および第3段階および第4段階の減少によって反映される。

20

【0356】

それに加えて、本発明の化合物は、過剰な昼間睡魔（例えばナルコレプシー）によって特徴づけられる睡眠障害の処置のために有効であり得る。セロトニン_{5HT_{2A}}レセプターでの逆アゴニストは、過剰な昼間睡魔を減らし得る夜の睡眠の質を高める。

【0357】

従って、本発明の別の局面は、睡眠障害の処置のための本発明の化合物の治療的使用に関する。本発明の化合物は、セロトニン_{5HT_{2A}}レセプターでの強力な逆アゴニストであり、以下の1つ以上を促進することによって睡眠障害の処置において有効である：REM睡眠に影響を与えることなく、入眠までの期間（睡眠導入の尺度）を減らすこと、夜間覚醒

30

の数を減らすこと、デルタ波睡眠の時間量（睡眠の質の向上および睡眠統合の基準）を延ばすこと

。それに加えて、本発明の化合物は、単一療法としてまたは睡眠導入剤、例えば、限定されないが、抗ヒスタミン薬と組み合わせて有効である。

【0358】

（6．糖尿病関連の病理学）

高血糖が糖尿病性末梢神経疾患（DPN）、糖尿病性腎症（DN）および糖尿病性網膜症（DR）のような糖尿病合併症の病理学の主な理由であるが、糖尿病患者においてセロ

40

トニン濃度が血漿で増加することは、疾患の進行において役割を果たすと考えられている（Pietraszek, M. H., et al. Thrombosis Res. 1992, 66(6), 765-74; and Andrzejewski - Buczek J, et al., Klin Oczna. 1996; 98(2), 101-4）。セロトニンは、血管痙攣および血小板凝集の増加において役割を果たすと考えられている。微小血管血流を改良することは、糖尿病合併症に有益であり得る。

【0359】

CameronおよびCotter, Naunyn Schmiedeberg's A

50

rch Pharmacol. 2003 Jun; 367(6):607-14による最近の研究は、リタンセリンおよびサルボグレートを含む、 $5H_{2A}$ アンタゴニストの実験的薬物 AT-1015 および他の非特異的 $5H_{2A}$ アンタゴニストを使用している。

これらの試験から、すべての3つの薬物が、糖尿病ラットにおいて19.8%の坐骨の運動伝導欠損の顕著な相関関係(82.6~99.7%)を有し得ることがわかった。同様に、坐骨の神経内膜血流および伏在の感覚伝導速度の44.7%および14.9%の減少が完全に逆転した。

【0360】

別個の患者の試験では、糖尿病性腎症の発症または進行の予防についてサログレレートが評価された(Takahashi, T., et al., Diabetes Res Clin Pract. 2002 Nov; 58(2): 123-9)。24時間の処置トライアルでは、サルボグレレートは、尿アルブミン排泄物のレベルを顕著に下げた。

【0361】

(7. 緑内障)

5-HT₂ レセプターアンタゴニストの局所眼投与は、サルの眼内圧(IOP)を減少させ(Chang et al., J. Ocul Pharmacol 1:137-147 (1985))、ヒトのIOPを減少させ(Mastropasqua et al., Acta Ophthalmol Scand Suppl 224: 24-25 (1997))、これらは、緑内障と関連する眼の高血圧の処置において同様の化合物(例えば、5-HT_{2A} 逆アゴニスト)の有用性を示す。5-HT_{2A} レセプターアンタゴニストケタンセリン(Mastropasqua、前出)およびサルボグレレート(Takenaka et al., Invest Ophthalmol Vis Sci 36:S734 (1995))は、緑内障の患者において顕著にIOPを下げることを示された。

【0362】

(本発明の代表的な方法:)

本発明の1つの局面は、5-HT_{2A} セロトニンレセプターと本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物または薬学的組成物とを接触させることによる、5-HT_{2A} セロトニンレセプターの活性を調整するための方法を包含する。

【0363】

本発明の1つの局面は、治療有効量の本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物または薬学的組成物をそれを必要とする個体に投与する工程を包含する、個体における血小板凝集を予防または処置するための方法を包含する。

【0364】

本発明の1つの局面は、治療有効量の本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物または薬学的組成物をそれを必要とする個体に投与する工程を包含する、個体において冠状動脈疾患、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、アングナ、脳卒中、心房性細動からなる群から選択される徴候を予防または処置するための方法を包含する。

【0365】

本発明の1つの局面は、治療有効量の本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物または薬学的組成物をそれを必要とする個体に投与する工程を包含する、血管形成術または冠状動脈バイパス手術を受けた個体における血餅形成の危険性を低下させる予防または処置のための方法を包含する。

【0366】

本発明の1つの局面は、治療有効量の本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物または薬学的組成物をそれを必要とする個体に投与する工程を包含する、心房性細動を罹患する個体の血餅形成の危険性を低下させる予防または処置のための方法を包含する。

【 0 3 6 7 】

本発明の 1 つの局面は、治療有効量の本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物または薬学的組成物をそれを必要とする個体に投与する工程を包含する、個体における喘息を予防または処置するための方法を包含する。

【 0 3 6 8 】

本発明の 1 つの局面は、治療有効量の本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物または薬学的組成物をそれを必要とする個体に投与する工程を包含する、個体における喘息の症状を予防または処置するための方法を包含する。

【 0 3 6 9 】

本発明の 1 つの局面は、治療有効量の本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物または薬学的組成物をそれを必要とする個体に投与する工程を包含する、個体における精神障害またはそれらの症状を予防または処置するための方法を包含する。いくつ

10

かの実施形態では、個体は、認知症を発症していない高齢の個体である。

【 0 3 7 0 】

本発明の 1 つの局面は、治療有効量の本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物または薬学的組成物をそれを必要とする個体に投与する工程を包含する、痴呆を罹患する個体における精神障害またはそれらの症状を予防または処置するための方法を包

含する。いくつかの実施形態では、痴呆は、神経系の変性疾患に起因する。いくつかの実施形態では、痴呆は、アルツハイマー病、レヴィー小体病、パーキンソン病またはハンチントン病である。いくつかの実施形態では、痴呆は、血管に影響を及ぼす疾患に起因する。いくつかの実施形態では、痴呆は、脳卒中または多発脳梗塞性痴呆症に起因する。

20

【 0 3 7 1 】

本発明の 1 つの局面は、治療有効量のドーパミン D 2 レセプターアンタゴニストおよび本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物または薬学的組成物をそれを必要とする個体に投与する工程を包含する、行動障害、薬物誘発性精神病、興奮性精神病、

ジルドラツレット症候群、躁病、器質精神病または N O S 精神病、精神病性障害、精神病、急性の精神分裂症、慢性精神分裂症、N O S 精神分裂症からなる群から選択される徴候の少なくとも 1 つに苦しむ個体を予防または処置するための方法を包含する。いくつかの実施形態では、ドーパミン D 2 レセプターアンタゴニストは、ハロペリドールである。

30

【 0 3 7 2 】

本発明の 1 つの局面は、治療有効量のドーパミン D 2 レセプターアンタゴニストおよび本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物または薬学的組成物をそれを必要とする個体に投与する工程を包含する、幼児自閉症、ハンチントン舞蹈病、または化学療法または化学療法の抗体からの嘔気および嘔吐をもつ個体を予防または処置するための方法を包含する。いくつかの実施形態では、ドーパミン D 2 レセプターアンタゴニストは、ハロペリドールである。

【 0 3 7 3 】

40

本発明の 1 つの局面は、治療有効量のドーパミン D 2 レセプターアンタゴニストおよび本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物または薬学的組成物をそれを必要とする個体に投与する工程を包含する、個体における精神分裂症を予防または処置するための方法を包含する。いくつかの実施形態では、ドーパミン D 2 レセプターアンタゴニストは、ハロペリドールである。

【 0 3 7 4 】

本発明の 1 つの局面は、治療有効量の本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物または薬学的組成物をそれを必要とする個体に投与する工程を包含する、精神分裂症に苦しむ個体へのハロペリドールの投与によって誘発される精神分裂症の負の症状を軽減する予防または処置のための方法を包含する。いくつかの実施形態では、ハロペ

50

リドールおよび化合物または薬学的組成物は、別々の剤形において投与される。いくつかの実施形態では、ハロペリドールおよび化合物または薬学的組成物は、単一の剤形において投与される。

【0375】

本発明の1つの局面は、治療有効量の本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物または薬学的組成物をそれを必要とする個体に投与する工程を包含する、個体における睡眠障害を予防または処置するための方法を包含する。

【0376】

いくつかの実施形態では、睡眠障害は睡眠不全である。いくつかの実施形態では、睡眠不全は、精神生理性不眠症、睡眠状態誤認、特発性不眠症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、中枢性睡眠無呼吸症候群、中枢性肺泡低換気症候群、周期性四肢運動障害、下肢静止不能症候群、不適切睡眠衛生、環境性睡眠障害、高度不眠症、適応睡眠障害、不十分睡眠症候群、限度設定睡眠障害、入眠時随伴障害、夜間摂食症候群、催眠剤依存性睡眠障害、刺激剤依存性睡眠障害、アルコール依存性睡眠障害、毒物因性睡眠障害、時差帯域移動症候群（ジェット時差症候群）、交代勤務睡眠障害、不規則型睡眠 - 覚醒障害、睡眠相遅延症候群、睡眠相前進症候群および非24時間型睡眠覚醒障害からなる群から選択される。

10

【0377】

いくつかの実施形態では、睡眠障害は錯眠である。いくつかの実施形態では、錯眠は、錯乱覚醒、夢遊症および夜驚症、律動性運動障害、睡眠跳起症、寝言および夜間脚痙攣からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、睡眠障害は、過剰な日中睡眠、例えばナルコレプシーによって特徴付けられる。

20

【0378】

いくつかの実施形態では、睡眠障害は医学的疾患または精神医学的疾患と関連する。いくつかの実施形態では、睡眠障害は、医学的障害または精神障害を伴う。いくつかの実施形態では、医学的障害または精神障害は、精神病、気分障害、不安障害、恐慌症、アルコール中毒、脳変性障害、痴呆、パーキンソニズム、致命的な家族性不眠症、睡眠関連の癲癇、睡眠時電気的てんかん重積、睡眠関連の頭痛、眠り病、夜間の心臓乏血、慢性閉塞性肺疾患、睡眠関連の喘息、睡眠関連の胃食道逆流、消化性潰瘍疾患、結合組織炎症候群、変形性関節症、慢性関節リウマチ、線維筋痛および術後睡眠障害からなる群から選択される。

30

本発明の1つの局面は、治療有効量の本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物または薬学的組成物をそれを必要とする個体に投与する工程を包含する、個体における糖尿病関連障害を予防または処置するための方法を包含する。

【0379】

いくつかの実施形態では、糖尿病関連障害は、糖尿病性末梢神経疾患である。

【0380】

いくつかの実施形態では、糖尿病関連障害は、糖尿病性腎症である。

【0381】

いくつかの実施形態では、糖尿病関連障害は、糖尿病性網膜症である。

【0382】

本発明の1つの局面は、緑内障または異常な眼内圧を有する眼の他の疾患を予防または処置するための方法を包含する。

40

【0383】

本発明の1つの局面は、本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物と薬学的に受容可能なキャリアとを混合する工程を包含する、組成物を調製するためのプロセスを包含する。

【0384】

本発明の1つの局面は、 $5HT_{2A}$ により媒介される障害の予防または処置において使用するための医薬を製造するための化合物の使用である。

【0385】

50

本発明の1つの実施形態は、 $5HT_{2A}$ により媒介される障害が血小板凝集である、 $5HT_{2A}$ により媒介される障害の予防または処置において使用するための医薬を製造するための化合物の使用である。

【0386】

本発明の1つの実施形態は、 $5HT_{2A}$ により媒介される障害が、冠状動脈疾患、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、アンギナ、脳卒中、および心房性細動からなる群から選択される、 $5HT_{2A}$ により媒介される障害の予防または処置において使用するための医薬を製造するための化合物の使用である。

【0387】

本発明の1つの実施形態は、 $5HT_{2A}$ により媒介される障害が、血管形成術または冠状動脈バイパス手術を受けた個体の血餅形成である、 $5HT_{2A}$ により媒介される障害の予防または処置において使用するための医薬を製造するための化合物の使用である。

【0388】

本発明の1つの実施形態は、 $5HT_{2A}$ により媒介される障害が心房性細動を罹患する個体の血餅形成である、 $5HT_{2A}$ により媒介される障害の予防または処置において使用するための医薬を製造するための化合物の使用である。

【0389】

本発明の1つの実施形態は、 $5HT_{2A}$ により媒介される障害が喘息である、 $5HT_{2A}$ により媒介される障害の予防または処置において使用するための医薬を製造するための化合物の使用である。

【0390】

本発明の1つの実施形態は、 $5HT_{2A}$ により媒介される障害が喘息の症状である、 $5HT_{2A}$ により媒介される障害の予防または処置において使用するための医薬を製造するための化合物の使用である。

【0391】

本発明の1つの実施形態は、 $5HT_{2A}$ により媒介される障害が精神障害またはそれらの症状である、 $5HT_{2A}$ により媒介される障害の予防または処置において使用するための医薬を製造するための化合物の使用である。いくつかの実施形態では、個体は、認知的にインタクトな初老の個体である。

【0392】

本発明の1つの実施形態は、 $5HT_{2A}$ により媒介される障害が痴呆を罹患する個体における精神障害またはそれらの症状である、 $5HT_{2A}$ により媒介される障害の予防または処置において使用するための医薬を製造するための化合物の使用である。いくつかの実施形態では、痴呆は、神経系の変性疾患に起因する。いくつかの実施形態では、痴呆は、アルツハイマー病、レヴィー小体病、パーキンソン病またはハンチントン病である。いくつかの実施形態では、痴呆は、血管に影響を及ぼす疾患に起因する。いくつかの実施形態では、痴呆は、脳卒中または多発脳梗塞性痴呆症に起因する。

【0393】

本発明の1つの実施形態は、 $5HT_{2A}$ により媒介される障害が行動障害、薬物誘発性精神病、興奮性精神病、ジルドラツレット症候群、躁病、器質精神病またはNOS精神病、精神病性障害、精神病、急性の精神分裂症、慢性精神分裂症、NOS精神分裂症からなる群から選択される、 $5HT_{2A}$ により媒介される障害の予防または処置において使用するための医薬を製造するための化合物の使用である。いくつかの実施形態では、ドーパミンD2レセプターアンタゴニストは、ハロペリドールである。

【0394】

本発明の1つの実施形態は、 $5HT_{2A}$ により媒介される障害が幼児自閉症、ハンチントン舞蹈病、または化学療法または化学療法の抗体からの嘔気および嘔吐である、 $5HT$

10

20

30

40

50

$2A$ により媒介される障害の予防または処置において使用するための医薬を製造するための化合物の使用である。いくつかの実施形態では、ドーパミンD2レセプターアンタゴニストは、ハロペリドールである。

【0395】

本発明の1つの実施形態は、 $5HT_{2A}$ により媒介される障害が精神分裂症である、 $5HT_{2A}$ により媒介される障害の予防または処置において使用するための医薬を製造するための化合物の使用である。いくつかの実施形態では、ドーパミンD2レセプターアンタゴニストは、ハロペリドールである。

【0396】

本発明の1つの実施形態は、 $5HT_{2A}$ により媒介される障害がハロペリドールの投与によって誘発される精神分裂症の負の症状である、 $5HT_{2A}$ により媒介される障害の予防または処置において使用するための医薬を製造するための化合物の使用である。

【0397】

本発明の1つの実施形態は、ハロペリドールおよび化合物または薬学的組成物が別々の剤形において投与される、 $5HT_{2A}$ により媒介される障害の予防または処置において使用するための医薬を製造するための化合物の使用である。

【0398】

本発明の1つの実施形態は、ハロペリドールおよび化合物または薬学的組成物が単一の剤形において投与される、 $5HT_{2A}$ により媒介される障害の予防または処置において使用するための医薬を製造するための化合物の使用である。

【0399】

本発明の1つの局面は、治療によるヒトまたは動物体の処置方法において使用するための本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物である。

【0400】

本発明の1つの局面は、治療によるヒトまたは動物体における $5HT_{2A}$ により媒介される障害の処置方法において使用するための本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物である。

【0401】

本発明の1つの局面は、治療によるヒトまたは動物体において、本願明細書中に記載されるような睡眠障害の処置方法において使用するための本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物である。

【0402】

本発明の1つの局面は、治療によるヒトまたは動物体における血小板凝集の処置方法において使用するための本願明細書中に記載される実施形態のいずれかにかかる化合物である。

【0403】

(薬学的組成物)

本発明のさらなる局面は、本願明細書中に記載されるような1つ以上の化合物と1つ以上の薬学的に受容可能なキャリアとを含む薬学的組成物に関する。いくつかの実施形態は、本発明の化合物と薬学的に受容可能なキャリアとを含む薬学的組成物に関する。

【0404】

本発明のいくつかの実施形態は、本願明細書中に開示される実施形態の化合物のいずれかに従う少なくとも1つの化合物と薬学的に受容可能なキャリアとを混合する工程を含む。

【0405】

処方物は、典型的には、活性化合物と液体とを均一に混合することによって、または固体キャリアに均一分割することによって、または必要な比率においてその両方によって、および必要な場合、得られた混合物を所望の形状に成形することによって、任意の適切な方法によって調製されてもよい。

【0406】

従来の賦形剤、例えば、結着剤、充填剤、受容可能な湿潤剤、成形潤滑剤および崩壊剤が、内服のための錠剤およびカプセルにおいて使われてもよい。内服のための液体製剤が、溶液、エマルジョン、水性または油性懸濁液およびシロップの形態であってもよい。あるいは、経口調製物は、使用前に水または他の適切な液状ビヒクルによって再構成されることができる乾燥粉末の形であってもよい。追加の添加物（例えば懸濁剤または乳化剤）、非水溶溶媒（食用油を含む）、防腐剤および調味料および着色剤が液体製剤に加えられてもよい。非経口の剤型は、本発明の化合物を適切な液状ビヒクルに溶かすことによって調製されてもよく、適当なバイアルまたはアンプルを満たし、封止する前に溶液を殺菌濾過してもよい。これらは、投薬形態を調製するための当該技術分野で周知の多くの適切な方法のいくつかの例である。

10

【0407】

本発明の化合物は、当該技術分野で周知の多くの技術を用いて薬学的組成物に処方化することができる。適切な薬学的に受容可能なキャリアは、本願明細書中で述べられる以外に、当該技術分野で公知であり；例えば、Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000, Lippincott Wilkins, (Editors: Gennaro, A. R., et al.) を参照。

【0408】

予防または処置のために、本発明の化合物が、代替的な用途において、原材料または純粋な化学物質として投与されることが可能であるが、薬学的に受容可能なキャリアをさらに含む薬学的処方物または組成物として化合物または活性成分が存在することが好ましい。

20

【0409】

本発明はさらに、本発明の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩または誘導体と、1つ以上のそれらの薬学的に受容可能なキャリアおよび/または予防成分とを含む薬学的処方物を提供する。キャリアは、処方物の他の成分と適合性であり、それらの受容者に対してあまり有害ではないという意味で「受容可能で」なければならない。

【0410】

薬学的処方物としては、経口の、直腸の、鼻の、局所（頬および舌下を含む）、膣のまたは非経口の（筋肉内、皮下、および、静脈内を含む）投与のために適したものの、または吸入による投与、吸入法または経皮パッチに適した形態におけるものが挙げられる。経皮パッチは、薬物の分解を最小限にしつつ、効果的な様式で吸収するための薬物を存在させるために、薬物を制御された速度で分配する。典型的には、経皮パッチは、非浸透性の支持体層、単一の感圧接着剤および剥離ライナーを有する取り外し可能な保護膜を含む。当業者は、熟練者の必要性に基づいて所望の有効な経皮パッチを製造するための適切な技術を理解し、認識する。

30

【0411】

本発明の化合物は、従来のアジュバント、キャリアまたは希釈剤と共に、薬学的処方物およびそれらの投薬形態に配置され、このような形態で、すべて経口使用のために、固体（例えば、錠剤または充填されたカプセル）または液体（溶液、懸濁液、エマルジョン、エリキシル、ゲルまたはこれらが充填されたカプセル）として、直腸投与のために坐薬の形態で；または非経口使用（皮下を含む）のための滅菌の注射可能な溶液の形態で使用されてもよい。このような薬学的組成物およびそれらの単位投薬形態は、さらなる活性化合物または原理の存在下または非存在下で、従来の成分を従来の比率で含んでもよく、このような単位投薬形態は、使用される毎日の意図された投薬範囲に相応した任意の適切な有効量の活性成分を含有してもよい。

40

【0412】

経口投与のために、薬学的組成物は、錠剤、カプセル、懸濁液または液体の形態であってもよい。薬学的組成物は、好ましくは、特定量の活性成分を含有する投薬単位の形態で製造される。このような投薬単位の例は、従来の添加物（例えばラクトース、マンニトール

50

ル、トウモロコシ澱粉またはジャガイモ澱粉)；結合剤(例えば結晶性セルロース、セルロース誘導体、アカシア、トウモロコシ澱粉またはゼラチン)；崩壊剤(例えばトウモロコシ澱粉、ジャガイモ澱粉またはナトリウムカルボキシメチルセルロース)；そして潤滑剤(例えばタルクまたはステアリン酸マグネシウム)を有する、カプセル、錠剤、粉末、顆粒または懸濁液である。活性成分はさらに、組成物として注射されることによって投与されてもよく、例えば、食塩水、デキストロースまたは水は、適切な薬学的に受容可能なキャリアとして使用されてもよい。

【0413】

本発明の化合物またはそれらの溶媒和物または生理学的に機能性の誘導体は、薬学的組成物において活性成分として、特に、 $5-HT_{2A}$ レセプターモジュレーターとして使用することができる。用語「活性成分」は、「薬学的組成物」の内容物を定義し、薬学的利益を与えないものとして一般的に認識される「不活性成分」と対照的に、主要な薬理効果を提供する薬学的組成物の成分を意味する。

【0414】

本発明の化合物を用いる場合の用量は、広範囲な制限内で変動させることができ、医師にとって通常のものであり、知られており、各々の個々の症例における個体の状態によって調整される。用量は、例えば、処置される病気の性質および重篤性、患者の状態、使用される化合物に依存するか、または急性または慢性疾患状態が処置されるかまたは予防が行われるか否か、またはさらなる活性成分が本発明の化合物に加えて投与されるか否かに依存する。本発明の代表的な用量としては、限定されないが、約0.001mg～約5000mg、約0.001mg～約2500mg、約0.001mg～約1000mg、約0.001～約500mg、約0.001～約250mg、約0.001～約100mg、約0.001～約50mg、約0.001～約25mgが挙げられる。複数回の用量が1日あたりに投与され、特に相対的に多い量が必要であると考えられる場合、例えば、2、3、または4回投与される。個体に依存して、および患者の医師または介護者から適切であると考えられる場合、本願明細書中に記載される投薬量から上方修正または下方修正する必要がある場合がある。

【0415】

処置における使用のために必要な活性成分、またはそれらの活性塩または誘導体の量は、選択される特定の塩とともにだけでなく、投与経路、処置される状態の性質、患者の年齢および状態とともに変動し、究極的には、付き添いの医師または臨床医の裁量である。概して、当業者は、モデル系(概して動物モデル)において得られたインビボデータを別の系(例えばヒト)に外挿する方法を理解する。いくつかの状況において、これらの外挿は、別の(例えば哺乳動物、好ましくはヒト)と比較した、単に動物モデルの重量に基づく場合があるが、よりしばしば、これらの外挿は単に重量には基づかず、むしろ種々の因子を組み込む。代表的な因子としては、患者の種類、年齢、体重、性別、食事および医学的状态、疾患の重篤度、投与経路、使用される特定の化合物の薬理学的考慮、例えば、活性、効力、薬動力学プロファイルおよび毒物学プロファイル、薬物送達系が使用されるか否か、急性または慢性疾患状態が処置されるか否か、または予防が行われるか否か、またはさらなる活性成分が本発明の化合物に加えておよび薬物の組み合わせの一部として投与されるかが挙げられる。本発明の化合物および/または組成物を用いて疾患状態を処置するための投薬法は、上に引用されるような種々の因子に従って選択される。従って、使用される実際の投薬法は広範囲に変動してもよく、それゆえに、好ましい投薬法から逸脱してもよく、当業者は、これらの典型的な範囲の外側の投薬および投薬法を試験することができ、適切な場合、本発明の方法において使用してもよいことが認識される。

【0416】

所望の投薬は、簡便に、単回投薬または適切な間隔で何回かにわけて、例えば、1日に2回、3回、4回またはそれ以上の投与回数で投与されてもよい。それらの分割された投薬は別個の大まかに間隔をあけた投与にさらに分割されてもよい。1日の投薬量は分割されてもよく、適切であると考えられるため特に比較的大量に投与される場合、いくつか

10

20

30

40

50

、例えば、2、3または4回の部分投与が行われる。適切な場合、個体の挙動に依存して、示される1日の投薬量を上方修正または下方修正する必要がある場合がある。

【0417】

本発明の化合物は、多種多様な経口および非経口の剤形において投与可能である。以下の剤形が、活性成分として、本発明の化合物または本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩を含んでもよいことは、当業者にとって明らかである。

【0418】

本発明の化合物から薬学的組成物を調製するために、適切な薬学的に受容可能なキャリアの選択は、固体、液体または両方の混合物のいずれかであることができる。固体形態の調製物としては、粉末、錠剤、ピル、カプセル、サシェ、坐薬、および分散可能な顆粒が挙げられる。固体キャリアは、希釈剤、香味剤、可溶化剤、潤滑剤、懸濁剤、結合剤、防腐剤、錠剤崩壊剤、またはカプセル化材料として作用し得る1つ以上の基質であることができる。

【0419】

粉末において、キャリアは、微細に分割された活性成分を有する混合物における微粉固体である。

【0420】

錠剤において、活性成分は、適切な比率の必要な結合能を有するキャリアを混ぜ合わされ、所望の形状およびサイズに圧縮される。

【0421】

粉および錠剤は、種々の割合の活性化合物を含有してもよい。粉末または錠剤中の代表的な量は、活性化合物0.5～約90%を含有してもよい；しかし、熟練者は、この範囲を超える量が必要な場合を知っている。粉末および錠剤のための適切なキャリアは、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、乳糖、ペクチン、デキストリン、スターチ、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルメチルセルロ

ースナトリウム、低融点ワックス、カカオ脂などである。用語「調製」は、カプセルを提供するキャリアとしてカプセル化材料を用いた活性化合物の処方化を含むことが意図され、ここで、活性成分は、キャリアの存在下または非存在下で、キャリアに取り囲まれ、それらと会合する。同様に、サシェおよびロゼンジが含まれる。錠剤、粉末、カプセル、ピル、サシェおよびロゼンジが、経口投与のために適切な固体形態として使用可能である。

【0422】

坐薬を調製するために、低融点ワックスをまず溶融し、活性成分を攪拌することによってその中に均一に分散させる。融解した均一な混合物は、その後、便利な大きさを設定された型に注入され、冷却され、凝固する。

【0423】

腔内投与に適した処方物は、本活性成分に加えて、適切であると当該技術分野で知られたキャリアを含有する、ベッサリー、タンポン、クリーム、ペースト、泡沫または噴霧体として存在してもよい。

【0424】

液体形態の調製物としては、溶液、懸濁液および乳濁液、例えば水または水プロピレングリコール溶液が挙げられる。例えば、注射剤液状製剤は、ポリエチレングリコール水溶液の溶液として処方化することができる。注射可能な調製物、例えば、滅菌の注射可能な水溶液または油性懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いて、公知の技術に従って処方化されてもよい。滅菌の注射可能な調製物はさらに、非毒性の非経口的に受容可能な希釈剤または溶媒中の滅菌の注射可能な溶液または懸濁液、例えば、1,3-ブタンジオールの溶液であってもよい。使用され得る受容可能なビヒクルおよび溶媒は、水、リンゲル液および等張食塩液である。それに加えて、滅菌の固化油が、溶媒または懸濁媒体として簡便に使用される。この目的のために、任意の穏やかな不揮発性油が、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含んで使用されてもよい。それに加えて、

脂肪酸、例えばオレイン酸は、注射可能な調製物における使用を見出されている。

【0425】

本発明に従う化合物は、このように非経口投与（例えば注射、例えば、ボーラス注射または持続的な点滴による）のために処方化されてもよく、アンプル、予め満たされた注射器、少量の注入または防腐剤を添加された複数投与用コンテナにおける単位投薬形態で存在してもよい。薬学的組成物は、油性ビヒクルまたは水性ビヒクル中の懸濁液、溶液、またはエマルジョンこのような形態でなされてもよく、処方化剤（例えば、懸濁剤、安定化剤、および／または分散剤）を含有してもよい。または、活性成分は、例えば、適切なビヒクル（例えば、滅菌の、発熱性物質を含まない水）を用いて使用前に再構築するために、滅菌固体の無菌単離または溶液からの凍結乾燥によって得られる粉末形態であってもよい。

10

【0426】

経口使用のために適切な水性処方物は、活性成分を水に溶解または懸濁させ、適切な着色剤、香味剤、安定化剤および増粘剤を所望な場合に添加することによって調製することができる。

【0427】

経口使用のために適切な水性処方物は、粘性物質、例えば天然または合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および他のよく知られた懸濁剤と共に、微細な活性成分を水に分散させることによって調製することができる。

20

【0428】

使用前に短時間で経口投与のための液体形態の調製物に変換されることが意図される固体形態の調製物も含まれる。このような液体状態としては、溶液、懸濁液、エマルジョンが挙げられる。これらの調製物は、活性成分に加えて、着色剤、香味剤、安定化剤、バッファー、人工甘味料および天然甘味料、分散剤、増粘剤、溶解剤などを含有してもよい。

【0429】

表皮に対する局所投与のために、本発明による化合物は、軟膏、クリームまたはローション剤として、または経皮パッチとして処方化されてもよい。

【0430】

軟膏およびクリームは、たとえば、適切な増粘剤および／またはゲル化剤の添加とともに水性または油性ベースを用いて処方化されてもよい。ローションは、水性または油性ベースを用いて処方されてもよく、概して、さらに1つ以上の乳化剤、安定化剤、分散剤、沈澱防止剤、増粘剤または着色剤を含有する。

30

【0431】

口中の局所投与に適している処方物としては、風味をつけたベース（通常は、ショ糖およびアカシアまたはトラガカント）中の活性薬剤を含むロゼンジ；不活性ベース（例えば、ゼラチンおよびグリセリンまたはショ糖およびアカシア）中に活性成分を含むパステル；そして適切な液体キャリア中に活性成分を含むうがい薬が挙げられる。

【0432】

溶液または懸濁液は、従来手段、例えば、スポイト、ピペットまたはスプレーを用いて鼻腔に直接適用される。処方物は、1回または複数回の投薬形態において提供されてもよい。スポイトまたはピペットの後者の場合には、適切な所定の体積の溶液または懸濁液を患者に投与することによって達成されてもよい。スプレーの場合には、例えば、スプレーポンプを霧状にするアトマイザを用いて達成されてもよい。

40

【0433】

気道に対する投与はまた、エアロゾル処方物を用いて達成されてもよく、ここで、活性成分は、適切な噴霧剤を用いて加圧パック中に提供されてもよい。本発明の化合物またはそれらを含む薬学的組成物がエアロゾル（例えば、鼻用エアロゾル）として、または吸入によって投与される場合、例えば、スプレー、噴霧器、ポンプ噴霧器、吸入装置、定量噴霧式吸入器または乾燥粉末吸入器を用いて行うことができる。エアロゾルとして
の本発明の化合物を投与するための薬学的形態は、当業者に周知のプロセスによって調製

50

することができる。それらの調製のために、例えば、本発明の化合物の水中の溶液または分散液、水/アルコール混合物または適切な食塩水溶液は、従来の添加剤（例えばベンジルアルコール）または他の適切な防腐剤、バイオアベイラビリティを増加させるための吸収促進剤、安定化剤、分散剤および他の剤、および適切な場合、従来の噴霧剤、例えば、二酸化炭素、 CF_4 、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタンまたはジクロロテトラフルオロエタンなどを用いて使用することができる。エアロゾルはさらに、簡便に、レシチンのような界面活性剤を含有してもよい。薬剤の投薬は、計量されたバルブの供給によって制御されてもよい。

【0434】

気道に対する投与のために意図される処方物（鼻腔内処方物を含む）では、化合物は、一般的に、小さな粒径、例えば、10ミクロン以下のオーダー粒径のを有する。このような粒径は、当該技術分野で公知の手段、例えば、微粉化によって得られてもよい。所望な場合、活性成分の持続性放出を与えるように適した処方物が使用されてもよい。

【0435】

または、活性成分は乾燥粉末の形態、例えば、適切な粉末ベース（例えば、ラクトース、澱粉、澱粉誘導体（例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルピロリドン（PVP）））中の化合物の粉末混合物の形態で提供されてもよい。簡便には、粉末キャリアは、鼻腔中でゲルを形成する。粉末処方物は、単位投薬形態、例えば、例えば、ゼラチンカプセルまたはカートリッジまたは吸入器を用いて投与され得るブリスターパックの形態で存在してもよい。

【0436】

薬学的調製物は、好ましくは単位投薬形態である。このような形態は、調製物は、適切な量の活性成分を含有する単位投薬量に分けられる。単位投薬形態は、パッケージ化調製物、別個の量の調製物を含有するパッケージ、例えば、パッケージ化錠剤、カプセル、およびバイアルまたはアンプル中の粉末であることができる。さらに、単位投薬形態は、カプセル、錠剤、サシェ、またはロゼンジであることができ、またはパッケージ化形態中の適切な数のこれらの任意のものであることができる。

【0437】

経口投与のための錠剤またはカプセルおよび静脈内投与のための液体は、好ましい組成物である。

【0438】

本発明にかかる化合物は、必要に応じて、無機酸および有機酸を含む薬学的に受容可能な非毒性の酸から調製される薬学的に受容可能な酸付加塩を含む薬学的に受容可能な塩として存在してもよい。代表例としては、限定されないが、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、ジクロロ酢酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、シュウ酸、p-トルエンスルホン酸など、例えば、Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)（その全体が本願明細書中に参考として組み込まれる）に

【0439】

酸付加塩は、化合物合成の直接生成物として得られてもよい。代替法では、遊離塩基は、適切な酸を含有する適切な溶媒に溶解し、溶媒を蒸発させるかまたは塩と溶媒とを分離することによって塩を単離してもよい。本発明の化合物は、当業者に公知の方法を用いて標準的な低分子量の溶媒との溶媒和物を形成してもよい。

【0440】

本発明の化合物は「プロドラッグ」に変換することができる。用語「プロドラッグ」は、当該技術分野で公知の特定の化学基で修飾され、個体に投与される場合、これらの基が生態変換を受け親化合物を与える化合物を指す。プロドラッグは、本発明の化合物の性質

10

20

30

40

50

を改変または除去するような一時的な様式で使用される1つ以上の特定の非毒性保護基を含有する本発明の化合物として見ることができる。1つの一般的な局面では、「プロドラッグ」アプローチは、経口吸収を容易にするために使用される。完全な議論は、T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 (これらの両方はその全体が本明細書中に参考として組み込まれる)中に与えられる。

10

【0441】

本発明のいくつかの実施形態は、本願明細書中に開示される実施形態の任意の化合物の少なくとも1つの化合物を、本願明細書中に記載されるような少なくとも1つの既知の薬学的薬剤と薬学的に受容可能なキャリアとともに混合する工程を包含する、「併用療法」のための薬学的組成物を製造する方法を含む。

【0442】

5-HT_{2A} レセプターモジュレーターが薬学的組成物中の活性成分として使用される場合、単にヒトにおいてのみの使用が意図されるだけでなく、他の非ヒト哺乳動物においての使用も意図される。実際に、動物の保健における最近の進歩により、家畜動物(例えば、ネコおよびイヌ)および他の家畜動物(例えば、ウシ、ニワトリ、魚など)における5-HT_{2A}により媒介される疾患または障害を処置するための活性薬剤(例えば、5-HT_{2A} レセプターモジュレーター)の使用のための考察が与えられている。当業者は、この種の設定において、この種の化合物の有用性を理解することを容易にしたと思われる。

20

【0443】

(他の有用性)

本発明の別の目的は、組織サンプル、例えば、ヒトにおける5-HT_{2A} レセプターを局在化および定量するための、および放射能標識された化合物の結合を阻害することによって5-HT_{2A} レセプターリガンドを同定するための、インビトロおよびインビボの両方での放射能イメージングおよびアッセイにおいて有用な、放射能標識された本発明の化合物に関する。本発明のさらなる目的は、このような放射能標識された化合物を含む新規な5-HT_{2A} レセプターアッセイを開発することである。

30

【0444】

本発明は、本発明の同位元素敵に標識された化合物を包含する。「同位元素的に」または、「放射性同位元素で標識された」化合物は、本願明細書中で開示される化合物と同一であるが、1つ以上の原子が、天然に典型的に見出される(すなわち、天然に生じる)原子数または質量数とは異なる原子数または質量数を有する原子によって交換または置換されている。本発明の化合物に取り入れられてもよい適切な放射性核種としては、限定されないが、²H(重水素としてDとも記載される)、³H(三重水素としてTとも記載される)、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁶N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、¹⁸F、³⁵S、³⁶S、³⁶Cl、⁸²Br、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵Iおよび¹³¹Iが挙げられる。本発明の放射能標識された化合物に取り入れられる放射性核種は、放射能標識された化合物の特定の適用に依存する。例えば、インビボで5-HT_{2A} レセプター標識および競争アッセイのために、³H、¹⁴C、⁸²Br、¹²⁵I、¹³¹I、³⁵Sが一般的には最も有用である。放射能イメージング適用のためには、¹¹C、¹⁸F、¹²⁵I、¹²³I、¹²⁴I、¹³¹I、⁷⁵Br、⁷⁶Brまたは⁷⁷Brが一般的に最も有用である。

40

【0445】

「放射能標識」または「標識された化合物」は、少なくとも放射性核種が取り込まれた1つの式(I)の化合物であると理解され；いくつかの実施形態では、放射能核種は、³

50

H、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S および ^{82}Br からなる群から選択される。特定の同位元素的に標識された本発明の化合物は、化合物および/または基質組織分布アッセイにおいて有用である。いくつかの実施形態では、放射能核種 ^3H および/または ^{14}C 同位体はこれらの試験において有用である。さらに、さらに重い同位体（例えば、二重水素（すなわち、 ^2H ））での置換は、より大きな代謝安定性から生じる特定の治療的利点を与える場合があり（例えば、インビボでの半減期の増加または必要な用量の減少）、いくつかの環境において好ましい場合がある。同位元素的に標識された本発明の化合物は、一般的に、非同位元素的に標識された試薬を同位体的に標識された試薬で置換することによって、上述のスキームおよび後述の実施例において開示される手順に類似した以下の手順によって調製することができる。有用な他の合成方法は後で議論される。さらに、本発明の化合物において表されるすべての原子は、このような原子の最も一般的に生じる同位体またはよりまれな放射性同位体または非放射性同位体のいずれかであることができることが理解されるべきである。

10

【0446】

有機化合物に放射性同位体を組み込むための合成方法は、本発明の化合物に適用可能であり、当該技術分野で周知である。これらの合成方法は、例えば、三重水素を標的分子に組み込む方法は、以下のようになる：

A．三重水素ガスを用いた触媒的還元 - この手順は、通常は、高度に特異的な活性を有する生成物を生成し、ハロゲン化または不飽和前駆体を必要とする。

【0447】

20

B．ホウ化水素ナトリウム [^3H] を用いた還元 - この手順は比較的安価であり、還元可能な官能基、例えば、アルデヒド、ケトン、ラクトン、エステルなどを含有する前駆体を必要とする。

【0448】

C．水素化リチウムアルミニウム [^3H] を用いた還元 - この手順は、ほぼ理論的な特定の活性で生成物を与える。さらに、還元可能な官能基、例えば、アルデヒド、ケトン、ラクトン、エステルなどを含有する前駆体を必要とする。

【0449】

D．三重水素ガス暴露標識 - この手順は、適切な触媒の存在下で交換可能なプロトンを含む前駆体を三重水素ガスに暴露する工程を包含する。

30

【0450】

E．ヨウ化メチル [^3H] を用いたN - メチル化 - この手順は、通常は、適切な前駆体を高い特異的な活性をもつヨウ化メチル [^3H] で処理することによってO - メチルまたはN - メチル [^3H] 生成物を調製するために使用される。この方法は、概して、高い選択的な活性を可能にし、例えば、約70 ~ 90 - Ci / mmolである。

【0451】

活性レベルの ^{125}I を標的分子に組み込むための合成方法としては、以下の方法が挙げられる：

A．サンドマイヤーおよび類似の反応 - この手順は、アリールまたはヘテロアリールアミンをジアゾニウム塩、例えば、テトラフルオロボレート塩に変換し、 Na^{125}I を用いて ^{125}I 標識された化合物を得る。代表的な手順は、Zhu, D. - G. and co-workers in J. Org. Chem. 2002, 67, 943 - 948によって報告された。

40

【0452】

B．フェノールのオルト ^{125}I ヨウ素化 - この手順は、Collier, T. L. and co-workers in J. Labeled Compd Radiopharm. 1999, 42, S264 - S266に報告されるように、フェノールのオルト位での ^{125}I の組み込みを可能にする。

【0453】

C． ^{125}I とのアリールおよびヘテロアリールブロミド交換 - この方法は、一般的に

50

は2工程プロセスである。第1の工程は、例えば、Pd触媒反応[すなわち、Pd(PH₃P)₄]を用いるか、またはトリアルキルスズハライドまたはヘキサアルキルジスズ[例えば、(CH₃)₃SnSn(CH₃)₃]の存在下でアリールまたはヘテロアリールリチウムを介して、アリールまたはヘテロアリールブロミドを対応するトリアルキルスズ中間体に変換する。代表的な手順は、Bas, M.-D. and co-workers in J. Labeled Compd Radiopharm. 2001, 44, S280-S282によって報告された。

【0454】

式(I)の放射能標識された5-HT_{2A}レセプター化合物は、化合物を評価/同定するためのスクリーニングアッセイにおいて使用することができる。一般的な用語では、新規に合成または同定された化合物(すなわち、試験化合物)は、5-HT_{2A}レセプターに対する「式(I)の放射能標識された化合物」の結合を減らす能力について評価することができる。従って、試験化合物が、5-HT_{2A}レセプターに対する結合について「式(I)の放射能標識された化合物」と競争する能力は、その結合アフィニティーと直接関連する。

10

【0455】

本発明の標識された化合物は5-HT_{2A}レセプターに結合する。1つの実施形態では、標識された化合物は、約500μM未満のIC₅₀を有し、別の実施形態では、約100μM未満のIC₅₀を有し、なお別の実施形態では、約10μM未満のIC₅₀を有し、なお別の実施形態では、約1μM未満のIC₅₀を有し、さらになお別の実施形態では、標識されたインヒビターは約0.1μM未満のIC₅₀を有する。

20

【0456】

開示されたレセプターおよび方法の他の使用は、とくに、本開示の総括に基づいて、当業者に明らかになる。

【0457】

理解されるように、本発明の方法の工程は、任意の特定の数または任意の特定の順序で行われる必要はない。本発明のさらなる目的、利点、および新規な特徴は、それらの以下の実施例の実施に基づいて当業者に明らかになり、これらは例示であることが意図され、限定的であることは意図されない。

【実施例】

30

【0458】

(実施例1：本発明の化合物の合成)

本発明の化合物のための例示の合成は、図17~21および図29~34に示され、記号は本開示全体で使用される場合同じ定義を有する。

【0459】

本発明の化合物およびそれらの合成は、以下の実施例によってさらに説明される。以下の実施例は、これらの実施例の特定に本発明を限定することなく、本発明をさらに定義するために提供される。本願明細書中に記載される化合物(上記および下記)は、ChemDraw Ultra Version 7.0.1、AutoNom version 2.2に従って命名される。特定の例では、慣用名が使用され、これらの一般名は当業者によって認識されるものであると理解される。

40

【0460】

化学：プロトン核磁気共鳴(¹H NMR)スペクトルは、4核自動交換可能なプローブおよびz-勾配を取り付けたVarian Mercury Vx-400またはQNP(4核プローブ)またはBBI(ブロードバンドインバース)およびz-勾配を取り付けたBruker Avance-400で記録された。化学シフトは、リファレンスとして使用される残りの溶媒シグナルを用いた100万分の1部(ppm)で与えられる。NMRの省略語は以下のように使用される：s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、q = 四重線、m = 多重線、br = 幅広いピーク。マイクロ波照射は、Eyrss Synthesizer(Personal Chemistry)を用いて行われた。薄層クロマ

50

トグラフィー (TLC) は、シリカゲル 60 F_{254} (Merck) で行われ、分取薄層クロマトグラフィー (分取 TLC) は、PK6F シリカゲル 60A 1mm プレート (Whatman) で行われ、カラムクロマトグラフィーは、Kieselgel 60、0.063 ~ 0.200 mm (Merck) を用いたシリカゲルカラムで行われた。蒸発は、Buchi ロータリーエバポレーターで減圧中で行われた。セライト 545 (登録商標) は、パラジウムろ過の間に使用された。

【0461】

LCMS スペック: (1) PC: HPLC - ポンプ: LC-10AD VP, Shimadzu Inc.; HPLC システムコントローラ: SCL-10A VP, Shimadzu Inc.; UV - 検出器: SPD-10A VP, Shimadzu Inc.; オートサンプラー: CTC HTS, PAL, Leap Scientific; マススペクトロメーター: ターボイオンソースプレートを備える API 150 EX, AB/MDS Sciex; ソフトウェア: Analyst 1.2。 (2) Mac: HPLC - ポンプ: LC-8A VP, Shimadzu Inc.; HPLC システムコントローラ: SCL-10A VP, Shimadzu Inc. UV - 検出器: SPD-10A VP, Shimadzu Inc.; オートサンプラー: 215 液体ハンドラー, Gilson Inc; マススペクトロメーター: ターボイオンソースプレートを備える API 150 EX, AB/MDS Sciex ソフトウェア: Masschrom 1.5. 2。

【0462】

(実施例 1.1: 中間体 3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミンの調製)

EtOH (20 mL) 中の 4 - ブロモ - 5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール (1.799 g, 5.76 mmol) の攪拌溶液に、 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (5.306 g, 23.05 mmol, 4.0 当量) を添加し、この混合物を還流で 2 時間攪拌し、EtOH を減圧下で除去した。得られた固体を EtOAc に溶解し、1 N NaOH (30 mL) を添加し、混合物を一晩攪拌した。白色沈殿をセライトを通して別し、水相を EtOAc (3 x 80 mL) で抽出した。あわせた有機相を無水 $MgSO_4$ で乾燥し、ろ過し、蒸発させた。粗反応混合物を SiO_2 カラムクロマトグラフィー (溶出液: EtOAc / ヘキサン = 1 / 3 次いで 1 / 1) によって精製し、3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (1.430 g, 5.07 mmol, 88%) を白色固体として得た:

【0463】

【化 80】

LCMS m/z (%) = 282 ($M+H^{79}Br$, 98), 284 ($M+H^{81}Br$, 100). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.52 (s, 1H), 6.86 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J=2.8, 8.8$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.25 (ブロード s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).

中間体 4 - ブロモ - 5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールを以下の様式で調製した:

A. 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - ボロン酸: N - メチルピラゾール (25 mL, 0.3 mol) を THF 500 mL に溶解した。次いで、ドライアイス / イソプロパノール浴中

で溶液を -78 まで冷却した。溶液が -78 に到達したら、n-BuLi (140 mL, 0.40 mol) をカニューレで滴下した。反応混合物を -78 で 1.5 時間攪拌した。次いで、ホウ酸トリイソプロピル (280 mL, 1.2 mol) を上の混合物にカニューレを介して添加した。一晩攪拌しながら、反応温度を -78 から 0 まで徐々に上げた。混合物の pH を 1 N HCl で 6 に調整した。THF を減圧下で除去し、水性残

10

20

30

40

50

渣をEtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。固体をろ過し、2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - ボロン酸 108 g (100%) を黄色固体として得た。(最終生成物は約60%の無機塩を含有する)。

【0464】

B. トリフルオロ - メタンスルホン酸 2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニルエステル : CH₂Cl₂ (3 mL) およびピリジン (20 mL) の混合物中の2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノール (5.092 g, 30 mmol) の攪拌した溶液に、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (16.478 g, 9.8 mL, 2.0 当量) を0 で滴下した。混合物を室温まで加

10

温し、2時間攪拌した。ピリジンのほとんどを減圧下で除去した。残渣をEtOAcで希釈し、1N HClおよび水で洗浄し、次いで水相をEtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。あわせた有機相を食塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、ろ過し、蒸発させた。粗反応混合物をSiO₂ カラムクロマトグラフィー (溶出液: EtOAc / ヘキサン = 1 / 3 次いで1 / 2) によって精製し、トリフラート化化合物トリフルオロメタンスルホン酸

2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニルエステル (8.943 g, 30 mmol, 100%) を黄色固体として得た:

【0465】

【化81】

LCMS m/z (%) = 302 (M+H, 100). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.30 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H).

20

C. 5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール: 工程Bからのトリフルオロ - メタンスルホン酸 2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニルエステル (2.561 g, 8.50 mmol)、工程Aからの2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - ボロン酸 (4.283 g, 34.01 mmol, 4.0 当量) およびNa₂CO₃ (10.816 g, 102.04 mmol, 12.0 当量) をTHF (200 mL) およびH₂O (100 mL) の混合物に溶解した。得られた混合物をN₂で5分間脱気した後、Pd(PPh₃)₄ (0.486 g, 0.42 mmol, 0.05 当量) を添加した。さらに5分間脱気した後、Ar下70 で一晩攪拌した。反応が終了したら、THFを減圧下で除去し、水相をEtOAc (4 × 100 mL) で抽出した。あわせた有機相を無水MgSO₄で乾燥し、ろ過し、蒸発させた。粗反応混合物をSiO₂ カラムクロマトグラフィー (溶出液: EtOAc / ヘキサン = 1 / 1) によって精製し、化合物5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール (1.799 g, 7.71 mmol, 91%) を白色固体として得た:

30

【0466】

【化82】

LCMS m/z (%) = 234 (M+H, 100). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.34 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).

40

D. 4 - ブロモ - 5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール: 5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール (1.787 g, 7.66 mmol) のDMF (20 mL) 攪拌溶液に、DMF (5 mL) 中のNBS (1.515 g, 8.43 mmol, 1.1 当量) を0 で滴下した。0 で3時間攪拌した後、TLCは反応が終了したことを示した。混合物をEtOAc (

50

300 mL) で希釈し、水 (3 × 10 mL) および食塩水で洗浄した。EtOAc 相を無水 MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、蒸発させた。粗反応混合物を SiO₂ カラムクロマトグラフィー (溶出液: EtOAc / ヘキサン = 1 / 3 次いで 1 / 1) によって精製し、生成物 4 - ブロモ - 5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール (2.214 g, 7.09 mmol, 93%) を淡黄色固体として得た:

【0467】

【化83】

LCMS m/z (%) = 312 (M+H⁷⁹Br, 100),

314 (M+H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.40 (dd, *J* = 2.4, 6.9 Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).

10

(実施例 1.2: 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (4 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレア (化合物 9) の調製)

ウレア合成 (一般的手順): 3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0.034 g, 0.12 mmol, 実施例 1.1) の CH₂Cl₂ (1 mL) 攪拌溶液に、4 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネート (0.029 g, 20.0 μL, 0.13 mmol, 1.05 当量) を室温で添加した。白色固体が沈殿し、ろ過し、冷 CH₂Cl₂ で洗浄して、化合物 9 (0.037 g, 0.074 mmol, 60%) を白色固体として得た。

20

【0468】

【化84】

LCMS m/z (%) = 503 (M+H⁷⁹Br, 77), 439

(M+H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, アセトン-*d*₆) δ: 8.82 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.62-7.72 (m, 4H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

(実施例 1.3: 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - ウレア (化合物 2) の調製)

30

3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (2.965 g, 10.5 mmol) を、CH₂Cl₂ (20 mL) 中の 4 - フルオロフェニルイソシアネート (1.601 g, 1.31 mL, 11.6 mmol, 1.1 当量) で実施例 1.2 に記載されるのと同じ様式で処理し、化合物 2 (3.755 g, 8.94 mmol, 85%) を白色固体として得た。

【0469】

【化85】

LCMS m/z (%) = 419 (M+H⁷⁹Br, 99), 421 (M+H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, アセトン-*d*₆)

40

δ: 8.49 (ブロード s, 2H), 7.77 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.98-7.06 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

(実施例 1.4: 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - ウレア (化合物 3) の調製)

3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メチルオキシ - フェニルアミン (0.031 g, 0.11 mmol) を、CH₂Cl₂ (2 mL) 中の 2

50

、4-ジクロロフェニルイソシアネート(0.021g, 0.11mmol, 1.0当量)で実施例1.2に記載されるのと同じ様式で処理し、化合物3(0.036g, 0.076mmol, 69%)を白色固体として得た。

【0470】

【化86】

LCMS m/z (%) = 469 ($M+H^{79}Br^{35}Cl^{35}Cl$, 60), 471 ($M+H^{79}Br^{35}Cl^{37}Cl$ & $^{81}Br^{35}Cl^{35}Cl$, 100), 473 ($M+H^{81}Br^{35}Cl^{37}Cl$ & $^{79}Br^{37}Cl^{37}Cl$, 54), 475 ($M+H^{81}Br^{37}Cl^{37}Cl$, 4). 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.81 (s, 1H), 8.36 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69 (dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J=2.4, 9.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

10

(実施例1.5: 1-[3-(4-ブromo-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニル]-3-(4-メトキシ-フェニル)-ウレア(化合物4)の調製)

3-(4-ブromo-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニルアミン(0.031g, 0.11mmol)を、 CH_2Cl_2 (2mL)中の4-メトキシフェニルイソシアネート(0.016g, 14.2 μ L, 0.11mmol, 1.0当量)で実施例1.2に記載されるのと同じ様式で処理し、化合物4(0.037g, 0.086mmol, 78%)を白色固体として得た。

20

【0471】

【化87】

LCMS m/z (%) = 431 ($M+H^{79}Br$, 89), 433 ($M+H^{81}Br$, 100). 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.02 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.67 (dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.42 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

30

(実施例1.6: 1-[3-(4-ブromo-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニル]-3-(4-ブromo-フェニル)-ウレア(化合物5)の調製)

3-(4-ブromo-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニルアミン(0.032g, 0.11mmol)を、 CH_2Cl_2 (2mL)中の4-ブromoフェニルイソシアネート(0.022g, 0.11mmol, 1.0当量)で実施例1.2に記載されるのと同じ様式で処理し、化合物5(0.040g, 0.08mmol, 75%)を白色固体として得た。

【0472】

【化88】

LCMS m/z (%) = 479 ($M+H^{79}Br^{79}Br$, 51), 481 ($M+H^{79}Br^{81}Br$, 100), 483 ($M+H^{81}Br^{81}Br$, 50). 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.68 (dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.48-7.54 (m, 3H), 7.39-7.46 (m, 3H), 7.14 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

40

(実施例1.7: 1-[3-(4-ブromo-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニル]-3-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア(化合物6)の調製)

3-(4-ブromo-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェ

50

ニルアミン (0.035 g, 0.12 mmol) を、 CH_2Cl_2 (2 mL) 中の 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネート (0.027 g, 0.12 mmol, 1.0 当量) で実施例 1.2 に記載されるのと同じ様式で処理し、化合物 6 (0.051 g, 0.10 mmol, 81%) を白色固体として得た。

【0473】

【化89】

LCMS m/z (%) = 503 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 78), 505 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 100), 507

($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}$, 28). ^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.52 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.74 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.14 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

10

(実施例 1.8 : 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (3, 5 - ジフルオロ - フェニル) - ウレア (化合物 7) の調製)

3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0.032 g, 0.11 mmol) を、 CH_2Cl_2 (2 mL) 中の 3, 5 - ジフルオロフェニルイソシアネート (0.018 g, 14 μL , 0.11 mmol, 1.0 当量) で実施例 1.2 に記載されるのと同じ様式で処理し、化合物 7 (0.038 g, 0.09 mmol, 77%) を白色固体として得た。

20

【0474】

【化90】

LCMS m/z (%) = 437 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 100), 439 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 100). ^1H NMR (400 MHz,

アセトン- d_6) δ : 8.47 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.68 (dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.18-7.27 (m, 2H), 7.15 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.59 (ttt, $J=2.3, 9.1, 9.1$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

30

(実施例 1.9 : 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - ウレア (化合物 8) の調製)

3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0.027 g, 0.095 mmol) を、 CH_2Cl_2 (2 mL) 中の 2, 4 - ジフルオロフェニルイソシアネート (0.015 g; 11.5 μL , 0.095 mmol, 1.0 当量) で実施例 1.2 に記載されるのと同じ様式で処理し、化合物 8 (0.030 g, 0.069 mmol, 71%) を白色固体として得た。

【0475】

【化91】

LCMS m/z (%) = 437 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 100), 439 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 91). ^1H NMR (400 MHz,

アセトン- d_6) δ : 8.45 (s, 1H), 8.23 (dt, $J=6.1, 9.2$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.68 (dd, $J=2.6, 9.0$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.07 (ddd, $J=2.7, 8.7, 11.3$ Hz, 1H), 6.93-7.02 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

40

(実施例 1.10 : 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - ウレア (化合物 20) の調製)

50

3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0 . 0 1 5 g , 0 . 0 5 1 m m o l) の CH_2Cl_2 (1 m L) 攪拌溶液に、3 - クロロフェニルイソシアネート (0 . 0 0 8 g , 7 μL , 0 . 0 5 4 m o l , 1 . 0 5 当量) を添加した。T L C が出発物質の消費を示した後、分取薄層クロマトグラフィー (T L C) (溶出液 : E t O A c / ヘキサン = 1 / 1) によって単離し、化合物 2 0 (0 . 0 2 0 g , 0 . 0 4 7 m m o l , 9 2 %) を固体フィルム状物として得た。

【 0 4 7 6 】

【 化 9 2 】

LCMS m/z (%) = 435 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 68), 437 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 100).

^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.29 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.80 (t, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J=2.7$, 9.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

10

(実施例 1 . 1 1 : 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (3 - シアノ - フェニル) - ウレア (化合物 2 1) の調製)

3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0 . 0 3 7 g , 0 . 1 3 m m o l) を、 CH_2Cl_2 (1 m L) 中の 3 - シアノフェニルイソシアネート (0 . 0 2 0 g , 0 . 1 4 m o l , 1 . 0 5 当量) で実施例 1 . 1 0 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 2 1 (0 . 0 3 2 g , 0 . 0 8 m m o l , 5 8 %) を白色粉末として得た。

【 0 4 7 7 】

【 化 9 3 】

LCMS m/z (%) = 426 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 99), 428 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 100). ^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.45 (s, 1H), 8.26 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 8.05 (t, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J=1.5$, 8.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=2.7$, 9.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

30

(実施例 1 . 1 2 : 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ウレア (化合物 1 0) の調製)

3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0 . 0 3 5 g , 0 . 1 2 m m o l) を、 CH_2Cl_2 (1 m L) 中の 3 , 4 - ジフルオロフェニルイソシアネート (0 . 0 2 1 g , 1 6 . 0 μL , 0 . 1 3 m m o l , 1 . 0 5 当量) で実施例 1 . 2 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 1 0 (0 . 0 2 1 g , 0 . 0 4 7 m m o l , 3 8 %) を白色固体として得た。

【 0 4 7 8 】

【 化 9 4 】

LCMS m/z (%) = 437 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 100), 439 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 99). ^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.29 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.74 (dddd, $J=2.5$, 7.4, 13.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, $J=2.7$, 9.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.11-7.26 (m, 2H), 7.13 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

40

(実施例 1 . 1 3 : 1 - ビフェニル - 2 - イル - 3 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル

50

- 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア (化合物 22) の調製)

3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0.036 g, 0.13 mmol) を、 CH_2Cl_2 (1 mL) 中の 2 - ピフェニルイルイソシアネート (0.027 g, 24.0 μL , 0.14 mmol, 1.05 当量) で実施例 1.10 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 22 (0.031 g, 0.06 mmol, 51%) を白色粉末として得た。

【0479】

【化95】

LCMS m/z (%) = 477 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 100), 479 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 100). ^1H NMR (400 MHz,

10

アセトン- d_6) δ : 8.41 (s, 1H), 8.17 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.43-7.51 (m, 3H),

7.37-7.43 (m, 3H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.20 (dd, $J=1.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=1.0, 7.4$

Hz, 1H), 7.08 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (s, 3H).

(実施例 1.14 : 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレア (化合物 11) の調製)

3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0.035 g, 0.12 mmol) を、 CH_2Cl_2 (1 mL) 中の , , - トリフルオロ - m - トリルイソシアネート (0.025 g, 18.0 μL , 0.13 mmol, 1.05 当量) で実施例 1.2 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 11 (0.038 g, 0.080 mmol, 65%) を白色固体として得た。

20

【0480】

【化96】

LCMS m/z (%) = 469 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 91), 471 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 100). ^1H NMR (400 MHz,

アセトン- d_6) δ : 8.42 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.64-7.73 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 2H), 7.44 (s,

1H), 7.30 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

30

(実施例 1.15 : 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレア (化合物 12) の調製)

3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0.035 g, 0.12 mmol) を、 CH_2Cl_2 (1 mL) 中の , , - トリフルオロ - p - トリルイソシアネート (0.024 g, 19.0 μL , 0.13 mmol, 1.05 当量) で実施例 1.2 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 12 (0.048 g, 0.102 mmol, 83%) を白色固体として得た。

40

【0481】

【化97】

LCMS m/z (%) = 469 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 92), 471 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 100). ^1H NMR (400 MHz,

アセトン- d_6) δ : 8.51 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.76 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.71 (dd, $J=2.3, 9.0$ Hz, 1H), 7.62

(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (s,

3H).

(実施例 1.16 : 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イ

50

ル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - ウレア (化合物 1) の調製)

3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0.260 g, 0.92 mmol) を、 CH_2Cl_2 (5 mL) 中の 4 - クロロフェニルイソシアネート (0.144 g, 0.92 mmol, 1.0 当量) で実施例 1.2 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 1 (0.340 g, 0.78 mmol, 84%) を白色固体として得た。

【0482】

【化98】

LCMS m/z (%) = 435 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 77), 437 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 100), 439 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}$, 25). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.56 (s, 1H), 7.44 (dd, $J=2.7, 8.9$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).

10

(実施例 1.17: 1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 3 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア (化合物 13) の調製)

3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0.037 g, 0.13 mmol) を、 CH_2Cl_2 (1 mL) 中の 3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート (0.036 g, 24.0 μL , 0.14 mmol, 1.05 当量) で実施例 1.2 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 13 (0.030 g, 0.06 mmol, 43%) を白色固体として得た。

【0483】

【化99】

LCMS m/z (%) = 537 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 99), 539 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 100). ^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.77 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.73 (dd, $J=2.5, 9.0$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).

30

(実施例 1.18: 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (4 - イソプロピル - フェニル) - ウレア (化合物 23) の調製)

3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0.035 g, 0.12 mmol) を、 CH_2Cl_2 (1 mL) 中の 4 - イソプロピルフェニルイソシアネート (0.022 g, 21.0 μL , 0.13 mmol, 1.05 当量) で実施例 1.10 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 23 (0.028 g, 0.06 mmol, 50%) を固体フィルム状物として得た。

【0484】

【化100】

LCMS m/z (%) = 443 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 100), 445 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 99). ^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.68 (dd, $J=2.6, 8.9$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40-7.46 (m, 3H), 7.09-7.17 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.78-2.92 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (s, 3H).

40

(実施例 1.19: 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - ナフタレン - 2 - イル - ウレア (化合物 14) の調製)

3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェ

50

ニルアミン (0.035 g, 0.12 mmol) を、CH₂Cl₂ (1 mL) 中の 2-ナフチルイソシアネート (0.023 g, 0.13 mmol, 1.05 当量) で実施例 1.2 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 14 (0.040 g, 0.09 mmol, 70%) を白色固体として得た。

【0485】

【化101】

LCMS m/z (%) = 451 (M+H⁷⁹Br, 95), 453 (M+H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, アセトン-d₆) δ: 8.30 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.19 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.56-7.84 (m, 3H), 7.72 (dd, J=2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=2.1, 8.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.44 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.14 (t, J=8.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).

10

(実施例 1.20: 1-[3-(4-プロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニル]-3-ナフタレン-1-イル-ウレア (化合物 24) の調製)

3-(4-プロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニルアミン (0.036 g, 0.13 mmol) を、CH₂Cl₂ (1 mL) 中の 1-ナフチルイソシアネート (0.023 g, 0.14 mmol, 1.05 当量) で実施例 1.10 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 24 (0.039 g, 0.09 mmol, 68%) を白色粉末として得た。

20

【0486】

【化102】

LCMS m/z (%) = 451 (M+H⁷⁹Br, 95), 453 (M+H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, アセトン-d₆) δ: 8.58 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.16 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.44-7.57 (m, 5H), 7.14 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

30

(実施例 1.21: 1-[3-(4-プロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニル]-3-(4-クロロ-フェニル)-チオウレア (化合物 71) の調製)

3-(4-プロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニルアミン (0.037 g, 0.13 mmol) を、CH₂Cl₂ (1 mL) 中の 4-クロロフェニルイソチオシアネート (0.024 g, 0.14 mmol, 1.05 当量) で実施例 1.10 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 71 (0.048 g, 0.10 mmol, 80%) を固体フィルム状物として得た。

【0487】

【化103】

LCMS m/z (%) = 451 (M+H⁷⁹Br³⁵Cl, 85), 453 (M+H⁸¹Br³⁵Cl, 100), 455 (M+H⁸¹Br³⁷Cl, 35). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.00 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (dd, J=2.7, 8.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 4H), 7.30 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

40

(実施例 1.22: 1-[3-(4-プロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニル]-3-(3-ニトロ-フェニル)-ウレア (化合物 15) の調製)

3-(4-プロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェ

50

ニルアミン (0.036 g, 0.13 mmol) を、 CH_2Cl_2 (1 mL) 中の 3 - ニトロフェニルイソシアネート (0.023 g, 0.13 mmol, 1.05 当量) で実施例 1.2 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 15 (0.040 g, 0.09 mmol, 70%) を黄色固体として得た。

【0488】

【化104】

LCMS m/z (%) = 446 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 100), 448 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 89). ^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.63 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.80-7.86 (m, 2H), 7.72 (dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

10

(実施例 1.23: 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (4 - フルオロ - 3 - ニトロ - フェニル) - ウレア (化合物 16) の調製)

3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0.037 g, 0.13 mmol) を、 CH_2Cl_2 (1 mL) 中の 4 - フルオロ - 3 - ニトロフェニルイソシアネート (0.025 g, 0.14 mmol, 1.05 当量) で実施例 1.2 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 16 (0.042 g, 0.09 mmol, 69%) を黄色固体として得た。

20

【0489】

【化105】

LCMS m/z (%) = 464 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 100), 466 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 96). ^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.55 (s, 1H), 8.44-8.50 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.77-7.83 (s, 1H), 7.70 (dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.16 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

(実施例 1.24: 1 - (3 - アセチル - フェニル) - 3 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア (化合物 17) の調製)

30

3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0.031 g, 0.11 mmol) を、 CH_2Cl_2 (1 mL) 中の 3 - アセチルフェニルイソシアネート (0.019 g, 15.8 μL , 0.11 mmol, 1.05 当量) で実施例 1.2 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 17 (0.038 g, 0.09 mmol, 79%) を白色固体として得た。

【0490】

【化106】

LCMS m/z (%) = 443 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 99), 466 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 100). ^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.30 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J=1.4, 8.1$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=9.0$ Hz, 1H).

40

(実施例 1.25: 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (3 - メトキシ - フェニル) - ウレア (化合物 72) の調製)

3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0.032 g, 0.12 mmol) を、 CH_2Cl_2 (1 mL) 中の 3 - メ

50

トキシフェニルイソシアネート (0.018 g, 16.0 μ L, 0.14 mmol, 1.05 当量) で実施例 1.10 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 72 (0.047 g, 0.11 mmol, 94%) を固体フィルム状物として得た。

【0491】

【化107】

LCMS m/z (%) = 431 ($M+H^{79}Br$, 100), 433 ($M+H^{81}Br$, 93). 1H NMR (400 MHz,

アセトン- d_6) δ : 8.13 (s, 2H), 7.68 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.16 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

10

(実施例 1.26: 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (3 - フルオロ - フェニル) - ウレア (化合物 18) の調製)

3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0.033 g, 0.12 mmol) を、 CH_2Cl_2 (1 mL) 中の 3 - フルオロフェニルイソシアネート (0.017 g, 14.3 μ L, 0.12 mmol, 1.05 当量) で実施例 1.2 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 18 (0.040 g, 0.09 mmol, 82%) を白色固体として得た。

【0492】

【化108】

LCMS m/z (%) = 419 ($M+H^{79}Br$, 100), 421 ($M+H^{81}Br$, 91). 1H NMR (400 MHz, アセトン-

d_6) δ : 8.31 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.69 (dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.59 (dt, $J=2.2, 12.0$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J=8.1, 15.0$ Hz, 1H), 7.11-7.19 (m, 2H), 6.73 (ddd, $J=2.4, 8.4$ Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.69 (s, 1H).

20

(実施例 1.27: 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (2 - フルオロ - フェニル) - ウレア (化合物 25) の調製)

3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0.034 g, 0.12 mmol) を、 CH_2Cl_2 (1 mL) 中の 2 - フルオロフェニルイソシアネート (0.018 g, 14.4 μ L, 0.12 mmol, 1.05 当量) で実施例 1.10 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 25 (0.045 g, 0.11 mmol, 91%) を固体フィルム状物として得た。

【0493】

【化109】

LCMS m/z (%) = 419 ($M+H^{79}Br$, 99), 421 ($M+H^{81}Br$, 100). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : 8.08 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.12 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.95-7.12 (m, 3H), 6.94 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).

30

40

(実施例 1.28: 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ウレア (化合物 19) の調製)

3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0.032 g, 0.11 mmol) を、 CH_2Cl_2 (1 mL) 中の 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニルイソシアネート (0.025 g, 18.4 μ L, 0.1

50

2 mmol, 1.05 当量) で実施例 1.2 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 19 (0.032 g, 0.07 mmol, 58%) を白色固体として得た。

【0494】

【化110】

LCMS m/z (%) = 485 ($M+H^{79}Br$, 92), 487 ($M+H^{81}Br$, 100). 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.31 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.70 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.25 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).

10

(実施例 1.29: 1-ベンゾイル-3-[3-(4-ブロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニル]-ウレア(化合物73)の調製)

3-(4-ブロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニルアミン(0.033 g, 0.12 mmol)を、 CH_2Cl_2 (1 mL)中のベンゾイルイソシアネート(0.020 g, 0.12 mmol, 1.05 当量)で実施例 1.2 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物73(0.036 g, 0.08 mmol, 72%)を白色固体として得た。

【0495】

【化111】

LCMS m/z (%) = 429 ($M+H^{79}Br$, 99), 431 ($M+H^{81}Br$, 100). 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 10.92 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.12 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.76 (dd, $J=2.6, 9.0$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.21 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).

20

(実施例 1.30: 1-ベンジル-3-[3-(4-ブロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニル]-ウレア(化合物74)の調製)

3-(4-ブロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニルアミン(0.034 g, 0.12 mmol)を、 CH_2Cl_2 (1 mL)中のベンジルイソシアネート(0.017 g, 16.0 μ L, 0.13 mmol, 1.05 当量)で実施例 1.10 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物74(0.031 g, 0.08 mmol, 62%)を固体フィルム状物として得た。

【0496】

【化112】

LCMS m/z (%) = 415 ($M+H^{79}Br$, 86), 417 ($M+H^{81}Br$, 100). 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.05 (s, 1H), 7.64 (dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.27-7.37 (m, 4H), 7.22 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.41 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.66 (s, 3H).

40

(実施例 1.31: 中間体3-(4-ブロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-エトキシ-フェニルアミンの調製)

3-(4-ブロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-エトキシ-フェニルアミンを、EtOH中の4-ブロモ-5-(2-エトキシ-5-ニトロ-フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール、 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ を用いて実施例 1.1 に記載されるのと同様の様式で調製した[0.225 g, 0.76 mmol, 2-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-ニトロ-フェノールから3工程で81%]。

【0497】

50

【化 1 1 3】

LCMS m/z (%) = 296 ($M+H^{79}Br$, 100), 298 ($M+H^{81}Br$, 98). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.52 (s, 1H), 6.86 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J=2.2, 8.5$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 3.82-4.00 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.24-3.58 (ブロード s, 2H), 1.24 (t, $J=6.8$ Hz, 3H).

中間体 4 - ブロモ - 5 - (2 - エトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールを以下の様式で調製した :

A . 2 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - ニトロ - フェノール : メチルヒドラジン (1 . 1 0 6 g , 1 . 3 m L , 2 3 . 5 m m o l , 4 . 0 当量) に、シリ
ンジポンプを介して 7 0 で D M S O 中の 4 - ニトロクロモン (1 . 1 5 9 g / 4 0 m L
, 5 . 8 8 m m o l , 1 . 0 当量) を滴下し、粗反応混合物を H P L C によって単離し、
2 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - ニトロ - フェノール (0 . 5 6
7 g , 2 . 5 9 m m o l , 4 4 %) を白色固体として得た。

10

【 0 4 9 8 】

【化 1 1 4】

LCMS m/z = 220

($M+H$). 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.24 (dd, $J=2.9, 9.0$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=2.8$ Hz, 1H),
7.46 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H).

20

B . 5 - (2 - エトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール (一般的なアルキル化手順) :

D M F / T H F (1 m L / 5 m L) の混合物中の 2 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - ニトロ - フェノール (0 . 2 0 6 g , 0 . 9 4 m m o l) の攪拌溶液に、NaH (6 0 % , 0 . 0 8 2 g , 1 . 8 8 m m o l , 2 . 0 当量) を 0 で添加した。3 0 分攪拌し、ヨードエタン (0 . 4 4 4 g , 0 . 2 3 m L , 3 . 0 当量) を添加し、混合物を 7 0 まで加温し、出発物質が消費されるまで攪拌した。飽和 NH_4Cl で反応を停止させ、EtOAc で希釈し、水で洗浄し、水相を EtOAc (3 x 5 0 m L) で抽出した。あわせた有機相を食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、ろ過し、蒸発させた。粗反応混合物を精製せずに臭素化した。

30

【 0 4 9 9 】

【化 1 1 5】

LCMS m/z =

248 ($M+H$). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.33 (dd, $J=2.5, 9.1$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=2.5$ Hz, 1H),
7.57 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.22 (dd, $J=7.0, 13.9$ Hz, 2H), 3.78 (s,
3H), 1.44 (t, $J=6.8$ Hz, 3H).

40

C . 4 - ブロモ - 5 - (2 - エトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール : 5 - (2 - エトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールの粗反応混合物を、実施例 1 . 1 の工程 D に記載されるのと同様の様式で D M F 中の N B S で処理し、臭素化化合物 4 - ブロモ - 5 - (2 - エトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールを得た。本実施例中の上述のようにアニリンに直接還元した。

【 0 5 0 0 】

【化 1 1 6】

LCMS m/z (%) = 326 ($M+H^{79}Br$, 88), 328 ($M+H^{81}Br$, 100). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.38 (dd, $J=2.7, 9.2$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.11 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.14-4.32 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.43 (t, $J=6.8$ Hz, 3H).

(実施例 1 . 3 2 : 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - エトキシ - フェニル] - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - ウレア (化合物 6 7) の調製)

3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - エトキシ - フェニルアミン (0 . 0 4 0 g , 0 . 1 3 mmol) を CH_2Cl_2 (1 mL) 中で 4 - クロロフェニルイソシアネート (0 . 0 2 3 g , 0 . 1 5 mmol , 1 . 1 当量) で実施例 1 . 2 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 6 7 (0 . 0 3 4 g , 0 . 0 8 mmol , 5 6 %) を白色固体として得た。

10

【 0 5 0 1】

【化 1 1 7】

LCMS m/z (%) = 449 ($M+H^{79}Br^{35}Cl$, 72), 451 ($M+H^{81}Br^{35}Cl$, 100), 453 ($M+H^{81}Br^{37}Cl$, 26). 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.66 (dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.98-4.18 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

20

(実施例 1 . 3 3 : 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - エトキシ - フェニル] - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - ウレア (化合物 6 8) の調製)

3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - エトキシ - フェニルアミン (0 . 0 3 9 g , 0 . 1 3 mmol) を CH_2Cl_2 (1 mL) 中で 4 - フルオロフェニルイソシアネート (0 . 0 2 0 g , 1 6 . 6 μ L , 0 . 1 4 mmol , 1 . 1 当量) で実施例 1 . 2 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 6 8 (0 . 0 3 4 g , 0 . 0 8 mmol , 5 9 %) を白色固体として得た。

30

【 0 5 0 2】

【化 1 1 8】

LCMS m/z (%) = 433 ($M+H^{79}Br$, 100), 435 ($M+H^{81}Br$, 99). 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.13 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.66 (dd, $J=2.7, 8.9$ Hz, 1H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.96-4.18 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

(実施例 1 . 3 4 : 中間体 3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - イソプロポキシ - フェニルアミンの調製)

40

4 - ブロモ - 5 - (2 - イソプロポキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールの粗反応混合物 (以下に記載されるような) を、 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ の存在下で実施例 1 . 1 に記載されるのと同様の様式で還元し、3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - イソプロポキシ - フェニルアミン (0 . 0 4 3 g , 0 . 1 4 mmol , 3 工程で 5 0 %) を得た。

【 0 5 0 3】

【化 1 1 9】

LCMS m/z (%) = 310 ($M+H^{79}Br$, 99), 312 ($M+H^{81}Br$, 100). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.51 (s, 1H), 6.89 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J=2.7, 8.6$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 4.08 (ddd, $J=6.1, 6.1, 12.2$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.21 (d, $J=6.1$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J=6.1$ Hz, 3H).

中間体 4 - ブロモ - 5 - (2 - イソプロポキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールを以下の様式で調製した :

A . 5 - (2 - イソプロポキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール : 2 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - ニトロ - フェノール (0 . 0 6 1 g , 0 . 2 8 m m o l) の D M F (3 m L) 攪拌溶液に、 K_2CO_3 (0 . 0 7 7 g , 0 . 5 6 m m o l , 2 . 0 当量) を室温で添加し、30 分間攪拌し、臭化イソプロピル (1 1 0 μ L , 0 . 1 4 6 g , 1 . 1 6 m m o l , 4 . 0 当量) を添加した。出発物質が完全に消費されるまで混合物を 50 で攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、水で洗浄し、水相を EtOAc で抽出した。あわせた有機相を食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、ろ過し、蒸発させた。

【 0 5 0 4 】

【化 1 2 0】

LCMS m/z = 262 ($M+H$). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.31 (dd, $J=2.8, 9.2$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.06 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.3 (s, 1H), 4.74 (ddd, $J=6.1, 6.1, 12.1$ Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).

B . 4 - ブロモ - 5 - (2 - イソプロポキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール : 5 - (2 - イソプロポキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールの粗反応混合物を実施例 1 . 1 の工程 D に記載されるのと同様の様式で臭素化し、4 - ブロモ - 5 - (2 - イソプロポキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールを得た。

【 0 5 0 5 】

【化 1 2 1】

LCMS m/z (%) = 340 ($M+H^{79}Br$, 85), 342 ($M+H^{81}Br$, 100). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.36 (dd, $J=2.8, 9.2$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.73 (ddd, $J=6.1, 6.1, 12.1$ Hz, 1H), 1.39 (d, $J=6.1$ Hz, 3H), 1.32 (d, $J=6.0$ Hz, 3H).

(実施例 1 . 3 5 : 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - イソプロポキシ - フェニル] - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - ウレア (化合物 5 9) の調製)

3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - イソプロポキシ - フェニルアミン (0 . 0 2 4 g , 0 . 0 8 m m o l) を、 CH_2Cl_2 (1 m L) 中の 4 - クロロフェニルイソシアネート (0 . 0 1 4 g , 0 . 0 9 m m o l , 1 . 1 当量) で実施例 1 . 1 0 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 5 9 (0 . 0 3 4 g , 0 . 0 7 m m o l , 9 1 %) を白色固体として得た。

【 0 5 0 6 】

10

20

30

40

【化 1 2 2】

LCMS m/z (%) = 463 ($M+H^{79}Br^{35}Cl$, 82), 465 ($M+H^{81}Br^{35}Cl$, 100), 467 ($M+H^{81}Br^{37}Cl$, 29). 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.65 (dd, $J=2.5, 8.9$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 4.42-4.52 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.26 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J=6.0$ Hz, 3H).

(実施例 1.36: 1-[3-(4-ブromo-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-イソプロポキシ-フェニル]-3-(4-フルオロ-フェニル)-ウレア(化合物 60)の調製)

3-(4-ブromo-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-イソプロポキシ-フェニルアミン(0.027 g, 0.09 mmol)を、 CH_2Cl_2 (1 mL)中の4-フルオロフェニルイソシアネート(0.013 g, 11.0 μ L, 0.10 mmol, 1.1 当量)で実施例 1.2に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 60(0.015 g, 0.03 mmol, 38%)を白色固体として得た。

【0507】

【化 1 2 3】

LCMS m/z (%) = 447 ($M+H^{79}Br$, 98), 449 ($M+H^{81}Br$, 100). 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.11 (s, 2H), 7.65 (dd, $J=2.4, 8.9$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=4.9, 8.7$ Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.40-4.52 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.26 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J=6.0$ Hz, 3H).

(実施例 1.37: 4-ベンジルオキシ-3-(4-ブromo-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニルアミンの調製)

5-(2-ベンジルオキシ-5-ニトロ-フェニル)-4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾールの反応混合物を、 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ の存在下で実施例 1.1に記載されるのと同様の様式で還元し、4-ベンジルオキシ-3-(4-ブromo-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニルアミン(0.079 g, 0.22 mmol, 3工程で39%)を得た。

【0508】

【化 1 2 4】

LCMS m/z (%) = 358 ($M+H^{79}Br$, 98), 360 ($M+H^{81}Br$, 100). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.45 (s, 1H), 7.15-7.26 (m, 3H), 7.10 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J=2.8, 8.6$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 4.83 (AB四重線; $J=12.0, 17.2$ Hz, 2H), 3.62 (s, 3H).

中間体 5-(2-ベンジルオキシ-5-ニトロ-フェニル)-4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾールを以下の様式で調製した:

A. 5-(2-ベンジルオキシ-5-ニトロ-フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール: 2-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-ニトロ-フェノール(0.124 g, 0.57 mmol)を、DMF/THF(2 mL/4 mL)の混合物中のNaH(0.049 g, 1.13 mmol, 2.0 当量)および臭化ベンジル(0.297 g, 0.21 mL, 1.70 mmol, 3.0 当量)で実施例 1.31の工程Bに記載されるのと同様の様式で処理し、5-(2-ベンジルオキシ-5-ニトロ-フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾールを得た。

【0509】

【化 1 2 5】

LCMS $m/z = 310$ ($M+H$). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.32 (dd, $J = 2.8, 9.1$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.22-7.45 (m, 5H), 7.16 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

B . 5 - (2 - ベンジルオキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール : 5 - (2 - ベンジルオキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールの粗反応混合物を N B S (0 . 1 1 3 g , 0 . 6 3 m m o l , 1 . 1 当量) で実施例 1 . 1 の工程 D に記載されるのと同様の様式で処理し、5 - (2 - ベンジルオキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールを得た。

【 0 5 1 0 】

【化 1 2 6】

LCMS m/z (%) = 388 ($M+H^{79}Br$, 100), 390 ($M+H^{81}Br$, 94). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.36 (dd, $J = 2.8, 9.2$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.25-7.42 (m, 5H), 7.19 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.73 (s, 3H).

(実施例 1 . 3 8 : 1 - [4 - ベンジルオキシ - 3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - ウレア (化合物 6 1) の調製)

4 - ベンジルオキシ - 3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニルアミン (0 . 0 2 3 g , 0 . 0 9 m m o l) を、 CH_2Cl_2 (1 m L) 中の 4 - クロロフェニルイソシアネート (0 . 0 1 6 g , 0 . 1 0 m m o l , 1 . 1 当量) で実施例 1 . 2 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 6 1 (0 . 0 1 9 g , 0 . 0 4 m m o l , 4 2 %) を白色固体として得た。

【 0 5 1 1 】

【化 1 2 7】

LCMS m/z (%) = 511 ($M+H^{79}Br^{35}Cl$, 82), 513 ($M+H^{81}Br^{35}Cl$, 100), 515 ($M+H^{81}Br^{37}Cl$, 33). 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.22 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.66 (dd, $J = 2.4, 8.9$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.28-7.35 (m, 5H), 7.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.13 (AB 四重線, $J = 12.0, 24.3$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H).

(実施例 1 . 3 9 : 1 - [4 - ベンジルオキシ - 3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - ウレア (化合物 6 2) の調製)

4 - ベンジルオキシ - 3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニルアミン (0 . 0 3 1 g , 0 . 0 9 m m o l) を、 CH_2Cl_2 (1 m L) 中の 4 - フルオロフェニルイソシアネート (0 . 0 1 3 g , 1 1 . 0 μ L , 0 . 1 0 m m o l , 1 . 1 当量) で実施例 1 . 2 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 6 2 (0 . 0 1 1 g , 0 . 0 2 m m o l , 2 6 %) を白色固体として得た。

【 0 5 1 2 】

【化 1 2 8】

LCMS m/z (%) = 511 ($M+H^{79}Br$, 82), 513 ($M+H^{81}Br$, 100). 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.12 (s, 2H), 7.66 (dd, $J=2.6, 8.9$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=4.8, 9.0$ Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.25-7.36 (m, 5H), 7.22 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.13 (AB 四重線, $J=12.0, 24.4$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H).

(実施例 1 . 4 0 : 中間体 3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - フェニルアミンの調製)

4 - ブロモ - 5 - [2 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - 5 - ニトロ - フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールの粗反応混合物 (以下に記載されるような) を、EtOH (5 mL) 中の $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (0.378 g, 1.64 mmol, 4.0 当量) で実施例 1 . 1 に記載されるのと同様の様式で処理し、アニリン 3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - フェニルアミン (0.114 g, 0.29 mmol, 2 工程で 71 %) を得た。

【0 5 1 3】

【化 1 2 9】

LCMS m/z (%) = 392 ($M+H^{79}Br^{35}Cl$, 70), 394 ($M+H^{81}Br^{35}Cl$, 100), 396 ($M+H^{81}Br^{37}Cl$, 23). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.54 (s, 1H), 7.28 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J=2.7, 8.7$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 4.86 (AB 四重線, $J=12.1, 20.9$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H).

中間体 4 - ブロモ - 5 - [2 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - 5 - ニトロ - フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールを以下の様式で調製した:

A . 5 - [2 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - 5 - ニトロ - フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール: 2 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - ニトロ - フェノール (0.143 g, 0.65 mmol) を、DMF / THF (0.9 mL / 2.5 mL) の混合物中の NaH (0.057 g, 1.30 mmol, 2.0 当量) および 4 - クロロベンジルプロミド (0.332 g, 1.96 mmol, 3.0 当量) で実施例 1 . 3 1 の工程 B に記載されるのと同様の様式で処理し、5 - [2 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - 5 - ニトロ - フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール (0.142 g, 0.41 mmol, 63 %) を油状物として得た。

【0 5 1 4】

【化 1 3 0】

LCMS m/z

(%) = 344 ($M+H^{35}Cl$, 100), 346 ($M+H^{37}Cl$, 39). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.33 (dd, $J=2.8, 9.1$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).

B . 4 - ブロモ - 5 - [2 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - 5 - ニトロ - フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール: 5 - [2 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - 5 - ニトロ - フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールを、NBS (0.082 g, 0.45 mmol, 1.05 当量) で実施例 1 . 1 の工程 D に記載されるのと同様の様式で処理し、4 - ブロモ - 5 - [2 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - 5 - ニトロ - フェニル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールを得た。

【 0 5 1 5 】

【 化 1 3 1 】

LCMS m/z (%) = 422 ($M+H^{79}Br^{35}Cl$, 85),

424 ($M+H^{81}Br^{35}Cl$, 100), 426 ($M+H^{81}Br^{37}Cl$, 26). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.37 (dd, $J=2.7, 9.2$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.34 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.20 (AB 四重線; $J=12.1, 15.2$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H).

(実施例 1.41: 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イ
ル) - 4 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - 3 - (4 - クロロ - フェニル
) - ウレア (化合物 63) の調製) 10

3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - (4 - クロロ -
ベンジルオキシ) - フェニルアミン (0.029 g, 0.08 mmol) を、 CH_2Cl_2
(1 mL) 中の 4 - クロロフェニルイソシアネート (0.014 g, 0.09 mmol
, 1.2 当量) で実施例 1.2 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 63 (0.
027 g, 0.05 mmol, 65%) を白色固体として得た。

【 0 5 1 6 】

【 化 1 3 2 】

LCMS m/z (%) = 545 ($M+H^{79}Br^{35}Cl^{35}Cl$, 65), 547 ($M+H^{79}Br^{35}Cl^{37}Cl^{81}Br^{35}Cl^{35}Cl$, 100),

549 ($M+H^{81}Br^{35}Cl^{37}Cl^{79}Br^{37}Cl^{37}Cl$, 45), 551 ($M+H^{81}Br^{37}Cl^{37}Cl$, 6). 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ :
8.23 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.66 (dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (d,
 $J=2.7$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=$
9.0 Hz, 1H), 5.14 (AB 四重線; $J=12.3, 24.8$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H). 20

(実施例 1.42: 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イ
ル) - 4 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - 3 - (4 - フルオロ - フェニ
ル) - ウレア (化合物 64) の調製) 30

3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - (4 - クロロ -
ベンジルオキシ) - フェニルアミン (0.032 g, 0.08 mmol) を、 CH_2Cl_2
(1 mL) 中の 4 - フルオロフェニルイソシアネート (0.014 g, 11.1 μ L,
0.10 mmol, 1.2 当量) で実施例 1.2 に記載されるのと同様の様式で処理し、
化合物 64 (0.023 g, 0.04 mmol, 54%) を白色固体として得た。

【 0 5 1 7 】

【 化 1 3 3 】

LCMS m/z (%) = 545 ($M+H^{79}Br^{35}Cl$, 65), 547 ($M+H^{81}Br^{35}Cl$, 100), 549

($M+H^{81}Br^{37}Cl$, 25). 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.13 (s, 2H), 7.66 (dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H),
7.51-7.56 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=8.7$ Hz,
2H), 7.21 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.05-7.75 (m, 2H), 5.14 (AB 四重線; $J=12.3, 24.8$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H). 40

(実施例 1.43: 中間体 3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イ
ル) - 4 - フェネチルオキシ - フェニルアミンの調製)

4 - ブロモ - 1 - メチル - 5 - (5 - ニトロ - 2 - フェネチルオキシ - フェニル) - 1
H - ピラゾールの粗反応混合物 (以下に記載されるような) を、EtOH中のSnCl₂
・ 2 H₂O (0.387 g, 1.68 mmol, 4.0 当量) で実施例 1.1 に記載され
るのと同様の様式で還元し、アニリン 3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール 50

- 3 - イル) - 4 - フェネチルオキシ - フェニルアミン (0.124 g, 0.33 mmol, 2工程で80%)を油状物として得た。

【0518】

【化134】

LCMS m/z (%) =

372 (M+H⁷⁹Br, 94), 394 (M+H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.54 (s, 1H), 7.18-7.33 (m, 3H), 7.08 (d, J=7.7 Hz, 2H), 6.85 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.77 (dd, J=2.7, 8.7 Hz, 1H), 6.61 (d, J=2.6 Hz, 1H), 3.99-4.15 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.10-3.40 (ブロード s, 2H), 2.83-3.00 (m, 2H).

10

中間体 4 - ブロモ - 1 - メチル - 5 - (5 - ニトロ - 2 - フェネチルオキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾールを以下の様式で調製した:

A. 1 - メチル - 5 - (5 - ニトロ - 2 - フェネチルオキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール: 2 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - ニトロ - フェノール (0.125 g, 0.57 mmol) を、DMF / THF (0.9 mL / 2.5 mL) の混合物中の NaH (0.049 g, 1.14 mmol, 2.0 当量) および (2 - ブロモエチル) ベンゼン (0.323 g, 0.24 mL, 1.71 mmol, 3.0 当量) で実施例 1.31 の工程 B に記載されるのと同様の様式で処理し、1 - メチル - 5 - (5 - ニトロ - 2 - フェネチルオキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール (0.137 g, 0.42 mmol, 74%) を油状物として得た。

20

【0519】

【化135】

LCMS m/z (%) = 324 (M+H).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.31 (dd, J=2.8, 9.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.20-7.36 (m, 3H), 7.09 (d, J=7.1 Hz, 2H), 7.05 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.33 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.05 (t, J=6.6 Hz, 2H).

B. 4 - ブロモ - 1 - メチル - 5 - (5 - ニトロ - 2 - フェネチルオキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール: 1 - メチル - 5 - (5 - ニトロ - 2 - フェネチルオキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール (0.137 g, 0.42 mmol) を、DMF (5 mL) 中の NBS (0.084 g, 0.46 mmol, 1.05 当量) で実施例 1.1 の工程 D に記載されるのと同様の様式で処理し、4 - ブロモ - 1 - メチル - 5 - (5 - ニトロ - 2 - フェネチルオキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾールを得た。

30

【0520】

【化136】

LCMS m/z (%) = 402 (M+H⁷⁹Br,

100), 404 (M+H⁸¹Br, 97). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.27 (dd, J=2.8, 9.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.16-7.24 (m, 3H), 6.94-7.03 (m, 3H), 4.18-4.28 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.88-3.02 (m, 2H).

40

(実施例 1.44: 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - フェネチルオキシ - フェニル] - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - ウレア (化合物 66) の調製)

3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - フェネチルオキシ - フェニルアミン (0.028 g, 0.07 mmol) を、CH₂Cl₂ (1 mL) 中の 4 - クロロフェニルイソシアネート (0.014 g, 0.09 mmol, 1.2 当量)

50

で実施例 1 . 1 0 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 6 6 (0 . 0 2 5 g , 0 . 0 5 m m o l , 6 6 %) を固体フィルム状物として得た。

【 0 5 2 1 】

【 化 1 3 7 】

LCMS m/z (%) = 525 ($M+H^{79}Br^{35}Cl$, 85), 527 ($M+H^{81}Br^{35}Cl$, 100), 529 ($M+H^{81}Br^{37}Cl$, 31). 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.34 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.65 (dd, $J=2.7, 8.9$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.16-7.31 (m, 5 H), 7.09-7.16 (m, 3H), 4.11-4.30 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.86-3.06 (m, 2H).

10

(実施例 1 . 4 5 : 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - フェネチルオキシ - フェニル] - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - ウレア (化合物 6 5) の調製)

3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - フェネチルオキシ - フェニルアミン (0 . 0 2 9 g , 0 . 0 8 m m o l) を、 CH_2Cl_2 (1 m L) 中の 4 - フルオロフェニルイソシアネート (0 . 0 1 3 g , 1 1 . 0 μ L , 0 . 0 9 m m o l , 1 . 2 当量) で実施例 1 . 1 0 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 6 5 (0 . 0 3 0 g , 0 . 0 6 m m o l , 7 4 %) を固体フィルム状物として得た。

【 0 5 2 2 】

【 化 1 3 8 】

LCMS m/z (%) = 509 ($M+H^{79}Br$, 100), 511 ($M+H^{81}Br$, 97). 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.22 (s, 2H), 7.63 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.48-7.56 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.15-7.28 (m, 3H), 7.08-7.16 (m, 3H), 7.03 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.08-4.30 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.86-3.06 (m, 2H).

20

(実施例 1 . 4 6 : 中間体 3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - フェニルアミンの調製)

{ 2 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - ニトロ - フェノキシ] - エチル } - ジメチル - アミン (0 . 1 2 8 g , 0 . 3 5 m m o l) を、 $EtOH$ (2 0 m L) 中の $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (0 . 3 1 9 g , 1 . 3 9 m m o l , 4 . 0 当量) で実施例 1 . 1 に記載されるのと同様の様式で処理し、3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - フェニルアミン (0 . 0 6 7 g , 0 . 2 0 m m o l , 5 6 %) を油状物として得た。

【 0 5 2 3 】

【 化 1 3 9 】

LCMS m/z (%) = 339

($M+H^{79}Br$, 78), 341 ($M+H^{81}Br$, 100). 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 7.68 (dd, $J=2.5, 8.9$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 4.62-4.82 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.65-3.76 (m, 2H), 2.87 (s, 6H).

40

中間体 { 2 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - ニトロ - フェノキシ] - エチル } - ジメチル - アミンを以下の様式で調製した :

A . ジメチル - { 2 - [2 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - ニトロ - フェノール] - エチル } - アミン : 2 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - ニトロ - フェノール (0 . 3 4 4 g , 1 . 5 7 m m o l) を、 DMF/THF (2 m L / 1 0 m L) の混合物中の NaH (0 . 2 5 2 g , 6 . 2 9 m m o l , 4 . 0 当量) および 2 - (ジメチルアミノ) エチルクロリド塩酸塩 (0 . 4 5 8 g , 3 . 1 4 m m o l , 2 . 0 当量) で実施例 1 . 3 1 の工程 B に記載されるのと同様の様式で処理し、ジメ

50

チル - { 2 - [2 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - ニトロ - フェノキシ] - エチル } - アミン (0 . 2 8 0 g , 0 . 9 6 m m o l , 6 2 %) を黄色固体として得た。

【 0 5 2 4 】

【 化 1 4 0 】

LCMS m/z (%) = 291 (M+H). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.31

(dd, $J=2.8, 9.1$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 4.20 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.69 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.22 (s, 6H).

10

B . { 2 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - ニトロ - フェノキシ] - エチル } - ジメチル - アミン :

CH_2Cl_2 (1 0 m L) 中のジメチル - { 2 - [2 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - ニトロ - フェノキシ] - エチル } - アミン (0 . 2 3 9 g , 0 . 8 2 m m o l) を、 CH_2Cl_2 (3 . 5 m L) 中の Br_2 (4 7 μL , 0 . 1 4 5 g , 0 . 9 1 m m o l , 1 . 1 当量) に 0 で滴下し、混合物をこの温度で 3 時間攪拌した。さらなる Br_2 (4 0 μL) を添加し、出発物質の残りを消費させるために、混合物をさらに 2 時間攪拌した。飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ によって反応を停止させ、飽和 NaHCO_3 で洗浄し、水相を EtOAc で抽出した。あわせた有機相を食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、蒸発させた。粗反応混合物を HPLC によって精製し、{ 2 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - ニトロ - フェノキシ] - エチル } - ジメチル - アミン (0 . 1 2 8 g , 0 . 3 5 m m o l , 4 2 %) を得た。

20

【 0 5 2 5 】

【 化 1 4 1 】

LCMS m/z (%) = 369 (M+H⁷⁹Br,

100), 371 (M+H⁸¹Br, 97). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.45 (dd, $J=2.6, 9.2$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.19 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.34-4.56 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.23-3.50 (m, 2H), 2.59 (s, 6H).

30

(実施例 1 . 4 7 : 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - ウレア (化合物 6 9) の調製)

3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - フェニルアミン (0 . 0 3 3 g , 0 . 1 0 m m o l) の CH_2Cl_2 (2 . 0 m L) 攪拌溶液に、4 - クロロフェニルイソシアネート (0 . 0 1 7 g , 0 . 1 1 m m o l , 1 . 1 当量) を添加した。反応終了後に溶媒を除去し、 HPLC によって精製した。純粋なフラクションを集め、 CH_3CN を減圧下で蒸発させた。残渣を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO_3 で中性にし、 EtOAc 相を食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、蒸発させた。化合物 6 9 を収率 8 5 % で得た。

40

【 0 5 2 6 】

【 化 1 4 2 】

LCMS m/z (%) = 492 (M+H⁷⁹Br³⁵Cl, 78), 494 (M+H⁸¹Br³⁵Cl, 100), 496 (M+H⁸¹Br³⁷Cl, 28). ^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.27 (s, 1H), 8.20 (1H), 7.66 (dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.98-4.20 (m, 2H), 3.73 (s, 1H), 2.48-2.68 (m, 2H), 2.16 (s, 6H).

50

(実施例 1.48: 1-[3-(4-ブromo-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-3-(4-フルオロ-フェニル)-ウレア(化合物70)の調製)

3-(4-ブromo-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニルアミン(0.034g, 0.10mmol)を、CH₂Cl₂(2mL)中の4-フルオロフェニルイソシアネート(0.015g, 12.5μL, 0.11mmol, 1.1当量)で処理し、実施例1.47に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物70(0.020g, 0.04mmol, 42%)を得た。

【0527】

【化143】

LCMS m/z (%) = 476 (M+H⁷⁹Br, 100), 478 (M+H⁸¹Br, 87). ¹H NMR (400 MHz,

アセトン-*d*₆) δ: 8.17 (s, 2H), 7.66 (dd, *J* = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.98-4.20 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.49-2.66 (m, 2H), 2.16 (s, 6H).

10

(実施例 1.49: 1-[3-(4-ブromo-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-ヒドロキシ-フェニル]-3-(4-クロロ-フェニル)-ウレア(化合物58)の調製)

CH₂Cl₂(1.170g, 2.68mmol)中の化合物1(実施例1.16を参照)に、無水AlCl₃(1.432g, 10.74mmol, 4.0当量)を0℃でゆっくりと添加し、還流下で一晩攪拌し、次いで、飽和NaHCO₃で反応を停止させた。混合物をEtOAcで抽出し、あわせた有機相を水および食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、蒸発させた。SiO₂カラムクロマトグラフィー(溶出液: EtOAc/ヘキサン = 1/3 ~ 1/1)で最初に精製し、化合物58を含有する主要なフラクションをHPLCによって精製した。純粋なフラクションを飽和NaHCO₃で中性にし、EtOAcで抽出し、無水MgSO₄で乾燥した。MgSO₄をろ過し、溶媒を減圧下で除去し、化合物58を白色固体として得た。

【0528】

【化144】

LCMS m/z (%) = 421

(M+H⁷⁹Br³⁵Cl, 69), 423 (M+H⁸¹Br³⁵Cl, 100), 425 (M+H⁸¹Br³⁷Cl, 21). ¹H NMR (400 MHz, アセトン-*d*₆) δ: 8.47 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H).

20

30

(実施例 1.50: 中間体4-メトキシ-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニルアミンの調製)

5-(2-メトキシ-5-ニトロ-フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール(2.11g, 9.06mmol)を、EtOH(50mL)中のSnCl₂・2H₂O(8.341g, 36.22mmol, 4.0当量)で実施例1.1に記載されるのと同様の様式で処理し、4-メトキシ-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニルアミン(1.592g, 7.83mmol, 87%)を油状物として得た。

【0529】

40

【化 1 4 5】

LCMS m/z (%) = 204 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.51 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J=2.8, 8.7$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.24-3.55 (ブロード s, 2H).

(実施例 1.51: 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - [4 - メトキシ - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - ウレア (化合物 75) の調製)

4 - メトキシ - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニルアミン (0.291 g, 1.43 mmol) を、 CH_2Cl_2 (5 mL) 中の 4 - クロロフェニルイソシアネート (0.247 g, 1.57 mmol, 1.1 当量) で実施例 1.2 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 75 (0.415 g, 1.16 mmol, 81%) を白色固体として得た。

【0530】

【化 1 4 6】

LCMS

m/z (%) = 357 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.21 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.58 (dd, $J=2.8, 8.9$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

(実施例 1.52: 中間体 3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミンの調製)

4 - クロロ - 5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール (2.27 g, 8.5 mmol) を乾燥 EtOH (150 mL) に溶解し、75 に加熱した。次いで、加熱した溶液を塩化 Sn (II) 二水和物 (9.6 g, 42.5 mmol) で処理し、75 で攪拌した。3 時間後、TLC および LCMS によって反応が終了していることがわかった。溶媒を減圧下で除去した。残渣を EtOAc (100 mL) および 1 N NaOH で希釈し、pH が約 6 または 7 になるまで反応物を中性にした。次いで、混合物をセライトを介してろ過した。有機層を分離し、水層を EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。有機層をあわせ、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。次いで、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage, SiO_2 , ヘキサン/EtOAc 勾配溶出液) によって精製し、3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン 1.73 g (86%) を淡褐色固体として得た。

【0531】

【化 1 4 7】

LCMS m/z (%) =

240 (M+H ^{37}Cl , 37), 238 (M+H ^{35}Cl , 100). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.48 (s, 1H), 6.87 (d, $J=8$, 1H), 6.81 (dd, $J_1=8, J_2=4$, 1H), 6.63 (d, $J=4$, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).

中間体 4 - クロロ - 5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールを以下の様式で調製した:

5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール (2.37 g, 10.17 mmol) を DMF (100 mL) に溶解した。次いで、溶液を 80 に加熱した。N - クロロスクシンイミド (1.49 g, 11.1 mmol) をアルゴンガス下 80 で加熱した。連続して攪拌して 2 時間後、反応を TLC および LCMS で確

認め、不完全であることがわかった。NCS (0.5 g, 3.7 mmol) のさらなるアリコートを追加し、反応が終了するまで 1.5 時間放置した。攪拌しながら、水 (200 mL) を一度に添加し、生成物を溶液から析出させた。析出が終了した後、固体を含有するフラスコを氷水浴で 10 分間冷却した。次いで、固体を減圧下でろ過し、水ですすぎ、4-クロロ-5-(2-メトキシ-5-ニトロ-フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール 2.4 g (89%) を得た。この物質を精製することなく次の工程で利用した。

【0532】

【化148】

LCMS m/z (%) =

267 (M+H, 100). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.41 (dd, J₁ = 8 Hz, J₂ = 4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.14 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.72 (s, 3H).

10

(実施例 1.53: 1-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニル]-3-(4-フルオロ-フェニル)-ウレア (化合物 28) の調製)

3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニルアミン (20 mg, 0.08 mmol) を無水 CH₂Cl₂ (150 mL) に溶解し、4-フルオロフェニルイソシアネートで処理し、化合物 28 が白色固体としてすぐに析出し始めた。反応物を室温で 3 時間攪拌した。次いで、固体を含有するフラスコを氷水浴で 20 分間冷却した。固体を減圧下でろ過し、CH₂Cl₂ ですすぎ、化合物 28 を 17.7 mg (26%) 得た。

20

【0533】

【化149】

LCMS m/z (%) = 377 (M+H³⁷Cl, 39), 375 (M+H³⁵Cl, 100). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.95 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (dd, J₁ = 8 Hz, J₂ = 4 Hz, 1H), 7.71 (dd, J₁ = 8 Hz, J₂ = 4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 2, 1H), 7.41 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 12 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).

30

(実施例 1.54: 1-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニル]-3-(3-フルオロ-フェニル)-ウレア (化合物 36) の調製)

3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニルアミンを、3-フルオロフェニルイソシアネートで実施例 1.53 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 36 を 0.5 mg (1%) 得た。

【0534】

【化150】

LCMS m/z (%) = 377 (M+H³⁷Cl, 40), 375 (M+H³⁵Cl, 100). ¹H NMR (400 MHz, アセトン-d₆) δ: 8.23 (s, 1H), 7.45 (dt, J₁ = 12, J₂ = 4, J₃ = 2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.17 (d, J = 24 Hz, 1H), 7.15 (dd, J₁ = 8 Hz, J₂ = 2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J₁ = 8 Hz, J₂ = 4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.63 (td, J₁ = 8 Hz, J₂ = 4 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.52 (s, 3H).

40

(実施例 1.55: 1-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニル]-3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-ウレア (化合物 29) の調製)

3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニルアミンを、2,4-ジフルオロフェニルイソシアネートで実施例 1.53 に記載され

50

るのと同様の様式で処理し、化合物 29 を 26.7 mg (36%) 得た。

【0535】

【化151】

LCMS m/z (%) = 395 ($M+H^{37}Cl$, 35), 393 ($M+H^{35}Cl$, 100). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.00 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.03 (m, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.28 (m, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.01 (m, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.56 (s, 3H).

(実施例 1.56: 1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (3 - メトキシ - フェニル) - ウレア (化合物 30) の調製)

3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミンを、3 - メトキシフェニルイソシアネートで実施例 1.53 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 30 を 7.5 mg (27%) 得た。(注: 化合物 30 は析出しなかった。それゆえに、 CH_2Cl_2 を減圧下で除去し、残渣を DMSO 5 mL に溶解し、分取 HPLC によって精製した):

【0536】

【化152】

LCMS m/z (%) = 389 ($M+H^{37}Cl$, 39), 387 ($M+H^{35}Cl$, 100). 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 7.99 (s, 1H), 7.49 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.12 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 6.37 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.47 (s, 3H).

(実施例 1.57: 1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (2 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - ウレア (化合物 34) の調製)

3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミンを、2 - トリフルオロメトキシフェニルイソシアネートで実施例 1.53 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 34 を 1.5 mg (3%) 得た:

【0537】

【化153】

LCMS m/z (%) = 440 ($M+H^{37}Cl$, 14), 438 ($M+H^{35}Cl$, 14). 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.19 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.04 (t, $J = 12$ Hz, 2H), 6.99 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.45 (s, 3H).

(実施例 1.58: 1 - (3 - アセチル - フェニル) - 3 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア (化合物 35) の調製)

3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミンを、3 - アセチルフェニルイソシアネートで実施例 1.53 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 35 を 3.7 mg (6%) 得た。(注: 化合物 35 は析出しなかった。それゆえに、 CH_2Cl_2 を減圧下で除去し、残渣を DMSO 5 mL に溶解し、分取 HPLC によって精製した):

【0538】

10

20

30

40

【化 1 5 4】

LCMS

m/z (%) = 401 ($M+H^{37}Cl$, 27), 399 ($M+H^{35}Cl$, 100). 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.91 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.84 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J_1=12$ Hz, $J_2=3$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=4$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (t, $J=8$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.42 (s, 3H).

(実施例 1 . 5 9 : 1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (4 - クロロ - フェニル - ウレア (化合物 2 6) の調製)

3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミンを、4 - クロロフェニルイソシアネートで実施例 1 . 5 3 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 2 6 を 1 2 m g (3 0 %) 得た :

【 0 5 3 9 】

【化 1 5 5】

LCMS m/z (%) = 393 ($M+H^{37}Cl$, 60), 391 ($M+H^{35}Cl$, 100). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.80 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=4$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=2$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=4$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=2$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J=8$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.62 (s, 3H).

(実施例 1 . 6 0 : 1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (4 - イソプロピル) - フェニル) - ウレア (化合物 7 6) の調製)

3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミンを、4 - イソプロピルフェニルイソシアネートで実施例 1 . 5 3 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 7 6 を 1 . 3 m g (2 %) 得た (注 : 化合物 7 6 は析出しなかった。それゆえに、 CH_2Cl_2 を減圧下で除去し、残渣を DMSO 5 mL に溶解し、分取 HPLC によって精製した) :

【 0 5 4 0 】

【化 1 5 6】

LCMS

m/z (%) = 401 ($M+H^{37}Cl$, 31), 399 ($M+H^{35}Cl$, 100). 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.63 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.59 (dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J_1=12$ Hz, $J_2=2$ Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.17 (dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=2$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J=12$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.54 (s, 3H).

(実施例 1 . 6 1 : 1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - ウレア (化合物 7 7) の調製)

3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミンを、2 , 4 - ジクロロフェニルイソシアネートで実施例 1 . 5 3 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 7 7 を 1 6 . 4 m g (2 4 %) 得た (注 : 化合物 7 7 は析出しなかった。それゆえに、 CH_2Cl_2 を減圧下で除去し、残渣を DMSO 5 mL に溶解し、分取 HPLC によって精製した) :

【 0 5 4 1 】

【 化 1 5 7 】

LCMS

m/z (%) = 427 ($M+H^{37}Cl$, 72), 425 ($M+H^{35}Cl$, 100). 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.85 (s, 1H), 8.26 (dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.59 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.56 (s, 3H).

10

(実施例 1 . 6 2 : 1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - ナフタレン - 1 - イル - ウレア (化合物 7 8) の調製)

3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミンを、1 - ナフチルイソシアネートで実施例 1 . 5 3 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 7 8 を 2 1 . 1 m g (6 0 %) 得た :

【 0 5 4 2 】

【 化 1 5 8 】

LCMS m/z (%) = 409 ($M+H^{37}Cl$, 38), 407 ($M+H^{35}Cl$, 100). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.02 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59 (t, $J = 4$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J_1 = 4$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (s, 3H).

20

(実施例 1 . 6 3 : 1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (4 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレア (化合物 7 9) の調製)

3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミンを、4 - クロロ - 2 - トリフルオロメチルフェニルイソシアネートで実施例 1 . 5 3 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 7 9 を 4 . 4 m g (8 %) 得た (注 : 化合物 7 9 は析出しなかった。それゆえに、 CH_2Cl_2 を減圧下で除去し、残渣を DMSO 5 mL に溶解し、分取 HPLC によって精製した) :

【 0 5 4 3 】

【 化 1 5 9 】

LCMS m/z (%) = 461 ($M+H^{37}Cl$, 60), 459 ($M+H^{35}Cl$, 100). 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.99 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.63 (s, 3H).

40

(実施例 1 . 6 4 : 1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレア (化合物 8 0) の調製)

3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミンを、4 - トリフルオロメチルフェニルイソシアネートで実施例 1 . 5 3 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 8 0 を 8 m g (1 5 %) 得た (注 : 化合物 8 0 は析出しなかった。それゆえに、 CH_2Cl_2 を減圧下で除去し、残渣を DMSO 5 mL に溶解し、分取 HPLC によって精製した) :

50

【 0 5 4 4 】

【 化 1 6 0 】

LCMS m/z (%) = 427 ($M+H^{37}Cl$, 22), 425 ($M+H^{35}Cl$, 100). 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.48 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.56 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.50 (dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=2$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=4$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.96 (d, $J=12$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.46 (s, 3H).

(実施例 1 . 6 5 : 1 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア (化合物 8 1) の調製) 10

3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミンを、4 - ブロモフェニルイソシアネートで実施例 1 . 5 3 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 8 1 を 2 . 3 m g (6 %) 得た :

【 0 5 4 5 】

【 化 1 6 1 】

LCMS m/z (%) = 437 ($M+H^{37}Cl$, 100), 435 ($M+H^{35}Cl$, 82). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.97 (d, $J=2$ Hz, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (dd, $J_1=12$ Hz, $J_2=8$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=4$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J=4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=8$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.58 (s, 3H). 20

(実施例 1 . 6 6 : 1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 3 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア (化合物 8 2) の調製)

3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミンを、3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネートで実施例 1 . 5 3 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 8 2 を 2 1 . 5 m g (3 2 %) 得た :

【 0 5 4 6 】

【 化 1 6 2 】

LCMS m/z (%) = 495 ($M+H^{37}Cl$, 41), 493 ($M+H^{35}Cl$, 100). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.58 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.79 (dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.80 (s, 3H). 30

(実施例 1 . 6 7 : 中間体 3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミンの調製)

3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミンの調製において、以下に示されるように 2 つの還元方法を使用した : 40

還元方法 A : EtOH (2 5 m L) 中の 4 - フルオロ - 5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール (2 0 5 m g , 0 . 8 1 7 m m o l) を塩化 Sn (II) 二水和物 (6 2 6 . 3 m g , 2 . 4 5 m m o l) で処理し、50 で 1 2 時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、10 % NaOH (1 0 0 m L) を添加した。EtOAc (5 0 m L) を添加し、有機層を分離した。水層を EtOAc (2 x 5 0 m L) で抽出し、有機相をあわせ、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を DMSO (5 m L) に溶解し、分取 HPLC によって精製し、3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン 8 5 m g (4 7 %) を淡褐色油状物として得た。 50

【 0 5 4 7 】

【 化 1 6 3 】

LCMS m/z (%) = 222 (M+H, 100). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.38 (d, $J_{\text{HF}} = 4.8$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.21 (s, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -175.50 (d, $J_{\text{HF}} = 5.3$ Hz, 1F).

還元方法 B : EtOH (10 mL) 中の 4 - フルオロ - 5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール (109 mg , 0.434 mmol) を Pd - C (10 wt. % , Degussa) で処理し、 H_2 風船を用いてスラリーを介して泡立たせた。反応混合物をセライトを介してろ過し、溶媒を減圧下で除去し、3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン 93 mg (97 %) を淡褐色油状物として得た。

10

【 0 5 4 8 】

【 化 1 6 4 】

LCMS m/z (%) = 222 (M+H, 100). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.38 (d, $J_{\text{HF}} = 4.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.53 (s, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -175.50 (d, $J_{\text{HF}} = 5.3$ Hz, 1F).

20

還元方法 A および B において使用される中間体 4 - フルオロ - 5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールを、以下の様式で調製した：

5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール (300.0 mg , 1.29 mmol) を、ポリプロピレン 20 mL シンチレーションバイアル中で ACN (15 mL) に溶解した。この溶液に、Selectfluor (913.9 mg , 2.58 mmol) を添加し、混合物をアルゴンで脱気し、80 で 6 時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を EtOAc 50 mL および 3 N HCl 30 mL に溶解した。有機層を分離し、水層を EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage SiO_2 , ヘキサン (0.01 % TEA) / EtOAc 勾配溶出液) で精製し、4 - フルオロ - 5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール 108 mg (33 %) を白色固体として得た。

30

【 0 5 4 9 】

【 化 1 6 5 】

LCMS m/z (%) = 252 (M+H, 100). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.39 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.44 (d, $J_{\text{HF}} = 4.4$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.77 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -175.50 (d, $J_{\text{HF}} = 5.3$ Hz, 1F).

40

(実施例 1.68 : 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア (化合物 27) の調製)

3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (49 mg , 0.22 mmol) を CH_2Cl_2 3 mL に溶解し、4 - クロロフェニルイソシアネート (40 mg , 0.27 mmol) で処理し、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、DMSO (5 mL) に溶解し、分取 HPLC によって精製し

50

、化合物 27 を白色固体として得た (41 mg , 収率 49 %) :

【 0550 】

【 化 166 】

LCMS m/z (%) = 377 ($M+H^{37}Cl$, 31), 375 ($M+H^{35}Cl$, 100). 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.77 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.66 (ddd, $J_1=9.0$ Hz, $J_2=2.6$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J_{H,F}=4.4$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, アセトン- d_6) δ : -177.39 (d, $J_{H,F}=5.3$ Hz, 1F).

10

(実施例 1.69 : 1 - [3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - ウレア (化合物 31) の調製)

3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (45 mg , 0.20 mmol) を CH_2Cl_2 3 mL に溶解し、4 - フルオロフェニルイソシアネート (28 μ L , 0.24 mmol) で処理し、室温で一晩攪拌した。目的の化合物を溶液から析出させ、ろ過し、 CH_2Cl_2 で洗浄して、化合物 31 を白色固体として得た (56 mg , 収率 77 %) :

【 0551 】

【 化 167 】

LCMS m/z (%) = 359

($M+H$, 100). 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.12 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.63 (ddd, $J_1=9.0$ Hz, $J_2=2.6$ Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.48 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J_{H,F}=4.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J_1=9.0$ Hz, $J_2=9.0$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, アセトン- d_6) δ : -123.08 (m, 1F), -177.41 (d, $J_{H,F}=5.3$ Hz, 1F).

20

(実施例 1.70 : 1 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア (化合物 32) の調製)

3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミンを、3, 4 - ジフルオロフェニルイソシアネートで実施例 1.69 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 32 を 27 mg (収率 63 %) で得た :

【 0552 】

【 化 168 】

LCMS m/z (%) = 377 ($M+H$, 100). 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.74 (ddd, $J_1=13.5$ Hz, $J_2=7.3$ Hz, $J_3=2.5$ Hz, 1H), 7.63 (ddd, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=2.8$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J_{H,F}=4.4$ Hz, 1H), 7.16 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, アセトン- d_6) δ : -138.89 (m, 1F), -148.38 (m, 1F), -177.40 (d, $J_{H,F}=5.3$ Hz, 1F).

40

(実施例 1.71 : 1 - [3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (3 - フルオロ - フェニル) - ウレア (化合物 33) の調製)

3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミンを、3 - フルオロフェニルイソシアネートで実施例 1.68 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 33 を 15 mg (収率 55 %) で得た :

【 0553 】

50

【化 1 6 9】

LCMS m/z (%) = 359 (M+H, 100). ^1H NMR (400 MHz, J アセトン- d_6) δ : 8.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.64 (dd, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J_{\text{H,F}} = 4.8$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J_1 = 14.8$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.72 (dd, $J_1 = 9.6$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, アセトン- d_6) δ : -114.00 (m, 1F), -177.35 (d, $J_{\text{H,F}} = 3.8$ Hz, 1F).

(実施例 1 . 7 2 : 1 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア (化合物 3 7) の調製)

3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミンを、2 , 4 - ジフルオロフェニルイソシアネートで実施例 1 . 6 8 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 3 7 を 2 1 m g (収率 5 8 %) で得た :

【 0 5 5 4 】

【化 1 7 0】

LCMS m/z (%) = 377 (M+H, 100). ^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.50 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.64 (dd, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J_{\text{H,F}} = 4.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.06 (ddd, $J_1 = 11.4$ Hz, $J_2 = 8.6$ Hz, $J_3 = 2.8$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J_1 = 9.6$ Hz, $J_2 = 9.6$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, アセトン- d_6) δ : -119.93 (m, 1F), -127.63 (m, 1F), -177.41 (d, $J_{\text{H,F}} = 4.1$ Hz, 1F).

(実施例 1 . 7 3 : 1 - (3 - クロロ - フェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア (化合物 8 3) の調製)

3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミンを、3 - クロロフェニルイソシアネートで実施例 1 . 6 8 に記載されるのと同様の様式で処理した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 , ヘキサン / EtOAc 勾配溶出液) によるさらなる精製が必要であり、化合物 8 3 を 1 0 m g (収率 2 7 %) で得た :

【 0 5 5 5 】

【化 1 7 1 - 1】

LCMS m/z (%) = 377 (M+H ^{37}Cl , 25), 375 (M+H ^{35}Cl , 100). ^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.28 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.64 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J_{\text{H,F}} = 4.8$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 0.8$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J_1 = 8.2$, $J_2 = 8.2$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 0.8$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, アセトン- d_6) δ : -177.35 (d, $J_{\text{H,F}} = 4.1$ Hz, 1F).

(実施例 1 . 7 4 : 1 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア (化合物 8 5) の調製)

3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミンを、4 - ブロモフェニルイソシアネートで実施例 1 . 6 8 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 8 5 を 2 7 m g (収率 6 0 %) で得た :

【 0 5 5 6 】

10

20

30

40

50

【化 1 7 1 - 2】

LCMS m/z (%) = 421 ($M+H^{81}Br$, 100), 419 ($M+H^{79}Br$, 100). 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.24 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.63 (dd, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J_{HF} = 4.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, アセトン- d_6) δ : -177.39 (d, $J_{HF} = 5.3$ Hz, 1F).

(実施例 1. 7 5 : 1 - [3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チオウレア (化合物 8 6) の調製) 10

3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミンを、4 - トリフルオロメチルフェニルチオイソシアネートで実施例 1. 6 9 に記載されるのと同様の様式で処理した。フラッシュクロマトグラフィー (Bio tag e SiO_2 , ヘキサン / EtOAc 勾配溶出液) によるさらなる精製が必要であり、化合物 8 6 を 3 8 m g (収率 6 8 %) 得た :

【 0 5 5 7 】

【化 1 7 2】

LCMS m/z (%) = 425 ($M+H$, 100). 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 9.32 (d, $J = 20.0$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.61 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J_{HF} = 4.8$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.67 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, アセトン- d_6) δ : -63.10 (s, 3F), -176.49 (d, $J_{HF} = 4.1$ Hz, 1F). 20

(実施例 1. 7 6 : 1 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア (化合物 8 4) の調製)

3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミンを、4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェニルイソシアネートで実施例 1. 6 8 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 8 4 を 1 5 m g (収率 2 9 %) 得た : 30

【 0 5 5 8 】

【化 1 7 3】

LCMS m/z (%) = 445 ($M+H^{37}Cl$, 34), 443 ($M+H^{35}Cl$, 100). 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.69 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J_1 = 8.6$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J_{HF} = 4.4$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, アセトン- d_6) δ : -63.75 (s, 3F), -177.40 (d, $J_{HF} = 5.3$ Hz, 1F). 40

(実施例 1. 7 7 : 1 - [3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - ウレア (化合物 8 7) の調製)

3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミンを、4 - メトキシフェニルイソシアネートで実施例 1. 6 8 に記載されるのと同様の様式で処理した。さらに、残渣を CH_2Cl_2 で洗浄し、化合物 8 7 を 1 8 m g (収率 2 9 %) 得た : 50

【 0 5 5 9 】

【 化 1 7 4 】

LCMS m/z (%) = 371 (M+H,

100). ^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.06 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.63 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J_{\text{H,F}} = 4.4$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, アセトン- d_6) δ : -177.41 (d, $J_{\text{H,F}} = 4.1$ Hz, 1F).

10

(実施例 1 . 7 8 : 1 - (3 - アセチル - フェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア (化合物 8 8) の調製)

3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミンを、3 - アセチルフェニルイソシアネートで実施例 1 . 6 8 に記載されるのと同様の様式で処理した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 , ヘキサン / EtOAc 勾配溶出液) によるさらなる精製が必要であり、化合物 8 8 を 3 6 m g (収率 5 3 %) 得た :

【 0 5 6 0 】

【 化 1 7 5 】

20

LCMS m/z (%) = 383 (M+H, 100). ^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ :

8.31 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.79 (dd, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J_1 = 15.5$ Hz, $J_2 = 8.3$ Hz, $J_3 = 2.7$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.14 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.56 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, アセトン- d_6) δ : -177.39 (d, $J_{\text{H,F}} = 4.1$ Hz, 1F).

(実施例 1 . 7 9 : 1 - [3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレア (化合物 8 9) の調製)

3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミンを、4 - トリフルオロメチルフェニルイソシアネートで実施例 1 . 6 9 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 8 9 を 2 4 m g (収率 4 9 %) 得た :

【 0 5 6 1 】

【 化 1 7 6 】

30

LCMS m/z (%) = 409 (M+H, 100). ^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ :

8.56 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.65 (dd, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J_{\text{H,F}} = 4.4$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, アセトン- d_6) δ : -62.80 (s, 3F), -177.39 (d, $J_{\text{H,F}} = 4.1$ Hz, 1F).

40

(実施例 1 . 8 0 : 1 - [3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレア (化合物 9 0) の調製)

3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミンを、3 - トリフルオロメチルフェニルイソシアネートで実施例 1 . 6 9 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 9 0 を 3 7 m g (収率 4 8 %) 得た :

【 0 5 6 2 】

【化 1 7 7】

LCMS m/z (%) = 409 (M+H, 100). ^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.50 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.67 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.38 (d, $J_{\text{HF}}=4.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, アセトン- d_6) δ : -63.85 (s, 3F), -177.42 (d, $J_{\text{HF}}=4.1$ Hz, 1F).

(実施例 1 . 8 1 : 中間体 3 - (4 - ブロモ - 2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミンの調製)

4 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 H - ピラゾール (0 . 5 0 g , 1 . 4 7 mmol) のエタノール (5 . 0 mL) 溶液に、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1 . 3 g , 5 . 8 8 mmol) を添加し、この混合物を 55 で一晩加熱した。エタノールを蒸発させ、残渣を酢酸エチル (5 0 mL) に取り、10% NaOH (1 0 mL) で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、蒸発させて、淡黄色固体を得た。粗物質を Biotage シリカクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc, 3 / 1) を介して精製し、3 - (4 - ブロモ - 2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0 . 3 8 g , 8 5 %) の淡黄色固体を得た。

【 0 5 6 3 】

【化 1 7 8】

LCMS m/z (%) = 311 $\text{M}+\text{H}^+$, (^{79}Br , 100), (^{81}Br , 96.5), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.47 (s, 1H), 6.78 (d, $J=8.08$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J_1=8.01$ Hz, $J_2=2.78$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=2.78$ Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.4 (d, $J=6.57$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J=6.57$ Hz, 3H).

中間体 4 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 H - ピラゾールを以下の様式で調製した:

A . 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール: ピラゾール (5 0 . 0 g , 7 3 5 . 3 mmol) の水酸化ナトリウム水溶液 (1 2 3 . 5 g NaOH / 水 2 0 0 mL) に、臭化イソプロピル (1 8 0 . 0 g , 1 4 7 0 . 1 mmol) を添加し、次いで混合物を還流で 6 ~ 7 日間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチル (3 \times 3 0 0 mL) で抽出した。あわせた有機層を MgSO_4 で乾燥した。減圧下で揮発物を除去し、淡黄色油状物を得て、これをクーゲロールを介して 1 4 0 ~ 1 0 Torr で蒸留し、1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを無色油状物 (4 3 g , 5 3 %) として得た。

【 0 5 6 4 】

【化 1 7 9】

LCMS m/z (%)

= 111 $\text{M}+\text{H}^+$, (100). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.72 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.41 (t, 1H), 6.21 (t, 1H), 4.5 (q, 1H), 1.41-1.37 (d, $J=11.1$ Hz).

B . 2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - ボロン酸: $n\text{-BuLi}$ (1 7 . 4 6 g , 1 1 0 mL , 2 7 3 mM , ヘキサン中) を、1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール (2 5 . 0 g , 2 2 7 mmol) の THF 溶液に - 7 8 で 3 0 分かけてゆっくりと添加した。反応混合物を - 7 8 で 2 時間攪拌した。冷却したトリイソプロポキシボロネート (1 7 0 . 0 g , 9 0 9 mmol) の溶液をカニューレを介して 4 5 分かけてゆっくりと添加した。反応混合物を室温まで加温し、一晩攪拌した。反応混合物を HCl (1 M , 1 7 0 mL)

L)を用いてpH 6～7に調整した。乾固するまで溶媒を蒸発させ、得られた残渣を1:1酢酸エチル:ジクロロメタンで磨砕し、懸濁物をろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させ、2-イソプロピル-2H-ピラゾール-3-ボロン酸を無色固体(20.0g, 58%)として得た。

【0565】

【化180】

LCMS m/z (%) = 154 M+H⁺, (100). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.14 (s, 2H), 7.2 (s, 1H), 6.5 (s, 1H), 5.05 (m, 1H), 1.2 (d, J=9.0 Hz, 6H).

10

C. 1-イソプロピル-5-(2-メトキシ-5-ニトロ-フェニル)-1H-ピラゾール:トリフルオロ-メタンスルホン酸2-メトキシ-5-ニトロ-フェニルエステル(4.1g, 13.6mmol;調製については実施例1.1、工程Bを参照)、2-イソプロピル-2H-ピラゾール-3-ボロン酸(5.2g, 34.1mmol)、および無水

Cs₂CO₃(17.7g, 54.4mmol)のDME中の混合物に、アルゴン下で、Pd(PPh₃)₄(0.79g, 0.68mmol)を添加し、混合物を80℃で16時間加熱した。反応混合物を冷却し、セライトを介してろ過し、乾燥するまで蒸発させた。残渣を酢酸エチルに取り、溶液を水で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、蒸発させて、粗生成物を褐色固体として得た。粗物質をBiotageシリカクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc, 3/1)を介して精製し、無色固体の1-イソプロピル-5-(2-メトキシ-5-ニトロ-フェニル)-1H-ピラゾール(1.88g, 52%)を得た。

20

【0566】

【化181】

LCMS m/z (%) = 261

M+H⁺ (100), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.36 (dd, J₁=9.09 Hz, J₂=2.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.18 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.09 (d, J=8.08 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.16 (dd, J₁=13.14 Hz, J₂=6.57 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.45 (d, J=6.82 Hz, 6H).

30

D. 4-ブロモ-1-イソプロピル-5-(2-メトキシ-5-ニトロ-フェニル)-1H-ピラゾール:DMF(10mL)中の1-イソプロピル-5-(2-メトキシ-5-ニトロ-フェニル)-1H-ピラゾール(1.0g, 3.83mmol)の攪拌した氷冷溶液に、NBS(0.75g, 4.22mmol)を10分間かけてゆっくりと添加した。反応混合物を室温まで加温し、2時間攪拌した。反応物を激しく攪拌しながら氷水混合物にそそぎ、白色固体を形成し、これをろ過し、DMFを含まなくなるまで氷水で洗浄した。固体を減圧下で乾燥し、無色固体の4-ブロモ-1-イソプロピル-5-(2-メ

40

【0567】

【化182】

LCMS m/z (%) = 340 M+H⁺, (⁷⁹Br, 100), 342

(⁸¹Br, 96.5). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.4 (dd, J₁=9.09 Hz, J₂=2.78 Hz, 1H), 8.19 (d, J=2.78), 7.6 (s, 1H), 7.14 (d, J=9.35 Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.49 (d, J=6.52 Hz, 3H), 1.36 (d, J=6.52 Hz, 3H).

50

(実施例 1.82: 中間体 3 - (4 - クロロ - 2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミンの調製)

エタノール (5.0 mL) 中の 4 - クロロ - 1 - イソプロピル - 5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 H - ピラゾール (0.18 g, 0.61 mmol) の溶液に、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.56 g, 2.44 mmol) を添加し、混合物を 55 で一晩加熱した。エタノールを蒸発させ、残渣を酢酸エチル (50 mL) に取り、10% NaOH (10 mL) で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、蒸発させて、淡黄色固体を得た。粗物質を Biotage シリカクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc, 3 / 1) を介して精製し、淡黄色固体の 3 - (4 - クロロ - 2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0.116 g, 75%) を得た。

【0568】

【化183】

LCMS m/z (%) = 267 $\text{M}+\text{H}^+$, (^{35}Cl , 100), 269 (^{37}Cl , 28.5), ^1H NMR (400 MHz,

CDCl_3) δ : 7.47 (s, 1H), 6.78 (d, $J=8.08$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J_1=8.01$ Hz, $J_2=2.78$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=2.78$ Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.4 (d, $J=6.57$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J=6.57$ Hz, 3H).

中間体 4 - クロロ - 1 - イソプロピル - 5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 H - ピラゾールを以下の様式で調製した:

DMF (10 mL) 中の実施例 1.81 の工程 C からの 1 - イソプロピル - 5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 H - ピラゾール (1.0 g, 3.83 mmol) の攪拌した氷冷溶液に、 NCS (0.56 g, 4.22 mmol) を 10 分間かけて添加した。反応混合物を室温まで加温し、55 で 6 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、激しく攪拌しながら氷水混合物にそそぎ、白色固体を得て、これをろ過し、DMF を含まなくなるまで氷水で洗浄した。固体を減圧下で乾燥し、4 - クロロ - 1 - イソプロピル - 5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 H - ピラゾール (1.1 g, 97%) を得た。

【0569】

【化184】

LCMS m/z (%) = 296 $\text{M}+\text{H}^+$, (^{35}Cl , 100), 298 (^{37}Cl , 28.5). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ :

8.4 (dd, $J_1=9.09$ Hz, $J_2=2.78$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=2.8$ Hz), 7.6 (s, 1H), 7.14 (d, $J=9.18$ Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.49 (d, $J=6.62$ Hz, 3H), 1.36 (d, $J=6.62$ Hz, 3H).

(実施例 1.83: 中間体 3 - (2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミンの調製)

エタノール (5.0 mL) 中の実施例 1.81 の工程 C からの 1 - イソプロピル - 5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 H - ピラゾール (0.57 g, 2.18 mmol) の溶液に、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1.97 g, 8.74 mmol) を添加し、混合物を 55 で一晩攪拌した。エタノールを蒸発させ、残渣を酢酸エチル (50 mL) に取り、10% NaOH (10 mL) で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、蒸発させて、淡黄色固体を得た。粗物質を Biotage シリカクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc, 3 / 1) を介して精製し、淡黄色固体の 3 - (2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0.465 g, 94%) を得た。

【0570】

【化 1 8 5】

LCMS m/z (%) = 232 $M+H^+$ (100), 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.47 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 6.72 (dd, J_1 = 8.01 Hz, J_2 = 2.78 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2.78 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.4 (d, J = 6.57 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.57 Hz, 3H).

(実施例 1 . 8 4 : 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - [3 - (2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア (化合物 4 3) の調製)

3 - (2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0 . 1 g , 0 . 4 3 3 m m o l) の CH_2Cl_2 溶液に、4 - クロロフェニルイソシアネート (0 . 0 7 3 3 g , 0 . 4 7 6 m m o l) を添加し、一晩攪拌した。得られた沈殿をろ過し、塩化メチレン / ヘキサン (1 : 1) で洗浄し、減圧下で乾燥して、化合物 4 3 (0 . 0 5 0 g , 3 0 %) を無色固体として得た。

【 0 5 7 1 】

【化 1 8 6】

LCMS m/z (%) = 386 $M+H^+$ (^{37}Cl , 26), 385 $M+H^+$ (^{35}Cl , 94), 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8.84 (bs, 1H), 8.77 (bs, 1H), 7.48 (d, J = 1.91 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 3.65 Hz, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.29 (d, J = 7.68 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.13 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 1.3 (d, J = 6.76 Hz, 6H).

(実施例 1 . 8 5 : 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 - [3 - (2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア (化合物 4 4) の調製)

3 - (2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0 . 1 g , 0 . 4 3 3 m m o l) の CH_2Cl_2 溶液に、4 - フルオロフェニルイソシアネート (0 . 0 6 5 2 g , 0 . 4 7 6 m m o l) を添加し、一晩攪拌した。得られた沈殿をろ過し、塩化メチレン / ヘキサン (1 : 1) で洗浄し、減圧下で乾燥して、化合物 4 4 (0 . 0 5 0 g , 3 0 %) を無色固体として得た。

【 0 5 7 2 】

【化 1 8 7】

LCMS m/z (%) = 369 $M+H^+$ (100), 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8.59 (bs, 1H), 8.52 (bs, 1H), 7.42-7.35 (m, 4H), 7.28-7.27 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.057 (m, 3H), 6.07 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.56 Hz, 6H).

(実施例 1 . 8 6 : 1 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 3 - [3 - (2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア (化合物 4 6) の調製)

3 - (2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0 . 1 g , 0 . 4 3 3 m m o l) の CH_2Cl_2 溶液に、3 , 4 - ジフルオロフェニルイソシアネート (0 . 0 6 7 g , 0 . 4 7 6 m m o l) を添加し、一晩攪拌した。得られた沈殿をろ過し、塩化メチレン / ヘキサン (1 : 1) で洗浄し、減圧下で乾燥して、化合物 4 6 (0 . 0 7 8 g , 4 2 %) を無色固体として得た。

【 0 5 7 3 】

【化 1 8 8】

LCMS m/z (%) = 387 $M+H^+$, (100), 1H

NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.45 (bs, 1H), 8.27 (bs, 1H), 7.65-7.59 (m, 3H), 7.485(d, $J=2.56$ Hz, 1H), 7.228-7.009 (m, 4H), 6.245 (d, $J=1.73$ Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.418 (d, $J=6.61$ Hz, 6H).

(実施例 1.87: 1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 - [3 - (2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア (化合物 47) の調製)

3 - (2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0.1 g, 0.433 mmol) の CH_2Cl_2 溶液に、3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルイソシアネート (0.075 g, 0.476 mmol) を添加し、一晩攪拌した。得られた沈殿をろ過し、塩化メチレン / ヘキサン (1 : 1) で洗浄し、減圧下で乾燥して、化合物 47 (0.090 g, 52%) を無色固体として得た。

【0574】

【化 1 8 9】

LCMS m/z (%) = 405 $M+H^+$ (^{37}Cl ,

23) 403 $M+H^+$ (^{35}Cl , 60), 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.3 (bs, 1H), 8.1 (bs, 1H), 7.82-7.796 (dd, $J_1=6.75$ Hz, $J_2=2.58$ Hz, 1H), 7.536 (d, $J=2.67$ Hz, 2H), 7.514 (d, $J=2.67$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J=1.57$ Hz, 1H), 7.368 (d, $J=2.65$ Hz, 1H), 7.299 (d, $J=1.23$ Hz, 1H), 7.136 (t, 1H), 6.079 (d, $J=1.69$ Hz, 1H), 4.224 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.308 (d, $J=6.61$ Hz, 6H).

(実施例 1.88: 1 - (2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 3 - [3 - (2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア (化合物 48) の調製)

3 - (2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0.1 g, 0.433 mmol) の CH_2Cl_2 溶液に、2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチルフェニルイソシアネート (0.106 g, 0.476 mmol) を添加し、一晩攪拌した。得られた沈殿をろ過し、塩化メチレン / ヘキサン (1 : 1) で洗浄し、減圧下で乾燥して、化合物 48 (0.109 g, 56%) を無色固体として得た。

【0575】

【化 1 9 0】

LCMS m/z (%) = 455 $M+H^+$

(^{37}Cl , 35), 453 $M+H^+$ (^{35}Cl , 100), 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.78 (bs, 1H), 8.48 (d, $J=8.97$ Hz, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.615 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.375 (d, $J=1.41$ Hz, 1H), 7.337 (d, $J=2.64$ Hz, 1H), 6.973 (d, $J=8.92$ Hz, 1H), 6.027 (d, $J=1.63$ Hz, 1H), 4.151 (m, 1H), 3.676 (s, 3H), 1.244 (d, $J=6.61$ Hz, 6H).

(実施例 1.89: 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - ウレア (化合物 49) の調製)

3 - (4 - ブロモ - 2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0.08 g, 0.258 mmol) の CH_2Cl_2 溶液に、4 - クロロフェニルイソシアネート (0.041 g, 0.263 mmol) を添加し、一晩攪拌し

た。得られた沈殿をろ過し、塩化メチレン／ヘキサン（１：１）で洗浄し、減圧下で乾燥して、化合物４９（０．０５２ｇ，４２％）を無色固体として得た。

【０５７６】

【化１９１】

LCMS m/z (%) = 463

(M+H+⁷⁹Br, 35Cl, 41), 465 M+H+ (⁸¹Br ³⁵Cl 88), 467 H+ (81 Br 37Cl, 21), ¹H NMR (400 MHz, アセトン-*d*₆) δ: 8.30 (bs, 1H), 8.24 (bs, 1H), 7.685 (d, *J* = 2.66 Hz, 1H), 7.577 (d, *J* = 1.92 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 2.65, 1H), 7.292 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 7.280 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.135 (d, *J* = 9.01 Hz, 1H), 4.256 (m, 1H), 3.811 (s, 3H), 1.447 (d, *J* = 6.61 Hz, 3H), 1.288 (d, *J* = 6.61 Hz, 3H).

10

（実施例１．９０：１－[３－（４－ブromo－２－イソプロピル－２H－ピラゾール－３－イル）－４－メトキシ－フェニル]－３－（４－フルオロ－フェニル）－ウレア（化合物５０）の調製）

３－（４－ブromo－２－イソプロピル－２H－ピラゾール－３－イル）－４－メトキシ－フェニルアミン（０．０８ｇ，０．２５８mmol）のCH₂Cl₂溶液に、４－フルオロフェニルイソシアネート（０．０３６ｇ，０．２６３mmol）を添加し、一晚攪拌した。得られた沈殿をろ過し、塩化メチレン／ヘキサン（１：１）で洗浄し、減圧下で乾燥して、化合物５０（０．０３７ｇ，３２％）を無色固体として得た。

20

【０５７７】

【化１９２】

LCMS m/z (%) = 449 M+H+

(⁸¹Br, 58), 447 M+H+ (79 Br, 63), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.5 (s, 1H), 7.346 (d, 1.95 Hz, 2H), 7.326 9bs, 1H), 7.151 (d, *J* = 4.77 Hz, 1H), 7.124 (t, 1H), 6.995 (d, *J* = 1.87 Hz, 2H), 6.869 (d, *J* = 5.42 Hz, 1H), 6.847 (d, *J* = 4.71 Hz, 1H), 4.045 (m, 1H), 3.651 (s, 3H), 1.333 (d, *J* = 6.61 Hz, 3H), 1.160 (d, *J* = 6.61 Hz, 3H).

30

（実施例１．９１：１－[３－（４－ブromo－２－イソプロピル－２H－ピラゾール－３－イル）－４－メトキシ－フェニル]－３－（３，４－ジフルオロ－フェニル）－ウレア（化合物５１）の調製）

３－（４－ブromo－２－イソプロピル－２H－ピラゾール－３－イル）－４－メトキシ－フェニルアミン（０．０８ｇ，０．２５８mmol）のCH₂Cl₂溶液に、３，４－ジフルオロフェニルイソシアネート（０．０４１ｇ，０．２６３mmol）を添加し、一晚攪拌した。得られた沈殿をろ過し、塩化メチレン／ヘキサン（１：１）で洗浄し、減圧下で乾燥して、化合物５１（０．０９６ｇ，８０％）を無色固体として得た。

【０５７８】

【化１９３】

LCMS m/z (%) = 467 M+H+

(⁸¹Br, 88), 465, M+H+ (⁷⁹Br, 95), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.816 (bs, 1H), 8.681 (bs, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.412 (d, *J* = 2.51 Hz, 2H), 7.389 (d, *J* = 2.51 Hz, 2H), 7.199 (t, 1H), 7.167 (s, 1H), 6.983 (t, 1H), 3.989 (m, 1H), 3.596 (s, 3H), 1.225 (d, *J* = 6.61 Hz, 3H), 1.078 (d, *J* = 6.61 Hz, 3H).

40

（実施例１．９２：１－[３－（４－ブromo－２－イソプロピル－２H－ピラゾール－３－イル）－４－メトキシ－フェニル]－３－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－ウレア（化合物５２）の調製）

50

3 - (4 - ブロモ - 2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0 . 0 8 g , 0 . 2 5 8 m m o l) の CH_2Cl_2 溶液に、3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルイソシアネート (0 . 0 4 5 g , 0 . 2 6 3 m m o l) を添加し、一晩攪拌した。得られた沈殿をろ過し、塩化メチレン / ヘキサン (1 : 1) で洗浄し、減圧下で乾燥して、化合物 5 2 (0 . 0 6 7 g , 5 4 %) を無色固体として得た。

【 0 5 7 9 】

【 化 1 9 4 】

LCMS m/z (%) =

485 $\text{M}+\text{H}^+$ ($^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}$, 30), 483 $\text{M}+\text{H}^+$ ($^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 100), 481 $\text{M}+\text{H}^+$ ($^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 72), $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.7 (s, 1H), 7.4 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.3 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.1-6.8 (m, 3H), 4.2 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 1.5 (d, $J=6.61$ Hz, 3H), 1.3 (d, $J=6.61$ Hz, 3H).

10

(実施例 1 . 9 3 : 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレア (化合物 5 3) の調製)

3 - (4 - ブロモ - 2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0 . 0 8 g , 0 . 2 5 8 m m o l) の CH_2Cl_2 溶液に、3 - クロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニルイソシアネート (0 . 0 5 9 g , 0 . 2 6 3 m m o l) を添加し、室温で一晩攪拌した。得られた沈殿をろ過し、塩化メチレン / ヘキサン (1 : 1) で洗浄し、減圧下で乾燥して、化合物 5 3 (0 . 1 g , 7 3 %) を無色固体として得た。

【 0 5 8 0 】

【 化 1 9 5 】

LCMS m/z (%) = 535 $\text{M}+\text{H}^+$ ($^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}$, 39), 533 $\text{M}+\text{H}^+$ ($^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 100), 531 $\text{M}+\text{H}^+$ ($^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$, 63), $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.582 (bs, 1H), 8.456 (bs, 1H), 7.864 (s, 1H), 7.654 (d, $J=8.28$ Hz, 1H), 7.557 (d, $J=2.76$ Hz, 1H), 7.536 (d, $J=2.76$ Hz, 1H), 7.369 (d, $J=9.13$ Hz, 1H), 4.133 (m, 1H), 3.752 (s, 3H), 1.375 (d, $J=6.61$ Hz, 3H), 1.217 (d, $J=6.61$ Hz, 3H).

30

(実施例 1 . 9 4 : 1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - ウレア (化合物 4 5) の調製)

3 - (4 - クロロ - 2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0 . 1 g , 0 . 4 3 3 m m o l) の CH_2Cl_2 溶液に、4 - クロロ - フェニルイソシアネート (0 . 0 7 3 g , 0 . 4 7 6 m m o l) を添加し、一晩攪拌した。得られた沈殿をろ過し、塩化メチレン / ヘキサン (1 : 1) で洗浄し、減圧下で乾燥して、化合物 4 5 (0 . 0 9 7 g , 5 4 %) を無色固体として得た。

【 0 5 8 1 】

【 化 1 9 6 】

LCMS m/z (%) = 421 $\text{M}+\text{H}^+$

(^{37}Cl , 53), 419 $\text{M}+\text{H}^+$ (^{35}Cl , 77) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.689 (bs, 2H), 7.617 (s, 1H), 7.460 (d, $J=2.62$ Hz, 1H), 7.438 (d, $J=2.52$ Hz, 1H), 7.22-7.28 (m, 3H), 6.947 (d, $J=8.93$ Hz, 1H) 4.245 (m, 1H), 3.808 (s, 3H), 1.575 (d, $J=6.35$ Hz, 3H), 1.381 (d, $J=6.35$ Hz, 3H).

40

(実施例 1 . 9 5 : 1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール -

50

3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - ウレア (化合物 54) の調製)

3 - (4 - クロロ - 2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0.1 g, 0.433 mmol) の CH_2Cl_2 溶液に、4 - フルオロ - フェニルイソシアネート (0.065 g, 0.476 mmol) を添加し、一晩攪拌した。得られた沈殿をろ過し、塩化メチレン / ヘキサン (1 : 1) で洗浄し、減圧下で乾燥して、化合物 54 (0.055 g, 33%) を無色固体として得た。

【0582】

【化197】

LCMS m/z (%) = 405

10

$\text{M}+\text{H}^+(\text{}^{37}\text{Cl}, 20)$, 404 $\text{M}+\text{H}^+(\text{}^{35}\text{Cl}, 50)$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.62 (bs, 1H), 8.101 (s, 1H), 8.081 (d, $J=2.3$ Hz, 2H), 7.967 (t, 1H), 7.885 (d, $J=2.21$ Hz, 2H), 7.558 (d, $J=8.91$ Hz, 1H), 7.473 (t, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.238 (s, 3H), 1.873 (d, $J=6.61$ Hz, 3H), 1.713 (d, $J=6.61$ Hz, 3H).

(実施例 1.96 : 1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - フェニル) - ウレア (化合物 55) の調製)

3 - (4 - クロロ - 2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0.1 g, 0.433 mmol) の CH_2Cl_2 溶液に、3, 4 - ジフルオロ - フェニルイソシアネート (0.075 g, 0.476 mmol) を添加し、一晩攪拌した。得られた沈殿をろ過し、塩化メチレン / ヘキサン (1 : 1) で洗浄し、減圧下で乾燥して、化合物 55 (0.062 g, 35%) を無色固体として得た。

【0583】

【化198】

LCMS m/z (%) = 423 $\text{M}+\text{H}^+$

$(\text{}^{37}\text{Cl}, 23)$, 421 $\text{M}+\text{H}^+(\text{}^{35}\text{Cl}, 67)$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.199 (d, $J=2.44$ Hz, 1H), 8.181 (d, $J=2.42$ Hz, 1H), 8.166 (d, $J=2.37$ Hz, 1H), 8.147 (d, $J=2.08$ Hz, 1H), 8.106 (d, $J=2.65$ Hz, 1H), 8.085 (d, $J=2.68$ Hz, 1H), 7.967 (s, 1H), 7.880 (d, $J=2.61$ Hz, 1H), 7.627 (t, 1H), 7.594 (d, $J=3.86$ Hz, 1H), 7.563 (d, $J=8.96$ Hz, 1H), 4.669 (m, 1H), 4.242 (s, 3H), 1.874 (d, $J=6.61$ Hz, 3H), 1.713 (d, $J=6.61$ Hz, 3H).

30

(実施例 1.97 : 1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 - [3 - (4 - クロロ - 2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア (化合物 56) の調製)

3 - (4 - クロロ - 2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0.1 g, 0.433 mmol) の CH_2Cl_2 溶液に、3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニルイソシアネート (0.082 g, 0.476 mmol) を添加し、一晩攪拌した。得られた沈殿をろ過し、塩化メチレン / ヘキサン (1 : 1) で洗浄し、減圧下で乾燥して、化合物 56 (0.052 g, 28%) を無色固体として得た。

【0584】

40

【化 1 9 9】

LCMS m/z (%) =

439 M+H+ (^{37}Cl , 29), 437 M+H+ (^{35}Cl , 46), ^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.764 (bs, 1H), 8.673 (bs, 1H), 8.31-8.28 (m, 1H), 8.110 (d, $J=2.72$ Hz, 1H), 8.088 (d, $J=2.71$ Hz, 1H), 7.974 (s, 1H), 7.878 (d, $J=2.68$ Hz, 1H), 7.828-7.788 (m, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.635-7.563 (m, 1H), 4.668 (m, 1H), 4.246 (s, 3H), 1.874 (d, $J=6.61$ Hz, 3H), 1.713 (d, $J=6.61$ Hz, 3H).

(実施例 1.98: 1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレア (化合物 57) の調製)

3 - (4 - クロロ - 2 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0.1 g, 0.433 mmol) の CH_2Cl_2 溶液に、2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニルイソシアネート (0.107 g, 0.476 mmol) を添加し、一晩攪拌した。得られた沈殿をろ過し、塩化メチレン/ヘキサン (1 : 1) で洗浄し、減圧下で乾燥して、化合物 57 (0.085 g, 40%) を無色固体として得た。

【 0 5 8 5 】

【化 2 0 0】

LCMS m/z (%) = 489 M+H+ (^{37}Cl , 25), 488 M+H+ (^{35}Cl ^{37}Cl , 25), 487 M+H+ (^{35}Cl , 100), ^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.88 (bs, 1H), 8.544 (bs, 1H), 8.063 (s, 1H), 7.669 (d, $J=1.54$ Hz, 1H), 7.606 (d, $J=2.69$ Hz, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.549 (d, $J=1.51$ Hz, 1H), 7.385 (d, $J=2.68$ Hz, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.080 (d, $J=8.98$ Hz, 1H), 4.145 (m, 1H), 3.742 (s, 3H), 1.345 (d, $J=6.61$ Hz, 3H), 1.188 (d, $J=6.61$ Hz, 3H).

(実施例 1.99: 中間体 3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミンの調製)

4 - ブロモ - 5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール (0.08 g, 0.20 mmol) の EtOH (0.7 mL) 攪拌溶液に、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.18 g, 0.80 mmol, 4.0 当量) を添加し、混合物を還流で 2 時間攪拌した後、減圧下で EtOH を除去した。得られた固体を EtOAc に溶解し、1 N NaOH を添加して pH を 6 に調整した。混合物を一晩攪拌し、セライトを介してろ過した。水相を EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。あわせた有機相を無水 MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、蒸発させて、3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0.06 g, 0.17 mmol, 2 工程後の収率 99%) を白色固体として得た。

【 0 5 8 6 】

【化 2 0 1】

LCMS m/z (%) = 350 (M+H⁷⁹Br, 95), 352

(M+H⁸¹Br, 100), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.78 (dd, $J=14.0, 6.0$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J=8.0, 4.0$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.66 (s, 3H) 3.36 (ブロード s, 2H).

中間体 4 - ブロモ - 5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾールを以下の様式で調製した:

A. オープンで乾燥した丸底フラスコ中で 2 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 2 H

10

20

30

40

50

- ピラゾール - 3 - ボロン酸 : 1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール
(
1.00 g, 6.66 mmol) を THF (25 mL) に溶解し、アセトン / ドライアイス 浴中

で -78 °C まで冷却した。攪拌した溶液に 2.5 M n - ブチルリチウム / ヘキサン (3.196 mL, 7.99 mmol) を滴下し、その後、トリイソプロピルボレート (5.01 g, 26.64 mmol) を滴下した。混合物を室温まで加温し、3 時間攪拌した。1 N HCl 溶液を用いて反応混合物を pH 6 に調整し、減圧下で THF を除去した。水相を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。あわせた有機相を食塩水で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、蒸発させて、2 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - ボロン酸 (1.12 g, 5.80 mmol, 収率 87%) を白色固体と

して得た :

【0587】

【化202】

LCMS

m/z (%) = 195 (M+H, 100). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.37-8.40 (m, 2H), 7.57 (dd, J = 4.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H).

B. 5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール : トリフルオロ - メタンスルホン酸 2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニルエステル (0.10 g, 0.34 mmol)、2 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - ホウ酸 (0.10 g, 0.52 mmol, 1.5 当量) および Na₂CO₃ (0.04 g, 0.41 mmol, 1.2 当量) を、アルゴンを流した丸底フラスコ中で DME (6 mL) および H₂O (0.6 mL) の混合物に溶解した。混合物をアルゴンで 5 分間脱気し、Pd(PPh₃)₄ (0.04 g, 0.03 mmol, 0.01 当量) を添加した。反応混合物をアルゴン下でさらに 5 分間脱気し、70 °C で一晩攪拌した。反応が終了したら、DME を減圧下で除去し、粗反応混合物を SiO₂ カラムクロマトグラフィー (溶出液: EtOAc / ヘキサン = 5% ~ 30%) によって精製した。逆相 C-18 HPLC によって最終的な精製を達成し、5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール (0.05 g, 0.17 mmol, 収率 49%) を得た :

【0588】

【化203】

LCMS m/z (%) = 302 (M+H,

100). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.38 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

C. 4 - ブロモ - 5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール : DMF (1 / 3 mL) 中の NBS (0.03 g, 0.18 mmol, 1.1 当量) を、5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール (0.05 g, 0.17 mmol) の攪拌した DMF (2 / 3 mL) 溶液に 0 °C で滴下した。反応混合物を 0 °C で 4 時間攪拌し、TLC は生成物がないことを示した。さらに 1 当量の NBS を添加し、反応混合物を 70 °C で一晩攪拌した。第 2 および第 3 の当量の NBS を添加し、1 日後に、反応が終了した。DMF を減圧下で除去し、粗混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、食塩水 (3 × 10 mL) で洗浄した。EtOAc 相を無水 MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、蒸発させて、部分的に精製された生成物 4 - ブロモ - 5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニ

ル) - 1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール (0 . 0 8 g) を淡黄色固体として得た:

【 0 5 8 9 】

【 化 2 0 4 】

LCMS m/z (%) = 380 ($M+H^{79}Br$, 80), 382 ($M+H^{81}Br$, 100). 1H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.44 (dd, $J=8.0, 4.0$ Hz, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.15 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

10

(実施例 1 . 1 0 0 : 中間体 3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミンの調製)

4 - クロロ - 5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール (0 . 1 1 g , 0 . 3 3 mmol) の EtOH (1 . 0 mL) 攪拌溶液に、 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (0 . 3 0 g , 1 . 3 1 mmol , 4 . 0 当量) を添加し、混合物を還流で 2 時間攪拌し、EtOH を減圧下で除去した。得られた固体を EtOAc に溶解し、1 N NaOH を添加して pH を 6 に調整した。混合物を一晩攪拌し、セライトを介してろ過した。水相を EtOAc (3×50 mL) で抽出した。あわせた有機相を無水 $MgSO_4$ で乾燥し、ろ過し、蒸発させて、3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0 . 0 6 7 g , 0 . 2 2 mmol , 2 工程後に収率 6 6 %) を白色固体として得た:

20

【 0 5 9 0 】

【 化 2 0 5 】

LCMS m/z (%) = 306 ($M+H^{35}Cl$, 100), 308

($M+H^{37}Cl$, 33). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.86 (dd, $J=14.0, 6.0$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J=8.0, 4.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H).

中間体 4 - クロロ - 5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾールを以下の様式で調製した:

30

DMF ($2 / 3$ mL) に溶解した NCS (0 . 0 5 g , 0 . 3 7 mmol , 1 . 1 当量) を、DMF (1 . 1 / 3 mL) 中の 5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール (0 . 1 g , 0 . 3 3 mmol) の攪拌溶液に 0 で滴下した (実施例 1 . 9 9 を参照) 。反応混合物を 0 で攪拌し、TLC は生成物がないことを示した。さらに 1 当量の NCS を添加し、反応混合物を 8 0 で一晩攪拌し、反応が終了した。DMF を減圧下で除去し、粗混合物を EtOAc (5 0 mL) で希釈し、食塩水 (3×10 mL) で洗浄した。EtOAc 相を無水 $MgSO_4$ で乾燥し、ろ過し、蒸発させて、部分的に精製された生成物 4 - クロロ - 5 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール (0 . 1 3 g) を淡黄色固体として得た:

40

【 0 5 9 1 】

【 化 2 0 6 】

LCMS m/z (%) = 336 ($M+H^{35}Cl$, 100), 382 ($M+H^{37}Cl$, 33). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.37 (dd, $J=8.0, 4.0$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

(実施例 1 . 1 0 1 : 中間体 4 - メトキシ - 3 - (2 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニルアミンの調製)

$SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (0 . 1 5 g , 0 . 6 6 mmol , 4 . 0 当量) を、5 - (2 -

50

メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール (0.05 g, 0.16 mmol) の攪拌 EtOH (2.0 mL) 溶液に添加した (実施例 1.99 を参照)。混合物を還流で 4 時間攪拌し、EtOH を減圧下で除去した。得られた固体を EtOAc に溶解し、1 N NaOH を添加して pH を 6 に調整した。混合物を一晩攪拌し、セライトを介してろ過した。水相を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。あわせた有機相を無水 MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、蒸発させて、4 - メトキシ - 3 - (2 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニルアミン (0.04 g, 0.15 mmol, 収率 97%) を得た:

【0592】

【化207】

10

LCMS m/z (%) = 272 (M+H, 100). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.82 (dd, J = 16.0, 4.0 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).

実施例 1.102: 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - ウレア (化合物 38)

化合物 38 のためのウレア合成 (一般的な例えば、1.103 ~ 1.106): アニリン 3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0.03 g, 0.08 mmol) の攪拌 CH₂Cl₂ (1 mL) 溶液に、4 - クロロフェニルイソシアネート (0.01 g, 0.08 mmol, 1.0 当量) を室温で添加した。白色固体が析出し、ろ過し、冷 CH₂Cl₂ で洗浄し、化合物 38 (0.02 g, 0.04 mmol, 収率 50%) を白色固体として得た:

20

【0593】

【化208】

LCMS m/z (%) = 503

(M+H⁷⁹Br, 67), 505 (M+H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 7.59 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

30

(実施例 1.103: 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - ウレア (化合物 39))

3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 5 - トリフルオロメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (0.03 g, 0.08 mmol) を、CH₂Cl₂ (2.0 mL) 中の 4 - フルオロフェニルイソシアネート (0.01 g, 8.99 μL, 0.08 mmol, 1.1 当量) で実施例 1.102 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 39 (0.03 g, 0.05 mmol, 収率 64%) を白色固体として得た:

40

【0594】

【化209】

: LCMS m/z (%) = 487 (M+H⁷⁹Br, 100), 489 (M+H⁸¹Br, 93). ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 7.58 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 4.0 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 12.0, 8.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

50

(実施例 1.104: 1-[3-(4-クロロ-2-メチル-5-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニル]-3-(4-フルオロ-フェニル)-ウレア(化合物 40))

3-(4-クロロ-2-メチル-5-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニルアミン(0.03g, 0.11mmol)を、CH₂Cl₂(4.0mL)中の4-フルオロフェニルイソシアネート(0.02g, 14.6μL, 0.13mmol, 1.2当量)で実施例 1.102に記載されるのと同様の様式で処理した。生成物を逆相 C-18 HPLC を介してさらに精製し、化合物 40(0.03g, 0.07mmol, 収率 63%)を白色固体として得た:

【0595】

【化 210】

LCMS m/z (%) = 443 (M+H³⁷Cl, 100), 445 (M+H³⁵Cl, 36). ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 7.58 (dd, J=10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=4.0 Hz, 2H), 7.40 (dd, J=8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=10.0, 6.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).

10

(実施例 1.105: 1-{3-(4-クロロ-2-メチル-5-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニル}-3-(4-クロロ-フェニル)-ウレア(化合物 41))

3-(4-クロロ-2-メチル-5-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニルアミン(0.03g, 0.11mmol)を、CH₂Cl₂(4.0mL)中の4-クロロフェニルイソシアネート(0.02g, 0.13mmol, 1.2当量)で実施例 1.102に記載されるのと同様の様式で処理した。生成物を逆相 C-18 HPLC を介してさらに精製し、化合物 41(0.03g, 0.06mmol, 収率 56%)を白色固体として得た:

【0596】

【化 211】

LCMS m/z (%) = 459 (M+H³⁵Cl, 100), 461 (M+H³⁵Cl³⁷Cl, 84), 463 (M+H³⁷Cl, 10). ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ: 7.59 (dd, J=8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=8.0, 8.0 Hz, 2H), 7.40 (dd, J=8.0, 1H), 7.27 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).

20

30

(実施例 1.106: 1-(4-クロロ-フェニル)-3-[4-メトキシ-3-(2-メチル-5-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ウレア(化合物 42))

4-メトキシ-3-(2-メチル-5-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニルアミン(0.02g, 0.08mmol)を、CH₂Cl₂(3.0mL)中の4-クロロフェニルイソシアネート(0.01g, 10.45μL, 0.093mmol, 1.2当量)で実施例 1.102に記載されるのと同様の様式で処理した。生成物を逆相 C-18 HPLC を介してさらに精製し、化合物 42(0.03g, 0.07mmol, 収率 88%)を白色固体として得た:

【0597】

40

【化 2 1 3】

LCMS m/z

(%) = 425 (M+H³⁷Cl, 100), 427 (M+H³⁵Cl, 34). ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ: 7.50 (dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.0 Hz, 3H), 7.27 (dd, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).

(実施例 1. 107: 中間体 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - (4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - イル) - ウレアの調製)

10

工程 1: 6 - アミノ - クロメン - 4 - オンの調製

メタノール / 酢酸エチル (100 mL / 20 mL) 中の 6 - ニトロクロモン (2.0 g, 10.5 mmol) 溶液に、アルゴンを流しつつ、5% Pd / C (Degussa - wet, 0.5 g) 触媒を添加した。攪拌しながら、LCMS および TLC が出発物質がないことを示すまで (2 時間) 水素ガスをスラリーを通して泡立たせた。残ったパラジウム触媒をセライトを介して別し、固体をメタノールで洗浄した。あわせたる液および洗浄液を蒸発させて、6 - アミノ - クロメン - 4 - オン (1.58 g, 94%) を淡黄色固体として得た。

【0598】

【化 2 1 4】

20

LCMS m/z (%) = 162 (M+H, 100), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.79-7.81 (d, *J* = 5.96 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.86 Hz, 1H), 7.29-7.31 (d, *J* = 8.88 Hz, 1H), 7.01-7.04 (dd, *J* = 8.80, 2.8 Hz, 1H), 6.26-6.28 (d, *J* = 5.96 Hz, 1H), 5.299 (s, 2H).

工程 2: 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - (4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - イル) - ウレアの調製

トルエン (200 mL) 中で攪拌し、80 に加熱した 6 - アミノクロモン (3.0 g, 18.6 mmol) のスラリーに、4 - クロロフェニルイソシアネート (3.2 g, 20.5 mmol) を添加し、混合物を 18 時間還流させた。反応混合物を冷却し、沈殿をろ過し、メタノールで洗浄した。残渣を減圧下で乾燥して、1 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - (4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - イル) - ウレアの黄色粉末 (5.8 g, 99%) を得た。

30

【0599】

【化 2 1 5】

LCMS m/z (%) = 315 (M+H, ³⁵Cl 100), 317 (M+H, ³⁷Cl 32.2) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.098 (bs, 1H), 8.94 (bs, 1H), 8.28-8.30 (d, *J* = 5.99 Hz, 1H), 8.20-8.21 (d, *J* = 2.69 Hz, 1H), 7.81-7.84 (dd, *J* = 9.0, 2.75 Hz, 1H), 7.62-7.64 (d, *J* = 9.07 Hz, 1H), 7.52-7.55 (dd, *J* = 6.84, 2.16 Hz, 2H), 7.35-7.37 (dd, *J* = 6.85, 2.11 Hz, 2H), 6.33-6.34 (d, *J* = 5.98 Hz, 1H).

40

(実施例 1. 108: 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - [4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - ウレア (化合物 119) の調製)

メチルヒドラジン (1.46 g, 31.6 mmol) の冷却し攪拌したピリジン溶液に、ピリジン中の 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - (4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - イル) - ウレア (2.5 g, 7.9 mmol) のスラリーを 10 分間かけて添加した。反応混合物をこの温度でさらに 2 時間放置し、室温までゆっくりと加温した。6 時間後、

50

反応混合物は透明になった。反応物をこの温度で18時間攪拌し、ピリジンを蒸発させた。暗色の残渣をDMSOに溶解し、Varian分取HPLCシステムを用いて精製した(2つの位置異性体が分離された)。化合物119を含有するフラクションを減圧下で乾燥し、1-(4-クロロ-フェニル)-3-[4-ヒドロキシ-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ウレアの無色粉末(1.78g, 47%)を得た。

【0600】

【化216】

LCMS m/z (%) = 343

(M+H, ^{35}Cl 100), 345 (M+H, ^{37}Cl , 32.5). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.59 (bs, 1H), 8.72 (bs, 1H), 8.48 (bs, 1H), 7.43-7.46 (dd, $J=6.8, 2.07$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J=1.83$ Hz, 1H), 7.28-7.30 (dd, $J=7.13, 2.09$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=2.72$ Hz, 1H), 6.88-6.90 (d, $J=9.36$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J=1.84$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H).

10

(実施例1.109: 1-(4-クロロ-フェニル)-3-[4-ヒドロキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ウレア(化合物154)の調製)

メチルヒドラジン(1.46g, 31.6 mmol)の冷却し攪拌したピリジン溶液に、ピリジン中の化合物119(2.5g, 7.9 mmol)のスラリーを10分間かけて添加した。反応混合物をこの温度でさらに2時間放置し、室温までゆっくりと加温した。6時間後、反応混合物は透明になった。反応物をこの温度で18時間攪拌した。次いで、ピリジンを蒸発させた。暗色の残渣をDMSOに溶解し、60 mL/分の流速および = 240でVarian分取HPLCシステムを用いて精製した。位置異性体が分離された。化合物154を含有するフラクションを減圧下で乾燥して、1-(4-クロロ-フェニル)-3-[4-ヒドロキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ウレアのオフホワイト色固体(0.3g, 12%)を得た:

【0601】

【化217】

LCMS m/z (%) = 343

(M+H, ^{35}Cl 100), 345 (M+H, ^{37}Cl , 32.5). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.26 (bs, 1H), 8.73 (bs, 1H), 8.46 (bs, 1H), 7.82 (d, $J=2.32$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=3.62$ Hz, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.16-7.19 (dd, $J=8.74, 2.62$ Hz, 1H), 6.83-6.85 (d, $J=8.72$ Hz, 1H), 6.71-6.72 (d, $J=2.36$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).

20

30

(実施例1.110: 1-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-ヒドロキシ-フェニル]-3-(4-クロロ-フェニル)-ウレア(化合物121)の調製)

化合物119(0.22g, 0.63 mmol)の攪拌し冷却したDMF(2.0 mL)溶液に、N-クロロスクシンイミド(0.168, 1.26 mmol)を添加した。LCMSが出発物質がないことを示すまで(2.5時間)反応物を攪拌した。反応混合物を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ および NaHCO_3 を含有する氷で冷却した水に注ぎ、得られた固体をろ過し、氷で冷却した水で洗浄し、減圧下で乾燥して、1-[3-(4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-ヒドロキシ-フェニル]-3-(4-クロロ-フェニル)-ウレア(0.14g, 58%)のオフホワイト色固体を得た。

【0602】

40

【化 2 1 8】

LCMS m/z (%) = 377 (M+H, ^{35}Cl , ^{35}Cl , 100), 379 (M+H, ^{35}Cl , ^{37}Cl , 59.4), 381 (M+H, ^{37}Cl , ^{37}Cl , 10.0). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.76 (bs, 1H), 8.73 (bs, 1H), 8.56 (bs, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44-7.46 (dd, $J=8.6$, 2.03 Hz, 2H), 7.34-7.37 (dd, $J=8.79$, 2.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, $J=8.85$, 2.07 Hz, 3H), 6.92-6.94 (d, $J=6.78$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H).

(実施例 1 . 1 1 1 : 1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - フェニル] - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - ウレア (化合物 1 2 8) の調製)

化合物 1 1 9、1 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - [4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - ウレア (0 . 1 g , 0 . 2 9 2 3 m m o l)、トリフェニルホスフィン (0 . 2 9 1 g , 1 . 1 0 7 8 m m o l) および 3 - ジメチルアミノプロパノール (0 . 1 1 4 g , 1 . 0 9 9 m m o l) の攪拌し冷却した THF (2 5 m L) 溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (0 . 2 2 4 g , 1 . 1 0 4 m m o l) を 1 0 分間かけてゆっくりと添加した。反応混合物を室温まで加温し、この温度で 4 時間攪拌した。THF を蒸発させ、シロップ状物を DMSO に溶解し、分取 HPLC を用いて流速 6 0 m L / 分および $\lambda = 240$ で精製した。生成物を含有するフラクションを蒸発させた。SiO₂ フラッシュクロマトグラフィー (溶出液 : DCM 中の 1 % メタノール ~ DCM 中の 1 5 % メタノール) を用いて桃色残渣を第 2 の精製にかけた。生成物を含有するフラクションを蒸発させて、無色固体を得た。メタノール中のこの固体の冷却した溶液を、N - クロロスクシンイミド (0 . 0 4 4 g , 0 . 3 2 1 5 m m o l) のメタノール溶液に添加した。反応混合物を 6 0 分間攪拌した。次いで、メタノールを蒸発させ、残渣をシリカを用いて、溶出液として DCM 中の 1 5 % メタノールを用いて精製した。生成物を含有するフラクションを蒸発させ、減圧下で乾燥して、1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - フェニル] - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - ウレア (0 . 0 1 5 g , 1 2 %) のオフホワイト色固体を得た。

【 0 6 0 3 】

【化 2 1 9】

LCMS m/z (%) = 462 (M+H, ^{35}Cl , ^{35}Cl , 100), 464 (M+H, ^{35}Cl , ^{37}Cl , 70.2), 466 (M+H, ^{37}Cl , ^{37}Cl , 11.2) ^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.29 (bs, 1H), 8.21 (bs, 1H), 7.61-7.64 (dd, $J=8.94$, 2.73 Hz, 1H), 7.53-7.56 (dd, $J=7.09$, 2.09 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.43-7.46 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.26-7.28 (dd, $J=7.09$, 2.07 Hz, 2H), 7.11-7.13 (d, $J=8.98$ Hz, 1H), 3.98-4.1 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.21-2.25 (m, 2H), 2.09 (s, 6H), 1.75-1.79 (m, 2H).

(実施例 1 . 1 1 2 : 1 - [3 - (4 - プロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - フェニル] - 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ウレア (化合物 1 4 8) の調製)

化合物 1 3 6 (0 . 0 3 g , 0 . 0 6 9 8 m m o l) の冷却し攪拌したメタノール溶液に、N - プロモスクシンイミド (0 . 0 1 4 g , 0 . 0 7 7 m m o l) を添加した。反応混合物をこの温度で 1 0 分間攪拌し、周囲温度まで加温した。メタノールを蒸発させ、残渣を 1 % MeOH / DCM ~ 1 5 % MeOH / DCM を溶出液として用いたシリカで精製した。生成物を含有するフラクションを減圧下で蒸発させ、1 - [3 - (4 - プロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - フェニル] - 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ウレア (0 . 0 1 4 g , 4 0 %) をオフホワイト色固体として得た。

【 0 6 0 4 】

【 化 2 2 0 】

LCMS m/z (%) = 508 (M+H, ^{79}Br , 100), 510 (M+H, ^{81}Br , 82.6), ^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.69 (bs, 1H), 8.53 (bs, 1H), 7.70-7.76 (m, 1H), 7.59-7.62 (dd, $J=8.95, 2.74$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.44 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.08-7.16 (m, 3H), 3.98-4.1 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.43-2.47 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.85-1.91 (m, 2H).

(実施例 1 . 1 1 3 : 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - フェニル] - 3 - (2 - クロロ - フェニル) - ウレア (化合物 1 4 9) の調製)

化合物 1 4 0 (0 . 0 4 g , 0 . 0 9 3 6 mmol) の冷却し攪拌したメタノール溶液に、N - ブロモスクシンイミド (0 . 0 1 8 g , 0 . 1 0 2 mmol) を添加した。反応混合物をこの温度で 1 0 分間攪拌し、周囲温度まで加温した。メタノールを蒸発させ、残渣を 1 % MeOH / DCM ~ 1 5 % MeOH / DCM を溶出液として用いたシリカで精製した。生成物を含有するフラクションを減圧下で蒸発させ、1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - フェニル] - 3 - (2 - クロロ - フェニル) - ウレア (0 . 0 2 g , 4 2 %) をオフホワイト色固体として得た。

【 0 6 0 5 】

【 化 2 2 1 】

LCMS

m/z (%) = 506 (M+H ^{79}Br , ^{35}Cl , 83.9), 508 (M+H, ^{81}Br , ^{35}Cl , 100), 510 (M+H, ^{81}Br , ^{37}Cl , 30) ^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.59 (bs, 1H), 8.09-9.12 (dd, $J=9.3, 1.51$ Hz, 1H) 7.63 (bs, 1H), 7.43-7.46 (dd, $J_1=8.95$ Hz, $J_2=2.75$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22-7.29 (d, $J=2.72$ Hz, 1H), 7.16-7.18 (dd, $J=8.63, 1.4$ Hz, 1H), 7.05-7.08 (m, 1H), 6.91-6.93 (d, $J=8.98$ Hz, 1H), 6.77-6.81 (m, 1H), 3.48-3.91 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.01-2.05 (m, 2H), 1.89 (s, 6H), 1.56-1.61 (m, 2H).

(実施例 1 . 1 1 4 : 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - フェニル] - 3 - (2 - フルオロ - フェニル) - ウレア (化合物 1 5 0) の調製)

化合物 1 3 8 (0 . 0 4 g , 0 . 0 9 7 2 mmol) の冷却し攪拌したメタノール溶液に、N - ブロモスクシンイミド (0 . 0 1 9 g , 0 . 1 0 7 mmol) を添加した。反応混合物をこの温度で 1 0 分間攪拌し、周囲温度まで加温した。メタノールを蒸発させ、残渣を 1 % MeOH / DCM ~ 1 5 % MeOH / DCM を溶出液として用いたシリカで精製した。生成物を含有するフラクションを減圧下で蒸発させ、1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - フェニル] - 3 - (2 - フルオロ - フェニル) - ウレア (0 . 0 2 g , 4 2 %) をオフホワイト色固体として得た。

【 0 6 0 6 】

10

20

30

40

【化 2 2 2】

LCMS

m/z (%) = 490 ($M+H^{79}Br$, 100), 492 ($M+H$, ^{81}Br , 99.9). 1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.59 (bs, 1H), 8.37 (d, $J=1.57$ Hz, 1H) 8.1 (bs, 1H), 7.72-7.75 (dd, $J=8.95, 2.75$, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52-7.53 (d, $J=2.72$ Hz, 1H), 7.18-7.22 (m, 3H), 7.07 (m, 1H) 4.07-4.19 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.3-2.35 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.85-1.88 (m, 2H).

(実施例 1.115: 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - フェニル] - 3 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ウレア (化合物 103) の調製)

1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ウレア (化合物 8, 1.44 g, 3.30 mmol) を無水 CH_2Cl_2 (30 mL) に溶解した。氷水浴中で温度を 0 に冷却しながら、溶液を攪拌した。さらに 10 分間攪拌した後、 $AlCl_3$ (1.76 g, 13.20 mmol) をゆっくりと添加した。反応物をさらに 20 分攪拌した後、温度を 80 に上げた。1 時間後、TLC および LC/MS によって反応が終了していることが示された。EtOAc (2 x 50 mL) および 10% 酒石酸カリウムナトリウム (2 x 50 mL) で処理した。この処理中に、アルミニウムは溶液から除去された。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を HPLC によって精製し、化合物 103 を 1.43 g (100%) 得た。

【0607】

【化 2 2 3】

LCMS m/z (%) = 425 ($M+H^{81}Br$, 100), 423 ($M+H^{79}Br$, 88). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.08-8.03 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.36 (dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=4$ Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.28 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.95 (d, $J=8$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H).

(実施例 1.116: 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 3 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ウレア (化合物 123) の調製)

化合物 103 (73.7 mg, 0.17 mmol) を無水 THF (5 mL) に溶解した。PPh₃ (173 mg, 0.64 mmol) および 2 - ジメチルアミノエタノール (65.5 μ L, 0.63 mmol) をこの溶液に添加し、反応物を室温で攪拌した。5 分間攪拌した後、DIAD (127 μ L, 0.64 mmol) を反応物に滴下した。30 分後に TLC および LC/MS によって反応が終了していることがわかった。次いで、溶媒を減圧下で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage, SiO_2 , ジクロロメタン/メタノール勾配溶出液) によって 2 回、HPLC によって 2 回精製し、化合物 123 26.4 mg (31%) を淡褐色油状物として得た:

【0608】

【化 2 2 4】

LCMS m/z (%) = 496

($M+H^{81}Br$, 100), 494 ($M+H^{79}Br$, 94). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.07-8.01 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=4$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=4$, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.17 (d, $J=12$ Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 4.11 (dm, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.58 (dm, 2H), 2.11 (s, 6H).

10

20

30

40

50

(実施例 1 . 1 1 7 : (2 - { 2 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - [3 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ } - エチル) - カルバミン酸 tert - プチルエステル (化合物 1 4 7) の調製)

化合物 1 4 7 を、N - B o c - アミノエタノールおよび D E A D を用いて実施例 1 . 1 1 6 に記載されるのと同様の様式で調製し、化合物 1 4 7 を 2 5 m g (3 9 %) 得た。

【 0 6 0 9 】

【 化 2 2 5 】

LCMS m/z (%) = 566

(M+H⁷⁹Br, 21), 568 (M+H⁸¹Br, 12). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.00 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.07-8.00 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (dd, *J*₁ = 8 Hz, *J*₂ = 2 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.89-6.87 (m, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.34-3.29 (m, 1H), 3.22-3.17 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).

10

(実施例 1 . 1 1 8 : 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - フェニル] - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - ウレア (化合物 5 8) の調製)

化合物 1 (1 . 5 6 g , 3 . 5 8 m m o l) を無水 C H ₂ C l ₂ (5 0 m L) に溶解した。氷水浴中で温度を 0 に冷却しながら溶液を攪拌した。さらに 1 0 分間攪拌した後、A l C l ₃ (1 . 9 1 g , 1 4 . 3 2 m m o l) をゆっくりと添加した。反応物をさらに 2 0 分攪拌した後、温度を 8 0 まで上げた。1 時間後、T L C および L C / M S によって反応が終了していることが示された。E t O A c (2 × 5 0 m L) および 1 0 % 酒石酸カリウムナトリウム (2 × 5 0 m L) で処理した。この処理中に、アルミニウムは溶液から除去された。次に、有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を H P L C によって精製し、化合物 5 8 (4 0 2 m g , 2 7 %) を得た：

【 0 6 1 0 】

【 化 2 2 6 】

LCMS m/z (%) = 423 (M+H³⁷Cl, 100), 421 (M+H³⁵Cl, 98). ¹H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.39 (dd, *J*₁ = 8 Hz, *J*₂ = 4 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H).

30

(実施例 1 . 1 1 9 : 1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (3 - クロロ - フェニル) - ウレア (化合物 9 1) の調製)

3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (3 0 m g , 0 . 1 3 m m o l) を、3 - クロロフェニルイソシアネート (1 7 μ L , 0 . 1 4 m m o l) で実施例 1 . 5 3 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 9 1 を 2 5 m g (4 6 %) 得た：

【 0 6 1 1 】

40

【化 2 2 7】

LCMS m/z (%) = 391 ($M+H^{35}Cl$, 100), 393 ($M+H^{37}Cl$, 70).

1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.51 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.71 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.16 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

(実施例 1.120: 1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ウレア (化合物 9 2) の調製)

3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (30 mg , 0.13 mmol) を、 3 , 4 - ジフルオロフェニルイソシアネート (17 μ L , 0.14 mmol) で実施例 1.53 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 9 2 を 18.6 mg (34 %) 得た:

【 0 6 1 2 】

【化 2 2 8】

LCMS m/z (%) = 393 ($M+H^{35}Cl$, 100), 395 ($M+H^{37}Cl$, 38).

1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.18 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.57 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.55 (s, 3H).

(実施例 1.121: 1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - ウレア (化合物 9 3) の調製)

3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (30 mg , 0.13 mmol) を、 3 , 4 - ジフルオロフェニルイソシアネート (17 μ L , 0.14 mmol) で実施例 1.53 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 9 3 を 24.6 mg (44 %) 得た。

【 0 6 1 3 】

【化 2 2 9】

LCMS m/z (%) = 393 ($M+H^{35}Cl$, 100), 395 ($M+H^{37}Cl$, 47).

1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.26 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.47 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.40 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.48 (s, 3H).

(実施例 1.122: 1 - ベンゾイル - 3 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア (化合物 9 5) の調製)

3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (20 mg , 0.08 mmol) を、ベンジルイソシアネート (14 mg , 0.09 mmol) で実施例 1.53 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 9 5 を 10 mg (31 %) 得た:

【 0 6 1 4 】

10

20

30

40

【化 2 3 0】

LCMS m/z (%) = 385 ($M+H^{35}Cl$, 11), 387 ($M+H^{37}Cl$, 4). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.85 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.88 (d, $J=12$ Hz, 2H), 7.58 (dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (d, $J=4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=8$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J=8$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.64 (s, 3H).

(実施例 1 . 1 2 3 : 1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (2 - フルオロ - フェニル) - ウレア (化合物 9 7) の調製)

3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (2 0 m g , 0 . 0 8 m m o l) を、2 - フルオロフェニル イソシアネート (1 0 μ L , 0 . 0 9 m m o l) で実施例 1 . 5 3 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 9 7 を 8 . 0 m g (2 6 %) 得た :

【 0 6 1 5 】

【化 2 3 1】

LCMS m/z (%) = 375 ($M+H^{35}Cl$, 100), 377 ($M+H^{37}Cl$, 43).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.26 (t, 1H), 7.73 (dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=4$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.35 (d, $J=4$ Hz, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.24 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=8$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).

(実施例 1 . 1 2 4 : 1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (3 - シアノ - フェニル) - ウレア (化合物 1 0 9) の調製)

3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (5 5 m g , 0 . 2 3 m m o l) を、3 - シアノフェニルイソシアネート (3 7 m g , 0 . 2 6 m m o l) で実施例 1 . 5 3 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 1 0 9 を 5 7 m g (6 5 %) 得た :

【 0 6 1 6 】

【化 2 3 2】

LCMS m/z (%) = 382 ($M+H^{35}Cl$, 100), 384 ($M+H^{37}Cl$, 38).

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 9.02 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.68 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59 (dd, $J_1=12$ Hz, $J_2=2$ Hz, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.42 (d, $J=4$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=8$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.62 (s, 3H).

(実施例 1 . 1 2 5 : 1 - ベンジル - 3 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - ウレア (化合物 1 0 5) の調製)

3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (5 9 m g , 0 . 2 5 m m o l) を、ベンジルイソシアネート (3 4 μ L , 0 . 2 8 m m o l) で実施例 1 . 5 3 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 1 0 5 を 4 2 . 7 m g (4 6 . 1 %) 得た :

【 0 6 1 7 】

10

20

30

40

【化 2 3 3】

LCMS m/z (%) = 371 ($M+H^{35}Cl$, 100), 373 ($M+H^{37}Cl$, 40). 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8.55 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 7.33 (m, 5H), 7.30 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.58 (s, 3H).

(実施例 1 . 1 2 6 : 1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (3 - ニトロ - フェニル) - ウレア (化合物 1 1 0) の調製)

10

3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (3 6 m g , 0 . 1 5 m m o l) を、3 - ニトロフェニルイソシアネート (2 8 m g , 0 . 1 7 m m o l) で実施例 1 . 5 3 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 1 1 0 を 8 . 7 m g (1 5 %) 得た :

【 0 6 1 8 】

【化 2 3 4】

LCMS m/z (%) = 402 ($M+H^{35}Cl$, 100), 404 ($M+H^{37}Cl$, 38).

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 9.22 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.83 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.41 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.62 (s, 3H).

20

(実施例 1 . 1 2 7 : 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - [3 - (1 - ヒドロキシ - エチル) - フェニル] - ウレア (化合物 9 4) の調製)

化合物 1 7 (3 0 . 2 m g , 0 . 0 7 m m o l , 実施例 1 . 2 4 を参照) をエタノール (5 m L) に溶解した。ホウ化水素ナトリウム (3 . 1 m g , 0 . 0 8 m m o l) をアルゴンガス下で添加した。反応物を一晩攪拌し、TLCおよびLC/MSによって反応が終了したことがわかった。混合物を1N塩酸溶液 (1 0 m L) およびEtOAc (2 x 1 5 m L) で処理した。有機層をあわせ、水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。次いで、残渣をHPLCで精製して、化合物 9 4 を 1 9 . 4 m g (6 3 %) 得た :

30

【 0 6 1 9 】

【化 2 3 5】

LCMS m/z (%) = 445

($M+H^{79}Br$, 25), 447 ($M+H^{81}Br$, 25). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.34 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.95 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 1.27 (d, $J = 4$ Hz, 3H).

40

(実施例 1 . 1 2 8 : 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - [3 - (1 - ヒドロキシイミノ - エチル) - フェニル] - ウレア (化合物 9 6) の調製)

化合物 1 7 (5 4 m g , 0 . 1 2 m m o l , 実施例 1 . 2 4 を参照) をエタノール (1 0 m L) に溶解した。ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1 7 m g , 0 . 2 4 m m o l) をアルゴンガス下で添加した。次いで、溶液のpHを1N塩酸溶液でpH = 4に調整した。反応物を室温で一晩攪拌し、TLCおよびLC/MSによって反応が終了したことがわかった

50

。エタノールを減圧下で除去した。次いで、残渣をEtOAc (2 × 20 mL) および食塩水 (20 mL) で処理した。有機層をあわせ、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。次いで、残渣をHPLCで精製して、化合物96を8.8 mg (16%) 得た：

【0620】

【化236】

LCMS

m/z (%) = 458 (M+H⁷⁹Br, 96), 460 (M+H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.78 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (dd, J₁ = 12 Hz, J₂ = 4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.41 (dd, J₁ = 8 Hz, J₂ = 4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.19 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (dd, J₁ = 12 Hz, J₂ = 4 Hz, 1H), 6.88 (dd, J₁ = 12 Hz, J₂ = 8 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

10

(実施例1.129: 1-[3-(4-ブromo-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニル]-3-(4-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-ウレア(化合物107)の調製)

3-(4-ブromo-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニルアミン(66 mg, 0.23 mmol)をジクロロエタン(1.5 mL)に溶解した。別のフラスコで、4-ニトロフェニルクロロホルメートをジクロロエタン(3 mL)に溶解し、ヒートガンを用いて4-ニトロフェニルクロロホルメートが完全に溶解するまで溶液を加熱した。2つの溶液を触媒量の

20

ピリジンとあわせ、室温で攪拌した。溶液中でカルバメートが生成したら、「ストラトスフィア(Stratospheres)」スカベンジャーを添加した。混合物をすばやく攪拌し、2時間後にろ過した。次いで、2-アミノ-5-クロロフェノールをピリジン(1 mL)に溶解し、反応物に添加した。攪拌5時間後、TLCおよびLC/MSによって反応が終了したことがわかった。溶媒を減圧下で除去し、残渣をHPLCで精製して、化合物107を36.5 mg (35%) 得た：

【0621】

【化237】

30

LCMS m/z (%) = 451 (M+H⁷⁹Br, 80), 453 (M+H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.74 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.28 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).

(実施例1.130: 1-[3-(4-ブromo-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニル]-3-(2,2-ジフルオロ-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)-ウレア(化合物115)の調製)

3-(4-ブromo-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メトキシ-フェニルアミン(63 mg, 0.22 mmol)を、実施例1.129に記載されるのと同様の様式で5-アミノ-2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソールにカップリングし、化合物115を32 mg (30%) 得た：

40

【0622】

【化238】

LCMS m/z (%) = 481 (M+H⁷⁹Br, 96), 483 (M+H⁸¹Br, 100). ¹H NMR (400 MHz, アセトン-d₆) δ: 8.42 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.76 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J₁ = 8 Hz, J₂ = 4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).

50

(実施例 1 . 1 3 1 : 中間体 4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニルアミンの調製)

工程 1 : N - [4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - アセトアミドの調製

無水 1 , 2 - ジクロロエタン (6 0 m L) 中の N - [4 - メトキシ - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - アセトアミド (2 . 0 g , 8 . 1 5 m m o l) の混合物を氷浴中で 0 に冷却し、10 分間攪拌した。無水塩化アルミニウム (4 . 3 5 g , 3 2 . 6 m m o l) を添加し、反応混合物を 0 で 2 0 分攪拌し、次いで、油浴に移し、80 で 1 時間攪拌した。酢酸エチルを添加し、酒石酸カリウムナトリウム (1 0 %) で 2 回洗浄した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮して粗生成物を得て、これを分取 H P L C を介して生成した。対応するフラクションを集め、凍結乾燥して、N - [4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - アセトアミドを白色固体として 7 0 . 0 % の収率で得た。

【 0 6 2 3 】

【 化 2 3 9 】

. LCMS m/z (%) =

232 (M+H, 100). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.39 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.74 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.70 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.80 (bs, 2H), 3.87 (t, J = 5.80 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.44 (t, J = 5.80 Hz, 2H), 2.08 (s, 6H).

工程 2 : N - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - アセトアミドの調製

N - [4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - アセトアミド (0 . 8 5 g , 3 . 7 m m o l) の T H F (4 0 m L) 溶液に、トリフェニルホスフィン (2 . 9 1 g , 1 1 . 1 m m o l) および 2 - ジメチルアミノエタノール (1 . 1 1 m L , 1 1 . 1 m m o l) を添加し、その後、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (D I A D) (2 . 1 5 m L , 1 1 . 1 m m o l) を滴下した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、濃縮して、粗生成物を得て、これを分取 H P L C で精製した。対応するフラクションを集め、1 N NaOH で中和し、E t O A c で 4 回抽出して、N - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - アセトアミドを無色ワックス状固体として収率 5 1 . 2 % で得た。

【 0 6 2 4 】

【 化 2 4 0 】

LCMS m/z (%) = 303 (M+H, 100). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.94 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.93 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.98 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.07 (t, J = 5.82 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.56 (t, J = 5.80 Hz, 2H), 2.15 (s, 6H), 2.05 (s, 3H).

工程 3 : 4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニルアミンの調製

化合物 N - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - アセトアミド (0 . 5 0 g , 1 , 7 m m o l) をエタノール (2 5 m L) に溶解し、水 8 m L 中の水酸化ナトリウム (1 . 5 g , ペレット) を添加し、反応混合物を 8 0 で一晩攪拌し、濃縮した。水および食塩水を添加し、E t O A c で 4 回抽出した。有機層をあわせ、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧下で除去して、4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール -

3 - イル) - フェニルアミンを淡褐色油状物として収率 87.5% で得た。

【0625】

【化241】

LCMS m/z (%) = 261

(M+H, 100). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.82 (s, 1H), 9.71 (bs, 1H), 7.48-7.45 (m, 3H), 6.93 (d, J = 8.74 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.7 (s, 3H), 2.0 (s, 3H).

(実施例 1.132: 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - ウレ

10

ア (化合物 127) の調製)
4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニルアミン (26.0 mg, 0.1 mmol) の塩化メチレン (1 mL) 溶液を 4 - クロロフェニル - イソシアネート (13.3 μL , 0.105 mmol) で処理し、反応混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮して、油状残渣を得て、これを、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, CH₂Cl₂ / MeOH 勾配溶出液) によって精製し、化合物 127 を白色固体として収率 69.8% で得た。

【0626】

【化242】

LCMS m/z (%) = 414 (M+H ^{35}Cl ,

20

100), 416 (M+H ^{37}Cl , 36). ^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.51 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.90 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.92 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.11 (t, J = 5.86 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.61 (t, J = 5.85 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H).

(実施例 1.133: 1 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - ウ

レア (化合物 142) の調製)
4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニルアミン (26.0 mg, 0.1 mmol) を、4 - フルオロフェニルイソシアネート (11.8 μL , 0.105 mmol) で実施例 1.2 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 142 を白色固体として収率 66.4% で得た。

30

【0627】

【化243】

LCMS m/z (%) = 398 (M+H,

100). ^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ : 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.61-7.56 (m, 3H), 8.49 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.11-7.04 (m, 3H), 6.24 (s, 1H), 4.11 (t, J = 5.85 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.62 (t, J = 5.85 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H).

40

(実施例 1.134: 1 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 3 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - ウレ

ア (化合物 141) の調製)
4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニルアミン (26.0 mg, 0.1 mmol) を、2, 4 - ジフルオロフェニルイソシアネート (12.4 μL , 0.105 mmol) で実施例 1.2 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 141 を白色固体として収率 73.3% で得た。

【0628】

50

【化 2 4 4】

LCMS m/z (%) = 416 (M+H,

100). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.95 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.08-8.02 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.37 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.12 (d, $J=8.95$ Hz, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.24 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 4.03 (t, $J=5.80$ Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.54 (t, $J=5.73$ Hz, 2H), 2.12 (s, 6H).

(実施例 1 . 1 3 5 : 1 - (3 - アセチル - フェニル) - 3 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - ウレア (化合物 1 4 3) の調製)

4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニルアミン (2 6 . 0 m g , 0 . 1 m m o l) を、3 - アセチルフェニルイソシアネート (1 6 . 9 μ L , 0 . 1 0 5 m m o l) で実施例 1 . 2 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 1 4 3 を無色ワックス状固体として収率 6 4 . 3 % で得た。

【 0 6 2 9 】

【化 2 4 5】

LCMS m/z (%) = 422

(M+H, 100). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.98 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.52-7.42 (m, 4H), 7.37 (d, $J=8.06$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=6.75$ Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 4H), 7.15 (d, $J=8.98$ Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.08 (t, $J=5.80$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.54 (m, 6H), 2.12 (s, 6H).

(実施例 1 . 1 3 6 : 1 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - (3 - メトキシ - フェニル) - ウレア (化合物 1 4 6) の調製)

4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニルアミン (2 6 . 0 m g , 0 . 1 m m o l) を、3 - メトキシフェニルイソシアネート (1 3 . 8 μ L , 0 . 1 0 5 m m o l) で実施例 1 . 2 に記載されるのと同様の様式で処理し、化合物 1 4 6 を無色ワックス状固体として収率 7 1 . 1 % で得た。

【 0 6 3 0 】

【化 2 4 6】

LCMS m/z (%) =

410 (M+H, 100). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.70 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.37 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 3H), 6.91 (dd, $J=8.02$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.53 (dd, $J=7.71$ Hz, 2.05 Hz, 1H), 6.24 (d, $J=1.83$ Hz, 1H), 4.03 (t, $J=5.80$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.52 (t, $J=5.80$ Hz, 2H), 2.12 (s, 6H).

(実施例 1 . 1 3 7 : 1 - (2 , 2 - ジフルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 3 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - ウレア (化合物 1 4 4) の調製)

4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニルアミン (2 6 . 0 m g , 0 . 1 m m o l) の塩化メチレン (1 m L) 溶液に、ピリジン (2 4 . 3 μ L , 0 . 3 m m o l) および 4 - ニトロフェニルクロロホルメート (2 0 . 2 m g , 0 . 1 m m o l) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。5 - アミノ - 2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール (1 1 . 6 μ L , 0 . 1 m m o l) を添加し、反応混合物を室温で 4 8 時間攪拌し、濃縮して油状残渣を得て、これ

10

20

30

40

50

をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 , CH_2Cl_2 / MeOH 勾配溶出液) による精製に供し、化合物 144 をオフホワイト色の固体として収率 14.0% で得た。

【0631】

【化247】

LCMS m/z (%) = 460 ($M+H$, 100). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.30 (s, 1H), 7.64 (d, $J=8.96$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.40-7.34 (m, 4H), 7.13 (d, $J=8.92$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.10 (t, $J=5.56$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.22 (s, 6H).

10

(実施例 1.138: 1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - フェニル] - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - ウレア (化合物 120) の調製)

無水 1, 2 - ジクロロエタン (10 mL) 中の 1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) ウレア (化合物 77, 実施例 1.61) (0.270 g, 0.69 mmol) の混合物を氷浴で 0℃ に冷却し、10 分間攪拌した。無水塩化アルミニウム (0.368 g, 2.76 mmol) を添加し、反応混合物を 0℃ で 20 分間攪拌し、油浴に移し、80℃ で 1 時間攪拌した。酢酸エチルを添加し、カリウムナトリウム酒石酸 (10%) で 2 回洗浄した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得て、これを HPLC を介してさらに精製した。対応するフラクションを集め、凍結乾燥し、化合物 120 を白色固体として 75.0% 収率で得た。

20

【0632】

【化248】

LCMS m/z

(%) = 379 ($M+H$ ^{35}Cl , 100), 381 ($M+H$ ^{37}Cl , 40). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.81 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.12-8.06 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.99 (d, $J_1=8.72$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H).

30

(実施例 1.139: 1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - フェニル] - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - ウレア (化合物 132) の調製)

1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - フェニル] - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) ウレア (上を参照) (0.035 g, 0.09 mmol) の THF (3 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (0.071 g, 0.27 mmol) および 2 - ジメチルアミノエタノール (27.1 μL , 0.27 mmol) を添加し、その後、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (DIAD) (52.3 μL , 0.27 mmol) を滴下した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、濃縮して粗生成物を得て、これを HPLC を介してさらに精製した。対応するフラクションを集め、1N NaOH で中和し、EtOAc で抽出した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 , CH_2Cl_2 / MeOH 勾配溶出液) による第 2 の精製によって、化合物 132 をオフホワイト色固体として収率 45.9% で得た。

40

【0633】

【化 2 4 9】

LCMS m/z (%) = 450 (M+H³⁵Cl, 100),452 (M+H³⁷Cl, 32). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.11 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.06-8.00 (m, 1H),7.60 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.95 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 9.04 Hz, 1H),

7.05-6.98 (m, 1H), 4.12-3.95 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.10 (s, 6H).

(実施例 1.140: 1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - フェニル] - 3 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ウレア (化合物 1 3 3) の調製

10

1 - [3 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - フェニル] - 3 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) ウレア (上を参照) (0 . 0 3 5 g , 0 . 0 9 m m o l) の T H F (3 m L) 溶液に、トリフェニルホスフィン (0 . 0 7 1 g , 0 . 2 7 m m o l) および 3 - ジメチルアミノプロパノール (3 1 . 6 μ L , 0 . 2 7 m m o l) を添加し、その後、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (D I A D) (5 2 . 3 μ L , 0 . 2 7 m m o l) を滴下した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、濃縮して粗生成物を得て、これを分取 H P L C を介して精製した。対応するフラクションを集め、1 N N a O H で中和し、E t O A c で 4 回抽出した。フラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ , C H ₂ C l ₂ / M e O H 勾配溶出液) による第 2 の精製によって、化合物 1 3 3 をオフホワイト色固体として収率 2 5 . 4 % で得た。

20

【 0 6 3 4 】

【化 2 5 0】

LCMS m/z (%) = 464 (M+H³⁵Cl, 100), 466 (M+H³⁷Cl, 39). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.02 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.07-8.01 (m, 1H), 7.62 (s, 1H),7.51 (d, *J* = 8.90 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 9.02 Hz, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H),

4.11-3.94 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.28-2.18 (m, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.78-1.69 (m, 2H).

30

(実施例 1.141: 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル] - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - ウレア (化合物 1 0 8) の調製

工程 A: (3 - ブロモ - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - カルバミド酸 *tert* - ブチルエステルの調製

3 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメトキシ) アニリン (3 . 8 4 g , 1 5 m m o l) のジオキサン (1 5 m L) 溶液を、ジ - *tert* - ブチル - ジカーボネート (4 . 9 1 g , 2 2 . 5 m m o l) で処理し、反応混合物を 8 0 ° で一晩加熱した。溶媒を減圧下で除去し、油状残渣を得て、これをヘキサンで磨砕した。沈殿をろ過によって集め、(3 - ブロモ - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - カルバミド酸 *tert* - ブチルエステルを白色固体として収率 6 1 . 0 % で得た。

40

【 0 6 3 5 】

【化 2 5 1】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.78

(bs, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.54-7.43 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

工程 B: [3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル] - カルバミド酸 *tert* - ブチルエステルの調製

50

25 mL 丸底フラスコに、(3-ブロモ-4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (230.0 mg, 0.65 mmol)、1-メチルピラゾール-5-ホウ酸 (392.9 mg, 1.93 mmol)、炭酸ナトリウム (137.8 mg, 1.3 mmol)、DME (5 mL) および水 (0.5 mL) をアルゴン雰囲気下で入れた。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (75.1 mg, 0.065 mmol) を添加し、反応混合物をアルゴンで再びパージした。反応混合物を 80

で一晩加熱し、室温まで冷却した。酢酸エチル (10 mL) を添加し、食塩水および水で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して残渣を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, ヘキサン/EtOAc 勾配溶出液) によって精製し、[3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-トリフルオロメトキシ-フェニル]-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルをオフホワイト色固体として収率 36.5% で得た。

【0636】

【化252】

LCMS *m/z* (%) = 358 (M+H, 100). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.83

(bs, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.95 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.84 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.60 (s, 9H).

10

20

工程 C: [3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-トリフルオロメトキシ-フェニル]-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルの調製

[3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-トリフルオロメトキシ-フェニル]-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (65 mg, 0.18 mmol) の DMF (1.5 mL) 溶液に、N-ブロモスクシンイミド (35.6 mg, 0.2 mmol) を 0 で添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、食塩水および水で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、黄色油状残渣を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, ヘキサン/EtOAc 勾配溶出液) によって精製し、[3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-トリフルオロメトキシ-フェニル]-カルバミド酸 *tert*-ブチルエステルを白色固体として収率 89.2% で得た。

【0637】

【化253】

LCMS *m/z* (%) = 436 (M+H ⁷⁹Br, 100), 438 (M+H ⁸¹Br, 98). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ:

7.79 (d, *J* = 8.90 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.94 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

30

工程 D: 1-[3-(4-ブロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-トリフルオロメトキシ-フェニル]-3-(4-クロロ-フェニル)-ウレア (化合物 108) の調製

[3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-トリフルオロメトキシ-フェニル]-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (21.8 mg, 0.05 mmol) の塩化メチレン (0.5 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を添加し、反応混合物を室温で 20 分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、3-(4-ブロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-トリフルオロメトキシ-フェニルアミントリフルオロアセートを無色油状物として定量的な収率で得た。LCMS *m/z* (%) = 336 (M+H ⁷⁹Br, 100), 338 (M+H ⁸¹Br, 95)。この化合物を塩化メチレン (0.8 mL) に溶解し、pH = 7 ~ 8 になるまで N, N-ジイソプロピル

40

50

エチルアミンで処理した。4 - クロロフェニルイソシアネート (8 . 5 m g , 0 . 0 5 5 m m o l) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮して残渣を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ , ヘキサン / E t O A c 勾配溶出液) によって精製し、化合物 1 0 8 を白色固体として収率 6 2 . 0 % で得た。

【 0 6 3 8 】

【 化 2 5 4 】

LCMS m/z (%) = 489 (M+H⁷⁹Br³⁵Cl, 93), 491 (M+H

⁸¹Br³⁵Cl, 100), 493 (M+H⁸¹Br³⁷Cl, 34). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.71 (dd, J=8.98 Hz, 2.72

Hz, 1H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.49-7.45 (m, 3H), 7.33-7.30 (m, 2H), 3.76 (s, 3H).

10

(実施例 1 . 1 4 2 : 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル] - 3 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ウレア (化合物 1 1 3) の調製)

[3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (2 1 . 8 m g , 0 . 0 5 m m o l) の塩化メチレン (0 . 5 m L) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0 . 5 m L) を添加し、反応混合物を室温で 2 0 分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニルアミントリフルオロアセートを無色油状物として定量的な収率で得た。LCMS m/z (%) = 3 3 6 (M + H ⁷⁹Br, 100), 338 (M + H ⁸¹Br, 95)。この化合物を塩化メチレン (0 . 8 m L) に溶解し、pH = 7 ~ 8 になるまで N , N - ジイソプロピルエチルアミンで処理した。2 , 4 - ジフルオロフェニルイソシアネート (8 . 5 m g , 0 . 0 5 5 m m o l) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮して残渣を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ , ヘキサン / E t O A c 勾配溶出液) によって精製し、化合物 1 1 3 を白色固体として収率 4 6 . 3 % で得た。

【 0 6 3 9 】

【 化 2 5 5 】

LCMS m/z (%) = 491 (M+H⁷⁹Br, 100), 493 (M+H

⁸¹Br, 98). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.06-8.00 (m, 1H), 7.71 (dd, J=9.00 Hz, 2.74 Hz, 1H), 7.65-

7.62 (m, 2H), 7.48 (d, J=9.00 Hz, 1H), 7.09-7.00 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 3.76 (s, 3H).

30

(実施例 1 . 1 4 3 : 1 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 3 - [4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - ウレア (化合物 1 2 4) の調製)

4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニルアミン (2 1 . 4 m g , 0 . 0 7 8 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (2 m L) 溶液に、2 , 4 - ジフルオロフェニルイソシアネート (0 . 1 0 μ L , 0 . 0 8 4 m m o l) を添加し、2 時間攪拌した。得られた物質を固相抽出 (S C X , 1 グラムカートリッジ) によって精製し、メタノール (3 0 m L) で溶出した後、メタノール中の 2 M N H ₃ (3 0 m L) で溶出した。N H ₃ を含有するフラクションを減圧下で乾燥し、化合物 1 2 4 を無色固体として得た (3 0 . 2 m g , 7 3 %)。

【 0 6 4 0 】

40

【化 2 5 6】

LCMS m/z (%) = 430 (MH^+) (100), 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.94 (bs, 1H), 8.46 (bs, 1H), 8.09-8.00 (m, 1H), 7.45 (d, J = 1.80 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.89, 2.72 Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.94 Hz, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.24 (d, J = 1.83 Hz, 1), 3.97 (t, J = 6.32 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.23 (t, J = 7.07 Hz, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.78-1.69 (m, 2H).

(実施例 1 . 1 4 4 : 1 - [4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - (2 - フルオロ - フェニル) - ウレア (化合物 1 3 8) の調製)

4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニルアミン (6 0 . 6 m g , 0 . 2 2 1 m m o l) の CH_2Cl_2 (2 m L) 溶液に、2 - フルオロフェニルイソシアネート (0 . 2 7 μ L , 0 . 2 4 0 m m o l) を添加し、2 時間攪拌した。得られた物質を固相抽出 (S C X , 1 グラムカートリッジ) によって精製し、メタノール (3 0 m L) で溶出した後、メタノール中の 2 M NH_3 (3 0 m L) で溶出した。 NH_3 を含有するフラクションを減圧下で乾燥し、化合物 1 3 8 を無色固体として得た (8 5 . 5 m g , 9 1 %) 。

【 0 6 4 1】

【化 2 5 7】

LCMS m/z (%) = 412 (MH^+) (100), 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.36 (bs, 1H), 8.25 (bs, 1H), 8.15 (dd, J = 8.34, 1.52 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 3H), 7.40 (d, J = 2.78 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.11 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.25 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.32 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.19 (t, J = 7.07 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.77-1.69 (m, 2H).

(実施例 1 . 1 4 5 : 1 - [4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレア (化合物 1 3 7) の調製)

4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニルアミン (4 5 . 8 m g , 0 . 1 6 7 m m o l) の CH_2Cl_2 (2 m L) 溶液に、4 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネート (0 . 2 8 μ L , 0 . 1 9 6 m m o l) を添加し、2 時間攪拌した。得られた物質を固相抽出 (S C X , 1 グラムカートリッジ) によって精製し、メタノール (3 0 m L) で溶出した後、メタノール中の 2 M NH_3 (3 0 m L) で溶出した。 NH_3 を含有するフラクションを減圧下で乾燥し、化合物 1 3 7 を無色固体として得た (2 5 . 1 m g , 3 3 %) 。

【 0 6 4 2】

【化 2 5 8】

LCMS m/z (%) = 462 (MH^+) (100), 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.11 (bs, 1H), 8.75 (bs, 1H), 7.65 (d, J = 9.08 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 9.35 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 9.09, 2.78 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.78 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.32 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.19 (t, J = 7.07 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.77-1.69 (m, 2H).

(実施例 1 . 1 4 6 : 1 - [4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - (2 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) - ウレア (化合物 1 3 9) の調製)

4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3

-イル)-フェニルアミン(43.9mg, 0.160mmol)のCH₂Cl₂(2mL)溶液に、2-フルオロ-5-メチルフェニルイソシアネート(0.23μL, 0.176mmol)を添加し、2時間攪拌した。得られた物質を固相抽出(SCX, 1グラムカートリッジ)によって精製し、メタノール(30mL)で溶出した後、メタノール中の2M NH₃(30mL)で溶出した。NH₃を含有するフラクションを減圧下で乾燥し、化合物139を無色固体として得た(53.2mg, 78%)。

【0643】

【化259】

LCMS m/z (%) = 426 (MH⁺) (100), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.98 (bs, 1H), 8.42 (bs, 1H), 7.96 (dd, J = 7.89, 1.96 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.82 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.82-6.75 (m, 1H), 6.24 (d, J = 1.85 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.35 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (t, J = 7.03 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.77-1.68 (m, 2H).

10

(実施例1.147: 1-(2-クロロ-フェニル)-3-[4-(3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ウレア(化合物140)の調製)

4-(3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニルアミン(51.4mg, 0.187mmol)のCH₂Cl₂(2mL)溶液に、2-クロロフェニルイソシアネート(0.25μL, 0.207mmol)を添加し、2時間攪拌した。得られた物質を固相抽出(SCX, 1グラムカートリッジ)によって精製し、メタノール(30mL)で溶出した後、メタノール中の2M NH₃(30mL)で溶出した。NH₃を含有するフラクションを減圧下で乾燥し、化合物140を無色固体として得た(76.5mg, 95%)。

20

【0644】

【化260】

LCMS m/z (%) = 428 (M+H³⁵Cl, 100), 430 (M+H³⁷Cl, 37) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.36 (bs, 1H), 8.25 (bs, 1H), 8.15 (dd, J = 8.33, 1.48 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.40 (d, J = 2.70 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.92 Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.25 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.36 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.19 (t, J = 7.04 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.77-1.69 (m, 2H).

30

(実施例1.148: 1-(3-クロロ-フェニル)-3-[4-(3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ウレア(化合物134)の調製)

4-(3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニルアミン(47.4mg, 0.173mmol)のCH₂Cl₂(2mL)溶液に、3-クロロフェニルイソシアネート(0.24μL, 0.197mmol)を添加し、2時間攪拌した。得られた物質を固相抽出(SCX, 1グラムカートリッジ)によって精製し、メタノール(30mL)で溶出した後、メタノール中の2M NH₃(30mL)で溶出した。NH₃を含有するフラクションを減圧下で乾燥し、化合物134を無色固体として得た(31.0mg, 42%)。

40

【0645】

【化 2 6 1】

LCMS m/z (%) = 428 ($M+H^{35}Cl$, 100), 430 ($M+H^{37}Cl$, 39), 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.64 (bs, 1H), 8.59 (bs, 1H), 7.47-7.41 (m, 3H), 7.45 (d, $J=1.79$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=2.71$ Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.09 (d, $J=8.97$ Hz, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.24 (d, $J=1.85$ Hz, 1H), 3.97 (t, $J=6.36$ Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.19 (t, $J=7.04$ Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.77-1.69 (m, 2H).

(実施例 1 . 1 4 9 : 1 - [4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - ウレア (化合物 1 3 1) の調製)

10

4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニルアミン (3 8 . 3 m g , 0 . 1 4 0 m m o l) の CH_2Cl_2 (2 m L) 溶液に、4 - メトキシフェニルイソシアネート (0 . 2 1 μ L , 0 . 1 6 2 m m o l) を添加し、2 時間攪拌した。得られた物質を固相抽出 (S C X , 1 グラムカートリッジ) によって精製し、メタノール (3 0 m L) で溶出した後、メタノール中の 2 M NH_3 (3 0 m L) で溶出した。 NH_3 を含有するフラクションを減圧下で乾燥し、化合物 1 3 1 を無色固体として得た (5 3 . 1 m g , 9 0 %) 。

【 0 6 4 6 】

【化 2 6 2】

20

LCMS m/z (%) = 424 (MH^+) (100), 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.49 (bs, 1H), 8.43 (bs, 1H), 7.44 (d, $J=1.86$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=8.92, 2.73$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=2.71$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=9.09$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J=8.96$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=9.09$ Hz, 2H), 6.23 (d, $J=1.82$ Hz, 1H), 3.96 (t, $J=6.35$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.18 (t, $J=7.05$ Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.77-1.69 (m, 2H).

(実施例 1 . 1 5 0 : 1 - [4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - p - トリル - ウレア (化合物 1 3 0) の調製)

30

4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニルアミン (4 5 . 9 m g , 0 . 1 6 7 m m o l) の CH_2Cl_2 (2 m L) 溶液に、4 - メチルフェニルイソシアネート (0 , 2 4 μ L , 0 . 1 9 1 m m o l) を添加し、2 時間攪拌した。得られた物質を固相抽出 (S C X , 1 グラムカートリッジ) によって精製し、メタノール (3 0 m L) で溶出した後、メタノール中の 2 M NH_3 (3 0 m L) で溶出した。 NH_3 を含有するフラクションを減圧下で乾燥し、化合物 1 3 0 を無色固体として得た (6 1 . 8 m g , 9 1 %) 。

【 0 6 4 7 】

【化 2 6 3】

40

LCMS m/z (%) = 408 (MH^+) (100), 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.53 (bs, 1H), 8.52 (bs, 1H), 7.44 (d, $J=1.77$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=8.91, 2.73$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=2.70$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=8.43$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J=8.92$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=8.32$ Hz, 2H), 6.23 (d, $J=1.82$ Hz, 1H), 3.96 (t, $J=6.36$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (t, $J=7.05$ Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.77-1.69 (m, 2H).

(実施例 1 . 1 5 1 : 1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 - [4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - ウレア (化合物 1 3 5) の調製)

4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3

50

-イル)-フェニルアミン(57.3 mg, 0.209 mmol)のCH₂Cl₂(2 mL)溶液に、3-クロロ-4-フルオロフェニルイソシアネート(0.30 μL, 0.241 mmol)を添加し、2時間攪拌した。得られた物質を固相抽出(SCX, 1グラムカートリッジ)によって精製し、メタノール(30 mL)で溶出した後、メタノール中の2M NH₃(30 mL)で溶出した。NH₃を含有するフラクションを減圧下で乾燥し、化合物135を無色固体として得た(66.2 mg, 71%)。

【0648】

【化264】

LCMS m/z(%) = 446 (M+H³⁵Cl, 100), 448 (M+H³⁷Cl, 35), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)

δ: 8.87 (bs, 1H), 8.69 (bs, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 2.71 Hz, 1H), 7.35-

7.26 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.98 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 1.83 Hz, 1H), 3.98 (t, *J* = 6.36 Hz, 2H), 3.65 (s,

3H), 2.19 (t, *J* = 7.04 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.77-1.69 (m, 2H).

10

(実施例1.152: 1-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-3-[4-(3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-ウレア(化合物136)の調製)

4-(3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニルアミン(61.1 mg, 0.223 mmol)のCH₂Cl₂(2 mL)溶液に、3,4-ジフルオロフェニルイソシアネート(0.30 μL, 0.256 mmol)を添加し、2時間攪拌した。得られた物質を固相抽出(SCX, 1グラムカートリッジ)によって精製し、メタノール(30 mL)で溶出した後、メタノール中の2M NH₃(30 mL)で溶出した。NH₃を含有するフラクションを減圧下で乾燥し、化合物136を無色固体として得た(53.3 mg, 56%)。

【0649】

【化265】

LCMS m/z(%) = 430 (M+H, 100), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.93 (bs, 1H), 8.72 (bs, 1H),

7.71-7.61 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 2.68 Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.14-7.06 (m, 1H),

7.09 (d, *J* = 8.96 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 1.82 Hz, 1H), 3.97 (t, *J* = 6.37 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.19 (t, *J* =

7.05 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.77-1.68 (m, 2H).

20

30

(実施例1.153: 1-[4-(3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-3-フェニル-ウレア(化合物145)の調製)

4-(3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-3-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニルアミン(45.6 mg, 0.166 mmol)のCH₂Cl₂(2 mL)溶液に、フェニルイソシアネート(0.20 μL, 0.184 mmol)を添加し、2時間攪拌した。得られた物質を固相抽出(SCX, 1グラムカートリッジ)によって精製し、メタノール(30 mL)で溶出した後、メタノール中の2M NH₃(30 mL)で溶出した。NH₃を含有するフラクションを減圧下で乾燥し、化合物145を無色固体として得た(45.3 mg, 69%)。

【0650】

40

【化 2 6 6】

LCMS m/z (%) = 394 (M+H, 100), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.64 (bs, 1H), 8.59 (bs, 1H), 7.48-7.41 (m, 4H), 7.37 (d, $J=2.71$ Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.09 (d, $J=8.97$ Hz, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.24 (d, $J=1.85$ Hz, 1H), 3.97 (t, $J=6.36$ Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.19 (t, $J=7.04$ Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.77-1.68 (m, 2H).

(実施例 1 . 1 5 4 : 1 - [4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - ウレア (化合物 1 2 5) の調製)

4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニルアミン (2 4 . 6 m g , 0 . 0 9 0 m m o l) の CH_2Cl_2 (2 m L) 溶液に、4 - フルオロフェニルイソシアネート (0 . 1 2 μL , 0 . 1 0 7 m m o l) を添加し、2 時間攪拌した。得られた物質を固相抽出 (S C X , 1 グラムカートリッジ) によって精製し、メタノール (3 0 m L) で溶出した後、メタノール中の 2 M NH_3 (3 0 m L) で溶出した。 NH_3 を含有するフラクションを減圧下で乾燥し、化合物 1 2 5 を無色固体として得た (2 7 . 0 m g , 7 3 %) 。

【 0 6 5 1 】

【化 2 6 7】

LCMS m/z (%) = 412 (M+H, 100), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.67 (bs, 1H), 8.58 (bs, 1H), 7.48-7.41 (m, 4H), 7.36 (d, $J=2.70$ Hz, 1H), 7.14-7.06 (m, 3H), 6.23 (d, $J=1.82$ Hz, 1H), 3.97 (t, $J=6.34$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.18 (t, $J=7.05$ Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.77-1.68 (m, 2H).

(実施例 1 . 1 5 5 : 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 3 - [4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - ウレア (化合物 1 2 6) の調製)

4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニルアミン (2 0 . 5 m g , 0 . 0 7 5 m m o l) の CH_2Cl_2 (2 m L) 溶液に、4 - クロロベンジルイソシアネート (0 . 1 7 μL , 0 . 1 2 8 m m o l) を添加し、一晩攪拌した。得られた物質を固相抽出 (S C X , 1 グラムカートリッジ) によって精製し、メタノール (3 0 m L) で溶出した後、メタノール中の 2 M NH_3 (3 0 m L) で溶出した。 NH_3 を含有するフラクションを減圧下で乾燥し、化合物 1 2 6 をわずかに黄色の油状物として得た (2 9 . 8 m g , 9 0 %) 。

【 0 6 5 2 】

【化 2 6 8】

LCMS m/z (%) = 442 (M+H ^{35}Cl , 100), 444 (M+H ^{37}Cl , 40) ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.53 (bs, 1H), 7.43 (d, $J=1.81$ Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.34-7.28 (m, 3H), 7.03 (d, $J=8.94$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=6.00$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J=1.83$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J=5.96$ Hz, 2H), 3.94 (t, $J=6.36$ Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.18 (t, $J=7.05$ Hz, 2H), 2.06 (s, 6H), 1.77-1.69 (m, 2H).

(実施例 1 . 1 5 6 : 1 - (2 , 2 - ジフルオロ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 3 - [4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - ウレア (化合物 1 2 9) の調製)

4 - ニトロフェニルクロロホルメート (5 5 . 1 m g , 0 . 2 7 3 m m o l) の 1 , 2 - ジクロロエタン (7 m L) およびピリジン (2 2 μL , 0 . 2 7 2 m m o l) 溶液に、5 - アミノ - 2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール (2 8 μL , 0 . 2 4 1

mmol) を添加し、1 時間攪拌した。StratoSpheres PL-DETA 樹脂をスパテラ 1 杯添加し、さらに 1 時間攪拌を続けた。得られた混合物をろ過し (1, 2 - ジクロロエタン 3 mL で洗浄) 4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニルアミン (49.7 mg, 0.181 mmol) を含有するフラスコに入れ、一晩攪拌を続けた。得られた物質を HPLC で精製した。生成物を減圧下で乾燥して、化合物 129 を白色固体として得た (29.0 mg, 34%)。

【0653】

【化269】

LCMS m/z (%) = 474 (M+H, 100), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.91 (bs, 1H), 8.61 (bs, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.09 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 1.86 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.88, 2.82 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.71 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.75 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.95 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.78, 2.18 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 1.81 Hz, 1H), 3.97 (t, *J* = 6.35 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.19 (t, *J* = 7.03 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.77-1.67 (m, 2H).

10

(実施例 1.157: ジメチル - {3 - [2 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - ニトロ - フェノキシ] - プロピル} - アミンの調製)

ジメチル - {3 - [2 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - ニトロ - フェノキシ] - プロピル} - アミンを、2 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - ニトロ - フェノール (4.064 g) から実施例 1.139 に記載されるのと同様の様式を用いて合成した。黄色油状物 (3.147 g, 56%)。

20

【0654】

【化270】

LCMS m/z (%) = 305 (M+H, 100), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.35 (dd, *J* = 9.19, 2.90 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.88 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.86 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 9.26 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 1.86 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 6.40 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.21 (t, *J* = 6.98 Hz, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.85-1.76 (m, 2H).

30

(実施例 1.158: N - [4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - アセトアミドの調製)

N - [4 - メトキシ - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - アセトアミド (2.57 g, 10.48 mmol) の 1, 2 - ジクロロエタン (75 mL) 中の懸濁液に、BBr₃ (10 mL, 106 mmol) を添加し、3 時間攪拌した。不均一な懸濁液を還流させ 15 分間加熱し、室温まで冷却した。メタノールをゆっくり添加することによって反応を停止させた。得られた物質を HPLC によって精製した。生成物を減圧下で乾燥し、N - [4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - アセトアミドを白色固体として得た (508 mg, 21%)。

40

【0655】

【化271】

LCMS m/z (%) = 232 (M+H, 100), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.77 (bs, 1H), 9.66 (bs, 1H), 7.44-7.40 (m, 3H), 6.89 (d, *J* = 8.85 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 1.81 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

(実施例 1.159: N - [4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - 3 - (2 - メ

50

チル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - アセトアミドの調製)

N - [4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - アセトアミドを、N - [4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - アセトアミド (4 8 9 m g) から実施例 1 . 1 3 9 に記載されるのと同様の様式を用いて合成した。無色油状物 (3 7 5 . 1 m g , 5 6 %) 。

【 0 6 5 6 】

【 化 2 7 2 】

LCMS m/z (%) = 317

(M+H, 100), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.89 (bs, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.92, 2.66 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.65 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 1.84 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.98 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 1.85 Hz, 1H), 3.97 (t, *J* = 6.37 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.19 (t, *J* = 7.03 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 2.01 (s, 3H), 1.77-1.68 (m, 2H).

10

(実施例 1 . 1 6 0 : 4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニルアミンの調製)

方法 1 : ジメチル - { 3 - [2 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - ニトロ - フェノキシ] - プロピル } - アミン (1 . 4 0 4 7 g , 4 . 6 2 m m o l) および 5 % P d / C (1 1 4 m g) を、1 a t m の水素下、メタノール (5 0 m L) 中で 7 5 分間攪拌した。懸濁液をセライトを介してろ過し、減圧下で乾燥して、4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニルアミンを橙色油状物として得た (1 . 2 7 g , 1 0 0 %) 。

【 0 6 5 7 】

方法 2 . H₂O (2 . 5 m L) 中の 4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニルアミン (3 7 5 m g , 1 . 1 8 m m o l) および 5 0 % N a O H を、メタノール (2 0 m L) 中で一晩還流させた。得られた物質を H P L C によって精製し、橙色油状物を得た (2 3 0 . 2 m g , 7 1 %) 。

【 0 6 5 8 】

【 化 2 7 3 】

LCMS m/z (%) = 275 (M+H, 100), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.40 (d, *J* = 1.81 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.73 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 8.68, 2.82 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 2.80 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 1.83 Hz, 1H), 4.80 (bs, 2H), 3.81 (t, *J* = 6.35 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.13 (t, *J* = 7.04 Hz, 2H), 2.05 (s, 6H), 1.69-1.59 (m, 2H).

30

(実施例 1 . 1 6 1 : 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (4 - ジメチルアミノ - フェニル) - ウレア (化合物 1 1 6) の調製)

C H₂ C l₂ (3 m L) 中の 3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニルアミン (3 4 . 9 m g , 0 . 1 2 4 m m o l) に、4 - (ジメチルアミノ) フェニルイソシアネート (2 1 m g , 0 . 1 2 9 m m o l) を添加し、2 日間攪拌した。得られた物質を H P L C によって精製した。生成物を減圧下で乾燥し、化合物 1 1 6 をワックス状固体として得た (1 3 . 5 m g , 2 5 %) 。

【 0 6 5 9 】

40

【化 2 7 4】

LCMS m/z (%) = 444 ($M+H^{79}Br$, 100), 446

($M+H^{81}Br$, 95), 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.51 (bs, 1H), 8.26 (bs, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.97, 2.71 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.70 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.03 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 9.05 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 9.07 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.82 (s, 6H).

(実施例 1 . 1 6 2 : 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 - [4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - 3 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - ウレア (化合物 1 2 2) の調製)

化合物 1 2 2 を、化合物 1 1 9 (7 9 . 2 m g , 0 . 2 3 1 m m o l) から実施例 1 . 1 3 9 に記載されるのと同様の様式を用いて合成した。白色固体 (1 9 . 6 m g , 2 0 %) 。

【 0 6 6 0 】

【化 2 7 5】

LCMS m/z (%) = 428 ($M+H^{35}Cl$,

100), 430 ($M+H^{37}Cl$, 39), 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.80 (bs, 1H), 8.63 (bs, 1H), 7.50-7.42 (m, 4H), 7.36 (d, J = 2.71 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.90 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.96 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 1.81 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.35 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.19 (t, J = 7.05 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.77-1.68 (m, 2H).

(実施例 1 . 1 6 3 : 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - フェニル] - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - ウレア (化合物 1 1 7) の調製)

化合物 1 1 7 を、化合物 5 8 (6 5 . 1 m g , 0 . 1 5 4 m m o l) から実施例 1 . 1 3 9 に記載されるのと同様の様式を用いて合成した。白色固体 (4 1 . 8 m g , 5 3 %) 。

【 0 6 6 1 】

【化 2 7 6】

LCMS m/z (%) = 506 ($M+H^{79}Br$,

100), 508 ($M+H^{81}Br$, 81), 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.81 (bs, 1H), 8.71 (bs, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.96, 2.71 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.92 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 2.70 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.88 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9.03 Hz, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.18 (t, J = 6.58 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.77-1.66 (m, 2H).

(実施例 1 . 1 6 4 : { 2 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - [3 - (4 - クロロ - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ } - 酢酸 (化合物 1 1 8) の調製)

{ 2 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - [3 - (4 - クロロ - フェニル) - ウレイド] - フェノキシ } - 酢酸エチルエステルを、化合物 5 8 (1 2 5 . 5 m g , 0 . 2 9 8 m m o l) から実施例 1 . 1 3 9 に記載されるのと同様の様式を用いて合成した。得られた物質を H P L C によって精製した。生成物を減圧下で乾燥して、エチルエステルを不純物を含む褐色固体として得た (9 9 . 9 m g) 。

【 0 6 6 2 】

エチルエステルのメタノール (1 m L) および T H F (5 m L) 溶液に、 H_2O (1 m

10

20

30

40

50

L) 中の 1 M LiOH を添加した。30 分後、得られた物質を HPLC によって精製した。生成物を減圧下で乾燥して、化合物 118 を白色固体として得た (54.0 mg, 2 工程で 38%)。

【0663】

【化277】

. LCMS m/z (%) = 479

(M+H⁷⁹Br, 71), 481 (M+H⁸¹Br, 100), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13.06 (bs, 1H), 8.80 (bs, 1H), 8.73 (bs, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.51 (dd, *J* = 9.02, 2.61 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.87 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 2.67 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.85 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 9.08 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 16.65 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 16.61 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H).

10

(実施例 1.165: 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - ウレア (化合物 152) の調製)

工程 1: 3 - ジエチルアミノ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - プロペノンの調製

6 - ニトロクロモン (6.64 g, 34.78 mmol) を、55 に加温することによってピリジン (55 mL) に溶解した。ジエチルアミン (3.05 g, 41.73 mmol) を窒素下、55 で攪拌しながら滴下し、混合物を 40 分間攪拌した [LCMS は、生成物に完全に変換したことを示した、ピーク 265 (M+H)]。得られた混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で除去し、生成物を黄色固体として得た (8.94 g, 97%)。

20

【0664】

【化278】

LCMS m/z (%) = 265 (M+H, 100), ¹H NMR

(Bruker, 400 MHz, CDCl₃) δ: 15.3 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.22 (dd, *J* = 12.4 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3.45 (q, *J* = 8 Hz, 4H), 1.31 (t, *J* = 8 Hz, 6H).

30

工程 2: 3 - ジエチルアミノ - 1 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - プロペノンの調製

3 - ジエチルアミノ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロ - フェニル) - プロペノン (6.5 g, 24.6 mmol) のアセトン (200 mL) 攪拌溶液に、炭酸カリウム (6.8 g, 49.2 mmol) を添加した。30 分後、硫酸ジメチル (3.73 g, 29.5 mmol) を反応混合物に添加し、周囲温度で 20 時間攪拌した。スラリーをろ別し、ろ液を蒸発させて黄色固体を得た。粗生成物をヘキサン ~ ヘキサン中の 30% 酢酸エチルを溶出液として用いてシリカ (Biotage) で精製した。生成物を含有するフラクションを減圧下で蒸発させて、淡黄色固体を得た (5.2 g, 76%)。

40

【0665】

【化279】

LCMS m/z (%) = 279 (M+H, 100), ¹H NMR (Bruker, 400 MHz, CDCl₃) δ: 8.5 (bs, 1H), 8.23-8.26 (dd, *J* = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.6 (bs, 1H), 6.98-7.01 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.51-5.54 (d, *J* = 12.84 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.28-3.31 (q, *J* = 6.95 Hz, 4H), 1.31 (t, *J* = 6.68 Hz, 6H).

工程 3: 1 - (5 - アミノ - 2 - メトキシ - フェニル) - 3 - ジエチルアミノ - プロペ

50

ノンの調製

アルゴンでパージした 3 - ジエチルアミノ - 1 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロ - フェニル)

- プロペノン (0 . 6 g , 2 . 1 6 m m o l e) のメタノール (3 0 m L) 溶液に、5 % Pd - C (D e g u s s a , 0 . 2 5 g) を添加した。次いで、LCMS および TLC が生成物への完全転換を示すまで、混合物を通して水素ガスを泡立たせた (3 0 分間) 。スラリーをセライトを介してろ過し、ろ液を減圧下で蒸発させて、黄色固体 (0 . 4 5 g , 8 4 %) を得た。

【 0 6 6 6 】

【 化 2 8 0 】

10

LCMS m/z (%) = 249 (M+H, 100), ¹H NMR (Bruker, 400 MHz, CDCl₃) δ:

6.9 (bs, 1H), 6.76-6.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.67-6.71 (dd, J = 8.58, 2.61 Hz, 2H), 5.64 (bs, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.5 (bs, 1H), 3.28-3.31 (q, J = 6.95 Hz, 4H), 1.22-1.24 (t, J = 6.68 Hz, 6H).

工程 4 : 1 - [3 - (3 - ジエチルアミノ - アクリロイル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ウレアの調製

1 - (5 - アミノ - 2 - メトキシ - フェニル) - 3 - ジエチルアミノ - プロペノン (1 . 7 8 g , 7 . 1 8 m m o l e) の塩化メチレン (6 0 m L) 溶液に、2 , 4 - ジフルオロフェニルイソシアネート (1 . 3 4 g , 8 . 6 2 m m o l e) の塩化メチレン (1 0 m L) 溶液を 1 0 分間かけて添加した。反応混合物を、周囲温度で 1 8 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、得られた固体を DCM ~ DCM 中の 3 0 % 酢酸エチルを溶出液として用いてシリカ (B i o t a g e) で精製した。生成物を含有するフラクションを減圧下で蒸発させて、黄色固体 (2 . 7 g , 9 6 %) を得た。

20

【 0 6 6 7 】

【 化 2 8 1 】

LCMS m/z (%)

= 404 (M+H, 100), ¹H NMR (Bruker, 400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.91 (bs, 1H), 8.41 (bs, 1H), 8.06-8.12 (m, 1H), 7.46-7.48 (d, J = 8.68 Hz 1H), 7.42 (bs, 1H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.01-7.08 (m, 2H), 5.5 (bs, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.27 (bs, 4H), 1.13-1.2 (t, J = 7.01 Hz, 6H).

30

工程 5 : 1 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 3 - [4 - メトキシ - 3 - (2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - ウレアの調製

1 - [3 - (3 - ジエチルアミノ - アクリロイル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ウレア (1 . 5 g , 3 . 7 2 m m o l e) のメタノール / 酢酸 (5 0 m L / 2 . 0 m L) 混合物溶液に、ヒドラジン (0 . 8 2 g , 3 7 . 2 2 m m o l e) を添加した。反応混合物を 5 5 ° で 2 0 時間還流させた。メタノール / 酢酸を反応混合物から蒸発させ、固体をエーテル / メタノールを用いて磨砕した。固体をろ過し、エーテルで洗浄した。次に、固体を減圧下で乾燥し、無色固体 (1 . 0 g , 7 6 %) を得た。

40

【 0 6 6 8 】

【化 2 8 2】

LCMS m/z (%) = 345 (M+H, 100), ^1H NMR (Bruker, 400 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.0 (bs, 1H), 8.89 (bs, 1H), 8.37 (bs, 1H), 8.09-8.10 (d, $J=6.05$ Hz, 1H), 7.74-7.97 (bs, 1H), 7.52-7.64 (bs, 1H), 7.39-7.40 (d, $J=5.94$ Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.01-7.09 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 3.82 (s, 3H) (主互変異性体)。

工程 6 : 1 - [3 - (4 - ブロモ - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - ウレアの調製

10

1 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 3 - [4 - メトキシ - 3 - (2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - ウレア (0 . 6 g , 1 . 7 4 m m o l e) の冷却し攪拌した DMF (1 5 m L) 溶液に、N - ブロモスクシンイミド (0 . 3 7 g , 2 . 0 9 m m o l e) を 1 5 分かけて添加した。反応混合物を周囲温度までゆっくりと加温し、さらに 2 時間攪拌した。反応混合物を十分に攪拌した NaHCO_3 / $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ を含有する氷水にそそいだ。得られた固体をろ過し、氷水 (5 0 m L) で洗浄した。固体を減圧下で乾燥し、オフホワイト色固体 (0 . 6 8 g , 9 2 %) を得た。

【 0 6 6 9 】

【化 2 8 3】

LCMS m/z (%) = 425 (M+H, ^{79}Br , 100), 427

20

(M+H, ^{81}Br , 99). ^1H NMR (Bruker, 400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.96 (bs, 1H), 8.44 (bs, 1H), 8.02-8.08 (m, 1H), 7.48 (bs, 2H), 7.27-7.32 (m, 1H), 6.99-7.08 (m, 2H), 3.73 (s, 3H) (主互変異性体)。

(実施例 2)

(A . 構成的に活性な 5 - H T ₂ c レセプター c D N A の構築)

1 . 内因性ヒト 5 - H T ₂ c

内因性ヒト 5 - H T ₂ c レセプターをコードする c D N A を、R T - P C R によってヒト脳ポリ - A ⁺ R N A から得た。5 ' および 3 ' プライマーは、5 ' および 3 ' 非翻訳領域に由来し、以下の配列を含有していた：

30

【 0 6 7 0 】

【化 2 8 4】

5'-GACCTCGAGGTTGCTTAAGACTGAAGCA-3' (配列番号 1)

5'-ATTCTAGACATATGTAGCTTGACCGT-3' (配列番号 2)

P C R は、T a q P l u s ^{T M} 精密ポリメラーゼ (S t r a t a g e n e) または r T t h ^{T M} ポリメラーゼ (P e r k i n E l m e r) のいずれかと、製造業者によって提供されるバッファー系 (各プライマー 0 . 2 5 μM 、および各 4 ヌクレオチド 0 . 2 m M) を用いて行われた。サイクル条件は、9 4 \times 1 分、5 7 \times 1 分および 7 2 \times 2 分の 3 0 サイクルであった。1 . 5 k b の P C R フラグメントは、X h o I および X b a I で消化され、p B l u e s c r i p t の S a l I - X b a I 部位にサブクローニングされた。

40

【 0 6 7 1 】

得られた c D N A クローンは、完全に配列決定され、公開された配列に対応することがわかった。

【 0 6 7 2 】

2 . A P - 1 c D N A

50

ヒト 5 - H T₂ c レセプターの第 3 細胞内ループ中に S 3 1 0 K 突然変異を含有する c D N A (A P - 1 c D N A) を、アミノ酸 3 1 0 を含有する S t y I 制限酵素フラグメントと所望の突然変異をコードする合成二本鎖オリゴヌクレオチドとを置換することによって構築した。使用されるセンス鎖配列は以下の配列を有していた：

【 0 6 7 3 】

【 化 2 8 5 】

5'-CTAGGGGCACCATGCAGGCTATCAACAATGAAAGAAAAGCTAAGAAAGTC-3'

(配列番号 3)

10

および使用されるアンチセンス鎖配列は以下の配列を有していた：

【 0 6 7 4 】

【 化 2 8 6 】

5'-CAAGGACTTTCTTAGCTTTTCTTTCATTGTTGATAGCCTGCATGGTGCCC-3'

(配列番号 4).

20

(B . 構成的に活性な 5 - H T₂ A レセプター c D N A の構築)

1 . ヒト 5 - H T₂ A (C 3 2 2 K ; A P - 2)

S p h I 制限酵素部位を用いることによって、アミノ酸 3 2 2 を含む、第 3 細胞内ループ中に点変異 C 3 2 2 K を含有する c D N A を構築した。P C R 手順のために、C 3 2 2 K 突然変異を含有するプライマー：

【 0 6 7 5 】

【 化 2 8 7 】

5'-CAAAGAAAGTACTGGGCATCGTCTTCTTCCT-3' (配列番号 5)

30

を、3' 非翻訳領域配列番号 6 からのプライマーに沿って使用した。

【 0 6 7 6 】

【 化 2 8 8 】

5'-TGCTCTAGATTCCAGATAGGTGAAAA CTTG-3' (配列番号 6)

得られた P C R フラグメントを、T 4 ポリメラーゼ平滑末端化 S p h I 部位によって野生型

5 - H T₂ A c D N A の 3' 末端を交換するために使用した。製造業者によって提供されるバッファースystemおよび 1 0 % D M S O、各プライマー 0 . 2 5 m M、各 4 ヌクレオチド 0 . 5 m M と一緒に p f u ポリメラーゼ (S t r a t a g e n e) を用いて P C R を行った。サイクル条件は、9 4 × 1 分、6 0 × 1 分、および 7 2 および 1 分の 2 5 サイクルであった。

【 0 6 7 7 】

2 . A P - 3 c D N A

対応するヒト 5 - H T₂ A c D N A によって置換される細胞内ループ 3 (I C 3) または I C 3 および細胞質内テールを有するヒト 5 - H T₂ A c D N A を P C R に基づく突然変異生成を用いて構築した。

【 0 6 7 8 】

(a) I C 3 ループの交換

40

50

ヒト5-HT_{2A} cDNAのIC3ループを、最初に、対応するヒト5-HT_{2C} cDNAと交換した。2個の別個のPCR手順を行い、5-HT_{2A}の膜貫通6(TM6)に5-HT_{2C} IC3ループを融合する2つのフラグメント(フラグメントAおよびフラグメントB)を作成した。5-HT_{2C} IC3および5-HT_{2A} TM6の最初の

13bpを含む237bp PCRフラグメント(フラグメントA)を、以下のプライマーを用いて増幅した:

【0679】

【化289】

5'-CCGCTCGAGTACTGCGCCGACAAGCTTTGAT-3' (配列番号 7)

10

5'-CGATGCCCAGCACTTTTGAAGCTTTTCTTTCATTGTTG-3' (配列番号 8)

使用されるテンプレートは、ヒト5-HT_{2C} cDNAであった。

【0680】

5-HT_{2C}からのIC3のC末端13bpおよびTM6の始めで開始する5-HT_{2A}のC末端を含む529bp PCRフラグメント(フラグメントB)を以下のプライマーを用いて増幅した:

【0681】

【化290】

5'-AAAAGCTTCGAAAGTGCTGGGCATCGTCTTCTTCCT-3' (配列番号 9)

20

5'-TGCTCTAGATTCCAGATAGGTGAAAAGTTG-3' (配列番号 10)

使用されるテンプレートは、ヒト5-HT_{2A} cDNAであった。

【0682】

配列番号7および配列番号10をプライマーとして有するフラグメントAおよびフラグメントBを共テンプレートとして用いて第2ラウンドのPCRを行った(配列番号6および10の配列は同じであることを注記する)。得られた740bp PCRフラグメント(フラグメントC)は、ヒト5-HT_{2A}の細胞質内テールの末端を介してTM6に融合したヒト5-HT_{2C}のIC3ループを含むしていた。製造業者によって提供されるバッファシステムおよび10%DMSO、各プライマー0.25mM、各4ヌクレオチド0.5mMと一緒にpfuTMポリメラーゼ(Stratagene)を用いてPCRを行った。サイクル条件は、94 × 1分、57 (第1ラウンドのPCR)または60 (第2ラウンドのPCR) × 1分、および72 × 1分(第1ラウンドのPCR)または90秒(第2ラウンドのPCR)の25サイクルであった。

30

【0683】

ヒト5-HT_{2A} TM5と5-HT_{2C}のIC3ループとの間に融合ジャンクションを含むPCRフラグメントを作成するために、4プライマーを使用した。ヒト5-HT_{2A}から誘導される2つの外部プライマーは、以下の配列を有していた:

40

【0684】

【化291】

5'-CGTGTCTCTCCTTACTTCA-3' (配列番号 11)

使用される他のプライマーは、配列番号6であった(上述の配列番号6および11についての注を参照)。使用される第1の内部プライマーは、5-HT_{2C}のIC3の最初の13bpの後に5-HT_{2A}のTM5から誘導される末端23bpを含むアンチセンス鎖であった:

50

【 0 6 8 5 】

【 化 2 9 2 】

5'-TCGGCGCAGTACTTTGATAGTTAGAAAGTAGGTGAT-3' (配列番号 12)

第2の内部プライマーは、5-HT_{2A}のTM5に由来する末端14bpの後に5-HT_{2C}のIC3に由来する最初の24bpを含有するセンス鎖であった：

【 0 6 8 6 】

【 化 2 9 3 】

5'-TTCTAACTATCAAAGTACTGCGCCGACAAGCTTTGATG-3' (配列番号 13).

10

1×pfuバッファー、10%DMSO、各4ヌクレオチド0.5mM、各外部プライマー（配列番号10および11）0.25mM、各内部プライマー（配列番号12および13）0.06mM、およびpfuポリメラーゼ（Stratagene）1.9単位を含有する50mL反応体積中で、内因性ヒト5-HT_{2A}および共テンプレートフラグメントCを用いてPCRを行った。サイクル条件は、94×1分、52×1分、および72×2分および10秒の25サイクルであった。次いで、1.3kbのPCR産物をゲル精製し、Pst IおよびEcoR Iで消化した。得られた1kbのPst I-EcoR Iフラグメントを使用して、内因性ヒト5-HT_{2A}配列中の対応するフラグメントを置換し、5-HT_{2C}のIC3ループをコードする変異5-HT_{2A}配列を作成した。

20

【 0 6 8 7 】

(b) 細胞質内テールの交換

5-HT_{2A}の細胞質内テールを5-HT_{2C}の細胞質内テールと交換するために、内因性ヒト5-HT_{2A}のTM7のC末端22bpの後に内因性ヒト5-HT_{2C}の細胞質内テールの最初の21bpを含有するセンスプライマーを用いてPCRを行った：

【 0 6 8 8 】

【 化 2 9 4 】

5'-TTCAGCAGTCAACCCACTAGTCTATACTCTGTTCAACAAAATT-3' (配列番号 14)

30

アンチセンスプライマーは、内因性ヒト5-HT_{2C}の3'未翻訳領域に由来した：

【 0 6 8 9 】

【 化 2 9 5 - 1 】

5'-ATTTCTAGACATATGTAGCTTGTACCGT-3' (配列番号 15).

得られたPCRフラグメント（フラグメントD）は、内因性ヒト5-HT_{2C}の細胞質内テールに融合したヒト5-HT_{2A}TM7の最後の22bpを含有していた。フラグメントDを用いて第2のラウンドのPCRを行い、共テンプレートは、Acc Iを用いてあらかじめ消化し、所望でない増幅を防いだ内因性ヒト5-HT_{2A}であった。使用されるアンチセンスプライマーは配列番号15であり（配列番号15および2の配列は同じである）、使用されるセンスプライマーは内因性ヒト5-HT_{2A}に由来した：

40

【 0 6 9 0 】

【 化 2 9 5 - 2 】

5'-ATCACCTACTTTCTAACTA-3' (配列番号 16).

PCR条件は、第1ラウンドのPCRについては、アニーリング温度が48であり、

50

伸長時間が90秒である以外は、実施例2のセクションB2(a)に記載されるとおりであった。得られた710bpのPCR産物をApa IおよびXba Iを用いて消化し、これを使用して(a)内因性ヒト5-HT_{2A}または(b)2C-IC₃を有する5-HT_{2A}のいずれ

れかの対応するApa I-Xba Iフラグメントを置換し、(a)内因性ヒト5-HT_{2C}細胞質内テールを有する内因性ヒト5-HT_{2A}および(b)AP-3を各々作成した。

【0691】

4. AP-4 cDNA

この変異体を、AP-1 cDNAの対応する領域によって、TM5の中央のPro²⁴⁶の直後のアミノ酸247からTM6の中央のPro³³⁸の直前のアミノ酸337までの内因性ヒト5-HT_{2A}の領域の交換によって作成した。簡便のために、TM5の接合部は「2A-2C接合部」と称し、TM6の接合部は「2C-2A接合部」と称する。

10

【0692】

所望のハイブリッド接合部を含有する3個のPCRフラグメントを作成した。TM5中の2A-2C接合部を含有する561bpの5'フラグメントを、内因性ヒト5-HT_{2A}をテンプレートとして、配列番号11をセンスプライマーとして用いてPCRによって作成し、アンチセンスプライマーは、5-HT_{2A}配列の20bpが後に続く5-HT_{2C}の13bpに由来した：

20

【0693】

【化296】

5'-CCATAATCGTCAGGGGAATGAAAAATGACACAA-3' (配列番号 17)

323bpの中央のフラグメントは、2A-2C接合部および2C-2A接合部からの5-HT_{2A}配列の13bpに隣接する、TM5の中央からTM6の中央までに由来する内因性ヒト5-HT_{2C}配列を含有する。この中央のフラグメントは、AP-1 cDNAをテンプレートとして、2A-2C接合部を介して5-HT_{2A}の13bpおよび5-HT_{2C}配列の20bpを含有し、以下の配列：

30

【0694】

【化297】

5'-ATTTTTCATTCCTGACGATTATGGTGATTAC-3' (配列番号 18);

を有するセンスプライマーならびに2C-2A接合部を介して5-HT_{2A}の13bpおよび

5-HT_{2C}配列の20bpを含有し、以下の配列：

【0695】

【化298】

40

5'-TGATGAAGAAAGGGCACCACATGATCAGAAACA-3' (配列番号 19).

を有するアンチセンスプライマーを用いることによって作成した。

【0696】

2C-2A接合部を含有する487bpの3'フラグメントを、内因性ヒト5-HT_{2A}をテンプレートとして、2C-2A接合部から以下の配列：

【0697】

【化 2 9 9】

5'-GATCATGTGGTGGCCCTTTCTTCATCACAAACAT-3' (配列番号 20)

(配列番号 20)

を有するセンスプライマーを用いたPCRによって作成し、アンチセンスプライマーは配列番号6であった(上述の配列番号6および10の注を参照)。

【0698】

2個の第2のラウンドのPCR反応を、別個に行い、5'および中央のフラグメント結合し(5' M PCR)、中央および3'フラグメントを結合した(M3' PCR)。使用される5' M PCR共テンプレートは、上述のような5'および中央PCRフラグメントであり、センスプライマーは配列番号11であり、アンチセンスプライマーは配列番号19であった。5' M PCR手順の結果、857bpのPCRフラグメントを生じた。

【0699】

M3' PCRは、上述の中央およびM3' PCRフラグメントを共テンプレートとして、配列番号18をセンスプライマーとして、配列番号6(上述の配列番号6および10の注を参照)をアンチセンスプライマーとして使用し、784bpの増幅産物を得た。第2ラウンドのPCRからの857bpおよび784bpフラグメントを共テンプレートとして、配列番号11および配列番号6(上述の配列番号6および10の注を参照)を各々センスおよびアンチセンスプライマーとして用いて最終ラウンドのPCRを行った。最終ラウンドのPCRからの1.32kbの増幅産物をPst IおよびEco RIで消化した。次いで、得られた1kbのPst I-Eco RIフラグメントを使用して、内因性ヒト5-HT_{2A}の対応するフラグメントを交換して、5-HT_{2C}を有する変異5-HT_{2A}:S310K/IC3を作成した。AP3のApa I-Xbaフラグメントを使用して、5-HT_{2C}を有する変異5-HT_{2A}:S310K/IC3中の対応するフラグメントを交換し、AP4を作成した。

【0700】

(実施例3)

(レセプター発現:)

(A.pCMV)

種々の発現ベクターが当業者にとって入手可能であるが、本願明細書中で議論される内因性および非内因性レセプターの両方を利用する目的のために、使用されるベクターはpCMVであることが最も好ましい。このベクターは、Budapest Treaty

for the International Recognition of the Deposit of Microorganisms for the Purpose of Patent Procedureの規定のもとで、American Type Culture Collection(ATCC)に1998年10月13日に受託された(10801 University Blvd., Manassas, VA 20110-2209 USA)。ATCCによってDNAが試験され、生存可能であることが決定された。ATCCは、以下の受託番号を割り当てた。pCMV:ATCC #203351。図8を参照。

【0701】

B. トランスフェクション手順

一般的なアッセイ([³⁵S]GTP S; 実施例4)およびアンタゴニスト結合アッセイ(メスエルジン(mesulergine); 実施例15)のために、COS-7または293T細胞のトランスフェクションを以下のプロトコルを用いて達成した。

【0702】

1日目に、150mmプレートあたり5×10⁶COS-7細胞または1×10⁷29

10

20

30

40

50

3 T細胞をプレートから取り出した。2日目に、2個の反応管を調製した（各管について1プレートあたり以下の比率に従う）：管Aは、20 μg DNA（例えば、pCMVベクター；pCMVベクター AP-1 cDNAなど）を1.2 mLの血清を含まないDMEM（Irvine Scientific, Irvine, CA）に混合することによって調製し；管Bは、120 μLのリポフェクタミン（Gibco BRL）を1.2 mLの血清を含まないDMEMに混合することによって調製した。次いで、管AおよびBを反転（数回）させることによって混合し、室温で30～45分間インキュベートした。混合物を「トランスフェクション混合物」と称する。接種したCOS-7細胞を1×PBSで洗浄し、10 mLの血清を含まないDMEMを添加した。2.4 mLのトランスフェクション混合物を細胞に添加し、37 / 5% CO₂で4時間インキュベートした。トランスフェクション混合物を吸引によって除去し、DMEM / 10%胎仔ウシ血清 25 mLを添加した。次いで、細胞を37 / 5% CO₂でインキュベートした。インキュベート72時間後、細胞を収穫し、分析に使用した。

【0703】

（実施例4）

（GTP膜結合シンチレーション近接アッセイ）

構成的な活性化を測定するための[³⁵S]GTP S結合を用いる利点を以下に示す：（a）[³⁵S]GTP S結合は、すべてのGタンパク質共役型レセプターに一般的に適用可能であり；そして（b）[³⁵S]GTP S結合は、膜表面に近位であり、細胞内カスケードに影響を与える分子をピックアップすることが少ないと思われる。このアッセイは、Gタンパク質共役型レセプターが関連レセプターを発現する膜に対する[³⁵S]GTP S結合を刺激する能力を利用する。それゆえに、アッセイは、開示されたセロトニンレセプターで化合物を直接的にスクリーニングするために使用されてもよい。

【0704】

図9は、例えば、COS細胞中で発現される内因性ヒト5-HT_{2C}レセプターを発現する膜に対する[³⁵S]GTP Sの結合をモニタリングするためのシンチレーション近接アッセイの使用を示す。簡単にいうと、このアッセイのための好ましいプロトコルは、このアッセイが、0.3 nM [³⁵S]GTP Sおよび12.5 μgの膜タンパク質および1 μMのGDPと一緒に、20 mM HEPES (pH 7.4) 結合バッファー中で30分インキュベートすることである。次いで、コムギ麦芽凝集素ビーズ（25 μL；Amersham）を添加し、混合物を室温でさらに30分インキュベートした。次いで、管を室温で1500×gで5分間遠心分離し、シンチレーションカウンターで計測した。図9に示されるように、セロトニン（内因性リガンドが5-HT_{2C}レセプターを活性化するため）は、濃度依存様式で膜に対する[³⁵S]GTP S結合を刺激した。刺激された結合は、30 μMのミアンセリンによって完全に阻害され、化合物は古典的な5-HT_{2C}アンタゴニストとみなされるが、これは5-HT_{2C}逆アゴニストとしても知られている。

このアッセイが膜に対する[³⁵S]GTP Sのアゴニストにより誘発された結合を測定し、レセプターの構成的な活性を測定するために通常使用することができるが、小麦麦芽凝集素ビーズの現在のコストは高額である場合がある。よりコストが高くないが等しく適用できる代替法も、大規模なスクリーニングの要求を満たす。フラッシュプレートおよびWallacTMシンチストリップは、高スループット[³⁵S]GTP S結合アッセイをフォーマットするために用いられてもよい。この技術は、同時に[³⁵S]GTP S結合を介する有効性をモニタリングしながら、レセプターに対する三重水素化リガンドの結合をモニター可能にする。この技術は、WallacTMベータカウンターが三重水素および³⁵S-標識されたプローブの両方を分析するためのエネルギーウィ

【0705】

このアッセイが膜に対する[³⁵S]GTP Sのアゴニストにより誘発された結合を測定し、レセプターの構成的な活性を測定するために通常使用することができるが、小麦麦芽凝集素ビーズの現在のコストは高額である場合がある。よりコストが高くないが等しく適用できる代替法も、大規模なスクリーニングの要求を満たす。フラッシュプレートおよびWallacTMシンチストリップは、高スループット[³⁵S]GTP S結合アッセイをフォーマットするために用いられてもよい。この技術は、同時に[³⁵S]GTP S結合を介する有効性をモニタリングしながら、レセプターに対する三重水素化リガンドの結合をモニター可能にする。この技術は、WallacTMベータカウンターが三重水素および³⁵S-標識されたプローブの両方を分析するためのエネルギーウィ

10

20

30

40

50

ンドウを切り替えることができるため可能である。

【0706】

また、このアッセイは、レセプター活性化の結果生じる膜活性化事象の他の種類を検出するために使用されてもよい。例えば、このアッセイは、種々のレセプター（Gタンパク質共役型レセプターおよびチロシンキナーゼレセプターを含む）の ^{32}P リン酸化をモニタリングするために使用されてもよい。この膜がウェルの底まで遠心分離される場合、結合した $[\text{}^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ および ^{32}P -リン酸化レセプターは、ウェル上にコーティングされたシンチラント（scintillant）を活性化する。Scintillant（登録商標）片（WallacTM）の使用がこの原理を示す。加えて、このアッセイが、

10

放射性同位元素で標識されたりガンドを用いてレセプターに結合しているリガンドを測定するために使用されてもよい。同様の様式で、放射性同位元素で標識された結合したりガンド、はウェルの底まで遠心分離され、シンチラントを活性化する。 $[\text{}^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ アッセイは、レセプターの従来の第2のメッセンジャーアッセイにおいて得られる結果と平行な結果となる。

【0707】

図10に示されるように、セロトニンは、内因性ヒト5-HT_{2C}レセプターに対する $[\text{}^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ の結合を刺激する一方、ミアンセリンはこの応答を阻害する；それゆえに、ミアンセリンは内因性ヒト5-HT_{2C}レセプターを発現する膜に対する $[\text{}^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ の基礎的な構成的な結合を阻害することによって部分的な逆アゴニストとして作用する。予想されるように、GDP非存在下では、 $[\text{}^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ を交換するためのGDPが存在しないため、アゴニスト応答が存在しない。このアッセイ系はネイティブ5-HT_{2C}レセプターの応答を示すだけではなく、他のレセプターの構成的な活性化も測定する。

20

【0708】

図11Aおよび11Bは、コントロールベクターのみを発現する293T細胞から調製された膜に対する $[\text{}^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ の高められた結合を示し、ネイティブヒト5-HT_{2C}レセプターまたはAP-1レセプターが観察された（データは示されない）。このアッセイにおいて使用される全タンパク質濃度は、各々のレセプターについての $[\text{}^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 総結合量に影響を与える。CMVトランスフェクトされたものおよび構成的に活性な変異レセプターとの間のc.p.m.の差異は、図11に示されるように、10μg/ウェルタンパク質濃度で約1000c.p.m.から75μg/ウェルタンパク質濃度で約6~8000c.p.m.に増加する。

30

【0709】

AP-1レセプターは、最も高いレベルの構成的な活性化を示し、その次が野生型レセプターであり、これもまた基礎のものよりも高められた $[\text{}^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合を示した。5HT刺激非存在下で内因性ヒト5-HT_{2C}レセプターが細胞内IP₃を蓄積する能力と整合しており（図6）、これもまた内因性ヒト5-HT_{2C}レセプターが高い天然基礎活性を有すると主張している公開済データと一致している。それゆえに、AP-1レセプターは、構成的な活性が膜界面で近位の $[\text{}^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合事象によって測定され得ることを示す。

40

【0710】

（実施例5）

（セロトニンレセプターアゴニスト/アンタゴニスト競合結合アッセイ）

20mMのHEPESおよび10mMのEDTA（pH7.4）中で均一化し、49,000×gで15分間遠心分離して、トランスフェクトしたCOS-7細胞（実施例3を参照）から膜を調製した。ペレットを20mMのHEPESおよび0.1mMのEDTA（pH7.4）に再懸濁し、ポリトロンホモジナイザー（Brinkman）を用いて5000rpmで10秒均質化し、49,000×gで15分間遠心分離した。最終的なペレットを20mMのHEPESおよび10mMのMgCl₂（pH7.4）中に再懸濁し

50

、ポリトロンホモジナイザー (B r i n k m a n) を用いて 5 0 0 0 r p m で 1 0 秒均質化した。

【 0 7 1 1 】

9 6 ウェルプレート中の 2 0 0 μ L 体積の 3 組でアッセイを行った。アッセイバッファ (2 0 m M の H E P E S および 1 0 m M の M g C l ₂ 、 p H 7 . 4) を使用して膜、³ H - L S D 、³ H - メスレルギン、セロトニン (L S D 結合 について 非特異的に定義するために使用される) およびミアンセリン (メスレルギン結合 について 非特異的に定義するために使用される) を希釈した。最終的なアッセイ濃度は、1 n M の³ H - L S D または 1 n M の³ H - メスレルギン、5 0 μ g の膜タンパク質および 1 0 0 μ m のセロトニンまたはミアンセリンからなっていた。L S D アッセイは、3 7 ° C で 1 時間インキュベートし、一方、メスレルギンアッセイは室温で 1 時間インキュベートした。S k a t r o n 細胞収穫器を用いて氷冷結合バッファを用いて W a l l a c F i l t e r m a t T y p e B 上での迅速なる過によってアッセイを終了させた。放射能は、W a l l a c 1 2 0 5 B e t a P l a t e カウンターによって決定した。

10

【 0 7 1 2 】

(実施例 6)

(細胞内 I P ₃ 蓄積アッセイ :)

I P ₃ 蓄積アッセイのために、実施例 3 に記載されるプロトコルとは異なるトランスフェクションプロトコルを使用した。以下の実施例では、1 ~ 3 日目に使用されるプロトコルは、図 1 2 および 1 4 および図 1 3 および図 1 5 で作成されたデータとはわずかに異なっており ; 4 日目のプロトコルはすべて同じ条件であった。

20

【 0 7 1 3 】

(A . C O S - 7 および 2 9 3 細胞)

1 日目に、C O S - 7 細胞または 2 9 3 細胞を、各々通常は 1 \times 1 0 ⁵ 細胞 / ウェルまたは 2 \times 1 0 ⁵ 細胞 / ウェルで 2 4 ウェルプレートに接種した。2 日目に、最初に 0 . 2 5 μ g の D N A (実施例 3 を参照) を 5 0 μ L の血清を含まない D M E M / ウェルに混合し、次いで、2 μ L のリポフェクタミンを 5 0 μ L の血清を含まない D M E M / ウェルに混合することによって細胞をトランスフェクトした。溶液 (「トランスフェクション培地」) を穏やかに混合し、室温で 1 5 ~ 3 0 分インキュベートした。細胞を 0 . 5 m L の P B S で洗浄し、次いで 4 0 0 μ L の血清を含まない培地をトランスフェクション培地と混合し、

30

細胞に添加した。次いで、細胞を 3 7 ° C / 5 % C O ₂ で 3 ~ 4 時間インキュベートした。次いで、トランスフェクション培地を除去し、1 m L / ウェルのレギュラー増殖培地と交換した。3 日目に、培地を除去し、細胞を 5 m L の P B S で洗浄し、吸引した。次いで 2 m L の

トリプシン (0 . 0 5 %) を 1 プレートあたり添加した。2 0 ~ 3 0 秒後に、加温した 2 9 3 培地をプレートに添加し、細胞を穏やかに再懸濁させ、細胞を計数した。次いで、全 5 5 , 0 0 0 の細胞を滅菌ポリ - D - リシン処理された 9 6 ウェルマイクロタイタープレートに添加し、細胞をインキュベーター中で 6 時間かけてインキュベートして 接着 させた。

40

次いで、培地を吸引し、0 . 1 m L のイノシトールを含まない / 血清を含まない培地 (G I B C O B R L) を、0 . 2 5 μ C i の³ H - m y o - イノシトール / ウェルを有する各ウェルに添加し、細胞を 3 7 ° C / 5 % C O ₂ で 1 6 ~ 1 8 時間一晩インキュベートした。プロトコル A。

【 0 7 1 4 】

(B . 2 9 3 細胞)

1 日目に、1 5 0 m m プレートあたり 1 3 \times 1 0 ⁶ の 2 9 3 細胞を採取した。2 日目に、血清 O p t i m e m I (I n v i t r o g e n C o r p o r a t i o n) 2 m L をプレートあたり添加し、6 0 μ L のリポフェクタミンおよび 1 6 μ g の c D N A を添加した。リポフェクタミンは O p t i m e m I に添加し、c D N A の添加前にウェルを十分に混

50

合しななければならないことに注意。リポフェクタミンおよび cDNA の間の複合体が形成している間、培地を注意深く吸引し、細胞を穏やかに 5 mL の Opti mem I 培地で洗浄し、注意深く吸引する。次いで 12 mL の Opti mem I を各プレートに添加し、2 mL の

トランスフェクション溶液を添加し、37 / 5% CO₂ インキュベーターで 5 時間インキュベートした。次いで、プレートを注意深く吸引し、25 mL の完全培地 (Complete Media) を各プレートに添加し、次いで、使用時までインキュベートした。3 日目に、0.05% のトリプシン 2 mL を用いて細胞を 20 ~ 30 秒トリプシン 処理し、

10 mL の加温した培地を添加し、穏やかに磨砕して細胞を溶解させ、13 mL のさらなる加温した培地を穏やかに添加した。次いで、細胞を 計数し、55,000 細胞を 96 ウェルの滅菌ポリ-D-リシン処理したプレートに添加した。細胞を 37 / 5% CO₂ インキュベーターで 6 時間かけてインキュベーションし、接着させた。次いで、培地を注意深く吸引し、100 μ L の加温したイノシトールを含まない培地および 0.5 μ Ci の ³H-イノシトールを各ウェルに添加し、プレートを 37 / 5% CO₂ インキュベーターで 18 ~ 20 時間インキュベートした。

【0715】

4 日目に、培地を注意深く吸引し、0.1 mL のアッセイ培地 (イノシトールを含まない / 血清を含まない培地、10 μ M のパルジリン、10 mM の塩化リチウム、指定の濃度での試験化合物を含む) を添加した。次いで、プレートを 37 で 3 時間インキュベートし、ウェルを注意深く吸引した。200 μ L の氷冷 0.1 M ギ酸を各ウェルに添加する。次いで、プレートをさらに加工するまで -80 でこの時点で凍結することができる。凍結したプレートを 1 時間かけて溶かし、ウェルの内容物 (約 220 μ L) を 400 μ L の洗浄したイオン交換樹脂 (AG 1-X8) (Multi Screen Filtration プレート 内に含まれる) 上に置き、10 分間インキュベートし、減圧下でろ過した

。次いで、樹脂を 200 μ L の水で 9 回洗浄し、トリチウム化したリン酸イノシトールを 200 μ

L の 1 M ギ酸アンモニウムを添加することによって収集プレートに溶出させ、さらに 10 分間インキュベートした。溶出液を 20 mL のシンチレーションバイアルに移し、8 mL の Super Mix または Hi-Safe シンチレーションカクテルを添加し、バイアルを Wallac 1414 シンチレーションカウンターで 0.5 ~ 1 分間計測した。

【0716】

図 12 は、Casey において記載されるような、ラットレセプターを構成的に活性化する同じ点変異を用いて変異させたヒト 5-HT_{2A} レセプターからの IP₃ 産生を示す。

図 12 に表される結果は、ラットレセプターを活性化すること が示された点変異がヒトレセプターに導入される場合、候補化合物の適切なスクリーニングを可能にするようなそのレセプターの活性化はほとんど得られず、その応答は内因性ヒト 5-HT_{2A} レセプターの応答よりも中程度にだけ大きいという状態を支持する。一般的に、内因性応答の少なくとも 2 倍を超える応答が好ましい。

【0717】

図 13 は、内因性 5-HT_{2A} レセプターおよび AP₄ 変異からの IP₃ 産生を比較する説明を提供する。図 13 において示される 結果は、本願明細書中に開示される新規な変異

が使用される場合、構成的な IP₃ 蓄積の強い応答が得られる (例えば、内因性レセプターの 2 倍を超える) という状態を支持する。

【0718】

図 14 は、AP₃ からの IP₃ 産生の説明を提供する。図 14 において説明される結果は、本願明細書中に開示される新規な変異が使用される場合、構成的な IP₃ 蓄積の強

10

20

30

40

50

い応答が得られる位置を支持する。

【0719】

図15は、内因性ヒト5-HT_{2C}レセプターとAP-1との間のIP3蓄積の棒グラフでの比較を提供する。内因性レセプターは、コントロールCMVトランスフェク細胞に対して、高レベルの天然の構成的な活性を有する（すなわち、内因性レセプターは構成的に活性化されているように思われる）ことに注意。

【0720】

（実施例7：5-HT_{2A}レセプターのインビトロ結合

（動物：）

動物（Sprague-Dawleyラット）を屠殺し、脳を素早く解剖し、-42℃に維持したイソペンタンで凍結させた。水平切片をクリオスタットで調製し、-20℃に維持した。

【0721】

（LSD交換プロトコル：）

リゼルギン酸ジエチルアミド（LSD）は、強力な5-HT_{2A}レセプターおよびドーパミンD₂レセプターリガンドである。これらのレセプターのいずれかまたは両方についての化合物の選択性の指標は、あらかじめ処理した脳切片からの放射能標識され結合したLSDの交換を含む。これらの研究のために、放射性同位元素で標識された¹²⁵I-LSD（NEN Life Sciences, Boston, Mass., カタログ番号NEX-199）を利用し；5-HT_{2A}レセプターかつドーパミンD₂レセプターアンタゴニストであるスピペロン（RBI, Natick, Mass. カタログ番号

s-128）もまた

使用した。バッファーは50nMのTRIS-HCl（pH7.4）からなっていた。

【0722】

（a）バッファーおよび1nMの¹²⁵I-LSD；（b）バッファーおよび1nMの¹²⁵I-LSDおよび1μMのスピペロン；またはバッファーおよび1nMの¹²⁵I-LSDおよび1μMの化合物1中で脳切片を室温で30分間インキュベートした。次いで、切片をバッファー中4℃で2×10分洗浄し、蒸留水で20秒洗浄した。次いでスライドを空気乾燥した。

【0723】

乾燥後、切片をx線フィルム（Kodak Hyperfilm）に並べて置き、4日間露光した。

【0724】

（分析：）

図16A～Cは、この研究からの代表的なオートラジオグラムのグレースケール切片を示す。図16Aは、より暗いバンド（¹²⁵I-LSD結合から誘導される）が大脳皮質（主に5-HT_{2A}レセプター）の第4の層および尾状核（主にドーパミンD₂受容体およびいくつかの5-HT_{2A}レセプター）の両方に主に存在することを明示する。図16Bからわかるように、スピペロン（5-HT_{2A}およびドーパミンD₂アンタゴニストである）は、大脳皮質および尾状核の両方でこれらのレセプターから¹²⁵I-LSDを交換する。図16Cからさらにわかるように、化合物S-1610、[3-（4-プロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル）-フェニル]-カルバミン酸 4-メトキシ-フェニルエステル）は、大脳皮質（5-HT_{2A}）から¹²⁵I-LSDを選択的に交換するが、尾状核（ドーパミンD₂）からは選択的に交換しない。

【0725】

（実施例7）

（非内因性の構成的に活性化されたヒトセロトニンレセプター：AP-1に対して5-HT_{2C}アンタゴニスト活性を有することが知られている化合物のスクリーニング）

構成的に活性な変異ヒト5-HT_{2C}レセプターAP-1を一時的に発現するCOS7細胞

胞（実施例 3 を参照）から調製した最終濃度 $12.5 \mu\text{g}$ の膜を、結合バッファー（ 20 mM の HEPES 、 $\text{pH } 7.4$ 、 100 mM の NaCl 、 20 mM の $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、 0.2% のサポニンおよび 0.2 mM のアスコルベート）、 GDP （ $1 \mu\text{M}$ ）および化合物と一緒に 96 ウェルプレートフォーマット中で周囲の室温で 60 分間インキュベートした。次いで、プレートを $4,000 \text{ rpm}$ で 15 分間遠心分離し、反応混合物を吸引し、WallacTM MicroBeta プレートシンチレーションカウンターで 1 分間計測した。報告された $5\text{HT}_2\text{C}$ アンタゴニスト活性を有することが知られる一連の化合物を、 $\text{AP}-1$ を用いる $[^3\text{H}]\text{GTP}-\text{S}$ 結合アッセイにおいて、活性であることを

決定した。 IC_{50} 決定をこれらの市販の化合物（ RBI 、 Natick 、 Mass. ）について行った。結果を表 5 にまとめる。各決定について、 8 種類の濃度の試験化合物を 3 組で試験した。これらの実験におけるネガティブコントロールは、試験化合物を添加しない $\text{AP}-1$ レセプターからなり、ポジティブコントロールは、 $\text{AP}-1$ レセプターを発現せず CMV プロモーターを発現する COS7 細胞膜 $12.5 \mu\text{g}$ / ウェルからなっていた。

【0726】

【化300】

表 5

試験化合物	既知の薬理学	$\text{GTP-}\gamma\text{-}[^3\text{S}]\text{アッセイ中の}$ $\text{IC}_{50} (\text{nM})$
メテルゴリン	$5\text{HT}_2/\text{IC}$ アンタゴニスト	32.0
メスレルギン	$5\text{HT}_2/\text{IC}$ アンタゴニスト	21.2
メチルセルギド	$5\text{HT}_2/\text{IC}$ アンタゴニスト	6.1
メチオセピン	5HT_1 アンタゴニスト	20.4
ノルメチルクロザピン	$5\text{HT}_2/\text{IC}$ アンタゴニスト	21.4
フルオキセチン	5HT 再吸収インヒビター	114.0
リタンセリン	$5\text{HT}_2/\text{IC}$ アンタゴニスト	19.4

IC_{50} 結果は、 7 個の試験された化合物が $\text{AP}-1$ レセプターでアンタゴニスト活性を示すことを確認する。

【0727】

（実施例 8）

（レセプター結合アッセイ）

本願明細書において記載されている方法に加えて、試験化合物を評価するための別の手段は、 5-HT_{2A} レセプターに対する結合アフィニティーを決定することによる。このタイプのアッセイは通常、 5-HT_{2A} レセプターに対する放射能標識されたリガンドを必要とする。 5-HT_{2A} レセプターに対する既知のリガンドおよびそれらの放射能標識を使用せず、本発明の化合物は、放射性同位元素を用いて標識することができ、 5-HT_{2A} レセプターに対する試験化合物のアフィニティーを評価するためのアッセイにおいて使用することができる。

【0728】

式（I）の放射能標識された 5-HT_{2A} 化合物を、化合物を同定 / 評価するためのスクリーニングアッセイにおいて使用することができる。一般的な用語において、新規に合成された、または同定された化合物（すなわち、試験化合物）は、 5-HT_{2A} レセプターに対する「式（I）の放射能標識された化合物」の結合を減らす能力について評価する

ことができる。従って、 5-HT_{2A} レセプターに対する結合について「式 (I) の放射能標識された化合物」または放射能標識された 5-HT_{2A} リガンドと競合する能力は、 5-HT_{2A} レセプターに対する試験化合物の結合アフィニティーと直接関連する。

【0729】

(5-HT_{2A} に対するレセプター結合を決定するためのアッセイプロトコル)

(A. 5-HT_{2A} レセプター調製)

$10\mu\text{g}$ のヒト 5-HT_{2A} レセプターおよび $60\mu\text{L}$ のリポフェクタミン (15cm 皿あたり) によって一時的にトランスフェクトされた 293 細胞 (ヒト腎臓、ATCC) を、培地を変更しつつ、皿中で 24 時間増殖させ (密集度 75%)、Hepes-EDTA バッファー (20mM の Hepes + 10mM の EDTA ($\text{pH} 7.4$)) 10mL / 皿で除去した。次いで、細胞を Beckman Coulter 遠心分離器 (JA-25.50 ローター) で 20 分間、 $17,000\text{rpm}$ で遠心分離した。次いで、ペレットを 20mM の Hepes + 1mM の EDTA ($\text{pH} 7.4$) で再懸濁させ、 50-mL Dounce ホモジナイザーを用いて均質化し、再び遠心分離した。上清を除去した後、結合アッセイに使用するまでペレットを -80°C で保存した。アッセイに使用される場合、膜を氷上で 20 分間溶かし、次いで、 10mL のインキュベーションバッファー (20mM

の Hepes、 1mM の MgCl_2 、 100mM の NaCl、 $\text{pH} 7.4$) を添加した。次いで、膜を攪拌して粗膜ペレットを再懸濁させ、Brinkmann PT-3100 Polyttron ホモジナイザーで設定 6 で 15 秒間均質化した。膜タンパク質の濃度を、BRL Bradford タンパク質アッセイを用いて決定する。

【0730】

(B. 結合アッセイ)

全結合について、全量で $50\mu\text{L}$ の適切に希釈した膜 (50mM の Tris HCl ($\text{pH} 7.4$)、 10mM の MgCl_2 および 1mM EDTA; $5\sim 50\mu\text{g}$ のタンパク質を含有するアッセイバッファーで希釈) を 96 ウェルポリプロピレンマイクロタイタープレートに添加し、 $100\mu\text{L}$ のアッセイバッファーおよび $50\mu\text{L}$ の放射能標識された 5-HT_{2A} リガンドを添加した。非特異的結合のために、 $50\mu\text{L}$ のアッセイバッファーを $100\mu\text{L}$ の代わりに添加し、 $10\mu\text{M}$ の冷 5-HT_{2A} $50\mu\text{L}$ を、 $50\mu\text{L}$ の放射能標識された 5-HT_{2A} リガンドを添加する前に添加した。次いで、プレートを室温で 60 から 120 分インキュベートした。Brandell 96 ウェルプレート収穫器を備える Microplate Devices GF/C Unifilter 濾過プレートを介してアッセイプレートをろ過することによって結合反応を終了させた後、 0.9% NaCl を含有する 50mM の冷 Tris HCl ($\text{pH} 7.4$) で洗浄した。次いで、ろ過プレートの底を密閉し、 $50\mu\text{L}$ の Optiphase Supermix を各ウェルに添加し、プレートの上面を密閉し、プレートを Trilux MicroBeta シンチレーションカウンターで計測した。化合物競合研究のために、アッセイバッファー $100\mu\text{L}$ を添加する代わりに、適切に希釈した試験化合物 $100\mu\text{L}$ をウェルに適切に添加し、 $50\mu\text{L}$ の放射能標識された 5-HT_{2A} リガンドを添加した。

【0731】

(C. 計算)

試験化合物を最初に 1 および $0.1\mu\text{M}$ でアッセイし、次いで 中央の用量が放射能標識された

5-HT_{2A} リガンドの結合を約 50% 阻害する (すなわち、 IC_{50}) ように選択された濃度範囲

でアッセイした。試験化合物の非存在下 (B_0) での特異的な結合は、全結合 (B_T) から非

特異的結合 (NSB) を引いた差であり、同様に、特異的な結合 (試験化合物の存在下) (B) は、交換結合 (B_D) から非特異的結合 (NSB) を引いた差である。 IC_{50} は

10

20

30

40

50

、阻害応答曲線（ B/B_0 対 試験化合物の濃度の対数 - 対数プロット）から決定される。

【0732】

K_i は、例えば、ChengおよびPrustoff変換によって計算される：

$$K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_D)$$

式中、 $[L]$ はアッセイに使用された放射能標識された5-HT_{2A}リガンドの濃度であり、 K_D は、同じ結合条件下で独立して決定された放射能標識された5-HT_{2A}リガンドの解離定数である。

【0733】

（実施例9）

（IP₃蓄積アッセイにおける本発明の化合物の活性）

本発明の特定の化合物およびIP蓄積アッセイにおけるそれらの対応する活性を表6に示す。

【0734】

【化301】

表6

化合物番号	5-HT _{2A} (IC ₅₀)*
	IP ₃ 蓄積アッセイ (nM)
20	0.45
60	1.10
61	8.57
79	13.0
84	12.2

* 既報告値は、少なくとも2回のトライアルの平均である。

【0735】

実施例の他の大部分の化合物は、少なくとも1回試験され、これらは少なくとも約10 μ Mの5-HT_{2A} IP₃蓄積アッセイにおいてIC₅₀活性を示した。

【0736】

（実施例10）

（ラットにおける、DOIで誘発される歩行運動の低下の減少における本発明の化合物の有効性）

本実施例では、本発明の化合物（例えば、化合物1および化合物26）を、これらの化合物が新規な環境においてラットにおけるDOIで誘発される歩行運動の低下を減少させる

か否かを決定することによって、逆アゴニスト活性について試験した。DOIは、血液 - 脳障壁を通過する強力な5-HT_{2A}/2Cレセプターアゴニストである。

【0737】

動物：

体重200～300gの雄のSprague-Dawleyラット（Harlan, San Diego, CA）をすべての試験で使用した。ラットをケージごとに3～4匹入れた。これらのラットは実験的試験および薬物処置に感受性である。ラットは、実験的な操作に順応させるために試験する1～3日前に扱われた。ラットは、試験前に一晩絶食させた。

【0738】

化合物：

(R) DOI HCl ($C_{11}H_{16}INO_2 \cdot HCl$) を Sigma - Aldrich から得て、0.9%食塩水に溶解した。本発明の化合物を Arena Pharmaceuticals Inc. で合成し、100%のPEG400に溶解した。DOI を 1 mL / kg の量で皮下注射し、一方、本発明の化合物を 2 mL / kg の量で経口投与した。

【0739】

手順：

「Motor Monitor」(Hamilton - Kinder, Poway, CA) をすべての活性測定について使用した。この装置は、赤外線的光束を用いて臀部を記録した。

10

【0740】

歩行運動活性試験を、午前9時～午後4時までの光サイクル(0630 - 1830)で行った。動物を試験が開始される前に試験室で30分間順化しておいた。

【0741】

DOIにより誘発される機能低下(hypoactivity)に対する本発明の化合物の効果の決定において、

それらのケージ中で、動物に最初にビヒクルまたは本発明の化合物($50 \mu\text{mol} / \text{kg}$)注射した。60分後、食塩水またはDOI($0.3 \text{mg} / \text{kg}$ 塩)を注射した。DOI投与10分後、動物を活動装置において、後部の活動を10分間測定した。

20

【0742】

統計および結果：

結果(10分間にわたる全臀部)を、t検定によって分析した。 $P < 0.05$ が有意であるとみなされた。図22に示されるように、化合物1はラットにおいてDOIにより誘発される歩行運動の低下を減少させた。それに加えて、図23に示されるように、化合物2

6もまたラットにおいてDOIにより誘発される歩行運動の低下を減少させた。

【0743】

(実施例11)

30

(サルにおけるセロトニン5-HT2Aレセプター占有率研究)

本実施例では、本発明の化合物(化合物1)の5-HT2Aレセプター占有率を測定した。この試験は、PETおよび ^{18}F -アルタンセリンを用いてアカゲザルで行われた。

【0744】

放射性リガンド：

占有率試験のために使用されたPET放射性リガンドは、 ^{18}F -アルタンセリンであった。 ^{18}F -アルタンセリンの放射能合成は、高い特異的な活性で達成され、インビボで5-HT2Aレセプターを放射能標識するのに適している(Staley et al., Nucl. Med. Biol., 28:271-279(2001)および引用された文献を参照)。品質管理の問題(化学純度および放射能化学純度、特異的な活性、安定性など)および放射性リガンドの適切な結合が、PET実験において使用する前にラットの脳切片で確認された。

40

【0745】

薬剤の用量および処方：

簡単にいうと、放射性医薬品を、無菌の0.9%の食塩水(pH約6~7)に溶解した。本発明の化合物(化合物1)を、PET実験の同じ日に60%のPEG400-40%の無菌の食塩水に溶解した。

【0746】

ヒトにおけるセロトニン5-HT2A占有率試験は、M100,907について報告されている(Grundler et al., Neuropsychopharmacology

50

gy, 17:175-185 (1997)、および Talvik-Lofhti et al., Psychopharmacology, 148:400-403 (2000)。
5HT_{2A} レセプターの高い占有率は種々の経口投薬について報告されている(試験された投薬量は6~20mgの範囲である)。例えば、>90%の占有率が、20mgの投薬量で報告さ

れ(Talvik-Lofhti et al., 前出)、これは約0.28mg/kgに言い換えられる。それゆえに、M100,907の0.1~0.2mg/kgの静脈内投与は

、高いレセプター占有率を与えると予測される。化合物1の0.5mg/kgの投薬量を、こ

れらの試験において使用した。

【0747】

PET実験:

サルは、ケタミン(10mg/kg)を用いて麻酔され、0.7~1.25%のイソフルランを使用して維持された。概して、サルは、2本の静脈線(各腕に1本)を備えていた。1本の静脈線は放射能リガンドを投与するために用いた。その一方で、他の線は、非放射性薬物および放射能リガンドの薬動力学のデータのための血液サンプルを採血す

るために用いた。一般的に、スキンの終点までに放射能リガンドが漸減するため、放射能リガンドの投与から迅速に血液サンプルを採取した。約1mLの血液を時間点ごとに採取し(抜き取り)、血液中の放射能活性について血漿の一部分を計測した。

【0748】

最初のコントロール試験は、ベースラインレセプター強度を測定するために行った。サルについてのPETスキャンは、少なくとも2週間間をあけた。標識されていない薬物(化合物1)は、80%PEG400:40%滅菌食塩水に溶解され、静脈内投与された。

【0749】

PETデータ分析:

PETデータは、参照領域として小脳を用いて分析され、分布容積領域(DVR)方法を使用した。この方法はヒト以外の霊長類およびヒト研究の¹⁸F-アルタンセリンPETデータの分析のために適用された(Smith et al., Synapse, 30:380-392 (1998))。

【0750】

化合物1の5HT_{2A}占有率(アカゲザル実験方法)は、図24~27に示される。8時間試験および24時間試験の結果が示される。試験化合物は、80%PEG400を5.0mL、静脈内投与された。8時間試験のために、静脈血液サンプルは、化合物1の投与5分後で、PETスキャンの15分前に抜き取った。24時間試験のために、静脈血液サンプルは、化合物1の投与5分後で、PETスキャンの10分前に抜き取った。

【0751】

この結果は、0.5mg/kg投与で、薬物投与8時間後に化合物1の5HT_{2A}レセプター占有率が皮質領域で約90%であることを示し、この領域は、高い5HT_{2A}レセプター密度を有する領域である。この占有率は、注射24時間後には約80%に低下するが、試験薬物濃度は、8時間後の血漿サンプルにおいて測定可能ではなかった。

【0752】

実施例12

ラットにおける波に対する本発明の化合物およびゾルピデムの効果

本実施例では、睡眠および覚醒に対する本発明の化合物(例えば、化合物1および化合物26を含む)の効果を、参照薬物ゾルピデムと比較した。薬物を、光時間(不活性期間)の中

央で投与した。

【0753】

10

20

30

40

50

簡単にいうと、本発明の4つの化合物(化合物1(1.0mg/kg)および化合物2(1.4mg/kg))を、睡眠パラメーターに対する効果について試験し、ゾルピデム(5.0mg/kg, Sigma, St. Louis, MO)およびビビクルコントロール(80%のTween 80, Sigma, St. Louis, MO)と比較した。繰り返しの測定設計を使用し、ここで、各ラットは、強制経口投与により7回の別個の投薬を受けた。1回目および7回目の投薬はビビクルであり、2回目~6回目の投薬は試験化合物であり、ゾルピデムは並行して与えた。ラットが記録装置につながれた状態ですべての投薬が投与されるため、60%CO₂/40%O₂ガスが、強制経口投与の間、軽い鎮静のために使用された。ラットは手順の後60秒以内に完全に回収された。投薬は最低3日間間隔を空けた。睡眠の定着(sleep consolidation)についての本化合物の効果を試験するために、ラットの通常の不活動期間の中央で投薬を行った(光をつけて6時間後)。投薬は典型的には、24時間表記で13:15および13:45の間に行った。すべての投薬溶液は、投薬の日に新しく作った。各投薬の後、翌日に光を消すまで動物を連続して記録した(30時間まで)。

10

【0754】

動物の記録および外科的手技：

動物は、12/12の光/暗2サイクル(午前7時00分に光をつける)のもとで温度制御された記

録室中にいれ、食物および水は適宜摂取した。室温(24±2)、湿度(50±20%の相対湿度)および光条件はコンピュータを用いて連続的にモニタリングした。薬物は上述のように強制経口投与し、投薬は最低3日間間隔を空けた。動物はNIHガイドラインに従

20

って毎日検査された。

【0755】

8匹の雄Wistarラット(300±25g; Charles River, Wilmington, MA)を連続脳波計(EEG)および筋電計(EMG)記録のための長期記録インプラントを用いて調製した。イソフルラン麻酔(1~4%)をして、柔毛を頭蓋骨の表面から剃り、皮膚をベタジンおよびアルコールによって消毒した。背面の正中線に沿って切断し、側頭筋が収縮し、頭蓋骨を焼灼し、2%の過酸化水素水によって完全に洗浄した。ステンレス鋼ネジ(#000)を頭蓋骨に挿入し、硬膜外電極とした。EEG電極を、ブレグマから+2.0mm APおよび2.0mmのMLならびに-6.0mmのAPおよび3.0mmのMLで両側に配置した。多系のねじれたステンレス鋼ワイヤ電極は、EMGの記録のために、頸筋で両側に縫合された。EMGおよびEEG電極は、歯のアクリルで頭蓋骨に添付された先頭のプラグコネクタにはんだ付けした。切開を縫合(絹4-0)によって閉じ、抗生物質を局所的に投与した。手術後、痛みを筋肉内投与される持続性の鎮痛剤(ブプレノルフィン)によって緩和した。手術後、各々の動物を、きれいなケージに置き、回復するまで観察された。動物は、試験の前に最低1週間、手術後の回復をさせた。

30

【0756】

睡眠記録のために、動物を、Neurodataモデル15データ収集システム(Grass-Telefactor, West Warwick, RI)に、ケーブルおよびカウンターの交換子を経て接続した。動物を、実験開始前に少なくとも48時間、環境順化させ、損傷したケーブルを交換する以外は、実験期間の全体にわたって連続的に記録装置に接続した。増幅されたEEGおよびEMG信号をデジタル化し、Sleep Signソフトウェア(Kissei Comtec, Irvine CA)を使用してコンピュータに保存した。

40

【0757】

データ分析：

EEGおよびEMGデータは、覚醒(W)、REMS、NREMSについて10秒間隔

50

で

視覚的に記録された。記録されたデータを分析し、30分ごとに各々の状態にかかる時間として表された。睡眠期間長および各々の状態のための期間の数は、1時間ごとに算出した。「期間」は、所与の状態の2つの連続的な期間の最小値からなっていた。NREMSの範囲内のEEG波(0.5~3.5Hz)をさらに、1時間ごとに分析した。NREMSの間のEEGスペクトルは、加工せずにすべての事象について高速フーリエ変換アルゴリズムを用いてオフラインで得た。波は、波が最も低くなる時間である、23:00~1:00の間にNREMSにおける平均波について正規化した。

【0758】

繰り返し測定値ANOVAを用いてデータを分析した。光期間および暗期間のデータを別個に分析した。各ラット内の処置効果および各ラット内の処置効果による時間の両方を分析した。2つの比較を行ったため、 $P < 0.025$ の最小値が事後の分析のために必要であった。統計的な有意性がANOVAから見出された場合は、t検定はすべての化合物をビヒクルと比較し、試験化合物をゾルピデムと比較して行った。

【0759】

結果：

3匹のラットについて、7条件の完全な投薬プロトコルを終了した。残りの5動物は、7条件のうち3~6しか終了しなかった(主にインプラントの損失が原因)。しかし、すべての投薬条件は最小で5匹のラットで試験した。

【0760】

効果の持続時間は各試験化合物で変動したが、波は、ビヒクルと比較した場合、すべての試験化合物について投薬後初期に有意に増加した($p < 0.05$) (図28を参照)。いくつかの条件では、すべての化合物についてNREMSの長さが増加し、一方、覚醒数およびNREMSの長さはビヒクルと比較して減少するという傾向、統計的有意性が存在した。

覚醒の長さ、REMSの長さおよび数、または各状態の全経過時間には有意な効果は観察されなかった。

【0761】

これらの結果は、本発明の化合物が、ラットの睡眠が天然には断片化される概日の睡眠周期の時間中に、ラ

ットにおける睡眠の定着を促進することを示す。この結論は、すべての化合物が、覚醒数お

よびNREMSの数を減らしつつ、NREMSの長さを長くする傾向によって支持される。睡眠の定着が促進される場合、NREMS中の波はその間に増加し、このことは、これらの化合物が「より深い」睡眠および睡眠の定着を促進することができることを示す。

従

って、本発明の化合物は、睡眠障害のための有効な処置であり得る。

【0762】

処置の間の有意な差は覚醒、NREMS睡眠、またはREMS睡眠についてはみられなかった。しかし、NREMS中の力は、薬物条件およびビヒクルコントロール間で有意な差があった。化合物1および化合物26は、投薬の第2の時間後(15:00)、有意に力を増加させた。

【0763】

覚醒の長さまたは数のいずれも有意な効果はなかった。しかし、NREMSおよびREMSの長さにおいて有意な差がみられた。化合物1は、NREMSの長さを第2の時間中に有意に増加させた。NREMSの数は有意差を示さなかった。REMS長さは、第4の時間中に化合物1および化合物26によって有意に増加した。REMSの数は有意差を示

10

20

30

40

50

さなかった。

【0764】

当業者は、本願明細書において記載される実施例に対するさまざまな改変、付加、置換およびバリエーションが本発明の精神から逸脱することなく、なされ得、従って、本発明の範囲内であるとみなされると認識する。上記で参照される全ての文書（印刷された刊行物および仮特許出願および通常の特許出願を含むがこれに限らない）は、それらの全体

が本願明細書に援用される。

【図面の簡単な説明】

【0765】

【図1】図1は、Gタンパク質共役レセプターの一般的な構造を示し、数字が、膜貫通らせん、細胞内ループ、および細胞外ループに対して割り当てられている。

【図2】図2は、典型的なGタンパク質共役レセプターについての活性状態および不活性状態および第2のメッセンジャー伝達経路に対する活性状態の関連を模式的に示す。

【図3a】図3aは、内因性ヒト5-HT_{2A}レセプターの核酸配列（配列番号21）を提供する。

【図3b】図3bは、内因性ヒト5-HT_{2A}レセプターの対応するアミノ酸配列（配列番号22）を提供する。

【図4a】図4aは、内因性ヒト5-HT_{2C}レセプターの核酸配列（配列番号23）を提供する。

【図4b】図4bは、内因性ヒト5-HT_{2C}レセプターの対応するアミノ酸配列（配列番号24）を提供する。

【図5a】図5aは、ヒト5-HT_{2C}レセプターの構成的に活性な形態の核酸配列（「AP-1 cDNA」-配列番号25）を提供する。

【図5b】図5bは、AP-1 cDNAの対応するアミノ酸配列（「AP-1」-配列番号26）を提供する。

【図6a】図6aは、ヒト5-HT_{2A}レセプターの構成的に活性な形態の核酸配列を提供し、ここで、内因性ヒト5-HT_{2A}レセプターのIC3部分および細胞質内テール部分は、ヒト5-HT_{2C}レセプターのIC3部分および細胞質内テール部分で置換されている（「AP-3 cDNA」-配列番号27）。

【図6b】図6bは、AP-3 cDNAの対応するアミノ酸配列（「AP-3」-配列番号28）を提供する。

【図6c】図6cは、AP-3の模式図を提供し、ここで、点線は、ヒト5-HT_{2C}レセプターから得られる部分を表す。

【図7a】図7aは、ヒト5-HT_{2A}レセプターの構成的に活性な形態の核酸配列を提供し、ここで、（1）内因性ヒト5-HT_{2A}レセプターのTM5のプロリンとTM6のプロリンとの間の領域は、ヒト5-HT_{2C}レセプターの対応する領域（S310K点変異を含む）で置換されており；そして（2）内因性ヒト5-HT_{2A}レセプターの細胞質内テール部分は、内因性ヒト5-HT_{2C}レセプターの細胞質内テール部分で置換されている（「AP-4 cDNA」-配列番号29）。

【図7b】図7bは、AP-4 cDNAの対応するアミノ酸配列（「AP-4」-配列番号30）を提供する。

【図7c】図7cは、変異した図7bの5-HT_{2A}レセプターの模式図を提供し、ここで、点線は、ヒト5-HT_{2C}レセプターから得られた部分を表す。

【図8】図8は、本発明で使用する好ましいベクターpCMVの模式図である。

【図9】図9は、（1）内因性ヒト5-HT_{2C}レセプターを発現するCOS細胞から調製した膜に対する（³⁵S）GTP-S結合がセロトニンに応答して高められ、（2）コムギ麦芽凝集素シンチレーション近接ビーズを用いてミアンセリンによって阻害されることを示す図である。（³⁵S）GTP-Sの濃度は、0.3 nMで一定に保持され、GDPの濃度は1 μMに保持された。膜タンパク質の濃度は12.5 μgであった。

10

20

30

40

50

【図10】図10は、293T細胞においてAP-1レセプターを発現する膜に対する(³⁵S)GTP S結合がセロトニンによって刺激され、WallacTMシンチストリップ(scintistrip)において30μMミアンセリンによって阻害されることを示す図である。

【図11】図11は、(A)セロトニン非存在下、および(B)10μMのセロトニン存在下で、コントロールベクター(pCMV)単独でトランスフェクトされた細胞と比較した場合の、内因性ヒト5-HT_{2C}レセプターおよびAP-1レセプターを用いてトランスフェクトされた293T細胞から調製された膜における(³⁵S)GTP S結合に対するタンパク質濃度の効果を示す図である。放射能標識された(³⁵S)GTP S濃度は0.3nMで一定に保持され、GDP濃度は1μMで一定に保持された。アッセイは、WallacTMシンチストリップ上で96ウェルフォーマットで行われた。

10

【図12】図12は、内因性ヒト5-HT_{2A}レセプターとAP-2(このレセプターの変異形態)と間でのイノシトールトリスホスフェート(「IP3」)産生の棒グラフでの比較を提供する。

【図13】図13は、内因性ヒト5-HT_{2A}レセプターとAP-4(このレセプターの変異形態)と間でのイノシトールトリスホスフェート(「IP3」)産生の棒グラフでの比較を提供する。

【図14】図14は、内因性ヒト5-HT_{2A}レセプターとAP-3(このレセプターの変異形態)と間でのイノシトールトリスホスフェート(「IP3」)産生の棒グラフでの比較を提供する。

20

【図15】図15は、内因性ヒト5-HT_{2A}レセプターとAP-1と間でのイノシトールトリスホスフェート(「IPS」)産生の棒グラフでの比較を提供する。

【図16】図16A、16B、および16Cは、スピペロンおよび本願発明者によって同定された初期リード化合物(本願明細書中で、S-1610と称され、以下の名称を有する化合物:[3-(4-プロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-カルバミン酸4-メトキシ-フェニルエステル)による、脳セクションからの¹²⁵I-LSDの移動を示す代表的なオートラジオグラムのグレースケール再現を示す。

【図17】図17は、本発明の中間体化合物を調製するための一般的な合成スキームを示す。図17は、ピラゾールホウ酸とアリールトリフラートと間での一般的なカップリング法を示し、トリフラートがハロゲン化物(例えば、I、Br、またはCl)である場合にも同様のカップリング方法を使用可能であることが理解される。

30

【図18】図18は、本発明の中間体化合物を調製するための一般的な合成スキームを示す。

【図19】図19は、本発明の化合物の調製に有用な中間体化合物を調製するための一般的な合成スキームを示す。

【図20】図20は、本発明の化合物の調製に有用な中間体化合物を調製するための一般的な合成スキームを示す。

【図21】図21は、本発明の化合物を調製するための一般的な合成スキームを示す。図21は、前の図に記載されるようなフェニルアミンとイソシアネートまたはチオイソシアネートとの間で各々ウレアおよびチオウレアを与える、一般的なカップリング法を示す。

40

【図22】図22は、ラットにおけるDOIにより誘発される運動低下に対する化合物1の効果を示す。

【図23】図23は、ラットにおけるDOIにより誘発される運動低下に対する化合物26の効果を示す。

【図24】図24は、サルにおける5HT_{2A}占有率研究の実験的デザインを示す。

【図25】図25は、ベースラインPETスキャンと比較した場合の、化合物1での処理8時間後または24時間後のサルの脳のPETスキャンイメージ(長軸断面図)を示す。

【図26】図26は、ベースラインPETスキャンと比較した場合の、化合物1での処理8時間後または24時間後のサルの脳のPETスキャンイメージ(矢状断面図)を示す。

【図27】図27は、サルにおける化合物1による5HT_{2A}レセプターの占有率パーセ

50

ントについての作表されたデータを示す。

【図 2 8】図 2 8 は、ゾルピデムと比較した場合の、力によって測定されるような、ラットにおける化合物 1 および化合物 2 6 の睡眠および覚醒についての効果を示す。

【図 2 9】図 2 9 は、本発明の中間体化合物を調製するための一般的な合成スキームを示す。図 2 9 は、ピラゾールホウ酸とアリールトリフラートと間での一般的なカップリング法を示し、トリフラートがハロゲン化物（例えば、I、Br、または Cl）である場合にも同様のカップリング方法を使用可能であることが理解される。

【図 3 0】図 3 0 は、本発明の中間体化合物を調製するための一般的な合成スキームを示す。図 3 0 は、種々の置換クロメン - 4 - オンからのピラゾールの形成を示す。さらに、フェノールを修飾するためのアルキル化および「ミツノブ様」の例、およびニトロからアミンへの例示的な還元も示される。

10

【図 3 1】図 3 1 は、本発明の化合物の調製に有用な中間体化合物を調製するための一般的な合成スキームを示す。図 3 1 は、フェノールを修飾するためのアルキル化および「ミツノブ様」の例を示す。種々のハロアルキルおよびアルコールがこれらの反応において使用可能であることが理解される。いくつかの代表的なアルコールは、2 - ジメチルアミノエタノール、3 - ジメチルアミノプロパノールなどである。

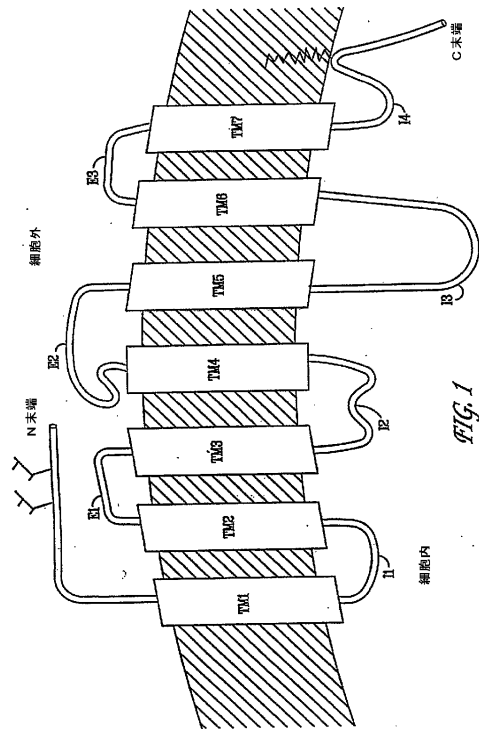
【図 3 2】図 3 2 は、本発明の化合物の調製に有用な中間体化合物を調製するための一般的な合成スキームを示す。図 3 2 は、種々のハロゲンを本発明の化合物に導入するための一般的な方法を示す。これらのハロゲン化反応はさらに、例えば、最後の工程として合成の後期で行うことができる。

20

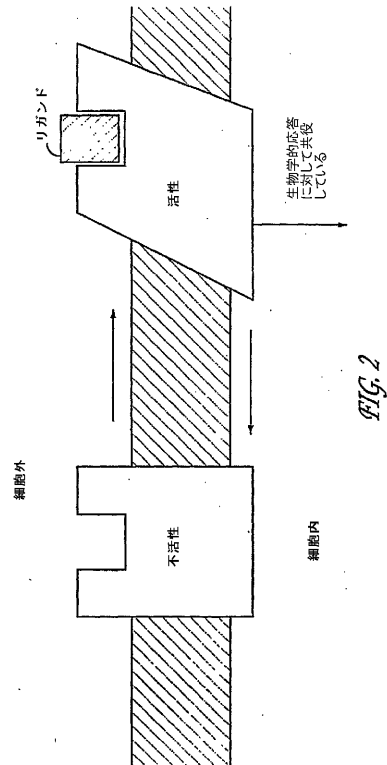
【図 3 3】図 3 3 は、本発明の化合物を調製するための一般的な合成スキームを示す。図 3 3 は、前の図に記載されるようなフェニルアミンとイソシアネートまたはチオイソシアネートとの間で各々ウレアおよびチオウレアを与える、一般的なカップリング法を示す。図 3 3 はさらに、 R_7 および R_8 を本発明の化合物に導入するための一般的な方法を示す。

【図 3 4】図 3 4 は、本発明の化合物を調製するための代替の一般的合成スキームを示す。

【図 1】



【図 2】



【図 3 a】

FIG. 3A

ATGGATATCTTTGTGAAGAAAATACTCTTTGAGCTCAACTACGAACCTCCCTAATGCAATTA
AATGATGACAACAGGCTCTACAGTAATGACTTTAACTCCGGAGAAGCTAACACTCTGATGCA
TTTAACTGGACAGTCTGACTCTGAAAAACGAACCAACCTTTCTGTGAAGGGTGCTCTCACCG
TCGTCTCTCTCTACTCTCACTCCAGGAAAAAAGCTGGCTGTCTTACTGACAGCCGTAGTGA
TTATCTAACTATTGCTGGAACATCTGCTCATCATGCGCAGTGTCCCTAGAGAAAAAGCTGC
AGAAATGCCACCACTATTCTGATGTCCTAGTCCATAGCTGATATGCTGCTGGGTTTCTGT
CATGCCCGTGTCCATGTTAACCATCCTGTATGGGTACCGGTGGGCTCTGCCGAGCAAGCTTTGT
GCAGTCTGGATTACCTGGACGTGCTCTCTCCACGGCTCCATCATGCACTCTGCCCATCT
CGCTGGACCGCTACGTGGCATCCAGAAATCCATCCACACAGCCGCTTCAACTCCAGAACTA
AGGCATTCTGAAAAATGCTGTTTGGACCATATCAGTAGGTATATCCATGCCAATACCAG
TCTTTGGGCTACAGGACGATTGCAAGGTCTTTAAGGAGGGAGTTGCTTACTGCGCGATGATA
ACTTTGCTGATCGGCTCTTTGTGTCATTTTCACTCCCTTAACCATCATGTTGATCACTAC
TTTCTAACTATCAAGTCACTCCAGAAAGAGTACTTTGTGTGAAGTATCTTGGCACACGG
GCCAAATTAGCTCTTTTCACTCTCCCTCAGAGTTCTTTCTTCAAGAAAGCTCTTCCAGC
GGTCGATCCATAGGGAGCCAGGGTCTACACAGGAGGAGGACTATGCAGTCCATCAGCAAT
GAGCAAAAGGCATGCAAGGTCTGGGCTGCTCTCTCTGTTGTGTGATGTGTGCTGCT
TTCTTCATCAAAACATCATGGCCGTCTCTGCAAGAGTCTCTGCAATGAGGATGTCTTGGG
GCCCTGCTCAATGTGTTTGTGATCGGTATCTCTTCTCAGCAGTCAACCCACTAGTCTACA
CACTGTTCAACAAGACCTATAGTGCAGCTTTTACGGTATATTCAGTGTCACTACAGGAAA
ACAAAAAACCAATGCAAGTAAATTTAGTGAACACAATACCGGCTTTGGCTACAACTAGTCC
AACTCAAAATGGGACAAAAAGAAATGAAAGCAAGATGCCAAGACAACAGATAATGACTGC
TCAATGGTTGCTTAGGAAAGCAGTATCTGTAAGAGGCTCTTAAAGACAATAGCAGGAGT
GAATGAAAAGGTGAGCTGTGTGA

【図 3 b】

FIG. 3B

MDLCEENTISLSSTTNSLMQNDNELYNDPNSGEANTSDAFNWTVDSENRTNLSCEGCLSPSC
SLHLQEKNSALLTAVVILTIAGNIVMAVLEKKIQNATNYFLMSLAIDMLGLVMPVSM
LTLTYGRWPLPSKLCVWYLDVLFSTASIMHLCASLDRYVAIQNPPIHRSFNSRTKAFKHA
TISVGSMPFPVGLQDDSKVPKEGSCILLDDNFVIGSFVSPFPLMTVMITYPLTIKSLQK
DLGTRAKLASFPQPSSLSSEKLPQSIHREPGSYTGTRETMQSISENEQKACKVLGIVFFL
PFFITNMAVICKESCNEEDVIGALLNVFVWGYSSAVNPLVYTLFNKTYRSAPSRVYQCQY
KENEK
PLQLLVNTHPALAYKSSQLQMGQKNSKQDAKTINDCSMVALGHQYSEEAASKDNDG
VNEKV
SCV

【 図 4 a 】

FIG. 4A

ATGGTGAACCTGAGGAATGCGGTGCATTCCTCTGTGCACCTAATTGGCCTATTGGTTTGGC
 AATGTGATATTTCTGTAGCCAGTAGCAGTATAGTAACAGACATTTCAATACCTCCGATG
 GTGGACGCTTCAAAATCCAGACGGGGTACAAAACCTGGCCAGCAGTTCATATCGTCATCATAA
 TAATCATGACAATAGGTGGCAACATCTGTGATCATGGCAGTAAGCATGGAAGAAAGAACTG
 CACAATGCCACCAATTACTTCTTAATGTCCCTAGCCATTGCTGATATGCTAGTGGGACTACTTG
 TCATGCCCTGTCTCTCTGTGCAATCTTTATGATTATGTCTGGCCACTACCTAGATATTGTG
 CCCCCTGTGATTCTTTAGATGTTTTATTTCACAGCGTCCATCATGACCTCTGCGCTATAT
 CGCTGGATCGGTATGTAGCAATACGTAATCTATTGAGCATAGCCGTTTCAATTCGCGGACTA
 AGGCCATCATGAAGATTGCTATTGTTTGGGCAATTTCTATAGGTATCAGTCTCTATCCCTGT
 GATTGACTGAGGGACGAAGAAAGGTGTTCTGTGAACACGACGCTGCGTCTCAACGACC
 CAAATTCGTCTTATTGGGCTCTCTGTAGCTTCTTCATACCGCTGACGATTATGGTGATTAC
 GTATTGCTGACCATCTACGTTCTGCGCGGACAAAGCTTTGATGTTACTGCAAGGCCACACCGA
 GGAACCGCCTGGACTAAGTCTGGATTCTCTGAAGTGTGCAAGAGGAATACGCGCGAGGAAG
 AGAAGCTCTGCAACCCCTAACCAAGACCAGAACGCGCGGAGAAAGAAAGAGGAGAGCG
 TCCTAGGGGACCATGCGAGCTATCAACAATGAAGAAAAGCTTCGAAAGTCTTGGGATTG
 TTTCTTTGTGTTTCTGATCATGTGGTGGCCTTTTTCATTACCAATATTCTGTCTTCTTTGTG
 AGAAGTCTCTGAACCAAGCTCATGGAAAGCTCTGAATGTTGTTTGGATTGGCTAG
 TTTGTTGAGGAATCAATCTCTGCTGTATCTCTGTCAACAAAATTACCGAAGGGCATCTC
 CAATATTTCGTGCAATTATAAGGTAGAGAAAAGCCTCTCTGCGGAGATTCCAGAGT
 TGCCGCGACTGCTTTGTCTGGGAGGAGCTTAATGTTAACATTTATCGGCATACCAATGAACC
 GGTGATCGAGAAAGCCAGTGACAATGACCCGCTATAGAGATGCAAGTTGAGAAATTAGAGT
 TACCAGTAAATCCCTCCAGTGTGTTAGCGAAAGGATTAGCAGTGTGTGA

【 図 5 a 】

FIG. 5A

ATGGTGAACCTGAGGAATGCGGTGCATTCCTCTGTGCACCTAATTGGCCTATTGGTTTGGCAAT
 GTGATATTTCTGTAGCCAGTAGCAGTATAGTAACAGACATTTCAATACCTCCGATGGTGGAGC
 CTTCAAAATCCAGACGGGGTACAAAACCTGGCCAGCAGTTCATATCGTCATCATAATAATCATGAC
 AATAGGTGCAACATCTCTGTGATCATGGCAGTAAGCATGGAAGAAAGAAAGTGCACAAATGCCACCA
 ATTACTTCTTAATGTCTCCCTAGCCATTGCTGATATGCTAGTGGGACTACTTGTATGCCCTGTCTCTC
 CTGGCAATCTTTATGATTATGTCTGGCCATCACTAGATATTGTGCGCCCTGTGCAATTTCTTAGA
 TGTTTTATTTCACAGCGTCCATCATGCACTCTGCGCTATATGCTGGATGGTATGTAGCAATA
 CGTAATCTATTGAGCATAGCCGTTTCAATTCGCGGACTAAGGCCATCATGAAGATTGCTATTGTTT
 GGGCAATTTCTATAGGTGTATCAGTTCTCTCTGTGATTGGAATGAGGACGAAGAAAGGTGT
 TCGTGAACACACGAGTGGTGTCTCAACGACCCAAATTGCTCTTATTGGGCTCTCTGTAGCTTT
 CTTATACCGCTGACGATTATGTGATTAGTATGCTGCTGACCATCTACGTTCTGCGCGGACAAAGCT
 TTGATGTTACTGACGCGCCACACGAGGAACCGCTGACTAAGTCTGTATTCTCTGAACTGCTGC
 AAGAGGAATACGCGCGAGGAAGAACTCTGCAACCCCTAACCAAGACCAGAACGACGCGGAA
 GAAAGAGGAAGAGACGCTCTAGGGGACCATGAGGCTATCAACAATGAAGAAAGAAAGCTAA
 GAAAGTCTCTGGGATTGTTTTCTTTGTTCTGATCATGTGGTGGCCTTTTTCATTACCAATATTCT
 TGTCTGTCTTTGTGAGAGTCTCTGAACCAAGCTCATGGAAAGCTCTGAATGTGTTTGTGTTG
 GATTGGCTATGTTTTCAGGATTCAATCTCTGCTGTATCTCTGTTCAACAAAATTACCGAAGG
 GCATCTCCAACTATTGCTGCAATTATAAGGTAGAGAAAAGCCTCTCTGCGGAGATTCCAA
 AGAGTTGCGGCACTGCTTGTCTGGGAGGAGCTTATTGTTAACATTTATCGGCATACCAATGAAG
 CCGGTGATCGAGAAAGCCAGTGACAATGAGCCGCTATAGAGATGCAAGTTGAGAAATTAGAGTT
 ACCAGTAAATCCCTCCAGTGTGTTAGCGAAAGGATTAGCAGTGTGTGA

【 図 4 b 】

FIG. 4B

MVNLRNAVESFLVHLGLLVWQCDSVSPVAIVTDFNTSDGGRFKFPDGVQNWPAISIVIMMTGGN
 ILVMAVSMKKELHNATNYPLMSLAIDMLVGLVWPLSLAILLDYVWPLPRYLCPVWISLVFSTASI
 MHLCAISLDRTVAIRNPIEHSRPNSTKADMKIAVWASIGVSVPIPVLGRDEEKVFVNTTCLVLDPN
 FVLGSPVAFPIPLTMVITYCLITYVLRQALMLHGHTEEPPLISLDFLCKCKRNTAEENSANPNQDQ
 NARRRKKERRPRGTMQANNRERKSKVLGIVFFVFLMWCPFFITNLSVLCEKSCNQKLMKELNVFVW
 IGYVCSGINPLVITLFNKIYBRAPSNYLRCNYKEKKPPVVRQIPRVAATALSREINLVNIYERTNEPVIEK
 ASDNEPGHEMQVENLELPVNPSSVVSERISSY

【 図 5 b 】

FIG. 5B

MVNLRNAVESFLVHLGLLVWQCDSVSPVAIVTDFNTSDGGRFKFPDGVQNWPAISIVIMMTI
 GGNILVMAVSMKKELHNATNYPLMSLAIDMLVGLVWPLSLAILLDYVWPLPRYLCPVWISL
 DVLFSTASIMHLCAISLDRTVAIRNPIEHSRPNSTKADMKIAVWASIGVSVPIPVLGRDEEKVFV
 NNTTCLVLDPNFVLGSPVAFPIPLTMVITYCLITYVLRQALMLHGHTEEPPLISLDFLCKCKRNT
 TAEENSANPNQDQNARRRKKERRPRGTMQANNRERKSKVLGIVFFVFLMWCPFFITNLSVL
 CEKSCNQKLMKELNVFVWIGYVCSGINPLVITLFNKIYBRAPSNYLRCNYKEKKPPVVRQIPRV
 AATALSREINLVNIYERTNEPVIEKASDNEPGHEMQVENLELPVNPSSVVSERISSY

【 図 6 a 】

FIG. 6A

ATGGATATCTTTGTGAAGAAATACTCTTTGAGCTCAACTACGAACCTCCCTAATGCAATTA
AATGATGACAAACAGGCTCTACAGTAATGACTTTAACTCCGGAGAGCTAACACTTCTGATGCA
TTTAACTGGACAGTCACTCTGAAATGCAACCAACCTTTCCGTGAAGGGTGCCCTCAACCG
TCGTGCTCTCCTTACTTCACTCAGGAAAAAACTGGTCTGCTTTACTGACAGCCGTAGTGA
TTATCTAACTATTGCTGGAACATACCTGTCATCATGGCAGTGTCCCTAGAGAAAAAGCTGC
AGAATGCCACCAACTATTCTGATGTCACCTGGCCATAGCTGATATGCTGCTGGGTTCTTGT
CATGCCCGTGTCCATGTTAACCATCTGTATGGGTACCGGTGGCCCTCTGCCGAGCAAGCTTTGT
GCAGTCTGATTTACTCTGGACGTGCTCTCTCCACGGCCCTCCATCATGCACCTCTGGCCATCT
CGCTGGACCGCTACGTGGCCATCCAGAATCCATCCACACAGCCGCTCAACTCCAGAACTA
AGGCATTTCTGAAAAATCATGCTGTTTGGACCATATCAGTAGGTATATCCATGCCAATACCAG
TCTTTGGGCTACAGGACGATTCGAAGGTCTTTAAGGAGGGGAGTGTCTTACTGCGCATGATA
ACTTTGCTGATCGGCTCTTTTGTGCTATTTTCACTCCCTTAACCATATGGTGATCACTAC
TTTCTAACTATCAAGGTCTGCGCCGACAAAGCTTTGATGTTACTGACAGCCACACCGAG
GAACCGCCTGGACTAAGTCTGGATTCTCGAAGTGTGCAAGAGGAATACGGCCGAGGA
AGAGAACTCTGCAAACTTAACCAAGACAGACCGCCGAAAGAAAGAAAGAG
AGAGCTCTAGGGCCACCATGCAAGCTATCAACAATGAAGAAAGCTTCAAGGTACT
GGGCATGCTCTTCTCTTGTGCTGATGCTGCTCCCTTCTCATCAACAATCATGCGC
GTCATCTGCAAGAGTCTGCAATGAGGATGCTATGGGGCCCTGCTCAATGCTTGTGTTGG
ATCGGTTATCTCTCTCAGCAGTCAACCCATAGTCTATATCTGTTCAACAAATTAACGA
AGGGCATTTCTCAACTATTGCGTGAATTAAGGTAGAGAAAAAGCTCTCTGTCAG
GCAGATTCACAGAGTTGCCGCACTGCTTTGCTGGGAGGAGCTTAATGTTAACAATT
ATCGGCATACCAATGAACCGGTATGAGAAAGCCAGTGCACATGAGCCGGTATAGAG
ATGCAAGTTGAGAAATTAGAGTTACAGTAATCCCTCCAGTGTGGTTAGCGAAAGGAT
TAGCAGTGTGTGA

【 図 7 a 】

FIG. 7A

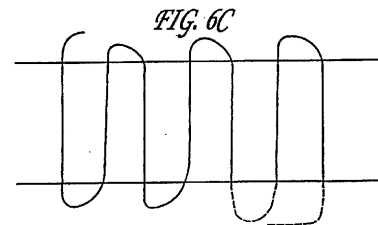
ATGGATATCTTTGTGAAGAAATACTCTTTGAGCTCAACTACGAACCTCCCTAATGCAATTA
AATGATGACAAACAGGCTCTACAGTAATGACTTTAACTCCGGAGAGCTAACACTTCTGATGCA
TTTAACTGGACAGTCACTCTGAAATGCAACCAACCTTTCCGTGAAGGGTGCCCTCAACCG
TCGTGCTCTCCTTACTTCACTCAGGAAAAAACTGGTCTGCTTTACTGACAGCCGTAGTGA
TTATCTAACTATTGCTGGAACATACCTGTCATCATGGCAGTGTCCCTAGAGAAAAAGCTGC
AGAATGCCACCAACTATTCTGATGTCACCTGGCCATAGCTGATATGCTGCTGGGTTCTTGT
CATGCCCGTGTCCATGTTAACCATCTGTATGGGTACCGGTGGCCCTCTGCCGAGCAAGCTTTGT
GCAGTCTGATTTACTCTGGACGTGCTCTCTCCACGGCCCTCCATCATGCACCTCTGGCCATCT
CGCTGGACCGCTACGTGGCCATCCAGAATCCATCCACACAGCCGCTCAACTCCAGAACTA
AGGCATTTCTGAAAAATCATGCTGTTTGGACCATATCAGTAGGTATATCCATGCCAATACCAG
TCTTTGGGCTACAGGACGATTCGAAGGTCTTTAAGGAGGGGAGTGTCTTACTGCGCATGATA
ACTTTGCTGATCGGCTCTTTTGTGCTATTTTCACTCCCTGACGATTATGTTGATTACGT
ATGCTGACCATCTACGTTCTGCGCCGACAAAGCTTTGATGTTACTGACAGCCACACG
GAGGAACCGCCCTGGACTAAGTCTGGATTCTGTAAGTGTGCAAGAGGAATACGGCCGA
GGAAGAGAACTCTGCAAACTTAACCAAGACAGCAAGCCGCGGAAAGAAAGAAAG
GAGAGAGCTCTAGGGCCACCATGCAAGCTATCAACAATGAAGAAAGCTAAGAAAGT
CTTGGGATGTTTCTTGTGTTCTGATCATGTTGGTGGCCCTTCTCATCAACAACATCA
TGGCCGTATCTGCAAGAGTCTGCAATAGGATGTCATTGGGGCCCTGCTCAATGTGTTG
TTGGATCGGTTATCTCTCTCAGCAGTCAACCCATAGTCTATATCTGTTCAACAAATTA
ACCGAAGGGCATTTCAACTATTGCGTGAATTAAGGTAGAGAAAAAGCTCTCT
GTCAGGCAGATTCAAGAGTTGCCCACTGCTTGTCTGGGAGGAGCTTAATGTTAA
CATTTATCGCATCAATGAACCGGTATGAGAGAAAGCCAGTGCACATGAGCCGGTA
TAGAGATGCAAGTTGAGAAATTAGAGTTACAGTAATCCCTCCAGTGTGGTTAGCGAA
AGGATTAGCAGTGTGTGA

【 図 6 b 】

FIG. 6B

MDLCEENTSLSTTNSLMQINDNRLYSNDFNSGEANTSDAFNWTVDSENRTNLSCEGLSPSCL
SLHLQEKNSALLTAVVILLTIAGNLMVAVSLEKKIQATNTYPLMSLAIDMLGLFVMPVSM
LTLGYRWPLPSKLCVWYLDVLFSTASIMHLCAISLDRTVAIQNPPIHRSFNSRTKAFKIAVW
TSVGSMPFPVFLQDDSKVFKEGSCILLADNFVLGSFVSFTPLTMVTITPLTKVLRQAALML
HGHTPEPPGSLDLECKCKNTAEENSANPNQDNAREKKKEPRGTMQAINNERKAS
KVLGVFFFLVVMWCPFFTNMVICESCNEDVIGALLNVFVMGYLSSAVNPLVYTFNRIYR
RAFSNYLCNTKVEKKPPVQIPVAATALSRELVNVIYRHTNEPVEKASDNEFGHEMQVE
NLELPVNPSSVYSESSV

【 図 6 c 】

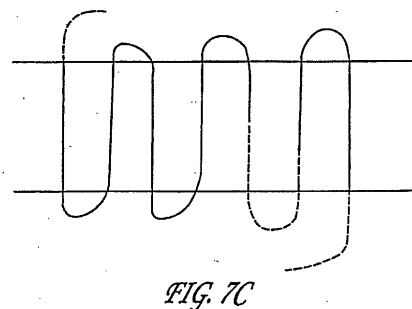


【 図 7 b 】

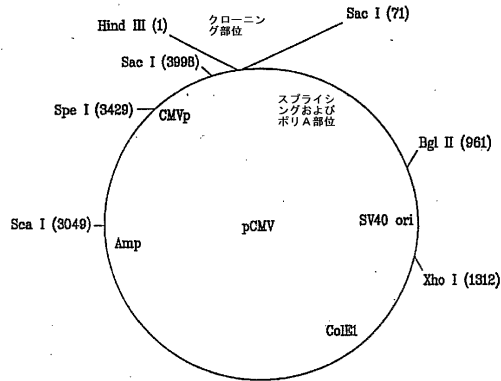
FIG. 7B

MDLCEENTSLSTTNSLMQINDNRLYSNDFNSGEANTSDAFNWTVDSENRTNLSCEGLSPSCL
SLHLQEKNSALLTAVVILLTIAGNLMVAVSLEKKIQATNTYPLMSLAIDMLGLFVMPVSM
LTLGYRWPLPSKLCVWYLDVLFSTASIMHLCAISLDRTVAIQNPPIHRSFNSRTKAFKIAVW
TSVGSMPFPVFLQDDSKVFKEGSCILLADNFVLGSFVSFTPLTMVTITPLTKVLRQAALML
HGHTPEPPGSLDLECKCKNTAEENSANPNQDNAREKKKEPRGTMQAINNERKA
KKVLGVFFFLVVMWCPFFTNMVICESCNEDVIGALLNVFVMGYLSSAVNPLVYTFNRIY
RAFSNYLCNTKVEKKPPVQIPVAATALSRELVNVIYRHTNEPVEKASDNEFGHEMQV
ENLELPVNPSSVYSESSV

【 図 7 c 】



【図 8】



* Xho I (1312) ~ Sca I (3049) は、pRC/RSV Xho I (3045) ~ 4782 と同一である。
 * Sca I (3049) ~ 4070 は、pCDM7 Amp Sca I (2524) ~ 3545 と同一である。
 * マルチクロニング部位は、pBluescript II の Hind III ~ Sac I を含む。
 * 110 ~ 1312 は、pCMD7 Amp 76 ~ 1278 と同一である。
 * MCS 中の Sac I および Spe I は 1 つではない。

FIG. 8

【図 9】

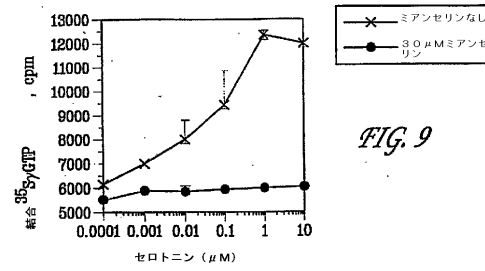


FIG. 9

【図 10】

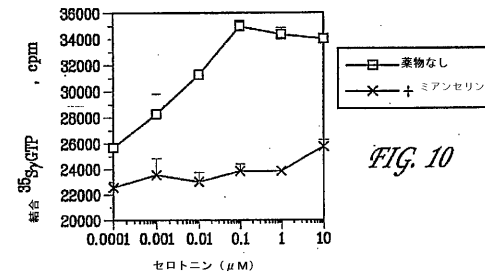


FIG. 10

【図 11】

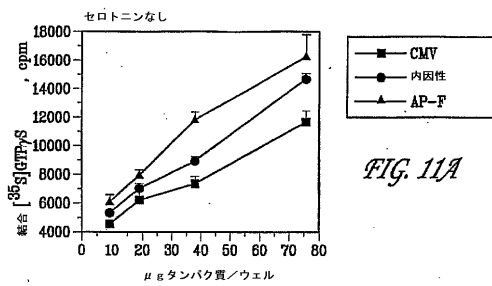


FIG. 11A

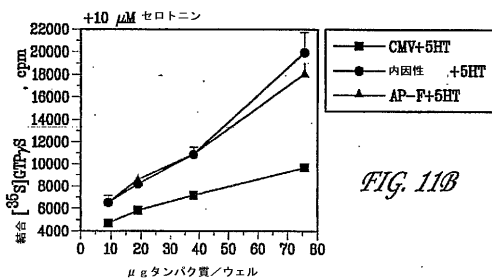


FIG. 11B

【図 12】

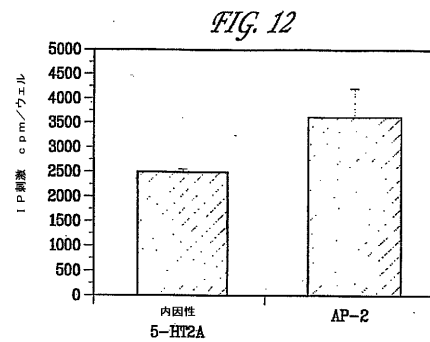


FIG. 12

【図 13】

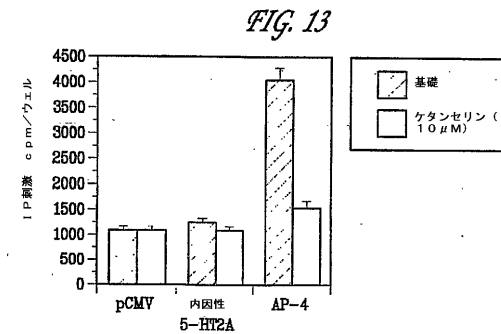
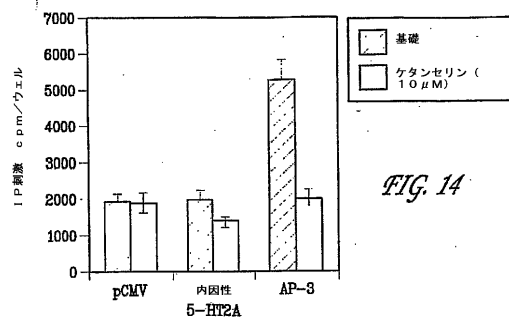
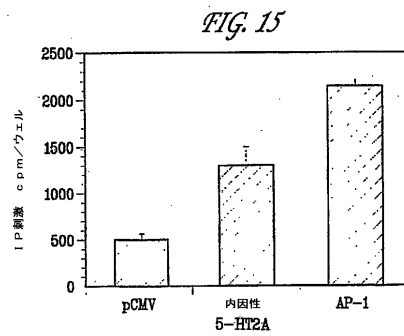


FIG. 13

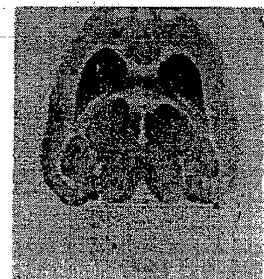
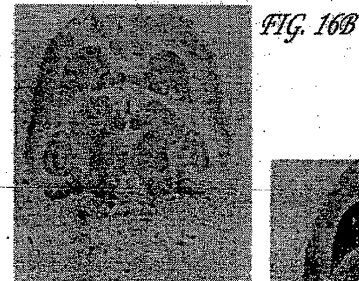
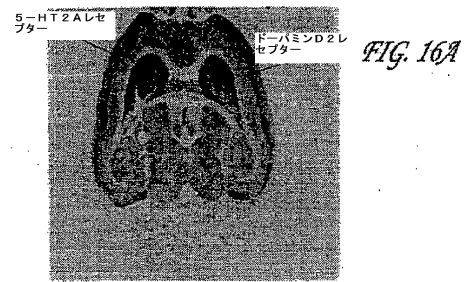
【図 14】



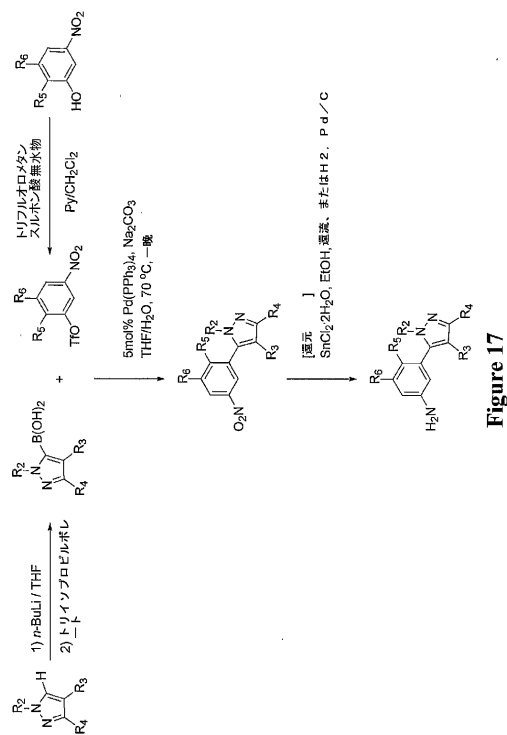
【図 15】



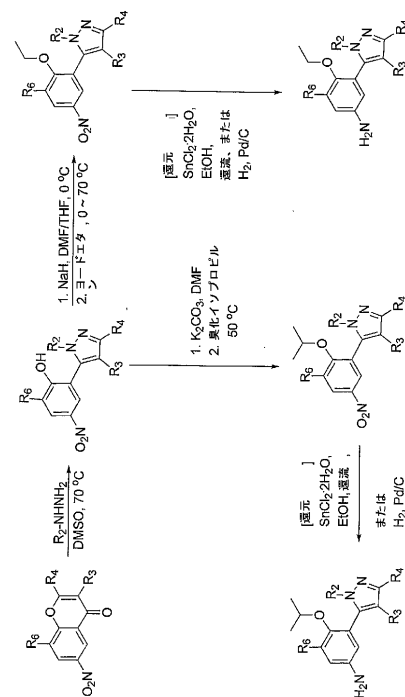
【図 16】



【図 17】



【図 18】



【図 19】

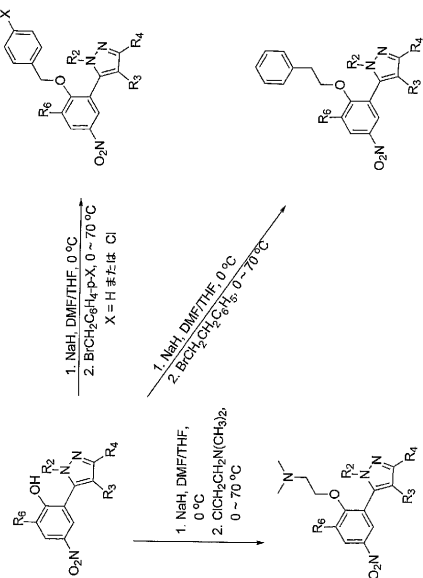


Figure 19

【図 20】

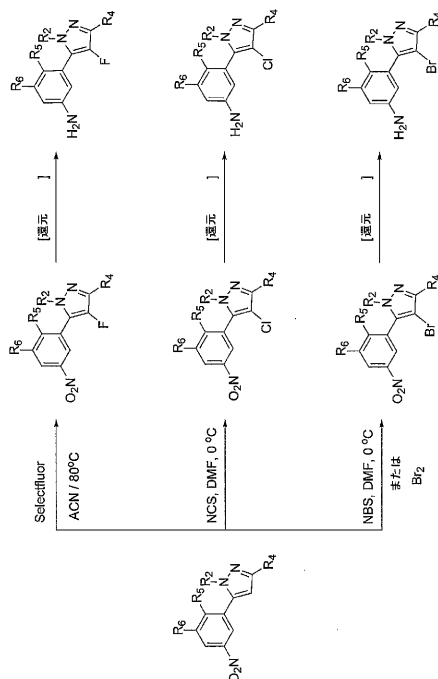


Figure 20

【図 21】

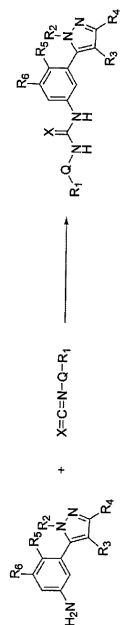
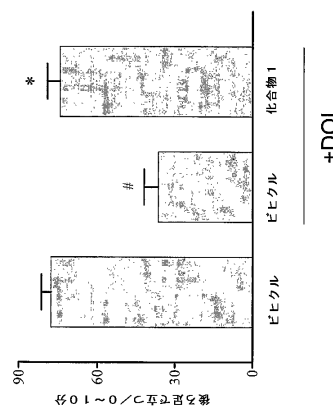


Figure 21

【図 22】

ラットにおけるDO Iにより誘発される
自発運動の低下の減弱

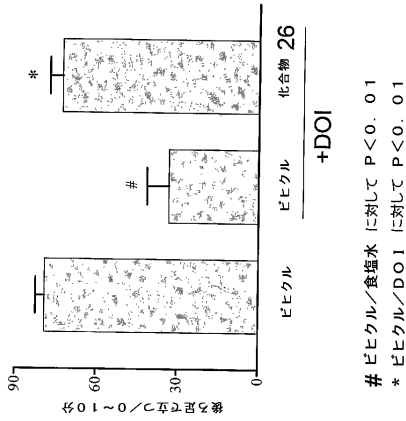


ビヒクル/食塩水 に対して P < 0. 01
* ビヒクル/DO I に対して P < 0. 01

Figure 22

【図 23】

ラットにおけるDOIにより誘発される自発運動の低下の減弱



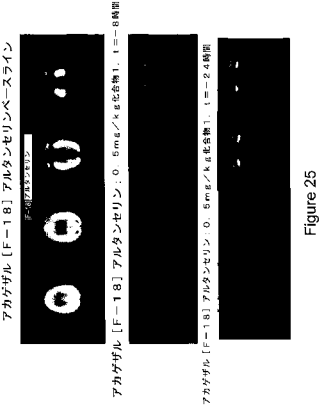
【図 24】

5HT_{2A} 占有率：アカゲザル実験法

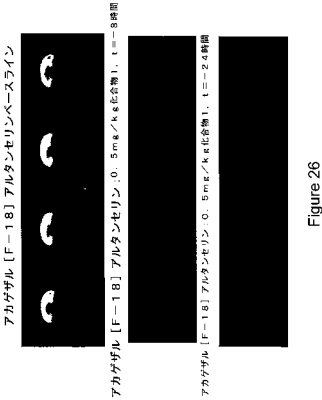
	前処理	前処理時間	PETスキャン時間	[F-18] アルタンセリン活性
ベースライン	ベースラインPET	---	16:38	1.90 mCi
8時間の試験	0.5mg/kg 化合物 1	8:39 AM	16:21	2.10 mCi
24時間の試験	0.5mg/kg 化合物 1	16:01 1日目	16:15 2日目	2.10 mCi

Figure 24

【図 25】



【図 26】



【 図 2 7 】

化合物 1 による 5HT _{2A} 占有率				
領域	サルベージスラ インDVR	0.5 mg/kg 化合物 1 － 8 時間	0.5 mg/kg 化合物 1 － 2.4 時間	占有率% － 2.4 時間
後頭皮質	2.59	1.25	1.36	77%
前頭皮質	2.22	1.11	1.21	83%
前部帯状束	2.59	1.16	1.27	83%
側頭皮質	2.27	1.19	1.27	79%
線条	1.58	1.16	1.12	72%

Figure 27

【 図 2 8 】

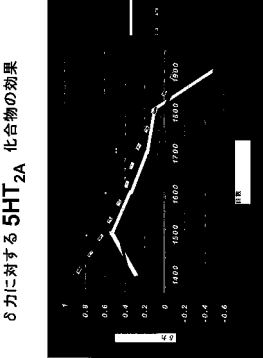


Figure 28

【 図 2 9 】

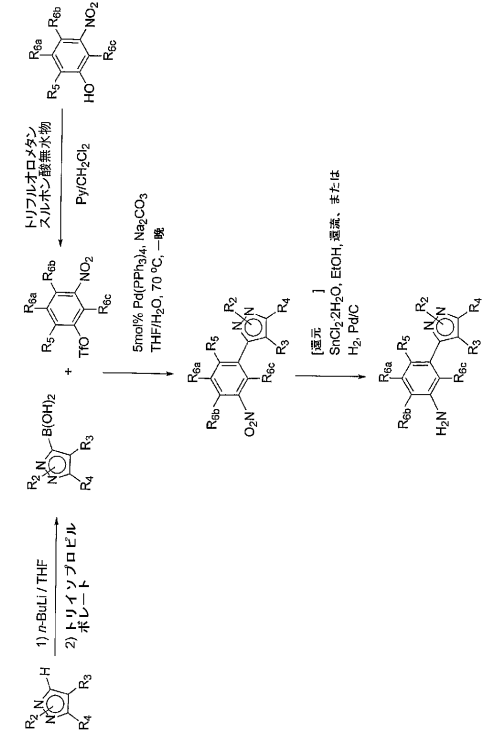


Figure 29

【 図 3 0 】

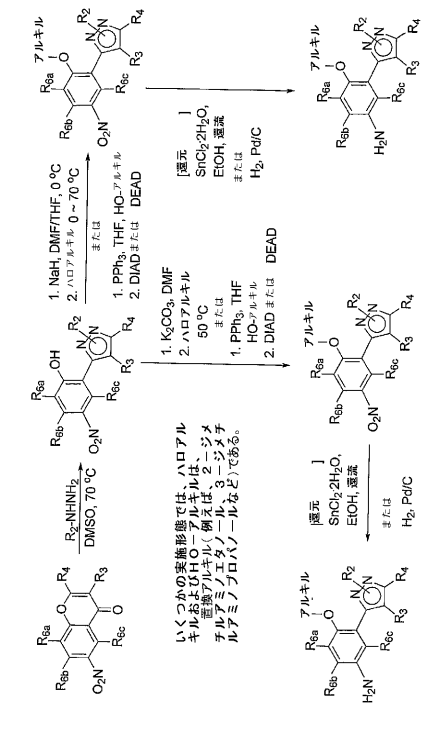


Figure 30

【配列表】

0004198733000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/02
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 3
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/20
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
	A 6 1 P 43/00 1 1 1

前置審査

- (72)発明者 ティーガーデン, ブラッドリー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 1, サン ディエゴ, ウィンダム ピーク ウェ
イ 1 1 9 3 3
- (72)発明者 ジャヤクマール, ホンナバ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 9, サン ディエゴ, カミニト シエラ 1 3 3
2 3, ナンバー 1 0 7
- (72)発明者 リ, ホンメイ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 2, サン ディエゴ, カズンズ ストリート 5
8 8 9
- (72)発明者 ストラ - プレネ, ソニア
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 9, サン ディエゴ, ダークウッド ロード 1
2 5 4 2
- (72)発明者 ドサ, ピーター イアン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 6, サン ディエゴ, サマーデール ロード 8
4 5 8 ナンバービー

審査官 今村 玲英子

- (56)参考文献 国際公開第 0 1 / 0 2 9 0 0 8 (WO, A 1)
国際公開第 9 9 / 0 5 2 9 2 7 (WO, A 1)
特開 2 0 0 2 - 0 3 7 7 7 8 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 231/12
C07D 231/16
C07D 401/12
C07D 405/12
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)